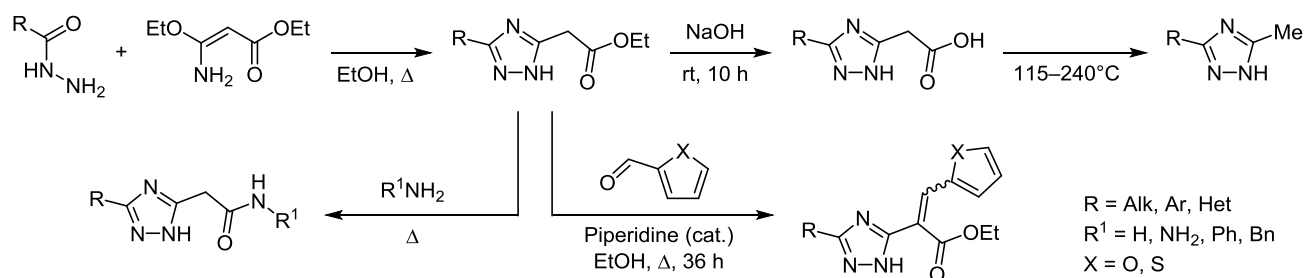


Синтез и исследование новых производных 1,2,4-триазилилуксусных кислот

Дмитрий Н. Хоменко^{1*}, Роман А. Дорошук¹,
Александр В. Ващенко¹, Ростислав Д. Лампека¹

¹ Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко,
ул. Владимирская, 64, Киев 01601, Украина; e-mail: dkhomenko@ukr.net

Поступило 15.03.2016
Принято 6.06.2016



Синтезирован ряд 1,2,4-триазилилуксусных кислот и их производных с различными заместителями при атоме углерода в положении 3 триазольного цикла. Изучение свойств полученных соединений показало что: 1) сложные эфиры триазилилуксусных кислот являются сильными ацилирующими агентами; 2) все полученные триазилилуксусные кислоты при нагревании до температуры плавления декарбоксилируются; 3) группа CH_2 фрагмента уксусной кислоты способна выступать в качестве метиленового компонента в реакциях конденсации.

Ключевые слова: 1,2,4-триазол, триазилилуксусная кислота, ацилирование, внутримолекулярная конденсация, декарбоксилирование.

1,2,4-Триазол входит в состав многих веществ, проявляющих различные виды биологической активности. Так, триазолсодержащие соединения обладают ценными фармакологическими свойствами: противовоспалительными, противогрибковыми, противовирусными.¹ Поэтому актуальной остается задача синтеза полифункциональных соединений, содержащих 1,2,4-триазольный цикл, например 1,2,4-триазилилуксусных кислот и их производных, которые в дальнейшем могут быть модифицированы путем несложных химических превращений. Это обусловлено присутствием в молекуле реагента трех функциональных групп: карбоксильной,² метиленовой³ и, собственно, триазольной,⁴ способных реагировать с соединениями различной природы. Следует отметить, что содержащие 1,2,4-триазольный цикл полифункциональные соединения исследовались как противораковые препараты,⁵ они также интересны как исходные соединения для синтеза взрывчатых веществ,⁶ гербицидов,⁷ различных производных аминокислот и псевдопептидов⁸ и других биологически активных веществ.⁹

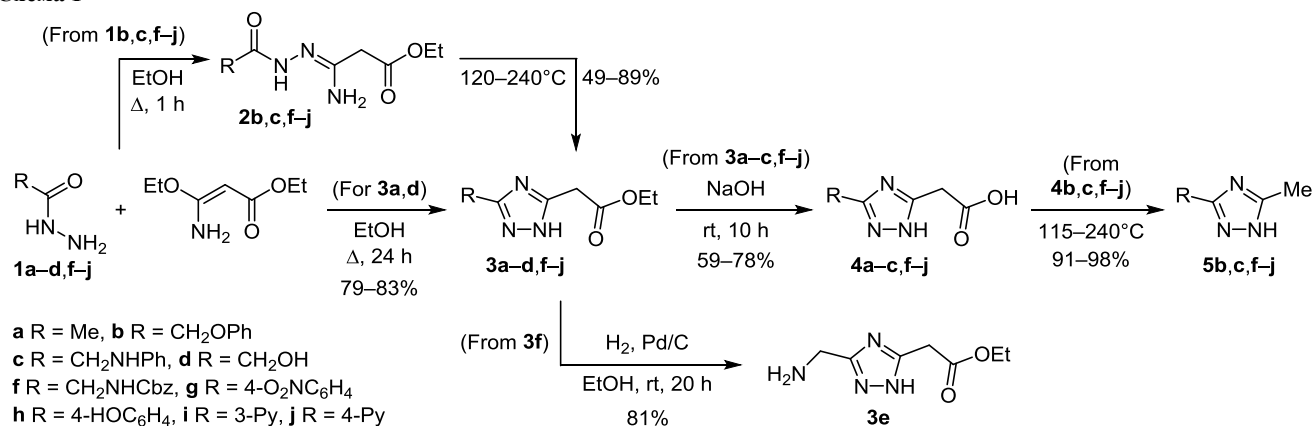
Для получения производных триазилилуксусных кислот мы использовали способ, основанный на ацили-

ровании гидразидов карбоновых кислот моноимидоэфиром малоновой кислоты с последующей внутримолекулярной циклизацией полученных амидразонов.^{3а,10} Такой метод дает возможность синтезировать производные 3-замещенных триазилилуксусных кислот из соответствующих гидразидов, которые являются более доступными реагентами, чем исходные для большинства других реакций синтеза 1,2,4-триазола.^{11–13}

Несмотря на наличие достаточного количества известных производных 1,2,4-триазилилуксусных кислот, до этого времени еще никто не осуществлял их систематический синтез и изучение. Поэтому целью данной работы является получение 1,2,4-триазилилуксусных кислот с заместителями различной природы в положении 3 азота, описание их спектральных характеристик и свойств.

В качестве исходных соединений нами были использованы гидразиды различных кислот (схема 1): алифатические (соединения **1a–d,f**), ароматические (соединения **1g,h**) и гетероциклические (соединения **1i,j**). Среди алифатических гидразидов следует отметить соединения, которые могут рассматриваться как производные гликолевой (соединения **1b,d**) и амино-

Схема 1



уксусной (соединения **1c,f**) кислот. Гидразид аминоксусной кислоты (**1e**) непосредственно в работе не использовали, вместо него применяли *N*-защищенный аналог **1f**, содержащий бензилоксикарбонильную защитную группу.

Ацилирование гидразидов **1a-d,f-j** моноимидоэфиром малоновой кислоты проводили в этиловом спирте при нагревании. В случае гидразидов **1b,c,f-j** после непродолжительного нагревания из растворов выпадали осадки, которые, согласно их спектрам ЯМР ¹H, а также литературным данным,¹³ были определены как соответствующие амидразоны **2b,c,f-j**. Соединения **2b,c,f-j** использовали в следующей стадии синтеза без дополнительной очистки. При нагревании амидразонов **2b,c,f-j** до температуры плавления происходила внутримолекулярная конденсация, приводящая к образованию триазолов **3b,c,f-j**. Триазолы **3a,d** получали при продолжительном кипячении исходных гидразидов **1a,d** с моноимидоэфиром малоновой кислоты в этиловом спирте без выделения промежуточных амидразонов. Триазол **3e**, содержащий аминотильную группу, получили из соединения **3f** каталитическим гидрогенолизом бензилоксикарбонильной защитной группы.

Особенностью спектров ЯМР ¹H некоторых соединений **3**, записанных в растворе ДМСО-*d*₆, является удвоение либо значительное уширение сигналов протонов, которые находятся на расстоянии 2–4 связей от триазольного гетероцикла, что не наблюдается при регистрации спектров в CDCl₃ (рис. 1). Это может быть результатом стабилизации таутомерных форм **I** и **II** исследуемых веществ¹⁴ не только благодаря образованию внутримолекулярных водородных связей, но и за счет образования ассоциатов с молекулами диметилсульфоксида, что замедляет взаимопревращение таутомеров. Такая особенность характерна также для спектров гидразидов карбоновых кислот, которые обладают некоторым структурным сходством с 1,2,4-триазолами.¹⁵

Интересно отметить, что для соединений с ароматическим заместителем R стабильность таутомеров, по всей видимости, определяется суммарным электронным эффектом ($\pm I$ и $\pm M$) ароматического цикла заместителя. Так, в спектре соединения **3g** присутствует набор сигналов, соответствующий содержанию только

одного вещества, а в спектре соединения **3h** сигналы протонов удваиваются (соотношение таутомерных форм в спектре ЯМР ¹H составляет 1:2). Ускорение процесса таутомеризации может быть обусловлено повышением кислотности триазольного протона при переходе от *para*-гидрокси- к *para*-нитрофенильному заместителю. Также это предположение косвенно подтверждается отсутствием удвоения сигналов в спектрах ЯМР ¹H соединений **3i,j** (R = Het), поскольку пиридиновый цикл, так же как и *para*-нитрофенильный заместитель, обладает значительными электроакцепторными свойствами. Исходя из этого, следует отметить, что ключевую роль в стабилизации одного из таутомеров молекулы соединения **3h** играет именно образование ассоциатов с диметилсульфоксидом, поскольку образование внутримолекулярных водородных связей при R = Ag возможно только с кислородом сложноэфирной группы.

В спектрах ЯМР ¹H соединений с алифатическим заместителем R, не содержащим гетероатомов, способных к образованию водородных связей (например соединения **3a**), удвоение либо значительное уширение

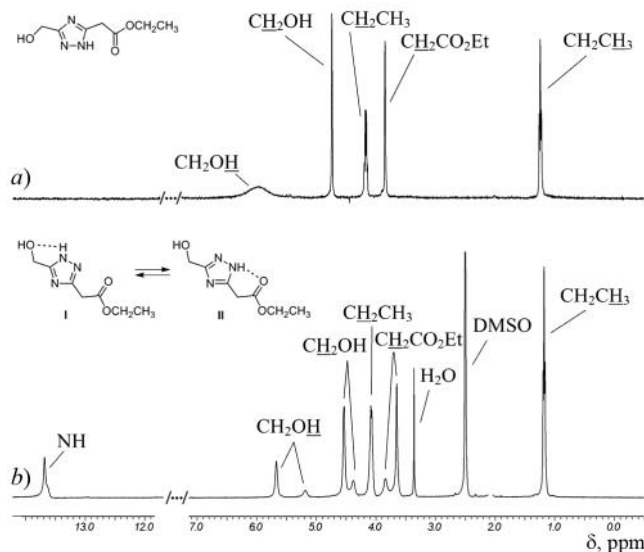


Рисунок 1. Спектры ЯМР ¹H соединения **3d** в а) CDCl₃ и б) ДМСО-*d*₆.

сигналов протонов не наблюдается. В случае же производных гликолевой и аминокусусной кислот (кроме соединения **3e**), которые также можно отнести к соединениям с алифатическими заместителями, наблюдается четкое удвоение сигналов всех протонов, что объясняется возможностью образования внутримолекулярной водородной связи как с кислородом сложноэфирной группы, так и с гетероатомом в заместителе R. Аминоэфир **3e** существует в виде цвиттер-иона, что подтверждается отсутствием в его спектре ЯМР ^1H сигнала триазольного протона и наличием сигнала протонированной аминогруппы.

Исходя из вышесказанного, можно предположить, что вероятность существования соединения в нескольких таутомерных формах уменьшается в следующем ряду заместителей R: $\text{CH}_2\text{OAr} > \text{CH}_2\text{NHAr} > \text{Ar} > \text{Alk}$.

Существование исследуемых соединений в нескольких таутомерных формах является причиной отсутствия сигналов атомов углерода триазольного цикла в спектрах ЯМР ^{13}C всех изученных соединений, кроме соединения **3e**. Этот факт легко объясняется значительным уширением данных сигналов, так как они являются суперпозицией сигналов нескольких таутомерных форм и переходных состояний. В пользу этой гипотезы говорит то, что добавление серной кислоты, ускоряющей обменные процессы с участием протонов, приводит к появлению обсуждаемых сигналов в спектре. Дополнительным подтверждением этого является наличие сигналов атомов углерода триазольного цикла в спектре соединения **3e** и без добавления кислоты, поскольку соединение **3e**, находящееся в цвиттер-ионной форме, содержит депротонированный триазольный цикл.

Гидролиз эфиров триазолилуксусных кислот **3a–j** в щелочной среде с дальнейшим подкислением реакционной смеси приводит к образованию соединений **4a–j**. В большинстве случаев образуются нерастворимые в воде кислоты. Однако соединения **4d,e** не удалось получить в индивидуальном состоянии вследствие их значительной растворимости в воде и связанных с этим трудностей выделения, главным образом из-за декарбоксилирования образовавшихся кислот. В индивидуальном состоянии нам удалось получить 8 кислот **4a–c,f–j**.

Как уже было упомянуто выше, 3-замещенные (1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)уксусные кислоты склонны к декарбоксилированию. Нами было установлено, что в случае кислот **4b,c,f–j** эта реакция гладко проходит при их расплавлении с образованием метилтриазолов **5b,c,f–j** (схема 2). Вероятно, этот процесс, как и в случае пиридинкарбоновых кислот,¹⁵ проходит через цвиттер-ионную таутомерную форму.

Соединения **3** как и другие эфиры карбоновых кислот способны выступать ацилирующими агентами (схема 3), благодаря чему был получен ряд амидов и гидразидов. В качестве нуклеофилов использовали анилин, бензиламин, аммиак и гидразин.

Также следует отметить, что метиленовая группа в соединениях **3** достаточно активна и способна вступать в реакции конденсации с альдегидами (схема 4).

Схема 2

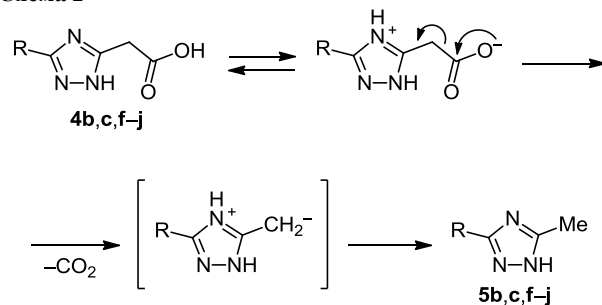


Схема 3

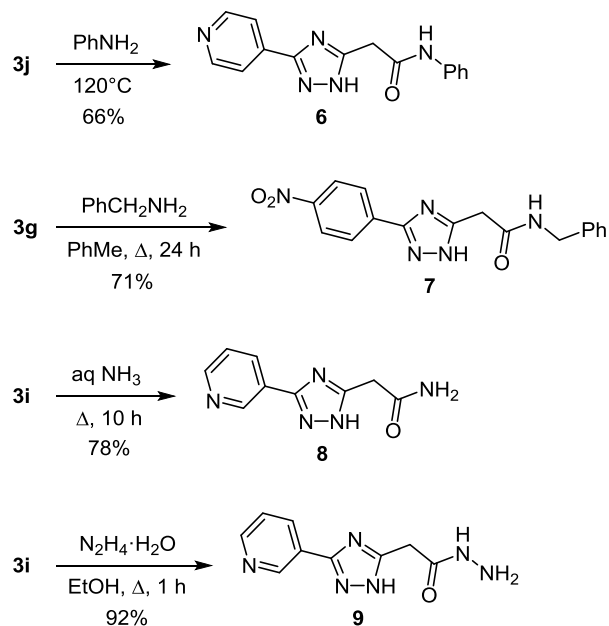
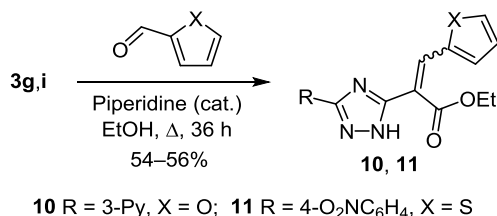


Схема 4



Таким образом, нами получен ряд триазолилуксусных кислот с заместителями различной природы в положении 3 триазольного цикла. Обнаружено, что в растворе этиловых эфиров триазолилуксусных кислот в ДМСО устанавливается таутомерное равновесие, в котором соотношение таутомерных форм зависит от природы заместителя в положении 3 триазольного гетероцикла. Установлено, что триазолилуксусные кислоты декарбоксилируются при нагревании до температуры плавления. Показано, что эфиры триазолилуксусных кислот являются активными ацилирующими агентами и могут вступать в реакции конденсации в качестве метиленового компонента, что также позволяет использовать их в качестве полупродуктов для синтеза триазолсодержащих соединений.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на спектрометрах Bruker Avance DRX-500 (500 МГц, соединения **3a–c, g, i, j**, **5b, c, g, i, j**) и Varian Mercury-400 (400 МГц, остальные соединения). Растворители: $\text{DMCO-}d_6$ (соединения **3c, h**, **4a, c–j**, **5h**, **6–11**) и CDCl_3 (остальные соединения), внутренний стандарт – сигнал остаточных протонов растворителя ($\text{DMCO-}d_6$ – 2.50 м. д., CDCl_3 – 7.26 м. д.). Спектры ЯМР ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Varian Mercury-400 (100 МГц) в 0.1 М растворе H_2SO_4 в CDCl_3 (соединения **3b, e–g, i**, **5c**) и в 0.1 М растворе H_2SO_4 в $\text{DMCO-}d_6$ (остальные соединения), внутренний стандарт – сигнал атомов углерода растворителя (CDCl_3 – 76.2 м. д., $\text{DMCO-}d_6$ – 39.5 м. д.). Спектр ЯМР ^{13}C соединения **4j** не удалось зарегистрировать ввиду низкой растворимости вещества в $\text{DMCO-}d_6$. Хромато-масс-спектрометрические исследования проведены на приборе Agilent 1100 LC/MSD SL. Использовано градиентное элюирование, подвижная фаза: А – $\text{H}_2\text{O} + 0.1\% \text{HCOOH}$; Б – $\text{MeCN} + 0.1\% \text{HCOOH}$. Колонка Zorbax SB C-18 (30×4.6 мм, размер частиц 1.8 микрон), температура 40 °С. В качестве количественного детектора использована диодная матрица с длиной волны 215 нм. Для идентификации пиков использован одноквадрупольный масс-спектрометр с химической ионизацией при атмосферном давлении. Элементный анализ выполнен на Perkin Elmer C, H, N-анализаторе. Температуры плавления определены на приборе SMP3 фирмы Stuart Scientific.

Использованные растворители очищены и осушены, используя стандартные методы.¹⁶ Исходные гидразиды **1a–d, f–j**¹⁷ и моноимидоэфир малоновой кислоты¹⁸ получены согласно стандартным методикам.

Синтез этиловых эфиров 3-замещенных (1H-1,2,4-триазол-5-ил)уксусных кислот 3a, d (общая методика). К раствору 18.40 г (0.12 моль) моноимидоэфира малоновой кислоты в 200 мл EtOH добавляют 0.10 моль гидразида **1a, d**, смесь кипятят в течение 24 ч, затем растворитель отгоняют, полученный остаток перекристаллизовывают из толуола.

Этиловый эфир (3-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)уксусной кислоты (3a). Выход 14.03 г (83%). Белые кристаллы. Т. пл. 97–98 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.28 (3H, т, $J = 7.5$, OCH_2CH_3); 2.43 (3H, с, CH_3); 3.84 (2H, с, CH_2CO); 4.22 (2H, к, $J = 7.5$, OCH_2CH_3); 10.11 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 10.2; 14.0; 31.4; 61.9; 149.6; 152.7; 167.2. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 170 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 49.75; Н 6.54; N 24.82. $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 49.70; Н 6.55; N 24.84.

Этиловый эфир (3-гидроксиметил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)уксусной кислоты (3d). Выход 14.62 г (79%). Белые кристаллы. Т. пл. 87–89 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.28 (3H, т, $J = 7.2$, OCH_2CH_3); 3.88 (2H, с, CH_2CO); 4.20 (2H, к, $J = 7.2$, OCH_2CH_3); 4.77 (2H, с, CH_2OH); 6.01 (1H, уш. с, CH_2OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.0; 32.5; 55.4; 60.8; 153.8; 158.2; 168.8. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 186 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 45.42; Н 5.96; N 22.72. $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 45.40; Н 5.99; N 22.69.

Синтез этиловых эфиров 3-замещенных (1H-1,2,4-триазол-5-ил)уксусных кислот 3b, c, f–j (общая методика). К раствору 18.40 г (0.12 моль) моноимидоэфира малоновой кислоты в 200 мл EtOH добавляют 0.10 моль гидразида **1b, c, f–j**, смесь кипятят. Через 30 мин начинает выпадать осадок амидразона **2b, c, f–j**. Кипячение продолжают до полного растворения исходного гидразида (1 ч), после чего раствор охлаждают. Полученный осадок отфильтровывают, промывают EtOH, сушат на воздухе и без дополнительной очистки используют в следующей стадии. Нагревание амидразона **2b, c, f–j** до температуры плавления (120–240 °С) приводит к образованию триазола **3b, c, f–j**. Полученный плав можно перекристаллизовать из EtOH.

Этиловый эфир (3-феноксиметил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)уксусной кислоты (3b). Выход 19.30 г (74%). Белый порошок. Т. пл. 81–82 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.30 (3H, т, $J = 7.0$, OCH_2CH_3); 3.95 (2H, с, CH_2CO); 4.22 (2H, к, $J = 7.0$, OCH_2CH_3); 5.19 (2H, с, CH_2OPh); 6.98 (1H, т, $J = 8.0$, H-4 Ph); 7.00 (2H, д, $J = 8.0$, H-2,6 Ph); 7.29 (2H, т, $J = 8.0$, H-3,5 Ph); 10.63 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.1; 31.2; 60.8; 61.7; 113.6; 120.5; 128.5; 152.4; 156.3; 156.9; 168.2. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 262 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 59.76; Н 5.79; N 16.08. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 59.71; Н 5.82; N 16.09.

Этиловый эфир (3-фениламинометил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)уксусной кислоты (3c). Выход 19.50 г (75%). Белый порошок. Т. пл. 136–138 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.30 (3H, т, $J = 6.5$, OCH_2CH_3); 3.88 (2H, с, CH_2CO); 4.24 (2H, к, $J = 6.5$, OCH_2CH_3); 4.45 (2H, с, CH_2Ph); 6.65 (2H, д, $J = 6.5$, H-2,6 Ph); 6.75 (1H, т, $J = 6.5$, H-4 Ph); 7.17 (2H, т, $J = 5.2$, H-3,5 Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.0; 32.7; 40.3; 60.9; 113.8; 118.2; 120.0; 146.5; 152.6; 156.8; 168.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 261 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 60.03; Н 6.24; N 21.47. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 59.99; Н 6.20; N 21.52.

Этиловый эфир {3-[(N-бензилоксикарбониламино)метил]-1H-1,2,4-триазол-5-ил}уксусной кислоты (3f). Выход 20.35 г (64%). Белый порошок. Т. пл. 115–117 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.25 (3H, т, $J = 6.8$, OCH_2CH_3); 3.85 (2H, с, CH_2CO); 4.17 (2H, к, $J = 6.8$, OCH_2CH_3); 4.46 (2H, д, $J = 6.0$, CH_2NH); 5.07 (2H, с, OCH_2Ph); 6.18 (1H, уш. с, CH_2NH); 7.30 (5H, с, H Ph); 10.47 (1H, уш. с, NH триазол). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.1; 31.9; 36.1; 60.8; 66.1; 127.1; 127.2; 127.5; 135.2; 152.3; 155.8; 156.1; 167.9. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 319 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 56.60; Н 5.70; N 17.60. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: С 56.62; Н 5.74; N 17.56.

Этиловый эфир [3-(4-нитрофенил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]уксусной кислоты (3g). Выход 23.18 г (84%). Бежевый порошок. Т. пл. 178–179 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.36 (3H, т, $J = 7.5$, OCH_2CH_3); 4.07 (2H, с, CH_2CO); 4.32 (2H, к, $J = 7.5$, OCH_2CH_3); 8.26 (2H, д, $J = 9.0$, H-3,5 Ar); 8.31 (2H, д, $J = 9.0$, H-2,6 Ar); 11.80 (1H, уш. с, NH триазол). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 13.2; 31.6; 61.5; 123.1; 126.2; 135.7; 147.4; 150.3; 159.4; 168.4. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 277 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 52.17; Н 4.38; N 20.28. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: С 52.20; Н 4.44; N 20.27.

Этиловый эфир [3-(4-гидроксифенил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]уксусной кислоты (3h). Выход 12.15 г (49%).

Белый порошок. Т. пл. 213–214 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.19 (3H, т, $J = 6.2$, OCH_2CH_3); 3.71 (0.70H, с) и 3.91 (1.30H, с, CH_2CO); 4.11 (2H, к, $J = 6.2$, OCH_2CH_3); 6.80 (0.70H, д, $J = 8.0$) и 6.87 (1.30H, д, $J = 8.0$, Н-2,6 Ar); 7.78 (2H, д, $J = 7.2$, Н-3,5 Ar); 9.65 (0.35H, с) и 9.96 (0.65H, с, ArOH); 13.71 (0.35H, уш. с) и 13.79 (0.65H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 14.1; 32.9; 61.1; 116.0; 128.2; 153.1; 155.0; 160.0; 168.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 248 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 58.29; Н 5.30; N 16.99. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 58.33; Н 5.31; N 16.98.

Этиловый эфир [3-(пиридин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]уксусной кислоты (3i). Выход 20.65 г (89%). Бежевый порошок. Т. пл. 111–114 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.34 (3H, т, $J = 7.0$, OCH_2CH_3); 4.04 (2H, с, CH_2CO); 4.30 (2H, к, $J = 7.0$, OCH_2CH_3); 7.39 (1H, д, д, $J = 7.5$, $J = 4.5$, Н-5 Py); 8.37 (1H, д, $J = 7.5$, Н-4 Py); 8.66 (1H, д, $J = 4.5$, Н-6 Py); 9.33 (1H, с, Н-2 Py); 12.09 (1H, уш. с, NH триазол). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.1; 32.0; 60.9; 123.2; 126.3; 134.3; 145.4; 147.8; 151.5; 157.0; 168.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 233 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 56.89; Н 5.24; N 24.08. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 56.89; Н 5.21; N 24.12.

Этиловый эфир [3-(пиридин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]уксусной кислоты (3j). Выход 20.42 г (88%). Бежевый порошок. Т. пл. 118–119 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.34 (3H, т, $J = 7.0$, OCH_2CH_3); 4.05 (2H, с, CH_2CO); 4.30 (2H, к, $J = 7.0$, OCH_2CH_3); 7.99 (2H, д, $J = 5.0$, Н-3,5 Py); 8.72 (2H, д, $J = 5.0$, Н-2,6 Py); 12.41 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.1; 32.6; 61.2; 121.8; 143.0; 145.7; 153.1; 157.1; 168.2. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 233 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 56.94; Н 5.18; N 24.13. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 56.89; Н 5.21; N 24.12.

Этиловый эфир (3-аминометил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)уксусной кислоты (3e). К раствору 1.00 г (3.14 ммоль) эфира **3f** в 20 мл. EtOH присыпают 0.10 г катализатора Pd/C (10%) и перемешивают в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь фильтруют, фильтрат упаривают. Белый кристаллический остаток суспендируют в 15 мл Et_2O , перемешивают в течение 24 ч, осадок соединения **3e** отфильтровывают и сушат на воздухе. Выход 0.47 г (81%). Белый порошок. Т. пл. 108–109 °С (Et_2O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.26 (3H, т, $J = 5.6$, OCH_2CH_3); 3.84 (2H, с, CH_2CO); 4.02 (2H, с, CH_2NH_3^+); 4.18 (2H, к, $J = 5.6$, OCH_2CH_3); 5.32 (3H, с, CH_2NH_3^+). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.1; 32.8; 37.5; 60.6; 153.8; 159.3; 168.7. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 185 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 45.68; Н 6.54; N 30.43. $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 45.65; Н 6.57; N 30.42.

Синтез 3-замещенных (1H-1,2,4-триазол-5-ил)уксусных кислот 4a–с, f–j (общая методика). К навеске 10 г эфира **3a–с, f–j** добавляют 3 экв. 1 н. раствора NaOH. Гидролиз проходит при комнатной температуре в течение 10 ч. При подкислении реакционной смеси эквивалентным количеством HCl получают кристаллические осадки кислот **4a–с, f–j**.

(3-Метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)уксусная кислота (4a). Выход 6.50 г (78%). Белый порошок. Т. пл. 193–195 °С (с разл., H_2O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.28 (3H, с, CH_3); 3.59 (2H, с, CH_2CO); 13.32 (1H, уш. с,

NH триазол). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 10.2; 31.5; 150.0; 152.6; 168.7. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 142 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 42.61; Н 4.99; N 29.72. $\text{C}_5\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 42.55; Н 5.00; N 29.77.

(3-Феноксиметил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)уксусная кислота (4b). Выход 6.07 г (71%). Белый порошок. Т. пл. 122–123 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.75 (2H, с, CH_2CO); 5.08 (2H, с, CH_2OPh); 6.95 (1H, т, $J = 8.0$, Н-4 Ph); 7.03 (2H, д, $J = 8.0$, Н-2,6 Ph); 7.29 (2H, т, $J = 8.0$, Н-3,5 Ph); 13.81 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 34.5; 61.6; 114.8; 121.5; 129.8; 152.2; 155.2; 157.9; 163.4. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 234 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 56.68; Н 4.71; N 18.00. $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 56.65; Н 4.75; N 18.02.

(3-Фениламинометил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)уксусная кислота (4c). Выход 5.62 г (63%). Белый порошок. Т. пл. 197–198 °С (с разл., H_2O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.65 (2H, с, CH_2CO); 4.25 (2H, с, CH_2NHPH); 6.09 (1H, уш. с, CH_2NHPH); 6.54 (1H, т, $J = 8.0$, Н-4 Ph); 6.62 (2H, д, $J = 7.2$, Н-2,6 Ph); 7.05 (2H, т, $J = 7.2$, Н-3,5 Ph); 13.16 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 32.7; 40.2; 113.7; 118.3; 129.2; 146.8; 152.4; 156.9; 169.6. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 233 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 56.97; Н 5.26; N 24.22. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 56.89; Н 5.21; N 24.19.

{3-[(N-Бензилоксикарбониламино)метил]-1H-1,2,4-триазол-5-ил}уксусная кислота (4f). Выход 5.84 г (64%). Белый порошок. Т. пл. 159–161 °С (с разл., H_2O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.67 (2H, с, CH_2CO); 4.23 (2H, с, CH_2NHCO); 5.04 (2H, с, OCH_2Ph); 7.36 (5H, с, Н Ph); 7.72 (1H, уш. с, CH_2NHCO); 12.73 (1H, уш. с, NH триазол); 13.39 (1H, уш. с, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 32.2; 36.5; 66.0; 128.0; 128.1; 128.5; 136.8; 151.6; 155.7; 156.5; 169.8. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 291 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 53.64; Н 4.82; N 19.23. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: С 53.79; Н 4.86; N 19.30.

[3-(4-Нитрофенил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]уксусная кислота (4g). Выход 6.11 г (68%). Белый порошок. Т. пл. 111–113 °С (с разл., H_2O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.88 (2H, с, CH_2CO); 8.23 (2H, д, $J = 8.8$, Н-3,5 Ar); 8.30 (2H, д, $J = 8.8$, Н-2,6 Ar); 14.04 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 32.8; 124.4; 127.1; 136.2; 147.9; 153.0; 157.8; 169.8. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 249 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 48.33; Н 3.29; N 22.48. $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: С 48.39; Н 3.25; N 22.57.

[3-(4-Гидроксифенил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]уксусная кислота (4h). Выход 6.47 г (73%). Светло-коричневый порошок. Т. пл. 143–145 °С (с разл., H_2O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.73 (2H, с, CH_2CO); 6.85 (2H, д, $J = 8.4$, Н-2,6 Ar); 7.79 (2H, д, $J = 8.4$, Н-3,5 Ar); 9.88 (1H, уш. с, ArOH); 12.74 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 32.6; 116.0; 116.3; 128.6; 152.4; 155.0; 160.5; 169.6. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 220 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 54.89; Н 4.16; N 19.13. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 54.80; Н 4.14; N 19.17.

[3-(Пиридин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]уксусная кислота (4i). Выход 5.19 г (59%). Бежевый порошок. Т. пл. 211–212 °С (с разл., H_2O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.88 (2H, с, CH_2CO); 7.52 (1H, д, д, $J = 8.4$, $J = 5.2$, Н-5 Py); 8.32 (1H, д, $J = 8.4$, Н-4 Py); 8.64 (1H, д,

$J = 5.2$, Н-6 Py); 9.17 (1H, с, Н-2 Py); 12.84 (1H, уш. с, COOH); 14.04 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 32.1; 125.5; 127.8; 136.5; 144.1; 147.2; 153.2; 156.7; 170.0. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 205 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 52.88; Н 4.01; N 27.39. $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 52.94; Н 3.95; N 27.44.

[3-(Пиридин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]уксусная кислота (4j). Выход 6.51 г (74%). Бежевый порошок. Т. пл. 238–239 °С (с разл., H_2O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.87 (2H, с, CH_2CO); 7.90 (2H, д, $J = 5.4$, Н-3,5 Py); 8.67 (2H, д, $J = 5.4$, Н-2,6 Py); 14.02 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 11.8; 125.4; 128.2; 136.5; 143.8; 146.7; 154.9; 157.0. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 161 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 59.98; Н 5.09; N 35.01. $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_4$. Вычислено, %: С 59.99; Н 5.03; N 34.98.

Синтез 3-замещенных 5-метил-1H-1,2,4-триазолов 5b,c,f-j (общая методика). Навеску 1 г кислоты **4b,c,f-j** нагревают до температуры плавления. Процесс плавки сопровождается бурным выделением углекислого газа. Полученные аморфные плавы представляют собой спектрально-чистые метилтриазолы **5b,c,f-j**.

5-Метил-3-феноксиметил-1H-1,2,4-триазол (5b). Выход 0.80 г (94%). Бежевый порошок. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.49 (3H, с, CH_3); 5.17 (2H, с, CH_2OPh); 6.98 (2H, д, $J = 6.0$, Н-2,6 Ph); 6.99 (1H, т, $J = 8.0$, Н-4 Ph); 7.29 (2H, т, $J = 8.0$, Н-3,5 Ph); 8.89 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 10.8; 60.9; 114.9; 121.7; 129.8; 153.6; 153.8; 157.6. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 190 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 63.55; Н 5.82; N 22.23. $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: С 63.48; Н 5.86; N 22.21.

N-[5-Метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил]метиланилин (5c). Выход 0.78 г (96%). Белый порошок. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.44 (3H, с, CH_3); 4.45 (2H, с, CH_2NHPH); 6.66 (2H, д, $J = 7.5$, Н-2,6 Ph); 6.76 (1H, т, $J = 7.5$, Н-4 Ph); 7.18 (2H, т, $J = 7.5$, Н-3,5 Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 11.8; 40.8; 112.5; 117.6; 128.7; 146.8; 155.4; 159.3. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 189 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 63.76; Н 6.42; N 29.82. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4$. Вычислено, %: С 63.81; Н 6.43; N 29.76.

Бензил[5-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил]метилкарбамат (5f). Выход 0.77 г (91%). Белый порошок. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.39 (3H, с, CH_3); 4.44 (2H, д, CH_2NH); 5.07 (2H, с, OCH_2Ph); 6.11 (1H, уш. с, NHCH_2CO); 7.30 (5H, с, Н Ph); 12.39 (1H, уш. с, NH триазол). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 11.3; 37.0; 65.6; 127.8; 127.9; 128.3; 136.9; 153.8; 156.3; 156.9. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 247 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 58.51; Н 5.79; N 22.74. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 58.53; Н 5.73; N 22.75.

3-(4-Нитрофенил)-5-метил-1H-1,2,4-триазол (5g). Выход 0.80 г (97%). Бежевый порошок. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.61 (3H, с, CH_3); 8.26 (2H, д, $J = 9.0$, Н-3,5 Ar); 8.31 (2H, д, $J = 9.0$, Н-2,6 Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 11.3; 124.3; 127.1; 134.9; 148.0; 154.6; 156.3. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 205 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 52.88; Н 3.90; N 27.47. $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 52.94; Н 3.95; N 27.44.

4-(5-Метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенол (5h). Выход 0.78 г (98%). Белый порошок. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.26 (1.05H, с) и 2.36 (1.95H, с, CH_3); 6.79 (0.70H, д, $J = 7.6$) и 6.85 (1.30H, д, $J = 7.6$, Н-2,6 Ar); 7.77 (2H, д, $J = 7.6$, Н-3,5 Ar); 9.61 (0.35H, уш. с) и 9.91

(0.65H, уш. с, OH); 13.79 (0.65H, уш. с) и 14.43 (0.35H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 11.1; 116.1; 116.3; 128.4; 153.6; 154.8; 160.3. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 176 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 61.78; Н 5.17; N 23.96. $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: С 61.70; Н 5.18; N 23.99.

5-Метил-3-(пиридин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол (5i). Выход 0.74 г (94%). Бежевый порошок. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.58 (3H, с, CH_3); 7.41 (1H, д, д, $J = 8.0$, $J = 5.0$, Н-5 Py); 8.39 (1H, д, $J = 8.0$, Н-4 Py); 8.66 (1H, д, $J = 5.0$, Н-6 Py); 9.35 (1H, с, Н-2 Py); 11.69 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 11.8; 125.4; 128.2; 136.5; 143.8; 146.7; 154.9; 157.0. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 161 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 59.98; Н 5.09; N 35.01. $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_4$. Вычислено, %: С 59.99; Н 5.03; N 34.98.

5-Метил-3-(пиридин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол (5j). Выход 0.75 г (96%). Бежевый порошок. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.58 (3H, с, CH_3); 7.99 (2H, д, $J = 7.5$, Н-3,5 Py); 8.71 (2H, д, $J = 7.5$, Н-2,6 Py); 11.69 (1H, уш. с, NH триазол). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 11.8; 121.3; 142.6; 146.7; 155.4; 157.6. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 161 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 59.97; Н 4.99; N 34.94. $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_4$. Вычислено, %: С 59.99; Н 5.03; N 34.98.

[3-(Пиридин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-N-фенилацетамид (6). Смесь 2.32 г (0.01 моль) эфира **3j** и 1.40 г (0.015 моль) анилина нагревают до 120 °С. Полученный плав кристаллизуют из EtOH. Выход 1.85 г (66%). Белые кристаллы. Т. пл. 184–185 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.99 (2H, с, CH_2CO); 7.06 (1H, т, $J = 7.6$, Н-4 Ph); 7.32 (2H, д, $J = 7.6$, Н-3,5 Ph); 7.61 (2H, д, $J = 7.6$, Н-2,6 Ph); 7.90 (2H, д, $J = 5.6$, Н-3,5 Py); 8.65 (2H, д, $J = 5.6$, Н-2,6 Py); 10.39 (1H, с, CONHPh); 14.25 (1H, уш. с, NH триазол). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 34.7; 119.3; 122.8; 123.8; 129.0; 138.9; 142.9; 146.6; 154.1; 156.8; 165.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 280 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 64.58; Н 4.49; N 25.08. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: С 64.51; Н 4.69; N 25.07.

N-Бензил[3-(4-нитрофенил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-ацетамид (7). Раствор 2.76 г (0.010 моль) эфира **3g** и 1.40 г (0.015 моль) бензиламина в 50 мл PhMe кипятят в течение 24 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают толуолом и высушивают. Выход 2.40 г (71%). Белые кристаллы. Т. пл. 233–235 °С (PhMe). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.82 (2H, с, CH_2CO); 4.34 (2H, д, $J = 6.0$, NHCH_2Ph); 7.24–7.36 (5H, м, Н Ph); 8.25 (2H, д, $J = 8.8$, Н Ar); 8.36 (2H, д, $J = 8.8$, Н Ar); 8.79 (1H, т, $J = 6.0$, NHCH_2Ph); 14.25 (1H, уш. с, NH триазол). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 33.7; 42.6; 124.4; 127.0; 127.1; 127.5; 128.5; 136.1; 139.2; 147.9; 153.5; 157.6; 166.7. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 338 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 60.53; Н 4.44; N 20.71. $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3$. Вычислено, %: С 60.53; Н 4.48; N 20.76.

[3-(Пиридин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]ацетамид (8). Смесь 2.32 г (0.01 моль) эфира **3i** и 10 мл конц. водного аммиака (25%) кипятят в течение 10 ч. Полученный раствор упаривают досуха, остаток перекристаллизовывают из EtOH. Выход 1.70 г (78%). Бежевые кристаллы. Т. пл. 241–243 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.68 (2H, с, CH_2CO); 7.18 (1H, уш. с) и 7.67 (1H, уш. с, CONH_2); 7.50 (1H, д, д, $J = 7.6$, $J = 5.2$, Н-5 Py); 8.29 (1H, д, $J = 7.6$, Н-4 Py); 8.61 (1H, д, $J = 5.2$, Н-6 Py); 9.15 (1H, с, Н-2 Py); 14.04 (1H, уш. с, NH

триазол). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 33.4; 127.9; 130.3; 139.3; 142.0; 142.3; 153.8; 155.7; 168.7. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 204 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 53.24; Н 4.43; N 34.48. $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_5\text{O}$. Вычислено, %: С 53.20; Н 4.46; N 34.46.

Гидразид [3-(пиридин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-уксусной кислоты (9). Раствор 2.32 г (0.010 моль) эфира **3i** и 0.55 г (0.011 моль) $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ в 50 мл EtOH кипятят в течение 1 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают EtOH и высушивают. Выход 2.00 г (92%). Белые кристаллы. Т. пл. 218–219 °С (EtOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.64 (2H, с, CH_2CO); 4.32 (2H, уш. с, NHNH_2); 7.49 (1H, д, д, $J = 8.0$, $J = 4.4$, H-5 Py); 8.28 (1H, д, $J = 8.0$, H-4 Py); 8.61 (1H, д, $J = 4.4$, H-6 Py); 9.14 (1H, с, H-2 Py); 9.37 (1H, уш. с, NHNH_2); 13.93 (1H, уш. с, NH триазол). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 32.3; 124.2; 126.4; 133.4; 146.8; 157.1; 153.6; 157.3; 166.7. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 219 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 49.55; Н 4.58; N 38.56. $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_6\text{O}$. Вычислено, %: С 49.54; Н 4.62; N 38.51.

Этиловый эфир 2-[3-(пиридин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-3-(фуран-2-ил)проп-2-еновой кислоты (10). Раствор 2.32 г (0.010 моль) эфира **3i**, 1.15 г (0.012 моль) фурфурола и 0.1 мл пиперидина в 50 мл EtOH кипятят в течение 36 ч. Полученный раствор упаривают досуха, остаток перекристаллизовывают из PhMe. Выход 1.73 г (56%). Коричневые кристаллы. Т. пл. 170–174 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.22 (3H, т, $J = 6.8$, OCH_2CH_3); 4.22 (2H, к, $J = 6.8$, OCH_2CH_3); 6.60 (1H, с, H Fur); 6.92 (1H, уш. с, H Fur); 7.52 (1H, д, $J = 6.0$, $J = 3.6$, H-5 Py); 7.78 (1H, с, H Fur); 7.87 (1H, с, $\text{C}=\text{CH}$); 8.36 (1H, д, $J = 6.0$, H-4 Py); 8.63 (1H, д, $J = 3.6$, H-6 Py); 9.21 (1H, с, H-2 Py); 14.31 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 14.2; 61.5; 113.3; 114.7; 120.3; 126.6; 128.9; 132.0; 139.1; 142.0; 145.0; 148.0; 149.0; 151.9; 156.8; 165.0. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 311 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 61.91; Н 4.62; N 17.97. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 61.93; Н 4.55; N 18.05.

Этиловый эфир 2-[3-(4-нитрофенил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]-3-(тиофен-2-ил)проп-2-еновой кислоты (11). Раствор 2.76 г (0.010 моль) эфира **3g**, 1.35 г (0.012 моль) тиофен-2-карбальдегида и 0.1 мл пиперидина в 50 мл EtOH кипятят в течение 36 ч. Полученный раствор упаривают досуха, остаток перекристаллизовывают из PhMe. Выход 2.00 г (54%). Светло-коричневые кристаллы. Т. пл. 231–233 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.23 (3H, т, $J = 7.2$, OCH_2CH_3); 4.23 (2H, к, $J = 7.2$, OCH_2CH_3); 7.12 (1H, д, д, $J = 4.8$, $J = 3.6$, H тиофен); 7.68 (1H, д, $J = 3.6$, H тиофен); 7.74 (1H, д, $J = 4.8$, H тиофен); 8.31 (1H, с, $\text{C}=\text{CH}$); 8.32 (2H, д, $J = 8.0$, H-3,5 Ar); 8.36 (2H, д, $J = 8.0$, H-2,6 Ar); 14.59 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 14.3; 61.4; 116.0; 124.5; 127.0; 127.8; 134.3; 136.4; 136.6; 137.4; 139.3; 147.8; 151.4; 159.2; 165.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 371 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 55.10; Н 3.84; N 15.13. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 55.13; Н 3.81; N 15.13.

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ^1H и ^{13}C полученных соединений, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Список литературы

- (a) Al-Masoudi, I. A.; Al-Soud, Y. A.; Al-Salihi, N. J.; Al-Masoudi, N. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2006**, *42*, 1377. [Химия гетероцикл. соединений **2006**, 1605.] (b) Johnson, E. M.; Szekeley, A.; Warnock, D. W. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1999**, *43*, 1260. (c) Tsukuda, T.; Shiratori, Y.; Watanabe, M.; Ontsuka, H.; Hattori, K.; Shirai, M.; Shimma, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1819. (d) Roberts, J.; Schock, K.; Marino, S.; Andriole V. T. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2000**, *44*, 3381. (e) Neikova, N.; Simonov, D.; Galunska, G.; Velichkova, A.; Gulubov, A.; Karparov, A. *Arzeim. Forsch.* **1981**, *31*, 747.
- (a) Chernyshev, V. M.; Chernysheva, A. V.; Taranushich, V. A. *Russ. J. Appl. Chem.* **2006**, *79*, 783. [Журн. прикл. химии **2006**, *79*, 792.] (b) Nara, H.; Kaieda, A.; Sato, K.; Terauchi, J. Eur. Patent 1953148.
- (a) Kiselyov, A. S.; Piatnitski Chekler, E. L.; Chernisheva, N. B.; Salamandra, L. K.; Semenov, V. V. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3809. (b) Moderhack, D.; Schneider, J.-C. *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 393.
- (a) Abdel-Megeed, A. M.; Abdel-Rahman, H. M.; Alkaramany, G.-E. S.; El-Gendy, M. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 117. (b) Kofman, T. P.; Uvarova, T. A.; Kartseva, G. Y.; Uspenskaya, T. L. *Russ. J. Org. Chem.* **1997**, *33*, 1784. [Журн. орган. химии **1997**, *33*, 1876.]
- Al-Soud, Y. A.; Al-Masoudi, N. A.; Ferwanah, A. El-R. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 1701.
- (a) Thottempudi, V.; Gao, H.; Shreeve, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6464. (b) Thottempudi, V.; Shreeve, J. M. *Synthesis* **2012**, *44*, 1253.
- Gienckle, W.; Lehr, S.; Fischer, R.; Lindell, D. S.; Haeuser-Hahn, I.; Heinemann, I.; Gatzweiler, E.; Rosinger, C. H.; Becker, A.; Voerste, A.; Goergens, U. D. I. US Patent 20140302988.
- (a) Borg, S.; Vollinga, R. C.; Labarre, M.; Payza, K.; Terenius, L.; Luthman, K. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4331. (b) Blayo, A.-L.; Brunel, F.; Martinez, J.; Fehrentz, J.-A. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *23*, 4293.
- (a) Adams, A. D.; Green, A.I.; Szweczyk J. W. WO Patent 2007064553. (b) Maruyama, T.; Onda, K.; Hayakawa, M.; Suzuki, T.; Kimizuka, T.; Matsui, T.; Takasu, T.; Nagase, I.; Hamada, N.; Ohta, M. *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, *58*, 533. (c) Gonzalez, A. Z.; Li, Z.; Beck, H. P.; Canon, J., Chen, A.; Chow, D.; Duquette, J.; Eksterowicz, J.; Fox, B. M.; Fu, J.; Huang, X.; Houze, J.; Jin, L.; Li, Y.; Ling, Y.; Lo, M.-C.; Long, A. M.; McGee, L. R.; McIntosh, J.; Oliner, J. D.; Osgood, T.; Rew, Y.; Saiki, A. Y.; Shaffer, P.; Wortman, S.; Yakowec, P.; Yan, X.; Ye, Q.; Yu, D.; Zhao, X.; Zhou, J.; Olson, S. H.; Sun, D.; Medina, J. C. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 2963.
- (a) Woodard, S. S.; Jerome, K. D. *Comb. Chem. High Throughput Screening* **2011**, *14*(2), 132. (b) Хоменко, Д. Н.; Дорошук, Р. А.; Лампека, Р. Д. *Укр. хим. журн.* **2009**, *75*(7), 30. (c) Хоменко, Д. М.; Дорошук, Р. О.; Ващенко, О. В.; Лампека, Р. Д. *Укр. хим. журн.* **2014**, *80*(12), 83.
- (a) Ainsworth, C.; Jones, R. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, *76*, 5651. (b) Danagulyan, G. G.; Panosyan, G. A.; Sahakyan, L. G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2007**, *43*, 996. [Химия гетероцикл. соединений **2007**, 1175.]
- Джилкрист, Т. *Химия гетероциклических соединений: Пер. с англ.*; Мир: Москва, 1996, с. 351.
- (a) Socco, M. T.; Congiu, C.; Maccioni, A.; Onnis, V. *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, *29*, 1631. (b) Neilson, D. G.; Roger, R.; Heatlie, J. W. M.; Newlands, L. R. *Chem. Rev.* **1970**, *80*, 151.
- Begtrup, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1976**, 736.
- (a) Brown, V. R. *Q. Rev., Chem. Soc.* **1951**, *5*, 131. (b) Воловенко, Ю. М.; Карцев, В. Г.; Комаров, И. В.; Туров, А. В.; Хиля, В. П. *Спектроскопия ядерного магнитного резонанса для химиков*; МБФНП, 2011, с. 135.
- Гордон, А.; Форд, П. *Спутник химика: физико-химические свойства, методики, библиографии*; Мир: Москва, 1976, с. 437.
- Volovel'skii, L. N.; Knorozova, G. V. *J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1964**, *34*, 341. [Журн. общ. химии **1964**, *34*, 343.]
- Clickman, S. A.; Cope, A. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 1012.