

СИНТЕЗ ТА СТРУКТУРНІ ОСОБЛИВОСТІ 5-(4-(ТРЕТ-БУТИЛ)ФЕНІЛ)-4-((R)АМІНО)-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОЛІВ

Ключові слова: 1,2,4-триазоли, органічний синтез, 5-(4-(трет-бутил)феніл)-4-((R)аміно)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіоли

Збереження здоров'я населення та пошук нових високоефективних та малотоксичних препаратів для профілактики та лікування захворювань є пріоритетними завданнями новітньої науки [1–4]. Найбільш ефективним засобом для досягнення цієї мети є цілеспрямований органічний синтез, тобто запланований синтез сполук із прогнозованою біологічною активністю.

Гетероциклічна система 1,2,4-триазолу являє собою цікавий ряд гетероциклічних сполук завдяки своєму широкому спектру біологічної дії, низькому токсичному ефекту та відносно простим методикам синтезу [5, 6]. Деякі представники цього ряду мають противірусну, актопротекторну, рістстимулювальну, антидепресивну, антимікробну, протигрибкову та інші види біологічної активності, їх також широко використовують у медичній практиці (флуконазол, тразодон, триазолам, лореклезол, анастрозол та ін.), тому доцільними є синтез та подальший фармакологічний скринінг цього ряду речовин.

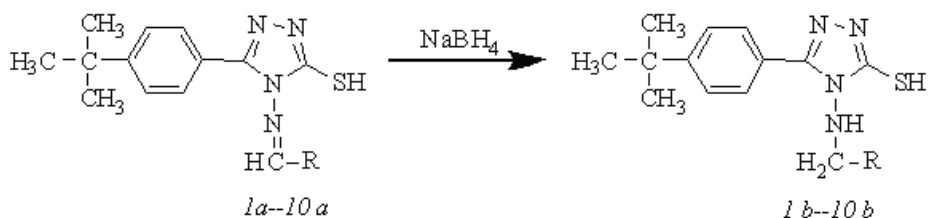
Метою дослідження є синтез 5-(4-(трет-бутил)феніл)-4-((R)аміно)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолів шляхом відновлення відповідних 5-(4-(трет-бутил)феніл)-4-(((R)іліден)аміно)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолів та встановлення їхніх фізико-хімічних властивостей.

М а т е р і а л и т а м е т о д и д о с л і д ж е н н я

Дослідження фізико-хімічних властивостей синтезованих речовин здійснено відповідно до методик, описаних у Державній фармакопеї України [7]. Температуру плавлення визначено відкритим капілярним методом на приладі SRS OptiMelt MPA100-Automated Melting Point System (США). Елементний склад синтезованих сполук встановлено на універсальному аналізаторі Elementar Vario EL cube (CHNS) (Германія), стандарт – сульфаніламід. ¹H-ЯМР-спектри сполук знято за допомогою спектрометра Varian Mercury VX-200 (1H, 200 MHz) (США), розчинник – DMSO-d₆, внутрішній стандарт – тетраметилсилан (TMS), розшифровано за допомогою комп'ютерної програми SpinWorks 3.1.8. Хромато-мас-спектральні дослідження виконували на газорідинному хроматографі Agilent 1260 Infinity HPLC (США) із обладнаним мас-спектрометром Agilent 6120 (іонізація в електроспреї (ESI)).

Р е з у л ь т а т и д о с л і д ж е н н я т а о б г о в о р е н н я

Як вихідні речовини застосовували 5-(4-(трет-бутил)феніл)-4-(((R)іліден)аміно)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіоли (1 a–10 a), синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості яких було описано раніше. Так, синтез цільових сполук 5-(4-(трет-бутил)феніл)-4-((R)аміно)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолів (1 b–10 b) було проведено шляхом відновлення вищезазначених сполук (1 a–10 a) селективним відновником натрію борогідридом (NaBH₄, CAS 16940-66-2) у спиртовому середовищі (рисунок).



Де R – C₄H₉S-2, C₆H₃F₂-2,4, C₆H₃F₂-3,4, C₆H₄F-4, C₆H₃Cl-2,F-6, C₆H₃(OCH₃)₂-2,3, C₆H₃(OCH₃)₂-3,5, C₆H₄(OH)-2, C₆H₄(OH)-4, C₆H₄Br-2

Рис. Схема синтезу 5-(4-(трет-бутил)феніл)-4-((R)аміно)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолів (1b-10b)

Експериментальна частина

5-(4-(Трет-бутил)феніл)-4-((R)аміно)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіоли (1b-10b). 0,01 моль відповідного 5-(4-(трет-бутил)феніл)-4-((R)іліден)аміно)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу (1a-10a) розчиняють у 20 мл метанолу та додають 1–2 мл дистильованої води. У подальшому поступово упродовж 1 год невеликими порціями вносять у реакційну суміш 0,03 моль натрію борогідриду. Розчин залишають на 24 год. Потім додають 10 мл дистильованої води та нейтралізують розчином ацетатної кислоти до рН = 7. Цільові сполуки екстрагують хлороформом, який випаровують. Таким чином, одержують кристалічні сполуки білого (2b, 3b, 9b), помаранчевого (5b, 6b) та світло-жовтого (1b, 4b, 7b, 8b, 10b) кольору, які перекристалізовані для аналізу із н-бутанолу.

У ході досліджень було встановлено фізичні параметри 5-(4-(трет-бутил)феніл)-4-((R)аміно)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолів, які наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Фізичні параметри 5-(4-(трет-бутил)феніл)-4-((R)аміно)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолів (1b-10b)

Сполука	R	T _{пл} , C°	Брутто-формула	Вихід, %	Обчислено/знайдено, %			
					C	H	N	S
1b	C ₄ H ₉ S-2	221–223	C ₁₇ H ₂₀ S ₂ N ₄	81	59,27 59,18	5,85 5,84	16,26 16,22	18,62 18,64
2b	C ₆ H ₃ F ₂ -2,4	208–210	C ₁₉ H ₂₀ SN ₄ F ₂	71	60,94 60,87	5,38 5,39	14,96 14,51	8,56 8,51
3b	C ₆ H ₃ F ₂ -3,4	226–228	C ₁₉ H ₂₀ SN ₄ F ₂	73	60,94 60,85	5,38 5,37	14,96 14,99	8,56 8,59
4b	C ₆ H ₄ F-4	228–230	C ₁₉ H ₂₁ SN ₄ F	71	64,02 64,15	5,94 5,93	15,72 15,75	9,00 9,02
5b	C ₆ H ₃ Cl-2,F-6	199–201	C ₁₉ H ₂₀ SN ₄ ClF	81	58,38 58,46	5,16 5,17	14,33 14,37	8,20 8,24
6b	C ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂ -2,3	225–227	C ₂₁ H ₂₆ SN ₄ O ₂	78	63,29 63,35	6,58 6,57	14,06 14,08	8,05 8,03
7b	C ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂ -3,5	213–215	C ₂₁ H ₂₆ SN ₄ O ₂	79	63,29 63,37	6,58 6,57	14,06 14,07	8,05 8,04
8b	C ₆ H ₄ (OH)-2	152–154	C ₁₉ H ₂₂ SN ₄ O	68	64,38 64,49	6,26 6,25	15,81 15,85	9,05 9,08
9b	C ₆ H ₄ (OH)-4	245–247	C ₁₉ H ₂₂ SN ₄ O	77	64,38 64,25	6,26 6,27	15,81 15,83	9,05 9,01
10b	C ₆ H ₄ Br-2	180–182	C ₁₉ H ₂₁ SN ₄ Br	85	54,68 54,78	5,07 5,06	13,42 13,44	7,68 7,65

Структуру всіх синтезованих сполук підтверджено за допомогою сучасних інструментальних методів аналізу (^1H -ЯМР-спектроскопія, хромато-мас-спектрометрія та елементний аналіз).

Т а б л и ц я 2

Дані хімічних зсувів протонів у ^1H -ЯМР-спектрах 5-(4-(трет-бутил)феніл)-4-((R)аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів та їх хромато-мас-спектри (1b–10b)

Сполука	^1H -ЯМР DMSO-d ₆ , δ ppm	Точна маса	Пік псевдомолекулярного іона [MH] m/z
1b	11,72 (s, 1H, -SH), 8,58 (s, 1H, -NH-), 7,82 (d, 2H, phenyl), 7,60 (d, 2H, phenyl), 7,45 (m, 3H, thiophene), 3,53 (s, 2H, -CH ₂ -), 1,30 (s, 9H, -CH ₃)	344	345
2b	11,91 (s, 1H, -SH), 8,73 (s, 1H, -NH-), 7,95 (m, 3H, phenyl), 7,51 (d, 2H, phenyl), 7,40 (t, 1H, phenyl), 7,10 (t, 1H, phenyl), 1,50 (s, 2H, -CH ₂ -), 1,29 (s, 9H, -CH ₃)	374	375
3b	11,81 (s, 1H, -SH), 8,43 (s, 1H, -NH-), 7,79 (m, 3H, phenyl), 7,42 (m, 4H, phenyl), 1,51 (s, 2H, -CH ₂ -), 1,28 (s, 9H, -CH ₃)	374	375
4b	11,76 (s, 1H, -SH), 8,45 (s, 1H, -NH-), 7,91 (m, 4H, phenyl), 7,49 (d, 2H, phenyl), 7,23 (d, 2H, phenyl), 1,60 (s, 2H, -CH ₂ -), 1,29 (s, 9H, -CH ₃)	356	357
5b	11,97 (s, 1H, -SH), 8,59 (s, 1H, -NH-), 7,87 (d, 2H, phenyl), 7,24 (m, 5H, phenyl), 1,55 (s, 2H, -CH ₂ -), 1,23 (s, 9H, -CH ₃)	391	392
6b	11,81 (s, 1H, -SH), 8,60 (s, 1H, -NH-), 7,83 (d, 2H, phenyl), 7,52 (m, 3H, phenyl), 7,01 (m, 2H, phenyl), 3,68 (d, 6H, -OCH ₃), 3,06 (s, 2H, -CH ₂ -), 1,21 (s, 9H, -CH ₃)	398	399
7b	11,78 (s, 1H, -SH), 8,44 (s, 1H, -NH-), 7,79 (d, 2H, phenyl), 7,49 (d, 2H, phenyl), 6,73 (m, 2H, phenyl), 6,51 (t, 1H, phenyl), 3,78 (s, 6H, -OCH ₃), 3,22 (s, 2H, -CH ₂ -), 1,27 (s, 9H, -CH ₃)	398	399
8b	10,11 (s, 1H, -SH), 8,55 (s, 1H, -NH-), 7,72 (d, 2H, phenyl), 7,43 (d, 2H, phenyl), 7,12 (m, 4H, phenyl), 6,87 (m, 2H, phenyl), 5,52 (s, 1H, -OH), 3,87 (s, 2H, -CH ₂ -), 1,28 (s, 9H, -CH ₃)	354	355
9b	11,68 (s, 1H, -SH), 8,43 (s, 1H, -NH-), 7,81 (d, 2H, phenyl), 7,51 (t, 4H, phenyl), 6,81 (d, 2H, phenyl), 5,41 (s, 1H, -OH), 3,53 (s, 2H, -CH ₂ -), 1,27 (s, 9H, -CH ₃)	354	355
10b	12,02 (s, 1H, -SH), 8,90 (s, 1H, -NH-), 8,02 (m, 1H, phenyl), 7,81 (m, 3H, phenyl), 7,34 (m, 4H, phenyl), 1,95 (s, 2H, -CH ₂ -), 1,27 (s, 9H, -CH ₃)	417	418

Під час виконання хромато-мас-спектрометричних досліджень встановлено індивідуальні піки синтезованих речовин, а теоретичні розрахунки атомних мас відповідають отриманим даним. ^1H -ЯМР-спектри нових сполук свідчать про відповідність синтезованих сполук вказаним структурним формулам (табл. 2). Так, на ^1H -ЯМР-спектрі сполуки (5b) 5-(4-(трет-бутил)феніл)-4-((2-хлор-6-фтор-бензіл)аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу наявні відповідні сигнали протонів -SH-групи у вигляді синглету за 11,97 ppm., протон -NH-групи проявляється як однопротоний синглет при 8,59 ppm. Протони фенілових радикалів резонують у вигляді дублету при 7,87 ppm. та мультиплету при 7,24 ppm., а синглет -CH₂-групи реєструється при 1,55 ppm.. Протони метиленових груп трет-бутилфенільного радикала резонують як синглет при

1,23 ppm. Синтезовані речовини можуть бути використані в подальшому пошуку біологічно активних сполук.

В и с н о в о к

У результаті дослідження синтезовано 10 нових сполук – 5-(4-(трет-бутил)феніл)-4-((R)аміно)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолів. Структуру синтезованих сполук підтверджено сучасними інструментальними методами аналізу (хромато-мас-спектрометрія, ¹Н-ЯМР-спектроскопія та елементний аналіз).

Список використаної літератури

1. *Damir A. Safin, Koen Robeynsa, Yann Garcia.* 1,2,4-Triazole-based molecular switches: crystal structures, Hirshfeld surface analysis and optical properties // *Cryst. Eng. Comm.* – 2016. – N 18. – P. 7284–7296.

2. *Geghetsik B. Zakaryan, Sargis S. Hayotsyan, Armen G. Ayvazyan et al.* Alkylation of 3-nitro-1,2,4-triazole in aqueous alkaline medium in the presence of N-methylmorpholine N-oxide and verification of the structure of the reaction products // *Chem. Heterocyclic Compounds.* – 2016. – V. 52, Issue 4. – P. 253–256.

3. *Francisco Javier Ruiz-Ojeda, Carolina Gomez-Llorente, Concepción María Aguilera et al.* Impact of 3-Amino-1,2,4-Triazole (3-AT)-Derived Increase in Hydrogen Peroxide Levels on Inflammation and Metabolism in Human Differentiated Adipocytes // *Plos. One.* – 2016. – V. 11, N 3. – 20 p.

4. *Kaur R., Dwivedi A. R., Kumar B., Kumar V.* Recent Developments on 1,2,4-Triazole Nucleus in Anticancer Compounds: A Review // *Anticancer Agents Med. Chem.* – 2016. – V. 16, N 4. – P. 465–489.

5. *Kasturi Vasu, Kerru Nagaraju, Nallapaneni Harikrishna, Chunduri Venkata Rao.* Synthesis of some new 1,2,4-triazoles, their Schiff's base derivatives and investigation of their antimicrobial activities // *Indo American J. Pharmac. Res.* – 2015. – V. 5, N 2. – P. 882–892.

6. *Zoe L. Chioato, Thomas M. Klapötke, Frank Mieskes et al.* (Picrylamino)-1,2,4-triazole Derivatives – Thermally Stable Explosives // *Europ. J. Inorganic Chem.* – 2016. – V. 2016, Issue 7. – P. 956–962.

7. Державна фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид., 1 допов. – Харків: PIPEГ, 2004. – 520 с.

Надійшла до редакції 2 листопада 2016 року.

И. И. Аксьонова-Селюк, А. И. Панасенко, Е. Г. Кныш
Запорожский государственный медицинский университет

СИНТЕЗ И СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ 5-(4-(ТРЕТ-БУТИЛ)ФЕНИЛ)-4-((R)АМИНО)-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТИОЛОВ

Ключевые слова: 1,2,4-триазолы, органический синтез, 5-(4-(трет-бутил)фенил)-4-((R)амино)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиолы

А Н Н О Т А Ц И Я

Химия гетероциклических соединений представляет собой одну из самых популярных отраслей органической химии. Ученые выделяют среди них класс производных 1,2,4-триазола. Этот класс соединений привлекает внимание своим

широким спектром биологической активности. Производные 1,2,4-триазола имеют еще одно важное преимущество – низкая токсичность. Именно эти свойства, а также достаточно простые методики синтеза, делают этот класс соединений перспективным для исследований их физико-химических свойств и дальнейшего поиска биологически активных соединений в этом ряду соединений.

Целью исследования является синтез 5-(4-(трет-бутил)фенил)-4-((R)амино)-4H-1,2,4-триазол-3-тиолов из соответствующих илиденгидразидов 4-амино-5-(4-(трет-бутил)фенил)-4H-1,2,4-триазол-3-тиола и исследование их физико-химических свойств.

Объектами исследований были 10 новых соединений, производных 4-амино-5-(4-(трет-бутил)фенил)-4H-1,2,4-триазол-3-тиола. Эти соединения представляют собой кристаллические вещества, которые не имеют запаха, не растворимы в воде и растворимы в органических растворителях. Исследование физико-химических свойств синтезированных веществ осуществляли в соответствии с методиками, описанными в Государственной фармакопее Украины.

Температуру плавления определяли открытым капиллярным методом на приборе SRS OptiMelt MPA100-Automated Melting Point System. Элементный состав синтезированных соединений установлен на универсальном анализаторе Elementar Vario EL cube (CHNS), стандарт – сульфаниламид. ¹H-ЯМР-спектры соединений были сняты при помощи спектрометра Varian Mercury VX-200 (1H, 200 MHz), растворитель – DMSO-d₆, внутренний стандарт – тетраметилсилан (TMS), их расшифровывали при помощи компьютерной программы SpinWorks 3.1.8. Хромато-масс-спектральные исследования проводили на газожидкостном хроматографе Agilent 1260 Infinity HPLC с оборудованным масс-спектрометром Agilent 6120.

В результате исследования синтезированы 10 новых соединений – 5-(4-(трет-бутил)фенил)-4-((R)амино)-4H-1,2,4-триазол-3-тиолов. Их химическая структура подтверждена современными инструментальными методами анализа (хромато-масс-спектрометрия, ¹H-ЯМР-спектроскопия и элементный анализ). Полученные результаты могут быть использованы в дальнейшем поиске биологически активных соединений в этом ряду производных.

I. I. Aksyonova-Seliuk, O. I. Panasenko, E. G. Knysh
Zaporizhzhia State Medical University

SYNTHESIS AND STRUCTURAL FEATURES OF 5-(4-(TERT-BUTYL) PHENYL)-4-((R)AMINO)-4H-1,2,4-TRIAZOLE-3-THIOLS

Key words: organic synthesis, 1,2,4-triazoles, 5-(4-(tert-butyl)phenyl)-4-((R) amino)-4H-1,2,4-triazole-3-thiols

A B S T R A C T

Chemistry of heterocyclic compounds is one of the most popular sector in organic chemistry. Scientists allocate among them a class of derivatives of 1,2,4-triazole. This class of compounds attracts attention his broad spectrum of biological activity. There are antiviral, anti-inflammatory, anti-tubercular, antimicrobial, antioxidant, actoprotective, anti-cancer and other activities. The derivatives of 1,2,4-triazole have one more important advantage. It is low toxicity. This properties do this class of derivatives promising for researches their chemical structure and biological activity and purposeful search of biologically active substances.

The purpose of the work is synthesis of 5-(4-(tert-butyl)phenyl)-4-((R)amino)-4H-1,2,4-triazoles-3-thiols from appropriate ylidene derivatives of 4-amino-5-(4-(tert-butyl)phenyl)-4H-1,2,4-triazoles-3-thiol and research of their physical and chemical properties.

The objects of research were 10 new compounds, derivatives of 4-amino-5-(4-(tert-butyl)phenyl)-4H-1,2,4-triazoles-3-thiol. These compounds are the crystal substances which are odorless, insoluble in water and soluble in organic solvents. Investigation of the physical and chemical properties of this compounds was carried out according to the methods listed in the State Pharmacopoeia of Ukraine. The melting temperature of synthesized compounds was determined by device OptiMelt Stanford Research Systems MPA100. The structure of the compound was confirmed by ¹H-NMR spectroscopy (Mercury 400) and gas chromatography-mass spectrometry (Agilent 1260 Infinity HPLC).

10 new compounds, derivatives of 4-amino-5-(4-(tert-butyl)phenyl)-4H-1,2,4-triazoles-3-thiol, were synthesized in a study. The chemical structure of the new compounds was confirmed by modern instrumental methods of analysis. Results of the done work can be use in the future search of biologically active substances.

Електронна адреса для листування з авторами: bruttik2@gmail.com