



Ю. М. Кучерявий, А. Г. Каплаушенко, Ф. Ал Зедан

## Синтез 5-(феноксиметил)-4-R-3-алкілтіо-1,2,4-тріазолів та їх подальше окиснення до 3-алкілсульфонілпохідних

Запорізький державний медичний університет

**Ключові слова:** 1,2,4-тріазол, синтез, хімічні властивості, 3-алкіл, хромато-мас-спектрометрія.

Одним із негативних проявів сучасного техногенного прогресу є стрімкий розвиток нових «хвороб цивілізації». До них можна віднести ожиріння, атеросклероз, алергію, депресію тощо. Деякі з них ще й досі важко піддаються лікуванню, що суттєво впливає на рівень розвитку людства. Причиною цієї проблеми є відсутність фундаментальних досліджень і необхідних лікарських засобів для лікування. Зважаючи на ці факти, науковці медичної та фармацевтичної галузей здійснюють поглиблену роботу над відзначеними вище актуальними на сьогодні питаннями. З метою створення оригінальних ліків синтезували ряд нових 5-(феноксиметил)-4-R-3-алкілтіо-1,2,4-тріазолів та провели їхнє окиснення до відповідних 3-алкілсульфонілпохідних. Усього отримали 20 нових сполук, будову яких встановили використанням сучасних фізико-хімічних методів аналізу, що свідчить про можливість і надалі здійснювати біологічні дослідження.

### Синтез 5-(феноксиметил)-4-R-3-алкілтіо-1,2,4-тріазолов, их последующее окисление до 3-алкілсульфонілпроизводных

Ю. Н. Кучерявий, А. Г. Каплаушенко, Ф. Ал Зедан

Одним из негативных проявлений современного техногенного прогресса является стремительное развитие новых «болезней цивилизации». К ним можно отнести ожирение, атеросклероз, аллергию, депрессию и др. Некоторые из них до сих пор трудно поддаются лечению, что существенно влияет на уровень развития человечества. Причиной данной проблемы является отсутствие фундаментальных исследований и необходимых лекарственных средств для лечения. Учитывая эти факты, учёные медицинской и фармацевтической отрасли ведут работу над вышеупомянутыми актуальными на сегодняшний день вопросами. С целью создания оригинальных лекарственных средств нами синтезирован ряд новых 5-(феноксиметил)-4-R-3-алкілтіо-1,2,4-тріазолов, а также проведено их окисление до соответствующих 3-алкілсульфонілпроизводных. Всего получено 20 новых соединений, строение которых установлено с помощью современных физико-химических методов анализа, что свидетельствует о возможности проведения дальнейших биологических исследований.

**Ключевые слова:** 1,2,4-тріазол, синтез, химические свойства, 3-алкіл, хромато-мас-спектрометрия.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики.** – 2015. – № 3 (19). – С. 14–18

### Synthesis of 5-(phenoxyethyl)-4-R-alkylthio-1,2,4-triazoles and its further oxidation to 3-alkylsulfonyl derivatives

Yu. M. Kucheryavii, A. G. Kaplaushenko, F. Al Zedan

The rapid development of new «civilization diseases» is one of the negative manifestations of modern technological progress. These diseases include obesity, atherosclerosis, allergy, depression and others. Some of them are still difficultly treated. This fact significantly affects the level of human development. The cause of the problem is the lack of basic researches and the lack of medicines for treatment. Considering these facts, scientists of medical and pharmaceutical industry are working on actual problems.

**Aim.** We have synthesized a series of new 5-(phenoxyethyl)-4-R-alkylthio-1,2,4-triazoles and have conducted its oxidation to corresponding 3-alkylsulfonyl derivatives to create new original drugs.

**Methods and results.** Twenty new chemical compounds have been received and its structure has been set using modern physical and chemical methods of analysis.

**Conclusion.** This fact suggests the possibility to carry out further biological experiments.

**Key words:** 1,2,4-triazole, Synthesis, Chemical Properties, 3-alkyl, HPLC-MS.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2015; № 3 (19): 14–18**

За останні десятиріччя в плані синтезу 1,2,4-тріазол-3-тіонів створена потужна теоретична та практична наукова база [1]. Цей факт зумовлений тим, що 1,2,4-тріазоли використовують не тільки задля створення лікарських засобів, а й для виготовлення продукції, що широко застосовується у сільському господарстві, промисловості, різноманітних галузях науки тощо. Доволі широко висвітлено інформацію про методи отримання 3-тіо-1,2,4-тріазолів, але за останні роки невідомі

матеріали, котрі узагальнювали б методи отримання 5-(феноксиметил)-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіонів, що розширює синтетичні можливості на шляху пошуку біологічно активних речовин. Отже, вищевказані факти надають актуальності нашому дослідженню [2].

#### Мета роботи

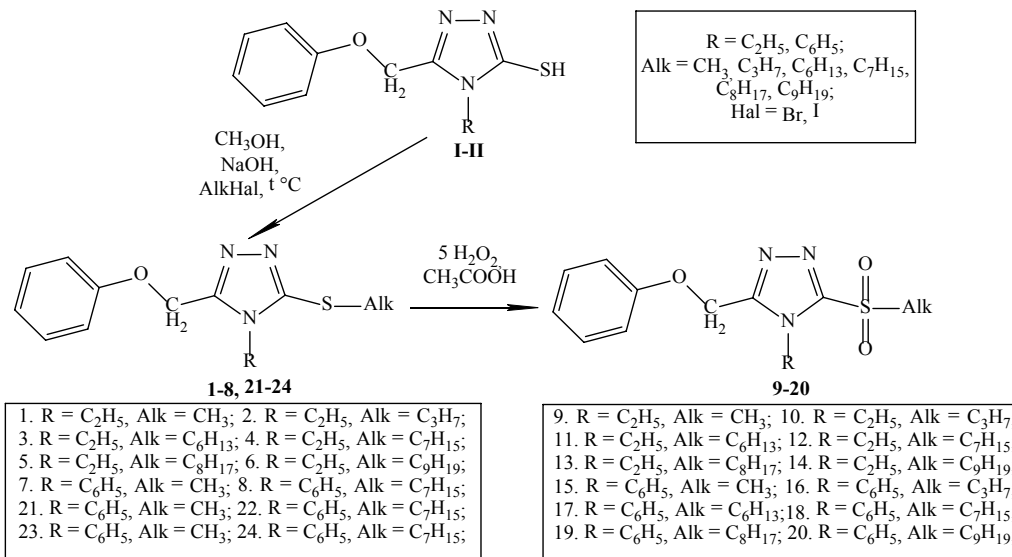
Синтез ряду нових речовин 5-(феноксиметил)-4-R-3-алкілтіо-1,2,4-тріазолів та їх окиснення до відповідних 3-алкілсульфонілпохідних, вивчення їхніх фізико-хімічних властивостей.

**Матеріали і методи дослідження**

Як вихідні речовини на стадії отримання 5-(феноксиметилен)-4-R<sub>1</sub>-3-алкілтіо-1,2,4-тріазолів використали відповідні 5-(феноксиметилен)-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіоні (R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), що були синтезовані за відомими у фаховій літературі методиками [3]. Для синтезу 5-(феноксиметилен)-4-R<sub>1</sub>-3-алкілсульфоніл-1,2,4-тріазолів використовували 5-(феноксиметилен)-4-R<sub>1</sub>-3-алкілтіо-1,2,4-тріазоли (1–8, 21–24, *рис. 1*), що отримані нами нагріванням відповід-

них тіонів (I–II, *рис. 1*) із галогеналканами у лужному спиртовому середовищі [4–7]. 5-(феноксиметилен)-4-R<sub>1</sub>-3-алкілтіо-1,2,4-тріазоли (21–24, *рис. 1*) ресинтезовані за відомою методикою [8].

Будова синтезованих сполук підтверджена комплексом сучасних фізико-хімічних методів – елементним аналізом (*табл. 1*), даними високоефективної рідинної хромато-мас-спектрометрії (*табл. 1*), ІЧ-спектрофотометрії (*табл. 2*) та <sup>1</sup>H ЯМР-спектрометрії (*табл. 2*).



*Рис. 1.* Схема синтезу 5-(феноксиметилен)-4-R<sub>1</sub>-3-алкілтіо-1,2,4-тріазолів та 5-(феноксиметилен)-4-R<sub>1</sub>-3-алкілсульфоніл-1,2,4-тріазолів.

Таблиця 1

**Фізико-хімічні константи 5-(феноксиметилен)-4-R<sub>1</sub>-3-алкілтіо-1,2,4-тріазолів і 5-(феноксиметилен)-4-R<sub>1</sub>-3-алкілсульфоніл-1,2,4-тріазолів**

№ сполук	R <sub>1</sub>	S-Alk	O-S-Alk	T <sub>пл.</sub> , °C	Брутто-формула	Вихід, %	Знайдено, %				Обчислено, %				m/z
							C	H	N	S	C	H	N	S	
1	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	-	115-117	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> OS	93	57,55	6,36	16,72	12,71	57,81	6,06	16,85	12,86	250
2	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-	105-107	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> OS	91	60,71	6,82	15,30	11,25	60,62	6,90	15,15	11,56	278
3	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	-	100-102	C <sub>17</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> OS	89	63,72	7,65	13,23	10,24	63,91	7,89	13,15	10,04	320
4	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	-	125-127	C <sub>18</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> OS	90	64,55	8,30	12,42	9,75	64,83	8,16	12,60	9,81	334
5	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	-	118-120	C <sub>19</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> OS	87	65,55	8,52	12,30	9,54	65,67	8,41	12,09	9,23	348
6	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	-	92-94	C <sub>20</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> OS	88	66,52	8,73	11,52	8,90	66,44	8,64	11,62	8,87	362
7	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	-	89-91	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> OS	90	64,50	5,02	14,33	10,52	64,62	5,08	14,13	10,78	298
8	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	-	110-112	C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> OS	85	69,33	7,25	11,20	8,55	69,26	7,13	11,01	8,40	382
9	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-	CH <sub>3</sub>	128-130	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	86	51,44	5,25	14,85	11,62	51,23	5,37	14,94	11,40	281
10	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	152-154	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	89	54,21	6,22	13,46	10,12	54,35	6,19	13,58	10,36	310
11	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	124-126	C <sub>17</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	82	58,32	7,22	11,74	9,30	58,10	7,17	11,96	9,12	352
12	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	140-142	C <sub>18</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	84	59,23	7,34	11,65	8,82	59,15	7,45	11,50	8,77	366
13	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	78-80	C <sub>19</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	90	60,22	7,82	11,30	8,22	60,13	7,70	11,07	8,45	380
14	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-	C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	110-112	C <sub>20</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	88	61,22	7,82	10,63	8,23	61,04	7,94	10,68	8,15	394
15	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-	CH <sub>3</sub>	65-67	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	87	58,44	4,63	12,34	9,62	58,35	4,59	12,76	9,73	330
16	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	98-100	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	61	60,50	5,38	14,79	8,98	60,49	5,36	14,76	8,97	358
17	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	108-110	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	69	63,14	6,33	10,54	8,02	63,13	6,31	10,52	8,03	400
18	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	133-135	C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	80	63,85	6,52	10,23	7,70	63,90	6,58	10,16	7,75	414
19	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	71-73	C <sub>23</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	61	64,63	6,83	9,85	7,52	64,61	6,84	9,83	7,50	428
20	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-	C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	107-109	C <sub>24</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	65	65,25	7,09	9,54	7,23	65,28	7,08	9,52	7,26	442

Таблиця 2

Сигнали протонів і максимуми поглинання 5-(феноксиметиле)-4-*R*,-3-алкілтіо-1,2,4-тріазолів і 5-(феноксиметиле)-4-*R*,-3-алкілсульфоніл-1,2,4-тріазолів

№ сполук	δ, м. ч., ТМС	Частота поглинання, см <sup>-1</sup>				
		V <sub>(C=N у циклі)</sub>	V <sub>(Ar)</sub>	V <sub>(Ar-O-CH<sub>2</sub>)</sub>	δ <sub>(CH<sub>2</sub>)/V<sub>s(CH<sub>2</sub>)</sub>, V<sub>as(CH<sub>2</sub>)</sub></sub>	V <sub>(SO<sub>2</sub>)</sub>
1	1,32 (3H, т, -CH <sub>3</sub> ), 2,47 (3H, с, -CH <sub>3</sub> ), 4,10 (2H, кв, -CH <sub>2</sub> -), 5,05 (2H, с, -CH <sub>2</sub> -), 6,91-7,30 (5H, м, -Ar)	1649	1572	1280	1443/2868, 2940	1298, 1152
2	0,98 (3H, т, -CH <sub>3</sub> ), 1,32 (3H, т, -CH <sub>3</sub> ), 1,40 (2H, м, -CH <sub>2</sub> -), 3,10 (2H, т, -CH <sub>2</sub> -), 4,15 (2H, кв, -CH <sub>2</sub> -), 5,06 (2H, с, -CH <sub>2</sub> -), 6,94-7,33 (5H, м, -Ar)	1586	1585	1280	1475/2846, 2913	1365, 1120
3	0,89 (3H, т, -CH <sub>3</sub> ), 1,30-1,34 (9H, м, -CH <sub>3</sub> ), 1,66 (2H, м, -CH <sub>2</sub> -), 3,17 (2H, т, -CH <sub>2</sub> -), 4,11 (2H, кв, -CH <sub>2</sub> -), 5,07 (2H, с, -CH <sub>2</sub> -), 6,90-7,30 (5H, м, -Ar)	1502	1596	1281	1456/2859, 2925	1325, 1145
4	0,91 (3H, т, -CH <sub>3</sub> ), 1,27-1,42 (11H, м, -CH <sub>2</sub> -), 1,66 (2H, м, -CH <sub>2</sub> -), 3,16 (2H, т, -CH <sub>2</sub> -), 4,13 (2H, кв, -CH <sub>2</sub> -), 5,05 (2H, с, -CH <sub>2</sub> -), 6,95-7,31 (5H, м, -Ar)	1632	1600	1284	1474/2866, 2919	1355, 1118
5	0,92 (3H, т, -CH <sub>3</sub> ), 1,25-1,32 (13H, м, -CH <sub>2</sub> -), 1,64 (2H, м, -CH <sub>2</sub> -), 3,15 (2H, т, -CH <sub>2</sub> -), 4,12 (2H, кв, -CH <sub>2</sub> -), 5,04 (2H, с, -CH <sub>2</sub> -), 6,94-7,30 (5H, м, -Ar)	1615	1575	1280	1472/2849, 2916	1302, 1169
6	0,89 (3H, т, -CH <sub>3</sub> ), 1,25-1,34 (15H, м, -CH <sub>2</sub> -), 1,65 (2H, т, -CH <sub>2</sub> -), 3,13 (2H, т, -CH <sub>2</sub> -), 4,11 (2H, кв, -CH <sub>2</sub> -), 5,06 (2H, с, -CH <sub>2</sub> -), 6,91-7,33 (5H, м, -Ar)	1498	1598	1281	1459/2844, 2939	1325, 1170
7	2,48 (3H, с, -CH <sub>3</sub> ), 5,07 (2H, с, -CH <sub>2</sub> -), 6,92-7,62 (10H, м, -Ar)	1645	1588	1282	1461/2858, 2915	1302, 1156
8	0,90 (3H, т, -CH <sub>3</sub> ), 1,27-1,41 (8H, м, -CH <sub>2</sub> -), 1,65 (2H, м, -CH <sub>2</sub> -), 3,15 (2H, т, -CH <sub>2</sub> -), 5,05 (2H, с, -CH <sub>2</sub> -), 6,91-7,64 (10H, м, -Ar)	1553	1605	1280	1442/2867, 2919	1290, 1110
9	1,30 (3H, т, -CH <sub>3</sub> ), 2,97 (3H, с, -CH <sub>3</sub> ), 4,14 (2H, кв, -CH <sub>2</sub> -), 5,06 (2H, с, -CH <sub>2</sub> -), 6,91-7,30 (5H, м, -Ar)	1608	1587	1281	1462/2872, 2922	1355, 1165
10	0,91 (3H, т, -CH <sub>3</sub> ), 1,32 (2H, т, -CH <sub>2</sub> -), 1,55 (2H, м, -CH <sub>2</sub> -), 3,12 (2H, т, -CH <sub>2</sub> -), 4,11 (2H, кв, -CH <sub>2</sub> -), 5,06 (2H, с, -CH <sub>2</sub> -), 6,91-7,33 (5H, м, -Ar)	1601	1580	1282	1461/2862, 2945	1360, 1145
11	0,89 (3H, т, -CH <sub>3</sub> ), 1,26-1,37 (9H, м, -CH <sub>2</sub> -), -CH <sub>3</sub> ), 1,53 (3H, кв, -CH <sub>3</sub> ), 3,11 (2H, т, -CH <sub>2</sub> -), 4,10 (2H, кв, -CH <sub>2</sub> -), 5,04 (2H, с, -CH <sub>2</sub> -), 6,91-7,30 (5H, м, -Ar)	1588	1591	1281	1477/2871, 2914	1358, 1154
12	0,88 (3H, т, -CH <sub>3</sub> ), 1,26-1,36 (11H, м, -CH <sub>2</sub> -), -CH <sub>3</sub> ), 1,54 (3H, кв, -CH <sub>3</sub> ), 3,13 (2H, т, -CH <sub>2</sub> -), 4,12 (2H, кв, -CH <sub>2</sub> -), 5,33 (2H, с, -CH <sub>2</sub> -), 6,93-7,32 (5H, м, -Ar)	1499	1574	1280	1483/2864, 2933	1365, 1144
13	0,89 (3H, т, -CH <sub>3</sub> ), 1,27-1,35 (13H, м, -CH <sub>2</sub> -), -CH <sub>3</sub> ), 1,53 (3H, м, -CH <sub>3</sub> ), 3,12 (2H, т, -CH <sub>2</sub> -), 4,12 (2H, кв, -CH <sub>2</sub> -), 5,07 (2H, с, -CH <sub>2</sub> -), 6,91-7,34 (5H, м, -Ar)	1609	1601	1283	1441/2868, 2921	1345, 1139
14	0,90 (3H, т, -CH <sub>3</sub> ), 1,24-1,34 (15H, м, -CH <sub>2</sub> -), -CH <sub>3</sub> ), 1,55 (3H, м, -CH <sub>3</sub> ), 3,14 (2H, т, -CH <sub>2</sub> -), 4,13 (2H, кв, -CH <sub>2</sub> -), 5,08 (2H, с, -CH <sub>2</sub> -), 6,92-7,33 (5H, м, -Ar)	1599	1598	1281	1467/2857, 2939	1358, 1128
15	2,96 (3H, с, -CH <sub>3</sub> ), 5,05 (2H, с, -CH <sub>2</sub> -), 6,91-7,63 (10H, м, -Ar)	1606	1579	1281	1456/2848, 2940	1365, 1125
16	0,91 (3H, т, -CH <sub>3</sub> ), 1,54 (3H, м, -CH <sub>3</sub> ), 3,11 (2H, т, -CH <sub>2</sub> -), 5,05 (2H, с, -CH <sub>2</sub> -), 6,93-7,32 (10H, м, -Ar)	1616	1603	1280	1451/2875, 2915	1355, 1119
17	0,89 (3H, т, -CH <sub>3</sub> ), 1,29-1,35 (6H, м, -CH <sub>2</sub> -), 1,53 (3H, м, -CH <sub>3</sub> ), 3,13 (2H, т, -CH <sub>2</sub> -), 5,06 (2H, с, -CH <sub>2</sub> -), 6,95-7,28 (10H, м, -Ar)	1608	1604	1281	1483/2870, 2925	1315, 1125
18	0,87 (3H, т, -CH <sub>3</sub> ), 1,25-1,35 (8H, м, -CH <sub>2</sub> -), 1,53 (3H, м, -CH <sub>3</sub> ), 3,12 (2H, т, -CH <sub>2</sub> -), 5,06 (2H, с, -CH <sub>2</sub> -), 6,91-7,30 (10H, м, -Ar)	1655	1577	1280	1440/2842, 2927	1295, 1136
19	0,88 (3H, т, -CH <sub>3</sub> ), 1,28-1,36 (10H, м, -CH <sub>2</sub> -), 1,53 (3H, м, -CH <sub>3</sub> ), 3,12 (2H, т, -CH <sub>2</sub> -), 5,05 (2H, с, -CH <sub>2</sub> -), 6,92-7,31 (10H, м, -Ar)	1660	1596	1280	1466/2853, 2925	1352, 1147
20	0,88 (3H, т, -CH <sub>3</sub> ), 1,26-1,37 (12H, м, -CH <sub>2</sub> -), 1,55 (3H, кв, -CH <sub>3</sub> ), 3,13 (2H, т, -CH <sub>2</sub> -), 5,05 (2H, с, -CH <sub>2</sub> -), 6,93-7,35 (10H, м, -Ar)	1485	1585	1281	1468/2874, 2940	1347, 1123

## Експериментальна частина

5-(феноксиметиле)-4-*R*,-3-алкілтіо-1,2,4-тріазолі (1-8)

У круглодонну колбу об'ємом 100 мл, обладнану зворотним холодильником, завантажують 0,01 моль відповідного вихідного тіону (I-II, рис. 1), 15 мл етанолу та 0,01 моль NaOH у 15 мл етанолу. Реакційну суміш нагрівають до утворення натрієвої солі тіону

(поява зеленого кольору розчину) та охолоджують, після додають 0,01 моль відповідного галогеналкану (йодметан, 1-бромпропан, 1-бромгексан, 1-бромгептан, 1-бромоктан, 1-бромнонан). Реакційну суміш кип'ятять протягом 2 годин, охолоджують, осад натрій галогеніду відфільтровують, залишають на 24 години при кімнатній температурі до випадіння осаду очікуваного продукту реакції, осад відфільтровують. Перекристалізують

із водного етилового спирту. Сполуки, що одержали, – білі (2–5,8), світло-жовта (7) та жовті (1,6), кристалічні речовини нерозчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках.

5-(феноксиметилен)-4-*R*<sub>1</sub>-3-алкілсульфоніл-1,2,4-тріазолі (9–20)

У колбу об'ємом 100 мл завантажують 0,01 моль відповідного 5-(феноксиметилен)-4-*R*<sub>1</sub>-3-алкілтіо-1,2,4-тріазолу (1–8, 21–24, *рис. 1*), 15 мл кислоти ацетатної концентрованої та 0,05 моль розчину гідроген пероксиду. Реакцію виконують при кімнатній температурі (60 годин) або при нагріванні (100°С, 2 години). Осади відфільтровують і перекристалізують із кислоти ацетатної. Сполуки, що отримали, – білі (10–13), жовті (14,16–18,20), темно-жовта (19), оранжева (9), червона (15), кристалічні речовини нерозчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках. Результати, котрі отримали при використанні двох температурних режимів, ідентичні.

Температуру плавлення визначили капілярним способом (2.2.14) на приладі ПТП (М). Елементний склад нових сполук встановили на елементному аналізаторі ELEMENTAR vario EL cube (стандарт – сульфаніламід).

ІЧ-спектри записувались на спектрофотометрі Specord M-80 (ФРН) у ділянці 4000–500 см<sup>-1</sup> (умови сканування: щільова програма 3.0, постійна часу – τ=3 с, час сканування – 33 хв).

<sup>1</sup>H ЯМР-спектри реєструвались на спектрофотометрі ядерного магнітного резонансу «Varian VXR-300» (США), розчинник DMSO-D<sub>6</sub>, на внутрішній стандарт – тетраметилсилан і розшифровувались за допомогою комп'ютерної програми ADVASP 143.

Хромато-мас-спектри реєструвались на приладі LC MS: Agilent 1260 Infinity HPLC System (США) (дегазатор, бінарний насос, автосамплер, термостат колонки, діодно-матричний детектор; одноквадрупольний мас-спектрометр Agilent 6120 з іонізацією в електроспреї (ESI); OpenLAB CDS Software. Умови здійснення ВЕРХ-МС дослідження: 1) бінарний градієнт – А: Н<sub>2</sub>О (НСООН 0,1%), В: СН<sub>3</sub>CN (НСООН 0,1%); 2) колонка Zorbax SB-C18; 30 mm x 4,6 mm; 1,8 μm; 3) температура колонки: 40°С; 4) DAD: 210, 254 nm; 5) джерело іонів: API-ES; 6) сканування в діапазоні m/z: 160–1000; 7) фрагментор: 10V; 8) позитивна полярність; 9) температура азоту – 300°С; 10) тиск на небулайзері – 40 psig; 11) швидкість газу осушувача (азоту) – 10 л/хв.

## Результати та їх обговорення

За допомогою високоефективної рідинної хромато-мас-спектрометрії встановили: оптимальним співвідношенням компонентів для синтезу 5-(феноксиметилен)-4-*R*<sub>1</sub>-3-алкілтіо-1,2,4-тріазолів є 1:1:1 і проведення нагрівання при температурі кипіння розчинника.

Результати визначення елементного складу показали (*табл. 1*), що експериментальні дані не відрізняються від теоретичних більше ніж на 0,29%.

В ІЧ-спектрах синтезованих сполук (*табл. 2*) наявні смуги поглинання –C=N- груп у циклі в межах 1660–1485 см<sup>-1</sup> та відсутні смуги при 2600–2500 см<sup>-1</sup>, які відповідають SH-групам, що підтверджує проходження реакції електрофільного заміщення по атому Сульфуру. Також ІЧ-спектри містять смуги поглинання ароматичного кільця при 1605–1574 см<sup>-1</sup>. ІЧ-спектри сполук мають смуги поглинання при 1284–1280 см<sup>-1</sup>, що може свідчити про наявність відповідно Ar-O-CH<sub>2</sub> радикалів. Про наявність метиленових груп свідчать валентні симетричні коливання в межах 2875–2842 см<sup>-1</sup> та асиметричні при 2945–2913 см<sup>-1</sup>, деформаційні коливання при 1483–1440 см<sup>-1</sup> [9].

У сполуках виявлені коливання протонів СН<sub>2</sub>-групи при 1,24–5,33 м.ч., СН<sub>3</sub>-радикала – 1,24–2,97 м.ч. У ПМР-спектрах усіх сполук (*табл. 2*) виявили чіткі коливання при 6,91–7,64 м.ч., що можуть вказувати на наявність протонів фенільного радикала.

## Висновки

1. Розробили ефективні методики отримання 5-(феноксиметилен)-4-*R*<sub>1</sub>-3-алкілтіо-1,2,4-тріазолів і 5-(феноксиметилен)-4-*R*<sub>1</sub>-3-алкілсульфоніл-1,2,4-тріазолів (R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

2. Структуру синтезованих сполук підтверджено комплексним використанням сучасних фізико-хімічних методів аналізу.

3. На наступному етапі дослідження плануємо встановити показники біологічної активності синтезованих сполук.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у модифікації отриманих структур із метою підвищення результатів або розширення спектра біологічної дії.

## Список літератури

1. Похідні 4-аміно та 3-тіо-1,2,4-тріазолу як потенційні лікарські засоби : монографія / Ю.М. Колесник, А.Г. Каплаушенко, Є.Г. Книш та ін. – Запоріжжя, 2014. – 278 с.
2. Щербак М.О. Методи синтезу, фізико-хімічні властивості та подальші перетворення в ряду 4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів / М.О. Щербак, А.Г. Каплаушенко // Фармацевтичний журнал. – 2013. – №2. – С. 10–19.
3. Кучерявий Ю.М. Синтез та фізико-хімічні властивості 5-*R*-4-*R*<sub>1</sub>-1*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів / Ю.М. Кучерявий, А.Г. Каплаушенко // Фармаком. – 2014. – №1. – С. 82–86.
4. Каплаушенко А.Г. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості S-похідних 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів : дис. на здобуття наукового ступеня к.фарм.н. / А.Г. Каплаушенко. – К., 2006. – 201 с.
5. Samelyuk Y.G. Synthesis of 3-alkylthio(sulfo)-1,2,4-triazoles, containing methoxyphenyl substituents at C<sup>5</sup> atoms, their antipyretic activity, propensity to adsorption and acute toxicity / Y.G. Samelyuk, A.G. Kaplaushenko. // Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. – 2014. – №6. – С. 1117–1121.
6. Oxidation of organic sulfur compounds with hydrogen peroxide in the presence of crown ethers / A.V. Anisimov, V.T. Pham, A.V. Tarakanova et al. // Moscow University Chemistry Bulletin. – 2008. – Vol. 63. – №1. – С. 48–54.
7. Oxidation of sulfides to sulfones with hydrogen peroxide in the presence of acetic acid and Amberlyst 15 / R.T. Venkateshwar, B. Sapna, B. Priyanka et al. // Reac Kinet Mech Cat. – 2012. – №107. – С. 449–466.
8. Kucheryavyy Y.M. Synthesis of 5-*R*-4-*R*<sub>1</sub>-3-alkylthio-1,2,4-triazoles and study influence of their adsorption

- ability on the results of toxicity and anti-hypoxic activity / Y.M. Kucheryavyy, A.G. Kaplaushenko, A.S. Korzhova // *The Pharma Innovation Journal*. – 2014. – Vol. 3. – №1. – С. 69–73.
9. Тарасевич Б.Н. ИК спектры основных классов органических соединений. Справочные материалы / Б.Н. Тарасевич. – М. : МГУ, 2012. – 54 с.
- References**
1. Kolesnik, Yu. M., Kaplaushenko, A. H., Knysh, E. G., Panasenko, O. I., Shcherbak, M. O., & Sameliuk, Yu. H. (2014) *Pokhidni 4-amino ta 3-tio-1,2,4-triazolu yak potentsiini likars'ki zasoby* [Derivatives of 4-amino-3 and 1,2,4-triazoles as potential drugs]. – Zaporizhzhia. [in Ukrainian].
  2. Shcherbak, M. O., & Kaplaushenko, A. H. (2013) *Metody syntezu, fizyko-khimichni vlastyivosti ta podalshi peretvorennia v riadu 4-amino-1,2,4-triazol-3-tioniv* [Synthesis, physico and chemical properties, next transformation of 4-amino-1,2,4-triazole-3-thiones]. *Farmatsevychnyi zhurnal*, 2, 10–19. [in Ukrainian].
  3. Kucheryavyy, Yu. M., & Kaplaushenko, A. H. (2014) *Synteza ta fizyko-khimichni vlastyivosti 5-R-4-R1-1H-1,2,4-triazol-3-tioniv* [Synthesis, physical and chemical properties of 5-R<sub>4</sub>-R<sub>1</sub>-1H-1,2,4-triazoles-3-thiones]. *Farmakom*, 1, 82–86. [in Ukrainian].
  4. Kaplaushenko, A. H. (2006) *Synteza, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyivosti S-pokhidnykh 5-(2-, 3-, 4-nitrofenil)-1,2,4-triazol-3-tioniv* (Dis... kand. farm. nauk). [Synthesis, physical, chemical and biological properties of S-derivatives of 5-(2-, 3-, 4-nitrophenyl)-1,2,4-triazole-3-thiones]. *Dr. farm. sci. diss.*] Kyiv. [in Ukrainian].
  5. Samelyuk, Y. G., & Kaplaushenko, A. G. (2014) *Synthesis of 3-alkylthio(sulfo)-1,2,4-triazoles, containing methoxyphenyl substituents at C<sup>5</sup> atoms, their antipyretic activity, propensity to adsorption and acute toxicity*. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 6, 1117–1121.
  6. Anisimov, A. V., Pham, V. T., Tarakanova, A. V., Seleznev, A. A., Chertkov, V., Rakhmanov, E. V., et al. (2008) *Oxidation of organic sulfur compounds with hydrogen peroxide in the presence of crown ethers*. *Moscow University Chemistry Bulletin*, 63(1), 48–54. doi:10.1007/s11967-008-1010-4.
  7. Venkateshwar, R. T., Sapna, B., Priyanka, B., et al. (2012) *Oxidation of sulfides to sulfones with hydrogen peroxide in the presence of acetic acid and Amberlyst 1.5*. *Reac Kinet Mech Cat.*, 107, 449–466.
  8. Kucheryavyy, Yu. M., Kaplaushenko, A. G., & Korzhova, A. S. (2014) *Synthesis of 5-R-4-R1-3-alkylthio-1,2,4-triazoles and study influence of their adsorption ability on the results of toxicity and anti-hypoxic activity*. *The Pharma Innovation – Journal*, 69–73.
  9. Tarasevich, B. N. (2012) *IK spektry osnovnykh klassov organicheskikh soedinenij. Spravochnye materialy [IR spectra of the main classes organic compounds]. Reference materials*. Moscow: MGU. [in Russian].

**Відомості про авторів:**

Кучерявий Ю. М., аспірант каф. фізикоїдної хімії, Запорізький державний медичний університет, E-mail: kucherjavy@zsmu.zp.ua.  
Каплаушенко А. Г., д. фарм. н., доцент, зав. каф. фізикоїдної хімії, Запорізький державний медичний університет.  
Ал Зедан Ф., к. фарм. н., асистент каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет.

**Сведения об авторах:**

Кучерявий Ю. Н., аспирант каф. физикоидной химии, Запорожский государственный медицинский университет,  
E-mail: kucherjavy@zsmu.zp.ua.  
Каплаушенко А. Г., д. фарм. н., доцент, зав. каф. физикоидной химии, Запорожский государственный медицинский университет.  
Ал Зедан Ф., к. фарм. н., ассистент каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет.

**Information about authors:**

Kucheryavyy Yu. M., Postgraduate student, Department of Physical and Colloidal Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University,  
E-mail: kucherjavy@zsmu.zp.ua.  
Kaplaushenko A. G., MD, PhD, Doctor of Pharmacy, Assistant Professor, Head of the Department of Physical and Colloidal Chemistry,  
Zaporizhzhia State Medical University.  
F. Al Zedan, Ph.D., MD, PhD, Teaching Assistant, Department of Technology of Drugs, Zaporizhzhia State Medical University.

Надійшла в редакцію 07.09.2015 р.