

УДК 615.31:547.792'732'292-38.03/.04.057

В.О. Саліонов, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш

Запорізький державний медичний університет

СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 2-(4-R-5-(ТІОФЕН-2-ІЛ)-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛТІО)АЦЕТАТНИХ КИСЛОТ ТА ЇХ СОЛЕЙ

Синтезовані 2-(4-R-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо) ацетатні кислоти з яких отримано ряд солей із неорганічними та органічними основами, структура яких підтверджена ІЧ-спектроскопією, ПМР-спектрометрією, елементним аналізом, а їх індивідуальність – методом тонкошарової хроматографії.

Ключові слова: 1,2,4-тріазол, тіофен, сіль, ІЧ-спектроскопія.

ВСТУП

На сьогоднішній день пошук біологічно активних речовин є дуже актуальним. Ключовим етапом створення оригінальних лікарських препаратів для боротьби з такими поширеними захворюваннями, як патології щитоподібної залози, серцево-судинної та нервової систем та ін. є цілеспрямований синтез біологічно активних речовин з вираженим фармакологічним ефектом та низькою токсичністю.

Аналіз наукової літератури за останні десятиріччя показав, що дуже багато наукових праць присвячено пошуку біологічно активних речовин в ряду гетероциклічних систем, зокрема в ряду 1,2,4-тріазолу [3, 4, 5, 7, 8]. Ядро 1,2,4-тріазолу є структурним фрагментом багатьох синтетичних лікарських засобів. Запропоновані нові оригінальні ветеринарні препарати «КОМБІС-ТИМ» та «АВЕССТИМ» [1, 6], які мають антиоксидантну, ранозагоюючу та протівірусну активність і є солями 1,2,4-тріазол-3-тіоацетатних кислот. Тому ми вважали за доцільне синтезувати ряд 2-(4-R-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот, їх солей та дослідити їх фізико-хімічні властивості.

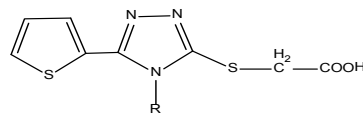
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

2-(4-R-5-(Тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатні кислоти були нами отримані взаємодією 4-R-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіонів (де, R – Н, метил, феніл) з

монохлорацетатною кислотою в присутності еквівалентної кількості луку.

Таблиця 1

ФІЗИКО-ХІМІЧНІ КОНСТАНТИ 2-(4-R-5-(ТІОФЕН-2-ІЛ)-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛТІО)АЦЕТАТНИХ КИСЛОТ



R=H, CH₃, C₆H₅

№ сполук	R	Т. пл., °С	Бруто-формула	Вихід, %
1	H	80–82	C ₈ H ₇ N ₃ O ₂ S ₂	54
2	CH ₃	202–204	C ₉ H ₉ N ₃ O ₂ S	76
3	C ₆ H ₅	222–224	C ₁₄ H ₁₁ N ₃ O ₂ S ₂	82

Продовження табл. 1

№ сполук	Знайдено, %				Обчислено, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
1	39,93	2,90	17,45	26,52	39,82	2,92	17,41	26,58
2	42,28	3,59	16,43	25,06	42,34	3,55	16,46	25,12
3	53,11	3,53	13,22	20,18	52,98	3,49	13,24	20,21

Більшість 1,2,4-тріазол-3-тіоетанових кислот важко розчинні у воді, тому з метою покращення розчинності нами були отримані відповідні солі 2-(4-R-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот з неорганічними та органічними основами і солями. (рис., табл. 2).

© В.О. Саліонов, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш, 2012

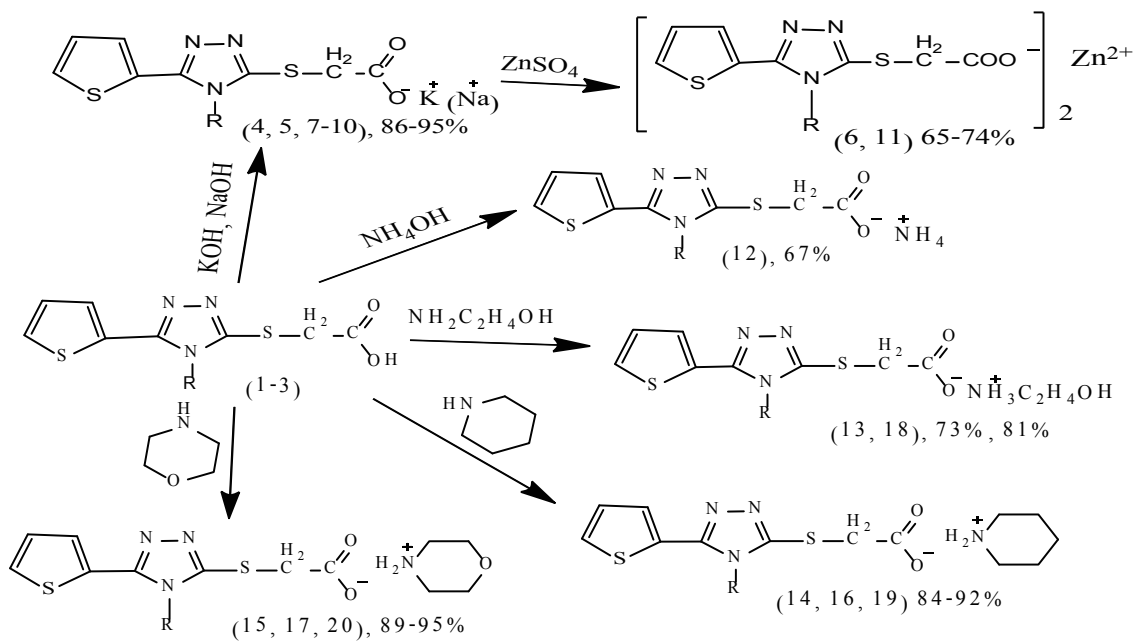
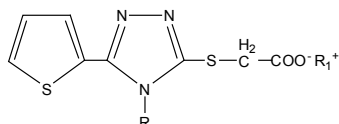


Рис. Схема синтезу солей 2-(4-*R*-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот з неорганічними та органічними основами

Таблиця 2

Продовж. табл. 2

ФІЗИКО-ХІМІЧНІ КОНСТАНТИ СОЛЕЙ
2-(4-*R*-5-(ТІОФЕН-2-ІЛ)-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛТІО)АЦЕТАТНИХ КИСЛОТ (4-20)



№ сполук	R	R ₁ ⁺	Т пл., °С	Брутто-формула	Вихід, %
4	H	K	143-145	C ₈ H ₆ KN ₃ O ₂ S ₂	69
5	H	Na	103-105	C ₈ H ₆ N ₃ NaO ₂ S ₂	73
6	H	Zn ½	204-206	C ₁₇ H ₁₅ N ₆ O ₄ S ₄ Zn	67
7	метил	K	254-256	C ₉ H ₈ KN ₃ O ₂ S ₂	81
8	метил	Na	248-250	C ₉ H ₈ N ₃ NaO ₂ S ₂	86
9	феніл	K	92-94	C ₁₄ H ₁₀ KN ₃ O ₂ S ₂	89
10	феніл	Na	70-72	C ₁₄ H ₁₀ N ₃ NaO ₂ S ₂	78
11	феніл	Zn ½	176-178	C ₂₈ H ₂₀ N ₆ O ₄ S ₄ Zn	75
12	H	NH ₄	142-144	C ₈ H ₁₀ N ₄ O ₂ S ₂	58
13	H	H ₃ N(CH ₂) ₂ OH	107-109	C ₁₀ H ₁₄ N ₄ O ₃ S ₂	77
14	H	піперидиній	126-128	C ₁₃ H ₁₈ N ₄ O ₃ S ₂	73
15	H	морфоліній	178-180	C ₁₂ H ₁₆ N ₄ O ₃ S ₂	83
16	метил	піперидиній	121-124	C ₁₄ H ₂₀ N ₄ O ₃ S ₂	78
17	метил	морфоліній	152-154	C ₁₃ H ₁₈ N ₄ O ₃ S ₂	82
18	феніл	H ₃ N(CH ₂) ₂ OH	154-156	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ O ₃ S ₂	86
19	феніл	піперидиній	184-186	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O ₃ S ₂	89
20	феніл	морфоліній	172-174	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₃ S ₂	89

№ сполук	Знайдено, %				Обчислено, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
4	34,51	2,17	14,97	22,89	34,39	2,16	15,04	22,95
5	36,55	2,28	15,99	24,29	36,50	2,30	15,96	24,36
6	36,52	2,68	15,03	22,81	36,40	2,70	14,98	22,86
7	36,97	2,78	14,36	21,78	36,84	2,75	14,32	21,86
8	39,13	2,93	15,19	23,07	38,98	2,91	15,15	23,13
9	47,43	2,85	11,79	18,06	47,30	2,84	11,82	18,04
10	49,69	2,96	12,34	18,87	49,55	2,97	12,38	18,90
11	48,31	2,91	12,09	18,41	48,17	2,89	12,04	18,37
12	37,29	3,87	21,75	24,78	37,20	3,90	21,69	24,83
13	39,85	4,70	18,56	21,27	39,72	4,67	18,52	21,21
14	47,73	5,58	17,19	19,62	47,83	5,56	17,16	19,65
15	43,97	4,95	17,09	19,59	43,89	4,91	17,06	19,53
16	49,54	5,94	16,44	18,86	49,39	5,92	16,46	18,84
17	45,76	5,28	16,38	18,78	45,60	5,30	16,36	18,73
18	50,98	4,82	14,83	16,97	50,78	4,79	14,80	16,94
19	56,88	5,49	13,88	15,96	56,69	5,51	13,92	15,93
20	53,63	5,01	13,81	15,88	53,45	4,98	13,85	15,85

ОПИС ЕКСПЕРИМЕНТІВ

2-(4-*R*-5-(Тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо) ацетатні кислоти (сполуки 1-3, табл. 1).

До розчину 0,01 моль натрію гідроксиду в 30 мл води додають 0,01 моль відповідного 4-*R*-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіону, нагрівають до повного розчинення осаду та додають 0,01 моль розчину монохлорацетатної кислоти в 20 мл води. Кип'ятять 2 години на водяному олівнику, який обладнано зворотнім

холодильником, охолоджують. Осади, що утворюються відфільтровують, промивають водою і висушують на повітрі. Отримують сполуки 1-3, які представляють собою білі кристалічні речовини малорозчинні у воді, розчинні в розчинах лугів і карбонатів лужних металів, а також в розчинах мінеральних кислот. Для аналізу сполуки 1-3 перекристалізовані із ацетатної кислоти.

Калієві та натрієві солі 2-(4-R-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот (сполуки 4, 5, 7-10, табл. 2).

Суміш 0,01 моль 2-(4-R-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти (сполуки 1-3, табл. 1) і 0,01 моль калій або натрій гідроксиду в 30 мл води нагрівають до повного розчинення осаду та випаровують. Білі (сполуки 4, 5, 7-10, табл. 2) кристалічні речовини розчинні у воді, малорозчинні в органічних розчинниках. Для аналізу перекристалізовані з етанолу (сполука 4, табл. 2), ізопропанолу (сполуки 5, 9, 10, табл. 2), метанолу (сполуки 7, 8, табл. 2).

Цинкові солі 2-(4-R-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот (сполуки 6, 11, табл. 2).

До розчину 0,02 моль натрій 2-(4-R-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату (сполуки 5, 10, табл. 2) в 30 мл води додають 0,01 моль $ZnSO_4$ та нагрівають до кипіння, охолоджують, фільтрують. Отримують білі (сполуки 6, 11, табл. 2) кристали важкорозчинні у воді, нерозчинні в органічних розчинниках.

Амоній 2-(4-R-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат (12).

0,01 моль 2-(4-R-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти (сполука 1, табл. 1) розчиняють в 30 мл 25 % розчину амоніаку і випаровують. Отримують білу (сполука 12, табл. 2) кристалічну речовину розчинну у воді та в органічних розчинниках. Для аналізу сполука перекристалізована із суміші вода:етанол:ацетон (1:1:1).

Солі 2-(4-R-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот з органічними основами (сполуки 13-20, табл. 2).

0,01 моль відповідної 2-(4-R-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти (сполуки 1-3, табл. 1) при нагріванні розчиняють у 50 мл спирту та додають 0,01 моль органічної основи (етаноламін, морфолін, піперидин), залишають на 24 години при кімнатній температурі. Отримані осади (сполуки 13-20, табл. 2) відфільтровують, промивають діетиловим естером і висушують на повітрі. Для аналізу речовини перекристалізовані з етанолу (сполука 14, табл. 2), ізопропанолу (сполуки 15, 17, 19, табл. 2), ме-

танолу (сполуки 18, 20, табл. 2), суміші етанол-ацетон 1:1 (сполуки 13, 16, табл. 2).

Будова синтезованих нами сполук була підтверджена за допомогою елементного аналізу і спектрально [2], а їх індивідуальність – методом тонкошарової хроматографії.

Аналізуючи ПМР-спектри 2-(4-R-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот (сполуки 1-3, табл. 1) слід відзначити наявність в них синглетів протонів метиленової групи (4.1 м.ч.), мультиплетів ароматичних протонів (7.3-7.9 м.ч.), уширених синглетів протонів карбоксильних та іміногруп (12.1 м.ч. та 14.1 м.ч. відповідно), а також мультиплетів протонів тіофенового кільця (7.2, 6.7 м.ч.).

У ІЧ-спектрах [2] 2-(4-R-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот (сполуки 1-3, табл. 1) наявні смуги коливання, характерні для -COOH груп в межах 1720 см^{-1} , для сполуки 2-(5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти (сполука 1, табл. 1) виявлено смугу коливання NH-групи в межах $3300\text{-}3200\text{ см}^{-1}$. В ІЧ-спектрах всіх кислот наявні смуги коливання тіофенового ядра при $3150\text{-}3100\text{ см}^{-1}$.

У ІЧ-спектрах синтезованих солей виявлені характерні коливання груп -COO- в межах $1420\text{-}1300$ та $1610\text{-}1550\text{ см}^{-1}$. Наявні характерні валентні коливання $-NH^{2+}$ груп в межах $1620\text{-}1560\text{ см}^{-1}$, $-NH^{3+}$ груп в межах $1620\text{-}1560\text{ см}^{-1}$ та -OH в межах $1000\text{-}1075\text{ см}^{-1}$.

ВИСНОВКИ

1. Проведено цілеспрямований синтез 20 нових сполук.
2. Взаємодією 4-R-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіонів з монохлорацетатною кислотою отримані відповідні 2-(5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо) ацетатна кислота, 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатна кислота та 2-(4-феніл-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо) ацетатна кислота на основі яких отримані відповідні солі з неорганічними та органічними основами і солями.
3. Будова синтезованих сполук підтверджена за допомогою елементного аналізу, ІЧ-спектроскопії, ПМР-спектрометрії, а їх індивідуальність – методом тонкошарової хроматографії.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Визначення противірусної активності деяких похідних 1,2,4-тріазолу відносно вірусу чуми та парвовірусу собак / О.В. Ільїна, Л.І. Пархоменко, В.Й. Іздєпський [та ін.]

- // Ветеринарні науки. Збір. наук. праць Луганського Національного аграрного університету. – Луганськ, 2008. – № 84. – С. 64-67.
2. 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.
 3. Кныш Е. Г. Синтез, физико-химические и биологические свойства N- и S-замещенных 1,2,4-триазола: дис. ... д-ра фармац. наук / Кныш Е. Г. – Х., 1987. – 350 с.
 4. Маковик Ю. В. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості S-похідних 5-(3-піридил)- та 5-(3-піридил)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-тіона: дис. ... канд. фармац. наук / Маковик Ю. В. – К., 2008. – 223 с.
 5. Панасенко О. І. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості аміно- і тіопохідних 1,2,4-триазолу: дис. ... д-ра фармац. наук / Панасенко О. І. – К., 2005. – 396 с.
 6. Піперидиній 2-[5-(фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо]ацетат, що виявляє протівірусну активність по відношенню до вірусів курячих ембріонів / В. В. Парченко, О. І. Панасенко, С. Г. Книш [та ін.] // Запорозж. мед. журн. – 2009. – № 1. – С. 97-98.
 7. Пошук біологічно активних сполук серед S-заміщених 5-R-4-R1-1,2,4-триазол-3-тіону / С. М. Куліш, В. В. Парченко, О. А. Кремзер [та ін.] // тези доп. Всеукр. конгрес «Сьогодення та майбутнє фармації», 16-19 квітня 2008 р. – Х., 2008. – С. 56.
 8. Синтез и биологическая активность 2-бензилиден-гидразинокарбонил-5,7-диметил-1,2,4-триазоло[1,5-a]пиримидина / Long De-Qing, Wang Yang-Gang // Chin. J. Org. Chem. – 2005. – Vol. 25, № 11. – P. 1494-1502.

УДК: 615.31:547.792'732'292-38.03/04.057

В.А. Салионов, А.И. Панасенко, Е.Г. Кныш

СИНТЕЗ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 2-(4-R-5-(ТИОФЕН-2-ИЛ)-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ИЛТИО)УКСУСНЫХ КИСЛОТ И ИХ СОЛЕЙ

Синтезирован ряд 2-(4-R-5-(тиофен-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-илтио)уксусных кислот из которых получено ряд солей с неорганическими и органическими основаниями, структура которых подтверждена элементным анализом, ИК-спектроскопией, ПМР-спектрометрией, а их индивидуальность – методом тонкослойной хроматографии.

Ключевые слова: 1,2,4-триазол; тиофен; соль, ИК- спектроскопия.

UDK: 615.31:547.792'732'292-38.03/04.057

V.A. Salionov, A.I. Panasenko, E.G. Knysh

SYNTHESIS AND PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES OF 2-(4-R-5-(THIOPHEN-2-YL)-4H-1,2,4-TRIAZOL-3-YLTHIO)ACETIC ACIDS AND THEIR SALTS

A series of 2-(4-R-5-(thiophen-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetic acids of which received a number of salts with inorganic and organic bases, whose structure is confirmed by elemental analysis, IR spectroscopy, PMR spectrometry, and their individuality - by thin layer chromatography.

Key words: 1,2,4-triazole, thiophene; salt, IR-spectroscopy.

Адреса для листування:

69035 м. Запоріжжя, пр-т. Маяковського 26.
Кафедра токсикологічної
і неорганічної хімії ЗМУ
Тел. (0612) 34-22-61
E-mail: salionov.88@mail.ru

Надійшла до редакції:

23.10.2012