

Національний університет "Чернігівський колегіум" імені Т. Г. Шевченка

Природничо-математичний факультет

Кафедра хімії, технологій та фармації

Кваліфікаційна робота

освітній ступінь: магістра

на тему

Функціональна модифікація 5-алкіл-3-амінотриазолів

Виконала:

студентка 6 курсу, групи 62

спеціальності 102 «Хімія»

Василенко Катерина Юріївна

Наукові керівники:

викладач кафедри хімії, технологій та
фармації Макей О.П.

доцент кафедри хімії, технологій та
фармації, кандидат фармацевтичних
наук Янченко В. О.

Чернігів – 2020

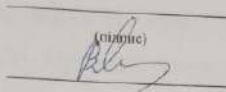
Роботу подано до розгляду «04» 12 2020 року.

Студент (ка)


(підпис)

Василенко К.Ю.
(прізвище та ініціали)


Наукові керівники


(підпис)

Макей О. П.
(прізвище та ініціали)

Янченко В.О.
(прізвище та ініціали)

Рецензент

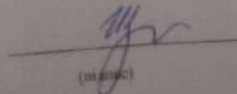

(підпис)

Юриш О.Є.
(прізвище та ініціали)

Кваліфікаційна робота розглянута на засіданні кафедри хімії, технологій та фармації. Протокол № 8 від «01» 12 2020 року.

Студент (ка) допускається до захисту даної роботи в екзаменаційній комісії.

Завідувач кафедри


(підпис)

Курмакова І.М.
(прізвище та ініціали)

РЕФЕРАТ

У наш час все більш актуальним завданням в органічній хімії постає синтез нових похідних різних гетероциклічних сполук з широким спектром біологічної активності. Похідні триазолу цікавлять дослідників завдяки своїй високій біологічній активності, вони входять до складу речовин, які використовуються в світі. Проаналізувавши інформаційні джерела за останні декілька років, можна сказати, що актуальних препаративних методик синтезу цих похідних досить небагато. Огляд літературних джерел показав, що актуальним у наш час є пошук нових методів синтезу 5-алкіл-3-амінотриазолів та їх похідних з більш високими виходами.

Мета кваліфікаційної роботи полягає у дослідженні нових функціональних модифікацій 5-алкіл-3-амінотриазолів і виявленні оптимальних умов для їх синтезу.

У роботі здійснений аналіз різних інформаційних джерел, які стосуються методів синтезу 5-алкіл-3-амінотриазолів. Апробовані методи синтезу вказаних похідних. В умовах *in silico* було встановлено, що синтезовані похідні відносяться до 3-5 класів токсичності. Було здійснено прогнозування фармакологічних властивостей синтезованих похідних 5-алкіл-3-амінотриазолів.

ЗМІСТ

| | Стор. |
|---|-----------|
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ | 6 |
| ВСТУП..... | 7 |
| РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ МЕТОДИ СИНТЕЗУ 1,2,4-ТРИАЗОЛІВ..... | 9 |
| 1.1. Загальні методи синтезу триазолів..... | 9 |
| 1.2. Методи синтезу 5-заміщених тіазоло[3,2- <i>b</i>][1,2,4]триазолу | 11 |
| 1.3. Способи отримання 3-амінотриазолу. | 12 |
| 1.3.1. Варіанти утворення триазолів на основі карбонових кислот..... | 13 |
| 1.3.2. Отримання триазолу на основі хлороангідридів, ангідридів та естерів карбонових кислот. | 15 |
| 1.3.3. Синтез на основі гідразидів карбонових кислот..... | 16 |
| 1.3.4. Альтернативні методи отримання амінотриазолів..... | 17 |
| РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ ПОХІДНИХ 5-АЛКІЛ-3-АМІНОТРИАЗОЛУ | 19 |
| 2.1. Синтез 5-алкіл-3-амінотриазолів | 19 |
| 2.2. Синтез 3-галоген-5-метил-4 <i>H</i> -1,2,4-триазолу. | 23 |
| 2.3. Модифікація 3-галоген-1,2,4-триазолу. | 27 |
| 2.4. Синтез [1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]піримідинонів. | 29 |
| 2.5. Методики синтезу | 31 |
| РОЗДІЛ 3. ПРОГНОЗУВАННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПОХІДНИХ 5-АЛКІЛ-3-АМІНОТРИАЗОЛУ..... | 35 |
| 3.1. Визначення класу токсичності синтезованих сполук, гострої токсичності, коефіцієнтів ліофільності та біоконцентрації..... | 35 |
| 3.2. Прогнозування фармакологічних властивостей похідних 5-алкіл-3-амінотриазолу | 36 |

| | |
|---|-----------|
| ВИСНОВКИ | 40 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ | 41 |
| ДОДАТКИ..... | 45 |

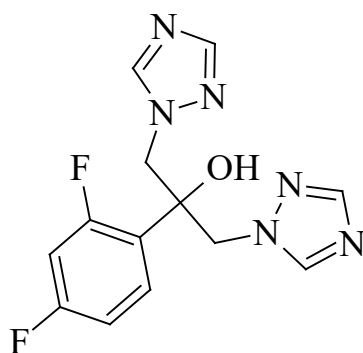
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

| | |
|------------------|-----------------------------|
| ПМР | протонно-магнітний резонанс |
| ЛД ₅₀ | Летальна доза 50% |
| R | Радикал |
| Ph | Феніл |
| Ar | Арил |
| Ac | Ацетил |
| EtOH | Етанол |
| MeOH | Метанол |
| ДМФА, DMF | Диметилформамід |

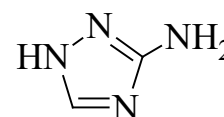
ВСТУП

У інформаційних джерелах за останні роки було описано чимало методів синтезу конденсованих гетероциклічних систем з триазольним фрагментом. Дослідження цих систем показують, що похідні триазолу мають великий спектр різної біологічної активності такі як: протипухлинна, протизапальна, протимікробна, протівірусна та інші [14].

Знаходять застосування похідні триазолу у промисловості, сільському господарстві та медицині. Серед препаратів, що знайшли застосування у фармакології є дуже відомі триазоловмісні препарати. Одним з таких є «Флуконазол» – синтетичний протигрибковий препарат [22]. У сільському господарстві використовується «Амітрол» у якості гербіциду [23]. Ці препарати є малотоксичними, вони відносяться до 4 класу токсичності для людини.



Флуконазол



Амітрол

Тому синтез похідних 5-алкіл-3-амінотриазолу є актуальним для подальшого дослідження і створення нових лікарських препаратів з різними фармакологічними ефектами та низькою токсичністю.

Об'єкт дослідження: синтез похідних 5-алкіл-3-аміно[1,2,4]триазолу.

Предмет дослідження: особливості синтезу та модифікацій похідних 5-алкіл-3-амінотриазолу.

Мета дослідження полягає у встановленні закономірностей синтезу та модифікації похідних 5-алкіл-3-аміно[1,2,4]триазолу та виявленні оптимальних умов одержання досліджуваних сполук.

Завдання дослідження:

1. На основі даних інформаційних джерел охарактеризувати методи отримання похідних триазолу та їх біологічні властивості.
2. Здійснити підбір оптимальних препаративних методів синтезу та модифікацій похідних 5-алкіл-3-амінотриазолу. Визначити характерні особливості модифікації 5-алкіл-3-амінотриазолу.
3. Спрогнозувати ймовірні фармакологічні властивості для 5-алкіл-3-амінотриазолів та їх похідних.

Наукова новизна. Отримано продукти перетворення 5-алкіл-3-амінотриазолу, синтез яких не було охарактеризовано у літературних джерелах.

Апробація результатів дослідження. За результатами досліджень було опубліковано тези у збірнику статей «Фундаментальні та прикладні дослідження в сучасній хімії та фармації» за матеріалами VII Міжнародної заочної науково-практичної конференції молодих учених: Ніжин 2020 р.; у матеріалах Всеукраїнської науково-практичної конференції «Крок у науку: дослідження у галузі природничо-математичних дисциплін та методик їх навчання», м. Чернігів, 2019 р.; у матеріалах Всеукраїнської науково-практичної конференції «Крок у науку: дослідження у галузі природничо-математичних дисциплін та методик їх навчання», м. Чернігів, 2020 р.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ МЕТОДИ СИНТЕЗУ 1,2,4-ТРИАЗОЛІВ

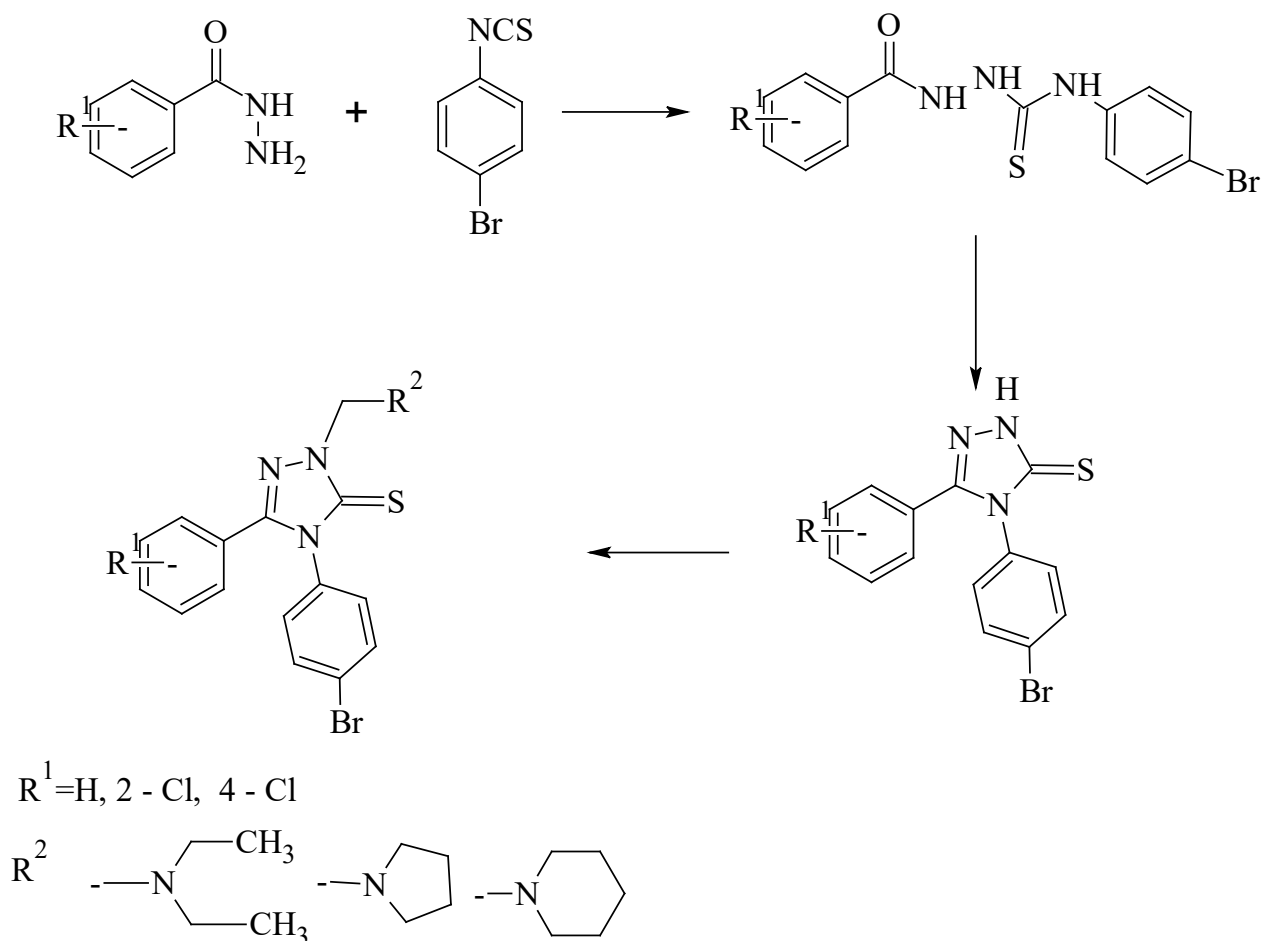
1.1. Загальні методи синтезу триазолів

Триазоли являють собою органічні сполуки класу гетероциклічних систем, безбарвні кристали чи висококиплячі рідини, які добре розчинні в більшості органічних розчинників, що виявляють кислотні і слабкоосновні властивості [1].

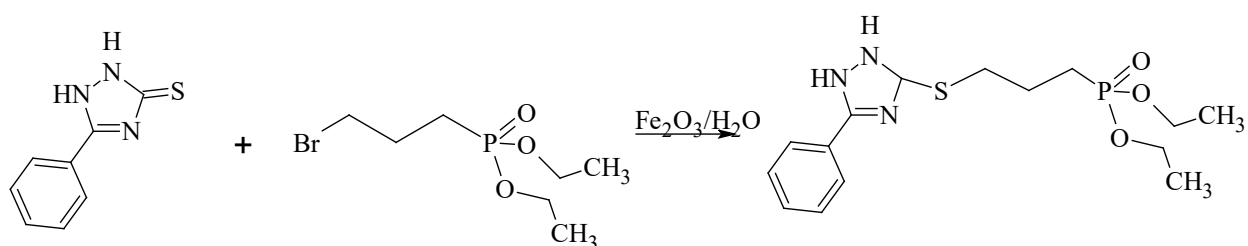
Реакції різних типів є характерними для триазолів, як для отримання функціональних похідних: основ Манніха [2], тіосечовин [1], тіоестерів [1], основ Шифа [2], так і для синтезу конденсованих гетероциклічних сполук, наприклад: триазолотіадіазолів [3], триазолотіазинів [4], триазолотіазепінів [4] і триазолотіадіазинів [3].

На основі даних інформаційних джерел описано багато методів синтезу симетричних триазолів. Наприклад, для отримання 5-заміщених [1,2,4]триазол-3-тіонів часто використовують методи, які ґрунтуються на циклоконденсації ацилпохідних тіосемикарбазиду [5].

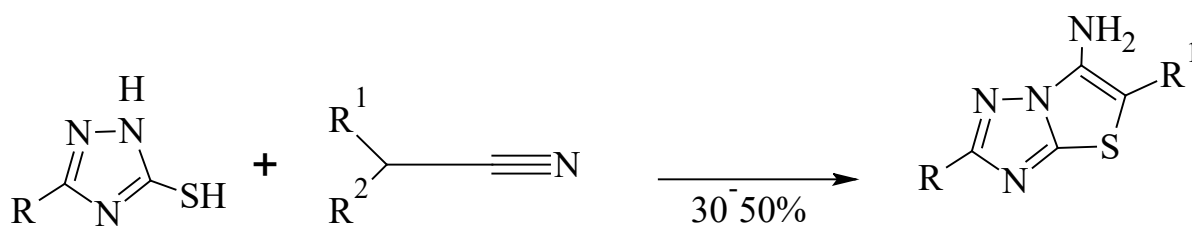
Польські дослідники [7] розробили схему синтезу похідних [1,2,4]триазолу, яка представлена нижче. Похідні тіосемикарбазиду одержують реакцією відповідних гідразидів з 4-бромофенілізотіоціанатом. Реакцію, проводять у безводному етанолі. Наступним етапом є циклізація сполук у присутності NaOH, з утворенням 4-(4-бромофеніл)-5-R-2,4-дигідро3H[1,2,4]триазол-3-тіонів, з яких у подальшому отримують відповідні основи Манніха.



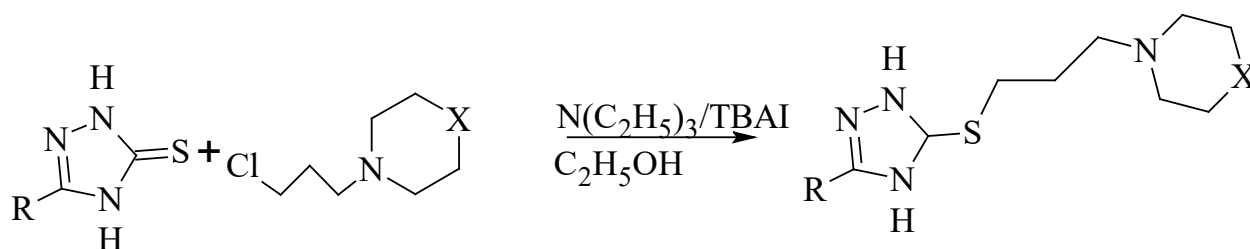
За результатами наукових доробок авторів [8] була досліджена реакція між 5-феніл-1*H*[1,2,4]триазол-3-тіоном і диетил(3-бромопропіл)фосфонатом за різних температур, з використанням різних розчинників, у присутності різних нанокаталізаторів та без них, для визначення параметрів, які забезпечують оптимальні результати. З дослідження було встановлено, що найбільш ефективно каталізує реакцію нано- Fe_2O_3 , де H_2O є найефективнішим розчинником, в якому і проводилася реакція. У результаті дослідження був отриманий продукт діетил-3-[(5-феніл-2,3-дигідро-1*H*[1,2,4]триазол-3-іл)сульфаніл]пропіл}фосфонат із високим виходом (92%).



З дослідження авторів [9,10], які 5-феніл-1,2,4-триазол-3-тіол обробляли різними ціаносполуками, що містять активну метиленову групу в киплячій оцтовій кислоті у присутності сірчаної кислоти. У результаті відповідні 5-аміно-2-феніл[1,3]тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазоли були одержані з середнім (30-50%) виходом. Дослідники виявили, що вони проявляють антимікробну дію.



Дослідники [11] виявили, що при взаємодії 5-заміщених 1,2,4-триазол-3-тіонів та 1-(3-хлоропропіл)-4-заміщених циклічних амінів, які у присутності триетиламіну в етанолі з каталітичною кількістю йодиду тетрабутиламонію (ТБАІ) утворюють 3-[3-[4-(заміщені)-1-циклічні аміни]пропіл]тіо-5-заміщені[1,2,4]триазоли.



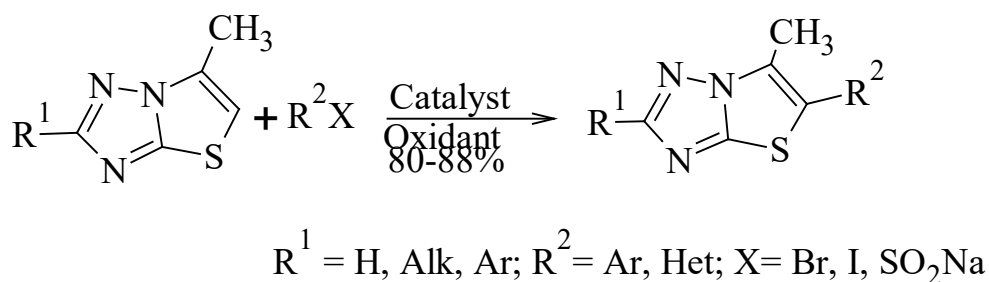
$\text{R}=\text{Ar}$

$\text{X}=\text{O}; \text{N-ethyl}; \text{N-phenyl}; \text{N-benzyl}; \text{N-2-pyrimidyl}; \text{N-2-pyridyl}; \text{N-3-chlorophenyl}$

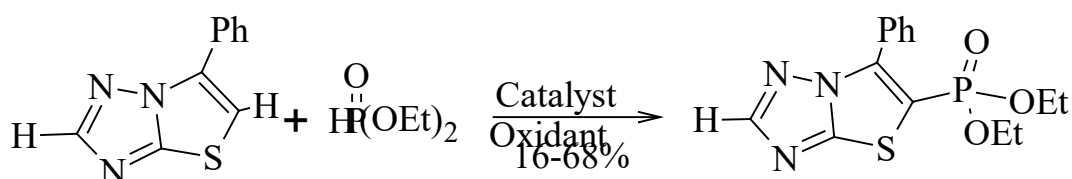
1.2. Методи синтезу 5-заміщених тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолу

Ефективною методикою для синтезу 5-заміщених тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолу з високим виходом є арилювання за допомогою Pd-, Cs-

Ru-, Cu каталізаторів тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазолу з арилгалогенідами або натрієвою сіллю арилсульфонової кислоти [5].

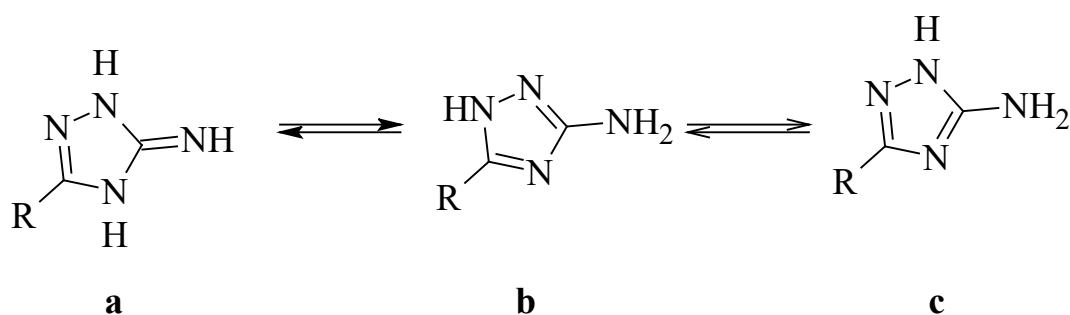


Також за допомогою методу прямого регіоселективного фосфонування тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазолу з диалкілфосфітом і з використанням Ag як каталізатора можна отримати 5-заміщені тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазолу [6].



1.3. Способи отримання 3-аміотріазолу

1,2,4-Тріазоли, відповідно до розташування атомів Нітрогену, називаються симетричними (*симм*-тріазолами), також мають тривіальну назву пірродіазол. Залежно від місця розташування блукаючого протону, аміотріазоли можуть існувати в кількох таутомерних формах, які зображені на схемі:



Замісник у п'ятому положенні зумовлює існування сполуки в тій чи іншій таутомерній формі. Для сполук з ароматичними і гетероциклічними замісниками у п'ятому положенні характерне існування у вигляді таутомерної сполуки **a**; у випадку інших характерна суміш продуктів. Як показує вимірювання дипольних моментів та рентгеноструктурний аналіз, більш характерною таутомерною формою являється 1*H*-форма – **a** [11].

Велика кількість хімічних речовин об'єднується в один клас за наявністю даного п'ятичленного кільця. У положенні 3 і 5 до атомів Карбону можуть приєднуватися різноманітні замісники. Але слід більш детально зупинитися на триазолах, у яких у положенні 5 міститься аміногрупа.

У сучасній органічній хімії існує декілька способів отримання таких амінотриазолів. Майже всі вони ґрунтуються на використанні похідних карбонових кислот (естерів, гідразидів, хлороангідридів, ангідридів та ін.). Хоча існують методи одержання і безпосередньо з кислот.

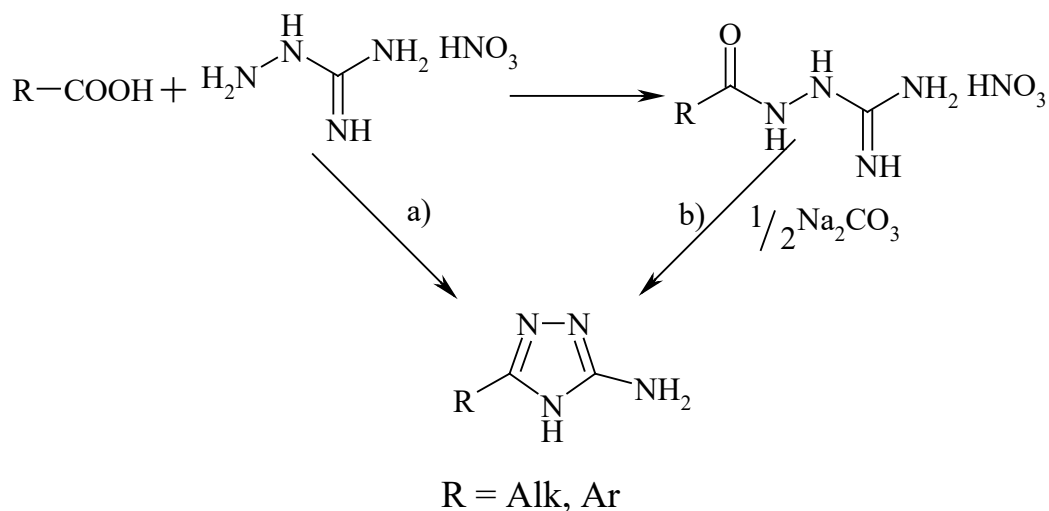
1.3.1. Варіанти утворення триазолів на основі карбонових кислот

5-Заміщені-3-аміно-1,2,4-триазоли можна одержувати безпосередньо з карбонових кислот, внаслідок їх взаємодії з аміногуанідин нітратом. Цей варіант одержання має два шляхи своєї реалізації:

а) Карбонова кислота (мурашина або оцтова) взаємодіє з аміногуанідин нітратом і утворює ациламіногуанідин нітрат. Далі одержану сполуку обробляють содою, що супроводжується подальшою циклізацією і утворенням цільового продукту – амінотриазолу.

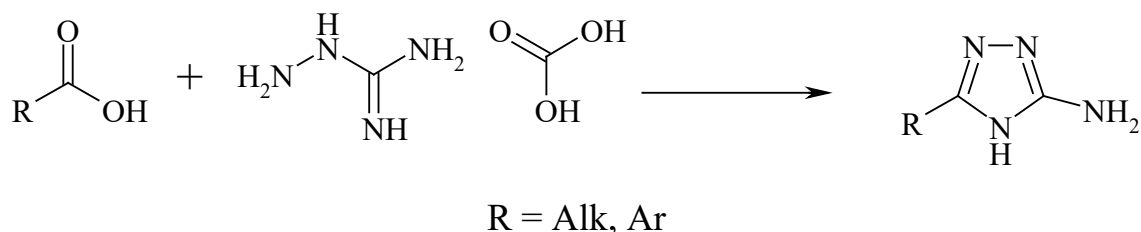
б) Інший шлях ґрунтується на прямому перетворенні і характерний для вищих аліфатичних кислот (пропіонової та масляної).

Ці два принципи можна розглянути на схемі:



Описані шляхи характерні в більшій мірі для аліфатичних кислот [12]. Для ароматичних кислот реакція або має незначний вихід, або взагалі не відбувається. Тому для них розроблений цілий ряд інших способів.

Наступним способом одержання аміотриазолу з карбонових кислот є взаємодія з аміногуанідин карбонатом:



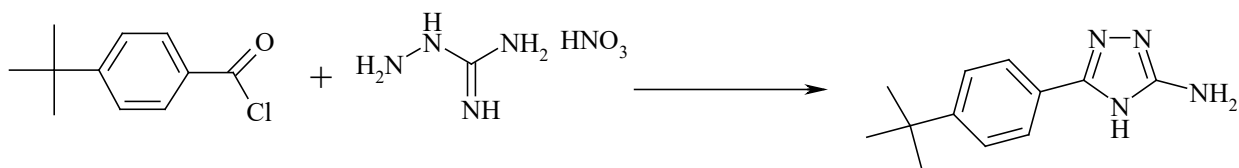
Реакція характерна для різних типів замісників. Для отримання триазолу з аліфатичної кислоти крім аміногуанідин карбонату використовується N,N-диметиланілін, а в якості розчинника застосовують толуол [15]. При наявності складного ароматичного ядра додатковим реагентом є 1,1-карбонілімідазол у DMF [16].

Описані методи одержання аміотриазолу на основі карбонових кислот досить складні у практичному виконанні і характеризуються не дуже високими виходами цільового продукту. Тому в практиці вони не знайшли

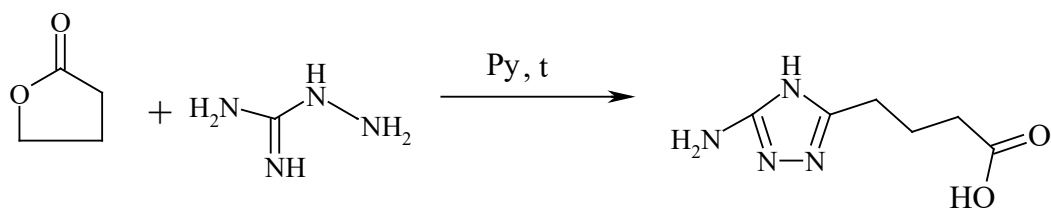
широкого використання. Більш простими та економічно вигідними є методи основані на використанні похідних карбонових кислот.

1.3.2. Отримання триазолу на основі хлороангідридів, ангідридів та естерів карбонових кислот

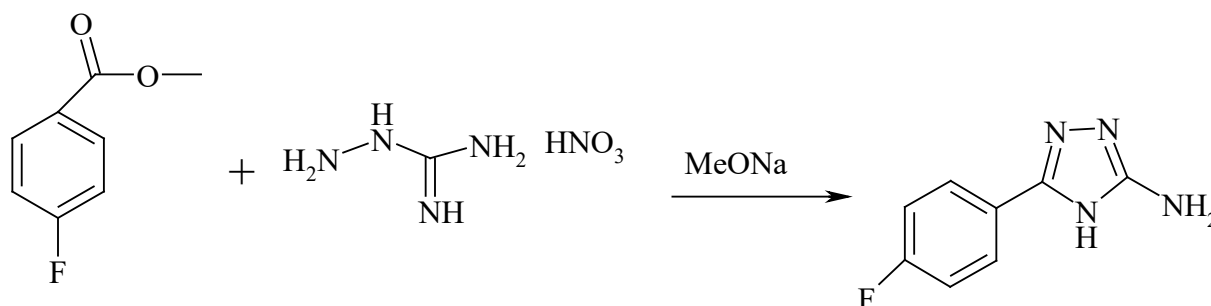
Аміно-*симм*-триазоли можна одержувати з хлороангідриду карбонової кислоти. Ці реакції дуже чутливі, тому потребують особливих умов: температура має бути в межах -20 -5°C . Основний принцип полягає в тому, що хлороангідрид утворює сіль з аміногуанідом, яка при подальшій обробці концентрованим лугом циклізується з утворенням амініотриазолу. Таким прикладом можна вважати взаємодію 4-*трет*бутилбензоїлхлориду з нітратом аміногуанідину, реакція проходить у піридині. У результаті утворюється 3-(4-*трет*бутилфеніл)-5-аміно-1,2,4-триазол [17]:



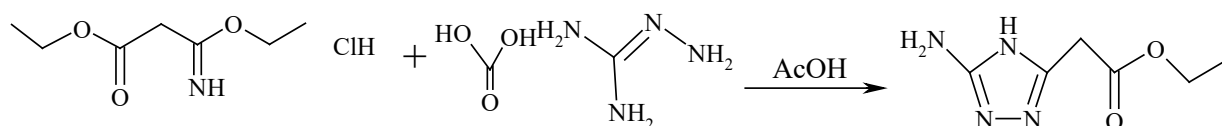
Наступним прикладом є отримання амініотриазолу на основі ангідридів карбонових кислот. Це альтернативний, недостатньо описаний спосіб. Він ґрунтується на взаємодії ангідриду карбонової кислоти з аміногуанідом. Приведений нижчий приклад ілюструє проходження взаємодії при нагріванні в розчині піридину, - отримуємо амініотриазолілмасляну кислоту [18].



Дуже яскравим прикладом та одним з найпоширеніших методів є одержання аміотриазолу шляхом взаємодії естеру та аміногуанідину. Реакція проходить за наявності натрій метилату. Естер утворює сіль з аміногуанідином, яка при активному нагріванні циклізується утворюючи аміотриазол. А щоб позбутися залишків натрію, то в кінці реакції на розчин діють розчином соляної кислоти [19].



Для аліфатичних естерів використовується інший, в чомусь простіший спосіб, отримання аміотриазолів. Наприклад, гідрохлорид іміноестеру взаємодіє з дигідрокарбонатом аміногуанідину, у результаті нагрівання утворюється аміотриазол [20].

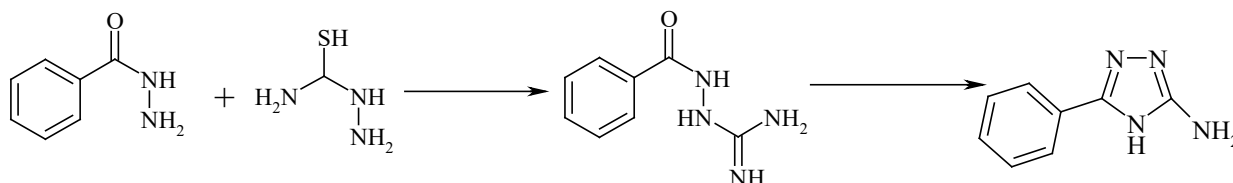


З усіх наведених вище прикладів одержання аміотриазолу на основі похідних карбонових кислот, найбільш широке використання здобули методи пов'язані з естерами.

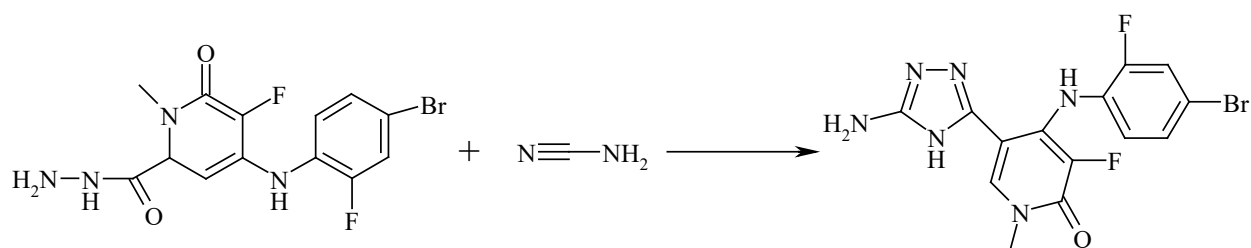
1.3.3. Синтез на основі гідразидів карбонових кислот

Один із способів одержання аміотриазолу оснований на використанні гідразидів карбонових кислот. Одним з прикладів є так званий метод Хогарта. Він базується на взаємодії гідразиду бензойної кислоти з S-метил-

тіосемікарбазидом, у результаті утвориться бензоамідогуанідин, який при термічній обробці циклізується з утворенням 3-аміно-5-феніл-1,2,4-тріазолу [21].



Досить поширеним методом є взаємодія гідразиду з ціанамідом, який розчиняється 10% соляній кислоті, далі продукти піддаються термічній обробці – відбувається циклізація [24].

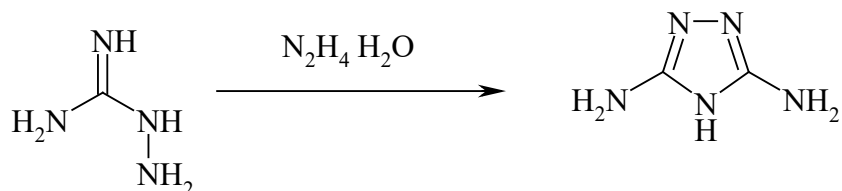


Описані способи одержання амінотріазолу на основі гідразидів карбонових кислот дуже поширені, оскільки вони не дуже складні і характеризуються хорошими виходами.

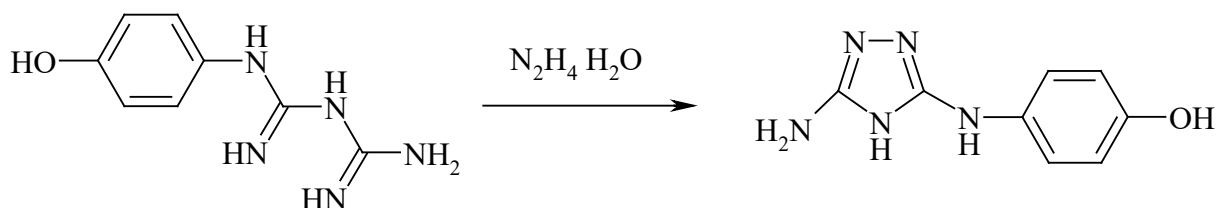
1.3.4. Альтернативні методи отримання амінотріазолу

Особливим методом одержання 3-аміно-1,2,4-тріазолу, можна назвати безпосереднє їх отримання із похідних гуанідинів без участі похідних карбонових кислот.

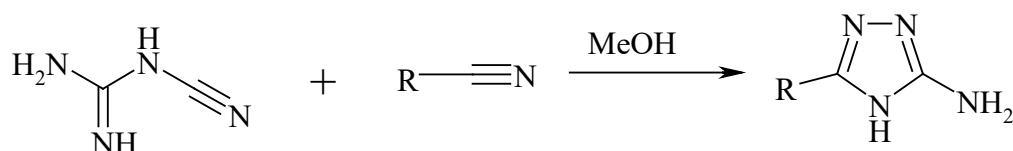
Прикладом цієї реакції є одержання гуаназолу, який утворюється внаслідок взаємодії гуанідину з гідразин-гідратом [25-31]:



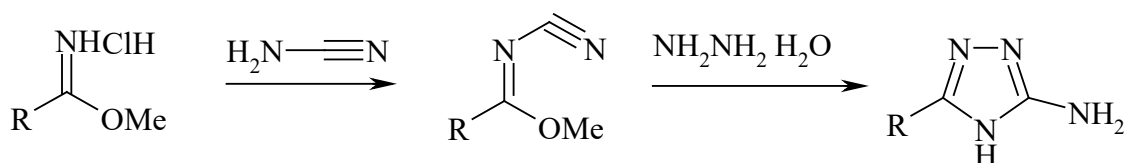
За цим же самим принципом можна отримувати й інші аміотриазоли. Наприклад, реакція *n*-феноксигуанідину з гідразингідратом:



Наступним методом є одержання аміотриазолу на основі нітрилів. Для цього нітрил взаємодіє з ціаногуанідином, до них додається соляна кислота, розчинник метанол [26].



Отримання аміотриазолу з аліфатичними замісниками можна провести на основі імідоестеру. Імідоестер гідрохлорид при взаємодії з ціанамідом утворює імідат, який потім внаслідок реакції з гідрaziном в розчині метанолу перетворюється на відповідний аміотриазол [27].

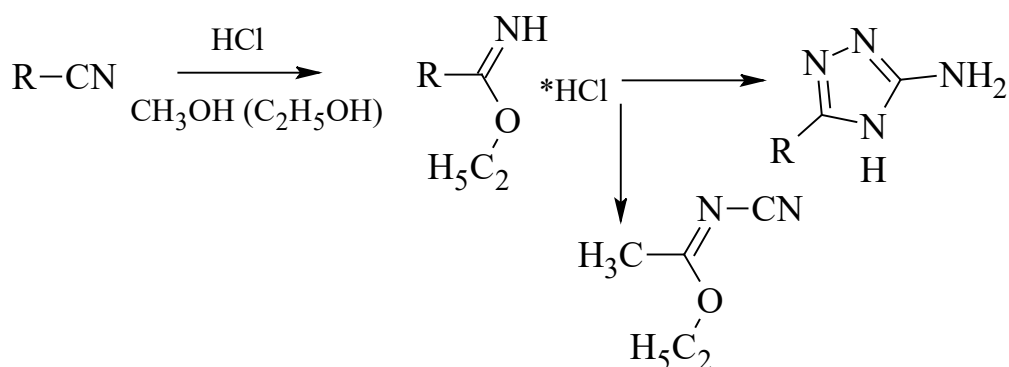


РОЗДІЛ 2

СИНТЕЗ ПОХІДНИХ 5-АЛКІЛ-3-АМІНОТРИАЗОЛУ

2.1. Синтез 5-алкіл-3-амінотриазолів

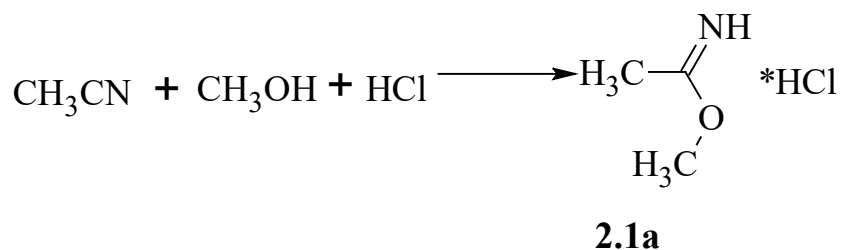
Здійснивши огляд літературних джерел стосовно методів синтезу 3-аміно-1,2,4-триазолу ми дійшли висновку, що для отримання 5-алкілзаміщених похідних найбільш оптимальним варіантом є полістадійний процес на основі аліфатичних нітрилів [13].



Суть методу полягає у модифікації ціаногрупи нітрилів з утворенням імідоестеру, що на наступній стадії під дією ціанаміду перетворюється на N-ціаноімідоестер. Останньою стадією цього шляху є взаємодія з гідразин-гідратом, внаслідок чого утворюється відповідний амінотриазол. Зокрема, вказаний метод у літературі представлений для ацетонітрилу. Саме такий препаративний спосіб і було взято за основу у подальших експериментальних розробках.

Спершу метод було опрацьовано саме на прикладі синтезу 5-метил-3-амінотриазолу. На першій стадії ми пропускаємо газоподібний 1,5-кратний надлишок безводного газоподібного HCl крізь розчин безводного CH₃CN у суміші безводного МТБЕ, безводного CH₃OH при перемішуванні та температурі в межах від 0 до +5°C (охолодження лід-сіль). Після пропускання газу утворену суміш доводимо до кімнатної температури і продовжуємо

перемішування до початку утворення кристалічного осаду – імідоестеру гідрохлорид **2.1a**. Однак вихід у такому випадку, як правило, не перевищував 45-50%.



Надалі вдалося удосконалити вказаний процес, який і використовували як альтернативний варіант синтезу імідоестеру **2.1a**. Для цього ми в 1л круглодонній колбі змішували еквівалентну кількість CH_3CN і CH_3OH (4 моль) і при охолодженні лід-сіль барботували газоподібний HCl при гарному перемішуванні.

Після пробулькування перемішували суміш ще 45 хвилин при температурі 0°C , утворювався осад, до якого ми додали безводний етер, після чого доводили суміш до кімнатної температури. При цьому суміш може розігріватися, тому за потреби її ще перемішують приблизно 1 годину при охолодженні. Потім утворену суміш витримували 24 години в морозильнику при температурі -16°C . Після чого суміш фільтрували, промивали осад на фільтрі етером і сушили в ексикаторі над P_2O_5 .

У спектрі ПМР (рис. 2.1) імідоестеру **2.1a** виміряному у CDCl_3 , можна спостерігати характерні синглети, що відповідають протонам метильної групи та метоксильного залишку при 2.5 та 4.2 м.ч. відповідно; також наявні сигнали сольового іміду у слабкому полі при 11.5 та 12.5 м.ч.

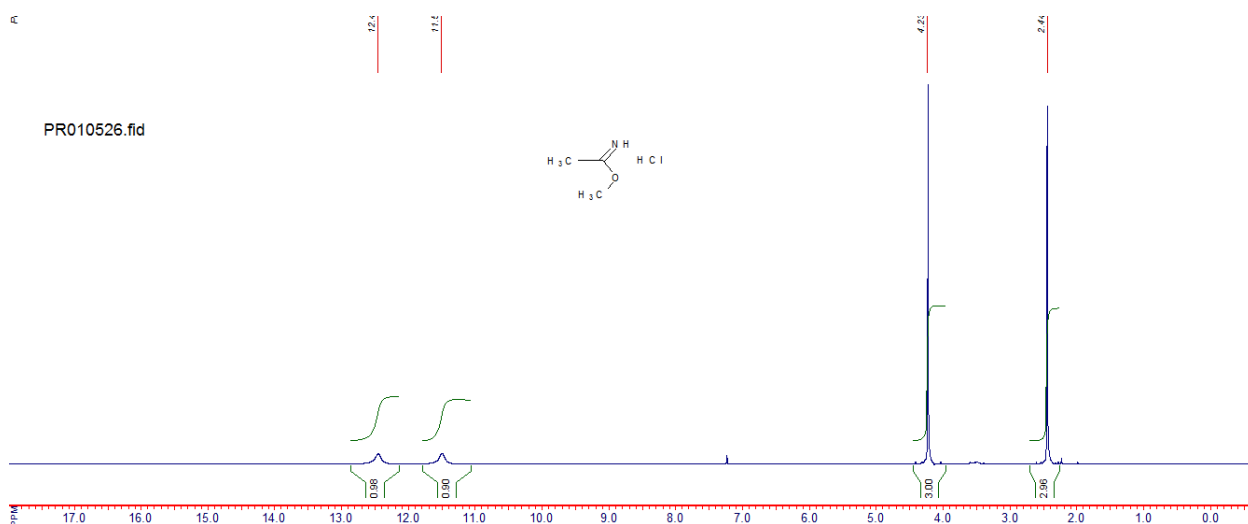
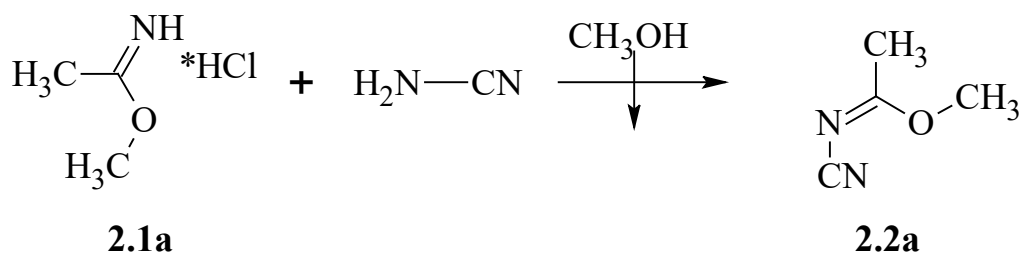


Рисунок 2.1 – Спектр ПМР сполуки **2.1a**

Нашим наступним етапом було добування метил(1Z)-N-ціаноетанімідоату **2.2**.



Реакцію проводили у безводному метиловому спирті за кімнатної температури при додаванні еквімолярної кількості ціанаміду. У якості побічного продукту утворюється амоній хлорид.

Характерною особливістю спектральної картини (рис. 2.2) для сполуки **2.2a** є відсутність сигналів у слабкому полі (на відміну від сполуки **2.1a**). У той же час протони метилу та метоксигрупи знаходяться у характерних для них областях.

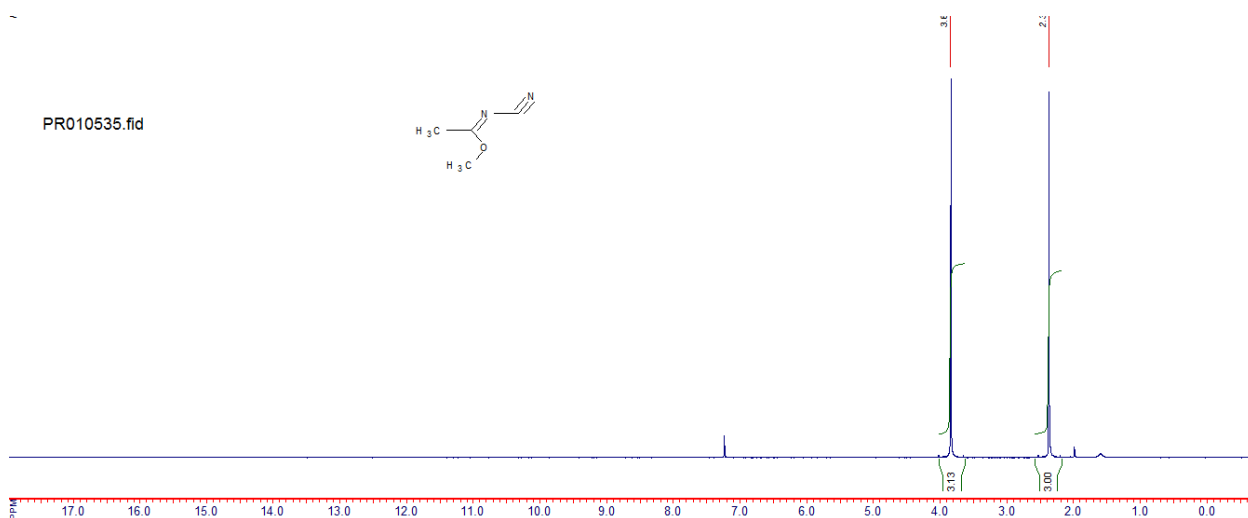
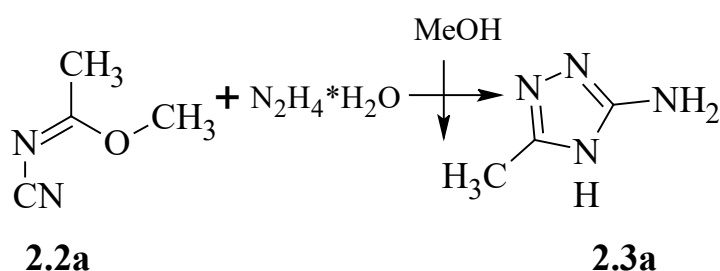


Рисунок 2.2 – Спектр ПМР сполуки **2.2a**

Наступним етапом дослідження було здійснення синтезу 5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-аміну **2.3**.



Для цього до розчину метил-(1*Z*)-*N*-ціаноестанімідоату **2.2** у 20-кратному надлишку MeOH при охолодженні лід-вода додавали по краплині розчин гідразин-гідрату в MeOH (1:1) при перемішуванні. Після прикапування довели суміш до 20-25°C при перемішуванні. На останньому етапі надлишок розчинника видаляють у вакуумі. Отриманий залишок перекристалізують.

У спектрі ПМР сполуки **2.3a** наявні синглет з інтенсивністю 3, що відповідає метильній групі у п'ятому положенні гетероцикла (2.0 м.ч.), сигнал при 5.5 м.ч. вказує на протони аміногрупи та уширений сигнал при 11.5 м.ч – атом Гідрогену триазольного ядра.

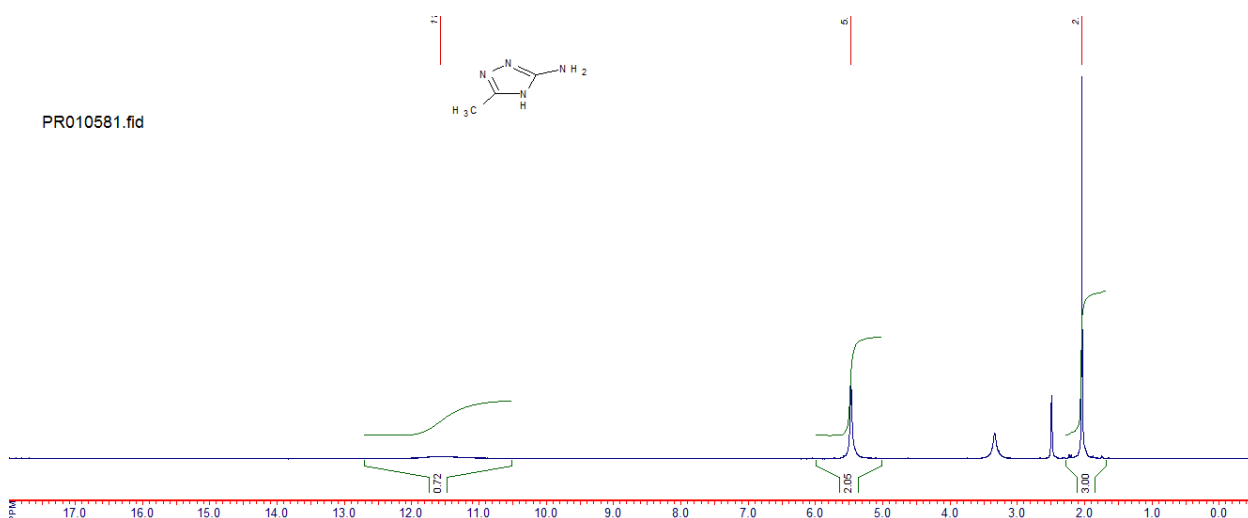
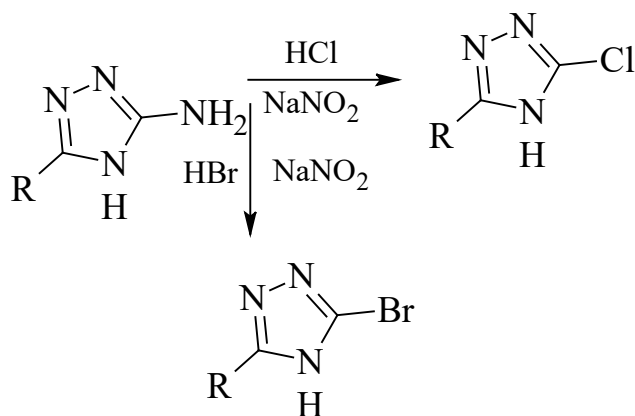


Рисунок 2.3 – Спектр ПМР аміотриазолу **2.3а**

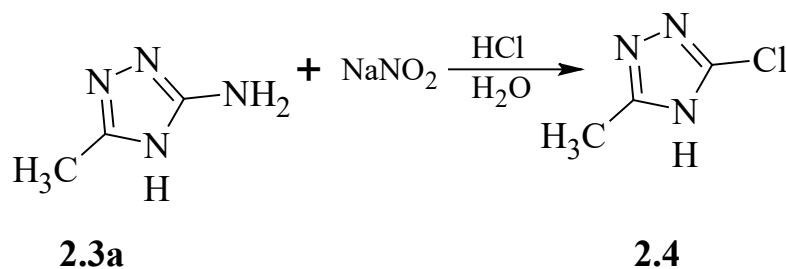
Аналогічно сполуці **2.3а** було синтезовано ряд 5-алкілзаміщених-3-аміно-1,2,4-триазолу 2.3 б-д з високими виходами.

2.2. Синтез 3-галоген-5-метил-4H-1,2,4-триазолу

Надалі нашим завданням було дослідити реакцію заміни аміногрупи у третьому положенні гетероцикла на атоми галогенів за методом Зандмейера. У першу чергу ми звернули увагу на підбір методики синтезу 3-хлор-5-метил-4H-1,2,4-триазолу та 3-бром-5-метил-4H-1,2,4-триазолу, які в подальшому можна використовувати як у реакціях нуклеофільного заміщення, так і арилювання.



Перший спосіб (Метод А) проведення синтезу 3-хлоро-5-метил-4*H*-1,2,4-триазолу **2.4a**. До розчину 5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-аміну в 10-% хлоридній кислоті додали каталітичну кількість подрібненої металічної міді і охолодили суміш до -5°C.



Потім при активному перемішуванні розчину прикапували 20-% розчин NaNO_2 протягом однієї години, довели утворену суміш до кімнатної температури і обережно нагрівали спочатку до 50°C, а потім до кипіння. Кип'ятіння проводили приблизно 0,5 години. У результаті було отримано хлоропохідне **2.4a** з виходом 90,1%.

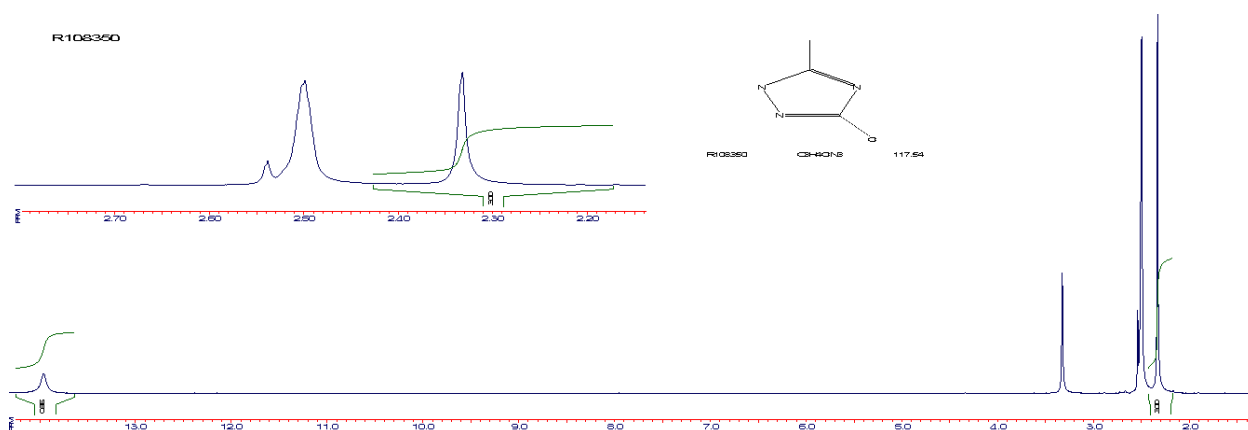
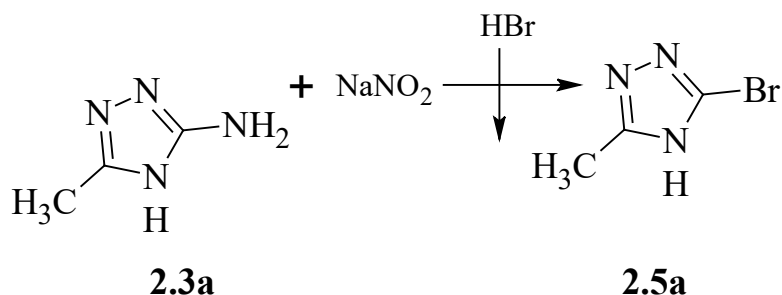


Рисунок 2.4 – Спектр ПМР сполуки **2.4a**

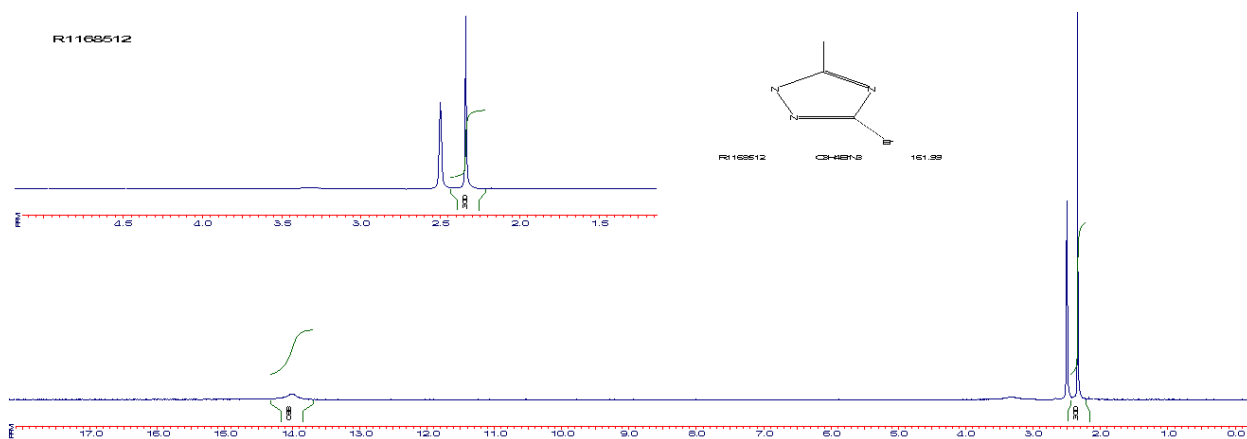
У спектрі ПМР сполуки **2.4a** наявний сигнал 5-метильної групи при 2.3 м.ч. та сигнал атома Гідрогену триазольного ядра у вигляді уширеного синглету при 14.0 м.ч.

Другий спосіб (Метод Б) проведення синтезу 3-хлор-5-метил-4*H*-1,2,4-триазолу **2.4a**. До розчину HCl і H₂O при температурі 35-45°C протягом 30 хвилин додають поступово суміш сполуку **2.3a** і NaNO₂. Утворений розчин витримували одну годину при температурі 50°C. Вихід продукту склав 89%.

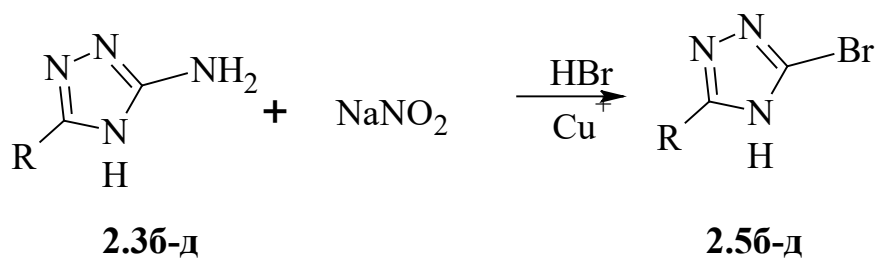
Також за аналогічною схемою ми синтезували 3-бром-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол **2.5a** за методом Б. До розчину 25-30% HBr при перемішуванні і температурі -5°C порціями додаємо суміш 5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-аміну **2.3a** та NaNO₂ таким чином, щоб температура суміші не перевищувала 45°C. Після додавання компонентів довели розчин до 50°C і витримали приблизно 15-20 хвилин. Надлишок розчинника упарювали на роторі. Залишок розчину розчиняли у воді, охолоджували і при перемішуванні додавали насичений водний розчин K₂CO₃. При цьому утворився осад, який ми відфільтрували і промили маточним розчином. Висушували при температурі 100°C.



У спектрі ПМР (рис. 2.5) отриманого бромотриазолу **2.5a** наявні синглет при 2.4 м.ч. (5-CH₃) та уширений сигнал в області 13.0 м.ч, що відповідає протону триазольного цикла.

Рисунок 2.5 – Спектр ПМР сполуки **2.5a**

Аналогічно сполуці **2.5a** було отримано сполуки **2.5б-д** з високими виходами.



На рисунку 2.6 представлено спектр ПМР сполуки **2.5д**. Зокрема, в області 1.7–3.7 м.ч. наявні мультиплетні сигнали семи атомів Гідрогену циклобутанового цикла, при 14 м.ч. має місце протон триазольного цикла.

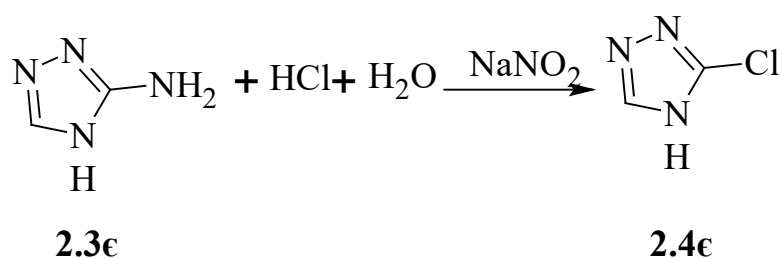
Рисунок 2.6 – Спектр ПМР сполуки **2.5д**

Слід відмітити, що на основі реалізованих методик для отримання хлоро- та бромопохідних не вдалося отримати 3-йодозаміщені 1,2,4-триазоли.

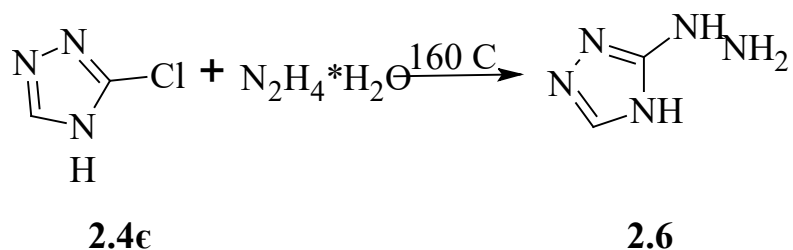
2.3. Модифікація 3-галоген-1,2,4-триазолу

На наступному етапі роботи досліджувались можливості модифікації 3-галогенопохідних триазолу. Одним із перетворень, що нам вдалося реалізувати – нуклеофільне заміщення атома галогену на залишок гідразину.

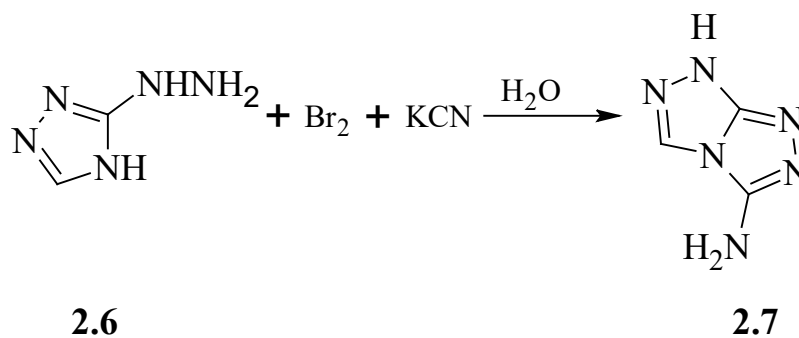
Вказане перетворення було виконане на прикладі 3-хлоро-1,2,4-триазолу **2.4є**, що був також отриманий з відповідного амініотриазолу **2.3є**.



Для синтезу 3-гідразиніл-4H-1,2,4-триазолу **2.6** ми суміш 3-хлоро-4H-1,2,4-триазолу **2.4є** та N₂H₄*H₂O кип'ятили при перемішуванні 50 годин. Утворений розчин упарювали на роторі, залишок розтирали у мінімальній кількості холодної води, фільтрували.



На основі гідразинотриазолу **2.6** вдалося отримати 1H-[1,2,4]триазоло[4,3-b][1,2,4]триазол-3-тіол **2.7** та 1H-[1,2,4] триазоло[3,4-c][1,2,4]триазол-5-амін **2.8**.



Було встановлено, що у випадку проведення перетворення у етанолі або метанолі виділена сполука знаходиться у вигляді двох ізомерних форм, які розділити не вдалось. У той же час при виконанні реакції у воді було виділено один ізомер з виходом близько 60%.

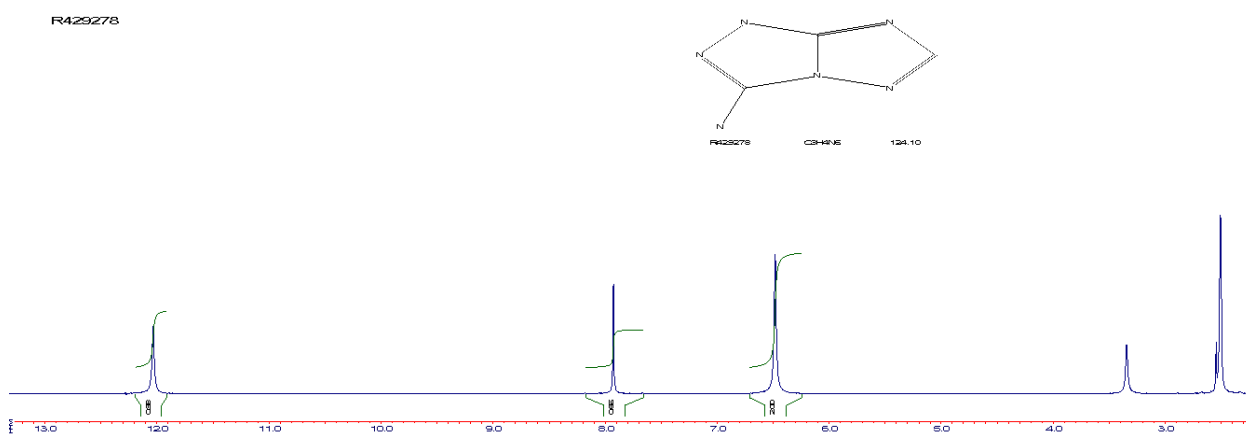
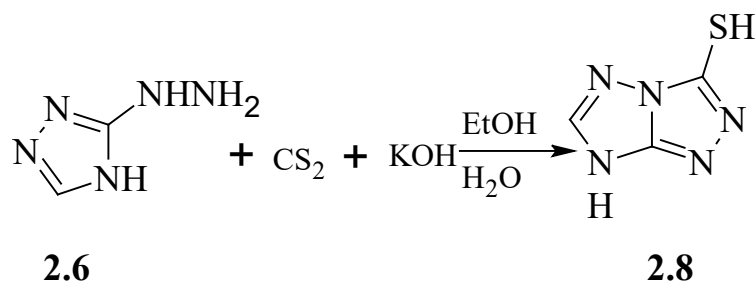


Рисунок 2.7 – Спектр ПМР сполуки **2.7**

У спектрі ПМР сполуки **2.7** мають місце сигнал аміногрупи при 6.5 м.ч., синглет атома Гідрогену залишку СН та у слабкому полі сигнал при 12 м.ч. протона групи NH.

Для синтезу 1H[1,2,4]триазоло[4,3-b][1,2,4]триазол-3-тіолу **2.8** ми до суміші гідразину **2.6** у 80 мл EtOH додали розчин KOH у 20 мл H₂O. До утвореної суміші при перемішуванні додавали CS₂.



Суміш перемішували приблизно 30 хвилин при кімнатній температурі, після – кип'ятили до припинення виділення газу. Охолоджували, упарювали на роторі, залишок розчиняли у воді (150-200мл), фільтрували від нерозчинного залишку. Після чого фільтрат підкислювали 5% оцтовою кислотою до припинення утворення осаду.

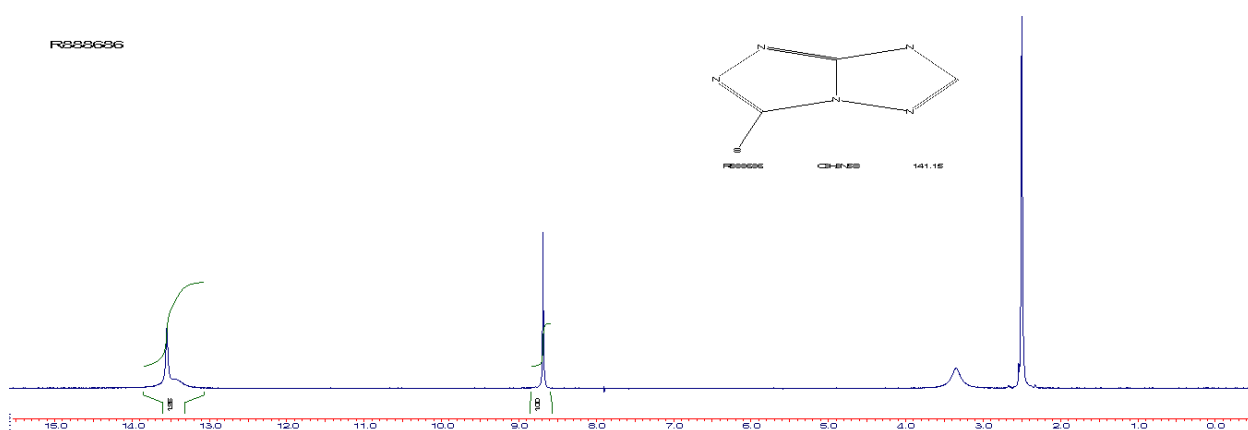
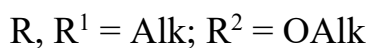
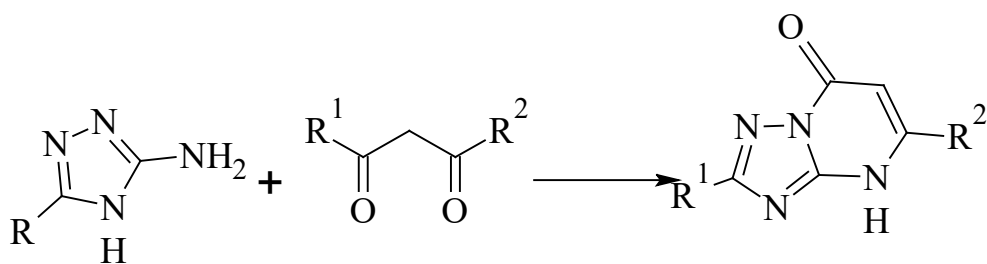


Рис. 2.9. Спектр ПМР сполуки **2.8**.

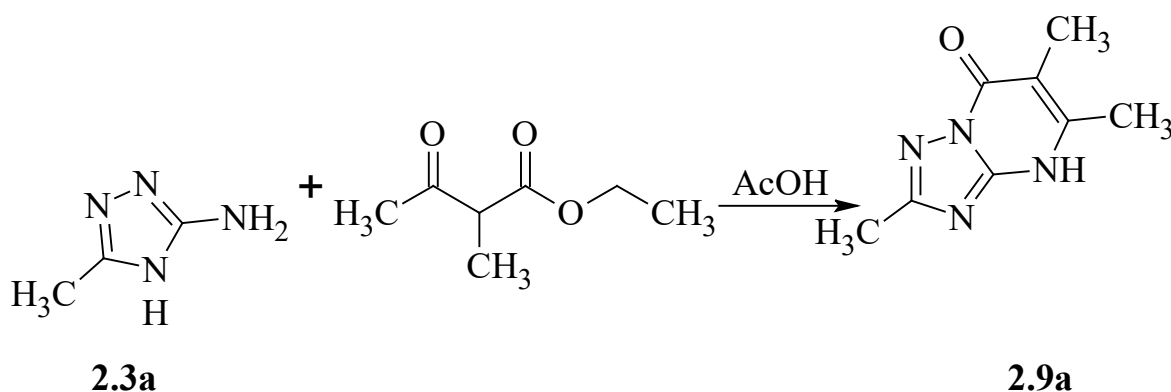
У спектрі ПМР отриманої сполуки **2.8** наявний синглет при 8.7 м.ч., що відповідає протону триазольного циклу та уширений сигнал в області 13-14 м.ч.

2.4. Синтез [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинонів

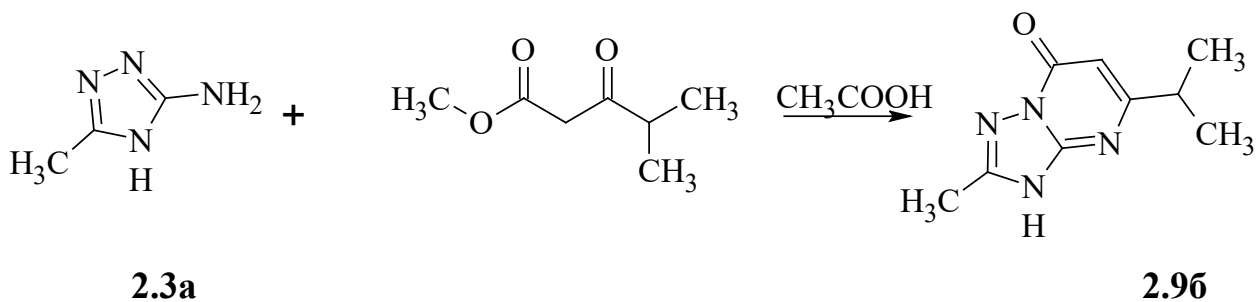
Окрім вищезгаданих перетворень 3-амінотриазоли здатні вступати у реакції конденсації з кетоестерами. Тому на основі сполуки **2.3a** нам вдалося отримати декілька представників ряду триазолопіримідинонів за нижче представленою схемою.



Для синтезу 2,5,6-триметил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7(4*H*)-ону **2.9a** ми помістили всі компоненти у круглодонну колбу додали 50 мл AcOH і кип'ятили суміш приблизно 6 годин. У процесі кипіння виділявся осад. Після чого ми додали приблизно 5-7 мл EtOH та охолодили суміш, відфільтрували та промивали AcOH, EtOH, гексаном.



Для синтезу 2-метил-5-(пропан-2-іл)[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7(4*H*)-ону **2.9b** кип'ятили суміш компонентів у CH₃COOH приблизно 6 годин. Після чого утворений розчин охолоджували і видаляли на роторі надлишок розчинника, залишок розтирали з водою і надалі фільтрували промивали водою (дуже обережно, тому що речовина частково розчинна в воді), пропан-2-олом, гексаном. Надалі – сушили при температурі 100°C.



2.5. Методики синтезу

Спектри ПМР отриманих сполук виміряні на приладі Bruker Avance 500 МГц, розчинники CDCl_3 , $\text{DMCO } d_6$, внутрішній стандарт ТМС.

5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-амін 2.3. Для цього до 1 моль розчину метил-(1*Z*)-*N*-ціаноетанімідоату **2.2** у 20-кратному надлишку MeOH при охолодженні лід-вода додавали по краплині 1.1 моль розчину гідразин-гідрату в MeOH (1:1) при перемішуванні на магнітній мішалці. Після прикапування доводять суміш до 20-25°C при перемішуванні. Надлишок розчинника видаляють у вакуумі. Отриманий залишок перекристалізують. Вихід = 47%, $T_{\text{пл.}} = 152$ °C.

3-хлоро-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол 2.4а. (Метод А). До розчину 5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-аміну (30г) в 300мл 10-% хлоридної кислоти додають каталітичну кількість подрібненої металічної міді і охолоджують суміш до -5°C. Потім при активному перемішуванні розчину на магнітній мішалці, прикапують 20-% розчин NaNO_2 у 120мл води протягом однієї години, доводять утворену суміш до кімнатної температури і обережно нагрівають спочатку до 50°C, а потім до кипіння. Кип'ятять приблизно 0,5 години. Вихід = 90.1%, $T_{\text{пл.}} = 148$ °C.

3-хлоро-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол 2.4а. (Метод Б). До розчину HCl (120 мл) і H_2O (180мл) при температурі 35-45°C протягом 30 хвилин додають поступово суміш сполуку **2.3а** (30г) і NaNO_2 (31г). Утворений розчин витримували одну годину при температурі 50°C. Вихід = 89%(32г), $T_{\text{пл.}} = 148$ °C.

3-бром-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол 2.5а. До розчину 25-30% HBr при перемішуванні і температурі -5°C порціями додаємо суміш 5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-аміну **2.3а** та NaNO_2 таким чином, щоб температура суміші не перевищувала 45°C. Після додавання компонентів доводять розчин до 50°C і витримувати приблизно 15-20 хвилин. Надлишок розчинника упарюють на роторі. Залишок розчину розчиняють у воді, охолоджують, і при перемішуванні додають насичений водний розчин K_2CO_3 . При цьому

утворюється осад, який відфільтровують і промивають маточним розчином. Висушують при температурі 100°C. Вихід = 85.5 % (14.1г.), $T_{пл.} = 171\text{ }^\circ\text{C}$.

3-хлоро-4*H*-1,2,4-триазол 2.4є. До розчину 4*H*-1,2,4-триазол-3-аміну **2.3є** у стакані об'ємом 600 мл з термометром і магнітною мішалкою при температурі 35-45 °С, порціями додають суміш амініотриазолу і NaNO₂. При цьому бурно виділяється газ і піднімається температура, на кожному етапі охолоджувати у водяній бані. Після чого витримували при перемішуванні приблизно при 50-60°C одну годину. Після чого суміш охолоджували і випадав осад і фільтрують, промиваючи льодяною водою або маточним розчином. А фільтрат упарюють на роторі, твердий осад змішують і розчиняють у безводному EtOH, фільтрують і знову упарюють. Після чого залишок змішують з мінімальною кількістю води і акуратно при перемішуванні додають K₂CO₃конц. до припинення виділення вуглекислого газу. Потім суміш нагрівають до кипіння і охолоджують. Випавший осад фільтрують і промивають мінімальною кількістю льодяної води. Вихід = 67.7 % (21г.), $T_{пл.} = 169\text{ }^\circ\text{C}$.

3-гідразино-4*H*-1,2,4-триазол 2.6. Суміш 3-хлоро-4*H*-1,2,4-триазолу **2.4є** та N₂H₄*H₂O кип'ятять при перемішуванні 50 годин. Утворений розчин упарюють на роторі, залишок розтирають у мінімальній кількості холодної води, фільтрували. Вихід = 55.6 % (8г.), $T_{пл.} = 25\text{ }^\circ\text{C}$.

1*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-с][1,2,4]триазол-5-амін 2.7. До розчину BrCN додають суміш гідразину **2.6** і 440 мл води . Утворений розчин перемішують одну годину при кімнатній температурі, після чого кип'ятять 48 годин. Утворену суміш охолоджують і фільтрують від нерозчинного залишку та нейтралізують фільтрат насиченим розчином CH₃COOK до припинення утворення осаду сполуки **2.7**. Вихід = 59.8 %(33.5г.), $T_{пл.} = 268\text{ }^\circ\text{C}$.

1*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,4]триазол-3-тіол 2.8. До суміші гідразину **2.6** у 80 мл EtOH додають розчин KOH у 20 мл H₂O. До утвореної суміші при перемішуванні додають CS₂. Суміш перемішували приблизно 30 хвилин при кімнатній температурі, після – кип'ятять до припинення

виділення газу. Охолоджують і упарюють на роторі, залишок розчиняють у воді (150-200мл), фільтрують від нерозчинного залишку. Після чого фільтрат підкислюють 5% оцтовою кислотою до припинення утворення осаду. Вихід = 70% (9.8г), $T_{пл.} > 250\text{ }^{\circ}\text{C}$.

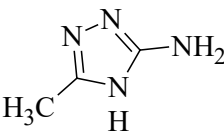
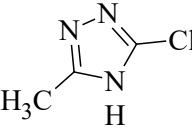
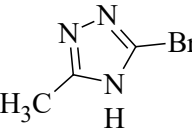
2,5,6-триметил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7(4*H*)-он 2.9а.

Вміщують усі компоненти у круглодонну колбу і додають 50 мл АсОН і кип'ятять суміш приблизно 6 годин. У процесі кипіння виділяється осад. Після чого додають приблизно 5-7 мл EtOH і охолоджують суміш, фільтрують та промивають АсОН, EtOH, гексаном. Вихід = 64.6% (12.4г.), $T_{пл.} > 250\text{ }^{\circ}\text{C}$.

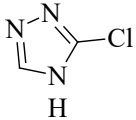
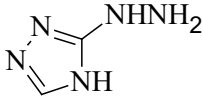
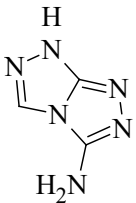
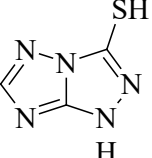
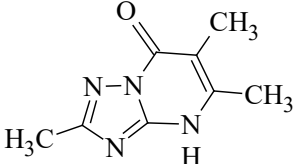
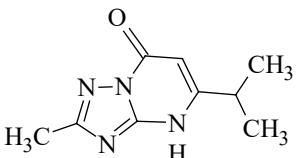
2-метил-5-(пропан-2-іл)[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7(4*H*)-он 2.9б.

Кип'ятять суміш компонентів у 55 мл CH_3COOH приблизно 6 годин. Утворений розчин охолоджують і видаляють надлишок розчинника на роторі, залишок розтирають з водою і надалі фільтрують промиваючи водою (дуже обережно тому що речовина частково розчинна в воді), пропан-2-олом, гексаном. Надалі сушили при температурі 100°C . Вихід = 39 % (7.5г), $T_{пл.} > 250^{\circ}\text{C}$.

Таблиця 2.1– Синтезовані сполуки похідних 5-алкіл-3-амінотриазолу

| № | Сполука | Назва сполуки | Вихід, % | $T_{пл.}\text{ }^{\circ}\text{C}$ |
|------|---|---------------------------------|----------|-----------------------------------|
| 2.3а |  | 5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-амін | 47 | 152 |
| 2.4а |  | 3-хлор-5-метил-4Н-1,2,4-триазол | 90.1 | 148 |
| 2.5а |  | 3-бром-5-метил-4Н-1,2,4-триазол | 85.5 | 171 |

Продовження таблиці 2.1

| | | | | |
|------|---|--|------|------|
| 2.4є |  | 3-хлор-4Н-1,2,4-триазол | 67.7 | 169 |
| 2.6 |  | 3-гідразино-4Н-1,2,4-триазол | 55.6 | 250 |
| 2.7 |  | 1Н-[1,2,4] триазоло [3,4-с] [1,2,4] триазол-5-амін | 59.8 | 268 |
| 2.8 |  | 1Н-[1,2,4]триазоло [4,3-в][1,2,4]триазол-3-тіол | 70,0 | >250 |
| 2.9а |  | 2,5,6-триметил[1,2,4] триазоло [1,5-а] піримідин-7 (4Н) -он | 64.6 | >250 |
| 2.9б |  | 2-метил-5- (пропан-2-іл) [1,2,4] триазоло [1,5-а] піримідин-7 (4Н) -он | 39,0 | >250 |

РОЗДІЛ 3
ПРОГНОЗУВАННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ВАСИВНОСТЕЙ
ПОХІДНИХ 5-АЛКІЛ-3-АМІНОТРИАЗОЛУ

3.1. Визначення класу токсичності синтезованих сполук, гострої токсичності, коефіцієнтів ліофільності та біоконцентрації

Прогнозування можливої токсичності синтезованих сполук було здійснено за допомогою програми GUSAR Online. Прогнозування було проведено за чотирма шляхами введення: IP – внутрішньочеревний шлях введення, IV – внутрішньовенний шлях введення, Oral – оральний шлях введення, SC – підшкірний шлях введення.

Таблиця 3.1 – Результати прогнозування гострої токсичності та визначення класу токсичності синтезованих сполук

| Сполука | Rat IP* | Rat IV* | Rat Oral* | Rat SC* |
|-------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | LD ₅₀ , mg/kg | LD ₅₀ , mg/kg | LD ₅₀ , mg/kg | LD ₅₀ , mg/kg |
| | Classification | Classification | Classification | Classification |
| 2.3a | 42,670 | 105,500 | 200,800 | 163,400 |
| | Class 3 | Class 4 | Class 3 | Class 4 |
| 2.4a | 93,500 | 57,560 | 201,500 | 136,400 |
| | Class 4 | Class 4 | Class 3 | Class 3 |
| 2.5б | 132,100 | 61,510 | 78,090 | 172,800 |
| | Class 4 | Class 4 | Class 3 | Class 4 |
| 2.4є | 102,200 | 30,400 | 139,100 | 139,600 |
| | Class 4 | Class 3 | Class 3 | Class 3 |
| 2.6 | 47,210 | 56,930 | 263,800 | 173,000 |
| | Class 3 | Class 4 | Class 3 | Class 4 |
| 2.7 | 175,200 | 65,000 | 163,600 | 183,900 |
| | Class 4 | Class 4 | Class 3 | Class 4 |
| 2.8 | 144,300 | 102,800 | 364,200 | 141,800 |
| | Class 4 | Class 4 | Class 4 | Class 3 |
| 2.9a | 361,400 | 203,300 | 736,100 | 265,400 |
| | Class 4 | Class 4 | Class 4 | Class 4 |
| 2.9б | 611,300 | 148,900 | 801,200 | 363,100 |
| | Class 5 | Class 4 | Class 4 | Class 4 |

У ході роботи виявлено, що синтезовані нами сполуки відносяться до 3 та 4 класів токсичності і одна сполука відноситься до 5 класу токсичності.

Виявлено, що сполуки, не залежно від шляху введення, належать до 3-5 класів токсичності. При внутрішньовенному введенні (IV) сполук **2.3a-2.9b** коливається в межах від 30,400 до 203,300 мг/кг, при внутрішньочеревному шляху введення (IP) – в межах від 42,670 до 611,300 мг/кг при підшкірному (SC) – від 136,400 до 363,100 мг/кг, а при оральному шляху введення (Oral) – в межах 78,090 – 801,200 мг/кг.

Таблиця 3.2 – Значення коефіцієнтів біоконцентрації та ліофільності

| Сполука | Log P for neutral form | Log BCF for neutral form | Log P monocations | Log BCF monocations |
|-------------|------------------------------|--------------------------------|----------------------|------------------------|
| 2.3a | 0,96 ±0,84 | 0,91±1,0 | -1,20±1,0 | -1,06±1,0 |
| 2.4a | 1,70 ±0,86 | 0,80±1,0 | -0,80±1,0 | -0,10±1,0 |
| 2.5a | 0,96±0,84 | 0,81±1,0 | -0,70±1,0 | -1,30±1,0 |
| 2.4c | 2,75±0,86 | 1,90±1,0 | 2,30±1,0 | 1,10±1,0 |
| 2.6 | -0,10±0.29 | -0,31±1.0 | -2,10±1.00 | -2,31±1.0 |
| 2.7 | 1,51±0.21 | 0,92±1.0 | -0,99±1.00 | -1,58±1.0 |
| 2.8 | 1,96±0,83 | 1,26±1,0 | 1,00±1,0 | 0,60±1,0 |
| 2.9a | 1,21±0,85 | 0,70±1,0 | 0,50±1,0 | 0,10±1,0 |
| 2.9b | 1,02±0,72 | 1,30±1,0 | 0,96±1,0 | 0,98±1,0 |

Встановлено, що синтезовані сполуки мають низку ліофільність і можуть легко проникати крізь мембрану в клітину та не здатні до біоконцентрації.

3.2. Прогнозування фармакологічних властивостей похідних 5-алкіл-3-аміотриазолів

Прогнозування фармакологічних властивостей синтезованих нами похідних 5-алкіл-3-аміотриазолів було здійснено за допомогою комп'ютерної програми Prediction of Activity spectra for Substances.

Таблиця 3.3 – Прогнозування фармакологічних властивостей похідних 5-алкіл-3-амінотриазолів

| Фармакологічні властивості | 2.3a | 2.4a | 2.5a | 2.4c | 2.6 | 2.7 | 2.8 | 2.9a | 2.9b |
|--------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------|------------|------------|-------------|-------------|
| Antianginal | - | 56.3 | - | 47.2 | - | - | 94.0 | 33.1 | - |
| Erythropoiesis stimulant | 66.4 | 56.1 | 56.1 | - | - | 45.7 | 26.8 | 47.8 | 37.9 |
| Phobic disorders treatment | 72.1 | 78.4 | 73.5 | - | - | 57.7 | - | - | - |
| Rhinitis treatment | 66.5 | 66.5 | 65 | - | - | - | - | - | - |
| Alopecia treatment | 66 | 51.9 | 51.9 | - | - | 52.7 | 30.9 | 32.2 | 29.6 |
| Kidney function stimulant | 66.4 | 67.5 | 70.9 | - | - | 54.3 | 62.9 | 59.6 | 52.1 |
| Antineoplastic (brain cancer) | - | - | - | - | 75.6 | - | - | 76.8 | 58.5 |
| Vasoprotector | 56.7 | 61.6 | 58.2 | - | - | 33.5 | 24.9 | 29 | 29.7 |
| Antiinflammatory | 28.8 | 41.5 | 28.6 | - | - | 25.7 | - | 27.2 | 31.0 |

З проаналізованих нами даних ми зробили наступні висновки:

1) **Antianginal** (використання в лікуванні стенокардії, симптомів ішемічної хвороби серця): найбільшу ймовірність проявлення активності відмічено у сполуки **2.8**, найменша – у піримідинону **2.9a**, а сполуки **2.3a**, **2.5a**, **2.6**, **2.7** та **2.9b** ймовірно не проявлятимуть даний вид біологічної активності.

2) **Erythropoiesis stimulant** (використовуються для лікування анемії): найбільшу ймовірність проявлення активності відмічено у сполуки **2.3a**, а

найменша у піримідинону **2.9б**, а сполуки **2.4є**, **2.6** ймовірно не проявлятимуть даний вид біологічної активності.

3) Phobic disorders treatment (використовується для лікування фобічних захворювань): найбільшу ймовірність проявлення активності відмічено у сполуки **2.5а**, найменш активною є сполука **2.7**, а сполуки **2.4є**, **2.6**, **2.8**, **2.9а**, **2.9б** ймовірно не проявлятимуть даний вид біологічної активності.

4) Rhinitis treatment (Використовується для лікування риніту): найбільшу ймовірність проявлення активності відмічено у сполуки **2.3а** і триазолу **2.4а**, а інші сполуки ймовірно не проявлятимуть даний вид біологічної активності.

5) Alopecia treatment (використовується в лікуванні облисіння): найбільш високу активність проявила сполука **2.3а**, найменш активною була сполука **2.8**, а сполуки **2.4є** і **2.6** ймовірно не проявлятимуть даний вид біологічної активності.

6) Kidney function stimulant (використовується при лікуванні хвороб нирок) найбільшу ймовірність проявлення активності відмічена у сполуки **2.5а**, а найменша у триазолопіримідинону **2.9б** а сполуки **2.4є** і **2.6** ймовірно не проявлятимуть даний вид біологічної активності.

7) Antineoplastic (протипухлинна активність проти пухлин головного мозку) найбільшу ймовірність проявлення активності відмічено у сполуки **2.9а**, а більшість сполук скоріш за все не проявлятимуть даний вид активності.

8) Vasoprotector (використовуються для лікування геморою або варикозного розширення вен) найбільшу ймовірність проявлення активності відмічено у сполуки **2.4а**, найменш активною себе показала сполука **2.8**, а сполуки **2.4є** і **2.6** ймовірно не проявлятимуть даний вид біологічної активності.

9) Antiinflammatory (протизапальна дія) найбільшу ймовірність проявлення активності відмічено у сполуки **2.4а**, а інші сполуки ймовірно не проявляють даний вид біологічної активності.

Таким чином усі синтезовані сполуки є перспективними для широкого подальшого дослідження в умовах *in vivo*. Особливу увагу слід приділити 3-хлоро-1,2,4-триазолу **2.4с**, який ймовірно проявлятиме антиангінальну активність та 3-гідразино-4Н-1,2,4-триазолу **2.6** з ймовірною протипухлинною активністю. На перспективність цих сполук вказує відсутність інших ймовірних проявів активностей, що може розширити межі їх застосування.

ВИСНОВКИ

1. З'ясовано, що основним методом синтезу 3-амінотріазолів (за літературними джерелами), є метод Хогарта, який базується на взаємодії гідразидів кислот з S-метил-тіосемікарбазидом. Проміжний аддукт (амідогуанідин) при термічній обробці циклізується з утворенням 3-аміно-1,2,4-тріазолу.

2. Встановлено, що для синтезу 5-алкілзаміщених-3-аміно-1,2,4-тріазолу найбільш оптимальним варіантом є полістадійний процес на основі аліфатичних нітрилів.

Виявлено, що введення галогенів у третє положення триазольної системи найкраще проходить за методом Зандмейера та супроводжується виходами до 90%.

Відмічено, що 3-галогенотріазоли є перспективними сполуками для утворення конденсованих циклів. Так при взаємодії 3-хлоротріазолу з гідрaziном було синтезовано 3-гідразинотріазол, на основі якого було отримано конденсовані системи – 1*H*-[1,2,4]тріазоло[4,3-*b*][1,2,4]тріазолу та 1*H*-[1,2,4]тріазоло[3,4-*c*][1,2,4]тріазолу.

Показано, що при взаємодії 3-аміно-1,2,4-тріазолів з кетоестерами утворюються триазолопіримідони.

3. Встановлено, що всі синтезовані сполуки незалежно від шляху введення належать до 3-5 класів токсичності, мають низьку ліофільність і можуть легко проникати крізь мембрану в клітину та не здатні до біоконцентрації.

За даними прогнозу програми PASS з'ясовано, що синтезовані сполуки з великою ймовірністю можуть володіти наступними біологічними властивостями: Antianginal, Erythropoiesis stimulant. Phobic disorders treatment. Rhinitis treatment, Rhinitis treatment, Alopecia treatment, Kidney function stimulant, Antineoplastic (brain cancer), Vasoprotector, Antiinflammatory і є перспективними для подальших досліджень.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Küçükgüzel, I., Küçükgüzel, S., Rollas, S. and Kiraz, M. Some 3- Thioxo/alkylthio-1,2,4-triazoles with a substituted thiourea moiety as possible antimycobacterials. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2001. № 11(13). P. 1703–1707.
2. Khan I., Ibrar, A. and Abbas N. Triazolothiadiazoles and triazolothiadiazines – Biologically attractive scaffolds. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2013. №63. P. 854–868.
3. Ghattas A., Moustafa H., Hassanein E. and Hussein B. Synthesis and Antibacterial Activity of Some New S-Triazole Derivatives. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. 2012. №187(12). P. 1469–1481.
4. Schsfer F.C. and Huffman K.R. N-Cianoimide. *Journal of Heterocyclic chemistry*. 1990. vol. 28. nb. 14.P. 1816–1821.
5. Liu W., Wang S., Lin J., Jiang Y., Zhang Q. and Zhong Y. Palladium-Catalyzed Direct and Regioselective C-5 Desulfitative Arylation of Thiazolo[3,2-*b*]1,2,4-triazoles with Sodium Sulfinates. *Synlett*. 2013. №25(04). P.586–590.
6. Akram M., Sayeed A., Akram M. W., Soherwardi M. A. Studies on the synthesis of some new 1,2,4-triazoles derivatives and evaluation for their anti-fungal activity profiles. *Indo American J. Pharm. Tical Sci*. 2017. № 4. P. 2349–2355.
7. Zamani K., Faghihi K., Tofighi T., Shariatzadeh M. R. Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Pyridyl and Naphthyl Substituted 1,2,4-Triazole and 1,3,4-Thiadiazole Derivatives. *Turkish Journal of Chemistry*, 2004. №28(1), P.95-100.

8. Il'inykh E. and Kim D. Iodocyclization of S-allyl derivatives of 3-mercapto-4-methyl-1,2,4-triazole. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2011. №47(5). P.636–638.
9. Усенко Р.М., Сливка М.В., Хрипак Н.П. та Лендел В.Г. Особливості галогенотетрациклізації алілових тіоетерів 1,2,4-триазол-3-тіонів. *Науковий вісник Ужгородського університету*. Серія: 2. Хімія-2009. №27(2). С.127–132.
10. Murty S.R., Ram M., R., Venkateswara Rao K., Yadav R. S. Synthesis of new S-alkylated-3-mercapto-1,2,4-triazole derivatives bearing cyclic amine moiety as potent anticancer agents. *Letters in Drug Design & Discovery*, 2012. №9(3). P.276–281.
11. Wolf N.I., Rahman S., Clayton P.T., Zschocke J. Mitochondrial HMG-CoA synthase deficiency: identification of two further patients carrying two novel mutations. *Eur. J. Pediatr.* 2003. №162: P279—280.
12. Salerno, L., Siracusa, M., Guerrera, F., Romeo, G., Pittalà, V., Modica, M., Mennini, T. and Russo, F. Synthesis of new 5-phenyl[1,2,4]triazole derivatives as ligands for the 5-HT_{1A} serotonin receptor. *Arkivoc*. 2004. №5 P. 312-324.
13. Seelam, N., Shrivastava, S., S., P. and Gupta, S.. Synthesis and in vitro study of some fused 1,2,4-triazole derivatives as antimycobacterial agents. *Journal of Saudi Chemical Society*, 2016. № 20(4). P.411-418.
14. El-Sherief H., Hozien Z., El-Mahdy A. and Sarhan A. One pot synthesis and reactions of novel 5-amino[1,3]thiazolo[3,2-*b*][1,2,4]triazoles. *Arkivoc*, 2011. №10. P.71-84.
15. Komal, J. and Makrandi, J.K. A green synthesis and antibacterial activity of 2-aryl-5-(coumarin-3-yl)-thiazolo [3,2-*b*][1,2,4]triazoles. *Indian Journal of Chemistry*. 2012. №51. P.1511-1516.
16. Dvortsak A. The reactions of 5-Amino-1,2,4-Triazoles with Etyl-2-Cyano-3-Etoxyacrylate and 2-Cyno-3-Etoxyacrylonitrile. *Journal of Heterocyclic chemistry*. 1987. №24. P. 1149-1162.

17. Sarigol, D., Uzgoren-Baran, A., Tel, B., Somuncuoglu, E., Kazkayasi, I., Ozadali-Sari, K., Unsal-Tan, O., Okay, G., Ertan, M. and Tozkoparan, B. Novel thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazoles derived from naproxen with analgesic/antiinflammatory properties: Synthesis, biological evaluation and molecular modeling studies. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2015. №23(10). P.2518-2528.
18. Zamani, K., Faghihi, K., Tofighi, T., Shariatzadeh, M. R. Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Pyridyl and Naphthyl Substituted 1,2,4-Triazole and 1,3,4-Thiadiazole Derivatives. *Turkish Journal of Chemistry*. 2004. №28. P.95-100.
19. Mehdi K., Mahboobeh S., Iraj N., Seyedeh R. 1,2,4-Triazol-3-thiols and their S-substituted Derivatives Characterization and Antibacterial. Activity of some Novel Thiosemicarbazides. *Iran Journal. Pharm. Res. Synthesis*. 2015. № 14. P. 67–75.
20. Yang L., Bao X. Synthesis of novel 1,2,4-triazole derivatives containing the quinazolinylpiperidinyl moiety and N-(substituted phenyl)acetamide group as efficient bactericides against the phytopathogenic bacterium *Xanthomonas oryzae* pv. *Oryzae*. *Royal Soc. Chem*. 2017. № 7. P. 34005–34011.
21. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_87.htm (Дата звернення: 04.12.2020;18:29)
22. <http://www.microkat.gr/msdspd90-99/Amitrol.html> (Дата звернення: 04.12.2020;18:33)
23. https://www.pesticidy.ru/active_substance/isoxaflutole (Дата звернення: 14.09.2020; 15:20)
24. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/#query=triazol>(Дата звернення: 14.09.2020; 18:20)
25. <http://www.way2drug.com/gusar/acutoxpredict.html> (Дата звернення: 04.12.2020;20:53)

26. Xie, C., Mei, H., Wu, L., Han, J., Soloshonok, V. and Pan, Y.. Large-scale Mannich-type reactions of (SS)-N-tert-butanesulfinyl-(3,3,3)-trifluoroacetaldimine with C-nucleophiles. *Journal of Fluorine Chemistry*, 2014. №165. P.67-75.
27. Fizer, M., Slivka, M. and Lendel, V. New method of synthesis of 3,5,6,7-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine-2(1H)-thione. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2013. № 49. P. 1243-1245.

ДАТА ЗВІТУ: 2020-12-11 10:57:16

ЗАГОЛОВОК:

Функціональна модифікація 5-алкіл-3-амінотріазолів.doc [ID:7795021]

АВТОР:

Василенко Катерина Юрївна

НАУКОВИЙ КЕРІВНИК:

Макей Олександр Павлович, Янченко Віктор Олексійович

ПІДРОЗДІЛ:

National University "Chernihiv Collegium"

ДАТА ЗАВАНТАЖЕННЯ ФАЙЛУ:

2020-12-11 10:55:49

ПРОПУЩЕНІ ВЕБ-СТОРІNKИ:**Обсяг знайдених подібностей**

Зверніть увагу, що високі значення коефіцієнта по-якщо активно означають плагіат. Звіт має аналізувати комп'ютерна / уповноважена особа.

**Перелік можливих спроб маніпуляції з текстом**

У цьому розділі Ви можете знайти інформацію щодо модифікації тексту, яка може бути спровокована на зміні результатів аналізу. Показивиди для особи, яка щоразу виставляє документ у роздрукований файл, вони впливають на фрази, порівнювані під час аналізу тексту (виключаючи передбачувані помилки), щоб приховати записи з яких-а також підробити аналізи у звіті про подібність. Слід згадати, що модифікації навмисно виконані.

| Заміна букв | 44 | показати в тексті |
|---|----|-------------------|
| Кількість символів з інших алфавітів може замінити спробу обману, уважно перевірте! | | |
| Інтервали | 0 | показати в тексті |
| Кількість займихених відстаней між літерами. Будь ласка, перевірте, чи вони ігнорують пробіли, виключаючи передання слів до звіту. | | |
| Мікропробіли | 0 | показати в тексті |
| Кількість пробілів в нульовою довжиною. Будь ласка, перевірте, чи вони розіщені всередині слів та сприйняли поділ слів у тексті. | | |
| Білі знаки | 0 | показати в тексті |
| Кількість символів з білими кольорами шрифту. Будь ласка, перевірте, чи використовуються вони замість пробілів, виключаючи передання слів у звіті колір літераніжно на чорний, щоб показати ці. | | |

Подібності за списком джерел

Прокрутіть список та аналізуйте, особливо, фрагменти, які підвищують КП 2 (повністю жирним шрифтом). Скористайтесь посиланням "Показати фрагмент" та перегляньте, чи є вони короткими фразами, розкиданими в документі (випадковій схожості), невеликими короткими фразами поруч з іншими (розсіяний плагіат) або великими фрагментами без завантаження джерела (прямий плагіат).

10 найдовших фраз (4.00 %)

Десять найдовших фрагментів знайдених у всіх доступних ресурсах.

| ПОРЯДКОВИЙ НОМЕР | НАЗВА ТА АДРЕСА ДЖЕРЕЛА URL (НАЗВА БАЗИ) | АВТОР | КІЛЬКІСТЬ ІДЕНТИЧНИХ СЛІВ | |
|------------------|---|-----------------------------|---------------------------|--------|
| 1 | Ацильовані 5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[4,3-а]піридин-3-іацетонітрили та їх ймовірна біологічна активність.docx National University "Chernihiv Collegium" (National University "Chernihiv Collegium") | Ткаченко Інна Олександрівна | 38 | 0.58 % |
| 2 | http://chemistry.univer.kharkov.ua/files/dls_Koro.pdf | | 36 | 0.55 % |
| 3 | Ацильовані 5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[4,3-а]піридин-3-іацетонітрили та їх ймовірна біологічна активність.docx National University "Chernihiv Collegium" (National University "Chernihiv Collegium") | Ткаченко Інна Олександрівна | 32 | 0.49 % |
| 4 | http://chemistry.univer.kharkov.ua/files/dls_Koro.pdf | | 24 | 0.37 % |
| 5 | Синтез функціонально замішених похідних [1,2,4]тріазоло[1,5-а]піридин-2-аміну.docx National University "Chernihiv Collegium" (National University "Chernihiv Collegium") | Чміль Катерина Сергіївна | 23 | 0.35 % |

| | | | |
|----|---|-----------------------------|-----------|
| 6 | http://chemistry.univer.kharkov.ua/files/dis_Korol.pdf | 23 | 0.35 % |
| 7 | Ацильовані 5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-ілацетонітрили та їх ймовірна біологічна активність.docx National University "Chernihiv Collegium" (National University "Chernihiv Collegium") | Ткаченко Інна Олександрівна | 23 0.35 % |
| 8 | http://chemistry.univer.kharkov.ua/files/dis_Korol.pdf | 22 | 0.34 % |
| 9 | Визначення вмісту іонів металів Ca ²⁺ , Mg ²⁺ , Cu ²⁺ , Cd ²⁺ в ґрунтах смт. Седнів.docx National University "Chernihiv Collegium" (National University "Chernihiv Collegium") | Притиковська Т.О. | 20 0.31 % |
| 10 | http://www.ndu.edu.ua/storage/2019/Maket_2019_kaf_him.pdf | 20 | 0.31 % |

з бази даних RefBooks (0.00 %)

Всі фрагменти знаходяться в базі даних RefBooks, яка містить більше 3 мільйонів наукових публікацій.

| ПОРЯДКОВИЙ НОМЕР | ЗАГОЛОВОК | АВТОР | КІЛЬКІСТЬ ІДЕНТИЧНИХ СЛІВ (КІЛЬКІСТЬ ФРАГМЕНТІВ) |
|---------------------|-----------|-------|--|
|---------------------|-----------|-------|--|

НЕМАЄ ПОДІБНОСТЕЙ

з домашньої бази даних (4.69 %)

Всі фрагменти знайдені у внутрішній базі даних вашої установи.

| ПОРЯДКОВИЙ НОМЕР | ЗАГОЛОВОК | АВТОР | ДАТА ІНДЕКСАЦІЇ (АРХІВАЦІЇ) | КІЛЬКІСТЬ ІДЕНТИЧНИХ СЛІВ (ФРАГМЕНТІВ) | |
|---------------------|---|-----------------------------|-----------------------------------|---|--------|
| 1 | Ацильовані 5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-ілацетонітрили та їх ймовірна біологічна активність.docx National University "Chernihiv Collegium" (National University "Chernihiv Collegium") | Ткаченко Інна Олександрівна | 2020-06-02 | 221 (17) | 3.38 % |
| 2 | Синтез функціонально заміщених похідних [1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-аміну.docx National University "Chernihiv Collegium" (National University "Chernihiv Collegium") | Чміль Катерина Сергіївна | 2020-06-03 | 47 (3) | 0.72 % |
| 3 | Визначення вмісту іонів металів Ca ²⁺ , Mg ²⁺ , Cu ²⁺ , Cd ²⁺ в ґрунтах смт. Седнів.docx National University "Chernihiv Collegium" (National University "Chernihiv Collegium") | Притиковська Т.О. | 2020-06-08 | 20 (1) | 0.31 % |
| 4 | Вплив протонування вторинних N-гетарилметил-N-ариламінів на їх протикорозійну дію в кислих середовищах.docx National University "Chernihiv Collegium" (National University "Chernihiv Collegium") | Туз Вікторія Миколаївна | 2020-06-03 | 18 (1) | 0.28 % |

з програми обміну базами даних (0.81 %)

Всі фрагменти знайдені в базі даних інших установ.

| ПОРЯДКОВИЙ НОМЕР | ЗАГОЛОВОК НАЗВА БАЗИ ДАНИХ | АВТОР | ДАТА ІНДЕКСАЦІЇ (АРХІВАЦІЇ) | КІЛЬКІСТЬ ІДЕНТИЧНИХ СЛІВ (КІЛЬКІСТЬ ФРАГМЕНТІВ) | |
|---------------------|--|-------------------------|-----------------------------------|--|--------|
| 1 | dis_Korol.doc V. N. Korazin Kharkiv National University (KXNU) (Хімічний факультет - кафедра органічної хімії) | КОРОЛЬ НАТАЛІЯ ІВАНІВНА | 2019-01-23 | 53 (7) | 0.81 % |

з Інтернету (3.95 %)

Всі фрагменти, які були знайдені у відкритому доступі глобальних інтернет-ресурсів.

| ПОРЯДКОВИЙ НОМЕР | ДЖЕРЕЛО URL | КІЛЬКІСТЬ ІДЕНТИЧНИХ СЛІВ (ФРАГМЕНТІВ) | |
|---------------------|---|---|--------|
| 1 | http://chemistry.univer.kharkov.ua/files/dis_Korol.pdf | 143 (9) | 2.19 % |
| 2 | http://cdspace.zsmu.edu.ua/bitstream/123456789/11342/1/ap_2020_13_01.pdf | 47 (8) | 0.72 % |
| 3 | http://www.ndu.edu.ua/storage/2019/Maket_2019_kaf_him.pdf | 46 (3) | 0.70 % |
| 4 | http://erpub.chnpu.edu.ua:8080/jspui/bitstream/123456789/419/1/Zbirnyk_Krok_u_Nauku.pdf | 13 (1) | 0.20 % |
| 5 | http://journals.urau.ru/sr_pharm/article/viewFile/81471/77234 | 9 (1) | 0.14 % |