

УДК 547.792'831:543.382

Т. М. КАПЛАУШЕНКО, О. І. ПАНАСЕНКО, Ю. М. КУЧЕРЯВИЙ

Запорізький державний медичний університет

ОКИСНЕННЯ 2-(5-(ХІНОЛІН-2-ІЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)ТІО)ЕТАНОВОЇ КИСЛОТИ ТА ЇЇ ЕСТЕРІВ ДО 3-ІЛСУЛЬФІНІЛ- ТА 3-ІЛСУЛЬФОНІЛПОХІДНИХ

Однією з пріоритетних задач сучасної фармацевтичної науки є синтез біологічно активних сполук та створення на їх основі нових високоефективних лікарських засобів, які б могли конкурувати з дорогими імпортованими препаратами. Велику зацікавленість у цьому плані викликають гетероциклічні системи, зокрема 3-тіопохідні 1,2,4-триазолу, що містять хіноліновий радикал у п'ятому положенні 1,2,4-триазолового циклу. Ядро 1,2,4-триазолу є структурним фрагментом багатьох синтетичних лікарських засобів з протигрибковою (флуконазол, інтраконазол), антидепресивною (тразодон, альпразолам), противірусною (тіотриазолін), гепатопротекторною та ранозагоювальною активністю. Високі біологічні властивості виявлено також у речовин, що містять хінолінові замісники. Таким чином, синтез нових молекул у ряду похідних 1,2,4-триазолу є перспективним та актуальним напрямком науки, має теоретичну і практичну значимість.

Ключові слова: 1,2,4-триазол; синтез; хімічні властивості; хромато-мас-спектрометрія

ВСТУП

Кінець ХХ століття в свій час знаменувався стрімким розвитком науки та появою на світ численної кількості винаходів. Не виключенням у цьому плані стала і фармацевтична галузь науки, адже стосовно синтезу 1,2,4-триазол-3-тіонів була створена потужна теоретична та практична наукова база. Цей факт зумовлений тим, що 1,2,4-триазолі використовують не тільки задля створення лікарських засобів, а також і для виготовлення продукції, що широко застосовується у сільському господарстві, промисловості, різноманітних галузях науки тощо. Зокрема широко висвітлено інформацію про методи отримання 3-тіо-1,2,4-триазолів, але за останні роки не відомі матеріали, які б узагальнювали методи синтезу 2-(5-(хінолін-2-іл)-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанової кислоти та її похідних, що розширює синтетичні можливості на шляху пошуку біологічно активних речовин. Отже, вищевказані факти надають актуальності нашому дослідженню [2, 5, 7].

Метою нашого дослідження є окиснення 2-(5-(хінолін-2-іл)-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанової кислоти та її естерів до відповідних 3-ілсульфініл-та 3-ілсульфонілопохідних, вивчення їх фізико-хімічних властивостей.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В якості вихідних речовин були використані 2-(5-(хінолін-2-іл)-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанова кислота

та її естери, синтезовані нами попередньо за відомими в літературі методиками. Окиснення атома Сульфуру вихідних сполук (I-V, рис.) до чотиривалентного стану проводили в середовищі 1,4-діоксану з додаванням розчину калію гідрогенпероксосульфату при температурі, не вищій за 0 °С. Отримання 3-ілсульфонілопохідних (сполуки 5-9, рис.) проводили шляхом додавання 33 % розчину гідрогену пероксиду до відповідних вихідних сполук (I-V, рис.) у середовищі концентрованої кислоти ацетатної при кімнатній температурі або з нагріванням на водяній бані при $t = 75\text{ °C}$ [1, 3, 6].

Будова синтезованих сполук підтверджена комплексом сучасних фізико-хімічних методів, а саме елементним аналізом (табл. 1), даними високоефективної рідинної хромато-мас-спектрометрії, ІЧ-спектрофотометрії (табл. 2, 3).

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Естери 2-(5-(хінолін-2-іл)-1,2,4-триазол-3-іл)сульфініл)етанової кислоти (1-4, табл. 1)

До суміші 0,01 Моль відповідного естеру 2-(5-(хінолі-2-іл)-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанової кислоти (I-IV) у 10 мл 1,4-діоксану додають 0,01 Моль розчину калію гідрогенпероксосульфату і залишають на 24 год при температурі, не вищій за 0 °С. Осади продуктів реакції відфільтровують, при цьому отримують сполуки 1-4. Світло-жовті кристалічні речовини мало розчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу сполуки 1-4 очищені кристалізацією з суміші ацетатна кислота-вода 1 : 1.

© Каплаушенко Т. М., Панасенко О. І.,
Кучерявий Ю. М., 2016

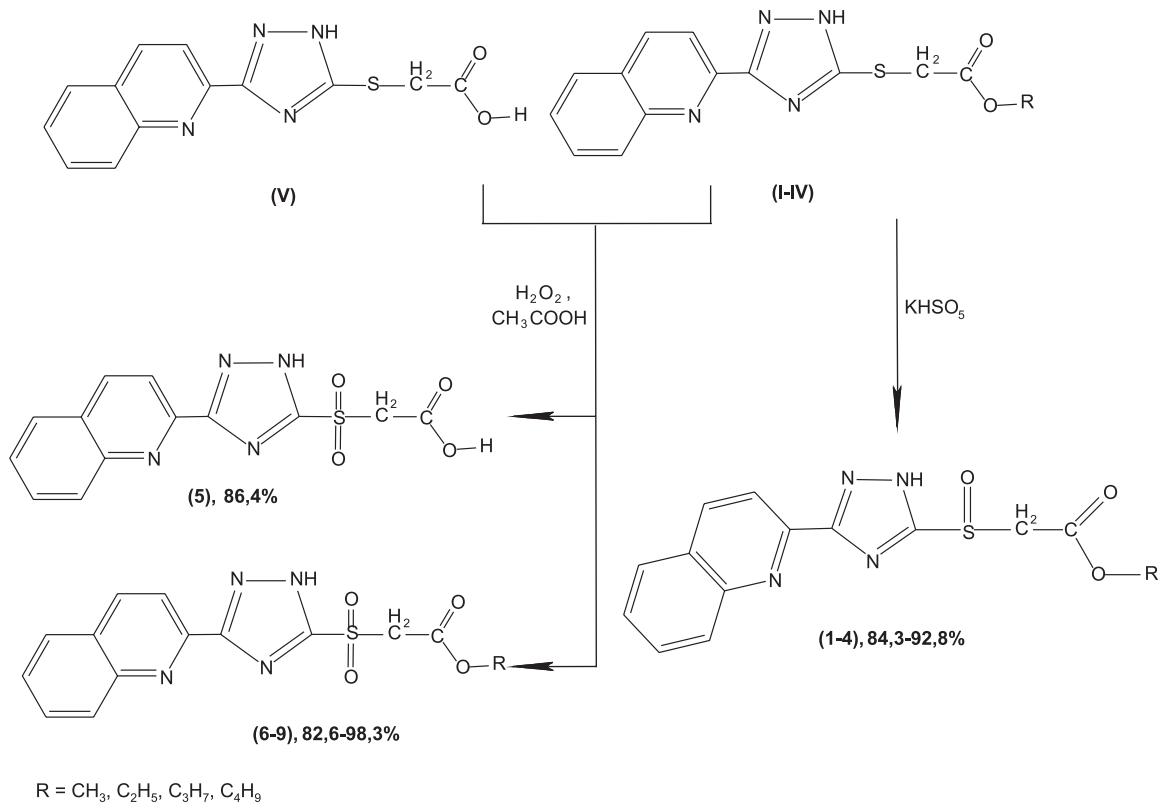


Рис. Схема синтезу 2-(5-(хінолін-2-іл)-1,2,4-триазол-3-іл)сульфоніл)етанової кислоти, її естерів та естерів 2-(5-(хінолін-2-іл)-1,2,4-триазол-3-іл)сульфініл)етанової кислоти.

2-(4-(хінолін-2-іл)-1,2,4-триазол-3-іл)сульфо-ніл)етанова кислота (5) та її естери (6-9, табл. 1)

Спосіб А. До розчину 0,01 моль 2-(4-(хінолін-2-іл)-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанової кислоти (V) в 30 мл концентрованої ацетатної кислоти додають 5 мл 33 % розчину гідрогену пероксиду. Суміш залишають при кімнатній температурі на 56 год, розчинник випаровують.

Спосіб Б. До розчину 0,01 моль 2-(4-(хінолін-2-іл)-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанової кислоти (V) або до розчинів 0,01 моль естерів 2-(4-(хінолін-2-іл)-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанової кислоти (I-IV) в 30 мл концентрованої ацетатної кислоти додають 5 мл 33 %

розчину гідрогену пероксиду. Суміш нагрівають протягом 5 год на водяній бані при температурі 75 °С, розчинник випаровують. Кристалічні речовини білого (7, 8) та жовтого (5, 6, 9) кольору важко розчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу 2-(4-(хінолін-2-іл)-1,2,4-триазол-3-іл)сульфоніл)етанової кислоти (5) вона була перекристалізована з ДМФА, а її метиловий естер (6) – із суміші метанол : вода 1 : 1. Етиловий (7), пропіловий (8) та бутиловий (9) естери 2-(4-(хінолін-2-іл)-1,2,4-триазол-3-іл)сульфо)етанової кислоти очищені кристалізацією із суміші ацетатна кислота:вода 1 : 1.

Таблиця 1

ФІЗИКО-ХІМІЧНІ КОНСТАНТИ 2-(5-(ХІНОЛІН-2-ІЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)СУЛЬФОНІЛ)ЕТАНОВОЇ КИСЛОТИ, ЇЇ ЕСТЕРІВ ТА ЕСТЕРІВ 2-(5-(ХІНОЛІН-2-ІЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)СУЛЬФІНІЛ)ЕТАНОВОЇ КИСЛОТИ

Сполука	R ₁	Т. пл., °С	Брутто-формула	Вихід, %	Знайдено, %				Обчислено, %			
					С	Н	N	S	С	Н	N	S
1	CH ₃	>220	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O ₃ S	90,1	53,07	3,78	17,85	10,07	53,16	3,82	17,71	10,14
2	C ₂ H ₅	201-203	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O ₃ S	84,3	54,47	4,96	17,02	9,90	54,53	4,87	16,96	9,71
3	C ₃ H ₇	216-218	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₃ S	92,8	55,83	4,68	16,35	9,24	55,80	4,68	16,27	9,31
4	C ₄ H ₉	>220	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₃ S	87,7	57,09	4,94	16,62	8,96	56,97	5,06	15,63	8,95
5	H	>285	C ₁₃ H ₁₀ N ₄ O ₃ S	86,4	48,94	3,17	17,74	9,98	49,05	3,17	17,60	10,07
6	CH ₃	>220	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O ₄ S	86,9	50,67	3,69	16,89	9,54	50,60	3,64	16,86	9,65
7	C ₂ H ₅	197-199	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O ₄ S	98,3	52,19	3,98	16,14	16,24	52,02	4,07	16,18	9,26
8	C ₃ H ₇	202-204	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₄ S	82,6	53,30	4,47	15,60	8,88	53,32	4,47	15,55	8,90
9	C ₄ H ₉	102-104	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₄ S	94,8	54,47	4,93	15,05	8,54	54,53	4,85	14,96	8,56

Таблиця 2

**МАКСИМУМИ ПОГЛИНАННЯ В ІЧ-СПЕКТРАХ ЕСТЕРІВ
2-(5-(ХІНОЛІН-2-ІЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)СУЛЬФІНІЛ) ЕТАНОВОЇ КИСЛОТИ**

Сполука	Частота поглинання, см ⁻¹					
	$\nu_{C-N_{цикл}}$	$\nu_{CH_3}^{s/as}$	$\nu_{H_{ин}}$	ν_{R_2SO}	ν_{C-O-C}	ν_{C-S}
1	1647	2840/3055	1510	1083	1744	654
2	1570	2875/2990	1570	1054	1730	634
3	1595	2860/2975	1538	1017	1730	635
4	1630	2875/2958	1523	1063	1726	690

Таблиця 3

**МАКСИМУМИ ПОГЛИНАННЯ В ІЧ-СПЕКТРАХ
2-(5-(ХІНОЛІН-2-ІЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)СУЛЬФІНІЛ)ЕТАНОВОЇ КИСЛОТИ ТА ЇЇ ЕСТЕРІВ**

Сполука	Частота поглинання, см ⁻¹					
	$\nu_{C=N_{у циклі}}$	$\nu_{H_{ин}}$	ν_{C-S}	$\nu_{-CH_2-}^{s/as}$	ν_{C-O-C}	$\nu_{-R_2SO_2-}$
5	1620	1502	623	2880/2919	1704	1134
6	1648	1510	632	2870/2905	1725	1140
7	1635	1542	634	2885/2915	1740	1136
8	1608	1515	759	2890/2902	1712	1138
9	1610	1520	733	2810/2915	1724	1139

Проба змішування речовини 5, отриманої за способами А і Б, не дала депресії температури плавлення.

Хімічні назви сполук наведені згідно з номенклатурою IUPAC (1979 рік) і рекомендаціями IUPAC (1993 рік).

Вивчення деяких фізико-хімічних властивостей синтезованих сполук проводили згідно з методами, наведеними у Державній фармакопеї України (ДФУ, вид. 1). Температуру плавлення визначали капілярним способом (2.2.14) на приладі ПТП (М).

Елементний склад нових сполук встановлено на елементному аналізаторі ELEMENTAR vario EL cube (стандарт – сульфаніламід).

ІЧ-спектри записувались у таблетках калію броміду (концентрація речовини 1 %) на спектрофотометрі Specord M-80 в ділянці 4000-500 см⁻¹ (умови сканування: щільова програма 3.0, постійна часу – $\tau = 3$ с, час сканування 33 хв). Таблетки готувалися спільним розтиранням 200 мг калію броміду і 2 мг досліджуваної сполуки з наступним пресуванням.

¹H ЯМР-спектри реєструвались на спектрофотометрії ядерного магнітного резонансу «Varian VXR-300», розчинник DMSO-D₆, на внутрішній стандарт – тетраметилсилан і розшифровувались за допомогою комп'ютерної програми ADVASP 143.

Розрахунки електронних структур молекул проводили напівемпіричним методом AM1 (MOPAC 2000) з повною оптимізацією геометричної будови молекули для одержання значень енергій молекулярних орбіталей з використанням програми Nupreg Chem® 6.0.

Мас-спектральні дослідження синтезованих сполук проводили на приладі Varian 1200L, іонізація здійснюється електронним ударом (70 eV) при прямому

введенні зразка. Температура іонного джерела – 200 °С; нагрівання відбувається від 25 °С до 390 °С зі швидкістю 300 С/хв.

Хромато-мас і УФ-спектри отримані з використанням прибору LC MS: Agilent 1260 Infinity HPLC System (Degasser, Binary Pump, Autosampler, Thermostat Column Compartment, DAD); Agilent single-quadrupole mass spectrometer 6120 with electrospray ion-source (ESI); OpenLAB CDS Software. Умови проведення ВЕРХ-МС вивчення: 1) Binary gradient. А: H₂O (HCOOH 0.1 %), В: CH₃CN (HCOOH 0.1 %). 2) Column. Zorbax SB-C18, 30 mm × 4.6 mm, 1.8 μm. 3) Column temperature: 25 °С. 4) DAD: 210, 254, 280 nm. 5) Ion Source: API-ES. 6) Scan. Mass Range: 160-500. 7) Fragmentor: 10V. 8) Positive polarity. Інші реактиви були не нижчі за кваліфікацію для ВЕРХ.

Хроматографію в тонкому шарі сорбенту проводили на пластинках силікагель 60 ALUGRAMSill G\UV254 (алюм. підкл. 20 × 20) (Махерей-Нагель), або силікагель 60 ALUGRAMSill G\UV254 (алюм. підкл. 10 × 20) (Махерей-Нагель).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати визначення елементного складу показали (табл. 1), що експериментальні дані не відрізняються від теоретичних більш ніж на 0,29 %.

В ІЧ-спектрах синтезованих естерів (1-4) наявні смуги поглинання –C=N-груп при 1647-1595 см⁻¹, C-S-груп – при 690-635 см⁻¹, смуг поглинання хінолінового замісника – при 1570-1523 см⁻¹, також смуги у межах 1744-1726 см⁻¹, що характеризуються смугами поглинання C-O-C-груп і смуги в інтервалі 1083-1017 см⁻¹, характерні для R₂SO-груп [4] (рис.).

ІЧ-спектри синтезованих естерів (6-9) характеризуються наявністю смуг поглинання $\text{C}=\text{N}$ -груп при $1648\text{-}1608\text{ cm}^{-1}$, $\text{C}-\text{S}$ -груп – при $759\text{-}623\text{ cm}^{-1}$, смуг поглинання хінолінового циклу при $1542\text{-}1502\text{ cm}^{-1}$, а також смуг у межах $1740\text{-}1712\text{ cm}^{-1}$, що вказують на наявність $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ -груп, і смуг в інтервалі $1140\text{-}1134\text{ cm}^{-1}$, притаманних R_2SO_2 -групам [4] (рис.).

ВИСНОВКИ

1. Розроблені ефективні методики отримання 2-(5-(хінолін-2-іл)-1,2,4-триазол-3-іл)сульфоніл)етанової кислоти та її естерів, а також естерів 2-(5-(хінолін-2-іл)-1,2,4-триазол-3-іл)сульфініл)етанової кислоти. Всього синтезовано 9 нових речовин.
2. Структуру синтезованих сполук підтверджено комплексним використанням сучасних фізико-хімічних методів аналізу.
3. На наступному етапі дослідження планується встановлення показників біологічної активності синтезованих сполук.

Перспективи подальших наукових досліджень

Перспективою проведених досліджень є встановлення показників гострої токсичності та подальше вивчення фармакологічних властивостей синтезованих сполук.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Каплаушенко А. Г. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості S-похідних 5-(2-, 3-, 4-нітро-феніл)-1,2,4-триазол-3-тіонів: дис. ... канд. фармацевт. наук. – Запоріжжя, 2005. – 201 с.
2. Колесник Ю. М. Похідні 4-аміно та 3-тіо-1,2,4-триазолу як потенційні лікарські засоби: [монографія] / [Ю. М. Колесник, А. Г. Каплаушенко, Є. Г. Книш та ін.]. – Запоріжжя, 2014. – 278 с.
3. Кучерявий Ю. М. Синтез 5-(феноксиметил)-4-R-3-алкілтіо-1,2,4-триазолів та їх подальше окиснення до 3-алкілсульфонілпохідних / Ю. М. Кучерявий, А. Г. Каплаушенко, Ф. Ал. Зедан // Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики. – 2015. – № 19. – С. 14-18.
4. Тарасевич Б. Н. ИК-спектры основных классов органических соединений: [справ. матер.]. – М.: МГУ, 2012. – 54 с.
5. Щербак М. О. Методи синтезу, фізико-хімічні властивості та подальші перетворення в ряду 4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіонів / М. О. Щербак, А. Г. Каплаушенко // Фармац журн. – 2013. – № 2. – С. 10-19.
6. Anisimov A. V. Oxidation of organic sulfur compounds with hydrogen peroxide in the presence of crown ethers / [A. V. Anisimov, V. T. Pham, A. V. Tarakanova et al.] // Moscow University Chemistry Bull. – 2008. – С. 48-54.
7. Samelyuk Y. G. Synthesis of 3-alkylthio(sulfo)-1,2,4-triazoles, containing methoxyphenyl substituents at C⁵ atoms, their antipyretic activity, propensity to adsorption and acute toxicity / Y. G. Samelyuk, A. G. Kaplaushenko // J. of Chem. and Pharmac. Res. – 2014. – № 6. – С. 1117-1121.

УДК 547.792'831:543.382**Т. Н. Каплаушенко, А. И. Панасенко, Ю. Н. Кучерявый****ОКИСЛЕНИЕ 2-(5-(ХИНОЛИН-2-ИЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ИЛ)ТИО)-ЭТАНОВОЙ КИСЛОТЫ И ЕЕ ЭФИРОВ ДО 3-ИЛСУЛЬФИНИЛ- И 3-ИЛСУЛЬФОНИЛПРОИЗВОДНЫХ**

Одной из приоритетных задач современной фармацевтической науки является синтез биологически активных соединений и создание на их основе новых высокоэффективных лекарственных средств, которые могли бы конкурировать с дорогими импортными препаратами. Большой интерес в этом плане вызывают гетероциклические системы, в том числе 3-тиопроизводные 1,2,4-триазола, содержащие хинолиновый радикал в пятом положении 1,2,4-триазолового цикла. Ядро 1,2,4-триазола является структурным фрагментом многих синтетических лекарственных средств с противогрибковой (флуконазол, итраконазол), антидепрессивной (тразодон, альпразолам), противовирусной (тиотриазолин), гепатопротекторной и ранозаживляющей активностью. Высокие биологические свойства обнаружены также у веществ, содержащих хинолиновые заместители. Таким образом, синтез новых молекул в ряде производных 1,2,4-триазола является перспективным и актуальным направлением науки, имеет теоретическую и практическую значимость.

Ключевые слова: 1,2,4-триазол; синтез; химические свойства; хромато-масс-спектрометрия

UDC 547.792'831:543.382**Т. М. Kaplaushenko, O. I. Panasenko, Yu. M. Kucheryavyi****OXYDATION OF 2-(5-(QUINOLINE-2-YL)-1,2,4-TRIAZOLE-3-YL)THIO)ETHANOIC ACID AND ITS ESTERS TO 3-YLSULFONYL- AND 3-YLSULFINYLDERIVATIVES**

One of priority tasks of modern pharmaceutical science is the synthesis of biologically active compounds and creation of new highly effective drugs which could compete with expensive imported medicines. The heterocyclic systems, including a 3-thioderivatives of 1,2,4-triazoles containing quinoline radical in the fifth position of 1,2,4-triazole cycle cause the interest in this branch of chemistry. The nucleus of 1,2,4-triazole is a structural fragment of many synthetic drugs with antifungal (flucanazole, itraconazole) antidepressant (trazodone, alprazolam), antiviral (thiotriazolin), hepatoprotective and wound healing activities. High biological properties also have been found in substances containing quinoline substituents. So, the synthesis of new molecules in the range of 1,2,4-triazole derivatives is prospective and actual direction of science. It has theoretical and practical significance.

Key words: 1,2,4-triazole; synthesis; chemical properties; HPLC-MS

Адреса для листування:

69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, к. 326.

Тел. (095) 3506704.

Запорізький державний медичний університет

Надійшла до редакції 31.05.2016 р.