

УДК 547.792.1 + 547.792.3 + 547.792.9

Король Н.І., к.х.н.; Головка-Камошенкова О.М., к.х.н.;
Сливка М.В., д.х.н., доц.; Лендел В.Г., д.х.н., проф.

CoMFA ДОСЛІДЖЕННЯ ДЛЯ СЕРІЇ ПРЕНІЛ-АЛКІЛЬОВАНИХ BIC-1,2,4-ТРИАЗОЛІВ

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», вул. Підгірна, 46; 88000,
м. Ужгород, Україна; e-mail: nataliya.korol@uzhnu.edu.ua

Прогностичні стратегії та підходи наразі широко застосовуються вченими в області молекулярної біології та хімії для синтетичного дизайну потенційно активних сполук.

Comparative molecular field analysis (CoMFA) – це техніка для визначення тривимірних кількісних зв'язків структура-активність (3D QSAR). Згідно з методикою, необхідно обрати біоактивну конформацію кожної досліджуваної сполуки, і всі структури накладаються. За результатами проводиться мапування і таким чином обчислюють стеричне і електростатичне поля цих молекул, які дають можливість оцінити подальші сприятливі шляхи функціоналізації тестованих речовин.

Фрагмент 1,2,4-триазолу є давно підтвердженим цінним структурним компонентом у медицині, оскільки входить до складу низки лікарських препаратів і в останніх роботах нами також повідомляється про їхню високу біологічну дію та спрогнозовано шляхи застосування конденсованих та функціональних похідних.

В рамках виконання дослідження ми провели синтез преніл-алкільованих *bic*-1,2,4-триазолів та CoMFA дослідження із ціллю оцінки напрямів подальшого синтетичного дизайну та функціоналізації цільових сполук з метою підвищення їх цінних біологічних властивостей.

Ключові слова: *bic*-1,2,4-триазол; алкільовання; CoMFA; біоактивність.

Прогностичні стратегії та підходи наразі широко застосовуються вченими в області молекулярної біології та хімії для синтетичного дизайну потенційно активних сполук [1-4].

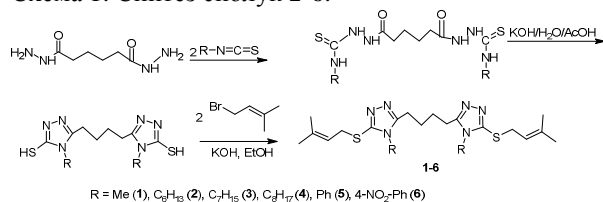
Comparative molecular field analysis (CoMFA) – це засіб для визначення тривимірних кількісних зв'язків структура-активність (3D QSAR). Згідно з методикою, необхідно обрати біоактивну конформацію кожної досліджуваної сполуки, і всі структури накладаються. За результатами проводиться мапування і, таким чином, обчислюють стеричне і електростатичне поля цих молекул, які дають можливість оцінити подальші сприятливі шляхи функціоналізації тестованих речовин [5-10].

Фрагмент 1,2,4-триазолу є давно підтвердженим цінним структурним компонентом у медицині, оскільки входить до складу низки лікарських препаратів [11-13] і в останніх роботах нами також повідомляється про їхню високу біологічну дію та спрогнозо-

вано шляхи застосування конденсованих та функціональних похідних [14-16].

Метою даної роботи є проведення синтезу преніл-алкільованих *bic*-1,2,4-триазолів та CoMFA дослідження із ціллю оцінки напрямів подальшого синтетичного дизайну та функціоналізації цільових сполук.

Для отримання вихідних *bic*-триазолів ми використали дигідрозид адипінової кислоти в якості вихідної сполуки. Так, 5,5'-бутан-*bic*-1,2,4-триазол-3-тіоні **1-6** отримано взаємодією дигідрозиду з відповідними ізотіоціанатами при кип'ятінні реакційної суміші протягом 1 год в етанолі. Наступне нагрівання протягом кількох годин виділених тіосемікарбазидів у водному розчині гідроксиду калію приводить до утворення триазолів, які піддали дії подвійного надлишку пренілброміду. Це привело до утворення алкільованих триазолів **1-6** з високими виходами (Схема 1). Структуру отриманих сполук підтверджено методами ЯМР ^1H та ^{13}C .

Схема 1. Синтез сполук **1-6**.

Теоретичне дослідження CoMFA для сполук **1-6** проведено з використанням онлайн-інструменту <https://www.3d-qsar.com> [17]. Значення r^2 для поля стеричної моделі становить 0.665, для електростатичного – 0.363. q^2 рівні -0.425 і -0.572 відповідно. Загальні значення r^2 і q^2 для обох полів моделі становлять 0.697 і -0.646. Ми отримали статистичні результати як для стеричних, так і для електростатичних модельних полів, і на основі цих даних отримано прогнозовані активності та побудовано відповідну кореляційну криву з існуючими експериментальними результатами (табл. 1, рис. 1).

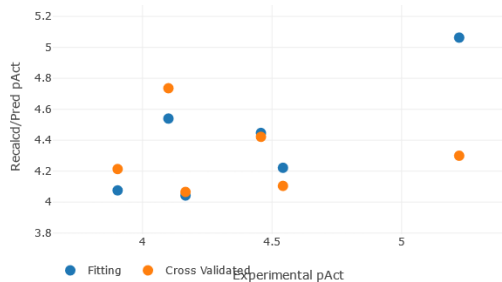


Рис. 1. Діаграма експериментальних і прогнозованих значень P_{IC50} .

На основі отриманих даних було проведено мапування і згенеровані електростатичні контурні карти продемонстрували, що електронегативні замісники є сприятливими для підвищення біологічних даних в області триазольного кільця або термінальної метильної групи пренільного замісника (позначено червоним кольором). Електропозитивні ж замісники будуть доцільними в області подвійного зв'язку пренільного фрагменту, ароматичних замісників і С6 у випадках алкільних груп у четвертому положення триазольного кільця (позначено синім кольором) (рис. 2).

Таблиця 1. Експериментальні та прогнозовані значення P_{IC50} сполук **1-6**

Сполуки	Exp	Fit/Pred	Err Fit/Pred	CV	Err CV
1	3.946	3.787	0.159	3.024	0.922
2	4.542	4.222	0.319	4.105	0.436
3	3.904	4.076	-0.172	4.214	-0.310
4	4.166	4.043	0.122	4.066	0.100
5	4.100	4.540	-0.439	4.736	-0.636
6	4.457	4.447	0.010	4.422	0.034

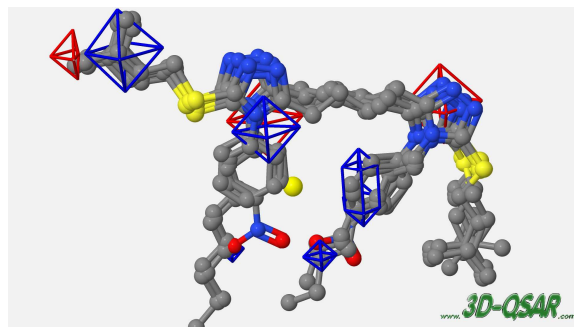


Рис. 2. Контурна карта CoMFA, що демонструє електростатичні особливості сполук **1-6**.

Створені карти стеричних контурів показали, що введення об'ємних замісників є сприятливим в області триазольних ядер і пренільних груп (зелений колір) і є

непридатними замісниками у четвертому положенні циклу (жовтий колір) (рис. 3).

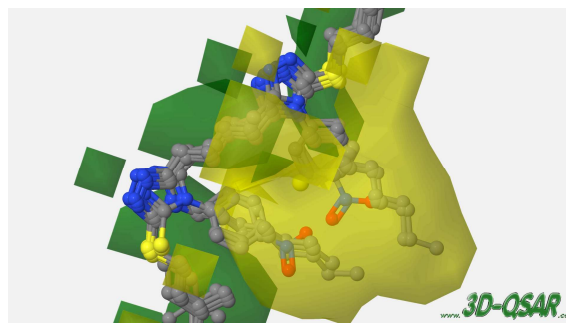


Рис. 3. Контурна карта CoMFA, що демонструє стеричні особливості сполук **1-6**.

Таким чином, ми синтезували серію преніл-алкільованих біс-1,2,4-триазолів **1-6**,

довели їхню структуру, а також провели теоретичне CoMFA дослідження, завдяки якому виявлено найбільш перспективні шляхи функціоналізації даних речовин з метою покращення їх біологічної дії.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР виміряно на спектрометрі Mercury-400 з робочою частотою 400 МГц для ^1H . Точки топлення вимірювали на приладі Stuart Melting Point 30.

Вихідні тіони синтезовано згідно з методикою, наведеною в джерелі [16].

Загальна методика синтезу тіоетерів 1-6

До 0.5 моль 1,2,4-триазол-3-тіону, розчиненого у 80%-ому розчині етилового спирту (20 мл) із 0.5 моль луку, додають 1.0 моль преніл броміду у 5 мл етилового спирту, реакційну суміш кип'ятять на водяній протягом 2 годин. Осад утвореного тіоетеру відфільтровують, промивають великою кількістю гарячої води, висушують.

5,5'-бутан-1,4-диїлбіс(4-метил-3-[(3-метилбут-2-ен-1-іл)сульфаніл])-4H-1,2,4-триазол 1. Білий кристалічний осад. Вихід 87%, $T_{\text{пл}}$ 106-107°C. ^1H ЯМР (DMSO-d₆): δ 1.44 (6H, c, N-CH₃), 1.62 (6H, c, =C-CH₃), 1.71 (6H, c, =C-CH₃), 2.73 (4H, c, -CH₂-CH₂), 3.44 (4H, c, -CH₂-CH₂), 3.61 (4H, д, J=7.8, -CH₂-CH=), 5.26 (2H, т, J=7.5, -CH₂-CH=). Вирахувано, % для C₂₀H₃₂N₆S₂: C, 57.11; H, 7.67; N, 19.98; S, 15.25. Знайдено, %: C, 56.95; N, 19.74; H, 7.52.

5,5'-бутан-1,4-диїлбіс(4-гексил-3-[(3-метилбут-2-ен-1-іл)сульфаніл])-4H-1,2,4-триазол 2. Білий кристалічний осад. Вихід 92%, $T_{\text{пл}}$ 114-115°C. ^1H ЯМР (DMSO-d₆): δ 0.96 (6H, c), 1.25 (6H, c), 1.52 (14H, м), 1.64 (6H, c), 1.78 (6H, c), 2.73 (4H, c), 3.70 (4H, д, J=7.8, -CH₂-CH=), 3.83 (4H, т, J=7.2), 5.29 (2H, т, J=7.5, -CH₂-CH=). Вирахувано, % для C₃₀H₅₂N₆S₂: C, 64.24; H, 9.34; N, 14.98; S, 11.43. Знайдено, %: C, 64.08; N, 15.04; H, 9.27.

5,5'-бутан-1,4-диїлбіс(4-гептил-3-[(3-метилбут-2-ен-1-іл)сульфаніл])-4H-1,2,4-триазол 3. Білий кристалічний осад. Вихід 94%, $T_{\text{пл}}$ 119-120°C. ^1H ЯМР (DMSO-d₆): δ 0.85 (6H, c), 1.24 (20H, c), 1.58 (6H, м), 1.71 (6H, м), 2.33 (4H, c), 2.70 (4H, м), 3.69 (4H, д, J=7.9), 3.89 (4H, c), 5.29 (2H, т, J=7.5). Вирахувано, % для C₃₂H₅₆N₆S₂: C, 65.26; H,

9.58; N, 14.27; S, 10.89. Знайдено, %: C, 65.18; N, 14.33; H, 9.61.

5,5'-бутан-1,4-диїлбіс(4-октил-3-[(3-метилбут-2-ен-1-іл)сульфаніл])-4H-1,2,4-триазол 4. Білий кристалічний осад. Вихід 90%, $T_{\text{пл}}$ 120-122°C. ^1H ЯМР (DMSO-d₆): δ 0.86 (6H, c), 1.24-1.32 (20H, м), 1.65-1.75 (20H, м), 2.85 (4H, т, J=7.3), 3.51 (4H, д, J=6.95), 3.94 (4H, т, J=7.3), 5.61 (2H, т, J=6.95). Вирахувано, % для C₃₄H₆₀N₆S₂: C, 66.18; H, 9.80; N, 13.62; S, 10.39. Знайдено, %: C, 66.21; N, 13.68; H, 9.77.

5,5'-бутан-1,4-диїлбіс(4-феніл-3-[(3-метилбут-2-ен-1-іл)сульфаніл])-4H-1,2,4-триазол 5. Білий кристалічний осад. Вихід 97%, $T_{\text{пл}}$ 136-137°C. ^1H ЯМР (DMSO-d₆): δ 1.45 (4H, c), 1.53 (6H, c), 1.63 (6H, c), 2.43 (4H, c), 3.65 (4H, д, J=7.6), 5.22 (2H, т, J=7.0), 7.32 (4H, c), 7.54 (6H, c). Вирахувано, % для C₃₀H₃₆N₆S₂: C, 66.14; H, 6.66; N, 15.43; S, 11.77. Знайдено, %: C, 66.09; N, 15.46; H, 6.63.

5,5'-бутан-1,4-диїлбіс(4-(4-нітрофеніл)-3-[(3-метилбут-2-ен-1-іл)сульфаніл])-4H-1,2,4-триазол 6. Жовтий кристалічний осад. Вихід 93%, $T_{\text{пл}}$ 141-142°C. ^1H ЯМР (DMSO-d₆): 1.49 (4H, c), 1.55 (6H, c), 1.62 (6H, c), 3.65 (4H, д, J=8.0), 5.18 (2H, т, J=7.6), 5.57 (1H, c), 6.62 (2H, м), 6.84 (2H, м), 7.72 (2H, д, J=8.8), 7.92 (1H, д, J=9.1), 8.39 (4H, д, J=8.8). Вирахувано, % для C₃₀H₃₄N₈O₄S₂: C, 56.73; N, 17.59; H, 5.42. Знайдено, %: C, 56.76; H, 5.40; N, 17.65; O, 10.08; S, 10.10.

CoMFA дослідження

На основі отриманих 1,2,4-триазолів **1-6** за допомогою онлайн-інструменту <https://www.3d-qsar.com> було розроблено модель порівняльного аналізу молекулярного поля (CoMFA) на Python і модель CoMFA на основі рецепторів. У CoMFA стеричні та електростатичні поля, створювані молекулою на перетині тривимірної сітки, були розраховані за допомогою атома зонда. sp³ Гібридизований Карбон із зарядом +1 використовувався як атом-зонд.

Налаштування сполук для CoMFA на основі ліганду проводили з використанням оптимізованої конформації найбільш активної сполуки. Оптимізацію структури проводили за допомогою силового поля Tripos.

Висновки

Синтезовано ряд преніл-алкільованих біс-1,2,4-триазолів **1-6**, структуру яких доведено спектральними методами. Послугуючись онлайн ресурсом <https://www.3d-qsar.com> проведено теоретичне CoMFA дослідження, за результатами якого визначено напрямки функціоналізації тестованих речовин задля поліпшення їх біологічних якостей.

Список використаних джерел

- Gordon E.M., Gallop M.A., Patel D.V. Strategy and tactics in combinatorial organic synthesis. Applications to drug discovery. *Acc. Chem. Res.* 1996, 29(3), 144–154. Doi: 10.1021/ar950170u.
- Li Y., Chen W., Xing G., Jiang D., Chen L. New synthetic strategies toward covalent organic frameworks. *Chem. Soc. Rev.* 2020, 49, 2852–2868. Doi: 10.1039/D0CS00199F.
- Richardson S.M., Wheelan S.J., Yarrington R.M., Boeke J.D. GeneDesign: Rapid, automated design of multikilobase synthetic genes. *Genome Res.* 2016, 16(4), 550–556. Doi: 10.1101/gr.4431306.
- Chiatto M., Palumbo A., de Luca L. Design approach to predict synthetic jet formation and resonance amplifications. *Exp. Therm. Fluid Sci.* 2019, 107, 79–87. Doi: 10.1016/j.expthermflusci.2019.05.013.
- Cramer R.D., Patterson D.E., Bunce J.D. Comparative molecular field analysis (CoMFA). 1. Effect of shape on binding of steroids to carrier proteins. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110(18), 5959–5967. Doi: 10.1021/ja00226a005.
- Kim K.H., Greco G., Novellino E. A critical review of recent CoMFA applications. in: Kubinyi, H., Folkers, G., Martin, Y.C. (eds) 3D QSAR in Drug Design. Three-dimensional quantitative structure activity relationships. *Springer. Dordrecht.* 1998, 3, 257–315. Doi: 10.1007/0-306-46858-1_16.
- Cramer R.D. Topomer CoMFA: a design methodology for rapid lead optimization. *J. Med. Chem.* 2003, 46(3), 374–388. Doi: 10.1021/jm020194o.
- Richard M., Cramer R.D., Jones D.M., Patterson D.E., Simeroth P.E. Comparative molecular field analysis (CoMFA). 2. Toward its use with 3D-structural databases. *Tetrahedron Comput. Methodol.* 1990, 3(1), 47–59. Doi: 10.1016/0898-5529(90)90120-W.
- Kim K.H. Comparative molecular field analysis (CoMFA). In: Dean, P.M. (eds) *Molecular Similarity in Drug Design.* Springer. Dordrecht. 1995, 291–331. Doi: 10.1007/978-94-011-1350-2_12.
- Melo-Filho C.C., Braga R.C., Andrade C.H. 3D-QSAR approaches in drug design: perspectives to generate reliable CoMFA models. *Curr. Comput.-Aided Drug Des.* 2014, 10(2), 148–159. Doi: 10.2174/1573409910666140410111043.
- Küçükgülzel I., Küçükgülzel S., Rollas S., Kiraz M. Some 3-Thioxo/alkylthio-1,2,4-triazoles with a substituted thiourea moiety as possible antimycobacterials. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001, 11(13), 1703–1707. Doi: 10.1016/s0960-894x(01)00283-9.
- Khan I., Ibrar A., Abbas N. Triazolothiadiazoles and triazolothiadiazines – Biologically attractive scaffolds. *Eur. J. Med. Chem.* 2013, 63, 854–868. Doi: 10.1016/j.ejmech.2013.01.060.
- Korol N., Slivka M., Recent progress in the synthesis of thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazoles (microreview). *Chem. Heterocycl. Comp.* 2017, 53(8), 852–854. Doi: 10.1007/s10593-017-2136-3.
- 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. Doi: 10.1515/hc-2016-0233.
- Патент на винахід №122991. Застосування йодовмісних солей 1,2,4-триазолію як бактерицидів та фунгіцидів. Король Н.І., Пантьо В.В., Сливка М.В., Кривов'яз А.О., Коваль Г.М., Лендел В.Г. Оpubліковано бюлетень № 4 від 27.01.2021 р.
- Korol N., Holovko-Kamoshenkova O., Slivka M., Pallah O., Boyko N., Lendel V. Synthesis and bioactivity of 5,5'-butane-bis-4-substituted-4H-1,2,4-triazole-3-thiols. *Sci. Bull. Uzhh. Univ. Ser. Chem.* 2020, 1(43), 32–39. Doi: 10.24144/2414-0260.2020.1.32-39.
- [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.3d-qsar.com>.

Стаття надійшла до редакції: 30.10.2022.

CoMFA INVESTIGATION FOR A SERIES OF PRENYL-ALKYLATED BIS-1,2,4-TRIAZOLES

Korol N., Holovko-Kamoshenkova O., Slivka M., Lendel V.

*Uzhhorod National University, 88000 Uzhhorod, Pidhirna str. 46;
e-mail: nataliya.korol@uzhnu.edu.ua*

Predictive strategies and approaches are now widely used by scientists in molecular biology and chemistry for the synthetic design of potentially active compounds.

Comparative molecular field analysis (CoMFA) is a technique for determining three-dimensional quantitative structure-activity relationships (3D QSAR). According to the methodology, it is necessary to choose the bioactive conformation of each studied compound, and all structures are superimposed. According to the results, mapping was carried out and thus the steric and electrostatic fields of these molecules are calculated, which makes possible to evaluate further favorable ways for functionalization of the tested substances.

The 1,2,4-triazole fragment is a proven valuable component in medicine, as it is part of a number of medicines, and in recent works we have also proven their high biological effect and predicted ways of using condensed and functional derivatives.

In the framework, we conducted the synthesis of prenyl-alkylated bis-1,2,4-triazoles and CoMFA studies with the aim of evaluating directions for further synthetic design and functionalization of the target compounds to increase their valuable bioproperties.

Keywords: bis-1,2,4-triazole; alkylation; CoMFA; bioactivity.

References

1. Gordon E.M., Gallop M.A., Patel D.V. Strategy and tactics in combinatorial organic synthesis. Applications to drug discovery. *Acc. Chem. Res.* 1996, 29(3), 144–154. Doi: 10.1021/ar950170u.
2. Li Y., Chen W., Xing G., Jiang D., Chen L. New synthetic strategies toward covalent organic frameworks. *Chem. Soc. Rev.* 2020, 49, 2852–2868. Doi: 10.1039/D0CS00199F.
3. Richardson S.M., Wheelan S.J., Yarrington R.M., Boeke J.D. GeneDesign: Rapid, automated design of multikilobase synthetic genes. *Genome Res.* 2016, 16(4), 550–556. Doi: 10.1101/gr.4431306.
4. Chiatto M., Palumbo A., de Luca L. Design approach to predict synthetic jet formation and resonance amplifications. *Exp. Therm. Fluid Sci.* 2019, 107, 79–87. Doi: 10.1016/j.expthermflusci.2019.05.013.
5. Cramer R.D., Patterson D.E., Bunce J.D. Comparative molecular field analysis (CoMFA). 1. Effect of shape on binding of steroids to carrier proteins. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110(18), 5959–5967. Doi:10.1021/ja00226a005.
6. Kim K.H., Greco G., Novellino E. A critical review of recent CoMFA applications. in: Kubinyi, H., Folkers, G., Martin, Y.C. (eds) 3D QSAR in Drug Design. Three-dimensional quantitative structure activity relationships. *Springer. Dordrecht.* 1998, 3, 257–315. Doi: 10.1007/0-306-46858-1_16.
7. Cramer R.D. Topomer CoMFA: a design methodology for rapid lead optimization. *J. Med. Chem.* 2003, 46(3), 374–388. Doi: 10.1021/jm020194o.
8. Richard M., Cramer R.D., Jones D.M, Patterson D.E., Simeroth P.E. Comparative molecular field analysis (CoMFA). 2. Toward its use with 3D-structural databases. *Tetrahedron Comput. Methodol.* 1990, 3(1), 47–59. Doi: 10.1016/0898-5529(90)90120-W.
9. Kim K.H. Comparative molecular field analysis (CoMFA). In: Dean, P.M. (eds) Molecular Similarity in Drug. *Springer. Dordrecht.* 1995, 291–331. Doi: 10.1007/978-94-011-1350-2_12.
10. Melo-Filho C.C., Braga R.C., Andrade C.H. 3D-QSAR approaches in drug design: perspectives to generate reliable CoMFA models. *Curr. Comput.-Aided Drug Des.* 2014, 10(2), 148–159. Doi: 10.2174/1573409910666140410111043.
11. Küçükgülzel I., Küçükgülzel S., Rollas S., Kiraz M. Some 3-Thioxo/alkylthio-1,2,4-triazoles with a substituted thiourea moiety as possible antimycobacterials. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001, 11(13), 1703–1707. Doi: 10.1016/S0960-894X(01)00283-9.
12. Khan I., Ibrar A., Abbas N. Triazolothiadiazoles and triazolothiadiazines – Biologically attractive scaffolds. *Eur. J. Med. Chem.* 2013, 63, 854–868. Doi: 10.1016/j.ejmech.2013.01.060.

13. Korol N., Slivka M., Recent progress in the synthesis of thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazoles (microreview). *Chem. Heterocycl. Comp.* 2017, 53(8), 852–854. Doi: 10.1007/s10593-017-2136-3.
14. 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. Doi: 10.1515/hc-2016-0233.
15. *Patent na vynakhid №122991. Zastosuvannia yodovmisnykh solei 1,2,4- tryazoliu yak bakterytsydiv ta funhitsydiv.* Korol N.I., Panto V.V., Slyvka M.V., Kryvoviaz A.O., Koval H.M., Lendiel V.H. Opublikovano biuleten № 4 vid 27.01.2021 r. (in Ukr.).
16. Korol N., Holovko-Kamoshenkova O., Slivka M., Pallah O., Boyko N., Lendel V. Synthesis and bioactivity of 5,5'-butane-bis-4-substituted-4H-1,2,4- triazole-3-thiols. *Sci. Bull. Uzhh. Univ. Ser. Chem.* 2020,1(43), 32–39. Doi 10.24144/2414-0260.2020.1.32-39.
17. [Elektronnyi resurs]. Rezhym dostupu: <https://www.3d-qsar.com>.