

Державний вищий навчальний заклад  
«Ужгородський національний університет»  
Міністерство освіти і науки України  
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна  
Міністерство освіти і науки України

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**КОРОЛЬ НАТАЛІЯ ІВАНІВНА**

УДК 547.792.1 + 547.792.3 + 547.792.9

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**«ЕЛЕКТРОФІЛЬНА ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЯ**  
**НЕНАСИЧЕНИХ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНУ»**

Спеціальність 02.00.03. — органічна хімія  
(Хімічні науки)

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

\_\_\_\_\_ Н. І. Король

Науковий керівник:  
Сливка Михайло Васильович,  
кандидат хімічних наук, доцент

Ужгород – 2019

## АНОТАЦІЯ

*Король Н.І.* Електрофільна гетероциклізація ненасичених похідних 1,2,4-триазол-3-тіону. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія (Хімічні науки). – Державний вищий навчальний заклад «Ужгородський національний університет» Міністерства освіти і науки України, м. Ужгород; Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Ужгород, 2019.

*Актуальність теми.* Вивчення сполук класу 1,2,4-триазолу є актуальним з огляду на постійне збільшення областей їх практичного використання. Похідні симетричного триазолу застосовуються у медицині, оскільки проявляють широкий спектр фізіологічної активності, а також у фотосправі, сільському господарстві, промисловості та в якості аналітичних реагентів для визначення важких металів. Зокрема, в якості ефективного гербіциду й дефоліанту застосовують «Амітрол», а такі ліки як «Флуконазол» та «Езраміцин» добре ефективні фунгіцид й антибіотик.

Слід зауважити, що конденсовані системи на основі 1,2,4-триазол-3-тіону представляють також значний інтерес як нові об'єкти для пошуку біологічно активних сполук, що обумовлює зростаючий інтерес до цих гетероциклічних систем. Вони є малотоксичними та проявляють анальгетичну, фунгіцидну та антимікробну активність, що стимулює пошук та розробку нових простих й доступних шляхів анелювання гетероциклів до остову симетричного триазолу.

Серед великого розмаїття синтетичних технологій, метод електрофільної гетероциклізації демонструє простоту реалізації, ефективність й універсальність для створення додаткового гетероциклу різної природи. Цей метод виявився ефективним як при синтезі моноядерних

гетероциклів, так і при анелюванні додаткового гетероциклічного фрагменту. Окрім цього, класичний перебіг анелювання циклу за методом електрофільної гетероциклізації супроводжується додатковим введенням фрагменту електрофілу у вигляді функціональної групи, що робить кінцеві продукти циклізації більш привабливими в плані подальшого дослідження їх хімічних, фізичних та біологічних властивостей.

Питання ж стерео-, регіоселективності анелювання гетероциклу до триазольного ядра методом електрофільної гетероциклізації є далеко не вичерпаним і потребує з'ясування, а відомості про реакційну здатність конденсованих солей на основі 1,2,4-триазолу є обмеженими.

Тому розробка нових підходів до синтезу функціональних і конденсованих систем на основі 1,2,4-триазолу, дослідження умов проведення реакцій й механізмів їх перебігу, вивчення хімічних і біологічних властивостей отриманих продуктів є актуальним та має як теоретичне, так і практичне значення.

*Дисертація присвячена* розробці наукових засад використання електрофільної гетероциклізації у регіо-(стерео-)селективному конструюванні конденсованих похідних 1,2,4-триазолу; дослідженню хімічних та фізико-хімічних властивостей синтезованих сполук.

Синтезовано ряд S-алкеніл- та алкінілзаміщених заміщених 1,2,4-триазол-3-тіонів, які було використано в якості стартових сполук для запланованих досліджень. Було вивчено реакції галогенування й халькогенгалогенування згаданих триазолів, в результаті чого отримано раніше неописані конденсовані похідні тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолу та триазоло[5,1-*b*][1,2,4]тіазину. Встановлено фактори, які визначають регіо- та стерео-селективність процесу електрофільної гетероциклізації: природи ненасиченого фрагменту в модельних тіоефірах (поляризації подвійного зв'язку, стеричного фактора замісників, ступеню ненасиченості, положення подвійного зв'язку); природи електрофільного реагенту та розчинника.

Досліджено реакційну здатність отриманих конденсованих солей тiazоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолію з використанням комплексної методології комбінування теоретичних й експериментальних підходів. Отримано нові полі-функціональні похідні симетричних триазолів реакцією конденсованих тiazоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолій тригалогенідів з *N*- та *OH*-нуклефілами.

Досліджено біологічну дію отриманих сполук на патогенні мікроорганізми. Оцінено вплив природи фрагменту електрофілу, введеного в склад цільових продуктів, на характер біологічної активності останніх. Виявлено сполуки-лідери, які мають найвищу бактерицидну й фунгіцидну активність.

В дисертації вперше:

(1) розроблено препаративні методики синтезу раніше неописаних бутенільних й пентенільних тіоетерів 4,5-дизаміщених 3-меркапто-1,2,4-триазолів шляхом алкілування 1,2,4-триазол-3-тіонів в присутності еквімолярної кількості лугу відповідними алкен(-ін)іл галогенідами;

(2) досліджено реакції таких електрофільних реагентів, як бром, йод, бромід йоду, селену (IV) і телуру (IV) галогеніди із алкен(-ін)ільними тіоетерами 4,5-дизаміщених 1,2,4-триазол-3-тіолів;

(3) з'ясовано регіохімію формування анельованого гетероциклу залежно від природи розчинника, електрофільного реагенту, ненасиченого фрагменту вихідних тіоетерів та умов проведення реакції;

(4) запропоновано можливі механізми дії електрофільних реагентів на модельні об'єкти;

(5) оптимізовано умови регіо- (стерео-)селективного синтезу солей конденсованих триазолів і розроблено препаративні методики їх одержання; показано, що введення замісників (як аліфатичної, так і ароматичної природи) біля термінального атому карбону пропенільного фрагменту призводить до селективного анелювання шестичленного циклу, в той час як замісник в другому положенні спричинює анелювання п'ятичленного

тіазолінового кільця; також відмічено зростання селективності електрофільної гетероциклізації при використанні полярних розчинників та низьких концентрацій стартових речовин.

(6) встановлено структурні особливості синтезованих сполук та вивчено їх фізико-хімічні властивості за допомогою РСД, спектральних методів й методів комп'ютерного моделювання;

(7) досліджено реакційну здатність отриманих конденсованих солей тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолію з використанням комплексу теоретичних й експериментальних методів та виявлено зручний спосіб функціоналізації триазольного гетероциклу шляхом взаємодії конденсованих триазолієвих солей з нуклеофільними реагентами;

(8) виявлено біологічну активність отриманих телуро- й селено-вмісних конденсованих й функціональних триазолів щодо патогенних мікроорганізмів та встановлено сполуки-лідери, які мають високу бактерицидну та фунгіцидну активність.

*Практичне значення одержаних результатів.*

(а) розроблено препаративні методики регіо-(стерео-)селективного синтезу раніше не описаних функціональних й конденсованих похідних симетричних триазолів: бутенільні й пентенільний тіоетери 4,5-дизаміщених 3-меркапто-1,2,4-триазолів; солей 1,2,4-триазоло[5,1-*b*][1,3]тіазинію методом електрофільної внутрішньомолекулярної гетероциклізації з використанням класичних електрофільних реагентів (бром, йод, бромід йоду, тетрагалогеніди селену й телуру);

(б) знайдено закономірності селективного анелювання 5- чи 6-членного циклу до остову симетричного триазолу залежно від природи реагуючих компонентів; природи розчинника, концентрації стартових речовин та температури реакції;

(в) знайдені реперні закономірності для окремих сигналів в спектрах ЯМР <sup>13</sup>C продуктів електрофільної гетероциклізації алкенільних тіоетерів

4,5-дизаміщених 1,2,4-триазол-3-тіолів, які дозволяють надійно встановлювати структуру анельованого гетероциклу;

(г) розроблено ефективний метод функціоналізації триазольного циклу шляхом селективного розкриття тіазолінієвого кільця в солях тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолію при дії нуклеофільних реагентів в присутності окисника (молекулярного броду в складі трибромід-аніону) та показано ефективність використання комбінування теоретичних й експериментальних підходів при вивченні реакційної здатності й при порівнянні термічної стійкості конденсованих солей триазолію;

(д) експериментально встановлено, що окремі синтезовані сполуки проявляють високу бактерицидну дію та протигрибкову активність.

**Ключові слова:** електофільна гетероциклізація, 1,2,4-триазол, ненасичені тіоетери, електрофіли, конденсовані солі.

## ABSTRACT

*Korol N.I.* Electrophilic heterocyclicization of unsaturated derivatives of 1,2,4-triazole-3-thione. - Qualifying scientific paper, the manuscript.

Thesis for the Candidate Degree in Chemistry: specialty 02.00.03 – Organic Chemistry (Chemistry). – State Higher Educational Institution "Uzhhorod National University" of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Uzhhorod; V. N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, 2019.

*Actuality of the subject.* Study of compounds of the 1,2,4-triazole class is relevant in view of the constant increase of areas of their practical use. Derivatives of symmetric triazole are used in medicine, as they exhibit a wide range of physiological activity, as well as in photographic studies, agriculture, industry and as analytical reagents for the determination of heavy metals. In particular, the preparation "Amitrol" is used as a herbicide and defoliant, and in medicine are well-known triazole-containing effective drugs: the antifungal drug "Fluconazole" and the antibiotic "Ezramicin".

It should be noted that condensed systems based on 1,2,4-triazole-3-thione are also of considerable interest as new objects for the search of biologically active compounds, which results in an increasing interest in these heterocyclic systems. They are low toxic and show analgesic, fungicidal and antimicrobial activity, which stimulates the search and development of new simple and accessible ways of annihilation of heterocycles to the solid symmetric triazole.

Among the great variety of synthetic technologies, the method of electrophilic heterocycling demonstrates the simplicity of implementation, efficiency and versatility for the creation of additional heterocycles of different nature. This method manifests itself as highly effective as for synthesis of mono-nuclear heterocycles, as well as for the annelation of additional heterocyclic moiety. Beside this, the classical moving of the cycle annelation according to the

electrophilic cyclization method is accompanying by the additional introduction of electrophile moiety as functional group. It makes the yielded products more perspective in a plane of the further investigation of their chemical, physical and biological properties.

The same question of the stereo- and regio- selectivity of the heterocycle annelation to the triazole nucleus by the electrophilic heterocyclic method is far from exhausted and needs to be clarified, and information on the reactivity of condensed salts based on 1,2,4-triazole is limited.

Therefore, the development of new approaches to the synthesis of functional and condensed systems based on 1,2,4-triazole, the study of conditions for conducting reactions and their mechanisms, the study of chemical and biological properties of the products obtained is relevant and has both theoretical and practical value.

*The dissertation deals with* the development of scientific principles for the use of electrophilic heterocyclization in the region (stereo) selective construction of condensed derivatives of 1,2,4-triazole; the study of chemical and physicochemical properties of synthesized compounds. A series of S-alkenyl-alkynyl substituted substituted 1,2,4-triazole-3-thiones was synthesized.

The reactions of their halogenation and chalcogen halogenation have been investigated, resulting in previously unpublished condensed derivatives of thiazolo [3,2-b][1,2,4]triazole and triazolo[5,1-b][1,2,4]thiazine. The factors determining the region's stereoselectivity of the process of electrophilic heterocyclization: the nature of the unsaturated fragment in model thioethers (polarization of the double bond, the steric substitution factor, the degree of unsaturation, the position of the double bond) are established. the nature of the electrophilic reagent and the solvent.

The reactivity of the obtained thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazolium condensed salts with the use of the complex methodology of combining theoretical and experimental approaches was investigated. New poly-functional derivatives of



symmetric triazoles were obtained by reaction of condensed thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazolium halides with N- and OH-nucleophiles.

The biological effect of the compounds obtained on pathogenic microorganisms was investigated. The impact of the nature of electrophilic moiety (introduced into yielded products) on their biological activity has been estimated. Leading compounds with the highest bactericidal and fungicidal activity were found.

*In the dissertation for the first time:*

(1) the preparative methods of synthesis of previously unrepresented butenil and pentenic thioethers of 4,5-disubstituted 3-mercapto-1,2,4-triazoles were developed via the alkylation of 1,2,4-triazol-3-thiones in the presence of equimolar amount of alkali by correspondence alken(-yn)-yl halides;

(2) investigated reactions of such electrophilic reagents as bromine, iodine, iodine bromide, selenium tetrahalide and tellurium with unsaturated derivatives of 1,2,4-triazole-3-thiol;

(3) the regional chemistry of the formation of an annealed heterocycle is determined depending on the nature of the solvent, the electrophilic reagent, the unsaturated fragment of the starting thioethers, and the conditions for the reaction;

(4) proposed mechanisms of action of electrophilic reagents on model objects;

(5) optimized conditions for the (stereo) selective synthesis of condensed triazole salts and prepared preparative methods for their production; it was shown that the introduction of the substituents (as aliphatic as well aromatic nature) at terminal carbon of propenyl moiety leads to selective annelation of the six-membered cycle and a substituent at the second position reasoned the annelation of the five-membered thiazoline ring; also it was noted the increasing of the selectivity of the heterocyclization at the using of the polar solvents and low concentration of the starting compounds.

(6) the structural features of the synthesized compounds were established and their physical and chemical properties were investigated using RSI, spectral methods and computer modeling methods;

(7) the reactivity of the obtained thiazolo [3,2-b] [1,2,4] triazolium condensed salts with the use of a complex of theoretical and experimental methods was investigated. A convenient way of functionalizing the triazole heterocycle was shown by the interaction of condensed triazole salts with nucleophilic reagents;

(8) revealed the biological activity of the compounds obtained in relation to pathogenic microorganisms and established the leader compounds with high bactericidal and fungicidal activity.

*The practical significance of the obtained results:*

(a) preparative methods of the (stereo) selective synthesis of functional and condensed derivatives of symmetric triazoles, previously unpublished, have not been described: butenyl and pentenic thioethers of 4,5-disubstituted 3-mercapto-1,2,4-triazoles; 1,2,4-triazolo[5,1-b][1,3]thiazine salts by the method of electrophilic intramolecular heterocyclization using classical electrophilic reagents (bromine, iodine, iodine bromide, selenium tetrahalide and tellurium);

(b) the patterns of selective annealing of the 5- or 6-membered ring to the solid symmetric triazole depending on the nature of the reacting components are found;

(c) it was found the basic relationships for the some signals in the NMR spectra  $^{13}\text{C}$  of the products of electrophilic heterocyclization of the alkenyl thioethers of 4,5-bisubstituted 1,2,4-triazol-3-thioles, which reliable allow to determine the structure of annelated heterocycle;

(d) a new method for the functionalization of the triazole cycle was developed by selective disclosure of the thiazolinium ring in the salts of thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazolium in a presence of oxidation reagent (molecular bromine in tribromide anion) under the action of nucleophilic reagents and the efficiency of using the combining of theoretical and experimental approaches in

the study of the reaction-ability of condensed salts and their comparing stability under heating;

(e) it has been established that individual synthesized compounds exhibit high bactericidal activity and antifungal activity.

**Key words:** electrophilic heterocyclization, 1,2,4-triazole, unsaturated thioethers, electrophiles, condensed salts.

**СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ*****Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:***

1. Усенко, Р.М., Соломон, Н.І., Сливка, М.В., Ур, Д.В., Товт, М.Е., Хрипак, Н.П., Фаринюк, Ю.І. і Лендел, В.Г. (2013). Синтез солей s-триазоло-1,3-тіазинію й тіазоло-s-триазолію електрофільною бромциклізацією алкенільних тіоетерів 3-меркапто-1,2,4-триазолу. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія*, 2(30), с.71-75. (Здобувачкою виконано синтез описаних у статті речовин, прийнято участь в обговоренні результатів та підготовці статті до друку).
2. Фізер, М.М., Король, Н.І., Сливка, М.В., Хрипак, Н.П. і Лендел, В.Г. (2014). Дослідження селективності бромовання алкенільних тіоетерів 3-меркапто-1,2,4-триазолу. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія*, 2(32), с. 48-52. (Здобувачкою виконано синтез описаних у статті речовин, прийнято участь в обговоренні результатів та підготовці статті до друку).
3. Slivka, M.V., Korol, N.I., Rusyn, I.F. and Lendel, V.G. (2015). Synthesis of [1,3]thiazolo[3,2-*b*][1,2,4]triazol-7-ium and [1,2,4]triazolo[5,1-*b*][1,3]thiazin-4-ium salts via regioselective electrophilic cyclization of 3-S-alkenylthio-4H-1,2,4-triazoles. *Heterocyclic Communications*, 21(6), p.397-401. (Здобувачкою виконано синтез описаних у статті речовин, прийнято участь в обговоренні результатів та підготовці статті до друку). (Видання входить до міжнародних наукометричних баз Web of Science і Scopus)
4. Slivka, M.V., Korol, N.I., Baumer, V.M., Pant'о, V.V. and Lendel, V.G. (2017). Regio- and stereoselective synthesis of [1,3]thiazolo[3,2-*b*][1,2,4]triazol-7-ium salts via electrophilic heterocyclization of 3-S-propargylthio-4H-1,2,4-triazoles and their antimicrobial activity. *Heterocyclic Communications*, 23(2), p.109-114. (Здобувачкою виконано синтез описаних у статті речовин, прийнято участь в обговоренні результатів та підготовці статті до друку).

друку). (Видання входить до міжнародних наукометричних баз Web of Science і Scopus)

5. Korol, N.I. and Slivka, M.V. (2017). Recent progress in the synthesis of thiazolo[3,2-*b*][1,2,4]triazoles (microreview). *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 53(8), p.852-854. (Здобувачкою виконано систематизацію літературних даних, прийнято участь в обговоренні результатів та підготовці статті до друку). (Видання входить до міжнародних наукометричних баз Web of Science і Scopus)

6. Король, Н.І., Фізер, М.М., Сливка, М.В., Фаринюк, Ю.І., Маньо, Н.П. і Лендел, В.Г. (2017). Дослідження галогенування 3-(1-бутеніл)гіоетерів симетричних триазолів. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія*, 2(38), с.98-102. (Здобувачкою виконано синтез описаних у статті речовин, прийнято участь в обговоренні результатів та підготовці статті до друку).

7. Slivka, M.V., Korol, N.I., Fizer, M.M., Baumer, V.M. and Lendel, V.G. (2018). [1,3]Thiazolo[3,2-*b*][1,2,4]triazol-7-ium salts: synthesis, properties and structural studies. *Heterocyclic Communications*, 24(4), p.197-203. (Здобувачкою виконано синтез описаних у статті речовин, прийнято участь в обговоренні результатів та підготовці статті до друку). (Видання входить до міжнародних наукометричних баз Web of Science і Scopus)

***Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:***

8. Slivka, M.V., Korol, N.I., Fizer, M.M., Pant'о, V.V. and Lendel, V.G. (2016). New approaches in creation of 1,2,4-triazole-containing bio-active compounds for environmental technologies. *Proceedings of international conference „Global environmental changes and environmental health: environmental and economic impact on sustainable development”*, 17-19 November 2016, Budapest, pp.84-90. (Здобувачкою виконано синтез описаних у статті речовин, прийнято

участь в обговоренні результатів та підготовці статті до друку).

9. Korol, N.I., Slivka, M.V., Rusin, I.F., Khripak, N.P. and Lendel V.G. (2015). Regioselective electrophilic heterocyclization of 3-alkenylthio-1,2,4-triazole. *VII International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles*, 9-13 November 2015, Kharkiv, P-61. (Здобувачкою виконано синтез сполук та підготовка повідомлення).

10. Король, Н.І., Сливка, М.В. і Лендел, В.Г. (2015). Синтез конденсованих систем регіоселективною галоциклізацією 3-алкенілтїо-1,2,4-триазолів. *Всеукраїнська науково-практична конференція «Концепція сталого розвитку та її реалізація в освіті»*, 16–18 квітня 2015, Тернопіль, с.116-117. (Здобувачкою виконано синтез сполук та підготовка повідомлення).

11. Король, Н.І., Сливка, М.В. і Лендел, В.Г. (2016). Синтез конденсованих 1,2,4-триазолів електрофільною гетероциклізацією. *XXIV Українська конференція з органічної хімії*, 19-23 вересня 2016, Полтава, с.29. (Здобувачкою виконано синтез сполук та підготовка повідомлення).

12. Korol, N.I., Fizer, M.M., Slivka, M.V., Baumer, V.M. and Lendel, V.G. (2016). Synthesis of Se,Te-containing molecular complexes on a base of symmetric triazoles. *XXIV Ukrainian conference on Organic Chemistry*, 19-23 September 2016, Poltava, p.149. (Здобувачкою виконано синтез сполук та підготовка повідомлення).

13. Король, Н.І., Сливка, М.В. і Лендел, В.Г. (2017). Солі тїазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолїю: методи одержання та властивості. *7 Українська конференція «Домбровські хїмічні читання - 2017»*, 12-16 вересня 2017, Яремче, Д.18. (Здобувачкою виконано синтез сполук та підготовка повідомлення).

14. Король, Н.І., Сливка, М.В. і Лендел, В.Г. (2017). Регїо- та стереоселективнїсть процесу електрофїльної гетероциклїзацїї 3-пропаргїл-1,2,4-триазол-3-тїону. *XVI наукова конференцїї “Львївські хїмічні читання – 2017”*, 28-31 травня 2017, О.17. (Здобувачкою виконано синтез сполук та

*підготовка повідомлення).*

15. Король, Н.І., Фізер, М.М., Сливка, М.В. і Лендел, В.Г. (2018). Дослідження галогенування 3-(1-бутеніл)тіоетерів симетричних триазолів. *XIII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії*, 2-4 травня 2018, С.37. *(Здобувачкою виконано синтез сполук та підготовка повідомлення).*

***Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:***

16. Король, Н.І., Пантьо, В.В., Сливка, М.В., Кривов'яз, А.О., Коваль, Г.М. і Лендел, В.Г. (2017). *Застосування селено- й телуровмісних похідних 1,2,4-триазол-3-тіолу як бактерицидів та фунгіцидів*. Патент 114460 UA, МПК А61К 31/4196 (2006.01), А61К 33/04 (2006.01), А61Р 31/04 (2006.01), А61Р 31/10 (2006.01). заявник Ужгородський національний університет. - № а 2016 06297; заявл. 25.11.2016; опубл. 12.06.2017, Бюл. №11, 2017 р. *(Здобувачкою виконано синтез описаних у патенті речовин, прийнято участь в обговоренні результатів та підготовці патенту до друку).*

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	19
ВСТУП	20
РОЗДІЛ 1. СИНТЕЗ, ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ 3-МЕРКАПТО- 1,2,4-ТРИАЗОЛІВ, ЇХНІХ ЗАМІЩЕНИХ ТА КОНДЕНСОВАНИХ ПОХІДНИХ	26
1.1. Синтез похідних 1,2,4-триазол-3-тіону(тіолу)	27
1.2. Синтез S-заміщених похідних 1,2,4-триазол-3-тіону	28
1.2.1. Синтез дією галогеналканів	28
1.2.2. Синтез дією галогенарилів	28
1.2.3. Синтез дією галогенопохідних амінів	30
1.2.4. Синтез дією галогенозаміщеного фосфонату	31
1.2.5. Синтез дією похідними гетероциклічних сполук	32
1.3. Синтез конденсованих [тіаза-гетеріл]-1,2,4-триазолів	33
1.3.1. Синтез та властивості похідних тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазолу	33
1.3.1.1. Реакції конденсації до 1,2,4-триазол-3-тіону(тіолу)	33
1.3.1.2. Анелювання кратного зв'язку або тіранового циклу	38
1.3.1.3. Синтез реакцією Соногашира	39
1.3.2. Синтез та властивості солей тіазино[5,1-b][1,2,4]триазолію	39
1.3.3. Синтез та властивості похідних тіазоло[2,3-c][1,2,4]триазолу	43
1.3.4. Синтез та властивості похідних [1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3]тіазину	45
1.3.5. Хімічні властивості конденсованих триазолів	47
РОЗДІЛ 2. ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ. ОДЕРЖАННЯ, ХІМІЧНІ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ Й БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ КОНДЕНСОВАНИХ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНУ	52
2.1. Дослідження електрофільної гетероциклізації алкенільних тіопохідних 1,2,4-триазол-3-тіолу	52
2.1.1. Дослідження електрофільної гетероциклізації алільних	53



тіопохідних 1,2,4-триазол-3-тіолу	
2.1.2. Дослідження електрофільної гетероциклізації кротонільних, 3-метил-бутен-2-ільних й циннамільних тіопохідних 1,2,4-триазол-3-тіолу	60
2.1.3. Дослідження електрофільної гетероциклізації металільних тіопохідних 1,2,4-триазол-3-тіолу	77
2.1.4. Дослідження електрофільної гетероциклізації бут-3-ен-1-ільних тіопохідних 1,2,4-триазол-3-тіолу	83
2.1.5. Дослідження електрофільної гетероциклізації пропаргільних тіопохідних 1,2,4-триазол-3-тіолу	87
2.1.6. Апробація розробленої методики електрофільної галогетероциклізації ненасичених тіопохідних 1,2,4-триазол-3-тіолу для інших електрофільних реагентів	92
2.2. Спектральні дослідження продуктів електрофільної гетероциклізації алкенільних тіопохідних 1,2,4-триазол-3-тіолу	99
2.3. Хімічні властивості конденсованих триазолієвих солей	101
2.4. Біологічна активність окремих продуктів циклізації	109
Висновки до розділу 2	116
<b>РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА</b>	117
3.1. Експериментальна частина до підрозділу 2.1.1.	117
3.2. Експериментальна частина до підрозділу 2.1.2.	119
3.3. Експериментальна частина до підрозділу 2.1.3.	123
3.4. Експериментальна частина до підрозділу 2.1.4.	125
3.5. Експериментальна частина до підрозділу 2.1.5.	127
3.6. Експериментальна частина до підрозділу 2.1.6.	130
3.7. Експериментальна частина до підрозділу 2.3.	134
3.8. Експериментальна частина до підрозділу 2.4.	138
Висновки до розділу 3	139
<b>ВИСНОВКИ</b>	140

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	142
ДОДАТКИ	165
А. СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ	165

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

Hal	Галоген
T <sub>топл</sub>	Температура топлення
T <sub>кип</sub>	Температура кипіння
ВЗМО	Вища заповнена молекулярна орбіталь
ННМО	Найнижча незаповнена молекулярна орбіталь
R	Радикал
Ph	Феніл
Ar	Арил
Ht	Гетерил
Me	Метил
TMS	Тетраметилсилан
ЯЕО	Гомоядерний ефект Оверхаузера
DMCO	Диметилсульфоксид
DMSO-d <sub>6</sub>	Дейтерований диметилсульфоксид
DMFA (DMA)	Диметилформаїд
м.ч.	Мільйонні частки
Δ	Хімічний зсув
HMBC	Гетероядерна кореляція на 2-4 зв'язки
HMQC	Гетероядерна кореляція через один зв'язок
Спектр ЯМР <sup>13</sup> C	Спектр ядерного магнітного резонансу на <sup>13</sup> C ядрах
Спектр ЯМР <sup>1</sup> H	Спектр ядерного магнітного резонансу на <sup>1</sup> H ядрах
РСД	Рентгеноструктурне дослідження
ІЧ спектр	Інфрачервоний спектр
ΔG	Вільна енергія Гіббса

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Вивчення сполук класу 1,2,4-триазолу є актуальним з огляду на постійне збільшення областей їх практичного використання. Похідні симетричного триазолу застосовуються у медицині, оскільки проявляють широкий спектр фізіологічної активності, а також у фотосправі, сільському господарстві, промисловості та в якості аналітичних реагентів для визначення важких металів. Зокрема, препарат «Амітрол» використовують як гербіцид та дефоліант, а в медицині є добре відомими триазоловмісні ефективні препарати: протигрибковий лікарський засіб «Флуконазол» та антибіотик «Езрамідин». Слід зауважити, що конденсовані системи на основі 1,2,4-триазол-3-тіону представляють також значний інтерес як нові об'єкти для пошуку біологічно активних сполук, що обумовлює зростаючий інтерес до цих гетероциклічних систем. Вони є малотоксичними та проявляють анальгетичну, фунгіцидну та антимікробну активність, що стимулює пошук та розробку нових простих й доступних шляхів анелювання гетероциклів до остову симетричного триазолу.

Серед великого розмаїття синтетичних технологій, метод електрофільної гетероциклізації демонструє простоту реалізації, ефективність й універсальність для створення додаткового гетероциклу різної природи. Питання ж стерео-, регіоселективності анелювання гетероциклу до триазольного ядра методом електрофільної гетероциклізації є далеко не вичерпані і потребує з'ясування, а відомості про реакційну здатність конденсованих солей на основі 1,2,4-триазолу є обмеженими. Окрім цього, згідно класичної схеми перебігу електрофільної гетероциклізації, цільовий продукт анелювання також містить фрагмент електрофільного реагенту, який фактично являється функціональною групою, яка здатна до подальших хімічних перетворень, а також може обумовлювати цінні біологічні властивості одержаних продуктів електрофільної гетероциклізації.

Тому розробка нових підходів до синтезу функціональних і конденсованих систем на основі 1,2,4-триазолу, дослідження умов проведення реакцій й механізмів їх перебігу, вивчення хімічних і біологічних властивостей отриманих продуктів є актуальним та має як теоретичне, так і практичне значення.

**Мета і задачі дослідження.** Метою роботи є розробка нових препаративних методик одержання конденсованих нітрогеновмісних гетероциклів на основі ненасичених похідних 1,2,4-триазол-3-тіону. Для досягнення мети передбачалось вирішити наступні завдання:

- синтезувати модельні вихідні сполуки – ненасичені тіоетери 3-меркапто-1,2,4-триазолів;
- дослідити реакцію електрофілів – бромю, броміду йоду, йоду, селену й телуру тетрагалогенідів – з ненасиченими тіоетерами 1,2,4-триазол-3-тіолу;
- встановити регіохімію формування анельованого гетероциклу, з'ясувати можливі механізми дії електрофільних реагентів на модельні об'єкти;
- знайти оптимальні умови регіо- (стерео-)селективного синтезу солей конденсованих триазолів і розробити препаративні методики їх одержання;
- встановити структурні особливості синтезованих сполук, вивчити їх фізико-хімічні властивості;
- дослідити хімічні властивості отриманих конденсованих похідних симетричного триазолу з метою функціоналізації модельного гетероциклу;
- з'ясувати можливі перспективи використання синтезованих функціональних й конденсованих похідних триазолу.

**Об'єкт дослідження** – реакції електрофільної гетероциклізації алкен(-ін)ільних тіоетерів 1,2,4-триазол-3-тіолу, хімічні, фізико-хімічні й біологічні властивості синтезованих сполук.

**Предмет дослідження** – ненасичені тіоетери 1,2,4-триазол-3-тіолу; солі конденсованих триазолів.

**Методи дослідження** – синтетичні, препаративні, елементний аналіз, рентгеноструктурні дослідження (РСД), спектральні (ЯМР  $^1\text{H}$  і  $^{13}\text{C}$ , ІЧ-спектроскопія), хромато-мас-спектрометрія, тонкошарова хроматографія, комп'ютерне моделювання.

**Наукова новизна одержаних результатів.** У роботі вперше:

- розроблено методи синтезу раніше неописаних бутенільних й пентенільних тіоестерів 4,5-дизаміщених 3-меркапто-1,2,4-триазолів;
- досліджено реакції таких електрофільних реагентів, як бром, йод, бромід йоду, селену (IV) і телуру (IV) галогеніди із алкен(-ін)ільними тіоестерами 1,2,4-триазол-3-тіолу та з'ясовано регіохімію формування анельованого гетеро-циклу залежно від природи розчинника, електрофільного реагенту, ненасиченого фрагменту вихідних тіоестерів та умов проведення реакції;
- запропоновано можливі механізми дії електрофільних реагентів на модельні об'єкти й оптимізовано умови регіо- (стерео-)селективного синтезу солей конденсованих триазолів і розроблено препаративні методики їх одержання;
- встановлено структурні особливості синтезованих сполук та вивчено їх фізико-хімічні властивості за допомогою РСД, спектральних методів й методів комп'ютерного моделювання;
- досліджено реакційну здатність отриманих конденсованих солей тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолію з використанням комплексу теоретичних й експериментальних методів, виявлено зручний спосіб функціоналізації триазольного гетероциклу шляхом взаємодії конденсованих триазолієвих солей з нуклеофільними реагентами;
- виявлено біологічну активність отриманих сполук щодо патогенних мікроорганізмів, встановлено сполуки-лідери, які мають високу бактерицидну та фунгіцидну активність.

**Практичне значення одержаних результатів.** Розроблено

препаративні методики регіо-(стерео-)селективного синтезу раніше не описаних функціональних й конденсованих похідних симетричних триазолів: бутенільні й пентенільний тіоетери 4,5-дизаміщених 3-меркапто-1,2,4-триазолів; солей 1,2,4-триазоло[5,1-*b*]-[1,3]тіазинію методом електрофільної внутрішньомолекулярної гетероциклізації з використанням класичних електрофільних реагентів (бром, йод, бромід йоду, тетрагалогеніди селену й телуру). Знайдено закономірності селективного анелювання 5- чи 6-членного циклу до остову симетричного триазолу залежно від природи реагуючих компонентів.

Розроблено ефективний метод функціоналізації триазольного циклу шляхом селективного розкриття тіазолінієвого кільця в солях тіазоло[3,2-*b*]-[1,2,4]триазолію при дії нуклеофільних реагентів.

Експериментально встановлено, що окремі синтезовані сполуки проявляють високу бактерицидну дію та протигрибкову активність.

**Особистий внесок автора.** Опрацювання й аналіз літературних джерел за темою дисертації, проведення експериментальних досліджень з синтезу та визначенню фізико-хімічних характеристик вихідних й цільових гетероциклічних систем, обробка й аналіз отриманих результатів та формулювання висновків виконані здобувачкою особисто. Постановка задачі, обговорення результатів досліджень проведені спільно з науковим керівником к.х.н., доц. М.В. Сливкою (кафедра органічної хімії, хімічний факультет ДВНЗ УжНУ, м. Ужгород). Розрахункові роботи виконанні у співпраці із к.х.н., доц. Фізером М.М. (кафедра органічної хімії хімічного факультету ДВНЗ УжНУ, Ужгород). Аналіз даних 2D ЯМР-спектроскопії виконано у співпраці з д.х.н., проф. О.В.Туровим (Київський національний університет ім. Тараса Шевченка). Рентгеноструктурні дослідження виконано у відділі рентгеноструктурних досліджень і квантової хімії імені О.В. Шишкіна ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України у співпраці зі старшим науковим співробітником В.М. Баумером. Авторка висловлює

подяку старшому науковому співробітнику Інституту органічної хімії НАН України, к.х.н. Р.І. Васькевичу за реєстрацію хроматомаспектрів та ЯМР спектрів, Ph.D, As.Prof. R.T. Mariychuk (м. Пряшів, Словаччина) за реєстрацію ІЧ спектрів. Визначення бактерицидних й фунгіцидних властивостей синтезованих сполук проведено у лабораторії кафедри мікробіології, вірусології, імунології з курсом інфекційних хвороб медичного факультету ДВНЗ УжНУ (м. Ужгород) під керівництвом к.б.н., доц. В.В. Пантьо.

**Апробація результатів дисертації.** Основні результати роботи доповідались на міжнародній конференції Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles, CNCH-2015 (Харків, 2015 р.); Українській конференції «Концепція сталого розвитку та її реалізація в освіті», яка присвячена 75-річчю ТНПУ імені Володимира Гнатюка та хіміко-біологічного факультету (Тернопіль, 2015 р.); XXIV Українській конференції з органічної хімії (Полтава, 2016 р.); 7 Українській конференції «Домбровські хімічні читання - 2017» (Яремче, 2017 р.), XVII науковій конференції «Львівські хімічні читання – 2017» (м. Львів, 2017 р.), XIII Всеукраїнській конференції молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії (м. Харків, 2018 р.).

**Публікації.** Основні результати дисертації опубліковано в 16 наукових роботах, у тому числі 4 наукові статті у міжнародних фахових журналах, 3 наукові статті у фахових журналах України, 1 патент України на винахід, 1 наукова стаття в збірнику матеріалів міжнародної наукової конференції, 7 тез доповідей українських та міжнародних конференцій.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота складається з вступу, трьох розділів, висновків, переліку літературних посилань (176 джерел) й додатків. Робота містить 69 схем, ілюстрована 14 таблицями і 40 рисунками. Загальний обсяг дисертації становить 168 сторінок.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота проводилась в рамках науково-дослідної тематики кафедри органічної хімії



Державного вищого навчального закладу «Ужгородський національний університет» в рамках держбюджетних тем: ДБ 826П «Конденсовані й функціональні похідні піримідину, хіноліну й 1,2,4-триазолу: синтез й дослідження хімічних, фізичних, біологічних властивостей» (ДР 0113U002360) у 2013-2014 рр., ДБ 865П «Нові підходи цілеспрямованого синтезу біологічно активних сполук» (ДР 0116U004789) 2016-2017рр.

## РОЗДІЛ 1

### СИНТЕЗ, ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ 3-МЕРКАПТО- 1,2,4-ТРИАЗОЛІВ, ЇХНІХ ЗАМІЩЕНИХ ТА КОНДЕНСОВАНИХ ПОХІДНИХ (літературний огляд)

В останні роки хімія триазолів та їх конденсованих гетероциклічних похідних отримали значну увагу завдяки їх синтетичному та ефективному біологічному значенню.

Хімічна промисловість активно займається синтезом як функціональних, так і конденсованих систем триазолу [1-7] після того, як виявили, що певні триазоли мають здатність інгібувати туманне утворення в фотоемульсіях [8], а деякі інші є ефективними гербіцидами [9].

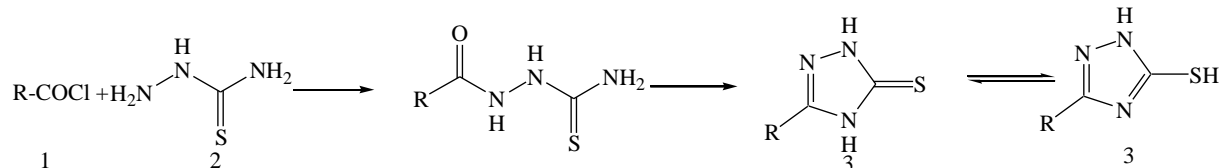
Було введено велику кількість представників 1,2,4-триазоловмісної циклічної системи у широкий спектр терапевтичних препаратів, які включають протизапальні, заспокійливі, протимікробні та протигрибкові засоби. Похідні 1,2,4-триазолу проявляють антимікотичну активність (флуконазол [10], ітраконазол [11], вориконазол [12]), є стимуляторами ЦНС [13]. Рибавірин [14] є відомим протівірусним агентом; летрозол [15], антерозол [16] і ворозол [17] мають ядро 1,2,4-триазолу і дуже ефективні як інгібітори ароматази та антиестрогенні препарати.

Для триазолів характерними є реакції різних типів як для отримання функціональних похідних: основ Манніха [18], тіосечовин [19-21], тіоефірів [21,22], основ Шиффа [22], так і для синтезу конденсованих гетероциклічних сполук, наприклад: триазолотіадіазолів [23], триазолотіазинів [24], триазолотіазепінів [24] і триазолотіадіазинів [23].

### 1.1. Синтез похідних 1,2,4-триазол-3-тіону(тіолу)

В літературі описано багато методів синтезу симетричних триазолів. Для отримання 5-заміщених 1,2,4-триазол-3-тіонів найбільш часто використовують методи, які базуються на циклоконденсації ацилпохідних тиосемикарбазиду.

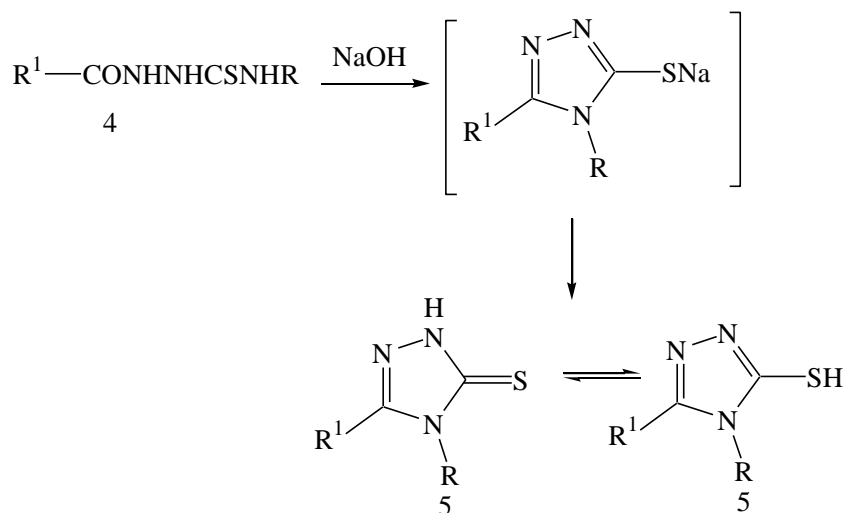
Схема 1.1



R = CH<sub>3</sub>; H; C<sub>6</sub>F<sub>13</sub>; CF<sub>3</sub>; C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 1-adamentyl; 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
2-, 3-, and 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 2-, 3-, and 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 2,4-(Cl)<sub>2</sub>-5-F-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>; 4-O<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
2,3,5-(F)<sub>3</sub>-4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; 1,3-benzodioxo-5-yl; 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>

Так, взаємодія хлоридів карбонових кислот **1** із тиосемикарбазидами **2** із подальшою циклізацією у лужному середовищі призводить до утворення відповідних 2,4-дигідро-3Н-1,2,4-триазол-3-тіонів **3** [25-51] (Схема 1.1).

Схема 1.2



R = CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>, 4-CH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
R<sup>1</sup> = H, Me, Et, Pr, Bu, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SCH<sub>2</sub>, 3-C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>N, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>,  
4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 2-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

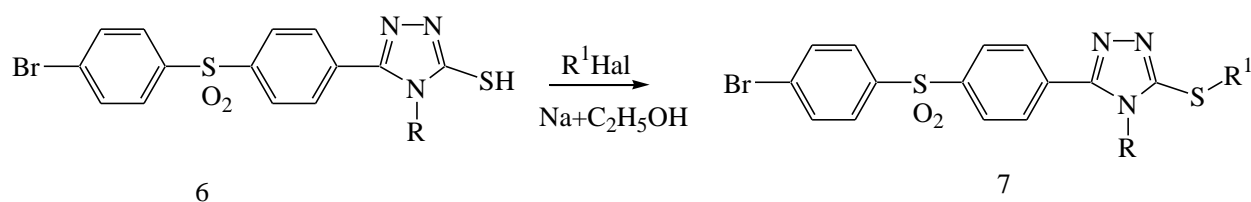
При циклодегідратації тиосемикарбазидів **4** у лужному середовищі утворюються відповідні 4-алкіл/арил-1,2,4-триазолін-3-тіони **5** [51-62] (Схема 1.2).

## 1.2. Синтез S-заміщених похідних 1,2,4-триазол-3-тіону

### 1.2.1. Синтез дією галогеналканів

У дослідженні [63] реакція 1,2,4-триазолів **6** з етилбромідом, фенацилбромідом або етил хлорацетатом проводилася при дії натрію в середовищі абсолютного етанолу. В результаті були одержані нові S-алкіловані триазоли **7** (Схема 1.3)

Схема 1.3



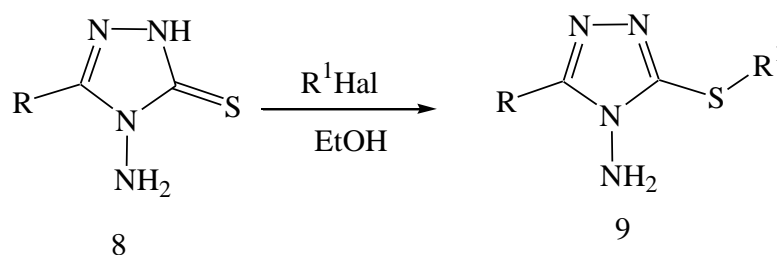
R = Ar

R<sup>1</sup> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; CH<sub>2</sub>COC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

Hal = Cl, Br

Авторами [64,65] встановлено, що реакція тіона **8** з йодометаном та етилбромацетатом у абсолютному етанолі також дає меркаптопохідні **9** (Схема 1.4)

Схема 1.4



R = 4,6-diphenyl-2-pyrimidinyl; CH<sub>2</sub>OH

R<sup>1</sup> = Me; CH<sub>2</sub>COEt

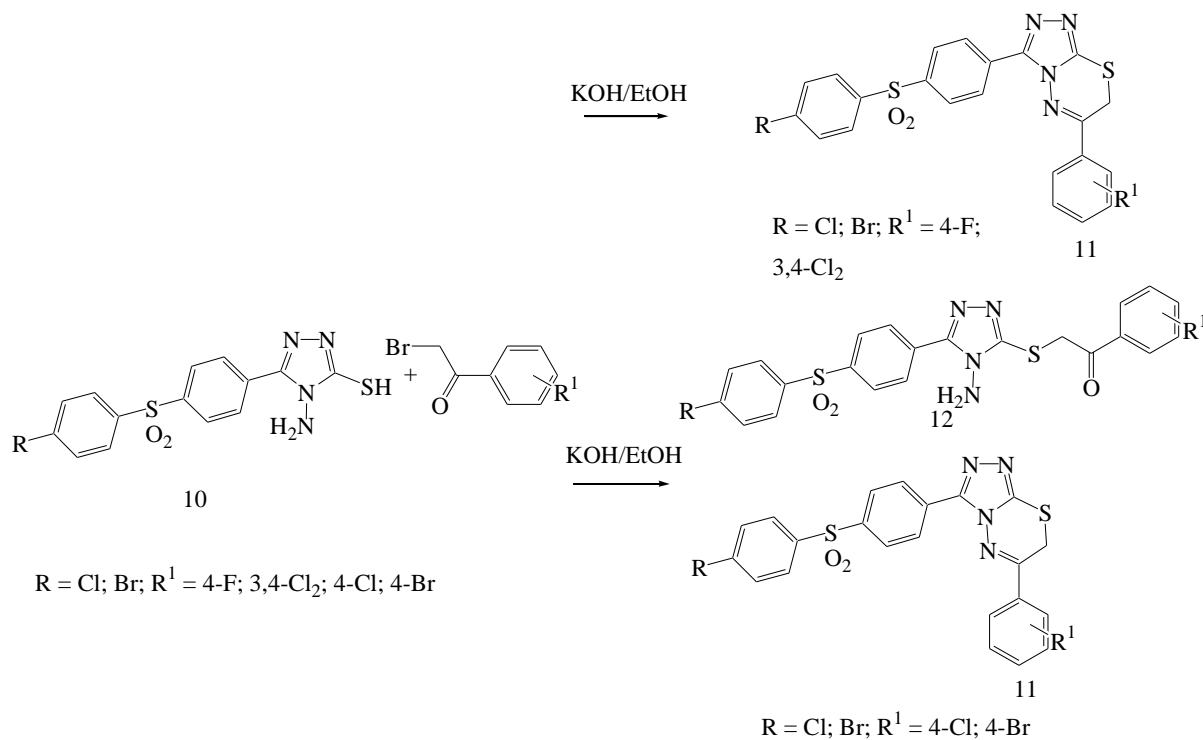
Hal = I; Br

### 1.2.2. Синтез дією галогенарилів

Авторами [66] була досліджена серія експериментів на сполуках 1,2,4-триазолу **10** з 4-хлор/4-бром/4-фтор/3,4-дихлор-фенацил бромідами і встановлено, що дані реакції відбуваються з утворенням різних продуктів. У випадку використання 4-фтор- та 3,4-дихлорфенацилброміду дослідники

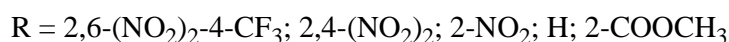
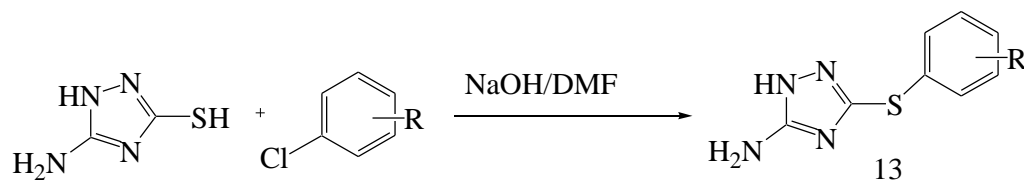
одержали очікувані продукти, а саме – 6-заміщені[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазини **11**, тоді як, використовуючи 4-хлоро- або 4-бромофенацилбромід, отриманий продукт був ідентифікований як суміш фенацилтіопохідних триазолів **12** з відповідними триазолотіадіазинами (Схема 1.5).

Схема 1.5



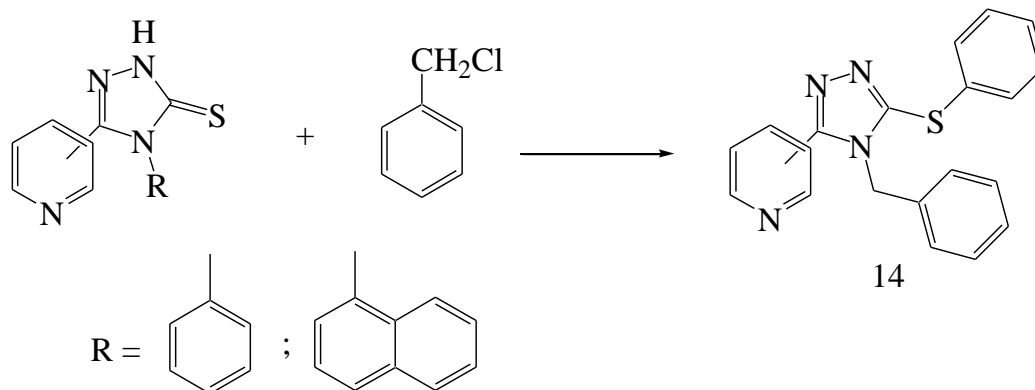
У роботі [67] цільовими сполуками є 5-аміно-3-арилтіо-1,2,4-триазоли **13** які були синтезовані шляхом нуклеофільного заміщення з хлоробензенами (Схема 1.6).

Схема 1.6



Авторами [68,69] було отримано S-алкіловані похідні **14** дією бензилхлориду у лужному спиртовому розчині (Схема 1.7).

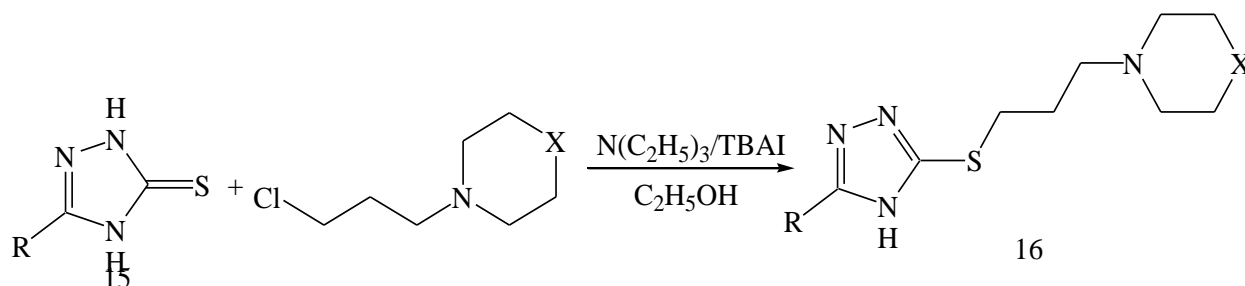
Схема 1.7



### 1.2.3. Синтез дією галогенопохідних амінів

Авторами [70] показано, що при взаємодії 5-заміщених 1,2,4-триазол-3-тіонів **15** та 1-(3-хлорпропіл)-4-заміщених циклічних амінів у присутності триетиламіну в етанолі з каталітичною кількістю тетрабутиламонієвого йодиду (ТБАІ) утворюють сполуки 3-[3-[4-(заміщені)-1-циклічні аміни]пропіл]тіо-5-заміщені[1,2,4]триазоли **16** (Схема 1.8).

Схема 1.8

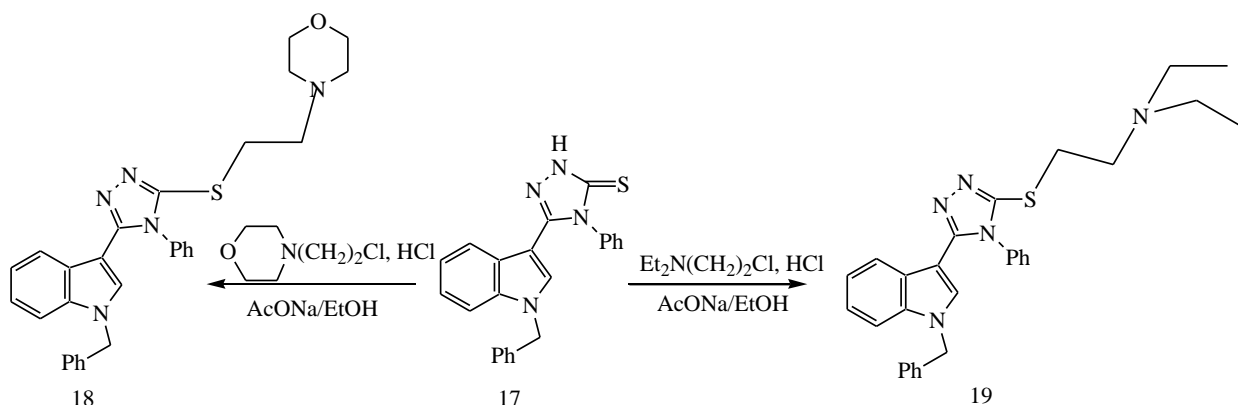


R = Ar

X = O; N-ethyl; N-phenyl; N-benzyl; N-2-pyrimidyl; N-2-pyridyl; N-3-chlorophenyl

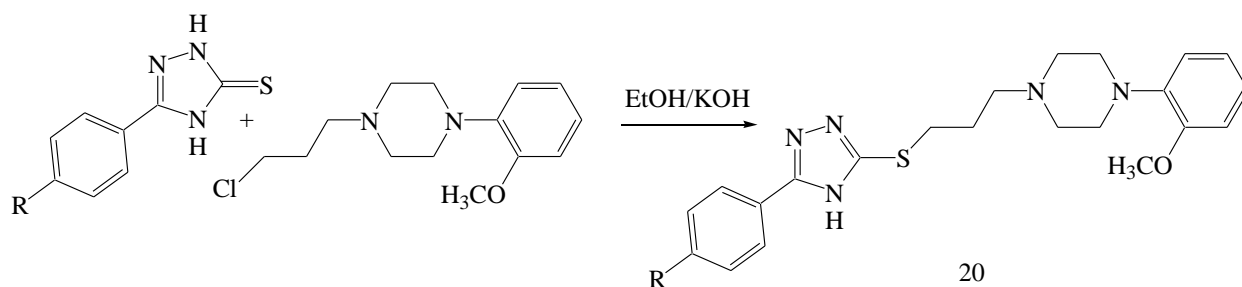
Авторами [71] показано, що при обробці вихідного триазолу **17** гідрохлоридом діетиламінохлориду та з гідрохлоридом 4-(2-хлоретил)морфоліну в кислому середовищі у присутності безводного ацетату натрію утворюються відповідні s-алкіловані продукти **18** та **19** (Схема 1.9).

Схема 1.9



Згідно з даними [72] дією 1-(3-хлоропропіл)-4-(2-метоксифеніл)піперазину у спиртовому лужному розчині також були одержані відповідні s-алкіловані продукти **20** (Схема 1.10).

Схема 1.10

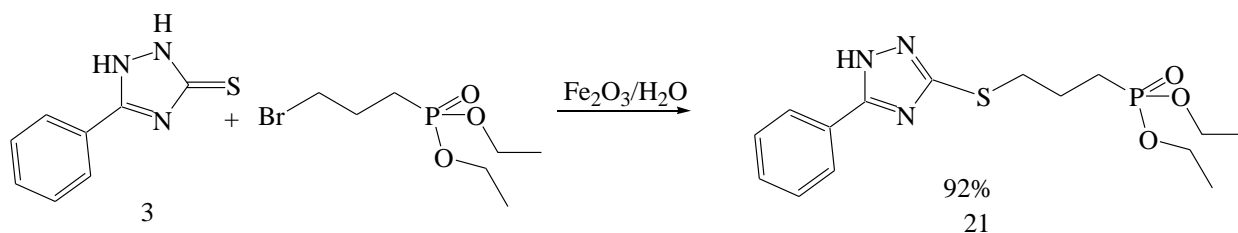


R = H; 4-CH<sub>3</sub>O

#### 1.2.4. Синтез дією галогенозаміщеного фосфонату

Згідно з даними [73] була досліджена реакція між 5-феніл-1H-1,2,4-триазол-3-тіоном **3** і диетил(3-бромпропіл)фосфонатом за різних температурних умов, з використанням різних розчинників, за присутності нано-каталізаторів та без для визначення параметрів, які забезпечать оптимальні результати. Було встановлено, що серед випробуваних нано-каталізаторів найбільш ефективно каталізує реакцію нано-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, а вода була найефективнішим розчинником, в якому проводилася реакція. В результаті одержаний продукт **21** із високим виходом (Схема 1.11).

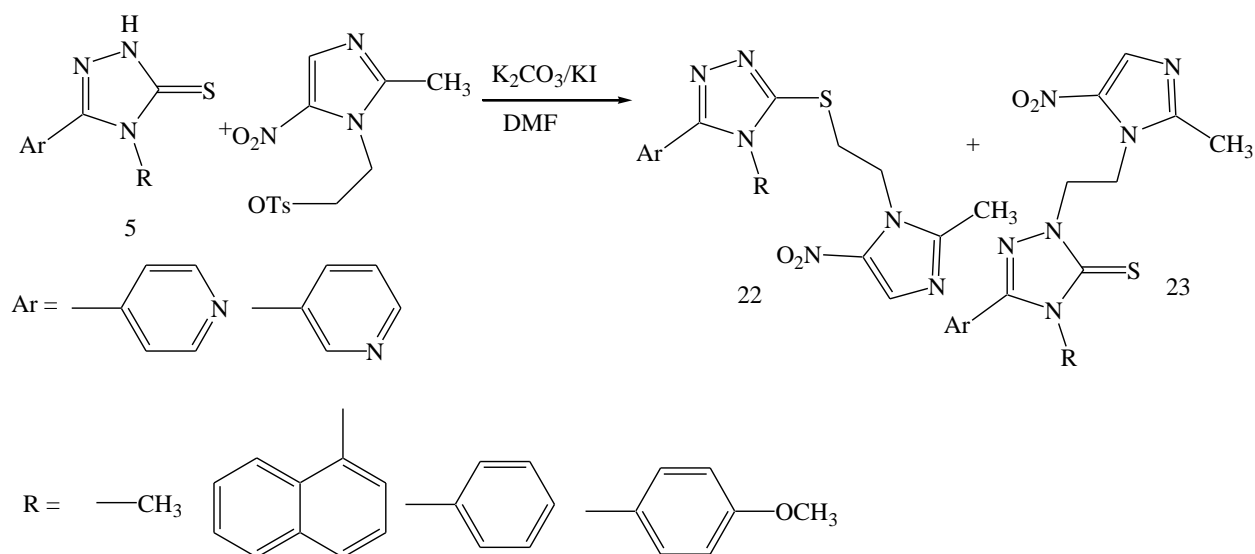
Схема 1.11



### 1.2.5. Синтез дією похідними гетероциклічних сполук

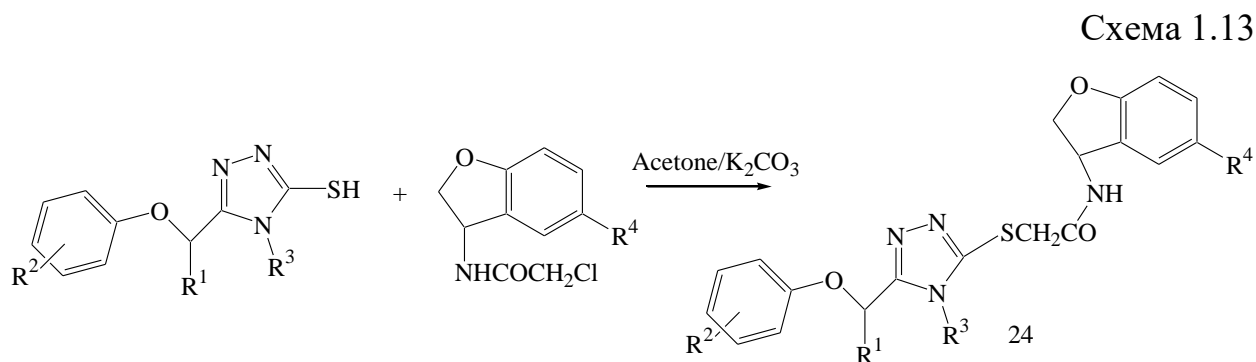
Авторами [74] досліджувалася реакція між 4,5-дизаміщеними 1,2,4-триазол-3-тіонами **5** та метронідазол тозілатом, яка проводилася у ДМФА у присутності йодиду калію та карбонату калію. В умовах експерименту як S-алкіловані, так і N-алкіловані ізомери **22** та **23** були одержані з помірними виходами (Схема 1.12).

Схема 1.12



Згідно з даними [75] реакція 2-хлороацетаміду з триазолами з безводним карбонатом калію в ацетоні призводить до утворення 5-заміщених-2,3-дигідробензофуранів **24** (Схема 1.13).





### 1.3. Синтез конденсованих [тіаза-гетеріл]-1,2,4-триазолів

#### 1.3.1. Синтез та властивості похідних тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолу

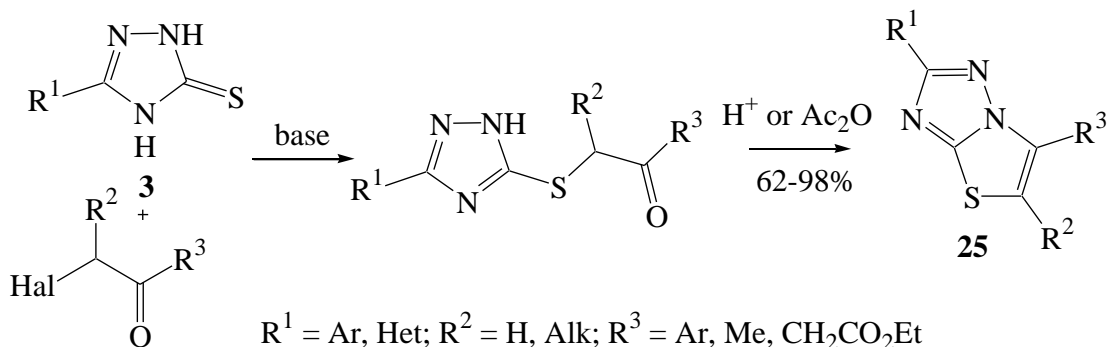
Розробка ефективних шляхів одержання нових солей тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолу є актуальною. Слід зазначити, що одержані сполуки проявляють антимікробну [77], анальгетичну [79] антиоксидантну [81], протизапальну [76,79], бронходилататорну [80], фунгіцидну [76] активність і є стабілізаторами G-квадруплексу [78].

Сучасні синтетичні підходи до отримання тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолів можна формально розділити на кілька груп: реакції конденсації, анілювання кратного зв'язку або тіранового циклу та через C-H функціоналізацію тіазольного циклу.

##### 1.3.1.1. Реакції конденсації до 1,2,4-триазол-3-тіону(тіолу)

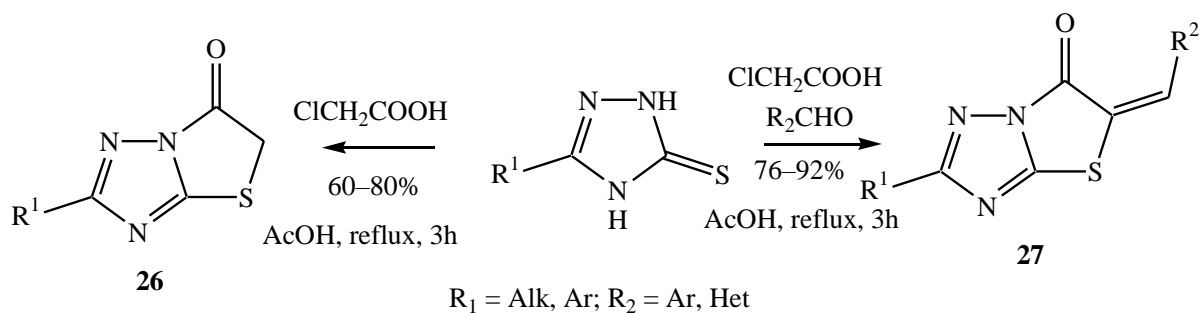
Реакція конденсації триазолтіонів з  $\alpha$ -галометилокарбонільними сполуками є основним методом для синтезу тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолів **25**. Ця реакція може бути проведена в ацетоні при кімнатній температурі за наявності основи (NaOAc, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>). Отримані тіоефіри можуть бути перетворені у відповідні тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазоли **25** під дією сірчаної кислоти або оцтового ангідриду у кислому середовищі [76-83]. Синтез тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолів **25** протікає через окислювальне алкілювання за допомогою кислотної конденсації та МХ-опромінення [84]. (Схема 1.14)

Схема 1.14



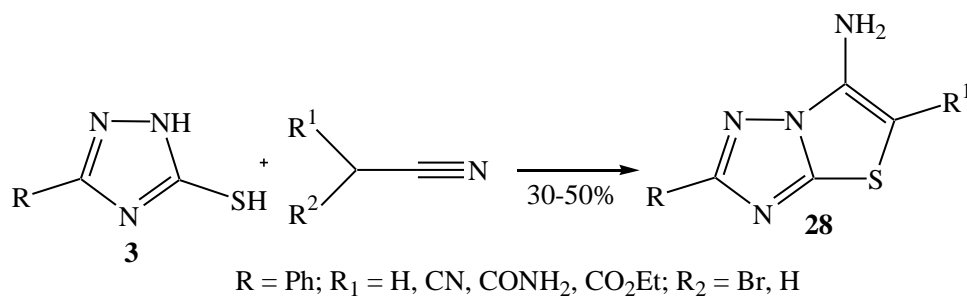
Також використовується 2-хлороцтова кислота як алкілюючий агент у реакціях з 1,2,4-триазол-3-тіонами **3** [92,93]. Як наслідок були одержані тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолони **26**. Якщо до реакційної суміші додають (гетеро)арилкарбальдегіди, то утворюються різноманітні тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазол-6(5H)-они **27** з різними 5-(гет)ариліденовими замісниками [85-89,94]. Було встановлено що одержані триазоли **27** проявляють протипухлинну [92], антимікробну [86], анальгетичну [87-89] протизапальну [87-89], протисудомну [86], фунгіцидну [87] активність. (Схема 1.15)

Схема 1.15



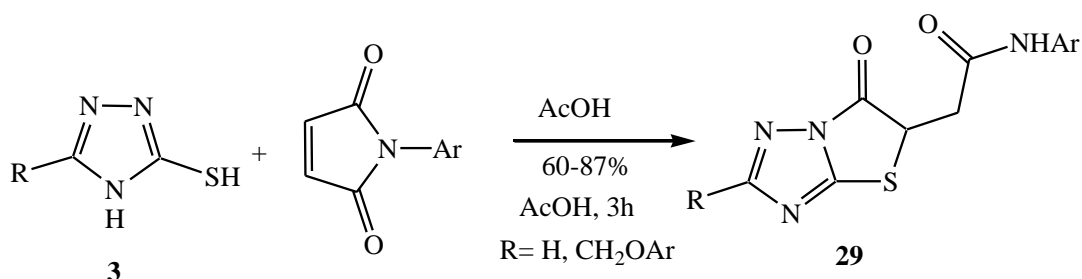
Згідно з даними [90,95] 5-феніл-1,2,4-триазол-3-тіол **3** обробляли різними ціаносполуками, що містять активну метиленову групу в киплячій оцтовій кислоті у присутності сірчаної кислоти. В результаті відповідні 5-аміно-2-феніл[1,3]тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазоли **28** були одержані з помірним виходом і було виявлено, що вони проявляють антимікробну дію. (Схема 1.16)

Схема 1.16



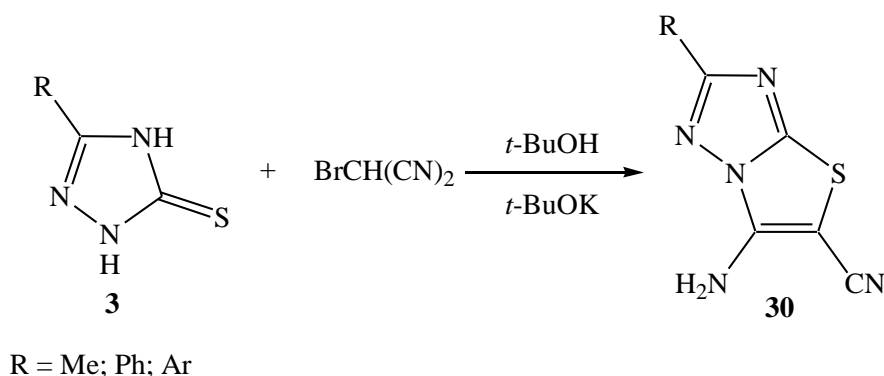
Реакція меркаптотриазолів з різними N-арилмалеїмідами у середовищі оцтової кислоти дали N-арил-2-(6-оксо-5,6-дигідро[1,3]тіазоло [3,2-b][1,2,4]триазол-5-іл)ацетіміди **29** [85,91]. Дані структурно-біологічного дослідження свідчать, що наявність груп як Cl або F у положенні 4 обох фенільних кілець в отриманих сполуках призводять до значного підвищення їхньої активності. Сполуки **29** проявляють згідно з даними [91] проявляють антимікробну та фунгіцидну дію. (Схема 1.17)

Схема 1.17



У роботі [96] авторами описана взаємодія 1,2,4-триазол-3-тіонів із бромомалононітрилом у киплячому *m*-бутанолі, який містить калій *m*-бутоксид (Схема 1.18).

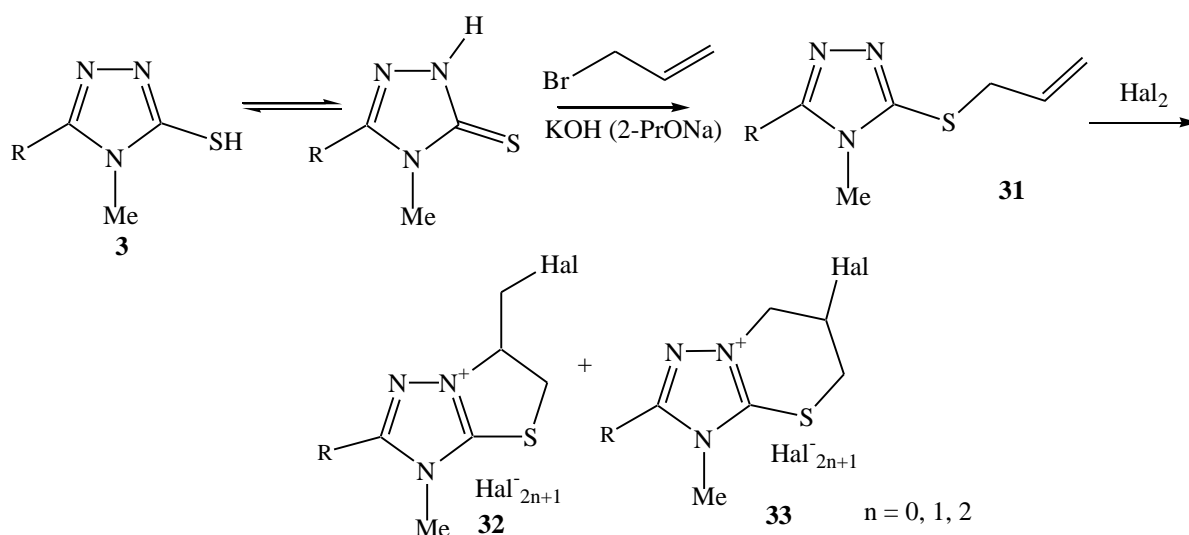
Схема 1.18



Дана реакція циклоконденсації призвела до утворення 6-амінотіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазол-5-карбонітрилів **30** (Схема 1.18).

Неселективний спосіб одержання 5,6-дигідро-[1,3]тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолієвих солей через йодування 3-алкенілсульфаніл-4Н-1,2,4-триазолів **31** був розроблений авторами [97]. Крім тіазолотриазолів **32** у суміші також виявили наявність солі 5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]тіазинію **33**. Циклізація проводилася в середовищі метиленхлориду, ефіру або хлороформу при кімнатній температурі. (Схема 1.19)

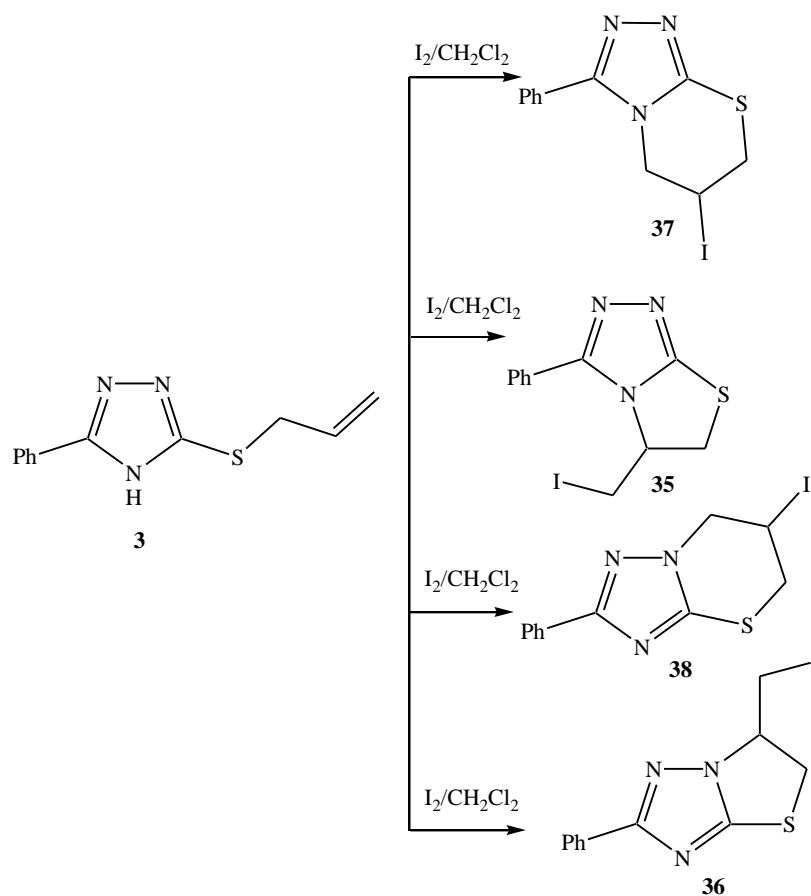
Схема 1.19



**R = H, Ph.**

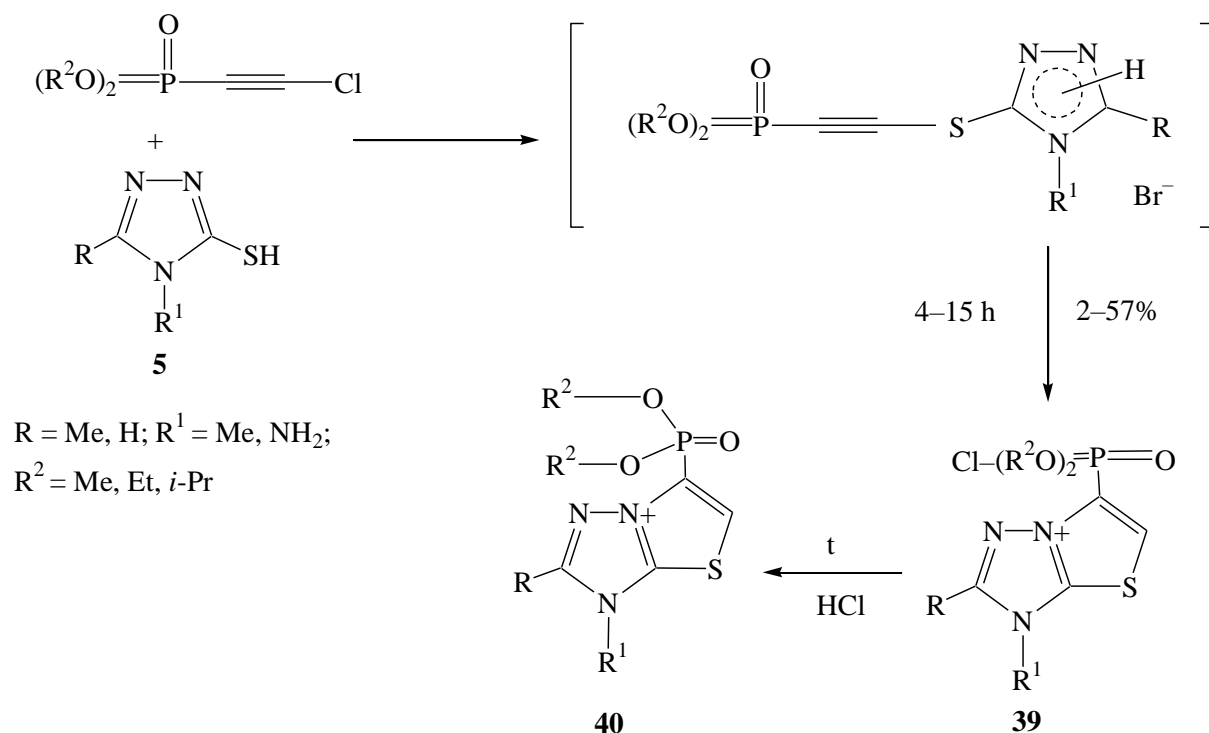
Водночас, іншою групою авторів [98, 99] відмічено, що заміна розчинника реакції на льодяну оцтову кислоту у випадку алільного тіоестеру 4,5-діарилзаміщеного аналогу приводить до зростання регіоселективності з домінуючим утворенням солі **32**.

Також у роботі [100] було досліджено електрофільну йодоциклізацію алкенільного тіопохідного 1,2,4-триазолу **34** у дихлорометані при кімнатній температурі. В результаті знову відмічено низьку селективність із утворенням суміші чотирьох продуктів: триазолотіазолів **35**, **36** та тіазинотриазолів **37**, **38** (Схема 1.20).



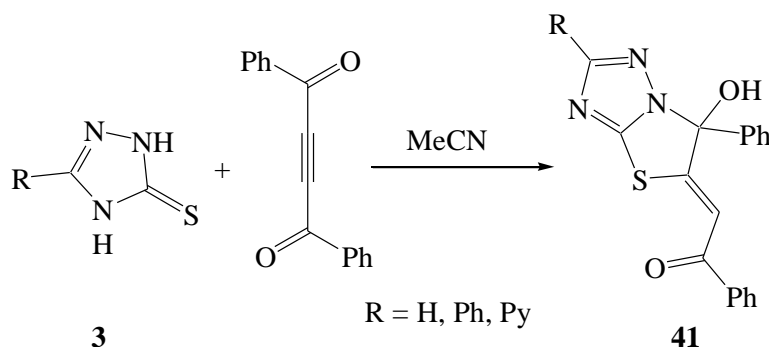
Дані [101] свідчать, що реакція діалкіл-1-хлорацетилен-2-фосфонату з 4-аміно-5-метил-1H-1,2,4-триазол-3-тіолом **5** легко протікає в м'яких умовах, що забезпечують високу селективність одержання хлоридів 6-(діалкоксифосфорил)-3H-тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазол-7-ію **39**. Тривалий вплив отриманого інтермедіату до води або нагрівання в полярному розчиннику при 50-70 ° C призвело до розщеплення однієї алкільної групи діалкоксифосфорильного фрагменту з утворенням цвіттерійної структури **40**. (Схема 1.21).

Схема 1.21



Авторами [102] були одержані функціоналізовані тiazоло[3,2-*b*]триазоли **41** шляхом реакції дибензоілацетилену та 1,2,4-триазол-3-тіонів **3** з високими виходами без використання каталізатора. (Схема 1.22)

Схема 1.22

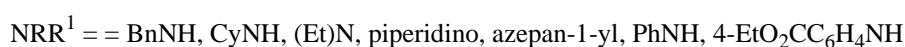
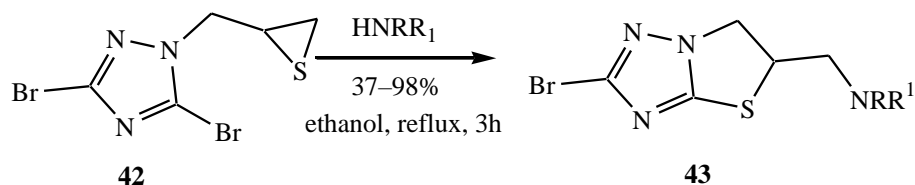


### 1.3.1.2. Аелювання кратного зв'язку або тіранового циклу

Згідно з даними [103] взаємодія 3,5-дибром-1-(тіран-2-ілметил)-1,2,4-триазолу **42** та вторинних амінів призводить до розкриття тіранового циклу з утворенням 1-(3-аміно-2-меркаптопропіл)-3,5-дибром-1,2,4-триазолу. Подальша циклізація інтермедіату під зворотним холодильником у етанолі протягом 3 год призводить до утворення 5,6-дигідротіазоло[3,2-

b][1,2,4]триазолів **43**. 2-бром-5-піперидин-1-ілметил-5,6-дигідротіазоло[3,2-b][1,2,4]триазол також може бути отриманий з 83% виходом в середовищі КОН реакцією 3,5-дібром-1,2,4-триазолу з 1-(тіран-2-ілметил)піперидином. (Схема 1.23)

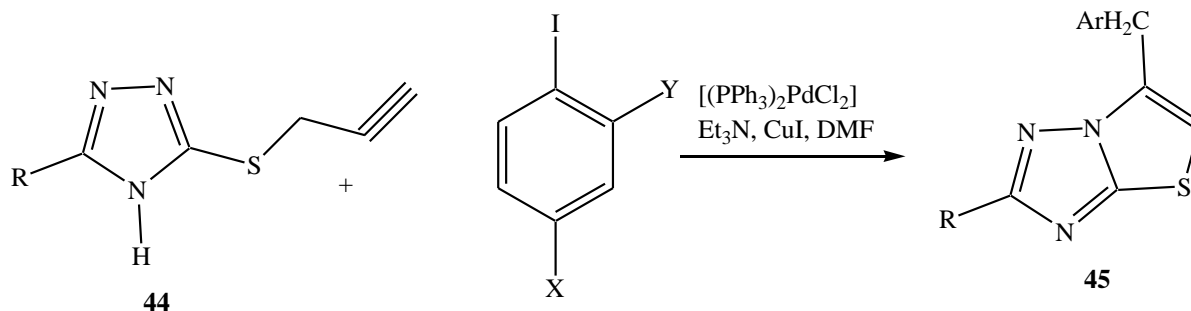
Схема 1.23



### 1.3.1.3. Синтез реакцією Соногашира

Автори [104] одержали арилзаміщений тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазол **45** дією 4-нітро-1-йодобензену та триетиламіну в присутності солей Паладію та Купруму на 3-меркаптопропаргіл-1,2,4-триазол **44**. Пізніше механізм даної реакції отримав підтвердження теоретичними розрахунками у роботі [105]. (Схема 1.24)

Схема 1.24

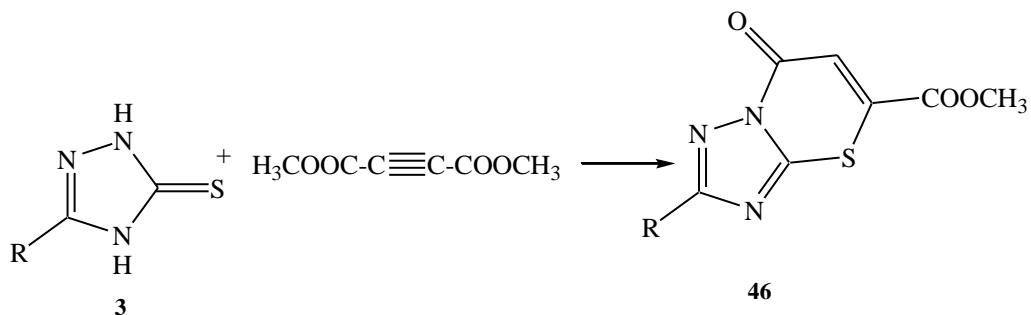


### 1.3.2. Синтез та властивості солей тіазино[5,1-b][1,2,4]триазолію

Із найвідоміших методів синтезу солей тіазино[5,1-b][1,2,4]триазолію найвідомішими є реакції з ацетилендикарбоною кислотою, циклоконденсація з похідними 3-R-пропіолових кислот, циклізація з 2-R-пропеноновими кислотами їх ефірами та хлоридами. Так, авторами [106] було одержано продукти конденсації 4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-5-тіонів **3**

з ДМАД у метанолі, які були ідентифіковані як 5-метоксикарбоніл-2-феніл-7Н-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]тіазин-7-они **46**, тоді як інші дослідники [107-109] вважають, що ці сполуки мають структуру 7-метоксикарбоніл-3-феніл [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3]тіазин-5-он. Конденсація 1,2,4-триазол-5-тіонів з диметилацетилендикарбоксилатом (DMAD) у толуолі дала 5-карбометокси-7Н-1,2,4-триазоло [3,2-*b*][1,3]тіазин-7-они **46** з виходом 17-50% (Схема 1.25).

Схема 1.25

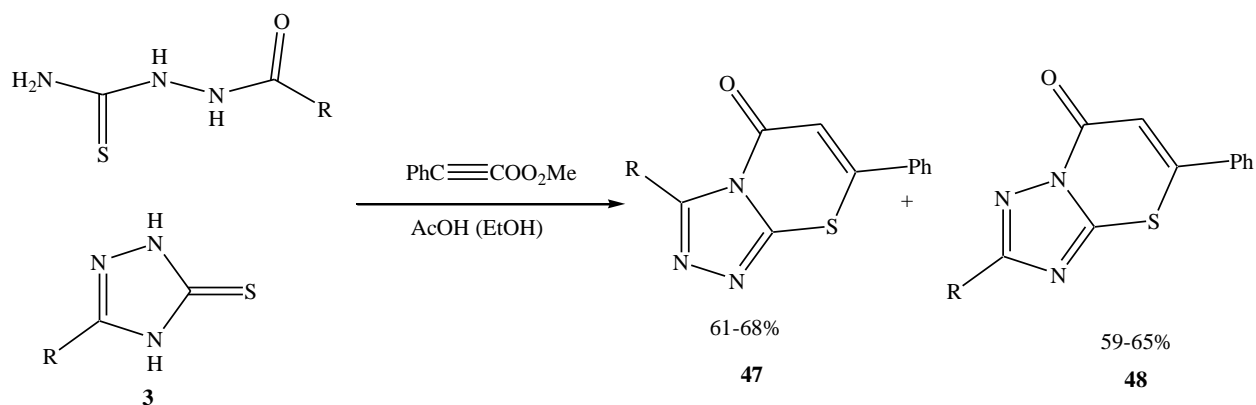


R = Me; Ph; 2-Cl-Ph; 4-Cl-Ph; 3-O<sub>2</sub>N-Ph; 4-O<sub>2</sub>N-Ph

У роботі [110] було показано, що продукти реакції 3-*R*-1,2,4-триазолін-5-тіону **3** та 3-трифторацетилу (перфторгексаноїл) тіосемікарбазиду з метил-3-фенілпропіолатом в оцтовій кислоті (етанолі) призводить до утворення суміші двох ізомерних біциклічних сполук - 3-*R*-7-феніл-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3]тіазин-5-онів **47** та 2-*R*-5-феніл [1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]тіазин-7-олів **48**, з загальним виходом 70-80% у співвідношенні 10:1. (Схема 1.26)



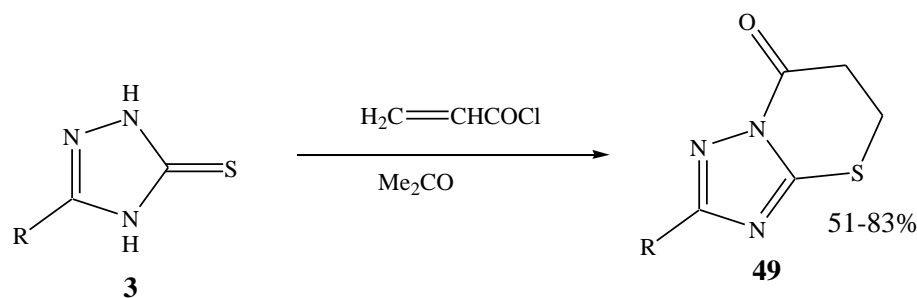
Схема 1.26



R = C<sub>6</sub>F<sub>13</sub>; CF<sub>3</sub>

У роботі [111] було показано, що реакція акрилоїлхлориду з 3-R-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-5-тіонами **3** забезпечує препаративний спосіб синтезу 2-R-5-арил-5,6-дигідро-7H-[1,2,4]триазоло[5,1-b][1,3]тіазин-7-онів **49**. (Схема 1.27)

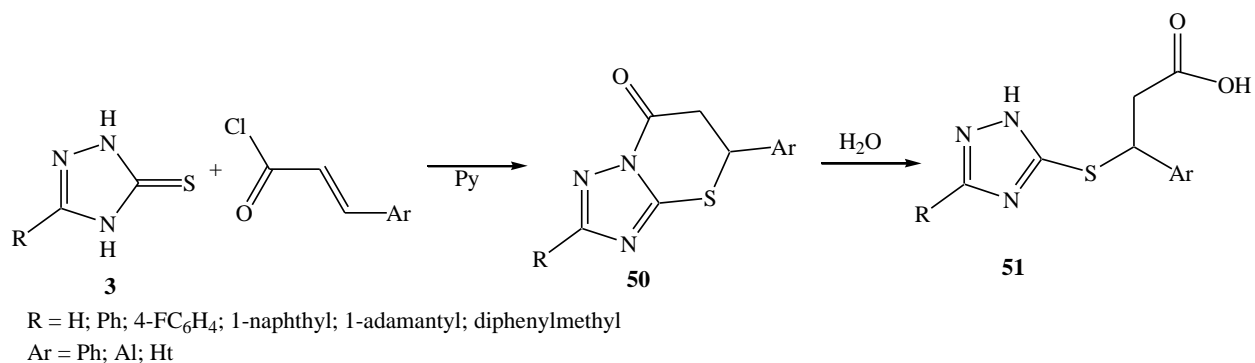
Схема 1.27



R = H; Ph; Ar

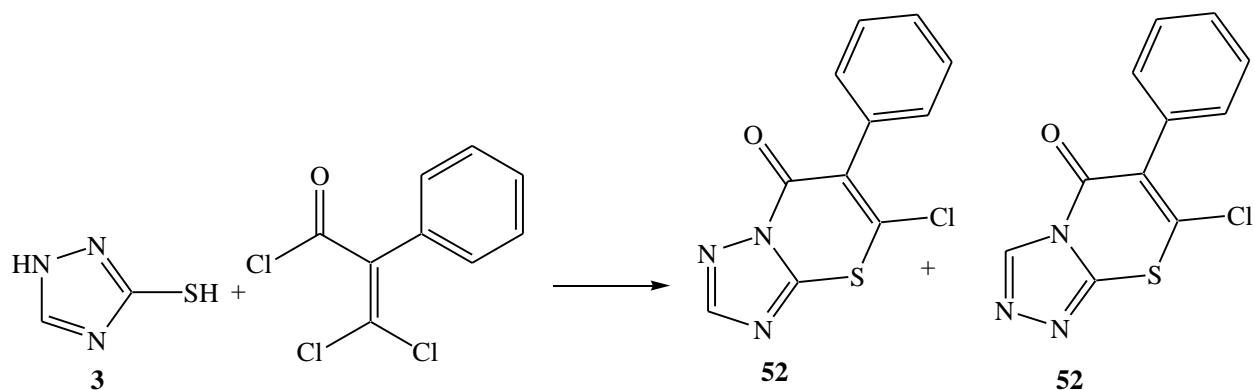
Аналогічно до [112] одержано 2-R-5-арил-5,6-дигідро-7H-[1,2,4]триазоло[5,1-b][1,3]тіазин-7-они **50** авторами при дії цинамоїл хлоридів [113, 114]. Проте амідний зв'язок в утворених конденсованих сполуках слабкий, в результаті чого вони легко гідролізуються водою до відповідних 3-арил-3-(5-тіо-1H-1,2,4-триазол-5-іл)пропіонових кислот **51** [114]. (Схема 1.28)

Схема 1.28



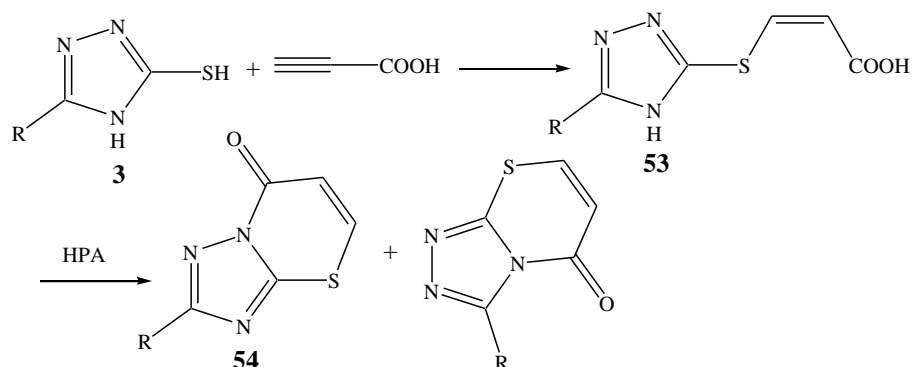
Були отримані [115] триазолотіазинони **52** в результаті реакції гетероциклізації при перетворенні з 3,3-дихлор-2-фенілакрилоїлхлоридом. Два різних ізомери утворюються в рівних кількостях, залежно від того, який триазольний атом нітрогену піддається циклізації. (Схема 1.29)

Схема 1.29



Конденсація еквімолярних кількостей триазолів **3** та пропіонової кислоти згідно з даними авторів [116] дає аддукти, ідентифіковані як S-заміщені акрилові кислоти **53** з високими виходами (70- 80%). Фізичні та спектроскопічні дані цих сполук підтвердили утворення аддуктів. Регіоселективна циклізація пропінілмеркапто гетероциклічних сполук до конденсованих триазолів **54** відбувається у присутності конц. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> протягом 2 годин при 50 °С з виходами 68-80%. (Схема 1.30)

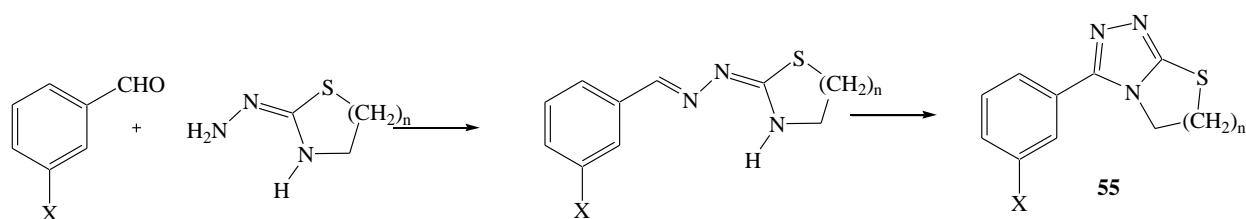
Схема 1.30



### 1.3.3. Синтез та властивості похідних тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазолу

Авторами [117] було проведено циклізацію похідних 2-тіазолідион гідразону, яка призвела до утворення похідних тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазолу **55** з дуже низькими виходами (6-8%) і у суміші із відновленими вихідними речовинами (Схема 1.31).

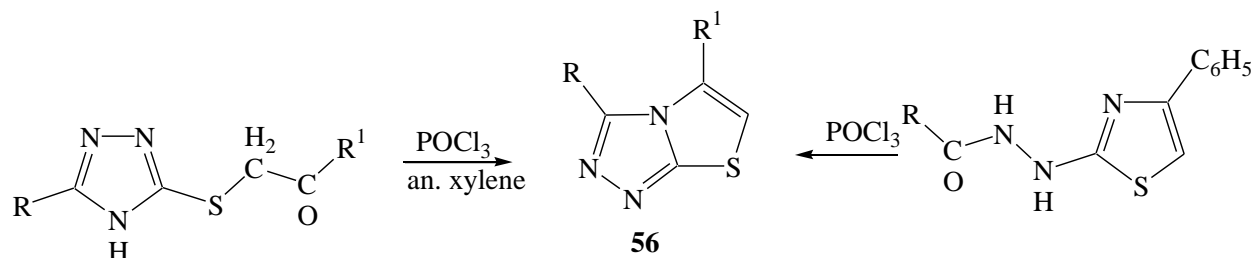
Схема 1.31



X = Cl; CF<sub>3</sub>  
n = 1; 2

Також були одержані [118] похідні тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазолу **56** із кетонів реакцією циклізації із POCl<sub>3</sub> в безводному ксилені (Схема 1.32).

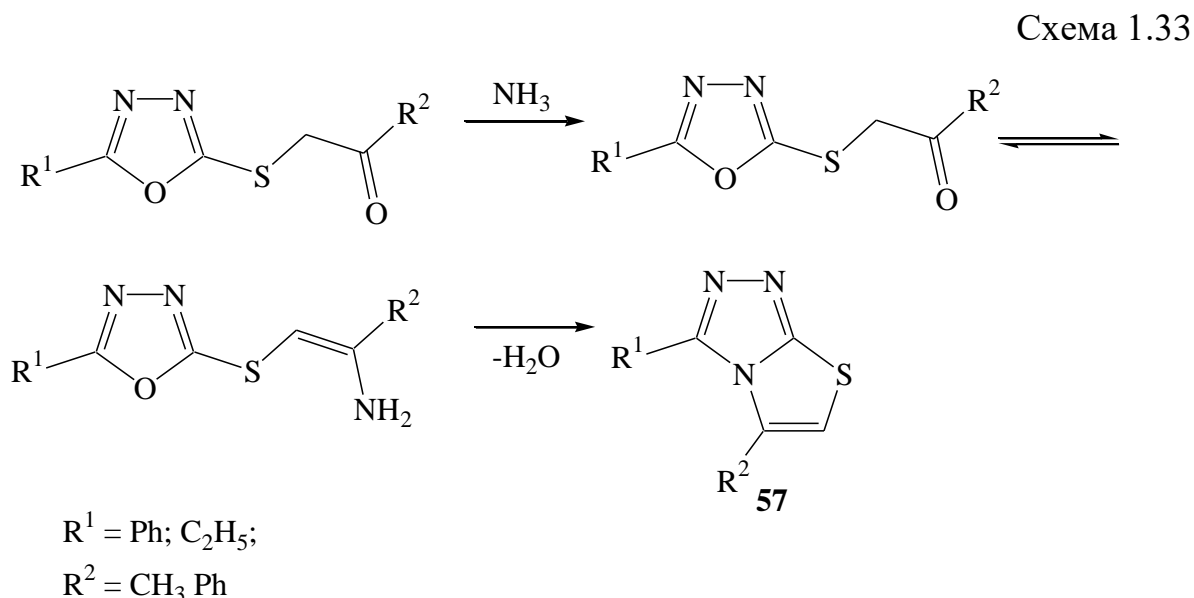
Схема 1.32



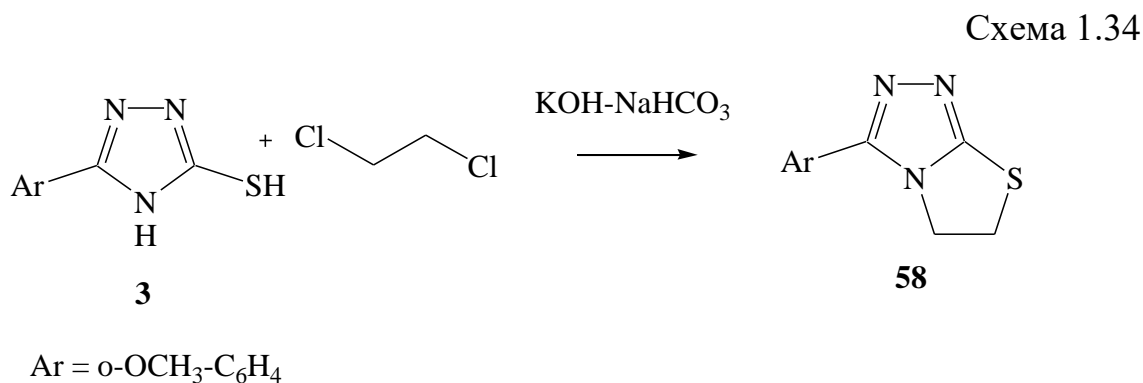
R = 3,4,5-(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>; 3,4-(O-CH<sub>2</sub>-O)-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; 3,5-(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-4-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>

R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>; Ph; Ar

Інша реакція одержання похідних тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазолу **57** з кетону відома з джерела [119], проте в інших умовах: дією амоній ацетату у киплячому етанолі (Схема 1.33).

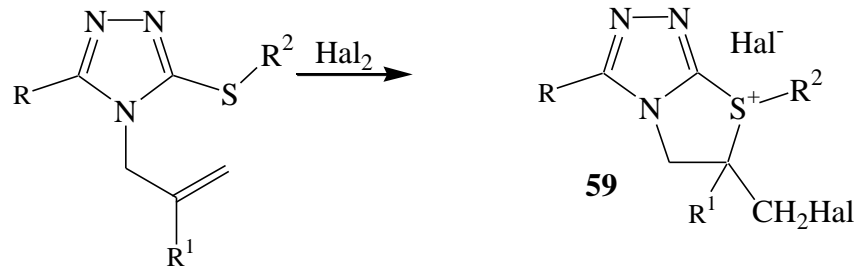


Також відоме одержання тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазолів **58** [120] шляхом кип'ятіння із 1,2-дихлоретаном у присутності натрій гідгенкарбонату в якості каталізатору (Схема 1.34).



Солі тіазоло[3,4-б][1,2,4]триазолію **59** згідно з даними авторів [121-123] отримали дією броду та йоду реакцією гетероциклізації на S-заміщені-3-меркапто-4-алкеніл-1,2,4-триазолі. Реакцію проводили у середовищі льодяної оцтової кислоти, хлороформу, дихлорметану, ацетонітрилу чи етанолу (Схема 1.35).

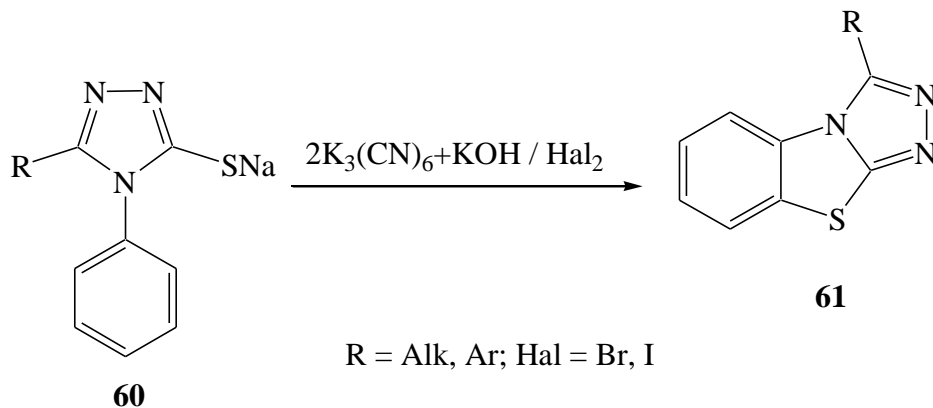
Схема 1.35



R = 4-O<sub>2</sub>N-Ph; Pr, *i*-Bu; Ph; 4-Br-Ph; 2-Br-Ph; 2-MeOPh; N-Allyl ; R<sup>1</sup> = H; CH<sub>3</sub>;  
R<sup>2</sup> = H, Alk, Ar; Hal = Br, I

У роботі [124] досліджено окиснення солей 3-меркапто-4-феніл-1,2,4-триазолів **60** під дією галогенів та гексаціаноферату калію. Реакцію проводили у лужному середовищі та при кімнатній температурі. В результаті були одержані 3-заміщені-1,2,4-триазоло[3,4-*b*]бензотіазоли **61** (Схема 1.36).

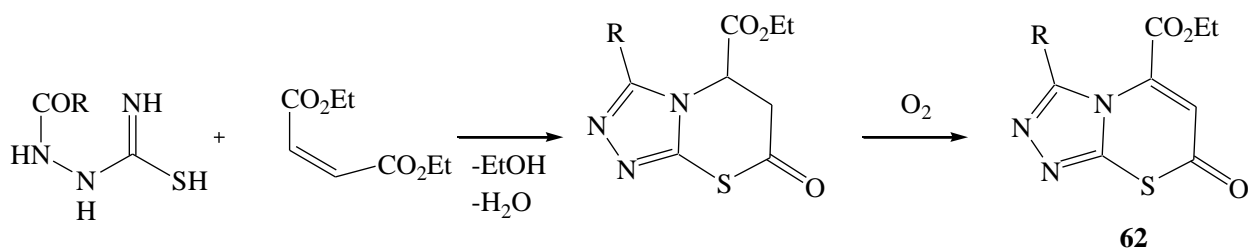
Схема 1.36



#### 1.3.4. Синтез та властивості похідних [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3]тіазину

Згідно з даними [125], N-заміщені-гідразинокарботіоаміди реагуючи із діетилмалеатом через початкову стадію S-ацилювання і подальше циклідаційне кон'югатне приєднання до ненасиченого ефіру. Наступна циклізація призводить до утворення триазольного кільця, відбувається окиснення повітрям і отримують [1,2,4]триазоло-[3,4-*b*][1,3]тіазин-5-карбоксилат **62** (Схема 1.37).

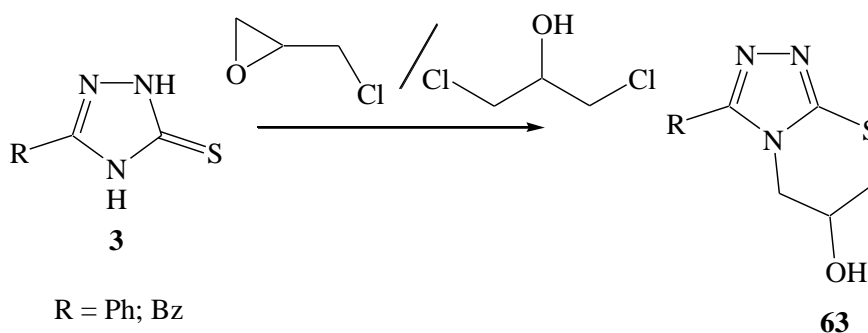
Схема 1.37



R = Ph; Ar; Me

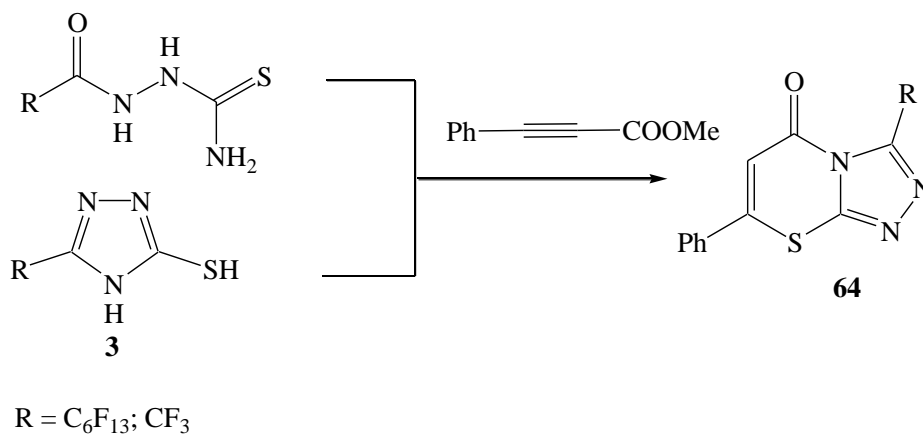
Тіазино[3,4-*b*][1,2,4]триазоли **63** були одержані також [126] реакцією 5-заміщених-1,2,4-триазол-3-тіонів **3** з епіхлоргідрином або з 1,3-дихлоро-2-пропанолом (Схема 1.38).

Схема 1.38



Авторами [127] було отримано тіазино[3,4-*b*][1,2,4]триазоли **64** у суміші із тіазино[5,1-*b*][1,2,4]триазолами взаємодією 1-(перфлуорогептаноїл)семикарбазиду і 5-(перфлуорогексил)триазол-3-тіолу **3** з метил фенілпропаноатом в киплячій оцтовій кислоті або етанолі (Схема 1.39).

Схема 1.39

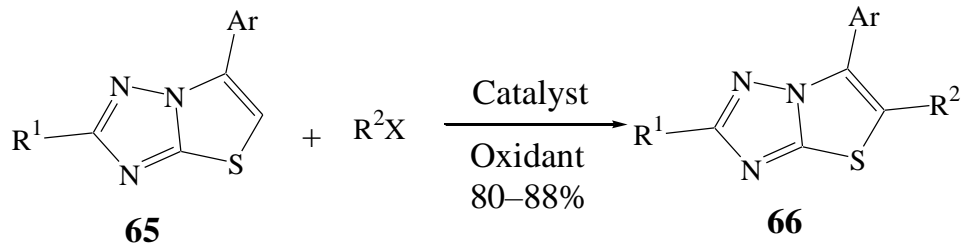


Одержання сполук **64** описано також у роботі [128] через галогенування ненасичених тіопохідних 5-трифлуорометил-1,2,4-триазол-3-тіолу (Схема 1.39).

### 1.3.5. Хімічні властивості конденсованих триазолів

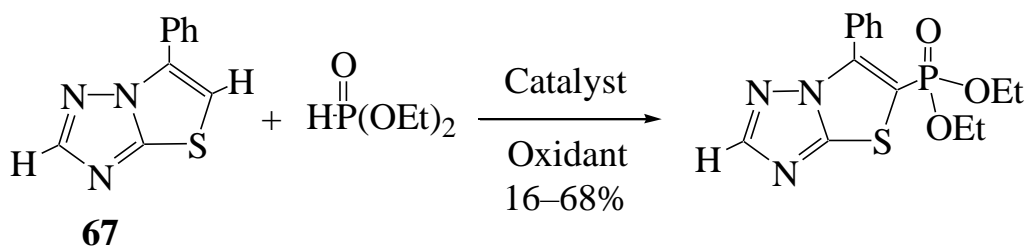
В літературі є відомості лише по реакціям тіазолотриазолів із електрофільними реагентами та окисно-відновним реакціям, які призводять до функціоналізації С-5 атому конденсованої системи. Дані [129-134] свідчать, що ефективно арилювання за допомогою Pd-, Cs-, Ru-, Cu каталізаторів тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолів **65** з арилгалогенідами [129-133] або натрієвою сіллю арилсульфонової кислоти [134] було проведене за різних умов. Ці методики успішно застосовуються для синтезу 5-заміщених тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолів **66** з високими виходами. (Схема 1.40)

Схема 1.40



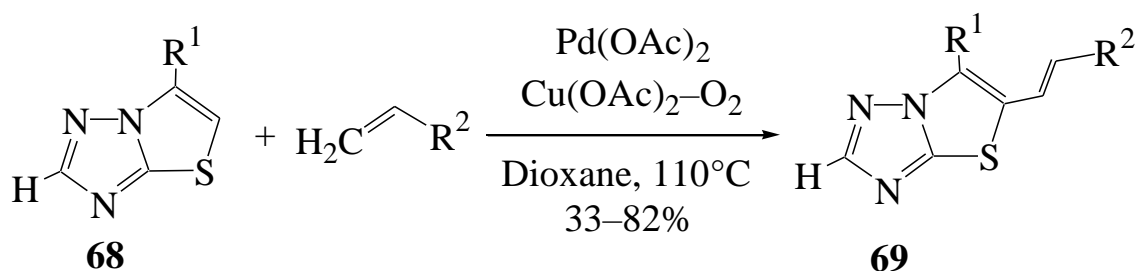
Авторами [135] був розроблений метод прямого регіоселективного фосфонування тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолів **67** з діалкілфосфітами з використанням Ag каталізатора. (Схема 1.41)

Схема 1.41



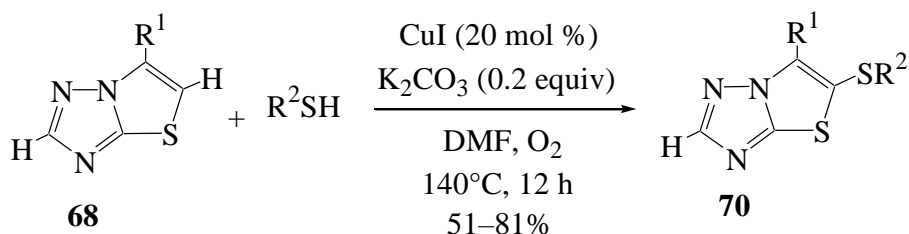
Згідно з даними [136] ефективна та регіоселективна окислювальна реакція з використанням каталізатор паладію перехресного зв'язуванн між 2,5-незаміщеними тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолами **68** та алкенами була розроблена і забезпечує легкий доступ до функціоналізації 5-алкенілзаміщених тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолів **69**. (Схема 1.42)

Схема 1.42



Проста та регіоселективна стратегія була розроблена авторами [137] для одержання різноманітних 5-сульфанільованих тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолів **70** шляхом прямого сульфанільювання з тіолами в присутності CuI-каталізатора. (Схема 1.43)

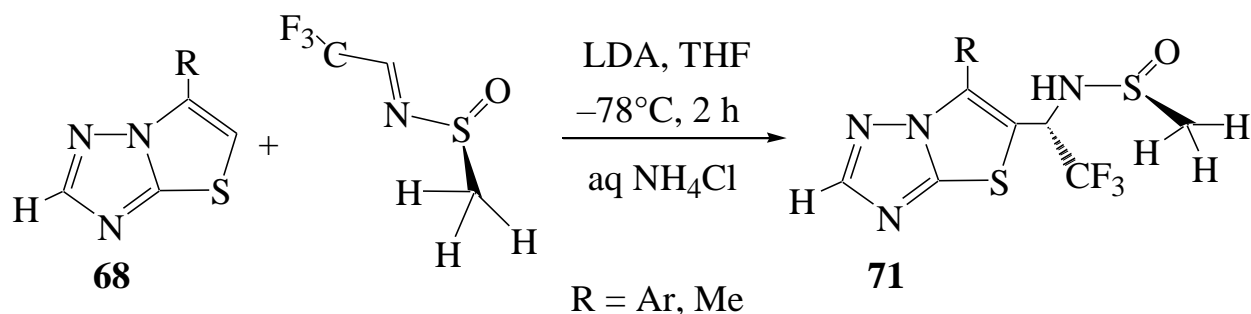
Схема 1.43



Згідно з даними [138,139] реакція між С-5 літійованими тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолами **68** та енантіомерно чистими (S,S)-*N*-трет-бутансульфініл-3,3,3-трифторацеталдімінами призводить до утворення тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолів **71** з хіральним (трифтор)-етиламіном у положенні 5. (Схема 1.44)

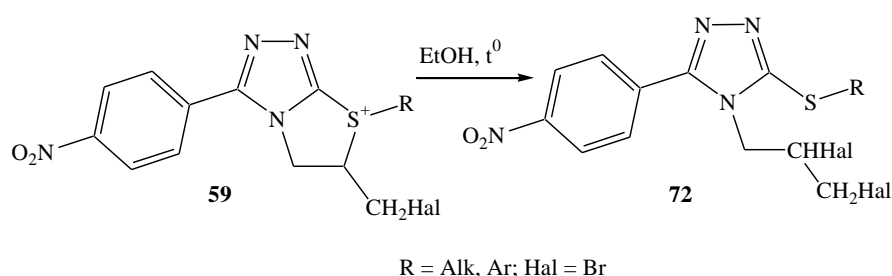


Схема 1.44



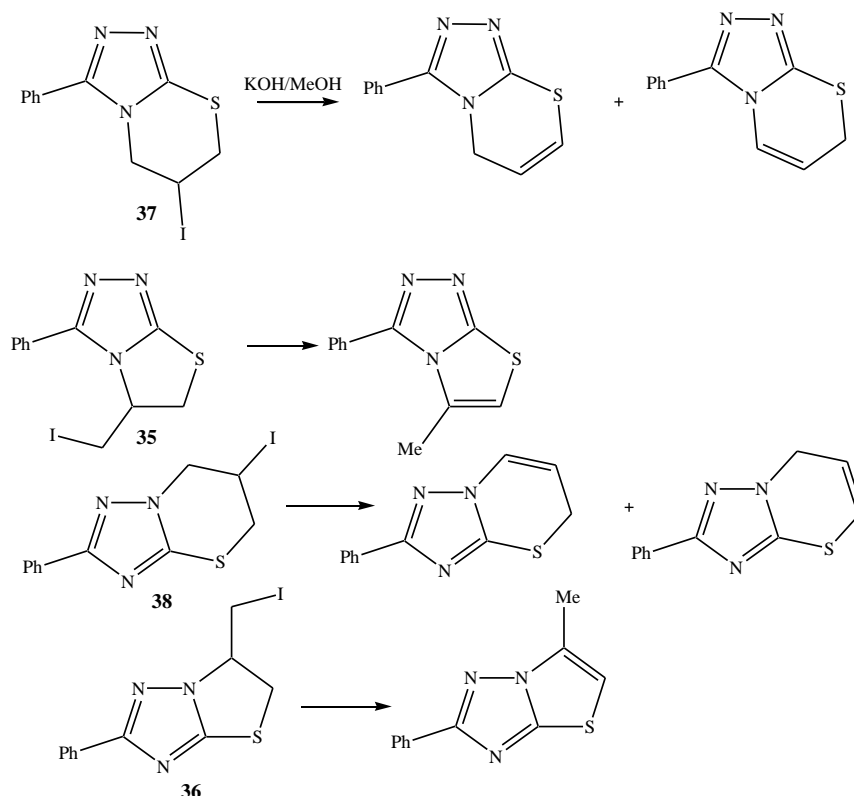
Авторами [121] для функціоналізації 1,2,4-триазольного циклу здійснено функціоналізацію солей **59** під дуєю нуклеofilів та температури. Термічне рощеплення проводили при нагріванні відповідних солей в етанолі протягом 2 годин. В результаті одержано продукти розкриття тiazолінієвого циклу **72** (Схема 1.45).

Схема 1.45



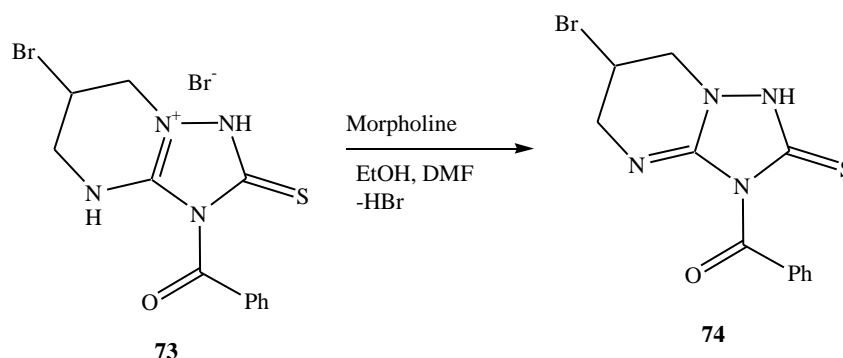
У роботі [100] також досліджувалося елімінування йодоводню, яке проводили у спиртовому розчині луку. В результаті відмічено утворення із триазолотіазолів **35**, **36** по одному продукту реакції, а у випадку триазолотіазинів **37**, **39** – двох ізомерів. (Схема 1.46).

Схема 1.46



У роботі [140] наведена реакція елімінування бромоводню дією морфоліну на сіль **73**. Реакцію профодили у суміші етанол-ДМФА (5:1) і в результаті було одержано триазолопіримідин **74** (Схема 1.47). Відмічено, що елімінування ще однієї молекули бромоводню з утворенням кратного зв'язку не відбувається.

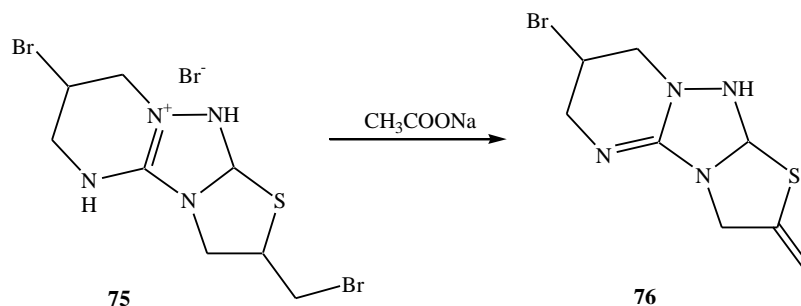
Схема 1.47



А в публікації [123] цими ж авторами описане елімінування бромоводню із солі **75** у середовищі оцтової кислоти за допомогою натрій ацетату. Причому кратний зв'язок утворюється біля тiazолінового циклу, а

бромометиленова група при піримідиновому циклі неактивна в описних умовах (Схема 1.48).

Схема 1.48



### Висновки до розділу 1

Аналіз наукової літератури, присвяченої синтезу 1,2,4-триазол-3-тіону та його функціональних й конденсованих похідних свідчить що дослідження даної системи вивчене у багатьох напрямках та є перспективним з огляду на біоактивність окремих його похідних. Проте, бракує відомостей про ефективні та прості у виконанні методи одержання конденсованих триазолів із зарядженим гетероатомом, особливо гостро стоїть питання регіоселективності їх одержання. Також привертає увагу брак даних про конденсовані триазоли, що містять такі цінні мікроелементи як селен та телур. Мало дослідженими є і хімічні властивості насиченого гетероциклу, анельованого до триазолу: відомими є дані по елімінуванню галогеноводню зі структури гетероциклу та по хімічних властивостях конденсованих триазоловмісних солей сульфонію. Все це обґрунтовує актуальність і доцільність поглибленого вивчення електрофільної гетероциклізації ненасичених тіоестерів 1,2,4-триазолу з метою створення речовин з цінними хімічними, фізичними та біологічними властивостями.

## РОЗДІЛ 2

### ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ОДЕРЖАННЯ, ХІМІЧНІ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ Й БІОЛОГІЧНІ, ВЛАСТИВОСТІ КОНДЕНСОВАНИХ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНУ

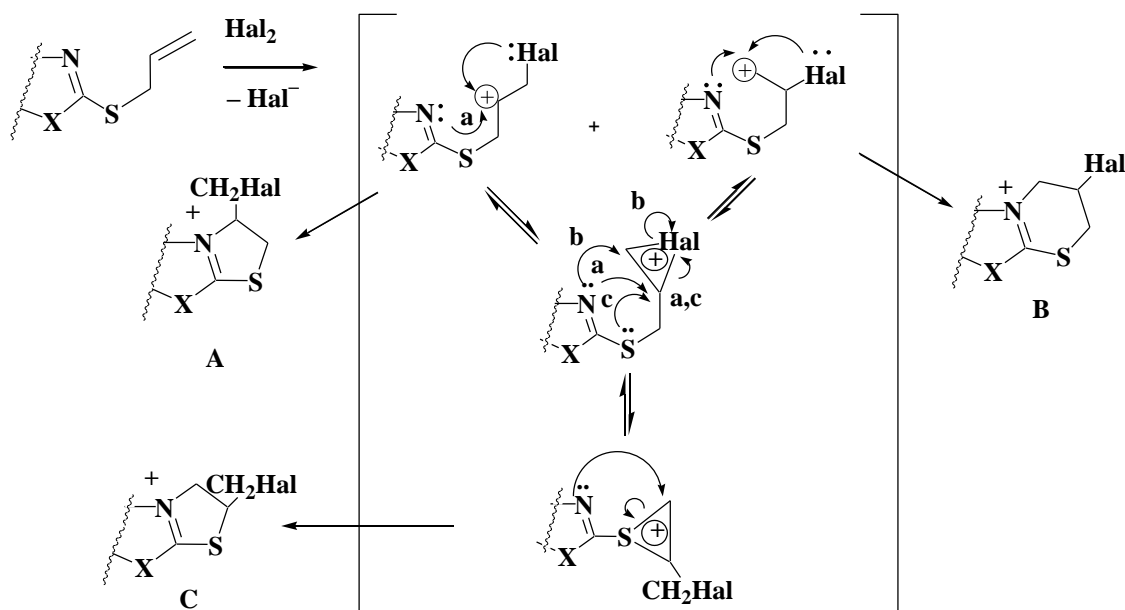
#### 2.1. Дослідження електрофільної гетероциклізації алкенільних тіопохідних 1,2,4-триазол-3-тіолу

Пошук шляхів одержання нових конденсованих гетероциклічних систем на основі 3-меркапто-1,2,4-триазолів являється актуальною задачею, оскільки ці сполуки проявляють широкий спектр біологічної активності. Серед великої кількості синтетичних підходів створення гетероциклічних систем метод електрофільної гетероциклізації демонструє ефективність й простоту прийомів при створенні різного типу гетероциклів, які містять фрагмент електрофільного реагенту, що здатний до подальших хімічних перетворень чи може бути фармакоформним.

В роботах [141,142,146-148] описана можливість утворення трьох ізомерних структур **A**, **B**, **C** при циклізації алільного фрагменту на гетероатомом в азолах, що, найімовірніше, обумовлено низькою поляризацією кратного зв'язку в алільному фрагменті внаслідок слабого (+I)-ефекту азолітільного замісника (Схема 2.1).

Цей факт, в свою чергу, обумовлює високу ймовірність реалізації різних шляхів галогенування вихідних тіоетерів **1,2** за класичним механізмом електрофільної внутрішньомолекулярної гетероциклізації [146-148] з можливим утворенням ізомерів **A**, **B**, **C**, що було раніше показано для структур азолів.

Схема 2.1



З метою підвищення регіо-селективності електрофільної гектеорциклізації, нами було досліджено умови проведення реакції 4,5-дизаміщених 3-алкен(-ін)ілтіо-4*H*-1,2,4-триазолів при дії галогенів. Досліджувані фактори, що можуть впливати на регіоселективність галогенування: природа електрофільного реагенту, природа розчинника, температура реакції, концентрація реагуючих речовин, природа замісників в алкенільному фрагменті.

В якості модельних сполук для дослідження регіоселективності галогенування було використано 4,5-дизаміщені 3-алкенілтіо-4*H*-1,2,4-триазолів, які є зручними об'єктами, завдяки доступності їх синтезу.

### 2.1.1. Дослідження електрофільної гетероциклізації алільних тіопохідних 1,2,4-триазол-3-тіолу [149-155]

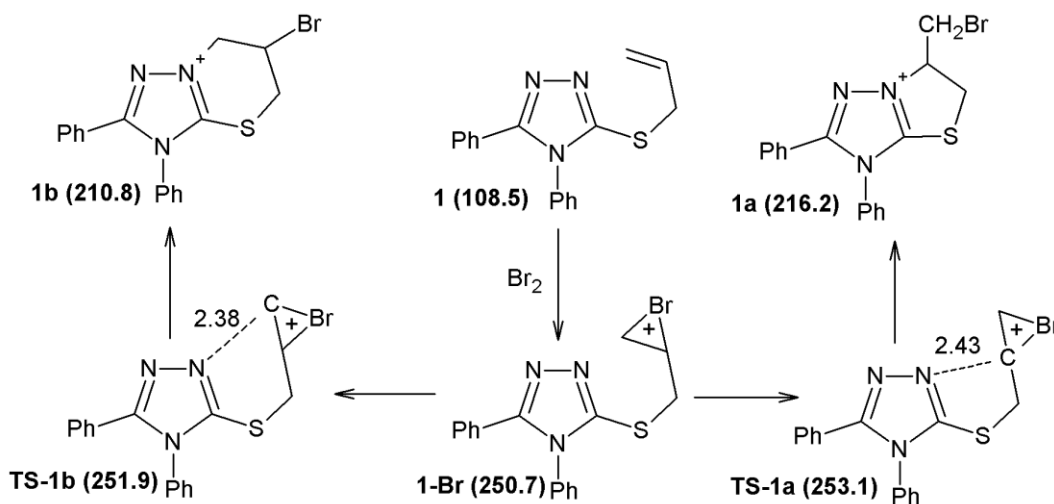
Раніше [128, 97-100] показано, що 3-алілтіо-2*H*-1,2,4-триазол-3-тіоли під дією галогенів здатні утворювати конденсовані похідні симетричних

триазолів. В той же час, різними авторами відмічається різна регіонаправленість процесу, залежно від умов проведення галогенування.

Для пошуку оптимальних умов для максимальної регіоселективності галогенування, а також для пояснення суперечливого характеру експериментальних даних по галогенуванню алілових тіоетерів [128, 97-100], нами було досліджено реакційну здатність стартового тіоетеру **1** в реакції з бромом методами комп'ютерного моделювання [149]. А саме, було проведено аналіз механізму проходження реакції. Були проведені розрахунки теплот утворення проміжних бромонієвих комплексів, перехідних станів та можливих продуктів реакції. На схемі 2.2 наведені структури, де в дужках представлені розраховані енергії утворення в ккал/моль, та вказані відстані між атомом Нітрогену триазольного циклу та відповідного атому Карбону, в Å.

Як видно з отриманих даних, при циклізації алілзаміщеного триазолу **1** і термодинамічно, і кінетично більш вигідним є утворення структури **1b**, що в незначній мірі суперечить експерименту [98, 99], але підтверджує дані авторів [97]. Але враховуючи, що різниця в енергіях утворення між двома перехідними станами **TS-1a** та **TS-1b** складає всього 1.2 ккал/моль, то є можливість утворення обох продуктів, що в цілому не суперечить описаним експериментальним даним [97-99].

Схема 2.2



Крім «енергетичного» підходу до реакційної здатності сполук, ми застосували також відому теорію фронтальних молекулярних орбіталей. Згідно з якою, вища заповнена молекулярна орбіталь (ВЗМО) донора (основи) взаємодіє з нижчою незаповненою молекулярною орбіталлю (ННМО) акцептора (кислотою). У випадку проміжної сполуки **1-Br**, проходить реакція внутрішньо молекулярного нуклеофільного заміщення -  $S_{Ni}$ , тому ВЗМО та ННМО сполук будуть взаємодіяти між собою. На рис 2.1 зображені ВЗМО та ННМО сполуки.

Однак, як видно, вклад у фронтальні молекулярні орбіталі роблять не окремі атоми, а цілі групи, тому однозначної картини взаємодії між атомами не спостерігається. Але врахувавши електростатичні сили, які однозначно присутні у іонних реакціях, що розглядаються, можна судити про взаємне притягання або відштовхування тих чи інших атомів. У таблиці 2.1 представлені часткові заряди атомів які мають основний внесок у фронтальні молекулярні орбіталі.

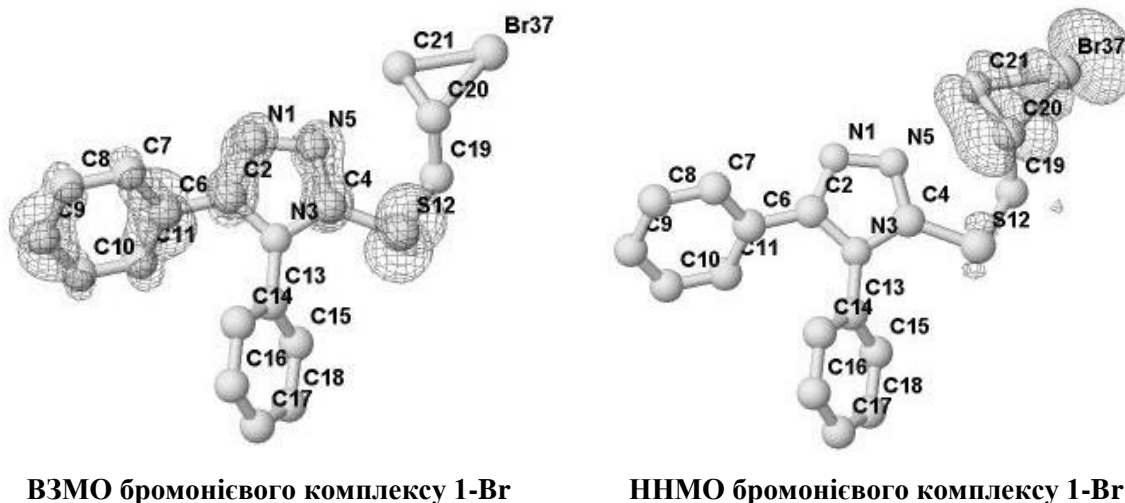


Рис. 2.1 ВЗМО та ННМО бромонієвих комплексів **1-Br**.

Так як **ВЗМО** є донором електронів, то найбільший негативний заряд вказує на найбільш реакційноздатний центр. Що ж до **ННМО**, яка є акцептором електронів, то саме атом з найбільшим позитивним зарядом буде найбільш реакційно здатним.

З таблиці 2.1 видно, що атом Нітрогену **N5** у всіх випадках має найменший заряд, тому проходить циклізація на триазольне кільце саме по атому **N5**. Аналізуючи часткові заряди на атомах **C20**, **C21** та **Br** легко помітити, що у випадку бромонієвого катіону **1-Br** найбільший позитивний заряд в **ННМО** знаходиться на атомі **C20**, тобто найбільше взаємодіють атоми **C20** та **N5**, тобто більш імовірним є утворення в якості кінцевого продукту похідного 5,6-дигідро-3H-[1,3]тіазоло[3,2-b]триазолію **3 (1a)**, що збігається з даними експерименту [98, 99].

Таблиця 2.1

**Часткові заряди на атомах, які роблять вагомий внесок в фронтальні молекулярні орбіталі (N1-S12 - ВЗМО, C20,C21 та Br-ННМО)**

	<b>1-Br</b>
<b>N1</b>	-0.201
<b>C2</b>	0.135
<b>N3</b>	-0.158
<b>C4</b>	-0.186
<b>N5</b>	<b>-0.224</b>
<b>C6</b>	-0.067
<b>C7</b>	-0.056
<b>C8</b>	-0.124
<b>C9</b>	-0.071
<b>C10</b>	-0.120
<b>C11</b>	-0.072
<b>S12</b>	0.416
<b>C20</b>	<b>0.197</b>
<b>C21</b>	0.009
<b>Br</b>	0.064

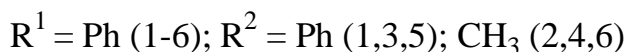
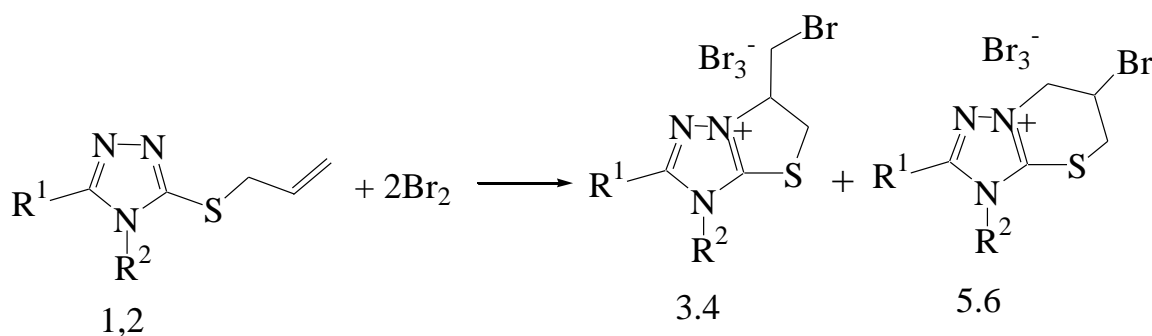
З вищенаведених розрахунків можна відмітити, що енергетичний підхід у випадку бромовання триазолу **1** не дав однозначного напрямку



реакції, що в принципі, не суперечить відомим експериментальним даним [97-99], в яких описане утворення трьох ізомерів.

Ось чому, після аналізу літературних даних базовими для пошуку оптимальних нами використано наведені в джерелі [99] умови галогенування, які забезпечували найбільш високу регіоселективність серед описаних методик. В результаті підбору умов проведення реакції, було оптимізовано методику проведення бромовання алільних тіоетерів 3-меркапто-1,2,4-триазолу: реакцію тіоетерів **1,2** з двократною кількістю броду проводили в льодяній оцтовій кислоті при постійному перемішуванні при 15-25 °С в умовах сильного розведення розчинів реагуючих компонентів.

Схема 2.3



Утворений осад, згідно з даними ТШХ, містить два продукти галогенування. Аналіз спектрів ЯМР  $^1\text{H}$  реакційної суміші при бромованні тіоетеру **1** також вказує на утворення двох ізомерів в мольному співвідношенні 5:1, тобто, з кращою селективністю в порівнянні з описаними результатами проведення бромовання при вищих концентраціях реагуючих компонентів [98, 99] чи в порівнянні з менш полярними розчинниками (тетрахлорометан, хлороформ, діетиловий етер). Домінуючий ізомер **3** вдалося виділити звичайною кристалізацією сирого продукту циклізації. Спектральні дані вказують, що домінуючим при бромованні сполуки **1** є продукт аелювання тіазолінового циклу, тобто, структура **A**: сіль **3** – що не

суперечить даним розрахунку. Варто відзначити, що ЯМР  $^1\text{H}$  реакційної суміші при бромованні тіоетеру **2** містить також сигнали двох регіоізомерів **4** та **6** з практично таким же (як при бромованні тіоетеру **1**) мольним співвідношенням (рис. 2.2) – отже, природа замісника в 4 положенні триазольного циклу не призводить до зміни регіоселективності електрофільної гетероциклізації при бромованні.

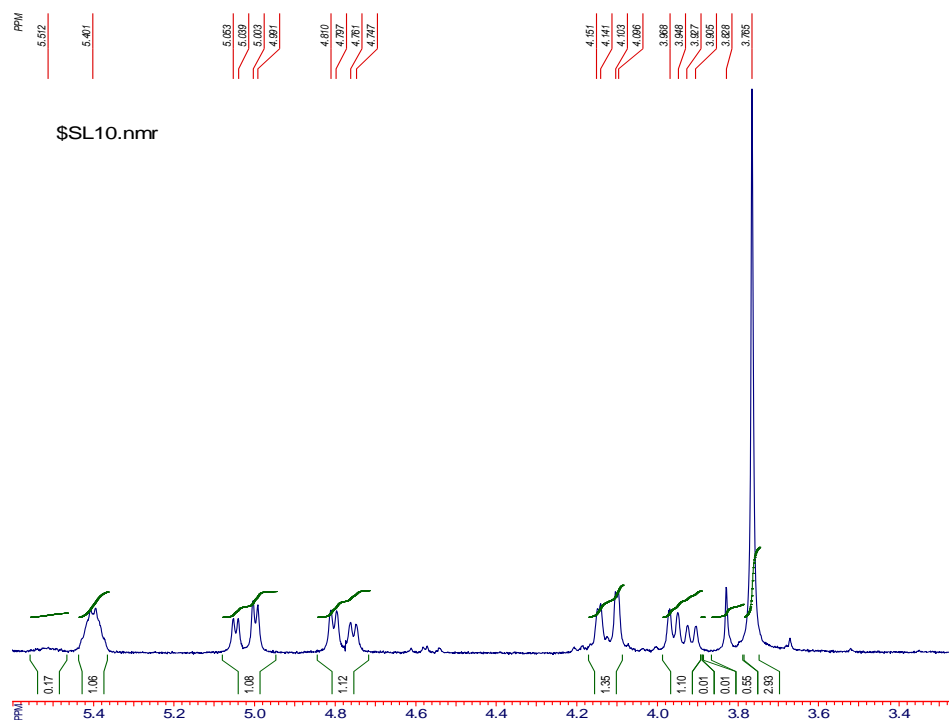
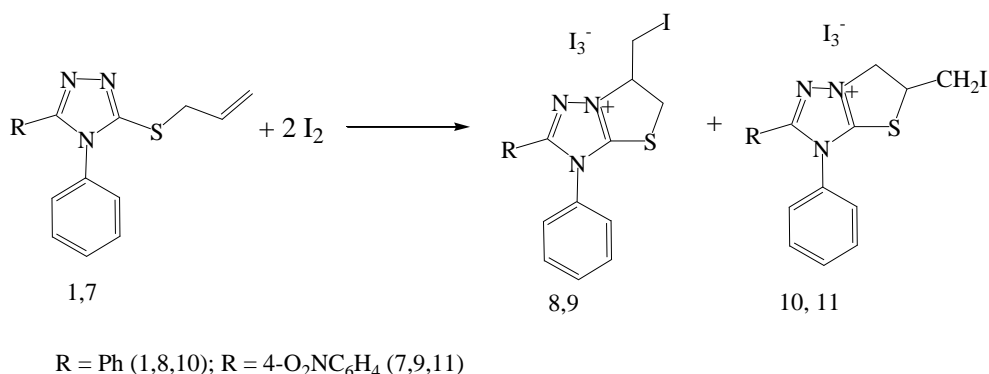


Рис. 2.2 Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  суміші продуктів бромовання **4** та **6**.

В той же час, використання менш полярного розчинника (тетрахлорометан, хлороформ, діетиловий етер) призводить до зниження регіоселективності бромовання:  $\mathbf{A}:\mathbf{B} = 4:3$ , що також підтверджують літературні дані стосовно використання дихлорометану [97]. Використання ж еквімолярного співвідношення реагуючих компонентів знижує вихід продуктів циклізації практично вдвічі, що може бути пояснено кінетичним фактором.

Схема 2.4



У випадку йодування тиоестерів **1, 7** (Схема 2.4) ми використали в якості розчинника льодяну оцтову кислоту при кімнатній температурі [150], що дозволило зменшити час реакції до 48 год і значно покращити регіоселективність йодування – мольне співвідношення результуючих регіоізомерів **8-11** збільшилось до 4:1 з 3:1 в порівнянні з методикою [99], в якій використовували етанол як розчинник і час реакції становив 7 діб. Тобто, знайдені нами умови реакції здешевлюють одержання цільових продуктів, що цілком відповідає принципам зеленої хімії. Слід відзначити, що домінуючі продукти **8, 9** було ізольовано перекристалізацією з оцтової кислоти; мінорних ізомерів **10, 11** виділити не вдалось.

Таким чином, в процесі теоретичного й експериментального дослідження електрофільної гетероциклізації алільних тиоестерів 4,5-дизаміщених 3-алілтїо-1,2,4-триазолів **1,2,7** нами встановлено, що регіонаправленість реакції сильно залежить від кінетичних факторів, підбором яких можна досягти максимальної селективності утворення солей 5,6-дигідро-3H-1,3-тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолій-7 тригалогенідів **3,4,8,9**. В результаті пошуку оптимальної методики проведення електрофільної циклізації було підбрано умови реакції, які дозволяють максимально збільшити регіоселективність електрофільної гетероциклізації: сильно полярний розчинник (нами використано льодяну оцтову кислоту), кімнатна

температура, постійне інтенсивне перемішування та низькі концентрації реагуючих компонентів (на рівні 1.0-1.5% для тіоетеру).

### 2.1.2. Дослідження електрофільної гетероциклізації кротонільних, 3-метил-бутен-2-ільних й циннамільних тіопохідних 1,2,4-триазол-3-тіолу

Як було вище показано, дослідження умов проведення галогенування (п.2.1.1) дозволило розробити оптимальну методику проведення електрофільної гетероциклізації для досягнення максимальної регіоселективності процесу. Наступним етапом нашого дослідження було вивчити вплив природи ненасиченого фрагменту на направленість галогенування. Як видно з рис. 2.3 вплив на хід реакції можуть мати замісники в другому (2.1.3) й третьому (2.1.2) положенні алільного замісника, локалізація подвійного зв'язку (2.1.4) та ступінь ненасиченості кратного зв'язку в ненасиченому фрагменті (2.1.5).

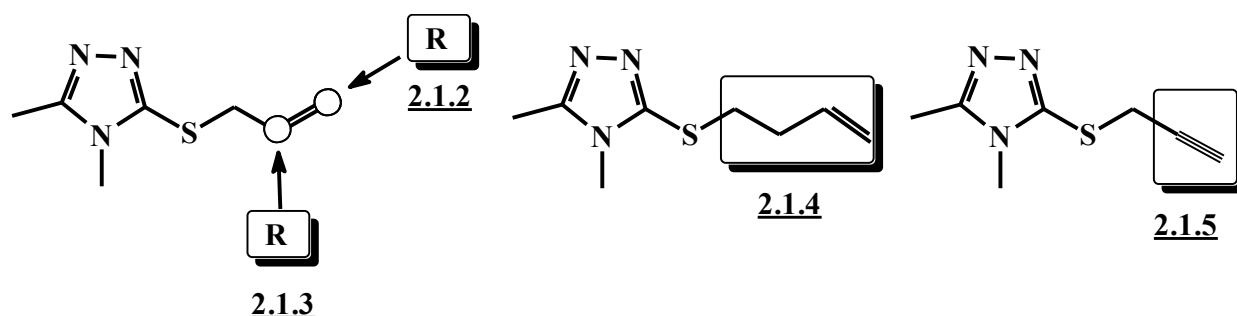
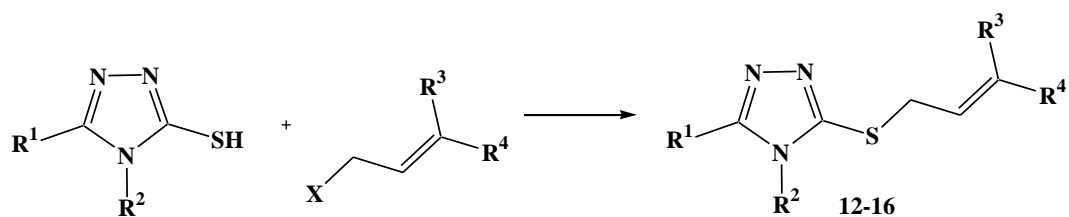


Рис. 2.3 Моделювання впливу природи ненасиченого фрагменту на регіонапраленість електрофільної гетероциклізації.

Для з'ясування впливу замісників біля термінального карбону в пропенільному фрагменті як вихідні тіоетери було синтезовано бут-2-ен-1-ільний, 3-метилбут-2-ен-1-ільний й 3-фенілпроп-2-ен-1-ільний тіоетери 4,5-дизаміщених триазолів **12-16** (Схема 2.5).

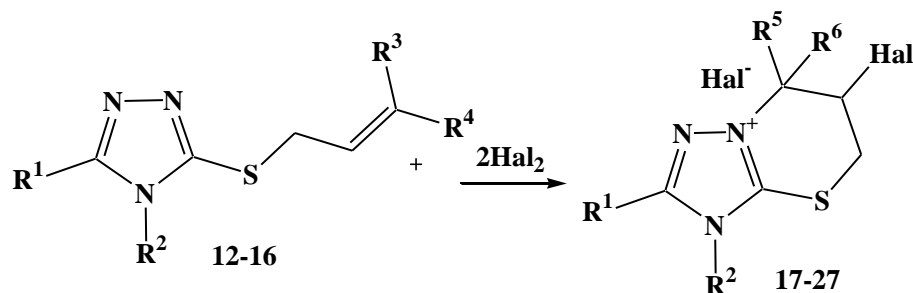
Схема 2.5



$R^1 = \text{Ph}$  (12,13,14,15); 4- $\text{O}_2\text{N-Ph}$  (16);  $R^2 = \text{Ph}$  (12,13,14,16); Me (15);  $R^3 = \text{H}$  (12,14), Me (13);  $R^4 = \text{Me}$  (12,13); Ph (14)  
 $X = \text{Cl}, \text{Br}$

Електрофільну гетероциклізацію тіопохідних 1,2,4-триазол-3-тіолу **12-16** досліджували в умовах, розроблених для галогенування тіоестерів **1,2,7**. Слід відзначити, що в результаті дії галогенів в усіх випадках відмічено регіоспецифічне анелювання 6-членного циклу з утворенням єдиного продукту – триазолотіазиній тригалогенідів **17-27**, що було підтверджено аналізом спектральних даних, РСД та методами комп'ютерного моделювання реакційних центрів у вихідних тіоестерах (Схема 2.6).

Схема 2.6



$R^1 = \text{Ph}$  (12-14,16), 4- $\text{NO}_2\text{-Ph}$  (15);  $R^2 = \text{Ph}$  (12-15), Me (16);  $R^3 = \text{H}$  (12,14), Me (13);  
 $R^4 = \text{Me}$  (12,13); Ph (13);  $R^5 = \text{Me}$  (17-21), Ph (22-27);  $R^6 = \text{H}$  (17,18,22-27), Me (19-21);  
 $\text{Hal} = \text{I}, \text{Br}$

Про регіоселективне утворення конденсованого продукту при бромованні кротонільного тіоестеру **12** свідчить сигнал метиленових ендоциклічних протонів в спектрі ЯМР  $^1\text{H}$  солі **17** при 5.06 м.ч. (рис. 2.5), які

у лінійному нециклізованому бутенільному заміснику вихідного тіоестеру проявлялися піком при 3.74 м.ч. (рис. 2.4).

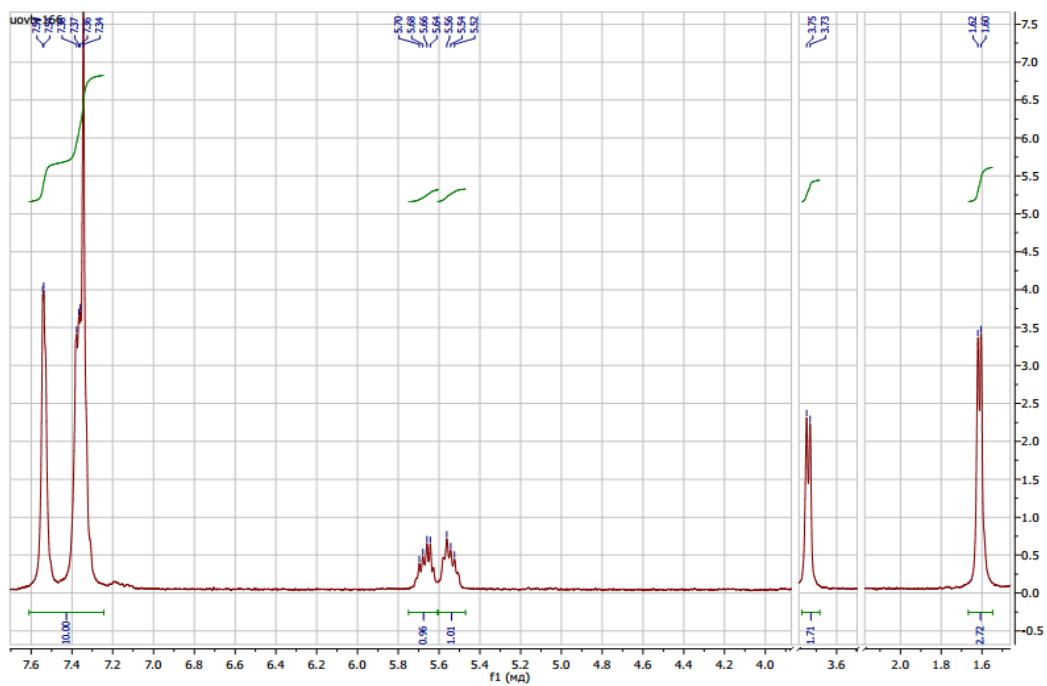


Рис. 2.4 Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  сполуки **12**.

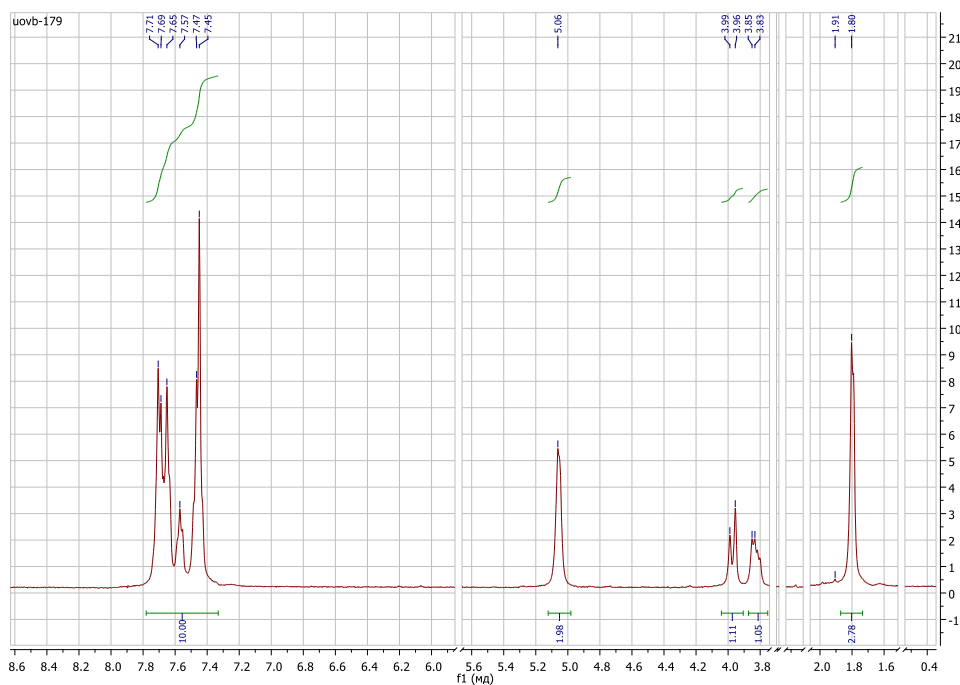


Рис. 2.5 Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  сполуки **17**.

Також додатковим доказом утверення триазолотіазиній триброміду **17** може слугувати наявність сигналу циклічного хірального атому карбону при 20.8 м.ч та вузлового ендоциклічного атома карбону при 63.8 м.ч. у спектрі ЯМР  $C^{13}$  конденсованого продукту (рис. 2.6).

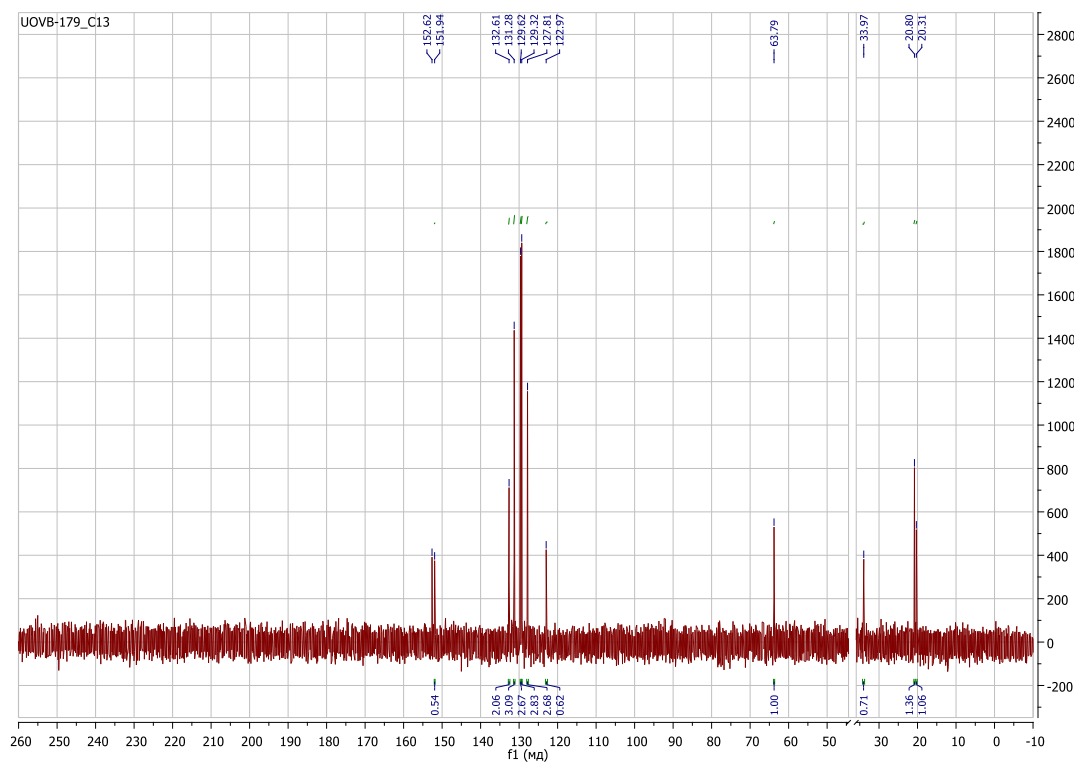


Рис. 2.6 Спектр ЯМР  $C^{13}$  сполуки **17**.

Зсув сигналу карбону циклічної метиленової групи в більш сильне поле 34.0 м.ч., імовірно, можна пояснити слабшим екрануванням метиленової групи позитивно зарядженим атомом нітрогену при анелюванні 6-членного циклу в порівнянні з анелюванням тіазолінового кільця в солі **8** – продукті йодування алільного тіоестеру (36.9 м.ч., *розділ 3.1*, сполука **8**).

Остаточну структуру продукту бромо-циклізації **17** було надійно підтверджено даними РСД для вирощеного монокристалу (рис. 2.7).

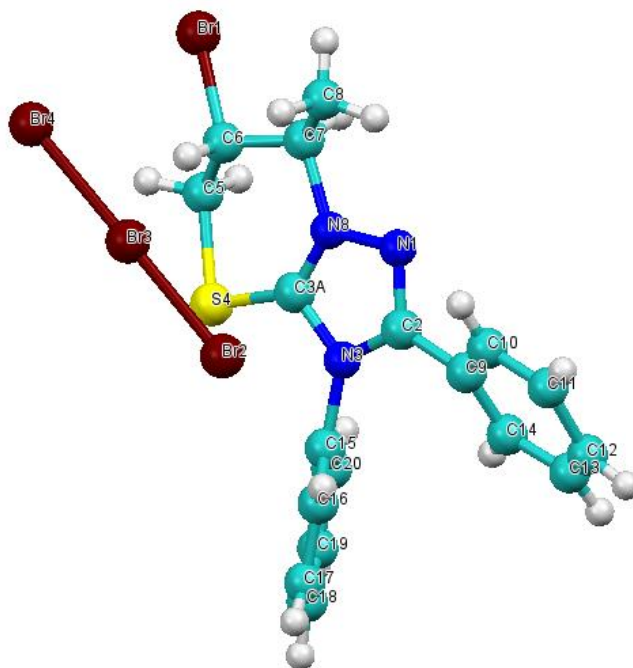
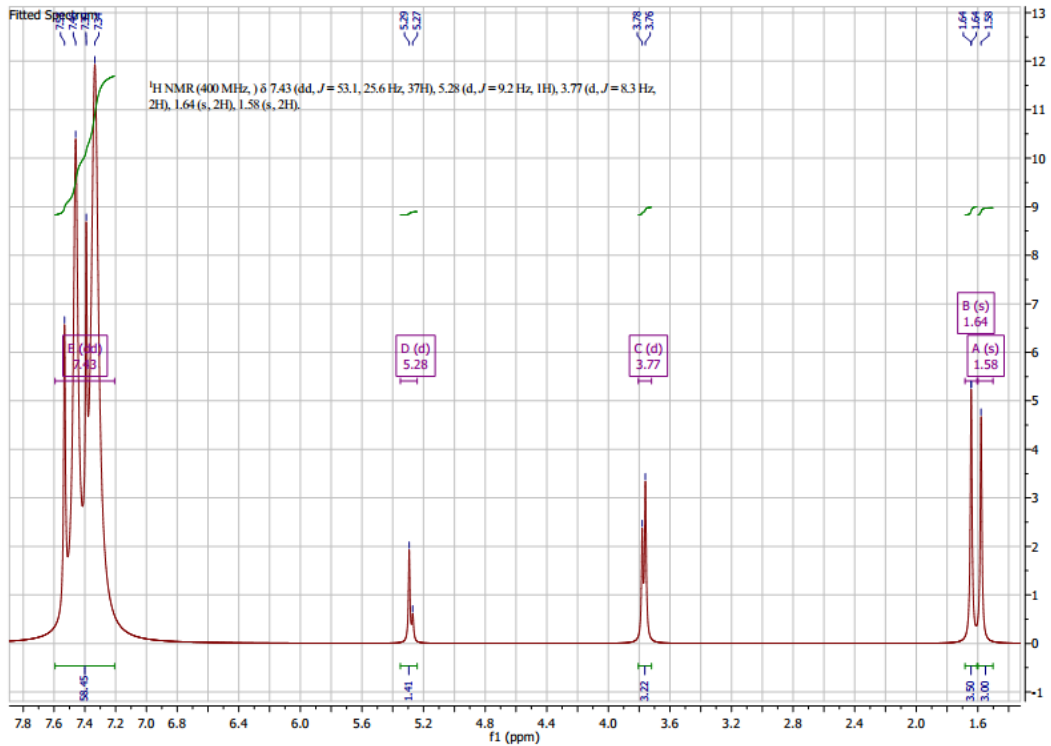
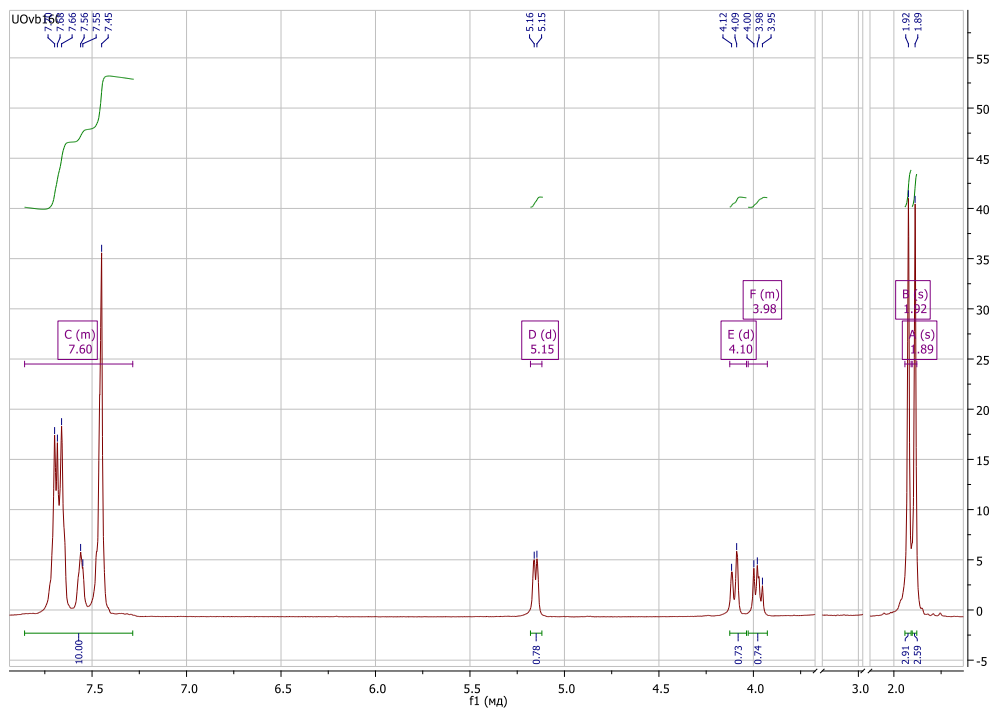


Рис. 2.7 Молекулярна будова сполуки **17** за результатами РСД

Після введення метильної групи в третє положення кротонільного фрагменту регіонаправленість електрофільної гетероциклізації може бути різною, залежно від природи гетероциклу і замісників – в літературі описане анелювання як тіазолінового циклу [143,144], так і тіазинового фрагменту [146]. Нами встановлено, що циклізація 4,5-дифенілзаміщеного тіоестеру **13** при дії бромю, йоду, броміду йоду селективно призводить до анелювання 6-членного циклу – аналіз спектральних характеристик чітко вказує на утворення солей триазолотіазинію **19-21** (Схема 2.6).

Так, при аналізі спектрів ЯМР  $^1\text{H}$  для вихідного тіоестеру **13** (рис. 2.8) та продукту йодоциклізації **21** (рис. 2.9) було відмічено зміну характеру сигналів метиленових ендочиклічних протонів, а саме – розщеплення їх на два мультипленти при 3.98 м.ч. та 4.10 м.ч.



Рис. 2.8. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  сполуки **13**.Рис. 2.9. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  сполуки **21**.

В той час як сигнали метиленових протонів вихідної сполуки мають вигляд дублету при 3.77 м.ч., що свідчить про утворення конденсованої

сполуки. При аналізі спектру ЯМР  $^{13}\text{C}$  продукту йодування **21** (рис. 2.10) було відмічено сильнопольний сигнал карбону ендциклічної метиленової групи при 33.5 м.ч. та близькі сигнали вузлового карбону й карбону триазольного ядра при 152.4 м.ч та 151.8 м.ч. відповідно – що, подібно до сигналів в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  солей **17**, **18** (продуктів галогенування кротонільного тіоетеру), тобто, відповідає анелюванню тіазинового циклу до триазолу.

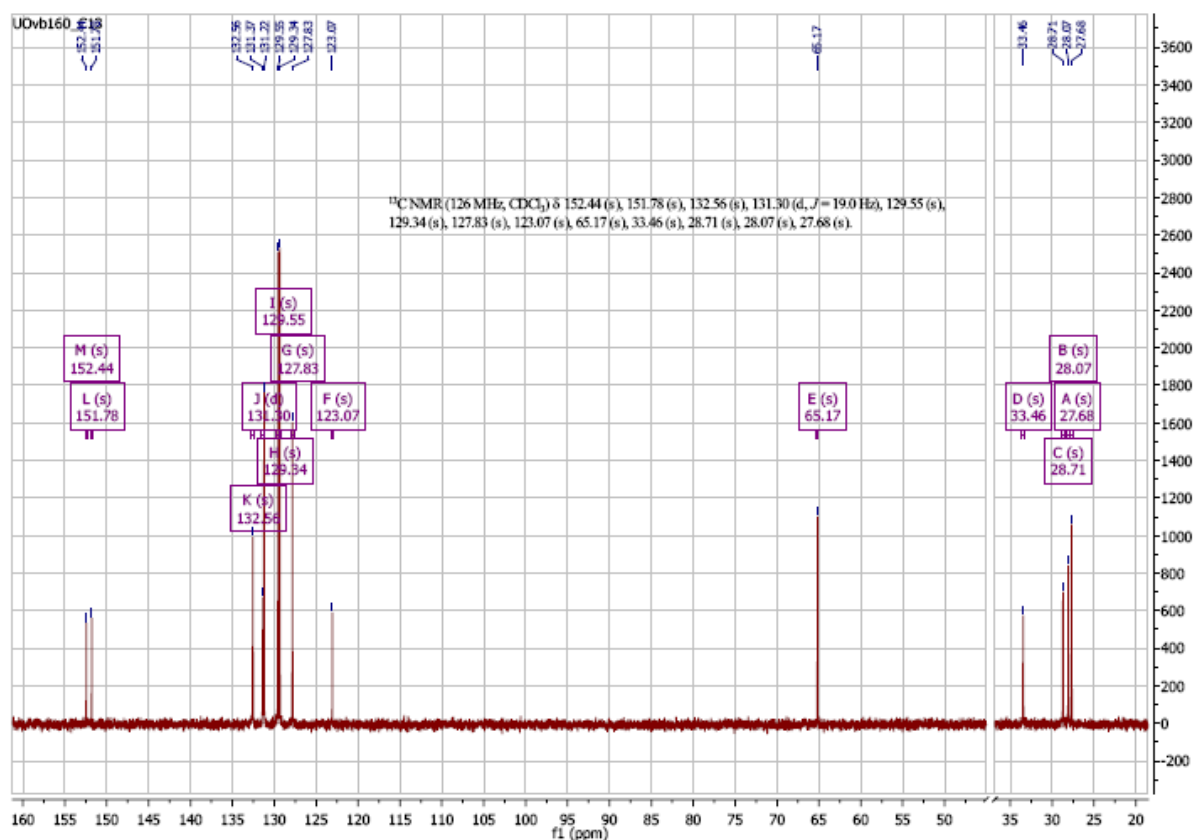
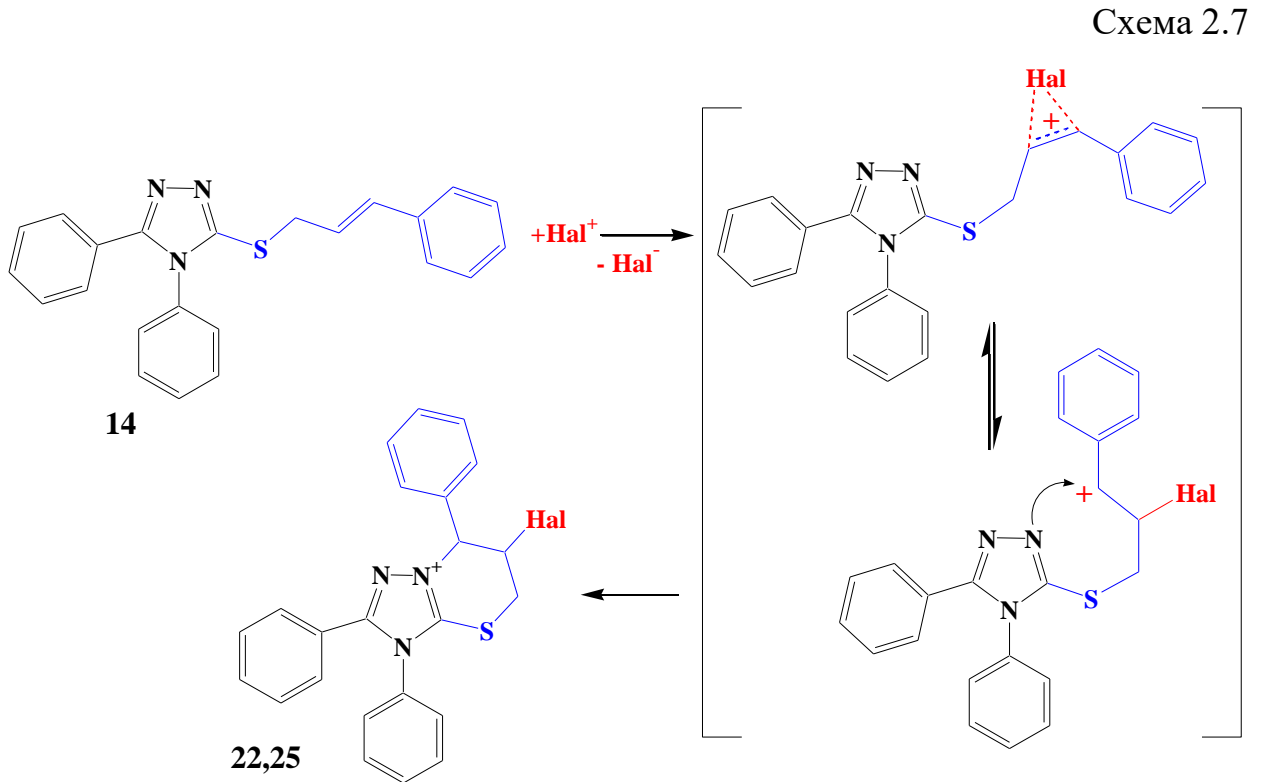


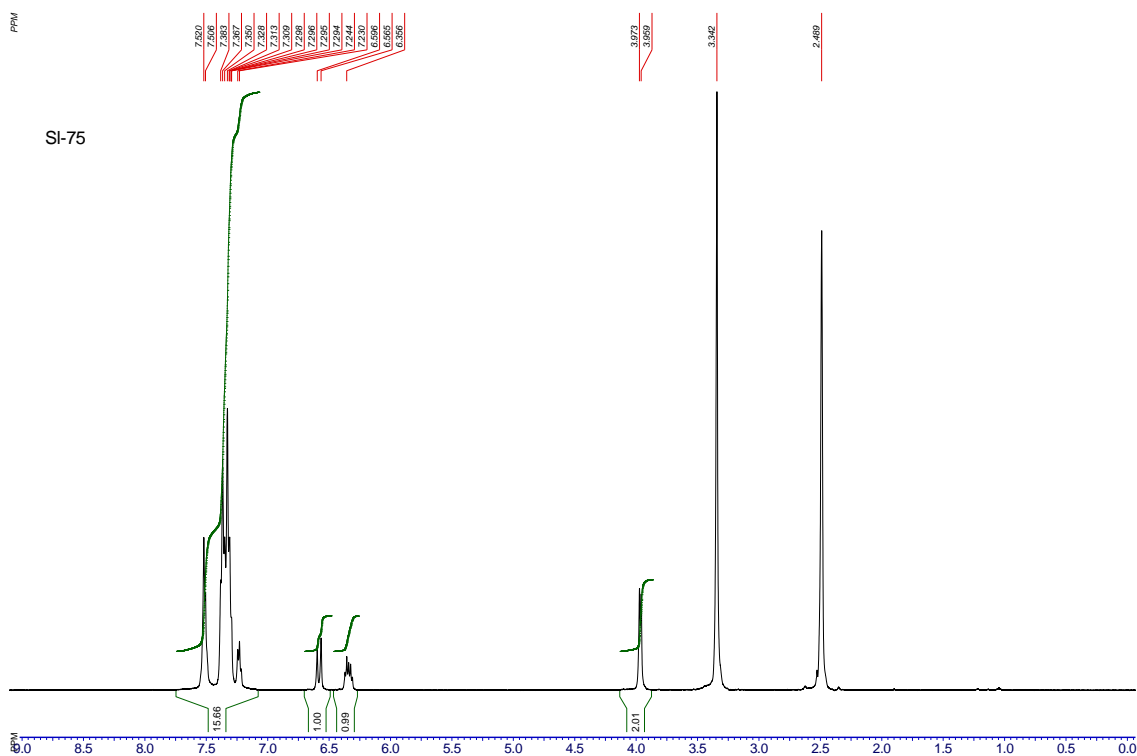
Рис. 2.10 Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  сполуки **21**.

Реакції термінально фенілзаміщених аналогів **14-16** з електрофільними реагентами є актуальними в плані вивчення впливу ароматичного замісника біля кратного зв'язку на регіонаправленість циклізації. Так, в результаті галоциклізації тіоетерів **14-16** було встановлено факт регіоспецифічності проходження реакції, яка приводить до анелювання тіазинового циклу з утворенням єдиного продукту, триазолотіазиній трибромідів **22-24** й трійодидів **25-27** (схема 2.6), на що вказують

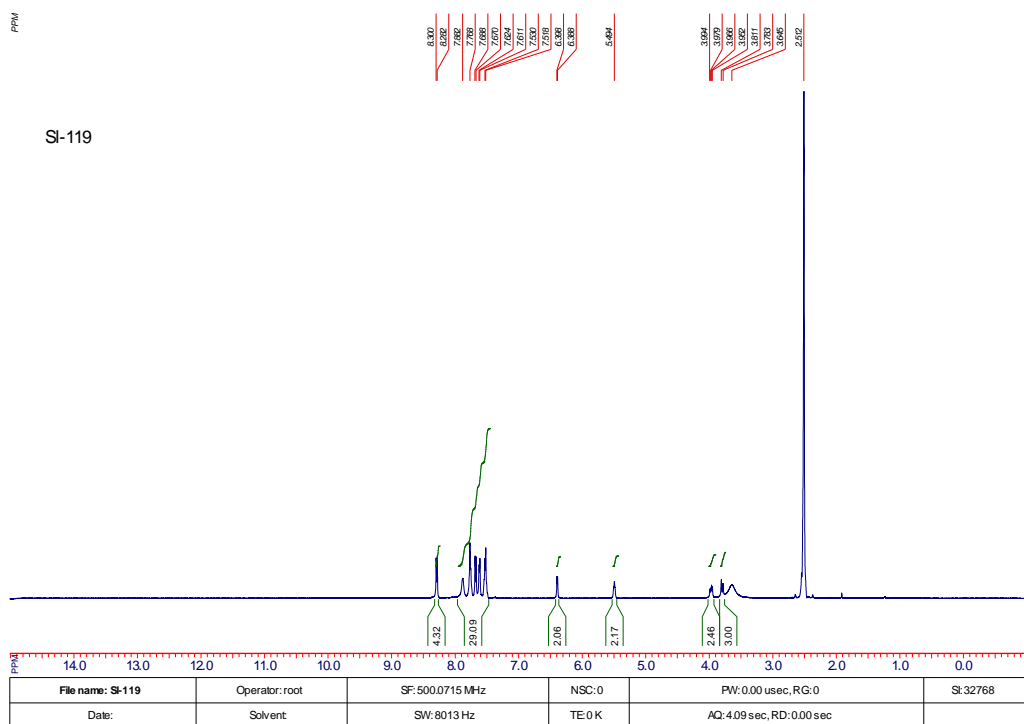
спектральні дані. В цьому випадку, імовірно, вирішальним фактором впливу на регіо-селективність процесу є сильний стеричний ефект фенільного замісника та стабілізація ним в  $\alpha$ -положенні карбокатионного центру в проміжному інтермедіаті (схема 2.7).



Так, в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  (рис 2.11) отриманих тіоетерів **14-16** спостерігаються сигнали 3-фенілпропенільного фрагменту: при 4.00 м.ч. (дублет – сигнал метиленової групи), 6.57 м.ч. (мультиплет – сигнал метинових протонів). Сигнали ароматичних протонів проявляються в слабому полі від 7.24 по 7.52 м.ч.

Рис. 2.11 Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  сполуки **14**.

В спектрі ЯМР  $^1\text{H}$  отриманих продуктів бромовання (рис 2.12) видно сигнали при 3.95, 3.99 м.ч. – сигнали метиленової групи, 5.49 м.ч. – сигнал метинової групи, 6.39 м.ч. – дублет (метинова група  $\text{CPh}$ ), що відповідає тіазиновому фрагменту сполук **22-27**.

Рис. 2.12 Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  сполуки **22**.

Записаний для солі **24** спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  також підтверджує приписану нами структуру. В спектрі ЯМР  $^{13}\text{C}$  солі **24** спостерігаються сигнали при 32.37 м.ч., 45.06 м.ч. и 68.98 м.ч. – сигнали Карбонів тіазинового циклу. Тобто, в даному спектрі кількість карбонових сигналів відповідає кількості нееквівалентних Карбонів в сполуці **24**. Для надійнішого віднесення сигналів було записано спектр АРТ (рис. 2.13), яким чітко було віднесено сигнали Карбонів, в залежності від парності зв'язаних ними протонів.

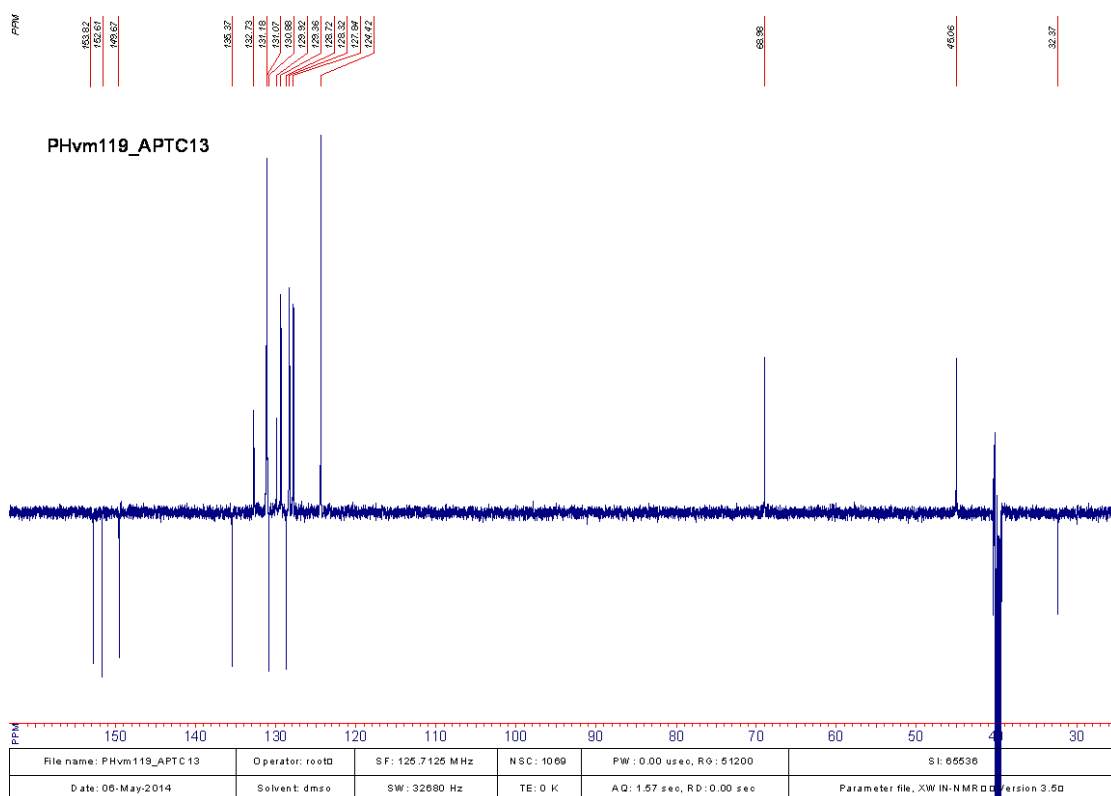


Рис. 2.13 Спектр АРТ ЯМР  $^{13}\text{C}$  сполуки **24**.

Взаємну орієнтацію фенільного і бромідного замісників в тетрагідротриазоло-тіазиновій системі для сполуки **23** визначали за допомогою методик 2D-спектрального аналізу – експериментами гомоядерного ефекту Оверхаузера, – методом послідовного насичення сигналів протонів гетероциклічного ядра. При насиченні сигналу одного із протонів метиленової групи 5- $\text{CH}_2$  (3.70 м.ч. чи 3.92 м.ч.) на гемінальному партнері (таблиця 2.2) спостерігається інтенсивний ЯЕО. Також,

підвищується інтенсивність сигналу протону 7-Н анельованого тіазинового циклу при 6.35 м.ч. Цей ЯЕО вказує на просторову близькість протонів, між якими спостерігається ЯЕО, що можливо у лише якщо обидва протони аксіальні. Це свідчить про те, що ароматичний фенільний замісник тіазинового циклу має екваторіальну орієнтацію. ЯЕО між сигналом протону 6-СНВr (таблиця 2.2) і сигналом *o*-протонів фенільного замісника, поглинаючим при 7.42 м.ч. підтверджує, що протон циклічної метінової СНВr групи є екваторіальним, а це означає що атом бром у тіазиновому фрагменті має аксіальну орієнтацію. Вищенаведене доводить, що замісники в анельованому тетрагідротіазиновому циклі мають цисоїдну орієнтацію.

Таблиця 2.2

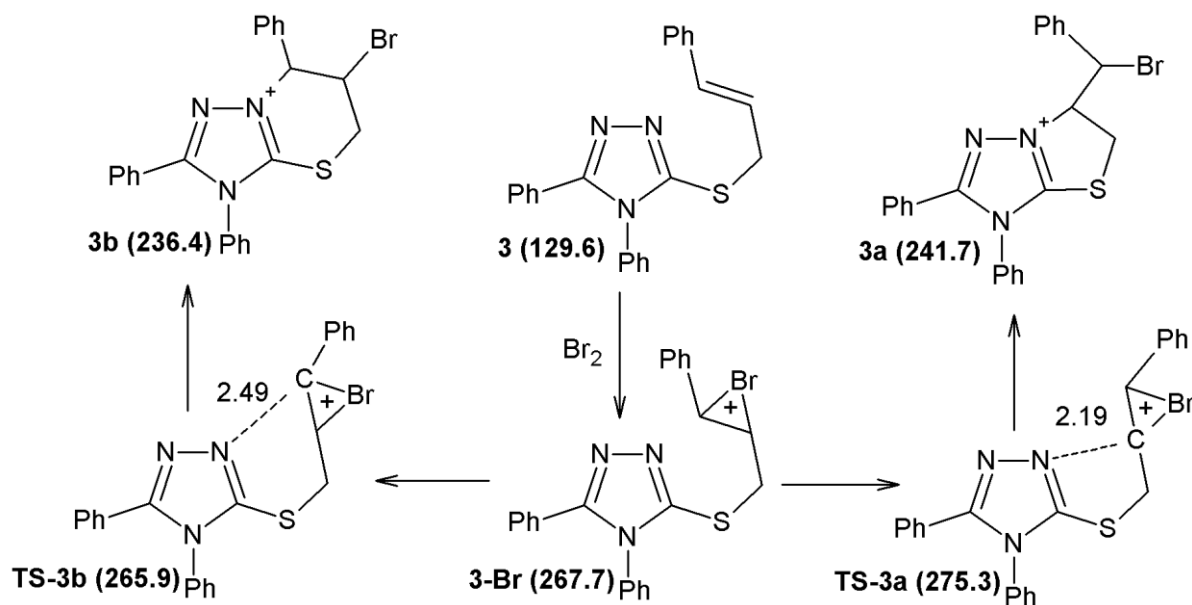
#### Кореляційні взаємодії для сполуки 24

$\delta$ опроміненого сигналу, м.ч.	Протон	$\delta$ Кореляційних сигналів, м.ч. (величина ЯЕО, %)
6,35	7-Н	7,42 (7%); 5,49 (2,5%)
5,50	6-СНВr	7,42 (5%); 6,35 (4%); 3,92 (2%) 3,70 (3%)
3,92	5-СН <sub>2</sub>	6,35 (2%); 5,50 (4%); 3,70 (11%)
3,70	5-СН <sub>2</sub>	7,42 (3%); 5,50 (6%) 3,92 (19%)
3,82	3-СН <sub>3</sub>	7,77 (3%)

Було проведено аналіз механізму проходження реакції бромовання 3-фенілпроп-2-ен-1-ільного тіоестеру **14**. Були проведені розрахунки теплот утворення проміжних бромонієвих комплексів, перехідних станів та можливих продуктів реакції. На схемі 2.8 наведені структури, де в дужках представлені розраховані енергії утворення (в ккал/моль) та вказані відстані (в Å) між атомом Нітрогену триазольного циклу та відповідного атому Карбону. З отриманих теплот утворення, для реакції бромовання сполуки **3**

(**14**), можна стверджувати, що так як теплота утворення перехідного стану **TS-3b** є меншою за теплоту утворення самого бромонієвого катіону (енергія активації складає -0.8 ккал/моль), то реакція однозначно проходить з утворенням шестичленного циклу **3b**, без подолання енергетичного бар'єру, що є і кінетично і термодинамічно більш вигідним.

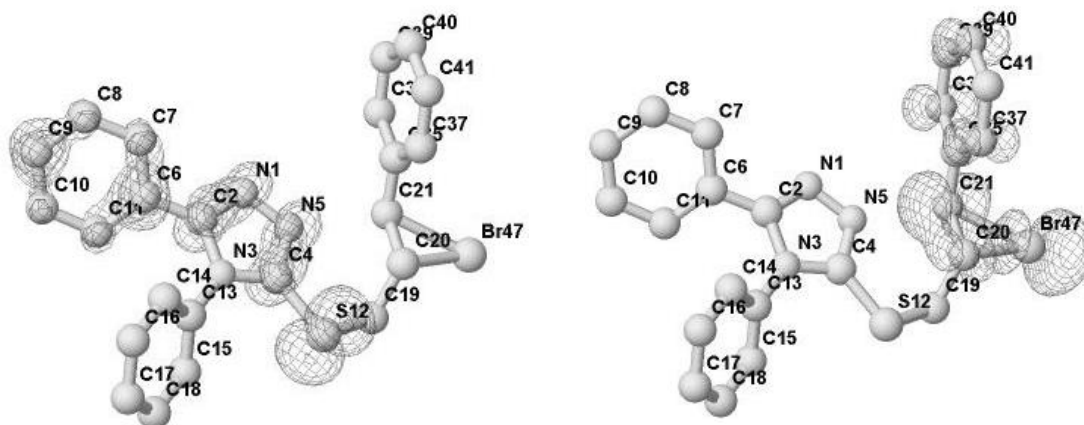
Схема 2.8



Утворення сполуки **3a**, є дуже мало імовірним – енергія активації даного процесу складає 7.6 ккал/моль, що у порівнянні із енергією активації конкурентного процесу більша на 8.4 ккал/моль.

З наведених на схемі 2.8 відстанях між атомом Нітрогену та відповідним атомом Карбону, у випадку сполуки **3** (**14**), більш вигідний перехідний стан має більшу відстань між атомами, які притягуються. І це зрозуміло, адже такий перехідний стан досягається за рахунок меншої енергетично не вигідної деформації вихідного бромонієвого комплексу.

На рис. 2.14 зображені ВЗМО та ННМО сполуки **3-Br**. У таблиці 2.3 представлені часткові заряди атомів які мають основний внесок у фронтальні молекулярні орбіталі.

ВЗМО бромонієвого комплексу 3-BrННМО бромонієвого комплексу 3-BrРис. 2.14 ВЗМО та ННМО бромонієвого комплексу 3-Br.

Таблиця 2.3

**Часткові заряди на атомах, які роблять вагомий внесок в фронтальні молекулярні орбіталі (N1-S12 - ВЗМО, C20,C21 та Br - ННМО)**

	<b>3-Br</b>
<b>N1</b>	-0.195
<b>C2</b>	0.125
<b>N3</b>	-0.165
<b>C4</b>	-0.159
<b>N5</b>	<b>-0.229</b>
<b>C6</b>	-0.061
<b>C7</b>	-0.060
<b>C8</b>	-0.123
<b>C9</b>	-0.073
<b>C10</b>	-0.119
<b>C11</b>	-0.073
<b>S12</b>	0.360
<b>C20</b>	0.014
<b>C21</b>	<b>0.260</b>
<b>Br</b>	-0.051

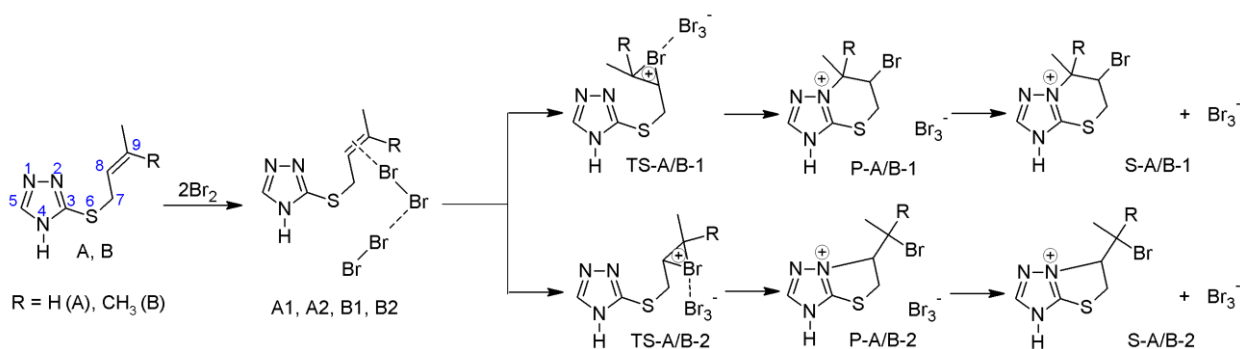


У проміжному катіоні **3-Br** у ННМО найбільший позитивний частковий заряд знаходиться на атомі **C21**, тому циклізація проходитиме з утворенням зв'язку **N5-C21** і як продукт було виділено конденсовану сіль **3b**.

З вищенаведених розрахунків можна відмітити, що енергетичний підхід у випадку дослідження бромовання триазолу **3** (**14**) абсолютно вірно дає змогу пояснювати та прогнозувати напрямок перебігу реакції. Метод фронтальних молекулярних орбіталей, у поєднанні з аналізом часткових зарядів на атомах дає однозначну відповідь щодо напрямку перебігу реакції і утворення основного продукту.

Для кращого розуміння механізму регіоселективної галоциклізації тіоетерів **12-16** (продуктів заміщення біля термінального карбону в алільному фрагменті) ми провели комп'ютерне моделювання з використанням DFT-методології. Далі будуть обговорюватись розрахункові дані, отримані на B3LYP/ma-def2-TZVP рівні. З метою спрощення розрахункової моделі будуть розглядатись лише «малі» замісники біля термінального карбону: одна метильна група – 3-(бут-2-еніл)тіо-4*H*-1,2,4-триазол **12** (**A**); та дві метильні групи – 3-(3-метилбут-2-еніл)тіо-4*H*-1,2,4-триазол **13** (**B**) (схема 2.9). Заміна фенільних замісників в 4 і 5 положеннях триазольного циклу на Гідрогени є обґрунтованою й доцільною, так як теж призводить до значного зменшення «машинних ресурсів» і не має суттєво впливати на кінцевий результат розрахунків, оскільки раніше експериментально було встановлено [98, 99], що регіоселективність подібної галоциклізації алільних тіоетерів не залежить від природи замісників в триазольному циклі.

Схема 2.9



Аналіз літератури вказує, що класичний механізм [146-148] електрофільної гало-циклізації реалізується за двох-стадійним механізмом. Подібний шлях ми розглянули при моделюванні вищезазначеного процесу бромовання тіоетерів **12-16** (структури **A, B**) (схема 2.9).

Перша стадія. Молекула бромиду як електрофіль атакує подвійний зв'язок ненасиченого фрагменту стартових тіоетерів (**A, B**) з утворенням молекулярних комплексів **A1, A2, B1** та **B2**.

Друга стадія. Молекулярні комплекси **A1, A2, B1** та **B2** утворюють тричленні циклічні бромонієві катіони, які безпосередньо атакують високонуклеофільний N2 Нітроген триазольного циклу по типу S<sub>N</sub>2-заміщення, утворюючи 6-членний 1,3-тіазіноліновий цикл (**P-A-1, P-B-1**) чи 5-членне 1,3-тіазолінове кільце (**P-A-2, P-B-2**) (схема 2.9). Враховуючи, що вищенаведений процес галогенування реально проводився в розчині, доцільно також розглянути і врахувати дисоціацію соле-подібних продуктів до конденсованих гетероциклічних катіонів і трибромід-аніону (**S-A/B-1/2**).

*Таблиця 2.4*

**Відносна вільна енергія Гібса в оцтовій кислоті (в [ккал/моль], відносно до **A** чи **B** плюс бром) перехідних станів при електрофільній галоциклізації триазолів **A** чи **B****

Структура	$\Delta G$	Структура	$\Delta G$
A1	10.0	P-A-1	-30.1
A2	10.0	P-A-2	-24.1
B1	11.2	P-B-1	-3.4
B2	11.2	P-B-2	-22.1
TS-A-1	12.9	S-A-1	-20.9
TS-A-2	15.1	S-A-2	-7.3
TS-B-1	11.4	S-B-1	-18.6
TS-B-2	14.0	S-B-2	-13.6

Тобто, вцілому, схема 2.9 передбачає реалізацію процесу бромовання через два варіанти утворення регіо-ізомерів. Значення відносної вільної енергії Гібса ( $\Delta G$ ) для усіх перехідних станів в середовищі оцтової кислоти наведена в таблиці 2.4.

Реакція починається з утворення молекулярних комплексів (A/B-1/2) між бромом та  $\pi$ -системою подвійного зв'язку ненасиченого тіоетеру. Ці комплекси на 10,0/11,2 ккал/моль енергетично вище, ніж окремі реагенти. Енергія активації при утворенні зв'язку між Br та з атомами вуглецю C1 або C2, і наступна одночасна електрофільна атака атома N2 у випадку S-бут-2-енільного ефіру становить 2,9 ккал/моль (TS-A-1) і 5,2 ккал/моль (TS-A-2). У той час як у випадку S-металілового ефіру енергія активації становить лише 0,2 ккал/моль (TS-B-1) і 2,8 ккал/моль (TS-B-2). Утворення відповідних циклічних катіонів є екзотермічним з -42,9, -39,2, -14,7 та -36,1 ккал/моль у випадку P-A-1, P-A-2, P-B-1 та P-B-2 відповідно. Значна різниця в структурі P-B-1 обумовлена дещо іншою орієнтацією трибромідного аніона. Таким чином, у P-B-1,  $\text{Br}_3^-$  аніон координований гідрогенами двох метильних груп, тоді як в інших випадках процедура IRC призводить до утворення структур, де  $\text{Br}_3^-$ , координований над площиною тіазоло-триазолу, подібно до даних РСД. Різна координація не обумовлена певною розбіжністю в розрахунках або неправильним теоретичним методом, це лише означає, що різне координування  $\text{Br}_3^-$  може значно вплинути на енергію реакції, тому в полярних розчинниках ми повинні розглянути дисоціацію. Беручи до уваги вищевикладене, вільна енергія Гібса утворення циклічних катіонів та окремих трибромідних аніонів становить -33,8, -22,5, -29,9 та -27,7 ккал/моль у випадку SA-1, SA-2, SB-1 і SB-2, відповідно. З цих розрахунків вільної енергії Гібса можна зробити кілька важливих висновків: (а) ендотермічна атака броду на подвійний зв'язок тіоефіру не є регіоселективною і не визначає наступне утворення зв'язку Br-C; (b) як бутенільний, так і

ізопентенільний тіоефіри, перехідний стан TS-A/B-1 переважає на 2.2/2.6 ккал/моль, ніж TS-A / B-2; (в) екзотермічний ефект етапу циклізації є вищим у випадку утворення шестичленного циклу (шлях 1). Отже, утворення тіазинового циклу є кінетично і термодинамічно вигідніше ніж утворення п'ятичленного циклу.

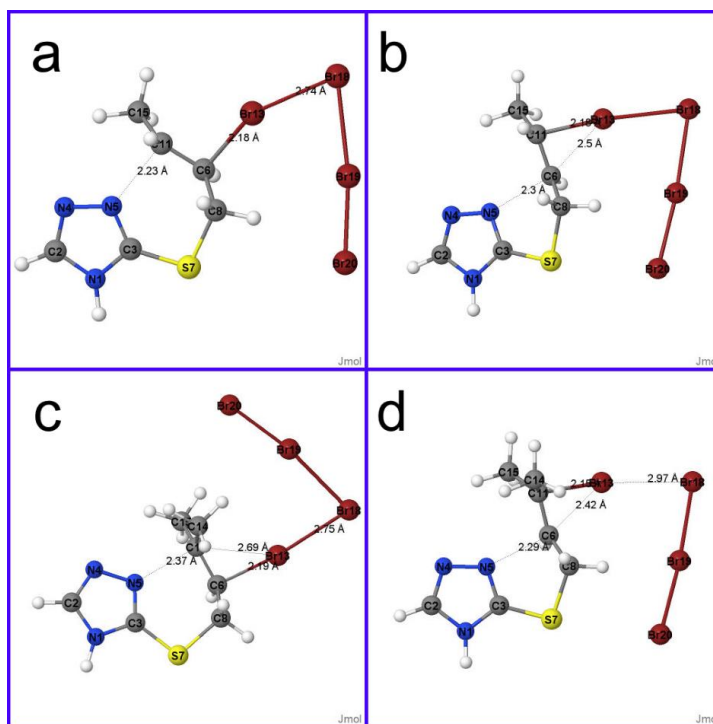


Рис. 2.15 Геометрія перехідних станів при галоциклізації: TS-A-1 (а), TS-A-2 (b), TS-B-1 (с) та TS-B-2 (d). Довжини зв'язків подані в Å.

Геометрії перехідних станів, що беруть участь у бромциклізації тіоефірів А і В, показані на рис. 2.15. У випадку циклізації тіоефірів до шестичленних циклів довжини зв'язування, що утворюють C6-Br13/N5-C11, становлять 2,18/2,23 і 2,19/2,37 Å в TS-A-1 і TS-B-1, відповідно. Враховуючи те, що у випадку TSs, які ведуть до п'ятичленних циклів TS-A-2 і TS-B-2, довжини зв'язування, що утворюють C11-Br13/N5-C6, становлять 2,50/2,30 і 2,15/2,29 Å, відповідно.

### 2.1.3. Дослідження електрофільної гетероциклізації 2-метил-проп-2-ен-1-ільних тіопохідних 1,2,4-триазол-3-тіолу [149-158]

Продовжуючи дослідження факторів впливу на регіоселективність процесу електрофільної гетероциклізації, нами було вивчено вплив замісника в другому положенні алільного фрагменту (рис. 2.3) на регіохімію реакції. Як модельні тіоетери було використано металільні тіопохідні 3-меркапто-1,2,4-триазолу **28**, **29**. 2-Метил-проп-2-ен-1-ільний фрагмент має чітку поляризацію кратного зв'язку, яка теоретично мала б приводити до зростання регіоселективності електрофільної гетероциклізації [149]. З іншого боку в літературі описана різна регіонаправленість циклізації металільних тіоетерів симетричних триазолів, залежно від природи замісника в 5 положенні – 5-незаміщені триазоли утворюють 5-членний цикл [97], а при введенні сильно акцепторного замісника в 5 положення триазольного циклу ці ж самі автори описують анелювання тіазинового фрагменту [128]. З огляду на це було вирішено дослідити галоциклізацію металільних тіоетерів симетричних триазолів, які містять ароматичний замісник в п'ятому положенні триазолу.

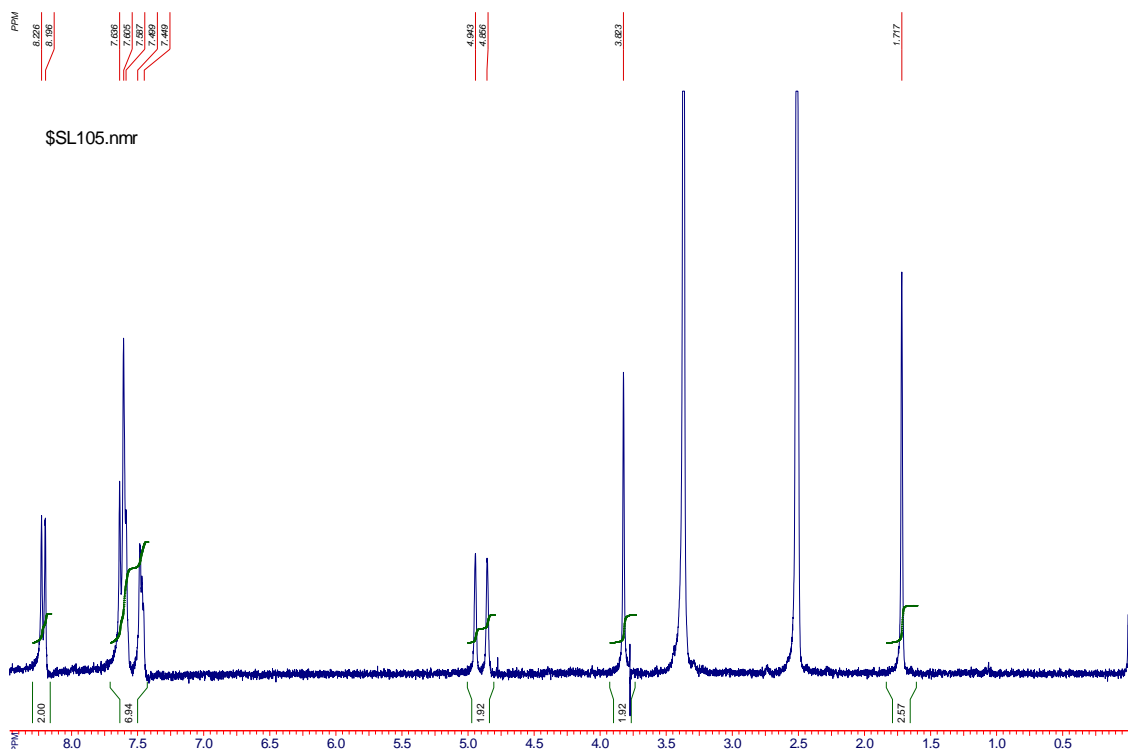
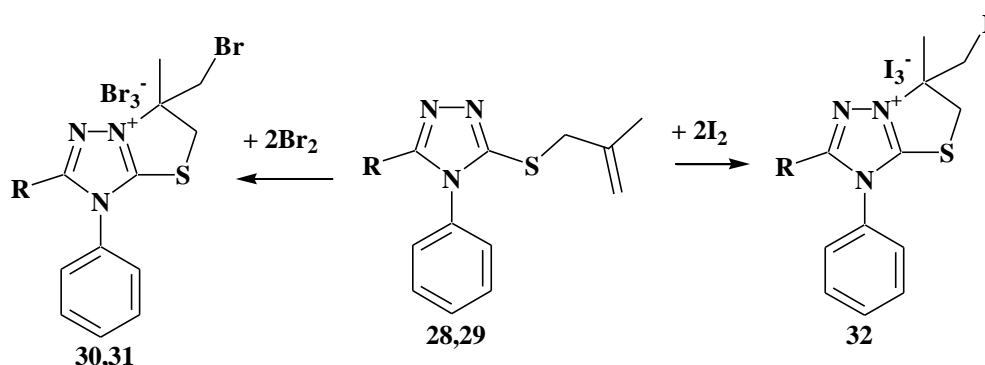


Рис. 2.16 Спектр ПМР сполуки **29**.

При аналізі спектрів ЯМР  $^1\text{H}$  синтезованих тіоетерів **28**, **29** було відмічено синглети при 1.70, 1.72 м.ч., що відповідають протонам метильної групи 2-метил-проп-2-енільного фрагмента, синглети ж при 3.76, 3.82 м.ч. – тіометиленовим протонам і сигнали в області 4.79-4.94 м.ч. – протонам термінальної метиліденової групи металільного замісника (рис. 2.16).

Так, нами показано [156, 157], що при галогенуванні 2-метил-проп-2-енільних тіоетерів **28,29** у мольному співвідношенні реагуючих компонентів як 2:1 при кімнатній температурі відбувається регіоспецифічне анелювання тiazолінового циклу, незалежно від природи галогену та розчинника, в якому проводили реакцію (дихлорометан, хлороформ, льодяна оцтова кислота) (Схема 2.10) з утворенням тригалогенідів **30-32**. У випадку бромовання для уникнення розігріву реакційної суміші (що призводило до її осмолення) нами було використано концентрацію стартового тіоетеру менше 1% і дуже повільне прикапування розчину бром.

Схема 2.10



В спектрі ЯМР  $^1\text{H}$  трибромідів **30**, **31** спостерігаються сигнали протонів ендочиклічної метиленової групи тiazолінового циклу при 4.36-4.48 м.ч., а сигнали прохіральних протонів екзоциклічної бромометильної групи проявляються як мультиплети при 4.18-4.28 м.ч. (рис. 2.17). Також відмічено зсув сигналу протонів екзоциклічної метильної групи в більш слабке поле

більш як на 0.2 м.ч. в порівнянні з відповідними сигналами вихідних тіоетерів **28,29**.

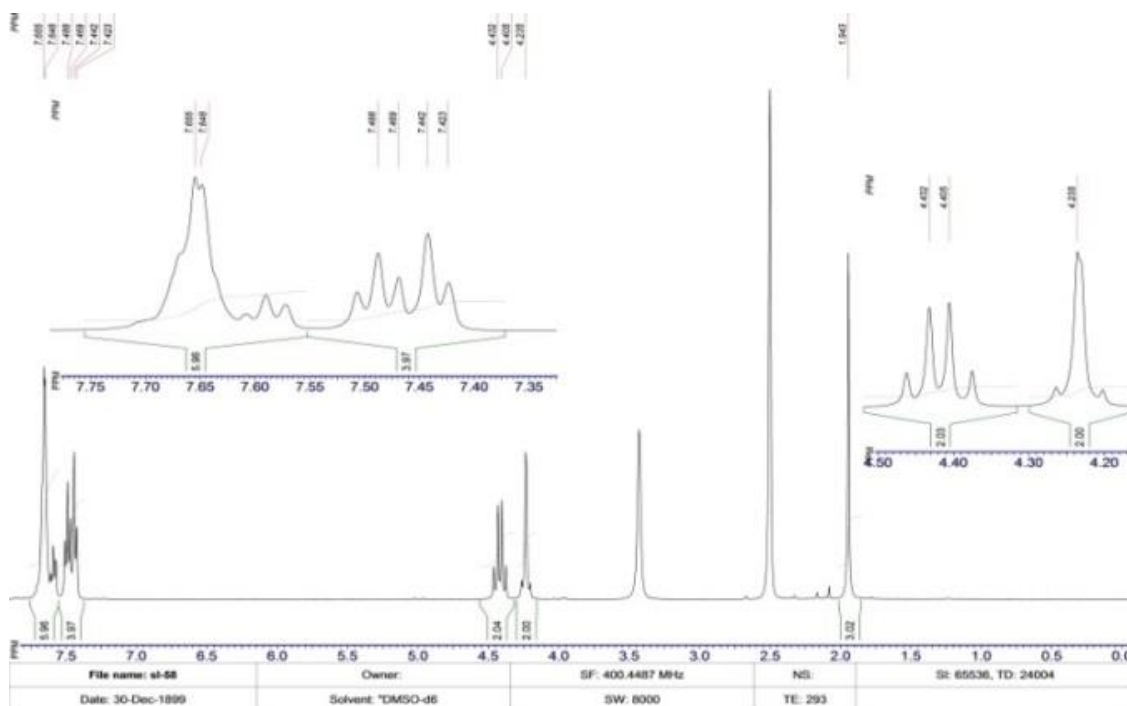


Рис. 2.17 Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  сполуки **30**.

Розщеплення сигналу прохіральних протонів екзоциклічної метиленової групи в ЯМР  $^1\text{H}$  спектрі, імовірно, зумовлене виникненням їх нерівноцінності із-за стеричних факторів великого атому галогену та тiazолінотріазолієвого катіону. Мультиплет ендациклічних метиленових пояснюється нерівноцінністю екваторіального й аксіального гідрогенів, які виникають при замиканні тiazолінового циклу.

В спектрі ЯМР  $^1\text{H}$  продукту йодування **32** спостерігається аналогічна до бромованих продуктів **30,31** спінова картина.

Додатковим доказом ателювання тiazолінового циклу слугують в спектрі ЯМР  $^{13}\text{C}$  сполуки **30** (рис. 2.18) сигнали Карбону тіометильної групи та вузлового Карбону в слабкому полі при 37.9 м.ч. та 69.1 м.ч. відповідно, що можна пояснити сильною екрануючою дією позитивно зарядженого атому Нітрогену, який утворюється при замиканні циклу.

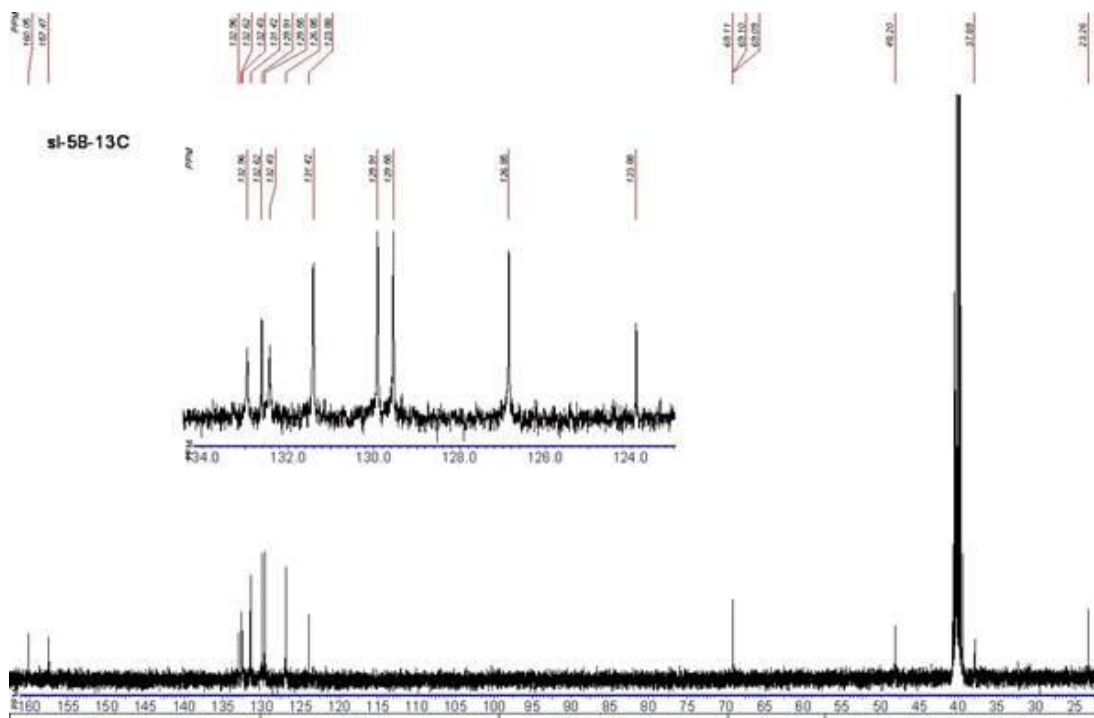


Рис. 2.18 Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  сполуки **30**.

Згідно з даними експерименту, реакція бромовання тіоестерів **28**, **29** проходить дуже швидко з утворенням лише одного регіоізомеру – продуктів анелювання тіазолінового циклу **30**, **31**. У випадку не витримування кімнатної температури реакції було відмічено розігрів реакційної суміші з наступним осмоленням. Ось чому, доцільним було дослідити фактори кінетичного контролю перебігу реакції.

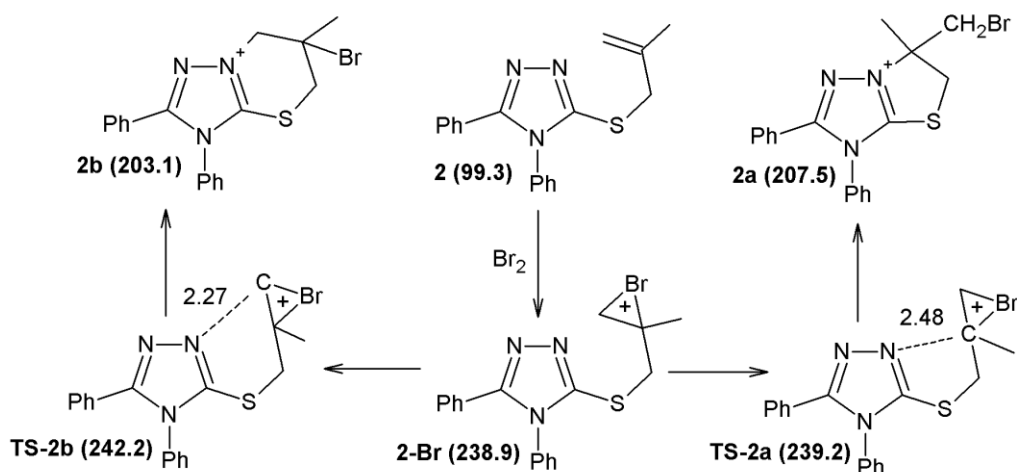
Так, було проведено аналіз механізму проходження реакції [149]. На схемі наведені структури, де в дужках представлені розраховані енергії утворення в ккал/моль, та вказані відстані між атомом Нітрогену триазольного циклу та відповідного атому Карбону, в Å (схема 2.11).

Аналізуючи циклізацію триазолу **2** (**28**), можна відзначити, що утворення п'ятичленного циклу **2a** є кінетично більш вигідним. І дійсно, як описано, при проведенні синтезу, швидкість реакції настільки велика, що реакційна суміш осмолюється, тобто взаємодія проходить по менш енергетично затратному механізму через утворення перехідного стану **TS-2a**



з енергією активації всього лише 0.3 ккал/моль, на противагу перехідному стану **TS-2b**, де енергія активації складає 3.3 ккал/моль.

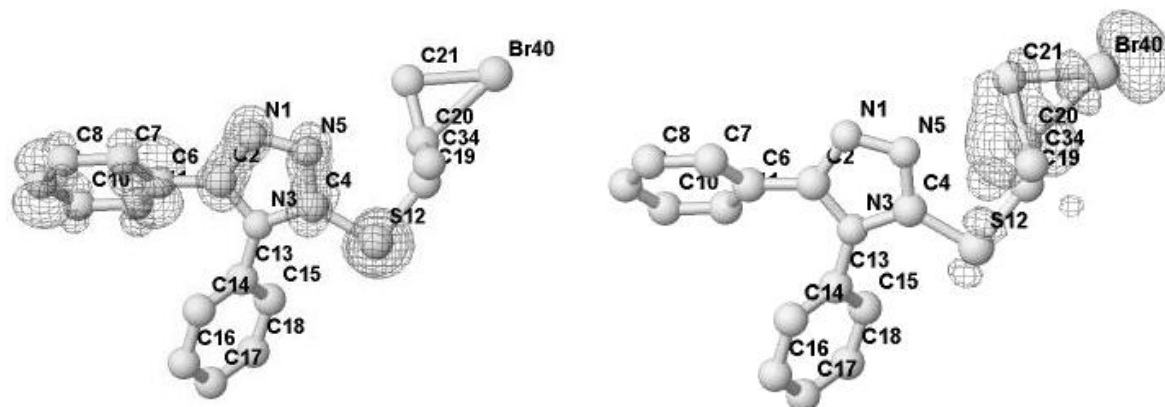
Схема 2.11



З іншого боку, утворення продукту **2b** (анелювання тіазинового циклу) є термодинамічно більш вигідним – енергетичний ефект реакції складає 35.8 ккал/моль у порівнянні з 31.4 ккал/моль у випадку утворення **2a**.

З наведених на схемі 2.11 відстанях між атомом Нітрогену та відповідним атомом Карбону, у випадку сполуки **2** (**28**), більш вигідний перехідний стан має більшу відстань між атомами, які притягуються. І це зрозуміло, адже такий перехідний стан досягається за рахунок меншої енергетично невідповідної деформації вихідного бромонієвого комплексу.

Згідно з теорією фронтальних молекулярних орбіталей, у випадку проміжної сполуки **2-Br** проходить реакція внутрішньо молекулярного нуклеофільного заміщення -  $\text{S}_{\text{Ni}}$ , тому ВЗМО та ННМО сполук будуть взаємодіяти між собою. На рис 2.19 зображені ВЗМО та ННМО бромонієвих комплексів, а у таблиці 2.5 представлені часткові заряди атомів які мають основний внесок у фронтальні молекулярні орбіталі.



ВЗМО бромонієвого комплексу 2-Br

ННМО бромонієвого комплексу 2-Br

Рис. 2.19 ВЗМО та ННМО бромонієвих комплексів.

Згідно з даними, при проходженні бромовання триазолу **2** (**28**), у проміжному бромонієвому катіоні **2-Br** у ННМО найбільший позитивний заряд знаходиться на атомі **C20**, тому як і у випадку алілзаміщеного тіоестеру, утворюватиметься п'ятичленний цикл **2a**.

Таблиця 2.5

**Часткові заряди на атомах, які роблять вагомий внесок в фронтальні МО (N1-S12 - ВЗМО, C20,C21 та Br - ННМО)**

	<b>2-Br</b>
<b>N1</b>	-0.198
<b>C2</b>	0.136
<b>N3</b>	-0.155
<b>C4</b>	-0.197
<b>N5</b>	<b>-0.224</b>
<b>C6</b>	-0.067
<b>C7</b>	-0.056
<b>C8</b>	-0.124
<b>C9</b>	-0.070
<b>C10</b>	-0.120
<b>C11</b>	-0.071
<b>S12</b>	0.436
<b>C20</b>	<b>0.422</b>
<b>C21</b>	-0.122
<b>Br</b>	-0.004

Тобто, у випадку триазолу **2 (28)** даний метод абсолютно вірно дає змогу пояснювати та прогнозувати напрямок перебігу реакції. Метод фронтальних молекулярних орбіталей, у поєднанні з аналізом часткових зарядів на атомах дає однозначну відповідь щодо напрямку перебігу реакції і утворення основного продукту галоциклізації металітїоестерів **28, 29**.

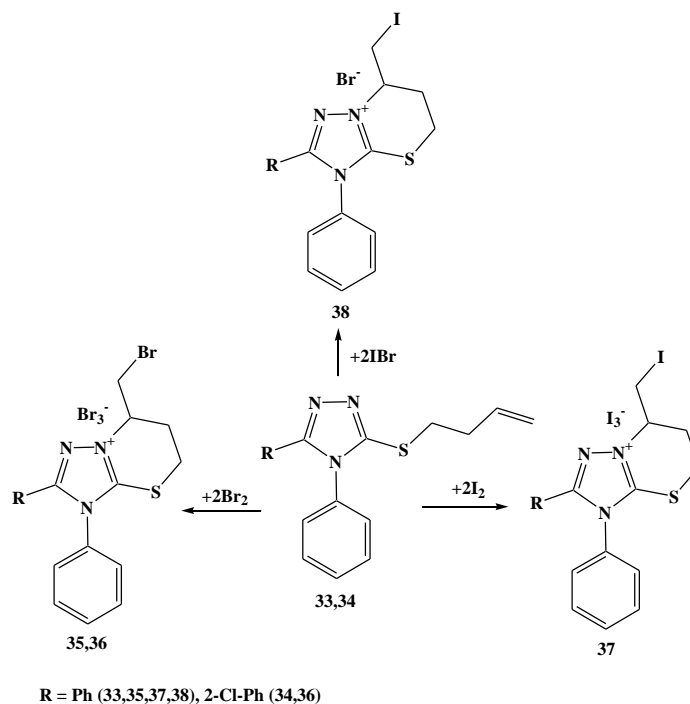
Тому, враховуючи значно меншу затратність другого методу (менші витрати комп'ютерного часу) та більшу точність, можна рекомендувати і подальше використання методу фронтальних орбіталей для вивчення перебігу іонних реакцій електрофільної циклізації гетероциклічних сполук.

Таким чином, введення замісника в друге положення пропенільного фрагменту спричинює зміну регіо-направленості електрофільної гетероциклізації, яка призводить до анелювання п'ятичленного тіазолінового циклу.

#### **2.1.4. Дослідження електрофільної гетероциклізації бут-3-ен-1-ільних тіопохідних 1,2,4-триазол-3-тіолу [155,159,160]**

При подальшому дослідженні впливу природи алкенільного замісника на регіохімію електрофільної гетероциклізації було змінено локалізацію подвійного зв'язку. Було вперше синтезовано бут-3-ен-1-ільні похідні 1,2,4-триазол-3-тіолу **33,34** і проведено їх електрофільну гетероциклізацію галогенами (схема 2.12). Відмічено специфічну регіонаправленість циклізації з утворенням продуктів конденсації триазольного ядра з шестичленным циклом **35-38**.

Анелювання насиченого тіазинового циклу в конденсованих солях **35-38** було підтверджено спектрально. Так, в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  циклізованих продуктів відсутні сигнали бутенільного фрагменту, а саме протони біля  $sp^2$ -гібризованого карбону – дублет триплетів при 5.79 м.ч. та мультиплет при 4.98-5.14 м.ч. (рис. 2.20).



Натомість в продукті йодування **37** спостерігаються сигнали протону анельованого тіазинового циклу в діапазоні – мультиплети при 2.16-2.24 м.ч., 3.18-3.24 м.ч., 4.16-4.26 м.ч., 4.43-4.52 м.ч., 5.03-5.11 м.ч. та протонів екзоциклічної галогенметильної групи – при 3.36-3.42 м.ч. та 3.91-4.00 м.ч. (Рис. 2.21).

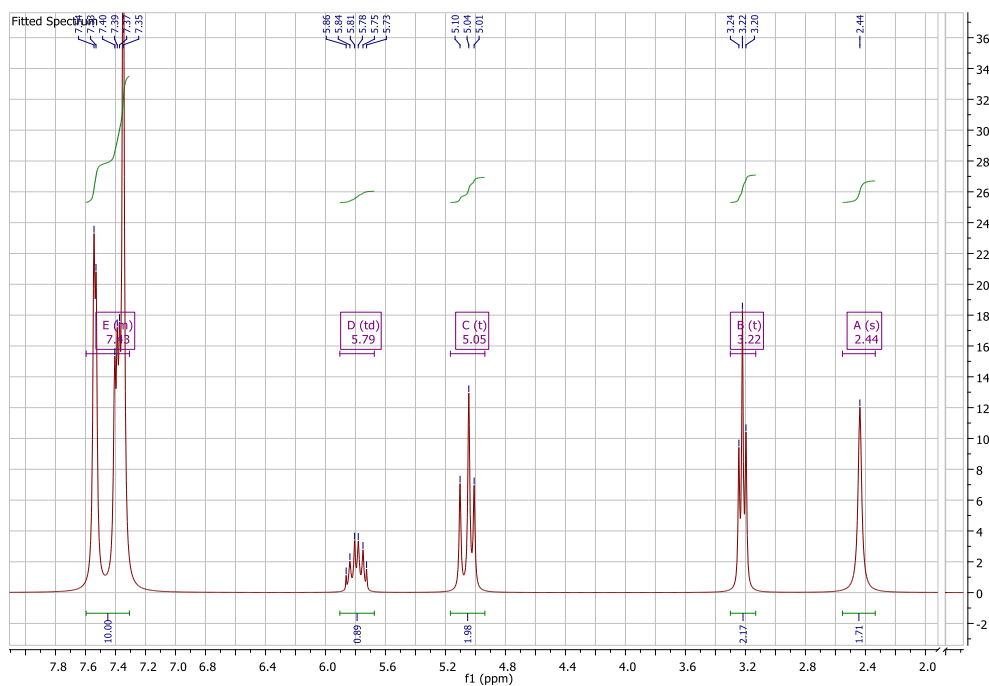


Рис. 2.20 Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  сполуки **33**.

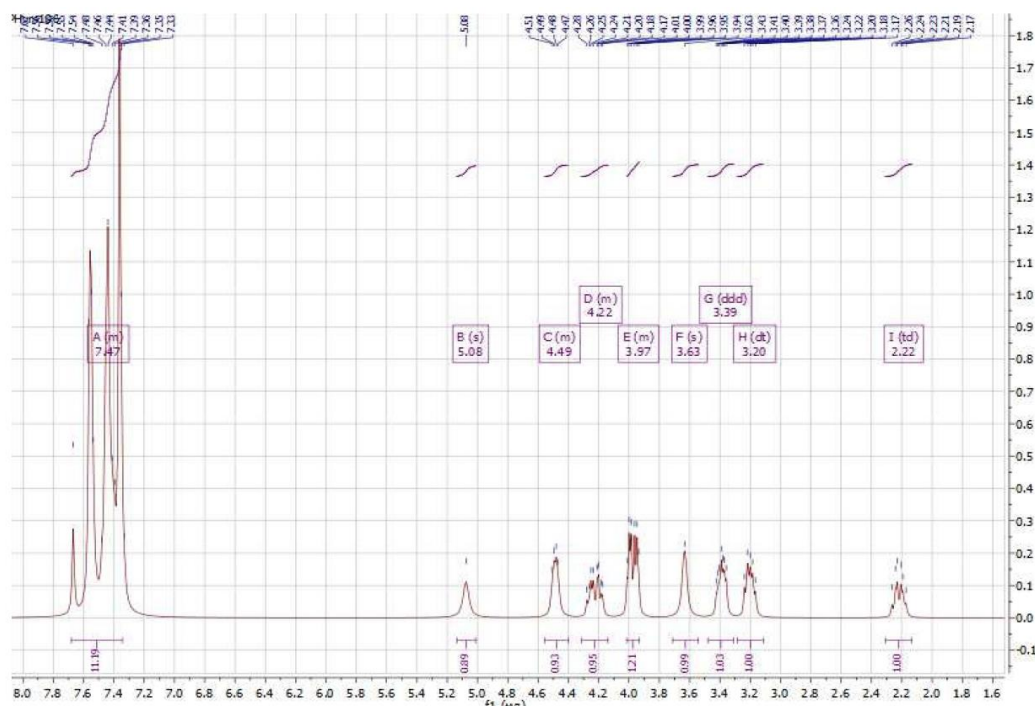


Рис. 2.21 Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  сполуки **37**.

При аналізі спектру ЯМР  $^{13}\text{C}$  продукту йодування **37** (рис. 2.22) було відмічено сильнопольний сигнал карбону ендоциклічної метиленової групи при 31.7 м.ч. та близькі сигнали вузлового карбону й карбону триазольного ядра при 153.2 м.ч та 154.8 м.ч. відповідно – що надійно підтверджує анелювання тіазинового циклу до триазолу.

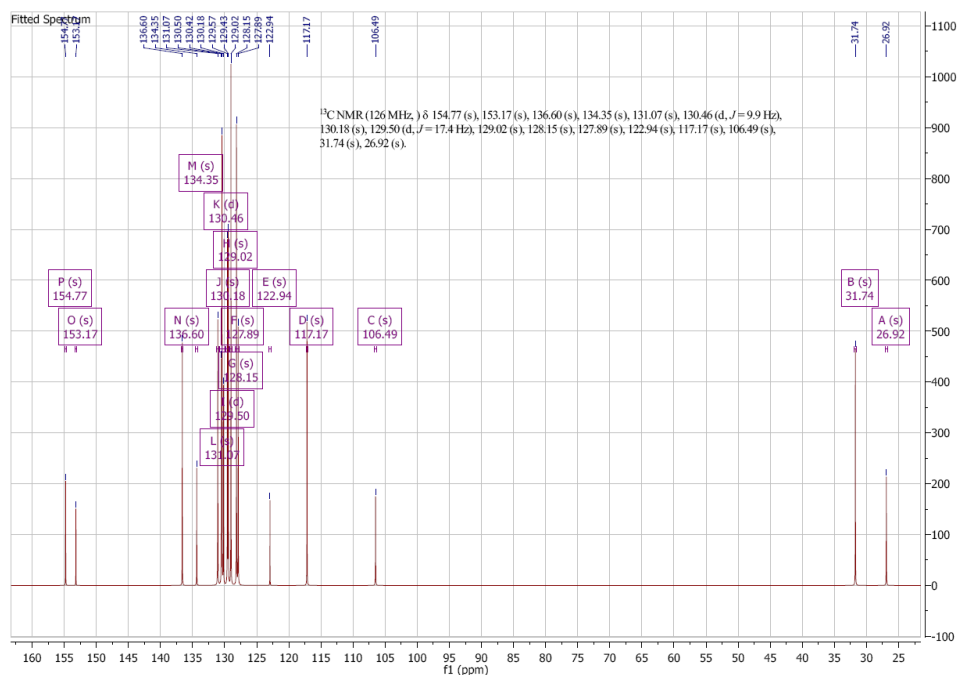


Рис. 2.22 Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  сполуки **37**.

Для чіткого встановлення будови отриманих продуктів нами було проведено теоретичні розрахунки стійкості можливих продуктів циклізації. Тобто, для встановлення, який продукт є більш енергетично вигідним, нами було проведено квантово-хімічне дослідження.

$$E_{\text{TOTAL}} = E_{\text{DFT}} + G_{\text{CORR}} + E_{\text{COSMO}} + E_{\text{D3}};$$

Як видно з таблиці 2.6, при різних теоретичних методах, шестичленний цикл є більш термодинамічно стабільним на 2.72–3.29 ккал/моль. Враховуючи ці величини, згідно з розподілом Больцмана, ізомер **2** може утворюватися в слідовій кількості 0.4-1.0%, що було підтверджено даними експерименту.

Таблиця 2.6

**Розраховані енергетичні характеристики розглянутих систем А та В.**

**$E_{\text{DFT}}$  параметр приведено в атомних одиницях, всі інші у ккал/моль**

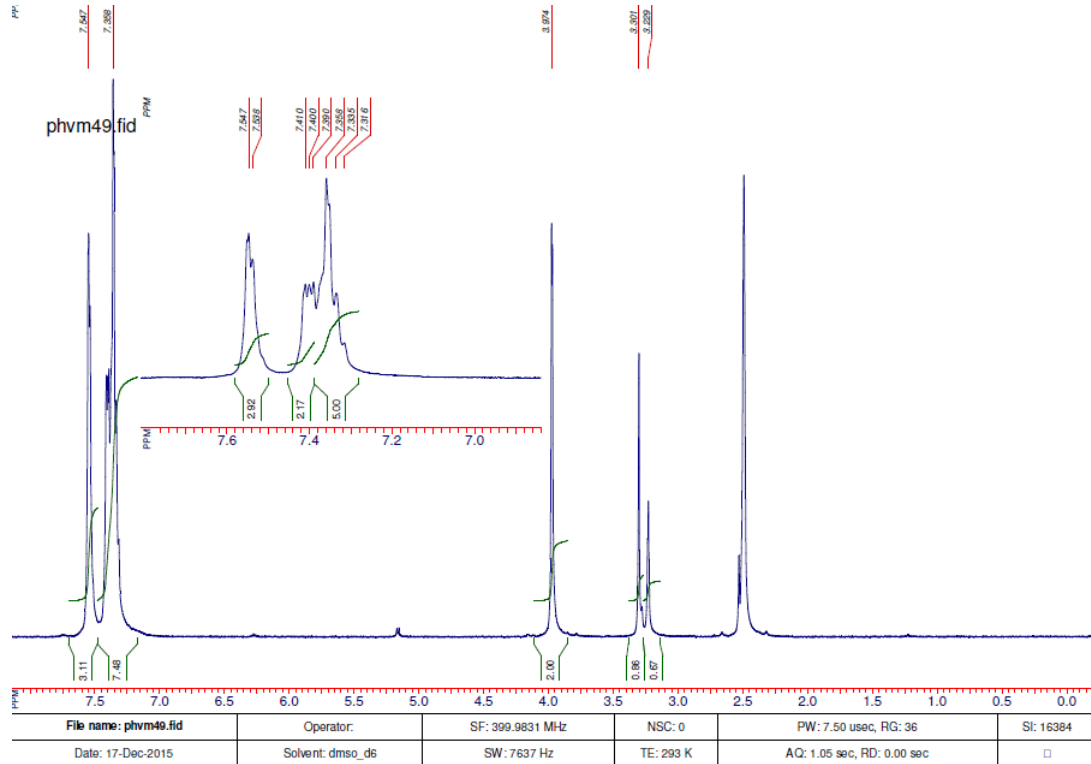
	<b>Енергія</b>	<b>А</b>	<b>В</b>	<b>Різниця</b>
	$G_{\text{CORR}}$	162.38	162.41	-0.02
PBE	$E_{\text{DFT}}$	-3831.11	-3831.10	0.00
	$E_{\text{COSMO}}$	-48.85	-48.55	-0.30
	$E_{\text{D3}}$	-37.38	-37.51	0.13
	<b><math>E_{\text{TOTAL}}</math></b>	<b>-2403980.09</b>	<b>-2403976.80</b>	<b>-3.29</b>
PBE0	$E_{\text{DFT}}$	-3824.35	-3824.34	0.00
	$E_{\text{COSMO}}$	-48.93	-48.54	-0.39
	$E_{\text{D3}}$	-33.52	-33.69	0.17
	<b><math>E_{\text{TOTAL}}</math></b>	<b>-2399734.90</b>	<b>-2399731.94</b>	<b>-2.96</b>
B3LYP	$E_{\text{DFT}}$	-3827.21	-3827.21	0.00
	$E_{\text{COSMO}}$	-47.80	-47.33	-0.47
	$E_{\text{D3}}$	-63.38	-63.64	0.27
	<b><math>E_{\text{TOTAL}}</math></b>	<b>-2401561.43</b>	<b>-2401558.71</b>	<b>-2.72</b>

В якості досліджуваних об'єктів розглядалися катіони з шести- (А) або семичленним циклом (В). Оптимізацію геометрії проводили методом DFT PBE/6-311G\*\*. Для підтвердження одержання справжніх мінімумів, для отриманих геометрій розраховувався Гауссіан – він не містив уявних частот. Повну енергію системи з урахуванням термодинамічної поправки на вільну енергію Гіббса при 293 К розраховували за рівнянням:

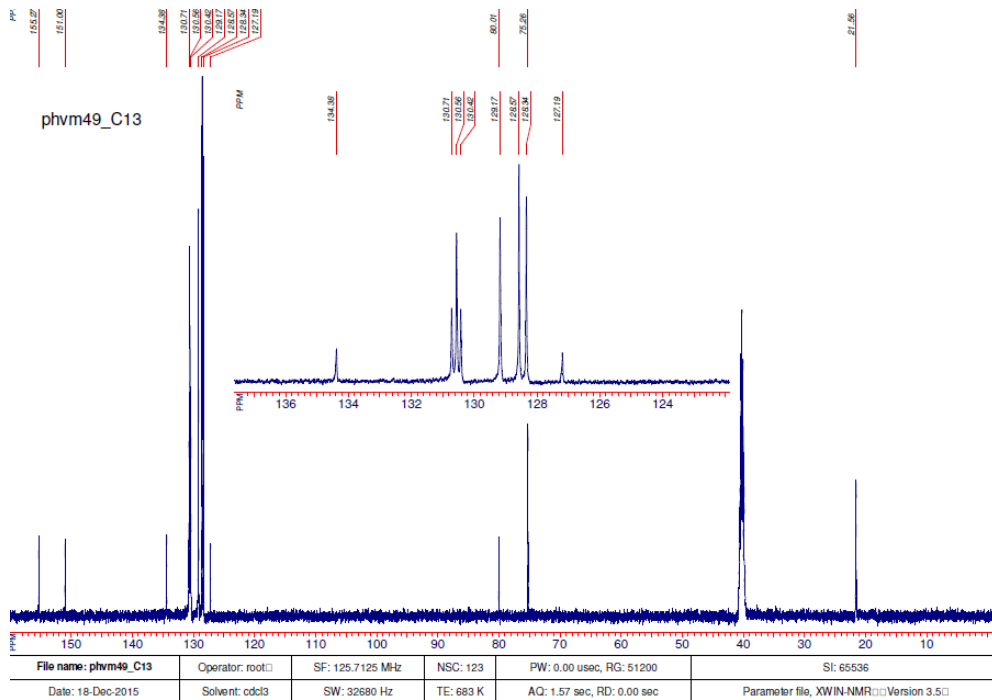
### 2.1.5. Дослідження електрофільної гетероциклізації пропаргільних тіопохідних 1,2,4-триазол-3-тіолу [155,161,162]

Для з'ясування впливу ступеня ненасиченості S-замісника на регіонаправленість процесу електрофільної гетероциклізації було синтезовано раніше неописані 3-пропаргілтіо-1,2,4-триазоли **39-41**. Слід відзначити, що цільові продукти електрофільної циклізації зазначених тіоетерів є цікавими в плані вивчення стереохімії проходження процесу.

Так, у спектрі ЯМР  $^1\text{H}$  сполуки **39** проявляються характерні сигнали пропаргільної групи: спостерігаються синглети при 3.23, 3.30 м.ч. – метиленовим протонам та синглет при 3.97 – протон термінальної метінової групи пропаргільного фрагменту, що разом із сигналами фенільних замісників в області 7.3-7.6 м.ч. підтверджує запропоновану структуру (Рис. 2.23).

Рис. 2.23 Спектр ПМР сполуки **39**.

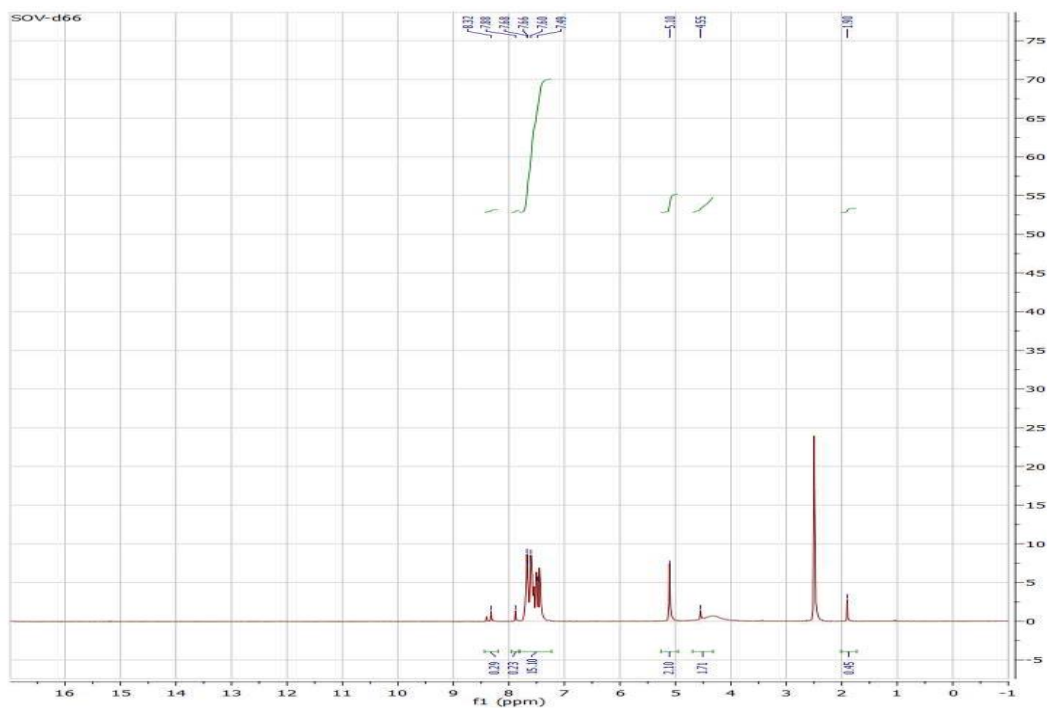
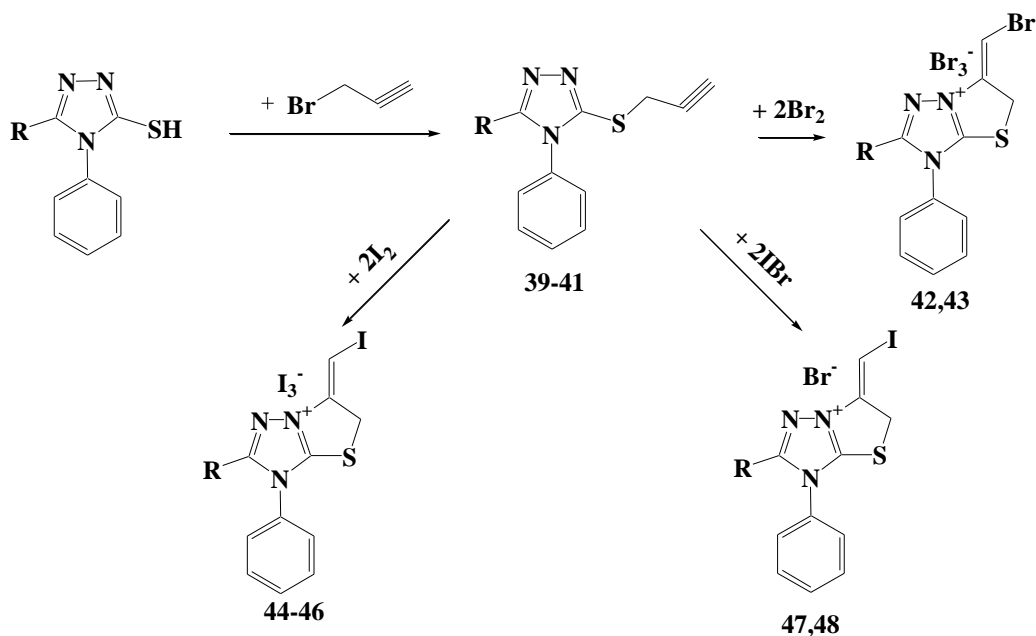
В спектрі ЯМР  $^{13}\text{C}$  тіоетеру **39** було знайдено сигнали метінових Карбонів при 75 м.ч. і 80 м.ч. , Карбону метиленової групи при 21 м.ч. , Карбони фенільних замісників в області 127-134 м.ч. , а також Карбони триазольного циклу при 151 м.ч. та 155 м.ч. (рис. 2.24).

Рис. 2.24 Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР сполуки **39**.



При циклізації галогенами вихідних тіоетерів **39-41** було отримано конденсовані сполуки **42-48** – продукти регіоспецифічного анелювання тiazолінового циклу (Схема 2.13).

Схема 2.13

Рис. 2.25 Спектр ПМР сполуки **42**.

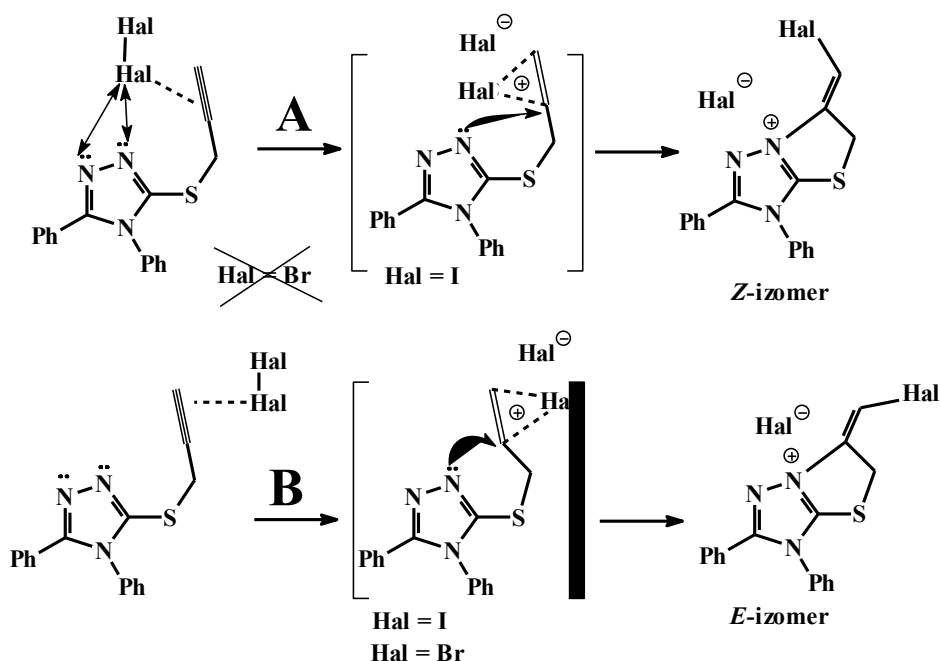
Так, в спектрі ЯМР  $^1\text{H}$  броміду **42** зникають сигнали протонів пропаргільного фрагменту вихідного тіоетеру, натомість сигнал протону

бромометиленової групи в області 4,45-4,55 м.ч., сигнал ендоциклічної метильної групи при 4,9-5.1 м.ч. підтверджують замикання тiazолінового циклу (рис. 2.25).

Також слід відзначити, що процес галогенування відбувається з різною стерео-селективністю утворення просторових *E,Z*-ізомерів. Так, за співвідношенням сигналів метиленових протонів тiazолінового циклу у спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  можна стверджувати, що найбільш стереоселективним є бромовання (вище 90% для *E*-ізомеру), і майже не стереоселективним є йодування, яке призводить до утворення практично рівних кількостей стереоізомерів. Стереоселективність йодобромовання є на рівні 70% для *E*-ізомеру.

Цей неочікуваний факт вищої стереоселективності бромовання в порівнянні із йодуванням може бути пояснений механізмом галогенування, описаним в схемі 2.14.

Схема 2.14



На першій стадії галогенування в процесі  $\pi$ -комплексу можливими є два шляхи атаки галогену кратного зв'язку. Шлях **A** є не підходящим у

випадку бромю, так як цей галоген має високу електронегативність, в результаті чого буде відштовхуватись від атомів електроно-акцепторних нітрогену триазольного циклу. Ось чому, шлях **В** є більш прийнятний для напрямку електрофільної дії бромю. З іншого боку йод має значно меншу електронегативність (в порівнянні з бромом), що спричинює можливість його електрофільної атаки як по шляху **А**, так і по шляху **В** – і як результат, експериментально було зафіксовано неселективне утворення суміші стереоізомерів при дії йоду на тіоетер **39**.

Надійним доказом утворення *E*-ізомеру продукту циклізації є гетероядерна кореляція та структурне дослідження монокристалу сполуки **42**. Так, РСД дослідження триброміду **42** повністю підтверджує утворення саме *E*-ізомеру (рис. 2.26).

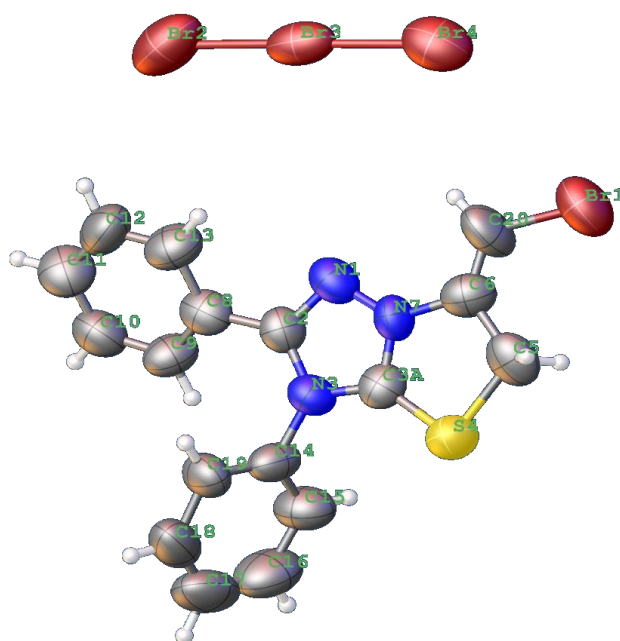
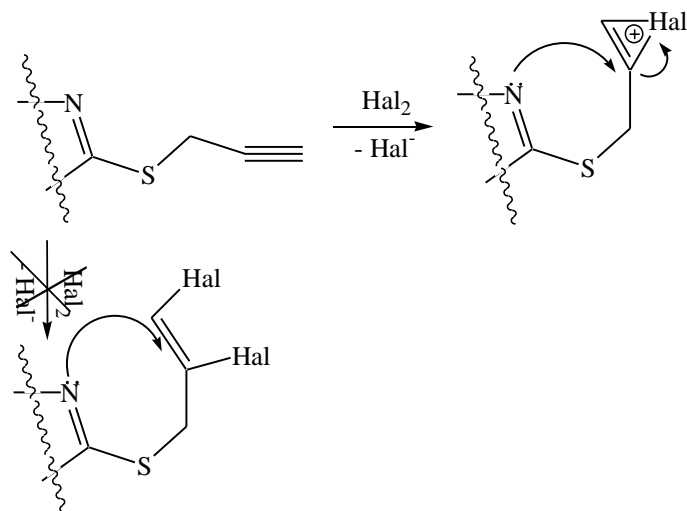


Рис. 2.26 РСД для сполуки **42**.

Також можна констатувати, що утворення конденсованої солі **42** як єдиного продукту бромювання говорить, що із двох відомих в літературі альтернативних механізмів замикання циклу при галогенуванні (схема 2.15) реалізується саме механізм класичної електрофільної циклізації через онієві

іони, а не механізм приєднання-відщеплення галогену, оскільки розрив  $Csp^2$ -Br зв'язку на кінцевій стадії є мало імовірним.

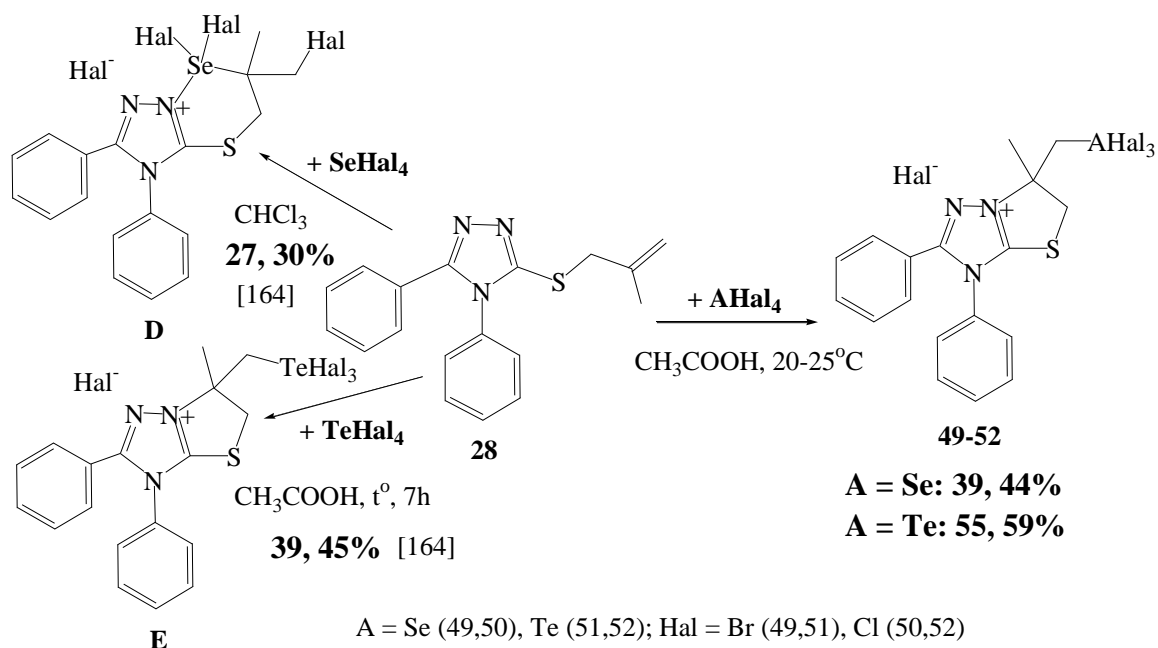
Схема 2.15



### 2.1.6. Апробація розробленої методики електрофільної галогетероциклізації ненасичених тіопохідних 1,2,4-тріазол-3-тіолу для інших електрофільних реагентів. [150,154,155,157,158,161,162]

Нами було здійснено апробацію, розробленої методики галоциклізації для інших електрофільних реагентів, а саме: тетрагалогенідахів телуру й селену. Так, авторами [164] описано циклізацію тіоестеру **28** при дії вищезазначених електрофільних реагентів, які отримували безпосередньо в реакційній суміші із діоксиду селену (чи телуру) та відповідної гідрогенгалогенідної кислоти (схема 2.16). У випадку дії тетрагалогенідів селену в хлороформі авторами було відмічено анелювання шестичленного селенотіазинового циклу **D**, а при дії тетрагалогенідів телуру в оцтовій кислоті при 7-годинному нагріванні зафіксовано утворення телуровмісних тіазолотриазолів **E**.

Схема 2.16



Слід відзначити, що у випадку електрофільної циклізації 2-метилпроп-2-енільного тіоетеру **28** тетрагалогенідами селену й телуру за розробленою нами методикою галогенування – в усіх випадках ми отримали конденсовані тіазолінотриазоли **49-52** (Схема 2.16) [150, 157], структура яких підтверджена комплексом спектральних методів; також слід відзначити зростання виходу цільових продуктів до 15 % та уникнення довготривалого нагрівання й використання хлороформу (як розчинника), що відповідає вимогам зеленої хімії [150].

Цікавим виявився факт росту виходу продукту циклізації тетрахлоридом селену **50** при зменшенні концентрації стартового розчину тіоетеру **28**. При використанні класичної 1.5% концентрації було відмічено часткове осмолення реакційної суміші навіть при дуже інтенсивному перемішуванні – вихід солі **50** склав 24%; при використанні ж 0.9% концентрації (як при бромованні тіоетеру **28**) – вихід солі **50** склав 39%, а при розведенні стартового розчину до 0.6% – вихід солі **50** зафіксовано на рівні 46%. Подальше зниження концентрації не призводило до суттєвого росту виходу продукту циклізації.

При аналізі спектральних даних ПМР для усіх продуктів спостерігається класична картина спін-спінової взаємодії в спіновій системі  $A_2BX_2$  (хімічний зсув сигналів одержаних нами продуктів практично відповідає описаним [164]), яка є характерна як для структури з анелюваним шести-членним циклом **D**, так і для структури тiazолотриазолу **E**. Цей факт однозначно підтверджує анелювання додаткового циклу, але не несе однозначної інформації про природу останнього. Ось чому, дані ПМР не можуть бути використані для надійного встановлення структури продуктів **49-52**. Саме з цих міркувань нами було більш ретельно спектрально досліджено отримані продукти.

Зокрема, в спектрі ЯМР  $^{13}C$  сполуки **51** (рис 2.27) спостерігаються сигнали атома карбону тiazолінової метиленової групи при 40 м.ч. (таке слабкопольне розміщення сигналу можна пояснити сильним екрануванням позитивно зарядженого атому Нітрогену).

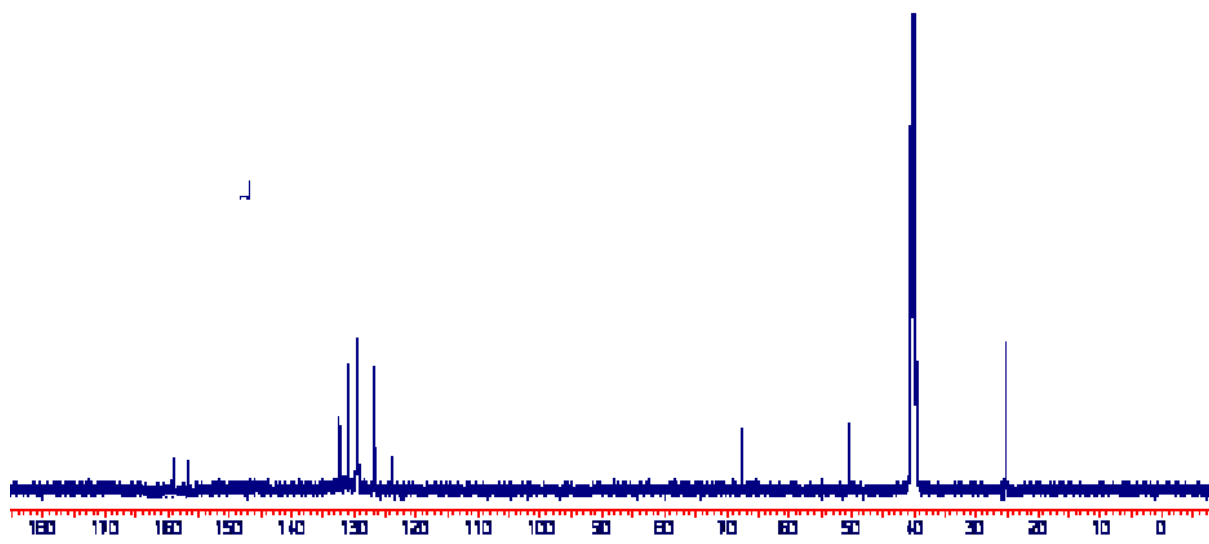


Рис. 2.27 Спектр ЯМР  $^{13}C$  сполуки **51**.

Сигнали ж атомів карбону в тiazольному циклі при 157 м.ч., а також вузлового атома карбону при 159 м.ч. практично співпадають з аналогічними в продукті бромовання **30** (продукт анелювання тiazольного циклу), що дає змогу стверджувати про анелювання такого ж п'ятичленного циклу як при бромованні, так й при галогенохалькогалогенуванні тіоетеру **28**.

Аналогічні закономірності було відмічено і в спектрі ЯМР  $^{13}\text{C}$  сполуки **50** (продукту взаємодії тіоестеру **28** із тетрахлоридом селену).

Ще одним доказом приписаної нами структури для сполуки **50** є сигнал атома Селену в спектрі ЯМР  $^{77}\text{Se}$  (рис. 2.28) при 654 м.ч., тобто в значно слабшому полі, ніж для конденсованих сполук, що містять циклічний атом селену [165].

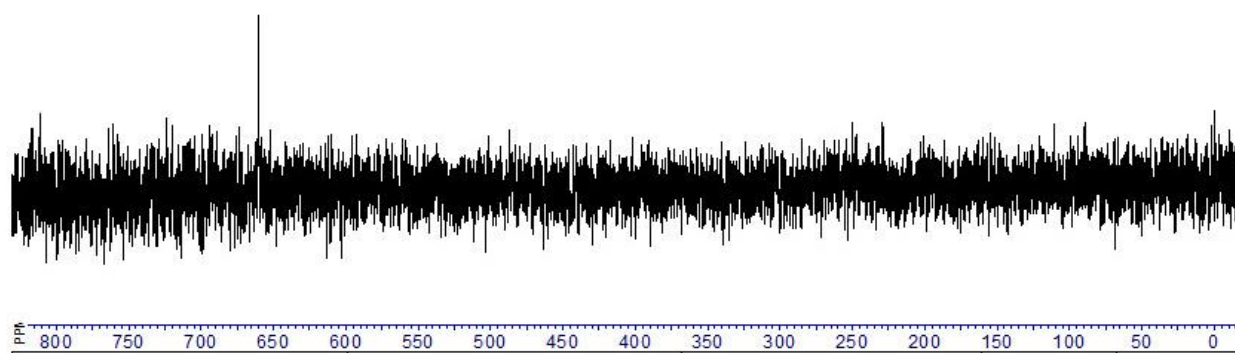


Рис. 2.28 Спектр ЯМР  $^{77}\text{Se}$  сполуки **50**.

Для підтвердження структури продуктів галогенохалькогенгетероциклізації **49-52** було проведено експеримент по гетероядерній кореляції методом НМҚС та НМВС для солі **50**. На рис. 2.29 наведено відповідні двовимірні спектри, а в таблиці 2.7 наведено положення крос-піків для анельованого тiazолінового фрагменту.

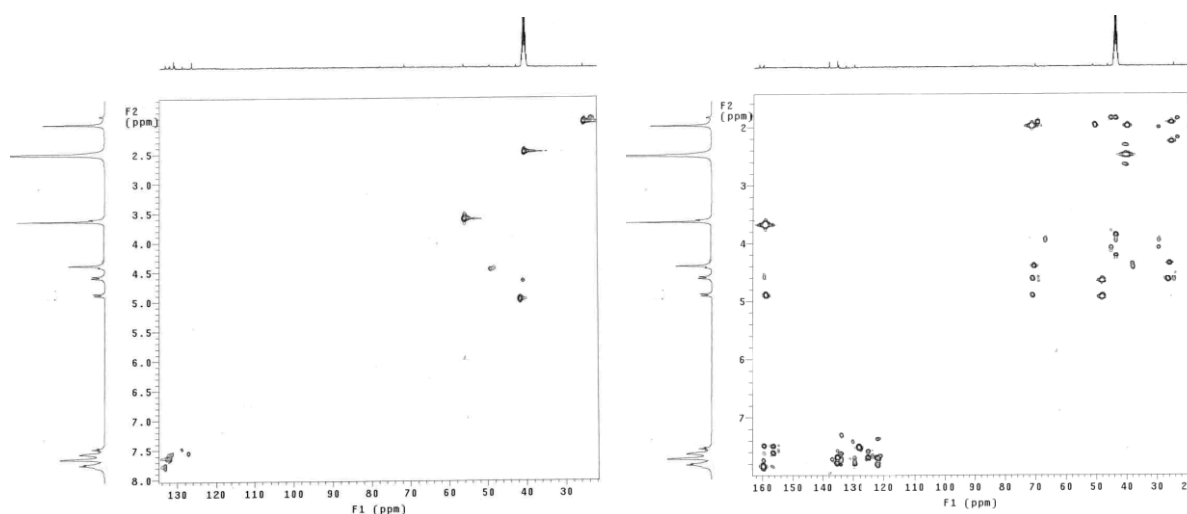


Рис. 2.29 НМҚС, НМВС спектри гетероядерної магнітної кореляції в сполуці **50**

Зокрема, в спектрі гетероядерної магнітної кореляції НМВС для сполуки **50** відмічено кореляції сильної інтенсивності між сигналом протонів

екзоциклічної метиленової групи при 4.35 м.ч. та карбоновим сигналом ендоциклічної метиленової групи при 40.4 м.ч., а також між метиленовими циклічними протонами при 4.59 м.ч. й 4.90 м.ч. та карбоновим сигналом трибромоселенометильної групи при 49.3 м.ч. – що є надійним доказом анелювання саме тіазолінового циклу, так як при анелюванні шестичленного циклу вищезазначені взаємодії були б відсутні.

Таблиця 2.7

**Гетероядерні  $^1\text{H}$ – $^{13}\text{C}$  кореляції для анелюваного тіазолінового фрагменту сполуки 50**

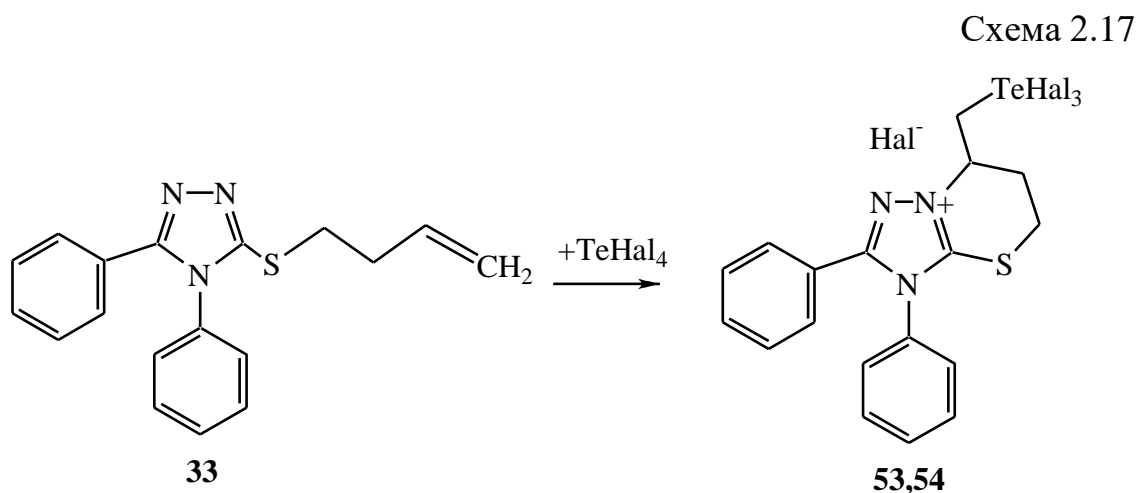
$^1\text{H}$ сигнал, $\delta$ , м.ч.	Положення кроспиків	
	HMQC	HMBC
4.90	40.4	159.5; 70.9; 49.3
4.59	40.4	159.5с; 70.9; 49.3; 25.2
4.35	49.3	70.9; 40.4; 25.2
2.02	25.2	70.9; 49.3; 40.4

Таким чином, в процесі дослідження електрофільної гетероциклізації металільних тіоетерів 4,5-дизаміщених 1,2,4-триазолів **28,29** нами встановлена регіоспецифічність анелювання тіазолінового циклу з утворенням солей тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолій-7 галогенідів **30-32,49-52** не залежно від природи розчинника та природи електрофільного реагенту. Також підтверджено ефективність розробленої нами методики електрофільної гетероциклізації: сильно полярний розчинник (нами використано льодяну оцтову кислоту), кімнатна температура, постійне інтенсивне перемішування та низькі концентрації реагуючих компонентів.

Продовжуючи дослідження впливу цих електрофілів на регіонаправленість реакції, нами проведено електрофільну гетероциклізацію



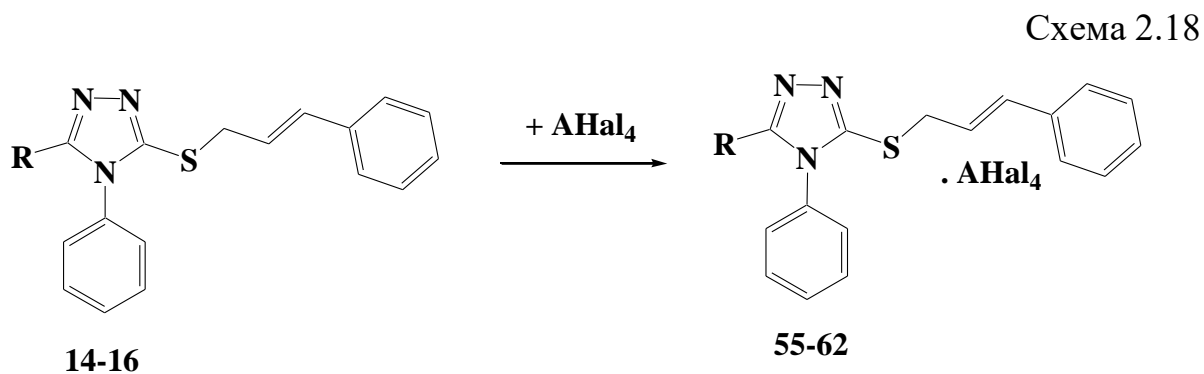
тетрагалогенідами телуру бут-3-ен-1-ільного тіоетеру 1,2,4-триазол-3-тіолу **33**. В результаті було також відмічено аналогічну до галогенування регіонаправленість циклізації з утворенням продуктів конденсації триазольного ядра з шестичленним циклом **53,54** (схема 2.17).



Hal = Cl (53), Br (54)

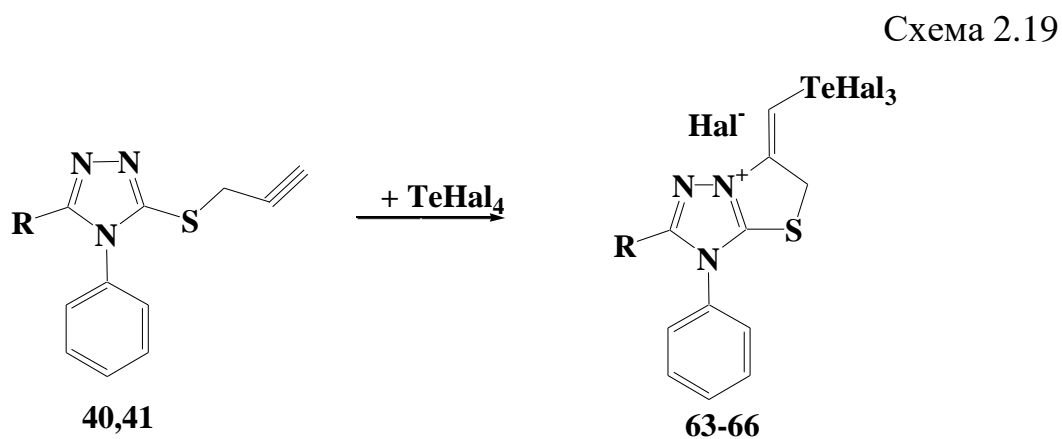
Анелювання насиченого тіазинового циклу в конденсованих солях **53,54** було підтверджено спектрально.

На відміну від галогенів, дія тетрагалогенідів селену й телуру на циннамільні тіоетери **14-16** не призводить до анелювання додаткового гетероциклу (схема 2.18). В умовах нашого експерименту було виділено аддукти складу 1:1 (за даними елементного аналізу) жовтого кольору, які мали спектральні характеристики практично ідентичні до вихідних тіоетерів **14-16**, що дає підставу приписати отриманим сполукам **55-62** структуру молекулярних комплексів [150, 154]. Цей факт можна пояснити сумісним дезактивуючим впливом стеричного фактору як циннамільного замісника, так і слабшою електрофільністю тетрагалогенідів селену і телуру у порівнянні з галогенами. Слід відзначити, що нагрівання сполук **55-62** протягом 7 годин на водяній бані не призвело до їх циклізації – були виділені вихідні комплекси.



**R** = Ph (14,55-58); 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (16,59-62); Se (55,56,59,60), Te (57,58,61,62);  
**Hal** = Br (55,57,59,61), Cl (56,58,60,62)

Також нами досліджена взаємодія пропаргільних тіоетерів **40,41** з тетрагалогенідами телуру [155,161,162] (схема 2.19).



**R** = 4-Br-Ph (40,63,65); Ph-CH<sub>2</sub> (41,64,66); **Hal** = Cl (63,64); Br (65,66)

На основі спектрального аналізу (рис. 2.30) доведено, що гетероциклізація відбувається регіоселективно з утворенням аналогічних до галогенування продуктів циклізації **63-66**.

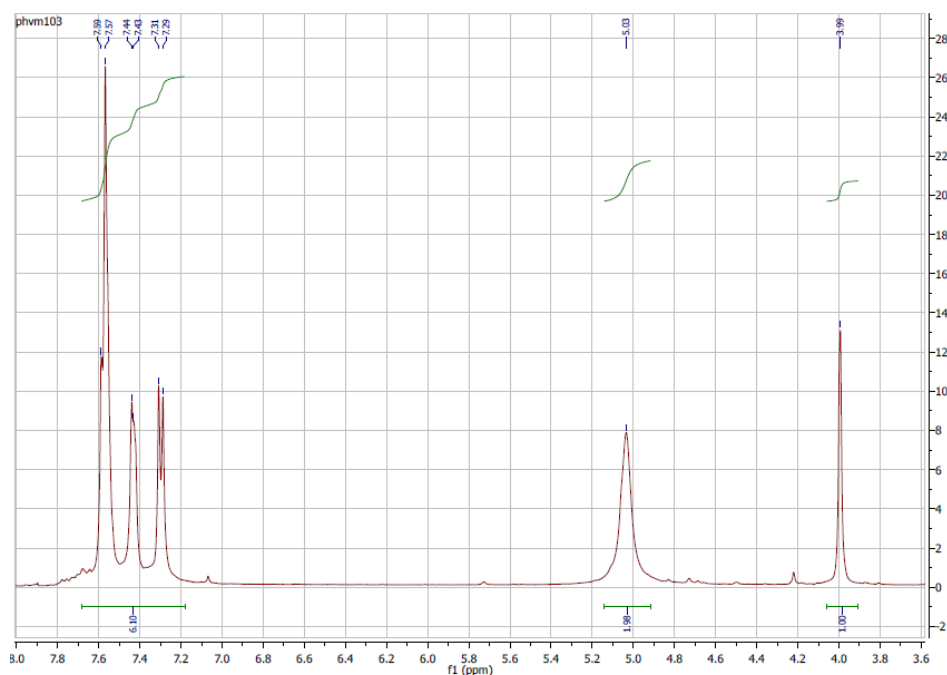


Рис. 2.30 Спектр ПМР сполуки **63**.

Таким чином, можна константувати, що розроблена нами методика галогенування є ефективною також і в випадку реакції з електрофілами іншої природу. Також встановлено, що природу електрофільного реагенту не впливає на регіонаправленість електрофільної гетероциклізації.

## 2.2. Спектральні дослідження продуктів електрофільної гетероциклізації алкенільних тіопохідних 1,2,4-триазол-3-тіолу

При аналізі спектральних даних ЯМР  $^{13}\text{C}$  отриманих продуктів електрофільної циклізації алкенільних тіоетерів нами було знайдено реперні закономірності, які дозволяють надійно визначати структуру останніх. Зокрема, в  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектрах продуктів циклізації спостерігається зміщення сигналів карбонів триазольного циклу в більш сильне поле при анелюванні тіазинового циклу в порівнянні з утворенням тіазольного ядра (таблиця 2.8). Також відмічено зростання відстані між цими сигналами у випадку анелювання 5-членного циклу. Характеристичними є сигнали в спектрі ЯМР  $^{13}\text{C}$  циклічної тіо-метиленової групи: при анелюванні 6-членного циклу

сигнал карбону SCH<sub>2</sub> групи спостерігається в більш сильній області, ніж у випадку анелювання 5-членного циклу.

Таблиця 2.8

**Експериментальні дані реперних сигналів спектрів ЯМР <sup>13</sup>C продуктів електрофільної циклізації**

Сполука	Карбон тразольного циклу	Вузловий атом карбону	Карбон ендочиклічної метиленової групи
<b>Продукти анелювання тіазолінового циклу</b>			
<b>8</b>	157.2	159.9	36.9
<b>30</b>	157.5	160.1	37.9
<b>49</b>	156.7	159.5	40.4
<b>51</b>	157.0	159.2	40.0
<b>Продукти анелювання тіазинового циклу</b>			
<b>17</b>	151.3	152.4	31.8
<b>18</b>	151.9	152.6	34.0
<b>20</b>	151.8	152.4	33.5
<b>21</b>	151.4	151.8	33.0
<b>22</b>	152.6	153.7	32.1
<b>24</b>	152.6	153.8	32.4
<b>38</b>	153.2	154.8	31.7
<b>53</b>	152.4	152.8	31.7
<b>54</b>	154.2	154.7	31.8

Таким чином, в результаті спектрального аналізу продуктів електрофільної циклізації алкенільних тіоетерів експериментально встановлені реперні закономірності, які можуть бути використані для надійного встановлення будови продуктів циклізації. А саме:

1. При аелюванні 5-членного гетероциклу в спектрі ЯМР  $^{13}\text{C}$  характерними є: сигнал ендциклічного карбону метиленової групи при 37-40 м.ч.; сигнал карбону триазольного циклу при 157-158 м.ч.; сигнал вузлового карбону при 159-160 м.ч., причому різниця між хімічними зсувами двох останніх сигналів має бути на рівні 3 м.ч.

2. При аелюванні 6-членного гетероциклу в спектрі ЯМР  $^{13}\text{C}$  усі реперні сигнали зміщуються в більш сильну область на 6-9 м.ч.: сигнал ендциклічного карбону метиленової групи зсувається в область 32-34 м.ч.; сигнал карбону триазольного циклу при 151-153 м.ч.; сигнал вузлового карбону при 152-154 м.ч., причому різниця між хімічними зсувами двох останніх сигналів суттєво зменшується до 1 м.ч.

### 2.3. Хімічні властивості конденсованих триазолієвих солей. [163]

Вивчено хімічні властивості отриманих конденсованих солей симетричного триазолу. Реакційну здатність синтезованих тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолій галогенідів досліджували комбінуванням як теоретичних, так й експериментальних підходів.

Більшість літературних джерел по хімічним властивостям конденсованим гетероциклічним солям містять інформацію про реакцію перетворення аніону [97, 99, 100, 143, 166] і лише окремі описують розкриття насиченого гетероциклу при дії нуклеофілу на моногалогеніди, причому характер даних є суперечливий: утворення малих циклів [167-169], утворення насичених полі-функціональних похідних гетероциклів [169-172] чи утворення ненасичених функціональних похідних [99, 121, 147, 148, 173-176] – що, імовірно, пов'язано з високою реакційною здатністю продуктів розкриття аелюваного циклу, яка знижує селективність реакції.

З огляду на це, саме триброміди **3** та **30** були використані в якості модельних (рис. 2.31) сполук з метою підвищення селективності введенням в реакцію окисника (молекулярний бром, що входить до аніону).

На початковому етапі вивчення хімічних властивостей одержаних нами конденсованих солей було теоретично змодельовано реакційну здатність останніх. Початкові геометрії катіонів **3** і **30** були попередньо оптимізовані з використанням напівемпіричного підходу PM7. Наступний кроком стала переоптимізація геометрій **3** і **30** з DFT PBE/6-311G (d, p). Таблиця 2.9 показує порівняння обраних зв'язків оптимізованих геометрій катіонів **3** і **30** із подібними експериментальними даними. Більшість розрахованих параметрів добре узгоджуються з експериментальними параметрами і лежать в межах одиничних стандартних відхилень. Єдиним винятком є зв'язок C33-C34, де DFT обчислена довжина трохи переоцінена в порівнянні з діапазоном варіабельності експериментальної довжини зв'язку (таблиця 2.9). Цю невідповідність можна пояснити тим, що жодна із представлених експериментальних геометрій не містить фрагмент з набором зв'язків хімічно і структурно еквівалентним до N4<sup>+</sup>-C33-C34.

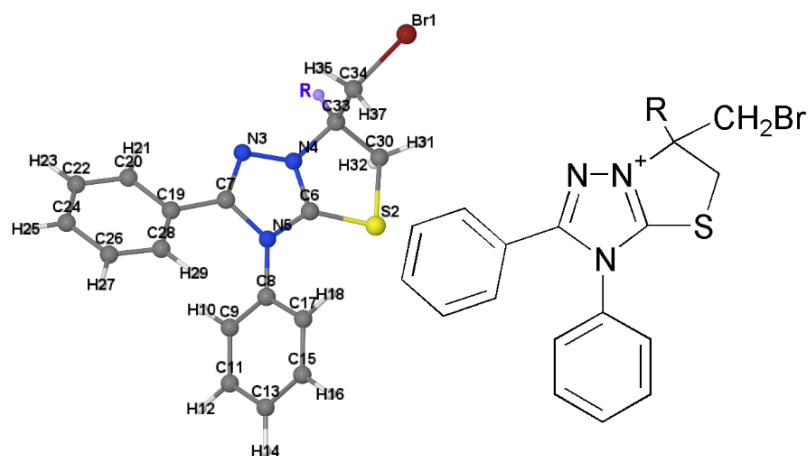


Рис. 2.31 Загальний вид оптимізованих катіонів **3** і **30**

Таблиця 2.9

Обрані довжини зв'язків геометрій катіонів **3** та **30** за PBE/6-311G(d,p) і схожі експериментальні дані (в Å)

Зв'язок	Катіон 3/ Катіон 30	Експ.	Зв'язок	Катіон 3/ Катіон 30	Експ.	Зв'язок	Катіон 3/ Катіон 30	Експ.
N3-N4	1.359/ 1.358	1.341(8)[161] 1.395(5)[128] 1.398(3)*	N4- C33	1.475/ 1.490	1.470(8)[161] 1.451(6)[128]	N5-C7	1.420/ 1.419	1.372(9)[161] 1.375(3)*
N3-C7	1.328/ 1.328	1.333(8)[161] 1.284(6)[128] 1.299(3)*	N5-C6	1.355/ 1.356	1.315(8)[161] 1.377(5)[128] 1.366(3)*	C33- C34	1.532/ 1.545	1.509(8)[128] 1.501(5)*
N4-C6	1.338/ 1.336	1.323(9)[161] 1.335(5)[128] 1.298(4)*	S2-C6	1.720/ 1.720	1.680(6)[161] 1.738(5)[128] 1.744(2)*	Br1- C34	1.962/ 1.963	1.961(5)[128] 1.914(4)*

Примітка: \* - дані для сполуки **71**.

Функція Фукуї та молекулярний електростатичний потенціал – дескриптори реактивності, що можуть пояснити регіоселективність реакції. Хвильова функція для створення та аналізу дескрипторів реактивності була сформована на рівні B3LYP/6-311G (d, p).

В таблиці 2.10 показані індекси реакційної здатності конденсованої функції Фукуї (CFF) для нуклеофільної атаки катіонів **3** і **30**. Як видно з таблиці 2.10, найбільш реакційно здатним атомом для обох катіонів є С6. Також слід зазначити, що реакційна здатність атомів спадає в ряду S2> N5> C7. Менш правдоподібною є атака на *пара*-Карбон у фенільному кільці C19-N29. Навіть менш ймовірним є заміщення атома Br1 на нуклеофіл. Ці дані

надійно свідчать про розрив S2-C6 тіазолінового зв'язку під дією нуклеофілів.

Таблиця 2.10

**СFF індекси реакційної здатності для нуклеофільної атаки катіонів 3 та 30, розраховані за NPA частковими зарядами на рівні B3LYP/6-311G(d,p)**

Атом	1	2	Атом	1	2	Атом	1	2	Атом	1	2
<b>Br1</b>	0.069	0.067	C11	0.012	0.013	H21	0.013	0.013	H31	0.020	0.019
<b>S2</b>	0.103	0.098	H12	0.021	0.021	C22	0.016	0.016	H32	0.017	0.015
<b>N3</b>	0.039	0.041	C13	0.060	0.060	H23	0.023	0.023	C33	-0.004	-0.001
<b>N4</b>	0.018	0.016	H14	0.022	0.022	C24	0.073	0.075	C34	-0.013	-0.012
<b>N5</b>	0.053	0.051	C15	0.018	0.017	H25	0.023	0.023	H35	0.008	0.008
<b>C6</b>	0.133	0.128	H16	0.021	0.021	C26	0.009	0.009	X*	0.020	-0.004
<b>C7</b>	0.076	0.079	C17	0.019	0.021	H27	0.021	0.021	H37	0.003	0.008
<b>C8</b>	-0.012	-0.011	H18	0.010	0.010	C28	0.036	0.036	H38	-	0.006
<b>C9</b>	0.024	0.023	C19	-0.009	-0.007	H29	0.006	0.007	H39	-	0.018
<b>H10</b>	0.010	0.009	C20	0.035	0.036	C30	0.006	0.005	H40	-	-0.001

При експериментальному ж вивченні поведінки трибромідів **3, 30** під дією нуклеофільних реагентів було встановлено, що у всіх випадках спостерігається розкриття тіазолінового фрагмента з утворенням функціональних похідних 1,2,4-триазолу **67-70**.

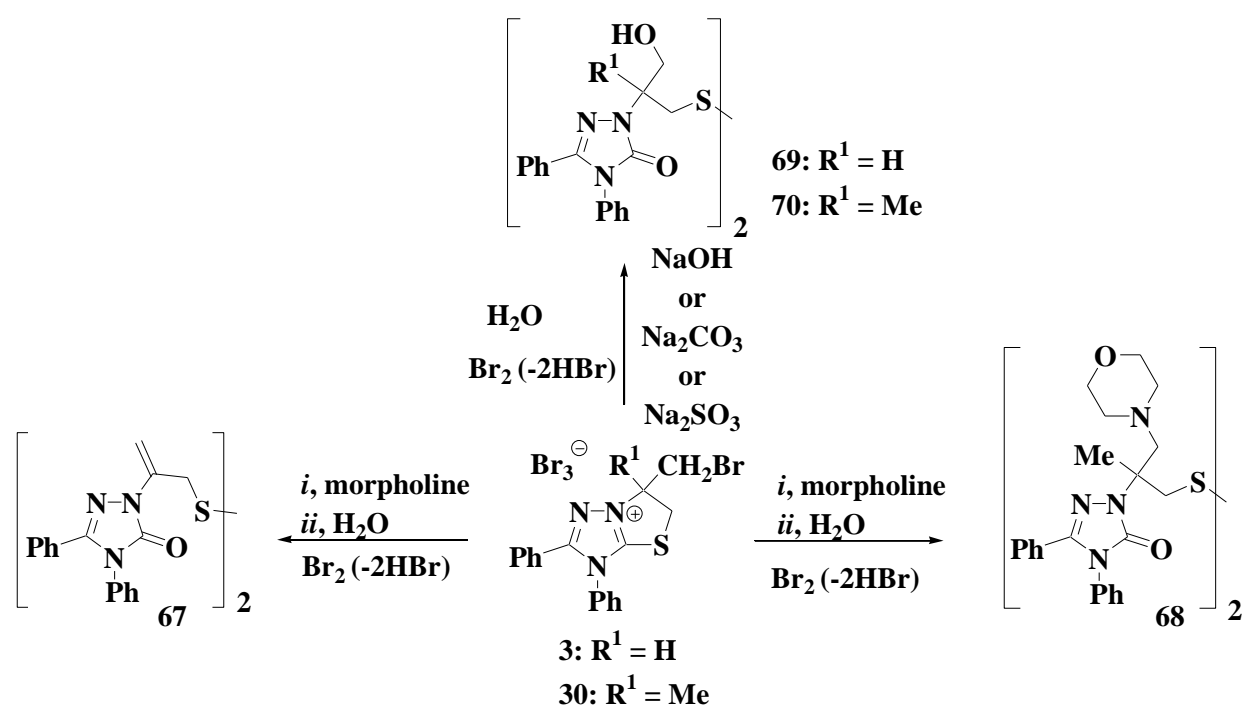
Як *O*-нуклеофіли нами використано: водні розчини NaOH, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> при кімнатній температурі (схема 2.20). Морфолін було використано в якості *N*-електрофілу. У всіх випадках спостерігається руйнування тіазолінового фрагмента з утворенням функціональних похідних триазолів у вигляді дисульфідів **67-70**.



Дисульфіди **67-70**, імовірно, утворюються із відповідних сульфідів за рахунок окиснення останніх молекулярним бромом, який входить до складу аніону стартових солей **3**, **30** (подібний процес окиснення гетеріл-алкілсульфідів в дисульфіди описаний на прикладі похідних тієно[2,3-*d*]-піримідину [148, 175, 176]).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  сполуки **69** містить характерні сигнали екзоциклічного насиченого фрагмента: мультиплет близько 4.73-4.93 м.ч. (метіновий протон), мультиплет оксиметиленових протонів у 3.98-4,08 м.ч. та дублет дублетів тіометиленових протонів на рівні 3.78-3.82 м.ч., що разом із сигналами ОН-групи при 3370  $\text{cm}^{-1}$  та С=О групи при 1695  $\text{cm}^{-1}$  в ІЧ-спектрі підтверджують запропоновану структуру.

Схема 2.20



Слід зазначити, що проведення цієї реакції в інших умовах (нагрівання, використання концентрованих розчинів реагентів) призводить до зниження селективності – спектр ПМР реакційної суміші показує, що крім сигналів сполуки **69**, також наявні сигнали інших сполук. Таку ж картину спостерігали у випадку солі **30** – функціональні похідні **68**, **70** отримано з

високим виходом. Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  триазолів **68**, **70** містять мультиплети  $\text{SCH}_2$ -групи (3.34 м.ч. (**68**) і 3.42 м.ч. (**70**)),  $\text{OCH}_2$ -групи при 4.18 м.ч. (**68**) та  $\text{NCH}_2$ -групи на рівні 4.27 м.ч. (**70**)), і синглет метильних протонів при 1.91 м.ч. (**68**) і 1,92 м.ч. (**70**). Окрім цього, спектр ЯМР  $^1\text{H}$  триазолу **68** також містить триплети протонів метиленової групи на рівні 3.05 м.ч. і 3.45 м.ч. (морфоліновий фрагмент). Сильна смуга при  $1700\text{ см}^{-1}$  (група  $\text{C}=\text{O}$ ) наявна в ІЧ-спектрах триазолів **68**, **70**. Сполука **68** також містить широкий сигнал при  $3400\text{ см}^{-1}$  (ОН-група), в той же час даний сигнал відсутній в ІЧ-спектрі триазолу **70**.

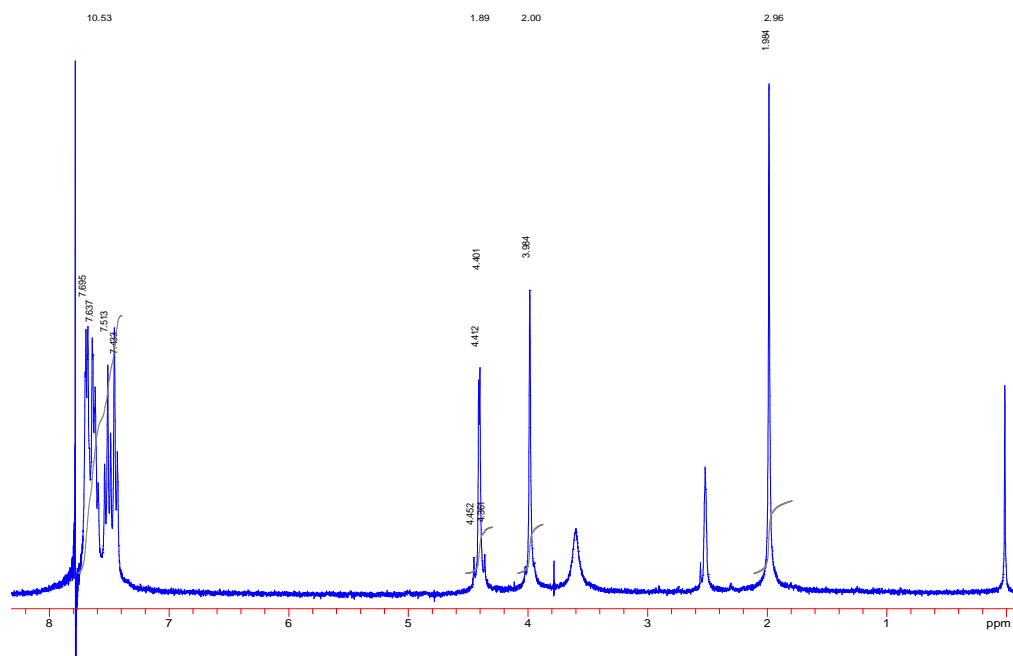
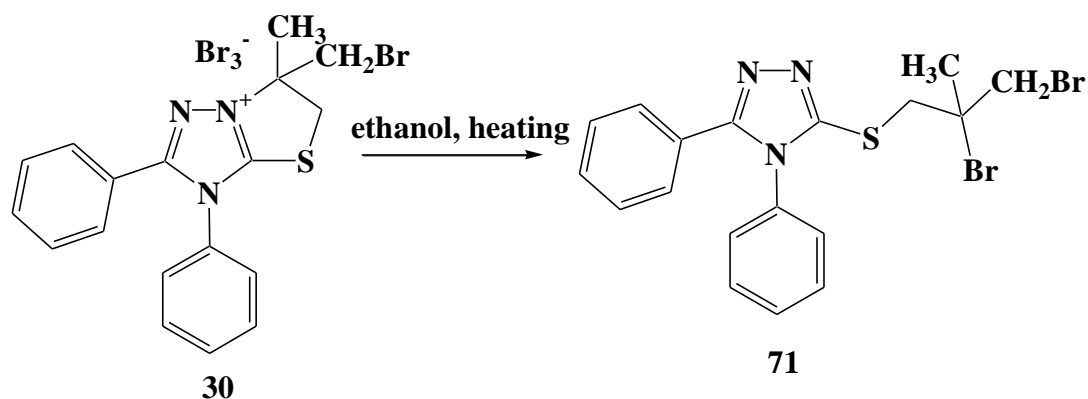


Рис. 2.32 Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  сполуки **68**.

Також було експериментально доведено цікавий факт різного відношення солей **3**, **30** до нагрівання. Так, відмічено, що сіль **3** є стабільна при нагріванні в середовищі спирту або оцтової кислоти, тоді як нагрівання солі **30** в етанолі призводить до руйнування тіазолінового кільця з утворенням диброміду **71** (схема 2.21).

Схема 2.21



Ця різниця в стійкості зв'язку N4-C33 в катіонах **3** та **30** пояснюється наступними розрахованими результатами. По-перше, зв'язок N4-C33 в катіоні **30** на 0,015 Å довший, ніж аналогічний зв'язок у катіоні **3** (таблиця 2.9). Крім того, порівняння часткових зарядів НРА показує, що зв'язок N4-C33 більш іонний в катіоні **30** ніж у катіоні **3**. Таким чином, часткові заряди N4/C33 в катіоні **3** -0,204/-0,032, тоді як у випадку катіона **30**, частковий заряд N4/C33 рівний -0.216/0.149. Функція Фукуї не застосовується у випадку Br<sup>-</sup> атаки (таблиця 2.10), оскільки вона показує відсутність реакційної здатності атома C33. Тому, для правильного трактування іонних реакцій за участю жорстких нуклеофілів слід враховувати електростатичні сили. Отже, електростатичний потенціал (ЕСП) буде корисним дескриптором для розуміння селективності реакції між катіонами **3** і **30** (рис. 2.33). Таким чином, у випадку катіона **3**, максимуми на поверхні ЕСП А, В і С з відповідними значеннями 97, 86 та 88 ккал/моль, відповідно, найближчі до C33. У випадку з S<sub>N</sub>2 реакції, атака нуклеофіла повинна йти протилежно заміщеної групи (атом N4), але у випадку катіону **3** у регіоні, протилежному N4, немає максимуму, і кути N4-C33-X, де X може бути А, В або С, становить 71°, 91° та 105°, відповідно. Очевидно, реакції несприятлива для катіоніту **3**. Навпаки, у випадку катіону **30**, є максимум D (83 ккал/моль), розташований навпроти до N4 на відстані 2.50 Å від C33. Кут N4-C33-D становить 141°, що робить можливим атаку бром-аніону з розщепленням тіазолінової системи.

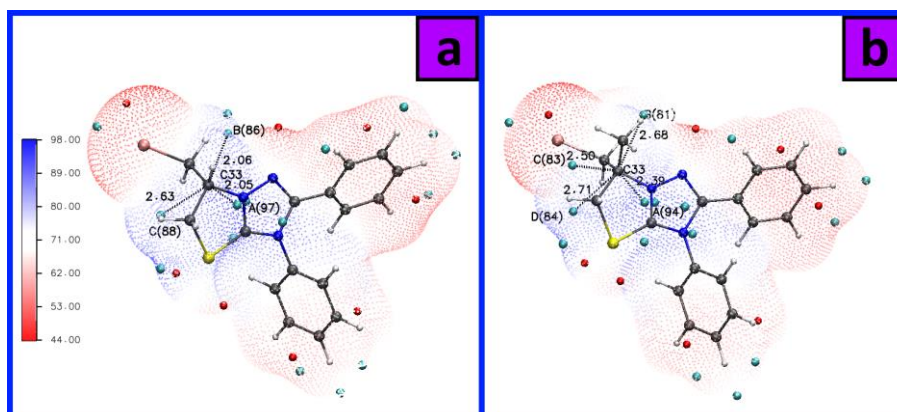


Рис. 2.33 ЕСП катіонів **3** (а) та **30** (b). Максимуми в регіоні N4-C33 показані літерами з відповідними значеннями у дужках (ккал/моль).

Утворення сполуки **71** було підтверджено методами ЯМР (рис. 2.32) та РСД (рис. 2.34). Всі розрахунки, що стосуються визначення структури кристалів, виконувалися за допомогою пакета SHELX-97. Програма OLEX2 1.1 була використана для аналізу та візуалізації структури та надання ілюстрацій. Слід відмітити, що використовувався рацемат вихідного триброміду **30**, що і спричинило результуючу рацемічну суміш *R*- та *S*-ізомерів диброміду **71**, як було чітко доведено РСД.

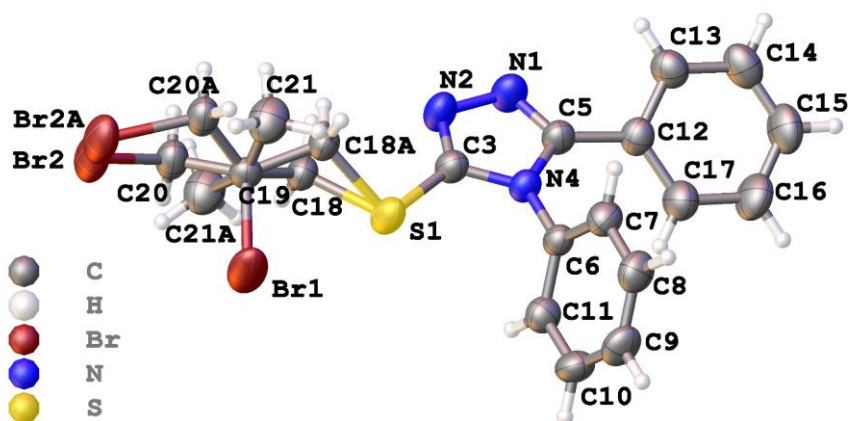


Рис. 2.34 Кристалічна структура накладеного *R*- і *S*-енантіомеру молекули **71**

Координати атомів фенільних кілець та в 1,2,4-триазол-3-тіольному циклі обох ізомерів збігаються. У той час як 2,3-дибромпропіловий ланцюг, приєднаний до атома сірки, демонструє структурну різницю, обумовлену хіральним атомом вуглецю C19 (рис. 2.33). Кути між площиною 1,2,4-

триазол-3-тіольного фрагмента та фенільних кілець C6-C11/C12-C17 відповідно складають  $67,4^\circ/33,0^\circ$ . Міжмолекулярні сполуки в кристалі, утворені слабкою взаємодією атома N1 з групою Н-СНS, а також слабкими взаємодіями між фрагментами 2,3-дибромпропілу через притягання Br•••Н-С.

Таким чином, ми дослідили й пояснили поведінку катіона [1,3]тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазол-7-ію при нагріванні та під дією нуклеофілів шляхом комбінування теоретичного та експериментального підходу. В результаті було оцінено реакційну здатність модельних солей та розроблено ефективний загальний спосіб синтезу нових функціональних похідних 1,2,4-триазолу.

#### **2.4. Біологічна активність окремих продуктів циклізації**

З'ясовано можливі перспективи використання синтезованих функціональних й конденсованих похідних триазолу як біологічно активних речовин.

Для дослідження бактерицидної та бактериостатичної активності синтезованих сполук використовували 10 культур бактерій різних таксономічних груп: грампозитивні – *Staph. Aureus*, *Enterococcus Faecalis*, *Candida albicans* (музейні культури) та грамнегативні (*Shigella dysenteriae*, *Salmonella enterica*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, а також *E. Coli* та *Saccharomyces cerevisiae*).

В результаті дослідження біоактивності було відмічено суттєву дію конденсованих халькогенвмісних триазолів проти деяких мікроорганізмів. Діаграми, на яких проілюстровано значення біологічної активності проти обраних культур бактерій зображені на рис. 2.33-2.36.

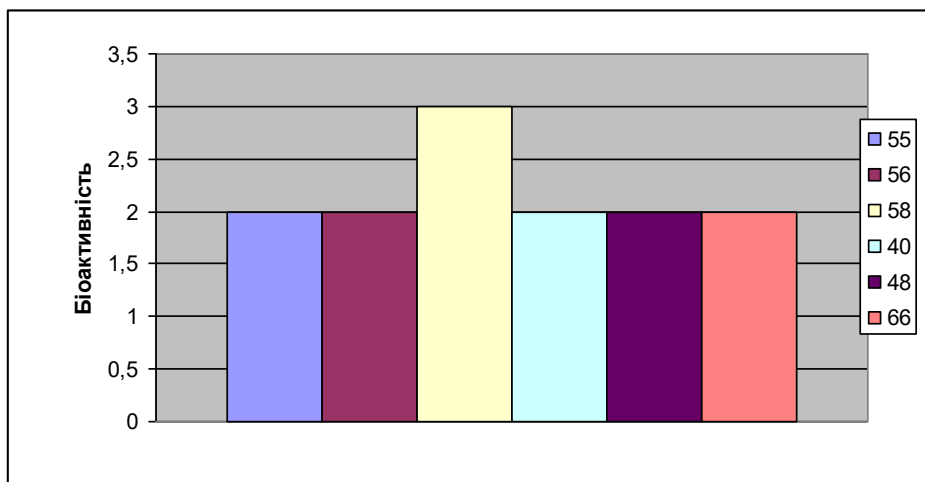


Рис. 2.33 Біологічна дія синтезованих речовин на бактерію *Candida albicans*

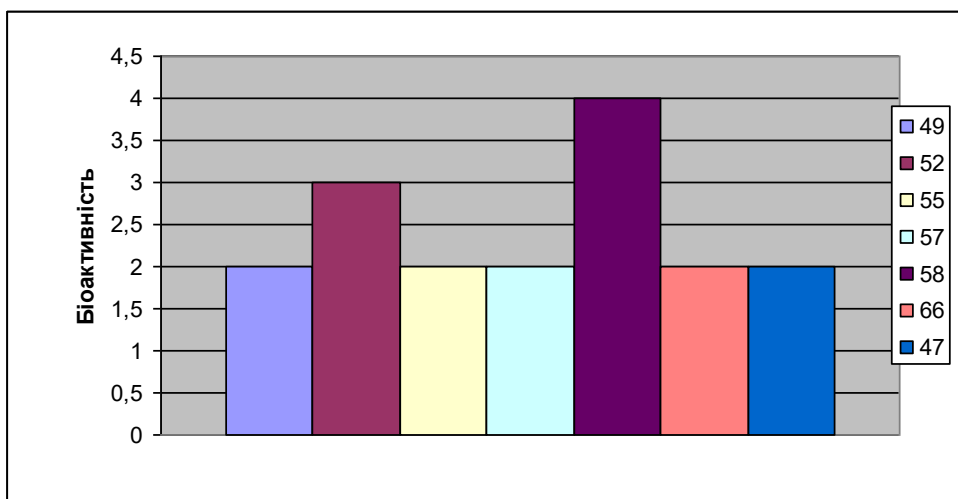
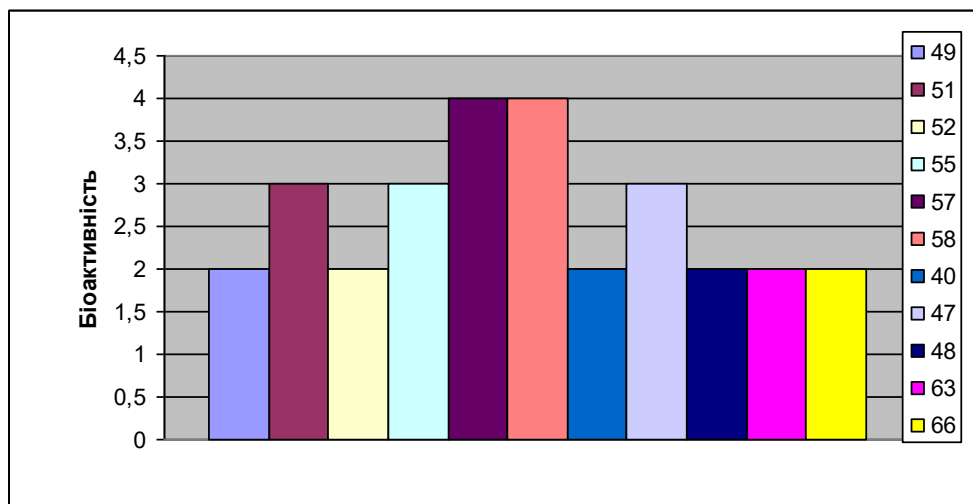
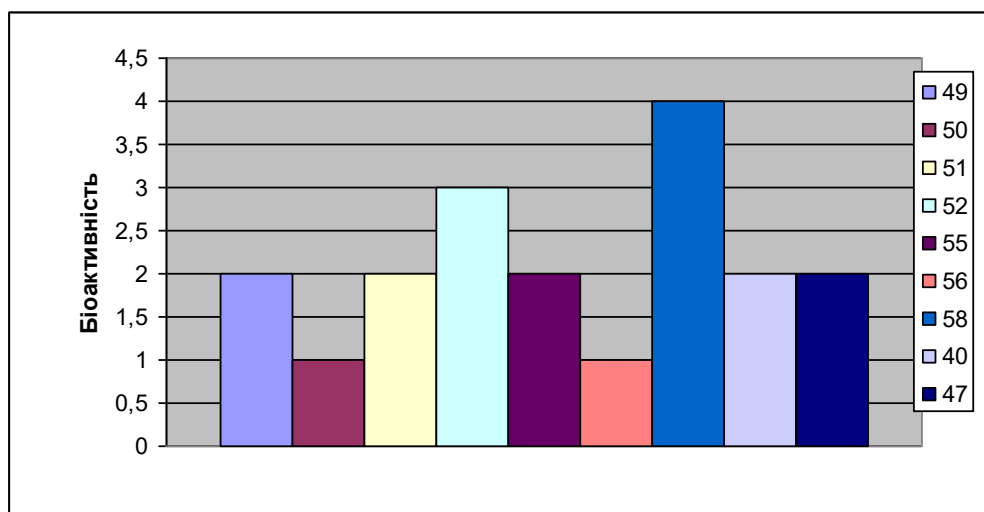


Рис. 2.34 Біологічна дія синтезованих речовин на бактерію *Klebsiella pneumoniae*

Як видно із діаграм (рис. 2.33, 2.34, 2.35), в усіх випадках сполукою-лідером є речовина **58**, тобто молекулярний комплекс цинамільного тіоестеру із тетрахлоридом Телуру. Разом із речовиною **58**, задовільну та високу біологічну дію проявляли також: речовина **57** – молекулярний комплекс цинамільного тіоестеру із тетрабромідом Телуру; **49,51,52,66** – тіазолотриазоли – продукти циклізації металільного та пропаргільного тіоестерів із тетрабромідами Селену та Телуру та тетрахлоридом Телуру.

Рис. 2.35 Біологічна дія синтезованих речовин на бактерію *E. Coli*Рис. 2.36 Біологічна дія синтезованих речовин на бактерію *Staph. Aureus*

Тобто, найвищу біологічну дію проявляють телуровмісні молекулярні комплекси, дещо нижчою біоактивністю володіють телуровмісні тіазолотриазоли, а також деякі селеновмісні речовини проявили задовільну бактерицидну та бактеріостатичну активність.

Всі результати проведеного дослідження щодо визначення якісних та кількісних показників біологічної дії синтезованих речовин зведені у таблицях 2.11-2.13.

Таблиця 2.11

Антимікробна активність сполук 49-52 та стандартних розчинів порівняння (III-VI)\* щодо грам позитивних та грамнегативних мікроорганізмів

Вид бактерій	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Staph. Aureus</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Shigella dysenteriae</i>	<i>Salmonella enterica</i>	<i>Enterococcus Faecalis</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
Сполука										
<b>49</b>	++	++	++	-	++	-	+	+	-	++
<b>50</b>	-	-	+	-	++	-	++	++	-	++
<b>51</b>	+++	-	++	-	++	-	-	-	-	-
<b>52</b>	++	+++	+++	-	+++	-	+++	+++	-	+++
<b>III</b>	++	-	+++	+	-	-	+++	-	-	-
<b>IV</b>	+++	-	++++	++	-	-	+++	-	-	-
<b>V</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	+++	-
<b>VI</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	+++	-

Примітка: концентрація сполук складає 100 мкг/мл; в якості стандартних розчинів порівняння використовували диски антибіотиків: **III** – пеніцилін, **IV** – цефатоксим, **V** – нистатін, **VI** – клотримазол.



Таблиця 2.12

**Антимікробна активність сполук 55-58 та стандартних розчинів порівняння (III-VI)\* щодо грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів**

Вид бактерій	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Staph. Aureus</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Shigella dysenteriae</i>	<i>Salmonella enterica</i>	<i>Enterococcus Faecalis</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
Сполука										
<b>55</b>	+++	++	++	-	-	-	+++	-	++	+++
<b>56</b>	-	-	+	-	-	-	-	-	++	-
<b>57</b>	++++	++	++	-	++	++	+++	+++	-	++
<b>58</b>	++++	++++	++++	-	-	++++	++++	+++	+++	-
<b>III</b>	++	-	+++	+	-	-	+++	-	-	-
<b>IV</b>	+++	-	++++	++	-	-	+++	-	-	-
<b>V</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	+++	-
<b>VI</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	+++	-

Примітка: концентрація сполук **I, II** складає 100 мкг/мл; в якості стандартних розчинів порівняння використовували диски антибіотиків: **III** – пеніцилін, **IV** – цефатоксим, **V** – нистатін, **VI** – клотримазол.

Залежно від величини зон затримки росту мікроорганізмів штами відносили до відповідних груп: високочутливих (++++, більше 25 мм), чутливих (+++, від 15 до 25 мм), помірно стійких (++, від 5 до 15 мм), стійких (резистентних) – зона затримки росту бактерій практично відсутня (+, до 5 мм) та «-» – при відсутності бактерицидної дії тестованих сполук.

Таблиця 2.13

Антимікробна активність сполук 40,47,48,63,66 щодо грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів

Вид бактерій Сполука	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<i>E. coli</i> ATCC 29522	<i>S. enteritidis</i>	<i>K. pneumonia</i>	<i>C. albicans</i>
40	++	++	-	-	++
47	++	+++	+++	++	-
48	-	++	-	-	++
63	-	++	-	-	-
66	-	++	+++	-	++

За допомогою скринінгових досліджень встановлено суттєву протимікробну активність речовин 53 та 54 по відношенню до представників родини *Enterobacteriaceae* – *S. enteritidis* та *K. pneumonia*.

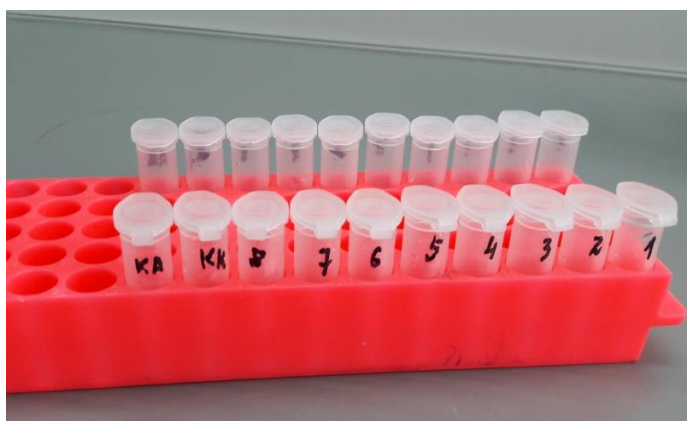


Рис. 2.37 Схема проведення досліджень методом серійних мікророзведень (КК – контроль культури; КА – контроль антибіотика).



Рис. 2.38 Протимікробна активність хімічних речовин до *S. enteritidis* (справа) та *K. pneumoniae* (зліва). (метод Кірбі-Бауера)

Для даних речовин проведено кількісні дослідження з визначенням МІК та МБК.

Таблиця 2.14

**Кількісні дані протимікробної активності речовин**

Бактеріальна культура	Речовина			
	53		54	
	МІК (мкг/мл)	МБК (мкг/мл)	МІК (мкг/мл)	МБК (мкг/мл)
<i>K. pneumoniae</i>	31,25	62,5	31,25	125
<i>S. enteritidis</i>	62,5	125		

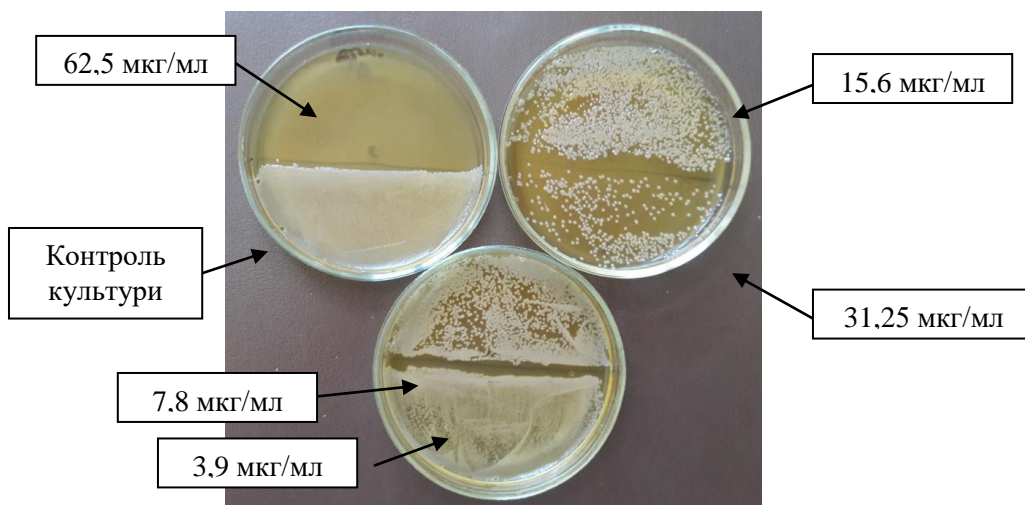


Рис. 2.39 Ріст *K. pneumoniae* після пересіву на чашки Петрі з МПА для визначення протимікробної активності речовини **53**

## ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. Вперше за участю алільних, металільних, бутенільних, пропаргільних меркаптопохідних 1,2,4-триазол-3-тіону проведено реакції електрофільної гетероциклізації з використанням бромиду йоду, йоду, бромиду йоду, тетрагалогенідів селену та телуру та одержано конденсовані солі триазолію та встановлено фактори, які впливають на регіоселективність процесу.

2. Досліджено хімічні властивості солей тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолій трибромідів в реакціях із нукреофілами та встановлено одержання продуктів розкриття тіазолінієвого ядра із утворенням функціональних похідних 1,2,4-триазолу.

Результати розділу 2 опубліковані в роботах [149-163]

## РОЗДІЛ 3

### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

ІЧ спектри отримані на приладі Pye-Unicam SP 3-300 в таблетках KBr, спектри ЯМР  $^1\text{H}$  — на спектрометрі Varian VXR-300 (300 МГц), Varian Mercury-400 (400 МГц) в DMSO- $d_6$ , спектри ЯМР  $^{13}\text{C}$  — на спектрометрі Varian Mercury-400 (100.7 МГц) в DMSO- $d_6$ , внутрішній стандарт — ТМС. Температури плавлення визначені на блоці Кофлера. Тонкошарові хроматограми отримані на пластинках Sorbfil при 20° С (сорбент — силікагель, елюент: етанол-діетиловий ефір-гексан, 1: 3: 2).

#### 3.1. Експериментальна частина до підрозділу 2.1.1.

**Загальна методика бромовання.** 3-*S*-алілтіотриазоли **1,2** (0.005 моль) [107] розчиняють у льодяній оцтовій кислоті (100 мл). Потім розчин бром у (0.53 мл, 0.01 моль) у 10 мл льодяної оцтової кислоти повільно при постійному перемішуванні прикапували до одержаного розчину триазолу при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин. Одержаний осад фільтрували, промивали льодяною оцтовою кислотою та діетиловим етером. Домінуючий продукт **3,4** був одержаний перекристалізацією із розчину льодяна оцтова кислота-ДМФА 5:1. Мінорні регіоізомери **5,6** виділити не вдалось.

**Трибромід** **6-бромометил-2,3-дифеніл-5,6-дигідро-3H-1,3-тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазолію-7 (3)**. Вихід: 74%, т.топл. 161-162°С. ([107]: 63%; 159-160 °С). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч. (DMSO- $d_6$ ): 3.88-3.99 (1H, м,  $\text{CH}_2\text{Br}$ ), 4.18 (1H, дд,  $J = 2.1, 11.7$  Гц,  $\text{CH}_2\text{Br}$ ), 4.78 (1H, дд,  $J = 3.0, 14.4$  Гц,  $\text{CH}_2$ ), 5.12 (1H, дд,  $J = 3.0, 14.4$  Гц,  $\text{CH}_2$ ), 5.32-5.49 (1H, м, CH), 7.60-7.88 (10 H, 2 м, Ph). Rf 0.88. Знайдено, %: Br 52.00; N 6.96; S 5.22.  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{Br}_4\text{N}_3\text{S}$ . Розраховано, %: Br 52.14; N 6.85; S 5.23.

**Трибромід 6-бромометил-3-метил-2-феніл-5,6-дигідро-3H-1,3-тіазоло[3,2-b]-[1,2,4]триазолію-7 (4).** Вихід: 76%, т.топл. 171-172°C. ([107]: 80%; 185 °C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч. (DMSO-d<sub>6</sub>): 3.77 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 3.94 (1H, дд, J = 6.0, 12.6 Гц, CH<sub>2</sub>Br), 4.12 (1H, дд, J = 2.1, 14.4 Гц, CH<sub>2</sub>Br), 4.78 (1H, дд, J = 4.2, 15.0 Гц, CH<sub>2</sub>), 5.05 (1H, дд, J = 4.2, 15.0 Гц, CH<sub>2</sub>), 5.39-5.51 (1H, м, CH), 7.65-7.72 (5H, 2м, Ph). Rf 0.68. Знайдено, %: Br 57.12; N 7.70; S 5.93. C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>Br<sub>4</sub>N<sub>3</sub>S. Розраховано, %: Br 58.01; N 7.63; S 5.82.

**Загальна методика йодування.** 3-S-алілтіотриазоли **1,7** (0.005 моль) [107] розчиняють у льодяній оцтовій кислоті (100 мл). Потім розчин йоду (2.54 г, 10 ммоль) у льодяній оцтовій кислоті (150 мл) додали при постійному перемішуванні до одержаного розчину триазолу при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 48 годин. Кінцеві продукти **8,9** фільтрували, промивали діетиловим етером і кристалізували з оцтової кислоти. Мінорні регіоізомери **10,11** виділити не вдалось.

**Трийодид 2,3-дифеніл-6-йодометил-5,6-дигідро-3H-1,3-тіазоло[3,2-b]-[1,2,4]-триазолію-7 (8).** Вихід: 68%, т.топл. 154-156°C. ([107]: 62%; 154-156 °C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч. (DMSO-d<sub>6</sub>): 3.80-4.00 (2H, м, CH<sub>2</sub>I), 4.78 (1H, дд, J = 3.9, 15.0 Гц, CH<sub>2</sub>), 4.97-5.04 (1H, м, CH), 5.12 (1H, дд, J = 2.1, 15.0 Гц, CH<sub>2</sub>), 7.40-7.74 (10H, 2 м, Ph). ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.ч. (DMSO-d<sub>6</sub>): 11.5; 36.9; 57.2; 123.2; 128.0; 129.6; 129.8; 130.0; 131.5; 131.8; 132.8; 157.2; 159.9. Rf 0.80. Знайдено, %: I 63.01; N 5.33; S 4.08. C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>I<sub>4</sub>N<sub>3</sub>S. Розраховано, %: I 63.37; N 5.25; S 4.00.

**Трийодид 6-йодометил-2-(4-нітрофеніл)-3-феніл-5,6-дигідро-3H-1,3-тіазоло-[3,2-b]-[1,2,4]триазолію-7 (9).** Вихід: 58%, т.топл. 171-173°C. ([107]: 53%; 171-173 °C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч. (DMSO-d<sub>6</sub>): 3.82-3.98 (2H, м, CH<sub>2</sub>I), 4.86-4.92 (1H, м, CH<sub>2</sub>), 5.04-5.11 (1H, м, CH), 5.14 (1H, дд, J = 2.1, 14.7 Гц, CH<sub>2</sub>), 7.62-7.72 (7H, м, Ph + C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>), 8.30 (2H, д, J = 9.3, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>). Rf 0.24. Знайдено, %: I 59.72; N 6.70; S 3.82. C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>I<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S. Розраховано, %: I 60.00; N 6.62; S 3.79.

### 3.2. Експериментальна частина до підрозділу 2.1.2.

**Загальна методика алкілювання.** До 10 ммоль триазолу [148] розчиненого в 20 мл етилового спирту з додаванням 10 ммоль гідроксиду калію додають 12 ммоль алкеніл броміду в 5 мл етанолу. Суміш кип'ячать протягом однієї години. Після охолодження осад фільтрують, промивають водою, кристалізують з етанолу.

#### ***3-[(2E)-бут-2-ен-1-ілмеркапто]-4,5-дифеніл-4H-1,2,4-триазол (12).***

Вихід: 92%.  $T_{\text{топл}}$  137-139°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч. (DMSO-d6): 1.61 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ), 3.77 (2H, дд,  $J = 28.6, 7.1$  Гц,  $\text{CH}_2$ ), 5.43-5.59 (1H, м, =CH), 5.64-5.70 (1H, м, =CH), 7.29-7.60 (10H, м, Ph). ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.ч. (DMSO-d6): 18.0, 34.8, 126.2, 127.1, 128.2, 128.8, 129.0, 129.2, 129.8, 130.1, 130.4, 134.3, 151.9, 154.8. Знайдено, %: С 70.36; Н 4.46; N 14.35; S 10.97.  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{S}$ . Розраховано, %: С 70.33; Н 5.57; N 13.67; S 10.43.

#### ***3-[(3-метилбут-2-ен-1-іл)меркапто]-4,5-дифеніл-4H-1,2,4-триазол (13).***

Вихід: 91%.  $T_{\text{топл}}$  136-137°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч. (DMSO-d6): 1.58 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ), 1.64 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ), 3.77 (2H, д,  $J = 9.2$  Гц,  $\text{CH}_2$ ), 5.28 (1H, д,  $J = 9.2$  Гц, =CH), 7.34-7.52 (10H, м, Ph). Знайдено, %: С 70.36; Н 6.02; N 13.25; S 10.37.  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{S}$ . Розраховано, %: С 70.99; Н 5.96; N 13.07; S 9.98.

#### ***3,4-дифеніл-5-[(3-фенілпроп-2-ен-1-іл)меркапто]-4H-1,2,4-триазол (14).***

Вихід: 52%,  $t_{\text{топл}}$  152-154°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч. (DMSO-d6): 3.97 (2H, д,  $J = 4.2$  Гц,  $\text{CH}_2$ ), 6.36 (1H, м, =CH), 6.58 (1H, д,  $J = 9.3$  Гц, =CH), 7.23-7.52 (15H, м, Ph). Знайдено, %: С 75.01; Н 5.11; N 11.21; S 8.50.  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{S}$ . Розраховано, %: С 74.77; Н 5.18; N 11.37; S 8.68.

#### ***3-(4-нітрофеніл)-4-феніл-5-[(3-фенілпроп-2-ен-1-іл)меркапто]-4H-***

***1,2,4-триазол (16).*** Вихід: 64%,  $t_{\text{топл}}$  170-172°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч. (DMSO-d6): 3.98 (2H, д,  $J = 4.5$  Гц,  $\text{CH}_2$ ), 6.32 (1H, м, =CH), 6.58 (1H, д,  $J = 9.9$  Гц, =CH), 7.20-7.57 (12H, м, Ph +  $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ ), 8.15 (2H, д,  $J = 5.4$  Гц,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.ч. (DMSO-d6): 35.2, 124.1, 124.8, 126.7, 128.0, 128.2, 129.0, 129.3, 130.5, 130.7, 133.0, 133.6, 133.9, 136.5, 148.1, 153.0, 153.2. Знайдено, %:

C 66.79; H 4.16; N 13.32; S 7.70. C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>. Розраховано, %: C 66.65; H 4.38; N 13.52; S 7.74.

**Загальна методика синтезу солей 1,2,4-триазоло[5,1-*b*][1,3]тіазинію 17-27.** До 10 ммоль вихідного тіоетеру **12-16** розчиненого в льодяній оцтовій кислоті (1% розчин), прикапують двократну кількість розчинів бром у в 10 мл оцтової кислоти чи йоду (в 100 мл льодяної кислоти оцтової). Утворений розчин перемішують при 20-25 °С протягом доби, осад фільтрують і промивають оцтовою кислотою. Перекристалізують із відповідного розчинника.

**Трибромід 6-бромо-2,3-дифеніл-7-метил-3,5,6,7-тетрагідро-1,2,4-триазоло-[5,1-*b*][1,3]тіазинію-8 (17).** Вихід 82%. T<sub>топл</sub> 152 °С (оцтова кислота). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч. (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.76 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 3.75-3.93 (1H, м, SCH<sub>2</sub>), 4.08 (1H, дд, J = 8.2 Гц, 2.7 Гц, SCH<sub>2</sub>), 5.02-5.34 (2H, м, <sup>+</sup>NCH, CHBr), 7.32-7.84 (10H, м, 2C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.ч. (DMSO-d<sub>6</sub>): 19.7, 31.8, 44.4, 62.2, 122.6, 127.4, 128.9, 130.6, 131.7, 132.0, 151.3, 152.4. Знайдено, %: C 34.63; H 2.68; Br 50.95; N 6.76; S 4.98. C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>Br<sub>4</sub>N<sub>3</sub>S. Розраховано, %: C 34.48; H 2.73; Br 50.97; N 6.70; S 5.11.

X-ray дослідження були виконані з використанням «Xcalibur-3» автоматичного дифрактометра (Oxford Diffraction Ltd.) (MoK-radiation, монохроматорі, «Sapphire-3» CCD детекторі. Вирішення структури виконане за допомогою SHELX-97 програмного пакету з використанням повної матриці найменших площ в анізотропному наближенні. Атоми Гідрогену було додано згідно геометрії з використанням моделювання «riding model». The WinGX програму було використано для аналізу структури і підготовці ілюстрацій. Основні кристалографічні дані і результати уточнення для структури солі **17** приведені нижче:

Брутто-формула	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> Br <sub>4</sub> N <sub>3</sub> S
Формульна маса, г/моль	625.03
Температура, К	293(2)



Довжина хвилі, Å	0.71073
Сингонія, просторова група	триклінна, <i>P-1</i>
Параметри чарунки (Å)	a=8.489(9), $\alpha$ =99.15(7)
	b=10.828(11), $\beta$ =95.59(6),
	c=12.471(7), $\gamma$ =104.68(9)
V, Å <sup>3</sup>	1083.4(17)
Z	2
$\rho$ , г/см <sup>3</sup>	1.716
$\mu$ , мм <sup>-1</sup>	7.533
F <sub>000</sub>	600
Розмір кристалу, мм <sup>3</sup>	0.35x0.10x0.01
Відбиття виміряні/незалежні	6848/4030 ( $R_{int}$ =0.1824)
Трансмісія T <sub>max</sub> /T <sub>min</sub>	0.928/0.178
S, <i>Goof</i>	0.957
Фактори розбіжності ( $I > 2\sigma(I)$ )	$R_1$ =0.0811, $wR^2$ =0.1390
Фактори розбіжності (усі рефлекси)	$R_1$ =0.3308, $wR^2$ =0.2619

**Бромід** **6-йодо-2,3-дифеніл-7-метил-3,5,6,7-тетрагідро-1,2,4-триазоло[5,1-*b*][1,3]тіазинію-8 (18)**. Вихід: 94%, T<sub>топл</sub> 147 °С (оцтова кислота). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.ч. (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.80 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 3.84 (1H, д, J = 7.2 Гц, CH), 3.97 (1H, д, J = 13.5 Гц, CH), 5.06 (2H, с, CH<sub>2</sub>), 7.39-7.74 (10H, м, Ph). ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.ч. (DMSO-d<sub>6</sub>): 20.3, 20.8, 34.0, 63.8, 123.0, 127.8, 129.3, 129.6, 131.3, 132.6, 151.9. Знайдено, %: С 42.18; Н 3.15; Br 15.51; I 24.72; N 8.21; S 6.23. C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>BrIN<sub>3</sub>S. Розраховано, %: С 42.04; Н 3.33; Br 15.54; I 24.68; N 8.17; S 6.24.

**Трибромід** **6-бromo-7,7-диметил-2,3-дифеніл-3,5,6,7-тетрагідро-1,2,4-триазоло[5,1-*b*][1,3]тіазинію-8 (19)**. Вихід 84%. T<sub>топл</sub> 158-159°C (оцтова кислота). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.ч. (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.86 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 1.92 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 3.86-4.23 (2H, м, SCH<sub>2</sub>), 5.09-5.23 (1H, м, CHBr), 7.35-7.81 (10H,

м,  $2C_6H_5$ ). Знайдено, %: С 43.27; Н 3.59; Br 15.18; I 24.04; N 7.88; S 6.04.  $C_{19}H_{19}BrIN_3S$ . Розраховано, %: С 43.20; Н 3.63; Br 15.13; I 24.02; N 7.95; S 6.07.

**Трийодид 7,7-диметил-2,3-дифеніл-6-йодо-3,5,6,7-тетрагідро-1,2,4-триазоло[5,1-*b*][1,3]тіазинію-8 (20).** Вихід 86%.  $T_{\text{топл}}$  152-153°C (оцтова кислота). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.ч. (DMSO- $d_6$ ): 1.89 (3H, с,  $CH_3$ ), 1.92 (3H, с,  $CH_3$ ), 3.98 (1H, дд,  $J = 13.4$  Гц, 9.3 Гц,  $SCH_2$ ), 4.10 (1H, д,  $J = 3.4$  Гц,  $SCH_2$ ), 5.15 (1H, д,  $J =$  Гц), 7.42-7.63 (10H, м,  $2C_6H_5$ ). ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м.ч. (DMSO- $d_6$ ): 27.7, 28.1, 28.7, 33.5, 65.2, 123.1, 127.8, 129.3, 129.6, 131.3, 132.6, 151.8, 152.4. Знайдено, %: С 27.49; Н 2.37; I 61.51; N 5.05; S 3.58.  $C_{19}H_{19}I_4N_3S$ . Розраховано, %: С 27.53; Н 2.31; I 61.23; N 5.07; S 3.87.

**Бромід 7,7-диметил-2,3-дифеніл-6-йодо-3,5,6,7-тетрагідро-1,2,4-триазоло[5,1-*b*][1,3]тіазинію-8 (21).** Вихід 84%.  $T_{\text{топл}}$  158-159°C (оцтова кислота). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.ч. (ДМСО- $d_6$ ): 1.86 (3H, с,  $CH_3$ ), 1.92 (3H, с,  $CH_3$ ), 3.86-4.23 (2H, м,  $SCH_2$ ), 5.09-5.23 (1H, м,  $CH$ ), 7.35-7.81 (10H, м,  $2C_6H_5$ ). ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м.ч. (J, Гц): 27.3, 28.2, 29.1, 33.0, 64.7, 122.7, 127.5, 128.6, 128.9, 130.1, 130.6, 131.0, 131.9, 151.4, 151.8. Знайдено, %: С 43.27; Н 3.59; Br 15.18; I 24.04; N 7.88; S 6.04.  $C_{19}H_{19}BrIN_3S$ . Розраховано, %: С 43.20; Н 3.63; Br 15.13; I 24.02; N 7.95; S 6.07.

**Трибромід 6-бromo-2,3,7-трифеніл-3,5,6,7-тетрагідро-1,2,4-триазоло[5.1-*b*]-[1,3]тіазинію-8 (22).** Вихід: 44%,  $T_{\text{топл}}$  181-183°C (ДМФА). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.ч. (DMSO- $d_6$ ): 3.72 (1H, д,  $J = 12.0$  Гц,  $SCH_2$ ), 3.87 (1H, дд,  $J = 13.6, 7.2$  Гц,  $SCH_2$ ), 5.45 (1H, м,  $CH$ ), 6.33 (1H, д,  $J = 4.0$  Гц,  $CHBr$ ), 7.37-7.81 (15H, м, Ph). ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м.ч. (DMSO- $d_6$ ): 32.1, 45.2, 69.0, 123.1, 128.2, 128.4, 129.6, 129.8, 130.3, 131.6, 133.0, 136.1, 153.6, 153.7. Знайдено, %: С 40.21; Н 2.84; Br 46.02; N 6.18; S 4.70.  $C_{23}H_{19}Br_4N_3S$ . Розраховано, %: С 40.09; Н 2.78; Br 46.38; N 6.10; S 4.65.

**Трибромід 6-бromo-3,7-дифеніл-2-(4-нітрофеніл)-3,5,6,7-тетрагідро-1,2,4-триазоло[5.1-*b*][1,3]тіазинію-8 (24).** Вихід: 90%,  $T_{\text{топл}}$ .

115-120°C (ацетонітрил). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч. (DMSO-d<sub>6</sub>): 3.80 (1H, д, J = 11.8 Гц, SCH<sub>2</sub>), 3.97 (1H, дд, J = 13.6, 7.1 Гц, SCH<sub>2</sub>), 5.50 (1H, м, CH), 6.39 (1H, д, J = 5.2 Гц, CHBr), 7.42–7.98 (12H, м, Ph + C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>), 8.29 (2H, д, J = 8.8 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>). ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.ч. (DMSO-d<sub>6</sub>): 32.4, 45.0, 69.0, 124.4, 127.8, 128.3, 128.7, 129.3, 129.9, 130.9, 131.1, 131.2, 132.7, 135.4, 149.7, 151.6, 153.8. Знайдено, %: С 37.72; Н 2.51; Вr 43.22; N 7.69; S 4.40. C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>Br<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S. Розраховано, %: С 37.63; Н 2.47; Вr 43.54; N 7.63; S 4.37.

**Трийодид 6-йодо-2,3,7-трифеніл-3,5,6,7-тетрагідро-1,2,4-триазоло[5.1-*b*]-[1,3]тіазинію-8 (25).** Вихід: 57%, т.топл. 190-192°C (ДМФА). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч. (DMSO-d<sub>6</sub>): 3.76 (1H, д, J = 14.9 Гц, SCH<sub>2</sub>), 3.92 (1H, дд, J = 13.5, 6.9 Гц, SCH<sub>2</sub>), 5.48 (1H, м, CH), 6.35 (1H, д, J = 5.2 Гц, CHI), 7.33–7.91 (15H, м, Ph). Знайдено, %: С 31.67; Н 2.21; I 57.72; N 4.84; S 3.68. C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>I<sub>4</sub>N<sub>3</sub>S. Розраховано, %: С 31.50; Н 2.18; I 57.87; N 4.79; S 3.66.

**Трийодид 6-йодо-3,7-дифеніл-2-(4-нітрофеніл)-3,5,6,7-тетрагідро-1,2,4-триазоло[5.1-*b*][1,3]тіазинію-8 (27).** Вихід: 67%, т.топл. 132-134°C (ацетонітрил). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч. (DMSO-d<sub>6</sub>): 3.79–3.90 (1H, м, SCH<sub>2</sub>), 3.97 (1H, дд, J = 15.2, 7.0 Гц, SCH<sub>2</sub>), 5.25 (1H, м, CH), 6.23 (1H, д, J = 7.0 Гц, CHI), 7.46–7.67 (7H, м, Ph), 7.77 (5H, с, Ph + C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>), 8.28 (2H, д, J = 8.9 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>). Знайдено, %: С 30.16; Н 2.01; I 54.90; N 6.12; S 3.44. C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>I<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S. Розраховано, %: С 29.96; Н 1.97; I 55.05; N 6.08; S 3.48.

### 3.3. Експериментальна частина до підрозділу 2.1.3.

**Загальна методика синтезу тіозаміщених 4H-1,2,4-триазолів 28, 29.** Заміщений 2,4-дигідро-3H-1,2,4-триазол-3-тіон [148] (10.0 ммоль) та 0.56 г калію гідроксиду (10 ммоль) розчинили у етанолі (100 мл). До охолодженого розчину додали розчин металіхлориду (12.0 ммоль) у етанолі (5 мл). Реакційну масу перемішували 1 годину при 20-25 °С. Розчинник упарювали і одержаний твердий залишок промивали теплою водою і кристалізували із етанолу.

**3-[(2-метилпроп-2-ен-1-іл)меркапто]-4,5-дифеніл-4Н-1,2,4-триазол (28).** Вихід: 80%, т.топл. 140°C ([152]: 80%; 140 °C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч. (ДМСО-*d*<sub>6</sub>): 1.70 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 3.76 (2H, с, CH<sub>2</sub>), 4.83 (1H, с, =CH<sub>2</sub>), 4.91 (1H, с, =CH<sub>2</sub>), 7.35–7.55 (10H, м, Ph). Знайдено, %: С 70.70; Н 5.61; N 13.52; S 10.29. C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>S. Розраховано, %: С 70.33; Н 5.57; N 13.67; S 10.43.

**3-[(2-метилпроп-2-ен-1-іл)меркапто]-5-(4-нітрофеніл)-4-феніл-4Н-1,2,4-триазол (29).** Вихід: 87%, т.топл. 168-170°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч. (ДМСО-*d*<sub>6</sub>): 1.72 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 3.82 (2H, с, CH<sub>2</sub>), 4.87 (1H, с, =CH<sub>2</sub>), 4.94 (1H, с, =CH<sub>2</sub>), 7.42–7.68 (7H, м, Ph + C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>), 8.21 (2H, д, J = 9.0 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>). Знайдено, %: С 61.48; Н 4.49; N 15.72; S 9.14. C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S. Розраховано, %: С 61.35; Н 4.58; N 15.90; S 9.10.

**Загальна методика галогенування: солі 30-31.** Розчини бромиду або йодиду (6.0 ммоль) у льодяній оцтовій кислоті прикапували (бромидування) чи додавали малими порціями (йодидування) до розчинів стартових тіоестерів **28**, **29** (3.0 ммоль) у 100 мл оцтової кислоти при інтенсивному перемішуванні та кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували 2 години (у випадку йодидування – після перемішування залишали на 24 години). Одержані осадки фільтрували, промивали оцтовою кислотою, і сушили на повітрі.

**Трибромід 6-(бромметил)-2,3-дифеніл-6-метил-5,6-дигідро-3Н-1,3-тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазолію-7 (30).** Вихід: 89%, т.топл. 202-204°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч. (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1.94 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 4.18–4.28 (2H, м, CH<sub>2</sub>Br), 4.42 (2H, дд, J = 31.6, 12.0, CH<sub>2</sub>-цикл), 7.41–7.68 (10H, 2м, Ph). ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.ч. (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 23.5, 37.8, 48.4, 69.6, 123.8, 126.5, 129.6, 131.8, 132.6, 157.2, 160.0. Знайдено, %: С 34.80; Н 2.83; Br 50.14; N 6.89; S 5.37. C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>Br<sub>4</sub>N<sub>3</sub>S. Розраховано, %: С 34.45; Н 2.72; Br 51.03; N 6.70; S 5.10.

**Трибромід 6-(бромметил)-6-метил-2-(4-нітрофеніл)-3-феніл-5,6-дигідро-3Н-1,3-тіазоло[3,2-*b*]-[1,2,4]тріазолію-7 (31).** Вихід: 78%, т.топл. 217-218°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч. (ДМСО-*d*<sub>6</sub>): 1.94 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 4.16–4.29 (2H, м, CH<sub>2</sub>Br), 4.48 (2H, дд, J = 31.2, 11.6, CH<sub>2</sub>-цикл), 7.55–7.78 (7H, м, Ph +

$C_6H_4NO_2$ ), 8.39 (2H, д,  $J = 9.2$ ,  $C_6H_4NO_2$ ). Знайдено, %: С 32.41; Н 2.48; Вr 47.34; N 8.51; S 4.92.  $C_{18}H_{16}Br_4N_4O_2S$ . Розраховано, %: С 32.14; Н 2.38; Вr 47.62; N 8.33; S 4.76.

**Трийодид 2,3-дифеніл-6-(йодометил)-6-метил-5,6-дигідро-3H-1,3-тіазоло[3.2-b]-[1,2,4]триазолію-7 (32).** Вихід: 82%, т.топл. 194-195°C. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.ч. (DMSO-d6): 2.01 (3H, с,  $CH_3$ ), 3.88–4.05 (2H, м,  $CH_2I$ ), 4.42 (2H, дд,  $J = 27.2, 12.0$ ,  $CH_2$ ), 7.36–7.72 (10H, м, Ph). Знайдено, %: С 26.81; Н 2.12; I 61.45; N 5.32; S 4.00.  $C_{18}H_{17}I_4N_3S$ . Розраховано, %: С 26.50; Н 2.09; I 62.33; N 5.15; S 3.93.

#### 3.4. Експериментальна частина до підрозділу 2.1.4.

До 10 ммоль триазолу [148] розчиненого в 20 мл етанолу з додаванням 10 ммоль гідроксиду калію додають 12 ммоль бутеніл броміду в 5 мл етанолу. Суміш кип'ятять протягом 1 години. Після охолодження осад фільтрують, промивають водою, кристалізують з етанолу.

**3-(бут-3-ен-1-ілмеркапто)-4,5-дифеніл-4H-1,2,4-триазол (33).** Вихід 93%.  $T_{\text{топл}}$  133-135°C. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.ч. (DMSO-d6): 2.45 (2H, д,  $J = 7.1$  Гц,  $CH_2$ ), 3.22 (2H, т,  $J = 7.2$  Гц,  $CH_2$ ), 4.98 – 5.14 (2H, м,  $=CH_2$ ), 5.79 (1H, дт,  $J = 16.9, 10.3, 6.6$  Гц, CH), 7.27–7.44 (7H, м, Ph), 7.49–7.58 (3H, м, Ph). ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м.ч. (DMSO-d6): 31.7, 33.5, 117.1, 127.1, 128.2, 128.3, 129.0, 130.2, 130.4, 130.5, 134.4, 136.6, 152.3, 154.8. Вираховано для  $C_{18}H_{17}N_3S$ : С 70.14 Н 5.01 N 13.92 S 10.93. Знайдено: С 70.33 Н 5.57 N 13.67 S 10.43.

**3-(бут-3-ен-1-ілмеркапто)-5-(2-хлорфеніл)-4-феніл-4H-1,2,4-триазол (34).** Вихід 91%.  $T_{\text{топл}}$  140-142°C. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.ч. (DMSO-d6): 2.45 (2H, д,  $J = 7.1$  Гц,  $CH_2$ ), 3.22 (2H, т,  $J = 7.2$  Гц,  $CH_2$ ), 4.98 – 5.14 (2H, м,  $=CH_2$ ), 5.79 (1H, дт,  $J = 16.9, 10.3, 6.6$  Гц, CH), 7.27–7.58 (9H, м, 2-Cl-Ph). Вираховано для  $C_{18}H_{17}N_3S$ : С 70.14 Н 5.01 N 13.92 S 10.93. Знайдено: С 70.33 Н 5.57 N 13.67 S 10.43.

**Загальна методика синтезу солей 1,2,4-триазоло[5,1-b][1,3]тіазинію 35-38.** До 10 ммоль вихідного тіоестеру **33,34** розчиненого в льодяній оцтовій

кислоті, прикапують двократну кількість розчинів бромю. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 24 годин, осад фільтрують і промивають оцтовою кислотою.

**Трибромід** *2,3-дифеніл-7-(бромометил)-3,5,6,7-тетрагідро-1,2,4-триазоло[5,1-*b*][1,3]тіазинію -8 (35)*. Вихід 88%.  $T_{\text{топл}}$  167-168°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч. (DMSO- $d_6$ ): 2.72 (1H, д,  $J = 7.0$  Гц,  $\text{CH}_2$ ), 3.20 (1H, т,  $J = 7.2$  Гц,  $\text{CH}_2$ ), 3.59 (1H, с,  $\text{SCH}_2$ ), 3.86-3.96 (1H, м,  $J = 22.9, 11.6$  Гц,  $\text{SCH}_2$ ), 4.19–4.27 (1H, дд, CH), 4.99-5.07 (1H, м,  $J = 19.4, 13.5$  Гц,  $\text{CH}_2\text{Br}$ ), 5.62–5.98 (1H, м,  $\text{CH}_2\text{Br}$ ), 7.24–7.57 (10H, м, Ph). Вирахувано для  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{Br}_4\text{N}_3\text{S}$ : С 34.48 Н 2.73 Br 50.97 N 6.70 S 5.11. Знайдено: С 34.68 Н 2.59 Br 50.83 N 6.66 S 5.24.

**Трибромід** *7-(бромометил)-2-(2-хлорофеніл)-3-феніл-3,5,6,7-тетрагідро-1,2,4-триазоло[5,1-*b*][1,3]тіазинію-8 (36)*. Вихід 79%.  $T_{\text{топл}}$  172-174°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч. (DMSO- $d_6$ ): 2.7 (1H, д,  $J = 7.0$  Гц,  $\text{CH}_2$ ), 3.20 (1H, т,  $J = 7.2$  Гц,  $\text{CH}_2$ ), 3.59 (1H, с,  $\text{SCH}_2$ ), 3.86-3.96 (1H, м,  $J = 22.9, 11.6$  Гц,  $\text{SCH}_2$ ), 4.19–4.27 (1H, дд, CH), 4.99-5.07 (1H, м,  $J = 19.4, 13.5$  Гц,  $\text{CH}_2\text{Br}$ ), 5.62–5.98 (1H, м,  $\text{CH}_2\text{Br}$ ), 7.24–7.57 (9H, м, Ph + 2-Cl-Ph). Вирахувано для  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ClBr}_4\text{N}_3\text{S}$ : С 32.68 Н 2.44 Br 48.32 Cl 5.36 N 6.35 S 4.85. Знайдено: С 32.59 Н 2.22 Br 48.26 Cl 5.27 N 6.29 S 5.37.

**Трийодид** *2,3-дифеніл-7-(йодометил)-3,5,6,7-тетрагідро-1,2,4-триазоло[5,1-*b*][1,3]тіазинію-8 (37)*. Вихід: 84%.  $T_{\text{топл}}$  173-175°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч. (DMSO- $d_6$ ): 2.38-2.52 (2H, м,  $\text{CH}_2$ ), 3.23 (2H, дд,  $J = 13.5, 5.7$  Гц,  $\text{SCH}_2$ ), 3.55 (1H, дд,  $J = 6.5, 4.7$  Гц, CH), 4.97-5.16 (1H, м,  $\text{CH}_2\text{I}$ ), 5.72-5.88 (1H, м,  $\text{CH}_2\text{I}$ ), 7.31-7.71 (10H, м, Ph). ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.ч. (DMSO- $d_6$ ): 26.9, 28.3, 31.7, 33.5, 117.2, 127.9, 128.2, 128.4, 129.0, 130.0, 130.2, 130.5, 131.1, 132.6, 136.6. Знайдено, %: С 38.36; Н 3.14; I 45.59; N 7.23; S 5.68.  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{I}_2\text{N}_3\text{S}$ . Розраховано, %: С 38.52; Н 3.05; I 45.22; N 7.49; S 5.71.

**Бромід** *2,3-дифеніл-7-(йодометил)-3,5,6,7-тетрагідро-1,2,4-триазоло[5,1-*b*][1,3]тіазинію-8 (38)*. Вихід: 82%.  $T_{\text{топл}}$  167-169°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч. (DMSO- $d_6$ ): 2.70 (1H, с,  $\text{CH}_2$ ), 3.09-3.23 (1H, м,  $\text{CH}_2$ ), 3.61 (1H,

c, SCH<sub>2</sub>), 3.83-4.01 (1H, м, SCH<sub>2</sub>), 4.12-4.30 (1H, м, CH), 5.04 (2H, д, J = 22.0 Гц, CH<sub>2</sub>I), 7.28-7.78 (10H, м, Ph). Знайдено, %: С 42.13; Н 3.46; Вг 15.47; І 24.41; N 8.21; S 6.32. C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>BrIN<sub>3</sub>S. Розраховано, %: С 42.04; Н 3.33; Вг 15.54; І 24.68; N 8.17; S 6.24.

### 3.5. Експериментальна частина до підрозділу 2.1.5.

**Загальна методика синтезу 3-S-проп-2-ін-1-ілсульфаніл-4H-1,2,4-триазолів 39-41.** Триазол (10.0 ммоль) [148] розчинили при нагріванні у етанолі (20 мл) із додаванням гідроксиду калію (10.0 ммоль). Пропаргіл бромід (12.0 ммоль) у етанолі (5 мл) додали до розчину триазолу. Суміш кип'ятили протягом 1 години. Після охолодження одержаний осад фільтрували, промили водою, сушили та кристалізували із етанолу.

#### **3,4-Дифеніл-5-(проп-2-ін-1-ілмеркапто)-4H-1,2,4-триазол (39).**

Вихід: 93%, т.топл. 133-135°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч. (DMSO-d<sub>6</sub>): 3.23 (1H, c, CH), 3.97 (2H, c, CH<sub>2</sub>), 7.29-7.45 (7H, м, Ph), 7.50-7.57 (3H, м, Ph). ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.ч. (J, Гц): 21.6, 75.3, 80.0, 127.2, 128.3, 128.6, 129.2, 130.4, 130.6, 130.7, 134.4, 151.0, 155.3. Знайдено, %: С 70.36; Н 4.46; N 14.35; S 10.97. C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>S. Розраховано, %: С 70.08; Н 4.50; N 14.42; S 11.00.

#### **3-(4-Нітрофеніл)-5-(проп-2-ін-1-ілмеркапто)-4-феніл-4H-1,2,4-**

**триазол (40).** Вихід: 92%, т.топл. 127-129°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч. (DMSO-d<sub>6</sub>): 3.26 (1H, c, CH), 3.99 (2H, c, CH<sub>2</sub>), 7.31 (2H, д, J = 6.8 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>), 7.41-7.47 (2H, м, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>), 7.56-7.63 (5H, м, Ph). Знайдено, %: С 55.21; Н 3.24; N 11.28; S 8.74. C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>3</sub>S. Розраховано, %: С 55.14; Н 3.27; N 11.35; S 8.66.

#### **3-бензил-5-(проп-2-ін-1-ілмеркапто)-4-феніл-4H-1,2,4-триазол (41).**

Вихід: 88%, т.топл. 139-141°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч. (DMSO-d<sub>6</sub>): 2.49 (1H, c, CH), 3.88 (2H, c, CH<sub>2</sub>), 3.99 (2H, c, CH<sub>2</sub>-Ph), 6.80-7.51 (10H, м, Ph). Знайдено, %: С 70.91; Н 4.76; N 13.82; S 10.54. C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>S. Розраховано, %: С 70.79; Н 4.95; N 13.76; S 10.50.

**Загальна методика одержання конденсованих солей 42-48.** Розчин бромиду йоду (20.0 ммоль), йоду (20.0 ммоль), бромиду йоду (20.0 ммоль) у льодяній оцтовій кислоті прикапували до розчину триазолу **39-41** (10.0 ммоль) у льодяній оцтовій кислоті (1% розчин) при постійному перемішуванні та кімнатній температурі протягом 24 годин. Кінцевий продукт фільтрували, промивали гарячою оцтовою кислотою, охолоджували та знову промивали діетиловим етером.

**Трибромід (5E)-6-(бромометиліден)-2,3-біфеніл-3H-1,3-тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазолію-7 (42).** Вихід: 88%, т.топл. 167-168°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч. (DMSO-d<sub>6</sub>): 5.10 (2H, с, CH<sub>2</sub>), 7.47-7.88 (11H, м, =CH+Ph). ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.ч. (DMSO-d<sub>6</sub>): 42.3, 97.5, 123.3, 126.6, 129.6, 129.9, 131.4, 132.0, 132.5, 133.1, 133.6, 157.7, 162.2. Знайдено, %: С 33.12; Н 2.05; N 6.82; S 5.03. C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>Br<sub>4</sub>N<sub>3</sub>S. Розраховано, %: С 33.42; Н 2.14; N 6.88; S 5.25.

Монокристал C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>SBr<sub>4</sub> сполуки **42** було отримано перекристалізацією із етанолу. Далі вони були поміщені в інертну олію, а потім до дифрактометру під холодною течією інертного газу. Дані РСД: C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>SBr<sub>4</sub>, M = 611.00, моноклінна, a = 12.1614(12) Å, b = 7.2386(4) Å, c = 24.0202(17) Å, β = 102.896(8)°, U = 2061.2(3) Å<sup>3</sup>, T = 293.0, просторова група P21/n (no. 14), Z = 4, μ(Mo Kα) = 7.917, 7981 виміряно рефлексій, 4369 unique (R<sub>int</sub> = 0.0621), які було використано в усіх розрахунках. Кінцевий wR(F<sub>2</sub>) був 0.2376 (усі дані).

**Трибромід (5E)-2-бензил-6-(бромометиліден)-3-феніл-3H-1,3-тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазолію-7 (43).** Вихід: 59%, т.топл. 178-179°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч. (DMSO-d<sub>6</sub>): 4.25 (2H, с, CH<sub>2</sub>-Ph), 5.00 (2H, с, CH<sub>2</sub>), 7.10-7.33 (6H, м, =CH + Ph), 7.41 с (1H, с, Ph), 7.57-7.66 (4H, м, Ph). Знайдено, %: С 34.33; Н 2.36; N 6.63; S 5.04. C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>Br<sub>4</sub>N<sub>3</sub>S. Розраховано, %: С 34.59; Н 2.42; N 6.72; S 5.13.

**Трийодид 2,3-дифеніл-(5E)-6-(йодометиліден)-3H-1,3-тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазолію-7 (44).** Вихід: 82%, т.топл. 147-149°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ,



м.ч. (DMSO-d<sub>6</sub>): 5.00 (2H, с, CH<sub>2</sub>), 7.45-7.68 (10H, м, =CH + Ph), 8.34 (1H, с, Ph). ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.ч. (DMSO-d<sub>6</sub>): 35.6, 80.4, 123.1, 126.5, 129.4, 129.7, 131.4, 131.8, 132.4, 132.8, 133.0, 157.4, 161.9. Знайдено, %: С 25.27; Н 1.59; N 5.11; S 3.91. С<sub>17</sub>H<sub>13</sub>I<sub>4</sub>N<sub>3</sub>S. Розраховано, %: С 25.56; Н 1.64; N 5.26; S 4.01.

**Трийодид (5E)-2-(4-бромофеніл)-6-(йодометиліден)-3-феніл-3H-1,3-тіазоло[3,2-b]-[1,2,4]триазолію -7 (45).** Вихід: 77%, т. топл. 182-184°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч. (DMSO-d<sub>6</sub>): 5.01 (2H, с, CH<sub>2</sub>), 7.32-7.76 (9H, м, =CH + Ph + 4-Br-Ph), 8.32 (1H, с, 4-Br-Ph). ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.ч. (DMSO-d<sub>6</sub>): 35.6, 80.7, 121.7, 126.8, 127.1, 127.4, 131.2, 131.6, 132.7, 132.9, 136.0, 156.7, 162.0. Знайдено, %: С 23.09; Н 1.32; N 4.72; S 3.58. С<sub>17</sub>H<sub>12</sub>BrI<sub>4</sub>N<sub>3</sub>S. Розраховано, %: С 23.26; Н 1.38; N 4.79; S 3.65.

**Трийодид (5E)-2-бензил-6-(йодометиліден)-3-феніл-3H-1,3-тіазоло[3,2-b]-[1,2,4]триазолію -7 (46).** Вихід: 62%, т. топл. 197-199 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч. (DMSO-d<sub>6</sub>): 4.22 (2H, с, CH<sub>2</sub>-Ph), 4.94 (2H, с, CH<sub>2</sub>), 7.68-7.70 (10H, м, =CH + Ph), 8.34 (1H, с, Ph). Знайдено, %: С 26.43; Н 1.78; N 5.08; S 3.83. С<sub>18</sub>H<sub>15</sub>I<sub>4</sub>N<sub>3</sub>S. Розраховано, %: С 26.59; Н 1.86; N 5.17; S 3.94.

**Бромід 2,3-дифеніл-(5E)-6-(йодометиліден)-3H-1,3-тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазолію -7 (47).** Вихід: 84%, т.топл. 152-153°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч. (DMSO-d<sub>6</sub>): 5.01 (2H, с, CH<sub>2</sub>), 7.41-7.67 (10H, м, =CH + Ph), 8.33 (1H, с, Ph). ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.ч. (DMSO-d<sub>6</sub>): 35.6, 80.4, 123.2, 126.2, 129.3, 129.7, 131.3, 131.8, 132.3, 132.9, 133.0, 157.3, 161.7. Знайдено, %: С 41.12; Н 2.58; N 8.35; S 6.61. С<sub>17</sub>H<sub>13</sub>BrIN<sub>3</sub>S. Розраховано, %: С 40.99; Н 2.63; N 8.43; S 6.44.

**Бромід (5E)-2-(4-бромофеніл)-6-(йодометиліден)-3-феніл-3H-1,3-тіазоло[3,2-b]-[1,2,4]триазолію -7 (48).** Вихід: 63%, т. топл. 185-187 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч. (DMSO-d<sub>6</sub>): 5.00 (2H, с, CH<sub>2</sub>), 7.32-7.76 (9H, м, =CH + Ph + 4-Br-Ph), 8.33 (1H, с, 4-Br-Ph). Знайдено, %: С 35.43; Н 2.12; N 7.15; S 5.60 С<sub>17</sub>H<sub>12</sub>Br<sub>2</sub>I<sub>2</sub>N<sub>3</sub>S. Розраховано, %: С 35.38; Н 2.10; N 7.28; S 5.56.

### 3.6. Експериментальна частина до підрозділу 2.1.6.

**Загальна методика халькогеногалогенування: солі 49-52.** До розчину відповідного халькогендіоксиду (3.0 ммоль) у гідрогенгалогенідній кислоті (18.0 ммоль) додавали 10 мл льодяної оцтової кислоти і прикапували утворений розчин до розчину стартового тіоетеру **28** (3.0 ммоль) у 100 мл льодяної оцтової кислоти при інтенсивному перемішуванні та кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували 2 години (у випадку телуртетрагалогенідів – після перемішування залишали на 24 години). Одержані осадки фільтрували, промивали оцтовою кислотою, діетиловим етером і сушили.

**Бромід 6-метил-2,3-дифеніл-6-[(трибromo- $\lambda^4$ -селенаніл)метил]-5,6-дигідро-3H-1,3-тіазоло[3,2-b]-[1,2,4]тріазол-7-ію (49).** Вихід: 44%, т.топл. 220°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч. (ДМСO- $d_6$ ): 2.00 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ), 4.02 (1H, м,  $\text{CH}_2\text{SeBr}_3$ ), 4.41 (1H, д,  $J = 11.2$ ,  $\text{CH}_2$ -цикл), 4.97 (1H, д,  $J = 11.2$ ,  $\text{CH}_2$ -цикл), 7.20–7.45 (10H, 2м, 2Ph). Знайдено, %: С 30.68; Н 2.42; Br 45.36; N 5.84.  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{Br}_4\text{N}_3\text{SSe}$ . Розраховано, %: С 30.62; Н 2.43; Br 45.27; N 5.95.

**Хлорид 6-метил-2,3-дифеніл-6-[(трихлоро- $\lambda^4$ -селенаніл)метил]-5,6-дигідро-3H-1,3-тіазоло[3,2-b]-[1,2,4]тріазол-7-іум (50).** Вихід: 39%, т.топл. 212°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч. (DMSO- $d_6$ ): 2.02 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ), 4.35 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{SeCl}_3$ ), 4.59 (1H, д,  $J = 9.2$ ,  $\text{CH}_2$ -цикл), 4.90 (1H, д,  $J = 11.2$ ,  $\text{CH}_2$ -цикл), 7.24–7.50 (10H, 2м, 2Ph). ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.ч. (DMSO- $d_6$ ): 25.2, 40.4, 49.3, 70.9, 123.7, 123.9, 126.5, 129.6, 129.7, 131.3, 132.4, 133.0, 156.7, 159.5. ЯМР  $^{79}\text{Se}$ ,  $\delta$ , м.ч. (ДМСO- $d_6$ ): 654. Знайдено, %: С 41.20; Н 3.29; Cl 26.68; N 8.02.  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{Cl}_4\text{N}_3\text{SSe}$ . Розраховано, %: С 40.93; Н 3.24; Cl 26.85; N 7.96.

**Бромід 2,3-дифеніл-6-метил-6-[(трибromo- $\lambda^4$ -телураніл)метил]-5,6-дигідро-3H-1,3-тіазоло[3,2-b]-[1,2,4]тріазол-7-ію (51).** Вихід: 59%, т.топл. 267°C ([152]: 39%; 290 °C). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч. (DMSO- $d_6$ ): 2.18 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ), 3.94 (1H, д,  $J = 9.2$ ,  $\text{CH}_2\text{TeBr}_3$ ), 4.12 (1H, д,  $J = 9.2$ ,  $\text{CH}_2\text{TeBr}_3$ ), 4.24 (1H, д,  $J = 11.2$ ,  $\text{CH}_2$ -цикл), 4.88 (1H, д,  $J = 11.2$ ,  $\text{CH}_2$ -цикл), 7.46–7.67 (10H, 2м, 2Ph). ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.ч. (DMSO- $d_6$ ): 25.0, 40.0, 50.1, 67.8, 123.3, 123.8,

126.7, 129.7, 129.8, 131.2, 132.5, 132.8, 157.0, 159.2. Знайдено, %: С 28.69; Н 2.25; Вr 42.22; N 5.61.  $C_{18}H_{17}Br_4N_3S\text{Te}$ . Розраховано, %: С 28.65; Н 2.27; Вr 42.35; N 5.57.

**Хлорид** *2,3-дифеніл-6-метил-6-[(трихлоро- $\lambda^4$ -телураніл)метил]-5,6-дигідро-3Н-1,3-тіазоло[3,2-*b*]-[1,2,4]тріазол-7-ію (52)*. Вихід: 55%, т.топл. 255°C ([152]: 45%; 225 °С). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч. (DMSO- $d_6$ ): 2.21 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ), 4.05 (1H, д,  $J = 8.8$ ,  $\text{CH}_2\text{TeCl}_3$ ), 4.32 (1H, д,  $J = 8.8$ ,  $\text{CH}_2\text{TeCl}_3$ ), 4.46 (1H, д,  $J = 11.8$ ), 5.16 (1H, д,  $J = 11.8$ ,  $\text{CH}_2$ -цикл), 7.34–7.91 (10H, 2м, 2Ph). Знайдено, %: С 37.72; Н 3.03; Cl 24.28; N 7.39.  $C_{18}H_{17}Cl_4N_3S\text{Te}$ . Розраховано, %: С 37.48; Н 2.97; Cl 24.58; N 7.28.

**Хлорид** *2,3-дифеніл-7-[(трихлоро- $\lambda^4$ -телураніл)метил]-3,5,6,7-тетрагідро-1,2,4-тріазоло[5,1-*b*][1,3]тіазин-8-ію (53)*. Вихід: 79%.  $T_{\text{топл}}$  169-171°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч. (DMSO- $d_6$ ): 2.45 (1H, д,  $J = 7.0$  Гц,  $\text{CH}_2$ ), 3.22 (1H, т,  $J = 7.2$  Гц,  $\text{CH}_2$ ), 3.58 (1H, с,  $\text{SCH}_2$ ), 4.00 (1H, дд,  $J = 22.9, 11.6$  Гц,  $\text{SCH}_2$ ), 4.24-4.48 (1H, м, CH), 5.06 (1H, дд,  $J = 19.4, 13.5$  Гц,  $\text{CH}_2\text{TeCl}_3$ ), 5.68-5.92 (1H, м,  $\text{CH}_2\text{TeCl}_3$ ), 7.24-7.78 (10H, м, Ph). ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.ч. (DMSO- $d_6$ ): 23.9, 31.8, 33.5, 117.3, 123.2, 126.6, 127.9, 128.2, 128.5, 128.9, 129.5, 129.6, 130.6, 131.2, 132.5, 134.2, 136.6, 154.7. Знайдено, %: С 37.36; Н 2.46; Cl 24.47; N 7.35; S 5.97; Te 22.39.  $C_{18}H_{17}Cl_4N_3S\text{Te}$ . Розраховано, %: С 37.48; Н 2.97; Cl 24.58; N 7.28; S 5.56; Te 22.12.

**Бромід** *2,3-дифеніл-7-[(трибромом- $\lambda^4$ -телураніл)метил]-3,5,6,7-тетрагідро-1,2,4-тріазоло[5,1-*b*][1,3]тіазин-8-ію (54)*. Вихід: 67%.  $T_{\text{топл}}$  162-164°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч. (DMSO- $d_6$ ): 2.45 (2H, д,  $J = 7.0$  Гц,  $\text{CH}_2$ ), 3.22 (2H, т,  $J = 7.1$  Гц,  $\text{SCH}_2$ ), 4.96-5.17 (1H, м, CH), 5.80 (1H, дт,  $J = 16.8, 6.8$  Гц,  $\text{CH}_2\text{TeBr}_3$ ), 7.19-7.75 (10H, м, Ph). ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.ч. (DMSO- $d_6$ ): 31.7, 33.5, 117.2, 127.1, 128.1, 128.4, 129.0, 129.5, 130.2, 130.5, 131.1, 134.4, 136.6, 152.4. Знайдено, %: С 28.36; Н 2.46; Вr 42.27; N 5.35; S 4.97; Te 16.59.  $C_{18}H_{17}Br_4N_3S\text{Te}$ . Розраховано, %: С 28.65; Н 2.27; Вr 42.35; N 5.57; S 4.25; Te 16.91.

**Молекулярний комплекс 3,4-дифеніл-5-[(3-фенілпроп-2-ен-1-іл)сульфаніл]-4Н-1,2,4-триазолу із тетрабромідом Селену (55).** Вихід: 27%, т.топл. 222°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м.ч. (DMSO-d6): 3.98 (2Н, д, J = 4.2 Гц, CH<sub>2</sub>), 6.36 (1Н, м, =CH), 6.61 (1Н, д, J = 9.3 Гц, =CH), 7.19–7.53 (15Н, м, Ph). Знайдено, %: С 36.18; Н 2.45; Br 41.94; N 5.33. C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>Br<sub>4</sub>N<sub>3</sub>SSe. Розраховано, %: С 35.97; Н 2.49; Br 41.61; N 5.47.

**Молекулярний комплекс 3,4-дифеніл-5-[(3-фенілпроп-2-ен-1-іл)сульфаніл]-4Н-1,2,4-триазолу із тетрахлоридом Селену (56).** Вихід: 32%, т.топл. 220°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м.ч. (DMSO-d6): 3.98 (2Н, д, J = 4.2 Гц, CH<sub>2</sub>), 6.38 (1Н, м, =CH), 6.61 (1Н, д, J = 9.3 Гц, =CH), 7.18–7.53 (15Н, м, Ph). Знайдено, %: С 47.06; Н 3.20; Cl 24.34; N 7.26. C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>3</sub>SSe. Розраховано, %: С 46.80; Н 3.24; Cl 24.03; N 7.12.

**Молекулярний комплекс 3,4-дифеніл-5-[(3-фенілпроп-2-ен-1-іл)сульфаніл]-4Н-1,2,4-триазолу із тетрабромідом Телуру (57).** Вихід: 39%, т.топл. 267°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м.ч. (DMSO-d6): 3.98 (2Н, д, J = 4.2 Гц, CH<sub>2</sub>), 6.38 (1Н, м, =CH), 6.58 (1Н, д, J = 9.3 Гц, =CH), 7.26–7.58 (15Н, м, Ph). Знайдено, %: С 33.98; Н 2.29; Br 39.46; N 5.11. C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>Br<sub>4</sub>N<sub>3</sub>STe. Розраховано, %: С 33.82; Н 2.34; Br 39.14; N 5.15.

**Молекулярний комплекс 3,4-дифеніл-5-[(3-фенілпроп-2-ен-1-іл)сульфаніл]-4Н-1,2,4-триазолу із тетрахлоридом Телуру (58).** Вихід: 45%, т.топл. 255°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м.ч. (DMSO-d6): 3.98 (2Н, д, J = 4.2 Гц, CH<sub>2</sub>), 6.38 (1Н, м, =CH), 6.60 (1Н, д, J = 9.3 Гц, =CH), 7.22–7.56 (15Н, м, Ph). Знайдено, %: С 43.52; Н 3.08; Cl 22.43; N 6.50. C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>3</sub>STe. Розраховано, %: С 43.24; Н 3.00; Cl 22.20; N 6.58.

**Молекулярний комплекс 3-(4-нітрофеніл)-4-феніл-5-[(3-фенілпроп-2-ен-1-іл)меркапто]-4Н-1,2,4-триазолу із тетрабромідом Селену (59).** Вихід: 32%, т.топл. 209-211°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м.ч. (DMSO-d6): 3.96 (2Н, д, J = 4.5 Гц, CH<sub>2</sub>), 6.30 (1Н, м, =CH), 6.60 (1Н, д, J = 9.9 Гц, =CH), 7.23–7.60 (12Н, м, Ph + C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>), 8.18 (2Н, д, J = 5.4 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>). Знайдено, %: С

34.00; H 2.21; Br 39.27; N 6.84; S 3.90. C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>Br<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>SSe. Розраховано, %: C 33.98; H 2.23; Br 39.31; N 6.89; S 3.94.

*Молекулярний комплекс 3-(4-нітрофеніл)-4-феніл-5-[(3-фенілпроп-2-ен-1-іл)меркапто]-4H-1,2,4-триазолу із тетрахлоридом Селену (60).*  
Вихід: 37%, т.топл. 217-219°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч. (DMSO-d<sub>6</sub>): 4.00 (2H, д, J = 4.5 Гц, CH<sub>2</sub>), 6.33 (1H, м, =CH), 6.58 (1H, д, J = 9.9 Гц, =CH), 7.19–7.61 (12H, м, Ph + C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>), 8.13 (2H, д, J = 5.4 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>). Знайдено, %: C 43.52; H 2.82; Cl 22.28; N 8.79; S 5.09. C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>SSe. C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>. Розраховано, %: C 43.49; H 2.86; Cl 22.32; N 8.82; S 5.05.

*Молекулярний комплекс 3-(4-нітрофеніл)-4-феніл-5-[(3-фенілпроп-2-ен-1-іл)меркапто]-4H-1,2,4-триазолу із тетрабромідом Телуру (61).*  
Вихід: 42%, т.топл. 221-222°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч. (DMSO-d<sub>6</sub>): 3.98 (2H, д, J = 4.5 Гц, CH<sub>2</sub>), 6.31 (1H, м, =CH), 6.55 (1H, д, J = 9.9 Гц, =CH), 7.17–7.53 (12H, м, Ph + C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>), 8.12 (2H, д, J = 5.4 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>). Знайдено, %: C 32.11; H 2.16; Br 37.12; N 6.52; S 3.70. C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>Br<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>STe. Розраховано, %: C 32.06; H 2.11; Br 37.09; N 6.50; S 3.72.

*Молекулярний комплекс 3-(4-нітрофеніл)-4-феніл-5-[(3-фенілпроп-2-ен-1-іл)меркапто]-4H-1,2,4-триазолу із тетрахлоридом Телуру (62).*  
Вихід: 44%, т.топл. 208-210°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч. (DMSO-d<sub>6</sub>): 3.95 (2H, д, J = 4.5 Гц, CH<sub>2</sub>), 6.33 (1H, м, =CH), 6.61 (1H, д, J = 9.9 Гц, =CH), 7.23–7.57 (12H, м, Ph + C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>), 8.13 (2H, д, J = 5.4 Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>). Знайдено, %: C 40.42; H 2.61; Cl 20.70; N 8.22; S 4.70. C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>Br<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>STe. Розраховано, %: C 40.39; H 2.65; Cl 20.74; N 8.19; S 4.69.

*Хлорид (5E)-2-(4-бромфеніл)-6-[(трихлоро-λ4-телураніл)метил]-3-феніл-3H-1,3-тіазоло[3,2-b][1,2,4]тріазолію -7 (63).* Вихід: 61%, т.топл. 188-189°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч. (DMSO-d<sub>6</sub>): 4.91 (2H, с, CH<sub>2</sub>), 7.30 (1H, д, J = 8.0 Гц, =CH), 7.44 (1H, м, Ph), 7.59 (6H, м, Ph + 4-Br-Ph), 8.32 (2H, с, 4-Br-Ph). ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.ч. (DMSO-d<sub>6</sub>): 21.4, 79.7, 124.4, 125.5, 128.0, 128.1, 128.2,

130.6, 130.9, 132.2, 133.6, 151.6, 154.1. Знайдено, %: С 32.03; Н 1.83; N 5.64; S 5.12. C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>BrCl<sub>4</sub>N<sub>3</sub>STe. Розраховано, %: С 31.92; Н 1.89; N 6.57; S 5.01.

**Хлорид (5E)-2-бензил-6-[(трихлоро-λ4-телураніл)метил]-3-феніл-3H-1,3-тіазоло[3,2-b][1,2,4]тріазолію -7 (64).** Вихід: 58%, т.топл. 182-183°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч. (DMSO-d<sub>6</sub>): 4.12 (2H, с, CH<sub>2</sub>-Ph), 4.88 (2H, с, CH<sub>2</sub>), 6.98-7.60 (10H, м, =CH + Ph). ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.ч. (DMSO-d<sub>6</sub>): 21.4, 79.7, 124.4, 125.5, 128.0, 128.1, 128.2, 130.6, 130.9, 132.2, 133.6, 151.6, 154.1. Знайдено, %: С 37.54; Н 2.68; N 7.25; S 5.63. C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>3</sub>STe. Розраховано, %: С 37.61; Н 2.63; N 7.31; S 5.58.

**Бромід (5E)-2-(4-бромофеніл)-6-[(трибромо-λ4-телураніл)метил]-3-феніл-3H-1,3-тіазоло[3,2-b][1,2,4]тріазолію -7 (65).** Вихід: 48%, т.топл. 179-181°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч. (DMSO-d<sub>6</sub>): 5.03 (2H, с, CH<sub>2</sub>), 7.30 (1H, д, J = 8.0 Гц, =CH), 7.44 (1H, м, Ph), 7.58 (6H, м, Ph + 4-Br-Ph), 8.32 (2H, с, 4-Br-Ph). ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.ч. (DMSO-d<sub>6</sub>): 21.4, 79.7, 124.4, 125.6, 128.1, 130.5, 130.6, 130.9, 132.2, 133.7, 151.6, 154.1. Знайдено, %: С 25.11; Н 1.51; N 5.05; S 4.01. C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>Br<sub>5</sub>N<sub>3</sub>STe. Розраховано, %: С 24.98; Н 1.48; N 5.14; S 3.92.

**Бромід (5E)-2-бензил-6-[(трибромо-λ4-телураніл)метил]-3-феніл-3H-[1,3]тіазоло[3,2-b][1,2,4]тріазолію -7 (66).** Вихід: 46%, т.топл. 186-188°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч. (DMSO-d<sub>6</sub>): 4.08 (2H, с, CH<sub>2</sub>-Ph), 5.02 (2H, с, CH<sub>2</sub>), 6.97-7.67 (10H, м, =CH + Ph), 8.31 (1H, с, Ph). Знайдено, %: С 28.82; Н 2.04; N 5.49; S 4.31. C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>Br<sub>4</sub>N<sub>3</sub>STe. Розраховано, %: С 28.73; Н 2.01; N 5.58; S 4.26.

### 3.7. Експериментальна частина до підрозділу 2.3.

**Загальна методика взаємодії солей 3, 30 із морфоліном.** Солі 3, 30 (1.0 ммоль) та морфолін (2 мл) розчинили у ДМФА (5 мл), реакційну суміш перемішували протягом 2 годин. Цільовий продукт випадав у осад після додавання 100 мл води, осад промивали, фільтрували, сушили та кристалізували з ацетону.

***1-1-[2-(3,4-Дифеніл-5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-триазоліл-1)-алілдитіометил]вініл-3,4-дифеніл-4,5-дигідро-1,2,4-триазол-5-он (67).***

Речовина одержана із солі **3** дією морфоліну. Вихід 70%, т.топл. 152-153 °С. ([99]: 39%; 110 °С). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч. (DMSO-d6): 4.20 (2H, с, SCH<sub>2</sub>), 5.57 (1H, с, =CH<sub>2</sub>-транс), 6.00 (1H, с, =CH<sub>2</sub>-цис), 7.32-7.60 (10H, м, Ph). ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.ч. (DMSO-d6): 153.0, 150.6, 134.2, 131.8, 130.2, 129.0, 128.6, 128.2, 126.6, 126.0, 64.8, 63.7, 36.9, 24.8. ІЧ (см<sup>-1</sup>): 3400 (ОН); 1700 (C=O). Знайдено, %: С, 66.35; Н, 4.56; N, 13.54; S, 10.28 C<sub>34</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>. Розраховано, %: С, 66.21; Н, 4.58; N, 13.63; S, 10.40.

***1-1-Метил-2-[3-метил-2-морфоліно-2-(3,4-дифеніл-5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-триазоліл-1)пропілдитіо]-1-морфолінометилетил-3,4-дифеніл-4,5-дигідро-1,2,4-триазол-5-он (68).*** Речовина одержана із солі **30** дією морфоліну. Вихід 68%, т.топл. 122 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч. (DMSO-d6): 1.74 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 3.05 (2H, т, J = 3.6 Гц, морф.), 3.38-3.42 (2H, м, CH<sub>2</sub>S), 3.45 (2H, т, J = 3.6 Гц, морф.), 4.26-4.29 (2H, м, NCH<sub>2</sub>), 7.38-7.80 (10H, м, Ph). ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.ч. (DMSO-d6): 153.3, 148.6, 129.9, 129.3, 129.1, 129.0, 128.2, 128.1, 127.6, 127.0, 63.7, 63.0, 62.3, 43.3, 36.8, 25.3. ІЧ (см<sup>-1</sup>): 1700 (C=O). Знайдено, %: С, 64.63; Н, 6.12; N, 13.55; S, 7.98. C<sub>44</sub>H<sub>50</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>. Розраховано, %: С, 64.52; Н, 6.15; N, 13.68; S, 7.83.

**Загальна методика взаємодії [1,3]тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазол-7-ієвих солей (**3**, **30**) та ОН-нуклеофілами.** Солі **3**, **30** (1.0 ммоль) розчинили у ДМФА (10 мл); відповідний ОН-нуклеофіл (*a* - NaOH, *b* - Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) (2.0 ммоль) розчинили у воді (10 мл). Після додавання нуклеофілу реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при охолодженні до 0-5 °С. Цільовий продукт випадав в осад після додавання 50 мл води, осад фільтрували, промивали водою, висушували та кристалізували з ацетону.

***1-2-окси-1-[3-окси-2-(3,4-дифеніл-5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-триазоліл-1)пропіл-дитіометил]етил-3,4-дифеніл-4,5-дигідро-1,2,4-триазол-5-он (69).*** Речовина одержана із солі **3** дією ОН-нуклеофілу (*a* -

NaOH, **b** - Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>); вихід: 58% (a), 64% (b), т.топл. 105-107°C (a), 108-110°C (b). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч. (DMSO-d<sub>6</sub>): 3.78 (2H, дд, J = 10.4, 3.2 Гц), 4.01-4.08 (2H, м), 4.79-4.87 (1H, м), 7.34-7.76 (10H, м). ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.ч. (DMSO-d<sub>6</sub>): 153.2, 151.0, 135.0, 131.7, 130.9, 129.6, 128.8, 128.2, 125.3, 123.2, 62.6, 59.1, 28.7. ІЧ (см<sup>-1</sup>): 3370 (OH); 1695 (C=O). Знайдено, %: С 62.67; Н 5.11; N 12.59; S 9.77. C<sub>34</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>. Розраховано, %: С 62.56; Н 4.94; N 12.87; S 9.82.

**1-2-окси-1-[3-окси-2-метил-2-(3,4-дифеніл-5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-триазоліл-1)пропілдитіометил]-1-метилетил-3,4-дифеніл-4,5-дигідро-1,2,4-триазол-5-он (70)**. Речовина одержана із солі **30** дією OH-нуклеофілу (a - NaOH, **b** - Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>); вихід 72% (a), 78% (b), т.топл. 88-90 °C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч. (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.76 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 3.10-3.19 (2H, м, CH<sub>2</sub>S), 4.15-4.21 (2H, м, CH<sub>2</sub>O), 7.17-7.47 (10H, м, Ph). ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.ч. (DMSO-d<sub>6</sub>): 153.0, 150.6, 134.2, 131.8, 130.2, 129.0, 128.6, 128.2, 126.6, 126.0, 64.8, 63.7, 36.9, 24.8. ІЧ (см<sup>-1</sup>): 3400 (OH); 1700 (C=O). Знайдено, %: С, 63.41; Н, 5.72; N, 12.27; S, 9.18. C<sub>36</sub>H<sub>38</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>. Розраховано, %: С, 63.51; Н, 5.33; N, 12.34; S, 9.42.

**3-[(2,3-дибромо-2-метилпропілтіо)-4,5-дифеніл-4Н-1,2,4-триазол (71)**. Сіль **30** (1.0 ммоль) нагрівали у етанолі (40 мл) до кипіння і оходили, цільовий продукт випав у осад, осад фільтрували, промивали водою. Вихід 88%, т.топл. 186 °C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч. (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.87 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 3.90-4.01 (2H, м, CH<sub>2</sub>S), 4.09 (2H, с, CH<sub>2</sub>Br), 7.32-7.62 (10H, м, Ph). Знайдено, %: С, 46.22; Н, 3.65; Br, 34.03; N, 8.89; S, 6.91. C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>SBr<sub>2</sub>. Розраховано, %: С, 46.27; Н, 3.67; Br, 34.20; N, 8.99; S, 6.86.

Кристали C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>SBr<sub>2</sub> були перекристалізовані із етанолу. Далі вони були поміщені в інертну олію, а потім до дифрактометру під холодною течією інертного газу. Дані PCA: М 467.23, безбарвні кристали, розмір кристалів. 0.20 . 0.05 . 0.04 мм. триклінна, просторова група P-1 (№ 2), Z = 2, μ(Мо Kα) = 4.600, a = 5.9160(5) А, b = 10.7456(6) А, c = 14.3759(10) А, α = 84.389(5), β = 89.460(6), γ = 84.138(6)°, U = 904.76(11) А<sup>3</sup>, T = 293(2), V=



904.76(11) Å<sup>3</sup>,  $Z = 2$ ,  $\rho_{\text{calc}} = 1.715 \text{ mg mm}^{-3}$ ,  $\mu = 4.600 \text{ mm}^{-1}$ ,  $F(000) = 464$ . Дані по інтенсивності було накопичено в діапазоні  $6.54 \leq \theta \leq 57.1^\circ$ , використовуючи Mo-K $\alpha$  опромінення ( $\lambda = 0.71078 \text{ Å}$ ). Інтенсивності 6273 рефлексій було накопичено. Кінцева  $wR(F_2)$  була 0.1530 (усі дані). Фактори:  $R_F = 0.0504$  та  $wR_2 = 0.1344$  для усіх рефлексій та  $R_F = 0.0760$  й  $wR_2 = 0.1530$ ,  $GOF = 0.985$  для тих, що спостерігались. Основні кристалографічні дані РСД та результати уточнення для сполуки **71**

Брутто-формула	$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{SBr}_2$
Формульна маса, г/моль	467.23
Температура, К	293(2)
Сингонія	Триклінна
Просторова група	P-1
$a/\text{Å}$ , $b/\text{Å}$ , $c/\text{Å}$	5.9160(5), 10.7456(6), 14.3759(10)
$\alpha/^\circ$ , $\beta/^\circ$ , $\gamma/^\circ$	84.389(5), 89.460(6), 84.138(6)
$V/\text{Å}^3$	904.76(11)
$Z$	2
$\rho$ , г/см <sup>3</sup>	1.715
$M$ , мм <sup>-1</sup>	4.600
$F(000)$	464
Розмір кристалу, мм <sup>3</sup>	$0.2 \times 0.05 \times 0.04$
Відбиття виміряні	6273
Відбиття незалежні	3871 [ $R(\text{int}) = 0.0421$ ]
$S$ , <i>Goof</i>	0.985
Фактори розбіжності ( $I > 2\sigma(I)$ )	$R_1 = 0.0504$ , $wR_2 = 0.1344$
Фактори розбіжності (усі рефлекси)	$R_1 = 0.0760$ , $wR_2 = 0.1530$

### 3.8. Експериментальна частина до підрозділу 2.4.

Для визначення бактерицидної та фунгіцидної активності одержаних речовин використали 10 культур бактерій різних таксономічних груп: грампозитивні – *Enterococcus Faecalis*, *Staph. Aureus*, *Candida albicans* (музейні культури) та грамнегативні (*Salmonella enterica*, *Shigella dysenteriae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*), а також *Saccharomyces cerevisiae* і *E. Coli*.

Дріждже-подібні гриби роду *Candida* виростили на середовищі Сабуро, грампозитивні кокові бактерії – на жовтково-ячному агарі (ЖСА). Синьо-гнійну паличку культивували на м'ясо-пептонному агарі (МПА), а для культивування ентеробактерій застосовували середовище Ендо.

Дослідження було проведено згідно з рекомендаціями Європейського комітету для тестування чутливості до антимікробних препаратів (EUCAST), а також були використані методичні вказівки затвержені МОЗ України Наказом № 167 від 05.04.2007 р. «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів».

Первинне визначення антимікробної активності одержаних сполук вивчали згідно з методичними вказівками на середовищі Мюллер-Хінтона диско-дифузійним методом. Поживне середовище було підготовано відповідно до інструкції виробника. Чашки Петрі залишали для застигання при кімнатній температурі. Перед інокуляцією чашки підсушували у термостаті протягом 10-20 хв. при температурі 35°C.

Використовувалися стандартизовані диски з протигрибковими засобами і антибіотиками для визначення чутливості диско-дифузійним методом.

Для одержання бактерійної суспензії із музейних культур застосовували стандартний інокулюм (баксуспензія), яка була використана протягом 15 хв від моменту приготування. Для інокуляції чашок із агаром була наносена суспензія бактерій на поверхню чашки Петрі із поживним

середовищем Мюллер-Хінтона об'ємом 1-2 см<sup>3</sup>. Привідкриті чашки Петрі протягом 10-15 хв підсушували при кімнатній температурі.

За допомогою стерильного пінцета наносили диски на поверхню поживного середовища. Відстань між дисками та від диска до краю чашки становила 15-20 мм. Диски рівномірно контактували із поверхнею агару. Одразу після насенення дисків, чашки Петрі були поміщені у термостат догори дном та інкубували протягом 18-24 год при температурі 35°C.

Після інкубації, чашки Петрі поміщали догори дном на темну матову поверхню так, щоб світло падало на них під кутом 45°. В залежності від розміру діаметрів зон затримки росту мікроорганізмів штами відносили до різних груп: високочутливих (++++, більше 25 мм), чутливих (+++, від 15 до 25 мм), помірно стійких (++, від 5 до 15 мм), стійких (резистентних) – зона затримки росту бактерій практично відсутня (+, до 5 мм) та «0» – при відсутності бактерицидної дії тестованих сполук.

### **ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3**

1. В результаті пошуку оптимальних умов для максимальної регіоселективності електрофільної гетероциклізації було розроблено ефективні перпаративні методики, в яких використано льодяну оцтову кислоту як розчинники і низьку концентрацію реагуючих компонентів.

2. Розроблено методику нуклеофільного розкриття насиченого анельованого гетероциклу, яка передбачає присутність окисника в реакційній суміші, що забезпечило високі виходи цільових продуктів.

Результати розділу 3 опубліковані в роботах [149, 150, 156-159, 161, 163]

## ВИСНОВКИ

Конденсовані й функціональні похідні симетричних триазолів займають гідне місце в синтетичному дизайні біологічно активних сполук. Метод електрофільної гетероциклізації є ефективним й універсальним в створенні гетероциклів, регіохімія якого суттєво залежить від природи розчинника, електрофільного реагенту та модельного субстрату. У дисертаційному дослідженні розроблено наукові засади використання електрофільної гетероциклізації у регіо-(стерео-)селективному конструюванні конденсованих похідних 1,2,4-триазолу.

1. Встановлено, що алкілування 1,2,4-триазол-3-тіонів відбувається по екзоциклічному атому сірки з утворенням неописаних ненасичених тіоетерів 3-меркапто-1,2,4-триазолу, які було використано як модельні об'єкти для дослідження електрофільної гетероциклізації.

2. Внутрішньомолекулярна електрофільна гетероциклізація ненасичених тіоетерів 1,2,4-триазол-3-тіолів при дії бромиду йоду, бромиду йоду, тетрагалогенідів селену та телуру веде до функціонально заміщених тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолів й [1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]тіазинів, що стало підґрунтям для розробки препаративних методик синтезу цих сполук.

3. Дослідження факторів, що впливають на напрямок реакції електрофільної гетероциклізації алкенільних тіоетерів симетричних меркаптотриазолів виявило, що:

термінально заміщені пропенільні та 3-бутенільні тіоетери при дії електрофілів селективно утворюють продукти аелювання шестичленного циклу до ядра 1,2,4-триазолу, незалежно від природи електрофільного реагенту, розчинника і концентрації вихідних речовин;

заміщені в другому положенні і незаміщені пропенільні тіоетери при дії електрофілів переважно утворюють продукти аелювання п'ятичленного циклу до ядра 1,2,4-триазолу в полярних розчинниках і при низьких концентраціях, незалежно від природи електрофільного реагенту;

пропаргільні тіоетери при дії електрофілів селективно утворюють продукти анелювання п'ятичленного циклу до ядра 1,2,4-триазолу, незалежно від природи електрофільного реагенту, розчинника і концентрації вихідних речовин.

4. Знайдено реперні сигнали у спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  продуктів електрофільної гетероциклізації (карбонів триазольного фрагменту та циклічної тіометиленової групи), які дозволяють однозначно встановити природу анельованого гетероциклу.

5. На основі досліджень структури синтезованих сполук за допомогою РСД та спектрального аналізу з використанням методів комп'ютерного моделювання запропоновано механізм електрофільної циклізації, який полягає у приєднанні електрофілу по кратному зв'язку з утворенням катіонного  $\sigma$ -комплексу з наступною внутрішньомолекулярною нуклеофільною атакою останнього атомом Нітрогену триазольного циклу.

6. Запропоновано використання тіазоліно[3,2-b][1,2,4]триазолій трибромідів для синтезу функціональних 1,2,4-триазол-3-онів шляхом селективного розкриття анельованого насиченого циклу дією нуклеофілів.

7. У результаті мікробіологічного скринінга виявлено сполуки з бактерицидними та протигрибковими властивостями. Показано, що природа замісника у складі синтезованих сполук суттєво впливає на рівень активності: телуровмісні конденсовані солі та молекулярні комплекси значно активніші по відношенню бактерій та грибків в порівнянні із селен-аналогами; в свою чергу хлоровмісні зразки проявляють сильнішу фунгіцидну й бактерицидну дію за бромовані аналоги.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Naif, O. (2012). Synthesis of New Benzoxadiazole Compounds Derived from Ethyl-4- (7- Nitro-2,1,3,- Benzoxadiazole -4-Yl) Amino Benzoate. *Journal of Al-Nahrain University*, 15(1), pp.1-12.
2. A.K. Al-Messri, Z. (2009). Synthesis of Some New 1,2,4-Triazoles Derived from 2-Mercaptobenzimidazole. *Um-Salama Science Journal*, 6(1), pp.200-208.
3. Mobinikhaledi, A., Foroughifar, N., Khanpour, M. and Ebrahimi, S. (2010). Synthesis of some novel Schiff bases containing 1,2,4-triazole ring. *European Journal of Chemistry*, 1(1), pp.33-36.
4. Al-Azzawi, A. and Hammud, K. (2013). Synthesis and Characterization of Some New 1,3,4-Oxadiazole and 1,2,4-Triazole Derivatives Based on 3,4,5,6 Tetrachlorophthalimide. *Iraqi Journal of Science*, 54(4), pp.782-788.
5. Yahya, A. and Mohammad, A. (2010). Synthesis of some Fused Heterocyclic Compounds from  $\alpha$ -Bromo Tetralone and Indanone. *Rafidain Journal of Science*, 21(4), pp.39-48.
6. Mohammed, S. and Ahmed, B. (2009). Improved Synthesis of 3-( $\alpha$ ,  $\alpha$ -diphenyl - $\alpha$ - hydroxymethyl)- 4-amino 1,2,4-triazoline-5-thione and Facile Route to 3,6-Disubstituted 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazoles. *Rafidain Journal of Science*, 20(4), pp.11-16.
7. Küçükgül, S.G. and Çıkla-Süzgün, P. (2015). Recent advances bioactive 1,2,4-triazole-3-thiones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 97, pp. 830-870.
8. Yoshioka, H., Sakai, H. and Shibayama, S. (2008). *Silver halide photographic photosensitive material and production method thereof*. US8481252B2.
9. Sjostedt, G. and Gringas, L. (1946). 3-Amino-1H-1,2,4-Triazole. *Organic Syntheses*, 26, p.11.

10. Tsukuda, T., Shiratori, Y., Watanabe, M., Ontsuka, H., Hattori, K., Shirai, M. and Shimma, N. (1998). Modeling, synthesis and biological activity of novel antifungal agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 8(14), pp.1819-1824.
11. Oakley, K. (1998). In-vitro activity of voriconazole against *Aspergillus* spp. and comparison with itraconazole and amphotericin B. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 42(1), pp.91-94.
12. Espinel-Ingroff, A. (1998). In Vitro Activity of the New Triazole Voriconazole (UK-109,496) against Opportunistic Filamentous and Dimorphic Fungi and Common and Emerging Yeast Pathogens. *Journal of Clinical Microbiology*, 36(1), pp.198-202.
13. Hirai, K., Sugimoto, H., Ishiba, T., Fujishita, T., Tsukinoki, Y. and Hirose, K. (1982). Synthesis and biological activity of (3,5-disubstituted-1H-1,2,4-triazol-1-yl)benzophenone derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 19(6), pp.1363-1369.
14. Witkowski, J., Robins, R., Sidwell, R. and Simon, L. (1972). Design, synthesis, and broad spectrum antiviral activity of 1- $\beta$ -D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide and related nucleosides. *Journal of Medicinal Chemistry*, 15(11), pp.1150-1154.
15. Bhatnagar, A., Häusler, A., Schieweck, K., Lang, M. and Bowman, R. (1990). Highly selective inhibition of estrogen biosynthesis by CGS 20267, a new non-steroidal aromatase inhibitor. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 37(6), pp.1021-1027.
16. Plourde, P., Dyroff, M. and Dukes, M. (1994). Arimidex: A potent and selective fourth-generation aromatase inhibitor. *Breast Cancer Research and Treatment*, 30(1), pp.103-111.

17. Wouters, W., De Coster, R., Krekels, M., Van Dun, J., Beerens, D., Haelterman, C., Raeymaekers, A., Freyne, E., Van Gelder, J., Venet, M. And Janssen, P. (1989). R 76713, a new specific non-steroidal aromatase inhibitor. *Journal of Steroid Biochemistry*, 32(6), pp.781-788.

18. Plech, T., Wujec, M., Kosikowska, U., Malm, A., Rajtar, B. and Polz-Dacewicz, M. (2013). Synthesis and in vitro activity of 1,2,4-triazole-ciprofloxacin hybrids against drug-susceptible and drug-resistant bacteria. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 60, pp.128-134.

19. Küçükgülzel, İ., Tatar, E., Küçükgülzel, Ş., Rollas, S. and De Clercq, E. (2008). Synthesis of some novel thiourea derivatives obtained from 5-[(4-aminophenoxy)methyl]-4-alkyl/aryl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones and evaluation as antiviral/anti-HIV and anti-tuberculosis agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43(2), pp.381-392.

20. Küçükgülzel, İ., Rollas, S. and Çevikbaş, A. (1995). Synthesis and Characterization of Certain Thiourea Derivatives Starting from 1,2,4-Triazoline-3-Thiones as Potential Antibacterial and Antifungal Agents. *Drug Metabolism and Drug Interactions*, 12(2), pp.151-160.

21. Küçükgülzel, I., Küçükgülzel, S., Rollas, S. and Kiraz, M. (2001). Some 3-Thioxo/alkylthio-1,2,4-triazoles with a substituted thiourea moiety as possible antimycobacterials. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 11(13), pp.1703-1707.

22. Küçükgülzel, İ., Güniz Küçükgülzel, Ş., Rollas, S., Ötük-Sarış, G., Özdemir, O., Bayrak, İ., Altuğ, T. and Stables, J. (2004). Synthesis of some 3-(Arylalkylthio)-4-alkyl/aryl-5-(4-aminophenyl)-4H-1,2,4-triazole derivatives and their anticonvulsant activity. *Il Farmaco*, 59(11), pp.893-901.

23. Khan, I., Ibrar, A. and Abbas, N. (2013). Triazolothiadiazoles and triazolothiadiazines – Biologically attractive scaffolds. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 63, pp.854-868.



24. Ghattas, A., Moustafa, H., Hassanein, E. and Hussein, B. (2012). Synthesis and Antibacterial Activity of Some New S-Triazole Derivatives. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 187(12), pp.1469-1481.
25. S.R. Murty, M., R. Ram, K., Venkateswara Rao, R., S. Yadav, J., Venkateswara Rao, J. and R. Velatooru, L. (2012). Synthesis of New S-alkylated-3-mercapto-1,2,4-triazole Derivatives Bearing Cyclic Amine Moiety as Potent Anticancer Agents. *Letters in Drug Design & Discovery*, 9(3), pp.276-281.
26. Upmanyu, N., Gupta, J., Shah, K. and Mishra, P. (2011). Synthesis of new 1,2,4-triazoles as anti-inflammatory and anti-nociceptive agents. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 45(7), pp.433-439.
27. Yılmaz, F. and Menteşe, E. (2017). Synthesis and characterisation of some coumarin-1,2,4-triazol-3-thioether hybrid molecules. *Journal of Chemical Research*, 41(1), pp.4-6.
28. El-Emam, A., Al-Abdullah, E., Asiri, H., Lahsasni, S., Habib, E. and Ibrahim, T. (2014). Synthesis, antimicrobial, and anti-inflammatory activity, of novel S-substituted and N-substituted 5-(1-adamantyl)-1,2,4-triazole-3-thiols. *Drug Design, Development and Therapy*, pp.505-518.
29. Kaplancıklı, Z., Turan-Zitouni, G., Özdemir, A. and Revial, G. (2008). New triazole and triazolothiadiazine derivatives as possible antimicrobial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43(1), pp.155-159.
30. Li, Z., Gu, Z., Yin, K., Zhang, R., Deng, Q. and Xiang, J. (2009). Synthesis of substituted-phenyl-1,2,4-triazol-3-thione analogues with modified d-glucopyranosyl residues and their antiproliferative activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44(11), pp.4716-4720.
31. Shukla, R., Mohan, T., Vishalakshi, B. and Chopra, D. (2017). Synthesis, crystal structure and theoretical analysis of intermolecular interactions in two biologically active derivatives of 1,2,4-triazoles. *Journal of Molecular Structure*, 1134, pp.426-434.

32. Mavrova, A., Wesselinova, D., Tsenov, Y. and Denkova, P. (2009). Synthesis, cytotoxicity and effects of some 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives on immunocompetent cells. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44(1), pp.63-69.

33. Aday, H. (2013). Synthesis and Characterization of the Triazole Derived from Thiosemicarbazide, 4-Amino-5-Phenyl-4H-1,2,4-Triazole-3- Thiol and Their Copper(II) and Nickel(II) Complexes. *Engineering and Technology Journal*, 31(2), pp.216-221.

34. Ramesh, D., Gopala Krishna, B., Mruthyunjaya, J., Katagi, M. and Bolakatti, G. (2013). Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Newly Synthesized Triazolothiadiazole Analogs. *International Journal of Drug Design and Discovery*, 4(2), pp.1050-1055.

35. Hashim, C. and Alias, M. (2011). Synthesis, spectroscopic study of Pt (IV), Au (III), Rh(III),Co(II) and V (IV) complexes with sodium[5-(p-nitrophenyl)-/4-phenyl-1,2,4-triazole-3-dithiocarbamate hydrazide] and cytotoxicity assay on rhabdomyosarcoma cell line of heavy metals. *Baghdad Science Journal*, 9(4), pp.668-679.

36. El Ashry, E., Kassem, A., Abdel-Hamid, H., Louis, F., Khattab, S. and Aouad, M. (2006). Synthesis of 4-amino-5-(3-chlorobenzo[b]thien-2-yl)-3-mercapto-1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles and triazolo[3,4,b][1,3,4]thiadiazines under classical and microwave conditions. *Arkivoc*, 14, pp.119-132.

37. Hoggarth, E. (1949). 251. Compounds related to thiosemicarbazide. Part II. 1-Benzoylthiosemicarbazides. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, pp.1160-1163.

38. Jones, R. and Ainsworth, C. (1955). 1,2,4-Triazole-3-alanine. *Journal of the American Chemical Society*, 77(6), pp.1538-1540.

39. Beyer, H., Kröger, C. and Busse, G. (1960). Über 1.2.4-Triazole, I Die Reaktion von Thiocarbohydrazid und Thiosemicarbazid mit aliphatischen Carbonsäuren und ihren Derivaten. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 637(1), pp.135-145.

40. Potts, K. and Huseby, R. (1966). 1,2,4-Triazoles. XVI. Derivatives of the s-Triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazole Ring System. *The Journal of Organic Chemistry*, 31(11), pp.3528-3531.

41. Bourdais, J. (1968). Lâalcoylation des Piperazines dans le N,N-DimBthylformamide. *Bulletin De La Societe Chimique De France*, pp. 3246-3249.

42. Reid, J. and Heindel, N. (1976). Improved syntheses of 5-substituted-4-amino-3-mercapto-(4H)-1,2,4-triazoles. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 13(4), pp.925-926.

43. Moskowitz, H., Mignot, A. and Miocque, M. (1980). Sur la synthèse d'acides thiazolotriazolylacétiques. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 17(6), pp.1321-1323.

44. Bermann, M., Bonte, J., Lesieur-Demarquilly, I., Debaert, M., Lesieur, D., Leinot, M., Benoit, J. And Labrid, C. (1982). Cheminform Abstract: Pharmacomodulation Of The Benzoxazolinone Model By Aryl-Piperazine Structure. *Chemischer Informationsdienst*, 13(20), pp.85-88.

45. Eweiss, N., Bahajaj, A. and Elsherbini, E. (1986). Synthesis of heterocycles. PartVI. Synthesis and antimicrobial activity of some 4-amino-5-aryl-1,2,4-triazole-3-thiones and their derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 23(5), pp.1451-1458.

46. Saramet, I., Draghici, C., and Banciu, M.D. (1996). Synthesis and characterization of some 2,5-disubstituted 1,3,4-thiadiazoles 2-mercapto- and 2-alkylmercaptoderivatives. *Revue Roumaine de Chimie*, 41(5), pp.465-475.

47. Vershilov, S., Popova, L., Mungalov, V. and Ryabinin, N. (1994). Synthesis of 3-Perfluoro-Substituted 1,2, 4-Triazolyl-5-amines and 5-thiols. *Zurnal Prikladnoi chimii*, 67, pp.1124-1126.

48. Shaker, R. (2006). The chemistry of mercapto- and thione- substituted 1,2,4-triazoles and their utility in heterocyclic synthesis. *Arkivoc*, 2006(9), pp.59-112.
49. Liu, S., Qian, X., Song, G., Chen, J. and Chen, W. (2000). Fluorine containing heterocyclic compounds: synthesis of 6-substituted-2-substituted-aryl-1,2,4-triazolo[5,1-b]1,3,5-thiadiazin-7-one derivatives. *Journal of Fluorine Chemistry*, 105(1), pp.111-115.
50. Golovlyova, S., Moskvichev, Y., Alov, E., Kobylinsky, D. and Ermolaeva, V. (2001). Synthesis of Novel Five-membered Nitrogen-containing Heterocyclic Compounds from Derivatives of Arylsulfonyl- and Arylthioacetic and -Propionic Acids. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 37(9), pp.1102-1106.
51. Labanauskas, L., Udrenaite, E., Gaidelis, P. and Brukštus, A. (2004). Synthesis of 5-(2-,3- and 4-methoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives exhibiting anti-inflammatory activity. *Il Farmaco*, 59(4), pp.255-259.
52. Smicius, R., Jakubkiene, V., Burbuliene, M., Mikalainyte, A. and Vainilavicius, P. (2002). Synthesis of 1-(6-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-3-pyrimidinyl)acetyl-4-alkyl(aryl)thiosemicarbazides and their heterocyclisation to 1,2,4-triazoles and 1,3,4-thiadiazoles. *Journal of Chemical Research*, 2002(4), pp.170-172.
53. Sung, K. and Lee, A. (1992). Synthesis of [(4,5-disubstituted-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio]alkanoic acids and their analogues as possible antiinflammatory agents. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 29(5), pp.1101-1109.
54. Parmar, S., Gupta, A., Singh, H. and Gupta, T. (1972). Benzimidazolyl-1,2,4-(H)-triazoles as central nervous system depressants. *Journal of Medicinal Chemistry*, 15(9), pp.999-1000.
55. Cohen, V. (1978). Preparation of some 3-hydroxy- and 3-mercapto-1,2,4-triazoles. Reaction of aliphatic selenone esters with semicarbazide and thiosemicarbazide derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 15(2), pp.237-240.

56. Jaiswal, R., Parmar, S., Singh, S. and Barthwal, J. (1979). Synthesis of 5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-4-substituted aryl-3-hydrazino-carbonylmethylthio-4H-1,2,4-triazoles as possible antiinflammatory agents. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 16(3), pp.561-565.

57. Gülerman, N., Doğan, H., Rollas, S., Johansson, C. and Çelik, C. (2001). Synthesis and structure elucidation of some new thioether derivatives of 1,2,4-triazoline-3-thiones and their antimicrobial activities. *Il Farmaco*, 56(12), pp.953-958.

58. Kane, J., Dudley, M., Sorensen, S. and Miller, F. (1988). 2,4-Dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones as potential antidepressant agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 31(6), pp.1253-1258.

59. Kane, J., Staeger, M., Dalton, C., Miller, F., Dudley, M., Ogden, A., Kehne, J., Ketteler, H. and McCloskey, T. (1994). 5-Aryl-3-(alkylthio)-4H-1,2,4-triazoles as selective antagonists of strychnine-induced convulsions and potential antispastic agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 37(1), pp.125-132.

60. Kane, J., Dalton, C., Staeger, M. and Huber, E. (1995). Long-range fluorine-proton coupling in 1,2,4-triazole derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 32(1), pp.183-187.

61. Dobosz, M., Pitucha, M. and Wujec, M. (1996). The reaction of cyclization of thiosemicarbazide derivatives to 1,2,4-triazole or 1,3,4-thiadiazole system. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 53, pp.31.

62. Milcent, R. and Nguyen, T. (1986). Reactions of sulfur monochloride with some aromatic aldehyde semicarbazones and thiosemicarbazones: New syntheses of substituted 2,4-dihydro-1,2,4-triazol-3-ones, 2,4-dihydro-1,2,4-triazole-3-thiones and 2-amino-1,3,4-oxadiazoles. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 23(3), pp.881-883.

63. Salerno, L., Siracusa, M., Guerrera, F., Romeo, G., Pittalà, V., Modica, M., Mennini, T. and Russo, F. (2004). Synthesis of new 5-phenyl[1,2,4]triazole derivatives as ligands for the 5-HT<sub>1A</sub> serotonin receptor. *Arkivoc*, 2004(5), pp.312-324.

64. Barbuceanu, S., Almajan, G., Saramet, I., Draghici, C., Socoteanu, R. and Barbuceanu, F. (2009). New S-alkylated 1,2,4-triazoles incorporating diphenyl sulfone moieties with potential antibacterial activity. *Journal of the Serbian Chemical Society*, 74(10), pp.1041-1049.

65. Mekuškiene, G. and Vainilavičius, P. (2007). Synthesis of 4-amino-5-(4,6-diphenyl-2-pyrimidinyl)-3,4-dihydro-2H-1,2,4-triazole-3-thione and its reactions with C-electrophiles. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 43(7), pp.919-925.

66. Labanauskas, L., Bucinskaite, V., Bucyte, D. and Brukstus, A. (2004). Synthesis of a Novel Heterocyclic System: 7-Methyl-3-methylthio-7,8-dihydro[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,2,4]triazine. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 40(1), pp.125-126.

67. Barbuceanu, S., Saramet, I., Almajan, G., Draghici, C., Tarcomnicu, I. and Bancescu, G. (2008). Synthesis and characterization of new heterocyclic condensed systems with bridgehead nitrogen from thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-6(5H)-ones class with potential antimicrobial activity. *Revista de chimie*, 59(9), pp.963-968.

68. Guang-Fu, Y., Rong-Jian, L., Xue-Ning, F. and Hua-Zheng, Y. (2010). Syntheses and properties of new herbicidal 2-arylthio-1,2,4-triazolo [1,5-a]pyrimidine derivatives. *Chinese Journal of Chemistry*, 18(3), pp.435-440.

69. Iqbal, B.; Zamani, K. and Rama, N.H. (1996). Synthesis of 2,4-Dihydro-4-(2-phenylethyl)-5-(isomericpyridyl)-3H-1,2,4-triazole-3-thiones and their derivatives. *Turkish Journal of Chemistry*, 20(4), pp.295-301.

70. S.R. Murty, M., R. Ram, K., Venkateswara Rao, R., S. Yadav, J., Venkateswara Rao, J. and R. Velatooru, L. (2012). Synthesis of new S-alkylated-3-mercapto-1,2,4-triazole derivatives bearing cyclic amine moiety as potent anticancer agents. *Letters in Drug Design & Discovery*, 9(3), pp.276-281.

71. Abdel-Rahman and Farghaly, A. (2004). Synthesis, Reactions and Antimicrobial Activity of Some New Indolyl-1,3,4-Oxadiazole, Triazole and Pyrazole Derivatives. *Journal of the Chinese Chemical Society*, 51(1), pp.147-156.

72. Sarv , M., Romeo, G., Guerrera, F., Siracusa, M., Salerno, L., Russo, F., Cagnotto, A., Goegan, M. and Mennini, T. (2002). [1,2,4]Triazole derivatives as 5-HT1A serotonin receptor ligands. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 10(2), pp.313-323.

73. Zamani, K., Faghihi, K., Tofighi, T., Shariatzadeh, M. R. (2004). Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Pyridyl and Naphthyl Substituted 1,2,4-Triazole and 1,3,4-Thiadiazole Derivatives. *Turkish Journal of Chemistry*, 28(1), pp.95-100.

74. Murty, M., Ram, K., Rao, B., Rao, R., Katiki, M., Rao, J., Pamanji, R. and Velatooru, L. (2013). Synthesis, characterization, and anticancer studies of S and N alkyl piperazine-substituted positional isomers of 1,2,4-triazole derivatives. *Medicinal Chemistry Research*, 23(4), pp.1661-1671.

75. Saadeh, H., Mosleh, I., Al-Bakri, A. and Mubarak, M. (2010). Synthesis and antimicrobial activity of new 1,2,4-triazole-3-thiol metronidazole derivatives. *Monatshefte f r Chemie - Chemical Monthly*, 141(4), pp.471-478.

76. Turan-Zitouni, G., Kaplancıklı, Z. and  zdemir, A. (2002). Synthesis of some triazolyl-benzofuranamine derivatives. *Il Farmaco*, 57(7), pp.573-575.

77. Zaharia, V., Silvestru, A., Palibroda, N. and Mogosan, C. (2011). Heterocycles 28. Synthesis and characterization of some bis and polyheterocyclic compounds with anti-inflammatory potential. *Farmacia*, 59(5), pp.624-635.

78. Barbuceanu, S., Draghici, C., Barbuceanu, F., Bancescu, G. and Saramet, G. (2015). Design, Synthesis, Characterization and Antimicrobial Evaluation of Some Heterocyclic Condensed Systems with Bridgehead Nitrogen from Thiazolotriazole Class. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 63(9), pp.694-700.

79. El Bakali, J., Klupsch, F., Guédin, A., Brassart, B., Fontaine, G., Farce, A., Roussel, P., Houssin, R., Bernier, J., Chavatte, P., Mergny, J., Riou, J. and Hénichart, J. (2009). 2,6-Diphenylthiazolo[3,2-b][1,2,4]triazoles as telomeric G-quadruplex stabilizers. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 19(13), pp.3434-3438.

80. Tozkoparan, B., Aytaç, S., Gürsoy, Ş. and Aktay, G. (2010). Design and synthesis of some thiazolotriazolyl esters as anti-inflammatory and analgesic agents. *Medicinal Chemistry Research*, 21(2), pp.192-201.

81. Cristina, A. (2018). Heterocycles 46. Synthesis, characterization and biological evaluation of thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazoles bearing benzenesulfonamide moiety. *Farmacia*, 66(5), pp. 883-893.

82. Holota, S., Shylych, Y., Derkach, H., Karpenko, O., Gzella, A. and Lesyk, R. (2018). Synthesis of 4-(2H-[1,2,4]-Triazol-5-ylsulfanyl)-1,2-dihydropyrazol-3-one via Ring-Switching Hydrazinolysis of 5-Ethoxymethylenethiazolo [3,2-b][1,2,4]triazol-6-one. *Molbank*, 2048(4), p. M1022.

83. Toma, A., Mogoşan, C., Vlase, L., Leonte, D. and Zaharia, V. (2017). Heterocycles 39. Synthesis, characterization and evaluation of the anti-inflammatory activity of thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazole derivatives bearing pyridin-3/4-yl moiety. *Medicinal Chemistry Research*, 26(10), pp. 2602-2613.

84. Kumar, P., Kumar, A. and Makrandi, J. (2013). Synthesis and Evaluation of Bioactivity of Thiazolo[3,2-b]-[1,2,4]-triazoles and Isomeric Thiazolo[2,3-c]-[1,2,4]-triazoles. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 50(5), pp.1223-1229.

85. Komal, J. and Makrandi, J.K. (2012). A green synthesis and antibacterial activity of 2-aryl-5-(coumarin-3-yl)-thiazolo [3,2-b][1,2,4]triazoles. *Indian Journal of Chemistry*, 51B, pp.1511-1516.



86. Lesyk, R., Vladzimirska, O., Holota, S., Zaprutko, L. and Gzella, A. (2007). New 5-substituted thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-6-ones: Synthesis and anticancer evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 42(5), pp.641-648.

87. Kumsi, M., Poojary, B., Lobo, P. L., Kumari, N. S. and Chullikana, A. Z. (2010). Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Some New 2-(6-Oxo-5,6-dihydro[1,3]thiazolo[3,2-b]-2-aryloxymethyl-1,2,4-triazol-5-yl)-N-arylacetamides. *Naturforsch*, 65B, pp.617-624.

88. Assarzadeh, M., Almasirad, A., Shafiee, A., Koopaei, M. and Abdollahi, M. (2013). Synthesis of new thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazole-6(5H)-one derivatives as potent analgesic and anti-inflammatory agents. *Medicinal Chemistry Research*, 23(2), pp.948-957.

89. Uzgören-Baran, A., Tel, B., Sarıgöl, D., Öztürk, E., Kazkayası, İ., Okay, G., Ertan, M. and Tozkoparan, B. (2012). Thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazole-5(6H)-one substituted with ibuprofen: Novel non-steroidal anti-inflammatory agents with favorable gastrointestinal tolerance. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 57, pp.398-406.

90. Sarıgöl, D., Uzgören-Baran, A., Tel, B., Somuncuoğlu, E., Kazkayası, İ., Özadali-Sarı, K., Unsal-Tan, O., Okay, G., Ertan, M. and Tozkoparan, B. (2015). Novel thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazoles derived from naproxen with analgesic/anti-inflammatory properties: Synthesis, biological evaluation and molecular modeling studies. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 23(10), pp.2518-2528.

91. El-Sherief, H., Hozien, Z., El-Mahdy, A. and Sarhan, A. (2011). One pot synthesis and reactions of novel 5-amino[1,3]thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazoles. *Arkivoc*, 2011(10), pp.71-84.

92. Kumsi, M., Poojary, B., Lobo, P., Fernandes, J. and Chikkanna, C. (2010). Synthesis of Some Fused Triazole Derivatives Containing 4-Isobutylphenylethyl and 4-Methylthiophenyl Moieties. *Zeitschrift für Naturforschung B*, 65(11), pp.1353-1358.

93. Rzhetskii, A., Gerasimova, N., Alov, E., Kozlova, O., Danilova, A., Khapova, S. and Suponitskii, K. (2012). Condensation of 5-(4-methylphenyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione with haloacetic acids. *Russian Chemical Bulletin*, 61(11), pp.2133-2136.

94. Saundane, A. and Manjunatha, Y. (2016). Synthesis, antimicrobial and antioxidant activities of 2-oxo-6-phenyl-2-yl-4-(2'-phenyl-5'-substituted 1H-indol-3'-yl)-1,2-dihydro pyridin-3-carbonitriles and their derivatives. *Arabian Journal of Chemistry*, 9(1), pp.S501-S509.

95. Seelam, N., Shrivastava, S., S., P. and Gupta, S. (2016). Synthesis and in vitro study of some fused 1,2,4-triazole derivatives as antimycobacterial agents. *Journal of Saudi Chemical Society*, 20(4), pp.411-418.

96. Davoodnia, A., Ameli, S. and Tavakoli, N. (2011). Synthesis of Some Functionalized Thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazoles. *Asian Journal of Chemistry*, 23(8), pp.3707-3709.

97. Il'inykh, E. and Kim, D. (2011). Iodocyclization of S-allyl derivatives of 3-mercapto-4-methyl-1,2,4-triazole. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 47(5), pp.636-638.

98. Усенко, Р.М., Сливка, М.В., Хрипак, Н.П. та Лендел, В.Г. (2009). Особливості галогеногетероциклізації алілових тіоетерів 1,2,4-триазол-3-тіонів. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія*, 27(2), с.127-132.

99. Usenko, R.M., Slivka, M.V. and Lendel, V.G. (2011). Electrophilic heterocyclization of 4,5-disubstituted 3-allylthio-4H-1,2,4-triazoles by the action of halogens. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 47(8), pp. 1029-1036.

100. Shmygarev, V. and Kim, D. (2004). Unexpected Direction of Iodocyclization of 3-Allylthio-5-phenyl-4H-1,2,4-triazole. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 40(9), pp.1207-1211.

101. Erkhitueva, E., Dogadina, A., Khramchikhin, A. and Ionin, B. (2012). Highly regioselective heterocyclization reactions of 1H-1,2,4-triazole-3-thiols with chloroacetylenephosphonates. *Tetrahedron Letters*, 53(33), pp.4304-4308.

102. Shah, T., Ahmad, Z., Mir, N., Muneer, M., Rath, N. and Ahmad, M. (2015). One step synthesis of highly functionalized thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazole, triazolo[1,5-a]pyrimidine and triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazine. *RSC Advances*, 5(130), pp.107931-107937.

103. Klen, E., Khaliullin, F. and Iskhakova, G. (2005). Reaction of 3,5-Dibromo-1,2,4-triazole with 2-Chloromethylthiirane. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 41(12), pp.1847-1848.

104. Heravi, M., Kivanloo, A., Rahimzadeh, M., Bakavoli, M., Ghassemzadeh, M. and Neumüller, B. (2005). Regioselective synthesis of 6-benzylthiazolo[3,2-b]1,2,4-triazoles during Sonogashira coupling. *Tetrahedron Letters*, 46(10), pp.1607-1610.

105. Hosseinejad, T., Heravi, M. and Firouzi, R. (2012). Regioselectivity in Sonogashira synthesis of 6-(4-nitrobenzyl)-2-phenylthiazolo[3,2-b]1,2,4-triazole: a quantum chemistry study. *Journal of Molecular Modeling*, 19(2), pp.951-961.

106. Xie, C., Mei, H., Wu, L., Han, J., Soloshonok, V. and Pan, Y. (2014). Large-scale Mannich-type reactions of (SS)-N-tert-butanefulfinyl-(3,3,3)-trifluoroacetaldimine with C-nucleophiles. *Journal of Fluorine Chemistry*, 165, pp.67-75.

107. Upadhyaya, P., Surendra Nath, T. And Srinivasan, V. (1978). Synthesis of 5-Aryl-3-propynylthio-s-triazoles and their Annelation to 2-Aryl-5-methylthiazolo[3,2-b]-s-triazoles. *Synthesis*, 1978(04), pp.288-289.

108. Giammona, G., Neri, M., Carlisi, B., Palazzo, A. and La Rosa, C. (1991). Reactions of azoesters and dimethyl acetylenedicarboxylate with 3-methyl-1,2,4-triazole-5-thione. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 28(2), pp.325-327.

109. Heravi, M., Beheshtiha, Y., Oskooie, H. and Nami, N. (1999). Synthesis and characterization of novel heterocyclic system : 1,2,4-triazolo [3,4-b] 1,3-thiazin-4-ones. *Indian Journal of Heterocyclic Chemistry*, 8(3), pp.245-247.

110. Tozkoparan, B., Aktay, G. and Yeşilada, E. (2002). Synthesis of some 1,2,4-triazolo[3,2-b]-1,3-thiazine-7-ones with potential analgesic and antiinflammatory activities. *Il Farmaco*, 57(2), pp.145-152.

111. Danilkina, M., Vershilov, S., Ganina, M., Mikhailov, L. and Ivin, B. (2004). Synthesis of Perfluoroalkyl[1,2,4]triazolo[1,3]thiazinones. *Russian Journal of General Chemistry*, 74(3), pp.472-474.

112. Britsun, V., Esipenko, A., Kudryavtsev, A. and Lozinskii, M. (2004). Synthesis and Transformations of 2-R-5-Aryl-5,6-dihydro-7H-[1,2,4]-triazolo[5,1-b][1,3]thiazin-7-ones. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 40(2), pp.232-238.

113. Britsun, V., Pirozhenko, V. and Lozinskii, M. (2001). New Synthesis of 5-Aryl-5,6-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[5,1-b][1,3]thiazin-7-ones. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 37(7), pp.1056-1057.

114. Britsun, V. and Lozinskii, M. (2004). 2-R-5-Ar(Het)-5,6-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[5,1-b][1,3]thiazin-7-ones. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 40(8), pp.1092-1096.

115. Lamberth, C. and Querniard, F. (2008). First synthesis and further functionalization of 7-chloro-imidazo[2,1-b][1,3]thiazin-5-ones. *Tetrahedron Letters*, 49(14), pp.2286-2288.

116. Motamedi, R., Heravi, M., Nazari, Z. and Bamoharram, F. (2010). Regioselective Synthesis of 2-Substituted [1,2,4]Triazolo[5,1-b][1,3]thiazin-7-ones by Heteropolyacids. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 185(8), pp.1672-1675.

117. Ali, A., Wilkie, J. and Winzenberg, K. (1997). Synthesis of Some 1H-1,2,4-Triazole, 4H-1,2,4-Triazole, Thiazolo[2,3-c]-1,2,4-triazole and 5H-1,2,4-Triazolo-[3,4-b][1,3]thiazine Derivatives by Metal Compound-Mediated Oxidative

Cyclization of Derivatives of 2-(Phenylmethylidene)hydrazinecarboximidothioic Acid. *Australian Journal of Chemistry*, 50(9), pp.911-916.

118. Pignatello, R., Mazzone, S., Panico, A., Mazzone, G., Pennisi, G., Castana, R., Matera, M. and Blandino, G. (1991). Synthesis and biological evaluation of thiazolo-triazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 26(9), pp.929-938.

119. Sasaki, T., Ito, E. and Shimizu, I. (1982). Ring transformation of 1,3,4-oxadiazole to S-triazole-fused heterocycles. New synthetic route for thiazolo[2,3-c]-S-triazole and 7H-S-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazine. *The Journal of Organic Chemistry*, 47(14), pp.2757-2760.

120. Wang, Z., Shi, H. and Shi, H. (2001). Novel synthesis of condensed heterocyclic systems containing 1,2,4-triazole ring. *Synthetic Communications*, 31(18), pp.2841-2848.

121. Slivka, M.V.; Khripak, S.M.; Britcun, V.M.; Staninetc, V.I. (2000). Synthesis of 3-substituted 1,2,4-triazolo[3,4-b]thiazolium halides. *Russ. J. Org. Chem.* 36(7), pp. 1064-1069.

122. Kochikyan, T., Samvelyan, M., Petrosyan, A. and Langer, P. (2015). Synthesis and properties of thiazolo[2,3-c][1,2,4]triazoles. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 51(10), pp.1469-1473.

123. Fizer, M., Slivka, M., Rusanov, E., Turov, A. and Lendel, V. (2014). [1,3]Thiazolo[2',3':3,4][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidines - A New Heterocyclic System Accessed via Bromocyclization. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 52(3), pp.949-952.

124. Хрипак, С., Станинець, В., Сливка, М. та Зборовський, Ю. (2001). Окиснювальна гетероциклізація натрієвих солей 4-феніл-5-Р-1,2,4-триазол-3-тіола. *Український Хімічний Журнал*, 66(4), ст.108-111.

125. Aly, A., Hassan, A., Ibrahim, Y. and Abdel-Aziz, M. (2009). Synthesis of [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3]thiazine-5-carboxylates via one-pot reaction of N-

substituted-hydrazino-carbothioamides with diethyl maleate. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 46(4), pp.687-690.

126. Główka, M., Foks, H. and Rudnicka, W. (1994). Crystal structures of 2-phenyl- and 2-benzyl-5,6-dihydro-6-hydroxy-7H-1,2,4-triazolo [3,2-b] 1,3-thiazines. *Journal of Chemical Crystallography*, 24(8), pp.527-530.

127. Danilkina, N., Vershilov, S., Ganina, M., Mikhailov, L. and Ivin, B. (2004). Synthesis of Perfluoroalkyl[1,2,4]triazolo[1,3]thiazinones. *Russian Journal of General Chemistry*, 74(3), pp.472-474.

128. Il'inykh, E., Kim, D., Kodess, M., Matochkina, E. and Slepukhin, P. (2013). Synthesis of novel fluorine- and iodine-containing [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3]thiazines based 3-(alkenylthio)-5-(trifluoromethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiols. *Journal of Fluorine Chemistry*, 149(1), pp.24-29.

129. Klen, E. and Khaliullin, F. (2011). Synthesis of 5-aminomethyl-substituted 2-bromo-5,6-dihydrothiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazoles. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 47(2), pp.236-238.

130. El Kazzouli, S., Koubachi, J., El Brahmi, N. and Guillaumet, G. (2015). Advances in direct C–H arylation of 5,5- 6,5- and 6,6-fused-heterocycles containing heteroatoms (N, O, S). *RSC Advances*, 5(20), pp.15292-15327.

131. Le Meur, M., Bourg, S., Massip, S., Marchivie, M., Jarry, C., Guillaumet, G. and Routier, S. (2014). First Palladium-Catalyzed Direct Regioselective C-5 (Het)Arylation of Mono- or Disubstituted Thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazoles. *European Journal of Organic Chemistry*, 2014(17), pp.3704-3714.

132. Zhang, H. (2014). Highly regioselective ruthenium-catalyzed direct arylation of thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazoles with aryl iodides and aryl bromides via C–H bond activation. *Journal of Organometallic Chemistry*, 756, pp.47-51.

133. Wang, S., Liu, W., Zhan, H., Zhang, H., Liang, Y. and Tian, Y. (2013). Ligandless microwave-assisted Pd(OAc)<sub>2</sub>-catalyzed direct arylation of thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazoles. *RSC Advances*, 3(46), pp.23972-23975.

134. Xie, Z., Zhu, X., Guan, Y., Zhu, D., Hu, H., Lin, C., Pan, Y., Jiang, J. and Wang, L. (2013). Cu-catalyzed direct C–H bond functionalization: a regioselective protocol to 5-aryl thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazoles. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 11(8), pp.1390-1398.

135. Liu, W., Wang, S., Lin, J., Jiang, Y., Zhang, Q. and Zhong, Y. (2013). Palladium-Catalyzed Direct and Regioselective C-5 Desulfinitative Arylation of Thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazoles with Sodium Sulfinates. *Synlett*, 25(04), pp.586-590.

136. Wang, S., Liu, W., Li, Z., Huang, Y., Li, S. and Wang, A. (2015). Silver-Catalyzed Direct Regioselective Phosphonation of Thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazoles with Dialkyl Phosphites. *Synlett*, 26(18), pp.2561-2564.

137. Liu, W., Wang, S., Zhan, H., Lin, J., He, P. and Jiang, Y. (2014). Highly regioselective palladium-catalyzed direct alkenylation of thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazoles via CH activation. *Tetrahedron Letters*, 55(25), pp.3549-3552.

138. Liu, W., Wang, S., Cai, Z., Li, S., Liu, J. and Wang, A. (2016). Copper-Catalyzed Regioselective Sulfenylation of Thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazoles with Thiols. *Synlett*, 27(15), pp.2264-2268.

139. Mei, H., Xiong, Y., Xie, C., Soloshonok, V., Han, J. and Pan, Y. (2014). Concise and scalable asymmetric synthesis of 5-(1-amino-2,2,2-trifluoroethyl)thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazoles. *Org. Biomol. Chem.*, 12(13), pp.2108-2113.

140. Fizer, M., Slivka, M. and Lendel, V. (2013). New method of synthesis of 3,5,6,7-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine-2(1H)-thione. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 49(8), pp.1243-1245.

141. Kim, D. (1998). Halocyclization of 2-allylthiobenzothiazole. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 34(4), p.505.

142. Kim, D., Avdin, V. and Gavrilova, L. (1997). Reaction of 2-alkenylthiobenzimidazoles with iodine. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 33(8), pp.986-988.

143. Kim, D., Sudolova, N., Slepukhin, P. and Charushin, V. (2011). Synthesis of 6,7-dihydro-5H-[1,3,4]thiadiazolo[2,3-b]-[1,3]thiazinium system derivatives. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 46(11), pp. 1420-1421.

144. Onysko, M., Filak I. and Lendel V. (2017). Halogenoheterocyclization of terminally substituted 2-allylthio(seleno)quinolin-3-carbaldehydes. *Heterocyclic Communications*, 23(4), pp. 309-313.

145. Rybakova, A., Kim, D., Ezhikova, M., Kodess, M. and Taher, I. (2015). Synthesis of novel [1,3]thiazino[3',2':2,3][1,2,4]triazino-[5,6-b]indole derivatives. *Russian Chemical Bulletin*, 64(4), pp. 901-904.

146. Геваза, Ю., Станинец, В. і Зефіров, Н. (1990). *Електрофільна внутримолекулярна циклізація олефінов*. Київ: Наукова думка, ст.155.

147. Сливка, М. (2001). *Синтез функціональних та конденсованих похідних 1,2,4-триазол-3-тіону*. Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук. Ужгородський національний університет.

148. Хрипак, С. (1991). *Синтез і реакції у ряду тієно[2,3-d]піримідину*. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук. Ужгородський національний університет.

149. Фізер, М.М., Король, Н.І., Сливка, М.В., Хрипак, Н.П. і Лендел, В.Г. (2014). Дослідження селективності бромовання алкенільних тіоетерів 3-меркапто-1,2,4-триазолу. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія*, 32(2), с.52-56.

150. Slivka, M.V., Korol, N.I., Fizer, M.M., Pant'o, V.V. and Lendel, V.G. (2016). New approaches in creation of 1,2,4-triazole-containing bio-active compounds for environmental technologies. *Proceedings of international conference „Global environmental changes and environmental health: environmental and economic impact on sustainable development”*, 17-19 November, Budapest, pp.84-90.



151. Korol, N.I., Slivka, M.V., Rusin, I.F., Khripak, N.P. and Lendel V.G. (2015). Regioselective electrophilic heterocyclization of 3-alkenylthio-1,2,4-triazole. *VII International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles*, 9-13 November, Kharkiv, P-61.

152. Король, Н.І., Сливка, М.В. і Лендел, В.Г. (2015). Синтез конденсованих систем регіоселективною галоциклізацією 3-алкенілтїо-1,2,4-триазолів. *Всеукраїнська науково-практична конференція «Концепція сталого розвитку та її реалізація в освіті»*, 16–18 квітня, Тернопіль, с.116-117.

153. Король, Н.І., Сливка, М.В. і Лендел, В.Г. (2016). Синтез конденсованих 1,2,4-триазолів електрофільною гетероциклізацією. *XXIV Українська конференція з органічної хімії*, 19-23 вересня, Полтава, с.29.

154. Korol, N.I., Fizer, M.M., Slivka, M.V., Baumer, V.M. and Lendel, V.G. (2016). Synthesis of Se,Te-containing molecular complexes on a base of symmetric triazoles. *XXIV Ukrainian conference on Organic Chemistry*, 19-23 September, Poltava, p.149.

155. Король, Н.І., Сливка, М.В. і Лендел, В.Г. (2017). Солі тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолію: методи одержання та властивості. *7 Українська конференція «Домбровські хімічні читання - 2017»*, 12-16 вересня, Яремче, Д.18.

156. Усенко, Р.М., Соломон, Н.І., Сливка, М.В., Ур, Д.В., Товт, М.Е., Хрипак, Н.П., Фаринюк Ю.І. і Лендел, В.Г. (2013). Синтез солей s-триазоло-1,3-тіазинію й тіазоло-s-триазолію електрофільною бромоциклізацією алкенільних тіоетерів 3-меркапто-1,2,4-триазолу. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія*, 30(2), с.71-75.

157. Slivka, M.V., Korol, N.I., Rusyn, I.F. and Lendel, V.G. (2015). Synthesis of [1,3]thiazolo[3,2-*b*][1,2,4]triazol-7-ium and [1,2,4]triazolo[5,1-*b*][1,3]thiazin-4-ium salts via regioselective electrophilic cyclization of 3-S-alkenylthio-4H-1,2,4-triazoles. *Heterocyclic Communications*, 21, p.397-401.

158. Король, Н.І., Пантьо, В.В., Сливка, М.В., Кривов'яз, А.О., Коваль, Г.М. і Лендел, В.Г. (2017). *Застосування селено- й телуоровмісних похідних 1,2,4-триазол-3-тіолу як бактерицидів та фунгіцидів*. Патент 114460 UA, МПК А61К 31/4196 (2006.01), А61К 33/04 (2006.01), А61Р 31/04 (2006.01), А61Р 31/10 (2006.01). заявник Ужгородський національний університет. - № а 2016 06297; заявл. 25.11.2016; опубл. 12.06.2017, Бюл. №11, 2017 р.

159. Король, Н.І., Фізер, М.М., Сливка, М.В., Фаринюк, Ю.І., Маньо, Н.П. і Лендел, В.Г. (2017). Дослідження галогенування 3-(1-бутеніл)тіоетерів симетричних триазолів. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія*, 38(2), с.98-102.

160. Король, Н.І., Фізер, М.М., Сливка, М.В. і Лендел, В.Г. (2018). Дослідження галогенування 3-(1-бутеніл)тіоетерів симетричних триазолів. *XIII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії*, 2-4 травня, С.37.

161. Slivka, M.V., Korol, N.I., Baumer, V.M., Pant'о, V.V. and Lendel, V.G. (2017). Regio- and stereoselective synthesis of [1,3]thiazolo[3,2-*b*][1,2,4]triazol-7-ium salts via electrophilic heterocyclization of 3-Spropargylthio-4H-1,2,4-triazoles and their antimicrobial activity. *Heterocyclic Communications*, 23, p.109-114.

162. Король, Н.І., Сливка, М.В. і Лендел, В.Г. (2017). Регіо- та стереоселективність процесу електрофільної гетероциклізації 3-пропаргіл-1,2,4-триазол-3-тіолу. *XVI наукова конференції "Львівські хімічні читання – 2017"*, 28-31 травня, О.17.

163. Slivka, M.V., Korol, N.I., Fizer, M.M., Baumer, V.M. and Lendel, V.G. (2018). [1,3]Thiazolo[3,2-*b*][1,2,4]triazol-7-ium salts: synthesis, properties and structural studies. *Heterocyclic Communications*, 24, p.197-203.

164. Русин, І.Ф., Сливка, М.В. та Лендел, В.Г. (2010). Регіоселективність взаємодії 3-(2-метил-2-пропеніл)-3-тіо-4,5-дифеніл-1,2,4-триазолу з тетрагалогенідами селену і телуру. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*, 8(1), С.67-70.

165. Кривов'яз, А. (2005). *Реакції фенілселенійтригалогенідів з 2-(2-пропенілтіо)-, 2-(2-пропінілтіо) тієнопіримідин-4-(6)-онами та 1,3,4-оксадіазолами*. Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук. Ужгородський національний університет.

166. Onysko, M.Yu.; Filak, I.O.; Lendel, V.G. (2016). Halogenoheterocyclization of 2-(allylthio)-quinolin-3-carbaldehyde and 2-(propargylthio)-quinolin-3-carbaldehyde. *Heterocycl. Commun.* 22 (5), pp. 295-299.

167. Korotkikh N.I.; Shvayka O.P.; Gorbunov L.A. (1999). Synthesis of 1,3,4-oxadiazole and xanthen-2-one luminophoric epoxide monomers. *Chem. Heterocycl. Compd.* 35 (3), pp. 358-362.

168. Korotkikh, N.I.; Aslanov, A.F.; Raenko, G.F.; Shvaika O.P. (1999). Halocyclization reactions of recyclization for synthesis of thierane, thioethane and selenethane derivatives of azolones. *Russ. J. Org. Chem.* 35(5), pp. 752-759.

169. Khripak, S.M., Slivka, M.V., Slivka, M.V., Lendel, V.G. (2007). Thienooxazolopyrimidinium salts. Reaction of 1-bromomethyl-5-oxo-4-phenyl-1,2,4,5,6,7,8,9-octahydro[1]benzothieno-[3,2-*e*][1,3]oxazolo[3,2-*a*] pyrimidin-11-ium bromide with oxygen-centered nucleophiles. *Russ. J. Org. Chem.* 43, pp. 439-442.

170. Khripak, S.M.; Plesha, M.V.; Slivka, M.V.; Yakubets, V.I.; Krivovyaz, A.A. (2004). Synthesis and reactivity of 1-bromomethyl-5-oxo-4-phenyl-1,2,4,5,6,7,8,9-octahydrobenzo[4,5]thieno[3,2-*e*][1,3]oxazolo[3,2-*a*]-pyrimidin-11-ium bromides. *Russ. J. Org. Chem.* 40, pp. 1705-1706.

171. С.М. Хрипак, О.О. Кривов'яз, М.В. Сливка, В.І. Якубець. (2005). Дослідження хімічних властивостей 2-бромометил-5-етилтіо-2,3,8,9,10,11-гексагідробензо[4,5]тієно[3,2-*e*][1,3]оксазоло[3,2-*c*]-піримідин-4-ій триброміду. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. 2(10), С. 38-42.

172. М.В. Сливка, Р.М. Усенко, В.Г. Лендел (2014). *Спосіб одержання поліфункціональних похідних 1,2,4-триазолу*. Патент 106610 UA, МПК C07D 249/10, A61K 31/542, C07D 513/04. заявник Ужгородський національний університет. - № а201113671; заявл. 21.11.2011; опубл. 25.09.2014, Бюл. № 18, бс.

173. Khripak S.M.; Slivka M.V.; Zborovskii Yu.L.; Staninets V.I. (2001). The interaction of derivatives of 3-*S*-substituted 4-bromomethyl-7-*p*-nitrophenyl-4,5*H*-1.2.4-triazolo[3,4-*b*]thiazol-3-ium bromide with secondary amines. *Ukrainian Chem. J.* 67 (5), pp. 40-43.

174. М.В. Сливка, Мар.В. Сливка, Р.М. Усенко, В.Г. Лендел (2010). *Спосіб одержання N-вінільних функціональних похідних 5,6-членних нітрогеновмісних гетероциклів*. Патент 89300 UA, МПК C07 B 41|00, C07 B 43|00, C07 D 513|00, C07 D 249|00. заявник Ужгородський національний університет. - № с2 2010 06297; заявл. 10.09.2008; опубл. 11.01.2010, Бюл. № 17, 14с.

175. Хрипак С.М., Якубец В.И., Мигалина Ю.В., Козьмин А.С., Зефиров Н.С. (1989). Тиазоло (оксазоло) тиено[*b*]пиримидины; получение из 2-аллилтио-(окси)тиено[2,3-*d*]пиримидинов и гидролиз. *XTC.* 3, С. 413-418.

176. Потехин К.А., Малеев А.В., Стручков Д.П., Хрипак С.М., Якубец В.И., Мигалина Ю.В., Козьмин А.С., академік Зефиров Н.С. (1988). Молекулярная и кристаллическая структура 2-(3-фенил-2,4-диоксо-5,6,7,8-тетрагидробензо[*b*]тиено[2,3-*d*]пиримидин-1)про-пен-3дисульфида. *ДАН СРСР.* 300(5), С. 1135 - 1139.

**ДОДАТОК А**  
**СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**  
*Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати*  
*дисертації:*

1. Усенко, Р.М., Соломон, Н.І., Сливка, М.В., Ур, Д.В., Товт, М.Е., Хрипак, Н.П., Фаринюк, Ю.І. і Лендел, В.Г. (2013). Синтез солей s-триазоло-1,3-тіазинію й тіазоло-s-триазолію електрофільною бромциклізацією алкенільних тіоетерів 3-меркапто-1,2,4-триазолу. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія*, 2(30), с.71-75. (Здобувачкою виконано синтез описаних у статті речовин, прийнято участь в обговоренні результатів та підготовці статті до друку).
2. Фізер, М.М., Король, Н.І., Сливка, М.В., Хрипак, Н.П. і Лендел, В.Г. (2014). Дослідження селективності бромовання алкенільних тіоетерів 3-меркапто-1,2,4-триазолу. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія*, 2(32), с. 48-52. (Здобувачкою виконано синтез описаних у статті речовин, прийнято участь в обговоренні результатів та підготовці статті до друку).
3. Slivka, M.V., Korol, N.I., Rusyn, I.F. and Lendel, V.G. (2015). Synthesis of [1,3]thiazolo[3,2-*b*][1,2,4]triazol-7-ium and [1,2,4]triazolo[5,1-*b*][1,3]thiazin-4-ium salts via regioselective electrophilic cyclization of 3-S-alkenylthio-4H-1,2,4-triazoles. *Heterocyclic Communications*, 21(6), p.397-401. (Здобувачкою виконано синтез описаних у статті речовин, прийнято участь в обговоренні результатів та підготовці статті до друку). (Видання входить до міжнародних наукометричних баз Web of Science і Scopus)
4. Slivka, M.V., Korol, N.I., Baumer, V.M., Pant'o, V.V. and Lendel, V.G. (2017). Regio- and stereoselective synthesis of [1,3]thiazolo[3,2-*b*][1,2,4]triazol-7-ium salts via electrophilic heterocyclization of 3-S-propargylthio-4H-1,2,4-triazoles and their antimicrobial activity. *Heterocyclic Communications*, 23(2), p.109-114. (Здобувачкою виконано синтез описаних у статті речовин,

прийнято участь в обговоренні результатів та підготовці статті до друку). (Видання входить до міжнародних наукометричних баз Web of Science і Scopus)

5. Korol, N.I. and Slivka, M.V. (2017). Recent progress in the synthesis of thiazolo[3,2-*b*][1,2,4]triazoles (microreview). *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 53(8), p.852-854. (Здобувачкою виконано систематизацію літературних даних, прийнято участь в обговоренні результатів та підготовці статті до друку). (Видання входить до міжнародних наукометричних баз Web of Science і Scopus)

6. Король, Н.І., Фізер, М.М., Сливка, М.В., Фаринюк, Ю.І., Маньо, Н.П. і Лендел, В.Г. (2017). Дослідження галогенування 3-(1-бутеніл)тіоетерів симетричних триазолів. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія*, 2(38), с.98-102. (Здобувачкою виконано синтез описаних у статті речовин, прийнято участь в обговоренні результатів та підготовці статті до друку).

7. Slivka, M.V., Korol, N.I., Fizer, M.M., Baumer, V.M. and Lendel, V.G. (2018). [1,3]Thiazolo[3,2-*b*][1,2,4]triazol-7-ium salts: synthesis, properties and structural studies. *Heterocyclic Communications*, 24(4), p.197-203. (Здобувачкою виконано синтез описаних у статті речовин, прийнято участь в обговоренні результатів та підготовці статті до друку). (Видання входить до міжнародних наукометричних баз Web of Science і Scopus)

***Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:***

8. Slivka, M.V., Korol, N.I., Fizer, M.M., Pant'о, V.V. and Lendel, V.G. (2016). New approaches in creation of 1,2,4-triazole-containing bio-active compounds for environmental technologies. *Proceedings of international conference „Global environmental changes and environmental health: environmental and economic impact on sustainable development”*, 17-19 November 2016, Budapest, pp.84-90.

(Здобувачкою виконано синтез описаних у статті речовин, прийнято участь в обговоренні результатів та підготовці статті до друку).

9. Korol, N.I., Slivka, M.V., Rusin, I.F., Khripak, N.P. and Lendel V.G. (2015). Regioselective electrophilic heterocyclization of 3-alkenylthio-1,2,4-triazole. *VII International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles*, 9-13 November 2015, Kharkiv, P-61. (Здобувачкою виконано синтез сполук та підготовка повідомлення).

10. Король, Н.І., Сливка, М.В. і Лендел, В.Г. (2015). Синтез конденсованих систем регіоселективною галоциклізацією 3-алкенілтїо-1,2,4-триазолів. *Всеукраїнська науково-практична конференція «Концепція сталого розвитку та її реалізація в освіті»*, 16–18 квітня 2015, Тернопіль, с.116-117. (Здобувачкою виконано синтез сполук та підготовка повідомлення).

11. Король, Н.І., Сливка, М.В. і Лендел, В.Г. (2016). Синтез конденсованих 1,2,4-триазолів електрофільною гетероциклізацією. *XXIV Українська конференція з органічної хімії*, 19-23 вересня 2016, Полтава, с.29. (Здобувачкою виконано синтез сполук та підготовка повідомлення).

12. Korol, N.I., Fizer, M.M., Slivka, M.V., Baumer, V.M. and Lendel, V.G. (2016). Synthesis of Se,Te-containing molecular complexes on a base of symmetric triazoles. *XXIV Ukrainian conference on Organic Chemistry*, 19-23 September 2016, Poltava, p.149. (Здобувачкою виконано синтез сполук та підготовка повідомлення).

13. Король, Н.І., Сливка, М.В. і Лендел, В.Г. (2017). Солі тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолію: методи одержання та властивості. *7 Українська конференція «Домбровські хімічні читання - 2017»*, 12-16 вересня, Яремче, Д.18. (Здобувачкою виконано синтез сполук та підготовка повідомлення).

14. Король, Н.І., Сливка, М.В. і Лендел, В.Г. (2017). Регіо- та стереоселективність процесу електрофільної гетероциклізації 3-пропаргіл-1,2,4-триазол-3-тіону. *XVI наукова конференції “Львівські хімічні читання – 2017”*, 28-31 травня 2017, О.17. (Здобувачкою виконано синтез сполук та

*підготовка повідомлення).*

15. Король, Н.І., Фізер, М.М., Сливка, М.В. і Лендел, В.Г. (2018). Дослідження галогенування 3-(1-бутеніл)тіоетерів симетричних триазолів. *XIII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії*, 2-4 травня 2018, С.37. *(Здобувачкою виконано синтез сполук та підготовка повідомлення).*

***Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:***

16. Король, Н.І., Пантьо, В.В., Сливка, М.В., Кривов'яз, А.О., Коваль, Г.М. і Лендел, В.Г. (2017). *Застосування селено- й телуровмісних похідних 1,2,4-триазол-3-тіолу як бактерицидів та фунгіцидів*. Патент 114460 UA, МПК А61К 31/4196 (2006.01), А61К 33/04 (2006.01), А61Р 31/04 (2006.01), А61Р 31/10 (2006.01). заявник Ужгородський національний університет. - № а 2016 06297; заявл. 25.11.2016; опубл. 12.06.2017, Бюл. №11, 2017 р. *(Здобувачкою виконано синтез описаних у патенті речовин, прийнято участь в обговоренні результатів та підготовці патенту до друку).*