

*А.С.ГОЦУЛЯ, асистент, О.І.ПАНАСЕНКО, д-р фармац. наук, професор,
Є.Г.КНИШ, д-р фармац. наук, професор, Є.С.ПРУГЛО, асистент*

Запорізький державний медичний університет

СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА ГОСТРА ТОКСИЧНІСТЬ 2-[5-R-4-(2-МЕТОКСИФЕНІЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛТІО]-1-АРИЛЕТАНОЛІВ

Ключові слова: 1,2,4-тріазол, арилетаноли, синтез, гостра токсичність

Прогрес сучасної медицини та фармації значною мірою визначається відкриттям нових біологічно активних сполук. Серед значної кількості органічних сполук окремим пунктом можна виділити азотовмісні гетероцикли, зокрема похідні 1,2,4-тріазолу як високоефективні фармакологічно активні сполуки з незначною токсичністю. Сьогодні в медичній практиці вже застосовують препарати, похідні 1,2,4-тріазолу з протигрибковою (флуконазол, ітраконазол, позаконазол, альбаконазол, воріконазол, терконазол), анксиолітичною (альпразолам, рілмазафон, лорпіпразол), протипухлинною (анастрозол, летрозол), антиметичною (апрепітант) та антимиґренозною (ризатриптан) дією [5]. Відомо також, що вторинні спирти (адреналін, мезатон, анаприлін) виявляють високу фармакологічну активність [3, 4]. Тому синтез 2-[5-R-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-1-арилетанолів має значний інтерес для одержання біологічно активних сполук [4, 5].

Метою роботи був синтез нових 2-[5-R-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-1-арилетанолів, вивчення фізико-хімічних властивостей та гострої токсичності.

Матеріали та методи дослідження

В якості вихідних речовин нами були обрані 2-[4-(2-метоксифеніл)-5-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-1-арилетанони, де R – метил або феніл. Зазначені сполуки були відновлені за допомогою натрію боргідриду з додаванням еквімолекулярної кількості натрію гідроксиду. Реакцію проводили протягом 24 год при кімнатній температурі. Реакційну суміш підкислювали кислотою ацетатною, осаді отриманих сполук відфільтровували.

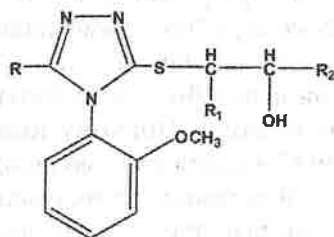
2-[4-(2-метоксифеніл)-5-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-1-арилетанони, які містять залишок 4-нітрофенацилброміду, відновлювали за методикою, суть якої полягає в тому, що як розчинник застосовували диметилформамід, а розчин лугу та натрію боргідрид додавали з такою швидкістю, щоб рівень рН середовища не перевищував 9, а температура реакційної суміші не піднімалася вище за 25 °С. Після додавання всієї кількості натрію боргідриду реакційну суміш залишали на 24 год при кімнатній температурі, потім підкислювали кислотою ацетатною, осад синтезованих сполук відфільтровували.

Отримані сполуки – білі або жовті кристалічні речовини, що розчинні в органічних розчинниках, розчинах лугів та важко розчинні у воді. Для подальшого аналізу отримані сполуки були очищені за допомогою кристалізації з суміші води, очищеної з етанолом або кислотою ацетатною, або з кислоти ацетатної за наявності диметилформаміду або з ізобутанолу.

Фізико-хімічні константи синтезованих сполук наведено в таблиці.

Таблиця

2-[5-R-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-1-арилетаноли



№ сполуки	R	R ₁	R ₂	Т пл., °С	Бруто-формула	Вихід, %
1	2	3	4	5	6	7
1	CH ₃	H	C ₆ H ₅	197–199	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₂ S	79
2	CH ₃	H	C ₆ H ₄ CH ₃ -4	154–156	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₂ S	61
3	CH ₃	H	C ₆ H ₃ CH ₃ -2-CH ₃ -5	197–199	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₂ S	53
4	CH ₃	H	C ₆ H ₄ OCH ₃ -3	138–140	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	74
5	CH ₃	H	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	125–131	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	76
6	CH ₃	H	C ₆ H ₃ OCH ₃ -2-OCH ₃ -5	154–159	C ₂₀ H ₂₃ N ₃ O ₄ S	59
7	CH ₃	H	C ₆ H ₄ C ₆ H ₅	87–89	C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O ₂ S	64
8	CH ₃	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	169–171	C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O ₂ S	63
9	C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅	226–228	C ₂₃ H ₂₁ N ₃ O ₂ S	58
10	C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₄ OCH ₃ -3	151–153	C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O ₃ S	65
11	C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	108–111	C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O ₃ S	68
12	C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	197–199	C ₂₃ H ₂₀ N ₄ O ₄ S	64
13	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	220–222	C ₂₉ H ₂₃ N ₃ O ₂ S	62

Продовження таблиці

№ сполуки	Знайдено, %				Обчислено, %			
	C	П	N	S	C	П	N	S
1	8	9	10	11	12	13	14	15
1	63,36	5,58	12,34	9,37	63,32	5,61	12,31	9,39
2	64,18	5,98	11,79	9,05	64,20	5,95	11,82	9,02
3	65,03	6,29	11,34	8,66	65,01	6,27	11,37	8,68
4	61,41	5,74	11,27	8,65	61,44	5,70	11,31	8,63
5	55,94	4,67	14,53	8,32	55,95	4,70	14,50	8,30
6	59,81	5,76	10,44	8,01	59,83	5,77	10,47	7,99
7	69,01	5,52	10,09	7,64	69,04	5,55	10,06	7,68
8	69,07	5,52	10,09	7,64	69,04	5,55	10,06	7,68
9	68,49	5,27	10,44	7,99	68,46	5,25	10,41	7,95
10	66,46	5,38	11,06	7,41	66,49	5,35	11,07	7,40
11	66,51	5,33	9,67	7,43	66,49	5,35	9,69	7,40
12	61,57	4,47	12,52	7,17	61,59	4,49	12,49	7,15
13	72,61	5,22	8,79	6,72	72,63	5,25	8,76	6,69

Загальна методика синтезу 2-[4-(2-метоксифеніл)-5-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-1-арилетанонів

А. До розчину відповідного 2-[4-(2-метоксифеніл)-5-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-1-арилетанону (0,01 моль) в 30 мл етанолу при перемішуванні додавали еквівалентну кількість натрію гідроксиду (0,01 моль), розчиненого у мінімальній кількості води очищеної. До отриманого розчину додавали необхідну кількість натрію боргідриду (0,02 моль). Реакційну суміш залишали при кімнатній температурі на 24 год. Потім підкислювали кислотою ацетатною та отримані продукти реакції від-

фільтрували. Отримані сполуки перекристалізували із суміші етанол — вода (1:1), кислота ацетатна — вода — диметилформамід (1:1:1) або з ізобутанолу.

Б. До розчину відповідного 2-[4-(2-метоксифеніл)-5-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-1-(4-нітрофеніл)етанону (0,01 моль) в 30 мл диметилформаміду при перемішуванні додавали еквівалентну кількість натрію гідроксиду (0,01 моль), розчиненого в мінімальній кількості води очищеної. До отриманого розчину додавали необхідну кількість натрію боргідриду (0,02 моль). Причому додавання розчину натрію гідроксиду та натрію боргідриду відбувалося з такою швидкістю, щоб рН реакційного середовища не перевищувало 9, а температура реакційної суміші — 25 °С. Далі реакційну суміш залишали при кімнатній температурі на 24 год, підкислювали кислотою ацетатною та отримані продукти реакції відфільтрували. Отримані сполуки перекристалізували із суміші кислота ацетатна — вода (2:1).

Вивчення деяких фізико-хімічних властивостей синтезованих сполук проводили згідно з методами, які наведені у Державній Фармакопеї України (ДФУ, вид. 1). Температуру плавлення визначили капілярним способом на приладі ПТП (М). ІЧ-спектри ($4000\text{--}600\text{ см}^{-1}$) були зняті на спектрометрі «ALPHA-T» (КВr) спектрометра «Bruker ALPHA FT-IR». Будова синтезованих сполук підтверджена за допомогою елементного аналізатора «Elementar Vario L cube», а їх індивідуальність — за допомогою тонкошарової хроматографії, яку проводили на пластинках для тонкошарової хроматографії «Sorbfil» виробництва АТ «Сорбполімер» у системі розчинників ацетон—гексан—етилацетат (1:1:1). ПМР-спектри сполук були отримані за допомогою спектрофотометра ядерного магнітного резонансу «Varian VXR-300», розчинник — DMSO-D₆, внутрішній стандарт — тетраметилсилан.

Результати дослідження та їх обговорення

Індивідуальність одержаних сполук підтверджено методом тонкошарової хроматографії в різних системах розчинників. Будову всіх синтезованих сполук підтверджено комплексним використанням елементного аналізу, ІЧ-спектроскопії та ПМР-спектрометрії.

ІЧ-спектри сполук характеризуються наявністю смуг коливань C=N-груп у межах $1650\text{--}1610\text{ см}^{-1}$, O₂N-груп — у межах $1550\text{--}1510\text{ см}^{-1}$ і $1350\text{--}1320\text{ см}^{-1}$ (сполуки 5 та 12), та смуги коливань CS-груп — у межах $600\text{--}520\text{ см}^{-1}$. На відміну від 2-[4-(метоксифеніл)-5-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-1-арилетанонів у синтезованих сполуках виявлені характерні смуги в межах $3590\text{--}3490\text{ см}^{-1}$, які відповідають валентним коливанням OH-груп, а смуги коливання CO-груп — у межах $1725\text{--}1700\text{ см}^{-1}$ відсутні.

13 синтезованих нами речовин було піддано біологічним дослідженням з метою пошуку біологічно активних сполук та встановлення закономірності «будова — дія». Метою токсикологічних досліджень сполук, похідних 1,2,4-тріазолу, було виявлення характеру та вираженості їх ушкоджувальної дії на організм експериментальних тварин та оцінка їх безпечності.

При вивченні гострої токсичності ми обрали табличний експрес-метод за В.Б.Прозоровським. В основі методу лежить пропозиція використання досліджуваних речовин у дозах, які розміщені по логарифмічній шкалі з інтервалом 0,1.

За результатами проведених досліджень було встановлено, що сполуки, які досліджували, перебувають у межах токсичності від 187 мг/кг до 474 мг/кг.

На величину токсичності цих сполук впливають замісники за фенільною групою залишку кетону. Так, введення в четверте положення фенільного радикала нітрогрупи (сполуки 5 та 12) дещо знижує токсичність отриманих сполук. Така сама закономірність спостерігається при заміні фенільного замісника на метильний за положенням 5 тріазолового циклу. Перехід від сполуки 10 до сполуки 11

також приводив до зменшення показників гострої токсичності від 218 мг/кг до 405 мг/кг, що пов'язано з переміщенням метоксильного замісника з положення 3 в 4 фенільного радикала, який розташований за положенням R2 арилетанолу.

В и с н о в к и

На основі відповідних 2-[4-(2-метоксифеніл)-5-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-1-арилетанонів отримано 13 нових 2-[4-(2-метоксифеніл)-5-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-1-арилетанолів.

Будову отриманих сполук підтверджено за допомогою елементного аналізу, ІЧ-спектроскопії та ПМР-спектроскопії, а їх індивідуальність — методом тонкошарової хроматографії.

Досліджено фізико-хімічні властивості отриманих сполук.

Синтезовані сполуки перевірені на гостру токсичність. За результатами дослідження дану групу речовин віднесено до IV класу токсичності.

1. Георгиевский Г.В. // Фармаком. — 2006. — № 3. — С. 27–31.
2. Казицына Л.А., Кузнецкая Н.Б. Применение УФ-, ИК-, ЯМР- и МАСС-спектроскопии в органической химии / Л. А. Казицына. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Изд-во Моск. ун-та, 1979. — 236 с.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. — М.: Медицина, 1986. — Т. 1. — 621 с.; Т. 2. — 575 с.
4. Панасенко О.І. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості аміно- і тіопхідних 1,2,4-тріазолу: дис. ... д-ра фармац. наук / Панасенко О.І. — К., 2005. — 396 с.
5. Navin B. Patel, Imran H. Khan, Smita D. Rajani. // European Journal of Medicinal Chemistry. — 2010. — № 45. — P. 4293–4299.

Надійшла до редакції 27.10.2010.

А.С.Гоцуля, А.И.Панасенко, Е.Г.Кныш, Е.С.Пругло

СИНТЕЗ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ 2-[5-R-4-(2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ИЛТИО]-1-АРИЛЭТАНОЛОВ

Ключевые слова: 1,2,4-триазол, арилэтанолы, синтез, острая токсичность

Осуществлен синтез ряда 2-[4-(2-метоксифенил)-5-R-1,2,4-триазол-3-илтио]-1-арилэтанолов, структура которых подтверждена элементным анализом, ИК-спектроскопией, ПМР-спектроскопией, а их индивидуальность — методом тонкослойной хроматографии.

A.S.Gotsulya, A.I.Panasenko, Ye.G.Knysh, Ye.S.Pruglo

SYNTHESIS, PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES AND ACUTE TOXICITY
2-[4-(2-METHOXYPHENYL)-5-R-1,2,4-TRIAZOLE-3-YLTHIO]-1-ARYLETHANOLS

Key words: 1,2,4-triazol, arylethanol, synthesis, acute toxicity

S U M M A R Y

The new series of 2-[4-(2-methoxyphenyl)-5-R-1,2,4-triazole-3-ylthio]-1-arylethanol is synthesized, the structure confirmed by element analysis, IR-spectroscopy and their individuality — by the method of thin layer chromatography.