

УДК 547.792

СИНТЕЗ 1*H*-ИЗОМЕРОВ ТРИАЗОЛИДОВ ТОЛУОЛСУЛЬФОКИСЛОТЫ

© Агапова Е.А., Виноградов С.А., Белоусова З.П.

*Самарский национальный исследовательский университет
имени академика С.П. Королева, г. Самара, Российская Федерация*

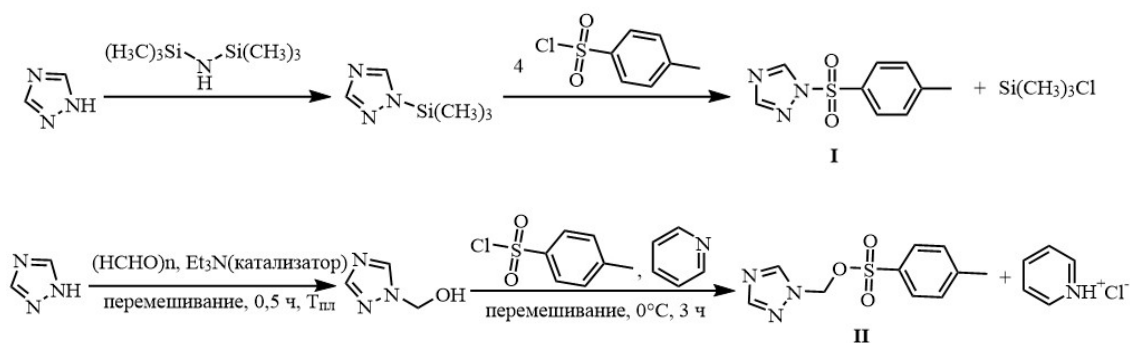
e-mail: cathy.ag@mail.ru; seregavino16@gmail.com

В настоящее время актуальным является вопрос о создании новых лекарств. На долю гетероциклических соединений приходится более половины лекарственных средств, применяемых в современной медицине, которые используются в качестве субстратов для их получения. Особый интерес представляют 1,2,4-триазолы, обладающие большими синтетическими возможностями, применение которых не ограничивается фармакологией. Они успешно реализуются в сельском хозяйстве в качестве регуляторов роста растений и фунгицидов. Предпосылкой для получения лекарственных форм является их структурное сродство с природными биологически активными веществами в организме человека. Наличие нескольких атомов азота в цикле обуславливает их химическую лабильность, обеспечивающую высокую тенденцию к раскрытию цикла и рециклизации, а также к различным таутомерным превращениям.

Незамещенные и *C*-замещенные 1,2,4-триазолы существуют в двух таутомерных формах (1*H*- и 4*H*-формы). Многие *N*-гидроксиалкилтриазолы и их производные обладают биологической активностью. Например, рибавирин (1-β-D-рибофуранозил-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид) является противовирусным препаратом при лечении гепатита С [1]. А флуконазол (2-(2,4-дифторфенил)-1,3-бис(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2-пропанол) и итраконазол ((2"R",4"S")-"rel"-4-[4-[4-[4-[[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксоан-4-ил]метокси]фенил]-1пиперазинил]фенил]-2,4-дигидро-2-(1-метилпропил)-3*H*-1,2,4-триазол-3-он) используются в медицинской практике как противогрибковые препараты [2].

Целью исследования является синтез двух соединений, различающихся природой мостиковой группы, которые соединяют фрагменты 1,2,4-триазола и *para*-толуолсульфокислоты. Для получения 1-(толилсульфонил)-1*H*-1,2,4-триазола (I) и (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)метилового эфира *para*-толуолсульфокислоты (II) использовали два различных подхода. Они позволяют синтезировать структурно похожие соединения, которые относятся к 1*H*-изомерам.

Соединение I получили из триметилсилил-1,2,4-триазола [3]. Реакцию с тозилхлоридом проводили при охлаждении. После перемешивания реакционной смеси в течение 2 часов выпавший осадок отфильтровали и высушили. Для перекристаллизации использовали бензол. Соединение II получили из 1*H*-триазол-1-илметанола с использованием методики, описанной в [4]. Реакцию 1*H*-триазол-1-илметанола с тозилхлоридом проводили также при охлаждении и перемешивании в течение 3 часов. После упаривания в вакууме остаток растворили в хлороформе, промыли растворами бисульфата натрия, а затем бикарбоната калия. Хлороформ упарили, полученный сироп растворили в бензоле при нагревании с обратным холодильником. После охлаждения выпавший осадок отфильтровали и высушили. Чистоту полученных соединений отслеживали методом ТСХ.



Физико-химические параметры соединений I и II были рассчитаны с использованием программы HyperChem 8.0.8. Расчеты наиболее устойчивых конформаций молекул синтезированных соединений проводились полуэмперическим методом PM3. Выбор метода PM3 был обусловлен его параметризацией для расчета гетероциклических соединений. Из представленной информации видно, что соединение I менее липофильно, но характеризуется большей величиной дипольного момента по сравнению с II. Также они различаются и объемом молекул. По мнению исследователей, занимающихся изучением взаимосвязи структуры органических соединений с их биологической активностью, данные параметры являются определяющими [5].

Таблица. Физико-химические параметры соединений I и II

Название соединения	Общий объем V, Å ³	Суммарный дипольный момент, D	Липофильность, log P
1-(толилсульфонил)-1H-1,2,4-триазол (I)	204.17	5.58	1.26
(1H-1,2,4-триазол-1-ил)метилэфир пара-толуолсульфонокислоты (II)	231.55	3.13	1.82

Полученная информация о физико-химических параметрах сульфонированных производных 1,2,4-триазола I и II будет использована для определения механизма их действия при изучении биологической активности.

Библиографический список

- Vemishetti P., Leiby R.W., Abushanab E. and R.P. Panzica // J. Heterocyclic Chem. 1988. V. 25, № 2. P. 651–654.
- Li W., Xia Y., Fan Z., Qu F., Wu Q., Peng L. // Tetrahedron Lett. 2008. V. 49, №. 17. P. 2804–2809.
- Birkofer L., Richer P., Ritter A. // Chem. Ber. 1960. V. 93. P. 2804–2809.
- Yu F-L., Zhang R-L., Xie C-X., Yu S-T. // Tetrahedron. 2010. V. 66, № 47. P. 9145–9150.
- Белоусова З.П., Кошелев В.Н., Рябов В.Д. // Труды Российского государственного университета нефти и газа имени И.М. Губкина. 2018. № 4 (293). С. 182–188.