

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ В.Н. КАРАЗІНА**

СЛИВКА МИХАЙЛО ВАСИЛЬОВИЧ

УДК 547.792.1 + 547.792.3 + 547.792.9

**СТРАТЕГІЯ ЕЛЕКТРОФІЛЬНОЇ ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЇ
В СИНТЕЗІ КОНДЕНСОВАНИХ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОХІДНИХ
4,5-ДИЗАМІЩЕНИХ-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНУ**

02.00.03 – органічна хімія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора хімічних наук

Харків – 2021

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі органічної хімії Державного вищого навчального закладу «Ужгородський національний університет» МОН України.

**Офіційні
опоненти:**

доктор хімічних наук, професор
Вовк Михайло Володимирович
Інститут органічної хімії НАН України,
заступник директора з наукової роботи,
завідувач відділу механізмів органічних реакцій

доктор хімічних наук, професор
Ліпсон Вікторія Вікторівна
Державна установа “Інститут проблем ендокринної патології
імені В.Я. Данилевського НАМН України”,
завідувач відділу медичної хімії

доктор хімічних наук, старший дослідник
Походило Назарій Тарасович
Львівський національний університет імені Івана Франка
МОН України,
провідний науковий співробітник кафедри органічної хімії

Захист відбудеться 18 березня 2021 р. о 14-00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.051.14 Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна (Україна, 61022, м. Харків, майдан Свободи, 4, ауд. 7-79).

З дисертацією можна ознайомитись у Центральній науковій бібліотеці Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна (Україна, 61022, м. Харків, майдан Свободи, 4).

Автореферат розісланий 29 січня 2021 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради



Олександр КИРИЧЕНКО

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Хімія симетричних триазолів є предметом зацікавлення дослідників понад сто років з моменту синтезу 1,2,4-триазольного гетероциклу, якому притаманні яскраво виражені основні властивості. Окрім синтетичного інтересу, впродовж останніх трьох десятиліть активно проводиться пошук сфер використання похідних 1,2,4-триазолу, як біологічно активних сполук. Цікавим є той факт, що в природі дотепер не виявлено сполук з ізольованим 1,2,4-триазольним циклом; описана тільки одна біологічно активна конденсована сполука на основі триазолу, виділена з природного середовища - 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-он, відомий під назвою «essramicin» [J. Antibiot. 2008, 61(3), 149-157]. Втім вона, скоріш за все, має техногенне походження. Разом з тим, в огляді «Recent advances bioactive 1,2,4-triazole-3-thiones» [Eur. J. Med. Chem. 2015, 97, 830-70] наведено велику кількість прикладів широкого спектру біологічної активності похідних 1,2,4-триазолів, відзначається їх порівняно низька токсичність і акцентується, що цей гетероцикл є дуже важливим представником синтетично створених систем неприродного походження.

У зв'язку з цим, особливу увагу привертають функціональні похідні 1,2,4-триазолу як зручні об'єкти для введення фармакофорних угруповань, а також як вихідні сполуки для синтезу конденсованих гетероциклічних систем. Варто відзначити, що серед численних методів аелювання гетероциклу до 1,2,4-триазолу, стратегія електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації (ЕВЦ) вирізняється універсальністю, високими виходами доступністю реагентів та простотою виконання експерименту. Низька енергозатратність методів ЕВЦ в поєднанні з використанням малотоксичних розчинників, дозволяє розробляти методики синтезу, що відповідають основним критеріям зеленої хімії. За допомогою методології ЕВЦ одержують унікальні конденсовані системи та їх солі, дослідження хімічних, фізико-хімічних та біологічних властивостей яких розширює межі практичного застосування конденсованих 1,2,4-триазолів. Не менш важливим і цінним у використанні ЕВЦ для аелювання гетероциклу є синхронна функціоналізація останнього фрагментом електрофільного реагенту, висока реакційна здатність якого є потужним і перспективним джерелом для синтезу як конденсованих, так і функціональних похідних 1,2,4-триазолу. Дослідження регіо- та стереоселективності ЕВЦ на модельних об'єктах дозволяє нагромадити емпіричний матеріал, який дасть змогу детальніше зрозуміти природу хімічних процесів, обґрунтувати і сформулювати сучасні погляди на класичний механізм ЕВЦ.

Отже, використання стратегії ЕВЦ в процесах аелювання є потужним інструментом синтезу та функціоналізації конденсованих гетероциклічних систем на основі 1,2,4-триазолу, а її дослідження є актуальним з огляду на вагоме теоретичне й практичне значення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота проводилась у межах стипендіальної програми для обдарованої молоді кабінету міністрів України (2005-2006 рр.) та науково-дослідної тематики кафедри органічної хімії ДВНЗ «Ужгородський національний університет» у рамках тем, що фінансувались з державного бюджету: ДБ523 «Вивчення реакцій електрофільної гетероциклізації похідних аліл(пропаргіл-)тієно[2,3-*d*]піримідину і 1,2,4-триазолу» (ДР-0103U001698), ДБ635 «Дослідження методів одержання, вивчення властивостей конденсованих та функціональних похідних тієно[2,3-*d*]піримідину, 1,2,4-триазолу та хіноліну» (ДР-0105U009100), ДБ734 «Дослідження синтетичного дизайну та вивчення властивостей конденсованих похідних (піразоло-)тієно[2,3-*d*]піримідину, 1,2,4-

триазолу та хіноліну» (ДР-0109U000899), ДБ782П «Синтез і дослідження фізичних, хімічних, біологічних властивостей тієно[2,3-*d*]піримідинів, піразоло[3,4-*d*]піримідинів, 1,2,4-триазолу, хінолінів та їх анелюваних похідних» (ДР-0111U001660), ДБ826П «Конденсовані й функціональні похідні піримідину, хіноліну й 1,2,4-триазолу: синтез й дослідження хімічних, фізичних, біологічних властивостей» (ДР 0113U002360), наукового стажування у рамках програми SAIA «The possibility of using SH, NH-active heterocycles as ligands for instrumental determination of heavy metals in environment of Carpathian region» у 2015 р., ДБ865П «Нові підходи цілеспрямованого синтезу біологічно активних сполук» (ДР 0116U004789). В наведених проектах здобувач був виконавцем.

Мета і задачі дослідження. Метою дослідження є вирішення наукової проблеми регіонаправленого дизайну конденсованих і функціональних похідних 1,2,4-триазол-3-тіону з використанням стратегії ЕВЦ. Для досягнення мети передбачалось вирішити наступні завдання: 1) розробити методи одержання модельних функціонально заміщених 1,2,4-триазол-3-тіонів, які містять у своєму складі ненасичений фрагмент, придатний для проведення реакцій ЕВЦ; 2) вивчити взаємодію електрофільних реагентів (бром, йод, бромід йоду, кислот, селен (IV) хлоридів, селен (IV) бромідів, телур (IV) хлоридів, телур (IV) бромідів) з ненасиченими похідними 1,2,4-триазол-3-тіону; 3) дослідити регіоселективність анелювання додаткового гетероциклу до остову 1,2,4-триазолу та виявити чинники, які впливають на перебіг процесу ЕВЦ; 4) знайти оптимальні умови одержання цільових продуктів анелювання методом ЕВЦ; 5) розробити препаративні методики синтезу конденсованих 1,2,4-триазолів, які відповідають вимогам зеленої хімії; 6) з'ясувати вірогідні механізми перебігу ЕВЦ на модельних ненасичених похідних 1,2,4-триазолу; 7) довести будову вперше синтезованих функціоналізованих й конденсованих симетричних триазол-3-тіонів та встановити їх фізико-хімічні характеристики; 8) дослідити хімічні властивості конденсованих похідних 1,2,4-триазолу з метою подальшої функціоналізації симетричних триазолів; 9) вивчити біологічні властивості нових похідних 1,2,4-триазолу.

Об'єкт дослідження – реакції електрофільної внутрішньомолекулярної гетероциклізації алкенільних й пропаргілових похідних 1,2,4-триазолу, хімічні, фізико-хімічні та біологічні властивості одержаних сполук.

Предмет дослідження – функціонально заміщені 1,2,4-триазол-3-тіони, які містять у своєму складі ненасичений фрагмент, придатний для проведення реакцій ЕВЦ; конденсовані 1,2,4-триазоли.

Методи дослідження – препаративні; органічний синтез; елементний аналіз; рентгеноструктурне дослідження; спектральні (ІЧ, ^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{79}Se ЯМР, УФ спектроскопія), хромато-маспектрометрія, ТШХ, розрахункові методи моделювання.

Наукова новизна одержаних результатів.

З'ясовано фактори, що впливають на стійкість ненасичених ароїлбістіосечовин та їх перетворення на модельні 4-ароїл-5-аміно-1,2,4-триазол-3-тіони. Вперше синтезовано 4-алкенілзаміщені 5-аміно-1,2,4-триазол-3-тіону та бутенільні, цинамілові й пентенільні тіоетери 4,5-дизаміщених 3-меркапто-1,2,4-триазолів.

Знайдено оптимальні умови взаємодії ненасичених похідних 1,2,4-триазол-3-тіону з такими електрофільними реагентами як бром, йод, йоду (I) бромід, бромідна кислота, гексабромотелуридна кислота, селену (IV) бромід, селену (IV) хлорид, телуру (IV) бромід, телуру (IV) хлорид, які дозволяють досягти максимальної регіо-(стерео-)селективності процесу. Показано, що ненасичені похідні 1,2,4-триазол-3-

тіону й 5-аміно-1,2,4-триазол-3-тіону є зручними вихідними сполуками для синтезу конденсованих триазолів методом ЕВЦ.

Виявлено закономірності селективного анелювання п'яти- чи шестичленного циклу до остову 1,2,4-триазолу; з'ясовано вплив природи реагуючих компонентів, природи розчинника та умов проведення реакції на регіонаправленість процесу. Вперше показано вирішальний вплив природи алкенільного фрагмента та гетероатома, зв'язаного з ненасиченим замісником, на регіонаправленість ЕВЦ. Розроблено спосіб синтезу раніше неописаних похідних солей 1,2,4-триазоло[5,1-b][1,3]тіазинію, тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазолію, 1,2,4-триазоло[1,5-a]піримідинію; вперше синтезовано представники раніше неописаної трициклічної конденсованої системи 2,3,5,6,7,8H-1,3-тіазоло-[2',3':3,4][1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідину.

Запропоновано механізми перебігу реакцій ЕВЦ досліджуваних ненасичених похідних 1,2,4-триазол-3-тіону на основі одержаного емпіричного матеріалу та методів комп'ютерного моделювання.

Доведено будову вперше синтезованих конденсованих триазолів і досліджено їх фізико-хімічні властивості спектральними методами, рентгено-структурним дослідженням та розрахунковими методами комп'ютерного моделювання; показано ефективність використання ^{13}C ЯМР спектроскопії при контролі регіоселективності ЕВЦ.

Знайдено ефективний шлях функціоналізації симетричних триазолів за рахунок селективного розкриття анельованого частково насиченого тіазолінієвого циклу у солях тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазолію при дії нуклеофільних реагентів; з'ясовано оптимальні умови процесу залежно від структури вихідних солей, що, в свою чергу, дало змогу одержувати важкодоступні поліфункціональні 1,2,4-триазоли.

Встановлено оптимальні умови дії нуклеофільних реагентів на продукти галогеноциклізації; з'ясовано регіонаправленість процесу залежно від природи нуклеофілу. Розроблено зручний спосіб функціоналізації тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазолів реакціями елімінування та нуклеофільного заміщення.

Розширено набір методів функціоналізації 1,2,4-триазол-3-тіону. Зокрема, показана можливість участі атома нітрогену в другому положенні триазольного циклу в реакціях дитіокарбонування та в реакції Манніха, в результаті чого отримані раніше неописані триазолідитіонові кислоти та триазолілвмісні аміни, які є перспективними біологічно активними сполуками та аналітичними реагентами.

Розроблено низку зручних способів введення селентригалогенідного й телуртригалогенідного фрагмента до складу тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазолів й тіазоло[2,3-c][1,2,4]триазолів, які базуються на використанні малотоксичних розчинників, доступних реагентів та відповідають критеріям зеленої хімії.

Вперше з'ясована можливість комплексоутворення карбонілзаміщених бістіосечовин, відповідних 5-алкеніламіно-4-карбонілзаміщених-1,2,4-триазол-3-тіонів та їх конденсованих похідних із іонами Ni^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} , V^{3+} . Вперше досліджено біологічні властивості селено- й телуровмісних тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазолів й тіазоло[2,3-c][1,2,4]триазолів; виявлено сполуки-лідери, які проявляють високу бактерицидну, фунгіцидну, протитуберкульозну активності.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено препаративні методики введення функціональних груп у друге положення 1,2,4-триазольного циклу. На основі ЕВЦ розроблені високоефективні методи регіо-(стерео-)селективного одержання солей 1,2,4-триазоло[5,1-b][1,3]тіазинію, тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазолію, 1,2,4-триазоло[1,5-a]піримідинію, які містять фрагмент

електрофіла в ролі функціональної групи. Показана можливість впровадження ефективної методології, що відповідає вимогам зеленої хімії, для введення селено-, телур-галогенідних фрагментів до складу конденсованих триазолів. Знайдено ефективний метод контролю регіонаправленості ЕВЦ за допомогою характерних сигналів вузлових атомів карбону та атома карбону тіометиленової групи у ^{13}C ЯМР спектрах. Запатентовано метод функціоналізації 1,2,4-триазольного циклу дією нуклеофільних реагентів на солі тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолію, що містять в α -положенні галогенометильний фрагмент. Показана можливість ефективного хелатування іонів Ni^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} , Bi^{3+} карбонілламінами бістіосечовинами, відповідними 5-алкенілламіно-4-карбонілламінами-1,2,4-триазол-3-тіонами та їх конденсованими похідними. Розроблено інструментальні методики визначення важких металів у природних об'єктах за допомогою триазолілламінових кислот. Експериментально встановлено і запатентовано високу бактерицидну, протигрибкову й протитуберкульозну активності окремих синтезованих сполук.

Особистий внесок здобувача є визначальним на всіх етапах дослідження. Визначення наукового напрямку дисертаційної роботи, вибір об'єктів дослідження, генерування ідей, постановка експериментальних завдань та узагальнення експериментальних результатів виконані автором самостійно. Експериментальні дослідження, інтерпретація експериментальних даних, написання наукових праць, підготовка та представлення доповідей на конференціях виконані автором особисто або за його безпосередньої участі у співпраці з іншими дослідниками.

Здобувач висловлює особливу подяку професору УжНУ Хрипаку С.М., декану хімічного факультету УжНУ Ленделу В.Г. поради та допомогу в обговоренні отриманих наукових результатів.

Частина експериментальних досліджень здобувач виконав у співпраці із співробітниками ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород: к.х.н., доц. М.М. Фізером (ЕВЦ ненасичених похідних 5-аміно-1,2,4-триазол-3-тіонів, комп'ютерне моделювання); к.х.н. Н.І. Король (ЕВЦ алкенільних тіоетерів 3-меркапто-1,2,4-триазолів); к.х.н., доц. І.Ф. Русинюк (ЕВЦ тетрагалогенідами селену, телуру); д.м.н., проф. Г.М. Коваль, к.б.н. В.В. Пантьо (експериментальне визначення бактерицидних, фунгіцидних й протитуберкульозних властивостей синтезованих сполук) д.х.н., проф. С.М. Сухаревим (хелатування іонів металів синтезованими лігандами); д.х.н., проф. О.В.Туровим, КНУ ім. Тараса Шевченка, м. Київ (аналіз даних 2D ЯМР-спектроскопії); к.х.н., с.н.с. В.М. Баумером, НТК ІМК НАНУ, м. Харків; (рентгеноструктурні дослідження); к.х.н., с.н.с. Е.Б. Русановим, ІОХ НАНУ, м. Київ (рентгеноструктурні дослідження); Dr. P.T. Марійчук (Assoc. Prof. R.T. Mariyuchuk), Прешівський університет, м. Прешів, Словаччина (реєстрація й обговорення ІЧ спектрів та хромато-мас спектрів).

Апробація результатів дисертації. Основні результати роботи доповідались на міжнародних конференціях Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles, CNCH (Харків, 2003, 2006, 2015, 2018 pp.); на всеукраїнських наукових конференціях «Львівські хімічні читання» (м. Львів, 2003, 2013, 2015, 2017 2019 p.), на міжнародному симпозиумі Magyar Spektrokemiai Vándorgyules Bioanalitika (Balatonfoldvar, Hungary, 2004); на всеукраїнських конференціях молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії (Дніпропетровськ, 2009; Харків, 2018); на українських конференціях з органічної хімії (Ужгород, 2010; Чернівці, 2013; Полтава, 2016; Луцьк, 2019); на міжнародних симпозиумах: “Advanced Science in Organic Chemistry” (Miskhor, 2010), “BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES: Fundamental

and Applied Problems” (Novy Svet, 2010), «Advances in Heterocyclic Chemistry» (Tbilisi, 2011), “Actual Problems of Synthesis and Creation of New Biological active Compounds and Pharmaceutical Drugs” (Lviv, 2013), «New Trends in Ecological and Biological Research» (Presov, 2015) та International Scientific Conference on Biotechnology and Metals (Kosice, 2018); на міжнародних конференціях International Joint Conference on Environmental and Light Industry Technologies (Budapest, 2012, 2014, 2015, 2016, 2017; Tatra, 2019); на українських конференціях «Домбровські хімічні читання» (Чернівці, 2005; Ніжин, 2012; Яремче, 2017).

Публікації. Основні результати дисертації опубліковано в 35 наукових роботах, у тому числі: 14 наукових статей у міжнародних фахових журналах, які включені до міжнародних наукометричних баз (Scopus) та 21 наукові статті у фахових журналах України; отримано 3 патенти України на винахід; опубліковано 3 наукові статті у збірнику матеріалів міжнародної наукової конференції та 40 тез доповідей на всеукраїнських й міжнародних конференціях.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається з вступу, двох розділів літературного огляду, розділу обговорення експериментальних даних, одного розділу з методиками експерименту та фізико-хімічними характеристиками синтезованих сполук, висновків, переліку літературних посилань і додатків. Загальний обсяг дисертації становить 432 сторінок машинописного тексту (з яких додатки займають 20 сторінок). Основний текст містить 166 схем реакцій, 117 рисунків та 27 таблиць, список літератури включає 545 найменувань.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Основна частина дисертаційної роботи стосується використання стратегії ЕВЦ для синтезу конденсованих й функціональних похідних 1,2,4-триазолів та дослідження перспективи застосування одержаних сполук.

У **вступі** обґрунтовано актуальність роботи, сформульовано мету і завдання дослідження, відображено наукову новизну та практичну цінність одержаних результатів.

У **першому розділі** систематизовано літературні дані про використання ЕВЦ у синтезі конденсованих гетероциклів; проаналізовано фактори, які визначають регіонаправленість і стереоселективність ЕВЦ. Акцентовано увагу на невирішених питаннях методології ЕВЦ та визначено направленість дисертаційного дослідження.

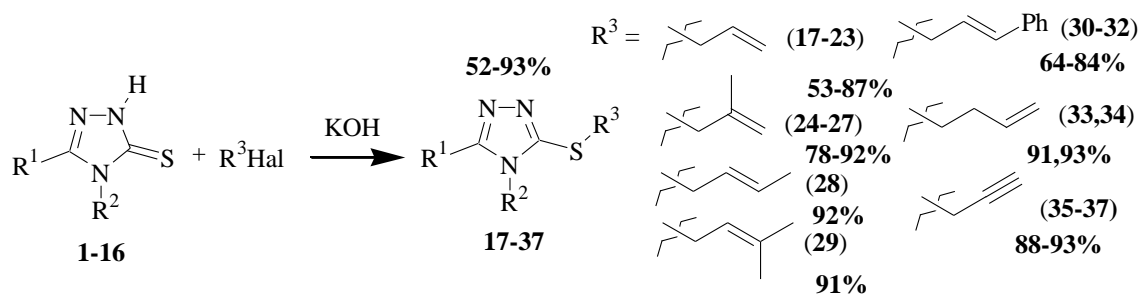
У **другому розділі** проаналізовано та систематизовано літературні дані щодо синтезу й хімічних властивостей конденсованих систем на основі триазольного циклу, а саме: [тіаза-гетерил]-1,2,4-триазолів та [діаза-гетерил]-1,2,4-триазолтіонів.

У **третьому розділі** розглянуто шляхи одержання, хімічні та фізико-хімічні властивості конденсованих похідних 1,2,4-триазол-3-тіону. На першому етапі досліджено функціоналізацію симетричних триазолів з метою синтезу поліфункціональних сполук та модельних вихідних речовин для вивчення реакцій ЕВЦ.

Синтез та властивості функціональних похідних 1,2,4-триазолу

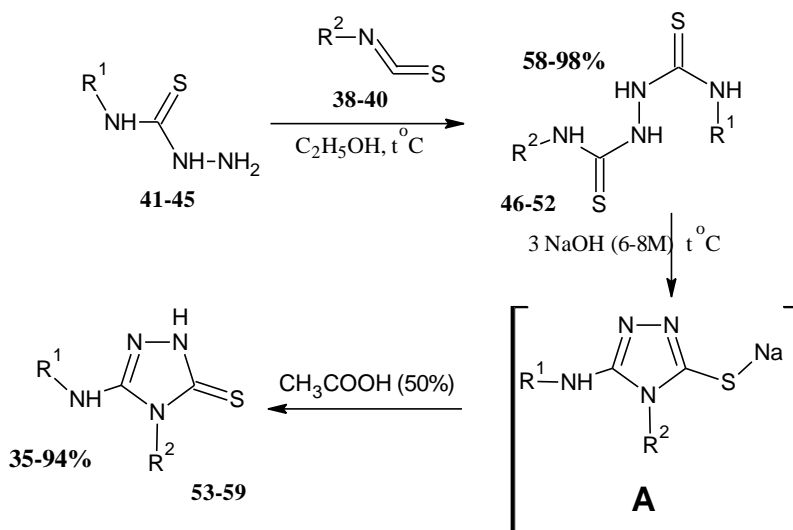
З метою синтезу триазолів, які містять класичний структурний фрагмент для реакцій ЕВЦ, було досліджено алкілювання триазолів **1-16** алкіл-галогенідами, в результаті чого отримано ненасичені тіоетери **17-37** (схема 1), які було використано як вихідні сполуки для дослідження реакцій ЕВЦ. Синтез проводили у спиртовому середовищі (ізопропанол, етанол, метанол) у присутності 10-20% надлишку чи еквімолярної кількості луку та 20% надлишку алкілюючого реагенту при нагріванні.

Схема 1



Розроблено методику синтезу і циклізації алкеніл заміщених біс-тіосечовин **46-52** (схема 2) та ароїл-біс-тіосечовин **60,61,В** (схема 3).

Схема 2



$R^1 = \text{H(41,46,49,51,53,56,58), CH}_2=\text{CHCH}_2\text{(42,47,54), CH}_2=\text{C(CH}_3\text{)CH}_2\text{(43,50,57),}$
 $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{(44,48,55); Ph (45,52,59).}$

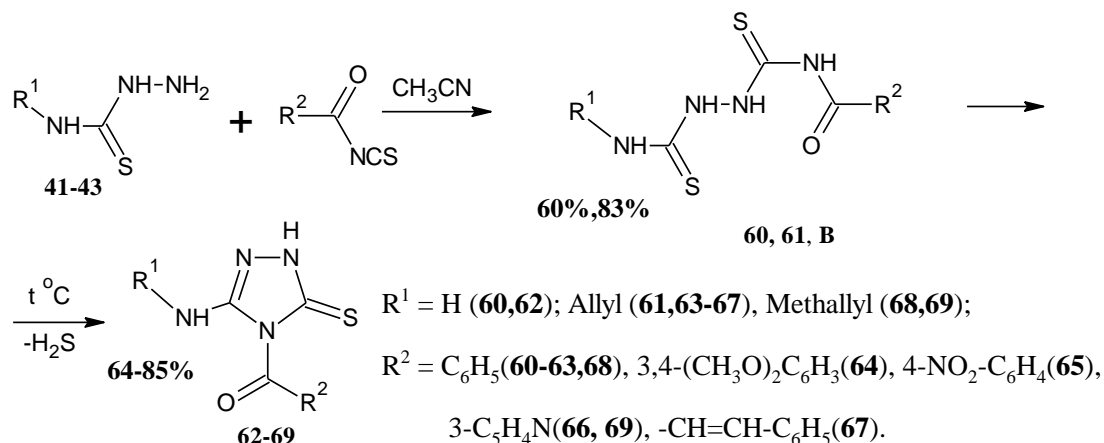
$R^2 = \text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{(38,46,47,48,53,54,55), CH}_2=\text{C(CH}_3\text{)CH}_2\text{(40,49,50,56,57),}$
 $\text{Ph (39,51,52,58,59).}$

Синтез біс-тіосечовин **46-52** проводили з відповідних тіосемикарбазидів **41-45**, які при дії ізотіоціанатів **38-40** перетворювали на алкенілзаміщені дитіосечовини **46-52**. Наступна лужна циклізація дитіосечовин **46-52** та подальша обробка продуктів циклізації А оцтовою кислотою приводила до одержання 5-аміно-3-тіо-1,2,4-триазолів **53-59** (схема 2). Отримані сполуки містять два прийнятних для електрофільної циклізації внутрішні центри – це екзоциклічні тіонна й аміно групи у положеннях 3 та 5 триазольного циклу. Також у сполуках **54** та **57** додатково було введено алкенільний фрагмент, який може бути задіяний в ЕВЦ при синтезі нових конденсованих систем.

Для дослідження ЕВЦ 4-ароїл-5-алкеніламіно-1,2,4-триазол-3-тіонів, синтезовано сполуки **62-69**, які одержували з тіосемикарбазидів **41-43** й ароїлізотіоціанатів з наступним кип'ятінням в етанолі чи бутанолі утворених біс-тіосечовин **60,61,В** до повного виділення сірководню (схема 3).

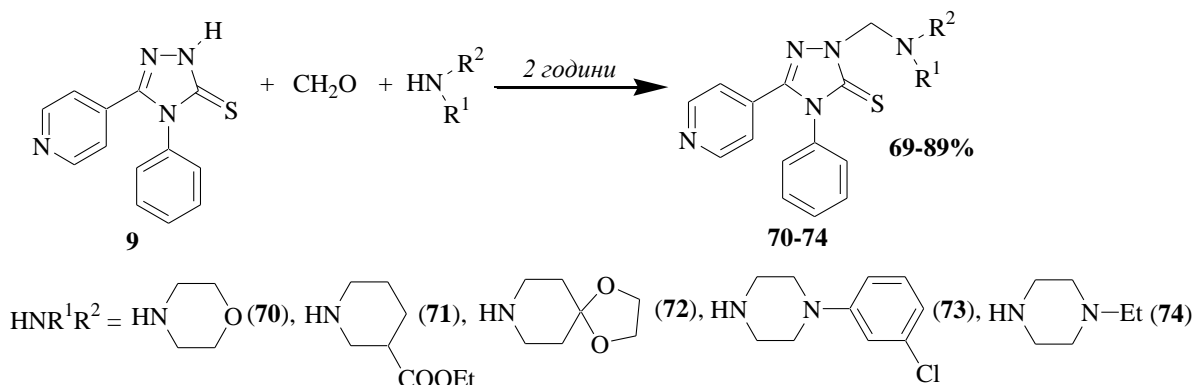
З метою розширення меж застосування реакції Манніха було розроблено одно-стадійний метод синтезу триазолілвмісних амінів з відповідних амінів, формаліну та триазолу **9** (схема 4).

Схема 3



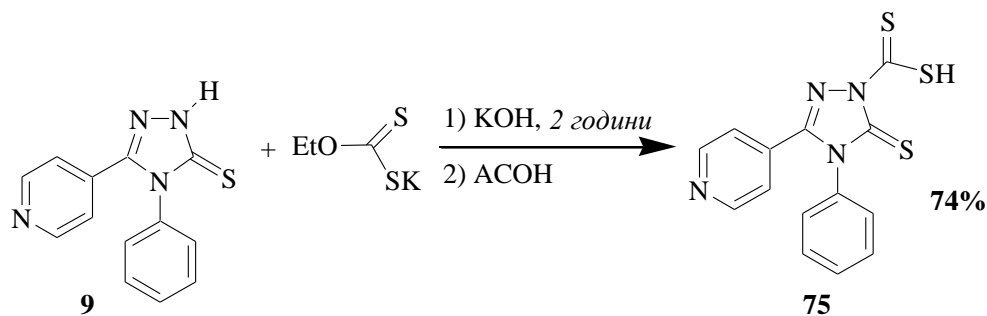
Досліджено вплив розчинників та умов реакції на вихід цільових продуктів **70-74**: найкращі виходи досягаються при використанні ацетону й бутанону; також показано можливість використання етанолу як розчинника.

Схема 4



Реакція карбодитіонування триазолу **9** була використана для введення дитіонного фрагмента в положення 2 і утворення дитіокарбамінової кислоти **75** (схема 5).

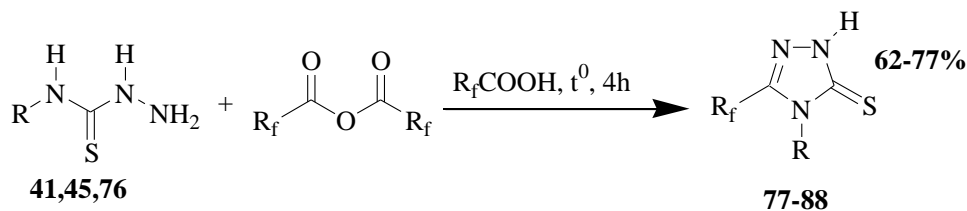
Схема 5



Запропоновано зручний спосіб введення перфлуоркарбового замісника в положення 5 триазольного циклу (схема 6), який включає взаємодію еквімолярних кількостей тіосемікарбазидів **41,72,73** та ангідридів перфлуорокарбових кислот при нагріванні у середовищі відповідної перфлуоркарбової кислоти і приводить до триазолів **74-88** (схема 6).

Реакції ЕВЦ ненасичених тіоестерів 3-меркапто-1,2,4-триазолів при дії галогенів

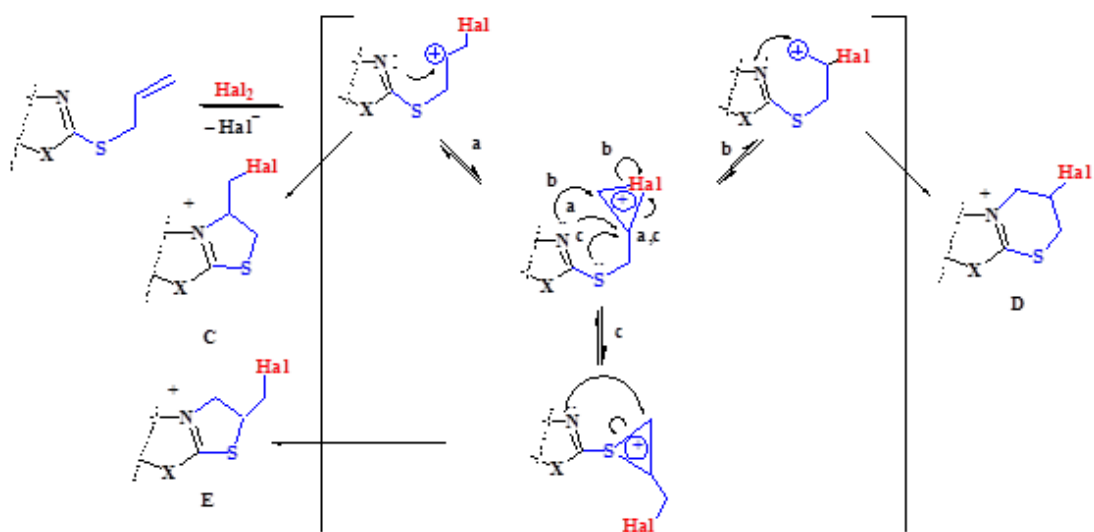
Наступним етапом роботи стало дослідження регіоселективності ЕВЦ 3-алкенилтіопохідних 1,2,4-триазолу та пошук факторів, що визначають регіонаправленість процесу.



$\text{R}_f = \text{CF}_3$ (77-79), C_2F_5 (80-82), CF_2H (83-85), CF_3CH_2 (86-88)

$\text{R} = \text{H}$ (41,77,80,83,86), Me (76,78,81,84,87), Ph (45,79,82,85,88)

ЕВЦ пропенільних тіоетерів. У літературі описано можливість утворення трьох ізомерних структур **C**, **D**, **E** при ЕВЦ алілового фрагмента на внутрішній нуклеофільний центр в азолах (схема 7), що, імовірно, зумовлено низькою поляризацією подвійного зв'язку в аліловому заміснику.

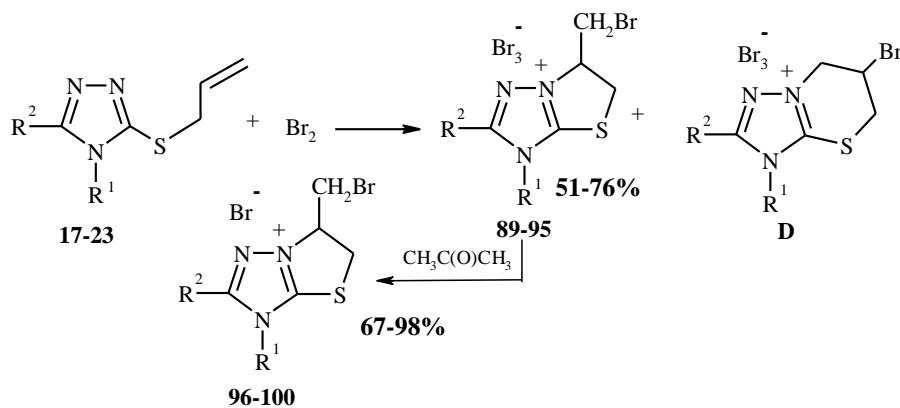


$\text{X} = \text{NH, S, Hal} = \text{Br, I}$.

Kim, D. et al (1997). Chemistry of Heterocyclic Compounds, 33(8), 986-988.

Це і зумовлює можливість реалізації декількох шляхів галогенування пропенільних тіоетерів симетричного триазолу згідно класичного механізму перебігу електрофільної циклізації з утворенням ізомерних структур **C**, **D** та **E** (схема 7). З метою пошуку умов максимальної селективності електрофільної циклізації, а також для пояснення описаних експериментальних даних по галогенуванню пропенільних тіоетерів, ми дослідили реакцію ЕВЦ алілових тіоетерів з бромом теоретичними методами моделювання реакційної здатності. Отримані розрахункові дані вказують, що при електрофільній циклізації пропенільних тіоетерів кінетично і термодинамічно більш вигідним є утворення ізомеру **D**, але, беручи до уваги близькі значення енергій утворення перехідних станів реально можливим є утворення обох структур **C** і **D**. При ретельному дослідженні галогенування тіоетерів **17-23** (схема 8) знайдені оптимальні умови максимальної селективності електрофільної гетероциклізації: сильно полярний розчинник (льодяна оцтова кислота), температура реакції 20°C , постійне інтенсивне перемішування реакційної суміші та низька концентрація вихідних тіоетерів **17-23** (близько 1.0-1.5%) й галогенів.

Варіювання умовами галогенування дозволило отримати суміш зазначених ізомерів **C** та **D** у співвідношенні 5:1 (у випадку бромовання – схема 8) та ізомерів **C** : **E** = 4:1 – у випадку дії йоду (схема 9).

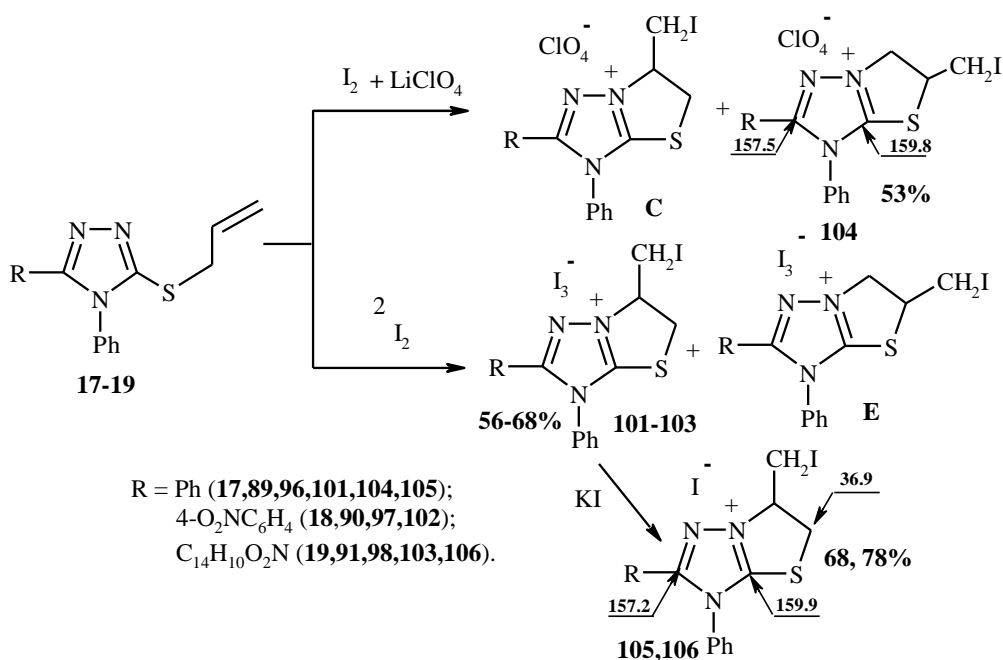


R¹ = Ph (15-20, 89-94, 96-99), Me (21, 95, 100);

R² = Ph (15, 21, 89, 95, 96, 100), 4-O₂NC₆H₄ (16, 90, 97), C₁₄H₁₀O₂N (17, 91, 98),

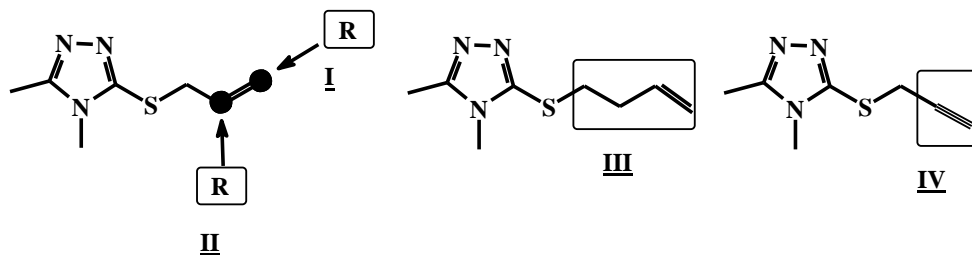
C₁₅H₁₂O₂N (18, 92, 99), 3-ClC₆H₄ (19, 93), Bn (20, 94).

Також експериментально встановлено, що карбоновий замісник у положеннях 4 й 5 триазольного циклу суттєво не впливає на регіонаправленість процесу галогенування, а використання перхлорату літію як катализатору приводить до переважного формування структури E (сіль 104, схема 9).

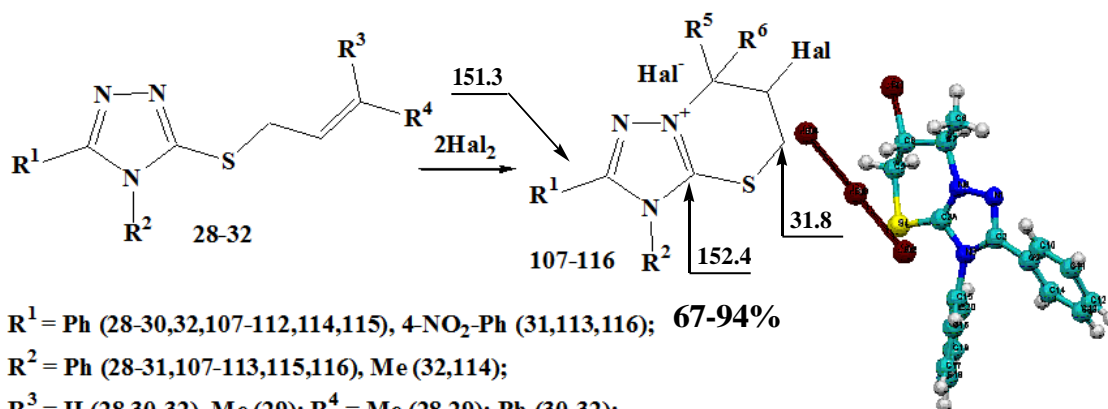


З метою більш детального вивчення залежності регіоселективності ЕВЦ від полярності кратного зв'язку досліджено галогенування ненасичених тіоетерів різної природи: *S*-пропенільних, заміщених біля sp²-гібридизованих карбонів (збільшення поляризації кратного зв'язку) – структури I, II; *S*-3-бутенільного (зміна локалізації кратного зв'язку) – структура III; *S*-пропаргілового (зміна ступеня ненасиченості кратного зв'язку) – структура IV (схема 10).

ЕВЦ кротонілових, 3-метил-2-бутенільних й цинамілових тіоетерів. Для вивчення впливу замісників біля термінального атома карбону в аліловому залишку синтезовано кротоніловий, преніловий та цинаміловий тіоетери 4,5-дизаміщених триазолів 28-32. ЕВЦ тіоетерів 28-32 проведено в умовах, розроблених для галогенування пропенільних тіоетерів 17-23. На відміну від галогенування алілових тіоетерів, дія бром, йоду й броміду йоду на тіоетери з поляризованим кратним зв'язком приводила до регіоспецифічного анелювання шестичленного циклу з



утворенням єдиного продукту – солей 1,2,4-триазоло[5,1-b][1,3]тіазинію-8 **107-116** (схема 11), що було надійно доведено комплексом спектральних даних (ЯМР ^1H , ^{13}C , FTIR, UV) у поєднанні з даними РСД.



$\text{R}^1 = \text{Ph}$ (28-30,32,107-112,114,115), 4- $\text{NO}_2\text{-Ph}$ (31,113,116); **67-94%**

$\text{R}^2 = \text{Ph}$ (28-31,107-113,115,116), Me (32,114);

$\text{R}^3 = \text{H}$ (28,30-32), Me (29); $\text{R}^4 = \text{Me}$ (28,29); Ph (30-32);

$\text{R}^5 = \text{Me}$ (107-111), Ph (112-116); $\text{R}^6 = \text{H}$ (107,108,112-116), Me (109-111);

Hal = I, Br

Згідно з літературними даними, при введенні другої метильної групи у термінальне положення кратного зв'язку (наприклад, у випадку пренілового тіоетеру **29**) можна було очікувати зміну регіонаправленості ЕВЦ. Зокрема, в залежності від природи базового гетероциклу має місце анелювання як 5-, так і 6-членного циклу. Аналіз спектральних даних продуктів галогенування **109-111** чітко вказує на селективне анелювання тіазинового кільця (схема 11), не залежно від природи електрофіла (використано йод, бром, бромід йоду).

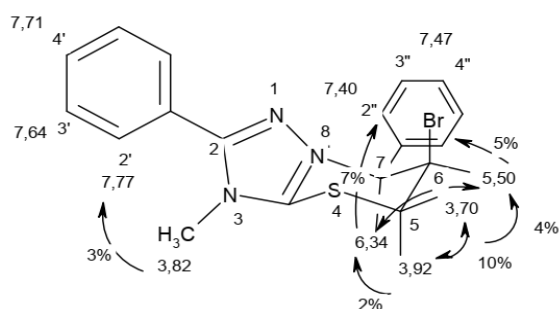


Рис. 1. 2D-спектр солі **114**

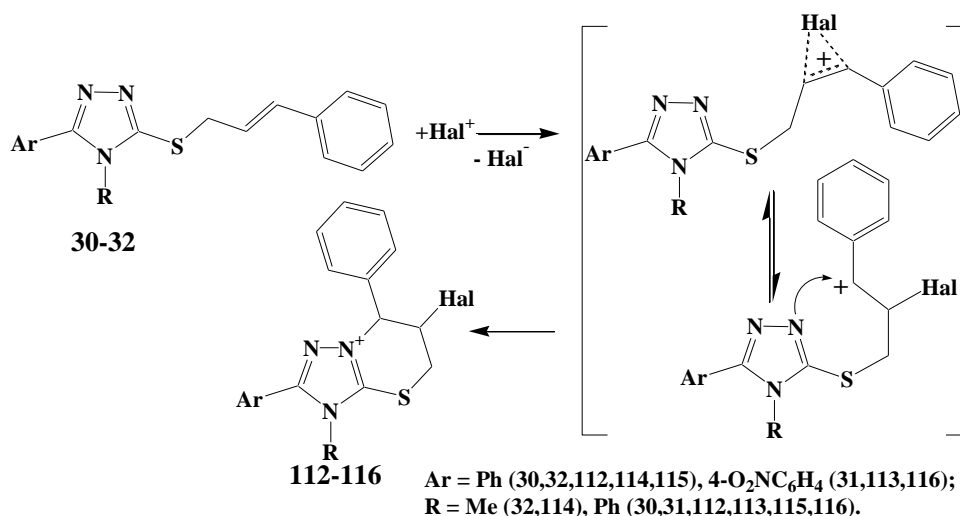
однозначно вказує на регіоспецифічне анелювання тіазинового циклу.

Проаналізовано механізм перебігу реакції галогенування цинамілових тіоетерів **30-32** (схема 12). Хоча електронний ефект фенільного замісника на спряжений кратний зв'язок є протилежним до донорного впливу метильної (-их) груп(-и) (у

Наступним кроком при дослідженні впливу замісників біля термінального етиленового карбону в алкенильних тіоетерах на регіонаправленість ЕВЦ було вивчення впливу ароматичного замісника. З цією метою проведено галогенування цинамілових тіоетерів **30-32** в аналогічних умовах (схема 12). У результаті було виділено сполуки **112-116**, аналіз спектральних даних (^1H ЯМР, ^{13}C ЯМР, гомоядерні кореляції – рис. 1) яких

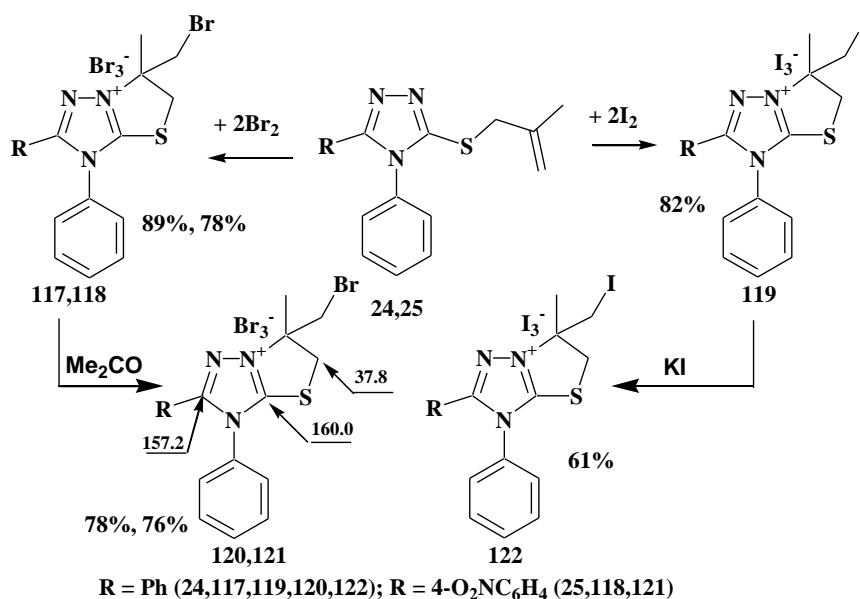
кротоніловому та преніловому тіоетерах **28, 29**), вирішальним є вплив стеричних параметрів фенільного замісника і стабілізації ним перехідного катіону.

Схема 12



ЕВЦ металілових тіоетерів. Для з'ясування впливу структурних факторів на регіоселективність процесу ЕВЦ було досліджено наявність замісника у положенні 2 пропенільного фрагмента (структура **II**, схема 10). Як базові об'єкти використано 2-метилпропенільні похідні 3-меркапто-1,2,4-триазолу **24, 25** (схема 13).

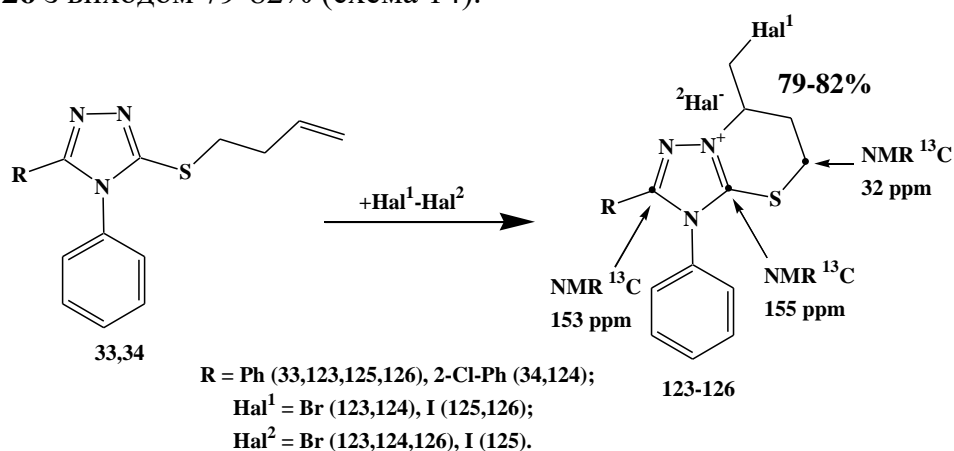
Схема 13



Встановлено, що дія подвійного надлишку галогенів на металілові тіоетери **24,25** при 20-25 °С приводить до регіоспецифічного анелювання п'ятичленного циклу з утворенням солей **117-119**, незалежно від природи розчинника (реакцію проводили в льодяній оцтовій кислоті, дихлорметані та хлороформі) та природи галогену (використовували бром та йод). Слід відзначити, що бромовання тіоетерів **24,25** в концентраціях, що використовувались для тіоетерів **17-23,28-32**, приводило до сильного розігріву реакційної суміші і осмолення. З метою уникнення цього було зменшено концентрацію вихідних тіоетерів **24,25** до 1% і застосоване дуже повільне прикапування розчину броду при інтенсивному перемішуванні. Синтезовані тригалогеніди **117-119** були переведені у відповідні моногалогеніди **120-122** дією ацетону (у випадку трибромідів) чи спиртового розчину калій йодиду (у випадку трийодиду) (схема 13).

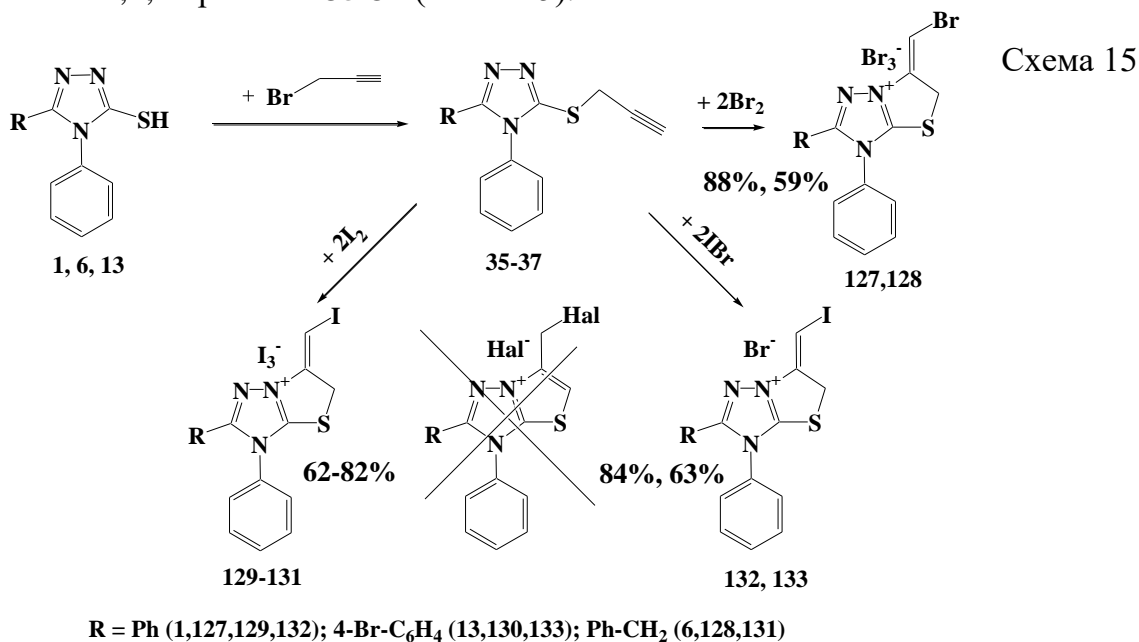
Спектральні характеристики отриманих солей **120-122** є практично ідентичними до відповідних тригалогенідів, що підтверджує обмін аніону із збереженням структури гетероциклічного катіону. Надійним доказом ателювання саме п'ятичленного циклу є дані спектрів ^{13}C ЯМР, а саме: зміщення сигналу карбону ендочиклічної тіометиленової групи в більш слабе поле на 4-6 м.ч. (37.9 м.ч.) в порівнянні з аналогічним сигналом при ателюванні шестичленного циклу, та зміщенням на 7-9 м.ч. в слабку область сигналів карбонів триазольного фрагмента з одночасним розширенням їх значень до 3 м.ч.

ЕВЦ 3-бутен-1-ільних тіоетерів. Наступним кроком стало вивчення впливу зміни положення подвійного зв'язку в стартових тіоетерах на регіоселективність процесу ЕВЦ (структура **III**, схема 10). З цією метою отримано 3-бутенільні тіоетери **33, 34**, дія галогенів на які приводить до регіоспецифічного ателювання тіазинового циклу до остову 1,2,4-триазолу з утворенням солей 1,2,4-триазоло[5.1-b][1,3]тіазинію-8 **123-126** з виходом 79-82% (схема 14).



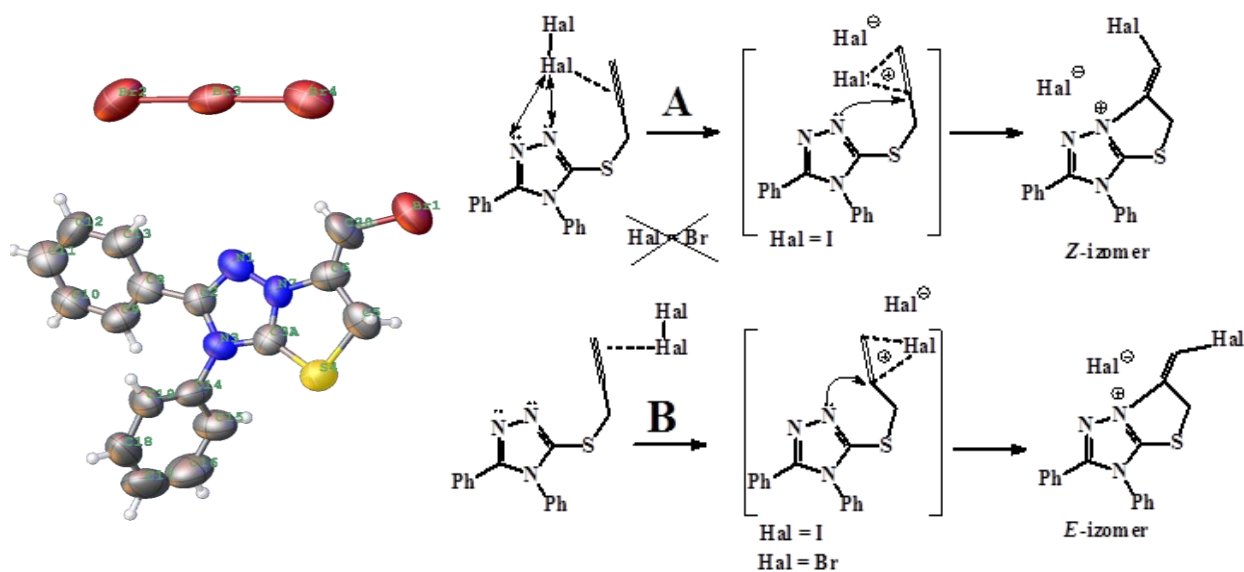
Підтвердженням ателювання саме шестичленного циклу є характерні для тіазинового циклу сигнали карбону циклічної тіометиленової групи при 31.7 та звужені сигнали карбонів триазольного фрагмента при 153.2 і 154.7 м.ч. у спектрах ^{13}C ЯМР солей **123-126**.

ЕВЦ пропаргілових тіоетерів. Для з'ясування впливу ступеня ненасиченості тіозамісника на регіохімію процесу ЕВЦ (структура **IV**, схема 10) було використано 3-пропаргілтіо-1,2,4-триазолу **35-37** (схема 15).



Можливі продукти ЕВЦ ненасичених тіоетерів з потрійним зв'язком прогнозовано мають містити подвійний зв'язок, механізм формування якого визначатиме стереохімію перебігу процесу ЕВЦ. Галогенування пропаргілових тіоетерів **35-37** проводили в умовах, знайдених для ЕВЦ алілових тіоетерів **17-23**. В результаті реакції було отримано єдиний продукт циклізації – солі 1,3-тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолію-7 **127-133** (схема 15). У спектрі ^1H ЯМР солі **127** зникають сигнали, характерні для пропінільного фрагмента і спостерігається синглет протонів циклічної тіометиленової групи анельованого тіазольного циклу при 5.10 м.ч. Поряд з високою регіоселективністю галогенування, стереоселективність процесу ЕВЦ суттєво залежить від природи діючого електрофілу і відбувається з утворенням суміші *E,Z*-ізомерів в різних співвідношеннях (схема 16).

Схема 16

Рис. 2. РСД солі **127**

Експериментальні спектральні дані вказують на те, що найбільш стереоселективним процесом є бромовання (вміст *E*-ізомеру вище 90%) і не стереоселективною є дія йоду, яка приводить до однакової за мольним співвідношенням суміші *E,Z*-ізомерів. Для пояснення отриманих експериментальних даних запропоновано механізм ЕВЦ при дії галогенів, який зображений на схемі 16.

Надійним доказом просторової будови продуктів галогенування пропаргілових тіоетерів як солей 1,3-тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]-триазолію-7 є РСД триброміду **127** (рис. 2).

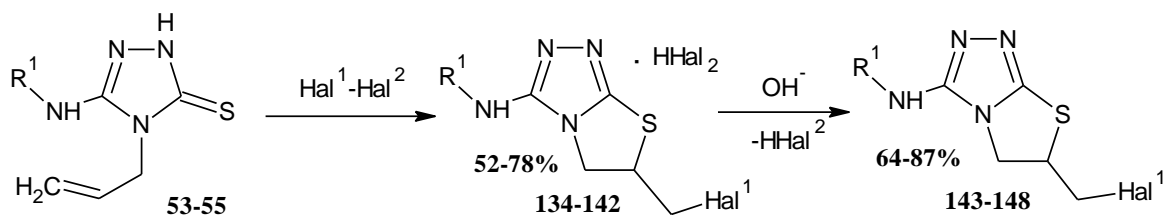
Реакції ЕВЦ ненасичених похідних 5-аміно-1,2,4-триазол-3-тіонів

Наступний етап дослідження полягав у вивченні впливу на регіонарність галогенування природи гетероатома як внутрішнього нуклеофільного центра в тіазольному циклі, так і природи гетероатома екзоциклічного замісника, що містить ненасичений фрагмент. Тому було змінено локацію ненасиченого фрагмента і досліджено галогенування 4-алкеніл-5-аміно-1,2,4-триазол-3-тіонів та 5-алкеніламіно-1,2,4-триазол-3-тіонів.

ЕВЦ 4-алкеніл-5-аміно-1,2,4-триазол-3-тіонів. Так, у випадку електрофільної гетероциклізації 4-аліл-заміщених триазолів **53-55** при дії як йоду, так і бромованні очікувано одержано продукти анелювання тіазольного циклу **134-142** (схема 17), тобто за регіохімією утворювались конденсовані продукти, подібні до описаних у випадку 5-арил-заміщених аналогів.

Відмічено, що циклізація алілзаміщених амінотриазолів **53-55** селективно відбувається по екзоциклічній тійній групі, незалежно від природи розчинника й замісника в положенні 5 триазолу, з утворенням гідрогенгалогенідів тіазолотриазолу **134-142**, які були переведені у відповідні тіазолінотриазоли **143-148** дією лугу.

Схема 17



$R^1 = H(53,134-136,143,144), CH_2=CHCH_2(54,137-139,145,146),$

$CH_3OCH_2CH_2(55,140-142,147,148);$

$Hal^1 = Br(134,137,140,143,145,147), I(135,136,138,139,141,142,144,146,148);$

$Hal^2 = Br(134,135,137,138,140,141,143,145,147), I(136,139,142,144,146,148).$

Наявні в COSY спектрі сполуки **138** крос-піки дозволяють провести чітке віднесення сигналів (рис. 3), що підтверджується і стаціонарним ефектом Оверхаузера, який спостерігається при додатковому опроміненні сигналів при 9.26 м.ч. (сигнал протона екзоциклічної аміно групи) та 4.91 м.ч. (метиновий протон анельованого тіазолінового циклу).

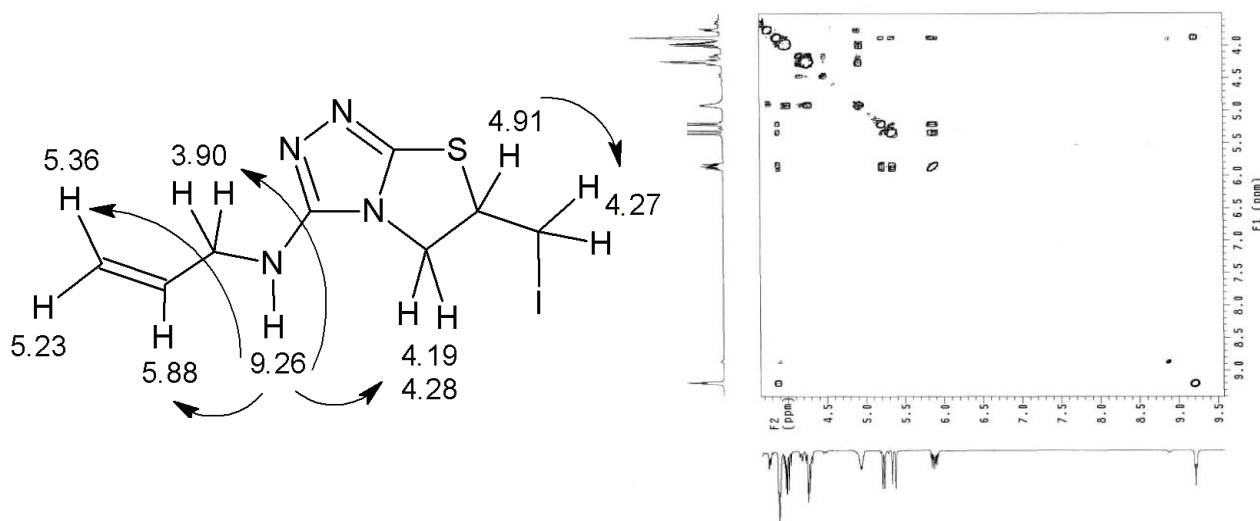


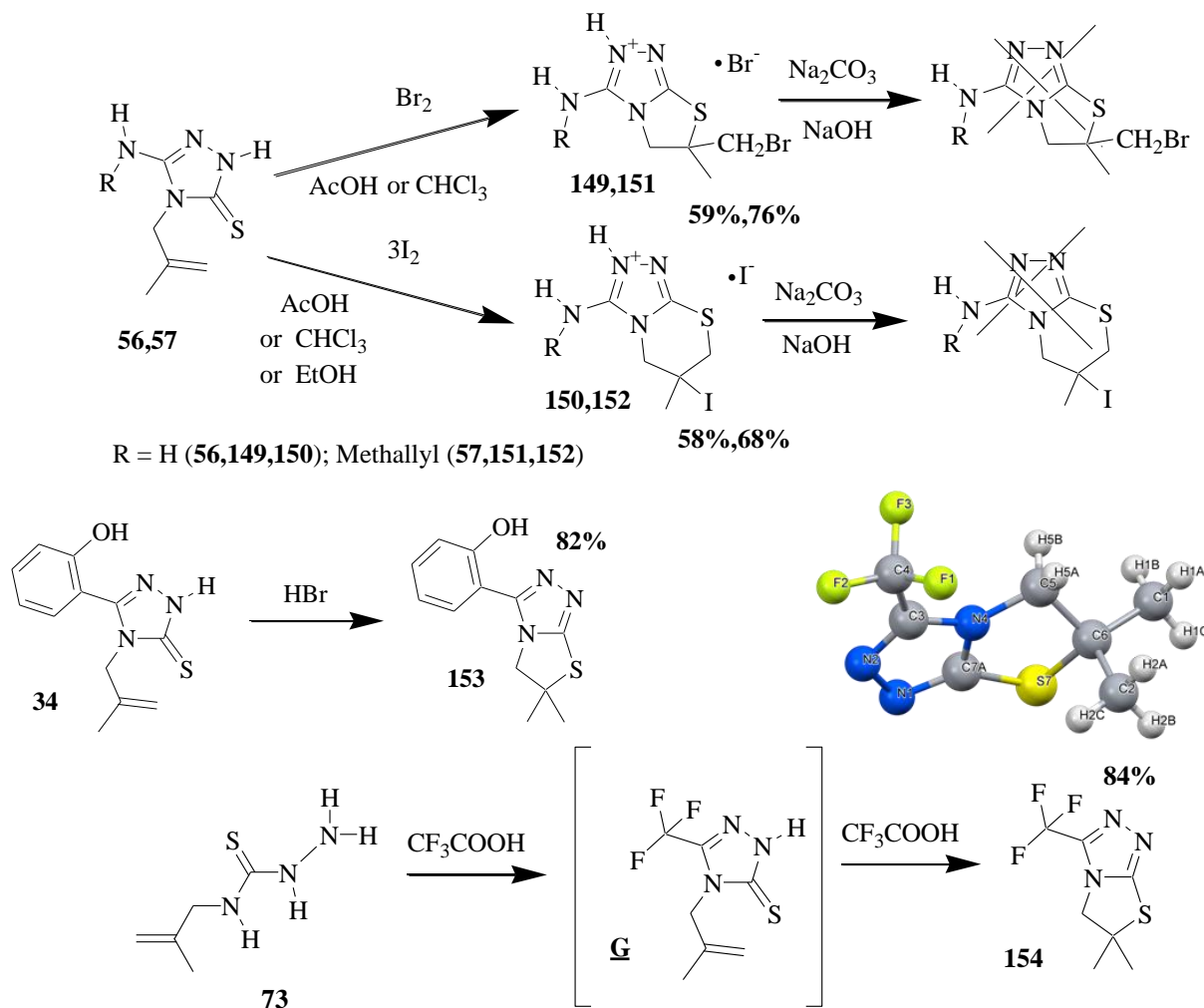
Рис. 3. Гомоядерні взаємодії для сполуки **138**.

У випадку ж галогенування 4-металілових аналогів **56, 57** нами несподівано зафіксовано різну регіонаправленість ЕВЦ при ідентичних умовах проведення реакції, залежно від природи діючого електрофілу! Так, додавання броду до триазолів **56, 57** в льодяній оцтовій кислоті /чи у хлороформі/ при різних умовах реакції, як і у випадку алілових аналогів **53-55**, приводить до очікуваного анелювання п'ятичленного тіазолінового циклу шляхом циклізації металілового фрагмента на екзоциклічний атом сульфуру, тобто, до утворення тіазолінотриазолів **149,151** (схема 18). У разі ж йодування триазолів **56,57** при повністю ідентичних умовах проведення реакції було отримано регіоізомерний продукт анелювання тіазінового циклу – солі **150,152** (схема 18). Надійним доказом формування шестичленного кільця слугує

відсутність у спектрі ^{13}C ЯМР солі **152** сигналу екзоциклічної йодометильної CH_2I – групи при 10-12 м.ч.

Протоніндукована циклізація 1,2,4-триазол-5-тіону, який містить 4-металіловий замісник, приводить, подібно бромованню, до продуктів анелювання тiazолінового циклу **153**, **154**. Для 5-трифлуорометильного заміщеного продукту **154** було проведено РСД для надійного доказу утвореної структури.

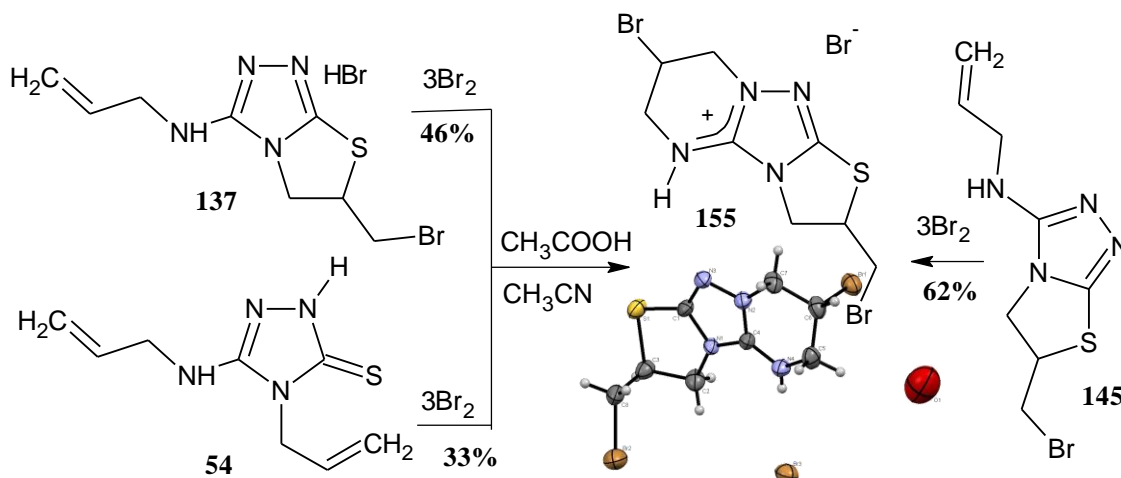
Схема 18



ЕВЦ 5-алкеніламіно-1,2,4-триазол-3-тіонів. Не менш важливим видавалось оцінити вплив природи екзоциклічного гетероатома, зв'язаного з ненасиченим фрагментом, на регіонаправленість циклізації. З цією метою було введено алкенільний замісник до екзоциклічного атома нітрогену в положенні 5 триазолів **54**, **57**, **62-67**. Наявність ще одного ненасиченого фрагмента у продуктах моногалогенування **137-139**, **145**, **146**, **151**, **152** дає можливість одержувати трициклічну полядерну систему, яка містить триангулярно конденсовані гетероцикли: піримідин /або імідазол/, 1,3-тіазол та 1,2,4-триазол. Встановлено, що при бромованні солі **137** надлишком броду в таких розчинниках як ацетонітрил чи концентрована оцтова кислота, вдається з невисоким виходом отримати продукт біциклізації **155**, який є представником раніше неописаної конденсованої системи 1,3-тіазоліно[2',3':3,4][1,2,4]-триазоло[1,5-*a*]піримідину, структуру якого надійно було підтверджено РСД. При використанні ж як вихідної сполуки відповідного аміну **145** дозволило збільшити вихід до 62%, що, імовірно, можна пояснити «розблокуванням» реакційного нуклеофільного центра на N^1 -атомі триазольного циклу, який виступає внутрішнім нуклеофільним центром при ЕВЦ за участю 5-алкенільного фрагмента.

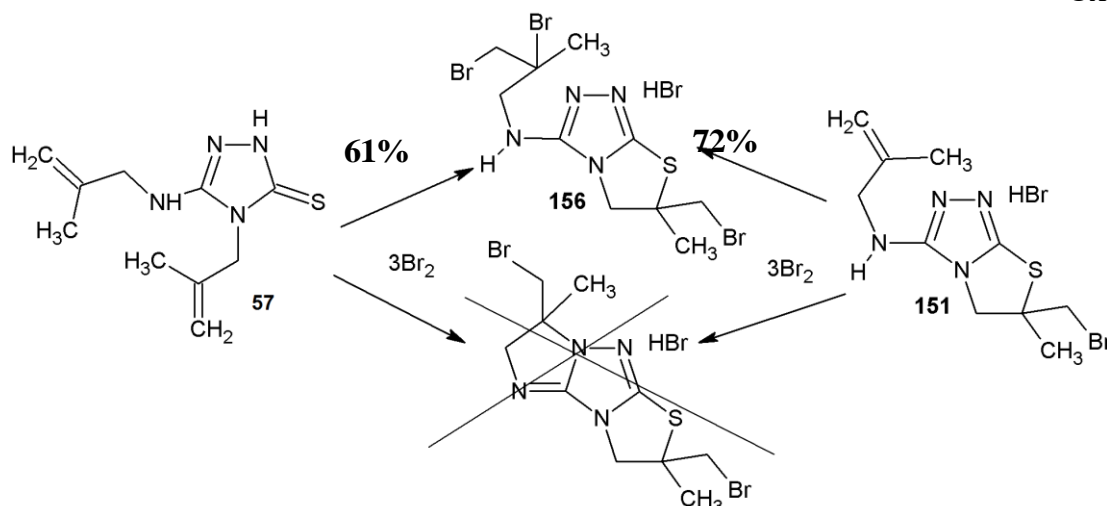
Трициклічну систему **155** вдалось одержати безпосередньо з діалілзаміщеного тριαзолу **54** в одну стадію дією триразового надлишку броду в ацетонітрилі чи оцтовій кислоті (схема 19).

Схема 19

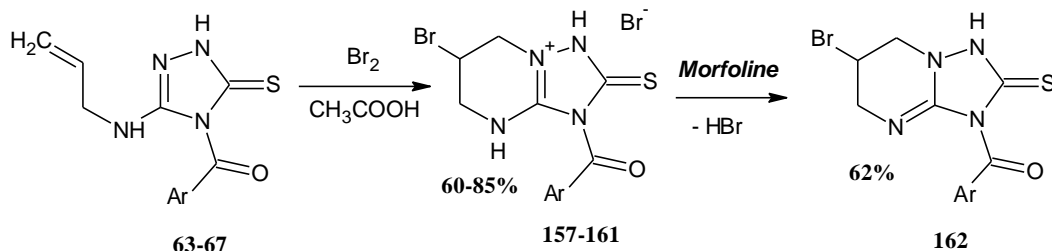


З метою вивчення впливу фактора поляризації атомів карбону в пропенільному фрагменті на регіонаправленість електрофільної гетероциклізації, нами було використано 5-металіламіно-4-металіл-1,2,4-триазол-3-тіон **57** та N-металілзаміщений тїазоліотриазол **151** (схема 20). В результаті бродування сполук **57**, **151** вдалось виділити продукт приєднання броду до 5-металіламіно-фрагмента у вигляді бродоводневої солі **156** (схема 20) – продукт ЕВЦ не утворювався, що вірогідно, можна пояснити протонуванням N¹-атома 1,2,4-триазолу (внутрішній нуклеофільний центр), яке блокує процес циклізації.

Схема 20



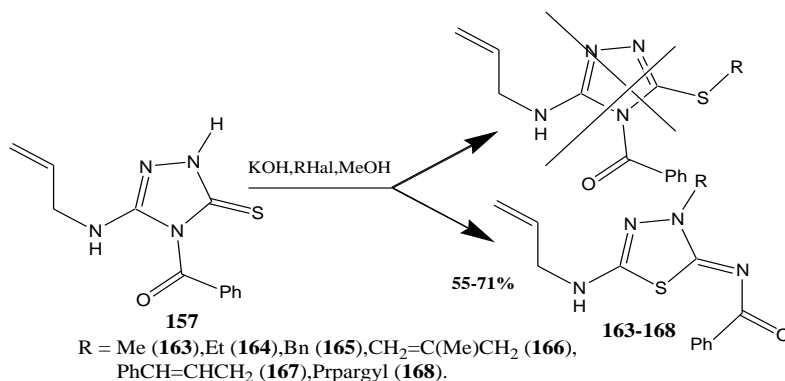
Таким чином, можна константувати, що зміна природи гетероатома біля пропенільного фрагмента змінює регіонаправленість процесу ЕВЦ і приводить до анелювання шести членного циклу. Для надійності цього висновку було синтезовано 5-аліламіно-триазолі **63-67** без алкенільного замісника у положенні 4. При дії на них броду в льодяній оцтовій кислоті при кімнатній температурі утворюються продукти електрофільної гетероциклізації **157-161**, тобто, подібно до тριαзолу **54** й тїазоліотриазолів **137,145** спостерігається анелювання частково гідрованого піримідинового циклу (схема 21). Елімінування гідрогенбродіду із солей **157-161** вдалось реалізувати тільки після обробки останніх морфоліном при нагріванні, що дозволило виділити амін **162**.



Ar = C₆H₅ (**63,157,162**), 3,4-(CH₃O)C₆H₃ (**64,158**), 4-NO₂C₆H₄ (**65,159**), 3-C₅H₄N- (**66,160**), C₆H₅(CH=CH) (**67,161**)

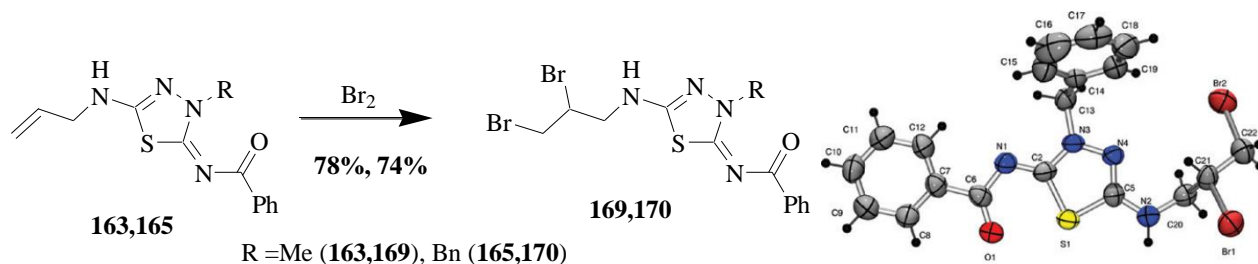
4-Бензоїл-5-пропеніламіно-1,2,4-триазол-3-тіон **157** ми спробували проалкілювати з метою отримання *S*-алкіл-5-аліламіно-1,2,4-триазолів та наступним дослідженням реакційної здатності алілового фрагмента тіольної форми триазолу у реакції галогенування. Показано, однак, що при розчиненні меркаптотриазолу **157** у лужному середовищі з наступним додаванням алкіл галогеніду замість очікуваного алкілювання меркаптогрупи триазолу має місце перегрупування меркапто-триазольного циклу в імінотіадіазольний з утворенням сполук **163-168** (схема 22).

Схема 22



Структура тіадіазолів **163-168** підтвержена прикладами бромовання сполук **163,165**, яке проводили у льодяній оцтовій кислоті за розробленою нами раніше методикою ЕВЦ для тіоестерів **17-37** – замість очікуваного продукту циклізації виділено продукт простого приєднання броду по кратному зв'язку (схема 23), що було надійно доведено РСД сполуки **170**.

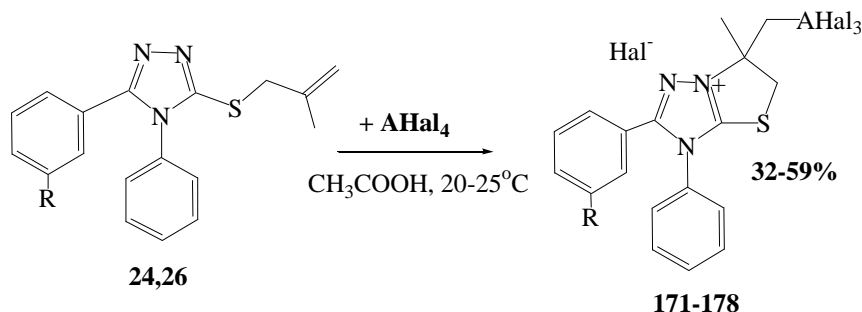
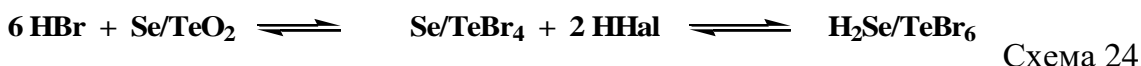
Схема 23



Дослідження впливу природи електрофільного реагенту на регіонаправленість реакцій ЕВЦ

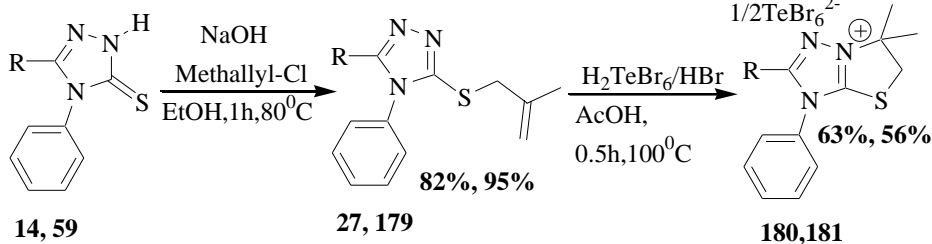
З метою валідації розробленої методики галогенування на реакціях ЕВЦ за участю інших електрофільних реагентів досліджено взаємодію описаних вище ненасичених похідних 1,2,4-триазолу з такими електрофільними реагентами як тетрагалогеніди селену й телуру. Встановлено, що при дії еквімолярної кількості тетрагалогенідів селену/телуру на 3-металітїо-1,2,4-триазоли **24, 26** відбувалася електрофільна гетероциклізація останніх з анелюванням п'ятичленного тіазолінового

циклу і утворенням конденсованих тiazолінотриазолів **171-178** (схема 24), структура яких підтверджена спектральними методами.

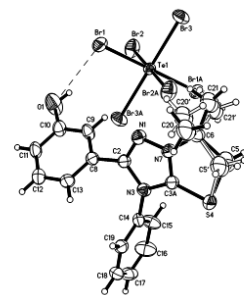


A = Se (**171,172,175,176**), Te (**173,174,177,178**);
Hal = Cl (**171,173,175,177**), Br (**172,174,176,178**);
R = H (**171-174**), OMe (**175-178**).

При дослідженні впливу природи замісників і підвищеної кислотності середовища на хід ЕВЦ для металілових тіоетерів **27, 179** відмічено цікавий факт перебігу протоніндукованої циклізації замість очікуваної реакції халькогеногалогенування в умовах великого надлишку гідрогенгалогенідної кислоти (схема 25), що було чітко зафіксовано РСД солей **180** та **181**.

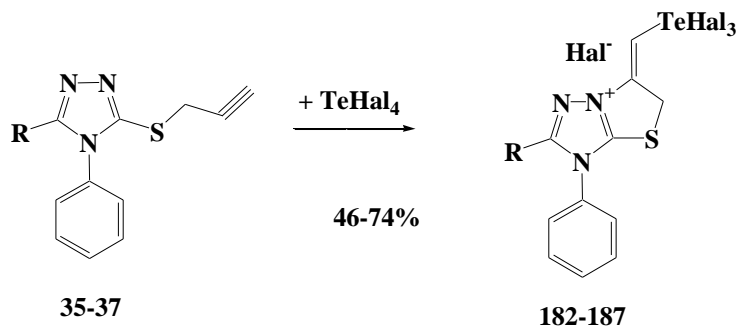


R = 3-(HO)C₆H₄ (**14,27,180**), PhNH (**59,179,181**)



Також було досліджено взаємодію пропаргілових тіоетерів **35-37** з тетрагалогенідами телуру (схема 26) у льодяній оцтовій кислоті при кімнатній температурі, яка аналогічно галогенуванню приводить до регіоселективного анелювання тiazольного циклу та утворення солей **182-187**.

Схема 26

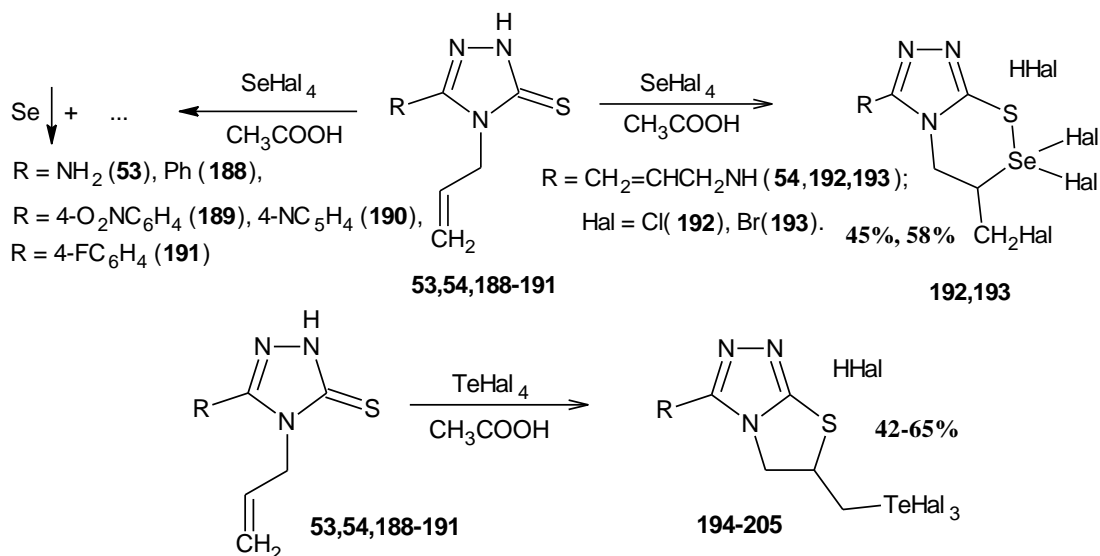


R = Ph (**35,182,183**); Ph-CH₂ (**36,184,185**); 4-BrC₆H₄ (**37,186,187**);
Hal = Cl (**182,184,186**); Br (**183,185,187**)

Для апробації ЕВЦ в реакціях з халькогентетрагалогенідами також було використано як замінені 5-аміно-4-пропеніл-1,2,4-триазол-3-тіонів **53, 54**, 4-бензоіл-5-пропеніламіно-1,2,4-триазол-3-тіон **63**, так і 4-аліл-5-арил-1,2,4-триазол-3-тіони **188-191** (схеми 27, 29).

У випадку селєгалогенування триазолів **53**, **188-191** продукти реакції, що випадали в осад, при фільтруванні осмолювались з виділенням елементного селєну. У випадку діалілтриазолу **54** – вдалось виділити солєподібні продукти **192**, **193**.

Схема 27



Hal = Cl (**194,196,198,200,202,204**), Br (**195,197,199,201,203,205**).

R = NH₂ (**53,194,195**), Ph (**188,198,199**),

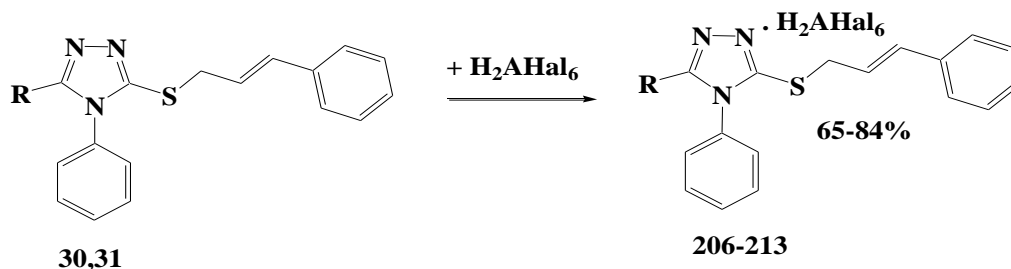
R = 4-O₂NC₆H₄ (**189,200,201**), 4-NC₅H₄ (**190,202,203**),

R = CH₂=CHCH₂NH (**54,196,197**); R = 4-FC₆H₄ (**191,204,205**)

При дії ж тетрагалогенідів телуру на триазолі **53**, **54**, **188-191** встановлено, що електрофільна гетероциклізація регіоспецифічно проходить з анелюванням тіазолінового циклу (схема 27), причому спінова картина анелюваного циклу у солях **194-205** відрізняється від спектрів ¹H ЯМР солей **192**, **193**; також встановлено, що солі **194-205** є стійкими у часі при кімнатній температурі і до дії ацетону, на відміну від солей **192,193**.

Слід відзначити, що ЕВЦ не відбувається при дії тетрагалогенідів селєну й телуру у зазначених вище умовах на цинамілові тіоетери **30,31** (схема 28).

Схема 28

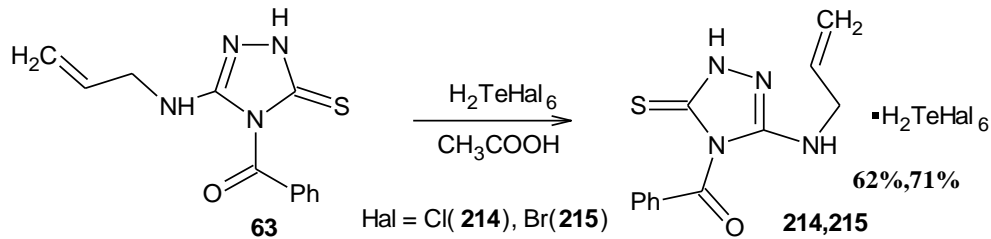


R = Ph (**30,206-209**); 4-O₂NC₆H₄ (**31,210-213**); Se (**206,207,210,211**), Te (**208,209,212,213**);

Hal = Br (**206,208,210,212**), Cl (**207,209,211,213**)

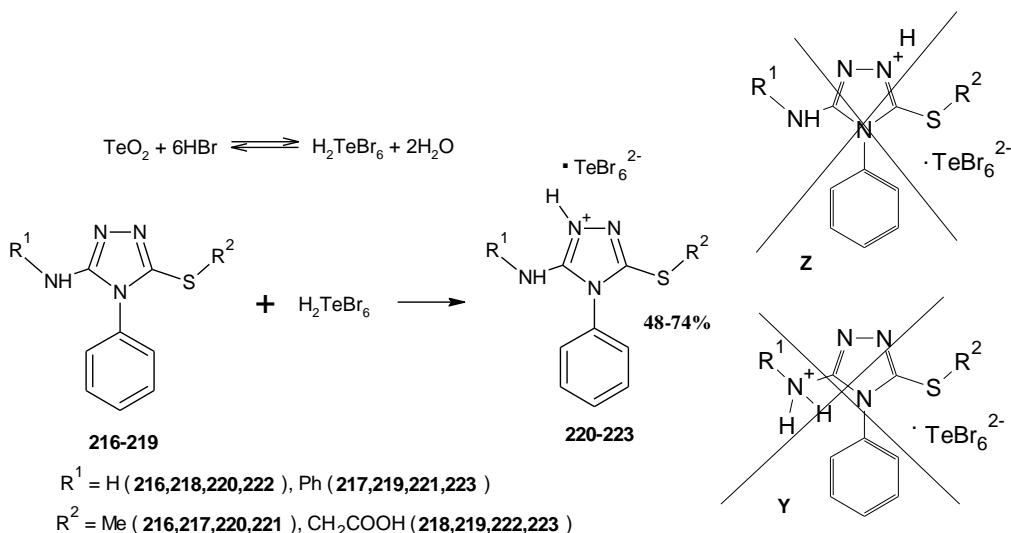
На відміну від дії галогенів на тіоетери **30,31**, халькогентетрагалогеніди /отримані у розчині при змішуванні халькогендіоксидів з надлишком відповідної гідрогенгалогенідної кислоти/ утворюють комплекси **206-213**.

Подібний результат отримано при дії тетрагалогенідів телуру на 5-аліламіно-4-бензоіл-заміщений триазол **63** (схема 29). В результаті – виділено аналогічні комплекси **214**, **215**, які є термічно стабільними і спектри ¹H ЯМР яких містять сигнали, ідентичні до стартового триазолу **63**.

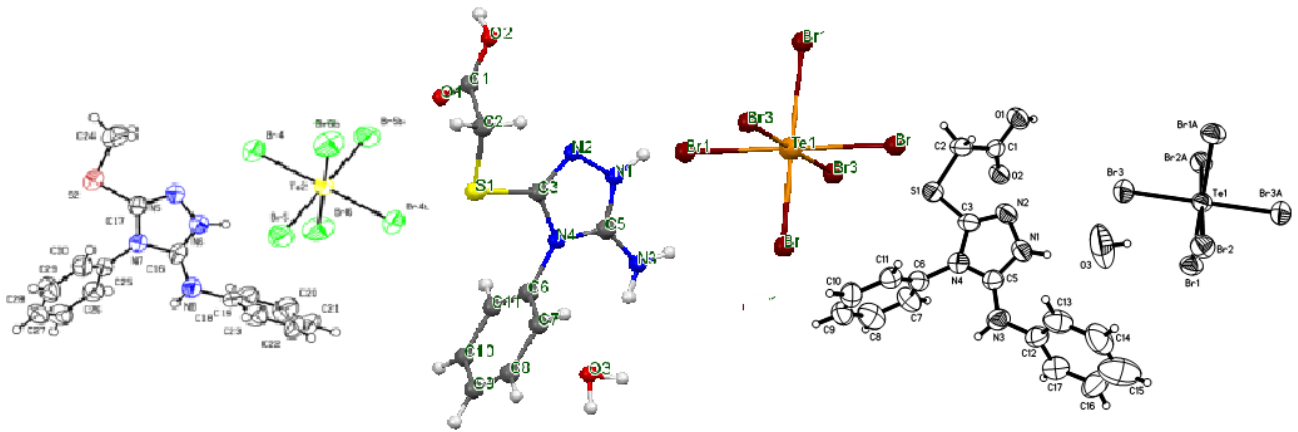


На основі елементного аналізу підтверджено, що у складі комплексів **206-215** (схеми 28,29) електрофільний реагент перебуває у своїй кислотній формі, а саме, гексагалогенотелуратної чи гексагалогеноселенатної кислоти. Також відмічено, що в ^1H ЯМР спектрах отриманих комплексів **180-187,214,215** практично зберігається спінова картина, характерна для вихідних сполук **30,31,63**. З урахуванням вище сказаного, вірогідно, атака електрофільного реагенту /протонування/ відбувається не по кратному алкенільному зв'язку. Для перевірки цієї робочої гіпотези з метою надійного встановлення будови отриманих комплексів, а саме, центра координації телуровмісного аніону, нами було проведено пошук підходячих вихідних речовин для отримання монокристалічного продукту, придатного для РСД. Зокрема, як умову проведення реакції було використано дію тетраброміду телуру у сильно кислотному середовищі, що надійно себе зарекомендувало як джерело *H*-електрофілу в протоніндукованій циклізації металілових тіоетерів **27, 179**. Як вихідні триазоли, ми дослідили триазолітїоетери **216-219**, які також перебувають в тіольній формі, але не містять алкенільний фрагмент. Для усіх тіоетерів **216-219** при взаємодії їх із гексабромотелуратною кислотою вдалося отримати кристалічні солі **220-223** (схема 30), які є придатними для РСД. Аналіз даних рентгеноструктурного дослідження вказує на утворення солей **220-223** (рис. 4) за рахунок протонування атома нітрогену в положенні 1 триазольного циклу, тоді як альтернативні структури **Y** (протонування екзоциклічної аміногрупи) та **Z** (протонування атома нітрогену в положенні 2 циклу) не реалізуються (схема 30).

Схема 30



Заміна замісника при меркаптогрупі (солі **220, 221**, рис. 4) чи введення замісника по екзоциклічній аміногрупі (солі **221, 223**, рис. 4) не призводить до зміни центра протонування триазольного циклу, що було надійно підтверджено даними РСД.



Сіль 221

Сіль 222

Сіль 223

Рис. 4. Рентгеноструктурне дослідження структури солей 221, 222, 223.

Особливості спектральних параметрів продуктів ЕВЦ 3-алкенітію-1,2,4-триазолів

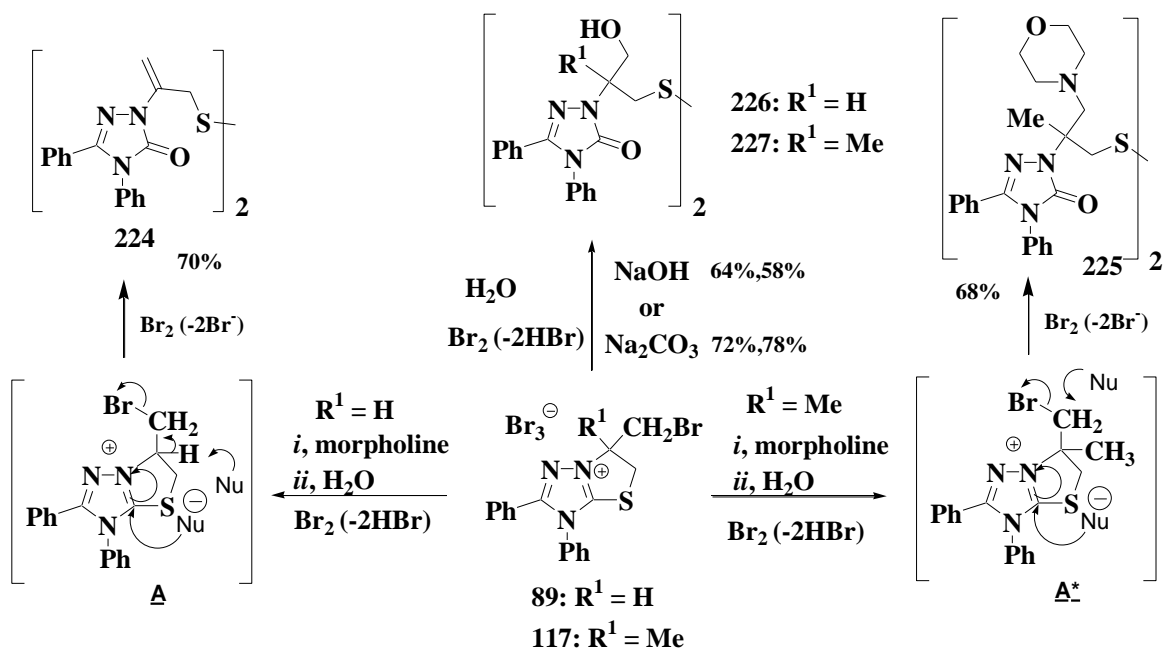
Узагальнений аналіз спектральних даних ЯМР ^{13}C отриманих продуктів ЕВЦ тіоетерів **17-34** під дією різних електрофільних агентів дозволяє сформулювати певні закономірності, які можуть слугувати для встановлення будови продуктів ЕВЦ:

- У випадку анелювання тіазолінового циклу характерним є: а) положення сигналів карбонів триазольного фрагмента в області 157-160 м.ч. з їх різницею в хімічних зсувах від 2.2 до 3.0 м.ч.; б) положення сигналу карбону ендотриазольної тіометиленової групи в області 37-40 м.ч.
- У випадку анелювання тіазинового циклу характерним є: а) положення сигналів карбонів триазольного фрагмента в діапазоні 151-153 м.ч. з їх різницею в хімічних зсувах на рівні 1 м.ч.; б) положення сигналу карбону ендотриазольної тіометиленової групи в області 32-34 м.ч.

Хімічні властивості конденсованих триазолієвих солей

Хімічні властивості синтезованих продуктів ЕВЦ досліджено комбінуванням теоретичних й експериментальних підходів. Експериментальне дослідження дії нуклеофільних реагентів на солі **89**, **117** (схема 31) у цілому підтвердили розрахунко-

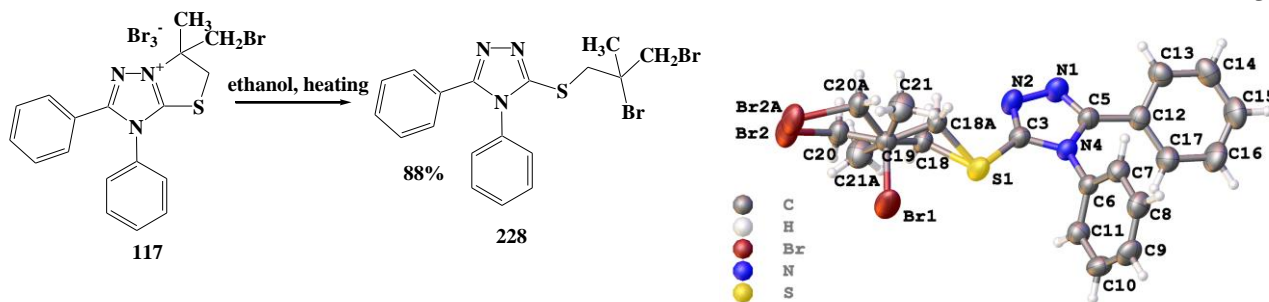
Схема 31



ві дані їх реакційної здатності. Водні розчини карбонату та гідроксиду натрію були використані нами в ролі *O*-нуклеофілів, а морфолін як *N*-нуклеофіл. В усіх випадках відбувалося розкриття анельованого циклу з утворенням триазоловмісних дисульфідів **224-227** (схема 31).

Експериментально зафіксовано цікавий факт різної термічної стабільності близьких за будовою солей **89**, **117**. Так, при нагріванні останніх в етанолі протягом 10 хвилин і наступному охолодженні сполуки **89** – відбулась банальна перекристалізація, у той час як сіль **117** у цих самих умовах зазнала розкриття тіазолінового циклу з утворенням диброміду **228** (схема 32), що було підтверджено даними РСД.

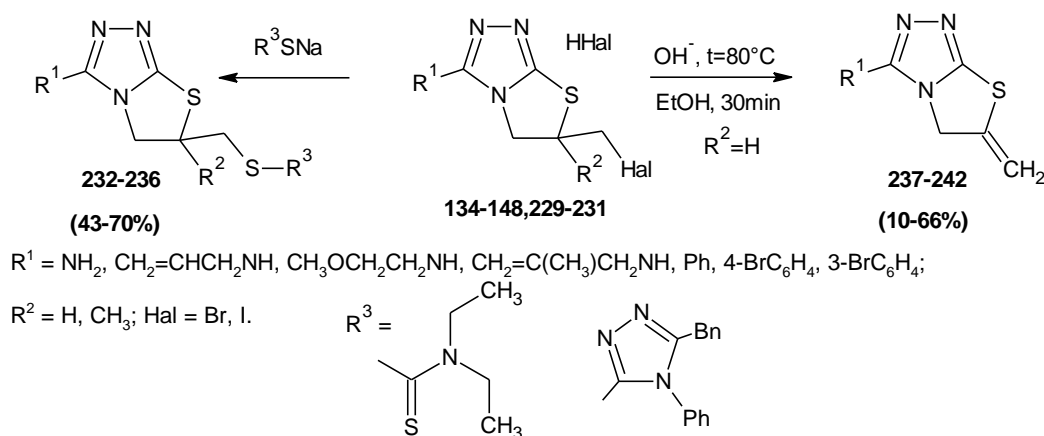
Схема 32



Також досліджено хімічні властивості конденсованих триазолів, які формально не мають позитивно зарядженого центра, зокрема, продуктів циклізації 4-алкеніл-1,2,4-триазолів **134-148**, **229-231**.

Враховуючи той факт, що атом галогену зв'язаний з первинним атомом карбону, теоретично можливими є обидва зазначені в схемі 33 напрямки дії нуклеофілів (як заміщення, так і елімінування). Експериментально встановлено, що при дії на спиртові розчини тіазолінотриазолів **134-148**, **229-231** спиртових розчинів діетилдитіокарбамату натрію чи натрієвої солі 5-бензил-4-феніл-1,2,4-триазол-3-тіолу утворюються переважно продукти нуклеофільного заміщення атома галогену – сполуки **232-236** (схема 33). У разі ж дії водних розчинів лугів, карбонату натрію, амоніаку – тіазолінотриазоли **134-148**, **229-231** зазнають елімінування молекули гідрогенгалогеніду з утворенням сполук **237-242**, що містять екзоциклічний подвійний зв'язок (схема 33).

Схема 33

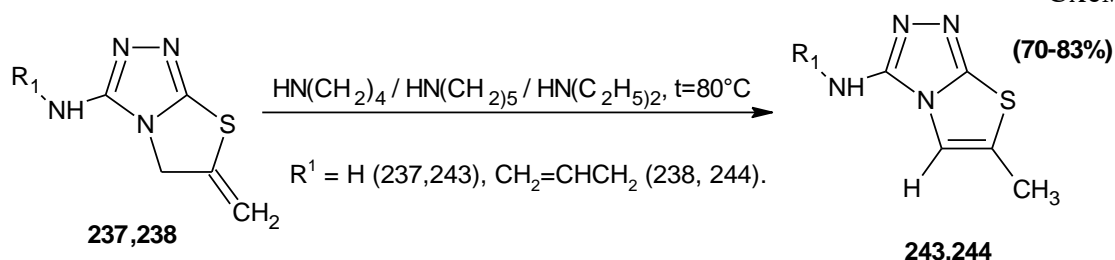


Доказом перебігу процесу елімінування є поява у спектрі ^1H ЯМР сполук **237-242** сигналів протонів біля sp^2 -гібридизованих карбонів як двох синглетів при 5.32 та 5.42 м.ч. Надійне підтвердження структури продуктів елімінування було забезпечено COSY експериментом.

Для оптимізації умов перебігу реакції елімінування реалізовано серію експериментів, в яких досліджували вплив природи розчинника і нуклеофілу, часу і температури нагрівання та природи галогену на вихід цільових продуктів. В результаті встановлено, що оптимальною для відщеплення молекули гідрогенгалогеніду є дія морфоліну у середовищі етилового спирту при нагріванні на водяній бані протягом 4 годин або дія концентрованого амоніаку при звичайних умовах.

При дії піперидину/діетиламіну на солі **237**, **238** спостерігалось утворення продуктів алілового перегрупування **243**, **244** (схема 34).

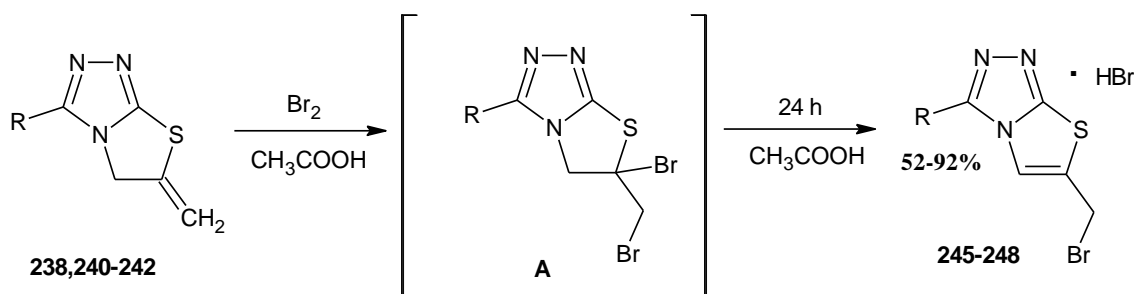
Схема 34



Характерною особливістю ^1H ЯМР спектрів сполук **243,244** є наявність сигналів протонів екзоциклічної метильної групи (синглет при 2.32 м.ч.) та сигналу ароматичного протона при 7.41 м.ч., що повністю підтверджує факт реалізації алілового перегрупування.

При дослідженні реакційної здатності екзоциклічного подвійного зв'язку в продуктах елімінування **237**, **238**, **240-242**, встановлено, що їх йодування не відбувається ні в полярних (оцтова кислота, вода, етанол), ні в малополярних (хлороформ, дихлорометан) розчинниках. Тоді як бромовання сполук **238**, **240-242** проходить з одночасною ароматизацією тiazольного фрагмента та утворенням монобромідів **245-248** (схема 35). Імовірно, що формування сполук **245-248** відбувається через стадію бромовання кратного зв'язку (інтермедіат **A**). На наступній стадії реалізується відщеплення молекули гідрогенброміду з одночасним перегрупуванням у більш термодинамічно стійку ароматичну форму – гідробромідних солей **245-248**.

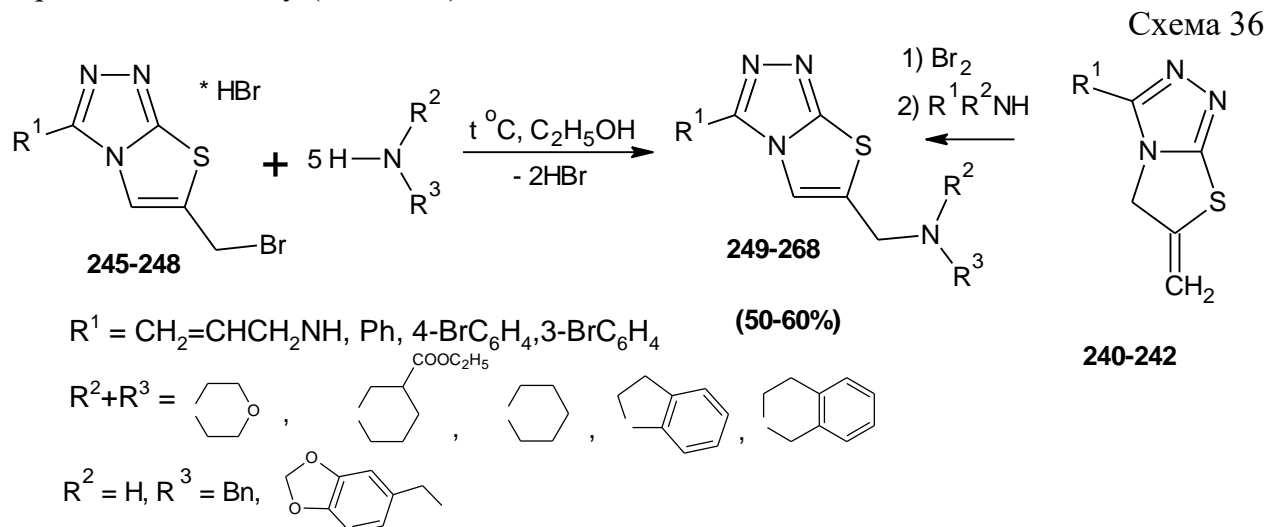
Схема 35



$R = \text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{NH (238,245)}, \text{Ph (240,246)}, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4 \text{ (241,247)}, 3\text{-BrC}_6\text{H}_4 \text{ (242,248)}$

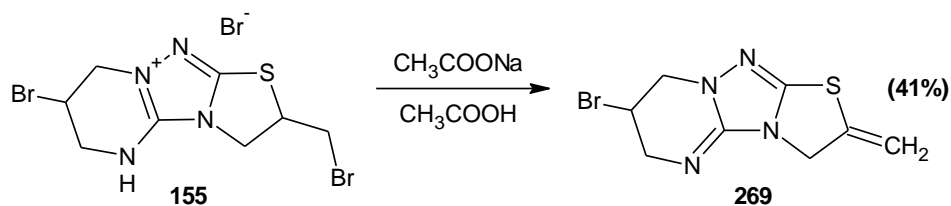
З метою синтезу ряду N-заміщених 6-амінометил-1,3-тіазоло[2,3-с][1,2,4]-триазолів **249-268** проведено алкілування 6-бромометил-1,3-тіазоло[2,3-с][1,2,4]-триазолій гідрогенбромідами **245-248** первинних та вторинних амінів (схема 36). Гетериламінам **249-268** притаманні виражені основні властивості, оскільки із реакційної суміші вони осаджувались лише лугами (дія водного амоніаку чи карбонату натрію ефекту не мала). Слід відзначити високу регіоселективність процесу амінування – незалежно від природи замісників у тіазолотриазолах **245,246-248** та від природи аміну. Продукти амінування арилзаміщених тіазолотриазолів **252-268** можна також отримати безпосередньо з продуктів елімінування **240-242**

поєднованим бромованням і наступною дією 5-кратного надлишку відповідного аміну у середовищі етанолу (схема 36).



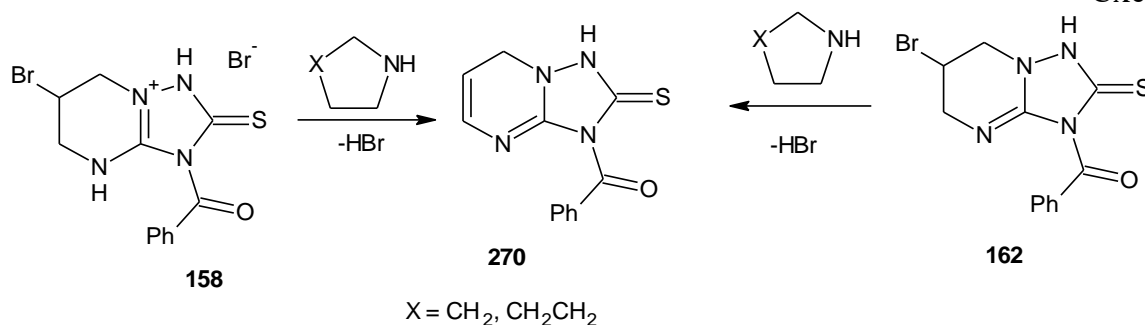
Встановлено, що бромозаміщена трициклічна сіль **155** при дії натрій етаноату у концентрованій оцтовій кислоті протягом 24 год перетворюється на продукт часткового елімінування **269** (схема 37).

Схема 37



В той же час, як раніше було зазначено (схема 21) аналогічний слаболужний гідроліз подібного біциклічного продукту **158** не дав результату – лише кип'ятіння солі **158** у морфоліні приводить до відщеплення однієї молекули гідрогенброміду з утворенням триазолопіримідину **162**. У разі використання більш сильних органічних основ (піперидин або піролідин), та при кип'ятінні сполук **158** або **162** протягом 6 год у спиртовому розчині цих амінів – відбувалося відщеплення гідрогенброміду, яке приводило до 3-бензоїл-1,2,4-триазол[1,5-*a*]піримідинтіону **270** (схема 38).

Схема 38

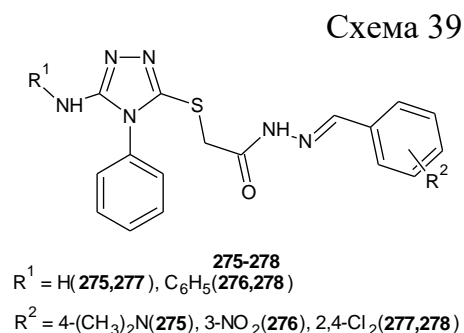
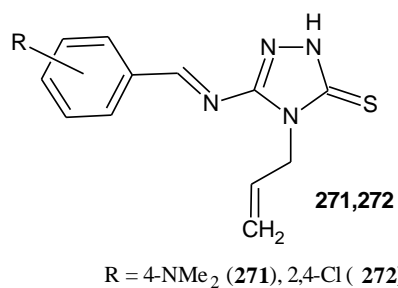


Перспективи практичного використання

функціональних та конденсованих похідних 1,2,4-триазол-3-тіону

В окремому підрозділі дисертаційної роботи розглянуто перспективи використання одержаних функціональних та конденсованих похідних 1,2,4-триазол-3-тіону **60,61,75** та **162** як хелатуючих засобів для зв'язування важких металів (Cu^{2+} , Zn^{2+} , Ni^{2+} , Vl^{3+} , Hg^{2+} , Cd^{2+} , Pb^{2+}). У результаті були розроблені екстракційно-фотометричні методики виявлення зазначених катіонів металів у природних об'єктах,

які характеризуються чутливістю на два порядки меншою за ГДК. Функціональні похідні симетричних триазолів **271,272,275-278** проявили протитуберкульозну активність (схема 39).



Введення у конденсовані триазоли фрагмента, що містить атоми селену чи телуру та хлору чи бромов значно підвищило бактерицидну й фунгіцидну активність сполук **171-178,182-187,192-215,220-223** у порівнянні з їх галогеноциклізованими аналогами – причому, телуровмісні сполуки переважно виявили фунгіцидну активність, а селеновмісні триазоли проявили сильну бактерицидну дію.

У **четвертому розділі** описано використане в експериментальній роботі обладнання; методики проведених експериментів з одержання функціональних та конденсованих похідних 1,2,4-триазол-3-тіону; наведено фізико-хімічні характеристики синтезованих сполук.

ВИСНОВКИ

В дисертаційному дослідженні вирішено наукову проблему регіонаправленого синтезу конденсованих та функціональних 1,2,4-триазол-3-тіонів, що розвиває фундаментальні уявлення щодо використання стратегії електрофільної гетероциклізації у синтезі конденсованих похідних симетричних триазолів і дозволяє суттєво розширити способи конструювання нових представників цього класу сполук з цінними властивостями.

1. Розроблено препаративну методику синтезу 4-заміщених 5-(алкеніл)-аміно-1,2,4-триазолів шляхом циклізації відповідних бістіосечовин з виходами від 64 до 94%. З'ясовано, що дія алкен(-іл)галогенідів на 4,5-дизаміщені-1,2,4-триазол-3-тіони у середовищі етанолу чи ізопропанолу у присутності еквімолярної кількості лугу приводить до продуктів алкілювання по екзоциклічному атомі сульфуру, які є зручними стартовими сполуками для реакцій ЕВЦ.

2. Досліджено реакції ЕВЦ ненасичених похідних 4,5-дизаміщених 1,2,4-триазол-3-тіону з такими електрофільними реагентами як бром, йод, бромід йода, гідрогенбромідна й гексабромотелуридна кислоти, тетрагалогеніди селену та телуру, що дозволило конструювати нові конденсовані солі 1,2,4-триазоло[5,1-*b*][1,3]тіазинію, тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолію, 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідинію та одержати перші представники раніше неописаної трициклічної конденсованої системи 1,3-тіазоло[2,3:3,4][1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідину і розробити зручні способи синтезу конденсованих 1,2,4-триазолів, які відповідають вимогам зеленої хімії.

3. З'ясовано фактори, що впливають на перебіг реакцій ЕВЦ ненасичених похідних 4,5-дизаміщених-1,2,4-триазол-3-тіону:

- незалежно від природи замісника у термінальному положенні тіопропенільного фрагмента селективно утворюються солі 1,2,4-триазоло[5,1-

b][1,3]тіазинію – продукти анелювання шестичленного циклу; тоді як відсутність замісників чи замісники у другому положенні тіопрופןільного фрагменту приводить до анелювання п'яти членного циклу;

- зміна положення кратного зв'язку в алкенільному заміснику приводить у випадку 3-бутенільного тіоестеру до специфічного анелювання шестичленного циклу, а зміна кратності ненасиченого зв'язку (пропаргіловий тіоестер) результує в утворенні солей тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолію;

- зміна природи екзоциклічного атома (сульфур на нітроген), зв'язаного з аліловим фрагментом кардинально змінює регіонаправленість галогенування і приводить до виключного анелювання шестичленного піримідинієвого гетероциклу; також виявлено факт зниження активності аліламініотриазолів в реакціях ЕВЦ порівняно з тіо-аналогами;

- зміна локації алкенільного замісника від екзоциклічного гетероатома до атома нітрогену в положенні 4 триазольного циклу дозволяє керовано регіоселективно отримувати продукти анелювання як тіазольного циклу, так і тіазинового гетероциклу.

4. Розроблено методику галогенування 3-(*S*-алкеніл)-1,2,4-триазолів, яка забезпечує максимальну регіоселективність ЕВЦ: 1) використання полярних розчинників (льодяна оцтова кислота, ацетонітрил); 2) кімнатна температура проведення синтезу при інтенсивному перемішуванні та повільному додаванні електрофільного реагенту; 3) низькі концентрації реагуючих компонентів (в межах 1.0-1.5%). Показано можливість валідації розробленої для галогенування методики ЕВЦ при використанні електрофільних реагентів іншої природи – кислот, тетрагалогенідів селену і телуру.

5. Показано, що сигнали карбонів триазольного фрагмента в ¹³C ЯМР спектрах та сигнали ендоциклічної тіометиленової групи є характеристичними і можуть бути використані як базові для надійного встановлення природи анельованого циклу в реакціях ЕВЦ алкенільних тіоестерів 4,5-дизаміщених 1,2,4-триазол-3-тіолу.

6. У результаті дослідження реакційної здатності конденсованих триазол-3-тіонів, розроблено зручні методики функціоналізації як конденсованих солей 1,2,4-триазоло[5,1-*b*][1,3]тіазинію, тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолію, 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідинію, тіазоло[2,3:3,4][1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинію (реакції елімінування гідрогенгалогеніду, реакції нуклеофільного заміщення галогену), так і безпосередньо модельного 1,2,4-триазольного гетероциклу (розкриття анельованого циклу при нагріванні чи дії нуклеофільних реагентів).

7. Досліджено структуру ключових синтезованих сполук методами РСД та спектрального аналізу з використанням комп'ютерного моделювання, що дозволило запропонувати альтернативний до класичного механізм електрофільної циклізації, який полягає у первинній електрофільній атаці гетероатома, що бере участь в ЕВЦ, з наступною взаємодією останнього з алкенільним фрагментом і замиканням анельованого циклу.

8. У результаті скринінгу синтезованих сполук на бактерицидну, фунгіцидну й протитуберкульозну активність виявлено сполуки-лідери, які проявили високу активність. Встановлено, що природа електрофільного реагенту, введеного до складу конденсованих триазолів, істотно впливає на рівень і характер активності останніх. Фунгіцидна дія телуровмісних сполук є дещо вираженішею за селеновмісні аналоги, а халькогенохлоровмісні триазоли володіють сильнішою бактерицидною активністю за бромовмісні аналоги; продукти галогеноциклізації проявляють переважно низький

рівень активності. Знайдені закономірності є основою для проведення подальших досліджень з оптимізації як продуктів ЕВЦ ряду 1,2,4-триазол-3-тіону, так і інших гетероциклічних систем.

9. Досліджено комплексоутворення 5-(4-піридил)-триазоліл-заміщених дитіонових кислот, ароїлзаміщених дитіосечовин, відповідних 4-ароїлзаміщених 1,2,4-триазол-3-тіонів та 4-ароїлзаміщених 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідинів з іонами Ni^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Bi^{3+} , Hg^{2+} , Cd^{2+} , Pb^{2+} та розроблені інструментальні аналітичні методики кількісного визначення останніх, які характеризуються порогом чутливості близько двох порядків меншим за ГДК для зазначених іонів.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці у наукових фахових виданнях України:

1. Хімічні властивості тіазоліно[2,3-*c*][1,2,4]триазолів / С.М. Хрипак, **М.В. Сливка**, І.І. Ісак, М.Ю. Онисько, С.С. Хрипак, В.Г. Лендел // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія. – 2003. – Вип. 9, № 1. – С. 39-44. (Участь у плануванні наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектрів, написання статті).
2. Хрипак С.М. Синтез амінопохідних 1,2,4-триазолів / С.М. Хрипак, **М.В. Сливка**, Н.Е. Надь // Науковий Вісник Ужгородського Університету. Серія Хімія. – 2004. – Вип. 11, № 1. – С. 36-41. (Участь у плануванні наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, написання статті).
3. Дослідження дії нуклеофільних реагентів на тіазоліно[2,3-*c*][1,2,4]триазоли та на [1,3]тіазоло[3,2-*a*]тієно[3,2-*e*]піримідин-4-он / **М.В. Сливка**, І.Г. Карпова, В.І. Васькевич, С.М. Хрипак // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія. – 2004. – Вип. 12, № 2. – С. 72-76. (Участь у плануванні наукового дослідження, синтез сполук ряду 1,2,4-триазолу, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, написання статті).
4. Синтез та вивчення деяких хімічних властивостей тіазоло-*s*-триазолій галогенідів / С.М. Хрипак, Р.М. Усенко, **М.В. Сливка**, В.Г. Лендел // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія. – 2004. – Вип. 12, № 2. – С. 61-69. (Участь у плануванні наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектрів, написання статті).
5. Взаємодія тетрагалогенідів телуру з 4-аліл-1,2,4-триазол-3-тіонами / І.Ф. Русин, **М.В. Сливка**, І.М. Балог, Н.П. Маньо, В.Г. Лендел // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія. – 2005. – Вип. 14, № 2. – С. 146-148. (Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектрів, участь в написанні статті).
6. Розробка методик визначення вмісту важких металів (Hg, Cd, Pb) в об'єктах довкілля / О.Ю. Сухарева, С.М. Сухарєв, **М.В. Сливка**, С.Ю. Чундак // Український хімічний журнал. – 2006. – Вип. 72, № 2. – С. 109-113. (Участь у плануванні наукового дослідження, синтез лігандів, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних).

7. Вивчення хімічних властивостей [1,3]тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазол-4-ій трибромідів / Р.М. Усенко, М.І. Павлович, **М.В. Сливка**, В.Г. Лендел // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія. – 2006. – Вип. 16, № 2. – С. 81-85. (Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектрів, написання статті).
8. Взаємодія тетрагалогенідів телуру й селену із 3-алілтіо-4,5-дифеніл-1,2,4-триазолом / М.М. Фізер, **М.В. Сливка**, Р.М. Усенко, І.Ф. Русин, В.Г. Лендел // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія. – 2008. – Вип. 19, № 1. – С. 20-26. (Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектрів, участь в написанні статті).
9. Особливості галогенотетрациклізації алілових тіоетерів 1,2,4-триазол-3-тіонів / Р.М. Усенко, **М.В. Сливка**, Н.П. Хрипак, В.Г. Лендел // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія. – 2009. – Вип. 22, № 2. – С. 127-132. (Планування дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектрів, написання статті).
10. Русин І.Ф. Дослідження регіоселективності взаємдії 3-(2-метил-2-пропеніл)-3-тіо-4,5-дифеніл-1,2,4-триазолу з тетрагалогенідами селену і телуру / І.Ф. Русин, **М.В. Сливка**, В.Г. Лендел // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2010. – Т. 8, № 1. – С. 67-70. (Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектрів, участь в написанні статті).
11. Фізер М.М. Особливості галогенування 5-алліламіно-4-арилоіл-2,4-дигідро-3Н-1,2,4-триазол-3-тіонів / М.М. Фізер, **М.В. Сливка**, В.Г. Лендел // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія. – 2012. – Вип. 27, № 1. – С. 77-80. (Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, написання статті, наукове керівництво дисертаційної роботи Фізера М.М.).
12. Синтез і біологічна активність нових Se-, Те-вмісних похідних тіазолотриазолу / М.М. Фізер, К.В. Балаж, **М.В. Сливка**, Г.М. Коваль, В.Г. Лендел // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія. – 2013. – Вип. 29, № 1. – С. 50-54. (Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів дослідження, інтерпретація спектрів, написання статті, наукове керівництво дисертаційної роботи Фізера М.М.).
13. Синтез солей s-триазоло-1,3-тіазинію й тіазоло-s-триазолію електрофільною бромциклізацією алкенільних тіоетерів 3-меркапто-1,2,4-триазолу / Р.М. Усенко, Н.І. Соломон, **М.В. Сливка**, Д.В. Ур, М.Е. Товт, Н.П. Хрипак, Ю.І. Фаринюк, В.Г. Лендел // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія. – 2013. – Вип. 30, № 2. – С. 71-75. (Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, написання статті, наукове керівництво дисертаційної роботи Король (Соломон) Н.І.).
14. Дослідження селективності бромування алкенільних тіоетерів 3-меркапто-1,2,4-триазолу / М.М. Фізер, Н.І. Соломон, **М.В. Сливка**, Н.П. Хрипак, В.Г. Лендел // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія. – 2014. – Вип. 32, № 2. – С. 48-52. (Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, керівництво дисертаційної

роботи Король (Соломон) Н.І.).

15. Наукова школа кафедри органічної хімії. Електрофільна гетероциклізація як універсальний метод створення гетероциклічних систем / В.Г. Лендел, М.Ю. Онисько, **М.В. Сливка**, І.М. Балог, Н.І. Король, А.О. Кривов'яз, М.М. Кут, С.А. Луцьо, І.Ф. Русин, Ю.І. Фаринюк, М.М. Фізер, Н.П. Хрипак // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія. – 2016. – Вип. 35, № 1. – С. 16-21. *(Планування наукового дослідження, систематизація літературних даних, участь в написанні статті).*
16. Синтез та дослідження 2-(5-аміно-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілсульфаніл)-ацетогідрозиду як аналога ізоніазиду / М.М. Фізер, О.І. Фізер, О.Т. Девіняк, **М.В. Сливка**, В.Г. Лендел // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія : Хімія. – 2016. – Вип. 35, № 1. – С. 62-67. *(Планування наукового дослідження, обговорення результатів дослідження, інтерпретація спектрів, загальна коректура статті).*
17. Дослідження галогенування 3-(1-бутеніл)гіоетерів симетричних триазолів / Н.І. Король, М.М. Фізер, **М.В. Сливка**, Ю.І. Фаринюк, Н.П. Маньо, В.Г. Лендел // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія. – 2017. – Вип. 38, № 2. – С. 98-102. *(Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектрів, написання статті, керівництво дисертаційної роботи Король Н.І.).*
18. Дослідження реакційної здатності нової трициклічної системи [1,3]тіазоло[2',3':3,4][1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину / М.М. Фізер, О.І. Фізер, **М.В. Сливка**, І.М. Балог, А.О.Кривов'яз, Р.Т. Марійчук, В.Г. Лендел // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія. – 2017. – Вип. 38, № 2. – С. 107-111. *(Планування наукового дослідження, обговорення результатів дослідження, інтерпретація спектрів, загальна коректура статті).*
19. Синтез, спектральне та теоретичне дослідження 5-(2-гідоксифеніл)-4-металіл-1,2,4-триазол-3-тіону / Г.В. Григорка, М.М. Фізер, О.І. Фізер, **М.В. Сливка**, Ю.І. Фаринюк, В.Г. Лендел // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія. – 2019. – Вип. 41, № 1. – С. 81-85. *(Планування наукового дослідження, обговорення результатів дослідження, інтерпретація спектрів, участь в написанні та загальна коректура статті).*

Публікації у періодичних наукових виданнях інших держав, які входять до міжнародних наукометричних баз:

20. Regioselectivity of the monohalogenation of 4-allyl-3-Allylamino-1,2,4-triazole-5-thione / S.M. Kchripak, **M.V. Slivka**, R.V. Vilkov, R.M. Usenko, V.G. Lendel // Chem. Heterocycl. Compd. – 2007. – Vol. 43, Is. 6. – P. 781-785. (Scopus). *(Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, написання статті).*
21. Usenko R.M. Electrophilic Heterocyclization of 4,5-Disubstituted 3-Allylthio-4H-1,2,4-Triazoles by the Action of Halogens / R.M. Usenko, **M.V. Slivka**, V.G. Lendel // Chem. Heterocycl. Compd. – 2011. – Vol. 47, Is. 8. – P. 1029-1036. (Scopus). *(Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, написання статті).*

22. Fizer M.M. New method of synthesis of 3,5,6,7-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-2(1H)-thione / M.M. Fizer, **M.V. Slivka**, V.G. Lendel // Chem. Heterocycl. Compd. – 2013. – Vol. 49, Is. 8. – С. 1243-1245. (Scopus). *(Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, написання статті, наукове керівництво дисертаційної роботи Фізера М.М.)*.
23. [1,3]Thiazolo[2',3':3,4][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidines – A new heterocyclic system accessed via bromocyclization / M. Fizer, **M. Slivka**, E. Rusanov, A. Turov, V. Lendel // J. Heterocyclic Chem. – 2015. – Vol. 52, Is. 3. – P. 949–952. (Scopus). *(Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, написання статті, наукове керівництво дисертаційної роботи Фізера М.М.)*.
24. 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 / **M.V. Slivka**, N.I. Korol, I.F. Rusyn, V.G. Lendel // Heterocycl. Commun. – 2015. – Vol. 21, Is. 6. – P. 397-401. (Scopus). *(Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, написання статті, наукове керівництво дисертаційної роботи Король Н.І.)*.
25. N-Allyl-N-benzoyl-bisthiourea as N,O,S-atom containing ligand for determination of Bi(III) / M. Fizer, R. Mariychuk, O. Fizer, **M. Slivka**, V. Lendel // Obuda University e-Bulletin. – 2015. – Vol. 5, №. 1. – P. 59-69. *(Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, керівництво дисертаційної роботи Фізера М.М.)*.
26. Preparation of bisthiourea and 5-amino-4-benzoyl-1,2,4-triazol-3-thione complexes of Copper (II), Nickel and Zinc and their biological evolution / M. Fizer, S. Sukharev, **M. Slivka**, R. Mariychuk, V. Lendel // J. Organomet. Chem. – 2016. – Vol. 804. – P. 6-12. (Scopus). *(Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, написання статті, наукове керівництво дисертаційної роботи Фізера М.М.)*.
27. Synthesis of 3-alkyl-5-allylamino-2-benzoylimino-1,3,4-thiadiazoles via Dimroth rearrangement / M. Fizer, **M. Slivka**, V. Baumer, V. Lendel // Heterocycl. Commun. – 2016. – Vol. 22, № 2. – P. 79-83. (Scopus). *(Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, написання статті, наукове керівництво дисертаційної роботи Фізера М.М.)*.
28. Fizer M. Synthesis of [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine (microreview) / M. Fizer, **M. Slivka** // Chem. Heterocycl. Compd. – 2016. – Vol. 52, Is. 3. – P. 155–157. (Scopus). *(Планування наукового дослідження, систематизація літературних даних, загальна коректура статті, наукове керівництво дисертаційної роботи Фізера М.М.)*.
29. Using of acyl-bisthioureas as new ligands for spectrophotometric determination of Bi (III) / M. Fizer, R. Mariychuk, O. Fizer, **M. Slivka**, V. Lendel // Acta Facultatis Studiorum Humanitatis et Naturae Universitatis Presoviensis. Natural Sciences. – 2016. – Vol. XLIII. – P. 22-29. *(Планування наукового дослідження, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних,*

загальна коректура статті).

30. 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 / **M. Slivka**, N. Korol, V. Pantyo, V. Baumer, V. Lendel // Heterocycl. Commun. – 2017. – Vol. 23, Is. 2, – P. 109-113. (Scopus). *(Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, написання статті, наукове керівництво дисертаційної роботи Король Н.І.).*
31. Korol N.I. Recent progress in the synthesis of thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazoles (microreview) / N.I. Korol, **M.V. Slivka** // Chem. Heterocycl. Compd. – 2017. – Vol. 53, Is. 8. – P. 852-854. (Scopus). *(Планування наукового дослідження, систематизація літературних даних, загальна коректура статті, наукове керівництво дисертаційної роботи Король Н.І.).*
32. Thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-7-ium salts: Synthesis, properties and structural studies / **M. Slivka**, N. Korol, M. Fizer, V. Baumer, V. Lendel // Heterocycl. Commun. – 2018. – Vol. 24, Is. 4. – P. 197-203. (Scopus). *(Планування дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів дослідження, інтерпретація спектральних даних, написання статті, керівництво дисертаційної роботи Король Н.І.).*
33. 3-Methylthio-4-phenyl-5-phenylamino-1,2,4-triazole hexabromotellurate: X-ray and computational study / M. Fizer, **M. Slivka**, R. Mariychuk, V. Baumer, V. Lendel // J. Mol. Struct. – 2018. – Vol. 1161. – P. 226-236. (Scopus). *(Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, загальна коректура статті).*
34. Fizer M. M. Peculiarities of 4-methylthio-5-methylthio-1,2,4-triazole-3-thione halogenation / M. M. Fizer, **M. V. Slivka**, V. G. Lendel // Chem. Heterocycl. Compd. – 2019. – Vol. 55, Is. 4-5. – P. 478-480. (Scopus). *(Планування наукового дослідження, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в написанні та загальна коректура статті).*
35. Halo-heterocyclization of butenyl(prenyl)thioethers of 4,5-diphenyl-1,2,4-triazol-3-thiole into triazolo[5,1-b][1,3]thiazinium systems: Experimental and theoretical evolution / N. Korol, **M. Slivka**, M. Fizer, V. Baumer, V. Lendel // Monatsh. Chem. – 2020. – Vol. 151, № 2. – P. 191-198. (Scopus). *(Планування дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів дослідження, інтерпретація спектрів, написання статті).*

***Наукові праці апробаційного характеру
(тези доповідей на наукових конференціях):***

36. Визначення іонів Zn (II), Cd (II), та Hg (II) з використанням тіопохідних 1,2,4-триазолу, піразолону та основних ціанінових барвників / О. Сухарєва, С. Сухарєв, С. Чундак, **М. Сливка** // «Львівські хімічні читання – 2003» : Дев'ята наукова конференція, 21-23 травня 2003 р. : збірник наукових праць. – Львів, 2003. – Аб. *(Планування досліджень по синтезу лігандів, синтез похідних триазолів, інтерпретація спектрів, участь в обговоренні результатів).*
37. Kchripak S.M. Synthesis of 5-halogenomethyl-1,2-diphenyl-5,6-dihydro-1H-[1,3]thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-4-ium polyhalogenides / S.M. Kchripak, **M.V. Slivka**, R.M. Usenko // «Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles» : IV International conference, 30 September – 3 October 2003 : abstr. – Kharkiv, 2003. –

- Р. 210. *(Участь у плануванні досліджень, синтез ряду сполук, інтерпретація спектральних даних, обговорення результатів наукового дослідження, написання тез, стендова доповідь).*
38. Determination of some heavy metals in environmental objects by method of atomic absorption spectrometry / S. Sukcharev, O. Sukchareva, J. Balogh, **M. Slivka** // Magyar Spektrokemiai Vandorgyules Bioanalitika 2004 Szimposium, 30 June – 2 July 2004 : abstr. — Balatonfoldvar, Hungary, 2004. — P. 238-239. *(Планування досліджень по синтезу лігандів, синтез похідних триазолів, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів).*
 39. Регіоселективність моногалогенування 4-аліл-5-аліламіно-1,2,4-триазол-3-тіону / С.М. Хрипак, **М.В. Сливка**, І.І. Росоха, Р.В. Вілков // «Домбровські хімічні читання 2005» : Українська конференція, 21 вересня – 23 вересня 2005 : тези доп. — Чернівці, 2005. — С. 122. *(Участь у плануванні наукового дослідження, синтез триазолів, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектрів, написання тез, стендова доповідь).*
 40. Interaction [1,3]thiazolino[3,2-b][1,2,4]-triazol-4-ium bromides with nucleophiles / **M.V. Slivka**, R.M. Usenko, M.I. Pavlovich, V.G. Lendel // “Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles” : International conference, 2-6 October 2006 : abstr. — Kharkiv, 2006. — P. 188. *(Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектрів, написання тез, стендова доповідь).*
 41. Interaction of tellurium tetrahalogenides with derivatives of 4-allyl-1,2,4-triazole / I.F. Rusyn, **M.V. Slivka**, I.M. Balog, N.P. Manio, V.G. Lendyel // «Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles» : International conference, 2-6 October 2006 : abstr. — Kharkiv, 2006. — P. 187. *(Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектрів, написання тез, стендова доповідь).*
 42. Русин І.Ф. Взаємодія алкенільних тіоетерів-1,2,4-триазолу з тетрагалогенідами телуру / І.Ф. Русин, **М.В. Сливка**, В.Г. Лендел // VII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії, 1-4 червня 2009 : тези доп. — Дніпропетровськ, 2009. — С. 36. *(Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів дослідження, інтерпретація спектрів, стендова доповідь).*
 43. Галогеногетероциклізація 3-алкенілтіо-1,2,4-триазолів / Р.М. Усенко, М.В. Ігнатко, **М.В. Сливка**, В.Г. Лендел // VII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії, 1-4 червня 2009 : тези доп. — Дніпропетровськ, 2009. — С. 43. *(Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектрів, написання тез, стендова доповідь).*
 44. Перетворення ненасичених дитіосечовин / М.М. Фізер, **М.В. Сливка**, О.М. Цубера, В.Г. Лендел // XXII Українська конференція з органічної хімії, 20-25 вересня 2010 : тези доп. — Ужгород, 2010. — С. 264. *(Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, написання тез, стендова доповідь, наукове керівництво дисертаційної роботи Фізера М.М.).*
 45. Синтез Se(Те-)-вмісних конденсованих систем на основі 1,2,4-триазолу та тієно[2,3-d]-піримідину / І.Ф. Русин, **М.В. Сливка**, О.В. Туров, В.Г. Лендел // XXII Українська конференція з органічної хімії, 20-25 вересня 2010 : тези доп.

- Ужгород, 2010. – С. 58. (*Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів дослідження*).
46. Сливка М.В. Реакційна здатність продуктів галогенотетрациклізації ненасичених похідних ряду тієно[2,3-d]піримідинів й симетричних триазолів / **М.В. Сливка**, В.Г. Лендел // XXII Українська конференція з органічної хімії, 20-25 вересня 2010 : тези доп. – Ужгород, 2010. – С. 60. (*Планування дослідження, синтез сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектрів, написання тез, усна доповідь*).
47. Technique of receiving of N-vinyl functional derivatives of 5,6-member nitrogen-containing heterocycles / **Mikh.V. Slivka**, R.M. Usenko, Mar.V. Slivka, V.G. Lendel // «Advanced Science in Organic Chemistry» (ASOC–Crimea 2010) : International symposium, 21-25 June 2010 : abstr. – Miskhor, Ukraine, 2010. – У. 41. (*Планування дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів дослідження, інтерпретація спектрів, написання тез, стендова доповідь*).
48. Usenko R. Regioselectivity of halogenation of unsaturated derivatives 1,2,4-triazol-3-thiole / R. Usenko, **M. Slivka**, V. Lendel // «Advanced in Heterocyclic Chemistry» : 2nd International conference on organic chemistry, 25-27 September 2011 : abstr. – Tbilisi, Georgia, 2011. – P. 136-137. (*Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектрів, написання тез, стендова доповідь*).
49. Technology of the creation of selenium-, tellurium-containing heterocyclic bactericides / **Mykh.V. Slivka**, A.A. Kryvov'yaz, G.M. Koval', Mar.V. Slivka, I.F. Rusyn, V.G. Lendel // «Biologically Active Substances : Fundamental and Applied Problems» : Scientific Conference, 23-28 May 2011 : abstr. – Novy Svet, Ukraine, 2011. – P. 170. (*Планування наукового дослідження, синтез сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, написання тез, стендова доповідь*).
50. Strategy of directed synthesis of bio-active compounds for environmental technologies / V. Lendel, A. Krivoviaz, H. Koval', **M. Slivka** // 3rd International Joint Conference on Environmental and Light Industry Technologies, 21-22 November 2012: abstr. – Budapest, Hungary, 2012. – P. 45. (*Планування наукового дослідження, синтез сполук, обговорення результатів дослідження, інтерпретація спектрів, написання тез, стендова доповідь*).
51. Регіоселективність галогенування 5-алкіламіно-4-аліл(металіл)-1,2,4-триазол-3-тіонів / М.М. Фізер, **М.В. Сливка**, А.О. Кривов'яз, В.Г. Лендел // «Домбровські хімічні читання 2012» : V Всеукраїнська наукова конференція, 26-28 вересня 2012 : тези доп. – Ніжин, 2012. – С. 103-104. (*Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, написання тез, стендова доповідь, наукове керівництво дисертаційної роботи Фізера М.М.*).
52. Syntheses and biological activity of Te-containing derivatives [1,3]thiazolo[2,3-c][1,2,4]triazol-3-amine / K.V. Balazh, M.M. Fizer, **M.V. Slivka**, G.M. Koval', V.G. Lendel // «Actual Problems of Synthesis and Creation of New Biological active Compounds and Pharmaceutical Drugs» : International conference, 23-25 April 2013 : Proceeding and Collection of Scientific Articles. – Lviv, 2013. – P. 51. (*Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектрів, написання тез,*

стендова доповідь, керівництво дисертаційної роботи Фізера М.М.).

53. Se-containing derivatives of [1,3]thiazolo[2,3-c][1,2,4]triazol-3-amine and their biological activity / М.Е. Товт, М.М. Физер, **M.V. Slivka**, G.M. Koval', V.G. Lendel // «Actual Problems of Synthesis and Creation of New Biological active Compounds and Pharmaceutical Drugs»: International conference, 23-25 April 2013 : Proceeding and Collection of Scientific Articles. – Lviv, 2013. – P. 75. *(Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, написання тез, стендова доповідь, керівництво дисертаційної роботи Фізера М.М.).*
54. Физер М.М. Дослідження галогеноциклізації 5-аліламіно-4-ароїл-3-меркапто-1,2,4-триазолів / М.М. Физер, **M.B. Сливка**, В.Г. Лендел // «Львівські хімічні читання – 2013»: XIV наукова конференція, 26-29 травня 2013 р : збірник наукових праць. – Львів, 2013. – У12. *(Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, усна доповідь, наукове керівництво дисертаційної роботи Фізера М.М.).*
55. Синтез конденсованих систем на основі 4-алкеніл-5-алкіламіно-1,2,4-триазол-3-тіону / М.М. Физер, М.Е. Товт, **M.B. Сливка**, О.В. Туров, В.Г. Лендел // XXIII Українська конференція з органічної хімії, 16-20 вересня 2013 : тези доп. – Чернівці, 2013. – Д. 42. *(Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, усна доповідь, наукове керівництво дисертаційної роботи Фізера М.М.).*
56. Синтез й біологічна активність похідних 5-аміно-1,2,4-триазол-3-тіону / М.М. Физер, О.Т. Девіняк, **M.B. Сливка**, Н.П. Хрипак, Г.М. Коваль, В.Г. Лендел // XXIII Українська конференція з органічної хімії, 16-20 вересня 2013 : тези доп. – Чернівці, 2013. – С. 259. *(Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, написання тез, стендова доповідь, наукове керівництво дисертаційної роботи Фізера М.М.).*
57. Synthesis of 5-amino-4-benzoyl-1,2,4-triazole-3-thiones as ligands for the determination of heavy metals in environment / R. Mariychuk, M. Fizer, **M. Slivka**, S. Sukharev, V. Lendel // «Global environmental changes and population health: progress and challenges»: 5th ICEEE-2014 International Conference, 19-21 November 2014 : abstr. – Budapest, Hungary, 2014. – P. 400. *(Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, написання тез, стендова доповідь, наукове керівництво дисертаційної роботи Фізера М.М.).*
58. Application of N,S,O-active heterocyclic ligands for improving instrumental techniques of heavy metal determination in environment / M. Fizer, **M. Slivka**, R. Mariychuk, S. Sukharev, O. Fizer, V. Lendel // 6th ICEEE-2015 International Joint Conference on Environmental and Light Industry Technologies, 19-20 November 2015: abstr. – Budapest, Hungary, 2015. – P. 56. *(Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, написання тез, усна доповідь, керівництво дисертаційної роботи Фізера М.М.).*
59. The using SH,NH-active 1,2,4-triazoles as ligands for instrumental detection of heavy metals in environment / **M. Slivka**, S. M. Sukharev, M. Fizer, R. Mariychuk,

- V. Lendel // «New Trends in Ecological and Biological Research» : International Scientific Conference, 9–11 September 2015 : abstr. — Presov, Slovak republic, 2015. — P. 110. (Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, написання тез, стендова доповідь, наукове керівництво дисертаційної роботи Фізера М.М.).
60. Spectroscopic determination of Bismuth with bistioureas as chelating agent / M. Fizer, R. Mariychuk, O. Fizer, **M. Slivka**, V. Lendel. // «New Trends in Ecological and Biological Research» : International Scientific Conference, 9–11 September 2015 : abstr. — Presov, Slovak republic, 2015. — P. 33. (Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, усна доповідь, наукове керівництво дисертаційної роботи Фізера М.М.).
61. Regioselective electrophilic heterocyclization of 3-alkenylthio-1,2,4-triazole / **M.V. Slivka**, N.I. Korol, I.F. Rusin, N.P. Khripak, V.G. Lendel // «Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles» : CNCH-2015 VII International Conference, 9-13 November 2015 : abstr. — Kharkiv, 2015. — P-27. (Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, стендова доповідь, наукове керівництво дисертаційної роботи Король Н.І.).
62. Specificity of Alkylation of 5-R-Amino-4-aryl-1,2,4-triazole-3-thione / M.M. Fizer, **M.V. Slivka**, V.M. Baumer, V.G. Lendel // «Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles» : CNCH-2015 VII International Conference, 9-13 November 2015 : abstr. — Kharkiv, 2015. — P-28. (Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, стендова доповідь, наукове керівництво дисертаційної роботи Фізера М.М.).
63. Фізер М. Дослідження селективності бромовання алкенільних тіоетерів 3-меркапто-1,2,4-триазолу напівемпіричним квантово-хімічним методом / М. Фізер, **М. Сливка**, В. Лендел // «Львівські хімічні читання – 2015» : 15 Наукова конференція, 24-27 травня 2015 : Збірник наукових праць – Львів, 2015. — У 13. (Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, усна доповідь, наукове керівництво дисертаційної роботи Фізера М.М.).
64. New approaches in creation of 1,2,4-triazole-containing bio-active compounds for environmental technologies / **M. Slivka**, N. Korol, M. Fizer, V. Pant'о, A. Krivov'iaz, O. Devinyak, V. Lendel, R. Mariychuk // «Global environmental changes and environmental health: environmental and economic impact on sustainable development» : International Conference, 17-19 November 2016 : abstr. — Budapest, Hungary. — P. 84-90. (Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, усна доповідь, написання тез, Король Н.І.).
65. Король Н.І. Синтез конденсованих 1,2,4-триазолів електрофільною гетероциклізацією / Н.І. Король, **М.В. Сливка**, В.Г. Лендел // XXIV Українська конференція з органічної хімії, 19-23 вересня 2016 : тези доп. — Полтава, 2016. — Д 40. (Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, усна

доповідь, наукове керівництво дисертаційної роботи Король Н.І.).

66. Синтез селено-,телуоровмісних молекулярних комплексів на основі симетричних триазолів / Н.І. Король, М.М. Фізер, **М.В. Сливка**, В.М. Баумер, В.Г. Лендел // XXIV Українська конференція з органічної хімії, 19-23 вересня 2016 : тези доп. – Полтава, 2016. – С 149. (*Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, написання тез, стендова доповідь, наукове керівництво дисертаційної роботи Король Н.І.).*
67. Король Н.І. Солі тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолію: методи одержання та властивості / Н.І. Король, **М.В. Сливка**, В.Г. Лендел // 7 Українська конференція «Домбровські хімічні читання - 2017», 12-16 вересня 2017 : тези доп. – Яремче, 2017. – Д. 19. (*Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, усна доповідь, наукове керівництво дисертаційної роботи Король Н.І.).*
68. Король Н.І. Регіо- та стереоселективність процесу електрофільної гетероциклізації 3-пропаргіл-1,2,4-триазол-3-тіону / Н.І. Король, **М.В. Сливка**, В.Г. Лендел // XVI наукова конференції «Львівські хімічні читання – 2017», 28-31 травня 2017 : тези доп. – Львів, 2017. – О 17. (*Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, стендова доповідь, наукове керівництво дисертаційної роботи Король Н.І.).*
69. Дослідження галогенування 3-(1-бутеніл)тіоетерів симетричних триазолів / Н. Король, М. Фізер, **М. Сливка**, В. Лендел // XIII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії, 2-4 травня 2018 : збірка праць. – Харків, 2018. – С. 37. (*Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, написання тез, наукове керівництво дисертаційної роботи Король Н.І.).*
70. Протонування 5-аміно-3-меркапто-1,2,4-триазолу / М. Фізер, **М. Сливка**, В. Баумер, Р. Марійчук, В. Лендел // XIII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії, 2-4 травня 2018 : збірка праць. – Харків, 2018. – С. 10. (*Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, усна доповідь).*
71. A new approach for production of 5-trifluoromethyl-1,2,4-triazol-3-thiones and their fused derivatives / О.М. Holovko-Kamoshenkova, **M.V. Slivka**, V.M. Baumer, V.M. Boiko, V.G. Lendel // 8th International Conference «Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles» CNCH-2018 in Memoriam of Prof. Valeriy Orlov, 12-16 November 2018 : abstr. – Kharkiv, 2018. – P. 141. (*Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, написання тез, стендова доповідь).*
72. Production of condensed triazoles via electrophilic heterocyclization / **M.V. Slivka**, М.М. Fizer, N.I. Korol, V.M. Baumer, M.Yu. Onysko, V.G. Lendel // «Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles» CNCH-2018 in Memoriam of Prof. Valeriy Orlov : 8th International Conference, 12-16 November 2018 : abstr. – Kharkiv, 2018. – P. 66. (*Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних,*

написання тез, усна доповідь).

73. Microbiological evolution of new tellurium-containing compounds based on 1,2,4-triazole moiety / N. Korol, **M. Slivka**, V. Pantyo, V. Lendel // 5th International Scientific Conference on Biotechnology and Metals, 11-12 October 2018 : abstr. – Kosice, Slovakia, 2018. – P. 44-48. *(Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, загальне редагування наукової праці, стендова доповідь, наукове керівництво дисертаційної роботи Король Н.І.).*
74. Регіоселективний синтез триазоло[5,1-b][1,3]тіазинієвих солей та їх структурне дослідження / Н. Король, **М. Сливка**, М. Фізер, Н. Хрипак, В. Баумер, В. Лендел // «Львівські хімічні читання – 2019» : XVII наукова конференція, 2-5 червня 2019 : збірник наукових праць. – Львів, 2019. – О 10. *(Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, стендова доповідь, наукове керівництво дисертаційної роботи Король Н.І.).*
75. Протон-індукована циклізація металільних тіоетерів 1,2,4-триазолу / М. Фізер, Г. Григорка, **М. Сливка**, В. Баумер, В. Лендел // «Львівські хімічні читання – 2019» : XVII наукова конференція, 2-5 червня 2019 : збірник наукових праць. – Львів, 2019. – У 30. *(Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, усна доповідь).*
76. Синтетичний дизайн функціональних і конденсованих 1,2,4-триазолів / **М.В. Сливка**, М.М. Фізер, Н.І. Король, В.Г. Лендел // XXV Українська конференція з органічної та біоорганічної хімії, 16-20 вересня 2019 : тези доп. – Луцьк, 2019. – С. 39. *(Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, написання тез, усна доповідь).*
77. Король Н.І. Хімічні власивості конденсованих солей тіазолотриазолу / Н.І. Король, **М.В. Сливка**, В.Г. Лендел // XXV Українська конференція з органічної та біоорганічної хімії, 16-20 вересня 2019 : тези доп. – Луцьк, 2019. – С. 193. *(Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, написання тез, стендова доповідь, наукове керівництво дисертаційної роботи Король Н.І.).*
78. Theoretical estimation of toxicity of new condensed heterocyclic cationic surfactants / М.М. Fizer, **M.V. Slivka**, R.T. Mariychuk, O.I. Fizer, N.I. Korol, A.O. Kryvoviaz, V.G. Lendel // International Council on Technologies of Environmental Protection, 23-25 October 2019 : abstr.– High Tatras, Slovakia, 2019. – P. 87-90. *(Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, усна доповідь).*

Наукові праці, які додатково відображають результати дисертації:

79. Пат. 89300 Україна. Спосіб одержання N-вінільних функціональних похідних 5,6-членних нітрогеновмісних гетероциклів / **Сливка М.В.**, Сливка Мар. В., Усенко Р.М., Лендел В.Г. – № a200807450 ; заявл. 30.05.08 ; опубл. 11.01.10, Бюл. № 1, 2010. *(Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів дослідження, інтерпретація спектрів, написання патенту).*

80. Пат. 107674 Україна. Спосіб одержання солей 6-галогено-1,2-дизаміщений-5-арил-1,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[5,1-b][1,3]тіазин-4-ію / Усенко Р.М., Сливка М.В., Лендел В.Г. – № а 2012 04304 ; заявл. 06.04.12 ; опубл. 10.02.15, Бюл. № 3, 2015. (*Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів дослідження, інтерпретація спектрів, написання патенту*).
81. Пат. 114460 Україна. Застосування селено- й телуровмісних похідних 1,2,4-триазол-3-тіону як бактерицидів та фунгіцидів / Король Н.І., Пантьо В.В., Сливка М.В., Кривов'яз А.О., Коваль Г.М., Лендел, В.Г. – № а 2016 06297 ; заявл. 25.11.16 ; опубл. 12.06.17, Бюл. № 11, 2017. (*Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в написанні патенту, наукове керівництво дисертаційної роботи Король Н.І.*).

АНОТАЦІЯ

Сливка М.В. Стратегія електрофільної гетероциклізації в синтезі конденсованих та функціональних похідних 4,5-дизаміщених-1,2,4-триазол-3-тіону – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія. – Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Харків, 2021.

Дисертація присвячена вирішенню важливої наукової проблеми регіонаправленого дизайну конденсованих і функціональних похідних 1,2,4-триазол-3-тіону з використанням стратегії ЕВЦ.

Синтезовано 4-алкенілзаміщені 5-аміно-1,2,4-триазол-3-тіону та бутенільні, цинамілові й пентенільні тіоетери 4,5-дизаміщених 3-меркапто-1,2,4-триазолів. Знайдено оптимальні умови взаємодії 3-[S-алкеніл(алкініл)]-4,5-дизаміщених 1,2,4-триазолів з електрофільними реагентами, які дозволяють досягти максимальної регіо-(стерео-)селективності процесу. Виявлено закономірності селективного анелювання п'яти- чи шестичленного циклу до остову 1,2,4-триазолу; з'ясовано вплив природи реагуючих компонентів, природи розчинника та умов проведення реакції на регіонаправленість процесу. Показано вирішальний вплив природи алкенільного фрагмента та гетероатома, зв'язаного з ненасиченим замісником, на регіонаправленість ЕВЦ. Запропоновано механізми перебігу реакцій ЕВЦ досліджуваних ненасичених похідних 1,2,4-триазол-3-тіону на основі одержаного емпіричного матеріалу та методів комп'ютерного моделювання. Показано ефективність використання ^{13}C ЯМР спектроскопії для контролю регіоселективності реакцій ЕВЦ. Розроблено ефективний метод функціоналізації триазольного циклу шляхом селективного розкриття тіазолінієвого кільця у солях тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазолію при дії нуклеофілів. Показано можливість комплексоутворення карбонілзаміщених триазолів із іонами Ni^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} , Bi^{3+} . Досліджено біологічні властивості селено- й телуровмісних тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазолів й тіазоло[2,3-c][1,2,4]триазолів; виявлено сполуки-лідери, які проявляють високу бактерицидну, фунгіцидну, протитуберкульозну активності.

Ключові слова: електрофільна внутрішньомолекулярна циклізація, 1,2,4-триазол-3-тіони, 3-[S-алкеніл(алкініл)]-1,2,4-триазоли, алкенілзаміщені 5-аміно-1,2,4-триазол-3-тіони, конденсовані та функціональні похідні 1,2,4-триазол-3-тіону, біологічна активність, комплексоутворення.

ABSTRACT

Slivka M.V. The Strategy of Electrophilic Heterocyclization in the synthesis of condensed and functional derivatives of 4,5-disubstituted-1,2,4-triazol-3-thione – Qualifying scientific paper, the manuscript.

Thesis for the Doctor of Science degree in Chemistry, specialty 02.00.03 – Organic Chemistry. – V. N. Karazin Kharkiv National University, the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, 2021.

The use of the electrophilic intramolecular cyclization (EIC) strategy for annulation of an additional heterocycle is an inexhaustible source of synthetic heterocycle design, and its research with a view to synthesizing condensed and functional symmetric triazoles is both relevant and of theoretical and practical importance.

The dissertation is devoted to the development of new methods of obtaining condensed and functional derivatives of 1,2,4-triazole-3-thione via using the IEC strategy.

To achieve the goal of dissertation the following tasks *have been solved*: (1) the methods for obtaining model functionally substituted 1,2,4-triazole-3-thiones *were developed*, which contain an unsaturated moiety suitable for carrying out EIC reactions; (2) the interaction of electrophilic reagents (iodine, iodine bromide, bromine, acids, selenium (IV) chlorides, selenium (IV) bromides, tellurium (IV) chlorides, tellurium (IV) bromides) with unsaturated derivatives of functionally substituted 1,2,4-triazole-3-thiones *were studied*; (3) the regioselectivity of annulation of an additional heterocycle to the 1,2,4-triazole backbone and to identify factors that influence the realization of the EIC process *was investigated*; (4) the optimal conditions for obtaining the target annulation products by the EIC method *were found*; (5) the energy-saving methods for the synthesis of condensed 1,2,4-triazoles that meet the requirements of green chemistry *were developed*; (6) the probable mechanisms of EIC on model unsaturated 1,2,4-triazole derivatives was found out; (7) the chemical properties of condensed 1,2,4-triazole derivatives in order to further functionalize symmetric triazoles were investigated; (8) the biological properties of new condensed and functional derivatives of 1,2,4-triazole *were studied*.

In the dissertation the 4-alkenyl substituted 5-amino-1,2,4-triazole-3-thione and butenyl, cinnamyl and pentenyl thioethers of 4,5-disubstituted 3-mercapto-1,2,4-triazoles have firstly been synthesized. The factors of influence on the stability of unsaturated aroylbisthioureas and their conversion to model 4-aryl-5-amino-1,2,4-triazol-3-thion have been investigated for the first time. The optimal conditions for the interaction of unsaturated 1,2,4-triazole-3-thione derivatives with electrophilic reagents have been found, which allow to achieve maximum regio- (stereo-)selectivity of the process. The patterns of selective annulation of a five- or six-membered cycle to the backbone of 1,2,4-triazole have been identified; the influence of the nature of the reacting components, the nature of the solvent and the conditions of the reaction on the regiodirection of the process are investigated. For the first time, the decisive influence of the nature of the alkenyl moiety and the heteroatom linked to the unsaturated substituent on the regiodirection of the EIC is shown. The mechanisms for the course of EIC reactions of the unsaturated 1,2,4-triazol-3-thione derivatives have been proposed, based on the empirical material obtained and the methods of computer simulation. The efficiency of using ^{13}C NMR spectroscopy in the analysis of the EIC regioselectivity has been shown.

A series of convenient techniques for the introduction of selenium trihalide and tellurium-trihalide fragment into the thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazoles and thiazolo[2,3-c][1,2,4]triazoles have been developed via EIC based using low-toxic solvents, available reagents and meeting the criteria of green chemistry.

An effective method for the functionalization of the triazole cycle has been elaborated via selectively opening the thiazolinium ring in the thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazolium salts under the action of nucleophilic reagents; the optimal process conditions have been determined depending on the structure of the source salts – this made it possible to obtain the inaccessible polyfunctional 1,2,4-triazoles. The optimal conditions for the action of nucleophilic reagents on halogenation products have been established; the regiodirection of the process was determined depending on the nature of the nucleophile. A convenient way of functionalizing of thiazolo[3,2-b][1,2,4] triazoles by elimination and nucleophilic substitution reactions has been developed. Preparative techniques for introducing of functional groups into the second position of the 1,2,4-triazole cycle have been developed via the dithiocarbonation reaction, and the Mannih reaction – as result, the promising bioactive and analytical reagents containing 1,2,4-triazole ring were received.

The possibility of complexation of aroyl-substituted bistioureas and corresponding 5-alkenylamino-4-substituted-1,2,4-triazol-3-thiones and their fused derivatives with Ni^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} , and Bi^{3+} ions has been shown. The biological properties of the selenium and tellurium-containing thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazoles and thiazolo[2,3-c][1,2,4]triazoles have been investigated; compounds-leaders exhibiting high bactericidal, fungicidal, anti-tuberculosis activity were found.

Key words: electrophilic intramolecular cyclization, 1,2,4-triazol-3-thiones, 3-[*S*-alkenyl(alkynyl)]-1,2,4-triazoles, alkenyl-substituted 5-amino-1,2,4-triazole-3-thiones, condensed and functional derivatives of 1,2,4-triazole-3-thione, biological activity, complexation.