

УДК 547.192:615.015.35

ПОШУК БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН СЕРЕД 4-МОНО ТА 4,5-ДИЗАМІЩЕНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНІВ ТА ЇХ S-ПОХІДНИХ

©А.Г. Каплаушенко, Є.Г. Книш, О.І. Панасенко

Запорізький державний медичний університет

Резюме: проведено синтез нових 4-моно та 3,4-дизаміщених 1,2,4-триазол-3-тіонів, на основі яких отримано ряд S-алкіл, -арил та -гетерил похідних. Для синтезованих сполук досліджено фізико-хімічні властивості. Будову отриманих речовин підтверджено за допомогою елементного аналізу, ІЧ-спектроскопії та ПМР-спектроскопії, а їх індивідуальність за допомогою тонкошарової хроматографії. Вивчено гостру токсичність синтезованих сполук.

Ключові слова: 1,2,4-триазоли, біологічна активність.

ВСТУП. Впровадження в практику нових вітчизняних лікарських засобів, які б могли конкурувати з дорогими імпортними препаратами, — одне з найважливіших соціальних та економічних завдань фармацевтичної галузі. Ключовим етапом створення оригінальних лікарських препаратів є цілеспрямований синтез біологічно активних речовин з вираженим фармакологічним ефектом та низькою токсичністю.

Аналіз науково-технічної літератури за останні роки показав, що ядро 1,2,4-триазолу є структурним фрагментом лікарських препаратів з протигрибковим (флуконазол, ітраконазол), антидепресивним (тразодон, альпразолам), гепатопротекторним, ранозагоюючим та противірусним (тіотриазолін) ефектами [2-4].

Досить широко досліджено біологічну активність 1,2,4-триазолів, що містять різноманітні замісники при N₁(N₂)-атомі [7, 8]. Особливу увагу привертають роботи вітчизняних авторів, де на-

ведено результати фармакологічної активності S-похідних 5-R-1,2,4-триазол-3-тіонів [4]. Але недостатньо вивчено фармакологічну активність в ряді 4-моно та 3,4-дизаміщених 1,2,4-триазол-3-тіону. Тому синтез, вивчення фізико-хімічних та біологічних властивостей 4-моно та 3,4-дизаміщених 1,2,4-триазол-3-тіонів, з нашої точки зору, мають наукову новизну, теоретичну та практичну значимість.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Вихідними речовинами для синтезу 4-феніл-1,2,4-триазол-3-тіону (V а) та 4-феніл-5-(4-нітрофеніл)-1,2,4-триазол-3-тіону (V б) є мурашина та 4-нітробензойна кислоти, які під дією спиртів при каталітичній кількості сульфатної кислоти перетворюються в естери (II а, б) (схема 1).

Дією гідразину гідрату на етери (II а, б) отримують відповідні гідразиди (III а, б). Останні вступають в реакцію з фенілізотіоціанатом, в результаті якої утворюються ацилгідрaziнокарботіоам-

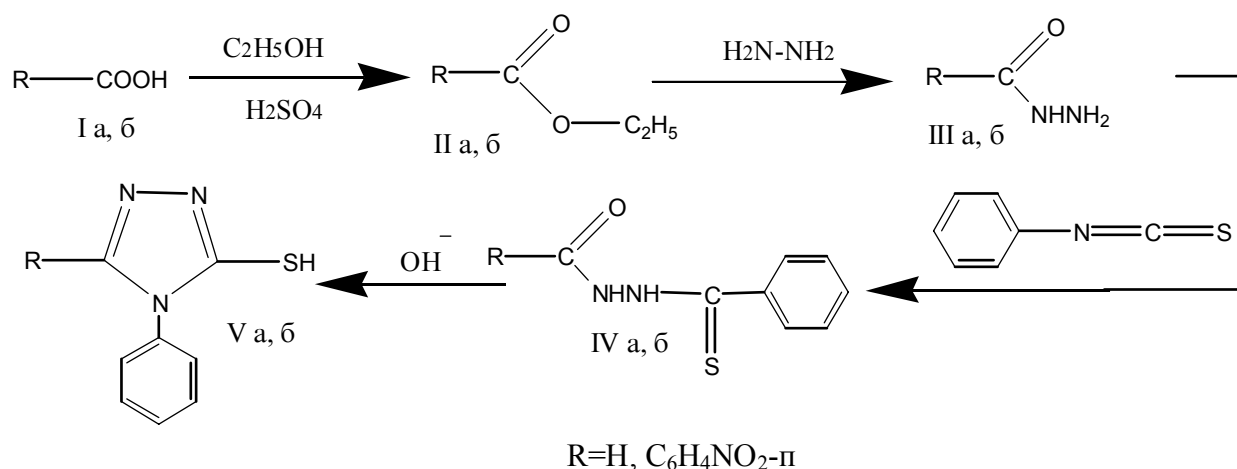


Схема 1. Синтез синтезу 4-феніл-1,2,4-триазол-3-тіону (V а) та 4-феніл-5-(4-нітрофеніл)-1,2,4-триазол-3-тіону (V б).

іди (IV а, б). Замикання триазолового циклу проходить в лужному середовищі (схема 1).

Синтезовані тіони (V а, б) (табл. 1) являють собою кристалічні речовини білого (V а) або жовтого (V б) кольору малорозчинні в воді, розчинні в водних розчинах лугів, а також в органічних розчинниках. Для аналізу сполуку (V а) перекристалізовано із етанолу, сполуку (V б) із суміші диметилформамід: вода 3 : 1.

Алкілування 4-феніл-1,2,4-триазол-3-тіону (V а) та 4-феніл-5-(4-нітрофеніл)-1,2,4-триазол-3-тіону (V б) галоїдними алканами (етилйодид, ізопропілйодид, амільбромід, ізоамільйодид, гексилйодид, децилхлорид) у середовищі етанолу в присутності луку.

Отримані 3-алкілтіо-4-феніл-5-(Н)(4-нітрофеніл)-1,2,4-триазоли (VI а-ж) (табл. 1) являють собою кристалічні речовини білого (VI а-д) або жовтого (VI е, ж) кольору малорозчинні в воді і водних розчинах лугів, розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу сполуки VI а-ж очищені перекристалізацією із суміші етанол: вода 3 : 1.

Взаємодія 4-феніл-1,2,4-триазол-3-тіону (V а) з арилгалогенідами (п-нітрохлорбензол, 2,4-динітрохлорбензол) та гетерилгалогенідами (2-хлорпіридин, 1-метил-4-нітро-5-хлорімідазол) проводилось нами при тривалішому, ніж при алкілуванні, нагріванні вихідних речовин в диметилформаміді також з додаванням еквімолекулярної кількості луку.

Синтезовані 3-арил(гетерил)тіо-4-феніл-5Н-1,2,4-триазоли (VII а-г) являють собою кристалічні речовини жовтого (VII а, в,г) або коричневого (VII б) кольору малорозчинні в воді, розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу сполуки VII а-г очищено перекристалізацією із 1,4-диоксану.

Етиловий естер метанової кислоти (II а) отримано методом [5] з константами, які відповідають літературним даним.

Етиловий естер 4-нітробензойної кислоти (II б): суміш 20,0 г (0,12 моль) 4-нітробензойної кислоти 100 мл етанолу і 5 мл концентрованої сульфатної кислоти кип'ятять 10 годин, розчинник випарюють, до залишку додають насичений розчин натрію гідрокарбонату, осад фільтрують. Отримують сполуку II б з виходом 88% [6].

Гідрозид метанової кислоти (III а) отримано методом [5] з константами, які відповідають літературним даним.

Гідрозид 4-нітробензойної кислоти (III б): до розчину 22,3 г (0,1 моль) етилового ефіру 4-нітробензойної кислоти в 200 мл етанолу додають 20 мл 40% розчину гідрозину гідрату, суміш

нагрівають протягом 5 годин, розчинник випаровують. Отримують сполуку II б з виходом 84% [6].

2-Форміл-N-феніл-1-гідразинокарботіоамід (IV а): до розчину 60 г (1 моль) формілгідрозину в 100 мл етанолу додають 135 г (1 моль) фенілізотіоціанату з такою швидкістю, щоб температура реакційної суміші не перевищувала 50°C. Суміш перемішують 5 годин, залишають на 19 годин, осад фільтрують. Біла кристалічна речовина малорозчинна в воді, розчинна в органічних розчинниках. Т. пл. 151-153°C (із суміші ДМФА:вода 3:1).

Знайдено, %: С 44,07; Н 2,52; N 21,17; S 16,46. $C_8H_9N_3O_1S$.

Обчислено, %: С 44,23; Н 2,56; N 21,53; S 16,41.

2-(4-нітробензоіл)-N-феніл-1-гідразинокарботіоамід (IV б): до розчину 181 г (1 моль) гідрозиду 4-нітробензойної кислоти в 100 мл етанолу додають 135 г (1 моль) фенілізотіоціанату з такою швидкістю, щоб температура реакційної суміші не перевищувала 50°C. Суміш перемішують 5 годин, залишають на 19 годин, осад фільтрують. Жовта кристалічна речовина малорозчинна в воді, розчинна в органічних розчинниках. Т. пл. 204-206°C (із суміші ДМФА:вода 3:1).

Знайдено, %: С 52,98; Н 3,59; N 17,77. $C_{14}H_{12}N_4O_3S$.

Обчислено, %: С 53,15; Н 3,80; N 17,72; S 10,13.

4-Феніл-1,2,4-триазол-3-тіон (V а табл. 1): у дволітрову колбу завантажують 0,195 кг (1 моль) 2-форміл-N-феніл-1-гідразинокарботіоаміду (IV а), 0,039 кг (0,465 моль) натрію гідрокарбонату і 1 кг води очищеної. Суміш кип'ятять 1 годину, нейтралізують 0,8 кг концентрованої ацетатної кислоти, охолоджують, осад відфільтровують.

4-Феніл-5-(4-нітрофеніл)1,2,4-триазол-3-тіон (V б табл. 1): у дволітрову колбу завантажують 0,316 кг (1 моль) 2-(4-нітробензоіл)-N-феніл-1-гідразинокарботіоаміду (IV б), 0,039 кг (0,465 моль) натрію гідрокарбонату і 1 кг води очищеної. Суміш кип'ятять 1 годину, нейтралізують 0,8 кг концентрованої ацетатної кислоти, охолоджують, осад відфільтровують.

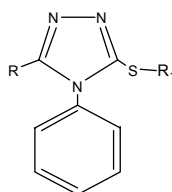
3-Алкіл(арил)(гетерил)тіо-4-феніл-5-(Н)(4-нітрофеніл)-1,2,4-триазоли (VI а-ж, VII а-г табл. 1): до розчину 0,02 моль калію гідроксиду в 30 мл етанолу додають 0,02 моль відповідного 4-феніл-5-(Н)(4-нітрофеніл)-1,2,4-триазол-3-тіону (V а, б) та 0,02 моль перегнаного галогеналкану, п-нітрохлорбензолу, 2,4-динітрохлорбензолу, 2-хлорпіридину або 1-метил-4-нітро-5-хлорімідазолу. Суміш кип'ятять 3 години при отриманні сполук (VI а-ж), 10 годин при отриманні сполук (VII а-г). Фільтрують, розчинник випаровують.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. В ІЧ - спектрах сполук V а,б наявні смуги поглинання NH-груп у межах 3550 – 3500 см⁻¹, -C=N-груп – 1600 – 1550 см⁻¹, смуги поглинання ароматичного кільця в межах 1615–1600 см⁻¹, а також інтенсивні смуги при 2350 - 2300 см⁻¹, що можуть спричинятися SH-групами. Крім того, в ІЧ-спектрі сполуки Vб виявлено коливання симетричних і асиметричних ароматичних груп -NO₂ в межах 1515–1510 см⁻¹ і 1350–1335 см⁻¹. ІЧ – спектри сполук VI а-ж мають смуги поглинання при 2975–2950 см⁻¹ і 1250–1175 см⁻¹, що може свідчити про наявність відповідно метильних або метиленових радикалів. В ІЧ-спектрах сполук VII а, б, г виявлені інтенсивні смуги при 1530-1510 см⁻¹, що можуть спричинятися нітро-групами [1]. В ПМР-спектрі тіону Va вияв-

лені чіткі смуги при 7,3 м.д., що можуть вказувати на наявність протонів фенільного радикалу, а також протону SH-групи при 3,0 м.д. ПМР-спектри 3-алкілтіо-4-феніл-5Н-1,2,4-триазолів характеризуються коливаннями протонів метильних груп при 0,96 м.д., протонів метиленових груп при 1,73 м.д. і 2,93 м.д, протону 1,2,4-триазолового циклу при 8,6 м.д.

Для синтезованих сполук було вивчено гостру токсичність. При цьому встановлено, що синтезовані сполуки – похідні 4-феніл-1,2,4-триазолу, згідно з класифікацією Сидорова І.К., належить до класу малотоксичних або нетоксичних сполук. Їх LD₅₀ знаходиться в межах 300 – 1600 мг\кг при внутрішньочеревному введенні білим щурам. ВИСНОВКИ. Проведено синтез нових 4-феніл-

Таблиця 1. 3-тіозаміщені 4-феніл-5-Н-1,2,4-триазолу



№ сполук	R	R ₁	Т.пл,°С	Брутто-формула	Вихід %
V а	H	H	161-163	C ₈ H ₇ N ₃ S	95
V б	C ₆ H ₄ NO ₂ -п	H	249-252	C ₁₄ H ₁₀ N ₄ O ₂ S	94
VI а	H	C ₂ H ₅	198-200	C ₁₁ H ₁₅ N ₃ S	73
VI б	H	C ₃ H ₇	153-155	C ₁₂ H ₁₇ N ₃ S	93
VII в	H	C ₅ H ₁₁	89-90	C ₁₄ H ₂₁ N ₃ S	94
VII г	H	C ₆ H ₁₃	90-95	C ₁₅ H ₂₃ N ₃ S	84
VII д	H	C ₁₀ H ₂₁	210 (розкл.)	C ₁₉ H ₃₁ N ₃ S	89
VII е	C ₆ H ₄ NO ₂ -п	C ₃ H ₇	160-162	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	93
VII ж	C ₆ H ₄ NO ₂ -п	C ₅ H ₁₁	151-153	C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	94
VII а	H	C ₆ H ₄ NO ₂ -п	182-185	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O ₂ S	87
VII б	H	C ₆ H ₃ (NO ₂) ₂ -2,4	141-143	C ₁₅ H ₁₃ N ₅ O ₄ S	79
VII в	H	C ₅ H ₄ N-2	128-130	C ₁₄ H ₁₄ N ₃ S	84
VII г	H	C ₃ HN ₂ CH ₃ -1-NO ₂ -4	154-156	C ₁₃ H ₁₄ N ₆ O ₂ S	91

Продовження табл. 1

№ сполук	Обчислено, %			Знайдено, %		
	C	H	S	C	H	S
V а	54,24	3,95	18,08	54,28	4,00	18,15
V б	56,38	3,36	10,74	56,24	3,35	10,76
VI а	58,53	5,36	15,60	58,71	5,39	15,39
VI б	60,27	5,93	14,60	59,99	5,82	14,67
VII в	63,15	6,88	12,95	62,96	6,84	13,01
VII г	64,36	7,27	12,26	64,37	7,29	12,37
VII д	68,13	8,51	10,09	67,97	8,59	10,04
VII е	60,00	4,71	9,41	60,02	4,77	9,37
VII ж	61,96	5,43	8,70	62,04	5,40	8,74
VII а	57,53	3,42	10,95	57,57	3,51	11,05
VII б	49,85	2,67	9,49	49,92	2,69	9,50
VII в	61,41	3,97	12,59	61,38	3,93	12,53
VII г	48,48	3,37	10,77	48,56	3,49	10,75

5-(Н)(4-нітрофеніл)-1,2,4-триазол-3-тіонів, 3-алкіл(арил, гетерил)тіо-4-феніл-5-(Н)(4-нітрофеніл)-1,2,4-триазолів. Будову отриманих сполук підтверджено за допомогою елементного аналізу ІЧ - спектроскопії, ПМР-спектро-

метрії, а їх індивідуальність за допомогою тонкошарової хроматографії. Для синтезованих сполук вивчено гостру токсичність, проводиться дослідження протимікробної, протигрибкової та діуретичної активності.

Література

1. Казицина Л.А., Куплетская Н.Б. Применение УФ-, ИК-, и ЯМР-спектроскопии в органической химии. – М.: Высш. шк., 1971. – 264 с.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – Х.: Торсинг, 1998. – Т. 1. – 560 с.; Т. 2. – 592 с.
3. Панасенко О.І. Вивчення впливу на дію барбітуратів S-похідних 1,2,4-триазол-3-тіону та похідних тіазоло (3,2-в)-1,2,4-триазола // Медична хімія. – 2004. – Т. 6, № 1. – С. 23-26.
4. Панасенко О.І. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 1,2,4-триазолу: Дис... д-ра фармац. наук. – К., 2005. – 396 с.
5. Препаративная органическая химия / Под ред. Н.С. Вульфсона. – М.: Госхимиздат, 1959. – 888 с.
6. Свойства органических соединений / Под ред. А.А. Потехина. – Л.: Химия, 1984. – 520 с.
7. Kudari S.M., Sajjanshetty A.S. Synthesis of 2-alkyl-S-mercaptotriazoles and their derivatives as antibacterial and antifungal agents // Oriental Chem. – 1995. – 11, № 1. – P. 59-62.
8. Mavrova A., Wesselinova D. Synthesis and cytotoxicity of new diastereomeric 1-(2-thienyl)-2-(1,2,4-triazole-3-yl)alkanols // Докл. Болг. АН. – 2003. – №7. – С. 59-64.

ПОИСК БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ СРЕДИ 4-МОНО И 4,5-ДИЗАМЕЩЕННЫХ 1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТИОНОВ И ИХ S-ПРОИЗВОДНЫХ

А.Г. Каплаушенко, Е.Г. Кныш, А.И. Панасенко

Запорожский государственный медицинский университет

Резюме: проведен синтез новых 4-моно и 3,5-дизамещенных 1,2,4-триазол-3-тионов, на основе которых получен ряд S-алкил-, -арил и -гетерил производных. Изучены физико-химические свойства для синтезированных соединений. Строение синтезированных веществ подтверждено с помощью элементного анализа. ИК-спектроскопии и ПМР-спектрометрии, а их индивидуальность методом тонкослойной хроматографии. Изучена острая токсичность синтезированных соединений.

Ключевые слова: 1,2,4- триазоли, биологическая активность.

SEARCH OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES AMONG 4-MONO AND 4,5-DISUBSTITUTED 1,2,4-TRIAZOL-3-THIONS AND THEIR DERIVATIVES

A.H. Kaplaushenko, Ye.H. Knysh, O.I. Panasenko

Zaporizhzhian State Medical University

Summary: new effective methods of synthesis 4-mono and 3,4-disubstituted 1,2,4-triazol-3-thions were worked out. We received new S-alkil-, -aril and geteril derivatives on their foundation. We researched new S-alkil-, -aril and geteril derivatives on their foundation. We researched physicochemical properties for synthesized compounds. The structure of synthesized compounds had been confirmed by ultimate analysis, IR-spectroscopy, PMR-spectrometry, their peculiarities – by thin layer chromatography. We reseached acute toxic properties of synthesized compounds.

Key words: 1,2,4-triazole, biological activity.