

УДК 547.79.

СИНТЕЗ 3-(3,5-ДИХЛОР-4-АЛКОКСИБЕНЗИЛ)-4-МЕТИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛИЛ-5-СУЛЬФОНИЛХЛОРИДОВ И НЕКОТОРЫЕ ИХ ПРЕВРАЩЕНИЯ

А. Х. АВЕТИСЯН и Т. Р. ОВСЕПЯН

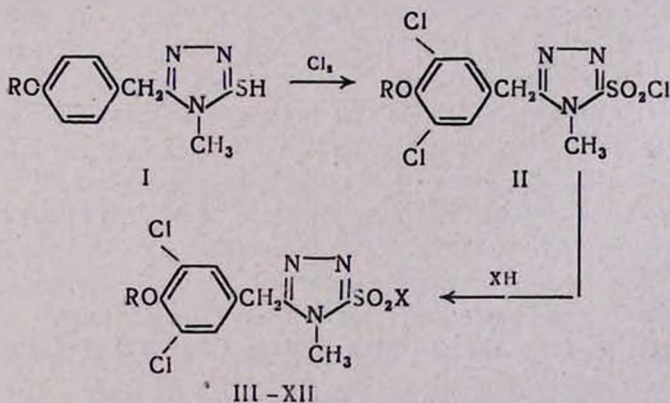
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна
 АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 26 I 1981

Изучена реакция окислительного хлорирования 3-(4-алкоксибензил)-4-метил-5-меркапто-1,2,4-триазолов, приводящая к соответствующим сульфонилхлоридам. Взаимодействием последних с аммиаком, аминами, гидразином синтезирован ряд замещенных 1,2,4-триазилил-5-сульфонамидов, некоторые из которых превращены в производные мочевины и тиосемикарбазида. Испытана противосудорожная, гипогликемическая и антимуtagenная активность полученных соединений.

Табл. 1, библи. ссылки 6.

Среди производных 1,2,4-триазола найдено немало соединений, обладающих интересными биологическими свойствами [1—3]. Настоящая работа является продолжением наших исследований в области алкоксибензилзамещенных 1,2,4-триазолов [4] и посвящена синтезу и изучению биологических свойств новых 1,2,4-триазилилсульфонамидов, сульфонилмочевин и сульфонилтиосемикарбазидов. Синтезы осуществлены по схеме

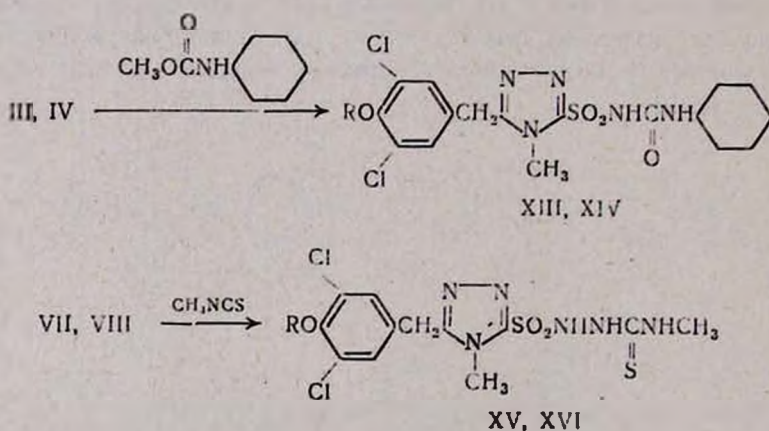


- | | |
|---|---|
| III. R=CH ₃ , X=NH ₂ , | VIII. R=C ₂ H ₅ , X=NHNH ₂ |
| IV. R=C ₂ H ₅ , X=NH ₂ | IX. R=CH ₃ , X=пиперидил |
| V. R=CH ₃ , X=NHCH ₃ | X. R=C ₂ H ₅ , X=пиперидил |
| VI. R=C ₂ H ₅ , X=NHCH ₃ | XI. R=CH ₃ , X=морфолил |
| VII. R=CH ₃ , X=NHNH ₂ | XII. R=C ₂ H ₅ , X=морфолил |

Для получения необходимых промежуточных триазолилсульфонил-хлоридов II применена реакция окислительного хлорирования тиогетероциклов. Исходными соединениями служили ранее синтезированные 3-меркапто-1,2,4-триазолы (I) [4]. Однако, как уже сообщалось [5], хлорирование в условиях, описанных в литературе [6], не привело к желаемым результатам. Сульфонилхлориды II были получены проведением реакции в присутствии 2N соляной кислоты и при температуре $-2-0^{\circ}$. Следует отметить, что, как и в условиях [5], здесь также наблюдается замещение на атомы хлора водородов положений 3 и 5 бензольного кольца. Соединения II представляют собой малоустойчивые кристаллические вещества и при стоянии в обычных условиях быстро разлагаются. Присутствие в них сульфонилхлоридной группы подтверждается их дальнейшим превращением в сульфонамиды III—XIII действием водного аммиака, гидразина, метиламина, пиперидина и морфолина.

Известно, что сульфонамиды не только биологически активные соединения, но и удобные промежуточные продукты для получения производных сульфонилмочевины и тиомочевины. Исходя из этого полученные нами первичные сульфонамиды III, IV взаимодействием с метиловым эфиром N-циклогексилкарбаминовой кислоты превращены в производные сульфонилмочевины XIII, XIV. Взаимодействием же сульфонилгидразидов VII, VIII с метилизотиоцианатом получены производные сульфонилтиосемикарбазида XV, XVI.

Сульфонамиды III—XII и полученные из них производные XIII—XVI—хроматографически чистые, кристаллические вещества, идентифицированные данными масс-спектрометрического и элементного анализов.



XIII. R=CH₃; XIV. R=C₂H₅; XV. R=CH₃; XVI. R=C₂H₅

Испытание синтезированных соединений III—XVI показало, что они практически лишены противосудорожных, гипогликемических и мутагенных свойств. Соединение III обладает невысоким антимутагенным действием, а V, VI и XVI оказывают невысокое протекторное действие,

влиять на мутации, индуцированные УФ лучами, уменьшая действие последних на актиномицеты соответственно на 19, 22 и 30%.

Экспериментальная часть

Масс-спектры сняты на модифицированном приборе МХ 1303 с прямым вводом образца при температурах на 30—40° ниже температуры плавления веществ и 40 эВ. ТСХ проведена на пластинках силуфол УФ-254, проявление ультрахемоскопом, парами йода.

3-(3,5-Дихлор-4-алкоксибензил)-4-метил-1,2,4-триазолил-5-сульфонилхлориды (II). Через суспензию 14,1 г (0,06 моля) I в 141 мл 2N соляной кислоты при охлаждении до 0° и перемешивании пропускают хлор в течение 30—40 мин. Желтый осадок быстро фильтруют, промывают на фильтре ледяной водой и сушат. Сырой продукт сразу вводят в реакцию.

3-(3,5-Дихлор-4-алкоксибензил)-4-метил-1,2,4-триазолил-5-сульфонамиды (III, IV). К 14 г охлажденного до 3—5° 25% водного раствора аммиака при встряхивании добавляют 0,01 моля II. Смесь кипятят 5—10 мин. После охлаждения фильтруют осадок, фильтрат подкисляют соляной кислотой. Выпавший осадок отделяют, сушат и перекристаллизовывают из 70% уксусной кислоты в присутствии активированного угля. ТСХ, система метанол—эфир, 1:1. Масс-спектр* III: M^+ 354 (2), 352 (10), 350 (16); M^+ 64 (SO_2); 290 (3), 288 (15), 286 (25); 259 (2), 257 (11), 255 (18); 193 (12), 191 (71), 189 (100); 162 (10) (табл.).

N-Морфолил(пиперидил)-3-(3,5-дихлор-4-алкоксибензил)-4-метил-1,2,4-триазолил-5-сульфонамиды (IX—XII). К 0,05 моля амина постепенно добавляют 1,85 г (5 ммоль) II. Смесь нагревают на водяной бане 30—40 мин и после охлаждения выливают в 40 мл воды. Выпавший осадок фильтруют, промывают на фильтре водой и сушат. Перекристаллизацию проводят из этанола. ТСХ, система метанол—эфир, 1:1 (табл.).

N-Метил-3-(3,5-дихлор-4-алкоксибензил)-4-метил-1,2,4-триазолил-5-сульфонамиды (V, VI). К 6 г 25% водного раствора метиламина при перемешивании добавляют 1,85 г (5 ммоль) II. Смесь нагревают при 55—60° 20—30 мин, затем охлажденный раствор подкисляют соляной кислотой и отделяют маслянистый осадок декантацией. При стоянии вещество кристаллизуется. ТСХ, система метанол—эфир, 1:1 (табл.).

3-(3,5-Дихлор-4-алкоксибензил)-4-метил-1,2,4-триазолил-5-сульфонилгидразиды (VII, VIII). К 32 г (1 моль) безводного гидразина постепенно добавляют 3,7 г (0,01 моля) II. Смесь нагревают при 40—50° и перемешивают 10—15 мин. Раствор упаривают, к остатку приливают эфир и фильтруют. Перекристаллизацию проводят из этанола. ТСХ, система метанол—эфир, 2:1. Масс-спектр VII: M^+ 369 (4), 367 (22), 365 (38); 305 (2), 303 (10), 301 (20); 259 (4), 257 (25), 255 (34); 193 (13), 191 (75), 189 (100); 177 (15) (табл.).

* Приведены пики характеристических фрагментов. Цифры перед скобками обозначают массы ионов, а в скобках—относительные интенсивности, % от максимального пика.

Триазолы III—XVI

Соединение	Выход, %	Т. пл., °C	Найдено, %			Вычислено, %			R _f
			N	S	Cl	C	S	Cl	
III	32	205—206	16,19	9,09	20,50	15,95	9,12	20,19	0,82
IV	36	209—211	15,21	8,93	19,60	15,34	8,77	19,41	0,81
V	33	33—85	15,53	9,04	19,18	15,34	8,77	19,41	0,75
VI	37	92—94	14,45	8,71	18,39	14,77	8,45	18,69	0,73
VII	42	267—268	19,43	8,86	19,57	19,12	8,75	19,36	0,85
VIII	56	243—245	18,53	8,27	18,39	18,41	8,43	18,64	0,84
IX	51	110—112	13,20	7,89	17,16	13,35	7,64	16,91	0,68
X	62	119—120	12,75	7,48	16,05	12,92	7,39	16,36	0,66
XI	68	170—171	13,51	7,80	17,02	13,29	7,61	16,83	0,71
XII	65	191—192	12,53	7,85	16,38	12,87	7,36	16,28	0,70
XIII	25	137—139	14,43	7,08	17,74	14,70	6,73	14,88	0,65
XIV	27	128—129	14,51	6,36	14,66	14,28	6,53	14,45	0,64
XV	64	284—285	18,96	14,48	16,41	19,13	14,59	16,14	0,76
XVI	71	261—262	18,23	14,05	15,79	18,53	14,14	15,64	0,75

N-[3-(3,5-Дихлор-4-алкоксибензил)-4-метил-1,2,4-триазол-5-сульфо-
нил]-*N'*-циклогексилмочевины (XIII, XIV). Смесь 1,05 г (3 ммоль) III,
IV, 0,2 г (3 ммоль) этилата натрия и 0,5 г (3 ммоль) *N*-циклогексил-
уретана сплавляют при 150—155° 3 ч. После охлаждения расплав раст-
воряют в воде, затем добавляют 10% соляную кислоту до кислой реак-
ции. Осадок фильтруют и перекристаллизовывают из метанола. ТСХ,
система ацетон—бензол, 2 : 1 (табл.).

1- [3-(3,5-Дихлор-4-алкоксибензил)-4-метил-1,2,4-триазол-5-сульфо-
нил]-4-метилтиосемикарбазиды (XV, XVI). К раствору 1,8 г (5 ммоль)
VII, VIII в 5 мл этанола приливают раствор 0,36 г (5 ммоль) метилизо-
тиоцианата в 3 мл этанола и смесь кипятят 1 ч. Осадок фильтруют, про-
мывают на фильтре эфиром и сушат. Перекристаллизацию проводят из
метанола. ТСХ, система ацетон—бензол, 2 : 1 (табл.).

**3-(3,5-ԴԻՔԼՈՐ-4-ԱԼԿՕՔՍԻԲԵՆԶԻԼ)-4-ՄԵԹԻԼ-1,2,4-ՏՐԻԱԶՈԼԻ-
5-ՍՈՒԼՖՈՆԻԼՔԼՈՐԻԴԵՆՆՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՆՐԱՆՑ ՄԻ ՔԱՆԻ
ՓՈԽԱՐԿՈՒՄՆԵՐԸ**

Ա. Խ. ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ Ե Ք. Ռ. ՀՈՎՍԵՓՅԱՆ

Հետազոտված է 3-(4-ալկօքսիբենզիլ)-4-մեթիլ-5-մերկապտո-1,2,4-տրի-
ազոլների օքսիդացնող քլորացման ռեակցիան, որը բերում է համապատաս-
խան սուլֆոնիլքլորիդների: Վերջիններս ռեակցիայի մեջ դնելով ամոնիակի,

ամինների և հիդրազինի հետ՝ ստացվել են մի շարք տեղակալված 1,2,4-տրիազոլի-5-սուլֆոնամիդներ, որոնցից մի քանիսը փոխարկված են միզանյութի և թիոսեմիկարբազիդի ածանցյալների։ Ուսումնասիրված են սինթեզված միաջութոլոնների հակացնցումային, հիպոգլիկեմիկ և հակամոտազեն հատկությունները։

SYNTHESIS AND SOME TRANSFORMATIONS OF 3-(3,5-DICHLORO-4-ALKOXYBENZYL)-4-METHYL-1,2,4-TRIAZOLYL-5-SULPHONYL CHLORIDES

A. Kh. AVETISSIAN and T. R. OVSEPIAN

The oxidative chlorination reaction of 3-(4-alkoxybenzyl)-4-methyl-5-mercapto-1,2,4-triazoles leading to the corresponding sulphonyl chlorides has been investigated.

A number of substituted 1,2,4-triazolyl-5-sulphonamides have been obtained by the interaction of these sulphonyl chlorides with ammonia, amines and hydrazine several of which have been converted into derivatives of urea and thiosemicarbazide.

The anticonvulsant, hypoglycemic and antimutagenic properties of the synthesized compounds have been studied.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Пат. США № 3813440 (1974).
2. Пат. Великобрит. № 1351430 (1974).
3. E. B. Akerblom, D. E. S. Campbell, J. Med. Chem., 16, 312 (1973).
4. А. Х. Аветисян, Т. Р. Овсепян, И. А. Джагацян, Н. Е. Акопян, А. Г. Акопян, Л. Г. Сапонджян, Р. В. Пароникян, Хим.-фарм. ж., 12 (II), 40 (1978).
5. А. Х. Аветисян, Т. Р. Овсепян, А. П. Енгоян, Р. Т. Григорян, Арм. хим. ж., 34, 703 (1981).
6. R. O. Roblin, Yr. J. Clapp, J. Am. Chem. Soc., 72, 4890 (1950).