

## СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 3-(АЛКІЛТІО)-5-(ТІОФЕН-2-ІЛМЕТИЛ)-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-4-АМІНІВ

**Ключові слова:** 1,2,4-триазол, <sup>1</sup>H-ЯМР-спектроскопія, хромато-мас-спектри, галогеналкани

Завдяки розвитку медичних технологій вчені відкривають все більше і більше нових захворювань, спричинених різними факторами (віруси, бактерії, грибки, гельмінти). Пошук нових методів боротьби з причинами небезпечних хвороб є актуальним. На сьогодні синтез хімічних речовин набуває все більше популярності. Загальновідомо, що введення чужорідної молекули в організм призводить до змін як позитивних, так і негативних. Таким чином, створення нових препаратів на основі синтетичних субстанцій викликає інтерес у хіміків-фармакологів.

Особливу зацікавленість виявляють вже відомі системи, на основі яких уже знайдені перспективні сполуки з високою активністю [1–5] та низькою токсичністю [6, 7]. Так, синтез нових похідних 3-(алкілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-4-амінів є актуальним на сьогодні.

**Метою** нашої роботи був синтез 3-(алкілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-4-амінів та їх похідних, вивчення їхніх фізико-хімічних властивостей.

### Матеріали та методи дослідження

Для одержання 3-(алкілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-4-амінів (Ia–Ih) було проведено реакцію алкілування галогеналканами (1-бромпропан, 1-бромбутан, 1-бромпентан, 1-бромгексан, 1-бромгептан, 1-бромоктан, 1-бромнонан, 1-бромдекан) в середовищі і-пропанолу (рис. 1).

Одержані сполуки являють собою кристалічні речовини жовтого кольору. Для аналізу сполуки було перекристалізовано з і-пропанолу. Фізико-хімічні константи одержаних сполук наведено в табл. 1.

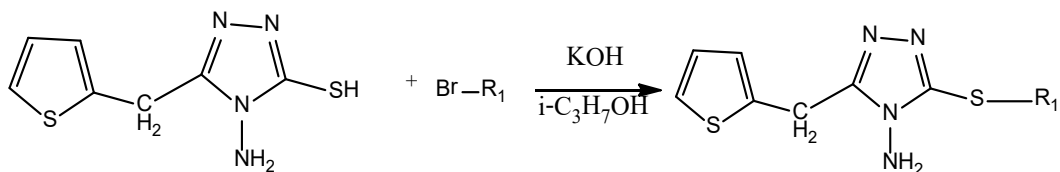
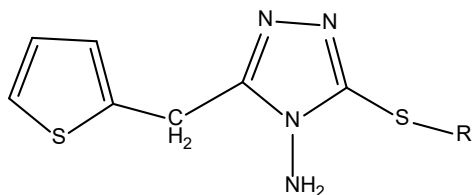


Рис. 1. Схема синтезу 3-(алкілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-4-амінів

Таблиця 1

### Фізико-хімічні константи 3-(алкілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-4-амінів



№ сполуки	R	T <sub>пл</sub> , °C	Брутто формула	Вихід, %	Знайдено, %				Розраховано, %			
					C	H	N	S	C	H	N	S
Ia	H-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	65–67	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	68,22	47,34	5,52	22,10	25,31	47,22	5,55	22,03	25,21
Ib	H-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	72–74	C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	79,34	49,34	6,01	20,98	23,84	49,22	6,01	20,87	23,89
Ic	H-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	87–89	C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	71,38	51,23	6,41	19,88	22,75	51,03	6,42	19,84	22,71
Id	H-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	78–80	C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	75,48	52,52	6,82	18,93	21,68	52,67	6,80	18,90	21,63
Ie	H-C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	94–96	C <sub>14</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	69,52	54,28	7,12	18,05	20,61	54,16	7,14	18,05	20,66
If	H-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	105–107	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	74,89	55,58	7,49	17,26	19,71	55,52	7,45	17,27	19,76
Ig	H-C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	110–112	C <sub>16</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	81,40	56,84	7,71	16,64	18,98	56,77	7,74	16,55	18,94
Ih	H-C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	89–91	C <sub>17</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	75,80	57,78	8,00	15,93	18,22	57,91	8,00	15,89	18,19

Синтез N-R-іден-3-(алкілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-4-амінів було здійснено взаємодією 3-(нонілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-4-аміну з ароматичними та гетероциклічними альдегідами в середовищі і-пропанолу з додаванням хлорводневої кислоти (рис. 2, табл. 2).

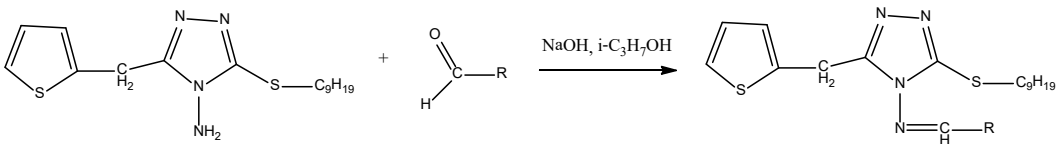
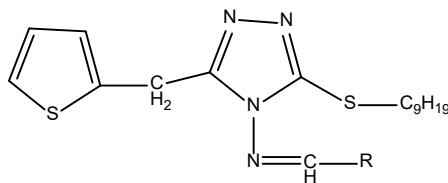


Рис. 2. Схема синтезу N-R-іден-3-(нонілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-4-амінів

Таблиця 2

**Фізико-хімічні константи N-R-іден-3-(нонілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-4-амінів**



№ сполуки	R	T <sub>пл</sub> , °C	Брутто формула	Вихід, %	Знайдено, %				Розраховано, %			
					C	H	N	S	C	H	N	S
IIa	3-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	120–122	C <sub>23</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	56,35	58,41	6,22	14,89	13,57	58,57	6,20	14,85	13,60
IIb	4-N-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	117–119	C <sub>25</sub> H <sub>35</sub> N <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	58,98	63,79	7,53	14,94	13,68	63,93	7,51	14,91	13,65
IIc	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	96–98	C <sub>23</sub> H <sub>29</sub> FN <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	61,02	62,26	6,54	12,66	14,47	62,13	6,57	12,60	14,42
IId	Тіофен-2-іл	115–117	C <sub>21</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> S <sub>3</sub>	48,11	58,18	6,50	12,94	22,24	58,30	6,52	12,95	22,23
IIe	2-Cl-6-F-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	144–146	C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> ClFN <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	61,62	57,87	5,89	11,72	13,34	57,66	5,89	11,69	13,39
IIf	4-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	132–134	C <sub>24</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> OS <sub>2</sub>	52,11	63,22	7,04	12,24	14,00	63,12	7,06	12,27	14,04
IIg	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	135–137	C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	52,84	64,86	7,06	13,18	15,00	64,75	7,09	13,13	15,03

### *3-(алкілтію)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-4-аміни*

До 0,01 моль 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу додають 0,01 моль гідроксиду натрію та 60 мл і-пропанолу. Розчиняють за нагрівання та додають 0,01 моль відповідного галогеналкану (1-бромпропану, 1-бромбутану, 1-бромпентану, 1-бромгексану, 1-бромгептану, 1-бромоктану, 1-бромнонану, 1-бромдекану). Кип'ячать до нейтрального рН середовища. Випаровують. Осад перекристалізують із і-пропанолу.

### *N-R-іден-3-(нонілтію)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-4-аміни*

0,01 Моль 3-(нонілтію)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-4-аміну розчиняють за нагрівання в 20 мл ацетатної кислоти, додають 0,01 моль ароматичного (бензальдегід, 3-нітробензальдегід, 4-диметиламіно-бензальдегід, 4-фторбензальдегід, 2-хлор-6-фторбензальдегід, 4-метоксибензальдегід) або гетероциклічного (тіофен-2-карбальдегід) альдегіду. Перемішують, випаровують. Утворюються кристалічні речовини світло коричневого кольору.

Елементний склад сполук встановлено на елементному аналізаторі Elementar Vario L cube (CHNS), стандарт – сульфаніламід. Хромато-мас-спектральні дослідження здійснювали на газорідинному хроматографі Agilent 1260 Infinity HPLC із обладнаним мас-спектрометром Agilent 6120 (іонізація в електроспреї – ESI), Н-ЯМР-спектри реєстрували на спектрометрі Меркурі 400, розчинник – DMSO-D<sub>6</sub>, внутрішній стандарт – тетраметилсилан, і розшифровували за допомогою комп'ютерної програми ADVASP 143 [8].

### **Результати дослідження та обговорення**

Будову всіх синтезованих нами сполук підтверджено комплексним використанням сучасних фізико-хімічних методів аналізу: елементного аналізу, <sup>1</sup>H-ЯМР-спектроскопії, а їх індивідуальність – методом ВЕРХ-МС [8].

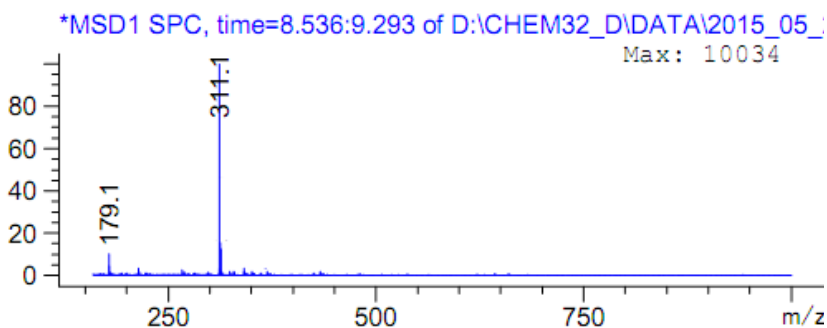


Рис. 3. Фрагмент хромато-мас-спектру 3-(гептилтію)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-4-аміну (сполука Іе)

### Т а б л и ц я 3

**Хромато-мас-спектри 3-(алкілтію)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-4-амінів та N-R-іден-3-(нонілтію)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-4-амінів**

№ сполуки	Точна маса	Пік псевдомолекулярного іона [МН] m/z
Ia	254	255
Ib	268	269
Ic	282	283
Id	296	297
Ie	310	311
If	324	325

№ сполуки	Точна маса	Пік псевдомолекулярного іона [МН] m/z
Ig	338	339
Ih	352	353
IIa	471	472
IIb	469	470
IIc	444	445
IId	432	433
IIe	479	480
IIf	456	457
IIg	426	427

На хромато-мас-спектрі сполуки Ie (рис. 3) (бруто-формула  $C_{14}H_{22}N_4S_2$ , мол. маса 310 а. о. м.) спостерігають пік псевдомолекулярного іона  $[MН]^+$  із  $m/z$  311. Також спостерігають пік розчинника –  $m/z$  179 (ДМСО).

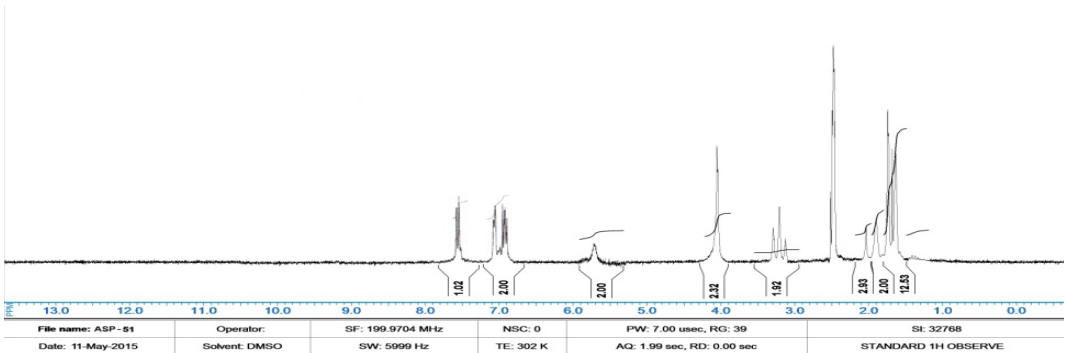


Рис. 4.  $^1H$ -ЯМР-спектр 3-(нонілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-4-аміну

У  $^1H$ -ЯМР-спектрі 3-(нонілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-4-аміну (рис. 4) наявні сигнали протонів тіофенового кільця, які реєструються в спектрі у вигляді двох дублетів при 7,58 м. ч. (1H) та 7,07 м. ч. (1H) і триплету (1H, 6,90 м. ч.), протони аміногрупи фіксуються у вигляді синглету при 5,71 м. ч. (2H), протони метиленових груп реєструються у вигляді синглету при 4,02 м. ч. (2H), триплету – 3,12 м. ч. (2H) та мультиплету – 1,75 м. ч. (14H), сигнали протонів метильної групи у вигляді триплету – 1,56 м. ч. (3H).

#### Висновок

Синтезовано ряд нових сполук – похідних 4-аміно-5-R-1,2,4-тріазол-3-тіону, а саме 3-(алкілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-4-аміни та N-R-іден-3-(нонілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-4-аміни, будову яких встановлено за допомогою сучасних фізико-хімічних методів аналізу (елементного аналізу,  $^1H$ -ЯМР-спектроскопії), а їх індивідуальність – методом ВЕРХ-МС. Досліджено фізико-хімічні властивості одержаних речовин.

#### Список використаної літератури

1. Калдрікян М. А., Мелік-Оганджян Р. Г., Арсенян Ф. Г. Синтез и противоопухолевая активность 5-метилбензофурилзамещенных 1, 2, 4-триазолов и триазолинттионов-5 // Хим.-фармац. журн. – 2013. – Т. 47, № 4. – С. 13–16.
2. Парченко В. В., Панасенко А. И., Кныш Е. Г. Синтез, физико-химические и биологические свойства новых илденгидразидов 2-[5-(фуран-2-ил, 2-метилфуран-3-ил)-4R-1,2,4-триазол-3-илтио] ацетатных кислот // Вест. новых мед. технологий. – 2013. – Т. 20, № 3.

3. *Овсеян Т. Р. и др.* Синтез и противоопухолевая активность новых фурил-2-замещенных 1,3,4-тиадиазолов, 1,2,4-триазолов // Хим.-фармац. журн. – 2010. – Т. 45, № 12. – С. 3–6.
4. *Григорян Л. А. и др.* Синтез и противоопухолевая активность 2-N-,3-S-замещенных 5-[2-(4-бензилоксифенил)-1,2,4-триазолов и ацилгидразидов // Там же. – 2011. – Т. 46, № 9. – С. 11–15.
5. *Парченко В. В.* Протіврусна активність похідних 1,2,4-тріазолу // Фармац. журн. – 2011. – № 3. – С. 49–53.
6. *Каплаушенко А. Г.* Взаємозв'язок між гострою токсичністю й дослідженими видами фармакологічної активності 4-моно-й 4,5-дизаміщених 1,2,4-тріазол-3-тіону та їх S-похідних // Запорозж. мед. журн. – 2010. – № 12, № 4. – С. 80–82.
7. *Каплаушенко А. Г., Книш С. Г., Панасенко О. І.* Пошук біологічно активних речовин серед 4-моно та 4,5-дизаміщених 1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх S-похідних // Фармац. часопис. – 2014. – № 1.
8. *Казіцына Л. А.* Применение УФ-, ИК-, ЯМР- и МАСС-спектроскопии в органической химии. 2-е изд., перераб. доп. – М.: Изд-во Моск. ун-та, 1979. – 236 с.

Надійшла до редакції 15 червня 2016 року.

*A. A. Safonov*

*Zaporozhskiy gosudarstvennyy meditsinskyy universitet*

СИНТЕЗ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ 3-(АЛКИЛТИО)-5-(ТИОФЕН-2-ИЛМЕТИЛ)-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-4-АМИНОВ

**Ключевые слова:** 1,2,4-триазол, <sup>1</sup>H-ЯМР-спектроскопия, хромато-масс-спектры, галогеналканы

А Н Н О Т А Ц И Я

В последнее время поиск новых соединений с высокой биологической активностью, которые могут стать потенциальной основой для лекарственных средств, становится все актуальней для мировых ученых. Особый интерес в этом направлении вызывают соединения гетероциклической структуры как высокоэффективные фармакологически активные соединения. Интерес ученых растет благодаря низкой токсичности и высокой реакционной способности системы 1,2,4-триазола. Доказано, что сочетание ядра триазола с другими гетероциклическими системами, особенно в пятом положении, вызывает усиление биологического действия, а иногда появление новой фармакологической активности.

Целью работы был синтез 3-(алкилтио)-5-(тиофен-2-илметил)-4Н-1,2,4-триазол-4-аминов и их производных, изучение их физико-химических свойств.

Синтезирован ряд новых соединений – производных 4-амино-5-R-1,2,4-триазол-3-тиона, а именно 3-(алкилтио)-5-(тиофен-2-илметил)-4Н-1,2,4-триазол-4-амины и N-R-иден-3-(нонилтио)-5-(тиофен-2-илметил)-4Н-1,2,4-триазол-4-амины, строение которых установлено с помощью современных физико-химических методов анализа (элементного анализа, <sup>1</sup>H-ЯМР-спектроскопии). Индивидуальность доказана методом ВЭЖХ-МС.

*A. A. Safonov*

*Zaporizhzhia State Medical University*

SYNTHESIS, PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES OF DERIVATIVES

3-(ALKYLTHIO)-5-(THIOPHEN-2-YLMETHYL)-4H-1,2,4-TRIAZOLE-4-AMINE

**Key words:** 1,2,4-triazole, <sup>1</sup>H-NMR spectroscopy, gas chromatography-mass spectrometry, halohenalkanes

А Б С Т Р А К Т

Recently, the search for new compounds with high biological activity, which can be the basis for potential drugs, becomes topical for world scientists. A heterocyclic compound cause particular interest in this area as highly pharmacologically active compounds. Scientists extends interest due to the low toxicity and high reactivity 1,2,4-triazole of the system. It is proved that the combination of triazole nucleus with other heterocyclic systems, especially in the fifth position, causes increased biological effect, and, sometimes, the appearance of new pharmacological activities.

The aim of the work was the synthesis of 3-(alkylthio)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-4-amines and their derivatives, study of their physico-chemical properties.

A series of new derivatives of the compounds 4-amino-5-R-1,2,4-triazole-3-thione (3-(alkylthio)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-4-amines and N-R-iden)-3-(nonylthio)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-4-amines) were synthesized. The structure of compounds is set with modern physico-chemical methods of analysis (elemental analysis, <sup>1</sup>H-NMR spectroscopy). Individuality is proved by HPLC-MS.

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