

Рекомендована д-м хім. наук, проф. В.П. Новіковим  
УДК 547.193:615.015

## ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА ГОСТРА ТОКСИЧНІСТЬ ПОХІДНИХ 3-АЦИЛАЛКІЛТІО-1,2,4-ТРИАЗОЛІВ

© В.В. Парченко, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш

Запорізький державний медичний університет

**Резюме:** синтезовано нові 2-[5-(фуран-2-іл)-4- $R_1$ -1,2,4-триазол-3-ілтіо]-1-арилетанони. Будова синтезованих сполук підтверджена за допомогою елементного аналізу і спектрально, а їх індивідуальність методом тонкошарової хроматографії. Вивчено гостру токсичність 2-[5-(фуран-2-іл)-4- $R_1$ -1,2,4-триазол-3-ілтіо]-1-арилетанонів та встановлено деякі закономірності “будова – дія”.

**Ключові слова:** 2-[5-(фуран-2-іл)-4- $R_1$ -1,2,4-триазол-3-ілтіо]-1-арилетанони, синтез, гостра токсичність.

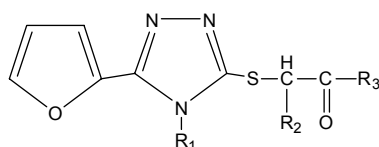
**ВСТУП.** Серед похідних 1,2,4-триазолу в сучасній медичній практиці широко використовуються малотоксичні лікарські засоби з проти-грибковою, антидепресивною, гепатопротекторною та іншими видами активності [1-6]. Велику зацікавленість серед гетероциклічних систем викликають похідні 5-(фуран-2-іл)-4- $R_1$ -1,2,4-триазол-3-тіону, які містять залишки кетону [5].

Важливим, окрім синтезу, є вивчення гострої токсичності похідних 1,2,4-триазол-3-тіонів, тому що поєднання нових молекул 5-(фуран-2-іл)-4- $R_1$ -1,2,4-триазол-3-тіонів та  $\alpha$ -галогенкетонів може призвести до появи структур з низькою токсичністю та високою біологічною дією.

Мета дослідження – синтез нових 2-[5-(фуран-2-іл)-4- $R_1$ -1,2,4-триазол-3-ілтіо]-1-арилетанонів, вивчення їх фізико-хімічних властивостей, гострої токсичності та встановлення закономірностей “будова-дія”.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Як вихідні речовини для синтезу 2-[5-(фуран-2-іл)-4- $R_1$ -1,2,4-триазол-3-ілтіо]-1-арилетанонів (IIa-м) ми використовували 5-(фуран-2-іл)-4-метил-1,2,4-триазол-3-тіон(I), 5-(фуран-2-іл)-4-(2-метилфеніл)-1,2,4-триазол-3-тіон(III), 5-(фуран-2-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-тіон (IV) та 5-(фуран-2-іл)-4-(3-метилфеніл)-1,2,4-триазол-3-тіон (V), які отримано циклізацією відповідних гідразінокарботіоамідів за відомими в літературі методами [8]. При взаємодії тіонів із фенацилбромідом (VI), п-нітрофенацилбромідом (VII) та  $\alpha$ -фенілфенацилхлоридом (VIII) в присутності луку було отримано ряд відповідних 2-[5-(фуран-2-іл)-4- $R_1$ -1,2,4-триазол-3-ілтіо]-1-арилетанонів (IIa-м) (табл. 1). Отримані таким чином сполуки (табл.1) являють собою білі (IIa, в, г, е, к), жовті (IIж), світло-жовті (IIб, д, м) або оранжеві (IIз, л) кристалічні речовини, важкорозчинні у воді і легко-розчинні в органічних розчинниках.

Таблиця 1. 2-[5-(фуран-2-іл)-4- $R_1$ -1,2,4-триазол-3-ілтіо]-1-арилетанони



№ за/п	$R_1$	$R_2$	$R_3$	Т. пл., °С	Бруто-формула	Вихід, %
Па	метил	H	$C_6H_5$	101-103	$C_{15}H_{13}N_3O_2S$	80
б	метил	H	$C_6H_4NO_2$ -п	226-228	$C_{15}H_{12}N_4O_4S$	71
в	метил	$C_6H_5$	$C_6H_5$	169-170	$C_{21}H_{17}N_3O_2S$	64
г	2-метилфеніл	H	$C_6H_5$	190-192	$C_{21}H_{17}N_3O_2S$	70
д	2-метилфеніл	H	$C_6H_4NO_2$ -п	134-136	$C_{21}H_{16}N_4O_4S$	81
е	2-метилфеніл	$C_6H_5$	$C_6H_5$	143-145	$C_{27}H_{21}N_3O_2S$	73
ж	2-метоксифеніл	H	$C_6H_5$	104-105	$C_{21}H_{17}N_3O_3S$	82

Продовження табл. 1

№ за/п	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Т. пл., °С	Бруто-формула	Вихід, %
з	2-метоксифеніл	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> -п	140-142	C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	64
і	2-метоксифеніл	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	203-205	C <sub>27</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	68
к	3-метилфеніл	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	187-189	C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	70
л	3-метилфеніл	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> -п	118-120	C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	76
м	3-метилфеніл	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	151-153	C <sub>27</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	75

Продовження табл. 1

№ за/п	Знайдено, %		Вираховано, %	
	N	S	N	S
Па	13,98	10,74	14,04	10,71
б	16,22	9,29	16,27	9,31
в	11,14	8,57	11,19	8,54
г	11,23	8,51	11,19	8,54
д	13,28	7,64	13,33	7,63
е	9,34	7,07	9,31	7,10
ж	10,75	8,16	10,73	8,19
з	12,79	7,38	12,84	7,35
і	8,95	6,89	8,99	6,86
к	11,24	8,51	11,19	8,54
л	13,28	7,65	13,33	7,63
м	9,27	7,13	9,31	7,10

Для аналізу сполуки (IIа, в-м) перекристалізовані з метанолу, сполука (IIб) з суміші бутанол ДМФА=1:1. Будова синтезованих сполук підтверджена за допомогою елементного аналізу і спектрально, а їх індивідуальність методом тонкошарової хроматографії. В ІЧ-спектрах цих сполук є чіткі смуги коливання СО-груп в межах 1720-1700 см<sup>-1</sup>, груп CN- в межах 1500-1480 см<sup>-1</sup>. Крім того, є чіткі смуги коливання ароматичного кільця близько 1500 см<sup>-1</sup>.

**2-[5-(фуран-2-іл)-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-1-арилетанони (IIа-м).** До розчину 0,01 моль NaOH у 30 мл води додають 0,01 М відповідного 5-(фуран-2-іл)-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-тріазол-3-тіону (I, III, IV, V) і 0,01 моль α-галогенкетону (VI – VIII), суміш кип'яють 2 години, осад відфільтровують, розчин випаровують.

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Нами вивчена гостра токсичність синтезованих сполук. Вивчення гострої токсичності проведено на безпородних білих щурах обох статей вагою 90-120 г за методом В.Б. Прозоровського [7]. Синтезовані сполуки належать до класу малотоксичних або практично нетоксичних сполук. Отримані результати (табл.2) дають змогу встановити закономірність "будова-дія". Дані свідчать, що найменш токсичними є 2-[5-(фуран-2-іл)-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-тріазол-

**Таблиця 2.** Гостра токсичність 2-[5-(фуран-2-іл)-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-1-арилетанонів

Сполуки	LD <sub>50</sub>
IIа	770±40
б	350±22
в	710±34
г	380±42
д	839±54
е	910±74
ж	270±66
з	215±15
і	457±53
к	420±50
л	220±72
м	330±35

3-ілтіо]-1-арилетанони, які містять в четвертому положенні 1,2,4-тріазолового циклу 2-метилфенільний радикал. Введення в молекули 2-[5-(фуран-2-іл)-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-1-арилетанонів по атому сірки п-нітрофенацільний радикал значно підвищує гостру токсичність сполук (IIб). Заміна 2-метилфенільного радикала 2-[5-(фуран-2-іл)-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-1-арилетанонів на 3-метилфенільний радикал підвищує гостру токсичність сполук (IIл, м).

**ВИСНОВОК.** Здійснено синтез нових 2-[5-(фуран-2-іл)-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-1-арилета-

нонів, будову яких підтверджено за допомогою елементного аналізу та спектрально, а їх індивідуальність за допомогою тонкошарової хрома-

тографії. Вивчено гостру токсичність синтезованих сполук. Встановлені закономірності відносно структури сполук та їх гострої токсичності.

#### Література

1. Панасенко А.И., Парченко В.В., Маковик Ю.В., Кныш Е.Г. и др. Синтез биологически активных веществ на основе 3-моно и 3,4-дизамещенных 1,2,4-триазиолин-5-тионов // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики.–2003. – Вип.10. – С. 77 – 78.
2. Парченко В.В., Маковик Ю.В., Кныш Е.Г. и др. Изучение противомикробной и противогрибковой активности некоторых производных 5-гетерил-2,4-дигидро-1,2,4-триазол-3-тионов, 2-бензилиден-1,2,4-триазоло-(3,4-в-тиазол-3-(2H)-онов и бензилиденгидразидов 5-гетерил-2,4-дигидро-1,2,4-триазол-3-меркаптоуксусных кислот // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики.–2004. – Вип.7, Т 2. – С. 72 – 76.
3. Панасенко А.И., Кныш Е.Г., Самура Б.А. Синтез и биологическая активность эфиров 1,2,4-триазолил-5-тиоуксусных кислот // Лекарства человеку.–1996. – №1.– С. 210 – 214.
4. Кныш Е.Г., Панасенко А.И., Самура Б.А., Рогульченко Г.К. О циклизации 5-ацилалкилтио-1,2,4-триазолов

- // Междунар. сб. материалов по созданию и апробации новых лек. средств “Лекарства — человеку”. — Х., 1996.—Т. I.— С. 142—149.
5. Пат. 16835 Україна, С07D 248/08 А61К 31/41. 2-[5-(Фуран-2-іл)-4-феніл-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо]-1-(4-хлорфенілетанон), який проявляє протисудомну активність / Кныш Е.Г., Парченко В.В., Панасенко Т.О., Самура І.Б., Літовченко А.Л., Самура Б.А.
  6. Пат. 18863 Україна, С07D 249/08 А61К 31/41. Піперидиній 2-[5-(фуран-2-іл)-2Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо]ацетат, який проявляє протівірусну активність / Кныш Е.Г., Парченко В.В., Панасенко Т.О., Дзюблик І.В., Трохименко О.П.
  7. Прозоровский В.Б. О выборе метода построения кривой летальности и определение средней летальной дозы // Журн. общей биологии.–1960. – Т.21, № 3.– С.221-228.
  8. Пат. США, кл. 424-269, СА 01 n 9/00), № 3769411, заявл. 4.05.68, опубл. 30.10.73. Seidel Michel C., Meger William C. von, Greenfield Stanley A. Fungicidal 1,2,4-4H-triazole derivatives [Rohm and Haas Co].

### ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 3-АЦИЛАЛКИЛТИО-1,2,4-ТРИАЗОЛОВ

**В.В. Парченко, А.И. Панасенко, Е.Г. Кныш**

*Запорожский государственный медицинский университет*

**Резюме:** синтезированы новые 2-[5-(фуран-2-ил)-4- $R_1$ -1,2,4-триазол-3-илтио]-1-арилэтаноны. Строение синтезированных соединений подтверждено при помощи элементного анализа и спектрально, а их индивидуальность методом тонкослойной хроматографии. Изучена острая токсичность синтезированных 2-[5-(фуран-2-ил)-4- $R_1$ -1,2,4-триазол-3-илтио]-1-арилэтанонов. Установлены некоторые закономерности “строение-действие”.

**Ключевые слова:** 2-[5-(фуран-2-ил)-4- $R_1$ -1,2,4-триазол-3-илтио]-1-арилэтаноны, синтез, острая токсичность.

### PHYSICO – CHEMICAL PROPERTIES AND ACUTE TOXICITY OF 3- ACYLALKILTHIA- 1,2,4-TRIAZOLS DERIVATIVES

**V.V. Parchenko, A.I. Panasenko, E.G. Knysh**

**Zaporizhzhian State Medical University**

**Summary:** were synthesired new 2-[5-(furan-2-il)-4- $R_1$ -1,2,4-triazols-3-ilthio]-1-arilethanons. The structure of synthesized compounds was confirmed by means of element analysis and spectroscopys and their individuality be means of thin-layer chromatography. Acute toxicity of 2-[5-(furan-2-il)-4  $R_1$ -1,2,4-triazols-3-ilthio]-1-arilethanons was stadied and same regularities of ties between chemical structure and biological effect.

**Key words:** 2-[5-(furan-2-il)-4- $R_1$ -1,2,4-triazols-3-ilthio]-1-arilethanons, synthesis, acute toxicity.