

УДК 547.791/.792.02.057:615.015.4

А. Г. КАПЛАУШЕНКО

Запорізький державний медичний університет

АЦИЛЮВАННЯ 4-МОНО- ТА 4,5-ДИЗАМІЩЕНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНІВ ТА ПОКАЗНИКИ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ПРОДУКТІВ РЕАКЦІЇ

Досліджено реакцію ацилювання ряду 4-R₁-1,2,4-триазоліл-3-тіонів та 5-R-4-R₁,2,4-триазоліл-3-тіонів. При цьому розроблені препаративні методики отримання відповідних 3-ацилтіопохідних, що передбачають нетривале нагрівання вихідних речовин у м'яких умовах. Встановлено, що більш тривале нагрівання вихідних тіонів з ангідридом ацетатної кислоти призводить до утворення діацильованих похідних, наявність яких підтверджена хромато-мас-спектрометрією. Будову синтезованих речовин підтверджено комплексним використанням фізико-хімічних методів аналізу, таких як елементний аналіз, ІЧ-спектроскопія та ПМР-спектрометрія. Дослідження гострої токсичності отриманих 3-ацетилтіо-4-R₁- та 5-R-4-R₁,2,4-триазолів показали, що значення LD₅₀ даних сполук знаходяться в межах 947-1248 мг/кг і згідно з класифікацією І.К.Сидорова досліджувані речовини відносяться до IV класу, тобто є малотоксичними речовинами.

Ключові слова: 1,2,4-триазоли; ацилювання; гостра токсичність

ВСТУП

Ацилювання гідрокси-, тіо- аміно- та іміногруп – це реакції введення ацильних замісників у згадані протогетероатомні структурні одиниці шляхом заміщення атома водню в них або внаслідок приєднання ацилюючого реагента до протогетероатомної групи субстрату з утворенням ацилзаміщеної сполуки чи приєднання ацильного залишку по незв'язаній електронній парі гетероатома з утворенням онієвої солі [1].

Якщо поглянути ширше, то ацильним залишком вважається дегідроксильована частина будь-якої кислоти. Частковим, проте частим, випадком ацилювання є випадки, що супроводжуються введенням ацетильного залишку (CH₃CO, Ac) в молекулу. Цю реакцію використовують принаймні в трьох випадках: для формування певних структурних елементів на стадіях синтезу субстанції; для захисту протогетероатомних груп під час синтетичних операцій; для надання певних властивостей, в тому числі фармакологічних кінцевому продукту [1, 5, 8]. Вивчення реакцій ацилювання з використанням в якості вихідних субстратів 1,2,4-триазол-3-тіонів і визначення гострої токсичності отриманих продуктів і стали метою нашої роботи.

Теоретично 4-R₁-1,2,4-триазоліл-3-тіоні і 5-R-4-R₁,2,4-триазоліл-3-тіоні можуть існувати в двох таутомерних формах [3-5], тому ацилювання останніх можливе як по атомах нітрогену, так і по атому сульфуру з утворенням відповідних N- або S-похідних. Кван-

тово-хімічні розрахунки молекул 1,2,4-триазолін-3-тіонів [3, 4], а також аналогічні розрахунки попередніх дослідників [5] показують, що найбільший електронегативний заряд має атом сірки, тому ми вважаємо, що реакція ацилювання 4-R₁-1,2,4-триазоліл-3-тіонів та 5-R-4-R₁,2,4-триазоліл-3-тіонів буде проходити по атому сульфуру.

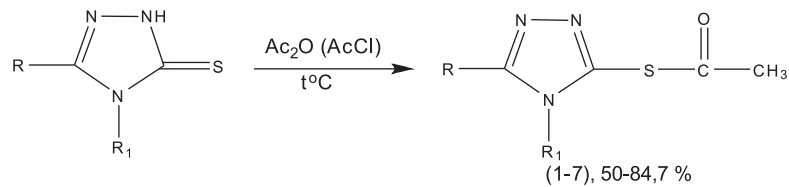
РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як ацилюючі реагенти зазвичай використовуються ангідриди і хлорангідриди кислот, ціанати та ізоціанати, а також сульфохлориди кислот. Для ацилювання 4-моно- та 4,5-дизаміщених 1,2,4-триазол-3-тіону на перших етапах ми використовували ангідрид та хлорангідрид ацетатної кислоти (рис. 1). Реакцію проводили нагріванням відповідних 4-R₁- та 5-R-4-R₁,2,4-триазоліл-3-тіонів з ацилюючими агентами на водяній бані до повного розчинення вихідних речовин. В разі отримання 5-R-4-R₁-3-ацетилтіо-1,2,4-триазолів (5-7) суміш додатково нагрівали протягом 1 год на відкритому огрівнику.

Індивідуальність та будову 5-R-4-R₁-3-ацетилтіо-1,2,4-триазолів (1-7, табл. 1) підтверджено методом тонкошарової хроматографії, а також методом хромато-мас-спектрометрії.

Так, при хроматографуванні 4-метил-3-ацетилтіо-1,2,4-триазолу (1) виявлено лише один пік (час утримування 0,450, рис. 2), що свідчить про індивідуальність та 100% чистоту досліджуваного зразка. У мас-спектрі [2] сполуки 2.106 (брутто-формула C₅H₉N₃OS, мол. маса 159 а.о.м.) зареєстровано пік

© Каплаушенко А. Г., 2014

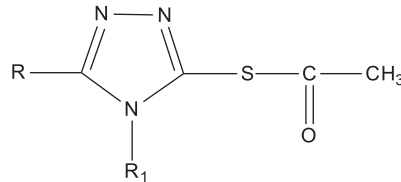


R=H, CH₃, C₅H₄N-4, R₁=CH₃, C₆H₅, C₆H₄-CH₃-2, C₆H₄-OCH₃-2

Рис. 1. Схема ацилювання 4-R₁- та 5-R-4-R₁-1,2,4-триазоліл-3-тіонів.

Таблиця 1

ФІЗИКО-ХІМІЧНІ КОНСТАНТИ 3-АЦЕТИЛТІО-4-R₁-5-R-1,2,4-ТРИАЗОЛІВ



Сполука	R	R ₁	Т. пл., °C	Брутто-формула	Вихід, %	R _f x 100 ¹
1	H	CH ₃	171-173	C ₅ H ₉ N ₃ OS	73	85
2	H	C ₆ H ₅	193-195	C ₁₀ H ₉ N ₃ OS	84,5	76
3	H	C ₆ H ₄ -CH ₃ -2	241-243	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ OS	50	57
4	H	C ₆ H ₄ -OCH ₃ -2	222-224	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₂ S	61,3	53
5	CH ₃	C ₆ H ₄ -OCH ₃ -2	204-206	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O ₂ S	71	40
6	C ₅ H ₄ N-4	C ₆ H ₅	240 _{розкл.}	C ₁₅ H ₁₂ N ₄ OS	84,7	59
7	C ₅ H ₄ N-4	C ₆ H ₄ -OCH ₃ -2	250-252	C ₁₆ H ₁₄ N ₄ O ₂ S	61,3	92

Примітка. ¹ Коефіцієнти розподілу синтезованих речовин у системі ацетон:гексан:пропанол (2:1:1).

M⁺ з m/z 159. Фрагментація сполуки 1 проходить з відщепленням ацетильного фрагменту з утворенням іону з m/z 113, який розкладається до 3-тіо-1,2,4-триазолу (іон з m/z 97).

Напрямок проходження реакції ацилювання та будову синтезованих сполук підтверджено також з використанням елементного аналізу (табл. 2), ІЧ-спектрофотометрії (табл. 3) та ПМР-спектроскопії. В ІЧ-спектрах синтезованих сполук (1-7) виявлені смуги поглинання -C=N-груп при 1583-1550 см⁻¹, C-S-груп – 700-680 см⁻¹ та відсутні смуги при 2590-2550 см⁻¹, що характеризують валентні коливання SH-груп. Крім того, на відміну від ІЧ-спектрів вихідних тіонів аналогічні спектри 5-R-4-R₁-3-ацитліо-1,2,4-триазолів (1-7) наявні смуги поглинання CH₃CO-груп у межах 1360-1355 см⁻¹. В ІЧ-спектрах сполук, що містять ароматичний радикал (2-7), виявлені чіткі смуги коливань групи C₆H₅ при 1614-1602 см⁻¹ [2].

В ПМР-спектрі 4-метил-3-ацитліо-1,2,4-триазолу (1) (рис. 3) наявні сигнали протонів метильної групи, зв'язаної з N₄ триазолового циклу (3,48 м.ч.), метильної групи ацетильного радикалу (2,50 м.ч.) та протону, зв'язаного з C₅ ядра 1,2,4-триазолу (8,54 м.ч.), і не знайдено сигналу протону тіогрупи [2].

Слід зазначити, що більш тривале нагрівання (5-7 год) вихідних тіонів з ангідридом ацетатної кислоти призводить до утворення суміші речовин. За допомогою хромато-мас-спектрометрії та паралельно ПМР-спектроскопії встановлено, що ацилювання проходить як по атому сульфуру, так і по N₂ (N₁) атому триазолового циклу. Але спроба виділити відповідні N-ацитил-5-R-4-R₁-1,2,4-триазол-3-тіони не привела до успіху.

Дослідження на гостру токсичність проводили за експрес-методом В. Б. Прозоровського [6] на білих щурах лінії Вістар. Для визначення LD₅₀ 5-R₁-4-R₂-1,2,

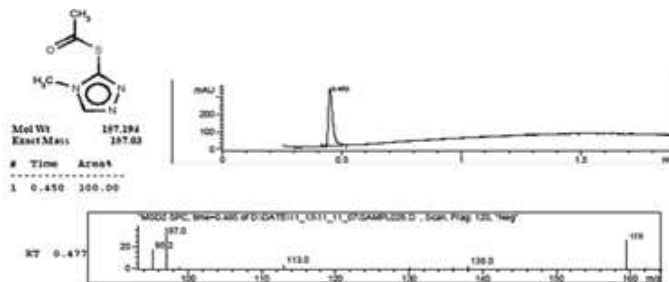


Рис. 2. Фрагмент хромато-мас-спектра 4-метил-3-ацитліо-1,2,4-триазолу (1).

**РЕЗУЛЬТАТИ ВИЗНАЧЕННЯ ЕЛЕМЕНТНОГО СКЛАДУ 3-АЦЕТИЛТІО-4-R₁-5-R-1,2,4-ТРИАЗОЛІВ
ТА 1-АЦЕТИЛ-3-ТІО-4-R₁-5-R-1,2,4-ТРИАЗОЛІВ**

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
1	38,17	4,15	26,84	20,78	38,20	4,49	26,73	20,40
2	54,83	4,11	18,78	14,75	54,78	4,14	19,16	14,62
3	56,51	4,83	17,91	13,93	56,63	4,75	18,01	13,74
4	53,07	4,31	16,93	12,63	53,00	4,45	16,86	12,80
5	53,64	4,62	18,23	14,58	54,28	5,01	18,99	14,49
6	61,21	4,13	22,01	12,26	61,40	3,96	22,03	12,61
7	58,47	4,47	16,96	9,50	58,54	4,88	17,07	9,76

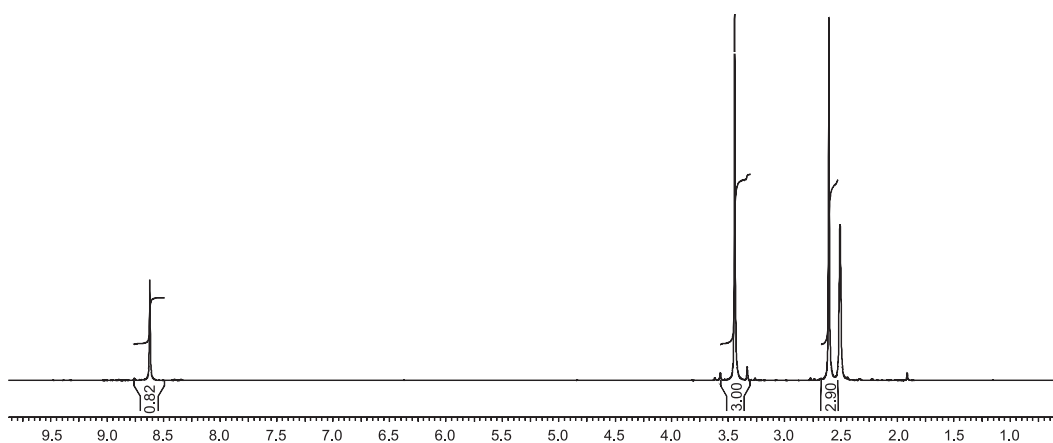


Рис. 3. ПМР-спектр 4-метил-3-ацетилтіо-1,2,4-триазолу (1).

4-триазол-3-тіонів та їх тіопохідних використовувались 5 груп тварин по 2 спостереження в кожній з додатковим використанням однієї попередньої та наступної дози. Сполуки (1-7) стабілізували твіном-80 і вводили через металевий зонд у шлунок. Спостереження проводились через 24 год.

Проведені дослідження показали, що значення LD₅₀ нових похідних 1,2,4-триазол-3-тіону (табл. 3) знаходяться в межах 947-1248 мг/кг і згідно з класифікацією І. К. Сидорова [7] досліджувані сполуки відносяться до IV класу, тобто є малотоксичними речовинами. Будь-яких закономірностей впливу наявності та характеру замісників на гостру токсичність не виявлено.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

4-R₁-3-Ацетилтіо-1,2,4-триазоли (1-4, табл. 1). До 0,1 моль відповідного 4-R₁-1,2,4-триазол-3-тіону додають 30 мл ангідриду ацетатної кислоти, нагрівають на водяній бані впродовж 5 год. Продукти реакції відфільтровують, висушують і кристалізують з ацетатної кислоти. Білі (1, 2) або жовті (3, 4) кристалічні речовини важко розчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках.

5-R-4-R₁-3-Ацетилтіо-1,2,4-триазоли (5-7, табл. 1). До 0,1 моль відповідного 4-R₁-1,2,4-триазол-3-тіону додають 30 мл ангідриду ацетатної кислоти, нагрівають на водяній бані впродовж 5 год, кип'ятять про-

Таблиця 3

**МАКСИМУМИ ПОГЛИНАННЯ В ІЧ-СПЕКТРАХ ТА ЗНАЧЕННЯ LD₅₀
3-АЦЕТИЛТІО-4-R₁-5-R-1,2,4-ТРИАЗОЛІВ ТА 1-АЦЕТИЛ-3-ТІО-4-R₁-5-R-1,2,4-ТРИАЗОЛІВ**

Сполука	Частота поглинання, см ⁻¹				LD ₅₀ , мг/кг
	ν _{C=N цикл}	ν _{C-S}	ν _{CH₃CO}	ν _{Ar}	
1	1559	683	1358	-	1022 (975-1040)
2	1557	658	1360	1609	1010 (990-1050)
3	1573	623	1360	1614	947 (909-971)
4	1583	673	1356	1605	1248 (1210-1265)
5	1570	651	1360	1608	855 (790-900)
6	1548	670	1358	1614	970 (948-985)
7	1550	649	1355	1602	1205 (1175-1240)

тягом 1 год, охолоджують, осади відфільтровують, висушують і кристалізують з ацетатної кислоти. Біла (5) або жовта (6, 7) кристалічні речовини важко розчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках.

ВИСНОВКИ

1. Розроблені препаративні методики отримання відповідних 3-ацетилтіо-4-R₁- та 5-R-4-R₁1,2,4-триазолів, що передбачають нетривале нагрівання вихідних речовин на водяній бані.
2. Будову синтезованих речовин підтверджено комплексним використанням фізико-хімічних методів аналізу, таких як елементний аналіз, ІЧ-спектроскопія та ПМР-спектроскопія.
3. Дослідження гострої токсичності отриманих сполук показали, що значення їх LD₅₀ знаходяться в межах 947-1248 мг/кг і згідно з класифікацією Сидорова І. К. досліджувані речовини відносяться до IV класу, тобто є малотоксичними речовинами.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Иванский В. П. Химия гетероциклических соединений. – М.: Высш. шк., 1978. – 559 с.
2. Казицына Л. А. Применение УФ-, ИК-, ЯМР- и масс-спектропии в органической химии / Л. А. Казицына. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Изд-во Моск. ун-та, 1979. – 236 с.
3. Каплаушенко А. Г. Методи синтезу та біологічна активність 1,2,4-триазол-3-тіонів / А. Г. Каплаушенко // Укр. біофармац. журн. – Х., 2009. – № 4 (4). – С. 48-56.
4. Каплаушенко А. Г. Пошук біологічно активних речовин серед 4-моно- та 4,5-дизаміщених 1,2,4-триазол-3-тіонів та їх S-похідних / А. Г. Каплаушенко, Є. Г. Книш, О. І. Панасенко // Фармац. часопис. – 2007. – № 1. – С. 32-35.
5. Кныш Е. Г. Синтез, физико-химические и биологические свойства N- и S-замещенных 1,2,4-триазола: дис. ... д-ра фармац. наук. – Х., 1987. – 350 с.
6. Прозоровский В. Б. О выборе метода построения кривой летальности и определения средней летальной дозы / В. Б. Прозоровский // Журн. общей биол. – 1960. – Т. 21, № 3. – С. 221-228.
7. Сидоров К. К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения // Токсикол. новых пром. веществ. – М., 1973. – Вып. 13. – С. 45-71.
8. Mohamed Bahaa G. Synthesis of 1-acyl-2-alkylthio-1,2,4-triazolobenzimidazoles with antifungal, anti-inflammatory and analgesis effects / Mohamed Bahaa G., Abdel-Alim Abdel-Alim M., Hussein Mostafa A. // Acta Pharm. – 2006. – Vol. 56, № 1. – P. 31-48.

УДК 547.791/.792.02.057 : 615.015.4**А. Г. Каплаушенко****АЦИЛИРОВАНИЕ 4-МОНО- И 4,5-ДИЗАМЕЩЕННЫХ 1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТИОНА И ПОКАЗАТЕЛИ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПРОДУКТОВ РЕАКЦИИ**

Исследованы реакции ацилирования ряда 4-R₁-1,2,4-триазолил-3-тиона и 5-R-4-R₁-1,2,4-триазолил-3-тиона. При этом разработаны препаративные методики получения соответствующих 3-ацилтиопроизводных, предусматривающие непродолжительное нагревание исходных веществ на водяной бане. Установлено, что более длительное нагревание исходных тионов с ангидридом уксусной кислоты приводит к образованию диацильных производных, наличие которых подтверждено хромато-масс-спектрометрией. Строение синтезированных веществ подтверждено комплексным использованием физико-химических методов анализа, таких как элементный анализ, ИК-спектроскопия и ПМР-спектрометрия. Исследование острой токсичности полученных 3-ацетилтио-4-R₁- и 5-R-4-R₁-1,2,4-триазола показало, что значение LD₅₀ данных соединений находится в пределах 947-1248 мг/кг и согласно классификации Сидорова И.К. исследуемые вещества относятся к IV классу, то есть малотоксичным веществам.

Ключевые слова: 1,2,4-триазолы; ацилирование; острая токсичность

UDC 547.791/.792.02.057 : 615.015.4**А. Г. Kaplaushenko****ACYLATION OF 4-MONO- AND 4,5-DISUBSTITUTED OF 1,2,4-TRIAZOL-3-THIONE AND DATA OF ACUTE TOXICITY OF REACTION PRODUCTS**

Acylation reaction of 4-R₁-1,2,4-triazolil-3-thiones and 5-R-4-R₁-1,2,4-triazolil-3-thiones derivatives has been studied. Thus preparative production methods of relevant 3-acylthio derivatives that involve short-term heating of initial substances on bain-marie have been developed. It was established that a prolonged heating of initial thiones with anhydride acetic acid results to formation of diacyl derivatives confirmed with chromatography-mass spectrometry. The structure of the synthesized compounds has been confirmed with combined using of physical chemical analysis methods such as elemental analysis, IR-spectroscopy and NMR-spectrometry. Investigation of acute toxicity for 3-acetylthio-4-R₁- and 5-R-4-R₁-1,2,4-triazoles showed that LD₅₀ values of these compounds are within 947-1248 mg/kg and these substances belong to the fourth toxicity class and they are low-toxic substances according to Sidorov's classification.

Key words: 1,2,4-triazoles; acylation; acute toxicity

Адреса для листування:

69035, м. Запоріжжя, вул. Маяковського, 26.
Тел. 095-350-67-04. E-mail: kaplaushenko@ukr.net
Запорізький державний медичний університет

Надійшла до редакції:

29.01.2014 р.