

© Коллектив авторов, 2014

М. А. Ирадян¹, Н. С. Ирадян¹, Р. А. Тамазян², А. Г. Айвазян², Г. А. Паносян²,
Р. В. Пароникян¹, Г. М. Степанян¹

СИНТЕЗ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 5-ТИОМЕТИЛФУРАН-2-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

¹ Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения, Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26;

² Центр исследования строения молекулы НАН Республики Армения, Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26, e-mail: nanraifok54@mail.ru

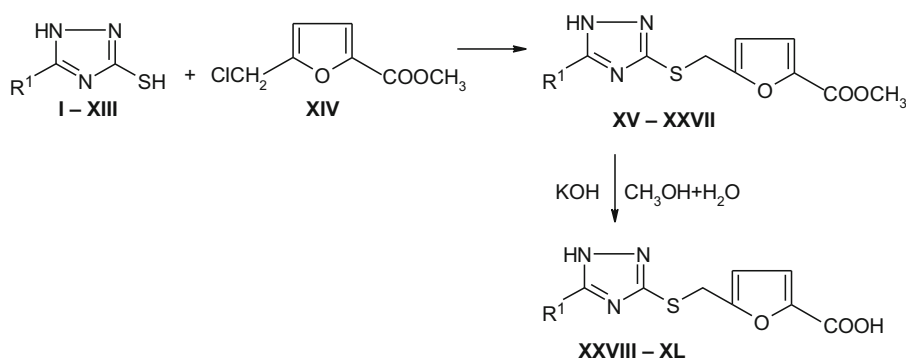
Синтезированы метиловые эфиры 5-(1Н-1,2,4-триазол-3-илсульфанилметил)фуран-2-карбоновых кислот, содержащие в положении 5 триазольного кольца алкильный или 2(4)-алкоксифенильный заместитель. Щелочным гидролизом эфиров получены соответствующие кислоты. Методом рентгеноструктурного анализа доказано, что осциллирующий атом водорода в триазольном кольце метилового эфира 5-[5-(2-этоксифенил)-1Н-1,2,4-триазол-3-илсульфанилметил]фуран-2-карбоновой кислоты локализован у N1 атома. Изучены антибактериальные свойства эфиров и кислот.

Ключевые слова: 5-(1Н-1,2,4-триазол-3-илсульфанилметил)фуран-2-карбоновые кислоты; метиловые эфиры; синтез; осцилляция; антибактериальная активность.

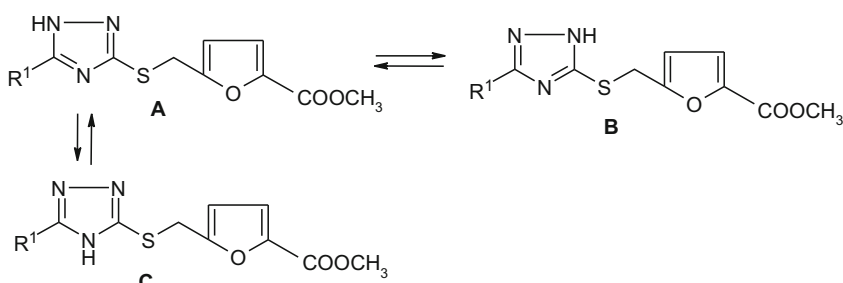
В продолжение работ по синтезу производных 1,2,4-триазола с активными функциональными группами [1 – 3] в представленной работе описаны метиловые эфиры 5-(1Н-1,2,4-триазол-3-илсульфанилметил)фуран-2-карбоновых кислот (XV – XXVII), содержащие в положении 5 триазольного кольца алкильный или 2(4)-алкоксифенильный заместители. Щелочным гидролизом эфиров получены соответствующие ки-

слоты. Эти соединения могут представлять интерес для синтеза противоопухолевых и антивирусных средств.

Метиловые эфиры 5-(1Н-1,2,4-триазол-3-илсульфанилметил)фуран-2-карбоновых кислот (XV – XXVII) получены взаимодействием 1Н-1,2,4-триазол-3-тиолов (I – XIII) с метиловым эфиром 5-хлорметилфуран-2-карбоновой кислоты (XIV) в присутствии экви-



I – XIII, XV – XL, R¹ = H (I, XV, XXVIII), CH₃ (II, XVI, XXIX), C₂H₅ (III, XVII, XXX), C₃H₇ (IV, XVIII, XXXI), 2-CH₃OC₆H₄ (V, XIX, XXXII), 2-C₂H₅OC₆H₄ (VI, XX, XXXIII), 2-C₃H₇OC₆H₄ (VII, XXI, XXXIV), 2-*i*-C₃H₇OC₆H₄ (VIII, XXII, XXXV), 2-C₄H₉OC₆H₄ (IX, XXIII, XXXVI), 4-CH₃OC₆H₄ (X, XXIV, XXXVII), 4-C₂H₅OC₆H₄ (XI, XXV, XXXVIII), 4-C₃H₇OC₆H₄ (XII, XXVI, XXXIX), 4-C₄H₉OC₆H₄ (XIII, XXVII, XL).



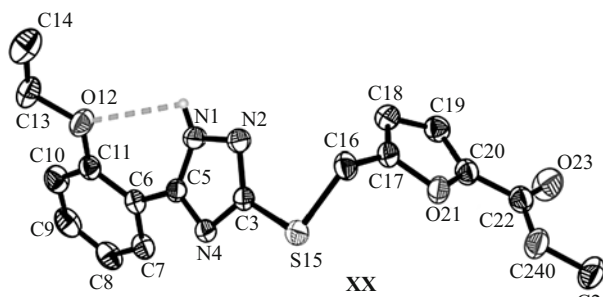


Рис. 1. Молекула соединения XX. Эллипсоиды анизотропных тепловых колебаний изображены с 50 % вероятностью.

мольного количества едкого кали в метаноле. Гидролиз эфиров проведен едким кали в водно-метанольной среде.

В спектрах ЯМР ^1H эфиров XV – XXVII сигналы SCH_2 -группы проявляются в области 4,35 – 4,45 м.д., что свидетельствует об S-замещении.

В 1,2,4-триазолах в результате осцилляции атома водорода существует возможность образования 3 таутомерных форм. В работе [4] исследовано строение 3-(4-метокси-3-нитробензил)тио-5-метил-1H-1,2,4-триазола методом рентгеноструктурного анализа (РСА) и показано, что в триазольном кольце атом водорода локализован у N1 атома.

В синтезированных нами соединениях также существует возможность образования таутомерных форм (A, B, C).

Исследование строения метилового эфира 5-[(2-этоксифенил)-1H-1,2,4-триазол-3-илсульфанил-метил]фуран-2-карбоновой кислоты (соединение XX) методом РСА показало, что в триазольном кольце атом водорода локализован только у N1 атома (форма A,

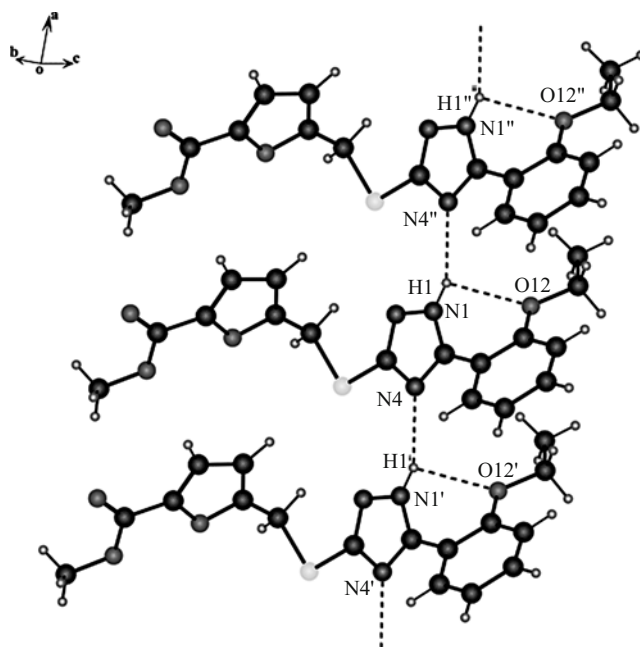
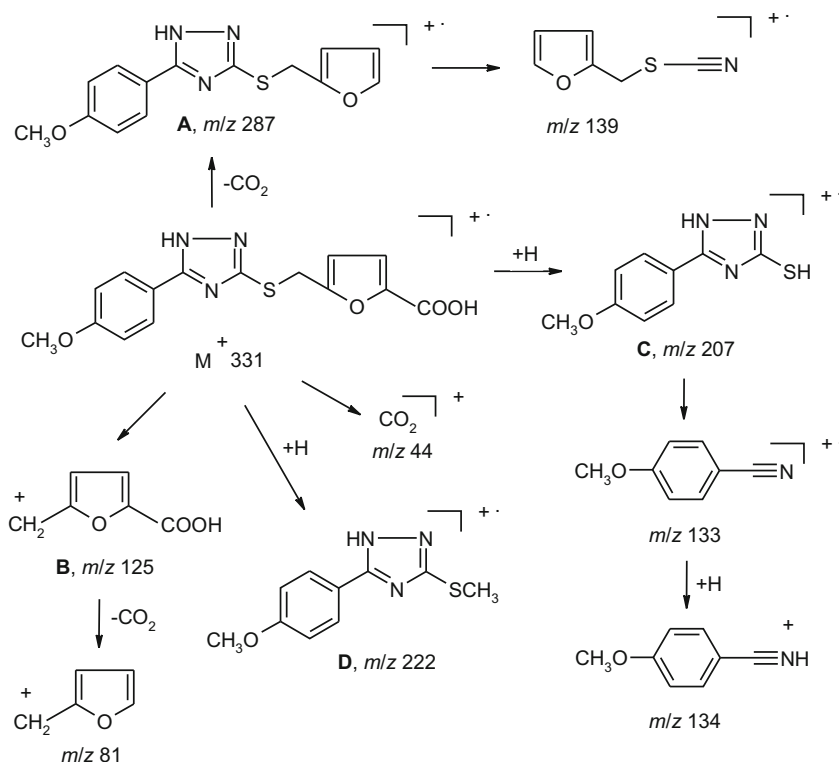


Рис. 2. Бесконечная цепочка вдоль [1 0 0], образованная связыванием молекул соединения XX. Водородные связи показаны пунктирами. Коды симметрии: (i)-1+x; y; z, (ii)1+x; y; z.

рис. 1), при этом оказалось, что существует внутримолекулярная водородная связь между атомами N1-H1...O12, длина донорно-акцепторной связи равна 2,7931(17) Å (рис. 1).

Изучение трехмерной упаковки молекул показало, что молекулы связаны между собой межмолекулярными водородными связями между атомами N1-H1...N4, длина донорно-акцепторной связи равна 3,0839(16) Å. С помощью этого связывания молекулы образуют одномерную бесконечную цепь вдоль [1 0 0] (рис. 2).



Кристаллографические данные в формате CIF депонированы в Кембриджском центре кристаллографических данных, номер депозита CCDC 947591.

Изучен диссоциативный распад 5-[(4-метоксибензил)-1H-1,2,4-триазол-3-илсульфанилметил]фуран-2-карбоновой кислоты (**XXXVII**) при электронном ударе. В масс-спектре **XXXVII** присутствует пик молекулярного иона невысокой интенсивности (8 %) и пики ионов, образованные элиминированием CO₂ от M⁺ (ион **A**, *m/z* 287), разрывом связи S–CH₂ с локализацией заряда на 2 гетероциклических остатках (ионы **B**, **C**, *m/z* 125 и 207), разрывом связи CH₂-фуран (ион **D**, *m/z* 222), с последующим их распадом. Приведена общая схема распада соединения **XXXVII**.

Экспериментальная химическая часть

Спектры ЯМР ¹H зарегистрированы на приборе “Varian Mercury-300 VX” в ДМСО-d₆, внутренний эталон — ТМС, масс-спектр снят на спектрометре “MX-1321A” с прямым вводом вещества в ионный источник при энергии ионизации 60 эВ. Температура плавления определена на микронагревательном столике «Бэтиус» в °С. ТСХ соединений проведена на пластинках “Silufol UV-254” в системе растворителей этилацетат (соединения **XV** – **XVIII**, **XXXVII** – **XL**), бензол — этилацетат, 2:1 (**XIX** – **XXIII**), бензол — этилацетат, 1:1 (**XXIV** – **XXVII**), этилацетат — метанол — вода, 10:2:1 (**XXVIII** – **XXXI**), бензол — этил-

ацетат, 1:2 (**XXXII** – **XXXVI**). Проявление УФ светом. Данные элементного анализа для N, S удовлетворяют вычисленным значениям.

Рентгеноструктурный анализ соединения XX

Параметры триклинной элементарной ячейки, измеренные и уточненные по 25 рефлексам с 14,69 < θ < 18,52, равны *a* = 5,2625(11) Å, *b* = 11,123(2) Å, *c* = 15,376(3) Å, α = 70,98(3)°, β = 83,44(3)°, γ = 89,48(3)°, *V* = 844,9(3) Å³. Дифракционные измерения 5436 независимых отражений в области 0 ≤ *h* ≤ 7, – 15 ≤ *k* ≤ 15, – 21 ≤ *l* ≤ 21, θ_{макс} = 30° проведены при комнатной температуре на автодифрактометре “Enraf Nonius” CAD-4 (MoKα излучение, λ = 0,71073 Å). Статистическое распределение интенсивностей в эксперименте дали предпочтение centrosymmetricной пр.гр. P-1. Массив экспериментальных данных содержал 4928 симметрично неэквивалентных рефлексов (*R*_{int} = 0,011) из них 4051 наблюдаемых с *I* > 2σ(*I*). Структура расшифрована прямыми методами по комплексу программного пакета SHELXTL [5]. Координаты атомов водорода частично определены из разностных синтезов Фурье. Атомы водорода метильных групп были определены по геометрическим расчетам и уточнены по модели наездника со следующими условиями: C–H = 0,96 Å, U_{iso}(H) = 1,5U_{eq}(C). Структура уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов и в изотропном — для атомов водорода, окончательный фактор расходимости *R* = 0,0384, *S* = 1,05.

Основные кристаллографические и экспериментальные данные приведены в табл. 1, а межатомные

Таблица 1
Основные кристаллографические характеристики и экспериментальные данные соединения XX

Кристаллографические характеристики	
Брутто-формула	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₄ S
Молекулярная масса	359,41
Сингония	Триклинный
Пространственная группа	P-1
<i>a</i> , <i>b</i> , <i>c</i> , Å	5,2625(11), 11,123(2), 15,376 (3)
α, β, γ, град.	70,98(3), 83,44(3), 89,48 (3)
<i>V</i> , Å ³	844,9 (3)
<i>Z</i>	2
Плотность (выч.), г/см ³	1,413
μ(MoKα), мм ⁻¹	0,219
F(000)	376
Размер кристалла, мм	0,35 × 0,30 × 0,26
Экспериментальные данные	
Температура, К	293
Излучение, Å	0,71073
θ _{min} , θ _{max} , град.	1,4, 30,0
Область сканирования	0 ≤ <i>h</i> ≤ 7, – 15 ≤ <i>k</i> ≤ 15, – 21 ≤ <i>l</i> ≤ 21
Число измеренных отражений	5436
Число наблюдаемых отражений [<i>I</i> > 2,0σ(<i>I</i>)]	4051
Расчетные данные	
<i>N</i> _{ref} <i>N</i> _{par}	4928, 272
<i>R</i> , w <i>R</i> ₂ , <i>S</i>	0,0384, 0,1072, 1,05
Весовая схема	w = 1/(σ ² (F _o) ² + (0,0745 · P) ² + 0,05068P), где P = (F _o ² + 2F _c ²)/3

Таблица 2
Длины связей (Å) соединения XX

Атомы	Длина связи (Å)	Атомы	Длина связи (Å)
S15-C3	1,7496 (12)	C13-C14	1,489 (3)
S15-C16	1,8271 (15)	C16-C17	1,480 (2)
O12-C11	1,3611 (19)	C17-C18	1,355 (2)
O12-C13	1,438 (2)	C18-C19	1,419 (2)
O21-C17	1,3693 (18)	C19-C20	1,354 (2)
O21-C20	1,3739 (19)	C20-C22	1,463 (2)
O23-C22	1,206 (2)	C7-H7	0,93 (2)
O24-C22	1,3256 (19)	C8-H8	0,97 (2)
O24-C25	1,438 (2)	C9-H9	0,99 (2)
N1-N2	1,3648 (17)	C10-H10	0,94 (2)
N1-C5	1,3389 (16)	C13-H13A	1,01 (2)
N2-C3	1,3200 (15)	C13-H13B	1,06 (3)
N4-C3	1,3635 (16)	C14-H14A	0,9600
N4-C5	1,3349 (16)	C14-H14B	0,9600
N1-H1	0,88 (2)	C14-H14C	0,9600
C5-C6	1,4701 (19)	C16-H16A	0,970 (19)
C6-C7	1,393 (2)	C16-H16B	0,97 (2)
C7-C11	1,401 (2)	C18-H18	0,96 (2)
C7-C8	1,386 (2)	C19-H19	0,91 (2)
C8-C9	1,379 (3)	C25-H25A	0,9600
C9-C10	1,385 (3)	C25-H25B	0,9600
C10-C11	1,397 (2)	C25-H25C	0,9600

расстояния и валентные углы — в табл. 2 и 3 соответственно.

Общая методика синтеза эфиров (XV – XXVII). Растворяют 0,17 г (0,003 моль) едкого кали в 20 мл метанола, затем при нагревании растворяют 0,003 моль соответствующего триазола I – XIII [6, 7] и к охлажденному раствору добавляют 0,52 г (0,003 моль) метилового эфира 5-хлорметилфуран-2-карбоновой кислоты (XIV) [8], растворенного в 8 мл метанола. Смесь кипятят 3 – 4 ч, большую часть метанола отгоняют и добавляют воду. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси метанол — вода, 2:1 (соединения XV – XVII, XXIV – XXVII), из метанола (XIX – XXIII) (табл. 4).

Общая методика синтеза кислот (XXVIII – XL). Смесь 0,001 моль метилового эфира XV – XXVII, 0,22 г (0,002 моль) едкого кали и 16 мл 50 % метанола кипятят 4 ч. Затем раствор кипятят с активированным углем, отфильтровывают, подкисляют 17 % соляной кислотой до pH 5 – 6, выпавший осадок отфильтровывают

и перекристаллизовывают из смеси метанол — вода, 2:1 (табл. 4). Данные ЯМР ¹H эфиров и кислот приведены в табл. 5.

Экспериментальная биологическая часть

Антибактериальную активность соединений XV – XL изучали методом “диффузии в агар” при бактериальной нагрузке 20 млн микробных тел на 1 мл среды [9]. В опытах использовали грамположительные стафилококки (*Staphylococcus Aureus* 209p, 1) и грамотрицательные бактерии (*Sh. Flexneri* 6858, *E. Coli* 0 – 55). Растворы исследуемых веществ готовили в диметилсульфоксиде (ДМСО) в разведении 1:20. В чашках Петри с посевами вышеуказанных штаммов микроорганизмов наносили испытуемые вещества по 0,1 мл (5 мг чистого вещества). Учет результатов проводили по диаметру (*d*, мм) зоны отсутствия роста микробов на месте нанесения вещества после суточного выращивания тест-культур в термостате при 37 °С. Тестирование каждого вещества повторялось не менее 3 раз. Статистическую обработку результатов проводили по методу Стьюдента-Фишера. В качестве положительного контроля в аналогичных условиях использовали известный препарат фуразолидон [10], производства ОАО “Борисовский завод медицинских препаратов” (Беларусь, г. Борисово). Раствор фуразолидона готовили в ДМСО с учетом количества активного вещества в таблетках препарата.

Таблица 3

Валентные углы (в градусах) соединения XX

Атомы	Угол (°)	Атомы	Угол (°)
C3-S15-C16	99,90 (7)	O21-C17-C18	110,17 (13)
C11-O12-C13	117,93 (12)	C16-C17-C18	133,74 (14)
C17-O21-C20	106,21 (12)	C17-C18-C19	106,88 (14)
C22-O24-C25	116,22 (14)	C18-C19-C20	106,37 (15)
N2-N1-C5	110,55 (11)	O21-C20-C22	118,65 (14)
N1-N2-C3	101,87 (10)	C19-C20-C22	130,96 (15)
C3-N4-C5	102,64 (10)	O21-C20-C19	110,37 (14)
C5-N1-N1	131,4 (12)	O24-C22-C20	111,80 (14)
N2-N1-N1	118,0 (12)	O23-C22-O24	124,64 (16)
N2-C3-N4	115,29 (11)	O23-C22-C20	123,56 (16)
S15-C3-N4	121,69 (9)	C6-C7-H7	120,0 (12)
S15-C3-N2	122,99 (10)	C8-C7-H7	119,1 (12)
N1-C5-N4	109,66 (12)	C7-C8-H8	120,2 (12)
N1-C5-C6	125,15 (12)	C9-C8-H8	120,6 (12)
N4-C5-C6	125,06 (12)	C8-C9-H9	118,8 (13)
C5-C6-C7	118,83 (13)	C10-C9-H9	120,1 (13)
C7-C6-C11	119,24 (13)	C9-C10-H10	122,4 (14)
C5-C6-C11	121,93 (13)	C11-C10-H10	117,8 (13)
C6-C7-C8	120,93 (14)	O12-C13-H13A	109,9 (13)
C7-C8-C9	119,28 (16)	O12-C13-H13B	107,3 (14)
C8-C9-C10	121,11 (15)	C14-C13-H13A	110,5 (12)
C9-C10-C11	119,76 (15)	C14-C13-H13B	101,1 (14)
O12-C11-C6	116,03 (12)	H13A-C13-H13B	119,9 (19)
C6-C11-C10	119,63 (14)	C13-C14-H14A	109,00
O12-C11-C10	124,33 (14)	C13-C14-H14B	109,00
O12-C13-C14	107,22 (15)	C13-C14-H14C	109,00
S15-C16-C17	113,30 (11)	H14A-C14-H14B	109,00
O21-C17-C16	116,09 (13)	H14A-C14-H14C	109,00
H14B-C14-H14C	109,00	C18-C19-H19	128,2 (13)
S15-C16-H16A	103,1 (10)	C20-C19-H19	125,5 (13)
S15-C16-H16B	109,8 (11)	O24-C25-H25A	109,00
C17-C16-H16A	110,9 (12)	O24-C25-H25B	109,00
C17-C16-H16B	109,8 (12)	O24-C25-H25C	109,00
H16A-C16-H16B	109,9 (16)	H25A-C25-H25B	109,00
C17-C18-H18	126,4 (12)	H25A-C25-H25C	109,00
C19-C18-H18	126,7 (12)	H25B-C25-H25C	109,00

Таблица 4

Характеристики соединений XV – XL

Соединение	R ¹	Выход, %	Т. пл., °С	R _f	Брутто-формула
XV	H	64	109 – 110	0,45	C ₉ H ₉ N ₃ O ₃ S
XVI	CH ₃	69	135 – 136	0,32	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₃ S
XVII	C ₂ H ₅	66	128 – 129	0,51	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₃ S
XVIII	C ₃ H ₇	61	масло	0,53	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O ₃ S
XIX	2-CH ₃ OC ₆ H ₄	64	119 – 120	0,29	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₄ S
XX	2-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	67	93 – 95	0,47	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₄ S
XXI	2-C ₃ H ₇ OC ₆ H ₄	62	85 – 87	0,62	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₄ S
XXII	2- <i>i</i> -C ₃ H ₇ OC ₆ H ₄	67	90 – 92	0,59	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₄ S
XXIII	2-C ₄ H ₉ OC ₆ H ₄	72	73 – 75	0,66	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₄ S
XXIV	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	81	103 – 104	0,50	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₄ S
XXV	4-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	70	139 – 140	0,51	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₄ S
XXVI	4-C ₃ H ₇ OC ₆ H ₄	84	116 – 117	0,64	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₄ S
XXVII	4-C ₄ H ₉ OC ₆ H ₄	62	102 – 103	0,69	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₄ S
XXVIII	H	89	203 – 204	0,55	C ₈ H ₇ N ₃ O ₃ S
XXIX	CH ₃	91	200 – 201	0,55	C ₉ H ₉ N ₃ O ₃ S
XXX	C ₂ H ₅	84	177 – 178	0,61	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₃ S
XXXI	C ₃ H ₇	81	189 – 190	0,65	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₃ S
XXXII	2-CH ₃ OC ₆ H ₄	80	202 – 203	0,37	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₄ S
XXXIII	2-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	77	188 – 189	0,44	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₄ S
XXXIV	2-C ₃ H ₇ OC ₆ H ₄	78	203 – 204	0,58	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₄ S
XXXV	2- <i>i</i> -C ₃ H ₇ OC ₆ H ₄	83	184 – 185	0,67	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₄ S
XXXVI	2-C ₄ H ₉ OC ₆ H ₄	89	173 – 175	0,68	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₄ S
XXXVII	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	91	98 – 100	0,64	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₄ S
XXXVIII	4-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	92	189 – 191	0,72	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₄ S
XXXIX	4-C ₃ H ₇ OC ₆ H ₄	84	204 – 205	0,74	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₄ S
XL	4-C ₄ H ₉ OC ₆ H ₄	81	84 – 86	0,82	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₄ S

Спектры ЯМР ^1H синтезированных эфиров и кислот

Соединение	Химические сдвиги, м.д., J (Гц)
XV	3,80 (с, 3H, OCH ₃), 4,40 (с, 2H, SCH ₂), 6,30 (д, 1H, J 3,5, =CH), 7,02 (д, 1H, J 3,5, =CH), 8,15 (уш. с, 1H, =CH), 13,57 (ш, 1H, NH).
XVI	2,35 (с, 3H, CH ₃), 3,81 (с, 3H, OCH ₃), 4,34 (уш.с, 2H, SCH ₂), 6,38 (уш.д, 1H, J 3,5, =CH), 7,03 (д, 1H, J 3,5, =CH), 13,42 (ш, 1H, NH).
XVII	1,29 (т, 3H, J 7,6, CH ₂ CH ₃), 2,69 (к, 2H, J 7,6, CH ₂ CH ₃), 3,81 (с, 3H, OCH ₃), 4,35 (с, 2H, SCH ₂), 6,37 (уш. д, 1H, J 3,5, =CH), 7,03 (д, 1H, J 3,5, =CH), 13,40 (ш, 1H, NH).
XIX	3,81 (с, 3H, OCH ₃), 4,00 (с, 3H, OCH ₃), 4,44 (с, 2H, SCH ₂), 6,43 (д, 1H, J 3,5, =CH), 7,04 (д, 1H, J 3,5, =CH), 13,52 (уш, 1H, NH), протоны бензольного кольца (7,00 – 7,08, м, 2H), 7,38 (ддд, 1H, J ₁ 8,4, J ₂ 7,3, J ₃ 1,8), 8,15 (дд, 1H, J ₁ 7,7, J ₂ 1,8).
XX	1,47 (т, 3H, J 7,0, OCH ₂ CH ₃), 3,81 (с, 3H, OCH ₃), 4,32 (к, 2H, J 7,0, OCH ₂), 4,45 (с, 2H, SCH ₂), 6,44 (д, 1H, J 3,5, =CH), 7,04 (д, 1H, J 3,5, =CH), 13,29 (уш, 1H, NH), протоны бензольного кольца (6,98 – 7,06, м, 2H), 7,36 (ддд, 1H, J ₁ 8,3, J ₂ 7,3, J ₃ 1,8), 8,09 (дд, 1H, J ₁ 7,7, J ₂ 1,8).
XXI	1,01 (т, 3H, J 7,4, OCH ₂ CH ₂ CH ₃), 1,91 (м, 2H, OCH ₂ CH ₂ CH ₃), 3,81 (с, 3H, OCH ₃), 4,20 (т, 2H, J 6,8, OCH ₂), 4,45 (уш. с, 2H, SCH ₂), 6,43 – 6,45 (м, 1H, =CH), 8,08 (дд, 1H, J ₁ 7,7, J ₂ 1,4, =CH), 13,26 (уш. с, 1H, NH), протоны бензольного кольца (6,98 – 7,07, м, 3H), 7,36 (ддд, 1H, J ₁ 8,3, J ₂ 7,3, J ₃ 1,8).
XXII	1,45 [д, 6H, J 6, 1, CH(CH ₃) ₂], 3,81 (с, 3H, OCH ₃), 4,44 (с, 2H, SCH ₂), 4,75 [сп, 1H, J 6,1, CH(CH ₃) ₂], 6,45 (д, 1H, J 3,5, =CH), 7,05 (д, 1H, J 3,5, =CH), 13,05 (уш, 1H, NH), протоны бензольного кольца (6,97 – 7,07, м, 2H), 7,35 (ддд, 1H, J ₁ 8,4, J ₂ 7,3, J ₃ 1,8), 8,05 (дд, 1H, J ₁ 7,8, J ₂ 1,8).
XXIII	0,98 (т, 3H, J =7,4, CH ₂ CH ₃), 1,45 (м, 2H, CH ₂ CH ₃), 1,87 (м, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 3,82 (с, 3H, OCH ₃), 4,24 (т, 2H, J 6,8, OCH ₂), 4,45 (с, 2H, SCH ₂), 6,44 (д, 1H, J 3,5, =CH), 7,04 (д, 1H, J 3,5, =CH), 13,23 (уш, 1H, NH), протоны бензольного кольца (6,98 – 7,06, м, 2H), 7,36 (ддд, 1H, J ₁ 8,3, J ₂ 7,3, J ₃ 1,7), 8,09 (дд, 1H, J ₁ 7,7, J ₂ 1,7).
XXIV	3,81 (с, 3H, OCH ₃), 3,84 (с, 3H, OCH ₃), 4,44 (с, 2H, SCH ₂), 6,43 (уш. д, 1H, J 3,5, =CH), 7,04 (д, 1H, J 3,5, =CH), 13,75 (ш, 1H, NH), протоны бензольного кольца (6,92 – 6,97, м, 2H), 7,88 – 7,93 (м, 2H).
XXV	1,43 (т, 3H, J 6,9, OCH ₂ CH ₃), 3,81 (с, 3H, OCH ₃), 4,09 (к, 2H, J 6,9, OCH ₂ CH ₃), 4,42 (с, 2H, SCH ₂), 6,43 (д, 1H, J 3,4, =CH), 7,04 (д, 1H, J 3,4, =CH), 14,06 (с, 1H, NH), протоны бензольного кольца (6,94, м, 2H), 7,88 (м, 2H).
XXVI	1,06 (т, 3H, J 7,4, OCH ₂ CH ₂ CH ₃), 1,82 (м, 2H, OCH ₂ CH ₂ CH ₃), 3,81 (с, 3H, OCH ₃), 3,97 (т, 2H, J 6,5, OCH ₂), 4,43 (с, 2H, SCH ₂), 6,43 (д, 1H, J 3,4, =CH), 7,04 (д, 1H, J 3,4, =CH), 14,04 (с, 1H, NH), протоны бензольного кольца (6,95, м, 2H), 7,88 (м, 2H).
XXVII	1,01(т, 3H, J 7,4, CH ₂ CH ₃), 1,45 – 1,52 (м, 2H, CH ₂ CH ₃), 1,73 – 1,83 (м, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 3,81(с, 3H, OCH ₃), 4,01 (т, 2H, J 6,4, OCH ₂), 4,42 (уш. с, 2H, SCH ₂), 6,43 (д, 1H, J 3,5, =CH), 7,04 (д, 1H, J 3,5, =CH), 14,04 (уш. с, 1H, NH), протоны бензольного кольца (6,89 – 6,96, м, 2H), 7,86 – 7,91 (м, 2H).
XXVIII	4,39 (с, 2H, SCH ₂), 6,34 (д, 1H, J 3,4, =CH), 6,96 (д, 1H, J 3,4, =CH), 8,14 (уш. с, 1H, =CH), 13,70 (ш, 1H, NH), COOH очень уширен и не наблюдается.
XXIX	2,35 (с, 3H, CH ₃), 4,34 (с, 2H, SCH ₂), 6,34 (д, 1H, J 3,4, =CH), 6,96 (д, 1H, J 3,4, =CH), 13,40 (ш, 1H, NH), COOH очень уширен и не наблюдается.
XXX	1,29 (т, 3H, J 7,6, CH ₂ CH ₃), 2,71 (к, 2H, J 7,6, CH ₂ CH ₃), 4,36 (уш. с, 2H, SCH ₂), 6,34 (уш. д, 1H, J 3,5, =CH), 6,96 (д, 1H, J 3,5, =CH), NH и COOH — сильно уширены.
XXXI	0,96 (т, 3H, J 7,4, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1,73 (м, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 2,63 (т, 2H, J 7,5, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 4,34 (с, 1H, SCH ₂), 6,32 (д, 1H, J 3,4, =CH), 6,95 (д, 1H, J 3,4, =CH), 13,04 (ш, 2H, COOH и NH).
XXXII	4,00 (с, 3H, OCH ₃), 4,44 (с, 2H, SCH ₂), 6,39 (д, 1H, J 3,4, =CH), 6,97 (д, 1H, J 3,4, =CH), 13,33 (ш, 2H, NH и COOH), протоны бензольного кольца (7,00 – 7,07, м, 2H), 7,38 (м, 1H), 8,15 (дд, 1H, J ₁ 7,6, J ₂ 1,7).
XXXIII	1,48 (т, 3H, J 7,0, OCH ₂ CH ₃), 4,32 (к, 2H, J 7,0, OCH ₂ CH ₃), 4,44 (с, 2H, SCH ₂), 6,40 (д, 1H, J 3,4, =CH), 6,97 (д, 1H, J 3,4, =CH), 13,20 (ш, 2H, NH и COOH), протоны бензольного кольца (6,98 – 7,07, м, 2H), 7,36 (ддд, 1H, J ₁ 8,4, J ₂ 7,4, J ₃ 1,8), 8,09 (дд, 1H, J ₁ 7,7, J ₂ 1,8).
XXXIV	1,01 (т, 3H, J 7,4, OCH ₂ CH ₂ CH ₃), 1,91 (м, 2H, OCH ₂ CH ₂ CH ₃), 4,20 (т, 2H, J 6,8, OCH ₂), 4,44 (с, 2H, SCH ₂), 6,40 (д, 1H, J 3,4, =CH), 6,97 (д, 1H, J 3,4, =CH), 13,08 (ш, 1H, NH), COOH очень уширен и не наблюдается, протоны бензольного кольца (6,98 – 7,06, м, 2H), 7,35 (м, 1H), 8,08 (дд, 1H, J ₁ 7,7, J ₂ 1,7).
XXXV	1,45 [(д, 6H, J 6, 1, CH(CH ₃) ₂), 4,44 (с, 2H, SCH ₂), 4,74 [сп, 1H, J 6,1, CH(CH ₃) ₂], 6,40 (д, 1H, J 3,4, =CH), 6,98 (д, 1H, J 3,4, =CH), 12,66 (ш, 2H, NH, COOH), протоны бензольного кольца (6,96 – 7,06, м, 2H), 7,34 (м, 1H), 8,06 (дд, 1H, J ₁ 7,8, J ₂ 1,8).
XXXVI	0,98 (т, 3H, J 7,4, CH ₂ CH ₃), 1,45 (м, 2H, CH ₂ CH ₃), 1,87 (м, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 4,24 (т, 2H, J 6,8, OCH ₂), 4,44 (с, 2H, SCH ₂), 6,40 (д, 1H, J 3,4, =CH), 6,97 (д, 1H, J 3,4, =CH), 13,04 (ш, 2H, NH, COOH), протоны бензольного кольца (6,98 – 7,06, м, 2H), 7,35 (ддд, 1H, J ₁ 8,4, J ₂ 7,3, J ₃ 1,8), 8,08 (дд, 1H, J ₁ 7,7, J ₂ 1,8).
XXXVII	3,84 (с, 3H, OCH ₃), 4,44 (с, 2H, SCH ₂), 6,39 (д, 1H, J 3,4, =CH), 6,97 (д, 1H, J 3,4, =CH), 14,11 (ш, 1H, NH), COOH очень уширен и не наблюдается, протоны бензольного кольца (6,96, м, 2H), 7,91 (м, 2H).
XXXVIII	1,43 (т, 3H, J 7,0, OCH ₂ CH ₃), 4,09 (к, 2H, J 7,0, OCH ₂ CH ₃), 4,44 (с, 2H, SCH ₂), 6,39 (д, 1H, J 3,4, =CH), 6,97 (д, 1H, J 3,4, =CH), 14,00 (ш, 1H, NH), 12,70 (ш, 1H, COOH), протоны бензольного кольца (6,93, м, 2H), 7,89 (м, 2H).
XXXIX	1,06 (т, 3H, J 7,4, OCH ₂ CH ₂ CH ₃), 1,82 (м, 2H, OCH ₂ CH ₂ CH ₃), 3,97 (т, 2H, J 6,5, OCH ₂), 4,44 (с, 2H, SCH ₂), 6,39 (д, 1H, J 3,4, =CH), 6,97 (д, 1H, J 3,4, =CH), 12,76 (ш, 1H, NH), 13,89 (ш, 1H, COOH), протоны бензольного кольца (6,93, м, 2H), 7,89 (м, 2H).
XL	1,00 (т, 3H, J 7,4, CH ₂ CH ₃), 1,51 (м, 2H, CH ₂ CH ₃), 1,77 (м, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 4,00 (т, 2H, J 6,4, OCH ₂), 4,44 (с, 2H, SCH ₂), 6,39 (д, 1H, J 3,4, =CH), 6,97 (д, 1H, J 3,4, =CH), 13,91 (ш, 1H, NH), COOH очень уширен и не наблюдается, протоны бензольного кольца (6,93, м, 2H), 7,88 (м, 2H).

Таблица 6
Антибактериальная активность соединений

Соединение	Диаметр зоны угнетения роста, мм			
	<i>Staphylococcus Aureus</i>		<i>Sh. Flexneri</i>	<i>E. Coli</i>
	209 P	1	6858	0-55
XV	21,0 ± 1,7	17,0 ± 1,0	25,6 ± 1,4	26,0 ± 1,0
XVI	0	0	15,0 ± 1,0	13,3 ± 1,1
XVII	13,0 ± 0	0	10,0 ± 0	11,6 ± 1,1
XVIII	12,0 ± 0	0	11,0 ± 1,0	11,3 ± 0,6
XIX	0	0	12,0 ± 0	10,0 ± 0
XX	10,0 ± 0	0	9,0 ± 0	10,0 ± 0
XXI	10,0 ± 1,0	0	9,0 ± 0	10,0 ± 1,0
XXII	13,3 ± 1,1	0	9,0 ± 1,0	10,0 ± 0,6
XXIII	10,0 ± 1,0	0	9,3 ± 0,6	10,0 ± 1,0
XXIV	16,6 ± 1,1	0	11,0 ± 1,0	11,6 ± 1,1
XXV	10,0 ± 1,0	0	11,3 ± 0,6	10,0 ± 0
XXVI	9,0 ± 0	0	12,0 ± 1,0	10,0 ± 1,0
XXVII	14,0 ± 1,0	0	11,6 ± 1,1	11,3 ± 0,6
XXVIII	14,0 ± 1,0	14,0 ± 1,0	15,6 ± 1,1	14,3 ± 0,6
XXIX	15,0 ± 1,0	15,3 ± 1,1	16,3 ± 1,4	15,0 ± 1,0
XXX	16,3 ± 1,1	15,0 ± 0	16,6 ± 1,1	14,0 ± 1,0
Фуразоли- дон	25,0 ± 1,0	24,0 ± 1,0	24,5 ± 0,6	24,3 ± 0,6

Исследования антибактериальной активности метиловых эфиров XV – XXVII показали, что соединение XV ($R^1=H$) проявляет выраженную активность в отношении всех использованных штаммов, угнетая рост микробов в зоне с диаметром 17 – 26 мм (табл. 6). При внесении в структуру триазола алкильных или 2(4)-алкоксифенильных групп активность веществ в отношении более резистентного штамма *St. Aureus* заметно

уменьшается ($d = 9 - 14$ мм) или полностью исчезает (табл. 6).

При изучении антибактериальной активности кислот (XXVIII – XL) установлено, что соединения XXVIII – XXX ($R^1 = H, CH_3, C_2H_5$) проявляют умеренную активность в отношении грамположительных и грамотрицательных штаммов (подавление роста микробов в зоне с диаметром 14 – 16 мм) (табл. 6). Следует отметить, что в кислотах введение в положении 5 триазола 2(4)-алкоксифенильных заместителей приводит к полной потере антибактериальной активности.

Из приведенных выше экспериментальных данных следует, что за исключением соединения XV испытуемые вещества по активности заметно уступают фуразолидону ($d = 24 - 25$ мм).

ЛИТЕРАТУРА

1. М. А. Ирадян, Н. С. Ирадян, Р. В. Пароникян, *Хим. ж. Армении*, **62** (3 – 4), 415 – 424 (2009).
2. М. А. Ирадян, Н. С. Ирадян, Р. В. Пароникян, Г. М. Степанян, *Хим. ж. Армении*, **64**(2), 246 – 256 (2011).
3. М. А. Ирадян, Н. С. Ирадян, Ж. М. Буниатян и др., *Хим. ж. Армении*, **65**(1), 83 – 93 (2012).
4. М. А. Ирадян, Н. С. Ирадян, Ж. М. Буниатян и др., *Хим. ж. Армении*, **66**(2), 293 – 302 (2013).
5. G. M. Sheldrick, *SHELXS97 and SHELXL97*, University of Gottingen, Germany (1997).
6. А. С. Азарян, Н. С. Ирадян, А. А. Ароян, *Арм. хим. ж.*, **28**(9), 709 – 714 (1975).
7. А. А. Ароян, Н. С. Ирадян, *Арм. хим. ж.*, **26**(6), 499 – 503 (1973).
8. А. Л. Мнджоян, М. Т. Григорян, в сб.: *Синтезы гетероциклических соединений*, Ереван (1956), вып. 1, с. 36.
9. Н. С. Егоров, *Основы учения об антибиотиках*, Высшая школа, Москва (1979), с. 171.
10. М. Д. Машковский, *Лекарственные вещества*, Новая волна, Москва (2010), с. 851.

Поступила 05.08.13

SYNTHESIS AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF 3-THIOMETHYLFURAN-2-CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES

M. A. Iradyan^{1*}, N. S. Iradyan¹, R. A. Tamazyan², A. G. Ayvazyan², G. A. Panosyan², R. V. Paronikyan¹, and G. M. Stepanyan¹

¹ Mndzhoyan Institute of Fine Organic Chemistry, Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry, National Academy of Sciences of Armenia, Yerevan, 375014 Armenia.

² Molecular Structure Research Center, Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry, National Academy of Sciences of Armenia, Yerevan, 375014 Armenia.

* e-mail: nanraifok54@mail.ru

A series of 5-(1H-1,2,4-triazol-3-ylsul-fanylmethyl)furan-2-carboxylic acids methyl ethers containing alkyl, or 2(4)-alkoxyphenyl substituents in position 5 have been synthesized by the interaction of 5-substituted 1H-1,2,4-triazole-3-thiols with methyl ether of 2-chloromethylfuran-5-carboxylic acid in the presence of equimolar amount of potassium hydroxide in methanol. Methyl ethers were hydrolyzed to acids with potassium hydroxide in aqueous methanol solution. X-ray diffraction proved that the oscillating hydrogen atom in triazole ring of methyl ether 5-[5-(2-ethoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole-3-ylsulfanylmethyl]furan-2-carboxylic acid is localized at the N1 atom. Antibacterial properties of the synthesized ethers and acids have been investigated.

Keywords: 5-(1H-1,2,4-triazol-3-ylsulfanylmethyl)furan-2-carboxylic acids; methyl ethers; synthesis; oscillation; antibacterial activity