

УДК 547.792'367.03/.04.057

Ю. Г. САМЕЛЮК, здобувач, А. Г. КАПЛАУШЕНКО, д-р фарм. наук, доцент
Запорізький державний медичний університет

СИНТЕЗ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ГІДРАЗИДІВ ТА ІЛІДЕНГІДРАЗИДІВ 2-(5-(4-МЕТОКСИФЕНІЛ), (3,4,5-ТРИМЕТОКСИФЕНІЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛТІО) АЦЕТАТНИХ КИСЛОТ

Ключові слова: 1,2,4-триазол, синтез, гідразиди, іліденгідразиди

В плані синтезу похідних 3-тіо-1,2,4-триазолу за останні десятиріччя напрацьовано досить потужний матеріал. Цей факт зумовлено тим, що 1,2,4-триазоли використовують не тільки з метою створення лікарських засобів, а також для виготовлення різноманітної продукції, яку широко застосовують у сільському господарстві, промисловості різноманітних галузях науки тощо.

Арсенал сучасної медицини містить численну кількість препаратів – похідних 1,2,4-триазолу з найрізноманітнішим спектром біологічної дії.

Метою наших досліджень було вивчення гідразидів та іліденгідразидів 1,2,4-триазол-3-ілтїоацетатних кислот, що містять в положенні 5 ядра 1,2,4-триазолу метоксифенільні радикали, а саме 4-метоксифенільний та 3,4,5-триметоксифенільний. Зацікавленість цією тематикою зумовлена раніше одержаними та проаналізованими даними стосовно введення в 5-R-1,2,4-триазол-3-ілтїоацетатні залишки гідразиногрупи, які виявили протимікробну та протитуберкульозну дію [3].

Матеріали та методи дослідження

В роботі використано хімічні методи (реакції гідразінолізу, каталітичної конденсації), фізико-хімічні методи (елементний аналіз, ІЧ- і УФ-спектрофотометрія, ПМР- та мас-спектрометрія, тонкошарова хроматографія).

Протимікробну активність вивчали на кафедрі мікробіології і вірусології Запорізького державного медичного університету (зав. кафедри д-р мед. наук Камишний О. М.) у дослідях *in vitro* методом «серійних розведень» на рідкому живильному середовищі. Як живильне середовище використовували амінопептид, попередньо розведений водою, рН середовища – 7,2. Як еталон порівняння використовували етакридину лактат.

Результати дослідження та обговорення

Синтетична та фізико-хімічна частина досліджень

Гідразиди карбонових кислот знаходять широке застосування в медичній практиці [2, 4] як засоби для лікування туберкульозу, вірусних інвазій тощо. Тому, займаючись пошуком біологічно активних речовин серед S-похідних 5-(R)-1,2,4-триазол-3-тіонів, вважали за доцільне одержати гідразиди 5-(4-метоксифеніл), (3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-тіоацетатних кислот та вивчити їх біологічну дію.

Синтез гідразидів можна здійснити декількома методами (рис. 1) [2, 3]. Перший метод передбачає одержання гідразиду через проміжну стадію етерифікації відповідної 2(5-(4-метоксифеніл), (3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтїо) ацетатної кислоти.

Другий метод передбачає утворення гідразиду з 2(5-(4-метоксифеніл), (3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтію) ацетату додаванням гідразину гідрату в безводному спиртовому середовищі за помірного нагрівання (65–70 °С). Третій метод передбачає взаємодію 2(5-(4-метоксифеніл), (3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтію) ацетату з тіоніл хлоридом в безводному спиртовому середовищі, що супроводжується утворенням хлорангідриду 2(5-(4-метоксифеніл), (3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтію) ацетатної кислоти. Гідразиди виділяють додаванням водного розчину гідразину до одержаного хлорангідриду. Спираючись на власні дослідження слід зазначити, що найоптимальнішим є метод двостадійного синтезу (рис. 1), який передбачає одержання спочатку складних естерів відповідних кислот їх 10-годинним нагріванням з надлишком спирту в присутності каталітичної кількості концентрованої сульфатної кислоти і подальшим гідрозинолізом одержаних складних естерів, оскільки синтезовані речовини мають високий вихід, а проміжні продукти синтезу нетоксичні (табл. 1).

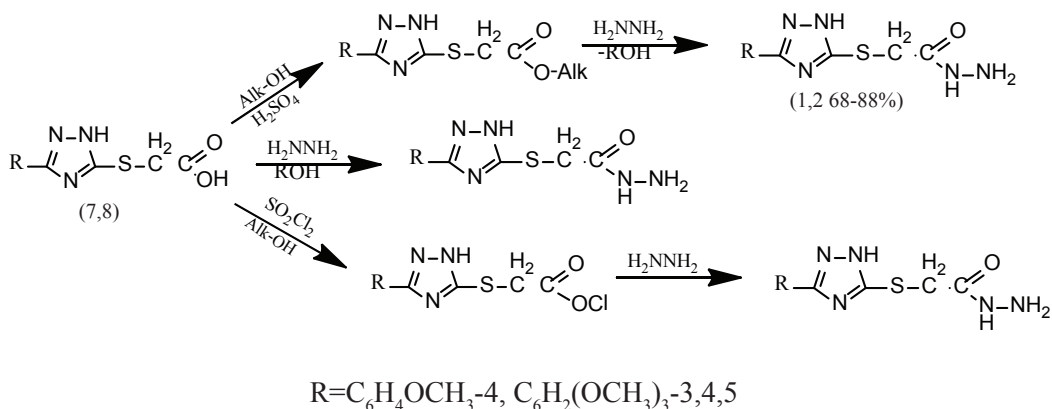


Рис 1. Синтез гідразидів 2-(5-(4-метоксифеніл), (3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтію) ацетатних кислот

Як відомо з джерел літератури [2, 4], іліденгідразиди карбонових кислот виявляють спазмолітичну, антиоксидантну активність, знаходять застосування в синтетичній і аналітичній хімії.

В зв'язку з цим вважали за доцільне синтезувати іліденгідразиди 2-(5-(4-метоксифеніл), (3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтію) ацетатних кислот і вивчити їхню біологічну активність.

Як вихідні речовини для синтезу використовували одержані раніше гідразиди 2-(5-(4-метоксифеніл), (3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-триазол)-3-тіоацетатних кислот (1, 2). У разі взаємодії цих гідразидів з карбонільними сполуками в концентрованій ацетатній кислоті протягом 12 год одержували відповідні іліденгідразиди 2-(5-R-1,2,4-триазол-3-ілтію) ацетатних кислот (рис. 2, табл. 1).

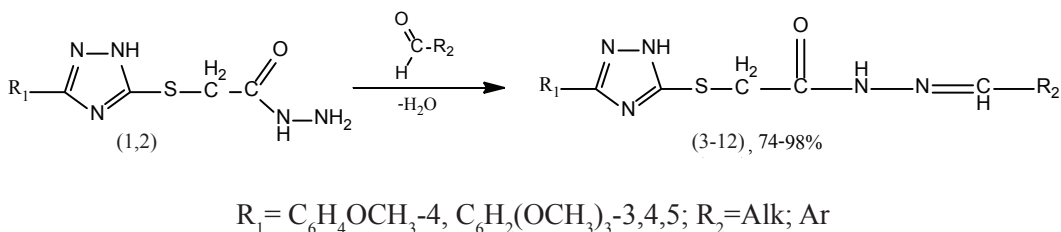
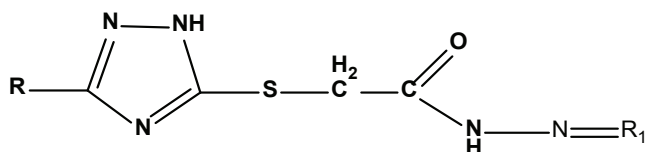


Рис 2. Синтез іліденгідразидів 2-(5-(4-метоксифеніл), (3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтію) ацетатних кислот

Фізико-хімічні константи гідразидів та іліденгідразидів 2-(5-(4-метоксифе-
ніл), (3,4,5-триметоксибеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію) ацетатних кислот



| № сполуки | R | R ₁ | Т. пл., °С | Бруто- формула | Вихід, % |
|--------------|---|--|------------|---|----------|
| 1 | C ₆ H ₄ OCH ₃ -4 | H ₂ | 270 | C ₁₁ H ₁₃ N ₅ O ₂ S | 96 |
| 2 | C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ -3,4,5 | H ₂ | 172 | C ₁₃ H ₁₇ N ₅ O ₄ S | 76 |
| 3 | C ₆ H ₄ OCH ₃ -4 | C ₇ H ₅ Cl | 190 | C ₁₈ H ₁₆ ClN ₅ O ₂ S | 75 |
| 4 | C ₆ H ₄ OCH ₃ -4 | C ₈ H ₈ O | 243 | C ₁₉ H ₁₉ N ₅ O ₃ S | 85 |
| 5 | C ₆ H ₄ OCH ₃ -4 | C ₉ H ₁₁ N | 215 | C ₂₀ H ₂₂ N ₆ O ₂ S | 77 |
| 6 | C ₆ H ₄ OCH ₃ -4 | C ₁₀ H ₁₂ O ₂ | 162 | C ₂₁ H ₂₃ N ₅ O ₄ S | 83 |
| 7 | C ₆ H ₄ OCH ₃ -4 | C ₁₁ H ₈ O | 228 | C ₂₂ H ₁₉ N ₅ O ₃ S | 92 |
| 8 | C ₆ H ₄ OCH ₃ -4 | C ₁₁ H ₁₄ O ₂ | 168 | C ₂₂ H ₂₅ N ₅ O ₄ S | 88 |
| 9 | C ₆ H ₄ OCH ₃ -4 | C ₁₄ H ₁₀ N ₂ | 235 | C ₂₈ H ₂₄ N ₄ O ₂ S | 82 |
| 10 | C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ -3,4,5 | C ₈ H ₈ O | 162 | C ₂₁ H ₂₃ N ₅ O ₅ S | 79 |
| 11 | C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ -3,4,5 | C ₁₁ H ₁₄ O ₂ | 182 | C ₂₄ H ₂₉ N ₅ O ₆ S | 87 |
| 12 | C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ -3,4,5 | C ₁₄ H ₁₀ N ₂ | 250 | C ₂₇ H ₂₅ N ₇ O ₄ S | 70 |

Будову синтезованих іліденгідразидів підтверджено елементним аналізом (табл. 2), ІЧ-спектроскопією (табл. 3), а їх індивідуальність – хроматографічним методом [5].

Результати визначення елементного складу гідразидів та іліденгідразидів
2-(5-(4-метоксибеніл), (3,4,5-триметоксибеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)
ацетатних кислот

| № сполуки | Знайдено, % | | | | Обчислено, % | | | |
|--------------|-------------|------|-------|-------|--------------|------|-------|-------|
| | C | H | N | S | C | H | N | S |
| 1 | 47,30 | 4,69 | 25,07 | 11,48 | 47,11 | 4,55 | 25,11 | 11,37 |
| 2 | 43,94 | 4,82 | 19,71 | 9,02 | 23,87 | 4,69 | 19,81 | 8,98 |
| 3 | 57,25 | 4,82 | 17,62 | 8,07 | 57,25 | 4,77 | 17,33 | 8,12 |
| 4 | 58,01 | 5,59 | 15,37 | 7,04 | 57,93 | 5,69 | 15,44 | 7,12 |
| 5 | 60,96 | 4,42 | 16,16 | 7,40 | 61,08 | 4,25 | 16,37 | 7,14 |
| 6 | 59,66 | 4,64 | 15,04 | 5,9 | 59,12 | 4,43 | 15,27 | 5,87 |
| 7 | 53,80 | 4,01 | 17,43 | 7,98 | 53,44 | 4,18 | 17,05 | 7,73 |
| 8 | 55,13 | 5,07 | 15,31 | 7,01 | 55,23 | 5,18 | 15,44 | 7,35 |
| 9 | 62,10 | 4,38 | 20,28 | 6,63 | 62,22 | 4,30 | 20,47 | 6,51 |
| 10 | 60,96 | 4,42 | 16,16 | 7,40 | 61,08 | 4,25 | 16,37 | 7,14 |
| 11 | 58,52 | 5,40 | 20,47 | 7,81 | 58,37 | 5,34 | 20,51 | 7,64 |
| 12 | 55,91 | 5,67 | 13,58 | 6,22 | 56,03 | 5,78 | 13,34 | 6,45 |

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах гідразидів та іліденгідразидів
2-(5-(4-метоксифеніл), (3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтію)
ацетатних кислот

| Сполука | Частота поглинання, см ⁻¹ | | | | | |
|---------|--------------------------------------|---------------------------------------|----------------------|-------------------|------------------|--------------------|
| | $\nu_{\text{C=N цикл.}}$ | $\nu_{\frac{\text{S}}{\text{OCH}_3}}$ | $\nu_{\text{C-O-C}}$ | ν_{Ar} | Амід-1 Амід-2 | $\nu_{\text{C-S}}$ |
| 1 | 1511 | 2831 | 1152 | 1437 | 1681 1612 | 787 |
| 2 | 1499 | 2833 | 1134 | 1452 | 1653 1609 | 743 |
| 3 | 1508 | 2833 | 1157 | 1490 | 1680 1595 | 827 |
| 4 | 1501 | 2836 | 1116 | 1440 | 1730 1612 | 817 |
| 5 | 1499 | 2825 | 1136 | 1451 | 1609 1587 | 794 |
| 6 | 1485 | 2827 | 1137 | 1495 | 1703 1614 | 758 |
| 7 | 1485 | 2855 | 1136 | 1485 | 1682 1612 | 815 |
| 8 | 1495 | 2798 | 1155 | 1450 | 1693 1598 | 788 |
| 9 | 1503 | 2797 | 1122 | 1495 | 1700 1612 | 756 |
| 10 | 1512 | 2826 | 1124 | 1471 | 1630 1598 | 806 |
| 11 | 1523 | 2820 | 1134 | 1490 | 1668 1608 | 813 |
| 12 | 1520 | 2830 | 1093 | 1487 | 1721 1605 | 809 |

В ІЧ-спектрах гідразидів та іліденгідразидів (табл. 3) наявні смуги «Амід І» в межах 1721–1630 см⁻¹, що характеризують С=О-групи, подвійні смуги «Амід ІІ» в межах 1614–1587 см⁻¹, що характеризують коливання NH- і C-N-груп.

Експериментальна частина

Гідразиди 2-(5-R-1,2,4-триазол-3-ілтію) ацетатних кислот (1, 2, табл. 1)

Суміш 0,01 моль відповідного естеру 2-(5-(4-метоксифеніл), (3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтію)-ацетатної кислоти, 2 мл 40%-го розчину гідразину гідрату в 30 мл етанолу кип'ятили 4 год. Розчинник випаровували, залишок кристалізували з етанолу. Жовті кристалічні (табл. 1, 2, 3) речовини розчинні в розчинах мінеральних кислот, важко розчинні у воді й спиртах, розчинні в органічних розчинниках.

Іліденгідразиди 2-(5-R-1,2,4-триазол-3-ілтію) ацетатних кислот (3–12, табл. 1)

До розчину 0,01 моль відповідного гідразиду (1, 2) в 30 мл концентрованої ацетатної кислоти додавали 0,01 моль відповідного альдегіду 4-хлоробензальдегід, 2-фенілімідазо[1,2-а]піридин-3-карбальдегід, 4-метоксибензальдегід, 7-нітро-2-феніл-1,2,3,3а-тетрагідробензо[*d*]піроло[2,1-*b*]тіазол-1-карбальдегід,

4-гідрокси-3-метокси-5-нітробензальдегід, 2,4-диетоксибензальдегід, 4-етокси-3-метоксибензальдегід, 4-(диметиламіно)бензальдегід, 2-хлорохінолін-3-карбальдегід), суміш залишали за кімнатної температури на 12 год, осаді сполук 3–12 відфільтровували, промивали ефіром і висушували. Одержані таким чином іліденгідразиди 2-(5-(4-метоксифеніл), (3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтію) ацетатних кислот 3–11 (табл. 1, 2) являють собою жовті (3–6, 8–12) або помаранчеві (7) кристалічні речовини важкорозчинні у воді й органічних розчинниках. Для аналізу сполуки очищені з суміші диметилформамід–вода 1:1.

У ході виконання роботи досліджена протимікробна активність, встановлена закономірність зв'язку між хімічною будовою та біологічною дією синтезованих сполук. Результати дослідження свідчать, що введення метоксифенільного радикала в 5 положення ядра триазолового циклу значно підвищує показники протимікробної активності. Найбільшу протимікробну активність виявляють речовини з 3,4,5-триметоксифенільним радикалом. За результатами досліджень протимікробної активності нами отримано позитивне рішення (№U 2013-04373) на патент України.

В и с н о в к и

1. Проведено цілеспрямований синтез 12 нових сполук.
2. Будову синтезованих речовин підтверджено елементним аналізом, ІЧ-спектроскопією, а їх індивідуальність – хроматографічним методом.
3. Досліджено протимікробну активність отриманих сполук, при цьому встановлена закономірність впливу метоксифенільних радикалів на протимікробну дію.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. *Каплаушенко А. Г., Парченко В. В., Панасенко О. І., Книш Є. Г.* Вивчення фізико-хімічних та біологічних властивостей іліденгідразидів 2-(5-R-4-R₁-1,2,4-триазол-3-ілтію) ацетатних кислот // *Фармац. журн.* – 2009. – № 2. – С. 120–124.
2. *Куліш С. М., Книш Є. Г., Панасенко О. І., Лісничка А. М.* Вивчення фізико-хімічних та біологічних властивостей іліденгідразидів 2-(5-(піридин-2-іл)-4-R-1,2,4-триазол-3-ілтію) ацетатних кислот // *Запорозж. мед. журн.* – 2006. – Т. 1, № 5. – С. 144–146.
3. *Георгиевский Г. В.* Биологическая активность производных 1,2,4-триазола // *Фармаком.* – 2006. – № 3. – С. 27–31.
4. *Каплаушенко А. Г., Парченко В. В., Маковик Ю. В. и др.* Изучение некоторых особенностей синтеза и биологической активности в ряду замещенных 4-амино, 3-моно-(3,5-дибром)-1,2,4-триазолов и 5-R-2,4-дигидро-1,2,4,-триазол-3-тионов / *Вінницький нац. мед. ун-т. – Вінниця, 2005.* – С. 6–7.
5. *Казыцына 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.
6. *Bei Yan, Guang Wang-Ji, Jian-guo Sun et al.* Determination of 5-n-Butyl-4-{4-[2-(1H-tetrazole-5yl)-1H-pyrrol-1-yl]phenylmethyl}-2,4-dihydro-2-(2,6-dichloridephenyl)-3H-1,2,4-triazol-3-one, a New Angiotenzin Type 1 Receptor Antagonistin Rat Plasmsby LC-ESI-MS: Application to Pharmacokinetic Studies // *Chromatographia.* – 2007. – V. 66, N 1–2. – P. 55–56.

Надійшла до редакції 1.07.2013.

СИНТЕЗ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
ГИДРАЗИДОВ И ИЛИДЕНГИДРАЗИДОВ 2-(5-(4-МЕТОКСИФЕНИЛ),
(3,4,5-ТРИМЕТОКСИФЕНИЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ИЛТИО) АЦЕТАТНЫХ КИСЛОТ

Ключевые слова: 1,2,4-триазол, синтез, гидразиды, илиденгидразиды

А Н Н О Т А Ц И Я

Научная статья посвящена важной проблеме фармацевтической науки, а именно – разработке новых, малотоксичных и высокоэффективных отечественных лекарственных средств с широким спектром биологической активности, которые могли бы конкурировать с дорогими импортными препаратами, что является одним из актуальных заданий фармацевтической науки.

Основная цель работы – поиск новых высокоэффективных и малотоксичных соединений с потенциальной фармакологической активностью, установление закономерностей взаимосвязи между химическим строением и биологическим действием новых соединений на основе S-производных 5-(4-метоксифенил), (3,4,5-триметоксифенил)-1Н-1,2,4-триазол-3-тиона.

В работе использованы химические и физико-химические методы (элементный анализ, ИК- и УФ-спектрофотометрия, ПМР- и мас-спектрометрия, тонкослойная хроматография). Противомикробную активность изучали на кафедре микробиологии и вирусологии Запорожского государственного медицинского университета *in vitro* методом «серийных разведений» на жидкой питающей среде.

Разработаны препаративные методы синтеза, синтезировано, установлено строение и индивидуальность, изучены физико-химические свойства 5-(4-метоксифенил)-1,2,4-триазол-3-тиона, 5-(3,4,5-триметоксифенил)-1,2,4-триазол-3-тиона, 2-(5-(4-метоксифенил), (3,4,5-триметоксифенил)-1,2,4-триазол-3-илтио) ацетатных кислот, их гидразидов и илиденгидразидов. Изучена противомикробная активность синтезированных соединений.

Изучение противомикробной активности новых синтезированных соединений позволило установить влияние наличия и характера заместителей на данный вид действия. Исследования показали, что введение метоксифенильного радикала в 5 положение ядра триазолового цикла значительно повышает показатели противомикробной активности. Наибольшую противомикробную активностью проявляют вещества с 3,4,5-триметоксифенильным радикалом.

Разработаны препаративные методы синтеза гидразидов и илиденгидразидов 2-(5-R-1,2,4-триазол-3-илтио) ацетатных кислот, которые стали полупродуктами для получения бензилиденгидразидов.

Проведено подтверждение строения, установление индивидуальности и чистоты полученных веществ при комплексном использовании химических превращений, встречного синтеза, элементного анализа, ИК-спектрометрии, ПМР-спектроскопии, мас-спектрометрии тонкослойной хроматографии.

Исследована противомикробная активностью полученных соединений, при этом установлена закономерность влияния метоксифенильных радикалов на противомикробное действие.

THE SYNTHESIS AND PHYSICAL-CHEMICAL RESEARCH OF
HYDRAZIDES AND YLIDENHYDRAZIDES OF 2-(5-(4-METHOXYPHENYL),
(3,4,5-THREEMETHOXYPHENYL)-1,2,4-TRIAZOLE-3-ILTHIO) ACETATE ACIDS

Key words: 1,2,4-triazole, synthesis, hydrazides, ylidenhydrazides

ABSTRACT

This scientific article is devoted to the important issue of pharmaceutical science – namely, the development of new, low-toxic and highly-efficient medicines with a wide spectrum of biological activity which could compete with expensive imported medicines, and this is one of the important tasks of pharmaceutical science.

The main purpose of our work is the search of new high-efficient and low-toxic compounds with potential pharmacological activities, determination of regularities between chemical structure and biological activity of new compounds based on the S-derivatives of 5-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazole-3-thione and 5-(3,4,5-threemethoxyphenyl)-1,2,4-triazole-3-thione.

Such chemical methods as alkylation, etherification, nucleophilic substitution and physical-chemical methods (elemental analysis, IR and UV spectrophotometry, NMR and mass spectrometry, thin-layer chromatography) have been used during our work.

The methods of synthesis, have been developed, the structure and individuality have been identified, physical-chemical properties of 5-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazole-3-thione, 5-(3,4,5-threemethoxyphenyl)-1,2,4-triazole-3-thione, 2-(5-(4-methoxyphenyl), (3,4,5-threemethoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-ylthio) acetate acid, their hydrazides and ylidenhydrazides have been studied.

The study of the antimicrobial activity of newly synthesized compounds has allowed to establish the influence of the presence and nature of the substituents on this type of action. Studies have shown that the introduction of a methoxyphenyl radical in the 5 position of the nucleus triazole cycle significantly increases the performance of antimicrobial activity. The largest exhibit antimicrobial activity of substance with 3,4,5-trimethoxyphenyl radical.

Preparative methods of synthesis of hydrazides and ylidenhydrazides among 2-(5-R-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetate acids have been developed, these substances are intermediates for benzyldienhydrazides.

The verification of the structure has been conducted, the identity and purity of the substances have been obtained by using the complex of chemical transformations, counter synthesis, elemental analysis, IR spectroscopy, NMR spectroscopy, mass spectrometry, and thin layer chromatography.

Antimicrobial activity of the obtained compounds with established law methoxyphenyl radical impact on antimicrobial action was been investigated. The applic for patent of Ukraine by results of biological tests has been issued.

Електронна адреса для листування з авторами: Sameluk@bk.ru