

СИНТЕЗ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 4-((R)АМІНО)-5-МЕТИЛ-4H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОЛІВ**Ключові слова:** 1,2,4-триазол, іліденопохідні, ¹H-ЯМР-спектроскопія

Сучасний фармацевтичний ринок вітчизняних препаратів потребує постійного оновлення існуючого асортименту. Цілеспрямований пошук біологічно активних сполук серед похідних 1,2,4-триазолу є однією з найважливіших галузей фармацевтичної науки, за допомогою якого є можливим синтез нових сполук із прогнозованою біологічною активністю [1–3]. Головними перевагами класу похідних 1,2,4-триазолу є висока ефективність та мала токсичність, що є позитивним фактором для створення нових лікарських засобів [4, 5]. Аналіз сучасних джерел літератури свідчить, що в них відсутня інформація щодо синтезу та біологічних властивостей похідних 4-аміно-5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу. Тому синтез та подальше дослідження 4-аміно-5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу є актуальними.

Метою роботи є синтез 4-аміно-5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів та дослідження їхніх фізико-хімічних властивостей.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження фізико-хімічних властивостей нових синтезованих сполук здійснювали згідно з методами, які описано у Державній фармакопеї України [6]. Температуру плавлення визначено відкритим капілярним методом на приладі SRS OptiMelt MPA100 – Automated Melting Point System (США). Елементний склад синтезованих сполук встановлено на універсальному аналізаторі Elementar Vario EL cube (CHNS) (Германія), стандарт – сульфаніламід. ¹H-ЯМР-спектри сполук знято за допомогою спектрометра Varian Mercury VX-200 (1 H, 200 MHz) (США), розчинник – диметилформамід, внутрішній стандарт – тетраметилсилан (TMS), їх розшифровували за допомогою комп'ютерної програми SpinWorks 3.1.8. Хромато-мас-спектральні дослідження здійснювали на газорідному хроматографі Agilent 1260 Infinity HPLC (США) з обладнанням мас-спектрометром Agilent 6120 (іонізація в електроспреї, ESI).

Результати дослідження та обговорення

Як вихідну речовину застосовували 4-аміно-5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-тіол (II), який було отримано циклізацією калію 2-ацетилгідразинкарбодитіоату (I) у середовищі гідразин гідрату (рис. 1).

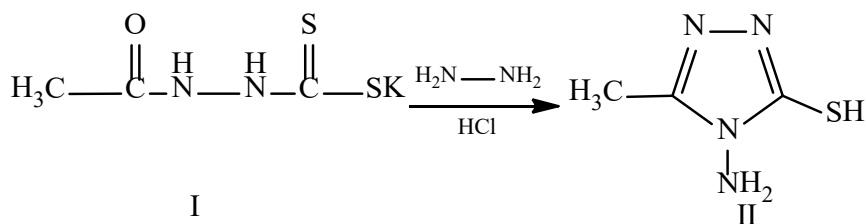
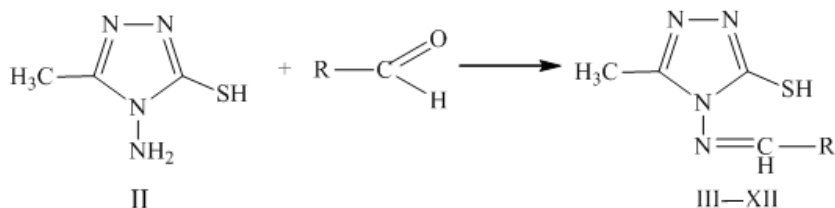


Рис. 1. Схема синтезу 4-аміно-5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу

Синтез іліденопохідних (III–XII) було проведено взаємодією вихідного тіолу (I) із відповідними альдегідами у середовищі ацетатної кислоти (рис. 2).



R – 4-FC₆H₄ (III), 3,5-(OCH₃)₂-C₆H₃ (IV), 4-BrC₆H₄ (V), 2-тіофен-C₄H₃ (VI), 4-(OCH₃)C₆H₄ (VII), 3-FC₆H₄ (VIII), 3,4-(OCH₃)₂C₆H₃ (IX), 2,3-(OCH₃)₂C₆H₃ (X), 2-Cl-6-FC₆H₃ (XI)

Рис. 2. Схема синтезу 4-((R)аміно)-5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів

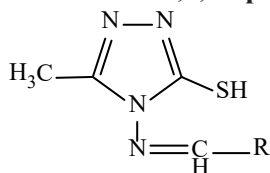
Експериментальна частина

0,01 моль 4-аміно-5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу (II) розчиняли за кипіння в 20 мл ацетатної кислоти, додавали 0,01 моль відповідного альдегіду (4-фторбензальдегіду, 3,5-диметоксибензальдегіду, п-бромбензальдегіду, 2-тіофенбензальдегіду, анісового альдегіду, 3-фторбензальдегіду, 3,4-диметоксибензальдегіду, 2,3-диметоксибензальдегіду, 2-хлоро-6-фторбензальдегіду) та нагрівали до повного розчинення і залишали за кімнатної температури на 24 год. Під час охолодження розчинів випадали осад, які відфільтровували. Синтезовані сполуки являють собою кристалічні речовини жовтого (III, V, VII, IX, XI), світло-жовтого (IV, VIII) та помаранчевого (VI, XI) кольору, які перекристалізовані з диметилформаміду (III–XI).

У ході дослідження вивчено фізико-хімічні властивості 4-((R)аміно)-5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів, які наведено в табл. 1.

Т а б л и ц я 1

**Синтез та фізико-хімічні властивості
4-((R)аміно)-5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів**



№ сполуки	R	T _{пл} , °C	Брутто-формула	Вихід, %	Обчислено/Знайдено, %			
					C	H	N	S
III	4-FC ₆ H ₄	172–174	C ₁₀ H ₉ FN ₄ S	93	50,83/ 50,92	3,84/ 3,83	23,71/ 23,75	13,57/ 13,55
IV	3,5-(OCH ₃) ₂ -C ₆ H ₃	200–202	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₂ S	91	51,78/ 51,89	5,07/ 5,05	20,13/ 20,17	11,52/ 11,56
V	4-BrC ₆ H ₄	197–199	C ₁₀ H ₉ BrN ₄ S	88	40,42/ 40,54	3,05/ 3,07	18,85/ 18,92	10,79/ 10,74
VI	2-тіофен-C ₄ H ₃	116–118	C ₈ H ₈ N ₄ S ₂	79	42,84/ 42,72	3,59/ 3,57	24,98/ 24,96	28,59/ 28,56
VII	4-(OCH ₃)C ₆ H ₄	134–136	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ OS	90	53,21/ 53,32	4,87/ 4,85	22,56/ 22,58	12,91/ 12,93
VIII	3-FC ₆ H ₄	88–90	C ₁₀ H ₉ FN ₄ S	89	50,83/ 50,72	3,84/ 3,84	23,71/ 23,75	13,57/ 13,60
IX	3,4-(OCH ₃) ₂ C ₆ H ₃	172–174	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₂ S	94	51,78/ 51,69	5,07/ 5,05	20,13/ 20,16	11,52/ 11,55
X	2,3-(OCH ₃) ₂ C ₆ H ₃	111–113	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₂ S	95	51,78/ 51,85	5,07/ 5,05	20,13/ 20,16	11,52/ 11,56
XI	2-Cl-6-FC ₆ H ₃	155–157	C ₁₀ H ₈ ClFN ₄ S	93	44,37/ 44,30	2,98/ 2,98	20,70/ 20,72	11,84/ 11,87

Структуру нових синтезованих речовин підтверджено за допомогою сучасних інструментальних методів аналізу (^1H -ЯМР-спектроскопія, хромато-мас-спектрометрія, елементний аналіз).

Т а б л и ц я 2

Дані хімічних зсувів протонів у ^1H -ЯМР-спектрах 4-((R)аміно)-5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів

Сполука	^1H -NMR DMSO-d6, δ ppm
II	2,22 (s, 3H, -CH ₃), 5,52 (s, 2H, -NH ₂), 13,48 (s, 1H, -SH)
III	2,31 (s, 3H, -CH ₃), 7,31 (d, 2H, Ar), 7,89 (d, 2H, Ar), 8,68 (s, 1H, =CH-), 13,72 (s, 1H, -SH)
IV	2,48 (s, 3H, -CH ₃), 3,82 (s, 6H, -OCH ₃), 6,63 (d, 2H, Ar), 7,12 (s, 1H, Ar), 8,71 (s, 1H, =CH-), 13,73 (s, 1H, -SH)
V	2,31 (s, 3H, -CH ₃), 7,74 (d, 2H, Ar), 7,86 (d, 2H, Ar), 10,04 (s, 1H, =CH-), 13,77 (s, 1H, -SH)
VI	2,51 (s, 3H, -CH ₃), 7,18 (t, 3H, -C ₄ H ₃ S), 7,63 (s, 1H, =CH-), 11,63 (s, 1H, -SH)
VII	2,25 (s, 3H, -CH ₃), 3,82 (s, 3H, -OCH ₃), 7,08 (d, 2H, Ar), 7,81 (d, 2H, Ar), 9,75 (s, 1H, =CH-), 13,64 (s, 1H, -SH)
VIII	2,63 (s, 3H, -CH ₃), 7,30 (m, 1H, Ar), 7,37 (m, 2H, Ar), 7,48 (m, 1H, Ar), 10,11 (s, 1H, =CH-), 13,69 (s, 1H, -SH)
IX	2,42 (s, 3H, -CH ₃), 3,86 (s, 6H, -OCH ₃), 7,03 (d, 1H, Ar), 7,32 (m, 1H, Ar), 7,47 (s, 1H, Ar), 9,65 (s, 1H, =CH-), 13,61 (s, 1H, -SH)
X	2,32 (s, 3H, -CH ₃), 3,78 (s, 6H, -OCH ₃), 7,17 (t, 1H, Ar), 7,56 (d, 1H, Ar), 8,96 (d, 1H, Ar), 10,12 (s, 1H, =CH-), 13,69 (s, 1H, -SH)
XI	2,30 (s, 3H, -CH ₃), 7,51 (m, 2H, Ar), 8,73 (m, 1H, Ar), 10,72 (s, 1H, =CH-), 13,73 (s, 1H, -SH)

На ^1H -ЯМР-спектрі сполуки 4-((4-бромбензиліден)аміно)-5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу наявні сигнали протонів метиленової групи, які резонують у вигляді синглету при 2,31 см⁻¹, протони фенольного радикала реєструються дублетами при 7,74 см⁻¹ та 7,86 см⁻¹, протони групи =CH- фіксуються синглетом при 10,04 см⁻¹, протони -SH-групи виявляються синглетом при 13,77 см⁻¹ (рис. 3.)

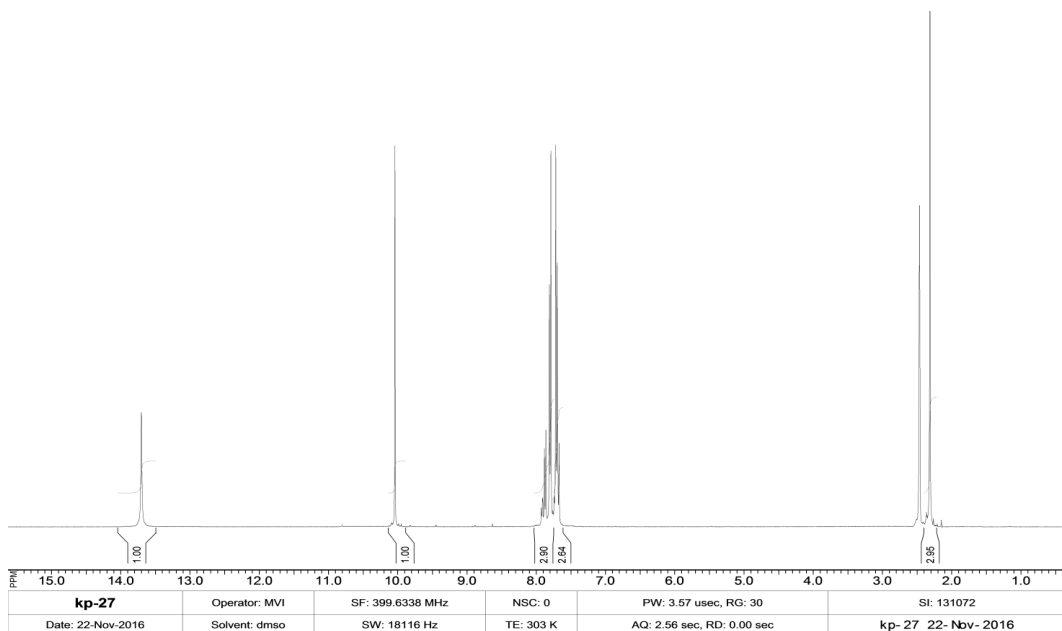


Рис. 3. ^1H -ЯМР-спектр 4-((4-бромбензиліден)аміно)-5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу

В и с н о в о к

У результаті дослідження було синтезовано 9 нових іліденохідних 4-аміно-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу. Структуру нових синтезованих речовин підтверджено за допомогою сучасних інструментальних методів аналізу (¹H-ЯМР-спектроскопія, хромато-мас-спектрометрія, елементний аналіз).

Список використаної літератури

1. Deniz Sah'in, Hacer Bayrak, Ahmet Dem'irbas et al. Design and synthesis of new 1,2,4-triazole derivatives containing morpholine moiety as antimicrobial agents // Turk. J. Chem. – 2012 – N 36. – P. 411–426.
2. Jawad K. Shneine, Yusra H. Alaraji. Chemistry of 1, 2,4-Triazole: A Review Article // Inter. J. Sci. Res.. – 2016. – V. 5, Issue 3. – P. 1411–1423.
3. Шабельник Т. Сучасний стан фармацевтичного ринку України // Економіст. – 2013. – № 6. – С. 40–42.
4. Meyer D., Strassner T. 1,2,4-Triazole-Based Tunable Aryl/Alkyl Ionic Liquids // J. Organic Chem. – 2011. – V. 76 (1). – P. 305–308.
5. Gotsulya A. S. Synthesis and investigation of the physical-chemical properties of 2-(5-((theophylline-7'-yl)methyl)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acid salts // Акт. питання фармац. мед. науки та практики. – 2016. – № 3 (22). – С. 4–7.
6. Державна фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид., 1 доп. – Харків: РІРЕГ, 2004. – 520 с.

Надійшла до редакції 2 листопада 2016 року.

Т. В. Кравченко, А. И. Панасенко, Е. Г. Кныш

Запорозький державний медичний університет

СИНТЕЗ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 4-((R)АМИНО)-5-МЕТИЛ-4*H*-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТИОЛОВ

Ключевые слова: 1,2,4-триазол, илденпроизводные, ¹H-ЯМР-спектроскопия

А Н Н О Т А Ц И Я

Сегодня на фармацевтическом рынке ассортимент отечественных препаратов требует постоянного обновления. Исследования новых биологически активных веществ с каждым днем приобретают все большую актуальность. Одной из важнейших отраслей современной фармацевтической науки является синтез производных 1,2,4-триазола. Главными преимуществами класса производных 1,2,4-триазола являются высокая эффективность и малая токсичность, что является позитивным фактом для создания новых лекарственных препаратов. Благодаря этому направлению возможен синтез новых соединений с прогнозированной биологической активностью. Анализ данных литературы за последние 5 лет показал, что в литературе недостаточно информации по синтезу и биологическим свойствам производных 4-амино-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиола. Поэтому синтез и дальнейшее исследование 4-амино-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиола являются актуальными.

Целью работы был синтез 4-амино-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолов и исследование их физико-химических свойств.

Как исходное вещество применяли 4-амино-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиол, полученный циклизацией калия 2-ацетилгидразинкарбодитиоата в среде гидразин

гидрата. Далее синтез илиденпроизводных был проведен путем взаимодействия исходного тиола с соответствующими альдегидами в среде уксусной кислоты. В ходе исследования было синтезировано 9 новых илиденпроизводных 4-амино-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиола.

Были изучены физико-химические свойства новых синтезированных соединений в соответствии с методами, описанными в Государственной фармакопее Украины. Структура новых синтезированных веществ была подтверждена с помощью современных инструментальных методов анализа (¹H-ПМР-спектроскопия, хромато-масс-спектрометрия, элементный анализ).

T. V. Kravchenko, O. I. Panasenko, Ye. G. Knysh

Zaporizhzhia State Medical University

SYNTHESIS AND PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES 4-((R))AMINO)-5-METHYL-4*H*-1,2,4-TRIAZOLE-3-THIOLS

Key words: 1,2,4-triazoles, ilidenproizvodnye, ¹H-NMR-spectroscopy

A B S T R A C T

Purposeful synthesis of derivatives of 1,2,4-triazole is one of the most important branches of modern pharmaceutical science

Modern pharmaceutical market of domestic medicines requires constant updates of existing range. It makes possible the synthesis of new compounds with a predicted biological activity.

The main advantage of derivatives of 1,2,4-triazole is high efficiency and low toxic. That is promising factor for creation of new chemical compounds.

Analysis of literary data of past few years has showed that there is not enough information about synthesis, physical, chemical and biological properties of derivatives of 4-amino-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol in the literature.

So synthesis and further research of derivatives of 4-amino-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol is topical.

The research took place at the Department of toxicological and inorganic Chemistry of Zaporizhzhia State Medical University (the head of the department – professor O. I. Panasenko).

During the work the research were the physicochemical properties of newly synthesized of compounds in accordance with the methods described in the State Pharmacopoeia of Ukraine.

As starting substance was used 4-amino-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol obtained by cyclization of of potassium 2-atsetilgidrazinkarbotioata in the medium hydrazine hydrate.

It is planned to research of the compounds obtained in the antimicrobial, act-protective, antioxidative and hypolipidemic activity.

9 new compounds of ylidene derivatives of 4-amino-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol were synthesized in a research. The structure of the new synthesized of substances was confirmed by with by means of modern of instrumental methods analysis (¹H-PMR-spectroscopy, chromato-mass-spectrometry, elemental analysis). The obtained data is possible to use in purposeful synthesis for the further research of biologically active compounds.

Електронна адреса для листування з авторами: tatyana.kravchenko21@mail.ru