

**ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ**

Հայաստանի քիմիական հանդես 65, №1, 2012 Химический журнал Армении

УДК 547.789.1

**СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ
5-(2-ТИОКСО-3Н-ТИАЗОЛ-5-ИЛ)-[1,2,4]-ТРИАЗОЛ-3-ТИОНА,
ОБЛАДАЮЩИХ ФУНГИЦИДНОЙ И РОСТСТИМУЛИРУЮЩЕЙ
АКТИВНОСТЬЮ**

А. М. КНЯЗЯН

ГООУ ВПО Российско-Армянский (Славянский) университет
Армения, 0051, Ереван, ул. О.Эмина, 123
E-mail: knyazyan86@inbox.ru

Поступило 12 VII 2011

Циклизацией (2-тиоксо-3-метил(этил)-4-метил-3Н-тиазол-5-ил)-(тиосемикарбазид-1-ил)-метанов получены 5-(2-тиоксо-3-метил(этил)-4-метил-3Н-тиазол-5-ил)-2,4-дигидро-[1,2,4]-триазол-3-тионы, в молекулах которых тиазольный и 1,2,4-триазольный циклы непосредственно связаны друг с другом. Установлено, что полученные бис-гетероциклы алкилируются в первую очередь по экзоциклическому атому серы триазольного кольца с образованием соответствующих 5-сульфанилпроизводных, а уже последние реагируют с электрофильными реагентами преимущественно по атому азота во втором положении 1,2,4-триазольного цикла.

Согласно предварительному лабораторному скринингу, все синтезированные соединения обладают фунгицидной и ростстимулирующей активностью.

Библ. ссылок 18.

В последние десятилетия химия 1,2,4-триазола и тиазола, а также их меркаптопроизводных привлекает пристальное внимание благодаря широкому спектру физиологической активности – антибактериальной, противоопухолевой, гипогликемической, антигипертензивной, антидепрессантной и анальгетической [1-13]. В молекулах большого числа известных лекарственных препаратов содержатся 1,2,4-триазольный (рибавирин, анастрозол, ворозол, флуконазол, вориконазол, фурацилин) и тиазольный (геминеврин, цефотоксим, фталазол, норсульфазол) циклы [14]. Производные указанных гетероциклов широко применяются также в сельском хозяйстве в качестве химических средств защиты и регуляторов роста растений. Среди них особый интерес представляют гербициды (амитрол, флукарбазон, ипфенкарбазон, сульфентразон), фунгици-

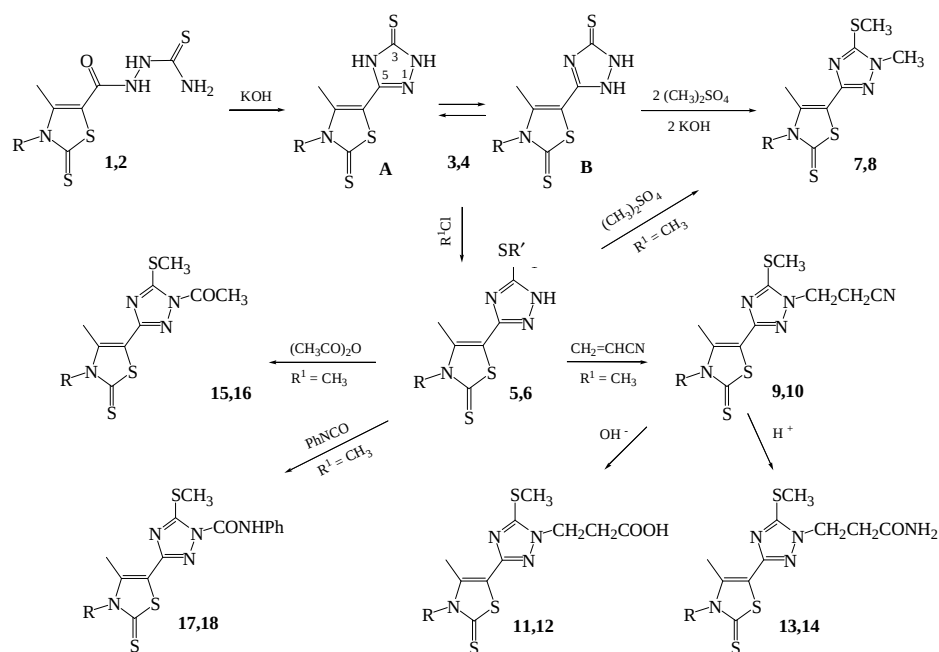
ды (амисулбром, битертанол, триазбутил) и инсектициды (исазофос, триазофос) ряда 1,2,4-триазола, а также гербициды (мефенасет, тиазопир, беназолин, бензтиазурон), фунгициды (этабоксам, изотианил, октилинон, тиабендазол, флутианил,) и инсектициды (имидаклотиз, тиапронил, тиаклоприд) тиазольного ряда. Вместе с тем большой практический интерес представляет также синтез соединений с комбинацией двух гетероциклов, потенциально обладающих новыми физиологическими свойствами. Известно, что при длительном применении пестицидов у вредных организмов возникает резистентность по отношению к этим веществам, чем и вызвана необходимость постоянного обновления арсенала пестицидов и химических средств защиты растений.

Исходя из сказанного нами были осуществлены целенаправленный синтез нового ряда соединений, содержащих непосредственно связанные друг с другом триазольный и тиазольный циклы, их широкая функционализация, а также изучена биологическая активность полученных производных.

Обсуждение результатов

Взаимодействием 2-тиоксо-3-метил(этил)-4-метил-2,3-дигидротиазол-5-ил)-(тиосемикарбазид-1-ил)-метанонов (**1,2**), полученных по методике [15], с избыточным количеством водного раствора едкого кали в условиях нагревания нами получены продукты циклизации – 5-(3-метил(этил)-2-тиоксо-2,3-дигидротиазол-5-ил)-1,2-дигидро-[1,2,4]триазол-3-тионы.

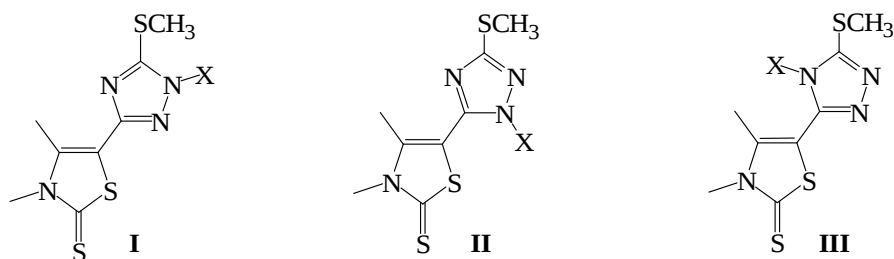
Полученные соединения могут находиться в различных таутомерных формах, в которых два подвижных атома водорода могут фиксироваться как при экзоциклическом атоме серы, так и при атомах азота триазольного цикла. Наличие в спектрах ЯМР ^{13}C резонансных поглощений в области 166-167 м.д., соответствующих связи $\text{C}=\text{S}$, указывает на тионную структуру молекул этих веществ. Исходя из этих данных для соединений **3,4** возможны две таутомерные формы – **A** и **B**. В пользу структуры **A** свидетельствует тот факт, что химический сдвиг (х.с.) сигнала атома углерода тионной группы в триазольном кольце смещен почти на 20 м.д. в сильное поле по сравнению с сигналом той же группы тиазольного цикла, т. к. в этой таутомерной форме указанный атом углерода попадает в область анизотропного магнитного экранирования циклической двойной связи $\text{C}=\text{N}$.



Исследования показали, что соединения **3,4** легко алкилируются как незамещенным, так и активированным электроакцепторными группами с образованием 5-сульфанилпроизводных (**5,6**), что находится в соответствии с данными работ [16,17]. Об S-замещении в полученных соединениях свидетельствуют величины химических сдвигов NH-протонов при 13.20-14.36 м.д. и S-алкильных групп в спектрах ЯМР ^1H , а также пика C=S группы в области 166-167 м.д. в спектрах ЯМР ^{13}C .

Выборочно соединения **5a** ($\text{R} = \text{R}^1 = \text{CH}_3$) и **6a** ($\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$, $\text{R}^1 = \text{CH}_3$) вовлечены в реакции с электрофильными реагентами – акрилонитрилом, фенилизоцианатом и уксусным ангидридом, приведшие во всех случаях к продуктам алкилирования по второму атому азота триазольного кольца. Осуществлен кислотный и щелочной гидролиз продуктов цианэтилирования **9** и **10** в амиды **13, 14** и кислоты **11, 12**, соответственно. Взаимодействием соединений **5a,6a** с уксусным ангидридом и фенилизоцианатом синтезированы соответствующие ацетилпроизводные **15,16** и анилиды **17,18**.

При синтезе производных **7-18** важной структурной задачей является определение места замещения в триазольном цикле, поскольку эти соединения могут находиться в разных таутомерных формах **I**, **II** и **III**.



Из анализа спектров ЯМР ^{13}C следует, что производные **7-18** по строению аналогичны соединениям **5** и **6**, т. к. в этих спектрах величины х.с. сигналов атомов углерода двух гетероциклов соединений **7-18** практически совпадают с х.с. соответствующих атомов углерода исходных продуктов **5** и **6**.

В работе [18] проведено глубокое спектральное исследование большого ряда 5-аминозамещенных 3-метилсульфанил-[1,2,4]-триазолов методами ЯМР ^1H и ^{13}C . В соответствии с данными авторов, х.с. атома углерода третьего положения триазольного цикла изомера **I** наблюдается в области 149.6-153.1 м.д., а в формах **II** и **III** – в интервалах 157.7-160.7 и 145.4-146.1 м.д., соответственно. В спектрах ^{13}C ЯМР синтезированных соединений **5-14** сигналы указанного атома углерода проявляются в области 153.94-154.90 м.д., что согласуется со структурой **I**. Небольшое увеличение величин х.с. в спектрах ЯМР ^{13}C соединений **15-18** связано с электроноакцепторным эффектом карбонильной группы при атоме азота.

Биологический скрининг показал, что синтезированные соединения проявляют ценное сочетание ростстимулирующего и фунгицидного действия. Так, ростстимулирующая активность соединений **3**, **5b,c,d,e,g**, **6b,c,e,g** и **8** в эксперименте составила 80-100% по сравнению с широко применяемым препаратом гетероауксином. В то же время соединения **5a,c,g**, **6g** и **8** в концентрациях 0.1 и 0.01% полностью подавляют рост грибов пыльной головки пшеницы, а в минимальной концентрации 0.001% – от 60 до 90%. Эти данные свидетельствуют о перспективности дальнейших исследований в новом ряду синтезированных соединений в плане поиска препаратов с сочетанием двух важных свойств.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C сняты на спектрометре “Mercury-300” с рабочей частотой 300 МГц в растворе $\text{DMSO-d}_6 + \text{CCl}_4$ (1:3). ТСХ проведена на пластинках “Silufol UV-254”, элюент – ацетон-гексан (1:4).

Синтез 5-(3-метил(этил)-4-метил-2-тиоксо-3Н-тиазол-5-ил)-2,4-дигидро-[1,2,4]-триазол-3-тионов (3,4). Суспензию тиосемикарбазида **1** или **2** (0.01 моля) и КОН (0.016 моля) в 20 мл воды кипятят 3 ч. После охлаждения раствор фильтруют, а фильтрат подкисляют уксусной кислотой. Че-

рез час выпавшие в осадок соединения **3** или **4** фильтруют и сушат на воздухе.

Соединение **3** ($R=CH_3$). Белые кристаллы, т.пл. 280-282°C (с разложением), выход 2.0 г (82%). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.54 (с, 3H, 4-CH₃); 3.67 (с, 3H, 3-CH₃); 13.56 [уш.с, 2H, (NH)₂]. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.50; 34.11; 116.50; 140.8; 142.56; 166.78; 185.83. Найдено, %: N 22.78; S 39.50. C₇H₈N₄S₃. Вычислено, %: N 22.93; S 39.37.

Соединение **4** ($R = C_2H_5$). Белые кристаллы, т.пл. 264-266°C (с разложением), выход 2.2 г (85%). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Γ : 1.36 (т, J=7.1, 3H, 3-CH₂CH₃); 2.57 (с, 3H, 4-CH₃); 4.30 (к, J=7.1, 3-CH₂CH₃); 13.27 [уш.с, 2H, (NH)₂]. Спектр ^{13}C ЯМР, δ м.д.: 12.18; 14.05; 42.07; 105.77; 140.24; 142.43; 166.83; 185.43. Найдено, %: N 21.88; S 37.54. C₈H₁₀N₄S₃. Вычислено, %: N 21.68; S 37.23.

Синтез сульфанилпроизводных 5-(3-метил(этил)-4-метил-2-тиоксо-3Н-тиазол-5-ил)-2Н-[1,2,4]-триазола (5a-d, 6a-d). К раствору 0.01 моля КОН и 0.01 моля соединения **3** или **4** в 10 мл воды при охлаждении и постоянном перемешивании порциями добавляют 0.01 моля алкилирующего реагента. Реакционную смесь оставляют на ночь при 20-25°C, затем соединения **5** или **6** отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе.

Соединение **5a** ($R=R'=CH_3$). Белые кристаллы, т.пл. 200-202°C (толуол), выход 2.2 г (85%). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.65 (с, 3H, 4-CH₃); 2.72 (с, 3H, SCH₃); 3.67 (с, 3H, 3-CH₃); ~13.20 (о.ш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.83; 14.07; 33.87; 111.57; 138.20; 153.5; 154.2; 185.49. Найдено, %: N 21.80; S 37.60. C₈H₁₀N₄S₃. Вычислено, %: N 21.68; S 37.23.

Соединение **5b** ($R=CH_3$; $R'=CH_2COOCH_3$). Желтые кристаллы, т.пл. 92-93°C (гексан/бензол, 1:1), выход 2.2 г (70%). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.68 (с, 3H, 4-CH₃); 3.67 (с, 3H, 3-CH₃); 3.75 (с, 3H, OCH₃); 4.03 (с, 2H, SCH₂); 13.95 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: N 17.98; S 30.71. C₁₀H₁₂N₄O₂S₃. Вычислено, %: N 17.71; S 30.40.

Соединение **5c** ($R=CH_3$; $R'=CH_2CONH_2$). Белые кристаллы, т.пл. 196-198°C (толуол), выход 2.34 г (78%). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.72 (с, 3H, 4-CH₃); 3.67 (с, 3H, 3-CH₃); 3.82 (с, 2H, SCH₂); 7.04 и 7.46 (уш.с, 2H, NH₂); ~13.7 (о.ш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.92; 34.11; 35.47; 111.53; 138.96; 152.0; 154.2; 168.43; 185.21. Найдено, %: N 23.46; S 31.70. C₉H₁₁N₅OS₃. Вычислено, %: N 23.24; S 31.91.

Соединение **5d** ($R=CH_3$; $R'=CH_2C_6H_5$). Желтые кристаллы, т.пл. 91-93°C (бензол), выход 2.1 г (63%). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.73 (с, 3H, 4-CH₃); 3.68 (с, 3H, 3-CH₃); 4.38 (с, 2H, SCH₂); 7.20-7.41 (м, 5H, C₆H₅); 13.78 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: N 16.96; S 28.48. C₁₄H₁₄N₄S₃. Вычислено, %: N 16.75; S 28.76.

Соединение **6a** ($R=C_2H_5$; $R'=CH_3$). Белые кристаллы, т.пл. 180-182°C (толуол), выход 2.18 г (80%). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Γ : 1.34 (т, J=7.1, 3H, 3-CH₂CH₃); 2.65 (с, 3H, 4-CH₃); 2.75 (с, 3H, SCH₃); 4.29 (к,

$J=7.1$, 3- CH_2CH_3); 13.89 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12.27; 13.39; 14.08; 41.70; 112.00; 137.51; 153.30; 154.10; 185.05. Найдено, %: N 20.74; S 35.02. $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_4\text{S}_3$. Вычислено, %: N 20.57; S 35.31.

Соединение **6b** ($\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$; $\text{R}'=\text{CH}_2\text{COOCH}_3$). Белые кристаллы, т.пл. 123-125°C (гексан/бензол, 1:1), выход 2.15 г (65%). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц : 1.34 (т, $J=7.1$, 3H, 3- CH_2CH_3); 2.74 (с, 3H, SCH_3); 3.72 (с, 3H, OCH_3); 4.01 (с, 2H, SCH_2); 4.29 (к, $J=7.1$, 3- CH_2CH_3); 14.05 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12.27; 13.38; 33.44; 41.77; 51.90; 111.50; 137.94; 151.90; 154.00; 167.92; 185.08. Найдено, %: N 17.20; S 28.93. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_3$. Вычислено, %: N 16.95; S 29.11.

Соединение **6c** ($\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$; $\text{R}'=\text{CH}_2\text{CONH}_2$). Белые кристаллы, т.пл. 167-169°C (гексан/бензол, 1:1), выход 2.84 г (90%). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц : 1.35 (т, $J=7.1$, 3H, 3- CH_2CH_3); 2.73 (с, 3H, 4- CH_3); 3.80 (с, 2H, SCH_2); 4.30 (к, $J=7.1$, 3- CH_2CH_3); 7.00 и 7.38 (уш.с, 2H, NH_2); ~13.5 (о.ш.с, 1H, NH). Найдено, %: N 22.48; S 30.19. $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{OS}_3$. Вычислено, %: N 22.20; S 30.50.

Соединение **6d** ($\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$; $\text{R}'=\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$). Белые кристаллы, т.пл. 98-100°C (бензол), выход 2.47 г (71%). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц : 1.34 (т, $J=7.1$, 3H, 3- CH_2CH_3); 2.76 (с, 3H, 4- CH_3); 4.29 (к, $J=7.1$, 3- CH_2CH_3); 4.40 (с, 2H, SCH_2); 7.17-7.40 (м, 5H, C_6H_5); 13.78 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: N 16.30; S 27.39. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{S}_3$. Вычислено, %: N 16.08; S 27.60.

Синтез сульфанилпроизводных 5-(3-метил(этил)-4-метил-2-тиоксо-3H-тиазол-5-ил)-2H-[1,2,4]-триазола (5e,f,6e,f). К суспензии 0.01 моля КОН в 10 мл ДМФА при постоянном перемешивании прибавляют 0.01 моля соединения **3** или **4** до образования соли, затем добавляют 0.01 моля хлорацетонитрила. Реакционную смесь нагревают 3 ч при 70-80°C. Затем под низким давлением ДМФА удаляют, остаток обрабатывают водой, осадок фильтруют и сушат на воздухе.

Соединение **5e** ($\text{R}=\text{CH}_3$; $\text{R}'=\text{CH}_2\text{CN}$). Желтые кристаллы, т.пл. 204-206°C (CHCl_3), выход 2.32 г (82%). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.74 (с, 3H, 4- CH_3); 3.69 (с, 3H, 3- CH_3); 4.18 (с, 2H, SCH_2); 14.36 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: N 24.42; S 33.70. $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_5\text{S}_3$. Вычислено, %: N 24.71; S 33.94.

Соединение **5f** ($\text{R}=\text{CH}_3$; $\text{R}'=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4\text{-Br-p}$). Белые кристаллы, т.пл. 80-82°C (CHCl_3), выход 3.55 г (80%). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц : 2.71 (с, 3H, 4- CH_3); 3.52 (т, $J=6.5$, 2H, SCH_2); 3.68 (с, 3H, 3- CH_3); 4.28 (т, $J=6.5$, OCH_2); 6.85 и 7.35 (м, 4H, C_6H_4); ~14.0 (о.ш.с, 1H, NH). Найдено, %: N 12.31; S 21.32. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrN}_4\text{OS}_3$. Вычислено, %: N 12.64; S, 21.69.

Соединение **6e** ($\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$; $\text{R}'=\text{CH}_2\text{CN}$). Желтые кристаллы, т.пл. 174-176°C (CHCl_3), выход 1.99 г (67%). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц : 1.35 (т, $J=7.1$, 3H, 3- CH_2CH_3); 2.73 (с, 3H, 4- CH_3); 4.16 (с, 2H, SCH_2); 4.31 (к, $J=7.1$, 3- CH_2CH_3); 14.24 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: N 23.31; S 32.06. $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_5\text{S}_3$. Вычислено, %: N 23.55; S 32.34.

Соединение **6f** ($R=C_2H_5$; $R'=CH_2CH_2OC_6H_4-Br-p$). Белые кристаллы, т.пл. 53-55°C ($CHCl_3$), выход 3.66 г (80%). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $\Gamma\epsilon$: 1.32 (т, $J=7.1$, 3H, $3-CH_2CH_3$); 2.70 (с, 3H, 4- CH_3); 3.51 (т, $J=6.3$, 2H, SCH_2); 4.26 (м, 4H, OCH_2 и NCH_2); 6.83 и 7.32 (д,д, 4H, C_6H_4); 13.97 (о.ш.с., 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12.31; 13.47; 30.72; 30.0; 35.5; 41.79; 66.40; 112.32; 116.18; 131.67; 137.74; 152.0; 154.1; 156.99; 161.26; 185.09. Найдено, %: N 12.40; S 21.33. $C_{16}H_{17}BrN_4OS_3$. Вычислено, %: N 12.25; S 21.03.

Синтез сульфанилпроизводных 5-(3-метил(этил)-4-метил-2-тиоксо-3H-тиазол-5-ил)-2H-[1,2,4]-триазола (5g, 6g). К раствору 0.02 моля КОН в 10 мл метанола прибавляют 0.01 моля соединения **5b** или **6b** и реакционную смесь кипятят 2 ч с обратным холодильником. Метанол удаляют, остаток растворяют в 10 мл воды и подкисляют уксусной кислотой. Соединения **5g** или **6g** фильтруют, промывают водой и сушат на воздухе.

Соединение **5g** ($R=CH_3$; $R'=CH_2COOH$). Белые кристаллы, т.пл. 224-225°C ($CHCl_3$), выход 2.22 г (74%). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.72 (с, 3H, 4- CH_3); 3.67 (с, 3H, 3- CH_3); 3.94 (с, 2H, SCH_2); 12.65 (уш.с, 1H, OH); 14.00 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.93; 33.99; 34.07; 111.20; 138.68; 152.10; 154.1; 168.94; 185.48. Найдено, %: N 18.29; S 31.53. $C_9H_{10}N_4O_2S_3$. Вычислено, %: N 18.53; S 31.81.

Соединение **6g** ($R=C_2H_5$; $R'=CH_2COOH$). Белые кристаллы, т.пл. 193-195°C ($CHCl_3$), выход 2.24 г (71%). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $\Gamma\epsilon$: 1.26 (т, $J=7.1$, 3H, $3-CH_2CH_3$); 2.72 (с, 3H, 4- CH_3); 4.01 (с, 2H, SCH_2); 4.26 (к, $J=7.1$, 2H, 3- CH_2CH_3); 12.65 (ш.с., 1H, OH); 14.00 (ш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12.28; 13.54; 34.22; 42.19; 111.09; 139.15; 152.74; 153.98; 169.33; 184.74. Найдено, %: N 17.51; S 30.12. $C_{10}H_{12}N_4O_2S_3$. Вычислено, %: N 17.71; S 30.40.

Синтез 5-(3-метил(этил)-4-метил-2-тиоксо-3H-тиазол-5-ил)-2-метил-3-метилсульфанил-2H-[1,2,4]-триазолов (7, 8). К суспензии 0.01 моля КОН в 20 мл сухого ацетона при постоянном перемешивании прибавляют 0.005 моля соединения **3** или **4**, затем 0.011 моля диметилсульфата и реакционную смесь кипятят 1 ч. Осадок $KHSO_4$ отфильтровывают, фильтрат после упаривания обрабатывают водой и фильтруют. Осадок высушивают и перекристаллизовывают из смеси гексан-бензол (1:1).

Соединение **7** ($R=CH_3$). Белые кристаллы, т.пл. 200-202°C, выход 2.12 г (78%). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.71 (с, 6H, 4- CH_3 и 3- CH_3); 3.67 (с, 3H, 3- CH_3); 3.76 (с, 3H, CH_3 -триазол). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.77; 14.90; 33.85; 34.69; 111.33; 138.30; 152.85; 153.94; 185.52. Найдено, %: N 17.51; S 30.12. $C_9H_{12}N_4S_3$. Вычислено, %: N 20.57; S 35.31.

Соединение **8** ($R=C_2H_5$). Белые кристаллы, т.пл. 141-143°C, выход 2.30 г (81%). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $\Gamma\epsilon$: 1.34 (т, $J=7.1$, 3H, 3- CH_2CH_3); 2.72 (с, 3H, 4- CH_3); 2.75 (с, 3H, SCH_3); 3.78 (с, 3H, NCH_3); 4.28 (к, $J=7.1$, 2H, 3- CH_2CH_3). Найдено, %: N 19.29; S 33.16. $C_{10}H_{14}N_4S_3$. Вычислено, %: N 19.56; S 33.58.

Синтез 3-[5-(3-метил(этил)-4-метил-2-тиоксо-3Н-тиазол-5-ил)-3-метилсульфанил-[1,2,4]триазол-2-ил]-пропионитрилов (9, 10). К суспензии 0.01 моля соединения **5a** или **6a** в 10 мл метанола при 10-15°C и постоянном перемешивании порциями прибавляют 0.018 моля триэтиламина, затем 0.01 моля акрилонитрила. Реакционную смесь кипятят 3 ч и оставляют на ночь при 20-25°C. Осадок отфильтровывают и сушат на воздухе.

Соединение **9** (R=CH₃). Белые кристаллы, т.пл. 160-162°C, выход 2.60 г (84%). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 2.74 (с, 6H, 4-CH₃ и S-CH₃); 3.03 (т, J=6.9; 2H, CH₂CN); 3.68 (с, 3H, 3-CH₃); 4.33 (т, J=6.9; 2H, NCH₂). Найдено, %: N 22.20; S 30.65. C₁₁H₁₃N₅S₃. Вычислено, %: N 22.49; S 30.89.

Соединение **10** (R=C₂H₅). Белые кристаллы, т.пл. 126-128 °C, выход 2.28 г (70%). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.34 (т, J=7.1, 3H, 3-CH₂CH₃); 2.73 (с, 3H, 4-CH₃); 2.76 (с, 3H, S-CH₃); 3.02 (т, J=6.4, 2H, CH₂CN), 4.29 (к, J=7.1, 3-CH₂CH₃); 4.34 (т, J=6.4; 2H, NCH₂-триазол). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.22; 13.42; 15.27; 17.39; 41.71; 43.59; 111.46; 116.36; 138.24; 153.48; 154.74; 185.16. Найдено, %: N 21.31; S 29.29. C₁₂H₁₅N₅S₃. Вычислено, %: N 21.52; S 29.56.

Синтез 3-[5-(3-метил(этил)-4-метил-2-тиоксо-3Н-тиазол-5-ил)-3-метилсульфанил-[1,2,4]триазол-2-ил]-пропановых кислот (11, 12). Суспензию 0.01 моля соединения **9** или **10** в 10 мл 8% KOH кипятят 4-5 ч до полного выделения аммиака. После охлаждения добавляют 10 мл воды, затем раствор фильтруют, фильтрат подкисляют 10 мл HCl. Через час осадок отфильтровывают и сушат на воздухе.

Соединение **11** (R=CH₃). Белые кристаллы, т.пл. 204-206°C, выход 2.48 г (75%). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 2.73 (с, 3H, 4-CH₃); 2.76 (с, 3H, SCH₃); 2.82 (т, J=6.9, 2H, COCH₂); 3.67 (с, 3H, 3-CH₃); 4.26 (т, J=6.9, 2H, NCH₂-триазол); 12.85 (ш.с, 1H, OH). Найдено, %: N 16.77; S 29.00. C₁₁H₁₄N₄O₂S₃. Вычислено, %: N 16.95; S 29.11.

Соединение **12** (R=C₂H₅). Белые кристаллы, т.пл. 200-202°C, выход 2.68 г (78%). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.32 (т, J=7.1, 3H, 3-CH₂CH₃); 2.71 (с, 3H, 4-CH₃); 2.74 (с, 3H, SCH₃); 2.84 (т, J=6.9, 2H, COCH₂); 4.24 (т, J=6.9, 2H, NCH₂-триазол); 4.29 (к, J=7.1, 2H, 3-CH₂CH₃); 12.68 (ш.с, 1H, OH). Найдено, %: N 16.02; S 27.69. C₁₂H₁₆N₄O₂S₃. Вычислено, %: N 16.26; S 27.93.

Синтез амидов 3-[5-(3-метил(этил)-4-метил-2-тиоксо-3Н-тиазол-5-ил)-3-метилсульфанил-[1,2,4]триазол-2-ил]-пропановой кислоты (13, 14). Суспензию 0.01 моля соединения **9** или **10** в 12 мл концентрированной HCl перемешивают 12 ч при 20°C. Раствор нейтрализуют Na₂CO₃ до pH 6-7. Осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из этанола.

Соединение **13** (R=CH₃). Белые кристаллы, т.пл. 185-186°C, выход 2.98 г (90%). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 2.70 (с, 3H, 4-CH₃); 2.72 (с, 3H, SCH₃); 2.80 (т, J=6.9, 2H, COCH₂); 3.67 (с, 3H, 3-CH₃); 4.23 (т, J=6.9; 2H,

NCH₂); 6.63 и 7.27 (с,с, 2Н, NH₂). Найдено, %: N 20.95; S 28.89. C₁₁H₁₅N₅OS₃. Вычислено, %: N 21.26; S 29.20.

Соединение **14** (R=C₂H₅). Белые кристаллы, т.пл. 147-149°C, выход 2.90 г (85%). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.32 (т, J=7.1, 3Н, 3-CH₂CH₃); 2.70 (с, 3Н, 4-CH₃); 2.72 (с, 3Н, SCH₃); 2.75 (т, J=6.9, 2Н, COCH₂); 4.30 (т, J=6.9; 2Н, NCH₂-триазол); 4.35 (к, J=7.1, 3-CH₂CH₃); 6.62 и 7.28 (с,с, 2Н, NH₂) Найдено, %: N 20.03; S 27.77. C₁₂H₁₇N₅OS₃. Вычислено, %: N 20.39; S 28.01.

Синтез 5-(3-метил(этил)-4-метил-2-тиоксо-3Н-тиазол-5-ил)-2-ацетил-3-метилсульфанил-2Н-[1,2,4]-триазолов (15, 16). Суспензию 0.01 моля соединения **5а** или **6а** в 15 мл уксусного ангидрида кипятят 5 ч. Избыток уксусного ангидрида выпаривают, остаток обрабатывают раствором NaHCO₃, затем водой. Осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из толуола.

Соединение **15** (R=CH₃). Коричневые кристаллы, т.пл. 243-245°C (с разложением), выход 2.40 г (80%). Спектр ¹H ЯМР, δ, м.д.: 2.64 (с, 3Н, COCH₃); 2.70 (с, 3Н, 4-CH₃); 2.80 (с, 3Н, SCH₃); 3.68 (с, 3Н, 3-CH₃). Найдено, %: N 18.41; S 32.26. C₁₀H₁₂N₄OS₃. Вычислено, %: N 18.65; S 32.02.

Соединение **16** (R=C₂H₅). Желтые кристаллы, т.пл. 180-181°C, выход 2.50 г (80%). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.35 (т, J=7.1, 3Н, 3-CH₂CH₃); 2.65 (с, 3Н, COCH₃); 2.67 (с, 3Н, 4-CH₃); 2.79 (с, 3Н, SCH₃); 4.32 (к, J=7.1, 3-CH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.20; 13.55; 14.65; 22.05; 41.81; 109.96; 140.47; 154.82; 159.33; 167.78; 185.78. Найдено, %: N 17.63; S 30.21. C₁₁H₁₄N₄OS₃. Вычислено, %: N 17.82; S 30.59.

Синтез фениламидов 5-(3-метил(этил)-4-метил-2-тиоксо-3Н-тиазол-5-ил)-3-метилсульфанил-[1,2,4]-триазол-2-карбоновой кислоты (17, 18). Суспензию 0.01 моля соединения **5а** или **6а**, 0.01 моля фенилизоцианата в 20 мл сухого толуола в присутствии каталитических количеств пиридина кипятят 3 ч. Осадок отфильтровывают, кипятят в 50% этаноле, затем снова отфильтровывают и сушат на воздухе.

Соединение **17** (R=CH₃). Желтые кристаллы, т.пл. 192-194°C (с разложением), выход 3.20 г (85%). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.66 (с, 3Н, 4-CH₃); 2.80 (с, 3Н, SCH₃); 3.70 (с, 3Н, NCH₃); 7.10-7.72 (м, 5Н, C₆H₅); 9.84 (с, 1Н, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 14.16; 14.79; 33.95; 109.76; 117.72; 120.83; 124.12; 127.99; 128.03; 136.36; 141.11; 145.88; 154.03; 158.93; 186.12. Найдено, %: N 18.26; S 25.16. C₁₅H₁₅N₅OS₃. Вычислено, %: N 18.55; S 25.48.

Соединение **18** (R=C₂H₅). Коричневые кристаллы, т.пл. 170-172°C, выход 2.75 г (70%). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.37 (т, J=7.2, 3Н, 3-CH₂CH₃); 2.67 (с, 3Н, 4-CH₃); 2.84 (с, 3Н, SCH₃); 4.33 (к, J=7.2, 3-CH₂CH₃); 7.10-7.72 (м, 5Н, C₆H₅); 9.88 (с, 1Н, NH). Найдено, %: N 17.60; S 24.21. C₁₆H₁₇N₅OS₃. Вычислено, %: N 17.89; S 24.57.

**ՖՈՒՆԳԻՑԻԴԱՅԻՆ ԵՎ ԱՃԱՆՏԱՆԻՇ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՄԲ 5-(2-ԹԻՕՔՍՈ-3H-ԹԻԱԶՈՒ-5-ԻԼ)-
[1,2,4]-ՏՐԻԱԶՈՒ-3-ԹԻՈՒՆԻ ԱԾԱՆՑՑԱԼՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԸ**

Ա. Մ. ԿՆՅԱԶՅԱՆ

(2-թիօքս-3-մեթիլ(էթիլ)-4-մեթիլ-2,3-դիհիդրոթիազոլ-5-իլ)-(թիոսեմիկարբազիդ-1-իլ)-մեթանոնների ցիկլացմամբ հիմնային միջավայրում ստացվել են 5-(2-թիօքս-3-մեթիլ(էթիլ)-4-մեթիլ-3H-թիազոլ-5-իլ)-2,4-դիհիդրո-[1,2,4]-տրիազոլ-3-թիոններ, որոնց մոլեկուլներում թիազոլային և տրիազոլային ցիկլերը անմիջականորեն միացած են միմիանց հետ: Վերջիններս ալկիլվում են էքզոցիկլիկ ծծմբի ատոմով, առաջացնելով համապատասխան 5-սուլֆանիլածանցյալներ: Ստացված նյութերի հետագա ալկիլացումը բացառապես ընթանում է 1,2,4-տրիազոլային օդակի երկրորդ դիրքում գտնվող ազոտի ատոմի մոտ: Մոնո- և երկտեղակալված ածանցյալների կառուցվածքը հաստատվել է ^1H և ^{13}C ՄՄՌ և տարրական անալիզի տվյալների հիման վրա:

Նախնական լաբորատոր փորձարկումների արդյունքում սինթեզված նյութերի մոտ հայտնաբերվել է արտահայտված ֆունգիցիդային և աճախթանիչ ակտիվությունների համադրություն:

**SYNTHESIS OF 5-(2-THIOXO-3H-THIAZOL-5-YL)-[1,2,4]TRIAZOL-3-
THIONE DERIVATIVES POSSESSING FUNGICIDAL AND GROWTH
STIMULANT ACTIVITIES**

A. M. KNYAZYAN

Russian-Armenian (Slavonic) University
123, O.Emin Str., Yerevan, 0051, Armenia
E-mail: knyazyan86@inbox.ru

By cyclization of (2-thioxo-3-methyl(ethyl)-4-methyl-2,3-dihydrothiazol-5-yl)-(thiosemicarbazide-1-yl)-methanones in the basic conditions the 5-(2-thioxo-3-methyl(ethyl)-4-methyl-3H-thiazol-5-yl)-2,4-dihydro-[1,2,4]triazol-3-thiones with directly connected thiazole and 1,2,4-triazole cycles were obtained. The latter are alkylated at the exocyclic sulfur atom with the formation of the corresponding 5-sulfanyl derivatives. Further alkylation of these compounds substitution occurs mainly at the nitrogen atom in the second position of 1,2,4-triazole ring. The structures of a new series of mono- and disubstituted derivatives were proved by ^1H and ^{13}C NMR spectra and elemental analysis.

A preliminary laboratory screening has shown that the synthesized compounds have a combination of expressed fungicidal and growth stimulant activities.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Arafa W.A.A.* // J. Heterocycl. Chem., 2010, v. 47(5), p. 1109.
- [2] *Barbuceanu S.F., Almajan G.L., Saramet I., Dragic C., Socoteanu R., Barbuceanu F.* // J. Serb. Chem. Soc., 2009, v. 74(10), p. 1041.
- [3] *Wuje M., Pitucha M., Dobosz M., Kosikovska U., Malm A.* // Acta Pharm., 2004, v. 54, p. 251.
- [4] *Jian-yu Jin, Li-xue Zhang, Xian-xing Chen, An-jiang Zhang, Hai-le Zhang.* // Molecules, 2007, v. 12, p. 297.

- [5] *Colanceska-Ragenovic K., Dimova V., Kakurinov V., Molnar D.G., Buzarovska A.* // *Molecules*, 2001, v. 6, p. 815.
- [6] *Burbuliene M.M., Sakociute V., Vainilavicius P.* // *ARKIVOC*, 2009 (xii), p. 281.
- [7] *Shaker R.M.* // *ARKIVOC*, 2006 (ix), p. 59.
- [8] *Kumar R. V., Kumar K. V.S.R.S.* // *J. Heterocycl. Chem.*, 2005, v. 42(6), p. 1191.
- [9] *Manju S.L., Devi S.K.C., Rajasekharan K.N.* // *J. Heterocycl. Chem.*, 2009, v. 46(3), p. 455.
- [10] *El-Aasar N.K., Saied K.F.* // *J. Heterocycl. Chem.*, 2008, v.45(3), p. 645.
- [11] *Kane J.M., Dudley M.W., Sorensen S.M., Miller F.P.* // *J. Med. Chem.*, 1988, v. 31, p. 1253.
- [12] *Begum A., Aparna A.V., Sireesha B., Devi Ch.S., Raghavaiah P.* // *Ind. J. Chem.*, 2009, v. 48B, p.1565.
- [13] *El-Sayed R.* // *Grasas y aceites*, 2006, v.57(2), p. 180.
- [14] *Машковский М.Д.* *Лекарственные средства*, М., Новая волна, 2002.
- [15] *Довлатян В.В., Элиазян К.А., Пивазян В.В., Енгоян А.П.* // *ХГС*, 2006, с.430 (*Chem. Heterocycl. Comp.*, 2006, v. 42, p. 383).
- [16] *Eliazyan K.A., Shahbazyan L.V., Pivazyan V.A., Ghazaryan E.A., Yengoyan A.P.* // *Heteroatom Chem.*, 2009, p. 415.
- [17] *Eliazyan K.A., Shahbazyan L.V., Pivazyan V.A., Yengoyan A.P.* // *J. Heterocycl. Chem.*, 2011, v. 48, p. 118.
- [18] *Dvortsac P., Reiter J., Somorai T., Sohar P.* // *Magn. Reson. Chem.*, 1985, v. 23(3), p. 194.