

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

УДК 547.792.4:[547.21.024+547.53.024].03/.04.057

Ю. М. КУЧЕРЯВИЙ, аспірант, А. Г. КАПЛАУШЕНКО, д-р фарм. наук, доцент
Запорізький державний медичний університет

СИНТЕЗ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 5-(ФЕНОКСИМЕТИЛЕН)-4-R-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНІВ, ЩО МІСТЯТЬ АЛКІЛ- ТА АРИЛНІТРИЛЬНІ ФРАГМЕНТИ

Ключові слова: 1,2,4-триазол, синтез, фізико-хімічні властивості, нітрильна група, хромато-мас-спектрометрія

На сьогодні найпоширенішими патологіями у світі залишаються серцево-судинні захворювання, проте згідно з даними ВООЗ, за кількістю випадків з летальними наслідками лідируючі позиції займають онкологічні хвороби. Так, починаючи моніторинг з 2012 р. і дотепер, кількість хворих у світі становить близько 14 млн. А прогнози свідчать, що в найближчі 20 років рівень захворюваності підвищиться на 70% [1, 2].

Україна посідає друге місце в Європі за поширенням онкологічних хвороб. Окрім того, український фармацевтичний ринок практично не має вітчизняних протипухлинних лікарських засобів. Тому багато науковців фармацевтичної галузі працюють у цьому напрямі. Тому не виключенням є пошук біологічно активних речовин серед похідних 1,2,4-триазолу [3, 4, 5], адже на даний час в світі досить відомі такі препарати як Летрозол та Анастрозол, що містять в своїй структурі ядро 1,2,4-триазолу та нітрильні групи.

Отже, вищезазначені факти надають актуальності нашому дослідженню.

Метою нашого дослідження є синтез нових малотоксичних та високоефективних біологічно активних речовин 2-((5-(феноксиметилен)-4-R-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетонітрилів та 2-, 3-, 4-(((5-(феноксиметилен)-4-R-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)метил)бензонітрилів, а також вивчення їхніх фізико-хімічних властивостей.

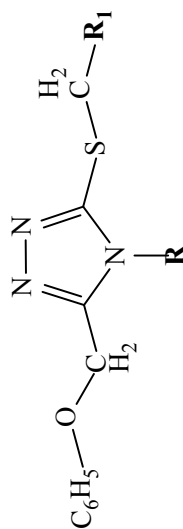
Матеріали та методи дослідження

Як вихідні речовини для синтезу вищезазначених сполук було використано відповідні 5-(феноксиметилен)-4-R-1,2,4-триазол-3-тіони ($R = C_2H_5, C_6H_5$) [6]. Синтез ряду похідних 1,2,4-триазол-3-тіонів, що містять у своєму складі нітрильну групу, здійснювали додаванням до спиртових розчинів відповідних вихідних тіонів хлорацетонітрилу або 2-, 3-, 4-(хлорметил)бензонітрилів в присутності еквімолярної кількості натрій гідроксиду. Підбір оптимальних умов синтезу здійснювали з різним співвідношенням вихідних речовин, а також без нагрівання реакційної суміші, при нагріванні на водяній бані (за 70 °C) чи кип'ятінні вихідних речовин.

Будову синтезованих сполук підтверджено комплексом сучасних фізико-хімічних методів, а саме – елементним аналізом (табл. 1), високоефективною рідинною хромато-мас-спектрометрією (табл. 1), ІЧ-спектрофотометрією (табл. 2) та ¹H ЯМР-спектрометрією (табл. 2).

Таблиця 1

Фізико-хімічні константи 2-((5-(феноксиметил)-4-R-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетонітрилів та 2-, 3-, 4-(((5-(феноксиметил)-4-R-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)метил)бензонітрилів



№ сполуки	R	R ₁	T _{пл.} , °C	Брутто-формула	Вихід, %	Знайдено, %				Обчислено, %				m/z	t _R [*] , хв
						C	H	N	S	C	H	N	S		
1	C ₂ H ₅	C≡N	62-64	C ₁₃ H ₁₄ N ₄ OS	91	56,80	5,45	20,93	11,68	56,91	5,14	20,42	11,69	275	0,842
2	C ₆ H ₅	C≡N	125-127	C ₁₇ H ₁₄ N ₄ OS	81	63,52	4,31	17,49	9,73	63,33	4,38	17,38	9,95	323	0,840
3	C ₂ H ₅	C ₆ H ₄ -C≡N-4	92-94	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ OS	94	64,91	5,34	16,11	9,02	65,15	5,18	15,99	9,15	351	8,558
4	C ₂ H ₅	C ₆ H ₄ -C≡N-3	98-100	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ OS	84	65,21	5,28	15,73	9,31	65,15	5,18	15,99	9,15	351	8,651
5	C ₂ H ₅	C ₆ H ₄ -C≡N-2	88-90	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ OS	79	65,34	5,31	16,13	8,94	65,15	5,18	15,99	9,15	351	8,605
6	C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ -C≡N-4	102-104	C ₂₃ H ₁₈ N ₄ OS	92	69,25	4,42	14,18	8,22	69,33	4,55	14,06	8,05	399	9,328
7	C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ -C≡N-3	108-110	C ₂₃ H ₁₈ N ₄ OS	88	69,12	4,69	14,23	8,31	69,33	4,55	14,06	8,05	399	9,354
8	C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ -C≡N-2	104-106	C ₂₃ H ₁₈ N ₄ OS	83	69,25	4,42	14,27	8,13	69,33	4,55	14,06	8,05	399	9,307

Таблиця 2
Сигнали протонів та максимуми поглинання 2-((5-(феноксиметил)-4-*R*-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетонітрилів та 2-, 3-, 4-(((5-(феноксиметил)-4-*R*-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)метил)бензонітрилів

№ сполуки	δ, м. ч., ТМС	Частота поглинання, см ⁻¹				
		ν _(C=N у шкелі)	ν _(Ar)	ν _(Ar-O-CH₂)	ν _{(CH₂)/ν_{(CH₂), ас(CH₂)}}	ν _(C=N)
1	1,27 (3H, т, -CH ₃) 4,38 (2H, с, -CH ₂ -), 5,36 (2H, с, -CH ₂ -) 6,92-7,30 (5H, м, -Ar)	1612	1586	1281	1450/2852, 2945	2249
2	4,40 (2H, с, -CH ₂ -), 5,29 (2H, с, -CH ₂ -) 6,94-7,13 (10H, м, -Ar)	1622	1593	1280	1479/2873, 2912	2255
3	1,30 (3H, т, -CH ₃) 4,15 (2H, м, -CH ₂ -), 4,37 (2H, с, -CH ₂ -), 5,31 (2H, с, -CH ₂ -) 6,89-7,09 (9H, м, -Ar)	1589	1579	1281	1486/2854, 2928	2225
4	1,33 (3H, т, -CH ₃) 4,08 (2H, м, -CH ₂ -), 4,36 (2H, с, -CH ₂ -), 5,34 (2H, с, -CH ₂ -) 6,91-7,80 (9H, м, -Ar)	1602	1602	1285	1435/2865, 2924	2240
5	1,34 (3H, т, -CH ₃) 4,13 (2H, м, -CH ₂ -), 4,34 (2H, с, -CH ₂ -), 5,34 (2H, с, -CH ₂ -) 6,90-7,84 (9H, м, -Ar)	1593	1589	1281	1471/2847, 2936	2235
6	4,34 (2H, с, -CH ₂ -), 5,29 (2H, с, -CH ₂ -) 6,92-7,70 (14H, м, -Ar)	1615	1577	1281	1448/2840, 2941	2210
7	4,36 (2H, с, -CH ₂ -), 5,31 (2H, с, -CH ₂ -) 6,92-7,82 (14H, м, -Ar)	1629	1590	1281	1457/2866, 2917	2220
8	4,44 (2H, с, -CH ₂ -), 5,30 (2H, с, -CH ₂ -) 6,91-7,65 (14H, м, -Ar)	1607	1608	1281	1485/2871, 2920	2239

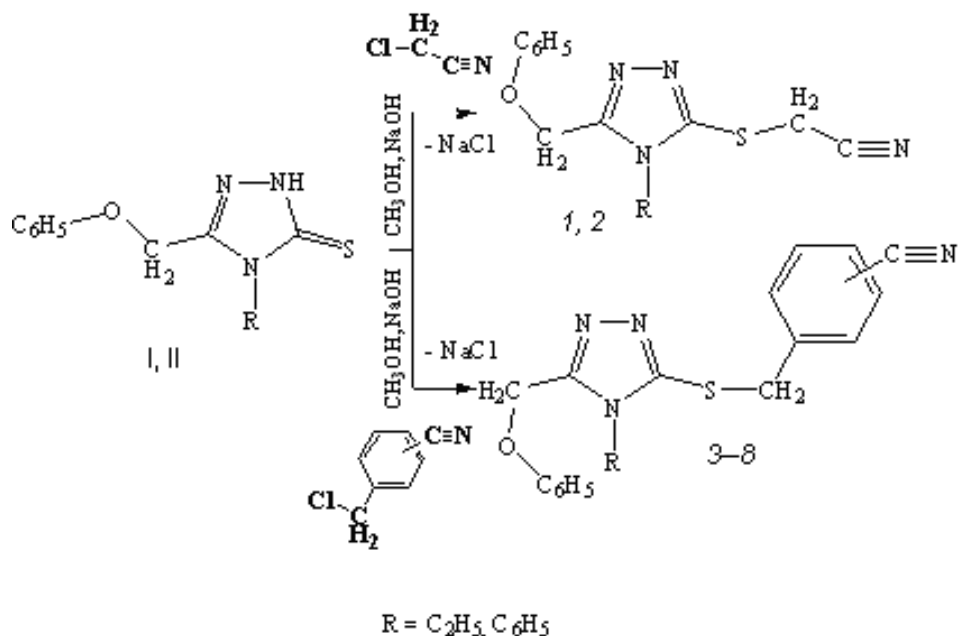


Рис. 1. Схема синтезу 2-((5-(феноксиметилен)-4-R-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетонітрилів та 2-, 3-, 4-(((5-(феноксиметилен)-4-R-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)метил)бензонітрилів

Експериментальна частина

2-((5-(феноксиметилен)-4-R-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетонітрили (1, 2)

У круглодонну колбу об'ємом 100 мл, обладнану зворотним холодильником, завантажують 0,01 моль відповідного вихідного тіону (I, II, рис. 1), 20 мл метанолу, 0,01 моль натрій гідроксиду в 15 мл метанолу та нагрівають до утворення натрієвої солі тіону. Після чого в реакційну суміш додають 0,01 моль хлорацетонітрилу. Далі реакційну суміш кип'ятять на водяній бані протягом 2 год до утворення білого кристалічного осаду натрій хлориду. Осад відфільтровують, а фільтрат залишають на 12 год за кімнатної температури до випадіння осаду цільового продукту реакції. Осад відфільтровують та перекристалізують з метанолу. Одержані сполуки – біла (2) та світло-коричнева (1) кристалічні речовини, нерозчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках.

2-, 3-, 4-(((5-(феноксиметилен)-4-R-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)метил)бензонітрили (3-8)

У круглодонну колбу об'ємом 100 мл, обладнану зворотним холодильником, завантажують 0,01 моль відповідного вихідного тіону (I, II, рис. 1), 20 мл метанолу, 0,01 моль натрій гідроксиду в 15 мл метанолу та нагрівають до утворення натрієвої солі тіону. Після чого в реакційну суміш додають 0,01 моль 2-, 3-, 4-(хлорметил)бензонітрилу. Далі реакційну суміш кип'ятять на водяній бані протягом 2 год до утворення білого кристалічного осаду натрій хлориду. Осад відфільтровують, а фільтрат залишають на 12 год за кімнатної температури до випадіння осаду цільового продукту реакції. Осад відфільтровують та перекристалізують з метанолу. Одержані сполуки являють собою білі (6, 7), світло-жовті (3, 8), темно-жовту (4) та світло-рожеву (5) кристалічні речовини, нерозчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках.

Температуру плавлення визначили капілярним способом (2.2.14) на приладі ПТП (М).

Елементний склад нових сполук встановлено на елементному аналізаторі ELEMENTAR vario EL cube (стандарт – сульфаніламід).

ІЧ-спектри записували на спектрофотометрі Specord M-80 (Німеччина) у ділянці $4\ 000\text{--}500\ \text{см}^{-1}$ (умови сканування: щільова програма 3.0, постійна часу – $\phi = 3\ \text{с}$, час сканування – 33 хв).

^1H ЯМР-спектри реєстрували на спектрофотометрі ядерного магнітного резонансу Varian VXR-300 (США), розчинник DMSO- D_6 , на внутрішній стандарт – тетраметилсилан, і розшифровували за допомогою комп'ютерної програми AD-VASP 143.

Хромато-мас-спектри реєстрували на приладі LC MS: Agilent 1260 Infinity HPLC System (США) (дегазатор, бінарний насос, автосамплер, термостат колонки, діодно-матричний детектор); одноквадрупольний мас-спектрометр Agilent 6120 з іонізацією в електроспреї (ESI); OpenLAB CDS Software. Умови проведення ВЕРХ-МС-дослідження: 1) бінарний градієнт – А: H_2O (НСООН 0,1%), В: CH_3CN (НСООН 0,1%); 2) колонка Zorbax SB-C18; 30 mm x 4,6 mm; 1,8 μm ; 3) температура колонки – $40\ ^\circ\text{C}$; 4) DAD – 210, 254 nm; 5) джерело іонів – API-ES; 6) сканування в діапазоні m/z – 160–1 000; 7) фрагментатор – 10 V; 8) позитивна полярність; 9) температура азоту – $300\ ^\circ\text{C}$; 10) тиск на небулайзері – 40 psig; 11) швидкість газу осушувача (азоту) – 10 л/хв.

Результати дослідження та обговорення

За допомогою високоефективної рідинної хромато-мас-спектрометрії встановлено, що оптимальним співвідношенням компонентів є 1:1:1 і використання нагрівання за температури кипіння розчинника.

Результати визначення елементного складу свідчать (табл. 1), що експериментальні дані не відрізняються від теоретичних більш, ніж на 0,29%.

В ІЧ-спектрах синтезованих сполук (табл. 2) наявні смуги поглинання -C-N-груп у межах $1\ 629\text{--}1\ 589\ \text{см}^{-1}$ та відсутні смуги за $2\ 600\text{--}2\ 500\ \text{см}^{-1}$, які відповідають SH-групам, що підтверджує проходження реакції нуклеофільного заміщення. Також ІЧ-спектри містять смуги поглинання ароматичного кільця за $1\ 608\text{--}1\ 577\ \text{см}^{-1}$. ІЧ-спектри сполук 1–8 мають смуги поглинання за $1\ 285\text{--}1\ 280\ \text{см}^{-1}$, що може свідчити про наявність відповідно Ar-O- CH_2 -радикалів. Про наявність метиленових груп свідчать валентні симетричні коливання в межах $2\ 873\text{--}2\ 847\ \text{см}^{-1}$ та асиметричні за $2\ 945\text{--}2\ 912\ \text{см}^{-1}$, деформаційні коливання за $1\ 486\text{--}1\ 448\ \text{см}^{-1}$. Валентні коливання нітрильних груп: аліфатичного за $2\ 255\text{--}2\ 249\ \text{см}^{-1}$ та ароматичного за $2\ 240\text{--}2\ 210\ \text{см}^{-1}$ характерів [7].

У сполуках 1–8 (табл. 2) виявлено коливання протонів CH_2 -групи за 5,29–5,36 м. ч. У ПМР-спектрах усіх сполук (табл. 2) виявлено чіткі коливання за 6,89–7,84 м. ч., які можуть вказувати на наявність протонів фенільного радикала. Також наявні коливання протонів CH_3 -радикалів (1, 3–5) у межах 1,27–1,33 м. ч.

Індивідуальність синтезованих речовин підтверджено методом високоефективної рідинної хромато-мас-спектрометрії. В мас-спектрах основних компонентів хроматограм наявні піки квазімолекулярних іонів (MH^+), що підтверджує одержання цільових продуктів з відповідними молекулярними масами. Як приклад наводимо хроматограму по повному іонному току та мас-спектр речовини 1 (рис. 2, рис. 3). В мас-спектрі основного хроматографічного піка спостерігається іон з $m/z = 275,1$ (MH^+), що відповідає моноізотопній молекулярній масі 274,1 а. е. м., а також пік димерного іона з $m/z = 549,2$ (M_2H^+), якій утворюється в іонному джерелі. Наявність вказаних іонів підтверджує одержання цільової речовини.

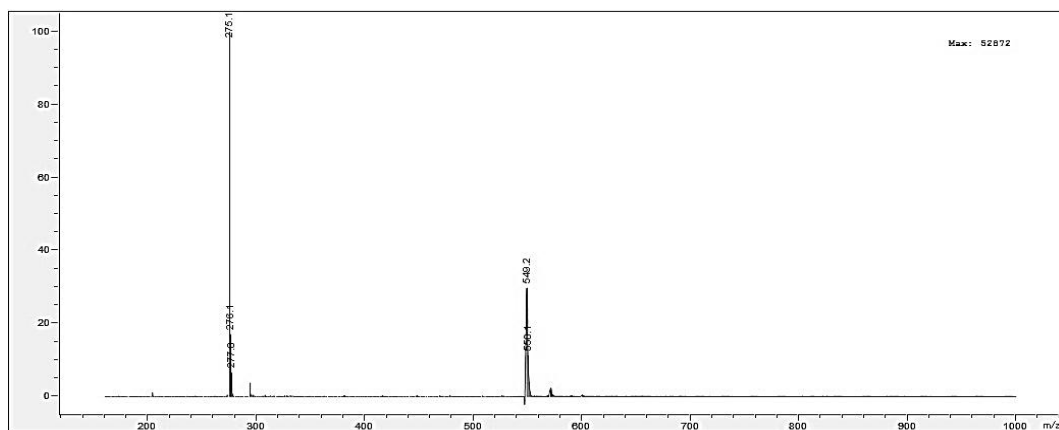


Рис 2. Хроматограма по повному іонному току речовини 1

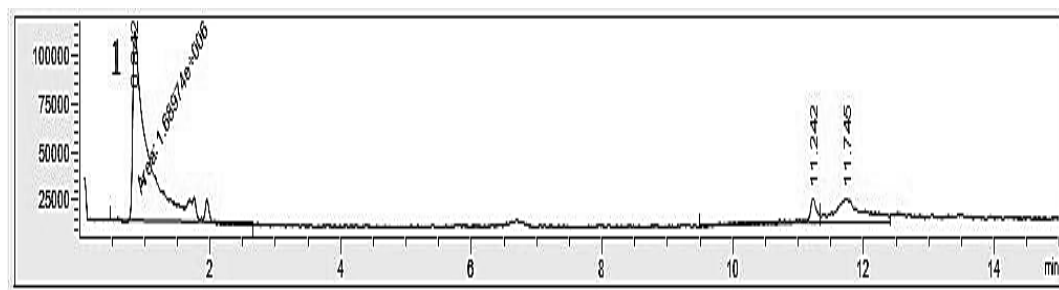


Рис 3. Мас-спектр піка 1 хроматограми речовини 1

Висновки

1. Розроблено ефективні методики одержання 2-((5-(феноксиметил)-4-*R*-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетонітрилів та 2-, 3-, 4-(((5-(феноксиметил)-4-*R*-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)метил)бензонітрилів ($R = C_2H_5, C_6H_5$).
2. Структуру синтезованих сполук підтверджено комплексним використанням сучасних фізико-хімічних методів аналізу.

Перспективою проведених досліджень є подальша модифікація одержаних структур з метою підвищення результатів або розширення спектра біологічної дії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Статистика рака в Україні [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://darjangola.org.ua/o-nas/statistika-raka-v-ukraine>
2. Сайт Всесвітньої організації здоров'я [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/ru>
3. Najim A. Al-Masoudia, Yaseen A. Al-Soudb & Ibrahim A. I. Alic. Synthesis of 1,2,4-Triazole C-Nucleosides from Hydrazonyl Chlorides and Nitriles // Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids. – 2007. – V. 26. – P. 37–43.
4. Каплаушенко А. Г. Синтез, будова і біологічна активність похідних 4-моно- та 4,5-дизаміщених 1,2,4-триазол-3-тіону: Дис. ... д-ра фарм. наук. – Запоріжжя, 2008. – 66 с.
5. Самелюк Ю. Г., Каплаушенко А. Г., Пругло Є. С. Синтез та актопротекторна активність солей 2-(5-(4-метоксифеніл)(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатних кислот // Акт. питання фармац. мед. науки та практ. – 2014. – № 2 (83). – С. 107–111.
6. Кучерявий Ю. М., Каплаушенко А. Г. / Синтез та фізико-хімічні властивості 5-*R*-4-*R*₁-1*H*-1,2,4-триазол-3-тіонів // Фармаком. – 2014. – № . – С. 82–86.
7. Тарасевич Б. Н. ИК спектры основных классов органических соединений. Справочные материалы. – М.: МГУ, 2012. – 54 с.

Надійшла до редакції 06. 07. 2015.

Ю. Н. Кучерявий, А. Г. Каплаушенко

Запорожский государственный медицинский университет

СИНТЕЗ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ

5-(ФЕНОКСИМЕТИЛЕН)-4-R-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТИОНОВ, СОДЕРЖАЩИХ АЛКИЛ- И АРИЛНИТРИЛЬНЫЕ ФРАГМЕНТЫ

Ключевые слова: 1,2,4-триазол, синтез, физико-химические свойства, нитрильная группа, хромато-масс-спектрометрия

АННОТАЦИЯ

Украина занимает второе место в Европе по распространенности онкологических заболеваний. При этом украинский фармацевтический рынок практически не имеет отечественных противоопухолевых лекарственных средств. Поэтому многие ученые фармацевтической отрасли работают в этом направлении. Не исключением тому является поиск биологически активных веществ среди производных 1,2,4-триазола, ведь в настоящее время в мире достаточно известны такие препараты, как Летрозол и Анастрозол, содержащие в своей структуре ядро 1,2,4-триазола и нитрильные группы.

Целью нашей работы является целенаправленный синтез новых высокоэффективных соединений ряда 2-((5-(феноксиметилен)-4-R-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетонитрилов и 2-, 3-, 4-(((5-(феноксиметилен)-4-R-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)метил)бензонитрилов, исследование их физико-химических свойств.

В ходе работы нами был проведен синтез и разработаны эффективные методики получения ряда новых производных 5-феноксиметилен-4-R-1,2,4-триазол-3-тионов, содержащих алкил- и арилнитрильную группу. Структура полученных соединений подтверждена комплексным использованием современных физико-химических методов анализа.

Синтезированные соединения с алкил- и арилнитрильными функциональными группами в дальнейшем станут основой для модификации структуры с целью повышения результатов или расширение спектра биологического действия.

Yu. M. Kucheryavii, A. G. Kaplaushenko

Zaporizhzhia State Medical University

SYNTHESIS, PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES OF

5-(PHENOXYMETHYLENE)-4-R-1,2,4-TRIAZOL-3-THIONES DERIVATIVES, WHICH CONTAIN ALKYL- AND ARYLNITRILE FRAGMENTS

Key words: 1,2,4-triazole, synthesis, physical-chemical properties, nitrile group, HPLC-MS

ABSTRACT

Ukraine takes the second place in Europe for the dissemination of cancer. Ukrainian pharmaceutical market practically doesn't have domestic anti-tumor drugs. That's why, many scientists of pharmaceutical industry work in this direction. The searching of biologically active substances among derivatives of 1,2,4-triazole is actually for today. Anastrozole and Letrozole are enough known like anti-tumor drugs which contain in their structures the core of 1,2,4-triazole and nitrile groups.

The aim of our work is purposeful synthesis a number of new highly effective compounds 2-((5-(phenoxyethylene)-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetoneitriles and

2-, 3-, 4-(((5-(phenoxyethylene)-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)methyl)benzo-nitriles, research of its physical and chemical properties.

The 5-(phenoxyethylene)-4-R-1,2,4-triazole-3-thiones, which contain alkyl- and aryl nitrile groups has been synthesized and its effective methods obtaining have been set. The structure of synthesized compounds has been confirmed by modern complex of physical and chemical methods of analysis.

The synthesized compounds with alkyl- and aryl nitrile functional groups will become the basis for further modification of the structure to increase results or expand the range of the biological activity.

Електронна адреса для листування з авторами: kucheryavii@zsmu.zp.ua