

СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 3-ТІО- ТА 3-ТІО-4-АМІНОПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ

Ключові слова: 3-тіо- та 3-тіо-4-амінопохідні 1,2,4-триазолу, фізико-хімічні властивості, синтез

Сучасна медицина та фармація має у своєму арсеналі вискоелективні лікарські засоби синтетичного походження. Значна частка цих засобів припадає на похідні 1,2,4-триазолу.

Дослідження вітчизняних учених за останні роки свідчать про перспективність пошуку в цьому напрямі, тому що цей клас органічних сполук викликає інтерес не лише у науковців фармацевтичної, медичної та ветеринарної галузі, але й у дослідників інженерного, металургійного, сільськогосподарського напрямів [1–3]. Похідні 1,2,4-триазолу також широко використовують у практиці виготовлення оптичних матеріалів, фотосенсибілізаторів, застосовують як барвники, антиоксиданти, присадки різного призначення до вуглеводневих палив і мастил, деякі з них можуть бути використані як інгібітори корозії, для боротьби з різними шкідниками в сільському господарстві.

Безумовно, наявність постійно зростаючої кількості публікацій вітчизняних та іноземних авторів щодо методів синтезу, перетворень, фізико-хімічних та біологічних властивостей похідних 1,2,4-триазолу надихає вчених різних країн світу займатися пошуком перспективних молекул серед заміщених 1,2,4-триазолу.

Слід зазначити, що незважаючи на достатню кількість інформації щодо 3-тіо- та 3-тіо-4-амінопохідних 1,2,4-триазолу, деякі питання синтезу, досліджень фізико-хімічних властивостей цих сполук, які могли б узагальнити дані літератури, викладені недостатньо. Таким чином, метою роботи була спроба узагальнити доступні дані літератури останніх років, що стосуються методів синтезу, досліджень фізико-хімічних властивостей 3-тіо- та 3-тіо-4-амінопохідних 1,2,4-триазолу.

Матеріали та методи дослідження

У роботі наведено результати аналізу наукових джерел щодо фізико-хімічних властивостей та перетворень ряду 3-тіо- та 3-тіо-4-амінопохідних 1,2,4-триазолу. Використовували оглядовий, системний та контент-аналізи.

Результати дослідження та обговорення

Класичною методикою синтезу 3-тіопохідних 1,2,4-триазолу є спосіб, описаний у монографії [4]. Інші джерела літератури [4, 6–8, 9, 10] свідчать, що як вихідні сполуки для синтезу 3-S-похідних 1,2,4-триазолів можна використовувати різні алкіл-, арил-, гетерилкарбонові кислоти, з яких після переведення в естери одержують відповідні гідразиди карбонових кислот (рис. 1). У подальшому із гідразидів одержують 2-ацилгідразинокарботіоаміди (у разі взаємодії з калій тіоціанатом та арилізотіоціанатами) [6, 11]. Наведені методи синтезу об'єднує спільна стадія циклізації відповідних 2-ацилгідразинокарботіоамідів у лужному середовищі. Залежно від природи замісників при 2-ацилгідразинокарботіоаміді та умов проведення реакції одержують 3-S-заміщені 1,2,4-триазолу із аліфатичними, ароматичними замісниками за четвертим атомом гетероциклічної системи 1,2,4-триазолу (рис. 1). Будову синтезованих

3-тіопохідних 1,2,4-триазолу підтверджено сучасними фізико-хімічними методами аналізу.

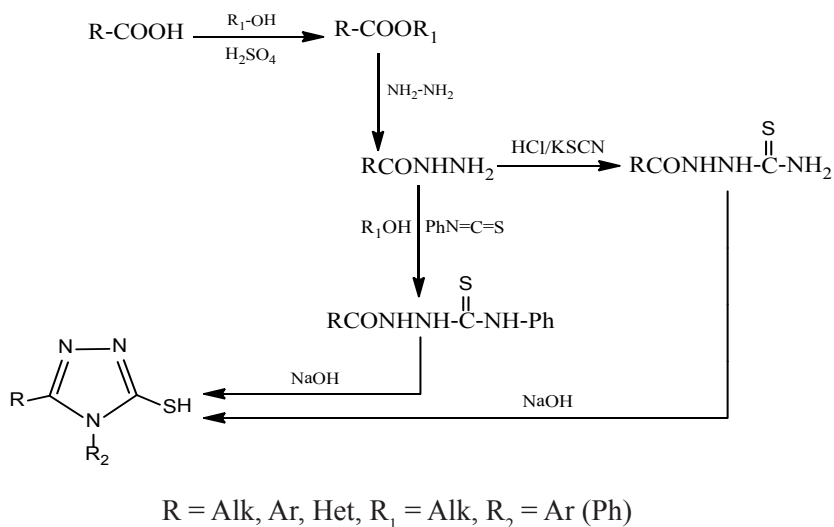


Рис. 1. Схема синтезу 3-S-похідних 1,2,4-триазолу

Слід зазначити, що питанням синтезу і дослідженню властивостей арилізотіоціанатів присвячена досить велика кількість публікацій [12, 13, 14, 15], але найбільшу увагу заслуговує нескладна методика, яку описано в праці [5]. Відповідні арилізотіоціанати синтезовані через проміжну стадію одержання відповідних ариламонійдітіокарбамінатів з використанням як вихідні аміни аніліну, 2-метиланіліну, 2-метоксіаніліну чи 4-броманіліну (рис. 2). Останні широко використовують для одержання 4-арил-1,2,4-триазол-3-тіонів (рис. 1).

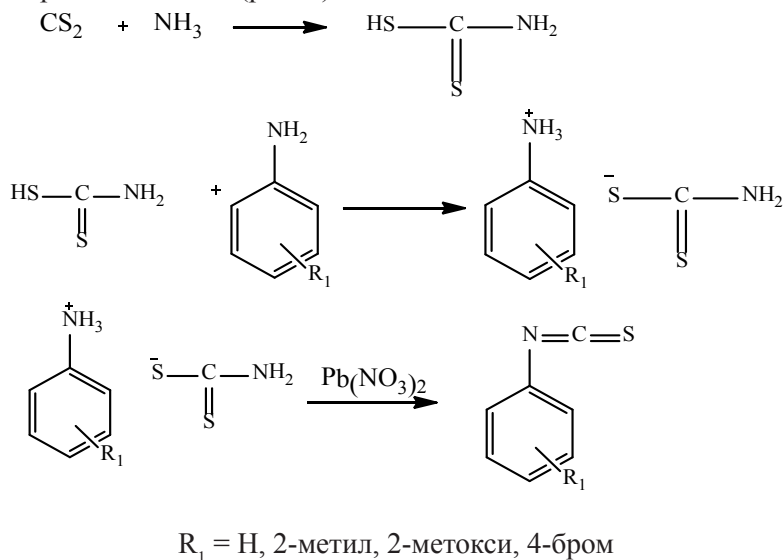


Рис. 2. Схема одержання ряду арилізотіоціанатів

Відомо, що введення в молекулу типових фармакофорів у вигляді фрагментів п'яти-, шестичленних гетероциклів, а також конденсованих гетероциклічних систем може призвести до появи структури з високою біологічною активністю [16–19, 8, 11].

Таким чином, деякі автори стверджують [20, 10], що поєднання фрагменту 1,2,4-триазол-3-тіону, ядра тіофену та різних алкіл- або арилпохідних у 4 положенні

1,2,4-триазолового кільця призводить до появи нових молекул з високою біологічною активністю.

Одержаний таким чином 4-R-3-(тіофен-2-ілметил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-тіон має протигрибкову активність (рис. 3).

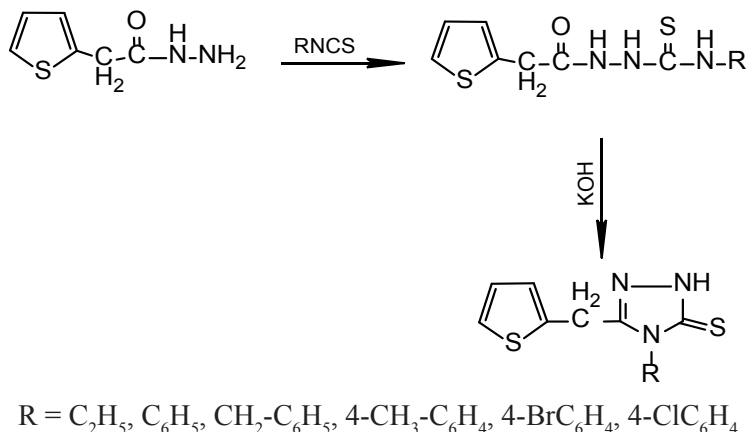


Рис. 3. Схема синтезу 4-R-3-(тіофен-2-ілметил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-тіонів

Французськими вченими [21] одержані 5-(4-метил-(феніл)-5-тіоксо-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-3-іл)-піролідин-2-они. Як вихідні речовини було застосовано похідні 1-R-5-оксо-піролідин-2-карбогідразиду (рис. 4). Будову синтезованих речовин у всіх випадках підтверджено фізико-хімічними методами аналізу.

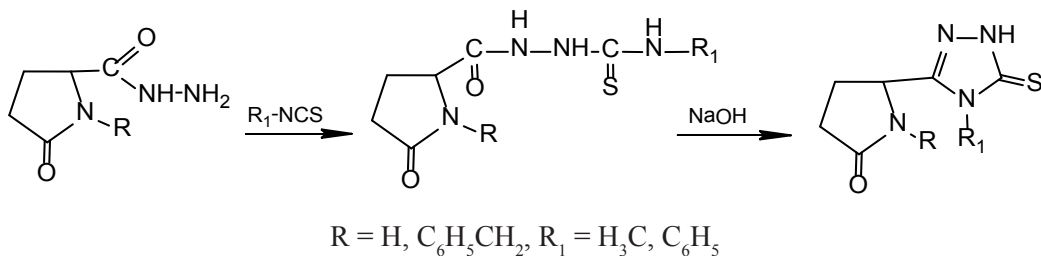


Рис. 4. Схема синтезу 5-(4-R₁-5-тіоксо-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-3-іл)піролідин-2-онів

Турецькими вченими [22, 20] доведено, що комбінація ядра 1,2,4-триазол-3-тіону та похідних піразолу в одній молекулі утворює сполуки з потенційною протизапальною, анальгезуючою та жарознижувальною активністю. Авторами з високими виходами синтезовано 4-R-3-(4-R₁-1-арил-1H-піразол-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-тіони, будову яких підтверджено фізико-хімічними методами аналізу (рис. 5).

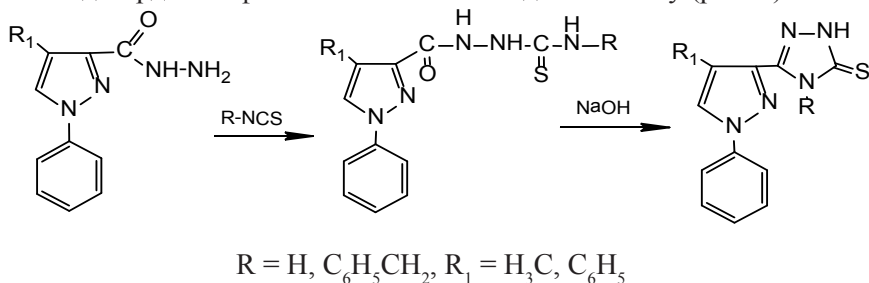


Рис. 5. Схема синтезу 4-R-3-(4-R₁-1-феніл-1H-піразол-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-тіонів

У роботах [23, 24] автори доводять, що введення до п'ятого положення ядра 1,2,4-триазол-3-тіону фрагментів імідазолу призводить до появи молекул з проти-паразитарною дією та незначною токсичністю, а введення похідних оксазолу призводить до утворення речовин, які мають психостимулювальну активність (рис. 6).

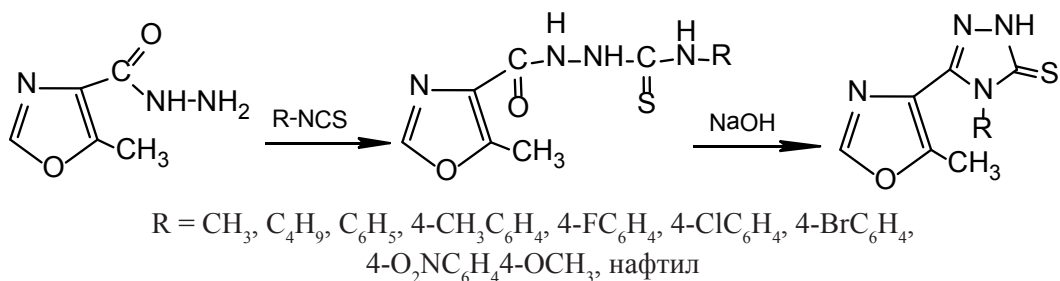


Рис. 6. Схема синтезу похідних 1,2,4-триазолу, які в своїй структурі мають залишок оксазолу

У роботі [20] наведено методики синтезу похідних 1,2,4-триазол-3-тіону із конденсованими гетероциклічними фрагментами у молекулі. Так, для біологічних досліджень синтезовано ряд 5-((1*H*-бензо-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-4-*R*-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів та 3-(1-бензил-1*H*-індол-3-іл)-4-феніл-1*H*-1,2,4-триазол-5(4*H*)-тіон (рис. 7).

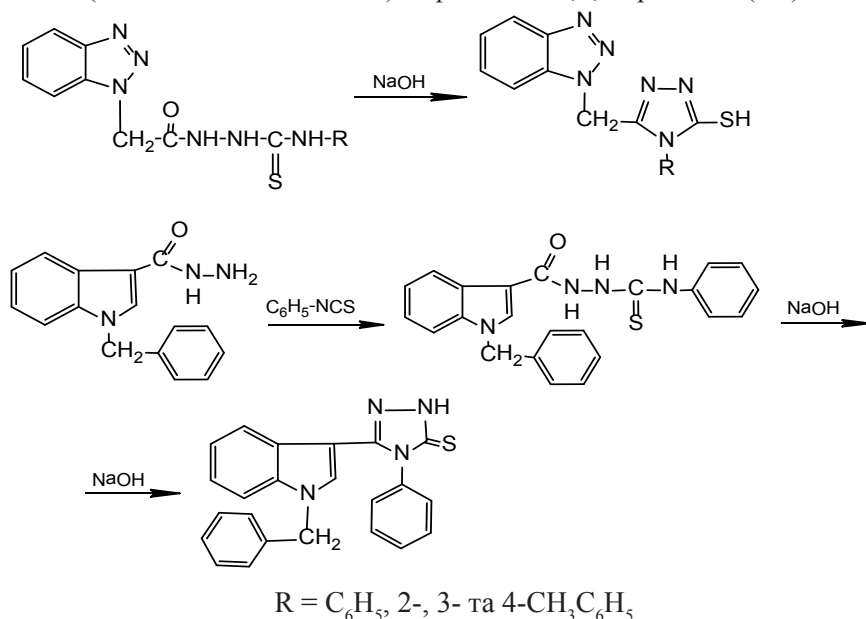


Рис. 7. Схема синтезу 5-((1*H*-бензо-1,2,3-триазол-1-іл)метил)-4-*R*-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів та 3-(1-бензил-1*H*-індол-3-іл)-4-феніл-1*H*-1,2,4-триазол-5(4*H*)-тіону

Наведені методи об'єднує спільна стадія синтезу 2-ацилгідразінокарботіоамідів додаванням арилізотіоціанатів до відповідних гідразидів гетерилкарбонових кислот.

Слід зазначити, що у деяких роботах [5, 25, 26, 27] описані альтернативні прості та ефективні способи одержання 2-ацилгідразінокарботіоамідів взаємодією тіосемикарбазиду з ангідридами чи галогенангідридами карбонових кислот (рис. 8).

Реакцію проводять за охолодження та інтенсивного перемішування. Замикання 1,2,4-триазольного циклу проходить, як і у попередніх випадках, в лужному середовищі, при цьому одержано з високими виходами ряд відповідних *S*-похідних 1,2,4-триазолу.

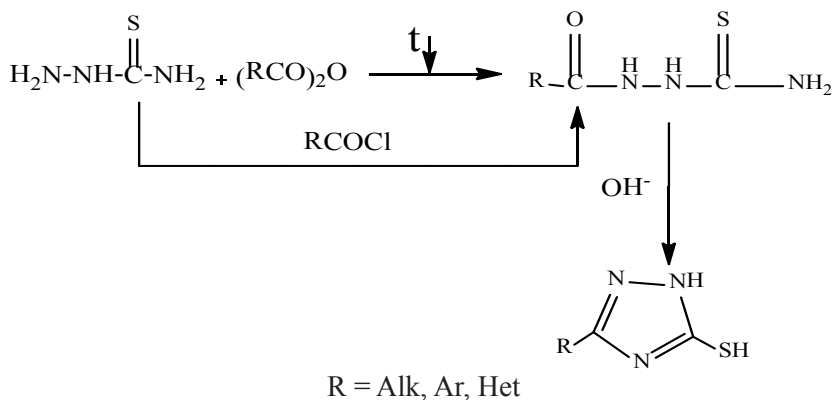


Рис. 8. Синтез 5-R-1,2,4-триазол-3-тіолів

Іншою групою іноземних дослідників [28] проведено вдалу спробу замикання 1,2,4-триазолового циклу при введенні до 2-гідразинокарботіоамідів каталітичних кількостей солей Cu^{2+} .

Подібні послідовні процеси спричинено тим, що в цьому разі 2-R-гідразинокарботіоаміди містять фрагмент ненасиченого вуглеводороду і підвищення температури у присутності надлишків натрій чи калій гідроксиду може призвести до розриву ненасичених зв'язків (рис. 9).

Будову синтезованої сполуки підтверджено комплексним використанням сучасних фізико-хімічних методів аналізу.

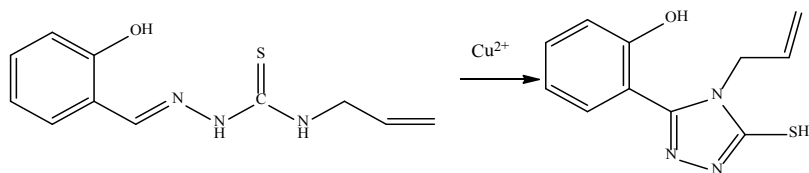


Рис. 9. Синтез 2-(4-аліл-5-тіо-1,2,4-триазол-3-іл)фенолу

У деяких працях учені пропонують одержувати похідні 5-R-4-R₁-1,2,4-триазол-3-тіолів в одну стадію [15]. Також у статтях [29, 30] автори наводять схему синтезу 5-гетерилзаміщених 1,2,4-триазол-3-тіону взаємодією естерів відповідних гетерилкарбонових кислот із тіосемикарбазидом у присутності натрій метаноляту. Відповідні тіоли виділено додаванням до натрій 5-R-1,2,4-триазол-3-тіолатів кислот. Спільним у зазначених роботах під час здійснення синтезу є схема одержання відповідних заміщених 1,2,4-триазол-3-тіону (рис. 10).

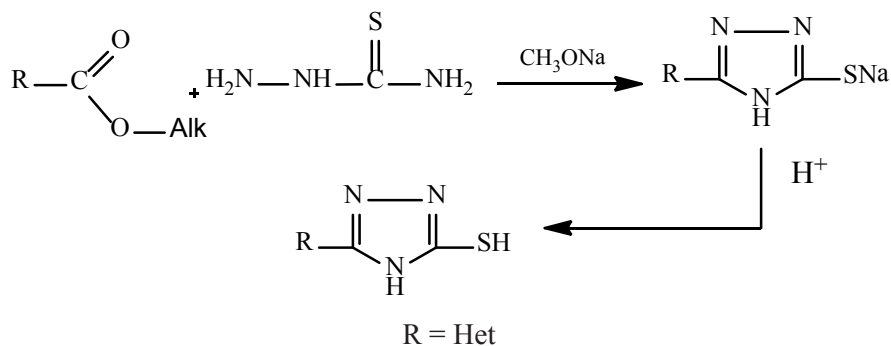


Рис. 10. Схема синтезу 5-заміщених 2,4-дигідро-1,2,4-триазол-3-тіолів

Польськими ученими [31] наведено синтез 1,2,4-триазол-3-тіонів взаємодією 2-ацилгідразинокарбодитіоатів з аліфатичними амінами, при цьому в одну стадію утворюються 3,4-дизаміщені 1,2,4-триазол-3-тіони (рис. 11).

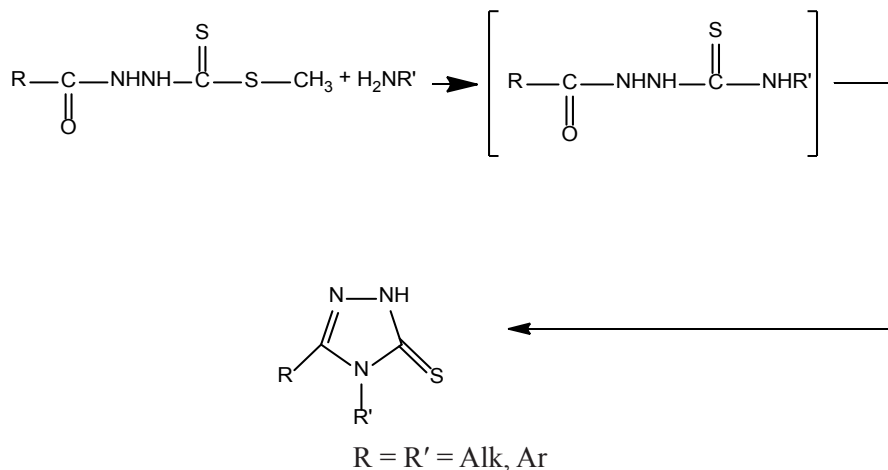


Рис. 11. Синтез 5,4-дизаміщених 1,2,4-триазол-3-тіонів

Австралійськими вченими [13] запропоновано одержання похідних 1,2,4-триазол-3-тіонів окисненням R-(амінометилтіометил)-2-бензиліденгідразидів феррум (III) хлоридом у середовищі концентрованої ацетатної кислоти. Циклоконденсація проходить за температури 90 °С, за нетривалого нагрівання (3 год) (рис. 12). Будову сполук підтверджено фізико-хімічними методами, а індивідуальність – хроматографічно.

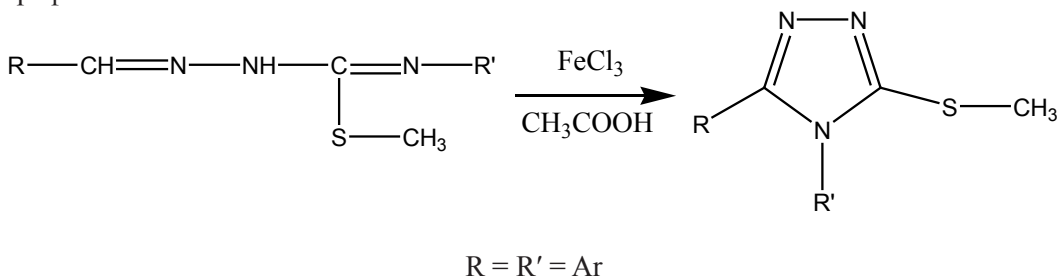


Рис. 12. Циклоконденсація R-(амінометилтіометил)-2-бензиліденгідразидів

3-Тіопохідні 1,2,4-триазолів можуть бути синтезовані також тіонуванням 1- або 4-заміщених 1,2,4-триазолів [32, 33, 2, 34]. Реакцію проводять в N-метилпіролідоні з надлишком сірки за нагрівання реакційної суміші до 200 °С. Будову синтезованих сполук було підтверджено зустрічним синтезом (рис. 13). У разі тіонування 1,3-дизаміщених 1,2,4-триазолів сіркою за температури 70 °С у присутності бутиллітію утворюються відповідні триазолмеркаптиди. Відомий також метод синтезу 1,2,4-триазол-3-тіонів заміною О-функції. Для цього проводять тіонування 1-R-1,2,4-триазол-3-онів у більш жорстких умовах – за нагрівання вихідних речовин в диметилформаміді упродовж 16 год за температури 150 °С (рис. 13).

Іноземними [35, 36] авторами синтезовано ряд 5,5'-алкіленбіс(4Н-1,2,4-триазол-3-тіонів). Встановлено, що цей процес можна здійснити двома методами, які аналогічні вищезазначеним методикам одержання похідних 1,2,4-триазол-3-тіонів (рис. 14). У першому методі як вихідні речовини використовують дикарбонові кислоти, що під дією тіонілхлориду перетворюються у хлорангідриди. У подальшому молекулярна

маса молекули підвищується за рахунок приєднання тіосемикарбазиду, утворюючи алкілбіс(гідразинокарботіоаміди). Другий метод передбачає одержання естерів, потім гідразидів алкілендикарбонових кислот, які за дії калій (або амоній) тіоціанатів у середовищі хлоридної кислоти перетворюються на алкілбіс(гідразинокарботіоаміди). Утворення 1,2,4-триазолового циклу проходить у лужному середовищі (рис. 14). У всіх випадках будову синтезованих структур підтверджено фізико-хімічними методами аналізу.

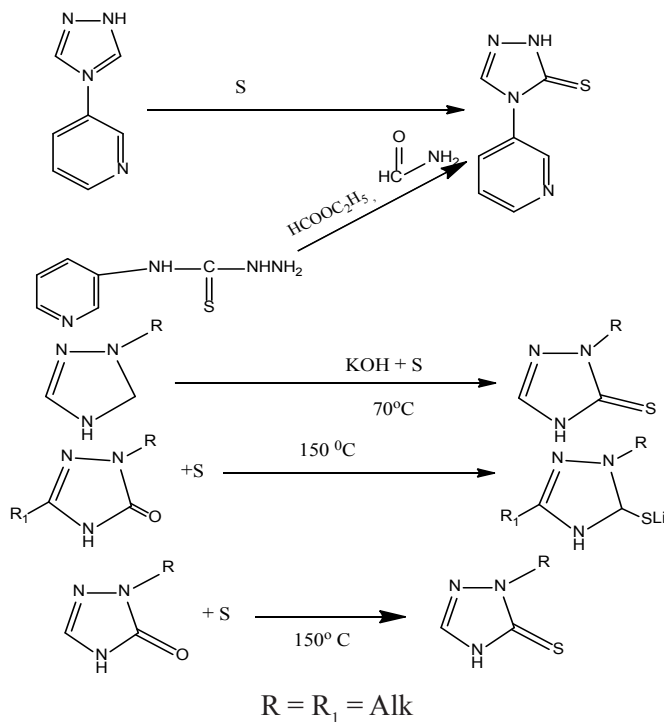


Рис. 13. Тіонування заміщених 1,2,4-триазолу

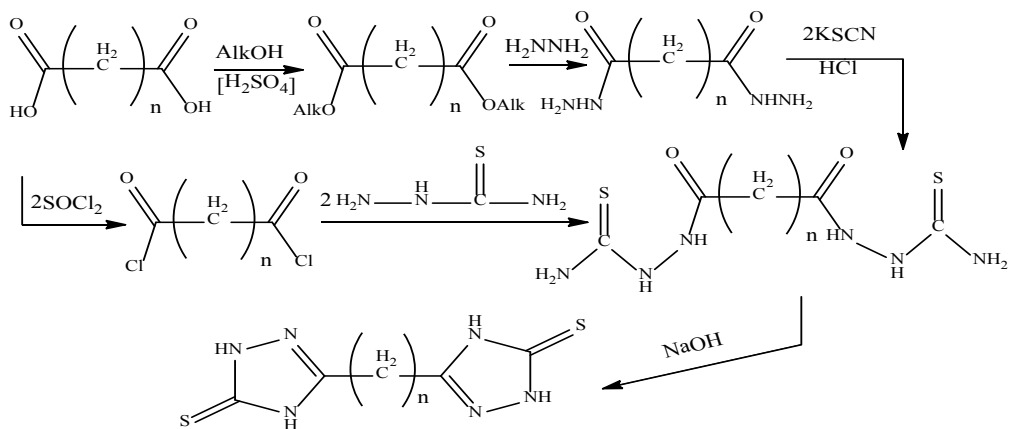


Рис. 14. Схема синтезу 5,5'-алкіленбіс(4Н-1,2,4-триазол-3-тіонів)

Вітчизняні автори пропонують схему синтезу 3-тіометилпохідних 3-тіо-1,2,4-триазолів реакцією 5,4-дизаміщених-1,2,4-триазол-3-тіонів з етиловим естером бромцетатної кислоти або синтезом 5,4-дизаміщених-1,2,4-триазол-3-тіоацетатної кислоти. І в першому, і в другому разі одержують етиловий естер 1,2,4-триазол-3-тіоацетатної кислоти, який перетворено в відповідний гідразид. У подальшому під

дією арилізотіоціанатів одержують 4-R-2-ацилгідрзинокарботіоамід або під дією калій тіоціанату в середовищі хлоридної кислоти одержують 2-ацилгідрзинокарботіоамід. Останні продукти під дією натрій гідроксиду циклізуються у відповідні 3-тіометил-1,2,4-триазол-3-тіони (рис. 15).

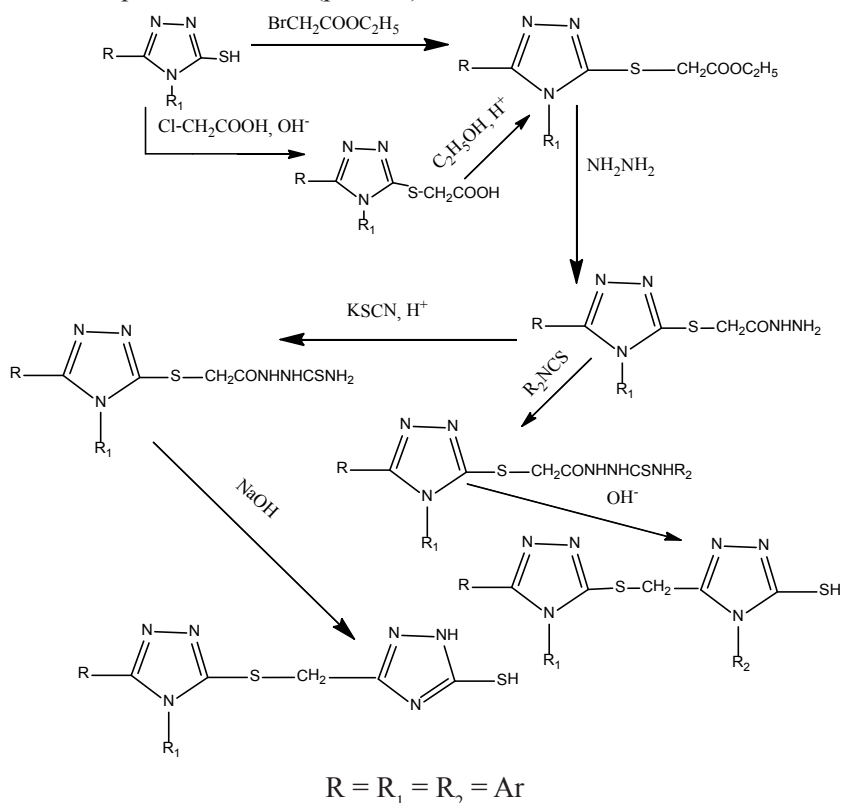


Рис. 15. Синтез (1,2,4-триазоліл-3-тіометил)-1,2,4-триазолін-3-тіонів

Під час аналізу даних літератури увагу привернули роботи вчених [37, 38, 39], яким вдалося здійснити синтез деяких похідних у ряді (Z)-2-(3-R-3-R₁-ізоіндоліл-1-іліден)-1-(5-тіооксо-2,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-3-іл)етанонів. Реакцію проводили взаємодією тіосемікарбазиду з 5-R-5-R₁-2H-піроло[2,1-a]ізоіндол-2,3(5H)діонами.

На першій стадії реакції відбувається приєднання тіосемікарбазиду за карбонільною групою. Це призводить до розкриття піролового циклу і замикання 1,2,4-триазолового циклу (рис. 16). Структуру синтезованих сполук підтверджено фізико-хімічними методами аналізу.

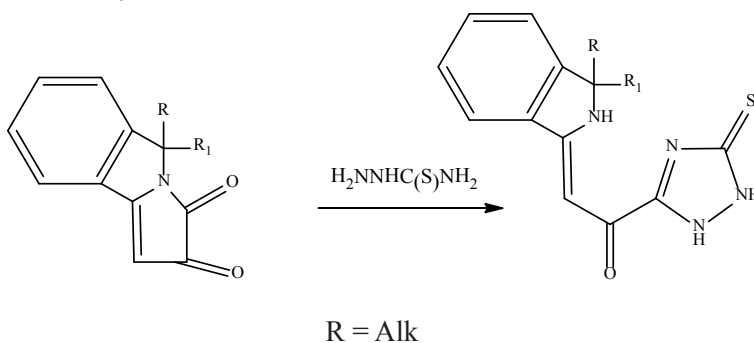


Рис. 16. Синтез (Z)-2-(3-R-3-R₁-ізоіндоліл-1-іліден)-1-(5-тіооксо-2,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-3-іл)етанонів

Інтерес викликає синтез 3-тіо-1,2,4-триазолів із похідних 1,3,4-оксадіазолу. Як вихідну речовину було використано 5-R-1,3,4-оксадіазол-2-тіон. На першій стадії реакції на вихідну речовину діють аміном, що призводить до розкриття оксадіазолового циклу і утворення відповідного 2-ацилгідразінокарботіоаміду, який залежно від циклізуючого агента (20%-й калій гідроксид, концентрована сульфатна кислота) циклізується у похідні 1,2,4-триазол-3-тіону або 2-аміно-1,3,4-тіадіазолу (рис. 17).

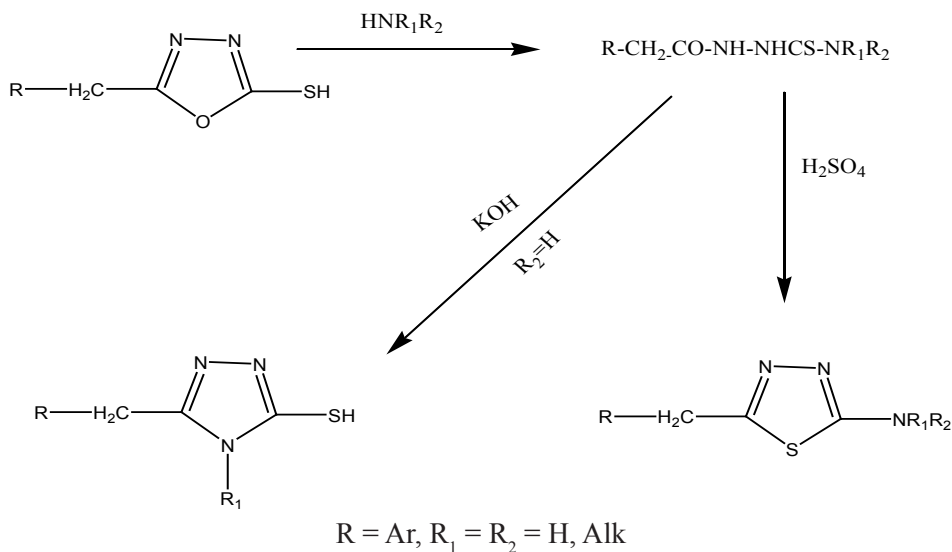


Рис. 17. Синтез похідних 1,2,4-триазол-3-тіону і 2-амінотіадіазолу із оксадіазолів

Турецькі дослідники [25] пропонують оригінальну методику синтезу 5-алкіларил-1,2,4-триазол-3-тіонів із арилкарбонових кислот і похідних піролу за наявності дициклогексилкарбодіміду (DCC) як каталізатора (рис. 18). При цьому на першій стадії реакції утворюються ацилтіосемікарбази, які, як і в попередніх випадках, циклізуються в лужному середовищі у похідні 1,2,4-триазолу.

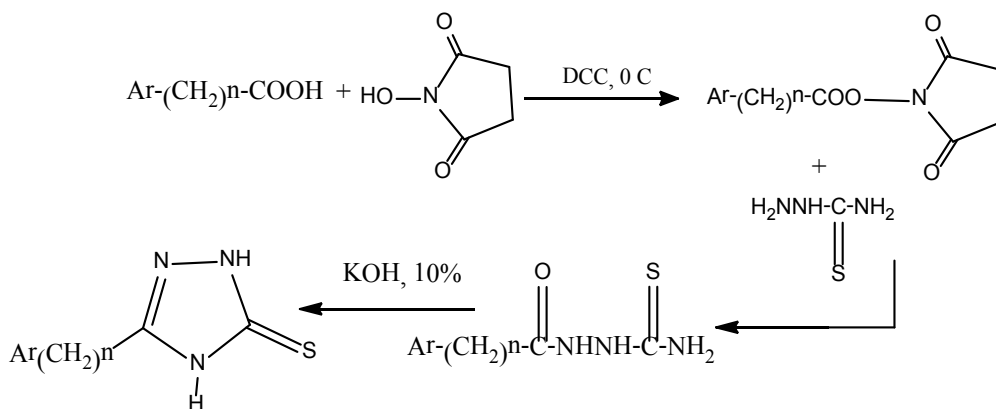


Рис. 18. Синтез 5-алкіларил-1,2,4-триазол-3-тіонів

Великі можливості для пошуку біологічно активних сполук надають амінопохідні 1,2,4-триазолу і 1,2,4-триазол-3-тіону [16–19, 8, 40]. Сполуки цього класу зарекомендували себе як малотоксичні та високоефективні речовини [19, 41, 42, 43]. Дослідниками встановлено, що їх можна застосовувати у різних галузях життєдіяльності людини [44, 45, 46, 47].

Класичну методику синтезу 3-тіо-4-амінопохідних 1,2,4-триазолу (рис. 19) описано в монографії [4]. Уведення різних замісників за п'ятим положенням 3-тіо-4-аміно-1,2,4-триазолу розширює можливості для пошуку біологічно активних сполук [5, 7, 11]. Джерела літератури свідчать, що як вихідні сполуки для синтезу 4-аміно-3-тіо-1,2,4-триазолів використовують алкіл-, арил-, гетерилкарбонові кислоти, які переводять в естери, а далі у відповідні гідрازиди карбонових кислот (рис. 19).

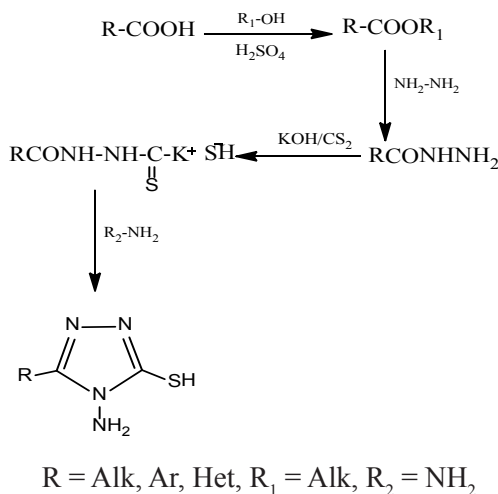


Рис. 19. Схема синтезу 4-аміно-3-тіопохідних 1,2,4-триазолу

Із гідразидів карбонових кислот дією CS₂ у лужному середовищі одержують гідразинодитіокарбамати [48]. Циклізація відповідних гідразинодитіокарбаматів у лужному середовищі [5] призводить до утворення 5-R-4-аміно-3-тіо-1,2,4-триазолів. Реакцію проводять за температури 170–180 °С. При цьому утворюються як проміжні продукти реакції N,N¹-диацильні похідні дигідразиду карботіонової кислоти, які під дією температурного фактора циклізуються у відповідні N-(3-R-5-тіо-1,2,4-триазол-4-іл)-ациламіди (рис. 20).

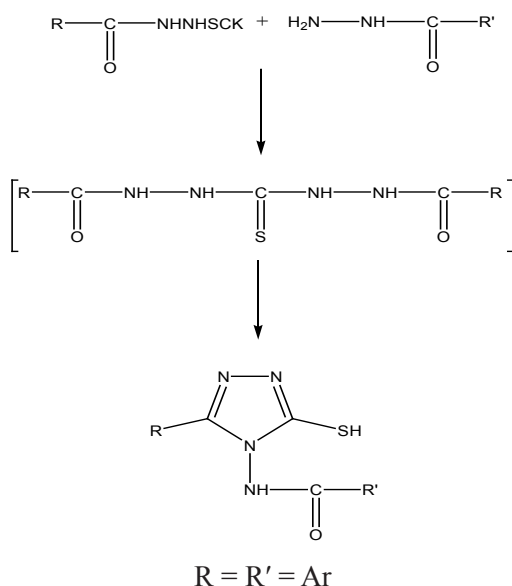


Рис. 20. Взаємодія солей 1-гідразинокрботіонової кислоти і гідразидів карбонових кислот

Іншим методом [47] одержують 5-алкіл- або арилпохідні 4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіону, використовуючи як вихідні сполуки карбонові кислоти або їхні естери (рис. 21).

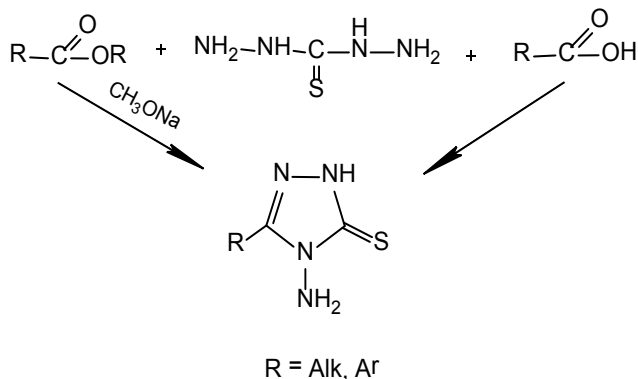


Рис. 21. Схема синтезу похідних 5-алкіл-3-тіопохідних 4-аміно-1,2,4-триазолу

Слід відзначити ефективний метод синтезу 4-аміно-5-піридин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу, 4-аміно-5-піридин-3-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу та 4-аміно-5-піридин-4-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу дією на гідрозид 4-, 3-, 2-піридинкарбонової кислоти CS_2 у лужному середовищі з наступною циклізацією [9, 11] (рис. 22). Таким чином, з високими виходами одержано ряд нових сполук.

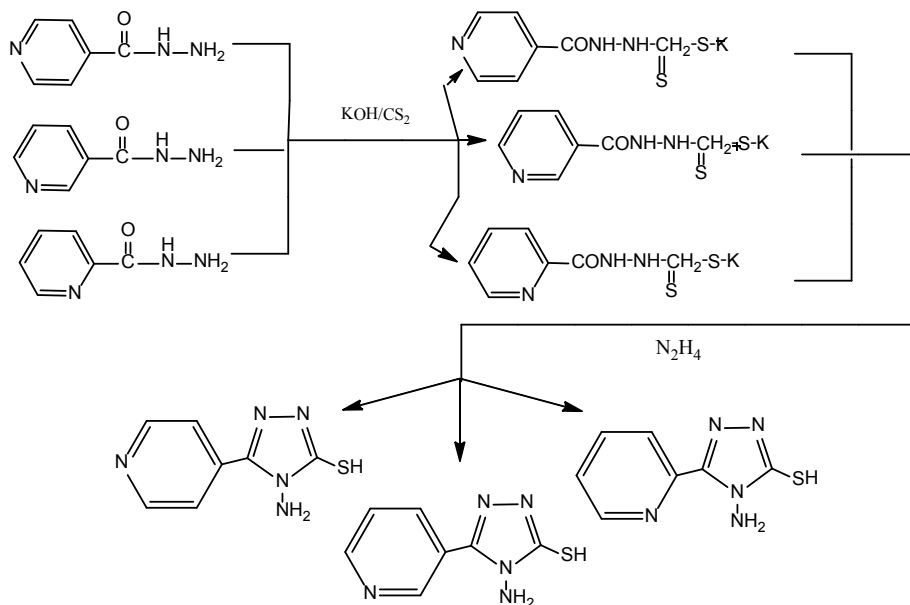


Рис. 22. Синтез 4-аміно-5-піридин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу, 4-аміно-5-піридин-3-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу та 4-аміно-5-піридин-4-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу

Оригінальні методики синтезу похідних 4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіонів пропонують іноземні [49, 30, 50, 51] та вітчизняні [7, 11] учені. У літературі наведено методи одержання 4-аміно-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолів із солей 1-гідразинокарбодитіонової кислоти і гідрозидів карбонових кислот [43].

Привертає увагу метод синтезу заміщених 4-аміно-3-тіо-1,2,4-триазолу шляхом взаємодії N-етоксикарбоніл-N-арил-β-аланіну та тіокарбогідразиду [50, 51] (рис. 23).

Автори стверджують, що нагрівання подвійної кількості карботіогідрозиду і *N*-етоксикарбоніл-*N*-арил-β-аланіну призведе до утворення 3,3'-((алілазанедил)біс(етан-2,1-диіл))біс(4-аміно-1*H*-1,2,4-триазол-5(4*H*)-тіонів), а проведення реакції у еквівалентних кількостях вихідних компонентів сприяє утворенню суміші, що складається із 1-(2-(4-аміно-5-тіоксо-4,5-дигідро-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)етил)-6-*R*-2,3-дигідрохінолін-4(1*H*)-онів, 4-аміно-3-(2-ариламіноетил)-1*H*-1,2,4-триазол-5(4*H*)-тіонів та з 3,3'-((фенілазанеділ)-біс(етан-2,1-диіл))біс(4-аміно-1*H*-1,2,4-триазол-5(4*H*)-тіонів).

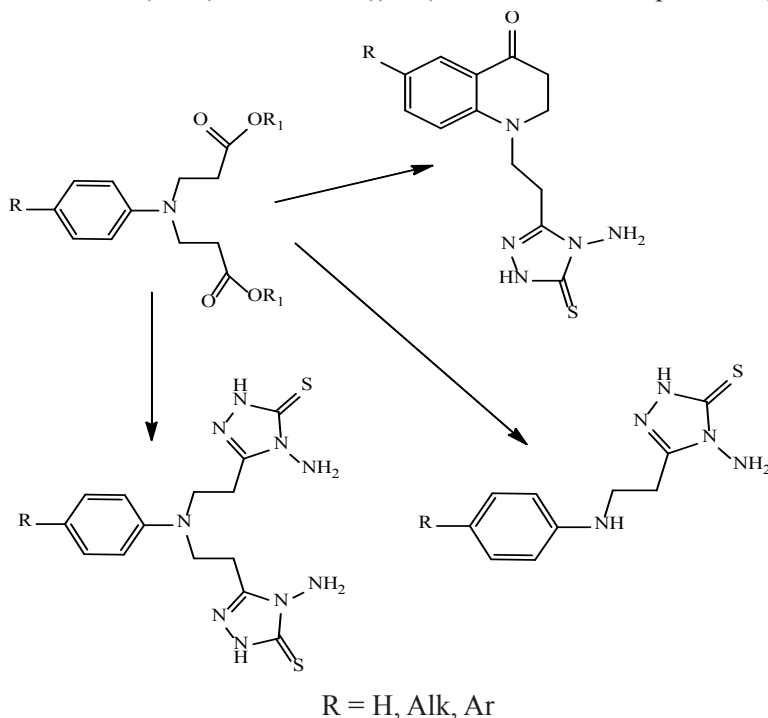


Рис. 23. Взаємодія *N*-етоксикарбоніл-*N*-арил-β-аланіну та тіокарбогідрозиду

Ідентифікацію кожної сполуки суміші здійснювали після хроматографічного розділення цих речовин.

Турецькими вченими проведено одержання похідних 4-аміно-1,2,4-триазолу, до структури яких входить фрагмент індолу [27]. 4-Аміно-3-меркапто-5-[(1*H*-індол-3-іл)метил]-1,2,4-триазол одержано нагріванням тіокарбогідрозиду з 1*H*-індол-3-ацетатною кислотою (рис. 24).

Будову синтезованих сполук підтверджено спектрально, а їх індивідуальність – хроматографічно.

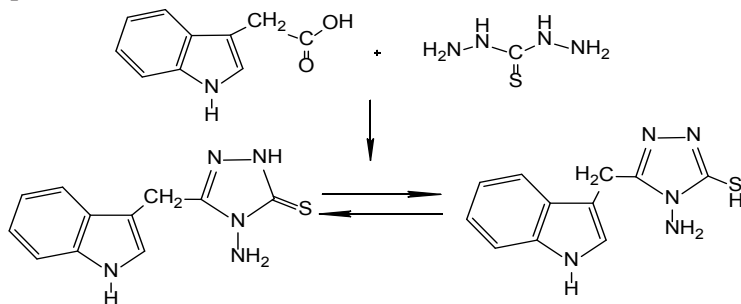


Рис. 24. Схема синтезу 4-аміно-3-меркапто-5-[(1*H*-індол-3-іл)метил]-1,2,4-триазолу

Інакше проходить взаємодія тіокарбодіазиду з ціанацетатною, аміноцетатною та тіоцетатними кислотами. У цьому разі утворюються 7Н-піразоло(5,1-с)-1,2,4-триазол-6-амін, 5-R-аміно-4-аміно-4Н-1,2,4-триазол-3-тіол та 5-R-тіо-4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіол відповідно (рис. 25).

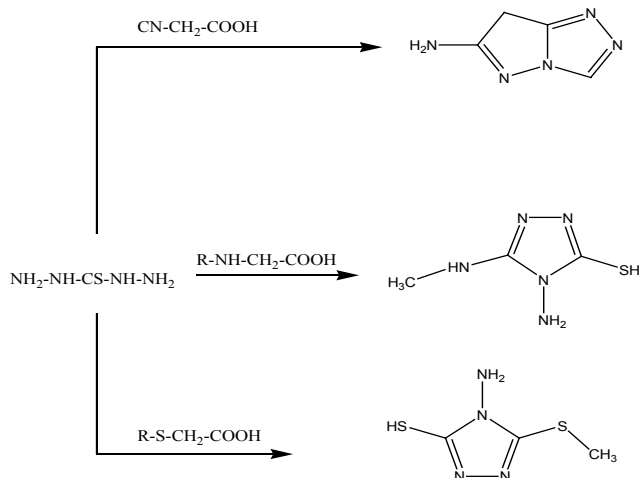


Рис. 25. Взаємодія тіокарбодіазиду з кислотами

Досить різноманітні методи добування 4,4'-діаміно-4Н,4Н'-1,2,4-триазоліл-5,5'-дитіолів. Один із методів пропонує нагрівання дикарбонових кислот та карботіодіазиду за температури 170–180 °С (рис. 26).

Запропоновано також методи синтезу вищезазначених похідних триазолу на основі гідразиду терефталевої кислоти та 1,4-дифеноксиацетатних кислот (рис 26).

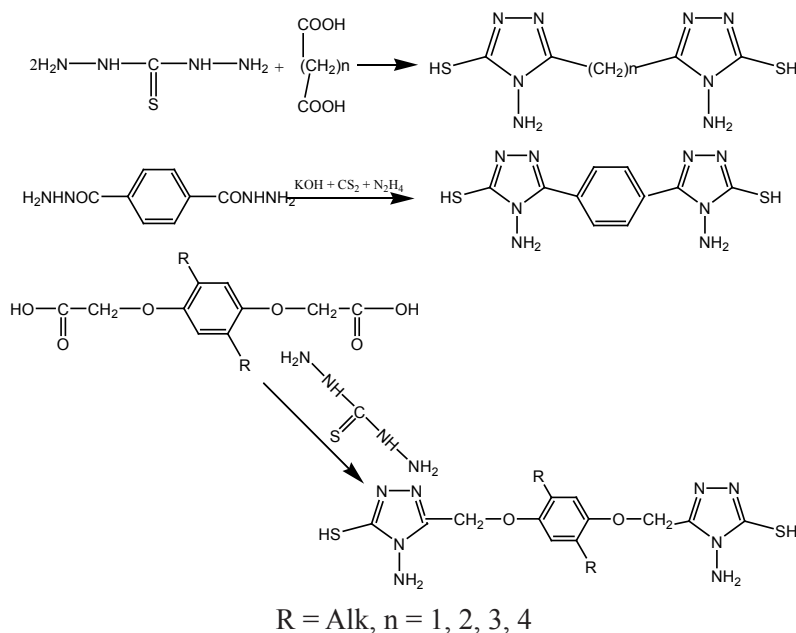


Рис. 26. Синтез 4,4'-діаміно-4Н,4Н'-1,2,4-триазоліл-5,5'-дитіолів

Привертає увагу метод синтезу нових 4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіонів взаємодією 1,3,4-оксадіазол-2-тіонів з гідразин гідратом, при цьому утворюються 4-аміно-3-тіо-1,2,4-триазоли (рис. 27). Будову одержаних речовин підтверджено спектрально, а їх індивідуальність – хроматографічними методами.

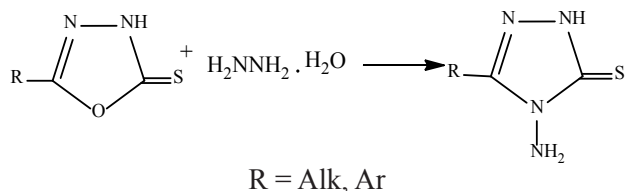


Рис. 27. Взаємодія 1,3,4-оксадіазол-2-тіонів з гідразин гідратом

Таким чином, все вищезазначене свідчить про перспективність досліджень у ряді S-похідних 1,2,4-триазолів по створенню нових субстанцій високоактивних молекул.

В и с н о в о к

Дослідження вітчизняних та іноземних учених за останні роки свідчать про перспективність пошуку біологічно активних молекул серед похідних 1,2,4-триазолу. За результатами досліджень здійснено узагальнення даних щодо методів синтезу, дослідження фізико-хімічних властивостей 3-тіо- та 3-тіо-4-амінопохідних 1,2,4-триазолу. Детально вивчено ряд нових сполук, які утворюються під час перетворення рядів зазначених похідних. Під час аналізу джерел літератури виявлено нескладні та перспективні методи одержання та перетворення 3-тіо- та 3-тіо-4-амінопохідних 1,2,4-триазолу.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. Савицький П. В. Циклізація 1-гетарил-4-арил(алкіл)-тіосемікарбазидів під дією метилйодиду та дициклогексилкарбодіміду: Автореф. дис. ... канд. хім. наук. – К., 2011. – 22 с.
2. Шегал І. Л. Синтез 4-(3-піридил)-1,2,4-триазолинтіона-3 // Изв. вузов. Химия и хим. технология. – 1997. – Т. 40, № 3. – С. 125–126.
3. Голубятникова Л. Г., Анпилогова Г. Р., Хисамутдинов Р. А., Муринов Ю. И. Экстракция соляной и азотной кислот 1-{[2-(2,4-дихлорфенил)-4-пропил-1,3-диоксолан-2-ил]метил}-1H-1,2,4-триазолом и (RS)-1-(4-хлорфенил)-4,4-диметил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)пентан-3-олом // Журн. общей химии. – 2012. – Т. 82, № 2. – С. 315–321.
4. Carroll Temple. 1,2,4-Triazoles. – New York, 1981. – P. 791.
5. Кныш Е. Г. Синтез, физико-химические и биологические свойства N- и S-замещенных 1,2,4-триазола: Дис. ... д-ра фарм. наук. – Харьков, 1987. – 350 с.
6. Маковик Ю. В., Книш Є. Г., Панасенко О. І. Синтез, перетворення, протимікробна та протигрибкова активність у ряді 5-(піридин-3-іл)-4-R-1,2,4-триазол-3-тіонів // Мед. хімія. – 2007. – Т. 9, № 2. – С. 95–98.
7. Панасенко О. І. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості аміно- і тіопохідних 1,2,4-триазолу: Дис. ... д-ра фарм. наук. – К., 2005. – 396 с.
8. Парченко В. В. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 1,2,4-триазол-3-тіону, які містять ядро фурану: Дис. ... канд. фарм. наук. – К., 2006. – 207 с.
9. Сафонов А. А., Шербина Р. О., Каплаушенко А. Г. Синтез, перетворення та біологічна активність алкіл-, арил- та гетерил-похідних 4-феніл-5-R-1,2,4-триазол-3-тіонів / Акт. питання фармац. та мед. науки та практики. – Запоріжжя, 2006. – Вип. XVII: Всеукр. наук.-практ. конф. студентів та молодих учених «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2006», 7. квіт. 2006 р. – С. 228.
10. Wijes M., Pitucha M., Dobosz M. et al. Synthesis and potential antimycotic activity of 4-substituted-3-(thiophene-2-yl-methyl)-Δ²-1,2,4-triazoline-5-thiones // Acta Pharm. (Croatia). – Lublin. – 2004. – V. 54, N 3. – P. 251–260.
11. Сафонов А. А., Панасенко О. І., Книш Є. Г. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості S-похідних 5-гетерил-4-(арил-, гетериламіно)-1,2,4-триазол-3-тіолів / Мат. XXVIII всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Ліки – людині». – Харків, 2011. – С. 126–127.
12. Токсикологическая химия. Метаболизм и анализ токсикантов: Уч. пособие / Под. ред. Н. И. Калетиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 374 с.
13. Ali Abdelselam S., Wilkie John S., Winzenberg Kevin N. A. Synthesis of some 111-1,2,4-triazole, 4H-1,2,4-triazole, triazolo[2,3-c]-1,2,4 triazole and 5H-1,2,4-triazolo-[3,4-b][1,3]thiazine derivatives by metal

- compound-mediated oxidative cyclization of derivatives of 2-(phenylmethylidene)hydrazine-ecarboxidothioic acid // *Austral. J. Chem.* – 1997. – V. 50, N 9. – P. 911–916.
14. *Savitskii P. V., Vas'kevich R. I., Zborovskii Yu. L. et al.* Heterocyclizations of 1-(Benzothiazol-2-yl)-4-phenylthiosemicarbazide // *Russian J. Organic Chem.* – 2008. – V. 44, N 3. – P. 407–410.
15. *Patil B. S., Krishnamurthy G., Lokesh M. R. et al.* Synthesis of some novel 1,2,4-triazole and 1,3,4-oxadiazole derivatives of biological interest // *Med. Chem. Res.* [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00044-012-0332-3>
16. *Каплаушенко А. Г., Панасенко О. І., Книш Є. Г. та ін.* Анальгетична активність тіопохідних 5-R-4-R₁-1,2,4-тріазол-3-тіонів // *Мед. хімія.* – 2009. – Т. 11, № 4. – С. 19–23.
17. *Пругло Є. С., Білай І. М., Каплаушенко А. Г. та ін.* Антиоксидантна активність солей 2-(5-R-4-R₁-1,2,4-тріазол-3-ілітіо)оцтових кислот та їх похідних при експериментальній гіперліпідемії // *Ліки – людині. Сучасні проблеми створення, вивчення та апробації лікарських засобів: Тези доп. XXVII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 4. лют. 2010 р.* – Харків, 2010. – С. 105–106.
18. *Парченко В. В., Панасенко О. І., Книш Є. Г., Зоря Б. П.* Вивчення впливу на функцію нирок S-похідних 5-(фуран-2-іл)-4-R₁-1,2,4-тріазол-3-тіонів // *Запороз. мед. журн.* – 2007. – № 6. – С. 117–119.
19. *Пругло Є. С., Білай І. М., Михайлюк Є. О. та ін.* Вивчення гострої токсичності солей 2-(4-R-5-R₁-1,2,4-тріазол-3-тіо)ацетатних кислот та похідних 4-R-5-R₁-1,2,4-тріазол-3-тіону // *Ліки – людині. Сучасні проблеми створення, вивчення та апробації лікарських засобів: Мат. XXVIII всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 3. лют. 2011 р.* – Харків, 2011. – С. 341–344.
20. *Raafat M. Shaker.* The chemistry of mercapto- and thion-substituted 1,2,4-triazoles and their utility in heterocyclic synthesis // *ARKIVOC.* – 2006. – V. IX. – P. 59–112.
21. *Benoit Rigo, Daniel Couturier.* Studies on pyrrolidinones. Synthesis of 5-(5-oxo-2-pyrrolidinyl)-1,2,4-triazole-3-thione derivatives // *Chem. Heterocyclic Compounds.* – 1989. – V. 26, N 6. – P. 1723–1727.
22. *Cansiz. A., Koparir M., Demirdağ. A.* Synthesis of some new 4,5-substituted-4H-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives // *Molecules.* – 2004. – N 9. – P. 204–212.
23. *Haythem A. Saadeh, Imbrahim M. Mosleh, Amal G. Al-Bakri, Mohammad S. Mubarak.* Synthesis and antimicrobial activity of new 1,2,4-triazole-3-thiol metronidazole derivatives // *Monatsh. Chem.* – 2010. – V. 141. – P. 471–478.
24. *Almasirat Ali, Vousooghi Nasim, Tabatabai Sayy Abbas, Kebriaeezadeh Shafiee Abbas.* Synthesis, anti-convulsant and muscle relaxant activities of substituted 1,3,4-oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole // *Acta chim. Sloven.* – 2007. – V. 54, N 2. – P. 317–324.
25. *Tozkoparan B., Aytaç S. P., Gürsoy Ş., Aktay G.* Design and synthesis of some thiazolotriazolyl esters as anti-inflammatory and analgesic agents // *Mol. Chem. Res.* – 2012. – V. 21, Issue 2. – P. 192–201.
26. *Linghua Cao, Lin Zhang, Pengyuan Cui.* Synthesis of 3-(3-alkyl-5-thioxo-1H-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-4-yl)aminocarbonylchromones // *Chem. Heterocyclic Compounds.* – 2004. – V. 40, N 5. – P. 635–640.
27. *Hernandez-Folgado L., Goya P., Frigola J. et al.* Novel derivatives of 3-alkyl-1,5-dyaryl-1H-1,2,4-triazoles and their pharmacological evaluation as CB₁ cannabinoid ligands // *Monatsh. Chem.* – 2008. – V. 139, N 9. – P. 1073–1082.
28. *Bon V. V., Orysyk S. I., Pekhnyo V. I.* [Cu₃(C₁₁H₁₂N₃OS)₃(C₁₁H₁₀N₃OS)]SO₄·3H₂O, a Trinuclear Heteroleptic Copper (II) Complex with N-Allyl-N'-Salicylidene-thiosemicarbazone and its Cyclization Product: Synthesis and X-Ray Diffraction Study // *Russian J. Coordination Chem.* – 2011. – V. 37, N 2. – P. 149–152.
29. *Almasirat Ali, Vousooghi Nasim, Tabatabai Sayyed Abbas et al.* Synthesis, anticonvulsant and muscle relaxant activities of substituted 1,3,4-oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole // *Acta chim. Sloven.* – 2007. – V. 54, N 2. – P. 317–324.
30. *Modzelewska-Banachiewicz B., Michalec B., Kamińska T. et al.* Synthesis and biological activity of (Z) and (E) isomers of 3-(3,4-diaryl-1,2,4-triazole-5-yl)prop-2-enoic acid // *Monatsh. Chem.* – 2009. – V. 140, N 4. – P. 439–444.
31. *Gobis K., Foks H., Francuz J. et al.* Studies on pyrazine derivatives. XLVI. The synthesis of new pyrazine derivatives with N'-(pyrazine-2-carbonyl)-hydrazinecarbodithionic acid methyl ester usage // *Phosp., Sulfur and Silicon and Relat. Elem.* – 2006. – V. 181, N 5. – P. 977–986.
32. Заявка 19528300 Германия, МКИ⁶ C 07 D 249/12, A 01 N 43/653. 2-Phenylethylmercapto triazole / *M. Jautelat, R. Tiemann, St. Dutzmann et al.* – № 19528300.7; Заявл. 02. 08. 1995; Опубл. 06. 02. 1997.
33. Заявка 19839688 Германия, МПК⁶ C 07 D 249/12, C 07 C 33/50. Verfahren zur Herstellung von Triazolinthion-Derivaten / *M. Jautelat, D. Erdman.* – № 19839688.0.; Заявл. 1. 09. 1998; Опубл. 15. 04. 1999.
34. Pat. US 8389557 B2, A61K31/41 C07D249/00. Triazole derivatives useful as Axl inhibitors / *Rajinder Singh, Catherine Sylvain, Sacha Holland et al.*; Rigel Pharmaceutical. – № 12/965,545; Заявл. 10. 12. 2010; Опубл. 05. 03. 2013, приор. 07.09.05.
35. *Deohate P. P., Berad B. N.* Synthesis, characterization and antimicrobial study of substituted bis[1,3,4]-

- oxadiazoline, bis-[1,3,4]-triazole and bis-[1,2,4]-triazole derivatives // *J. Indian. Chem. Soc.* – 2008. – V. 85, N 11. – P. 1153–1158.
36. *Novicolaite V., Beresnevičius Z. J.* Synthesis of azoles based on N,N'-Bis(hydrazine-carbonilethyl)-1,4-phenylenediamine // *Chem. Heterocyclic Compounds.* – 2009. – V. 45, N 7. – P. 786–790.
37. *Bei Yan, Guang Wang-Ji, Jian-guo Sun et al.* Determination of 5-*n*-Butyl-4-{4-[2-(1*H*-tetrazole-5-yl)-1*H*-pyrrol-1-yl]phenylmethyl}-2,4-dihydro-2-(2,6-dichloridephenyl)-3*H*-1,2,4-triazol-3-one, a New Angiotenzin Type 1 Receptor Antagonist in Rat Plasms by LC-ESI-MS: Application to Pharmacokinetic Studies // *Chromatographia.* – 2007. – V. 66, N 1/2. – P. 55–56.
38. *Smicius Romualdas, Jakubkiene Virginija, Burbuliene Milda M. et al.* Synthesis of 1-(6-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-3-pyrimidinyl) acetyl-4-alkyl (aryl) thiosemikarbazides and their heterocyclization to 1,2,4-triazoles and 1,3,4-thiadiazoles // *J. Chem. Res. Synop.* – 2002. – N 4. – P. 170–172.
39. *Surikova O. V., Mikhailovskii A. G., Vakhin M. I.* Reactions of enamino keto esters of 1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline series with nucleophiles // *Chem. Heterocyclic Compounds.* – 2010. – V. 46, N 2. – P. 179–181.
40. *Каплаушенко А. Г., Гоцуля А. С., Панасенко О. І., Книш С. Г.* Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості N-R₂-2-(5-R-4-R₁-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетилгідразинокарботіоамідів та продуктів їх циклізації // *Фармац. журн.* – 2009. – № 5. – С. 83–87.
41. *Григорян Л. А., Калдрикан М. А., Мелик-Оганджян П. Г., Арсенян Ф. Г.* Синтез и противоопухолевая активность 2-N-, 3-S-замещенных 5-[2-(4-бензилоксифенил)-1,2,4-триазолов и ацилгидразидов // *Хим.-фармац. журн.* – 2012. – Т. 46, № 9. – С. 11–15.
42. *Plech T., Wujec M., Majewska M. et al.* Microbiologically active Mannich bases derived from 1,2,4-triazoles. The effect of C-5 substituent on antibacterial activity // *Med. Chem. Res.* – 2013. – V. 22. – P. 2531–2537.
43. *Udupi R. H., Suresh G. V., Setty Ramachandra S., Bhat A. R.* Synthesis and biological evaluation of 3-substituted-4-[2'-(4-isobutylphenyl)propionamido]-5-mercapto-1,2,4-triazoles and their derivatives // *J. Indian Chem. Soc.* – 2000. – V. 77, N 6. – P. 302–304.
44. *Ahmed A. Al-Amiery, Abdul Amir Hassan Kadhum, Abu Bakar Mohamad.* Antifungal activities of New Coumarins // *Molecules.* – 2012. – V. 17. – P. 5713–5723.
45. *Xing-Hai Lui, Jian-Quan Weng, Cheng-Xia Tan.* Synthesis, Crystal structure, and Fungical Activity of 5-(4-cyclopropyl-5-(3-fluorobenzyl)thio-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)-4-methyl-1,2,4-thiadiazole // *J. Chem.* – 2013 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/303361>
46. *Szommer T., Lukás A., Kovács J. et al.* Parallel synthesis of 1,2,4-triazole derivatives using microwave and continuous-flow techniques // *Mol. Divers.* – 2012. – V. 16. – P. 81–90.
47. *Vainilavicius Povilas, Smicius Romualdas, Jakubkiene Virginija, Tumkevicius Sigitas.* Synthesis of 5-(6-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-3-pyrimidinyl) methyl-4-amino-1,2,4-triazole-3-thione and its reactions with polyfunktional elektrophiles // *Monatsh. Chem.* – 2001. – V. 132, N 7. – P. 825–831.
48. *Palko R., Riedl Z., Orsolya E. et al.* New facile tandem route to oxo- and thioxo[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridinium salts // *J. Org. Chem. Soc.* – 2006. – V. 71, N 20. – P. 7805–7812.
49. *Plech T., Wujec M., Majewska M. et al.* Microbiologically active Mannich bases derived from 1,2,4-triazoles. The effect of C-5 substituent on antibacterial activity // *Med. Chem. Res.* – 2013. – V. 22. – P. 2531–2537.
50. *Tumosiene I., Beresnevičius Z. J.* Synthesis of azoles from 3,3'-(4-alkoxyphenyl)imino]bis(propanoic acid hydrazides) // *Monatsh. Chem.* – 2009. – V. 140. – P. 1523–1528.
51. *Tumosiene I., Beresnevičius Z. J.* Synthesis of Azoles from 3-[(3-hydrazino-3-oxopropyl)aniline]- and 3-[(3-hydrazino-3-oxopropyl)-4-methylanilino]propane hydrazines // *Chem. Heterocyclic Compounds.* – 2007. – V. 43, N 9. – P. 1148–1149.

Надійшла до редакції 07. 11. 2014.

В. В. Парченко

Запорожский государственный медицинский университет

СИНТЕЗ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 3-ТИО- И 3-ТИО-4-АМИНОПРОИЗВОДНЫХ 1,2,4-ТРИАЗОЛА

Ключевые слова: 3-тио- и 3-тио-4-аминопроизводные 1,2,4-триазола, физико-химические свойства, синтез

А Н Н О Т А Ц И Я

Современная медицина и фармацевтика имеют в своем арсенале высокоэффективные лекарственные средства синтетического происхождения. Значительная часть этих средств приходится на производные 1,2,4-триазола.

Целью работы была попытка обобщить данные литературы последних лет, имеющие отношение к методам синтеза, исследованию физико-химических свойств 3-тио- и 3-тио-4-аминопроизводных 1,2,4-триазола. Использовали системный и контент-анализы.

Исследования отечественных ученых за последние годы свидетельствуют о перспективности поиска в этом направлении. Производные 1,2,4-триазола также широко используют в практике изготовления оптических материалов, фотосенсибилизаторов, применяют как красители, антиоксиданты, присадки к топливу и маслам, некоторые из них широко используют в качестве ингибиторов коррозии, для борьбы с различными вредителями в сельском хозяйстве. Кроме этого, производные 1,2,4-триазола относят к классу низкотоксичных или практически нетоксичных веществ.

Наличие растущего числа публикаций, касающихся методов синтеза, превращений, физико-химических и биологических свойств производных 1,2,4-триазола, способствует поиску перспективных молекул среди замещенных 1,2,4-триазола. Следует отметить, что несмотря на достаточное количество информации о производных 1,2,4-триазола, некоторые вопросы, касающиеся обобщения данных литературы о синтезе 3-тио- и 3-тио-4-аминопроизводных 1,2,4-триазола, изложены недостаточно.

V. V. Parchenko

Zaporizhzhia State Medical University

SYNTHESIS, PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES OF 3-THIO AND 3-THIO -4-AMINO DERIVATIVES OF 1,2,4-TRIAZOLE

Key words: 3-thio and 3-thio-4-amino derivatives of 1,2,4-triazole, physico-chemical properties, synthesis

А Б С Т Р А К Т

Modern medicine and pharmacy has at its disposal highly efficient synthetic drugs. Large extent of these drugs accounted for derivatives of 1,2,4-triazole.

The purpose of the work was an attempt to summarize the literature in recent years related to the methods of synthesis and study of physico-chemical properties 3-thio- and 3-thio-4-amino derivatives of 1,2,4-triazole.

Studies national scientists in recent years indicates prospects of the search in this direction, since this class of organic compounds is interest not only to scientists pharmaceutical, medical and veterinary field, but also among researchers of engineering, metallurgical and agricultural areas. 1,2,4-triazole derivatives are also widely used in practice for optical materials, photosensitizers are used as coloring agents, antioxidants, additives for fuels and oils, some of which are widely used as corrosion inhibitors for controlling various pests in agriculture. In addition, 1,2,4-triazole derivatives belong to the class low toxic or essentially non-toxic substances.

The presence of a growing number of publications about methods of synthesis, reactions, physico-chemical and biological properties of 1,2,4-triazole, inspires scientists around the world search for perspective molecules of substituted 1,2,4-triazole. It should be noted that in spite of a sufficient amount of information about the derivatives of 1,2,4-triazole, some issues related to the generalization of data in the literature synthesis presented insufficient.

Електронна адреса для листування з автором: parchenko@ukr.net