

**СИНТЕЗ, ПРЕВРАЩЕНИЯ И ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ
АКТИВНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 4-ФЕНИЛ-, БЕНЗИЛ-
И АЛЛИЛЗАМЕЩЕННЫХ 4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛОВ**

**Т. Р. ОВСЕПЯН^а, С. В. ДИЛАНЯН^а, М. Р. АКОПЯН^а, Н. С. МИНАСЯН^б,
Р. Г. ПАРОНИКЯН^а, Р. В. ПАРОНИКЯН^а и Р. Г. МЕЛИК-ОГАНДЖАНИЯН^а**

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии

НАН Республики Армения

^а Институт тонкой органической химии им. А . Л. Мнджояна

^б Центр исследования строения молекулы

Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

E-mail: tag.hovsepyan@mail.ru

Поступило 25 XI 2015

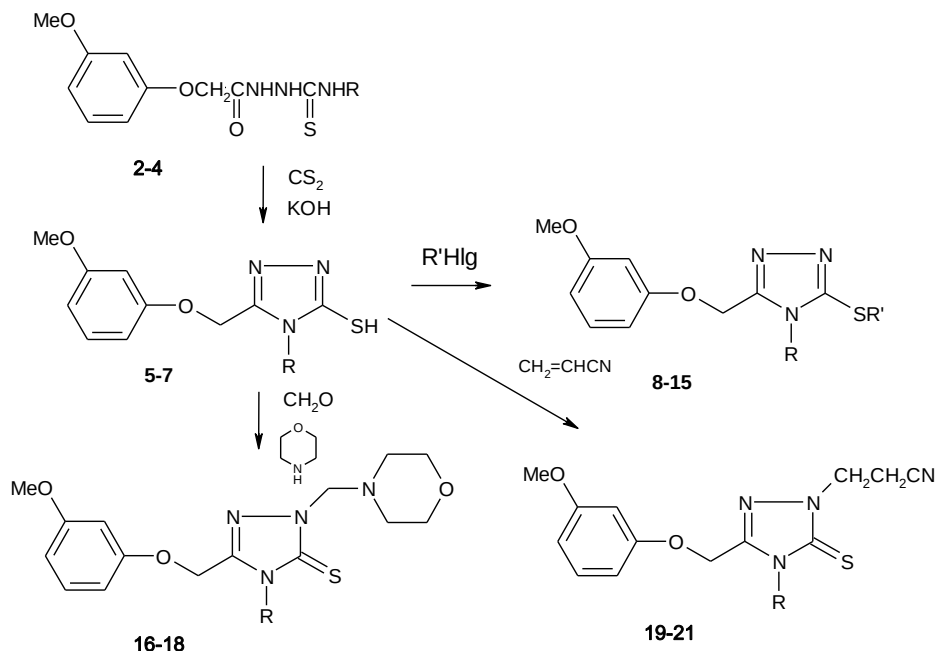
Внутримолекулярной циклизацией 4-(3-метоксифенокс)метил-1-фенил-, бензил-, аллил-3-тиосемикарбазидов в щелочной среде синтезирован ряд новых 4,5-замещенных 4Н-1,2,4-триазол-3-тиолов. Изучены реакции их алкилирования, аминометилирования и цианэтилирования. Выявлен аномальный ход реакции при попытке алкилирования названных триазол-3-тиолов этиленхлоргидрином в щелочной среде. Высказано предположение о протекании нуклеофильной атаки гидроксильным анионом S^5 положения триазольного кольца, приведшей к образованию 3-метоксифеноксиметанола (А). Исследованы противосудорожные и антибактериальные свойства ряда синтезированных соединений.

Библ. ссылок 17.

Известно, что пятичленное гетероциклическое кольцо 1,2,4-триазола составляет структурную основу многих биологически активных, в том числе лекарственных средств. Исследования по созданию новых производных этого ряда интенсивно продолжаются [1-4]. Ранее нами сообщалось о синтезе, превращениях и биологической активности большого ряда производных 1,2,4-триазола, содержащих различные фармакофорные фрагменты в 3, 4 и 5 положениях гетероцикла [5-10]. Некоторые из них, содержащие 4-метоксильный, 4-пропоксильный, 3- или 4-галогенобензильный, фурильный, пиридинильный заместители, обладают выражен-

ной или умеренной противоопухолевой, антибактериальной, а также влияющей на метилирование ДНК активностью.

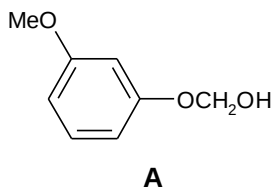
Настоящая работа является продолжением этих исследований, направленных на создание более эффективных биоактивных средств введением в качестве заместителя в гетероцикле 3-метоксифеноксиметильной группы.



$\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$ (**2**, **5**, **16**, **19**); $\text{R} = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (**3**, **6**, **17**, **20**); $\text{R} = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ (**4**, **7**, **18**, **21**); $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}' = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (**8**); $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}' = \text{CH}_2\text{CONH}_2$ (**9**); $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}' = \text{CH}_2\text{COOH}$ (**10**); $\text{R} = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}' = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (**11**); $\text{R} = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}' = \text{CH}_2\text{CONH}_2$ (**12**); $\text{R} = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}' = \text{CH}_2\text{COOH}$ (**13**); $\text{R} = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $\text{R}' = \text{CH}_2\text{CONH}_2$ (**14**); $\text{R} = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $\text{R}' = \text{CH}_2\text{COOH}$ (**15**)

Исходными соединениями для намеченных синтезов служили 1,4-дизамещенные 3-тиосемикарбазиды **2-4**, полученные взаимодействием гидразида 3-метоксифеноксиуксусной кислоты (**1**) [6] с фенил-, бензил- и аллилизотиоцианатами при кипячении в этаноле. Внутримолекулярной циклизацией тиосемикарбазидов **2-4** в водно-щелочной среде и последующим подкислением реакционной смеси ледяной уксусной кислотой были получены 4,5-дизамещенные 4H-1,2,4-триазол-3-тиолы (**5-7**) в виде устойчивых бесцветных кристаллов. С целью исследования реакции S-алкилирования триазолтиолов **5-7**, а также расширения круга новых производных этой системы, необходимых для биологических испытаний, последние были введены в реакции с различными галогенидами, содержащими карбоксильную, гидроксильную и карбоксамидную группы. Нами подобраны оптимальные условия для каждого алкилирующего

реагента, обеспечивающие высокие выходы (70-80%) алкилированных продуктов реакции. Однако следует отметить, что при алкилировании соединений **5-7** этиленхлоргидрином взаимодействием эквимольных количеств реагентов продукт алкилирования **8** был получен только из 4-фенилзамещенного триазола **5**. В случае же триазолов **6** и **7** наблюдался необычный ход реакции, приведший к образованию 3-метоксифеноксиметанола (А). По всей вероятности, в щелочной среде происходит перегруппировка ожидаемого соединения **11**, и вместо S-алкилирования имеет место нуклеофильная атака гидроксильного аниона у атома С⁵ триазольного кольца с образованием соединения А.



При изменении условий реакции, в частности, проведении процесса без нагревания при комнатной температуре удалось выделить алкилированный продукт **11** из триазола **6**, содержащего бензильную группу в положении 4 кольца, а в случае 4-аллилзамещенного триазола **7** было выделено только соединение А. Аналогичный аномальный ход реакции нами ранее наблюдался и при гидроксиэтилировании 5-(пиридил-3)-4-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-тиола [11]. Рассмотрение соответствующей литературы позволяет предположить, что подобный ход реакции является частным случаем открытой Смайлом внутримолекулярной перегруппировки [12].

Строение соединения А установлено на основании совокупности данных ИК- и ЯМР-спектроскопии. В ИК-спектре соединения А присутствуют узкая полоса валентных колебаний связанной ОН группы в области 3275 см⁻¹ и полоса деформационных колебаний ОН первичных спиртов в области 1045 см⁻¹.

В спектрах ЯМР ¹Н соединений, полученных при гидроксиэтилировании триазолов **6** и **7**, отсутствуют сигналы протонов триазольного фрагмента ожидаемых структур, но наблюдаются синглетные сигналы протонов ОСН₂ и ОН групп в областях 5.20 и 5.91 м.д., соответственно, которые подтверждают предполагаемое строение продукта расщепления — перегруппировки соединения А.

Несмотря на то, что реакции аминометилирования 1,2,4-триазолов нами ранее были успешно осуществлены в ряду 4,5-замещенных 4Н-1,2,4-триазол-3-тионов [5-7], в случае 5-(3-метоксифеноксид)метильного заместителя в триазолах **5-7** требуются относительно длительное перемешивание реакционной смеси при комнатной температуре (12 ч) и тщательная кристаллизация конечного продукта реакции ледяной водой.

Цианэтилирование триазолов **5-7** проводилось их нагреванием со свежеперегранным акрилонитрилом в присутствии основного катализатора триэтиламина.

Таким образом, в результате проведенных исследований нами разработаны доступные способы получения новых производных 4Н-1,2,4-триазола, которые из-за наличия в структурах фармакофорных групп представляют практический интерес для дальнейших испытаний биологических свойств. При гидроксипроцессировании 5-[(3-метоксифенокси)метил]-4-бензил(аллил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиолов наблюдалось расщепление с перегруппировкой у C^5 атома триазольного кольца ожидаемого продукта.

Строение и чистота описанных в статье веществ подтверждены физико-химическими методами и ТСХ, а также данными элементного анализа.

Исследование противосудорожной активности соединений **12, 15, 16** проводили на белых беспородных мышах обоего пола массой 18-24 г. Соединения вводили внутривентриально в дозе 100 мг/кг в виде суспензии с твин-80 за 45 мин до введения коразола. Противосудорожную активность определяли по тесту коразоловых судорог. Коразол вводили подкожно в дозе 90 мг/кг и определяли предупреждение коразоловых клонических судорог [13]. Соединения изучали на 5 животных. Контрольным животным вводили эмульгатор. В указанной дозе изучали также миорелаксацию по тесту "вращающегося стержня" [13]. Результаты опытов показали, что все изученные соединения в указанных дозах не вызывают миорелаксации. По антагонизму с коразолом некоторую противосудорожную активность (40%) проявляет соединение **15**.

Антибактериальную активность соединений **8-21** изучали методом "диффузии в агаре" [14] при бактериальной нагрузке 20 млн микробных тел на 1 мл среды. В опытах использовали грамположительные стафилококки (*Staphylococcus aureus* 209 p, 1) и грамотрицательные палочки (*Sh. dysenteriae* Flexneri 6858, *E. coli* 0-55). Растворы соединений готовили в ДМСО в разведении 1:20. В качестве положительного контроля использовали известный лекарственный препарат фуразолидон [15].

Исследования показали, что испытуемые вещества проявляют слабую антибактериальную активность в отношении всех использованных штаммов, подавляя рост микроорганизмов в зоне диаметром 10-13 мм. Следует отметить, что изученные вещества по активности существенно уступают контрольному препарату фуразолидону (d = 24-25 мм).

Экспериментальная часть

ИК-спектры зарегистрированы на спектрометре "Nicolet Avatar 330 FT-IR" в вазелиновом масле. Спектры ЯМР 1H сняты на приборе "Varian-Mercury-300" в ДМСО- d_6/CCl_4 — 1:3 с рабочей частотой 300 МГц, внутренний стандарт — ТМС. Температуры плавления определены

на микронагревательном столике "Boetius 72/2064". За ходом реакции и индивидуальностью полученных соединений следили методом ТСХ на пластинках "Silufol UV-254" в системах диоксан – бензол (2:1) или (1:1), проявление – УФ-светом.

1,4-Дизамещенные-3-тиосемикарбазиды 2-4 получены по [6].

1-(3-Метоксифеноксиметилкарбонил)-4-фенил-3-тиосемикарбазид (2). Выход 98.5%, т.пл. 147-149°C. Найдено, %: С 57.79; Н 5.19; N 12.74; S 9.57. $C_{16}H_{17}N_3O_3S$. Вычислено, %: С 57.99; Н 5.17; N 12.68; S 9.68. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 3.77 (с, 3H, OCH_3); 4.59 (с, 2H, OCH_2); 6.45, 6.57 (м, 3H_{аром.}); 7.08, 7.17 (м, 2H_{аром.}); 7.25, 7.33 (м, 2H_{аром.}); 7.48, 7.57 (м, 2H_{аром.}); 9.50 (ш, 1H, NH); 9.59 (ш, 1H, NH); 10.10 (уш. с, 1H, NH).

4-Бензил-1-(3-метоксифеноксиметилкарбонил)-3-тиосемикарбазид (3). Выход 98.0%, т.пл. 157-158°C. Найдено, %: С 59.19; Н 5.63; N 12.24; S 9.18. $C_{17}H_{19}N_3O_3S$. Вычислено, %: С 59.11; Н 5.54; N 12.17; S 9.28. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 3.76 (с, 3H, OCH_3); 4.54 (с, 2H, OCH_2); 4.76 (д, 2H, $J = 6.0$, $NHCH_2$); 6.40, 6.55 (м, 3H_{аром.}); 7.07, 7.33 (м, 6H_{аром.}); 8.28 (уш.т, 1H, $J = 6.0$, NH); 9.28 (уш. с, 1H, NH); 9.96 (уш. с, 1H, NH).

4-Аллил-1-(3-метоксифеноксиметилкарбонил)-3-тиосемикарбазид (4). Выход 83.2%, т.пл. 141-143°C. Найдено, %: С 52.80; Н 5.87; N 14.17; S 10.91. $C_{13}H_{17}N_3O_3S$. Вычислено, %: С 52.86; Н 5.80; N 14.23; S 10.86. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 3.77 (с, 3H, OCH_3); 4.10-4.17 (м, 2H, $NHCH_2$); 4.53 (с, 2H, OCH_2); 5.06 (дк, 1H, $J_1 = 10.2$, $J_2 = 1.5$, $=CH_2$); 5.12-5.21 (м, 1H, $=CH_2$); 5.85 (ддт, 1H, $J_1 = 17.2$, $J_2 = 10.2$, $J_3 = 5.7$, $=CH$); 6.40-6.54 (м, 3H_{аром.}); 7.09-7.16 (м, 1H_{аром.}); 7.77-7.90 (м, 1H, NH); 9.20 (уш.д, 1H, $J = 10.1$, NH); 9.91 (уш. с, 1H, NH).

4,5-Дизамещенные 4Н-1,2,4-триазол-3-тиолы (5-7) получены по способу, описанному в [6].

5-[(3-Метоксифенокси)метил]-4-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-тиол (5). Выход 97.1%, т.пл. 145-147°C. Найдено, %: С 61.41; Н 4.92; N 13.38; S 10.17. $C_{16}H_{15}N_3O_2S$. Вычислено, %: С 61.32; Н 4.82; N 13.41; S 10.23. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 3.72 (с, 3H, OCH_3); 4.88 (с, 2H, OCH_2); 6.34 (дд, 1H_{аром.}, $J_1 = 2.4$, $J_2 = 2.3$); 6.37 (ддд, 1H_{аром.}, $J_1 = 8.0$, $J_2 = 2.4$, $J_3 = 0.8$); 6.44 (ддд, 1H_{аром.}, $J_1 = 8.2$, $J_2 = 2.3$, $J_3 = 0.8$); 7.06 (т, 1H_{аром.}, $J = 8.1$); 7.37-7.57 (м, 5H_{аром.}); 13.75 (ш, 1H, SH).

4-Бензил-5-[(3-метоксифенокси)метил]-4Н-1,2,4-триазол-3-тиол (6). Выход 91.2%, т.пл. 139-141°C. Найдено, %: С 62.25; Н 5.27; N 12.77; S 9.71. $C_{17}H_{17}N_3O_2S$. Вычислено, %: С 62.36; Н 5.23; N 12.84; S 9.79. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 3.73 (с, 3H, OCH_3); 4.90 (с, 2H, OCH_2); 5.33 (с, 2H, NCH_2); 6.33 (т, 1H_{аром.}, $J = 2.3$); 6.39 (дд, 1H_{аром.}, $J_1 = 8.2$, $J_2 = 2.3$); 6.48 (дд, 1H_{аром.}, $J_1 = 8.0$, $J_2 = 2.3$); 7.10 (т, 1H_{аром.}, $J = 8.2$); 7.24-7.31 (м, 5H_{аром.}); 13.83 (уш.с, 1H, SH).

4-Аллил-5-[(3-метоксифенокси)метил]-4Н-1,2,4-триазол-3-тиол (7). Выход 85.3%, т.пл. 127-129°C. Найдено, %: С 56.41; Н 5.38; N 15.27; S 11.49. $C_{13}H_{15}N_3O_2S$. Вычислено, %: С 56.30; Н 5.45; N 15.15; S 11.56. Спектр

ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 3.77 (с, 3H, OCH_3); 4.70 (дт, 2H, $J_1 = 5.7$, $J_2 = 1.5$, NCH_2); 5.06 (с, 2H, OCH_2); 5.16 (дк, 1H, $J_1 = 17.0$, $J_2 = 1.5$, $=\text{CH}_2$); 5.21 (дк, 1H, $J_1 = 10.4$, $J_2 = 1.5$, $=\text{CH}_2$); 5.91 (ддт, 1H, $J_1 = 17.0$, $J_2 = 10.4$, $J_3 = 5.7$, $=\text{CH}$); 6.47-6.57 (м, 3H_{аром.}); 7.11-7.18 (м, 1H_{аром.}); 12.96 (ш, 1H, SH).

Общая методика алкилирования 4,5-дизамещенных 4H-1,2,4-триазол-3-тиолов (8-15). Раствор 1 ммоль триазола **5**, **6** или **7**, 0.056 г (1 ммоль) КОН в 15 мл этанола кипятят 20-30 мин, затем прибавляют 1 ммоль соответствующего галогенида. В случае этиленхлоргидрина реакционную смесь оставляют стоять при комнатной температуре на 10-12 ч, а в случае хлорацетамида кипятят 4-5 ч. Растворитель отгоняют, к остатку прибавляют 20-30 мл воды, выделившееся маслообразное вещество дважды промывают водой и сушат. Алкилирование хлоруксусной кислотой проводят 4-5 ч кипячением в 15 мл воды в присутствии трехкратного избытка КОН с последующим подкислением уксусной кислотой и вышеописанной обработкой.

2-[5-(3-Метоксифенокс)метил-4-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-илсульфанил]этанол (8). Выход маслообразного продукта 67.1%. Найдено, %: C 61.30; H 5.39; N 11.94; S 9.21. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 61.34; H 5.43; N 11.92; S 9.10. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 3.26 (т, 2H, $J = 6.4$, SCH_2); 3.70 (т, 2H, $J = 6.4$, CH_2OH); 3.73 (с, 3H, OCH_3); 4.75 (ш, 1H, OH); 5.00 (с, 2H, OCH_2); 6.39-6.46 (м, 3H_{аром.}); 7.07 (т, 1H_{аром.}, $J = 8.1$); 7.40-7.56 (м, 5H_{аром.}).

2-[5-(3-Метоксифенокс)метил-4-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-илсульфанил]ацетамид (9). Выход маслообразного продукта 77.5%. Найдено, %: C 58.21; H 4.83; N 15.26; S 8.71. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 58.36; H 4.90; N 15.13; S 8.66. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 3.73 (с, 3H, OCH_3); 3.89 (с, 2H, SCH_2); 5.01 (с, 2H, OCH_2); 6.39-6.46 (м, 3H_{аром.}); 6.99 (уш.с, 1H, NH_2); 7.07 (т, 1H_{аром.}, $J = 8.0$); 7.41- 7.58 (м, 5H_{аром.} и 1H, NH_2).

2-[5-(3-Метоксифенокс)метил-4-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-илсульфанил]уксусная кислота (10). Выход маслообразного продукта 71.2%. Найдено, %: C 58.31; H 4.58; N 11.44; S 8.72. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 58.22; H 4.61; N 11.32; S 8.64. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 3.73 (с, 3H, OCH_3); 3.97 (с, 2H, SCH_2); 5.01 (с, 2H, OCH_2); 6.39-6.46 (м, 3H_{аром.}); 7.06 (т, 1H_{аром.}, $J = 8.2$); 7.43-7.59 (м, 5H_{аром.}); 12.15 (шир., 1H, COOH).

2-[4-Бензил-5-(3-метоксифенокс)метил-4H-1,2,4-триазол-3-илсульфанил]этанол (11). Выход 65.7%, т.пл. 95-97°C. Найдено, %: C 61.40; H 5.82; N 11.28; S 8.60. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 61.43; H 5.70; N 11.31; S 8.63. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 3.25 (т, 2H, $J = 6.4$, SCH_2); 3.65-3.72 (м, 2H, CH_2OH); 3.73 (с, 3H, OCH_3); 4.76 (т, 1H, $J = 5.7$, OH); 5.12 (с, 2H, OCH_2); 5.23 (с, 2H, NCH_2); 6.40-6.49 (м, 3H_{аром.}); 7.09-7.15 (м, 1H_{аром.}); 7.25-7.34 (м, 5H_{аром.}).

3-Метоксифеноксиметанол (A). Раствор 1 ммоль триазола **6** или **7**, 0.056 г (1 ммоль) КОН в 15 мл этанола кипятят 20-30 мин, прибавляют

0.081 г (1 ммоль) этиленхлоргидрина и продолжают кипячение 4-5 ч. Затем отгоняют растворитель, к остатку прибавляют 20-30 мл воды, осадок фильтруют, промывают водой и перекристаллизовывают из этанола. Выход соединения **А** из триазола **6** — 22.4%, из триазола **7** — 31.2%, т.пл. 159-162°C, смешанная проба не дает депрессии температуры плавления. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3275 (ОН_{св.}), 1590 (C=C), 1270 (=C—O—), 10.45 (ОН_{деф.}). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 3.78 (с, 3H, OCH₃); 5.20 (с, 2H, OCH₂); 5.91 (с, 1H, OH); 6.49 (дд, 1H_{аром.}, $J_1 = 8.3$, $J_2 = 2.1$); 6.61-6.70 (м, 2H_{аром.}); 7.15 (т, 1H_{аром.}, $J = 8.3$).

2-[4-Бензил-5-(3-метоксифенокс)метил-4Н-1,2,4-триазол-3-илсульфанил]ацетамид (12). Выход 81.2%, т.пл. 145-147°C. Найдено, %: С 59.30; Н 5.19; N 14.50; S 8.29. C₁₉H₂₀N₄O₃S. Вычислено, %: С 59.36; Н 5.24; N 14.57; S 8.34. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 3.73 (с, 3H, OCH₃); 3.86 (с, 2H, SCH₂); 5.13 (с, 2H, OCH₂); 5.27 (с, 2H, NCH₂); 6.40-6.48 (м, 3H_{аром.}); 6.97 (уш.с, 1H) и 7.52 (уш.с, 1H, NH₂); 7.10 (т, 1H_{аром.}, $J = 8.2$); 7.13-7.18 (м, 2H_{аром.}); 7.23- 7.34 (м, 3H_{аром.}).

2-[4-Бензил-5-(3-метоксифенокс)метил-4Н-1,2,4-триазол-3-илсульфанил]уксусная кислота (13). Выход 98.2%, т.пл. 146-148°C. Найдено, %: С 59.31; Н 4.90; N 10.81; S 8.44. C₁₉H₁₉N₃O₄S. Вычислено, %: С 59.21; Н 4.97; N 10.90; S 8.32. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 3.73 (с, 3H, OCH₃); 3.95 (с, 2H, SCH₂); 5.13 (с, 2H, OCH₂); 5.26 (с, 2H, NCH₂); 6.40-6.48 (м, 3H_{аром.}); 7.10 (т, 1H_{аром.}, $J = 8.2$); 7.13-7.17 (м, 2H_{аром.}); 7.24-7.34 (м, 3H_{аром.}); COOH сильно уширен.

2-[4-Аллил-5-(3-метоксифенокс)метил-4Н-1,2,4-триазол-3-илсульфанил]ацетамид (14). Выход 75.2%, т.пл. 107-109°C. Найдено, %: С 53.80; Н 5.48; N 16.69; S 9.63. C₁₅H₁₈N₄O₃S. Вычислено, %: С 53.88; Н 5.43; N 16.76; S 9.59. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 3.77 (с, 3H, OCH₃); 3.85 (с, 2H, SCH₂); 4.68 (дт, 2H, $J_1 = 5.5$, $J_2 = 1.5$, NCH₂); 5.08 (дк, 1H, $J_1 = 17.1$, $J_2 = 1.5$, =CH₂); 5.18 (с, 2H, OCH₂); 5.24 (дк, 1H, $J_1 = 10.3$, $J_2 = 1.5$, =CH₂); 5.92 (ддт, 1H, $J_1 = 17.1$, $J_2 = 10.3$, $J_3 = 5.5$, =CH); 6.47-6.59 (м, 3H_{аром.}); 6.96 (уш.с, 1H) и 7.52 (уш.с, 1H, NH₂); 7.14 (т, 1H_{аром.}, $J = 8.5$).

2-[4-Аллил-5-(3-метоксифенокс)метил-4Н-1,2,4-триазол-3-илсульфанил]уксусная кислота (15). Выход 84.1%, т.пл. 61-63°C. Найдено, %: С 53.81; Н 5.20; N 12.44; S 9.51. C₁₅H₁₇N₃O₄S. Вычислено, %: С 53.72; Н 5.11; N 12.53; S 9.56. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 3.77 (с, 3H, OCH₃); 3.95 (с, 2H, SCH₂); 4.68 (дт, 2H, $J_1 = 5.5$, $J_2 = 1.5$, NCH₂); 5.08 (дк, 1H, $J_1 = 17.1$, $J_2 = 1.5$, =CH₂); 5.18 (с, 2H, OCH₂); 5.24 (дк, 1H, $J_1 = 10.3$, $J_2 = 1.5$, =CH₂); 5.92 (ддт, 1H, $J_1 = 17.1$, $J_2 = 10.3$, $J_3 = 5.5$, =CH); 6.47-6.59 (м, 3H_{аром.}); 7.14 (т, 1H_{аром.}, $J = 8.5$); COOH сильно уширен.

Общая методика аминометилирования 4,5-дизамещенных 4Н-1,2,4-триазол-3-тиолов (16-18). 1 ммоль соответствующего триазола **5**, **6** или **7** растворяют в 8-10 мл метанола и прибавляют 1.2 ммоль морфолина. Затем по каплям при перемешивании приливают 0.14 г (1.6 ммоль) формалина. Реакция сопровождается выделением тепла. После перемешивания при

комнатной температуре в течение 12 ч прибавляют 15-20 мл ледяной воды, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола, а в случае маслообразного продукта тщательно промывают ледяной водой и высушивают.

3-[(3-Метоксифенокси)метил]-1-(морфолинометил)-4-фенил-1Н-1,2,4-триазол-5-(4Н)-тион (16). Выход 85.2%, т.пл. 112-113°C. Найдено, %: С 61.89; Н 6.21; N 13.11; S 7.48. $C_{21}H_{24}N_4O_3S$. Вычислено, %: С 61.14; Н 5.86; N 13.58; S 7.77. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 2.75-2.79 (м, 4Н) и 3.58-3.62 (м, 4Н, $-N(CH_2CH_2)_2O$); 3.72 (с, 3Н, OCH_3); 4.91 (с, 2Н, OCH_2); 5.09 (с, 2Н, NCH_2N); 6.32-6.39 (м, $2H_{аром.}$); 6.43-6.47 (м, $1H_{аром.}$); 7.06 (т, $1H_{аром.}$, $J = 8.1$); 7.42-7.56 (м, $5H_{аром.}$).

4-Бензил-3-[(3-метоксифенокси)метил]-1-(морфолинометил)-1Н-1,2,4-триазол-5-(4Н)-тион (17). Выход маслообразного продукта 64.5%. Найдено, %: С 61.89; Н 6.21; N 13.11; S 7.48. $C_{22}H_{26}N_4O_3S$. Вычислено, %: С 61.95; Н 6.14; N 13.14; S 7.52. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 2.70-2.76 (м, 4Н) и 3.56-3.62 (м, 4Н, $-N(CH_2CH_2)_2O$); 3.74 (с, 3Н, OCH_3); 4.96 (с, 2Н, CH_2); 5.09 (с, 2Н, CH_2); 5.39 (с, 2Н, NCH_2); 6.34 (т, $1H_{аром.}$, $J = 2.3$); 6.40 (дд, $1H_{аром.}$, $J_1 = 8.2$, $J_2 = 2.3$); 6.50 (дд, $1H_{аром.}$, $J_1 = 8.2$, $J_2 = 2.3$); 7.11 (т, $1H_{аром.}$, $J = 8.2$); 7.21-7.35 (м, $5H_{аром.}$).

4-Аллил-3-[(3-Метоксифенокси)метил]-1-(морфолинометил)-1Н-1,2,4-триазол-5-(4Н)-тион (18). Выход маслообразного продукта 71.2%. Найдено, %: С 57.38; Н 6.39; N 14.82; S 8.48. $C_{18}H_{24}N_4O_3S$. Вычислено, %: С 57.42; Н 6.43; N 14.88; S 8.52. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 2.67-2.72 (м, 4Н) и 3.54-3.59 (м, 4Н, $-N(CH_2CH_2)_2O$); 3.77 (с, 3Н, OCH_3); 4.76 (дт, 2Н, $J_1 = 5.7$, $J_2 = 1.5$, NCH_2); 5.03 (с, 2Н, OCH_2); 5.10 (с, 2Н, NCH_2); 5.17 (дк, 1Н, $J_1 = 17.1$, $J_2 = 1.5$, $=CH_2$); 5.23 (дк, 1Н, $J_1 = 10.3$, $J_2 = 1.5$, $=CH_2$); 5.93 (ддт, 1Н, $J_1 = 17.1$, $J_2 = 10.3$, $J_3 = 5.7$, $=CH$); 6.49-6.58 (м, $3H_{аром.}$); 7.15 (т, $1H_{аром.}$, $J = 8.1$).

Общая методика цианэтилирования 4,5-дизамещенных 4Н-1,2,4-триазол-3-тиолов (19-21). 1 ммоль соответствующего триазола 5, 6 или 7 кипятят с 1.6 г (30 ммоль) свежеперегнанного акрилонитрила в 4 мл воды в присутствии 3.0 г (30 ммоль) триэтиламина в течение 6-8 ч. Раствор выпаривают, маслообразный остаток тщательно протирают ледяной водой и высушивают на воздухе.

3-[(3-Метоксифенокси)метил]-1-(2-цианэтил)-4-фенил-1Н-1,2,4-триазол-5-(4Н)-тион (19). Выход маслообразного продукта 67.6%. Найдено, %: С 62.31; Н 4.92; N 15.19; S 8.79. $C_{19}H_{18}N_4O_2S$. Вычислено, %: С 62.28; Н 4.95; N 15.29; S 8.75. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 3.09 (т, 2Н, $J = 6.7$, CH_2CN); 3.73 (с, 3Н, OCH_3); 4.49 (т, 2Н, $J = 6.7$, NCH_2); 4.95 (с, 2Н, OCH_2); 6.37-6.47 (м, $3H_{аром.}$); 7.07 (т, $1H_{аром.}$, $J = 8.2$); 7.44-7.56 (м, $5H_{аром.}$).

4-Бензил-3-[(3-Метоксифенокси)метил]-1-(2-цианэтил)-1Н-1,2,4-триазол-5-(4Н)-тион (20). Выход маслообразного продукта 69.5%. Найдено, %: С 63.21; Н 5.25; N 14.71; S 8.39. $C_{20}H_{20}N_4O_2S$. Вычислено, %: С 63.14; Н 5.30; N 14.73; S 8.43. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 3.06 (т, 2Н, $J = 6.5$, CH_2CN);

3.73 (с, 3H, OCH₃); 4.48 (т, 2H, $J = 6.5$, NCH₂); 4.99 (с, 2H, OCH₂); 5.38 (с, 2H, NCH₂); 6.33 (т, 1H_{аром.}, $J = 2.3$); 6.40 (дд, 1H_{аром.}, $J_1 = 8.2$, $J_2 = 2.3$); 6.49 (дд, 1H_{аром.}, $J_1 = 8.2$, $J_2 = 2.3$); 7.10 (т, 1H_{аром.}, $J = 8.2$); 7.22-7.32 (м, 5H_{аром.}).

4-Аллил-3-[(3-Метоксифенокс)метил]-1-(2-цианэтил)-1H-1,2,4-триазол-5-(4H)-тион (21). Выход маслообразного продукта 71.2%. Найдено, %: С 58.22; Н 5.39; N 16.89; S 9.81. C₁₆H₁₈N₄O₂S. Вычислено, %: С 58.16; Н 5.49; N 16.96; S 9.70. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 3.03 (т, 2H, $J = 6.6$, CH₂CN); 3.78 (с, 3H, OCH₃); 4.43 (т, 2H, $J = 6.6$, NCH₂); 4.75 (дт, 2H, $J_1 = 5.7$, $J_2 = 1.5$, NCH₂); 5.13 (с, 2H, OCH₂); 5.18 (дк, 1H, $J_1 = 17.1$, $J_2 = 1.5$, =CH₂); 5.24 (дк, 1H, $J_1 = 10.3$, $J_2 = 1.5$, =CH₂); 5.92 (ддт, 1H, $J_1 = 17.1$, $J_2 = 10.3$, $J_3 = 5.7$, =CH); 6.50-6.58 (м, 3H_{аром.}); 7.15 (т, 1H_{аром.}, $J = 8.0$).

4-ՖԵՆԻԼ-,ԲԵՆԶԻԼ-, ԱԼԼԻԼՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ 4H-1,2,4-ՏՐԻԱԶՈԼՆԵՐԻ ՆՈՐ ԱԾԱՆՅՅԱՆՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶՈՐ, ՓՈԽԱՐԿՈՒՄՆԵՐՈՒ ԵՎ ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ ՆԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

Թ.Ռ. ՀՈՎՍԵՓՅԱՆ, Ս.Վ. ԴԻԼԱՆՅԱՆ, Մ.Ռ. ՀԱԿՈԲՅԱՆ, Ն.Ս. ՄԻՆԱՍՅԱՆ,
Ռ.Գ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ, Ռ.Վ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ ԵՎ Ռ.Գ. ՄԵԼԻԿ-ՕՀԱՆԺԱՆՅԱՆ

4-(3-Մեթօքսիֆենօքսի)մեթիլ-1-ֆենիլ-, բենզիլ-, ալլիլ-3-թիոսեմիկարբազիդների ներ-մոդեկուլային ցիկլիզացիայով հիմնային միջավայրում սինթեզված են մի շարք նոր 4,5-տեղակալված 4H-1,2,4-տրիազոլ-3-թիոլներ և ուսումնասիրված են նրանց ալկիլացման, ամինամեթիլացման և ցիանէթիլացման ռեակցիաները: Քննարկված է 4-բենզիլ- և 4-ալլիլ-4H-1,2,4-տրիազոլ-3-թիոլների էթիլենքլորհիդրինով ալկիլացման ռեակցիայի ար-գասիքի հնարավոր ճեղքում-վերախմբավորումը:

Ուսումնասիրվել են ստացված միացությունների հակացնցումային և հակաբակտե-րիալ հատկությունները:

SYNTHESIS, TRANSFORMATIONS AND STUDY OF BIOLOGICAL ACTIVITY OF NEW DERIVATIVES OF 4-PHENYL-, BENZYL- AND ALLYLSUBSTITUTED 4H-1,2,4-TRIAZOLES

T. R. HOVSEPYAN^a, S.V. DILANYAN^a, M.R. HAKOBYAN^a, N.S. MINASYAN^b,
R.G. PARONIKYAN^a, R.V. PARONIKYAN^a and R.G. MELIK-OHANJANYAN^a

The Scientific Technological Centre of Organic
and Pharmaceutical Chemistry NAS RA

^aA. L. Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry

^b Molecule Structure Research Center

26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia

E-mail: tag.hovsepyan@mail.ru

By the intramolecular cyclization of 4-(3-methoxyphenoxy)methyl-1-phenyl-, benzyl- and allyl-3-thiosemicarbazides in alkaline medium a series of new 4,5-substituted 4H-1,2,4-triazole-3-thioles have been synthesized and their alkylation, aminomethylation and cyanethylation reactions have been studied. The rearrangement of the SH-alkylated product from the reaction of 4-benzyl- and 4-allyl-4H-1,2,4-triazole-3-thioles with ethylenechlorohydrin was described.

The anticonvulsant and antibacterial properties of the new 3,4,5-substituted 4H-1,2,4-triazole derivatives have been investigated.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] He R., Chen Y.F., Chen Y.H., Ongolkov A.V., Zhang J.S, Sovoy D.N., Billogeau D.D., Kozikowski A.P. // J. Med. Chem., 2010, v. 53, p. 1347.
- [2] Zhou C.H., Wong Y. // Curr. Med. Chem., 2012, v. 19, p. 239.
- [3] Kushwaha N., Kushwaha S.K.S., Rai A.K. // Int. J. Chem. Tech. Res., 2012, v. 4, №2, p. 517.
- [4] Кочикян Т.В., Самвелян М.А., Арутюнян В.С., Аветисян А.А., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г. // ЖОрХ, 2010, т. 46, с. 560. [Russ. J. Org. Chem., 2010, v. 46, p. 551].
- [5] Овсепян Т.Р., Арсенян Ф.Г., Нерсисян Л.Э., Агаронян А.С., Даниэлян И.С, Пароникян Р.В. Мелик-Оганджянян Р.Г. // Хим.-фарм.ж., 2015, т. 49, №4, с. 23. [Pharm. Chem. J., 2015, v. 49, p. 251].
- [6] Овсепян Т.Р., Диланян С.В., Минасян Н.С., Мелик-Оганджянян Р.Г. // ЖОрХ, 2014, №5, 746. [Russ. J. Org. Chem., 2014, v. 5, p. 736].
- [7] Овсепян Т.Р., Грбоян С.В., Арсенян Ф.Г., Мелик-Оганджянян Р.Г. // Хим.-фарм.ж. 2011, т. 45, №12, с. 3. [Pharm. Chem. J., 2012, v. 45(12), p. 705].
- [8] Овсепян Т.Р., Мелик-Оганджянян Р.Г., Паносян Г.А., Арсенян Ф.Г., Гарибджянян Б.Т. // Хим.-фарм.ж., 2009, т. 43, №12, с. 3. [Pharm. Chem. J., 2009(12), 43, 645].
- [9] Диланян Э.Р., Овсепян Т.Р., Мелик-Оганджянян Р.Г. // ХГС, 2008, №11, с.1712. [Chem. of Het. Comp., 2009(3), v. 44, p. 1395].
- [10] Овсепян Т.Р., Диланян Э.Р., Енгоян А.Н., Мелик-Оганджянян Р.Г. // ХГС, 2004, №9, с.1377.
- [11] Овсепян Т.Р., Диланян С.В., Мелик-Оганджянян Р.Г. // Материалы IV научной конференции Армянского химического общества, Ереван, 2014, с. 165.
- [12] Матье Ж., Алле А. Принципы органического синтеза. М., ИЛ, 1962, с. 296.
- [13] Vogel H.G. Drug Discovery and Evaluation, Pharmacological Assays / Ed: Vogel H.G., Berlin and New-York, 2008, p. 569.
- [14] Першин Г.Н. Методы экспериментальной химиотерапии. М., Медицина, 1971, с. 507.
- [15] Машиковский М.Д. Лекарственные средства. М., Новая волна, 2010, с. 838.