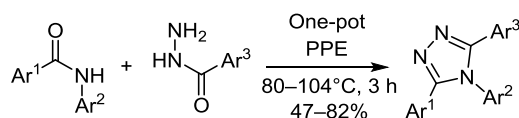


Новый одnoreакторный способ синтеза 3,4,5-триарилзамещенных 1,2,4-триазолов

Игорь К. Якущенко¹, Наталья Н. Поздеева¹,
Святослав Я. Гадомский^{1*}

¹ Институт проблем химической физики РАН,
пр. Академика Семенова, 1, Черноголовка 142432, Московская обл., Россия
e-mail: gadomsky@icp.ac.ru

Поступило 19.12.2018
Принято после доработки 13.06.2019



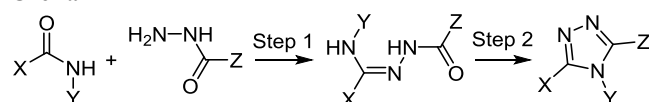
Разработан новый способ получения 3,4,5-триарилзамещенных 1,2,4-триазолов реакцией гидразидов с вторичными амидами в полифосфорном эфире. Для нового метода характерны мягкие условия и простота проведения синтеза, включая стадии выделения и очистки продукта. Дополнительно структуры продуктов были подтверждены встречным синтезом. Показано, что предлагаемый способ пригоден для получения 1,2,4-триазолов с фенольными заместителями без использования дополнительных стадий введения и снятия защиты гидроксильной группы. С помощью нового метода впервые получено пять 3,4,5-замещенных 1,2,4-триазолов.

Ключевые слова: вторичные амиды, гидразиды, полифосфорный эфир, 3,4,5-замещенные 1,2,4-триазолы, одnoreакторный синтез.

Большое количество обзорных публикаций и оригинальных статей, посвященных 3,4,5-замещенным производным 1,2,4-триазолов,^{1–6} свидетельствует об исключительной важности этих соединений в качестве объектов исследований во многих отраслях науки. Триазолы обладают доказанным широким спектром биологической активности (проявляют противоопухолевое,^{3,7} противовирусное, противосудорожное, противогрибковое и антибактериальное действие^{3–5}), хорошо зарекомендовали себя как ингибиторы коррозии.¹ Имеется также ряд публикаций, в которых соединения на основе 1,2,4-триазолов рассматриваются как перспективные люминофоры при изготовлении органических электролюминесцентных устройств.^{8–10} В связи с этим разработка новых способов получения 3,4,5-замещенных производных 1,2,4-триазолов представляет большой интерес.

В обзорной работе 2010 г.¹¹ достаточно широко представлены практически все имеющиеся в литературе схемы получения 1,2,4-триазолов. Наиболее универсальным подходом к синтезу таких структур является реакция амида с гидразидом,¹¹ протекающая с образованием промежуточного *N*-ациламида, который затем подвергается циклодегидратации до целевого триазола (схема 1).

Схема 1



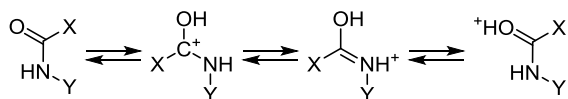
Двухстадийность процесса (схема 1) осложняет его реализацию одnoreакторной реакцией, поскольку условия протекания каждой из стадий существенно отличаются.¹¹ Дополнительная сложность такого подхода заключается еще и в том, что в реакцию могут вступать лишь активированные формы амидов, такие как тиоамид,¹² хлорметиленамид,¹³ имидат¹⁴ и др.¹¹ Таким образом, почти все описанные в литературе одnoreакторные подходы к синтезу 3,4,5-замещенных производных 1,2,4-триазолов состоят из двух основных стадий: 1) реакция конденсации амида с гидразидом (при температуре ~10 °C) в присутствии активирующей добавки, такой как POCl₃, PCl₅ или оксалилхлорид;¹¹ 2) реакция циклизации при температуре >100 °C и с заменой растворителя в реакторе (как правило, на PhMe или насыщенный водный раствор NaHCO₃¹¹).

Значительных успехов в разработке одnoreакторного подхода удалось достичь испанским авторам,¹⁵ которые в качестве активирующей добавки использовали ангидрид трифторметансульфоновой кислоты.

Принципиальным отличием предложенной методики является то, что состав реакционной среды остается неизменным для обеих стадий процесса (схема 1). Однако после завершения первой стадии синтеза реактор необходимо перенести в микроволновую реакторную систему для дальнейшего проведения стадии циклизации, то есть предложенный метод также состоит из двух последовательных этапов. Кроме того, само использование микроволновой реакторной системы и необходимость проведения реакции в инертной атмосфере можно отнести к значительным недостаткам метода.¹⁵

В связи с вышесказанным основной задачей настоящего исследования был поиск наиболее универсальных условий для реализации схемы 1, то есть условий, при которых возможна как реакция конденсации (стадия 1, схема 1), так и реакция циклодегидратации (стадия 2, схема 1). Наиболее оптимальным для этих целей оказалось использование полифосфорного эфира (PPE) в качестве реакционной среды. Учитывая умеренно кислые свойства полифосфорного эфира, можно было ожидать, что амид, согласно схеме 2, будет обратимо протонироваться до карбокатиона, обладающего достаточной электрофильностью для взаимодействия с гидразидом.

Схема 2



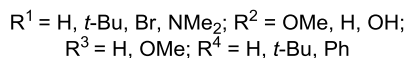
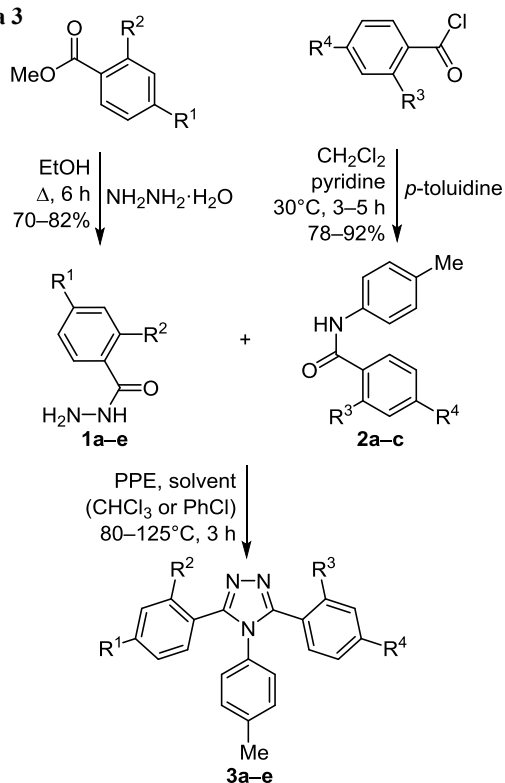
Кроме того, полифосфорный эфир как нельзя лучше подходит и для проведения заключительной стадии, указанной на схеме 1, поскольку является хорошим растворителем для реакций циклодегидратации.^{16,17} Причем показано,¹⁷ что использование полифосфорного эфира предпочтительней использования полифосфорной кислоты, поскольку в присутствии полифосфорного эфира реакция циклизации протекает в более мягких условиях (при температурах 100–120 °C вместо 180–250 °C)¹⁷ и с большими выходами конечных продуктов.

В настоящей работе в полифосфорном эфире были проведены различные реакции гидразидов **1a–e** с амидами **2a–c** (схема 3, табл. 1). Во всех случаях целевые триазолы **3a–e** образовывались с приемлемыми выходами и в мягких температурных условиях. Причем обнаружено, что увеличение температуры выше 100 °C существенно увеличивает вклад побочных процессов, и реакция образования целевого триазола протекает либо со значительно меньшим выходом, либо не протекает вовсе.

Весьма вероятно, что путем оптимизации температурного режима проведения синтеза возможно добиться значительного увеличения выходов продуктов реакции, однако для этого требуются дополнительные исследования.

С целью проверки универсальности предлагаемого подхода и дополнительного подтверждения получае-

Схема 3



мых структур был проведен встречный синтез соединения **3a**. Оба синтеза проводились в одинаковых условиях – в полифосфорном эфире. Основное отличие заключалось в распределении заместителей R¹–R⁴ между исходными амидом и гидразидом (заместители R в молекуле гидразида для одной реакции совпадали с заместителями R в молекуле амида для другой реакции, табл. 1). Анализ полученных продуктов показал, что в результате двух различных реакций (**1a** + **2a** и **1b** + **2b**) с близкими выходами образуется

Таблица 1. Выходы триазолов **3a–e** и температурные условия реакций гидразидов **1a–e** с амидами **2a–c** в полифосфорном эфире

| Гидразид | R ¹ | R ² | Амид | R ³ | R ⁴ | Температура, °C | Триазол | Выход, % |
|-----------|------------------|----------------|-----------|----------------|----------------|-----------------|-----------|----------|
| 1a | H | OMe | 2a | H | <i>t</i> -Bu | 104 | 3a | 47 |
| 1a | H | OMe | 2a | H | <i>t</i> -Bu | 125 | 3a | – |
| 1b | <i>t</i> -Bu | H | 2b | OMe | H | 80 | 3a | 62 |
| 1b | <i>t</i> -Bu | H | 2b | OMe | H | 102 | 3a | 54 |
| 1c | H | OH | 2a | H | <i>t</i> -Bu | 80 | 3b | 31 |
| 1d | Br | H | 2c | H | Ph | 87 | 3c | 82 |
| 1a | H | OMe | 2c | H | Ph | 80 | 3d | 52 |
| 1a | H | OMe | 2c | H | Ph | 104 | 3d | 14 |
| 1e | NMe ₂ | H | 2b | OMe | H | 80 | 3e | 34 |

одно и то же соединение, что является подтверждением как заявленной структуры продуктов, так и состоятельности предлагаемого метода синтеза.

Дополнительное преимущество разработанного метода было показано на примере соединения **3b**, содержащего одну гидроксильную группу (заместитель R²). Получение подобной структуры в условиях других известных методик^{11,15} существенно осложнено побочными процессами с участием фенольного фрагмента. Поэтому в таких случаях, помимо основной реакции получения триазола, необходимо проводить еще и дополнительные стадии введения и снятия защиты гидроксильной группы. Однако, благодаря тому, что разработанный метод предполагает проведение синтеза в достаточно мягких условиях, в настоящей работе соединение **3b** было получено напрямую с использованием гидразида со свободной гидроксильной группой. Кроме того, соединение **3b** было получено еще и из триазола **3a** (обработкой 40% HBr), что является еще одним подтверждением строения полученных структур **3a,b**.

Таким образом, в настоящей работе разработан новый одnoreакторный способ синтеза 3,4,5-триарилзамещенных 1,2,4-триазолов (получено 5 соединений). Метод основан на реакции амидов с гидрамидами в полифосфорном эфире при температуре 80–125 °С. Принципиальное отличие предложенного одnoreакторного подхода от описанных в литературе – отсутствие двухэтапности процесса (не требуется замена растворителя в реакторе по ходу реакции или переноса реактора в микроволновую установку). Кроме того, предложенный метод обладает такими преимуществами, как простота исполнения, мягкость условий проведения синтеза и легкость выделения целевых продуктов. Строение триазолов, получаемых предложенным одnoreакторным способом, было доказано встречным синтезом. Благодаря мягким условиям синтеза удалось получить триазол с гидроксильной группой без дополнительных стадий введения и снятия защиты этой группы.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на приборе PerkinElmer Spectrum 100 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на приборе Bruker DRX-500 (500 и 126 МГц соответственно) в ДМСО-*d*₆ или CDCl₃, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры зарегистрированы на приборе Finnigan MAT INCOS 50 с прямым вводом образца (ионизация ЭУ, 70 эВ). Элементный анализ выполнен на CHNS/O-анализаторе vario MICRO cube. Температуры плавления определены на столике Voetius.

Полифосфорный эфир,¹⁸ гидразиды **1a–e**¹⁹ и амиды **2a–c**²⁰ получены по литературным методикам.

2-Метоксибензогидразид (1a). Выход 12.1 г (73%), бесцветные кристаллы, т. пл. 82–82.5 °С (PhMe) (т. пл. 78–80 °С (PhMe)²¹). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 3.86 (3H, с, OCH₃); 4.52 (2H, с, NH₂); 7.02 (1H, д, *J* = 10.0, *J* = 2.0, H Ar); 7.11 (1H, д, *J* = 10.0, H Ar);

7.45 (1H, д, *J* = 10.0, *J* = 2.0, H Ar); 7.68 (1H, д, *J* = 10.0, H Ar); 9.20 (1H, с, NH). Найдено, %: С 57.96; Н 6.24; N 16.78. C₈H₁₀N₂O₂. Вычислено, %: С 57.82; Н 6.07; N 16.86.

4-трет-Бутилбензогидразид (1b). Выход 15.7 г (82%), бесцветные кристаллы, т. пл. 130–130.5 °С (PhMe) (т. пл. 117–120 °С (*i*-PrOH)^{19,22}). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.33 (9H, с, C(CH₃)₃); 4.20 (2H, с, NH₂); 7.45 (2H, д, *J* = 8.0, H Ar); 7.26 (1H, с, NH); 7.69 (2H, д, *J* = 8.0, H Ar). Найдено, %: С 68.56; Н 8.41; N 14.23. C₁₁H₁₆N₂O. Вычислено, %: С 68.72; Н 8.39; N 14.57.

2-Гидроксibenзогидразид (1c). Выход 10.6 г (70%), бесцветные кристаллы, т. пл. 150–150.5 °С (EtOH) (т. пл. 148–150 °С (EtOH)²¹). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 4.63 (2H, с, NH₂); 6.83–6.88 (1H, м, H Ar); 6.88–6.91 (1H, м, H Ar); 7.35–7.40 (1H, м, H Ar); 7.80 (1H, д, *J* = 7.9, *J* = 1.6, H Ar); 10.05 (1H, с, NH); 12.48 (1H, с, OH). Найдено, %: С 54.89; Н 5.03; N 18.91. C₇H₈N₂O₂. Вычислено, %: С 55.26; Н 5.30; N 18.41.

4-Бромбензогидразид (1d). Выход 17.2 г (80%), бесцветные кристаллы, т. пл. 159–160 °С (MeOH) (т. пл. 162–164 °С²³). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 4.51 (2H, с, NH₂); 7.66 (2H, д, *J* = 8.5, H Ar); 7.76 (2H, д, *J* = 8.5, H Ar); 9.85 (1H, с, NH). Найдено, %: С 39.40; Н 3.58; N 13.37. C₇H₇BrN₂O. Вычислено, %: С 39.10; Н 3.28; N 13.03.

4-(Диметиламино)бензогидразид (1e). Выход 13.4 г (75%), бесцветные кристаллы, т. пл. 176–177 °С (EtOH) (т. пл. 169–170 °С²³). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.95 (6H, с, N(CH₃)₂); 4.33 (2H, с, NH₂); 6.68 (2H, д, *J* = 9.0, H Ar); 7.75 (2H, д, *J* = 9.0, H Ar); 9.38 (1H, с, NH). Найдено, %: С 59.83; Н 7.08; N 24.21. C₉H₁₃N₃O. Вычислено, %: С 60.32; Н 7.31; N 23.45.

4-трет-Бутил-N-(4-метилфенил)бензамид (2a). Выход 12.3 г (92%), бесцветные кристаллы, т. пл. 129–130 °С (*i*-PrOH) (т. пл. 129–130 °С²⁴). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.32 (9H, с, C(CH₃)₃); 2.28 (3H, с, CH₃); 7.15 (2H, д, *J* = 8.5, H Ar); 7.53 (2H, д, *J* = 8.5, H Ar); 7.65 (2H, д, *J* = 8.5, H Ar); 7.88 (2H, д, *J* = 8.5, H Ar); 10.07 (1H, с, NH). Найдено, %: С 81.45; Н 8.22; N 5.34. C₁₈H₂₁NO. Вычислено, %: С 80.86; Н 7.92; N 5.24.

2-Метокси-N-(4-метилфенил)бензамид (2b). Выход 9.4 г (78%), бесцветные кристаллы, т. пл. 62–62.5 °С (PhMe) (т. пл. 66–67 °С (EtOH)²⁰). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.27 (3H, с, CH₃); 3.90 (3H, с, OCH₃); 7.06 (1H, т, *J* = 7.5, H Ar); 7.12–7.19 (3H, м, H Ar); 7.47–7.52 (1H, м, H Ar); 7.61–7.65 (3H, м, H Ar); 10.00 (1H, с, NH). Найдено, %: С 74.32; Н 6.11; N 6.04. C₁₅H₁₅NO₂. Вычислено, %: С 74.67; Н 6.27; N 5.81.

N-(4-Метилфенил)бифенил-4-карбоксамид (2c). Выход 12.5 г (87%), бесцветные кристаллы, т. пл. 233.5–234 °С (ДМФА) (т. пл. 217.5–218.5 °С²⁵). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.29 (3H, с, CH₃); 7.17 (2H, д, *J* = 8.5, H Ar); 7.41–7.45 (1H, м, H Ar); 7.49–7.53 (2H, м, H Ar); 7.69 (2H, д, *J* = 8.4, H Ar); 7.76 (2H, д, *J* = 7.2, H Ar); 7.83 (2H, д, *J* = 8.4, H Ar); 8.06 (2H, д, *J* = 8.4, H Ar); 10.21 (1H, с, NH). Найдено, %: С 82.82; Н 6.04;

N 5.20. C₂₀H₁₇NO. Вычислено, %: С 83.59; Н 5.96; N 4.87.

Получение соединений 3а–е (общая методика). К суспензии 0.01 моль гидразида **1а–е** и 0.01 моль амида **2а–с** в 20 г полифосфорного эфира добавляют 15 мл растворителя: СНCl₃ (в синтезе триазола **3е**), PhCl (в синтезе триазолов **3б,с**) или обходятся без растворителя (в синтезе триазолов **3а,д**). Смесь выдерживают при перемешивании при температуре 80–125 °С (табл. 1) в течение 3 ч. Затем по охлаждению реакционную смесь обрабатывают 100 мл H₂O и нейтрализуют раствором NaOH до pH 8. Способы выделения целевых продуктов **3а–е** варьируются и указаны для каждого соединения индивидуально.

3-(4-трет-Бутилфенил)-4-(4-метилфенил)-5-(2-метоксифенил)-4H-1,2,4-триазол (3а). Реакционную смесь экстрагируют СНCl₃. После удаления растворителя остаток растворяют при нагревании в двойном количестве МТБЭ и выдерживают в течение 24 ч при 5–7 °С. Осадок отфильтровывают и высушивают при пониженном давлении над P₂O₅. Выход 1.87 г (47% из соединений **1а** и **2а**), 2.46 г (62% из соединений **1б** и **2б**), бесцветные кристаллы, т. пл. 199.5–200.3 °С (МТБЭ). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3037, 2967, 2885, 2841, 2295, 2045, 1918, 1793, 1680, 1611, 1584, 1533, 1516, 1475, 1439, 1423, 1364, 1303, 1276, 1249, 1164, 1108, 1046, 1027, 973, 937, 923, 912, 844, 769, 755. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 1.29 (9H, с, C(CH₃)₃); 2.32 (3H, с, CH₃); 3.43 (3H, с, OCH₃); 6.73 (1H, д, J = 8.2, H Ar); 6.93 (2H, д, J = 8.2, H Ar); 6.97–7.01 (1H, м, H Ar); 7.07 (1H, д, J = 8.2, H Ar); 7.30 (2H, д, J = 8.2, H Ar); 7.33–7.37 (1H, м, H Ar); 7.38–7.41 (2H, м, H Ar); 7.51 (2H, д, д, J = 7.5, J = 1.8, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 21.1 (CH₃); 31.1 (C(CH₃)₃); 34.7 (C(CH₃)₃); 54.8 (OCH₃); 110.6; 116.9; 120.5; 124.3; 125.2; 126.7; 128.2; 129.5; 131.6; 132.2; 132.9; 138.6; 152.5; 153.6; 154.1; 157.1. Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 397 [M]⁺ (100), 382 (10), 366 (35), 306 (15), 291 (25), 250 (15), 202 (10), 180 (9), 131 (20), 116 (25), 105 (18), 91 (40), 77 (20), 65 (35). Найдено, %: С 77.65; Н 6.86; N 10.72. C₂₆H₂₇N₃O. Вычислено, %: С 78.56; Н 6.85; N 10.57.

2-[5-(4-трет-Бутилфенил)-4-(4-метилфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]фенол (3б) выделяют по методике выделения триазола **3а**, но для экстракции используют EtOAc, а для перекристаллизации – PhH. Выход 1.19 г (31%), бесцветные кристаллы, т. пл. 212–212.5 °С (PhH).

Синтез триазола 3б из триазола 3а. Смесь 0.012 моль соединения **3а**, 35 мл HBr (48% водный раствор) и 25 мл ледяной AcOH перемешивают в течение 20 ч при температуре 120–130 °С. По охлаждению реакционную смесь разбавляют 50 мл H₂O, подщелачивают 10 М водным раствором NaOH до pH ~5, отфильтровывают и полученный осадок промывают H₂O. Перекристаллизуют из Me₂CO. Выход 3.42 г (74%). ИК спектр, ν, см⁻¹: 2956, 1624, 1591, 1511, 1484, 1457, 1407, 1295, 1257, 1201, 1165, 1138, 1110, 1045, 1016, 932, 897, 835, 823, 799, 770, 744, 711, 675, 627, 613, 578, 509, 486, 474, 412, 378. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 1.35

(9H, с, C(CH₃)₃); 2.50 (3H, с, CH₃); 6.58 (1H, д, д, J = 7.6, J = 1.5, H Ar); 7.11 (1H, д, J = 8.5, H Ar); 7.17 (1H, д, J = 8.5, H Ar); 7.19–7.23 (2H, м, H Ar); 7.30–7.37 (4H, м, H Ar); 7.49 (1H, д, J = 7.5, H Ar); 7.52 (1H, д, J = 8.5, H Ar); 7.80 (1H, д, J = 8.5, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 21.9 (CH₃); 31.6 (C(CH₃)₃); 35.4 (C(CH₃)₃); 111.1; 118.8; 120.6; 123.9; 126.1; 127.3; 128.8; 130.0; 131.5; 133.3; 134.5; 141.2; 153.6; 154.5; 155.7; 158.9. Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 383 [M]⁺ (100), 386 (60), 221 (8), 116 (9), 91 (25), 77 (7), 65 (8). Найдено, %: С 77.89; Н 6.62; N 10.83. C₂₅H₂₅N₃O. Вычислено, %: С 78.30; Н 6.57; N 10.96.

3-(Бифенил-4-ил)-5-(4-бромфенил)-4-(4-метилфенил)-4H-1,2,4-триазол (3с) выделяют по методике выделения триазола **3а**, но для перекристаллизации используют PhH. Выход 3.81 г (82%), бесцветные кристаллы, т. пл. 256.5–258 °С (PhH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3340, 3056, 2922, 1904, 1653, 1608, 1597, 1563, 1515, 1472, 1405, 1323, 1262, 1234, 1165, 1106, 1070, 1011, 971. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 2.44 (3H, с, CH₃); 7.08 (2H, д, J = 8.0, H Ar); 7.25–7.27 (1H, д, J = 8.0, H Ar); 7.32 (2H, д, J = 8.0, H Ar); 7.36 (1H, д, J = 7.5, H Ar); 7.40–7.47 (4H, м, H Ar); 7.49–7.58 (7H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 21.3 (CH₃); 120.4; 125.6; 127.0; 127.3; 128.9; 129.5; 130.2; 131.7; 132.4; 133.8; 134.1; 135.6; 139.2; 140.2; 142.3; 144.4; 154.0; 154.8. Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 465 [M]⁺ (100), 385 (8), 285 (10), 284 (40), 270 (40), 256 (15), 234 (10), 193 (11), 179 (80), 165 (15), 152 (50), 139 (10), 115 (10), 104 (18), 91 (85). Найдено, %: С 69.80; Н 4.52; N 8.57. C₂₇H₂₀BrN₃. Вычислено, %: С 69.53; Н 4.32; N 9.01.

3-(Бифенил-4-ил)-4-(4-метилфенил)-5-(2-метоксифенил)-4H-1,2,4-триазол (3д) отделяют от водной фракции в виде масла и смешивают с 3 мл EtOH. Полученную смесь выдерживают в течение 24 ч при температуре 5–7 °С. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и высушивают при пониженном давлении над P₂O₅. Выход 2.17 г (52%), бесцветные кристаллы, т. пл. 190–191 °С (EtOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3343, 3067, 3038, 2976, 2290, 2072, 2046, 1955, 1904, 1797, 1654, 1584, 1516, 1474, 1422, 1327, 1254, 1213, 1161, 1121, 1046, 1025, 845, 770, 762, 752, 733. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 2.33 (3H, с, CH₃); 3.44 (3H, с, OCH₃); 6.75 (1H, д, J = 8.0, H Ar); 6.95 (2H, д, J = 8.0, H Ar); 6.99–7.03 (1H, т, J = 7.5, H Ar); 7.08–7.10 (2H, д, J = 8.0, H Ar); 7.33–7.45 (4H, м, H Ar); 7.52–7.55 (5H, м, H Ar); 7.58 (2H, д, J = 7.5, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 21.1 (CH₃); 54.8 (OCH₃); 110.7; 116.7; 120.5; 126.1; 126.6; 126.9; 127.0; 127.1; 127.7; 128.8; 129.0; 129.6; 131.7; 132.2; 132.9; 138.7; 140.1; 141.9; 153.9; 157.2. Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 417 [M]⁺ (100), 399 (8), 387 (25), 287 (35), 181 (20), 152 (15), 91 (5), 77 (5), 65 (5). Найдено, %: С 80.55; Н 5.62; N 9.97. C₂₈H₂₃N₃O. Вычислено, %: С 80.55; Н 5.55; N 10.06.

4-[4-(4-Метилфенил)-5-(2-метоксифенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил]-N,N'-диметиланилин (3е) выделяют по методике выделения триазола **3а**, но для перекристаллизации используют Me₂CO. Выход 1.31 г (34%), бесцветные кристаллы, т. пл. 233–234 °С (Me₂CO). ИК спектр,

ν , cm^{-1} : 1608, 1581, 1560, 1540, 1513, 1478, 1446, 1402, 1355, 1332, 1279, 1249, 1225, 1202, 1186, 1125, 1202, 1186, 1125, 1095, 1063, 1046, 1022, 990, 943, 834, 822, 803, 793, 764, 747, 685, 643, 609, 587, 536, 501, 436, 388. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.31 (3H, с, CH_3); 2.95 (6H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.42 (3H, с, OCH_3); 6.58 (2H, д, $J = 9.0$, H Ar); 6.72 (1H, д, $J = 8.0$, H Ar); 6.93 (2H, д, $J = 9.0$, H Ar); 6.98 (1H, т, $J = 7.5$, H Ar); 7.06 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 7.31–7.36 (3H, м, H Ar); 7.50 (1H, д, $J = 8.0$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 21.1 (CH_3); 40.0 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 54.8 (OCH_3); 110.6; 111.4; 114.6; 117.1; 120.4; 126.7; 129.4; 129.6; 131.4; 132.2; 133.3; 138.3; 150.7; 153.1; 154.6; 157.2. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 384 $[\text{M}]^+$ (100), 366 (45), 353 (27), 337 (7), 278 (7), 251 (13), 237 (14), 207 (12), 192 (13), 180 (12), 165 (5), 145 (50), 132 (10), 105 (25), 91 (35), 78 (14), 65 (15). Найдено, %: C 74.56; H 6.15; N 14.60. $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: C 74.97; H 6.29; N 14.57.

Работа выполнена по теме "Дизайн, фундаментальные исследования строения, свойств и механизмов биологического действия новых малых молекул и супрамолекулярных систем для создания инновационных лекарственных препаратов адресного действия для лечения социально значимых заболеваний" государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ Институту проблем химической физики РАН (№ госрегистрации 0089-2019-0014).

Список литературы

- Swathi, N. P.; Alva, V. D. P.; Samshuddin, S. *J. Bio Tribo-Corros.* **2017**, 3, 42.
- Diaz-Ortiz, A.; Prieto, P.; Carrillo, J. R.; Martín, R.; Torres, I. *Curr. Org. Chem.* **2015**, 19, 568.
- Maddila, S.; Pagadala, R.; Jonnalagadda, S. B. *Lett. Org. Chem.* **2013**, 10, 693.
- Kumar, R.; Yar, M. S.; Chaturvedi, S.; Srivastava, A. *Int. J. PharmTech Res.* **2013**, 5, 1844.
- Sharma, J.; Ahmad, S.; Alam, M. S. *J. Chem. Pharm. Res.* **2012**, 4, 5157.
- Al-Masoudi, I. A.; Al-Soud, Y. A.; Al-Salibi, N. J.; Al-Masoudi, N. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2006**, 42, 1377. [Химия гетероцикл. соединений **2006**, 1605.]
- El-Sherief, H. A. M.; Youssif, B. G. M.; Bukhari, S. N. A.; Abdel-Aziz, M.; Abdel-Rahman, H. M. *Bioorg. Chem.* **2018**, 76, 314.
- Okada, H. US Patent 6194090B1.
- Oka, H.; Joshi, R. V.; Tanabe, J.; Lahiri, S.; Vashi, D.; Ghogale, P. WO Patent 2006114377 A1.
- Srivastava, R.; Joshi, L. R. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, 16, 17284.
- Moulin, A.; Bibian, M.; Blayo, A.-L.; El Habnoui, S.; Martinez, J.; Fehrentz, J.-A. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 1809.
- Klinge, M. H.; Brooker, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3422.
- Lindstrom, J.; Johansson, M. H. *Synth. Commun.* **2006**, 36, 2217.
- Zhu, Y.; Olson, S. H.; Graham, D.; Patel, G.; Hermanowski-Vosatka, A.; Mundt, S.; Shah, K.; Springer, M.; Thieringer, R.; Wright, S.; Xiao, J.; Zokian, H.; Dragovic, J.; Balkovec, J. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 3412.
- Bechara, W. S.; Khazhieva, I. S.; Rodriguez, E.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2015**, 17, 1184.
- Kanaoka, Y.; Sato, E.; Yonemitsu, O.; Ban, Y. *Tetrahedron Lett.* **1964**, 35, 2419.
- Kanaoka, Y.; Yonemitsu, O.; Tanizawa, K.; Ban, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1964**, 12, 773.
- Schramm, G.; Grotzsch, H.; Pollmann, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1962**, 1, 1.
- Yale, H. L.; Losee, K.; Martins, J.; Holsing, M.; Perry, F. M.; Bernstein, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 1933.
- Feng, H.; Leng, L.; Liu, J.; Tang, Y.; Tang, P.; Zhang, C.; Tang, X.; Jiao, S. *Asian J. Chem.* **2013**, 25, 4029.
- Fox, H. H.; Gibas, J. T. *J. Org. Chem.* **1952**, 17, 1653.
- Nesterova, E. Yu.; Voevodky, M. V.; Samukha, A. V.; Zubatyuk, R. I.; Shishkin, O. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2005**, 41, 1511. [Химия гетероцикл. соединений **2005**, 1834.]
- Horwitz, J. P.; Grakauskas, V. A. *J. Org. Chem.* **1954**, 19, 194.
- Larner, B. W.; Peters, A. T. *J. Chem. Soc.* **1952**, 680.
- Hsieh, J.-C.; Cheng, C.-H. *Chem. Commun.* **2005**, 36, 4554.