

УДК 547.853.3+547.779.1+ 547.789.13 + 547.792.1 + 547.792

Король Н.І., н.с.; **Фізер М.М.**, к.х.н., доц.; **Сливка М.В.**, к.х.н., доц.;
Фаринюк Ю.І., к.х.н., доц.; **Маньо Н.П.**, к.х.н., доц.; **Лендел В.Г.**, д.х.н., проф.

ДОСЛІДЖЕННЯ ГАЛОГЕНУВАННЯ 3-(1-БУТЕНІЛ)ТІОЕТЕРІВ СИМЕТРИЧНИХ ТРИАЗОЛІВ

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»,
88000, м. Ужгород, вул. Підгірна, 46; e-mail: muonysko@gmail.com

В останні роки хімія триазолів та їх конденсованих гетероциклічних похідних отримали значну увагу завдяки їх синтетичному та ефективному біологічному значенню.

Було введено велику кількість 1,2,4-триазоловмісної циклічної системи у широкий спектр терапевтичних препаратів, які включають протизапальні, заспокійливі, протимікробні та протигрибкові засоби. Похідні 1,2,4-триазолу проявляють антимікотичну активність (флуконазол [1], ітраконазол [2], вориконазол [3]), є стимуляторами ЦНС [4]. Рибавірин [5] є відомим противірусним агентом; летрозол [6], антерозол [7] і ворозол [8] мають ядро 1,2,4-триазолу і дуже ефективні як інгібітори ароматази та антиестрогенні препарати.

Метод електрофільної гетероциклізації [9-16], який застосовується нами у дослідженнях став незамінним для синтезу біологічно-активних конденсованих гетероциклів, зокрема і 1,2,4-триазолів, та їх аналогів.

Метою даного дослідження є вивчення електрофільної гетероциклізації бутенільних тіопохідних 1,2,4-триазолу шляхом їхньої взаємодії із бромом, а також вивчення регіохімії процесу з використанням методів комп'ютерного моделювання, встановлення ймовірності для анелювання п'яти-, шести- або семичленного циклів.

В попередніх роботах [17-22] було встановлено, що електрофільна гетероциклізація ненасичених пропенільних й пропаргільних тіоетерів 1,2,4-триазолу відбувається регіоселективно з анелюванням п'яти- або шестичленного циклу, залежно від будови ненасиченого фрагменту. Слід зазначити, що значна кількість одержаних речовин є біологічно активними і проявляли антимікробну та фунгіцидну дію.

Так, в даному дослідженні було експериментально встановлено, що бромовання бутенільного тіоетеру **1** селективно призводить до анелювання насиченого циклу з утворенням єдиного продукту. Анелювання насиченого циклу в конденсованих солях було підтверджено спектрально. Так, в ПМР спектрах циклізованих продуктів відсутні сигнали бутенільного фрагменту, а саме протони біля sp^2 -гібридизованого карбону – дублет триплетів при 5.79 м.ч. та мультиплет при 4.98-5.14 м.ч. Натомість спостерігаються сигнали протону анелюваного тіазинового циклу в діапазоні 4.12-4.48 м.ч. та протонів екзоциклічної галогенметильної групи – при 3.16-3.22 м.ч. та 3.24-3.59 м.ч.

Для чіткого встановлення будови отриманих продуктів нами було проведено теоретичні розрахунки стійкості можливих продуктів циклізації. Тобто, для встановлення, який продукт є більш енергетично вигідним, нами було проведено квантово-хімічне дослідження. В якості досліджуваних об'єктів розглядалися катіони з шести- (**1**) або семичленным циклом (**2**). Оптимізацію геометрії проводили методом DFT PBE/6-311G**. Даний вибір обумовлений швидкістю розрахунків у випадку GGA функціоналів [23], а також наші попередні дослідження вказують на адекватність отриманих результатів у випадку даного методу [24, 25]. Для підтвердження одержання справжніх мінімумів, для отриманих геометрії розраховувався Гаусіан – він не містив уявних частот. Розрахунки повної DFT енергії проводили у більшому базисі – 6-311++G(2d,2p) з трьома різними функціоналами: PBE [26], PBE0 [27], B3LYP [28]. Для врахування впливу оцтової кислоти, як

розчинника, використовували модель COSMO [29]. Слабкі дисперсійні взаємодії враховували за допомогою D3 поправки Грімме [30, 31]. Повну енергію системи з урахуванням термодинамічної поправки на

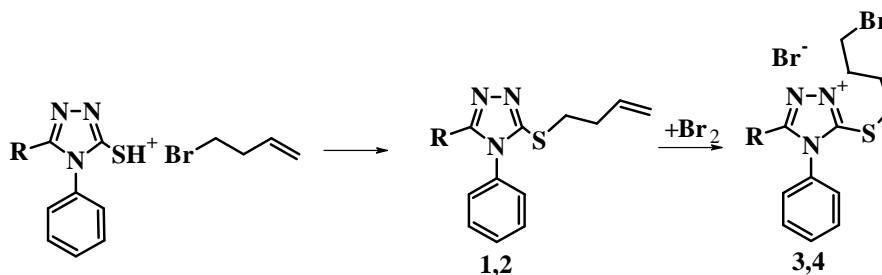
вільну енергію Гіббса при 293 К розраховували за рівнянням:

$$E_{\text{TOTAL}} = E_{\text{DFT}} + G_{\text{CORR}} + E_{\text{COSMO}} + E_{\text{D3}}$$

Таблиця 1. Розраховані енергетичні характеристики розглянутих систем **1** та **2**. E_{DFT} параметр приведено в атомних одиницях, всі інші у ккал/моль

	Енергія	1	2	Різниця
	G_{CORR}	162.38	162.41	-0.02
PBE	E_{DFT}	-3831.11	-3831.10	0.00
	E_{COSMO}	-48.85	-48.55	-0.30
	E_{D3}	-37.38	-37.51	0.13
	E_{TOTAL}	-2403980.09	-2403976.80	-3.29
PBE0	E_{DFT}	-3824.35	-3824.34	0.00
	E_{COSMO}	-48.93	-48.54	-0.39
	E_{D3}	-33.52	-33.69	0.17
	E_{TOTAL}	-2399734.90	-2399731.94	-2.96
B3LYP	E_{DFT}	-3827.21	-3827.21	0.00
	E_{COSMO}	-47.80	-47.33	-0.47
	E_{D3}	-63.38	-63.64	0.27
	E_{TOTAL}	-2401561.43	-2401558.71	-2.72

Схема 1



Як видно з табл. 1, при різних теоретичних методах, шестичленний цикл є більш термодинамічно стабільним на 2.72–3.29 ккал/моль. Враховуючи ці величини, згідно з розподілом Больцмана, ізомер **2** може утворюватися в кількості 0.4-1.0%.

Експериментальна частина

Сpektри ЯМР виміряно на спектрометрі Mercury-400 з робочою частотою для ^1H 400 МГц. Точки топлення вимірювали на приладі Stuart Melting Point 30. Елементний аналіз проводили на приладі Elementar Vario MICRO.

DFT розрахунки проводили у програмі PRIRODA 15 [32]. Для розрахунку енергії сольватації використовували програму

ddCOSMO [33, 34]. D3 поправку розраховували з відповідною програмою dftd3 [30].

Методика синтезу тіоетеру 1

До 10 ммоль триазолу розчиняють в 20 мл етанолу з додаванням 10 ммоль гідроксиду калію при нагріванні. 12 ммоль бутеніл броміду в 5 мл етанолу додають до розчину триазолу. Суміш кип'ятять протягом 1 години. Після охолодження осад фільтрують, промивають водою, кристалізують з етанолу.

3-(бут-3-ен-1-ілсульфаніл)-4,5-дифеніл-4H-1,2,4-триазол 1. Вихід 93%. $T_{\text{топл}}$ 133-135°C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.58 – 7.49 (м, 3H), 7.44 – 7.27 (м, 7H), 5.79 (дт, $J = 16.9, 10.3, 6.6$ Гц, 1H), 5.14 – 4.98 (м, 2H), 3.22 (т, $J = 7.2$ Гц, 2H), 2.45 (д, $J = 7.1$ Гц, 2H). Вирахувано для $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{S}$, %: С 70.14; Н

5.01; N 13.92; S 10.93. Знайдено, %: C 70.33; H 5.57; N 13.67; S 10.43.

3-(бут-3-ен-1-ілсульфаніл)-5-(2-хлорфеніл)-4-феніл-4Н-1,2,4-триазол 2. Вихід 91%. $T_{\text{топл}}$ 140-142°C. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.58 – 7.49 (м, 3H), 7.44 – 7.27 (м, 7H), 5.79 (дт, J = 16.9, 10.3, 6.6 Гц, 1H), 5.14 – 4.98 (м, 2H), 3.22 (т, J = 7.2 Гц, 2H), 2.45 (д, J = 7.1 Гц, 2H). Вирахувано для C₁₈H₁₇N₃S, %: C 70.14; H 5.01; N 13.92; S 10.93. Знайдено, %: C 70.33; H 5.57; N 13.67; S 10.43.

Загальна методика синтезу солей

2,3-дифеніл-3,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[5,1-б][1,3]тіазинуму 2-б

До 10 ммоль вихідного тіоетеру **1** розчиненого в льодяній оцтовій кислоті, прикапують еквімолярну кількість розчину бромю. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 24 годин, осад фільтрують і промивають оцтовою кислотою.

7-(бромометил)-2,3-дифеніл-3,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[5,1-б][1,3]тіазин-8-іум бромід 3. Вихід 88%. $T_{\text{топл}}$ 167-168°C. $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.57 – 7.24 (м, 10H), 5.92 – 5.68 (м, 1H), 5.07-4.99 (м, J = 19.4, 13.5 Гц, 1H), 4.27 – 4.19 (дд, 1H), 3.96-3.86 (м, J = 22.9, 11.6 Гц, 1H), 3.59 (с, 1H), 3.20 (т, J = 7.2 Гц, 1H), 2.72 (д, J = 7.0 Гц, 1H). Вирахувано для C₁₈H₁₇Br₂N₃S, % C 44.91; H 4.02; Br 35.05; N 9.08; S 6.94. Знайдено, %: C 45.16; H 3.12; Br 35.34; N 9.29; S 7.09.

7-(бромометил)-2-(2-хлорофеніл)-3-феніл-3,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[5,1-б][1,3]тіазин-8-іум бромід 4. Вихід 79%. $T_{\text{топл}}$ 172-174°C. $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.57 – 7.24 (м, 10H), 5.92 – 5.68 (м, 1H), 5.07-4.99 (м, J = 19.4, 13.5 Гц, 1H), 4.27 – 4.19 (дд, 1H), 3.96-3.86 (м, J = 22.9, 11.6 Гц, 1H), 3.59 (с, 1H), 3.20 (т, J = 7.2 Гц, 1H), 2.72 (д, J = 7.0 Гц, 1H). Вирахувано для C₁₈H₁₇Br₂N₃S, %: C 44.91; H 4.02; Br 35.05; N 9.08; S 6.94. Знайдено, %: C 45.16; H 3.12; Br 35.34; N 9.29; S 7.09.

Список використаних джерел

1. Tsukuda T., Shiratori Y., Watanabe M. Modeling, synthesis and biological activity of novel antifungal agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1998, 8, 1819–1824.
2. Oakley K., Moore C., Denning D. In vitro activity of SCH-56592 and comparison with activities of

Amphotericin B and Itraconazole against *Aspergillus* spp. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997, 41, 1124–1126.

3. Espinel-Ingroff A. In vitro activity of the new triazole Voriconazole (UK-109,496) against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and common and emerging yeast pathogens. *J. Clin. Microbiol.* 1998, 36, 198–202.

4. Hirai H., Sugimoto H., Ishiba T. Synthesis and biological activity of (3,5-disubstituted-1H-1,2,4-triazol-1-yl) benzophenone derivatives. *J. Heterocycl. Chem.* 1982, 19, 1363–1369.

5. Witkowski J., Robins R., Sidwell R., Simon L. Design, synthesis, and broad spectrum antiviral activity of 1- β -D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide and related nucleosides. *J. Med. Chem.* 1972, 15, 1150–1154.

6. Bhatnagar A., Hausler A., Schieweck K. Highly selective inhibition of estrogen biosynthesis by CGS 20267, a new non-steroidal aromatase inhibitor. *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.* 1990, 37, 1021–1027.

7. Plourde P., Dyroff M., Dukes M. Arimidex: A potent and selective fourth-generation aromatase inhibitor. *Breast Cancer Research and Treatment.* 1994, 30, 103–111.

8. Wouters W., De Coster R., Krekels M. R 76713, a new specific non-steroidal aromatase inhibitor. *J. Steroid Biochem.* 1989, 32, 781–788.

9. Kut M., Onysko M., Lendel V. Heterocyclization of 5,6-disubstituted 3-alkenyl-2-thioxothieno[2,3-d]pyrimidin-4-one with p-alkoxyphenyltellurium trichloride. *Heterocycl. Commun.* 2016, 22, 347–350.

10. Onysko M., Lendel V. Haloheterocyclization of 2-methylallyl(propargyl)-thioquinoline-3-carbaldehydes. *Chem. Heterocycl. Comp.* 2009, 45, 853–855.

11. Onysko M., Filak I., Lendel V. Halogeno-heterocyclization of 2-(allylthio)-quinolin-3-carbaldehyde and 2-(propargylthio)-quinolin-3-carbaldehyde. *Heterocycl. Commun.* 2016, 22, 295–299.

12. Ernst S., Jelonek S., Sieler J., Schulze K. 4-Methylallyl substituted 1,2,4-triazoline-3-thiones as a source of N-bridgehead heterocycles. *Tetrahedron.* 1996, 52, 791–798.

13. Fizer M., Slivka M., Rusanov E., Turov A., Lendel V. [1,3]Thiazolo[2',3':3,4][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidines – a new heterocyclic system accessed via bromocyclization. *J. Heterocycl. Chem.* 2015, 52, 949–952.

14. Khripak S., Slivka M., Vilkov R., Usenko R., Lendel V. Regioselectivity of the monohalogenation of 4-allyl-3-allylamino-1,2,4-triazole-5-thione. *Chem. Heterocycl. Comp.* 2007, 43, 781–785.

15. Slivka M., Khripak S., Britsun V., Staninets V. Stereoselective synthesis of (E)-halomethylidene[1,3]thiazolo[3,2-a]thieno[3,2-e]pyrimidinium and analogous [1,3]oxazolo[3,2-a]thieno[3,2-e]pyrimidinium halides starting from 3-N-substituted

- 2-propargylthio(oxy)thieno [2,3-d]pyrimidin-4-ones. *Russ. J. Org. Chem.* 2000, 36, 1033–1038.
16. Usenko R., Slivka M., Lendel V. Electro-philic heterocyclization of 4,5-disubstituted 3-allylthio-4H-1,2,4-triazoles by the action of halogens. *Chem. Heterocycl. Comp.* 2011, 47, 1029–1036.
17. Slivka M., Korol N., Pantyo V., Baumer V., Lendel V. Regio- and stereoselective synthesis of [1,3]thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-7-ium salts via electrophilic heterocyclization of 3-Spropargylthio-4H-1,2,4-triazoles and their antimicrobial activity. *Heterocycl. Commun.* 2017, 23, 109–114.
18. Патент № 114460 (Україна), МПК А61К 31/4196, А61К 33/04, А61Р 31/04, А61Р 31/10. Застосування селено- й телуровмісних похідних 1,2,4-триазол-3-тіолу як бактерицидів та фунгіцидів. Король Н.І., Пантьо В.В., Сливка М.В., Кривов'яз А.О., Коваль Г.М., Лендел В.Г. Опубліковано бюлетень № 11 від 12.06.2017.
19. Mikhailo Slivka, Nataliya Korol, Ivan Rusyn, Vasyl 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-S-alkenylthio-4H-1,2,4-triazoles. *Heterocycl. Commun.* 2015, 21(6), 397–401.
20. Фізер М.М., Соломон Н.І., Сливка М.В., Хрипак Н.П., Лендел В.Г. Дослідження селективності бромовання алкенільних тіоетерів 3-меркапто-1,2,4-триазолу. *Наук. вісник Ужгород. ун-ту. (Сер. Хімія).* 2014, 1(31), 52–56.
21. 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 солей s-триазоло-1,3-тіазинію й тіазоло-s-триазолію електрофільною бромциклізацією алкенільних тіоетерів 3-меркапто-1,2,4-триазолу. *Наук. вісник Ужгород. ун-ту. (Сер. Хімія).* 2013, 2(30), 71–75.
22. Патент № 112301 (Україна), МПК С07 D 249/08, С12 Q 1/18, С12 R 1/00. Застосування селено- й телуровмісних похідних 1,2,4-триазол-3-тіолу як бактерицидів та фунгіцидів. Король Н.І., Пантьо В.В., Сливка М.В., Кривов'яз А.О., Коваль Г.М., Лендел В.Г. Опубліковано бюлетень № 23 від 12.12.2016.
23. Laikov D.N. Fast evaluation of density functional exchange-correlation terms using the expansion of the electron density in auxiliary basis sets. *Chem. Phys. Lett.* 1997, 281, 151–156.
24. Bevziuk K., Chebotarev A., Snigur D., Bazel Y., Fizer M., Sidey V. Spectrophotometric and theoretical studies of the protonation of Allura red AC and Ponceau 4R. *J. Mol. Struct.* 2017, 1144, 216–224.
25. Fizer M., Sidey V., Tupys A., Ostapiuk Yu., Tymoshuk O., Bazel Ya. On the structure of transition metals complexes with the new tridentate dye of thiazole series: Theoretical and experimental studies. *J. Mol. Struct.* 2017, 1149, 669–682.
26. Perdew J.P., Burke K., Ernzerhof M. Generalized gradient approximation made simple. *Phys. Rev. Lett.* 1996, 77, 3865–3868.
27. Adamo C., Barone V. Toward reliable density functional methods without adjustable parameters: The PBE0 model. *J. Chem. Phys.* 1999, 110, 6158–6170.
28. Becke A.D. A new mixing of Hartree-Fock and local density functional theories. *J. Chem. Phys.* 1993, 98, 1372–1377.
29. Klamt A., Schuurmann G. COSMO: a new approach to dielectric screening in solvents with explicit expressions for the screening energy and its gradient. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 1993, 2(5), 799–805.
30. Grimme S., Antony J., Ehrlich S., Krieg H. A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu. *J. Chem. Phys.* 2010, 132, 154104.
31. Grimme S., Ehrlich S., Goerigk L. Effect of the damping function in dispersion corrected density functional theory. *J. Comput. Chem.* 2011, 32, 1456–1465.
32. Laikov D.N., Ustynyuk A.Yu. PRIRODA-04: a quantum-chemical program suite. New possibilities in the study of molecular systems with the application of parallel computing. *Russ. Chem. Bull.* 2005, 54, 820–826.
33. Cancès E., Maday Y., Stamm B. Domain decomposition for implicit solvation models. *J. Chem. Phys.* 2013, 139, 054111.
34. Lipparini F., Stamm B., Cancès E., Maday Y., Mennucci B. Fast domain decomposition algorithm for continuum solvation models: Energy and first derivatives. *J. Chem. Theory Comput.* 2013, 9, 3637–3648.

Стаття надійшла до редакції: 07.11.2017.

INVESTIGATION OF HALOGENATION OF 3-(1-BUTENYL)THIOETHERS OF SYMMETRIC TRIAZOLES

Korol N., Fizer M., Slivka M., Farinjuk U., Manjo N., Lendel V.

Chemistry of 1,2,4-triazoles has developed for the last years because of their wide usage in industry and medicine. Electrophilic heterocyclization is one of the main method for synthesis of condensed symmetric heterocyclic compounds. In our previous works we has investigated the electrophilic heterocyclization of allyl-, metallyl-, cynamyl- and propargyl thioethers of 1,2,4-triazoles and some of them were found as biologically active with antibacterial and fungal action. In this work we have investigated the halogenation of 3-(1-butenyl)thioethers of 1,2,4-triazoles was investigated. DFT calculations of halogenation has provided the formation of thiazynium ring. The annulation of six-member rind and formation of triazolothiazynium salts were proved by NMR spectra.