

**СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ
3-ТИОПРОПИНИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛОВ**

Т. В. КОЧИКЯՆ¹, М. А. САМВЕЛЯՆ¹ и С. А. ЛИСОВСКАЯ²

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

² Казанский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора
Казань, Россия
E-mail: s_lisovskaya@mail.ru

Поступило 1 XI 2018

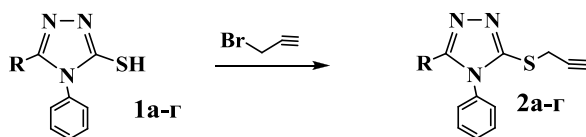
Функционализацией 3-меркапто-4,5-дизамещенных-1,2,4-триазолов получены их 3-тио-пропинилпроизводные. Осуществлены некоторые превращения, характерные для терминальной тройной связи. Установлено, что в результате взаимодействия с органическими азидами в условиях реакции 1,3-циклоприсоединения образуются 1,2,3-триазоло-1,2,4-триазолы, ранее не описанные в литературе. Показано, что 3-тиопропинилтриазолы легко взаимодействуют со вторичными аминами различного строения в присутствии параформа с образованием соответствующих аминотилпроизводных, а в присутствии каталитических количеств солей Cu(I) по реакции Глазера получают бис-1,2,4-триазолы, связанные дитиогексидиновым фрагментом. Тестированием вновь синтезированных соединений на противогрибковую активность на эталонных штаммах *Candida albicans* Y4, *Asp. fumigates* РКПГ F-1248/880 и *Rhizopusoryzae* РКПГ F-1537/1722 установлено, что они проявляют слабую или умеренную противогрибковую активность.

Библ. ссылок 19.

Известно, что основная часть лекарственных препаратов в качестве активных агликонов содержат гетероциклические соединения различной структуры. В ряду последних важное место занимают 1,2,4-триазолы, не обнаруженные в животном и растительном сырье, однако препараты на их основе широко применяются в практической медицине. Анализ литературных данных показал, что, несмотря на более чем вековую историю синтеза и исследования свойств 1,2,4-триазолов, интенсивность их изучения не уменьшается. На основе разработанных в пос-

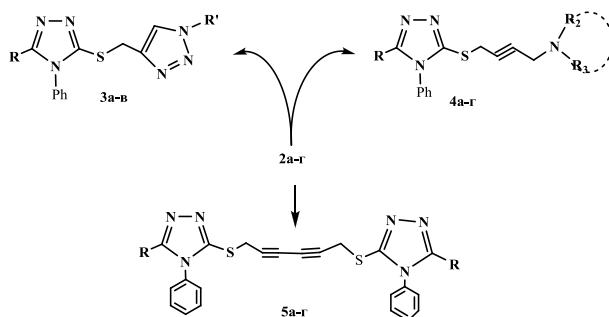
ледние десятилетия методов были получены бис-тетразоло-, триазиолино- пиридино-, пиазоло-, 2-азетидино-, полицикло-1,2,4-триазолы [1-5] и т.д. Биологическими исследованиями установлено, что производные триазолов проявляют противоопухолевую [6-8], антимикробную [9,10], противосудорожную [11,12], антивирусную [13] активность, являются ингибиторами табулина, HDACI, применяются при лечении болезни Альцгеймера [14,15] и т.д. Очевидно, что поиск полезных свойств в ряду новых представителей 1,2,4-триазолов является актуальной задачей.

Синтез новых потенциально биоактивных производных триазола осуществлен на базе 5-замещенных-4-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-тиолов (**1a-г**), которые были проалкилированы пропаргилбромидом по известной методике [17].



1a. R=4-Br-C₆H₄, **1б.** R=2-furyl, **1в.** R=3-pyridyl, **1г.** R=HOCH₂CH₂CH₂
2a. R=4-Br-C₆H₄, **2б.** R=2-furyl, **2в.** R=3-pyridyl, **2г.** R=HOCH₂CH₂CH₂

Новые функционально замещенные производные, в первую очередь, позволят разработать новые методы синтеза ранее не известных структур, содержащих несколько фармакофорных групп, во-вторых, использовать их как удобные модели для исследования проблем взаимного влияния атомов и функциональных групп, выявления влияния характера заместителей и их положения в триазольном кольце на полезные свойства целевых соединений. Как видно из структур **2a-г**, возможных вариаций в указанных молекулах много. Для выполнения поставленной задачи были выполнены некоторые превращения, ранее не описанные в ряду 1,2,4-триазолов, по нижеприведенной схеме.



3a. R=4-Br-C₆H₄, R'=4-NO₂-C₆H₄CH₂; **3б.** R=2-furyl, R'=4-F-C₆H₄CH₂; **3в.** 2-furyl, R'=4-NO₂-C₆H₄CH₂;
4a. R=4-Br-C₆H₄, R₂+R₃=(CH₂)₆; **4б.** R=4-Br-C₆H₄, R₂+R₃=(CH₂)₅; **4в.** R=2-furyl, R₂+R₃=(CH₂)₆; **4г.** R=3-pyridyl, R₂+R₃=(CH₂)₄;
5a. R=4-Br-C₆H₄, **5б.** R=2-furyl, **5в.** R=3-pyridyl, **5г.** R=HOCH₂CH₂CH₂

Исследования **2a-г** показали, что тройная связь в тиопропинильной группе по своему поведению и реакционной способности ведет себя тра-

диционно, а связь сера-углерод устойчива жестких условиях и к воздействию нуклеофилов и катализаторов. Следует отметить, что заместители в положениях **3** и **4** триазольного цикла не влияют на ход реакций. Установлено, что **2a-г** легко взаимодействуют с органическими азидами в присутствии солей меди(I) и в результате 1,3-циклоприсоединения образуются 1,2,4-триазоло-1,2,3-триазолы. Полученные производные оригинальны тем, что изомерные триазольные кольца впервые совмещены в одной молекуле и связаны тиометиленовой группой.

Для получения другого сочетания фармакофорных групп было изучено поведение **2a-г** в реакции аминометилирования Манниха. Данная реакция в ряду триазолов исследована при непосредственном аминометилировании исходных 1,2,4-триазолов, где в реакции участвует тионная форма триазола с образованием N-аминометилпроизводных, которые являются ингибиторами палочки Коха, возбудителей микробов туберкулеза [18]. В данной работе подобная реакция исключена, т.к. атом серы уже заблокирован пропинильной группой и естественно ожидать новую структуру аминометилпроизводного. Найдены оптимальные условия протекания процесса, обеспечивающие высокие выходы целевых аминометилпроизводных 1,2,4-триазолов, где гетероцикл совмещен с тройной связью и аминометильной группой. Предложенный синтез обеспечивает многочисленные вариации заместителей как в триазольном цикле, так и в аминометильном остатке, что расширяет спектр соединений **4a-г** и область поиска новых биологически активных соединений.

Показано также, что в присутствии иодида меди (I) исходные **2a-г** подвергаются димеризации по Глазеру с образованием бис-1,2,4-триазолов, соединенных бистиогексадиновым остатком, что можно считать аналогом некоторых природных соединений, в частности, натурального *Nematin*-а, содержащего дииновый фрагмент в сочетании с другим гетероциклом [19].

Все синтезированные соединения охарактеризованы физико-химическими константами, строение подтверждено данными ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии.

Соединения **2a-4г** тестированы на противогрибковую активность на эталонных штаммах условно-патогенными грибами *Candida albicans* Y-4, *Rhizopusoryzae* PKIII F-1537/1722 и *Aspergillus fumigates* PKIII F-1248/880. Установлено, что основная часть синтезированных соединений проявляет слабую и умеренную противогрибковую активность.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C получены на спектрометре Varian “Mercury-300” (300 (^1H) и 75 (^{13}C)) МГц, DMSO:CCl₄, 1/3 при 30°C. 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”.

Соединения **2а-г** синтезированы по методу, описанному в работе[17].

3-(4-Бромфенил)-4-фенил-5-(проп-2-ин-1-илтио)4Н-1,2,4-триазол (2а). Выход 95%; т.пл. 191-192°C (вода:этанол-1:3); R_f 0.45(этанол:бензол-1:4). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., Гц): 2.73 т (1Н, J=2.6, СН); 3.95 д (2Н, J=2.6, SCH₂); 7.25-7.31 м (2Н, аром); 7.32-7.36 м (2Н, аром); 7.41-7.46 м (2Н, аром); 7.51-7.57 м (3Н, аром). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 20.5; 73.5; 77.0; 95.5; 123.2; 125.4; 129.1; 129.5; 129.5; 131.0; 133.4; 150.3; 153.2. Найдено, %: С 55.25; Н 3.20; Br 21.50; N 11.50; S 8.60. C₁₇H₁₂BrN₃S. Вычислено, %: С 55.14; Н 3.27; Br 21.58; N 11.35; S 8.66.

3-(Фуран-2-ил)-4-фенил-5-(проп-2-ин-1-илтио)-4Н-1,2,4-триазол (2б). Выход 94%; т.пл. 159°C (вода:этанол-2:3); R_f 0.42 (этанол:бензол-1:7). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., Гц): 2.71-2.77 м (1Н, СН); 3.95 д (2Н, J = 3.17, SCH₂); 6.22 д (1Н, J= 3.97, фурил); 6.38-6.41 м (1Н, фурил); 7.36-7.42 м (2Н, аром); 7.50-7.54 м (1Н, фурил); 7.55-7.62 м (3Н, аром). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 20.6; 73.5; 77.9; 110.7; 110.8; 127.1; 129.3; 129.7; 133.1; 140.9; 143.6; 147.0; 149.5. Найдено, %: С 64.10; Н 4.05; N 15.05; S 11.42. C₁₅H₁₁N₃OS. Вычислено, %: С 64.04; Н 3.94; N 14.94; S 11.40.

3-[4-Фенил-5-(проп-2-ин-1-илтио)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]пирин (2в). Выход 80%; т.пл. 175-176°C (вода:этанол – 2:3); R_f 0.62 (этанол:бензол-2:5). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., Гц): 2.72 т (1Н, СН); 3.95 с (2Н, SCH₂); 7.08-7.14 м (1Н, аром); 7.24-7.32 м (3Н, аром); 7.41-7.46 м (2Н, аром); 7.54-7.68 м (6Н, аром); 7.66 ддд (1Н, J₁= 7.8, J₂= 2.1, J₃=1.8, C₅H₄N); 8.50-8.53 м (2Н, аром); 8.51 дт (1Н, J₁=4.8, J₂=1.8, C₅H₄N); 8.53 д (1Н, J =2.1, C₅H₄N). Найдено, %: С 65.80; Н 4.05; N 19.25; S 11.05. C₁₆H₁₂N₄S. Вычислено, %: С 65.73; Н 4.14; N19.16; S10.97.

3-[4-Фенил-5-(проп-2-ин-1-илтио)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]пропан-1-ол (2г). Выход 70%; т.пл. 101°C (этанол:вода – 2.5:2); R_f 0.40 (этанол:бензол-1:7). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., Гц): 1.76 кв (2Н, J=6.75, CH₂); 2.58 т (2Н, J=7.54, CH₂); 3.41т (2Н, J=5.95, CH₂); 3.60-3.90 уш.с. (1Н, OH); 2.71-2.77 м (1Н, СН); 3.95 д (2Н, J=3.17, SCH₂); 7.36-7.42 м (2Н, аром); 7.55-7.62 м (3Н, аром). Найдено, %: С 61.60; Н 5.60; N 15.45; S 11.65. C₁₄H₁₅N₃OS. Вычислено, %: С 61.51; Н 5.53; N 15.37; S 11.73.

Общий способ получения 4-(((5-4-замещенных-4-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)метил)-1-(4-замещенных)-4H-1,2,3-триазолов 3а-в. Смесь 0.0022 моля соответствующего бензилазида в 8 мл абс. ДМСО, 0.0022 моля триэтиламина и 10 мол% CuI перемешивают при комнатной температуре 15 мин, добавляют 0.002 моля соответствующего 5-(проп-2-ин-1-илтио)-4H-1,2,4-триазола. Нагревают 7 ч при 50-60°C. После охлаждения к смеси добавляют разбавленный раствор соляной кислоты до pH 5. Экстрагируют диэтиловым эфиром и сушат над безводным сульфатом магния. После удаления растворителя выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают.

4-(((5-(4-Бромфенил)-4-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)метил)-1-(4-нитробензил)-4H-1,2,3-триазолов (3а). Выход колич.; т.пл. 205-206°C (этанол); R_f 0.55 (этанол:бензол – 1:2). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 4.46 с (2H, CH_2); 5.71 с (2H, CH_2); 7.21-7.31 м (4H, аром); 7.40-7.47 м (2H, аром); 7.48-7.57 м (5H, аром); 8.12 с (1H, CH); 8.14-8.20 м (2H, аром). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 26.6; 51.7; 123.1; 123.3; 127.0; 128.7; 129.1; 129.5; 129.6; 131.1; 133.4; 142.8; 147.1. Найдено, %: C 53.60; H 3.45; Br 14.60; N 17.95; S 5.90. $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{BrN}_7\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 53.56; H 3.31; Br 14.57; N 17.88; S 5.85.

1-(4-Фторбензил)-4-(((5-(фуран-2-ил)-4-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)метил)-1H-1,2,3-триазол (3б). Выход колич.; т.пл. 186-187°C (вода: этанол-1:3); R_f 0.53 (этанол: бензол: гексан–2:10:1). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., Гц): 4.41 с (2H, CH_2S); 5.51 с (2H, CH_2N); 6.16 дд (1H, $J_1 = 3.4$, $J_2 = 0.5$, фурил); 6.39 дд (1H, $J_1 = 3.5$, $J_2 = 1.8$, фурил); 6.97-7.07 м (2H, аром); 7.21-7.28 м (2H, аром); 7.31-7.40 м (2H, аром); 7.48-7.60 м (4H, аром); 7.95 с (1H, =CHN). Найдено, %: C 61.15; H 3.90; F 4.45; N 19.50; S 7.35. $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{FN}_6\text{OS}$. Вычислено, %: C 61.10; H 3.96; F 4.39; N 19.43; S 7.41.

4-(((5-(Фуран-2-ил)-4-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)метил)-1-(4-нитробензил)-1H-1,2,3-триазол (3в). Выход 85%; т.пл. 170-171°C (вода: этанол-1:3); R_f 0.41(этанол:бензол:гексан–1:10:2). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., Гц): 4.42 с (2H, CH_2S); 5.70 с (2H, CH_2N); 6.15 д (1H, $J = 3.4$, фурил); 6.38 дд (1H, $J_1 = 3.4$, $J_2 = 1.7$, фурил); 7.27 дд (2H, $J_1 = 7.6$, $J_2 = 1.9$, C_6H_5); 7.47-7.60 м (6H, аром); 8.10 с (1H, =CHN); 8.15 д (2H, $J = 8.7$, аром). Найдено, %: C 57.55; H 3.70; N 21.40; S 6.95. $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 57.51; H 3.73; N 21.34; S 6.98.

Общий способ получения 3-(4-замещенных)-4-фенил-5-((4-замещенных)бут-2-ин-1-ил)тио)-4H-1,2,4-триазолов 4а-г. Смесь 0.0035 моля соответствующего пропинилтриазола в 20 мл абс. ДМСО, 0.035 г параформа и 0.004 моля соответствующего вторичного амина помещают в колбу (обеспечивая герметичность системы), перемешивают при комнатной температуре 30 мин, добавляют 10 мол% CuI. Нагре-

вают 10 ч при 110-120°C. После охлаждения к смеси добавляют разбавленный раствор соляной кислоты до pH 5, экстрагируют диэтиловым эфиром и сушат над безводным сульфатом магния. После удаления растворителя выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают, сушат и перекристаллизовывают.

1-(4-(5-(4-Бромфенил)-4-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тиобут-2-ин-1-ил)азепан (4а). Выход 77%; т.пл. 147-148°C (вода:этанол – 3:2); R_f 0.52 (этанол:бензол:гексан – 1:1:0.5). Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., G_{II}): 1.49-1.62 м (8H, $N(CH_2CH_2CH_2)_2$); 2.47-2.51 м (4H, $N(CH_2CH_2CH_2)_2$); 3.24 т (2H, $J=2.0$, CH_2S); 3.95 т (2H, $J=2.0$, $CH_2N(CH_2CH_2CH_2)_2$); 7.21–7.31 м (4H, аром); 7.40-7.47 м (2H, аром); 7.48-7.57 м (5H, аром); 8.12 с (1H, CH); 8.14-8.20 м (1H, аром). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.2; 26.1; 27.7; 47.6; 54.1; 77.6; 80.4; 110.6; 110.7; 127.1; 129.2; 129.6; 133.2; 141.0; 143.5; 146.9; 149.6. Найдено, %: C 59.80; H 5.30; Br 16.55; N 16.65; S 6.70. $C_{24}H_{25}BrN_4S$. Вычислено, %: C 59.87; H 5.23; Br 16.60; N 11.64; S 6.66.

3-(4-((5-(Фуран-2-ил)-4-фенил-5-((4-пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-ил)тио)-4H-1,2,4-триазол (4б). Выход 67%; т.пл. 143°C (этанол:вода-2:3); R_f 0.36 (этанол:бензол-1:1); Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., G_{II}): 1.45-1.57 м (4H, $N(CH_2CH_2)_2$); 2.23-2.43 м (4H, $N(CH_2CH_2)_2$); 3.18 т (2H, $J=2.1$, CH_2S); 3.95 т (2H, $J=2.1$, $CH_2N(CH_2CH_2)_2$); 6.23 дд (1H, $J=3.5$, $J=0.6$, фурил); 6.39 дд (1H, $J=3.5$, $J=1.8$, фурил); 7.33-7.42 м (2H, аром); 7.51 дд (1H, $J=1.8$, $J=0.7$, ОСН фурил); 7.53-7.64 м (3H, аром). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.2; 25.1; 47.1; 52.2; 78.5; 110.6; 127.1; 129.2; 129.6; 133.2; 141.0; 143.5; 146.9; 149.6. Найдено, %: C 66.66; H 4.44; N 15.55; S 8.88. $C_{20}H_{16}N_4OS$: Вычислено, %: C 66.55; H 4.40; N 15.62; S 8.90.

1-(4-((5-(Фуран-2-ил)-4-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)бут-2-ин-1-ил)азепан (4в). Выход 77%; т.пл. 75-76°C (гексан); R_f 0.62 (этанол:бензол-1:1). Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., G_{II}): 1.51- 1.61 м (8H, $N(CH_2CH_2CH_2)_2$); 2.48-2.54 м (4H, $N(CH_2CH_2CH_2)_2$); 3.27 т (2H, $J=2.1$, CH_2S); 3.96 т (2H, $J=2.1$ Hz, $CH_2N(CH_2CH_2CH_2)_2$); 6.23 дд (1H, $J=3.5$, $J=0.7$, фуран); 6.39 дд (1H, $J=3.5$, $J=1.8$, фуран); 7.33-7.43 м (2H, аром); 7.51 дд (1H, $J=1.8$, $J=0.8$, фуран); 7.53-7.62 м (3H, аром). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.2; 26.1; 27.7; 47.6; 54.1; 77.6; 80.4; 110.6; 110.7; 127.1; 129.2; 129.6; 133.2; 141.0; 143.5; 146.9; 149.6. Найдено, %: C 67.35; H 6.10; N 14.30; S 8.10. $C_{22}H_{24}N_4OS$. Вычислено, %: C 67.32; H 6.16; N 14.27; S 8.17.

3-(4-Фенил)-5-((4-пирролидин-1-ил)бут-2-ин-1-ил)тио)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин (4г). Выход 67%; т.пл. 65°C (гексан); R_f 0.47 (этанол:бензол:гексан-5:1:0.2). Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., G_{II}): 1.60-1.87 м (4H, $N(CH_2CH_2)_2$); 2.49-2.58 м (4H, $N(CH_2CH_2)_2$); 3.36 с (2H, CH_2S); 3.92-4.08 м (2H, CH_2N); 7.27 дд (1H, $J=7.8$, $J=4.8$, аром); 7.33-7.42 м (2H, аром); 7.51-7.60 м (3H, аром); 7.68 дт (1H, $J=8.0$, $J=1.7$, аром); 8.53

уш.с. (1H, аром). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.1; 23.2; 42.2; 51.4; 78.2; 79.5; 122.6; 122.7; 127.0; 129.6; 129.7; 133.2; 134.3; 147.8; 149.7; 150.8; 151.7. Найдено, %: С 67.25; Н 5.70; N 18.70; S 8.60. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 67.17; Н 5.64; N 18.65; S 8.54.

Общий способ получения 1,6-бис((5-(4-замещенных)-4-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)гекса-2,4-динов 5а-г. В колбу помещают 0.007 моля пропинилбромид, 5 мл абс. ацетонитрила, и 0.0007 моля триэтиламина. Перемешивают при комнатной температуре 15 мин, после чего добавляют 0.0007 моля CuI и нагревают 10 ч при 110-120°C. После охлаждения к смеси добавляют разбавленный раствор соляной кислоты до pH 5, экстрагируют хлористым метиленом и сушат над безводным сульфатом магния. После удаления растворителя выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают, сушат и перекристаллизовывают.

1,6-Бис((5-(4-бромфенил)-4-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)гекса-2,4-диин (5а). Выход 80%; т.пл. 181-183°C (этанол); R_f 0.40 (этанол:бензол-1:3). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$): 3.97 д (4H, $J=2.6$, 2SCH_2); 7.27-7.32 м (4H, аром); 7.34-7.37 м (4H, аром); 7.43-7.48 м (4H, аром); 7.52-7.58 м (6H, аром). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 20.5; 73.5; 77.0; 95.5; 123.2; 125.4; 129.1; 129.5; 129.5; 131.0; 133.4; 150.3; 153.2. Найдено, %: С 55.40; Н 3.05; Br 21.70; N 11.45; S 8.75. $\text{C}_{34}\text{H}_{22}\text{Br}_2\text{N}_6\text{S}_2$. Вычислено, %: С 55.30; Н 3.00; Br 21.64; N 11.38; S 8.68.

1,6-Бис((5-(фуран-2-ил)-4-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)гекса-2,4-динов (5б). Выход 87%; т.пл. 136-138°C (гексан); R_f 0.55 (этанол:бензол:гексан-1:5:1). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$): 3.95 д (4H, $J=3.17$, 2CH_2); 6.22 д (2H, $J=3.97$, фурил); 6.38 - 6.41 м (2H, фурил); 7.36-7.42 м (4H, аром); 7.50-7.54 м (2H, фурил); 7.55-7.62 м (6H, аром). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 20.65; 73.46; 77.98; 110.67; 110.80; 127.14; 129.31; 129.75; 133.09; 140.99; 143.59; 147.02; 149.55. Найдено, %: С 64.35; Н 3.65; N 15.05; S 11.40. $\text{C}_{30}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$. Вычислено, %: С 64.27; Н 3.60; N 14.99; S 11.44.

1,6-Бис((4-фенил-5-(пиридин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)гекса-2,4-диин (5в). Выход 87 %; т.пл. 165-166°C (этанол); R_f 0.46 (этанол:бензол-1:5). Спектр ЯМР ^1H δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$): 2.72-2.76 т (2H, 2CH); 3.95 с (4H, 2SCH_2); 7.08-7.14 м (2H, аром); 7.24-7.32 м (6H, аром); 7.41-7.46 м (4H, аром); 7.54-7.68 м (12H, аром); 7.66 ддд (2H, $J_1=7.8$, $J_2=2.1$, $J_3=1.8$, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$); 8.50-8.53 м (4H, аром); 8.51 дт (2H, $J_1=4.8$, $J_2=1.8$, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$); 8.53 д (2H, $J=2.1$, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 20.65; 73.46; 77.98; 110.67; 110.80; 127.14; 129.31; 129.75; 133.09; 140.99; 143.59; 147.02; 149.55. Найдено, %: С 66.00; Н 3.85; N 19.30; S 10.95. $\text{C}_{32}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{S}_2$. Вычислено, %: С 65.96; Н 3.81; N 19.23; S 11.01.

3,3'-(5,5'-(Гекса-2,4-диин-1,6-диилбис(сульфандиил)бис(4-фенил-4H-1,2,4-триазол-5,3-диил)бис(пропан-1-ол) (5г). Выход 50%;

вязкое вещество; R_f 0.40 (этанол:бензол:гексан – 1:5:1). Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., Γ у): 1.74 кв (4H, $J=6.75$, $2CH_2$); 2.58 т (4H, $J=7.54$, $2CH_2$); 3.40т (2H, $J=5.95$, $2CH_2$); 3.60-3.90 уш.с. (2H, 2OH); 3.95 д (4H, $J=3.17$, $2SCH_2$); 7.35-7.40 м (4H, аром); 7.52 - 7.60 м (6H, аром). Найдено, %: С 61.80; Н 5.10; N 15.50; S 11.70. $C_{28}H_{28}N_6O_2S_2$. Вычислено, %: С 61.74; Н 5.18; N 15.43; S 11.77.

3-ԹԻՈՊՐՈՊԻՆԻԼ-1,2,4-ՏՐԻԱԶՈԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՈՐՈՇ ՓՈԽԱՐԿՈՒՄՆԵՐԸ

Տ. Վ. ՂՈՉԻԿՅԱՆ, Մ. Ա. ՍԱՄՎԵԼՅԱՆ և Ս. Ա. ԼԻՍՈՎՍԿԱՅԱ

3-Մերկապտո-4,5-երկտեղակալված-1,2,4-տրիազոլների ֆունկցիոնալացմամբ ստացվել են վերջիններիս թիոպրոպինիլ ածանցյալները: Հաստատվել է, որ տերմինալային եռակի կապը ստացված բոլոր միացություններում՝ վարքով և ռեակցիոնունակությամբ չի տարբերվում հայտնի դեպքերից: Ծծումբ-ածխածին կապերը կայուն են բարձր ջերմաստիճաններում, ինչպես նաև կատալիզատորների և նուկլեոֆիլների ազդեցության նկատմամբ: Ապացուցվել է, որ օրգանական ազիդների հետ $Cu(I)$ -ի ազդեցությամբ 1,3-ցիկլոմիացման ռեակցիայի պայմաններում ստացվում են 1,2,3-տրիազոլտրիազոլներ՝ համակարգ, որը նկարագրված է՝ զրականության մեջ: Հաստատվել է, որ 3-թիոպրոպինիլ-1,2,4-տրիազոլները բարձր արդյունավետությամբ փոխարկվում են համապատասխան ամինոմեթիլ- և բիստրիազոլածանցյալների համապատասխանաբար Մաննիխի և Գլազերի ռեակցիաների պայմաններում:

Սինթեզված միացությունների նախնական կենսաբանական ուսումնասիրությունների արդյունքում բացահայտվել է, որ դրանք օժտված են հակամեկային ակտիվությամբ: Հաստատվել է, որ էտալոնային *Candida albicans* Y4, *Asp. Fumigates* և *Rhizopusoryzae* մանրէների շտամների վրա փորձարկումների ժամանակ բոլոր միացությունները ցուցաբերում են թույլ կամ չափավոր կենսաակտիվություն:

SYNTHESIS AND SOME TRANSFORMATIONS OF 3-THIOPROPYNYL-1,2,4-TRIAZOLES

T. V. GHOSHIKYAN¹, M. A. SAMVELYAN¹ and S. A. LISOVSKAYA²

¹Yerevan State University

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

E-mail: msamvelyan@ysu.am

² Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology

E-mail: s_lisovskaya@mail.ru

Have been received thiopropynyl derivatives of 3,4-substituted-5-mercapto-1,2,4-triazoles by the method of alkylation. It was established, that in the obtained compounds, the triple-bond do not difference by behavior and with reactive ability from known cases. Sulfur carbon bonds are stable even in high temperatures and catalysts, as well as nucleophilic influence. It was established that in the conditions of the 1,3-cyclization reaction with organic azides, catalisezed by Cu (I) salt, are obtained, a new system-1,2,3-triazo-1,2,4-tiazoles, which are not described in the literature. At the same time was established, that thiopropynyl triazoles, with high yields transformed to corresponding amino methyl- and bis-triazole derivatives in the conditions of Mannich reaction and Glaser reaction. The biological investigation of synthesized compounds

was shown, that there are endowed with anti fungal activity. It was established that all compounds exhibit weak or moderate bioactivity on the strains of *Candida albicans* Y4, *Asp. fumigates* and *Rhizopusoryzae*.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Saeed A., Qasim M., Hussain M. // J. of Het.Chem., 2015, v. 52(4), p. 1114.
- [2] Lee J., Hong M., Jung Y., Eun Jin Cho, Hakjune Rhee // Tetrahedron, 2012, v. 68(8), p 2045.
- [3] Borthakur S. K., Borthakur S., Goswami D., Boruah P., Kalita P.K. // J. of Het. Chem., 2016, v. 53(6), p. 2079.
- [4] Amer Anwar Amer, Amr Hassan Moustafa // Synlett, 2016,v.27(11), 1703.
- [5] Kattimani P.P., Kamble R.R., Dorababu A., Hunnur R.K., Kamble A.A., Devarajegowda H.C.// J. of Het. Chem., 2017, v. 54(4), p. 2258.
- [6] Medrasi H.Y., Al-Sheikh M., Sadek K.U., Mekheimer R.A. // J. of Het. Chem., 2016, v. 53(4), p. 1159.
- [7] Bakavoli M., Rahimizadeh M., Shiri A., Akbarzadeh M., Mousavi S.-H., Tayarani-Najaran Z., Atapour-Mashhad H., Nikpour M. // J. of Het. Chem., 2011, v.48(1), p. 183.
- [8] Bei Zhang, Yan-Hong Li, Yang Liu, Yu-Rong Chen, En-Shan Pan, Wen-Wei You, Pei-Liang Zhao // Eur.J. of Med.Chem., 2015, v. 103, p. 335.
- [9] Adile Ayati, Saeed Emami, Alireza Foroumadi // Eur.J. of Med.Chem., 2016, v. 109, p. 380.
- [10] Pandey S.K., Ahamd A., Pandey O.P., Khan N. // J. of Het.Chem., 2014, v. 51(5), p. 1233.
- [11] Sobhi M. Gomha, Amany M. G. Mohamed, Yasser H. Zaki, Mohamed M. Ewies, Shaaban A. Elroby // J. of Heter. Chem., 2018, v. 55(5), p. 1147.
- [12] Plech T., Kaproń B., Łuszczki J.J., Paneth A., Siwek A., Kołaczowski M., Żolnierek M., Nowak G. // Eur. J. of Med. Chem., 2014, v. 86, p. 690.
- [13] Milen M., Földesi T., Dancsó A., Simig G., Volk B. // Synlett, 2015, v.26(17), p. 2418.
- [14] Murlykina M.V., Sakhno Y.I., Desenko S.M., Shishkina S.V., Shishkin O.V., Sysoiev D.O., Kornet M.N., Schols D., Goeman J L., Eycken V.J., Eycken E.V., Chebanov V.A. // Eur. J. of Org.Chem., 2015, v. 20, p. 4481.
- [15] Aboeldahab M.A., Beshr A.M., Shoman M.E., Rabea S. M., Aly O.M. // Eur.J. of Med.Chem., 2018, v. 146, p. 79.
- [16] Wenbao Wang, Wei Wang, Guodong Yao, Qiang Ren, Di Wang, Zedan Wang, Peng Liu, Pinyi Gao, Yan Zhang, Shaojie Wang, Shaojiang Song // Eur. J. of Med.Chem., 2018, v. 151, p. 351.
- [17] Самвелян М.А., Кочикян Т.В., Григорян С.В., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г. // ЖОрХ, 2017, т.53(6), с. 919.
- [18] Wujec M., Siwek A., Swatko-Ossor M., Mazur L., Rzaczyńska Z. // Heter.Chem, 2008, v. 45(6), p. 1893.
- [19] Ya-Jun Jian, Yikang Wu // Org.Biomol.Chem., 2010, v.8, p. 811.