

ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

УДК 547.792.1 + 547.792.6

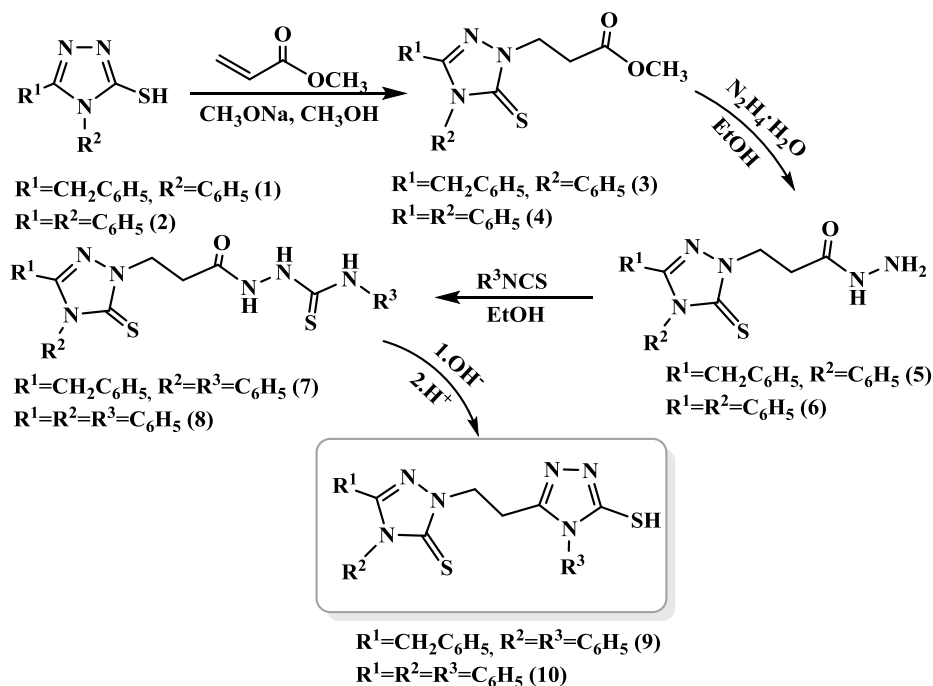
СИНТЕЗ НОВЫХ БИС-1,2,4-ТРИАЗОЛОВ

Известно, что производные 1,2,4-триазолов обладают широким спектром биологического действия, а среди них особо выделяются гетерилсовмещенные производные. В частности, 1,2,4-триазолы, содержащие в качестве заместителей бензотиазиноновый, бензоксазолиновый, тиазольный фрагменты, проявляют ярко выраженную противовоспалительную [1], анальгетическую [2], противотуберкулезную [3], а бистиазолотриазолы и бистриазолы — антибактериальную [4] и антиоксидантную [5] активность. Активными агликонами некоторых лекарственных средств являются также гетерилсовмещенные 1,2,4-триазолы — рибавирин (антивирусный препарат) [6], ризатриптан (препарат против мигрени) [7], анастрозол (противоопухолевый препарат) [8] и т.д.

Вышеизложенное подтверждает актуальность и целесообразность исследований в области азолов. Ранее было показано, что 3,4-дизамещенные-1,2,4-триазолы легко вступают в реакцию Михаэля со сложными эфирами и нитрилами α,β -ненасыщенных кислот [9]. Полученные при этом продукты по сути являются аналогами β -аланина и могут представить практический интерес в фармакологии, медицине, а также в тонком органическом синтезе. Известно, что пептиды небелковых β -аминокислот являются активными агликонами известных препаратов — капреомицина и блеомицина, а β -аланин и N-ацил- β -аланин — пищевыми БАД. Исходя из сказанного можно было предположить, что предлагаемые нами производные гетерилзамещенных пропионовых кислот могут представить интерес с точки зрения фармакологии.

С целью расширения ассортимента эфиров β -триазилилазамещенных пропионовых кислот, бисгетероциклических соединений на основе последних, а также поиска новых биологически активных соединений в ряду 1,2,4-триазолов нами осуществлен ряд превращений, приводящих к

гетероциклическим соединениям нового строения, ранее не описанным в литературе, по нижеприведенной схеме.



Установлено, что заместители в положении 3 триазольного кольца не влияют на ход присоединения 1,2,4-триазолов к метилакрилату. Реакции протекают хемоселективно с образованием исключительно продуктов N-алкилирования — метил 3-(3,4-дизамещенных-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропионатов (3,4).

Функционализация исходных 5-сульфанил-1,2,4-триазолов раскрывает широкие возможности для применения соединений 3,4 в тонком органическом синтезе. В частности, нами показано, что гидразиолиз последних целесообразно проводить в растворе этанола 85% гидразингидратом. При этом процесс завершается за короткий срок, приводя к гидразидам 3-(3,4-дизамещенных-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропионовых кислот (5,6) с высокими выходами. Далее последние по известным методикам [10,11] были переведены в соответствующие 1,4-дизамещенные тиосемикарбазиды (7,8) и бистриазолы (9,10) с этилевым мостом.

Строение соединений 3-10 установлено ЯМР ^1H , ^{13}C и ИК спектральными методами, а индивидуальность проверена методом ТСХ.

Скрининговые исследования показали, что соединения 7-10 обладают умеренной антимикробной активностью.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C растворов веществ **3-10** в $\text{DMSO}:\text{CCl}_4$ 1/3 получены при 30°C на спектрометре "Varian Mercury-300" (300 (^1H) и 75(^{13}C)) МГц, внутренний стандарт — ГМДС. ИК-спектры сняты на приборе "Nikolet Ftir Nexus" в суспензии вазелинового масла. Для ТСХ применяли пластины "Silufol UV-254". Проявление — парами йода. Температуры плавления определяли на микронагревательном столике марки "Boetius".

Методика синтеза исходных соединений **1, 2** описана в работе [11].

Общая методика получения метил 3-(3,4-дизамещенных-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропионатов(3,4). К смеси 8 ммоль соответствующего триазола в 40 мл ацетонитрила добавляют 0.8 мл 1 М раствора метилата натрия в метаноле, 9.7 ммоль метилакрилата и перемешивают 4 ч при комнатной температуре и 5 ч при $50-60^\circ\text{C}$. Смесь охлаждают, растворитель удаляют в вакууме. Образовавшиеся кристаллы перекристаллизовывают.

Метил 3-(3-бензил-4-фенил-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропионат (3). Выход 82%, т.пл. $54-55^\circ\text{C}$. R_f 0.49 ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} : \text{C}_6\text{H}_6 : n\text{-C}_6\text{H}_{14} - 1:5:2$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6/\text{CCl}_4$ 1/3, δ , м.д., Гц): 2.90 т (2H, $J=7.2$, NCH_2CH_2); 3.68 с (3H, OCH_3); 3.85 с (2H, CH_2Ph); 4.43 т (2H, $J=7.2$, NCH_2CH_2); 6.83-6.95 м (2H, Ph); 7.09-7.23 м (5H, Ph); 7.39-7.53 м (3H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 31.1; 31.7; 44.0; 51.0; 126.4; 127.8; 128.0; 128.7; 128.9; 133.5; 133.7; 149.2; 167.1; 169.7. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1252 ($\text{C}=\text{S}$); 1569, 1585 ($\text{C}=\text{N}$); 1598 ($\text{C}=\text{C}$); 1741 ($\text{C}=\text{O}$); 3042, 3051, 3059, 3095, 3184 ($=\text{CH}$). Найдено, %: С 64.42; Н 5.55; N 11.96; S 8.99. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 64.57; Н 5.42; N 11.89; S 9.07.

Метил 3-(3,4-дифенил-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропионат (4). Выход 91%, т.пл. 140°C (EtOH). R_f 0.55 ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} : \text{C}_6\text{H}_6 : n\text{-C}_6\text{H}_{14} - 1:5:2$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6/\text{CCl}_4$ 1/3, δ , м.д., Гц): 2.97 т (2H, $J=7.3$, NCH_2CH_2); 3.73 с (3H, OCH_3); 4.52 т (2H, $J=7.3$, NCH_2CH_2); 7.26-7.31 м (6H, Ph); 7.47-7.52 м (4H, Ph). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1251 ($\text{C}=\text{S}$); 1570, 1584 ($\text{C}=\text{N}$); 1599 ($\text{C}=\text{C}$); 1742 ($\text{C}=\text{O}$); 3041, 3051, 3060, 3097, 3183 ($=\text{CH}$). Найдено, %: С 63.78; Н 4.96; N 12.50; S 9.49. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 63.70; Н 5.05; N 12.39; S 9.45.

Общая методика гидразинолиза эфиров 3,4. К смеси 6 ммоль соответствующего эфира в 20 мл этанола добавляют 0.34 мл 85% раствора гидразина, перемешивают 5 ч при комнатной температуре и 2 ч при $50-60^\circ\text{C}$. Смесь охлаждают, растворитель удаляют в вакууме. Образовавшиеся кристаллы перекристаллизовывают.

Гидразид 3-(3-бензил-4-фенил-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропионовой кислоты (5). Выход 86%, т.пл. 113°C ($\text{H}_2\text{O}:\text{EtOH} - 40:1$). R_f

0.66 ($C_2H_5OH : C_6H_6 : n-C_6H_{14} - 2:4:1$). Спектр ЯМР 1H ($DMSO-d_6/CCl_4$ 1/3, δ , м.д., Гц): 2.65 дд (2H, $J=8.2, 7.0$, NCH_2CH_2); 3.63-4.30 уш.с. (2H, $NHNH_2$); 3.86 с (2H, CH_2Ph); 4.39 дд (2H, $J=8.2, 7.0$, NCH_2CH_2); 6.82-7.00 м (2H, Ph); 7.07-7.27 м (5H, Ph); 7.36-7.54 м (3H, Ph); 9.06 уш.с. (1H, $NHNH_2$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 30.6; 31.2; 31.7; 44.8; 126.4; 127.9; 128.1; 128.7; 128.9; 133.7; 133.9; 149.1; 166.9; 168.4. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1250 ($C=S$); 1565, 1581 ($C=N$); 1596 ($C=C$); 1640 ($C=O$); 3027, 3057, 3084, 3106 ($=CH$); 3206, 3298, 3329, 3519 ($NHNH_2$). Найдено, %: C 61.09; H 5.38; N 19.91; S 9.07. $C_{18}H_{19}N_5OS$. Вычислено, C 61.17; H 5.42; N 19.81; S 9.07.

Гидразид 3-(3,4-дифенил-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропионовой кислоты (6). Выход 72%, т.пл. 194°C (EtOH). R_f 0.72 ($C_2H_5OH : C_6H_6 : n-C_6H_{14} - 2:4:1$). Спектр ЯМР 1H ($DMSO-d_6/CCl_4$ 1/3, δ , м.д., Гц): 2.65 т (2H, $J=7.5$, NCH_2CH_2); 4.00 уш.с. (2H, $NHNH_2$); 4.48 т (2H, $J=7.5$, NCH_2CH_2); 7.25-7.40 м (7H, Ph); 7.46-7.51 м (3H, Ph); 9.08 уш.с. (1H, $NHNH_2$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 31.6; 45.2; 125.2; 127.6; 127.8; 127.9; 128.0; 128.1; 128.7; 128.8; 128.9; 129.0; 129.8; 134.7; 148.5; 167.6; 168.4. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1251 ($C=S$); 1567, 1587 ($C=N$); 1597 ($C=C$); 1641 ($C=O$); 3028, 3056, 3083, 3105 ($=CH$); 3207, 3299, 3330, 3520 ($NHNH_2$). Найдено, %: C 60.08; H 5.12; N 20.75; S 9.40. $C_{17}H_{17}N_5OS$. Вычислено, %: C 60.16; H 5.05; N 20.63; S 9.45.

Общая методика получения тиосемикарбазидов. К смеси 4.5 ммольа соответствующего гидразида в 10 мл этанола добавляют 4.95 ммольа фенилизотиоцианата, перемешивают 1 ч при комнатной температуре и 4 ч при 75-80°C. Смесь охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают этанолом и сушат.

2-(3-(3-Бензил-4-фенил-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропионил)-N-фенилгидразин-1-карботиоамид (7). Выход 89%, т.пл. 137-139 °C ($H_2O:EtOH - 2:1$). R_f 0.68 ($C_2H_5OH : C_6H_6 : n-C_6H_{14} - 2:2:1$). Спектр ЯМР 1H ($DMSO-d_6/CCl_4$ 1/3, δ , м.д., Гц): 2.82 т (2H, $J=7.2$, NCH_2CH_2); 3.80 с (2H, CH_2Ph); 4.48 т (2H, $J=7.2$, NCH_2CH_2); 6.83-6.93 м (2H, Ph); 7.05-7.22 м (6H, Ph); 7.28 м (2H, Ph); 7.39-7.49 м (3H, Ph); 7.54 м (2H, Ph); 9.18-9.68 м (2H, NH); 9.77-10.17 м (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 31.1; 31.8; 44.5; 126.4; 127.5; 127.9; 127.9; 128.1; 128.7; 128.9; 133.7; 133.8; 138.9; 149.3; 166.9; 180.6. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1259 ($C=S$); 1548, 1573 ($C=N$); 1599 ($C=C$); 1675 ($C=O$); 3022, 3034, 3049, 3059, 3085, 3137 ($=CH$); 3251, 3396, 3456 (NH). Найдено, %: C 61.56; H 4.88; N 17.36; S 13.20. $C_{25}H_{24}N_6OS_2$. Вычислено, %: C 61.45; H 4.95; N 17.20; S 13.12.

2-(3-(3,4-Дифенил-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропионил)-N-аллилгидразин-1-карботиоамид (8). Выход 94%, т.пл. 200°C ($H_2O:EtOH - 1:1$). R_f 0.72 ($C_2H_5OH : C_6H_6 : n-C_6H_{14} - 2:2:1$). Спектр ЯМР 1H ($DMSO-d_6/CCl_4$ 1/3, δ , м.д., Гц): 2.90 т (2H, $J=7.4$, NCH_2CH_2); 4.56 т (2H, $J=7.4$, NCH_2CH_2); 7.07-7.12 м (1H, Ph); 7.22-7.34 м (9H, Ph); 7.46-7.53 м (5H, Ph); 9.47 уш.м (2H, NH); 10.03 уш.м (1H, NH). Спектр

ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 31.6; 44.8; 125.1; 127.4; 127.5; 127.9; 128.0; 128.1; 128.8; 128.9; 129.8; 134.7; 138.9; 148.7; 167.6; 180.6. ИК- спектр, ν , см^{-1} : 1275 ($\text{C}=\text{S}$); 1533, 1591 ($\text{C}=\text{N}$); 1597 ($\text{C}=\text{C}$); 1691 ($\text{C}=\text{O}$); 3047, 3053, 3063, 3100 ($=\text{CH}$); 3265 (NH). Найдено, %: С 60.65; Н 4.61; N 17.93; S 13.56. $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{OS}_2$. Вычислено, %: С 60.74; Н 4.67; N 17.71; S 13.51.

Общая методика циклизации тиосемикарбазидов. К раствору 4 мл 10% КОН добавляют 3.5 ммоль соответствующего тиосемикарбазида, перемешивают 2 ч при комнатной температуре и 4 ч при 85-90°C. После охлаждения смесь разбавляют водой и подкисляют соляной кислотой до pH 2-3. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают.

5-Бензил-2-(2-(5-меркапто-4-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)этил)-4-фенил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион (9). Выход 93%, т.пл. 113-114°C ($\text{H}_2\text{O}:\text{EtOH} - 2:1$). R_f 0.72 ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} : \text{C}_6\text{H}_6 : n\text{-C}_6\text{H}_{14} - 2:2:1$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-d}_6/\text{CCl}_4$ 1/3, δ , м.д., Γ): 3.03 т (2H, $J=7.2$, NCH_2CH_2); 3.82 с (2H, CH_2Ph); 4.38 т (2H, $J=7.2$, NCH_2CH_2); 6.80-6.93 м (2H, Ph); 7.07-7.22 м (5H, Ph); 7.37-7.49 м (5H, Ph); 7.56 м (3H, Ph); 13.67 с (1H, SH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 24.0; 31.2; 44.8; 126.5; 127.9; 128.0; 128.2; 128.8; 129.1; 133.4; 133.6; 133.7; 148.2; 149.5; 167.5; 167.9. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1263 ($\text{C}=\text{S}$); 1570, 1591 ($\text{C}=\text{N}$); 1597, 1614 ($\text{C}=\text{C}$); 3031, 3057, 3105 ($=\text{CH}$); 3423 (SH). Найдено, %: С 63.72; Н 4.65; N 17.99; S 13.64. $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{S}_2$. Вычислено, %: С 63.80; Н 4.71; N 17.86; S 13.63.

5,4-Дифенил-2-(2-(5-меркапто-4-аллил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)этил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион (10). Выход 97%, т.пл. 230°C (EtOH). R_f 0.8 ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} : \text{C}_6\text{H}_6 : n\text{-C}_6\text{H}_{14} - 2:2:1$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-d}_6/\text{CCl}_4$ 1/3, δ , м.д., Γ): 3.08 т (2H, $J=7.2$, NCH_2CH_2); 4.50 т (2H, $J=7.2$, NCH_2CH_2); 7.22-7.40 м (7H, Ph); 7.45-7.61 м (8H, Ph); 13.67 с (1H, SH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 23.9; 45.0; 124.9; 127.8; 127.9; 128.0; 128.1; 128.9; 129.0; 129.9; 133.3; 134.6; 148.1; 148.8; 167.9; 168.1. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1270 ($\text{C}=\text{S}$); 1540, 1577 ($\text{C}=\text{N}$); 1589, 1595 ($\text{C}=\text{C}$); 3039, 3047, 3060, 3104 ($=\text{CH}$) 3242 (SH). Найдено, %: С 63.00; Н 4.51; N 18.55; S 13.94. $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{S}_2$. Вычислено, %: С 63.13; Н 4.42; N 18.41; S 14.05.

ՆՈՐ ԲԻՍ-1,2,4-ՏՐԻԱԶՈՒՆԵՐԻ ՄԵՆՈՒԵԶ

Տ. Վ. ՂԱԶԻԿՅԱՆ, Ա. Ս. ԳԱՍՏՅԱՆ, Մ. Ա. ՍԱՄՎԵԼՅԱՆ և Վ. Ռ. ՖՐԱՆԳՅԱՆ

Ուսումնասիրվել է 3,4-երկտեղակալված-1,2,4-տրիազոլների կոնդենսումը մեթիլակրիլատի հետ նատրիումի մեթիլատի ներկայությամբ Միխայելի բեակցիայի պայմաններում: Ռեակցիան ընթանում է քամիոսեկետիվ՝ բերելով N-տեղակալված-β-ալանինի մեթիլէսթերների առաջացման: Սինթեզված էսթերները ենթարկվել են հիդրազինոլիզի հիդրազինհիդրատով: Ստացված հիդրազիններից սինթեզվել են համապատասխան բիս-1,2,4-տրիազոլներ: Ստացված միացությունների սկրինինգային ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ դրանք ցուցաբերում են չափավոր հակամանրէային ակտիվություն:

SYNTHESIS OF NEW BIS-1,2,4-TRIAZOLES

T. V. GHOSHIKYAN, A. S. GALSTYAN, M. A. SAMVELYAN and V. R. FRANGYAN

Yerevan State University
1, A. Manoukian Str., 0025, Yerevan, Armenia
E-mail: a_galstyan@ysu.am

The Michael reaction of some 3,4-disubstituted-1,2,4-triazoles with methyl acrylate in the presence of sodium methylate has been realized. It has been found that the reaction proceeds chemoselectively with formation of methyl esters of N-substituted – β -alanine. Hydrazinolysis of the obtained compounds affords hydrazides of 3-(3,4-disubstituted-5-thioxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazolyl)propionic acids. The latter were transformed into the corresponding 1,4-disubstituted thiosemicarbazides and bistriazoles with ethylene bridge.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Gowda J., Khader A.M.A., Kalluraya B., Padma Shree, Shabaraya A.R. // Eur. J. Med. Chem., 2011, v. 46, p. 4100.
- [2] Umut S.G., Nesrin G.K., Ozgur G., Yavuz K., Ekrem K., Samil I. // Bioorg. Med. Chem., 2007, v. 15, p. 5738.
- [3] Suresh Kumar G.V., Rajendra Prasad Y., Mallikarjuna B.P., Chandrashekar S.M. // Eur. J. Med. Chem., 2010, v. 45, p. 5120.
- [4] Palekar V.S., Damle A.J., Shukla S.R. // Eur. J. Med. Chem., 2009, v. 44, p. 5112.
- [5] Suresh Kumar G.V., Rajendra Prasad Y., Mallikarjuna B.P., Chandrashekar S.M. // Eur. J. Med. Chem., 2010, v. 45, p. 5120.
- [6] Crotty S., Maag D., Arnold J.J., Zhong W., Lau J.Y.N., Hong Z., Andino R., Cameron C.E. // Nature medicine., 2000, v. 6(12), p.1375.
- [7] Williamson D.J., Hill R.G., Shepherd S. I., Hargreaves R.J. // J. British Journal of Pharmacology, 2001, v. 133, p. 1029.
- [8] Coombes R.C., Wynne C.H., Dowsett M. // Endocrine-related cancer., 1999, v. 6, p. 259.
- [9] Кочикян Т.В., Самвелян М.А., Галстян А.С., Арутюнян В.С., Франгян В.Р., Кочикян А.Т., Никитина Л.Е. // Хим.ж.Армении, 2015, т. 68, №1, с. 153.
- [10] Патент РА 2039 А2, 2007, №4, 11/ Кочикян Т.В., Арутюнян Э.В., Самвелян М.А., Арутюнян В.С., Аветисян А.А.
- [11] Патент РА 2040 А2, 2007, №4, 12/ Кочикян Т.В., Арутюнян Э.В., Самвелян М.А., Арутюнян В.С., Аветисян А.А.

Ереванский государственный университет
Армения, 0025, Ереван, ул. А. Манукяна, 1
e-mail: a_galstyan@ysu.am

Т. В. КОЧИКЯН
А. С. ГАЛСТЯН
М. А. САМВЕЛЯН
В. Р. ФРАНГЯН

Поступило 13 I 2016