

УДК: 547.792'367'21.024.022.057
DOI: 10.14739/2409-2932.2017.2.103497

Є. С. Пругло

Синтез і будова нових алкілпохідних 4-аміно-5-(2- R_1 -феніл)-1,2,4-тріазол-3-тіолів

Запорізький державний медичний університет, Україна

Хімія гетероциклічних систем є окремою галуззю органічної хімії з довгою історією та великими перспективами. Кільцева система 1,2,4-тріазолу безперервно привертає інтерес учених-хіміків, а також фармацевтів і фармакологів щодо пошуку лікарських сполук через її універсальний потенціал взаємодії з біологічними системами. Сьогодні відомо, що похідні 1,2,4-тріазолу володіють антибактеріальною, протигрибковою, протизапальною, протисудомною, противірусною, протитуберкульозною, антиоксидантною, протираковою та протипухлинною дією, також їм притаманна анагетична, місцева анестетична, проти-малярійна, антипроліферативна, антигіпертензивна, антидепресивна, заспокійлива, антигістамінна активність, ще володіють гепатопротекторною, гіпоглікемічною, діуретичною, жарознижувальною та низкою незчислених видів дії. Отже, пошук біологічно активних засобів і створення на їхній основі нових високоєфективних лікарських препаратів є актуальним питанням медичної та фармацевтичної діяльності.

Мета роботи – синтез, встановлення фізико-хімічних параметрів нових алкілпохідних 4-аміно-5-(2- R_1 -феніл)-1,2,4-тріазол-3-тіолів.

Матеріали та методи. Вивчення фізико-хімічних властивостей сполук здійснене згідно з методами, що наведені у Державній Фармакопеї України 2.0. Температуру плавлення визначили на автоматичному приладі МРА100. Елементний склад сполук встановлений на аналізаторі Elementar Vario EL cube. ^1H ЯМР-спектри сполук записані за допомогою спектрометра Varian Mercury VX-200 (1H, 200 MHz) і розшифровувались за допомогою комп'ютерної програми SpinWorks 3.1.8. Хромато-мас-спектральні дослідження здійснили на рідинному хроматографі Agilent 1260 Infinity HPLC, що обладнаний мас-спектрометром Agilent 6120 (іонізація в електроспреї (ESI)).

Результати. Як вихідні речовини використані 4-аміно-5-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-тіол (1e) та 4-аміно-5-(2-бромфеніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіол. Ці сполуки отримані взаємодією гідрозиду бензойної кислоти та гідрозиду 2-бромбензойної кислоти з надлишком карбон дисульфіду в розчині калій гідроксиду в бутанолі-1. Надалі до синтезованих продуктів додавали подвійний надлишок гідрозиду гідрату й кип'ятили протягом трьох годин, після чого охолоджували та нейтралізували хлоридною кислотою. У такий спосіб отримували вихідні тіоли, що підлягали алкілюванню.

Під час хромато-мас-спектрометричних досліджень встановлені індивідуальні піки одержаних сполук, котрі відповідають теоретичним розрахункам атомних мас. Так, на хроматограмі (5-(гексилтіо)-3-феніл-4H-1,2,4-тріазол-4-аміну, молекулярна маса 276,40), наявні сигнали з m/z 277.1 та ізотопного 279.1, що підтверджує структуру отриманої сполуки.

Висновки. У результаті синтезовано 12 нових сполук, алкілпохідних 4-аміно-5-(2- R_1 -феніл)-1,2,4-тріазол-3-тіолів. Структура отриманих речовин підтверджена даними елементного аналізу, ^1H ЯМР-спектроскопією та хромато-мас-спектрометриєю.

Ключові слова: тріазол, органічний синтез, алкілпохідні, біологічні властивості, ліки.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2017. – Т. 10, № 2(24). – С. 129–134

Синтез и строение новых алкилпроизводных 4-амино-5 (2- R_1 -фенил) -1,2,4-триазол-3-тиолов

Е. С. Пругло

Химия гетероциклических систем является отдельной отраслью органической химии с длинной историей и большими перспективами. Кольцевая система 1,2,4-триазола непрерывно привлекает интерес учёных-химиков, а также фармацевтов и фармакологов к поиску лекарственных соединений из-за её универсального потенциала взаимодействия с биологическими системами. На сегодня известно, что производные 1,2,4-триазола обладают антибактериальным, противогрибковым, противовоспалительным, противосудорожным, противовирусным, противотуберкулёзным, антиоксидантным, противораковым и противоопухолевым действием. Им присуща анальгетическая, местная анестетическая, противомаларийная, антипролиферативная активность, антигипертензивное, антидепрессивное, успокаивающее, антигистаминное свойства, обладают гепатопротекторным, гипогликемическим, диуретическим, жаропонижающим и рядом бесчисленных видов действия. Поэтому поиск биологически активных средств и создание на их основе новых высокоэффективных лекарственных препаратов является актуальным вопросом медицинской и фармацевтической деятельности.

Цель работы – синтез, установление физико-химических параметров новых алкилпроизводных 4-амино-5-(2- R_1 -феніл)-1,2,4-тріазол-3-тіолов.

Материалы и методы. Изучение физико-химических свойств соединений выполнено согласно методам, приведённым в Государственной Фармакопее Украины 2.0. Температуру плавления определили на автоматическом приборе МРА100. Элементный состав соединений установлен на анализаторе Elementar Vario EL cube. ^1H ЯМР-спектры соединений записаны с помощью спектрометра Varian Mercury VX-200 (^1H , 200 MHz) и расшифровывались с помощью компьютерной программы SpinWorks 3.1.8. Хромато-мас-спектральные исследования провели на жидкостном хроматографе Agilent 1260 Infinity HPLC, оборудованном мас-спектрометром Agilent 6120 (ионизация в электроспрее (ESI)).

Результаты. В качестве исходных веществ использовали 4-амино-5-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-тіол и 4-амино-5-(2-бромфеніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіол. Данные соединения получены взаимодействием гидразид бензойной кислоты и гидразид 2-бромбензойной кислоты с избытком дисульфида углерода в растворе калий гидроксида в бутаноле-1. В дальнейшем к син-

тезированим продуктам добавляли двойной избыток гидразин гидрата и кипятили в течение 3 часов, после чего охлаждали и нейтрализовали соляной кислотой. Таким образом, получали исходные тиолы, которые впоследствии подлежали алкилированию.

При проведении хромато-масс-спектрометрических исследований установлены индивидуальные пики полученных соединений, которые соответствуют теоретическим расчётам атомных масс. Так, на хроматограмме (5-(гексилтио)-3-фенил-4H-1,2,4-триазол-4-амин, молекулярная масса 276,40), имеются сигналы с m/z 277.1 и изотопного 279.1, что подтверждает структуру полученного соединения.

Выводы. В результате исследования синтезировано 12 новых соединений – алкилпроизводных 4-амино-5-(2- R_1 -фенил)-1,2,4-триазол-3-тиолов. Структура полученных веществ подтверждена данными элементного анализа, 1H ЯМР-спектроскопии и хромато-масс-спектрометрии.

Ключевые слова: триазол, органический синтез, алкилпроизводные, биологические свойства, лекарства.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2017. – Т. 10, № 2(24). – С. 129–134

Synthesis and structure of new 4-amino-5-(2- R_1 -phenyl)-1,2,4-triazole-3-thiol alkyl derivatives

Ye. S. Pruglo

Chemistry of heterocyclic systems is a separate branch of organic chemistry with a long history and future prospects.

The ring system of 1,2,4-triazole continuously attracts the interest of chemists, pharmacologists and pharmacists in finding medicinal compounds through its universal potential interactions with biological systems. Today it is known that 1,2,4-triazole derivatives have antibacterial, antifungal, antiinflammatory, anticonvulsant, antiviral, antituberculosis, antioxidant, anticancer and antitumor activities. They also have analgesic, local anesthetic, antimalarial, antiproliferative effects, antihypertensive, antidepressant, sedative, antihistamine, hepatoprotective, hypoglycemic, diuretic, antipyretic and countless number of action types.

Therefore, the search of biologically active remedies and creating of new drugs on its base is highly efficient topical issue of medical and pharmaceutical work.

The purpose of these studies is the synthesis, establishment of physical-chemical parameters of new 4-amino-5-(2- R_1 -phenyl)-1,2,4-triazole-3-thiol alkyl derivatives.

Materials and methods. The studying of physical and chemical properties of compounds was made in accordance with the methods described in the State Pharmacopoeia of Ukraine 2.0. The melting point was determined on an automatic gear MPA100. The elemental composition of the compounds was set on the analyzer Elementar Vario EL cube. 1H NMR spectra were recorded using the spectrometer Varian Mercury VX-200 (1H, 200 MHz) and decrypted by a computer program SpinWorks 3.1.8. Chromatography-mass spectral studies were carried out in the gas-liquid chromatograph Agilent 1260 Infinity HPLC equipped with a mass spectrometer Agilent 6120 (in electrospray ionization (ESI)).

Results. 4-amino-5-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol and 4-amino-5-(2-bromophenyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol were used as the initial materials. These compounds were obtained by reaction of benzoic acid hydrazide and 2-bromobenzoic acid hydrazide with the excess of carbon disulfide in a solution of potassium hydroxide in butanol-1. In the future double excess of hydrazine hydrate was added to the synthesized products and mixture was heated for 3 hours. Then cooled and neutralized with hydrochloric acid. Thus the initial thiols were obtained. Individual peaks of derived compounds were established in carrying out the chromatography-mass spectral studies which correspond to theoretical calculations of atomic masses. Thus on the chromatogram of (5-(hexylthio)-3-phenyl-4H-1,2,4-triazole-4-amine, molecular weight 276.40) there are signals with m/z 277.1 and 279.1, which confirm the structure of obtained compound.

Conclusions. 12 new alkyl derivatives of 4-amino-5-(2- R_1 -phenyl)-1,2,4-triazole-3-thiol were synthesized in the result of the study. The structure of derived substances was confirmed by elemental analysis, 1H NMR spectroscopy and chromatography-mass spectrometry.

Key words: triazoles, organic synthesis, alkyl derivatives, biological properties, drugs.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2017; 10 (2), 129–134

Хімія гетероциклічних систем є окремою галуззю органічної хімії з довгою історією та великими перспективами [4]. Життя повністю залежить від гетероциклічних сполук, як-от: пуринових і піримідинових основ (структурні одиниці будови ДНК і РНК). Нині гетероциклічна хімія виробляє реагенти та розробляє синтетичні методики в синтезі лікарських засобів [5], пестицидів, мийних засобів, а також у таких областях, як біохімія, хімія полімерів, барвників тощо [4].

Кільцева система 1,2,4-тріазолу безперервно привертає інтерес учених-хіміків, а також фармацевтів і фармакологів щодо пошуку лікарських сполук через його універсальний потенціал взаємодії з біологічними системами. Система 1,2,4-тріазолу має широкий спектр біологічної активності та особливо зосереджена на його протигрибкових властивостях [6].

З наведених даних [3] встановлено, що модифікація

частини молекули нових сполук ядром 1,2,4-тріазолу призводить до терапевтичного збільшення їхніх біологічних властивостей [3].

Сьогодні відомо, що похідні 1,2,4-тріазолу володіють антибактеріальною, протигрибковою, протизапальною, протисудомною, протівірусною, протитуберкульозною, антиоксидантною, протираковою та протипухлинною діями [4], ім притаманна анагетична, місцева анестетична, протималярійна, антипроліферативна дії [8], антигіпертензивні, антидепресивні, заспокійливі, антигістамінні властивості [7], ще володіють гепатопротекторною, гіпоглікемічною, діуретичною, жарознижувальною та низкою незчислених видів дії.

Отже, пошук біологічно активних засобів і створення на їхній основі нових високоефективних лікарських засобів – актуальне питання медичної та фармацевтичної діяльності.

Мета роботи

Синтез, встановлення фізико-хімічних параметрів нових алкілпохідних 4-аміно-5-(2- R_1 -феніл)-1,2,4-тріазол-3-тіолів.

Матеріали і методи дослідження

Вивчення фізико-хімічних властивостей синтезованих сполук здійснено згідно з методами, котрі наведені в Державній Фармакопеї України. Температуру плавлення встановлено на автоматичному приладі для визначення температури плавлення МРА100. Елементний склад речовин – на елементному аналізаторі Elementar Vario EL cube. ^1H ЯМР-спектри сполук записані за допомогою спектрометра Varian Mercury VX-200 (^1H , 200 MHz), розчинник – DMSO- d_6 , внутрішній стандарт – тетраметилсилан (TMS). Хромато-мас-спектральні дослідження виконали на газорідному хроматографі Agilent 1260 Infinity HPLC, що обладнаний мас-спектрометром Agilent 6120 (іонізація в електроспреї (ESI) [1,2].

Результати та їх обговорення

Як вихідні речовини використали 4-аміно-5-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіол (**1e**) та 4-аміно-5-(2-бромфеніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіол (**1f**). Ці сполуки отримали взаємодією гідрозиду бензойної кислоти (**1a**) та гідрозиду 2-бромбензойної кислоти (**1b**) із надлишком карбон дисульфиду в розчині калій гідроксиду в бутанолі-1 (рис. 1). Надалі до синтезованих продуктів **1c** і **1d** додавали подвійний надлишок гідрозин гідрату й кип'ятили протягом трьох годин, після охолоджували та нейтралізували хлоридною кислотою. У такий спосіб отримували вихідні тіолі **1e** та **1f** (рис. 1).

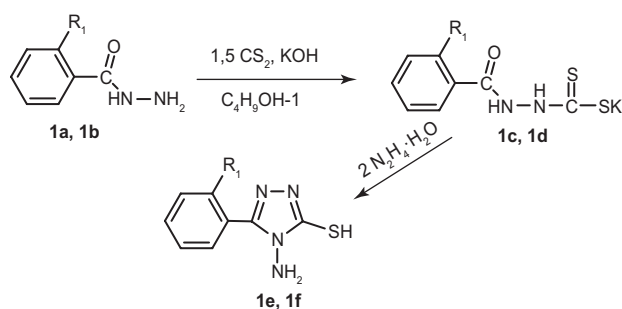
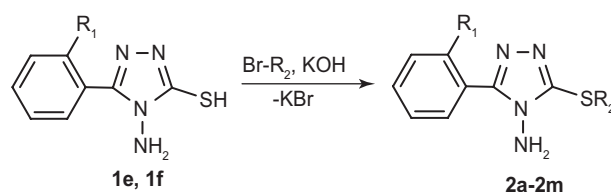


Рис. 1. Схема синтезу 4-аміно-5-(2- R_1 -феніл)-1,2,4-тріазол-3-тіолів (**1e** та **1f**)

Наступним етапом нашої роботи був синтез алкілпохідних 4-аміно-5-(2- R_1 -феніл)-1,2,4-тріазол-3-тіолів (**2a–2m**) шляхом взаємодії отриманих раніше тіолів **1e** та **1f** із відповідними бромалканами (1-бромпропан, 1-бромбутан, 1-бромгексан, 1-бромоктан, 1-бромнонан, 1-бромдекан) у середовищі пропанолу-2 в присутності еквівалента калій гідроксиду (рис. 2).



де $R_1 = \text{H, Br}$;
 $R_2 = -\text{C}_3\text{H}_7-1, -\text{C}_4\text{H}_9-1, -\text{C}_6\text{H}_{13}-1, -\text{C}_7\text{H}_{15}-1, -\text{C}_8\text{H}_{17}-1, -\text{C}_9\text{H}_{19}-1, -\text{C}_{10}\text{H}_{21}-1$

Рис. 2. Синтез алкілпохідних 4-аміно-5-(2- R_1 -феніл)-1,2,4-тріазол-3-тіолів (**2a–2m**).

Експериментальна частина

Калій 2-бензоілгідразинокарбодитіоат (**1c**) та калій 2-(2-бромбензоіл)гідразинокарбодитіоат (**1d**). У круглодонну колбу об'ємом 1 л, що обладнана змішувачем, завантажували 0,1 моля гідрозиду бензойної кислоти (**1a**) або 0,1 моля гідрозиду 2-бромбензойної кислоти (**1b**) та 0,16 моля калій гідроксиду, що попередньо розчинили в 200 мл бутанолу-1. Перемішували до розчинення осаду, після колбу з розчином поміщали на подрібнений лід. Продовжуючи перемішування, додавали по краплях 0,15 моля карбон дисульфиду. Утворений осад жовтого кольору продовжували перемішувати протягом 14 годин при кімнатній температурі, далі відфільтровували та промивали діетиловим етером. Отримували речовини (**1c**, **1d**) жовтого кольору, які для аналізу перекристалізовані з метанолу.

Калій 2-бензоілгідразинокарбодитіоат (**1c**)

Вихід: 90 %, $t_{\text{пл.}} = 187\text{--}189\text{ }^\circ\text{C}$, Брутто формула: $\text{C}_8\text{H}_7\text{KN}_2\text{OS}_2$;

обчислено: C 38,38; H 2,82; N 11,20; S 25,61;

знайдено: C 38,81; H 2,81; N 11,29; S 25,53.

Калій 2-(2-бромбензоіл)гідразинокарбодитіоат (**1d**)

Вихід: 84 %, $t_{\text{пл.}} = 187\text{--}189\text{ }^\circ\text{C}$, Брутто формула: $\text{C}_8\text{H}_6\text{BrKN}_2\text{OS}_2$;

обчислено: C 29,18; H 1,84; N 8,51; S 19,48;

знайдено: C 28,89; H 1,83; N 8,53; S 19,50.

4-Аміно-5-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіол (**1e**). До 0,1 моля калій 2-бензоілгідразинокарбодитіоату (**1c**) додавали 0,2 моля гідрозин гідрату та кип'ятили протягом 5 годин на водяному огрівнику, що обладнаний зворотним холодильником. Розчин охолоджували та нейтралізували хлоридною кислотою до pH=7. Утворений осад білого кольору відфільтровували та перекристалізували з ацетатної кислоти.

Вихід: 93 %, $t_{\text{пл.}} = 191\text{--}193\text{ }^\circ\text{C}$, Брутто формула: $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_4\text{S}$;

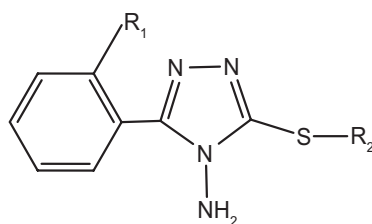
обчислено: C 49,98; H 4,19; N 29,14; S 16,68;

знайдено: C 50,14; H 4,20; N 29,19; S 16,64.

4-Аміно-5-(2-бромфеніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіол (**1f**)

До 0,1 моля калій 2-(2-бромбензоіл)гідразинокарбодитіоату (**1d**) додавали 0,2 моля гідрозин гідрату та кип'ятили протягом 6 годин на водяному огрівнику, що обладнаний зворотним холодильником. Розчин охолоджували та нейтралізували хлоридною кислотою до pH=7. Утворений осад білого кольору відфільтровували та перекристалізували з 1,4-діоксану.

Таблиця 1. Фізичні параметри алкілпохідних 4-аміно-5-(2- R_1 -феніл)-1,2,4-тріазол-3-тіолів (**2a–2m**)



№ з/п	Сполука	R_1	R_2	Т пл., °С	Брутто формула	Вихід, %
1	2a	H	$-C_6H_{13}-1$	137–139	$C_{14}H_{20}N_4S$	89
2	2b	H	$-C_7H_{15}-1$	136–138	$C_{15}H_{22}N_4S$	85
3	2c	H	$-C_8H_{17}-1$	140–142	$C_{16}H_{24}N_4S$	91
4	2d	H	$-C_9H_{19}-1$	138–140	$C_{17}H_{26}N_4S$	87
5	2e	H	$-C_{10}H_{21}-1$	140–142	$C_{18}H_{28}N_4S$	89
6	2f	Br	$-C_3H_7-1$	112–114	$C_{11}H_{13}BrN_4S$	86
7	2g	Br	$-C_4H_9-H$	220–224	$C_{12}H_{15}BrN_4S$	82
8	2h	Br	$-C_6H_{13}-1$	120–122	$C_{14}H_{19}BrN_4S$	84
9	2j	Br	$-C_7H_{15}-1$	187–189	$C_{15}H_{21}BrN_4S$	79
10	2k	Br	$-C_8H_{17}-1$	209–211	$C_{16}H_{23}BrN_4S$	76
11	2l	Br	$-C_9H_{19}-1$	181–183	$C_{17}H_{25}BrN_4S$	76
12	2m	Br	$-C_{10}H_{21}-1$	187–189	$C_{18}H_{27}BrN_4S$	79

Таблиця 2. Величини хімічних зсувів протонів у 1H ЯМР алкілпохідних 4-аміно-5-(2- R_1 -феніл)-1,2,4-тріазол-3-тіолів та їхній елементний склад (**2a–2m**)

Сполука	Елементний аналіз, вираховано % (знайдено %)				Спектри 1H ЯМР (δ , м. ч.)
	C	H	N	S	
2a	60.84 (60.99)	7.29 (7.30)	20.27 (20.30)	11.60 (11.63)	8.34(d, 2H, phenyl), 7.83(t, 2H, phenyl), 7.51(t, 1H, phenyl), 5.74 (s, 2H, $-NH_2$), 4.69 (s, 2H, $-CH_2-$), 3.22 (t, 2H, $-CH_2$ alk), 1.49 (m, 6H, $-CH_2$ alk), 0.99 (t, 3H, $-CH_3$ alk)
2b	62.03 (62.23)	7.64 (7.65)	19.29 (19.31)	11.04 (11.07)	8.36(d, 2H, phenyl), 7.82(t, 2H, phenyl), 7.53(t, 1H, phenyl), 5.70 (s, 2H, $-NH_2$), 4.77 (s, 2H, $-CH_2-$), 3.33 (t, 2H, $-CH_2$ alk), 1.53 (m, 8H, $-CH_2$ alk), 1.01 (t, 3H, $-CH_3$ alk)
2c	63.12 (63.31)	7.95 (7.97)	18.40 (18.42)	10.53 (10.54)	8.31(d, 2H, phenyl), 7.77(t, 2H, phenyl), 7.54(t, 1H, phenyl), 5.65 (s, 2H, $-NH_2$), 4.75 (s, 2H, $-CH_2-$), 3.35 (t, 2H, $-CH_2$ alk), 1.50 (m, 10H, $-CH_2$ alk), 0.95 (t, 3H, $-CH_3$ alk)
2d	64.11 (64.31)	8.23 (8.25)	17.59 (17.62)	10.07 (10.08)	8.29(d, 2H, phenyl), 7.79(t, 2H, phenyl), 7.50(t, 1H, phenyl), 5.69(s, 2H, $-NH_2$), 4.74 (s, 2H, $-CH_2-$), 3.39 (t, 2H, $-CH_2$ alk), 1.55 (m, 12H, $-CH_2$ alk), 0.98 (t, 3H, $-CH_3$ alk)
2e	65.02 (65.29)	8.49 (8.47)	16.85 (16.89)	9.64 (9.62)	8.27(d, 2H, phenyl), 7.76(t, 2H, phenyl), 7.47 (t, 1H, phenyl), 5.61(s, 2H, $-NH_2$), 4.71 (s, 2H, $-CH_2-$), 3.40 (t, 2H, $-CH_2$ alk), 1.57 (m, 14H, $-CH_2$ alk), 0.89 (t, 3H, $-CH_3$ alk)
2f	42.18 (42.37)	4.18 (4.15)	17.89 (17.92)	10.24 (10.29)	7.69(m, 2H, phenyl), 7.41(t, 1H, phenyl), 7.29(t, 1H, phenyl), 5.75(s, 2H, $-NH_2$), 3.29 (t, 2H, $-CH_2$ alk), 1.85 (m, 2H, $-CH_2$ alk), 1.01 (t, 3H, $-CH_3$ alk)
2g	44.04 (43.83)	4.62 (4.60)	17.12 (17.16)	9.80 (9.84)	7.67(m, 2H, phenyl), 7.40(t, 1H, phenyl), 7.30 (t, 1H, phenyl), 5.75(s, 2H, $-NH_2$), 3.25 (t, 2H, $-CH_2$ alk), 1.86 (m, 2H, $-CH_2$ alk), 1.55 (m, 2H, $-CH_2$ alk), 1.00 (t, 3H, $-CH_3$ alk)
2h	47.33 (47.45)	5.39 (5.37)	15.77 (15.73)	9.02 (9.00)	7.66(m, 2H, phenyl), 7.42(t, 1H, phenyl), 7.33 (t, 1H, phenyl), 5.76(s, 2H, $-NH_2$), 3.23 (t, 2H, $-CH_2$ alk), 1.87 (m, 2H, $-CH_2$ alk), 1.58 (m, 6H, $-CH_2$ alk), 0.99 (t, 3H, $-CH_3$ alk)
2j	48.78 (48.93)	5.73 (5.70)	15.17 (15.19)	8.68 (8.70)	7.68(m, 2H, phenyl), 7.44(t, 1H, phenyl), 7.35 (t, 1H, phenyl), 5.74(s, 2H, $-NH_2$), 3.27 (t, 2H, $-CH_2$ alk), 1.88 (m, 2H, $-CH_2$ alk), 1.60 (m, 8H, $-CH_2$ alk), 0.97 (t, 3H, $-CH_3$ alk)
2k	50.18 (50.29)	6.05 (6.07)	14.62 (14.70)	8.36 (8.39)	7.65(m, 2H, phenyl), 7.43(t, 1H, phenyl), 7.34 (t, 1H, phenyl), 5.75(s, 2H, $-NH_2$), 3.25 (t, 2H, $-CH_2$ alk), 1.84 (m, 2H, $-CH_2$ alk), 1.61 (m, 10H, $-CH_2$ alk), 0.98 (t, 3H, $-CH_3$ alk)
2l	51.38 (51.21)	6.34 (6.36)	14.10 (14.13)	8.07 (8.06)	7.66(m, 2H, phenyl), 7.42(t, 1H, phenyl), 7.36 (t, 1H, phenyl), 5.73(s, 2H, $-NH_2$), 3.27 (t, 2H, $-CH_2$ alk), 1.80 (m, 2H, $-CH_2$ alk), 1.55 (m, 12H, $-CH_2$ alk), 1.03(t, 3H, $-CH_3$ alk)
2m	52.55 (52.71)	6.62 (6.63)	13.62 (13.64)	7.79 (7.81)	7.64(m, 2H, phenyl), 7.40(t, 1H, phenyl), 7.34 (t, 1H, phenyl), 5.75(s, 2H, $-NH_2$), 3.24 (t, 2H, $-CH_2$ alk), 1.81 (m, 2H, $-CH_2$ alk), 1.57 (m, 14H, $-CH_2$ alk), 1.04(t, 3H, $-CH_3$ alk)

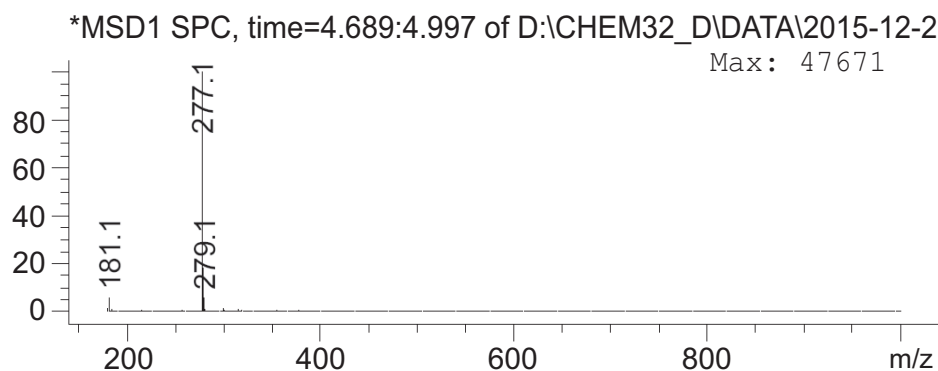


Рис. 3. Хромато-мас-спектр 5-(гексилтіо)-3-феніл-4H-1,2,4-тріазол-4-аміну (**2a**).

Вихід: 82 %, $t_{\text{пл.}}$ = 221–223 °С, Брутто формула: $C_9H_9BrN_4S$;

обчислено: С 37,91; Н 3,18; N 19,65; S 11,24;
знайдено: С 37,96; Н 3,17; N 19,66; S 11,22.

Алкілпохідні 4-аміно-5-(2- R_1 -феніл)-1,2,4-тріазол-3-тіолів (**2a–2m**). До розчину 0,01 моля відповідного тіолу **1e** або **1f** у 40 мл пропанолу-2 додають 0,01 моля калію гідроксиду. Нагрівають до повного розчинення вихідних речовин і додають 0,01 моля відповідного бромалкану (1-бромпропан, 1-бромбутан, 1-бромгексан, 1-бромоктан, 1-бромнонан, 1-бромдекан) та продовжують кип'ятіння на водяному огрівнику до рН=7. Розчини, що отримали, фільтрують, фільтрати випаровують досуха. Синтезовані речовини (**2a–2m**) являють собою кристалічні речовини білого кольору. Для аналізу сполуки **2a–2e** перекристалізують з і-пропанолу, а речовини **2f–2m** – із метанолу.

Фізичні параметри синтезованих сполук наведені в таблиці 1.

Структура синтезованих сполук підтверджена з використанням сучасних інструментальних методів аналізу, в тому числі ^1H ЯМР-спектроскопією, хромато-мас-спектрометрією, елементним аналізом.

Аналіз ^1H ЯМР-спектрів синтезованих сполук вказує на відповідність речовин, що одержали, наведеним формулам (табл. 2).

Здійснивши хромато-мас-спектрометричні дослідження, встановили індивідуальні піки сполук, що відповідають теоретичним розрахункам атомних мас. Так, на хроматограмі речовини **2a** (5-(гексилтіо)-3-феніл-4H-1,2,4-тріазол-4-аміну, молекулярна маса 276,40), наявні сигнали з m/z 277.1 та ізотопного 279.1, що підтверджує структуру сполуки, котру отримали (рис. 3).

Висновки

1. У результаті дослідження синтезовано 12 нових сполук, алкілпохідних 4-аміно-5-(2- R_1 -феніл)-1,2,4-тріазол-3-тіолів.

2. Структура речовин, що одержали, підтверджена даними елементного аналізу, ^1H ЯМР-спектроскопією та хромато-мас-спектрометрією.

Фінансування: дослідження виконано в рамках держбюджетної НДР «Синтез нових біологічно активних речовин – похідних 5-(алкіл-, арил-, гетерил-) похідних 4- R -(аміно)-1,2,4-тріазоліл-3-тіонів для створення оригінальних лікарських засобів з анагетичною, актопротекторною, антимікробною, діуретичною та протизапальною дією», 2015–2017 (0115003470), що фінансується МОЗ України. Керівник – д-р фарм. наук, професор О. І. Панасенко.

Список літератури

- [1] Казицына Л.А. Применение УФ-, ИК-, ЯМР- и МАСС-спектроскопии в органической химии / Л.А. Казицына. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Изд-во Моск. ун-та, 1979. – 236 с.
- [2] Сайдов Т.В. Практическое руководство по молекулярной спектроскопии / Т.В. Сайдов, О.В. Сverdlova. – Санкт-Петербург, 1995. – 236 с.
- [3] Alimamad H Malani. A brief review article: Various synthesis and therapeutic importance of 1, 2, 4-triazole and its derivatives / Alimamad Harunbhai Malani, Atul H. Makwana, Hetal R. Makwana // *Mor. J. Chem.* – 2017. – Vol. 5. – №1. – P. 41–58.
- [4] Jawad K, Shneine. Chemistry of 1, 2, 4-Triazole: A Review Article / Jawad K, Shneine, Yusra H. Alaraji // *IJSR.* – 2016. – Vol. 23. – P. 19–7064.
- [5] Kamal A. Therapeutic Potential of Benzothiazole. A Patent Review (2010–2104) / A. Kamal, M.A. Syed, S.M. Mohammed // *Informa healthcare.* – 2015. – Vol. 25(3). – P. 335–349.
- [6] Recent advances in the synthesis of triazole derivatives / I.A. Khan, M. Ahmad, S. Aslam et al. // *AFINIDAD.* – 2015. – Vol. 72. – №569. – P. 64–77.
- [7] Pharmacological significance of triazole scaffold / R. Kharb, P.C. Sharma, M.S. Yar // *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry.* – 2011. – Vol. 26(1). – P. 1–21.
- [8] Synthesis of Novel Triazoles, Tetrazine, Thiadiazoles and Their Biological Activities / Mohammed A. Al-Omar, Abdelwahed R. Sayed, Magdy M. Youssef // *Molecules.* – 2015. – Vol. 20. – P. 2591–2610.

References

- [1] Kazicina, L. A. (1979) *Primeneniye UF-, IK-, YAMR- i MASS-spektroskopii v organicheskoy khimii [Application of UV, IR, NMR and MASS spectroscopy in organic chemistry]*. Moscow: Izd-vo Mosk. un-ta. [in Russian].
- [2] Sajdov, T. V., & Sverdlova, O. V. (1995) *Prakticheskoe rukovodstvo po molekulyarnoy spektroskopii [A practical guide to molecular spectroscopy]*. Saint Petersburg. [in Russian].

- [3] Alimamad Harunbhai, Malani, Atul H., Makwana, & Hetal R., Makwana. (2017) A brief review article: Various synthesis and therapeutic importance of 1, 2, 4-triazole and its derivatives. *Mor. J. Chem.*, 5(1), 41–58.
- [4] Shneine, J. K., & Alaraji, Y. H. (2016) 'Chemistry of 1, 2, 4-Triazole: A Review Article'. *IJSR*, 23, 19–7064.
- [5] Kamal, A., Syed, M. A., & Mohammed, S. M. (2015) Mohammed. "Therapeutic Potential of Benzothiazole," A Patent Review (2010–2104). *Informa healthcare*, 25(3), 335–349. doi: 10.1517/13543776.2014.999764.
- [6] Khan, I. A., Ahmad, M., Aslam, S., Jawwad, M., Zahoor, F., Naqvi, S. A. R., & Mansha, A. (2015). Recent advances in the synthesis of triazole derivatives, *AFINIDAD*, 72(569), 64–77.
- [7] Kharb, R., Sharma, P. C., & Yar, M. S. (2011) Pharmacological significance of triazole scaffold. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 26(1), 1–21. doi: 10.3109/14756360903524304.
- [8] Al-Omair, M. A., Sayed, A. R., & Youssef, M. M. (2015) Synthesis of Novel Triazoles, Tetrazine, Thiadiazoles and Their Biological Activities. *Molecules*, 20, 2591–2610. doi:10.3390/molecules20022591.
-

Відомості про автора:

Пругло Є. С., канд. фарм. наук, доцент каф. клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторе:

Пругло Е. С., канд. фарм. наук, доцент каф. клинической фармации, фармакотерапии и УЭФ ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about author:

Pruglo Ye. S., Ph.D., Associate Professor, the Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy, Management and MFE FPE, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

E-mail: pruglo@i.ua

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: author has no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 22.04.2017

Після доопрацювання / Revised: 28.04.2017

Прийнято до друку / Accepted: 04.05.2017