

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 62, №3-4, 2009 Химический журнал Армении

УДК 547.792.2

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ
S-ЗАМЕЩЕННЫХ 3-ФЕНОКСИМЕТИЛ-4-ФЕНИЛ-5-ТИО-
1,2,4-ТРИАЗОЛОВ

М. А. ИРАДЯН, Н. С. ИРАДЯН и Р. В. ПАРОНИКЯН

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения

Институт тонкой органической химии им. А.Л.Мнджояна

Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян 26

Факс (288337) E-mail: NANRAIFOK 54 @ mail. ru

Поступило 11 V 2009

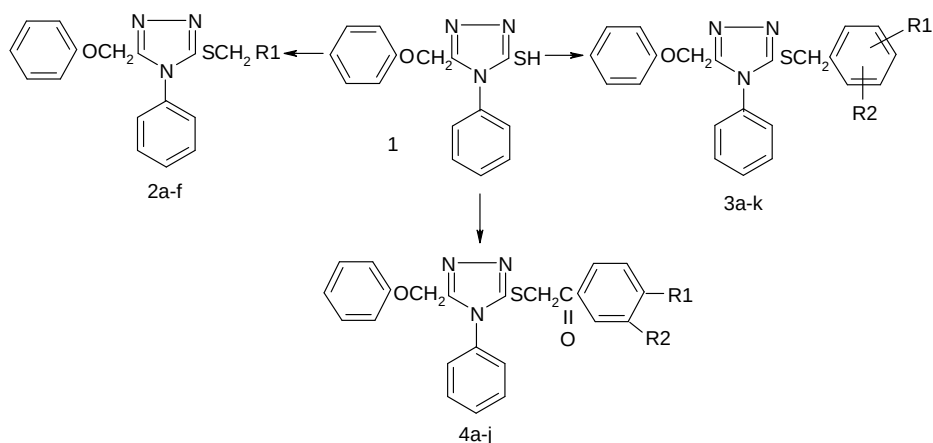
Синтезированы S-замещенные производные 3-феноксиметил-4-фенил-5-тио-1,2,4-триазола, содержащие в качестве заместителя у атома серы остатки уксусной кислоты и ее производных, пропановой кислоты, замещенный бензильный или фенацильный радикалы. Исследованы диссоциативная ионизация при электронном ударе и антибактериальные свойства соединений.

Библ. ссылок 8.

1,2,4-Триазолы в зависимости от природы заместителей могут обладать антибактериальными (фуракрил), противовирусными (виразол), противоопухолевыми (гуаназол) свойствами [1].

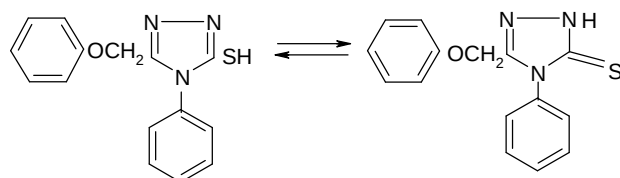
В представленной работе синтезированы S-замещенные производные 3-феноксиметил-4-фенил-5-тио-1,2,4-триазола **2-4**, исследована их диссоциативная ионизация при электронном ударе и антибактериальные свойства.

Соединения получены взаимодействием 3-феноксиметил-4-фенил-5-тио-1,2,4-триазола (**1**) с монохлоруксусной, 3-бромпропановой кислотами, с нитрилом, эфиром и амидом монохлоруксусной кислоты, с замещенными бензилхлоридами и фенацилбромидом. Реакция проведена в этаноле в присутствии эквимольного количества едкого кали. Для синтеза кислот **2a,b** взят трехкратный избыток едкого кали. Этиловый эфир **2d** переведен в гидразид **2f**.



2, R¹=COOH (**2a**); CH₂COOH (**2b**); CN (**2c**); COOC₂H₅ (**2d**); CONH₂ (**2e**); CONHNH₂ (**2f**). 3, R¹=R²= H (**3a**); R¹= 4-F, R²= H (**3b**); R¹= 2-CH₃O, R²= 5-Cl (**3c**); R¹= 2- C₂H₅O, R²= 5-Cl (**3d**); R¹= 2-C₃H₇O, R²= 5-Cl (**3e**); R¹= 2-C₄H₉O, R²= 5-Cl (**3f**); R¹= 4-CH₃O, R²= 3-Br (**3g**); R¹= 4-CH₃O, R²=3- NO₂ (**3h**); R¹= 4-C₂H₅O, R²= 3-NO₂ (**3i**); R¹= 4-C₃H₇O, R²=3-NO₂ (**3j**); R¹= 4-C₄H₉O, R²= 3-NO₂ (**3k**). 4, R¹=R²= H (**4a**); R¹= F, R²= H (**4b**); R¹= Cl, R²= H (**4c**); R¹= Br, R²= H (**4d**); R¹=H, R²= NO₂ (**4e**); R¹=NHCOCH₃, R²=H (**4f**); R¹= CH₃O, R²= Br (**4g**); R¹=C₂H₅O, R²=Cl (**4h**); R¹= C₃H₇O, R²= NO₂ (**4i**); R¹= C₄H₉O, R²= NO₂ (**4j**).

Структуры соединений исследованы методами ЯМР и масс-спектрометрии. Соединение **1** может алкилироваться как по SH-, так и по NH-группам в силу наличия таутомерии и возможности двойственной реакционной способности. В спектре ЯМР ¹H соединения **1** осцилирующий протон наблюдается в виде уширенного сигнала при 13.80 м.д.



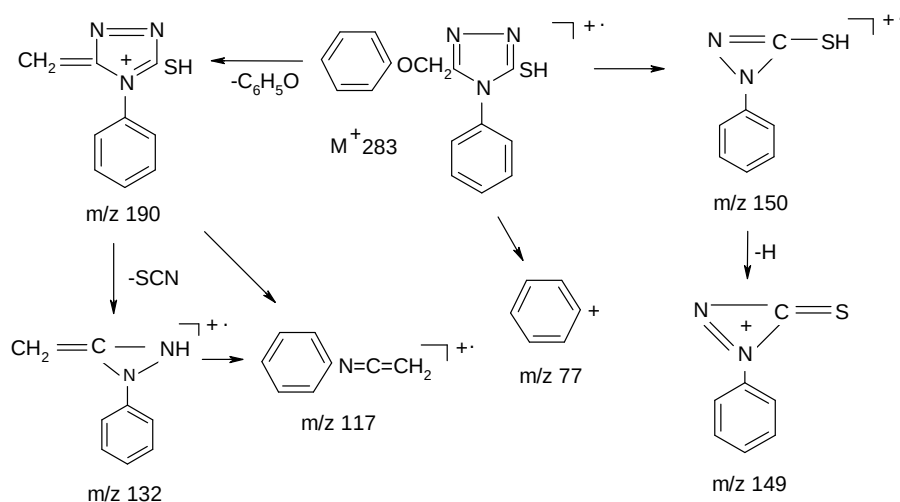
Известно, что замещенные меркаптотриазолы и тиадiazолы в присутствии щелочи реагируют с алкил- и арилалкилгалогенидами в тиольной форме за счет атома водорода SH-группы [2,3].

В спектрах ЯМР ¹H синтезированных триазолов сигнал от группы SCH₂ наблюдается в виде синглета, соответствующего двум протонам. Известно, что химические сдвиги сигнала CH₂-группы в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C чувствительны к природе гетероатома. Так, сигнал протонов NCH₂-группы обычно проявляется на ~1 м.д. в более слабом магнитном поле, чем сигнал от группы SCH₂ [3,4]. Разница хим. сдвигов сиг-

налов от ядер атомов углерода NCH_2 - и SCH_2 -групп более ощутима. Так, если сигнал NCH_2 -группы в спектре ЯМР ^{13}C обычно проявляется в области 45-55 м.д., то сигнал метиленовой группы, связанной с атомом серы – при 25-40 м.д. Наблюдаемые хим. сдвиги ЯМР ^{13}C для соединений **3b** и **4b**, равные 35.4 и 40.0 м.д., соответственно, свидетельствуют об S-алкилировании.

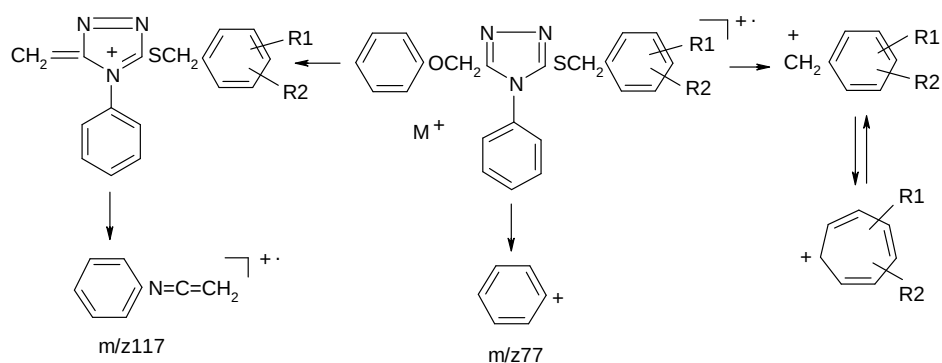
Можно предположить, что соединения **3** могут существовать в виде двух таутомерных keto-енольных форм. Однако в ИК-спектрах соединений **3** наблюдается интенсивное поглощение $\text{C}=\text{O}$ -группы в области 1667-1690 cm^{-1} , а в ЯМР ^1H спектрах – сигнал SCH_2 -группы, что свидетельствует о кетонном строении 5-фенацилтио-1,2,4-триазолов, в отличие, например, от 2-фенацилтио-4,5-дигидроимидазолов [5,6].

Исследована диссоциативная ионизация при электронном ударе соединения **1**, бензильных производных **3g,h** и фенацилтиотриазолов **4a,b**. Ниже приведены основные направления диссоциативного распада соединения **1**.



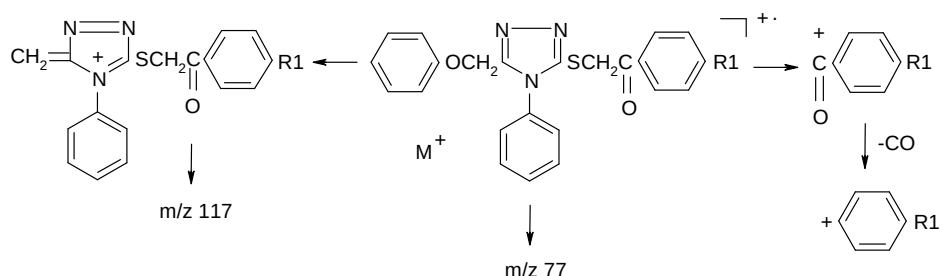
Из схемы следует, что распад соединения **1** протекает с элиминированием фенильного карбкатиона, феноксигруппы и феноксиметилциана от молекулярного иона. При выбросе феноксигруппы (ион с $m/z 190$) так же, как и при образовании иона с массовым числом 149 [$\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2\text{CN} - \text{H}$] $^+$, положительный заряд фиксируется на гетероцикле. Распад триазольного кольца (элиминирование $\text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2\text{CN}$ или SCN) согласуется с литературными данными [7]. Ион с $m/z 117$ может быть образован при распаде ионов с $m/z 190$ или 132. В пользу первого варианта говорит наличие в масс-спектрах бензильных производных пика иона с $m/z 117$ и отсутствие пика иона с $m/z 132$.

Приведена общая схема распада бензильных производных **3g,h**. В этом случае, наряду с элиминированием феноксигруппы и фенильного карбкатиона, наблюдается выброс тропилиевого катиона с интенсивностью 100%.



$R^1 = 4\text{-CH}_3\text{O}$, $R^2 = 3\text{-Br}$ (**3g**); $R^1 = 4\text{-CH}_3\text{O}$, $R^2 = 3\text{-NO}_2$ (**3h**)

Приведена также схема распада фенацильных производных **4a,b**, для которых характерно отщепление фенилкарбонильного катиона, с последующим элиминированием CO-группы.



$R^1 = \text{H}$ (**4a**), F (**4b**).

Из приведенных данных можно заключить, что при диссоциативном распаде бензильных и фенацильных производных выброс тропилиевого и фенилкарбонильного катионов влияет на направление фрагментации соединений **3,4**.

Антибактериальная активность соединений **2-4** изучена методом диффузии в агар при микробной нагрузке 20 млн микробных тел на 1 мл среды [8]. В качестве тест-объектов использованы грамположительные стафилококки (209p, 1) и грамотрицательные палочки (Sh. Fleksneri 6858, E. Coli 0-55). Ввиду нерастворимости исследуемых веществ растворы готовились на ДМСО (ДМСО не обладает антибактериальным действием). Учет результатов производился по диаметру зон (в мм) отсутствия роста микроорганизмов на месте нанесения соединения после суточного выращивания в термостате при 37°C. Эксперименты показали, что большинство соединений в разведении 1:10, 1:20 обладает слабым антибактериальным действием в отношении указанных штаммов. Сравнительно активными оказались производные 3-феноксиметил-4-фенил-5-фенацилтио-1,2,4-триазола (соединения **4**) с зоной за-

держки роста штаммов в пределах 9-13 мм. Для фуразолидона, использованного в качестве контроля, зона угнетения составляла 20-22 мм.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрофотометре «FTIR NEXUS», ν , см^{-1} . Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на приборе «Varian Mercury – 300 VX» в DMSO-d_6 , δ , м.д., J (Гц), внутренний эталон – ТМС. Масс-спектры сняты на спектрометре «MX-1321A» с прямым вводом вещества в ионный источник при энергии ионизации 60 эВ, m/z , I отн (%). Температура плавления определена на микронагревательном столике «Боэтиус» в $^{\circ}\text{C}$. ТСХ проведена на пластинках «Silufol UV-254» в системе растворителей бензол–этилацетат, 1:1 (соединения **2a-d**), бензол–этилацетат, 3:1 (соединения **3-4**), метанол–этилацетат, 1:4 (соединения **2e,f, 3f**). Проявление – УФ-светом.

3-Феноксиметил-4-фенил-5-тио-1,2,4-триазол (1) получен из 10 г (33.2 ммоль) N^4 -фенилтиосемикарбазида феноксиуксусной кислоты, 5 г (89 ммоль) едкого кали и 150 мл воды аналогично [2]. Т. пл. 166-167 $^{\circ}\text{C}$ (из толуола). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 4.84 (с, 2H, OCH_2), протоны бензольных колец – 6.76 (м, 2H), 6.87 (т.т., 1H, $J_1=7.3$, $J_2=1.0$), 7.16 (м, 2H), 7.37-7.50 (м, 5H), 13.80 (уш.с., 1H, SH). Масс-спектр, m/z , I отн (%): 283 (54) M^+ , 191(12), 190(100), 183(6), 177(6), 176(6), 164(6), 161(12), 150(6), 149(8), 141(11), 132(32), 131(11), 127(7), 120(7), 117(43), 109(9), 107(7), 104(8), 95(12), 94(20), 93(22), 85(11), 83(12), 77(66), 71(33), 69(26), 65(20), 57(50).

3-Феноксиметил-4-фенил-1,2,4-триазол-5-тиоуксусная кислота (2a). К раствору 0.67 г (12 ммоль) едкого кали в 30 мл воды добавляют 1.13 г (4 ммоль) **1**, 0.38 г (4 ммоль) монохлоруксусной кислоты и кипятят 3 ч. Затем раствор подкисляют уксусной кислотой, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. Выход 1 г (73,5%), т. пл. 81-83 $^{\circ}\text{C}$, R_f 0.37. Найдено, %: N 12.28; S 9.15. $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: N 12.31; S 9.39. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.96 (с, 2H, SCH_2), 5.03 (с, 2H, OCH_2), протоны бензольных колец – 6.82 - 6.92 (м, 3H), 7.19 (м, 2H), 7.44-7.58 (м, 5H), (уш., 1H, COOH).

3-Феноксиметил-4-фенил-1,2,4-триазол-5-тиопропановая кислота (2b) получена аналогично **2a**. Выход 0.72 г (51%), т. пл. 147-149 $^{\circ}\text{C}$ (из этанола), R_f 0.38. Найдено, %: N 12.10; S 9.22. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: N 11.82; S 9.02.

S-Замещенные 3-феноксиметил-4-фенил-5-тио-1,2,4-триазолы (2-4). Растворяют 0.22 г (4 ммоль) едкого кали в 30 мл этанола, затем при нагревании растворяют 1.13 г (4 ммоль) **1** и к охлажденному раствору добавляют 4 ммоль соответствующего хлорида или фенацилбромид. Смесь кипятят 3 ч и оставляют на ночь. Выпавший осадок отфильтровывают. В случае, когда нет осадка, этанол отгоняют, вещество осаждают водой.

Нитрил 3-феноксиметил-4-фенил-1,2,4-триазол-5-тиоуксусной кислоты (2c) получен аналогично **2-4**. Выход 0.97 г (74.2 %), т. пл. 82-83 $^{\circ}\text{C}$ (из этанола), R_f 0.50. Найдено,

%, N 17.60; S 9.81. $C_{17}H_{14}N_4OS$. Вычислено, %: N 17.38; S 9.95. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 4.23 (с, 2H, SCH_2), 5.08 (с, 2H, OCH_2), протоны бензольных колец – 6.82-6.92 (м, 3H), 7.20 (м, 2H), 7.46-7.57 (м, 5H).

Этиловый эфир 3-феноксиметил-4-фенил-1,2,4-триазол-5-тиоуксусной кислоты (2d) получен аналогично **2-4**. Выход 1.27 г (86.4 %), т. пл. 86-87°C (из этанола), R_f 0.52. Найдено, %: N 11.62; S 8.75. $C_{19}H_{19}N_3O_3S$. Вычислено, %: N 11.37; S 8.68. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Γ : 1.27 (т, 3H, CH_3 , $J=7.1$), 4.02 (с, 2H, SCH_2), 4.16 (к, 2H, OCH_2CH_3 , $J=7.1$), 5.03 (с, 2H, OCH_2), протоны бензольных колец – 6.82-6.92 (м, 3H), 7.16-7.23 (м, 2H), 7.44-7.56 (м, 5H).

Амид 3-феноксиметил-4-фенил-1,2,4-триазол-5-тиоуксусной кислоты (2e) получен аналогично **2-4**. Выход 1.2 г (88.2 %), т. пл. 113-114 °C (из этанола), R_f 0.73. Найдено, %: N 16.49; S 9.37. $C_{17}H_{16}N_4O_2S$. Вычислено, %: N 16.46; S 9.42.

Гидразид 3-феноксиметил-4-фенил-1,2,4-триазол-5-тиоуксусной кислоты (2f). Смесь 1.1 г (3 ммоль) **2d**, 0.45 г гидрата гидразина и 30 мл этанола кипятят 4-5 ч. Спирт отгоняют и добавляют воду. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из толуола. Выход 0.9 г (84.4 %), т. пл. 105-106°C (из толуола), R_f 0.36. Найдено, %: N 19.95; S 9.28. $C_{17}H_{17}N_5O_2S$. Вычислено, %: N 19.71; S 9.02.

3-Феноксиметил-4-фенил-5-(бензил)тио-1,2,4-триазол (3a) получен аналогично **2-4**. Выход 1 г (67.1 %), т. пл. 89-90°C (из этанола), R_f 0.43. Найдено, %: N 11.55; S 8.45. $C_{22}H_{19}N_3OS$. Вычислено, %: N 11.25; S 8.59.

3-Феноксиметил-4-фенил-5-(4'-фторбензил)тио-1,2,4-триазол (3b) получен аналогично **2-4**. Выход 1.06 г (67.9 %), т. пл. 70-72°C (из этанола), R_f 0.37. Найдено, %: N 10.58; S 8.10. $C_{22}H_{18}FN_3OS$. Вычислено, %: N 10.74; S 8.19. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 4.38 (с, 2H, SCH_2), 5.02 (с, 2H, OCH_2), протоны бензольных колец – 6.81-6.99 (м, 5H), 7.20 (м, 2H), 7.25-7.36 (м, 4H), 7.45-7.50 (м, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C , м.д., Γ : 39.50 (SCH_2), 59.21 (OCH_2), 114.27, 114.68 (д, $J=21.4$), 120.88, 126.45, 128.76, 128.88, 129.21, 130.31 (д, $J=8.3$), 132.12 (д, $J=3.1$), 132.40, 150.99, 156.97, 161.44 (д, $J=246.3$).

3-Феноксиметил-4-фенил-5-(2'-метокси-5'-хлорбензил)тио-1,2,4-триазол (3c) получен аналогично **2-4**. Выход 1.1 г (62.8 %), т. пл. 117-118°C (из этанола), R_f 0.42. Найдено, %: N 9.70; S 7.07. $C_{23}H_{20}ClN_3O_2S$. Вычислено, %: N 9.59; S 7.32. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 3.78 (с, 3H, OCH_3), 4.34 (с, 2H, SCH_2), 5.02 (с, 2H, OCH_2), протоны бензольных колец – 6.81-6.92 (м, 4H), 7.16-7.23 (м, 3H), 7.30-7.36 (м, 3H), 7.45-7.50 (м, 3H).

3-Феноксиметил-4-фенил-5-(2'-этоксипрокси-5'-хлорбензил)тио-1,2,4-триазол (3d) получен аналогично **2-4**. Выход 1.04 г (57.8 %), т.пл. 118-119°C (из этанола), R_f 0.51. Найдено, %: N 9.50; S 7.18. $C_{24}H_{22}ClN_3O_2S$. Вычислено, %: N 9.30; S 7.09.

3-Феноксиметил-4-фенил-5-(2'-пропокси-5'-хлорбензил)тио-1,2,4-триазол (3e) получен аналогично **2-4**. Выход 1 г (53.7 %), т. пл. 85-86°C (из этанола), R_f 0.40. Найдено, %: N 9.19; S 6.62. $C_{25}H_{24}ClN_3O_2S$. Вычислено, %: N 9.02; S 6.89.

3-Феноксиметил-4-фенил-5-(2'-бутокси-5'-хлорбензил)тио-1,2,4-триазол (3f) получен аналогично **2-4**. Выход 1.2 г (62.5%), т. пл. 114-115°C (из этанола), R_f 0.55. Найдено, %: N 8.91; S 6.92. $C_{26}H_{26}ClN_3O_2S$. Вычислено, %: N 8.75; S 6.68.

3-Феноксиметил-4-фенил-5-(4'-метокси-3'-бромбензил)тио-1,2,4-триазол (3g) получен аналогично **2-4**. Выход 1.6 г (83.3 %), т. пл. 153-154 °С (из этанола), R_f 0.37. Найдено, %: N 8.80; S 6.53. $C_{23}H_{20}BrN_3O_2S$. Вычислено, %: N 8.71; S 6.65. Масс-спектр, m/z , I отн (%): 481(24) M^+ , 388(9), 374(7), 199(100), 117(7), 105(16), 90(8), 77(44), 65(6), 51(9).

3-Феноксиметил-4-фенил-5-(4'-метокси-3'-нитробензил)тио-1,2,4-триазол (3h) получен аналогично **2-4**. Выход 1.3 г (72.6 %), т. пл. 95-96 °С (из этанола), R_f 0.37. Найдено, %: N 12.58; S 7.08. $C_{23}H_{20}N_4O_4S$. Вычислено, %: N 12.49; S 7.15. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $\Gamma\psi$: 3.93 (с, 3H, OCH_3), 4.41 (с, 2H, SCH_2), 5.02 (с, 2H, OCH_2), протоны бензольных колец – 6.80-6.92 (м, 3H), 7.14-7.23 (м, 3H), 7.28-7.34 (м, 2H), 7.46-7.51 (м, 3H), 7.62 (д.д., 1H, $J_1=8.6$, $J_2=2.3$), 7.83 (д, 1H, $J=2.3$). Масс-спектр, m/z , I отн (%): 448 (34) M^+ , 356(15), 355(52), 318(14), 242(4), 186(16), 166(100), 135(5), 117(6), 94(7), 91(13), 90(23), 77(17), 73(23).

3-Феноксиметил-4-фенил-5-(4'-этоксис-3'-нитробензил)тио-1,2,4-триазол (3i) получен аналогично **2-4**. Выход 1.3 г (70.3 %), т. пл. 114-115 °С (из этанола), R_f 0.36. Найдено, %: N 12.28; S 6.84. $C_{24}H_{22}N_4O_4S$. Вычислено, %: N 12.11; S 6.93.

3-Феноксиметил-4-фенил-5-(4'-пропокси-3'-нитробензил)тио-1,2,4-триазол (3j) получен аналогично **2-4**. Выход 1.5 г (78.9 %), т. пл. 101-102 °С (из этанола), R_f 0.40. Найдено, %: N 11.81; S 6.70. $C_{25}H_{24}N_4O_4S$. Вычислено, %: N 11.76; S 6.73.

3-Феноксиметил-4-фенил-5-(4'-бутоксис-3'-нитробензил)тио-1,2,4-триазол (3k) получен аналогично **2-4**. Выход 1.6 г (81.6 %), т. пл. 79-80 °С (из этанола), R_f 0.34. Найдено, %: N 11.22; S 6.62. $C_{26}H_{26}N_4O_4S$. Вычислено, %: N 11.42; S 6.54.

3-Феноксиметил-4-фенил-5-(фенацил)тио-1,2,4-триазол (4a) получен аналогично **2-4**. Выход 1 г (62.5 %), т. пл. 77-79 °С (из этанола), R_f 0.30. Найдено, %: N 10.75; S 8.03. $C_{23}H_{19}N_3O_2S$. Вычислено, %: N 10.47; S 7.99. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1677 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $\Gamma\psi$: 4.90 (с, 2H, SCH_2), 5.03 (с, 2H, OCH_2), протоны бензольных колец – 6.85 (м, 2H), 6.89 (т.т., 1H, $J_1=7.2$, $J_2=1.0$), 7.20 (м, 2H), 7.46-7.57 (м, 7H), 7.62 (т.т., 1H, $J_1=7.3$, $J_2=1.3$), 8.03 (м, 2H). Масс-спектр, m/z , I отн(%): 401 (19) M^+ , 308(100), 190(5), 189(5), 135(6), 117(6), 105(27), 91(14), 77(24), 65(6), 51(8).

3-Феноксиметил-4-фенил-5-(4'-фторфенацил)тио-1,2,4-триазол (4b) получен аналогично **2-4**. Выход 1.5 г (89.8 %), т. пл. 136-137 °С (из этанола), R_f 0.40. Найдено, %: N 10.11; S 7.89. $C_{23}H_{18}FN_3O_2S$. Вычислено, %: N 10.02; S 7.64. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1682 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 4.89 (с, 2H, SCH_2), 5.04 (с, 2H, OCH_2), протоны бензольных колец – 6.82-6.92 (м, 3H), 7.16-7.27 (м, 4H), 7.46-7.57 (м, 5H), 8.08-8.15 (м, 2H). Спектр ЯМР ^{13}C , м.д., $\Gamma\psi$: 40.00 (SCH_2), 59.26 (OCH_2), 114.32, 115.26 (д, $J=21.8$), 120.95, 126.52, 128.81, 129.13, 129.45, 130.90 (д, $J=9.5$), 131.46 (д, $J=2.7$), 132.37, 151.11, 157.03, 165.29 (д, $J=255.0$), 190.28. Масс-спектр, m/z , I отн (%) : 419 (5) M^+ , 326(100), 283(5), 202(7), 190(7), 189(11), 188(12), 187(7), 161(8), 160(7), 158(7), 136(8), 135(10), 133(7), 132(10), 123(96), 117(28), 109(45), 107(9), 95(53), 92(7), 91(10), 83(9), 81(8), 79(8), 77(60), 75(22), 65(34).

3-Феноксиметил-4-фенил-5-(4'-хлорфенацил)тио-1,2,4-триазол (4с) получен аналогично **2-4**. Выход 1.5 г (86.2 %), т. пл. 153-154 °С (из этанола), R_f 0.44. Найдено, %: N 9.79; S 7.56. $C_{23}H_{18}ClN_3O_2S$. Вычислено, %: N 9.64; S 7.36. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1688 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 4.87 (с, 2H, SCH₂), 5.03 (с, 2H, OCH₂), протоны бензольных колец – 6.82 - 6.92 (м, 3H), 7.16-7.23 (м, 2H), 7.45-7.57 (м, 7H), 8.02 – 8.06 (м, 2H).

3-Феноксиметил-4-фенил-5-(4'-бромфенацил)тио-1,2,4-триазол (4d) получен аналогично **2-4**. Выход 1.5 г (78.1 %), т. пл. 147-148 °С (из этанола), R_f 0.43. Найдено, %: N 8.90; S 6.52. $C_{23}H_{18}BrN_3O_2S$. Вычислено, %: N 8.75; S 6.67. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1687 (C=O).

3-Феноксиметил-4-фенил-5-(3'-нитрофенацил)тио-1,2,4-триазол (4е) получен аналогично **2-4**. Выход 1.3 г (73.8%), т. пл. 193-194 °С (из этанола), R_f 0.33. Найдено, %: N 12.32; S 7.16. $C_{23}H_{18}N_4O_4S$. Вычислено, %: N 12.55; S 7.18. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1686 (C=O). ЯМР 1H , δ , м.д., Γ : 4.96 (с, 2H, SCH₂), 5.03 (с, 2H, OCH₂), протоны бензольных колец – 6.82-6.92 (м, 3H), 7.16 – 7.23 (м, 2H), 7.44-7.57 (м, 5H), 7.81 (т, 1H, J=8.0), 8.45 (м, 2H), 8.78 (т, 1H, J=1.9).

3-Феноксиметил-4-фенил-5-(4'-ацетиламинофенацил)тио-1,2,4-триазол (4f) получен аналогично **2-4**. Выход 1.2 г (65.6 %), т. пл. 192-194 °С (из этанола), R_f 0.68. Найдено, %: N 12.33; S 7.18. $C_{25}H_{22}N_4O_3S$. Вычислено, %: N 12.22; S 6.99. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1683 (NH-C=O), 1720 (C=O). ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.08 (с, 3H, CH₃), 4.80 (с, 2H, SCH₂), 5.00 (с, 2H, OCH₂), протоны бензольных колец – 6.80-6.90 (м, 3H), 7.17 (м, 2H), 7.41-7.45 (м, 2H), 7.48-7.53 (м, 3H), 7.71 (м, 2H), 7.91 (м, 2H), 9.95 (с, 1H, NH).

3-Феноксиметил-4-фенил-5-(4'-метокси-3'-бромфенацил)тио-1,2,4-триазол (4g) получен аналогично **2-4**. Выход 1.4 г (68.6 %), т. пл. 190-192 °С (из толуола), R_f 0.43. Найдено, %: N 8.12; S 6.24. $C_{24}H_{20}BrN_3O_3S$. Вычислено, %: N 8.23; S 6.28. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1674 (C=O).

3-Феноксиметил-4-фенил-5-(4'-этокси-3'-хлорфенацил)тио-1,2,4-триазол (4h) получен аналогично **2-4**. Выход 1.2 г (62.8 %), т. пл. 134-135 °С (из этанола), R_f 0.68. Найдено, %: N 8.50; S 6.71. $C_{25}H_{22}ClN_3O_3S$. Вычислено, %: N 8.75; S 6.68. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1672 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Γ : 1.49 (т, 3H, CH₃, J=7.0), 4.22 (к, 2H, OCH₂CH₃, J=7.0), 4.82 (с, 2H, SCH₂), 5.02 (с, 2H, OCH₂), протоны бензольных колец – 6.83-6.92 (м, 3H), 7.10-7.22 (м, 3H), 7.45-7.56 (м, 5H), 7.95-8.00 (м, 2H).

3-Феноксиметил-4-фенил-5-(4'-пропокси-3'-нитрофенацил)тио-1,2,4-триазол (4i) получен аналогично **2-4**. Выход 1.4 г (69.6 %), т. пл. 159-161 °С (из этанола), R_f 0.33. Найдено, %: N 11.24; S 6.21. $C_{26}H_{24}N_4O_5S$. Вычислено, %: N 11.11; S 6.35. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1680 (C=O).

3-Феноксиметил-4-фенил-5-(4'-бутоксид-3'-нитрофенацил)тио-1,2,4-триазол (4j) получен аналогично **2-4**. Выход 1.5 г (72.3 %), т. пл. 152-154 °С (из этанола), R_f 0.35. Найдено, %: N 10.92; S 6.20. $C_{27}H_{26}N_4O_5S$. Вычислено, %: N 10.80; S 6.18. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1678 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Γ : 1.01 (т, 3H, CH₃, J=7.4), 1.54 (м, 2H, CH₂CH₃), 1.83 (м, 2H, CH₂CH₂CH₃), 4.25 (т, 2H, OCH₂CH₂, J=6.3), 4.86 (с, 2H, SCH₂),

5.03 (с, 2H, OCH₂), протоны бензольных колец – 6.82-6.92 (м, 3H), 7.16-7.23 (м, 2H), 7.37 (д, 1H, J=8.9), 7.46-7.55 (м, 5H), 8.26 (д,д., 1H, J₁=8.9, J₂=2.3), 8.45 (д, 1H, J=2.3).

S-ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ 3-ՖԵՆՕՔՍԻՄԵԹԻԼ-4-ՖԵՆԻԼ-5-ԹԻՈ-1,2,4-ՏՐԻԱԶՈԼՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՀԱԿԱԲԱԿՏԵՐԻԱԼ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ

Մ. Ա. ԻՐԱԴՅԱՆ, Ն. Ս. ԻՐԱԴՅԱՆ և Ռ. Վ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ

Մինթեզված են S-տեղակալված 3-ֆենօքսիմեթիլ-4-ֆենիլ-5-թիո-1,2,4-տրիազոլի ածանցյալները, որոնք ծծմբի ատոմի մոտ պարունակում են քացախաթթվի և նրա ածանցյալների մնացորդներ, պրոպիոնաթթու, տեղակալված բենզիլային կամ ֆենացիլային ռադիկալներ: Ուսումնասիրվել են միացությունների էլեկտրոնային հարվածի ժամանակ դիսոցիացիոն իոնիզացիան և հակաբակտերիալ հատկությունները: Ցույց է տրված, որ ավելի բարձր ակտիվություն են ցուցաբերում 3-ֆենօքսիմեթիլ-4-ֆենիլ-5-ֆենացիլթիո-1,2,4-տրիազոլի ածանցյալները:

SYNTHESIS AND STUDY OF ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF S-SUBSTITUTED 3-PHENOXYMETHYL-4-PHENYL-5-THIO-1,2,4-TRIAZOLES

M. A. IRADYAN, N. S. IRADYAN and R. V. PARONIKYAN

The Scientific Technological Centr of Organic and
Pharmaceutical Chemistry NAS RA
A.L.Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry
26 Azatutyan str., 0014, Yerevan, Armenia
E-mail: NANRAIFOK 54 @ mail. ru

S-Substituted derivatives of 3-phenoxyethyl-4-phenyl-5-thio-1,2,4-triazoles containing the remains of acetyc acid and their derivatives, propionic acid, substituted benzyl or phenacyl radicals at sulfur atom have been synthesized. The dissociative ionization by electron impact and antibacterial properties of the compounds are investigated. It was established that derivaties of 3-phenoxyethyl-4-phenyl-5-phenacylthio-1,2,4-triazole have various kinds of aktivty depending on the nature of substituents.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Negwer M.* Organic Chemical Drugs and their synonyms. Academie-verlag Berlin, 1987, v. 1, pp. 10, 181, 201.
- [2] *Ароян А.А., Ирадян Н.С., Агабабян Р.В., Ирадян М.А.* // Арм. хим. ж., 1976, т. 29, №6, с. 545.
- [3] *Довлатян В.В., Дживанширян Т.А., Аветисян Ф.В., Амбарцумян Э.Н., Ворсканян А.С., Енгоян А.П.* // Хим. ж. Армении, 2008, т. 61, №2, с. 242.
- [4] *Овсебян Т.Р., Мелик-Оганджаниян Р.Г.* // Глобус науки, 2007, т. 7, с. 22.
- [5] *Ирадян М.А., Мирзоян В.С., Ароян Р.А.* // Арм. хим. ж., 1980, т. 33, №6, с. 506.
- [6] *Ирадян М.А., Ароян Р.А., Енгоян А.П., Погосян А.В., Степанян Г.М., Арсенян Ф.Г., Гарибджаниян Б.Т.* // Хим.-фарм. ж., 1990, т. 24, №7, с. 38.
- [7] *Cotter J.L.* // Org. Mass Spectrom., 1972, v. 6, p.1071.
- [8] *Герольд М.* Антибиотики. М., Медгиз, 1966, с. 95.