

ХІМІЧНІ НАУКИ

Кривов'яз А.А.

учень II класу

*Ужгородської загальноосвітньої спеціалізованої
школи-інтернату з поглибленим вивченням окремих предметів*

Закарпатської обласної ради

Науковий керівник: Коваль Г.М.

доктор медичних наук, професор,

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

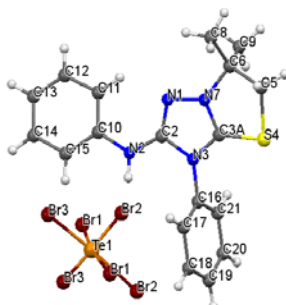
НОВІ АНТИГРИБКОВІ ПРЕПАРАТИ НА ОСНОВІ ТРИАЗОЛУ

Похідні п'ятичленного циклу 1,2,4-триазолу є важливим класом сполук у сучасній органічній хімії, адже цілий ряд їх похідних проявляють різноманітну біологічну активність, і вже використовуються в якості противірусних (рибавірин), протигрибкових (флуконазол), хелатуючих (деферасірокс), кардіологічних (тіотриазолін) та протиподагрових (лезінурад) препаратів. Похідні 1,2,4-триазолу доволі широко використовуються у медицині та фармації, що в першу чергу обумовлено низькою токсичністю даного класу сполук. Враховуючи вищенаведене, синтез нових похідних 1,2,4-триазолу так і дослідження їхньої біологічної активності є актуальною задачею.

Слід сказати, що саме по собі ядро 1,2,4-триазол-3-тіолу не проявляє антигрибкову активність. Задля надання такої активності сполукам, 1,2,4-триазол-3-тіол модифікують нітрофенільними, нітрофурановими та бромфенільними замісниками. При цьому треба враховувати, що від самого замісника буде залежати і активність, і токсичність цільової молекули. Найбільшу активність проявляли похідні, які містять динітрофенільний чи бромфенільний замісники.

В якості модельних об'єктів було синтезовано S-металільні похідні 1,2,4-триазол-3-тіолу з яких отримали гексабромотелуратні солі [1,3]гіазоло[3,2-b][1,2,4]триазол-7-ію **2**, **3** дією на триазольні тіоестери **1** гексабромотелуратною кислотою у середовищі оцтової кислоти.

Гексабромотелуратну кислоту готували розчиненням точної наважки діоксиду телуру у суміші оцтової кислоти та бромоводневої кислоти. Отримані кінцеві солі утворювалися у вигляді оранжевих кристалів. Результати елементного аналізу, даних ПМР та результати рентгеноструктурного дослідження вказують на утворення продукту солеподібної будови з циклізацією металільного замісника на другий атом нітрогену триазольного циклу та утворення позитивно-зарядженої системи [1,3]тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазол-7-ію (рис. 1). Аніон гексабромотелурату координується до катіону [1,3]тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазол-7-ію через атоми гідрогену метиленової групи SCH₂.



Empirical formula	C ₃₆ H ₃₈ Br ₆ N ₈ S ₂ Te
Formula weight <i>M_r</i> , a.m.u	1253.92
<i>T</i> , K	293(2)
λ (MoKα), Å	0.71073
Crystal system, space group	Tetragonal, P4 ₁ 2 ₁ 2
Unit cell dimensions (Å, °)	a=11.37(5), c=33.5(2)
Cell volume <i>V</i> , Å ³	4347.3(5)
<i>Z</i>	4
Calculated density <i>d_x</i> , g/cm ³	1.916
Absorption coefficient μ(MoKα), mm ⁻¹	6.332
<i>F</i> ₀₀₀	2416
Crystal size, mm	0.17x0.15x0.03
θ range for data collection, °	3.02 ≤ θ ≤ 19.2
Index ranges	-16 ≤ <i>h</i> ≤ 16, -14 ≤ <i>k</i> ≤ 16,
Reflections collected / unique	51748/6985
Completeness to 2θ = 25.99°, %	98.9
Transmission <i>T</i> _{max} / <i>T</i> _{min}	0.833/0.412
Refinement method	Full-matrix least-squares on <i>F</i> ² _{hkl}

Рис. 1. Дані рентгеноструктурного дослідження синтезованої солі 2
Джерело: власні результати авторів

Проведено теоретичне прогнозування біологічної активності синтезованих сполук програмою PASS, лікоподібності та токсичності програмою GUSAR (toxicity prediction). Визначено сполуку-лідера (2).

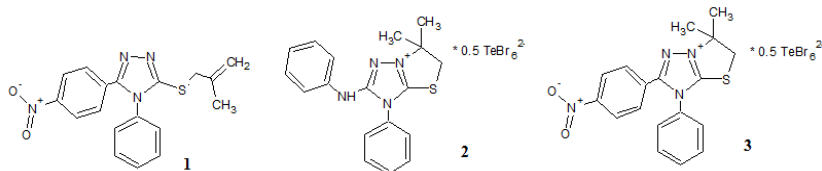


Рис. 2. Структурні формули синтезованих похідних триазолу

Джерело: власні результати авторів

Для експериментальної перевірки протигрибкової активності синтезованих сполук (1-3) по відношенню до музейних штамів мікроорганізмів дріжджових грибків, було використано штами *Candida albicans* CCM 885. Використані були рекомендації Європейського комітету для тестування чутливості до антимікробних препаратів (EUCAST) [1, с. 398].

Таблиця 1

**Мікробіологічного дослідження сполук 1-3
до *Candida albicans* CCM 885**

	Номер синтезованої сполуки			
	1	2	3	Флуконазол
Активність	-	++++	+++	++++

Примітка: «-» – суцільний ріст мікроорганізмів; «+++» – сильна антигрибкова активність, (16-25 мм зони затримки росту); «++++» – дуже сильна антигрибкова активність (більше 25 мм зони затримки росту).

Використовували стандартизовані диски з протигрибковими засобами для визначення чутливості диско-фузієм методом з робочим розчином вода:диметилсульфоксид (ДМСО) = 1:1 та концентрацією речовин 1-3 – 0,1%. Як видно, гексабромтелураатні солі проявляють значну антигрибкову активність, на рівні препарату флуконазол. Використали робочі розчини речовин 2, 3 для дезінфекції приміщень лікарень в яких лікують пацієнтів з COVID-19, встановили їх ефективність на рівні $\approx 93,6-97,5$ %. Розрахунок економічної

ефективності від використання даних сполук в якості дезінфікантів показав середній показник економії на рівні 38 900 грн.

Список використаних джерел:

1. M. Slivka, N. Korol, I. Rusyn, V. Lendel. Synthesis of [1,3]thiazolo [3,2-b][1,2,4]triazol-7-ium and [1,2,4]triazolo[5,1-b][1,3]thiazin-4-ium salts via regioselective electrophilic cyclization of 3-[(2-alken-1-yl)sulfanyl]-4H-1,2,4-triazoles. *Heterocyclic Communications*, 2015, 21(6), 397–401.