

Л. А. Григорян, М. А. Калдрикян, Р. Г. Мелик-Оганджян, Ф. Г. Арсенян

**СИНТЕЗ И ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ 2-N-, 3-S-ЗАМЕЩЕННЫХ 5-[2-(4-)БЕНЗИЛОКСИФЕНИЛ]-1,2,4-ТРИАЗОЛОВ И АЦИЛГИДРАЗИДОВ**

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН РА, Ереван, Армения, e-mail: melik@cornet.am

Циклизацией тиосемикарбазидов в щелочной среде получены соответствующие 3-тио-4-фенил-5-[2-(4-)бензилоксифенил]-1,2,4-триазолы. Реакцией аминотетирования, цианэтилирования, алкилирования  $\alpha$ -эпоксидами получены 2-N-производные вышеуказанных триазолов, а алкилированием различными алифатическими и ароматическими галогенидами синтезированы 3-S-замещенные 1,2,4-триазолы. Взаимодействием гидразидов 2-(4-)бензилоксибензойных кислот с ангидридами дикарбоновых кислот получены ацилгидразиды. Исследована противоопухолевая активность синтезированных соединений.

**Ключевые слова:** гидразид; тиосемикарбазид; триазол; аминотетирование; цианэтилирование; алкилирование;  $\alpha$ -эпоксид; ацилгидразид; противоопухолевая активность.

Целью настоящей работы является синтез ранее не описанных 3-тио-4-фенил-5-[2-(4-)бензилоксифенил]-1,2,4-триазолов (VII, VIII). Такого рода соединения могли бы представить интерес как с химической точки зрения [1, 2], так и для испытания их биологического действия [3 – 6].

Исходными веществами для синтеза триазолов VII, VIII служили гидразиды III, IV, полученные 5 – 6 часовым нагреванием соответствующих этиловых эфиров 2-(4-)бензилоксибензойных кислот I, II с гидратом гидразина. Взаимодействием гидразидов III, IV с фенилизотиоцианатом синтезированы тиосемикарбазиды V, VI, которые кипячением в щелочной среде циклизованы в триазолы VII, VIII.

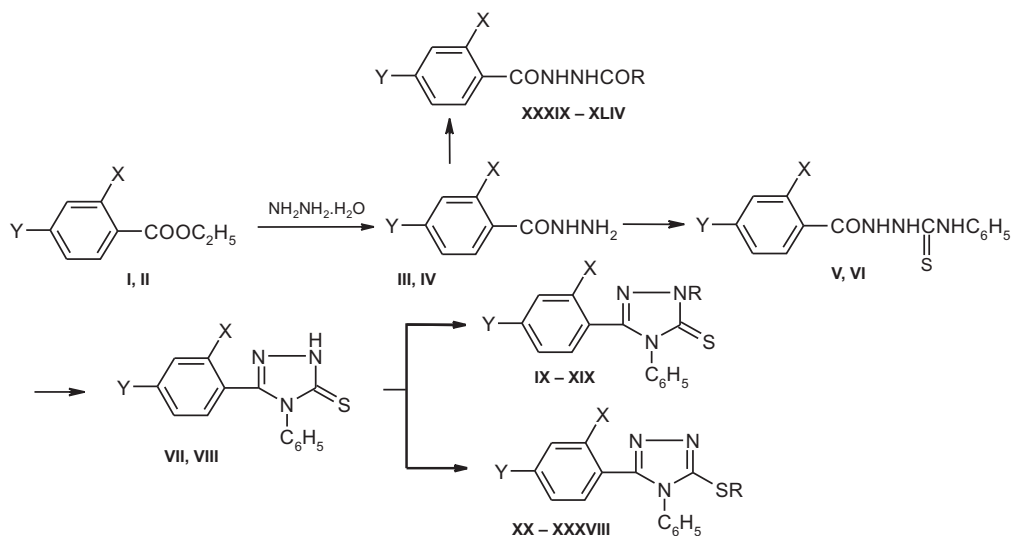
Исследования ИК-спектров [7], основности [8], дипольного момента [9] и электронного строения [10] 3-тио-4,5-замещенных 1,2,4-триазолов показали, что последние имеют тионное, а не тиольное строение. На это указывают также данные ИК-спектров VII, VIII, т.к. нет полос, принадлежащих колебаниям тиольной группы SH ( $2600 - 2500 \text{ см}^{-1}$ ), но обнаружены частоты валентного колебания группы C=S ( $1330 \text{ см}^{-1}$ ), группы NH ( $3100 \text{ см}^{-1}$ ) и тиоамидного фрагмента  $\text{=N-C=S}$  ( $1510 \text{ см}^{-1}$ ). Эти данные позволяют считать, что триазолы VII, VIII вступают в реакцию Манниха по амидной группе, подобно другим циклическим тиоамидам [11, 12]. Аминотетирование VII, VIII проведено с применением различных аминов в присутствии формалина в этаноле. Полученные 2-N-аминометил-1,2,4-триазолы IX – XII, XVII, XVIII — белые кристаллические вещества с более низкими температурами плавления по сравнению с исходными VII, VIII. 2-N-Оксиметильные производные XIII, XIX получены 1-часовым нагреванием VII, VIII в избытке формалина. Исследование реакции цианэтилирования показало, что триазол VII вступает в реакцию с акрилонитрилом только в присутствии щелочного катализатора — триэтиламина. При этом получается N-цианэтилпроизводное XIV. Это твердое маслообразное

вещество, которое кристаллизуется через 3 – 4 дня. Взаимодействие соединения VII с несимметричными эпоксидами приводит к образованию вторичных спиртов XV, XVI, что согласуется с литературными данными [13]. Реакция алкилирования VII  $\alpha$ -окисями идет в изопропиловом спирте с применением незначительного количества воды при 3-часовом нагревании. Соединение XVI получено в виде 2 диастереоизомеров, на что указывают данные ЯМР  $^1\text{H}$  спектров.

Известно, что производные 3-тио-1,2,4-триазолов легко вступают также в реакцию алкилирования с образованием S-замещенных продуктов [14]. Изучение взаимодействия триазолов VII, VIII с алифатическими, замещенными и незамещенными бензилхлоридами, этиленхлоргидрином, аллилбромидом в щелочном растворе этанола показало, что триазолы VII, VIII вступают в реакцию не в тионной, а в тиольной форме с получением S-замещенных триазолов XX – XXXVIII. В качестве алкилирующего агента были применены также хлоруксусная,  $\alpha$ -бромпропионовая и  $\alpha$ -бромкапроновая кислоты. В этом случае применяли трехкратный избыток щелочи и водную среду.

Синтезированные нами гидразиды III, IV использованы также для получения ацилгидразидов. По литературным данным последние обладают противоспалительным, гипогликемическим, антибактериальным и другими свойствами [15]. С этой целью синтезирован ряд ацилгидразидов XXXIX – XLIV. Ацилирование осуществлено введением гидразидов III, IV в реакцию с малеиновым, фталевым, янтарным ангидридами в этилацетате. Интерес к этой группе соединений обусловлен и тем, что многие из них относятся к малотоксичным веществам [16].

Все синтезированные соединения представляют собой хроматографически чистые кристаллические вещества, идентифицированные с помощью элементного анализа, а также ЯМР  $^1\text{H}$ , масс- и ИК-спектров.



I, III, V, VII, IX – XVI, XX – XXIX, XXXIX – XLI: X OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, Y=H;  
 II, IV, VI, VIII, XVII – XIX, XXX – XXXVIII, XLII – XLIV: X=H, Y=OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>;  
 IX: R=CH<sub>2</sub>N-морфолил; X: R=CH<sub>2</sub>N-пиперидил; XI: R=CH<sub>2</sub>N-пирролидил; XII: R=CH<sub>2</sub>N-(C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>); XIII: R=CH<sub>2</sub>OH;  
 XIV: R=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN; XV: R=CH(OH)CH<sub>2</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; XVI: R=CH(OH)CH<sub>2</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub> – 4; XVII: R=CH<sub>2</sub>N-морфолил;  
 XVIII: R=CH<sub>2</sub>N-пиперидил; XIX: R=CH<sub>2</sub>OH; XX: R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; XXI: R=изо-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>; XXII: R=C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>; XXIII: R=CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>;  
 XXIV: R=CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>; XXV: R=CH<sub>2</sub>COOH; XXVI: R=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH; XXVII: R=CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; XXVIII: R=CH<sub>2</sub>[(3-Br-4-OCH<sub>3</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>];  
 XXIX: R=CH<sub>2</sub>[(3-NO<sub>2</sub> – 6-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>]; XXX: R=CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>; XXXI: R=CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>; XXXII: R=CH<sub>2</sub>[(3-Br-4-OCH<sub>3</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>];  
 XXXIII: R=CH<sub>2</sub>[(3-COCH<sub>3</sub> – 6-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>]; XXXIV: R=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH; XXXV: R=CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>; XXXVI: R=CH<sub>2</sub>COOH;  
 XXXVII: R=CH(CH<sub>3</sub>)COOH; XXXVIII: R=CH(C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)COOH; XXXIX: R=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH; XL: R=CH=CHCOOH;  
 XLI: R=(2-COOH)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; XLII: R=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH; XLIII: R=CH=CHCOOH; XLIV: R=(2-COOH)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.

### Экспериментальная химическая часть

Контроль за чистотой продуктов осуществляли методом ТСХ на пластинках “Silufol UV-254”; проявление в УФ-свете. ИК-спектры сняты на спектрофотометре “NA 330 FT-IR (США)” в пасте вазелинового масла. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H записаны на приборе “Varian Mercury-300” (300 МГц) в ДМСО-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт — ГМДС. Масс-спектры получены на спектрометре “MX-1321” с использованием системы прямого ввода образца в область ионизации при энергии ионизирующих электронов 60 эВ. Данные элементного анализа удовлетворяют вычисленным значениям.

Характеристики соединений VII – XIX

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С	R <sub>f</sub> *	Брутто-формула
VII	83,6	229 – 230	0,84	C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> OS
VIII	90,2	280 – 281	0,58	C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> OS
IX	62,5	82 – 83	0,64	C <sub>26</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S
X	63,7	121 – 122	0,60	C <sub>27</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> OS
XI	78,9	117 – 118	0,61	C <sub>26</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> OS
XII	61,2	95 – 96	0,69	C <sub>30</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> OS
XIII	75,0	79 – 80	0,70	C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S
XIV	67,8	67 – 68	0,81	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> OS
XV	52,3	86 – 87	0,66**	C <sub>30</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S
XVI	51,5	215 – 216	0,70**	C <sub>31</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S
XVII	97,8	212 – 213	0,75**	C <sub>26</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S
XVIII	97,7	165 – 166	0,76	C <sub>27</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> OS
XIX	98,2	256 – 257	0,78	C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S

\* Система бензол — ацетон, 2:1.

\*\* Система бензол — ацетон — этанол, 1:1:0,05.

Температуры плавления синтезированных соединений определены на приборе Voetius (ГДР).

**Гидразиды 2-(4)-бензилоксибензойных кислот (III, IV).** Смесь 25,6 г (0,1 моль) этилового эфира соответствующей кислоты I или II и 0,25 моль 60 % гидразингидрата кипятят в течение 8 – 10 ч. После охлаждения

Характеристики соединений XX – XXXVIII

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С	R <sub>f</sub> *	Брутто-формула
XX	66,0	139 – 140	0,60	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> OS
XXI	75,1	116 – 117	0,64	C <sub>24</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> OS
XXII	66,7	69 – 70	0,72	C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> OS
XXIII	67,2	119 – 120	0,68	C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> OS
XXIV	66,9	91 – 92	0,70	C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> OS
XXV	78,7	190 – 191	0,62**	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S
XXVI	75,0	125 – 126	0,55***	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S
XXVII	65,4	60 – 61	0,65	C <sub>28</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> OS
XXVIII	84,5	101 – 102	0,73	C <sub>29</sub> H <sub>24</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S
XXIX	72,5	131 – 132	0,78	C <sub>30</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S
XXX	98,5	175 – 176	0,52	C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> OS
XXXI	75,0	192 – 193	0,57	C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> OS
XXXII	97,5	106 – 107	0,60	C <sub>29</sub> H <sub>24</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S
XXXIII	80,0	174 – 175	0,53	C <sub>32</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S
XXXIV	75,0	179 – 180	0,59**	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S
XXXV	50,5	203 – 204	0,55**	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S
XXXVI	95,0	198 – 199	0,60**	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S
XXXVII	93,7	182 – 183	0,58**	C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S
XXXVIII	95,6	116 – 118	0,64**	C <sub>27</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S

\* Система бензол — ацетон, 2:1.

\*\* Система бензол — ацетон — этанол, 1:1:0,25.

\*\*\* Система бензол — ацетон, 1:1.

## Характеристики соединений XXXIX – XLIV

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С	$R_f$	Брутто-формула
XXXIX	82,3	191 – 192	0,61*	$C_{18}H_{18}N_2O_5$
XL	85,4	215 – 216	0,50*	$C_{18}H_{16}N_2O_5$
XLI	77,7	147 – 148	0,83**	$C_{22}H_{18}N_2O_5$
XLII	70,5	197 – 198	0,53**	$C_{18}H_{18}N_2O_5$
XLIII	95,0	174 – 175	0,64**	$C_{18}H_{16}N_2O_5$
XLIV	69,8	187 – 188	0,67**	$C_{22}H_{18}N_2O_5$

\* Система бензол — ацетон — этанол, 1:1:0,05.

\*\* Система бензол — ацетон, 1:1.

дения кристаллы отфильтровывают, промывают холодным этанолом. Перекристаллизацию проводят из этанола. Соединение III: выход 17,5 г (72,3 %); т. пл. 78 – 79 °С,  $R_f$  0,72 (бензол — ацетон, 1:1).  $C_{14}H_{14}N_2O_2$ .

Соединение IV: выход 22,3 г (92,1 %); т. пл. 140 – 141 °С,  $R_f$  0,58 (бензол — ацетон, 1:1).  $C_{14}H_{14}N_2O_2$ .

**Тиосемикарбазиды (V, VI).** Кипятят 2,42 г (10 ммоль) гидразида III или IV, 1,35 г (10 ммоль) фенилизотиоцианата в 20 мл этанола в течение 4 – 5 ч. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола или диоксана.

Соединение V: выход 3,1 г (80,1 %); т. пл. 178 – 179 °С,  $R_f$  0,80 (бензол — ацетон, 2:1).  $C_{21}H_{19}N_3O_2S$ .

Соединение VI: выход 3,4 г (90,6 %); т. пл. 185 – 186 °С,  $R_f$  0,67 (бензол — ацетон, 2:1).  $C_{21}H_{19}N_3O_2S$ .

**3-Тио-4-фенил-5-[(2-(4)-бензилоксифенил]-1,2,4-триазолы (VII, VIII).** 3,78 г (10 ммоль) тиосемикарбазида V или VI, 1 г едкого кали в 50 мл воды кипятят 2 ч. Раствор отфильтровывают, осаждают уксусной кислотой. Осадок фильтруют, промывают водой, высушивают и перекристаллизовывают из 70 % этанола (табл. 1).

ИК-спектр VII,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3100 (NH); 3020 (C-H аром. кольца); 1610 (C=C, аром.); 1570 (C=N); 1540 (=N-C=S, тиаомид); 1466 (триазол. кольцо); 1320 (C=S); 1160 (C-O-C); 1050 ( $\delta$ , C-H аром. кольца); 850 (C-N).

**2-N-Аминометилтриазолинтион-3 (IX – XII, XVII, XVIII).** 1,8 г (5 ммоль) 3-тиотриазола VII или VIII растворяют в 5 мл этанола, прибавляют 6 ммоль

соответствующего амина, затем постепенно добавляют при встряхивании 4 мл формалина. Смесь оставляют на 7 ч при 20 – 25 °С. Выпавший осадок фильтруют. Перекристаллизацию проводят из 70 % этанола (табл. 1).

ИК-спектр X,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3025 (C-H аром. кольца); 2740 (CH<sub>2</sub>-N); 1610 (C=C, аром.); 1565 (C=N); 1500 (=N-C=S, тиаомид); 1460 $\delta_{as}$  (CH<sub>2</sub>); 1380 $\delta_s$  (CH<sub>2</sub>); 1330 (C=S); 860 (C-N).

Масс-спектр IX,  $m/z$  ( $I_{отн.}$ ): 458 (M<sup>+</sup>, 1,31); 360 (3,06); 186 (1,45); 101 (8,12); 100 (100); 99 (13,13); 91 (2,74).

**2-N-Гидроксиметилентриазолинтионы-3 (XIII, XIX).** 1,8 г (5 ммоль) 3-тиотриазола VII или VIII растворяют в 10 мл этанола и добавляют постепенно 6 мл формалина. Смесь кипятят в течение 1 ч. Упаривают большую часть этанола, прибавляют 10 мл воды, фильтруют образовавшийся осадок и перекристаллизовывают из этанола (табл. 1).

Данные спектров ЯМР <sup>1</sup>H

Соединение	Химические сдвиги, $\delta$ , м.д. (КССВ, J, Гц)
VIII	5,04 (д, 2H, J = 6,4, OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), [6, 85 (м, 2H), 7,15 – 7,31 (м, 9H), 7,45 (м, 3H) аром. H]
XI	1,75 (м, 4H, 2CH <sub>2</sub> пиррол.), 2,96 (м, 4H, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> пиррол.), 4,81 (с, 2H, CH <sub>2</sub> N), 5,23 (д, 2H, J = 6,4, OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), [6,82 (м, 1H, <i>n</i> -NC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 6,91 – 7,12 (м, 4H, <i>o</i> -, <i>m</i> -NC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) аром. H]
XIV	3,12 (м, 2H, CH <sub>2</sub> CN), 4,55 (м, 2H, NCH <sub>2</sub> ), 4,81 (д, 2H, J = 6,5, OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), [6,84 (м, 1H), 7,05 (м, 5H), 7,2 – 7,47 (м, 8H) аром. H]
XVI	2,27 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 3,68 – 4,04 (м, 4H, NCH <sub>2</sub> и CH <sub>2</sub> O), [4,32 (м, 0,3H), 4,49 (м, 0,7H, OCH), [4,77 (д, 0,7H, J = 12,4), 4,81 (д, 0,3H, J = 12,4), 4,95 (д, 0,7H, J = 12,4), 4,98 (д, 0,3H, J = 12,4, OCH <sub>2</sub> ), [5,27 (д, 0,3H, J = 6,1), 5,59 (д, 0,7H, J = 4,8, OH), 6,68 – 7,67 (м, 18H, 2C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , 2C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )
XIX	5,04 (д, 2H, J = 6,4, OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 5,55 (м, 2H, CH <sub>2</sub> OH), 6,62 (м, 1H, CH <sub>2</sub> OH) [6,83 (м, 2H), 7,22 – 7,39 (м, 9H), 7,55 (м, H) аром. H]
XXI	1,44 (с, 6H, J = 6,7, SCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 3,89 (сп, 1H, J = 6,7, CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 4,83 (д, 2H, J = 6,5, OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 7,10 (тт, 1H, J = 7,1, 1,5 <i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 7,10 (м, 2H, <i>m</i> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 7,25 (м, 2H, <i>o</i> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 7,12 (м, 5H, NC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 6,85 – 7,42 (м, 4H, аром. H)
XXVIII	3,83 (с, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 4,32 (с, 2H, SCH <sub>2</sub> ), 4,78 (д, 2H, J = 6,5, OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), [6,78 (д, 1H, J = 8,5, <i>m</i> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 6,85 (д, 1H, J = 2,3, 8,5, <i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 6,95 (дд, 1H, J = 2,3, <i>o</i> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), [7,01 – 7,47 (м, 3H), 7,2 – 7,37 (м, 9H), 7,47 (м, 2H), аром. H]
XXXIII	1,42 (т, 3H, J = 7,0, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 2,52 (с, 3H, COCH <sub>3</sub> ), 4,13 (к, 2H, J = 7,0, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 4,38 (с, 2H, SCH <sub>2</sub> ), 5,05 (д, 2H, J = 6,4, OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), [6,85 (д, 1H, J = 9,1, <i>m</i> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 6,91 (д, 1H, J = 9,1, 2,8, <i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 6,97 (д, 1H, J = 2,8, <i>o</i> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 7,15 – 7,92 (м, 14H, аром. H)]
XXXVIII	0,92 (т, 3H, J = 7,0, CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1,25 – 1,49 (м, 4H, CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1,91 (м, 2H, CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 4,18 (т, 1H, J = 6,9, SCH), 5,06 (д, 2H, J = 6,4, OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), [6,85 (м, 2H), 7,2 – 7,4 (м, 9H), 7,55 (м, 3H) аром. H], 12,10 (уш. с, 1H, COOH)
XXXIX	5,31 (д, 2H, J = 6,5, OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 2,45 (с, 4H, J = 8,1, CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ), 7,01 – 7,94 (м, 9H, аром. H), 10,08, 10,42 (м, 2H, J = 5,5, 2NH), 11,80 (уш. с, 1H, COOH)
XLIII	5,13 (д, 2H, J = 6,4, OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 6,25, 6,54 (дд, 2H, CH=CH), [7,01 (м, 2H), 7,91 (м, 2H) C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ], 7,22 – 7,41 (м, 5H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 10,61 (уш. с, 1H, COOH), 11,42, 13,65 (уш. с, 2H, 2NH)

**2-N-(β-Цианэтил)-4-фенил-5-(2-бензилокси-фенил)-1,2,4-триазолинтион-3 (XIV).** 0,19 г (0,5 ммоль) 3-тиотриазола VII кипятят с 0,5 мл свежеперегнанного акрилонитрила в 1 мл воды в присутствии 1 мл триэтиламина 4 ч. Раствор выпаривают, прибавляют 10 мл воды, экстрагируют хлороформом. Сушат над безводным сульфатом натрия. Отгоняют растворитель, образовавшееся масло кристаллизуют из 70 % этанола (табл. 1).

ИК-спектр XIV,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3030 (C-H аром. кольца); 2255 (C≡N); 1660 (C=C, аром.); 1560 (C=N); 1330 (C=S); 1460 $\delta_{\text{ас}}$ , 1390 $\delta_{\text{с}}$  (CH<sub>2</sub>); 1170 (C-O-C).

**2-N-[(2-Фенокси-, 4-метилфенокси)-β-оксиэтил]-4-фенил-5-(2-бензилоксифенил)-1,2,4-триазолинтион-3 (XV, XVI).** К раствору 1,8 г (0,5 ммоль) 3-триазола VII в 5 мл изопропилового спирта добавляют 0,5 ммоль соответствующего феноксиметилоксирана и 2–3 капли воды. Смесь кипятят 4 ч. После частично выпаривания растворителя выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из 70 % этанола (табл. 1).

**3-S-Замещенные 1,2,4-триазолы (XX–XXIV, XXVI–XXXV).** 0,14 г (2,5 ммоль) едкого кали растворяют в 15 мл этанола и прибавляют 0,89 г (2,5 ммоль) триазола VII или VIII. После растворения последнего добавляют 2,5 ммоль соответствующего хлорида или бромида. Смесь нагревают на водяной бане в течение 30–40 мин. Охлаждают, приливают 40–50 мл воды и оставляют на 10–12 ч. Отфильтровывают кристаллы, промывают водой и перекристаллизовывают из этанола (табл. 2).

ИК-спектр XXXI,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3032 (C-H аром. кольца); 1658 (C(CH<sub>3</sub>)=C); 1605 (C=C, аром.); 1470 ( $\delta_{\text{ас}}$  CH<sub>3</sub>); 1380 ( $\delta_{\text{с}}$  CH<sub>3</sub>); 1240 (OCH<sub>2</sub>); 830, 1000 (=CH<sub>2</sub>).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ ): XXVI — 403 (M<sup>+</sup>, 6,88); 358 (4,81); 343 (8,87); 251 (4,60); 194 (9,22); 91 (61,56); 60 (88,81); 59 (100); 45 (67,65). XXIX — 538 (M<sup>+</sup>, 5,21); 448 (38,62); 431 (9,20); 386 (46,41); 358 (42,92); 326 (5,46); 279 (16,53); 206 (24,48); 194 (34,74); 91 (100); 76 (31,10).

XXXIV — 403 (M<sup>+</sup>, 3,80); 358 (12,85); 343 (32,88); 93 (27,18); 92 (100); 61 (51,67).

**[3-S-(Карбоксиметил-, 2-замещенные карбоксиметил)-1,2,4-триазолы (XXV, XXXVI–XXXVIII).** К смеси 0,89 г (2,5 ммоль) триазола VII или VIII, 0,42 (7,5 ммоль) КОН в 50 мл воды добавляют 2,5 ммоль соответствующей хлор-, α-бромкислоты и кипятят 5–6 ч. Раствор отфильтровывают и осаждают ледяной уксусной кислотой. Через 12 ч кристаллы отделяют и перекристаллизовывают из этанола (табл. 3, 4).

ИК-спектр XXV,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3560 (OH); 3020 (C-H аром. кольца); 1600 (C=C, аром.); 1575 (C=N); 1470 (CH<sub>2</sub>); 1185 (C-O-C); 1013 ( $\delta$ , C-H аром. кольца); 850 (C-N).

**Ацилгидразиды (XXXIX–XLIV).** К раствору, содержащему 0,6 г (2,5 ммоль) гидразида III или IV в 15 мл этилацетата, добавляют при перемешивании раствор соответствующего ангидрида (янтарный, малеиновый, фталевый) в 10 мл этилацетата. Смесь вы-

держивают при комнатной температуре 7 ч. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола или диоксана (табл. 3).

ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : XL — 3282, 3190 (NH, OH, ас-соц.); 3050 (C-H); 1697 (C=O); 1660 (C=C, аром.); 1640 (CH=CH); 870 (C-N). XLIV — 3190, 3100 (NH, OH, ас-соц.); 1720 (COOH); 1640 (CONH); 1605 (C=C, аром.); 840 (C-N).

### Экспериментальная биологическая часть

Противоопухолевую активность триазолов VIII, IX, XI, XVI, XVII, XXII, XXIII, XXV, XXVI, XXIX, XXXIII, XXXIV, XXXVI и XXXVII изучали на модели перевиваемой опухоли мышей саркоме 37 согласно [17]. Соединения вводили животным (белым беспородным мышам массой 20–25 г) в виде взвеси в 0,5 % растворе карбоксиметилцеллюлозы ежедневно внутривентриально в течение 6 дней. Терапевтические дозы для XVII и XXXVII составляли 125 мг/кг, а для остальных — 150 мг/кг. Коррекцию дозы проводили по ходу химиотерапевтического эксперимента. Противоопухолевый эффект оценивали по проценту торможения роста опухоли. Всего в опытах использовали 110 мышей.

Полученные данные обрабатывали статистически по методу Стьюдента-Фишера.

Установлено, что среди 4-бензилоксифенилзамещенных производных слабой противоопухолевой активностью обладают меркапто- и карбоксиметилтиотриазолы VIII, XXXVI, XXXVII, которые угнетают рост саркомы 37 на 37–43 % ( $p \leq 0,05$ ). Аналогичное терапевтическое действие (торможение роста опухоли на 46 и 40 % ( $p < 0,05$ ) среди орто-замещенных производных проявляют бутилтио- и карбоксиметилтио-замещенные триазолы XXII, XXV. В данном ряду несколько большей противоопухолевой активностью обладают 5-аллилтио-, 2-этокси-5-нитробензилтиотриазолы XXIII, XXIX и 2-N-морфолинометилтриазолинтион-3 IX. В дозе 150 мг/кг они угнетают рост саркомы 37 на 54–56 % ( $p < 0,05$ ).

### ЛИТЕРАТУРА

1. И. Л. Шегал, И. Я. Постовский, *Химия гетероцикл. соед.*, № 3, 449–454 (1965).
2. Т. П. Кофман, Г. Л. Успенская, Н. Ю. Медведева, М. С. Певзнер, *Химия гетероцикл. соед.*, № 7, 991–994 (1976).
3. Т. Р. Овсеян, А. Х. Аветисян, С. М. Терджанян и др., *Арм. хим. ж.*, **43**(6), 399–405 (1990).
4. Т. Р. Овсеян, А. Х. Аветисян и А. П. Енгоян, *Арм. хим. ж.*, **36**(5), 309–313 (1983).
5. V. Baretrias, J. H. Marriot, C. Melin, et al., *J. Med. Chem.*, **43**, 1910–1926 (2000).
6. P. K. Michra, R. K. Michra, R. K. Tavari, *J. Ind. Chem. Soc.*, **68**(2), 110–112 (1991); *Chem. Abstr.*, **115**, 183200a (1990).
7. И. Л. Шегал, И. Я. Постовский, *Химия гетероцикл. соед.*, № 1, 133–138 (1965).
8. Л. И. Багал, М. С. Певзнер, В. А. Лопырев, *Химия гетероцикл. соед.*, № 3, 440–448 (1966).
9. И. Б. Мажейка, Г. И. Чапен, С. А. Гиллер, *Химия гетероцикл. соед.*, № 5, 776–787 (1966).

10. Е. Г. Ковалев, И. Я. Постовский, *Химия гетероцикл. соед.*, № 8, 1138 – 1142 (1970).
11. Е. Н. Гурьянова, И. И. Эйтингтон, М. С. Фельдштейн, *Ж. общей химии*, **31**, 3709 – 3713 (1961).
12. H. Zinner, O. Schmidt, et al., *Ber.*, **90**, 2853 – 2856 (1957); **93**, 2035 – 2041 (1960).
13. Т. П. Кофман, Г. А. Зыкова, В. И. Мандилова и др., *Химия гетероцикл. соед.*, № 7, 997 – 1002 (1974).
14. М. А. Калдрикан, Л. А. Григорян, Р. Г. Мелик-Оганджян, Ф. Г. Арсенян, *Хим.-фарм. журн.*, **43**(5), 11 – 13 (2009).
15. Н. В. Колотова, Е. Н. Козьминых, В. Э. Колла и др., *Хим.-фарм. журн.*, **33**(5), 22 – 28 (1999).
16. В. О. Козьминых, В. Э. Колла, С. А. Шеленкова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **27**(51), 45 – 51 (1993).
17. З. П. Софьина, А. Б. Сыркин и др., *Экспериментальная оценка противоопухолевых веществ в СССР и США*, Медицина, Москва (1980).

Поступила 26.01.11

## **SYNTHESIS AND ANTITUMOR ACTIVITY OF 2-N,3-S-SUBSTITUTED-5-(2,4-BENZYLOXYPHENYL)-1,2,4-TRIAZOLES AND ACYLHYDRAZIDES**

L. A. Grigoryan, M. A. Kaldrikyan, R. G. Melik-Ogandzhanyan\*, and F. G. Arsenyan

Mndzhoyan Institute of Fine Organic Chemistry, Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry, National Academy of Sciences of Armenia, Yerevan, 375014 Armenia;

\* e-mail: melik@cornet.am

3-Thio-4-phenyl-5-(2-,4-benzyloxyphenyl)-1,2,4-triazoles have been synthesized by cyclization of the corresponding thiosemicarbazides. A series of new 2-N-substituted triazoles have been obtained by reactions of aminomethylation, oxymethylation, cyanethylation and alkylation with  $\alpha$ -epoxides. The S-alkylation of 3-thio-4-phenyl-5-(2-,4-benzyloxyphenyl)-1,2,4-triazoles has been studied with aliphatic and aromatic halogenides, chloroacetic-, bromopropionic and bromocaproic acids, and the corresponding 3-S-substituted triazoles have been synthesized. The acylation of hydrazides of 2-,4-benzyloxybenzoic acids with anhydrides of dicarboxylic acids has been carried out. The antitumor activity of the synthesized compounds has been studied.

**Key words:** Hydrazide; thiosemicarbazide; triazole; aminomethylation; cyanethylation;  $\alpha$ -epoxide; acylhydrazide; antitumor activity