СИНТЕЗ НОВИХ ПОТЕНЦІЙНИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН У РЯДУ ПОХІДНИХ 3-МЕРКАПТО-4-АМІНО-5-БЕНЗИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛУ-4Н

Ключові слова: 3-меркапто-4-аміно-5-бензил-1,2,4-триазол, похідні, алкілування, синтез, Паала–Кнорра реакція, прогноз активності

Похідні 1,2,4-триазолу привертають до себе пильну увагу науковців, які займаються цілеспрямованим пошуком нових оригінальних субстанцій для впровадження у фармацевтичне виробництво. Неабияким стимулом для українських вчених стало успішне використання вітчизняного оригінального засобу Тіотріазолін, розробленого запорізькими вченими [1, 2].

Одним із головних напрямів у фармацевтичній хімії є модифікація будови лікарських речовин, у результаті чого може бути досягнуто поліпшення властивостей або їх зміна. Загальноприйняті підходи до формування 1,2,4-триазольного кільця дають змогу на етапі синтезу ключових інтермедіатів вводити замісники в гетероциклічне кільце. Плануючи структури для синтезу, ми звернули увагу на дані про високий фармакологічний потенціал 4-амінопохідних. Зокрема серед них виявлено речовини з аналгетичною [3], протигрибковою [4], антимікробною [5–7] та антиоксидантною дією [8]. Певні результати було одержано й у наших попередніх дослідженнях [9, 10]. З огляду на дані літератури та власний досвід щодо пошуку біологічно активних речовин (БАР) серед похідних 3-меркапто-1,2,4-триазолу, було обрано для синтезу як базова структура, що містить замісники – меркаптогрупу в 3 положенні (з метою подальшого алкілування), аміногрупу – в 4 положенні (з наступною модифікацією у пірольний цикл) та бензольний залишок у 5 положенні.

Мета дослідження – синтезувати ряд нових похідних 3-меркапто-4-аміно-5-бензил-1,2,4-триазол, довести їх будову фізико-хімічними методами та спланувати фармакологічний скринінг за допомогою програми PASS.

Матеріали та методи дослідження

Спектри ЯМР¹H синтезованих сполук записано на приладі Bruker-300 (Німеччина), робоча частота 300 МГц, розчинник ДМСО-*d*₆, внутрішній стандарт – ТМС, дані елементного аналізу відповідають розрахунковим даним. Прогноз фармакологічної активності здійснено з використання програми PASS (Росія).

4-Аміно-3-меркапто-5-бензил-1,2,4-триазол(4Н) 4. Синтезовано за методикою [11]. Вихід – 51%, $T_{пл}$ – 206–8 °С. Спектр ПМР: 13,03, 1H, с, SH; 7,04–6,81, 5H, м, Ar-H; 5,42, 2H, с, NH₂; 4,82, 2H, с, CH₂.

4-Аміно-5-бензил-1,2,4-триазол(4Н)-3-ілтїоацетаніліди (6 а–ж, табл. 1) (загальна методика синтезу). До розчину 0,002 Моль **5** в 20 мл етанолу додають 20 мл 0,002М водного розчину калію гідроксиду. До одержаного розчину при перемішуванні додають розчин 0,002 Моль відповідного хлорацетанілідів **6**. Реакційну суміш нагрівають зі зворотним холодильником упродовж 1 год, після чого виливають в 200 мл

води. Осад, що випав, відфільтровують, промивають водою, сушать, перекристалізують з етанолу.

2-[5-Бензил-4-(1*H*-1-піроліл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-ілтіо]ацетаніліди (7 *a-ж*, табл. 1) (загальна методика). До розчину 0,005 Моль 7 *a-ж* в 40 мл оцтової кислоти додають 0,005 Моль 2,5-диметокситетрагідрофурана. Реакційну суміш нагрівають зі зворотним холодильником протягом 1 год, охолоджують та виливають в 200 мл води. Осад, що випав, відфільтровують, промивають водою, сушать, перекристалізують з етанолу.

Результати дослідження та обговорення

Синтез вихідної речовини – 3-меркапто-4-аміно-5-бензил-1,2,4-триазолу-4*H* здійснено за загальноприйнятою методикою, описаною в літературі [9]. Стартовою речовиною згідно з цим методом обрано етиловий естер фенолацетатної кислоти **1**, який піддавали гідразінолізу з одержанням відповідного гідразиду **2**. На наступній стадії під дією сірководню одержано відповідний калій дитіокарбамінат **3**, що внаслідок взаємодії з надлишком гідразин гідрату циклізується у цільовий аміно-триазол **4** (схема). Фізико-хімічні властивості речовини **4** відповідають наведеним у літературі [11].

С х е м а

Першим етапом хімічних перетворень ключового напівпродукту стало його алкілювання. Як алкілюючі агенти було застосовано аніліди хлорацетатної кислоти **5**. Алкілювання здійснено за стандартних умов алкілювання – лужний каталіз у спиртовому середовищі. У результаті алкілювання одержано речовини **6 a-ж**, які після виділення та очищення були піддані наступній модифікації – у відповідні піролілпохідні **7 a-ж**. Для цієї реакції нами була використана циклізація за Паалем-Кнорром. Циклізацію виконували дією 2,5-диметокситетрагідрофурана в середовищі ацетатної кислоти. Кінцеві продукти одержано із задовільними виходами (табл. 1), вони мають чіткі температури плавлення та є індивідуальними за даними хроматографічних досліджень.

Про успішність усіх відтворених хімічних перетворень свідчили результати вимірювання спектрів ЯМР¹H.

У спектрі вихідного триазолу **4** присутні синглетні сигнали протонів меркапто-групи за 13,03 м. ч., метиленової – 5,42 м. ч., аміногрупи – 5,04 м. ч. Ароматичні протони бензольного залишку виявляються як мультиплет за 7,04–6,81 м. ч. Це повністю збігається з наведеними в літературі даними [11].

Т а б л и ц я 1

Виходи, температури плавлення синтезованих речовин

Сполука	R ¹	R ²	R ³	Вихід, %	T _{пл} , °C
6 а	H	H	H	75,2	165–7
6 б	3-Cl	H	H	67,4	156–8
6 в	4-Et	H	H	68,9	170–2
6 г	3-OMe	H	H	59,2	122–4
6 д	4-OEt	H	H	61,3	189–91
6 е	2-Me;	4-Me	H	68,1	179–81
6 ж	2-Me	4-Me	6-Me	68,5	190–2
7 а	H	H	H	82,4	130–2
7 б	3-Cl	H	H	79,2	129–31
7 в	4-Et	H	H	80,1	138–40
7 г	3-OMe	H	H	77,7	111–2
7 д	4-OEt	H	H	78,1	156–8
7 е	2-Me;	4-Me	H	79,9	146–8
7 ж	2-Me	4-Me	6-Me	77,3	181–3

Алкілювання меркаптогрупи супроводжується деякими змінами на спектрах сполук **6 а–ж** (табл. 2). Очікувано зникає сигнал протону меркаптогрупи, водночас з'являються сигнали протонів залишку ацетанлідів – загальними для всіх речовин є сигнали протонів амідної групи на ділянці 9,48–10,33 м. ч. та суми тіометиленової та метиленової групи бензильних залишків, що накладаються один на одного за 4,06–4,09 м. ч.

Т а б л и ц я 2

Сигнали протонів у спектрах ЯМР¹H сполук **6 а–ж**, **σ**, м. ч.

Сполука	NH, с, 1H	Ar-H	NH ₂ , 2H, с	S-CH ₂ , с, 2H	CH ₂ Ph, 2H, с	Інші
6 а	10,33	7,57–7,06, 10H, м	5,97	4,08, 4H, с		—
6 б	9,89	7,49–6,74, 9H, м	5,94	4,10, 4H,с		—
6 в	10,25	7,45–7,16, 9H, м	5,96	4,06, 4H, с		2,56, 2H, кв, CH ₂ , 1,16, 3H, т, CH ₃
6 г	10,30	7,28–6,66, 9H, м	5,94	4,09, 4H, с		3,72, 3H, с, OCH ₃
6 д	10,06	7,46–6,88, 9H, м	5,95	4,07, 6H, м (+OCH ₂)		1,32, 3H, т, CH ₃
6 е	10,01	7,72–7,24, 8H,м	5,96	4,08, 4H, с		2,21, 6H, с 2x CH ₃
6 ж	9,48	7,25–6,85, 7H, м	5,94	4,08, 4H, с		2,51, 3H, с, 2,21, 6H, с 3x CH ₃

Окрім того, збільшується інтенсивність та додаються групи сигналів ароматичних протонів за рахунок анілідних залишків відповідно до кількості та розташування замісників. В усіх спектрах залишаються присутніми сигнали протонів аміногрупи (5,94–5,97 м. ч.).

Модифікація амінопохідних **6 а–ж** у піролілзаміщені речовини **7 а–ж** супроводжується такими змінами у спектрах ЯМР¹H: замість сигналу аміногрупи з'являються триплетні сигнали магнітноеквівалентних метинових протонів пірольного кільця (протони положень 3, 4) за 6,30–6,31 м. ч. Щодо другої пари протонів пірольного кільця (у положеннях 2, 5), то їх неможливо виділити з поміж інших сигналів ароматичних протонів, у яких збільшується інтегральна інтенсивність на два протони, і саме збільшення інтегральної інтенсивності окремих сигналів (здебільшого дублетних за 7,21–7,24 м. ч.) дає можливість довести їх присутність (табл. 3).

Сигнали протонів у спектрах ЯМР¹H сполук 7 а–ж, б, м. ч.

Сполука	NH, с, 1H	Ar-H	Pyrrole 2,5, 2H, д	Pyr 3,4, 2H, т	S-CH ₂ , с, 2H	CH ₂ Ph 2H, с	Інші
7 а	10,33	7,55–7,08, 12H, м		6,23	3,88	4,09	–
7 б	10,52	7,40–6,96, 11H, м		6,24	3,90	4,10	–
7 в	10,24	7,45–7,00, 11H, м		6,23	3,88	4,07	2,54, 2H, кв, CH ₂ , 1,14, 3H, т, CH ₃
7 г	10,31	7,23–6,47, 11H, м		6,23	3,88	4,01	3,31, 3H, с, OCH ₃
7 д	10,17	7,44–6,96, 11H, м		6,23	3,88	4,05	3,98, 2H, кв, OCH ₂ , 1,30, 3H, т, CH ₃
7 е	9,58	7,26–7,02, 10H, м		6,24	3,89	4,08	2,49, 3H, с, 2,12, 3H, с 2х CH ₃
7 ж	9,51	7,24–6,23, 9H, м		6,23	3,90	4,08	2,50, 3H, с, 2,12, 6H, с 3х CH ₃

Слід зазначити, що для цієї групи речовин тіометиленові та метиленові протони реєструються окремо у вигляді синглетів за 3,88–3,90 м. ч. та 4,05–4,10 м. ч. відповідно.

Для планування фармакологічного скринінгу було здійснено прогнозування потенційних видів фармакологічної активності з використанням програми PASS-прогноз [12]. Виконані дослідження свідчать, що амінопохідні та їх синтетичні послідовники значно відрізняються за можливим спектром впливу на організм. Так, для всіх піролілпохідних переважаючим у спектрі дії є вплив на ЦНС, зокрема пригнічення моноаміноксидази. Щодо речовин **6 а–ж**, вірогідність їх активності виявилась дуже невисокою та обмежується здебільшого помірними антиоксидантними властивостями.

Висновки

1. З метою спрямованого синтезу біологічно активних речовин здійснено синтез 3-меркапто-4-аміно-5-бензил-1,2,4-триазолу-4H, його алкілювання анілідами хлороцтової кислоти та наступну модифікацію аміногрупи у пірольний залишок за реакцією Пааля–Кнорра.

2. Хімічні перетворення об'єктивно та надійно підтверджено методом спектроскопії ЯМР¹H – алкілювання меркаптогрупи за зникненням сигналу її протону та появи сигналів протонів ацетанілідних залишків, циклізація у пірольний цикл – появою додаткових специфічних сигналів ароматичних протонів.

3. Попередній прогноз фармакологічної активності дав змогу спланувати фармакологічний скринінг синтезованих речовин на предмет пошуку у них активності відносно ЦНС.

ЛІТЕРАТУРА

1. Мытник З. Н., Колесник Ю. М. Тиотриазолин – гордость отечественной медицины и фармации // Запорожский мед. журн. – 2010. – Т. 12, № 5. – С. 7–9.
2. Мазур И. А., Волошин Н. А., Визир В. А. и др. Тиотриазолин, тиодарон в лечении сердечно-сосудистой патологии. – Запорожье: Печатный мир, 2012. – 300 с.
3. Goyal P. K., Bhandari A., Rana A. C., Jain C. B. Synthesis, characterization and analgesic activity of some 4H-1,2,4-triazole derivatives // Int. J. Chem. Tech. Res. – 2010. – V. 2, N 4. – P. 1992–1997.
4. Gupta A. K., Prachand S., Patel A., Jain S. Synthesis of some 4-amino-5-(substituted-phenyl)-4H-[1,2,4] triazole-3-thiol derivatives and antifungal activity // Int. J. Pharm. Life Sci. – 2012. – V. 3, N 7. – P. 1848–1857.
5. Shridhar A. H., Keshavayya J., Hoskeri J. H. Synthesis, characterization and pharmacological studies of novel bis 1,3,4-oxadiazole and 1,2,4-triazole derivatives // Der Chemica Sinica. – 2011. – V. 2, N 4. – P. 106–114.
6. Martin A., Verna A. K. Synthesis, Characterization And Evaluation of Anti-Inflammatory Activity of Some Novel 1,2,4-Triazoles // Int. J. Med. Nanotech. – 2014. – V. 1, N 1. – P. 10–17.
7. Parjanya K. S., Neetu S., Amita V., Abhinav K. J. Synthesis, characterization and in vitro biological evaluation of a series of 1,2,4-triazoles derivatives & triazole based schiff bases // Der Pharma Chemica. – 2014. – V. 6, N 3. – P. 153–160.
8. Ayah A. H., Firas H. Synthesis, characterization and antioxidant activity of some 4-amino-5-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives // Int. J. Appl. Sci. Tech. – 2014. – V 4, N 2. – P. 202–211.
9. Saidov N. B., Kadamov I. M., Georgiyants V. A. The synthesis of new 3-phenacylmethylthio-4-aryl-5-phenylaminomethyl-1,2,4-triazoles(4H) as potenyal neurotropic agents // ЖОрФХ. – 2013. – Т. 11, № 1 (41). – С. 44–48.

10. Саидов Н. Б., Кадамов И. М., Георгиянц В. А., Таран А. В. Планирование, синтез и фармакологическая активность алкильных производных 3-меркапто-4-фенил-5-ариламинометил-1,2,4-триазола-4Н) // Хим.-фарм. журн. – 2013. – Т. 47, № 11. – С. 11–15.

11. Canşız A., Koparır M., Demirdağ A. Synthesis of some new 4,5-substituted-4H-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives. // Molecules. – 2004. – V. 9, N 4. – P. 204–212.

12. Програма PASS [Электронный ресурс]. – Режим доступа: ibmc.msk.ru/PASS/PASSASS.html

Надійшла до редакції 20. 05. 2015.

Н. Б. Саидов¹, В. А. Георгиянц², Н. В. Гарная²

¹Таджикский национальный университет, г. Душанбе

²Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

СИНТЕЗ НОВЫХ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ 3-МЕРКАПТО-4-АМИНО-5-БЕНЗИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛА-4Н

Ключевые слова: 3-меркапто-4-амино-5-бензил-1,2,4-триазол, производные, алкилирование, синтез, Пааля–Кнорра реакция, прогноз активности

АННОТАЦИЯ

Общепринятые подходы к формированию 1,2,4-триазольного цикла позволяют на этапе синтеза ключевых интермедиатов вводить заместители в гетероциклическое кольцо. В продолжение предыдущих исследований в работе описан синтез производных 3-меркапто-4-амино-5-бензил-1,2,4-триазола-4Н.

Целью исследования был синтез ряда новых производных 3-меркапто-4-амино-5-бензил-1,2,4-триазола, подтверждение их структуры физико-химическими методами и планирование фармакологического скрининга с помощью программы PASS.

Исходным веществом для синтеза выбран этиловый эфир фенилуксусной кислоты, который подвергался гидразинолизу с получением соответствующего гидразида. На следующей стадии под действием сероуглерода получен соответствующий калий дитиокарбаминат, который в результате взаимодействия с избытком гидразин гидрата циклизуется в целевой 3-меркапто-4-амино-5-бензил-1,2,4-триазол-4Н. Первым этапом химических превращений ключевого интермедиата стало его алкилирование анилидами хлоруксусной кислоты в условиях щелочного катализа. По реакции Пааля–Кнорра аминогруппа в синтезированных алкилтиопроизводных 4-амино-5-бензил-1,2,3-триазола-4Н была модифицирована в пиррольный цикл действием 2,5-диметокситетрагидрофурана в среде уксусной кислоты.

Строение синтезированных веществ доказано спектроскопией ЯМР¹H. Об успешном алкилировании меркаптогруппы свидетельствует исчезновение ее сигнала на спектрах и появление сигналов протонов ацетанилидных остатков. Модификация аминопроизводных в пирролилзамещенные соединения сопровождается появлением триплетных сигналов магнитноэквивалентных метиновых протонов пиррольного кольца (протоны положений 3, 4) при 6,30 м. д. Сигналы второй пары пиррольных протонов накладываются на сигналы других ароматических протонов.

Для планирования фармакологического скрининга осуществлено прогнозирование потенциального спектра фармакологической активности с использованием программы PASS. Прогноз показал, что для всех пирролилпроизводных преимущественным в спектре действия является влияние на ЦНС, а вероятная активность их синтетических предшественников ограничивается умеренными антиоксидантными свойствами.

SYNTHESIS OF NEW POTENTIAL BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCES AMONG 3-MERCAPTO-4-AMINO-5-BENZYL-1,2,4-TRIAZOL-4H DERIVATIVES

Key words: 3-mercapto-4-amino-5-benzyl-1,2,4-triazole, derivatives, alkylation, synthesis, Paal-Knorr reaction, activity prediction

ABSTRACT

Conventional approaches to the formation of 1,2,4-triazole ring allow to introduce different substituents into the heterocyclic ring during the synthesis of key intermediates stage. In continuation of previous studies the synthesis of 3-mercapto-4-amino-5-benzyl-1,2,4-triazole-4H derivatives is described.

The aim of investigation was synthesis of a series of new derivatives of 3-mercapto-4-amino-5-benzyl-1,2,4-triazole, proving their structure by physico-chemical methods and planning of pharmacological screening using PASS.

Phenylacetic acid ethyl ester has been used for the synthesis as starting substance. It was subjected to hydrazinolysis to receive an appropriate hydrazide. In the next stage substance obtained was processed with hydrogen disulfide and appropriate potassium ditiokarbaminat has been received, which by reaction with an excess of hydrazine hydrate has been cyclised into a target 3-mercapto-4-amino-5-benzyl-1,2,4-triazol-4H. The first stage of chemical transformation reactions of key intermediate was its alkylation with chloroacetanilides under alkaline catalysis. By Paal-Knorr reaction the amino group in the synthesized alkylthio-4-amino-5-benzyl-1,2,4-triazole-4H was modified into pyrrole ring by the action of 2,5-dimethoxytetrahydrofuran in acetic acid medium.

The structure of the compounds synthesized has been proved by ¹H NMR spectroscopy. The successful alkylation of mercapto group indicates the disappearance of its proton signal at the spectra and appearance of the acetanilide residues protons signals. Modification of the amino derivatives into corresponding pyrrolyl substituted has been accompanied by the appearance of the triplet signals of magnet equivalent methyne protons of the pyrrole ring (protons at positions 3.4) at 6.30 ppm. The signals of the second pyrrole protons pair overlap with other aromatic protons signals.

For the planning of pharmacological screening previous prognosis of the potential pharmacological activity spectrum has been carried out using software PASS. The prognosis showed that for all pyrrolyl substituted substances predominant in the spectrum of action was the influence on the central nervous system, and the probability of the activity of their synthetic precursors mainly limited to moderate antioxidant properties.

Електронна адреса для листування з авторами: vgeor@mail.ru