

УДК : 547.79-02:544.03:547.835

ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 9-ОКСОАКРИДИНУ ТА 1,2,4-ТРИАЗОЛУ

Панасенко Т. В., к. фарм.н., доцент, Омельянчик Л. О., д. фарм.н., професор, Карпенко Ю.В., аспірант, Юрченко О.В., магістрант, Бекасова О.Ф., магістрант

Запорізький національний університет, вул. Жуковського, 66, м. Запоріжжя, 69600, Україна

karpenko.y.v@gmail.com

В роботі наведено дослідження фізико-хімічних властивостей шести нітрогеновмісних сполук, що містять 1,3,4-оксадіазольне та 1,2,4-тріазольне ядро.

Мета даної роботи є дослідження фізико-хімічних характеристик синтезованих речовин, які були ресинтезовані на кафедрах хімії Запорізького національного університету, неорганічної та токсикологічної хімії Запорізького державного медичного університету.

Методи дослідження. Структура синтезованих сполук підтверджена за допомогою температури плавлення, елементного аналізу, ІЧ-спектроскопії. Індивідуальність сполук встановлена за допомогою методу тонкошарової хроматографії.

Результати та висновки. Встановлено зв'язок між деякими фізико-хімічними показниками та будовою речовин. В ІЧ-спектрах синтезованих сполук наявні смуги поглинання –C–S-груп при 672-618 cm^{-1} , а також симетричні та асиметричні смуги поглинання, характерні для солей карбонових кислот, що містять –COO- групи в межах 1376-1292 cm^{-1} та при 1716.34 cm^{-1} відповідно. ІЧ-спектри солей також містять смуги поглинання при 3279-3069 cm^{-1} та 1577-1417 cm^{-1} , що вказує на наявність в їх структурі ароматичних циклів та смуги поглинання –C=N- груп при 1681-1662 cm^{-1} .

Значення R_f показують, що всі похідні 1,3,4-оксадіазолу та 1,2,4-тріазолу є оригінальними та індивідуальними сполуками.

Ключові слова: акридин-9(10H)-он, 1,3,4-оксадіазол, 1,3,4-оксадіазол-2-тіон, 1,2,4-тріазол, 1,2,4-тріазол-3-тіон, ІЧ-спектроскопія, SAR-аналіз

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ 9-ОКСОАКРИДИНА И 1,2,4-ТРИАЗОЛА

Панасенко Т.В., к.фарм.н., доцент, Омельянчик Л.А., д.фарм.н., профессор,
Карпенко Ю.В., аспирант, Юрченко О.В., магистр, Бекасова О.Ф., магистр

Запорожский национальный университет, ул. Жуковского, 66, г. Запорожье, 69600

В работе приведены исследования физико-химических свойств шести азотсодержащих соединений, содержащих 1,3,4-оксадиазольное и 1,2,4-триазольное ядро.

Целью данной работы является исследование физико-химических характеристик синтезированных веществ, которые были ресинтезованы на кафедрах химии Запорожского национального университета, неорганической и токсикологической химии Запорожского государственного медицинского университета.

Методы исследования. Структура синтезированных соединений подтверждена с помощью температуры плавления, элементного анализа, ИК-спектроскопии. Индивидуальность соединений установлена с помощью метода тонкослойной хроматографии.

Результаты и выводы. Установлена связь между некоторыми физико-химическим показателям и строением веществ. В ИК-спектрах синтезированных соединений видны полосы поглощения –C–S-групп при 672-618 cm^{-1} , а также симметричные и асимметричные полосы поглощения, характерные для солей карбоновых кислот, содержащих –COO- группы в пределах 1376-1292 cm^{-1} и при 1716.34 cm^{-1} соответственно. ИК-спектры солей также содержат полосы поглощения при 3279-3069 cm^{-1} и 1577-1417 cm^{-1} , что указывает на наличие в их структуре ароматических циклов и полосы поглощения –C=N- групп при 1681-1662 cm^{-1} .

Значение R_f показывают, что все производные 1,3,4-оксадиазола и 1,2,4-триазола являются оригинальными и индивидуальными соединениями.

Ключевые слова: акридин-9(10H)-он, 1,3,4-оксадиазол, 1,3,4-оксадиазол-2-тион, 1,2,4-триазол, 1,2,4-триазол-3-тион, ИК-спектроскопия, SAR-анализ

PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES OF DERIVATIVES 9-OXOACRIDINE AND 1,2,4-TRIAZOLE

Panasenko T.V., Ph.D., associate professor, Omelyanchyk L.O., Dr.sc, professor, Karpenko Yu.V., postgraduate student, Yurchenko O.V., master's degree, Bekasova O.F., master's degree

Zaporizhzhya National University, st. Zhukovsky, 66, Zaporozhye, 69600

One of the important problems of medical and organic chemistry is the creation of new highly active and safe medical substances. Justification of the search is also conditioned by the presence in some cases of undesirable side effects in the existing drugs and the acquisition of the resistance of microorganisms to them. Not only substances of natural origin but also new synthesized substances and chemical modification of existing active compounds are used to create bioactive molecules.

Heterocyclic systems containing 1,3,4-oxadiazole and 1,2,4-triazole nuclei have a rich synthetic history and are characterized by a wide range of synthesis methods. Taking into account the relevance of research on the data of heterocycles, **the purpose** of this work is to study the physical and chemical characteristics of synthesized substances, which were resynthesized at the Department of Chemistry, Zaporizhzhya National University.

The retention of compounds was carried out according to the described methods in works Karpenko Yu.V. and Parchenko V.V. The object of the study is nitrogen-containing compounds derivatives of 1,3,4-oxadiazole and 1,2,4-triazole, in particular: sodium 2-((5-((9-oxoacridine-10(9H)-yl)methyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)thio)acetate, sodium 2-((5-((2-methyl-9-oxoacridine-10(9H)-yl)methyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)thio)acetate, 2-((5-((9-oxoacridine-10(9H)-yl)methyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)thio)acetamide, 2-((5-((2-methyl-9-oxoacridine-10(9H)-yl)methyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)thio)acetamide, morpholine 5-(furan-2-yl)-2H-1,2,4-triazole-3-ylthioacetate, morpholine 5-(furan-2-yl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-ylthioacetate. Initiating reagents for synthesis were purchased from Sigma-Aldrich (Merck). Melting points were determined by melting in a capillary. The elemental composition of new compounds is installed on the elemental analyzer ELEMENTAR vario EL cube (standard - sulfanilamide). Infrared spectra were taken on a Bruker Alpha Spectrophotometer in the region of 7500-400 cm^{-1} using the ATR cone (direct input of the substance).

In the paper, the study of the physical and chemical properties of six nitrogen-containing compounds containing 1,3,4-tetradiazole and 1,2,4-triazole nucleus are given.

Material and methods of the research. The structure of the synthesized compounds is confirmed by the melting point, elemental analysis, IR-spectroscopy. Individuality of compounds was established using thin-layer chromatography method. The connection between some physical-chemical indicators and structure substances is established.

Results. The first step in the study of the physical and chemical properties of the compounds is to determine the melting point and the elemental composition for the initial confirmation of the structure. In the analysis of the results, some dependencies can be established: compounds containing the 1,2,4-triazole ring have a lower melting point than compounds with 1,3,4-oxadiazole nucleus. Also, this fact causes the presence of a high melting point in the structure of the acridine-9(10H)-one. When the 1,3,4 oxadiazol-2-thione is introduced into the structure, the melting point drops, and the presence of a substituent in the 2-position of acridine-9(10H)-one increases the melting point. The introduction of the 4-position of 1,2,4-triazole of the phenyl radical leads to a decrease in the melting point of the compound. Elemental analysis corresponds to the gross formula of the compound and coincides with the calculated values within the error, which indicates the success of resynthesis of compounds from known methods of obtaining. In the IR spectra, morpholin 5-(furan-2-yl)-2H-1,2,4-triazole-3-ylthioacetate, morpholin 5-(furan-2-yl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-ylthioacetate there are absorption bands characteristic of -C=N groups at 1620-1573 cm^{-1} , characterized by the presence of oscillations of the furan cycle at 3106-3088 cm^{-1} . For salts, the absorption bands of COO^- are within the range of 1409-1365 cm^{-1} . In the IR spectra of compounds 2-((5-((9-oxoacridine-10(9H)-yl)methyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)thio)acetamide 2-((5-((2-methyl-9-oxoacridine-10(9H)-yl)methyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)thio)acetamide, Amide I bands present within 1690-1680 cm^{-1} characterizing the C=O group, the double bands "Amide II" within the limits of 1650-1590 cm^{-1} , as well as the fluctuations of the free NH_2 -group within the limits of 3400-3194 cm^{-1} . In the infrared spectra of the synthesized compounds (**1,2**) there are absorption bands of the -C-S groups at 672-618 cm^{-1} , as well as the symmetric and asymmetric absorption bands characteristic of salts of carboxylic acids containing -COO^- groups within 1376-1292 cm^{-1} and 1716.34 cm^{-1} , respectively. IR spectra of salts also contain absorption bands at 3279-3069 cm^{-1} and 1577-1417 cm^{-1} indicating the presence in their structure of aromatic cycles and absorption band -C=N -groups at 1681-1662 cm^{-1} .

We were tasked with identifying derivatives of 1,3,4-oxadiazole and 1,2,4 triazole by thin-layer chromatography. Identify the identity of the substance in terms of the constant Rf. In tabl. 3 the solvent systems used in thin-layer

chromatography, as eluent and Rf constants, are shown. The values of Rf show that all derivatives of 1,3,4-oxadiazole and 1,2,4 triazole are original and individual compounds.

Conclusion.

1. A resynthesis of the derivatives of 1,3,4-oxadiazole and 1,2,4-triazole was carried out according to the methods described.
2. The structure of synthesized compounds (1-6) is confirmed by the complex use of melting temperature, element composition and infrared spectrophotometry.
3. In the infrared spectra of the synthesized compounds there are absorption bands of –C-S-groups at 672-618 cm^{-1} , as well as symmetric and asymmetric absorption bands characteristic of salts of carboxylic acids containing -COO groups in the range of 1376-1292 cm^{-1} and at 1716.34 cm^{-1} , respectively. IR spectra of salts also contain absorption bands at 3279-3069 cm^{-1} and 1577-1417 cm^{-1} , indicating the presence in their structure of aromatic cycles and absorption band -C=N-groups at 1681-1662 cm^{-1} .
4. Individuality of 6 nitrogen-containing compounds of acridine derivatives according to the values of their chromatographic constants, which show that all substances are original and individual compounds, is confirmed.

Key words: acridine-9(10H)-one, 1,3,4-oxadiazole, 1,3,4-oxadiazole-2-thione, 1,2,4-triazole, 1,2,4-triazole-3-thione, IR-spectroscopy, SAR-analysis

ВСТУП

Однією з важливих проблем медичної та органічної хімії є створення нових високоактивних і безпечних лікарських субстанцій. Обґрунтування пошуку обумовлюється також наявністю в деяких випадках в існуючих препаратах небажаних побічних ефектів та набуттям резистентності мікроорганізмів до них. Для створення біоактивних молекул застосовуються не лише речовини природного походження, але й нові синтезовані речовини та хімічна модифікація вже існуючих активних сполук.

Особливий інтерес викликає конструювання та синтез біологічно активних субстанцій, що містять у своїй структурі фармакофори різної гетероциклическої природи. Сучасна хімія гетероциклических сполук є найперспективнішою гілкою хімічної науки. Гетероциклическі похідні складають близько 70% арсеналу фармзасобів, що використовуються в лікарській практиці. Проте, попри велику кількість препаратів, таких, що здатні проявляти корисні властивості, є повністю безпечними та спричиняють однонаправлений ефект з точним механізмом дії, на сьогодні, практично немає.

Актуальність роботи полягає в необхідності дослідження фізико – хімічних констант новосинтезованих біологічно активних сполук, похідних акридину та триазолу, встановлення деяких закономірностей структура – властивість. Також даний факт формує базу даних закономірностей SAR, яка є необхідною ланкою у вирішенні проблеми прогнозування активності та токсичності хімічних сполук в залежності від будови та фізико-хімічних властивостей сполук.

Публікації останніх років [1] свідчать про перспективність пошуку біологічно активних речовин в ряду N-похідних акридин-9(10H)-ону з антибактеріальною [2], противірусною [3] та фунгіцидною [4] активністю. Фармакологічний аспект подібного роду гетероциклических систем представляє певний інтерес, оскільки π -електронодефіцитні гетероцикли, в тому числі і акридин-9(10H)-он, мають своєрідну мутагенну дію на ДНК, що зумовлює пошук в цьому ряду протипухлинних препаратів нового типу [5, 6].

У літературі є недостатньо інформації про синтез сполук в рядах похідних 10-метилакридин-9(10H)-онів, що містять п'ятичленний азотовмісний гетероциклический фрагмент, в той же час є достатня кількість прикладів [1, 7], що демонструють синтетичний і біологічний потенціал для сполук подібного роду.

На сучасному етапі розвитку органічної хімії відомо багато основних синтетичних підходів до синтезу похідних 1,3,4-оксадіазолів, 1,2,4-тріазолів з широким спектром біологічної дії.

1,3,4-Оксадіазол є гетероциклічною сполукою, що містить атом Оксигену і два атоми Нітрогену в п'ятичленному кільці. Гетероцикл отримують з фурану шляхом заміщення двох метинових груп (= CH) на два атоми Нітрогену типу піридину (-N=). Існує три відомих ізомери: 1,2,4-оксадіазол, 1,2,3-оксадіазол і 1,2,5-оксадіазол. Проте, 1,3,4-оксадіазол і 1,2,4-оксадіазол більш відомі і широко вивчаються дослідниками через їх важливі хімічні і біологічні властивості [1,2].

Серед гетероциклічних сполук 1,3,4-оксадіазол став важливим каркасом для розробки нових лікарських засобів. Сполуки, що містять 1,3,4-оксадіазольне ядро, мають широкий спектр біологічної активності, включаючи антибактеріальну [3], фунгіцидну [4], протизапальну [5], анестезуючу [7], антивірусну [8], протиракову [9], антигіпертензивну [10], протисудомну [11] та гіпоглікемічну [12]. В ряду похідних, що містять 1,3,4-оксадіазол також відомі сполуки з потужним арсеналом селективної біологічної дії. Зокрема, в даний час використовуються в клінічній медицині: антиретровірусний агент – Raltegravir [13], протираковий агент – Zibotentan [14], транквілізуючий препарат – Fenadiazole [15], інгібітор 5-ліпоксигенази – МК-0633 [16], антигіпертензивний засіб – Nesapidil [17], антибіотик – АВТ-751-oxadiazole і Furamizole [18]. Значна кількість представників даного типу сполук характеризується вираженою бактерицидною дією на мікроорганізми [19], що перебувають у фазі росту. Це пов'язують з їхньою здатністю інгібувати біосинтез компонентів клітинної стінки бактеріальної клітини, у регуляції якої бере участь специфічний ензим – транспептидаза [20]. Завдяки структурній подібності пеніцилінів до пептидного субстрату ферменту антибіотик конкурує з ним за активний центр транспептидази. Взаємодія молекули антибіотика з активним центром ензиму є незворотною реакцією. Дія 1,3,4-оксадіазолів на бактеріальну клітку також пов'язана із прямим впливом на синтез компонентів клітинної мембрани [5, 18, 20].

Аналіз науково-технічної літератури за останні роки показав, що ядро 1,2,4-тріазолу є структурним фрагментом лікарських препаратів з протигрибковим (флуконазол, ітраконазол), антидепресивним (гразодон, альпразолам), гепатопротекторним, ранозагоюючим та противірусним (тіотриазолін) ефектами [21].

Значна кількість праць вітчизняних та зарубіжних авторів, яка присвячена синтезу похідних 1,2,4-тріазолу, має інформацію щодо біологічної активності отриманих речовин. Чи не найперше місце в цих джерелах займають похідні 1,2,4-тріазолів, які обумовлюють протимікробну та протигрибкову активність. Високу протимікробну активність виявляють 2-R-3-R₁-4-R₂-5-R₃-1,2,4-тріазоли. В цьому випадку замісниками в триазольному циклі можуть бути арильні, гетерильні або алкілгетерильні радикали. В працях пропонуються як сполуки з фунгіцидною активністю похідні 1-R-1,2,4-тріазолу, які мають в першому положенні триазольного циклу заміщений алкільний радикал. Серед інших похідних 1,2,4-тріазолу слід відмітити сполуки, які мають в положенні 1 ядра триазолу, гетероциклічні замісники, замісники похідні кетонів та алкіларильні радикали з атомами сульфуру [22].

Похідні 1,2,4-тріазолу використовуються в техніці як інгібітори корозії, як хімічні сполуки із спіновим переходом, що реагують на перехід температурного порогу, комплекси з металами (рутений, родій, паладій) застосовуються в реакції Гекка при гідруванні олефінів, альдегідів, кетонів, кислот еноламідів і нітроароматичних сполук, високо енергетичних окислювачів у вибухових композиціях. Зовсім недавно з'явилися інформація щодо використання похідних 1,2,4-тріазолу в якості матеріалів для кольорової фотографії [23].

Відомо застосування похідних 1,2,4-тріазолу в сільському господарстві як гербіцидів, пестицидів, інсектицидів, аскарицидів, нематоцидів молюскоцидів, фітоцидів, а також як рост-регуляторів рослин. Засобів для боротьби з аскоферозом і асергілбозом у бджіл .

В Україні зареєстровано новий лікарський препарат тіотриазолін, який по своїй хімічній структурі являє собою морфоліній 5-метил-1,2,4-тріазолін-3-тіоацетат і виявляє антиоксидантну, ранозагоюючу, гепатопротекторну і противірусну дію [21].

Таким чином, літературні дані свідчать, що 1,2,4-тріазоли і їх похідні в тому числі 3-тіопохідні являються перспективним класом гетероциклічних сполук для пошуку нових високоактивних в біологічному плані речовин, які можуть бути основою для створення нових оригінальних і високоефективних лікарських засобів [24].

Гетероциклічні системи, що містять 1,3,4-оксадіазольне та 1,2,4-тріазольне ядро, мають багату синтетичну історію і характеризуються наявністю широкого набору методів синтезу. Враховуючи актуальність досліджень даних гетероциклів, **метою** даної роботи є дослідження фізико-хімічних характеристик синтезованих речовин, які були ресинтезовані на кафедрах хімії Запорізького національного університету, неорганічної та токсикологічної хімії Запорізького державного медичного університету.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Вихідні реагенти для синтезу були закуплені у Sigma-Aldrich (Merck). Ресинтез сполук здійснений за описаними методиками у роботах Карпенко Ю.В. [25] Парченко В.В. [24] для дослідження додаткових фізико-хімічних характеристик. Точки плавлення визначали методом плавлення у капілярі. Елементний склад нових сполук встановлено на елементному аналізаторі ELEMENTAR vario EL cube (стандарт – сульфаніламід). ІЧ-спектри знімалися на спектрофотометрі Bruker Alpha в області 7500–400 см⁻¹ із використанням приставки ATR (пряме введення речовини).

Хроматографія – високоефективний фізико-хімічний метод розділення і аналізу, в якому речовина розподіляється між двома фазами: рухомою і нерухомою [26]. Хроматографія ґрунтується на різноманітних фізичних і хімічних процесах, які дають змогу розв'язувати складні аналітичні задачі розділення та наступного визначення малих концентрацій близьких за хімічними властивостями речовин. Тонкошарова хроматографія (ТШХ), варіант хроматографії, заснований на відмінності в швидкості переміщення компонентів суміші в плоскому тонкому шарі (товщина 0,1-0,5мм) сорбенту при їхньому русі в потоці рухомої фази (елюента) (рис 1).

Значення константи R_f сполук (1.1) розраховується за відношенням між відстанню, яку пройшли дані сполуки (L) і відстанню, яку пройшов фронт розчинника (L_0) (рис. 1):

$$R_f = L / L_0 \quad (1.1)$$

Однією з найголовніших для характеристики чистоти речовини констант є температура плавлення. Найзручніше (та загалом прийнято) визначати температуру плавлення в капілярі [27]. Температурою плавлення вважається та температура, при якій помічається перша поява рідкої фази. Якщо речовина чиста, то вона повністю плавиться в межах 0,5-1,0°. Визначення температури плавлення проводять не тільки з метою встановлення чистоти відомого продукту, а й для ідентифікації речовини, тобто встановлення тотожності досліджуваного з'єднання з якою-небудь відомою (описаною в літературі) речовиною.

Поглинання речовиною в області інфрачервоного випромінювання відбуваються за рахунок коливань атомів в молекулах. Коливання атомів поділяються на валентні (коли в ході коливання змінюються відстані між атомами) і деформаційні (коли в ході коливання змінюються кути між зв'язками). Переходи між різними коливальними станами в молекулах квантовані, завдяки чому поглинання в ІЧ-області має форму спектра, де кожному коливанню відповідає своя довжина хвилі. Зрозуміло, що довжина хвилі для кожного коливання залежить від того, які атоми в ньому беруть участь, і крім того, вона мало

залежить від їхнього оточення. Тобто для кожної функціональної групи характерний ряд коливань (відповідно і смуг в ІЧ-спектрі). Саме на цих властивостях ІЧ-спектрів заснована ідентифікація сполук за спектральними даними.

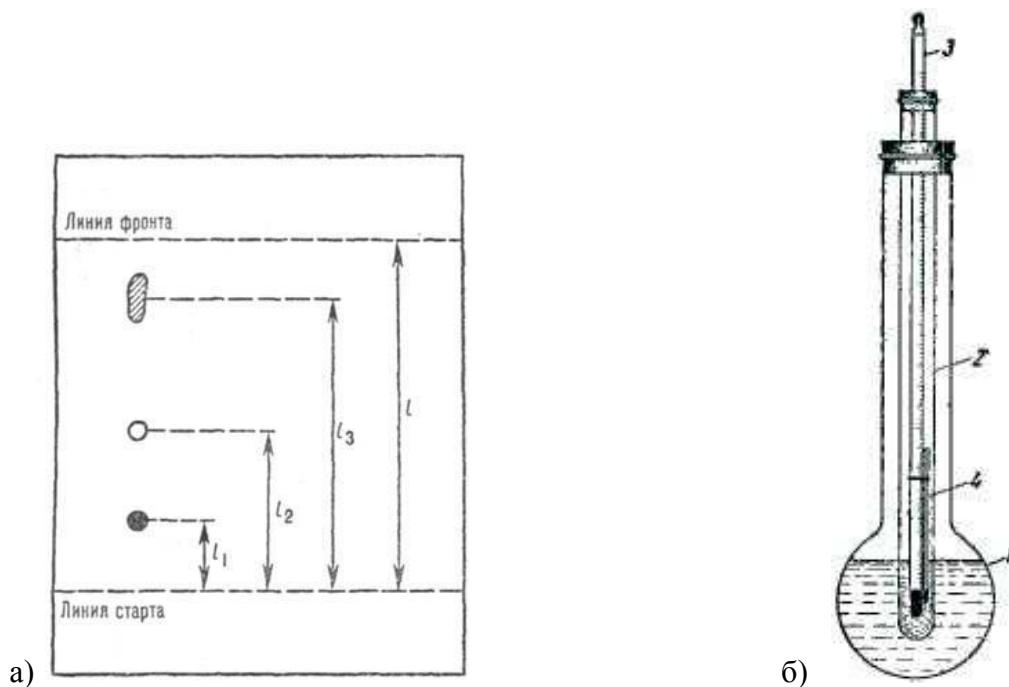


Рисунок 1 – Прилади для дослідження фізико-хімічних характеристик : а) тонкошарова хроматографія; б) прилад для вимірювання температури плавлення

Об'єктом дослідження є нітрогеновмісні сполуки (рис. 2) похідні 1,3,4-оксадіазолу та 1,2,4-тріазолу, зокрема: натрій 2-((5-((9-оксоакридин-10(9H)-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіо)ацетат (1), натрій 2-((5-((2-метил-9-оксоакридин-10(9H)-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіо)ацетат (2), 2-((5-((9-оксоакридин-10(9H)-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіо)ацетамід (3), 2-((5-((2-метил-9-оксоакридин-10(9H)-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіо)ацетамід (4), морфолін 5-(фуран-2-іл)-2H-1,2,4-тріазол-3-ілтіоацетат (5), морфолін 5-(фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіоацетат (6).

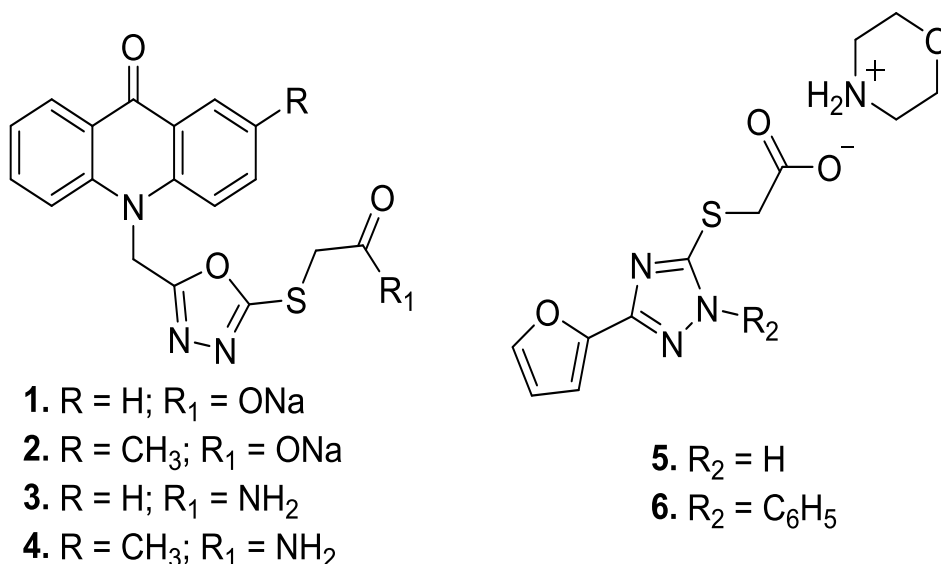


Рисунок 2 – Об'єкти дослідження фізико-хімічних характеристик

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Першим етапом дослідження фізико-хімічних властивостей сполук є визначення температури плавлення та елементного складу для первинного підтвердження структури. Результати досліджень наведені у табл. 1. При аналізі результатів можна встановити деякі залежності: сполуки, що містять 1,2,4-тріазольне кільце мають нижчу температуру плавлення ніж сполуки з 1,3,4-оксадіазольним ядром. Також, даний факт обумовлює наявність в структурі акридин-9(10*H*)-ону з високою температурою плавлення. При введенні 1,3,4-оксадіазол-2-тіону у структуру температура плавлення спадає, а наявність замісника у 2-положенні акридин-9(10*H*)-ону підвищує температуру плавлення. Введення в 4-положення 1,2,4-тріазолу фенільного радикалу приводить до пониження температури плавлення сполуки. Елементний аналіз відповідає брутто-формулі сполуки та збігається з розрахованими значеннями в межах похибки, що свідчить про успішність ресинтезу сполук з відомих методів отримання.

Таблиця 1 – Фізико-хімічні характеристики сполук (1-6)

№	T _{пл.} °C	Знайдено, %				Формула	Розраховано %			
		C	H	N	S		C	H	N	S
1	250	55.50	3.15	10.77	8.24	C ₁₈ H ₁₂ N ₃ NaO ₄ S	55.53	3.11	10.79	8.23
2	272	56.50	3.56	10.39	8.00	C ₁₉ H ₁₄ N ₃ NaO ₄ S	56.57	3.50	10.42	7.95
3	248	58.99	3.87	15.26	8.73	C ₁₈ H ₁₄ N ₄ O ₃ S	59.01	3.85	15.29	8.75
4	278	59.97	4.28	14.70	8.42	C ₁₉ H ₁₆ N ₄ O ₃ S	59.99	4.24	14.73	8.43
5	150	46.49	4.57	18.09	10.4	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₄ S	46.45	4.55	18.05	10.33
6	140	56.01	4.74	14.58	8.33	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₄ S	55.95	4.70	14.50	8.30

Будову синтезованих сполук (1-6) підтверджено комплексним використанням ІЧ-спектрофотометрії, їх індивідуальність – тонкошаровою хроматографією.

В ІЧ-спектрах морфолін 5-(фуран-2-іл)-2*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіоацетату (5), морфолін 5-(фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіоацетату (6) присутні смуги поглинання, характерні для –C=N-груп при 1620-1573 см⁻¹, характерна наявність коливань фуранового циклу при 3106-3088 см⁻¹. Для солей характерні смуги поглинання COO⁻ в межах 1409-1365 см⁻¹ (рис. 2). В ІЧ-спектрах сполук 2-((5-((9-оксоакридин-10(9*H*)-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіо)ацетаміду (3), 2-((5-((2-метил-9-оксоакридин-10(9*H*)-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіо)ацетаміду (4), наявні смуги «Амід І» в межах 1690-1680 см⁻¹, що характеризують C=O-групи, подвійні смуги «Амід ІІ» в межах 1650-1590 см⁻¹, а також коливання вільної NH₂-групи в межах 3400-3194 см⁻¹. В ІЧ-спектрах синтезованих сполук (1,2) наявні смуги поглинання –C–S-груп при 672-618 см⁻¹, а також симетричні та асиметричні смуги поглинання, характерні для солей карбонових кислот, що містять –COO- групи в межах 1376-1292 см⁻¹ та при 1716.34 см⁻¹ відповідно. ІЧ-спектри солей також містять смуги поглинання при 3279-3069 см⁻¹ та 1577-1417 см⁻¹, що вказує на наявність в їх структурі ароматичних циклів та смуги поглинання –C=N- груп при 1681-1662 см⁻¹ (рис 5.1). Повні спектральні дослідження сполук за допомогою ІЧ-спектрофотометрії наведені у табл. 2.

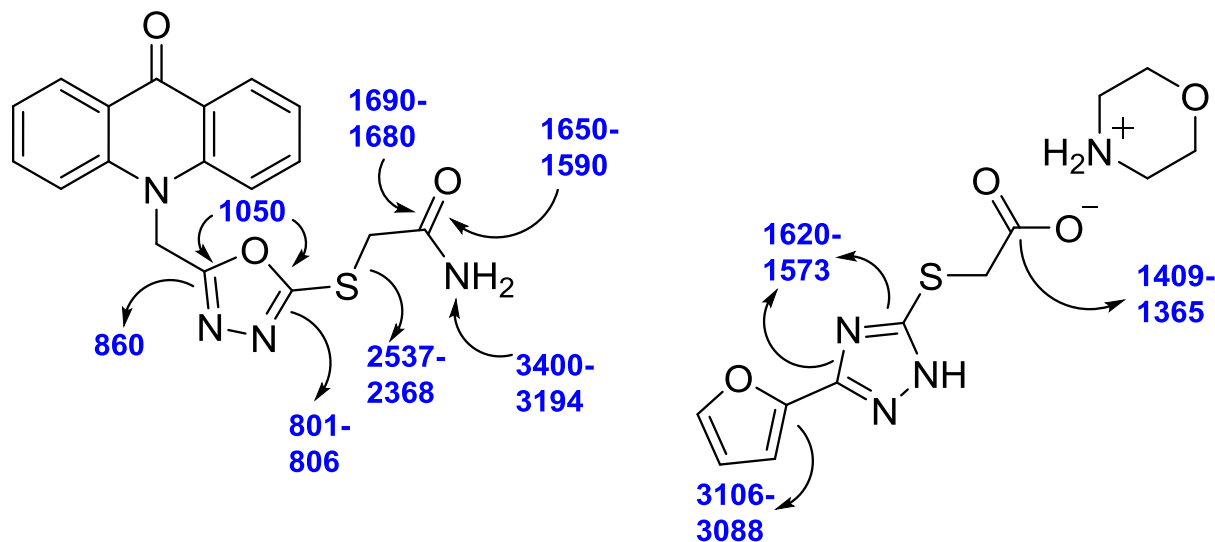


Рисунок 2 – Співвідношення структур сполук з сигналами на ІЧ-спектрах

Таблиця 2 – ІЧ-спектри синтезованих сполук (1-6)

Сполука	ІЧ-спектр, ν , cm^{-1}
1	3853, 3673, 3668, 3647, 3627, 3585, 3565, 3382, 3279, 3069, 2919, 2851, 2178, 1964, 1843, 1829, 1716, 1681, 1669, 1662, 1629, 1607, 1595, 1577, 1560, 1492, 1462, 1417, 1376, 1292, 1265, 1180, 1105, 1045, 936, 858, 802, 752, 672, 641, 618, 559, 538, 502, 458, 423, 411
2	3418, 2922, 2853.17, 2359, 2142, 1631, 1614.13, 1594, 1507, 1489, 1467, 1389, 1352, 1285, 1274, 1213, 1183, 1164, 1119, 1051, 1008, 969, 916, 846, 806, 759, 698, 680, 668, 643, 559
3	3852, 3733, 3372, 3255, 3194, 3073, 3040, 2942, 2795, 2667, 2635, 2537, 2368, 1942, 1815, 1716, 1674, 1638, 1604, 1578, 1492, 1477, 1463.71, 1394, 1375, 1357, 1347, 1321, 1290, 1261, 1239, 1191, 1180, 1156, 1106, 1050, 1022, 974, 960, 948, 936, 894, 860, 801, 773, 753, 742, 691, 683, 668, 642, 613, 557, 530, 476, 438
4	3747, 3741, 3708, 3645, 3625, 3554, 3477, 3381, 3274, 3210, 3026, 2985, 2919, 2860, 2776, 2732, 2634, 2604, 2479, 2394, 2348, 2280, 2235, 2108, 1672, 1640, 1616, 1605, 1579, 1560, 1505, 1479, 1457, 1398, 1384, 1371, 1338, 1320, 1296, 1285, 1267, 1240, 1213, 1198, 1180, 1156, 1136, 1118, 1055, 1027, 980, 970, 948, 902, 858, 841, 797, 781, 754, 722, 700, 676, 661, 644, 612, 557, 535, 482, 410, 406
5	3299, 3076, 2926, 1714, 1640, 1626, 1615, 1598, 1551, 1503, 1486, 1440, 1411, 1338, 1312, 1271, 1249, 1221, 1191, 1170, 1154, 1107, 1080, 1028, 992, 948, 926, 867, 815, 776, 750, 692
6	3274, 1700, 1637, 1623, 1611, 1594, 1550, 1516, 1498, 1484, 1457, 1436, 1416, 1365, 1336, 1266, 1222, 1202, 1186, 1157, 1139, 1108, 1080, 1064, 1031, 1016, 995, 951, 929, 882, 853, 816, 769, 748, 710, 694, 665, 636

Нами була поставлена задача ідентифікувати похідні 1,3,4-оксадіазолу та 1,2,4-тріазолу методом тонкошарової хроматографії. Ідентифікували індивідуальність речовини за показниками константи R_f . В табл. 3 наведені системи розчинників, що використовувались в

тонкошаровій хроматографії, як елюент та константи R_f . Значення R_f показують, що всі похідні 1,3,4-оксадіазолу та 1,2,4-тріазолу є оригінальними та індивідуальними сполуками.

Таблиця 3 – Значення $R_f \cdot 100$ синтезованих сполук

Сполука	Система	$R_f \cdot 100$
1	Бутанол:Оцтова кислота:вода (5:2:3)	78
2		71
3		46
4		49
5	Хлороформ:Етилацетат (3:2)	60
	Диоксан:Етилацетат:Метанол:Ацетон (1:1:1:1)	71
	Хлороформ:Метанол (10:1)	89
6	Етанол:Хлороформ:Метанол (1:1:1)	69
	Ацетон:Гексан:Етанол (2:1:1)	53
	Диоксан:Етилацетат:Метанол:Ацетон (1:1:1:1)	84

Метод хроматографії, а саме тонкошарова хроматографія, з використанням відповідних систем розчинників дозволила провести ідентифікацію похідних 1,3,4-оксадіазолу та 1,2,4-тріазолу.

ВИСНОВКИ

- Здійснений ресинтез сполук похідних 1,3,4-оксадіазолу та 1,2,4-тріазолу за описаними методиками.
- Будову синтезованих сполук (1-6) підтверджено комплексним використанням температури плавлення, елементного складу та ІЧ-спектрофотометрії.
- В ІЧ-спектрах синтезованих сполук наявні смуги поглинання –C–S-груп при 672-618 cm^{-1} , а також симетричні та асиметричні смуги поглинання, характерні для солей карбонових кислот, що містять –COO- групи в межах 1376-1292 cm^{-1} та при 1716.34 cm^{-1} відповідно. ІЧ-спектри солей також містять смуги поглинання при 3279-3069 cm^{-1} та 1577-1417 cm^{-1} , що вказує на наявність в їх структурі ароматичних циклів та смуги поглинання –C=N- груп при 1681-1662 cm^{-1} .
- Підтверджена індивідуальність 6 нітрогеновмісних сполук похідних акридину за значеннями їх хроматографічних констант, котрі показують, що всі речовини є оригінальними та індивідуальними сполуками.

ЛІТЕРАТУРА

- Карпенко Ю.В., Омелянчик Л.О. Синтез гетерилпохідних 2,5-заміщених 1,3,4-оксадіазолів. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. 2017. №4. С. 145-152. doi: <https://doi.org/10.24959/ophcj.17.917>
- Martynovskii A.A., Samura B.A., Omelyanchik V.N., Panasenکو A.I., Omelyanchik L.A., Panasenکو T.V. Synthesis, physicochemical properties, and biological activity of (acridinyl-9-thio)acetic acid hydrazides. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 1990. Vol. 24, Issue 7. P. 470–472. doi: 10.1007/BF00764993.
- Campos G.R.F., Bittar C., Jardim A.C.G., Shimizu J.F., Batista M.N., Paganini E.R., Assis L.R., Bartlett C., Harris M., Bolzani V.S., Regasini L.O., Rahal P. Hepatitis C virus in vitro replication is efficiently inhibited by acridone Fac4. *Journal of General Virology*. 2017. Vol. 98, Issue 7. P. 1693–1701. doi: 10.1099/jgv.0.000808.

4. Phetkul U., Wanlaso N., Mahabusarakam W., Phongpaichit S., Carroll A.R. New acridone from the wood of *Citrus reticulata* Blanco. *Natural Product Research*. 2013. Vol. 27, Issue 20. P. 1922-1926. doi: 10.1080/14786419.2013.793687.
5. Xu L., Li S., Liang Z., Lin H., Fu R. Acridone suppresses the proliferation of human breast cancer cells in vitro via ATP-binding cassette subfamily G member 2. *Oncology Letters*. 2017 Vol. 15. P. 2651-2654. doi: 10.3892/ol.2017.7583.
6. Омелянчик Л.А. Синтез, свойства и биологическая активность N- и S-замещенных акридина, хинолина, пиридина: дис. ... доктора фармацевт. наук : 15.00.02 / Запорожский медицинский университет. Запорожье, 1991. 367 с.
7. Kudryavtseva T.N., Sysoev P.I., Popkov S.V., Nazarov G.V., Klimova L.G. Synthesis and antimicrobial activity of some acridone derivatives bearing 1,3,4-oxadiazole moiety. *Russian Chemical Bulletin*. 2015. Vol. 64, Issue 6. P. 1341-1344. doi: 10.1007/s11172-015-1015-2.
8. Pat. WO2004101512 A2(2004). Naphthyridine integrase inhibitors / B.A. Johns; Smithkline Beecham Corporation. – declared 12.05.2004; published 25.11.2004.
9. Luo Z.H., He S.Y., Chen B.Q. Synthesis and in Vitro Antitumor Activity of 1,3,4-Oxadiazole Derivatives Based on Benzisoselenazolone. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 2012. Vol. 60, Issue 7. P. 887–891. doi: 10.1248/cpb.c12-00250
10. Ali K.A., Ragab E.A., Farghaly T.A. Synthesis of new functionalized 3-substituted [1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidine derivatives: potential antihypertensive agents. *Acta Pol. Pharm.* 2011. Vol. 68, Issue 2. P. 237–247
11. Zarghi A., Tabatabai S.A., Faizi M. Design and synthesis of new 2-substituted-5-(2-benzylthiophenyl)-1,3,4-oxadiazoles as benzodiazepine receptor agonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2005. Vol. 15, Issue 12. P. 3126–3129. doi: 10.1016/j.bmcl.2005.04.018
12. Girges M.M. Synthesis and pharmacological evaluation of novel series of sulfonate ester-containing 1,3,4-oxadiazole derivatives with anticipated hypoglycemic activity. *Arzneimittelforschung*. 1994. Vol. 44, Issue 4. P. 490–495
13. Carroll F.I., Gray J.L., Abraham P. 3-Aryl-2-(3'-substituted-1',2',4'-oxadiazol-5'-yl)tropane analogs of cocaine: affinities at the cocaine binding site at the dopamine, serotonin, and norepinephrine transporters. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1993. Vol. 36, Issue 20. P. 2886–2890. doi: 10.1021/jm00072a007
14. Savarino A. A historical sketch of the discovery and development of HIV-1 integrase inhibitors. *Expert Opin. Investig. Drugs*. 2006. Vol. 36, Issue 12. P.1507–1522. doi: 10.1517/13543784.15.12.1507
15. James N.D., Growcott J.W. Zibotentan. *Drugs Future*. 2009. Vol. 34, Issue 8. P. 624–633. doi: 10.1358/dof.2009.034.08.1400202
16. Brandenberger H., Maes R.A.A. *Clinical Biochemistry: Analytical Toxicology for Clinical, Forensic and Pharmaceutical Chemists*. Walter de Gruyter: Berlin. 1997. 846 p. P. 509-542
17. Ducharme Y., Blouin M., Brideau C. The Discovery of Setileuton, a Potent and Selective 5-Lipoxygenase Inhibitor. *ACS Medicinal Chemistry Letters*. 2010. Vol. 1, Issue 4. P. 170–174. doi: 10.1021/ml100029k
18. Adelstein G.W., Yen C.H., Dajani E.Z. 3,3-Diphenyl-3-(2-alkyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl)propylcycloalkylamines, a novel series of antidiarrheal agents. *J. Med. Chem.* 1976. Vol. 19, Issue 10. P. 1221–1225. doi: 10.1021/jm00232a010

19. Pat. WO2004052280 (2004). Anti-angiogenic compounds and their use in cancer treatment / E. Piatnitski, A. Kiselyov, J. Doody et al.; Imclone Systems Incorporated. – declared 05.12.2003; published 24.06.2004.
20. Ghafourian S., Sadeghifard N., Soheili S. Extended Spectrum Beta-lactamases: Definition, Classification and Epidemiology. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2015. Vol. 17. P. 11–21. doi: <https://doi.org/10.21775/cimb.017.011>
21. Морфоліній-3-метил-1,-2,-4- триазолін-5-тіоацетат, який проявляє гепатопротекторну, ранозагоюючу та противірусну активність: пат. 1988 України 1993 р.
22. Парченко В. В., Панасенко О. І., Книш Є. Г. Противірусна активність солей 2-[5-(фуран-2-іл)-4-*R*1,2,4-триазол-3-ілтіо]ацетатних кислот. *Фармацевтичний журнал*. 2008. №6. С. 79-85
23. Парченко В.В. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості в ряді 5-фурилзаміщених 1,2,4-триазол-3-тіонів : дис. ... доктора фармацевт. наук : 15.00.02 / Запорізький медичний університет. Запоріжжя, 2014. 361 с.
24. Парченко В.В., Пархоменко Л.І., Издепський В.Й. Фармакобіохімічні характеристики піперидиній 2-(5-фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіоацетату. *Запорізький медичний журнал*. 2013. №1(76). С. 39-41.
25. Karpenko Yu.V., Omelyanchik L.O., Samura T.A., Omelyanchik V.N. Synthesis and study of the «acute toxicity vs structure» dependence of new hybrid 1,3,4-oxadiazole-2-thione with acridine-9(10H)-one. *Vopr Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii*. 2018. Vol.4: P. 5–13.
26. Карпенко Ю.В., Омелянчик Л.О. Нова стратегія синтезу похідних 10-((5-меркапто- 1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)акридин-9(10H)-он та їх використання в дизайні біоактивних сполук. Тез. докл. VII Української конференції «Домбровські хімічні читання-2017». Яремче, 2017, С. 24.
27. Arthur E.L., J.C. Weissberger: Technique of organic chemistry. New York: Interscience, 1971. 105 p.

REFERENCES

1. Karpenko Y.V., Omelyanchik L.O. Synthesis of heteryl derivatives of 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazole. *Zhyrнал Orhanichnoi ta Farmatsevychnoi Khimii*. 2017. Vol. 15, no. 4. P. 21-32. <https://doi.org/10.24959/ophcj.17.917>. (in Ukrainian).
2. Martynovskii A.A., Samura B.A., Omelyanchik V.N., Panasenکو A.I., Omelyanchik L.A., Panasenکو T.V. Synthesis, physicochemical properties, and biological activity of (acridinyl-9-thio)acetic acid hydrazides. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 1990. Vol. 24, Issue 7. P. 470–472. doi: 10.1007/BF00764993.
3. Campos G.R.F., Bittar C., Jardim A.C.G., Shimizu J.F., Batista M.N., Paganini E.R., Assis L.R., Bartlett C., Harris M., Bolzani V.S., Regasini L.O., Rahal P. Hepatitis C virus in vitro replication is efficiently inhibited by acridone Fac4. *Journal of General Virology*. 2017. Vol. 98, Issue 7. P. 1693–1701. doi: 10.1099/jgv.0.000808.
4. Phetkul U., Wanlaso N., Mahabusarakam W., Phongpaichit S., Carroll A.R. New acridone from the wood of *Citrus reticulata* Blanco. *Natural Product Research*. 2013. Vol. 27, Issue 20. P. 1922–1926. doi: 10.1080/14786419.2013.793687.
5. Xu L., Li S., Liang Z., Lin H., Fu R. Acridone suppresses the proliferation of human breast cancer cells in vitro via ATP-binding cassette subfamily G member 2. *Oncology Letters*. 2017 Vol. 15. P. 2651-2654. doi: 10.3892/ol.2017.7583.

6. Omel'yanchyk L.A. (1991). Syntez , vlastyivosti ta biolohichna aktyvnist' N- i S - zamishchenykh akrydynu , qhinolinu , pirydynu : dys doktora farmats . nauk : 15.00.02. Moscow, 367.
7. Kudryavtseva T.N., Sysoev P.I., Popkov S.V., Nazarov G.V., Klimova L.G. Synthesis and antimicrobial activity of some acridone derivatives bearing 1,3,4-oxadiazole moiety. *Russian Chemical Bulletin*. 2015. Vol. 64, Issue 6. P. 1341-1344. doi: 10.1007/s11172-015-1015-2.
8. Pat. WO2004101512 A2(2004). Naphthyridine integrase inhibitors / B.A. Johns; Smithkline Beecham Corporation. – declared 12.05.2004; published 25.11.2004.
9. Luo Z.H., He S.Y., Chen B.Q. Synthesis and in Vitro Antitumor Activity of 1,3,4-Oxadiazole Derivatives Based on Benzisoseleazolone. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 2012. Vol. 60, Issue 7. P. 887–891. doi: 10.1248/cpb.c12-00250
10. Ali K.A., Ragab E.A., Farghaly T.A. Synthesis of new functionalized 3-substituted [1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidine derivatives: potential antihypertensive agents. *Acta Pol. Pharm.* 2011. Vol. 68, Issue 2. P. 237–247
11. Zarghi A., Tabatabai S.A., Faizi M. Design and synthesis of new 2-substituted-5-(2-benzylthiophenyl)-1,3,4-oxadiazoles as benzodiazepine receptor agonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2005. Vol. 15, Issue 12. P. 3126–3129. doi: 10.1016/j.bmcl.2005.04.018
12. Girges M.M. Synthesis and pharmacological evaluation of novel series of sulfonate ester-containing 1,3,4-oxadiazole derivatives with anticipated hypoglycemic activity. *Arzneimittelforschung*. 1994. Vol. 44, Issue 4. P. 490–495
13. Carroll F.I., Gray J.L., Abraham P. 3-Aryl-2-(3'-substituted-1',2',4'-oxadiazol-5'-yl)tropane analogs of cocaine: affinities at the cocaine binding site at the dopamine, serotonin, and norepinephrine transporters. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1993. Vol. 36, Issue 20. P. 2886–2890. doi: 10.1021/jm00072a007
14. Savarino A. A historical sketch of the discovery and development of HIV-1 integrase inhibitors. *Expert Opin. Investig. Drugs*. 2006. Vol. 36, Issue 12. P.1507–1522. doi: 10.1517/13543784.15.12.1507
15. James N.D., Growcott J.W. Zibotentan. *Drugs Future*. 2009. Vol. 34, Issue 8. P. 624–633. doi: 10.1358/dof.2009.034.08.1400202
16. Brandenberger H., Maes R.A.A. Clinical Biochemistry: Analytical Toxicology for Clinical, Forensic and Pharmaceutical Chemists. Walter de Gruyter: Berlin. 1997. 846 p. P. 509-542
17. Ducharme Y., Blouin M., Brideau C. The Discovery of Setileuton, a Potent and Selective 5-Lipoxygenase Inhibitor. *ACS Medicinal Chemistry Letters*. 2010. Vol. 1, Issue 4. P. 170–174. doi: 10.1021/ml100029k
18. Adelstein G.W., Yen C.H., Dajani E.Z. 3,3-Diphenyl-3-(2-alkyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl)propylcycloalkylamines, a novel series of antidiarrheal agents. *J. Med. Chem.* 1976. Vol. 19, Issue 10. P. 1221–1225. doi: 10.1021/jm00232a010
19. Pat. WO2004052280 (2004). Anti-angiogenic compounds and their use in cancer treatment / E. Piatnitski, A. Kiselyov, J. Doody et al.; Imclone Systems Incorporated. – declared 05.12.2003; published 24.06.2004.
20. Ghafourian S., Sadeghifard N., Soheili S. Extended Spectrum Beta-lactamases: Definition, Classification and Epidemiology. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2015. Vol. 17. P. 11–21. doi: <https://doi.org/10.21775/cimb.017.011>
21. Morfoliniy-3-metyl-1,-2,-4- triazolin-5-tioatsetat, yakyu proyavlyaye hepatoprotektornu, ranozahoyuyuchu ta protyvirusnu aktyvnist': pat. 1988 Ukrayiny 1993 r. (*in Ukrainian*).

22. Parchenko, V. V., Panasenko, O. I., Knysh, Ye. G., Dzubyk, I. V., Trokhymenko, O. P., & Panasenko, T. V. Protivirusna aktyvnist solei 2-[5-(furan-2-il)-4-R-1,2,4-tryazol-3-iltio] atsetatnykh kyslot [Antiviral activity of the 2-[5-(furan-2-yl)-4-R-1,2,4-triazole-3-ylthio] acetic acid salts]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*. 2018. Vol. 6 P. 79–85 (in Ukrainian).
23. Parchenko, V.V. Syntez, peretvorenniya, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvoli v ryadi 5-furyl zamishchenykh 1,2,4-triazol-3-tioniv : dys. ... d-ra farm. nauk. Zaporizhzhya, 2014. 361 s.
24. Parchenko, V. V., Parhomenko, L. I., Izdepsky, V. Y., Panasenko, O. I., & Knysh, E. G. (2013) Farmakobiokhimichni kharakterystyky piperydynii 2-(5-furan-2-il)-4-fenil-1,2,4-triazol-3-iltioatsetatu [Pharmacological and biochemical characteristics of piperidine 2-(5-furan-2-yl)-4-phenyl-1,2,4-triazol-3-ylthioacetate]. *Zaporozh'ye medical journal*. 2013. Vol. 76, Issue 1. P. 39–41. doi: [http:// dx.doi.org/10.14739/2310-1210.2013.1.15453](http://dx.doi.org/10.14739/2310-1210.2013.1.15453) (in Ukrainian).
25. Karpenko Yu.V., Omelyanchik L.O., Samura T.A., Omelyanchik V.N. Synthesis and study of the «acute toxicity vs structure» dependence of new hybrid 1,3,4-oxadiazole-2-thione with acridine-9(10H)-one. *Vopr Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii*. 2018. Vol.4. P. 5–13.
26. Karpenko Yu.V., Omelyanchyk L.O. *Tez. dokl. VII Ukrai'ns'koi konferencii' «Dombrovs'ki himichni chytannja-2017»*. Jaremche, 2017, P. 24 (in Ukrainian).
27. Arthur E.L., J.C. Weissberger: *Technique of organic chemistry*. New York: Interscience, 1971. 105 p.

Рецензенти: Гоцуля А.С., к.фарм.н., доцент кафедри токсикологічної та неорганічної хімії ЗДМУ;
Завгородній М.П., к.б.н., доцент кафедри хімії ЗНУ