

УДК 547.792'292+547.792'292-38].054.03/.04

О. А. СУГАК, здобувач, О. І. ПАНАСЕНКО, д-р фарм. наук, проф.,

Є. Г. КНИШ, д-р фарм. наук, проф.

Запорізький державний медичний університет

СИНТЕЗ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 2-(4-R-5-(ТІОФЕН-2-ІЛМЕТИЛ)-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛТІО)АЦЕТАТНИХ КИСЛОТ ТА ЇХ СОЛЕЙ

Ключові слова: 1,2,4-триазол, солі, тіофен, синтез, хромато-мас-спектри, ¹H-ЯМР-спектроскопія

O. A. SUHAK, O. I. PANASENKO, Ye. G. KNYSH

Zaporizhzhia State Medical University

SYNTHESIS, PHYSIC AND CHEMICAL PROPERTIES OF 2-(4-R-5-(THIOPHENE-2-YLMETHYL)-4H-1,2,4-TRIAZOLE-3-YLTHIO)ACETATE ACIDS AND THEIR SALTS

Key words: 1,2,4-triazole, salt, thiophene, synthesis, chromato-mass-spectra, ¹H-NMR-spectroscopy

Одним з напрямів пошуку нових лікарських субстанцій є синтез біологічно активних речовин на основі гетероциклічних сполук, що є фрагментами лікарських препаратів, які використовують у медичній практиці та сільському господарстві.

Створення нових високоефективних та малотоксичних лікарських засобів є одним із актуальних завдань сучасної фармацевтичної промисловості України.

За останні десятиліття хімія класу похідних 1,2,4-триазолу набула значного розвитку. Це пов'язано з широким спектром їхніх фармакологічних властивостей, із низькою токсичністю та наявністю біологічної активності у цього класу сполук. Відомо, що гетероциклічна система 1,2,4-триазолу є основою багатьох синтетичних лікарських засобів. Особливу зацікавленість у цьому плані викликають 2-(4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатні кислоти та їхні солі [2, 4, 5, 6, 7].

Ґрунтуючись на вищенаведеному, з метою розширення арсеналу біологічно активних речовин та зважаючи на їхню потенційну фармакологічну активність, об'єктами досліджень обрано не описані раніше в літературі 2-(4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатні кислоти та їхні солі.

Тому метою роботи був синтез 2-(4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)ацетатних кислот та їхніх солей, а також підтвердження будови одержаних речовин.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження фізико-хімічних властивостей синтезованих речовин здійснювали згідно з методами, які наведено у Державній фармакопеї України [1]. Температуру плавлення визначали на автоматичному приладі для визначення температури плавлення OptiMelt Stanford Research Systems MPA100 (США). Елементний склад сполук встановлено на елементному аналізаторі Elementar Vario L cube (СНNS) (стандарт – сульфаніламід). Хромато-мас-спектральні дослідження виконували на газорідному хроматографі Agilent 1260 Infinity HPLC із обладнаним мас-спектрометром Agilent 6120 (іонізація в електроспрей – ESI), ¹H-ЯМР-спектри реєстрували на спектрометрі Mercury 400, розчинник – DMSO-D₆, внутрішній стандарт – тетраметилсилан, спектри розшифровували за допомогою комп'ютерної програми ADVASP143. ІЧ-спектри було знято на модулі ALPHA-T Bruker ALPHA FT-IR (Bruker optics, Німеччина).

Результати дослідження та обговорення

Синтезовано 2-(4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатні кислоти взаємодією 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіонів (де R – метил, етил, феніл) із монохлорацетатною кислотою в середовищі і-пропілового спирта в присутності еквівалентної кількості луку (рис. 1).

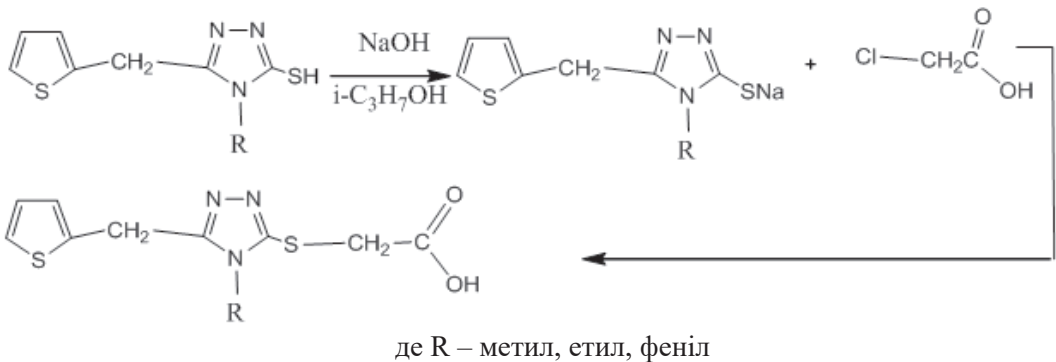


Рис. 1. Схема синтезу 2-(4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатних кислот

Експериментальна частина

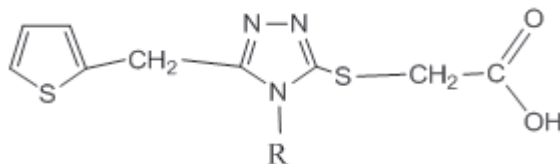
2-(4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатних кислот (Ia, Ib, Ic).

А. До розчину 0,01 моль 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу в 50 мл і-пропілового спирта додають 0,01 моль NaOH відповідно. Суміш нагрівають до розчинення осаду, поступово додають 0,01 моль монохлорацетатної кислоти. Реакційну суміш кип'ячать упродовж 4 год. Додають 50 мл очищеної води, випадає осад, який відфільтровують та промивають діетиловим етером, висушують.

У результаті виконаних досліджень було вивчено фізико-хімічні константи 2-(4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатних кислот, які наведено в табл. 1.

Т а б л и ц я 1

Фізико-хімічні константи 2-(4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатних кислот



Сполука	R	Брутто-формула	T _{пл} , °C	Вихід, %	Розраховано/ знайдено, %			
					C	H	N	S
Ia	CH ₃	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₂ S ₂	150–152	87,16	44,59	4,12	15,60	23,81
					44,68	4,11	15,63	23,76
Ib	C ₂ H ₅	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₂ S ₂	180–182	62,67	46,63	4,62	14,83	22,63
					46,72	4,61	14,86	22,58
Ic	C ₆ H ₅	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₂ S ₂	190–192	60,60	54,36	3,95	12,68	19,35
					54,47	3,94	12,71	19,31

Солі 2-(4-*R*-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатних кислот (сполуки *IIa–IIx*)

А. До розчину 0,01 моль 2-(4-*R*-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти в 30 мл метанолу додають 0,01 моль морфоліну або диметиламіну або моноетаноламіну або піперидину відповідно, нагрівають на водяній бані до розчинення осаду. Випаровують. Промивають діетиловим етером, висушують, перекристалізують із метанолу. Одержують речовини *IIe–h*, *IIm–p*, *IIu–x*.

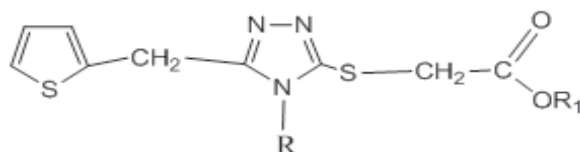
Б. До розчину 0,01 моль 2-(4-*R*-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти в 30 мл води додають 0,01 моль NaOH. Розчиняють за нагрівання та додають 0,005 моль ZnSO₄ або CuSO₄. Осад, що утворився, відфільтровують та промивають водою, висушують, одержують речовини *IIa*, *IIb*, *IIi*, *IIj*, *IIq*, *IIr*.

В. До розчину 0,01 моль 2-(4-*R*-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти в 30 мл води додають 0,01 моль NaOH або KOH. Розчин підігрівують на водяній бані до повного розчинення осаду, випаровують та перекристалізують із метанолу, одержують речовини *IIc*, *IId*, *IIk*, *III*, *IIs*, *IIt*.

У ході дослідження вивчено фізико-хімічні константи солей 2-(4-*R*-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатних кислот, які наведено в табл. 2.

Т а б л и ц я 2

**Фізико-хімічні константи
солей 2-(4-*R*-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатних кислот**



Сполука	R	R ₁	Брутто-формула	T _{пл} , °C	Вихід, %	Розраховано/ знайдено, %			
						C	H	N	S
<i>IIa</i>	CH ₃	Zn ²⁺	C ₂₀ H ₂₀ N ₆ O ₄ S ₄ Zn	154–156	60,20	39,90 39,98	3,35 3,34	13,96 14,00	21,30 21,26
<i>IIb</i>	CH ₃	Cu ²⁺	C ₂₀ H ₂₀ CuN ₆ O ₄ S ₄	185–187	69,51	40,02 40,10	3,36 3,35	14,00 14,03	21,37 21,33
<i>IIc</i>	CH ₃	K ⁺	C ₁₀ H ₁₀ KN ₃ O ₂ S ₂	176–178	71,66	39,07 39,15	3,28 3,27	13,67 13,70	20,86 20,82
<i>IId</i>	CH ₃	Na ⁺	C ₁₀ H ₁₀ N ₃ NaO ₂ S ₂	222–224	76,67	41,23 40,32	3,46 3,45	14,42 14,45	22,01 21,96
<i>IIe</i>	CH ₃	Метиламін	C ₁₁ H ₁₆ N ₄ O ₂ S ₂	149–150	63,33	43,98 44,07	5,37 5,36	18,65 18,69	21,35 21,31
<i>IIf</i>	CH ₃	Моноетанол-амін	C ₁₂ H ₁₈ N ₄ O ₃ S ₂	135–137	60,77	43,62 43,71	5,49 5,48	16,96 17,00	19,41 19,37
<i>IIg</i>	CH ₃	Піперидин	C ₁₅ H ₂₂ N ₄ O ₂ S ₂	132–134	69,61	50,82 50,93	5,26 5,25	15,81 15,84	18,09 18,05
<i>IIh</i>	CH ₃	Морфолін	C ₁₄ H ₂₀ N ₄ O ₃ S ₂	220–222	76,60	47,17 47,27	5,66 5,65	15,72 15,75	17,99 17,95
<i>IIi</i>	C ₂ H ₅	Zn ²⁺	C ₂₂ H ₂₄ N ₆ O ₄ S ₄ Zn	180–182	70,22	41,94 42,03	3,84 3,83	13,34 13,37	20,36 20,32
<i>IIj</i>	C ₂ H ₅	Cu ²⁺	C ₂₂ H ₂₄ CuN ₆ O ₄ S ₄	210–212	84,83	42,06 42,15	3,85 3,84	13,38 13,41	20,41 20,37
<i>IIk</i>	C ₂ H ₅	K ⁺	C ₁₁ H ₁₂ KN ₃ O ₂ S ₂	170–172	78,15	41,10 41,19	3,76 3,75	13,07 13,10	19,95 19,91

Сполука	R	R ₁	Брутто-формула	T _{пл} , °C	Вихід, %	Розраховано/ знайдено, %			
						C	H	N	S
Il	C ₂ H ₅	Na ⁺	C ₁₁ H ₁₂ N ₃ NaO ₂ S ₂	179–181	65,31	43,27 43,36	3,96 3,95	13,76 13,79	21,00 20,96
Im	C ₂ H ₅	Метиламін	C ₁₂ H ₁₈ N ₄ O ₂ S ₂	136–138	60,28	45,84 45,94	5,77 5,76	17,82 17,86	20,40 20,36
In	C ₂ H ₅	Моноетанол-амін	C ₁₃ H ₂₀ N ₄ O ₃ S ₂	130–132	71,35	45,33 45,42	5,85 5,84	16,27 16,30	18,62 18,58
Io	C ₂ H ₅	Піперидин	C ₁₆ H ₂₄ N ₄ O ₂ S ₂	120–122	64,38	52,15 51,99	6,56 6,55	15,20 15,23	17,40 17,36
Ip	C ₂ H ₅	Морфолін	C ₁₅ H ₂₂ N ₄ O ₃ S ₂	147–149	66,61	48,63 48,73	5,99 5,98	15,12 15,15	17,31 17,28
Iq	C ₆ H ₅	Zn ²⁺	C ₃₀ H ₂₄ N ₆ O ₄ S ₄ Zn	160–162	72,58	49,62 49,72	3,33 3,32	11,57 11,59	17,66 17,62
Ir	C ₆ H ₅	Cu ²⁺	C ₃₀ H ₂₄ CuN ₆ O ₄ S ₄	162–164	60,53	49,74 49,84	3,34 3,33	11,60 11,62	17,71 17,67
Is	C ₆ H ₅	K ⁺	C ₁₅ H ₁₂ KN ₃ O ₂ S ₂	170–172	65,45	48,76 48,86	3,27 3,26	11,37 11,39	17,36 17,32
It	C ₆ H ₅	Na ⁺	C ₁₅ H ₁₂ N ₃ NaO ₂ S ₂	189–191	68,91	50,98 51,09	3,42 3,41	11,89 11,91	18,15 18,11
Iu	C ₆ H ₅	Метиламін	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ O ₂ S ₂	96–98	64,54	53,02 53,13	5,01 5,00	15,46 15,49	17,69 17,73
Iv	C ₆ H ₅	Моноетанол-амін	C ₁₇ H ₂₀ N ₄ O ₃ S ₂	191–193	63,89	52,02 52,13	5,14 5,13	14,27 14,30	16,34 16,30
Iw	C ₆ H ₅	Піперидин	C ₂₀ H ₂₄ N ₄ O ₂ S ₂	150–152	69,92	57,67 57,79	5,81 5,80	13,45 13,48	15,39 15,36
Ix	C ₆ H ₅	Морфолін	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O ₃ S ₂	178–180	61,74	54,53 54,65	5,30 5,29	13,39 13,42	15,32 15,29

Будову всіх синтезованих сполук підтверджено комплексним використанням сучасних фізико-хімічних методів аналізу: елементного, ІЧ-, ¹H-ЯМР-спектроскопії, а їхню індивідуальність – методом ВЕРХ-МС [3].

У ¹H-ЯМР-спектрі 2-(4-фенол-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти (рис. 2) наявні сигнали метиленових груп, які реєструються в спектрі у вигляді синглетів при 3,84 м. ч. (2H) та 4,14 м. ч. (2H), протони тіофенового циклу фіксуються у вигляді дублета при 6,84 м. ч. (1H), триплета при 7,19 (1H), протони фенільного замісника та протон тіофенового циклу екрануються при 7,58 м. ч. (6H), протон карбоксильної групи реєструється у вигляді синглету при 10,98 м. ч.

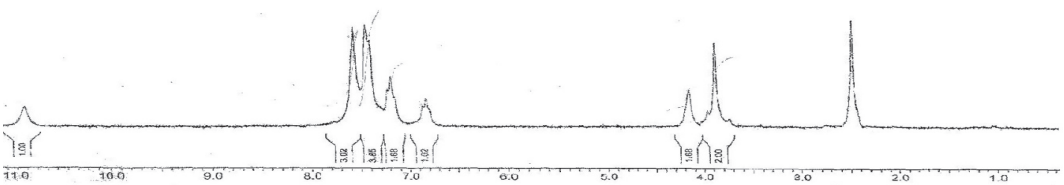


Рис. 2. ¹H-ЯМР-спектр 2-(4-фенол-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти (сполука Ic)

В ІЧ-спектрі сполуки 2-(4-феніл-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти (*Ic*) наявні смуги коливань груп, характерних для ядра 1,2,4-триазолу: NH– у межах 3 400–3 100 cm^{-1} , –C=N– – 1 690–1 620 cm^{-1} . Також присутні смуги коливань груп –C–S– за 691 cm^{-1} . Наявні смуги коливань, характерні для групи –CH₂ у межах 1496,59 cm^{-1} та групи –COO–H– – 1722,70 cm^{-1} (рис. 3).

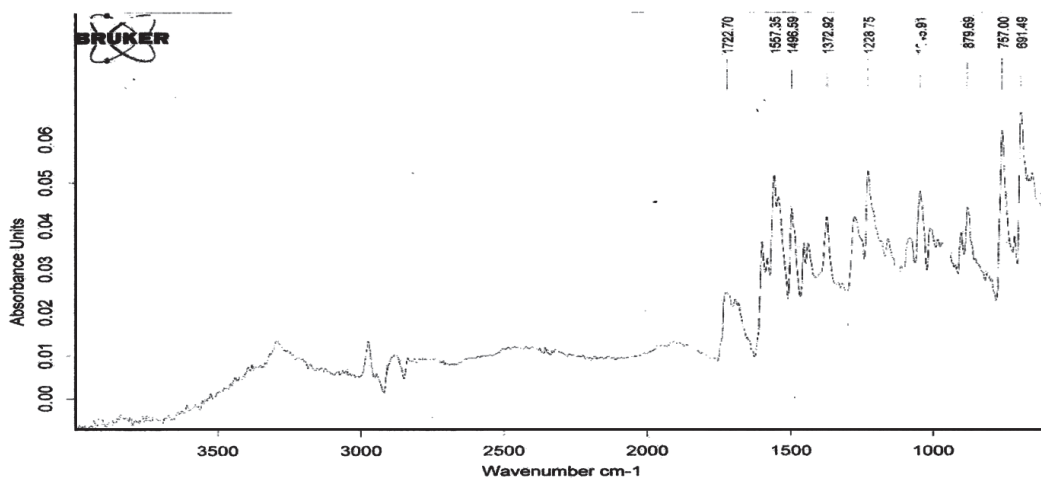


Рис. 3. ІЧ-спектр 2-(4-феніл-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти (сполука *Ic*)

На хромато-мас-спектрах сполук *Ia–Ic* (табл. 3) спостерігаються піки псевдомолекулярного іона $[\text{MH}]^+$, які відповідають синтезованим речовинам.

Т а б л и ц я 3

Хромато-мас-спектри 2-(4-*R*-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатних кислот

№ сполу- ки	Точна маса	Пік псевдо молекулярного іона $[\text{MH}]$ m/z
<i>Ia</i>	269	270
<i>Ib</i>	283	284
<i>Ic</i>	331	332

В и с н о в о к

У результаті дослідження синтезовано 27 нових сполук 2-(4-*R*-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатних кислот та їхніх солей. Будову синтезованих сполук підтверджено комплексним використанням сучасних фізико-хімічних методів аналізу: елементного, ІЧ-, ¹H-ЯМР-спектроскопії, а їхню індивідуальність – методом ВЕРХ-МС.

С п и с о к в и к о р и с т а н о ї л і т е р а т у р и

1. Державна фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид., 1 доп. – Харків: РІПЕГ, 2004. – 520 с.
2. *Ирадян М. А. и др.* Синтез и антибактериальная активность 3,6-диарил-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*] [1,3,4]тиадиазинов // Химико-фармац. журн. – 2016. – Т. 50, № 1. – С. 12–16.

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. *Пругло С. С., Одинцова В. М., Сафонов А. А.* Жарознижувальна дія нових гідразидів 2-(5-(адамантан-1-іл)-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатів // Фармац. часопис. – 2013. – № 3. – С. 45–49.
5. *Шенета Ю. Л., Лелюх М. І., Зіменковський Б. С., Лесик Р. Б.* Синтез нових похідних 4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолу з 2-(2,6-дихлорофеніламіно)бензильним фрагментом у молекулах та їхня протизапальна активність // Акт. питання фармац. мед. науки та практики. – 2016. – № 1 (20). – С. 18–25.
6. *Ding Y., Zhang Z., Zhang G. et al.* Green synthesis and evaluation of the antitumor activity of a novel series of 3-[4-bi-(4-fluorophenyl)methylpiperazinyl]-4-amino-5-thione-1,2,4-triazole Schiff bases // Res. Chem. Intermed. – 2016. – V. 42, Issue 4. – P. 3105–3116.
7. *Wala S. El-Serwy, Neama A. Mohamed, Eman M. Abbas, Rehab F. Abdel-Rahman.* Synthesis and anti-inflammatory properties of novel 1,2,4-triazole derivatives // Ibid. – 2013. – V. 39, Issue 6. – P. 2543–2554.

Надійшла до редакції 27 лютого 2017 року.

О. А. Сугак, А. И. Панасенко, Е. Г. Кныш

Запорожский государственный медицинский университет

СИНТЕЗ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 2-(4-*R*-5-(ТИОФЕН-2-ИЛМЕТИЛ)-4*H*-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ИЛТИО)АЦЕТАТНЫХ КИСЛОТ И ИХ СОЛЕЙ

Ключевые слова: 1,2,4-триазол, соли, тиофен, синтез, ¹H-ЯМР-спектроскопия, хромато-масс-спектры

А Н Н О Т А Ц И Я

Производным 1,2,4-триазола присущи разнообразные виды биологической активности. Их используют как пестицидные препараты и лекарственные (противосудорожные, анальгетические, противоопухолевые и антибактериальные) средства. В связи с этим, поиск новых методов синтеза и исследование биологической активности 2-(4-*R*-5-(тиофен-2-илметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетатных кислот и их солей актуален сегодня.

С целью поиска новых биологически активных соединений синтезированы 2-(4-*R*-5-(тиофен-2-илметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетатные кислоты и их соли, где *R* – метил, этил, фенил. Взаимодействием 4-*R*-5-(тиофен-2-илметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тионов с монохлорацетатной кислотой в среде и-пропилового спирта в присутствии эквивалентного количества щелочи получены соответствующие 2-(4-*R*-5-(тиофен-2-илметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетатные кислоты, на основе которых получены соли с морфолином, диметиламином, моноэтаноламином, пиперидином, ZnSO₄, CuSO₄, NaOH и KOH. Строение полученных соединений было подтверждено на основе данных комплекса современных физико-химических методов – элементного анализа, ИК-, ¹H-ЯМР-спектроскопии, а их индивидуальность – методом ВЭЖХ-МС.

В ИК-спектре 2-(4-фенил-5-(тиофен-2-илметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетатной кислоты (соединения *Ic*) имеются полосы колебаний групп, характерных для ядра 1,2,4-триазола: NH– в пределах 3 400–3 100 см⁻¹, –C=N– – 1 690–1 620 см⁻¹. Также

присутствуют полосы колебаний групп –C–S– при 691 см⁻¹. Имеющиеся полосы колебаний характерны для группы –CH₂ в пределах 1496,59 см⁻¹ и группы –COO–H– – 1722,70 см⁻¹.

В дальнейшем перспективно изучить биологическое действие синтезированных соединений.

O. A. Suhak, A. I. Panasenko, Ye. G. Knysh

Zaporizhzhia State Medical University

SYNTHESIS, PHYSIC AND CHEMICAL PROPERTIES OF 2-(4-R-5-(THIOPHENE-2-YLMETHYL)-4H-1,2,4-TRIAZOLE-3-YLTHIO)ACETATE ACIDS AND THEIR SALTS

Key words: 1,2,4-triazole, salt, thiophene, synthesis, ¹H-NMR- spectroscopy, chromatomass-spectra

ABSTRACT

Derivatives of 1,2,4-triazole are inherent in various types of biological activity. They can be used as pesticide and medicinal drugs (anticonvulsants, analgetics, antitumor and antibacterial). In this regard the search of new methods of synthesis and investigation of biological activity of 2-(4-R-5-(thiophene-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetate acids and their salts is relevant nowadays.

With the aim of finding the new biologically active compounds 2-(4-R-5-(thiophene-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetate acids and their salts are synthesized, where R is methyl, ethyl, phenyl. The interaction of 4-R-5-(thiophene-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thions with monochloroacetate acid in the medium of i-propyl alcohol in the presence of an equivalent amount of alkali the corresponding 2-(4-R-5-(thiophene-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetate acids are obtained on the basis of which the corresponding salts of morpholine, dimethylamine, monoethanolamine, pteridine, ZnSO₄, CuSO₄, NaOH and KOH are obtained and the structure of the received compounds was confirmed on the basis of the data of elemental, IR-, ¹H-NMR-spectroscopy.

The synthesis of 2-(4-R-5-(thiophene-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-ylthio) acetate acids and their salts was conducted. With the help of modern physico-chemical methods: elemental analysis, IR, ¹H-NMR-spectroscopy the structure of synthesized compounds, and their individuality by HPLC-MS is proved.

In the IR spectrum of the compound 2-(4-phenyl-5-(thiophene-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetate acid Ic available band fluctuations groups characteristic for the nucleus of 1,2,4-triazole: NH– in the range of 3 400–3 100 cm⁻¹, –C=N– – 1 690–1 620 cm⁻¹. Also present band fluctuations groups –C–S– at 691 cm⁻¹. Available band fluctuations characteristic of the group –CH₂ within 1496.59 cm⁻¹ and group –COO–H– – 1722.70 cm⁻¹.

This suggests the possibility to further study the biological action of the synthesized compounds.

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