

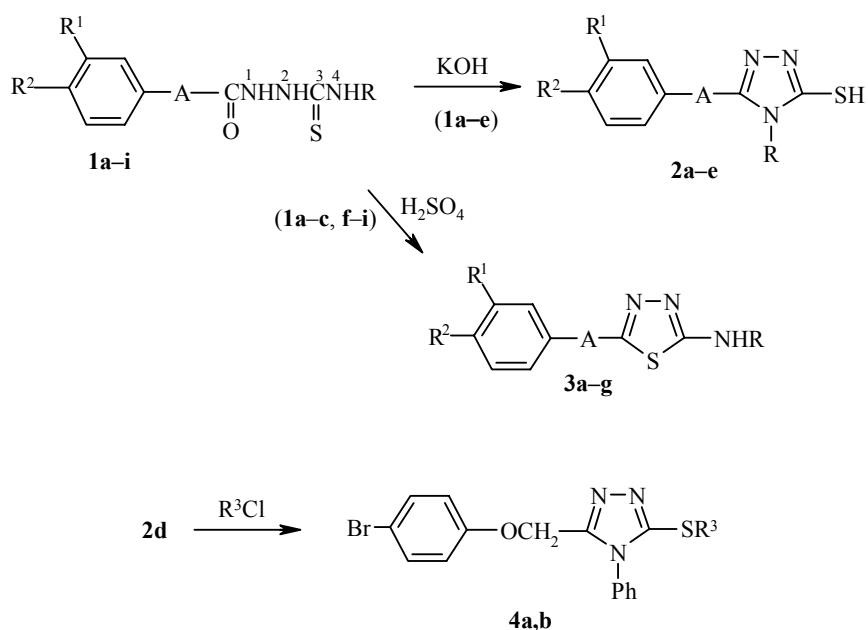
Т. Р. Овсепян, Э. Р. Диланян, А. П. Енгоян, Р. Г. Мелик-Оганджян

### СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ 1,2,4-ТРИАЗОЛОВ И 1,3,4-ТИАДИАЗОЛОВ

Циклизацией 4-замещенных 1-арилацетил- и 1-арилоксиацетилтиосемикарбазидов, а также калиевой соли (4-бромфенокси)ацетодитиокарбазиновой кислоты в присутствии оснований синтезированы новые 3-арилметил- и 3-арилоксиметил-5-меркапто-1,2,4-триазолы, а в присутствии конц.  $H_2SO_4$  – новые 5-замещенные 2-арилметил- и 2-арилоксиметил-1,3,4-тиадиазолы.

**Ключевые слова:** тиадиазол, тиосемикарбазид, триазол, циклизация.

Некоторые замещенные 1,2,4-триазолы обладают противовоспалительными [1], сосудорасширяющими [2] и психотропными [3] свойствами, а производные 2-меркапто-5-амино-1,3,4-тиадиазолов являются активными противомикробными [4], гипогликемическими [5, 6] и противоопухолевыми [7] агентами. В поисках новых активных соединений, принадлежащих к указанным группам, в настоящей работе осуществлен синтез не описанных ранее производных 1,2,4-триазолов и 1,3,4-тиадиазолов, содержащих арилметильный или арилоксиметильный заместитель.

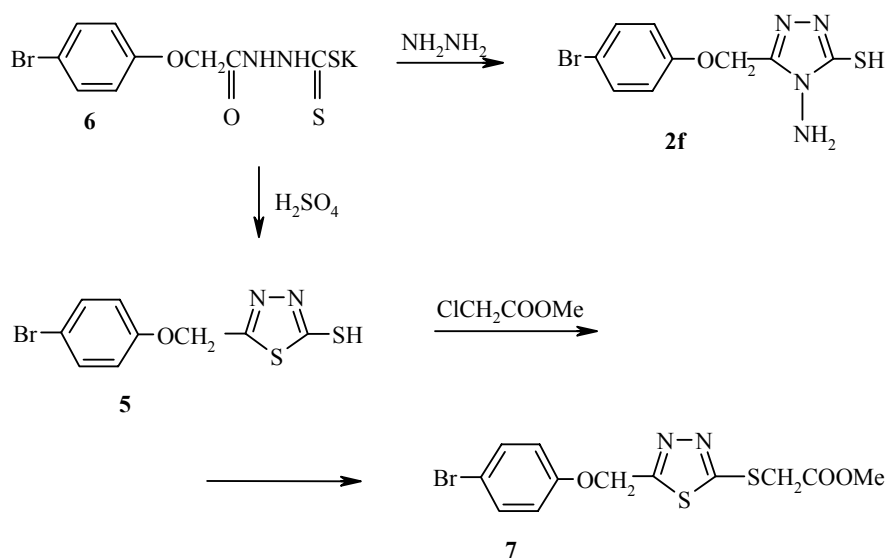


**1a,b-3a,b**  $R^1 = Br$ ,  $R^2 = MeO$ ,  $A = CH_2$ , **a**  $R = Me$ , **b**  $R = Ph$ ; **1c-f, 2c-e, 3c,d**  $R^1 = H$ ,  $R^2 = Br$ ,  $A = OCH_2$ , **1c-3c**  $R = PhCH_2$ ; **1d, 2d**  $R = Ph$ , **1e, 2e**  $R = All$ , **1f, 3d**  $R = PhCO$ , **1g, 3e**  $R^1 = H$ ,  $R^2 = MeO$ ,  $A = CH_2$ ,  $R = Me$ ; **1h,i, 3f,g**  $R^1 = Br$ ,  $A = CH_2$ ,  $R = Ph$ , **1h, 3f**  $R^2 = i-Pr$ , **1i, 3g**  $R^2 = Bu$ ; **4a**  $R^3 = PhCH_2$ , **4b**  $R^3 = NH_2COCH_2$

Исходные 1,4-дизамещенные тиосемикарбазиды **1a–i** были получены нами взаимодействием гидразидов арилуксусной и арилоксиукусной кислот с различными изотиоцианатами [8, 9]. Соединения **1a–e** циклизацией в щелочной среде (4.5% водный раствор KOH) с последующим подкислением реакционной смеси укусной кислотой были превращены в 3,4-дизамещенные 5-меркапто-1,2,4-триазолы **2a–e**. Циклизация тиосемикарбазидов **1a–c, f–i** с дегидратацией в присутствии конц. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> привела к соответствующим 2,5-дизамещенным 1,3,4-тиадиазолам **3a–g**, представляющим собой белые кристаллические вещества, труднорастворимые в обычных органических растворителях.

Взаимодействием 5-меркаптотриазола **2d** с хлористым бензилом или хлорацетамидом в щелочной среде получены соответствующие S-замещенные триазолы **4a, b** с выходами, близкими к количественным.

Для синтеза 4-амино-3-(4-бромфеноксиметил)-5-меркапто-1,2,4-триазола (**2f**) и 2-(4-бромфеноксиметил)-5-меркапто-1,3,4-тиадиазола (**5**) была использована калиевая соль (4-бромфенокси)ацетодитиокарбазиновой кислоты (**6**). Циклизацией последней в гидразине получен триазол **2f**, а в конц. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> – 1,3,4-тиадиазол **5**.



Тиадиазол **5** обработкой метиловым эфиром хлоруксусной кислоты превращен в соответствующее S-замещенное производное **7**.

Состав и строение синтезированных соединений **1–5, 7** подтверждают результаты элементного анализа (табл. 1), данные спектров ЯМР <sup>1</sup>H (табл. 2) и масс-спектров.

Т а б л и ц а 1

## Характеристики синтезированных соединений

Со-едине-ние	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С	R <sub>f</sub> * %	Выход, %
		C	H	N	S			
<b>2a</b>	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> BrN <sub>3</sub> OS	<u>42.28</u>	<u>3.67</u>	<u>13.56</u>	<u>9.88</u>	224–226	0.59	85.3
		42.05	3.85	13.37	10.20			
<b>2b</b>	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> BrN <sub>3</sub> OS	<u>51.24</u>	<u>3.76</u>	<u>11.08</u>	<u>8.67</u>	203–205	0.71	90.4
		51.07	3.75	11.17	8.52			
<b>2c</b>	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> BrN <sub>3</sub> OS	<u>51.23</u>	<u>3.61</u>	<u>11.02</u>	<u>8.63</u>	193–195	0.61	79.8
		51.07	3.75	11.17	8.52			
<b>2d</b>	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> BrN <sub>3</sub> OS	<u>49.61</u>	<u>3.28</u>	<u>11.73</u>	<u>8.57</u>	211–213	0.57	75.6
		49.79	3.34	11.60	8.85			
<b>2e</b>	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> BrN <sub>3</sub> OS	<u>44.48</u>	<u>3.62</u>	<u>12.70</u>	<u>9.64</u>	132–133	0.47	76.9
		44.18	3.71	12.88	9.83			
<b>2f</b>	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> BrN <sub>4</sub> OS	<u>34.25</u>	<u>2.70</u>	<u>17.32</u>	<u>10.01</u>	186–187	0.52	83.3
		34.08	2.86	17.67	10.11			
<b>3a</b>	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> BrN <sub>3</sub> OS	<u>42.30</u>	<u>3.68</u>	<u>13.11</u>	<u>10.46</u>	220–222	0.49	20.0
		42.05	3.85	13.37	10.20			
<b>3b</b>	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> BrN <sub>3</sub> OS	<u>50.93</u>	<u>3.57</u>	<u>11.24</u>	<u>8.29</u>	180–182	0.85	85.1
		51.07	3.75	11.17	8.52			
<b>3c</b>	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> BrN <sub>3</sub> OS	<u>51.36</u>	<u>3.59</u>	<u>11.32</u>	<u>8.40</u>	157–159	0.62	74.5
		51.07	3.75	11.17	8.52			
<b>3d</b>	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	<u>49.51</u>	<u>3.31</u>	<u>10.61</u>	<u>8.53</u>	210–212	0.70	84.6
		49.24	3.10	10.77	8.27			
<b>3e</b>	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> OS	<u>56.05</u>	<u>5.71</u>	<u>18.06</u>	<u>13.38</u>	195–197	0.80	47.7
		56.15	5.57	17.86	13.63			
<b>3f</b>	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> BrN <sub>3</sub> OS	<u>53.64</u>	<u>4.36</u>	<u>10.11</u>	<u>8.23</u>	161–163	0.78	85.0
		53.47	4.49	10.39	7.93			
<b>3g</b>	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> BrN <sub>3</sub> OS	<u>54.77</u>	<u>5.04</u>	<u>10.31</u>	<u>7.85</u>	165–167	0.80	95.7
		54.55	4.82	10.04	7.66			
<b>4a</b>	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> BrN <sub>3</sub> OS	<u>58.64</u>	<u>4.32</u>	<u>9.11</u>	<u>7.25</u>	109–110	0.57	97.3
		58.40	4.01	9.29	7.09			
<b>4b</b>	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	<u>48.49</u>	<u>3.72</u>	<u>13.61</u>	<u>7.32</u>	146–147	0.60	96.2
		48.70	3.61	13.36	7.65			
<b>5</b>	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> BrN <sub>2</sub> OS <sub>2</sub>	<u>35.41</u>	<u>2.47</u>	<u>9.51</u>	<u>21.32</u>	139–140	0.63	86.1
		35.65	2.33	9.24	21.15			
<b>7</b>	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	<u>38.22</u>	<u>2.71</u>	<u>7.19</u>	<u>17.43</u>	111–113	0.47	76.3
		38.41	2.95	7.47	17.09			

\* Системы растворителей: метанол–эфир, 1:1 (соединения **2a,b**); диоксан–бензол, 1:2 (соединения **2c–f**, **3c,d**, **4a,b**, **5** и **7**); ацетон–бензол, 1:1 (соединения **3a,b,e–g**).

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги, $\delta$ , м. д. (КССВ, $J$ , Гц)*
<b>2a</b>	3.37 (3H, с, NCH <sub>3</sub> ); 3.88 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 4.03 (2H, с, CH <sub>2</sub> ); 6.92–7.50 (3H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 13.4 (1H, уш.с, SH)
<b>2b</b>	3.77 (2H, с, CH <sub>2</sub> ); 3.85 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 6.80–7.55 (8H, м, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 13.6 (1H, уш. с, SH)
<b>2c</b>	4.85 (2H, с, CH <sub>2</sub> ); 5.25 (2H, с, OCH <sub>2</sub> ); 6.62–7.42 (9H, м, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 13.82 (1H, уш. с, SH)
<b>2d</b>	4.82 (2H, с, OCH <sub>2</sub> ); 6.65–7.59 (9H, м, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 13.82 (1H, уш. с, SH)
<b>2e</b>	4.70 (2H, д, $J = 6.5$ , N-CH <sub>2</sub> ); 5.08 (2H, с, OCH <sub>2</sub> ); 5.09–5.20 (2H, м, CH=CH <sub>2</sub> ); 5.90 (1H, м, CH=CH <sub>2</sub> ); 6.90–7.42 (4H, м, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 13.72 (1H, уш. с, SH)
<b>3a</b>	3.35 (3H, с, N-CH <sub>3</sub> ); 3.82 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 4.15 (2H, с, CH <sub>2</sub> ); 6.82–7.35 (3H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 10.10 (1H, уш. с, NH)
<b>3b</b>	3.86 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 4.17 (2H, с, CH <sub>2</sub> ); 6.88–7.58 (8H, м, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 10.00 (1H, уш. с, NH)
<b>3d</b>	5.43 (2H, с, OCH <sub>2</sub> ); 6.90–8.20 (9H, м, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 12.90 (1H, уш. с, NH)
<b>4a</b>	4.40 (2H, с, SCH <sub>2</sub> ); 5.04 (2H, с, OCH <sub>2</sub> ); 6.81–7.57 (14H, м, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 2C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )
<b>4b</b>	3.87 (2H, с, SCH <sub>2</sub> ); 5.03 (2H, с, OCH <sub>2</sub> ); 6.78–7.60 (9H, м, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 6.96 и 7.50 (2H, два уш. с, NH <sub>2</sub> )
<b>5</b>	5.50 (2H, с, OCH <sub>2</sub> ); 6.85–7.42 (4H, м, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 14.40 (1H, уш. с, SH)
<b>7</b>	3.69 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 4.13 (2H, с, SCH <sub>2</sub> ); 5.40 (2H, с, OCH <sub>2</sub> ); 6.90–7.40 (4H, м, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )

\* Спектры снимали в ДМСО- $d_6$  (**2–5**) и CD<sub>3</sub>OD (**7**).

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  сняты на приборе Mercury-300 (300 МГц), масс-спектры – на спектрометре MX-1320 с системой прямого ввода образца в источник ионов. ТСХ проведена на пластинках Silufol UV-254, проявление парами иода.

**3-(3-Бром-4-метоксибензил)-4-R-5-меркапто-1,2,4-триазолы (2a,b) и 3-(4-бромфеноксиметил)-4-R-5-меркапто-1,2,4-триазолы (2c–e)** (общая методика). К 25 ммоль тиосемикарбазида **1a–e** приливают раствор 40 ммоль КОН в 30 мл воды и смесь кипятят в течение 2 ч. Охлажденный раствор подкисляют ледяной уксусной кислотой, выпавший осадок продукта **2a–e** отфильтровывают и перекристаллизовывают из метанола. Масс-спектр соединения **2b**,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 375/377 [ $\text{M}]^+$  (96/100), 360/362 (29/29), 199/201 (14/15), 77 (50).

**2-(3-R<sup>1</sup>-4-R<sup>2</sup>-Фенилметил)-5-NHR-1,3,4-тиадиазолы (3a,b,e–g) и 2-(3-R<sup>1</sup>-4-R<sup>2</sup>-феноксиметил)-5-NHR-1,3,4-тиадиазолы (3c,d)** (общая методика). Растворяют порциями 25 ммоль тиосемикарбазида **1a–c,f–i** в 35 мл конц. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ( $d = 1.836$ ). Раствор приливают к 250 мл ледяной воды. Выпавшие белые кристаллы продукта **3a–g** отфильтровывают, промывают на фильтре до нейтральной реакции промывных вод и перекристаллизовывают из этанола. Масс-спектр соединения **3b**,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 375/377 [ $\text{M}]^+$  (72/68), 257/259 (24/27), 199/201 (40/32), 77 (86).

**5-Бензилтио- и 5-ацетамидотио-3-(4-бромфеноксиметил)-4-фенил-1,2,4-триазол (4a и 4b)** (общая методика). При 40 °С растворяют 5 ммоль триазола **2d** в 15 мл раствора 5 ммоль КОН в метаноле. К полученному раствору добавляют 5 ммоль хлористого бензила или хлорацетамида и смесь кипятят 1 ч. После охлаждения выпавший осадок продукта **4a,b** отфильтровывают и перекристаллизовывают из метанола.

**4-Амино-3-(4-бромфеноксиметил)-5-меркапто-1,2,4-триазол (2f)**. Смесь 10 ммоль соли **6**, 20 ммоль 95% гидразина и 1 мл воды кипятят при перемешивании до выделения сероводорода. Затем к реакционной массе добавляют 50 мл ледяной воды и смесь подкисляют конц. HCl. Выпавший осадок продукта **2f** отфильтровывают, промывают на фильтре водой, сушат и перекристаллизовывают из этанола. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 300/302 [M]<sup>+</sup> (40/32), 172/174 (100/94), 129 (87), 75 (23).

**2-(4-Бромфеноксиметил)-5-меркапто-1,3,4-тиадиазол (5)**. К 7 мл H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ( $d = 1.836$ ) при 0 °С и перемешивании добавляют небольшими порциями 5 ммоль соли **6**. После полного растворения соли перемешивание продолжают еще 15 мин и раствор выливают на 100 г льда. Выпавшие кристаллы продукта **5** отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из этанола.

**2-(4-Бромфеноксиметил)-5-метоксикарбонилметилтио-1,3,4-тиадиазол (7)**. Получают из 5 ммоль тиадиазола **5** и 5 ммоль метилхлорацетата по методике синтеза продуктов **4a,b** (см. выше).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. Tandon, J. P. Bartwal, T. N. Bhalla, K. P. Bhargava, *Indian J. Chem.*, **20B**, 1017 (1981); *Chem. Abstr.*, **96**, 162602 (1982).
2. E. Tenor, R. Ludwig, *Pharmazie*, No. 9, 534 (1971).
3. L. Baiocchi, A. Chiari, A. Frigerio, P. Ridolfi, *Arzneim.-Forsch.*, No. 3, 400 (1973).
4. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Медицина, Москва, 1986, **2**, 280.
5. V. Hökfelt, A. Jöhnsson, *J. Med. Chem.*, **5**, 247 (1962).
6. А. Х. Аветисян, Т. Р. Овсепян, Н. О. Степанян, Л. Г. Сапонджян, *Хим.-фарм. журн.*, № 6, 69 (1981).
7. R. P. Rao, J. Singh, N. Vijnana, *Parishad Anusandhan Patrika*, **16**, 73 (1973); *Chem. Abstr.*, 79, 105151 (1973).
8. Т. Р. Овсепян, Э. Р. Диланян, Н. О. Степанян, Ж. М. Бунатян, *Арм. хим. журн.*, **37**, 248 (1986).
9. Т. Р. Овсепян, Дж. М. Терджанян, Ф. Г. Арсенян, Г. М. Степанян, Б. Т. Гарибджанян, в кн. *Химиотерапия опухолей в СССР*, ОНЦ, Москва, 1987, **47**, 46.

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

Поступило в редакцию 22.10.2002  
После доработки 01.03.2004