

Synthesis and physical-chemical properties of 6-(5-(1*H*-tetrazole-1-ylmethyl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-amines and 6-((5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-yl)-(alk,ar,heter)ylmethanimines

Yu. S. Hulina, A. G. Kaplaushenko

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

Key words:

1,2,4-triazole, 1*H*-tetrazole, synthesis, physical-chemical properties.

Zaporozhye medical journal 2017; 19 (1), 100–104

DOI:

10.14739/2310-1210.2017.1.91726

E-mail:

yuliiia_hulina@ukr.net

Over the past decade the number of publications, that contain different aspects of chemistry and use of triazoles and tetrazoles have been doubled and continues to grow. Publications of recent years show that heterocycles with 1,2,3,4-tetrazoles and 1,2,4-triazoles are biologically active compounds with a broad spectrum of action. This fact indicates the interest to these compounds as potential objects of modern pharmaceutical market, namely to those compounds which contain both heterocycles.

Purpose – synthesis and establishment of physical-chemical properties of 6-(5-(1*H*-tetrazole-1-ylmethyl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-amines and 6-((5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-yl)-(alk,ar,heter)ylmethanimines.

Materials and methods. The melting point has been determined by capillary method. The elemental composition of compounds has been set with the help of elemental analyzer Elementar Vario L cube (CHNS). ¹H NMR spectra of obtained compounds has been set with the help of Varian Mercury VX-200, solvent – DMSO-d₆, internal standart – Tetramethylsilane. Chromatography-mass spectrometry studies have been conducted on gas-liquid chromatograph Agilent 1260 Infinity HPLC equipped with a mass spectrometer Agilent 6120.

5-(1*H*-Tetrazole-1-ylmethyl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-thioles were used as starting materials for 6-(5-(1*H*-tetrazole-1-ylmethyl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-amines. Synthesis of the compounds was carried out in a medium of propyl alcohol in the presence of 5-amino-2-chloropyridine. 6-((5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-yl)-(alk,ar,heter)ylmethanimines were obtained reacting 6-(5-(1*H*-tetrazole-1-ylmethyl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-amines with the appropriate aldehydes (acetaldehyde, *m*-anisaldehyde, 2-hydroxybenzaldehyde, 3-fluorobenzaldehyde, 4-fluorobenzaldehyde, 4-diethylaminobenzaldehyde, hydroxynaphthalene) in the acetic acid medium.

Results. 11 New compounds, which have not been described previously, were obtained during the synthetic studies. The computer prediction was performed using PASS online service, it was found that the synthesized 6-(5-(1*H*-tetrazole-1-ylmethyl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-amines and 6-((5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-yl)-(alk,ar,heter)ylmethanimines are low-toxic compounds and exhibit a wide range of biological actions, which corresponds to literature data.

Conclusions. The results of our work have confirmed the structure of the synthesized compounds, which indicates the possibility of their further use in biological studies.

Ключові слова:

1,2,4-тріазол, 1*H*-тетразол, синтез, фізико-хімічні властивості.

Запорізький

медичний журнал. – 2017. – Т. 19, № 1(100). – С. 100–104

Синтез і фізико-хімічні властивості 6-(5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-ілітіо)піридин-3-амінів та 6-((5-(1*H*-тетразоло-1-іл)метил-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-ілітіо)піридин-3-іл)-(алк,ар,гетер)ілметанімінів

Ю. С. Гуліна, А. Г. Каплаушенко

За останні десять років кількість публікацій, що містять різні аспекти хімії та використання тріазолів і тетразолів, подвоїлась і продовжує збільшуватись. Публікації свідчать, що гетероцикли з ядрами 1,2,3,4-тетразолу та 1,2,4-тріазолу доволі добре зарекомендували себе як біологічно активні сполуки з широким спектром дії. Цей факт вказує на інтерес до сполук, що містять обидва гетероцикли, як до потенційних об'єктів сучасного фармацевтичного ринку.

Мета роботи – цілеспрямований синтез і встановлення фізико-хімічних властивостей 6-(5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-ілітіо)піридин-3-амінів та 6-((5-(1*H*-тетразоло-1-іл)метил-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-ілітіо)піридин-3-іл)-(алк,ар,гетер)ілметанімінів.

Матеріали та методи. Температуру плавлення визначили капілярним способом на приладі ПТП (М). Елементний склад сполук встановили на елементному аналізаторі Elementar Vario EL cube (CHNS). ¹H ЯМР-спектри сполук записали за допомогою спектрометра Varian Mercury VX-200. Хромато-мас-спектральні дослідження здійснили на газорідному хроматографі Agilent 1260 Infinity HPLC з обладнанням мас-спектрометром Agilent 6120.

Для отримання 6-(5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-ілітіо)піридин-3-амінів як вихідні речовини використали 5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-тіоли. Синтез сполук здійснений в середовищі пропілового спирту у присутності 5-аміно-2-хлорпіридину. 6-((5-(1*H*-тетразоло-1-іл)метил-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-ілітіо)піридин-3-іл)-(алк,ар,гетер)ілметаніміні отримані взаємодією 6-(5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-ілітіо)піридин-3-амінів із відповідними альдегідами (ацетальдегідом, *m*-анісовим альдегідом, 2-карбоксибензальдегідом, 3-фторбензальдегідом, 4-фторбензальдегідом, діетиламінобензальдегідом, гідроксинафталином) у середовищі ацетатної кислоти.

Результати. Під час синтетичних досліджень отримано 11 нових сполук, що не описані раніше. Під час комп'ютерного прогнозування, котре виконували за допомогою онлайн-сервісу PASS, вдалось встановити, що синтезовані 6-(5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)піридин-3-аміни та 6-((5-(1*H*-тетразоло-1-іл)метилен-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)піридин-3-іл)-(алк,ар,гетер)ілметаниміни належать до малотоксичних сполук і проявляють широкий спектр біологічної дії, що, своєю чергою, відповідає науковим літературним даним.

Висновки. Результати роботи підтверджують структуру синтезованих сполук, що свідчить про можливість надалі застосувати їх у біологічних дослідженнях.

Синтез и физико-химические свойства 6-(5-(1*H*-тетразол-1-илметил)-4-*R*-1,2,4-триазол-3-илтио)пиридин-3-аминов и 6-((5-(1*H*-тетразоло-1-ил)метилен-4-*R*-1,2,4-триазол-3-илтио)пиридин-3-ил)-(алк,ар,гетер)илметаниминов

Ю. С. Гулина, А. Г. Каплаушенко

За последние десять лет количество публикаций, содержащих различные аспекты химии и использования триазолов и тетразолов, удвоилось и продолжает увеличиваться. Публикации показывают, что гетероциклы с ядрами 1,2,4-триазола и 1,2,3,4-тетразола достаточно хорошо зарекомендовали себя как биологически активные соединения с широким спектром действия. Этот факт свидетельствует об интересе к соединениям, которые содержат оба гетероцикла, как к потенциальным объектам современного фармацевтического рынка.

Цель работы – направленный синтез и установление физико-химических свойств 6-(5-(1*H*-тетразол-1-илметил)-4-*R*-1,2,4-триазол-3-илтио)пиридин-3-аминов и 6-((5-(1*H*-тетразоло-1-ил)метилен-4-*R*-1,2,4-триазол-3-илтио)пиридин-3-ил)-(алк,ар,гетер)илметаниминов.

Материалы и методы. Температуру плавления определили капиллярным способом на приборе ПТП (М). Элементный состав соединений установили на элементном анализаторе Elementar Vario EL cube (CHNS). ¹H ЯМР-спектры соединений записали с помощью спектрометра Varian Mercury VX-200. Хромато-масс-спектральные исследования провели на газожидкостном хроматографе Agilent 1260 Infinity HPLC с оборудованным масс-спектрометром Agilent 6120. Для получения 6-(5-(1*H*-тетразол-1-илметил)-4-*R*-1,2,4-триазол-3-илтио)пиридин-3-аминов в качестве исходных веществ использовали 5-(1*H*-тетразол-1-илметил)-4-*R*-1,2,4-триазол-3-тиолы. Синтез соединений проводили в среде пропилового спирта в присутствии 5-амино-2-хлорпиридина.

6-((5-(1*H*-тетразоло-1-ил)метилен-4-*R*-1,2,4-триазол-3-илтио)пиридин-3-ил)-(алк,ар,гетер)илметанимины получены взаимодействием 6-(5-(1*H*-тетразол-1-илметил)-4-*R*-1,2,4-триазол-3-илтио)пиридин-3-аминов с соответствующими альдегидами (ацетальдегидом, м-анисовым альдегидом, 2-карбоксібензальдегидом, 3-фторбензальдегидом, 4-фторбензальдегидом, диэтиламинобензальдегидом, гидроксинафталином) в среде ацетатной кислоты.

Результаты. Во время синтетических исследований получено 11 новых соединений, которые не описаны ранее. В ходе компьютерного прогнозирования, которое выполняли с помощью онлайн-сервиса PASS, удалось установить, что синтезированные 6-(5-(1*H*-тетразол-1-илметил)-4-*R*-1,2,4-триазол-3-илтио)пиридин-3-аміни та 6-((5-(1*H*-тетразоло-1-ил)метилен-4-*R*-1,2,4-триазол-3-илтіо)піридин-3-іл)-(алк,ар,гетер)ілметаниміни относятся к малотоксичным соединениям и проявляют широкий спектр биологического действия, что, в свою очередь, соответствует научным литературным данным.

Выводы. Результаты работы подтверждают структуру синтезированных соединений, что свидетельствует о возможности в дальнейшем применять их в биологических исследованиях.

Introduction

Creating of new drugs is an important task of nowadays pharmacy and medicine. Foreign drugs are more expensive than domestic ones. That is why search of new domestic biologically active compounds is actual.

During the past decade the number of publications that contain different aspects of triazoles and tetrazoles have been doubled and continues to grow. Literature sources over the last few years [1–7] show that compounds containing 1,2,4-triazole and 1,2,3,4-tetrazole nucleus establish highly biological activity and broad spectrum of action. This fact indicates the interest for these compounds as potential objects of modern pharmaceutical market.

The purpose of the work

The synthesis of 6-(5-(1*H*-tetrazole-1-ylmethyl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-amines and 6-((5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-yl)-

(alk,ar,heter)ylmethanimine and the determination of physical and chemical properties of synthesized compounds.

Materials and methods

Physical-chemical properties of the synthesized compounds have been investigated according to the methods described in the State Pharmacopeia of Ukraine [8,9]. The melting point has been determined by capillary method (2.2.14). The elemental composition of compounds has been set with the help of elemental analyzer Elementar Vario EL cube (CHNS) (standard – Sulfonamide). ¹H NMR spectra of obtained compounds has been set with the help of Varian Mercury VX-200 (1H, 200 MHz), solvent – DMSO-d₆, internal standart – Tetramethylsilane (TMS). Chromatography-mass spectrometry studies have been conducted on gas-liquid chromatograph Agilent 1260 Infinity HPLC equipped with a mass spectrometer Agilent 6120 (in electrospray ionization (ESI)) [10,11].

Ключевые слова:

1,2,4-триазол,
1*H*-тетразол,
синтез,
физико-химические
свойства.

Запорозький

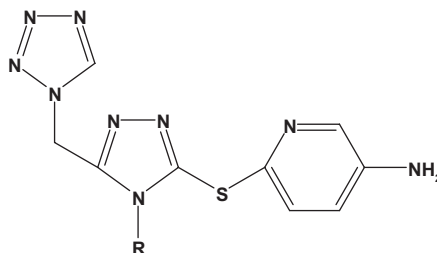
медичинський

журнал. – 2017. –

Т. 19, № 1(100). –

С. 100–104

Table 1. Physical-chemical properties of 6-(5-(1*H*-tetrazole-1-ylmethyl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-amines (3–4)



Compound	R	M _p , °C	Empirical formula	Yield, %
3	phenyl	>250	C ₁₅ H ₁₃ N ₉ S	72
4	methyl	>250	C ₁₀ H ₁₁ N ₉ S	95

Table 2. The results of elemental composition determination of 6-(5-(1*H*-tetrazole-1-ylmethyl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-amines (3, 4)

Compound	Found, %				Calculated, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
3	51.29	3.75	35.85	9.11	51.27	3.73	35.88	9.12
4	41.54	3.82	43.60	11.04	41.51	3.83	43.57	11.08

Table 3. NMR spectra of 6-(5-(1*H*-tetrazole-1-ylmethyl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-amines (3, 4)

Compound	NMR (δ, ppm, TMS)
3	4.99 (2H, s, CH ₂); 6.72 (2H, s, NH ₂); 6.94–7.41 (3H, m, C ₆ H ₅); 7.38–7.62 (4H, m, C ₆ H ₄); 9.45 (1H, s, N ₄ CH)
4	3.43 (3H, s, CH ₃); 4.89 (2H, s, CH ₂); 6.72 (2H, s, NH ₂); 7.05–7.51 (3H, m, C ₆ H ₃); 9.45 (1H, s, N ₄ CH)

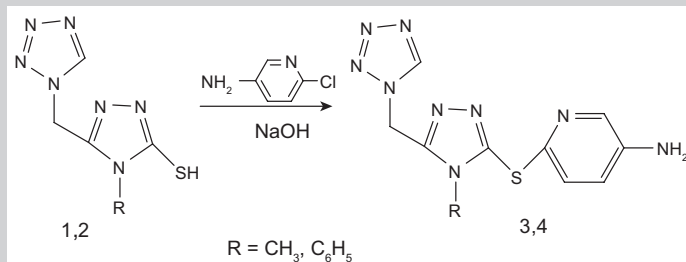


Fig. 1. Scheme of synthesis of 6-(5-(1*H*-tetrazole-1-ylmethyl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-amines.

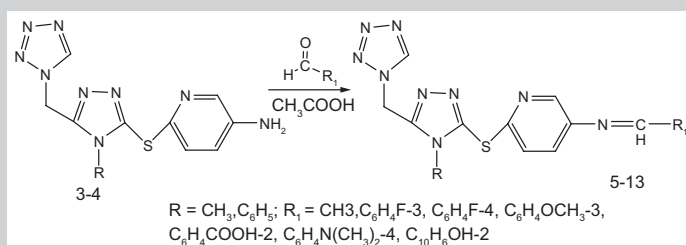


Fig. 2. Scheme of synthesis of 6-((5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-yl)-(alk, ar, heter)ylmethanimines.

Results and Discussion

For the purpose of the work, namely to receive 6-(5-(1*H*-tetrazole-1-ylmethyl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-amines (Compounds 3–4, Fig. 1) which are initial substances for the further research, the 5-(1*H*-tetrazole-1-ylmethyl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-thioles (Compounds 1–2, Fig. 1) were used. The synthesis of compounds 3–4 was conducted in the propyl alcohol medium with 5-amino-2-chloropyridine. The compounds 6-(5-(1*H*-tetrazole-1-ylmethyl)-4-methyl-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-amine and 6-(5-(1*H*-tetrazole-1-ylmethyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-amine were gotten with high yields of 95 % and 72 %.

Synthesized 6-(5-(1*H*-tetrazole-1-ylmethyl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-amines (Compounds 3–4, Fig. 1) are yellow (3) and brown (4) amorphous substances, soluble in organic solvents and water. For the analysis compounds 3–4 were recrystallized from ethanol.

6-((5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-yl)-(alk, ar, heter)ylmethanimines (Compounds 5–13, Fig. 2) were gotten by the interaction of 6-(5-(1*H*-tetrazole-1-ylmethyl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-amines (Compounds 3–4) with the respective aldehydes (acetaldehyde, m-anisaldehyde, 2-hydroxybenzaldehyde, 3-fluorobenzaldehyde, 4-fluorobenzaldehyde, 4-diethylaminobenzaldehyde, hydroxynaphthalene) in the acetic acid medium (Fig. 2).

Synthesized 6-((5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-yl)-(alk, ar, heter)ylmethanimines (Compounds 5–13, Fig. 2) are white (7, 9), yellow (6, 8, 11, 12, 13), orange (10) and brown (5) amorphous substances, soluble in water, soluble in organic solvents. For the analysis of purified compounds 5–13 were recrystallized from ethanol-water 2:1.

6-(5-(1*H*-tetrazole-1-ylmethyl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-amines. The mixture of 0.25 mol of 5-(1*H*-tetrazole-1-ylmethyl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-thiole, 0.25 mol sodium hydroxide and 1.2 molar excess of 5-amino-2-chloropyridine, solvent – propanol, was boiled for 10 hours to neutral medium. The resulting substances are soluble in organic solvents and water. For the analysis compounds were recrystallized from ethanol.

6-((5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-yl)-(alk, ar, heter)ylmethanimines. The mixture of 0.01 mol of 6-(5-(1*H*-tetrazole-1-ylmethyl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-amine and 0.01 mol of the respective aldehyde (acetaldehyde, m-anisaldehyde, 2-hydroxybenzaldehyde, 3-fluorobenzaldehyde, 4-fluorobenzaldehyde, 4-diethylaminobenzaldehyde, hydroxynaphthalene) in the acetic acid medium was left at room temperature for 6 hours, precipitates of compounds 5–13 were filtered, washed with ether and dried. The resulting substances are soluble in water and in organic solvents. For the analysis compounds were recrystallized from ethanol-water 2:1.

The structure of the synthesized 6-(5-(1*H*-tetrazole-1-ylmethyl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-amines (Compounds 3–4) and 6-((5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-yl)-(alk, ar, heter)ylmethanimines (Compounds 5–13) has been confirmed with the use of elemental analysis (Table 2, 5) and ¹H NMR spectroscopy (Table 3, 6). Identity of synthesized compounds has

been confirmed by chromatography-mass spectrometry on gas-liquid chromatograph Agilent 1260 Infinity HPLC equipped with a mass spectrometer Agilent 6120 (ionization in electrospray (ESI)).

Conclusions

1. The method of synthesis of 6-(5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-yl)pyridin-3-yl)-(alk,ar,heter)ylmethanimines and 6-(5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-yl)-(alk,ar,heter)ylmethanimines has been developed. It can be used for modeling chemical molecules of new biologically active compounds.

2. The structure of the synthesized compounds has been confirmed by comprehensive use of modern physical-chemical methods of analysis.

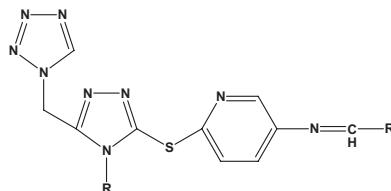
References

- [1] Shcherbak, M. O. (2015) *Doslidzhennia syntetychnykh, fizyko-khimichnykh i biolohichnykh vlastyvoitei 4-amino-5-(2-, 3-, 4-nitrofenil)-1,2,4-triazol-3-tioniv ta yikh N- i S-zamishchenykh* (Dis...kand. farm. nauk). [Research synthetic, physical, chemical and biological properties of 4-amino-5-(2-,3-,4-nitrophenyl)-1,2,4-triazole-3-thiones and their N- and S-substituted. Dr. farm. sci. diss.]. Zaporizhzhia. [in Ukrainian].
- [2] Mohammad Asif. (2014) Biological Potentials of Substituted Tetrazole Compounds. *Pharmaceutical Methods*, 5(2), 39–46. doi: 10.5530/phm.2014.2.1.
- [3] Vojtekovich, S. V., Grigor'yev, Yu. V., Gaponik, P. N., & Ivashkevich, O. A. (2010). Sintez proizvodnykh tetrazol-1-iluksusnoj kisloty geteroociklizatsiej α -aminokislot, trie' tilortofomiata i azida natriya [Synthesis of tetrazole-1-yl acetic acid heterocyclization α -amino acid, triethyl orthoformate and sodium azide]. *Vestnik BGU*, 2, 11–14. [in Belarus].
- [4] Parchenko, V. V. (2012). Novi S-pokhidni 1,2,4-triazolu, yak potentsiini oryhnalni vitchyzniani veterynarni likarski zasoby [New s-derivatives of 1,2,4-triazoles as potential original home of veterinary pharmaceuticals]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 3, 42–48. [in Ukrainian].
- [5] Pruglo, Ye. S., Belay, I. M., Scherbina, R. O., Kaplaushenko, A. G., & Parchenko, V. V. (2011) Vyvchennia hipoholikemichnoi aktyvnosti pokhidnykh 1,2,4-triazolu pry eksperymentalni hiperlipidemii [Researching of hypoglycemic activity 1,2,4-triazol derivatives at experimental hyperlipidemia]. *J. Farmatsevtichnyi zhurnal*, 1, 74–78. [in Ukrainian].
- [6] Kaplaushenko, A. G. (2010) Vzaiemoz'v'iazok mizh hostroiu toksychnosti i doslidzhenymy vydamy farmakolohichnoi aktyvnosti 4-mono- i 4,5-dy-zamishchenykh 1,2,4-triazol-3-tionu ta yikh S-pokhidnykh [Relationships between the acute toxicity and studied types of pharmacological activity parameters of the 4-mono- and 4,5-disubstituted 1,2,4-triazole-3-thione and their thioderivatives were established]. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*, 4, 80–82. [in Ukrainian].
- [7] Parchenko, V. V., Panasenko, A. I., & Knysh, E. G. (2007) Fizyko-khimichni vlastivosti ta hostra toksychnist' pokhidnykh 3-atsilalkilithio-1,2,4-triazoliv [Physico-chemical properties and acute toxicity of 3-acylalkylthio-1,2,4-triazols derivatives]. *Farmatsevtichnyi chasopys*, 2(2), 41–43. [in Ukrainian].
- [8] Derzhavne pidpriemstvo «Naukovo-ekspertnyi farmakopeiny tsentr». (2001) *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [The State Pharmacopoeia of Ukraine]*. Kharkov: RIREG. [in Ukrainian].
- [9] Derzhavne pidpriemstvo «Naukovo-ekspertnyi farmakopeiny tsentr». (2004) *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Dopovnennia 1 [The State Pharmacopoeia of Ukraine. Vol. 1]*. Kharkov: RIREG. [in Ukrainian].
- [10] Sajdov, T. V., & Sverdlava, O. V. (1980) *Prakticheskoe rukovodstvo po molekulyarnoj spektroskopii [A Practical Guide to Molecular Spectroscopy]*. Saint Petersburg: Izd-vo SPU. [in Russian].
- [11] Kazicyna, L. A. (1979) *Primenenie UF-, IK-, YaMR- i MASS-spektroskopii v organicheskoy khimii [Application of UV, IR, NMR and mass spectroscopy in Organic Chemistry]*. Moscow: Izd-vo Mosk. un-ta. [in Russian].

Information about authors:

Hulina Yu. S.,
Aspirant of the Department of Physical and Colloidal chemistry,
Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Table 4. Physical-chemical properties of 6-(5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-yl)-(alk,ar,heter)ylmethanimines (5–13)



Compound	R	R ₁	M _p , °C	Empirical formula	Yield, %
5	metyl	CH ₃	168–170	C ₁₂ H ₁₃ N ₉ S	98
6	metyl	C ₆ H ₄ F-3	>250	C ₁₇ H ₁₄ FN ₉ S	95
7	metyl	C ₆ H ₄ F-4	98–100	C ₁₇ H ₁₄ FN ₉ S	97
8	metyl	C ₆ H ₄ OCH ₃ -3	75–77	C ₁₈ H ₁₇ N ₉ OS	61
9	metyl	C ₆ H ₄ COOH-2	182–184	C ₁₈ H ₁₅ N ₉ O ₂ S	60
10	metyl	C ₆ H ₄ N(CH ₃) ₂ -4	125–127	C ₁₉ H ₂₀ N ₁₀ S	98
11	metyl	C ₁₀ H ₆ OH-2	187–189	C ₂₁ H ₁₇ N ₉ OS	44
12	phenyl	C ₆ H ₄ F-3	95–97	C ₂₂ H ₁₆ FN ₉ S	96
13	phenyl	C ₆ H ₄ COOH-2	162–164	C ₂₃ H ₁₇ N ₉ O ₂ S	97

Table 5. The results of elemental composition determination of 6-(5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-yl)-(alk,ar,heter)ylmethanimines (5–13)

Compound	Found, %				Calculated, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
5	45.72	4.13	39.99	10.16	45.70	4.16	39.97	10.17
6	51.66	3.58	31.90	8.07	51.64	3.57	31.88	8.11
7	51.66	3.55	31.87	8.13	51.64	3.57	31.88	8.11
8	53.08	4.19	30.96	7.88	53.06	4.21	30.94	7.87
9	51.28	3.57	29.93	7.60	51.30	3.59	29.91	7.61
10	54.25	4.77	33.27	7.71	54.27	4.79	33.31	7.62
11	56.88	3.84	28.45	7.25	56.87	3.86	28.43	7.23
12	57.78	3.55	27.57	–	57.76	3.53	27.56	–
13	57.14	3.55	26.09	6.60	57.13	3.54	26.07	6.63

Table 6. NMR spectra of 6-(5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-yl)-(alk,ar,heter)ylmethanimines (5–13)

Compound	PMP (δ, m. ч., TMC)
5	0.87 (3H, m, CH ₃); 3.56 (3H, s, CH ₃); 4.99 (2H, s, CH ₂); 5.39 (1H, t, (CH) _{ppp}); 6.53 (1H, m, NCH); 8.70 (1H, d, (NCH) _{ppp}); 9.48 (1H, s, N ₄ CH)
6	2.44–2.69 (2H, m, (CH) _{2/ppp}); 3.43 (3H, s, CH ₃); 5.20 (2H, s, CH ₂); 5.49 (1H, t, (CH) _{ppp}); 6.85 (1H, m, NCH); 7.55–7.90 (4H, m, C ₆ H ₄); 8.90 (1H, d, (NCH) _{ppp}); 9.45 (1H, s, N ₄ CH)
7	2.80–3.20 (2H, m, (CH) _{2/ppp}); 3.64 (3H, s, CH ₃); 4.88 (2H, s, CH ₂); 5.84 (1H, t, (CH) _{ppp}); 7.32–7.91 (4H, m, C ₆ H ₄); 8.11 (1H, m, NCH); 8.80 (1H, d, (NCH) _{ppp}); 9.86 (1H, s, N ₄ CH)
8	2.40–2.80 (2H, m, (CH) _{2/ppp}); 3.50 (3H, s, CH ₃); 3.77 (3H, s, CH ₂); 5.30 (2H, s, CH ₂); 5.49 (1H, t, (CH) _{ppp}); 7.07–7.44 (4H, m, C ₆ H ₄); 8.22 (1H, m, NCH); 8.70 (1H, d, (NCH) _{ppp}); 9.95 (1H, s, N ₄ CH)
9	2.34–2.70 (2H, m, (CH) _{2/ppp}); 3.53 (3H, s, CH ₃); 4.80 (2H, s, CH ₂); 5.49 (1H, t, (CH) _{ppp}); 7.71–8.32 (4H, m, C ₆ H ₄); 8.30 (1H, m, NCH); 8.90 (1H, d, (NCH) _{ppp}); 10.05 (1H, s, N ₄ CH); 13.45 (1H, s, COOH)
10	2.56–2.90 (2H, m, (CH) _{2/ppp}); 3.02 (6H, s, (CH ₃) ₂); 3.80 (3H, s, CH ₃); 5.26 (2H, s, CH ₂); 5.80 (1H, t, (CH) _{ppp}); 6.82–7.52 (4H, m, C ₆ H ₄); 8.30 (1H, m, NCH); 8.96 (1H, d, (NCH) _{ppp}); 10.20 (1H, s, N ₄ CH)
11	2.44–2.80 (2H, m, (CH) _{2/ppp}); 3.60 (3H, s, CH ₃); 4.50 (2H, s, CH ₂); 5.66 (1H, t, (CH) _{ppp}); 7.21–8.05 (6H, m, C ₁₀ H ₆); 8.25 (1H, m, NCH); 9.10 (1H, d, (NCH) _{ppp}); 9.80 (1H, s, N ₄ CH); 12.74 (1H, s, OH)
12	2.50–2.70 (2H, m, (CH) _{2/ppp}); 5.26 (2H, s, CH ₂); 6.02 (1H, t, (CH) _{ppp}); 7.50–7.85 (5H, m, C ₆ H ₅); 8.10–8.80 (4H, m, C ₆ H ₄); 8.30 (1H, m, NCH); 9.10 (1H, d, (NCH) _{ppp}); 9.60 (1H, s, N ₄ CH)
13	2.50–2.75 (2H, m, (CH) _{2/ppp}); 4.99 (2H, s, CH ₂); 5.49 (1H, t, (CH) _{ppp}); 7.38–7.62 (5H, m, C ₆ H ₅); 7.81–8.35 (4H, m, C ₆ H ₄); 8.40 (1H, m, NCH); 8.90 (1H, d, (NCH) _{ppp}); 9.50 (1H, s, N ₄ CH); 13.10 (1H, s, COOH)

Kaplaushenko A. G., Dr.hab., Head of the Department of Physical and Colloidal chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Відомості про авторів:

Гуліна Ю. С., здобувач каф. фізколоїдної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Каплаушенко А. Г., д-р фарм. наук, доцент, зав. каф. фізколоїдної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Гулина Ю. С., соискатель каф. физколлоидной химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Каплаушенко А. Г., д-р фарм. наук, доцент, зав. каф. физколлоидной химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 26.10.2016

Після доопрацювання / Revised: 02.11.2016

Прийнято до друку / Accepted: 15.12.2016