



М.О. Щербак, А.Г. Каплаушенко

Синтез, фізико-хімічні властивості та подальші перетворення 5-(3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх іліденамінопохідних

Запорізький державний медичний університет

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

Здійснено синтез 5-(3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх іліденамінопохідних. Будову синтезованих сполук підтверджено комплексним використанням сучасних фізико-хімічних методів аналізу.

Синтез, физико-химические свойства и дальнейшие превращения 5-(3-, 4-нитрофенил)-4-амино-1,2,4-триазол-3-тионов и их илденаминопроизводных

М.А. Щербак, А.Г. Каплаушенко

Проведен синтез 5-(3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх іліденамінопохідних. Структуру синтезованих сполук підтверджено комплексним використанням сучасних фізико-хімічних методів аналізу.

Ключевые слова: 1,2,4-триазол, синтез, физико-химические свойства.

Synthesis, physico-chemical properties and subsequent conversion of 5 - (3 -, 4-nitrophenyl)-4-amino-1,2,4-triazoles-3-thione and ilidenaminoderivatives

M.O. Shcherbak, A.G. Kaplaushenko

The synthesis of 5-(3-, 4-nitrophenyl)-4-amino-1,2,4-triazol-3-thiones and its ilidenaminoderivatives was performed during our work. The structures of synthesized compounds are confirmed by comprehensive use of modern physical-chemical methods of analysis.

Key words: 1,2,4-triazole, synthesis, physical-chemical properties.

Однією з пріоритетних задач сучасної фармацевтичної науки є синтез біологічно активних сполук і створення на їх основі нових високоефективних лікарських засобів, що могли б конкурувати з дорогими імпортованими препаратами. Значну зацікавленість у цьому плані викликають гетероциклічні системи, зокрема 3-тіопохідні 1,2,4-тріазолу, що в п'ятому положенні 1,2,4-тріазолового циклу містять орто-, мета- або паранітрофенольні радикали.

Ядро 1,2,4-тріазолу є структурним фрагментом багатьох синтетичних лікарських засобів з протигрибковою (флуконазол, інтраконазол), антидепресивною (тразодон, альпразолам), протівірусною (тіотріазолін), гепатопротекторною та ранозагоюючою активністю [6,7]. Високі біологічні властивості виявлено також у речовин, що містять нітрофенольні замісники [3]. Так ніфедіпін, діфенізін, нікардипін мають ортонітрофенольні радикали, нимодипін, нітродипін, фенітрол містять мета-, а флутамід, нілутамід, циміналь – паранітрофенольні радикали. Отже, синтез нових молекул у ряді похідних 1,2,4-тріазолу є перспективним, актуальним, має теоретичне і практичне значення.

Мета роботи

Синтез нових високоефективних і малотоксичних речовин – 5-(3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів і їх амінопохідних з потенційною протимікробною та протигрибковою активностями.

Матеріали і методи дослідження

Синтетичні дослідження здійснено з використанням реактивів компанії «Укроргсинтез» (Київ, Україна),

«Синбіас» (Донецьк, Україна), «Хімбіомед» (Запоріжжя, Україна). Будову синтезованих сполук підтверджено комплексним використанням сучасних фізико-хімічних методів досліджень (елементного аналізу, ІЧ-спектроскопії, у деяких випадках – ПМР-спектроскопії), а їх індивідуальність – методом тонкошарової хроматографії.

У якості вихідних речовин для синтезу використано 5-(3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіони (III а, б, *рис. 1*), отримані взаємодією 5-(3-, 4-нітробензоїл)гідразинокарбодитіонових кислот (I а, б, *рис. 1*) з гідразин гідратом і подальшою циклізацією відповідних N²-(гідразинокарбонотіоїл)-3-нітробензогідразиду та N²-(гідразинокарбонотіоїл)-4-нітробензогідразиду (II а, б, *рис. 1*), що з реакційної суміші не виділяють [1,5]. Отримані 5-(3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіони (III а, б, *табл. 1*) являють собою кристалічні речовини жовтого кольору, малорозчинні в воді, розчинні в органічних розчинниках і водних розчинах лугів. Для аналізу сполуки III а, б очищені перекристалізацією з кислоти ацетатної.

З метою визначення реакційних центрів і для прогнозування подальших реакцій нуклеофільного й електрофільного заміщення-приєднання за методом Хьюкеля з використанням комп'ютерної програми Nuser Chem® 10.0 виконали квантово-хімічні розрахунки молекул тіонів III а, б. Здійснені розрахунки показали (*табл. 2*), що найбільшу електронегативність у молекулах 5-(3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-3-тіо-1,2,4-тріазолів III а, б мають атоми двовалентного сульфуру [2,4]. Електронегативними виявились також атоми нітрогену аміногрупи. При

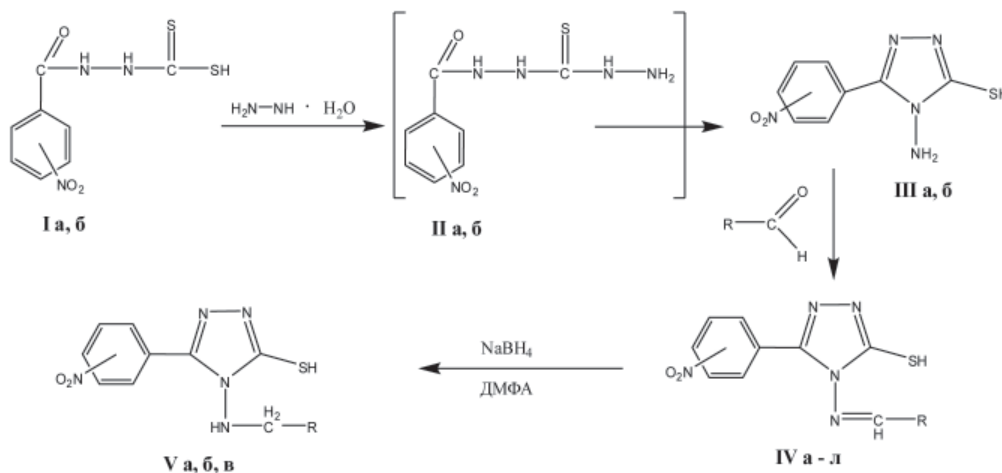


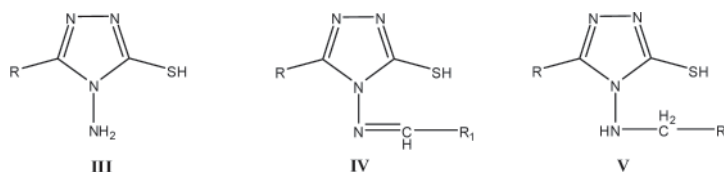
Рис. 1. Схема синтезу 5-(3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх похідних.

цьому електрофільні атакуючі частки, такі, що утворюються при взаємодії аналізованих сполук з галогеналканами, галогенароматичними та гетероциклічними реагентами, а також галогеналіфатичними кислотами, мають атакувати сульфгідрильну групу. Наявність на атомах нітрогену збільшеної електронегативності пояснюється наявністю двох атомів гідрогену, а також, найголовніше, неподіленої електронної пари, що зумовлюватиме участь цих сполук у реакціях нуклеофільного заміщення-приєднання.

Дією альдегідів на 5-(3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіони (III а, б, рис. 1) отримали відповідні 4-іліденаміни (IV а-л, рис. 1, табл. 1), що підтверджено комплексним використанням фізико-хімічних методів аналізу й корелює з проведеними квантово-хімічними розрахунками [3,5]. Слід зазначити, що ця реакція каталізується кислотами, тому проводили синтез у середовищі ацетатної кислоти.

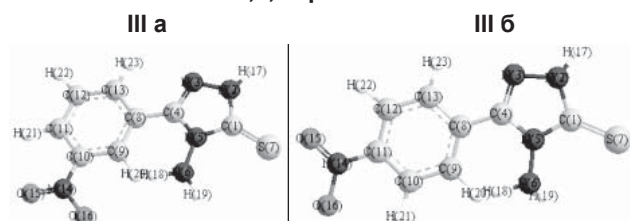
Таблиця 1

Фізико-хімічні константи 5-(3-R-4-аміно)-1,2,4-тріазол-3-тіонів і продуктів їх хімічних перетворень



№ сполуки	R	R ₁	Тпл., °C	Брутто-формула	Вихід, %	Знайдено, %			Вирахувано, %		
						C	N	S	C	N	S
III а	C ₆ H ₄ NO ₂ -3	-	236-238	C ₈ H ₇ N ₅ O ₂ S	77	40,42	29,47	13,54	40,50	29,52	13,52
III б	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	-	220-222	C ₈ H ₇ N ₅ O ₂ S	86	40,37	29,48	13,50	40,50	29,52	13,52
IV а	C ₆ H ₄ NO ₂ -3	-C ₆ H ₄ NO ₂ -4	189-190	C ₁₅ H ₁₀ N ₆ O ₄ S	64	48,64	22,67	8,67	48,65	22,69	8,66
IV б	C ₆ H ₄ NO ₂ -3	-C ₆ H ₅ O	110-113	C ₁₅ H ₁₁ N ₅ O ₃ S	58	52,75	20,53	9,37	52,78	20,52	9,39
IV в	C ₆ H ₄ NO ₂ -3	-C ₆ H ₄ NO ₂ -3	195-197	C ₁₅ H ₁₀ N ₆ O ₄ S	62	48,63	22,67	8,69	48,65	22,69	8,66
IV г	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	-C ₁₆ H ₁₉ N ₂ O ₂ S	285-287	C ₂₅ H ₁₉ N ₇ O ₄ S ₂	67	55,02	17,96	11,73	55,04	17,97	11,75
IV д	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	-C ₆ H ₄ Cl-4	221-223	C ₁₅ H ₁₀ ClN ₅ O ₂ S	66	50,04	19,45	8,89	50,07	19,47	8,91
IV е	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	-C ₁₃ H ₉ N ₂	216-217	C ₂₂ H ₁₅ N ₇ O ₂ S	73	59,87	22,19	7,24	59,85	22,21	7,26
IV ж	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	-C ₁₀ H ₁₃ O ₂	226-227	C ₁₉ H ₁₉ N ₅ O ₄ S	55	55,17	16,91	7,78	55,19	16,94	7,76
IV з	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	-C ₇ H ₆ NO ₄	228-230	C ₁₆ H ₁₂ N ₆ O ₆ S	72	46,17	20,17	7,73	46,15	20,18	7,70
IV и	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	-C ₉ H ₁₁ O ₂	180-182	C ₁₈ H ₁₇ N ₅ O ₄ S	60	54,11	17,54	8,01	54,13	17,53	8,03
IV і	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	-C ₈ H ₁₀ N	222-224	C ₁₇ H ₁₆ N ₆ O ₂ S	36	55,44	22,80	8,71	55,42	22,81	8,70
IV к	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	-C ₇ H ₇ O	181-183	C ₁₆ H ₁₃ N ₅ O ₃ S	44	54,06	19,68	9,04	54,08	19,71	9,02
IV л	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	-C ₉ H ₅ NCl-2	229-231	C ₁₈ H ₁₁ ClN ₆ O ₂ S	87	52,63	20,45	7,82	52,62	20,46	7,80
V а	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	-C ₁₆ H ₁₃ N ₂ O ₂ S	257-258	C ₂₅ H ₂₁ N ₇ O ₄ S ₂	62	54,80	17,92	11,73	54,83	17,90	11,71
V б	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	-C ₁₃ H ₉ N ₂	236-238	C ₂₂ H ₁₇ N ₇ O ₂ S	30	59,57	22,13	7,24	59,58	22,11	7,23
V в	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	-C ₇ H ₆ NO ₄	>300	C ₁₆ H ₁₄ N ₆ O ₆ S	41	45,91	20,11	7,63	45,93	20,09	7,66

Таблиця 2
Квантово-хімічні розрахунки 5-(3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів



Атом	Атомний заряд Сполука III а	Атом	Атомний заряд Сполука III б
N(2)	0,424	N(2)	0,443
N(3)	-0,434	N(3)	-0,426
N(5)	0,606	N(5)	0,609
N(6)	-0,343	N(6)	-0,335
S(7)	-0,782	S(7)	-0,779
H(18)	0,269	H(18)	0,268
H(19)	0,116	H(19)	0,116

Розробили препаративний метод селективного відновлення подвійного зв'язку аліфатичної іліденаміногрупи C=N, при цьому з невисокими виходами отримано сполуки V а-в. У якості відновлювального агента обрано боргідрид натрію, в якості середовища – диметилформамід, що дозволяє провести відновлення подвійного зв'язку за наявності нітрогрупи.

Синтезовані 5-(3-, 4-нітрофеніл)-4-бензиліден- (IV а-л, табл. 1) і 5-(3-, 4-нітрофеніл)-4-бензиламіно-1,2,4-тріазол-3-тіони (V а-в, табл. 1) являють собою кристалічні речовини жовтого (IV а-в, д-и, к, V а, б), червоного (IV і, л, V в) або коричневого (IV г) кольору, малорозчинні в воді, розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу сполуки (IV а-л, V а-в) очищено перекристалізацією з кислоти ацетатної.

5-(3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіони (III а, б, табл. 1)

Суміш 0,01 моль відповідного 5-(3-, 4-нітробензоїл)гідразинокарбодитіону (I а, б) і 0,2 моль гідразин гідрату кип'ятять протягом 2 годин, охолоджують, додають 5 мл холодної води і нейтралізують кислотою хлоридною до рН=7. Осади продуктів реакції відфільтровують.

5-(3-, 4-нітрофеніл)-4-бензиліденаміно-1,2,4-тріазол-3-тіони (IV а-л)

До розчину, утвореного нагріванням суміші 0,01 моль відповідного 5-(3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіону (III а, б) і 20 мл кислоти ацетатної, додають 0,01 моль відповідного альдегіду (3-нітробензальдегід, 4-нітробензальдегід, 2-гідроксибензальдегід, 4-хлоробензальдегід, 2-фенілімідазо[1,2-а]піридин-3-карбальдегід, 4-метоксибензальдегід, 7-нітро-2-феніл-1,2,3,3а-тетрагідробензо[д]піроло[2,1-б]тіазол-1-карбальдегід, 4-гідрокси-3-метокси-5-нітробензальдегід, 2,4-діетоксибензальдегід, 4-етокси-3-метоксибензальдегід, 4-(диметиламіно)бензальдегід, 2-хлорохінолін-3-карбальдегід). Реакційну суміш кип'ятять 20 хв, залишають при кімнатній температурі на 24 год. Осади відфільтровують перекристалізують з кислоти ацетатної, при цьому отримують речовини (IV а-л, табл. 1)

5-(4-нітрофеніл)-4-бензиламіно-1,2,4-тріазол-3-тіони (V а-в, табл. 1)

До розчину 0,01 моль відповідного 5-(4-нітрофеніл)-4-бензиліденаміно-1,2,4-тріазол-3-тіону (IV г, е, з) в 30 мл диметилформаміду краплями протягом 1 години додають розчин 0,02 моль натрію боргідриду в 15 мл води, не допускаючи розігрівання реакційної суміші вище 35°C, залишають при кімнатній температурі на 24 години, осади відфільтровують.

Таблиця 3
Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах 5-(3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх іліденамінопохідних

Сполука	Частота поглинання, см ⁻¹								
	V _{C=N} у циклі	V _{C=N} у відкритому ланцюзі	V _{asNO2}	V _{sNO2}	V _{Ar}	V _{S-H}	V _{sNH2}	V _{C-S}	V _{CH} пласка деформація
III а	1486	-	1520	1330	1622	2590	3340	659	1070
III б	1490	-	1503	1336	1607	-	3346	687	1071
IV а	1485	1635	1513	1350	1612	-	-	631	1069
IV б	1489	1638	1505	1350	1610	-	-	687	1080
IV в	1490	1642	1511	1352	1606	-	-	690	1061
IV г	1483	1682	1507	1360	1621	2584	-	699	1070
IV д	1482	1668	1510	1311	1612	2587	-	724	1085
IV е	1480	1698	1514	1353	1613	-	-	698	1070
IV ж	1482	1710	1505	1350	1606	2584	-	636	1094
IV з	1478	1626	1510	1329	1540	-	-	611	1061
IV и	1472	1664	1507	1330	1597	2580	-	636	1124
IV і	1458	1640	1510	1323	1597	-	-	664	1070
IV к	1483	1640	1511	1350	1600	-	-	616	1098
IV л	1472	1640	1510	1350	1602	-	-	636	1070
V а	1484	-	1520	1359	1620	-	-	688	1147
V б	1470	-	150	1347	1611	-	-	693	1146
V в	1472	-	1536	1632	1608	-	-	636	1148

Результати та їх обговорення

У результаті синтетичної роботи отримано 5-(3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіони, що стали основою для синтезу ряду 5-(3-, 4-нітрофеніл)-4-бензиліденаміно-3-тіо-1,2,4-тріазолів, які відновлено до 5-(4-нітрофеніл)-4-бензиламіно-3-тіо-1,2,4-тріазолів. При цьому отримано 17 нових сполук, будову яких підтверджено комплексним використанням елементного аналізу (табл. 1) та ІЧ-спектроскопії (табл. 3). ПМР-спектр 5-(3-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіону характеризується наявністю синглету протону, вільної NH групи 1,2,4-тріазолового циклу при 13,75 м.ч., сигналів 4 протонів фенільного замісника (мультиплет) при 8,44–7,67 м.ч., а також сигналу двох протонів вільної аміногрупи при 5,84 м.ч. ПМР-спектр 5-(4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіону характеризується наявністю синглету протону, вільної NH групи при 13,68 м.ч., сигналів 4 протонів фенільного замісника (мультиплет) при 8,35–8,18 м.ч., а також сигналу двох протонів вільної аміногрупи при 5,38 м.ч. ПМР-спектри 5-(3-, 4-нітрофеніл)-4-бензиліденаміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів (IV а-л), крім сигналів протонів, описаних для тіонів (III а, б), замість синглетів протонів вільних аміногруп мають інтенсивні синглети в інтервалі 9,87–9,32 м.ч., зумовлені резонансним поглинанням азометинових протонів альдегідного залишку.

Список літератури

1. Авраменко Н.А. Синтез, свойства и биологическая активность галогенидов 1-алкил(ацилалкил)-4-амино(алкиламино, илиденамино)-1,2,4-триазолия: Дис. ... канд. фарм. наук / Авраменко Н.А. – Львов, 1987. – 134 с.
2. Каплаушенко А.Г. Вивчення фізико-хімічних та біологічних властивостей серед іліденгідрозидів 5-(4-нітрофеніл)-2Н-1,2,4-тріазол-3-ілацетатної кислоти / Каплаушенко А.Г., Книш Є.Г., Панасенко О.І. // Запорозж. мед. журн. – 2005. – №2 (29). – С. 130–131.
3. Каплаушенко А.Г. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості S-похідних 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів: Дис. ... канд. фарм. наук / Каплаушенко

Індивідуальність синтезованих речовин встановлено методом тонкошарової хроматографії. Дослідження протимікробної активності синтезованих речовин показали, що цей клас сполук є перспективним у плані пошуку протимікробних і протигрибкових агентів. Продовжується поглиблене вивчення сполук, що за протимікробною активністю перевищують дію еталону порівняння – етакридину лактату, а також здійснюється робота зі встановлення показників токсичності отриманих речовин.

Висновки

Розроблено ефективний спосіб отримання 5-(3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів, для яких спрогнозовано та проведено реакції з нуклеофільними агентами, що дало змогу отримати ряд 5-(3-, 4-нітрофеніл)-4-бензиліденаміно-3-тіо-1,2,4-тріазолів, для яких розроблено ефективний метод селективного відновлення аліфатичного С=N-зв'язку.

Структуру синтезованих сполук підтверджено комплексним використанням сучасних методів аналізу, а їх індивідуальність встановлено за допомогою тонкошарової хроматографії.

Вивчення протимікробної активності показало перспективність отриманих речовин в аспекті створення потенційних лікарських засобів.

Здійснюється робота зі встановлення показників токсичності всіх отриманих речовин.

А.Г. – Запоріжжя, 2005. – 98 с.

4. Катрицкий А.Р. Физические методы в химии гетероциклических соединений / Катрицкий А.Р. – М.: Мир, 1966. – С. 327–329.
5. Кныш Е.Г. Синтез, физико-химические и биологические свойства N- и S-замещенных 1,2,4-триазола: Дис. ... д-ра фарм. наук / Кныш Е.Г. – Харьков, 1987. – 350 с.
6. Панасенко О.І. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 1,2,4-триазолу: Дис. ... д-ра фарм. наук / Панасенко О.І. – К., 2005. – 396 с.
7. Пошук речовин з протимікробною активністю серед 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазоліл-3-тіонів та їх похідних / А.Г. Каплаушенко, Є.Г. Книш, О.І. Панасенко та ін. // Запорозж. мед. журн. – 2005. – №4 (31). – С. 148–50.

Відомості про авторів:

Щербак М.О., ст. лаборант каф. фізикоїдної хімії ЗДМУ.

Каплаушенко А.Г., д. фарм. н., доцент, зав. каф. фізикоїдної хімії ЗДМУ.

Надійшла в редакцію 20.03.2013 р.