



В. О. Саліонов

Синтез, фізико-хімічні властивості та дослідження гострої токсичності похідних 1,2,4-тріазолу, що містять ядро тіофену

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: 1,2,4-тріазол, тіофен, естери, токсичність високого ступеня.

Сучасні лікарські засоби повинні мати певні характеристики, серед них – мала токсичність і висока ефективність. З цієї метою вважали за доцільне синтезувати ряд естерів 2-(4-R-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот, дослідити їхні фізико-хімічні властивості, а також вивчити гостру токсичність сполук, що одержали, для виявлення характеру та вираженості їхньої ушкоджуваної дії на організм експериментальних тварин. Етерифікацією відповідних 2-((4-R-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот метиловим, етиловим, ізопропіловим і бутиловим спиртами за наявності каталітичної кількості концентрованої сульфатної кислоти отримали 16 нових сполук. У всіх випадках встановлені фізико-хімічні константи, а будова підтверджена комплексним використанням елементного аналізу, ПМР- та ІЧ- спектроскопії. Для всіх сполук дослідили та встановили показники гострої токсичності. При дослідженні гострої токсичності естерів відповідних 2-((4-R-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот встановили, що всі сполуки, котрі досліджували, належать до 4 або 5 класів токсичності та є малотоксичними і практично нетоксичними, а їх ЛД₅₀ знаходиться в межах від 525±51 мг/кг до 2250±200 мг/кг.

Синтез, физико-химические свойства и исследование острой токсичности производных 1,2,4-триазола, которые содержат ядро тиофена

В. А. Саліонов

Современные лекарственные средства должны иметь определённые характеристики, среди которых – малая токсичность и высокая эффективность. С этой целью мы считали целесообразным синтезировать ряд эфиров 2-(4-R-5-(тиофен-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетатных кислот, исследовать их физико-химические свойства, а также изучить острую токсичность полученных соединений для выявления характера и выраженности их повреждающего действия на организм экспериментальных животных. Этерификацией соответствующих 2-((4-R-5-(тиофен-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетатных кислот метиловым, этиловым, изопропиловым и бутиловым спиртами при наличии каталитического количества концентрированной серной кислоты получено 16 новых соединений. Во всех случаях установлены физико-химические константы, а строение подтверждено комплексным использованием элементного анализа, ПМР- и ИК-спектроскопии. Для всех соединений исследованы и установлены показатели острой токсичности. При исследовании острой токсичности эфиров соответствующих 2-((4-R-5-(тиофен-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетатных кислот установлено, что все исследуемые соединения относятся к 4 или 5 классам токсичности, являются малотоксичными и практически нетоксичными, а их ЛД₅₀ находится в пределах от 525±51 мг/кг до 2250±200 мг/кг.

Ключевые слова: 1,2,4-триазол, тиофен, эфиры, токсичность высокой степени.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2015. – № 3 (19). – С. 19–24

Synthesis, physical-chemical properties and research of acute toxicity of 1,2,4-triazole derivatives containing thiophene core

V. A. Salionov

The aim of research. Modern drugs must have certain characteristics, such as low toxicity and high efficiency. Special attention should be given to esters of 2-(1,2,4-triazoles-3-iltio)acetic acids. It has been found that compounds of this class are able to show analgesic, neuroleptic, diuretic, anti-inflammatory, mild antimicrobial and other biological activities and also can be intermediates for the synthesis of amides, hydrazides, ilidenhydrazides and bicyclic structures.

Therefore, we synthesized a series of esters of 2-(4-R-5-(thiophene-2-yl)-4Н-1,2,4-triazoles-3-iltio)acetic acids, to explore their physical and chemical properties, to explore the acute toxicity of the obtained compounds, to identify the nature and severity of their damaging effects on the body of experimental animals.

Materials and methods. Esters of 2-((4-R-5-(thiophene-2-yl)-4Н-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetic acids have been obtained by the etherification of the corresponding 2-((4-R-5-(thiophene-2-yl)-4Н-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetic acids with methyl, ethyl, isopropyl and butyl alcohols in the presence of the catalytic amount of concentrated sulfuric acid.

The tabular rapid method of V. B. Prozorovskiy which was used in a number of scientists practical research, has been selected for the acute toxicity study. Test compounds were introduced intraperitoneally in doses from the logarithmic scale.

Results. 16 new derivatives of 2-((4-R-5-(thiophene-2-yl)-4Н-1,2,4-triazoles-3-yl)thio)acetic acids have been synthesized. Physical-chemical constants have been checked for all synthesized compounds and their structure has been confirmed by using elemental analysis, ¹H NMR- and IR-spectroscopy.

The indicators of acute toxicity have been studied for all synthesized compounds. The acute toxicity study of the esters of 2-((4-R-5-(thiophene-2-yl)-4H-1,2,4-triazoles-3-yl)thio)acetic acid shows that all compounds belong to the 4th or 5th grade of toxicity, they are practically non-toxic and low-toxic and their LD50 is in the range of 525±51 mg/kg to 2250±200 mg/kg.

Key words: 1,2,4-triazole, Thiophene, Esthers, Acute Toxicity Tests.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2015; № 3 (19): 19–24

Сучасні лікарські засоби повинні мати певні характеристики, серед котрих – мала токсичність і висока ефективність. Так, в останні десятиліття увагу науковців привертає гетероциклічна система 1,2,4-тріазолу. На її основі створюють перспективні біологічно активні речовини, які надалі впроваджують у медичну та ветеринарну практику у вигляді нових оригінальних препаратів [5]. Аналізуючи наукову літературу за останні десятиріччя, встановили, що багато наукових праць присвячено пошуку біологічно активних речовин в ряду різних класів сполук, котрі у свою чергу містять гетероцикл 1,2,4-тріазолу [1,3,4,5,7,10].

Особливу увагу варто звернути на естери 2-(1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот. Нині з'явилася інформація, що сполуки цього класу здатні проявляти анальгетичну, нейролептичну, діуретичну, протизапальну, помірну протимікробну та інші види біологічної активності, крім того, можуть бути напівпродуктами для синтезу амідів, гідразидів, іліденгідразидів і біциклічних структур – похідних 1,2,4-тріазолу [1,4–6]. Причому на силу дії та токсичність цих сполук впливають як замісники по ядру 1,2,4-тріазолу, так і будова складної естерної групи [1,4,5].

Мета роботи

Синтезувати ряд естерів 2-(4-R-5-(тіофен-2-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот, дослідити їхні фізико-хімічні властивості, а також вивчити гостру токсичність сполук, що одержали, для виявлення характеру та вираженості їхньої ушкоджуваної дії на організм експериментальних тварин.

Матеріали і методи дослідження

Хімічні назви сполук наведено згідно з номенклатурою IUPAC (1979) і рекомендацій IUPAC (1993). Дослідження фізико-хімічних властивостей сполук, що отримали, здійснили згідно з методами, які наведені у Державній Фармакопеї України. Температуру плавлення визначили на автоматичному приладі для визначення температури плавлення OptiMelt Stanford Research Systems MPA100 (США). Елементний склад нових сполук встановили на елементному аналізаторі Elementar Vario L cube (CHNS) (стандарт – сульфаніламід). Дані елементного аналізу відповідають розрахованим. ІЧ-спектри синтезованих сполук записували на спектрофотометрі Bruker ALPHA FT-IR із використанням модуля ALPHA-T у ділянці 4000–400 см⁻¹. ¹H ЯМР-спектри сполук записали за допомогою спектрометра «Mercury 400», розчинник – DMSO-d₆, внутрішній стандарт – тетраметилсилан (TMS) і розшифрували за допомогою комп'ютерної програми SpinWorks.

Синтез 2-(4-R-5-(тіофен-2-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот (сполуки 1-4) здійснений за методикою [9].

Синтез естерів 2-((3-(тіофен-2-іл)-1H-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатної кислоти (сполуки 5 a-d, табл. 1). Суміш 0,01 моль 2-((3-(тіофен-2-іл)-1H-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатної кислоти, 30 мл відповідного спирту (метанолчрозчином натрію гідрогенкарбонату, фільтрують. Отримують білі (сполуки 6 a-b, 7 c, 8 a-b) та світло-жовті (сполуки 7 a-b, 7 d) кристалічні речовини, важко розчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу сполуки 7 c, 8 a-b очищені перекристалізацією з ізопропанолу, речовини 6 a-c та 7 a очищені із суміші ізопропанол-вода 1:3, сполуки 7 d та 8 d перекристалізовані з суміші ізопропанол-вода у співвідношенні 2:1, сполука 8 c очищена з метанолу, а речовини 6 d та 7 b очищені із суміші метанол-вода 2:1.

Для дослідження гострої токсичності вибраний табличний експрес-метод за В. Б. Прозоровським, який застосовували у практичних дослідженнях низка вчених [4, 8]. В основі методу – пропозиція використовувати досліджувані речовини в дозах, котрі розміщені за логарифмічною шкалою з інтервалом 0,1, а всі можливі вірогідні результати ЛД₅₀ та їхні похибки розраховані попередньо за програмою пробіт-аналізу. Так, використовували групи по 2 тварини для дослідження 1 дози сполуки, заздалегідь зваживши та помітивши. Сполуки, що досліджували, вводились внутрішньочеревино в дозах за логарифмічною шкалою.

Результати та їх обговорення

Естери 2-((4-R-5-(тіофен-2-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (сполуки 5 a-d, 6 a-d, 7 a-d, 8 a-d, табл. 1) отримані етерифікацією відповідних 2-((4-R-5-(тіофен-2-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (сполуки 1-4) метиловим, етиловим, ізопропиловим і бутиловим спиртами за наявності каталітичної кількості концентрованої сульфатної кислоти (схема 1).

Фізико-хімічні константи сполук наведені в таблиці 1. У всіх випадках будова синтезованих сполук підтверджена комплексним використанням елементного аналізу (табл. 1), ПМР- та ІЧ-спектроскопії (табл. 2 та 3).

В ІЧ-спектрах естерів 2-(4-R-5-(тіофен-2-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот (сполуки 5 a-d, 6 a-d, 7 a-d, 8 a-d) наявні смуги поглинання –C=N-груп при 1635–1581 см⁻¹, C–S-груп при 718–677 см⁻¹, присутні смуги коливання тіофенового гетероциклу в межах 740–705 см⁻¹, CH₂-груп при 2980–2870 см⁻¹, смуги поглинання в межах 1750–1715 см⁻¹, що характерні для аліфатичних естерів, а також наявні смуги поглинання CH₃-груп у межах (ν_s 1340–1385 см⁻¹, ν_{as} 1475–1430 см⁻¹). Для сполук 8 a-d характерні смуги поглинання в межах 1506–1496 см⁻¹, що може свідчити про наявність ароматичного радикала [2].

Аналізуючи результати спектральних досліджень, слід відзначити, що в ¹H ЯМР спектрі етил 2-((4-метил-5-

(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату (сполука 6 b) реєструються сигнали протонів метилової групи у вигляді триплета при 1,13 м. ч. (3Н), сигнали протонів метилового замісника, зв'язаного з ядром 1,2,4-тріазолу при 3,71 м. ч. (3Н) у вигляді синглету, спостерігаються сигнали протонів метиленової групи, котра зв'язана з атомом Сульфуру, та метиленової групи, що зв'язана з атомом Оксигену, які екрануються та проявляються у вигляді мультиплету при 4,08 м. ч. (4Н). Також наявні сигнали тіофенового ядра, котрі реєструють у вигляді триплета 7.22 м. ч. (1Н) та 2 дублетів 7,61 м. ч. (1Н) і 7,77 м. ч. (1Н) (рис. 1).

Під час дослідження гострої токсичності естерів відповідних 2-((4-R-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот встановили, що всі сполуки, котрі досліджували, належать до 4 або 5 класів токсичності, є малотоксичними та практично нетоксичними, а їх ЛД₅₀ знаходиться в межах від 525±51 мг/кг до 2250±200 мг/кг (табл. 4).

Найменш токсичною речовиною виявився бутил 2-((4-феніл-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат (сполука 8 d), його ЛД₅₀ становить 2250±200 мг/кг. Найбільш токсичною сполукою серед тих, що досліджувалися, є ізопропіл 2-((4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат (сполука 6 c) зі значенням ЛД₅₀ 525±51 мг/кг.

Варто відзначити, що введення фенілового радикала за N₄-атомом 1,2,4-тріазолового гетероциклу та збільшення вуглецевого ланцюга складної естерної групи для сполук 8 a-d призводить до зменшення гострої токсичності щодо всіх інших досліджуваних сполук (ЛД₅₀ від 1530±210 мг/кг до 2250±180 мг/кг).

При введенні етилового радикала за N₄-атомом 1,2,4-тріазолового гетероциклу та збільшенні вуглецевого ланцюга складної естерної групи для сполук 7 a-d також виявили зменшення гострої токсичності щодо сполук, котрі досліджували, їх ЛД₅₀ знаходиться від 770±175 мг/кг до 1790±220 мг/кг.

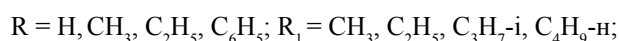
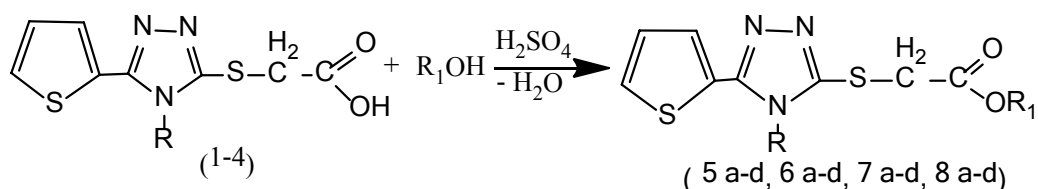
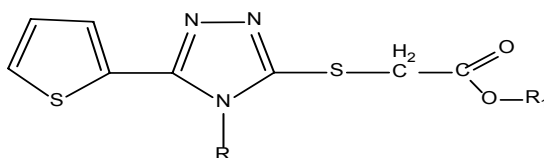


Схема 1. Синтез естерів 2-((4-R-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот.

Таблиця 1

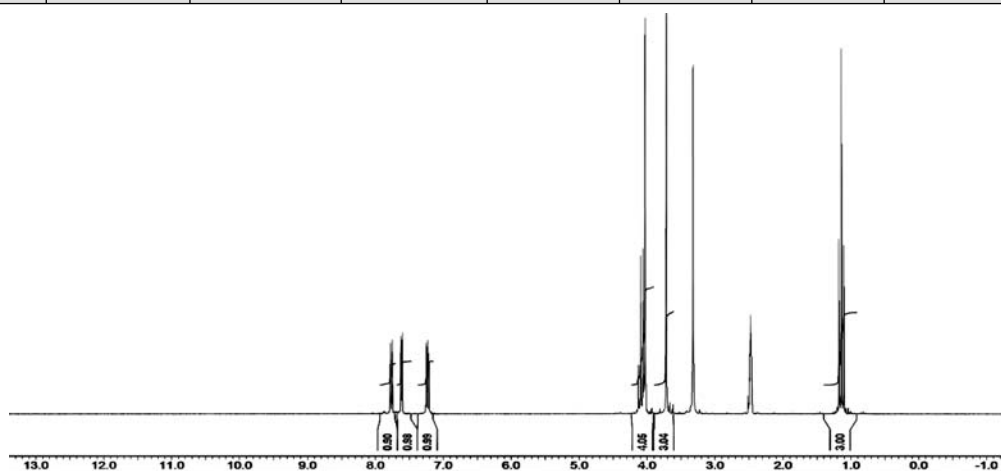
Фізико-хімічні константи естерів 2-((4-R-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот



| Сполука | R | R ₁ | Т пл., °C | Брутто формула | Вихід, % |
|---------|-------------------------------|----------------------------------|-----------|--|----------|
| 5 a | H | CH ₃ | 133-135 | C ₉ H ₉ N ₃ O ₂ S ₂ | 63,8 |
| 5 b | H | C ₂ H ₅ | 55-57 | C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₂ S ₂ | 57,8 |
| 5 c | H | C ₃ H ₇ -2 | 60-62 | C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₂ S ₂ | 68,3 |
| 5 d | H | C ₄ H ₉ -1 | 51-53 | C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O ₂ S ₂ | 67 |
| 6 a | CH ₃ | CH ₃ | 88-90 | C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₂ S ₂ | 65 |
| 6 b | CH ₃ | C ₂ H ₅ | 60-62 | C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₂ S ₂ | 68,4 |
| 6 c | CH ₃ | C ₃ H ₇ -2 | 90-93 | C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O ₂ S ₂ | 57,8 |
| 6 d | CH ₃ | C ₄ H ₉ -1 | 68-70 | C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O ₂ S ₂ | 86 |
| 7 a | C ₂ H ₅ | CH ₃ | 59-61 | C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₂ S ₂ | 84 |
| 7 b | C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ | 70-72 | C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O ₂ S ₂ | 93 |
| 7 c | C ₂ H ₅ | C ₃ H ₇ -2 | 82-84 | C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O ₂ S ₂ | 86 |
| 7 d | C ₂ H ₅ | C ₄ H ₉ -1 | 66-68 | C ₁₄ H ₁₉ N ₃ O ₂ S ₂ | 78 |
| 8 a | C ₆ H ₅ | CH ₃ | 124-126 | C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₂ S ₂ | 80 |
| 8 b | C ₆ H ₅ | C ₂ H ₅ | 118-120 | C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₂ S ₂ | 83 |
| 8 c | C ₆ H ₅ | C ₃ H ₇ -2 | 129-131 | C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₂ S ₂ | 82,3 |
| 8 d | C ₆ H ₅ | C ₄ H ₉ -1 | 80-82 | C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₂ S ₂ | 76 |

Продовження табл. 1

| Сполука | Знайдено, % | | | | Обчислено, % | | | |
|---------|-------------|------|-------|-------|--------------|------|-------|-------|
| | C | H | N | S | C | H | N | S |
| 5 a | 42,38 | 3,54 | 16,49 | 25,17 | 42,34 | 3,55 | 16,46 | 25,12 |
| 5 b | 44,71 | 4,13 | 15,64 | 23,87 | 44,59 | 4,12 | 15,60 | 23,81 |
| 5 c | 46,72 | 4,61 | 14,85 | 22,61 | 46,62 | 4,62 | 14,83 | 22,63 |
| 5 d | 48,59 | 5,10 | 14,15 | 21,59 | 48,46 | 5,08 | 14,13 | 21,56 |
| 6 a | 44,67 | 4,13 | 15,63 | 23,77 | 44,59 | 4,12 | 15,60 | 23,81 |
| 6 b | 46,70 | 4,63 | 14,81 | 21,61 | 46,62 | 4,62 | 14,83 | 22,63 |
| 6 c | 48,51 | 5,07 | 14,15 | 21,50 | 48,46 | 5,08 | 14,13 | 21,56 |
| 6 d | 50,22 | 5,51 | 13,45 | 20,54 | 50,14 | 5,50 | 13,49 | 20,59 |
| 7 a | 46,70 | 4,63 | 14,80 | 22,61 | 46,62 | 4,62 | 14,83 | 22,63 |
| 7 b | 48,51 | 5,07 | 14,11 | 21,53 | 48,46 | 5,08 | 14,13 | 21,56 |
| 7 c | 50,19 | 5,49 | 13,47 | 20,63 | 50,14 | 5,50 | 13,49 | 20,59 |
| 7 d | 51,76 | 5,89 | 12,87 | 19,67 | 51,67 | 5,88 | 12,91 | 19,71 |
| 8 a | 54,42 | 3,96 | 12,65 | 19,32 | 54,36 | 3,95 | 12,68 | 19,35 |
| 8 b | 55,75 | 4,37 | 12,14 | 18,52 | 55,63 | 4,38 | 12,16 | 18,56 |
| 8 c | 56,91 | 4,78 | 11,67 | 17,82 | 56,80 | 4,77 | 11,69 | 17,84 |
| 8 d | 57,97 | 5,12 | 11,23 | 17,14 | 57,88 | 5,13 | 11,25 | 17,17 |

Рис. 1. ¹H-ЯМР-спектр етил 2-((4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату (сполука 6 б).

Таблиця 2

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах синтезованих сполук

| Сполука | Частота поглинання, см ⁻¹ | | | | | | |
|---------|--------------------------------------|-------------|-----------------------|----------------------|--------------|------------------|---------------------------|
| | $\nu_{C=N}$ цикл | ν_{C-S} | $\nu_{\text{тіофен}}$ | $\nu_{\text{феніл}}$ | ν_{CH_2} | ν_{CH_2COOR} | $\frac{s/as}{\nu_{CH_3}}$ |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| 5 a | 1586 | 710 | 734 | - | 2875 | 1731 | 1341/1431 |
| 5 b | 1588 | 718 | 733 | - | 2870 | 1724 | 1340/1436 |
| 5 c | 1583 | 712 | 733 | - | 2940 | 1717 | 1339/1433 |
| 5 d | 1583 | 713 | 732 | - | 2955 | 1730 | 1339/1443 |
| 6 a | 1582 | 699 | 713 | - | 2950 | 1736 | 1340/1472 |
| 6 b | 1581 | 707 | 726 | - | 2950 | 1715 | 1355/1471 |
| 6 c | 1584 | 696 | 706 | - | 2949 | 1738 | 1373/1474 |
| 6 d | 1590 | 694 | 708 | - | 2950 | 1729 | 1373/1474 |
| 7 a | 1582 | 695 | 711 | - | 2957 | 1724 | 1385/1432 |
| 7 b | 1585 | 677 | 732 | - | 2955 | 1744 | 1380/1434 |
| 7 c | 1584 | 705 | 729 | - | 2976 | 1735 | 1381/1433 |
| 7 d | 1582 | 677 | 732 | - | 2965 | 1744 | 1381/1434 |
| 8 a | 1632 | 680 | 739 | 1506 | 2882 | 1732 | 1380/1450 |
| 8 b | 1635 | 696 | 723 | 1497 | 2886 | 1733 | 1383/1442 |
| 8 c | 1617 | 695 | 726 | 1497 | 2894 | 1728 | 1373/1443 |
| 8 d | 1584 | 694 | 722 | 1496 | 2874 | 1727 | 1381/1445 |

Таблиця 3

¹H-ЯМР -спектри синтезованих сполук

| Сполука | ¹ H ЯМР (DMSO-d ⁶ δ ppm) |
|---------|--|
| 5 a | 14,51 (s, 1H, NH-triazole), 7,77 (d, 1H, thiophene), 7,65 (d, 1H, thiophene), 7,17 (t, 1H, thiophene), 4,13 (s, 2H, -S-CH ₂ -), 3,65 (s, 3H, -O-CH ₃). |
| 5 b | 7,68 (d, 1H, thiophene), 7,61 (d, 1H, thiophene), 7,16 (t, 1H, thiophene), 4,07 (m, 2H, -S-CH ₂ -), 4,02 (q, 2H, -O-CH ₂ -), 1,08 (t, 3H, -CH ₃). |
| 5 c | 14,31 (s, 1H, NH-triazole), 7,67 (d, 1H, thiophene), 7,62 (d, 1H, thiophene), 7,16 (t, 1H, thiophene), 4,89 (m, 1H, -O-CH=), 3,98 (m, 2H, -S-CH ₂ -), 1,18 (d, 6H, -CH ₃). |
| 5 d | 14,31 (s, 1H, NH-triazole), 7,82 (d, 1H, thiophene), 7,72 (d, 1H, thiophene), 7,09 (t, 1H, thiophene), 4,07 (m, 2H, -S-CH ₂ -), 2H, -O-CH ₂ -), 1,62 (m, 2H, -CH ₂ -), 1,19 (m, 2H, -CH ₂ -), 0,71 (t, 3H, -CH ₃). |
| 6 a | 7,78 (d, 1H, thiophene), 7,61 (d, 1H, thiophene), 7,13 (t, 1H, thiophene), 4,02 (s, 2H, -S-CH ₂ -), 3,71 (s, 3H, -O-CH ₃), 3,61 (s, 3H, -N-CH ₃ triazole). |
| 6 b | 7,77 (d, 1H, thiophene), 7,61 (d, 1H, thiophene), 7,22 (t, 1H, thiophene), 4,08 (m, 2H, -S-CH ₂ -), 2H, -O-CH ₂ -), 3,71 (s, 3H, -N-CH ₃ triazole), 1,13 (t, 3H, -CH ₃). |
| 6 c | 7,76 (d, 1H, thiophene), 7,61 (d, 1H, thiophene), 7,12 (t, 1H, thiophene), 4,88 (m, 1H, -O-CH-), 3,98 (s, 2H, -S-CH ₂ -), 3,71 (s, 3H, -N-CH ₃ triazole), 1,12 (d, 6H, -CH ₃). |
| 6 d | 7,78 (d, 1H, thiophene), 7,61 (d, 1H, thiophene), 7,23 (t, 1H, thiophene), 4,03 (m, 2H, -S-CH ₂ -), 2H, -O-CH ₂ -), 3,71 (s, 3H, -N-CH ₃ triazole), 1,49 (m, 2H, -CH ₂ -), 1,35 (m, 2H, -CH ₂ -), 0,81 (t, 3H, -CH ₃). |
| 7 a | 7,77 (d, 1H, thiophene), 7,55 (d, 1H, thiophene), 7,21 (t, 1H, thiophene), 4,12 (m, 2H, -S-CH ₂ -), 2H, -N-CH ₂ -triazole), 3,61 (s, 3H, -O-CH ₃), 1,28 (t, 3H, -CH ₃). |
| 7 b | 7,78 (d, 1H, thiophene), 7,57 (d, 1H, thiophene), 7,22 (t, 1H, thiophene), 4,11 (m, 2H, -S-CH ₂ -), 2H, -O-CH ₂ -), 2H, -N-CH ₂ -triazole), 1,22 (m, 6H, -CH ₃). |
| 7 c | 7,79 (d, 1H, thiophene), 7,57 (d, 1H, thiophene), 7,23 (t, 1H, thiophene), 4,13 (m, 2H, -S-CH ₂ -), 2H, -O-CH=, 2H, -N-CH ₂ -triazole), 1,78 (m, 2H, -CH ₂ -), 1,20 (t, 3H, -CH ₃), 0,78 (t, 3H, -CH ₃). |
| 7 d | 7,79 (d, 1H, thiophene), 7,56 (d, 1H, thiophene), 7,21 (t, 1H, thiophene), 4,11 (m, 2H, -S-CH ₂ -), 2H, -O-CH ₂ -), 2H, -N-CH ₂ -triazole), 1,95 (m, 2H, -CH ₂ -), 1,68 (m, 2H, -CH ₂ -), 1,29 (t, 3H, -CH ₃), 0,95 (t, 3H, -CH ₃). |
| 8 a | 7,63 (m, 1H, thiophene, 2H, Ar-H), 7,50 (m, 3H, Ar-H), 6,98 (t, 1H, thiophene), 6,70 (d, 1H, thiophene), 4,08 (s, 2H, -S-CH ₂ -), 3,64 (s, 3H, -O-CH ₃). |
| 8 b | 7,62 (m, 1H, thiophene, 2H, Ar-H), 7,50 (m, 3H, Ar-H), 6,98 (t, 1H, thiophene), 6,70 (d, 1H, thiophene), 4,09 (m, 2H, -S-CH ₂ -), 2H, -O-CH ₂ -), 1,17 (t, 3H, -CH ₃). |
| 8 c | 7,62 (m, 1H, thiophene, 1H, Ar-H), 7,50 (m, 3H, Ar-H), 6,98 (t, 1H, thiophene), 6,69 (d, 1H, thiophene), 4,90 (m, 1H, -O-CH=), 3,99 (s, 2H, -S-CH ₂ -), 1,17 (d, 6H, -CH ₃). |
| 8 d | 7,62 (m, 1H, thiophene, 2H, Ar-H), 7,49 (m, 3H, Ar), 6,98 (t, 1H, thiophene), 6,69 (d, 1H, thiophene), 4,04 (m, 2H, -S-CH ₂ -), 2H, -O-CH ₂ -), 1,51 (m, 2H, -CH ₂ -), 1,29 (m, 2H, -CH ₂ -), 0,83 (t, 3H, -CH ₃). |

Таблиця 4

Гостра токсичність похідних естерів 2-((4-R-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот

| Сполука | Гостра токсичність, LD ₅₀ M±S _{LD50} , мг/кг |
|---------|--|
| 1 | 2 |
| 5 a | 1217±276 |
| 5 b | 1332±224 |
| 5 c | 1530±210 |
| 5 d | 1332±224 |
| 6 a | 995±173 |
| 6 b | 962±207 |
| 6 c | 525±51 |
| 6 d | 995±173 |
| 7 a | 770±175 |
| 7 b | 995±173 |
| 7 c | 1131±89 |
| 7 d | 1790±220 |
| 8 a | 1530±210 |
| 8 b | 1930±260 |
| 8 c | 2090±200 |
| 8 d | 2250±180 |

Для сполук 6 a та 6 d слід відзначити значення гострої токсичності на рівні 995±175 мг/кг, що спричинено введенням у молекулу метилового радикала за N₄-атомом 1,2,4-тріазолового гетероциклу та відповідно метилового або бутилового радикала у складну естерну групу. Під час введення етилового або ізопропілового замісника до складної естерної групи 2-((4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату відзначається збільшення токсичності, що зафіксовано на рівні ЛД₅₀ 962±207 мг/кг (сполука 6 b) та 525±51 мг/кг (сполука 6 c).

За відсутності радикала за N₄-атомом 1,2,4-тріазолу для сполук 5 a-d відзначається значення ЛД₅₀ від 1217±276 мг/кг до 1530±210 мг/кг, а це свідчить про доволі невеликі показники токсичності.

Висновки

1. Етерифікацією відповідних 2-((4-R-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот метиловим, етиловим, ізопропіловим і бутиловим спиртами за наявності каталітичної кількості концентрованої сульфатної кислоти отримали 16 нових сполук.

2. Будова сполук, що синтезували, підтверджена комплексним використанням елементного аналізу, ПМР- та ІЧ- спектроскопії. Деякі теоретичні розрахунки збігаються з експериментальними даними.

3. Для всіх сполук дослідили та встановили показники гострої токсичності. Отже, сполуки належать до 4 або 5 класів токсичності, тому є малотоксичними та практично нетоксичними.

4. Найменш токсична речовина – бутил 2-((4-феніл-

5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат, його ЛД₅₀ становить 2250±200 мг/кг. Найбільш токсичною сполукою серед досліджуваних є ізопропіл 2-((4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат зі значенням ЛД₅₀ 525±51 мг/кг.

Список літератури

1. Бігдан О.А. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 1,2,4-тріазол-3-тіонів, які містять фторфенільні замісники : дис. на здобуття наукового ступеня к.фарм.н. – Запоріжжя, 2015. – 205 с.
 2. Казіцына Л.А. Применение УФ-, ИК-, ЯМР- и МАСС-спектроскопии в органической химии / Л.А. Казіцына. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : Изд-во. Моск. ун-та, 1979. – 236 с.
 3. Кныш Е.Г. Синтез, физико-химические и биологические свойства N- и S-замещенных 1,2,4-триазола : дис. на соискание ученой степени д.фарм.н. / Е.Г. Кныш. – Х., 1987. – 350 с.
 4. Панасенко О.І. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості аміно- і тіопохідних 1,2,4-тріазолу : дис. на здобуття наукового ступеня д.фарм.н. / О.І. Панасенко. – К., 2005. – 396 с.
 5. Парченко В.В. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості в ряді 5-фурилзаміснених 1,2,4-тріазол-3-тіонів : дис. на здобуття наукового ступеня д.фарм.н. / В.В. Парченко. – Запоріжжя, 2014. – 683 с.
 6. Синтез и антидепрессивная активность эфиров 2-(3-бром-1,2,4-триазолил-5-тио)уксусных кислот, содержащих титановый цикл / Е.Э. Клен, И.Л. Никитина, О.А. Иванова и др. // Башкирский химический журнал. – 2008. – №4. – С. 21–22.
 7. Самелюк Ю.Г. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 2-(5-(метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіо)ацетатних кислот та їх естерів / Ю.Г. Самелюк, А.Г. Каплаушенко // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. – 2013. – №2. – С. 125–128.
 8. Синтез, фізико-хімічні властивості та гостра токсичність 2-[5-R-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілітіо]-1-арилетанолів / А.С. Гоцуля, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш, Є.С. Пругло // Фармацевтичний журнал. – 2010. – №6. – С. 32–35.
 9. Синтез, фізико-хімічні властивості 2-(4-R-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілітіо)ацетатних кислот та їх солей / В.О. Саліонов, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш // Український біофармацевтичний журнал. – 2012. – №5–6. – С. 114–117.
 10. Щербина Р.О. Аналіз фармакологічної активності похідних 1,2,4-тріазолу / Р.О. Щербина // Фармацевтичний часопис. – 2014. – №4. – С. 145–150.
- References**
1. Bihdan O. A. (2015) *SynteZ, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyivosti pokhidnykh 1,2,4-triazol-3-tioniv, yaki mistiat fluorfenilni zamisnyky* (Dis... kand. farm. nauk). [Synthesis, physico-chemical and biological properties of derivatives of 1,2,4-triazoles-3-thiones containing substituents fluorfenilni]. Dr. farm. sci. diss.]. Zaporizhzhia. [in Ukrainian].
 2. Kazicyna, L. A. (1979) *Primenenie UF-, IK-, YAMR- i MASS-spektroskopii v organicheskoy khimii [Application of UV, IR, NMR and mass spectrometry in organic chemistry]*. Moscow. [in Russian].
 3. Knysh, E. G. (1987) *SinteZ, fiziko-khimicheskie i biologicheskie svoystva N- i S-zameschennykh 1,2,4-triazola* (Dis... dokt. farm. nauk). [Synthesis, physico-chemical and biological properties of N- and S-substituted 1,2,4-triazole]. Dr. farm. sci. diss.]. Zaporizhzhia. [in Ukrainian].
 4. Panasenko, O. I. (2005) *SynteZ, peretvorennia, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyivosti amino- i tiopokhidnykh 1,2,4-triazolu* (Dis... dokt. farm. nauk). [Synthesis, transformation, physico-chemical and biological properties amino and thioderivatives 1,2,4-triazoles]. Dr. farm. sci. diss.]. Zaporizhzhia. [in Ukrainian].
 5. Parchenko, V. V. (2014) *SynteZ, peretvorennia, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyivosti v riadi 5-furyl zamishchennykh 1,2,4-triazol-3-tioniv* (Dis... dokt. farm. nauk). [Synthesis, transformation, physico-chemical and biological properties of a number of 5-1,2,4-triazoles furyl zamishchennykh-3-thiones]. Dr. farm. sci. diss.]. Zaporizhzhia. [in Ukrainian].
 6. Klen, E. E., Nikitina, I. L., Ivanova, O. A., Gabidullin, R. A., Agzamova, L. F., Alehin, E. K., & Haliullin, F. A. (2008) *SinteZ i antidepressivnaya aktivnost' efirov 2-(3-brom-1,2,4-triazolil-5-tio)uksusnykh kislot, sodержashchikh titanovyy cikl* [Synthesis and antidepressant activity of 2-(3-bromo-1,2,4-triazol-5-ylthio)acetic acid containing titanium cycle]. *Bashkirskiy khimicheskij zhurnal*, 4, 21–22. [in Russian].
 7. Sameliuk, Yu. H., & Kaplaushenko, A. G. (2013) *SynteZ, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyivosti 2-(5-(metoksyfenil)-1,2,4-triazol-3-tio)atsetatnykh kyslot ta yikh esteriv* [Synthesis, physico-chemical and biological properties of 2-(5-(purpose-ksyfenil) -1,2,4-triazoles 3-thio) acetic acid and their esters]. *Aktualni pyttannia farmatsevtichnoi ta medychnoi nauky ta praktyky*, 2, 125–128. [in Ukrainian].
 8. Hotsulia, A. S., Panasenko, O. I., Knysh, Ye. H., & Pruhlo, Ye. S. (2010) *SynteZ, fizyko-khimichni vlastyivosti ta hostra toksychnist 2-[5-R-4-(2-metoksyfenil)-1,2,4-triazol-3-iltio]-1-aryletanoliv* [Synthesis, physico-chemical properties and acute toxicity 2-[5-R-4-(2-methoxyphenyl)-1,2,4-triazoles 3-iltio]-1-aryletanol]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 6, 32–35. [in Ukrainian].
 9. Salionov, V. O., Panasenko, O. I., & Knysh, Ye. H. (2012) *SynteZ, fizyko-khimichni vlastyivosti 2-(4-R-5-(tiofen-2-il)-4N-1,2,4-triazol-3-iltio)atsetatnykh kyslot ta yikh solei* [Synthesis, physico-chemical properties of 2-(4-R-5-(thiophene-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetic acid and its salts]. *Ukrainskyi biofarmatsevtichnyi zhurnal*, 5-6, 114–117. [in Ukrainian].
 10. Shcherbyna, R. O. (2014) *Analiz farmakolohichnoi aktyvnosti pokhidnykh 1,2,4-triazolu* [Analysis of pharmacological activity of derivatives of 1,2,4-triazoles]. *Farmatsevtichnyi chasopys*, 4, 145–150. [in Ukrainian].

Відомості про автора:

Саліонов В. О., здобувач, асистент каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, E-mail: salionov.88@mail.ru.

Сведения об авторе:

Саліонов В. А., соискатель, ассистент каф. токсикологической и неорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: salionov.88@mail.ru.

Information about author:

Salionov V. A., Researcher, Teaching Assistant of the Department of Inorganic Chemistry and Toxicology, Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: salionov.88@mail.ru.