



# DFT-аналіз протолітичної рівноваги деяких 5-(арил)-4-(метил,аміно)-1,2,4-тріазол-3(2H)-тіонів

О. А. Бігдан \*<sup>A,B,C,D</sup>, Н. А. Аль Халаф <sup>E,F</sup>

Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Використання сучасних комп'ютерних методів в аспектах квантової хімії та системний аналіз їхніх результатів дають уявлення про реакційну здатність органічних сполук, а також необхідні для розуміння сутності відомих експериментальних даних, коректних прогнозів і кількісного оцінювання. Безумовно, теоретичні розрахунки корисні й для розв'язання такої актуальної задачі сучасної хімії, як прототропні рівноваги і властивості речовин у газовій фазі, розчинах і твердому стані.

**Мета роботи** – дослідження присвячене теоретичному оцінюванню впливу розчинників на таутомерну рівновагу та кислотно-основних властивостей 1,2,4-тріазол-3(2H)-тіонів, цікавих і в аспекті теорії як об'єкти для вивчення явища прототропної таутомерії, і в аспекті практики, адже широко застосовуються в фармацевтичній промисловості.

**Матеріали та методи.** Вплив сольватаційних ефектів на таутомерію та протитропні властивості похідних 1,2,4-тріазолів вивчили на прикладі модельних сполук. Усі розрахунки виконали за допомогою програми візуалізації молекулярної ланки Gauss-View 6.0.1 і програмних пакетів Gaussian 98, Gaussian 03. Геометрії основного стану повністю оптимізовані з використанням методу B3LYP/6-31-G(d,p) базисних множин без обмежень симетрії та застосування критеріїв збіжності за замовчуванням. Після оптимізації геометрії здійснили частотні обчислення.

Отже, стаціонарні структури підтвердили, перевіряючи, що всі основні стани мають лише реальні частоти, а всі перехідні стани мають лише одну уявну частоту. За допомогою того самого методу встановили базис, що застосовують для оптимізації геометрії. Розрахунки сольватації здійснили в рамках континуальних моделей (D-PCM, C-PCM, IEF-PCM, IPCM, SCIPCM) дискретних і комбінованих моделей, використавши метод обмеження Хартрі–Фока, метод теорії функціоналу щільності B3LYP із базисними наборами 6-31G (d), 6-31G (d,p), 6-31G++ (d,p), cc-pVDZ, а також напівемпіричні методи в пакеті MOPAC6.

**Результати.** У рамках теорії самоузгодженого реакційного поля вперше здійснені різноманітні квантово-хімічні розрахунки сольватованих модельних сполук із використанням різних підходів і моделей, варіюванням базису в неемпіричних розрахунках, виявленням ролі ефектів електронної кореляції, способу оптимізації геометрії тощо. Головний етап дослідження – порівняння тенденцій у рівноважній зміні відносної стійкості таутомерних форм тіон-тіольної таутомерії 1,2,4-тріазол-2(3H)-тіонів у газовій фазі та різних прототропних розчинниках внаслідок можливості використання різних моделей і методів розрахунку для якісних прогнозів впливу сольватації на положення таутомерної рівноваги в сполуках цього класу. З'ясували, що обрані розчинники, за даними всіх використаних квантово-хімічних методів і моделей (D-PCM, C-PCM, IEF-PCM, IPCM, SCIPCM), зменшують різницю в стійкості таутомерних форм досліджених сполук порівняно з газовою фазою. Найбільший стабілізаційний ефект виявили при сольватації NH-таутомерів похідних 1,2,4-тріазол-2(3H)-тіонів. Використовуючи всі енергетичні параметри ( $\Delta E_{\text{tot}}$ ,  $\Delta E_0$ ,  $\Delta H_{298}$ ,  $\Delta G_{298}$ ), визначили вплив комплексоутворення на відносну стійкість таутомерних форм досліджених сполук. Різниця значень енергії рівнів НОМО та ЛУМО-орбіталей вказує на реакційну здатність молекули та її енергію активації, а отже на хімічну реакційну здатність молекули до електронного транспорту та біологічної активності з внутрішньомолекулярним перенесенням заряду.

**Висновки.** Вперше здійснили комплексні квантово-хімічні розрахунки тіон-тіольних таутомерів 5-(арил)-4-(метил,аміно)-1,2,4-тріазол-3(2H)-тіонів. Виявили, що прототропні розчинники за всіма моделями зменшують різницю за стійкістю таутомерних форм досліджених сполук порівняно з газовою фазою. Суттєвий внесок у відносну стабільність таутомерних форм роблять розраховані значення електронних кореляційних моделей на атомі Гідрогену, а використання поляризаційних функцій квантово-хімічних методів на атомах Гідрогену майже не впливає на таутомерну рівновагу. Отже, в газовій фазі й апротонних розчинниках тіонний таутомер із центром NH-кислотності є найстійкішим, а тіольний таутомер 1,2,4-тріазол-3(2H)-тіону переважає при переході до поляричних протонодонорних розчинників. Результати свідчать про можливість проведення реакції електрофільного заміщення (наприклад, алкілювання) як аніону. Частково негативний заряд атомів Нітрогену 1,2,4-тріазольного кільця сприяє проведенню реакцій електрофільного приєднання. В тіонній формі можливі реакції електрофільного заміщення.

**Ключові слова:** DFT-аналіз, 1,2,4-тріазол, тіон-тіольна таутомерія, сольватація, водневий зв'язок.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2022. Т. 15, № 2(39). С. 133–139**

## ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/254474>

UDC 547.792'286.2:544.18:544.34:544.36

DOI: [10.14739/2409-2932.2022.2.254474](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.2.254474)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (2), 133–139

Key words: DFT-analysis, 1,2,4-triazole, thion-tilol tautomeria, solvation, hydrogen bond.

\*E-mail: [abigdana@gmail.com](mailto:abigdana@gmail.com)

Received: 07.03.2022 // Revised: 28.03.2022 // Accepted: 06.04.2022

## DFT-analysis of protolytic equivalents of 5-(aryl)-4-(methyl,amino)-1,2,4-triazole-3(2H)-thione

O. A. Bihdan, N. A. Al Khalaf

The use of modern computer methods in aspects of quantum chemistry and systematic analysis of their results give an idea of the reactivity of organic compounds, as well as to understand the essence of known experimental data, correct predictions, and quantitative estimates. Undoubtedly, theoretical calculations are useful in solving such an urgent problem of modern chemistry as prototropic equilibria and properties of substances in the gas phase, solutions, and solid-state.

**The aim of the work** – until recently assigned to a theoretical vivification in the infusion of solvents on tautomeric equilibrium and acid-base powers i know more broadly practical stasis in the pharmaceutical industry.

**Materials and methods.** The effect of solvation effects on tautomerism and antitropic properties of 1,2,4-triazole derivatives was studied on the example of model compounds. All calculations were performed using the Gauss-View 6.0.1 molecular link visualization program and Gaussian 98, Gaussian 03 software packages and the use of default convergence criteria. After optimizing the geometry, frequency calculations followed. Thus, the stationary structures are confirmed by checking that all ground states have only real frequencies, and all transition states have only one imaginary frequency. The same method and established basis were used to optimize the geometry. Solvation calculations were performed in the framework of continuous models (D-PCM, C-PCM, IEF-PCM, IPCM, SCIPCM) of discrete and combined models using the Hartree–Fock constraint method, the method of density functional theory B3LYP with basic sets 6-31G (d), 6-31G (d,p), 6-31G++ (d,p), cc-pVDZ, as well as semi-empirical methods in the MOPAC6 package.

**Results.** For the first time, various quantum chemical calculations of solvated model compounds using different approaches and models, variation of the basis in non-empirical calculations, identification of the role of electronic correlation effects, method of geometry optimization, etc. were carried out within the theory of self-consistent reaction field. The main stage of this study was to compare trends in the equilibrium change in the relative stability of tautomeric forms of thione-thiol tautomerism of 1,2,4-triazole-2(3H)-thions in the gas phase and different prototropic solvents due to the possibility of using different models and calculation methods for quality predictions of the effect of solvation on the position of tautomeric equilibrium in compounds of this class. It was found that the selected various solvents according to all used quantum chemical methods and models (D-PCM, C-PCM, IEF-PCM, IPCM, SCIPCM) reduce the difference in the stability of tautomeric forms of the investigated compounds in comparison with the gas phase, while the greatest stabilizing effect is observed in the solvation of NH-tautomers derived from 1,2,4-triazole-2(3H)-thiones. Using all energy parameters ( $\Delta E_{\text{tot}}$ ,  $\Delta E_0$ ,  $\Delta H_{298}$ ,  $\Delta G_{298}$ ) allowed to determine the effect of complexation on the relative stability of tautomeric forms of the studied compounds. The difference in the values of the energy levels of HOMO and LUMO – orbitals indicate the reactivity of the molecule and its activation energy, which indicates the chemical reactivity of the molecule to electronic transport and the manifestation of biological activity with intramolecular charge transfer.

**Conclusions.** For the first time, complex quantum chemical calculations of thione-thiol tautomers of 5-(aryl)-4-(methyl, amino)-1,2,4-triazole-3(2H)-thiones were performed and it was found that prototropic solvents reduce the difference in all models. In the stability of tautomeric forms of the investigated compounds in comparison with the gas phase. The calculated values of electronic correlation models on the hydrogen atom make a significant contribution to the relative stability of tautomeric forms, while the use of polarization functions of quantum chemical methods on hydrogen atoms has practically no effect on the tautomeric equilibrium. From the obtained data it becomes clearer that in the gas phase and aprotic solvents the thione tautomer with the center of NH-acidity is the most stable, and the thiol tautomer of 1,2,4-triazole-3(2H)-thione predominates in the transition to polar proton-donor solvents. The obtained data indicate the possibility of conducting an electrophilic substitution reaction (eg, alkylation) in the form of an anion. The partially negative charge of the Nitrogen atoms of the 1,2,4-triazole ring promotes electrophilic addition reactions. In the thionic form, on the contrary, electrophilic substitution reactions are possible.

**Key words:** DFT-analysis, 1,2,4-triazole, thion-thiol tautomeria, solvation, hydrogen bond.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (2), 133–139**

Створення потужного програмного забезпечення поряд із розвитком комп'ютерної техніки зумовили посилення інтересу хіміків до квантово-хімічних розрахунків. Використання сучасних комп'ютерних методів в аспектах квантової хімії та системний аналіз їхніх результатів дають уявлення про реакційну здатність органічних сполук, а також необхідні для розуміння сутності відомих експериментальних даних, коректних прогнозів і кількісного оцінювання. Безумовно, теоретичні розрахунки корисні й для розв'язання такої актуальної задачі сучасної хімії, як прототропні рівноваги і властивості речовин у газовій фазі, розчинах і твердому стані.

1,2,4-Тріазоли – важливий гетероциклічний фрагмент, якому належить унікальне місце в гетероциклічній хімії через широкий спектр біологічної активності. На основі 1,2,4-тріазолів створено чимало терапевтично цікавих лікарських засобів: знеболювальних, антисептичних, протимікробних, антиоксидантних, антиуреазних,

протизапальних, діуретичних, протипухлинних, протисудомних, протидіабетичних і протимігренозних. Актуальність роботи визначає також дослідження властивостей недостатньо вивчених 1,2,4-тріазол-3(2H)-тіонів, що мають потенційну біологічну активність.

Здійснили дослідження і пояснили на теоретичному рівні впливу розчинників на прототропну рівновагу гетеро-1,2,4-тріазолів, їхню кислотність, структурні характеристики, розподіл електронної щільності та інші властивості, здійснено порівняння і прогнозування зміни будови, реакційної здатності сполук. Одночасно з цим розв'язували методичні завдання, пов'язані з виявленням впливу моделей сольватації, використаних методів опрацювання відомих експериментальних даних, коректних прогнозів і кількісного оцінювання реакційної здатності органічних сполук [1–3].

Уперше здійснили розширене дослідження сольватаційних ефектів, їхнього впливу на природу таутомерії,

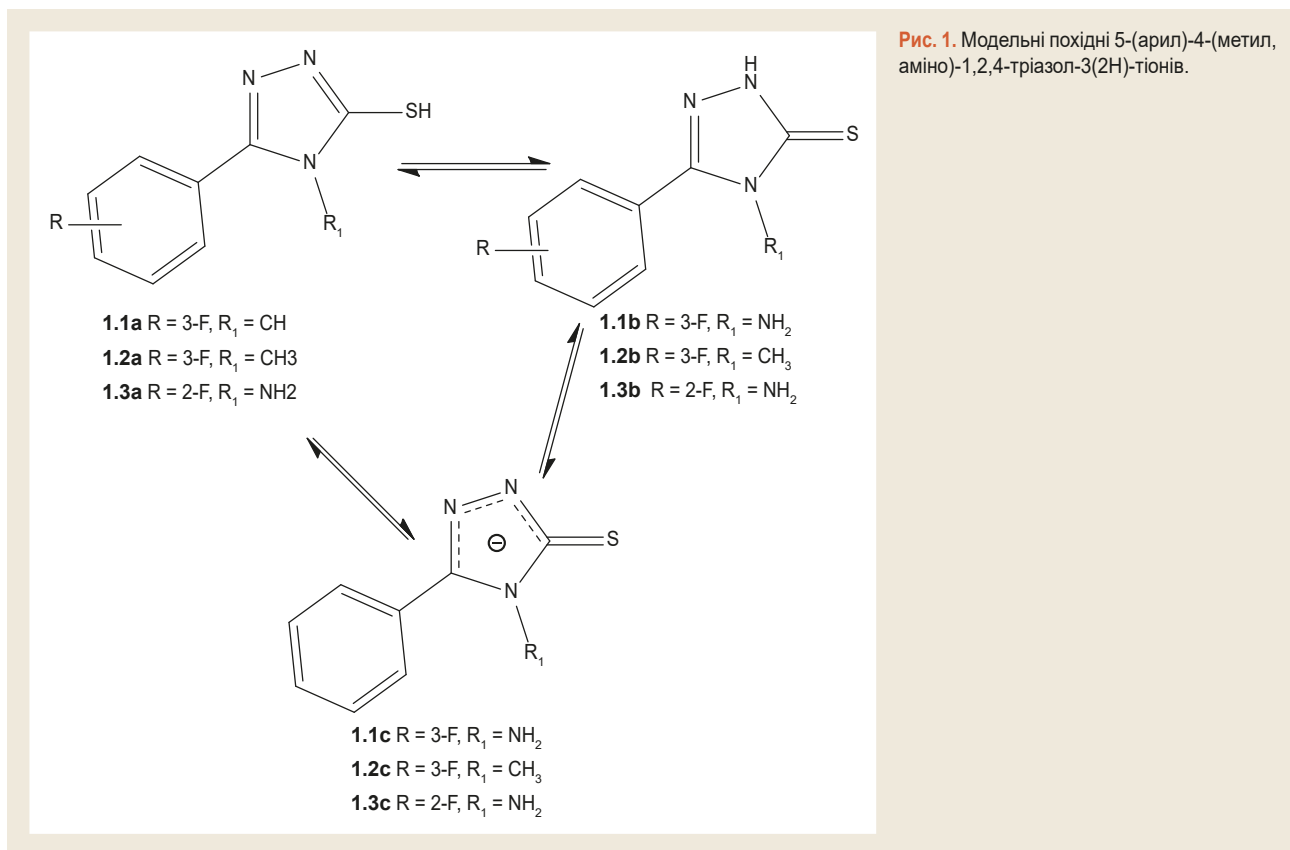


Рис. 1. Модельні похідні 5-(арил)-4-(метил, аміно)-1,2,4-тріазол-3(2H)-тіонів.

кислотних центрів і природу сполуки, розподіл електронної густини та інші властивості 1,2,4-тріазолів і їхніх тіоаналогів, важливих гетероциклічних сполук із широким спектром біологічної дії.

### Мета роботи

Дослідження присвячене теоретичному оцінюванню впливу розчинників на таутомерну рівновагу та кислотно-основних властивостей 1,2,4-тріазол-3(2H)-тіонів, цікавих і в аспекті теорії як об'єкти для вивчення явища прототропної таутомерії, і в аспекті практики, адже широко застосовуються в фармацевтичній промисловості.

### Матеріали і методи дослідження

Вплив сольватаційних ефектів на таутомерію та протитропні властивості похідних 1,2,4-тріазолів вивчили на прикладі модельних сполук (рис. 1).

Розглядали модельні розчинники, що найчастіше використовують в органічному синтезі як протонодонорні розчинники: полярний неорганічний розчинник – вода; полярні апротонні розчинники – диметилсульфоксид і ацетонітрил; хлороформ як малополярний апротонний розчинник.

Усі квантово-хімічні розрахунки виконали за допомогою програми візуалізації молекулярної ланки Gauss-View 6.0.1 [4] і програмних пакетів Gaussian 98, Gaussian 03 [5]. Геометрії основного стану оптимізовані за допомогою методу B3LYP [6], застосовуючи базис

множин 6-31-G(d,p) [7] без обмежень симетрії та використання критеріїв збіжності за замовчуванням. Після оптимізації геометрії здійснили частотні обчислення. Отже, стаціонарні структури підтвердили, перевіривши, що всі основні стани мають лише реальні частоти, а всі перехідні стани мають лише одну уявну частоту. За допомогою того самого методу встановили базис, що застосовують для оптимізації геометрії. Розрахунки сольватації здійснили в рамках континуальних моделей (D-PCM, C-PCM, IEF-PCM, IPCM, SCIPCM) дискретних і комбінованих моделей, використавши метод обмеження Хартрі–Фока, метод теорії функціоналу щільності B3LYP із базисними наборами 6-31G(d), 6-31G(d,p), 6-31G++(d,p), cc-pVDZ, а також напівемпіричні методи в пакеті MOPAC6 [4,5].

Для розгляду сольватаційних ефектів обрали найпопулярніший метод наближення поляризуючого континууму (IEEPCM) [5]. Відповідні заряди атомів молекули розраховували квантово-хімічним методом Гюккеля [6].

### Результати

Тіон-тіольна таутомерія дуже чутлива до впливу різних чинників, як-от розчинник, властивості сольватів, температура, концентрація, природа замісників і їхнє положення в 1,2,4-тіазольному кільці.

Уперше в рамках теорії самоузгодженого реакційного поля здійснили різноманітні квантово-хімічні розрахунки сольватованих модельних сполук (1.1–1.3) з використанням різних підходів і моделей, варіюванням базису

**Таблиця 1.** Стьйкість відповідних тіон-тіольних таутомерів (1.1–1.3) у газовій фазі та різноманітних розчинників ( $\Delta G_{298}$ , ккал/моль) за результатами розрахунків із повною оптимізацією геометрії методом В3LYP/6-31G (d,p). Модель ІЕЕРСМ

№	Газ	Хлороформ	Ацетонітрил	ДМСО	Вода
1.1a	7,12	5,61	4,87	4,63	1,74
1.2a	7,76	3,98	1,75	2,11	0,00
1.3a	11,4	6,93	4,43	4,15	0,00
1.1b	5,82	5,23	4,50	4,29	3,31
1.2b	0,00	0,00	0,00	0,00	3,51
1.3b	0,00	0,00	0,00	0,00	2,96

**Таблиця 2.** Енергія Гіббса сольватаційного ефекту ( $\Delta G_{sol}$ , ккал/моль) таутомерних форм за результатами розрахунків із повною оптимізацією геометрії методом В3LYP/6-31G(d,p). Модель ІЕЕРСМ

№	Хлороформ	Ацетонітрил	ДМСО	Вода
1.1a	5,01	4,67	7,21	12,41
1.2a	6,14	5,74	8,82	16,56
1.3a	3,85	4,41	6,42	15,68
1.1b	4,67	3,64	5,79	13,44
1.2b	2,35	0,22	3,28	8,60

**Таблиця 3.** Відносна стійкість ( $\Delta G_{298}$ , ккал/моль) таутомерних форм 5(арил)-4-(метил,аміно)-1,2,4-тріазол-3(2H)-тіонів у різних середовищах за допомогою квантово-хімічного методу В3LYP/6-31G(d,p)

№	Газ	Хлороформ	Ацетонітрил	ДМСО	Вода
1.1a	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1.2a	7,12	5,12	5,44	3,35	4,02
1.3a	7,44	7,36	7,97	5,92	5,54
1.1b	2,54	0,83	0,28	1,63	2,29
1.2b	5,32	2,41	1,01	0,75	0,00
1.3b	0,00	0,00	0,00	0,00	3,24

в неемпіричних розрахунках, виявленню ролі ефектів електронної кореляції, способу оптимізації геометрії тощо. Головний етап дослідження – порівняння тенденцій у рівноважній зміні відносної стійкості таутомерних форм тіон-тіольної таутомерії 1,2,4-тріазол-2(3H)-тіонів у газовій фазі та різних прототропних розчинниках внаслідок можливості використання різних моделей і методів розрахунку для якісних прогнозів впливу сольватації на положення таутомерної рівноваги в сполуках цього класу.

З'ясували, що обрані розчинники, за даними всіх використаних квантово-хімічних методів і моделей (D-PCM, C-PCM, IEF-PCM, IPCM, SCIPCM), зменшують різницю в стійкості таутомерних форм досліджених сполук порівняно з газовою фазою (табл. 1). Найбільший стабілізаційний ефект виявили при сольватації NH-таутомерів похідних 1,2,4-тріазол-2(3H)-тіонів (табл. 2).

За цими даними, в газовій фазі й апротонних розчинниках тіонний таутомер із центром NH-кислотності

є найбільш стійким, а тіольний таутомер 1,2,4-тріазол-2(3H)-тіону переважає при переході до полярних протонодонорних розчинників.

Суттєвий внесок у відносну стабільність таутомерних форм роблять розраховані значення електронних кореляційних моделей на атомі Гідрогену, а використання поляризаційних функцій квантово-хімічних методів на атомах Гідрогену майже не впливає на таутомерну рівновагу. Результати розрахунків із повною оптимізацією геометрії в неполярних апротонних розчинниках несуттєво відрізняються від полярних і протонодонорних розчинників – різниця в енергіях сольватації становить близько 3 ккал/моль. На стійкість таутомерних форм майже не впливають нульові коливання і термохімічні поправки [8].

Важливі квантово-хімічні розрахунки 1,2,4-тріазол-3(2H)-тіолів дали змогу виявити тенденції щодо зміни відносної стійкості таутомерних форм під впливом розчинників. Енергія сольватації таутомерів (1.2–1.3) – дещо нижча від значень, що отримані під час розрахунку для сполуки 1.1, передусім внаслідок неелектростатичних взаємодій (табл. 3, 4).

Відомі явища Н-комплексотворення на прикладі утворення гідроксоній-іона оцінювали як відповідні специфічні прототропні взаємодії похідних 1,2,4-тріазол-2(3H)-тіонів із розчинниками (вода, диметилсульфоксид і хлороформ) за допомогою квантово-хімічних розрахунків цих комплексів сполук (1.1–1.3) на різних моделях. Враховуючи біфільність тіон-тіольних таутомерів і розчинників (вода, диметилсульфоксид), утворення Н-комплексних сполук, розраховували енергетичні профілі, припустивши, що «супермолекули» певною мірою моделюють першу сольватійну оболонку (табл. 5).

Внаслідок ефекту прямого полярного сполучення утворення протонних комплексів є перспективнішим за атомом Нітрогену (відповідно до зміни зарядів на атомі). Загалом відносна активність центрів Н-комплексотворення збігається з відповідною активністю центрів протонування, розрахованих у газовій фазі похідних 1,2,4-тріазол-3(2H)-тіонів.

Головний протонодонорний центр сполук (1.1–1.3) зосереджений у NH-таутомерній формі 1,2,4-тріазол-3(2H)-тіонів. Енергії водневих зв'язків самоасоціатів похідних 1,2,4-тріазол-3(2H)-тіонів співвідносяться за значеннями з енергетичними профілями протонних комплексів 1,2,4-тріазолів із розчинниками.

Використання всіх енергетичних параметрів ( $\Delta E_{tot}$ ,  $\Delta E_0$ ,  $\Delta H_{298}$ ,  $\Delta G_{298}$ ) дало змогу визначити вплив комплексотворення на відносну стійкість таутомерних форм сполук, що досліджували. Поправки на ангармонічність коливань не спричиняють принципові зміни в енергетичних профілях [7,8].

Щодо абсолютних значень, то величина енергії водневого зв'язку, розрахована як різниця енергії комплексу та його складових компонентів, загалом збільшується, враховуючи ефекти електронної кореляції.

**Таблиця 4.** Складові енергії Гіббса різних сольватаційних моделей тіон-тіольних таутомерів (1.1–1.3a,b) і органічних аніонів (1.1–1.3c) методом B3LYP/6-31G (dp)

№	$-\Delta G_{\text{sol}}^*$	$-\Delta G_{\text{pol.solute/solv}}$	$\Delta G_{\text{cav}}$	$-\Delta G_{\text{disp}}$	$\Delta G_{\text{rep}}$	$\Delta G_{\text{non/el}}$
<b>Хлороформ</b>						
1.1a	3,30	3,55	10,0	12,3	2,22	-0,04
1.1c	43,3	44,5	9,62	12,3	2,58	-0,13
1.2a	2,87	3,63	16,3	19,7	3,55	0,21
1.2c	36,4	38,3	16,3	18,9	3,21	0,61
<b>Ацетонітрил</b>						
1.1a	2,10	5,01	11,9	12,0	2,63	2,46
1.1c	50,4	55,7	11,4	12,2	3,05	2,30
1.2a	0,69	5,23	19,4	19,4	4,23	4,23
1.2c	41,6	49,0	19,4	18,6	3,77	4,58
<b>Диметилсульфоксид</b>						
1.1a	4,67	5,07	13,1	17,1	3,80	-0,19
1.1c	54,2	56,1	12,6	17,3	4,41	-0,25
1.2a	2,91	5,29	21,5	27,6	6,13	0,00
1.2c	46,0	49,4	21,5	26,4	5,46	0,49
<b>Вода</b>						
1.1a	10,1	12,6	13,8	17,1	4,69	0,95
1.1c	65,5	70,4	13,2	17,3	4,94	0,87
1.2c	56,1	65,8	22,5	26,4	6,14	2,32

$\Delta G_{\text{pol.solute/solv}}$ : енергія взаємодії поляризованої розчиненої речовини з розчинником;

$\Delta G_{\text{cav}}$ : енергія утворення порожнини;

$\Delta G_{\text{disp}}$ : енергія дисперсійної взаємодії;

$\Delta G_{\text{rep}}$ : енергія ядерного відштовхування;

$\Delta G_{\text{non/el}}$ : сумарна енергія неелектростатичних взаємодій.

**Таблиця 5.** Дані енергетичних профілей можливих Н-комплексів 1,2,4-тріазол-2(3H)-тіолів із водою 1:1 за методом B3LYP/6-31G(d,p)

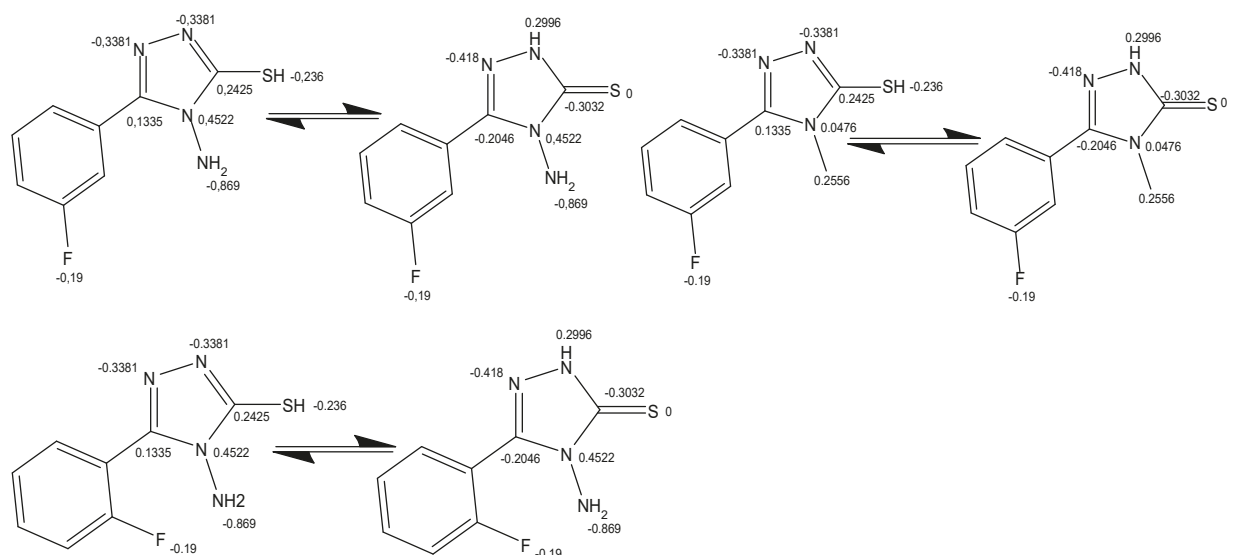
Таутомер (центр Н-зв.)	$-\Delta G_{298(\text{comp})}$	$\Delta G_{298(\text{h-b})}$	$-\Delta E_{(\text{h-b})}$	$-\Delta H_{298(\text{h-b})}$	$-\Delta G_{\text{sol}(\text{comp})}$
1.1a	412,1496	1,74	6,99	7,39	10,49
1.2a	412,1267	3,21	5,68	5,19	10,15
1.3a	412,1198	0,74	6,35	6,37	14,72
1.1b	412,0941	-0,31	8,12	9,62	11,56
1.2b	412,1023	0,36	7,76	4,61	13,33
1.3b	412,0614	2,12	6,21	7,56	9,16

**Таблиця 6.** Термодинамічні характеристики хімічного процесу комплексоутворення між тіольною формою 1,2,4-тріазолу з водою (1.1a) в газовій фазі за даними розрахунків з повною оптимізацією геометрії

Методи	$-\Delta E_{0(\text{h-b})}$	$-\Delta H_{298(\text{h-b})}$	$\Delta G_{298(\text{h-b})}$
B3LYP/6-31G (d)	6,91	7,41	1,72
B3LYP/6-31G (d,p)	5,95	6,99	1,75
B3LYP/6-31++G (d,p)	3,63	4,26	4,03
B3LYP/EPR-II	6,11	6,05	2,78
B3LYP/SVP	7,89	8,83	0,65
B3LYP/cc-pVDZ	8,56	8,34	0,61

**Таблиця 7.** Енергії HOMO- та LUMO-орбіталей 4R<sub>1</sub>-5R-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолів

Сполука	Форма	$E_{\text{HOMO}}$	$E_{\text{LUMO}}$	$\Delta E$
1	тіона	-0,2074967090	-0,0596967610	0,147799948
1	тіольна	-0,2069771120	-0,0584689033	0,1485082087
2	тіона	-0,2031653220	-0,0583123042	0,1448530178
2	тіольна	-0,2026807010	-0,0570734249	0,1456072761



**Рис. 2.** Заряди атомів досліджуваних сполук під час вивчення факту тіон-тіольної таутомерії.

Енергетичний профіль водневого зв'язку, розрахований як  $\Delta E_{0(h-b)}$  і  $\Delta H_{298(h-b)}$ , на вищих рівнях теорії дещо перевищений порівняно з практичними значеннями, що становлять зазвичай менше ніж 4 ккал/моль. З іншого боку, енергія Гіббса в більшості розрахунків має додатне значення; це дає підстави говорити про недостатню точність розрахунку частотних характеристик або про зміщення рівноваги в бік вихідних компонентів.

Дослідженням природи тіон-тіольної таутомерії можуть слугувати розрахунки електронегативності атомів і перехід валентних електронів за енергетичними рівнями [9,10]. У таблиці 7 наведені енергетичні профілі НОМО- та LUMO-орбіталей, їхня різниця за енергіями.

Враховуючи електронні структурні формули  $4R_1-5R-4H-1,2,4$ -тріазол-3-тіолів (рис. 2) і результати розрахунку зарядів атомів досліджуваної молекули, можна зробити висновок: на атомі Сульфуру через донорний вплив  $1,2,4$ -тріазольного кільця є надлишок електронів (-0,3032). Це значення дає змогу провести реакцію  $S_E$ , а високий негативний заряд Нітрогену  $1,2,4$ -тріазольного кільця сприяє проведенню реакцій електрофільного приєднання.

## Обговорення

Енергетичні розрахунки молекулярних орбіталей показали, що ці сполуки мають складні зайняті рівні. Різниця значень енергії рівнів НОМО- та LUMO-орбіталей вказує на реакційну здатність молекули та її енергію активації, що свідчить про хімічну реакційну здатність молекули до електронного транспорту та вияв біологічної активності з внутрішньомолекулярним перенесенням заряду [7,8].

Отже, нові сполуки  $4R_1-5R-4H-1,2,4$ -тріазол-3-тіолів викликають чималий фармакологічний і технічний інтерес. Вони можуть бути потенційними біологічно активними речовинами з широким спектром дії, а також їх можна застосовувати в технічній галузі для створення «рідких кристалів», LEDs-світлодіодів і OLEDs-технологій.

## Висновки

1. Вперше здійснили комплексні квантово-хімічні розрахунки тіон-тіольних таутомерів 5-(арил)-4-(метил,аміно)- $1,2,4$ -тріазол-3(2H)-тіонів. Виявили, що прототропні розчинники за всіма моделями зменшують різницю за стійкістю таутомерних форм досліджених сполук порівняно з газовою фазою.

2. Суттєвий внесок у відносну стабільність таутомерних форм роблять розраховані значення електронних кореляційних моделей на атомі Гідрогену, а використання поляризаційних функцій квантово-хімічних методів на атомах Гідрогену майже не впливає на таутомерну рівновагу. Отже, в газовій фазі й апротонних розчинниках тіонний таутомер із центром NH-кислотності є найстійкішим, а тіольний таутомер  $1,2,4$ -тріазол-3(2H)-тіону переважає при переході до полярних протондонорних розчинників.

3. Результати свідчать про можливість проведення реакції електрофільного заміщення (наприклад, алкілювання) у вигляді аніону. Частково негативний заряд атомів Нітрогену  $1,2,4$ -тріазольного кільця сприяє проведенню реакцій електрофільного приєднання. В тіонній формі можливі реакції електрофільного заміщення.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

## Відомості про авторів:

Бігдан О. А., канд. фарм. наук, доцент каф. клінічної фармації, фармакотерапії, фармакогнозії та фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-1611-7978](https://orcid.org/0000-0003-1611-7978)

Аль Халаф Н. А., канд. фарм. наук, старший викладач каф. природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-2915-6055](https://orcid.org/0000-0002-2915-6055)

## Information about authors:

Bihdan O. A., PhD, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy, Pharmacognosy and Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Alk Khalaf N. A., PhD, Senior Lecturer of the Department of Natural Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Список літератури

- [1] Парченко В. В. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості в ряді 5-фурилзаміщених  $1,2,4$ -тріазол-3-тіонів : дис. ... д-ра фарм. наук : 15.00.02 / Запоріж. держ. мед. ун-т. Запоріжжя, 2014. 361 с.
- [2] Синтез, перетворення, фізико-хімічні властивості 4-алкіл-, арил- та 4-амінопохідних  $1,2,4$ -тріазол-3-тіолів із залишками фрагментів фурану / В. В. Парченко, В. Є. Єрохін, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш. *Запорожский медицинский журнал*. 2010. Т. 12. № 4. С. 83-87.
- [3] Karpenko Y., Omelyanchik L., Panasenko T. Experimental and theoretical spectroscopic study of thione-thiol tautomerism of new hybrides  $1,3,4$ -oxadiazole-2-thion with acridine-9(10h)-one. *Chemistry and Chemical Technology*. 2018. Vol. 12, Iss. 4. P. 419-428. <https://doi.org/10.23939/chcht12.04.419>
- [4] Gaussian 09 Revision A.02 / M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel et al. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.
- [5] GaussView 5 Reference / Å. Frisch, H. P. Hratchian, R. D. II Dennington et al. Gaussian Inc., Wallingford CT, 2009.
- [6] Tirado-Rives J., Jorgensen W. L. Performance of B3LYP density functional methods for a large set of organic molecules. *Journal of chemical theory and computation*. 2008. Vol. 4, Iss. 2. P. 297-306. <http://dx.doi.org/10.1021/ct700248k>
- [7] 6-31G\* basis set for third-row atoms / V. A. Rassolov, M. A. Ratner, J. A. People et al. *Journal of Computational Chemistry*. 2001. Vol. 22, Iss. 9. P. 976-984. <http://dx.doi.org/10.1002/jcc.1058>
- [8] Caricato M. Exploring Potential Energy Surfaces of Electronic Excited States in Solution with the EOM-CCSD-PCM Method. *Journal of chemical theory and computation*. 2012. Vol. 8, Iss. 12. P. 5081-5091. <https://doi.org/10.1021/ct300382a>
- [9] Density functional study on the structural conformations and intramolecular charge transfer from the vibrational spectra of the anticancer drug combretastatin-A2 / L. Padmaja, C. Ravikumar, D. Sajjan et al. *Journal of Raman Spectroscopy*. 2009. Vol. 40, Iss. 4. P. 419-428. <https://doi.org/10.1002/jrs.2145>
- [10] Sagdinc S., Pir H. Spectroscopic and DFT studies of flurbiprofen as dimer and its Cu(II) and Hg(II) complexes. *Spectrochimica Acta – Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2009. Vol. 73, Iss. 1. P. 181-194. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2009.02.022>

## References

- [1] Parchenko, V. V. (2014). *Synteza, peretvorennia, fizyko-khimichni ta biolozhichni vlastyvyty v riadi 5-furylzamishchenykh 1,2,4-triazol-3-tioniv* (Dis. dokt. farm. nauk) [Synthesis, transformation, physico-chemical and biological properties in the number of 5-furylsubstituted 1,2,4-triazole-3-thiones Doctoral dissertation]. Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia. [in Ukrainian].
- [2] Parchenko, V. V., Yerokhin, V. Ye., Panasenko, O. I., & Knysh Ye. H. (2010). Synteza, peretvorennia, fizyko-khimichni vlastyvyty 4-alkyl-, aryl- ta 4-aminopokhidnykh 1,2,4-triazol-3-tioliv iz zalyshkamy frahmentiv furanu [Synthesis, transformation, physicochemical properties of 4-alkyl-, aryl- and 4-amino-1,2,4-triazole-3-thiols with residues of furan fragments]. *Zaporozhye medical journal*, 12(4), 83-87. [in Ukrainian].
- [3] Karpenko, Y., Omelyanchik, L., & Panasenko, T. (2018). Experimental and theoretical spectroscopic study of thione-thiol tautomerism of new hybrid 1,3,4-oxadiazole-2-thion with acridine-9(10h)-one. *Chemistry and Chemical Technology*, 12(4), 419-428. <https://doi.org/10.23939/chcht12.04.419>
- [4] Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., Scalmani, G., Barone, V., Petersson, G. A., Nakatsuji, H., Li, X., Caricato, M., Marenich, A., Bloino, J., Janesko, B. G., Gomperts, R., Mennucci, B., Hratchian, H. P., Ortiz, J. V., Izmaylov, A. F., Sonnenberg, J. L., ... Fox D. J. (2016). *Gaussian 09, Revision A.02*. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.
- [5] Frisch M. J., Hratchian H. P., Dennington R. D. II, Keith T. A., Millam J., Nielsen A. B., Holder A. J., & Hincoccks J. (2009). *GaussView 5 Reference*. Gaussian Inc., Wallingford CT, 2009.
- [6] Tirado-Rives, J., & Jorgensen, W. L. (2008). Performance of B3LYP density functional methods for a large set of organic molecules. *Journal of chemical theory and computation*, 4(2), 297-306. <http://dx.doi.org/10.1021/ct700248k>
- [7] Rassolov, V. A., Ratner, M. A., Pople, J. A., Redfern, P. C., & Curtiss, L. A. (2001). 6-31G\* basis set for third-row atoms. *Journal of Computational Chemistry*, 22(9), 976-984. <http://dx.doi.org/10.1002/jcc.1058>
- [8] Caricato M. (2012). Exploring Potential Energy Surfaces of Electronic Excited States in Solution with the EOM-CCSD-PCM Method. *Journal of chemical theory and computation*, 8(12), 5081-5091. <https://doi.org/10.1021/ct300382a>
- [9] Padmaja, L., Ravikumar, C., Sajjan, D., Joe, I. H., Jayakumar, V. S., Pettit, G. R., & Nielsen, O. F. (2009). Density functional study on the structural conformations and intramolecular charge transfer from the vibrational spectra of the anticancer drug combretastatin-A2. *Journal of Raman Spectroscopy*, 40(4), 419-428. <https://doi.org/10.1002/jrs.2145>
- [10] Sagdinc, S., & Pir, H. (2009). Spectroscopic and DFT studies of flurbiprofen as dimer and its Cu(II) and Hg(II) complexes. *Spectrochimica Acta – Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 73(1), 181-194. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2009.02.022>