

СИНТЕЗ НОВЫХ 4-R-1,2,4-ТРИАЗОЛИН-5-ТИОНОВ, СОДЕРЖАЩИХ ФРАГМЕНТ ПРОСТРАНСТВЕННО-ЗАТРУДНЕННОГО ФЕНОЛА

В.Н. Кошелев, Л.В. Иванова, Р.Т.Х. Аласади, О.В. Примерова

Владимир Николаевич Кошелев, Людмила Вячеславовна Иванова, Ольга Вячеславовна Примерова*
Кафедра органической химии и химии нефти, Российский государственный университет нефти и газа (национальный исследовательский университет) им. И.М. Губкина, Ленинский просп., 65, Москва, Российская Федерация, 119991

Email: koshelev.v@gubkin.ru, ivanova.l@gubkin.ru, primerova92@yandex.ru*

Рахман Тама Хайваль Аласади

Кафедра органической химии им. И.М. Назарова, Московский технологический университет (МИТХТ), просп. Вернадского, 86, Москва, Российская Федерация, 119454

Email: tetraza@yandex.com

Использование присадок, ингибирующих свободнорадикальные процессы, необходимо при использовании смазочных масел. Целевые соединения, предположительно, будут обладать широким спектром биологической активности и низкой токсичностью. В данной работе целевые соединения были получены из ряда новых 1-ацил-4-R-тиосемикарбазидов на основе гидразида 3-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутил)пропановой кислоты, также синтезированных впервые. Исходный гидразид был получен из коммерчески доступного метилового эфира (метилокс) при кипячении в этиловом спирте с небольшим избытком гидразин гидрата в течение 8 ч. Наилучшие выходы 1-ацил-4-R-изотиоцианатов достигались при кипячении эквимолярных количеств гидразида и изотиоцианатов в изопропанол в течение 4-5 ч, в этих условиях выход составил 75-85%. При дальнейшей циклизации полученных интермедиатов в водном растворе гидроксида натрия в течение 1,5 ч с выходом были получены соответствующие 3-ацил-4-R-1,2,4-триазолин-5-тионы. К безусловным достоинствам метода можно отнести также простоту выделения целевых соединений. Исходя из данных ИК-спектроскопии средней области и ¹H ЯМР-спектроскопии установлено, что полученные вещества в кристаллическом состоянии и в растворе ДМСО существуют в форме тионов. Состав полученных веществ установлен с помощью элементного анализа, а структуры синтезированных соединений подтверждены методами ИК-Фурье спектроскопии, ¹H ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии.

Ключевые слова: 2,6-ди-трет-бутилфенол, 1,2,4-триазол, 1-ацил,-4-R-тиосемикарбазид

UDC: 547.791

SYNTHESIS OF NOVEL 4-R-1,2,4-TRIAZOLIN-5-THIONES CONTAINING SPACE-HINDERED FRAGMENT OF PHENOL

V.N. Koshelev, L.V. Ivanova, R.T.Kh. Alasadi, O.V. Primerova

Vladimir N. Koshelev, Ludmila V. Ivanova, Olga V. Primerova*

Department of Organic and Petroleum Chemistry, Gubkin Russian State University of Oil and Gas (National Research University), Leninsky ave., 65, Moscow, 119991, Russia

Email: koshelev.v@gubkin.ru, ivanova.l@gubkin.ru, primerova92@yandex.ru*

Rahman T.Kh. Alasadi

Department of Organic Chemistry named after I.M. Nazarov, Moscow Technological University (MITHT), Vernadsky ave., 86, Moscow, 119454, Russia
Email: tetraza@yandex.com

Using of additives inhibiting free radical processes is necessary at production of the lubricating oils. In given article such kind target compounds were obtained from the number of new 1-acyl-4-R-thiosemicarbazides which were synthesized on the base of 3- (4-hydroxy-3,5-di-tert-butyl) propanoic acid hydrazide. The starting hydrazide was prepared from commercially available methyl ester (methylox) by refluxing in ethanol with a slight excess of hydrazine hydrate for 8 h. The best yields of the 1-acyl-4-R-isothiocyanates were achieved by refluxing equimolar amounts of isothiocyanates and hydrazide in isopropanol for 4-5 h. Under these conditions the yield was 75-85%. At further cyclization of intermediates obtained at a first step in aqueous sodium hydroxide for 1.5 h the corresponding 3-acyl-4-R-1,2,4-triazolin-5-thiones were obtained with the yield of 70-90%. Also, this method has absolute advantages due to a simple isolation of target compounds. Based on the IR-spectroscopy data in middle region and ¹H NMR spectroscopy it was established that the substances obtained in the crystalline state and in DMSO solution exist in a form of thiones. The composition of obtained substances was determined with elemental analysis whereas the structures of the synthesized compounds were confirmed with FT-IR spectroscopy methods, ¹H NMR spectroscopy and mass spectrometry.

Key words: 2,6-di-tert-butylphenol, 1,2,4-triazole, 1-acyl-4-R-thiosemicarbazide

Для цитирования:

Кошелев В.Н., Иванова Л.В., Аласади Р.Т.Х., Примерова О.В. Синтез новых 4-R-1,2,4-триазолин-5-тионов, содержащих фрагмент пространственно-затрудненного фенола. *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2017. Т. 60. Вып. 3. С. 42–47.

For citation:

Koshelev V.N., Ivanova L.V., Alasadi R.T.Kh., Primerova O.V. Synthesis of novel 4-R-1,2,4-triazolin-5-thiones containing space-hindered fragment of phenol. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.* 2017. V. 60. N 3. P. 43–47.

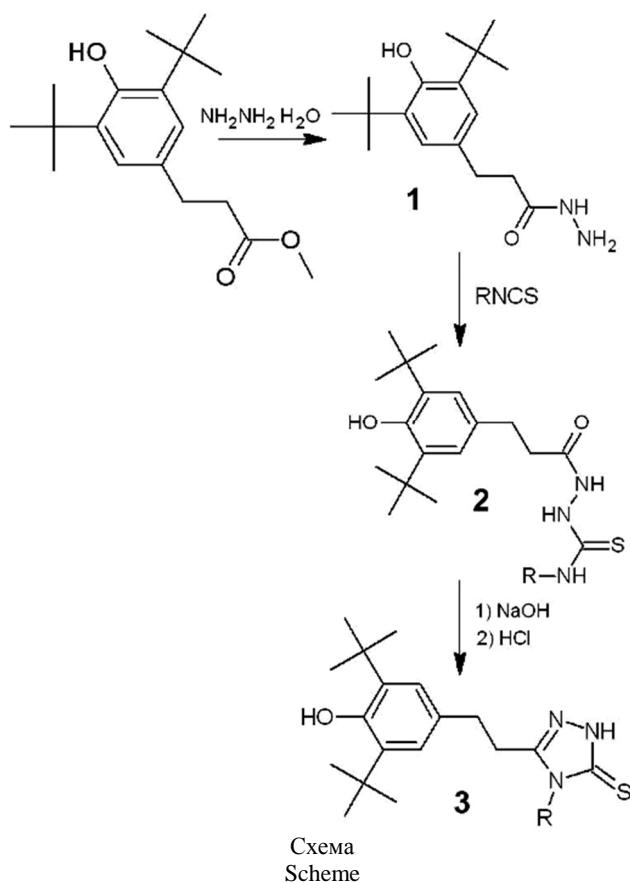
В последние десятилетия, значительное внимание уделяется химии 1,2,4-триазолов и их конденсированных гетероциклических производных в связи с их высокой биологической активностью. Они проявляют противогрибковый (флуконазол, интраконазол, вориконазол) [1], противовоспалительный [2], седативный (триазолам, алфазолам) [3], и противомикробный эффекты [4]. Среди меркапто- и тион-замещенных 1,2,4-триазолов было зарегистрировано большое число производных, проявляющих антибактериальные [5, 6], фунгицидные [7, 8], противотуберкулезные [9] и антимикобактериальные [10] свойства, противораковую активность [11, 12].

В продолжение исследований по синтезу азолов, содержащих фрагмент пространственно-затрудненного фенола [13, 14], в настоящей работе нами был синтезирован ряд замещенных триазолинтионов на основе 3-(4-гидрокси-3,5-ди-*трет*-бутил)пропановой кислоты (фенозан-кислоты). В

качестве синтонов были использованы N-ацилтиосемикарбазида различного строения, которые легко образуются из гидразида фенозан-кислоты. Из литературных данных известно, что N-ацилтиосемикарбазида в присутствии оснований циклизуется в 4-R-1,2,4-триазолин-5-тионы [15, 16]. Этот метод был использован нами для синтеза 1,2,4-триазолин-5-тионов, содержащих фенольный заместитель в положении 3. Синтез 3-ацил-4-R-1,2,4-триазолин-5-тионов проводили в соответствии со схемой.

На первой стадии при кипячении метилового эфира 3-(4-гидрокси-2,6-ди-*трет*-бутил)пропановой кислоты с небольшим избытком 80% гидразин гидрата в этиловом спирте в течение 6 ч был получен гидразид **1**. При взаимодействии гидразида с рядом изотиоцианатов в пропанол-2 в течение 4-9 ч. с выходом 75-85% были получены 1-ацил-4-R-тиосемикарбазида **2а-и**. 1-Ацил-4-(4-нитрофенилтиосемикарбазид) **2к** был получен с

выходом 16%, увеличение времени реакции до 9 ч не повлияло на выход. В ИК спектрах полученных тиосемикарбазидов присутствуют полосы поглощения при $1670-1655\text{ см}^{-1}$, отвечающие валентным колебаниям карбонильной группы, а также ряд полос поглощения переменной интенсивности при $1550-1535$, $1465-1450$, $1440-1425$ и $1330-1320\text{ см}^{-1}$, относящихся к валентным колебаниям группы C=S в тиоамидном фрагменте [17].



Гетероциклизацию 1-ацил-4-*R*-тиосемикарбазидов проводили при кипячении в 5% водном растворе NaOH в течение 1-1,5 ч. При этом с высокими выходами образуются соответствующие 1,2,4-триазолин-5-тионы **3а-и**. На это указывает отсутствие в ИК спектрах полос поглощения в области $2600-2500\text{ см}^{-1}$ (валентные колебания SH) и $900-850\text{ см}^{-1}$, отвечающих плоскостным валентным колебаниям C-S-H, наличие характеристической полосы тиоамидной группы $1525-1520\text{ см}^{-1}$, а также присутствие двух максимумов поглощения при $1350-1335$ и $1325-1310\text{ см}^{-1}$, характерных для колебаний группы C=S в 1,2,4-триазолин-5-тионах [18]. Колебаниям 1,2,4-триазолинового кольца отвечают максимумы поглощения средней интенсивности при $1440-1430$, $1245-1235$ и $1150-1140\text{ см}^{-1}$ [19].

Константы и выходы синтезированных 1-ацил-4-*R*-тиосемикарбазидов (**2**) и 4-*R*-1,2,4-триазолин-5-тионов (**3**) приведены в табл. 1 и 2 экспериментальной части.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Состав синтезированных соединений подтвержден элементарным анализом, а строение – методами ИК-Фурье спектроскопии, ^1H ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии. ИК спектры были получены на ИК-Фурье спектрометре ФСМ-1201 при разрешении 2 см^{-1} , с количеством сканирований равном 32 в таблетке из KBr. Спектры ^1H ЯМР растворов в DMSO- d_6 регистрировали на приборе Bruker AM-300. Все эксперименты были поставлены по стандартным методикам фирмы Bruker. Химические сдвиги приведены относительно Me $_4$ Si. Значения КССВ приведены в Гц. Масс-спектры сняты на приборе MS-30 Kratos (ЭУ, 70 эВ). Для всех синтезированных соединений наблюдался пик молекулярного иона M $^+$. Температуры плавления полученных соединений определяли в открытом капилляре. Контроль за ходом реакций осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol в системе растворителей бензол – этанол 10:1. Проявление парами йода. Константы, выходы, данные элементарного анализа и спектральные характеристики приведены в табл. 1, 2. Для данных элементарного анализа в числителе приведены экспериментальные значения, в знаменателе – вычисленные.

*Гидразид 3-(4-гидрокси, 3,5-ди-*tert*-бутилфенил)пропановой кислоты (1)*

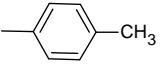
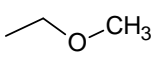
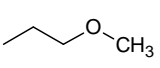
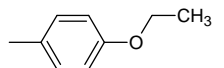
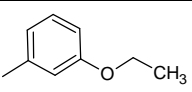

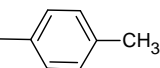
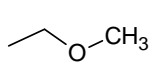
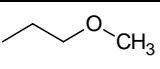
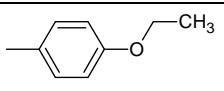
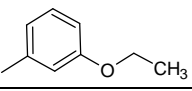

Смесь 0,034 моль (9,9 г) метилового эфира 3-(4-гидрокси, 3,5-ди-*tert*-бутилфенил)пропановой кислоты и 0,1 моль (5,07 г) 85%-ного раствора гидразин гидрата в 100 мл этанола кипятят при перемешивании 6 ч. Половину этанола выпаривают из реакционной смеси при пониженном давлении, остаток выливают в ледяную воду. Образовавшийся осадок отфильтровывают и перекристаллизуют из бензола. Выход 98%, $T_{\text{пл.}} = 156-157\text{ }^\circ\text{C}$. Спектр ИК (ν , см^{-1}) 1628 (C=O), 3211, 3251, 3330 st(-NH-NH $_2$).

*1-Ацил-4-*R*-тиосемикарбазид (2а)*

Смесь 0,04 моль гидразида 1 (11,68 г) и 0,052 моль тиоцианата калия (5,06 г) в 100 мл 3%-ного HCl перемешивают 4 ч при $65-70\text{ }^\circ\text{C}$. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают на фильтре водой, сушат и кристаллизуют из хлороформа. Выход 90%. $T_{\text{пл.}} = 214-216\text{ }^\circ\text{C}$. Спектр ИК (ν , см^{-1}) 1688 (C=O), 3178, 3261 st(-NH-NH $_2$).

Таблица 1

Физико-химические характеристики и выходы соединений (2) и (3)
Table 1. Physicochemical characteristics and yields of the compounds (2) and (3)

Соединение	Т _{пл.} , °С		Брутто-формула	Содержание, %				Выход, %
				С	Н	Н	С	
2а	СНCl ₃ 214-217	Н	C ₁₈ H ₂₉ N ₃ O ₂ S	<u>61,45</u> 61,50	<u>8,15</u> 8,32	<u>12,02</u> 11,95	<u>9,15</u> 9,12	75
2б	этанол:вода 70:30 165-167	-Ph	C ₂₄ H ₃₃ N ₃ O ₂ S	<u>67,32</u> 67,41	<u>7,82</u> 7,78	<u>9,98</u> 9,83	<u>7,35</u> 7,50	90
2в	ДМФА:вода 1:2 204-206	-аллил	C ₂₁ H ₃₃ N ₃ O ₂ S	<u>64,22</u> 64,41	<u>8,56</u> 8,49	<u>10,60</u> 10,73	<u>8,25</u> 8,19	55
2г	i-PrOH:вода 1:1 203-204		C ₂₅ H ₃₂ N ₃ O ₂ S	<u>68,10</u> 67,99	<u>7,81</u> 7,99	<u>9,36</u> 9,51	<u>7,20</u> 7,26	77
2д	этанол:вода 1:1 188-190		C ₂₁ H ₃₅ N ₃ O ₃ S	<u>61,78</u> 61,58	<u>8,67</u> 8,61	<u>10,39</u> 10,26	<u>7,65</u> 7,83	87
2е	этанол:вода: 70:30 194-196		C ₂₂ H ₃₇ N ₃ O ₃ S	<u>62,52</u> 62,38	<u>8,96</u> 8,80	<u>10,04</u> 9,92	<u>7,42</u> 7,57	57
2ж	СНCl ₃ :гексан 2:1 208-209		C ₂₆ H ₃₇ N ₃ O ₃ S	<u>66,30</u> 66,21	<u>7,87</u> 7,91	<u>8,75</u> 8,91	<u>6,69</u> 6,80	95
2з	этанол:вода 1:1 165-167		C ₂₆ H ₃₇ N ₃ O ₃ S	<u>66,02</u> 66,21	<u>7,79</u> 7,91	<u>8,77</u> 8,91	<u>6,68</u> 6,80	80
2и	этанол:вода 4:1 201-202		C ₂₈ H ₄₃ N ₃ O ₂ S	<u>69,04</u> 69,24	<u>8,73</u> 8,92	<u>8,65</u> 8,84	<u>6,20</u> 6,37	73
3а	этанол:вода 1:1 214-217	Н	C ₁₈ H ₂₇ N ₃ OS	<u>64,95</u> 64,83	<u>8,07</u> 8,16	<u>12,72</u> 12,60	<u>9,68</u> 9,61	75
3б	бензол:гексан 3:1 97-98	-Ph	C ₂₄ H ₃₁ N ₃ OS	<u>70,45</u> 70,38	<u>7,57</u> 7,63	<u>10,38</u> 10,26	<u>7,95</u> 7,83	87
3в	СНCl ₃ :гексан 1:1 165-167	-аллил	C ₂₁ H ₃₁ N ₃ OS	<u>67,68</u> 67,52	<u>8,30</u> 8,36	<u>11,15</u> 11,25	<u>8,75</u> 8,58	90
3г	i-PrOH:вода 1:1 190-191		C ₂₅ H ₃₀ N ₃ OS	<u>70,95</u> 70,88	<u>7,83</u> 7,85	<u>9,78</u> 9,92	<u>7,75</u> 7,57	77
3д	вода:ДМФА 10:1 198-200		C ₂₁ H ₃₃ N ₃ O ₂ S	<u>64,49</u> 64,41	<u>8,60</u> 8,49	<u>10,66</u> 10,73	<u>7,93</u> 8,19	91
3е	75-77		C ₂₂ H ₃₅ N ₃ O ₂ S	<u>68,72</u> 68,84	<u>7,63</u> 7,78	<u>9,15</u> 9,26	<u>6,92</u> 7,07	55
3ж	гексан:бензол 1:1 111-113		C ₂₆ H ₃₅ N ₃ O ₂ S	<u>68,67</u> 68,84	<u>7,65</u> 7,78	<u>9,13</u> 9,26	<u>6,95</u> 7,07	92
3з	этанол:вода 3:1 185-186		C ₂₆ H ₃₅ N ₃ O ₂ S	<u>68,92</u> 68,84	<u>7,61</u> 7,78	<u>9,38</u> 9,26	<u>6,87</u> 7,07	70
3и	этанол:вода 1:2 167-168		C ₂₈ H ₄₁ N ₃ OS	<u>71,78</u> 71,90	<u>8,68</u> 8,84	<u>9,15</u> 8,98	<u>7,02</u> 6,86	45

Параметры ^1H ЯМР спектров соединений **2** и **3**
 Table 2. Parameters of the ^1H NMR spectra of compounds **2** and **3**

Вещество	Химический сдвиг протонов, δ м.д.
2а	1,35 с (18H, t-Bu), 2,42 т (2H, CH ₂), 2,71 т (2H, CH ₂), 6,72 с (1H, HO), 6,89 с (2H, H _{аром}), 9,43 ш.с (2H, NH), 10,25 с (1H, NH)
2б	1,36 с (18H, t-Bu), 2,34-2,62 м (4H, CH ₂ CH ₂), 5,06 с (1H, HO), 7,05 с (2H, H _{аром}), 7,15-7,44 м (5H, H _{аром}), 9,56 ш.с. (2H, NH), 10,02 с (1H, NH)
2в	1,38 с (18H, t-Bu), 2,88-3,14 м (4H, CH ₂ CH ₂), 4,05 д (2H, CH ₂ N), 5,18 с (1H, HO), 5,27 д.д (1H, H _A), 5,40 д.д (1H, H _B), 5,88 м (1H, H _C), 7,10 с (2H, H _{аром}), 7,97 ш.с (2H, NH), 8,58 ш.с (1H, NH)
2г	1,35 с (18H, t-Bu), 2,31 с (3H, CH ₃), 2,44 т (2H, CH ₂), 2,75 т (2H, CH ₂), 6,71 с (1H, OH), 6,97 с (2H, H _{аром}), 7,14 д (2H, H _{аром}), 7,30 д (2H, H _{аром}), 9,48 ш.с (2H, NH), 9,86 с (1H, NH)
2д	1,36 с (18H, t-Bu), 3,41 т (2H, CH ₂), 2,75 т (2H, CH ₂), 3,28 с (3H, CH ₃), 3,32 т (2H, CH ₂), 3,61 т (2H, CH ₂), 6,72 с (1H, OH), 6,98 с (2H, H _{аром}), 9,23 ш.с. (2H, NH), 9,72 с. (1H, NH)
2е	1,38 с (18H, t-Bu), 1,75 м (2H, CH ₂), 2,45 т (2H, CH ₂), 2,75 т (2H, CH ₂), 3,26 с (3H, CH ₃), 3,36 т (2H, CH ₂), 3,50 т (2H, CH ₂), 6,71 с (1H, OH), 6,98 с (2H, H _{аром}), 9,13 ш.с. (2H, NH), 9,65 с. (1H, NH)
2ж	1,35 с (18H, t-Bu), 2,31 т (3H, CH ₃), 2,45 т (2H, CH ₂), 2,75 т (2H, CH ₂), 3,99 м (2H, CH ₂), 6,71 с (1H, OH), 6,89 д (2H, H _{аром}), 6,97 с (2H, H _{аром}), 7,24 д (2H, H _{аром}), 9,45 ш.с (2H, NH), 9,88 с (1H, NH)
2з	1,35 с (18H, t-Bu), 1,42 т (3H, CH ₃), 2,47 т (2H, CH ₂), 2,75 т (2H, CH ₂), 4,03 м (2H, CH ₂), 6,35 с (1H, H _{аром}), 6,72 с (1H, OH), 6,89 с (2H, H _{аром}), 7,02-7,13 м (3H, H _{аром}), 8,89 ш.с (2H, NH), 9,09 с (1H, NH)
2и	1,35 с (18H, t-Bu), 2,38 т (2H, CH ₂), 2,65 т (2H, CH ₂), 2,34 с (3H, CH ₃), 6,71 с (1H, OH), 6,98 с (2H, H _{аром}), 9,01 с (2H, NH), 9,71 с (1H, NH)
3а	1,4 с (18H, t-Bu), 2,44 т (2H, CH ₂), 2,65 т (2H, CH ₂), 6,70 с (1H, HO), 6,95 с (2H, H _{аром}), 13,11 с (1H, NH)
3б	1,32 с (18H, t-Bu), 2,06 т (2H, CH ₂), 2,75 т (2H, CH ₂), 5,62 с (1H, HO), 7,18-7,45 м (5H, H _{аром}), 7,55 с (2H, H _{аром}), 8,64 с (1H, NH)
3в	1,38 с (18H, t-Bu), 2,28 т (2H, CH ₂), 2,46 т (2H, CH ₂), 3,16 д (2H, CH ₂ N), 5,06 д (1H, CH ₂ =C), 5,12 с (1H, HO), 5,23 д (1H, CH ₂ =C), 5,55 м (1H, -CH=), 7,18 с (2H, H _{аром}), 13,59 с (1H, NH)
3г	1,35 с (18H, t-Bu), 2,38 т (2H, CH ₂), 2,65 т (2H, CH ₂), 2,34 с (3H, CH ₃), 6,62 с (1H, OH), 6,71 с (2H, H _{аром}), 7,08 д (2H, H _{аром}), 7,32 д (2H, H _{аром}), 13,60 с (1H, NH)
3д	1,39 с (18H, t-Bu), 2,88 т (2H, CH ₂), 2,92 т (2H, CH ₂), 3,32 с (3H, CH ₃), 3,52 т (2H, CH ₂), 3,90 т (2H, CH ₂), 6,78 с (1H, OH), 6,91 с (2H, H _{аром}), 13,55 с. (1H, NH)
3е	1,18 с (18H, t-Bu), 1,75 м (2H, CH ₂), 2,08 т (2H, CH ₂), 2,85 т (2H, CH ₂), 3,20 с (3H, CH ₃), 3,70 т (2H, CH ₂), 3,85 т (2H, CH ₂), 6,52 с (1H, OH), 6,88 с (2H, H _{аром}), 13,56 с. (1H, NH)
3ж	1,35 с (18H, t-Bu), 1,40 т (3H, CH ₃), 2,45 т (2H, CH ₂), 2,75 т (2H, CH ₂), 4,12 м (2H, CH ₂), 6,62 с (1H, OH), 6,70 с (2H, H _{аром}), 7,05-7,15 м (4H, H _{аром}), 13,55 с (1H, NH)
3з	1,13 т (3H, CH ₃), 1,35 с (18H, t-Bu), 2,48 т (2H, CH ₂), 2,66 т (2H, CH ₂), 4,03 м (2H, CH ₂), 6,35 с (1H, H _{аром}), 6,68 с (1H, OH), 7,25-7,35 м (3H, H _{аром}), 13,54 с (1H, NH)
3и	1,35 с (18H, t-Bu), 1,61 с (6H, CH ₂), 1,98-2,06 м (3H, CH), 2,15 с (6H, CH ₂), 2,40 т (2H, CH ₂), 2,72 т (2H, CH ₂), 6,71 с (1H, OH), 6,98 с (2H, H _{аром}), 9,01 с (2H, NH), 9,71 с (1H, NH)

1-Ацил-4-*R*-тиосемикарбазиды (2б-з)

Смесь 0,02 моль гидразида **1** и 0,02 моль изотиоцианата в 70 мл пропанола-2 кипятят при перемешивании 5 ч при получении соединений **2б-з**, 8-9 ч – при получении соединения **2и**. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из подходящего растворителя. При получении **2з** реакционную смесь охлаждают до 0 °С, выливают на лед, выдерживают в холоде 4 ч и отфильтровывают выпавший осадок.

3-Ацил-4-*R*-1,2,4-триазолин-5-тионы (3а-и)

Раствор 0,015 моль 1-ацилтиосемикарбазиды **2а-и** в 45 мл 5%-ного раствора NaOH кипя-

тят при перемешивании 1,5 ч, охлаждают до 0 °С и подкисляют 10%-ной HCl до pH 6,5. При получении соединений **3а-д**, **ж-и** выделившийся осадок отфильтровывают, промывают на фильтре водой, сушат и кристаллизуют из подходящего растворителя. При получении соединения **3з** при подкислении выделяется окрашенное масло, которое экстрагируют хлороформом (3×30 мл). Экстракт промывают водой, сушат над Na₂SO₄, упаривают при пониженном давлении, остаток хроматографируют на колонке с SiO₂ (H = 75 см, d = 4,5 см), элюируют смесью бензол-этанол, 10:1. При упаривании растворителя образуется масло оранжевого цвета, которое быстро кристаллизуется.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. **Martin M.V.** The use of fluconazole and itraconazole in the treatment of *Candida albicans* infections: a review. *Antimicrob. Chemother.* 1999. V. 44. N 4. P. 429-437. DOI: 10.1093/jac/44.4.429
2. **Liebel F., Lyte P., Garay M., Babad J., Southall M.D.** Anti-inflammatory and anti-itch activity of sertaconazole nitrate. *Arch Dermatol Res.* 2006. N 298. P. 191-199. DOI: 10.1007/s00403-006-0679-8.
3. **Kim D., Lee S., Pyeon T., Jeong S.** Use of triazolam and alprazolam as premedication for general anesthesia. *Korean J Anesthesiol.* 2015. V. 68. N 4. P. 346-351. DOI: 10.4097/kjae.2015.68.4.346
4. **Luo Y., Baathulaa K., Kannekanti V. K., Zhou C., Cai G.** Novel benzimidazole derived naphthalimide triazoles: synthesis, antimicrobial activity and interactions with calf thymus DNA. *Science China Chemistry.* 2015. V. 58. N 3. P. 483-494. DOI: 10.1007/s11426-014-5296-3
5. **Xiao H., Li P., Li R., Wu L., Guo D.** Synthesis and antibacterial activity of novel 5,5'-(pyridine-2,6-diyl)bis(4-arylidene-amino-3-mercapto-1,2,4-triazole)-related derivatives. *Appl. Biochem. Biotechnol.* 2014. V. 172. N 4. P. 2188-2196. DOI: 10.1007/s12010-013-0657-5
6. **Al-Omar M.A.** Synthesis and antimicrobial activity of new 5-(2-thienyl)-1,2,4-triazoles and 5-(2-thienyl)-1,3,4-oxadiazoles and related derivatives. *Molecules.* 2010. V. 15. N 1. P. 502-14.
7. **Önkola T., Doğruera D.S., Uzuna L., Adaka S., Özkanb S., Şahina F.** Synthesis and antimicrobial activity of new 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2008. V. 23. N 2. P. 277-284. DOI:10.1080/14756360701408697
8. **Varvaresoua A., Tsantili-Kakoulidoua A., Siatra-Papastakoudia T., Tiligada E.** Synthesis and biological evaluation of indole containing derivatives of thiosemicarbazide and their cyclic 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole analogs. *Arzneimittelforschung.* 2000. V. 50. N 1. P. 48-54. DOI: 10.1055/s-0031-1300163.
9. **Mir I., Siddiqui M.T., Comrie A.** Antituberculosis agents— I: α -[5-(2-Furyl)-1,2,4-triazol-3-ylthio] acetylhydrazide and related compounds. *Tetrahedron.* 1970. V. 26. P. 5235. DOI:10.1016/S0040-4020(01)98732-0.
10. **Küçükgülmez Ş.G., Çıkla-Süzgün P.** Recent advances bioactive 1,2,4-triazole-3-thiones. *European J. Medicinal Chemistry.* 2015. V. 97. P. 830-870. DOI: 10.1016/j.ejmech.2014.11.033.
11. **Çıkla P., Özsaveci D., Bingöl-Özakupmar Ö., Şener A., Çevik Ö., Özbaş-Turan S., Akbuğa J., Şahin F., Küçükgülmez Ş.G.** Synthesis, cytotoxicity, and pro-apoptosis activity of etodolac hydrazide derivatives as anticancer agents. *Arch. Pharm.* 2013. V. 346. N 5. P. 367-379. DOI: 10.1002/ardp.201200449.
12. **Hassan G.S., El-Messery S.M., Al-Omary F.A., Al-Rashood S.T., Shabayek M.I., Abulfadi Y.S., Habib El-SE, El-Hallouty S.M., Fayad W., Mohamed K.M., ElMenshawi B.S., El-Subbagh H.I.** Nonclassical antifolates, part 4. 5-(2-aminothiazol-4-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiols as a new class of DHFR inhibitors: synthesis, biological evaluation and molecular modeling study. *Eur. J. Med. Chem.* 2013. V. 66. P. 135-145. DOI: 10.1016/j.ejmech.2013.05.039
13. **Silin M.A., Kelarev V.I., Abu-Ammar V., Putkaradze D.Kh., Golubeva I.A.** Inhibitory activity of 2,6-di-tert-butylphenol and 2-mercaptobenzothiazole derivatives in high-temperature oxidation of mineral oil. *Petroleum Chemistry.* 2000. V. 40. N 5. P. 392-396.
14. **Silin M.A., Kelarev V.I., Abu-Ammar V., Putkaradze D.Kh., Golubeva I.A.** Stabilization of hydrogenated jet fuels by sym-triazine amino and thio derivatives containing the hindered phenol moiety. *Petroleum Chemistry.* 2000. V. 40. N 3. P. 235-240.
15. **Kelarev V.I., Shvekhgeimer G.A., Lunin A.F.** Synthesis and properties of azoles and their derivatives. 36. synthesis of 2-amino-1,3,4-oxadiazoles, 2-amino-1,3,4-thiadiazoles, and 1,2,4-triazoline-3-thiones containing indolyl radicals. *Chem. Heterocycl. Compd.* 1984. N 9. P. 1271-1276.
16. **Wang H.-Y., Zhao P.-S., Li R.-Q., Zhou S.-M.** Synthesis, crystal structure and quantumchemical study on 3-phenyl-amino-4-phenyl-1,2,4-triazole-5-thione. *Molecules.* 2009. V. 14. N 2. P. 608-620. DOI:10.3390/molecules14020608.
17. **Alagarsamy V., Solomon V.R., Krishnamoorthy G., Sulthana M.T., Narendar B.** Syntheses and antimicrobial activities of 1-(3-benzyl-4-oxo-3H-quinazolin-2-yl)-4-(substituted)thiosemicarbazide derivatives. *J. Serb. Chem. Soc.* 2015. V. 80. N 12. P. 1471-1479. DOI:10.2298/JSC150103053A
18. **Pretsch E., Bühlmann P., Badertscher M.** Structure Determination of organic compounds. tables of spectral data. Springer. 2009. 431 p.
19. **Murty M.S.R., Ram K.R., Rao B.R., Rao R.V., Katiki M.R., Rao J.V., Pamanji R., Velatooru L.R.** Synthesis, characterization, and anticancer studies of S and N alkyl piperazine-substituted positional isomers of 1,2,4-triazole derivatives. *Med. Chem. Res.* 2014. V. 23. N 4. P. 1661-1671.

Поступила в редакцию 26.09.2016

Принята к опубликованию 30.01.2016

Received 26.09.2016

Accepted 30.01.2016