

УДК 547.841 + 547.792

СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ 5-(1,4-БЕНЗОДИОКСАН-2-ИЛ)-4-ФЕНИЛ-4*H*- 1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТИОЛА

© 2020 г. С. О. Вартамян, А. С. Авакян*, А. А. Агекян, А. Б. Саргсян,
С. А. Арутюнян, Г. В. Гаспарян

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН РА,
0014, Республика Армения, г. Ереван, пр. Азатутян, 26
*e-mail: avagal@mail.ru

Поступила в редакцию 30 октября 2019 г.
После доработки 20 января 2020 г.
Принята к публикации 20 января 2020 г.

На основе гидразида 1,4-бензодиоксан-2-карбоновой кислоты синтезирован *N*-фенилтиосемикарбазид, который под действием едкого кали переведен в 5-(1,4-бензодиоксан-2-ил)-4-фенил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиол. Реакцией последнего с ариламидоалкилхлоридами получены *S*-замещенные производные. По реакции Манниха синтезированы *N*-аминоалкилзамещенные 1,2,4-триазолотионы. Изучена антигипоксическая активность синтезированных соединений.

Ключевые слова: тиосемикарбазид, бензодиоксанилтриазол, 1,2,4-триазолотион, ариламидоалкилхлорид, реакция Манниха.

DOI: 10.31857/S051474922003012X

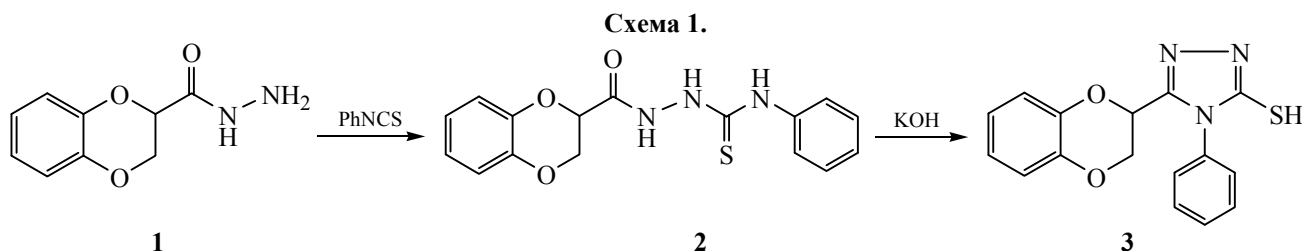
Многочисленные исследования по выявлению биологически активных веществ среди производных 1,4-бензодиоксана привели к большому числу лекарственных средств, используемых в медицине [1–3]. За последние годы синтезированы бигетероциклические соединения, включающие, наряду с 1,4-бензодиоксановым ядром, пятичленные гетероциклы – тиазольный, оксадиазольный, тиадиазольный, тиофеновый [4–6]. Особое место в этом ряду занимают соединения, содержащие 1,2,4-триазольный цикл, поскольку он входит в состав многих лекарственных веществ [7]. Ранее нами были получены две группы соединений, включающих, наряду с 1,4-бензодиоксановым ядром, 1,2,4-триазольный цикл. Первая группа – это соединения с 3 незамещенными атомами азота, а вторая – соединения, в которых атом азота в положении 4 связан с аминогруппой [6, 8]. В обоих случаях синтезированные соединения, в которых в положении C³ триазольного цикла присутствует тиольный фрагмент, включающий арилалкильные и ариламидоалкильные заместители, проявили антибактериальную активность.

В продолжение этих исследований и с целью изучения влияния заместителя нами предпринят

синтез новых бензодиоксанилтриазолов с фенильным радикалом у атома азота в положении 4.

Взаимодействием гидразида 1,4-бензодиоксан-2-карбоновой кислоты (**1**) с *N*-фенилизотиоцианатом был выделен тиосемикарбазид **2**, циклизация которого в присутствии едкого кали привела к ключевому соединению – 5-(1,4-бензодиоксан-2-ил)-4-фенил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолу (**3**) (схема 1).

Как известно, производные 1,2,4-триазола могут существовать в тиол-тионных таутомерных формах, а это означает, что реакции могут идти как за счет тиольного фрагмента через соответствующие калиевые соли, так и за счет NH-группы тионных форм. В первом случае тиолы взаимодействуют с соответствующими хлоридами в присутствии спиртового раствора КОН. Для этого в качестве хлоридов нами выбраны *N*-арил- и *N*-арилалкилзамещенные амиды хлоруксусной кислоты, полученные реакцией конденсации хлорангидрида хлоруксусной кислоты с соответствующими замещенными арил- и арилалкиламинами. Взаимодействием вышеназванных хлоридов с тиолом **3** получен ряд *S*-ариламидоалкилзамещенных производных бен-



зодиоксанилтриазола **4a–f**, представляющих собой белые кристаллические вещества (схема 2).

Поскольку в литературе [9] имелись сведения о высокой антиоксидантной активности триазолилтионов с аминоалкильной группой у атома азота во втором положении триазольного кольца, нами были разработаны условия получения аналогичных веществ в ряду 1,4-бензодиоксан-2-ил-триазолов из соединения **3** действием формалина и циклических аминов (пиперидин, морфолин). Показано, что наиболее высокие выходы этой реакции Манниха получают при перемешивании реакционной смеси при комнатной температуре в течение 12 ч. Аминоалкильные производные **5a, b** представляют собой белые кристаллические вещества (схема 2).

Строение и чистота всех синтезированных веществ подтверждены физико-химическими методами и хроматографически.

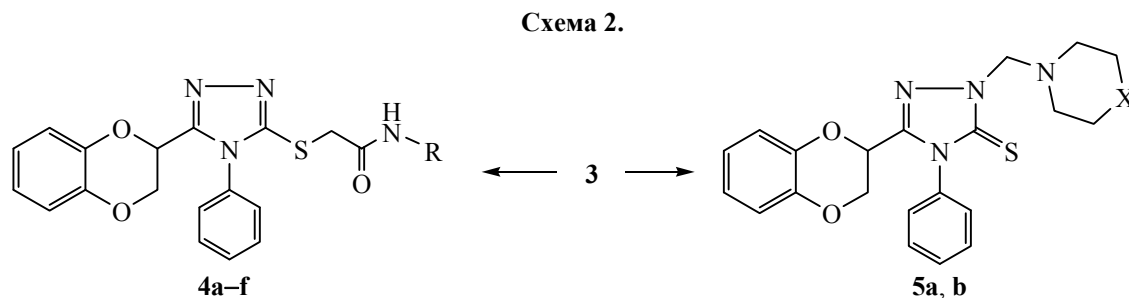
Изучение антигипоксических свойств синтезированных соединений проводили на белых линейных крысах [10]. Изучалось влияние препаратов на выживаемость животных в условиях недостатка кислорода во вдыхаемом воздухе. Препараты вводили внутривентриально в дозе 50 мг/кг массы тела и сравнивали с используемым в медицине идазоксаном. Измеряли время выживания животных, которым были введены препараты, по сравнению с интактными (контрольными). Установлено, что соединения **4a** и **4f** проявили антигипоксическую активность 77.5 и 67.5% соответственно, превышающую активность идазоксана в тех же условиях (55%).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры соединений сняты на спектрометре Nicolet Avatar 330 FT-IR в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^1H – на приборе Varian Mercury-300 в $\text{DMSO}-d_6$, рабочая частота 300 МГц, внутренний стандарт – ТМС. Оба прибора из США. Температуры плавления определены на микронагревательном столике Voëtius (Германия). Контроль за ходом реакций и индивидуальностью синтезированных соединений осуществляли с помощью ТСХ на пластинах Silufol UV-254 (для амидов элюент – бензол, а для аминов – бензол–ацетон, 3:1), проявитель – пары йода. Все использованные реагенты соответствуют стандарту «хч».

Гидразид 1,4-бензодиоксан-2-карбоновой кислоты (1) получен по методу [8].

2-(1,4-Бензодиоксан-2-карбонил)-N-фенилгидразин-карботиоамид (2). Смесь 6.0 г (0.03 моль) гидразида 1,4-бензодиоксан-2-карбоновой кислоты (**1**) и 4.2 г (0.03 моль) фенилизотиоцианата в 80 мл этанола кипятили в течение 10 ч, по охлаждении с образовавшегося маслообразного продукта сливали растворитель, прибавляли 20 мл этанола, образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, промывали гексаном, сушили на воздухе, перекристаллизовывали из этанола. Выход 8.6 г (84%), т.пл. 166–168°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 4.33 д.д (1H, CH_2 , J 11.4, 6.4 Гц), 4.42 д.д (1H, CH_2 , J 11.4, 2.8 Гц), 4.88 д.д (1H, CH , J 6.4, 2.8 Гц), 6.77–6.87 м (3H) и 6.94–7.00 м (1H, C_6H_4), 7.08–7.14 м (1H, $n\text{-Ph}$), 7.25–7.32



$\text{R} = \text{H}$ (**a**), $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (**b**), $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (**c**), $3,4\text{-(CH}_3\text{O)}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ (**d**), $2\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (**e**), $2\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (**f**). $\text{X} = \text{CH}_2$ (**a**), O (**b**).

м (2H, *m*-Ph), 7.50–7.56 м (2H, *o*-Ph), 9.49 уш.с (1H, NH), 9.55 уш.с (1H, NH), 10.23 с (1H, NH).

5-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)-4-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-тиол (3). Смесь 8.5 г (0.025 моль) соединения **2** и 3.0 г (0.05 моль) едкого кали в 70 мл воды нагревали при 60–70°C в течение 2 ч, затем прибавляли еще 100 мл горячей воды и отфильтровывали. Фильтрат подкисляли уксусной кислотой, образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, промывали горячей водой, сушили и перекристаллизовывали из смеси этанол–вода (2:1). Выход 7.2 г (93%), т.пл. 226–228°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2280 (SH), 1640 (C=N), 1590 (аром). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 4.38 д.д (1H, CH₂, *J* 11.7, 7.4 Гц), 4.52 д.д (1H, CH₂, *J* 11.7, 2.6 Гц), 4.98 д.д (1H, CH, *J* 7.4, 2.6 Гц), 6.63–6.79 м (4H_{аром}), 7.47–7.59 м (5H_{аром}), 13.96 уш.с (1H, SH).

S-Замещенные триазолобензодиоксаны 4a–f (общая методика). К раствору 3.11 г (0.01 моль) тиола **3** в 30 мл этанола прибавляли 0.56 г (0.01 моль) едкого кали в 20 мл этанола, и через 25–30 мин медленно прибавляли 0.01 моль соответствующего *N*-замещенного амида хлоруксусной кислоты. Выдерживали 4–6 ч при 21–22°C, отгоняли растворитель, остаток хорошо растирали водой, сливали воду, кристаллизовали в эфире, перекристаллизовывали из спирта.

2-[5-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)-4-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетамид (4a). Выход 2.7 г (73%), т.пл. 180–181°C, *R*_f 0.47. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3255, 3143 (NH₂), 1640 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 3.88 д (1H, SCH₂, *J* 15.0 Гц), 3.92 д (1H, SCH₂, *J* 15.0 Гц), 4.49 д.д (1H, OCH₂, *J* 11.6, 8.0 Гц), 4.60 д.д (1H, OCH₂, *J* 11.6, 2.7 Гц), 5.06 д.д (1H, OCH, *J* 8.0, 2.7 Гц), 6.63–6.80 м (4H, C₆H₄), 7.00 уш.с (1H) и 7.52 уш.с (1H, CONH₂), 7.49–7.62 м (5H, C₆H₅). Найдено, %: С 58.89; Н 4.67; N 15.46. C₁₈H₁₆N₄O₃S. Вычислено, %: С 58.68; Н 4.38; N 15.21.

N-Бензил-2-(5-(1,4-бензодиоксан-2-ил)-4-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетамид (4b). Выход 3.6 г (69%), т.пл. 150–151°C, *R*_f 0.50. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3259 (NH), 1646 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 3.97 д (1H, SCH₂, *J* 14.7 Гц), 4.00 д (1H, SCH₂, *J* 14.7 Гц), 4.31 д (2H, NCH₂, *J* 5.9 Гц), 4.50 д.д (1H, OCH₂, *J* 11.7, 8.0 Гц), 4.60 д.д (1H, OCH₂, *J* 11.7, 2.7 Гц), 5.06 д.д (1H, OCH, *J* 8.0, 2.7 Гц), 6.64–6.81 м (4H, C₆H₄), 7.16–7.31 м (5H, C₆H₅C), 7.51–7.62 м (5H, C₆H₅N), 8.57 уш.т (1H, NH, *J* 5.9 Гц). Найдено, %: С 65.70; Н 4.99; N 12.46.

C₂₅H₂₂N₄O₃S. Вычислено, %: С 65.48; Н 4.84; N 12.22.

2-[5-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)-4-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-илтио]-N-фенэтилацетамид (4c). Выход 3.5 г (74%), т.пл. 124–125°C, *R*_f 0.45. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3300 (NH), 1644 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.74 т (2H, NCH₂CH₂, *J* 7.3 Гц), 3.33 т.д (2H, NCH₂, *J* 7.3, 5.6 Гц), 3.89 д (1H, SCH₂, *J* 14.9 Гц), 3.91 д (1H, SCH₂, *J* 14.9 Гц), 4.50 д.д (1H, OCH₂, *J* 11.6, 7.9 Гц), 4.60 д.д (1H, OCH₂, *J* 11.6, 2.6 Гц), 5.07 д.д (1H, OCH, *J* 7.9, 2.6 Гц), 6.63–6.82 м (4H, C₆H₄), 7.11–7.26 м (5H, C₆H₅C), 7.50–7.62 м (5H, C₆H₅N), 8.15 уш.т (1H, NH, *J* 5.6 Гц). Найдено, %: С 66.37; Н 4.89; N 12.16. C₂₆H₂₄N₄O₃S. Вычислено, %: С 66.08; Н 5.12; N 11.86.

2-[5-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)-4-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-илтио]-N-(3,4-диметоксифен-этил)ацетамид (4d). Выход 4.0 г (75%), т.пл. 138–139°C, *R*_f 0.40. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3270 (NH), 1640 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.67 т (2H, NCH₂CH₂, *J* 7.2 Гц), 3.32 т.д (2H, NCH₂, *J* 7.2, 5.8 Гц), 3.75 с (3H, OCH₃), 3.78 с (3H, OCH₃), 3.86 д (1H, SCH₂, *J* 14.6 Гц), 3.90 д (1H, SCH₂, *J* 14.6 Гц), 4.50 д.д (1H, OCH₂, *J* 11.6, 8.0 Гц), 4.61 д.д (1H, OCH₂, *J* 11.6, 2.6 Гц), 5.06 д.д (1H, OCH, *J* 8.0, 2.6 Гц), 6.63–6.80 м (7H, C₆H₃, C₆H₄), 7.50–7.62 м (5H, C₆H₅), 8.09 уш.т (1H, NH, *J* 5.8 Гц). Найдено, %: С 63.38; Н 5.58; N 10.72. C₂₈H₂₈N₄O₅S. Вычислено, %: С 63.14; Н 5.30; N 10.52.

2-[5-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)-4-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-илтио]-N-о-толилацетамид (4e). Выход 3.3 г (73%), т.пл. 120–121°C, *R*_f 0.50. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3280 (NH), 1645 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.26 с (3H, CH₃), 4.13 д (1H, SCH₂, *J* 14.8 Гц), 4.17 д (1H, SCH₂, *J* 14.8 Гц), 4.50 д.д (1H, OCH₂, *J* 11.6, 8.0 Гц), 4.61 д.д (1H, OCH₂, *J* 11.6, 2.7 Гц), 5.08 д.д (1H, OCH, *J* 8.0, 2.7 Гц), 6.62–6.82 м (4H, C₆H₄), 6.97–7.16 м (3H, CH₃C₆H₄), 7.50–7.63 м (6H, C₆H₅ и CH₃C₆H₄), 9.59 с (1H, NH). Найдено, %: С 65.74; Н 4.91; N 12.50. C₂₅H₂₂N₄O₃S. Вычислено, %: С 65.48; Н 4.84; N 12.22.

2-[5-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)-4-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-илтио]-N-(2-метоксифенил)ацетамид (4f). Выход 3.3 г (69%), т.пл. 91–92°C, *R*_f 0.53. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3314 (NH), 1643 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 3.87 с (3H, OCH₃), 4.12 с (2H, SCH₂), 4.53 д.д (1H, OCH₂, *J* 11.6, 7.7 Гц), 4.62 д.д (1H, OCH₂, *J* 11.6, 2.7 Гц), 5.10 д.д (1H, OCH, *J* 7.7, 2.7 Гц), 6.63–7.02 м (7H_{аром}), 7.52–7.61 м (5H,

C₆H₅), 8.12 д.д. (1H, C₆H₄, *J* 8.0, 1.2 Гц), 9.73 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 63.55; Н 4.93; N 12.12. C₂₅H₂₂N₄O₄S. Вычислено, %: С 63.28; Н 4.67; N 11.81.

3-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)-4-фенил-1-(пиперидин-1-илметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5(4*H*)-тион (5a). К раствору 1.0 г (0.0032 моль) соединения **3** в 20 мл метанола прибавляли 0.3 г (0.0034 моль) пиперидина, затем по каплям прибавляли 1.0 мл 30%-го раствора формалина. Перемешивали при комнатной температуре 12 ч. Отгоняли растворитель, добавляли 50 мл воды и экстрагировали бензолом. Бензольный раствор сушили сульфатом натрия, отгоняли растворитель, к остатку прибавляли 30 мл эфира, образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, промывали спиртом, сушили, перекристаллизовывали из спирта. Выход 0.8 г (63%), т.пл. 162–163°C, *R*_f 0.38. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1253 (C=S). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.33–1.43 м (2H, CH₂), 1.49–1.61 м (4H, 2CH₂), 2.63–2.76 м [4H, N(CH₂)₂], 4.39 д.д. (1H, OCH₂, *J* 11.6, 7.2 Гц), 4.53 д.д. (1H, OCH₂, *J* 11.6, 2.2 Гц), 4.98–5.12 м (3H, OCH, NCH₂N), 6.65–6.82 м (4H, C₆H₄), 7.47–7.61 м (5H, C₆H₅). Найдено, %: С 64.87; Н 5.75; N 13.93. C₂₂H₂₄N₄O₂S. Вычислено, %: С 64.68; Н 5.92; N 13.71.

3-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)-1-(морфолинометил)-4-фенил-1*H*-1,2,4-триазол-5(4*H*)-тион (5b). Получен аналогично **5a**. Выход 0.85 г (65%), т.пл. 145–146°C, *R*_f 0.46. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1255 (C=S). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.72–2.77 м [4H, N(CH₂)₂], 3.56–3.62 м [4H, O(CH₂)₂], 4.38 д.д. (1H, OCH₂, *J* 11.6, 7.3 Гц), 4.55 д.д. (1H, OCH₂, *J* 11.6, 2.6 Гц), 5.05 д.д. (1H, OCH, *J* 7.3, 2.6 Гц), 5.06 д (1H, NCH₂N, *J* 13.2 Гц), 5.10 д (1H, NCH₂N, *J* 13.2 Гц), 6.64–6.68 м (1H) и

6.72–6.80 м (3H, C₆H₄), 7.48–7.60 м (5H, C₆H₅). Найдено, %: С 61.72; Н 5.74; N 13.89. C₂₁H₂₂N₄O₃S. Вычислено, %: С 61.44; Н 5.40; N 13.65.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *The Use of Stems in the Selection of International Nonproprietary Names (INN) for Pharmaceutical Substances*. **2011**, WHO.
2. Straniero V., Casiraghi A., Fumagalli L., Valoti E. *Chirality*. **2018**, *30*, 943–950. doi 10.1002/chir.22968
3. Yin X., Huang Y., Chen Z., Hu Y., Tao L., Zhao Q., Dong X.-Q., and Zhang X. *Org.Lett.* **2018**, *20*, 4173–4177. doi 10.1021/acs.orglett.8b01469
4. Rezki N., Al-Yahyawi A.M., Bardaweel S.K., Al-Blewi F.F., Aouad M.R. *Molecules*. **2015**, *20*, 16048–16067. doi 10.3390/molecules200916048
5. Nawrocka W.P., Nowicka A. *Wiadomości chemiczne*, **2014**, *68*, 981–1008.
6. Авакян А.С., Варганиян С.О., Саргсян А.Б. *Некоторые успехи органической и фармацевтической химии. Сборник трудов*. Ереван, **2017**, 49–58.
7. Godhani D.R., Jogel A.A., Sanghani A.M., Mehta J.P. *Indian J. Chem.* **2015**, *54B*, 556–564.
8. Авакян А.С., Варганиян С.О., Саркисян А.Б., Маркарян Э.А. *Хим. ж. Арм.* **2006**, *59*, 130–136.
9. Ma L., Xiao Y., Li C., Xie Z.L., Li D.D., Wang Y.T., Ma H.T., Zhu H.L. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 6763–6770. doi 10.1016/j.bmc.2013.08.002
10. Ширинян Э.А., Мартиросян О.М., Арутюнян С.А., Атаян Т.К. *Физиол. ж. СССР*. **1990**, *76*, 1197–1202.

Synthesis and Some Transformations of the 5-(1,4-Benzodioxan-2-yl)-4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiole

S. O. Vardanyan, A. S. Avagyan*, A. A. Aghekyan, A. B. Sargsyan,
S. A. Harutyunyan, and H. V. Gasparyan

*The Scientific Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA,
0014, Republic of Armenia, Yerevan, ul. Azatutyana 26*

**e-mail: avagal@mail.ru*

Received October 30, 2019; revised January 20, 2020; accepted January 20, 2020

On the basis of 1,4-benzodioxan-2-carbohydrazide the corresponding *N*-phenylthiosemicarbazide have been synthesized, which by KOH was transformed to 5-(1,4-benzodioxan-2-yl)-4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiole. By interaction with different chloracetamides the S-substituted derivatives have been obtained. By Mannich reaction the compounds with aminomethyl fragments on nitrogen atoms of the triazole ring have been obtained. The antihypoxic properties of synthesized compounds have been investigated.

Keywords: *N*-phenylthiosemicarbazide, benzodioxanyltriazole, 1,2,4-triazolethion, arylamidoalkylchloride, Mannich reaction