

УДК 548.73:547.792-38

А. Г. КАПЛАУШЕНКО

*Запорізький державний медичний університет*

## РЕНТГЕНОГРАФІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ 4-(2-МЕТОКСИФЕНІЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛТІО) АЦЕТАТНОЇ КИСЛОТИ

*Продовжуючи теоретичне обґрунтування будови і властивостей 4-моно- та 4,5-дизаміщених 1,2,4-триазол-3-ілітіоацетатних кислот, слід зазначити, що наявність у структурі карбоксильної групи, електронегативних атомів кисню і електропозитивних атомів водню створює передумови для виникнення водневих зв'язків та існування карбонових кислот у вигляді димерів. З теоретичної точки зору існування карбонових кислот у вигляді димерів більш імовірно в неполярних розчинниках. Крім того, протон карбоксильної групи може мігрувати і приєднуватися до атома азоту 1,2,4-триазолового циклу. Займаючись синтезом фармакологічно активних сполук і використовуючи для подальших перетворень ряд 2-(5-R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-триазол-3-ілітіо)ацетатних кислот, ми за допомогою рентгеноструктурного аналізу встановили наявність існування карбонових кислот у вигляді димерів, а також визначили положення атома водню карбоксильної групи.*

*Ключові слова:* 1,2,4-триазол; рентгеноструктурний аналіз; димери

### ВСТУП

Відомо, що на основі 1,2,4-триазолу останнім часом синтезовано велику кількість нових 3-тіо і 4-амінопохідних [2-4], серед яких знайдені сполуки, що мають високі показники фармакологічної активності. Спираючись на досвід попередніх досліджень [5], найбільший інтерес проявляють 2-(5-R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-триазол-3-тіо)-ацетатні кислоти, на основі яких можна отримати естери, солі, аміди, гідрозиди тощо, високі показники фармакологічної активності яких встановлені раніше [5, 6].

Нами відпрацьовані методи отримання 2-(5-R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-триазол-3-тіо)-ацетатних кислот, вивчені їх фізико-хімічні властивості, крім того, виявлена залежність кислотності синтезованих 2-(5-R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-триазол-3-ілітіо(сульфо))-ацетатних кислот від наявності та характеру замісників при п'ятому атомі карбону, а також характеру радикалів при N<sub>4</sub> 1,2,4-триазолу та від ступеня окиснення атому сульфуру [6].

Продовжуючи теоретичне обґрунтування будови та властивостей 4-моно- та 4,5-дизаміщених 1,2,4-триазол-3-ілітіоацетатних кислот, слід зазначити, що наявність у структурі карбоксильної групи електронегативних атомів кисню та електропозитивних атомів водню створює передумови для виникнення гідрогенових зв'язків та існування карбонових кислот у вигляді димерів. Існування карбонових

кислот у вигляді димерів є більш вірогідним у неполярних розчинниках. Крім того, протон карбоксильної групи може мігрувати та приєднуватися до атома нітрогену 1,2,4-триазолового циклу.

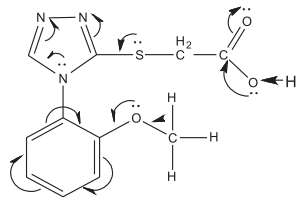
Займаючись синтезом фармакологічно активних сполук і використовуючи для подальших перетворень ряд 2-(5-R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-триазол-3-ілітіо)ацетатних кислот, ми поставили за мету встановити у них наявність існування димерів, а також визначити положення атома водню карбоксильної групи.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Структура при рентгенографічних дослідженнях розшифрована прямим методом по комплексу програм SHELXTL [7]. Поглинання враховано напівемпіричним методом за результатами мультисканування, T<sub>min</sub> = 0,597, T<sub>max</sub> = 0,972. Положення атомів водню розраховані геометрично і уточнені за моделлю «наїзника» з U<sub>iso</sub> = 1,2U<sub>екв</sub> неводневого атома, пов'язаного з даним водневим. Структуру уточнено F2 повноматричним МНК в анізотропному наближенні для неводневих атомів до wR2 = 0,260 за 2491 віддзеркалень (R1 = 0,098 за 2149 віддзеркалень з F > 4 \* (F), S = 1,067).

Параметри елементарної комірки та інтенсивності 5668 відображень (2510 незалежних, R<sub>int</sub> = 0,093) виміряні на дифрактометрі «Xcalibur-3» (MoK<sup>\*</sup> випромінювання, CCD-детектор, графітовий монохроматор, щ-сканування, 2 \* макс. = 50<sup>\*</sup>)

© Каплаушенко А. Г., 2015

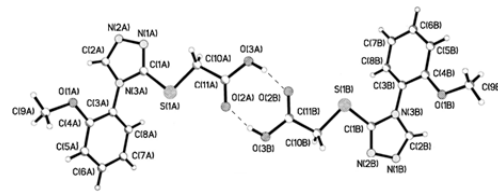


**Рис. 1.** Розподіл електронної густини в молекулі 2-(4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілсульфо)ацетатної кислоти.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для проведення рентгенографічних досліджень нами обрано 2-(4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтію)ацетатну кислоту ( $pK_a=4,73$ ) [6], розподіл електронної густини в якій наведено на рис. 1, з якого видно, що карбоксильна група має 2 центри – електронегативний атом Оксигену карбонільної групи та електропозитивний атом Гідрогену карбоксильної групи, що теоретично можуть утворити димерну структуру.

Для вирішення поставленої мети отримані кристали 4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтію)ацетатної кислоти, для чого її було перекристалізовано з гексану. Кристали в розчиннику були передані для проведення рентгеноструктурного аналізу. Результати аналізу показали, що обговорювана кислота в гексані існує у вигляді димеру, який утворено за допомогою двох водневих зв'язків між карбонільними атомами оксигену та спиртовими атомами гідрогену карбоксильних радикалів. 2-Метоксифенільні кільця сполуки сильно розвернуті відносно площини триазолових кілець (торсійний кут  $C(2)-N(3)-C(3)-C(4) - 67,9(2)^\circ$ ). Метоксигрупи практично копланарні площині бензенового кільця (торсійний кут  $C(9)-O(1)-C(4)-C(3) 177,0(1)^\circ$ ), незважаючи на достатньо сильне відштовхування між метильною групою та атомами ароматичного циклу (рис. 2) [1, 7]. Карбоксильні групи знаходяться в ар-положенні відносно зв'язку  $C(1)-S(1)$  (торсійний кут  $C(7)-N(2)-C(6)-N(1) - 177,5(1)^\circ$ ) та майже копланарні зв'язку  $C(10)-S(1)$  (торсійний кут  $S(1)-C(10)-C(11)-O(2) - 3,6(2)^\circ$ ). У кристалі молекули утворюють хвилеподібні ланцюги вздовж кристалографічного напрямлення  $[1\ 0\ -1]$  за рахунок міжмолекулярного водневого зв'язку  $O(3A)-H(O3A)...O(2B)$ ,  $O(3B)-H(O3B)...O(2A)'$  ( $0,5 + x, 0,5 - y, 0,5 + z$ )  $H...O 1,80 \text{ \AA}$ ,  $O-H...N 176^\circ$ . Сусідні ланцюги зв'язані між собою за рахунок міжмолекулярних водневих зв'язків  $C(6)-H(6)...S(1)'$  ( $1,5-x, -0,5+y, 0,5-z$ )  $H...S 2,98 \text{ \AA}$ ,  $C-H...S 129^\circ$ ,  $C(7)-H(7)...C(11)(\pi)'$  ( $x, y-1, z$ )  $H...C 2,80 \text{ \AA}$ ,  $C-H...C 126^\circ$ . Кристали сполуки моноклінні,  $C_{22}H_{22}O_6N_6S_2$ , при  $20^\circ C$ ,  $\alpha=12,692(1)\text{ \AA}$ ,  $b=7,815(1)\text{ \AA}$ ,  $c=13,876(1)\text{ \AA}$ ,  $\beta=110,67(1)^\circ$ ,  $V=1287,7(1)\text{ \AA}^3$ ,  $M_r=530,09$ ,  $Z=4$ , група у просторі  $P2_1/n$ ,  $d_{\text{розра}} = 1,441 \text{ г/см}^3$ ,  $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0,259 \text{ мм}^{-1}$ ,  $F(000) = 584$ .



**Рис. 2.** Просторова структура 4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтію)ацетатної кислоти.

### ВИСНОВКИ

1. Проведені рентгенографічні дослідження кристалів 4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтію)ацетатної кислоти.
2. Встановлено, що в апротонному розчиннику гексані молекули 4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтію)ацетатної кислоти існують у формі димерів. Перспективи подальших досліджень спрямовані на дослідження біологічної активності 2-(5-R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-триазол-3-ілтію)ацетатних кислот, на основі яких можуть бути створені оригінальні лікарські засоби.

### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Зефіров Ю. В. // Кристаллографія. – 1997. – Т. 42, № 5. – С. 936-958.
2. Каплаушенко А. Г. Синтез, перетворення і біологічна активність у ряду 5-[2-, (3-, 4-)нітрофеніл]-2,4-дигідро-1,2,4-триазоліл-3-тіонів / А. Г. Каплаушенко, Є. Г. Книш, О. І. Панасенко // Мед. хімія. – 2005. – Т. 7, № 3. – С. 98-100.
3. Каплаушенко А. Г. Синтез, перетворення і біологічна активність у ряду 5-(4-амінофеніл)-4-R-1,2,4-триазол-3-тіонів / А. Г. Каплаушенко, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш // Запорозж. мед. журн. – 2006. – № 6 (39). – С. 115-118.
4. Каплаушенко А. Г. Синтез, хімічні перетворення та біологічна активність в ряду 5-R<sub>1</sub>-4-R<sub>2</sub>-1,2,4-триазол-3-тіонів / А. Г. Каплаушенко, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш // Запорозж. мед. журн. – 2007. – № 4. – С. 171-174.
5. Пошук біологічно активних речовин серед іліденгідрозидів 5-(4-нітрофеніл)-2H-1,2,4-триазол-3-ілтіюацетатної кислоти / А. Г. Каплаушенко, Є. Г. Книш, О. І. Панасенко, В. П. Буряк // Запорозж. мед. журн. – 2005. – № 2 (29). – С. 130-131.
6. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 2-(5-R<sub>1</sub>-4-R<sub>2</sub>-1,2,4-триазол-3-тію)ацетатних кислот / [А. Г. Каплаушенко, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш та ін.] // Фармац. журн. – 2008. – № 2. – С. 67-72.
7. Sheldrick G. M. // Acta Crystallogr., Sect. A. – 2008. – A64. – P. 112-122.

**УДК 548.73:547.792-38**

А. Г. Каплаушенко

**РЕНТГЕНОГРАФИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ 4-(2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ИЛТИО) АЦЕТАТНОЙ КИСЛОТЫ**

Продолжая теоретическое обоснование строения и свойств 4-моно- и 4,5-дизамещенных 1,2,4-триазол-3-илтиоацетатных кислот, следует отметить, что наличие в структуре карбоксильной группы электроотрицательных атомов кислорода и электроположительных атомов водорода создает предпосылки для возникновения водородных связей и существования карбоновых кислот в виде димеров. С теоретической точки зрения существование карбоновых кислот в виде димеров более вероятно в неполярных растворителях. Кроме того протон карбоксильной группы может мигрировать и присоединяться к атому азота 1,2,4-триазолового цикла. Занимаясь синтезом фармакологически активных соединений и используя для дальнейших превращений ряд 2-(5-R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетатных кислот, нам с помощью рентгеноструктурного анализа удалось установить наличие существования карбоновых кислот в виде димеров, а также определить положение атома водорода карбоксильной группы.

**Ключевые слова:** 1,2,4-триазол; рентгеноструктурный анализ; димеры

**UDC 548.73:547.792-38**

A. G. Kaplaushenko

**THE X-RAY STUDIES OF 4-(2-METHOXYPHENYL)-1,2,4-TRIAZOLE-3-YLTHIO)ACETIC ACID**

Continuing theoretical basis of the structure and properties of 4-mono and 4,5-disubstituted 1,2,4-triazole-3-ylthioacetic acids it should be noted that the presence of electronegative oxygen and electropositive hydrogen atoms in the carboxyl group structure creates prerequisites for hydrogen bond occurrence and for the existence of carboxylic acids in the form of dimers. From theoretical point of view, the existence of carboxylic acids in the form of dimers is more likely in nonpolar solvents. Also the proton of carboxyl group may migrate and attach to the nitrogen atom of 1,2,4-triazole cycle. Working on synthesis of pharmacologically active compounds and using 2-(5-R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acids for further transformations we revealed the existence of carboxylic acids in the form of dimers by X-ray analysis, and also determined the position of the hydrogen atom in carboxyl group.

**Key words:** 1,2,4-triazole; X-ray analysis; dimers

Адреса для листування:  
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26.  
Тел. (061) 233-61-97.  
Запорізький державний медичний університет

Надійшла до редакції  
24.12.2014 р.