

УДК 547.792.1:547.859.1:541.428.4

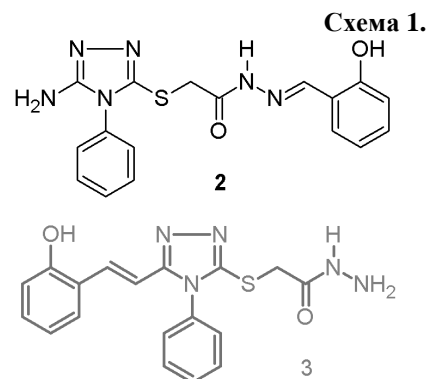
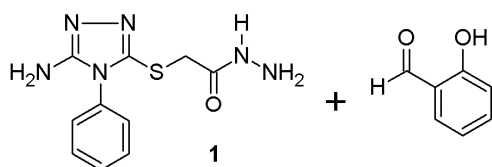
Фізер М.М., к.х.н., доц.; Фізер О.І., м.н.с.; Сейпі Є.П., студ.;
Сливка М.В., к.х.н., доц.; Лендєл В.Г., д.х.н., проф.

СТРУКТУРА САЛЦИЛ ГІДРАЗОНУ 2-(5-АМІНО-4-ФЕНІЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛСУЛЬФАНІЛ)АЦЕТОГІДРАЗИДУ

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

Полізаміщені функціональні похідні 1,2,4-триазолу знайшли широке застосування для лікування найрізноманітніших захворювань, насамперед, як інгібітор ароматази використовують анастразол [1]; різатриптан – селективний агоніст 5-НТ1 рецепторів, що застосовують для лікування головного болю та мігрені [2]; деферазірокс – похідна триазолу з фенольним фрагментом – потужний хелатуючий агент, що застосовують для зв'язування надлишку іонів заліза [3]; відомий протигрибковий препарат флуконазол, також є похідним 1,2,4-триазолу [4]. В лабораторних дослідженнях було показано, що ряд похідних триазолів, з гідразидним

фрагментом, можуть проявляти протитуберкульозні властивості [5, 6]. Базуючись на цьому, в нашій попередній роботі було описано синтез 2-(5-аміно-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілсульфаніл) ацетогідразиду, який володіє високою структурною подібністю до відомого протитуберкульозного засобу ізоніазид [7]. З метою функціоналізації даної сполуки, проведено реакцію конденсації з саліциловим альдегідом з утворенням відповідної основи Шиффа **2** (схема 1). Метою даного дослідження було провести детальний аналіз структурних особливостей продукту реакції.



Результати та їх обговорення

Реакцію з саліциловим альдегідом проводили у оцтовокислому середовищі. Встановлено, що у цьому випадку селективно утворюється продукт конденсації по гідразидній групі **2**, тоді як аміно-група в положенні 5 триазольного циклу, не вступає в реакцію – гіпотетичний продукт **3** не виділено. Таку низку реакційну здатність аміно-групи триазолу, можна пояснити електроно-акцепторним впливом циклу 1,2,4-триазолу, що веде до зменшення електронної

густини на аміно-групі і як наслідок – зменшення її нуклеофільних властивостей.

На рис. 1 наведено ПМР-спектр отриманої основи Шиффа **2**. Роздвоєння сигналів обумовлене утворенням син- та анти-форм гідразонів **2**. Крім того, наявність гідроксильної групи фенільного фрагменту обумовлює можливість існування додаткових ізомерних структур. Суттєва різниця у хімічних зсувах S-метилової групи, в залежності від виду ізомеру, є описана в літературі для подібних систем [8].

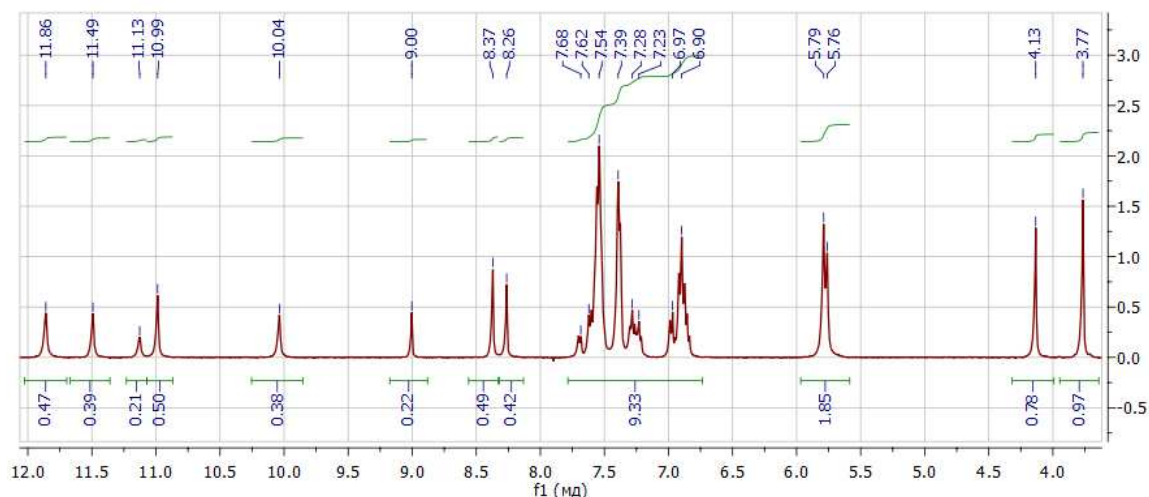


Рис. 1. ПМР-спектр сполуки 2.

Так, синглет при 3,77 м.ч. відповідає анти-ізомеру, а синглет при 4,13 м.ч. – син-ізомер. Аналіз інтегральних інтенсивностей свідчить про співвідношення ізомерів анти:син = 55:45 (%). Крім того, сигнали азотинової групи також роздвоєні: сигнал анти-форми проявляється у вигляді синглету при 8,37 м.ч., а у випадку син-форми – синглет при 8,26 м.ч. Аналіз інтегральних інтенсивностей сигналів азотинової групи свідчить про майже таке ж співвідношення форм анти:син = 54:46(%).

Сигнал аміно-групи у положенні 5 циклу, проявляється у вигляді двох синглетів при 5,76 та 5,79 м.ч. В області від 6,84 м.ч. до 7,70 м.ч. спостерігаються сигнали ароматичних протонів.

Складніша картина спостерігається у випадку амідного та фенольного протонів. Сигнали амідного протону анти-форми проявляються у вигляді двох синглетів при 11,13 м.ч. та 11,49 м.ч. У випадку син-форми – синглет при 11,86 м.ч. Фенольний гідроксил анти-форми також проявляється у вигляді двох синглетів – при 9,00 м.ч. та 10,04 м.ч. ОН-група син-форми проявляється у вигляді синглету при 10,99 м.ч. Базуючись на інтегральних інтенсивностях сигналів амідного протону можна встановити співвідношення форм анти:син = 56:44, а на основі інтенсивностей гідроксильної групи, співвідношення форм анти:син = 55:45.

Для більш детального розуміння структури отриманого продукту, було проведено базове моделювання геометрії

молекули 2 (рис. 2), за допомогою напівемпіричного методу PM7 [9].

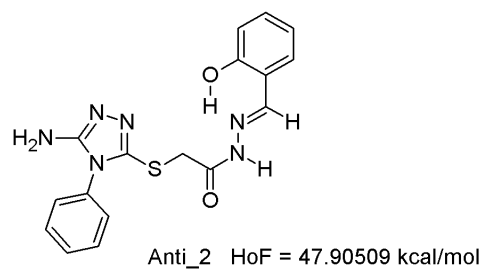
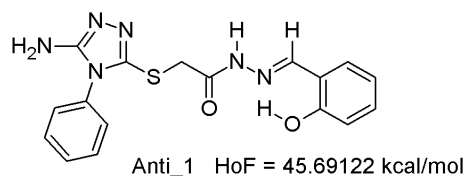
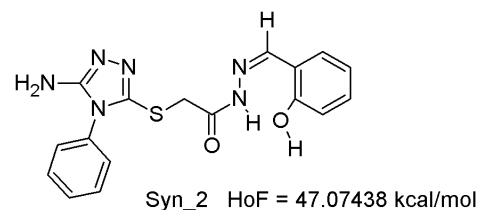
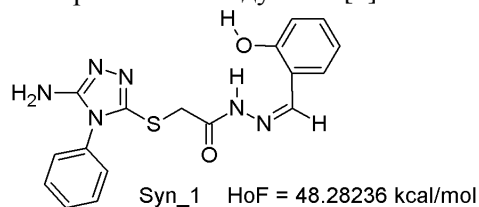


Рис. 2. Запропоновані розраховані форми 2.

Цей вибір обумовлений нашими попередніми дослідженнями, де було встановлено, що РМ7 добре моделює геометрію азольних систем [10, 11], та є надзвичайно корисним для дослідження реакційної здатності [12] та коефіцієнту розподілу $\log P$ [13].

Всього, в залежності від положення замісників відносно азометінового подвійного зв'язку $HC=N$ (анти- чи син-), та конформації біля амідного нітрогену, було розраховано теплоти утворення (HoF – heat of formation) чотирьох форм. Потрібно відмітити доволі близькі теплоти утворення у всіх випадках, однак, розрахунок відсоткового вмісту кожної з форм відповідно до розподілу Больцмана свідчить, що продукт міститиме 88% форми Anti_1, 9% форми Syn_2, 2% форми Anti_2, та 1% форми Syn_1. В сумі виходить, що продукт міститиме 90% анти-форми та 10% син-форми. Звичайно, це не зовсім співпадає з експериментальними значеннями, однак враховуючи, що ми використали доволі простий напівемпіричний метод, то отриманий результат є адекватним.

У випадку син-форм, водневий зв'язки в основному реалізуються в системі $N-H \cdots O-H$, тоді як в анти-формах, водневий зв'язок в саліциліденімідній системі $O-H \cdots N=CH$ не однаковий у двох формах. Так, у випадку найбільш стабільної форми Anti_1, додатково є водневий зв'язок між фенольним гідроксилом та гідразидним оксигеном.

Експериментальна частина

Розчиняють 0,005 моль триазолу **1** в 10 мл оцтової кислоти, додають відповідно 0,005 моль саліцилового альдегіду і одержану суміш нагрівають на водяній бані протягом 1 год. До суміші додають 10 мл води і охолоджують, осад, що утворився, відфільтровують. Речовину перекристалізують з водного етанолу. Вихід 72%. $T_{пл} = 185-188^\circ C$. Знайдено, %: С 55.37; Н 4.56; N 22.85; S 8.53. Розраховано, %: С 55.42; Н 4.38; N 22.81; S 8.70.

Початкову геометрію для форм сполуки **2** моделювали у програмі Avogadro [14]. Подальшу оптимізацію геометрії проводили РМ7 Гамільтоніаном за допомогою програми МОРАС216 [15]. Підго-

товку вхідних *morac*-файлів проводили через інтерфейс програми Gabedit [16].

Висновки

Розглянуто структуру саліцил гідразону 2-(5-аміно-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілсульфаніл) ацетогідразиду за допомогою детального аналізу ПМР-спектру та моделюванням структури за допомогою напівемпіричних квантово-хімічних методів. Встановлено, що неоднозначна картина сигналів протонів при гетероатомі пояснюється наявністю син- та анти-форм азометінової групи та складною картиною водневих зв'язків між фенольним гідроксилом та гідразидним фрагментом. Вочевидь, для адекватної інтерпретації ПМР-спектрів такого роду систем, доцільно додатково використовувати методи моделювання, які правильно враховують слабкі взаємодії та водневі зв'язку, наприклад РМ7.

Список використаних джерел

1. Howell A., Cuzick J., Baum M., Buzdar A., Dowsett M., Forbes J.F., Hocht-Boes G., Houghton J., Locker G. Y., Tobias J.S., Atac Trialists' G. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *The Lancet*. 2005, 365(9453), 60–62.
2. Wellington K., Plosker G.L. Rizatriptan: An update of its use in the management of migraine. *Drugs*. 2002, 62(10), 1539–1574.
3. Yang L.P., Keam S.J., Keating G.M. Deferasirox: a review of its use in the management of transfusional chronic iron overload. *Drugs*. 2007, 67(15), 2211–2230.
4. Diflucan (Australian Approved Product Information). Pfizer Australia Pty Ltd. West Ryde (NSW): *Pfizer Australia*, 2004.
5. Kandemirli F., Shvets N., Unsalan S., Kuçukguzel I., Rollas S., Kovalishyn V., Dimoglo A. The structure – antituberculosis activity relationships study in a series of 5-(4-aminophenyl)-4-substituted-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione derivatives. A combined electronic-topological and neural networks approach. *Med. Chem*. 2006, 49, 415–422.
6. Shiradkar M.R., Murahari K.K., Gangadasu H.R., Suresh T., Kalyan C.A., Panchal D., Kaur R., Burange P., Ghogare J., Mokale V., Raut M. Synthesis of new S-derivatives of clubbed triazolyl thiazole as anti-Mycobacterium tuberculosis agents. *Bioorg. Med. Chem*. 2007, 15, 3997–4008.

7. Фізер М.М., Фізер О.І., Девіняк О.Т., Сливка М.В., Лендел В.Г. Синтез та дослідження 2-(5-аміно-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілсульфаніл)ацетогідразиду як аналога ізоніазиду. *Наук. вісник Ужгород. ун-ту (Сер. Хімія)*. 2016, 35(1), 62–67.
8. Kuodis Z., Rutavicius A., Matijoska Аю., Eicher-Lorka O. Synthesis and isomerism of hydrazones of 2-(5-thioхо-4,5-dihydro-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio) acetohydrazide. *CEJC*. 2007, 5(4), 996–1006.
9. Stewart J.J.P. Optimization of parameters for semiempirical methods VI: more modifications to the NDDO approximations and re-optimization of parameters. *J. Mol. Model.* 2013, 19, 1–32.
10. Фізер М.М., Фізер О.І., Сирохман І.М., Сливка М.В., Балог І.М., Кривов'яз А.О., Лендел В.Г. Підбір оптимальних напівемпіричних методів для моделювання довжин зв'язків в азольних системах. *Наук. вісник Ужгород. ун-ту (Сер. Хімія)*. 2018, 39(1), 57–61.
11. 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.
12. Fizer M., Sukharev S., Slivka M., Mariychuk R., Lendel V. Preparation of bistiourea 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.
13. Fizer O., Fizer M., Sidey V., Studenyak Y., Mariychuk R. Benchmark of different charges for prediction of the partitioning coefficient through the hydrophilic/lipophilic index. *J. Mol. Model.* 2018, 24, 141.
14. Avogadro: an open-source molecular builder and visualization tool. Version 1.XX. <http://avogadro.openmolecules.net/>
15. MOPAC2016, Version: 16.175W, James J.P. Stewart. <http://openmopac.net>.
16. Allouche A.R. Gabedit – A graphical user interface for computational chemistry softwares *J. Comput. Chem.* 2011, 32, 174–182.

Стаття надійшла до редакції: 20.11.2018.

STRUCTURE OF SALICILIC HYDRAZONE OF 2-(5-AMINO-4-PHENYL-1,2,4-TRIAZOL-3-ILSULFANIL)ACETOHYDRAZIDE

Fizer M.M., Fizer O.I., Seipi E.P., Slivka M.V., Lendel V.G.

Polysubstituted functional derivatives of 1,2,4-triazole have been widely used for the treatment of a wide variety of diseases. In experiental studies, several derivatives of triazoles with a hydrazide fragment have been shown to exhibit anti-tuberculosis properties. Based on this, in our previous work, we have described the synthesis of 2-(5-amino-4-phenyl-1,2,4-triazol-3-ylsulfanyl) acetohydrazide which has a high similarity to the known antitubercular agent – isoniazid. In order to modify this compound, a condensation reaction was carried out with a salicylic aldehyde to form the corresponding Schiff base. The present study was devoted to a detailed analysis of the structural peculiarities of the Schiff base product of the reaction.

The reaction with salicylic aldehyde was carried out in the acetic acid medium. It was found that in this case the condensation product is formed selectively through the hydrazide group, while the amino group in position 5 of the 1,2,4-triazole cycle does not react. Such a low reactivity of the amino group of the triazole can be explained by the electron-acceptor effect of the 1,2,4-triazole moiety, which leads to the decreasing the electron density over the amino group and, consequently, to the decreasing the nucleophilic properties.

The ¹H-NMR spectrum of the Schiff base was obtained and carefully examined to explain the molecule structure. The signal splitting is due to the formation of anti- and syn-forms of the hydrazone. In addition, the presence of the phenyl moiety hydroxyl group causes the possibility of the existence of additional isomeric structures through the hydrogen bonding. A significant difference in the chemical shifts of the S-methylene group, depending on the type of isomer, was found and explained in terms of E/Z-geometric isomers of azomethine group.

The singlet at 3.77 ppm corresponds to the anti-isomer, and the singlet at 4.13 ppm corresponds to the syn-isomer. The analysis of the integral intensity of these two signals indicates the ratio of isomers anti:syn equals 55:45(%). The signals of the amino group form two singlets at 5.76 and 5.79 ppm. In the area from 6.84 ppm to 7.70 ppm, there are signals of aromatic protons.

Keywords: conformers, 1,2,4-triazole, azole, NMR, semiempirical.