

Г. А. Розит (асп.), Е. Э. Клен (д.фарм.н., доц., зав.каф.), Ф. А. Халиуллин (д.фарм.н., проф.)

ИССЛЕДОВАНИЕ СТРОЕНИЯ ТИЕТАНСОДЕРЖАЩИХ 2-[5-БРОМ-2,4-ДИГИДРО-3-ОКСО-1,2,4-ТРИАЗОЛИЛ-4]- УКСУСНЫХ КИСЛОТ И ИХ СОЛЕЙ МЕТОДОМ ИК-СПЕКТРОСКОПИИ

Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России,
кафедра фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии
450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3; e-mail.ru: rozit1993@mail.ru

G. A. Rosit, E. E. Klen, F. A. Khaliullin

INVESTIGATION OF THE STRUCTURE OF THIETANE-CONTAINING 2-[5-BROMO-2,4-DIHYDRO-3- OXO-1,2,4-TRIAZOLYL-4]ACETIC ACID AND THEIR SALTS BY IR SPECTROSCOPY

Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation
3, Lenina Str., 450008, Ufa, Russia; e-mail.ru: rozit1993@mail.ru

Для проведения дальнейших фармакологических исследований синтезированных ранее авторами солей тиетансодержащих 2-[5-бром-2,4-дигидро-3-оксо-1,2,4-триазолил-4]уксусных кислот, влияющих на систему гемостаза, требуется их стандартизация, частью которой является анализ ИК-спектров. Для регистрации ИК-спектров использованы соли тиетансодержащих 2-[5-бром-2,4-дигидро-3-оксо-1,2,4-триазолил-4]уксусных кислот, установлены основные колебательные частоты 1,2,4-триазол-3-онового фрагмента и заместителей. Данные ИК-спектрометрии представляют интерес для идентификации тиетансодержащих 5-бром-2,4-дигидро-1,2,4-триазол-3-онов.

Ключевые слова: 2,4-дигидро-1,2,4-триазол-3-он; идентификация; ИК-спектры; тиетан.

Previously, we synthesized salts of thietane-containing 2-[5-bromo-2,4-dihydro-3-oxo-1,2,4-triazolyl-4]acetic acids, which affect the hemostasis system. For further pharmacological studies, their standardization is required, part of which is the analysis of IR spectra. IR spectra were recorded using salts of thietane-containing 2-[5-bromo-2,4-dihydro-3-oxo-1,2,4-triazolyl-4]acetic acids, were used to record IR spectra and to determine the main vibrational frequencies of 1,2,4-triazol-3-one fragment and substituents. IR spectrometry data are of interest for the identification of thietane containing 5-bromo-2,4-dihydro-1,2,4-triazol-3-ones.

Key words: 2,4-dihydro-1,2,4-triazol-3-one; identification; IR spectra; thietane.

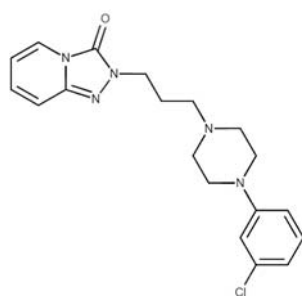
Важным классом гетероциклических соединений, представляющих значительный интерес вследствие разнообразия химических превращений и возможностей практического применения, являются 2,4-дигидро-1,2,4-триазол-3-оны. Они обладают широким спектром фармакологической активности: антидепрессивной, противогрибковой, противомикробной, гемореологической¹⁻⁴. На основе триазолона созданы лекарственные препараты – тразодон, апрепитант, фосапрепитант и др. (рис. 1)⁵.

Среди тиетансодержащих 4-алкил-5-бром-2,4-дигидро-1,2,4-триазол-3-онов найдены перс-

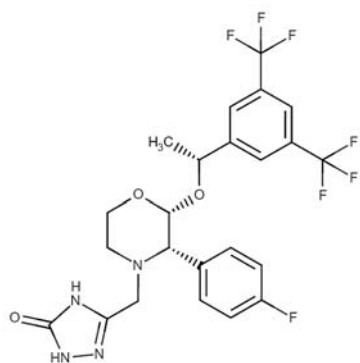
пективные соединения, проявляющие антидепрессивную¹ и антиагрегантную активности⁴. Для проведения дальнейших фармакологических исследований синтезированных соединений требуется их стандартизация и контроль качества.

В настоящее время ИК-спектроскопия широко используется в анализе и контроле качества лекарственных средств^{6,7}. ИК-спектры индивидуальны для каждого химического соединения, а возможность по спектру установить наличие определенных групп атомов, характер связей и тем самым судить о качественном составе и строении вещества используется для качественного анализа соединений⁸.

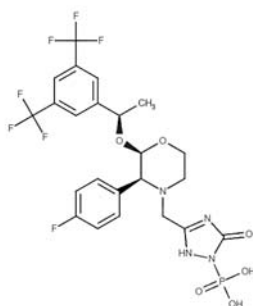
Дата поступления 01.06.22



Тразодон



Апрепитант



Фосапрепитант

Рис.1. Лекарственные средства, производные 1,2,4-триазол-3-она

Поэтому целью настоящей работы является анализ ИК-спектров тиетансодержащих 2-[5-бром-2,4-дигидро-3-оксо-1,2,4-триазолил-4]уксусных кислот и их солей для разработки методов определения их подлинности.

Материалы и методы

Для регистрации ИК-спектров использованы: 2-[5-бром-2,4-дигидро-3-оксо-2-(тиетанил-3)-1,2,4-триазолил-4] **1**, 2-[5-бром-2,4-дигидро-3-оксо-2-(1,1-диоксотиеетанил-3)-1,2,4-триазолил-4]уксусные кислоты **2**, соли тиетансодержащих 2-[5-бром-2,4-дигидро-3-оксо-1,2,4-триазолил-4]уксусных кислот **3а-ж**, **4а-ж** ⁴.

Инфракрасные (ИК) спектры зарегистрированы на спектрометре Инфралюм ФТ-02 Фурье с преобразованием в таблетках с бромидом калия. Разрешение – 2 см⁻¹, спектральный диапазон – 400–4000 см⁻¹. Вещество (2 мг), предназначенное для испытания, растирали с 150–200 мг тщательно измельченного и высушенного бромида калия, добиваясь необходимой однородности, и прессовали в диск в течение 2–5 мин.

Результаты и обсуждение

Ранее нами синтезированы соли **3а-ж**, **4а-ж** реакциями кислот **1**, **2** с основаниями по методике, описанной в работе (рис. 2) ⁴. Соли представляют собой белые кристаллические вещества.

В ИК-спектрах кислот **1**, **2** и солей **3а-ж**, **4а-ж** можно выделить полосы поглощения характерные для гетероциклической части. Так, полосы поглощения в области 1699-1531 см⁻¹ связаны с валентными колебаниями связей N=C и C=O 1,2,4-триазолона. В области 1195-1174 см⁻¹ наблюдаются валентные колебания C–N-связей, а интенсивная полоса поглощения около 1079-1016 см⁻¹ принадлежит деформационным колебаниям C–Br-связи.

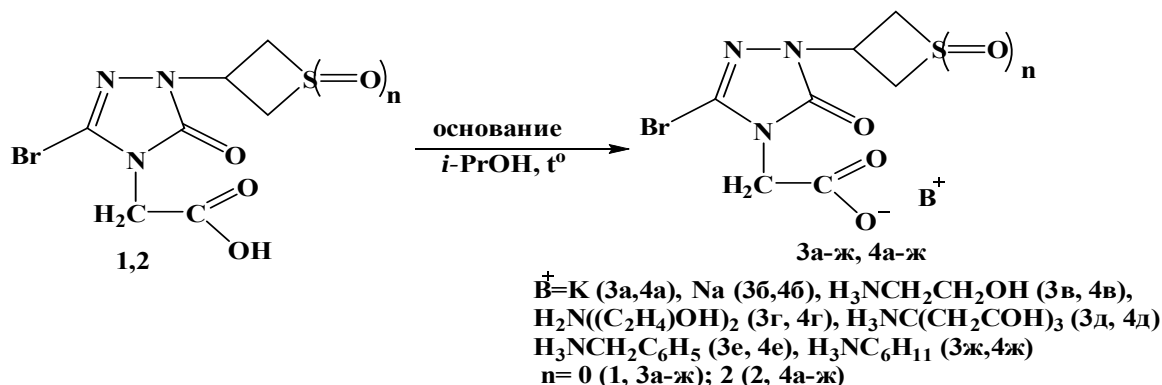


Рис. 2. Схема синтеза солей тиетансодержащих 2-[5-бром-2,4-дигидро-3-оксо-1,2,4-триазолил-4]уксусных кислот **3а-ж**, **4а-ж**

Основные колебательные частоты (см⁻¹) в ИК-спектрах соединений

№	ИК-спектр, ν , δ , см ⁻¹ (таб. KBr)
1	636 (ν S(CH ₂) ₂); 1054 (δ C–Br); 1175, 1192 (ν C–N); 1521 (ν C=N); 1690 (ν C ³ =O); 1752 (ν C=O); 2841–3249 (ν OH)
2	641 (ν S(CH ₂) ₂); 1078 (δ C–Br); 1106, 1220 (ν C–N); 1145, 1334 (ν SO ₂); 1530 (ν C=N); 1711 (ν C ³ =O); 1735 (ν C=O); 2864–3204 (ν OH)
3а	640 (ν S(CH ₂) ₂); 1046 (δ C–Br); 1171, 1188 (ν C–N); 1522 (ν C=N); 1387, 1633 (ν COO ⁻); 1686 (ν C=O)
4а	632 (ν S(CH ₂) ₂); 1075 (δ C–Br); 1188, 1198 (ν C–N); 1137, 1317 (ν SO ₂); 1532 (ν C=N); 1385, 1633 (ν COO ⁻); 1696 (ν C=O)
3б	649 (ν S(CH ₂) ₂); 1046 (δ C–Br); 1171, 1204 (ν C–N); 1524 (ν C=N); 1385, 1633 (ν COO ⁻); 1690 (ν C=O)
4б	655 (ν S(CH ₂) ₂); 1069 (δ C–Br); 1175, 1204 (ν C–N); 1137, 1319 (ν SO ₂); 1540 (ν C=N); 1380, 1629 (ν COO ⁻); 1721 (ν C=O)
3в	648 (ν S(CH ₂) ₂); 1069 (δ C–Br); 1111, 1228 (ν C–N); 1138, 1320 (ν SO ₂); 1323–1350 (ν C–O); 1530 (ν C=N); 1383, 1619 (ν COO ⁻); 1646 (δ N–H); 1706 (ν C=O); 2866–3070 (ν N ⁺ –H), 3229–3531 (ν NH+ ν OH)
4в	642 (ν S(CH ₂) ₂); 1069 (δ C–Br); 1173, 1184 (ν C–N); 1290–1329 (ν C–O); 1528 (ν C=N); 1553 (δ N–H); 1381, 1596 (ν COO ⁻); 1696 (ν C=O); 2920–3006 (ν N ⁺ –H), 3090–3392 (ν NH+ ν OH)
3г	647 (ν S(CH ₂) ₂); 1069 (δ C–Br); 1165; 1178 (ν C–N); 1251–1327 (ν C–O); 1526 (ν C=N); 1596 (δ N–H); 1389, 1639 (ν COO ⁻); 1676 (ν C=O); 2878–3012 (ν N ⁺ –H), 3274–3545 (ν NH+ ν OH)
4г	651 (ν S(CH ₂) ₂); 1063 (δ C–Br); 1186, 1202 (ν C–N); 1140, 1321 (ν SO ₂); 1288–1306 (ν C–O); 1536 (ν C=N); 1386, 1604 (ν COO ⁻); 1620 (δ N–H); 1745 (ν C=O); 2945–3045 (ν N ⁺ –H), 3291–3565 (ν NH+ ν OH)
3д	651 (ν S(CH ₂) ₂); 1079 (δ C–Br); 1169, 1184 (ν C–N); 1247–1338 (ν C–O); 1530 (ν C=N); 1389, 1602 (ν COO ⁻); 1651 (δ N–H); 1704 (ν C=O); 2830–2975 (ν N ⁺ –H), 3215–3324 (ν NH), 3312–3422 (ν OH)
4д	630 (ν S(CH ₂) ₂); 1063 (δ C–Br); 1178, 1200 (ν C–N); 1137, 1313 (ν SO ₂); 1284–1312 (ν C–O); 1538 (ν C=N); 1600 (δ N–H); 1385, 1626 (ν COO ⁻); 1702 (ν C=O); 2918–3092 (ν N ⁺ –H), 3186–3438 (ν NH+ ν OH)
3е	647 (ν S(CH ₂) ₂); 1063 (δ C–Br); 1155, 1186 (ν C–N); 1534 (ν C=N); 1378, 1653 (ν COO ⁻); 1694 (ν C=O); 2947–3059 (ν N ⁺ –H)
4е	649 (ν S(CH ₂) ₂); 1065 (δ C–Br); 1178, 1202 (ν C–N); 1141, 1323 (ν SO ₂); 1536 (ν C=N); 1374, 1657 (ν COO ⁻); 1698 (ν C=O); 2967–3139 (ν N ⁺ –H)
3ж	640 (ν S(CH ₂) ₂); 1063 (δ C–Br); 1157, 1185 (ν C–N); 1530 (ν C=N); 1388, 1687 (ν COO ⁻); 1720 (ν C=O); 2942–3088 (ν N ⁺ –H)
4ж	647 (ν S(CH ₂) ₂); 1063 (δ C–Br); 1186; 1198 (ν C–N); 1145, 1329 (ν SO ₂); 1528 (ν C=N); 1387, 1635 (ν COO ⁻); 1723 (ν C=O); 2855–3021 (ν N ⁺ –H)

Присутствие в ИК-спектрах соединений **3а-ж**, **4а-ж** полос поглощения валентных колебаний S(CH₂)₂-группы в интервале 630–655 см⁻¹, свидетельствует о наличии тиетанового цикла. В ИК-спектрах тиетандиоксидов **4а-ж** дополнительно появляются полосы поглощения симметричных и асимметричных колебаний ν S(=O)₂-группы в интервалах 1334–1317 см⁻¹ и 1145–1137 см⁻¹.

Высокоинтенсивные колебания ν C=O-группы кислот **1**, **2** наблюдаются в интервале 1735–1752 см⁻¹. Валентные колебания связей карбоксилат иона регистрируются в интервалах 1701–1626 см⁻¹ и 1389–1378 см⁻¹. В ИК-спектрах алкиламмониевых солей **3в-д**, **4в-д** регистрируются уширенные полосы поглощения в интервале 3043–2830 см⁻¹, характерные для валентных колебаний N⁺-H-группы. В ИК-спектрах гидроксиалкиламмониевых солей **3в-е**, **4в-е** дополнительно регистри-

руются валентные колебания связей С–О в интервале 1350–1247 см⁻¹, а полоса поглощения валентных колебаний N–H-связи перекрывается с полосой поглощения валентных колебаний О–Н-связи, образуя уширенную полосу поглощения в интервале 3545–3090 см⁻¹. Низкоинтенсивные деформационные колебания N–H-связи проявляются в интервале 1651–1553 см⁻¹ (табл.1) ^{7,8}.

Таким образом, в результате проведенных исследований определены основные полосы поглощения триазолонового, тиетанового и тиетандиоксидного циклов, а также колебательные полосы, характерные для алкиламмониевых солей. Подтверждено строение солей тиетансодержащих 2-[5-бром-2,4-дигидро-3-оксо-1,2,4-триазолил-4]уксусных кислот. Установлено, что ИК-спектроскопия может быть использована для подтверждения подлинности синтезированных соединений.

Литература

1. Патент РФ №2459818 С1. Производные 5-бром-2-(тиетан-3-ил)-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-она, проявляющие антидепрессивную активность / Клен Е. Э., Никитина И. Л., Гильманова А. Г. и др. // Заявл. 06.05.2011; опубл. 27.08.2012.
2. Вартамян Р. С. Синтез основных лекарственных средств. – М.: Мед. информ. агентство (МИА), 2005. – 843 с.
3. Pitucha M., Chodkowska A., Maciejewski M., et al. Synthesis and antinociceptive activity of 4,4'-bis(1-substituted-semicarbazidyl)diphenylmethane and 4,4'-bis(5-substituted-2,4-dihydro-3-oxo-3H-1,2,4-triazol-4-yl)diphenylmethane derivatives // *Monatsh Chem.* – 2010. – Pp.199-203.
4. Гуревич К. Г., Ураков А. Л., Розит Г. А. и др. Синтез, антиагрегантная и антикоагулянтная активность солей тиетансодержащих 2-[5-бром-2,4-дигидро-3-оксо-1,2,4-триазол-4-ил]уксусных кислот // *Химико-фармацевтический журнал.* – 2021. – Т.55, №5. – С.3-8.
5. <https://go.drugbank.com/>
6. Красильникова Л. А., Кусякина А. Н., Редькин Н. А. ИК-Фурье спектроскопия в идентификации веществ и материалов // *Вестник молодых ученых и специалистов Самарского государственного университета.* – 2017. – №2(11). – С.86-94.
7. Нечипоренко А. П., Орехова С. М., Плотникова Л. В. и др. Специализированный практикум по физико-химическим методам анализа: электронная и ИК-спектроскопия отражения, люминесцентная и рентгенофлуоресцентная спектроскопия, рефрактометрия, термометрия, кинетическая рН-метрия, индикаторный метод – РЦА. Теория и практика. Часть II. – СПб: Университет ИТМО, 2016. – 181 с.
8. Преч Э., Бюльманн Ф., Аффолтер К. Определение строения органических соединений. Таблицы спектральных данных. – М.: Мир; БИНОМ. Лаб. знаний, 2006. – 439 с.

References

1. Klen E. E., Nikitina I. L., Gilmanova A. G. et al. *Proizvodnyye 5-brom-2-(tiyetan-3-il)-2,4-digidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona, proyavlyayushchiye antidepressivnuyu aktivnost'* [Derivatives of 5-bromo-2-(thietane-3-yl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-one exhibiting antidepressant activity]. *Patent RF* no.2459818 C1, 2012.
2. Vartanyan R.S. *Sintez osnovnykh lekarstvennykh sredstv* [Synthesis of basic medicines]. Moscow, MIA Publ., 2005, 843 p.
3. Pitucha M., Chodkowska A., Maciejewski M., et al. [Synthesis and antinociceptive activity of 4,4'-bis(1-substituted-semicarbazidyl)diphenylmethane and 4,4'-bis(5-substituted-2,4-dihydro-3-oxo-3H-1,2,4-triazol-4-yl)diphenylmethane derivatives]. *Monatsh Chem*, 2010, pp.199-203.
4. Gurevich K.G., Urakov A.L., Rosit G.A. et al. *Sintez, antiagregantnaya i antikoagulyantnaya aktivnost' soley tiyetansoderzhashchikh 2-[5-brom-2,4-digidro-3-okso-1,2,4-triazolil-4]uksusnykh kislot* [Synthesis, antiaggregant and anticoagulant activity of 2-[5-bromo-2,4-dihydro-3-oxo-1,2,4-triazolyl-4]acetic acid salts]. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal* [Chemical and Pharmaceutical Journal], 2021, vol.55, no.5, pp.3-8.
5. <https://go.drugbank.com/>
6. Krasilnikova L. A., Kusakina A. N., Redkin N. A. *IK-Fur'ye spektrometriya v identifikatsii veshchestv i materialov* [FT-IR spectrometry in the identification of substances and materials]. *Vestnik molodykh uchennykh i spetsialistov Samarskogo gosudarstvennogo universiteta* [Bulletin of young scientists and specialists of Samara State University], 2017, no.2(11), p.86-94.
7. Nechiporenko A. P., Orekhova S. M., Plotnikova L. V. et al. *Spetsializirovannyi praktikum po fiziko-khimicheskim metodam analiza: elektronnaya i IK-spektroskopiya otrazheniya, lyuminescentnaya i rentgenofluorescentnaya spektroskopiya, refraktometriya, termometriya, kineticheskaya rN-metriya, indikatornyy metod – RTSA. Teoriya i praktika. Chast' II* [Specialized workshop on physical and chemical methods of analysis: electronic and infrared reflectance spectroscopy, luminescence and X-ray fluorescence spectroscopy, refractometry, thermometry, kinetic pH-metry, indicator method – RCA. Theory and practice. Part II. Textbook]. Saint Petersburg, ITMO University Publ., 2016, 181 p.
8. Prech E., Bulmann F., Affolter K. *Opredeleniye stroeniya organicheskikh soyedineniy. Tablitsy spektral'nykh dannykh* [Determination of the structure of organic compounds. Tables of spectral data]. Moscow, Mir Publ., 2006, 439 p.