

УДК 547.792.1 : 547.859.1 : 541.428.4

<sup>1</sup>Фізер М.М., к.х.н., доц.; <sup>1,2</sup>Фізер О.І., м.н.с.; <sup>1</sup>Сливка М.В., к.х.н., доц.;  
<sup>1</sup>Балог І.М., к.х.н., доц.; <sup>1</sup>Кривов'яз А.О., к.х.н., доц.; <sup>2</sup>Марійчук Р.Т., к.х.н., доц.;  
<sup>1</sup>Лендел В.Г., д.х.н., проф.

## ДОСЛІДЖЕННЯ РЕАКЦІЙНОЇ ЗДАТНОСТІ НОВОЇ ТРИЦИКЛІЧНОЇ СИСТЕМИ [1,3]ТІАЗОЛО[2',3':3,4][1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-*a*]ПРИМІДИНУ

<sup>1</sup>ДВНЗ «Ужгородський національний університет», 88000, Україна, м. Ужгород,  
 вул. Підгірна, 46; e-mail: max.fizer@uzhnu.edu.ua

<sup>2</sup>Пряшівський університет в Пряшеві, 08116, Словаччина, м. Пряшів, вул. 17-го Листопада, 1

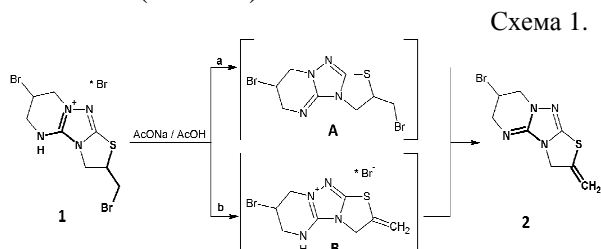
Похідні [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідину проявляють протипухлинну [1], анти-вірусну [2], гербіцидну [3] та фунгіцидну [2] активності. Також відомо, що заміщені [1,3]тіазоло[1,2,4]триазоли володіють широким спектром біологічної активності: бактерицидна та фунгіцидна [4-8], проти-запальна [9-11], туберкулоостатична [12], а також зменшують імовірність виникнення подагри [11].

Нами було синтезовано нову трициклічну сполуку 7-бromo-2-(бромометил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,3]тіазоло[2',3':3,4][1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-9-ій бромід, яка містить обидві вищезгадані конденсовані системи [12]. Наявність двох зв'язків C-Br у частково гідрованих циклах, робить цю систему цікавою як для функціоналізації з метою введення певних фармакофорних груп, так і використання її в якості модельного об'єкту для дослідження реакційної здатності двох різних атомів галогену й регіоселективності перебігу реакції з нуклеофільними реагентами. В роботі [12] описано реакцію з ацетатом натрію у середовищі оцтової кислоти, в якій селективно утворювався 7-бromo-2-метиліден-2,3,7,8-тетрагідро-6*H*-[1,3]тіазоло[2',3':3,4][1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин. Тобто, проходила реакція елімінування гідроген броміду з бромометильного фрагменту в тіазольному циклі та з гуанідинієвого фрагменту (схема 1). В той час, як, здавалося б більш реакційно здатний бром в піридинієвому фрагменті не відщеплювався і не заміщувався.

З метою пояснення саме такого селективного перебігу реакції елімінування нами було проведено комплекс теоретичних розрахунків за допомогою методів квантової хімії, які дали чітку відповідь на дане питання регіоселективного елімінування.

### Результати та їх обговорення

Продукт реакції елімінування **2**, як вже було згадано, утворюється внаслідок відщеплення двох молекул гідроген броміду. Експериментально встановити послідовність відщеплення нам не вдалося, хоча можна припустити, що на першій стадії проходить депротонування гуанідинієвого фрагменту за шляхом **a** (Схема 1).



Для встановлення більш імовірного шляху перебігу розглянутої реакції було використано аналіз молекулярних орбіталей (МО), функції Фукуї (ФФ) [13], та електростатичного потенціалу (ЕСП) [14].

Першим етапом нашого дослідження було проведення оптимізації геометрії катіону сполуки **1** (Схема 1). Вихідні геометричні параметри катіону було взято з рентгеноструктурного дослідження описаного в літературі [12]. Далі, геометрія катіону сполуки **1** була розрахована теоретично. На

рис. 1 представлено порівняння оптимізованої та експериментальної структур з накладанням всіх атомів окрім Гідрогену, середньоквадратичне відхилення складає всього 0.0312.

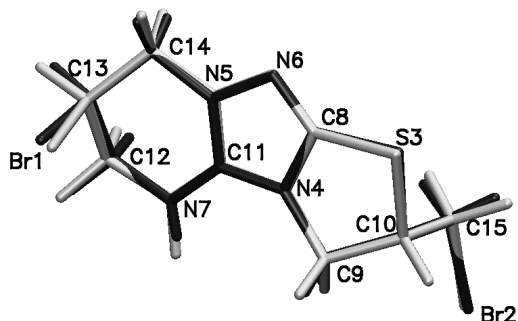


Рис. 1. Порівняння теоретичної (біла) та експериментальної (чорна) структур катіону сполуки **1**. RMSD=0.0312.

Потрібно відмітити, що обраний теоретичний метод адекватно описує досліджувану структуру. А саме: експериментальна довжина зв'язку **Br1-C13** складає 1.964(5) Å, а розрахована – 1.969 Å, у випадку **Br2-C15** зв'язку експериментальне та розраховане значення довжини складають 1.962(5) Å та 1.960 Å відповідно. Експериментальні довжини зв'язків у гуанідиновому фрагменті складають 1.335(6) Å, 1.335(5) Å та 1.304(6) Å для **N4-C11**, **N5-C11** та **N7-C11** відповідно. Розраховані значення мають близькі значення: 1.359 Å, 1.355 Å та 1.342 Å відповідно. Дуже близькі значення довжин зв'язків у гуанідиновому фрагменті свідчать про делокалізацію позитивного заряду по всьому фрагменту.

Згідно з теорією ЖМКО [15] та теоремою Клопмана [16], жорсткі-жорсткі взаємодії є обумовлені електростатичними силами, тоді як м'які-м'які взаємодії є орбітально залежними і добре описуються функцією Фукуї. Для пояснення реакції сполуки **1** або **В** з ацетатом натрію, нам потрібно в більшій мірі розглядати ЕСП для опису саме жорстких-жорстких взаємодій, так як проходить взаємодія жорсткого N-катіону з жорстким O-аніоном. А у випадку сполуки **А** потрібно розглядати і інші реакційні дескриптори (МО, ФФ), крім того, це дасть змогу прогнозувати реакції модельного з іншими нуклеофілами. Ми стикалися необхідністю враховувати

дескриптори для обох типів взаємодій для адекватного опису селективності комплексоутворення [17].

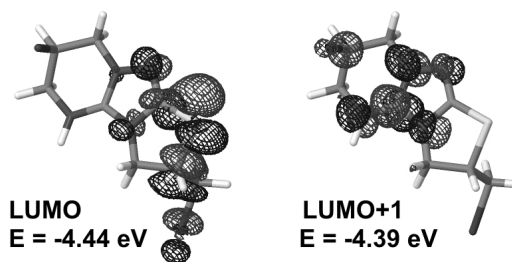


Рис. 2. LUMO та LUMO+1 для катіону сполуки **1**.

Аналіз фронтальних МО дає відповідь на питання про найбільш реакційні центри у молекулі. Так як нас цікавить взаємодія із нуклеофілами, то і аналізувати потрібно вільні МО, а саме LUMO та LUMO+1. Видно (рис. 2), що LUMO зосереджена на тіазоліновому фрагменті, і це вказує на більшу імовірність перебігу реакції елімінування. Однак, різниця між LUMO та LUMO+1 складає всього 0.05 eV (~1 ккал/моль), що є меншим за точність DFT методів, і тому цей метод не дає однозначної відповіді в даному випадку.

Функція Фукуї (рис. 3) вказує на активність бромометилтіазольного фрагменту у реакціях із м'якими нуклеофільними реагентами. Також, у незначній мірі можлива участь гуанідинієвого фрагменту, але Бром в піридинієвому циклі є порівняно неактивним.

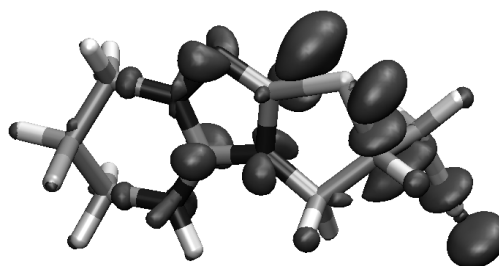


Рис. 3. Функція Фукуї для нуклеофільної атаки сполуки **1**.

Електростатичний потенціал чітко вказує на перебіг реакції депротонування. Найбільше значення ЕСП (135.30 ккал/моль) спостерігається біля N-H протону піридинієвого циклу (рис. 4). Наступний максимум знаходиться біля Нітрогену того ж фрагменту і має значення 110.68 ккал/моль, що додатково вказує на перебіг реакції депротонування по шляху **а** (рис. 1).

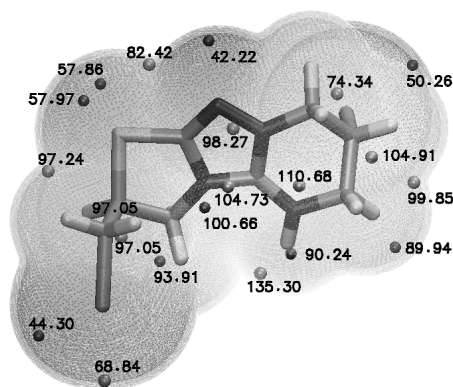


Рис. 4. ЕСП сполуки **1** з екстремумами (ккал/моль).

Наступним етапом нашого дослідження було проведення оптимізації геометрії сполуки **A** (Схема 1). Потрібно відмітити збільшення довжин вище наведених зв'язків. Так розрахована довжина зв'язку **Br1-C13** складає 1.987 Å, а **Br2-C15** зв'язку – 1.972 Å. Суттєво змінилися довжини зв'язків у гуанідиновому фрагменті:  $d(\text{N4-C11}) = 1.397 \text{ \AA}$ ,  $d(\text{N5-C11}) = 1.397 \text{ \AA}$ , а  $d(\text{N7-C11}) = 1.290 \text{ \AA}$ . Тобто чітко прослідковується утворення одинарних зв'язків у триазольному циклу, тоді як **N7-C11** зв'язок є подвійним.

LUMO сполуки **A** зосереджена на бромометилтіазольному фрагменті, і це вказує на більшу імовірність перебігу як реакцій елімінування або заміщення саме по цьому фрагменту (рис.5). LUMO+1 також знаходиться на цьому фрагменті, а LUMO+2 вже знаходиться в області Br1 піримідинового циклу. Однак різниця в енергіях між LUMO+2 та LUMO складає аж 0.71 eV (~68.5 ккал/моль), що є дуже великою різницею і вказує на неможливість перебігу реакції за участю броду **Br1**.

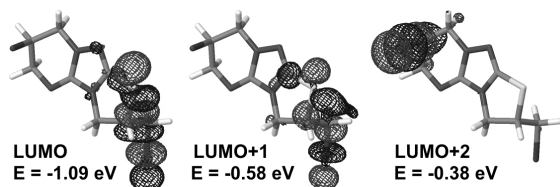


Рис. 5. LUMO, LUMO+1 та LUMO+2 сполуки **A**.

Функція Фукуї у випадку сполуки **A** (рис. 6) вказує на активність обох атомів броду у реакціях з м'якими нуклеофілами. Хоча реакція по тіазольному фрагменту є дещо більш імовірною.

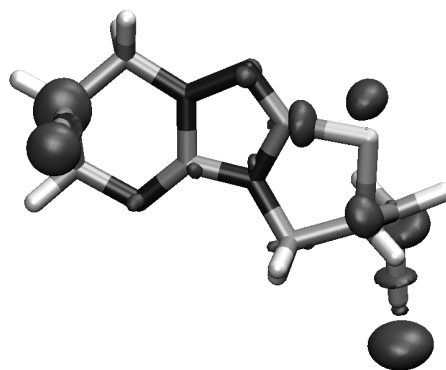


Рис. 6. Функція Фукуї для нуклеофільної атаки сполуки **A**.

Аналіз електростатичного потенціалу сполуки **A** чітко вказує на перебіг реакції елімінування гідрогенбродиду від тіазольного циклу (рис. 7). Так, найбільші значення ЕСП (29.68 та 27.39 ккал/моль) знаходяться біля S-C-N протону тіазольного циклу. Наступний максимум знаходить біля бромометильної групи і може визначати перебіг реакції у випадку заміщення м'якими нуклеофілами.

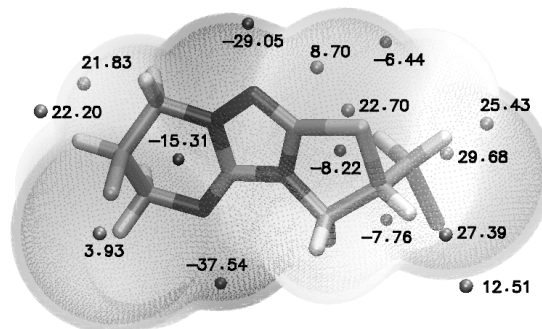


Рис. 7. ЕСП сполуки **A** з екстремумами (ккал/моль).

### Експериментальна частина

Початкову геометрію для сполук **1** та **A**, генерували в програмі Avogadro [18]. Проводили оптимізацію геометрії з використанням DFT функціоналу PBE [19] в базисі def2-SVP [20]. Вибір даного функціоналу обумовлений нашими попередніми дослідженнями [21, 22]. Хвильові функцію для аналізу МО, ФФ та ЕСП були розраховані з використанням функціоналу B3LYP [23] в базисі 6-311G\*\* [24, 25]. Оптимізація геометрії та розрахунок хвильових функцій проводили в програмі PRIRODA [26]. Аналіз хвильових функцій

проводили програмою Multiwfn [27]. Візуалізація здійснена в програмах VMD [28] та Jmol [29].

### Висновки

Розглянута структура 7-бромо-2-(бромометил)-2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,3]тіазоло[2',3':3,4][1,2,4]тріазоло[1,5-а]піримідин-9-ій броміду **1** містить три атоми Бромю, які проявляють різну реакційну здатність, що було підтверджено раніше експериментально, та пояснено теоретично методами квантової хімії у даній роботі. Зокрема, аналіз електростатичного потенціалу розрахованого методом B3LYP/6-311G\*\* чітко вказує на більшу реакційну здатність, у реакціях з жорсткими нуклеофілами, бромометильної групи у тіазолоіновому циклі у порівнянні з бромом у частково гідрованому піримідиновому циклі. Крім того, аналіз молекулярних орбіталей та функції Фукуї вказує також більшу активність бромометильної групи і у реакціях з м'якими нуклеофілами, однак заміщення іншого бромю також можливе. Всі ці отримані теоретичні дані свідчать про можливість селективної експериментальної модифікації розглянутої нової трициклічної системи, що в свою чергу, є без сумніву, цікавим для синтетичної та фармацевтичної хімії.

Дослідження частково виконані за підтримки Міжнародного Вишеградського фонду (ID 51700627).

### Список використаних джерел

- Zhang N., Ayril-Kaloustian S., Nguyen T., Afragola J., Hernandez R., Lucas J., Gibbons J., Beyer C. Synthesis and SAR of [1,2,4]thiazolo[1,5-a]pyrimidines, a class of anticancer agents with a unique mechanism of tubulin inhibition. *J. Med. Chem.* 2007, 50, 319–327.
- Qizhong X., Xuanfu L., Junhu L., Liang B., Xiaoping B. Synthesis and bioactivities of novel 1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives containing 1,2,4-triazole-5-thione Schiff base unit. *Chin. J. Org. Chem.* 2012, 32, 1255–1260.
- Kleschick W.A., Costales M.J., Dunbar J.E., Meikle R.W., Monte W.T., Pearson N.R., Snider S.W., Vinogradoff A.P. New herbicidal derivatives of 1,2,4-triazolo [1,5-a] pyrimidine. *Pestic. Sci.* 1990, 29, 341–355.
- 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. Heterocycl. Chem.* 2001, 11, 71–74.
- Mohan J. Heterocyclic systems containing bridgehead nitrogen atom: Synthesis and bioactivity of 3-(2-thienyl)-s-triazolo[3,4-b] [1,3,4]thiadiazole, 2-(2-thienyl)thiazolo[3,2-b]-s-triazole and isomeric 3-(2-thienyl)-thiazolo[2,3-c]-s-triazole. *Ind. J. Chem.* 2003, 42B, 401–404.
- Mohan J., Kumar A. Bridgehead nitrogen heterocyclic systems: Synthesis and antimicrobial activity of imidazo [2,1-b]-1, 3, 4-thiadiazolo [2,3-c]-s-triazoles and s-triazolo [3,4-b]-1,3,4-thiadiazoles. *Ind. J. Heterocycl. Chem.* 2003, 12, 189–192.
- 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-S-propargylthio-4H-1, 2, 4-triazoles and their antimicrobial activity. *Heterocycl. Commun.* 2017, 23(2), 109–113.
- 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.
- Crisan O., Bojita M., Munoz T.V., Terencio M.C., Aguilar G.A., Zaharia V. Synthesis, characterisation and pharmacological activity of some thiazolo [3, 2-b] 1,2,4-triazole derivatives. *Farmacia-Bucuresti.* 2001, 49(5), 15–22.
- Фізер М.М., Балаж К., Сливка М.В., Коваль Г.М., Лендел В.Г. Синтез і біологічна активність нових Se-, Te-вмісних похідних тіазолотріазолу. *Наук. вісник Ужгород. ун-ту (Сер. Хімія).* 2013, 29(1), 50–54.
- 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, 613–616.
- 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. Heterocyclic Chem.* 2015, 52, 949–952.
- Yang W., Parr R.G. Hardness, softness, and the Fukui function in the electronic theory of metals and catalysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1985, 82(20), 6723–6726.
- Riley K.E., Tran K.-A., Lane P., Murray J.S., Politzer P. Comparative analysis of electrostatic potential maxima and minima on molecular surfaces, as determined by three methods and a variety of basis sets. *J. Comput. Sci.* 2016, 17(1), 273–284.
- Pearson R.G. Hard and soft acids and bases. *J. Am. Chem. Soc.* 1963, 85, 3533–3539.

16. Klopman G. Chemical reactivity and the concept of charge- and frontiercontrolled reactions. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 223–234.
17. Fizer M., Sukharev S., Slivka M., Mariychuk R., Lendel V. Preparation of bithiourea and 5-amino-4-benzoyl-1,2,4-triazol-3-thione complexes of copper(II), nickel and zinc and their biological evolution. *J. Organomet. Chem.* 2016, 804, 6–12.
18. Avogadro: an open-source molecular builder and visualization tool. Version 1.XX. <http://avogadro.openmolecules.net/>
19. Perdew J.P., Burke K., Ernzerhof M. Generalized gradient approximation made simple. *Phys. Rev. Lett.* 1996, 77, 3865–3868.
20. Weigend F., Ahlrichs R. Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: Design and assessment of accuracy. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2005, 7, 3297–3305.
21. 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.
22. 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.
23. Becke A.D. A new mixing of Hartree-Fock and local density functional theories. *J. Chem. Phys.* 1993, 98, 1372–1377.
24. Krishnan R., Binkley J.S., Seeger R., Pople J.A. Self-consistent molecular orbital methods. XX. A basis set for correlated wave functions. *J. Chem. Phys.* 1980, 72, 650–654.
25. McLean A.D., Chandler G.S. Contracted Gaussian basis sets for molecular calculations. I. Second row atoms, Z=11–18. *J. Chem. Phys.* 1980, 72, 5639–5648.
26. 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.
27. Lu T., Chen F., Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer. *J. Comp. Chem.* 2012, 33, 580–592.
28. Humphrey W., Dalke A., Schulten K. VMD – visual molecular dynamics. *J. Molec. Graphics* 1996, 14, 33–38.
29. Jmol: an open-source Java viewer for chemical structures in 3D. <http://www.jmol.org/>.

Стаття надійшла до редакції: 07.11.2017.

## INVESTIGATION OF REACTIVITY OF A NEW TRICYCLIC SYSTEM OF [1,3]THIAZOLO[2',3':3,4][1,2,4]TRIAZOLO[1,5-a]PYRIMIDINE

Fizer M.M., Fizer O.I., Slivka M.V., Balog I.M., Krivovyaz A.O., Mariychuk R.T., Lendel V.G.

The theoretical DFT investigation of the reactive ability of [1,3]thiazolo[2',3':3,4][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidinium bromide **1** through the analysis of molecular orbitals, Fukui function and electrostatic potential has shown the higher activity of bromomethyl group in thiazole ring in reactions with hard nucleophiles. Whereas the reactions with soft nucleophiles can be proceeded upon both reactive centers, with a slight predominance of the same bromomethyl group. Furthermore, the structure of cation in substance **1** indicates the delocalization of positive charges over the all guanidinium fragment. The elimination of one molecule of hydrogen bromide will lead to the uncharged system with clear formation of a double bond in pyrimidinium cycle with simultaneous vanishing of delocalization. This study was partly supported by the International Visegrad Fund (ID 51700627).