

СИНТЕЗ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ НА ОСНОВЕ 4-АМИНО-5-МЕРКАПТО-3-ЗАМЕЩЕННЫХ-1,2,4-ТРИАЗОЛОВ

Т. Р. ОВСЕЯН, А. Х. АВЕТИСЯН, С. М. ТЕРДЖАНЯН, Э. В. КАЗАРЯН, Ю. З. ТЕР-ЗАХАРЯН, Г. М. ПАРОНИКЯН и Л. Г. АКОПЯН

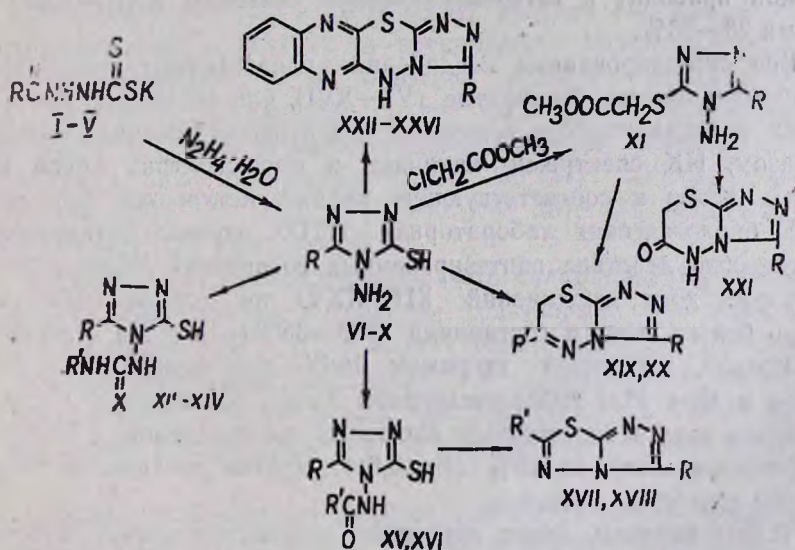
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Маджояна
АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 29 XI 1988

На основе 3-алкоксибензил-4-амино-5-меркапто-1,2,4-триазолов синтезированы замещенные конденсированные системы 1,2,4-триазоло-/3,4-в//1,3,4/тиадиазола, 1,2,4-триазоло-/3,4-в//1,3,4/-тиадиазина и 1,2,4-триазоло-/3,4-в/тиадиазино-/5,6-в/хиноксалина. Обсуждены их физико-химические и биологические свойства.

Табл. 1, библи. ссылок 13.

В продолжение исследований по химическим превращениям 1,2,4-триазолов [1, 2] с алкоксибензильным и тиольным заместителями нами осуществлен синтез замещенных 1,2,4-триазолов, содержащих 4-аминогруппу, позволяющую перейти к различным конденсированным гетероциклическим системам. Последние нередко обладают интересными биологическими свойствами, такими как антибластические [3], антивирусные [4, 5], антибактериальные [6, 7] и др. Синтез осуществлен по схеме:



I-X, XXII-XXVI. R = *n*-CH₃OC₆H₄CH₂, *n*-C₂H₅OC₆H₄CH₂, *n*-C₃H₇OC₆H₄CH₂, *n*-изо-C₃H₇OC₆H₄CH₂, *n*-изо-C₄H₉OC₆H₄CH₂. XI-XXI. R = *n*-CH₃OC₆H₄CH₂; XII. R¹ = CH₃, X = S; XIII. R¹ = C₆H₅, X = S; XIV. R¹ = C₆H₅, X = O; XV, XVII. R¹ = H; XVI, XVIII. R¹ = CH₃; XIX. R¹ = NO₂C₆H₄; XX. R¹ = OCH₃.

Исходными соединениями явились калиевые соли 4-алкоксифенил-ацетодитиокарбазиповой кислоты I—V [8], 2-часовое кипячение которых с гидратом гидразина привело к образованию 3-(4'-алкоксибензил)-4-амино-5-меркаптотриазолов VI—X. 4-Аминогруппа в определенных условиях легко вступает в реакцию с такими электрофильными реагентами, как фенилизотиоцианат, метил-, фенилизотиоцианаты. В результате были получены производные мочевины XIV и тиомочевины XII, XIII.

Для создания бициклических структур замещенных 1,2,4-триазоло-/3,4-в//1,3,4-тиадиазолов XVII, XVIII предварительно получены соответствующие ациламинотриазолы XV, XVI. Ацилирование VI проводилось 80% муравьиной кислотой, в одном случае, и уксусным ангидридом—в другом. Далее ациламинотриазолы XV, XVI были циклизваны в замещенные триазолотиадиазолы XVII, XVIII кипячением с избытком хлорокси фосфора.

Реакция триазола VI с *n*-нитробромацетофеноном проводилась в среде диметилсульфоксида (ДМСО) и этанола и привела к 1,2,4-триазолотиадиазину XIX [9, 10]. Однако более доступной для синтеза аналогичных бигетероциклов является разработанная нами циклизация триазола XI, полученного взаимодействием соединения VI с метиловым эфиром монохлоруксусной кислоты в щелочной среде. Кипячение триазола XI в течение 2 ч с хлорокисью фосфора приводит к продукту, соответствующему структуре XX, а плавление при 235—240° привело к образованию триазолотиадиазинону XXI. Изучено также взаимодействие триазолов VI—X с 2,3-дихлорхиноксалином. Установлено, что в присутствии эквимольного количества этилата натрия реакция приводит к гетероциклическим системам XXII—XXVI с выходами 20—56%.

Все синтезированные соединения представляют собой хроматографически чистые, бесцветные (VI—XVI) или светло-желтые (XVII—XXVI) кристаллические вещества, идентифицированные элементарным анализом, ИК спектрами, наличием в масс-спектрах пиков молекулярных ионов и соответствующих характеристических фрагментов.

В биологических лабораториях ИТОХ изучено антимикробное и генетическое действие синтезированных соединений. Максимально переносимая доза соединений XII—XXVI при однократном введении внутрь белым мышам составляла 2500—3500 мг/кг. На стафилококковой модели, вызванной штаммом Smith, при однократном введении внутрь в дозе 1000 мг/кг соединения XVIII, XX повышали продолжительность жизни зараженных животных по сравнению с контрольными (нелечеными) до 40% ($P < 0,01$). Другие соединения полностью лишены лечебного действия.

Таким образом, среди изученных конденсированных гетероциклических систем заслуживают внимания 1,2,4-триазолотиадиазолы и 1,2,4-триазолотиадиазины как малотоксичные соединения с антибактериальными свойствами.

Генетическое действие соединений XXII—XXVI изучено на аукотрофных штаммах: *Escherichia coli* P-678Thr⁻ и *Salmonella thyphi-*

муриин ТА-1535 His⁻ методом доза-эффект. Мутагенная и анти-мутагенная активность определялась по частоте встречаемости мутаций от ауксотрофного к прототрофному состоянию по локусам, контролирующим синтез треонина и гистидина [12, 13]. Среди изученного ряда заметным мутагенным действием обладали соединения XXIII и XXVI, оказывающие мутагенное действие в отношении кишечной палочки. Они индуцируют мутации соответственно в 281 и 89 раз больше контроля (спонтанной мутации). Несколько менее активными оказались эти соединения в отношении штамма сальмонелл, они индуцировали ревертанты соответственно в 267 и 74 раза больше контроля. Соединения XXII, XXIV и XXV лишены мутагенного и анимутагенного действия.

Экспериментальная часть

ТСХ проведена на пластинках «Silufol UV-254» в системах метанол—эфир, 1:1 (VI—XIV, XIX—XXI); этанол—диоксан, 1:1 (XV—XVIII); петролейный эфир—ацетон, 2:1 (XXII—XXVI); проявление—парами йода, ультрамикроскопом. Т. пл. определены на микронагревательном столике «Боетиус 72/2064». Масс-спектры сняты на приборе «МХ-1303» с прямым вводом образца в область ионизации при энергии ионизирующих электронов 30 эВ и температуре напуска на 30—40° ниже т. пл. веществ. ИК спектры сняты на приборе «UR-20» в твердом состоянии в таблетках с КВг. Некоторые константы соединений VI—XXVI приведены в таблице.

3-(4'-Алкоксибензил)-4-амино-5-меркапто-1,2,4-триазолы (VI—X). Смесь 0,02 моля I—V, 1,28 г (0,04 моля) гидрата гидразина и 2 мл воды перемешивают и кипятят до прекращения выделения сероводорода. Затем добавляют 100 мл холодной воды и подкисляют конц. соляной кислотой. Выпавший осадок фильтруют, промывают на фильтре водой и сушат, перекристаллизуют из этилового спирта. Масс-спектр VI, m/z (интенсивность, %): 236 (27); 221 (12); 220 (24); 147 (38); 146 (40); 121 (100). VII, 250 (M⁺ 23), 234 (15), 171 (35), 161 (38), 149 (40), 124 (60), 106 (8).

4-Амино-3-(4'-метоксибензил)-5-метоксикарбонилметилтио-1,2,4-триазол (XI). При слабом нагревании растворяют 0,01 моля триазола VI в растворе 0,56 г (0,01 моля) едкого кали в 10 мл воды. Затем при перемешивании добавляют 1,8 г (0,01 моля) метилового эфира монохлоруксусной кислоты и смесь кипятят 1 ч. После охлаждения выпавший осадок фильтруют и перекристаллизуют из метанола.

3-(4'-Метоксибензил)-4-(N'-метил(фенил)тиоуреидо)-5-меркапто-1,2,4-триазолы (XII, XIII). Смесь 0,01 моля VI, 0,01 моля метил- или фенилизотиоцианата и 10 мл ДМСО нагревают при 70° в течение 2 ч. После охлаждения прибавляют 100 мл воды, выпавший осадок фильтруют, промывают водой и перекристаллизуют из смеси этиловый спирт-ДМСО (4:1). Масс-спектр XII, m/z (интенсивность, %): 309 (62), 294 (18), 236 (11), 235 (8), 147 (35), 146 (33), 121 (100).

4-Амино-3,5-замещенные-1,2,4-триазолы (VI—XV) и конденсированные гетеродиклические системы XVII—XXVI

Соединение	Выход, %	Т. пл., °C	R _f	Найдено, %				ИК спектр, см ⁻¹	Вычислено, %			
				C	H	N	S		C	H	N	S
VI	86	200—201	0,42	50,45	5,02	23,52	13,44	3290, 3180 (NH ₂), 1640 (C=N)	50,83	5,12	23,71	13,57
VII	79	178—180	0,56	52,52	5,48	22,50	13,00	3290, 3185 (NH ₂), 1640 (C=N)	52,77	5,04	22,33	12,81
VIII	73	149—150	0,71	54,50	5,83	21,40	11,90	3285, 3180 (NH ₂), 1640 (C=N)	54,52	6,10	21,19	12,33
IX	61	151—153	0,64	54,54	6,09	21,20	12,60	3280, 3180 (NH ₂), 1645 (C=N)	54,52	6,10	21,19	12,33
X	81	154—155	0,81	55,91	6,28	20,40	10,90	3270, 3160 (NH ₂), 1640 (C=N)	55,69	6,52	20,13	11,53
XI	92	210—211	0,72	—	—	17,39	7,93	3285, 3180 (NH ₂), 1760 (C=O)	—	—	17,71	8,10
XII	94	184—186	0,71	—	—	22,03	20,25	3320 (NH), 1640 (C=N)	—	—	21,92	20,07
XIII	94	146—147	0,65	—	—	19,20	17,42	3320 (NH), 1645 (C=N)	—	—	18,85	17,26
XIV	91	151—152	0,67	—	—	19,56	8,83	3320 (NH), 1640 (C=N)	—	—	19,70	9,02
XV	90	216—217	0,81	—	—	20,87	12,18	3310 (NH), 1640 (C=N), 1640 (C=C)	—	—	21,19	12,13
XVI	69	220—221	0,83	—	—	20,28	11,33	3320 (NH), 1640 (C=N), 1635 (C=O)	—	—	20,13	11,52
XVII	75	135—136	0,66	—	—	22,83	12,97	1640 (C=N), 1580, 1520 (C=C ap.)	—	—	22,75	13,02
XVIII	92	139—140	0,63	—	—	21,65	12,57	1640 (C=N), 1580, 1520 (C=C ap.)	—	—	21,52	12,31
XIX	71	186—187	0,74	—	—	18,60	8,55	1640 (C=N), 1580, 1510 (C=C ap.)	—	—	18,36	8,40
XX	66	151—153	0,62	—	—	19,36	11,22	1640 (C=N), 1580, 1510 (C=C ap.)	—	—	19,29	11,04
XXI	55	212—213	0,58	—	—	20,21	11,83	3420 (NH), 1670 (C=C)	—	—	20,27	11,60
XXII	31	289—291	0,41	60,25	4,19	23,39	8,92	3200 (NH), 1660 (C=N), 1590 (C=C ap.)	59,65	3,99	23,19	8,85
XXIII	22	284—285	0,58	60,60	4,20	21,89	8,88	3210 (NH), 1620 (C=N), 1590 (C=C ap.)	60,62	4,28	22,33	8,52
XXIV	20	282—283	0,78	61,19	4,48	22,02	8,05	3210 (NH), 1640 (C=N), 1590 (C=C ap.)	61,52	4,65	21,52	8,21
XXV	56	285—286	0,65	61,30	4,99	22,01	7,71	3230 (NH), 1640 (C=N), 1580 (C=C ap.)	61,52	4,65	21,52	8,21
XXVI	35	288—289	0,81	62,56	4,91	20,85	8,13	3220 (NH), 1640 (C=N), 1580 (C=C ap.)	62,36	4,98	20,78	7,93

3-(4'-Метоксибензил)-5-меркапто-4-(N'-фенилуреидо)-1,2,4-триазол (XIV). Получен аналогично вышеописанному из триазола VI и фенилизоцианата. Масс-спектр XIV, m/z (интенсивность, %): 357 (14), 342 (8), 339 (4), 265 (11), 236 (31), 235 (16), 147 (41), 146 (38), 121 (100).

3-(4'-Метоксибензил)-5-меркапто-4-формамидо-1,2,4-триазол (XV). Смесь 0,01 моля триазола VI и 10 мл 80% муравьиной кислоты кипятят 5 ч и оставляют стоять. Через 2—3 ч выпавший осадок фильтруют, промывают водой и перекристаллизовывают из этилового спирта.

4-Ацетамидо-3-(4'-метоксибензил)-5-меркапто-1,2,4-триазол (XVI) получен из триазола VI и уксусного ангидрида аналогично предыдущему.

3-(4'-Метоксибензил)-1,2,4-триазоло/3,4-в/-1,3,4-тиадиазол (XVII). К 15 мл хлорокиси фосфора при перемешивании добавляют 2,6 г (0,01 моля) триазола XV и смесь кипятят в течение 1 ч. Затем раствор вливают в 150 мл ледяной воды, нейтрализуют 40% раствором едкого натра и фильтруют выпавший осадок. Перекристаллизацию проводят из этанола. Масс-спектр XVII, m/z (интенсивность, %): 246 (100), 231 (18), 219 (13), 204 (20), 198,5 (метастабильный пик) (246 → 219), 161 (20), 147 (15), 146 (40), 121 (62).

6-Метил-3-(4'-метоксибензил)-1,2,4-триазоло/3,4-в//1,3,4-тиадиазол (XVIII). Получен из триазола XVI и хлорокиси фосфора аналогично вышеописанному. Масс-спектр XVIII, m/z (интенсивность, %): 260 (100), 245 (16), 230,5 (метастабильный пик, 260 → 245), 219 (15), 204 (18), 186 (22), 184,5 (метастабильный пик, 260 → 219), 161 (17), 147 (13), 146 (33), 121 (40).

7Н-3-(4'-Метоксибензил)-6-(4'-нитрофенил)-1,2,4-триазоло/3,4-в/-1,3,4-тиадиазин (XIX). К раствору 0,01 моля триазола VI в 2 мл ДМСО добавляют раствор 2,4 г (0,01 моля) 4-нитробромацетофенона в 10 мл безводного этанола и смесь кипятят 2 ч. Затем отгоняют растворители, остаток последовательно промывают 2N соляной кислотой, 2N раствором едкого натра и водой. Кристаллическое вещество отфильтровывают, кипятят со спиртом 15—20 мин и фильтруют.

7Н-6-Метокси-3-(4'-метоксибензил)-1,2,4-триазоло/3,4-в/-1,3,4-тиадиазин (XX). Смесь 3,1 г (0,01 моля) триазола XI и 15 мл хлорокиси фосфора кипятят 2 ч, затем отгоняют хлорокись фосфора под давлением, к остатку приливают 50 мл ледяной воды и оставляют стоять 2—3 ч. Кристаллический осадок фильтруют, перекристаллизовывают из этилового спирта. Масс-спектр XX, m/z (интенсивность, %): 290 (60), 275 (68), 262 (40), 260 (56), 233 (100), 220 (45), 147 (74), 146 (33), 121 (52).

7Н-3-(4'-Метоксибензил)-6(5Н)оксо-1,2,4-триазоло/3,4-в/-1,3,4-тиадиазин (XXI). 3,1 г (0,01 моля) триазола XI плавят и поддерживают температуру 235—240° в течение 2 ч. После охлаждения добавляют 5 мл 10% раствора едкого натра и смесь при перемешивании нагревают при 40—45° 30—40 мин. Фильтруют, фильтрат подкисляют уксусной кислотой, выпавший осадок отделяют и сушат. Для очистки повторяют последнюю процедуру. Масс-спектр, m/z (интенсивность,

%) : 276 (44), 275 (12), 261 (24), 233 (61), 219 (15), 161 (8), 147 (100), 146 (45), 121 (52).

5Н-3-(4'-Алкоксибензил)-1,2,4-триазоло[3,4-в]/1,3,4/тиадиазино[5,6-в]-хиноксалин (XXII—XXVI). 0,01 моля триазола VI—X при нагревании на водяной бане растворяют в этилате натрия, приготовленного из 0,01 г-ат натрия и 50 мл безводного этилового спирта, затем маленькими порциями вводят 1,9 г (0,01 моля) 2,3-дихлорхиноксалина [11] и смесь кипятят в течение 6 ч. После охлаждения образовавшийся осадок фильтруют, промывают водой и перекристаллизовывают из смеси ДМФА-этанол (10:1). Масс-спектр XXIII, m/z: 376 (M⁺, 42), 361 (11), 347 (21), 320 (32), 303 (15), 286 (10), 276 (51), 250 (62).

ԿՈՆԴԵՆՍԱԾ ՀԵՏԵՐՈՑԻԿԼԻԿ ՀԱՄԱԿԱՐԳԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ 4-ԱՄԻՆԱ-5-ՄԵՐԿԱՊՏԱ-3-ՓՈԽԱՐԿԱԾ-1,2,4-ՏՐԻԱԶՈԼՆԵՐԻ ՀԻՄԲԻ ՎՐԱ

Բ. Բ. ՀՈՎՍԵՊՅԱՆ, Ա. Խ. ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ, Ս. Մ. ԹԵՐԶԱՆՅԱՆ, Է. Վ. ԿԱԶԱՐՅԱՆ,
ՅՈՒ. Զ. ՏԵՐ-ԶԱԽԱՐՅԱՆ, Գ. Մ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ և Լ. Դ. ՀԱԿՈՅԱՆ

3-Ալկօքսիբենզիլ-4-ամինա-5-մերկապտա-1,2,4-տրիազոլների հիմքի վրա սինթեզված են տեղակալված կոնդենսված 1,2,4/տրիազոլա[3,4-բ]/1,3,4/թիադիազոլի, 1,2,4-տրիազոլա[3,4-բ]/1,3,4/թիադիազինի և 1,2,4-տրիազոլա[3,4-բ]/1,3,4/թիադիազինա[5,6-բ]/խինօքսալինի համակարգեր: Քննարկված են նրանց ֆիզիկա-քիմիական և կենսաբանական հատկությունները:

SYNTHESIS OF CONDENSED HETEROCYCLIC SYSTEMS STARTING FROM 4-AMINO-5-MERCAPTO-3-SUBSTITUTED-1,2,4-TRIAZOLES

T. R. HOVSEPIAN, A. Kh. AVETISSIAN, S. M. TERJANIAN, E. V. KAZARIAN,
Yu. Z. TER-ZAKHARIAN, G. M. PARONIKIAN and L. G. HAKOPIAN

Starting from 3-alkoxybenzyl-4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazoles substituted condensed 1,2,4-triazolo[3,4-b]/1,3,4/-thiadiazoles, 1,2,4-triazolo[3,4-b]/1,3,4/ thiadiazines and 1,2,4-triazolo[3,4-b]/1,3,4/thiadiazino[5,6-b]/quinoxalines have been synthesized. Their physical and biological properties have been examined.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Овсепян Т. Р., Аветисян А. Х., Енгоян А. П. — Арм. хим. ж., 1983, т. 36, № 5, с. 309.
2. Овсепян Т. Р., Гушоглян Л. А., Мирзоян В. С. — Арм. хим. ж., 1988, т. 41, № 3, с. 136.
3. Makusumi Y. — Chem. Pharm. Bull., 1961, v. 9, № 7, p. 871.
4. Pat. 7336191 (1973), Japan/Shimizu, Bunji; Saito Akio — С. А., 1973, 425117.
5. Pat. 7331190 (1973), Japan/Shimizu, Bunji; Saito, Akio — С. А., 1973, 425101.
6. Pat. 2109570 (1972), Ger. Offen/Berger, Herbert; Gall, Rudi, Merder, Harmut. Stach, Kurt, Sauer, Winfried — С. А., 1973, 84131с.
7. Pat. 16269 (1974), Rom./Cristesu, Carol — С. А., 1975, 16868b.
8. Аветисян А. Х. — Синтез и превращение новых биологически активных 1,2,4-триазолов и 1,3,4-тиадиазолов на основе замещенных тиосемикарбазидов. Автореферат дисс. на соиск. уч. ст. канд. хим. наук, Ереван, ИТОХ АН АрмССР, 1983, 51 с.
9. Chadda V. K. — J. Indian Chem. Soc., 1978, v. 55, № 8, p. 817.

10. Pat. 2818395 (1978). Ger. Offen. *Pascal, Jean; Pinhas, Henri* — С. А., 1979. 1522.6i.
11. Сб. «Синтезы гетероциклических соединений», Ереван, АН АрмССР, 1972, т. 9, с. 43.
12. *Пароникян Г. М., Акопян Л. Г., Дарбинян Г. А., Тумасян Э. А.* — Генетика, 1977, т. 13, № 9, с. 1621.
13. *Пароникян Г. М., Акопян Л. Г., Акопян Т. Р., Пароникян Е. Г.* — Биол. ж. Армении, 1979, т. 32, № 11, с. 1146.

Армянский химический журнал, т. 43, № 6, стр. 405—410 (1990 г.)

УДК 615.31.547.551

СИНТЕЗЫ НА ОСНОВЕ 4-АМИНО-1,2,4-ТРИАЗОЛА

В. В. ДОВЛАТЯН, А. М. АКОПЯН и К. А. ЭЛИАЗЯН

Армянский сельскохозяйственный институт, Ереван

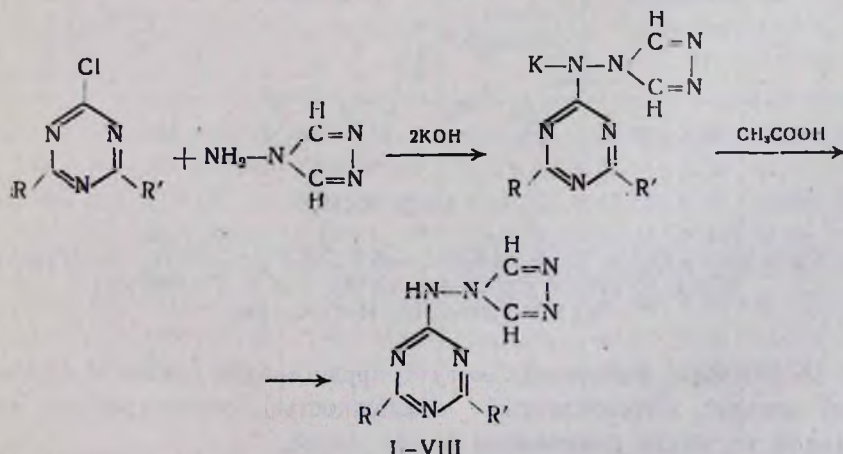
Поступило 30 XII 1988

Синтезирован ряд новых триазиламино-симм-триазинов и осуществлено их алкилирование и ацилирование.

Табл. 4, библиограф. ссылок 6.

В связи с высокой физиологической активностью производных триазола [1, 2] и триамина [3, 4] представлялось интересным синтезировать и исследовать свойства новых триазиламино-симм-триазинов. В настоящей работе приведены данные по изучению взаимодействия хлор-симм-триазинов с 4-амино-1,2,4-триазолом.

Установлено, что с хлористым циануром, а также с дихлортриазинами: аминотриазол реагирует неоднозначно, вследствие чего не удается выделить индивидуальные продукты реакций. Исключения составляют 2-хлор-4,6-замещенные-симм-триазины, которые с аминотриазолом реагируют гладко только в присутствии 100% избытка щелочи, переходя при этом в соли триазиламино-симм-триазинов.



I. $R=R'=\text{N}(\text{CH}_3)_2$; II. $R=R'=\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$; III. $R=R'=\text{NHC}_2\text{H}_5$; IV. $R=\text{C}_2\text{H}_5\text{NH}$; $R'=\text{C}_3\text{H}_7\text{NH}$ -изо; V. $R=R'=\text{C}_3\text{H}_7\text{NH}$ -узо; VI. $R=\text{C}_2\text{H}_5\text{NH}$; $R'=\text{C}_4\text{H}_9\text{NH}$ -трет; VII. $R=\text{C}_3\text{H}_7\text{NH}$ -изо; $R'=\text{C}_4\text{H}_9\text{NH}$ -трет; VIII. $R=\text{C}_3\text{H}_7\text{NH}$ -узо; $R'=\text{C}_4\text{H}_9\text{NH}$ -втор.