

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

УДК 547.792'367-116

О. А. БІГДАН, канд. фарм. наук, В. В. ПАРЧЕНКО, д-р фарм. наук, проф.

Запорізький державний медичний університет

СИНТЕЗ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ДЕЯКИХ ПОХІДНИХ

5-(3-ФТОРФЕНІЛ)-4-МЕТИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОЛУ

Ключові слова: S-алкілпохідні 5-(3-фторфеніл)-4-метил-1,2,4-триазол-3-тіолу, синтез, фізико-хімічні властивості, перетворення

O. A. BIHDAN, V. V. PARCHENKO

Zaporizhzhia State Medical University

SYNTHESIS AND PHYSICAL-CHEMICAL PROPERTIES OF SOME

5-(3-FLUOROPHENYL)-4-METHYL-1,2,4-TRIAZOLE-3-THIOL DERIVATIVES

Key words: S-alkyl derivatives, 5-(3-fluorophenyl)-4-methyl-1,2,4-triazole-3-thiols, synthesis, physical-chemical properties, transformations

Гетероциклічна система 1,2,4-триазолу протягом багатьох десятиліть залишається об'єктом пильної уваги науковців різних напрямів досліджень. Цей факт має аргументоване пояснення завдяки наявності у зазначеного гетероциклу широкого спектра властивостей, які приваблюють різних учених. Перш за все, це низька токсичність самої системи 1,2,4-триазолу та різних її похідних [1], по-друге, наявність різноманітних видів біологічної активності у заміщених 1,2,4-триазолу [2], а присутність у молекулах похідних 1,2,4-триазолу багатьох реакційних центрів дає змогу модифікувати їх за бажанням науковців [3].

Безумовно, дослідженнями системи 1,2,4-триазолу займаються учені практично у всьому світі, але найбільшої уваги заслуговують досягнення вітчизняних учених, яким вдалося, починаючи із самого початку, зареєструвати в Україні нові оригінальні лікарські препарати. Не викликає жодних сумнівів і набуває популярності серед дослідників оригінальна спроба поєднання різних типових «фрагментів-фармакофорів» із ядром 1,2,4-триазолу [4, 5].

Подібним чином утворено багато нових перспективних речовин [6]. У зв'язку з цим, питання дослідження властивостей сполук, утворених за рахунок поєднання 1,2,4-триазолу зі саме фторфенільними замісниками, залишаються своєчасними, актуальними, мають теоретичну і практичну значущість.

Таким чином, метою нашої роботи було синтезувати та дослідити ряд нових 5-(3-фторфеніл)-4-метил-1,2,4-триазол-3-тіолів за атомом сульфуру, вивчити фізико-хімічні властивості неописаних раніше сполук.

Матеріали та методи дослідження

Хімічні назви сполук наведено згідно з номенклатурою IUPAC (1979 рік) і рекомендаціями IUPAC (1993 рік). Дослідження фізико-хімічних властивостей одержаних сполук здійснювали згідно з методами, які наведено у Державній фармакопеї України. Температуру плавлення визначали на автоматичному приладі для визначення температури плавлення OptiMelt Stanford Research Systems MPA100 (США). Елементний склад нових сполук було встановлено на елементному аналізаторі Elementar Vario L cube (CHNS) (стандарт – сульфаніламід). Дані елементного аналізу відповідають розрахованим. ¹H-ЯМР-спектри сполук записано за допомогою спектрометра «Mercury 400», розчинник – DMSO-d₆,

© О. А. Бігдан, В. В. Парченко, 2017

внутрішній стандарт – тетраметилсилан (TMS), і розшифровували за допомогою комп'ютерної програми SpinWorks. Хромато-мас-спектри реєстрували на спектрометрі Agilent 6890N/5973N/FID (Agilent Technologies) із мікропотоківим перемикачем Діна. Колонка № 1 – кварцова капілярна HP-5MS 0,25 мм x 30 м, вихід колонки під'єднано до детектора іонізації в полум'ї, № 2 – кварцова капілярна DB-17MS 0,25 мм x 30 м, кінець колонки безпосередньо входить у мас-спектрометр. Температура інжектора – 250 °С, інтерфейса мас-спектрометра (Transfer line) – 280 °С, джерела іонів – 230 °С, квадруполя – 150 °С. Режим іонізації – електронний удар, енергія електронів – 70 еВ, напруга електропоможувача – на 200 В більше, ніж при Autotune (автоматична настройка шкали мас). Діапазон сканування 40–750 а. о. м., поріг – 110, швидкість сканування – 2,11 скан/сек. Режим програмування температури термостата: 70 °С – 2 хв, потім підйом до 210 °С зі швидкістю 45 °С/аб, потім підйом до 310 °С зі швидкістю – 06 °С/аб та витримування за цієї температури 18,22 хв. Тиск газу-носія (гелію) на вході в першу колонку – 26,00 psi, другу – 19,30 psi.

Результати дослідження та обговорення

Синтез здійснювали методом алкілування з подальшим отриманням нижченаведених сполук. Раніше відмічалось, що вихідною речовиною багатьох фторфенілпохідних 1,2,4-триазол-3-тіолів може бути гідразид 3-фторфенілбензойної кислоти. У цьому разі як вихідну сполуку ми використали саме цю речовину, перетворюючи яку за загальновідомою методикою, було одержано сполуку *1* (рис. 1).

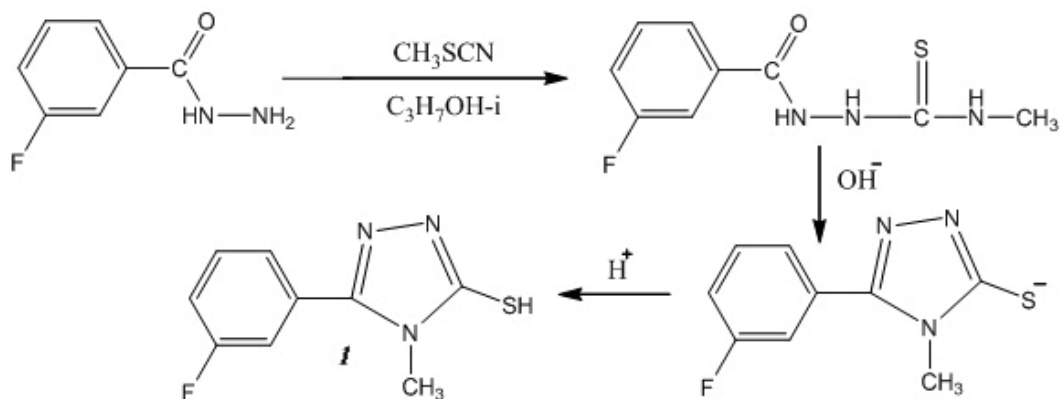


Рис. 1. Синтез 5-(3-фторфеніл)-4-метил-1,2,4-триазол-3-тіолів

Слід зазначити, що 5-(3-фторфеніл)-4-метил-1,2,4-триазол-3-тіол (*1*, рис. 1) являє собою індивідуальну кристалічну речовину білого кольору, яка розчинна в органічних розчинниках та нерозчинна у воді. Для проведення аналізу вона очищена перекристалізацією з ізопропанолу.

У подальшому ми вважали за доцільне одержати ряд нових 3-алкілтіо-5-(3-фторфеніл)-4-метил-1,2,4-триазолів. Як алкілюючі агенти ми використовували ряд відповідних бромалканів (рис. 2). Реакцію виконували за загальновідомою методикою.

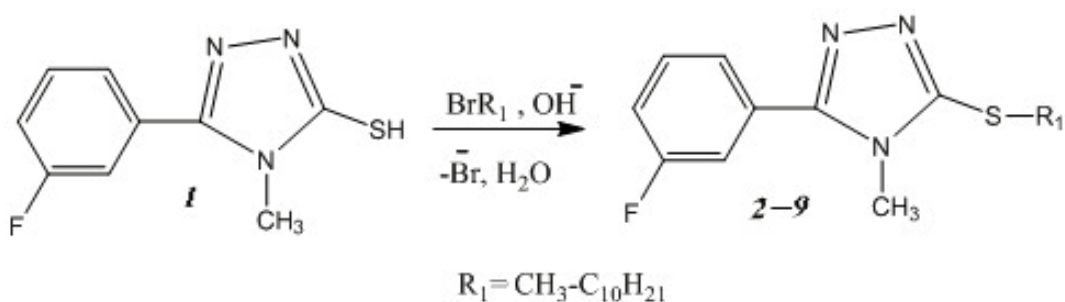


Рис. 2. Синтез 3-алкілтіо-5-(3-фторфеніл)-4-метил-1,2,4-триазолів

Одержані при цьому 3-алкілтіо-5-(3-фторфеніл)-4-метил-1,2,4-триазолі являють індивідуальні кристалічні речовини білого (2, 4–9), світло-жовтого (3) кольору, які розчинні в органічних розчинниках та нерозчинні у воді. Після перекристалізації із суміші метанол–вода 2:1, сполуки (2–9, рис. 2) було піддано фізико-хімічним випробуванням.

Наступним етапом нашої роботи було дослідити взаємодію 5-(3-фторфеніл)-4-метил-1,2,4-триазол-3-тіолу з дибромпропаном та дибромбутаном (рис. 3). У цьому разі реакцію алкілування здійснювали за відомою методикою. Але для проходження реакції в еквімолекулярних співвідношеннях потрібно було додавати подвійний надлишок вихідної сполуки 1 та натрій гідроксиду (рис. 3).

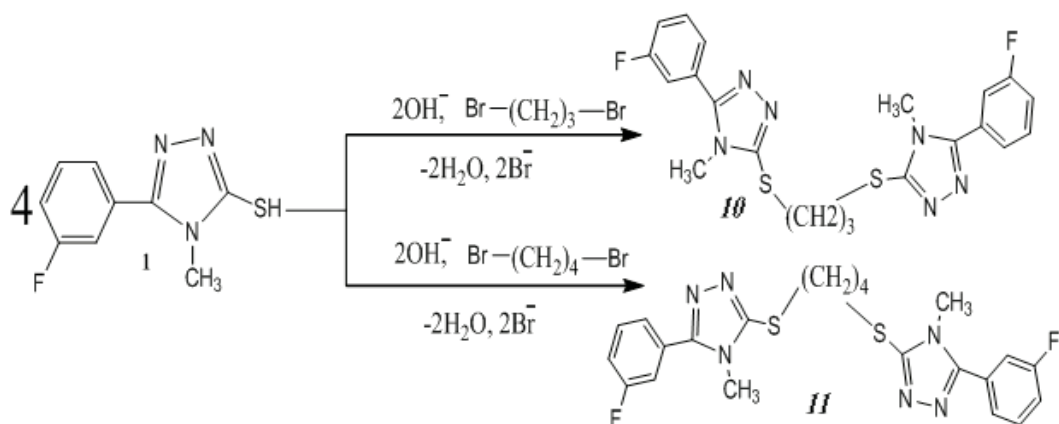


Рис. 3. Синтез 1,4-біс((5-(3-фторфеніл)-4-метил-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)пропану та 1,4-біс((5-(3-фторфеніл)-4-метил-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)бутану

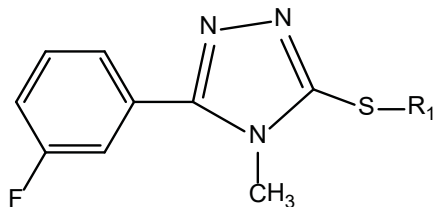
За результатами експерименту одержано дві неописані раніше у літературі індивідуальні сполуки (10, 11, рис. 3) білого кольору, розчинні в органічних розчинниках та нерозчинні у воді. Процес кристалізації здійснено у середовищі ізопропанолу.

Вихід продукту реакції 1,4-біс((5-(3-фторфеніл)-4-метил-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)пропану (10, рис. 3) становить 75%. $T_{\text{пл}} = 162\text{--}164\text{ }^{\circ}\text{C}$. Знайдено, %: С – 54,46; Н – 4,37; N – 18,41; S – 13,79. $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_6\text{S}_2$. Розраховано, %: С – 55,00; Н – 4,40; N – 18,33; S – 13,99. Вихід продукту реакції 1,4-біс((5-(3-фторфеніл)-4-метил-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)бутану (11, рис. 3) становить 70%. $T_{\text{пл}} = 159\text{--}161\text{ }^{\circ}\text{C}$. Знайдено, %: С – 55,63; Н – 4,65; N – 17,84; S – 13,61. $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_6\text{S}_2$. Розраховано, %: С – 55,91; Н – 4,69; N – 17,78; S – 13,57.

Використовуючи комплексний підхід із застосуванням сучасних фізико-хімічних методів аналізу, підтверджено будову 5-(3-фторфеніл)-4-метил-1,2,4-триазол-3-тіолу (1), 3-алкілтіо-5-(3-фторфеніл)-4-метил-1,2,4-триазолів (2–9), 1,4-біс((5-(3-фторфеніл)-4-метил-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)пропану (10) та 1,4-біс((5-(3-фторфеніл)-4-метил-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)бутану (11).

Т а б л и ц я 1

Фізико-хімічні константи 3-алкілтіо-5-(3-фторфеніл)-4-метил-1,2,4-триазолів



Сполука	R ₁	T _{пл} , °C	Брутто-формула	Вихід, %
1	H	151–153	C ₉ H ₈ FN ₃ S	88
2	C ₃ H ₇	84–86	C ₁₂ H ₁₄ FN ₃ S	63
3	C ₄ H ₉	51–53	C ₁₃ H ₁₆ FN ₃ S	71
4	C ₅ H ₁₁	62–64	C ₁₄ H ₁₈ FN ₃ S	88
5	C ₆ H ₁₃	63–65	C ₁₅ H ₂₀ FN ₃ S	87
6	C ₇ H ₁₅	77–79	C ₁₆ H ₂₂ FN ₃ S	94
7	C ₈ H ₁₇	72–74	C ₁₇ H ₂₄ FN ₃ S	86
8	C ₉ H ₁₉	80–82	C ₁₈ H ₂₆ FN ₃ S	92
9	C ₁₀ H ₂₁	74–76	C ₁₉ H ₂₈ FN ₃ S	90

Продовження табл. 1

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
1	51,41	3,88	19,88	15,40	51,66	3,85	20,08	15,32
2	57,21	5,55	16,74	12,71	57,35	5,61	16,72	12,76
3	58,88	6,07	15,83	12,03	58,84	6,08	15,84	12,08
4	59,94	6,52	15,01	11,44	60,19	6,49	15,04	11,48
5	61,33	6,92	14,33	10,97	61,40	6,87	14,32	10,93
6	62,25	7,19	13,66	10,44	62,51	7,21	13,67	10,43
7	63,53	7,50	13,09	10,02	63,52	7,53	13,07	9,97
8	64,39	7,77	12,55	9,59	64,44	7,81	12,53	9,56
9	65,31	8,08	12,05	9,16	65,29	8,07	12,02	9,17

Константи ^1H -ЯМР-спектрів 5-(3-фторфеніл)-4-метил-1,2,4-триазол-3-тіолу (*I*), 3-алкілтіо-5-(3-фторфеніл)-4-метил-1,2,4-триазолів (2–9), 1,4-біс((5-(3-фторфеніл)-4-метил-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)пропану (*10*) та 1,4-біс((5-(3-фторфеніл)-4-метил-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)бутану (*11*)

№ сполуки	^1H -ЯМР, DMSO- d_6 , δ ppm
<i>1</i>	3,47 (s, 3H, CH ₃), 7,35 (m, 1H, Ar-H), 7,53 (m, 3H, Ar-H), 13,89 (s, 1H, SH)
<i>2</i>	0,99 (t, 3H, CH ₃), 1,70 (m, 2H, CH ₂), 3,13 (t, 2H, CH ₂), 3,59 (s, 3H, CH ₃), 7,36 (m, 1H, Ar-H), 7,55 (m, 3H, Ar-H)
<i>3</i>	0,87 (t, 3H, CH ₃), 1,39 (m, 2H, CH ₂), 1,61 (m, 2H, CH ₂), 3,14 (t, 2H, CH ₂), 3,59 (s, 3H, CH ₃), 7,36 (m, 1H, Ar-H), 7,54 (m, 3H, Ar-H)
<i>4</i>	0,84 (t, 3H, CH ₃), 1,31 (m, 4H, CH ₂), 1,66 (m, 2H, CH ₂), 3,14 (t, 2H, CH ₂), 3,58 (s, 3H, CH ₃), 7,35 (m, 1H, Ar-H), 7,54 (m, 3H, Ar-H)
<i>5</i>	0,83 (t, 3H, CH ₃), 1,24 (m, 4H, CH ₂), 1,38 (m, 2H, CH ₂), 1,67 (m, 2H, CH ₂), 3,14 (t, 2H, CH ₂), 3,59 (s, 3H, CH ₃), 7,35 (m, 1H, Ar-H), 7,55 (m, 3H, Ar-H)
<i>6</i>	0,83 (t, 3H, CH ₃), 1,24 (m, 6H, CH ₂), 1,36 (m, 2H, CH ₂), 1,66 (m, 2H, CH ₂), 3,14 (t, 2H, CH ₂), 3,59 (s, 3H, CH ₃), 7,35 (m, 1H, Ar-H), 7,54 (m, 3H, Ar-H)
<i>7</i>	0,83 (t, 3H, CH ₃), 1,24 (m, 8H, CH ₂), 1,36 (m, 2H, CH ₂), 1,66 (m, 2H, CH ₂), 3,14 (t, 2H, CH ₂), 3,59 (s, 3H, CH ₃), 7,35 (m, 1H, Ar-H), 7,55 (m, 3H, Ar-H)
<i>8</i>	0,81 (t, 3H, CH ₃), 1,22 (m, 10H, CH ₂), 1,31 (m, 2H, CH ₂), 1,66 (m, 2H, CH ₂), 3,13 (t, 2H, CH ₂), 3,59 (s, 3H, CH ₃), 7,34 (m, 1H, Ar-H), 7,55 (m, 3H, Ar-H)
<i>9</i>	0,81 (t, 3H, CH ₃), 1,21 (m, 12H, CH ₂), 1,36 (m, 2H, CH ₂), 1,66 (m, 2H, CH ₂), 3,13 (t, 2H, CH ₂), 3,59 (s, 3H, CH ₃), 7,34 (m, 1H, Ar-H), 7,54 (m, 3H, Ar-H)
<i>10</i>	2,12 (m, 2H, CH ₂), 3,26 (t, 4H, CH ₂), 3,61 (t, 6H, CH ₃), 7,35 (m, 2H, Ar-H), 7,54 (m, 6H, Ar-H)
<i>11</i>	1,83 (t, 4H, CH ₂), 3,19 (t, 4H, CH ₂), 3,59 (s, 6H, CH ₃), 7,39 (m, 2H, Ar-H), 7,54 (m, 6H, Ar-H)

Продовжуючи аналізувати константи ^1H -ЯМР-спектрів синтезованих речовин (*I–II*), слід зазначити чіткі відмінності у сигналах протонів сполук різних класів. Так, спектр сполуки 5-(3-фторфеніл)-4-метил-1,2,4-триазол-3-тіолу (*I*, рис. 4) характеризується трипротонним синглетом метильної групи 1,2,4-триазолового ядра за 3,47 м. ч. Протони 3-фторфенільного радикала проявляються у вигляді двох поширених двопротонних мультиплетів за 7,35 м. ч. та 7,53 м. ч., а протон –SH-групи проявляється у слабкому полі як однопротонний синглет за 13,89 м. ч.

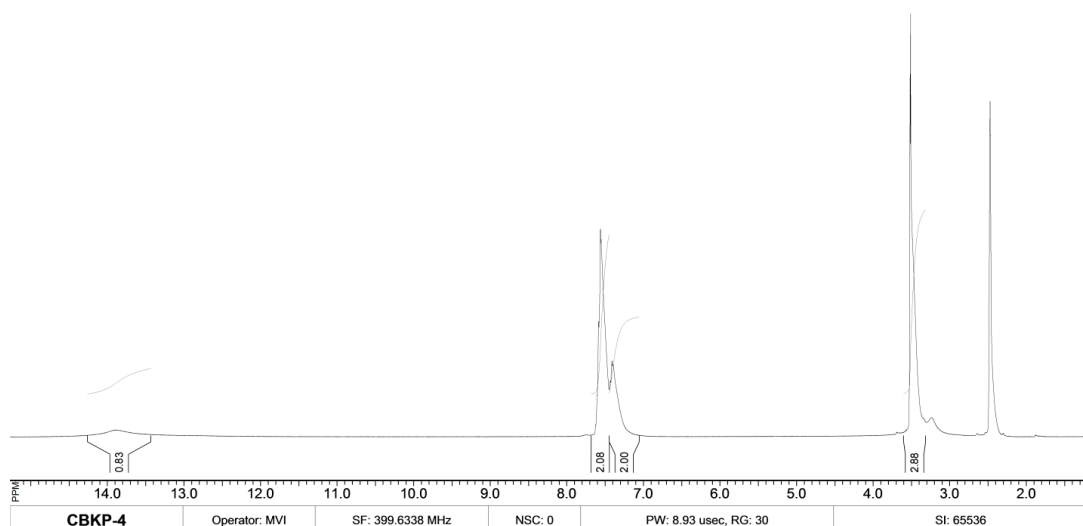


Рис. 4. ^1H -ЯМР-спектр 5-(3-фторфеніл)-4-метил-1,2,4-триазол-3-тіолу (1)

Структуру 3-пропілтіо-5-(3-фторфеніл)-4-метил-1,2,4-триазолу (2, рис. 5) також підтверджено даними ^1H -ЯМР-спектроскопії. Так, на ЯМР-спектрі наявні характерні сигнали протонів н-пропільного фрагмента у вигляді двох двопротонних триплетів ($-\text{CH}_2$ -груп) за 1,70 та 3,13 м. ч. та одного трипротонного триплету метильної групи – 0,99 м. ч. Важливим є той факт, що на спектрі не реєструється вищезазначений однопротонний сиглет $-\text{SH}$ -групи, а це, в свою чергу, вказує на однозначний перебіг реакції алкілювання.

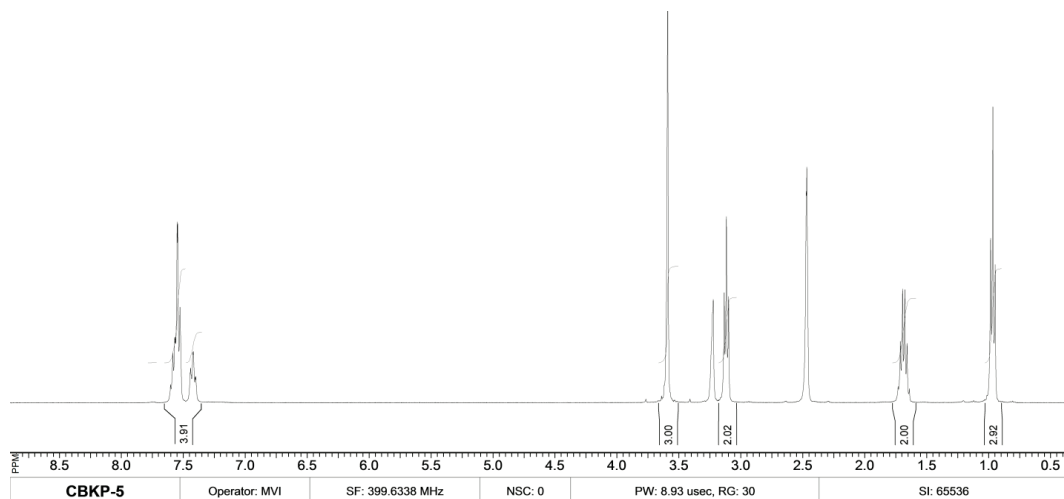


Рис. 5. ^1H -ЯМР-спектр 3-пропілтіо-5-(3-фторфеніл)-4-метил-1,2,4-триазолу (2)

У подальшому утворення саме 1,4-біс((5-(3-фторфеніл)-4-метил-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)пропану (10, рис. 6.) підтверджено даними ЯМР-спектрів. На спектрі сполуки 10 відсутні сигнали однопротонних сиглетів $-\text{SH}$ групи (12,0–14,0 м. ч.), натомість реєструються протони трьох метиленових груп (н-пропільний фрагмент) у вигляді двопротонного мультиплету при 2,12 м. ч. та двох екранованих двопротонних триплетів при 3,26 м. ч.

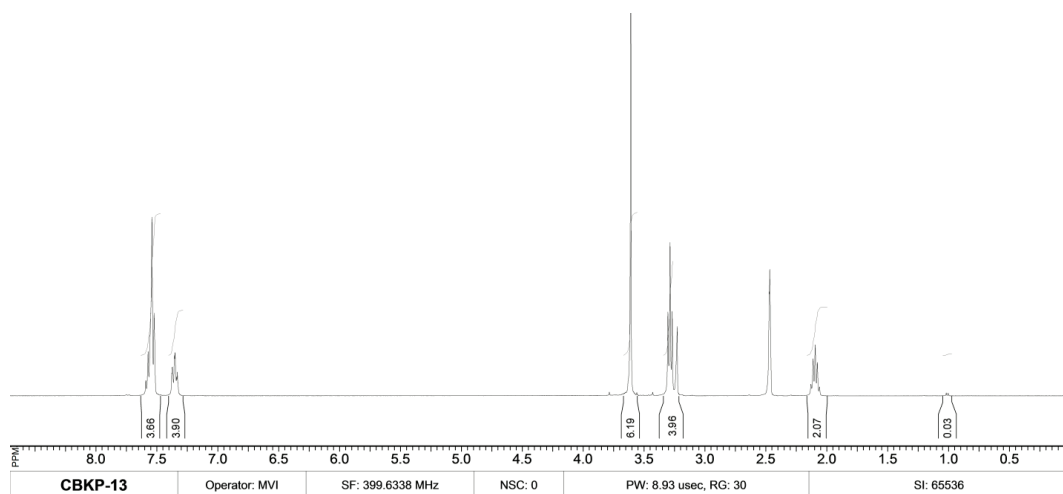


Рис. 6. ^1H -ЯМР-спектр 1,4-біс((5-(3-фторфеніл)-4-метил-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)пропану (10)

Індивідуальність синтезованих сполук (I–II) підтверджено хроматографічно, константи піків псевдомолекулярних йонів синтезованих сполук співпадають із розрахованими значеннями молекулярних мас (табл. 3).

Т а б л и ц я 3

Константи піків псевдомолекулярних йонів 5-(3-фторфеніл)-4-метил-1,2,4-триазол-3-тіолу (1), 3-алкілтіо-5-(3-фторфеніл)-4-метил-1,2,4-триазолів (2–9), 1,4-біс((5-(3-фторфеніл)-4-метил-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)пропану (10) та 1,4-біс((5-(3-фторфеніл)-4-метил-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)бутану (11)

№ сполуки	Точна маса	[MH] m/z
1	209	210
2	251	252
3	265	266
4	279	280
5	293	294
6	307	308
7	321	322
8	335	336
9	349	350
10	458	459
11	472	473

В и с н о в к и

1. Вперше синтезовано 5-(3-фторфеніл)-4-метил-1,2,4-триазол-3-тіол, який у подальшому було використано як вихідну сполуку під час синтезу нових 3-алкілтіо-5-(3-фторфеніл)-4-метил-1,2,4-триазолів, 1,4-біс((5-(3-фторфеніл)-4-метил-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)пропану та 1,4-біс((5-(3-фторфеніл)-4-метил-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)бутану.

2. Комплексними фізико-хімічними методами аналізу підтверджено будову синтезованих сполук, а їхню індивідуальність доведено хроматографічно.

Список використаної літератури

1. Сафонов А. А. Вивчення гострої токсичності 4-(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів методом *invivo* // Фармац. журн. – 2016. – № 2. – С. 98–102.
2. Пат. 32765 Україна, C07D 249/00 A61K 31/4196. Солі 1,2,4-триазол-3-ілтіоацетатної кислоти, що виявляють антигіпоксичну та протинабрякову активність щодо набряку мозку, обумовленого широкосмуговою вібрацією / Є. Г. Книш, О. І. Панасенко, В. В. Парченко, А. Г. Каплаушенко, А. С. Гоцуля, С. М. Куліш, Т. М. Каплаушенко. – Заявл. 04. 02. 2008; Опубл. 26. 05. 2008, Бюл. № 10.
3. Щербина Р. О. Аналіз фармакологічної активності похідних 1,2,4-триазолу // Фармац. часопис. – 2014. – № 4. – С. 145–150.
4. *Khanage Shantaraman G., Mohite Popat B., Pandhare Ramadas B., Raju Appala S.* Synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of 3,5 diphenyl-1H-1,2,4-triazole containing pyrazole function // *Biointerface Res. Appl. Chem.* – 2012. – V. 2, Issue 3. – P. 313–319.
5. Кучерявий Ю. М. Пошук потенційних протидіабетичних засобів серед деяких 3-тіопохідних 5-(феноксиметил)-4-R-1,2,4-триазол-3-тіонів // Акт. питання фармац. мед. науки та практики. – 2016. – № 2. – С. 15–19.
6. *Gotsulya A. S.* Synthesis, physical and chemical research of alkyl-, heteryl derivatives of 7'-((4-ethyl-5-thio-4H-1,2,4-triazoles-3-yl)methyl)-theophylline // Там само. – 2016. – № 2 (21). – С. 10–14.

Надійшла до редакції 17 лютого 2017 року.

А. А. Бигдан, В. В. Парченко

Запорожский государственный медицинский университет

СИНТЕЗ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ

ПРОИЗВОДНЫХ 5-(3-ФТОРФЕНИЛ)-4-МЕТИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТИОЛОВ

Ключевые слова: S-алкилпроизводные 5-(3-фторфенил)-4-метил-1,2,4-триазол-3-тиола, синтез, физико-химические свойства, превращения

А Н Н О Т А Ц И Я

Исследованиями системы 1,2,4-триазола занимаются ученые практически во всем мире, но наибольшего внимания заслуживают достижения отечественных ученых, которым удалось, начиная с самого начала, зарегистрировать в Украине новые оригинальные лекарственные препараты. Не вызывает сомнений и приобретает популярность среди исследователей оригинальная попытка сочетания различных типовых «фрагментов–фармакофоров» с ядром 1,2,4-триазола.

Цель нашей работы – синтезировать и исследовать ряд новых 5-(3-фторфенил)-4-метил-1,2,4-триазол-3-тиолов по атому серы, изучить физико-химические свойства неописанных ранее соединений.

Химические названия соединений приведены согласно номенклатуре IUPAC (1979 год) и рекомендациям IUPAC (1993 год). Исследования физико-химических свойств полученных соединений проводили согласно методам, которые приведены в Государственной фармакопее Украины. Температуру плавления определяли на автоматическом приборе для определения температуры плавления OptiMelt Stanford Research Systems MPA100 (производство США). Элементный состав новых соединений был установлен на элементном анализаторе Elementar Vario L cube (CHNS) (стандарт – сульфаниламид). Данные элементного анализа соответствуют рассчитанным.

¹H-ЯМР-спектры соединений были записаны с помощью спектрометра «Mercury 400», растворитель – DMSO-d₆, внутренний стандарт – тетраметилсилан (TMS), и расшифровывали с помощью компьютерной программы SpinWorks. Хромато-масс-спектры регистрировали на спектрометре Agilent 6890N/5973N/FID производства Agilent Technologies с микропоточковым переключателем Дина.

По результатам эксперимента получены одиннадцать неописанных ранее в литературе индивидуальных соединений светло-желтого и белого цвета, растворимые в органических растворителях и нерастворимые в воде. Процесс кристаллизации осуществляли в среде изопропанола.

Используя комплексный подход с применением современных физико-химических методов анализа, подтверждено строение 5-(3-фторфенил)-4-метил-1,2,4-триазол-3-тиола, 3-алкилтио-5-(3-фторфенил)-4-метил-1,2,4-триазола, 1,4-бис((5-(3-фторфенил)-4-метил-1,2,4-триазол-3-ил)тио)пропана и 1,4-бис((5-(3-фторфенил)-4-метил-1,2,4-триазол-3-ил)тио)бутана.

Индивидуальность синтезированных соединений подтверждена хроматографически, константы пиков псевдомолекулярных ионов синтезированных соединений совпадают с вычисленными значениями молекулярных масс.

Нами впервые синтезирован 5-(3-фторфенил)-4-метил-1,2,4-триазол-3-тиол, который в дальнейшем был использован в качестве исходного соединения при синтезе новых 3-алкилтио-5-(3-фторфенил)-4-метил-1,2,4-триазола, 1,4-бис((5-(3-фторфенил)-4-метил-1,2,4-триазол-3-ил)тио)пропана и 1,4-бис((5-(3-фторфенил)-4-метил-1,2,4-триазол-3-ил)тио)бутана. Комплексными физико-химическими методами анализа подтверждено строение синтезированных соединений, а их индивидуальность доказана хроматографически.

O. A. Bihdan, V. V. Parchenko

Zaporizhzhia State Medical University

SYNTHESIS AND PHYSICAL-CHEMICAL PROPERTIES OF SOME
5-(3-FLUOROPHENYL)-4-METHYL-1,2,4-TRIAZOLE-3-THIOL DERIVATIVES

Key words: S-alkylderivatives, 5-(3-fluorophenyl)-4-methyl-1,2,4-triazole-3-thiols, synthesis, physical-chemical properties, transformations

A B S T R A C T

There are engaged scientists practically from all over the world to the 1,2,4-triazole system research but the greatest attention deserve the achievements of domestic scientists who managed from the very beginning to register new original medicines in Ukraine. There is no doubt that the original attempt of combining various typical fragments with the nucleus of 1,2,4-triazole is gaining popularity among researchers.

The purpose of our work was to synthesized and investigate a row of new 5-(3-fluorophenyl)-4-methyl-1,2,4-triazole-3-thiols by a Sulfur atom, to study the physical-chemical properties of previously unsubscribed compounds.

The chemical names of the compounds are given in accordance with the IUPAC nomenclature (1979) and the IUPAC recommendations (1993). Investigations of the physical-chemical properties of the obtained compounds were carried out according to the methods which are given in the State Pharmacopoeia of Ukraine. The melting point was

determined on an automatic device for determining the melting point OptiMelt Stanford Research Systems MPA100 (USA). The elemental structure of the new compounds was established on the element analyzer Elementar Vario L cube (CHNS) (standard – sulfanilamide). The data of elemental analysis correspond to the calculated. The ^1H NMR-spectra of the compounds were recorded using a «Mercury 400» spectrometer, the solvent DMSO- d_6 , the internal standard – tetramethylsilane (TMS) and decrypted using the SpinWorks computer program. Chromate-mass spectra were recorded on an Agilent 6890N/5973N/FID spectrometer produced by Agilent Technologies with a Dean microflow switch.

By the experiment results there were obtained eleven previously unidentified individual compounds light yellow and white color which are soluble in organic solvents and insoluble in water. The crystallization process was carried out in isopropanol.

Using a complex approach with the use of modern physical-chemical methods of analysis we confirmed the structure of 5-(3-fluorophenyl)-4-methyl-1,2,4-triazole-3-thiol, 3-alkylthio-5-(3-fluorophenyl)-4-methyl-1,2,4-triazole, 1,4-bis((5-(3-fluorophenyl)-4-methyl-1,2,4-triazole-3-yl)thio)propane and 1,4-bis((5-(3-fluorophenyl)-4-methyl-1,2,4-triazole-3-yl)thio)butane.

The individuality of the synthesized compounds was confirmed chromatographically, the constants peaks of the pseudo molecular ions of the synthesized compounds coincide with the calculated values of the molecular masses.

We first synthesized 5-(3-fluorophenyl)-4-methyl-1,2,4-triazol-3-thiol which was further used as a starting material in the synthesis of new 3-alkylthio-5-(3-fluorophenyl)-4-methyl-1,2,4-triazole, 1,4-bis((5-(3-fluorophenyl)-4-methyl-1,2,4-triazol-3-yl)thio)propane and 1,4-bis((5-(3-fluorophenyl)-4-methyl-1,2,4-triazol-3-yl)thio)butane. Complex physical-chemical methods of analysis confirmed the structure of synthesized compounds.

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