

УДК 547.521, 547.792.1, 547.792.3

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

ТЕОРЕТИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ АМІНО- ТА МЕРКАПТО-ГРУП НА АРОМАТИЧНІСТЬ ЯДРА 1,2,4-ТРИАЗОЛУ

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

Концепція ароматичності є однією із ключових у сучасній органічній хімії [1, 2]. Загальні правила віднесення циклічних сполук до ароматичних, неароматичних, чи антиароматичних є добре відомими. Однак, визначення ступеня ароматичності є нетривіальним завданням [1, 2], хоча і доволі актуальним, враховуючи велику кількість робіт, присвячених цьому питанню. Так, наприклад, в літературі описані дослідження ароматичності піразолопіридазинонів [3], фулеренів [4], поліциклічних борепінів [5], метал-органічних сполук [6].

Попередні наші дослідження стосуються розробки методів синтезу конденсованих й функціональних похідних симетричного триазолу, а саме 5-аміно- [7-9] (1), 3-меркапто- [10-12] заміщених 1,2,4-триазолів (2), загальні формули яких представлено на рис. 1. Крім того, у ряді робіт, нами синтезовано заряджені системи, які відповідають загальній формулі 3 (рис. 1). Експериментально було встановлено факт різної регіоселективності процесу електрофільної гетероциклізації для ненасичених аміно- й меркапто-похідних триазолу. Для більш чіткого розуміння отриманих вищезазначених експериментальних даних було вирішено теоретично оцінити ступінь ароматичності 1,2,4-триазольної системи, а саме, дослідити вплив аміно- та меркапто-груп на ароматичність кільця триазолу. Для цього, проведено порівняння індексів ароматичності заміщених похідних 1,2,4-триазолу та базового незаміщеного циклу.

В якості модельних об'єктів, було обрано спрощені структури, в яких радикали представлені атомами гідрогену, але, які все ще відповідають базовим структурам 1-3. У випадку структури 1 – це, насамперед, незаміщена система 1,2,4-триазолу (Т1),

1,2,4-триазол-5-амін (А1), 1,2,4-триазол-3-тіол (М1), та 5-аміно-1,2,4-триазол-3-тіол (АМ1). Аналогічно, для базової системи 2, було досліджено відповідні структури Т4, А4, М4, які є аналогами 4-заміщених триазолів (рис. 1). Для випадку протонованої системи 3, розглянуто відповідні протоновані структури ТК, АК, МК, АМК, які презентують катіонну форму триазолу.

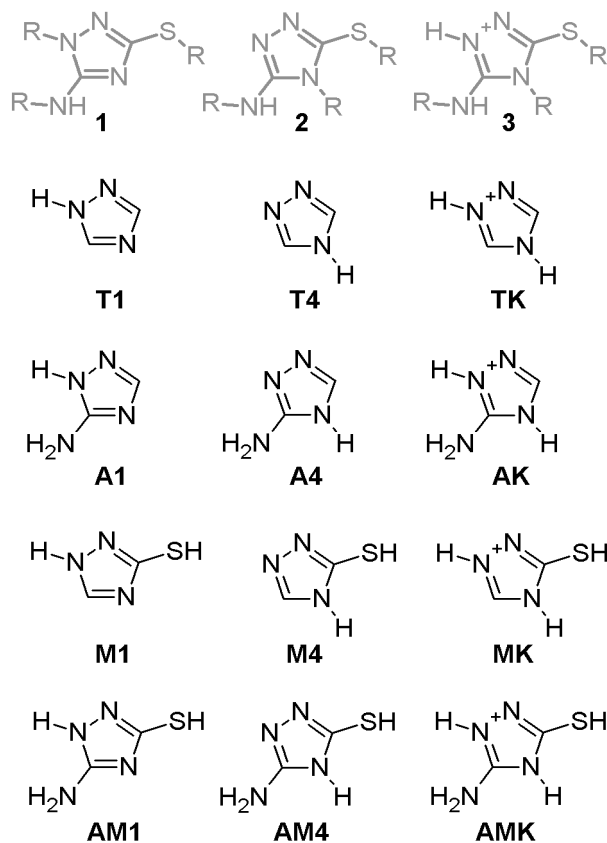


Рис. 1. Структури розглянуті у даному дослідженні.

Перший кількісний підхід визначення ароматичності базувався на концепції енергії резонансу, яка визначається як різниця між енергією даної молекули і енергією відповідного ненасиченого аналога [13]. Цей метод широко використовувався для π -електронних систем, включаючи і гетероциклічні з атомами нітрогену, кисню та сульфуру [14].

Концепція енергії резонансу зазнавала численних модифікацій, які стосувалися еталонних модельних молекул, та теоретичних рівнів, що використовувалися для оцінки енергій. Потрібно відмітити, що значення енергії резонансу можуть бути як знайдені із термохімічних експериментів [15, 16], так і за допомогою квантово-хімічних розрахунків. Девар із співавторами, використовуючи метод Парра-Парісера-Попла (PPP) для π -електронних систем, знайшли, що енергія зв'язків у ациклічних полієнах є адитивною величиною [17-19]. Згодом, вони розробили так званий підхід енергії резонансу Девара (DRE) [20].

Спроба кількісної характеристики ароматичності на основі геометричних параметрів молекул описана ще у 1967 році [21]. В основі методу лежала функція нормальної дисперсії довжин зв'язків по периметру циклу. Більше відхилення від середньої довжини зв'язку свідчило про меншу делокалізацію π -електронів, а отже і менш ароматний характер молекули. Через рік, було запропоновано замість довжин зв'язків використовувати порядки зв'язків, розрахованих методом молекулярних орбіталей Гюккеля. Взяті за модулем та нормалізовані різниці між середнім значенням порядку зв'язку та порядками усіх зв'язків у молекулі, визначають числове значення цього дескриптору ароматичності [22]. В подальшому розвитку цієї теорії, середнє значення довжин зв'язків було замінено на емпіричні оптимальні значення різних типів довжин зв'язків [23, 24].

Згодом, було запропоновано НОМА (Harmonic oscillator model of aromaticity) дескриптор, який визначається із різниць між значеннями довжин зв'язків d_i обраної молекули та оптимальних довжин d_{opt} відповідних типів зв'язків:

$$НОМА = 1 - \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \alpha (d_{opt} - d_i)^2 \quad (1)$$

де n – кількість зв'язків СС, СО, СN, СS, NN, NO що приймаються до уваги, α – емпірична константа нормалізації (наприклад, для СС зв'язку $\alpha = 257.7$), яка підбрана таким чином, щоб НОМА = 0 для неароматичної системи і НОМА = 1 для ароматичної молекули, в якій всі зв'язки рівні оптимальному значенню d_{opt} .

Важливою перевагою НОМА дескриптору, є можливість його використання для оцінки π -електронної делокалізації будь-якого фрагменту молекули. Це і обумовило численні модифікації даного методу, які пропонувались різними авторами [25-27], хоча основна ідея залишалась незмінною. Через кілька років, Бірд запропонував індекси ароматичності I для п'ятичленних [28] та шестичленних [29] циклів, який розраховують за наступними рівняннями:

$$I = 100[1 - (V/V_K)] \quad (2)$$

$$V = \frac{100}{\bar{N}} \sqrt{\frac{\sum (N_{i,j} - \bar{N})^2}{n}} \quad (3)$$

$$N_{i,j} = \frac{a}{R_{i,j}} - b \quad (4)$$

У формулах, i та j відповідають кожній парі зв'язаних атомів у циклі, n – загальна кількість розглянутих зв'язків (i - j пар), N позначено порядок зв'язків, \bar{N} – середнє значення N . Значення V_K залежить від розміру досліджуваного циклу, а саме 35.0 і 33.2 для п'яти- та шестичленних циклів, відповідно. У методі використовують порядки зв'язків, які розраховуються безпосередньо з довжини самих зв'язків за формулою, запропонованою Горді [30] (рівняння 4), де $R_{i,j}$ – довжина зв'язку, а значення параметрів a і b залежать від типу конкретного зв'язку і наразі вони визначені для наступних типів зв'язків: С-С, С-N, С-O, С-S, N-O та N-N. Чим ближче значення показника Бірда до 100, тим більш ароматичною є сполука.

Враховуючи простоту розрахунку розглянутих параметрів НОМА та I , а також їх популярність, та надійність результатів, саме ці два дескриптори були обрані для кількісного дослідження ароматичності обраних модельних триазольних систем.

Результати та їх обговорення

Модельні молекули були пре-оптимізовані за допомогою силового поля MMFF94 [31,32]. На наступному етапі, проведено оптимізацію геометричних параметрів обраних структур за допомогою методу функціоналу густини РВЕ із залученням трипл-дзета базисного набору Попла 6-311G** [33,34]. Розраховані повні енергії та довжини зв'язків у циклі розглянутих модельних структур представлено у табл. 1. При порівнянні повних енергій попарних ізомерних структур **T1-T4**, **A1-A4**, **M1-M4** та **AM1-AM4** легко помітити, що 1-заміщені ізомери є більш стабільними за 4-заміщені аналоги на 6.7, 9.9, 10.0, та 13.5 ккал/моль, відповідно.

Таблиця 1. Розраховані повні енергії та довжини зв'язків (d , Å) у циклах розглянутих об'єктів

Триазол	Повна енергія, Ha	d				
		N1-N2	N2-C3	C3-N4	N4-C5	N1-C5
T1	-242.04346	1.358	1.334	1.367	1.327	1.358
T4	-242.03272	1.387	1.318	1.372	1.372	1.318
TK	-242.39529	1.359	1.314	1.379	1.346	1.332
A1	-297.36198	1.373	1.328	1.370	1.330	1.362
A4	-297.34626	1.392	1.310	1.387	1.376	1.324
AK	-297.72798	1.375	1.302	1.390	1.361	1.350
M1	-640.13493	1.362	1.335	1.369	1.328	1.355
M4	-640.11893	1.386	1.318	1.376	1.378	1.315
MK	-640.48245	1.357	1.326	1.392	1.351	1.328
AM1	-695.45384	1.378	1.327	1.371	1.332	1.360
AM4	-695.43229	1.395	1.307	1.390	1.381	1.321
AMK	-695.81437	1.374	1.309	1.405	1.359	1.350

Оптимізовані геометрії, у вигляді *.xyz-файлів з Декартовими координатами атомів у Å, використовувалися як вхідна інформація для розрахунку індексів ароматичності НОМА та I . Розраховані значення представлено у табл. 2.

В кожному із рядів **T**, **A**, **M**, та **AM** спостерігається більша ароматичність 1-заміщених у порівнянні із 4-заміщеними похідними. Катіонна форма, у всіх випадках, займає проміжне значення ароматичності.

У межах кожної із розглянутих форм (1-, 2-заміщені, катіонна форма) незаміщені триазоли є найбільш ароматичними. Введення меркапто-групи незначно зменшує значення ароматичності. Натомість, введення аміно-групи суттєво зменшує значення індексів НОМА та I . Зокрема, у випадку незаміщеного триазолу, введення NH_2 групи зменшує значення НОМА та I на 0.05-0.10 та 4-8 одиниць, відповідно. Схожа картина спостерігається і у випадку меркапто-заміщеного триазолу, зокрема, додаткове введення аміно-групи веде до зменшення індексу НОМА на 0.06-0.10 одиниць, тоді як індекс I зменшується на 5-8 одиниць.

Таблиця 2. Розраховані індекси ароматичності НОМА та Bird для триазолів

Триазол	НОМА	Bird
T1	0.9053	83.01
T4	0.7784	69.53
TK	0.8871	76.77
A1	0.8525	78.64
A4	0.7235	65.11
AK	0.7920	68.70
M1	0.8958	82.64
M4	0.7639	67.71
MK	0.8694	75.91
AM1	0.8379	77.95
AM4	0.6883	61.90
AMK	0.7679	68.03

Як видно із значень розрахованих дескрипторів, введення замісників суттєво впливає на ароматичність системи 1,2,4-триазолу. Так як обидва індекси, як НОМА, так і I , є геометрично-залежними величинами, то, логічно було встановити, які саме довжини зв'язків 1,2,4-триазольного циклу, найсильніше впливають на ароматичність даної системи. Для цього було проаналізовано залежності між індексами ароматичності та довжинами зв'язків триазольного циклу, що представлено в табл. 3.

У випадку НОМА, найбільша кореляція спостерігається із N1-N2 ($R^2 = 0.853$) та N4-

C5 ($R^2 = 0.787$) зв'язками. Потрібно відмітити, що залежність обернена – зростання довжин зв'язків веде до зменшення ароматичності (коефіцієнти a від'ємні). Для аналізу залежності між НОМА та N1-N2 та N4-C5 зв'язками одночасно, було розраховано суму зв'язків, і як видно, у цьому випадку R^2 стає рівним 0.916.

Таблиця 3. Коефіцієнти кореляції R^2 між довжинами зв'язків та дескрипторами НОМА та I .

d	НОМА			I		
	a	b	R^2	a	b	R^2
N1-N2	-4.88	7.52	0.853	-427	660	0.675
N2-C3	4.92	-5.68	0.571	556	-661	0.753
C3-N4	-3.11	5.11	0.271	-377	594	0.412
N4-C5	-3.05	4.94	0.787	-322	509	0.907
N1-C5	2.28	-2.24	0.332	263	-279	0.454
N1-N2 + N4-C5	-2.12	6.59	0.916	-208	641	0.915
N4-C5 - N2-C3	-2.11	0.89	0.790	-228	81	0.950
N1-N2 + N4-C5 - N2-C3	-1.67	3.16	0.914	-169	312	0.971

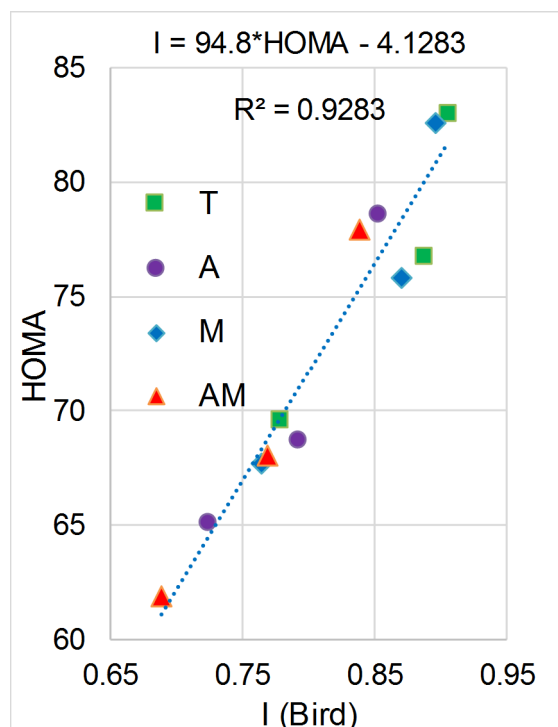


Рис. 2. Кореляція між НОМА та I .

Схожа картина спостерігається і у випадку I . Найбільша кореляція відмічається для зв'язків (R^2): N1-N2 (0.675), N2-C3

(0.753), N4-C5 (0.907). Знову ж таки, у випадку N1-N2 та N4-C5 зв'язків, спостерігається обернена залежність (кут нахилу a від'ємний), проте, є пряма залежність із довжиною зв'язку N2-C3. Сума $d(N4-C5)$ та $d(N1-N2)$ не дає такого значного приросту кореляції як у випадку з НОМА і складає 0.915. Однак, враховуючи значну залежність I від N2-C3, додатково розраховано величини $d(N4-C5) - d(N2-C3)$, і у цьому випадку R^2 збільшується до 0.950. Нарешті, було розраховано величину $d(N4-C5) + d(N1-N2) - d(N2-C3)$, яка найкраще корелює із індексом Бірда I ($R^2 = 0.971$), проте не на стільки добре із НОМА ($R^2 = 0.914$).

Потрібно також відмітити хорошу кореляцію між розрахованими значеннями НОМА та I , що зображено на рисунку 2. Незважаючи на принципову відмінність цих двох методів, коефіцієнт кореляції R^2 складає 0.928.

Експериментальна частина

Початкову геометрію сполук **T1**, **T4**, **TK**, **A1**, **A4**, **AK**, **M1**, **M4**, **MK**, **AM1**, **AM4**, **AMK** було змодельовано програмою Avogadro [35, 36] в силовому полі MMFF94. Подальшу оптимізацію методом PBE/6-311G** проводили у програмі PRIRODA 19 [37-39]. Аналіз розрахованих Гессіанів підтвердив знаходження справжнього локального мінімуму у випадку всіх структур, так як не було виявлено уявних частот. Аналіз геометричних параметрів для розрахунку дескрипторів НОМА та I проводили у програмі Multiwfn 3.6 [40].

Висновки

Таким чином, аміно- та меркапто-заміщені 1,2,4-триазоли проявляють характер ароматичних сполук, що було підтверджено дескрипторами НОМА та I , які знаходили за допомогою квантово-хімічних розрахунків.

В цілому, 1-заміщені триазоли є більш стабільними ($\sim 7\div 14$ ккал/моль) за їхні 4-заміщені аналоги, що спостерігалось для всіх розглянутих нами систем.

Введення аміно-групи до циклу триазолу суттєво зменшує його ароматичний характер, тоді як введення меркапто-групи зменшує ароматичність в незначній мірі.

Найбільший вплив на ароматичність заміщених триазолів роблять зв'язки N1-N2, N4-C5 (обернена залежність) та зв'язок N2-C3 (пряма залежність).

Список використаних джерел

1. Katritzky A.R., Jug K., Oniciu D.C. Quantitative Measures of aromaticity for mono-, bi-, and tricyclic penta- and hexatomic heteroaromatic ring systems and their interrelationships. *Chem. Rev.* 2001, 101, 1421–1449. Doi: 10.1021/cr990327m.
2. Krygowski T.M., Sztaylołowicz H., Aromaticity: what does it mean? *Chem. Texts* 2015, 1, 12. Doi: 10.1007/s40828-015-0012-2.
3. Menges N., Bildirici I. Synthesis and evaluation of aromaticity and tautomerization of pyrazolo-pyridazin(on)es. *J. Chem. Sci.* 2017, 129(6), 741–752. Doi: 10.1007/s12039-017-1293-3.
4. Szeffler B., Pop R. Aromaticity of fullerenes, the way to their functionalization (Review). *Iranian J. Math. Chem.* 2019, 10(1), 71–91. Doi: 10.22052/ijmc.2019.174207.1430.
5. Messersmith R.E., Tovar J.D. Borepin rings as “sigma-free” reporters of aromaticity within polycyclic aromatic scaffolds. *J. Phys. Chem. A* 2019, 123, 881–888. Doi: 10.1021/acs.jpca.9b00125.
6. Chen D., Shen T., An K., Zhu J. Adaptive aromaticity in S0 and T1 states of pentalene incorporating 16 valence electron osmium. *Commun. Chem.* 2018, 1, 18. Doi: 10.1038/s42004-018-0018-y.
7. 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. Doi: 10.1002/jhet.2073.
8. 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. Doi: 10.1016/j.jorganchem.2015.12.024.
9. 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. Doi: 10.1016/j.molstruc.2018.02.054.
10. Korol N., Slivka M., Fizer M., Baumer V., Lendel V. Halo-heterocyclization of butenyl(prenyl) thioethers of 4,5-diphenyl-1,2,4-triazol-3-thiole into triazolo[5,1-b][1,3]thiazinium systems: experimental and theoretical evolution. *Monatsh. Chem.* 2020, 151, 191–198. Doi: 10.1007/s00706-019-02545-w.
11. Fizer M.M., Slivka M.V., Lendel V.G. Peculiarities of 4-methallyl-5-methallylamino-1,2,4-triazole-3-thione halogenation. *Chem. Heterocycl. Compnd.* 2019, 55(4/5), 478–480. Doi: 10.1007/s10593-019-02484-8.
12. Slivka M., Korol N., Fizer M., Baumer V., Lendel V. [1,3]Thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-7-ium salts: synthesis, properties and structural studies. *Heterocycl. Commun.* 2018; 24(4), 197–203. Doi: 10.1515/hc-2018-0048.
13. Pauling L., Sherman J. The nature of the chemical bond. VI. The calculation from thermochemical data of the energy of resonance of molecules among several electronic structures. *J. Chem. Phys.* 1933, 1, 606–617. Doi: 10.1063/1.1749335.
14. Pauling L. The nature of the chemical bond. Ithaca: *Cornell Univ Press*, 1960, P. 195.
15. Cohen N., Benson S.W. Estimation of heats of formation of organic compounds by additivity methods. *Chem. Rev.* 2001, 93, 2419–2438. Doi: 10.1021/cr00023a005.
16. Slayden S.W., Liebman J.F. The energetics of aromatic hydrocarbons: An experimental thermochemical perspective. *Chem. Rev.* 2001, 101, 1541–1566. Doi: 10.1021/cr990324+.
17. Dewar M.J.S., Gleicher G.J. Ground states of conjugated molecules. III. Classical polyenes. *J. Am. Chem. Soc.* 1965, 87, 692–696. Doi: 10.1021/ja01082a002.
18. Dewar M.J.S., De Llano C. Ground states of conjugated molecules. XI. Improved treatment of hydrocarbons. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 789–795. Doi: 10.1021/ja01032a001.
19. Dewar M.J.S., Harget A., Trinajstić N. Ground states of conjugated molecules. XV. Bond localization and resonance energies in compounds containing nitrogen or oxygen. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 6321–6325. Doi: 10.1021/ja01051a023.
20. Cyrański M.K. Energetic aspects of cyclic pi-electron delocalization: evaluation of the methods of estimating aromatic stabilization energies. *Chem. Rev.* 2005, 105, 3773–3811. Doi: 10.1021/cr0300845.
21. Julg A., Francoise P. Recherches sur la géométrie de quelques hydrocarbures non-alternants: son influence sur les énergies de transition, une nouvelle définition de l'aromaticité. *Theor. Chim. Acta.* 1967, 8, 249–259. Doi: 10.1007/BF00527311.
22. Kemula W., Krygowski T.M. Substituent effects in poorly aromatic system: dichloro-anthraquinones and related semi-anthraquinone radicals. *Tetrahedron Lett.* 1968, 9 (49), 5135–5140. Doi: 10.1016/S0040-4039(00)72303-3.
23. Kruszewski J., Krygowski T.M. Definition of aromaticity basing on the harmonic oscillator model. *Tetrahedron Lett.* 1972, 13 (36), 3839–3842. Doi: 10.1016/S0040-4039(01)94175-9.
24. Krygowski T.M. Crystallographic studies of inter- and intramolecular interactions reflected in aromatic character of .pi.-electron systems. *J. Inf. Comput. Sci.* 1993, 33, 70–78. Doi: 10.1021/ci00011a011.
25. Andrzejak M., Kubisiak P., Zborowski K.K. Avoiding pitfalls of a theoretical approach: the harmonic oscillator measure of aromaticity index

- from quantum chemistry calculations. *Struct. Chem.* 2013, 24, 1171–1184. Doi: 10.1007/s11224-012-0148-2.
26. Raczyńska E.D., Hallman M., Kolczyńska K., Stepniewski T. On the harmonic oscillator model of electron delocalization (HOMED) index and its application to heteroatomic π -electron systems. *Symmetry.* 2010, 2, 1485–1509. Doi: 10.3390/sym2031485.
27. Frizzo C.P., Martins M.A.P. Aromaticity in heterocycles: New HOMA index parametrization. *Struct. Chem.* 2012, 23, 375–380. Doi: 10.1007/s11224-011-9883-z.
28. Bird C.W. Heteroaromaticity, 5, a unified aromaticity index. *Tetrahedron.* 1992, 48, 335–340. Doi: 10.1016/S0040-4020(01)88145-X.
29. Bird C.W. A new aromaticity index and its application to five-membered ring heterocycles. *Tetrahedron.* 1985, 41, 1409–1414. Doi: 10.1016/S0040-4020(01)96543-3.
30. Gordy W. Dependence of bond order and of bond energy upon bond length. *J. Chem. Phys.* 1947, 15, 305–310. Doi: 10.1063/1.1746501.
31. Halgren T.A. Merck molecular force field. I. Basis, form, scope, parameterization, and performance of MMFF94. *J. Comput. Chem.* 1996, 17(5-6), 490–519. Doi: 10.1002/(SICI)1096-987X(199604)17:5/6<490::AID-JCC1>3.0.CO;2-P.
32. Halgren T.A. Merck molecular force field. II. MMFF94 van der Waals and electrostatic parameters for intermolecular interactions. *J. Comput. Chem.* 1996, 17(5-6), 520–553. Doi: 10.1002/(SICI)1096-987X(199604)17:5/6%3C520::AID-JCC2%3E3.0.CO;2-W.
33. Raghavachari K., 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. Doi: 10.1063/1.438955.
34. McLean A.D., Chandler G.S. Contracted Gaussian-basis sets for molecular calculations. 1. 2nd row atoms, Z=11-18. *J. Chem. Phys.* 1980, 72, 5639–5648. Doi: 10.1063/1.438980.
35. Avogadro: an open-source molecular builder and visualization tool. Version 1.XX. <http://avogadro.openmolecules.net/>
36. Hanwell M.D., Curtis D.E., Lonie D.C., Vandermeersch T., Zurek E., Hutchison G.R. Avogadro: an advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. *J. Cheminf.* 2012, 4, 1–17. Doi: 10.1186/1758-2946-4-17.
37. Perdew J.P., Burke K., Ernzerhof M. Generalized gradient approximation made simple. *Phys. Rev. Lett.* 1996, 77, 3865–3868. Doi: 10.1103/PhysRevLett.77.3865.
38. Ernzerhof M., Scuseria G.E. Assessment of the Perdew-Burke-Ernzerhof exchange-correlation functional. *J. Chem. Phys.* 1999, 110, 5029–5036. Doi: 10.1063/1.478401.
39. Laikov D.N., Ustynyuk A.Y. 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. Doi: 10.1007/s11172-005-0329-x.
40. Lu T., Chen F., Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer. *J. Comp. Chem.* 2012, 33, 580–592. Doi: 10.1002/jcc.22885.

Стаття надійшла до редакції: 09.02.2020.

THEORETICAL INVESTIGATION OF THE INFLUENCE OF AMINO AND MERCAPTO GROUPS ON AROMATICITY OF THE 1,2,4-TRIAZOLE

Fizer M.M., Fizer O.I., Slivka M.V., Lendel V.G.

*Uzhhorod National University, Pidhirna Str. 46, 88000 Uzhhorod, Ukraine,
max.fizer@uzhnu.edu.ua*

The work is devoted to the theoretical study of the effect of the introduction of mercapto and amino groups on the aromaticity of 1,2,4-triazole cycle. Aromaticity is one of the key concepts in modern organic chemistry, and the question of the aromaticity study of various heterocyclic systems (pyrazolopyridazinones, fullerenes, polycyclic boropins) is an urgent task that is being explored by multiple scientific groups.

The scientific area of our team is mainly devoted to the study of the synthesis and properties of both neutral and charged poly-substituted symmetric triazole derivatives. It was decided to quantify the aromatic characteristics of amino- and mercapto-substituted 1,2,4-triazoles, to compare their aromaticity with an unsubstituted triazole ring, and to find out how the introduction of amino and

mercapto substituents affects the aromaticity of the systems under study. For this purpose, the aromaticity indexes HOMA and I (Bird) of substituted derivatives of 1,2,4-triazole were compared. As model objects, we have selected: 1H-1,2,4-triazol-5-amine, 4H-1,2,4-triazol-3-amine, 5-amino-4H-1,2,4-triazol-1-ium cation, 1H-1,2,4-triazole-3-thiol, 4H-1,2,4-triazole-3-thiol, 3-sulfanyl-4H-1,2,4-triazol-1-ium cation, 5-amino-1H-1,2,4-triazole-3-thiol, 5-amino-4H-1,2,4-triazole-3-thiol, 5-amino-3-sulfanyl-4H-1,2,4-triazol-1-ium cation, and corresponding unsubstituted triazoles were selected as reference substances: 1H-1,2,4-triazole, 4H-1,2,4-triazole, 4H-1,2,4-triazol-1-ium cation.

Model molecules were optimized using the PBE/6-311G ** density functional method in the PRIRODA program. The HOMA and I (Bird) aromaticity indices were calculated using the Multiwfn program. The results showed that 1-substituted triazoles for about 7–14 kcal/mol more stable than 4-substituted analogs. The introduction of a mercapto-group to the triazole system slightly reduces the aromatic character of the cycle, whereas the introduction of an amino-group significantly reduces the aromaticity. Such changes in the aromatic nature of the triazole cycle are due to deviations in the interatomic distances of the triazole cycle. It has been found that N1-N2, N4-C5, and N2-C3 have the most significant influence on the aromatic change of substituted triazoles.

Keywords: 1,2,4-triazole; DFT; aromaticity; HOMA; Bird.

References

1. Katritzky A.R., Jug K., Oniciu D.C. Quantitative Measures of aromaticity for mono-, bi-, and tricyclic penta- and hexaatomic heteroaromatic ring systems and their interrelationships. *Chem. Rev.* 2001, 101, 1421–1449. Doi: 10.1021/cr990327m.
2. Krygowski T.M., Sztaylowicz H., Aromaticity: what does it mean? *Chem. Texts* 2015, 1, 12. Doi: 10.1007/s40828-015-0012-2.
3. Menges N., Bildirici I. Synthesis and evaluation of aromaticity and tautomerization of pyrazolopyridazin(on)es. *J. Chem. Sci.* 2017, 129(6), 741–752. Doi: 10.1007/s12039-017-1293-3.
4. Szeffler B., Pop R. Aromaticity of fullerenes, the way to their functionalization (Review). *Iranian J. Math. Chem.* 2019, 10(1), 71–91. Doi: 10.22052/ijmc.2019.174207.1430.
5. Messersmith R.E., Tovar J.D. Borepin rings as “sigma-free” reporters of aromaticity within polycyclic aromatic scaffolds. *J. Phys. Chem. A* 2019, 123, 881–888. Doi: 10.1021/acs.jpca.9b00125.
6. Chen D., Shen T., An K., Zhu J. Adaptive aromaticity in S0 and T1 states of pentalene incorporating 16 valence electron osmium. *Commun. Chem.* 2018, 1, 18. Doi: 10.1038/s42004-018-0018-y.
7. 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. Doi: 10.1002/jhet.2073.
8. 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. Doi: 10.1016/j.jorganchem.2015.12.024.
9. 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. Doi: 10.1016/j.molstruc.2018.02.054.
10. Korol N., Slivka M., Fizer M., Baumer V., Lendel V. Halo-heterocyclization of butenyl(prenyl) thioethers of 4,5-diphenyl-1,2,4-triazol-3-thiole into triazolo[5,1-b][1,3]thiazinium systems: experimental and theoretical evolution. *Monatsh. Chem.* 2020, 151, 191–198. Doi: 10.1007/s00706-019-02545-w.
11. Fizer M.M., Slivka M.V., Lendel V.G. Peculiarities of 4-methyl-5-methylamino-1,2,4-triazole-3-thione halogenation. *Chem. Heterocycl. Compnd.* 2019, 55(4/5), 478–480. Doi: 10.1007/s10593-019-02484-8.
12. Slivka M., Korol N., Fizer M., Baumer V., Lendel V. [1,3]Thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-7-ium salts: synthesis, properties and structural studies. *Heterocycl. Commun.* 2018; 24(4), 197–203. Doi: 10.1515/hc-2018-0048.
13. Pauling L., Sherman J. The nature of the chemical bond. VI. The calculation from thermochemical data of the energy of resonance of molecules among several electronic structures. *J. Chem. Phys.* 1933, 1, 606–617. Doi: 10.1063/1.1749335.
14. Pauling L. The nature of the chemical bond. Ithaca: *Cornell Univ Press*, 1960, P. 195.
15. Cohen N., Benson S.W. Estimation of heats of formation of organic compounds by additivity methods. *Chem. Rev.* 2001, 93, 2419–2438. Doi: 10.1021/cr00023a005.
16. Slayden S.W., Liebman J.F. The energetics of aromatic hydrocarbons: An experimental thermochemical perspective. *Chem. Rev.* 2001, 101, 1541–1566. Doi: 10.1021/cr990324+.

17. Dewar M.J.S., Gleicher G.J. Ground states of conjugated molecules. III. Classical polyenes. *J. Am. Chem. Soc.* 1965, 87, 692–696. Doi: 10.1021/ja01082a002.
18. Dewar M.J.S., De Llano C. Ground states of conjugated molecules. XI. Improved treatment of hydrocarbons. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 789–795. Doi: <https://doi.org/10.1021/ja01032a001>.
19. Dewar M.J.S., Harget A., Trinajstić N. Ground states of conjugated molecules. XV. Bond localization and resonance energies in compounds containing nitrogen or oxygen. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 6321–6325. Doi: 10.1021/ja01051a023.
20. Cyrański M.K. Energetic aspects of cyclic pi-electron delocalization: evaluation of the methods of estimating aromatic stabilization energies. *Chem. Rev.* 2005, 105, 3773–3811. Doi: 10.1021/cr0300845.
21. Julg A., Francoise P. Recherches sur la géométrie de quelques hydrocarbures non-alternants: son influence sur les énergies de transition, une nouvelle définition de l'aromaticité. *Theor. Chim. Acta.* 1967, 8, 249–259. Doi: 10.1007/BF00527311.
22. Kemula W., Krygowski T.M. Substituent effects in poorly aromatic system: dichloro-anthraquinones and related semi-anthraquinone radicals. *Tetrahedron Lett.* 1968, 9 (49), 5135–5140. Doi: 10.1016/S0040-4039(00)72303-3.
23. Kruszewski J., Krygowski T.M. Definition of aromaticity basing on the harmonic oscillator model. *Tetrahedron Lett.* 1972, 13 (36), 3839–3842. Doi: 10.1016/S0040-4039(01)94175-9.
24. Krygowski T.M. Crystallographic studies of inter- and intramolecular interactions reflected in aromatic character of pi-electron systems. *J. Inf. Comput. Sci.* 1993, 33, 70–78. Doi: 10.1021/ci00011a011.
25. Andrzejak M., Kubisiak P., Zborowski K.K. Avoiding pitfalls of a theoretical approach: the harmonic oscillator measure of aromaticity index from quantum chemistry calculations. *Struct. Chem.* 2013, 24, 1171–1184. Doi: 10.1007/s11224-012-0148-2.
26. Raczyńska E.D., Hallman M., Kolczyńska K., Stępniewski T. On the harmonic oscillator model of electron delocalization (HOMED) index and its application to heteroatomic pi-electron systems. *Symmetry.* 2010, 2, 1485–1509. Doi: 10.3390/sym2031485.
27. Frizzo C.P., Martins M.A.P. Aromaticity in heterocycles: New HOMA index parametrization. *Struct. Chem.* 2012, 23, 375–380. Doi: 10.1007/s11224-011-9883-z.
28. Bird C.W. Heteroaromaticity, 5, a unified aromaticity index. *Tetrahedron.* 1992, 48, 335–340. Doi: 10.1016/S0040-4020(01)88145-X.
29. Bird C.W. A new aromaticity index and its application to five-membered ring heterocycles. *Tetrahedron.* 1985, 41, 1409–1414. Doi: 10.1016/S0040-4020(01)96543-3.
30. Gordy W. Dependence of bond order and of bond energy upon bond length. *J. Chem. Phys.* 1947, 15, 305–310. Doi: 10.1063/1.1746501.
31. Halgren T.A. Merck molecular force field. I. Basis, form, scope, parameterization, and performance of MMFF94. *J. Comput. Chem.* 1996, 17(5-6), 490–519. Doi: 10.1002/(SICI)1096-987X(199604)17:5/6<490::AID-JCC1>3.0.CO;2-P.
32. Halgren T.A. Merck molecular force field. II. MMFF94 van der Waals and electrostatic parameters for intermolecular interactions. *J. Comput. Chem.* 1996, 17(5-6), 520–553. Doi: 10.1002/(SICI)1096-987X(199604)17:5/6%3C520::AID-JCC2%3E3.0.CO;2-W.
33. Raghavachari K., 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. Doi: 10.1063/1.438955.
34. McLean A.D., Chandler G.S. Contracted Gaussian-basis sets for molecular calculations. 1. 2nd row atoms, Z=11-18. *J. Chem. Phys.* 1980, 72, 5639–5648. Doi: 10.1063/1.438980.
35. Avogadro: an open-source molecular builder and visualization tool. Version 1.XX. <http://avogadro.openmolecules.net/>
36. Hanwell M.D., Curtis D.E., Lonie D.C., Vandermeersch T., Zurek E., Hutchison G.R. Avogadro: an advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. *J. Cheminf.* 2012, 4, 1–17. Doi: 10.1186/1758-2946-4-17.
37. Perdew J.P., Burke K., Ernzerhof M. Generalized gradient approximation made simple. *Phys. Rev. Lett.* 1996, 77, 3865–3868. Doi: 10.1103/PhysRevLett.77.3865.
38. Ernzerhof M., Scuseria G.E. Assessment of the Perdew-Burke-Ernzerhof exchange-correlation functional. *J. Chem. Phys.* 1999, 110, 5029–5036. Doi: 10.1063/1.478401.
39. Laikov D.N., Ustynyuk A.Y. 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. Doi: 10.1007/s11172-005-0329-x.
40. Lu T., Chen F., Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer. *J. Comp. Chem.* 2012, 33, 580–592. Doi: 10.1002/jcc.22885.