

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

УДК 547.792:547.857.4].03/.04.57]-047.37

А. С. ГОЦУЛЯ, канд. фарм. наук, П. С. КНЯЗЕВИЧ,

О. І. ПАНАСЕНКО, д-р фарм. наук, Є. Г. КНИШ, д-р фарм. наук

Запорізький державний медичний університет

СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ДЕЯКИХ ІЛІДЕНПОХІДНИХ 2-((5-((ТЕОФІЛІН-7'-ІЛ)МЕТИЛ)-4-R-4H- 1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)ТІО)АЦЕТОГІДРАЗИДУ

Ключові слова: 1,2,4-триазол, теофілін, іліденопохідні, синтез, ¹H-ЯМР-спектроскопія

Стрімкі темпи розвитку фармацевтичної науки продукують попит на нові препарати, що мали б високу біологічну активність із відносно невисокою токсичністю [4–6]. Цим вимогам повністю задовольняють різноманітні похідні 1,2,4-триазолу, який є основою для багатьох препаратів – антибактеріальних, протигрибкових тощо [1, 4, 6]. Загальновідомими також є похідні ксантину, які широко використовують у медичній практиці [1, 2]. Тому введення ксантину в структуру молекули теоретично має призвести до збільшення біологічної активності синтезованих сполук. Таким чином, сполучення двох гетероциклічних систем – теофіліну та 1,2,4-триазолу у межах однієї молекули створює сприятливі умови для багаторазового підвищення вірогідності появи різноманітної біологічної активності порівняно з вихідними реагентами.

Як перспективний напрям роботи обрано синтез іліденгідрозидів, як сполук із високою вірогідністю появи протимікробної активності.

Мета роботи – синтез та фізико-хімічне дослідження іліденопохідних 2-((5-((теофілін-7'-іл)метил)-4-R-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетогідрозиду.

Матеріали та методи дослідження

Для досягнення поставленої мети використано експериментальні методи органічної хімії: синтез та фізико-хімічний аналіз із використанням ІЧ-, ¹H-ЯМР-спектроскопії, хромато-мас-спектрометрії та елементного аналізу. Температуру плавлення визначали на приладі MPA100 (SRS, США). Будову речовин підтверджено за допомогою елементного аналізу на приладі Elemental Vario EL cube (Elementar Analysensysteme, Німеччина), ІЧ-спектри (4 000–400 см⁻¹) було знято на модулі ALPHA-T спектрометра Bruker ALPHA FT-IR (Bruker optics, Німеччина). Прилад Liquid Chromatography System with Mass spectrometric detector (Agilent Technologies, USA): Agilent 1260 Infinity HPLC System (дегазатор, бінарний насос, автосамплер, термостат колонки, діодно-матричний детектор); одноквадрупольний мас-спектрометр Agilent 6120 із іонізацією в електроспрее (ESI); OpenLAB CDS Software. Мас-спектри синтезованих сполук знято на приладі Varian MAT-311A (Varian, Inc, USA) із безпосереднім введенням зразка в іонне джерело. ¹H-ЯМР-спектри знімали на приладі Mercury 400 (Bruker, США).

Результати дослідження та обговорення

Поетапне одержання вихідної сполуки містило низку стадій. Натрієва сіль теофіліну, *n*-пропіловий естер теофілін-7-ацетатної кислоти, гідрозид теофілін-7-ацетатної кислоти та 2-(2-теофілін-7-іл)ацетил-N-метилгідрозинкарботіоамід було отримано за описаним раніше методом [1]. За тією самою методикою [1] було отримано 2-(2-теофілін-7-іл)ацетил-N-етилгідрозинкарботіоамід, 2-(2-теофілін-7-іл)ацетил-N-фенілгідрозинкарботіоамід, 7-((3-тіо-4-R-4H-1,2,4-триазол-5-іл)метил)-теофілін, метил 2-((5-((теофілін-7'-іл)метил)-4-R-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-ацетат і 2-((5-((теофілін-7'-іл)метил)-4-R-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетогідрозид.

© Колектив авторів, 2016

2-((5-((теофілін-7'-іл)метил)-4-R-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-N'-(R₁)ацетогідрозид (сполуки 1–10)

Розчин 5 ммоль вихідного гідразиду у суміші метанол:вода (2:1) нагрівали до кипіння, додавали розчин 5 ммоль відповідного альдегіду, розчиненого у метанолі. Отриманий осад охолоджували, відфільтровували та сушили.

Одержані речовини перекристалізували з тетрагідрофурану або диметилсульфоксиду (ДМСО). Продукти – світло-жовті кристали, що практично нерозчинні у воді, розчинні у спиртах, етерах та ДМСО. Наступним етапом роботи був пошук оптимального розчинника для проведення синтезу гідразиду та визначення оптимальних температурних умов. Реакцію проводили у водно-спиртовому середовищі за нагрівання до 70–80 °С. Далі проводили реакцію взаємодії гідразиду з альдегідами (2-гідроксибензальдегід, 4-гідроксибензальдегід, 4-метоксибензальдегід, 2-нітробензальдегід, 3-нітробензальдегід, 3-флуоробензальдегід, 4-флуоробензальдегід). Досліджено фізико-хімічні властивості одержаних сполук, дані проаналізовано (табл. 1).

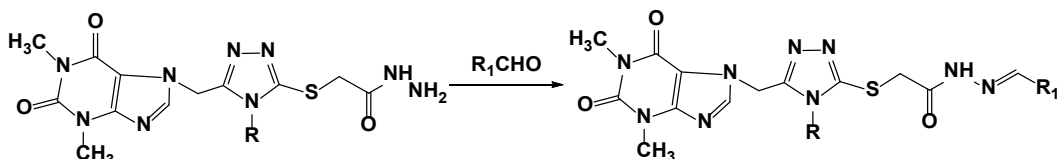


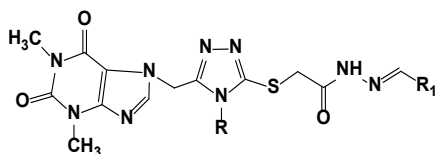
Рис. Схема синтезу іліденохідних

2-((5-((теофілін-7'-іл)метил)-4-R-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетогідрозид

У результаті дослідження ¹H-ЯМР-спектрів було виявлено та проаналізовано ряд закономірностей. Протони метильних радикалів у першому та третьому положенні ксантинового циклу відображаються характерними синглетами при 3,20 м. ч. та 3,40 м. ч. відповідно. Протон при атомі карбону у восьмому положенні циклу теофіліну резонує при 8,35 м. ч. Протони метиленової групи між атомом карбону у сьомому положенні теофіліну та атомом карбону у п'ятому положенні 1,2,4-триазолу резонують у проміжку 6,17–6,20 м. ч. Протони метильного радикала у четвертому положенні 1,2,4-триазолу розташовуються у сильному полі при 3,73 м. ч. Протони етильного радикала у тому самому положенні представлені одночасно квадруплетом -CH₂-групи та триплетом -CH₃-групи, що резонують у проміжку 4,35 м. ч. та 1,21 м. ч. відповідно.

Таблиця 1

Фізико-хімічні властивості сполук



№ сполуки	R	R ₁	T _{пл} , °C	Вихід, %	Брутто-формула
1	CH ₃	C ₆ H ₄ -2-OH	207–210	87	C ₂₀ H ₂₁ N ₉ O ₄ S
2	CH ₃	C ₆ H ₄ -4-OCH ₃	167–169	84	C ₂₁ H ₂₃ N ₉ O ₄ S
3	CH ₃	C ₆ H ₄ -2-NO ₂	178–180	89	C ₂₀ H ₂₀ N ₁₀ O ₅ S
4	C ₂ H ₅	C ₆ H ₄ -2-OH	212–215	84	C ₂₁ H ₂₃ N ₉ O ₄ S
5	C ₂ H ₅	C ₆ H ₄ -4-OH	276–277	86	C ₂₁ H ₂₃ N ₉ O ₄ S
6	C ₂ H ₅	C ₆ H ₄ -2-NO ₂	294–296	86	C ₂₁ H ₂₂ N ₁₀ O ₅ S
7	C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ -2-OH	210–212	82	C ₂₅ H ₂₃ N ₉ O ₄ S
8	C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ -3-NO ₂	242–244	81	C ₂₅ H ₂₂ N ₁₀ O ₅ S
9	C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ -3-F	134–135	94	C ₂₅ H ₂₂ FN ₉ O ₃ S
10	C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ -4-F	182–183	91	C ₂₅ H ₂₂ FN ₉ O ₃ S

Елементний аналіз

№ сполуки	Обчислено, %				Знайдено, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
1	49,68	4,38	26,07	6,63	49,80	4,38	26,01	6,62
2	50,70	4,66	25,34	6,44	50,81	4,67	25,39	6,45
3	46,87	3,93	27,33	6,26	46,77	3,94	27,25	6,25
4	50,70	4,66	25,34	6,44	50,81	4,65	25,35	6,44
5	50,70	4,66	25,34	6,44	50,64	4,65	25,38	6,45
6	47,90	4,21	26,60	6,09	47,99	4,20	26,56	6,08
7	55,04	4,25	23,11	5,88	54,94	4,26	23,16	5,89
8	52,26	3,86	24,38	5,58	52,39	3,85	24,32	5,57
9	54,84	4,05	23,02	5,85	54,91	4,04	22,98	5,86
10	54,84	4,05	23,02	5,85	54,76	4,04	23,06	5,85

Протони фенільного радикала представлені у вигляді ряду сигналів – другий та шостий протони резонують душетом душетів при 7,72–7,67 м. ч., третій та п'ятий протони резонують одним мультиплетом 7,50–7,45 м. ч., четвертий протон представлений триплетом при 7,65–7,58 м. ч. Протони метиленової групи між залишками тіолу та ацетогідрозиду представлені синглетом у проміжку значень 4,09–4,03 м. ч. Протон азометинової групи представлений синглетом, зрідка душетом у межах 8,35–9,90 м. ч. Ароматичні протони залишку бензальдегіду представлені низкою сигналів – третій протон представлений мультиплетом при 6,95–6,91 м. ч., четвертий протон – у вигляді триплету душетів при 7,31–7,25 м. ч., п'ятий протон – мультиплет при 6,93–6,88 м. ч., шостий протон – душет при 7,53–7,49 м. ч.

Протон -ОН-групи залишку 2-гідроксибензальдегіду резонує синглетом при 8,05 м. ч. Протони -ОСН₃-групи залишку 2-метоксибензальдегіду представлені синглетом та резонують при 3,82 м. ч.

В ІЧ-спектрах одержаних іліденгідрозидів спостерігається характерна смуга зв'язку С=N при 1 631–1 613 см⁻¹. Присутні деформаційні коливання 1,2-, 1,3- та 1,4-замішеного кільця у слабкій смугі при 1 190–1 125 см⁻¹ та 1 070–1 000 см⁻¹. Пуриновий цикл зумовлює появу валентних коливань у сильній смугі зв'язку С-N при 3 060–3 010 см⁻¹, деформаційних коливань С-N при 1 000–960 см⁻¹, 875–775 см⁻¹ та коливань кільця у середній смугі при 1 580–1 520 см⁻¹.

Дані елементного аналізу вказують на те, що різниця між теоретичним та практичним відсотковим співвідношенням елементів одержаних сполук (табл. 2) становить менше 0,29%.

В и с н о в о к

Синтезовано 10 цільових сполук – світло-жовтих кристалічних речовин із чіткими температурами плавлення. Досліджено фізико-хімічні властивості одержаних сполук та встановлено їхню будову за допомогою сучасних методів аналізу. У процесі виконання роботи встановлено, що у водно-спиртовому середовищі за температури близько 80 °С реакція перебігає швидко та із виходом, що становить 77–95%.

Список використаної літератури

1. Левіч С. В., Шкода О. С., Александрова К. В. Синтез та фізико-хімічні властивості S-заміщених похідних 3-бензил-8-метил-7-[(4-феніл-5-тіо-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)метил]-ксантину // Акт. питання фармац. мед. науки та практики. – 2013. – № 1 (11). – С. 54–58.
2. Михальченко Є. К., Александрова К. В., Левіч С. В. Синтез і фізико-хімічні властивості 3-бензил-8-пропілксантину та його водорозчинних солей // Там само. – 2016. – № 1 (20). – С. 26–30.
3. Феритат Л. Л., Епишина М. А. и др. Эффективный синтез (1H-1,2,4-триазол-3-ил)фуроксанов // Химия гетероциклических соединений. – 2015. – № 51 (8). – С. 754–759.
4. Kaldrikyana M. A., Minasyanb N. S., Melik-Ogandzhanyana R. G. Synthesis of New 4,5-Substituted 4H-1,2,4-Triazole-3-thiols and Their Sulfanyl Derivatives // Russ. J. General Chem. – 2015. – N 3(85). – P. 622–627.
5. Voskoboynik O. Yu., Skorina D. Yu. et al. Peculiarities of interaction between 3-(2-aminophenyl)-6-R-1,2,4-triazin-5(2H)-ones and cyclic anhydrides of non-symmetric dicarboxylic acids // Журн. органічної та фармац. хімії. – 2015. – Т. 13, № 1 (49). – С. 25–31.
6. Aoua M. R., Messali M., Rezki N. et al. Synthesis and characterization of some novel 1,2,4-triazoles, 1,3,4-thiadiazoles and Schiff bases incorporating imidazole moiety as potential antimicrobial agents // Acta Pharm. – 2015. – N 65. – P. 117–132.

Надійшла до редакції 8 листопада 2016 року.

А. С. Гоцуля, П. С. Князевич, А. И. Панасенко, Е. Г. Кныш
Запорожский государственный медицинский университет

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЯ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НЕКОТОРЫХ ИЛИДЕНПРОИЗВОДНЫХ 2-((5-((ТЕОФИЛЛИН-7'-ИЛ)МЕТИЛ)-4-R-4H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ИЛ)ТИО)АЦЕТОГИДРАЗИДА

Ключевые слова: 1,2,4-триазол, теofilлин, илиденпроизводные, синтез, ¹H-ЯМР-спектроскопия

АННОТАЦИЯ

Стремительные темпы развития фармацевтической науки увеличивают спрос на новые препараты, которые имели бы высокую биологическую активность и были бы практически нетоксичными. С целью увеличения объема знаний касательно биологически активных веществ нами в качестве исходных систем были использованы 1,2,4-триазол и теofilлин, которые служат основой для многих препаратов – диуретиков, антибактериальных и противогрибковых лекарственных средств. Объединение этих гетероциклов может привести к многократному увеличению вероятности проявления разнообразной активности. Соответственно, актуальность темы связана с ценными свойствами исследуемых соединений. Из-за присутствия фрагмента гидразида присутствует высокая вероятность возникновения противомикробной, в частности противотуберкулезной, активности.

С целью выявления оптимальных условий синтеза и изучения физико-химических свойств, получен ряд илиденпроизводных 2-((5-((теofilлин-7'-ил)метил)-4-R-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетогидразида.

Для получения исходного соединения производили длинную цепочку превращений, начиная с натриевой соли теofilлина в качестве субстрата. Эти превращения общеизвестны и описаны во многих работах. В качестве исходного соединения

был использован гидразид, который растворяли в водно-спиртовой среде и, отдельно, в спирте этиловом растворяли альдегид, полученные растворы сливали. Осадок образовывался моментально или через некоторый промежуток времени, что, скорее всего, связано с агрегатным состоянием исходного альдегида.

Таким образом синтезировали 10 соединений – светло-желтых кристаллических веществ с четкими температурами плавления. Исследованы физико-химические свойства полученных соединений и подтверждено их строение с помощью современных методов анализа. Установлено, что в водно-спиртовой среде при температуре около 80 °С реакция проходит быстро с выходом, составляющим 77–95%.

A. S. Gotsulya, P. S. Knyazevich, O. I. Panasenko, E. G. Knysh
Zaporizhzhia State Medical University

SYNTHESIS AND PHYSICOCHEMICAL RESEARCH OF SOME
2-((5-((THEOPHYLLINE-7'-YL)METHYL)-4-R-4H-1,2,4-TRIAZOLE-3-YL)THIO)
ACETONHYDRAZIDE YLIDENDERIVATIVES

Key words: 1,2,4-triazole, theophylline, ylidenderivatives, synthesis, ¹H-NMR-spectrometry

ABSTRACT

The rapid development pace of the pharmaceutical science constantly increases the demand for new kind of medicine featured with high biological activity and non-toxicity at the same time. Setting the aim to enlarge the amount of scientific findings in the domain of biologically active substances, 1,2,4-triazole and theophylline were used as the starting material. These compounds form the basis for the majority of drugs, such as diuretics, antifungal and antibacterial medicaments. The combination of heterocycles put under research demonstrate a repeated probability increase in the variety of activities. Therefore, the relevance of the following study is determined by valuable properties of these substances. Besides that, the presence of a hydrazide element accounts for a high probability level of antimicrobial, particularly anti-tuberculosis activity.

In order to identify optimal conditions for the synthesis and physicochemical property research, 2-((5-((theophylline-7'-yl)methyl)-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetohydrazide ylidenderivatives were obtained.

The process of production was carried out through long chain reactions, using the sodium salt of theophylline as a substrate. The conversion is well known being described in many papers. Hydrazide was taken as the starting compound. It was dissolved in water-alcoholic medium while separately, aldehyde was dissolved or mixed in ethyl alcohol as well. The resulting solutions were decanted. The precipitate formed immediately or after a certain period of time, which is likely due to the state of matter of the starting aldehyde.

10 compounds (light-yellow crystalline materials with sharp melting point) were synthesized after that. Their structures and physicochemical properties were confirmed with modern methods of analysis. It is established that the reaction proceeds rapidly with a yield of 77–95% in water-alcoholic medium at a temperature of about 80 °С.

Електронна адреса для листування з авторами: andrey_goculya@mail.ru