МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ АГРАРНО-ЕКОНОМІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ДНІПРОВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ОЛЕСЯ ГОНЧАРА

ДВНЗ "УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ ХІМІКО-ТЕХНОЛОГІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ"

МАТЕРІАЛИ
ІІ МІЖНАРОДНОЇ НАУКОВОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ

"Теоретичні та експериментальні аспекти сучасної хімії та матеріалів"

20 травня 2023 р.

Дніпро
"Середняк Т.К."
2023

УДК: 547.79-3:542.057

«ONE-POT» СИНТЕЗ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ 3-R-5-(2-АМІНОФЕНІЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛІВ ЯК ЛІГАНДІВ

Шабельник К. П., Гапонов О. О., Коптева С. Д.,
Оковитий С. І., Коваленко С. І.

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет
пр. Маяковського, 26, 69035, м. Запоріжжя
Дніпровський національний університет ім. О. Гончара
пр. Гагаріна, 72, 49010, м. Дніпро
kovalenkosergiy@gmail.com

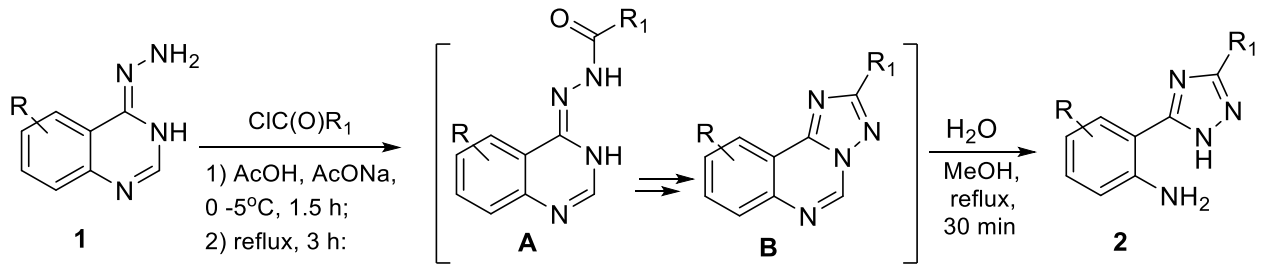
Важливим завданням сучасної координаційної хімії є пошук нових лігандів, які здатні утворювати кінетично та термічно стабільні металокомплекси. Певної уваги у цьому плані заслуговують похідні 1,2,4-триазолів, по-перше, для них характерна різнопланова біологічна активність [1, 2]; по-друге, це можливість синтезу на їх основі бідентатних лігандів, які є найбільш затребуваними об'єктами у хімії, за рахунок їх здатності координуватися з перехідними металами [3, 4]. Структура гетероциклу та варіювання функціональних замісників дозволили синтезувати координаційні сполуки з різноманітними властивостями (антикорозійні та фотоматеріали, полімери, барвники, біологічно активні сполуки та ін.). Зрештою, відомі металокомплекси з високою протипухлинною, антимікробною та протигрибковою активністю і, цілком імовірно, що взаємодії ліганд-метал є важливими у механізмі біологічної дії даних сполук.

Цікавими лігандами (HL) у реакціях комплексоутворення могли б виступити і 3-R-5-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазоли – бінуклеофіли, які за рахунок наявності у молекулі атомів Нітрогену та амінофенільного фрагменту можуть забезпечувати утворення донорно-акцепторних зв’язків з іонами перехідних металів. Методи синтезу деяких із них відомі і включають у себе декілька стадій: ацилювання 4-гідразинохіназоліну активованими кислотами, гетероциклізація 4-ацил–гідразинохіназолінів та нуклеофільна деградація триазоло[1,5-*c*]хіназолінів [5]. Тим більш, що для даного класу сполук характерна висока

протимікробна [6], рістрегулююча [7] активність та фунгіцидна дія щодо фітопатогенних грибів [8]. Отже, розробка простих методів синтезу 3-R-5-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазолів, дослідження їх поведінки у реакціях комплексоутворення та вивчення впливу комплексоутворювача на біологічну дію, безперечно, є своєчасним та актуальним.

Для цільових 3-R-5-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазолів **2** був розроблений *«one-pot»* синтез, який полягав у взаємодії 4-гідразинохіназолінів **1** з хлорангідридами кислот у оцтовій кислоті при наявності натрій ацетату без виділення проміжних продуктів реакції, з наступним розщепленням піримідинового циклу утворених 2-R-триазоло[1,5-c]хіназолінів (інтермедіат **B**) під дією нуклеофілу (вода) за кислотного каталізу. Важливим при проведенні синтезу є поетапне підняття температури (від 0-5 °C при ацилюванні до 130 °C при гетероциклізації) та видалення розчинників з реакції під вакуумом (схема 1). При цьому цільові продукти утворюються з виходами 80-95%. Крім того, для урізноманітнення структури продуктів реакції нами обрано 2 точки рандомізації, які є замісниками у бензойному кільці хіназоліну та зрештою, у ацильній групі реагенту. Зазначене надало можливість простежити вплив замісників на процес комплексоутворення та деякі кореляції між структурою та протимікробною активністю.

Схема 1

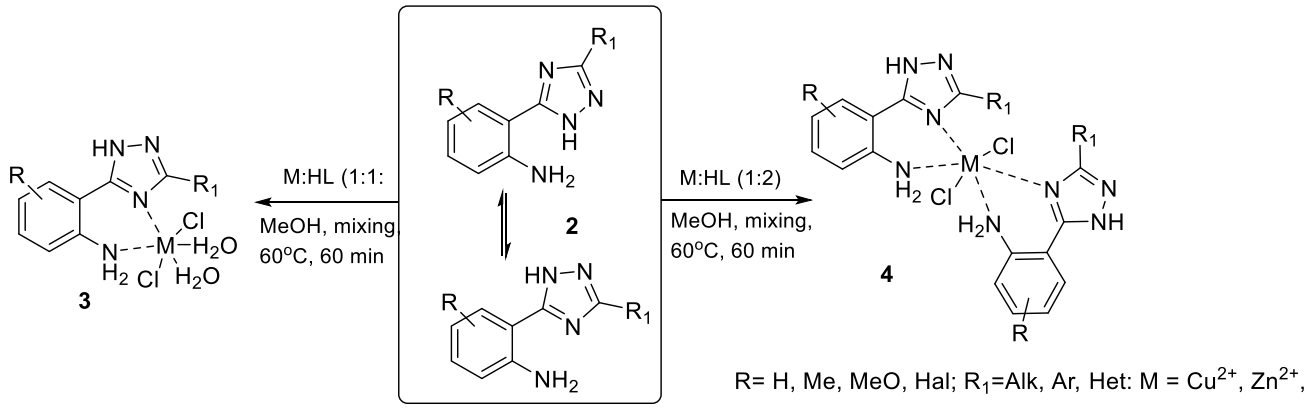


R= H, Me, MeO, Hal; R_1=Alk, Ar, Het

Важливо, що для сполук **2** характерна азол-азольна таутомерія відповідно до наявності атомів водню у циклі (N1-H, N2-H і N4-H) та існування кожного таутомеру у вигляді як мінімум 2 конформерів за рахунок можливості обертання замісників у положеннях 3 і 5 [8], а отже можливості утворення

різноманітних комплексів (схема 2). Так, взаємодія сполук **2** із $CuCl_2 \times 2H_2O$ або $ZnCl_2 \times 2H_2O$ при співвідношенні реагентів M:HL=1:1 у метанолі проводить до утворення запропонованих нами сполук **3** (схема 2). Комплекси **3** є стабільними, зеленого або жовтого кольору. Ймовірні, комплекси **4** також утворюються і при взаємодії сполук **2** із зазначеними солями при співвідношенні реагентів M:HL=1:2. Вони мають подібне забарвлення, але відрізняються розчинністю (не розчинні в органічних розчинниках).

Схема 2



Попередньо будова синтезованих сполук підтверджена елементним аналізом, спектрофотометрією, ЯМР-спектрами, остаточні структури будуть встановлені за допомогою рентгеноструктурного аналізу.

Проведені мікробіологічні дослідження комплексу іонів Cu(II) з 2-(3-фе–ніл-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)аніліном (структури **4**) показали, що він проявляє антибактеріальну активність щодо штамів *Ps. aeruginosa* та *St. aureus* (МІК 25 мкг/мл; МБцК 50 мкг/мл) та протигрибкову активність щодо штаму *C. albicans* (МІК та МФцК 50 мкг/мл). По відношенню до штамів мікобактерій туберкульозу *M. tuberculosis H37Rv* та *M. fortuitum* досліджені сполуки виявились малоактивними.

Література:

1. Abdelli A., Azzouni S., Plais R., … Prim D. (2021). Recent advances in the chemistry of 1,2,4-triazoles: Synthesis, reactivity and biological activities. Tetrahedron Letters, 86, 153518. doi.org/10.1016/j.tetlet.2021.153518.

2. Teixeira M. M., Carvalho D. T., Pinto E. (2022). New Antifungal Agents with Azole Moieties. Pharmaceuticals, 15, 1427. doi.org/10.3390/ph15111427.

3. Haasnoot J. G. (2000). Mononuclear, oligonuclear and polynuclear metal coordination compounds with 1,2,4-triazole derivatives as ligands. Coordination Chemistry Reviews, 200–202: 131–185. doi:10.1016/s0010-8545(00)00266-6.

4. Aromí G., Barrios L. A., Roubeaub O., Gamez P. (2011). Triazoles and tetrazoles: Prime ligands to generate remarkable coordination materials Coordination Chemistry Reviews, 255: 485–554. https://doi.org/10.1016/j.ccr.2010.10.038.

5. Kholodnyak S. V., Schabelnyk K. P., Zhernova G. O., ….Okovytyy S. I., Shishkina S. V. (2015). Hydrolytic cleavage of pyrimidine ring in 2-aryl-[1,2,4]–triazolo[1,5-c]quinazolines: physico-chemical properties and hypoglycemia activity of the synthesized compounds. NEWS OF PHARMACY, 3(83): 9-17.

6. Білий А.К., Коваленко С.І., Антипенко Л.М., Камишний О.М., Поліщук Н.М. Протимікробна та протигрибкова активність 2-[3-гетерил-1Н-1,2,4-триазол-5-іл]феніл}амінів та продуктів їх гетероциклізації. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2013. № 2(12), С. 80-82.

7. Білий А. К., Коваленко С. І., Приходько О. Б., Емець Т. І. Дослідження рістстимулюючої активності 2-гетерил[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів та продуктів їх нуклеофільної деградації. Запорізький медичний журнал. 2013. № 2(77), С. 83-86.

8. Antypenko L., Sadykova Z., Shabelnyk K., Hassan F, Steffens Karl, Kovalenko S., Meyer Vera, Garbe Leif (2019). Synthesis and mode of action studies of novel {2-(3-R-1H-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl}amines to combat pathogenic fungi. Archiv der Pharmazie, 352(10), 1900092. doi.org/10.1002/ardp.201900092.

9. Pylypenko O.O., Okovytyy S.I., Sviatenko L.K., Kovalenko S.I. (2022). Tautomeric behavior of 1,2,4-triazole derivatives: combined spectroscopic and theoretical study. Struct Chem., 34, 181–192. doi.org/10.1007/s11224-022-02057-0.

Семено В.В., Куніцький А.Г., Григоренко О.О.
Синтез насичених біциклічних похідних з використанням електрофільної функціоналізації подвійного зв'язку та подальшого внутрішньомолекулярного алкілювання 130
Шабельник К.П., Гапонов О.О., Коптева С.Д., Оковитий С.І., Коваленко С.І.
«One-pot» синтез та перспективи застосування 3-R-5-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазолів як лігандів 133
Шумейко О.Є., Карпічев Є.А., Бураков М.І.
Реакційна здатність 1-метил-3-алкіл-2-(гідроксіміно-метил)імідазолій бромідів у процесах переносу фосфонільної групи 137
Мінаєв Б.П., Панченко О.О.
TD DFT дослідження ізомер-залежної фосфоресценції при кімнатній температурі 139
Токар А.В., Вакуленко А.В.
Квантово-хімічні дослідження особливостей електронного стану атомів карбону у системі «метан-вугілля» в умовах ефективної сорбційної взаємодії 143
Shtamburg V.G., Klots E.A., Kravchenko S.V., Anishchenko A.A., Shishkina S.V., Mazepa A.V.
Nucleophilic substitution at nitrogen as way of creating of P-N bond 147
Музичка Л.В., Гуменюк Н.І., Смолій О.Б., Вринчану Н.О.
Синтез та антимікробна активність нових функціоналізованих трифенілфосфонієвих солей 151
Баран М.М., Ткаченко Т.В., Бурдейний В.Г., Поважний В.А., Каменських Д.С., Євдокименко В.О.
Вплив звукових коливань на текстурні характеристики промислового каталізатора низькотемпературного синтезу метанолу 153
Сабо Т.Ш., Онисько О.М., Онисько М.Ю.
Синтез та гетероциклізація термінального 2-бутінілтіохінолін-3-карбальдегіду 155