

© Н.В.Иванова, 2005.

**Н.В.Иванова**

## **УДОБНЫЙ СИНТЕЗ 3,4,5-ТРИЗАМЕЩЕННЫХ 1,2,4-ТРИАЗОЛЬНЫХ СИНТОНОВ**

*Московская Академия Тонкой Химической Технологии им. Ломоносова  
Москва, Россия*

**Аннотация:** Был осуществлен синтез 3,4,5-тризамещенных 1,2,4-триазольных синтонов, которые представляют интерес для поиска новых биологически активных соединений в ряду производных триазола.

**Ключевые слова:** 3,4,5-замещённые 1,2,4-триазолы

Интерес к триазолам в значительной степени обусловлен их биологической активностью с точки зрения медицинской химии, как потенциальных ингибиторов 11В-гидроксистероидной дегидрогеназы 1 (11В-HSD1). Это модулирование эффективно при лечении инсулиннезависимого диабета, ожирения, гипергликемии, гиперлипидемии, гипертонии, метаболического синдрома Х, атеросклероза и других симптомов, связанных с инсулиннезависимым диабетом. Среди них найдены: антагонисты рецептора Аргинин-Вазопрессин V1A, использующиеся при лечении дисменореи и диабетической нефропатии<sup>1</sup>; антагонисты рецептора ангиотезин II, использующиеся при лечении сердечной недостаточности и гипертонии<sup>2</sup>; простаноидные простаглицлиновые (PGI<sub>2</sub>) миметики, которые ингибируют ADP-индуцированную агрегацию человеческих тромбоцитов *in vitro*<sup>3</sup>.

Выбор метода для синтеза триазолов зависит в значительной степени от требуемой структуры замещения. Наиболее часто как исходные используются гидразиды кислот, которые легко доступны<sup>4</sup>. Однако в случае получения 3,4,5-тризамещенных триазолов, описанные подходы такого рода требуют достаточно жестких условий или сильно кислых реагентов, что приводит к значительным ограничениям при синтезе аналогов. Мы предлагаем принципиально новый подход (схема 1) к синтезу 3,4,5-тризамещенных 1,2,4-триазольных синтонов.

Известно, что синтез тиолов 4 не представляет особого труда и идет весьма гладко, поэтому возможность использовать их как исходные реагенты для синтеза дальнейших производных триазолов, кажется весьма привлекательной. Однако, все наши попытки получить из тиола алкил- или галогензамещенные соединения оказались безуспешными. В тоже время хорошо известна реакция удаления серы посредством окисления HNO<sub>3</sub> или H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (более мягкие условия), которая при-

водит к незамещенным триазолам 5. Как модельные соединения были выбраны триазолы 5a-d, где представлены все варианты замещения ароматическими и алифатическими радикалами.

С целью дальнейшей функционализации триазольного цикла, был проведен ряд подходов, и одним из наиболее успешных оказалось гидроксиметилирование. Нами было показано, что триазолы способны к конденсации с формальдегидом в нейтральных условиях, что приводит к спиртам 6a-d. Реакция идет чисто и с хорошими выходами. Эта реакция практически не изучена, хотя в литературе есть ряд примеров для имидазольных аналогов<sup>5</sup>. Формально, эта реакция сходна с аналогичной в ряду бензола, однако та идет по иному механизму и характерна для производных бензола с электронодонорными заместителями. В данном случае, учитывая характер цикла и условия реакции, механизм скорее должен быть другим.

Хотя сами спирты 6 могут служить исходными для синтеза дальнейших производных, нами также были получены альдегиды 8a-d и галогены 7a-d, имеющие более реакционноспособные функциональные группы. Для их синтеза были использованы стандартные подходы без всяких осложнений.

Изучена возможность гидроксиметилирования ди-замещенных триазолов 5 с различными заместителями. Было показано, что она идет с хорошими выходами для различных триазолов, и полученные спирты могут быть трансформированы в легко используемые производные 7 и 8. Важно отметить, что предложенный нами метод требует достаточно мягких условий, что позволяет сильно расширить круг возможных заместителей.

### **Список литературы:**

1. Discovery of 4,5-Diphenyl-1,2,4-triazole Derivatives as a Novel Class of Selective Antagonists for the Human V1A Receptor. Kakefuda, Akio; Suzuki, Takeshi; Tobe,

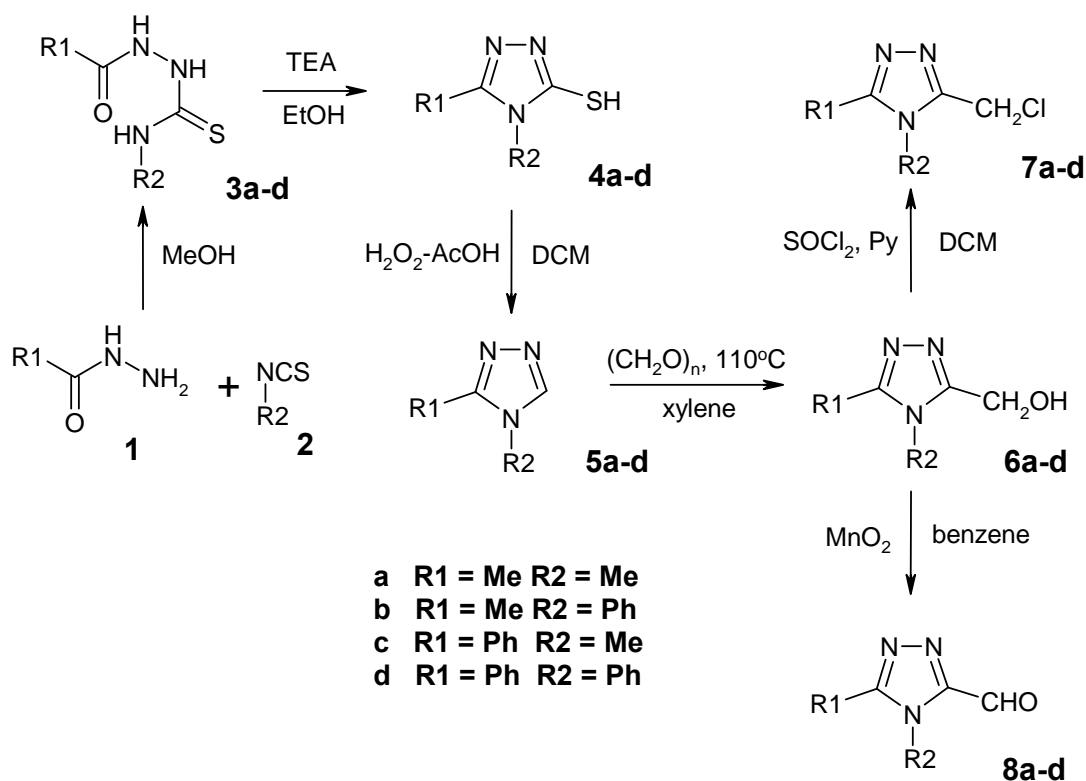


Схема 1. Схема синтеза триазолильных синтонов.

Takahiko; Tahara, Atsuo; Sakamoto, Shuichi; Tsukamoto, Shin-ichi. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* (2002), 10 (6), 1905-1912.

2. Comparative QSAR: Angiotensin II Antagonists. Kurup, Alka; Garg, Rajni; Carini, D. J.; Hansch, Corwin. *Chemical Reviews* (Washington, D. C.) (2001), 101(9), 2727-2750.

3. Nonprostanoid prostacyclin mimetics. 3. Structural variations of the diphenyl heterocycle moiety. Meanwell, Nicholas A.; Rosenfeld, Michael J.; Trehan, Ashok K.; Romine, Jeffrey L.; Wright, J. J. Kim; Brassard, Catherine

L.; Buchanan, John O.; Federici, Marianne E.; Fleming, J. Stuart; et al. *Journal of Medicinal Chemistry* (1992), 35 (19), 3498-512.

4. «1,2,4-Triazoles», P.J. Garratt, A.R., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, A. R. Katritzky, 1995, IV, 127-163.

5. (a) Sonn; Hotes; Sieg; *Chem. Ber.*; 57; 1924; 956 (b) Grindley; Pyman; *J. Chem. Soc.*; 1927; 3132 (c) Galons, Herve; Bergerat, Isabelle; Combet Farnoux, Claude; Miocque, Marcel; *Synthesis*; 12; 1982; 1103-1105. (d) Hester, Jackson B.; *J. Heterocycl. Chem.*; 17; 1980; 575-581.

**N.V.Ivanova**

**CONVENIENT SYNTHESIS OF 3,4,5-TRISUBSTITUTED 1,2,4-TRIAZOLYL SYNTHONS**

*Moscow Academia of Fine Chemical Technology named after Lomonosov  
Moscow, Russia*

**The summary:** The syntheses of 3,4,5-trisubstituted 1,2,4- triazolyl synthons were conducted. These compounds are of interest as new biologically active triazole derivatives.

Иванова Наталья Викторовна

**E-mail:** ivanova\_n@chembridge.ru