

В. К. Кудрина (науч. орд.)^а, Г. А. Розит (к.фарм.н., зав.лаб.)^б, Е. Э. Клен (д.фарм.н., доц., зав.каф.)^а,
И. Л. Никитина (д.м.н., проф.)^б, Ф. А. Халиуллин (д.фарм.н., проф.)^а

ИССЛЕДОВАНИЕ СТРОЕНИЯ N²/N⁴-МОНО- И N²,N⁴-ДИТИЕТАНСОДЕРЖАЩИХ 5-БРОМ-2,4-ДИГИДРО-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ОНОВ МЕТОДОМ ИК-СПЕКТРОСКОПИИ

Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России,

^а кафедра фармацевтической, аналитической и токсикологической химии;

^б лаборатория поиска малых таргетных молекул; ^б кафедра фармакологии
450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3, e-mail: rozit1993@mail.ru

V. K. Kudrina, G. A. Rozit, E. E. Klen, I. L. Nikitina, F. A. Khaliullin

INVESTIGATION OF THE STRUCTURE OF N²/N⁴-MONO- AND N²,N⁴-DITHIETANE-CONTAINING 5-BROMO-2,4-DIHYDRO-1,2,4-TRIAZOL-3-ONES BY IR SPECTROSCOPY

Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

3, Lenina Str., 450008, Ufa, Russia; e-mail: rozit1993@mail.ru

В ходе предыдущих исследований нами был синтезирован ряд N²/N⁴-моно- и N²,N⁴-дитиетансодержащих 5-бром-2,4-дигидро-1,2,4-триазол-3-онов, которые продемонстрировали потенциальную антидепрессивную активность. Для более глубокого изучения фармакологических свойств в целях стандартизации этих соединений был проведен анализ их инфракрасных спектров и определены ключевые колебательные частоты, характерные для 1,2,4-триазол-3-онового кольца, а также для тиетанового, тиетаноксидного и тиетандиоксидного циклов.

Ключевые слова: 2,4-дигидро-1,2,4-триазол-3-он; идентификация; окисление; сульфон; тиетан

In previous studies, we obtained a series of N²/N⁴-mono- and N²,N⁴-dithietane-containing 5-bromo-2,4-dihydro-1,2,4-triazol-3-ones, which demonstrated potential antidepressant activity. For a more in-depth study of the pharmacological properties for the purpose of standardization of these compounds, an analysis of their infrared spectra was carried out and the key vibrational frequencies characteristic of the 1,2,4-triazol-3-one ring, as well as the thietane, thietane oxide and thietane dioxide cycles were determined.

Key words: 2,4-dihydro-1,2,4-triazol-3-one; identification; oxidation; sulfone; thietane

Благодаря широкому спектру биологической активности (гипотензивная, противораковая, антибактериальная, антидепрессивная, противогрибковая, противосудорожная, нейролептическая и др.), свойственной производным 1,2,4-триазола, они представляют собой ключевые структуры для разработки новых биологически активных соединений^{1,2}.

На основе тиетанилазолов³⁻⁵ нами были получены N²/N⁴-моно- и N²,N⁴-дитиетансодержащие 5-бром-2,4-дигидро-1,2,4-триазол-3-оны (1–15), обладающие антидепрессивной активностью^{6, 7}. Дальнейший фармакологический скрининг синтезированных соединений потребовал предвари-

тельной стандартизации и контроля качества синтезированных соединений.

Инфракрасная (ИК) спектроскопия – современный метод изучения строения соединений, основанный на взаимодействии инфракрасного излучения с веществом, который позволяет идентифицировать функциональные группы и структурные фрагменты в молекулах по характеристическим полосам поглощения. Высокая точность и чувствительность современных спектрометров обуславливают широкое применение данного метода в научных исследованиях⁸. Всемирная организация здравоохранения рекомендует ИК-спектроскопию для использования в системах контроля за оборотом фальсифицированных лекарственных средств⁹.

Дата поступления 27.10.25

Таким образом, наша работа направлена на изучение целесообразности применения ИК-спектроскопии для идентификации N^2N^4 -моно- и N^2N^4 -дитиетанилтриазолонов (**1–15**) и разработки на ее основе методов их анализа.

Материалы и методы

ИК-спектры соединений **1–15** были зарегистрированы на Фурье-спектрометре «Инфралюм ФТ-02» (ООО «Люмэкс», г. Санкт-Петербург) в таблетках с бромидом калия (KBr). Регистрация спектров проведена в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи XV ^{10, 11}.

Результаты и их обсуждение

2-Тиетанилтриазолоны **1–3** синтезированы из 3,5-дибром-1-(тиетан-3-ил)-1,2,4-триазола путем взаимодействия его с раствором гидроксида натрия. Далее проводили окисление 5-бром-2-(тиетан-3-ил)-1,2,4-триазол-3-она **1** до сульфоксида **2** и сульфона **3**. На следующем этапе проведено снятие защитной диоксотииетанильной группы с 5-бром-2-(1,1-диоксотииетан-3-ил)-4-(тиетан-3-ил)-1,2,4-триазол-3-она и его последующее окисление, что привело к образованию N^4 -тиетанилтриазолонов **4–6**. Реакция соединений **4–6** с 2-хлорметилтиираном привела к образованию изомерных N^2, N^4 -дитиетанилтриазолонов **7–15**. Реакциями окисления синтезированы 5-бром-2,4-ди(1-оксотииетан-3-ил)-2,4-дигидро-1,2,4-триазол-3-оны, 5-бром-2,4-ди(1,1-диоксотииетан-3-ил)-2,4-дигидро-1,2,4-триазол-3-оны и 5-бром-2/4-(1-оксотииетан-3-ил)-2/4-(1,1-диоксотииетан-3-ил)-2,4-дигидро-1,2,4-триазол-3-оны (табл. 1) ⁷.

Идентифицировать 1,2,4-триазолоновый фрагмент в ИК-спектрах синтезированных соединений **1–15** можно по характерным полосам поглощения колебаний функциональных групп $\nu_{N=C}$ (1549-1514 см^{-1}), $\nu_{C=O}$ (1717-1670 см^{-1}) и ν_{C-N} (1275-1125 см^{-1}) (табл. 1) ^{12, 13}.

В положении полос $\nu_{C=O}$ наблюдается различие между изомерными рядами: в N^2 -замещенных производных **1, 2** они смещены на $\sim 20 \text{ см}^{-1}$ в низкочастотную область относительно полос поглощения их N^4 -изомеров **4, 5**.

Сравнительный анализ ИК-спектров в соединениях **9, 12, 14** показал, что сочетание 1,1-диоксотииетанового цикла в N^2/N^4 -положении с тиетановым или тиетандиоксидным циклом, приводит к появлению колебаний $\nu_{C=O}$ в области 1717-1713 см^{-1} , а комбинация тиетандиоксидного и тиетаноксидного циклов в соединениях **11, 15** вызывает сдвиг полосы $\nu_{C=O}$ в низкочастотную область на 30-40 см^{-1} .

Отличительной особенностью соединений **1–6** является смещение полос поглощения валентных колебаний C–Br в ИК-спектрах за счет электронно-донорного и пространственного влияния положения тиетанового цикла на триазольное кольцо (табл. 1). Для триазолонов **1–3** полосы поглощения регистрируется при 1097 см^{-1} , тогда как для N^4 -изомеров ^{4–6} наблюдается bathochromный сдвиг примерно на 20 см^{-1} ¹⁰.

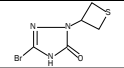
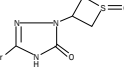
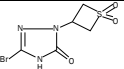
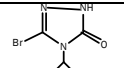
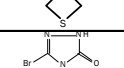
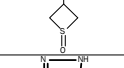
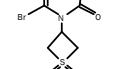
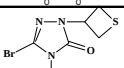
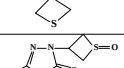
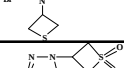
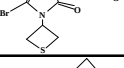
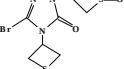
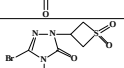
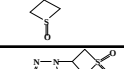
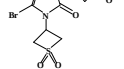
Общей характеристикой соединений **1, 4, 7, 8, 13** является присутствие в ИК-спектрах полос поглощения колебаний $\nu_{S(CH_2)_2}$ -группы при 668-631 см^{-1} . Образование тиетан-1,1-диоксидного цикла в соединениях **3, 6, 9, 11, 12, 14, 15** подтверждается смещением характерных полос поглощения $S(CH_2)_2$ -группы в высокочастотную область примерно на 100 см^{-1} ¹⁴.

В ИК-спектрах соединений **2, 5, 8, 10, 13, 15** регистрируются полосы поглощения валентных колебаний сульфоксидной группы ($S=O$) в интервале 1110-1026 см^{-1} . Для соединений **3, 6, 9, 11, 12, 14, 15** наблюдаются характерные полосы поглощения валентных колебаний сульфонильной группы $S(=O)_2$, соответствующие $\nu_{S(=O)_2}$ в области 1139-1132 см^{-1} и $\nu_{asS(=O)_2}$ в области 1333-1303 см^{-1} . Характерной особенностью ИК-спектра соединения **12** является удвоение полос поглощения, соответствующих валентным колебаниям $S(=O)_2$ -группы (ν_s при 1139, 1130 см^{-1} и ν_{as} при 1333, 1313 см^{-1}). Для соединений **1–3** и **4–6** характерны полосы поглощения колебаний NH-группы в интервале 3131-3084 см^{-1} .

Таким образом, на основе анализа ИК-спектров региоизомерных N^2/N^4 -моно- и N^2, N^4 -дитиетан-содержащих 5-бром-2,4-дигидро-1,2,4-триазол-3-онов определены основные полосы поглощения триазольного цикла, заместителей и тиетанового цикла. Установлена возможность идентификации изомеров по характеристическому сдвигу полос поглощения валентных колебаний C–Br связи ($\sim 1097 \text{ см}^{-1}$ для N^2 -изомеров и $\sim 1075 \text{ см}^{-1}$ для N^4 -изомеров).

Валентные колебания $S=O$ связи являются ключевым признаком для установления степени окисления тиетанового цикла. Интенсивная полоса в области 1110-1026 см^{-1} характерна для сульфоксидной формы, тогда как наличие двух разделенных полос ν_s (1139-1132 см^{-1}) и ν_{as} (1333-1303 см^{-1}) однозначно указывает на сульфонильную группу. Положение полосы поглощения карбонильного фрагмента триазолона зависит от степени окисления соседних тиетановых циклов. Наибольшее высокочастотное положение полосы $\nu_{C=O}$ (~ 1717 -1713 см^{-1}) наблюдается при сочетании с тиетандиоксидным циклом, тогда как наличие тиетаноксидного цикла вызывает низкочастотный сдвиг.

Основные колебательные частоты (см⁻¹) в ИК-спектрах соединений 1-15

№ соед-я	Формула соединения	ИК-спектр, ν , см ⁻¹ (таб. KBr)								
		S(CH ₂) ₂	C-Br	C-N	SO ₂	SO	C=N	CH	NH	C=O
1		631	1097	1166, 1212	-	-	1530	2885-3070	3131	1680
2		635	1071	1128, 1194	-	1026	1530	2779-3031	3119	1670
3		738	1097	1164, 1222	1132, 1325	-	1549	2857-3010	3129	1696
4		631	1078	1145, 1221	-	-	1549	2923-3019	3127	1702
5		638	1059	1209, 1273	-	1040	1532	2774-3012	3084	1694
6		759	1075	1125, 1213	1135, 1327	-	1532	2766-3045	3125	1701
7		668	1053	1158, 1208	-	-	1514	2852, 2943, 2998	-	1692
8		655	1069	1155, 1208	-	1169	1516	3023, 2949	-	1696
9		737	1074	1195, 1262	1137, 1323	-	1526	3021	-	1717
10		634	1091	1186, 1259	-	1066	1521	2944, 3025	-	1694
11		730	1074	1195, 1262	1137, 1323	1069	1528	2953, 3027	-	1682
12		729	1075	1194, 1275	1130, 1139, 1313, 1333	-	1530	2949-3043	-	1713
13		654	1079	1168, 1212	-	1075	1521	2947-3037	-	1688
14		730	1078	1135, 1225	1138, 1303	-	1526	2953, 3021	-	1717
15		731	1082	1198, 1213	1135, 1325	1067	1525	2951, 3025	-	1680

Литература

1. Ajmal M., Mahato A.K., Khan M., Rawat S., Husain Dr. A. et. al. Significance of Triazole in Medicinal Chemistry: Advancement in Drug Design, Reward and Biological Activity // Chemistry & Biodiversity. – 2024. – V.21, №7. – Art.no.e202400637.

References

1. Ajmal M., Mahato A.K., Khan M., Rawat S., Husain Dr. A. et. al. [Significance of Triazole in Medicinal Chemistry: Advancement in Drug Design, Reward and Biological Activity]. *Chemistry & Biodiversity*, 2024, vol.21, no.7, art.no.e202400637.
2. Aggarwal R., Sumran G. [An insight on medicinal attributes of 1,2,4-triazoles]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2020, vol.205, p.112652.

2. Aggarwal R., Sumran G. An insight on medicinal attributes of 1,2,4-triazoles // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2020. – V.205. – P.112652.
3. Патент №2785340 РФ. 1-(1, 1-диоксотетан-3-ил)-4-(2-оксо-2-фенилэтил)-1, 2,4-триазол-4-ий бромид, проявляющий антидепрессивную активность / Клен Е.Э., Никитина И.Л., Розит Г.А., Гайсина Г.Г., Халиуллин Ф.А., Самородов А.В., Павлов В.Н. // Б.И. – 2022. – №34.
4. Гуревич К.Г., Ураков А.Л., Розит Г.А., Клен Е.Э., Самородов А.В., Халиуллин Ф.А. Синтез, антиагрегантная и антикоагулянтная активность солей тиетансодержащих 2-[5-бром-2, 4-дигидро-3-оксо-1, 2, 4-триазолил-4] уксусных кислот // *Химико-фармацевтический журнал*. – 2021. – Т.55, №5. – С.3-8.
5. Khaliullin F.A. Klen E.E., Nikitina I.L., Pavlov V.N., Rozit G.A., Gaisina G.G., Samorodov A.V. Synthesis and Antidepressant Activity of Thietane-Containing 4-(2-oxo-2-phenylethyl)-1H-1, 2, 4-triazol-4-ium Bromides // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 2023. – V.56, №12. – Pp.1596-1603.
6. Патент №2826999 РФ. N²/N⁴-моно- и N²/N⁴-дитиетансодержащие 5-бром-2,4-дигидро-1,2,4-триазол-3-оны, проявляющие антидепрессивную активность / Клен Е.Э., Никитина И.Л., Розит Г.А., Гайсина Г.Г., Халиуллин Ф.А., Самородов А.В., Павлов В.В. // Б.И. – 2024. – №26.
7. Klen E.E., Nikitina I.L., Khaliullin F.A., Rozit G.A. Reactions of thiiranes with NH-heterocycles: III. The synthesis of N²/N⁴-mono- and N²/N⁴-dithietane-containing 5-bromo-2, 4-dihydro-1, 2, 4-triazol-3-ones and their antidepressant activity // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2024. – Т.60, №7. – С.357-364.
8. Красильникова Л. А., Кусякина А. Н., Редькин Н. А. ИК-Фурье спектроскопия в идентификации веществ и материалов // *Вестник молодых ученых и специалистов Самарского университета*. – 2017. – Т.2, №11. – С.86-94.
9. <https://nnck.gov.ru/news/lekarstvennyye-preparaty-kontrafakt-i-protivodeystvie-emu/>
10. Преч Э., Бюльманн Ф., Аффолтер К. Определение строения органических соединений. Таблицы спектральных данных. Методы в химии. – М.: Мир; БИНОМ. Лаб. знаний, 2006. – 439 с.
11. Katritzky A. R. The infrared spectra of heteroaromatic compounds // *Quarterly Reviews, Chemical Society*. – 1959. – Т.13, №4. – С.353-373.
12. Katritzky A. Physical methods in heterocyclic chemistry V.3. – Elsevier, 2012.
13. Розит Г.А., Клен Е.Э., Халиуллин Ф.А. Исследование строения тиетансодержащих 2-[5-бром-2, 4-дигидро-3-оксо-1, 2, 4-триазолил-4]-уксусных кислот и их солей методом ИК-спектроскопии // *Баш. хим. ж.* – 2022. – Т.29, №3. – С.20-23.
14. Lesniak S., Kinart W. J., Lewkowski J. Thietanes and thietes: monocyclic / В книге: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III. Ser. «Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering»*. V.2. – 2008. – Pp.389-428.
3. Klen E.E., Nikitina I.L., Rozit G.A., Gaisina G.G., Khaliullin F.A., Samorodov A.V., Pavlov V. V. 1-(1,1-Dioksotietan-3-il)-4-(2-okso-2-feniljetil)-1,2,4-Triazol-4-ij bromid, *projavljajushhij antidepressivnuju aktivnost'* [1-(1, 1-Dioxothietane-3-yl)-4-(2-oxo-2-phenylethyl)-1, 2, 4-triazole-4-yl bromide exhibiting antidepressant activity]. Patent RF no. 2785340, 2022.
4. Gurevich K.G., Urakov A.L., Rozit G.A., Klen E.E., Samorodov A.V., Khaliullin F.A. *Sintez, antiagregantnaya i antikoagulyantnaya aktivnost' soley tiyetansoderzhashchikh 2-[5-brom-2, 4-digidro-3-okso-1, 2, 4-triazolil-4]uksusnykh kislot* [Synthesis, antiaggregant and anticoagulant activity of salts of titanium-containing 2-[5-bromo-2,4-dihydro-3-oxo-1,2,4-triazolyl-4] acetic acids]. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal* [Chemical-Pharmaceutical Journal], 2021, vol.55, no.5, pp.3-8.
5. Khaliullin F.A. Klen E.E., Nikitina I.L., Pavlov V.N., Rozit G.A., Gaisina G.G., Samorodov A.V. [Synthesis and Antidepressant Activity of Thietane-Containing 4-(2-oxo-2-phenylethyl)-1H-1, 2, 4-triazol-4-ium Bromides]. *Pharmac. Chemistry J.*, 2023, vol.56, no.12, pp.1596-1603.
6. Klen E.E., Nikitina I.L., Rozit G.A., Gaisina G.G., Khaliullin F.A., Samorodov A.V., Pavlov V.V. *N²/N⁴-mono- i N²/N⁴-ditiетансoderzhashhie 5-brom-2,4-digidro-1,2,4-triazol-3-ony, projavljajushhie antidepressivnuju aktivnost'* [N²/N⁴-mono- and N²/N⁴-dithietane-containing 5-bromo-2,4-dihydro-1,2,4-triazole-3-ones with antidepressant activity]. Patent RF №2826999, 2024.
7. Klen E.E., Nikitina I.L., Khaliullin F.A., Rozit G.A. [Reactions of thiiranes with NH-heterocycles: III. The synthesis of N²/N⁴-mono- and N²/N⁴-dithietane-containing 5-bromo-2, 4-dihydro-1, 2, 4-triazol-3-ones and their antidepressant activity]. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2024, vol.60, no.7, pp.357-364.
8. Krasilnikova L.A., Kusakina A.N., Redkin N.A. *IK-Fur'ye spektrometriya v identifikatsii veshchestv i materialov* [IR-Fourier Spectrometry in the Identification of Substances and Materials]. *Vestnik molodykh uchennykh i spetsialistov Samarskogo universiteta* [Bulletin of Young Scientists and Specialists of Samara University], 2017, vol.2, no.11, pp. 86-94.
9. <https://nnck.gov.ru/news/lekarstvennyye-preparaty-kontrafakt-i-protivodeystvie-emu/>
10. Prech E., Byul'mann F., Affol'ter K. *Opredeleniye stroyeniya organicheskikh soyedineniy. Tablitsy spektral'nykh dannykh. Metody v khimii* [Determination of the structure of organic compounds. Spectral data tables. Methods in chemistry]. Moscow, Mir Publ., 439 p.
11. Katritzky A.R. [The infrared spectra of heteroaromatic compounds]. *Quarterly Reviews, Chemical Society*, 1959, vol.13, no.4, pp.353-373.
12. Katritzky A. [Physical methods in heterocyclic chemistry]. V.3. Elsevier, 2012.
13. Rozit G.A., Klen E.E., Khaliullin F.A. *Issledovaniye stroyeniya tiyetansoderzhashchikh 2-[5-brom-2, 4-digidro-3-okso-1, 2, 4-triazolil-4]uksusnykh kislot i ikh soley metodom IK-spektroskopii* [Study of the Structure of Thietane-Containing 2-[5-Bromo-2, 4-Dihydro-3-Oxo-1, 2, 4-Triazolyl-4]-Acetic Acids and Their Salts by IR Spectroscopy]. *Bashkirskii khimicheskii zhurnal* [Bashkir Chemical Journal], 2022, vol.29, no.3, pp.20-23.
14. Lesniak S., Kinart W.J., Lewkowski J. [Thietanes and thietes: monocyclic]. In book «Comprehensive Heterocyclic Chemistry III. Ser. «Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering», vol.2, 2008, pp.389-428.