

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НЕКОТОРЫХ ИЛИДЕНПРОИЗВОДНЫХ 2-((4-R-5-((3-МЕТИЛ-2,6-ДИОКСО-1,2,3,6-ТЕТРАГИДРОПУРИН-7-ИЛ)МЕТИЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ИЛ)ТИО)АЦЕТОГИДРАЗИДА

Верба Д. П., Князевич П. С., Гоцуля А. С.

Запорожский государственный медицинский университет, кафедра токсикологической и неорганической химии г. Запорожье

Ключевые слова: синтез, теофиллин, 1,2,4-триазол, ^1H ЯМР

Резюме: *Получены 10 уникальных соединений путем взаимодействия 2-((4-R-5-((3-метил-2,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидро-пурин-7-ил)метил)-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетогидразида с рядом альдегидов. Полученные соединения – белые или светло-желтые кристаллические вещества. Изучены физико-химические свойства синтезированных препаратов.*

Resume: *Ten unique compounds were obtained after the reaction of 2-((4-R-5-((3-methyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-purin-7-yl)methyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetohydrazide with some aldehydes. The obtained substances are white or light yellow crystalline substances. The physicochemical properties of the synthesised compounds were studied.*

Актуальность. В настоящее время созданы все необходимые условия для разработки новых уникальных биологически активных веществ на базе научно-исследовательских лабораторий. Интересной системой по результатам биологических исследований оказался 2-((4-R-5-((3-метил-2,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидро-пурин-7-ил)метил)-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетогидразид, поскольку именно производные данной системы проявляли выраженную противотуберкулезную, антиоксидантную и диуретическую активности. Основываясь на этом, было принято решение развивать это направление дальше и модифицировать структуру, анализируя изменения биологической активности и острой токсичности.

Цель: Получение уникальных производных данной системы, путем модификации заместителя R в четвертом положении ядра 1,2,4-триазола структуры 2-((5-((теофиллин-7'-ил)-4-R-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетогидразида, а так же взаимодействие гидразида с рядом ароматических замещенных альдегидов.

Задачи: Синтезировать 10 уникальных соединений – потенциальных антиоксидантных, диуретических, противотуберкулезных лекарственных веществ; 2. Изучить физико-химические свойства данных веществ.

Материалы и методы. Температуру плавления определяли на приборе МРА100 (SRS, США). Строение веществ подтверждено с помощью элементного анализа на приборе Elemental Vario EL cube (Elementar Analysensysteme, Германия), ИК-спектры ($4000 - 400 \text{ см}^{-1}$) были сняты на модули ALPHA-T спектрометра Bruker ALPHA FT-IR (Bruker optics, Германия).

^1H ЯМР спектры снимали на приборе Mercury 400 (Bruker, США).

Раствор 5 ммоль исходного гидразида в смеси метанол - вода (2:1), нагревают до растворения, добавляют раствор 5 ммоль соответствующего альдегида растворенного в метаноле. Полученный осадок охлаждают, фильтруют и сушат.

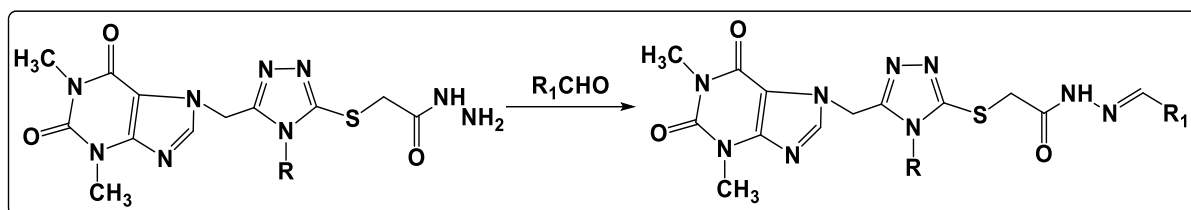
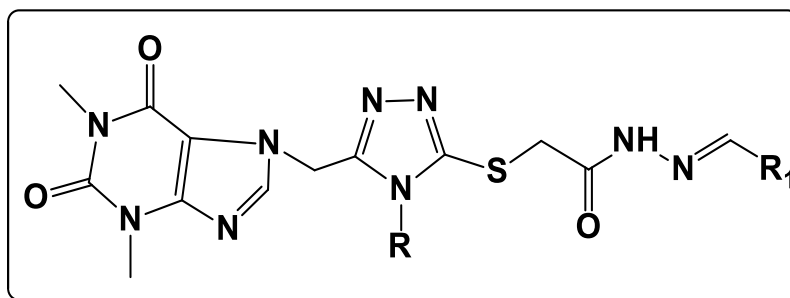


Рис. 1 – Схема синтеза илиденпроизводных 2-((5-((теофиллин-7'-ил)метил)-4-R-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетогидразида

Полученные вещества перекристализовали в тетрагидрофуране или диметилформамиде. Продукты – светло-желтые кристаллы, практически нерастворимые в воде, растворимые в спиртах, эфире и ДМСО.

Илиденпроизводные 2-((5-((теофиллин-7'-ил)-4-R-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетогидразида



Соединение	R	R ₁	Выход, %	Брутто-формула
1	C ₆ H ₄ -4Cl	2-OH	86%	C ₂₅ H ₂₂ ClN ₉ O ₄ S
2	C ₆ H ₄ -4Cl	4-OH	83%	C ₂₅ H ₂₂ ClN ₉ O ₄ S
3	C ₆ H ₄ -4Cl	2-NO ₂	92%	C ₂₅ H ₂₁ ClN ₁₀ O ₅ S
4	C ₆ H ₄ -4Cl	3-NO ₂	52%	C ₂₅ H ₂₁ ClN ₁₀ O ₅ S
5	C ₆ H ₄ -4Cl	4-NO ₂	84%	C ₂₅ H ₂₁ ClN ₁₀ O ₅ S
6	C ₆ H ₄ -4Br	2-OH	81%	C ₂₅ H ₂₂ BrN ₉ O ₄ S
7	C ₆ H ₄ -4Br	4-OH	80%	C ₂₅ H ₂₂ BrN ₉ O ₄ S
8	C ₆ H ₄ -4Br	2-NO ₂	77%	C ₂₅ H ₂₁ BrN ₁₀ O ₅ S
9	C ₆ H ₄ -4Br	3-NO ₂	56%	C ₂₅ H ₂₁ BrN ₁₀ O ₅ S
10	C ₆ H ₄ -4Br	4-NO ₂	89%	C ₂₅ H ₂₁ BrN ₁₀ O ₅ S

Для анализа вещества очищены перекристаллизацией из этанола.

Індивідуальність синтезованих сполучень підтверджена методом хромато-мас-спектрометрії. В ІК-спектрах сполучень присутують смуги поглинання NH-груп в діапазоні 3229 - 3031 см^{-1} , смуги поглинання фенольного радикала 1464 - 1443 см^{-1} .

В ^1H ЯМР спектрах різніми характерні сигнали протонів функціональних груп.

Висновки: 1. Отримано 10 унікальних сполучень – потенціальних антиоксидантних, діуретических, протитуберкулезних лікаресних речовин; 2. Вивчені фізико-хімічні властивості отриманих речовин; 3. Заплановані далішні біологічні дослідження отриманих сполучень.

Література

1. Гоцуля А. С. Синтез і дослідження фізико-хімічних властивостей 2-(5-((теофілін-7'-іл)метил)-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти / А. С. Гоцуля, О. О. Міколасюк, О. І. Панасенко [та ін.] // Запоріж. мед. журн. – 2014. – №1(82). – С. 91 - 94.

2. Князевич П. С., Панасенко Т. В., Гоцуля А. С. та ін. Дослідження іліденохідних 2-((5-((1,3-диметил-2,6-діоксо-1,2,3,6-тетрагідро-7*H*-пурін-7-іл)метил)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетогідразиду / Тези IV Міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні проблеми біології, екології та хімії», 13 – 15 травня 2015 р., Запоріжжя. – С. 181.

3. Левіч С. В. Синтез та фізико-хімічні властивості S-заміснених похідних 3-бензил-8-метил-7-[(4-феніл-5-тіо-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)метил]-ксантину / Левіч С. В., Шкода О. С., Александрова К. В. // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2013. – № 1 (11). – С. 54 - 58.

4. Михальченко Є. К. Синтез і фізико-хімічні властивості 3-бензил-8-пропілксантину та його водорозчинних солей / Є. К. Михальченко, К. В. Александрова, С. В. Левіч. // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2016. – №1 (20). – С. 26 - 30.

5. Peculiarities of interaction between 3-(2-aminophenyl)-6-*R*-1,2,4-triazin-5(2*H*)-ones and cyclic anhydrides of non-symmetric dicarboxylic acids / О. Yu. Voskoboynik, D. Yu. Skorina [та ін.] // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2015. – Т. 13, №1 (49). – С. 25 - 31.

6. Синтез та дослідження фізико-хімічних властивостей деяких іліденохідних 2-((5-((теофілін-7'-іл)метил)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетогідразиду / А. С. Гоцуля, П. С. Князевич, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш. // Фармацевтичний журнал. – 2017. – №100500. – С. 1111 – 1123123.