

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

УДК 543.42:547.792.057]-047.37

А. С. ГОЦУЛЯ, канд. фарм. наук, Д. П. ВЕРБА,

О. І. ПАНАСЕНКО, д-р фарм. наук, Є. Г. КНИШ, д-р фарм. наук

Запорізький державний медичний університет

СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПОХІДНИХ 4-ФЕНІЛ-5-(1Н-ПІРОЛ-2-ІЛ)-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОЛІВ

Ключові слова: пірол, 1,2,4-триазол, ацилювання, ¹Н-ЯМР-спектроскопія, фізико-хімічні властивості

A. S. GOTSULYA, D. P. VERBA, O. I. PANASENKO, Ye. G. KNYSH

Zaporizhzhia State Medical University

SYNTHESIS AND STUDY OF THE PROPERTIES OF DERIVATIVES 4-PHENYL-5-(1H-PYRROL-2-YL)-4H-1,2,4-TRIAZOLE-3-THIOLS

Key words: pyrrole, 1,2,4-triazole, acylation, ¹H-NMR-spectroscopy, physical and chemical properties

Пріоритетним завданням для сучасної фармацевтичної галузі в Україні є пошук нових потенційних біологічно активних речовин, які у майбутньому можуть бути використані для створення лікарських засобів, доступних для кожної людини.

Гетероциклічні сполуки є найпоширенішою групою органічних сполук. Вони – основна ланка більшості речовин природного походження (нуклеїнові кислоти, вітаміни, гормони, хлорофіл, алкалоїди, пеніциліни). Більшість гетероциклічних сполук має високу біологічну активність і відіграє важливу роль у процесах метаболізму. З цих причин більшість лікарських речовин містять у своїй структурі гетероцикли [1].

Аналіз наукової літератури останніх років показав, що синтез похідних піролу та 1,2,4-триазолу є перспективним у плані фармакологічного скринінгу. Ці речовини мають широкий спектр біологічної активності, залишаючись при цьому низькотоксичними [3, 4].

Таким чином, розроблення нових методів синтезу та дослідження властивостей речовин, у структурі яких буде одночасно знаходитися обидва гетероцикли – пірол та 1,2,4-триазол – є актуальним завданням сучасної хімії.

Метою роботи був синтез 4-феніл-5-(1Н-пірол-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу та його похідних, підтвердження їхньої структури, дослідження фізико-хімічних властивостей.

Матеріали та методи дослідження

Для досягнення поставленої мети використано експериментальні методи органічної хімії, а саме: синтез та фізико-хімічний аналіз із використанням ¹Н-ЯМР-спектроскопії, хромато-мас-спектрометрії та елементного аналізу. Як вихідну речовину обрано пірол. За різноманіттям та силою фармакологічних ефектів, які вона виявляє, ця структура займає гідне місце серед гетероциклічних сполук. Із піролу через низку послідовних стадій було отримано 4-феніл-5-(1Н-пірол-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіол.

Дослідження фізико-хімічних властивостей одержаних нами сполук здійснювали за методами, які наведено у Державній фармакопеї України. Температуру плавлення визначали відкритим капілярним способом на приладі МРА 100 (SRS, США). Будову речовин підтверджено за допомогою елементного аналізу на приладі Elementar Vario L cube (CHNS; Elementar Analysensysteme, Німеччина). ¹Н-ЯМР-спектри сполук було записано за допомогою спектрометра Mercury 400: розчинник – диметилсульфоксид-d₆ (ДМСО-d₆), внутрішній стандарт – тетраметилсилан (Bruker, США). Хромато-мас-спектрометричні дослідження виконували на приладі Agilent 1100 Series LC/MSD System, спосіб іонізації – хімічна іонізація за атмосферного тиску (Agilent Technologies, США).

Результати дослідження та обговорення

Визначено оптимальні умови та проведено синтез 4-феніл-5-(1*H*-пірол-2-іл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу та його нових похідних. Для одержання вихідного тіолу було використано реакції ацилювання у діетиловому етері, нуклеофільного заміщення та приєднання у спиртовому середовищі, внутрішньомолекулярної лужної гетероциклізації. Проведено реакції алкілювання. У результаті одержано ряд похідних із високими виходами. Будову отриманих сполук підтверджено методами ¹H-ЯМР-спектроскопії, хромато-мас-спектрометрії та елементного аналізу.

Синтез 2,2,2-трихлор-1-(пірол-2-іл)етанону. Реакція легко протікає без каталізатора в абсолютному етері. Розчиняють 0,31 моль свіжеперегнаного трихлорацетилхлориду у 70 мл діетилового етеру. Окремо розчиняють 0,30 моль піролу у 230 мл діетилового етеру. Розчин піролу додають по краплях за перемішування упродовж 1 год до розчину трихлорацетилхлориду без нагрівання. При цьому виділяється достатньо тепла, необхідного для перебігу реакції протягом усього часу додавання. Суміш перемішують ще 1 год, після чого додають розчин 0,20 моль K₂CO₃ у 100 мл води. Відокремлюють органічний шар та випаровують розчинник на водяній бані. Під час охолодження виділяється продукт у вигляді кристалів чорно-фіолетового кольору, які промивають трьома порціями по 30 мл охолодженого н-гексану. Продукт нерозчинний у воді, малорозчинний у спиртах, добре розчинний у диметилформаміді (ДМФА) та ДМСО. Вихід – 96%. T_{пл} = 76–77 °С.

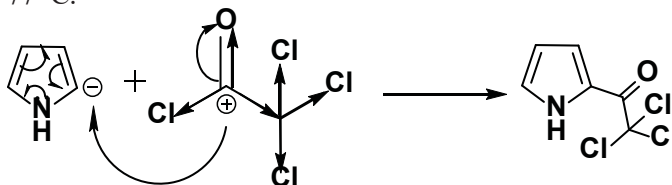


Рис. 1. Схема механізму утворення 2,2,2-трихлор-1-(пірол-2-іл)етанону

Пірол-2-карбогідрозид. 0,288 моль 2,2,2-трихлор-1-(1*H*-пірол-2-іл)етанона розчиняють у 200 мл метанолу або пропан-2-олу та додають п'ятикратний надлишок гідрозин гідрату – 1,44 моль. Кип'ять 2–3 год. Під час охолодження розчину виділяється продукт у вигляді коричневих блискучих кристалів. Речовина нерозчинна у воді, розчинна в органічних розчинниках. Вихід – 83%. T_{пл} = 221–223 °С.

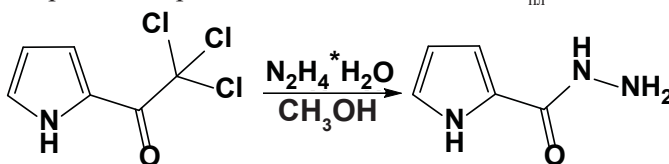


Рис. 2. Схема утворення пірол-2-карбогідрозиду

N-Феніл-2-(пірол-2-карбоніл)гідрозинкарботіоамід. До 0,24 моль 1*H*-пірол-2-карбогідрозиду, розчиненого у метанолі або пропан-2-олі, додають 0,24 моль фенілізотіоціанату і нагрівають за 110–130 °С упродовж 1–2 год. Під час охолодження виділяється жовто-білий кристалічний осад, нерозчинний у воді та розчинний в органічних розчинниках. Вихід – 98%. T_{пл} = 151–153 °С.

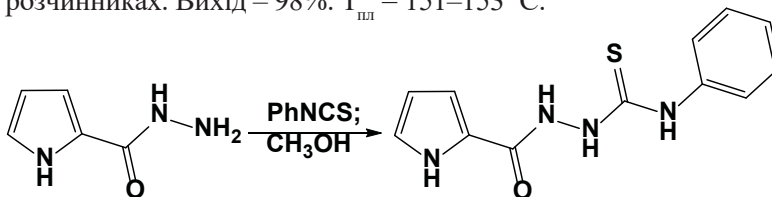


Рис. 3. Схема утворення N-феніл-2-(пірол-2-карбоніл)гідрозинкарботіоаміду

4-Феніл-5-(пірол-2-іл)-1,2,4-триазол-3-тіол. 0,23 моль *N*-феніл-2-(1H-пірол-2-карбоніл)гідразинкарботіоаміду розчиняють у розчині 0,23 моль їдкого натру в 100 мл води. Кип'ячать упродовж 1 год. Охолоджують. Додають розведеної кислоти ацетатної до повної нейтралізації розчину. Продукт реакції – біло-жовта кристалічна речовина, нерозчинна у воді, розчинна у органічних розчинниках та у розчині луку. Вихід – 80%. $T_{пл} = 238-240\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР- ^1H (400 MHz, DMSO $d_6 + \text{CCl}_4$) δ : 13.80 (с, 1H, -SH), 11.63 (д, 1H, -NH-), 7.68 – 7.23 (м, 5H, -C $_6\text{H}_5$), 6.77 (т, 1H, пірол, -NH-C $\underline{\text{H}}=\text{CH}$ -), 5.83 (т, 1H, пірол, -CH=C $\underline{\text{H}}-\text{CH}$ =), 5.20 (д, 1H, пірол, =CH-C $\underline{\text{H}}=\text{CH}$ -).

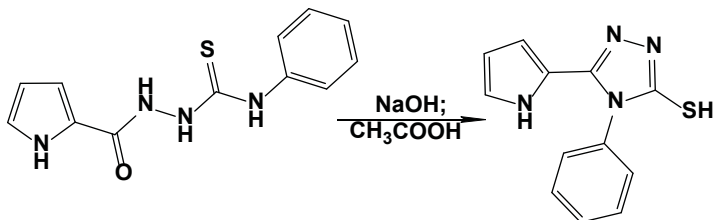


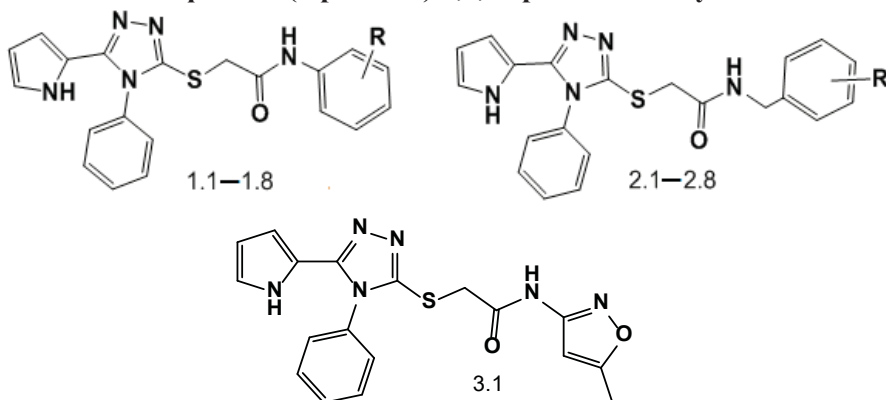
Рис. 4. Схема утворення 4-феніл-5-(пірол-2-іл)-1,2,4-триазол-3-тіолу

4-Феніл-5-(пірол-2-іл)-1,2,4-триазол-3-іл-*R*-карботіоаміди. До розчину 0,021 моль натрій гідроксиду у 30–40 мл води додають 0,02 моль 4-феніл-5-(1H-пірол-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу та перемішують до повного його розчинення. Згодом додають розчин 0,02 моль алкілувального реагенту в метанолі або пропан-2-олі.

Результати дослідження фізико-хімічних властивостей сполук наведено у табл. 1.

Т а б л и ц я 1

Фізико-хімічні властивості деяких похідних
4-феніл-5-(пірол-2-іл)-1,2,4-триазол-3-тіолу



Сполука	R	$T_{пл},\text{ }^{\circ}\text{C}$	Вихід, %	Брутто-формула
1.1	3-Cl	241–243	88	$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClN}_5\text{OS}$
1.2	4-Cl	224–226	78	$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClN}_5\text{OS}$
1.3	2-Cl	173–175	76	$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClN}_5\text{OS}$
1.4	2-Br	165–167	54	$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{BrN}_5\text{OS}$
1.5	4-Br	232–233	80	$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{BrN}_5\text{OS}$
1.6	3-Br	189–191	86	$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{BrN}_5\text{OS}$
1.7	3-F	207–209	76	$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{FN}_5\text{OS}$
1.8	4-CF $_3$	210–212	74	$\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_5\text{OS}$
2.1	3-Cl	155–157	88	$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{OS}$

Сполука	R	T _{пл} , °C	Вихід, %	Брутто-формула
2.2	4-Cl	190–191	91	C ₂₁ H ₁₈ ClN ₅ OS
2.3	2-Cl	178–180	94	C ₂₁ H ₁₈ ClN ₅ OS
2.4	2-Br	192–193	87	C ₂₁ H ₁₈ BrN ₅ OS
2.5	2-F	182–184	91	C ₂₁ H ₁₈ FN ₅ OS
2.6	4-CF ₃	178–179	89	C ₂₂ H ₁₈ F ₃ N ₅ OS
2.7	2-OCH ₃	153–155	94	C ₂₂ H ₂₁ N ₅ O ₂ S
2.8	4-OCH ₃	169–170	93	C ₂₂ H ₂₁ N ₅ O ₂ S
3.1	isoxazole	281–283	94	C ₁₈ H ₁₆ N ₆ O ₂ S

Сполуки було ідентифіковано за допомогою елементного аналізу. Результати цього дослідження наведено у табл. 2.

Т а б л и ц я 2

Результати елементного аналізу

№ сполуки	Знайдено				Обчислено			
	C	H	N	S	C	H	N	S
1.1	58,49	3,94	17,13	7,84	58,61	3,93	17,09	7,82
1.2	58,73	3,93	17,05	7,83	58,61	3,93	17,09	7,82
1.3	58,71	3,93	17,06	7,83	58,61	3,93	17,09	7,82
1.4	52,73	3,56	15,44	7,06	52,87	3,55	15,41	7,06
1.5	52,99	3,54	15,43	7,07	52,87	3,55	15,41	7,06
1.6	52,74	3,54	15,45	7,07	52,87	3,55	15,41	7,06
1.7	60,93	4,11	17,83	8,14	61,06	4,10	17,80	8,15
1.8	56,98	3,63	15,76	7,21	56,88	3,64	15,79	7,23
2.1	59,36	4,29	16,48	7,54	59,50	4,28	16,52	7,56
2.2	59,39	4,29	16,54	7,54	59,50	4,28	16,52	7,56
2.3	59,35	4,29	16,55	7,55	59,50	4,28	16,52	7,56
2.4	53,73	3,88	14,92	6,83	53,85	3,87	14,95	6,84
2.5	61,79	4,46	17,14	7,88	61,90	4,45	17,19	7,87
2.6	57,89	3,98	15,28	7,02	57,76	3,97	15,31	7,01
2.7	63,14	5,06	16,65	7,63	62,99	5,05	16,69	7,64
2.8	63,12	5,04	16,67	7,63	62,99	5,05	16,69	7,64
3.1	56,69	4,23	22,04	8,42	56,83	4,24	22,09	8,43

У табл. 3 подано результати ¹H-ЯМР-спектроскопії синтезованих сполук.

Т а б л и ц я 3

Результати ¹H-ЯМР-спектроскопії

Сполука	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO) δ, м. ч.
1.1.	11.81 (с, 1H, -NH-), 10.59 (д, 1H, пірол, -NH-), 7.76 (с, 1H, -NH-C ₆ H ₄ -Cl, -C <u>H</u> =), 7.62–7.46 (м, 5H, -C ₆ H ₅), 7.42 (д, J = 8.1 Hz, 1H, -NH-C ₆ H ₄ -Cl, =C <u>H</u> -), 7.34 (т, J = 8.0 Hz, 1H, -NH-C ₆ H ₄ -Cl, -C <u>H</u> =), 7.12 (д, J = 7.5 Hz, 1H, -NH-C ₆ H ₄ -Cl, =C <u>H</u> -), 6.84 (т, 1H, пірол, -NH-C <u>H</u> -CH=), 5.90 (т, 1H, пірол, -CH=C <u>H</u> -CH=), 5.24 (д, 1H, пірол, =CH-C <u>H</u> -C), 4.12 (с, 2H, -S-C <u>H</u> ₂ -).
1.2.	10.49 (с, 1H, -NH-), 8.39 (д, 1H, пірол, -NH-), 7.58 (м, 2H, -NH-C ₆ H ₄ -Cl), 7.43 (м, 3H, -C ₆ H ₅), 7.41 (м, 2H, -NH-C ₆ H ₄ -Cl), 7.37 (м, 2H, -C ₆ H ₅), 7.19 (м, 2H, пірол, -NH-C <u>H</u> -CH-C <u>H</u> =), 6.84 (т, 1H, пірол, -CH=C <u>H</u> -CH=), 3.99 (с, 2H, -S-C <u>H</u> ₂ -).

Сполука	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO) δ, м. ч.
1.3.	9.93 (с, 1H, -NH-), 8.01 (д, 1H, пірол, -NH-), 7.56 (д, 1H, -NH-C ₆ H ₄ -Cl), 7.48 – 7.42 (м, 5H, -C ₆ H ₅), 7.34 (д, 1H, -NH-C ₆ H ₄ -Cl), 7.27 (т, 1H, -NH-C ₆ H ₄ -Cl), 7.14 (т, 1H, -NH-C ₆ H ₄ -Cl), 7.02 (т, 1H, пірол, -NH-C ₆ H ₅), 6.94 (д, 1H, пірол, -CH=CH-C ₆ H ₅), 6.82 (т, 1H, пірол, -CH=CH-C ₆ H ₅), 4.04 (с, 2H, -S-C ₆ H ₅ -).
1.4.	9.75 (с, 1H, -NH-), 8.23 (д, 1H, пірол, -NH-), 7.91 (д, 1H, -NH-C ₆ H ₄ -Br), 7.59 – 7.43 (м, 5H, -C ₆ H ₅), 7.32 (д, 1H, -NH-C ₆ H ₄ -Br), 7.16 (т, 1H, -NH-C ₆ H ₄ -Br), 7.05 (т, 1H, -NH-C ₆ H ₄ -Br), 6.79 (т, 1H, пірол, -NH-C ₆ H ₅), 6.67 (д, 1H, пірол, -CH=CH-C ₆ H ₅), 6.44 (т, 1H, пірол, -CH=CH-C ₆ H ₅), 4.07 (с, 2H, -S-C ₆ H ₅ -).
1.5.	10.41 (с, 1H, -NH-), 8.19 (д, 1H, пірол, -NH-), 7.54 (м, 2H, -NH-C ₆ H ₄ -Br), 7.40 (м, 3H, -C ₆ H ₅), 7.38 (м, 2H, -NH-C ₆ H ₄ -Br), 7.33 (м, 2H, -C ₆ H ₅), 7.15 (м, 2H, пірол, -NH-C ₆ H ₄ -Br), 6.81 (т, 1H, пірол, -CH=CH-C ₆ H ₅), 4.00 (с, 2H, -S-C ₆ H ₅ -).
1.6.	10.44 (с, 1H, -NH-), 8.20 (д, 1H, пірол, -NH-), 7.89 (с, 1H, -NH-C ₆ H ₄ -Br, -C ₆ H ₅), 7.56 – 7.49 (м, 5H, -C ₆ H ₅), 7.44 (д, J = 8.1 Hz, 1H, -NH-C ₆ H ₄ -Br, =C ₆ H ₅), 7.30 (т, J = 8.0 Hz, 1H, -NH-C ₆ H ₄ -Br, -C ₆ H ₅), 7.18 (д, J = 7.5 Hz, 1H, -NH-C ₆ H ₄ -Br, =C ₆ H ₅), 6.81 (т, 1H, пірол, -NH-C ₆ H ₄ -Br), 6.03 (т, 1H, пірол, -CH=CH-C ₆ H ₅), 5.11 (д, 1H, пірол, =CH-C ₆ H ₅ -C), 3.98 (с, 2H, -S-C ₆ H ₅ -).
1.7.	10.47 (с, 1H, -NH-), 8.20 (д, 1H, пірол, -NH-), 7.65 (с, 1H, -NH-C ₆ H ₄ -Br, -C ₆ H ₅), 7.53 – 7.41 (м, 5H, -C ₆ H ₅), 7.26 (д, J = 8.1 Hz, 1H, -NH-C ₆ H ₄ -Br, =C ₆ H ₅), 7.18 – 7.14 (т, J = 8.0 Hz, 1H, -NH-C ₆ H ₄ -Br, -C ₆ H ₅), 7.09 (д, J = 7.5 Hz, 1H, -NH-C ₆ H ₄ -Br, =C ₆ H ₅), 6.83 (т, 1H, пірол, -NH-C ₆ H ₄ -Br), 5.97 (т, 1H, пірол, -CH=CH-C ₆ H ₅), 5.07 (д, 1H, пірол, =CH-C ₆ H ₅ -C), 3.89 (с, 2H, -S-C ₆ H ₅ -).
1.8.	10.68 (с, 1H, -NH-), 8.39 (д, 1H, пірол, -NH-), 7.78 (д, 1H, -NH-C ₆ H ₄ -CF ₃ , =C ₆ H ₅), 7.76 (д, 1H, -NH-C ₆ H ₄ -CF ₃ , -C ₆ H ₅), 7.69 (д, 1H, -NH-C ₆ H ₄ -CF ₃ , =C ₆ H ₅), 7.67 (д, 1H, -NH-C ₆ H ₄ -CF ₃ , -C ₆ H ₅), 7.56 (м, 2H, -C ₆ H ₅), 7.44 (м, 3H, -C ₆ H ₅), 7.21 (т, 1H, пірол, -NH-C ₆ H ₄ -CF ₃), 7.17 (д, 1H, пірол, =CH-C ₆ H ₅ -), 6.85 – 6.82 (т, 1H, пірол, -NH-C ₆ H ₄ -CF ₃), 4.05 (с, 2H, -S-C ₆ H ₅ -).
2.1.	8.76 (д, 1H, -NH-), 8.38 (д, 1H, пірол, -NH-), 7.63 (д, 1H, -NH-CH ₂ -C ₆ H ₄ -Cl, -C ₆ H ₅), 7.57 (т, 1H, -NH-CH ₂ -C ₆ H ₄ -Cl, =C ₆ H ₅), 7.45 (с, 1H, -NH-CH ₂ -C ₆ H ₄ -Cl, -C ₆ H ₅), 7.44 (д, 1H, -NH-CH ₂ -C ₆ H ₄ -Cl, -C ₆ H ₅), 7.34 – 7.17 (м, 5H, -C ₆ H ₅), 6.84 (т, 1H, пірол, -NH-C ₆ H ₄ -Cl), 5.91 (т, 1H, пірол, -CH=CH-C ₆ H ₅), 5.23 (д, 1H, пірол, =CH-C ₆ H ₅ -C), 4.28 (д, 2H, -NH-C ₆ H ₄ -), 3.92 (с, 2H, -S-C ₆ H ₅ -).
2.2.	8.75 (д, 1H, -NH-), 8.39 (д, 1H, пірол, -NH-), 7.57 – 7.44 (м, 5H, -C ₆ H ₅), 7.34 (м, 2H, -NH-CH ₂ -C ₆ H ₄ -Cl), 7.26 (м, 2H, -NH-CH ₂ -C ₆ H ₄ -Cl), 7.22 – 7.20 (м, 2H, пірол, -NH-C ₆ H ₄ -Cl), 6.85 (д, 1H, пірол, -CH=CH-C ₆ H ₅), 4.26 (д, 2H, -NH-C ₆ H ₄ -), 3.86 (с, 2H, -S-C ₆ H ₅ -).
2.3.	8.94 (д, 1H, -NH-), 7.83 (д, 1H, пірол, -NH-), 7.72 – 7.42 (м, 5H, -C ₆ H ₅), 7.33 (д, 1H, -NH-CH ₂ -C ₆ H ₄ -Cl), 7.23 – 7.22 (м, 2H, -NH-CH ₂ -C ₆ H ₄ -Cl), 7.12 (д, 1H, -NH-CH ₂ -C ₆ H ₄ -Cl), 7.06 – 7.04 (м, 2H, пірол, -NH-C ₆ H ₄ -Cl), 6.83 (т, 1H, пірол, -CH=CH-C ₆ H ₅), 4.61 (д, 2H, -NH-C ₆ H ₄ -), 3.97 (с, 2H, -S-C ₆ H ₅ -).
2.4.	8.76 (д, 1H, -NH-), 8.39 (д, 1H, пірол, -NH-), 7.59 – 7.54 (м, 5H, -C ₆ H ₅), 7.36 (д, 1H, -NH-CH ₂ -C ₆ H ₄ -Br), 7.36 – 7.30 (м, 2H, -NH-CH ₂ -C ₆ H ₄ -Br), 7.22 (д, 1H, -NH-CH ₂ -C ₆ H ₄ -Br), 7.19 (м, 2H, пірол, -NH-C ₆ H ₄ -Br), 6.85 (т, 1H, пірол, -CH=CH-C ₆ H ₅), 4.30 (д, 2H, -NH-C ₆ H ₄ -), 3.91 (с, 2H, -S-C ₆ H ₅ -).
2.5.	8.63 (д, 1H, -NH-), 8.18 (д, 1H, пірол, -NH-), 7.59 – 7.41 (м, 5H, -C ₆ H ₅), 7.35 (д, 1H, -NH-CH ₂ -C ₆ H ₄ -F), 7.26 – 7.21 (м, 2H, -NH-CH ₂ -C ₆ H ₄ -F), 7.12 (д, 1H, -NH-CH ₂ -C ₆ H ₄ -F), 7.09 – 7.02 (м, 2H, пірол, -NH-C ₆ H ₄ -F), 6.82 (т, 1H, пірол, -CH=CH-C ₆ H ₅), 4.34 (д, 2H, -NH-C ₆ H ₄ -), 3.84 (с, 2H, -S-C ₆ H ₅ -).
2.6.	8.74 (с, 1H, -NH-), 8.19 (д, 1H, пірол, -NH-), 7.62 (д, 1H, -C ₆ H ₄ -CF ₃ , =C ₆ H ₅), 7.58 (д, 1H, -C ₆ H ₄ -CF ₃ , -C ₆ H ₅), 7.47 (д, 1H, -C ₆ H ₄ -CF ₃ , =C ₆ H ₅), 7.42 (д, 1H, -C ₆ H ₄ -CF ₃ , -C ₆ H ₅), 7.18 (м, 5H, -C ₆ H ₅), 6.80 (т, 1H, пірол, -NH-C ₆ H ₄ -CF ₃), 5.86 (д, 1H, пірол, =CH-C ₆ H ₅ -), 5.25 (т, 1H, пірол, -NH-C ₆ H ₄ -CF ₃), 4.38 (д, 2H, -NH-C ₆ H ₄ -), 3.91 (с, 2H, -S-C ₆ H ₅ -).
2.7.	8.54 (с, 1H, -NH-), 8.38 (д, 1H, пірол, -NH-), 7.63 (д, 1H, -C ₆ H ₄ -OCH ₃ , =C ₆ H ₅), 7.45 (т, 1H, -C ₆ H ₄ -OCH ₃ , -C ₆ H ₅), 7.22 (т, 1H, -C ₆ H ₄ -OCH ₃ , =C ₆ H ₅), 7.18 (д, 1H, -C ₆ H ₄ -OCH ₃ , -C ₆ H ₅), 6.94 (м, 5H, -C ₆ H ₅), 5.91 (т, 1H, пірол, -NH-C ₆ H ₄ -OCH ₃), 5.23 (д, 1H, пірол, =CH-C ₆ H ₅ -), 5.18 (т, 1H, пірол, -NH-C ₆ H ₄ -OCH ₃), 4.22 (д, 2H, -NH-C ₆ H ₄ -), 3.97 (с, 2H, -S-C ₆ H ₅ -), 3.78 (с, 3H, -C ₆ H ₄ -OCH ₃ -).
2.8.	8.51 (с, 1H, -NH-), 8.17 (д, 1H, пірол, -NH-), 7.57 (д, 1H, -C ₆ H ₄ -OCH ₃ , =C ₆ H ₅), 7.44 (д, 1H, -C ₆ H ₄ -OCH ₃ , -C ₆ H ₅), 7.16 (д, 1H, -C ₆ H ₄ -OCH ₃ , =C ₆ H ₅), 7.14 (д, 1H, -C ₆ H ₄ -OCH ₃ , -C ₆ H ₅), 6.80 (м, 5H, -C ₆ H ₅), 5.96 (т, 1H, пірол, -NH-C ₆ H ₄ -OCH ₃), 5.31 (д, 1H, пірол, =CH-C ₆ H ₅ -), 5.24 (т, 1H, пірол, -NH-C ₆ H ₄ -OCH ₃), 4.21 (д, 2H, -NH-C ₆ H ₄ -), 3.79 (с, 2H, -S-C ₆ H ₅ -), 3.72 (с, 3H, -C ₆ H ₄ -OCH ₃ -).
3.1.	11.70 (с, 1H, -NH-), 11.15 (д, 1H, пірол, -NH-), 7.61 – 7.42 (м, 5H, -C ₆ H ₅), 6.75 (с, 1H, ізоксазол, -C ₆ H ₅), 6.60 (т, 1H, пірол, -NH-C ₆ H ₄ -), 5.85 (т, 1H, пірол, -CH=CH-C ₆ H ₅), 5.25 (д, 1H, пірол, =CH-C ₆ H ₅ -C), 3.99 (с, 2H, -S-C ₆ H ₅ -), 2.40 (с, 3H, ізоксазол, -CH ₃ -).

Висновок

Вперше здійснено синтез та одержано з високими виходами сімнадцять 4-феніл-5-(пірол-2-іл)-1,2,4-триазол-3-іл-R-карботіоамідів, досліджено їхні фізико-хімічні властивості. Встановлено структуру синтезованих сполук за допомогою сучасних фізико-хімічних методів аналізу. Одержана група сполук являє собою цікавий об'єкт для подальших біологічних досліджень, що пов'язано з появою в молекулі ацетамідного фрагмента.

Список використаної літератури

1. *Ara M. A., Zhiwei L., Vojislava P.* An *ab-initio* study of pyrrole and imidazole arylamides // *J. Serb. Chem. Soc.* – 2013. – N 78 (11). – P. 1789–1795.
2. *Mosaad S., Mochamed R. A., El-Domany R. H.* Synthesis of certain pyrrole derivatives as antimicrobial agents // *Acta Pharm.* – 2009. – N 59. – P. 145–158.
3. *Mostafa M. Ghorab, Fatma A. Ragab, Helmy I. Heiba, Hebaallah M. Agha.* Synthesis of Some Novel Sulfonamides Containing Biologically Active Alkanoic Acid, Acetamide, Thiazole, and Pyrrole Moieties of Expected Antitumor and Radiosensitizing Activities // *J. Basic. Appl. Chem.* – 2011. – V. 1, N. 2. – P. 8–14.
4. *Nosulenko I. S., Voskoboynik O. Yu., Berest G. G., Safronyuk S. L., Kovalenko S. I., Katsev A. V., Sinyak R. S., Palchikov V. O.* Synthesis and antiviral activity of [(9-R₁-10-R₂-3-R₂-oxo-2-H-[1,2,4]-triazino[2,3-O]quinazolin-6-yl)thio] acetamides derivatives with the fragments of carcass amines // *Журн. орг. фармац. хімії.* – 2014. – Т. 12, № 1 (45). – С. 17–27.
5. *Said A. El-Feky, Hamdy K. T., Mustafa T. U.* Synthesis, molecular modeling and anti-inflammatory screening of novel fluorinated quinoline incorporated benzimidazole derivatives using the Pfitzinger reaction // *J. Fluorine Chemistry.* – 2014. – N 161. – P. 87–94.
6. *Saidov N. B., Georgiyants V. A., Demchenko A. M.* The synthesis of new biologically active substances among 4-amino-5-alkyl-1,2,4-triazole-(4H)-3-yl-thioacetanilides and their chemical modification // *Вісн. фармації.* – 2015. – № 4 (84). – С. 21–25.
7. *Samir Z. Zard.* Some Aspects of the Chemistry of Nitro Compounds // *Helvetica Chimica Acta* – 2012. – V. 95. – P. 1730–1757.
8. *Казунин М. С., Прийменко А. О., Васильев Д. А., Прийменко Б. А.* Синтез, строение и физико-химические свойства 1-метил-7,8-дигидро-1H-пирроло[1,2-f]пурин-2,4,6-(3H)-триона и некоторых его производных // *Акт. питання фармац. мед. науки та практики.* – 2011. – Вип. 24, № 1. – С. 89–92.
9. *Казунин М. С., Прийменко Б. А.* Синтез и биологическая активность 3-(3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-8-ил)пропановой кислоты // *Науч. Ведомости БелГУ. Серия Медицина.* – 2013. – Т. 168, № 25. – С. 226–232.
10. *Старосила С. А., Протопопов М. В., Воскобойник О. Ю., Носуленко І. С., Антипенко Л. М., Антипенко О. М., Фесун І. М., Коваленко С. І., Ярмолюк С. М.* Похідні тетразоло[1,5-с]хіназолінів як нові інгібітори протеїнкінази СК2 // *Ukr. Bioorg. Acta.* – 2014. – V. 1. – P. 12–17.

Надійшла до редакції 5 січня 2017 року.

А. С. Гоцуля, Д. П. Верба, А. И. Панасенко, Е. Г. Кныш
Запорожский государственный медицинский университет

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ ПРОИЗВОДНЫХ 4-ФЕНИЛ-5-(1H-ПИРРОЛ-2-ИЛ)-4H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТИОЛОВ

Ключевые слова: пиррол, 1,2,4-триазол, ацилирование, ¹H-ЯМР-спектроскопия, физико-химические свойства

А Н Н О Т А Ц И Я

Успешное использование лекарственных средств, производных 1,2,4-триазола, создает условия для перспективного использования новых производных этой гетероциклической системы.

Целью работы был синтез и изучение физико-химических свойств новых производных 1,2,4-триазол-3-тиола, содержащих синтон пиррола.

Объектом исследования были 4-фенил-5-(пиррол-2-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио-R-карботиоамиды.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи: провести выбор оптимальной базовой структуры, определить наиболее рациональное направление химической модификации полупродукта целенаправленного синтеза, осуществить подбор необходимых методов синтеза, исследовать физико-химические свойства и установить строение полученных соединений.

Синтез целевых продуктов реакции проводили с использованием в качестве исходного вещества пиррола, который с применением некаталитической формы реакции Фриделя-Крафтса был превращен в 2,2,2-трихлоро-1-(пиррол-2-ил)этанол. Полученное вещество в результате реакции гидразиолиза было преобразовано в пиррол-2-карбогидразид. Полученный промежуточный продукт был использован в реакции нуклеофильного присоединения фенилизотиоцианата с последующей внутримолекулярной щелочной гетероциклизацией. Полученное исходное вещество использовали в реакциях алкилирования.

Структура полученных веществ подтверждена с использованием элементного анализа, ¹H-ЯМР-спектроскопии, а их индивидуальность – хроматографическими методами анализа. Полученные вещества представляют собой интересный объект для дальнейших исследований, прежде всего антимикробной активности.

A. S. Gotsulya, D. P. Verba, O. I. Panasenko, Ye. G. Knysh

Zaporizhzhia State Medical University

SYNTHESIS AND STUDY OF THE PROPERTIES OF DERIVATIVES 4-PHENYL-5-(1H-PYRROL-2-YL)-4H-1,2,4-TRIAZOLE-3-THIOLS

Key words: pyrrole, 1,2,4-triazole, acylation, ¹H-NMR-spectroscopy, physical and chemical properties

A B S T R A C T

The successful use of drugs, derivatives of 1,2,4-triazole, creates the conditions for the production and investigation of properties of new derivatives of this heterocyclic system.

The aim of this work was synthesis and study of physical and chemical properties of new derivatives of 1,2,4-triazole-3-thiol containing synthon of pyrrole.

The object of the study was a 4-phenyl-5-(pyrrol-2-yl)-1,2,4-triazole-3-ylthio-R-carbothioamides.

To achieve this goal it was necessary to solve following tasks: to conduct the selection of the optimum base structure to determine the most efficient way of chemical modification of the precursor of targeted synthesis, to carry out selection of necessary methods of syn-

thesis, to investigate the physico-chemical properties and to set the structure of the obtained compounds.

The synthesis of target products of the reaction was carried out using as starting material pyrrole, which with using the form non-catalytic form of reaction of the Fridel-Crafts was transformed into 2,2,2-trichloro-1-(pyrrol-2-yl), ethanol. The resulting material in the result of reaction of hydrazinolysis was converted into the pyrrol-2-carbohydrazide. The obtained intermediate product was used in the reaction of nucleophilic joining of phenylisothiocyanate with subsequent intramolecular alkaline heterocyclization. Synthesized thiol was used in the reaction of alkylation.

The structure of the obtained substances are confirmed by using elemental analysis, ¹H-NMR-spectroscopy, and their individuality – chromatographic methods of analysis. The resulting substances are an interesting object for further studies, especially biological activity.

Електронна адреса для листування з авторами: *andrey_goculya@mail.ru*