

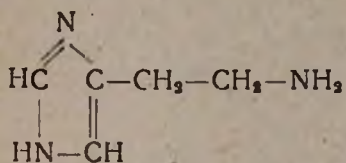
А. Л. Мнджоян, В. Г. Африкян и А. А. Дохикян

## Исследования в области синтеза производных триазола-1,2,4

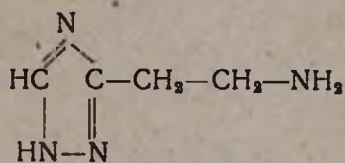
### Сообщение I. Некоторые 3-(*п*-алкоксифенил)-5-меркаптотриазолы-1,2,4

Область синтеза 1,2,4-триазола и его производных сравнительно мало исследована. Встречающиеся в литературе единичные и разрозненные работы недостаточно освещают вопрос о физиологических свойствах этого класса гетероциклических соединений. Между тем, имеющийся материал свидетельствует о разносторонней активности веществ этой группы.

Так, например, Эйнсворт и Джонс [1], с целью получения гистаминоподобных соединений, синтезировали, исходя из структурного сходства с гистамином [1], 3-( $\beta$ -аминоэтил)-1,2,4-триазол (II) и некоторые его производные. В последующем они [2] описали новую



I



II

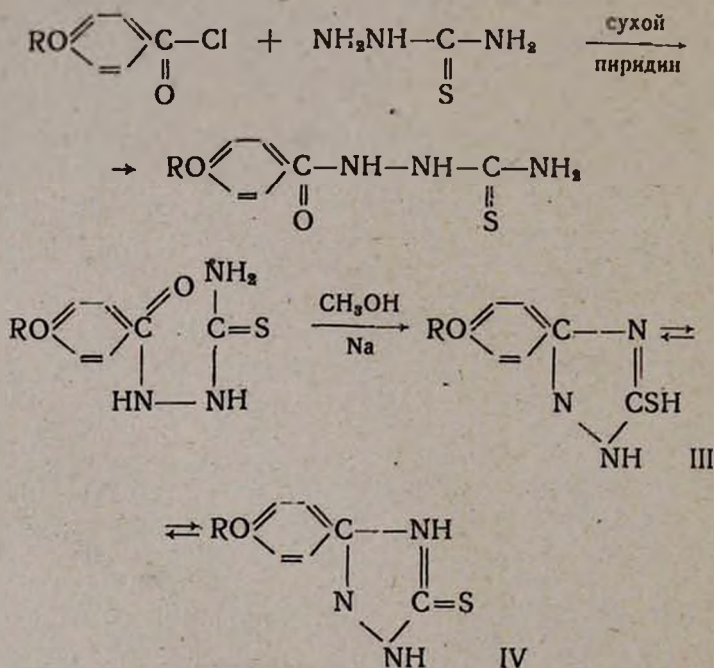
группу веществ, в которых  $\beta$ -аминоэтильный остаток занимал положение 1. Из двух групп соединений наибольшую гистаминоподобную активность проявили алкилированные производные 3-( $\beta$ -аминоэтил)-триазола-1,2,4.

В патентной литературе описан 3-этил-4-циклогексил-1,2,4-триазол, обладающий выраженными аналептическими свойствами [3]. Имеется указание о том, [4], что некоторые 1-фенил-3,5-диалкил-1,2,4-триазолы подавляют холинэстеразу. Синтезированный Эйнсвортом и Джонсом [5] 1,2,4-триазол-3-аланин действует на некоторые штаммы E. Coli и пр.

В связи с этими данными представлялось интересным синтезировать и всесторонне изучить свойства замещенных триазолов-1,2,4. В качестве заместителей мы выбрали *п*-алкоксифенильные остатки, выбор которых определялся следующими соображениями. В одной из ранних работ [6] по синтезу производных бензимидазола было установлено, что введение алкокси радикалов в пара-положение бензольного кольца повышает никотинолитические свойства соединений. Кро-

ме того, наши исследования в ряду аминоэфиров *п*-алкоксибензойных кислот [7] показали, что в биологической характеристике соединений определенную роль играют величина и строение алкокси радикалов, которые в ряде случаев изменяют активность и токсичность веществ, а иногда даже направление их действия.

Намеченные триазолы были синтезированы известным методом циклизации [1] соответственно замещенных тиосемикарбазидов. Этот путь показался нам удобным с точки зрения возможности исследования антибактериальных и, в частности, противотуберкулезных свойств промежуточных тиосемикарбазидов. Взаимодействием с хлористым тионом *п*-алкоксибензойные кислоты превращались в хлорангидриды и затем в среде сухого пиридина вводились в реакцию с тиосемикарбазидом. Полученные замещенные тиосемикарбазиды в присутствии метилата натрия подвергались циклизации в триазолы.



$\text{R}=\text{CH}_3-, \text{C}_2\text{H}_5-, \text{C}_3\text{H}_7-, 1-\text{C}_3\text{H}_7-, \text{C}_4\text{H}_9-, 1-\text{C}_4\text{H}_9-, \text{C}_5\text{H}_{11-}, 1-\text{C}_5\text{H}_{11-}$

Как видно из схемы, в результате циклизации *п*-алкоксибензоил-тиосемикарбазидов можно было ожидать образования двух структур: (III) и (IV). В одном случае двухвалентная сера представлена в виде  $>\text{C}=\text{S}$ , в другом —  $>\text{C}-\text{SH}$  группировок. Для проверки вопроса, какой из указанных структур следует дать предпочтение, мы решили на примере 3-(*п*-изобутоксифенил)-триазол-1,2,4, изучить спектр поглощения в инфракрасной области (см. рис. 1).

Данные спектрального анализа показали наличие полосы поглощения, соответствующей частоте колебания  $1593 \text{ см}^{-1}$ , характер-



ной для  $>C=S$  группы. Однако эта группа лабильна и способна легко перегруппировываться в сульфгидрильную группу  $\geq C-SH$ . В этом

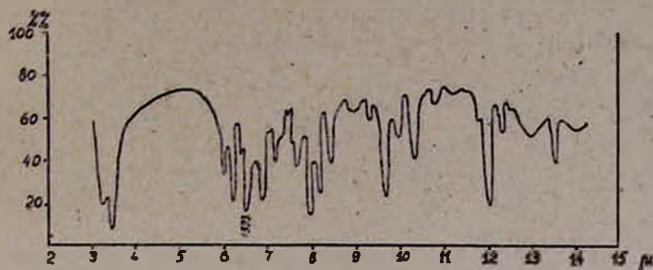


Рис. 1.

без труда можно убедиться в случае алкилирования ее через соответствующий меркаптид (см. сообщение II).

Полученные тиосемикарбазиды и продукты их циклизации представлены в таблицах 1 и 2.

Спектральный анализ произведен в отделе физической химии ВНИХФИ Ю. Н. Шенкером. Элементарный анализ выполнен С. Н. Тонакян и Р. А. Мегроян.

В экспериментальной части описывается получение *n*-метоксибензоилтиосемикарбазид и 3-(*n*-метоксифенил)-5-меркаптотриазол-1,2,4, по примеру, которых синтезированы все остальные члены этих двух небольших гомологических рядов.

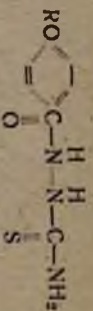
### Экспериментальная часть

***n*-Метоксибензоилтиосемикарбазид.** В трехгорлую круглодонную колбу, снабженную мешалкой, капельной воронкой и термометром, погруженным в жидкость, помещают 0,11 моля солянокислого тиосемикарбазид и 70 мл сухого пиридина. Содержимое колбы при перемешивании охлаждают до  $-5^{\circ}$  и при этой температуре медленно, в течение 2—3 часов, приливают 0,1 моля хлорангидрида *n*-метоксибензойной кислоты так, чтобы температура смеси не поднималась выше  $-2, -1^{\circ}$ . По окончании прибавления, не удаляя бани, перемешивание продолжают еще 4 часа и после оставления на ночь содержимое колбы сливают в 600 мл холодной воды; образовавшийся осадок отсасывают и тщательно промывают холодной водой. Высушенное на воздухе вещество для очистки перекристаллизовывают из концентрированной уксусной кислоты. Получают бесцветный кристаллический продукт с т. пл.  $228^{\circ}C$ .

**3-(*n*-Метоксифенил)-5-меркаптотриазол-1,2,4.** В автоклаве емкостью 0,5—1 л помещают раствор метилата натрия, приготовленный из 2,5 г (0,11 г-ат) металлического натрия и 150 мл сухого метилового спирта, 0,1 моля *n*-метоксибензоилтиосемикарбазид и 150 мл сухого метилового спирта. Температуру доводят до  $145-150^{\circ}$  и при этой

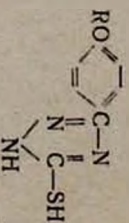
| R                                                                                     | Выход в % | Т. пл. в °С | % C       |         | % H       |         | % S       |         |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------|-----------|---------|-----------|---------|-----------|---------|
|                                                                                       |           |             | вычислено | найдено | вычислено | найдено | вычислено | найдено |
|                                                                                       |           |             |           |         |           |         |           |         |
| CH <sub>3</sub> —                                                                     | 72,1      | 251         | 52,15     | 52,43   | 4,38      | 4,50    | 15,07     | 15,66   |
| CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —                                                    | 87,0      | 258         | 54,29     | 54,39   | 5,01      | 4,61    | 14,45     | 14,29   |
| CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —                                   | 92,6      | 260         | 56,17     | 55,94   | 5,57      | 5,79    | 13,63     | 13,38   |
| CH <sub>3</sub><br> <br>CH—                                                           | 87,1      | 244         | 56,17     | 56,42   | 5,57      | 5,81    | 13,63     | 13,89   |
| CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —                  | 72,8      | 235         | 57,83     | 57,80   | 6,02      | 6,09    | 12,86     | 12,88   |
| CH <sub>3</sub><br> <br>CH—CH <sub>2</sub> —                                          | 78,9      | 249         | 57,83     | 58,02   | 6,02      | 6,22    | 12,86     | 12,70   |
| CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> — | 86,0      | 246         | 59,32     | 59,56   | 6,51      | 6,52    | 12,19     | 12,16   |
| CH <sub>3</sub><br> <br>CH—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —                         | 90,0      | 256         | 59,32     | 59,10   | 6,51      | 6,74    | 12,18     | 12,23   |

Таблица 1



| R                                                                                     | Выход в % | Т. пл. в °С | А н а л и з |         |           |         |           |         |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------|-------------|---------|-----------|---------|-----------|---------|
|                                                                                       |           |             | °/о С       |         | °/о Н     |         | °/о S     |         |
|                                                                                       |           |             | вычислено   | найдено | вычислено | найдено | вычислено | найдено |
| CH <sub>3</sub> —                                                                     | 80,0      | 228         | 48,00       | 48,09   | 4,92      | 5,11    | 14,23     | 14,50   |
| CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —                                                    | 87,0      | 221         | 50,19       | 50,52   | 5,47      | 5,38    | 13,40     | 13,38   |
| CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —                                   | 89,0      | 208         | 52,16       | 52,29   | 5,96      | 6,19    | 12,66     | 12,42   |
| CH <sub>3</sub> —CH—                                                                  | 69,7      | 218         | 52,16       | 52,44   | 5,58      | 5,71    | 12,64     | 12,87   |
| CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —                  | 75,2      | 205         | 53,92       | 53,85   | 6,41      | 6,50    | 11,99     | 12,03   |
| CH <sub>3</sub> —CH—CH <sub>2</sub> —                                                 | 82,1      | 188         | 53,92       | 54,20   | 6,41      | 6,59    | 11,99     | 12,22   |
| CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> — | 90,0      | 203         | 55,48       | 55,72   | 6,80      | 7,04    | 11,39     | 11,33   |
| CH <sub>3</sub> —CH—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —                                | 76,8      | 213         | 55,48       | 55,56   | 6,80      | 6,84    | 11,39     | 11,44   |

Таблица 2





температуре нагревают смесь в течение 3 часов. По охлаждении продукт переносят в стакан, промывают автоклав 100 мл метилового спирта, который присоединяют к основному продукту. Раствор фильтруют, спирт полностью отгоняют в вакууме водоструйного насоса и остаток растворяют в 400 мл ледяной воды. Для выделения *п*-метоксифенилмеркаптотриазола к водному раствору, при помешивании, приливают соляной кислоты до кислой реакции на конго. Выпавший осадок отсасывают, промывают водой, 50% уксусной кислотой и снова водой. Высушенное на воздухе вещество перекристаллизовывают из уксусной кислоты; т. пл. чистого продукта 251°.

### В ы в о д ы

Синтезированы неописанные в литературе *п*-метоксипропокси-, изопропокси-, бутокси-, изобутокси-, амилокси-, изоамилокситиссемикарбазиды и соответственно 3-замещенные *п*-алкоксифенил-5-меркаптотриазолы-1,2,4.

Институт тонкой органической химии

АН АрмССР

Поступило 12 VII 1957

Ս. Լ. Մճուրյան, Վ. Գ. Աթրիկյան և Ս. Ա. Դոբրիկյան

## ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ 1,2,4-ՏՐԻԱԶՈՒԼԻ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

Հաղորդում I: Մի քանի 3-(պ-ալկոքսիֆենիլ)-5-մերկապտո-1,2,4-տրիազոլների.

### Ա Մ Փ Ո Փ Ո Ւ Մ

1,2,4-Տրիազոլի և նրա ածանցյալների սինթեզի բնագավառում կատարված ուսումնասիրությունները համեմատաբար սահմանափակ են: Դրականության մեջ եղած առանձին աշխատանքները բավարար չափով չեն լուսաբանում այդ կարգի միացությունների ֆիզիոլոգիական հատկությունները: Սակայն եղած հակիրճ տեղեկությունները ցույց են տալիս, որ այդ խմբի միացություններն օժտված են բազմակողմանի բիոլոգիական ակտիվությամբ, օրինակ՝ հիստամինանման, անալեպտիկ, անտիխոլինէստերազային և այլ ազդեցությամբ:

Այս տվյալները պատճառ հանդիսացան զբաղվելու փոխարկյալ խմբեր ունեցող 1,2,4-տրիազոլի նոր ածանցյալների սինթեզով, նպատակ ունենալով ուսումնասիրել նախատեսնված միացությունների բիոլոգիական հատկությունները:

Ներկա աշխատանքում նկարագրվում են 1,2,4-տրիազոլի օղակի 3-դիրքում պ-ալկոքսիֆենիլ- և 5-դիրքում մերկապտո- խմբեր ունեցող միացություններ: Ալ-Ալկոքսիֆենիլ խմբերի օգտագործումն իր հիմքում ունեցել է մեր նախորդ աշխատանքներից մեկում՝ բենզիմիդազոլի ածանցյալների սինթեզի ժամանակ նկատված այն փաստը, որ բենզոլի օղակի պարա-դիրքում ալկոքսի

խմբի մուտքը բարձրացնում է տվյալ միացութւյան նիկոտինալիտիկ հատկութիւնները: Բացի այդ, պ-ալիօքսիբենզոսական թթուների ամինաէսթերների շարքում մեր կատարած ուսումնասիրութիւնները պարզել են, որ բիոլոգիական հատկութիւնների բնորոշման համար որոշակի դեր են կատարում ալկոքսի ռադիկալների մեծութիւնը և կառուցվածքը, որոնք հաճախ փոխում են միացութւյան ակտիւութիւնը և ստիմիլականութիւնը, իսկ երբեմն էլ՝ նուէնիսկ ազդեցութիւն ուղղութիւնը:

Տրիագոլների սինթեզը իրագործել ենք դրականութիւն մեջ նկարագրված եղանակով: Սինթեզված միացութիւններից մեկը՝ 3-(պ-իզոօրոտոքսիֆենիլ)-1,3,4-տրիագոլը ննթարկվել է սպեկտրալ անալիզի, որի տվյալները բերված են 1 նկարում:

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. C. Ainsworth, R. G. Jones, J. Am. Chem. Soc., 75, 4915 (1953).
2. C. Ainsworth, R. G. Jones, J. Am. Chem. Soc., 77, 621 (1955).
3. Am. pat., 1,825,549 (1931), C. A., 26, 258 (1932).
4. M. L. Stein, L. D'Antoni, Farmaco Ed. Sc., 10, 235 (1955).
5. C. Ainsworth, R. G. Jones, J. Am. Chem. Soc., 77, 1538 (1955).
6. А. Л. Мнձջոյն, Յ. Գ. Աֆրիկյան, А. Н. Оганёсян, Н. М. Диванян, ДАН АрмССР, 18, 111 (1954).
7. А. Л. Мнձջոյն, Յ. Գ. Աֆրիկյան, А. А. Дохи́кян, А. Н. Оганесян, ДАН АрмССР, 18, 7 (1954); А. Л. Мнձջոյն, Յ. Գ. Աֆրիկյան, А. А. Дохи́кян, ДАН АрмССР, 18, 39 (1954); А. Л. Мнձջոյն, Յ. Գ. Աֆրիկյան, М. Т. Григорян, ДАН АрмССР, 18, 75 (1954); А. Л. Мнձջոյն, М. Т. Григорян, ДАН АрмССР, 18, 135 (1954).