



Ю. М. Кучерявий¹, А. С. Гоцуля¹, О. О. Міколасюк¹, О. І. Панасенко¹, Є. Г. Книш¹, О. М. Ачкасова²

Синтез і дослідження властивостей 3-тіосульфонілпохідних 4-(2-метоксифеніл)-5-алкіл(арил)-1,2,4-тріазолу

¹Запорізький державний медичний університет,

²Запорізька обласна клінічна лікарня

Ключові слова: сульфони, 1,2,4-тріазол, антимікробна активність синтезованих сполук.

Дослідили реакції отримання 3-тіосульфонілпохідних 4-(2-метоксифеніл)-5-метил-1,2,4-тріазолу та 4-(2-метоксифеніл)-5-феніл-1,2,4-тріазолу. Вивчили фізико-хімічні властивості й антимікробну активність синтезованих сполук.

Синтез и исследование свойств 3-тиосульфонилопроизводных 4-(2-метоксифенил)-5-алкил(арил)-1,2,4-триазола

Ю. Н. Кучерявий, А. С. Гоцуля, А. А. Миколасюк, О. И. Панасенко, Е. Г. Книш, О. М. Ачкасова

Исследованы реакции получения 3-тиосульфонилопроизводных 4-(2-метоксифенил)-5-метил-1,2,4-триазола и 4-(2-метоксифенил)-5-фенил-1,2,4-триазола. Изучены физико-химические свойства и антимикробная активность синтезированных соединений.

Ключевые слова: сульфоны, 1,2,4-триазол, антимикробная активность синтезированных соединений.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2014. – № 1 (14). – С. 24–26

Synthesis and properties' investigation of 3-thio sulfonyl derivatives of 4-(2-methoxyphenyl)-5-alkyl(aryl)-1,2,4-triazole

Yu. M. Kucheryavij, A. S. Gotsulya, O. O. Mikolasyuk, O. I. Panasenko, Ye. G. Knysh, O. M. Achkasova

The production reactions of 3-thiosulfonyl derivatives of 4-(2-methoxyphenyl)-5-methyl-1,2,4-triazole and 4-(2-methoxyphenyl)-5-phenyl-1,2,4-triazole have been investigated. Physical-chemical properties and antimicrobial activity of the synthesized compounds have been studied.

Key words: sulfones, 1,2,4-triazole, antimicrobial activity.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2014; № 1 (14): 24–26

XXI століття ставить перед людством складні проблеми в медицині та фармації, вирішення яких потребує новітніх вимог до методів отримання й дослідження нових біологічно активних речовин.

Похідні 1,2,4-тріазолу відомі широкому загалу науковців завдяки низці цінних властивостей, що виявляються в антимікробній, протигрибковій, анагетичній, протираковій, протівірусній, протизапальній, протисудомній, антидепресивній дії та впливові на центральну нервову систему [1,2]. Поряд із тим, тіосульфонілпохідні 1,2,4-тріазолу є маловивченим класом сполук. Аналіз фахової літератури засвідчив перспективність напряду поєднання в рамках однієї молекули 1,2,4-тріазолового фрагмента та сульфонової групи [4–8]. Так, М. Olson і М. DiGrandi [6] отримали ряд 3-тіосульфонілпохідних 1,2,4-тріазолу із протівірусною активністю, а М. Jautelat, S. Dutzmann та К. Stenzel – тіосульфонілпохідні 1,2,4-тріазолу з бактеріцидною активністю [5].

Мета роботи

Синтез і дослідження властивостей речовин серед 3-тіосульфонілпохідних 1,2,4-тріазолу.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження фізико-хімічних властивостей сполук виконали за методами, котрі наведені в Державній фармакопеї України. Температуру плавлення визначили відкритим капілярним способом на приладі ПТП (М). Будова речовин підтверджена за допомогою елементного аналізу на приладі ElementarVario L cube (CHNS), ІЧ-спектри (4000-400 см⁻¹) зняті на модулі ALPHA-T (КВг, CHCl₃НРЛС)

спектрометра Bruker ALPHA FT-IR. ¹Н ЯМР-спектри сполук записані за допомогою спектрометра «Mercury 400» (розчинник – ДМСО-d₆ або ДМСО-d₆+CCl₄, внутрішній стандарт – тетраметилсилан). Хромато-мас-спектральні дослідження виконали на приладі Agilent 1100 Series LC/MSD System, спосіб іонізації – хімічна іонізація при атмосферному тиску (APCI). Як вихідні речовини використали 4-(2-метокси-феніл)-5-метил-1,2,4-тріазол-3-тіол і 4-(2-метоксифеніл)-5-феніл-1,2,4-тріазол-3-тіол, що синтезовані за відомими методиками, з використанням реакцій нуклеофільного заміщення (естерифікації, гідразінолізу), нуклеофільного приєднання та внутрішньомолекулярної циклізації [1, 2].

Синтез 3-R-тіосульфоніл-4-(2-метоксифеніл)-5-R-4Н-1,2,4-тріазолів (сполуки 3–17). Суміш 4-(2-метоксифеніл)-5-R-1,2,4-тріазол-3-тіолу (0,02 моль) і калій гідроксиду (0,02 моль) у 50 мл етанолу нагрівають протягом 1 години, фільтрують, охолоджують, випарюють. Отриману калієву сіль (0,02 моль) розчиняють у 15 мл води та по краплях додають до еквівалентної кількості відповідного алкіл- або арилсульфохлориду (0,02 моль), який попередньо розчинили в 50 мл ацетону. Реакційну суміш нагрівали протягом 2 годин так, щоб температура реакційного середовища не перевищувала температуру кипіння відповідного сульфохлориду. Речовини, що отримали, кристалізували з метанолу.

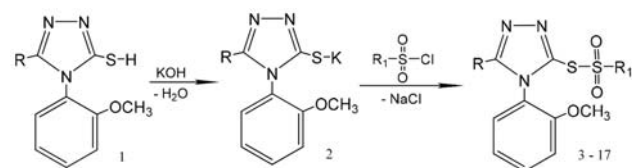
Протимікробну та протигрибкову дії досліджували диско-дифузійним методом на середовищі Мюллера-Хінтона, використовуючи тест-штами мікроорганізмів:

грампозитивні коки (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Enterobacter aerogenes*, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212), грамнегативні палички (*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 25922), факультативно-анаеробні грамнегативні палички (*Klebsiella pneumoniae*) та гриби (*Candida albicans* ATCC 885-653). Визначаючи чутливість, використали стандартний інкулюм, що відповідає 0,5 за стандартом Мак-Фарланда, тобто містить приблизно $1,5 \cdot 10^8$ КУО/см³. Стандартний інкулюм наносили піпеткою на поверхню чашки Петрі з поживним середовищем в об'ємі 1–2 см³, рівномірно розподіляючи на поверхні похитуванням, надлишок інкулюма видаляли піпеткою. На поверхню агара наносили стандартні стерилізовані паперові диски (діаметр – 6 мм), які імпрегновано розчином синтезованих сполук у диметилсульфоксиді (ДМСО) (100 мкг/диск). Тривалість інкубації чашок із бактеріями – 24 год при температурі 35°C, із грибами – 48–72 год при температурі 28–30°C. Діаметр зон затримки росту вимірювали з точністю до 1 мм. Диск тільки із ДМСО не призводив до інгібування росту названих мікроорганізмів. Ступінь активності синтезованих сполук оцінювали за величиною зон пригнічення росту мікроорганізмів.

Результати та їх обговорення

На першому етапі роботи визначили оптимальні умови перебігу реакції взаємодії сполуки 1 з сульфохлоридами (4-толуенсульфохлоридом, бензилсульфохлоридом, 3-нітро-бензенсульфохлоридом, 2-нафтолсульфохлоридом, 3-карбоксібензенсульфохлоридом, 4-флуоробензенсульфохлоридом, 1-бутансульфохлоридом, 4-ацетамінобензенсульфохлоридом). Як засвідчили результати

досліджень, реакція з кількісним виходом перебігає в середовищі ацетон – вода (50:15) (рис. 1).



R = CH₃; C₆H₅; R₁ = C₆H₄-CH₃-4, CH₂-C₆H₅, C₆H₄-NO₂-4, нафтіл, C₆H₄-COOH-3, C₆H₄-F-4, (CH₂)₃-CH₃, C₆H₄-NH-CO-CH₃

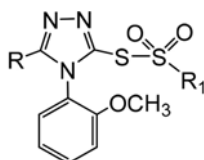
Рис. 1. Схема синтезу 3-R₁-тіосульфоніл-4-(2-метоксифеніл)-5-R-4H-1,2,4-тріазолів.

Синтезовані сполуки (3–17) – кристалічні речовини білого кольору, добре розчинні в ацетоні, розчинні в 1,4-діоксані, в етилацетаті, при нагріванні – у хлороформі, етанолі та метанолі, нерозчинні в діетиловому ефірі та пропанолі-2 (табл. 1).

В ¹H ЯМР-спектрах сполук, що отримали, спостерігали низку сигналів. У сильній частині магнітного поля наявні протони CH₃O-групи, які резонують як синглет в області 3,71–3,62 м.ч (сполуки 3–17). Сигнали CH₃групи також виявляються інтенсивними синглетами в області 2,45–1,97 м.ч. Ароматичні протони у ¹H ЯМР-спектрах спостерігають як два однопротонні дублети (при 7,35–7,33 м.ч. та при 7,63–7,59 м.ч.) та два однопротонні триплети (при 7,57–7,55 м.ч. та при 7,40–7,37 м.ч.). Уширений протонний сигнал ароматичної COOH групи (сполуки 7 та 14) фіксують при 12,0 м.ч., у цьому випадку спостерігали зсув сигналів ароматичних протонів у слабше поле (однопротонні дублети – при 8,66–8,20 м.ч., однопротонні триплети – при 7,97–7,95 м.ч.). Ще більш

Таблиця 1

Фізико-хімічні властивості 3-алкіл(арил)сульфоніл-4-(2-метоксифеніл)-5-метил(феніл)-4H-1,2,4-тріазолів



Сполука	R	R ₁	Температура плавлення, °C	Бруто-формула	Знайдено, %				Вираховано, %				Вихід
					C	H	N	S	C	H	N	S	
3	CH ₃	C ₆ H ₄ -CH ₃ -4	145 - 148	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₃ S ₂	54,22	4,57	11,22	17,03	54,38	4,56	11,19	17,08	60
4	CH ₃	CH ₂ -C ₆ H ₅	163 - 165	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₃ S ₂	54,53	4,55	11,16	17,12	54,38	4,56	11,19	17,08	64
5	CH ₃	C ₆ H ₄ -NO ₂ -4	105 - 108	C ₁₆ H ₁₄ N ₄ O ₅ S ₂	47,26	3,48	13,74	15,74	47,28	3,47	13,78	15,78	72
6	CH ₃	нафтіл	200 - 204	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₃ S ₂	58,53	4,17	10,18	15,54	58,38	4,16	10,21	15,58	69
7	CH ₃	C ₆ H ₄ -COOH-3	220 - 223	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₅ S ₂	50,49	3,72	10,33	15,85	50,36	3,73	10,36	15,82	76
8	CH ₃	C ₆ H ₄ -F-4	249 - 252	C ₁₆ H ₁₄ FN ₃ O ₃ S ₂	50,52	3,73	11,05	16,86	50,65	3,72	11,07	16,90	81
9	CH ₃	(CH ₂) ₃ -CH ₃	137 - 140	C ₁₄ H ₁₉ N ₃ O ₃ S ₂	49,38	5,59	12,35	18,73	49,25	5,61	12,31	18,78	64
10	C ₆ H ₅	CH ₂ -C ₆ H ₅	258 з розкл.	C ₂₂ H ₁₉ N ₃ O ₃ S ₂	60,23	4,39	9,57	14,70	60,39	4,38	9,60	14,66	79
11	C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ -NO ₂ -4	231 - 234	C ₂₁ H ₁₆ N ₄ O ₅ S ₂	53,95	3,43	11,99	13,67	53,84	3,44	11,96	13,69	73
12	C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ -F-4	168 - 170	C ₂₁ H ₁₆ FN ₃ O ₃ S ₂	56,98	3,64	9,54	14,57	57,13	3,65	9,52	14,53	81
13	C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ -NH-CO-CH ₃	246 - 249	C ₂₃ H ₂₀ N ₄ O ₄ S ₂	57,63	4,18	11,69	13,31	57,48	4,19	11,66	13,34	76
14	C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ -COOH-3	192 - 201	C ₂₂ H ₁₇ N ₃ O ₅ S ₂	56,67	3,66	8,97	13,76	56,52	3,67	8,99	13,72	76
15	C ₆ H ₅	нафтіл	223 з розкл.	C ₂₅ H ₁₉ N ₃ O ₃ S ₂	63,23	4,03	8,89	13,55	63,41	4,04	8,87	13,54	59
16	C ₆ H ₅	(CH ₂) ₃ -CH ₃	212 - 215	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₃ S ₂	56,70	5,24	10,44	15,85	56,55	5,25	10,41	15,89	81
17	C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ -CH ₃ -4	97 - 100	C ₂₂ H ₁₉ N ₃ O ₃ S ₂	60,25	4,39	9,58	14,69	60,39	4,38	9,60	14,66	78

дезекранованими є ароматичні протони сполук 5 і 11, які містять NO₂-групи: однопротонні дублети фіксували при 8,75–8,27 м.ч., однопротонні триплети – при 8,05–8,01 м.ч. Незначний зсув сигналів ароматичних протонів у слабке поле викликала також поява арильного атома F (сполуки 8 і 12) та CH₃-групи (сполуки 3 і 17). Уширений синглет протонів ацетамідної групи спостерігали при 7,21 м.ч. (сполука 13). Сигнали протонів бутильного фрагмента спостерігали як триплети при 3,42 м.ч. та при 0,90 м.ч., як мультиплети – при 1,62 м.ч. та при 1,31 м.ч. (сполуки 9 і 16).

ІЧ-спектри показали наявність плоских деформаційних коливань С-Н в областях 1025 см⁻¹ і 775–744 см⁻¹, а також додаткової смуги в межах 2845–2865 см⁻¹, що підтверджує наявність 2-метоксибенільного фрагмента. Також наявні смуги коливань NH-груп у межах 1650–1620 см⁻¹ (ν_{as}) і 1345–1310 см⁻¹ (ν_s). Спостерігають смуги коливання в межах 1600–1460 см⁻¹ і нижче 1050 см⁻¹, що характерно для ароматичного кільця. В ІЧ-спектрах також наявні характеристичні коливання групи SO₂ в області 1350–1300 см⁻¹ (ν_{as}) та 1160–1140 см⁻¹ (ν_s).

Вивчення антимікробної активності продемонструвало, що мікроорганізми не чутливі до досліджуваної речовини, зона затримки росту колоній мікроорганізмів мала діаметр до 10 мм.

Висновки

Оптимальним варіантом перебігу реакцій алкілування 4-(2-метоксибеніль)-5-R-1,2,4-тріазол-3-тіолу сульфохлоридами є отримання проміжної калієвої солі вихідної сполуки з наступним її розчиненням у воді та поступовим додаванням до розчину відповідного сульфохлориду в ацетоні.

Результати мікробіологічного скринінгу показали, що синтезовані сполуки не виявляють протимікробної та протигрибкової активності щодо низки тест-штамів мікроорганізмів.

Список літератури

1. Гоцуля А.С. 2-(5-феніл-4-(2-метоксибеніль)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатна кислота та її солі як біологічно активні сполуки / А.С. Гоцуля, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш // Запоріж. мед. журн. – 2006. – № 6. – С. 64–66.
2. Гоцуля А.С. 2-(5-R-4-(о-метоксибеніль)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатні кислоти та їх естери як біологічно активні сполуки / А.С. Гоцуля, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш // Запоріж. мед. журн. – 2007. – № 1. – С. 108–110.
3. New S-alkylated 1,2,4-triazoles incorporating diphenyl sulfone moieties with potential antibacterial activity / C. Draghici, F. Barbuceanu, G.L. Almajan [et al.] // Journal of the Serbian Chemical Society. – 2009. – № 74 (10). – P. 1041–1049.
4. New antifungal 1,2,4-triazoles with difluoro(substituted sulfonyl)methyl moiety / H. Eto, Y. Kaneko, S. Takeda, M. Tokizawa [et al.] // Chem. Pharm. Bull. – 2001. – № 49 (2). – P. 173–182.
5. Pat. 6080775 USA, МПК А 01 N 43/653, С 07 D 249/12. Sulphonyl-mercapto-triazolyl derivatives and their use as microbicides / Bayer Aktiengesellschaft, Leverkusen, Germany; Manfred Jautelat, Stefan Dutzmann, Klaus Stenzel. – № 09/194508; заявл. 12.05.1997; опубл. 27.06.2000; НПК 548/263.2.
6. Pat. 0209287 USA, МПК А 61 К 31/4439, С 07 D 49/02. Triazole derivatives and method of using the same to treat HIV infection / Matthew Olson, Martin Di Grandi. – № 11/076960; опубл. 22.09.2005; НПК 548/263.2.
7. Pat. 0004211 USA, МПК А 61 К 31/65, А 61 К 31/454. 1,2,4-Triazole derivatives as sigma receptor inhibitors / Laboratorios del Dr. Esteve, S.A., Barcelona; Nadine Jagerovic, Jose Maria Cumella-Montanchez, Maria Pilar Goya-Laza [et al.]. – № 13/229917; опубл. 05.01.2012; НПК 514/217.09.
8. Synthesis and crystal structure of novel sulfone derivatives containing 1,2,4-triazole moieties / B. Song, D. Hu, P. Bhadury [et al.] // Molecules. – 2010. – № 15. – P. 7805–7826.
9. Xu F. Novel synthesis of sulfones from α,α-dibromomethyl aromatics / F. Xu, K. Savary, J.M. Williams // Tetrahedron Letters. – 2003. – № 44. – P. 1283–1286.

Відомості про авторів :

Кучерявий Ю.М., лаборант каф. фізикоїдної хімії, Запорізький державний медичний університет.

Гоцуля А.С., к. фарм. н., асистент каф. токсикологічної і неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, E-mail: andrey_goculya@mail.ru.

Міколасюк О.О., студент V курсу фармацевтичного факультету, Запорізький державний медичний університет.

Панасенко О.І., д. фарм. н., професор, зав. каф. токсикологічної і неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет.

Книш Є.Г., д. фарм. н., професор, зав. каф. УЕФ, медичного та фармацевтичного товарознавства, Запорізький державний медичний університет.

Ачкасова О.М., зав. бактеріологічної лабораторії, Запорізька обласна клінічна лікарня.

Надійшла в редакцію 26.06.2013 р.