УДК 547.792.057:615.073.076

Т.С. Гоцуля, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш, А.С. Гоцуля

СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ 1-АЛКІЛ-4-(ФУРАН-2-ІЛМЕТИЛ)АМІНО-1,2,4-ТРІАЗОЛІЯ ТА 3-АЛКІЛ-, ГЕТЕРИЛТІО-1,2,4-ТРІАЗОЛ-3-ТІОНУ

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: *1,2,4-тріазоли, синтез, біологічна активність.*
Ключевые слова: *1,2,4-триазолы, синтез, биологическая активность.*
Key words: *1,2,4-triazoles, synthesis, biological activity.*

Вивчено оптимальні умови отримання деяких похідних 4-(фуран-2-ілметил)аміно-1,2,4-тріазолу, 3-тіопохідних 5-феніл- та 5-метил-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазолу та досліджено їх біологічну активність. Проведені дослідження свідчать про перспективність пошуку біологічно активних речовин у даному ряду хімічних сполук.

Изучены оптимальные условия получения некоторых производных 4-(фуран-2-илметил)амино-1,2,4-триазола, 3-тиопроизводных 5-фенил- и 5-метил-4-(2-метоксифенил)-1,2,4-триазола и исследована их биологическая активность. Проведенные исследования свидетельствуют о перспективности поиска биологически активных веществ в данном ряде химических соединений.

With the aim of studying of optimal conditions by obtaining of some derivatives of 4-(furan-2-ylmethyl)amino-1,2,4-triazole, 3-thioderivatives 5-phenyl- and 5-methyl-4-(2-methoxyphenyl)-1,2,4-triazole and definition of their biological activity. These investigations testify to prospects of search of biologically active substances in the given range of chemical compounds.

Різноманітні дослідження в галузі синтезу, вивчення властивостей та хімічних перетворень похідних 1,2,4-тріазолу свідчать про перспективність цього ряду сполук. Відомо, що алкіл-, арил- та гетерилпохідні S-заміщених 1,2,4-тріазолу та 1-алкілзаміщені 1,2,4-тріазолу виявляють високу біологічну активність, а саме: протизапальну, анальгетичну, нейротропну, антиоксидантну та протигрибкову активність [1].

Враховуючи ці факти, **МЕТОЮ** даної **РОБОТИ** був синтез неописаних раніше в літературі похідних алкіл-, арил- та гетерилпохідних 4-R-амінопохідних 1,2,4-тріазолу та 3-тіопохідних 1,2,4-тріазолу з наступним вивченням фізико-хімічних властивостей та біологічної активності отриманих сполук.

Для отримання S-похідних в якості вихідних речовин були використані 4-(2-метоксифеніл)-5-метил-1,2,4-тріазол-3-тіон (1) та 4-(2-метоксифеніл)-5-феніл-1,2,4-тріазол-3-тіон (2). Раніше було встановлено, що алкілування проходить по атому сульфуру з утворенням відповідних S-похідних [3] .

Алкілування 4-(2-метоксифеніл)-5-R_1-1,2,4-тріазол-5-тіону галоїдними алканами (пропілбромід, пентилбромід, гексилхлорид, октилбромід, нонілбромід, децилхлорид, циклогептилхлорид) проводили в середовищі етанолу в присутності лугу. Після нагрівання реакційну суміш фільтрували, розчинник випаровували та отримували відповідні сполуки.

Будова синтезованих сполук підтверджена за допомогою елементного та спектрального аналізу, а їх індивідуальність методом тонкошарової хроматографії. В ІЧ-спектрах цих сполук є чіткі смуги коливань CN-груп в межах 1620 - 1580 $см^{-1}$ та смуги коливання метильних радикалів при довжині хвилі 2950 - 2900 $см^{-1}$.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Хлориди (броміди) 1-алкіл-(арил-, гетерил-)-4-алкіламіно-1,2,4-тріазолія

Суміш 0,01 моль 4-алкіламіно-1,2,4-тріазолу та 0,01 моль відповідного галоїдного алкілу у 30 мл н-пропанолу (ізопропанолу, н-бутанолу), кип'ятили протягом 8 годин, розчинник випаровували на водяній бані. Перекристалізували з метанолу (із суміші етанолу та води у співвідношенні 4 : 1, ацетону та води - 4 : 1). Синтезовані сполуки являють собою білі або жовтуваті кристалічні речовини нерозчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках (I а - V а).

Алкіл-(арил-, гетерил-)- похідні 4-(2-метоксифеніл)-5-метил(феніл)-1,2,4-тріазол-3-тіону

До розчину 0,01 моль натрій гідроксиду в 30 мл етанолу додавали 0,01 моль відповідного 4-(2-метоксифеніл)-5-метил(феніл)-1,2,4-тріазол-5-тіону та 0,01 моль галогеналкану. Суміш кип'ятили 5 - 16 годин. Для аналізу сполуки перекристалізовані із етанолу, ацетону, пропанолу або суміші ацетон - вода 3 : 1.

Синтезовані сполуки являють собою білі кристалічні речовини нерозчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках (I б - X б).

Біологічні властивості

Всі синтезовані сполуки вивчали на гостру токсичність.

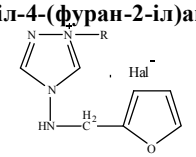
Дослідження проводили за експрес-методом В.Б. Прозоровського на білих щурах лінії Вістар [5]. Для визначення LD_{50} 5-R_1-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх тіопохідних та галогенідів 1-алкіл-(арил-, гетерил-)-4-алкіламіно-1,2,4-тріазолія використовували 5 груп тварин по 2 спостереження в кожній з додатковим використанням однієї попередньої та наступної дози. Водорозчинні сполуки розчиняли в 1,5 мл дистильованої води і уводили, з додержанням правил асептики та антисептики, за допомогою шприца внутрішньочеревно. Водонерозчинні сполуки стабілізували твіном-80 і вводили через металевий зонд в шлунок. Спостереження проводили через 24 години.

Всі синтезовані нами сполуки згідно з класифікацією Сидорова І.К. належать до класу помірно- або малотоксичних. Алкілування 4-(2-метоксифеніл)-5-метил- та 4-(2-метоксифеніл)-5-феніл-1,2,4-тріазол-3-тіонів галоїдними алканами призводить до підвищення токсичності сполук по мірі подовження вуглецевого ланцюга алкільного радикалу (*сполуки I б - IV б, IX б, табл. 2*). Результати, які були отримані в ході біологічних досліджень отриманих сполук, засвідчують про наявність антимікробної, протигрибкової та протизапальної активностей, які не перевищують еталони порівняння або наближаються до них.

© ´.;.c ΣŸЧОδ, ɔ.ˏ ЄΔРΔФІ РΞΣ, ∞.c.x РМЄ, i.;.c ΣŸЧОδ, 2008

Таблиця 1

Галогеніди 1-алкіл-4-(фуран-2-іл)аміно-1,2,4-тріазолія



№ сполук	R	Hal	Т. пл., °С	Бруто-формула	Вихід, %
I а	C_5H_{11}	Br	90 - 92	$C_{12}H_{19}BrClN_4$	75
II а	C_8H_{17}	Br	52 - 54	$C_{16}H_{25}BrN_4O$	78
III а	C_9H_{19}	Br	55 - 57	$C_{17}H_{27}BrN_4O$	77
IV а	$C_{10}H_{21}$	Br	103 - 105	$C_{17}H_{29}BrN_4O$	63
V а	хлорциклогексан	Cl	107 - 109	$C_{12}H_{19}ClN_4O$	84

Продовження *табл. 1*

№ сполук	Знайдено, %			Обчислено, %		
	С	Н	N	С	Н	N
I а	45,68	6,11	17,73	45,72	6,08	17,77
II а	49,91	6,55	14,58	49,88	6,54	14,54
III а	51,17	6,78	14,06	51,13	6,82	14,03
IV а	59,89	8,61	16,41	59,90	8,57	16,44
V а	53,58	7,07	20,65	53,53	7,07	20,69

Вивчення протимікробної активності проводили на окремих тест-культурах мікроорганізмів, представниках як грампозитивної, так і грамнегативної мікрофлори, таких як стафілокок золотистий (S. aureus), паличка антракоїду (B. antracoides), кишкова паличка (E. coli), протей (Pr. vulgaris), синьогнійна паличка (Ps. aeruginosa).

Антимікробну активність оцінювали за методом мінімальної бактеріостатичної концентрації хімічної речовини в мкг/мл [10]. Як еталони порівняння використовували етакридину лактат та фурацилін.

Для вирощування грибків використовували середовище Сабуро (pH 6,5 - 6,8). Навантаження їх складало 500000 репродуктивних тілець в 1 мл.

Протизапальну активність синтезованих сполук визначали за методом Стрельнікова Ю.Є. [11]. Ексудативне асептичне запалення викликали шляхом введення під апоневроз долонної поверхні задніх кінцівок білих пацюків лінії Вістар 2,5 % розчину формаліну. Реєстрацію набряку здійснювали волюметричним методом. Виміри об'єму кінцівки проводили на 5-ій годині після введення агента, що викликав запальну реакцію. Препарат вводили одноразово за 2 години до ін'єкції флогогену. Контролем слугували інтактні тварини і тварини, яким за годину до введення флогогену вводили в шлунок бутадіон у дозі 100 мг/кг. Для порівняння та вірогідності результатів у всіх випадках випробуваних сполук і препаратів, що бралися як еталони порівняння (бутадіон, індометацин), застосовували дози в кількості 1/10 від LD_{50}.

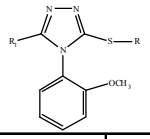
ВИСНОВКИ

1. Взаємодією N-(фуран-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-4-аміна з галогеналканами отримані відповідні галогеніди 1-алкіл-4-(фуран-2-іл)аміно-1,2,4-тріазолія.

2. Реакцією 4-(2-метоксифеніл)-5-метил(феніл)-1,2,4-тріазол-5-тіону з галогеналканами та галогенгетероциклами

Таблиця 2

Алкіл-, гетерилпохідні 4-(2-метоксифеніл)-5-метил (феніл)-1,2,4-тріазол-3-тіона



№ сполук	Знайдено, %				Обчислено, %			
	С	Н	N	S	С	Н	N	S
I б	59,31	6,54	15,95	12,17	59,29	6,51	15,96	12,18
II б	61,84	7,24	14,44	11,03	61,82	7,26	14,42	11,00
III б	65,64	8,39	12,07	9,25	65,67	8,41	12,09	9,23
IV б	66,47	8,63	11,65	8,89	66,44	8,64	11,62	8,87
V б	63,32	6,97	13,88	10,59	63,33	6,98	13,85	10,57
VI б	60,35	4,77	18,81	10,76	60,38	4,73	18,78	10,75
VII б	56,14	4,13	16,36	9,38	56,13	4,12	16,36	9,37
VIII б	56,14	4,13	16,35	9,38	56,13	4,12	16,36	9,37
IX б	70,91	7,82	9,92	7,57	70,88	7,85	9,92	7,57
X б	66,67	4,45	15,59	8,86	66,65	4,47	15,54	8,90

Продовження *табл. 2*

№ сполук	R	R_1	Т. пл., °С	Бруто-формула	Вихід, %
I б	C_3H_7	$-CH_3$	67 - 70	$C_{13}H_{17}N_3OS$	61
II б	C_5H_{11}	$-CH_3$	73 - 76	$C_{15}H_{21}N_3OS$	42
III б	C_9H_{19}	$-CH_3$	118 - 120	$C_{19}H_{29}N_3OS$	65
IV б	$C_{10}H_{21}$	$-CH_3$	64 - 67	$C_{20}H_{31}N_3OS$	45
V б	циклогексил	$-CH_3$	82 - 84	$C_{16}H_{21}N_3OS$	76
VI б	C_5H_5N	$-CH_3$	189 - 192	$C_{15}H_{14}N_4OS$	64
VII б	C_6H_4-2-NO_2	$-CH_3$	157 - 160	$C_{16}H_{14}N_4O_3S$	78
VIII б	C_6H_4-4-NO_2	$-CH_3$	123 - 126	$C_{16}H_{14}N_4O_3S$	63
IX б	$C_{10}H_{21}$	$-C_6H_5$	53 - 55	$C_{25}H_{33}N_3OS$	58
X б	C_5H_5N	$-C_6H_5$	209 - 211	$C_{20}H_{16}N_4OS$	54

в присутності еквімолярної кількості лугу синтезовані алкіл- та гетерилпохідні 4-(2-метоксифеніл)-5-метил (феніл)-1,2,4-тріазол-3-тіона.

3. Вивчені біологічні властивості синтезованих сполук на наявність антимікробної, протигрибкової та протизапальної активностей.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Авраменко И.А., Черковская Л.Г., Беленичев И.Ф.* Синтез и свойства 1-алкил-, 1-метилкарбокси-4-амино(алкиламино)-1,2,4-триазолия. // Вісник фармації. - №2(20), 1999. - С. 36 - 39.

2. *Панасенко А.И., Борисенко О.В., Кныш Е.Г.* Синтез и биологическая активность бромидов 1-пентил-3,5-диметил-4-амино-1,2,4-триазолия //Сб. науч. работ "Человек и его здоровье" - Курск, 1998. - Вып. 1. - С. 253 - 255.

3. *Панасенко О.І.* Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 1,2,4-триазолу: Дис. доктора фарм. н. - К., 2005. - 396 с.

4. Пошук біологічно активних сполук серед похідних 5-тіо-, 4-аміно- та 4-аміно-5-тіо-1,2,4-триазолу /*О.І. Панасенко, Є.Г. Книш, Б.А. Самура та ін.* //Матеріали наук.-практ. конф., присвяч. 75-річчю УкрФА "Досягнення сучасної фармації" - Х., 1996. - С. 62.

5. *Прозоровский В.Б.* О выборе метода построения кривой летальности и определение средней летальной дозы // Журн. общей биологии. - 1960. - Т. 21, № 3. - С. 221 - 228.

6. *Сидоров И. К.* О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения // Токсикология новых пром. веществ. - М., 1973. - Вып. 13. - С. 45 - 71.

7. Синтез свойства и биологическая активность 5-тио- и 4-аминозамещенных 1,2,4-триазола /*Е.Г. Кныш, А.И. Панасенко, О.В. Борисенко и др.* //Материалы науч.- практ. конф., посвящ. 15-летию фарм. ф-та Ярослав. гос. мед. академии "Состояние и перспективы совр. лекарствоведения". - Ярославль, 1997. - С. 75.

8. Синтез и биологические свойства хлоридов 1-нонил-4-бензилиденамино-1,2,4-триазолия /*А.И. Панасенко, Е.Г. Кныш, Б.А.*

© ´.;.c ΣŸЧОБ, ɔ‿ cΔΡΔΦΙ PΞΣ, ₀.c.ˣ PMÉ, ⁱ.;.c ΣŸЧОБ, 2008

Самура и др. //Междунар. сб. материалов по созданию и апробации новых лек. средств "Лекарства - человеку". - Х., 1996. - Т. I. - С. 236 - 240.

9. Синтез и депримирующая активность галогенидов 1-алкил-3,5-диметил-4-бензилиденамино-1,2,4-триазолия /*А.И. Панасенко, Б.А. Самура, О.В. Борисенко и др.* //Междунар. сб. науч. тр. VI науч.-практ. конф. по созданию и апробации новых лек. средств "Лекарства - человеку". - Х., 1998. - С. 170 - 173.

10. Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам / *Бригер М.О., Ведьлита Е.А., Володавец В.В.* // Под ред. М.О. Бригера, 3-е изд., перераб. и доп. - М.: Медицина, 1982. - 462 с.

11. *Стрельников Ю.Е.* Сравнительная характеристика противовоспалительного действия некоторых пиримидиновых производных //Фармакология и токсикология. - 1960. - Т. 23, №7. - С. 526 - 531.

12. Synthesis and antimicrobial properties of new 4-(alkylidene/arylidene)amino-5-(2-furanil)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones and 6-aryl-3-(2-furanil)-7H-1,2,4-triazolo[3,4-b][l,3,4]thiadiazines / *Ergenc Nedime, Ulusoy Nuray, Capan Gultaze et al.* //Arch. Pharm. - 1996. - Vol. 329, № 8 - 9. - P. 427 - 430.

Відомості про авторів

Книш Є.Г. - завідувач кафедри УЕФ фармацевтичного та медичного товарознавства, д. фарм. н., професор;

Панасенко О.І. - д. фарм. н., професор кафедри токсикологічної та неорганічної хімії;

Гоцуля Т.С. - асистент кафедри УЕФ фармацевтичного та медичного товарознавства;

Гоцуля А.С. - асистент кафедри токсикологічної та неорганічної хімії

Адреса для листування: 69035, м.Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, ЗГМУ, тел.: 342261.

© ´.;.c ΣŸΨΟδ, ɔ.ˇ, ϵΔΡΔΦΙ Ρ=Σ, ˚.c.x ΡΜέ, i.;.c ΣŸΨΟδ, 2008