

UDC 547.792-304.2.057

<https://doi.org/10.24959/ubphj.18.154>

A. A. SAFONOV

Zaporizhzhya State Medical University

## SYNTHESIS OF NOVEL 5,5'-(R-DIYLBIS(SULFANEDIYL)) BIS(3-(THIOPHEN-2-YLMETHYL)-4H-1,2,4-TRIAZOLE-4-AMINES)

**Topicality.** There is a tendency to increase the number of generics in comparison with the original drugs at the present national pharmaceutical market. A few new drugs registered which contain new substances. Thus, the already well-known drugs appear under new names, while their pharmacological effect is not stronger and safer.

**The aim** of this work was to synthesize and to study structure confirmation of novel 5,5'-(R-diylbis(sulfanediyl)) bis(3-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-4-amines).

**Materials and methods.** There are synthesized new 5,5'-(R-diylbis(sulfanediyl))bis(3-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-4-amines). Structure of substances was established by the modern physical and chemical methods of analysis (Elemental analysis, <sup>1</sup>H-NMR-spectroscopy, HPLC-MS).

**Results and discussion.** There are synthesized 5,5'-(R-diylbis(sulfanediyl))bis(3-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-4-amines) and 5,5'-(R-1,3-diylbis(sulfandiyl))bis(N-R-iden-3-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-4-amines).

**Conclusions.** The structure of synthesized substances was established by the modern physical and chemical methods of analysis (Elemental analysis, <sup>1</sup>H-NMR-spectroscopy, HPLC-MS)

**Key words:** synthesis; 1,2,4-triazoles; <sup>1</sup>H-NMR spectroscopy; HPLC-MS; Elemental analysis

А. А. Сафонов

### Синтез нових 5,5'-(R-ділбіс(сульфандііл))біс(3-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-4-амінів)

**Актуальність.** На сьогодні існує тенденція до збільшення кількості генериків у порівнянні з оригінальними препаратами на сучасному національному фармацевтичному ринку. Тільки невелика кількість нових зареєстрованих препаратів містить нові речовини. Таким чином, вже відомі ліки з'являються під новими назвами, тоді як їх фармакологічний ефект не є сильнішим і безпечнішим.

**Метою** цієї роботи був синтез та підтвердження структури нових 5,5'-(R-ділбіс(сульфандііл))біс(3-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-4-амінів).

**Матеріали та методи.** Синтезовані нові 5,5'-(R-ділбіс(сульфандііл))біс(3-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-4-аміни). Структура речовин була встановлена сучасними фізико-хімічними методами аналізу (елементний аналіз, <sup>1</sup>НЯМР-спектроскопія, ВЕРХ-МС).

**Результати та їх обговорення.** Синтезовані 5,5'-(R-ділбіс(сульфандііл))біс(3-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-4-аміни) та 5,5'-(R-1,3-ділбіс(сульфандііл))біс(N-R-іден-3-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-4-аміни).

**Висновки.** Структура синтезованих речовин була встановлена сучасними фізико-хімічними методами аналізу (елементний аналіз, <sup>1</sup>НЯМР-спектроскопія, ВЕРХ-МС).

**Ключові слова:** синтез; 1,2,4-триазол; <sup>1</sup>Н ЯМР-спектроскопія; ВЕРХ-МС; елементний аналіз

А. А. Сафонов

### Синтез новых 5,5'-(R-диилбис(сульфандиил))бис(3-(тиофен-2-илметил)-4H-1,2,4-триазол-4-аминов)

**Актуальность.** На сегодня существует тенденция к увеличению количества генериков по сравнению с оригинальными препаратами на современном национальном фармацевтическом рынке. Зарегистрировано только небольшое количество новых препаратов, которые содержат новые вещества. Таким образом, уже известные лекарства появляются под новыми названиями, тогда как их фармакологический эффект не является сильным и безопасным.

**Целью** этой работы был синтез и подтверждение структуры новых 5,5'-(R-диилбис(сульфандиил))бис(3-(тиофен-2-илметил)-4H-1,2,4-триазол-4-аминов).

**Материалы и методы.** Синтезированы новые 5,5'-(R-диилбис(сульфандиил))бис(3-(тиофен-2-илметил)-4H-1,2,4-триазол-4-амины). Структура веществ была установлена современными физико-химическими методами анализа (элементный анализ, <sup>1</sup>Н-ЯМР-спектроскопия, ВЭЖХ-МС).

**Результаты и их обсуждение.** Синтезированы 5,5'-(R-диилбис(сульфандиил))бис(3-(тиофен-2-илметил)-4H-1,2,4-триазол-4-амины) и 5,5'-(R-1,3-диилбис(сульфандиил))бис(N-R-иден-3-(тиофен-2-илметил)-4H-1,2,4-триазол-4-амины).

**Выводы.** Структура синтезированных веществ была установлена современными физико-химическими методами анализа (элементный анализ, <sup>1</sup>Н-ЯМР-спектроскопия, ВЭЖХ-МС).

**Ключевые слова:** синтез; 1,2,4-триазол; <sup>1</sup>Н-ЯМР-спектроскопия; ВЭЖХ-МС; элементный анализ

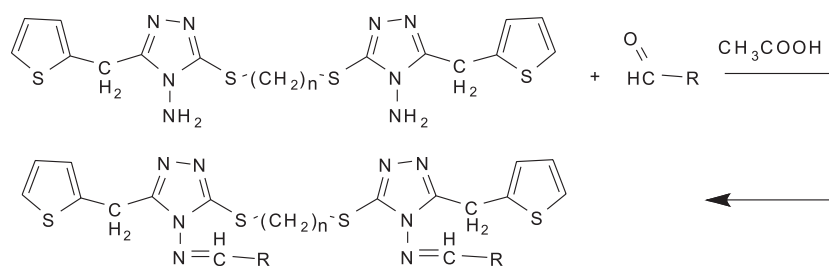


Fig. 1. Synthesis scheme of 5,5'-(R-diylbis(sulfanediy))bis(3-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-4-amines)

## INTRODUCTION

There is a tendency to increase the number of generics in comparison with the original drugs at the present national pharmaceutical market. A few new drugs registered which contain new substances. Thus, the already well-known drugs appear under new names, while their pharmacological effect is not stronger and safer.

On average, it takes 10 years to develop the drug. According to statistics, less than 12 % of potential drugs that have reached the first stage of clinical trials, will receive regulator evidence [1-4]. But failures provide invaluable knowledge for researchers in creating new drugs.

The solution to this issue is focused on synthesis and further development of new substances. One promising direction of finding new potential substances is the synthesis of 1,2,4-triazole derivatives[5-7].

Synthesis and structure confirmation of novel 5,5'-(R-diylbis(sulfanediy))bis(3-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-4-amines) were the purposes of our work.

## MATERIALS AND METHODS

As initial substances used 5,5'-(R-diylbis(sulfanediy))bis(3-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-4-amines), where R was propane, butane which was received by adding of 0.05 Mol 1,3-dibrompropane or 1,4-dibrombutane to 0.1 Mol 4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol in the presence of i-propyl alcohol and the equivalent quantity of NaOH.

Physical and chemical properties of the new synthesized substances were defined according to methods which are given in State Pharmacopoeias of Ukraine. Definition of melting point carried out in the automatic device for definition of melting point OptiMelt Stanford Research Systems MPA100 (USA production). Elemental structure of substances was defined on the Elementar Vario L cube (CHNS) analyzer (standard – Sulfanilamidum). Chromatography-mass-spectra tests were carried out on a gas-infrequent chromatograph Agilent 1260 Infinity HPLC with the equipped Agilent 6120 mas-spectrometer (ionization in electro-spray (ESI)), <sup>1</sup>H NMR were registered on a spectrometer "Mercury 400", DMSO-d<sub>6</sub> solvent, the internal standard was tetramethylsilane and deciphered by the computer program ADVASP 143[8].

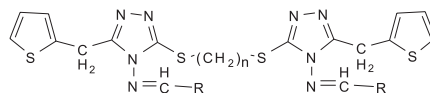
## RESULTS AND DISCUSSION

5,5'-(R-diylbis(sulfanediy))bis(N-iden-3-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-4-amines) (**Ia-Ii**) were received by accession of aromatic aldehyde (2-hydroxybenzaldehyde, 4-hydroxybenzaldehyde, 2,3-dimethoxybenzaldehyde, 3,4-dimethoxybenzaldehyde, 3,5-dimethoxybenzaldehyde) in the presence of acetic acid (Fig. 1). Received substances were recrystallized from i-propyl alcohol for analysis. Physical and chemical constants of the received substances are given in the Tab. 1.

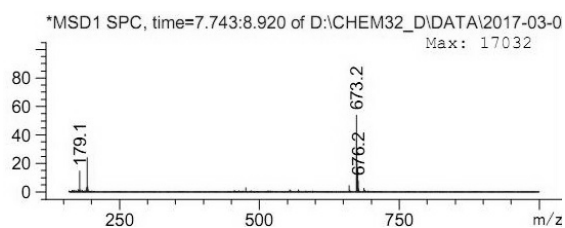
**5,5'-(R-diylbis(sulfanediy))bis(3-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-4-amine)**. To 0.1 Mol 4-amino-

Table 1

### THE PHYSICAL AND CHEMICAL CONSTANTS OF 5,5'-(R-1,3-DIYLBIS (SULFANDIYL)) BIS (N-R-IDEN-3-(THIOPHEN-2-YLMETHYL)-4H-1,2,4-TRIAZOLE-4-AMINES)



Substance, No.	R	R <sub>1</sub>	M. p., °C	Brutto formula	Yield, %	Calculated/found, %			
						C	H	N	S
<b>Ia</b>	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub>	4-OHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	181-183	C <sub>31</sub> H <sub>26</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub> S <sub>4</sub>	84.13	55.34	4.19	16.65	19.06
<b>Ib</b>	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub>	2,3-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	166-168	C <sub>35</sub> H <sub>36</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub> S <sub>4</sub>	82.91	55.24	4.77	14.73	16.85
<b>Ic</b>	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub>	3,4-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	144-146	C <sub>35</sub> H <sub>36</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub> S <sub>4</sub>	72.35	55.24	4.77	14.73	16.85
<b>Id</b>	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub>	3,5-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	137-139	C <sub>35</sub> H <sub>36</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub> S <sub>4</sub>	78.44	55.24	4.77	14.73	16.85
<b>Ie</b>	C <sub>4</sub> H <sub>8</sub>	2-OH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	150-152	C <sub>32</sub> H <sub>30</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub> S <sub>4</sub>	81.98	55.95	4.40	16.31	18.67
<b>If</b>	C <sub>4</sub> H <sub>8</sub>	4-OHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	126-128	C <sub>32</sub> H <sub>30</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub> S <sub>4</sub>	73.21	55.95	4.40	16.31	18.67
<b>Ig</b>	C <sub>4</sub> H <sub>8</sub>	2,3-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	171-173	C <sub>36</sub> H <sub>38</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub> S <sub>4</sub>	83.45	55.79	4.94	14.46	16.55
<b>Ih</b>	C <sub>4</sub> H <sub>8</sub>	3,4-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	155-157	C <sub>36</sub> H <sub>38</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub> S <sub>4</sub>	74.56	55.79	4.94	14.46	16.55
<b>Ii</b>	C <sub>4</sub> H <sub>8</sub>	3,5-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	147-149	C <sub>36</sub> H <sub>38</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub> S <sub>4</sub>	78.86	55.79	4.94	14.46	16.55

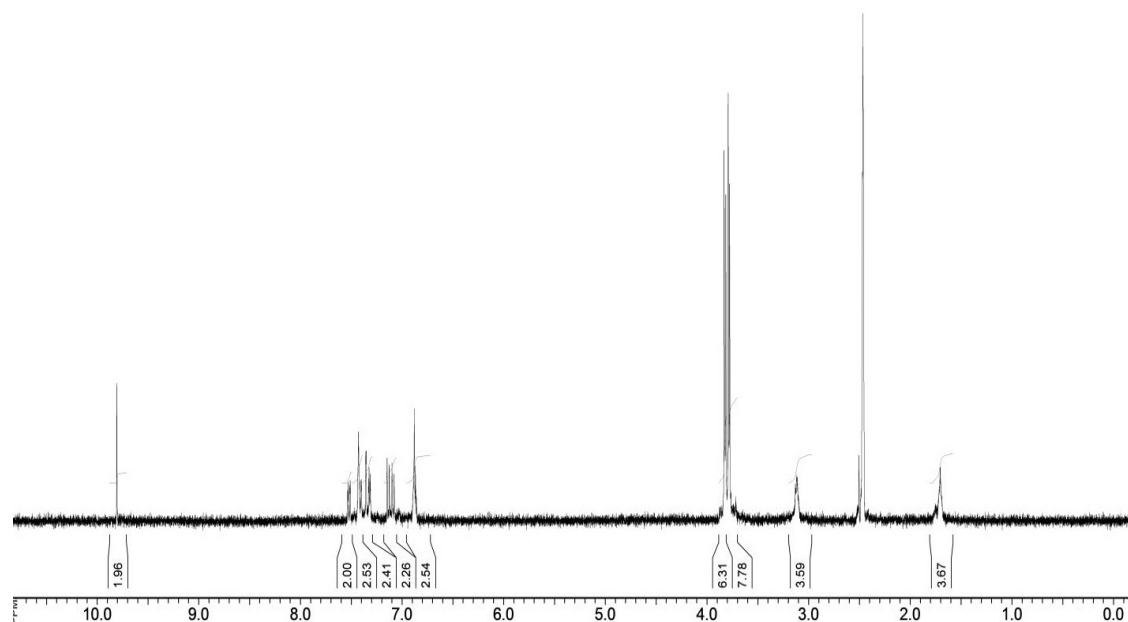


**Fig. 2.** HPLC-MS fragment of 4,4'-((5,5'-(propane-1,3-diylbis(sulfanediyl))bis(3-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-5,4-diyl))bis(azanylidene))bis(methanylidene)diphenol (substance Ia)

no-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol added 200 ml i-propyl alcohol and 0.1 Mol of NaOH. Heated to dissolution of a deposition. Added 0.05 Mol 1,3-dibromopropane or a 1,4-dibrombutan. Boiled before establishment of the neutral pH. The substance dropped out after filtration. It recrystallized from i-propyl alcohol. The substance is yellow color.

**5,5'-(R-diylbis(sulfanediyl))bis(N-(R<sub>1</sub>-idene)-3-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-4-amine).** 0.01 Mol 5,5'-(R-diylbis(sulfanediyl))bis(N-(R<sub>1</sub>-idene)-3-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-4-amine) dissolved by heating in 20 ml acetic acid, added 0.01 Mol of aromatic aldehyde (2-hydroxybenzaldehyde, 4-hydroxybenzaldehyde, 2,3-dimethoxybenzaldehyde, 3,4-dimethoxybenzaldehyde, 3,5-dimethoxybenzaldehyde). Mix of crystal substances turned out.

The structure of all synthesized substances is proved by complex use of the modern physical and chemical methods of the analysis: an Elemental analysis, <sup>1</sup>H-NMR-spectroscopy, HPLC-MS [7] (Fig. 2, Tab. 2).



**Fig. 3.** <sup>1</sup>H NMR-spectrum of 5,5'-(butane-1,4-diylbis(sulfanediyl))bis(N-(3,4-dimethoxybenzylidene)-3-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-4-amine) (Ih)

Table 2

**LC-MS OF 5,5'-(R-DIYLBIS(SULFANEDIYL))  
BIS(N-(R<sub>1</sub>-IDENE)-3-(THIOPHEN-2-YLMETHYL)-  
4H-1,2,4-TRIAZOLE-4-AMINES)**

Substance, No.	Precise weight	Peak of a pseudo-molecular ion [MH] <sup>+</sup> m/z
<b>Ia</b>	672	673
<b>Ib</b>	761	762
<b>Ic</b>	761	762
<b>Id</b>	761	762
<b>Ie</b>	686	687
<b>If</b>	686	687
<b>Ig</b>	775	776
<b>Ih</b>	775	776
<b>Ii</b>	775	776

On chromato-mass-spectra of the Ia substance (Fig. 3) (formula is C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>4</sub>, M 672) there is observed a peak of a pseudo-molecular ion [MH]<sup>+</sup> m/z 673.

On the <sup>1</sup>H NMR-spectrum of 5,5'-(butane-1,4-diylbis(sulfanediyl))bis(N-(3,4-dimethoxybenzylidene)-3-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-4-amine) (Fig. 3) there are apparent signals of the methylene groups protons which are fixed in the form of a singlet at 9.78 m of h (2H) protons of an aromatic cycle, in the form of doublets at 7.51 (2H), 7.40 (2H), doublet 7.10 (2H), signals of tiophen ring which are registered in a range in the form of two doublets at 7.32 m of h (2H) 6.89 m of h (2H) and a triplet (2H, 7.04 m of h), protons of methyl group are fixed in the form of singlet at 3.82 m of h (12H), the methylene groups are registered in the form of singlet at 3.79 (4H), triplet at 3.12 (4H) and 1.71 (4H).

**CONCLUSIONS**

1. There were synthesized new 5,5'-(R-diylbis(sulfanediyl)) bis(3-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-4-amine.
2. The structure of synthesized compounds was established by the modern physical and chemical methods of analysis).

3. Work in the creation of new biologically active substances continues. Compounds tested primary screening of biological activity.

**Conflict of Interests:** authors have no conflict of interests to declare.

**REFERENCES**

1. Щербина, Р. О. Вивчення антиоксидантної активності солей 2-((4-R-3-(морфолінометил)-4H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)ацетатних кислот / Р. О. Щербина, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш // Укр. біофармац. журн. – 2016. – № 1. – С. 37–40.
2. Синтез и антибактериальная активность 3,6-диарил-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тиадиазинол / М. А. Ирадян и др. // Химико-фарм. журн. – 2016. – Т. 50, № 1. – С. 12–16.
3. Экспериментальное обоснование применения некоторых антиоксидантов для лечения токсического гепатита у беременных / В. А. Горшков и др. // Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т. 18, № 1. – С. 324–325.
4. Одинцова, В. Н. Анальгетическая активность солей 2-(5-(адамантан-1-ил)-4R-1,2,4-триазол-3-илтіо)уксусной кислоты / В. Н. Одинцова // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2016. – № 1 (20). – С. 8–11.
5. Анальгетична активність похідних 1,2,4-триазолу на етапі первинного фармакологічного скринінгу / І. М. Білай і др. // Фармакол. та лікарська токсикол. – 2016. – № 1. – 48 с.
6. Исследование противомикробной и противогрибковой активности S-производных 7-((3-тио-4-R-4H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)теофиллина / А. С. Гоцуля и др. // Запорожский мед. журн. – 2015. – № 4. – С. 95–99.
7. Парченко, В. В. Противірусна активність похідних 1,2,4-триазолу / В. В. Парченко // Фармац. журн. – 2011. – № 3. – С. 49–53.
8. Казицына, Л. А. Применение УФ-, ИК-, ЯМР- и МАСС-спектроскопии в органической химии // Л. А. Казицына. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Изд-во Моск. ун-та, 1979. – 236 с.

**REFERENCES**

1. Shcherbyna, R. O., Panasenko, O. I., Knysh, Ye. H. (2016). *Ukrainskyi biofarmatsevtichnyi zhurnal – Ukrainian biopharmaceutical journal*, 1, 37–40.
2. Iradian, M. A. et al. (2016). *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal*, 50 (1), 12–16.
3. Gorshkov, V. A. et al. (2016). *Zdorove i obrazovanie v XXI veke*, 18 (1), 324–325.
4. Odintcova, V. N. (2016). *Aktualni pytannia farmatsevtichnoi i medychnoi nauky ta praktyky*, 1 (20), 8–11.
5. Bilai, I. M. et al. (2016). *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, 1, 48.
6. Gotculia, A. S. et al. (2015). *Zaporozhskii meditsinskii zhurnal*, 4, 95–99.
7. Parchenko, V. V. (2011). *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 3, 49–53.
8. Kazitcyna, L. A. (1979). *Primenenie UF-, IK-, YaMR- i MASS-spektroskopii v organicheskoi khimii*, 2-e izd. Moscow: Izd-vo Mosk. un-ta, 236.

**About the authors:**

Safonov A. A., Ph.D., assistant professor department of Toxicological and Inorganic chemistry, Zaporizhzhya State Medical University. E-mail: 8safonov@gmail.com. orcid: orcid.org/0000-0003-2861-1826

**Відомості про авторів:**

Сафонов А. А., канд. фарм. наук, доцент кафедри токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет. E-mail: 8safonov@gmail.com. orcid: orcid.org/0000-0003-2861-1826

**Сведения об авторах:**

Сафонов А. А., канд. фарм. наук, доцент кафедры токсикологической и неорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет. E-mail: 8safonov@gmail.com. orcid: orcid.org/0000-0003-2861-1826

Рекомендована д. хім. н., професором І. С. Гриценком

Надійшла до редакції 15.01.2018 р.