

**СИНТЕЗ РЯДУ ІЛІДЕНПОХІДНИХ 4-АМІНО-3-(МОРФОЛІНОМЕТИЛЕН)-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-5-ТІОЛУ****Ключові слова:** органічний синтез, іліденпохідні, 1,2,4-триазиоли

Синтетичні трансформації гетероциклічних систем з метою розроблення біологічно активних агентів стали фундаментальною основою активно прогресуючого наукового напрямку тонкого органічного синтезу та медичної хімії. У цьому контексті високий теоретичний і практичний інтерес представляють похідні 4-аміно-1,2,4-триазол-5-тіолу, оскільки вони виявляють протизапальну, жарознижувальну, анальгезуючу, протимікробну та протитуберкульозну дію [1, 2, 3]. До теперішнього часу накопичено досить великий масив даних із синтезу, будови та біологічних властивостей різних похідних 4-аміно-1,2,4-триазол-5-тіолу [2, 4, 5], проте слід зазначити, що маловивченими залишаються похідні 4-аміно-3-(морфолінометилен)-4Н-1,2,4-триазол-5-тіолу. З джерел літератури відомо [1, 2, 4, 5], що наявність в молекулі азометинового фрагмента підвищує протимікробні властивості сполук. А тому ми вважали за доцільне синтезувати новий ряд іліденпохідних 4-аміно-3-(морфолінометилен)-4Н-1,2,4-триазол-5-тіолу, для яких планується зробити дослідження протимікробних та протигрибкових властивостей.

**Метою** дослідження був синтез ряду нових іліденпохідних 4-аміно-3-(морфолінометилен)-4Н-1,2,4-триазол-5-тіолу та встановлення їхніх фізико-хімічних параметрів.

**Матеріали та методи дослідження**

Дослідження фізико-хімічних властивостей синтезованих речовин виконано згідно з методами, наведеними у Державній фармакопеї України [6]. Температуру плавлення визначено відкритим капілярним методом на приладі OptiMelt MPA100 (США). Елементний склад синтезованих сполук встановлено на універсальному аналізаторі Elementar Vario L cube (CHNS) (стандарт – сульфаніламід).<sup>1</sup>H ЯМР-спектри сполук було знято за допомогою спектрометра Varian Mercury VX-200 (1H, 200 MHz), розчинник – DMSO-d<sub>6</sub>, внутрішній стандарт – тетраметилсилан (TMS) і розшифровано за допомогою комп'ютерної програми SpinWorks 3.1.8. Хромато-мас-спектральні дослідження здійснювали на газорідинному хроматографі Agilent 1260 Infinity HPLC з мас-спектрометром Agilent 6120 (іонізація в електро-спреї (ESI)) [7, 8].

**Результати дослідження та обговорення**

Як вихідна речовина застосований 2-морфоліноацетогідразид (2-morpholinoacetohydrazide, CAS# 770-17-2) (1.1), на який діяли надлишком дисульфиду карбону в розчині калію гідроксиду в н-бутанолі (рис. 1). До синтезованого продукту 1.2 додавали подвійний надлишок гідразин гідрату та кип'ятили протягом 3 год, після чого охолоджували та нейтралізували ацетатною кислотою. Таким чином одержували вихідну речовину 1.3 (рис. 1).

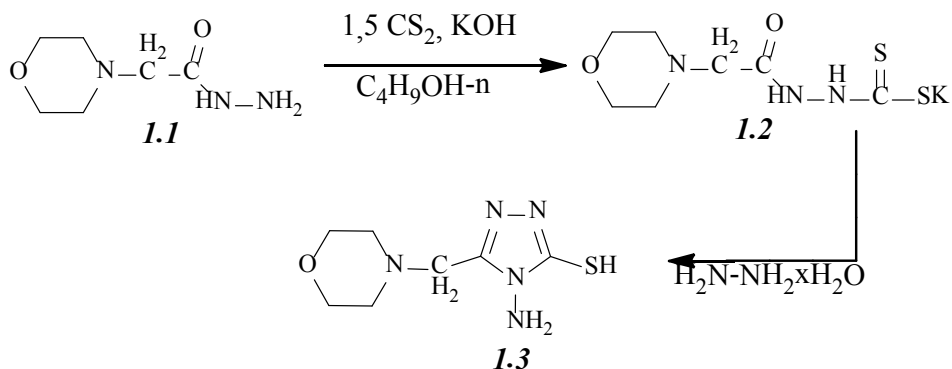


Рис. 1. Схема синтезу 4-аміно-3-(морфолінометилен)-4H-1,2,4-триазол-5-тіолу (1.3)

В подальшому синтез іліденохідних 4-аміно-3-(морфолінометилен)-4H-1,2,4-триазол-5-тіолу (2.1–2.21) проведено взаємодією 4-аміно-3-(морфолінометилен)-4H-1,2,4-триазол-5-тіолу (1.3) з альдегідами у середовищі ацетатної кислоти або етанолу (рис. 2).

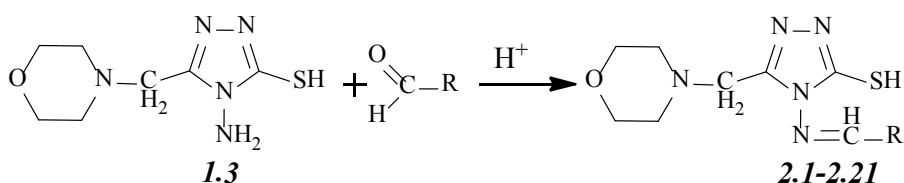


Рис. 2. Схема синтезу іліденохідних 4-аміно-3-(морфолінометилен)-4H-1,2,4-триазол-5-тіолу (2.1–2.21)

#### Експериментальна частина

*Калій 2-(2-морфоліноацетил)гідразинокарбодитіоат (1.2).* В круглодонну колбу об'ємом 1 л, обладнану змішувачем, завантажували 0,1 моль 2-морфоліноацетогідрозиду (1.1) та 0,16 моль калію гідроксиду, попередньо розчиненого в 200 мл н-бутанолу. Перемішували до розчинення осаду, після чого колбу з розчином вмішували на подрібнену кригу. Продовжуючи перемішування, додавали по краплям 0,15 моль карбон дисульфід. Утворений осад жовтого кольору продовжували перемішувати упродовж 14 год за кімнатної температури, після чого відфільтровували та промивали діетиловим етером. Одержували речовину жовтого кольору, яку для аналізу було перекристалізовано з метанолу.

Вихід: 90%,  $T_{\text{пл}} = > 350$  °С; Елементний аналіз: C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>KN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>;

Обчислено: С 30,75; Н 4,42; N 15,37; S 23,45;

Знайдено: С 30,79; Н 4,40; N 15,34; S 24,40.

*4-Аміно-3-(морфолінометилен)-4H-1,2,4-триазол-5-тіол (1.3).* До 0,1 моль калій 2-(2-морфоліноацетил)гідразинокарбодитіоату (1.2) додавали 0,2 моль гідразин гідрату та кип'ятили упродовж 5 год на водяному нагрівнику, обладнаному зворотним холодильником. Розчин охолоджували, додавали 10 мл холодної дистильованої води та нейтралізували хлоридною кислотою до рН = 7. Утворений осад білого кольору відфільтровували та перекристалізовували з н-бутанолу.

Вихід: 91%,  $T_{\text{пл}} = 195-197$  °С, Елементний аналіз: C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>OS;

Обчислено: С 39,05; Н 6,09; N 32,53; S 14,89;

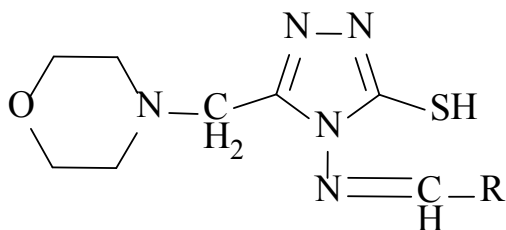
Знайдено: С 38,97; Н 6,08; N 32,57; S 14,93.

4-(*R*-іліденаміно)-3-(морфолінометилен)-4*H*-1,2,4-триазол-5-тіоли (2.1–2.17, 2.20, 2.21). 0,01 моль 4-аміно-3-(морфолінометилен)-4*H*-1,2,4-триазол-5-тіолу (1.3) нагрівали до кипіння в 20 мл ацетатної кислоти та додавали 0,01 моль відповідного альдегіду. Продовжували нагрівання до повного розчинення речовин та залишали за кімнатної температури на 24 год. Після охолодження розчину випадали осад, які відфільтровували. Синтезовані сполуки представляли собою кристалічні речовини жовтого (2.1, 2.2, 2.4–2.7, 2.9, 2.12–2.17), червоного (2.20, 2.21), помаранчевого (2.3, 2.10, 2.11) та білого кольору, які для аналізу перекристалізували з *n*-бутанолу (2.1, 2.4, 2.6, 2.8–2.10, 2.13–2.17, 2.20) та 1,4-діоксану (2.2, 2.3, 2.5, 2.7, 2.11, 2.12, 2.21).

4-(*R*-іліденаміно)-3-(морфолінометилен)-4*H*-1,2,4-триазол-5-тіоли (2.18, 2.19). До 0,01 моль 4-аміно-3-(морфолінометилен)-4*H*-1,2,4-триазол-5-тіолу в 20 мл етанолу додавали 2 краплі хлоридної кислоти (38%), 0,01 моль 5-нітро-2-фуральдегіду або 5-нітро-2-фурилакroleїну. Нагрівали до повного розчинення речовини та залишали за кімнатної температури на 24 год. Після охолодження розчину випадали осад, які відфільтровували. Синтезовані сполуки представляли собою кристалічні речовини червоного (2.19) та помаранчевого (2.18) кольору, які для аналізу перекристалізували з етанолу. Фізичні параметри синтезованих речовин наведено в табл. 1.

Таблиця 1

4-(*R*-іліденаміно)-3-(морфолінометилен)-4*H*-1,2,4-триазол-5-тіоли (2.1–2.21)



№ сполук	R	T <sub>пл</sub> , °C	Брутто формула	Вихід, %	Обчислено, знайдено, %			
					C	H	N	S
2.1	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-CH <sub>3</sub>	101–103	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> OS	79	56,76	6,03	22,06	10,10
					56,82	6,01	22,10	10,08
2.2	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-OH	173–175	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	88	52,65	5,37	21,93	10,04
					52,69	5,36	21,97	9,99
2.3	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-OH	143–145	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	84	52,65	5,37	21,93	10,04
					52,57	5,36	21,97	10,08
2.4	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-F	158–160	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> FN <sub>5</sub> OS	87	52,32	5,02	21,79	9,98
					52,39	5,04	21,73	10,01
2.5	-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2,4-(F) <sub>2</sub>	194–196	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> F <sub>2</sub> N <sub>5</sub> OS	71	49,55	4,46	20,64	9,45
					49,63	4,48	20,72	9,49
2.6	-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -3,4-(F) <sub>2</sub>	223–225	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> F <sub>2</sub> N <sub>5</sub> OS	69	49,55	4,46	20,64	9,45
					49,46	4,44	20,60	9,48
2.7	-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2-Cl-6-F	157–159	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> ClFN <sub>5</sub> OS	79	47,26	4,25	19,68	9,01
					47,09	4,23	19,72	8,98
2.8	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-Cl	172–175	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>5</sub> OS	75	49,77	4,77	20,73	9,49
					49,82	4,79	20,77	9,52
2.9	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-Br	183–185	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> BrN <sub>5</sub> OS	90	43,99	4,22	18,32	8,39
					44,10	4,21	18,38	8,36
2.10	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-NO <sub>2</sub>	173–175	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S	82	48,27	4,63	24,12	9,20
					48,39	4,59	24,09	9,24

№ сполук	R	T <sub>пл</sub> , °C	Брутто-формула	Вихід, %	Обчислено, знайдено, %			
					C	H	N	S
2.11	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-NO <sub>2</sub>	149–151	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S	80	48,27 48,31	4,63 4,65	24,12 24,19	9,20 9,22
2.12	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-NO <sub>2</sub>	216–218	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S	87	48,27 48,35	4,63 4,66	24,12 24,05	9,20 9,18
2.13	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	171–173	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> OS	80	55,47 55,56	6,40 6,43	24,26 24,31	9,26 9,29
2.15	-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -3,5-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	163–165	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S	79	52,88 52,96	5,82 5,81	19,27 19,31	8,82 8,79
2.16	-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -2,4-(OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	121–123	C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S	85	55,22 55,31	6,44 6,42	17,89 17,95	8,19 8,21
2.17	-2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S	187–189	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> OS <sub>2</sub>	81	46,58 46,44	4,89 4,91	22,63 22,59	20,73 20,73
2.18	-2-C <sub>4</sub> H <sub>2</sub> O-5-NO <sub>2</sub>	213–215	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S	80	42,60 42,71	4,17 4,16	24,84 24,87	9,48 9,52
2.19	-2-CH=CH-C <sub>4</sub> H <sub>2</sub> O-5-NO <sub>2</sub>	233–235	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S	77	46,15 46,22	4,43 4,42	23,06 23,09	8,80 8,85
2.20	-2-C <sub>4</sub> H <sub>2</sub> O-5-(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-COOH)	224–226	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	87	55,29 55,34	4,63 4,65	16,94 16,89	7,76 7,75
2.21	C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> -2-OH	221–223	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	69	58,52 58,66	5,18 5,21	18,96 19,00	8,68 8,70

Під час хромато-мас-спектрометричних досліджень встановлено індивідуальні піки синтезованих речовин, а теоретичні розрахунки атомних мас відповідають одержаним даним.

<sup>1</sup>H ЯМР-спектри одержаних речовин свідчать про відповідність синтезованих сполук вказаним формулам (табл. 2). Так, спектр сполуки 4-((2-бромбензиліден)аміно)-3-(морфолінометилен)-4*H*-1,2,4-триазол-5-тіолу (2.9) характеризується хімічними зсувами протону –SH групи у вигляді однопротонного синглету за 14.00 ppm, двох однопротонних дублетів та одного двопротонного мультиплету ароматичного кільця за 8.12, 7.78 та 7.53 ppm відповідно. Протон азометинової групи (-N=CH-) проявляється як однопротонний синглет за 10.63 ppm. Протони метиленової групи резонують у вигляді двопротонного синглету та проявляються у сильному полі за 3.72 ppm., а протони залишку морфоліну наявні у вигляді поширеного мультиплету за 3.50 ppm.

Т а б л и ц я 2

**Дані хімічних зсувів протонів в <sup>1</sup>H ЯМР-спектрах 4-(*R*-іліденаміно)-3-(морфолінометилен)-4*H*-1,2,4-триазол-5-тіолів (2.1–2.21)**

Сполука	<sup>1</sup> H NMR DMSO-d <sub>6</sub> , δ ppm
2.1	13.90 (s, 1H, -SH), 9.73 (s, 1H, -N=CH-), 7.78 (d, 2H, Ar), 7.32(d, 2H, Ar), 3.65 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 3.41 (m, 4H, morpholine), 2.38 (s, 3H, -CH <sub>3</sub> )
2.2	13.97 (s, 1H, -SH), 9.93 (s, 1H, -N=CH-), 8.20 (m, 2H, Ar), 7.93 (m, 2H, Ar), 5.35 (s, 1H, -OH), 3.91 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 3.29 (m, 4H, morpholine)
2.3	13.99 (s, 1H, -SH), 9.84 (s, 1H, -N=CH-), 7.89 (d, 2H, Ar), 7.38(d, 2H, Ar), 5.44 (s, 1H, -OH), 3.85 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 3.21 (m, 4H, morpholine)

Сполука	$^1\text{H NMR DMSO-d}_6, \delta \text{ ppm}$
2.4	13.93 (s, 1H, -SH), 9.82 (s, 1H, -N=CH-), 7.99 (d, 2H, Ar), 7.40(d, 2H, Ar), 3.66 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 3.49 (m, 4H, morpholine)
2.5	13.99 (s, 1H, -SH), 10.31 (s, 1H, -N=CH-), 8.12 (q, 1H, Ar), 7.48 (t, 1H, Ar), 7.29 (t, 1H, Ar), 4.01 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 3.51 (m, 4H, morpholine)
2.6	13.88 (s, 1H, -SH), 9.89 (s, 1H, -N=CH-), 7.68 (m, 3H, Ar), 3.78 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 3.33 (m, 4H, morpholine)
2.7	14.03 (s, 1H, -SH), 10.67 (s, 1H, -N=CH-), 7.51 (m, 3H, Ar), 4.11 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 3.50 (m, 4H, morpholine)
2.8	13.81 (s, 1H, -SH), 10.77 (s, 1H, -N=CH-), 8.24(d, 2H, Ar), 8.01 (d, 2H, Ar), 3.66 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 3.41 (m, 4H, morpholine)
2.9	14.00 (s, 1H, -SH), 10.63 (s, 1H, -N=CH-), 8.12 (d, 1H, Ar), 7.78 (d, 1H, Ar), 7.53 (m, 2H, Ar), 3.72 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 3.50 (m, 4H, morpholine)
2.10	14.01 (s, 1H, -SH), 10.69 (s, 1H, -N=CH-), 8.18 (m, 2H, Ar), 7.89 (m, 2H, Ar), 3.70 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 3.51 (m, 4H, morpholine)
2.11	14.00 (s, 1H, -SH), 10.19 (s, 1H, -N=CH-), 8.68 (s, 1H, Ar), 8.38 (m, 2H, Ar), 7.82 (t, 1H, Ar), 4.11 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 3.39 (m, 4H, morpholine)
2.12	14.02 (s, 1H, -SH), 10.35 (s, 1H, -N=CH-), 8.24 (d, 2H, Ar), 8.16 (d, 2H, Ar), 3.69 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 3.33 (m, 4H, morpholine)
2.13	14.06 (s, 1H, -SH), 10.29 (s, 1H, -N=CH-), 7.54 (d, 2H, Ar), 7.03 (d, 2H, Ar), 4.28 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 3.47 (m, 4H, morpholine), 3.13 (s, 6H, -CH <sub>3</sub> ),
2.14	13.92 (s, 1H, -SH), 10.21 (s, 1H, -N=CH-), 7.58 (d, 1H, Ar), 7.23 (m, 2H, Ar), 3.83 (s, 6H, -OCH <sub>3</sub> ), 3.68 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 3.49 (m, 4H, morpholine)
2.15	14.05 (s, 1H, -SH), 10.29 (s, 1H, -N=CH-), 7.77 (d, 1H, Ar), 7.19 (m, 2H, Ar), 3.43 (s, 6H, -OCH <sub>3</sub> ), 3.28 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 3.15 (m, 4H, morpholine)
2.16	13.79 (s, 1H, -SH), 9.91 (s, 1H, -N=CH-), 7.92 (d, 1H, Ar), 6.65 (m, 2H, Ar), 4.11 (q, 4H, -CH <sub>2</sub> -), 3.62 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 2.49 (m, 4H, morpholine), 1.31(t, 6H, -CH <sub>3</sub> )
2.17	14.09 (s, 1H, -SH), 7.69 (m, 2H, thiophene), 7.41 (s, 1H, -N=CH-), 7.19 (t, 1H, thiophene), 4.01 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 3.55 (m, 4H, morpholine)
2.18	14.09 (s, 1H, -SH), 7.61 (d, 1H, furan), 7.42 (d, 1H, furan), 7.29 (s, 1H, -N=CH-), 4.12 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 3.74 (m, 4H, morpholine)
2.19	13.95 (s, 1H, -SH), 9.21 (s, 1H, -N=CH-), 7.61 (m, 2H, furan), 6.95 (m, 2H, -CH=CH-), 3.95 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 3.27 (m, 4H, morpholine)
2.20	13.82 (s, 1H, -SH), 11.02 (s, 1H, -COOH), 8.15 (m, 4H, Ar), 7.54 (s, 1H, -N=CH-), 7.15 (d, 1H, furan), 6.89 (d, 1H, furan), 4.01 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 3.51 (m, 4H, morpholine)
2.21	14.03 (s, 1H, -SH), 10.41 (s, 1H, -N=CH-), 8.05 (m, 3H, Ar), 7.54 (t, 1H, Ar), 7.41 (t, 1H, Ar), 7.19 (d, 1H, Ar), 5.70 (s, 1H, -OH), 4.31 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 3.21 (m, 4H, morpholine)

### Висновки

1. В результаті дослідження синтезовано 23 нові сполуки – похідні 4-(*R*-іліденаміно)-3-(морфолінометилен)-4*H*-1,2,4-триазол-5-тіоли.

2. Структуру синтезованих сполук у всіх випадках підтверджено сучасними інструментальними методами аналізу ( $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопія, хромато-мас-спектрометрія та елементний аналіз).

Синтезовані речовини перспективно використати в подальших біологічних дослідженнях.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Британова Т. С. Синтез, хімічні та біологічні властивості похідних 4-бензиліденаміно- та 4-(фуран-2-ілметиленаміно)-1-*R*-4*H*-1,2,4-тріазолію галогенідів: Дис. ... канд. фарм. наук. – Запоріжжя, 2012. – 207 с.
2. Сафонов А. А. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 5-гетерил-4-г-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолів: Дис. ... канд. фарм. наук. – Запоріжжя, 2014. – 195 с.
3. Каплаушенко А. Г. Синтез, будова і біологічна активність похідних 4-моно- та 4,5-дизаміщених 1,2,4-тріазол-3-тіону: Дис. ... д-ра фарм. наук. – Запоріжжя, 2012. – 387 с.
4. Shaker Raafat M., Aly Ashraf A. Recent trends in the chemistry of 4-amino-1,2,4-triazole-3-thiones // Phosp., Sulfur and Silicon and Relat. Elem. – 2006. – V. 181, N 11. – P. 2577–2613.
5. Bayrak Haser, Demirbas Ahmet, Karaoglu Sengül Alpay et al. Synthesis of some new 1,2,4-triazoles, their Mannich and Schiff bases and evaluation of their antimicrobial activities // Eur. J. Med. Chem. – 2009. – V. 44, N 3. – P. 1057–1066.
6. Державна фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид., 1 допов. – Харків: ПІРЕГ, 2004. – 520 с.
7. Сайдов Т. В., Свердлова О. В. Практическое руководство по молекулярной спектроскопии. – Л.: Изд-во СПУ, 1995. – 236 с.
8. Казыцына Л. А. Применение УФ-, ИК-, ЯМР- и МАСС-спектроскопии в органической химии. 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Изд-во Моск. ун-та, 1979. – 236 с.

Надійшла до редакції 29. 07. 2014.

*Р. А. Щербина, А. И. Панасенко, Е. Г. Кныш*  
*Запорожский государственный медицинский университет*

## СИНТЕЗ РЯДА ИЛИДЕНПРОИЗВОДНЫХ 4-АМИНО-3-(МОРФОЛИН-МЕТИЛЕН)-4*H*-1,2,4-ТРИАЗОЛ-5-ТИОЛОВ

**Ключевые слова:** органический синтез, илиденпроизводные, 1,2,4-триазол

## АННОТАЦІЯ

Синтетические трансформации гетероциклических систем с целью разработки биологически активных агентов стали фундаментальной основой активно прогрессирующего научного направления тонкого органического синтеза и медицинской химии. В данном контексте высокий теоретический и практический интерес представляют производные 4-амино-1,2,4-триазол-5-тиола, так как они проявляют противовоспалительное, жаропонижающее, анальгезирующее, противомикробное и противотуберкулезное действия. Поэтому синтез нового ряда илиденпроизводных 4-амино-3-(морфолинометилена)-4*H*-1,2,4-триазол-5-тиола является весьма актуальным.

Целью исследования является синтез новых илиденпроизводных 4-амино-3-(морфолинометилена)-4*H*-1,2,4-триазол-5-тиола и подтверждение их структуры.

Исследование физико-химических свойств синтезированных веществ осуществляли в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Украины. Температуру плавления определяли открытым капиллярным методом на приборе OptiMelt MPA100. Элементный состав синтезированных соединений установлен на анализаторе Elementar Vario L cube (CHNS). <sup>1</sup>Н ЯМР-спектры соединений были сняты с помощью спектрометра Varian Mercury VX-200. Хромато-масс-спектральные исследования выполнены на газожидкостном хроматографе Agilent 1260 Infinity HPLC с масс-спектрометром Agilent 6120.

В результате исследования синтезированы 23 новых соединения, среди которых калий 2-(2-(морфолиноацетил)гидразинокарбодитиоат, 4-амино-3-(морфолинометилена)-4*H*-1,2,4-триазол-5-тиол и 4-(*R*-илиденамино)-3-(морфолинометилена)-4*H*-1,2,4-триазол-5-тиолы. Структура синтезированных соединений во всех случаях подтверждена современными инструментальными методами анализа (<sup>1</sup>Н ЯМР-спектроскопия, хромато-масс-спектрометрия и элементный анализ), а полученные соединения могут быть использованы в дальнейших биологических исследованиях.

SYNTHESIS OF ROW YLIDENEDERIVATIVES 4-AMINO-3-(MORFOLINO-METHYLEN)-4*H*-1,2,4-TRIAZOL-5-THIOL

**Key words:** organic synthesis ylidenederivatives, 1,2,4-triazole

A B S T R A C T

Synthetic transformations of heterocyclic systems in order to develop biologically active agents have become the fundamental basis of actively progressing scientific direction of thin organic synthesis and medicinal chemistry. In this context, a highly practical and theoretical interest are represents the derivatives of 4-amino-1,2,4-triazole-5-thiol since they shows anti-inflammatory, antipyretic, analgesic, antimicrobial and anti-TB activities. Therefore, the synthesis new row of ylidenederivatives of 4-amino-3-(morpholinomethylene)-4*H*-1,2,4-triazole-5-thiol is very important.

The purpose of this research is synthesis of new row ylidenederivatives 4-amino-3-(morpholinomethylene)-4*H*-1,2,4-triazole-5-thiol, and confirmation of their structure.

Study of the physicochemical properties of the synthesized compounds carried out according to the State Pharmacopoeia of Ukraine. Melting points were determined by open capillary method on instrument OptiMelt MPA100. The elemental composition of the synthesized compounds were established on the analyzer Elementar Vario L cube (CHNS). <sup>1</sup>H NMR spectra of the compounds were filmed by using a spectrometer Varian Mercury VX-200. Chromatography-mass spectral studies were carried out on gas-liquid chromatography Agilent 1260 Infinity HPLC with mass spectrometer Agilent 6120.

As the result of research new 23 compounds are synthesized namely potassium 2-(2-morpholinoacetyl) hydrazinecarbodithioate, 4-amino-3-(morpholinomethylene)-4*H*-1,2,4-triazole-5-thiol and 4-(*R*-ylidenamino)-3-(morpholinomethylene)-4*H*-1,2,4-triazole-5-thiols. The structure of the synthesized compounds were confirmed in all cases by modern instrumental analysis methods (<sup>1</sup>H NMR-spectroscopy, chromatography-mass spectrometry and element analysis), and the obtained compounds may further be used in biological research.

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