

**ՔԻՐԱԼԱՅԻՆ ԿԵՆՏՐՈՆԻ ՊԱՀՊԱՆՄԱՄԲ (S)-5-(1-(2-ՔԼՈՐ-6-
ՖՏՈՐԲԵՆԶԻԼ)ՊԻՐՈԼԻԴԻՆ-2-ԻԼ)-4-ՖԵՆԻԼ-2,4-ԴԻՀԻԴՐՈ-3H-1,2,4-
ՏՐԻԱԶՈԼ-3-ԹԻՈՆԻ ՍԻՆԹԵԶ**

Տ. Հ. ԵԳԱՆՅԱՆ

Երևանի պետական համալսարան,
0025, Երևան, Ալեք Մանուկյան 1
E-mail: tigran.eganyan@ysu.am

Ընդունված է 15.10.2024

Իրականացվել է քիրալային կենտրոնի պահպանմամբ (S)-5-(1-(2-քլոր-6-ֆտորբենզիլ)պիրոլիդին-2-իլ)-4-ֆենիլ-2,4-դիհիդրո-3H-1,2,4-տրիազոլ-3-թիոնի սինթեզ: Միացություններում առկա քիրալ կենտրոնի սկզբնաղբյուրը Լ-պրոլին է, որի կոնֆիգուրացիան պահպանվել է սինթեզի ողջ ընթացքում: Միացությունների կառուցվածքները հաստատվել են NMR ^1H և ^{13}C , և HRMS սպեկտրալ մեթոդներով, իսկ քիրալ կենտրոնի կառուցվածքը՝ ECD սպեկտրալ մեթոդով:

Ծանոթ. 13, գծ. 3:

Բանալի բառեր. 1,2,4-տրիազոլ, Լ-պրոլին, քիրալ կենտրոն, շրջանաձև դիբրոիդմ, սինթեզ:

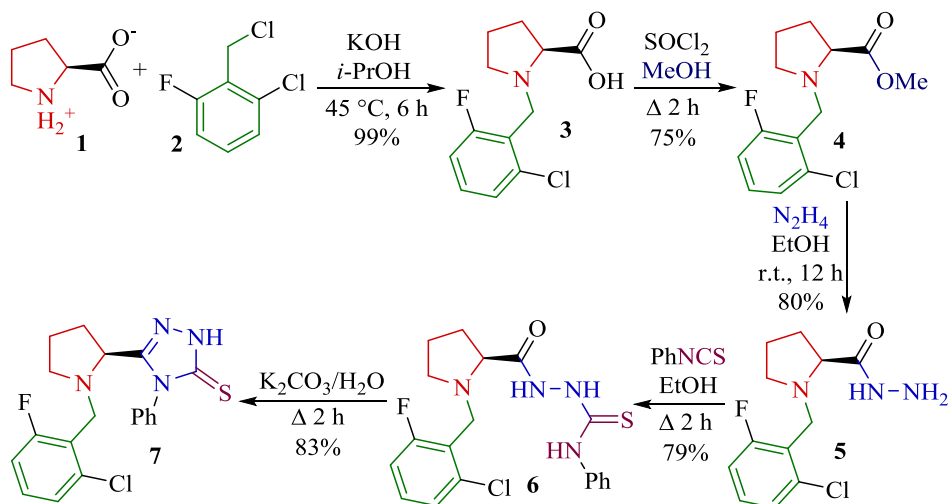
1,2,4-տրիազոլի ածանցյալները հայտնի են իրենց ցուցաբերած կենսաբանական ակտիվություններով, ինչպիսիք են ցավազրկող [1-2], հակաբակտերիալ [2-5], հակամանրէային [6-8], հակաօքսիդանտ [7], հակաուրեազային [7], հակաքաղցկեղային [2, 7], հակասնկային [2, 4], փսիխոակտիվ [4], հակավիրուսային [2, 4], հակաջղածգային [2], հակաթոքախտային [2, 9], հակամակաբուժային [2], հակաբորբոքային [2], հականեմատոդային [11] ազդեցությունները: Այդ իսկ պատճառով հետաքրքիր է զուգակցել 1,2,4-տրիազոլային օղակը քիրալ կենտրոն ունեցող, բնական ծագման Լ-պրոլինի հետ՝ ստանալով

նոր տեսակի միացություն, որը կարող է ցուցաբերել կենսաբանական ակտիվություն:

Աշխատանքի նպատակն է Լ-պրոլինի հենքի վրա քիրալ կենտրոնի պահպանմամբ պոտենցիալ կենսաբանական ակտիվություն ցուցաբերող (S)-5-(1-(2-քլոր-6-ֆտորբենզիլ) պիրոլիդին-2-իլ)-4-ֆենիլ-2,4-դիհիդրո-3H-1,2,4-տրիազոլ-3-թիոնի ստացման մեթոդի մշակումը:

Վերոնշյալ միացության սինթեզն իրականացվել է ըստ գծագրի:

Սինթեզի առաջին փուլում իրականացվել է (2-քլոր-6-ֆտորբենզիլ)-L-պրոլինի սինթեզ Լ-պրոլինից և 2-քլոր-6-ֆտորբենզիլքլորիդից գրականության հայտնի մեթոդով [11]: Ռեակցիայի ելքը կազմել է 99%: Հիդրազիդն ավելի օպտիմալ է ստանալ մեթիլ էսթերից, քան համապատասխան թթվից: Մեթիլ էսթերը ստացվել է (2-քլոր-6-ֆտորբենզիլ)-L-պրոլինից թթվի քլորանհիդրիդի *in situ* զենեացմամբ: Էսթերը ստանալու համար օգտագործվել է 1.5 համարժեք SOCl_2 : Ռեակցիայի ելքը կազմել է 75%:



Գծագիր 1: (S)-5-(1-(2-քլոր-6-ֆտորբենզիլ)պիրոլիդին-2-իլ)-4-ֆենիլ-2,4-դիհիդրո-3H-1,2,4-տրիազոլ-3-թիոնի սինթեզ

Հիդրազինոլիդի ռեակցիայի համար օգտագործվել է N_2H_4 -ի 24 Մ կոնցենտրացիայով ջրային լուծույթ: Ռեակցիան իրականացվել է սենյակային ջերմաստիճանում, քանի որ ռեակցիոն խառնուրդի տաքացումն անսպասելիորեն բերում է կողմնակի հիդրոլիզի ռեակցիայի և նվազեցնում է հիդրազիդի առաջացման ելքը: Ռեակցիան հոմոգեն իրականացնելու համար օգտագործվել է էթանոլ: Ռեակցիայի ելքը կազմել է 80%:

Թիրոսեմիկարբազիդի սինթեզն իրականացվել է մեր լաբորատորիայում լայնորեն կիրառվող մեթոդով [2, 12,13]: Ռեակցիան իրականացվել է էթանոլում, և ելքը կազմել է 79%: Պիրոլիդինի ածանցյալ պարունակող 1,2,4-տրիազոլային օղակը ստանալու համար հում 2-((2-քլոր-6-ֆտորբենզիլ)-L-պրոլին)-N-ֆենիլհիդրազին-1-կարբոթիո-ամիդը ցիկլացրել ենք հիմնային պայմաններում: Որպես հիմք օգտագործել ենք կալիումի կարբոնատի ջրային լուծույթ: Ցիկլացման ելքը կազմել է 83%: Սովորաբար ցիկլացման համար օգտագործում են ուժեղ հիմքեր, ինչպիսիք են ալկալիները: Մեր նպատակների համար այս հիմքերը հարմար չեն, քանի որ դրանց օգտագործումը կարող է հանգեցնել քիրալ կենտրոնի ռացեմիզացիայի, իսկ կալիումի կարբոնատի օգտագործումը պահպանում է քիրալ կենտրոնը:

Միացությունների կառուցվածքները հաստատվել են NMR ^1H և ^{13}C , և HRMS սպեկտրալ մեթոդներով: Քիրալային կենտրոնի կառուցվածքի պահպանման մասին վկայում են էլեկտրոնային շրջանաձև դիֆրոիզմի (ECD) սպեկտրոնները, որոնցում կան կլանման պիկեր: Հայտնի է, որ օպտիկական ակտիվություն չունեցող միացությունների ECD սպեկտրոնները գծային են և չունեն կլանումներ:

Արդյունքում մշակվել է կոմբինացիոն հասանելի ելանյութերից L-պրոլինի հենքի վրա քիրալ կենտրոնի պահպանմամբ պոտենցիալ կենսաբանական ակտիվություն ցուցաբերող (S)-5-(1-(2-քլոր-6-ֆտորբենզիլ)պիրոլիդին-2-իլ)-4-ֆենիլ-2,4-դիհիդրո-3H-1,2,4-տրիազոլ-3-թիոնի ստացման մեթոդ:

Փորձնական մաս

^1H և ^{13}C NMR սպեկտրոնները գրանցվել են Varian Mercury-300 ՄՀց սպեկտրոմետրի կամ Bruker Avance Neo 400 ՄՀց սպեկտրոմետրի միջոցով DMSO- CCl_4 (1:3) խառնուրդում: Քիմիական շեղումները (δ) ppm-ով տրվել են որպես ներքին ստանդարտ օգտագործվող DMSO-d₆-ի մնացորդային ազդանշանների համեմատ (2,5 ^1H NMR-ի համար և 39,5 ^{13}C NMR-ի համար): Սպին-սպինային փոխազդեցության հաստատունները (J) տրված են Հերցով:

ESI-MS սպեկտրոնները չափվել են Waters Xevo G3 QTof զանգվածային սպեկտրոմետրի միջոցով:

ECD սպեկտրոնները գրանցվել են Appliedphotophysics Chirascan V100 ECD սպեկտրոմետրի միջոցով մեթանոլում 0,05 սմ լայնությամբ կյուվետում: Նմուշներից հանվել է մաքուր մեթանոլի սպեկտրը:

(2-քլոր-6-ֆտորբենզիլ)-L-պրոլին (3): L-պրոլինը (17,25 գ, 0,15 մոլ) և կալիումի հիդրօքսիդը (25,2 գ, 0,45 մոլ) խառնել ենք 40 °C -

ում իզոպրոպանոլում (100 մլ): Լուծվելուց հետո կաթեցնող ձագարով 2-քլոր-6-ֆտորբենզիլքլորիդ (29.535 գ, 0.165 մոլ) ենք ավելացրել ալկաես, որ ջերմաստիճանը 45 °C -ից չբարձրանա: Խառնուրդը խառնել ենք 6 ժամ 45 °C -ում: Ռեակցիոն խառնուրդը չեզոքացնում ենք 6 Մ-անոց HCl-ի ջրային լուծույթով մինչև pH 5-6, ապա ավելացրել ենք քլորոֆորմ (40 մլ) և խառնել սենյակային ջերմաստիճանում 1 ժամ: Խառնուրդը ֆիլտրել ենք, նստվածքը լվացել քլորոֆորմով: Ֆիլտրատը և քլորոֆորմի լուծույթը խառնել ենք, լուծիչը հեռացրել ռոտորային գոլորշիացուցիչով: Ստացված զանգվածը խառնել ենք ացետոնում (300 մլ)՝ մինչև ձևավորվի պինդ զանգված: Պինդ զանգվածը ֆիլտրել ենք և չորացրել: Ռեակցիայի ելքը կազմել է 99%: Սպիտակ պինդ զանգված, հալման կետը՝ 69-70 °C, ECD (c 0.05 մգ/մլ, MeOH) λ_{max} ($\Delta\epsilon$): 223 (-1.43) նմ (U^1_{nm}), ^1H NMR (400 ՄՀց, DMSO/ CCl_4 , 1/3) δ 7.45 – 7.29 (մ, 1H_{arom}), 7.29 – 7.20 (մ, 1H_{arom}), 7.17 – 7.00 (մ, 1H_{arom}), 5.66 (ս, 1H, COOH), 4.17 (դդ, $J = 44.9$, 12.5 Հց, 2H, $\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}_2$), 3.78 – 3.48 (մ, 1H, NCH), 3.22 – 3.02 (մ, 1H_a, NCH_2CH_2), 2.87 – 2.68 (մ, 1H_b, NCH_2CH_2), 2.27 – 2.07 (մ, 1H_a, NCHCH_2), 2.02 – 1.89 (մ, 1H_a, NCH_2CH_2), 1.88 – 1.75 (մ, 1H_b, NCHCH_2 , 1H_b, NCH_2CH_2), ^{13}C NMR (101 ՄՀց, DMSO/ CCl_4 , 1/3) δ 172.6, 162.8, 160.3, 135.8, 135.8, 130.0, 129.9, 125.2, 121.7, 114.0, 113.8, 64.3, 52.2, 46.6, 28.4, 22.4, HRMS (ESI) $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClFNO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, հաշված՝ 258.0697 m/z, գտնված՝ 258.0721 m/z:

(2-քլոր-6-ֆտորբենզիլ)-Լ-պրոլինի մեթիլ էսթեր (4): (2-քլոր-6-ֆտորբենզիլ)-Լ-պրոլինը (27.63 գ, 0.1073 մոլ) լուծել ենք մեթանոլում և խառնման պայմաններում կաթեցնող ձագարով ավելացրել ենք SOCl_2 -ը (0.1609 մոլ, 11.5 մլ): Ռեակցիոն խառնուրդը խառնել ենք 2 ժամ լուծիչի եռման պայմաններում, ապա հեռացրել ենք լուծիչը ռոտորային գոլորշիացուցիչով: Խառնուրդը չեզոքացրել ենք NaHCO_3 -ի ջրային լուծույթով և էքստրակտել DCM-ով: Օրգանական շերտը չորացրել ենք Na_2SO_4 -ով, ապա ֆիլտրել: Լուծիչը հեռացրել ենք ռոտորային գոլորշիացուցիչով: Ռեակցիայի ելքը կազմել է 75%: Նարնջագույն հեղուկ, ECD (c 0.1 մգ/մլ, MeOH) λ_{max} ($\Delta\epsilon$): 236 (-1.52), 202 (0.07) նմ (U^1_{nm}), ^1H NMR (300 ՄՀց, DMSO/ CCl_4 , 1/3) δ 7.32 – 7.14 (մ, 2H_{arom}), 7.08 – 6.94 (մ, 1H_{arom}), 3.99 (դդ, $J = 12.8$, 2.5 Հց, 1H_a, $\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}_2$), 3.87 (դդ, $J = 12.8$, 2.3 Հց, 1H_b, $\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}_2$), 3.61 (ս, 3H, CH_3), 3.34 (դդ, $J = 8.9$, 4.5 Հց, 1H, NCH), 2.98 (տդ, $J = 7.8$, 3.7 Հց, 1H_a, NCH_2CH_2), 2.58 (դ, $J = 7.7$ Հց, 1H_b, NCH_2CH_2), 2.14 – 1.64 (մ, 2H, NCHCH_2 , 2H, NCH_2CH_2), ^{13}C NMR (75 ՄՀց, DMSO/ CCl_4 , 1/3) δ 172.6, 162.9, 159.6, 135.6, 135.5, 128.8, 128.6, 124.8, 124.7, 123.9, 123.7, 113.5, 113.2, 63.3, 51.7, 50.5, 46.2, 28.6, 22.7, HRMS (ESI):

$C_{13}H_{16}ClFNO_2$ $[M + H]^+$, հաշվված՝ 272.0854m/z, գտնված՝ 272.086 m/z:

(S)-1-(2-քլոր-6-ֆտորբենզիլ)պիրոլիդին-2-կարբոհիդրազիդ (5): (2-քլոր-6-ֆտորբենզիլ)-L-պրոլինի մեթիլ էսթերը (21.199 գ, 0,07808 մոլ) և 24 Մ-անոց հիդրազինի ջրային լուծույթը (9,8 մլ) 12 ժամ սենյակային ջերմաստիճանում խառնել ենք էթանոլում (60 մլ): Ռեակցիոն խառնուրդից ջուրը հեռացրել ենք ռոտորային գոլորշիացուցիչով բենզոլի և էթանոլի հետ ազեոտրոպ թորումով: Ռեակցիայի ելքը կազմել է 80%: Սպիտակ պինդ զանգված, հալման կետ՝ 75-77 °C, ECD (c 0.2 մգ/մլ, MeOH) λ_{max} ($\Delta\epsilon$): 238 (-4.79), 222 (-6.82) նմ (U^{100}), 1H NMR (300 ՄՀց, DMSO/ CCl_4 , 1/3) δ 8.26 (ս, 1H, NH), 7.42 – 7.16 (մ, 2H_{arom}), 7.15 – 6.97 (մ, 1H_{arom}), 3.99 – 3.66 (մ, 2H, NH₂, 2H C₆H₃CH₂), 3.18 (դդ, J = 10.1, 4.4 Հց, 1H, NCH), 3.00 – 2.77 (մ, 1H_a, NCH₂CH₂), 2.59 – 2.42 (մ, 1H_b, NCH₂CH₂), 2.22 – 2.02 (մ, 1H_a, NCHCH₂), 1.90 – 1.54 (մ, 1H_b, NCHCH₂, 2H, NCH₂CH₂), ^{13}C NMR (75 ՄՀց, DMSO/ CCl_4 , 1/3) δ 171.9, 163.0, 159.7, 135.2, 135.2, 129.2, 129.1, 125.0, 125.0, 123.7, 123.4, 113.9, 113.6, 65.3, 52.8, 48.4, 29.8, 23.3, HRMS (ESI): $C_{12}H_{16}ClFN_3O$ $[M + H]^+$, հաշվված՝ 272.0966m/z, գտնված՝ 272.0972m/z:

2-((2-քլոր-6-ֆտորբենզիլ)-L-պրոլիլ)-N-ֆենիլհիդրազին-1-կարբոթիոամիդ (6): (S)-1-(2-քլոր-6-ֆտորբենզիլ)պիրոլիդին-2-կարբոհիդրազիդը (20.905 գ, 0.077 մոլ) և ֆենիլ իզոթիոցիանատը (0.0847 մոլ, 10 մլ) 2 ժամ լուծիչի եռման պայմաններում խառնում ենք էթանոլում (200 մլ), ապա ռոտորային գոլորշիացուցիչով հեռացնում ենք լուծիչը, մնացորդը էքստրակտում ջուր/DCM համակարգով, օրգանական շերտը չորացնում ենք Na₂SO₄-ով և ֆիլտրում: Լուծիչը հեռացնում ենք ռոտորային գոլորշիացուցիչով: Հում պրոդուկտն օգտագործվում է առանց հետագա մաքրման: Ռեակցիայի ելքը կազմել է 79%:

(S)-5-(1-(2-քլոր-6-ֆտորբենզիլ)պիրոլիդին-2-իլ)-4-ֆենիլ-2,4-դիհիդրո-3H-1,2,4-տրիազոլ-3-թիոն (7): 2-((2-քլոր-6-ֆտորբենզիլ)-L-պրոլիլ)-N-ֆենիլհիդրազին-1-կարբոթիոամիդը (29.137 գ, 0.075 մոլ) և K₂CO₃-ը (0.0825 մոլ, 11.385 գ) 2 ժամով լուծիչի եռման պայմաններում խառնել ենք ջրում (105 մլ): Խառնուրդը չեզոքացրել ենք HCl-ի 6M-անոց ջրային լուծույթով մինչև pH~8 և թողել 1 ժամ: Ստացված նստվածքը ֆիլտրել ենք և չորացրել: Ռեակցիայի ելքը կազմել է 83%: Բաց շագանակագույն պինդ զանգված, հալման կետ՝ 100-101°C, ECD (c 0.1 մգ/մլ, MeOH) λ_{max} ($\Delta\epsilon$): 268 (+3.65), 219 (-9.84), 207 (-6.28) նմ (U^{100}), 1H NMR (300 ՄՀց, DMSO/ CCl_4 , 1/3) δ 13.59 (ս, 1H, NH), 7.53 – 7.12 (մ, 7H_{arom}), 7.08 – 6.94 (մ, 1H_{arom}), 3.91 (դդ,

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

- [1] Ghochikyan T.V., Zhamharyan A.G., Afrikyan S.G., Frangyan V.R., Galstyan A.S. – Novel triazole-containing “dipeptides”: synthesis, molecular docking and analgesic activity studies // *ChemBioChem*, 2024, v. 25, e202300837.
- [2] Aggarwal R., Sumran G. – An insight on medicinal attributes of 1,2,4-triazoles // *Eur. J. Med. Chem.*, 2020, v. 205, 112652.
- [3] Gao J., Hou H., Gao F. – Current scenario of quinolone hybrids with potential antibacterial activity against ESKAPE pathogens // *Eur. J. Med. Chem.*, 2023, v. 247, 115026.
- [4] Kabi A.K., Gujjaraappa R., Garg A., Roy A., Sahoo A., Gupta S., Malakar C.C. Overview on medicinal impacts of 1,2,4-triazole derivatives, *Springer Proc. Mater.*, 2021, 15, pp. 61-76.
- [5] Swiatek P., “1,2,4-Triazoles”, can be found under <https://encyclopedia.pub/entry/history/show/19764>.
- [6] Tian G., Song Q., Liu Z., Guo J., Cao S., Long S. – Recent advances in 1,2,3- and 1,2,4-triazole hybrids as antimicrobials and their SAR: A critical review // *Eur. J. Med. Chem.*, 2023, v. 259, 115603.
- [7] Kumari M., Tahlan S., Narasimhan B., Ramasamy K., Lim S.M., Shah S. A.A., Mani V., Kakkar S. – Synthesis and biological evaluation of heterocyclic 1,2,4-triazole scaffolds as promising pharmacological agents // *BMC Chem.*, 2021, v. 15, 5.
- [8] Stingaci E., Zveaghinteva M., Pogrebnoi S., Lupascu L., Valica V., Uncu L., Smetanscaia A., Drumea M., Petrou A., Ciric A., Glamoclija J., Sokovic M., Kravtsov V., Geronikaki A., Macaev F. – New vinyl-1,2,4-triazole derivatives as antimicrobial agents: Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2020, v. 30, 127368.
- [9] Zhang S., Xu Z., Gao C., Ren Q.C., Chang L., Lv Z.S., Feng L.S. – Triazole derivatives and their anti-tubercular activity // *Eur. J. Med. Chem.*, 2017, v. 138, 501.
- [10] Galstyan A.S., Ghochikyan T.V., Samvelyan M.A., Frangyan V.R., Sarfraz M. – Synthesis, study of the biological activity of new 1,2,4-triazole derivatives and characteristics of the relationship of the structure and biological activity in a series of the latter // *ChemistrySelect*, 2019, v. 4, 12386.
- [11] Belokon' Y.N., Tararov V.I., Maleev V.I., Savel'eva T.F., Ryzhov M.G. – Improved procedures for the synthesis of (S)-2-[N-(N'-benzylpropyl)amino]benzophenone (BPB) and Ni(II) complexes of Schiff's bases derived from BPB and amino acids // *Tetrahedron: Asymmetry*, 1998, v. 9, pp. 4249–4252.
- [12] Petrosyan A.V., Ayvazyan A.G., Ghochikyan T.V., Galstyan A.S. – Ligand-free copper(0)-catalyzed C-S ullmann-type cross-coupling reaction: S-arylation of 5,4-disubstituted 2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones // *Eur. J. Org. Chem.*, 2024, v. 27, e202400199.
- [13] Galstyan A.S., Grigoryan S.V., Samvelyan M.A., Frangyan V.R., Yeganyan T.H., Ayvazyan A.G., Ghochikyan T.V. – On features of halocyclization of 4-allyl-5-substituted-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-thiones and synthesis of new derivatives of 1,2,3-triazoles // *ChemistrySelect*, 2022, v. 7, e202201283.