

Химия

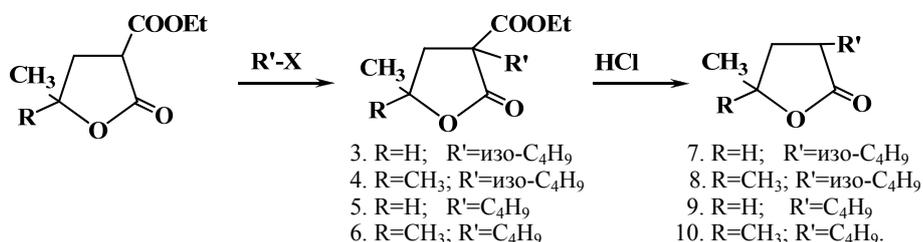
УДК 547.574(088.8)

Т. В. КОЧИКЯН, Э. В. АРУТЮНЯН, В. С. АРУТЮНЯН

СИНТЕЗ НОВЫХ 1,2,4-ТРИАЗОЛОВ

Алкилированием 2-этоксикарбонил-4-замещенных пентанолидов и дальнейшим гидролизом синтезированных продуктов получены новые производные γ -лактонов. На основе последних синтезированы новые производные 1,2,4-триазолов, содержащие гидроксильные группы в боковой цепи.

Биологические исследования синтетических аналогов распространенных в животном и растительном мире гетероциклических соединений показали, что большинство из них проявляют широкий спектр биологических действий. В этом ряду определенный интерес представляют производные 1,2,4-триазолов, которые в основном имеют синтетическое происхождение. Отдельные представители этого класса соединений проявляют гипотензивный эффект [1], обладают противоопухолевой [2], фунгицидной [3], антибактериальной [4] и другими активностями. Производные 1,2,4-триазолов, содержащие в боковой цепи гидроксильные группы, увеличивают гидрофильность целевых соединений. В ряду последних выявлены производные, оказывающие стабилизирующее действие на мембраны красных кровяных клеток [5]. Для синтеза соединений, содержащих гидроксильные группы, хорошими синтонами являются γ -лактоны. С целью получения новых производных последних нами изучена реакция алкилирования 2-этоксикарбонил-4-замещенных пентанолидов (1, 2) и гидролиз полученных продуктов (3–6):



Установлено, что соединения 1, 2 успешно алкилируются алкилгалогенидами в присутствии этилата натрия в среде абс. этилового спирта с образованием 2-этоксикарбонил-2,4-дизамещенных-4-пентанолидов (3–6). Показано, что в результате кислотного гидролиза соединений 3–6 с высокими выходами образуются 2,4-дизамещенные-4-пентанолиды (7–10).

бромистого алкила. Перемешивали 1 ч при комнатной температуре и 16 ч при 75–80°C. После отгонки этанола смесь охлаждали, к остатку добавляли подкисленную (HCl) воду, продукт реакции экстрагировали эфиром, экстракты промывали водой и сушили безводным сульфатом магния. После отгонки растворителя остаток перегоняли в вакууме.

ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1760 (C=O лактон); 1730, 1725 (C=O сл. эфир); 1220, 1180 (C–O–C).

2-Этоксикарбонил-2-изобутил-4-пентанолид (3). Выход 73%. $T_{\text{кип.}}$ 84–85°C/1 мм. рт. ст. n_D^{20} 1,4484, d_4^{20} 1,0405. Найдено, %: C 63,25; H 8,83. $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_4$. Вычислено, %: C 63,16; H 8,77. R_f 0,45 (A).

2-Этоксикарбонил-2-изобутил-4,4-диметилбутанолид (4). Выход 63%. $T_{\text{кип.}}$ 100°C/2 мм. рт. ст. n_D^{20} 1,4490, d_4^{20} 1,0236. Найдено, %: C 64,41; H 9,02. $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_4$. Вычислено, %: C 64,46; H 9,09. R_f 0,44 (A).

2-Этоксикарбонил-2-бутил-4-пентанолид (5). Выход 83%. $T_{\text{кип.}}$ 90–92°C/1 мм. рт. ст. n_D^{20} 1,4493, d_4^{20} 1,0388. Найдено, %: C 63,43; H 8,82. $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_4$. Вычислено, %: C 63,16; H 8,77. R_f 0,47 (A).

2-Этоксикарбонил-2-бутил-4,4-диметилбутанолид (6). Выход 85%. $T_{\text{кип.}}$ 96–98°C/1 мм. рт. ст. n_D^{20} 1,4505, d_4^{20} 1,0258. Найдено, %: C 64,65; H 9,20. $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_4$. Вычислено, %: C 64,46; H 9,09. R_f 0,52 (A).

2,4-Дизамещенные-4-пентанолиды (7–10). Смесь 0,05 моль соответствующего соединения 3, 4 и 180 мл разбавленной (1:2) соляной кислоты нагревали при слабом кипении 12 ч. После охлаждения продукт реакции экстрагировали эфиром. Экстракты промывали водой и сушили безводным сульфатом магния. После отгонки растворителя остаток перегоняли в вакууме.

ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1760 (C=O лактон); 1220, 1180 (C–O–C).

2-Изобутил-4-пентанолид (7). Выход 75%. $T_{\text{кип.}}$ 57°C/1 мм. рт. ст. n_D^{20} 1,4400, d_4^{20} 0,9495. Найдено, %: C 69,31; H 10,19. $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_2$. Вычислено, %: C 69,23; H 10,26. R_f 0,61 (A).

2-Изобутил-4,4-диметилбутанолид (8). Выход 60%. $T_{\text{кип.}}$ 74°C/2 мм. рт. ст. n_D^{20} 1,4390, d_4^{20} 0,9360. Найдено, %: C 70,51; H 10,52. $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2$. Вычислено, %: C 70,65; H 10,59. R_f 0,58 (A).

2-Бутил-4-пентанолид (9). Выход 76%. $T_{\text{кип.}}$ 58°C/1 мм. рт. ст. n_D^{20} 1,4390, d_4^{20} 0,9490. Найдено, %: C 69,10; H 10,40. $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_2$. Вычислено, %: C 69,23; H 10,26. R_f 0,68 (A).

2-Бутил-4,4-диметилбутанолид (10). Выход 80%. $T_{\text{кип.}}$ 71–72°C/1 мм. рт. ст. n_D^{20} 1,4400, d_4^{20} 0,9283. Найдено, %: C 70,75; H 10,45. $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2$. Вычислено, %: C 70,65; H 10,59. R_f 0,51 (A).

Гидразиды 2-замещенной-4-гидроксипентановой кислоты (11–14). К раствору 0,13 моль соответствующего 2,4-дизамещенного-4-пентанолида в 35 мл этанола добавляли 11,2 г 85%-го гидразингидрата. Интенсивно перемешивали и оставляли на 0,5 ч при 20–25°C, затем нагревали 2 ч на кипящей водяной бане. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали этанолом и сушили.

ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1654 (C=O амид); 3100–3400 (–NH, –NH₂, –OH).

Гидразид 2-изобутил-4-гидроксипентановой кислоты (11). Выход 73,3%. $T_{\text{пл.}}$ 96–98°C. Найдено, %: C 57,49; H 10,59. $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{O}_2\text{N}_2$. Вычислено, %: C 57,45; H 10,64. R_f 0,47 (A).

ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0,91 д (6H, CH_3); 1,18 д (3H, CH_3); 1,49 м (2H, CH_2); 1,62 м (1H, CH); 1,68 м (2H, CH_2); 2,43 м (H, CH); 3,58 с (H, OH); 3,84 д (2H, NH_2); 4,03 м (H, CH); 8,72 с (H, NH).

Гидразид 4-метил-2-изобутил-4-гидроксипентановой кислоты (12). Выход 81%. $T_{\text{пл}}$ 76–78 $^\circ\text{C}$. Найдено, %: C 59,47; H 10,96. $\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_2$. Вычислено, %: C 59,41; H 10,90. R_f 0,43 (A).

ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0,91 д (6H, CH_3); 1,24 д (6H, CH_3); 1,49 д (2H, CH_2); 1,62 м (1H, CH); 1,68 м (2H, CH_2); 2,43 м (H, CH); 3,58 с (H, OH); 3,84 д (2H, NH_2); 8,72 с (H, NH).

Гидразид 2-бутил-4-гидроксипентановой кислоты (13). Выход 74%. $T_{\text{пл}}$ 137–139 $^\circ\text{C}$. Найдено, %: C 57,60; H 10,80. N 14,47. $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{O}_2\text{N}_2$. Вычислено, %: C 57,45; H 10,64; N 14,89. R_f 0,61 (C).

ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0,91 д (3H, CH_3); 1,18 д (3H, CH_3); 1,25 м (2H, CH_2); 1,33 м (2H, CH_2); 1,53 м (2H, CH_2); 1,68 м (2H, CH_2); 2,43 м (H, CH); 3,58 с (H, OH); 3,84 д (2H, NH_2); 4,03 м (H, CH); 8,72 с (H, NH).

Гидразид 4-метил-2-бутил-4-гидроксипентановой кислоты (14). Выход 86%. $T_{\text{пл}}$ 105–107 $^\circ\text{C}$. Найдено, %: C 59,60; H 10,75; N 14,00. $\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_2$. Вычислено, %: C 59,41; H 10,89; N 13,86. R_f 0,63 (C).

ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0,91 д (3H, CH_3); 1,24 д (6H, CH_3); 1,25 м (2H, CH_2); 1,33 м (2H, CH_2); 1,53 м (2H, CH_2); 1,68 м (2H, CH_2); 2,43 м (H, CH); 3,58 с (H, OH); 3,84 д (2H, NH_2); 4,03 м (H, CH); 8,72 с (H, NH).

1,4-Дизамещенные тиосемикарбазиды (15–19). Смесь 0,014 моль гидразида 2,4-дизамещенной-4-гидроксипентановой кислоты, 0,015 моль соответствующего изотиоцианата и 25 мл этанола интенсивно перемешивали до гомогенизации и нагревали 1 ч при 75–80 $^\circ\text{C}$. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали этанолом и сушили.

ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1695 (C=O амид); 3144, 3400, 3450 (–NH, –OH).

1-(2-Изобутил-4-гидроксипентаноил)-4-аллилтиосемикарбазид (15). Выход 55%. $T_{\text{квп}}$ 147–149 $^\circ\text{C}$ (вода:спирт = 1:3). Найдено, %: N 14,69; S 11,22. $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}_3\text{S}$. Вычислено, %: N 14,63; S 11,15. R_f 0,49 (B).

ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0,91 д (6H, CH_3); 1,18 д (3H, CH_3); 1,49 д (2H, CH_2); 1,62 м (1H, CH); 1,68 м (2H, CH_2); 2,43 м (H, CH); 3,58 с (H, OH); 4,03 м (H, CH); 4,13 д (2H, CH_2); 5,19 и 5,22 д (2H, = CH_2); 5,87 м (1H, =CH); 7,75 д (1H, CONH); 9,05 с (1H, NH); 9,72 с (1H, NH).

1-(4-Метил-2-изобутил-4-гидроксипентаноил)-4-аллилтиосемикарбазид (16). Выход 67,3%. $T_{\text{пл}}$ 145–147 $^\circ\text{C}$. Промывали эфиром. Найдено, %: N 13,89; S 10,68. $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{N}_3\text{S}$. Вычислено, %: N 13,95; S 10,63. R_f 0,54 (B).

ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0,91 д (6H, CH_3); 1,18 д (6H, CH_3); 1,49 д (2H, CH_2); 1,62 м (1H, CH); 1,68 м (2H, CH_2); 2,43 м (H, CH); 3,58 с (H, OH); 4,13 д (2H, CH_2); 5,19 и 5,22 д (2H, = CH_2); 5,87 м (1H, =CH); 7,75 д (1H, CONH); 9,05 с (1H, NH); 9,72 с (1H, NH).

1-(2-Бутил-4-гидроксипентаноил)-4-аллилтиосемикарбазид (17). Выход 95%. $T_{\text{пл}}$ 153–155 $^\circ\text{C}$ (вода:спирт = 1:1). Найдено, %: N 14,33; S 11,00. $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}_3\text{S}$. Вычислено, %: N 14,63; S 11,15. R_f 0,58 (B).

ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0,91 д (3H, CH_3); 1,18 д (3H, CH_3); 1,25 м (2H, CH_2); 1,33 м (2H, CH_2); 1,53 м (2H, CH_2); 1,68 м (2H, CH_2); 2,43 м (H, CH); 3,58 с

(H, OH); 4,03 м (H, CH); 4,13 д (2H, CH₂); 5,19 и 5,22 д (2H; =CH₂); 5,87 м (1H, =CH); 7,75 д (1H, CONH.); 9,05 с (1H, NH); 9,72 с (1H, NH).

1-(2-Бутил-4-гидроксипентаноил)-4-фенилтиосемикарбазид (18). Выход 76%. $T_{пл.}$ 135–137⁰С (вода:спирт = 1:1). Найдено, %: N 12,50; S 9,60. C₁₇H₂₇O₂N₃S. Вычислено, %: N 12,46; S 9,50. R_f 0,56 (B).

ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0,91 д (3H, CH₃); 1,18 д (3H, CH₃); 1,25 м (2H, CH₂); 1,33 м (2H, CH₂); 1,53 м (2H, CH₂); 1,68 м (2H, CH₂); 2,43 м (H, CH); 3,58 с (H, OH); 4,03 м (H, CH); 6,91 м (1H, CH аром.); 7,20 м (2H, CH аром.); 7,70 м (2H, CH аром.); 7,75 д (1H, CONH.); 9,05 с (1H, NH); 9,72 с (1H, NH).

1-(4-Метил-2-бутил-4-гидроксипентаноил)-4-фенилтиосемикарбазид (19). Выход 78%. $T_{пл.}$ 146–148⁰С (вода:спирт = 1:1). Найдено, %: N 12,86; S 9,66. C₁₆H₂₅O₂N₃S. Вычислено, %: N 13,00; S 9,91. R_f 0,64 (B).

ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0,91 д (3H, CH₃); 1,24 д (6H, CH₃); 1,25 м (2H, CH₂); 1,33 м (2H, CH₂); 1,53 м (2H, CH₂); 1,64 м (2H, CH₂); 2,43 м (H, CH); 3,65 с (H, OH); 6,81 м (1H, CH аром.); 7,20 м (2H, CH аром.); 7,70 м (2H, CH аром.); 7,75 д (1H, CONH.); 9,05 с (1H, NH); 9,72 с (1H, NH).

3-(1,3-Дизамещенные-3-гидроксипентанол)-4-замещенные-5-меркапто-1,2,4-триазолы (20–24). Смесь 10%-го раствора едкого натра (0,5 г NaOH в 4,5 мл воды), 0,011 моль соответствующего 1-(2,4-дизамещенного-4'-гидроксипентаноил)-4-замещенного тиосемикарбазида нагревали 4 ч на кипящей водяной бане. После охлаждения подкисляли разбавленной соляной кислотой до pH 1–2. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой и сушили.

ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1564 (C=N в кольце); 1640 (C=C) 3040; 3080 (=CH₂); 3150, 3360 (-OH).

3-(1-Изобутил-3-гидроксипентанол)-4-аллил-5-меркапто-1,2,4-триазол (20). Выход 60%. $T_{пл.}$ 98–100⁰С. Промывали эфиром. Найдено, %: N 15,69; S 11,84. C₁₃H₂₃ON₃S. Вычислено, %: N 15,61; S 11,90. R_f 0,48 (B).

ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1,91 д (6H, CH₃); 1,18 д (3H, CH₃); 1,49 д (2H, CH₂); 1,62 м (1H, CH); 1,68 м (2H, CH₂); 2,76 м (H, CH); 3,68 с (H, OH); 4,03 м (H, CH); 4,60 д (2H, CH₂); 5,22 и 5,37 д (2H; =CH₂); 5,87 м (1H, =CH); 13,32 с (1H, SH).

3-(3-Метил-1-изобутил-3-гидроксипентанол)-4-аллил-5-меркапто-1,2,4-триазол (21). Выход 84,4%. $T_{пл.}$ 152–154⁰С. Промывали эфиром. Найдено, %: N 14,89; S 11,27. C₁₄H₂₅ON₃S. Вычислено, %: N 14,84; S 11,31. R_f 0,49 (B).

ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1,91 д (6H, CH₃); 1,18 д (6H, CH₃); 1,49 д (2H, CH₂); 1,62 м (1H, CH); 1,68 м (2H, CH₂); 2,76 м (H, CH); 3,68 с (H, OH); 4,60 д (2H, CH₂); 5,22 и 5,37 д (2H; =CH₂); 5,87 м (1H, =CH); 13,32 с (1H, SH).

3-(1-Бутил-3-гидроксипентанол)-4-фенил-5-меркапто-1,2,4-триазол (22). Выход, 72%. $T_{пл.}$ 171–173⁰С. Промывали эфиром. Найдено, %: N 15,53; S 10,22. C₁₆H₂₃ON₃S. Вычислено, %: N 13,77; S 10,77. R_f 0,62 (B).

ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0,91 д (3H, CH₃); 1,18 д (3H, CH₃); 1,25 м (2H, CH₂); 1,33 м (2H, CH₂); 1,58 м (2H, CH₂); 1,73 м (2H, CH₂); 2,76 м (H, CH); 3,65 с (H, OH); 4,03 м (H, CH) 7,45 м (1H, CH аром.); 7,50 м (2H, CH аром.); 7,58 м (2H, CH аром.); 13,32 с (1H, SH).

3-(3-Метил-1-бутил-3-гидроксипентанол)-4-фенил-5-меркапто-1,2,4-триазол (23). Выход 75%. $T_{пл.}$ 115–117⁰С. Промывали эфиром. Найдено, %: N 13,30; S 10,15. C₁₇H₂₅ON₃S. Вычислено, %: N 13,17; S 10,03. R_f 0,52 (B).

ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0,91 д (3H, CH_3); 1,24 д (6H, CH_3); 1,25 м (2H, CH_2); 1,33 м (2H, CH_2); 1,58 м (2H, CH_2); 1,69 м (2H, CH_2); 2,76 м (H, CH); 3,65 с (H, OH); 7,45 м (1H, CH аром.); 7,50 м (2H, CH аром.); 7,58 м (2H, CH аром.); 13,32 с (1H, SH).

3-(1-Бутил-3-гидроксибутил)-4-аллил-5-меркапто-1,2,4-триазол (24).
Выход 75%. $T_{\text{пл}}$ 118–120 $^{\circ}\text{C}$. Промывали эфиром. Найдено, %: N 15,82; S 11,67. $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{ON}_3\text{S}$. Вычислено, %: N 15,61; S 11,90. R_f 0,56 (B).

ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0,91 д (3H, CH_3); 1,18 д (3H, CH_3); 1,25 м (2H, CH_2); 1,33 м (2H, CH_2); 1,58 м (2H, CH_2); 1,73 м (2H, CH_2); 2,76 м (H, CH); 3,58 с (H, OH); 4,03 м (H, CH) 4,60 д (2H, CH_2); 5,22 и 5,37 д (2H, $=\text{CH}_2$); 5,87 м (1H, $=\text{CH}$); 13,05 с (1H, SH).

Кафедра органической химии

Поступила 13.07.2010

ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнян В.С., Кочикян Т.В., Ковалев Г.В., Бугаева Л.И., Антадзе М.Г. Арм. хим. ж., 1985, т. 38, № 11, с. 688–692.
2. Tehranchian S., Akbarzadeh T., Fazeli Mr., Jamalifar H., Safiee A. Bioorg. Med. Chem. Lett., 2005, v. 15, № 4, p. 1023–1025.
3. Itoh H., Tanaka H., Otha H., Takeshiba H. Chem.Pharm.Bull., 2001, v. 49, № 7, p. 909–911.
4. Demirbas N., Uguruoglu R., Demirbas A. Bioorg. Med. Chem. Lett., 2002, v. 10, № 12, p. 3717–3723.
5. Кочикян Т.В., Самвелян М.А., Арутюнян Э.В., Арутюнян В.С., Аветисян А.А. Хим. ж. Арм., 2010, т. 63, № 1, с. 87–93.
6. Арутюнян В.С., Кочикян Т.В., Арутюнян Э.В., Аветисян А.А. Хим. ж. Арм., 2010, т. 53, № 3–4, с. 121–122.

Տ. Վ. ԳՈՇԻԿՅԱՆ, Է. Վ. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ, Վ. Ս. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ

ՆՈՐ 1,2,4-ՏՐԻԱԶՈՆԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Ամփոփում

2-Էթօքսիլկարբոնիլ-4-տեղակալված պենտանոլիդների ալկիլացմամբ և ստացված վերջանյութերի հետագա հիդրոլիզով ստացվել են γ -լակտոնների նոր ածանցյալներ: Վերջիններիս բազայի վրա սինթեզվել են 1,2,4-տրիազոլների նոր ածանցյալներ, որոնք կողմնային շղթայում պարունակում են հիդրօքսիլ խումբ:

T. V. GHOSHIKYAN, E. V. HAROUTYUNYAN, V. S. HAROUTYUNYAN

SYNTHESIS OF NEW 1,2,4-TRIAZOLES

Summary

New derivatives of γ -lactones have been obtained by means of alkylation of 2-ethoxycarbonyl-4-substituted pentanolids and further hydrolysis of the synthesized products. New derivatives of 1,2,4-triazoles, containing hydroxyl groups in lateral chain, have been synthesized on the base of the latter.