



УДК 547.792.5.057:615.28

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НЕКОТОРЫХ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ОНА

© 2005 г. Н. Демирбас[#], А. Демирбас, С. А. КараоглуТехнический университет Карадениза, химический факультет,
61080, Турция, Трабзон

Поступила в редакцию 01.12.2004 г. Принята к печати 14.03.2005 г.

Новые 2-фенацил-1,2,4-триазол-3-оны получены взаимодействием 5-алкил-1,2,4-триазол-3-она с α -бромацетофеноном в щелочной среде. Избирательное восстановление карбонильной группы боковой цепи до гидроксигруппы проводили борогидридом натрия. Взаимодействие ряда производных, содержащих фенольный гидроксил, с *p*-толуолсульфохлоридом или бензилбромидом в присутствии NaOH приводило к получению соответствующих тозилных или бензильных производных. Тозилирование или бензилирование спиртового гидроксила проводили в присутствии металлического Na. Некоторые из вновь синтезированных соединений проявили антимикробную активность, шесть из четырнадцати соединений, исследованных в Национальном институте рака, – антираковую активность.

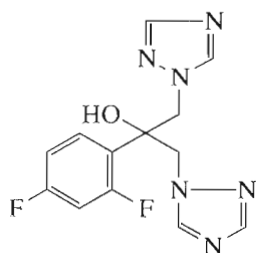
Ключевые слова: 1,2,3-триазол-3-он, α -бромацетофенон, восстановление, тозилрование, бензилирование, антимикробная активность, антираковая активность.

ВВЕДЕНИЕ

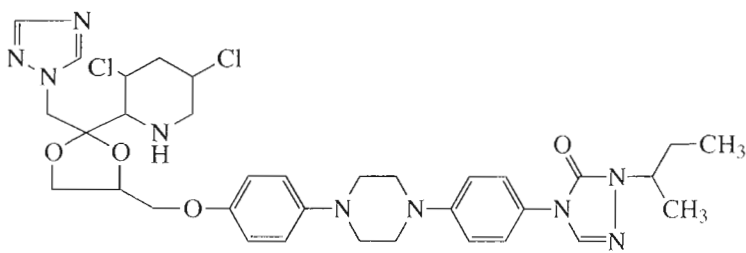
Широкое распространение устойчивости бактерий к обычным антибиотикам стало в последние десятилетия серьезной проблемой. Поэтому синтез новых соединений, которые могли бы ус-

пешно бороться с инфекционными заболеваниями без побочных эффектов, является одной из главных задач работ, связанных с биомедицинскими исследованиями.

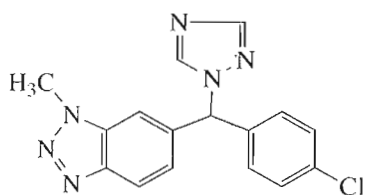
1,2,4-Триазолы представляют собой новый класс синтетических терапевтических агентов.



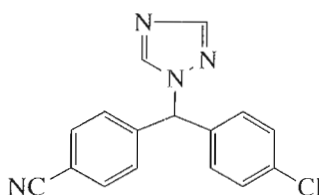
Флуконазол



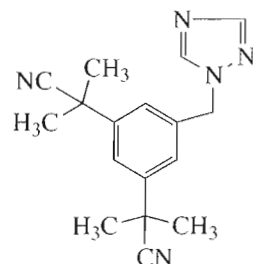
Итраконазол



Ворозол

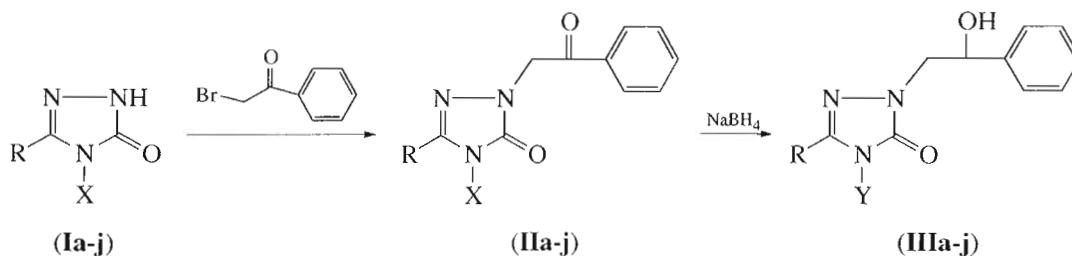


Летрозол



Анастрозол

[#] Автор для переписки (тел.: 90-(462)-377-26-00; факс: 90-(462)-325-31-95; эл. почта: neslihan@ktu.edu.tr)



(I)–(III)	R	X	Y
a	CH ₃	NH ₂	NH ₂
b	CH ₂ C ₆ H ₅	NH ₂	NH ₂
c	CH ₃	N=CHC ₆ H ₅	NHCH ₂ C ₆ H ₅
d	C ₆ H ₅	N=CHC ₆ H ₅	NHCH ₂ C ₆ H ₅
e	CH ₂ C ₆ H ₅	N=CHC ₆ H ₃ Cl(2,4)	NHCH ₂ C ₆ H ₃ Cl(2,4)
f	CH ₂ C ₆ H ₄ Cl(-p)	N=CHC ₆ H ₃ Cl(2,4)	NHCH ₂ C ₆ H ₃ Cl(2,4)
g	CH ₃	N=CHC ₆ H ₄ OH(o-)	NHCH ₂ C ₆ H ₄ OH(o-)
h	C ₂ H ₅	N=CHC ₆ H ₄ OH(o-)	NHCH ₂ C ₆ H ₄ OH(o-)
i	C ₃ H ₇	N=CHC ₆ H ₄ OH(o-)	NHCH ₂ C ₆ H ₄ OH(o-)
j	CH ₂ C ₆ H ₅	N=CHC ₆ H ₄ OH(o-)	NHCH ₂ C ₆ H ₄ OH(o-)

Схема 1.

Так, например, флуконазол и итраконазол были использованы как антимикробные средства в медицине [1, 2]. Нестероидные лекарственные препараты ворозол, летрозол и анастрозол использовали для лечения рака [3]. Найдено также, что ряд производных триазола обладают фармакологической, инсектицидной, фунгицидной и гербицидной активностями [4–11]. Некоторые *N*-алкилированные производные 1,2,4-триазолов были получены в нашей лаборатории взаимодействием 5-алкил-1,2,4-триазол-3-она с соответствующим галоидным алкилом в присутствии этоксида натрия и для них найдено антимикробное действие [5, 6]. *S*-Алкилирование 1,2,4-триазол-3-тионов проводили в водном гидроксиде натрия, если предшественник растворялся в воде [12]. Антираковую активность проявляли полученные в нашей лаборатории основания Шиффа, включающие фрагмент 1,2,4-триазол-3-она, и их восстановленные производные [7, 13, 14]. Наивысшая активность наблюдалась для тех из них, которые содержали фенилэтилиденамино- или фенилэтиламиногруппы в 4-м положении гетероцикла. С другой стороны, соединения, содержащие арилиденгидразидную группу в положении 2 1,2,4-триазол-3-она, проявляли активность только в отношении рака груди [8].

Сульфонаты, используемые в качестве важного интермедиата в органическом синтезе и обладающие антивирусной, анти-СПИД, антираковой активностями [15, 16], обычно получают обработкой соответствующих спиртов сульфатирующими агентами в присутствии пиридина или триэтиламина. Тетраметилалкилдиамин и окись серебра(I) являются эффективными катализаторами сульфатирования спиртов сульфонилхлоридами, последние используют в присутствии каталитических количеств йодистого калия [17]. При использовании достаточно гидрофильных спиртов сульфатирование можно проводить даже в водном растворе гидроксида натрия [18, 19].

Принимая во внимание вышеизложенные факты и рассчитывая получить биоактивные соединения, мы синтезировали серию новых производных 1,2,4-триазол-3-она.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В первой части этого исследования были синтезированы десять новых производных 1,2,4-триазол-3-она взаимодействием соединения (I) с α -бромацетофеноном в основной среде (схема 1). Структуры новых соединений были подтверждены данными ИК-спектроскопии, ¹H-ЯМР и ¹³C-ЯМР, масс-

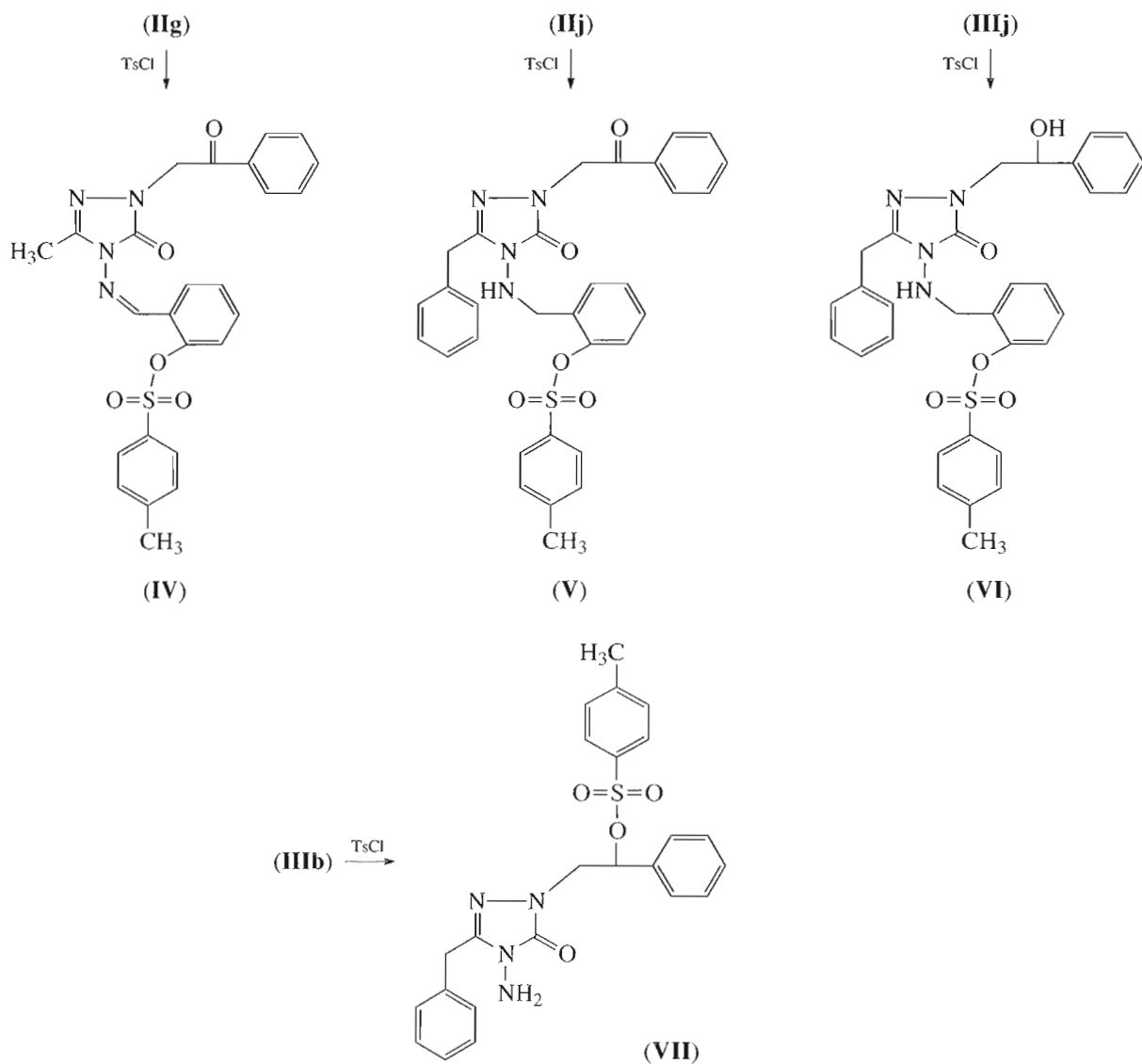


Схема 2.

спектрометрии. Спектральные данные соответствуют предполагаемым структурам. В спектрах ^1H -ЯМР соединений (IIa)–(IIj) появляются дополнительные сигналы, относящиеся к ацетофенону, а сигнал NH-протона исчезает. ИК-спектры этих соединений содержат дополнительную полосу поглощения, принадлежащую экзоциклической карбонильной группе, а полосы NH-группы отсутствуют. Соединения (IIa), (IIc) и (IIg) дают хороший пик молекулярных ионов.

Соединения (IIIa)–(IIIj) были получены селективным восстановлением экзоциклической карбонильной группы и иминогруппы соединений (IIa)–(IIj) (схема 1). В ходе этих реакций не наблюдалось восстановления фрагментов гетероциклического кольца, поскольку мы использова-

ли боргидрид натрия в качестве восстановителя, хотя в иных условиях подобные процессы возможны [20]. Интересно отметить, что восстановление соединений (IIa)–(IIj) достигалось в более мягких, чем ранее использовавшиеся в нашей лаборатории, условиях [7, 13, 14]. Спектральные данные соединений (IIIa)–(IIIj) оказались очень информативны. В ИК-спектрах соединений (IIIa)–(IIIj) наблюдается одна полоса поглощения карбонильной группы цикла, свидетельствующая о селективном восстановлении соединений (IIa)–(IIj). В спектрах ^1H -ЯМР восстановленных соединений (IIIa)–(IIIj) протоны СНОН-групп дают мультиплетные сигналы в областях 4.9–5.4 (один протон) и 5.5–5.7 м. д. (один протон), сигнал метиленовой NCH_2 -группы представляет собой дублет дублетов с центрами 3.6–4.3 и 3.8–4.5 м. д. (два протона). Сигналы прото-

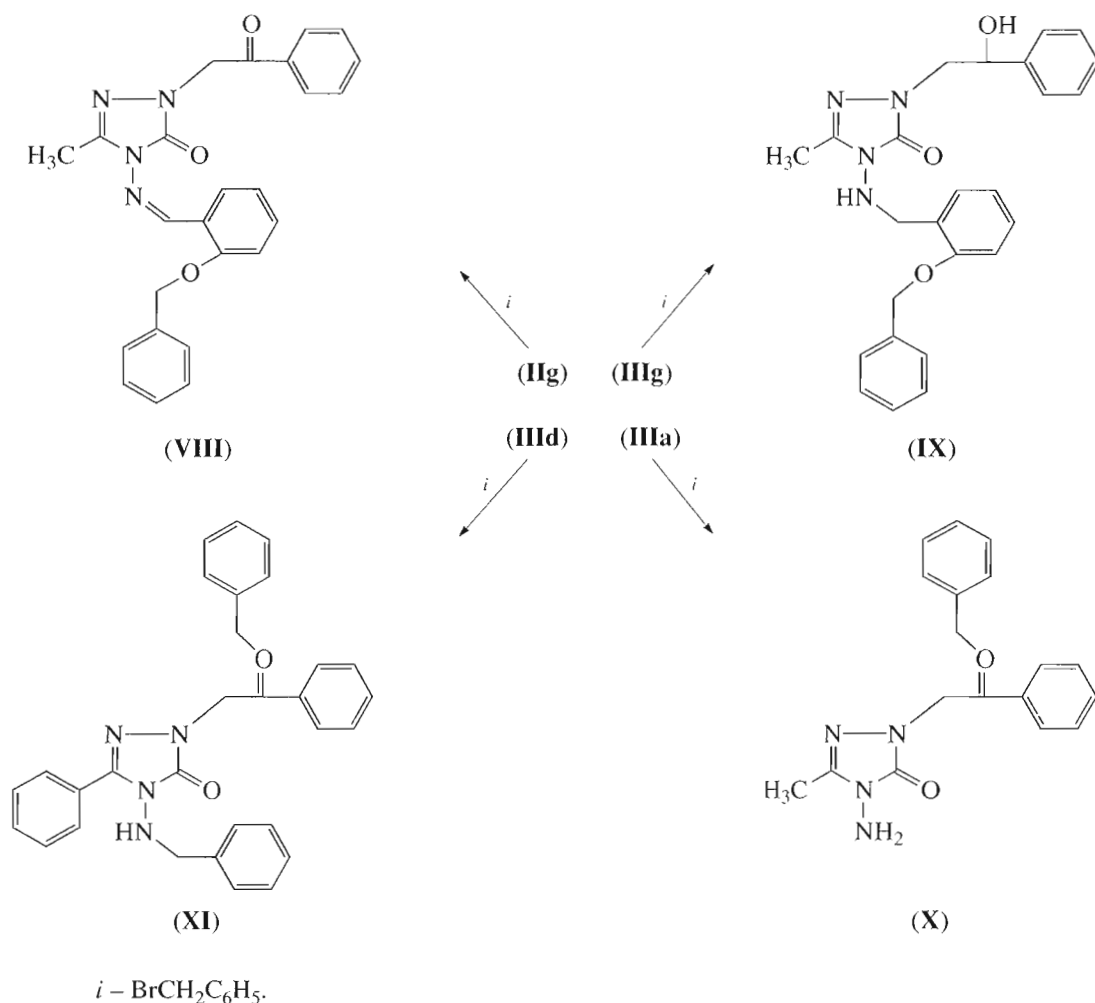


Схема 3.

на NH группы NH-CH₂ располагаются в двух областях: 3.7–4.2 м. д. для соединений (IIIc)–(IIIg).

В спектрах ¹³C-ЯМР сигналы атомов углерода группы CH₂-NH заместителя Y проявляются для соединений (IIIc)–(IIIj) – около 47–49 м. д., сигналы атома углерода группы -CH-OH проявляются в области 69–71 м. д., а сигналы группы N=CH и экзотической карбонильной группы отсутствуют.

Соединения (IV), (V) и (VI) получали обработкой соединений (IIg), (IIj) и (IIIj) 4-толуолсульфохлоридом в этаноле в присутствии NaOH, при этом у соединений (IIIg)–(IIIj) не происходило сульфатирования алифатической гидроксигруппы. Тозилирование соединения (IIIb) можно провести в сухом толуоле в присутствии металлического натрия (схема 2). ИК-спектры соединений (IV) и (V) не содержат полосы фенольной OH-группы. В спектрах ¹H-ЯМР этих соединений также исчезает сигнал фенольной гидроксигруппы, но появляются сигналы тозилльной группы с обычными для нее значениями химических сдвигов. В спек-

ре ¹H-ЯМР соединения (VI) сигнал алифатической гидроксильной группы проявляется в области 5.89 м. д. В спектре соединения (VII), напротив, исчезает сигнал алифатического гидроксила исходного соединения (IIIb). Кроме того, соединения (IV), (V) и (VI) в масс-спектрах дают молекулярный ион, соответствующий их структурам.

Бензилирование соединений (IIg) и (IIIg) проводили с использованием бромистого бензила в этаноле в присутствии NaOH. Спектры ¹H-ЯМР соединений (VIII) и (IX) содержат сигналы бензильной группы, но не фенольного гидроксила. Бензилирование соединений (IIIa) и (IIId) в присутствии металлического Na в сухом толуоле приводит к получению соединений (X) и (XI) соответственно (схема 3). Сигналы алифатической гидроксигруппы отсутствуют в ИК- и ¹H-ЯМР-спектрах этих соединений, вместо них появляются соответствующие сигналы бензильной группы. С другой стороны, в спектре ¹H-ЯМР соединения (IX) присутст-

Таблица 1. Антимикробная активность полученных соединений (мкг/мл)

Соединение	<i>Ec</i>	<i>Kp</i>	<i>Yp</i>	<i>Pa</i>	<i>Ef</i>	<i>Sa</i>	<i>Bs</i>	<i>Ca</i>	<i>Ct</i>	<i>Cg</i>
(IIa)	>1250	39	156	156	4	4	4	–	–	–
(IIb)	2	48	3125	3125	8	4	4	–	–	–
(IIc)	625	78	156	>1250	2	1	1	–	–	–
(IIf)	312	156	156	156	4	4	4	–	–	–
(IIg)	312	156	156	156	9	4	4	–	–	–
(IIh)	312	156	>1250	312	9	2	2	–	–	–
(IIj)	312	156	156	625	9	4	1	–	–	–
(IIIb)	8	781	3125	3125	8	8	4	–	–	–
(IIIc)	312	156	312	312	19	9	4	–	–	–
(IIId)	625	156	625	>1250	19	19	19	–	–	–
(IIIh)	312	156	156	>1250	4	4	4	–	–	–
(IIIj)	312	156	156	312	39	1	1	–	–	–
(IV)	16	48	3125	3125	32	32	16	–	–	–
(V)	16	3125	6250	3125	0.5	4	4	–	–	–
(VI)	8	48	3125	3125	8	4	4	–	–	–
(VII)	16	97	3125	3125	16	32	16	–	–	–
(VIII)	16	48	3125	3125	32	32	16	–	–	–
(IX)	16	48	3125	3125	32	32	32	–	–	–
(X)	32	48	3125	3125	32	32	32	–	–	–
(XI)	>1250	12	94	>1250	0.3	0.3	0.3	–	–	–
Amp.	8	32	32	>128	2	2	<1	–	–	–
Flu.	32	–	–	–	–	–	–	<1	8	64

Примечание: *Ec*: *E. coli* ATCC 25922; *Kp*: *K. pneumoniae* ATCC 13883; *Yp*: *Y. pseudotuberculosis* ATCC 911; *Pa*: *P. aeruginosa* ATCC 10145; *Ef*: *E. faecalis* ATCC 29212; *Sa*: *S. aureus* ATCC 25923; *Bs*: *B. subtilis* ATCC 6633; *Ca*: *C. albicans* ATCC 60193; *Ct*: *C. tropicalis* ATCC 13803; *Cg*: *C. glabrata* ATCC 66032. Amp. – ампициллин; Flu. – флуконазол; (–) – не определяется (5 мг/мл).

ует сигнал спиртового гидроксила, а фенольного гидроксила – отсутствует.

Хорошую активность среди всех изученных соединений проявили соединения (IIc), (IIIh) и (IIIj), значение MIC в отношении *Sa* (*Staphylococcus aureus*) и *Bs* (*Bacillus subtilis*) составило 1 мкг/мл. Соединение (IIc) показало также хорошую активность против *Ef* (*Enterococcus faecalis*), а соединение (IIj) – против *Bs* и среднюю – против *Ef* и *Sa* с MIC-значениями 1, 9 и 4 мкг/мл соответственно. При превращении соединения (IIj) в (IIIj) наблюдается увеличение активности относительно *Sa* до значений MIC 1 мкг/мл. Тозилирование фенольного гидроксила соединения (IIj) значительно увеличивает антимикробную активность полученного соединения (V) в отношении *Ef*, но уменьшает – для *Bs*.

Аналогичное увеличение активности в отношении *Ef* наблюдается при тозилровании соединения (IIIj), но при этом уменьшается активность в отношении *Sa* и *Bs*. Соединение (IIb) показало хорошую активность в отношении *Ec* (*Escherichia coli*) (MIC 2 мкг/мл) и среднюю – в отношении *Ef*,

Sa и *Bs* (MIC – 8, 4 и 4 мкг/мл). Восстановление соединения (IIb) до (IIIb) сопровождается уменьшением его активности относительно *Ec* и *Sa* до 8 мкг/мл. Уменьшение активности относительно *Ec*, *Ef*, *Sa* и *Bs* до значений MIC 16, 16, 32 и 16 мкг/мл наблюдалось для производного (VII) – тозилрованного по спиртовому гидроксилу соединения (IIIb). С другой стороны, влияние тозильной группы, связанной с фенольным гидроксильной группой, связанной с фенольным гидроксильной группой, неоднозначно, так как наблюдается повышение противомикробной активности соединений в отношении *Ef*, но уменьшение – в отношении *Sa* и *Bs*. Кроме того, соединение (IV), тозилрованное производное соединения (IIg), менее активно в отношении *Ef*, *Sa* и *Bs*, чем его предшественник. Аналогичное уменьшение активности в тех же тестах показывает соединение (IIIc), восстановленное производное соединения (IIc). Однако восстановление соединения (IIh) в производное (IIIh) повышает активность последнего в отношении *Ef*, но уменьшает – в отношении *Sa* и *Bs*. Средняя активность наблюдается для соединений (IIa) и (IIf) в отношении *Ef*, *Sa* и *Bs* со значением MIC 4 мкг/мл.

Бензилирование соединений (IIg), (IIIc) и (IIIg) приводит к уменьшению их антимикробной активности (табл. 1). Напротив, бензилирование соединения (IIIд) по спиртовому гидроксилу приводит к возрастанию активности в отношении *Ef*, *Sa* и *Bs* (MIC – 0.3 мкг/мл). Все изученные соединения не проявили никакой активности в отношении *Ca* (*Candida albicans*), *Ct* (*Candida tropicalis*) и *Cg* (*Candida glabrata*). DMSO, ацетон и этанол не оказывают ингибиторного эффекта на грамположительные и грамотрицательные бактерии.

Среди соединений (IV)–(VII), имеющих тозилную группу в своей структуре, соединения (VI) и (VII), представляющие собой восстановленные производные соединений (IIIj) и (IIIb), проявляли противораковую активность, но соединения (IV) и (V), включающие, помимо тозилной, еще и иминогруппу, не выявили аналогичной активности. Из бензилированных соединений (VIII)–(XI) только соединение (IX), имеющее бензильную группу при фенольном гидроксиле и восстановленные имино- и карбонильную группу в заместителях, проявило антираковую активность (табл. 2). Полученные нами результаты не дают оснований для достоверных выводов о наличии каких-либо закономерностей структура–антираковая активность у полученных соединений (IIa)–(IIj) и (IIIa)–(IIIj), поскольку, например, соединение (IIIi) проявляет антираковую активность, а его восстановленный аналог (IIIi) такой активностью не обладает. Напротив, соединение (IIf) оказалось не активным, а соединение (IIg) обладало антираковой активностью.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Точки плавления веществ определяли на приборе Gallenkamp и не исправляли.

¹H-ЯМР и ¹³C-ЯМР регистрировали на спектрометре Varian-Mercury с рабочей частотой 200 МГц в DMSO-*d*₆ относительно Me₄Si; указаны химические сдвиги в миллионных долях, а КССВ – в герцах. ИК-спектры соединений в таблетках KBr сняты на FTIR спектрометре Perkin-Elmer 1600 (ν, см⁻¹). Масс-спектры записаны на приборе Quattro LC-MS (70 эВ). В работе использовали реагенты и растворители фирмы “Fluka Chemie AG Buchs” (Швейцария). Соединения (Ia)–(Ij) синтезировали по описанным методикам [21].

Общий метод синтеза 5-алкил[арил]-4-Х-2-фенацил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-онов (IIa)–(IIj). Соответствующий 5-алкил[арил]-4-амино(или арилметилденамино)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (I) (0.01 моль) кипятили с эквивалентным количеством металлического Na в сухом этаноле в течение 2 ч. Затем добавляли α-бромацетофенон (0.01 моль) и кипятили еще 5 ч. Растворитель упа-

Таблица 2. Данные по скринингу на антираковую активность ряда синтезированных соединений

Соединение	Номер, присвоенный NCI	Рост раковых клеток, %			Активность
		MCF7	NCI-H460	SF-268	
(IIa)	729340	122	102	99	–
(IIb)	729341	40	96	90	–
(IIg)	731549	46	93	121	–
(IIf)	729346	62	96	96	–
(IIIi)	729348	29	94	80	+
(IIIb)	729343	1	32	23	+
(IIIf)	729347	1	4	3	+
(IIIi)	729901	138	156	96	–
(IV)	734565	97	104	106	–
(V)	734567	95	86	89	–
(VI)	734566	7	48	85	+
(VII)	734568	0	6	53	+
(VIII)	734568	110	112	118	–
(IX)	734564	1	30	45	+

ривали в вакууме при 35–40°C, остаток перекристаллизовывали из подходящего растворителя.

4-Амино-5-метил-2-фенацил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (IIa): выход 82.2%; т. пл. 182–183°C (из этанола). ИК: 1723 и 1699 (2 C=O), 1611 (C=N). ¹H-ЯМР: 1.85 (3 H, с, CH₃), 5.43 (2 H, с, NCH₂), 5.52 (2 H, с, NH₂), 7.20–7.31 (3 H, м, Ar), 7.43–7.58 (2 H, м, Ar). ¹³C-ЯМР: 22.34 (CH₃), 56.66 (NCH₂), Ar: [128.01 (CH), 128.36 (2 CH), 129.61 (CH), 130.73 (CH), 131.24 (C)], 143.04 (C3, Tгi*), 154.18 (C5, Tгi), 194.21 (CH₂C=O). Масс-спектр: m/z (I, %) 238.08 [M⁺ + 1] (16), 233.08 [M⁺] (100), 127.08 (33), 119.11 (23), 115.15 (25).

4-Амино-5-бензил-2-фенацил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (IIb): выход 80.12%; т. пл. 188–189°C (из смеси этилацетата с петролейным эфиром, 1 : 1). ИК: 3308 и 3206 (NH₂), 1706 и 1682 (2 C=O), 1652 (C=N); ¹H-ЯМР: 3.85 (2 H, с, CH₂), 5.38 (2 H, с, NCH₂), 5.42 (2 H, с, NH₂), 7.28–7.36 (3 H, м, Ar), 7.58–7.72 (2 H, м, Ar), 7.69–7.98 (5 H, м, Ar). ¹³C-ЯМР: 37.87 (CH₂), 51.66 (NCH₂), Ar: [128.01 (2 CH), 128.12 (2 CH), 128.69 (2 CH), 129.32 (CH), 129.67 (CH), 130.12 (CH), 130.45 (CH), 131.19 (2 C)], 142.52 (C3, Tгi), 152.34 (C5, Tгi), 193.71 (CH₂C=O).

5-Метил-4-(фенилметилден)амино-2-фенацил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (IIc): выход 74.13%; т. пл. 136–137°C (из этанола). ИК: 1703 и 1691 (2 C=O), 1611 и 1595 (2 C=N). ¹H-ЯМР: 2.35 (3 H, с, CH₃), 5.41 (2 H, с, NCH₂), 7.54–7.59 (4 H, м, Ar), 7.62–7.68 (2 H, м, Ar), 7.85–8.00 (2 H, м,

* Tгi – триазол.

Ar), 8.05–8.09 (2 H, м, Ar), 9.72 (H, с, N=CH). ¹³C-ЯМР: 10.93 (CH₃), 51.62 (NCH₂), Ar: [127.58 (CH), 127.74 (2 CH), 128.08 (2 CH), 128.87 (2 CH), 128.93 (2 CH), 131.55 (CH), 133.18 (2C)], 143.63 (C3, Tri), 150.12 (C5, Tri), 154.16 (N=CH), 192.84 (CH₂C=O). Масс-спектр: *m/z* (*I*, %) 321.04 [*M*⁺] (100), 248.99 (50), 238.77 (14), 123.78 (14), 121.91 (27), 115.89 (12), 65.00 (36), 63.12 (60), 60.24 (18).

5-Фенил-4-(фенилметилен)амино-2-фенацил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (IId): выход 81.62%; т. пл. 159–160°C (из этанола). ИК: 1701 и 1692 (2 C=O), 1597 и 1544 (2 C=N); ¹H-ЯМР: 5.61 (2 H, с, NCH₂), 7.56–7.74 (6 H, м, Ar), 7.75–7.84 (3 H, м, Ar), 7.87–7.93 (3 H, м, Ar), 8.05–8.12 (3 H, м, Ar), 9.67 (H, с, N=CH). ¹³C-ЯМР: 54.13 (NCH₂), Ar: [125.89 (C), 127.88 (3 CH), 127.92 (3 CH), 128.11 (2 CH), 128.56 (2 CH), 128.86 (CH), 129.02 (CH), 130.31 (CH), 131.77 (CH), 132.96 (CH), 134.00 (C), 134.11 (C)], 143.68 (C3, Tri), 150.22 (C5, Tri), 157.09 (N=CH), 192.64 (CH₂C=O).

5-Бензил-4-[(2,4-дихлорфенил)метилен]амино-2-фенацил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (IJe): выход 84.21%; т. пл. 167–168°C (из этанола). ИК: 1709 и 1697 (2 C=O), 1595 и 1583 (2 C=N). ¹H-ЯМР: 4.10 (2 H, с, CH₂), 5.47 (2 H, с, NCH₂), 7.27–7.29 (5 H, м, Ar), 7.58–7.61 (3 H, м, Ar), 7.69–7.72 (2 H, м, Ar), 7.98–8.06 (3 H, м, Ar), 10.09 (H, с, N=CH). ¹³C-ЯМР: 36.64 (CH₂), 58.76 (NCH₂), Ar: [126.74 (CH), 128.05 (3 CH), 128.43 (3 CH), 128.68 (3 CH), 128.83 (3 CH), 129.54 (C), 133.96 (C), 134.06 (C), 135.04 (C), 136.69 (C)], 144.42 (C3, Tri), 147.95 (N=CH), 150.02 (C5, Tri), 192.69 (CH₂C=O).

4-[(2,4-Дихлорфенил)метилен]амино-5-(4-хлорфенил)метил-2-фенацил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (IIf): выход 77.35%; т. пл. 186–187°C (из этанола). ИК: 1705 и 1698 (2 C=O), 1587 и 1563 (2 C=N). ¹H-ЯМР: 4.18 (2 H, с, CH₂), 5.46 (2 H, с, NCH₂), 7.39 (4 H, уш. с, Ar), 7.58–7.61 (5 H, м, Ar), 7.80–8.03 (3 H, м, Ar), 9.89 (H, с, N=CH). ¹³C-ЯМР: 29.98 (CH₂), 51.78 (NCH₂), Ar: [128.05 (3 CH), 128.37 (2 CH), 128.84 (2 CH), 129.55 (CH), 129.59 (C), 130.66 (2 CH), 131.46 (C), 133.94 (C), 134.07 (2 CH), 134.19 (C), 135.07 (C), 136.73 (C)], 145.15 (C3, Tri), 148.10 (N=CH), 150.00 (C5, Tri), 192.56 (CH₂C=O).

4-[(2-Гидроксифенил)метилен]амино-5-метил-2-фенацил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (IIg): выход 81.38%; т. пл. 175–176°C (из смеси этилацетата с петролевым эфиром, 1 : 1). ИК: 3327 (OH), 1724 и 1692 (2 C=O), 1614 и 1590 (2 C=N). ¹H-ЯМР: 2.37 (3 H, с, CH₃), 5.48 (2 H, с, NCH₂), 7.14–7.31 (2 H, м, Ar), 7.33–7.38 (2 H, м, Ar), 7.45–7.62 (3 H, м, Ar), 7.70–7.95 (2 H, м, Ar), 9.83 (H, с, N=CH), 10.29 (H, с, OH). ¹³C-ЯМР: 19.74 (CH₃), 53.06 (NCH₂), Ar: [118.82 (CH), 119.29 (2 CH), 119.57 (CH), 124.86 (CH), 126.17 (CH), 128.21 (CH), 129.48 (2 CH), 132.11 (CH), 134.05 (C), 142.11 (C)], 146.92 (C3, Tri), 155.37 (C5, Tri), 162.63 (N=CH),

191.49 (CH₂C=O). Масс-спектр: *m/z* (*I*, %) 337.09 [*M*⁺] (67), 304.17 (46), 282.17 (44), 254.96 (21), 232.82 (14), 218.84 (13), 196.90 (11), 176.84 (16), 160.66 (11), 158.78 (59), 155.77 (100), 152.95 (51), 139.78 (16), 121.79 (13), 119.78 (34).

4-[(2-Гидроксифенил)метилен]амино-2-фенацил-5-этил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (IIh): выход 68.66%; т. пл. 155–157°C (из этанола). ИК: 3355 (OH), 1712 и 1693 (2 C=O), 1602 и 1591 (2 C=N); ¹H-ЯМР: 1.22 (3 H, т, J 7.0, CH₃), 2.50 (2 H, кв, J 7.0, CH₂), 5.41 (2 H, с, NCH₂), 6.93–6.98 (2 H, м, Ar), 7.36–7.54 (H, м, Ar), 7.68–7.72 (4 H, м, Ar), 8.02–8.07 (2 H, м, Ar), 9.94 (H, с, N=CH), 10.40 (H, с, OH). ¹³C-ЯМР: 19.62 (CH₂), 28.55 (CH₂), 52.03 (NCH₂), Ar: [116.11 (CH), 118.82 (CH), 119.43 (C), 124.78 (CH), 127.14 (CH), 128.82 (CH), 132.12 (CH), 133.28 (2 CH), 134.06 (2 C), 145.92 (C)], 147.11 (C3, Tri), 156.74 (C5, Tri), 162.69 (N=CH), 192.67 (CH₂C=O).

4-[(2-Гидроксифенил)метилен]амино-5-пропил-2-фенацил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (IIi): выход 66.52%; т. пл. 156–157°C (из этанола). ИК: 3355 (OH), 1708 и 1685 (2 C=O), 1601 и 1584 (2 C=N). ¹H-ЯМР: 0.96 (3 H, т, J 7.0, CH₃), 1.34 (2 H, м, CH₂), 2.57–2.64 (2 H, д, J 6.0, CH₂), 5.42 (2 H, с, NCH₂), 6.93–6.97 (2 H, м, Ar), 7.33–7.43 (H, м, Ar), 7.55–7.85 (4 H, м, Ar), 8.03–8.07 (2 H, м, Ar), 9.95 (H, с, N=CH), 10.35 (H, с, OH). ¹³C-ЯМР: 13.28 (CH₃), 19.62 (CH₂), 28.52 (CH₂), 51.68 (NCH₂), Ar: [116.32 (CH), 119.33 (CH), 119.43 (C), 126.00 (CH), 128.03 (CH), 128.83 (CH), 130.71 (2 CH), 133.13 (CH), 134.05 (2 C), 146.07 (C)], 147.26 (C3, Tri), 157.51 (C5, Tri), 162.69 (N=CH), 192.84 (CH₂C=O).

5-Бензил-4-[(2-гидроксифенил)метилен]амино-2-фенацил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (IIj): выход 63.17%; т. пл. 151–152°C (из этанола). ИК: 3294 (OH), 1702 (2 C=O), 1604 и 1594 (2 C=N); ¹H-ЯМР: 3.86 (2 H, с, CH₂), 5.42 (2 H, с, NCH₂), 6.90–6.97 (2 H, м, Ar), 7.28–7.39 (3 H, м, Ar), 7.48–7.54 (5 H, м, Ar), 8.02–8.11 (4 H, м, Ar), 9.92 (H, с, N=CH), 10.33 (H, с, OH). ¹³C-ЯМР: 36.22 (CH₂), 54.04 (NCH₂), Ar: [119.45 (CH), 119.92 (C), 122.01 (CH), 124.83 (2 CH), 126.24 (2 CH), 128.07 (CH), 128.66 (2 CH), 129.12 (2 CH), 131.77 (2 CH), 133.72 (CH), 134.02 (2 C), 136.18 (C)], 142.52 (C3, Tri), 152.34 (C5, Tri), 154.23 (N=CH), 192.12 (CH₂C=O).

Общий метод синтеза 5-алкил[арил]-4-У-2-(2-гидрокси-фенэтил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-онов (IIa)–(IIj). Раствор соответствующего соединения (IIa)–(IIj) (0.01 моль) в 40 мл сухого этанола обрабатывали раствором NaBH₄ (0.03 моль) в 30 мл сухого этанола. Смесь кипятили 8 ч и затем вылили в 500 мл воды. После охлаждения в морозильнике выпадает осадок соединения (IIa)–(IIj), который перекристаллизовывают из смеси этанол–вода, 1 : 1.

4-Амино-2-(2-гидрокси-2-фенэтил)-5-метил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (IIa): выход 48.77%; т. пл. 98–99°C. ИК: 3365–3238 (OH + NH₂), 1688

(C=O), 1614 и 1519 (2 C=N). ¹H-ЯМР: 1.93 (3 H, с, CH₃), 3.90 (H, д, NCH₂), 4.07 (H, д, NCH₂), 5.43 (H, уш.с, CH), 5.56 (H, д, J 4.0, OH), 6.52 (H, с, NH), 7.03–7.22 (3 H, м, Ar), 7.28–7.42 (2 H, м, Ar). ¹³C-ЯМР: 23.65 (CH₃), 57.61 (NCH₂), 69.76 (CH), Ar: [126.11 (CH), 128.36 (CH), 129.19 (CH), 128.91 (CH), 133.96 (CH), 144.48 (C)], 144.27 (C3, Tri), 153.73 (C5, Tri).

4-Амино-5-бензил-2-(2-гидрокси-2-фенэтил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (Шб): выход 50.23%; т. пл. 164–165°C. ИК: 3362–3332 (OH + NH₂), 1693 (C=O), 1630 (2 C=N). ¹H-ЯМР: 3.92 (2 H, с, CH₂), 4.31 (H, д, NCH₂), 4.38 (H, д, NCH₂), 5.02 (H, м, CH), 5.38 (2 H, с, NH₂), 6.68 (H, уш.с, OH), 7.31–7.40 (3 H, м, Ar), 7.51–7.62 (2 H, м, Ar), 7.73–8.07 (5 H, м, Ar). ¹³C-ЯМР: 34.65 (CH₂), 55.45 (NCH₂), 69.21 (CH), Ar: [124.18 (2 CH), 125.22 (2 CH), 126.51 (2 CH), 127.29 (2 CH), 127.93 (CH), 128.65 (CH), 130.08 (2 C)], 142.15 (C3, Tri), 152.18 (C5, Tri). Масс-спектр: *m/z* (*I*, %) 311.12 [*M*⁺] (13), 293.08 (26), 282.18 (13), 155.71 (14), 152.83 (100).

5-Метил-4-(бензиламино)-2-(2-гидрокси-2-фенэтил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (Шс): выход 48.77%; т. пл. 115–116°C. ИК: 3231 (OH + NH), 1678 (C=O), 1584 и 1510 (2 C=N). ¹H-ЯМР: 1.93 (3 H, с, CH₃), 3.58 (H, д, NCH₂), 3.83 (H, д, NCH₂), 4.03 (2 H, уш.с, NHCH₂), 5.29 (H, уш.с, CH), 5.56 (H, д, J 4.0, OH), 6.52 (H, уш.с, NH), 7.20–7.52 (10 H, м, Ar). ¹³C-ЯМР: 24.15 (CH₃), 48.85 (NHCH₂), 58.78 (NCH₂), 70.46 (CH), Ar: [126.07 (2 CH), 127.25 (CH), 127.42 (CH), 129.59 (CH), 128.23 (CH), 128.64 (CH), 129.81 (CH), 129.96 (2 CH), 137.14 (C), 142.65 (C)], 144.13 (C3, Tri), 152.31 (C5, Tri). Масс-спектр: *m/z* (*I*, %) 324.37 [*M*⁺] (4), 311.12 (6), 110.98 (100).

4-(Бензиламино)-2-(2-гидрокси-2-фенэтил)-5-фенил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (Шд): выход 42.19%; т. пл. 110–111°C. ИК: 3251 (OH + NH), 1689 (C=O), 1583 и 1550 (2 C=N). ¹H-ЯМР: 3.70–3.93 (2 H, дд, NCH₂), 4.15 (2 H, уш.с, NHCH₂), 4.95 (H, м, CH), 5.62 (H, д, J 4.1, OH), 6.60 (H, уш.с, NH), 7.05–7.22 (6 H, м, Ar), 7.23–7.45 (5 H, м, Ar), 7.65–7.78 (4 H, м, Ar). ¹³C-ЯМР: 49.18 (NHCH₂), 52.31 (NCH₂), 70.13 (CH), Ar: [126.04 (3 CH), 126.34 (C), 127.19 (3 CH), 127.27 (3 CH), 128.02 (3 CH), 128.81 (2 CH), 129.58 (CH), 136.25 (C), 142.50 (C)], 144.13 (C3, Tri), 152.31 (C5, Tri). Масс-спектр: *m/z* (*I*, %) 387.12 [*M*⁺] (13), 369.11 (36), 265.07 (16), 249.10 (100), 177.03 (10).

5-Бензил-4-(2,4-дихлорбензил)амино-2-(2-гидрокси-2-фенэтил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (Ше): выход 51.15%; т. пл. 114–115°C. ИК: 3446 (OH), 3232 (NH), 1688 (C=O), 1586 (2 C=N). ¹H-ЯМР: 3.68 (2 H, с, CH₂), 3.71 (2 H, уш.с, NHCH₂), 4.05 и 4.29 (2 H, дд, NCH₂), 4.96 (H, т, J 12.0, CH), 5.54 (H, уш.с, OH), 6.47 (H, уш.с, NH), 7.03–7.16 (3 H, м, Ar), 7.21–7.33 (5 H, м, Ar), 7.33–7.39 (5 H, м, Ar). ¹³C-ЯМР: 35.82 (CH₂), 48.91 (NHCH₂), 51.83 (NCH₂), 70.43 (CH), Ar: [126.09 (CH), 128.63

(2 CH), 127.18 (3 CH), 127.98 (3 CH), 128.18 (2 CH), 128.63 (2 CH), 132.70 (C), 132.99 (C), 133.50 (C), 134.34 (C), 135.49 (C)], 145.78 (C3, Tri), 152.68 (C5, Tri). Масс-спектр: *m/z* (*I*, %) 504.98 [*M*⁺ + 1] (25), 486.97 (44), 475.24 (57), 454.22 (14), 453.22 (52), 249.02 (39), 227.08 (43), 209.02 (12), 164.90 (13), 116.96 (13), 113.95 (20), 100.11 (29), 79.18 (100), 60.32 (47).

4-(2,4-Дихлорбензил)амино-2-(2-гидрокси-2-фенэтил)-5-(4-хлорфенил)метил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (Шф): выход 50.32%; т. пл. 126–127°C. ИК: 3263–3084 (OH + NH), 1692 (C=O), 1612 и 1602 (2 C=N). ¹H-ЯМР: 3.48 (2 H, с, CH₂), 3.63–3.89 (2 H, м, NCH₂), 4.07 (H, с, NHCH₂), 4.89 (H, уш.с, CH), 5.63 (H, д, J 4.0, OH), 6.64 (H, уш.с, NH), 7.00–7.05 (3 H, м, Ar), 7.16–7.33 (7 H, м, Ar), 7.53 (2 H, уш.с, Ar). ¹³C-ЯМР: 34.12 (CH₂), 48.88 (NHCH₂), 54.85 (NCH₂), 70.11 (CH), Ar: [126.25 (2 CH), 127.18 (CH), 127.24 (2 CH), 127.99 (CH), 128.07 (2 CH), 128.64 (CH), 129.13 (2 CH), 130.11 (CH), 131.17 (C), 132.69 (C), 133.04 (C), 133.44 (2 CH), 134.34 (C)], 145.37 (C3, Tri), 152.21 (C5, Tri).

4-(2-Гидроксибензил)амино-2-(2-гидрокси-2-фенэтил)-5-метил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (Шг): выход 45.16%; т. пл. 154–155°C. ИК: 3341 (2 OH), 3256 (NH), 1684 (C=O), 1595 (2 C=N). ¹H-ЯМР: 2.34 (3 H, с, CH₃), 3.74 (H, уш.с, NHCH₂), 4.24 (H, д, NCH₂), 4.47 (H, д, NCH₂), 4.97 (H, уш.с, CH), 5.47 (H, д, J 4.2, OH), 6.19 (H, уш.с, NH), 6.86–6.94 (3 H, м, Ar), 7.02–7.13 (1 H, м, Ar), 7.21–7.26 (5 H, м, Ar), 9.49 (H, с, PhOH). ¹³C-ЯМР: 19.65 (CH₃), 47.34 (NHCH₂), 56.31 (NCH₂), 70.27 (CH), Ar: [116.38 (CH), 119.31 (CH), 123.62 (C), 125.24 (2 CH), 128.03 (2 CH), 129.28 (CH), 129.03 (CH), 130.21 (CH), 137.09 (C), 139.11 (C)], 145.56 (C3, Tri), 153.68 (C5, Tri).

4-(2-Гидроксибензил)амино-2-(2-гидрокси-2-фенэтил)-5-этил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (Шh): выход 57.30%; т. пл. 117–119°C. ИК: 3246 (2 OH + NH), 1688 (C=O), 1593 (2 C=N). ¹H-ЯМР: 0.98 (3 H, т, J 7.4, CH₃), 2.25 (2 H, кв, J 7.4, CH₂), 3.60 (H, д, NCH₂), 3.85 (H, д, NCH₂), 4.06 (2H, уш.с, NHCH₂), 4.94 (H, уш.с, CH), 5.59 (H, д, J 4.1, OH), 6.21 (H, уш.с, NH), 6.72–6.80 (3 H, м, Ar), 6.84–6.94 (1 H, м, Ar), 6.98–7.11 (1 H, м, Ar), 7.30–7.37 (4 H, м, Ar), 9.53 (H, с, PhOH). ¹³C-ЯМР: 18.63 (CH₃), 25.69 (CH₂), 47.33 (NHCH₂), 55.81 (NCH₂), 70.15 (CH), Ar: [115.14 (CH), 118.64 (2 CH), 123.09 (C), 126.17 (CH), 127.33 (2 CH), 127.59 (CH), 128.55 (CH), 133.52 (CH), 140.67 (C), 144.46 (C)], 146.94 (C3, Tri), 153.02 (C5, Tri).

4-(2-Гидроксибензил)амино-2-(2-гидрокси-2-фенэтил)-5-пропил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (Шi): выход 56.07%; т. пл. 144–145°C. ИК: 3246 (2 OH + NH), 1684 (C=O), 1595 (2 C=N). ¹H-ЯМР: 0.75 (3 H, т, J 7.4, CH₃), 1.32–1.43 (2 H, м, CH₂), 2.06 (2 H, т, J 7.6, CH₂), 3.76 (2 H, уш.с, NHCH₂), 3.60 и 3.85 (2 H, дд, NCH₂), 4.88 (H, уш.с, CH), 5.52 (H, д, J 4.0, OH), 6.19 (H, уш.с, NH), 6.69–6.78 (3 H, м, Ar),

7.05–7.09 (H, м, Ar), 7.18–7.28 (5 H, м, Ar), 9.47 (H, с, PhOH). ^{13}C -ЯМР: 13.38 (CH₃), 18.63 (CH₂), 25.66 (CH₂), 47.37 (NHCH₂), 55.92 (NCH₂), 70.15 (CH), Ar: [114.88 (CH), 118.58 (CH), 123.08 (C), 126.03 (2 CH), 127.17 (2 CH), 127.97 (CH), 128.53 (CH), 130.70 (CH), 142.66 (C), 145.68 (C)], 146.96 (C3, Tri), 152.44 (C5, Tri). Масс-спектр: m/z (I , %) 369.02 [M^+] (27), 351.08 (17), 285.90 (15), 284.96 (100), 248.96 (44), 244.98 (32), 214.09 (20), 121.80 (13), 105.88 (11).

5-Бензил-4-(2-гидроксибензил)амино-2-(2-гидрокси-2-фенэтил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (IIIj): выход 47.60%; т. пл. 139–140°C. ИК: 3296 (2 OH), 3239 (NH), 1686 (C=O), 1609 (2 C=N). ^1H -ЯМР: 3.78 (2 H, с, CH₂), 3.76 (2H, уш.с, NHCH₂), 4.06 и 4.31 (2 H, дд, NCH₂), 5.11 (H, т, J 12.0, CH), 5.49 (H, уш.с, OH), 6.29 (H, уш.с, NH), 6.71–6.82 (3 H, м, Ar), 7.09–7.12 (2 H, м, Ar), 7.16–7.25 (4 H, м, Ar), 7.28–7.36 (5 H, м, Ar), 9.54 (H, с, PhOH). ^{13}C -ЯМР: 34.11 (CH₂), 48.12 (NHCH₂), 49.09 (NCH₂), 71.06 (CH), Ar: [121.81 (CH), 122.26 (2 CH), 123.66 (2 CH), 124.07 (C), 126.05 (CH), 126.17 (2 CH), 127.94 (2 CH), 128.53 (2 CH), 130.72 (2 CH), 136.14 (C), 141.97 (C), 143.12 (C)], 145.45 (C3, Tri), 155.71 (C5, Tri). Масс-спектр: m/z (I , %) 417.06 [M^+] (20), 381.17 (18), 380.16 (49), 364.16 (11), 305.17 (22), 304.17 (100), 302.16 (18), 282.14 (72), 265.07 (13), 256.79 (35), 240.85 (22), 228.05 (16), 198.81 (13), 176.78 (19), 160.78 (13), 158.77 (33), 152.94 (79), 142.71 (30), 141.77 (16), 119.80 (29), 110.77 (33), 100.79 (64).

Общий метод синтеза соединений (IV)–(VII). Раствор (0.01 моль) одного из соединений (IIg), (IIIj) или (IIIk) в этаноле, а соединения (IIIb) – в сухом толуоле, кипятили с эквивалентным количеством NaOH (Na металлический для соединения (IIIb)) в течение 1 ч. Затем добавляли 0.01 моль *n*-толуолсульфохлорида и кипятили еще 5 ч. После удаления в вакууме растворителя остается осадок, который перекристаллизовывали из этанола.

5-Метил-4-[(2-тозилоксифенил)метилен]амино-2-фенацил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (IV): выход 48.28%, т. пл. 181–182°C. ИК: 1719 и 1693 (C=O), 1615 и 1594 (C=N). ^1H -ЯМР: 1.88 (3 H, с, CH₃), 2.47 (3 H, с, CH₃), 5.28 (2 H, с, NCH₂), 7.08–7.14 (3 H, м, Ar), 7.17–7.25 (2 H, м, Ar), 7.33–7.39 (6 H, м, Ar), 7.45–7.62 (2 H, м, Ar), 9.03 (H, с, N=CH). ^{13}C -ЯМР: 12.34 (CH₃), 22.15 (CH₃), 48.31 (NCH₂), Ar: [119.36 (CH), 119.48 (CH), 121.84 (2 CH), 123.36 (CH), 124.73 (C), 125.95 (2 CH), 127.72 (CH), 128.37 (2 CH), 130.02 (3 CH), 131.71 (2 C), 139.12 (C), 145.93 (C)], 143.17 (C3, Tri), 145.65 (C5, Tri), 155.12 (N=CH), 192.48 (C=O). Масс-спектр: m/z (I , %) 491.21 [M^+] (100), 320.23 (10), 305.19 (11), 304.18 (52), 283.23 (9), 282.22 (37), 156.86 (11), 155.86 (17), 152.96 (22).

5-Бензил-4-[(2-тозилоксифенил)метилен]амино-2-фенацил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (V): выход 47.85%; т. пл. 141–142°C. ИК: 1715 и 1684 (2 C=O), 1623 и 1597 (C=N). ^1H -ЯМР: 2.33 (3

H, с, CH₃), 3.94 (2 H, с, CH₂), 5.39 (2 H, с, NCH₂), 6.79–6.93 (3 H, м, Ar), 6.97–7.08 (2 H, м, Ar), 7.18–7.25 (9 H, м, Ar), 7.32–7.47 (4 H, м, Ar), 9.21 (H, с, N=CH). ^{13}C -ЯМР: 21.66 (CH₃), 33.59 (CH₂), 51.67 (NCH₂), Ar: [120.52 (C), 122.18 (2 CH), 125.34 (2 CH), 126.82 (2 CH), 127.31 (2 CH), 128.29 (2 CH), 128.63 (2 CH), 129.42 (2 CH), 129.76 (2 CH), 133.71 (C), 137.12 (2 CH), 138.43 (C), 139.12 (CH), 141.61 (C), 142.56 (C)], 143.14 (C3, Tri), 145.52 (C5, Tri), 152.65 (N=CH), 194.45 (C=O). Масс-спектр: m/z (I , %) 567.12 [M^+] (17), 304.19 (11), 282.10 (7), 153.91 (15), 152.90 (100).

5-Бензил-2-(2-гидрокси-2-фенэтил)-4-[(2-тозилоксибензил)амино]-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (VI): выход 66.13%; т. пл. 124–125°C. ИК: 3268 (OH), 1709 и 1691 (2 C=O), 1594 и 1581 (2 C=N). ^1H -ЯМР: 2.24 (3 H, с, CH₃), 3.62 (2 H, с, PhCH₂), 3.55 и 3.70 (2 H, дд, NCH₂), 4.26 (H, уш.с, NHCH₂), 5.74 (H, уш.с, CH), 5.98 (H, д, J 4.0, OH), 6.11 (H, уш.с, NH), 6.84–6.92 (3 H, м, Ar), 6.98–7.09 (2 H, м, Ar), 7.11–7.25 (5 H, м, Ar), 7.28–7.46 (3 H, м, Ar), 7.51–7.56 (3 H, м, Ar), 8.01–8.07 (2 H, м, Ar). ^{13}C -ЯМР: 21.98 (CH₃), 35.21 (PhCH₂), 44.35 (NHCH₂), 51.51 (NCH₂), 73.28 (CH), Ar: [121.70 (C), 125.93 (CH), 126.12 (CH), 126.84 (2 CH), 127.05 (2 CH), 127.76 (2 CH), 127.85 (2 CH), 127.92 (2 CH), 128.16 (2 CH), 129.17 (4 CH), 129.66 (2 C), 134.62 (C), 134.79 (C), 141.11 (C)], 143.17 (C3, Tri), 155.67 (C5, Tri). Масс-спектр: m/z (I , %) 569.82 [M^+] (100), 567.87 (20), 537.85 (43), 304.18 (24), 282.20 (30), 276.98 (18), 274.97 (19), 218.88 (13), 200.85 (16), 155.93 (47), 116.87 (16).

4-Амино-5-бензил-2-(2-тозилокси-2-фенэтил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (VII): выход 54.36%; т. пл. 167–169°C. ИК: 3352–3318 (NH₂), 1698 (C=O), 1612 (2 C=N). ^1H -ЯМР: 2.38 (H, с, CH₃), 3.92 (2 H, с, PhCH₂), 4.01 и 4.25 (2 H, дд, NCH₂), 5.39 (2 H, с, NH₂), 5.53 (H, м, CH), 6.69 (H, уш.с, OH), 7.24–7.38 (3 H, м, Ar), 7.48–7.60 (2 H, м, Ar), 7.71–7.97 (5 H, м, Ar). ^{13}C -ЯМР: 22.32 (CH₃), 35.23 (PhCH₂), 49.56 (NCH₂), 72.21 (CH), Ar: [126.31 (2 CH), 127.32 (2 CH), 128.35 (2 CH), 129.29 (2 CH), 130.84 (CH), 133.58 (CH), 141.00 (2 C)], 143.82 (C3, Tri), 145.61 (C5, Tri).

Общий метод получения соединений (VIII)–(XI). Раствор (0.01 моль) одного из соединений (II) или (III) в этаноле [для (IIg) и (IIIg)] или сухом толуоле [для (IIIa) и (IIId)] кипятили с эквивалентным количеством NaOH [(IIg) и (IIIg)] или металлическим Na [(IIIa) и (IIId)] в течение 1 ч. Затем добавляли (0.01 моль) бензилбромида и кипятили еще 5 ч. После удаления растворителя в вакууме остается твердое вещество, которое перекристаллизовывают из этанола.

5-Метил-4-[(2-бензилоксифенил)метилен]амино-2-фенацил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (VIII): выход 47.63%; т. пл. 179–180°C. ИК: 1721 и 1684 (2 C=O), 1612 и 1597 (2 C=N). ^1H -ЯМР:

1.99 (3 H, с, CH₃), 4.44 (2 H, с, NCH₂), 4.64 (2 H, с, OCH₂), 6.89–6.93 (2 H, м, Ar), 7.13–7.21 (2 H, м, Ar), 7.28–7.35 (3 H, м, Ar), 7.46–7.62 (4 H, м, Ar), 7.67–7.84 (3 H, м, Ar), 9.72 (H, с, N=CH). ¹³C-ЯМР: 13.26 (CH₃), 49.45 (NCH₂), 68.13 (OCH₂), Ar: [114.61 (2 CH), 118.75 (2 CH), 120.14 (2 CH), 123.66 (CH), 125.17 (CH), 127.34 (CH), 128.21 (CH), 128.66 (C), 129.48 (2 CH), 132.11 (CH), 134.05 (C), 136.53 (CH), 139.16 (C), 142.11 (C)], 144.16 (C3, Tri), 154.53 (C5, Tri), 163.25 (N=CH), 194.08 (C=O). Масс-спектр: *m/z* (*I*, %) 427.11 [*M*⁺] (100), 375.00 (13), 337.04 (13), 304.16 (18), 282.17 (31), 156.84 (14), 152.96 (59), 142.81 (24).

4-[(2-(Бензилокси)бензил)амино-2-(2-гидрокси-2-фенэтил)-5-метил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (IX): выход 42.54%; т. пл. 132–134°C. ИК: 3324 (OH), 3256 (NH), 1693 (C=O), 1598 (2 C=N). ¹H-ЯМР: 2.01 (3 H, с, CH₃), 4.16 (H, м, NCH₂), 3.88 и 4.13 (2 H, дд, NCH₂), 4.99 (H, уш.с, CH), 5.14 (2 H, с, OCH₂), 5.57 (H, уш.с, OH), 6.83 (H, уш.с, NH), 6.89–6.93 (3 H, м, Ar), 7.11–7.17 (H, м, Ar), 7.19–7.38 (10 H, м, Ar). ¹³C-ЯМР: 21.01 (CH₃), 44.98 (NCH₂), 54.24 (NCH₂), 70.99 (CH), 72.01 (OCH₂), Ar: [119.28 (2 CH), 121.96 (CH), 124.36 (C), 126.21 (4 CH), 129.45 (3 CH), 129.91 (2 CH), 130.42 (2 CH), 132.21 (C), 138.23 (C), 141.67 (C)], 143.60 (C3, Tri), 155.43 (C5, Tri). Масс-спектр: *m/z* (*I*, %) 431.12 [*M*⁺] (100), 413.10 (24), 410.10 (18), 364.05 (16), 363.05 (69), 342.07 (9), 341.07 (46), 324.05 (11), 323.04 (53), 307.03 (16), 304.14 (13), 282.09 (18), 256.97 (14), 216.91 (41), 196.87 (10), 158.75 (11), 152.91 (36), 114.86 (29).

4-Амино-2-[2-(бензилокси)-2-фенэтил]-5-метил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (X): выход 58.38%; т. пл. 139–140°C. ИК: 3334–3218 (NH₂), 1693 (C=O), 1617 и 1543 (2 C=N). ¹H-ЯМР: 1.96 (3 H, с, CH₃), 3.52 и 3.79 (2 H, дд, NCH₂), 4.67 (2 H, с, OCH₂), 5.43 (H, уш.с, CH), 5.56 (H, уш.с, OH), 6.56 (H, с, NH), 7.21–7.34 (6 H, м, Ar), 7.42–7.49 (2 H, м, Ar), 7.51–7.56 (2 H, м, Ar). ¹³C-ЯМР: 23.05 (CH₃), 57.61 (NCH₂), 73.34 (CH), Ar: [126.35 (2 CH), 127.11 (CH), 128.93 (CH), 129.19 (CH), 129.75 (CH), 130.63 (CH), 130.91 (CH), 135.25 (2 CH), 138.91 (C), 145.26 (C)], 143.62 (C3, Tri), 154.11 (C5, Tri).

4-Бензиламино-2-[2-(бензилокси)-2-фенэтил]-5-фенил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (XI): выход 54.87%; т. пл. 188–189°C. ИК: 3251 (NH), 1702 (C=O), 1597 и 1508 (C=N). ¹H-ЯМР: 3.36 (H, уш.с, NCH₂), 3.62–3.81 (2 H, дд, NCH₂), 4.27 (2 H, с, OCH₂), 4.92 (H, т, *J* 12.0, CH), 6.12 (H, т, *J* 4.0, NH), 6.73 (3 H, уш.с, Ar), 6.91–7.06 (3 H, м, Ar), 7.17–7.47 (8 H, м, Ar), 7.51–7.66 (4 H, м, Ar), 8.01–8.05 (2 H, м, Ar). ¹³C-ЯМР: 64.05 (OCH₂), 49.27 (NCH₂), 52.00 (NCH₂), 79.27 (CH), Ar: [125.72 (C), 126.31 (2 C), 127.06 (2 CH), 127.27 (2 CH), 127.71 (2 CH), 127.81 (2 CH), 128.09 (2 CH), 128.22 (CH), 128.69 (2 CH), 128.87 (CH), 129.00 (2 CH), 133.43 (2 CH), 134.66 (C), 135.75 (C), 137.09 (C)], 145.21 (C3, Tri), 152.13 (C5, Tri). Масс-спектр: *m/z* (*I*, %) 477.07

[*M*⁺] (6), 476.13 (29), 475.06 (100), 454.17 (8), 453.16 (27), 100.06 (19), 91.01 (19), 79.01 (50), 64.06 (79).

Фармакология. Определение антимикробной активности

Все тестируемые микроорганизмы были получены из Hifzissihha Institute of Refik Saydam (Анкара, Турция). Были исследованы активности относительно *E. coli* ATCC 25922, *Yersinia pseudotuberculosis* ATCC 911, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 10145, *E. faecalis* ATCC 29212, *S. aureus* ATCC 25923, *B. subtilis* ATCC 6633, *C. albicans* ATCC 60193, *C. tropicalis* ATCC 13803, *C. glabrata* ATCC 66032. Все вновь синтезированные соединения растворяли в DMSO, ацетоне и 95% этаноле для получения готового раствора с концентрацией 100 мг/мл соответственно.

Антимикробное действие соединений определяли количественно в соответствующей среде, используя двойное разведение, измеряли значения минимальных концентраций ингибирования (MIC, мг/мл) [22]. Определения антибактериальных и антигрибковых активностей проводили в среде Mueller-Hinton (MH) (Difco, Detroit, MI) при pH 7.3 и в буферной среде Yeast Nitrogen Base (Difco, Detroit, MI) при pH 7.0 соответственно. MIC определяли как наименьшую концентрацию, не вызывающую роста. В качестве стандартных антибактериальных и антигрибковых препаратов использовали ампициллин и флуконазол соответственно. DMSO, ацетон и 95%-ный этанол применяли для контроля растворителей. Полученные результаты представлены в табл. 1.

Скрининг на антираковую активность

Эксперименты по скринингу были выполнены в соответствии с DT программой Национального ракового института (NCI), Бетесда, Мэриленд, США. 14 соединений ((Ia), (Ib), (Ic), (If), (Ii), (Ij), (Ij), (Ii), (Ij), (Ij), (Ij), (Ij), (Ij), (Ij), (Ij), (Ij)) были выбраны NCI для скрининга относительно трех видов раковых клеточных линий человека, а именно рака груди (MCF7), рака легких (NCI-H460) и CNS (SF-268). Каждая клеточная линия была пресажена и преинкубирована на микротитровочных пластинах. Затем добавляли тестируемые агенты одинаковой концентрации, культуры выдерживали 48 ч. Конечную точку определяли с помощью аламарового голубого [23]. Результаты скрининга представлены в табл. 2. Результат рассчитан как процент роста обработанных клеток по сравнению с необработанными контрольными клетками. Соединения, которые подавляли рост любой из клеточных линий на величину более 32%, рассматривали как обладающие антираковой активностью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Shujuan S., Hongxiang L., Gao Y., Fan P., Ma B., Ge W., Wang X. // *J. Pharm. Miomed. An.* 2004. V. 34. P. 1117–1124.
2. Verreck G., Six K., van den Mooter G., Baert L., Peeters J., Brewster M.E. // *International J. Pharm.* 2003. V. 251. P. 165–174.
3. Clemons M., Coleman R.E., Verma S. // *Cancer Treatm. Rew.* 2004. V. 30. P. 325–332.
4. Liu S., Qian X., Song G., Chen J., Weidong C. // *J. Florine Chem.* 2000. V. 105. P. 111–115.
5. Yüksek H., Demirbaş A., İkişler A., Johansson C.B., Çelik C., İkişler A.A. // *Arzn. Forsch. Drug Res.* 1997. V. 47. P. 405–409.
6. İkişler A.A., Demirbaş A., Johansson C.B., Çelik C., Serdar M., Yüksek H. // *Acta Pol. Pharm.-Drug Res.* 1998. V. 55. P. 117–123.
7. Demirbaş N., Uğurluoğlu R., Demirbaş A. // *Bioorg. Med. Chem.* 2002. V. 10. P. 3717–3723.
8. Demirbaş N., Alpay-Karaoğlu S., Demirbaş A., Sancak K. // *Eur. J. Med. Chem.* 2004. V. 39. P. 793–804.
9. İkişler A., Demirbaş N., İkişler A.A. // *J. Het. Chem.* 1996. V. 33. P. 1765–1769.
10. İkişler A., Demirbaş N., İkişler A.A. // *Polish J. Chem.* 1996. V. 70. P. 1114–1120.
11. İkişler A.A., Uçar F., Demirbaş N., Yasa I., Demirbaş A., Genzer T. // *Indian J. Pharm. Sci.* 1999. V. 61. P. 271–274.
12. Labanauskas L., Udrenaitė E., Gaidelis P.P., Brukštus A. // *Il Farmaco.* 2004. V. 59. P. 255–259.
13. Demirbaş N., Uğurluoğlu R. // *Turk. J. Chem.* 2004. V. 28. P. 559–571.
14. Demirbaş N., Uğurluoğlu R. // *Turk. J. Chem.* 2004. V. 28. P. 679–688.
15. Hattahori K., Yoshida T., Nakashima H., Premanathan M., Aragaki R., Mimura T., Kaneko Y., Yamamoto N., Uryu T. // *Carbohydr. Res.* 1998. V. 312. P. 1–8.
16. Pomarnacka E., Kornica A. // *Il Farmaco.* 2001. V. 56. P. 571–577.
17. Bouzide A., Leberre N., Sauvė G. // *Tetrahedron Lett.* 2001. V. 42. P. 8781–8783.
18. Ouchi M., Inoue Y., Liu Y., Nagamune S., Nakamura S.S. // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1990. V. 63. P. 1260–1264.
19. Fenton D.E., Parkin D. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 1981. V. 1. P. 449–452.
20. Daunis J., Guindo Y., Jacquer R., Vialefont P. // *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1971. P. 3296–3299.
21. İkişler A.A., Ün R. // *Chem. Acta Turc.* 1979. V. 7. P. 119–123.
22. National Committee for Clinical Laboratory Sandard, NCCLS Document M7-A3, 13 (25), Willanova, PA., USA. 1993.
23. Gray G.D., Wickstrom E. // *Biotechniques.* 1996. V. 21. P. 780–782.

Synthesis and Biological Activities of New 1,2,4-Triazol-3-one Derivatives

Neslihan Demirbaş[#], Ahmet Demirbaş, and Sengül Alpay Karaoğlu

[#]Phone: (462) 377-2600; fax: (462)-325-31-95; e-mail: neslihan@ktu.edu.tr
Department of Chemistry, Karadeniz Technical University, Trabzon, 61080 Turkey

New 2-phenacyl-1,2,4-triazol-3-ones were obtained by the reaction of 5-alkyl-1,2,4-triazol-3-ones with α -bromoacetophenone in alkaline medium. Selective reduction of the side chain carbonyl group to hydroxy group was achieved with NaBH_4 . The reaction of some compounds containing a phenolic hydroxyl with 4-toluene-sulfonyl chloride or benzyl bromide in the presence of NaOH led to tosylated or benzylated derivatives. The tosylation or benzylation at the alcoholic hydroxyl was carried out in the presence of sodium metal. Some of the newly synthesized compounds revealed an antimicrobial activity; 6 of 14 new compounds that were studied by the National Cancer Institute were found to possess antitumor activity. The English version of the paper: *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2005, vol. 31, no. 4; see also <http://www.maik.ru>.

Key words: antimicrobial activity, antitumor activity, benzylation, reduction, tosylation, 1,2,4-triazol-3-one