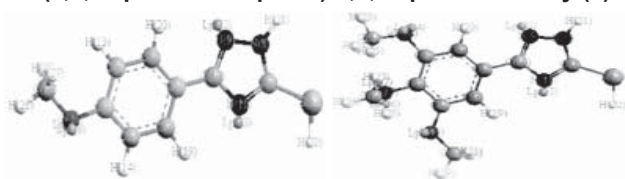


Таблиця 1

Квантово-хімічні розрахунки молекул 5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіону (3) і 5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіону (4)



Атом	Атомний заряд Сполука 3	Атом	Атомний заряд Сполука 4
C(1)	0,199421	C(1)	0,199364
N(2)	0,346955	N(2)	0,346293
N(3)	-0,368397	N(3)	-0,369718
C(4)	0,176311	C(4)	0,1782
N(5)	0,19196	N(5)	0,19185
S(12)	-0,640392	S(12)	-0,640156

Реакцію алкілування 5-(4-метоксифеніл)- і 5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазолін-3-тіонів (3, 4) здійснювали при їх нагріванні з хлорацетатною кислотою в нейтральному середовищі або з двома молярною кількістю лугу. В першому випадку утворюються хлорводневі солі 1,2,4-тріазол-3-ілтіо-ацетатних кислот, у другому – на-

трієва сіль, з яких виділяють кислоти 5, 6 додаванням безводного натрію ацетату або ацетатної кислоти відповідно (рис. 2).

Отримані кислоти (5, 6) являють собою жовті кристалічні речовини, мало розчинні у воді, розчинні у розчинах лугів і карбонатів лужних металів, у розчинах мінеральних кислот, а також в органічних розчинниках (табл. 2). Для аналізу сполуки 5, 6 перекристалізовано з суміші диметилформамід-вода 5:1. Естери 2-(5-(4-меток-

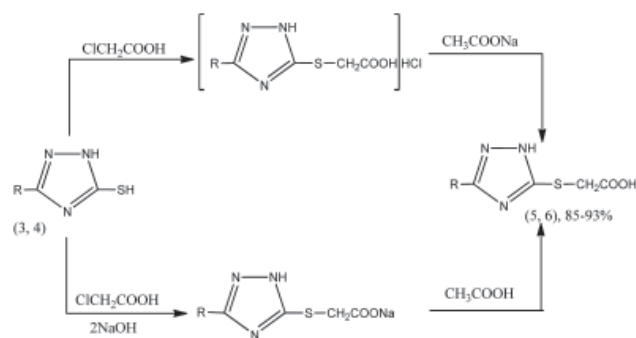


Рис. 2. Схема синтезу 2-(5-(4-метоксифеніл-, (3,4,5-триметоксифеніл))-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-ацетатних кислот.

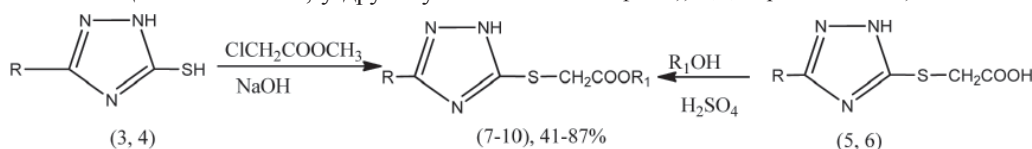
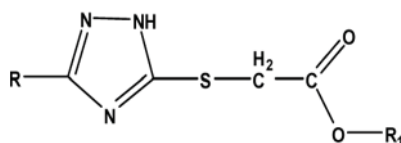


Рис. 3. Схема синтезу естерів 2-(5-(4-метоксифеніл-, (3,4,5-триметоксифеніл))-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-ацетатних кислот

Фізико-хімічні константи 1,2,4-тріазол-3-ілтіоацетатних кислот та естерів



Таблиця 2

№ сполук	R	R ₁	Т. пл., °C	Бруто-формула	Вихід, %	ПМР (δ, м.ч., ТМС)
5	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	H	158–160	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₃ S	96	13,48(1H,c,N ²), 10,93(1H,c,COOH), 7,45-7,15(4H,m,C ₆ H ₄), 3,98(2H,c,S-CH ₂), 3,69(3H,c,-O-CH ₃)
6	C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ -3,4,5	H	150–153	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₅ S	76	13,47(1H,c,N ²), 10,91(1H,c,COOH), 6,95(2H,c,C ₆ H ₂), 3,98(2H,c,S-CH ₂), 3,70(3H,c,-O-CH ₃), 3,87(9H,t,-O-CH ₃)
7	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	CH ₃	125–127	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₃ S	70	13,47(1H,c,N ²), 7,45-7,15(4H,m,C ₆ H ₄), 3,98(2H,c,S-CH ₂), 3,70(3H,c,-O-CH ₃), 3,54(3H,c,COCH ₃)
8	C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ -3,4,5	CH ₃	65–67	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₅ S	87	13,46(1H,c,N ²), 6,94(2H,c,C ₆ H ₂), 4,00(2H,c,S-CH ₂), 3,88(9H,t,-O-CH ₃), 3,58(3H,c,COOCH ₃)
9	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	C ₂ H ₅	133–135	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₃ S	79	13,50(1H,c,N ²), 7,47-7,10(4H,m,C ₆ H ₄), 4,13(2H,t,-O-CH ₂), 4,00(2H,c,S-CH ₂), 3,71(3H,c,-O-CH ₃), 1,24(3H,t,C-CH ₃)
10	C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ -3,4,5	C ₂ H ₅	75–77	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₅ S	75	13,47(1H,c,N ²), 6,94(2H,c,C ₆ H ₂), 4,15(2H,t,-O-CH ₂), 4,00(2H,c,S-CH ₂), 3,88(9H,c,-O-CH ₃), 1,29(3H,t,C-CH ₃)

сифеніл (3,4,5-триметоксибеніл))-1,2,4-тріазол-3-ілітіо)-ацетатних кислот 7, 8, 9, 10 отримано двома методами. Перший передбачає взаємодію відповідного тіону (рис. 3) з метиловим естером хлорацетатної кислоти за наявності еквімолекулярної кількості луку [1,4]. Другий метод передбачає етерифікацію зазначених кислот (5, 6) спиртами за наявності каталітичної кількості концентрованої сульфатної кислоти (рис. 3, табл. 2). Зразки сполук, отриманих різними методами, не дають депресії температури плавлення.

Експериментальна частина

2-(4-метоксибензоїл)гідразинокарботіоамід і 2-(3,4,5-метоксибензоїл)гідразинокарботіоамід (7,8). До суміші 0,1 моль відповідного гідразиду 4-метоксибензойної (3) або 3,4,5-триметоксибензойної (4) кислоти, 5 мл 33% розчину кислоти хлороводневої та 50 мл води додають розчин 15 г калій тіоціанату у 20 мл води, суміш кип'ятять 5 годин і охолоджують. Осади відфільтровують, висушують. Так отримують кристалічні речовини жовтого кольору, розчинні в розчинах лугів і карбонатів лужних металів, а також в органічних розчинниках.

Вихід 2-(4-метоксибензоїл)гідразинокарботіоаміду з т. пл. 300°C (із суміші диметилформамід-вода 4:1) складає 86% у перерахунку на відповідний гідразид.

Вихід 2-(3,4,5-метоксибензоїл)гідразинокарботіоаміду з т. пл. 272°C (із суміші диметилформамід-вода 4:1) складає 82% у перерахунку на відповідний гідразид.

5-R-1,2,4-тріазол-3-тіони (3, 4). В круглодонну колбу об'ємом 250 мл, обладнану зворотнім холодильником, завантажують 0,1 моль відповідного гідразинокарботіоаміду (7,8), 0,08 кг (2 моль) натрій гідроксиду і 0,1 кг води очищеної. Суміш кип'ятять 2 год до повного розчинення осаду, нейтралізують 0,8 кг концентрованої ацетатної кислоти, охолоджують, осади тіонів (3, 4) відфільтровують.

Фізико-хімічні константи 5-R-1,2,4-тріазол-3-тіонів (3,4) відповідають даним спеціалізованої літератури.

R = 4-метоксибеніл: вихід складає 94%. Біла кристалічна речовина з т. пл. 140–142°C (перекристалізовано з ацетатної кислоти), важко розчинна у воді, розчинна в розчинах лугів, органічних розчинників.

Знайдено, %: C 52,32; H 4,52; N 20,34; S 14,98. $C_9H_9N_3OS$.

Обчислено, %: C 52,16; H 4,38; N 20,27; S 15,47.

ПМР 13,48(1H,с,N²), 7,45-7,15(4H,м,C₆H₄), 3,69(3H,с,-O-CH₃)

R = 3,4,5-триметоксибеніл: вихід складає 96%. Біла кристалічна речовина з т. пл. 140–142°C (перекристалізовано з ацетатної кислоти), важко розчинна у воді, розчинна в розчинах лугів, органічних розчинників.

Знайдено, %: C 50,02; H 4,47; N 15,44; S 12,07. $C_{11}H_{13}N_3O_3S$.

Обчислено, %: C 49,43; H 4,90; N 15,72; S 12,00.

ПМР 13,47(1H,с,N²), 6,95(2H,с,C₆H₂), 3,87(9H,т,-O-CH₃)

2-(5-R-1,2,4-тріазол-3-ілітіо)-ацетатні кислоти (5, 6). А. Суміш 0,02 моль 5-R-1,2,4-тріазол-3-тіону (3, 4) і 0,02 моль монохлорацетатної кислоти в 50 мл води кип'ятять 1 годину, до реакційної суміші додають 0,02 моль безводного натрій ацетату, осад продуктів реакції відфільтровують, промивають водою і висушують. Жовті кристалічні речовини, не розчинні у воді, розчинні в розчинах лугів і карбонатів лужних металів, а також в органічних розчинниках і розчинах мінеральних кислот. Для аналізу перекристалізовано з суміші диметилформамід-вода 5:1.

Б. До розчину 0,02 моль натрій гідроксиду у 25 мл води додають 0,01 моль відповідного 5-R-1,2,4-тріазол-3-тіону і 0,01 моль монохлорацетатної кислоти, кип'ятять до нейтрального середовища, додають 0,01 моль концентрованої ацетатної кислоти, осад відфільтровують.

Таблиця 3

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах синтезованих сполук

Сполука	Частота поглинання, см ⁻¹					
	ν_{C-N} цикл.	ν_{C-H} ас	ν_{Ar}	ν_{CO}	ν_{C-O-C}	ν_{C-S}
5	1600	1387/1436	1614	-	-	709
6	1598	1388/1433	1605	-	-	695
7	1603	1367/1444	1598	1663	1283	693
8	1598	1383/1438	1603	1723	1227	700
9	1560	1371/1425	1608	1714	1263	698
10	1563	1377/1470	1600	1695	1230	704

Таблиця 4

Результати визначення елементного складу отриманих сполук

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
5	49,82	3,95	15,24	12,56	49,8	4,18	15,84	12,09
6	47,20	4,73	12,43	9,35	47,99	4,65	12,92	9,86
7	51,55	4,73	15,12	11,33	51,60	4,69	15,04	11,48
8	48,08	5,23	12,28	9,37	49,55	5,05	12,38	9,45
9	53,26	5,25	14,46	11,01	53,23	5,15	14,32	10,93
10	50,87	5,48	11,89	9,23	50,98	5,42	11,89	9,07

Проба змішування речовин, отриманих способами А і Б, не дала депресії температури плавлення.

Естери 2-(5-R-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетатних кислот (7–10)

А. Суміш 0,01 моль відповідної 2-(5-R-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетатної кислоти (5, 6), 30 мл спирту (метанол, етанол) і 0,5 мл концентрованої сульфатної кислоти кип'яють 10 годин, розчинник випаровують, залишок нейтралізують розчином натрію гідрокарбонату, отримують сполуки 7–10. Білі кристалічні речовини не розчинні в розчинах лугів і карбонатів лужних металів, важко розчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу очищено перекристалізацією з суміші етанол-вода 3:1.

Б. До розчину 0,01 моль гідроксиду натрію у 5 мл води додають 0,01 моль відповідного 5-R-1,2,4-тріазол-3-тіону (7, 8) у 50 мл етанолу і 0,01 моль метилового естеру монохлорацетатної кислоти, кип'яють 5 годин, розчинник випаровують, залишок промивають дистильованою водою, кристалізують з суміші етанол-вода 3:1, отримують сполуки 9,10.

Проба змішування речовин 7, 8, отриманих способами А і Б, не дала депресії температури плавлення.

Результати та їх обговорення

Після перекристалізації індивідуальність 2-(5-R-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетатних кислот (5, 6) та їх естерів (7–10) встановлено методом тонкошарової хроматографії, а також хромато-мас-спектрометрією. На хроматограмах сполук виявлено один пік. У мас-спектрі 2-(5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатної кислоти (5) (брутто-формула $C_{11}H_{11}N_3O_3S$ мол. маса 265 а.о.м.) зареєстровано пік M^+ з m/z 265. Фрагментація сполуки 5 (рис. 4) проходить з утворенням 5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазолового фрагмента (іон з m/z 175) і 2-тіостанової кислоти (іон з m/z 91). Надалі 5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол розкладається з утворенням іону N-метилен-2-метоксианіліну з m/z 134.

Крім мас-спектрів будову синтезованих кислот і естерів (5–10) підтверджено комплексним використанням елементного аналізу (табл. 4), ІЧ-спектрофотометрії (табл. 3) [3] і ПМР-спектрометрії (табл. 2).

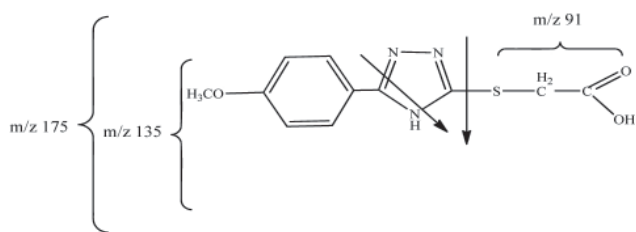


Рис. 4. Розщеплення молекули 2-(5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатної кислоти (5) під дією електронного удару.

Вивчення антиоксидантної активності та протимікробної дії синтезованих сполук показало, що сполуки цього ряду є дуже перспективними в аспекті створення нових оригінальних лікарських засобів [2].

За результатами досліджень оформлено заявки на отримання патентів України щодо зазначених видів біологічної дії. Здійснюється встановлення показників токсичності синтезованих сполук [2].

Висновки

Здійснено цілеспрямований синтез ряду нових сполук з протимікробною та антиоксидантною активностями серед похідних 1,2,4-тріазол-3-тіону, що містять метоксифенільні замісники при C_5 атомі 1,2,4-тріазолового циклу, встановлено закономірності зв'язку між хімічною будовою і біологічною дією синтезованих речовин.

Виконані квантово-хімічні розрахунки дозволили визначити нуклеофільний центр і спрогнозувати напрямок взаємодії 5-R-1,2,4-тріазол-3-тіонів з електрофільними реагентами.

За результатами широкого спектру біологічних досліджень нових синтезованих сполук встановлено закономірності впливу замісників у положенні 5- ядра 1,2,4-тріазолу та за атомом сульфуру на біологічну активність:

1,2,4-тріазол-3-тіони та їх тіопохідні, що містять 3,4,5-триметоксифенільні радикали, мають вищі показники протимікробної та антиоксидантної активності; найбільшу антиоксидантну активність мають речовини з незаміщеними сульфгідрильними і карбоксильними групами.

Список літератури

1. Амандурдыева А.Д. Особенности алкилирования 1,2,4-тріазол-3-тіонов в кислой среде / Амандурдыева А.Д., Сараев В.В., Голод Е.Л. // Успехи в специальной химии и химич. технологии: Сб. тр. Всерос. науч.-технич. конф., 8-10 июня 2005 г. – М.: Изд-во РХТУ, 2005. – С. 16–17.
2. Заявка u 2012 14001 Украина МПК⁷ C 07 D 2310. 5-(4-нітро-, (4-метокси-), (3,4,5,4-триметокси-)феніл)-4-аміно(Н)-3-тіо-1,2,4-тріазоли, що проявляють антиоксидантну активність. – заявл. 10.12.12; опубл. 04.03.13.
3. Казицына Л.А. Применение УФ-, ИК-, ЯМР- и МАСС-спектроскопии в органической химии / Л.А. Казицына. – М.: Изд-во. Моск. ун-та, 1979. – 236 с.
4. Каплаушенко А.Г. 5-Нітрофеніл-2Н-1,2,4-тріазоліл-3-тіоацетатні кислоти та їх естери як біологічно активні сполуки / А.Г. Каплаушенко, Є.Г. Книш, О.І. Панасенко // Медична хімія. – 2005. – Т. 7, №1. – С. 92–94; Т. 7, №2. – С. 21–23.
5. Avetisyan A. New Quinoline Derivatives on Basis of (4-Hydroxy-2-methylquinolin-3-yl)acetic Acid / Avetisyan A. A., Aleksanyan I. L., Pivazyan A. A. // Russian J. of Organic Chemistry. – 2004. – Vol. 40, №6. – P. 889–891.
6. Synthesis and opening of the thiadiazine ring in 6,7-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[3,4,-b][1,3,4]thiadiazines / Kolodina A. A., Gaponenko N. I., Lesin A. V. // Russian Chem. Bull. Int. Edition. – 2008. – Vol. 57, №6. – P. 1273–1276.

Відомості про авторів:

Самелюк Ю.Г., студент V курсу фармацевтичного факультету ЗДМУ.
Каплаушенко А.Г., д. фарм. н., доцент, зав. каф. фізіологічної хімії ЗДМУ.

Надійшла в редакцію 20.03.2013 р.