



І. І. Аксьонова, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш

Синтез і фізико-хімічні властивості 3-(4-(трет-бутил)феніл)-5-(R-ілтіо)-4Н-1,2,4-тріазол-4-амінів

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова:

органічний синтез, похідні,
амінотріазол, 1,2,4-тріазолу.

Похідні 1,2,4-тріазолу отримали широке застосування в медичній практиці завдяки різноманітному спектру біологічної дії та низькій токсичності. Саме тому цей клас органічних сполук є особливо цікавим і перспективним для дослідження його фізико-хімічних, біологічних властивостей. З метою пошуку нових потенційно біологічно активних речовин синтезували 13 нових сполук, котрі не були описані раніше в науковій літературі, – 3-(4-(трет-бутил)феніл)-5-(R-ілтіо)-4Н-1,2,4-тріазол-4-амінів, а також запропонували препаративні методи їхнього синтезу. Структуру нових речовин вивчили за допомогою сучасних інструментальних методів аналізу (хромато-мас-спектрометрія, ІЧ-, ¹Н ЯМР-спектроскопія та елементний аналіз). Встановили: результати роботи підтверджують структуру цих сполук, що свідчить про можливість надалі їх застосовувати в біологічних дослідженнях.

Синтез и физико-химические свойства 3-(4-(трет-бутил)фенил)-5-(R-илтио)-4Н-1,2,4-триазол-4-аминов

И. И. Аксёнова, А. И. Панасенко, Е. Г. Книш

Производные 1,2,4-триазола получили большое применение в медицинской практике благодаря широкому спектру биологического действия и низкой токсичности, что, в свою очередь, обусловлено присутствием в их структуре триазольного цикла. Именно поэтому данный класс органических гетероциклических соединений является особенно интересным и перспективным для исследования его физико-химических и биологических свойств. С целью поиска новых потенциально биологически активных веществ было синтезировано 13 новых соединений, ранее не описанных в научной литературе, – 3-(4-(трет-бутил)фенил)-5-(R-илтио)-4Н-1,2,4-триазол-4-аминов, а также предложены препаративные методы их синтеза. Структура новых соединений была изучена с помощью современных инструментальных методов анализа (хромато-масс-спектрометрия, ИК, ¹Н ЯМР-спектроскопия и элементный анализ). Установлено, что результаты исследований подтверждают структуру данных соединений. Это свидетельствует о возможности их дальнейшего применения в биологических исследованиях.

Ключевые слова: органический синтез, производные, аминотриазол, 1,2,4-триазолу.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2016. – № 1 (20). – С. 31–34

Synthesis and physical-chemical properties of 3-(4-(tert-butyl)phenyl)-5-(R-ylthio)-4Н-1,2,4-triazol-4-amines

I. I. Aksyonova, O. I. Panasenko, Ye. G. Knysh

Aim. 1,2,4-triazole derivatives are widely used in medical practice due to its wide range of biological effect and small toxicity. This fact makes this class of organic heterocyclic compounds especially interesting and promising for the study of their physical-chemical and biological properties. Thirteen novel compounds, namely 3-(4-(tert-butyl)phenyl)-5-(R-ylthio)-4Н-1,2,4-triazole-4-amines, that were not previously described in the literature, have been synthesized with the aim of search for new potentially biologically active compounds.

Methods and results. In order to create new biologically active compounds 13 novel 3-(4-(tert-butyl)phenyl)-5-(R-ylthio)-4Н-1,2,4-triazole-4-amines have been synthesized, preparative methods of their synthesis have been proposed, the structure of synthesized compounds has been confirmed by IR-, ¹H NMR-spectroscopy, chromatography-mass spectrometry and elemental analysis. In addition, the compounds have been tested for antimicrobial and antioxidative activities.

Conclusions. A preparative methods of synthesis of 3-(4-(tert-butyl)phenyl)-5-(R-ylthio)-4Н-1,2,4-triazol-4-amines that can be used for chemical modeling of new biologically active compounds are described. The structure of the synthesized compounds was confirmed by complex of modern methods of investigation, namely: IR-, ¹H NMR-spectroscopy, chromatography-mass spectrometry and element analysis. This indicates the possibility of using these substances to further biological studies.

Key words: Organic Synthesis, Derivatives, Aminotriazole, 1,2,4-triazoles.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2016; № 1 (20): 31–34

У ряду органічних сполук особливу увагу привертають похідні 1,2,4-тріазолу, котрі зазвичай мають синтетичне походження. Деякі з них застосовуються у медичній практиці як протигрибкові (ітраконазол, позаконазол), снодійні (тріазолам), антидепресивні (тразодон, алпразолам), протипухлинні (анастрозол, летрозол), протисудомні (лореклезол) засоби [4,5,7].

Саме через їхні біологічні властивості похідні 1,2,4-тріазолів останніми роками вважають одними з найпривабливіших об'єктів досліджень у фармацевтичній хімії [6,8].

Перспективним і цікавим напрямом у пошуку но-

вих біологічно активних сполук є дослідження реакцій похідних 1,2,4-тріазолу із новими реагентами (наприклад, із α-галогеналканами, α-галогенарилами та α-галогенгетерилами), що призводить до отримання нових, дотепер невідомих і неописаних у спеціалізованій літературі речовин. Виходячи з результатів PASS-скринінгу, надалі планується дослідження цих сполук на протитуберкульозну, протимікробну та протигрибкову активності. Отже, дослідження реакцій отримання нових похідних 1,2,4-тріазолу, розроблення нових методів синтезу, а також дослідження їхніх фізико-хімічних

і біологічних властивостей є актуальною проблемою сучасної органічної хімії.

Мета роботи

Синтез 3-(4-(трет-бутил)феніл)-5-(R-ілтіо)-4Н-1,2,4-тріазол-4-амінів із вихідного 4-аміно-5-(4-(трет-бутил)феніл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолу та дослідження їхніх фізико-хімічних властивостей.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження фізико-хімічних властивостей нових синтезованих речовин здійснювали згідно з методами, котрі описані у Державній Фармакопеї України [2]. Температуру плавлення визначали відкритим капілярним методом на приладі OptiMelt MPA100 (США). Елементний склад синтезованих сполук встановили на універсальному аналізаторі Elementar Vario EL cube (CHNS) (стандарт – сульфаніламід). ІЧ-спектри знімали в таблетках калію броміду (концентрація речовини 1%) на спектрофотометрі Bruker ALPHA FT-IR із використанням модуля ALPHA-T у ділянці 4000–400 см⁻¹ [3]. ¹H ЯМР-спектри сполук зняли за допомогою спектрометра Varian Mercury VX-200 (1H, 200 MHz), розчинник – DMSO-d₆, внутрішній стандарт – тетраметилсилан (TMS) і розшифрували з використанням комп'ютерної програми SpinWorks 3.1.8. Хромато-мас-спектральні дослідження здійснювали на газорідному хроматографі Agilent 1260 Infinity HPLC з обладнанням мас-спектрометром Agilent 6120 (іонізація в електроспреї (ESI)).

Результати та їх обговорення

Як вихідну речовину застосовували 4-аміно-5-(4-(трет-бутил)феніл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіол (I), котрий одержали раніше циклізацією калію 2-(4-третбутилбензоїл)гідразинкарботіоату в середовищі гідразин гідрату [1].

Надалі синтез здійснювали шляхом взаємодії вихідного тіолу (I) із відповідними галогеналканами, галогенарилами та галогенгетерилами (рис. 1).

Експериментальна частина

До розчину 0,01 моль 4-аміно-5-(4-(трет-бутил)феніл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолу (I) у 50 мл і-пропанолу додали 0,01 моль калію гідроксиду, попередньо розчиненого в мінімальній кількості дистильованої води. Нагріли до повного розчинення тіолу (I) і додали 0,01 моль відповідного галогеналкану (1-бромпропан, 1-бромбутан, 1-бромгексан, 1-бромгептан, 1-бромоктан, 1-бромнонан, 1-бромдекан), 2-галогенарилу (п-нітрохлорбензол, о-нітрохлорбензол) або 2-галогенгетерилу (2-хлортіофен, 2-хлопіримідин, 2-хлорхінолін, 2-хлорпіридин). Кип'ятили на водному огрівнику протягом 4 годин до рН~7. Розчин, що отримали, фільтрували, фільтрат випаровували. Синтезовані сполуки являють собою кристалічні речовини рожевого (II), світло-жовтого (III, VIII) і білого (IV-VII, IX-XIV) кольорів. Для аналізу сполуки (II-XIV) перекристалізували з і-пропанолу.

Фізичні параметри синтезованих сполук наведені в таблиці 1.

Структура синтезованих сполук у всіх випадках підтверджена сучасними інструментальними методами аналізу (ІЧ-, ¹H ЯМР-спектроскопія, хромато-мас-спектрометрія, елементний аналіз). Здійснюючи хромато-мас-спектрометричні дослідження, встановили індивідуальні піки синтезованих речовин, а теоретичні розрахунки атомних мас відповідають даним, що отримали.

Так, на ¹H ЯМР-спектрі сполуки III (3-(4-(трет-бутил)феніл)-5-(бутилтіо)-4Н-1,2,4-тріазол-4-амін) (табл. 2) наявні відповідні сигнали протонів фенолового радикала у вигляді двох дублетів при 7,87 ppm і 7,48 ppm. Протони NH₂-групи резонують при 6,02 ppm у вигляді синглету, а протони CH₂-групи проявляються мультиплетами при 3,11 ppm, 1,68 ppm і 1,39 ppm. При 1,27 ppm реєструється синглет від протонів третбутилового радикала, а при 0,89 ppm проявляється мультиплет від протонів CH₃-групи.

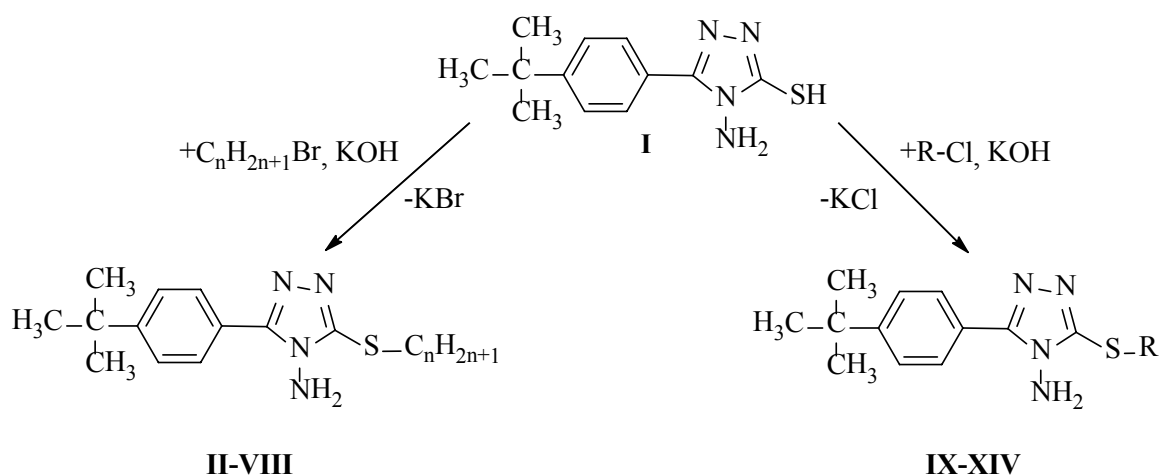


Рис. 1. Схема синтезу 3-(4-(трет-бутил)феніл)-5-(R-ілтіо)-4Н-1,2,4-тріазол-4-амінів.

Примітки: n=3 (II), 4(III), 6(IV), 7(V), 8(VI), 9(VII), 10(VIII);

R – п-нітробензол (IX), о-нітробензол (X), 2-тіофен (XI), 2-піримідин (XII), 2-хінолін (XIII), 2-піридин (XIV).

Таблиця 1

Фізичні параметри 3-(4-(трет-бутил)феніл)-5-(R-ілтію)-4H-1,2,4-тріазол-4-амінів

Сполука	n	R	T _{пл} , C°	Брутто формула	Вихід (%)	Обчислено/Знайдено (%)			
						C	H	N	S
II	3	-	143–145	C ₁₅ H ₂₂ SN ₄	94	62,03 61,88	7,64 7,66	19,29 19,17	11,04 11,02
III	4	-	167–169	C ₁₆ H ₂₄ SN ₄	91	63,12 63,23	7,95 7,91	18,40 18,37	10,53 10,47
IV	6	-	144–146	C ₁₈ H ₂₈ SN ₄	93	65,02 64,3	8,49 8,47	16,85 16,88	9,64 9,66
V	7	-	130–132	C ₁₉ H ₃₀ SN ₄	93	65,85 65,77	8,73 8,63	16,17 16,13	9,25 9,22
VI	8	-	105–107	C ₂₀ H ₃₂ SN ₄	91	66,62 66,46	8,95 8,94	15,54 15,52	8,89 8,86
VII	9	-	83–85	C ₂₁ H ₃₄ SN ₄	96	67,33 67,32	9,15 9,17	14,96 14,99	8,56 8,52
VIII	10	-	82–84	C ₂₂ H ₃₆ SN ₄	94	67,99 67,82	9,34 9,32	14,42 14,37	8,25 8,21
IX	-	p-нітробензол	207–209	C ₁₈ H ₁₉ SN ₅ O ₂	87	58,52 58,47	5,18 5,15	18,96 18,95	8,68 8,66
X	-	o-нітробензол	183–185	C ₁₈ H ₁₉ SN ₅ O ₂	89	58,52 58,47	5,18 5,16	18,96 18,94	8,68 8,66
XI	-	2-тіофен	202–204	C ₁₆ H ₁₈ S ₂ N ₄	93	58,15 58,03	5,49 5,45	16,95 16,92	19,41 19,37
XII	-	2-піримідин	209–211	C ₁₆ H ₁₈ SN ₆	89	58,85 58,76	5,56 5,62	25,75 25,73	9,82 9,73
XIII	-	2-хінолін	163–165	C ₂₁ H ₂₁ SN ₅	84	67,17 67,03	5,64 5,67	18,64 18,53	8,54 8,55
XIV	-	2-піридин	181–183	C ₁₇ H ₁₉ SN ₅	78	62,74 62,78	5,88 5,85	21,52 21,49	9,85 9,84

Таблиця 2

Дані хімічних зсувів протонів у ¹H ЯМР спектрах 3-(4-(трет-бутил)феніл)-5-(R-ілтію)-4H-1,2,4-тріазол-4-амінів

Сполука	¹ H NMR DMSO-d ₆ , δ ppm
II	7,87 (d, 2H, phenyl), 7,49 87 (d, 2H, phenyl), 5,99 (s, 2H, NH ₂), 3,11 (m, 2H, CH ₂), 1,72 (m, 2H, CH ₂), 1,29 (s, 9H, CH ₃), 0,95 (m, 3H, CH ₃)
III	7,87 (d, 2H, phenyl), 7,48 (d, 2H, phenyl), 6,02 (s, 2H, NH ₂), 3,11 (m, 2H, CH ₂), 1,68 (m, 2H, CH ₂), 1,39 (m, 2H, CH ₂), 1,27 (s, 9H, CH ₃), 0,89 (m, 3H, CH ₃)
IV	7,87 (d, 2H, phenyl), 7,49 (d, 2H, phenyl), 5,99 (s, 2H, NH ₂), 3,13 (m, 2H, CH ₂), 1,66 (m, 2H, CH ₂), 1,36 (m, 4H, CH ₂), 1,28 (s, 9H, CH ₃), 0,86 (m, 3H, CH ₃)
V	7,91 (d, 2H, phenyl), 7,48 (d, 2H, phenyl), 6,01 (s, 2H, NH ₂), 3,09 (m, 2H, CH ₂), 1,68 (m, 2H, CH ₂), 1,39 (m, 10H, CH ₂), 1,31 (s, 9H, CH ₃), 0,83 (t, 3H, CH ₃)
VI	7,83 (d, 2H, phenyl), 7,47 (d, 2H, phenyl), 6,03 (s, 2H, NH ₂), 3,17 (m, 2H, CH ₂), 1,71 (m, 2H, CH ₂), 1,28 (s, 9H, CH ₃), 0,91 (m, 3H, CH ₃)
VII	7,88 (d, 2H, phenyl), 7,46 (d, 2H, phenyl), 5,99 (s, 2H, NH ₂), 3,13 (t, 2H, CH ₂), 1,67 (m, 2H, CH ₂), 1,36 (s, 4H, CH ₂), 1,28 (s, 9H, CH ₃), 1,21 (s, 10H, CH ₂), 0,85 (t, 3H, CH ₃)
VIII	7,89 (d, 2H, phenyl), 7,48 (d, 2H, phenyl), 5,98 (s, 2H, NH ₂), 3,12 (m, 2H, CH ₂), 1,71 (m, 2H, CH ₂), 1,32 (s, 9H, CH ₃), 0,93 (m, 3H, CH ₃)
IX	8,18 (d, 2H, phenyl), 8,08 (d, 2H, phenyl), 7,89 (d, 2H, phenyl), 7,49 (d, 2H, phenyl), 5,76 (s, 2H, NH ₂), 1,27 (s, 9H, CH ₃)
X	7,93 (d, 2H, phenyl), 7,52 (d, 2H, phenyl), 5,78 (s, 2H, NH ₂), 1,29 (s, 9H, CH ₃)
XI	7,87 (d, 2H, phenyl), 7,44 (d, 2H, phenyl), 5,61 (s, 2H, NH ₂), 1,26 (s, 9H, CH ₃)
XII	7,89 (d, 2H, phenyl), 7,51 (d, 2H, phenyl), 6,64 (m, 2H, phenyl), 5,73 (s, 2H, NH ₂), 1,26 (s, 9H, CH ₃)
XIII	7,83 (d, 2H, phenyl), 7,42 (d, 2H, phenyl), 7,09 (m, 9H, pyrimidine), 5,62 (s, 2H, NH ₂), 1,27 (s, 9H, CH ₃)
XIV	7,89 (d, 2H, phenyl), 7,42 (d, 2H, phenyl), 5,61 (s, 2H, NH ₂), 1,28 (s, 9H, CH ₃)

На ІЧ-спектрі сполуки **XIII** (3-(4-(трет-бутил)феніл)-5-(хінолін-2-ілтію)-4H-1,2,4-тріазол-4-аміні) наявні смуги поглинання -C=N-циклу при 1474 см⁻¹, -C-S-групи при 694 см⁻¹, фенілового радикала при

1078 см⁻¹, коливання третбутилового радикала при 1371 см⁻¹, вільної аміногрупи при 1600 см⁻¹ і характерні смуги поглинання для хінолінового радикала при 1001 см⁻¹.

Висновки

1. У результаті дослідження синтезували 13 нових сполук – 3-(4-(трет-бутил)феніл)-5-(R-ілтіо)-4Н-1,2,4-тріазол-4-амінів.
2. Структура синтезованих сполук підтверджена сучасними інструментальними методами аналізу (хромато-мас-спектрометрія, ІЧ-, ¹Н ЯМР-спектроскопія та елементний аналіз).
3. Синтезовані речовини можуть надалі використовуватись для пошуку біологічно активних сполук.

Список літератури

1. Синтез та протимікробна активність похідних 4-аміно-5-(4-третбутилфеніл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолу / І.І. Аксьонова, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш, Н.М. Поліщук // Фармацевтичний журнал. – 2014. – №6. – С. 62–68.
2. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Додаток 1. – Х. : РІРЕГ, 2004. – 520 с.
3. Тарасевич Б.Н. ИК спектры основных классов органических соединений. Справочные материалы / Б.Н. Тарасевич. – М. : Изд-во Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, 2012. – 55 с.
4. Synthesis, antimicrobial, and anti-inflammatory activity, of novel s-substituted and n-substituted 5-(1-adamantyl)-1,2,4-triazole-3-thiols / E.S. Al-Aabdullah, H.H. Asiri, S. Lahsasni et al. // *Drug Design, Development and Therapy*. – 2014. – Vol. 8. – P. 505–517.
5. Design, synthesis and evaluation of the antidepressant and anticonvulsant activities of triazole-containing quinolinones / X.-Q. Deng, M.-X. Song, Y. Zheng, Z.-S. Quan // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2014. – Vol. 73. – P. 217–224.
6. Copper-Catalyzed Oxidative C(sp³)-H Functionalization for Facile Synthesis of 1,2,4-Triazoles and 1,3,5-Triazines from Amidines / Huawen Huang, Wei Guo, Wanqing Wu et al. // *Organic Letters*. – 2015. – Vol. 17(12). – P. 2894–2897.
7. Preparation and Antibacterial Properties of Substituted 1,2,4-Triazoles / I. Ledeti, V. Bercean, A. Alexa, et al. // *Journal of Chemistry*. Hindawi Publishing Corporation. – 2015. – Vol. 2015. – P. 1–5.
8. Synthesis, characterization and pharmacological studies of sulphur containing 1,2,4-triazole derivatives / D.V. Narayana Rao, A. Raghavendra Guru Prasad, Y.N. Spoorthy // *Journal of Taibah University Medical Sciences*. – 2014. – Vol. 9. – Issue 4. – P. 293–300.
- 3-tiolu [Synthesis and antimicrobial activity of derivatives of 4-amino-5-(4-tretbutylfenil)-4H-1,2,4-triazoles-3-thiol]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 6, 62–68. [in Ukrainian].
2. (2004) *Derzhavna farmakopeya Ukrayiny* [State Pharmacopoeia of Ukraine]. Kharkiv: RIREH. [in Ukrainian].
3. Tarasevich, B. N. (2012) *IK spektry osnovnykh klassov organicheskikh soedinenij. Spravochnye materialy [IR spectra of the major classes of organic compounds. Reference materials]*. Moscow: Izd-vo Moskovskogo gosudarstvennogo universiteta imeni M. V. Lomonosova. [in Russian].
4. Al-Aabdullah, E. S., Asiri, H. H., Lahsasni, S., Habib, E. E., Ibrahim, T. M., & El-Emam, A. A. (2014) Synthesis, antimicrobial, and anti-inflammatory activity, of novel s-substituted and n-substituted 5-(1-adamantyl)-1,2,4-triazole-3-thiols. *Drug Design, Development and Therapy*, 8, 505–517. doi: 10.2147/DDDT.S62465.
5. Deng, X.-Q., Song, M.-X., Zheng, Y., & Quan, Z.-S. (2014) Design, synthesis and evaluation of the antidepressant and anticonvulsant activities of triazole-containing quinolinones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 73, 217–224. doi: 10.1016/j.ejmech.2013.12.014.
6. Huawen, Huang, Wei, Guo, Wanqing, Wu, Chao-Jun, Li, & Huanfeng, Jiang (2015) Copper-Catalyzed Oxidative C(sp³)-H Functionalization for Facile Synthesis of 1,2,4-Triazoles and 1,3,5-Triazines from Amidines. *Organic Letters*, 17(12), 2894–2897. doi: 10.1021/acs.orglett.5b00995.
7. Ledeti, I., Bercean, V., Alexa, A., Şoica, C., Şuta, L.-M., Dehelean, C. et al. (2015) Preparation and Antibacterial Properties of Substituted 1,2,4-Triazoles. *Journal of Chemistry. Hindawi Publishing Corporation*, 2015, 1–5. http://dx.doi.org/10.1155/2015/879343.
8. Narayana Rao, D. V., Raghavendra Guru Prasad, A., Spoorthy, Y. N., Raghunatha Rao, D., & Ravindranath, L. K. (2014) Synthesis, characterization and pharmacological studies of sulphur containing 1,2,4-triazole derivatives. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, 9, 293–300. doi:10.1016/j.jtumed.2014.06.002.

References

1. Aksonova, I. I., Panasenko, O. I., Knysh, Ye. H., & Polishchuk, N. M. (2014) Syntez ta protymikrobnia aktyvnist pokhidnykh 4-amino-5-(4-tretbutylfenil)-4N-1,2,4-triazol-

Відомості про авторів:

Аксьонова І. І., здобувач каф. токсикологічної та неорганічної хімії, старший лаборант каф. клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО, Запорізький державний медичний університет, E-mail: bruttik2@gmail.com.

Панасенко О. І., д. фарм. н., професор, зав. каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет.

Книш Є. Г., д. фарм. н., професор, зав. каф. управління та економіки фармації, медичного і фармацевтичного правознавства, Запорізький державний медичний університет.

Сведения об авторах:

Аксьонова И. И., соискатель каф. токсикологической и неорганической химии, старший лаборант каф. клинической фармации, фармакотерапии и УЭФ ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: bruttik2@gmail.com.

Панасенко А. И., д. фарм. н., профессор, зав. каф. токсикологической и неорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет.

Кныш Е. Г., д. фарм. н., профессор, зав. каф. управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического правоведения, Запорожский государственный медицинский университет.

Information about authors:

Aksyonova I. I., Aspirant, Department of Toxicology and Inorganic Chemistry, Senior Laborant of the Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy and MOPh FPE, Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: bruttik2@gmail.com.

Panasenko O. I., MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Department of Toxicology and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University.

Knysh Ye. G., MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Department of Management and Pharmacy Economics, Medical and Pharmaceutical Commodity Research, Zaporizhzhia State Medical University.

Надійшла в редакцію 08.02.2016 р.