

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

СИНТЕЗ И ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ БЕНЗОФУРИЛЗАМЕЩЕННЫХ 1,2,4-ТРИАЗОЛОВ И ТРИАЗОЛИНТИОНОВ-5

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения, Ереван, Армения

Синтезированы 3-бензофурил-4-бензил(циклогексил)-5-меркапто-1,2,4-триазолы циклизацией соответствующих замещенных тиосемикарбазидов. Осуществлено S-алкилирование 5-меркаптотриазолов с различными алкилзамещенными бензилгалогенидами, хлорацетамидом, хлоруксусной, α -бромпропионовой и α -бромкапроновой кислотами. Изучена реакция аминотетирования и оксиметилирования 3-бензофурил-4-бензил(циклогексил)-5-меркапто-1,2,4-триазолов. Исследована противоопухолевая активность синтезированных соединений.

Ключевые слова: тиосемикарбазид, гидразид, меркаптотриазол, S-алкилирование, N-аминометилирование, триазолинтин-5.

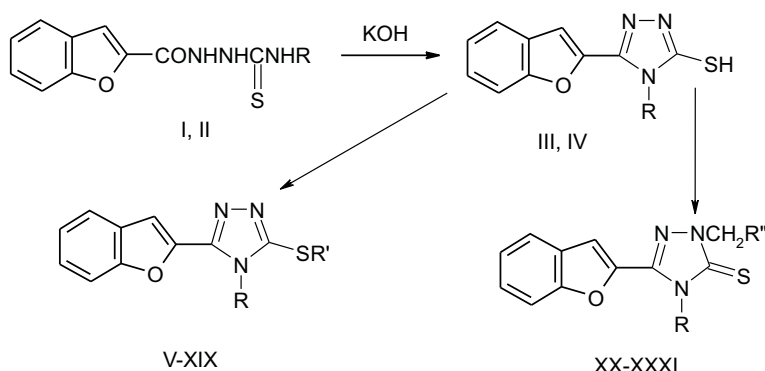
В развитие исследований в области производных 1,2,4-триазола в настоящей работе нами предпринят синтез новых бензофурилзамещенных 5-меркапто-1,2,4-триазолов, отличающихся от ранее полученных [1] наличием в положении 4 бензил- и циклогексил групп. Изучены условия реакции S-алкилирования и N-аминометилирования последних.

Синтез осуществлен по следующей схеме.

Взаимодействие гидрида бензофуран-2-карбоновой кислоты с бензил- и циклогексилтиоцианатами привело к замещенным тиосемикарбазидам I, II почти с количественными выходами. Превращение последних в 5-меркапто-1,2,4-триазолы III, IV осуществлено

2-часовым кипячением в среде 4,5 % водного раствора едкого кали с последующим подкислением смеси уксусной кислотой.

Взаимодействие меркаптотриазолов III и IV с различными бензилгалогенидами, этиленхлоргидрином, хлорацетамидом, металлхлоридом, проведено в спиртовом растворе эквимолярного количества едкого кали. В случае хлоруксусной, α -бромпропионовой и α -бромкапроновой кислот реакция осуществлена в водном растворе трехкратного избытка едкого кали. Были выделены соответствующие 3-бензофурил-5-S-замещенные триазолы V – XIX с достаточно высокими выходами.



III, V – XIII: R=бензил
 IV, XIV – XIX: R=циклогексил
 V: R'=3-Br-4-CH₃O-C₆H₃CH₂
 VI: R'=2,4-(CH₃)₂C₆H₃CH₂
 VII: R'=2-CH₃O-5-CH₃CO-C₆H₃CH₂
 VIII: R'=CH₂CONH₂
 IX: R'=CH₂COOH
 X: R'=CH(CH₃)COOH
 XI: R'=CH(C₄H₉)COOH
 XII: R'=CH₂CH₂OH
 XIII: R'=CH₂CH(CH₃)=CH₂
 XIV: R'=CH₂COOH
 XV: R'=CH(CH₃)COOH
 XVI: R'=CH(C₄H₉)COOH
 XVII: R'=CH₂CH₂OH

XXVIII: R'=CH₂CONH₂
 XIX: R'=CH₂C(CH₃)=CH₂
 XX: R=бензил, R''=пиперидил
 XXI: R=бензил, R''=морфолил
 XXII: R=циклогексил, R''=пиперидил
 XXIII: R=циклогексил, R''=морфолил
 XXIV: R=фенил, R''=пиперидил
 XXV: R=фенил, R''=морфолил
 XXVI: R=аллил, R''=пиперидил
 XXVII: R=аллил, R''=морфолил
 XXVIII: R=бензил, R''=OH
 XXIX: R=циклогексил, R''=OH
 XXX: R=фенил, R''=OH
 XXXI: R=аллил, R''=OH

Литературные данные относительно аминотетилирования 4-фенил-1,2,4-триазолинтиона-5 по азоту тиоамидной группы [2] служили предпосылкой для осуществления реакции аминотетилирования и оксиметилирования 5-меркаптотриазолов III, IV. Для этой цели были использованы также ранее синтезированные 3-бензофурил-4-фенил(аллил)-5-меркапто-1,2,4-триазолы [1]. При применении избытка вторичного амина (пиперидин, морфолин) и формалина, а также только формалина были получены 1-аминотетил- и 1-оксиметил-4-бензил(циклогексил, фенил, аллил)триазолинтионы-5 (XX – XXXI).

В ИК-спектрах отсутствие SH-полосы поглощения в области 2600 – 2500 см⁻¹, наличие полосы 3110 см⁻¹, принадлежащей валентному колебанию группы NH, и полосы 1328 см⁻¹, соответствующей колебанию C=S в тиоамиде, дают возможность ожидать, что в реакциях амино- и оксиметилирования триазолы будут реагировать не по сере в тиольной форме, а в тионной форме по NH. Это предположение подтвердилось в ходе наших исследований.

Все синтезированные соединения представляют собой хроматографически чистые кристаллические вещества, идентифицированные данными элементного

анализа, ЯМР ¹H, ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии.

Экспериментальная химическая часть

Спектры ЯМР ¹H сняты на приборе, “Mercury-300” в ДМСО-d₆ с рабочей частотой 300 МГц, внутренний стандарт — ТМС. Масс-спектры получены на масс-спектрометре “MX-1321” с непосредственным вводом образца в источник ионизации. Энергия ионизирующих электронов 60 эВ и температура на 40 – 50 °С ниже температур плавления. ИК-спектры сняты на спектрофотометре Specord “IR-75” в вазелиновом масле. Температуры плавления определены на микронагревательном столике Voetius (ГДР). ТСХ проведена на пластинках Silufol UV-254, проявление УФ-светом. Данные элементного анализа соответствуют вычислениям.

1-(2-Бензофурил)-4-бензил(циклогексил)тиосемикарбазиды (I, II) получены с 94 – 98 % выходами кипячением эквимолярных количеств гидрида бензофуран-2-карбоновой кислоты с бензил(циклогексил)изотиоцианатами в этаноле.

3-Бензофурил-4-бензил(циклогексил)-5-меркапто-1,2,4-триазолы (III, IV). Кипятят 7 ммоль бензил(циклогексил)тиосемикарбазиды I или II, 0,7 г едкого кали и 30 мл воды 2 ч. По охлаждению фильтруют, фильтрат подкисляют уксусной кислотой, промывают водой и перекристаллизовывают из этанола (табл. 1).

Масс-спектр III, *m/z* (*I*_{отн.}): 307 (M⁺, 78), 274(21), 186(6), 143(7), 92(14), 91 (100).

3-Бензофурил-4-бензил(циклогексил)-5-S-замещенные 1,2,4-триазолы (V – VIII, XII, XIII, XVII, XVIII, XIX). Растворяют 10 ммоль 5-меркапто-1,2,4-триазола III или IV в 0,56 г (10 ммоль) КОН в 20 мл этанола, прибавляют 10 ммоль соответствующего хлорида и нагревают 45 – 60 мин. По охлаждению добавляют воду, оставляют на ночь. Кристаллы фильтруют, перекристаллизовывают из этанола (табл. 1).

Триазолы IX – XI, XIV – XVI. К раствору 30 ммоль КОН в 30 мл воды и 10 ммоль меркаптотриазола III или IV добавляют 10 ммоль соответствующей хлор(бром)-кислоты и кипятят 5 – 6 ч. Охлаждают, фильтруют, фильтрат подкисляют уксусной кислотой. Оставляют на ночь. Кристаллы фильтруют, промывают водой и перекристаллизовывают из этанола (табл. 1).

1-N-Морфолино(пиперидино)метил-4-бензил(циклогексил, фенил, аллил)-3-бензофурил-1,2,4-триазолинтионы-5 (XX – XXVII). Растворяют 5 ммоль соответствующего 5-меркаптотриазола в 5 – 10 мл метанола и прибавляют 6 ммоль морфолина(пиперидина), затем по каплям приливают 8 ммоль формалина. Реакция сопровождается выделением тепла. После 5 – 6 ч стояния прибавляют 15 – 20 мл воды, выпавший осадок фильтруют, перекристаллизовывают из метанола (табл. 1).

1-Оксиметил-4-бензил(циклогексил, фенил, аллил)-3-бензофурил-1,2,4-триазолинтионы-5

Т а б л и ц а 1

Характеристики соединений III – XXXI

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С	R _f	Брутто-формула
III	92,5	217 – 218	0,59*	C ₁₇ H ₁₃ N ₃ OS
IV	90,7	205 – 206	0,57*	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ OS
V	84,6	132 – 134	0,51*	C ₂₅ H ₂₀ BrN ₃ O ₂ S
VI	95,0	114 – 115	0,55*	C ₂₆ H ₂₃ N ₃ OS
VII	90,0	116 – 117	0,67*	C ₂₇ H ₂₃ N ₃ O ₃ S
VIII	97,2	217 – 218	0,58**	C ₁₉ H ₁₆ N ₄ O ₂ S
IX	83,3	209 – 210	0,52**	C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O ₃ S
X	92,0	133 – 134	0,58**	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₃ S
XI	70,0	114 – 115	0,55**	C ₂₃ H ₂₃ N ₃ O ₃ S
XII	85,7	103 – 104	0,56**	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₂ S
XIII	97,0	133 – 134	0,62*	C ₂₁ H ₁₉ N ₃ OS
XIV	98,5	215 – 216	0,55**	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₃ S
XV	94,5	108 – 109	0,57**	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₃ S
XVI	92,6	77 – 78	0,59**	C ₂₂ H ₂₇ N ₃ O ₃ S
XVII	88,0	120 – 121	0,58**	C ₁₈ H ₂₁ N ₃ O ₂ S
XVIII	70,6	218 – 219	0,56**	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂ S
XIX	90,0	85 – 86	0,60*	C ₂₀ H ₂₄ N ₃ OS
XX	87,2	121 – 122	0,58*	C ₂₃ H ₂₄ N ₄ OS
XXI	80,5	148 – 149	0,54*	C ₂₁ H ₂₂ N ₃ O ₂ S
XXII	75,0	164 – 165	0,61*	C ₂₂ H ₂₈ N ₄ OS
XXIII	76,0	136 – 137	0,58*	C ₂₁ H ₂₆ N ₄ O ₂ S
XXIV	98,2	187 – 188	0,62*	C ₂₂ H ₂₂ N ₄ OS
XXV	97,0	191 – 192	0,55*	C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₂ S
XXVI	95,8	112 – 113	0,59*	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ OS
XXVII	92,8	136 – 137	0,64*	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂ S
XXVIII	95,6	146 – 147	0,65*	C ₁₈ H ₁₃ N ₃ O ₂ S
XXIX	93,7	125 – 126	0,67*	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₂ S
XXX	97,5	299 – 300	0,64*	C ₁₇ H ₁₃ N ₃ O ₂ S
XXXI	92,5	134 – 135	0,62*	C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O ₂ S

* бензол — ацетон (1,5:0,5);

** бензол — этанол (1,5:0,5).

Данные спектров ЯМР ^1H

Соединение	Химические сдвиги, δ , м.д. (КССВ, J, Гц)
VII	2,23 (с, 3H, COCH ₃), 3,92 (с, 3H, OCH ₃), 4,45 (с, 2H, SCH ₂), 5,42 (с, 2H, N CH ₂), [6,69 – 7,09 (м, 3H), 7,18 – 7,3 (м, 6H), 7,31 (м, 1H, C ₆ H ₅), 7,65 (м, 1H, C ₆ H ₄), 7,85 – 7,95 (м, 2H)арил]
VIII	3,96 (с, 2H, SCH ₂), 5,58 (с, 2H, NCH ₂), [7,1 – 7,20 (м, 3H), 7,22 – 7,4 (м, 6H), 7,7 (м, 1H, C ₆ H ₄)арил], 7,62 (д, 2H, NH ₂)
IX	4,02 (с, 2H, SCH ₂), 5,58 (с, 2H, NCH ₂), [7,17 (м, 2H), 7,19 – 7,22 (м, 2H), 7,23 – 7,35 (м, 4H), 7,51 (м, 1H, <i>n</i> -C ₆ H ₅), 7,65 (м, 1H, C ₆ H ₄)арил], 7,17 – 7,38 (ушир.с., 1H, OH)
XI	0,93 (т, 3H, J = 7,0, (CH ₂) ₃ CH ₃), 1,3 – 1,49 (м, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1,83 – 2,02 (м, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃), 4,15 (т, 1H, J = 6,9, SCH), 5,58 (с, 2H, NCH ₂), [7,14 (м, 2H), 7,20 – 7,36 (м, 4H), 7,52 (м, 1H, <i>n</i> -C ₆ H ₅), 7,64(м, 1H, C ₆ H ₄), 7,34 (с, 1H, =CH)арил], OH — очень широкий сигнал
XII	3,32 (т, 2H, J = 6,4, SCH ₂), 3,74 (тд, 2H, J ₁ = 6,5, J ₂ = 5,7, CH ₂ CH ₂ OH), 4,80 (т, 1H, J = 5,7, OH), 5,52 (с, 2H, NCH ₂), [7,11(м, 2H), 7,15 – 7,20 (м, 2H), 7,22 – 7,4 (м, 4H), 7,52 (м, 1H, <i>n</i> -C ₆ H ₅), 7,63 (м, 1H, C ₆ H ₄)арил]
XIV	[1,17 – 1,35 (м, 1H), 1,37 – 1,51 (м, 2H), 1,72 (м, 1H), 1,87 – 2,10 (м, 4H), 2,05 – 2,20 (м, 2H)C ₆ H ₁₁], 4,05 (с, 2H, SCH ₂), 4,43 (тт, 1H, J ₁ = 12,2, J ₂ = 3,8, NCH), [7,25 (м, 1H), 7,32 (м, 1H), 7,59 (м, 1H), 7,70 (м, 1H, C ₆ H ₄)арил], 3,0 (ушир.с., 1H, OH)
XV	[1, 26 (м, 1H), 1, 35 – 1, 51 (м, 2H), 1,73 (м, 1H), 1,87 – 1,98 (м, 4H), 2,03 – 2,20 (м, 2H)C ₆ H ₁₁], 1,67 (д, 3H, J = 7,2, CH ₃), 4,43 (к, 1H, J = 7,2, CH(CH ₃)COOH), 4,46 (тт, 1H, J ₁ = 12,4, J ₂ = 3,8, NCH), 7,30 (м, 1H), 7,38 (м, 1H), 7,57 (м, 1H), 7,71 (м, 1H, C ₆ H ₄), 7,33 (с, 1H, =CH)
XVII	[1,25 (м, 1H), 1,34 – 1,49 (м, 2H), 1,72 (м, 1H), 1,87 – 1,97 (м, 4H), 2,07 – 2,22 (м, 2H)C ₆ H ₁₁], 3,39 (т, 2H, J = 6,5, SCH ₂), 3,76 (тд, 2H, J ₁ = 6,5, J ₂ = 5,7, CH ₂ CH ₂ OH), 4,40 (тт, 1H, J ₁ = 12,3, J ₂ = 3,8, NCH), 4,78 (т, 1H, J = 5,7, CH ₂ CH ₂ OH), [7,30(с, 1H, =CH), 7,30 (м, 1H), 7,38 (м, 1H), 7,57 (м, 1H), 7,70 (м, 1H, C ₆ H ₄)арил]
XVIII	[1,18 – 1,33 (м, 1H), 1,35 – 1,51 (м, 2H), 1,73 (м, 1H), 1,88 – 2,00 (м, 4H), 2,07 – 2,21 (м, 2H)C ₆ H ₁₁], 4,0 (с, 2H, SCH ₂), 4,45 (тт, 1H, J ₁ = 12,3, J ₂ = 3,8, NCH), 6,98 (ушир.с., 1H, NH ₂), [7, 30 (м, 1H), 7, 38 (м, 1H), 7,57 (м, 1H), 7,71 (м, 1H, C ₆ H ₄), 7,31 (с, 1H, =CH)арил]
XX	[1,21 (м, 2H), 1,6 (м, 4H), 2,8 (м, 4H)пиперидин], 5,18 (с, 2H, CH ₂ N), 5,65 (с, 2H, NCH ₂), [7,15 (м, 1H), 7,25 (м, 1H), 7,4 (с, 1H), 7,55 (м, 1H), 7,6 (м, 1H)арил]
XXI	2,82 (м, 4H, NCH ₂ -морфолин), 3,61 (м, 4H, OCH ₂ -морфолин), 5,2 (с, 2H, CH ₂ -морфолин), 5,62 (с, 2H, NCH ₂), [7, 2 (дк, 1H, J = 0, 9), 7, 23 (м, 2H), 7, 25 – 7, 40 (м, 4H), 7, 56 (м, 1H, <i>n</i> -C ₆ H ₅), 7, 62 (м, 1H, C ₆ H ₄), 7, 65 (1H, C=CH)арил]
XXII	[1,11 – 1,23 (м, 1H), 1,35 – 1,50 (м, 2H), 1,71 (м, 1H), 1,81 – 1,92 (м, 4H), 2,02 – 2,18 (м, 2H)C ₆ H ₁₁], [1,35 (м, 2H), 1,57 (м, 4H), 2,75 (м, 4H)пиперидин], 4,85 (тт, 1H, J ₁ = 12,3, J ₂ = 3,8, NCH), 5,08 (с, 2H, CH ₂), [7,33 – 7,4 (м, 2H), 7,4 (м, 1H), 7,58 – 7,62 (м, 1H), 7,71 – 7,78 (м, 1H)арил]
XXIII	[1,10 – 1,26 (м, 1H), 1,37 – 1,54 (м, 2H), 1,71 (м, 1H), 1,83 – 1,92 (м, 4H), 2,00 – 2,15 (м, 2H)C ₆ H ₁₁], 2,76 (м, 4H, NCH ₂ -морфолин), 3,60 (м, 4H, OCH ₂ -морфолин), 4,82 (тт, 1H, J ₁ = 12,4, J ₂ = 3,4, NCH), 5,12 (с, 2H, NCH ₂), [7, 34 (м, 1H), 7,44 (м, 1H), 7,61(м, 1H), 7,72 (м, 1H, C ₆ H ₄), 7,35 (с, 1H, =CH)арил]
XXVI	[1,2 (м, 2H), 1,59 (м, 4H), 2,78 (м, 4H)пиперидин], 5,05 (дт, 2H, J ₁ = 5,2, J ₂ = 1,7, CH ₂ CH=CH ₂), 5,1 (с, 2H, CH ₂ N), 5,22 (д, 2H, J = 10,4, CH ₂ CH=CH ₂), 5,58 (ддт, 1H, J ₁ = 17,1, J ₂ = 10,4, J ₃ = 5,2, CH ₂ CH=CH ₂), [7,3 (м, 1H), 7,4 (м, 1H), 7,5 (с, 1H), 7,58 (м, 1H), 7,7 (м, 1H)арил]
XXVII	5,55 (м, 2H, CH ₂ OH), 5,62 (дт, 2H, J = 5,4, NCH ₂), [6,85 (дк, 1H, J = 0,8), 7,14 (м, 2H), 7,20 – 7,35 (м, 4H), 7,55 (м, 1H, <i>n</i> -C ₆ H ₅), 7,63 (м, 1H, C ₆ H ₄), 7,34 (1H, C=CH)арил], 7,25 (ушир.с., 1H, OH)

(XXVIII – XXXI). Растворяют 25 ммоль соответствующего 5-меркаптотриазола в 30 мл этанола и добавляют 4,5 мл формалина. Кипятят 20 мин и после частичного упаривания этанола отфильтровывают выпавший осадок (табл. 1).

Экспериментальная биологическая часть

Противоопухолевую активность соединений VI, IX, XI – XVII, XXI, XXIII, XXV и XXVII изучали на модели перевиваемой опухоли мышей саркоме 37 согласно [3]. Всего в опытах использовано 90 белых беспородных мышей с исходной массой 20 – 24 г. Из-за плохой растворимости соединения испытывали в виде взвеси в 0,5 % растворе карбоксиметилцеллюлозы. Вещества вводили животным внутрибрюшинно, спустя 48 ч после перевивки опухоли, ежедневно в течение 6 дней. Соединения VI, IX, XI – XIII испытывали в дозе 100 мг/кг, XIV – XVII — 150 мг/кг, а XXI, XXIII, XXV и XXVII — 175 мг/кг. Противоопухолевый эффект

оценивали по проценту торможения роста опухоли (ТРО) по отношению к контролю.

Статистическую обработку результатов проводили согласно методу Стьюдента — Фишера.

Установлено, что в ряду производных 4-бензил-5-меркаптозамещенных триазолов достоверной противоопухолевой активностью (ТРО 43 %, $p < 0,05$) обладает лишь аналог с R'=CH₂COOH (IX). Аналогичное терапевтическое действие проявляют циклогексилзамещенные аналоги XIV, XVI, XVII (ТРО соответственно 44, 46 и 47 %, $p < 0,05$). Производные морфолинометилтриазолинтионов-5 XXI, XXIII, XXV, XXVII, независимо от характера заместителя в положении 4, вызывают слабое или умеренное ингибирование роста опухоли (ТРО соответственно 38, 42, 44 и 50 %, $p < 0,05$).

Испытанные соединения по активности не отличаются от ранее изученных производных 4-фенил(аллил)бензофурил-1,2,4-триазолов [1].

ЛИТЕРАТУРА

1. М. А. Калдрикян, Л. А. Григорян, Р. Г. Мелик-Оганджян, Ф. Г. Арсенян, *Хим.-фарм. журн.*, **43**(5), 11 – 13 (2009).
2. И. Л. Шегал, И. Я. Постовский, *Химия гетероцикл. соедин.*, № 1, 133 – 138 (1965).
3. З. П. Софьина, А. Б. Сыркин и др., *Экспериментальная оценка противоопухолевых веществ в СССР и США*, Медицина, Москва (1980).

Поступила 23.03.10

SYNTHESIS AND ANTITUMOR ACTIVITY OF SOME BENZOFURYL SUBSTITUTED 1,2,4-TRIAZOLES AND TRIAZOLIN-5-THIONES

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

Mndzhoyan Institute of Fine Organic Chemistry, Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry, National Academy of Sciences of Republic of Armenia, Yerevan 0014, Armenia

A series of 3-benzofuryl-4-benzyl(cyclohexyl)-5-mercapto-1,2,4-triazoles have been synthesized by cyclization of the corresponding substituted thiosemicarbazides of benzofuran-2-carboxylic acid. The S-alkylation, N-aminomethylation and N-oxymethylation of 5-mercaptotriazoles have been studied with various alkenyl-substituted benzyl halides, chloracetamide, and chloroacetic, α -bromopropionic, and α -bromocaproic acids. A series of new 3-benzofuryl-5-substituted-1,2,4-triazoles, 1-aminomethylene and 1-oxymethylenederivatives of triazolin-5-thiones were obtained and tested with respect to antitumor activity.

Key words: Thiosemicarbazide, hydrazide, mercaptotriazole, S-alkylation, N-aminomethylation, triazolin-5-thiones