



Вивчення оптичної активності деяких S-похідних 4-R-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолів

Є. О. Карпун ^{ID}*^{A,B,C,D,E}, С. О. Борсук ^{ID}^{B,C}, Л. І. Кучеренко ^{ID}^F, В. В. Парченко ^{ID}^{A,F}

Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Майже половина ліків, що нині випускають, є хіральними сполуками, і майже 90 % від цих сполук – рацемати, що складаються з еквімолярної суміші двох енантіомерів. Хоча вони мають однакову хімічну структуру, більшість оптичних ізомерів хіральних речовин мають помітні відмінності за біологічною активністю. Відомо, що майже невід'ємною частиною прогресивного дизайну лікарських засобів стала наявність як мінімум одного асиметричного атома.

Мета роботи – визначення величини кута обертання площини поляризації розчинів деяких S-похідних 4-R-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолів і встановлення закономірностей між будовою досліджуваних молекул та їхньою оптичною активністю.

Матеріали та методи. Предмет дослідження – 2-[5-R₁-4R₂-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-1-арилетаноли. Дослідження величини кута обертання площини поляризації розчинів нових синтезованих сполук здійснили за допомогою поляриметра Atago AP-300 та відповідно до фізико-хімічного методу аналізу ДФУ 2.2.7 «Оптичне обертання».

Результати. Результати фізико-хімічного аналізу показали: сполуки, що дослідили, мають оптичну активність. Найбільше значення величини питомого обертання має сполука 1-(((4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етан-1-ол (+43° [град·г/см³·дм]). Єдина лівообертальна речовина – 1-(4-фторфеніл)-2-(((4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етан-1-ол зі значенням питомого обертання [α]_{D20} = -43° [град·г/см³·дм].

Висновки. У результаті дослідження з'ясували, що 1-(4-фторфеніл)-2-(((4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етан-1-ол може обертати площину поляризації світла вліво. Це свідчить про перевагу S-енантіомера в рацемічній суміші, і тому ця сполука викликає чималий інтерес для продовження доклінічного дослідження. Всі інші аналізовані сполуки також виявляють себе як оптичні ізомери.

Ключові слова: 1,2,4-тріазол, оптична активність, поляриметрия, енантіомери.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2022. Т. 15, № 2(39). С. 128–132

The study of the optical activity of some S-derivatives 4-R-5-(((3-(pyridin-4-yl)-1H-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4H-1, 2,4-triazole-3-thiols

Ye. O. Karpun, S. O. Borsuk, L. I. Kucherenko, V. V. Parchenko

About half of the drugs currently produced are chiral compounds, and about 90 % of these compounds are sold as racemates, consisting of an equimolar mixture of two enantiomers. Although they have the same chemical structure, most of the optical isomers of chiral substances show marked differences in biological activity. It is known that the presence of a single asymmetric atom has become almost an integral part of advanced drug design.

The aim of this work was to determine the angle of rotation of the polarization plane of solutions of some S-derivatives of 4-R-5-(((3-(pyridin-4-yl)-1H-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiols and the establishment of regularities between the structure of the studied molecules and their optical activity.

Materials and methods. The subject of the study was 2-[5-R₁-4R₂-1,2,4-triazole-3-ylthio]-1-aryletanols. The study of the angle of rotation of the plane of polarization of solutions of newly synthesized compounds was carried out using an Atago AP-300 polarimeter and the DFU 2.2.7 physical-chemical analysis method "Optical rotation".

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/255791>

UDC 547.792'821'367:544.164

DOI: [10.14739/2409-2932.2022.2.255791](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.2.255791)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (2), 128–132

Key words: 1,2,4-triazole, optical activity, polarimetry, enantiomers.

*E-mail: ekarpun@yahoo.com

Received: 28.04.2022 // Revised: 13.05.2022 // Accepted: 16.05.2022

Results. The results of the physical-chemical analysis were carried out that the studied compounds exhibit optical activity. The compound 1-((4-methyl-5-(((3-(pyridin-4-yl)-1*H*-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)-2-phenylethan-1-ol (+43° [deg·g/cm³·dm]). The only levorotatory substance was 1-(4-fluorophenyl)-2-((4-methyl-5-(((3-(pyridin-4-yl)-1*H*-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethan-1-ol with specific rotation $[\alpha]_{D20} = -43^{\circ}$ [deg·g/cm³·dm].

Conclusions. Studies had shown that 1-(4-fluorophenyl)-2-((4-methyl-5-(((3-(pyridin-4-yl)-1*H*-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethan-1-ol was able to rotate the light polarization plane to the left, which was evidence of the advantage of the *S*-enantiomer in the racemic mixture, and therefore this compound was considerable interest for further preclinical research. Also, all other analyzed compounds behave as optical isomers.

Key words: 1,2,4-triazole, optical activity, polarimetry, enantiomers.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (2), 128–132

Оптичні ізомери – молекули, що мають однакову структурну формулу, але несумісні зі своїм дзеркальним відображенням. Найпростіший приклад такої молекули – атом Карбону з чотирма різними замісниками. Наприклад, CHClBrF або аланін $\text{CH}_3\text{CHNH}_2\text{COOH}$. Оптичні ізомери мають однаковий колір, температуру кипіння, густину, але такі речовини мають цікаву фізичну властивість – обертають площину поляризації пропущеного через них поляризованого світла. Один ізомер обертає її ліворуч, інший – праворуч.

Атом Карбону з чотирма різними замісниками називається хіральним атомом (від грецького *heiros* – долоня; це той самий корінь, що й у слові хіромантия). Чим більше хіральных атомів у молекулі, тим більше у речовини може бути оптичних ізомерів. Асиметричними можуть бути й інші атоми, як-от атоми Нітрогену, Сульфору, Фосфору. Сполуки, що мають один асиметричний атом Карбону, існують як два ізомери, що співвідносяться до свого дзеркального відображення, – правообертальні *D*- і лівообертальні *L*-ізомери [1]. Нині відома й інша, так звана *R*-, *S*-номенклатура оптичних ізомерів (від *rectus* – правий, *sinister* – лівий) за проєкцією Фішера, в якій молодший заступник (зазвичай атом *H*) розташований на одному з горизонтальних зв'язків [2]. Особливість усіх живих організмів полягає у тому, що органічні сполуки представлені одним із можливих оптично активних стереоізомерів. Всі амінокислоти, що входять до складу природних білків, складаються з *L*-цукрів, які утворюють полісахариди *D*-форм, крім гліцину. Під час синтезу органічних речовин у лабораторних умовах завжди отримують рівномірну суміш обох форм стереоізомерів – так звана рацемічна суміш. У цьому полягає принципова різниця між органічними речовинами, що синтезовані в живій клітині, й тими, що отримали в лабораторних умовах [3].

Відомо, що всі білки на нашій планеті побудовані тільки з лівообертальних амінокислот, а нуклеїнові кислоти – з цукрів. Цю властивість називають хіральною чистотою та вважають однією з фундаментальних характеристик живого. Оскільки при будь-якому абіогенному синтезі (наприклад, в апараті Міллера) амінокислоти, що утворюються, складатимуться з приблизно рівних часток право- і лівообертальних ізомерів, лише 15 % синтетичних ліків виробляють як окремі стереоізомери, а 85 % є сумішшю ізомерів [4]. Однак сучасні методи дають змогу отримувати в чистому вигляді окремі ізомери та обирати з них ті, що мають найбільш виражені ефекти та/або найменшу токсичність [5].

Вперше оптичну активність виявили в 1811 році [6]. Кілька років потому Біо показав, що це явище характерне для деяких природних сполук, їхні розчини можуть обертати площину поляризації поляризованого світла. Оптичну активність можна визначити за допомогою поляриметра [7].

Похідні 1,2,4-тріазолів характеризуються різними видами біологічної активності. Особливої уваги заслуговують 2-[5-*R*₁-4-*R*₂-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-1-арилетаноли, що мають хіральний атом Карбону. Наголосимо, що спирти мають високу регенеративну дію. Окремі з них використовують для синтезу волокон органічного напівпровідника поліацетилену, що необхідний для створення гнучких дисплеїв. Протимікробну та антигрибкову активність має 2-(2,4-дифторфеніл)-1,3-біс-1,2,4-тріазол-1-іл-пропан-2-ол – субстанція ефективних ліків.

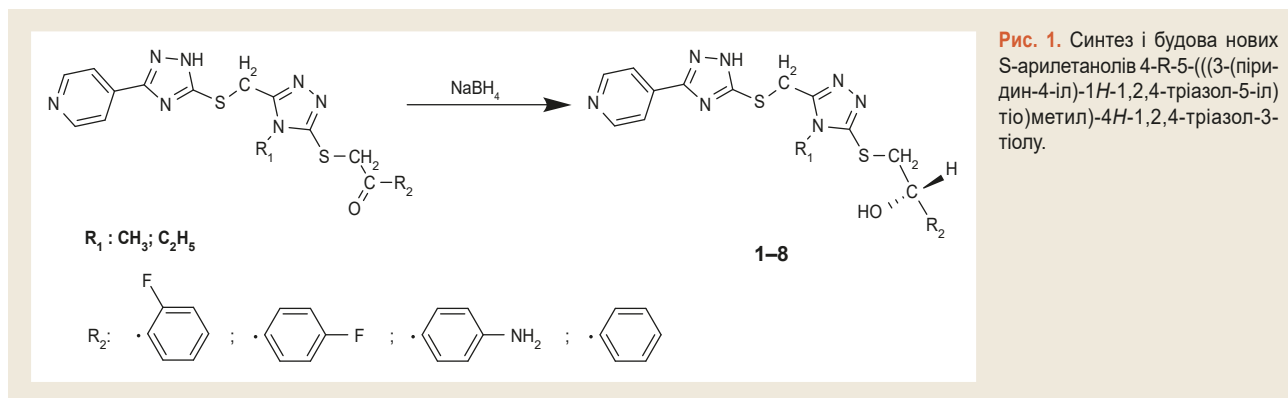
Отже, дослідження оптичної активності нових похідних 1,2,4-тріазолу – раціональний інструмент на шляху пошуку нових біологічно активних молекул, встановлення певних закономірностей. Подібні випробування в комплексі з іншими методами можуть скоротити тривалість та багатоступеневі біологічні дослідження.

Мета роботи

Визначення величини кута обертання площини поляризації розчинів деяких *S*-похідних 4-*R*-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іолів і встановлення закономірностей між будовою досліджуваних молекул та їхньою оптичною активністю.

Матеріали і методи дослідження

Предметом дослідження стали 1-(4-фторфеніл)-2-((4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етан-1-ол (1), 2-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-(4-фторфеніл)етан-1-ол (2), 1-(2-фторфеніл)-2-((4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етан-1-ол (3), 2-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-(2-фторфеніл)етан-1-ол (4), 1-(4-амінофеніл)-2-((4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етан-1-ол (5), 1-(4-амінофеніл)-2-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етан-1-ол (6).



тіо)етан-1-ол (**6**), 1-((4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-2-фенілетан-1-ол (**7**), 1-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-2-фенілетан-1-ол (**8**) (рис. 1).

1-(4-фторфеніл)-2-((4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етан-1-ол. Вихід: 72 %; $T_{\text{пл}}$: 179–181 °C; ІЧ (ν , cm^{-1}): 3429 (N-H), 3405 (O-H), 3064–3032 (C-H_{ар.}), 2991–2980 (C-H_{ал.}), 1578 (C=N). $C_{19}H_{18}FN_7OS_2$ Обчислено (%): C, 51.45; H, 4.09; N, 22.11; S, 14.46. Знайдено: C 51.36, H 4.17, N 22.25, S 14.31.

2-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-1-(4-фторфеніл)етан-1-ол. Вихід: 76 %; $T_{\text{пл}}$: 195–196 °C; ІЧ (ν , cm^{-1}): 3449 (N-H), 3412 (O-H), 3079–3059 (C-H_{ар.}), 3015–2989 (C-H_{ал.}), 1586 (C=N). $C_{20}H_{20}FN_7OS_2$ Обчислено (%): C, 52.50; H, 4.41; N, 21.43; S, 14.01. Знайдено: C 52.36, H 4.53, N 21.38, S 14.08.

1-(2-фторфеніл)-2-((4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етан-1-ол. Вихід: 68 %; $T_{\text{пл}}$: 168–169 °C; ІЧ (ν , cm^{-1}): 3438 (N-H), 3411 (O-H), 3059–3038 (C-H_{ар.}), 2994–2979 (C-H_{ал.}), 1565 (C=N). $C_{19}H_{18}FN_7OS_2$ Обчислено (%): C, 51.45; H, 4.09; N, 22.11; S, 14.46. Знайдено: C 51.57, H 4.14, N 22.02, S 14.35.

2-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-1-(2-фторфеніл)етан-1-ол. Вихід: 69 %; $T_{\text{пл}}$: 181–182 °C; ІЧ (ν , cm^{-1}): 3448 (N-H), 3420 (O-H), 3052–3023 (C-H_{ар.}), 2995–2982 (C-H_{ал.}), 1574 (C=N). $C_{20}H_{20}FN_7OS_2$ Обчислено (%): C, 52.50; H, 4.41; N, 21.43; S, 14.01. Знайдено: C 52.45, H 4.35, N 21.49, S 14.20.

1-(4-амінофеніл)-2-((4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етан-1-ол. Вихід: 73 %; $T_{\text{пл}}$: 186–187 °C; ІЧ (ν , cm^{-1}): 3463–3443 (N-H), 3397 (O-H), 3061–3040 (C-H_{ар.}), 2988–2974 (C-H_{ал.}), 1574 (C=N). $C_{19}H_{20}N_8OS_2$ Обчислено (%): C, 51.80; H, 4.58; N, 25.44; S, 14.55. Знайдено: C 51.89, H 4.50, N 25.38, S 14.68.

1-(4-амінофеніл)-2-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етан-1-ол. Вихід: 70 %; $T_{\text{пл}}$: 179–180 °C; ІЧ (ν , cm^{-1}): 3452–3429 (N-H), 3410 (O-H), 3051–3028 (C-H_{ар.}), 2989–2974 (C-H_{ал.}), 1581 (C=N). $C_{20}H_{22}N_8OS_2$ Обчислено

(%): C, 52.85; H, 4.88; N, 24.65; S, 14.11. Знайдено: C 52.74, H 4.86, N 24.75, S 14.03.

1-((4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-2-фенілетан-1-ол. Вихід: 74 %; $T_{\text{пл}}$: 177–178 °C; ІЧ (ν , cm^{-1}): 3459–3424 (N-H), 3409 (O-H), 3056–3027 (C-H_{ар.}), 2996–2987 (C-H_{ал.}), 1580 (C=N). $C_{19}H_{19}N_7OS_2$ Обчислено (%): C, 53.63; H, 4.50; N, 23.04; S, 15.07. Знайдено: C 53.72, H 4.41, N 23.01, S 15.16.

1-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-2-фенілетан-1-ол. Вихід: 67 %; $T_{\text{пл}}$: 192–193 °C; ІЧ (ν , cm^{-1}): 3471–3441 (N-H), 3401 (O-H), 3058–3030 (C-H_{ар.}), 2989–2977 (C-H_{ал.}), 1569 (C=N). $C_{20}H_{21}N_7OS_2$ Обчислено (%): C, 54.65; H, 4.82; N, 22.31; S, 14.59. Знайдено: C 54.53, H 4.75, N 22.42, S 14.62.

Обладнання і реактиви: поляриметр Atago AP-300, кювета поляриметрична 50 мм, розчини сполук **1–8** із концентрацією 2 г на 100 cm^3 , дистильована вода.

Синтез вихідних сполук здійснили за загальновідомою методикою, що описана в роботі [8]. Відповідні S-арилетаноли біс-1,2,4-триазол-3-тіолів одержували за процедурою відновлення з використанням NaBH_4 . 1 ммоль карбонільної вихідної сполуки розчиняли у 10 мл метанолу та додавали кристалічний NaBH_4 (0,38 г, 1 ммоль) до розчину. Суміш перемішували впродовж 4 годин на магнітній мішалці. Реакційну суміш фільтрували, осад промивали діетиловим ефіром і сушили під шафою. Структура синтезованих біс-похідних 1,2,4-триазолу підтверджена комплексом фізико-хімічних та інструментальних методів аналізу.

Температуру плавлення визначали приладом OptiMelt MPA100 (США), який оснащений платиновим датчиком RTD, може вимірювати температуру до 400 °C, має роздільну здатність 0,1 °C. Елементний аналіз здійснили на багатоцільовому елементному аналізаторі Elementar Vario L cube (CHNS) виробництва Analysen systeme GmbH (ФРН) з використанням сульфаніlamіду як стандарту. Спектрофотометр Bruker Alpha в ділянці з використанням приставки ATR (пряме введення зразку) (Bruker Optics, ФРН). ІЧ-спектри (4000–500 cm^{-1}) зняли з використанням спектрометра Bruker ALPHA FT-IR (Bruker Optics, ФРН).

Оптичну активність оцінювали за допомогою поляриметра Atago AP-300 на базі кафедри фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету.

Результати

Кут обертання вимірювали з точністю $\pm 0,01^\circ$ за температури $20,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Оптичне обертання розчинів визначали протягом 30 хв після приготування, розчини мали бути прозорими. Під час вимірювання передусім необхідно встановити нульову точку приладу за допомогою чистого розчинника (метанол). Після встановлення приладу на нульову точку здійснювали основне вимірювання. Готові розчини з концентрацією $2\text{ г}/100\text{ см}^3$ поміщали в поляриметричну трубку завдовжки 5 см і вимірювали їхній кут обертання поверхні поляризації не менше ніж тричі.

Для визначення величини кута обертання результати вимірювання алгебраїчно підсумовували. Величину питомого обертання $[\alpha]_D^{20}$ розраховували за формулою:

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha \times 100}{l \times C} \quad (1)$$

де α – вимірний кут обертання в градусах; l – товщина шару в дециметрах; C – концентрація розчину в грамах речовини на 100 мл розчину.

Показники кута обертання розчинів речовин, що вивчали, наведені в таблиці 1. Номер аналізованих розчинів відповідає номеру сполук.

Обговорення

Розрахунки питомого обертання площини поляризації у перерахунку на суху речовину здійснили за формулою (1).

$$1) [\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha \cdot 100}{l \cdot C} = \frac{-0,43 \cdot 100}{0,5 \cdot 2} = -43 \text{ [град}\cdot\text{г}/\text{см}^3\cdot\text{дм]}$$

$$2) [\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha \cdot 100}{l \cdot C} = \frac{+0,24 \cdot 100}{0,5 \cdot 2} = +24 \text{ [град}\cdot\text{г}/\text{см}^3\cdot\text{дм]}$$

$$3) [\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha \cdot 100}{l \cdot C} = \frac{+0,26 \cdot 100}{0,5 \cdot 2} = +26 \text{ [град}\cdot\text{г}/\text{см}^3\cdot\text{дм]}$$

$$4) [\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha \cdot 100}{l \cdot C} = \frac{+0,07 \cdot 100}{0,5 \cdot 2} = +7 \text{ [град}\cdot\text{г}/\text{см}^3\cdot\text{дм]}$$

$$5) [\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha \cdot 100}{l \cdot C} = \frac{+0,18 \cdot 100}{0,5 \cdot 2} = +18 \text{ [град}\cdot\text{г}/\text{см}^3\cdot\text{дм]}$$

$$6) [\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha \cdot 100}{l \cdot C} = \frac{+0,07 \cdot 100}{0,5 \cdot 2} = +7 \text{ [град}\cdot\text{г}/\text{см}^3\cdot\text{дм]}$$

$$7) [\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha \cdot 100}{l \cdot C} = \frac{+0,43 \cdot 100}{0,5 \cdot 2} = +43 \text{ [град}\cdot\text{г}/\text{см}^3\cdot\text{дм]}$$

$$8) [\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha \cdot 100}{l \cdot C} = \frac{+0,23 \cdot 100}{0,5 \cdot 2} = +23 \text{ [град}\cdot\text{г}/\text{см}^3\cdot\text{дм]}$$

Грунтуючись на даних, що одержали, можна стверджувати: всі досліджені сполуки виявляють оптичну активність. Сполуки **2–8** відхиляють площину поляризації вправо (при спостереженні – назустріч променю), вони є правообертальними (+). Найбільше значення величини

Таблиця 1. Кут повороту площини поляризації розчинів сполук **1–8** із концентрацією $2\text{ г}/100\text{ см}^3$

№ розчину	$\alpha_1,^\circ$	$\alpha_2,^\circ$	$\alpha_3,^\circ$	$\alpha_{\text{ср}},^\circ$
1	-0,40	-0,41	-0,44	-0,43
2	+0,24	+0,23	+0,26	+0,24
3	+0,28	+0,24	+0,25	+0,26
4	+0,06	+0,06	+0,08	+0,07
5	+0,20	+0,16	+0,17	+0,18
6	+0,07	+0,07	+0,06	+0,07
7	+0,41	+0,46	+0,41	+0,43
8	+0,25	+0,23	+0,22	+0,23

питомого обертання має сполука **1**–((4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-2-фенілетан-1-ол ($+43^\circ$ [град·г/см³·дм]). Єдина лівообертальна речовина – **1**–(4-фторфеніл)-2-((4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етан-1-ол зі значенням питомого обертання $[\alpha]_D^{20} = -43$ [град·г/см³·дм]. Виявили також певну зміну значення кута обертання від варіацій замісників (метил, етил) у четвертому положенні другого 1,2,4-тріазолового ядра для аналізованих молекул. Етильний радикал знижує питоме обертання кута поляризації майже вдвічі.

Висновки

1. Експериментальні дані, наведені в цій роботі, дають підстави стверджувати, що досліджені сполуки виявляють себе як оптичні ізомери. Ці сполуки можуть бути потенційними біоактивними речовинами, адже майже невід'ємною частиною сучасного драг-дизайну стала наявність як мінімум одного асиметричного атома в молекулі, який виявляв би оптичну активність [9].

2. Дослідження показали, що **1**–(4-фторфеніл)-2-((4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етан-1-ол може обертати площину поляризації світла вліво. Це свідчить про перевагу S-енантіомера в рацемічній суміші, і тому ця сполука викликає чималий інтерес для продовження біологічного скринінгу.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Карпун Є. О., асистент каф. природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-1816-812X](https://orcid.org/0000-0003-1816-812X)

Борсук С. О., канд. фарм. наук, старший викладач каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-4654-652X](https://orcid.org/0000-0003-4654-652X)

Кучеренко Л. І., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-2229-0232](https://orcid.org/0000-0003-2229-0232)

Парченко В. В., д-р фарм. наук, професор каф. природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-2283-1695](https://orcid.org/0000-0002-2283-1695)

Information about authors:

Karpun Ye. O., Assistant of the Department of Natural Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Borsuk S. O., PhD, Senior Lecturer of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kucherenko L. I., Dr. hab., Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Parchenko V. V., Dr. hab., Professor of the Department of Natural Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

- [5] Valimaña-Traverso, J., Amariei, G., Boltes, K., García, M. Á., & Marina, M. L. (2019). Enantiomer stability and combined toxicity of duloxetine and econazole on *Daphnia magna* using real concentrations determined by capillary electrophoresis. *The Science of the total environment*, 670, 770-778. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.03.208>
- [6] Rikken, G. L. J. A., & Raupach, E. (1997). Observation of magneto-chiral dichroism. *Nature*, 390(6659), 493-494. <https://doi.org/10.1038/37323>
- [7] Purdie, N., & Swallows, K. A. (1989). Analytical applications of polarimetry, optical rotatory dispersion, and circular dichroism. *Analytical chemistry*, 61(2), 77A-89A. <https://doi.org/10.1021/ac00177a001>
- [8] Karpun, Y., Parchenko, V., Fotina, T., Demianenko, D., Fotin, A., Nahornyi, V., & Nahorna, N. (2021). The investigation of antimicrobial activity of some s-substituted bis-1,2,4-triazole-3-thiones. *Pharmacia*, 68(4), 797-804. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.68.e65761>
- [9] Klebe, G. (2013). Optical Activity and Biological Effect. In G. Klebe (Ed.), *Drug Design: Methodology, concepts, and mode-of-action* (pp. 89-109). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-642-17907-5_5

Список літератури

- [1] Structural and photophysical characterisation of coordination and optical isomers of mononuclear ruthenium (II) polypyridyl 1,2,4-triazole complexes / W. R. Browne, D. Heseck, J. F. Gallagher et al. *Dalton Transactions*. 2003. Iss. 12. P. 2597-2602. <https://doi.org/10.1039/b301961f>
- [2] Willia K., Lee E. Importance of Drug Enantiomers in Clinical Pharmacology. *Drugs*. 1985. Vol. 30, Iss. 4. P. 333-354. <https://doi.org/10.2165/00003495-198530040-00003>
- [3] The pharmacokinetics of racemic MDPV and its (R) and (S) enantiomers in female and male rats / M. D. Hambuchen, H. P. Hendrickson, M. G. Gunnell et al. *Drug and alcohol dependence*. 2017. Vol. 179. P. 347-354. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2017.07.011>
- [4] Abiotic synthesis of amino acids and self-crystallization under prebiotic conditions / L. Jiang, P. Dziedzic, Z. Spacil et al. *Scientific reports*. 2014. Vol. 4. P. 6769. <https://doi.org/10.1038/srep06769>
- [5] Enantiomer stability and combined toxicity of duloxetine and econazole on *Daphnia magna* using real concentrations determined by capillary electrophoresis / J. Valimaña-Traverso, G. Amariei, K. Boltes et al. *The Science of the total environment*. 2019. Vol. 670. P. 770-778. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.03.208>
- [6] Rikken G. L. J. A., Raupach E. Observation of magneto-chiral dichroism. *Nature*. 1997. Vol. 390, Iss. 6659. P. 493-494. <https://doi.org/10.1038/37323>
- [7] Purdie N., Swallows K. A. Analytical applications of polarimetry, optical rotatory dispersion, and circular dichroism. *Analytical chemistry*. 1989. Vol. 61, Iss. 2. P. 77A-89A. <https://doi.org/10.1021/ac00177a001>
- [8] The investigation of antimicrobial activity of some s-substituted bis-1,2,4-triazole-3-thiones / Y. Karpun, V. Parchenko, T. Fotina et al. *Pharmacia*. 2021. Vol. 68, Iss. 4. P. 797-804. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.68.e65761>
- [9] Klebe G. Optical Activity and Biological Effect. *Drug Design: Methodology, concepts, and mode-of-action* / ed. G. Klebe. Springer. 2013. P. 89-109. https://doi.org/10.1007/978-3-642-17907-5_5

References

- [1] Browne, W. R., Heseck, D., Gallagher, J. F., O'Connor, C. M., Killeen, J. S., Aoki, F., Ishida, H., Inoue, Y., Villani, C., & Vos, J. G. (2003). Structural and photophysical characterisation of coordination and optical isomers of mononuclear ruthenium (II) polypyridyl 1,2,4-triazole complexes. *Dalton Transactions*, (12), 2597-2602. <https://doi.org/10.1039/b301961f>
- [2] Willia, K., & Lee, E. (1985). Importance of Drug Enantiomers in Clinical Pharmacology. *Drugs*, 30(4), 333-354. <https://doi.org/10.2165/00003495-198530040-00003>
- [3] Hambuchen, M. D., Hendrickson, H. P., Gunnell, M. G., McClenahan, S. J., Ewing, L. E., Gibson, D. M., Berquist, M. D., & Owens, S. M. (2017). The pharmacokinetics of racemic MDPV and its (R) and (S) enantiomers in female and male rats. *Drug and alcohol dependence*, 179, 347-354. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2017.07.011>
- [4] Jiang, L., Dziedzic, P., Spacil, Z., Zhao, G. L., Nilsson, L., Ilag, L. L., & Córdova, A. (2014). Abiotic synthesis of amino acids and self-crystallization under prebiotic conditions. *Scientific reports*, 4, 6769. <https://doi.org/10.1038/srep06769>