

УДК 547.002.1+547.789

Фізер М.М., наук.сп.; Соломон Н.І., асп.; Сливка М.В., к.х.н., доц.;
Хрипак Н.П., к.х.н., доц.; Лендел В.Г., д.х.н., проф.

ДОСЛІДЖЕННЯ СЕЛЕКТИВНОСТІ БРОМУВАННЯ АЛКЕНІЛЬНИХ ТІОЕТЕРІВ 3-МЕРКАПТО-1,2,4-ТРИАЗОЛУ

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», 88000, м. Ужгород, вул. Підгірна, 46
e-mail: mmfizer@rambler.ru

Наразі, все більше розвивається хімія гетероциклічних сполук, що обумовлено потребами сьогодення. Нами, як базовий метод синтезу було обрано електрофільну циклізацію – цей метод є надзвичайно перспективним через можливість одержувати різноманітні поліконденсовані, частково гідровані гетероциклічні системи [1].

В якості об'єктів дослідження було обрано речовини, які містять систему [1,2,4]триазолу та алкенілітїо фрагмент. Як було показано раніше, при галогенциклізації таких систем, утворюються похідні 5,6-дигідро-3Н-[1,3]тіазоло[3,2-*b*]триазолію або 1,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]тіазинія [2,3]. Цінність даних об'єктів зумовлена широким спектром біологічної активності [1]: протимікробною та антигрибковою діями [4-7], проявляють протизапальну [8-10] та антиконвульсійну активність [7, 11].

В попередніх роботах [2,3] було показано різну регіоселективність в реакції галогенування в залежності від природи алкенільного фрагменту, в той же час, природа Карбонових замісників в положеннях 4,5 не впливає на механізм проходження циклізації. З метою пояснення такої різниці між тіоетерами, та в подальшому можливості прогнозування перебігу реакції в залежності від обраного об'єкту, нами були проведені квантово-хімічні дослідження, результати яких і буде висвітлено нижче.

Відомо, що при бромованні алкенільних похідних на першій стадії проходить поляризація зв'язку Галоген-Галоген під впливом подвійного зв'язку ненасиченого фрагменту з подальшим утворенням бромонієвого катіону (схема 1). При подаль-

шій внутрішньомолекулярній циклізації відбувається S_N1 заміщення з утворенням циклу, і в залежності від будови перехідного стану, може утворюватися п'ятичленний або шестичленний цикли (схема 1).

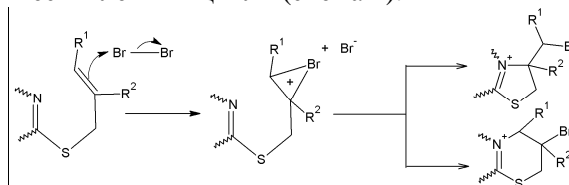


Схема 1.

Було досліджено реакцію бромовання модельних алкенілітїо заміщених триазолів **1-3** в середовищі льодяної оцтової кислоти. Як було показано, при бромциклізації триазолу **1** утворюється суміш продуктів **1a 1b** [2], але як домінуючий продукт було виділено продукт **1a**. Що ж до реакції бромовання триазолу **2**, то реакція проходить дуже швидко з утворенням лише одного продукту **2a**. При бромованні триазолу **3** селективно утворюється похідне 1,5,6,7-тетрагідро [1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]тіазинія **3b** [3].

Для пояснення такої відмінності у продуктах було проведено аналіз механізму проходження реакції.

Були проведені розрахунки теплот утворення проміжних бромонієвих комплексів, перехідних станів та можливих продуктів реакції. На схемі 2 наведені структури, де в дужках представлені розраховані енергії утворення в ккал/моль, та вказані відстані між атомом Нітрогену триазольного циклу та відповідного атому Карбону, в Å (схема 2).

Як видно з отриманих даних, при циклізації алілзаміщеного триазолу **1** і термодинамічно, і кінетично більш вигідним є утворення структури **1b**, що в незначній мірі суперечить експерименту, адже

враховуючи, що різниця в енергіях утворення між двома перехідними станами **TS-1a** та **TS-1b** складає всього 1.2 ккал/моль, то є можливість утворення обох продуктів, що і описано в попередній роботі [2].

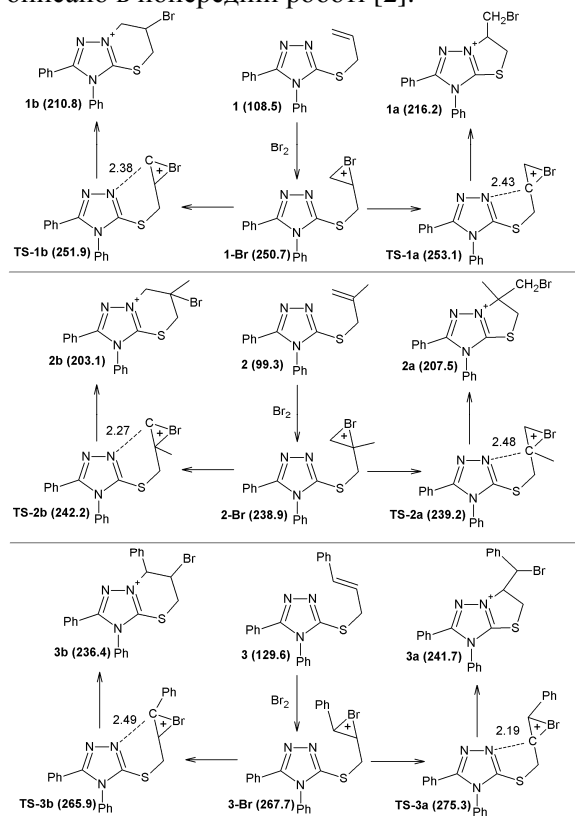


Схема 2.

Аналізуючи циклізацію триазолу **2**, можна відзначити, що утворення п'ятичленного циклу **2a** є кінетично більш вигідним. І дійсно, як описано [3], при проведенні синтезу швидкість реакції настільки велика, що реакційна суміш осмолнюється, тобто взаємодія проходить по менш енергетично затратному механізму через утворення перехідного стану **TS-2a** з енергією активації всього лише 0.3 ккал/моль, на противагу перехідному стану **TS-2b** де енергія активації складає 3.3 ккал/моль. З іншого боку, утворення продукту **2b** є термодинамічно більш вигідним – енергетичний ефект реакції складає 35.8 ккал/моль у порівнянні з 31.4 ккал/моль у випадку утворення **2a**.

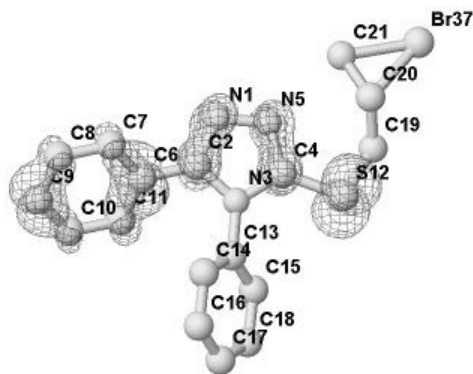
З отриманих теплот утворення, для реакції бромовання сполуки **3**, можна стверджувати, що так як теплота утворення перехідного стану **TS-3b** є меншою за теплоту утворення самого бромонієвого

катиону (енергія активації складає -0.8 ккал/моль), то реакція однозначно проходить з утворенням шестичленного циклу **3b**, без подолання енергетичного бар'єру, що є і кінетично і термодинамічно більш вигідним. Утворення сполуки **3a**, є дуже мало імовірним – енергія активації даного процесу складає 7.6 ккал/моль, що у порівнянні із енергією активації конкурентного процесу більша на 8.4 ккал/моль.

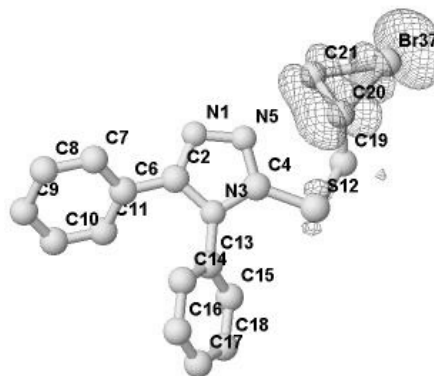
З наведених на схемі 2 відстаней між атомом Нітрогену та відповідним атомом Карбону, у випадку сполук **2** та **3**, більш вигідний перехідний стан має більшу відстань між атомами, які притягуються. І це зрозуміло, адже такий перехідний стан досягається за рахунок меншої енергетично невідповідної деформації вихідного бромонієвого комплексу. З цих міркувань можна відзначити, що у перехідних станах, які описують бромовання триазолу **1**, більша відстань між Нітрогеном та Карбоном у **TS-1a**, а отже перебіг такої реакції є хоч і не набагато, але більш вірогідним. Тобто, в даному випадку описана розрахункова модель механізму бромовання не дає змогу однозначно стверджувати про селективність реакції.

Крім «енергетичного» підходу до реакційної здатності сполук, існує ще відома теорія фронтальних молекулярних орбіталей [12]. Згідно з якою, вища заповнена молекулярна орбіталь (ВЗМО) донора (основи) взаємодіє з нижчою незаповненою молекулярною орбітальною (ННМО) акцептора (кислотою). У випадку проміжних сполук **1-Br**, **2-Br** та **3-Br** проходить реакція внутрішньо молекулярного нуклеофільного заміщення – S_Ni , тому ВЗМО та ННМО сполук будуть взаємодіяти між собою. На рис.1 зображені ВЗМО та ННМО сполук.

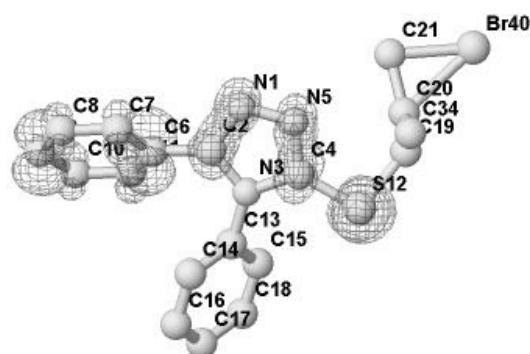
Однак, як видно, вклад у фронтальні молекулярні орбіталі роблять не окремі атоми, а цілі групи, тому однозначної картини взаємодії між атомами не спостерігається. Але врахувавши електростатичні сили які однозначно присутні у йонних реакціях, що розглядаються, можна судити про взаємне притягання або відштовхування тих чи інших атомів. У таблиці 1 представлені часткові заряди атомів які мають основний внесок у фронтальні молекулярні орбіталі.



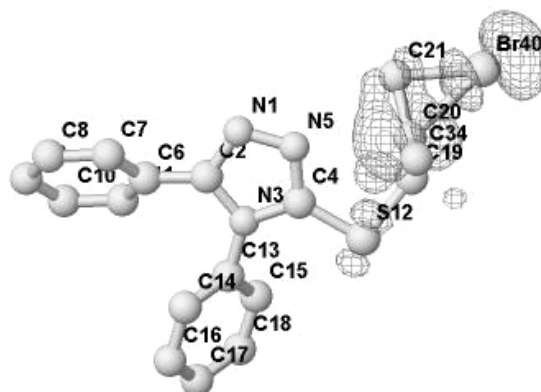
ВЗМО бромнієвого комплексу 1-Br



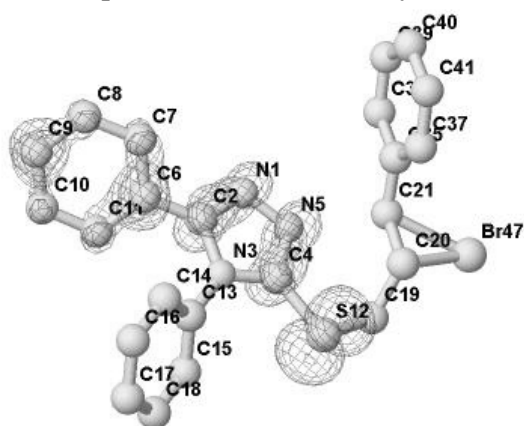
ННМО бромнієвого комплексу 1-Br



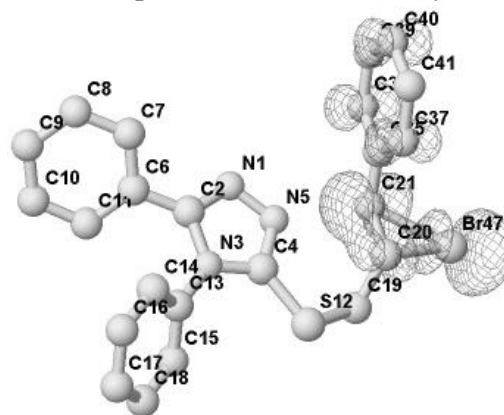
ВЗМО бромнієвого комплексу 2-Br



ННМО бромнієвого комплексу 2-Br



ВЗМО бромнієвого комплексу 3-Br



ННМО бромнієвого комплексу 3-Br

Рис. 1. ВЗМО та ННМО сполук 1-Br, 2-Br, 3-Br.

Так як ВЗМО є донором електронів, то найбільший негативний заряд вказує на найбільш реакційноздатний центр. Що ж до ННМО, яка є акцептором електронів, то саме атом з найбільшим позитивним зарядом буде найбільш реакційно здатним.

З таблиці видно, що атом Нітрогену N5 у всіх випадках має найменший заряд, тому проходить циклізація на триазольне кільце саме по атому N5. Аналізуючи часткові заряди на атомах C20, C21 та Br легко

помітити, що у випадку бромнієвого катіону 1-Br найбільший позитивний заряд в ННМО знаходиться на атомі C20, тобто найбільше взаємодіють атоми C20 та N5, тобто більш імовірним є утворення в якості кінцевого продукту похідного 5,6-дигідро-3H-[1,3]тіазоло[3,2-b]тріазолію 1a, що збігається з даними експерименту.

Таблиця 1. Часткові заряди на атомах, які роблять вагомий внесок в фронтальні молекулярні орбіталі (**N1-S12** – ВЗМО, **C20,C21 та Br** – ННМО)

	1-Br	2-Br	3-Br
N1	-0.201	-0.198	-0.195
C2	0.135	0.136	0.125
N3	-0.158	-0.155	-0.165
C4	-0.186	-0.197	-0.159
N5	-0.224	-0.224	-0.229
C6	-0.067	-0.067	-0.061
C7	-0.056	-0.056	-0.060
C8	-0.124	-0.124	-0.123
C9	-0.071	-0.070	-0.073
C10	-0.120	-0.120	-0.119
C11	-0.072	-0.071	-0.073
S12	0.416	0.436	0.360
C20	0.197	0.422	0.014
C21	0.009	-0.122	0.260
Br	0.064	-0.004	-0.051

Що ж до бромовання триазолу **2**, у проміжному бромонієвому катіоні **2-Br** у ННМО найбільший позитивний заряд знаходиться на також на атомі **C20**, тому як і в попередньому випадку утворюватиметься п'ятичленний цикл **2a**.

У проміжному катіоні **3-Br** у ННМО найбільший позитивний частковий заряд знаходиться на атомі **C21**, тому циклізація проходитиме з утворенням зв'язку **N5-C21** і як продукт було виділено похідне 1,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[5,1-b][1,3]тіазинію **3b**.

З вище наведених розрахунків можна відмітити, що енергетичний підхід у випадку бромовання триазолу **1** не дав однозначного напрямку реакції, що в принципі не суперечить експерименту, бо встановлено утворення двох ізомерів. Що ж до триазолів **2** та **3**, то даний метод абсолютно вірно дає змогу пояснювати та прогнозувати напрямок перебігу реакції. Метод фронтальних молекулярних орбіталей, у поєднанні з аналізом часткових зарядів на атомах дає однозначну відповідь щодо напрямку перебігу реакції і утворення основного продукту. Тому, враховуючи значно меншу затратність другого методу (менші витрати

комп'ютерного часу) та більшу точність, можна рекомендувати і подальше використання методу фронтальних орбіталей для вивчення перебігу іонних реакцій циклізації гетероциклічних сполук.

Експериментальна частина

Розрахунки були проведені з використанням програми MOPAC2012 [13, 14]. В якості розрахункового методу було використано напівемпіричний метод RM1 [15], такий вибір обумовлений дуже високою швидкістю напівемпіричних методів, крім того RM1 був розроблений спеціально для дослідження органічних сполук. Всі молекули були попередньо оптимізовані і всі, крім перехідних станів, не містили уявних частот коливання, що є підтвердженням основного стану і того що дані молекули не є «сідловини точками». Перехідні стани містили по одній уявній частоті, яка відповідала коливанням атомів у координатах проходження реакції. Для врахування ефекту розчинника була використана модель COSMO [16], так як вона реалізована в програмі MOPAC2012.

Список використаних джерел

1. Godoi B., Schumacher R. F., Zeni G. Synthesis of Heterocycles via Electrophilic Cyclization of Alkynes Containing Heteroatom. *Chem. Rev.* 2011,111, 2937-2980.
2. Usenko R.M., Slivka M.V., Lendel V.G. Electrophilic heterocyclization of 4,5-disubstituted 3-allylthio-4h-1,2,4-triazoles by the action of halogens. *Chem. Het. Comp.* 2011, 47(8), 1029-1036.
3. Усенко Р.М., Соломон Н.І., Сливка М.В., Ур Д.В., Товт М.Е., Хрипак Н.П., Фаринюк Ю.І., Лендел В.Г. Синтез солі s-триазоло-1,3-тіазинію й тіазоло-s-триазолію електрофільною бромциклізацією алкенільних тіоетерів 3-меркапто-1,2,4- триазолу. *Наукловий вісник Ужгородського ун-ту. Серія Хімія.* 2013, 30(2), 71-75.
4. Gaware V. M., Dighe N. S., Pattan S. R., Shinde H. V., Musmade D. S., Chavan P. A., Patel P. Thiazolo-Triazole a nucleus possessing range of pharmacological activities: A review. *Der Pharmacia Letter.* 2010, 2(2), 35-40.
5. Barbuceanu S.-F., Almajan G.L., Saramet I., Draghici C., Tarcomnicu A.I., Bancescu G.C. Synthesis, characterization and evaluation of antibacterial activity of some thiazolo[3,2-b]

- [1,2,4]triazole. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2009, 44, 4752-4757.
6. Mohan J., Kumar A. Condensed bridgehead nitrogen heterocyclic systems: Synthesis and antimicrobial activity of s-triazolo [3,4-b][1,3,4]thiadiazoles and s-triazolo [3,4-b][1,3,4]thiadiazines. *Ind. J. Het. Chem.* 2003, 13, 97-100.
7. Erol D.D., Calis U., Demirdamar R., Yulug N., Ertan M. Synthesis and biological activities of some 3,6-disubstituted thiazolo [3,2-b][1,2,4]triazoles. *J. Pharm. Sci.* 1995, 84, 462-465.
8. Zaharia M., Bogdan M., Chirtoc I., Matinca D. Heterocycles 18. Synthesis and evaluation of the antibacterial and antifungic potential of some 2-aryl-5-(1-R-3-aryl-Delta~2-pyrazolin-5-yl)-thiazolo[3,2-b][1,2,4] triazoles and 2-aryl-5-(3-aryl-Delta~2-isoxazolin-5-yl)-thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazoles. *Farmacia*, 2001, 49, 32.
9. Crisan O., Bojita M., Munoz T.V., Terencio M.C., Aguilar G.A., Zaharia V. Synthesis and pharmacological activity of some thiazolo[3,2-b] triazole derivatives. *Farmacia*, 2001, 49, 15.
10. Berk B., Aktay G., Yesilada E., Ertan M. Synthesis and pharmacological activities of some new 2-[1-(6-methoxy-2-naphthyl)ethyl]-6-(substituted)-benzylidene thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazole-5(6H)-one derivatives. *Pharmazie*, 2001, 56, 613.
11. Vijaya Raj K.K., Narayana B. The One Step Synthesis of 2-(2-Bromo-5-methoxyphenyl)-5-(3-arylidene)-1,3-thiazolo[3,2-b]1,2,4-triazol-6-(5H)-ones and the Evaluation of Anticonvulsant Activity. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*. 2006, 181, 1971.
12. Fukui K., Yonezawa T., Shingu H. A Molecular Orbital Theory of Reactivity in Aromatic Hydrocarbons. *The Journal of Chemical Physics*. 1952, 20(4), 722-725.
13. MOPAC2012, James J. P. Stewart, Stewart Computational Chemistry, Version 14.243W. web: <http://OpenMOPAC.net>
14. Maia J.D.C., Carvalho G.A.U., Manguera C.P. Jr., Santana S.R., Cabral L.A.F., Rocha G.B. GPU Linear Algebra Libraries and GPGPU Programming for Accelerating MOPAC Semiempirical Quantum Chemistry Calculations. *J. Chem. Theory Comput.* 2012, 8, 3072-3081.
15. Rocha G.B., Freire R.O., Simas A.M., Stewart J.J.P. RM1: A reparameterization of AM1 for H, C, N, O, P, S, F, Cl, Br, and I. *J. Comp. Chem.* 2006, 27, 1101.
16. Klamt A., Schüürmann G. COSMO: A new approach to dielectric screening in solvents with explicit expressions for the screening energy and its gradient. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*. 1993, 799-805.

Стаття надійшла до редакції: 25.09.2014.

INVESTIGATION OF SELECTIVITY OF BROMINATION OF 3-MERCAPTO-1,2,4-TRIAZOLE ALKENYL THIOETHERS

Fizer M.M., Solomon N.I., Slivka M.V., Khripak N.P., Lendel V.G.

It was investigated the main theoretical aspects of electrophilic heterocyclization of alkenyl thioethers of 3-mercapto-1,2,4-triazoles on example of bromination. We used the energetical model and method of frontier molecular orbitals for interpretation of experimental data early received by us. It was shown a good validation between experimental and theoretical calculation data for substituted alkenyl thioethers bromination only in course of usage of energetical calculation model. Than method of molecular orbitals gives good validation in course of all model substituted and unsubstituted alkenyl thioethers. That is why, we recommended to use method of frontier molecular orbitals for theoretical investigation of ionic cyclization for heterocyclic compounds.