



О. А. Сугак, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш

Синтез та фізико-хімічні властивості 3-(алкілтіо)-4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазолів

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: 1,2,4-тріазол,
ІЧ-спектроскопія,
ВЕРХ-МС-спектрометрія, синтез.

У створенні оригінального препарату основну роль відіграє підбір, синтез і встановлення біологічних властивостей нової сполуки. З метою пошуку нових біологічно активних сполук синтезовано 3-(алкілтіо)-4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазолі, де R – метил, етил, феніл, реакцією алкілювання 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолів галогеналканами (1-бромбутаном, 1-бромпентаном, 1-бромгексаном, 1-бромгептаном, 1-бромоктаном, 1-бромнонаном, 1-бромдеканом) у середовищі n-бутанолу та вивчено їхні фізико-хімічні властивості сучасними фізико-хімічними методами аналізу: елементного аналізу, ІЧ-спектроскопії, а їх індивідуальність – методом ВЕРХ-МС. Це свідчить про можливість надалі вивчати біологічну дію синтезованих сполук.

Синтез и физико-химические свойства 3-(алкилтио)-4-R-5-(тиофен-2-илметил)-4Н-1,2,4-триазолов

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

В создании оригинального препарата основную роль играет подбор, синтез и установление биологических свойств нового соединения. С целью поиска новых биологически активных соединений были синтезированы 3-(алкилтио)-4-R-5-(тиофен-2-илметил)-4Н-1,2,4-триазолы, где R – метил, этил, фенил, реакцией алкилирования 4-R-5-(тиофен-2-илметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиолов галогеналканами (1-бромбутаном, 1-бромпентаном, 1-бромгексаном, 1-бромгептаном, 1-бромоктаном, 1-бромнонаном, 1-бромдеканом) в среде n-бутанола и изучены их физико-химические свойства современными физико-химическими методами анализа: элементного анализа, ИК-спектроскопии, а их индивидуальность – методом ВЭЖХ-МС. Это свидетельствует о возможности дальнейшего изучения биологического действия синтезированных соединений.

Ключевые слова: 1,2,4-триазол, ИК-спектроскопия, ВЭЖХ-МС-спектрометрия, синтез.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2015. – № 2 (18). – С. 21–24

Synthesis and physical-chemical properties of 3-(alkylthio)-4-R-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4Н-1,2,4-triazoles

О. А. Suhak, O. I. Panasenko, Ye. G. Knysh

Aim. Selection, synthesis and biological properties of new compound play major role in creating original medicines.

Methods and results. Therefore, to find new bioactive compounds 3-(alkylthio)-4-R-5-(thiophene-2-ylmethyl)-4Н-1,2,4-triazoles, where R - methyl, ethyl, phenyl, have been synthesized, by alkylation reaction of 4-R-5-(thiophene-2-ylmethyl)-4Н-1,2,4-triazole-3-thiols with 1-bromobutane, or 1-bromopentane, or 1-bromohexane, 1-bromoheptane, 1-bromooctane, 1-bromononane, 1-bromodekane in the n-butanol medium and their physical-chemical properties have been studied using modern physical-chemical methods of analysis, elemental analysis, IR spectroscopy, and their individuality using HPLC-MS.

Conclusion. This suggests the possibility of further studying the biological effect of the synthesized compounds.

Key words: 1,2,4-triazoles, IR-spectroscopy, HPLC-mass Spectrometry, Synthesis.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2015; № 2 (18): 21–24

Ефективність діагностики та лікування цілого ряду захворювань здебільшого залежить від вибору ефективного лікарського засобу. Широкий асортимент сучасних препаратів вражає. Але бракує оригінальних вітчизняних препаратів, які могли б конкурувати з іноземними. Одним із перспективних напрямів синтезу є похідні 1,2,4-тріазолу, серед них знайдені речовини, що проявляють протигрибкову, протимікробну, проти-вірусну, діуретичну, гепатопротекторну, гіпоглікемічну та інші біологічні активності [1,2,3,5–8]. Отже, похідні 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолів є перспективним класом сполук для пошуку нових високоєфективних і малотоксичних лікарських засобів.

Мета роботи

Синтез 3-(алкілтіо)-4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазолів та вивчення їхніх фізико-хімічних властивостей сучасними фізико-хімічними методами аналізу:

елементного, ІЧ-спектроскопії, а їх індивідуальність – методом ВЕРХ-МС.

Матеріали і методи дослідження

В основі вихідних речовин використали 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолі (I–III), котрі одержані взаємодією 2-(тіофен-2-іл)ацетогідразиду з фенілізотіоціанатом, метилізотіоціанатом та етилізотіоціанатом відповідно в середовищі метилового спирту та кип'ятінні у водному розчині гідроксиду калію. Після охолодження до розчину додавали ацетатну кислоту до нейтрального середовища (рис. 1).

Для отримання 3-(алкілтіо)-4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазолів (Ia–Ie, IIa–IId, IIIa) проведено реакцію алкілювання галогеналканами (1-бромбутаном, 1-бромпентаном, 1-бромгексаном, 1-бромгептаном, 1-бромоктаном, 1-бромнонаном, 1-бромдеканом) у середовищі n-бутанолу (рис. 2).

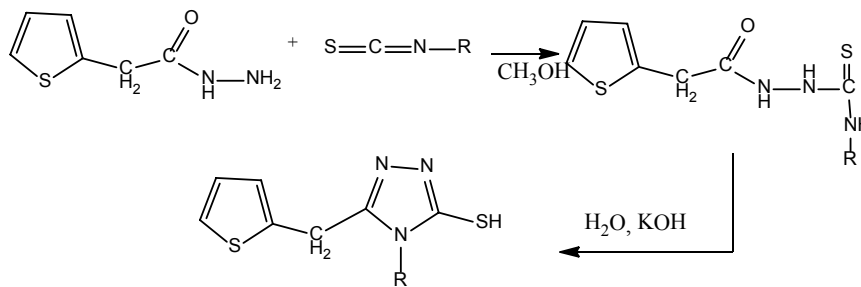


Рис. 1. Схема синтезу 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолів.

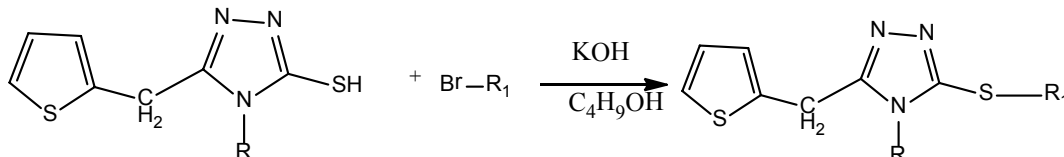


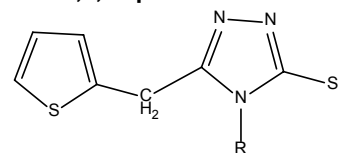
Рис. 2. Схема синтезу 3-(алкілтіо)-4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазолів.

Сполуки, що одержали, – це кристалічні речовини білого (сполуки I–III, табл. 2), жовтого (сполуки IIa, IIb, табл. 2) св. коричневого (сполуки IIb–IIe, IIc, IIд, IIIa, табл. 2), коричневого (сполука Ia) кольорів. Для аналізу сполуки були перекристалізовані з метанолу (Ia, IIa, IIb, IIIa), н-бутанолу (I–III) та і-пропанолу (IIb–IIe, IIc, IIд). Фізико-хімічні константи сполук наведені в таблицях 1, 2.

4-Метил-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіол, 4-етил-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіол, 4-феніл-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіол (сполуки 6,7,8).

0,1 моль N-метил-2-(2-(тіофен-2-іл)ацетил)гідрозинкарботіаміду або N-етил-2-(2-(тіофен-2-іл)ацетил)гідрозинкарботіаміду, або N-феніл-2-(2-(тіофен-2-іл)ацетил)гідрозинкарботіаміду розчиняють в 150 мл води та додають 0,15 моль гідроксиду калію. Кип'ятять 6 годин. Після охолодження до розчину додають ацетатну кислоту до нейтрального середовища, осад, що випав, відфільтровують. Перекристалізовують із н-бутанолу.

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

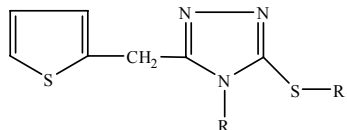


№ сполук	R	Т пл., °С	Брутто формула	Вихід, %
I	CH ₃	95-97	C ₈ H ₈ N ₃ S ₂	79,62
II	C ₂ H ₅	105-107	C ₉ H ₁₁ N ₃ S ₂	91,42
III	C ₆ H ₅	110-112	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ S ₂	74,24

Продовження таблиці 1

№ сполук	Знайдено, %				Вирахувано, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
I	30,30	4,27	19,96	30,29	30,35	4,29	19,89	30,35
II	47,87	4,92	18,64	28,42	47,97	4,92	18,65	28,46
III	57,21	4,02	15,32	23,41	57,12	4,06	15,37	23,46

Фізико-хімічні константи



№ сполук	R	R ₁	Т пл., °С	Брутто формула	Вихід, %
Ia	CH ₃	H-C ₄ H ₉	80-82	C ₁₂ H ₁₇ N ₃ S ₂	81,48
Ib	CH ₃	H-C ₅ H ₁₁	120-122	C ₁₃ H ₁₉ N ₃ S ₂	81,48
Ic	CH ₃	H-C ₆ H ₁₃	80-82	C ₁₄ H ₂₁ N ₃ S ₂	60,71
Id	CH ₃	H-C ₇ H ₁₅	98-100	C ₁₅ H ₂₃ N ₃ S ₂	50,60
Ie	CH ₃	H-C ₈ H ₁₇	130-132	C ₁₆ H ₂₅ N ₃ S ₂	72,00
IIa	C ₂ H ₅	H-C ₄ H ₉	102-105	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ S ₂	81,00
IIb	C ₂ H ₅	H-C ₇ H ₁₅	145-146	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ S ₂	65,63
IIc	C ₂ H ₅	H-C ₉ H ₁₉	105-107	C ₁₈ H ₂₇ N ₃ S ₂	43,54
IId	C ₂ H ₅	H-C ₁₀ H ₂₁	90-93	C ₁₉ H ₂₉ N ₃ S ₂	70,05
IIIa	C ₆ H ₅	H-C ₆ H ₁₃	100-102	C ₁₉ H ₂₅ N ₃ S ₂	79,62

Таблиця 2

Продовження таблиці 2

№ сполук	Знайдено, %				Вирахувано, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
Ia	53,99	6,43	15,74	23,93	53,90	6,41	15,71	23,98
Ib	55,42	6,83	14,99	22,75	55,48	6,80	14,93	22,79
Ic	56,82	7,12	14,20	21,72	56,91	7,16	14,22	21,70
Id	58,28	7,46	13,58	20,74	58,21	7,49	13,58	20,72
Ie	59,29	7,75	12,97	19,86	59,40	7,79	12,99	19,82
IIa	55,59	6,17	15,01	22,91	55,88	6,13	15,04	22,95
IIb	59,62	7,20	13,04	19,90	59,77	7,21	13,07	19,95
IIc	61,80	7,77	12,04	18,30	61,85	7,79	12,02	18,35
IId	62,64	8,03	11,51	17,64	62,77	8,04	11,56	17,64
IIIa	63,51	7,03	11,65	17,89	63,47	7,01	11,69	17,84

3-(Алкілтіо)-4-метил-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазолі, 3-(алкілтіо)-4-етил-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазолів, 3-(алкілтіо)-4-феніл-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазолів.

До 0,01 моль 4-метил-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолу, 4-етил-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолу, 4-феніл-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолу додають 0,01 моль гідроксиду калію та 60 млн-бутанолу. Розчиняють при нагріванні та додають 0,01 моль відповідного галогеналкану (1-бромбутану, 1-бромпентану, 1-бромгексану, 1-бромгептану, 1-бромоктану, 1-бромнонану, 1-бромдекану). Кип'ятять до нейтрального рН середовища. Випаровують. Осад перекристалізують із метанолу (9,14,16,17), пропанолу (19,21,23,24,25,26).

Результати та їх обговорення

Будову всіх синтезованих нами сполук підтверджено

комплексним використанням сучасних фізико-хімічних методів аналізу: елементного, ІЧ-спектроскопії, а їх індивідуальність – методом ВЕРХ-МС [4].

В ІЧ-спектрі сполук наявні смуги коливань груп характерних для ядра 1,2,4-тріазолу: NH– у межах 3400–3100 cm^{-1} , –C=N–1690-1620 cm^{-1} . Також присутні смуги коливань груп –C–S– при 705-570 cm^{-1} . Наявні смуги коливань характерні для групи –CH₃ у межах 2975–2950 cm^{-1} та групи –CH₂– 2940-2915 cm^{-1} .

Висновки

Синтезовано ряд нових сполук S-похідних 5-R-1,2,4-тріазол-3-тіону, а саме 3-(алкілтіо)-4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазолів, де R – метил, етил, феніл, будову яких встановлено за допомогою сучасних фізико-хімічних методів аналізу (елементного, ІЧ-, ПМР-спектроскопії), а їх індивідуальність – методом ВЕРХ-МС. Досліджено фізико-хімічні властивості речовин, що одержали.

Список літератури

1. Визначення протівірусної активності деяких похідних 1,2,4-тріазолу відносно вірусу чуми та парвовірусу собак / О.В. Ільїна, Л.І. Пархоменко, В.Й. Издеспський та ін. // Ветеринарні науки : зб. наук. праць Луганського нац. аграрного ун-ту. – Луганськ, 2008. – №84. – С. 64–67.
2. Вплив S-похідних 4-R-5-R₁-1,2,4-тріазол-3-тіону на видільну функцію нирок при експериментальній гіперліпідемії / С.С. Пругло, І.М. Білай, Р.О. Щербина та ін. // Фармацевтичний журнал. – 2010. – №6. – С. 62–67.
3. Вплив похідних 4-R-5-R₁-1,2,4-тріазол-3-тіону на видільну функцію нирок / І.М. Білай, С.С. Пругло, Є.О. Михайлюк та ін. // Ліки-людині : матеріали XXVIII Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю. – Х., 2011. – С. 15–16.
4. Казицьна Л.А. Применение УФ-, ИК-, и ЯМР-спектроскопии в органической химии / Л.А. Казицьна, Н.Б. Куллетская. – М. : Высш. шк., 1971. – 264 с.
5. Пат. 74648 Україна, МПК 2012.01 C07D 249/00, A61K31/00. Похідні 1,2,4-тріазолу, що проявляють протимікробну активність / Є.Г. Книш, О.І. Панасенко, А.А. Сафонов та ін.; патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т. – № u 2012 03353; опубл. 12.11.12 // Бюл. №21.
6. Сафонов А.А. Протимікробна та протигрибкова дія S-похідних 5-гетерил-4-(R-аміно)-1,2,4-тріазол-3-тіолів / А.А. Сафонов, Є.Г. Книш // 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 XXI століття – крок у майбутнє» (м. Запоріжжя, 19–20 квітня 2012 р.). – Запоріжжя, 2012. – С. 221.
7. 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-R₁-4H-1,2,4-тріазолій галогенідів / Т.С. Британова, Є.С. Пругло, І.М. Білай, Є.Г. Книш // 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 XXI століття – крок у майбутнє» (м. Запоріжжя, 19–20 квітня 2012 р.). – Запоріжжя, 2012. – С. 176.
8. Щербина Р.О. Дослідження гіпоглікемічної активності похідних 2-(4-R-5-R₁-1H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо) ацетальдегіду при експериментальній гіперліпідемії / Р.О. Щербина, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш // «Ліки-людині» : матеріали XXVIII Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю. – Х., 2011. – С. 152.

References

1. Ilyina, O. V., Parkhomenko, L. I., Izdespskyj, V. Y., et al. (2008). Vyznachenня protyvirusnoi aktyvnosti deiakykh pokhidnykh 1,2,4-triazolu vidnosno virusu chumy ta parvovirusu sobak [Determination of the antiviral activity of some derivatives of 1,2,4-triazole relatively plague virus and parvovirus dogs]. *Veterynarni nauky*, 84, 64–67. [in Ukrainian].
2. Pruhlo, Ye. S., Bilaj, I. M., Shcherbyna, R. O., et al. (2010). Vplyv S-pokhidnykh 4-R-5-R₁-1,2,4-triazol-3-tionu na vydilnu funktsiiu nyrok pry eksperymentalni hiperlipidemii

- [Impact of S- derivative 4 -R- 5 -R1-1,2,4- triazoles -3- thione on the excretory renal function in experimental hyperlipidemia]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 6, 62–67. [in Ukrainian].
3. Bilaj, I. M., Pruhlo, Ye. S., Mykhailiuk, Ye. O., et al. (2011). Vplyv pokhidnykh 4-R-5-R1-1,2,4-triazol-3-tionu na vydilnu funktsiiu nyrok [Effect of 4 -R- 5 -R1-1,2,4- triazoles -3- thione in renal excretory function] *Proceedings of the 28 st All-Ukrainian Scientific and Practical Conference*, (pp. 15–16). Kharkiv. [in Ukrainian].
 4. Kazicyna, L. A., & Kupletskaia, N. B. (1971) *Primenenie UF-, IK-, i YaMR-spektroskopii v organicheskoi khimii [Application of UV, IR, and NMR spectroscopy in organic chemistry]*. Moscow: Vysshaya shkola. [in Russian].
 5. Knysh, Ye. H., Panasenko, O. I., Safonov, A. A., et al. (patentee) (2012) Patent Ukrainy №74648 MPK 2012.01 C07D 249/00, A61K31/00. Pokhidni 1,2,4-triazolu, shcho proiavliaiut protymikrobnu aktyvnist [Derivatives of 1,2,4- triazol, that show antimicrobial activity]. *Biul.*, 21. [in Ukrainian].
 6. Safonov, A. A., & Knysh, Ye. H. (2012) Protymikrobnna ta protyhyrbkova diia S-pokhidnykh 5-heteryl-4-(R-amino)-1,2,4-triazol-3-tioliv [Antimicrobial and antifungal effect of derivative S-5 heteryl-4-(R-amino) -1,2,4-triazoles-3-thiols]. *Aktualni pytannia farmats. ta med. nauky ta praktyky*, 2. Abstracts of Papers of the All-Ukrainian Scientific and Praktscal Conference, (p. 221). Zaporizhzhia. [in Ukrainian].
 7. Brytanova, T. S., Pruhlo, Ye. S., Bilai, I. M., & Knysh, Ye. H. (2012) [Synthesis and hepatoprotective activity of derivatives of 3,5-R-4-((5-nitrofurans-2-yl) and metylenamino-3,5-R-4-(3-(5- nitrofurans -2- yl) alilidenamino)-1-R1-4H-1,2,4- triazoles halides]. *Aktualni pytannia farmats. ta med. nauky ta praktyky*, 2. Abstracts of Papers of the All-Ukrainian Scientific and Praktscal Conference, (p. 176). Zaporizhzhia. [in Ukrainian].
 8. Shcherbyna, R. O., Panasenko, O. I., & Knysh, E. H. (2011) Doslidzhennia hipohlikemichnoi aktyvnosti pokhidnykh 2-(4-R-5-R1-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)atsetaldehydu pry eksperymentalnii hiperlipidemii [Research hypoglycemic activity of derivatives of 2- (4-R-5-R1-1H-1,2,4-triazoles 3-iltio) acetaldehyde in experimental hyperlipidemia]. *Likyludyni Proceedings of the 28 st All-Ukrainian Scientific and Practical Conference*, (p. 152). Kharkiv. [in Ukrainian].

Відомості про авторів:

Сугак О. А., здобувач, інспектор II фармацевтичного факультету, Запорізький державний медичний університет, E-mail: osughak@mail.ru.
Панасенко О. І., д. фарм. н., професор, зав. каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет.
Книш Є. Г., д. фарм. н., професор, зав. каф. управління та економіки фармації, медичного і фармацевтичного правознавства, Запорізький державний медичний університет.

Сведения об авторах:

Сугак О. А., соискатель, инспектор II фармацевтического факультета, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: osughak@mail.ru.
Панасенко А. И., д. фарм. н., профессор, зав. каф. токсикологической и неорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет.
Кныш Е. Г., д. фарм. н., профессор, зав. каф. управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического правоведения, Запорожский государственный медицинский университет.

Information about authors:

Suhak O. A., Researcher, Inspector II Faculty of Pharmacy, Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: osughak@mail.ru.
Panasenko A. I., Professor, Doctor of Pharmaceutical Sciences Head of the Department of Toxicology and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University.
Knysh Ye. G., Professor, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Head of the Department of Management and Economics of Pharmacy, Medical and Pharmaceutical Law Zaporizhzhia State Medical University.

Надійшла в редакцію 15.04.2015 р.