

### СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ S-ПОХІДНИХ 5-ГЕТЕРИЛ-4-(4-ХЛОРБЕНЗИЛАМІНО)-1,2,4-ТРІАЗОЛ-3-ТІОЛІВ

**Ключові слова:** 1,2,4-тріазол, солі, фізико-хімічні властивості

Не викликає жодного сумніву те, що розробка цілеспрямованих методів синтезу нових похідних 1,2,4-тріазолу, вивчення їх біологічної активності, встановлення закономірностей «будова–дія» та як результат цього впровадження в медичну, фармацевтичну та ветеринарну практику нових високоєфективних та малотоксичних субстанцій для створення вітчизняних лікарських засобів є актуальними питаннями сучасної фармацевтичної науки. Синтетична хімія сьогодення володіє великою кількістю нових молекул, які за своєю структурою є похідними 1,2,4-тріазолу та виявляють широкий спектр фармакологічної дії [1, 2, 4, 9]. В якості нових протигрибкових лікарських засобів, що містять у своїй структурі ядро 1,2,4-тріазолу та міцно ввійшли у світову медичну практику, слід відзначити такі: позаконазол (Ноксафіл®), воріконазол (Віфенд®), ітраконазол (Орунгал®), флуконазол (Дифлюкан®) та ін. [9, 10]. Прикладом солей 1,2,4-тріазол-3-ілтїоацетатних кислот є морфолінію 5-метил-1,2,4-тріазол-3-ілтїоацетат, який виявляє гепатопротекторну, кардіопротекторну, ранозагоювальну та проти-вірусну активність. На фармацевтичному ринку ця субстанція відома як препарат під назвою «Тіотріазолін».

Таким чином, синтез нових молекул у ряді похідних 1,2,4 тріазолу є перспективним у плані створення потенційних високоєфективних вітчизняних лікарських засобів [5, 6, 7, 8].

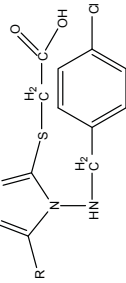
**Метою нашого дослідження** на даному етапі роботи було отримання нових S-похідних 5-гетерил-4-(4-хлорбензиламіно)-1,2,4-тріазол-3-тіолів: 2-(4-(4-хлорбензиламіно)-5-гетерил-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтїо)ацетатні кислоти, де в якості гетерильних замісників є фрагменти ядра піридину та солі з органічними та неорганічними основами; встановлення будови та вивчення фізико-хімічних властивостей синтезованих сполук.

#### Експериментальна частина

В якості вихідних речовин нами були використані 2-(4-(4-хлорбензиламіно)-5-(піридин-3-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтїо)ацетатна та 2-(4-(4-хлорбензиламіно)-5-(піридин-4-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтїо)ацетатна кислоти (I, II табл. 1), які були отримані додаванням розчину монохлорацетатної кислоти до 4-(4-хлор-бензиламіно)-5-(піридин-3-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолу та 4-(4-хлорбензиламіно)-5-(піридин-4-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолу за наявності подвійної кількості натрію гідроксиду у водному середовищі та подальшому кип'ятінні. Після додавання ацетатної кислоти утворюється осад відповідних кислот I та II. Синтез солей 2-(4-(4-хлорбензиламіно)-5-(піридин-3-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтїо)ацетатної та 2-(4-(4-хлорбензиламіно)-5-(піридин-4-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтїо)ацетатної кислот (сполуки Ia – Iv, Pa – Pж, табл. 2) здійснено взаємодією відповідних кислот (сполуки I, II, табл. 1) з органічними (морфолін, диметиламін, моноетаноламін), неорганічними основами (водний розчин амоніаку, калію гідроксид) та солями (цинку сульфат, ферум(III) хлорид) у спиртовому або водному середовищі.

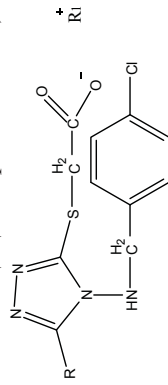
Отримані таким чином сполуки являють собою кристалічні речовини жовтого (сполуки I, II, табл. 1; Ib, Pж, табл. 2), світло-жовтого (сполуки Iv, Pa, Pb, Pd, Pg, табл. 2), коричневого (сполуки Ia, Pv, табл. 2) або фіолетового (сполука Pe, табл. 2) кольору. Для аналізу отримані сполуки були перекристалізовані з метанолу або н-бутанолу. Фізико-хімічні константи отриманих сполук наведено в таблицях 1 та 2.

Таблиця 1 Фізико-хімічні константи 2(4-(4-хлорбензиламіно)-5-R-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот



№ сполуки	R	Т. пл., °С	Брутто-формула	Вихід, %	Знайдено, %			Вирахувано, %		
					C	N	S	C	N	S
I	піридин-3-іл	142-144	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	64,71	50,87	18,71	8,51	51,13	18,63	8,53
II	піридин-4-іл	200-202	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	68,94	50,84	18,72	8,50	51,13	18,63	8,53

Таблиця 2 Фізико-хімічні константи солей 2(4-(4-хлорбензиламіно)-5-R-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот



№ сполуки	R	R <sub>1</sub>	Т. пл., °С	Брутто-формула	Вихід, %	Знайдено, %			Вирахувано, %		
						C	N	S	C	N	S
Ia	піридин-3-іл	K	58-60	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> ClKN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	61,92	49,21	13,59	7,73	49,45	13,57	7,77
Iб	піридин-3-іл	½ Mg	183-185	C <sub>32</sub> H <sub>26</sub> Cl <sub>2</sub> MgN <sub>10</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	60,80	49,40	18,19	8,26	49,66	18,10	8,29
Iв	піридин-3-іл	½ Zn	>245	C <sub>32</sub> H <sub>26</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>10</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> Zn	59,17	46,93	17,24	7,83	47,16	17,18	7,87
IIa	піридин-4-іл	½ Mg	117-120	C <sub>32</sub> H <sub>26</sub> Cl <sub>2</sub> MgN <sub>10</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	60,26	49,88	18,21	8,31	49,66	18,10	8,29
IIб	піридин-4-іл	½ Zn	239-241	C <sub>32</sub> H <sub>26</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>10</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> Zn	48,55	47,37	17,24	7,90	47,16	17,18	7,87
IIв	піридин-4-іл	1/3 Fe	140 <sup>розсл.</sup>	C <sub>48</sub> H <sub>39</sub> Cl <sub>3</sub> FeN <sub>15</sub> O <sub>6</sub> S <sub>3</sub>	68,10	48,59	17,72	8,13	48,84	17,80	8,15
IIг	піридин-4-іл	NH <sub>4</sub>	177-179	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	42,92	52,38	17,91	8,21	52,10	17,87	8,18
IIд	піридин-4-іл	диметиламін	108-110	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>6</sub> O <sub>2</sub> S	42,39	51,58	19,87	7,60	51,36	19,97	7,62
IIе	піридин-4-іл	морфоліній	99-101	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> ClN <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S	36,40	52,62	16,14	7,34	52,35	16,07	7,36
IIж	піридин-4-іл	морфоліній	88-90	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S	64,12	51,67	18,17	6,96	51,89	18,15	6,93

**2-(4-(4-хлорбензиламіно)-5-(піридин-3-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатна та 2-(4-(4-хлорбензиламіно)-5-(піридин-4-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатна кислота (I, II, табл. 1)**

А. До розчину 0,01 моль 2-(4-(4-хлорбензиламіно)-5-*R*-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолу в 50 мл води додають 0,02 моль NaOH відповідно. Суміш нагрівають до розчинення осаду, поступово додають 0,01 моль монохлорацетатної кислоти. Реакційну суміш кип'ятять протягом 5 год, охолоджують, додають хлоридну кислоту до утворення осаду. Для подальшого аналізу речовини (I, II, табл. 1) перекристалізують із *n*-бутанолу.

**Солі 2-(4-(4-хлорбензиламіно)-5-*R*-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот (сполуки Ia – Iv, Pa – Pж, табл. 2)**

А. До розчину 0,01 моль 2-(4-(4-хлорбензиламіно)-5-*R*-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти в 30 мл метанолу додають 0,01 моль морфоліну або диметиламіну або моноетаноламіну відповідно, нагрівають на водяній бані до розчинення осаду. Випаровують. Промивають діетиловим естером, висушують, перекристалізують із метанолу. Отримують речовини (Пж, Пд, Пе, табл. 2).

Б. До розчину 0,01 моль 2-(4-(4-хлорбензиламіно)-5-*R*-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти в 30 мл води додають 0,01 моль NaOH. Розчиняють при нагріванні та додають 0,005 моль ZnSO<sub>4</sub>. Осад, що утворився, відфільтровують та промивають водою, висушують, отримують речовини (Iв, Пб, табл. 2).

В. До розчину 0,01 моль 2-(4-(4-хлорбензиламіно)-5-*R*-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти в 30 мл води додають 0,01 моль NaOH. Розчиняють при нагріванні та додають 0,0033 моль FeCl<sub>3</sub>. Осад, що утворився, відфільтровують та промивають водою, висушують, отримують речовину (Пв, табл. 2).

Г. До розчину 0,01 моль 2-(4-(4-хлорбензиламіно)-5-*R*-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти в 30 мл води додають 0,01 моль MgO. Розчин кип'ятять протягом двох годин, відфільтровують. Розчин, що залишився, випаровують та перекристалізують із метанолу, отримують речовини (Iб, Па, табл. 2).

Д. До розчину 0,01 моль 2-(4-(4-хлорбензиламіно)-5-*R*-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти в 30 мл води додають 0,01 моль NH<sub>4</sub>OH або KOH. Розчин підігрівують на водяній бані до повного розчинення осаду, випаровують та перекристалізують із метанолу, отримують речовини (Пг, Ia, табл. 2).

**Результати дослідження та їх обговорення**

Будову всіх синтезованих нами сполук підтверджено комплексним використанням сучасних фізико-хімічних методів аналізу: елементного аналізу, ІЧ-, УФ-спектроскопії, ПМР-спектроскопії, а їх індивідуальність – методом тонкошарової хроматографії [3].

Елементний аналіз сполук проведено на кафедрі токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету в лабораторії елементного аналізу органічних сполук. Визначення елементного складу сполук проводили за допомогою елементного аналізатора «ELEMENTAR vario EL cube.».

Принцип роботи аналізатора базується на високотемпературному спалюванні (1200 °С). При спалюванні зразків в олов'яних капсулах відбувається виділення високої кількості тепла за рахунок екзотермічної реакції окиснення олова, що забезпечує повне згорання елементів, що аналізуються. Зразки подаються автоматично в зону спалювання за допомогою автосамплера, обладнаного кульковим краном. Гази, що утворилися в процесі високотемпературного спалювання, проходять через реактор відновлення, що заповнений катализатором. Гази, що при цьому утворилися в аналітичній формі N<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O, CO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, транспортуються газом-носієм до поглиначів і послідовно вивільняються методом термопрограмованої десорбції. Азот разом з газом-носієм проходить через детектор, тоді як H<sub>2</sub>O, CO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub> поглинаються пасткою. При ступінчастому нагріванні адсорбера відбувається послідовне виділення компонентів і відповідно їх детектування. Розділення відбувається з високою ефективністю навіть при невеликих різницях концентрації компонентів. Кількісно визначаються компоненти на детекторі за допомогою теплопровідності (TCD). Аналізатор повністю контролюється комп'ютером. Відсоткове вираження елементного складу розраховують за величиною відповідних сигналів детектора та калібрувальними кривими.

Значення елементного складу сполук наведено в таблицях 1 та 2.

ІЧ-спектри записували у таблетках калію броміду (концентрація речовини – 1 %) на спектрофотометрі «Specord M-80» в ділянці 4000–500 см<sup>-1</sup> (умови сканування: щільова програма 3.0, постійна часу – τ=3 с, час сканування – 33 хв). Таблетки готували спільним розтиранням 200 мг калію броміду і 2 мг досліджуваної сполуки, з подальшим пресуванням.

В ІЧ-спектрі сполуки II (рис. 1) наявні смуги коливання груп, характерних для ядра 1,2,4-тріазолу: NH- в межах 3400–3550  $\text{cm}^{-1}$ ,  $-\text{C}=\text{N}$ –1690-1620  $\text{cm}^{-1}$ . Також наявні смуги коливань  $-\text{C}-\text{S}$ -груп при 705–570  $\text{cm}^{-1}$  та відсутні смуги коливання в межах 2600–2550  $\text{cm}^{-1}$ , що може свідчити про наявність у молекулі  $-\text{SH}$ -груп. Наявні смуги коливання характерні для групи  $-\text{COOH}$  в межах 1725–1700  $\text{cm}^{-1}$ .

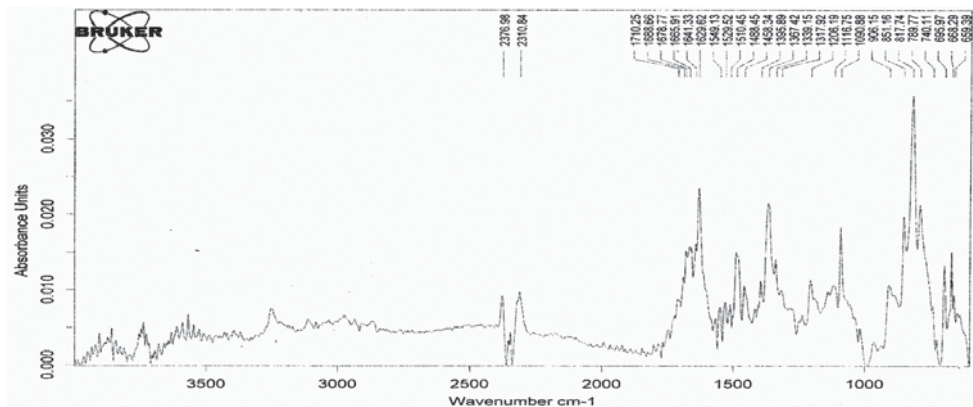


Рис. 1. ІЧ-спектр 2-(4-(4-хлорбензиламіно)-5-(піридин-4-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтію) ацетатної кислоти (сполука II)

При вивченні ІЧ-спектрів сполук Іа – Ів, ІІа – ІІж ми виявили смуги валентних коливань NH-груп у межах 3400–3550  $\text{cm}^{-1}$ , груп  $-\text{C}=\text{N}$ – при 1690–1620  $\text{cm}^{-1}$ . Виявлені характерні коливання групи  $-\text{COO}^-$  у межах 1420–1300  $\text{cm}^{-1}$  та 1610–1550  $\text{cm}^{-1}$ . Наявні характерні валентні коливання  $-\text{NH}_2^+$ -груп у межах 1620–1560  $\text{cm}^{-1}$ ,  $-\text{NH}_3^+$ -груп в межах 1620–1560  $\text{cm}^{-1}$  та  $-\text{OH}$  у межах 1000–1075  $\text{cm}^{-1}$  (рис 2).

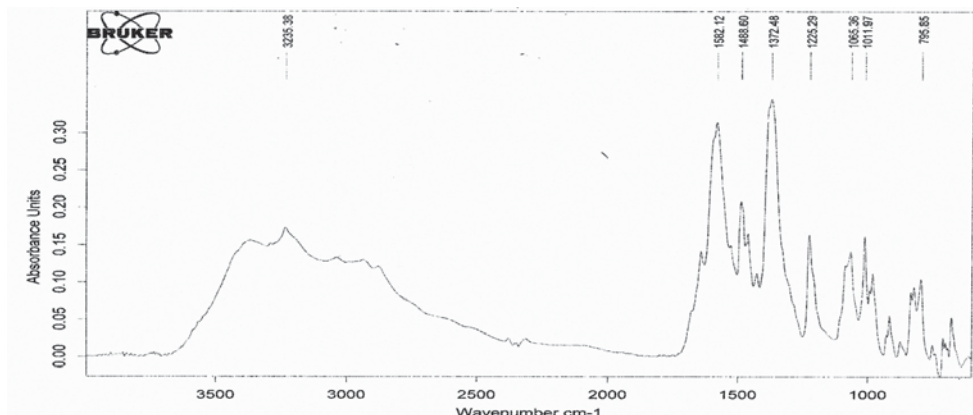


Рис. 2. ІЧ-спектр 2-(4-(4-хлорбензиламіно)-5-(піридин-4-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетат (сполука ІІе)

### В и с н о в о к

Синтезовано ряд нових сполук S-похідних 5-R-1,2,4-тріазол-3-тіону, а саме 2-(4-(4-хлорбензиламіно)-5-R-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатні кислоти та їх солі, будову яких встановлено за допомогою сучасних фізико-хімічних методів аналізу. Досліджено фізико-хімічні властивості отриманих речовин.

1. *Кныш Е.Г.* Синтез, физико-химические и биологические свойства N- и S-замещенных 1,2,4-триазола: дис. ... д-ра фармац. наук. – Х., 1987. – 350 с.
2. *Панасенко О.І.* Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості аміно- і тіопохідних 1,2,4-тріазолу : дис. ... д-ра фармац. наук. – К., 2005. – 396 с.
3. *Казицына Л.А.* Применение УФ-, ИК-, ЯМР- и МАСС-спектроскопии в органической химии. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : Изд-во. Моск. ун-та, 1979. – 236 с.
4. *Маковик Ю.В.* Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості S-похідних 5-(3-піридил)- та

- 5-(3-піридил)-4-феніл-1,2,4-тріазоліл-3-тіона : дис. ... канд. фармацевт. наук. – К., 2008. – 223 с.
5. Гоцуля А.С., Панасенко О.І., Книш Є.Г. // Медична хімія. – 2007. – Т. 9. – № 3. – С. 91–93.
  6. Гоцуля А.С., Панасенко О.І., Книш Є.Г. // Запороз. мед. журн. – 2006. – № 6(39). – С. 64–66.
  7. Каплаушенко А.Г., Лук'яничук В.Д., Рензяк С.Я. // Запороз. мед. журн. – 2008. – № 4. – С. 127–130.
  8. Каплаушенко А.Г., Панасенко О.І., Книш Є.Г. // Науково-виробничий фаховий журнал «Вісник». – 2007. – № 3. – С. 27–28.
  9. Walsh T, Pappas P, Winston D and al // N Engl J Med 346 (4): 225–34.
  10. Nickie D. Greer. / Posaconazole (Noxafil): a new triazole antifungal agent // Proc. (Baylor Univ. Med. Cent.). 2007 April; 20(2): 188–196.

Надійшла до редакції 27.12.2010.

*А.А.Сафонов, А.І.Панасенко, Є.Г.Книш*

**СИНТЕЗ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА S-ПРОИЗВОДНЫХ  
5-ГЕТЕРИЛ-4-(4-ХЛОРБЕНЗИЛАМИНО)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТИОЛОВ**

**Ключевые слова:** 1,2,4-триазол, соли, физико-химические свойства

Синтезовано ряд солей 2-(4-(4-хлорбензиламино)-5-(піридин-3-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної і 2-(4-(4-хлорбензиламино)-5-(піридин-4-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислот с органічними і неорганічними основами, структура которых подтверждена элементным анализом, УФ-, ИК- спектроскопией, ПМР-спектрометрией, а их индивидуальность – методом тонкослойной хроматографии.

*A.A.Safonov, A.I.Panasenko, Ye.G. Knysh*

**SYNTHESIS, PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES S-DERIVATIVES  
5-GETERIL-4-(4-CHLOROBENZYLAMINO)-1,2,4-TRIAZOLE-3-THIOLS**

**Key words:** 1,2,4-triazol, salts, physical and chemical properties

**S U M M A R Y**

The salts of 2-(4-(4-chlorobenzylamino)-5-(pyridin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetic acid and 2-(4-(4-chlorobenzylamino)-5-(pyridin-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetic acid with organic and inorganic bases is synthesized, the structure confirmed by element analysis, UF-, IR- spectroscopy, NMR- spectrometry, and their individuality – by the method of thin layer chromatography.