

UDC 547.792.03/.04.057

# SYNTHESIS AND THE STUDY OF PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES OF 2-((5-(PHENOXYMETHYL)-4-R-1,2,4-TRIAZOLE-3-YL)THIO)ETHAN-1-OLS AND THEIR DERIVATIVES

Yu.M.Kucheryavyy, A.G.Kaplaushenko, T.V.Panasenko, A.S.Korzhova, F.Al Zedan

Zaporozhye State Medical University  
Zaporozhye, 26 Mayakovsky Av. E-mail: zsmu@zsmu.zp.ua

**Key words:** 1,2,4-triazole; synthesis; physical and chemical properties; high performance liquid chromatography-mass spectrometry

The number of new various diseases increases with the development of science and technology. But currently medicine does not have effective ways to overcome this problem. There is a large number of different pharmacological groups of drugs at the pharmaceutical market, but some of them are not available for the Ukrainian consumers. Therefore, the main task of national scientists in the field of pharmaceutical synthesis is the search for new biologically active substances and their further introduction into medical practice as new, low-toxic, original medicines of the Ukrainian production at an affordable price. The aim of our research is the synthesis of a new class of biologically active substances, namely 2-((5-(phenoxymethyl)-4-R-1,2,4-triazol-3-yl)thio)ethan-1-ols and their derivatives. All compounds obtained have been synthesized from 5-(phen-oxymethyl)-4-R-1,2,4-triazol-3-thiones ( $R = H, C_2H_5, C_6H_5$ ) using electrophilic and nucleophilic substitution reactions when heating. The structure of the compounds synthesized has been confirmed by using a modern set of physical and chemical methods such as IR-spectrometry,  $^1H$  NMR spectrometry and elemental analysis, and their individuality by high performance liquid chromatography-mass spectrometry. The work in determining the parameters of acute toxicity and biological activity is continued.

## СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ 2-((5-(ФЕНОКСИМЕТИЛ)-4-R-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)ТІО)ЕТАН-1-ОЛІВ І ЇХ ПОХІДНИХ

Ю.М.Кучерявий, А.Г.Каплаушенко, А.С.Коржова, Ф.Ал Зедан

**Ключові слова:** 1,2,4-триазол; синтез; фізико-хімічні властивості; ультрависококоєфективна рідинна хромато-мас-спектрометрія

З розвитком науково-технічного прогресу зростає кількість нових різноманітних захворювань, на подолання яких у медицині не існує на сьогодні ефективних методів лікування. На світовому фармацевтичному ринку існує численна кількість різних фармакотерапевтичних груп лікарських засобів, але не всі вони доступні українському споживачу. Тому основним завданням вітчизняних науковців у галузі фармацевтичного синтезу є пошук нових біологічно активних речовин та подальше їх впровадження у лікарську практику в якості нових, малотоксичних, оригінальних лікарських препаратів українського виробництва за доступною ціною. Метою нашого дослідження є синтез нового класу біологічно активних речовин – 2-((5-(феноксиметил)-4-R-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етан-1-олів та їх похідних. Всі отримані сполуки були синтезовані на основі 5-(феноксиметил)-4-R-1,2,4-триазол-3-тіонів ( $R = H, C_2H_5, C_6H_5$ ) з використанням реакцій електрофільного та нуклеофільного заміщення при нагріванні. Будова синтезованих сполук підтверджена комплексним використанням сучасних фізико-хімічних методів: ІЧ-спектрофотометрії,  $^1H$  ЯМР-спектрометрії та елементного аналізу, а їх індивідуальність – ультрависококоєфективною рідинною хромато-мас-спектрометрією. Продовжується робота зі встановлення показників гострої токсичності та біологічної активності.

## СИНТЕЗ, ИССЛЕДОВАНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ 2-((5-(ФЕНОКСИМЕТИЛ)-4-R-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ИЛ)ТИО)ЭТАН-1-ОЛОВ, А ТАКЖЕ ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

Ю.Н.Кучерявий, А.Г.Каплаушенко, А.С.Коржова, Ф. Ал Зедан

**Ключевые слова:** 1,2,4-триазол; синтез; физико-химические свойства; ультравысококоэффициентная жидкостная хромато-масс-спектрометрия

С развитием научно-технического прогресса увеличивается количество новых разнообразных заболеваний, на преодоление которых медицина сегодня не имеет эффективных методов лечения. На мировом фармацевтическом рынке существует многочисленное количество различных фармакотерапевтических групп лекарственных средств, но не все они доступны украинскому потребителю. Поэтому основной задачей отечественных ученых в области фармацевтического синтеза является поиск новых биологически активных веществ и дальнейшее их внедрение во врачебную практику в качестве новых, малотоксичных, оригинальных лекарственных препаратов украинского производства по доступной цене. Целью нашего исследования является синтез нового класса биологически активных веществ – 2-((5-(феноксиметил)-4-R-1,2,4-триазол-3-ил)тио)этан-1-олов и их производных. Все полученные соединения были синтезированы на основе 5-(феноксиметил)-4-R-1,2,4-триазол-3-тионов ( $R=H, C_2H_5, C_6H_5$ ) с использованием реакций электрофильного и нуклеофильного замещения при нагревании. Строение синтезированных соединений подтверждено комплексным использованием современных физико-химических методов: ИК-спектрофотометрии,  $^1H$  ЯМР-спектрометрии, элементного анализа, а их индивидуальность – ультравысококоэффициентной жидкостной хромато-масс-спектрометрии. Продолжается работа по установлению показателей острой токсичности и биологической активности.

The search of biologically active substances is an important part of the pharmaceutical science development. Over the past decades 1,2,4-triazole derivatives have proven themselves as highly effective drugs, which are used in various fields, including medicine. Despite the wide application 1,2,4-triazoles-3-thione derivatives are insufficiently studied. Therefore, the study of synthetic, physical and chemical properties of 5-(phenoxymethyl)-4-R-1,2,4-triazol-3-thiones derivatives is a topical problem for scientists today and has practical importance, especially for further prediction and determination of the pharmacological activity.

The aim of our research is the synthesis of a new biologically active substances – 2-((5-(phenoxymethyl)-4-R-1,2,4-triazol-3-yl)thio)ethan-1-ols (R = H, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) and their derivatives.

In our work 5-(phenoxymethyl)-4-R-1,2,4-triazole-3-thiones (**1-3**) obtained by the methods known in the literature were used as initial substances [1, 3, 4, 7]. The corresponding 2-((5-(phenoxymethyl)-4-R-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethan-1-ols (**4-6**, Scheme) were obtained from the reaction between the initial thiones and 2-chloroethanol in the sodium methoxide medium. Substitution of the alcoholic hydroxyl in compounds **4-6** to the atom of chlorine was performed in the medium of thionyl chloride with further distillation of the solvent. The compounds **7-9** obtained reacted with sodium salts of 5-R<sub>1</sub>-4-R<sub>2</sub>-1,2,4-triazole-3-thiones (I-IX, Scheme) [4, 5, 6] in the DMF medium when heating.

The structure of the compounds synthesized has been confirmed by using a modern set of physical and chemical methods such as IR-spectrometry, <sup>1</sup>H NMR spectrometry and elemental analysis, and their individuality by high performance liquid chromatography-mass spectrometry (HPLC MS).

During our synthetic work 16 new compounds of 2-((5-(phenoxymethyl)-4-R-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethan-1-ols and their derivatives were obtained. The physical and chemical constants are shown in Table 1 and comply with data of the specialized literature.

The study of some physical and chemical properties of the compounds synthesized was performed by the methods described in the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPHU, ed.1). The melting point was determined by the capillary method (2.2.14) on PTP (M) apparatus [2].

The elemental composition of new compounds was determined in an ELEMENTAR vario EL cube elemental analyzer (sulfonamide as a standard).

IR spectra were recorded in potassium bromide tablets (the concentration of the substance is 1%) with a Specord M-80 spectrophotometer in the region of 4000-500 cm<sup>-1</sup> (the scanning conditions: the programme 3.0, the time constant – τ = 3 s, the scan time 33 min).

NMR spectra were recorded on a “Varian VXR-300” nuclear magnetic resonance spectrophotometer; the solvent was DMSO-D<sub>6</sub>, the internal standard was tetramethylsilane. The data were decoded with an ADVASP 143 computer programme [8].

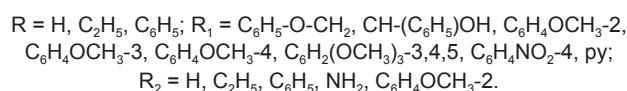
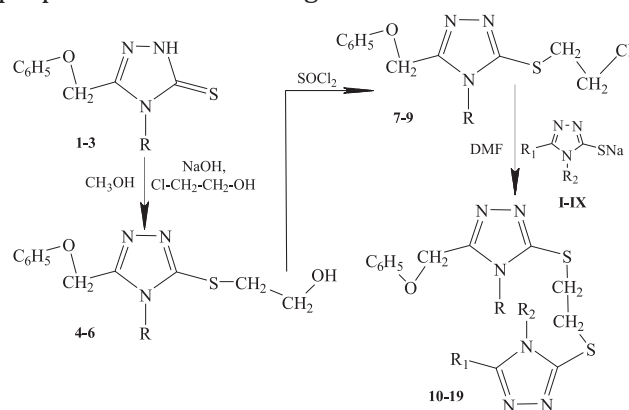
The compounds synthesized were studied using LC MS device: an Agilent 1260 Infinity HPLC System (degasser, binary pump, autosampler, column thermostat, diode array detector); an Agilent 6120 single-quadrupole mass spectrometer with electrospray ion source (ESI); OpenLAB Software CDS. The chromatographic conditions: 1) binary gradient – A: H<sub>2</sub>O (HCOOH 0.1%), B: CH<sub>3</sub>CN (HCOOH 0.1%); 2) column – Zorbax SB-C18, 30×4.6 mm, 1.8 μm; 3) column temperature – 40°C; 4) DAD – 210, 254 nm; 5) ion Source – API-ES; 6) scan mass range – 160-1000; 7) fragmentor – 10V; 8) positive polarity; 9) temperature of nitrogen – 300°C; 10) nebulizer pressure – 40 psig; 11) gas dryer velocity (nitrogen) – 10 l/min.

In the IR spectra of the compounds synthesized the adsorption bands of C=N groups are present in the range of 1634-1486 cm<sup>-1</sup>, the adsorption bands of the aromatic ring are in 1602-1470 cm<sup>-1</sup>, the intense bands of C=S-groups are in 705-570 cm<sup>-1</sup>. In the IR spectra of compound **11** (Tab. 2) fluctuations of the NH<sub>2</sub> group at 3457 cm<sup>-1</sup>, symmetric fluctuations of the NO<sub>2</sub> group at 1350 cm<sup>-1</sup> and asymmetric fluctuations at 1510 cm<sup>-1</sup> have been found.

The presence of alcohol radicals in compounds **4-6** is confirmed by valence fluctuations at 3610-3593 cm<sup>-1</sup> and deformation fluctuations at 1424-1390 cm<sup>-1</sup>, 720-680 cm<sup>-1</sup>. The IR spectra of compounds **7-9** (Tab. 2) have adsorption bands at 645-652 cm<sup>-1</sup> and 705-715 cm<sup>-1</sup>, which may indicate the presence of chlorine [8].

NMR spectra are characterized by the presence of 5 proton signals (multiplet) of the phenyl substituent at 5.60-8.29 ppm, the protons signals of OH-groups (**4-6**, Tab. 3) at 5.03-5.08 ppm and of the amino group of compound **11** at 5.79 ppm [8]. In NMR spectra of compounds **4, 6-19** the proton signals of methylene groups at 2.69-5.37 ppm and methyl radicals at 1.13-3.94 ppm (**5, 8, 10, 12, 14-18**, Tab. 3) have been found.

There are peaks of pseudomolecular ions (MH<sup>+</sup>) in the mass spectra of the main components. It confirms obtaining of the target products with the appropriate molecular weights. The work in determi-



Scheme. Synthesis of 2-((5-(phenoxymethyl)-4-R-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethan-1-ols and their derivatives.

Table 1

Physical and chemical constants of 2-((5-(phenoxyethyl)-4-R-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethan-1-ols and their derivatives

| No. of compounds | R                             | R <sub>1</sub>  | R <sub>2</sub>                                    | T <sub>m</sub> , °C | Gross formula  | Yield, % | Found, % |       |       | Calculated, % |       |       | M      | M:H <sup>+</sup> |
|------------------|-------------------------------|---|---|---------------------|--|----------|----------|-------|-------|---------------|-------|-------|--------|------------------|
|                  |                               |   |   |                     |  |          | C        | N     | S     | C             | N     | S     |        |                  |
| 4                | H                             | -   | -   | 107-108             | C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S              | 81       | 52.41    | 16.51 | 12.89 | 52.57         | 16.72 | 12.76 | 251.3  | 252              |
| 5                | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | -   | -   | 128-130             | C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S              | 87       | 55.71    | 15.29 | 11.12 | 55.89         | 15.04 | 11.48 | 279.4  | 280              |
| 6                | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | -   | -   | 110-112             | C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S              | 89       | 62.08    | 12.9  | 9.71  | 62.36         | 5.23  | 9.79  | 327.4  | 328              |
| 7                | H                             | -   | -   | 98-99               | C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S              | 77       | 48.72    | 15.35 | 12.29 | 48.98         | 15.58 | 11.98 | 269.8  | 270              |
| 8                | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | -   | -   | 118-120             | C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S            | 81       | 52.31    | 13.82 | 10.43 | 52.43         | 14.11 | 10.77 | 297.8  | 298              |
| 9                | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | -   | -   | 95-97               | C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S            | 76       | 59.2     | 12.31 | 9.35  | 59.04         | 12.15 | 9.27  | 345.9  | 346              |
| 10               | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> (OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -3,4,5 | H   | 146-148             | C <sub>28</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> | 80       | 58.02    | 14.32 | 10.98 | 58.32         | 14.57 | 11.12 | 576.7  | 577              |
| 11               | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> -4                      | NH <sub>2</sub>                                   | 124-126             | C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> N <sub>8</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub> | 79       | 54.71    | 20.42 | 11.52 | 54.93         | 20.50 | 11.73 | 546.2  | 547              |
| 12               | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> -2                     | H   | 128-130             | C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> | 86       | 60.10    | 16.01 | 12.63 | 60.44         | 16.27 | 12.41 | 516.6  | 517              |
| 13               | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> -3                     | H   | 124-126             | C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> | 79       | 60.13    | 16.08 | 12.49 | 60.44         | 16.27 | 12.41 | 516.6  | 517              |
| 14               | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> -4                     | H   | 170-172             | C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> | 83       | 60.52    | 16.38 | 12.59 | 60.44         | 16.27 | 12.41 | 516.6  | 517              |
| 15               | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | Py  | C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> -2 | 122-124             | C <sub>31</sub> H <sub>27</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> | 89       | 62.41    | 16.31 | 10.54 | 62.71         | 16.51 | 10.80 | 593.7  | 594              |
| 16               | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | Py  | C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> -2 | 86-88               | C <sub>27</sub> H <sub>27</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> | 81       | 59.58    | 17.53 | 11.59 | 59.43         | 17.97 | 11.75 | 545.7  | 546              |
| 17               | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -O-CH <sub>2</sub>                      | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                     | 92-94               | C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> | 90       | 57.81    | 17.21 | 12.83 | 58.04         | 16.92 | 12.91 | 496.7  | 497              |
| 18               | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -O-CH <sub>2</sub>                      | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                     | 134-135             | C <sub>28</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> | 89       | 62.08    | 15.52 | 11.49 | 61.74         | 15.43 | 11.77 | 544.69 | 545              |
| 19               | H                             | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -O-CH <sub>2</sub>                      | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                     | 130-132             | C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> | 75       | 60.32    | 16.04 | 12.63 | 60.45         | 16.27 | 12.41 | 516.6  | 517              |

Table 2

IR absorptions of 2-((5-(phenoxyethyl)-4-R-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethan-1-ols and their derivatives

| No. of compounds | Absorption frequency, cm <sup>-1</sup> |                                    |                   |                    |                      |  |  |                 |                                    |  |  |
|------------------|--|------------------------------------|-------------------|--------------------|----------------------|--|--|-----------------|------------------------------------|--|--|
|                  | V <sub>(C-N in cycle)</sub>            | V <sub>(OH)/δ<sub>(OH)</sub></sub> | V <sub>(Ar)</sub> | V <sub>(C-S)</sub> | V <sub>(C-H50)</sub> | δ <sub>(CH<sub>2</sub>)/V<sub>(CH<sub>2</sub>)</sub>, V<sub>as(CH<sub>2</sub>)</sub></sub> | V <sub>(CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)</sub> | V <sub>Cl</sub> | V <sub>(py)/δ<sub>(py)</sub></sub> |  |  |
| 4                | 1583                                   | 3594/1420, 680                     | 1519              | 722                | 1371                 | 1468/2865, 2938  | -  | -               | -                                  |  |  |
| 5                | 1499                                   | 3593/1424, 720                     | 1589              | 689                | 1369                 | 1475/2852, 2946  | -  | -               | -                                  |  |  |
| 6                | 1572                                   | 3610/1390, 708                     | 1578              | 622                | 1356                 | 1488/2846, 2933  | -  | -               | -                                  |  |  |
| 7                | 1619                                   | -                                  | 1589              | 646                | 1372                 | 1477/2853, 2957  | -  | 650, 705        | -                                  |  |  |
| 8                | 1475                                   | -                                  | 1620              | 635                | 1353                 | 1484/2858, 2925  | -  | 645, 715        | -                                  |  |  |
| 9                | 1577                                   | -                                  | 1489              | 708                | 1378                 | 1479/2841, 2954  | -  | 652, 709        | -                                  |  |  |
| 10               | 1488                                   | -                                  | 1535              | 701                | 1346                 | 1471/2862, 2942  | 2850   | -               | -                                  |  |  |
| 11               | 1584                                   | -                                  | 1544              | 658                | 1367                 | 1476/2849, 2965  | -  | -               | -                                  |  |  |
| 12               | 1489                                   | -                                  | 1470              | 699                | 1349                 | 1476/2846, 2931  | 2852   | -               | -                                  |  |  |
| 13               | 1543                                   | -                                  | 1587              | 657                | 1359                 | 1456/2856, 2948  | 2851   | -               | -                                  |  |  |
| 14               | 1494                                   | -                                  | 1562              | 711                | 1328                 | 1466/2848, 2954  | 2850   | -               | -                                  |  |  |
| 15               | 1562                                   | -                                  | 1573              | 684                | 1336                 | 1478/2856, 2949  | 2850   | -               | 1200/710, 1100                     |  |  |
| 16               | 1533                                   | -                                  | 1581              | 693                | 1356                 | 1458/2865, 2931  | 2850   | -               | 1202/712, 1104                     |  |  |
| 17               | 1567                                   | -                                  | 1577              | 654                | 1387                 | 1475/2846, 2943  | -  | -               | -                                  |  |  |
| 18               | 1485                                   | -                                  | 1605              | 630                | 1366                 | 1481/2845, 2930  | -  | -               | -                                  |  |  |
| 19               | 1634                                   | -                                  | 1598              | 678                | 1363                 | 1471/2855, 2939  | -  | -               | -                                  |  |  |

Table 3

The protons signals of 2-((5-(phenoxyethyl)-4-R-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethan-1-ols and their derivatives

| No. of compounds | $\delta$ , ppm, TMS  |
|------------------|--|
| 4.               | 3.69-5.14 (2H, m, CH <sub>2</sub> ), 5.08 (1H, c, OH), 6.97-7.29 (5H, m, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 12.59 (1H, c, NH)                                |
| 5                | 1.32 (3H, m, CH <sub>3</sub> ), 3.70-5.35 (2H, m, CH <sub>2</sub> ), 5.06 (1H, c, OH), 6.95-7.37 (5H, m, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )                   |
| 6                | 3.71-5.32 (2H, m, CH <sub>2</sub> ), 5.03 (1H, c, OH), 6.97-7.65 (5H, m, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )   |
| 7                | 3.23-5.19 (2H, m, CH <sub>2</sub> ), 6.91-7.33 (5H, m, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 12.94 (1H, c, NH)  |
| 8                | 1.13 (3H, m, CH <sub>3</sub> ), 2.69-4.95 (2H, m, CH <sub>2</sub> ), 5.08 (1H, c, OH), 6.94-7.32 (5H, m, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 9.33 (1H, c, NH) |
| 9                | 2.75-4.95 (2H, m, CH <sub>2</sub> ), 6.4-7.34 (5H, m, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 9.15 (1H, c, NH)  |
| 10               | 3.72-3.84 (3H, m, CH <sub>3</sub> ), 3.81-5.36 (2H, m, CH <sub>2</sub> ), 6.96-7.61 (5H, m, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 12.94 (1H, c, NH)             |
| 11               | 3.82-5.37 (2H, m, CH <sub>2</sub> ), 5.79 (2H, c, NH <sub>2</sub> ), 6.94-8.29 (5H, m, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )                                     |
| 12               | 3.77-5.36 (2H, m, CH <sub>2</sub> ), 3.84 (3H, m, CH <sub>3</sub> ), 6.95-7.98 (5H, m, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 12.95 (1H, c, NH)                  |
| 13               | 3.75-5.33 (2H, m, CH <sub>2</sub> ), 6.92-7.99 (5H, m, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 12.96 (1H, c, NH)  |
| 14               | 3.80-5.31 (2H, m, CH <sub>2</sub> ), 3.84 (3H, m, CH <sub>3</sub> ), 6.95-8.08 (5H, m, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 12.90 (1H, c, NH)                  |
| 15               | 3.74-5.30 (2H, m, CH <sub>2</sub> ), 3.93 (3H, c, CH <sub>3</sub> ), 5.60-7.58 (5H, m, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )                                     |
| 16               | 1.32-3.89 (3H, m, CH <sub>3</sub> ), 3.75-5.36 (2H, m, CH <sub>2</sub> ), 5.63-7.62 (5H, m, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )                                |
| 17               | 1.33-3.94 (3H, m, CH <sub>3</sub> ), 3.75-5.32 (2H, m, CH <sub>2</sub> ), 5.62-7.64 (5H, m, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )                                |
| 18               | 1.33 (3H, m, CH <sub>3</sub> ), 3.81-5.30 (2H, m, CH <sub>2</sub> ), 6.94-7.65 (5H, m, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )                                     |
| 19               | 3.80-5.12 (2H, m, CH <sub>2</sub> ), 6.93-7.64 (5H, m, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 11.15 (1H, c, NH)  |

ning the parameters of acute toxicity and biological activity is in progress.

### Experimental Part

*2-((5-(phenoxyethyl)-4-R-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethan-1-ols (4-6).*

*General procedure:* To the mixture of 5-(phenoxyethyl)-4-R-1,2,4-triazole-3-thiones (0.01 mol) in methanol (30 ml) and the aqueous solution of NaOH (0.01 mol) add 2-chloroethanol (0.01 mol). Boil the reaction mixture for 2 h and then cool. Filter the precipitate and distill the solvent of the filtrate. Purify the compounds obtained **4-6** with 15 ml of diethyl ether. They are white crystalline substances, which are insoluble in water and soluble in organic solvents.

*5-(phenoxyethyl)-4-R-3-(2-chloroethylthio)-1,2,4-triazoles (7-9).*

*General procedure:* Boil the reaction mixture of 2-((5-(Phenoxyethyl)-4-R-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethan-1-ols (0.01 mol) and thionyl chloride (40 ml) for 2 h with further distillation of SOCl<sub>2</sub> excess. The compounds obtained are brown amorphous hygroscopic substances, which are insoluble in water and soluble in organic solvents.

### References

- Каплаушенко А. Г. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості S-похідних 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-триазол-3-тіонів: Дис. ... кандидата фармац. наук. 3, 2005, 98 с.
- Катрицкий А. Р. Физические методы в химии гетероциклических соединений. М.: Мир, 1966, С. 327-329.
- Кныш Е. Г. Синтез, физико-химические и биологические свойства N- и S-замещенных 1,2,4-триазола: Дис. ... докт. фармац. наук. X, 1987, 350 с.
- Синтез та фізико-хімічні властивості 5-R-4-R1-1H-1,2,4-триазол-3-тіонів. Фармаком, 2014, №1, С. 82-86.
- Щербак М. О., Каплаушенко А. Г. Синтез, фізико-хімічні властивості та подальші перетворення 5-(3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіонів та їх ліденаміноподібних. Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики, 2013, №2 (12), С. 129-132.
- Самелюк Ю. Г., Каплаушенко А. Г., Пругло Є. С. Синтез та актопротекторна активність солей 2-(5-(4-метоксифеніл) (3,4,5-триметоксифеніл))-1,2,4-триазол-3-ілітіо)-ацетатних кислот. Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики, 2014, №2 (83), С. 107-111.
- Каплаушенко А. Г. Синтез, будова і біологічна активність похідних 4-моно- та 4,5-дизамічених 1,2,4-триазол-3-тіону: Дис. ... докт. фармац. наук. 3, 2008, 66 с.
- Казицина Л. А., Куплетская Н. Б. Применение УФ-, ИК- и ЯМР-спектроскопии в органической химии. М.: Высш. шк., 1971, 264 с.

Надійшла до редакції 30.01.2015 р.