

ДЕЯКІ ПЕРЕТВОРЕННЯ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ НОВИХ S-ЗАМІЩЕНИХ 5-ТІОФЕН-(3-ІЛМЕТИЛ)-4R-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОЛІВ**Ключові слова:** тіофенвмісні 1,2,4-триазоли, S-заміщені, фізико-хімічні властивостіА. V. KHILKOVETS (<https://orcid.org/0000-0001-7401-9458>)

Zaporizhzhia State Medical University

SOME TRANSFORMATIONS AND PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES OF NEW S-SUBSTITUTED 5-THIOPHENE-(3-YLMETHYL)-4R-1,2,4-TRIAZOLE-3-THIOLS**Key words:** thiophene-containing 1,2,4-triazoles, S-substituted, physicochemical properties

Нітрогенвмісні гетероциклічні сполуки широко представлені у сучасній органічній хімії як об'єкти для проведення різних хімічних моделювань, перетворень та компоненти біологічно активних сполук, субстанцій ефективних сучасних ліків, засобів захисту рослин тощо [1, 2]. Особливе місце серед представлених речовин займають похідні 1,2,4-триазолу. Для синтезу похідних 1,2,4-триазолу запропоновано оригінальний метод за допомогою трикомпонентної реакції конденсації відповідного альдегіду за присутності мікрохвильового опромінення [3]. Синтезовані сполуки виявились активними до деяких штамів грибів та проявляють антималярійну активність щодо штамів *P. falciparum*. Серед нових бромфуранвмісних 1,2,4-триазолів виявлено сполуки, які мають протимікробну активність [4].

Противірусну активність щодо коронавірусу (MERS-CoV) встановлено для 4-(циклопент-1-ен-3-іламіно)-5-(2-(4-йодофеніл)гідразиніл)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу та 4-(циклопент-1-ен-3-іламіно)-5-[2-(4-хлорфеніл)гідразиніл]-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу [5].

Використання оригінальної стратегії гібрид-фармакофорного підходу дало змогу змоделювати та одержати похідні триазолу з протипухлинною активністю [6]. Заслугове на увагу вдала спроба синтезувати структурні аналоги налідиксової кислоти 3-(5-ациламіно-2H-1,2,4-триазол-3-іл)-нафтиридин-4-он та 3-(5-бензилідинаміно-2H-1,2,4-триазол-3-іл)-нафтиридин-4-он, які виявили високу ефективність до стійких мікробних штамів [7].

Колективом вітчизняних науковців запропоновано оригінальну водорозчинну субстанцію класу 1,2,4-триазолів як 2,5%-й розчин для імунної терапії тварин [8]. Цікавий підхід, заснований на гетерогенній циклізації нітрилів із 2-амінопіридинами у присутності 1,10-фенантролін-функціоналізованої міді, було використано для одержання різноманітних похідних 1,2,4-триазолу з досить високим виходом [9]. Розроблено новий електрохімічний шлях синтезу 1,5-дизаміщених та 1-арил-1,2,4-триазолів з арилгідразинів [10]. Слід зазначити, що перспективним напрямом є поєднання ароматичного гетероциклу тіофену та 1,2,4-триазолу, що дало змогу одержати похідні з різноманітною біологічною дією [11, 12]. Таким чином, подальша хімічна модифікація похідних 1,2,4-триазолу за рахунок додаткового введення типового фармакофору тіофену є актуальним завданням.

Отже, метою нашого дослідження був синтез нових сполук в ряді S-заміщених 5-тіофен-(3-ілметил)-4R-1,2,4-триазол-3-тіолів та вивчення їхніх фізико-хімічних властивостей.

Матеріали та методи дослідження

Температуру плавлення визначали відкритим капілярним способом на приладі МРА 100 (SRS, США). Будову речовин підтверджено за допомогою елементного

аналізу на приладі Elementar Vario L cube (CHNS; Elementar Analysensysteme, Німеччина). ІЧ-спектри ($4000\text{--}400\text{ см}^{-1}$) було знято з модулем ALPHA-T спектрометра Bruker ALPHA FT-IR (Bruker optics, Німеччина). ^1H -ЯМР-спектри сполук було записано за допомогою спектрометра Mercury 400: розчинник – диметилсульфоксид- d_6 (ДМСО- d_6), внутрішній стандарт – тетраметилсилан (Bruker, США).

Як вихідні сполуки використано синтезовані нами раніше 5-(тіофен-3-ілметил)-4R-1,2,4-триазол-3-тіол (**1**) та 5-(тіофен-3-ілметил)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-тіол (**2**) [13]. Всі реакції було проведено згідно з класичними методиками [5], які наведено на рис. 1 та 2.

Одержання відповідних тіоетанонів (**1 a**, **1 b**, **2 b**, **2 c**) здійснювали в лужному середовищі за присутності метанолу (рис. 1). У кожному разі змішували еквівалентні кількості сполук та кип'ятили 3 год. Очистку синтезованих сполук **1 a**, **1 b**, **2 b** та **2 c** виконували з оцтової кислоти. Синтез 3-((3-фенілпропіл)тіо)-5-(тіофен-3-ілметил)-4R-1,2,4-триазолу (**1 d**), 4-феніл-3-(тіофен-2-ілтіо)-5-(тіофен-3-ілметил)-1,2,4-триазолу (**2 e**) та тіоацетамідів (**1 f**, **2 f**) також здійснювали в лужно-спиртовому середовищі з додаванням еквівалентної кількості відповідного реагенту (рис. 1). Одержані сполуки перекристалізовано з метанолу (**1 d**) або ізопропанолу. Кислоти **1 g** та **2 g** одержано в спиртово-лужному середовищі з додаванням монохлороцтової кислоти, очищено перекристалізацією з суміші метанол–вода (рис. 2). Синтез тіоацетатів виконано за двома класичними методиками (рис. 2). Згідно з першою, було здійснено алкілювання у лужно-спиртовому середовищі вихідного тіолу еквівалентною кількістю ізопропілового естеру монохлороцтової кислоти. Другий метод передбачає одержання естерів шляхом взаємодії ацетатної кислоти **1 g** із відповідним аліфатичним спиртом, у нашому разі з ізопропанолом, у присутності концентрованої сульфатної кислоти, кип'ятити 8 год. В обох випадках одержані сполуки було перекристалізовано з метанолу.

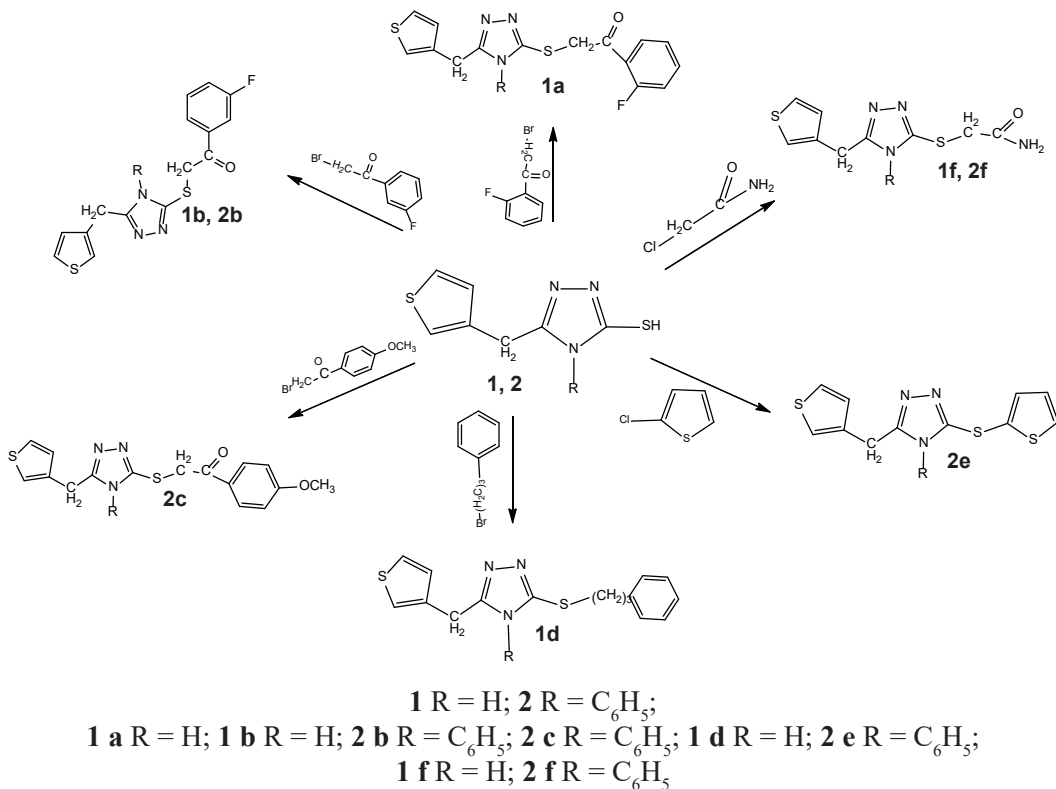


Рис. 1. Деякі перетворення 5-тіофен-(3-ілметил)-4R-1,2,4-триазол-3-тіолів

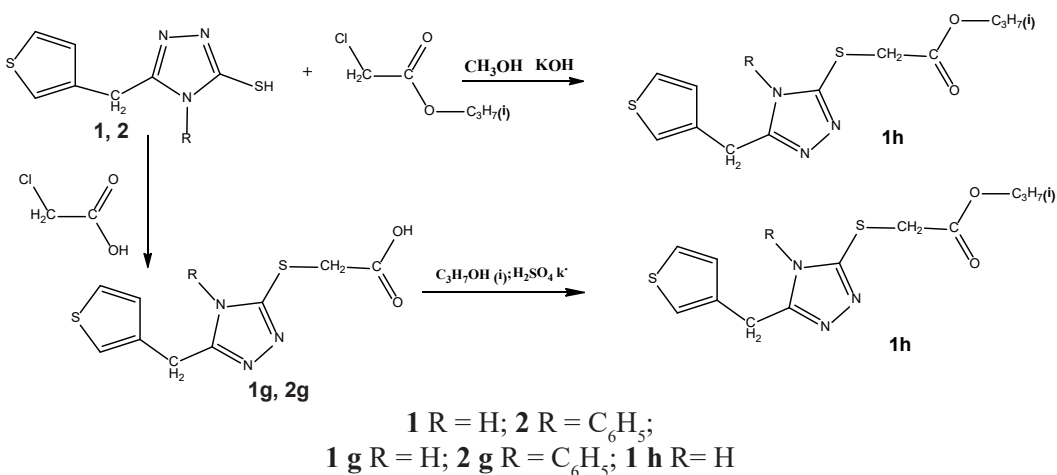


Рис. 2. Одержання тіооцетових кислот та тіоацетатів

Результати дослідження та обговорення

Результати фізико-хімічних досліджень підтверджують структуру нових сполук. На ІЧ-спектрах зазначених сполук наявні характерні чіткі смуги валентних та деформаційних коливань із сильною або середньою інтенсивністю відповідних фрагментів молекул. Наприклад, на спектрах сполук **1 a** та **1 b**, **2 b** наявні сильні коливання карбонільної групи кетонної форми в області 1 731 см⁻¹, а також сильні деформаційні коливання –CH₂–CO в межах 1 419–1 415 см⁻¹. На спектрах, які відповідають сполукам **1 f**, **2 f** присутні валентні коливання в межах 3 220–3 180 см⁻¹, що свідчить про наявність зв'язаної NH₂-групи з утворенням міжмолекулярного водневого зв'язку, в області 1 692 см⁻¹ сильні коливання смуги поглинання C=O (Амід I) та в межах 1 605–1 598 см⁻¹ сильні деформаційні коливання смуги Амід II. Спектри сполук **1 g**, **2 g** характеризуються сильним коливанням –CH₂–COOH в області 1 700 см⁻¹.

Підтвердженням одержання нових S-похідних 5-тіофен-(3-ілметил)-4R-1,2,4-триазол-3-тіолів також є отримані ¹H-ЯМР-спектри. У всіх спектрах новосинтезованих сполук наявні характерні сигнали тіофенового циклу в ділянці ароматичних сполук у вигляді мультиплетів, дублетів та синглетів. Також у цій ділянці наявні сигнали фенільного залишку у вигляді мультиплетів, триплетів та дублетів, що є характерним для сполук **1 a**, **1 b**, **2 b**, **2 c**, **1 d**, **2 e**, **2 f**, **2 g**. На всіх спектрах також присутній чіткий сигнал метиленового лінкери між тіофеновим та 1,2,4-триазольним гетероциклом у вигляді синглету в ділянці при 3,82–4,03 м. ч. Протон водню при атомі нітрогену 1,2,4-триазольного гетероциклу реєструється у вигляді синглету при 10,05 м. ч. та є характерним для сполук **1 a**, **1 b**, **1 f** та **1 h**. У слабкому магнітному полі на спектрах сполук **1 g** та **2 g** наявний сигнал карбоксильної групи у вигляді синглету.

1-(2-Фторофеніл)-2-((5-(тіофен-3-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-тіо)етанон (1 a). Вихід – 65%; T_{пл.} = 175–177 °C; Спектр ЯМР ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)δ: 10.05 (с, 1H, H), 7.83 (т, J=7.5 Гц, 1H-21 C₆H₅), 7.63–7.72 (м, 1H-19 C₆H₅), 7.42–7.51 (м, 2H-18,20 C₆H₅), 7.28–7.40 (м, 2H-2,5 тіофен), 7.22 (с, 1H-4 тіофен), 4.64 (д, J = 1.7 Гц, 2H, CH₂), 3.99 (с, 2H, CH₂); ІЧ (см⁻¹): 3128, 2869–2840, 1731, 1675, 1480, 1419, 1228–1157, 1051, 753; Знайдено, %: С 53,90, Н 3,62, N 12,63, S 19,23; Обчислено, %: С 54,04, Н 3,63, N 12,60, S 19,23.

1-(3-Фторофеніл)-2-((5-(тіофен-3-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-тіо)етанон (1 b). Вихід – 63%; T_{пл.} = 176–178 °C; Спектр ЯМР ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)δ: 10.05 (с, 1H, H), 7.85 (д, J=7.5 Гц, 2H-17,21 C₆H₅), 7.78 (д, J=9.5 Гц, 1H-20 C₆H₅), 7.42 - 7.62 (м, 1H-19 C₆H₅), 7.23 (с, 1H-4 тіофен), 6.98 (д, J = 4.4 Гц, 2H-2,5 тіофен), 4.72 (с, 2H, CH₂), 4.01 (с,

2H, CH₂); ІЧ (см⁻¹): 3110, 2840, 1731, 1680, 1483, 1417, 1234–1147, 1001, 756–697; Знайдено, %: С 54,03, Н 3,63, N 12,59, S 19,28; Обчислено, %: С 54,04, Н 3,63, N 12,60, S 19,23.

1-(3-Фторофеніл)-2-((4-феніл-5-(тіофен-3-ілметил)-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанон (2 b). Вихід – 67%; T_{пл.} = 178–180 °С; Спектр ЯМР ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)δ: 7.43–7.54 (м, 2H-23,27 C₆H₅), 7.33–7.40 (м, 4H-14,15,16, 26 C₆H₅), 7.21–7.28 (м, 3H-13,17,25 C₆H₅), 6.93 (с, 1H-4 тіофен), 6.72 (д, J = 4.6 Гц, 2H-2,5-тіофен), 3.82 (с, 2H, CH₂), 1.86–1.88 (м, 2H, CH₂); ІЧ (см⁻¹): 3068, 2910, 1731, 1683, 1494, 1415, 1339, 1207–1159, 1035, 749; Знайдено, %: С 61,53, Н 3,94, N 10,25, S 15,64; Обчислено, %: С 61,60, Н 3,94, N 10,26, S 15,66.

1-(4-Метоксифеніл)-2-((4-феніл-5-(тіофен-3-ілметил)-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанон (2 c). Вихід – 61%; T_{пл.} = 180–182 °С; Спектр ЯМР ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)δ: 7.47–7.55 (м, 2H-27,23 C₆H₅), 7.39 (д-д, J = 4.7, 3.06 Гц, 3H-14,15,16 C₆H₅), 7.23–7.31 (м, 3H-13,17 C₆H₅, 1H-4 тіофен), 6.97 (с, 2H-2,5-тіофен), 6.75 (д, J = 4.8 Гц, 2H-24,26 C₆H₅), 3.86 (с, 2H, CH₂), 3.33 (с, 2H, CH₂), 1.91 (с, 3H, CH₃); Знайдено, %: С 62,68, Н 4,54, N 10,00, S 15,24; Обчислено, %: С 62,69, Н 4,54, N 9,97, S 15,21.

3-((3-Фенілпропіл)тіо)-5-(тіофен-3-ілметил)-4H-1,2,4-триазол (1 d). Вихід – 65%; T_{пл.} = 132–135 °С; Спектр ЯМР ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)δ: 7.43 (д-д, J = 4.5, 3.0 Гц, 3H-18,19,20 C₆H₅), 7.09–7.28 (м, 3H-4 тіофен, 17,21 C₆H₅), 6.98 (д, J = 4.6 Гц, 2H-2,5-тіофен), 3.98 (с, 2H, CH₂), 3.01 (т, J = 7.2 Гц, 2H, CH₂), 2.64 (д, J = 7.5 Гц, 2H, CH₂), 1.89 (кв, J = 7.5 Гц, 2H, CH₂); Знайдено, %: С 61,04, Н 5,43, N 13,31, S 20,33; Обчислено, %: С 60,92, Н 5,43, N 13,32, S 20,33.

4-Феніл-3-(тіофен-2-ілтіо)-5-(тіофен-3-ілметил)-1,2,4-триазол (2 e). Вихід – 75%; T_{пл.} = 182–183 °С; Спектр ЯМР ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)δ: 7.46–7.53 (м, 2H-3,5-тіофен), 7.37–7.44 (м, 4H- 4 тіофен, 14,15,16 C₆H₅), 7.24–7.30 (м, 2H-13,17 C₆H₅), 6.97 (с, 1H-23 тіофен), 6.75 (д, J = 4.6 Гц, 2H-20,22 тіофен), 3.86 (с, 2H, CH₂); ІЧ (см⁻¹): 3077, 2901, 2840, 1651–1493, 1249, 1225, 715, 697; Знайдено, %: С 57,53, Н 3,70, N 11,79, S 27,02; Обчислено, %: С 57,44, Н 3,69, N 11,82, S 27,00.

2-((5-(Тіофен-3-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетамід (1 f). Вихід – 76%; T_{пл.} = 124–126 °С; Спектр ЯМР ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)δ: 10.06 (с, 1H, Н), 7.6–7.01 (м, 5H-2,4,5 тіофен, NH₂), 4.04 (с, 2H, CH₂), 3.75 (с, 2H, CH₂); ІЧ (см⁻¹): 3544, 3419, 3290, 3172, 3010, 2931, 2870, 1673, 1605, 1464, 749, 695; Знайдено, %: С 42,50, Н 3,95, N 22,02, S 25,17; Обчислено, %: С 42,50, Н 3,69, N 22,03, S 25,21.

2-((4-Феніл-5-(тіофен-3-ілметил)-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетамід (2 f). Вихід – 77%; T_{пл.} = 172–174 °С; Спектр ЯМР ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)δ: 7.50–7.66 (м, 3H-14,15,16 C₆H₅), 7.29–7.45 (м, 3H-4 тіофен, 13,17 C₆H₅), 7.20 (с, 2H, NH₂), 6.74 (д, J = 4.6 Гц, 2H-2,5 тіофен), 3.97 (с, 2H, CH₂), 3.86 (с, 2H, CH₂); ІЧ (см⁻¹): 3378, 3148, 1692, 1680, 1650, 1598, 1544, 1513, 1494, 1452, 1217, 1172, 1156, 710; Знайдено, %: С 54,53, Н 4,28, N 17,01, S 4,84; Обчислено, %: С 54,53, Н 4,27, N 16,69, S 4,84.

2-((5-(Тіофен-3-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)оцтова кислота (1 g). Вихід – 79%; T_{пл.} = 188–189 °С; Спектр ЯМР ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)δ: 10.04 (с, 1H, OH), 7.01–7.07 (м, 3H-2,4,5 тіофен), 4.28 (с, 2H, CH₂), 3.27–3.50 (м, 2H, CH₂); ІЧ (см⁻¹): 3087, 2922, 1700, 1695, 1473, 733, 696; Знайдено, %: С 42,23, Н 3,55, N 16,49, S 25,12; Обчислено, %: С 42,34, Н 3,55, N 16,46, S 25,11.

2-((4-Феніл-5-(тіофен-3-ілметил)-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)оцтова кислота (2 g). Вихід – 77%; T_{пл.} = 171–172 °С; Спектр ЯМР ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)δ: 13.68–13.86 (с, 1H, OH), 7.35–7.58 (м, 3H-14,15,16 C₆H₅), 7.22–7.33 (м, 2H-13,17 C₆H₅), 6.97 (с, 1H-4 тіофен), 6.75 (д, J = 4.8 Гц, 2H-5,2 тіофен), 3.86 (с, 2H CH₂), 3.33 (с, 2H CH₂); Знайдено, %: С 54,26, Н 3,96, N 12,69, S 19,40; Обчислено, %: С 54,36, Н 3,95, N 12,68, S 19,35.

Пропіл 2-((5-(тіофен-3-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат (1 h). Вихід – 72%; T_{пл.} = 98–100 °С; Спектр ЯМР ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)δ: 10.05 (с, 1H, Н), 7.47

(с, 1H-4 тіофен), 7.26 (с, 1H-2 тіофен), 6.99–7.07 (м, 1H-5 тіофен), 4.03 (с, 2H, CH₂), 3.89 (с, 2H, CH₂), 3.33 (с, 2H, CH₂), 1.14 (д, J = 6.3 Гц, 3H, CH₃); Знайдено, %: С 48,61, Н 5,07, N 14,10, S 21,56; Обчислено, %: С 48,47, Н 5,08, N 14,13, S 21,56.

Висновки

1. Одержано ряд нових S-похідних 5-тіофен-(3-ілметил)-4R-1,2,4-триазол-3-тіолів.
2. Визначено фізико-хімічні властивості одержаних сполук та підтверджено їхню структуру за допомогою елементного аналізу, ІЧ- та ¹H-ЯМР-спектроскопії.

Список використаної літератури

1. *Иванский В. И.* Химия гетероциклических соединений. – М.: Высшая школа, 1978. – 559 с.
2. *Пожарский А. Ф., Солдатенков А. Т.* Молекулы-перстни. – М.: Химия, 1993. – 257 с.
3. *Prasad P., Kalola A. G., Patel M. P.* Microwave assisted one-pot synthetic route to imidazo[1,2-a]pyrimidine derivatives of imidazo/triazole clubbed pyrazole and their pharmacological screening // *New J. Chem.* – 2018. – V. 42, N 15. – P. 12666–12676. <https://doi.org/10.1039/c8nj00670>
4. *Zazharskiy V., Parchenko M., Parchenko V. et al.* Physicochemical properties of new S-derivatives of 5-(5-bromofuran-2-yl)-4-methyl-1,2,4-triazol-3-thiols // *Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii.* – 2020. – V. 6. – P. 50–58. <https://doi.org/10.32434/0321-4095-2020-133-6-50-58>
5. *Zaher N. H., Mostafa M. I., Altaher A. Y.* Design, synthesis and molecular docking of novel triazole derivatives as potential CoV helicase inhibitors // *Acta Pharmaceutica.* – 2020. – V. 70, N 2. – P. 145–159. <https://doi.org/10.2478/acph-2020-0024>
6. *Goma'a H. A. M., Ghaly M. A., Abou-zeid L. A. et al.* Synthesis, Biological Evaluation and In Silico Studies of 1,2,4-Triazole and 1,3,4-Thiadiazole Derivatives as Antiherpetic Agents // *Chemistry Select.* – 2019. – V. 4, N 21. – P. 6421–6428. <https://doi.org/10.1002/slct.201900814>
7. *Mohamed N. G., Sheha M. M., Hassan H. Y. et al.* Synthesis, antimicrobial activity and molecular modeling study of 3-(5-amino-(2H)-1,2,4-triazol-3-yl)-naphthyridinones as potential DNA-gyrase inhibitors // *Bioorg. Chem.* – 2018. – V. 81. – P. 599–611. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.08.031>
8. *Borisenko N. N., Bushueva I. V., Parchenko V. V. et al.* Anti-inflammatory, antiviral veterinary medicine with immuno-modulating activity // *Res. J. Pharmacy and Technol.* – 2019. – V. 12, N 11. – P. 5255–5259. <https://doi.org/10.5958/0974-360X.2019.00909.0>
9. *Xia J., Huang X., Cai M.* Heterogeneous Copper(I)-Catalyzed Cascade Addition-Oxidative Cyclization of Nitriles with 2-Aminopyridines or Amidines: Efficient and Practical Synthesis of 1,2,4-Triazoles // *Synthesis (Germany).* – 2019. – V. 51, N 9. – P. 2014–2022. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1611712>
10. *Yang N., Yuan G.* A Multicomponent Electrosynthesis of 1,5-Disubstituted and 1-Aryl 1,2,4-Triazoles // *J. Org. Chem.* – 2018. – V. 83, N 19. – P. 11963–11969. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b01808>
11. *Біздан О. А.* Актотропекторна активність деяких похідних 5-(тіофен-3-ілметил)-4R-1,2,4-триазол-3-тіолу // *Фармац. журн.* – 2020. – Т. 75, № 3. – С. 80–85. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.20.08>
12. *Сугак О. А., Панасенко О. І., Книш Є. Г.* Синтез та фізико-хімічні властивості 2-(4R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатних кислот та їх солей // *Фармац. журн.* – 2017. – № 2. – С. 48–54. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.17.06>
13. *Khilkovets A. V.* Investigation of physical and chemical properties of new derivatives of 5-(thiophene-3-ylmethyl)-4R-1,2,4-triazole-3-thiols // *Акт. питання фармац. мед. науки та практики.* – 2021. – Т. 14, № 2. – С. 152–156. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.2.232334>

References

1. *Ivanskiy V. I.* Khimiya geterotsiklicheskih soyedineniy. – М.: Vysshaya shkola, 1978. – 559 s.
2. *Pozharskiy A. F., Soldatenkov A. T.* Molekuly-perstni. – М.: Khimiya, 1993. – 257 s.
3. *Prasad P., Kalola A. G., Patel M. P.* Microwave assisted one-pot synthetic route to imidazo[1,2-a]pyrimidine derivatives of imidazo/triazole clubbed pyrazole and their pharmacological screening // *New J. Chem.* – 2018. – V. 42, N 15. – P. 12666–12676. <https://doi.org/10.1039/c8nj00670>
4. *Zazharskiy V., Parchenko M., Parchenko V. et al.* Physicochemical properties of new S-derivatives of 5-(5-bromofuran-2-yl)-4-methyl-1,2,4-triazol-3-thiols // *Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii.* – 2020. – V. 6. – P. 50–58. <https://doi.org/10.32434/0321-4095-2020-133-6-50-58>
5. *Zaher N. H., Mostafa M. I., Altaher A. Y.* Design, synthesis and molecular docking of novel triazole derivatives as potential CoV helicase inhibitors // *Acta Pharmaceutica.* – 2020. – V. 70, N 2. – P. 145–159. <https://doi.org/10.2478/acph-2020-0024>
6. *Goma'a H. A. M., Ghaly M. A., Abou-zeid L. A. et al.* Synthesis, Biological Evaluation and In Silico Studies of 1,2,4-Triazole and 1,3,4-Thiadiazole Derivatives as Antiherpetic Agents // *Chemistry Select.* – 2019. – V. 4, N 21. – P. 6421–6428. <https://doi.org/10.1002/slct.201900814>
7. *Mohamed N. G., Sheha M. M., Hassan H. Y. et al.* Synthesis, antimicrobial activity and molecular modeling study of 3-(5-amino-(2H)-1,2,4-triazol-3-yl)-naphthyridinones as potential DNA-gyrase inhibitors // *Bioorg. Chem.* – 2018. – V. 81. – P. 599–611. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.08.031>

8. Borisenko N. N., Bushueva I. V., Parchenko V. V. et al. Anti-inflammatory, antiviral veterinary medicine with immuno-modulating activity // Res. J. Pharmacy and Technol. – 2019. – V. 12, N 11. – P. 5255–5259. <https://doi.org/10.5958/0974-360X.2019.00909.0>

9. Xia J., Huang X., Cai M. Heterogeneous Copper(I)-Catalyzed Cascade Addition-Oxidative Cyclization of Nitriles with 2-Aminopyridines or Amidines: Efficient and Practical Synthesis of 1,2,4-Triazoles // Synthesis (Germany). – 2019. – V. 51, N 9. – P. 2014–2022. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1611712>

10. Yang N., Yuan G. A Multicomponent Electrosynthesis of 1,5-Disubstituted and 1-Aryl 1,2,4-Triazoles // J. Org. Chem. – 2018. – V. 83, N 19. – P. 11963–11969. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b01808>

11. Bihdan O. A. Aktoprotekturna aktyvnist deiakykh pokhidnykh 5-(tiofen-3-ilmetyl)-4-R1-1,2,4-tryazol-3-tiolu // Farmats. zhurn. – 2020. – T. 75, № 3. – S. 80–85. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.20.08>

12. Suhak O. A., Panasenko O. I., Knysh Y. G. Syntez ta fizyko-khimichni vlastyvoli 2-(4-R-5-(tiofen-2-ilmetyl)-4N-1,2,4-tryazol-3-iltio)atsetatnykh kyslot ta yikh solei // Farmats. zhurn. – 2017. – № 2. – S. 48–54. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.17.06>

13. Khilkovets A. V. Investigation of physical and chemical properties of new derivatives of 5-(thiophene-3-ylmethyl)-4R-1,2,4-triazole-3-thiols // Aktual. pytannia farmats. med. nauky ta praktyky. – 2021. – T. 14, № 2. – S. 152–156. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.2.232334>

Надійшла до редакції 30 серпня 2021 р.

Прийнято до друку 20 вересня 2021 р.

A. В. Хильковець (<https://orcid.org/0000-0001-7401-9458>)

Запорізький державний медичний університет

ДЕЯКІ ПЕРЕТВОРЕННЯ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ НОВИХ

S-ЗАМІЩЕНИХ 5-ТІОФЕН-(3-ІЛМЕТИЛ)-4R-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОЛІВ

Ключові слова: тіофенвмісні 1,2,4-триазоли, S-заміщені, фізико-хімічні властивості

А Н О Т А Ц І Я

Нітрогенвмісні гетероциклічні сполуки широко представлені у сучасній органічній хімії. Особливе місце серед величезної кількості представлених речовин займають похідні 1,2,4-триазолу завдяки їх унікальності та перспективності. Протягом останніх років зазначені похідні залишаються об'єктом пильної уваги як хіміків-синтетиків, так і дослідників, зайнятих пошуком нових біологічно активних речовин широкого спектра дії, синтезом оптичних матеріалів, барвників, інгібіторів корозії, ветеринарних засобів тощо. Із джерел літератури відомо, що поєднання ароматичного гетероциклу тіофену та 1,2,4-триазолу є перспективним напрямом для досліджень. Результатом таких поєднань є ряд сполук, одержаних із досить високими виходами та широким спектром активностей. Таким чином, подальша хімічна модифікація похідних 1,2,4-триазолу за рахунок додаткового введення типового фармакофора тіофену є актуальним завданням.

Метою дослідження є одержання нових сполук у ряду S-заміщених 5-тіофен-(3-ілметил)-4R-1,2,4-триазол-3-тіолів та вивчення їхніх фізико-хімічних властивостей.

Дослідження фізико-хімічних властивостей одержаних нами сполук здійснювали за методами, що відповідають нормам Державної фармакопеї України. Синтез нових сполук виконували згідно зі загальноприйнятими методиками. Як вихідні сполуки використано одержані нами раніше 5-тіофен-(3-ілметил)-4N-1,2,4-триазол-3-тіол та 5-тіофен-(3-ілметил)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-тіол. Одержання тіостанонів здійснювали в лужному середовищі за присутності метанолу. Кислоти одержано в спиртоволужному середовищі з додаванням монохлороцтової кислоти. Для отримання естерів використано два загальноприйнятих способи. Перший спосіб оснований на проведенні алкілювання у лужно-спиртовому середовищі вихідних тіолів ізопропіловим естером монохлороцтової кислоти. Другий спосіб – класична реакція естерифікації. Для підтвердження будови та досліджень фізико-хімічних властивостей всі одержані сполуки було перекристалізовано.

У результаті одержано деякі нові неописані раніше сполуки, а саме: тіостанони, тіоацетаміди, тіооцтові кислоти, тіоацетати та ряд інших тіопохідних зазначених вихідних сполук. Структуру та індивідуальність одержаних молекул підтверджено елементним аналізом (CHNS), ІЧ- та ¹H-ЯМР-спектрами.

Одержано ряд нових S-похідних 5-тіофен-(3-ілметил)-4R-1,2,4-триазол-3-тіолів. Визначено фізико-хімічні властивості одержаних сполук та підтверджено їх структуру за допомогою сучасних методів аналізу. Деякі сполуки буде передано для подальших досліджень.

A. В. Хильковець (<https://orcid.org/0000-0001-7401-9458>)

Запорожский государственный медицинский университет

НЕКОТОРЫЕ ПРЕОБРАЗОВАНИЯ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НОВЫХ

S-ЗАМЕЩЕННЫХ 5-ТІОФЕН-(3-ІЛМЕТИЛ)-4R-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОЛІВ

Ключевые слова: тиофенсодержащие 1,2,4-триазолы, S-замещенные, физико-химические свойства

А Н Н О Т А Ц И Я

Азотсодержащие гетероциклические соединения широко представлены в современной органической химии. Особое место среди огромного количества представленных веществ занимают производные 1,2,4-триазола благодаря их уникальности и перспективности. В течение последних лет указанные производные остаются объектом пристального внимания как химиков-синтетиков, так и исследовате-

лей, занятых поиском новых биологически активных веществ широкого спектра действия, синтезом оптических материалов, красителей, ингибиторов коррозии, ветеринарных средств и тому подобное. Из источников литературы известно, что сочетание ароматического гетероцикла тиофена и 1,2,4-триазола является перспективным направлением для исследований. Результатом таких сочетаний есть ряд соединений, полученных с достаточно высокими выходами и широким спектром активностей. Таким образом, дальнейшая химическая модификация производных 1,2,4-триазола за счет дополнительного введения типичного фармакофора тиофена является актуальной задачей.

Целью исследования было получение новых соединений в ряду S-замещенных 5-тиофен-(3-илметил)-4R-1,2,4-триазол-3-тиолов и изучение их физико-химических свойств с помощью комплексных методов анализа.

Исследование физико-химических свойств полученных нами соединений осуществляли по методам, соответствующим нормам Государственной фармакопеи Украины. Синтез новых соединений осуществляли согласно общепринятым методикам. В качестве исходных соединений использовали полученные нами ранее 5-тиофен-(3-илметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тиол и 5-тиофен-(3-илметил)-4-фенил-1,2,4-триазол-3-тиол. Получение тиоэтанонов проводили в щелочной среде в присутствии метанола. Кислоты получены в спиртово-щелочной среде с добавлением монохлоруксусной кислоты. Для получения эфиров было использовано два общепринятых способа. Первый способ основан на проведении алкилирования в щелочно-спиртовой среде исходных тиолов изопропиловым эфиром монохлоруксусной кислоты. Второй способ – классическая реакция этерификации. Для подтверждения строения и изучения физико-химических свойств полученные соединения были кристаллизованы.

В результате получены новые, неописанные ранее соединения, а именно: тиоэтаноны, тиоацетамиды, тиокарбоновые кислоты, тиоацетаты и ряд других тиопроизводных указанных исходных соединений. Структура и индивидуальность полученных молекул подтверждены элементарным анализом (CHNS), ИК- и ¹H-ЯМР-спектрами.

Получен ряд новых S-производных 5-тиофен-(3-илметил)-4R-1,2,4-триазол-3-тиолов. Определены физико-химические свойства полученных соединений и подтверждена их структура с помощью современных методов анализа. Некоторые соединения будут переданы для дальнейших исследований.

A. V. Khilkovets (<https://orcid.org/0000-0001-7401-9458>)

Zaporizhzhia State Medical University

SOME TRANSFORMATIONS AND PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES OF NEW S-SUBSTITUTED 5-THIOPHENE-(3-YLMETHYL)-4R-1,2,4-TRIAZOLE-3-THIOLS

Key words: thiophene-containing 1,2,4-triazoles, S-substituted, physicochemical properties

A B S T R A C T

Nitrogen-containing heterocyclic compounds are widely represented in modern organic chemistry. A special place among the huge number of substances presented is occupied by derivatives of 1,2,4-triazole due to their uniqueness and prospects. In recent years, these derivatives have remained the object of close attention of both synthetic chemists and researchers engaged in the search for new biologically active substances of a wide spectrum of action, the synthesis of optical materials, dyes, corrosion inhibitors, veterinary drugs, etc. It is known from the literature that the combination of the aromatic heterocycle of thiophene and 1,2,4-triazole is a promising area for research. The result of such combinations is a number of compounds obtained with fairly high yields and a wide range of activities. Thus, further chemical modification of 1,2,4-triazole derivatives by additional administration of a typical thiophene pharmacophore is an urgent task.

The aim of the study is to obtain new compounds in a number of S-substituted 5-thiophene-(3-ylmethyl)-4R-1,2,4-triazole-3-thiols and study their physico-chemical properties using complex analysis methods.

The study of the physical and chemical properties of the compounds obtained was carried out according to methods that meet the standards of the state pharmacopoeia of Ukraine. The synthesis of new compounds was carried out according to generally accepted methods. The previously obtained 5-thiophene-(3-ylmethyl)-4h-1,2,4-triazole-3-thiol and 5-thiophene-(3-ylmethyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thiol were used as starting compounds. Preparation of thioethanones was performed in an alkaline medium in the presence of methanol. The acids were obtained in an alcohol-alkaline medium with the addition of monochloroacetic acid. To obtain esters, two conventional methods were used. The first method is based on the alkylation in an alkaline-alcohol medium of the starting thiols with isopropyl ester of monochloroacetic acid. The second method is the classical esterification reaction. To confirm the structure and study of the physical and chemical properties, all the resulting compounds were crystallized.

As a result, some new compounds that were not previously described were obtained, namely: thioethanones, thioacetamides, thioacetic acids, thioacetates, and a number of other thiopo-derivatives of these initial compounds. The structure and individuality of the obtained molecules were confirmed by elemental analysis (CHNS), IR and ¹H NMR spectra.

A number of new S-derivatives of 5-thiophene-(3-ylmethyl)-4R-1,2,4-triazole-3-thiols have been obtained. The physical and chemical properties of the obtained compounds are determined and their structure is confirmed using modern analysis methods. Some compounds will be transferred for further research.

Електронна адреса для листування з автором: nastia010792@ukr.net

(Хільковець А. В.)