

Синтез производных 4-фенил-5-(*n*-толил)- 2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-она

© Белозерова Анастасия Алексеевна, Толкачев* Антон Владимирович,
Виноградов Сергей Александрович, Белоусова⁺ Зоя Петровна, Зарубин Юрий Павлович
Кафедра неорганической химии. Самарский национальный исследовательский университет имени
академика С.П. Королёва. Московское шоссе, 34. г. Самара, 443086. Самарская область. Россия.
Тел.: +7 (846) 334-54-59. E-mail: zbelousova@mail.ru

*Ведущий направление; ⁺Поддерживающий переписку

Ключевые слова: 1,2,4-триазол, гидразин-1-карбоксамиды, 1,2,4-триазол-3-он,
интегрированный *in silico* дизайн, биофармацевтический потенциал.

Аннотация

Для получения производных 4-фенил-5-(*n*-толил)-2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-она использована реакция последовательного превращения *n*-толуиловой кислоты в этил-4-метилбензоат и далее в 4-метилбензогидразид. При взаимодействии его с фенилизоцианатом, 3-хлор- и 4-хлор-фенилизоцианатом получили соответствующие гидразин-1-карбоксамиды. В результате их внутримолекулярной гетероциклизации образовались 1,2,4-триазол-3-оны: 4-фенил-5-(*n*-толил)-2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-он, 4-(3-хлорфенил)-5-(*n*-толил)-2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-он и 4-(4-хлорфенил)-5-(*n*-толил)-2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-он. В ИК спектрах синтезированных хлорфенилтриазолонов полоса поглощения, соответствующая лактамному карбонилу (C=O) внутри образовавшегося триазолонового кольца, под влиянием электроноакцепторного атома хлора сдвигается в высокочастотную область при $\sim 1705\text{ см}^{-1}$. В 4-фенил-5-(*n*-толил)-2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-оне наблюдается bathochromic сдвиг полосы карбонильной группы до 1645 см^{-1} , вызванный исчезновением акцепторного влияния хлора и усилением межмолекулярных водородных связей. Факт структурной перестройки подтверждается изменением физических свойств (повышением растворимости в кетонах) и исчезновением широкой мультиплетной полосы ассоциированных NH-групп в области 3300 см^{-1} . Таким образом, анализ ИК спектров в совокупности с данными о температурах плавления характеризует структуру синтезированных соединений. Проведен интегрированный *in silico* дизайн и прогнозирование свойств производных 1,2,4-триазол-3-онов, квантово-химическое и термодинамическое обоснование синтеза, оптимизация фармакокинетики (ADME) и хроматографического профиля и функциональный сдвиг биологической активности 1,2,4-триазол-3-онов. Совокупное применение квантово-химических и хемоинформатических методов позволило охарактеризовать структуру, термодинамику синтезированных веществ и обосновать реакцию гетероциклизации как необходимый этап снижения токсичности в целенаправленном дизайне эффективных нейропротекторов. Согласно расчетам предполагаемой биологической активности с использованием компьютерной программы PASS Online хлорсодержащие производные 1,2,4-триазол-3-она проявляют антиишемическое, церебропротективное и противосудорожное свойства. Соединение, не содержащее атомы хлора в фенильном фрагменте, кроме антиишемического и церебропротективного свойств, также может быть использовано в качестве стимулятора функции почек и для лечения острых неврологических расстройств.

Выходные данные для цитирования русскоязычной печатной версии статьи:

Белозерова А.А., Толкачев А.В., Виноградов С.А., Белоусова З.П., Зарубин Ю.П. Синтез производных 4-фенил-5-(*n*-толил)-2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-она. *Бутлеровские сообщения*. 2026. Т.87. №9. С.1-8. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-87-9-1

Выходные данные для цитирования русскоязычной электронной версии статьи:

Белозерова А.А., Толкачев А.В., Виноградов С.А., Белоусова З.П., Зарубин Ю.П. Синтез производных 4-фенил-5-(*n*-толил)-2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-она. *Бутлеровские сообщения А*. 2026. Т.14. №3. Id.16. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-87-9-1/ROI-jbc-A/26-14-3-16 (Russian)

The output for citing the English online version of the article:

Synthesis of 4-phenyl-5-(*p*-tolyl)-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-one derivatives. Anastasia A. Belozeroва, Anton V. Tolkachev, Sergey A. Vinogradov, Zoya P. Belousova, Yury P. Zarubin. *Butlerov Communications A*. 2026. Vol.14. No.3. Id.16. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-87-9-1/ROI-jbc-A/26-14-3-1

Литература

- [1] A.S. Kuvakin, A.A. Fesenko, A.D. Shutalev. Ring-chain isomerism of aldehyde 2-alkylsemicarbazones: experimental and theoretical studies. Novel semicarbazone-based synthesis of 2-alkyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-ones. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2023**. Vol.59. No.11/12. P.758-768. DOI: 10.1007/s10593-024-03269-4
- [2] A. Mohammad, K. Harish, A.J. Sadique. Synthesis and pharmacological evaluation of condensed heterocyclic 6-substituted-1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-thiadiazole derivatives of naproxen. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**. Vol.17. P.4504-4508.
- [3] A. Demirbas, D. Sahin, N. Demirbas, S.A. Karaoglu. Synthesis of some new 1,3,4-thiadiazol-2-ylmethyl-1,2,4-triazole derivatives and investigation of their antimicrobial activities. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**. Vol.44. P.2896-2903. DOI: 10.1016/J.EJMECH.2008.12.005
- [4] J. Ding, F.D. Cao, Y.R. Geng, Y. Tian, P. Li, X.F. Li, L.J. Huang. Synthesis and *in vitro* anti-epileptic activities of novel [1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7(4*H*)-one derivatives. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2018**. Vol.21. No.12. P.1190-1204. DOI: 10.1080/10286020.2018.1529030
- [5] Каюмова Р.Р. Фото-и хемилюминесценция 1,2,4-триазола и его производных в растворах. Автореферат дисс. канд. хим. наук. УФИХРАН. Уфа. **2015**. 24с. [R.R. Kayumova. Photo- and chemiluminescence of 1,2,4-triazole and its derivatives in solutions. *Abstract PhD Thesis. Ufa Physical Institute of Chemical Sciences. Ufa.* **2015**. 24p. (Russian)]
- [6] Склюев П.В., Белоусова З.П., Зарубин Ю.П., Пурьгин П.П. Синтез и антибактериальная активность 1-[алкил(арил)сульфонил]-1*H*-азолов. *Бутлеровские сообщения*. **2011**. Т.25. №6. С.47-54. ROI: jbc-01/11-25-6-47 [P.V. Sklyuev, Z.P. Belousova, Yu.P. Zarubin, P.P. Purygin. Synthesis and antibacterial activity of 1-[alkyl(aryl)sulfonyl]-1*H*-azoles. *Butlerov Communications*. **2011**. Vol.25. No.6. P.47-54. ROI: jbc-01/11-25-6-47 (Russian)]
- [7] Белоусова З.П., Селезнева Е.С., Агапова Е.А. Синтез алкиловых эфиров 2- и 4-(1*H*-1,2,4-триазол-1-илметил)фенолов и изучение их биологической активности в экспресс-анализе на *Lepidium sativum*. *Бутлеровские сообщения*. **2021**. Т.65. №2. С.15-21. ROI: jbc-01/21-65-2-15 [Z.P. Belousova, E.S. Selezneva, E.A. Agapova. Synthesis of 2- and 4-(1*H*-1,2,4-triazol-ylmethyl)phenolalkyl esters and study its biological activity in express analysis on *Lepidium sativum*. *Butlerov Communications A.* **2021**. Vol.1. No.1. Id.4. DOI:10.37952/ROI-jbc-A/21-1-1-4]
- [8] A. Shahzadi, N. Fatima, S.A. Shahzad, A. Mumtaz, T. Ismail, A. Ahmed, A. Javed, S.Q. Mehmood Shah, S. Islam. Synthesis, characterization, anticancer, antioxidant, and *in silico* evaluation of semicarbazides and thiosemicarbazides. *ACS Omega*. **2025**. Vol.10. P.33383-33392. DOI: 10.1021/acsomega.5c03358
- [9] Программный комплекс Spartan. *Электронный ресурс*. URL: <https://www.wavefun.com/spartan> (дата обращения: 17.07.2026) [Spartan software package. *Electronic Resource*. URL: <https://www.wavefun.com/spartan> (accessed: 17.07.2026)]
- [10] D.A. Filimonov, A.A. Lagunin, T.A. Glorizova, *et al.* PASS Online: a web-based computer system for the prediction of probable biological activity spectra for organic compounds. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**. Vol.50. No.3. P.444-457. DOI: 10.1007/s10593-014-1585-z. URL: <https://way2drug.com/PassOnline> (accessed: 17.07.2026)
- [11] A. Daina, O. Michielin, V. Zoete. Swiss ADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*. **2017**. Vol.7. Article 42717. DOI: 10.1038/srep42717. URL: <https://swissadme.ch> (accessed: 17.07.2026)
- [12] Y. Myung, A.G.C. Des, D.B. Archer. Deep-PK: deep learning for small molecule pharmacokinetic and toxicity prediction *Nucl. Acids Res.* **2024**. Vol.52. Iss.W1. P.W469-W475. DOI: 10.1093/nar/gkae254. URL: <https://biosig.lab.uq.edu.au/deeppk> (accessed: 17.07.2026).
- [13] Synthesis of 4-phenyl-5-(*p*-tolyl)-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-one derivatives. Anastasia A. Belozeroва, Anton V. Tolkachev, Sergey A. Vinogradov, Zoya P. Belousova, Yury P. Zarubin. *Butlerov Communications A.* **2026**. Vol.14. No.3. Id.16. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-87-9-1/ROI-jbc-A/26-14-3-16
- [14] Белозерова А.А., Толкачев А.В., Виноградов С.А., Белоусова З.П., Зарубин Ю.П. Синтез производных 4-фенил-5-(*n*-толил)-2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-она. *Бутлеровские сообщения А.* **2026**. Т.14. №3. Id.16. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-87-9-1/ROI-jbc-A/26-14-3-16 (Russian)

The English version of the article has been published in the international edition of the journal

Butlerov Communications A
Advances in Organic Chemistry & Technologies

The Reference Object Identifier – ROI-jbc-A/26-14-3-16

The Digital Object Identifier – DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-87-9-1/ROI-jbc-A/26-14-3-16

Synthesis of 4-phenyl-5-(*p*-tolyl)-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-one derivatives

© Anastasia A. Belozeroва, Anton V. Tolkachev,*

Sergey A. Vinogradov, Zoya P. Belousova,⁺ Yury P. Zarubin

*Inorganic Chemistry Department. Samara National Research University. Moskovskoye Ave., 34.
Samara, 443086. Samara Region. Russia. Phone: +7 (846) 334-54-59. E-mail: zbelousova@mail.ru*

*Supervising author; ⁺Corresponding author

Keywords: 1,2,4-triazole, hydrazine-1-carboxamides, 1,2,4-triazol-3-one, integrated *in silico* design, biopharmaceutical potential.

Abstract

A sequential synthetic route to derivatives of 4-phenyl-5-(*p*-tolyl)-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-one was developed, starting from *p*-toluic acid via ethyl 4-methylbenzoate and 4-methylbenzohydrazide. Treatment of the hydrazide with phenyl isocyanate, 3-chlorophenyl isocyanate, and 4-chlorophenyl isocyanate afforded the corresponding hydrazine-1-carboxamides, which underwent intramolecular heterocyclization to give three 1,2,4-triazol-3-one derivatives: 4-phenyl-5-(*p*-tolyl)-, 4-(3-chlorophenyl)-5-(*p*-tolyl)-, and 4-(4-chlorophenyl)-5-(*p*-tolyl)-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-one. In the IR spectra of the chloro-substituted triazolones, the C=O stretching band is shifted to higher wavenumbers ($\sim 1705\text{ cm}^{-1}$) due to the electron-withdrawing effect of the chlorine substituent, whereas in the unsubstituted analogue a bathochromic shift to $\sim 1645\text{ cm}^{-1}$ is observed, attributed to the absence of this effect and enhanced intermolecular hydrogen bonding. The structural assignment is further supported by melting point data and changes in physical properties. An integrated *in silico* approach combining DFT calculations (B3LYP/6-31G) with chemoinformatic tools (PASS Online, Swiss ADME, Deep-PK) was applied to evaluate the thermodynamic feasibility of the cyclization, the pharmacokinetic profile (ADME), and the predicted biological activity. Quantum chemical calculations confirmed the thermodynamic predominance of the lactam tautomer (by $\sim 70\text{--}72\text{ kJ mol}^{-1}$) and revealed a low activation barrier for ring closure, consistent with the conformational pre-organization of the linear precursors (N1...C3 distance $\sim 2.35\text{ \AA}$). Cyclization was found to markedly improve the drug-likeness of the compounds – reducing TPSA, normalizing lipophilicity, and eliminating the predicted toxicity of the linear semicarbazide precursors. According to PASS Online predictions, the chloro-substituted derivatives exhibit anti-ischemic, cerebroprotective, and anticonvulsant activity, while the unsubstituted compound is additionally predicted as a kidney function stimulant and a candidate for the treatment of acute neurological disorders.