

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ХИМИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 5-(ТИОФЕН-3-ИЛМЕТИЛ)-4-R₁-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТИОЛА

Бигдан А.А., Парченко В. В.*

*Запорожский государственный медицинский университет,
Кафедра фармакогнозии, фармхимии и технологии лекарств, г.Запорожье
*Кафедра естественных дисциплин для иностранных студентов и
токсикологической химии², г.Запорожье*

Ключевые слова: 1,2,4-триазолы, тиофен, синтез, физико-химические свойства, анализ.

Резюме: современные тенденции поиска новых биологически активных соединений среди синтетических молекул аргументированно доказывают приоритет в исследованиях именно гетероциклической системы 1,2,4-триазола. В течение многих лет производные 1,2,4-триазола остаются объектом пристального внимания ученых разных научных направлений. К уникальным свойствам производных 1,2,4-триазола следует отнести высокую реакционную способность, позволяющую по-разному модифицировать эту систему, практическое отсутствие токсичности указанных производных и наличие широкого спектра биологических, фармакологических свойств, в комплексе обеспечивающих создание новых биологически активных соединений.

Resume: current trends in the search for new biologically active compounds among synthetic molecules clearly prove the priority in studies of the heterocyclic system of 1,2,4-triazole. Scientists of different scientific fields have been studying 1,2,4-triazole derivatives for many years. The unique properties of 1,2,4-triazole derivatives include high reactivity, allowing to modify this system in different ways, the practical absence of toxicity of these derivatives and the presence of a wide range of biological, pharmacological properties, together providing the creation of new biologically active compounds.

Актуальность. Современные тенденции поиска новых биологически активных соединений среди синтетических молекул аргументированно доказывают приоритет в исследованиях именно гетероциклической системы 1,2,4-триазола [1, 2]. В течение многих лет производные 1,2,4-триазола остаются объектом пристального внимания ученых разных научных направлений [3, 4]. К уникальным свойствам производных 1,2,4-триазола следует отнести высокую реакционную способность, позволяющую по-разному модифицировать эту систему, практическое отсутствие токсичности указанных производных и наличие широкого спектра биологических, фармакологических свойств, в комплексе обеспечивает предпосылки создания новых биологически активных соединений, а в будущем активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) [4, 5]. Ранее нами сообщалось, что введение в молекулу производных 1,2,4-триазола фторфенильных заместителей способствует появлению биологической активности [2]. Дальнейшая химическая модификация фторфенилпроизводных 1,2,4-триазола способствует расширению арсенала перспективных молекул [4].

Известным фактом сегодня также является то, что некоторые фуранпроизводные 1,2,4-триазола являются перспективным классом соединений, которые проявляют различные виды биологической активности [5-8]. Отдельно следует отметить определенные научные успехи сочетание фрагмента тиофена и ядра 1,2,4-триазола, учеными доказано перспективу подобных преобразований [9].

Таким образом, по нашему мнению, дальнейшая химическая модификация производных 1,2,4-триазола за счет дополнительного введения типичного фармакофор тиофена является научно обоснованной и актуальной задачей, и может помочь на этапе внедрения в практическую деятельность новых малотоксичных соединений.

Цель: целью нашей работы является исследование некоторых преобразований в ряде производных 5-(тиофен-3-илметил)-4-R₁-1,2,4-триазол-3-тиола, изучение физико-химических свойств новых синтезированных соединений.

Задачи: синтезировать новые производные 5-(тиофен-3-илметил)-4-R₁-1,2,4-триазол-3-тиола, провести реакцию получения 5-(тиофен-3-илметил)-4-R₁-1,2,4-триазол-3-тиола, выделить индивидуальные соединения, доказать современными физико-химическими методами анализа строение полученных соединений.

Материал и методы. Химические подходы к синтезу исходных соединений, необходимых для дальнейших преобразований, хорошо известны и описаны [6]. Поэтому нами в качестве полупродуктов для синтеза новых 5-(тиофен-3-илметил)-4-R₁-1,2,4-триазол-3-тиолов (соединения 3, 4 рис. 1) были использованы соответствующие N-R₁-2 - (2-(тиофен-3-ил) ацетил) гидразинокарботиоамиды (соединения 1, 2 рис. 1). Замыкание цикла проходит в щелочной среде, выделение исходных соединений 3 и 4 проводили добавлением уксусной кислоты (рис. 1).

Дальнейшие преобразования были проведены добавлением эквивалентного количества хлорэтанола в щелочной среде метанола до 5(тиофен-3-илметил)-4-метил-1,2,4-триазол-3-тиола (соединение 3) и до 5(тиофен-3-илметил)-4-этил-1,2,4-триазол-3-тиола (соединение 4). В каждом случае смеси кипятят в течение 3 часов, фильтруют, растворитель испаряют. С высокими выходами получены соединения (5, 6 рис. 1).

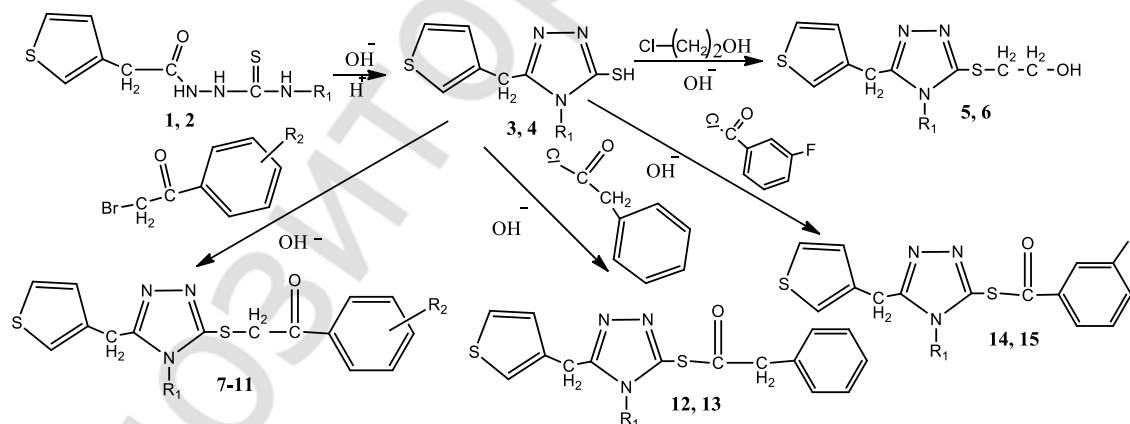
Следующим этапом работы необходимо было исследовать взаимодействие соответствующих 5-(тиофен-3-илметил)-4-R₁-1,2,4-триазол-3-тиолов (соединения 3, 4) с 2-бром-1-арилетанолами: 2 бром-1-(2-бромфенил)etanoном, 2-бром-1-(3-фторфенил)etanoном и 2-бром-1-(4-фторфенил)etanoном. Реакцию проводили при аналогичных условиях, описанных в работе [6]. В каждом из случаев в соответствующие 5-(тиофен-3-илметил)-4-R₁-1,2,4-триазол-3-тиолов (соединения 3, 4) в щелочной среде метанола добавляли эквивалентные количества соответствующих 2-бром-1-арилетанолов. Смесь кипятят в течение 4 часов, фильтруют, растворитель испаряют. После кристаллизации с высокими выходами получены соединения (7-11, рис. 1). Продолжая расширение арсенала потенциальных биологически активных соединений, нами проведено реакцию 5-(тиофен-3-илметил)-4-R₁-1,2,4-триазол-3-тиолов (соединения 3, 4) с 2-фенилацетил хлоридом и 3-фторобензоил хлоридом (рис. 1). Реакции проводили в щелочной среде в присутствии метанола. В каждом случае смешивали эквивалентные количества соединений. Смесь кипятят в течение 4 часов, фильтруют, растворитель испаряют, получают соединения (12-15, рис. 1). Научные публикации свидетельствуют о том, что наличие спиртового гидроксила в молекуле уменьшает ее токсичность и приводит к появлению новых видов фармакологического действия [5, 6]. Поэтому следующим этапом работы мы сочли целесообразным синтезировать ряд новых спиртов (рис. 2).

К соответствующему 2-((4- R_1 -5-(тиофен-3-илметил)-1,2,4-триазол-3-ил)тио)-1-арилетанону в каждом случае добавляют 20 мл метанола, подогревают до 35 градусов до полного растворения и постепенно при перемешивании добавляют двойной избыток натрия боргидрида. Раствор перемешивают в течение 24 часов, растворитель испаряют, к осадку добавляют 50 мл воды, фильтруют. Осадок кристаллизуют. Таким образом получают ряд новых тиопроизводных (соединения 16-24, рис. 2).

Проводя сравнительный анализ информации научных источников, наше внимание привлекла возможность модификации молекулы тиопроизводных 1,2,4-триазола за счет дополнительного введения функциональных заместителей [2, 6]. Поэтому мы посчитали необходимым исследовать ацилирование некоторых тиопроизводных 5-(тиофен-3-илметил)-4- R_1 -1,2,4-триазол-3-тиолов (рис. 3).

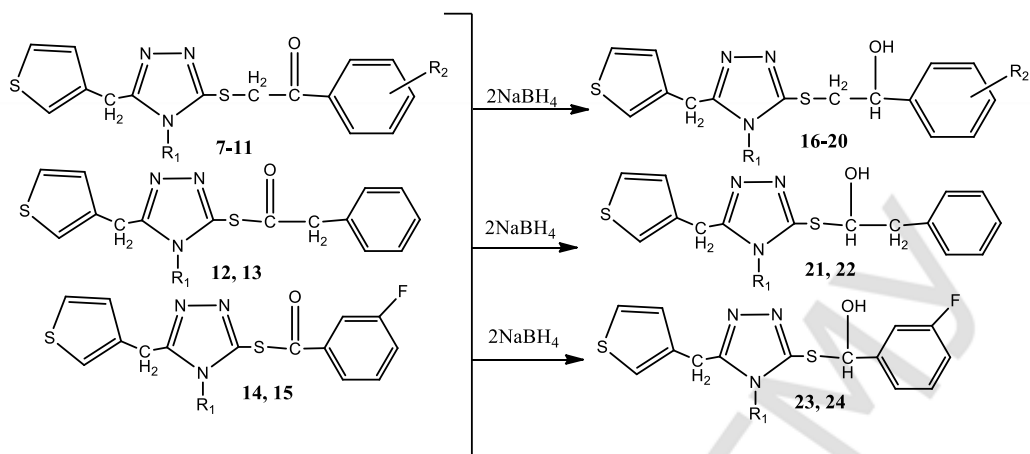
Строение синтезированных соединений во всех случаях подтверждено современными физико-химическими методами анализа, а их индивидуальность - хроматографически.

Результаты и их обсуждение. Известно, что производные 1,2,4-триазола являются объектом внимания ученых разных отраслей благодаря многим уникальным свойствам этого гетероцикла [1,4]. Постоянно пополняясь, «библиотеки» оригинальных соединений создают благоприятные условия для поиска новых биологически активных молекул, которые в будущем могут быть активными фармацевтическими ингредиентами лекарств, веществами регуляторов роста растений и т.д. [7, 8]



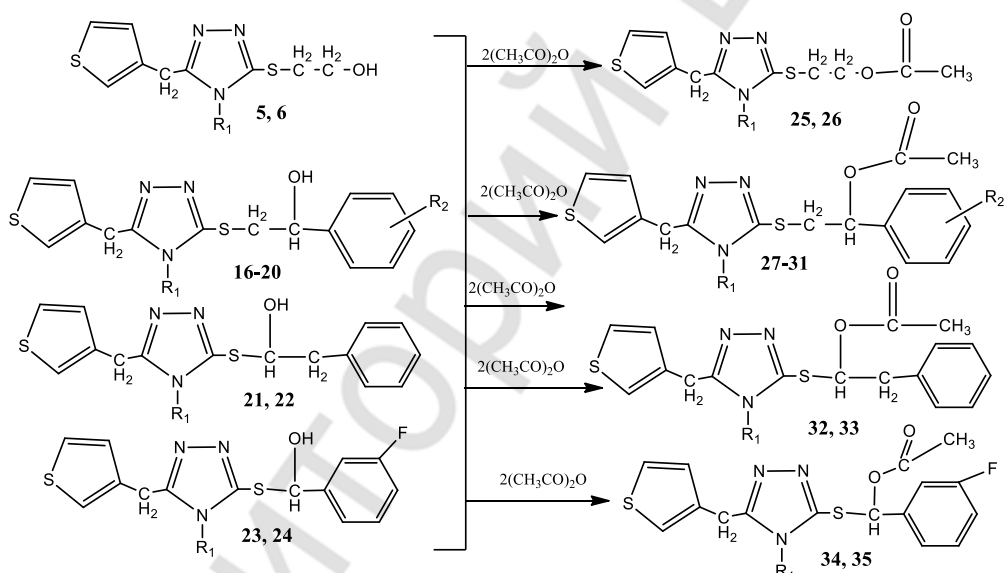
1, 3, 5, 12, 14 $R_1=CH_3$; 2, 4, 6, 13, 15 $R_1=C_2H_5$; 7 $R_1=CH_3$, $R_2=2-Br$; 8 $R_1=CH_3$, $R_2=3-F$; 9 $R_1=CH_3$, $R_2=4-F$; 10 $R_1=C_2H_5$, $R_2=2-Br$; 11 $R_1=C_2H_5$, $R_2=4-F$

Рис. 1 – Схема синтеза тиопроизводных 5-(тиофен-3-илметил)-4- R_1 -1,2,4-триазол-3-тиолов



16 $R_1=CH_3$, $R_2=2-Br$; 17 $R_1=CH_3$, $R_2=3-F$; 18 $R_1=CH_3$, $R_2=4-F$; 19 C_2H_5 , $R_2=2-Br$; 20 C_2H_5 , $R_2=4-F$; 21, 23 $R_1=CH_3$; 22, 24 $R_1=C_2H_5$

Рис. 2 – Схема восстановления 2-((4- R_1 -5-(тиофен-3-илметил)-1,2,4-триазол-3-илтио)-1-арил)этанонов



25, 32, 34 $R_1=CH_3$; 26, 33, 35 $R_1=C_2H_5$; 27 $R_1=CH_3$, $R_2=2-Br$; 28 $R_1=CH_3$, $R_2=3-F$; 29 $R_1=CH_3$, $R_2=4-F$; 30 C_2H_5 , $R_2=2-Br$; 31 C_2H_5 , $R_2=4-F$

Рис. 3 – Схема ацилирования некоторых тиопроизводных 5-(тиофен-3-илметил)-4- R_1 -1,2,4-триазол-3-тиолов

Выводы: впервые синтезирован ряд новых тиопроизводных 5-(тиофен-3-илметил)-4- R_1 -1,2,4-триазол-3-тиолов, исследованы некоторые преобразования соединений этого ряда.

Физико-химические константы соединений изучены с помощью современных методов анализа.

Литература

1. Anti-Inflammatory, Antiviral Veterinary Medicine with ImmunoModulating Activity / Nataliya N Borisenko , Inna V Bushueva , Volodymyr V Parchenko // Research J. Pharm. and Tech. 12(11): November 2019. P. 1-5
2. Studying Of Physico-Chemical Properties Of 5-(2-,3-Fluorophenyl)-4-((Aryl-, Geteryl) Yliden) Amino-1,2,4-Triazole-3-Thiols And Any Of Their Retrievalproducts / Oleksii Bihdan, Volodymyr

Parchenko, Volodymyr Zazharskyi // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2019. № 10(1). P. 464—474.

3. Influence Of Different Determination Of 1,2,4-Triazols On The Growth, Development And Yield Of Grain Sorghum / Oleksii Bihdan, Andriy Gotsulya, Volodymyr Parchenko, Olexandr Izhboldin // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2019. № 10(2). P. 1156—1160.

4. Influence Of 3-(3-Fluorophenyl)-6-(4-Methoxyphenyl)-7H-[1,2,4]-Triazolo-[3,4-B][1,3,4]Thiadiazine On The Cultural Properties Of Pathogenic Mycobacterium Bovis / Bihdan O. A., Volodymyr Zazharskyi, Parchenko V.V. // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2018. № 9(6). P. 166—170.

5. Parchenko V.V. Antiviral activity of 1,2,4-triazole derivatives. *Farmaceutychnyi zhurnal* 2011; 3: 49-53.

6. Parchenko V.V. Синтез Synthesis, physico-chemical and biological properties of the 1,2,4-triazole-3-thione 5-furilderivatives: *Dis Dr. of Pharm. Sciences. Zaporizhya*, 2014; 361.

7. The Efficacy Tests Results Of The Veterinary Drug "Trifuzol 1% Solution For Injection"/ Nataliya N Borisenko, Inna Ya Gubenko , Volodymyr V Parchenko // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2019. № 10(1). P. 102—107.

8. Tryfuzol - new original veterinary drug / Inna Bushueva, Volodymyr Parchenko, Roman Shcherbyna, Andriy Safonov // *J. Fac. Pharm. Ankara.*, 41(1): 1-8, 2017.

9. Исследование диуретической активности производных 4-R-5 (тиофен-2-илметил) -4H-1,2,4-триазола / А.И. Панасенко, Е. Г. Кныш, А.А Сафонов, Сугак А.А. // *Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики.* - 2018.-Т. 11 №1 (26). С .-. 51-56.

РЕПОЗИТОРИЙ