

СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 2-((4-АМІНО-5-(ТІОФЕН-2-ІЛМЕТИЛ)-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)ТІО) АЦЕТОГІДРАЗИДІВ

Ключові слова: синтез, 1,2,4-триазол, ¹H-ЯМР-спектроскопія, хромато-мас-спектри, ацетогідрозиди

Синтетична хімія подарувала людству величезну кількість речовин, яких не існує в природі. Тепер синтезовано багато органічних речовин, не тільки тих, які трапляються в природі, а й тих, яких у природі немає, але які є конче потрібні людині в житті та її виробничій діяльності [1–6]. Однією з галузей синтезу є пошук біологічно активних речовин у ряду 1,2,4-триазолу.

Масштабні наукові випробування похідних цього ряду сполук за останнє десятиліття є вагомим внеском у розвиток як світової, так і вітчизняної фармацевтичної галузі. Поряд із тим, що вже синтезовано величезну кількість речовин серед похідних 1,2,4-триазолу, ще недостатньо вивчено похідні 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазолу.

Метою нашої роботи був синтез 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-N'-R-іденацетогідрозидів, вивчення їхніх фізико-хімічних властивостей.

Матеріали та методи дослідження

Як вихідну речовину використовували 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетогідрозид, який отримували додаванням 0,15 моль гідрозиду до 0,1 моль ізопропіл 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату в середовищі і-пропілового спирта.

Дослідження фізико-хімічних властивостей синтезованих речовин проводили згідно з методами, які наведено у Державній фармакопеї України. Температуру плавлення визначали на автоматичному приладі для визначення температури плавлення OptiMelt Stanford Research Systems MPA100 (США). Елементний склад сполук встановлено на елементному аналізаторі Elementar Vario L cube (CHNS) (стандарт – сульфаніламід). Хромато-мас-спектральні дослідження виконували на газорідинному хроматографі Agilent 1260 Infinity HPLC з обладнанням мас-спектрометром Agilent 6120 (іонізація в електроспреті (ESI), ¹H-ЯМР-спектри реєстрували на спектрометрі Mercury 400, розчинник – DMSO-D₆, внутрішній стандарт – тетраметилсилан, спектри розшифровували за допомогою комп'ютерної програми ADVASP 143 [7].

Результати дослідження та обговорення

2-((4-Аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-N'-R-іденацетогідрозиди (I а–I q) було отримано приєднанням ароматичного або гетероциклічного альдегіду (2-хлор-6-фторбензальдегіду, 3-нітробензальдегіду, 4-гідроксibenзальдегіду, 2-нітробензальдегіду, 2,4-диметилбензальдегіду, 3,5-диметоксибензальдегіду, 3-бром-4-фторбензальдегіду, 2,3-диметоксибензальдегіду, 2-бромбензальдегіду, 2-фторбензальдегіду, 4-диметиламінобензальдегіду, піридин-

3-ілкарбальдегіду, 5-нітрофуральдегіду, 4-метоксибензальдегіду, 2-гідроксибензальдегіду), кетону (4-метоксиацетофенону, 1-(тіофен-2-іл)етанону) у середовищі і-пропанолу та HCl (рис. 1).

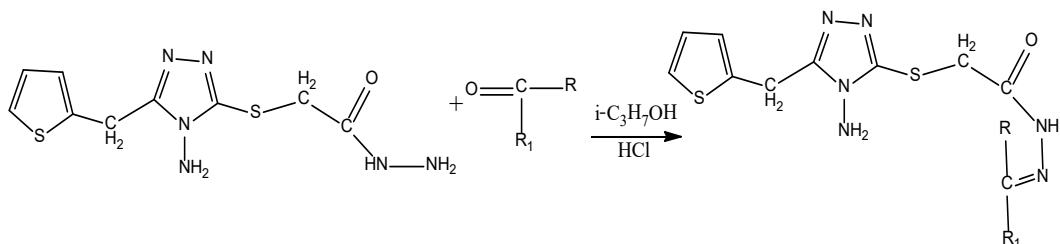


Рис. 1. Схема синтезу 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)-N'-R-іденацетогідразидів

Для аналізу одержані сполуки було перекристалізовано з і-пропанолу. Фізико-хімічні константи одержаних сполук наведено в табл. 1.

2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетогідразид

До 0,1 моль ізопропіл 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату додають 200 мл і-пропанолу і 0,15 моль гідрозин гідрату. Кип'ять 5 год. Випаровують. Перекристалізують із і-пропанолу. Осад світло жовтого кольору.

2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)-N'-R-іденацетогідразиди

0,01 моль 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетогідразид розчиняють за нагрівання у 20 мл і-пропілового спирта і HCl, додають 0,01 моль ароматичного або гетероциклічного альдегіду (2-хлор-6-фторбензальдегіду, 3-нітробензальдегіду, 4-гідроксибензальдегіду, 2-нітробензальдегіду, 2,4-диметилбензальдегіду, 3,5-диметоксибензальдегіду, 3-бром-4-фторбензальдегіду, 2,3-диметоксибензальдегіду, 2-бромбензальдегіду, 2-фторбензальдегіду, 4-диметиламінобензальдегіду, піридин-3-ілкарбальдегіду, 5-нітрофуральдегіду, 4-метоксибензальдегіду, 2-гідроксибензальдегіду), кетону (4-метоксиацетофенону, 1-(тіофен-2-іл)етанону). Перемішують. Утворюються кристалічні речовини.

Будову всіх синтезованих нами сполук підтверджено комплексним використанням сучасних фізико-хімічних методів аналізу: елементного аналізу, ¹H-ЯМР-спектроскопії, а їхню індивідуальність – методом ВЕРХ-МС [7].

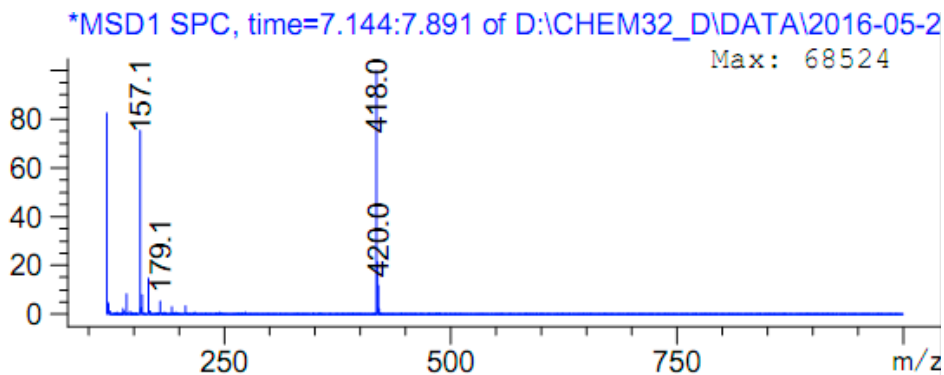
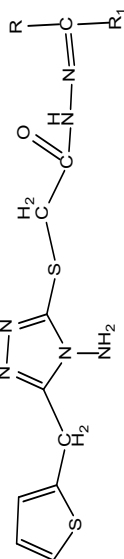


Рис. 2. Фрагмент хромото-мас-спектра 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)-N'-(2-нітробензиліден)ацетогідразиду (сполука I d)

Т а б л и ц я 1
Фізико-хімічні константи 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-N'-R-іден-ацетогідразидів



№ сполуки	R	R ₁	T _{пл} , °C	Брутто-формула	Вихід, %	Знайдено, %				Розраховано, %			
						C	H	N	S	C	H	N	S
Ia	H	2-Cl-6-F-C ₆ H ₃	157-159	C ₁₆ H ₁₄ ClFN ₆ OS ₂	79,22	45,07	3,30	19,81	15,07	45,23	3,32	19,78	15,09
Ib	H	3-NO ₂ C ₆ H ₄	174-176	C ₁₆ H ₁₅ N ₇ O ₃ S ₂	82,78	46,12	3,61	23,49	15,32	46,03	3,62	23,46	15,36
Ic	H	4-OHC ₆ H ₄	184-186	C ₁₆ H ₁₆ N ₆ O ₂ S ₂	74,31	49,38	4,15	21,57	16,53	49,47	4,15	21,63	16,51
Id	H	2-NO ₂ C ₆ H ₄	168-170	C ₁₆ H ₁₅ N ₇ O ₃ S ₂	75,48	46,12	3,61	23,51	15,40	46,03	3,62	23,49	15,36
Ie	H	2,4-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	111-113	C ₁₈ H ₂₀ N ₆ O ₂ S ₂	67,77	53,84	5,01	20,93	16,04	53,98	5,03	20,98	16,01
If	H	3,5-(OCH ₃) ₂ C ₆ H ₃	147-149	C ₁₈ H ₂₀ N ₆ O ₃ S ₂	74,81	49,90	4,64	19,47	14,87	49,98	4,66	19,43	14,83
Ig	H	3-Br-4-F-C ₆ H ₃	145-147	C ₁₆ H ₁₄ BrFN ₆ OS ₂	81,40	41,02	3,03	17,93	13,64	40,94	3,01	17,91	13,66
Ih	H	2,3-(OCH ₃) ₂ C ₆ H ₃	148-150	C ₁₈ H ₂₀ N ₆ O ₃ S ₂	75,80	49,87	4,63	19,45	14,85	49,98	4,66	19,43	14,83
Ii	H	2-Br-C ₆ H ₄	162-164	C ₁₆ H ₁₃ BrN ₆ OS ₂	81,39	42,72	3,34	18,58	14,22	42,58	3,35	18,62	14,21
Ij	H	2-F-C ₆ H ₄	179-181	C ₁₆ H ₁₅ FN ₆ OS ₂	76,01	49,34	3,85	21,55	16,41	49,22	3,87	21,52	16,42
Ik	H	4-N(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄	196-198	C ₁₈ H ₂₁ N ₇ O ₂ S ₂	73,56	52,17	5,07	23,63	15,48	52,03	5,09	23,60	15,43
Il	H	3-NC ₅ H ₄	129-131	C ₁₅ H ₁₅ N ₇ O ₂ S ₂	58,35	48,27	4,03	26,23	17,20	48,24	4,05	26,25	17,17
Im	H	5-NO ₂ -C ₄ H ₂ O	145-147	C ₁₄ H ₁₃ N ₇ O ₄ S ₂	67,67	41,15	3,24	24,04	15,78	41,27	3,22	24,06	15,74
In	H	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	67-69	C ₁₇ H ₁₈ N ₆ O ₂ S ₂	79,87	50,61	4,53	20,90	15,95	50,73	4,51	20,88	15,93
Io	H	2-OH-C ₆ H ₄	203-205	C ₁₆ H ₁₆ N ₆ O ₃ S ₂	68,31	49,41	4,13	21,63	16,54	49,47	4,15	21,63	16,51
Ip	CH ₃	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	194-196	C ₁₈ H ₂₀ N ₆ O ₂ S ₂	61,34	51,92	4,85	20,24	15,38	51,90	4,84	20,18	15,40
Iq	CH ₃	Тіофен-2-іл	98-100	C ₁₅ H ₁₆ N ₆ OS ₂	60,52	45,98	4,11	21,45	24,52	45,90	4,11	21,41	24,51

Хромато-мас-спектри 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-N'-R-іденацетогідразидів

№ сполуки	Точна маса	Пік псевдомолекулярного іона [МН] m/z
I a	424	425
I b	417	418
I c	388	389
I d	417	418
I e	400	401
I f	432	433
I g	469	470
I h	432	433
I i	451	452
I g	390	391
I k	415	416
I l	373	374
I m	407	408
I n	402	403
I o	388	389
I p	416	417
I q	392	393

На хромато-мас-спектрі сполуки I d (рис. 2) (бруто-формула $C_{16}H_{15}N_7O_3S_2$, мол. маса 417 а. о. м.) спостерігали пік псевдомолекулярного іона $[M]^+$ з m/z 418.

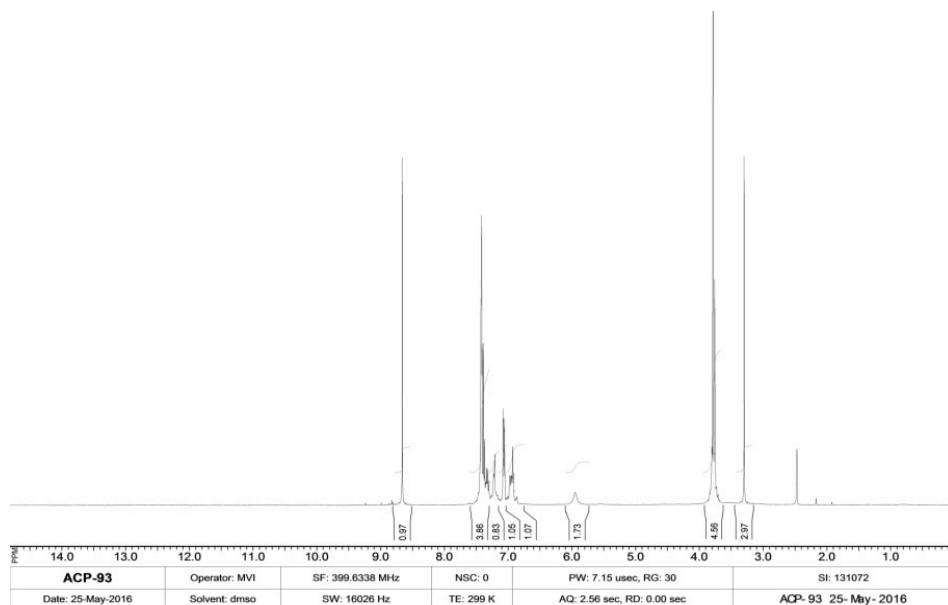


Рис. 3. 1H -ЯМР-спектр 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-N'-(3-метоксибензиліден)ацетогідразиду

У ^1H -ЯМР-спектрі 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-N'-(3-метоксибензиліден)ацетогідразиду (рис. 3) наявні сигнали протона метинові групи, які фіксуються у вигляді синглета при 8,67 м. ч. (1H), протони ароматичного циклу у вигляді синглета – 7,42 м. ч. (1H), мультиплета – 7,32 м. ч. (2H), дублета – 7,06 м. ч. (1H), сигнали тіофенового кільця, які реєструються в спектрі у вигляді двох дублетів при 7,40 м. ч. (1H) та 6,91 м. ч. (1H) і триплета (1H, 7,11 м. ч.), протони аміногрупи фіксуються у вигляді синглета при 5,95 м. ч. (2H), протони метиленових груп реєструються у вигляді двох синглетів при 3,79 м. ч. (2H), 3,75 м. ч. (2H), метильної групи фіксуються у вигляді синглета при 3,30 м. ч. (3H).

Висновок

Синтезовано нові 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-N'-R-іденацетогідразиди, де R – 2-хлор-6-фторбензиліден, 3-нітробензиліден, 4-гідроксибензиліден, 2-нітробензиліден, 2,4-диметилбензиліден, 3,5-диметоксибензиліден, 3-бром-4-фторбензиліден, 2,3-диметоксибензиліден, 2-бромбензиліден, 2-фторбензиліден, 4-диметиламінобензиліден, піридин-3-ілметилен, 5-нітрофуран-2-ілметилен, 4-метоксибензиліден, 2-гідроксибензиліден, 1-(4-метоксифеніл)етиліден, 1-(тіофен-2-іл)етиліден, будову яких встановлено за допомогою сучасних фізико-хімічних методів аналізу (елементного аналізу, ^1H -ЯМР-спектроскопії), а їхню індивідуальність – методом ВЕРХ-МС.

Список використаної літератури

1. Щербина Р. О., Панасенко О. І., Книш Є. Г. Вивчення антиоксидантної активності солей 2-((4-R-3-(морфолінометил)-4Н-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)ацетатних кислот // Укр. біофармац. журн. – 2016. – № 1. – С. 37–40.
2. Ирадян М. А. и др. Синтез и антибактериальная активность 3,6-диарил-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-в][1,3,4]тиадиазинов // Химико-фармац. журн. – 2016. – Т. 50, № 1. – С. 12–16.
3. Горшков В. А. и др. Экспериментальное обоснование применения некоторых антиоксидантов для лечения токсического гепатита у беременных // Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т. 18, № 1. – С. 324–326.
4. Одинцова В. Н. Анальгетическая активность солей 2-(5-(адамтан-1-ил)-4R-1,2,4-триазол-3-илтио)уксусной кислоты // Акт. питання фармац. мед. науки та практики. – 2016. – № 1 (20). – С. 8–11.
5. Білай І. М. и др. Анальгетична активність похідних 1,2,4-триазолу на етапі первинного фармакологічного скринінгу // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2016. – № 1. – С. 48.
6. Гоцуля А. С. и др. Исследование противомикробной и противогрибковой активности S-производных 7-((3-тио-4-R-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)метил)теофиллина // Запорож. мед. журн. – 2015. – № 4 (91). – С. 95–99.
7. Казыцына Л. А. Применение УФ-, ИК-, ЯМР- и МАСС-спектроскопии в органической химии. 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Изд-во Моск. ун-та, 1979. – 236 с.

Надійшла до редакції 22 вересня 2016 року.

А. А. Сафонов

Запорожский государственный медицинский университет

СИНТЕЗ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ 2-((4-АМИНО-5-(ТИОФЕН-2-ИЛМЕТИЛ)-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ИЛ)ТИО)АЦЕТОГИДРАЗИДОВ

Ключевые слова: 1,2,4-триазол, ^1H -ЯМР-спектроскопия, хромато-мас-спектры, синтез, ацетогидразиды

А Н Н О Т А Ц И Я

Значение класса производных 1,2,4-триазола для создания малотоксичных и высокоактивных веществ огромно. Известно множество данных о высокой биологической активности среди этого ряда веществ. Особый интерес вызывают соединения производные 2-((4-амино-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетогідразидов.

Целью работы был синтез производных 2-((4-амино-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетогідразидов, изучение их физико-химических свойств.

2-((4-Амино-5-(тиофен-2-илметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)тио)-N'-R-иденацетогидразиды были получены присоединением ароматического или гетероциклического альдегида или кетона к исходному 2-((4-амино-5-(тиофен-2-илметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетогидразиду в среде *i*-пропилового спирта и HCl.

Температуру плавления определяли на автоматическом приборе для определения температуры плавления OptiMelt Stanford Research Systems MPA100 (США). Элементный состав соединений устанавливали на элементном анализаторе Elementar Vario L cube (CHNS) (стандарт – сульфаниламид). Хромато-масс-спектральные исследования осуществляли на газожидкостном хроматографе Agilent 1260 Infinity HPLC с оборудованным масс-спектрометром Agilent 6120 (ионизация в электроспреи (ESI), ¹H-ЯМР-спектры регистрировались на спектрометре Mercury 400.

Синтезирован ряд новых 2-((4-амино-5-(тиофен-2-илметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)тио)-N'-R-ацетогидразидов, где R – 2-хлор-6-фторбензилиден, 3-нитробензилиден, 4-гидроксibenзилиден, 2-нитробензилиден, 2,4-диметилбензилиден, 3,5-диметоксibenзилиден, 3-бром-4-фторбензилиден, 2,3-диметоксibenзилиден, 2-бромбензилиден, 2-фторбензилиден, 4-диметиламинобензилиден, пиридин-3-илметилен, 5-нитрофуран-2-илметилен, 4-метоксibenзилиден, 2-гидроксibenзилиден, 1-(4-метоксифенил)этилиден, 1-(тиофен-2-ил)этилиден, строение которых установлено с помощью современных физико-химических методов анализа (элементного анализа, ¹H-ЯМР-спектроскопии). Индивидуальность доказана методом ВЭЖХ-МС.

A. A. Safonov

Zaporizhzhia State Medical University

SYNTHESIS, PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES OF 2-((4-AMINO-5-(THIOPHEN-2-YLMETHYL)-4H-1,2,4-TRIAZOL-3-YL)THIO)ACETOHYD-RAZIDES

Key words: 1,2,4-triazole, ¹H-NMR spectroscopy, HPLC-MS, synthesis, acetohydrazides

ABSTRACT

The value of the class of 1,2,4-triazole derivatives to create a low-toxic and highly active substances is huge. There are a lot of facts about the high biological activity among a number of substances. The 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetohydrazides derivatives causes of particular interest in this direction.

The aim of the work was to synthesize 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetohydrazides and their derivatives, studying of their physico-chemical properties.

2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)-N'-R-acetohydrazides were synthesized by of 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetohydrazides with aldehydes and ketones in the *i*-propanol with the addition of hydrochloric acid.

The melting point was determined by an automatic device for determining the melting point OptiMelt Stanford Research Systems MPA100 (US). The elemental composition of compounds found in elemental analyzer Elementar Vario L cube (CHNS) (standard – sulfonamides). Chromatography-mass spectral studies conducted on gas-liquid chromatograph Agilent 1260 Infinity HPLC with equipped mass spectrometer Agilent 6120, ¹H-NMR-spectra were registered on spectrometer Mercury 400.

A series of new 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)-N'-R-acetohydrazides derivatives were synthesized, R-2-chloro-6-fluorobenzylidene, 3-nitrobenzylidene, 4-hydroxybenzylidene, 2-nitrobenzylidene, 2,4-dimethylbenzylidene, 3,5-dimethoxybenzylidene, 3-bromo-4-fluorobenzylidene, 2,3-dimethoxybenzylidene, 2-bromobenzylidene, 2-fluorobenzylidene, 4-(dimethylamino)benzylidene, pyridin-2-ylmethylene, 5-nitrofuran-2-ylmethylene, 4-methoxybenzylidene, 2-hydroxybenzylidene, 4-methoxyphenylethylidene, 1-(thiophen-2-yl)ethylidene. The structure of these compounds was established by modern physico-chemical analysis methods (elemental analysis, ¹H-NMR spectroscopy). Individuality was proved by HPLC-MS.

Електронна адреса для листування з автором: safon077@mail.ru