

СИНТЕЗ РЯДУ S-5-R-4-R₁-4H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛСУЛЬФОНОТІОАТІВ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ЇХ ПОДАЛЬШОГО ОКИСНЕННЯ

Ключові слова: 1,2,4-триазоли, ацилювання, окиснення

Хімія 1,2,4-триазолу привертає увагу як вітчизняних, так і закордонних дослідників у зв'язку з тим, що на основі цього гетероциклу створено речовини, що широко застосовують в найрізноманітніших сферах життєдіяльності суспільства. Досить широко вивчено синтетичні, фізико-хімічні та біологічні властивості 1,2,4-триазол-3-тіонів із різноманітними замісниками як по гетероциклічній структурі, так і по атому сульфуру [3–7], але на сьогодні немає відомостей про вивчення реакцій одержання ряду S-5-R-4-R₁-4H-1,2,4-триазол-3-ілсульфонотіоатів та їх подальшого окиснення, що і стало метою нашої роботи.

Матеріали та методи дослідження

Будову одержаних сполук встановлено за допомогою елементного аналізу.

Результати дослідження та обговорення

Для досягнення поставленої мети нами досліджено реакцію ацилювання низки одержаних раніше 5-R-4-R₁-1,2,4-триазол-3-тіонів [3, 4] з використанням як ацилюючих агентів бензолсульфохлориду, 4-толуолсульфохлориду та метилурацилсульфохлориду. Цю реакцію ми проводили за кімнатної температури. Спочатку відповідні 5-R-4-R₁-1,2,4-триазол-3-тіони нагрівали з еквівалентною кількістю натрій гідроксиду, а вищевказані сульфохлориди додавали лише після охолодження реакційної суміші з невеликою швидкістю у вигляді 1,4-диоксанових розчинів (бензолсульфохлорид, 4-толуолсульфохлорид), або в кристалічній формі (у разі використання метилурацилсульфохлориду) (рис. 1).

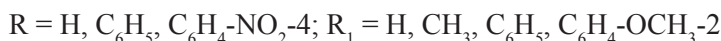
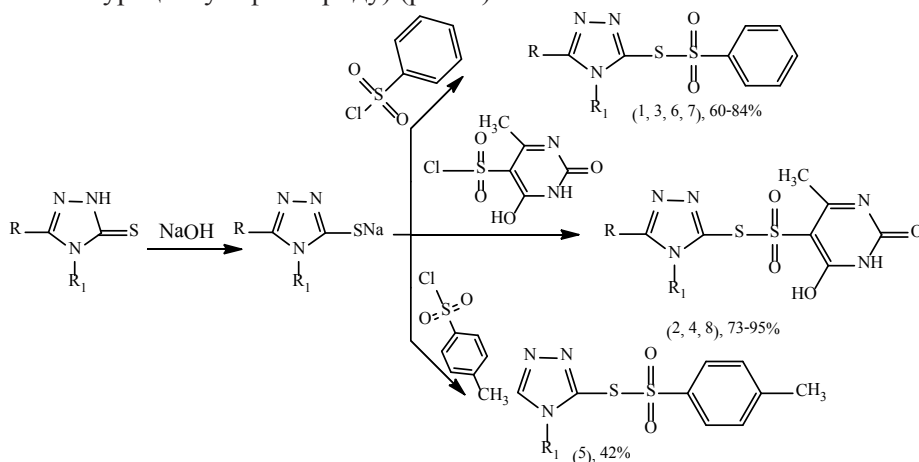


Рис. 1. Схема синтезу S-5-R-4-R₁-4H-1,2,4-триазол-3-ілсульфонотіоатів

Фізико-хімічні константи S-5-R-4-R₁-4H-1,2,4-тріазол-3-ілсульфоніоатів

СПОЛУКИ 1–8

R	R ₁	R ₂	Сполука	T _{мр} , °C	Брутто-формула	Вихід, %	R _f ¹ , 100 ¹	Сполука	T _{мр} , °C	Брутто-формула	Вихід, %
H	CH ₃	C ₆ H ₅	1	194–196	C ₉ H ₉ N ₃ O ₂ S ₂	60	51	9	231–233	C ₉ H ₉ N ₃ O ₄ S ₂	75
H	CH ₃	метилурацил	2	217–219	C ₈ H ₉ N ₅ O ₄ S ₂	73	44	–	–	–	–
H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	3	185–187	C ₁₄ H ₁₁ N ₃ O ₂ S ₂	84	49	10	225–227	C ₁₄ H ₁₁ N ₃ O ₄ S ₂	75
H	C ₆ H ₅	метилурацил	4	255–257	C ₈ H ₉ N ₅ O ₄ S ₂	81	36	11	>280 ^{розкл}	C ₁₃ H ₁₁ N ₅ O ₆ S ₂	75
H	C ₆ H ₄ -OCH ₃ -2	C ₆ H ₄ -CH ₃ -4	5	210–212	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₃ S ₂	42	33	12	214–216	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₅ S ₂	67
C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅	6	224–226	C ₁₄ H ₁₁ N ₃ O ₂ S ₂	62	63	13	200–202	C ₁₄ H ₁₁ N ₃ O ₄ S ₂	81
C ₆ H ₄ -NO ₂ -4	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	7	210–212	C ₂₀ H ₁₄ N ₄ O ₄ S ₂	81	41	14	245–247	C ₂₀ H ₁₄ N ₄ O ₆ S ₂	81
C ₆ H ₄ -NO ₂ -4	H	метилурацил	8	274–275	C ₁₃ H ₁₀ N ₆ O ₆ S ₂	95	50	15	190–192	C ₁₃ H ₁₀ N ₆ O ₈ S ₂	92

Пр и м і т к а.¹ Коефіцієнти розподілу синтезованих речовин в системі хлороформ:етилацетат (3:2).

Одержані таким чином S-5-R-4-R₁-4H-1,2,4-триазол-3-ілсульфонотіоати (1–8, табл. 1) являють собою білі (1, 3, 5, 6) або жовті (2, 7, 8) кристалічні речовин малорозчинні у воді, розчинах лугів, розчинні в розчинах мінеральних кислот та органічних розчинниках. Для аналізу сульфонотіоати (1, 3, 6, 8) перекристалізовано із суміші діоксан:вода (2:1), речовину 2 перекристалізовано з етанолу, сполуку 8 – із суміші ДМФА:вода (4:1). Після перекристалізації індивідуальність S-5-R-4-R₁-4H-1,2,4-триазол-3-ілсульфонотіоатів (1–8) підтверджено методом тонкошарової хроматографії (табл. 1).

З метою розширення спектра пошуку фармакологічно активних речовин здійснено окиснення низки S-5-R-4-R₁-4H-1,2,4-триазол-3-ілсульфонотіоатів до відповідних 5-R-4-R₁-3-ілсульфонілсульфоніл-4H-1,2,4-триазолів. Як відомо з джерел літератури [1, 5], для окиснення атома сульфуру в тіоестерах використовують досить широкий арсенал хімічних реагентів, таких як нітратна кислота, надкислоти, калій чи натрій перманганати, хром (III) оксид.

Для одержання деяких сульфоксидів рекомендовано використання більш «м'яких» окиснювачів, таких як надкислоти. Застосування нітратної кислоти, а також перманганатів чи хром (III) оксиду призводить до повного окиснення атома сульфуру – утворення відповідних сульфонів. Але в разі окиснення гетероциклічних систем, що містять атоми сульфуру в бокових ланцюгах, у разі застосування сильних окиснювачів досить високою є ймовірність розриву хімічного зв'язку C-S [1].

Зважаючи на вищезазначене, для окиснення S-5-R-4-R₁-4H-1,2,4-триазол-3-ілсульфонотіоатів застосовано пергідроль. Реакцію проводили в концентрованій ацетатній кислоті (рис. 2).

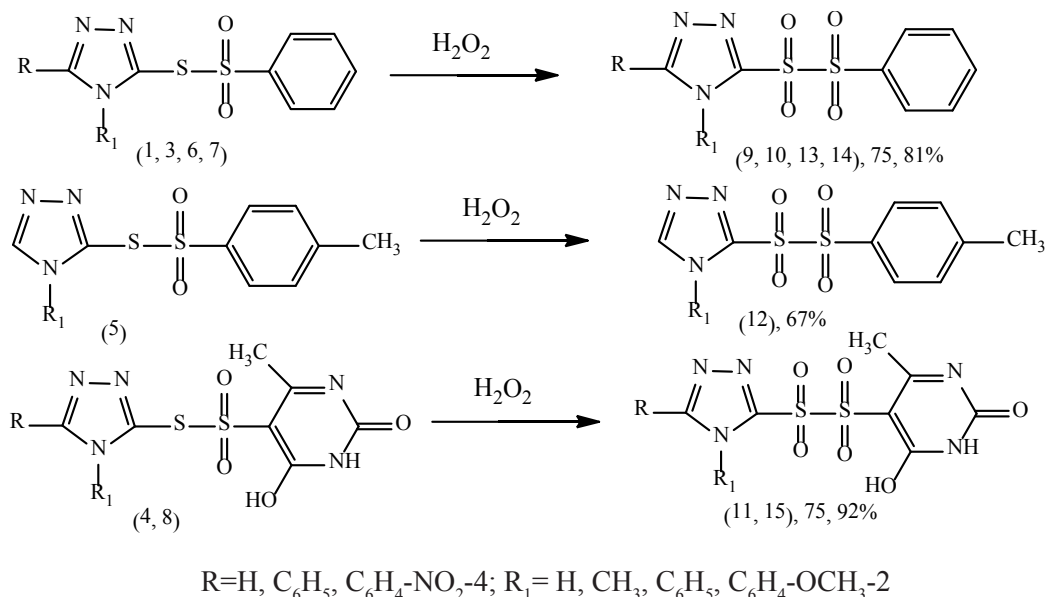


Рис. 2. Схема синтезу 5-R-4-R₁-3-ілсульфонілсульфоніл-4H-1,2,4-триазолів

Одержані сполуки являють собою білі (9, 10), жовті (11, 13–15), або помаранчеву (12) кристалічні речовини, малорозчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу сполуку 15 очищено перекристалізацією з води, речовини 9–14 перекристалізовано із суміші ацетатна кислота:вода (2:1).

Будову одержаних S-5-R-4-R₁-4H-1,2,4-триазол-3-ілсульфонотіоатів (1–8) встановлено за допомогою елементного аналізу (табл. 2) та методом спектrophотометрії

в інфрачервоній ділянці спектра (табл. 3). Аналізуючи ІЧ-спектри сполук (1–8), слід зазначити наявність у них смуг поглинання в інтервалах 1 114–1 100 cm^{-1} , 1 394–1 287 cm^{-1} , що свідчить про наявність в структурі молекул R_2SO_2 -груп (симетричні й асиметричні полоси поглинання). Також варто зазначити наявність в ІЧ-спектрах речовин 2, 4 та 8 смуг поглинання за 3 200 cm^{-1} , що свідчить про присутність ОН-груп [2].

Т а б л и ц я 2

**Результати визначення елементного складу
S-5-R-4-R₁-4H-1,2,4-триазол-3-ілсульфонотіоатів**

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
1	42,30	3,68	16,54	24,93	42,35	3,53	16,47	25,10
2	31,60	3,09	23,18	20,74	31,68	2,97	23,10	21,12
3	52,87	3,24	13,09	20,10	53,00	3,47	13,25	20,19
4	42,79	2,24	18,87	17,74	42,74	3,01	19,18	17,53
5	53,09	4,21	11,61	17,79	53,17	4,18	11,63	17,74
6	53,07	3,51	13,18	20,23	53,00	3,47	13,25	20,19
7	54,81	3,14	12,71	14,53	54,79	3,20	12,79	14,61
8	38,28	2,09	21,01	15,65	38,05	2,44	20,49	15,61

Т а б л и ц я 3

**Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах
S-5-R-4-R₁-4H-1,2,4-триазол-3-ілсульфонотіоатів**

Сполука	Частота поглинання, cm^{-1}				
	$\nu_{\text{C=N}} \text{ цикл}$	$\nu_{\text{C-S}}$	$\nu_{\text{R}_2\text{SO}_2}^{\text{S}}$	$\nu_{\text{R}_2\text{SO}_2}^{\text{AS}}$	ν_{Ar}
1	1602	639	1103	1287	1523
2	1589	654	1114	1317	–
3	1594	647	1100	1394	1500
4	1600	693	1107	1295	1512
5	1600	651	1114	1298	1478
6	1595	660	1100	1300	1500
7	1593	644	1109	1321	1498
8	1600	637	1105	1300	1489

Окрім вищезазначених методів аналізу, для підтвердження структури синтезовані речовини було передано для проведення мас-спектрометричного аналізу. Так, у мас-спектрі S-(5-(4-нітрофеніл)-4-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-іл) бензенсульфонотіоату 7 (бруто-формула $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$, мол. маса 438 а. о. м.) зареєстровано пік M^+ з m/z 439. Фрагментація сполуки 7 (рис. 3) проходить з відщепленням сульфофенільного фрагмента з утворенням іона з m/z 297-298, що розкладається з відщепленням нітрогрупи. Окрім того, в мас-спектрі досліджуваної сполуки знайдено SO_2 -фрагмент (m/z 64), залишки бензену (m/z 77) [2] тощо.

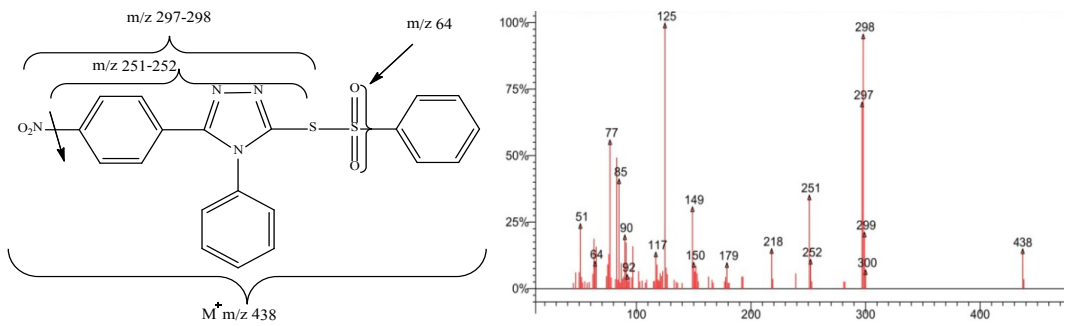


Рис. 3. Мас-спектр і фрагментація молекули S-(5-(4-нітрофеніл)-4-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-іл) бензенсульфонотіоату

Будову одержаних 5-R-4-R₁-3-R₁-ісульфонілсульфоніл-4H-1,2,4-триазолів (9–15, табл. 1) підтверджено елементним аналізом (табл. 4), а також за допомогою ІЧ-спектрофотометрії (табл. 5).

Т а б л и ц я 4

Результати визначення елементного складу
5-R-4-R₁-3-R₁-ісульфонілсульфоніл-4H-1,2,4-триазолів

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
9	37,48	2,90	14,85	11,01	37,63	3,14	14,63	11,15
10	48,01	3,09	11,74	18,45	48,14	3,15	12,03	18,34
11	39,07	2,93	17,54	16,43	39,29	2,77	17,63	16,12
12	48,95	3,81	10,61	16,25	48,84	3,84	10,68	16,30
13	48,10	3,07	11,91	18,14	48,14	3,15	12,03	18,34
14	51,24	2,76	12,37	6,66	51,06	2,98	11,91	6,81
15	35,31	2,37	18,87	14,53	35,29	2,28	19,00	14,50

Т а б л и ц я 5

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах
5-R-4-R₁-3-R₁-ісульфонілсульфоніл-4H-1,2,4-триазолів

Сполука	Частота поглинання, см ⁻¹				
	$\nu_{C=N}$ цикл	ν_{C-S}	$\nu_{R_2SO_2}^5$	$\nu_{R_2SO_2}^{25}$	ν_{Ar}
9	1590	645	1129	1307	1502
10	1591	649	1103	1300	1509
11	1583	653	1100	1340	1500
12	1569	649	1100	1309	1500
13	1591	655	1120	1300	1497
14	1577	644	1116	1321	1475
15	1548	677	1140	1307	1490

Експериментальна частина

S-(5-R-4-R₁-4H-1,2,4-триазол-3-іл) бензенсульфонотіоати (1, 3, 5–7, табл. 1). В тригорлу колбу об'ємом 250 мл, обладнану змішувачем та зворотним холодильни-

ком, завантажують 0,1 моль відповідного 5-R-4-R₁-1,2,4-триазол-3-тіону, 0,1 моль (4 г) натрій гідроксиду в 10 мл води та 100 мл діоксану. Суміш нагрівають до утворення розчину, охолоджують до 30–40 °С і за інтенсивного перемішування протягом однієї години невеликими порціями додають 0,1 моль бензолсульфохлориду чи 4-толуолсульфохлориду в 50 мл діоксану. Перемішують 5 год, витримують 12 год за кімнатної температури, осаді сполук 1, 3, 5–7 відфільтровують і висушують на повітрі.

S-(5-R-4-R₁-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-6-гідрокси-4-метил-2-оксо-1,2-дигідропіримідин-5-сульфотіоати (2, 4, 8, табл. 1). В тригорлу колбу об'ємом 250 мл, обладнану змішувачем та зворотним холодильником завантажують 0,1 моль відповідного 5-R-4-R₁-1,2,4-триазол-3-тіону, 0,1 моль (4 г) натрій гідроксиду в 150 мл води. Суміш нагрівають упродовж однієї години, охолоджують до 30–40 °С і за інтенсивного перемішування протягом 1 год невеликими порціями додають 0,1 моль (22,5 г) метилурацил-5-сульфохлориду. Далі як у разі одержання 1, 3, 5–7.

5-R-4-R₁-3-R₂-ілсульфонілсульфоніл-4H-1,2,4-триазолі (9–15, табл. 1). В хімічному стакані об'ємом 100 мл розчиняють при нагріванні 0,01 моль відповідного S-5-R-4-R₁-4H-1,2,4-триазол-3-ілсульфотіоату 1, 3–8 в 50 мл ацетатної кислоти, охолоджують і додають 7 мл пергідролу (0,062 моль Н₂О₂). Суміш залишають на 5 діб, осаді сполук 9–15 відфільтровують і висушують на повітрі.

Висновки

1. Розроблено препаративні методики синтезу потенційних біологічно активних речовин, а саме S-5-R-4-R₁-4H-1,2,4-триазол-3-ілсульфотіоатів, для яких досліджено реакцію подальшого окиснення.

2. Всього синтезовано 15 нових сполук – похідних 1,2,4-триазол-3-тіону, індивідуальність і будову яких доведено комплексним використанням елементного аналізу, ІЧ-спектроскопії та хромато-мас-спектрометрії.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Иванский В. П.* Химия гетероциклических соединений. – М.: Высш. школа., 1978. – 559 с.
2. *Казицына Л. А.* Применение УФ-, ИК-, ЯМР- и МАСС-спектроскопии в органической химии. 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Изд-во Моск. ун-та, 1979. – 236 с.
3. *Каплаушенко А. Г.* Методи синтезу та біологічна активність 1,2,4-триазол-3-тіонів // Укр. біофармац. журн. – 2009. – № 4 (4). – С. 48–56.
4. *Каплаушенко А. Г., Книш Є. Г., Панасенко О. І.* Пошук біологічно активних речовин серед 4-моно та 4,5-дизаміщених 1,2,4-триазол-3-тіонів та їх S-похідних // Фармац. часопис. – 2007. – № 1. – С. 32–35.
5. *Кныш Е. Г.* Синтез, физико-химические и биологические свойства N- и S-замещенных 1,2,4-триазола: Дис. ... д-ра фарм. наук. – Харьков, 1987. – 350 с.
6. *Mohamed Bahaa G., Abdel-Alim Abdel-Alim M., Hussein Mostafa A.* Synthesis of 1-acyl-2-alkylthio-1,2,4-triazolobenzimidazoles with antifungal, anti-inflammatory and analgesic effects // Acta Pharm. – 2006. – V. 56, N 1. – P. 31–48.
7. *Nigade G., Chavan P., Deodhar M.* Synthesis and analgesic activity of new pyridine-based heterocyclic derivatives // Med. Chem. Res. – 2010. – V. 142. – P. 146–149.

Надійшла до редакції 28. 01. 2014.

СИНТЕЗ РЯДА S-5-R-4-R₁-4H-1,2,4-ТРИАЗОЛА-3-ИЛСУЛЬФОНОТИОАТОВ И ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ ДАЛЬНЕЙШЕГО ОКИСЛЕНИЯ

Ключевые слова: 1,2,4-триазолы, ацилирование, окисление

А Н Н О Т А Ц И Я

Химия 1,2,4-триазола привлекает внимание как отечественных, так и зарубежных исследователей в связи с тем, что на основе этого гетероцикла созданы вещества, широко применяемые в различных сферах жизнедеятельности общества. Достаточно широко изучены синтетические, физико-химические и биологические свойства 1,2,4-триазол-3-тиона с различными заместителями как по гетероциклической структуре, так и атому серы, но на сегодняшний день нет сведений об изучении реакций получения ряда S-5-R-4-R₁-4H-1,2,4-триазол-3-илсульфонотиоатов и их дальнейшего окисления, что и стало целью нашей работы.

Для решения поставленной задачи исследованы реакции ацилирования ряда полученных ранее 5-R-4-R₁-1,2,4-триазол-3-тионы с использованием в качестве ацилирующих агентов бензолсульфохлорида, 4-толуолсульфохлорида и метилурацилсульфохлорида. Реакцию проводили при комнатной температуре. Сначала соответствующие 5-R-4-R₁-1,2,4-триазол-3-тионы нагревали с эквивалентным количеством гидроксида, а вышеуказанные сульфохлориды добавляли только после охлаждения реакционной смеси с небольшой скоростью в виде 1,4-диоксановых растворов (бензолсульфохлорид, 4-толуолсульфохлорид), или в кристаллической форме (при использовании метилурацилсульфохлорида).

С целью расширения спектра поиска фармакологически активных веществ ряд S-5-R-4-R₁-4H-1,2,4-триазол-3-илсульфонотиоаты окислены до соответствующих 5-R-4-R₁-3-илсульфонилсульфонил-4H-1,2,4-триазола. Для окисления использован пергидроль, реакцию проводили в концентрированной уксусной кислоте.

Строение полученных S-5-R-4-R₁-4H-1,2,4-триазол-3-илсульфонотиоатов установлено с помощью элементного анализа и методом спектрофотометрии в инфракрасной области спектра. Кроме вышеупомянутых методов анализа, для подтверждения структуры синтезированные вещества были переданы для проведения масс-спектрометричного анализа. Так, в масс-спектре S-(5-(4-нитрофенил)-4-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)бензенсульфонотиоата (брутто-формула C₂₀H₁₄N₄O₄S₂ мл. масса 438 а. е. м.) зарегистрирован пик M⁺ с m/z 439. Фрагментация соединения проходит с отщеплением сульфофенильного фрагмента с образованием иона с m/z 297-298. Кроме того, в масс-спектре исследуемого соединения найден SO₂-фрагмент (m/z 64), остатки бензола (m/z 77).

Строение полученных 5-R-4-R₁-3-R₁-илсульфонилсульфонил-4H-1,2,4-триазола подтверждено элементным анализом, а также с помощью ИК-спектрофотометрии.

Всего синтезировано 15 новых соединений – производных 1,2,4-триазол-3-тиона, которые станут основой для изучения биологической активности.

SYNTHESIS OF SERIES S-5-R-4-R₁-4H-1,2,4-TRIAZOL-3-ILSULFONTHIOATES AND INVESTIGATION OF THEIR FURTHER OXIDATION

Key words: 1,2,4-triazoles, acylation, oxidation

ABSTRACT

Chemistry of 1,2,4-triazole attracts both domestic and foreign researchers due to the fact that, based on this heterocycle created substances widely used in various spheres of life. Widely studied synthetic, physical-chemical and biological properties of 1,2,4-triazole-3-thione with various substituents on the heterocyclic structure as well as the sulfur atom but there is no information about studying the reactions of obtaining a series of S-5-R-4-R₁-4H-1,2,4-triazole-3-ilsulfonothioates and study their further oxidation, which was the goal of our research.

It was studied several acylation reactions previously obtained 5-R-4-R₁-1,2,4-triazole-3-thiones, using benzenesulfonylchloride as the acylating agent, 4-toluenesulfonyl chloride and metiluratsilsulfohloridafor solution this goal. This reaction has been carried out at room temperature. 5-R-4-R₁-1,2,4-triazole-3-thione derivatives have been heated with an equivalent amount of hydroxide and the sulfonyl chlorides was added as 1,4-dioxane solution (benzenesulfonyl, 4-toluenesulfonyl chloride), or in crystalline form (using methyluracilsulfchloride) only after cooling the reaction mixture.

Substances from S-5-R-4-R₁-4H-1,2,4-triazol-3-ilsulfonothioates have been oxidized to 5-R-4-R₁-3-ilsulfonyl-4H-1,2,4-triazole in order to expand the range of pharmacologically active substances. Oxidation reaction has been carried out with perhydrole in a concentrate acetate acid.

The structure of the obtained S-5-R-4-R₁-4H-1,2,4-triazol-3-ilsulfonothioate has been identified by elemental analysis and by infrared spectrophotometry. It was used MS-analysis for confirming the structure of the synthesized substances. Thus, the mass spectrum of S-(5-(4-nitrophenil)-4-phenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)benzenesulfonylthioate (gross formula C₂₀H₁₄N₄O₄S₂ mol. weight 438 a. m. u.) showed peak M⁺ with m/z 439. Fragmentation of substance proceeds with detachment of sulfonylphenyl fragment and with formation of ion with m/z 297-298. Additionally, it was found SO₂-fragment (m/z 64) benzene debris (m/z 77) in mass-spectrum of research compound.

The structure of the obtained 5-R-4-R₁-3-R₁-ilsulfonylsulfonyl-4H-1,2,4-triazole confirmed by elemental analysis and by IR-spectrophotometry.

It was synthesized 15 new compounds derivatives of 1,2,4-triazole-3-thione, which will become the basis for the study of biological activity.

Електронна адреса для листування з автором: kaplaushenko@ukr.net