

СИНТЕЗ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 4-АМІНО-5-(ТІОФЕН-2-ІЛМЕТИЛ)-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОЛІВ

А.А. Сафонов, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш, Б. О. Варинський

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

Резюме. Похідні 1,2,4-тріазолу займають важливе місце серед гетероциклічних систем, на базі яких створюють оригінальні лікарські препарати. Перспективним напрямком є синтез похідних 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолів. Тому з метою створення нових високоефективних сполук було синтезовано 4-((R-іден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіоли взаємодією 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолу з ароматичними та гетероциклічними альдегідами і кетонами, будова яких встановлена сучасними фізико-хімічними методами аналізу. Що дає можливість застосування сполук в подальших біологічних дослідженнях.

Ключові слова: 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіоли, основи Шиффа, ВЕРХ.

Вступ. В сучасних умовах фармація потребує нових більш ефективних препаратів. Ключовим етапом створення оригінальних лікарських засобів для лікування хвороб різного генезу є синтез нових малотоксичних і високоефективних сполук. Особливу зацікавленість викликають похідні 1,2,4-тріазолу, серед яких знайдені вже відомі речовини з протигрибковою, протимікробною, діуретичною, антигіпоксичною, гепатопротекторною та ін. дією[3-6].

Метою нашого дослідження був синтез похідних 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолів та вивчення їх фізико-хімічних властивостей.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження фізико-хімічних властивостей отриманих сполук проводили згідно методів, які наведені у Державній Фармакопеї України. Температуру плавлення визначили на автоматичному приладі для визначення температури плавлення OptiMelt Stanford Research Systems MPA100 (виробництво США). Елементний склад сполук встановлено на елементному аналізаторі Elementar Vario L cube (CHNS) (стандарт – сульфаніламід). Хромато-мас-спектральні дослідження проводили на газорідинному хроматографі Agilent 1260 Infinity HPLC з обладнанням мас-спектрометром Agilent 6120 (іонізація в електро-спреї (ESI) [1, 2].

Результати дослідження та їх обговорення. В якості вихідних речовин нами був використаний 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіол, який отримували додаванням 0,1 моль калій тіофен-2-ілметилгідразинкарботіоату до 0,2 моль гідразин гідрату та кип'ятять 5 год. Розчин охолоджують, додають 10 мл холодної дистильованої води та

нейтралізують хлороводневою кислотою. Утворюється осад білого кольору (86,89%), який кристалізується з ДМФА.

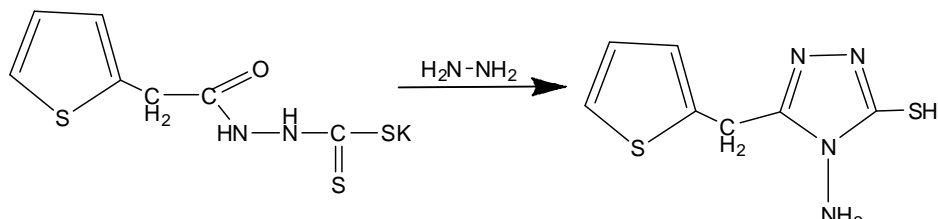
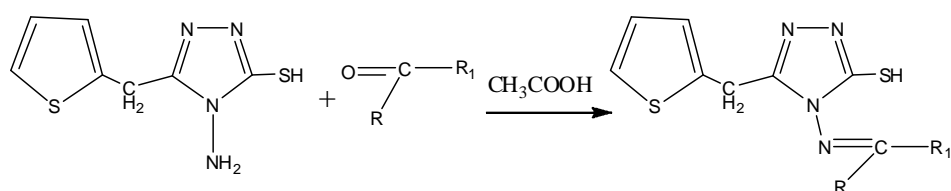


Рис. 1. Схема синтезу 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолу

Синтез 4-((R-іден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолів здійснено взаємодією 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолу з ароматичними та гетероциклічними альдегідами і кетонами (бензальдегідом, 2-гідроксибензальдегідом, 4-метоксибензальдегідом, 3-нітробензальдегідом, 4-фторбензальдегідом, 2-хлор-6-фторбензальдегідом, 4-диметиламінобензальдегідом, 3,4-дифторбензальдегідом, фуран-2-карбальдегідом, 3,5-диметоксибензальдегідом, ацетофеноном, 4-аміноацетофеноном, 4-фторацетофеноном) в середовищі ацетатної кислоти.

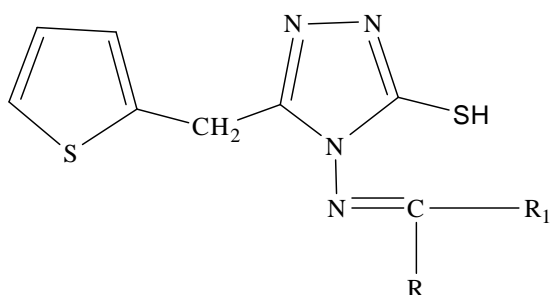


де R = H, CH₃, R₁ = Ar, Нет

Рис. 2. Схема синтезу 4-((R-іден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолів

Таблиця 1

Фізико-хімічні константи 4-((R-іден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолів



Шифр	R	R ₁	Брутто формула		Т.пл	Вихід, %		
I	H	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	C ₁₄ H ₁₁ N ₅ O ₂ S		194-196	86,42		
II	CH ₃	4-F-C ₆ H ₄	C ₁₅ H ₁₃ FN ₄ S ₂		212-214	79,34		
III	CH ₃	C ₆ H ₅	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ S ₂		108-110	76,39		
IV	H	C ₆ H ₅	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ S ₂		168-170	81,68		
V	H	4-диметиламінобензил	C ₁₆ H ₁₇ N ₅ S ₂		222-224	89,92		
VI	H	4-F-C ₆ H ₄	C ₁₄ H ₁₁ FN ₄ S ₂		196-198	80,35		
VII	H	4-OH-C ₆ H ₄	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ OS ₂		157-159	78,89		
VIII	H	тіофен-2-іл	C ₁₂ H ₁₀ N ₄ S ₃		201-203	68,45		
IX	H	3,4-дифторбензил	C ₁₄ H ₁₀ F ₂ N ₄ S ₂		211-213	85,72		
X	H	2-хлор-6-фторбензил	C ₁₄ H ₁₀ ClFN ₄ S ₂		146-148	88,31		
XI	H	4-ОСН ₃ -С ₆ Н ₄	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ OS ₂		170-172	86,27		
XII	H	3,4-диметоксibenзил	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₂ S ₂		122-124	81,32		
XIII	CH ₃	4-NH ₂ -C ₆ H ₄	C ₁₆ H ₁₇ N ₅ S ₂		114-116	72,78		
№ сполуки	Вирахувано				Знайдено			
	C%	H%	N%	S%	C%	H%	N%	S%
I	48,68	3,21	20,28	18,57	48,48	3,22	20,22	18,54
II	54,20	3,94	16,85	19,29	54,29	3,94	16,80	19,22
III	57,30	4,49	17,82	20,40	57,21	4,48	17,86	20,42
IV	55,97	4,03	18,65	21,35	55,85	4,02	18,69	21,31
V	55,95	4,99	20,39	18,67	56,05	4,98	20,43	18,70
VI	52,81	3,48	17,60	20,14	52,86	3,48	17,59	20,11
VII	53,14	3,82	17,71	20,27	53,02	3,86	17,68	20,24
VIII	47,03	3,29	18,28	31,39	47,16	3,29	18,32	31,32
IX	49,99	3,00	16,66	19,06	49,87	3,02	16,70	19,02
X	47,66	2,86	15,88	18,18	47,62	2,86	15,82	18,24
XI	54,52	4,27	16,96	19,41	54,64	4,24	16,99	19,45
XII	53,31	4,47	15,54	17,79	53,45	4,45	15,51	17,73
XIII	55,95	4,99	20,39	18,67	55,86	4,98	20,36	18,64

До 0,1 моль калій тіофен-2-ілметилгідразинкарботіоату додають 0,2 моль гідразин гідрату та кип'ять 5 год. Розчин охолоджують, додають 10 мл холодної дистильованої води та нейтралізують хлороводневою кислотою. Утворюється осад білого кольору (86,89%), який кристалізують з ДМФА.

4-((R-бензиліден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіоли

До 0,01 моль 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолу додають 40 мл ацетатної кислоти та 0,01 моль ароматичного або гетероциклічного альдегіду або кетону (бензальдегіду, або 2-гідроксибензальдегіду, або 4-метоксибензальдегіду, або 3-нітробензальдегіду, або 4-фторбензальдегіду, або 2-хлор-6-фторбензальдегіду, або 4-диметиламінобензальдегіду, або 3,4-дифторбензальдегіду, або фуран-2-карбальдегіду,

або 3,5-диметоксибензальдегіду, або ацетофенону, або 4-аміноацетофенону, або 4-фторацетофенону).

Будову всіх синтезованих нами сполук підтверджено комплексним використанням сучасних фізико-хімічних методів аналізу: елементного аналізу, а їх індивідуальність – методом ВЕРХ з МАСС детекцією[3].

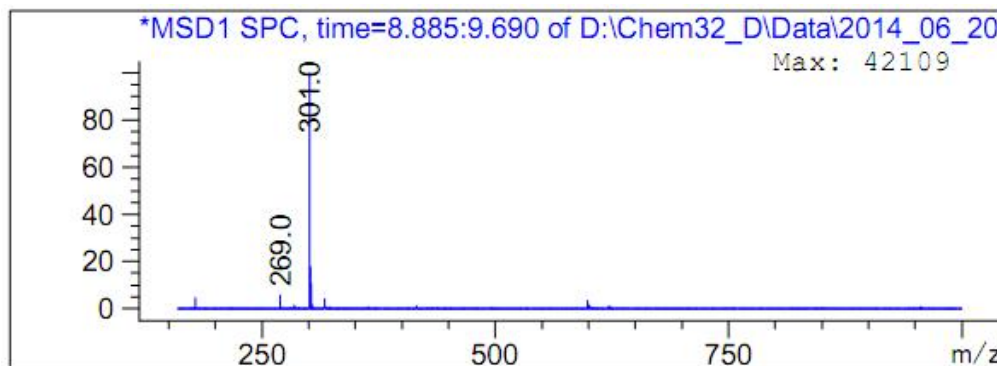


Рис. 1. МАСС спектр 4-(бензіліденаміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолу

Висновки

1. Синтезовано ряд нових сполук похідних 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолів, а саме 4-((R-бензіліден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіоли

2. Будову синтезованих сполук встановлено за допомогою сучасних фізико-хімічних методів аналізу.

3. Досліджено фізико-хімічні властивості отриманих речовин.

Література

1. Казицына Л. А. Применение УФ-, ИК-, ЯМР- и МАСС-спектроскопии в органической химии / Л. А. Казицына. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : Изд-во Моск. ун-та, 1979. – 236 с.

2. Сайдов Т. В. Практическое руководство по молекулярной спектроскопии / Т. В. Сайдов, О. В. Свердлов. – Л. : Изд-во СПУ, 1995. – 236 с.

3. Синтез та гепатопротекторна активність похідних 3,5-R-4-((5-нітрофуран-2-іл)метиленаміно)- та 3,5-R-4-(3-(5-нітрофуран-2-іл)аліліденаміно)-1-R1-4Н-1,2,4-тріазолій галогенідів / Британова Т. С., Пругло Є. С., Білай І. М., Книш Є. Г. // Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики. – 2012. – № 2, додаток : тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. Дню науки «Медицина та фармація ХХІ століття - крок у майбутнє», 19-20 квіт. 2012 р., м. Запоріжжя. – С. 176.

4. Синтез и противобактериальная активность 3-(5-замещенный фенил-[1,3,4]-оксадиазол-2-илметилентио)-5-(3-пиридил)-1,2,4-триазол-4-иламинов / Hu Gua-qiang, Xie Song-qiang, Xu Qiu-ju [et al.] // Yaohue xuebao = Acta pharm. sin. – 2005. – Vol. 40, N 4. – P. 337–339.

5. Anti-HIV, antimycobacterial and antimicrobial studies of newly synthesized 1,2,4-triazole clubbed benzothiazoles / N. B. Patel, I. H. Khan, C. Pannecouque, E. De Clercq // *Med. Chem. Res.* – 2013. – Vol. 22, issue 3. – P. 1320–1329.

6. Antioxidant Activity of Some Substituted 1,2,4-Triazo-5-thione Schiff base / P. Valentina, K. Ilango, P. Harusha [et al.] // *J. Pharm. Sci. & Res.* – 2009. – Vol. 1 (2). – P. 74–77.

Резюме. Производные 1,2,4-триазола занимают важное место среди гетероциклических систем, на базе которых создают оригинальные лекарственные препараты. Перспективным направлением является синтез производных 4-амино-5-(тиофен-2-илметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиолов. Поэтому с целью создания новых высокоэффективных соединений было синтезировано 4-((R-иден)амино)-5(тиофен-2-илметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиолы взаимодействием 4-амино-5-(тиофен-2-илметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиола с ароматическими и гетероциклическими альдегидами и кетонами, строение которых установлено современными физико-химическими методами анализа. Что дает возможность применения соединений в последующих биологических исследованиях.

Ключевые слова: 4-амино-5-(тиофен-2-илметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиолы, основания Шиффа, ВЭЖХ.

Summary. 1,2,4-Triazoles takes important place among heterocyclic systems on which create original drugs. The synthesis of 4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazoles-3-thiols is promising direction. Therefore, the aim to create new high-performance compounds were synthesized 4-((R-iden)amino)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazoles-3-thiol reacting 4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazoles-3-thiol with aromatic and heterocyclic aldehydes and ketones, the structure of which was proved modern physico-chemical methods of analysis. What makes it possible to use compounds for further biological studies.

Keywords: 4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol, Schiff basics, HPLCH.