

**СИНТЕЗ И ХАРАКТЕРИСТИКА НОВЫХ
БИГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ**

А. С. ГАЛСТЯН, В. Р. ФРАНГЯН и Т. В. КОЧИКЯН

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

Поступило 15 II 2017

Разработаны способы получения гетероциклозамещенных-1,2,4-триазолов на основе метиловых эфиров β -(1,2,4-триазолил)пропионовых кислот. Установлено, что гидразиды вышеуказанных кислот при взаимодействии с сероуглеродом и ацетилацетоном образуют новые, ранее не описанные в литературе бигетероциклические соединения – 1,3,4-оксадиазоло- и пиразоло-1,2,4-триазолы, соответственно. На основе тех же гидразидов двухстадийным синтезом получены 1,2,4-триазолотриазолы.

Установлено также, что синтезированные бигетероциклические соединения обладают умеренным антибактериальным и слабым антимикробным свойствами.

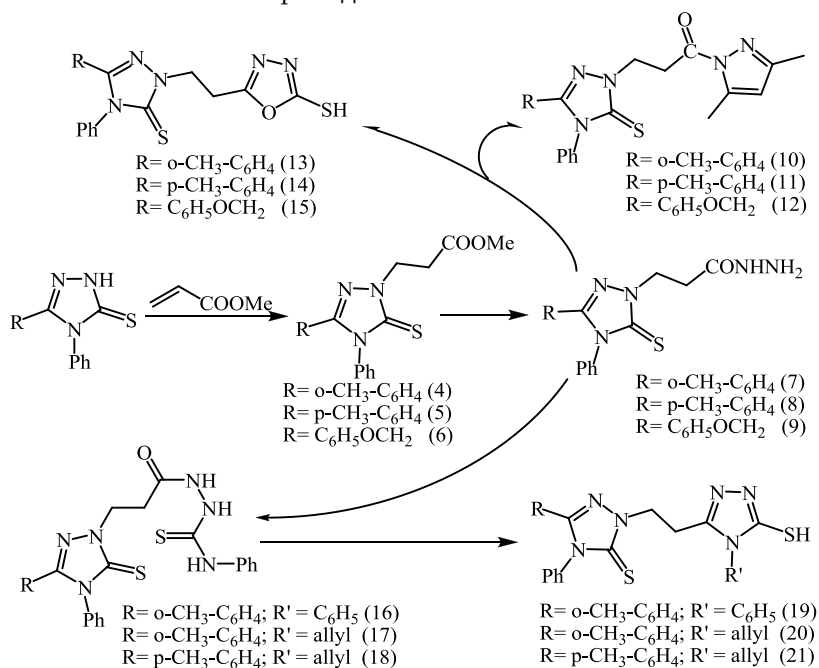
Библ. ссылок 15.

В химии гетероциклических соединений определенное место занимают триазолы, различные производные которых проявляют высокую физиологическую активность. Известны многочисленные препараты, активными агликонами которых являются монозамещенные 1,2,4-триазолы, такие, как фунгициды Difenolonazole и Eroxiconazole, противогрибковые препараты Fluconazole, Itraconazole, Voriconazole и т.д., применяющиеся в медицинской практике. Широким спектром биологических свойств производных 1,2,4-триазолов продиктована необходимость дальнейших исследований как по поиску новых путей синтеза производных 1,2,4-триазолов, совмещенных с различными гетероциклическими системами, так и по выявлению новых полезных свойств в их ряду.

В последние годы разработаны новые методы синтеза конденсированных с 1,2,4-триазолом различных гетероциклических систем[1-3], выявлены новые полезные свойства в ряду совмещенных с гетероциклами 1,2,4-триазолов. В частности, известно, что индолил-, тиадиазоло- и

фталазинотриазолы проявляют противогрибковую [4-6], триазолотриазолы — антибактериальную и антимикробную активность [7,8], тиадиазоло-1,2,4-триазолы являются хорошими антиоксидантами [9], оксадиазоло-1,2,4-триазолы — ингибиторами [10], тетразолотриазолы — инсектицидами [11] и т.д. Наряду со сказанным известно, что 4,5-дизамещенные-4*H*-1,2,4-триазолил-3-тиолы успешно используются в тонком органическом синтезе [13,14]. Из сказанного следует, что исследования в области триазолов целесообразны и актуальны.

Ранее было установлено, что 4,5-дизамещенные-4*H*-1,2,4-триазолил-3-тиолы вступают в реакции конденсации с эфирами (нитрилами) α,β -ненасыщенных кислот с образованием исключительно *N*-замещенных производных [14], являющихся удобными синтонами для получения новых гетерилзамещенных 1,2,4-триазолов [15]. С целью расширения ассортимента производных триазолов, создания новых гетероциклических систем, а также выявления их новых полезных свойств нами осуществлены синтезы по нижеприведенной схеме.



Как видно из схемы, основными синтонами новых гетероциклических систем являются метиловые эфиры β -триазолозамещенных аланинов (4-6), а, как известно, β -аланин и *N*-ацетилаланин отличаются малой токсичностью и высокой биологической активностью, чем обусловлено их широкое применение в качестве БАД. В связи с этим нами было исследовано поведение соединений 7-9 в некоторых реакциях. В частности, установлено, что взаимодействием 7-9 с ацетилацетоном в этаноле в присутствии HCl с хорошими выходами образуются 1-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)-3,4-дизамещенные-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-1-

ил)пропан-1-оны (**10-12**). Реакцию целесообразно проводить при температуре 80-85°C в течение 6 ч. Установлено также, что при взаимодействии вышеуказанных гидразидов с сероуглеродом в среде этанола в результате присоединения и дальнейшей гетероциклизации с высокими выходами образуются 1-(2-(5-меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этил)-3,4-дизамещенные-1*H*-1,2,4-триазол-5-(4*H*)тионы (**13-15**). Соединения **10-15** являются представителями новой гетероциклической системы, ранее не описанной в литературе.

С целью выявления новых биологически активных соединений в ряду триазолотриазолов по известной методике на основе гидразидов **7-9** нами синтезированы новые представители последних — 1-(2-(4-замещенные-5-меркапто-4-*H*-1,2,4-триазол-3-ил)этил)-3,4-дизамещенные-1*H*-1,2,4-триазол-5(4*H*)тионы(**19-21**).

Скринингом соединений **10-21** установлено, что все исследованные соединения по активности уступают контрольным, однако у них наблюдается слабая антимикробная (**10-12**) и умеренная антибактериальная (**13-15, 19-21**) активность. Из сказанного следует, что поиск более эффективных соединений в ряду аналогов синтезированных веществ представляется актуальным.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C растворов веществ в $\text{DMSO}:\text{CCl}_4$ 1/3 получены при 30°C на спектрометре "Varian Merkurs-300" (300(^1H) 75 (^{13}C) МГц или "Bruker AVANCE 400 MHz" (400(^1H), 101(^{13}C) МГц), внутренний стандарт — ГМДС. Для ТСХ применяли пластины "Silufol UV-254". Проявление — парами йода. Температуры плавления определяли на микронагревательном столике марки "Boetius".

Методика синтеза соединений **4-9** описана в работе [15].

Метилловый эфир 3-(4-фенил-5-тиоксо-3-*o*-толил-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)пропионовой кислоты(4). Выход 79%, т.пл. 104-105°C ($\text{H}_2\text{O}:\text{EtOH} - 1:4$), R_f 0.51 ($\text{EtOH}:\text{PhH} - 1:2$). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д., Гц: δ 2.18 с (3H, CH_3); 3.03 т (2H, $J = 7.3$, NCH_2CH_2); 3.72 с (3H, OCH_3); 4.66 т (2H, $J = 7.3$, NCH_2CH_2); 7.06-7.11 м (2H_{аром}); 7.17 д (1H_{аром} $J = 7.6$); 7.19-7.24 м (2H_{аром}); 7.27 тт (1H_{аром}, $J = 8.4, 4.0$), 7.31 — 7.40 м (3H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 19.5; 32.0; 44.7; 51.6; 124.6; 125.4; 127.3; 128.7; 128.9; 130.0; 130.2; 130.3; 133.9; 137.6; 149.4; 167.0; 170.6. Найдено, %: С 64.52; Н 5.45; N 11.95; S 9.02. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 64.57; Н 5.42; N 11.89; S 9.07.

Метилловый эфир 3-(4-фенил-5-тиоксо-3-*n*-толил-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)пропионовой кислоты(5). Выход 88%, т.пл. 137-139°C (EtOH), R_f 0.49 ($\text{EtOH}:\text{PhH} - 1:2$). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д., Гц: 2.31 с (3H, CH_3); 3.03 т (2H, $J = 7.4$, NCH_2CH_2); 3.74 с (3H, OCH_3); 4.64 т (2H, $J = 7.4$, NCH_2CH_2); 7.07 д (2H_{аром}, $J = 8.1$); 7.17 д (2H_{аром}, $J = 8.1$); 7.25-7.34 м (2H_{аром}); 7.42-7.55 м (3H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц,

CDCl_3) δ , м.д.: 21.0; 32.0; 44.7; 51.6; 122.0; 127.7; 127.9; 128.9; 129.2; 129.3; 134.7; 140.6; 149.3; 167.8; 170.7. Найдено, %: С 64.51; Н 5.47; N 12.00; S 9.00. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 64.57; Н 5.42; N 11.89; S 9.07.

Метилловый эфир 3-(3-(феноксиметил)-4-фенил-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропионовой кислоты(6). Выход 78%, вязкая жидкость, R_f 0.55 ($\text{EtOH}:\text{PhH} = 1:2$). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, $\text{DMSO}/\text{CCl}_4 - 1:3$), δ , м.д., Гц: 2.84 т (2H, $J = 7.5$, NCH_2CH_2); 3.78 с (3H, OCH_3); 4.41 т (2H, $J = 7.5$, NCH_2CH_2); 4.92 с (2H, OCH_2); 6.75-6.81 м (2H_{аром}); 6.94-6.87 м (1H_{аром}); 7.23-7.16 м (2H_{аром}); 7.55-7.42 м (5H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, $\text{DMSO}/\text{CCl}_4 - 1:3$), δ , м.д.: 31.8; 44.4; 51.8; 59.6; 121.2; 127.6; 128.6; 128.7; 128.9; 129.0; 133.5; 146.1; 156.9; 167.6; 171.1. Найдено, %: С 61.72; Н 5.22; N 12.01; S 8.75. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 61.77; Н 5.18; N 11.37; S 8.68.

Гидразид 3-(4-фенил-5-тиоксо-3-о-толил-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропионовой кислоты(7). Выход 94%, т.пл. 95-96°C (PhH), R_f 0.52 ($\text{EtOH}:\text{PhH} = 1:1$). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, $\text{DMSO}/\text{CCl}_4 - 1:3$), δ , м.д.: 2.21 с (3H, CH_3); 2.62-2.72 м (2H, NCH_2CH_2); 3.98 уш.с. (2H, NH_2); 4.37 – 4.60 м (2H, NCH_2CH_2); 7.10 м (1H_{аром}); 7.15-7.21 м (2H_{аром}); 7.21-7.32 м (3H_{аром}); 7.41-7.32 м (3H_{аром}); 9.06 уш.с. (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 19.3; 31.7; 45.1; 125.0; 125.1; 127.6; 128.3; 128.4; 129.8; 129.9; 130.2; 134.1; 137.4; 148.6; 166.6; 168.5. Найдено, %: С 61.20; Н 5.45; N 19.90; S 9.02. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{OS}$. Вычислено, %: С 61.17; Н 5.42; N 19.81; S 9.07.

Гидразид 3-(4-фенил-5-тиоксо-3-п-толил-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропионовой кислоты(8). Выход 89%, т.пл. 194-197°C ($\text{H}_2\text{O}:\text{EtOH} = 1:1$), R_f 0.50 ($\text{EtOH}:\text{PhH} = 1:1$). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ , м.д., Гц: 2.25 с (3H, CH_3); 2.68 т (2H, $J = 7.5$, NCH_2CH_2); 4.28 уш.с. (2H, NH_2); 4.43 т (2H, $J = 7.5$, NCH_2CH_2); 7.15 дд (4H_{аром}, $J = 19.0$, 8.1); 7.28-7.38 м (2H_{аром}); 7.42-7.53 м (3H_{аром}); 9.20 уш.с. (1H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 20.9; 31.9; 45.3; 122.5; 128.3; 128.7; 129.2; 129.4; 129.6; 135.0; 140.5; 149.3; 167.4; 168.6. Найдено, %: С 61.22; Н 5.37; N 19.88; S 9.13. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{OS}$. Вычислено, %: С 61.17; Н 5.42; N 19.81; S 9.07.

Гидразид 3-(3-(феноксиметил)-4-фенил-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропионовой кислоты(9). Выход 94%, т.пл. 149°C ($\text{H}_2\text{O}:\text{EtOH} = 4:1$), R_f 0.54 ($\text{EtOH}:\text{PhH} = 2:5$). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, $\text{DMSO}/\text{CCl}_4 - 1:3$), δ , м.д., Гц: 2.64 т (2H, $J = 7.5$, NCH_2CH_2); 4.05 уш.с. (2H, NH_2); 4.39 т (2H, $J = 7.5$, NCH_2CH_2); 4.92 с (2H, OCH_2); 6.75-6.81 м (2H_{аром}); 6.87-6.94 м (1H_{аром}); 7.16-7.23 м (2H_{аром}); 7.42-7.55 м (5H_{аром}); 9.25 уш.с. (1H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, $\text{DMSO}/\text{CCl}_4 - 1:3$), δ , м.д.: 31.8; 44.4; 59.6; 121.2; 127.6; 128.6; 128.7; 128.9; 129.0; 133.5; 146.1; 156.9; 167.6; 170.1. Найдено, %: С 58.57; Н 5.25; N 19.00; S 8.72. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 58.52; Н 5.18; N 18.96; S 8.68.

Общая методика получения 1-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)-3-(3,4-дизамещенных-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропан-1-онов. В колбу помещают 0.002 моля соответствующего гидразида 7-9, 2 мл этанола,

0.0022 моля ацетилацетона и одну каплю конц. соляной кислоты Смесь перемешивают 0.5 ч при комнатной температуре и 6 ч при кипении растворителя. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают и промывают малым количеством этанола.

1-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)-3-(4-фенил-5-тиоксо-3-о-толил-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропан-1-он(10). Выход 59%, т.пл. 70-72°C (EtOH:H₂O – 1: 2), R_f 0.46 (EtOH:PhH – 2:1). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO/CCl₄ – 1:3), δ, м.д., Гц: 2.21 с (3H, CH₃); 2.32 с (3H, CH₃); 2.56 с (3H, CH₃); 3.72 т (2H, J = 7.5, NCH₂CH₂); 4.63 т (2H, J = 7.5, NCH₂CH₂); 6.02 с (1H, CH в пиразоле); 7.12 м (1H_{аром}); 7.14-7.19 м (2H_{аром}); 7.20-7.33 м (3H_{аром}); 7.33-7.40 м (3H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, DMSO/CCl₄ – 1:3), δ, м.д.: 13.8; 20.4; 33.0; 44.1; 110. 9; 126.1; 127.7; 128.6; 128.8; 129.2; 129.3; 131.1; 133.2; 133.6; 136.6; 140.8; 150.8; 154.9; 167.6; 170.0. Найдено, %: С 66.22; Н 5.45; N 16.83; S 7.65. C₂₃H₂₃N₅OS. Вычислено, %: С 66.16; Н 5.55; N 16.77; S 7.68.

1-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)-3-(4-фенил-5-тиоксо-3-п-толил-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропан-1-он(11). Выход 61%, т.пл. 166-168°C (EtOH:H₂O – 1: 2), R_f 0.44 (EtOH:PhH – 2:1). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO/CCl₄ – 1:3), δ, м.д., Гц: 2.20 с (3H, CH₃); 2.33 с (3H, CH₃); 2.54 д (3H, J = 0.9, CH₃); 3.71 т (2H, J = 7.4, NCH₂CH₂); 4.62 т (2H, J = 7.4, NCH₂CH₂); 6.01 с (1H, CH в пиразоле); 7.09-7.04 м (2H_{аром}); 7.11 – 7.16 м (2H_{аром}); 7.26-7.32 м (2H_{аром}); 7.47-7.52 м (3H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, DMSO/CCl₄ – 1:3), δ, м.д.: 13.2; 13.7; 20.7; 33.1; 44.0; 110. 5; 122.2; 127.6; 128.0; 128.5; 128.7; 134.7; 139.7; 142.9; 148.5; 150.8; 167.6; 170.0. Найдено, %: С 66.21; Н 5.47; N 16.82; S 7.73. C₂₃H₂₃N₅OS. Вычислено, %: С 66.16; Н 5.55; N 16.77; S 7.68.

1-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)-3-(3-феноксиметил)-4-фенил-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропан-1-он(12). Выход 62%, т.пл. 114-115°C (EtOH:H₂O – 1: 2), R_f 0.49 (EtOH:PhH – 5:2).). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO/CCl₄ – 1:3), δ, м.д., Гц: 2.64 т (2H, J = 7.5, NCH₂CH₂); 4.39 т (2H, J = 7.5, NCH₂CH₂); 4.92 с (2H, OCH₂); 6.75-6.81 м (2H_{аром}); 6.87-6.94 м (1H_{аром}); 7.16 – 7.23 м (2H_{аром}); 7.42 – 7.55 м (5H_{аром}): 9.25уш.с. (1H_{аром}). Найдено, %: С 63.68; Н 5.45; N 16.28; S 7.45. C₂₃H₂₃N₅OS. Вычислено, %: С 63.72; Н 5.35; N 16.15; S 7.40.

Общая методика получения 1-(2-(5-меркапто-1,3,4-оксадиазолил-2-ил)-3,4-дизамещенных-1H-1,2,4-триазол-5(4H)тионов. В колбу помещают 0.01 моля соответствующего гидразида 7-9, 20 мл этанола, 6 мл сероуглерода, 1.36 г (0.012 моля) едкого кали, перемешивают 30 мин при комнатной температуре и 8 ч при кипении реакционной смеси. Под пониженным давлением удаляют растворитель, охлаждают, добавляют 200 мл воды и порциями добавляют 10% раствор соляной кислоты до pH 1-2. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают.

1-(2-(5-Меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этил)-4-фенил-3-о-толил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)тион (13). Выход 71 %, т.пл. 204-207°C (EtOH:H₂O – 2 : 1), R_f 0.53 (EtOH:PhH – 3:2). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO/CCl₄ – 1:3), δ, м.д., Гц: 2.21 с (3H, CH₃); 3.36 т (2H, J = 6.6, NCH₂CH₂); 4.66 т (2H, J = 6.6, NCH₂CH₂); 7.06-7.15 м (1H_{аром}); 7.15-7.22 м (2H_{аром}); 7.23-7.32 м (3H_{аром}); 7.33-7.41 м (3H_{аром}); 14.14 уш.с. (1H, SH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, DMSO/CCl₄ – 1:3), δ, м.д.: 19.3; 23.9; 44.9; 124.7; 125.0; 127.6; 128.3; 128.5; 129.9; 130.2; 133.9; 137.4; 149.0; 160.1; 167.3; 177.8. Найдено, %: C 57.72; H 4.37; N 17.82; S 16.18. C₁₉H₁₇N₅OS₂. Вычислено, %: C 57.70; H 4.33; N 17.71; S 16.21.

1-(2-(5-Меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этил)-4-фенил-3-п-толил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)тион (14). Выход 80%, т.пл. 185-187°C (EtOH:H₂O – 2 : 1), R_f 0.50 (EtOH:PhH – 3:2). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO/CCl₄ – 1:3), δ, м.д., Гц: 2.33 с (3H, CH₃); 3.35 т (2H, J = 6.9, NCH₂CH₂); 4.63 т (2H, J = 6.9, NCH₂CH₂); 7.03 – 7.20 м (4H_{аром}); 7.26-7.35 м (2H_{аром}); 7.42 – 7.55 м (3H_{аром}); 14.08 уш.с. (1H, SH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, DMSO/CCl₄ – 1:3), δ, м.д.: 20.8; 23.8; 44.8; 122.0; 127.7; 128.1; 128.6; 128.8; 128.9; 134.6; 139.9; 149.0; 160.1; 168.1; 177.8. Найдено, %: C 57.65; H 4.41; N 17.85; S 16.17. C₁₉H₁₇N₅OS₂. Вычислено, %: C 57.70; H 4.33; N 17.71; S 16.21.

1-(2-(5-Меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этил)-3-феноксиметил-4-фенил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)тион (15). Выход 76%, т.пл. 189-202°C (EtOH:H₂O – 2 : 1), R_f 0.51 (EtOH:PhH – 2:1). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO/CCl₄ – 1:3), δ, м.д., Гц: 3.25 т (2H, J = 7.5, NCH₂CH₂); 4.45 т (2H, J = 7.5, NCH₂CH₂); 4.95 с (3H, OCH₃); 6.79-6.85 м (2H_{аром}); 6.88-6.96 м (1H_{аром}); 7.17-7.25 м (2H_{аром}); 7.43-7.56 м (5H_{аром}); 14.11 уш.с. (1H, SH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, DMSO/CCl₄ – 1:3), δ, м.д.: 20.8; 47.4; 59.3; 115.7; 121.5; 128.6; 129.4; 129.5; 129.7; 135.7; 143.4; 158.9; 159.2; 164.3; 178.6. Найдено, %: C 55.52; H 4.25; N 17.15; S 15.48. C₁₉H₁₇N₅O₂S₂. Вычислено, %: C 55.46; H 4.16; N 17.02; S 15.58.

Методика синтеза соединений **16-21** описана в работе [13].

N-Фенил-2-(3-(4-фенил-5-тиоксо-3-о-толил-4,5-дигидро-1H-триазол-1-ил)пропаноил)гидразинокарбодиамид(16). Выход 93%, т.пл. 121-125°C (EtOH:H₂O – 1:1), R_f 0.44 (EtOH:PhH – 5:1). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO/CCl₄ – 1:3), δ, м.д., Гц: 2.18 с (3H, CH₃); 2.89 т (2H, J = 7.2, NCH₂CH₂); 4.58 т (2H, J = 7.2, NCH₂CH₂); 7.03-7.16 м (3H_{аром}); 7.16 – 7.29 м (6H_{аром}); 7.31-7.39 м (3H_{аром}); 7.40-7.59 м (5H_{аром}); 9.16-9.73 м (2H, NH); 9.73-10.20 м (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, DMSO/CCl₄ – 1:3), δ, м.д.: 19.3; 31.9; 44.8; 124.9; 125.1; 127.4; 127.6; 128.3; 128.4; 129.8; 129.9; 130.3; 134.0; 137.3; 138.8; 148.8; 166.6; 180.5. Найдено, %: C 61.52; H 4.85; N 17.25; S 13.20. C₂₅H₂₄N₆OS₂. Вычислено, %: C 61.45; H 4.95; N 17.20; S 13.12.

N-Аллил-2-(3-(4-фенил-5-тиоксо-3-о-толил-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноил)гидразинокарбодиамид(17). Выход 91%, т.пл. 163-170°C (EtOH:H₂O – 1:1), R_f 0.49 (EtOH:PhH – 5:1). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц,

DMSO/CCl₄ – 1:3), δ , м.д., Гц: 2.18 с (3H, CH₃); 2.82 т (2H, J = 7.1, NCH₂CH₂); 3.95 т (2H, J = 5.0, NCH₂CH=CH₂); 4.56 т (2H, J = 7.1, NCH₂CH₂); 5.04 ддд (2H, J = 13.7, 11.7, 1.5, NCH₂CH=CH₂); 5.64 – 5.93 м (1H, NCH₂CH=CH₂); 7.08 – 7.20 м (2H_{аром}); 7.20-7.32 м (4H_{аром}); 7.32 – 7.43 м (3H_{аром}); 7.74 т (1H, J = 5.6, NHall), 9.03-9.18 м (1H, NH); 9.33 – 9.94 м (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (75 МГц, DMSO/CCl₄ – 1:3), δ , м.д.: 19.3; 32.0; 44.8; 45.5; 114.7; 124.9; 125.1; 127.6; 128.3; 128.4; 129.9; 130.0; 130.3; 134.0; 134.3; 137.4; 148.9; 166.6; 168.6; 181.8. Найдено, %: С 58.42; Н 5.45; N 18.68; S 14.02. C₂₂H₂₄N₆OS₂. Вычислено, %: С 58.38; Н 5.34; N 18.57; S 14.17.

Н-Аллил-2-(3-(4-фенил-5-тиоксо-3-п-толил-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропаноил)гидразинокарбодиамида (18). Выход 90%, т.пл. 179-180°C (EtOH), R_f 0.48 (EtOH:PhH – 5:1). Спектр ЯМР ¹Н (300 МГц, DMSO/CCl₄ – 1:3), δ , м.д., Гц: 2.33 с (3H, CH₃); 2.84 т (2H, J = 7.5, NCH₂CH₂); 4.07 т (2H, J = 5.5, NCH₂CH=CH₂); 4.52 т (2H, J = 7.5, NCH₂CH₂); 5.08 ддд (2H, J = 13.7, 11.8, 1.5, NCH₂CH=CH₂); 5.81 ддт (1H, J = 17.2, 10.4, 5.2, NCH₂CH=CH₂); 7.09 д (2H_{аром}, J = 8.3); 7.17 д (2H_{аром}, J = 8.3); 7.26-7.35 м (3H_{аром}); 7.42-7.54 м (3H_{аром}); 7.83 т (1H, J = 6.0, NHall); 9.02-9.21 м (1H, NH); 9.31-9.89 м (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (75 МГц, DMSO/CCl₄ – 1:3), δ , м.д.: 20.1; 32.1; 44.7; 45.5; 114.7; 124.9; 125.1; 127.6; 128.4; 129.9; 130.0; 134.0; 134.3; 137.4; 148.8; 166.7; 168.4; 181.7. Найдено, %: С 58.45; Н 5.45; N 18.65; S 14.15. C₂₂H₂₄N₆OS₂. Вычислено, %: С 58.38; Н 5.34; N 18.57; S 14.17.

1-(2-(5-Меркапто-4-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)этил)-4-фенил-3-о-толил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)тион (19). Выход 91%, т.пл. 225-230 °С (EtOH), R_f 0.48 (EtOH:PhH – 5:1). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д., Гц: 2.25 с (3H, CH₃); 3.17 т (2H, J = 7.1, NCH₂CH₂); 4.63 т (2H, J = 7.1, NCH₂CH₂); 6.90-7.14 м (2H_{аром}); 7.14-7.45 м (4H_{аром}); 7.45-7.62 м (5H_{аром}); 7.64-7.51 м (3H_{аром}); 12.16 с (1H, SH). Спектр ЯМР ¹³С (101 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 20.9; 24.2; 45.4; 124.6; 124.9; 127.7; 127.8; 128.1; 128.6; 129.2; 129.3; 129.6; 129.8; 131.1; 132.7; 134.5; 138.3; 149.2; 149.7; 168.3. Найдено, %: С 63.72; Н 4.65; N 17.95; S 13.69. C₂₅H₂₂N₆S₂. Вычислено, %: С 63. 80; Н 4.71; N 17.86; S 13.63.

1-(2-(4-Аллил-5-меркапто-4H-1,2,4-триазол-3-ил)этил)-4-фенил-3-о-толил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)тион (20). Выход 96%, т.пл. 85-88°C (EtOH), R_f 0.53 (EtOH:PhH – 5:1). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д., Гц: δ . 2.19 с (3H, CH₃); 3.30 т (2H, J = 7.1, NCH₂CH₂); 4.70 т (2H, J = 7.1, NCH₂CH₂); 4.77 д (2H, J = 5.0, NCH₂CH=CH₂); 5.25 дд (2H, J = 25.5, 13.7, NCH₂CH=CH₂); 5.92 ддт (1H, J = 15.8, 10.4, 5.3, NCH₂CH=CH₂); 7.11-7.21 м (2H_{аром}); 7.21-7.33 м (4H_{аром}); 7.33-7.44 м (3H_{аром}); 12.25 с (1H, SH). Спектр ЯМР ¹³С (101 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 21.0; 23.7; 45.6; 45.7; 118.5; 121.7; 127.7; 127.9; 128.3; 129.0; 129.3; 129.4; 130.0; 130.3; 134.5; 140.8; 149.1; 149.7; 167.0; 168.0. Найдено, %: С 60.72; Н 5.15; N 19.45; S 14.85. C₂₂H₂₂N₆S₂. Вычислено, %: С 60. 80; Н 5.10; N 19.34; S 14.76.

1-(2-(4-Аллил-5-меркапто-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)этил)-4-фенил-3-п-толил-1Н-1,2,4-триазол-5(4Н)тион (21). Выход 86%, т.пл. 184-186°C (EtOH), R_f 0.50 (EtOH:PhH – 5:1). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д., Гц: 2.30 с (3H, CH_3); 3.34 т (2H, $J = 7.5$, NCH_2CH_2); 4.72 т (2H, $J = 7.5$, NCH_2CH_2); 4.76 д (2H, $J = 4.9$, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.24 дд (2H, $J = 25.5$, 13.8, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.91 ддт (1H, $J = 15.8$, 10.4, 5.3, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 7.07 д (2H_{аром}, $J = 8.0$); 7.16 д (2H_{аром}, $J = 8.0$); 7.24-7.34 м (2H_{аром}); 7.42-7.55 м (3H_{аром}); 12.22 с (1H, SH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 21.0; 23.7; 45.6; 45.7; 118.5; 121.7; 127.7; 127.9; 129.0; 129.3; 129.4; 130.0; 134.5; 140.8; 149.1; 149.7; 167.0; 168.0. Найдено, %: C 60.72; H 5.15; N 19.44; S 14.82. $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{S}_2$. Вычислено, %: C 60.80; H 5.10; N 19.34; S 14.76.

ՆՈՐ ԲԻՏԵՏԵՐՈՑԻԿԻԿ ՆԱՄԱԿԱՐԳԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ ԵՎ ԲՆՈՒԹԱԳՐՈՒՄ

Ա. Ս. ԳԱԼՍՅԱՆ, Վ. Ռ. ՖՐԱՆԳՅԱՆ և Տ. Վ. ԴՈՉԻԿՅԱՆ

β -(1,2,4-Տրիազոլիլ)պրոպանաթթվի մեթիլէսթերների հենքի վրա մշակվել են հետերոցիկլոտերակալված 1,2,4-տրիազոլների ստացման մատչելի եղանակներ: Հաստատվել է, որ վերոհիշյալ թթուների հիդրազիդների և ծծմբածխածնի ու ացետիլացետոնի փոխազդեցության արդյունքում ստացվում են նոր, պրականության մեջ չնկարագրված բիհետերոցիկլիկ միացություններ՝ 1,3,4-օքսադիազոլ- և պիրազոլ-1,2,4-տրիազոլներ, համապատասխանաբար: Նույն հիդրազիդներից երկրորդ սինթեզով ստացվել են 1,2,4-տրիազոլտրիազոլներ:

Հաստատվել է նաև, որ ստացված բիհետերոցիկլիկ միացությունները օժտված են չափավոր հակաբակտերիալ և թույլ արտահայտված հակամիկրոբային հատկություններով:

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF NEW BIHETEROCYCLIC SYSTEMS

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

Yerevan State University

1, A. Manoukian Str., Yerevan, 0025, Armenia,

E-mail: a_galstyan@ysu.am

The methods for preparation heterocyclo-substituted-1,2,4-triazoles, based on methyl esters of β -(1,2,4-triazolyl)propionic acid have been developed. It was established that the reaction between hydrazides of the above mentioned acids, carbon disulfide and acetylacetone gave the biheterocyclic compounds – 1,3,4-oxadiazolo- and pyrazolo-1,2,4-triazoles previously notdescribed in the literature. On the basis of the same hydrazides by the two-step synthesis the new 1,2,4-triazolo-triazoles were obtained.

It was also found that the synthesized biheterocyclic compounds had moderate antibacterial and weak antimicrobial properties.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Kumar G.S., Kurumurthy C., Sambasiva Rao P., Veeraswamy B., Rao P.S., Narsaiah B. // J. of Het. Chem., 2015, v. 52, Iss. 1, p. 75.
- [2] Chen F., Liu F-M. // J. of Het. Chem., 2015, v. 52, Iss. 1, p. 169.
- [3] Saeed A., Qasim M., Hussain M. // J. of Het. Chem., 2015, v. 52, Iss. 4, p. 1114.
- [4] Parmar K., Suthar B., Prajapati S., Suthar A. // J. of Het. Chem., 2010, v.47, Iss.1, p. 156.
- [5] Hui-Yu Mao, Hong Song. De-Qing Shi // J. of Het. Chem., 2012, v. 49, Is. 3, p. 511.
- [6] Prakash Om., Aneja D.K., Hussain K., Kumar R., Arora S., Sharma Ch., Aneja K.R. // J. of Het. Chem., 2012, v. 49, Iss. 5, p. 1091.
- [7] Arafa W.A.A. // J. of Het. Chem., 2010, v. 47, Iss.5, p. 1109.
- [8] Popiolek Ł., Dobosz M., Chodkowska A., Agiello-Wójtowicz E.J, Kosikowska U., Malm A., Mazur L., Rzączyńska Z. // J. of Het. Chem., 2011, v. 48, Iss. 2, p. 339.
- [9] Himaja M., Jagadeesh Prathap K., Sunil V. Mali // J. of Het. Chem., 2012, v. 49, Iss. 4, p. 823.
- [10] Sanjeeva Reddy Ch., Vani Devi M., Rajesh Kumar G., Sunitha M, Nagaraj A. // J. of Het. Chem., 2013, v. 50, Iss. 3, p. 557.
- [11] Maddila S., Pagadala R., Jonnalagadda S.B. // J. of Het. Chem., 2015, v. 52, Iss. 2, p. 487.
- [12] Ghochikyan T.V., Samvelyam M.A., Petrosyam A.M., Langer P. // Rus. J. Org.Chemistry, 2015, v. 31(10), p. 1469.
- [13] Ghochikyan T.V., Samvelyam M.A., Galstyan A.S., Grigoryan S.V. // Proceedings of the YSU, 2016, №2, p. 8.
- [14] 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.
- [15] Кочикян Т.В., Галстян А.С., Самвелян М.А., Франгян В.Р. // Хим. ж. Армении, 2016, т. 69, №1-2, с. 171.