

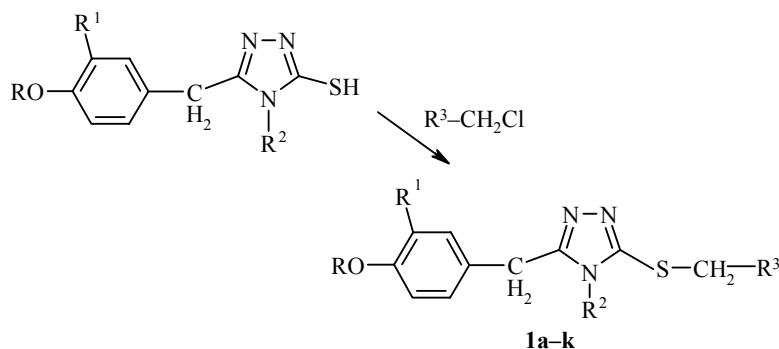
Э. Р. Диланян, Т. Р. Овсепян, Р. Г. Мелик-Оганджян

СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
ЗАМЕЩЕННЫХ 1,2,4-ТРИАЗОЛОВ И 1,3,4-ТИАДИАЗОЛА

Получены новые S-замещенные производные 1,2,4-триазолов и 1,3,4-тиадиазола.

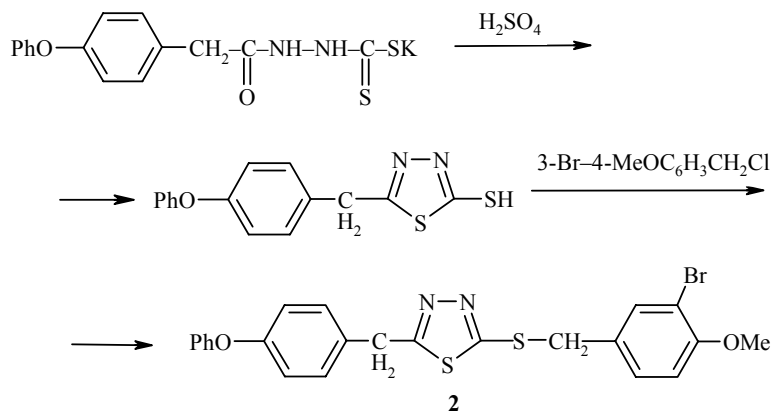
Ключевые слова: тиадиазол, тиосемикарбазид, триазол, циклизация.

Ранее нами сообщалось о синтезе замещенных 1,2,4-триазолов и 1,3,4-тиадиазолов [1] исходя из известного в литературе материала о широком спектре их биологического действия. Продолжая поиск биологически активных соединений в этом ряду [2–5], а также с целью выявления изменений биологических свойств соединений при замещении свободной меркаптогруппы различными заместителями, мы предприняли синтез ряда новых S-замещенных триазолов **1a–k** и тиадиазола **2**.



a, g R = Et, **b, h** R = *i*-Pr, **c** R = Bu, **d** R = *i*-Bu, **e, f, i–k** R = Me, **a–d, f–h** R¹ = H, **e, i–k** R¹ = Br, **a–e** R² = Me, **f–k** R² = Ph; **a–i** R³ = 3-Br-4-MeOC₆H₃, **j** R³ = 3-Br-4-*i*-BuOC₆H₃, **k** R³ = *i*-Bu

Исходные 3,4-дизамещенные 5-меркапто-1,2,4-триазолы получены нами циклизацией 1-[3-бром(гидро)-4-алкоксифенилацето]-4-метил(фенил)-тиосемикарбазидов в щелочной среде с последующим подкислением уксусной кислотой [1]. Взаимодействием их с 3-Br-4-алкоксибензилхлоридом и изоамилхлоридом в щелочной среде получены S-замещенные триазолы **1a–k**. При синтезе же S-замещенного 1,3,4-тиадиазола **2** в качестве исходного соединения была использована калиевая соль 4-этоксифенилацетодитиокарбазиновой кислоты [5], которая в присутствии конц. H₂SO₄ циклизуется в 2-замещенный 5-меркапто-1,3,4-тиадиазол. При взаимодействии его с 3-бром-4-метоксибензилхлоридом было получено соединение **2**.



Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С	R_f	Выход, %
		C	H	N	S			
1a	C ₂₀ H ₂₂ BrN ₃ O ₂ S	<u>53.41</u>	<u>5.07</u>	<u>9.62</u>	<u>6.97</u>	106–108	0.55	50.0
		53.57	4.95	9.37	7.15			
1b	C ₂₁ H ₂₄ BrN ₃ O ₂ S	<u>54.78</u>	<u>5.34</u>	<u>8.87</u>	<u>7.24</u>	78–80	0.53	64.7
		54.54	5.23	9.09	6.93			
1c	C ₂₂ H ₂₆ BrN ₃ O ₂ S	<u>55.27</u>	<u>5.61</u>	<u>8.62</u>	<u>6.83</u>	105–107	0.46	84.0
		55.46	5.50	8.82	6.73			
1d	C ₂₂ H ₂₆ BrN ₃ O ₂ S	<u>55.63</u>	<u>5.44</u>	<u>9.13</u>	<u>6.59</u>	138–140	0.40	83.9
		55.46	5.50	8.82	6.73			
1e	C ₁₉ H ₁₉ Br ₂ N ₃ O ₂ S	<u>44.31</u>	<u>3.86</u>	<u>8.42</u>	<u>6.40</u>	87–89	0.42	94.6
		44.46	3.73	8.19	6.25			
1f	C ₂₄ H ₂₂ BrN ₃ O ₂ S	<u>58.21</u>	<u>4.33</u>	<u>8.68</u>	<u>6.35</u>	134–136	0.65	83.3
		58.07	4.47	8.46	6.46			
1g	C ₂₅ H ₂₄ BrN ₃ O ₂ S	<u>59.14</u>	<u>4.62</u>	<u>7.88</u>	<u>6.41</u>	120–122	0.68	82.4
		58.82	4.74	8.23	6.28			
1h	C ₂₆ H ₂₆ BrN ₃ O ₂ S	<u>59.37</u>	<u>4.76</u>	<u>8.32</u>	<u>5.84</u>	139–141	0.74	57.3
		59.54	5.00	8.01	6.11			
1i	C ₂₄ H ₂₁ Br ₂ N ₃ O ₂ S	<u>49.93</u>	<u>3.56</u>	<u>7.51</u>	<u>5.51</u>	143–145	0.52	69.6
		50.10	3.68	7.30	5.57			
1j	C ₂₇ H ₂₇ Br ₂ N ₃ O ₂ S	<u>52.33</u>	<u>4.57</u>	<u>7.16</u>	<u>5.42</u>	191–193	0.55	64.5
		52.52	4.41	6.81	5.19			
1k	C ₂₁ H ₂₄ BrN ₃ OS	<u>56.68</u>	<u>5.39</u>	<u>9.22</u>	<u>7.41</u>	227–229	0.61	58.5
		56.50	5.42	9.41	7.18			
2	C ₁₉ H ₁₉ BrN ₂ O ₂ S ₂	<u>50.47</u>	<u>4.11</u>	<u>6.43</u>	<u>13.85</u>	77–79	0.76	88.8
		50.55	4.24	6.21	14.21			

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (КССВ, J , Гц)
1a	1.38 (3H, т, $J = 7.0$, $\text{CH}_2\text{C}\underline{\text{H}}_3$); 3.11 (3H, с, N- CH_3); 3.82 (3H, с, OCH_3); 3.98 (2H, кв, $J = 7.0$, $\text{OCH}_2\text{C}\underline{\text{H}}_2\text{CH}_3$); 4.02 (2H, с, CH_2); 4.18 (2H, с, SCH_2); 6.76 (1H, д, $J = 8.4$, C_6H_3); 6.78 (2H, д, $J = 8.6$, C_6H_4); 7.04 (2H, д, $J = 8.6$, C_6H_4); 7.08 (1H, д, д, $J = 8.4$, $J = 2.2$, C_6H_3); 7.44 (1H, д, $J = 2.2$, C_6H_3)
1c	0.99 (3H, т, $J = 7.4$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\underline{\text{H}}_3$); 1.49 (2H, кв, т, $J = 7.4$, $J = 7.1$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{C}\underline{\text{H}}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.73 (2H, т, т, $J = 7.1$, $J = 6.3$, $\text{OCH}_2\text{C}\underline{\text{H}}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.11 (3H, с, N- CH_3); 3.82 (3H, с, OCH_3); 3.91 (2H, т, $J = 6.3$, $\text{OCH}_2\text{C}\underline{\text{H}}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 4.02 (2H, с, CH_2); 4.18 (2H, с, SCH_2); 6.75 (1H, д, $J = 8.4$, C_6H_3); 6.78 (2H, д, $J = 8.6$, C_6H_4); 7.04 (2H, д, $J = 8.6$, C_6H_4); 7.07 (1H, д, д, $J = 8.4$, $J = 2.2$, C_6H_3); 7.45 (1H, д, $J = 2.2$, C_6H_3)
1d	1.02 (6H, д, $J = 6.6$, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{C}\underline{\text{H}}_3)_2$); 2.04 (1H, н, $J = 6.6$, $\text{OCH}_2\text{C}\underline{\text{H}}(\text{CH}_3)_2$); 3.11 (3H, с, N- CH_3); 3.68 (2H, д, $J = 6.6$, $\text{OCH}_2\text{C}\underline{\text{H}}(\text{CH}_3)_2$); 3.82 (3H, с, OCH_3); 4.03 (2H, с, CH_2); 4.18 (2H, с, SCH_2); 6.77 (1H, д, $J = 8.4$, C_6H_3); 6.79 (2H, д, $J = 8.7$, C_6H_4); 7.04 (2H, д, $J = 8.7$, C_6H_4); 7.08 (1H, д, д, $J = 8.4$, $J = 2.2$, C_6H_3); 7.44 (1H, д, $J = 2.2$, C_6H_3)
1e	3.16 (3H, с, N- CH_3); 3.82 (3H, с, OCH_3); 3.86 (3H, с, OCH_3); 4.04 (2H, с, CH_2); 4.19 (2H, с, SCH_2); 6.78 (1H, д, $J = 8.4$, C_6H_3); 6.93 (1H, д, $J = 8.4$, C_6H_3); 7.08 (2H, д, д, $J = 8.4$, C_6H_3); 7.42 (1H, д, $J = 2.2$, C_6H_3); 7.45 (1H, д, $J = 2.2$, C_6H_3)
1g	1.35 (3H, т, $J = 7.0$, $\text{OCH}_2\text{C}\underline{\text{H}}_3$); 3.82 (3H, с, OCH_3); 3.90 (2H, кв, $J = 7.0$, $\text{OCH}_2\text{C}\underline{\text{H}}_2\text{CH}_3$); 3.95 (2H, с, $\text{C}\underline{\text{H}}_2$); 4.25 (2H, с, SCH_2); 6.70–7.55 (12H, м, Ar, Ph)
2	1.39 (3H, т, $J = 7.0$, $\text{OCH}_2\text{C}\underline{\text{H}}_3$); 3.86 (3H, с, OCH_3); 3.99 (2H, кв, $J = 7.0$, $\text{OCH}_2\text{C}\underline{\text{H}}_2\text{CH}_3$); 4.26 (2H, с, CH_2); 4.43 (2H, с, SCH_2); 6.79 (2H, д, $J = 8.7$, C_6H_4); 6.91 (1H, д, $J = 8.4$, C_6H_3); 7.16 (2H, д, $J = 8.7$, C_6H_4); 7.34 (1H, д, д, $J = 8.4$, $J = 2.3$, C_6H_3); 7.56 (1H, д, $J = 2.3$, C_6H_3)

Все синтезированные соединения представляют собой хроматографически чистые кристаллические вещества, идентифицированные с помощью данных элементного анализа (табл. 1), а также ЯМР ^1H (табл. 2) и ИК спектроскопии.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H сняты на приборе Mercury-300 (300 МГц) в DMCO-d_6 . ИК спектры – на спектрофотометре UR-20 в вазелиновом масле. Температуры плавления определены на микронагревательном столике Voetius 72/2064. ТСХ проведена на пластинках Silufol UV-254 в системе бензол–диоксан–уксусная кислота, 90 : 25 : 4, проявление парами иода.

3-[3-Бром(гидро)-4-алкоксибензил]-4-метил(фенил)-5-изоамил(3-бром-4-алкоксибензил)тио-1,2,4-триазолы 1a–k. К теплomu раствору 0.56 г (10 ммоль) КОН в 10 мл воды прибавляют 10 ммоль соответствующего 5-меркапто-1,2,4-триазола, при перемешивании добавляют 10 ммоль 3-бром-4-алкоксибензил-

хлорида или изоамилхлорида (синтез **1k**) и смесь кипятят 1 ч. Охлаждают, выпавший осадок отделяют и перекристаллизовывают из метанола (табл. 1).

ИК спектр, ν_{\max} , см^{-1} : **1b** – 1507 (C=N); **1c** – 1573 (C=N); **1h** – 1627 (C=N).

5-(3-Бром-4-метоксибензил)меркапто-2-(4-этоксibenзил)-1,3,4-тиадиазол (2) получают аналогично описанному выше из 2.21 г (10 ммоль) 2-(4-этоксibenзил)-1,3,4-тиадиазола и 2.35 г (10 ммоль) 3-бром-4-метоксибензилхлорида. ИК спектр, ν_{\max} , см^{-1} : 1500 (C=N).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Т. Р. Овсепян, Э. Р. Диланян, А. П. Енгоян, Р. Г. Мелик-Оганджян, *ХГС*, 1377 (2004). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **40**, 1194 (2004)].
2. Т. Р. Овсепян, А. Х. Аветисян, А. А. Ароян, Р. В. Пароникян, *Арм. хим. журн.*, **30**, 70 (1977).
3. А. Х. Аветисян, Т. Р. Овсепян, Н. О. Степанян, Л. Г. Сапонджян, *Хим.-фарм. журн.*, № 6, 69 (1981).
4. Т. Р. Овсепян, А. Х. Аветисян, А. П. Енгоян, *Арм. хим. журн.*, **36**, 309 (1983).
5. Т. Р. Овсепян, А. Х. Аветисян, С. М. Терджанян, Э. В. Казарян, Ю. З. Тер-Захарян, Г. М. Пароникян, Л. Г. Акопян, *Арм. хим. журн.*, **43**, 399 (1990).

Институт тонкой органической химии
НАН Республики Армения, Ереван 375014
e-mail: melik@cornet.am

Поступило 20.06.2005
После доработки 03.02.2006