

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ИЛИДЕН-ПРОИЗВОДНЫХ 2-((5-(X-ФТОРФЕНИЛ)-4-((R-БЕНЗИЛИДЕН)АМИНО)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ИЛ)ТИО)АЦЕТОГИДРАЗИДА

Пругло Е. Г., Князевич П. С., Верба Д. П., Панасенко А. И., Кныш Е. Г., Гоцуля А. С.

*Запорожский государственный медицинский университет,
кафедра токсикологической и неорганической химии, Запорожье*

Ключевые слова: 1,2,4-триазол, синтез, ^1H ЯМР спектроскопия.

Резюме: Производные 1,2,4-триазола успешно используются в медицине в качестве противогрибковых, антибактериальных лекарственных средств. С целью получения новых соединений на основе 1,2,4-триазола проведен синтез илиденпроизводных 2-((5-(X-фторфенил)-4-((R-бензилиден)амино)-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетогидразида. Исследованы физико-химические свойства соединений и подтверждено их строение.

Resume: 1,2,4-Triazole derivatives are successfully used in medicine as antibacterial and antifungal agents. New derivatives of 2-((5-(X-fluorophenyl)-4-((R-benzylidene)amino)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetohydrazide are synthesized. The physical-chemical properties of the obtained compounds have been studied and their structures have been confirmed.

Актуальность. Среди производных 1,2,4-триазола найдены лекарственные препараты, которые успешно используются в медицине и фармации. Данную группу веществ отличает выраженная биологическая активность и невысокий показатель острой токсичности. Таким образом, поиск новых биологически активных веществ в ряду илиденпроизводных этой гетероциклической системы является актуальным [1,3].

Цель: Целенаправленный синтез новых илиденпроизводных 2-((5-(X-фторфенил)-4-((R-бензилиден)амино)-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетогидразида. Установление их структуры и исследование физико-химических свойств.

Задачи:

1. Проанализировать и обобщить литературные и патентные источники касательно методов синтеза илиденпроизводных 1,2,4-триазола;
2. Синтезировать новые илиденпроизводные;
3. Изучить физико-химические свойства полученных соединений.

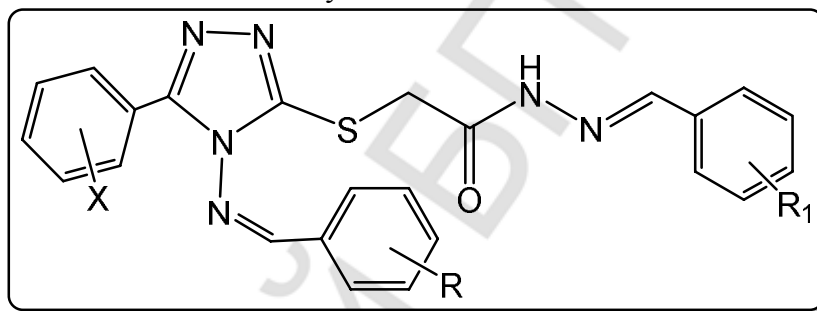
Материалы и методы. В качестве исходного вещества для получения нового ряда соединений была использована 2-фторбензойная кислота и 3-фторбензойная кислота. Из нее через ряд последовательных стадий был получен 2-((5-(X-фторфенил)-4-((R-бензилиден)амино)-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетогидразид.

Исследование физико-химических свойств полученных нами соединений проводили по методам, которые приведены в Государственной Фармакопее Украины. Температуру плавления определяли открытым капиллярным способом на приборе ПТП (М). Строение веществ подтверждено с помощью элементного анализа на приборе Elementer Vario L cube (CHNS), ^1H ЯМР спектры были сняты на приборе «Mercury - 400».

2-((5-(X-фторфенил)-4-((R-бензилиден)амино)-1,2,4-триазол-3-ил)тио)-N'-R₁-бензилиден)ацетогидразид (соединения 1 – 10)

Раствор 5 ммоль исходного гидразида в смеси этанол:вода (2:1), нагревают до кипения, прибавляют раствор 5 ммоль соответствующего альдегида, растворенного в этаноле. Полученный осадок охлаждают, отфильтровуют и сушат.

Таблица 1. Физико-химические свойства полученных соединений



#	X	R	R ₁	T _{пл} , °C	Выход, %	Брутто-формула
1	3-F	4-NO ₂	3-F	144 - 147	92	C ₂₄ H ₁₇ F ₂ N ₇ O ₃ S
2	3-F	4-NO ₂	4-F	185 - 187	67	C ₂₄ H ₁₇ F ₂ N ₇ O ₃ S
3	3-F	4-OH	2-Cl, 5-F	199 - 202	84	C ₂₄ H ₁₇ ClF ₂ N ₇ O ₂ S
4	3-F	4-OH	4-F	156 - 158	74	C ₂₄ H ₁₈ F ₂ N ₆ O ₂ S
5	2-F	4-NO ₂	4-N(CH ₃) ₂	173 - 175	92	C ₂₆ H ₂₃ FN ₈ O ₃ S
6	2-F	4-NO ₂	4-NO ₂	230 - 232	83	C ₂₄ H ₁₇ FN ₈ O ₅ S
7	2-F	4-NO ₂	2-NO ₂	165 - 168	66	C ₂₄ H ₁₇ FN ₈ O ₅ S
8	2-F	4-N(CH ₃) ₂	3-F	139 - 141	86	C ₂₆ H ₂₃ F ₂ N ₇ OS
9	2-F	4-N(CH ₃) ₂	4-F	170 - 171	66	C ₂₆ H ₂₃ F ₂ N ₇ OS
10	2-F	4-N(CH ₃) ₂	2,3-OCH ₃	142 - 145	70	C ₂₈ H ₂₈ FN ₇ O ₃ S

Таблица 2. Элементный анализ

№ п/п	Вычислено, %				Найдено, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
1	55,28	3,29	18,80	6,15	55,15	3,28	18,76	6,16
2	55,28	3,29	18,80	6,15	55,19	3,28	18,78	6,14
3	54,70	3,25	15,95	6,08	54,60	3,26	15,92	6,09
4	58,53	3,68	17,06	6,51	58,64	3,67	17,09	6,52
5	57,13	4,24	20,50	5,87	57,03	4,25	20,46	5,88
6	52,55	3,12	20,43	5,84	52,68	3,11	20,38	5,85
7	52,55	3,12	20,43	5,84	52,42	3,13	20,45	5,83
8	60,10	4,46	18,87	6,17	59,97	4,47	18,92	6,18
9	60,10	4,46	18,87	6,17	60,24	4,45	18,91	6,16
10	59,88	5,03	17,46	5,71	59,72	5,04	17,50	5,72

Результаты и их обсуждение. Первым этапом работы был поиск оптимального растворителя для проведения синтеза гидразида и определения оптимальных температурных условий превращений [2]. Реакция проводилась в водно-спиртовой среде при нагревании до 60 - 80 °C. В дальнейшем производили реакцию взаимодействия гидразида с альдегидами (3-фторбензальдегид, 4-фторбензальдегид, 2-нитробензальдегид, 4-нитробензальдегид, 2-хлор-5-фторбензальдегид, 3-диметиламинобензальдегид, 2,3-диметоксибензальдегид). Исследованы физико-химические свойства полученных соединений, данные проанализированы.

Для ^1H ЯМР спектрометрического исследования вещества растворяли в DMSO-d_6 с частотой 400 MHz. Соединение 1 – 8.33 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H), 8.14 – 8.08 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.49 – 7.37 (m, 5H), 7.30 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.08 (d, $J = 11.1$ Hz, 2H), 3.99 – 3.91 (m, 2H); соединение 2 – 8.98 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.39 – 8.32 (m, 2H), 7.60 – 7.53 (m, 4H), 7.49 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.08 – 7.01 (m, 2H), 3.98 – 3.90 (m, 2H); соединение 3 – 8.48 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.58 – 7.42 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 7.16 – 7.04 (m, 4H), 6.98 – 6.90 (m, 3H), 4.00 – 3.88 (m, 2H); соединение 4 – 8.48 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.61 – 7.35 (m, 5H), 7.20 – 6.95 (m, 7H), 3.97 – 3.86 (m, 2H); соединение 5 – 8.57 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.22 – 8.15 (m, 2H), 7.72 – 7.58 (m, 3H), 7.46 – 7.31 (m, 3H), 7.20 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H), 6.84 – 6.75 (m, 2H), 4.02 – 3.87 (m, 2H), 2.94 – 2.80 (m, 6H); соединение 6 – 8.42 – 8.31 (m, 3H), 8.12 – 8.03 (m, 2H), 7.87 – 7.73 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.58 – 7.46 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.08 (d, $J = 21.7$ Hz, 2H), 3.97 – 3.88 (m, 2H); соединение 7 – 8.62 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 14.4$ Hz, 2H), 8.12 – 8.00 (m, 2H), 7.89 – 7.76 (m, 3H), 7.66 (d, $J = 1.4$ Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 15.1$ Hz, 2H), 3.98 – 3.86 (m, 2H); соединение 8 – 8.37 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.42 – 7.11 (m, 6H), 7.09 – 6.98 (m, 3H), 6.80 – 6.69 (m, 2H), 4.01 – 3.89 (m, 2H), 2.95 – 2.84 (m, 6H); соединение 9 – 8.38 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.57 – 7.46 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 3.5$ Hz, 2H), 7.12 – 7.00 (m, 4H), 6.83 – 6.70 (m, 2H), 4.01 – 3.90 (m, 2H), 2.94 – 2.84 (m, 6H); соединение 10 – 8.44 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.45 – 6.92 (m, 6H), 6.86 – 6.59 (m, 4H), 4.04 – 3.89 (m, 2H), 3.84 – 3.72 (m, 6H), 2.97 – 2.77 (m, 6H).

Выводы:

1. Получено 10 новых ранее неописанных соединений – производных 1,2,4-триазола;
2. Изучены некоторые физико-химические свойства полученных соединений.

Литература

1. Эффективный синтез (1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)фуроксанов / Л. Л. Ферштат, М. А. Епишина [и др.] // Химия гетероциклических соединений. – 2015. – № 51(8). – С.754 - 759.
2. Synthesis and characterization of some novel 1,2,4-triazoles, 1,3,4-thiadiazoles and Schiff bases incorporating imidazole moiety as potential antimicrobial agents / M. R. Aoua, M. Messali, N. Rezki [et al.] // Acta Pharm. – 2015. – N. 65. – P. 117 - 132.
3. Peculiarities of interaction between 3-(2-aminophenyl)-6-*R*-1,2,4-triazin-5(2*H*)-ones and cyclic anhydrides of non-symmetric dicarboxylic acids / O. Yu. Voskoboynik, D. Yu. Skorina [та ін.] // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2015. – Т. 13, №1 (49). – С. 25 – 31.