

УДК 547.792.1:547.56

Григорка Г.В., студ.; Фізер М.М., к.х.н., доц.; Фізер О.І., н.с.;
Сливка М.В., к.х.н., доц.; Фаринюк Ю.І., к.х.н., доц.; Лендел В.Г., д.х.н., проф.

СИНТЕЗ, СПЕКТРАЛЬНЕ ТА ТЕОРЕТИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ 5-(2-ГІДОКСИФЕНІЛ)-4-МЕТАЛІЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНУ

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

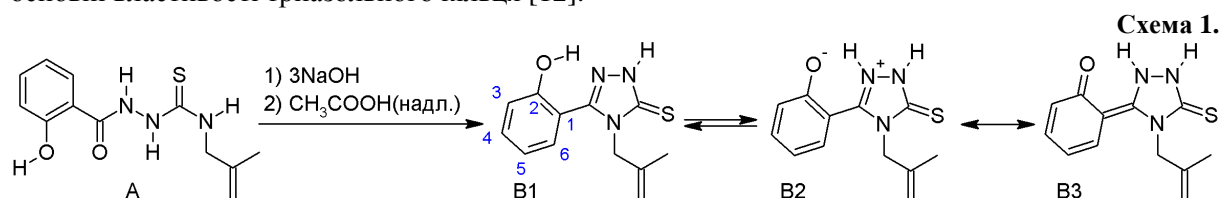
Дослідження таутомерних перетворень гетероциклів має важливе значення для розуміння та прогнозування реакційної здатності цих систем [1–3]. Для 1,2,4-триазольного циклу характерні різноманітні таутомерні перетворення, що обумовлено введеними замісниками та їх положенням [4]. В літературі описані як експериментальні, так і теоретичні дослідження таутомерії в самому ядрі 1,2,4-триазолу [5, 6]. Триазоли з 2-гідроксифенільним замісником, вже знайшли використання в медицині, завдяки своїм хелатуючим властивостям [7], а також, такі похідні є цікавими об'єктами для фізико-хімічних досліджень [8, 9]. Ми, в свою чергу, вирішили дослідити можливість кетонольних таутомерних перетворень у структурній парі фенол–1,2,4-триазол на прикладі 4-металіл-5-(2-гідроксифеніл)-1,2,4-триазол-3-тіону. В даній роботі ми не будемо зупинятися на можливості перебігу тіон-тіольної таутомерії, яка доволі детально описана для ряду 1,2,4-триазол-3-тіонів [10, 11], натомість, ми вирішили дослідити перенос протону між фенольним гідроксилем та атомом нітрогену в першому положенні триазольного циклу (схема 1). Передумовами до такого роду таутомерії потрібно розглядати кислотні властивості фенолу та основні властивості триазольного кільця [12].

Результати та їх обговорення

Цільову молекулу 4-металіл-5-(2-гідроксифеніл)-1,2,4-триазол-3-тіону **B**, було синтезовано за допомогою лужної циклізації відповідного заміщеного тіосемікарбазиду **A**, у водному середовищі (схема 1).

Структуру аналогічного 4-аліл заміщеного триазолу досліджено за допомогою рентгеноструктурного аналізу і описано в літературі [9]. Встановлено, що у кристалічному стані, фенольна гідроксильна група та перший атом нітрогену триазольного циклу утворюють міжмолекулярний водневий зв'язок -O-H...N. У випадку ж розведених розчинів очікуваним є утворення внутрішньомолекулярного водневого зв'язку.

Для надійного встановлення будови триазолу **B** у розчині ДМСО, було записано та детально проаналізовано ЯМР спектр на ядрах ¹H (рис.1). Так, сильнопольний сигнал при 1,47 м.ч. відповідає метильній групі металілового фрагменту. Синглети при 4,22 м.ч. та 4,62 м.ч. відповідають протонам метиліденової групи металілового замісника. Протони метиліденової групи металільного фрагменту проявляються у вигляді синглету, з відносною інтенсивністю 2 при 4,52 м.ч.



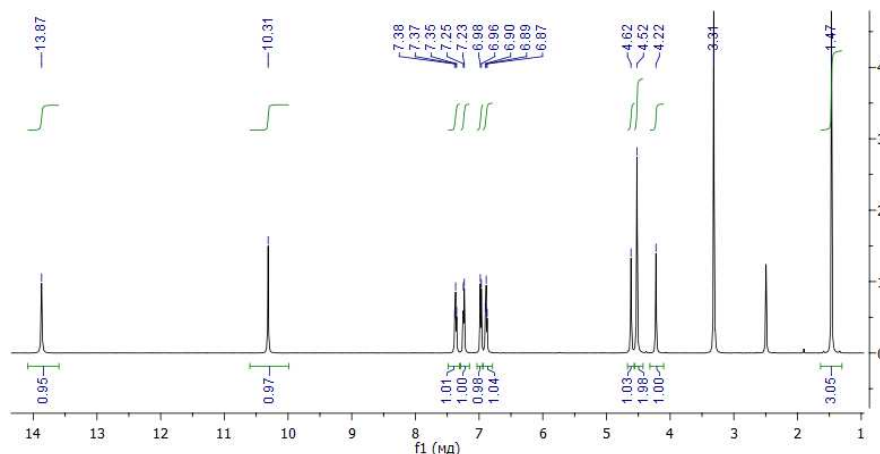


Рис. 1. ПМР спектр триазолу В.

Нумерацію атомів карбону фенільного фрагменту представлено на схемі 1. Сигнали протонів фенільного замісника проявляються в слабшій області спектру при 6,87–7,38 м.ч. А саме: триплет при 6,89 м.ч., з константою спин-спінової взаємодії 7,3 Гц, відповідає 5-Н протону 2-гідроксифенільного замісника; дублет при 6,97 м.ч. ($J = 8.2$ Гц) – 3-Н протону; дублет при 7,24 м.ч. ($J = 7.5$ Гц) відповідає 6-Н протону; та триплет при 7,37 м.ч. з константою спин-спінової взаємодії 7,7 Гц – 4-Н протон 2-гідроксифенільного фрагменту. Протони при гетероатомах проявляються у вигляді синглетів при 10,31 (ОН або N1-H) м.ч. та 13,87 м.ч (N2-H).

Для теоретичної оцінки форми, в якій існує синтезований нами триазол, були проведені розрахунки спектрів ПМР та енергій енольної форми **V1**, цвітеріонної форми **V2** та її структурного аналога – кето форми **V3**.

Так як у DFT розрахунках першопочатково атомам не присвоюються часткові атомні заряди, то структури **V2** та **V3** є однаковими. Спочатку було проведено оптимізацію геометрії структур **V1** та **V2/3** методом функціоналу густини B97-D3 [13, 14] у комбінації з дубль-дзета базисом 6-31G(d,p), який містить одну поляризаційну функцію для всіх атомів [15]. Вибір даного методу обумовлений його здатністю добре моделювати системи, в яких значний вплив мають слабкі дисперсійні взаємодії та водневі зв'язки [16, 17].

Потрібно відмітити, що аналіз часткових зарядів у структурі **V2/3**, вказує на існування структури **V3**. Так, часткові атомні

заряди N1 та N2 складають $-0.35e$ та $-0.29e$, відповідно. Протони при цих же атомах нітрогену мають часткові заряди $+0.37e$. Крім того, частковий атомний заряд на атомі оксигену складає всього $-0.61e$, що є характерним для кабронільної групи, а не для феноксид аніону.

У наближенні B97-D3/6-31(d,p), методом GIAO [18], було розраховано хімічні зсуви для атомів гідрогену. Моделювання хімічних зсувів протонів, здатних до дейтерообміну, зазвичай є неточним, так як врахувати значну сольватацію розчинником доволі складно, а за допомогою континуальних моделей – взагалі неможливо. Так як найбільше нас цікавила структура саме гідрокси/оксо-фенільного замісника, то ми більш детально зупинилися саме на ароматичних протонах.

Рис. 2. Розраховані та експериментальні значення хімічних зсувів для форм триазолу **V1** та **V2/3**.

На рис.2. представлено хімічні зсуви протонів бензенного циклу, а саме розраховані значення для гідрокси-форми **V1** та оксо-форми **V3** (або **V2**). Як видно з рис.2.,

співпадіння експериментальних та розрахованих значень хімічних зсувів є хорошим у випадку гідрокси-форми фенольного фрагменту, тоді як хімічні зсуви оксо-форми суттєво відрізняються від експериментальних.

Крім того, було розраховано повну енергію структур **V1** та **V2/3** на основі раніше оптимізованих структур, але з використанням значно більшого базисного набору 6-311++G(2d,2p). Так, повна енергія для структур **V1** та **V2/3** склала – 691879,1 ккал/моль та –691858,3 ккал/моль, відповідно. Тобто, у розчині ДМСО, структура **V1** є на 20,8 ккал/моль більш енергетично вигідною ніж структура **V2/3**.

Висновки

Таким чином, для синтезованого 4-металіл-5-(2-гідроксифеніл)-1,2,4-триазол-3-тіону **V** не є характерною кето-енольна таутомерія. У розчині ДМСО, розглянута сполука перебуває саме у енольній формі, яка згідно методу B97-D3/6-311++G(d,p)//6-31G(d,p) є на 21 ккал/моль більш енергетично вигідною ніж кето структура. Розраховані значення хімічних зсувів протонів для енольної форми співпадають із експериментальними даними, що додатково свідчить про існування досліджуваного триазолу у гідрокси формі.

Експериментальна частина

Ароїлтіосемікарбазид **A** (0,05 моль) та NaOH (0,15 моль) розчиняють у 50 мл води. Одержаний розчин нагрівають при температурі кипіння протягом 1,5 год. Ще гарячу реакційну суміш нейтралізують оцтовою кислотою (0,2 моль) і дають охолонути. Цільовий триазол кристалізується у вигляді прозорих кристалів. Вихід 86%. $T_{пл} = 144-145^{\circ}C$. ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 1,47 (3H, с, CH_3); 4,22 (1H, с, $=CH_2$); 4,52 (2H, с, NCH_2); 4,62 (1H, с, $=CH_2$); 6,89 (1H, т, $J = 7,3$ Гц, 5-H); 6,97 (1H, д, $J = 8,2$ Гц, 3-H); 7,24 (1H, д, $J = 7,5$ Гц, 6-H); 7,37 (1H, т, $J = 7,7$ Гц, 4-H). Знайдено, %: С 58,51; Н 5,61; N 16,67; S 12,64. $C_{10}H_{14}N_6O_2S$. Розраховано, %: С 58,28; Н 5,30; N 16,99; S 12,97.

Теоретичні розрахунки. Початкову геометрію для сполук **V1** та **V3** було

змодельовано програмою Avogadro [19] в силовому полі MMFF94. Для моделювання впливу розчинника ДМСО було використано континуальну модель CPCM [20]. Аналіз розрахованих Гессіанів підтвердив знаходження справжнього мінімум у випадку обох структур. Квантово-хімічні розрахунки проводили в програмі ORCA [21], аналіз хвильових функцій та розрахунок ЕСП проводили в програмі

Список використаних джерел

1. Bax B., Chung C., Edge C. Getting the chemistry right: protonation, tautomers and the importance of H atoms in biological chemistry. *Acta Cryst.* 2017, D73, 131–140.
2. Hall V.M., Bertke J.A., Swift J.A. Two tautomeric forms of 2-amino-5,6-dimethylpyrimidin-4-one. *Acta Cryst.* 2016, C72, 1–5.
3. Vodolazhenko M.A., Gorobets N.Yu., Zhikol O.A., Desenko S.M., Shishkin O.V. A quantum chemical approach towards understanding stability and tautomerism of 2-imino-2H-pyran derivatives. *RSC Adv.* 2016, 6, 52201–52211.
4. Shneine J.K., Alaraji Y.H. Chemistry of 1,2,4-triazole: a review article. *International Journal of Science and Research.* 2016, 5(3), 1411–1423.
5. Dolzhenko A.V., Chia H.-S., Chui W.-K. Synthesis of 5-amino-3-(het)aryl-1H-1,2,4-triazoles via cyclization of (het)aroylaminoguanidines in aqueous medium. *ECSOC-9.* 2005, 1–30. Nov., A026. <http://www.mdpi.net/ecsoc/>
6. Balabin R.M. Tautomeric equilibrium and hydrogen shifts in tetrazole and triazoles: Focal-point analysis and ab initio limit. *J. Chem. Phys.* 2009, 131, 154307.
7. 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, 2211–2230.
8. Cansiz A., Çetin A., Kutulay P., Koparir M. Synthesis of tautomeric forms of 5-(2-hydroxyphenyl)-4-substituted-3H-1,2,4-triazole-3-thione. *Asian Journal of Chemistry.* 2009, 21(1), 617–626.
9. Karakurt T., Dincer M., Cetin A., Sekerci M. Molecular structure and vibrational bands and chemical shift assignments of 4-allyl-5-(2-hydroxyphenyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione by DFT and ab initio HF calculations. *Spectrochim. Acta A.* 2010, 77, 189–198.
10. Dimova V. A study of behavior of some 5-substituted-4-phenyl-1,2,4-triazoline-3-thiones in sulfuric acid solution using characteristic vector analysis. *Turk. J. Chem.* 2011, 35, 109–120.
11. Mroczek T., Plech T., Wujec M. Novel concept of discrimination of 1,2,4-triazole-3-thione and 3-thiol

tautomers. *Journal of Chromatographic Science*. 2016, 1–13.

12. Fizer M., Slivka M., Mariychuk R., Baumer V., Lendel V. 3-Methylthio-4-phenyl-5-phenylamino-1,2,4-triazole hexabromotellurate: X-ray and computational study. *J. Mol. Struct.* 2018, 1161, 226–236.

13. Grimme S. Semiempirical GGA-type density functional constructed with a long-range dispersion correction. *J. Comput. Chem.* 2006, 27(15), 1787–1799.

14. Grimme S., Ehrlich S., Goerigk L. Effect of the damping function in dispersion corrected density functional theory. *J. Comput. Chem.* 2001, 32(7), 1456–1465.

15. Hehre W. J., Ditchfield R., Pople J. A. Self-Consistent molecular orbital methods. XII. Further extensions of Gaussian-type basis sets for use in molecular orbital studies of organic molecules. *J. Chem. Phys.* 1972, 56, 5255–5257.

16. Burns L. A., Vazquez-Mayagoitia A., Sumpter B. G., Sherrill C. D. Density-functional approaches to

noncovalent interactions: a comparison of dispersion corrections (DFT-D), exchange-hole dipole moment (XDM) theory, and specialized functionals. *J. Chem. Phys.* 2011, 134, 084107.

17. Bevziuk K., Chebotarev A., Fizer M., Klochkova A., Pliuta K., Snigur D. Protonation of Patented Blue V in aqueous solutions: theoretical and experimental studies. *J. Chem. Sci.* 2018, 130, 12.

18. Wolinski K., Hilton J. F., Pulay P. Efficient implementation of the gauge-independent atomic orbital method for NMR chemical shift calculations. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 8251–8260.

19. Avogadro: an open-source molecular builder and visualization tool. Version 1.XX.

<http://avogadro.openmolecules.net/>

20. Barone V., Cossi M., Quantum calculation of molecular energies and energy gradients in solution by a conductor solvent model. *J. Phys. Chem. A* 1998, 102, 1995–2001.

21. Neese F. The ORCA program system. *WIREs Comput. Mol. Sci.* 2018, 8, e1327-1–6.

Стаття надійшла до редакції: 28.03.2019.

TAUTOMERIC FORMS OF 5-(2-HYDROXYPHENYL)-4-METHYL-1,2,4-TRIAZOLE-3-THIONE: SPECTRAL AND THEORETICAL STUDIES

Hryhorka H.V., Fizer M.M., Fizer O.I., Slivka M.V., Faryniuk Yu.I., Lendel V.G.

*Uzhhorod National University, Pidhirna St., 46, 88000 Uzhhorod, Ukraine
e-mail: max.fizer@uzhnu.edu.ua*

The investigation of tautomeric transformations of heterocyclic compounds is an important step for understanding and predicting the reactivity of such systems. Triazoles with a 2-hydroxyphenyl substituent have already been used in medicine due to their chelating properties. Also, such derivatives are interesting objects for numerous physico-chemical studies. We, in turn, decided to investigate the possibility of keto-enol tautomeric transformations in the structural pair of phenol-1,2,4-triazole on the model object – 4-methyl-5-(2-hydroxyphenyl)-1,2,4-triazole-3-thione. The thione-thiol tautomerism of 1,2,4-triazole-3-thiones is well described in numerous literature data. Instead, in this work, we decided to investigate the transport of the proton between the phenol hydroxyl and the atom nitrogen in the first position of the triazole cycle. As the main prerequisites for this kind of tautomerism, we consider the acidic properties of phenol and the basic properties of the triazole ring.

For reliable establishment of the structure of the triazole model in the DMSO solution, the ¹H-NMR spectrum was recorded and analyzed in detail. A quantum-chemical study was performed to establish a stable form of target triazole in DMSO solution. Namely, the calculation of ¹H-NMR spectra of the enol and zwitterionic/keto forms was carried out. Initially, the geometry optimization of the two forms (enol and keto) was performed by density functional theory method B97-D3 in combination with a double-zeta basis set 6-31G(d, p), which contains one polarization function for all atoms. The choice of this method is due to its ability to well simulate systems in which weak dispersion interactions and hydrogen bonds are strongly influenced. In addition, the total energy of

two structures was calculated on the basis of previously optimized structures, but using larger basis set 6-311++G(2d,2p). The total energy for two enol and keto-forms was -691879.1 kcal/mol and -691858.3 kcal/mol, respectively. That is why, in the DMSO solution, the considered here triazole exists in the enol form, which is for 20.8 kcal/mol more preferable than keto-form.

Keywords: triazole; DFT; tautomer; NMR.

References

1. Bax B., Chung C., Edge C. Getting the chemistry right: protonation, tautomers and the importance of H atoms in biological chemistry. *Acta Cryst.* 2017, D73, 131–140.
2. Hall V.M., Bertke J.A., Swift J.A. Two tautomeric forms of 2-amino-5,6-dimethylpyrimidin-4-one. *Acta Cryst.* 2016, C72, 1–5.
3. Vodolazhenko M.A., Gorobets N.Yu., Zhikol O.A., Desenko S.M., Shishkin O.V. A quantum chemical approach towards understanding stability and tautomerism of 2-imino-2H-pyran derivatives. *RSC Adv.* 2016, 6, 52201–52211.
4. Shneine J.K., Alaraji Y.H. Chemistry of 1,2,4-triazole: a review article. *International Journal of Science and Research.* 2016, 5(3), 1411–1423.
5. Dolzhenko A.V., Chia H.-S., Chui W.-K. Synthesis of 5-amino-3-(het)aryl-1H-1,2,4-triazoles via cyclization of (het)aroylaminoguanidines in aqueous medium. *ECSOC-9.* 2005, 1–30. Nov., A026. <http://www.mdpi.net/ecsoc/>
6. Balabin R.M. Tautomeric equilibrium and hydrogen shifts in tetrazole and triazoles: Focal-point analysis and ab initio limit. *J. Chem. Phys.* 2009, 131, 154307.
7. 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, 2211–2230.
8. Cansiz A., Çetin A., Kutulay P., Koparir M. Synthesis of tautomeric forms of 5-(2-hydroxy-phenyl)-4-substituted-3H-1,2,4-triazole-3-thione. *Asian Journal of Chemistry.* 2009, 21(1), 617–626.
9. Karakurt T., Dincer M., Cetin A., Sekerci M. Molecular structure and vibrational bands and chemical shift assignments of 4-allyl-5-(2-hydroxyphenyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione by DFT and ab initio HF calculations. *Spectrochim. Acta A.* 2010, 77, 189–198.
10. Dimova V. A study of behavior of some 5-substituted-4-phenyl-1,2,4-triazoline-3-thiones in sulfuric acid solution using characteristic vector analysis. *Turk. J. Chem.* 2011, 35, 109–120.
11. Mroczek T., Plech T., Wujec M. Novel concept of discrimination of 1,2,4-triazole-3-thione and 3-thiol tautomers. *Journal of Chromatographic Science.* 2016, 1–13.
12. Fizer M., Slivka M., Mariychuk R., Baumer V., Lendel V. 3-Methylthio-4-phenyl-5-phenylamino-1,2,4-triazole hexabromotellurate: X-ray and computational study. *J. Mol. Struct.* 2018, 1161, 226–236.
13. Grimme S. Semiempirical GGA-type density functional constructed with a long-range dispersion correction. *J. Comput. Chem.* 2006, 27(15), 1787–1799.
14. Grimme S., Ehrlich S., Goerigk L. Effect of the damping function in dispersion corrected density functional theory. *J. Comput. Chem.* 2001, 32(7), 1456–1465.
15. Hehre W. J., Ditchfield R., Pople J. A. Self-Consistent molecular orbital methods. XII. Further extensions of Gaussian-type basis sets for use in molecular orbital studies of organic molecules. *J. Chem. Phys.* 1972, 56, 5255–5257.
16. Burns L. A., Vazquez-Mayagoitia A., Sumpter B. G., Sherrill C. D. Density-functional approaches to noncovalent interactions: a comparison of dispersion corrections (DFT-D), exchange-hole dipole moment (XDM) theory, and specialized functionals. *J. Chem. Phys.* 2011, 134, 084107.
17. Bevziuk K., Chebotarev A., Fizer M., Klochkova A., Pliuta K., Snigur D. Protonation of Patented Blue V in aqueous solutions: theoretical and experimental studies. *J. Chem. Sci.* 2018, 130, 12.
18. Wolinski K., Hilton J. F., Pulay P. Efficient implementation of the gauge-independent atomic orbital method for NMR chemical shift calculations. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 8251–8260.
19. Avogadro: an open-source molecular builder and visualization tool. Version 1.XX. <http://avogadro.openmolecules.net/>
20. Barone V., Cossi M., Quantum calculation of molecular energies and energy gradients in solution by a conductor solvent model. *J. Phys. Chem. A* 1998, 102, 1995–2001.
21. Neese F. The ORCA program system. *WIREs Comput. Mol. Sci.* 2018, 8, e1327-1–6.