



Ю. С. Гуліна, А. Г. Каплаушенко

Синтез і фізико-хімічні властивості 2-(5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-ацетатних (пропанових), 2-, 4-(5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіометил)-бензойних кислот та їх солей

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: 1,2,4-тріазол, 1*H*-тетразол, синтез, фізико-хімічні властивості.

Хімія 1,2,4-тріазолу та 1,2,3,4-тетразолу привертає значний інтерес науковців усього світу через низку цінних властивостей сполук цього класу. Наукові літературні джерела свідчать, що ядра 1,2,4-тріазолу та 1,2,3,4-тетразолу є фрагментами багатьох відомих лікарських препаратів і біологічно активних сполук. Тому синтез, вивчення фізико-хімічних і біологічних властивостей солей та кислот, що містять у своєму складі 1,2,4-тріазол та 1,2,3,4-тетразол, є актуальними як із теоретичного, так і з практичного погляду.

Мета роботи – цілеспрямований пошук нових малотоксичних і високоефективних сполук серед похідних 5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів, а також встановлення фізико-хімічних властивостей синтезованих сполук.

Матеріали та методи. Як вихідні речовини для синтезу 2-(5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-ацетатних (пропанових) та 2-, 4-(5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіометил)-бензойних кислот використали 2-(5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)нітрили. 2-(5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-ацетатні (пропанові) та 2-, 4-(5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіометил)-бензойні кислоти отримані двома способами: кислотним і лужним гідролізом. Для аналізу синтезовані сполуки очищені кристалізацією з етанолу.

Солі 2-(5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-ацетатної та 2-, 4-(5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіометил)-бензойних кислот отримано взаємодією вищевідзначених кислот із солями Zn^{2+} , Fe^{2+} , Cu^{2+} , K^+ та Na^+ у лужному середовищі або метиламіном (діетиламіном) у спиртовому середовищі з наступним випаровуванням розчинника. Для аналізу синтезовані сполуки перекристалізовані з суміші етанол–вода 1:1.

Результати. Запропонували два методи синтезу 2-(5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-ацетатних (пропанових) та 2-, 4-(5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіометил)-бензойних кислот, при цьому один із методів рекомендований як препаративний. Також синтезували солі 2-(5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-ацетатної та 2-, 4-(5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіометил)-бензойних кислот.

Висновки. Під час синтетичних досліджень одержали 14 нових, не описаних раніше сполук. Будову та індивідуальність синтезованих сполук підтверджено комплексом фізико-хімічних методів аналізу.

Синтез и физико-химические свойства 2-(5-(1*H*-тетразол-1-илметил)-4-*R*-4*H*-1,2,4-триазол-3-илтио)-ацетатных (пропановых), 2-, 4-(5-(1*H*-тетразол-1-илметил)-4-фенил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илтиометил)-бензойных кислот и их солей

Ю. С. Гуліна, А. Г. Каплаушенко

Химия 1,2,4-триазола и 1,2,3,4-тетразола очень интересна учёным всего мира из-за ряда ценных свойств соединений этого класса. Научные литературные источники свидетельствуют о том, что ядра 1,2,4-триазола и 1,2,3,4-тетразола являются фрагментами многих известных лекарственных препаратов и биологически активных соединений. Поэтому синтез, изучение физико-химических и биологических свойств солей и кислот, которые содержат в своём составе 1,2,4-триазол и 1,2,3,4-тетразол, являются актуальным как с теоретической, так и с практической точки зрения.

Цель работы – целенаправленный поиск новых малотоксичных и высокоэффективных соединений среди производных 5-(1*H*-тетразол-1-илметил)-4-*R*-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолов, а также установление физико-химических свойств синтезированных соединений.

Материалы и методы. В качестве исходных веществ для синтеза 2-(5-(1*H*-тетразол-1-илметил)-4-*R*-4*H*-1,2,4-триазол-3-илтио)-ацетатных (пропановых) и 2-, 4-(5-(1*H*-тетразол-1-илметил)-4-фенил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илтиометил)-бензойных кислот нами были использованы 2-(5-(1*H*-тетразол-1-илметил)-4-*R*-4*H*-1,2,4-триазол-3-илтио)нитрилы. 2-(5-(1*H*-тетразол-1-илметил)-4-*R*-4*H*-1,2,4-триазол-3-илтио)-ацетатные (пропановые) и 2-, 4-(5-(1*H*-тетразол-1-илметил)-4-фенил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илтиометил)-бензойные кислоты были получены двумя способами: кислотным и щелочным гидролизом. Для анализа синтезированные соединения очищены кристаллизацией из этанола.

Соли 2-(5-(1H-тетразол-1-ілметил)-4-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-ілтіо)-ацетатної і 2-, 4-(5-(1H-тетразол-1-ілметил)-4-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-ілтіометил)-бензойних кислот отримані взаємодією вищезгаданих кислот з солями Zn^{2+} , Fe^{2+} , Cu^{2+} , K^+ та Na^+ в щелочній середі або метиламіном (діетиламіном) в спиртовій середі з наступним випаровуванням розчинника. Для аналізу синтезовані сполуки очищені кристалізацією з суміші етанол-вода 1:1.

Результати. Предложено методи синтезу 2-(5-(1H-тетразол-1-ілметил)-4-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-ілтіо)-ацетатних (пропанових) і 2-, 4-(5-(1H-тетразол-1-ілметил)-4-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-ілтіометил)-бензойних кислот, при цьому один із методів рекомендується як препаративний. Також синтезовані солі 2-(5-(1H-тетразол-1-ілметил)-4-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-ілтіо)-ацетатної і 2-, 4-(5-(1H-тетразол-1-ілметил)-4-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-ілтіометил)-бензойних кислот.

Висновки. В ході проведення синтезу отримали 14 нових, не описаних раніше сполук. Структура і індивідуальність синтезованих сполук підтверджені комплексом фізико-хімічних методів аналізу.

Ключові слова: 1,2,4-триазол, 1H-тетразол, синтез, фізико-хімічні властивості.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2016. – № 2 (21). – С. 32–37

Synthesis and physical-chemical properties of 2-(5-(1H-tetrazol-1-ylmethyl)-4-R-4H-1,2,4-triazol-3-yltio)-acetic (propanoic), 2-, 4-(5-(1H-tetrazol-1-ylmethyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yltiometil)-benzoic acids and their salts

Yu. S. Hulina, A. G. Kaplaushenko

Scientists around the world pay considerable interest to chemistry of 1,2,4-triazole and 1,2,3,4-tetrazole thanks to the number of valuable properties of this class of compounds. Literary sources indicate that the core of 1,2,4-triazol and 1,2,3,4-tetrazol are fragments of many known drugs and bioactive compounds. Therefore, synthesis, studying physical, chemical and biological properties of the salts and acids that contain 1,2,4-triazole and 1,2,3,4-tetrazole is relevant both from a theoretical and practical perspective.

Aim – the synthesis of new low-toxic and highly efficient compounds among 5-(1H-tetrazol-1-ylmethyl)-4-R-4H-1,2,4-triazol-3-thiol derivatives, and the establishment of physical-chemical properties of all synthesized compounds.

Materials and methods. As starting materials for synthesis of 2-(5-(1H-tetrazol-1-ylmethyl)-4-R-4H-1,2,4-triazol-3-yltio)-acetic (propanoic), 2-, 4-(5-(1H-tetrazol-1-ylmethyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yltiometil)-benzoic acids we used 2-(5-(1H-tetrazol-1-ylmethyl)-4-R-4H-1,2,4-triazol-3-yltio)nitriils. 2-(5-(1H-tetrazol-1-ylmethyl)-4-R-4H-1,2,4-triazol-3-yltio)-acetic (propanoic), 2-, 4-(5-(1H-tetrazol-1-ylmethyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yltiometil)-benzoic acids have been obtained by two ways: acid and alkaline hydrolysis. For the analysis synthesized compounds have been purified by crystallization from ethanol.

Salts of 2-(5-(1H-tetrazol-1-ylmethyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yltio)-acetic and 2-, 4-(5-(1H-tetrazol-1-ylmethyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yltiometil)-benzoic acids have been synthesized from aforementioned acids by their interaction with salts of the Zn^{2+} , Fe^{2+} , Cu^{2+} , K^+ and Na^+ in an alkaline medium. Organic salts have been obtained with methylamine (diethylamine) in alcohol medium followed by evaporation of the solvent. The synthesized compounds have been crystallized using mixture ethanol – water 1:1.

Results. Two synthesis methods of 2-(5-(1H-tetrazol-1-ylmethyl)-4-R-4H-1,2,4-triazol-3-yltio)-acetic (propanoic) and 2-, 4-(5-(1H-tetrazol-1-ylmethyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yltiometil)-benzoic acids have been proposed, one of the methods has been recommended as preparative. Also salts of 2-(5-(1H-tetrazol-1-ylmethyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yltio)-acetic and 2-, 4-(5-(1H-tetrazol-1-ylmethyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yltiometil)-benzoic acids have been synthesized.

Conclusions. While synthetic studies 14 new, indescribable earlier compounds have been obtained. The structure and individuality of all synthesized compounds has been confirmed by complex of physical and chemical methods of analysis.

Key words: 1,2,4-triazole, 1H-tetrazole, Synthesis, Physical-Chemical Properties.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2016; № 2 (21): 32–37

Найголовнішим завданням фармацевтичної та медичної хімії є створення та удосконалення вітчизняних лікарських засобів. Хімія 1,2,4-триазолу та 1,2,3,4-тетразолу привертає значний інтерес науковців усього світу через низку цінних властивостей цього класу сполук. Наукові літературні джерела свідчать, що ядра 1,2,4-триазолу та 1,2,3,4-тетразолу є фрагментами багатьох відомих лікарських препаратів [1–3] та біологічно активних сполук [4–9].

Тому актуальним є синтез, вивчення фізико-хімічних і біологічних властивостей солей та кислот, які містять у своєму складі 1,2,4-триазол та 1,2,3,4-тетразол.

Мета роботи

Цілеспрямований пошук нових малотоксичних і високоефективних сполук серед похідних 5-(1H-тетразол-1-ілметил)-4-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів, а також встановлення фізико-хімічних параметрів синтезованих сполук.

Матеріали і методи дослідження

Фізико-хімічні властивості сполук дослідили методами, що наведені у Державній Фармакопеї України. Температуру плавлення визначили капілярним способом (2.2.14) на приладі ПТП (М). Елементний склад сполук встановили на елементному аналізаторі Elementar Vario EL cube (CHNS) (стандарт – сульфаніламід). 1H ЯМР-спектри сполук записали за допомогою спектрометра Varian Mercury VX-200 (1H, 200 MHz), розчинник – DMSO-d₆, внутрішній стандарт – тетраметилсилан (TMS). Хромато-мас-спектральні дослідження здійснили на газорідному хроматографі Agilent 1260 Infinity HPLC з обладнанням мас-спектрометром Agilent 6120 (іонізація в електроспреї (ESI)) [10,11].

Результати та їх обговорення

Вихідними речовинами для отримання сполук 7–12 були 2-(5-(1H-тетразол-1-ілметил)-4-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-ілтіо)нітрили (сполуки 1–6, рис. 1). Кислоти

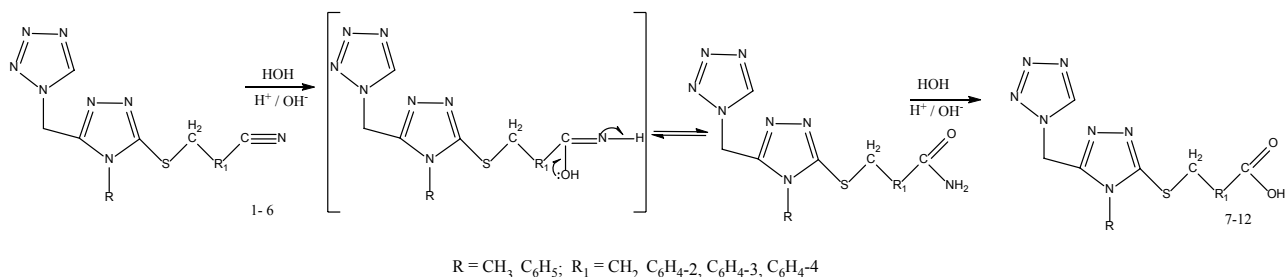


Рис. 1. Схема отримання 2-(5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-ацетатних (пропанових) і 2-, 4-(5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіометил)-бензойних кислот.

7–12 одержані двома способами: кислотним і лужним гідролізом. При цьому слід відзначити, що кислотний гідроліз, а саме із сульфатною кислотою, відрізняється більш високим виходом цільового продукту й може бути рекомендований синтетикам як препаративний.

Синтезовані 2-(5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-ацетатні (пропанові) та 2-, 4-(5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіометил)-бензойні кислоти (сполуки 7–12, табл. 1–4) являють собою білі (8,9,12) та жовті (7,10,11) кристалічні речовини, не розчинні у воді, розчинні в розчинах лугів і карбонатів лужних металів, а також в органічних розчинниках. Для аналізу синтезовані сполуки очищені кристалізацією з етанолу.

Солі 2-(5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-ацетатної та 2-, 4-(5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіометил)-бензойних кислот (сполуки 13–20) отримують взаємодією 2-(5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-ацетатної або 2-, 4-(5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіометил)-бензойних кислот із солями Zn²⁺, Fe²⁺, Cu²⁺, K⁺ та Na⁺ у лужному середовищі (сполуки 13–15, 18–20) або метиламіном (дітиламіном) у спиртовому

середовищі (сполуки 16,17) із дальшим випаровуванням розчинника (рис. 2).

Синтезовані солі 2-(5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-ацетатної та 2-, 4-(5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіометил)-бензойних кислот (сполуки 13–20, табл. 5–8) являють собою оранжеву (13), коричневі (14,17,19), сіру (15), чорну (20), білу (18) і жовту (16) кристалічні речовини, при нагріванні розчинні у воді, добре розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу синтезовані сполуки перекристалізовані з суміші етанол – вода 1:1.

Експериментальна частина

2-(5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-ацетатні (пропанові) та 2-, 4-(5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіометил)-бензойні кислоти (сполуки 7–12).

Спосіб А (сполуки 7–11). До 0,1 моль 2-(5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)нітрилу додають 240 мл хлоридної кислоти, реакційну суміш час від часу збовтують доти, доки тверда речовина повністю не розчиниться. Залишають стояти при кімнатній температурі п'ять діб. Потім розчин виливають в 1 л води та екстрагують ефіром: спочатку порцією в 200 мл, потім трьома порціями по 125 мл. Ефір відганяють на

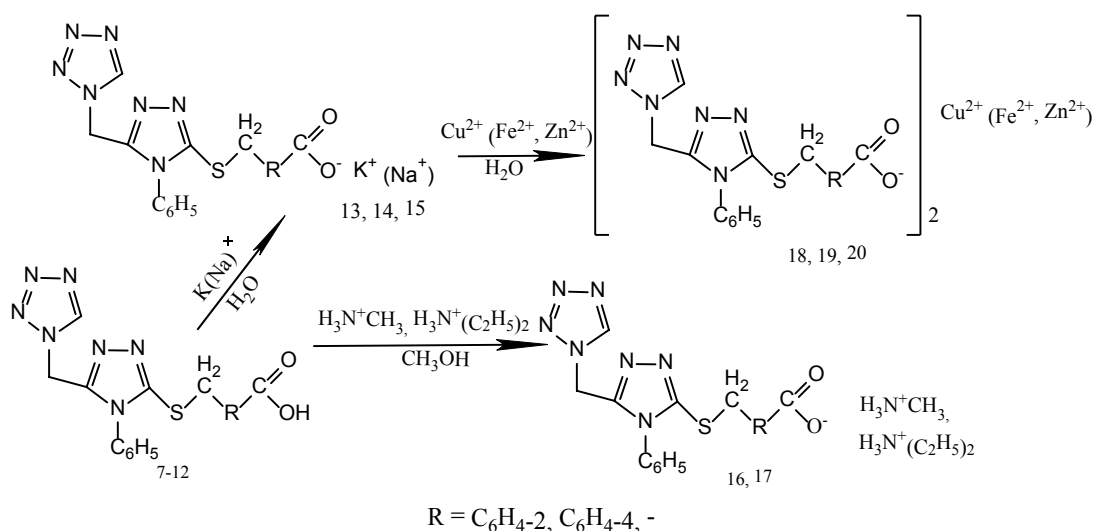
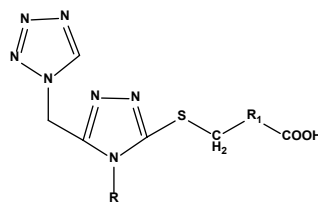


Рис. 2. Схема отримання солей 2-(5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-ацетатної та 2-, 4-(5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіометил)-бензойних кислот.

Таблиця 1

Фізико-хімічні властивості 2-(5-(1H-тетразол-1-ілметил)-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетатних (пропанових) та 2-, 4-(5-(1H-тетразол-1-ілметил)-4-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіометил)-бензойних кислот (7–12)



Сполука	R	R ₁	Т. пл., °C	Брутто-формула	Вихід, %			ν _{s/as} COO ⁻
					1 (HCl)	2 (H ₂ SO ₄)	3 (NaOH)	
7	CH ₃	–	131–133	C ₇ H ₉ N ₇ O ₂ S	76			1400/1609
8	C ₆ H ₅	–	125–127	C ₁₂ H ₁₁ N ₇ O ₂ S	73	75		1395/1558
9	C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ -2	122–125	C ₁₈ H ₁₅ N ₇ O ₂ S	36	87	25	1410/1586
10	C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ -3	137–139	C ₁₈ H ₁₅ N ₇ O ₂ S	62	71	35	1368/1598
11	C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ -4	127–129	C ₁₈ H ₁₇ N ₇ O ₂ S	34		70	1406/1580
12	C ₆ H ₅	CH ₂	193–194	C ₁₃ H ₁₃ N ₇ O ₂ S			33	1410/1560

паровій бані. Отримані речовини не розчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках, розчинах лугів і мінеральних кислотах. Для аналізу синтезовані сполуки перекристалізовані з етанолу.

Спосіб Б (сполуки 8–10). Суміш 0,1 моль 2-(5-(1H-тетразол-1-ілметил)-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтію)нітрилу і 40 мл 70% сульфатної кислоти нагрівають із зворотним холодильником до початку кипіння, після чого реакція протікає далі, не вимагаючи нагрівання ззовні. Після охолодження випадає кислота у вигляді кристалічної маси. Суміш обережно промивають водою та осад відфільтровують. Для аналізу синтезовані сполуки перекристалізовані з етанолу.

Спосіб В (сполуки 9–12). У круглодонній колбі зі зворотним холодильником кип'ятять суміш 1 моль 2-(5-(1H-тетразол-1-ілметил)-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтію)нітрилу з 2 молями 25% водного розчину їдкого натра до припинення виділення аміаку (4–10 год). Для того, щоб запобігти кристалізації нітрилів у холодильнику у випадку твердих летких із водною парою нітрилів, додають 80 мл етилового спирту, який після завершення реакції відганяють. Водний розчин при охолодженні підкислюють 20% сульфатною кислотою. Кислоти, що випали, відфільтровують, промивають водою та перекристалізовують з етанолу.

Соли 2-(5-(1H-тетразол-1-ілметил)-4-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетатної та 2-, 4-(5-(1H-тетразол-1-ілметил)-4-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіометил)-бензойних кислот (сполуки 13–20). У круглодонну колбу завантажують 0,01 моль 2-(5-(1H-тетразол-1-ілметил)-4-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетатної або 2-, 4-(5-(1H-тетразол-1-ілметил)-4-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіометил)-бензойної кислоти, відповідно 0,01 моль водного розчину лугу (для сполук 13–15, 18–20) та 0,005 моль солей (сполука 16 – Zn²⁺, 19 – Fe²⁺, 20 – Cu²⁺). Для сполук 16 і 17 до 0,01 моль вищевідзначеної кислоти додають 50 мл метилового спирту та 0,01 моль розчину метиламіну або діетиламіну відповідно. Реакційні суміші нагрівають до розчинення. Після охолодження розчинник випаровують. Синтезовані сполуки перекристалізовані з суміші етанол – вода 1:1.

Будову синтезованих 2-(5-(1H-тетразол-1-ілметил)-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетатних (пропанових), 2-, 4-(5-(1H-тетразол-1-ілметил)-4-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіометил)-бензойних кислот (сполуки 7–12) та їхніх солей (сполуки 13–20) підтверджено комплексним використанням елементного аналізу, що повністю відповідає структурі синтезованих молекул, даних ІЧ-спектрофотометрії (табл. 1, 3), а також ¹H ЯМР-спектроскопії (табл. 2, 4).

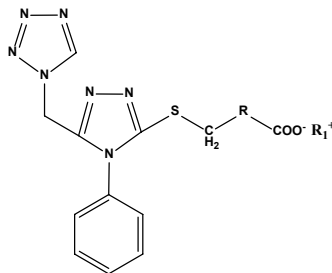
Таблиця 2

ПМР спектри 2-(5-(1H-тетразол-1-ілметил)-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетатних (пропанових) та 2-, 4-(5-(1H-тетразол-1-ілметил)-4-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіометил)-бензойних кислот (7–12)

Сполука	ПМР (δ, м. ч., TMC)
7	3.43 (3H, с, CH ₃); 4.13 (2H, с, CH ₂); 4.99 (2H, с, CH ₂); 9.45 (1H, с, N ₄ CH), 12.72 (1H, с, OH)
8	4.13 (2H, с, CH ₂); 4.99 (2H, с, CH ₂); 7.38–7.62 (5H, м, C ₆ H ₅); 9.55 (1H, с, N ₄ CH), 12.75(1H, с, OH)
9	4.46 (2H, с, CH ₂); 5.12 (2H, с, CH ₂); 7.38–7.61 (5H, м, C ₆ H ₅); 7.28–7.88(5H, м, C ₆ H ₄), 9.45 (1H, с, N ₄ CH), 12.62(1H, с, OH)
10	4.36 (2H, с, CH ₂); 4.99 (2H, с, CH ₂); 7.28–7.62 (5H, м, C ₆ H ₅); 7.40–8.05(5H, м, C ₆ H ₄), 9.45 (1H, с, N ₄ CH), 12.74(1H, с, OH)
11	4.26 (2H, с, CH ₂); 4.99 (2H, с, CH ₂); 7.38–7.62 (5H, м, C ₆ H ₅); 7.49–8.04(5H, м, C ₆ H ₄), 9.45 (1H, с, N ₄ CH), 12.71(1H, с, OH)
12	2.59 (2H, т, CH ₂); 3.34 (2H, т, CH ₂); 4.99 (2H, с, CH ₂); 7.38–7.62 (5H, м, C ₆ H ₅); 9.45 (1H, с, N ₄ CH), 12.17(1H, с, OH)

Таблиця 3

Фізико-хімічні властивості солей 2-(5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-ацетатної та 2-, 4-(5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіометил)-бензойних кислот (13–20)



Сполука	R	R ₁	Т. пл., °C	Брутто-формула	Вихід, %	$\nu_{\text{COO}^-}^s$
13	C ₆ H ₄ -2	Na ⁺	>250	C ₁₈ H ₁₄ N ₇ NaO ₂ S	86	1408
14	C ₆ H ₄ -4	Na ⁺	>250	C ₁₈ H ₁₆ N ₇ NaO ₂ S	59	1386
15	–	K ⁺	157–158	C ₁₂ H ₁₀ KN ₇ O ₂ S	59	1315
16	C ₆ H ₄ -4	H ₃ N ⁺ CH ₃	106–108	C ₁₉ H ₂₂ N ₈ O ₂ S	80	1385
17	C ₆ H ₄ -4	H ₂ N ⁺ (C ₂ H ₅) ₂	121–123	C ₂₂ H ₂₉ N ₈ O ₂ S	93	1406
18	C ₆ H ₄ -2	1/2Zn ²⁺	>250	C ₁₈ H ₁₄ ZnN ₇ O ₂ S	24	1395
19	C ₆ H ₄ -2	1/2Fe ²⁺	>250	C ₁₈ H ₁₄ FeN ₇ O ₂ S	86	1400
20	C ₆ H ₄ -2	1/2Cu ²⁺	>250	C ₁₈ H ₁₄ CuN ₇ O ₂ S	84	1395

Таблиця 4

ПМР спектри солей 2-(5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-ацетатної та 2-, 4-(5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіометил)-бензойних кислот (13–20)

Сполука	ПМР (δ, м. ч., TMC)
13	4.46 (2H, с, CH ₂); 4.99 (2H, с, CH ₂); 7.38–7.62 (5H, м, C ₆ H ₅); 7.51–7.80 (4H, м, C ₆ H ₄); 9.45 (1H, с, N ₄ CH)
14	4.32 (2H, с, CH ₂); 4.89 (2H, с, CH ₂); 7.38–7.62 (5H, м, C ₆ H ₅); 7.49–8.04 (4H, м, C ₆ H ₄); 9.45 (1H, с, N ₄ CH)
15	4.04 (2H, с, CH ₂); 4.99 (2H, с, CH ₂); 7.38–7.62 (5H, м, C ₆ H ₅); 9.45 (1H, с, N ₄ CH)
16	2.86 (3H, с, CH ₃); 4.36 (2H, с, CH ₂); 4.99 (2H, с, CH ₂); 7.38–7.62 (5H, м, C ₆ H ₅); 7.49–7.80 (4H, м, C ₆ H ₄); 8.31 (9.45, с, CH ₃ NH ₃); 9.45 (1H, с, N ₄ CH)
17	1.52–2.86 (10H, с, (C ₂ H ₅) ₂); 4.26 (2H, с, CH ₂); 4.99 (2H, с, CH ₂); 7.38–7.62 (5H, м, C ₆ H ₅); 7.49–8.04 (4H, м, C ₆ H ₄); 8.31 (9.45, с, (C ₂ H ₅) ₂ NH ₃); 9.45 (1H, с, N ₄ CH)
18	4.46 (2H, с, CH ₂); 4.99 (2H, с, CH ₂); 7.38–7.62 (5H, м, C ₆ H ₅); 7.51–7.80 (4H, м, C ₆ H ₄); 9.45 (1H, с, N ₄ CH)
19	4.36 (2H, с, CH ₂); 5.12 (2H, с, CH ₂); 7.38–7.62 (5H, м, C ₆ H ₅); 7.55–7.89 (4H, м, C ₆ H ₄); 9.46 (1H, с, N ₄ CH)
20	4.56 (2H, с, CH ₂); 4.89 (2H, с, CH ₂); 7.38–7.62 (5H, м, C ₆ H ₅); 7.51–7.80 (4H, м, C ₆ H ₄); 9.45 (1H, с, N ₄ CH)

Висновки

1. Розробили препаративні методики синтезу 2-(5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-ацетатних (пропанових), 2-, 4-(5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіометил)-бензойних кислот та їхніх солей.

2. Структура синтезованих сполук підтверджена за допомогою комплексу сучасних методів дослідження: ¹H ЯМР-спектроскопії, хромато-мас-спектрометрії та елементного аналізу.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Список літератури

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства : в 2 т. / М.Д. Машковский. – М. : Медицина, 1986. – Т. 1. – 621 с.; Т. 2. – 575 с.
2. Парченко В.В. Нові S-похідні 1,2,4-тріазолу як потенційні оригінальні вітчизняні ветеринарні лікарські засоби / В.В. Парченко // Фармацевтичний журнал. – 2012. – №3. – С. 42–48.
3. The Practical Synthesis of a Uterine Relaxant, Bis(2-{{(2S)-2-((2R)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(2-hydroxyethyl)-phenyl]ethyl}amino)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-7-yl}oxy}-N,N-dimethylacetamide) Sulfate / T. Ichikawa, M. Yamada, M. Yamaguchi, et al. // *Chem. Pharm. Bull.* – 2001. – Vol. 49. – P. 1110.
4. Каплаушенко А.Г. Взаємозв'язок між гострою токсичністю й дослідженими видами фармакологічної активності

- ності 4-моно- й 4,5-дизаміщених 1,2,4-тріазол-3-тіону та їх S-похідних / А.Г. Каплаушенко // Запоріжський медико-фармацевтичний журнал. – 2010. – №4. – С. 80–82.
- Парченко В.В. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 1,2,4-тріазол-3-тіону, які містять ядро фурану : дисертація на здобуття наукового ступеня к.фарм.н. / В.В. Парченко. – К., 2006. – 207 с.
 - Панасенко О.І. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості аміно- і тіопохідних 1,2,4-тріазолу: дисертація на здобуття наукового ступеня д.фарм.н. / О.І. Панасенко. – К., 2005. – 423 с.
 - Identification, Synthesis, and Pharmacological Evaluation of Tetrahydroindazole Based Ligands as Novel Antituberculosis Agents / S. Guo, Y. Song, Q. Huang, et al. // *Med. Chem. Res.* – 2010. – Vol. 53(2). – P. 649–59.
 - Tetrazole thioacetanilides: potent non-nucleoside inhibitors of WT HIV reverse transcriptase and its K103N mutant / E. Muraglia, O.D. Kinzel, R. Laufer, et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2006. – Vol. 16. – P. 2748–2752.
 - Discovery of new C3aR ligands. Part 2: Amino-piperidine derivatives / F. Denonne, S. Binet, M. Burton, et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2007. – Vol. 17. – P. 3362–3265.
 - Сайдів Т.В. Практическое руководство по молекулярной спектроскопии / Т.В. Сайдів, О.В. Свєрдлова. – Л.: Изд-во ЛГУ, 1980. – 236 с.
 - 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.
- References**
- Mashkovskij, M. D. (1986) *Lekarstvennye sredstva* [Medical supplies], (Vol. 1–2). Moscow: Medicina. [in Russian].
 - Parchenko, V. V. (2012) *Novi S-pokhidni 1,2,4-triazolu, yak potentsiini oryhnalni vitchyzniani veterynarni likarski zasoby* [New S-derivatives of 1,2,4-triazole as potential domestic original veterinary medicines]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 3, 42–48. [in Ukrainian].
 - Ichikawa, T., Yamada, M., Yamaguchi, M., Kitazaki, T., Matsushita, Y., Higashi-kawa, K., & Itoh, K. (2001). The Practical Synthesis of a Uterine Relaxant, Bis(2-((2S)-2-((2R)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(2-hydroxyethyl)-phenyl]ethyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-7-yl)oxy)-N,N-dimethylacetamide) Sulfate. *Chem. Pharm. Bull.*, 49, 1110. doi: 10.1248/cpb.49.1018.
 - Kaplaushenko, A. G. (2010) *Vzaiemozv'iazok mizh hostroiu toksychnistiu i doslidzhenymy vydamy farmakolohichnoi aktyvnosti 4-mono- i 4,5-dyzamishchenykh 1,2,4-triazol-3-tionu ta yikh S-pokhidnykh* [Relationship between acute toxicity and studied pharmacological activity of 4-mono- and 4,5-disubstituted 1,2,4-triazole-3-thiones and its S-derivatives]. *Zaporozhchkyi medytsynskyi zhurnal*, 4, 80–82. [in Ukrainian].
 - Parchenko, V. V. (2006) *SynteZ, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvnosti pokhidnykh 1,2,4-triazol-3-tionu, yak mistiat yadro furanu* (Dis...kand. farm. nauk). [Synthesis, physical-chemical and biological properties of derivatives of 1,2,4-triazol-3-thiones which contain furan core. Dr. farm. sci. diss.]. Kyiv. [in Ukrainian].
 - Panasenko, O. I. (2005) *SynteZ, peretvorennya, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvnosti amino- i tiopokhidnykh 1,2,4-tryazolu* (Dis... dokt. farm. nauk). [Synthesis, transformation, physical-chemical and biological properties of amino- and thio-derivatives of 1,2,4-triazole. Dr. farm. sci. diss.]. Kyiv. [in Ukrainian].
 - Guo, S., Song, Y., Huang, Q., Yuan, H., Wan, B., Wang, Y., He, R. et al. (2010) Identification, Synthesis, and Pharmacological Evaluation of Tetrahydroindazole Based Ligands as Novel Antituberculosis Agents. *Med. Chem. Res.*, 53(2). 649–59. doi: 10.1021/jm901235p.
 - Muraglia, E., Kinzel, O.D., Laufer, R., Miller, M.D., Moyer, G., Munshi, V., et al. (2006) Tetrazole thioacetanilides: potent non-nucleoside inhibitors of WT HIV reverse transcriptase and its K103N mutant. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16, 2748–52. doi: 10.1016/j.bmcl.2006.02.024.
 - Denonne, F., Binet, S., Burton, M., Collart, P., Defays, S., Dipesa, A., et al. (2007). Discovery of new C3aR ligands. Part 2: Amino-piperidine derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 17, 3362–65.
 - Sajdov, T. V., & Sverdlova, O. V. (1980) *Prakticheskoe rukovodstvo po molekulyarnoy spektroskopii* [A Practical Guide to Molecular Spectroscopy]. Leningrad: Izd-vo LGU. [in Russian].
 - Kazicyna, L. A. (1979) *Primenenie 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].

Відомості про авторів:

Гуліна Ю. С., здобувач, Запорізький державний медичний університет, E-mail: yuliia_hulina@ukr.net.

Каплаушенко А. Г., д-р фарм. наук, доцент, зав. каф. фізколоїдної хімії, Запорізький державний медичний університет.

Сведения об авторах:

Гулина Ю. С., соискатель, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: yuliia_hulina@ukr.net

Каплаушенко А. Г., д-р фарм. наук, доцент, зав. каф. физколоидной химии, Запорожский государственный медицинский университет.

Information about authors:

Hulina Yu. S., Aspirant, Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: yuliia_hulina@ukr.net.

Kaplaushenko A. G., MD, PhD, DSci., Head of the Department of Physical and Colloidal Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University.

Надійшла в редакцію 11.05.2016 р.