

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

УДК 547.79:547.857.4].03/04.057

А. С. ГОЦУЛЯ¹, канд. фарм. наук, О. І. ПАНАСЕНКО¹, д-р фарм. наук, проф.,
Є. Г. КНИШ¹, д-р фарм. наук, проф., А. О. ПРИЙМЕНКО², канд. фарм. наук,
Б. О. ВАРИНСЬКИЙ¹, канд. фарм. наук

¹ Запорізький державний медичний університет

² КП «Фармація», м. Запоріжжя

СИНТЕЗ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ДЕЯКИХ ПОХІДНИХ 7-((3-ТІО-4R-4H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-5-ІЛ)МЕТИЛ)ТЕОФІЛІНУ

Ключові слова: 1,2,4-триазол, теофілін, синтез, ІЧ-спектроскопія, мас- і хромато-мас-спектрометрія

Дослідження, присвячені цілеспрямованому синтезу біологічно активних сполук на основі природних ксантинів (теофіліну, теоброміну, кофеїну) призвели до створення на їх основі серцево-судинних, бронхолітичних і протипухлинних лікарських засобів, які широко використовують у медичній практиці [1, 2]. Раніше повідомлялося [2–7] про синтез похідних ксантину, які мають нейротропну, антиаритмічну, гіполіпідемічну, протизапальну, діуретичну, аналгезуючу, актопротекторну активність.

З джерел літератури [8–13] відомо, що сполуки, які містять у своєму складі ядро 1,2,4-триазолу, є малотоксичними або нетоксичними речовинами з високою біологічною активністю, мають антимікробну, нейротропну, антиоксидантну, протизапальну, протигрибкову, гіполіпідемічну дію. У зв'язку з цим певний інтерес являє собою здійснення синтезу сполук, що містять у своїй структурі фрагмент теофіліну і ядро 1,2,4-триазолу. Все вищезазначене свідчить про те, що синтез 7-((3-тіо-4R-4H-1,2,4-триазол-5-іл)метил)теофіліну дає змогу одержати значну кількість біологічно активних речовин, які можуть знайти застосування в практичній медицині.

Мета роботи – синтез нових похідних 7-((3-тіо-4R-4H-1,2,4-триазол-5-іл)метил)теофіліну та вивчення їхніх фізико-хімічних показників.

Матеріали та методи дослідження

Як вихідну речовину для одержання нового ряду сполук було використано натрієву сіль теофіліну. З неї через низку послідовних стадій було одержано 7-((3-тіо-4R-4H-1,2,4-триазол-5-іл)метил)теофіліни (7–9, рис. 1).

Дослідження фізико-хімічних властивостей одержаних нами сполук здійснювали за методами, які наведено у Державній фармакопеї України. Температуру плавлення визначали відкритим капілярним способом на приладі ПТП-М (прилад для визначення температури плавлення кристалічних речовин, Росія). Будову речовин підтверджено за допомогою елементного аналізу на приладі Elemental Vario EL cube (Elementar Analysensysteme, Німеччина), ІЧ-спектри ($4000\text{--}400\text{ см}^{-1}$) було знято на модулі ALPHA-T спектрометра Bruker ALPHA FT-IR (Bruker optics, Німеччина).

Прилад Liquid Chromatography System with Mass spectrometric detector (Agilent Technologies, США): Agilent 1260 Infinity HPLC System (дегазатор, бінарний насос, автосамплер, термостат колонки, діодно-матричний детектор); одноквадрупольний мас-спектрометр Agilent 6120 з іонізацією в електроспрей (ESI); OpenLAB CDS Software. Умови проведення ВЕРХ-МС дослідження: 1) бінарний градієнт – А: H₂O (0,1%-й розчин HCOOH), В: CH₃CN (0,1%-й розчин HCOOH); 2) колонка: Zorbax SB-C18; 30 мм × 4,6 мм × 1,8 мм; 3) температура колонки: 40 °C; 4) DAD: 210, 254 нм; 5) джерело іонів: API-ES; 6) сканування в діапазоні m/z: 160–1 000;

7) fragmentor: 10 V; 8) позитивна полярність; 9) температура нітрогену – 300 °C; 10) тиск на небулайзері 40 psig; 11) швидкість газу-осушувача (нітрогену) – 10 л/хв.

Мас-спектри синтезованих сполук знято на приладі Varian MAT-311A (Varian, Inc, США) з безпосереднім введенням зразка в іонне джерело. Умови зйомки: прискорююча напруга – 3 кВ, струм емісії катода – 300 мкА, тонізуюча напруга – 70 еВ.

Натрієва сіль теофіліну (1), н-пропіловий естер теофілін-7-ацетатної кислоти (2), гідрозид теофілін-7-ацетатної кислоти (3) та 2-(2-теофілін-7-іл) ацетил-N-метилгідразинкарботіоамід (4) було одержано за описаним раніше методом [11]. Таким чином було одержано також 2-(2-теофілін-7-іл)ацетил)-N-етилгідразинкарботіоамід (5) та 2-(2-теофілін-7-іл)ацетил)-N-феніл-гідразинкарботіоамід (6) [11].

7-((3-тіо-4-метил-4H-1,2,4-триазол-5-іл)метил)теофілін (7). Суміш 0,01 моль 2-(2-(теофілін-7-іл)ацетил)-N-метилгідразинкарботіоаміду, 0,011 моль натрій гідроксиду та 50 мл води нагрівають до кипіння 2 год, охолоджують та додають до фільтрату 2 мл концентрованої кислоти хлоридної. Одержаний осад відфільтровують, промивають водою. Перекристалізовано з ДМФА. Вихід – 81%. $T_{пл}$ = 261–262 °C. Розраховано: С – 42,99%, Н – 4,26%, N – 31,90%, S – 10,43%. Знайдено: С – 42,88%, Н – 4,27%, N – 31,82%, S – 10,46%.

7-((3-тіо-4-етил-4H-1,2,4-триазол-5-іл)метил)теофілін (8). Суміш 0,01 моль 2-(2-(теофілін-7-іл)ацетил)-N-етилгідразинкарботіоаміду, 0,011 моль натрій гідроксиду та 50 мл води нагрівають до кипіння 2 год, охолоджують та додають до фільтрату 2 мл концентрованої кислоти хлоридної. Одержаний осад відфільтровують, промивають водою. Перекристалізовано з ДМФА. Вихід – 86%. $T_{пл}$ = 257–258 °C. Розраховано: С – 44,85%, Н – 4,70%, N – 30,51%, S – 9,98%. Знайдено: С – 44,94%, Н – 4,69%, N – 30,58%, S – 9,96%.

7-((3-тіо-4-феніл-4H-1,2,4-триазол-5-іл)метил)теофілін (9) одержано за раніше описаним методом [11].

Для аналізу сполуки 7–9 очищено кристалізації з ДМФА та 1,4-діоксану.

Синтезовані сполуки являють собою кристалічні речовини білого кольору, розчинні у водних розчинах лугів, ДМФА та 1,4-діоксані.

Результати дослідження та обговорення

Розроблено препаративний метод синтезу 7-((3-тіо-4-R-4H-1,2,4-триазол-5-іл)метил)теофіліну, який складається з низки наведених стадій (рис. 1). Одержані сполуки 7–9 є зручними вихідними напівпродуктами, які у своїй структурі мають СН- і SH-кислотні центри. Це дає змогу синтезувати велику кількість неописаних в літературі речовин, що представляє певний інтерес в плані пошуку біологічно активних сполук. Квантово-хімічні розрахунки похідних 7-((3-тіо-4-R-4H-1,2,4-триазол-5-іл)метил)теофіліну підтверджують, що синтезовані сполуки можуть піддаватися реакціям A_E , S_R , S_E , а також алкілуванню по SH-кислотному центру.

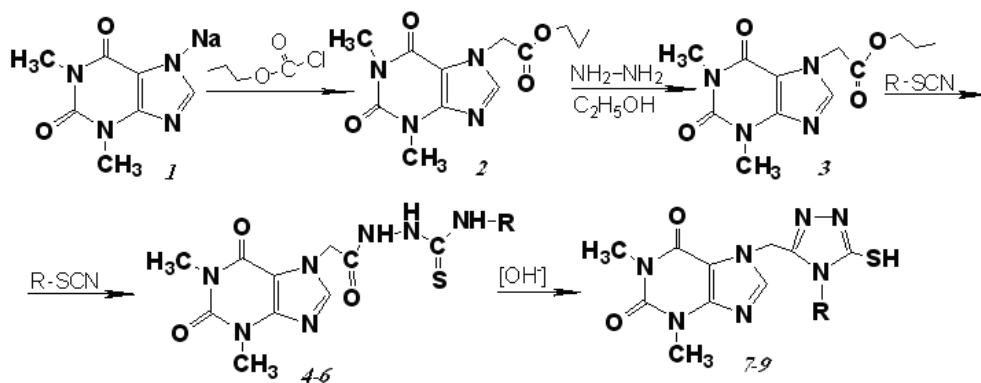


Рис. 1. Схема синтезу 7-((3-тіо-4-R-4H-1,2,4-триазол-5-іл)метил)теофіліну (7–9)

Будову синтезованих сполук 7–9 підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ-спектроскопії, хромато-мас- та мас-спектрометрії.

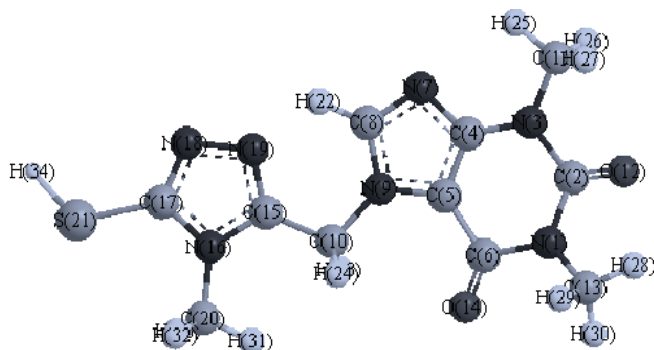
В ІЧ-спектрах 7-((3-тіо-4-*R*-4*H*-1,2,4-триазол-5-іл)метил)теофіліну (7–9) спостерігають смуги валентних коливань амідних карбонілів при 1 710–1 695 cm^{-1} , характерні смуги поглинання груп C=N і C=C при 1 690–1 640 і 1 630–1 600 cm^{-1} , CN – 1 350–1 000 cm^{-1} , CH – 3 000 cm^{-1} , SH – 2 550 cm^{-1} , CH (ароматична) – 3 050 cm^{-1} , CH (аліфатична) – 3 000–2 850 cm^{-1} .

Дані хромато-мас-спектрометрії 7-((3-тіо-4-*R*-4*H*-1,2,4-триазол-5-іл)-метил)теофіліну (7–9) свідчать про те, що фіксуються піки M^+ з m/z 308 (7), m/z 322 (8), m/z 370 (9). У досліджуваних сполуках (7–9) міститься кілька атомів нітрогену і необхідно було підтвердити, по якому з них проходить протонування, так як розрахункова молекулярна маса сполуки 7 – [m/z-307], сполуки 8 – [m/z-321], сполуки 9 – [m/z-369].

З цією метою проведено розрахунки електронної густини сполук 7–9 за методом Хюккеля (табл. 1–3).

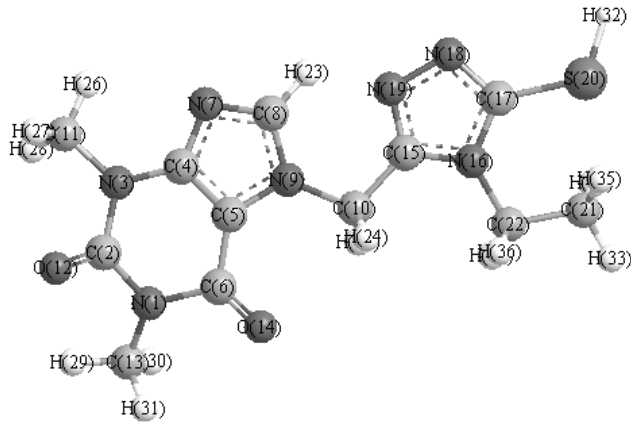
Т а б л и ц я 1

Розрахунок електронних зарядів атомів 7-((3-тіо-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-5-іл)метил)теофіліну



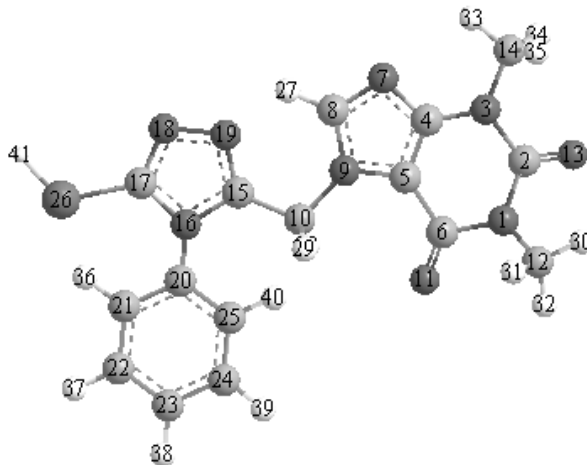
Номер атома	Характер заряду	Номер атома	Характер заряду	Номер атома	Характер заряду
H(1)	0,365766	N(16)	0,495931	H(31)	0,0472904
C(2)	0,061558	C(17)	0,148743	H(32)	0,0462366
N(3)	0,336462	N(18)	-0,419377	H(33)	0,0375882
C(4)	0,212531	N(19)	-0,306634	H(34)	0,0364483
C(5)	-0,186102	C(20)	0,163673	H(35)	0,0354883
C(6)	0,0102109	C(21)	-0,258651	H(36)	0,0884218
N(7)	-0,528175	C(22)	-0,028378	H(37)	0,0219141
C(8)	-0,0558701	C(23)	-0,118557	H(38)	0,0252378
N(9)	0,488597	C(24)	-0,0310677	H(39)	0,0232453
C(10)	-0,0142629	C(25)	-0,19639	H(40)	0,0759159
O(11)	-0,606896	S(26)	0,183426	H(41)	0,0251465
C(12)	-0,41247	H(27)	0,0632379	H(42)	0,312001
O(13)	-0,684308	H(28)	0,0441139	H(43)	0,310734
C(14)	-0,0590777	H(29)	0,0664221	–	–
C(15)	0,138687	H(30)	0,0411916	–	–

Розрахунок електронних зарядів атомів 7-((3-тіо-4-етил-4*H*-1,2,4-триазол-5-іл)метил)геофіліну



Номер атома	Характер заряду	Номер атома	Характер заряду	Номер атома	Характер заряду
N(1)	0,542097	C(14)	-0,0443757	H(27)	0,0362612
C(2)	0,0598356	C(15)	0,0891576	H(28)	0,035923
N(3)	-0,504219	N(16)	-0,266451	H(29)	0,0381028
C(4)	0,166139	N(17)	-0,384343	H(30)	0,0304765
N(5)	0,390853	C(18)	0,0966312	H(31)	0,0349685
C(6)	0,375245	N(19)	0,498284	H(32)	0,0268227
O(7)	-0,893177	C(20)	0,00369301	H(33)	0,027131
N(8)	0,373205	C(21)	-0,127382	H(34)	0,0391962
C(9)	0,314222	S(22)	0,00934992	H(35)	0,0395058
O(10)	-0,863657	H(23)	0,00144171	H(36)	0,039454
C(11)	-0,115322	H(24)	0,037604	H(37)	0,0301034
C(12)	-0,0571793	H(25)	0,0378858	–	–
C(13)	-0,0529182	H(26)	0,0354353	–	–

Розрахунок електронних зарядів атомів 7-((3-тіо-4-феніл-4*H*-1,2,4-триазол-5-іл)метил)геофіліну



Номер атома	Характер заряду	Номер атома	Характер заряду	Номер атома	Характер заряду
N(1)	0,543056	C(15)	0,108862	H(29)	0,0378795
C(2)	0,0590951	N(16)	0,501164	H(30)	0,0354576
N(3)	-0,503963	C(17)	0,151315	H(31)	0,0362335
C(4)	0,166331	N(18)	-0,376105	H(32)	0,359621
N(5)	0,390745	N(19)	-0,336165	H(33)	0,0380667
C(6)	0,375081	C(20)	-0,148166	H(34)	0,028252
O(7)	-0,893346	C(21)	-0,117326	H(35)	0,0351938
N(8)	0,372828	C(22)	-0,0273318	H(36)	0,0353501
C(9)	0,31459	C(23)	-0,0798195	H(37)	0,0181792
O(10)	-0,863211	C(24)	0,0286362	H(38)	0,0200918
C(11)	-0,116221	C(25)	-0,106461	H(39)	0,0184324
C(12)	-0,0572339	S(26)	0,030948	H(40)	0,0340434
C(13)	-0,0529149	H(27)	0,0012102	H(41)	0,0242796
C(14)	-0,0396985	H(28)	0,0376178	–	–

На підставі розрахунків можна зробити висновок, що протонування сполук (7–9) здійснюється за піридиновим атомом нітрогену (рис. 2).

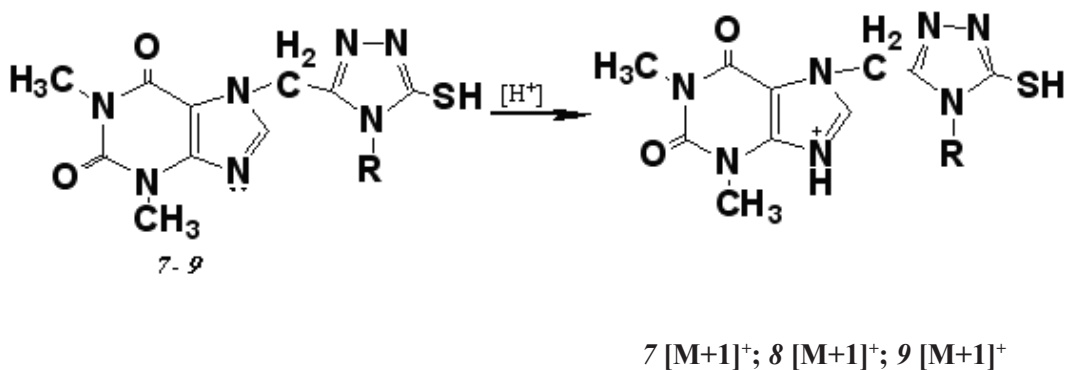


Рис. 2. Схема протонування 7-((3-тіо-4-*R*-4*H*-1,2,4-триазол-5-іл)-метил)теофілін (7–9)

У мас-спектрі 7-((3-тіо-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-5-іл)метил)теофіліну (7) фіксується пік молекулярного іона M^+ з m/z 307, який відповідає розрахунковій молекулярній масі і брутто-складу $C_{11}H_{13}N_7O_2S$. Фрагментацію сполуки 7 наведено на рис. 3.

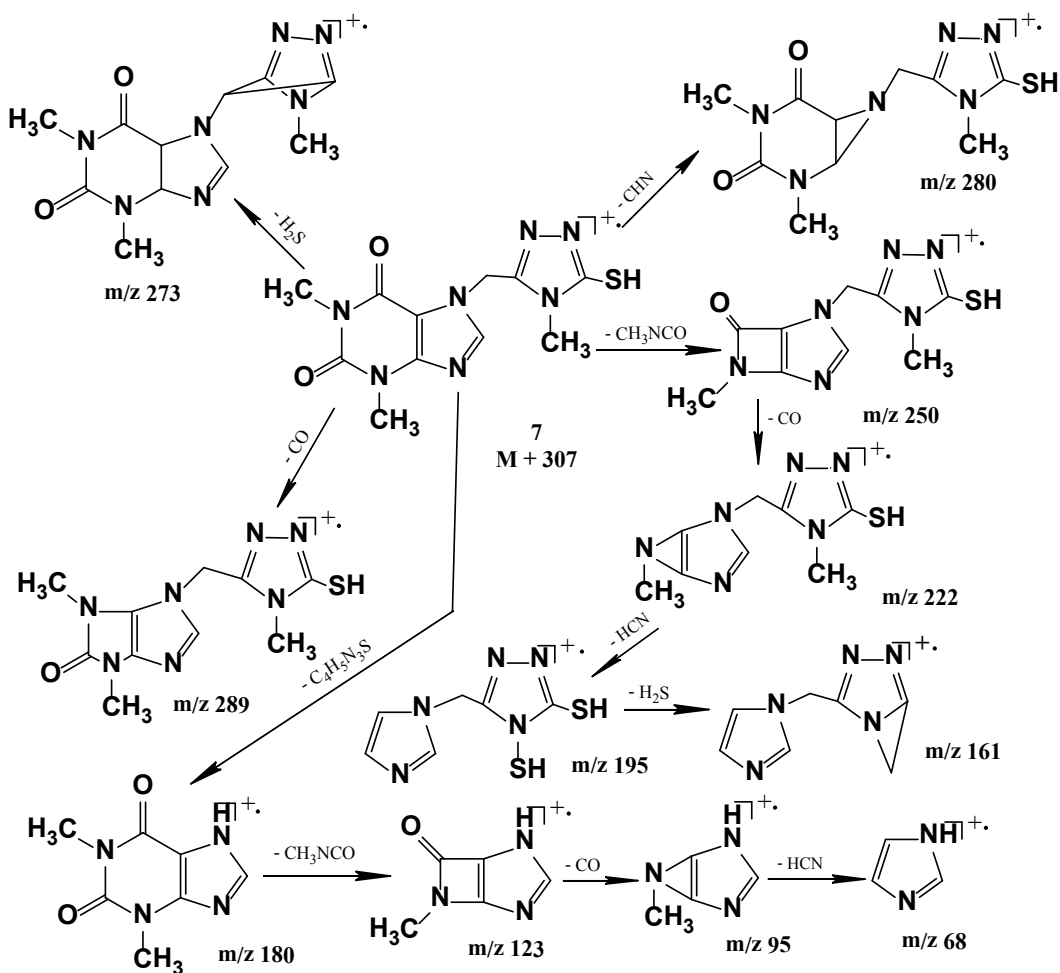


Рис. 3 Схема мас-розпаду 7-((3-тіо-4-метил-4H-1,2,4-триазол-5-іл)-метил) теофіліну (7) під дією електронного удару

Наявність у сполучі 7 1,3-диметил-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діону підтверджується характерним елімінуванням з M^+ частинки $C_4H_5N_3S$ та утворенням піка з m/z 180. Структура урацилового фрагмента характеризується іонами $[M-CO]^+$ – m/z 279, $[M-HCN]^+$ – m/z 280, $[M-H_3NCO]^+$ – m/z 250, $[Ф-CO]^+$ – m/z 222, $[Ф_1-HCN]^+$ – m/z 195, $[M-C_4H_5N_3S, -CO]^+$ – m/z 152, $[Ф_2-CH_3NCO]^+$ – m/z 95, $[Ф_3-HCN, -H_2S]^+$ – m/z 68. Наявність триазолового циклу підтверджують іони $[M-H_2S]^+$ – m/z 273, $[Ф_1-HCN, -H_2S]^+$ – m/z 161.

У мас-спектрі 7-((3-тіо-4-етил-4H-1,2,4-триазол-5-іл)метил)теофіліну зареєстровано пік M^+ з m/z 321, що відповідає брутто-складу запропонованої структури ($C_{12}H_{15}N_7O_2S$). Наявність триазолового циклу підтверджується відривом частинки $C_5H_7N_3S$ від M^+ з утворенням іона з m/z 180, а також $[M-CHNS]^+$ – m/z 262. Структура імідазольного фрагмента пов'язана з елімінуванням частинки CHN від M^+ з виникненням іона з m/z 294. Будова урацилового фрагмента контролюється процесами відщеплення $[M-CO]^+$ – m/z 293, $[Ф-CH_3NCO]^+$ – m/z 123, $[Ф_1-CO]^+$ – m/z 95, $[Ф_2-HCN]^+$ – m/z 68. Схему деградації сполуки 8 під дією електронного удару подано на рис. 4.

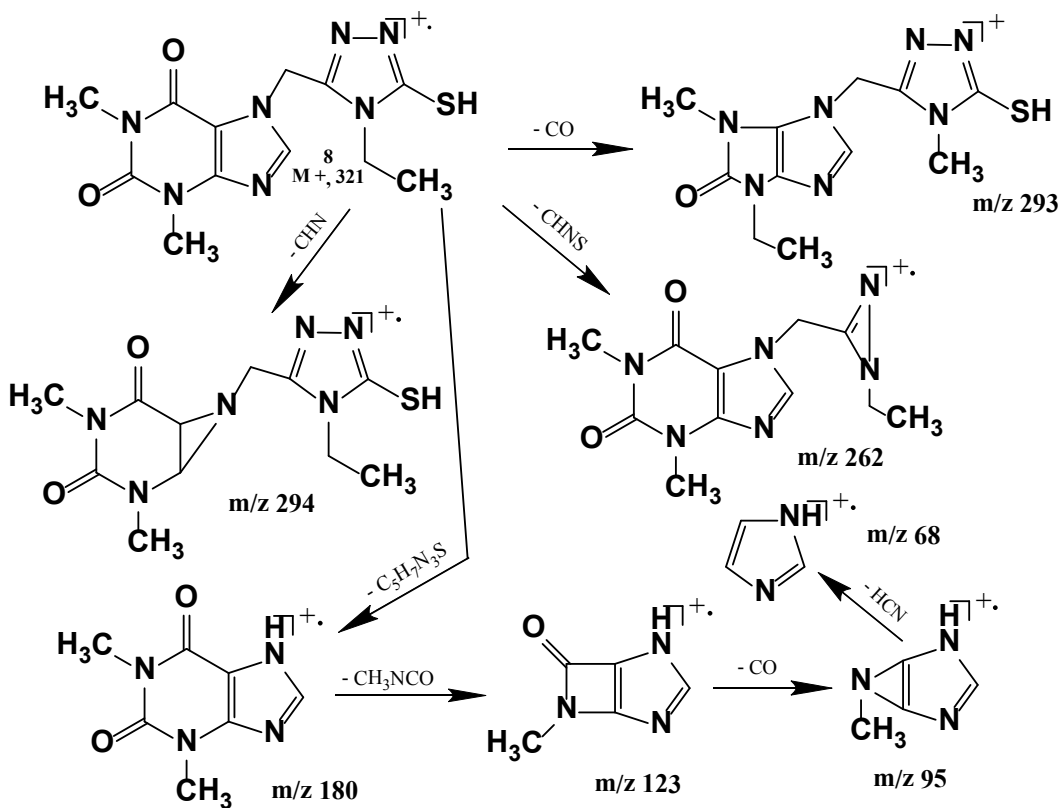


Рис. 4. Схема фрагментації 7-((3-тіо-4-етил-4H-1,2,4-триазол-5-іл)-метил) теофіліну (8)

У мас-спектрі 7-((3-тіо-4-етил-4H-1,2,4-триазол-5-іл)метил)теофіліну (9) реєструється пік M^+ з m/z 369, що відповідає брутто-складу $C_{16}H_{15}N_7O_2S$ запропонованої структури. Надалі спостерігається елімінування частинки $[M-CO]^+$ – m/z 341, $[M-HCN]^+$ – m/z 342, $[M-H_2S]^+$ – m/z 335, $[M-CH_3NCO]^+$ – m/z 312, $[M-CHNS]^+$ – m/z 312, $[M-CHNS]^+$ – m/z 310, $[F-CO]^+$ – m/z 284, $[F_1-HCN]^+$ – m/z 257. Іони m/z 341, m/z 312, m/z 284, m/z 257 підтверджують будову урацилового фрагмента. Іон з m/z 310 доводить наявність триазолового циклу. Наявність SH-групи в триазоловому ядрі підтверджує іон з m/z 335, а іон з m/z 342 доводить наявність імідазольного циклу. Схему фрагментації 7-((3-тіо-4-етил-4H-1,2,4-триазол-5-іл)метил)теофіліну наведено на рис. 5.

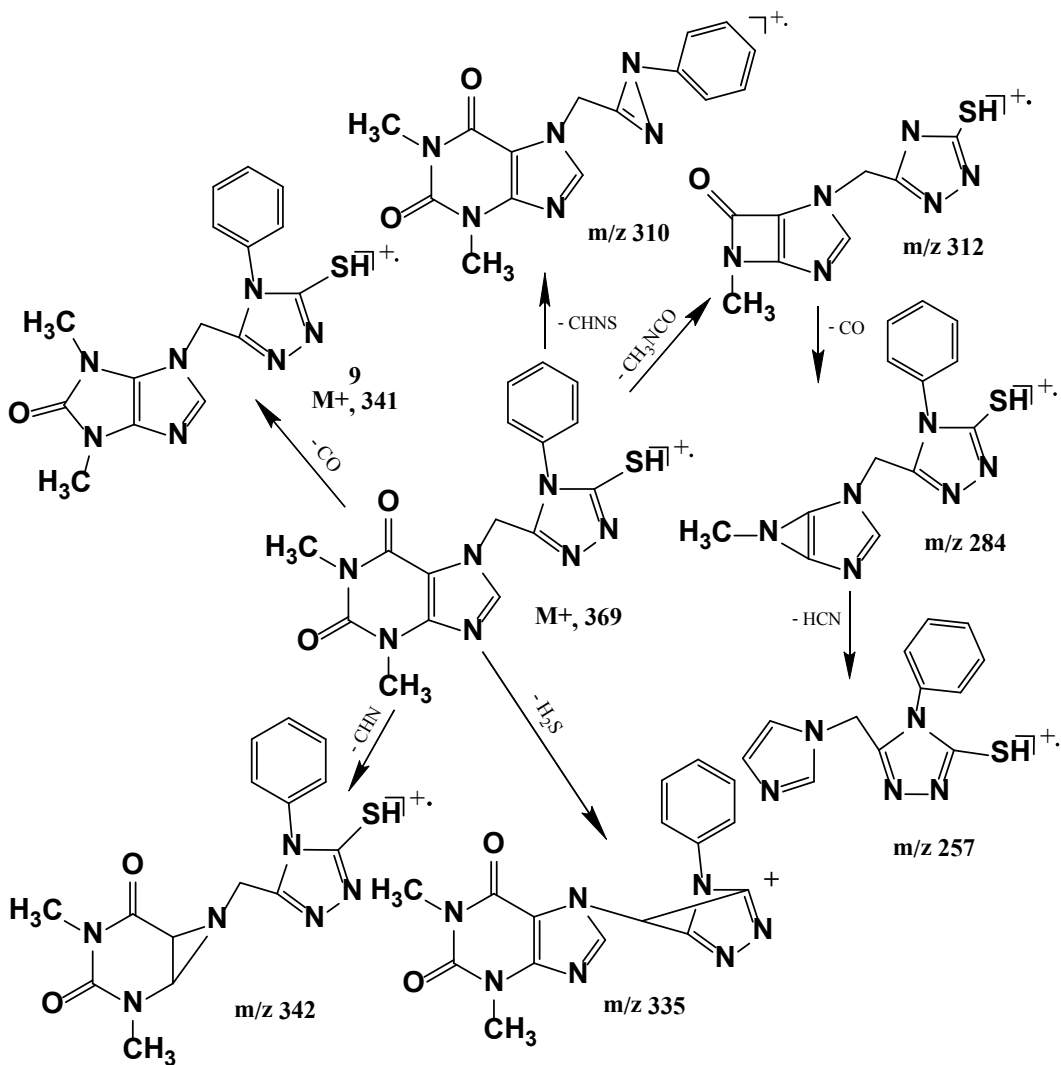


Рис. 5. Схема фрагментації 7-((3-тіо-4-феніл-4H-1,2,4-триазол-5-іл)-метил) теофіліну (9)

Висновки

1. Розроблено препаративну методику синтезу 7-((3-тіо-4-R-4H-1,2,4-триазол-5-іл)метил)теофіліну.
2. За допомогою квантово-хімічних розрахунків встановлено протонування 7-((3-тіо-4-R-4H-1,2,4-триазол-5-іл)метил)теофіліну та визначено реакційну здатність 7-((3-тіо-4-R-4H-1,2,4-триазол-5-іл)метил)теофілінів.
3. Здійснено хромато-мас- і мас-спектрометричне вивчення синтезованих сполук.

ЛІТЕРАТУРА

1. Машковський М. Д. Лекарственные средства. 16-е изд. – М.: «Новая волна», 2012. – 1216 с.
2. Самура И. Б., Приймєнко Б. А. Антиаритмические свойства ди- и трициклических замещенных ксантина // Запорж. мед. журн. – 2002. – № 4. – С. 69–72.
3. Самура И. Б., Приймєнко Б. А., Дунаев В. В. Нейротропная активность замещенных 7-ацилалкил-8-галоген-3-метилксантина // Там же. – 2002. – № 6. – С. 81–83.

4. Романенко Н. И., Прийменко Б. А., Якушев В. С. и др. Синтез и гипополидемическая активность 7,8-дизамещенных 3-метилксантина // Там же. – 2004. – № 3 – С. 127–129.
5. Романенко Н. И., Прийменко Б. А., Самура Б. А. и др. Синтез и изучение противовоспалительной активности производных триазино(3,4-*f*)ксантина // Там же. – 2004. – № 5. – С. 141–143.
6. Евсеєва Л. А., Романенко М. І., Іванченко Д. Г. та ін. Синтез та антиоксидантна дія іліденгідразінопохідних 3-метил-7-*n*-фторбензилксантину // Там само. – 2007. – № 4 (43). – С. 154–157.
7. Іванченко Д. Г., Романенко М. І., Глуценко М. В. та ін. Синтез та вивчення антиоксидантної дії 8-ариліденгідразіно-1-*n*-хлорбензилтеобромінів // Там само. – 2008. – № 1 (46). – С. 114–117.
8. Панасенко О. І. Гостра токсичність деяких бензипіденпохідних 4-аміно- та 3,5-диметил-4-аміно-1,2,4-триазолу // Мед. хімія. – 2003. – Вип. 5. – С. 94–96.
9. Парченко В. В., Панасенко А. І., Кньш Е. Г. Синтез и биологическая активность некоторых алкилпроизводных 5-(фуран-2-ил)-4-фенил-2,4-дигидро-1,2,4-триазол-3-тионов // Акт. питання фармац. мед. науки та практики. – 2005. – Вип. XVI. – С. 263–266.
10. Пругло Є. Г., Білай І. М., Парченко В. В. Гіпо-β-ліпопротеїдемічні властивості нових заміщених 1,2,4-триазолу // Укр. науково-медичний молодіжний журн. – 2009 – Вип. 3. – С. 19–21.
11. Гоцуля А. С., Міколасюк О. О., Панасенко О. І. та ін. Синтез і дослідження фізико-хімічних властивостей солей 2-(5-((теofilін-7'-іл)метил)-4-феніл-4*H*-1,2,4-триазол-3-ілітіо)ацетатної кислоти // Запорозж. мед. журн. – 2014. – № 1 (82). – С. 91–94.
12. Jiang B., Huang X., Yao H. et al. Discovery of potential anti-inflammatory drugs: diaryl-1,2,4-triazoles bearing N-hydroxyurea moiety as dual inhibitors of cyclooxygenase-2 and 5-lipoxygenase // Org. Biomol. Chem. – 2014. – N 12 (13). – P. 2114–2127.
13. Pattan S., Gadhav P., Tambe V. et al. Synthesis and evaluation of some novel 1,2,4-triazole derivatives for antimicrobial, antitubercular and anti-inflammatory activities // Indian J. Chem. – 2012. – V. 51B. – P. 297–301.
14. Казицына Л. А. Применение УФ-, ИК- и ЯМР-спектроскопии в органической химии. – М.: Высшая школа, 1971. – 264 с.

Надійшла до редакції 10. 11. 2014.

А. С. Гоцуля¹, А. И. Панасенко¹, Е. Г. Кньш¹, А. О. Прийменко², Б. А. Варинский¹

¹ Запорозжский государственный медицинский университет

² КП «Фармация», г. Запорожье

СИНТЕЗ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 7-((3-ТИО-4*R*-4*H*-1,2,4-ТРИАЗОЛ-5-ИЛ)МЕТИЛ)ТЕОФИЛЛИНА

Ключевые слова: 1,2,4-триазол, теofilлин, ИК-спектроскопия, масс- и хромато-масс-пектрометрия

АННОТАЦИЯ

Биологически активные соединения на основе природных ксантинов широко используют в медицинской практике. Соединения, содержащие в своем составе ядро 1,2,4-триазола, являются малотоксичными или нетоксичными веществами с высокой биологической активностью, обладают антимикробным, нейротропным, антиоксидантным, противовоспалительным, противогрибковым, гипополидемическим действием. В связи с этим определенный интерес представляет собой осуществление синтеза соединений, содержащих в своей структуре фрагмент теofilлина и ядро 1,2,4-триазола.

Цель работы – синтез новых производных 7-((3-тио-4*R*-4*H*-1,2,4-триазол-5-ил)метил)теofilлина и изучение их физико-химических свойств.

В качестве исходного вещества для получения нового ряда соединений была использована натриевая соль теofilлина. Из нее через ряд последовательных стадий были получены 7-((3-тио-4-*R*-4*H*-1,2,4-триазол-5-ил)метил)теofilлины. Полученные соединения являются удобными исходными полупродуктами, которые в своей структуре имеют СН- и SH-кислотные центры. Это позволяет синтезировать большое количество неописанных в литературе веществ и представляет определенный интерес в плане поиска биологически активных соединений.

Строение синтезированных соединений подтверждено данными элементного анализа, ИК-спектроскопии, хромато-масс- и масс-спектрометрии. С помощью квантово-химических расчетов установлено направление протонирования 7-((3-тио-4-*R*-4*H*-1,2,4-триазол-5-ил)метил)теofilлина. На основании квантово-химических расчетов определена реакционная способность 7-((3-тио-4-*R*-4*H*-1,2,4-триазол-5-ил)метил)теofilлинов.

A. S. Gotsulya¹, O. I. Panasenko¹, Ye. G. Knysh¹, A. O. Pryimenko², B. O. Varynskyi¹

¹Zaporizhzhia State Medical University

²Municipal Enterprise «Pharmacy», Zaporizhia

SYNTHESIS AND PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES OF SOME DERIVATIVES OF 7-((3-THIO-4R-4H-1,2,4-TRIAZOLE-5-YL)METHYL)THEOPHYLLINE

Key words: 1,2,4-triazole, theophylline, synthesis, IR-spectroscopy, mass- and chromat-mass-spectrometry

ABSTRACT

Biologically active agents based on naturally occurring xanthines are used widely in medicine. Compounds containing in their structure the 1,2,4-triazole nucleus are slightly toxic or non-toxic substances with high biological activity, have antimicrobial, neurotropic, antioxidant, anti-inflammatory, antifungal, hypolipidemic activity. The synthesis of compounds which contain in their structure a fragment of theophylline and 1,2,4-triazole nucleus is important.

The aim of the work is new derivatives of 7-((3-thio-4-R-4H-1,2,4-triazole-5-yl)methyl)theophylline synthesis and research of their physical and chemical properties.

Sodium salt of theophylline was used as the initial substance to obtain a new series of this compounds. The 7-((3-thio-4-R-4H-1,2,4-triazole-5-yl)methyl)-theophyllines were obtained through a series of consecutive stages. The obtained compounds were useful initial semi-products, which in its structure had CH- and SH-acidic centers. A number of not described in the literature substances that represents a certain interest in terms of biologically active compounds investigation were synthesized.

The structure of the synthesized compounds was confirmed by elemental analysis methods, IR-spectroscopy, chromat-mass and mass-spectrometry. The protonation of 7-((3-thio-4-R-4H-1,2,4-triazole-5-yl)methyl)theophylline using quantum-chemical calculations was determined. The reactivity was determined on the basis of quantum-chemical calculations ability of 7-((3-thio-4-R-4H-1,2,4-triazole-5-yl)methyl)theophylline. The chromatography-mass and mass-spectrometric research of the synthesized compounds was conducted.

Електронна адреса для листування з авторами: andrey_goculya@mail.ru