

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

СЛИВКА МИХАЙЛО ВАСИЛЬОВИЧ

УДК 547.792.1 + 547.792.3 + 547.792.9

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

Спеціальність 02.00.03. — органічна хімія
(Хімічні науки)

Подається на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук

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

_____ М.В. Сливка

АНОТАЦІЯ

Сливка М.В. Стратегія електрофільної гетероциклізації в синтезі конденсованих та функціональних похідних 4,5-дизаміщених-1,2,4-триазол-3-тіону. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія (Хімічні науки). – Державний вищий навчальний заклад «Ужгородський національний університет» Міністерства освіти і науки України, Ужгород; Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Харків, 2020.

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]. 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 анелювання додаткового гетероциклу до остову 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. Методологія ЕВЦ дозволяє одержувати солеподібні конденсовані системи, дослідження хімічних, фізико-хімічних та біологічних властивостей яких можуть розширити межі застосування конденсованих симетричних триазолів. Не менш важливим і цінним у застосуванні ЕВЦ для анелювання додаткового 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 анелювання 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.

Дисертація присвячена вирішенню 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*:

- розробити методи одержання модельних функціонально заміщених 1,2,4-триазол-3-тіонів, які містять в своєму складі ненасичений фрагмент, придатний для проведення реакцій ЕВЦ;

- 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-тіонів;

- дослідити регіоселективність анелювання додаткового гетероциклу до остову 1,2,4-триазолу та виявити чинники, які впливають на перебіг процесу ЕВЦ;

- знайти оптимальні умови одержання цільових продуктів анелювання методом ЕВЦ;

- розробити препаративні методики синтезу конденсованих 1,2,4-триазолів, які відповідають вимогам зеленої хімії;

- з'ясувати вірогідні механізми перебігу ЕВЦ на модельних ненасичених похідних 1,2,4-триазолу;

- довести будову вперше синтезованих функціональних та конденсованих похідних 1,2,4-триазол-3-тіону та встановити їх фізико-хімічні характеристики;

- дослідити хімічні властивості конденсованих похідних 1,2,4-триазолу з метою подальшої функціоналізації симетричних триазолів;

- вивчити біологічні властивості нових похідних 1,2,4-триазолу.

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

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

Методи дослідження – органічний синтез; препаративні, елементний аналіз, рентгеноструктурні дослідження (РСД), спектральні (ЯМР ^1H і ^{13}C , ІЧ спектроскопія, УФ спектроскопія), хромато-мас-спектрометрія, тонкошарова хроматографія, комп'ютерне моделювання.

В дисертації вперше:

(1) з'ясовано фактори, що впливають на стійкість ненасичених ароїлбітіосечовин 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;

(2) 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;

(3) 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 2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,3]тіазоло-[2',3':3,4][1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідину;

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

(5) показано ефективність використання ^{13}C ЯМР спектроскопії при контролі регіоселективності ЕВЦ;

(6) розроблено ефективний метод функціоналізації триазольного циклу шляхом селективного розкриття тіазолінієвого кільця 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;

(7) 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;

(8) 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 триазолілдитіонові кислоти та триазолілвмісні аміни, які є перспективними біологічно активними сполуками та аналітичними реагентами;

(9) розроблено низку зручних способів введення селентригалогенідного й телуртригалогенідного фрагмента до складу тiazоло[3,2-b][1,2,4]триазолів й тiazоло[2,3-c][1,2,4]триазолів, які базуються на використанні малотоксичних розчинників, доступних реагентів та відповідають критеріям зеленої хімії;

(10) з'ясована можливість комплексоутворення карбонілзаміщених бісіосечовин, відповідних 5-алкеніламіно-4-заміщених-1,2,4-триазол-3-іонів та їх конденсованих похідних із іонами Ni^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} , Bi^{3+} ;

(11) досліджено біологічні властивості селено- й телуровмісних тiazоло[3,2-b][1,2,4]триазолів й тiazоло[2,3-c][1,2,4]триазолів; виявлено сполуки-лідери, які проявляють високу бактерицидну, фунгіцидну, протитуберкульозну активності.

Практичне значення одержаних результатів.

(а) розроблено препаративні методики введення функціональних груп у друге положення 1,2,4-триазольного циклу;

(б) на основі ЕВЦ розроблені високоефективні методи регіо-(стерео-)селективного одержання солей 1,2,4-триазоло[5,1-b][1,3]тіазинію, тiazоло[3,2-b][1,2,4]триазолію, 1,2,4-триазоло[1,5-a]піримідинію, які містять фрагмент електрофіла в ролі функціональної групи;

(в) показана можливість впровадження ефективної методології, що відповідає вимогам зеленої хімії, для введення селено-, телур-галогенідних фрагментів до складу конденсованих триазолів;

(г) знайдено ефективний метод контролю регіонаправленості ЕВЦ за допомогою характерних сигналів вузлових атомів карбону та атома

карбону тіометиленової групи у ^{13}C ЯМР спектрах;

(d) 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;

(e) показана можливість ефективного хелатування іонів Ni^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} , V^{3+} карбонілзаміщеними бітіосечовинами, відповідними 5-алкеніламіно-4-карбонілзаміщеними-1,2,4-триазол-3-тіонами та їх конденсованими похідними. Розроблено інструментальні методики визначення важких металів у природних об'єктах за допомогою триазолілдитіонових кислот;

(e) експериментально встановлено і запатентовано високу бактерицидну, протигрибкову й протитуберкульозну активності окремих синтезованих сполук.

Ключові слова: електофільна 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 Degree in Chemistry: specialty 02.00.03 – Organic Chemistry (Chemistry). – State Higher Educational Institution "Uzhhorod National University" of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Uzhhorod; V. N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, 2020.

Actuality of the subject. The chemistry of symmetric triazoles has been a subject of interest for researchers for more than a hundred years since the synthesis of 1,2,4-triazole heterocycle, which has pronounced basic properties. In addition to the synthetic interest, the last three decades have been actively searching for areas of application of 1,2,4-triazole derivatives, especially as biologically active compounds. It is interesting that no isolated compounds with an 1,2,4-triazole cycle have been detected in nature; only the one known example of a biologically active condensed compound based on triazole have been isolated from the nature – it is 1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine-7-one, called "essramicin". However, the literature provides a large number of examples of a wide range of biological activity of 1,2,4-triazoles derivatives, their relatively low toxicity is noted and it is emphasized that this heterocycle is a very important representative of artificially created systems with unnatural origin.

In this regard, special attention is paid to functional derivatives of 1,2,4-triazole as convenient objects for the introduction of pharmacophore groups and as starting compounds for the synthesis of condensed heterocyclic systems. It is worth noting that among the numerous methods of annulation an additional

heterocycle to the backbone of 1,2,4-triazole, the electrophilic intramolecular cyclization (EIC) strategy is characterized by versatility, high yields, availability of reagents, and ease of experimentation; the low energy consumption of EIC methods, combined with the use of low-toxic solvents, allows the development of synthetic techniques that meet the basic criteria of green chemistry. The EIC methodology allows to obtain salt-like condensed systems, the study of chemical, physico-chemical and biological properties of which can extend the limits of usage of condensed symmetric triazoles. Equally important and valuable in the usage of EIC for annulation an additional heterocycle is synchronous functionalization of the last fragment of the electrophilic reagent, whose high reactivity is a powerful and promising source for the synthesis of both condensed and functional derivatives of 1,2,4-triazole. Investigating the regio- and stereoselectivity of EIC on model objects will allow us to accumulate empirical material that will allow us to more clearly understand the nature of the processes under study, to substantiate and form modern views on the classical mechanism of EIC.

Therefore, the use of the EIC strategy for annulation 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 EIC strategy.

To achieve the goal of dissertation it was planned to solve the following *tasks*:

- to develop methods for obtaining model functionally substituted 1,2,4-triazole-3-thiones, which contain an unsaturated moiety suitable for carrying out EIC reactions;

- to investigate the interaction of electrophilic reagents (bromine, iodine, iodine bromide, 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;

- to investigate 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;

- to find the optimal conditions for obtaining the target annulation products by the EIC method;

- to develop preparative methods for the synthesis of condensed 1,2,4-triazoles that meet the requirements of green chemistry;

- to find out the probable mechanisms of EIC on model unsaturated 1,2,4-triazole derivatives;

- to prove the structure of the first synthesized functional and fused derivatives of 1,2,4-triazole-3-thione and to establish their physicochemical characteristics;

- to investigate the chemical properties of condensed 1,2,4-triazole derivatives in order to further functionalize symmetric triazoles;

- to study the biological properties of new condensed and functional derivatives of 1,2,4-triazole.

The object of research is the reactions of electrophilic intramolecular heterocyclization of alkenyl and propargyl derivatives of functional 1,2,4-triazoles, chemical, physicochemical and biological properties of synthesized compounds.

The subject of the study – functionally substituted 1,2,4-triazole-3-thiones, which contain an unsaturated moiety suitable for conducting EIC reactions; condensed 1,2,4-triazoles.

Research methods – organic synthesis; preparative, elemental analysis, X-ray diffraction studies (X-ray diffraction), spectral (^1H and ^{13}C NMR, IR, UV spectroscopy), chromatography-mass spectrometry, thin layer chromatography, computer modeling.

In the dissertation for the first time:

(1) the factors of influence on the stability of unsaturated aroylbistioureas and their conversion to model 4-aryloxy-5-amino-1,2,4-triazol-3-thione have been investigated. Firstly 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 been synthesized;

(2) the optimal conditions for the interaction of unsaturated 1,2,4-triazole-3-thione derivatives with such electrophilic reagents as bromine, iodine, iodine (I) bromide, bromic acid, selenium (IV) bromide, selenium (IV) chloride, tellurium (IV) bromide, tellurium (IV) chloride, hexabromotelluric acid have been found, which allow to achieve maximum regio- (stereo-)selectivity of the process. It is shown that unsaturated 1,2,4-triazole-3-thione and 5-amino-1,2,4-triazole-3-thione derivatives are convenient starting compounds for the synthesis of condensed triazoles by the EIC method;

(3) 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 methods of synthesis of previously undescribed derivatives of 1,2,4-triazolo[5,1-b][1,3]thiazine, thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazole, 1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine have been elaborated; for the first time, the representatives of the previously undescribed tricyclic condensed system 2,3,5,6,7,8-hexahydro[1,3]thiazolo-[2',3':3,4][1,2,4]triazolo[1,5-a] pyrimidine have been received;

(4) the mechanisms for the course of EIC reactions of the unsaturated 1,2,4-triazole-3-thion derivatives have been proposed, based on the empirical material obtained and the methods of computer simulation;

(5) the efficiency of using ^{13}C NMR spectroscopy in the analysis of the EIC regioselectivity has been shown;

(6) 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 are determined depending on the structure of the source salts. This made it possible to obtain the inaccessible polyfunctional 1,2,4-triazoles;

(7) the optimal conditions for the action of nucleophilic reagents on halogenation products have been established; the regiodirection of the process is 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;

(8) the set of 1,2,4-triazole-3-thione functionalization methods has been expanded. In particular, the possibility of the participation of the nitrogen atom in the second position of the triazole cycle in the dithiocarbonation reactions and in the Mannich reaction has been shown, resulting in the previously undescribed triazolylthioic acids and triazolyl-containing amines, which are promising bioactive and analytical reagents;

(9) 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 based using low-toxic solvents, available reagents and meeting the criteria of green chemistry;

(10) the possibility of complexation of aroyl-substituted bithioureas 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;

(11) 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-leading exhibiting high bactericidal, fungicidal, anti-tuberculosis activity were found.

The practical significance of the obtained results:

(a) preparative techniques for introducing functional groups into the second position of the 1,2,4-triazole cycle have been developed;

(b) highly effective methods of regio- (stereo) selective production of 1,2,4-triazolo[5,1-b][1,3]thiazinium, thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazolium, 1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidinium salts containing an electrophilic fragment as a functional group have been developed on the basis of the EIC;

(c) the demonstrating of the feasibility of introducing effective technologies that meet the requirements of green chemistry to introduce selenium, tellurium halide fragments into the condensed triazoles;

(d) the finding of an effective method for controlling the EIC regio-direction by reference nodal carbon and thiomethylene group carbon signals in ^{13}C NMR spectra;

(e) an effective method for the functionalization of the 1,2,4-triazole cycle by the action of nucleophilic reagents on the thiazolo[3,2-b][1,2,4]-triazolium salt containing the halogenomethyl moiety in the α -position;

(g) the demonstrating of the possibility of effective complexation of Ni^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} , Bi^{3+} ions with aroylsubstituted bis-thioureas, corresponding 5-alkenylamino-4-carbonylsubstituted-1,2,4-triazol-3-thiones and their fused derivatives. Instrumental techniques for determination of heavy metals in natural objects using triazolidinedionic acids have been developed;

(h) high bactericidal, antifungal and antituberculosis activity has been experimentally established and patented for the some synthesized compounds.

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.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

Наукові праці у наукових фахових виданнях України

1. Хрипак С.М., Сливка М.В., Ісак І.І., Онисько М.Ю., Хрипак С.С., Лендел В.Г. Хімічні властивості тіазоліно[2,3-с][1,2,4]триазолів // 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., Сливка М.В., Надь Н.Е. Синтез амінопохідних 1,2,4-триазолів // 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. Сливка М.В., Карпова І.Г., Васькевич В.І., Хрипак С.М. Дослідження дії нуклеофільних реагентів на тіазоліно[2,3-с][1,2,4]триазоли та на [1,3]тіазоло[3,2-а]тієно[3,2-е]піримідин-4-он // 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. Хрипак С.М., Усенко Р.М., Сливка М.В., Лендел В.Г. Синтез та вивчення деяких хімічних властивостей тіазоло-*s*-триазолій галогенідів // 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. Русин І.Ф., **Сливка М.В.**, Балог І.М., Маньо Н.П., Лендел В.Г. Взаємодія тетрагалогенідів телуру з 4-аліл-1,2,4-триазол-3-тіонами // 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. Сухарева О.Ю., Сухарев С.М., **Сливка М.В.**, Чундак С.Ю. Розробка методик визначення вмісту важких металів (Hg, Cd, Pb) в об'єктах довкілля // Укр. Хім. Журн. 2006. Т. 72, № 2. Р. 109-113. *(Участь у плануванні наукового дослідження, синтез лігандів, обговорення результатів дослідження, інтерпретація спектральних даних).*
7. Усенко Р.М., Павлович М.І., **Сливка М.В.**, Лендел В.Г. Вивчення хімічних властивостей [1,3]тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазол-4-ій трибромідів // 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. Фізер М.М., **Сливка М.В.**, Усенко Р.М., Русин І.Ф., Лендел В.Г. Взаємодія тетрагалогенідів телуру й селену із 3-алілтіо-4,5-дифеніл-1,2,4-триазолом // 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. Усенко Р.М., **Сливка М.В.**, Хрипак Н.П., Лендел В.Г. Особливості галогеногетероциклізації алілових тіоетерів 1,2,4-триазол-3-тіонів // 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., Сливка М.В., Лендел В.Г. Дослідження регіоселективності взаємдії 3-(2-метил-2-пропеніл)-3-тіо-4,5-дифеніл-1,2,4-триазолу з тетрагалогенідами селену і телуру // 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., Сливка М.В., Лендел В.Г. Особливості галогенування 5-алліламіно-4-арилоіл-2,4-дигідро-3Н-1,2,4-триазол-3-тіонів // 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. Фізер М.М., Балаж К.В., Сливка М.В., Коваль Г.М., Лендел В.Г. Синтез і біологічна активність нових Se-, Te-вмісних похідних тіазолотриазолу // 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. Усенко Р.М., Соломон Н.І., Сливка М.В., Ур Д.В., Товт М.Е., Хрипак Н.П., Фаринюк Ю.І., Лендел В.Г. Синтез солей s-триазоло-1,3-тіазинію й тіазоло-s-триазолію електрофільною бромциклізацією алкенільних тіоетерів 3-меркапто-1,2,4-триазолу // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Хімія». 2013. Вип. 30, № 2. С. 71-75. *(Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, написання статті, керівництво дисертаційної роботи Король (Соломон) Н.І.).*

14. Фізер М.М., Соломон Н.І., **Сливка М.В.**, Хрипак Н.П., Лендел В.Г. Дослідження селективності бромовання алкенільних тіоетерів 3-меркапто-1,2,4-триазолу // 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. Лендел В.Г., Онисько М.Ю., **Сливка М.В.**, Балог І.М., Король Н.І., Кривов'яз А.О., Кут М.М., Луцьо С.А., Русин І.Ф., Фаринюк Ю.І., Фізер М.М., Хрипак Н.П. Наукова школа кафедри органічної хімії. Електрофільна гетероциклізація як універсальний метод створення гетероциклічних систем // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Хімія». 2016. Вип. 35, № 1. С. 16-21. *(Планування наукового дослідження, систематизація літературних даних, участь в написанні статті)*.
16. Фізер М.М., Фізер О.І., Девіняк О.Т., **Сливка М.В.**, Лендел В.Г. Синтез та дослідження 2-(5-аміно-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілсульфаніл)-ацетогідразиду як аналога ізоніазиду // 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. Король Н.І., Фізер М.М., **Сливка М.В.**, Фаринюк Ю.І., Маньо Н.П., Лендел В.Г. Дослідження галогенування 3-(1-бутеніл)тіоетерів симетричних триазолів // 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. Фізер М.М., Фізер О.І., **Сливка М.В.**, Балог І.М., Кривов'яз А.О., Марійчук Р.Т., Лендел В.Г. Дослідження реакційної здатності нової трициклічної системи [1,3]тіазоло[2',3':3,4][1,2,4]триазоло[1,5-а]-піримідину // 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. Григорка Г.В., Фізер М.М., Фізер О.І., **Сливка М.В.**, Фаринюк Ю.І., Лендел В.Г. Синтез, спектральне та теоретичне дослідження 5-(2-гідоксифеніл)-4-металіл-1,2,4-триазол-3-тіону // 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. Kchripak S.M., **Slivka M.V.**, Vilkov R.V., Usenko R.M., Lendel V.G. Regioselectivity of the monohalogenation of 4-allyl-3-allylamino-1,2,4-triazole-5-thione // Chem. Heterocycl. Comp. 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., **Slivka M.V.**, Lendel V.G. Electrophilic heterocyclization of 4,5-disubstituted 3-allylthio-4H-1,2,4-triazoles by the action of halogens // 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., **Slivka M.V.**, Lendel V.G. New method of synthesis of 3,5,6,7-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-2(1H)-thione // Chem. Heterocycl. Compd. 2013. Vol. 49, Is. 8. P. 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. Fizer M., **Slivka M.**, Rusanov E., Turov A., Lendel V. [1,3]Thiazolo[2',3':3,4][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidines – A new heterocyclic system accessed via bromocyclization // 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. **Slivka M.V.**, Korol N.I., Rusyn I.F., Lendel V.G. 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 // 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. Fizer M., Mariychuk R., Fizer O., **Slivka M.**, Lendel V. N-Allyl-N-benzoyl-bisthiourea as N,O,S-atom containing ligand for determination of Bi(III) // Obuda University e-Bulletin. 2015. Vol. 5, Is. 1. P. 59-69. *(Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, керівництво дисертаційної роботи Фізера М.М.).*

26. Fizer M., Sukharev S., **Slivka M.**, Mariychuk R., Lendel V. Preparation of bithiourea and 5-amino-4-benzoyl-1,2,4-triazol-3-thione complexes of Copper (II), Nickel and Zinc and their biological evolution // 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. Fizer M., **Slivka M.**, Baumer V., Lendel V. Synthesis of 3-alkyl-5-allylamino-2-benzoylimino-1,3,4-thiadiazoles via Dimroth rearrangement // Heterocycl. Commun. 2016. Vol. 22, Is. 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., **Slivka M.** Synthesis of [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine (microreview) // 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. Fizer M., Mariychuk R., Fizer O., **Slivka M.**, Lendel V. Using of acyl-bithioureas as new ligands for spectrophotometric determination of Bi (III) // 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. **Slivka M.**, Korol N., Pantyo V., Baumer V., Lendel V. 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 // 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., **Slivka M.V.** Recent progress in the synthesis of thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazoles (microreview) // 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. **Slivka M.**, Korol N., Fizer M., Baumer V., Lendel V. Thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-7-ium salts: Synthesis, properties and structural studies // 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. Fizer M., **Slivka M.**, Mariychuk R., Baumer V., Lendel V. 3-Methylthio-4-phenyl-5-phenylamino-1,2,4-triazole hexabromotellurate: X-ray and computational study // 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., **Slivka M.V.**, Lendel V.G. Peculiarities of 4-methallyl-5-methallylamino-1,2,4-triazole-3-thione halogenation // 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. Korol N., **Slivka M.**, Fizer M., Baumer V., Lendel V. Haloheterocyclization 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 // *Monatsh. Chem.* 2020. Vol. 151, Is. 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. Сухарєва О., Сухарєв С., Чундак С., **Сливка М.** Визначення іонів Zn (II), Cd (II), та Hg (II) з використанням тіопохідних 1,2,4-триазолу, піразолону та основних ціанінових барвників // «Львівські хімічні читання – 2003» : Дев'ята наукова конференція, 21-23 травня 2003 р. : збірник наукових праць. – Львів, 2003. – С. А6. *(Планування досліджень по синтезу лігандів, синтез похідних триазолів, інтерпретація спектрів, участь в обговоренні результатів).*

37. Kchripak S.M., **Slivka M.V.**, Usenko R.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 // «Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles» : IV International conference, 30 September – 3 October 2003 : abstracts. – Kharkiv, 2003. – P. 210. *(Участь у плануванні досліджень, синтез ряду сполук, інтерпретація спектральних даних, обговорення результатів наукового дослідження, написання тез, стендова доповідь).*

38. Sukcharev S., Sukchareva O., Balogh J., **Slivka M.** Determination of some heavy metals in environmental objects by method of atomic absorption spectrometry // Magyar Spektrokemiai Vandorgyules Bioanalitika 2004 Szimpozium, 30 June – 2 July 2004 : abstracts. – Balatonfoldvar, Hungary, 2004. – P. 238-239. *(Планування досліджень по синтезу лігандів, синтез похідних триазолів, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів).*

39. Хрипак С.М., Сливка М.В., Росоха І.І., Вілков Р.В. Регіоселективність моногалогенування 4-аліл-5-аліламіно-1,2,4-триазол-3-тіону // «Домбровські хімічні читання 2005» : Всеукраїнська конференція, 21 вересня – 23 вересня 2005 р. : тези доповідей. – Чернівці, 2005. – С. 122. (*Участь у плануванні наукового дослідження, синтез триазолів, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектрів, написання тез, стендова доповідь*).
40. Slivka M.V., Usenko R.M., Pavlovich M.I., Lendel V.G. Interaction [1,3]thiazolino[3,2-b][1,2,4]-triazol-4-ium bromides with nucleophiles // «Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles» : V International conference, 2-6 October 2006 : abstracts. – Kharkiv, 2006. – P. 188. (*Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектрів, написання тез, стендова доповідь*).
41. Rusyn I.F., Slivka M.V., Balog I.M., Manio N.P., Lendyel V.G. Interaction of tellurium tetrahalogenides with derivatives of 4-allyl-1,2,4-triazole // «Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles» : V International conference, 2-6 October 2006 : abstracts. – Kharkiv, 2006. – P. 187. (*Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектрів, написання тез, стендова доповідь*).
42. Русин І.Ф., Сливка М.В., Лендел В.Г. Взаємодія алкенільних тіоетерів-1,2,4-триазолу з тетрагалогенідами телуру // VII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії, 1-4 червня 2009 р. : тези доповідей. – Дніпропетровськ, 2009. – С. 36. (*Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів дослідження, інтерпретація спектрів, стендова доповідь*).

43. Усенко Р.М., Ігнатко М.В., Сливка М.В., Лендел В.Г. Галогеногетероциклізація 3-алкенілтіо-1,2,4-триазолів // VII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії, 1-4 червня 2009 р. : тези доповідей. – Дніпропетровськ, 2009. – С. 43. *(Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектрів, написання тез, стендова доповідь).*
44. Фізер М.М., Сливка М.В., Цубера О.М., Лендел В.Г. Перетворення ненасичених дитіосечовин // XXII Українська конференція з органічної хімії, 20-25 вересня 2010 р. : тези доповідей. – 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. Русин І.Ф., Сливка М.В., Туров О.В., Лендел В.Г. Синтез Se(Те)-вмісних конденсованих систем на основі 1,2,4-триазолу та тієно[2,3-d]-піримідину // XXII Українська конференція з органічної хімії, 20-25 вересня 2010 р. : тези доповідей. – Ужгород, 2010. – С. 58. *(Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів дослідження).*
46. Сливка М.В., Лендел В.Г. Реакційна здатність продуктів галогеногетероциклізації ненасичених похідних ряду тієно[2,3-d]піримідинів й симетричних триазолів // XXII Українська конференція з органічної хімії, 20-25 вересня 2010 р. : тези доповідей. – Ужгород, 2010. – С. 60. *(Планування дослідження, синтез сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектрів, написання тез, усна доповідь).*

47. **Slivka Mikh.V.**, Usenko R.M., Slivka Mar.V., Lendel V.G. Technique of receiving of N-vinyl functional derivatives of 5,6-member nitrogen-containing heterocycles // «Advanced Science in Organic Chemistry» ASOC–Crimea 2010 : International symposium, 21-25 June 2010 : abstracts. – Miskhor, 2010. – С. О41. (*Планування дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів дослідження, інтерпретація спектрів, написання тез, стендова доповідь*).
48. Usenko R., **Slivka M.**, Lendel V. Regioselectivity of halogenation of unsaturated derivatives 1,2,4-triazol-3-thiole // «Advanced in Heterocyclic Chemistry» : 2nd International conference on organic chemistry, 25-27 September 2011 : book of abstracts. – Tbilisi, Georgia, 2011. – P. 136-137. (*Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектрів, написання тез, стендова доповідь*).
49. **Slivka Mykh.V.**, Kryvov'yaz A.A., Koval' G.M., Slivka Mar.V., Rusyn I.F., Lendel V.G. Technology of the creation of selenium-, tellurium-containing heterocyclic bactericides // «Biologically active substances: Fundamental and Applied Problems» : Scientific Conference, 23-28 May 2011: abstracts. – Novy Svet, 2011. – P. 170. (*Планування наукового дослідження, синтез сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, написання тез, стендова доповідь*).
50. Lendel Vasil', Krivoviaz Andrij, Koval' Halina, **Slivka Mikhailo**. Strategy of directed synthesis of bio-active compounds for environmental technologies // 3rd International joint conference on environmental and light industry technologies, 21-22 November 2012 : abstracts. – Budapest, Hungary, 2012. – P. 45. (*Планування наукового дослідження, синтез сполук, обговорення результатів дослідження, інтерпретація спектрів, написання тез, стендова доповідь*).

51. Фізер М.М., Сливка М.В., Кривов'яз А.О., Лендел В.Г. Регіоселективність галогенування 5-алкіламіно-4-аліл(металіл)-1,2,4-триазол-3-тіонів // «Домбровські хімічні читання 2012» : V Всеукраїнська наукова конференція, 26-28 вересня 2012 р. : тези доповідей. – 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. Balazh K.V., Fizer M.M., **Slivka M.V.**, Koval' G.M., Lendel V.G. Syntheses and biological activity of Te-containing derivatives [1,3]thiazolo[2,3-c][1,2,4]triazol-3-amine // «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. Товт М.Е., Fizer M.M., **Slivka M.V.**, Koval' G.M., Lendel V.G. Se-containing derivatives of [1,3]thiazolo[2,3-c][1,2,4]triazol-3-amine and their biological activity // «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. Фізер М.М., Сливка М.В., Лендел В.Г. Дослідження галогеноциклізації 5-аліламіно-4-ароїл-3-меркапто-1,2,4-триазолів // «Львівські хімічні читання – 2013» : XIV наукова конференція, 26-29 травня 2013 р. : збірник наукових праць. – Львів, 2013. – С. У12. *(Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, усна доповідь, наукове керівництво дисертаційної роботи Фізера М.М.).*
55. Фізер М.М., Товт М.Е., Сливка М.В., Туров О.В., Лендел В.Г. Синтез конденсованих систем на основі 4-алкеніл-5-алкіламіно-1,2,4-триазол-3-тіону // XXIII Українська конференція з органічної хімії, 16-20 вересня 2013 р. : тези доповідей. – Чернівці, 2013. – С. Д42. *(Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, усна доповідь, наукове керівництво дисертаційної роботи Фізера М.М.).*
56. Фізер М.М., Девіняк О.Т., Сливка М.В., Хрипак Н.П., Коваль Г.М., Лендел В.Г. Синтез й біологічна активність похідних 5-аміно-1,2,4-триазол-3-тіону // XXIII Українська конференція з органічної хімії, 16-20 вересня 2013 р. : тези доповідей. – 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. Mariychuk R., Fizer M., **Slivka M.**, Sukharev S., Lendel V. Synthesis of 5-amino-4-benzoyl-1,2,4-triazole-3-thiones as ligands for the determination of heavy metals in environment // «Global environmental changes and population health: progress and challenges» : 5th ICEEE-2014 International Conference, 19th-21st November 2014 : proceeding. – Budapest, Hungary, 2014. – P. 400. *(Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних,*

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

58. Fizer M., **Slivka M.**, Mariychuk R., Sukharev S., Fizer O., Lendel V. Application of N,S,O-active heterocyclic ligands for improving instrumental techniques of heavy metal determination in environment // 6th ICEEE-2015 International Joint Conference on Environmental and Light Industry Technologies, 19th-20th November 2015 : abstracts. – 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. **Slivka M.**, Sukharev S., Fizer M., Mariychuk R., Lendel V. The using SH,NH-active 1,2,4-triazoles as ligands for instrumental detection of heavy metals in environment // «New Trends in Ecological and Biological Research» : International Scientific Conference, 9th–11th September 2015 : book of abstracts. – 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. Fizer M., Mariychuk R., Fizer O., **Slivka M.**, Lendel V. Spectroscopic determination of Bismuth with bistioureas as chelating agent // «New Trends in Ecological and Biological Research» : International Scientific Conference, 9th–11th September 2015 : book of abstracts. – 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. **Slivka M. V.**, Korol N. I., Rusin I. F., Khripak N. P., Lendel V. G. Regioselective electrophilic heterocyclization of 3-alkenylthio-1,2,4-triazole // «Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles» : CNCH-2015 VII International Conference, 9-13 November 2015 : book of abstracts. – 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. Fizer M. M., **Slivka M. V.**, Baumer V. M., Lendel V. G. Specificity of Alkylation of 5-R-Amino-4-aryl-1,2,4-triazole-3-thione // «Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles» : CNCH-2015 VII International Conference, 9-13 November 2015 : book of abstracts. – 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., **Сливка М.**, Лендел В. Дослідження селективності бромовання алкенільних тіоетерів 3-меркапто-1,2,4-триазолу напівемпіричним квантово-хімічним методом // «Львівські хімічні читання – 2015» : Наукова конференція, 24-27 травня 2015 р. : 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. **Slivka M.**, Korol N., Fizer M., Pant'о V., Krivov'iaz A., Devinyak O., Lendel V., Mariychuk R. New approaches in creation of 1,2,4-triazole-containing bio-active compounds for environmental technologies // «Global environmental changes and environmental health: Environmental and economic impact on sustainable development» : International Conference, 17-

19 November 2016 : conference proceedings. – 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., Сливка М.В., Лендел В.Г. Синтез конденсованих 1,2,4-триазолів електрофільною гетероциклізацією // XXIV Українська конференція з органічної хімії, 19-23 вересня 2016 р. : тези доповідей. – 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. Король Н.І., Фізер М.М., Сливка М.В., Баумер В.М., Лендел В.Г. Синтез селено-, телуровмісних молекулярних комплексів на основі симетричних триазолів // XXIV Українська конференція з органічної хімії, 19-23 вересня 2016 р. : тези доповідей. – 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., Сливка М.В., Лендел В.Г. Солі тiazоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолію: Методи одержання та властивості // «Домбровські хімічні читання - 2017» : 7 Українська конференція, 12-16 вересня 2017 р. : тези доповідей. – 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., **Сливка М.В.**, Лендел В.Г. Регіо- та стереоселективність процесу електрофільної гетероциклізації 3-пропаргіл-1,2,4-триазол-3-тіону // «Львівські хімічні читання – 2017» : XVI наукова конференція, 28-31 травня 2017 р. : тези доповідей. – 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. Король Н., Фізер М., **Сливка М.**, Лендел В. Дослідження галогенування 3-(1-бутеніл)тіоетерів симетричних триазолів // XIII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії, 2-4 травня 2018 р. : 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. Фізер М., **Сливка М.**, Баумер В., Марійчук Р., Лендел В. Протонування 5-аміно-3-меркапто-1,2,4-триазолу // XIII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії, 2-4 травня 2018 р. : збірка праць. – Харків, 2018. – С. 10. *(Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, усна доповідь).*
71. Holovko-Kamoshenkova O.M., **Slivka M.V.**, Baumer V.M., Boiko V.M., Lendel V.G. A New approach for production of 5-trifluoromethyl-1,2,4-triazol-3-thiones and their fused derivatives // «Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles» : 8th International Conference CNCH-2018 in Memoriam of Prof. Valeriy Orlov, 12-16 November 2018 : book of abstracts. – Kharkiv, 2018. – P. 141. *(Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, написання тез, стендова доповідь).*

72. **Slivka M.V.**, Fizer M.M., Korol N.I., Baumer V.M., Onysko M.Yu., Lendel V.G. Production of condensed triazoles via electrophilic heterocyclization // «Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles» : 8th International Conference CNCH-2018 in Memoriam of Prof. Valeriy Orlov, 12-16 November 2018 : book of abstracts. – Kharkiv, 2018. – P. 66. *(Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, написання тез, усна доповідь).*
73. Korol N., **Slivka M.**, Pantyo V., Lendel V. Microbiological evolution of new tellurium-containing compounds based on 1,2,4-triazole moiety // 5th International Scientific Conference on Biotechnology and Metals, 11-12 October 2018 : conference proceedings. – Kosice, Slovakia, 2018. – P. 44-48. *(Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів дослідження, інтерпретація спектральних даних, загальне редагування наукової праці, стендова доповідь, наукове керівництво дисертаційної роботи Король Н.І.).*
74. Король Н., **Сливка М.**, Фізер М., Хрипак Н., Баумер В., Лендел В. Регіоселективний синтез триазоло[5,1-*b*][1,3]тіазинієвих солей та їх структурне дослідження // «Львівські хімічні читання – 2019» : XVII наукова конференція, 2-5 червня 2019 р. : збірник наукових праць. – Львів, 2019. – С. О10. *(Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, стендова доповідь, наукове керівництво дисертаційної роботи Король Н.І.).*
75. Фізер М., Григорка Г., **Сливка М.**, Баумер В., Лендел В. Протон-індукована циклізація металільних тіоетерів 1,2,4-триазолу // «Львівські хімічні читання – 2019» : XVII наукова конференція, 2-5 червня 2019 р. : збірник наукових праць. – Львів, 2019. – С. У30. *(Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового*

дослідження, інтерпретація спектральних даних, усна доповідь).

76. **Сливка М.В.**, Фізер М.М., Король Н.І., Лендел В.Г. Синтетичний дизайн функціональних і конденсованих 1,2,4-триазолів // XXV Українська конференція з органічної та біоорганічної хімії, 16-20 вересня 2019 р. : тези доповідей. – 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., **Сливка М.В.**, Лендел В.Г. Хімічні властивості конденсованих солей тіазолотриазолу // XXV Українська конференція з органічної та біоорганічної хімії, 16-20 вересня 2019 р. : тези доповідей. – 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. Fizer M.M., **Slivka M.V.**, Mariychuk R.T., Fizer O.I., Korol N.I., Kryvoviaz A.O., Lendel V.G. Theoretical estimation of toxicity of new condensed heterocyclic cationic surfactants // International Council on Technologies of Environmental Protection, 23-25 October 2019 : conference proceedings : – 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. – № а 200807450 ; заявл. 30.05.08; опубл. 11.01.10, Бюл. № 1. – 8 с. (*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 201204304 ; заявл. 06.04.12 ; опубл. 10.02.15, Бюл. № 3. – 6 с. *(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-тіолу як бактерицидів та фунгіцидів / Король Н.І., Пантьо В.В., Сливка М.В., Кривов'яз А.О., Коваль Г.М., Лендел В.Г. – № а 201606297 ; заявл. 25.11.16 ; опубл. 12.06.17, Бюл. № 11. – 6 с. *(Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в написанні патенту, наукове керівництво дисертаційної роботи Король Н.І.).*

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень	5
ВСТУП	7
РОЗДІЛ 1. Електрофільна внутрішньомолекулярна гетероциклізація – потужний універсальний інструмент для синтезу гетероциклів (огляд наукової літератури)	16
1.1. Синтез моноядерних гетероциклів та їх бензологів методом ЕВЦ	17
1.2. Синтез конденсованих гетероциклів методом ЕВЦ	23
1.2.1. Електрофільна циклізація на атом Нітрогену як нуклеофільний центр	23
1.2.2. Електрофільна циклізація на атом халькогену як нуклеофільний центр	37
1.3. Механістичні уявлення процесу ЕВЦ	44
Висновки до розділу 1	45
РОЗДІЛ 2. Синтез, хімічні, фізичні та біологічні властивості конденсованих похідних 1,2,4-триазолу (огляд наукової літератури)	46
2.1 Синтез та хімічні властивості конденсованих [тіаза-гетеріл]-1,2,4-триазолів	46
2.1.1. Тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазоли	47
2.1.2. [1,2,4]Триазоло[5,1-b][1,3]тіазини	52
2.1.3. Тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазоли	55
2.1.4. [1,2,4]Триазоло[3,4-b][1,3]тіазини	57
2.1.5. [1,2,4]Триазолотіоазепіни	59
2.1.6. Хімічні властивості конденсованих [тіаза-гетеріл]-1,2,4-триазолів	61
2.2. Синтез та хімічні властивості конденсованих [діаза-гетеріл]-1,2,4-триазолтіонів	64

2.2.1. Синтез [1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідинів	64
2.2.2. Синтез імідазо[1,2-б][1,2,4]триазолів	68
2.2.3. Синтез імідазо[2,1-с][1,2,4]триазолів	72
Висновки до розділу 2	74
РОЗДІЛ 3. ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ. Одержання, хімічні та фізико-хімічні властивості конденсованих похідних 1,2,4-триазол-3-тіону	75
3.1. Синтез та властивості функціональних похідних 1,2,4-триазолу	75
3.2. Реакції ЕВЦ ненасичених тіоестерів 3-меркапто-1,2,4-триазолів при дії галогенів	86
3.2.1. ЕВЦ пропенілових тіоестерів	86
3.2.2. ЕВЦ кротонілових, 3-метил-2-бутенільних й цинамілових тіоестерів	99
3.2.3. ЕВЦ металілових тіоестерів	115
3.2.4. ЕВЦ 3-бутен-1-ільних тіоестерів	121
3.2.5. ЕВЦ пропаргілових тіоестерів	125
3.3. Реакції ЕВЦ ненасичених похідних 5-аміно-1,2,4-триазол-3-тіонів	132
3.3.1. ЕВЦ 4-алкеніл-5-аміно-1,2,4-триазол-3-тіонів	132
3.3.2. ЕВЦ 5-алкеніламіно-1,2,4-триазол-3-тіонів	143
3.4. Дослідження впливу природи електрофільного реагенту на регіонаправленість реакцій ЕВЦ	157
3.5. Особливості спектральних параметрів продуктів ЕВЦ 3-алкенітіо-1,2,4-триазолів	180
3.6. Хімічні властивості конденсованих триазолієвих солей	184
3.7. Перспективи практичного використання функціональних та конденсованих похідних 1,2,4-триазол-3-тіону	215
3.7.1. Синтез основ Шиффа, щої містять фрагмент 1,2,4-триазол-	215

3-тіону та їх протитуберкульозна активність	
3.7.2. Бактерицидна й фунгіцидна активність синтезованих функціональних та конденсованих похідних 1,2,4-триазол-3-тіону	218
3.7.3. Комплексоутворення бензоїлбістіосечовини 61 з йонами Zn^{2+} , Ni^{2+} та Cu^{2+}	220
Висновки до розділу 3	224
РОЗДІЛ 4. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	225
Висновки до розділу 4	301
ВИСНОВКИ	302
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	306
ДОДАТКИ	378
А. СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ	378

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ЕВЦ	Електрофільна внутрішньомолекулярна циклізація
MW, MWI	Мікрохвильове опромінення
ЯЕО	Гомоядерний ефект Оверхаузера
DMCO	Диметилсульфоксид
DMSO-d6	Дейтерований диметилсульфоксид
DMFA (DMA)	Диметилформамід
AcOH	Оцтова кислота
THF	Тетрагідрофуран
ПФК	Поліфосфатна кислота
м.ч.	Мільйонні частки
Δ	Хімічний зсув
HMBC	Гетероядерна кореляція на 2-4 зв'язки
HMQC	Гетероядерна кореляція через один зв'язок
Спектр ЯМР ¹³ C	Спектр ядерного магнітного резонансу на ¹³ C ядрах
Спектр ЯМР ¹ H	Спектр ядерного магнітного резонансу на ¹ H ядрах
Tтопл	Температура топлення
Tкип	Температура кипіння
ВЗМО	Вища заповнена молекулярна орбіталь
ННМО	Нижча незаповнена молекулярна орбіталь
ТФМО	Теорія фронтальних молекулярних орбіталей
ФМО	Фронтальні молекулярні орбіталі
ΔG	Вільна енергія Гіббса
РСД	Рентгеноструктурні дослідження
ІЧ спектр	Інфрачервоний спектр

Hal	Галоген
R	Радикал
Ac	Ацетил
Ph	Феніл
Ar	Арил
Ht	Гетерил
Pu	Піридил, піридин
Bn	Бензил
Allyl	Аліл
Methallyl	Металіл
Bu	Бутил
t-Bu	<i>трет</i> -Бутил
Pr	Пропіл
i-Pr	<i>ізо</i> -Пропіл
Et	Етил
Me	Метил

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. 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 анелювання 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 анелювання 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 анелювання 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.

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 анелюваного частково насиченого тіазолінієвого циклу у солях тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазолію при взаємодії останніх з нуклеофільними реагентами; 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 тiazоло[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 триазолілдитіонові кислоти та триазолілвмісні аміни, які є перспективними біологічно активними сполуками та аналітичними реагентами.

Розроблено низку зручних способів введення селентригалогенідного й телуртригалогенідного фрагмента до складу тiazоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолів й тiazоло[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+} , Bi^{3+} . Вперше досліджено біологічні властивості селено- й телуровмісних тiazоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолів й тiazоло[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, тiazоло[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+} , V^{3+} карбонілзаміщеними бістіосечовинами, відповідними 5-алкеніламіно-4-карбонілзаміщеними-1,2,4-триазол-3-тіонами та їх конденсованими похідними. Розроблено інструментальні методики визначення важких металів у природних об'єктах за допомогою триазолідитіонових 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. за 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 тіоестерів 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. Сухарєвим (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. Р.Т. Марійчуком (Assoc. Prof. R.T. Mariychuk), Прешівський університет, м. Прешів, Словаччина (реєстрація й обговорення ІЧ спектрів та хромато-мас спектрів).

Апробація результатів дисертації. Основні результати 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 р.), на міжнародному симпозиумі Magyar Spektrokemiai Vandorgyules 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.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота проводилась у межах стипендіальної програми для обдарованої молоді кабінету міністрів України (2005-2006 р.) 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) /2003-2005/, ДБ635 «Дослідження методів одержання, вивчення властивостей конденсованих та функціональних похідних тієно[2,3-*d*]піримідину, 1,2,4-

триазолу та хіноліну» (ДР-0105U009100) /2006-2008/, ДБ734 «Дослідження синтетичного дизайну та вивчення властивостей конденсованих похідних (піразоло-)тієно[2,3-*d*]піримідину, 1,2,4-триазолу та хіноліну» (ДР-0109U000899) /2009-2010/, 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 анельованих похідних» (ДР-0111U001660) /2011-2012/, ДБ826П «Конденсовані й функціональні похідні піримідину, хіноліну й 1,2,4-триазолу: синтез й дослідження хімічних, фізичних, біологічних властивостей» (ДР 0113U002360) /2013-2014/, 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 2015р., ДБ865П «Нові підходи цілеспрямованого синтезу біологічно активних сполук» (ДР 0116U004789) / 2016-2017/.

РОЗДІЛ 1

ЕЛЕКТРОФІЛЬНА ВНУТРІШНЬОМОЛЕКУЛЯРНА ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЯ – ПОТУЖНИЙ УНІВЕРСАЛЬНИЙ ІНСТРУМЕНТ ДЛЯ СИНТЕЗУ ГЕТЕРОЦИКЛІВ (огляд наукової літератури)

Конденсовані гетероциклічні сполуки відіграють виняткову роль в органічній, фармацевтичній і медичній хімії завдяки своїй біологічній активності. Ось чому, інтерес до простих синтетичних підходів щодо цих сполук був завжди високим, що обумовлює велику кількість оглядових праць присвячених синтезу й використанню конденсованих гетероциклічних сполук в престижних наукових виданнях [1-30]. Ці методи розглядаються авторами як загальні підходи конструювання конденсованих гетероциклічних сполук. Серед великої кількості синтетичних технологій електрофільна внутрішньомолекулярна циклізація позиціонується як ефективний й простий засіб створення різних типів гетероциклічних систем.

Методологія ЕВЦ здатна продукувати різноманітні за природою циклічні сполуки, що містять залишок електрофільного реагенту, який є придатним для подальших перетворень і може зумовлювати біологічну активність. Ці реакції є відомими з 1904 року, коли Bougault описав перший випадок йодолактонізації [31] і з того часу різноманітні наукові колективи [32-53] систематично аналізували в оглядах накопичені експериментальні дані.

Так, основну стратегію перебігу процесу ЕВЦ виклали в своїх працях академік Шилов та професор Станінець в 1971 році в ґрунтовному огляді [32]; пізніше Baldwin [33, 34] визначив ряд положень, які описують здатність ненасичених сполук залежно від реакційної активності їх

нуклеофільних центрів вступати в процес ЕВЦ. Harding в своїй праці [38] дав визначення електрофільній циклізації як реакції карбон-карбонових π -зв'язків, в яких активація відбувається під дією електрофільного реагенту, що результується в приєднанні по внутрішньому нуклеофільному центрі /гетероатома/ з наступним замиканням циклу.

Нещодавні дослідження Lagock дали змогу визначати відносну реакційну здатність нуклеофільних центрів в ненасичених субстратах в реакціях ЕВЦ [45, 46] і пізніше, в 2011 Zeni [48] ґрунтовно розглянув і описав накопичені експериментальні дані по електрофільній циклізації алкінів, що містять додатковий нуклеофільний центр /гетероатом/. І що показово – цей огляд здобув більше 500 цитувань, що свідчить про надзвичайну актуальність методології ЕВЦ у створенні гетероциклів.

В першому розділі будуть розглянуті накопичені експериментальні дані по електрофільній циклізації, в яких, окрім синтезу гетероциклів, буде проаналізовано фактори впливу на процес циклізації та обговорено відомі механізми перебігу ЕВЦ. Враховуючи той факт, що синтез гетероциклів методом ЕВЦ з використанням каталізу перехідними металами [46, 54-58] та під дією селен(телур)- вмісних електрофільних реагентів [59-62] не входить до тематики дисертаційного дослідження з одного боку, а з іншого є достатньо повно описаний та обговорений в недавніх оглядах – в даному розділі ці реакції не обговорюватимуться.

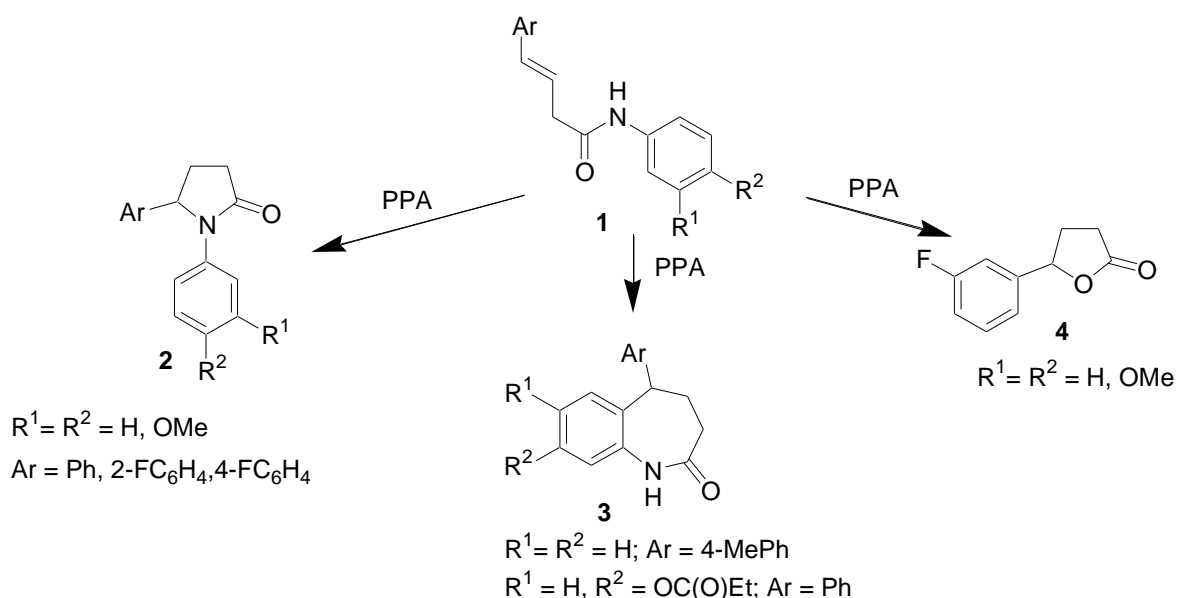
1.1. Синтез моноядерних гетероциклів та їх бензологів методом ЕВЦ

Слід відзначити, що синтези моноциклічних гетероциклів здебільшого описаних для ЕВЦ алкінів і до 2011 року достатньо повно продискутовані в праці Zeni [48], після якої в літературі зустрічаються лише епізодичні праці експериментального характеру [63-67].

Щодо ЕВЦ алкенільних похідних, то за останні 20 років в літературі відсутніми є загальні оглядові праці і в основному зустрічаються лише експериментальні дослідження.

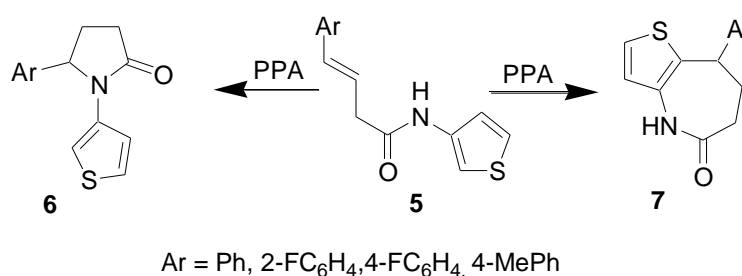
Так, авторами [68-70] відмічено, що при дії поліфосфатної кислоти при нагріванні на аніліди стирилоцтової кислоти відбувається ЕВЦ з утворенням 1,5-діарилпіролідин-2-онів **2**, 5-арил-1,3,4,5-тетрагідро-бензазепін-2-онів **3** та 5-(3-флуорофеніл)-дигідрофуран-2-онів **4**, залежно від природи ароматичних замісників в амідному і стиреновому фрагменті вихідного субстрату **1** (схема 1.1).

Схема 1.1



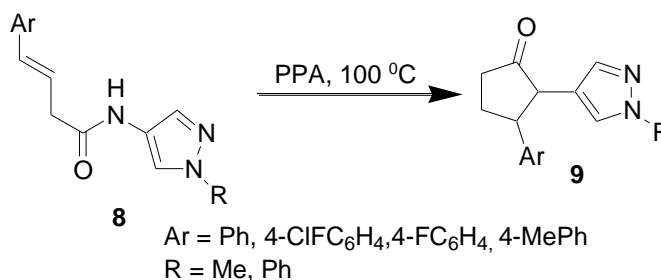
Заміна ароматичного амідного замісника на тіофеновий в аналогічних реакціях протонування амідів стирилоцтової кислоти **5** приводить до зниження селективності циклізації з домінуючим утворенням похідних піролу **6** та тіеноазепіну **7** (схема 1.2) [71].

Схема 1.2



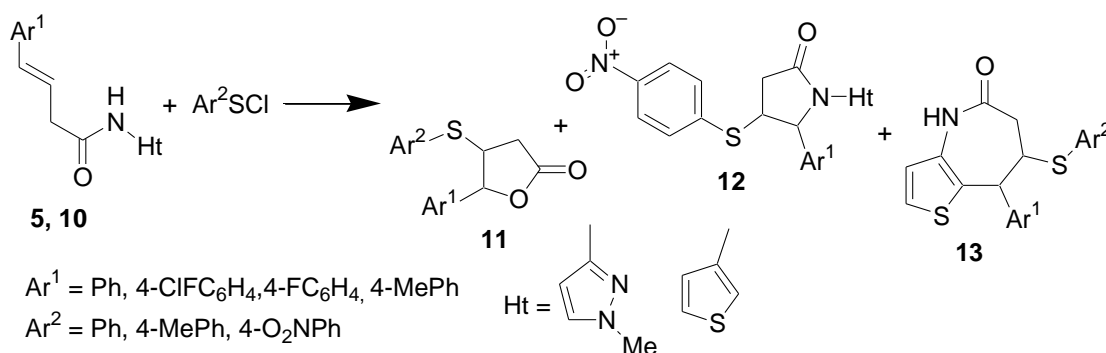
В той же час, введення піразольного замісника біля амідного нітрогена в амідах стиреноцтових кислот **8** дає регіоселективне утворення піразолілпіролів **9** (схема 1.3) [72].

Схема 1.3



Слід відзначити, що при електрофільній гетероциклізації амідів **5** та ізомерних піразоліламідів стиреноцтової кислоти **10** під дією арилсульфеніл хлоридів регіоселективність процесу сильно залежить як від характеру замісника стиренового фрагменту, так і від природи ароматичного замісника в електрофільному реагенті (схема 1.4) [71, 73]: фенільний й п-нітрофенільний замісник спричинює утворення переважно похідних фурану **11** (після гідролізу гетерілімінного фрагмента) та піролу **12**, натомість використання донорного толільного замісника приводить до анелювання азепінового циклу **13**.

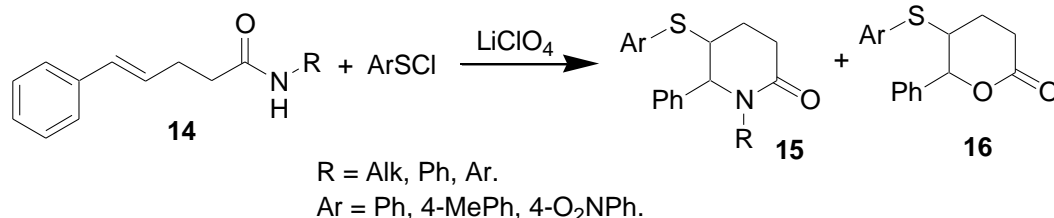
Схема 1.4



Цією ж групою авторів було проведено ЕВЦ амідів стиренпропіонової кислоти **14** при дії арилсульфеніл хлоридів (схема 1.5) [74, 75] і відмічено переважне утворення похідних піперидину **15** з

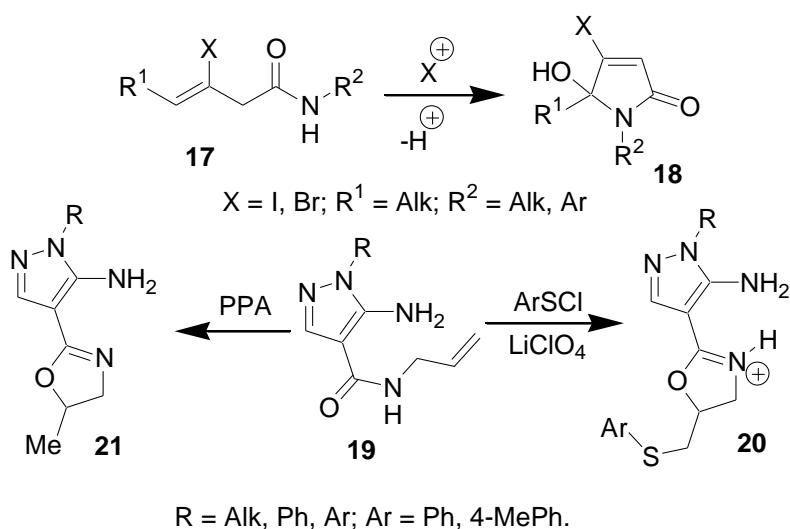
мінорною домішкою O-аналогів – похідних пірану **16** у співвідношенні: **15** : **16** = 5 : 1.

Схема 1.5



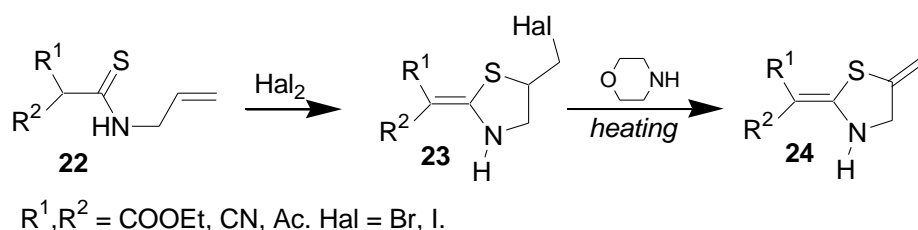
Аналогічні перетворення було здійснено з амідами заміщених алілоцтової кислоти **17** (схема 1.6). При використанні галогенів в якості електрофільних реагентів регіоселективно утворювались похідні піролідону **18** [76]; тоді як при локалізації алільного замісника (сполука **19**) в амідному фрагменті в результаті ЕВЦ селективно утворюється оксазольний цикл - сполуки **20, 21** [77].

Схема 1.6



Аналогічно N-аліліоаміди **22** реагують з галогенами з утворенням похідних 2-іліден-5-галометилтіазололідинів **23** (схема 1.7) [78].

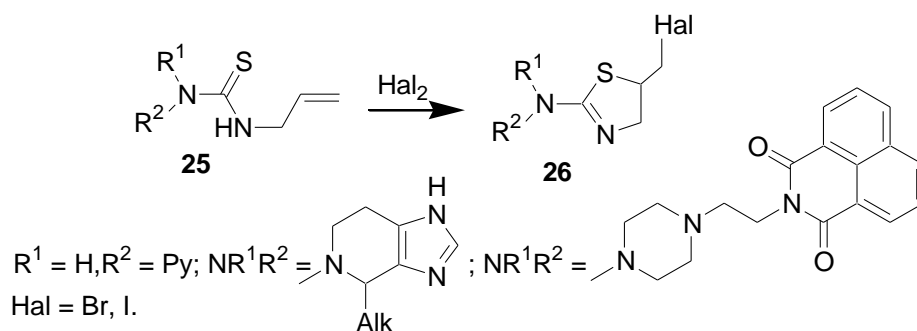
Схема 1.7



Обробка тiazолу **23** надлишком морфоліну при 70 °С приводила до елімінування гідрогеногалогеніду з утворенням екзоциклічного подвійного зв'язку в продуктах **24** (схема 1.7) [78].

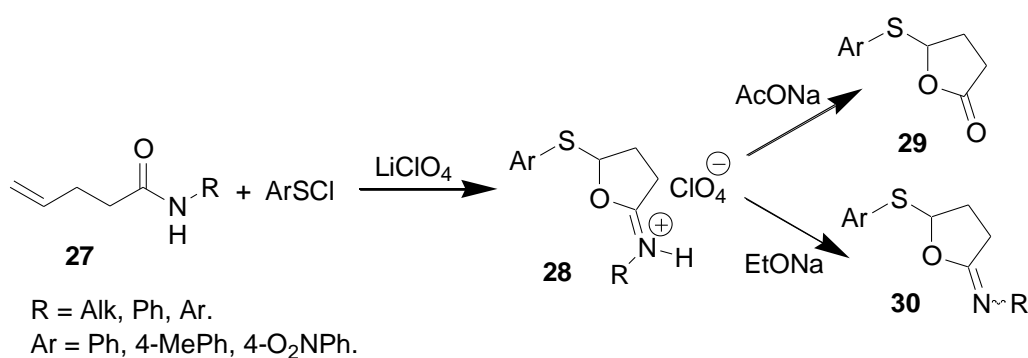
Аналогічні галогеновмісні тiazоли **26** було отримано в результаті ЕВЦ похідних тіосечовини **25** при дії галогенів (схема 1.8) [79-81].

Схема 1.8



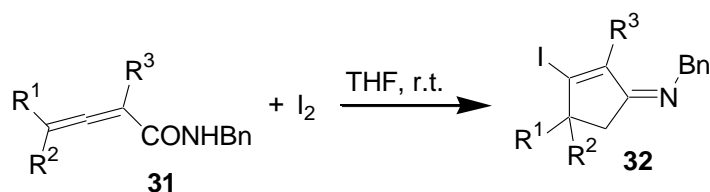
N-Заміщені аміді алілоцтової кислоти **27** можуть реагувати з арилсульфенілхлоридами з утворенням іміно-похідних фурану **28**, які здатні до функціоналізації при обробці реагентами лужної природи з утворенням сполук **29, 30** (схема 1.9) [82].

Схема 1.9



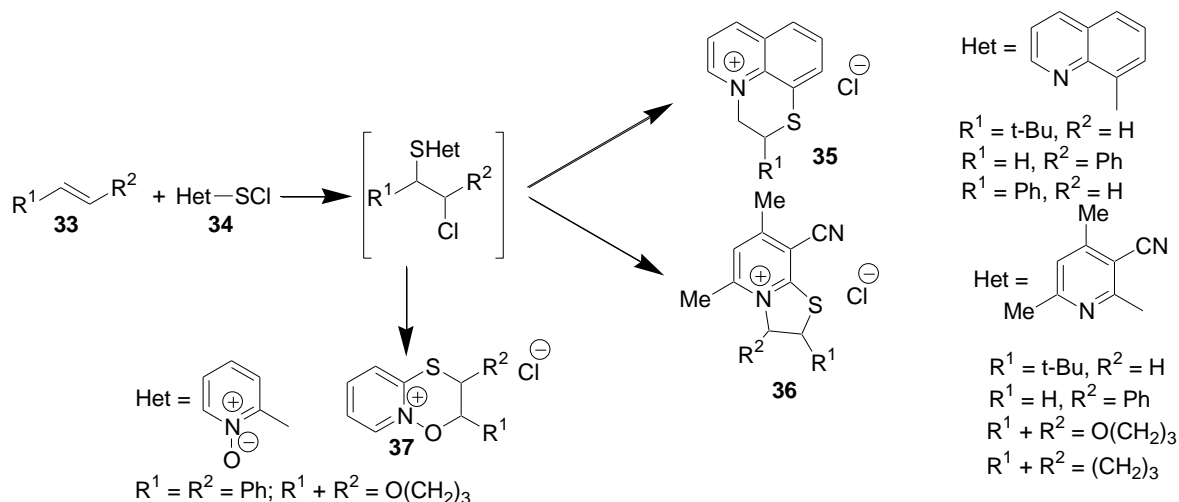
ЕВЦ алленів **31** при дії двохкратного надлишку йоду в тетрагідрофурані при кімнатній температурі приводить до утворення функціоналізованих фуранів **32** (схема 1.10) [83].

Схема 1.10



Продукти електрофільної гетероциклізації **35-37** за рахунок закривання циклу на атом нітрогену чи оксигену в піридилсульфенілхлоридах **34** спостерігались при дії на них заміщених олефінів **33** (схема 1.11) [84-87].

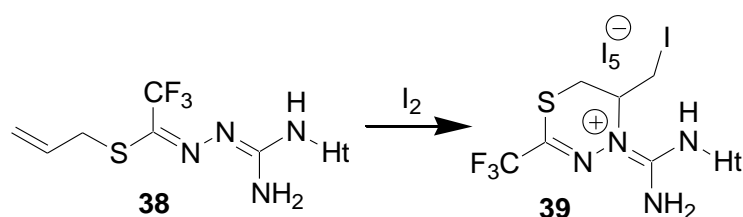
Схема 1.11



Слід відзначити, що при використанні в якості вихідних алкенів ненасичені похідні гетероциклів, цей метод дозволяє отримувати конденсовані гетероцикли (схема 1.11) [85, 88].

Синтез функціональнозаміщених тіадіазинів **39** було описано авторами (схема 1.12) [89] за допомогою ЕВЦ 5-алілтїозаміщених похідних 1,3,4-триаза-2,4-гексадієну **38** при дії надлишку йоду.

Схема 1.12



1.2. Синтез конденсованих гетероциклів методом ЕВЦ

Можливість утворення конденсованих гетероциклічних систем за допомогою ЕВЦ була вперше описана Хрипаком Степаном Михайловичем в 1973 році, який досліджував галогенування N-алілзаміщених 2-тіо-тієно[2,3-d]піримідин-4-онів та їх лінійних тіоуреїдних аналогів [90-93], а потім успішно використав цей метод для синтезу інших конденсованих гетероциклічних систем [94-113]. Пізніше, Геваза та співробітники зробили спробу підсумувати експериментальні дані по використанню ЕВЦ в синтезі гетероциклів, де значну частину матеріалу було присвячено методам добування саме конденсованих гетероциклічних систем [40, 52, 53]. З огляду на це, в даному розділі будуть проаналізовані джерела по синтезу конденсованих гетеро-циклічних систем методом ЕВЦ, які не охоплені оглядовими працями [40, 52, 53].

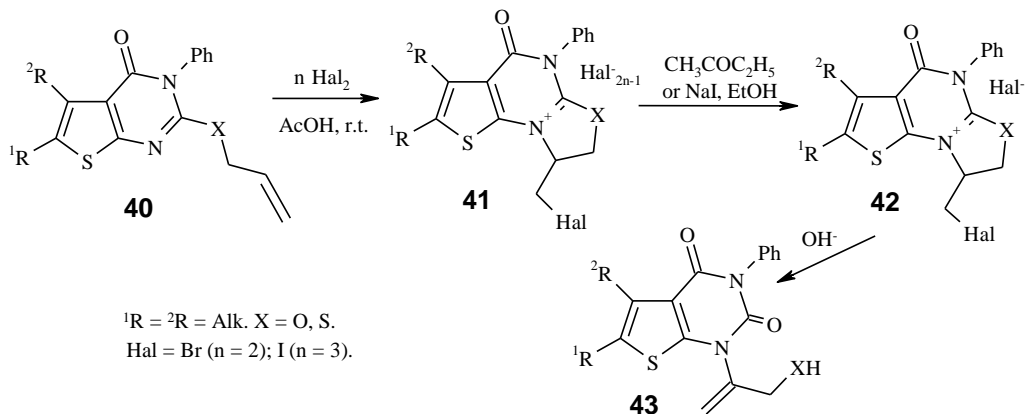
1.2.1. Електрофільна циклізація на атом Нітрогену як нуклеофільний центр.

Аза-гетероцикли є добре відомими завдяки своїй винятковій ролі для живих організмів та своїй відмінній біологічній активності. Електрофільна циклізація на атом Нітрогену як нуклеофільний центр приводить до утворення нітрогеновмісних конденсованих гетероциклів. В цій реакції нітрогеновмісний гетероцикл, що містить ненасичений замісник, взаємодіє з електрофільним реагентом і, через замикання додаткового циклу на N-нуклеофільний центр, утворює цільовий конденсований гетероцикл. Для цих цілей ненасичені похідні аза-гетероциклів є дуже зручними стартовими об'єктами.

Ще в 1989 році Хрипак і співробітники [103, 104] повідомили про одержання трициклічної 1,3-тіазоло[3,2-a]тієно[3,2-e]піримідинієвих солей **41** галоциклізацією алілових тіоестерів 3-феніл-тієно[2,3-d]піримідинів **40** (схема 1.13). Незалежно від природи вихідного тіоестеру **40** і галогенів,

високі виходи цільових солей **41** були досягнуті при використанні 2-3 кратного надлишку галогену в оцтовій кислоті при кімнатній температурі.

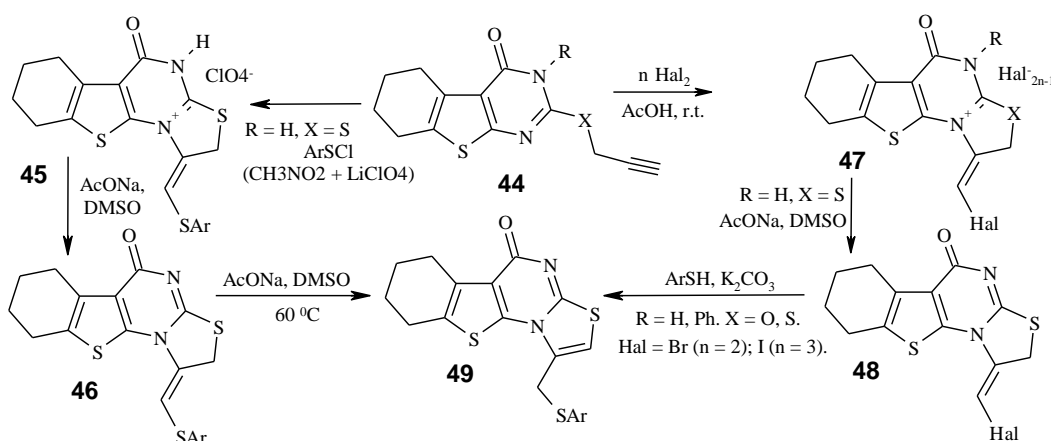
Схема 1.13



Пізніше, наші дослідження показали що дана методика прекрасно працює і на O-аналогах – при схожих умовах ми синтезували з високою регіоселективністю солі оксазоліно-тієнопіримідину **41** [114] (схема 1.13), використавши як стартові реагенти бром та аліловий етер тієнопіримідину **40**, оптимальні умови селективного одержання якого нами було описано в роботі [115]. Було також вивчено хімічні перетворення конденсованих солей **41** (схема 1.13) – обмін аніону [104, 114], дія O-нуклеофілів [116, 117] та біологічна активність [117].

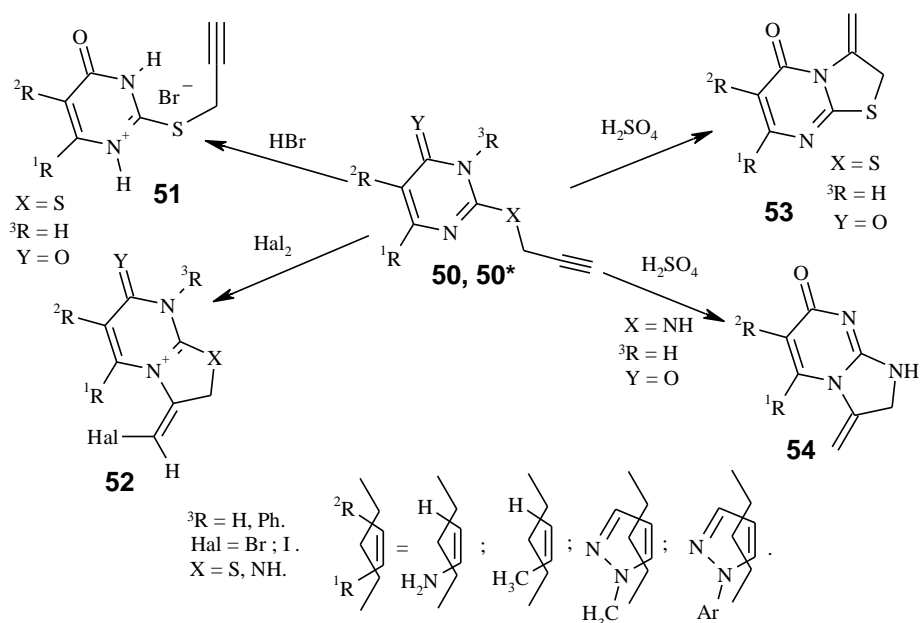
Додавання до пропаргілового (тіо)етеру **44** галогенів за схожих умов чи арилсульфенілхлоридів в умовах «допінг добавки» (нітрометан як розчинник в присутності LiClO_4) стереоселективно й регіоселективно приводить до утворення ангулярної поліциклічної системи бензо[4,5]тієно[3,2-*e*][1,3]тіазоло(оксазоло-)[3,2-*a*]піримідин-5-ону **45**, **47** з високими виходами [118-120] (схема 1.14). Присутність/природа N^3 -замісника у вихідних тієнопіримідинах **44** не впливає на регіоселективність реакції. Хімічні перетворення солей **45**, **47** при *O,S*-ведуть до функціоналізації вихідного гетероциклу з утворенням сполук **46**, **48**, **49** [118-120] (схема 1.14).

Схема 1.14



Примітно, що галогенування 2-(пропаргілтію)-піримідинон-4-ів **50** [121, 122] та 4-іміно(оксо)-6-пропаргілтію(аміно)піразоло[3,4-d]піримідинів **50*** [123-125] результує аналогічні конденсовані ангулярні гетероциклічні системи **52**, але з домінуючим формуванням Z-ізомеру (схема 1.15), на відміну від тієнопіримідинових аналогів [119].

Схема 1.15

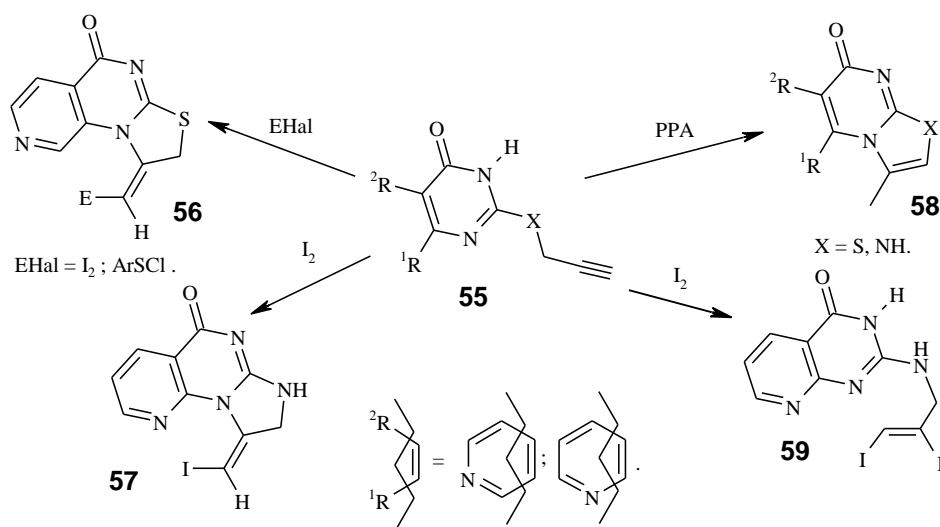


Використання сульфатної кислоти в якості електрофілу приводить до протонування основного атома 1-Нітрогену з утворенням лінійних коденсованих систем **53** з тіоетерів [124] чи ангулярних систем **54** з

амінопохідних [125], тоді як протонування HBr відбувається із збереженням потрійного зв'язку [126].

Заміна анельованого до піримідинового циклу фрагмента в аналогічних реакціях спричинює іншу селективність реакцій ЕВЦ (схема 1.16) [127-129].

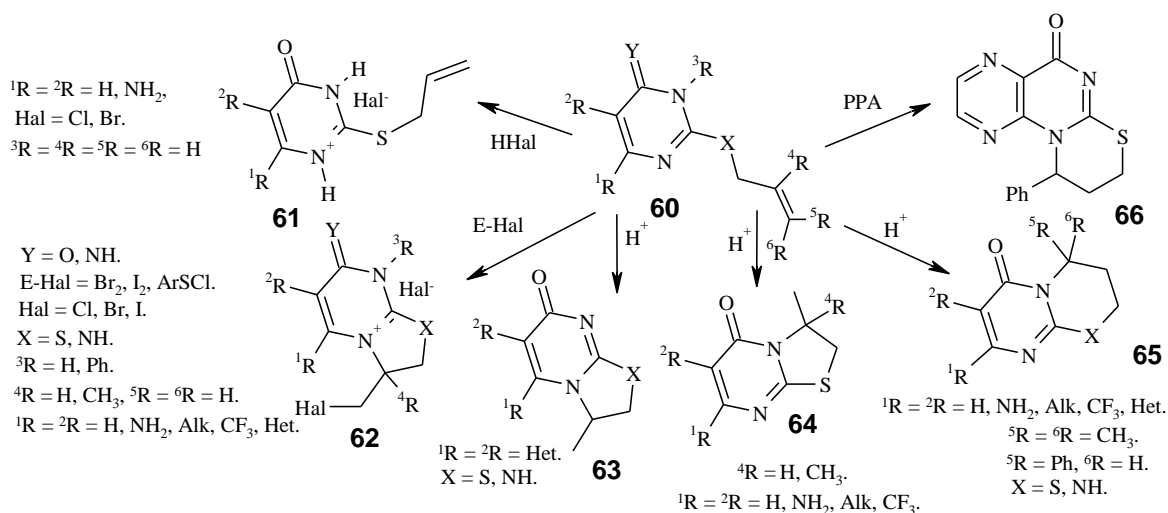
Схема 1.16



Так, дія ПФК на піридопіримідини **55** приводить до утворення ангулярних продуктів алільного перегрупування **58** (схема 1.16), в той час як йодування, залежно від природи анельованого піридинового циклу, неселективно утворює суміш 8:1 простого продукта приєднання **59** та трициклічної системи **57** у випадку піридо[2,3-*d*]піримідинонів [127] або ж до селективного анелювання 5-членного циклу – при дії електрофілів на 2-пропаргілтгіопіридо[3,4-*d*]піримідинони [128, 129].

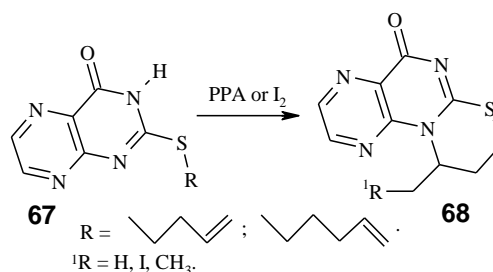
Грунтовно досліджена гетероциклізація етиленових похідних піримідинів **60** – вивчено вплив природи електрофільного реагенту, природи і положення замісника біля етиленових карбонів, різні умови проведення реакції (схема 1.17). В результаті описані методи селективного одержання конденсованих тіазоло-, імідазоло-, тіазино- й піримідино-піримідинів **62-66** [108, 119-124, 130-145].

Схема 1.17



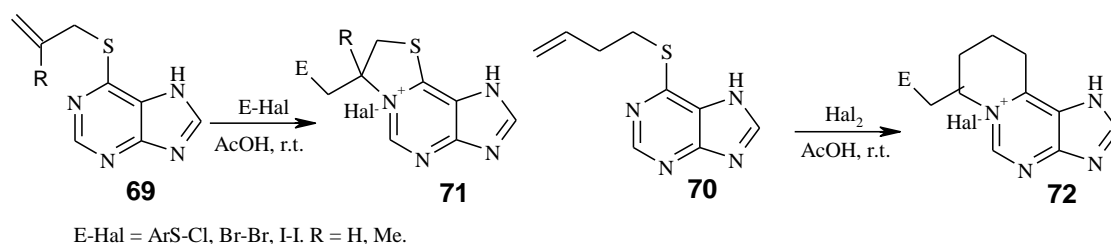
Цікаво, що 3-бутеніл й 4-бутеніл похідні піримідину **67** теж можуть зазнавати ЕВЦ під дією галогенів чи ПФК, утворюючи ангулярні конденсовані продукти **68** шляхом ателювання шестичленного циклу (схема 1.18) [130].

Схема 1.18



Аналогічні перетворення відбуваються за участю 6-алкен(-ін)ілітіопуринів **69**, **70** в реакціях ЕВЦ при дії галогенів та арилсульфенілхлоридів (схема 1.19) [146-149].

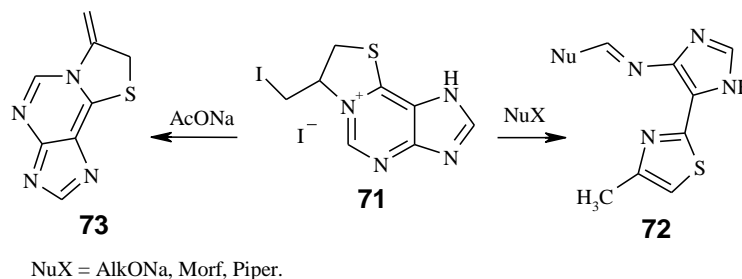
Схема 1.19



Також автори [146] дослідили хімічні властивості отриманих солей тіазоло-[2,3-*i*]пуринів **71**, які можуть реагувати з різними нуклеофілами з

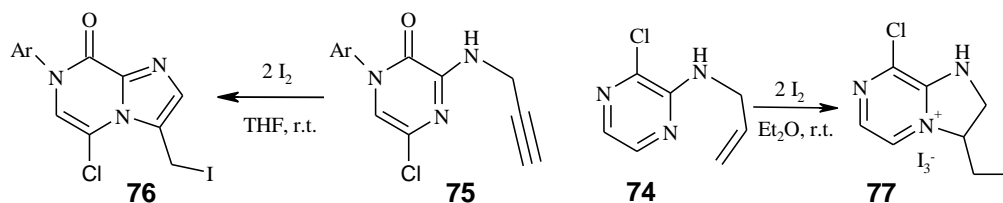
руйнуванням піримідинового фрагменту **72** чи зі збереженням останнього **73**, залежно від природи нуклеофіла (схема 1.20).

Схема 1.20



Аналогічне анелювання 5-членного циклу спостерігалось після йодуванн 2-аліламіно- та 2-пропаргіламіно-піразинів **74**, **75** в діетиловому етері чи тетрагідрофурані при кімнатній температурі і 12 годинному перемішуванні (схема 1.21) [150, 151].

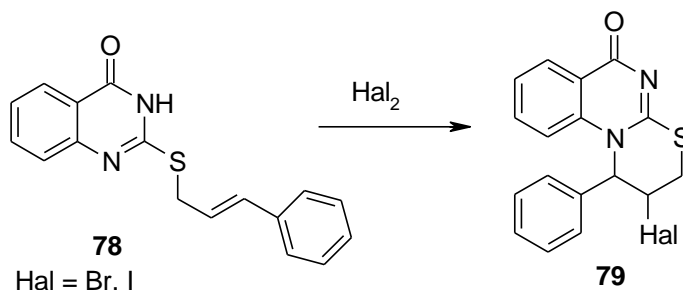
Схема 1.21



Конденсовані бензологи піримідинового й піридинового ряду теж привертають увагу, оскільки цей фрагмент часто зумовлює біологічну активність і є присутнім в багатьох біологічно активних природних сполуках [10, 24, 152-154]. Це обумовило чималу кількість наукових праць, присвячену розробці ефективних методів синтезу похідних конденсованих хіназолінів, хінолінів/ізохінолінів, а також вивченню їх властивостей [155-170] за останні 10 років. Природньо, що завдяки своїй універсальності і простоті постановки експерименту, методологія ЕВЦ знайшла достойне місце серед зусиль дослідників, що реалізувалось в багатьох опублікованих працях. Так, в 2003 році Орисик і співробітники дослідили, що цинамільні тіоетери хіназоліну **78** циклізуються галогенами з

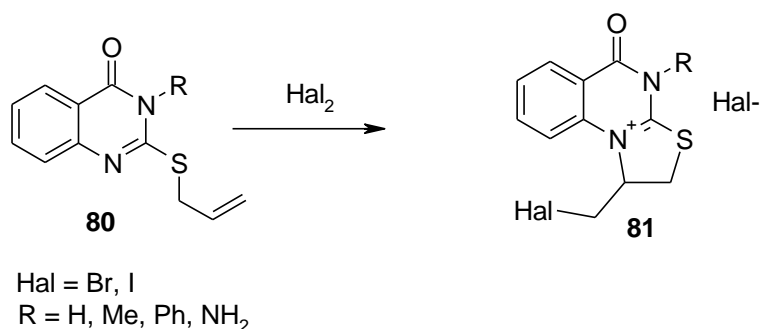
утворенням тіазінопіримідинової системи **79** ангулярної будови (схема 1.22) [171, 172].

Схема 1.22



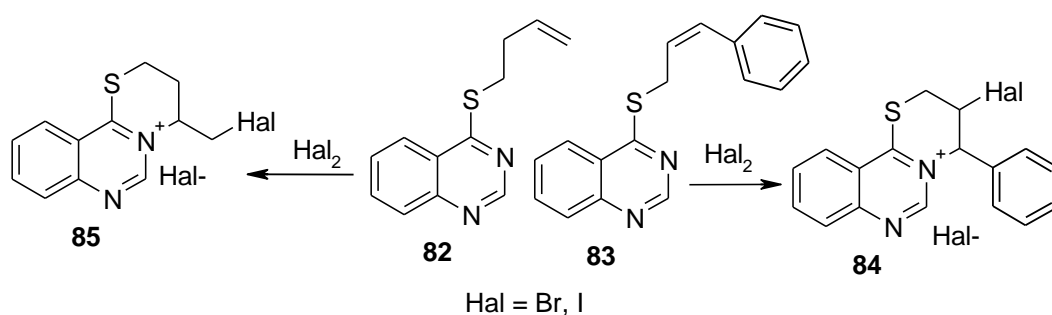
Ці ж автори [172-175] відмічають, що галогенциклізація 2-S-алільних похідних хіназолін-4-онів **80** у співвідношенні 1:1 змінює регіохімію процесу ЕВЦ по ендациклічному Нітрогену з утворенням тіазолінохіназолонів **81** (схема 1.23).

Схема 1.23



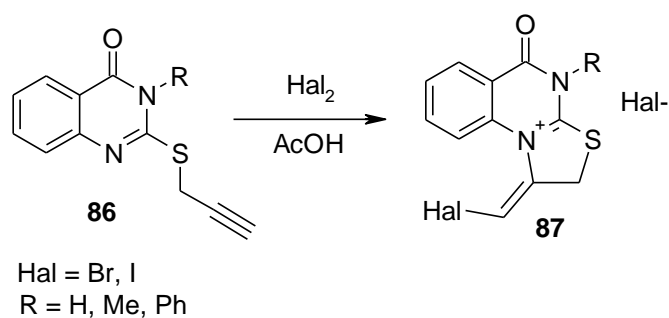
Анелювання шестичленного тіазінового циклу відмічено при галогенуванні 4-цинамільтіо- й 4-(3-бутеніл)тіо-хіназолонів **82, 83** [176] (схема 1.24).

Схема 1.24



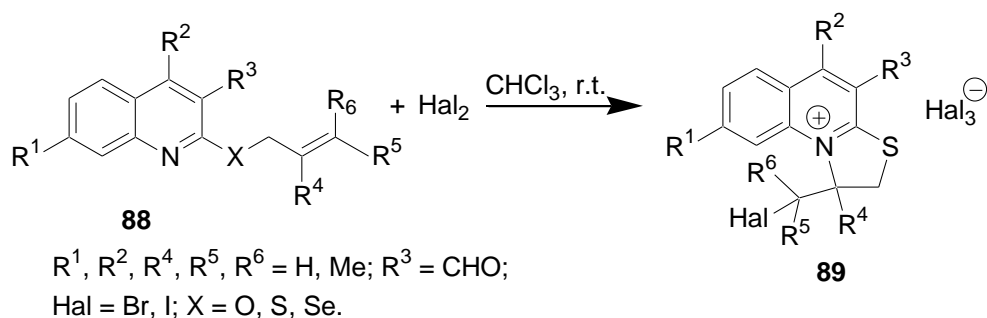
ЕВЦ пропаргільних тиоетерів хіназолону **86** при дії галогенів в середовищі оцтової кислоти проходить аналогічно алільним аналогам **80**, тобто, із залученням N(1) атома піримідинового циклу з утворенням тiazолінохіназолінів **87** (схема 1.25) [177].

Схема 1.25



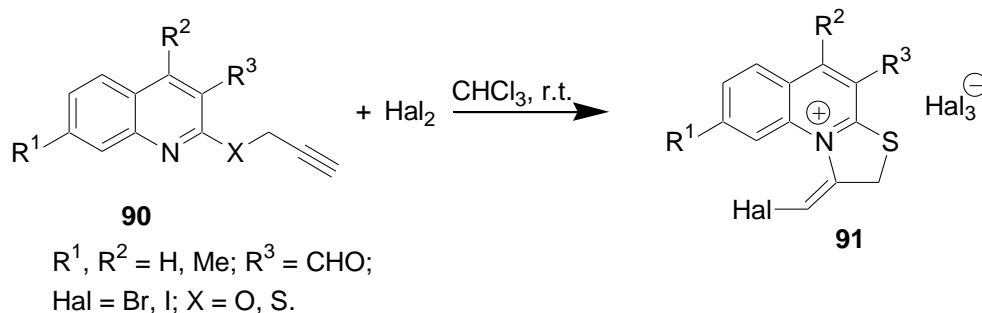
Аналогічні дослідження проводились для ненасичених похідних хінолінів. Так, галогенування 2-(аліл-/металіл- чи пренілтіо-/оксо-/селено-)хінолінів **88** приводило до регіоселективного аелювання 5-членного циклу **89** (схема 1.26) [178-193].

Схема 1.26



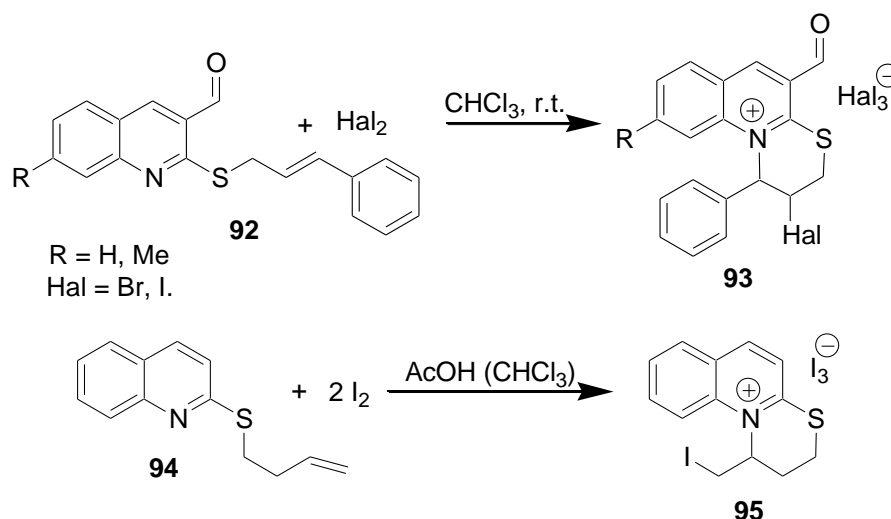
Ненасичені аналоги трициклічних тiazоло-/оксазолохінолінів **91** було отримано ЕВЦ при дії галогенів на пропаргільні (тіо-)етери похідних хіноліну **90** (схема 1.27) [181, 183, 184, 193].

Схема 1.27



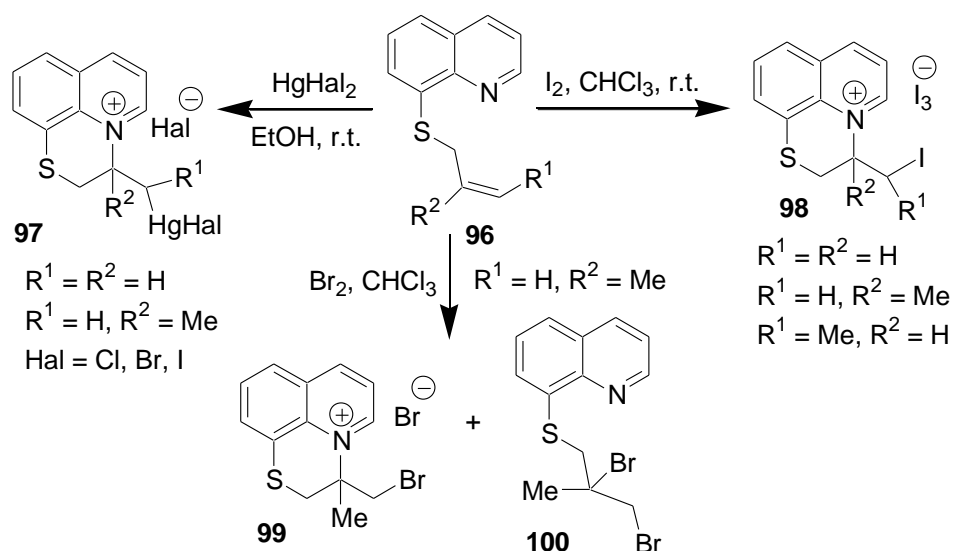
Описане також анелювання 6-членного циклу до остову хіноліну у випадку використання циннамільних похідних **92** чи 3-бутенільних тіоестерів **94** (схема 1.28) [182, 186].

Схема 1.28



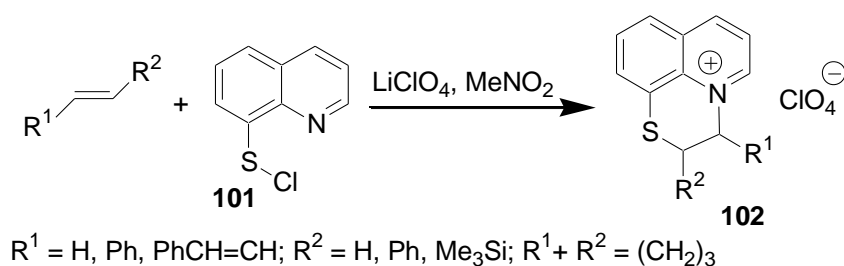
Аналогічні підходи було використано при дослідженні ЕВЦ 8-заміщених хінолінів **96**. Так, загальний підхід до одержання [1,4]тіазино[2,3,4-*ij*]хінолін-4-ієвих солей **97-99** було розроблено Кімом та співробітниками, базуючись на ЕВЦ алкенільних тіоестерів хіноліну **96** (схема 1.29) [194-196]. Цікаво відзначити, що у випадку бромовання процес ЕВЦ не є селективним – разом з очікуваним продуктом циклізації **99** утворюється продукт бромовання кратного зв'язку **100** [196].

Схема 1.29



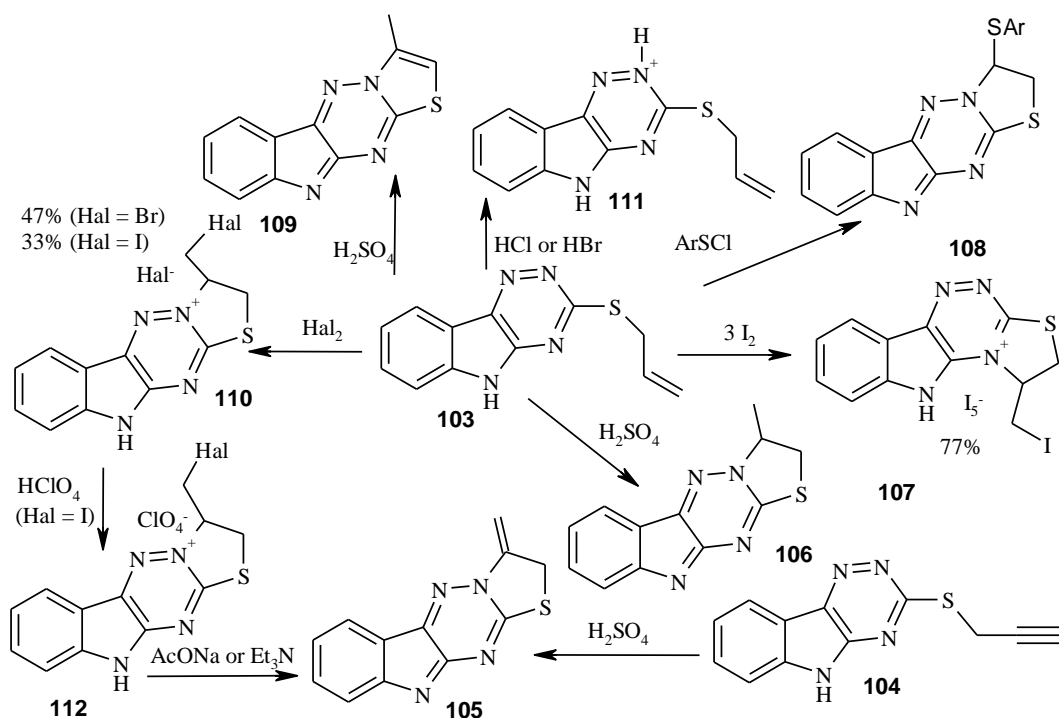
Взаємодія 8-хінолініл сульфеніл хлориду **101** з кратним карбоновим зв'язком в присутності $LiClO_4$ також приводить до формування продуктів полярного циклоприєднання сульфуровмісного електрофілу з наступним замиканням циклу на атом Нітрогену гетероциклічного фрагмента з утворенням конденсованих похідних 2,3-дигідро-[1,4]тіазино[2,3,4-*ij*]хінолін-4-ієвих солей **102**. (схема 1.30) [197].

Схема 1.30



Також багато уваги останнім часом приділяється синтезу конденсованих триазинів. Кілька наукових груп описують [198-203] цікаві порівняльні дослідження регіоселективності ЕВЦ 3-аліл(пропаргіл)тіо-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]індолів **103**, **104** – причому, однакові стартові тіоетери в різних умовах проведення реакції з одними і тими самими електрофільними реагентами утворювали різні регіо-ізомерні конденсовані продукти циклізації **105-110** (схема 1.31).

Схема 1.31



Пізніше було досліджено вплив природи ненасиченого фрагменту на регіоселективність ЕВЦ триазино[5,6-*b*]індолів, в результаті чого було розроблено препаративні методи анелювання 5- і 6-членних циклів до стартової конденсованої системи [204-206] (схеми 1.32, 1.33).

Схема 1.32

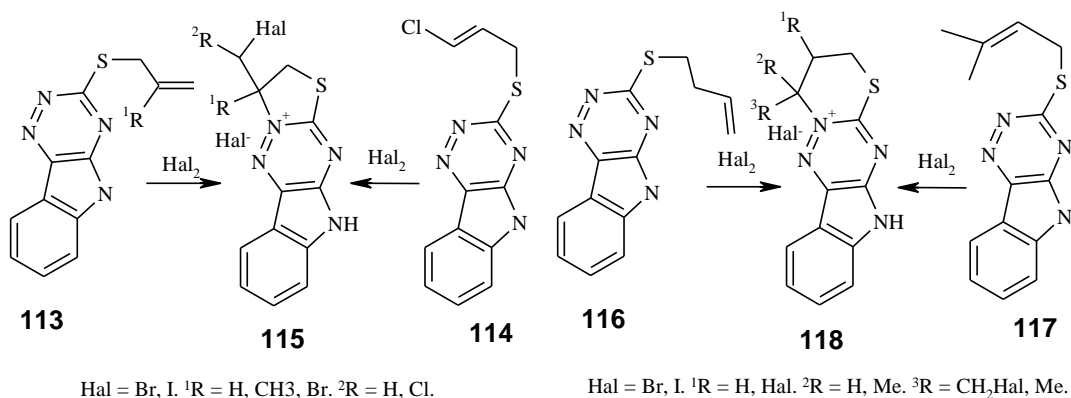
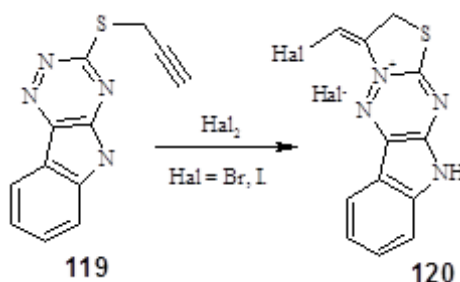
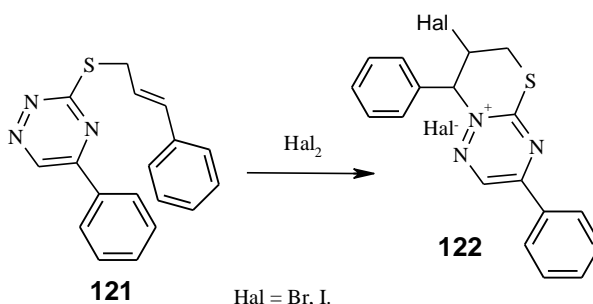


Схема 1.33



Також авторами [207] проведені аналогічні перетворення для циннамільного тіоестеру ізольованого триазину **121** (схема 1.34).

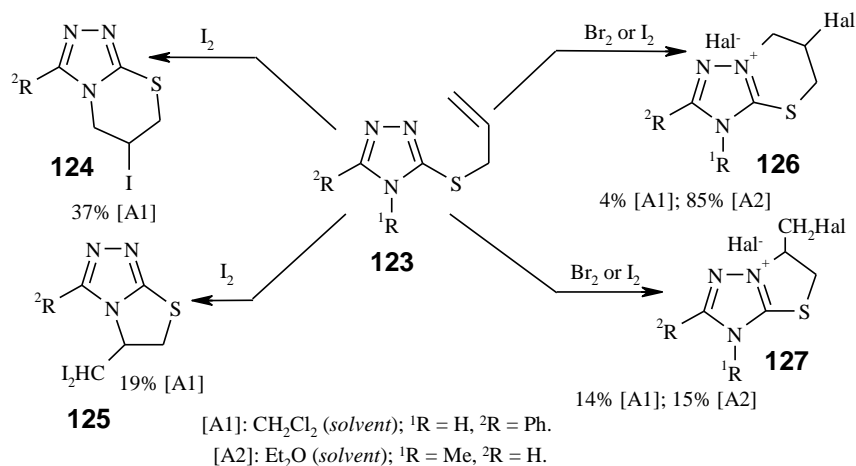
Схема 1.34



Електрофільна циклізація ненасичених азолів є потужним засобом добування функціоналізованих конденсованих систем на їх основі, які, як правило, проявляють суттєву біологічну активність і є цікавими для подальших хімічних перетворень.

Так, авторами [208, 209] повідомляється, що галогенування 3-алілітіо-1,2,4-триазолів **123** (схема 1.35) в неполярних розчинниках /хлороформ,

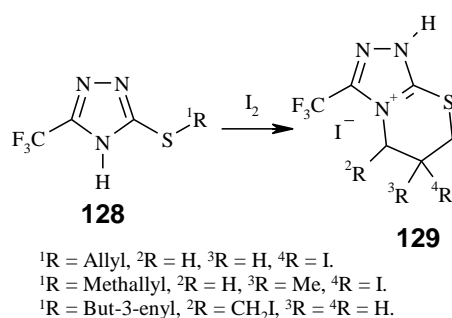
Схема 1.35



дихлорометан, діетиловий етер/ неселективно призводить до утворення суміші регіоізомерів: **124** (37%), **125** (19%), **126** (4%), **127** (14%).

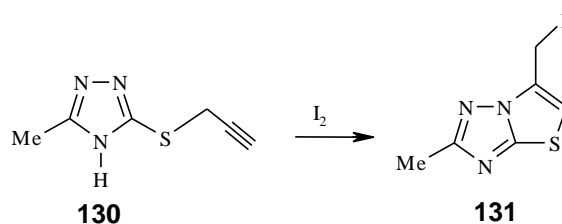
Ці ж самі автори вказують, що природа галогену й ненасиченого замісника мають вирішальний вплив на регіохімію ЕВЦ [209]. Також було відмічено цікавий факт підвищення регіоселективності при введенні сильноакцепторного трифлуорометильного замісника в п'яте положення стартового триазолу **128** [210] (схема 1.36).

Схема 1.36



Також досліджено реакції ЕВЦ 3-пропаргілтію 4-незаміщених 1,2,4-триазолів **130** [211] (схема 1.37). В результаті відмічено, що в електрофільній циклізації є активним нуклеофільний центр по N²-атому триазольного циклу, що співпадає з раніше отриманими нами даними по 4-заміщеним пропаргільним тиоетерам аналогічних триазолів, проте, приписана структура анельованого ненасиченого тіазольного циклу з екзоциклічною йодометильною групою на основі лише даних ЯМР спектрів є сумнівною.

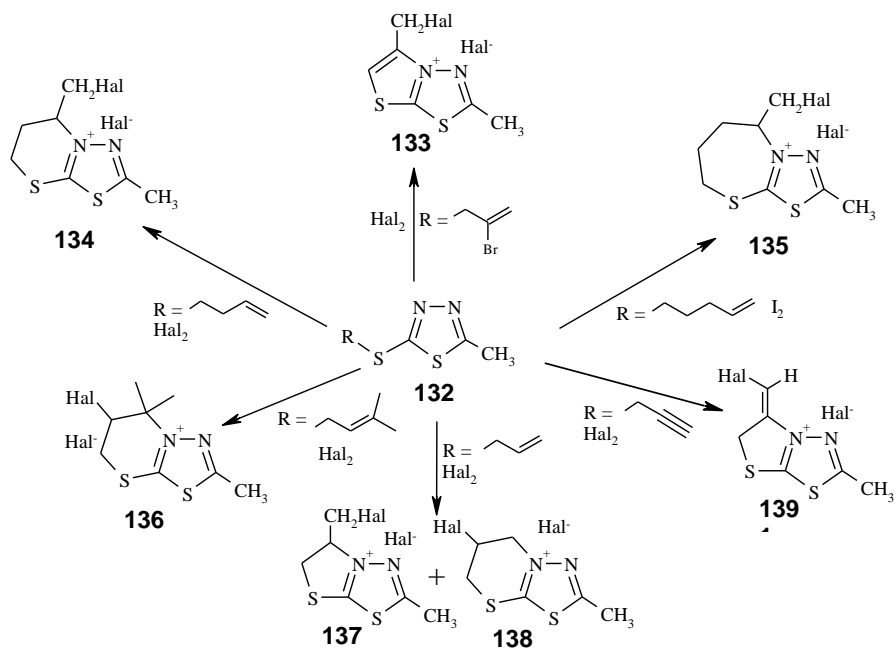
Схема 1.37



Ряд конденсованих гетероциклічних систем **133-139** було синтезовано методом ЕВЦ із ненасичених тиоестерів 1,2,4-тіадіазолу **132**

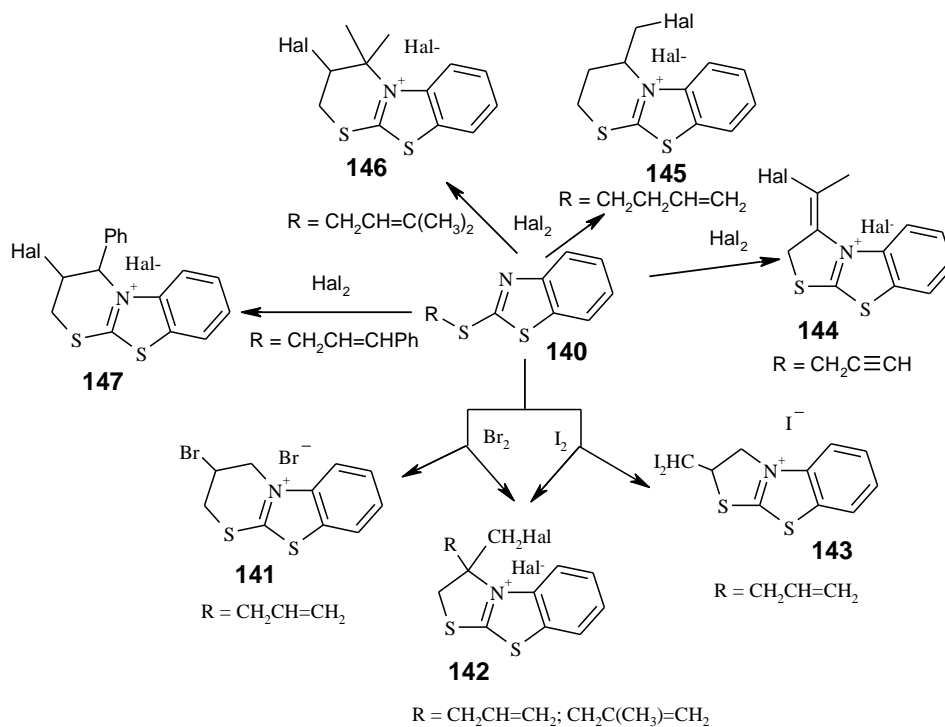
при кімнатній температурі йодуванням в етанолі чи бромуванням в хлороформі [212-214] (схема 1.38).

Схема 1.38



Стратегія синтезу поліконденсованих гетероциклів була використана при дослідженні галогенування ненасичених тіоетерів бензотіазолу **140** [214-216] (схема 1.39).

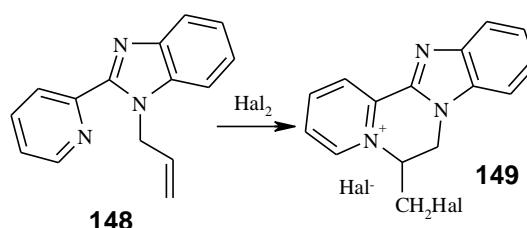
Схема 1.39



Варіюванням умовами синтезу, природою галогену та ненасиченого замісника було розроблено методики анелювання тiazольного й тiazинового циклів до остову бензотiazолу (схема 1.39).

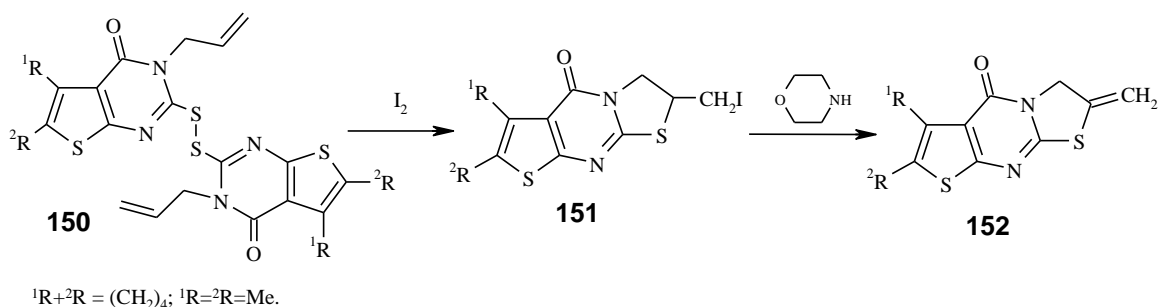
Ефективний регіоспецифічний метод добування солей бензімідазо[1,2-*a*]піридо[2,1-*c*]піразинію **149** розроблено на основі ЕВЦ 1-аліл-2-(2-піридил)бензімідазолу **148** при дії галогенів [217] (схема 1.40).

Схема 1.40



1.2.2. Електрофільна циклізація на атом халькогену як нуклеофільний центр. Халькогеновмісні конденсовані гетероциклічні сполуки мають широке застосування в області медицини, біохімії, матеріалознавства та в органічному синтезі. Електрофільна гетероциклізація ненасичених фрагментів на атом халькогену як нуклеофільний центр є потужним підходом в створенні халькогеновмісних конденсованих гетероциклів з високою регіоселективністю. З тих пір, як Хрипак та співробітники в 1973 році вперше описали можливість використання ЕВЦ при синтезі конденсованих тiazолотієнопіримідинів [90-93] переважну більшість праць по використанню халькогену як нуклеофільного центру проаналізовано в монографії й огляді Гевази [40, 52, 53]. Пізніше, Васькевич та співробітники показали можливість синтезу описаних в роботах [90-93] конденсованих тiazолотієнопіримідинів **151** йодуванням дисульфідів 3-аліл-4-оксо-тієно[2,3-*d*]піримідин-2-тіолів **150** в оцтовій кислоті при 12-14 годинному перемішуванні [218] (схема 1.41).

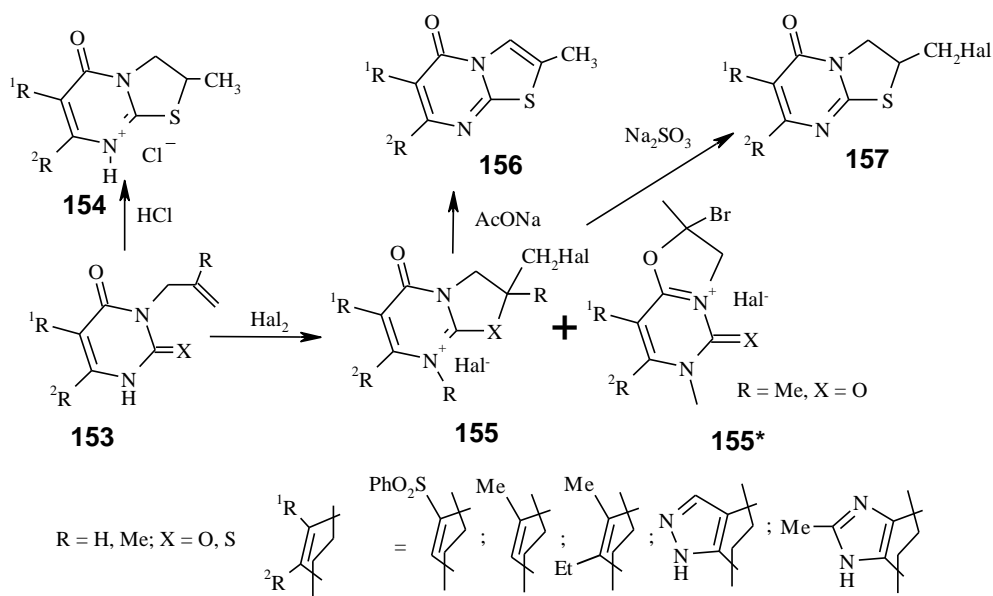
Схема 1.41



Можливий механізм вищеприписаного йодування було теоретично обгрунтовано; також було досліджено реакційну здатність екзоциклічної йодометильної групи.

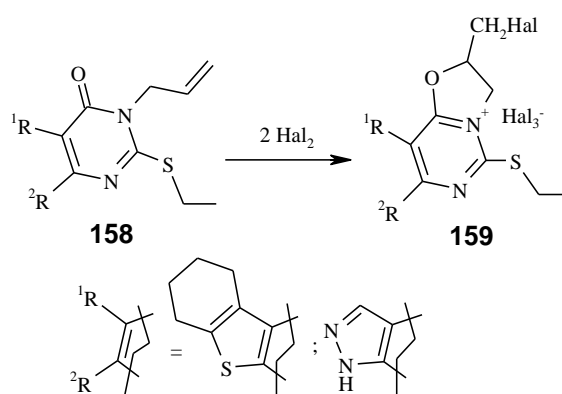
Подібні реакції ЕВЦ було досліджено для інших типів 3-аліл-4-оксопіримідин-2-(тіо-)нів **153**, використовуючи галогени чи мінеральні кислоти в якості електрофільних реагентів [219-223] (схема 1.42). Синтези проводили в оцтовій кислоті при кімнатній температурі. У випадку бромовання діоксоаналогів, було відмічено утворення суміші регіоізомерів [221]. Авторами [219, 220] показано, що натрію сульфід чи натрію ацетат можуть бути використані для м'якого елімінування галогеноводню із продуктів гетероциклізації **155**.

Схема 1.42



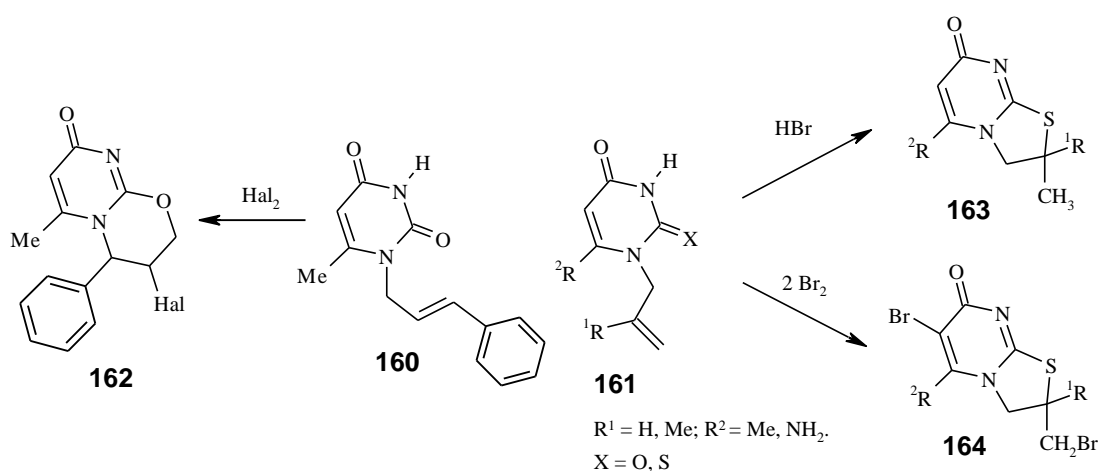
Зміну напрямку циклізації було зафіксовано після алкілювання тіонів **153** і наступним галогенуванням продуктів алкілювання **158**, яке приводило до утворення ангулярних солей [1,3]оксазоло[4,3-е]піримідин-4-ію **159** [219, 224] (схема 1.43).

Схема 1.43



ЕВЦ 1-алкенільних похідних 6-аміно-2-тіо-піримідин-4-онів **160**, **161** при дії галогенів та гідрогенброміда приводила до селективного синтезу конденсованих продуктів **162-164** за участю атому Сульфуру як нуклеофільного центру [225, 226] (схема 1.44). Природа анельованого гетероциклу залежала від наявності замісника біля термінального карбону алкенільного фрагменту.

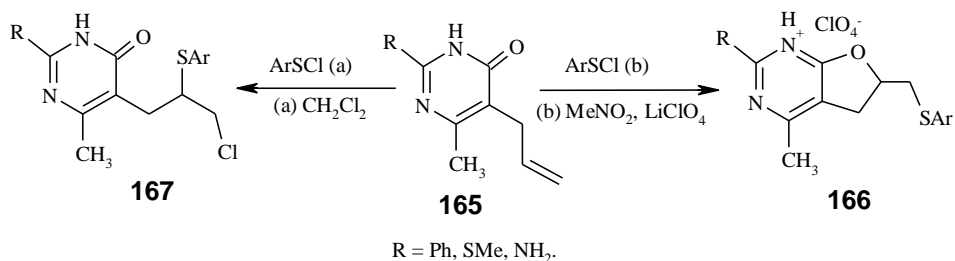
Схема 1.44



Можливість використання арилсульфенілхлоридів для добування конденсованих піримідинів реакціями ЕВЦ за участю атому Оксигену як нуклеофільного центру в присутності LiClO_4 показано в роботі [227]

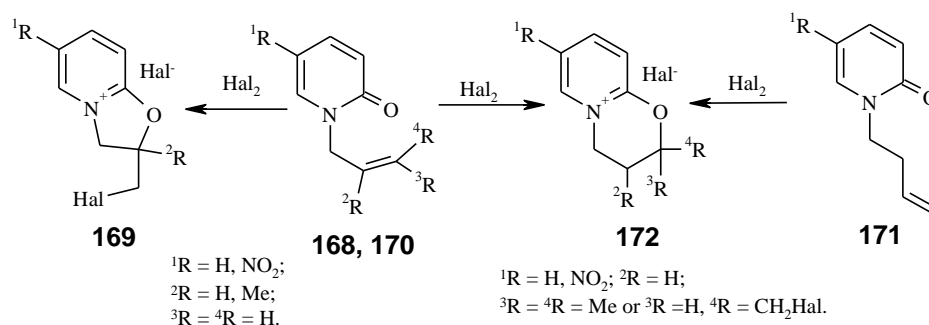
(схема 1.45). Авторами відмічено вирішальний вплив природи розчинника на регіохімію процесу.

Схема 1.45



Схожі реакції ЕВЦ за участю халькогену як нуклеофільного центру були досліджені для похідних піридину та їх бензологів [190, 228-240]. Так, 1-аліл- й 1-металілзаміщені піридин-2-они **168** при дії галогенів селективно утворюють конденсовані оксазоло[3,2-а]піридиній галіди **169** [228, 229]; натомість 1-преніл- та 1-(3-бутеніл)- піридин-2-они **170**, **171** – конденсовані солі піридо[2,1-б][1,3]оксазинію **172** [228, 230] (схема 1.46). Бромовання проводили при 0 °С в дихлорометані, а йодування – в ізопропанолі при кімнатній температурі. Також авторами досліджено реакції обміну й перетворення аніону в конденсованих солях оксазоло[3,2-а]піридинію **169** [229].

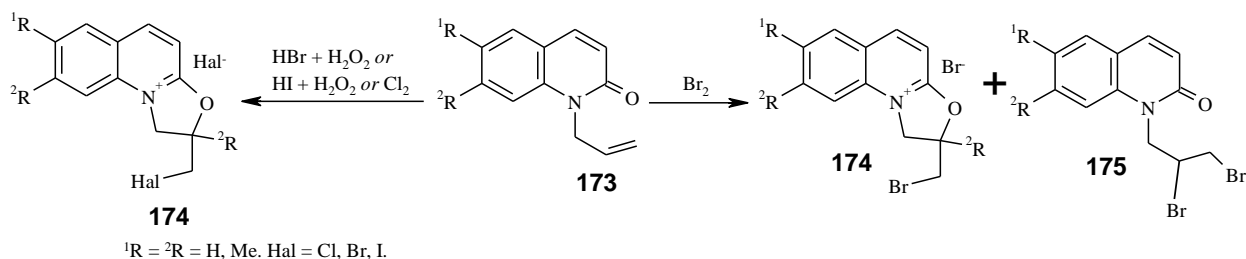
Схема 1.46



Оригінальний метод бромовання ненасичених похідних хіноліну **173** за допомогою суміші гідрогенбромідної кислоти і гідрогенпероксиду було розроблено проф. Українцем І.В. та співробітниками [231] (схема 1.47). Згодом, через 10 років, цю методику було перенесено Кімом та співробітниками [232] на йодування хінолінів **173**, чим підреслено

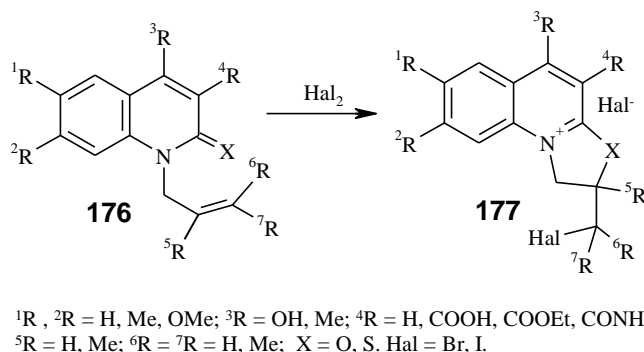
універсальність методу. Авторами [232] також відмічено, що проведення ЕВЦ за допомогою дії бромиду супроводжується також утворенням продукту бромовання кратного зв'язку **175**.

Схема 1.47



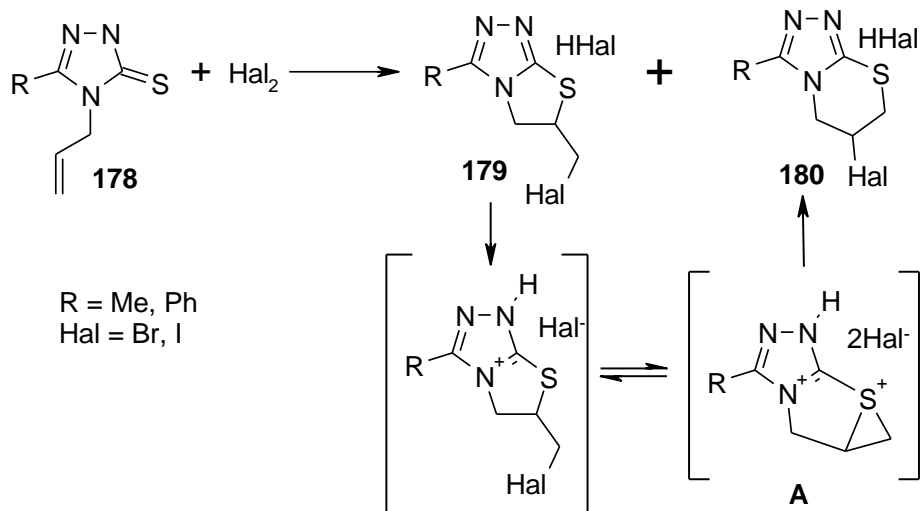
Великий цикл робіт присвячено галогенуванню 1-алкеніл 3,4-дизаміщених та 4-гідрокси-хінолін-2-(тіо-)онів **176** (схема 1.48) [190, 233-240]. Відмічено селективне анелювання 5-членного циклу при використанні різних розчинників; досліджено хімічні [190, 237-240] та біологічні [239, 240] властивості одержаних солей.

Схема 1.48



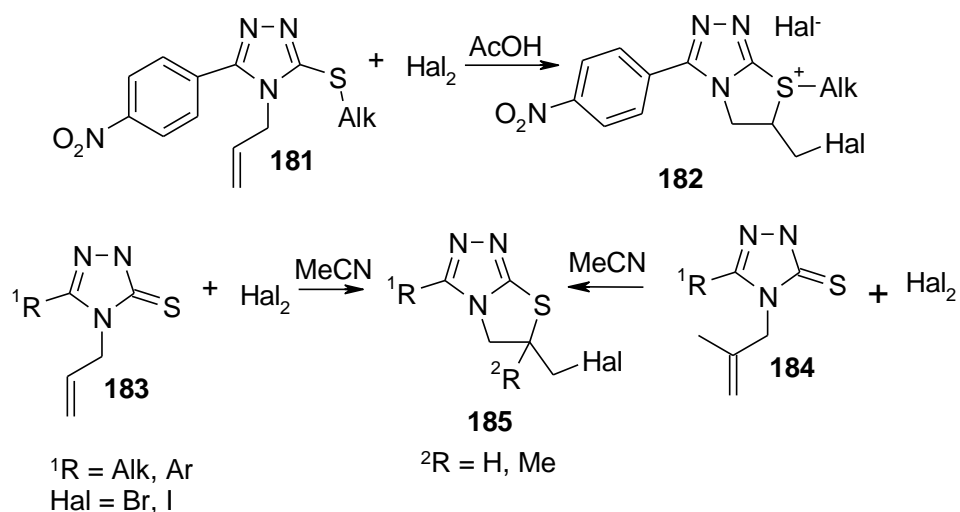
Цікаво відмітити, що на відміну від ЕВЦ азинів й діазинів, подібні процеси для 1,2,4-триазолів не є селективними. Так, автори відмічають, що галогенування 1,2,4-триазол-3-тіонів **178** в дихлорометані при кімнатній температурі неселективно приводить до утворення суміші регіоізомерів – продуктів анелювання 5-членного циклу **179** й 6-членного циклу **180** (схема 1.49) [241, 242]. Причому, у випадку бромованого продукту **179** автори пояснюють утворення ізомеру **180** перегрупуванням через утворення проміжкового тіранієвого (епісульфонієвого) циклу **A** [242].

Схема 1.49



Водночас нами встановлено, що використання полярних розчинників /а саме: оцтової кислоти/ дозволяє регіоселективно отримати продукти анелювання тiazолінієвого циклу при галогенуванні 3-алкілтіо-1,2,4-триазолів **181** (схема 1.50) [243], а пізніше Кочікян та співавтори повторили методику галогенування неалкілованих тіонів **183** в полярних розчинниках, розроблену в 1976 році Хрипаком [97, 98], і сучасними спектральними методами встановили регіоселективне утворення єдиного продукту галогенування, а саме – тiazолотриазолу **185** (схема 1.50) [244].

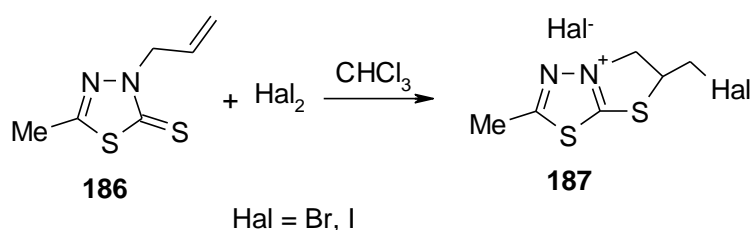
Схема 1.50



Крім цього, авторами [244] встановлено регіоселективне утворення аналогічного продукту анелювання тiazолінового циклу **185** і при галогенуванні металільних похідних симетричного триазолу **184**.

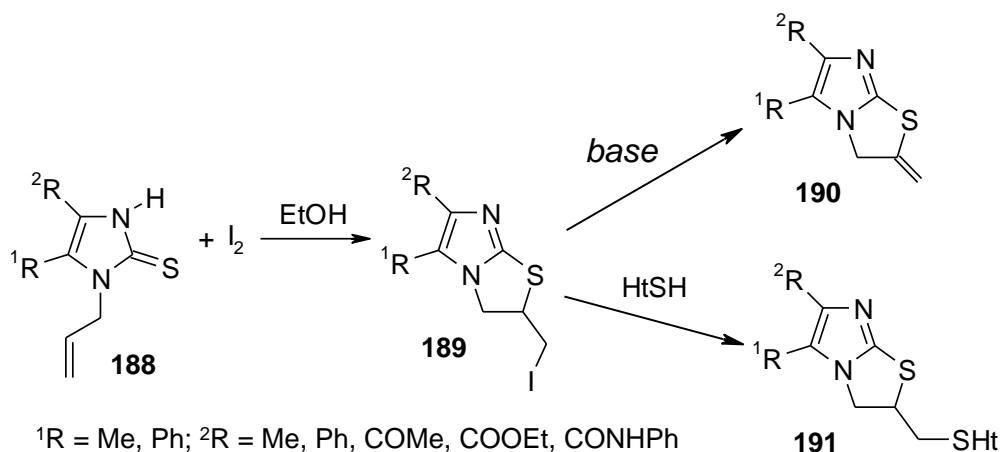
Галогенування 3-аліл-5-метил-1,2,4-тіадіазол-2-тіону **186** регіоселективно приводить до анелювання тiazолінієвого циклу (схема 1.51) [212], на відміну від галогенування ізомерного алільного тіоестеру **132** (схема 1.38).

Схема 1.51



Jasiński та співробітники [245] повідомили про високо-селективний синтез конденсованих тiazолоімідазолів **189** методом ЕВЦ за допомогою йодування ненасичених похідних імідазолу **188** (схема 1.52). Було досліджено реакційну здатність галогену в продуктах циклізації **189**.

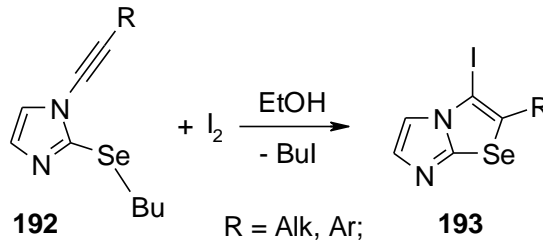
Схема 1.52



Zeni та співробітники [246, 247] дослідили ЕВЦ ацетиленових похідних імідазолу **192** на екзоциклічний атом селену при дії йоду в етанолі при кімнатній температурі – в результаті розроблено оптимальні

умови регіоселективного анелювання селеназольного фрагменту до остову імідазолу (схема 1.53).

Схема 1.53



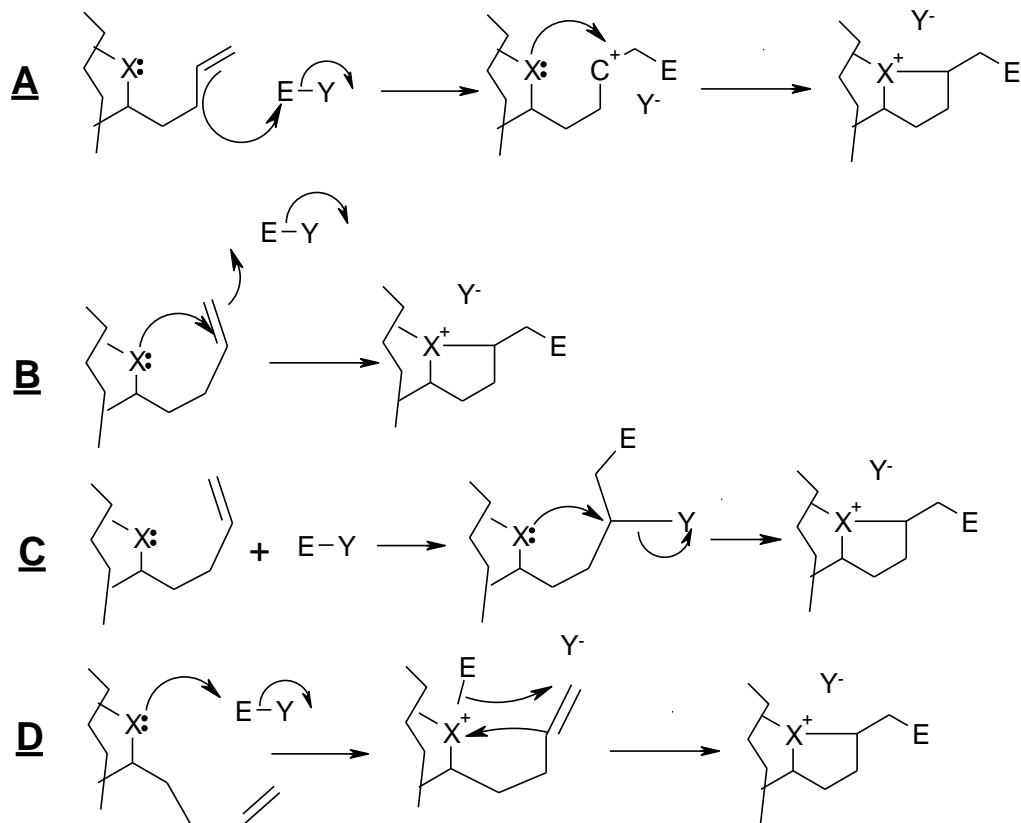
1.3. Механістичні уявлення процесу ЕВЦ

Лєвова частка описаних в літературі механізмів ЕВЦ в загальному відповідають класичним уявленням щодо електрофільної циклізації, описаних в фундаментальних роботах Larock [43, 45], Rodriguez [47], Zeni [48] та Гєвази [40, 52, 53]: первинна атака електрофілом кратного зв'язку з наступною внутрішньомолекулярною циклізацією за рахунок заміщення в утвореному катіоні внутрішнім нуклеофільним центром (гєтероатом чи кратний зв'язок) – Шлях А (схема 1.54).

В окремих публікаціях також зустрічається механізм, в якому атака галогеном кратного зв'язку синхронно відбувається з активацією останнього внутрішнім нуклеофільним центром стартової органічної молекули – Шлях В (схема 1.54) [177, 248, 249]; цей механізм, зокрема, може пояснити ЕВЦ яка реалізується без розчинника [249].

Також в літературі зустрічається гіпотеза щодо реалізації ЕВЦ через стадію приєднання молекули галогену по кратному зв'язку з наступним замиканням циклу – Шлях С (схема 1.54). Ця думка обґрунтовується фактом виділення лінійних дибромідів як побічного [127, 196, 232, 243] /а інколи основного [243, 250]/ продукту при ЕВЦ методом бромовання; причому, в деяких випадках було проведено рециклізацію цих дибромідів у відповідну конденсовану систему [112].

Схема 1.54



Теоретично можливою є також реалізація ЕВЦ через первинну атаку електрофілом внутрішнього нуклеофільного центру – Шлях D (схема 1.54). Цей підхід може пояснити окремі аномальні результати при галогенуванні, зокрема, питання регіоселективності при анелюванні тіазинового циклу після йодування 3-металітіо-5-трифлуорометил-1,2,4-триазолів [210], яке не може бути чітко пояснене класичними уявленнями про механізм ЕВЦ [40, 43, 45, 47, 48, 52, 53].

Висновок до розділу 1.

В першому розділі проаналізовано актуальну інформацію щодо внутрішньомолекулярної електрофільної циклізації, яка є потужним й універсальним методом створення та анелювання гетероциклів. Також проаналізовано основні механізми електрофільної гетероциклізації.

РОЗДІЛ 2

СИНТЕЗ, ХІМІЧНІ, ФІЗИЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ КОНДЕНСОВАНИХ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ (огляд наукової літератури)

Хімія симетричних триазолів та їх конденсованих похідних є постійним предметом дослідження хіміків-синтетиків, оскільки ці сполуки знайшли широке використання [251-266]. Так, функціональні похідні симетричних триазолів можуть бути використані в якості інгібіторів туманних утворень в фотоемульсіях [267], вони є ефективними гербіцидами [268, 269], хелатуючими засобами для зв'язування важких металів [270, 271]; також похідні 1,2,4-триазолу володіють широким спектром біологічної активності і, багато з них вже успішно використовуються як ефективні терапевтичні препарати: флуконазол [272], вориконазол [273], ітраконазол [274], рибавірин [275, 276], ворозол [277], антерозол [278], летрозол [279]. Функціональні похідні симетричних триазолів також є зручним стартовим матеріалом для створення конденсованих триазоловмісних гетероциклів [280-284].

В цьому розділі більш детально будуть розглянуті методи синтезу й властивості конденсованих триазолів, які є об'єктами дисертаційного дослідження.

2.1. Синтез та хімічні властивості конденсованих [тіаза-гетеріл]-1,2,4-триазолів

Пошук методів синтезу конденсованих триазолів з анельованим тіаза-гетероциклом є актуальним, так як серед зазначених систем було виявлено ряд зразків, що виявили високу протигрибкову [285], бактерицидну [286], анальгетичну [287] бронходилаторну [288], антиоксидантну [289] й

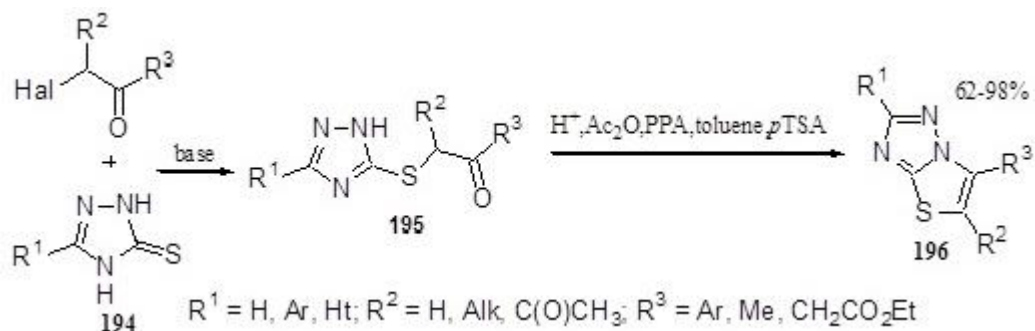
протизапальну [285, 287] активності, окремі представники можуть бути використані як стабілізатори G-квадруплексу [290]; дані молекулярного докінгу кумариновмісних тiazоло[3,2-b][1,2,4]триазолів вказують на їхню здатність виступати інгібіторами уреаз [291].

2.1.1. Тiazоло[3,2-b][1,2,4]триазоли.

Формально створення нових похідних тiazоло[3,2-b][1,2,4]триазолу можна згрупувати в кілька синтетичних методологій: анелювання подвійного/потрійного зв'язку або малих сірко-вмісних циклів, реакції конденсації та через функціоналізацію тiazольного циклу.

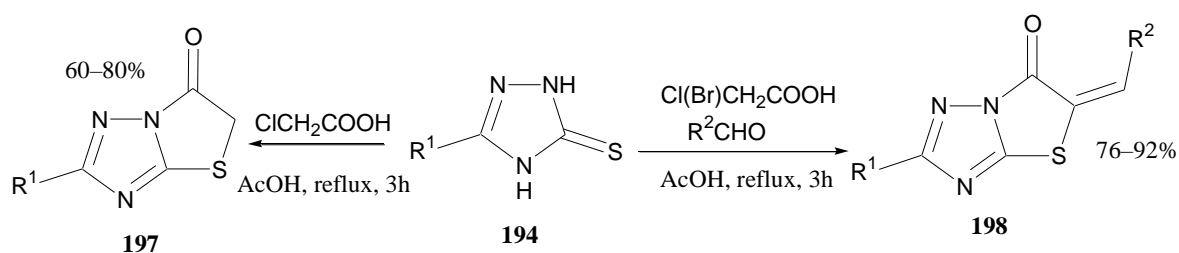
Реакції анелювання до 3-тіо-1,2,4-триазолу є найбільш зручним синтетичним підходом для синтезу тiazоло[3,2-b][1,2,4]триазолів. Так, конденсація 1,2,4-триазол-3-тіонів з α -галогенометил-карбонільними сполуками є загальним і найбільш поширеним методом одержання похідних тiazоло[3,2-b][1,2,4]триазолу **196**. Вищезазначена взаємодія може бути реалізована в середовищі ацетону при 20 °С в присутності основних каталізаторів (сода, натрію ацетат). Одержані тіоетери триазолу дією сульфатної кислоти /поліфосфатної кислоти чи оцтового ангідриду в кислотному середовищі/ циклізуються в цільові тiazоло[3,2-b][1,2,4]триазоли **196** [285-296]. Добування похідних тiazоло[3,2-b][1,2,4]триазолу **196** також описане шляхом алкілування з наступною кислотною конденсацією при МХ опроміненні [297]. (схема 2.1).

Схема 2.1



В якості алкілюючого реагенту 1,2,4-триазол-3-тіонів **194** було також використано хлороцтову кислоту [298-300] – в результаті можна отримати з хорошими виходами тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазолони **197**. Відмітно, що при додаванні до реагуючих компонентів ароматичних чи гетероциклічних альдегідів авторами [301-306] було отримано ряд 5-ариліден/гетеріліден-заміщених похідних тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазол-6(5H)-ону **198** (схема 2.2). Серед синтезованих конденсованих триазолів **198** окремі взірці проявили помітну протиракову [298], бактерицидну [302], антизапальну [303-305], анальгетичну [303-305], антисудомну [302], противіробкову [303] активності.

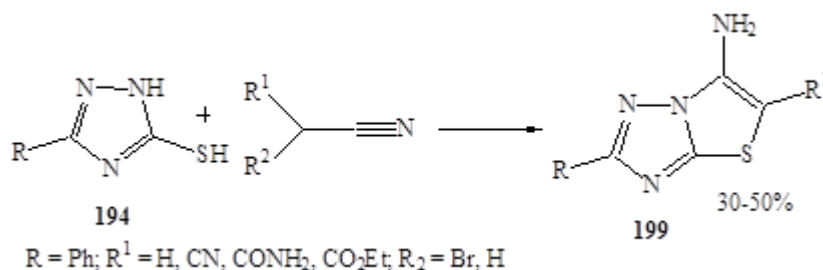
Схема 2.2



$R^1 = \text{Alk, Ar}; R^2 = \text{Ar, Het}$

При взаємодії 3-меркапто-1,2,4-триазолів **194** з нітрилами кислот маленової килоти в киплячій оцтовій кислоті (схема 2.3) [282, 307] з помірним виходом було отримано 5-аміно-[1,3]тіазоло[3,2-b]-[1,2,4]триазоли **199**; також було знайдено, що синтезовані конденсовані аміни проявляють бактерицидну дію.

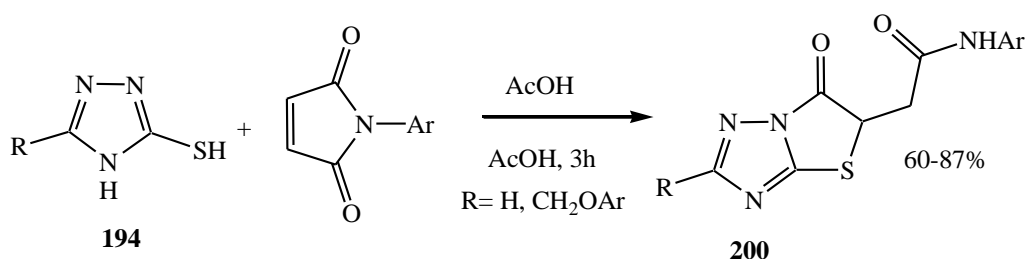
Схема 2.3



Подібна взаємодія триазолів **194** з N-арилзаміщеними малеїн-імідами в оцтовій кислоті приводить до утворення N-арил-2-(6-оксо-

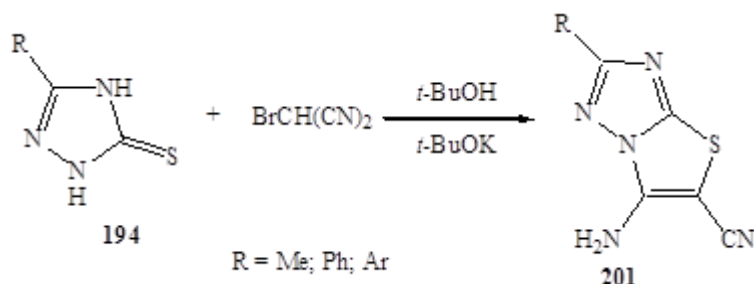
[1,3]тіазоліно[3,2-*b*][1,2,4]триазол-5-іл)-ацетімідів **200** (схема 2.4) [301,308]. Структурно-біологічне вивчення отриманих зразків **200** вказують, що наявність таких замісників як Cl або F у четвертому положенні обох фенільних циклів ведуть до значного росту активності. Тіазолінотриазоли **200** також проявляють [308] значну бактерицидну та протигрибкову дію.

Схема 2.4



Реакція між 1,2,4-триазо-3-тіонами **194** та бромомалононітрилом у *tert*-бутанолі при кип'ятінні в присутності *tert*-бутилату калію також веде до анелювання тіазольного циклу з утворенням сполук **201** [309] (схема 2.5).

Схема 2.5

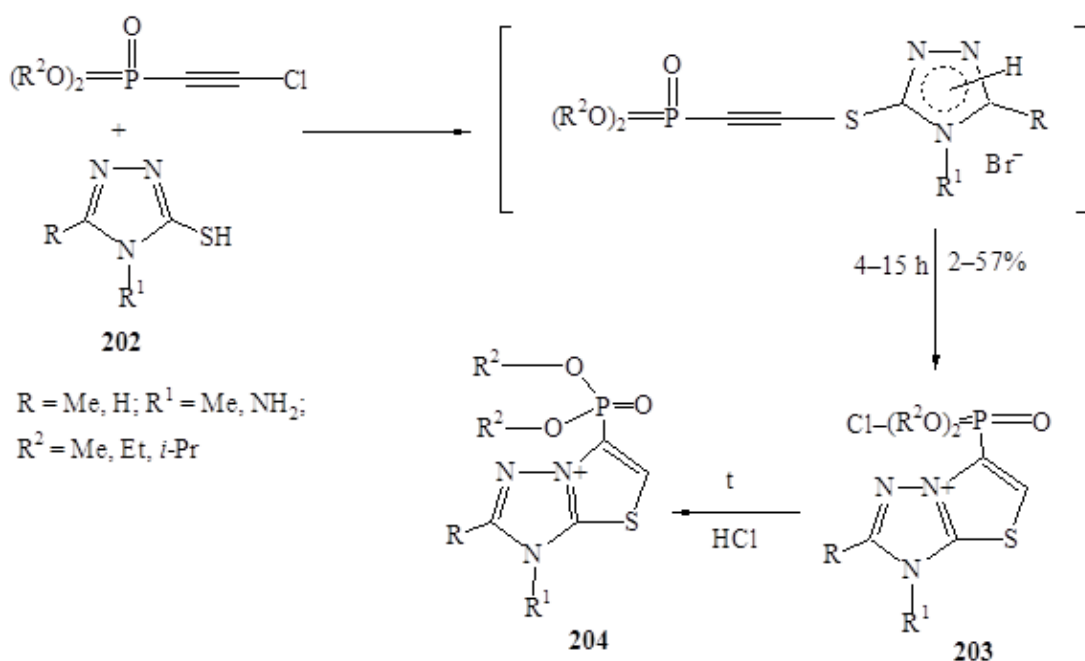


Неселективний метод синтезу тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолів описаний авторами [208, 209] за допомогою ЕВЦ алілтіотриазолів в неполярних розчинниках (схема 1.35), в той час як йодування пропаргільних тіоетерів селективно приводить до утворення тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолів (схема 1.37) [211].

Авторами [310] описане регіоселективне анелювання тіазольного циклу внаслідок взаємодії диалкіл-1-хлорацетилен-2-фосфонату з 4,5-дизаміщеними 1,2,4-триазол-3-тіолами **202** в м'яких умовах, що приводить

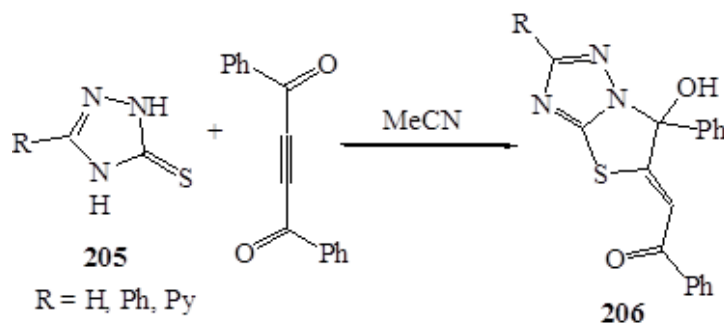
до отримання 6-(діалкоксифосфорил)-тіазоло[3,2-*b*]-[1,2,4]триазол-7-ій хлоридів **203** (схема 2.6). Встановлено, що при дії на сіль **203** води або при її нагріванні в полярних розчинниках відбувається розщеплення однієї алкільної групи фосфорильного фрагменту з утворенням цвіттеріонної форми **204**.

Схема 2.6



Анелювання потрійного зв'язку до триазольного циклу описане авторами [311] при взаємодії дибензоїлацетилену із 1,2,4-триазол-3-тіоном **205** – в результаті з високими виходами було отримано функціоналізовані тіазоло[3,2-*b*]триазоли **206** (схема 2.7).

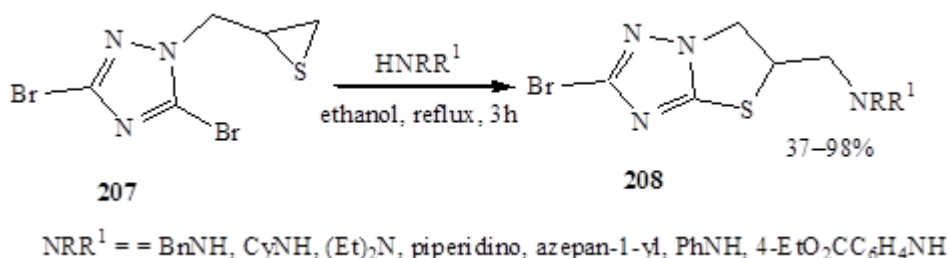
Схема 2.7



Анелювання малих сульфуровмісних циклів до триазольного ядра було описане при взаємодії 1-(тіран-2-ілметил)-1,2,4-триазолу **207** й

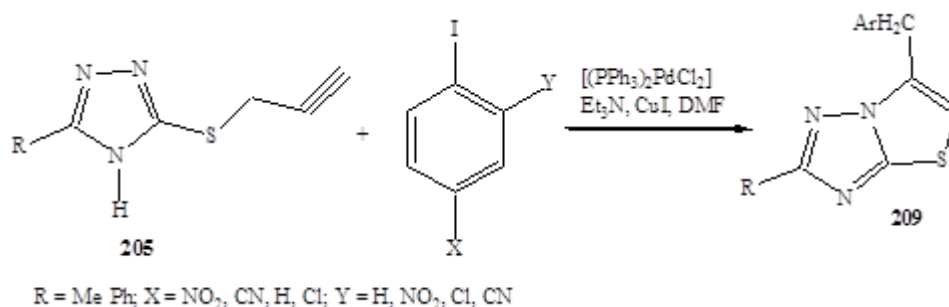
вторинних амінів [312] – в результаті реакції відбувається розкриття тїранового циклу і подальша циклізація інтермедіату в умовах кип'ятіння реакційної суміші протягом 3 год в етиловому спирті приводить до утворення тїазоліно[3,2-*b*][1,2,4]триазолів **208** (схема 2.8). 2-Бром-5-піперидин-1-ілметил-[1,3]тїазоліно[3,2-*b*][1,2,4]триазол **208** було одержано зустрічним синтезом з 83% виходом реакцією 3,5-дибром-1,2,4-триазолу з 1-(тїран-2-ілметил)-заміщеним піперидином в середовищі гідроксиду калію.

Схема 2.8



Автори [313] синтезували ненасичені тїазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазоли **209** реакцією Соногашира, а саме дією 1-йодо-4-нітро-бензену в присутності тріетиламіну при каталітичній дії солей Паладію та Купруму на 3-пропаргілтіо-1,2,4-триазоли **205** (схема 2.9). Згодом було запропоновано механізм нижченаведеного процесу, який було обгрунтовано теоретичними розрахунками [314].

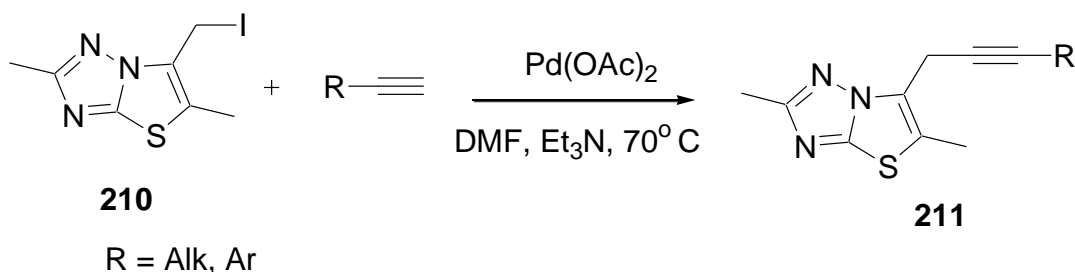
Схема 2.9



Синтез 2-заміщених тїазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолів **211** авторами здійснювався без використання Купруму в умовах Паладій-каталізу реакцією Соногашира 6-(йодометил)-2-метил-тїазоло[3,2-*b*][1,2,4]три-

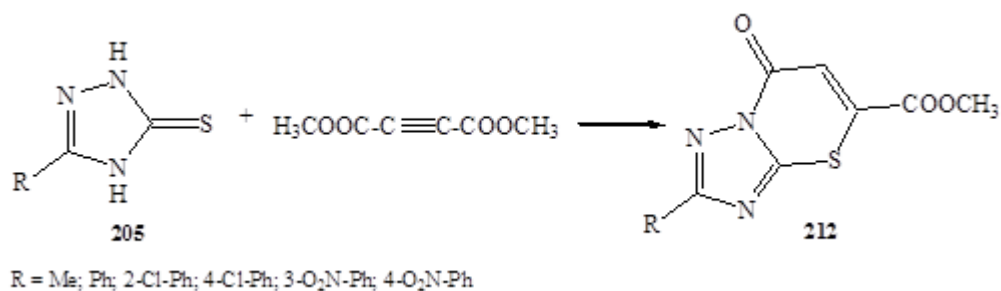
азолів **210** із термінальними алкінами у ДМФА при 70° С (схема 2.10) [211].

Схема 2.10



2.1.2. [1,2,4]Триазоло[5,1-*b*][1,3]тіазини. Класичною синтетичною методологією одержання солей тіазино[5,1-*b*][1,2,4]триазолію є взаємодія 1,2,4-триазол-3-тіонів з похідними ацетилендикарбонової кислоти, циклоконденсація з 3-заміщеними пропіоновими кислотами, циклізація з 2-заміщеними акриловими кислотами, а також їх естерами й хлорангідрідами.

Схема 2.11

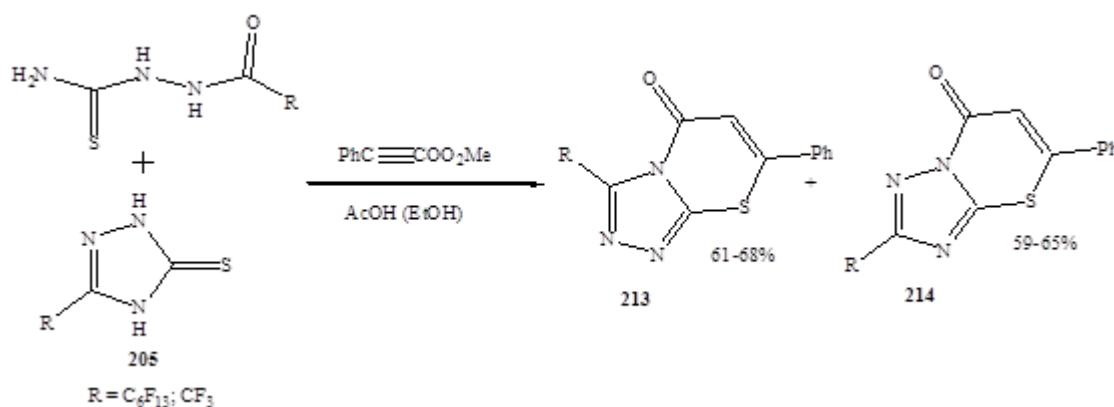


За схемою 2.11 було синтезовано продукти анелювання 1,2,4-триазол-3-тіонів **205** з ДМАД у метиловому спирті [315], яким приписано структуру 2-заміщених 5-метоксикарбоніл-1,2,4-триазоло[5,1-*b*][1,3]тіазинонів **212**, тоді як інші дослідники [316-319] вважають, що ці сполуки мають структуру 3-заміщених 7-метоксикарбоніл-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*]-[1,3]тіазин-5-онів ангулярної будови.

В праці [320] описано, що взаємодія 3-заміщених 1,2,4-триазолін-3-тіонів **205** та 1-перфлуорацетилю-(перфлуоргексаноїл)-тіосемікарбазиду з

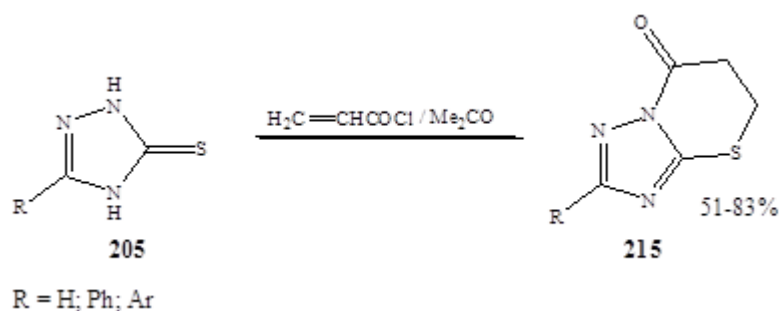
метиловим естером 3-фенілпропінової кислоти в оцтовій кислоті (чи етиловому спирті) веде до формування суміші двох ізомерних конденсованих систем ангулярної /сполука **213**/ та лінійної будови /сполука **214**/, з загальним виходом 70-80% з відповідним співвідношенням 10:1 (схема 2.12).

Схема 2.12



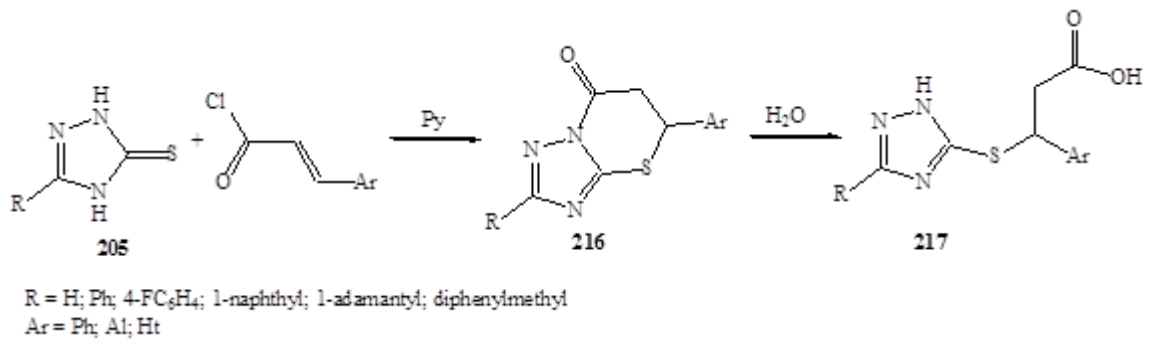
Взаємодія хлорангідриду акрилової кислоти із 3-заміщеними 1,2,4-триазол-3-тіонами **205** в ацетоні приводить до похідних 1,2,4-триазоло[5,1-*b*][1,3]тіазинону **215** з препаративними виходами (схема 2.13) [321].

Схема 2.13



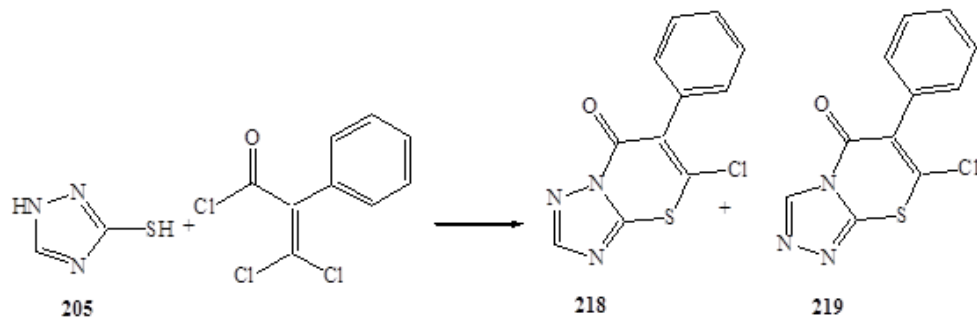
Подібну реакцію триазолів **205** було описано при дії на останні хлорангідридів заміщених коричних кислот – було одержано 5-арил-1,2,4-триазоло[5,1-*b*][1,3]тіазинони **216** (схема 2.14) [322-324]. При цьому авторами [324] відмічається низька стійкість амідного зв'язку в утворених конденсованих триазолотіазинах **216**, який здатний гідролізуватись з розкриттям анельованого гетероциклу і утворенням триазолілтіо-пропанових кислот **217** [324] (схема 2.14).

Схема 2.14



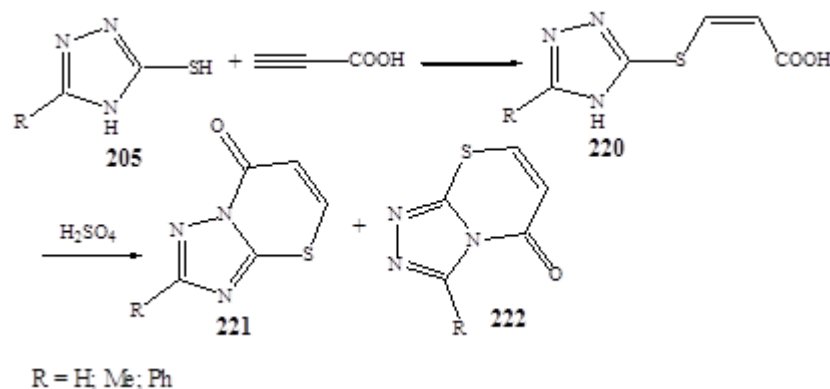
При дії хлорангідриду 3,3-дихлор-2-феніл-акрилової кислоти на 3-меркапто-1,2,4-триазол **205** відбувається нерегіоселективне анелювання тіазинового кільця з утворенням ізомерних триазолотіазинонів **218**, **219** (схема 2.15) [325]. Ізомери **218**, **219** утворюються в еквімолярному співвідношенні, незалежно від умов проведення реакції.

Схема 2.15



Взаємодія пропінової кислоти з 3-меркапто-1,2,4-триазолами **205** в еквімолярних співвідношеннях приводить до утворення 3-триазолілітіо-акрилових кислот **220** з виходами 70-80% (схема 2.16) [326].

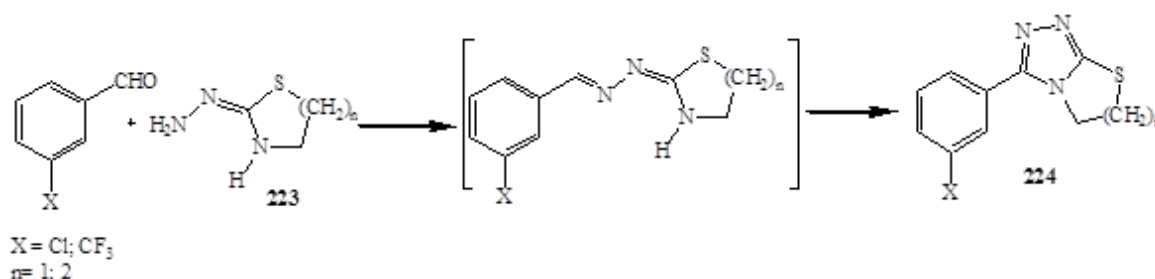
Схема 2.16



Утворені алкенільні тіоетери **220** при дії концентрованої сульфатної кислоти при 50 °С нерегіоселективно перетворюються на суміш регіоізомерів **221**, **222** з сумарним виходом 68-80% (схема 2.16).

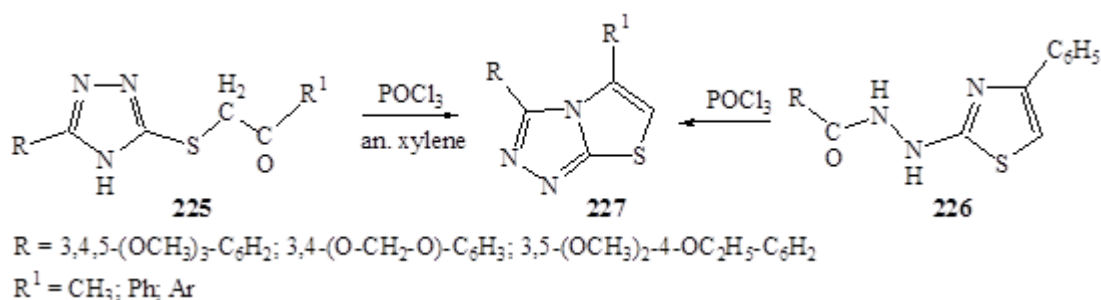
2.1.3. Тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазоли. Анелювання тіазолінового циклу описане при дії на тіазолідинон гідразони **223** ароматичних альдегідів – в результаті було отримано похідні тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазолу **224** (схема 2.17) [327].

Схема 2.17



Дизаміщені тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазолу **227** було одержано зустрічними синтезами, а саме: анелюванням тіазольного кільця до кетонів **225** при дії POCl_3 в безводному ксилені та анелюванням триазольного ядра до до тіазолілзаміщених гідразидів **226** при дії POCl_3 (схема 2.18) [328].

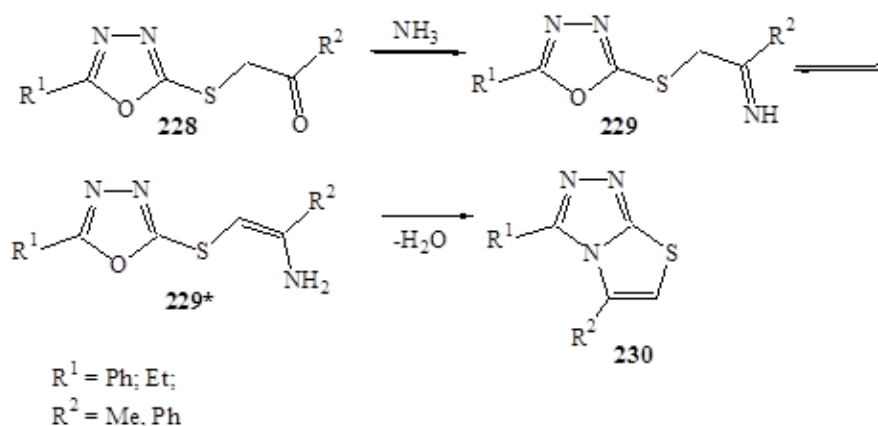
Схема 2.18



Дія ацетату амонію /обробка амоніаком в оцтовій кислоті/ на оксадіазолілтіоаміщені кетони **228** приводить до тіазоло[2,3-с][1,2,4]-триазолів **230** без виділення проміжних енамінів **229*** (схема 2.19) [329].

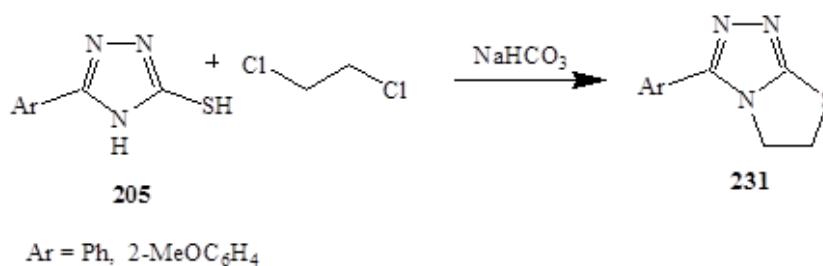
Анелювання тіазолінового циклу за допомогою 1,2-дихлороетану з утворенням тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазолів **231** шляхом кип'ятіння дихлоро-

Схема 2.19



етану з триазолами **205** в присутності соди в якості каталізатору (схема 2.20) описане в роботі [330].

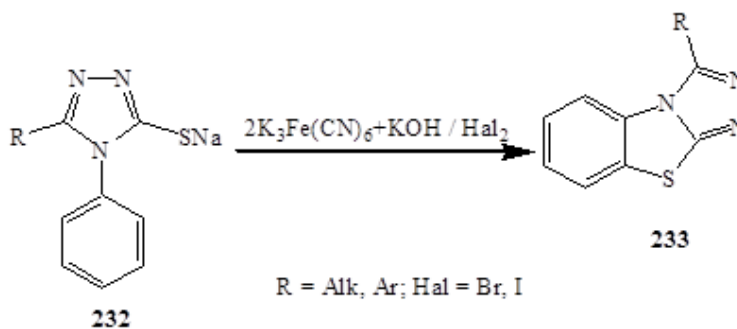
Схема 2.20



Солі тіазоло[3,4-*b*][1,2,4]триазолію та відповідні тіазолотриазолі отримували дією галогенів реакцією ЕВЦ 3-*S*-заміщені й 3-меркапто-4-алкеніл-1,2,4-триазолі (схема 1.50) [243, 244].

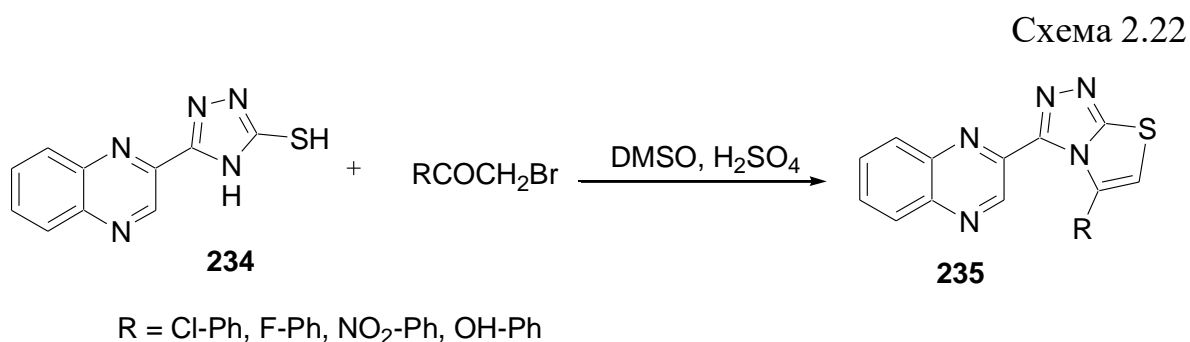
Також вивчено окиснювальну циклізацію натрієвих солей 3-тіо-4-феніл-1,2,4-триазолів **232** під дією галогенів та гексаціаноферату (III) калію (схема 2.21) [331].

Схема 2.21

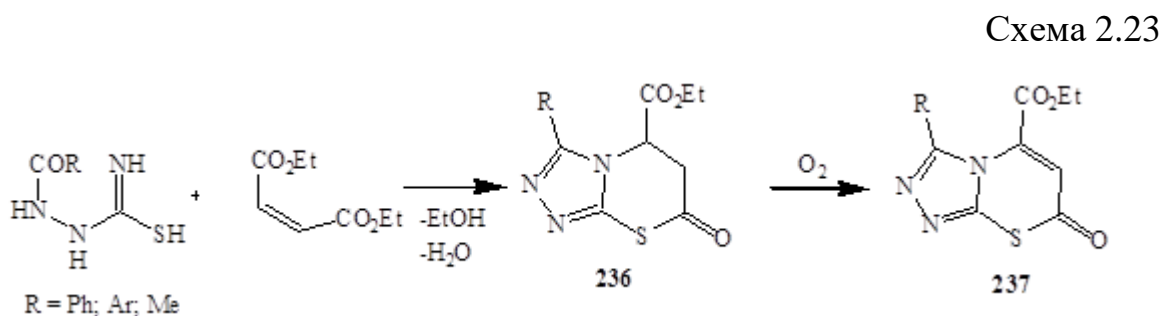


Реакцію проводили середовищі луку при кімнатній температурі – в результаті з високими виходами було отримано 1,2,4-триазоло[3,4-*b*]бензотіазоли **233** (схема 2.21).

Авторами [332] описана реакція взаємодії між 5-(хіноксалін-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолом **234** та фенацил бромідом із різними замісниками, яка привела до одержання цільових конденсованих тіазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазолів **235** (схема 2.22).

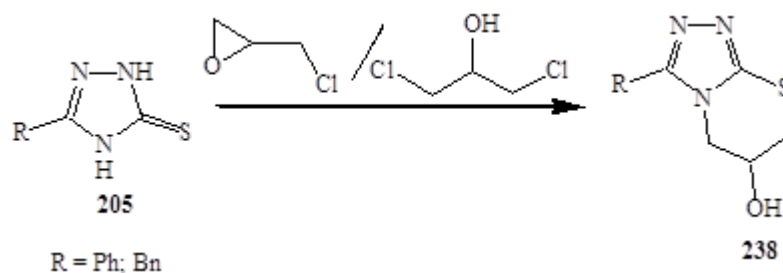


2.1.4. [1,2,4]Триазоло[3,4-*b*][1,3]тіазини. Дія діетилмалеоату на N-заміщені гідразинкарботіоаміди на початковому етапі приводить до утворення S-ацильованого продукту, який зазнає подальше кон'югатне циклоприєднання з анелюванням тіазинового кільця, яке потім окиснюється повітрям – в результаті чого одержують 1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3]тіазин-карбоксилати **237** (схема 2.23) [333].



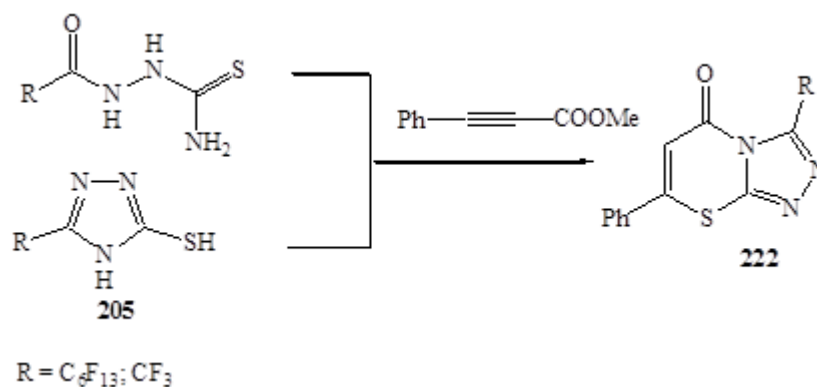
Конденсовані триазоло[3,4-*b*][1,2,4]тіазини **238** було синтезовано взаємодією 1,2,4-триазол-3-тіонів **205** з епіхлорогідрином чи з 1,3-дихлоропропан-2-олом (схема 2.24) [334].

Схема 2.24



Авторами [335] синтезовано 2-фенілзаміщені тіазино[3,4-b][1,2,4]триазоли **222** у суміші із ізомерними тіазино[5,1-b][1,2,4]триазолами **221** взаємодією 1-(перфлуорозаміщених ацил)тіосемикарбазидів, 5-(перфлуорозаміщених)-1,2,4-триазол-3-тіолів **205** з метиловим естером фенілпропаноатної кислоти в киплячій оцтовій кислоті або етанолі (схема 2.25).

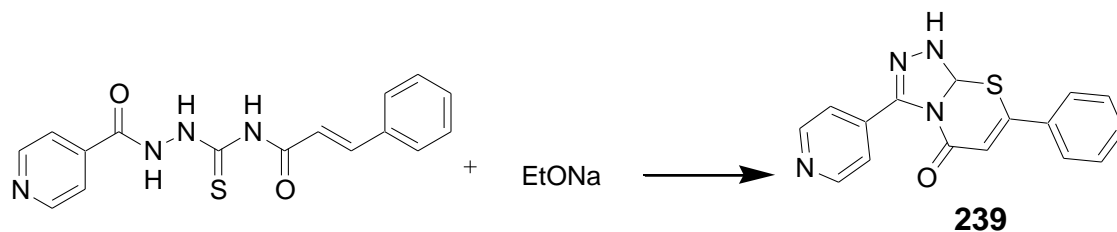
Схема 2.25



Одержання тіазино[3,4-b][1,2,4]триазолів методом ЕВЦ описано у роботі [210] через йодування алкенільних тіоетерів 5-трифлуорометил-1,2,4-триазол-3-тіолу в попередньому розділі (схема 1.36).

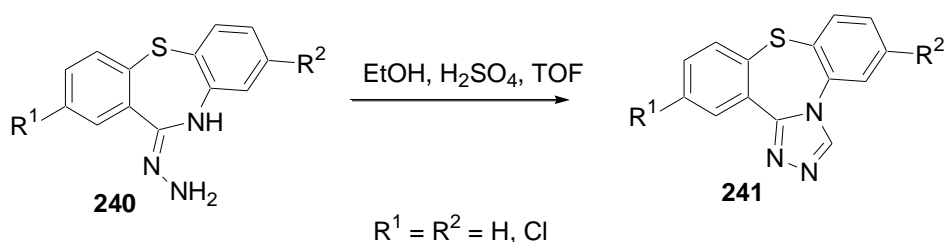
Оригінальний спосіб одержання тіазино[3,4-b][1,2,4]триазолів **239** належить авторам [336], які застосували у якості вихідних сполук циннамоїл тіосемикарбазид та етоксид натрію, циклоконденсація яких і привела до утворення конденсованих продуктів **239** (схема 2.26).

Схема 2.26



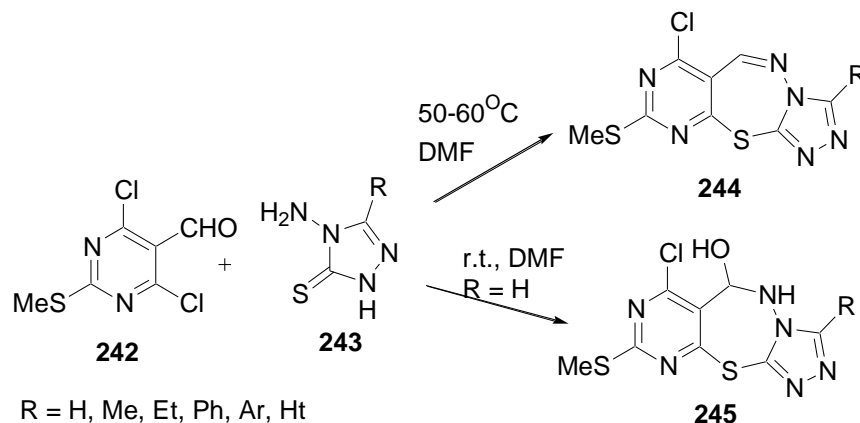
2.1.5. [1,2,4]Триазолотіазепіни. Автори [337] для синтезу дибензо[*b,f*]-1,2,4-триазоло[4,3-*d*]-1,4-тіазепінів **241** використали реакцію взаємодії гідразинів дибензо[*b,f*]-1,4-тіазепіну **240** з триетилортоформатом у присутності сульфатної кислоти в середовищі етилового спирту за умови нагрівання реакційної суміші (схема 2.27).

Схема 2.27



Реакцією 4,6-дихлоро-2-метилтіопіримідин-5-карбальдегіду **242** із 3-заміщеними 4-аміно-1,2,4-триазол-5-тіонами **243** при 50-60°C у ДМФА було одержано 7-хлоро-9-метилпіримідо[5,4-*f*][1,2,4]триазол[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазепіни **244**, що були преставлені як нова гетероциклічна система [338] (схема 2.28).

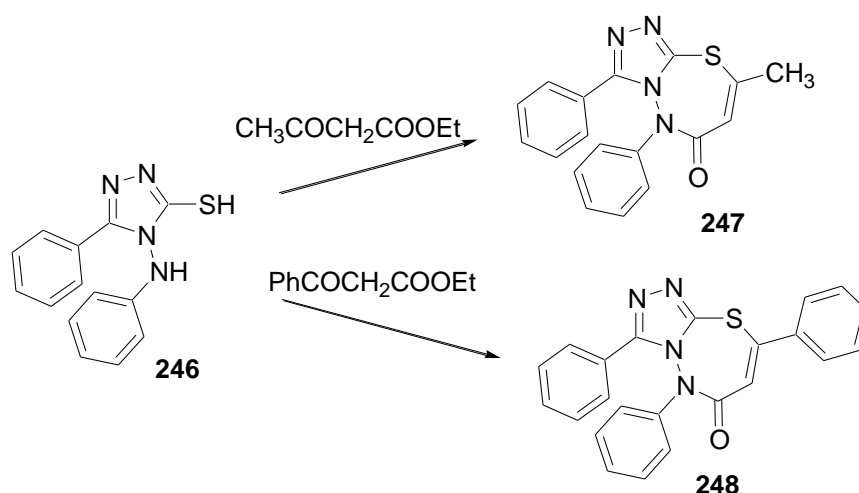
Схема 2.28



Проводячи реакцію 4,6-дихлоро-2-метилтіопіримідин-5-карбальдегіду **242** із 4-аміно-1,2,4-триазол-5-тіоном **243** при кімнатній температурі отримано продукт приєднання води за кратним зв'язком – 7-хлоро-9-метилтіо-5,6-дигідропіримідо[5,4-f][1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]-тіадіазепін-6-ол **245** [338] (схема 2.28).

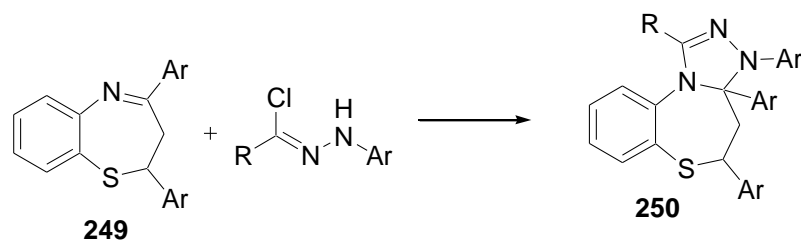
Згідно із дослідженням авторів [339], взаємодією 4-аніліно-5-феніл-3-тіо-1,2,4-триазолу **246** із β -кетоестерами добуто триазолотіазепіни **247**, **248**. Реакційну суміш нагрівали протягом 1 години та обробляли етанолом (схема 2.29).

Схема 2.29



Реакцією 1,3-диполярного циклоприєднання гідразоноїл хлоридів до $\text{C}=\text{N}$ зв'язку 1,5-бензотіазепінів **249** у воді за присутності $\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{THAC}$ як основного каталізатора було одержано 1,2,4-триазоло[3,4-d][1,5]бензотіазепіни **250** [340] (схема 2.30).

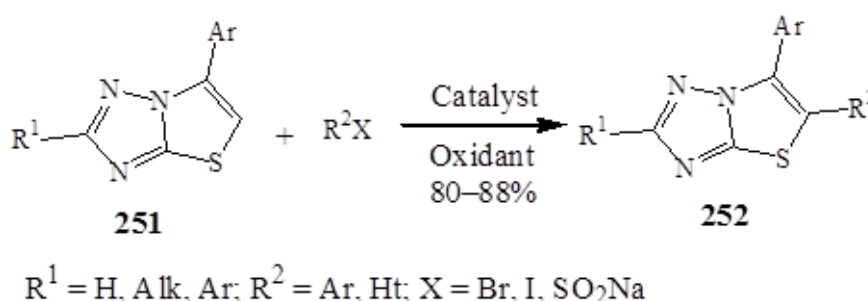
Схема 2.30



$\text{R} = \text{Ph}, \text{COOEt}; \text{Ar} = \text{Ph}, 4\text{-F-Ph}, 4\text{-Cl-Ph}, 4\text{-NO}_2\text{-Ph}, 4\text{-Br-Ph}$

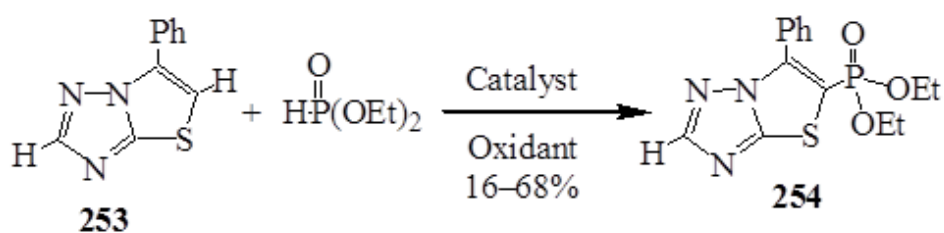
2.1.6. Хімічні властивості конденсованих [тіаза-гетеріл]-1,2,4-триазолів. В літературі ґрунтовно досліджені реакції тіазолотриазолів із електрофільними реагентами та окисно-відновним реакції, які призводять до функціоналізації С-5 атому конденсованої системи [341-346]. Так, ефективним й регіоспецифічним виявилось арилювання тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолів **251** з арилгалідами [341-345], солями арилсульфонових кислот [346] в присутності окисника із використанням Pd-,Cs-,Ru-,Cu каталізаторів (схема 2.31).

Схема 2.31



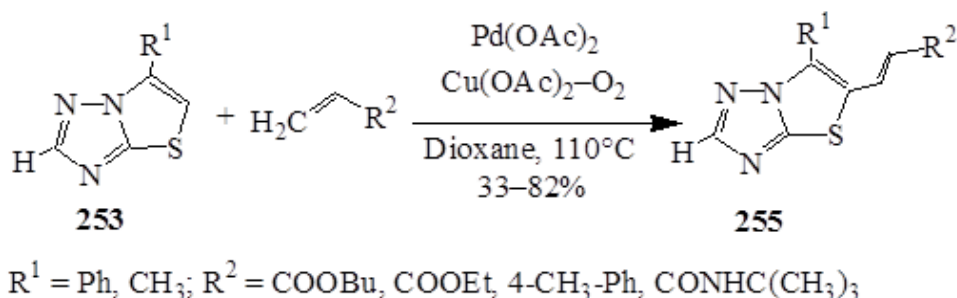
За аналогічних умов каталітичного окиснювального заміщення було розроблено умови регіоселективного фосфонування фенілзаміщеного тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолу **253** дією діетилфосфітів (схема 2.32) [347].

Схема 2.32



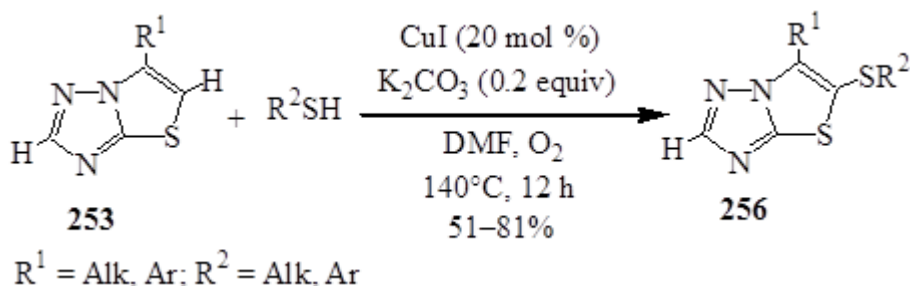
Подібні умови з використанням окисника та каталітичної дії ацетату паладію використано для регіоселективного введення алкенільного замісника в п'яте положення тіазольного циклу в 2,5-незаміщених тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолах **253** дією алкенів – в результаті розроблено зручну методику функціоналізації тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолів **253** (схема 2.33) [348].

Схема 2.33



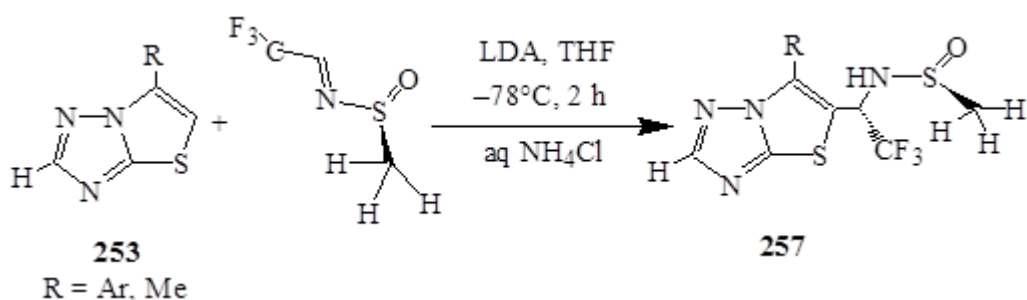
Цей же підхід було використано для синтезу 5-алкіл/арил-меркаптозаміщених тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолів **256** шляхом прямого тіонування з використанням алкіл/арил меркаптанів (схема 2.34) [349].

Схема 2.34



Стереоселективне алкілювання 5 положення тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолів **253** за умови попереднього літіювання останніх за допомогою енантіомерно чистих (*S,S*)-*N*-трет-бутансульфініл-3,3,3-трифторацетальдимінів, яке приводить до тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолів **257** з асиметричним (трифлуор)-етиламінім фрагментом у п'ятому положенні (схема 2.35) було описане в роботах [350, 351].

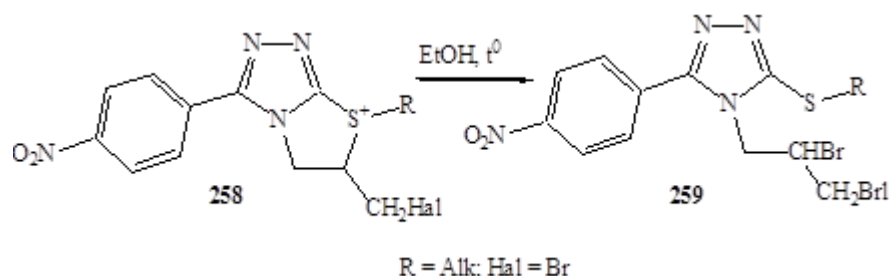
Схема 2.35



Авторами [243, 352] для функціоналізації 1,2,4-триазольного циклу здійснено хімічні перетворення солей **258** під дуєю *O,N*-нуклеофілів та

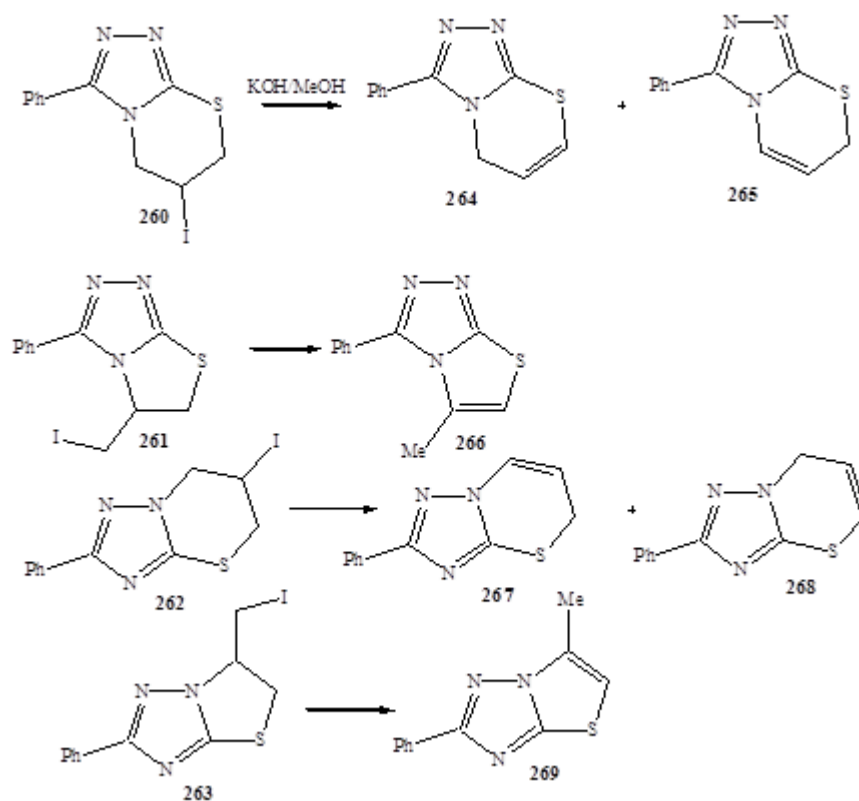
температури. Термічне розщеплення здійснювали в умовах нагрівання солей **258** в етиловому спирті 2 години. Як результат синтезовані продукти розкриття тiazолінового кільця з утворенням дибромідів **259** (схема 2.36).

Схема 2.36



У роботі [208] досліджено відщеплення гідрогеніодиду, яке проводили у метанольному розчині гідроксиду калію. Автори відмічають, що в зазначених умовах утворюється складна суміш регіо-ізомерів **264-269** (схема 2.37).

Схема 2.37

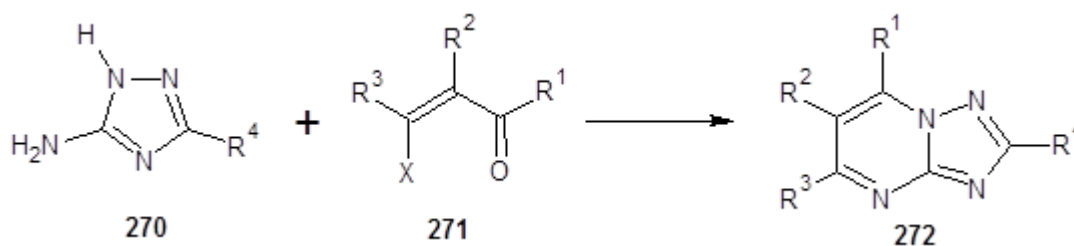


2.2. Синтез та хімічні властивості конденсованих [діаза-гетеріл]-1,2,4-триазолтіонів

[Діаза-гетеріл]-1,2,4-триазолтіони відіграють вагому роль в хімії гетероциклічних сполук, оскільки вони знайшли широке застосування в сільському господарстві та медицині, так як володіють широким спектром біологічної активності [353-365]. Зокрема, клорансулам-метил, діклосулам, флуметсулам, метосулам, пеноксулам [366-368] та антибіотик езраміцин [369], які містять фрагмент 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]-піримідину, зарекомендували себе як ефективні препарати.

2.2.1. Синтез [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів. Грунтовний огляд по методам синтезу похідних [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів було зроблено в працях [281, 370]. Так, найбільш дослідженими є методи синтезу [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів **272** конденсацією 3-амінотриазолів **270** з дикарбонільними сполуками **271** (схема 2.38) [370-388].

Схема 2.38



R¹ = C₂H₅O, CH₃, CF₃, CHF₂, C₆H₅, 3-methyl[1,3]thiazolo[3,2-*a*]benzimidazol-2-yl;

R² = H, CN, CH₃, C₂H₅OCO, 2,4,6-F₃C₆H₂, Cl;

R³ = H, CH₃, C₆H₅, CF₃, HO;

R⁴ = H, CH₃, HOOC, 3-HOC₃H₆, C₆H₅COCH₂, CF₃, NH₂, NR₂, HOCH₂CH₂NH(CH₃),

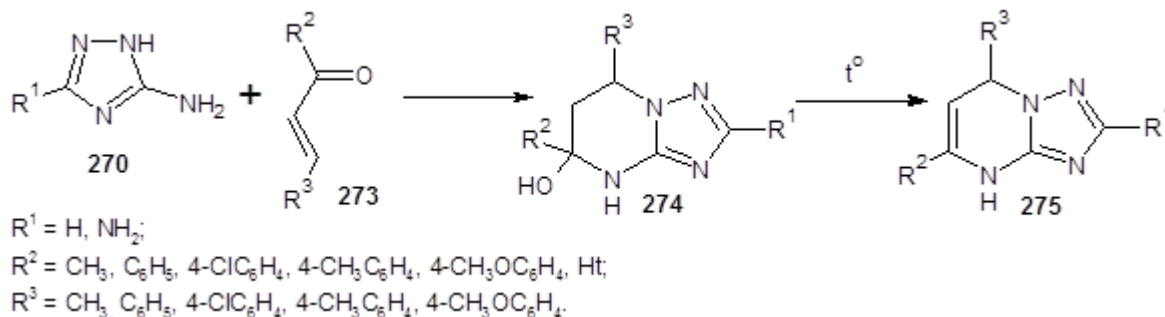
SH, CH₃S, C₆H₅CH₂S, R-C₆H₄S;

X = C₂H₅O, (CH₃)₂N, HO, LiO.

Ці реакції характеризуються високими виходами та простотою експерименту; в якості каталізаторів виступають сильні основи або сильні кислоти.

Подібною є реакція аміотриазолів **270** з ненасиченими кетонами **273** (схема 2.39) [389-393].

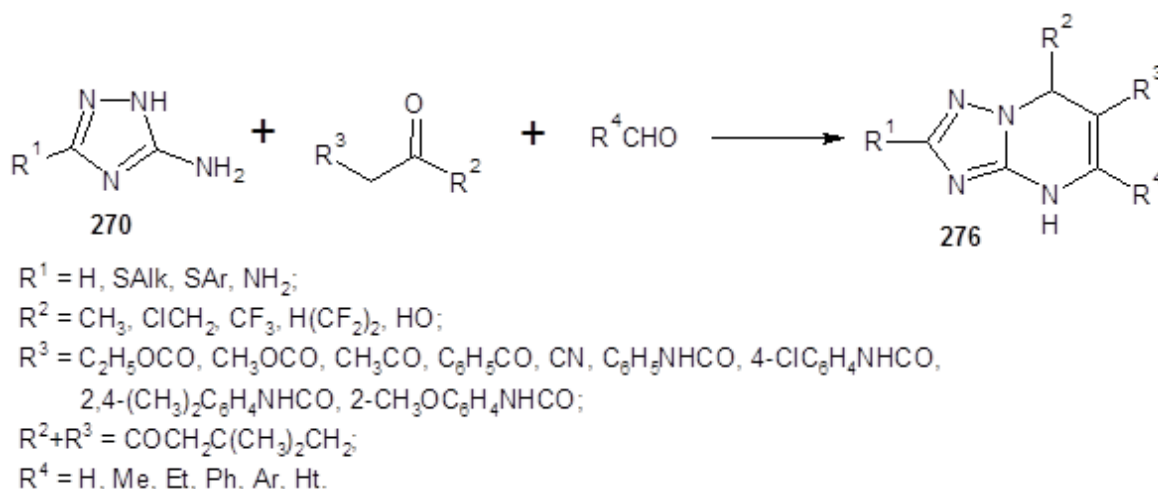
Схема 2.39



Спочатку в середовищі ацетону /чи бутанолу або оцтової кислоти/ утворюються 4,7-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-5-оли **274**, які при нагріванні втрачають воду з формуванням сполук **275** (схема 2.39) [389-393]. Хімічні властивості одержаних триазолопіримідинів (ароматизація, заміщення спиртової групи чи в піримідиновому циклі) вивчено в роботах [389-395].

Ще одним універсальним і ефективним способом синтезу похідних [1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину **276**, який проаналізовано в огляді [396, 397], є конденсація аміотриазолів **270**, карбонільних сполук з активованою метиленою групою та альдегіду (схема 2.40).

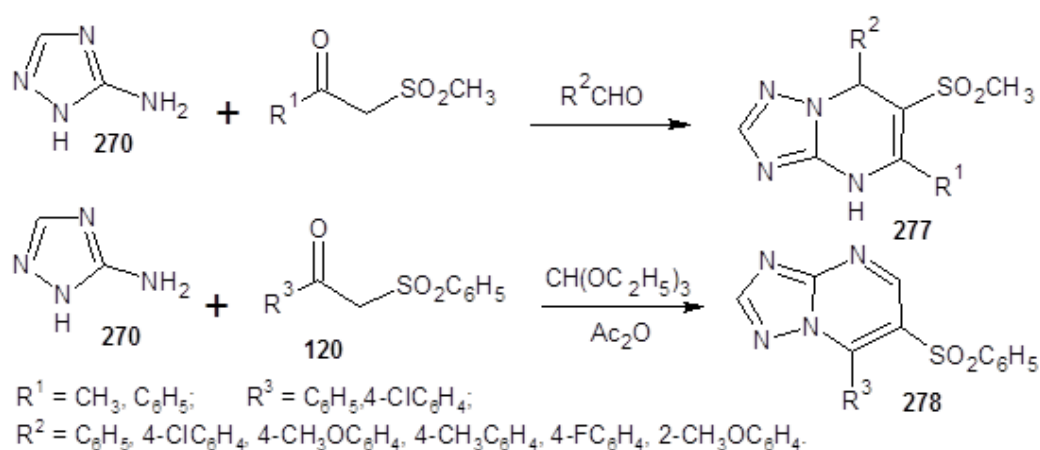
Схема 2.40



Це перш за все реакція Біджінеллі [396-412], 1,3-дикарбонільні сполуки [399, 409-414], 1,3-дикарбонові кислоти та їх похідні [415-417] та 4-гідрокси-хроменон-2 [418]. Можливість введення замісників різної природи у піримідиновий цикл робить описаний метод дуже потужним й ефективним засобом одержання [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів **276**.

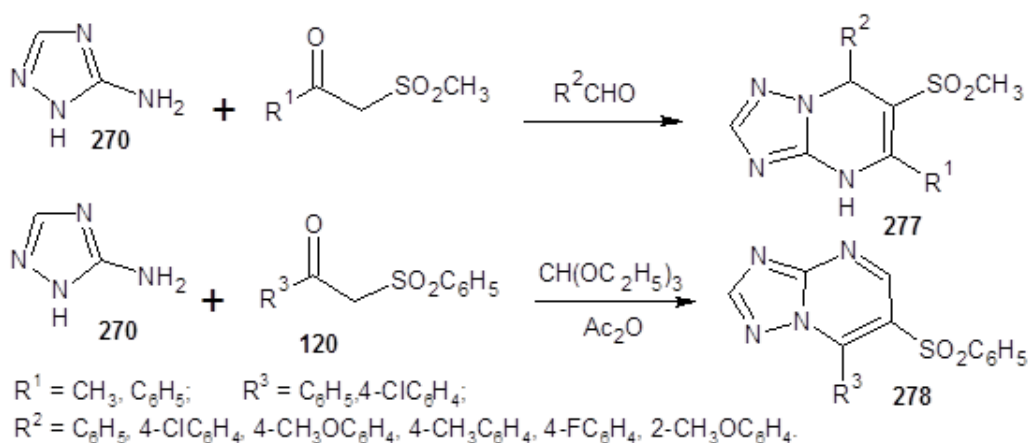
При взаємодії 3-аміно-1,2,4-триазолу **270** з β -сульфоніл карбонільними сполуками [419] або ортоєфіром [420] було синтезовано сульфоніл-похідні [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідину **277**, **278** (схема 2.41).

Схема 2.41



В результаті конденсації формиатної кислоти з 2-гідразино-піримідинами **279**, можна отримати [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідини **281** (схема 2.42) [421].

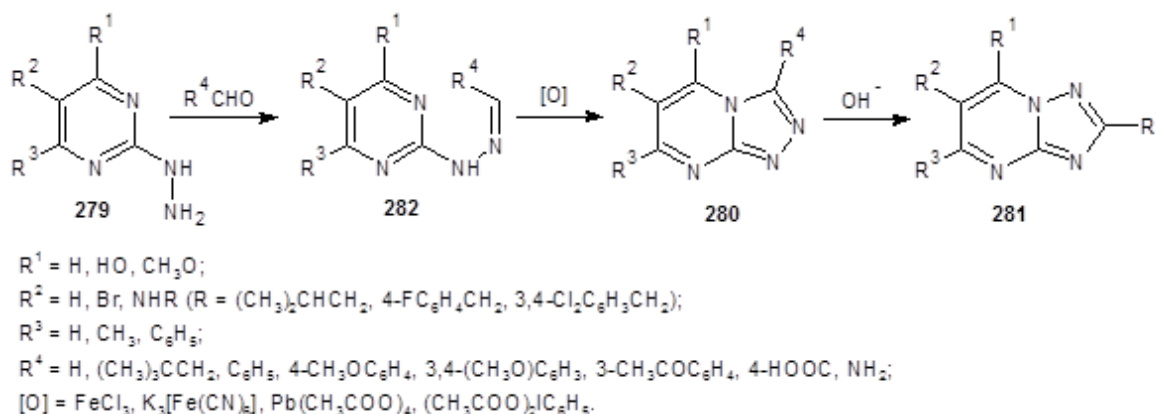
Схема 2.42



Одержані на першій стадії ізомерні [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]піримідини **280** [421-423] (схема 2.42) можуть в лужному середовищі зазнавати перегрупування Дімрота з утворенням [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів **281**.

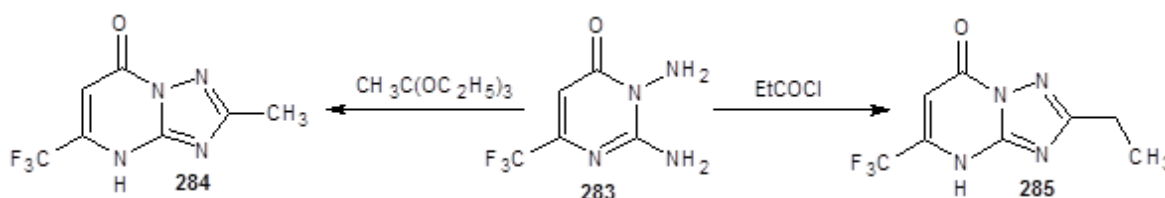
2-Гідразинозаміщені піримідини **279** також вступають в реакції конденсації з альдегідами до гідразонів **282**, які зазнають окиснювальної циклізації в [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]піримідини **280**, які перегруповуються в [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідини **281** (схема 2.43) [424-427]. Як окисники було використано ферум (III) хлорид [424], калію гексаціаноферрат (III) [425], плумбуму (IV) тетраацетат [426], йодобензену діацетат [427].

Схема 2.43



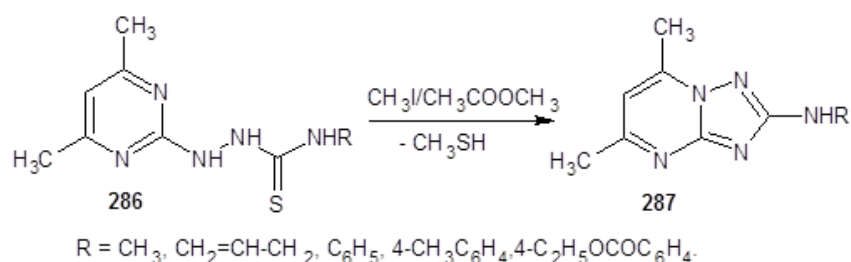
Циклізація 2,3-діамінопіримідинів **283** відбувається при дії хлорангідридів або ортоестерів карбонових кислот з утворенням [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів **284**, **285** (схема 2.44) [428].

Схема 2.44



Дія метил йодиду в середовищі метилацетату на піримідиніл-заміщені тіосемікарбази **286** приводить до анелювання триазольного циклу (схема 2.45) [429].

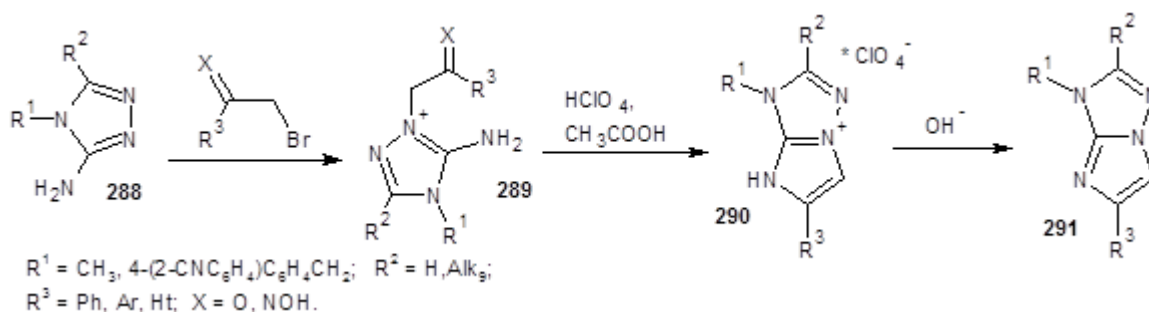
Схема 2.45



2.2.2. Синтез імідазо[1,2-*b*][1,2,4]триазолів.

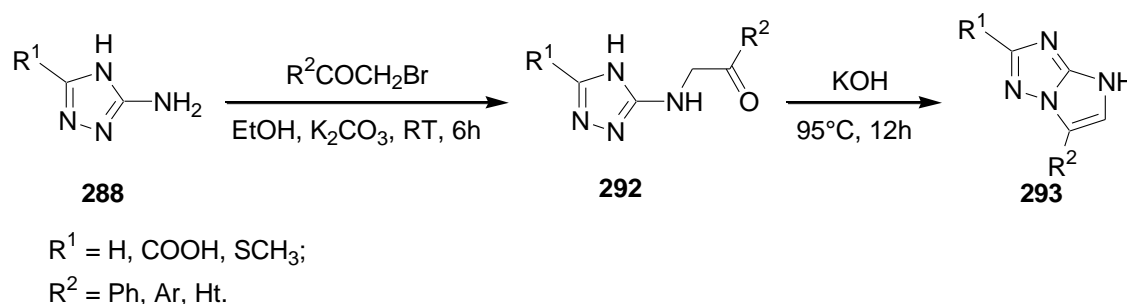
Синтез імідазо[1,2-*b*][1,2,4]триазолів із 3-аміно-1,2,4-триазолів є найбільш зручним і дослідженим [96-98]. Для аелювання імідазольного циклу найбільш часто використовуються похідні α -галогенкетонів (схема 2.46). Спочатку вихідний аміотриазол **288** алкілюють галогенкетонем по циклічному атому нітрогену, потім при дії сильної кислоти реалізується циклізація з утворенням імідазо[1,2-*b*][1,2,4]триазолієвих солей **290**, які при дії луку перетворюються в імідазо[1,2-*b*][1,2,4]триазоли **291** [430-433].

Схема 2.46



Аналогічні конденсовані системи утворюються із 4-незаміщених 3-аміно-1,2,4-триазолів **288**, але на першій стадії алкілювання відбувається по езоциклічній аміно-групі (схема 2.47) [434-436].

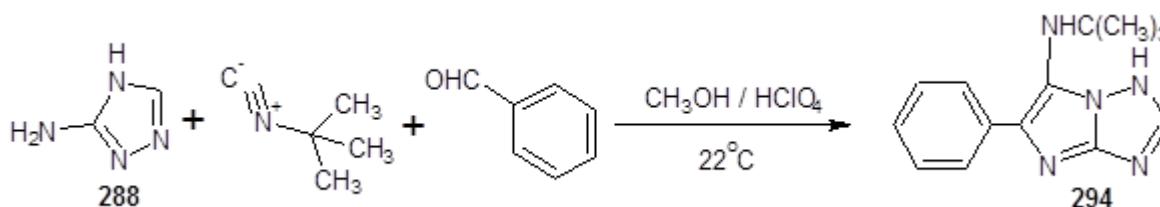
Схема 2.47



Так, моно N-ацил похідні 3-аміно-1,2,4-триазолу **292** піддаються внутрішньомолекулярній дегідратації при дії лугів [434] чи органічних основ [435, 436], що веде до утворення конденсованої системи імідазо[1,2-*b*][1,2,4]триазолу **293** (схема 2.47). Автори синтезували ряд із 15 нових сполук із ядром імідазо[1,2-*b*][1,2,4]триазолу **293**. Потрібно відмітити, що для вихідної сполуки **288**, у випадку ефіру ($R^1 = \text{COOEt}$), складноефірна група гідролізувала в умовах реакції і, таким чином, були отримані відповідні карбонові кислоти (схема 2.47).

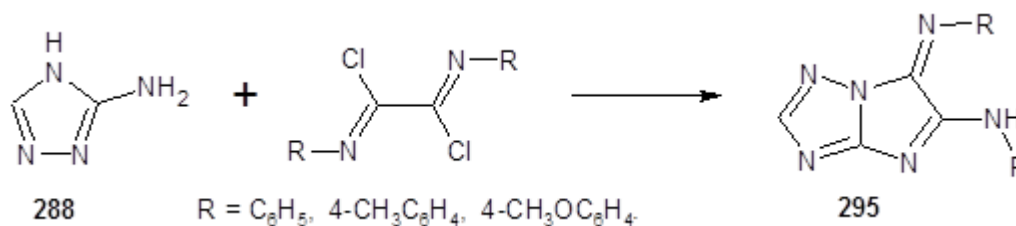
Конденсована система імідазо[1,2-*b*][1,2,4]триазолу **294** може бути одержана трьохкомпонентною реакцією між 3-аміно-1,2,4-триазолом **288**, *трет*-бутил ізонітрилом й бензеновим альдегідом (схема 2.48) [437, 438]. Синтез проводять в присутності каталізатора кислоти перхлоратної за кімнатної температури, в середовищі метилового спирту з практично кількісним виходом.

Схема 2.48



Імідоїл галогеніди з успіхом були використані в реакціях з амінотриазолом **288** для одержання заміщених 5-аміно-6-іміно-6*H*-імідазо[1,2-*b*][1,2,4]триазолів **295** (схема 2.49) [439-441].

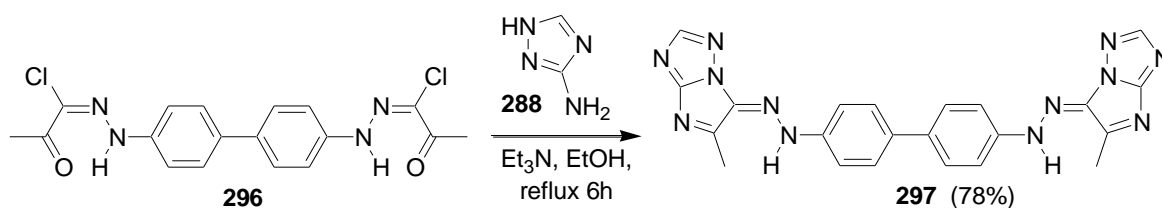
Схема 2.49



Хедер та Фаргалі [442] синтезували новий біс-гідразиноїл хлорид **296**, який виявився зручним прекурсором для синтезу нових

полізаміщених біс-азолів. Так, при шести годинному кип'ятінні **296** із амітролом **288** у спиртовому середовищі, із додаванням триетиламіну, для зв'язування гідроген хлориду, що виділяється в процесі реакції, авторам було синтезовано похідне **297**, яке містить два цільові фрагменти імідазо[1,2-*b*][1,2,4]триазолу (схема 2.50).

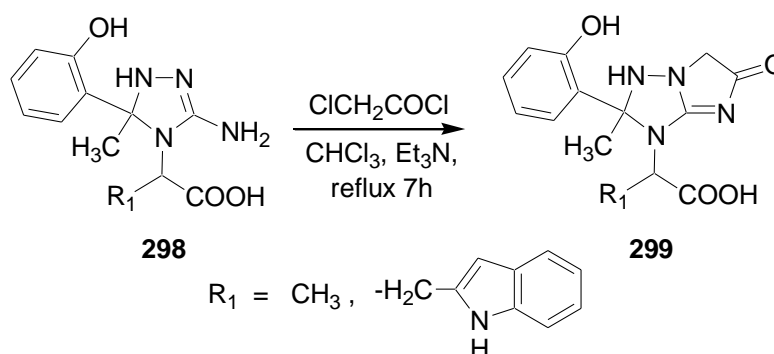
Схема 2.50



Також, автори акцентують увагу на дослідженій протираковій та антибактеріальній активностях сполук, синтезованих на основі модельного біс-гідразиноїл хлориду **296**, проте не вказують відповідні біо-дослідження для сполуки **297** [442].

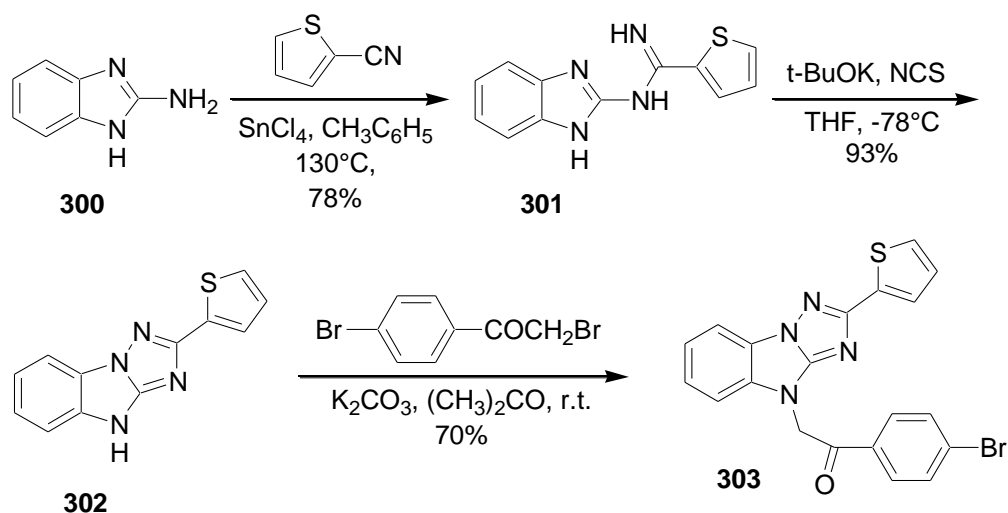
Нагрівання 3-аміно-5-(2-гідроксифеніл)-1,2,4-триазол карбонових кислот **298** з хлорангідридом хлороцтової кислоти веде до утворення відповідних імідазо[1,2-*b*][1,2,4]триазолів **299** (схема 2.51) [443]. Реакцію проводять в середовищі хлороформу з додаванням триетиламіну як основи. Реакційну суміш витримують при температурі кипіння протягом семи годин. Автори відзначають високу проти-лейшманійну активність синтезованих сполук, навіть у порівнянні із амфотерицином В деоксихолатом та мілтефозином [443].

Схема 2.51



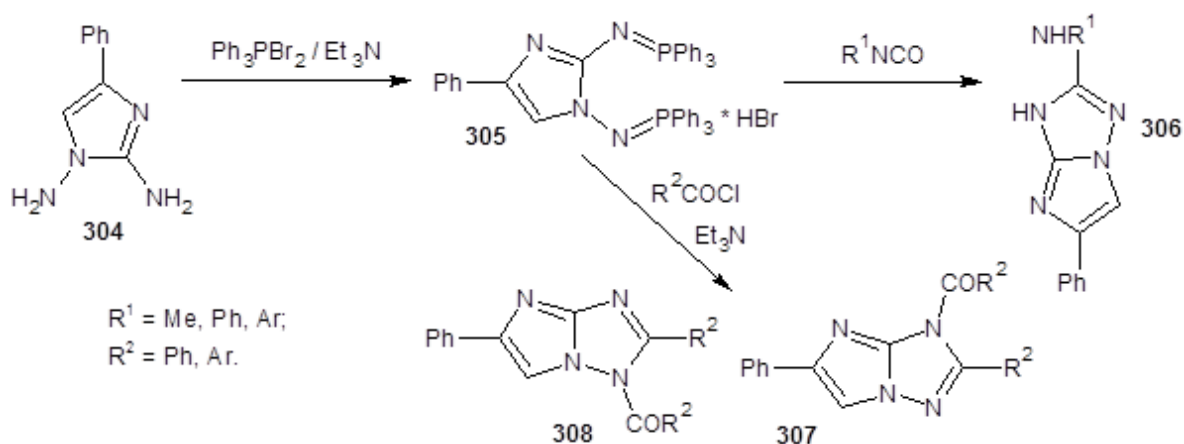
Дослідження епігенетичної активності різноманітних за структурою гетероциклічних систем, показало активність сполук на основі ядра імідазо[1,2-*b*][1,2,4]триазолу, зокрема **303** [444] (схема 2.52). Синтез сполуки **303** включав реакцію 2-амінобензоімідазолу **300** з 2-ціанотіофеном з утворенням імідину **301**. Подальша циклізація **301** у сильній основі (*трет*-бутоксид калію) веде до анелювання конденсованої системи імідазо[1,2-*b*][1,2,4]триазолу **302** (схема 2.52). Алкілювання даного продукту дибромоацетофеноном селективно проходить по імідазольному нітрогену з утворенням конденсованої сполуки **303**.

Схема 2.52



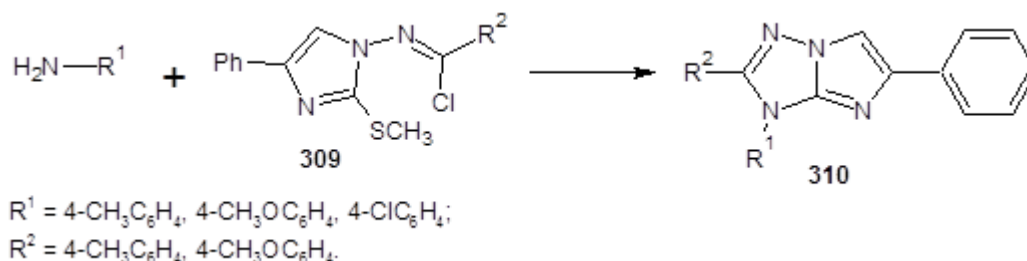
Імідазо[1,2-*b*][1,2,4]триазоли **306-308** були одержані за допомогою фосфорорганічного адукту **305**, який синтезують із трифенілфосфін диброміду й 1-аміноімідазолу **304** (схема 2.53) [445].

Схема 2.53



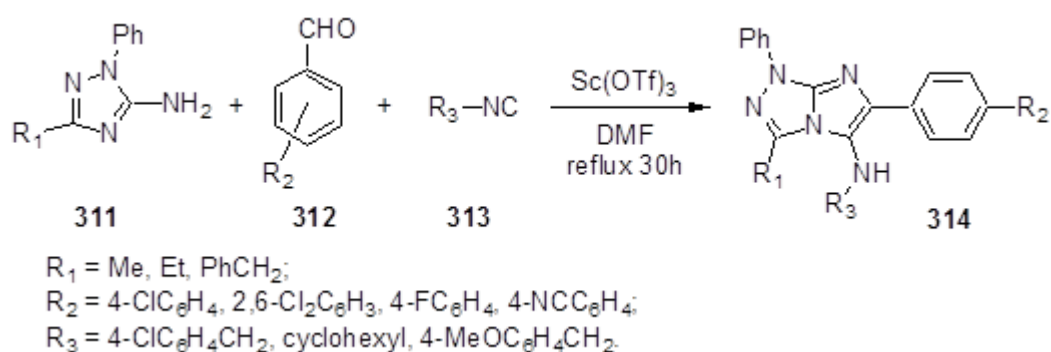
Ароматичні аміни в реакції з N-[2-метилмеркапто-імідазол-1-іл]-імідоїл хлоридами **309** перетворюються на конденсовані імідазо[1,2-b]-[1,2,4]триазоли **310** з високими виходами (схема 2.54) [446].

Схема 2.54



2.2.3. Синтез імідазо[2,1-с][1,2,4]триазолів. Синтез системи імідазо[2,1-с][1,2,4]триазолу **314** описано в роботі [447]. Так, при конденсації заміщених 3-аміно-2-феніл-1,2,4-триазолів **311** з заміщеними бензальдегідами **312** та ізонітрилами **313**, у присутності каталітичних кількостей трифлату скандію, утворюються цільові імідазо[2,1-с][1,2,4]триазоли **314** (схема 2.55). Реакцію проводили у диметилформаміді: спочатку нагрівали суміш триазолу з відповідним альдегідом при 80°C протягом 20 хв, далі прикапували ізонітрil і суміш витримували при температурі кипіння протягом 30 годин. Автори відзначають високу антимикробну та антиоксидантну активності синтезованих імідазо[2,1-с][1,2,4]триазолів **314**.

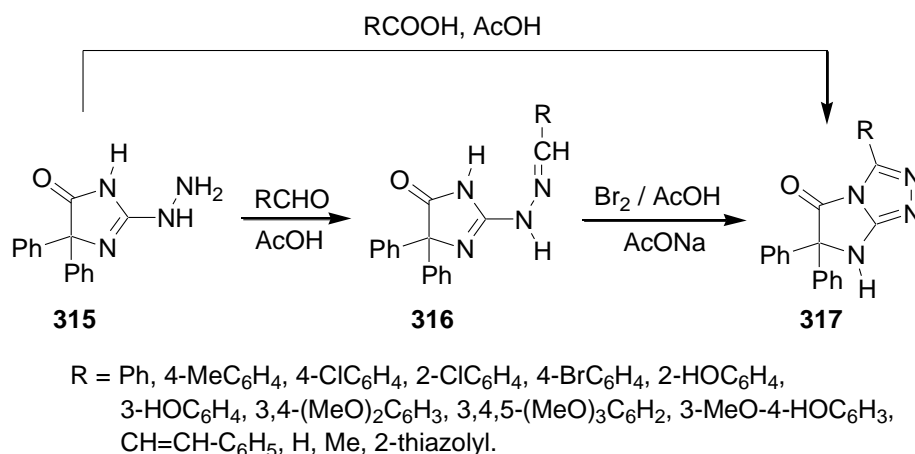
Схема 2.55



В роботі [448] представлено синтез імідазо[2,1-с][1,2,4]триазолів **317** виходячи із гідразину **315** (схема 2.56). Так, конденсація **315** із альдегідами

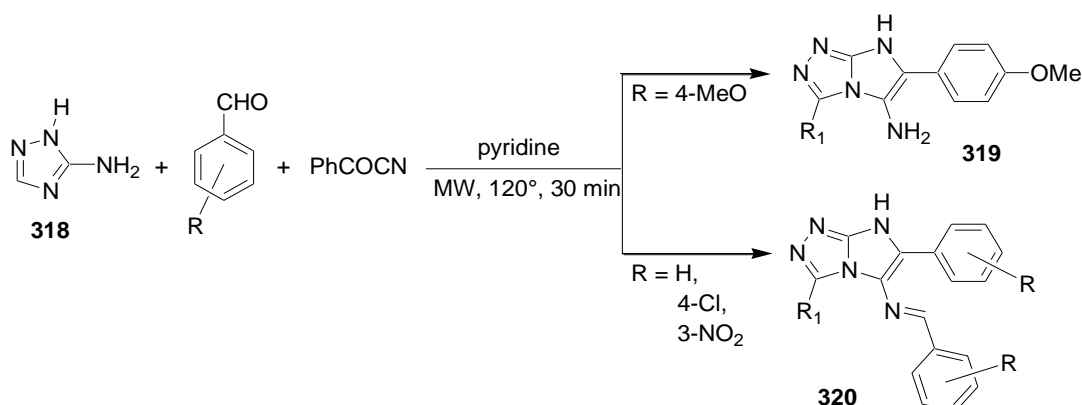
веде до утворення відповідних основ Шиффа **316**. Реакцію проводили при нагріванні протягом трьох годин оцтовокислому розчину вихідних компонентів, із додаванням концентрованої соляної кислоти у якості каталізатору. Гідразони **316** окиснювали бромом в оцтовій кислоті із додаванням ацетату натрію (схема 2.56) [448]. Крім того, автори синтезували цільові сполуки **317** зустрічним синтезом із гідразинів **315** дією еквімолярних кількостей відповідних кислот. В якості розчинника використовували оцтову кислоту, реакційну суміш витримували при температурі кипіння шість годин (схема 2.56) [448]. Авторами виявлено високу антибактеріальну активність синтезованих сполук **317**.

Схема 2.56



Конденсація амітролу **318** з ароматичними альдегідами у присутності бензоїл ціаніду веде до утворення сполук **319** із імідазо[2,1-с][1,2,4]триазольним остовом (схема 2.57) [449]. Реакцію проводили у мікрохвильовому реакторі, під тиском. В якості розчинника використовували піридин, реакційну суміш витримували при 120 °С протягом 30 хв (схема 2.57). Потрібно відмітити, що використання *para*-метоксибензальдегіду веде до утворення аміно-сполуки **319**, тоді як у випадку незаміщеного бензальдегіду, *para*-хлоробензальдегіду та *meta*-нітробензальдегіду, авторами були виділені сполуки **320** – продукти подальшої конденсації із ще однією молекулою альдегіду (схема 2.57) [449].

Схема 2.57



Висновки до розділу 2

Наукова література присвячена синтезу конденсованих триазолів містить опис різнопланових методів одержання аза- та тіаза-анельованих триазолів і, що не менш важливо, – багато джерел оперують даними про високу біологічну активність цих сполук, що вказує на перспективність цього напрямку дослідження. Проте, бракує інформації про ефективні та прості у виконанні методи синтезу конденсованих симетричних триазолів, які містять позитивно заряджений гетероатом та частково насичений анельований гетероцикл; особливим гострим моментом є питання регіоселективності одержання таких сполук. Привертає увагу, що мало вивчені прийоми введення функціональних груп в зазначені конденсовані системи, особливо, реакційноздатних груп, що містять селен та телур. Мало вивченими є і хімічні властивості анельованого до остову триазолу циклу: відомими є поодинокі дані стосовно елімінування галогеноводню та властивостей конденсованих триазоловмісних солей сульфонію. Також нема відомостей про реакційну здатність в реакціях ЕВЦ ненасичених похідних триазолів, що містять кілька реакційних центрів.

Вищенаведене обґрунтовує доцільність детального й більш глибокого дослідження ЕВЦ ненасичених похідних 1,2,4-триазолу з метою розробки універсальної методології створення конденсованих симетричних триазолів з цінними хімічними, фізичними та біологічними властивостями.

РОЗДІЛ 3

**ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ
ОДЕРЖАННЯ, ХІМІЧНІ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ
КОНДЕНСОВАНИХ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНУ**

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

На першому етапі дослідження стратегії електрофільної гетероциклізації в синтезі конденсованих та функціональних похідних 4,5-дизаміщених 1,2,4-триазол-3-тіону нами були синтезовані модельні 1,2,4-триазол-3-тіони, які структурно відповідають запланованим цілям, а також вивчена їх реакційна здатність з метою функціоналізації.

Так, класичним структурним фрагментом для реакцій ЕВЦ є сполуки, що містять тіоуреїдний фрагмент в поєднанні з ненасиченим замісником; також прийнятними є аналоги з іншим внутрішньомолекулярним нуклеофільним центром: атомом Оксигену, Сульфуру, Нітрогену, тощо (рис. 3.1) [1, 33, 52, 53].

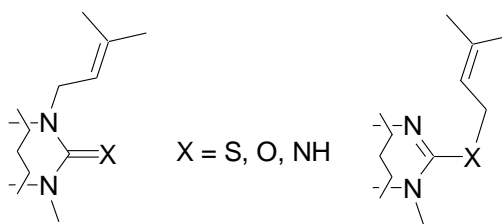


Рис. 3.1. Модельні структури для реакцій ЕВЦ.

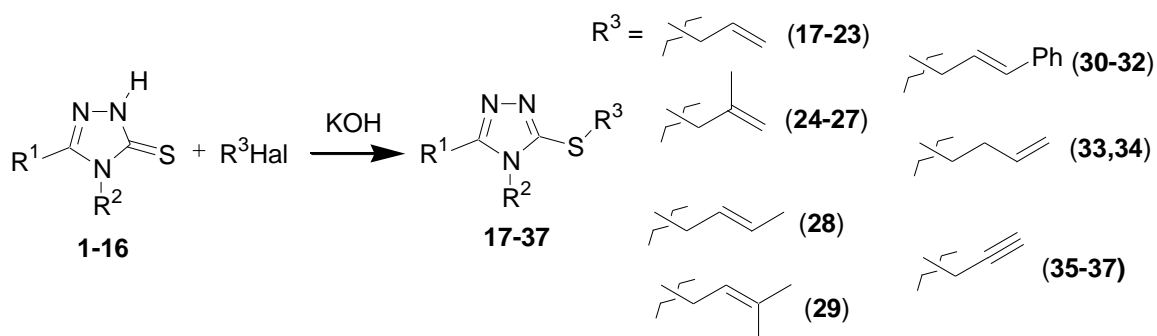
Зазначені вище вимоги задовольняють N- чи S-ненасичені(-ароматичні) 1,2,4-триазол-3-тіони.

Вихідні 4,5-дизаміщені 1,2,4-триазол-3-тіони **1-16** синтезували згідно раніше розроблених методик [1, 53].

Введення ненасиченого замісника в триазолі **1-16** реалізовували за допомогою електрофільного заміщення алкеніл/алкініл галогенідами (схема 3.1) [450-461]. В усіх випадках було відмічено регіоселективне

алкілювання по екзоциклічному атому Сульфуру, що можна пояснити значно вищою нуклеофільністю атому Сульфуру в порівнянні з атомом Нітрогену в другому положенні триазольного циклу.

Схема 3.1



$\text{R}^1 = \text{Ph}$ (1,7,17,23, 24,28,29,30,32,33,35); 4-NO₂C₆H₄ (2,8,18,25,31); C₁₄H₁₀O₂N (3,19); C₁₅H₁₂O₂N (4,20); 3-ClC₆H₄ (5,21); Bn (6,22,36); 2-ClC₆H₄ (11,34); 4-NC₅H₄ (9); 4-MeOC₆H₄ (10); 3-MeOC₆H₄ (12,26); 4-BrC₆H₄ (13,37); 3-HOC₆H₄ (14,27); 2-HOC₆H₄ (15,16).

$\text{R}^2 = \text{Me}$ (7,8,23,32); Ph (1-6, 9-14,17-22, 24-31, 33-37); Allyl (15); Methallyl (16).

Синтез проводили у середовищі спирту (ізопропанол, етанол, метанол) у присутності 10-20% надлишку луку та 20% надлишку алкілюючого реагенту шляхом перемішування реакційної суміші протягом однієї години при нагріванні.

Склад отриманих тіоетерів **17-37** було підтверджено елементним аналізом; будову – FTIR й спектрами ¹H та ¹³C ЯМР. Характерною особливістю зазначених спектрів ЯМР є поява сигналів відповідного ненасиченого замісника. Так, наприклад, у протонному спектрі тіоетеру **24** відмічено синглет при 1.70 м.ч., що відповідає протонам метильної групи введеного 2-метил-2-пропенільного фрагмента, синглет при 3.76 м.ч. – тіометиленовим протонам і два синглети при 4.83 м.ч. та 4.91 м.ч. – *транс*- і *цис*-протонам відповідно термінальної метиліденової групи 2-метил-2-пропенільного замісника (рис. 3.2). Аналогічні закономірності відмічено у спектрах ЯМР усіх тіоетерів **17-37**.

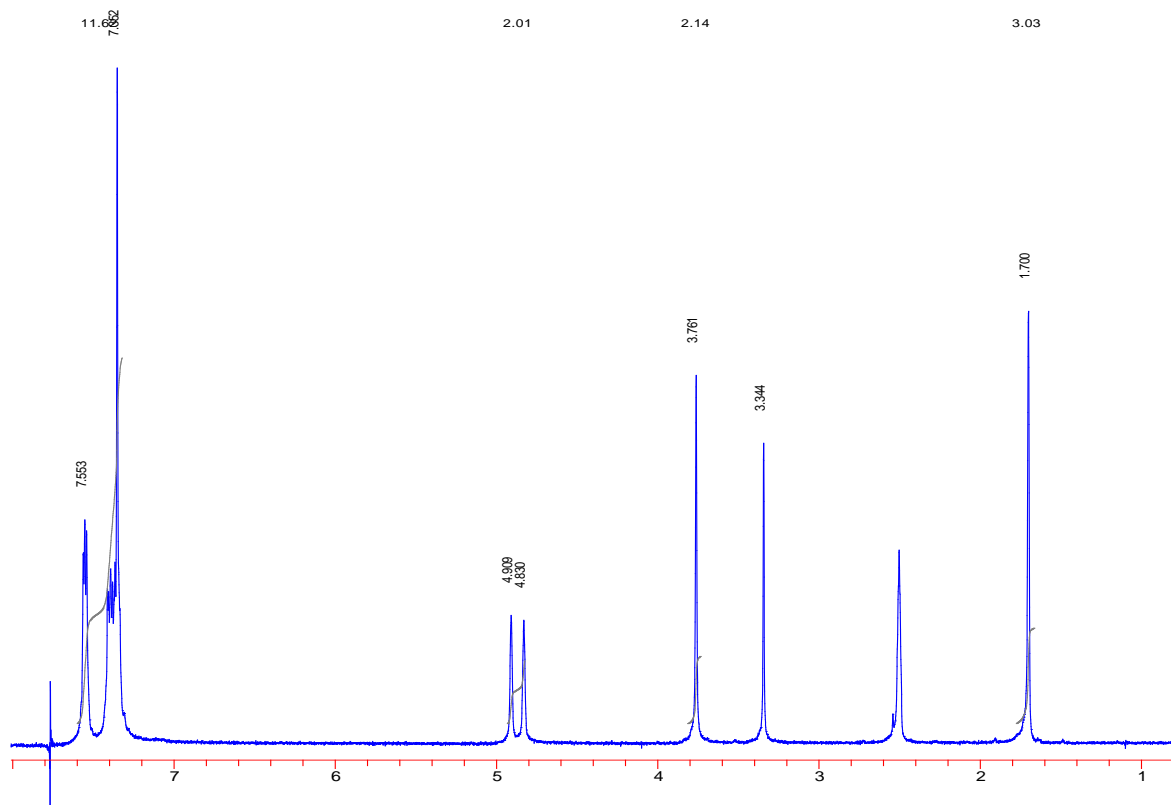
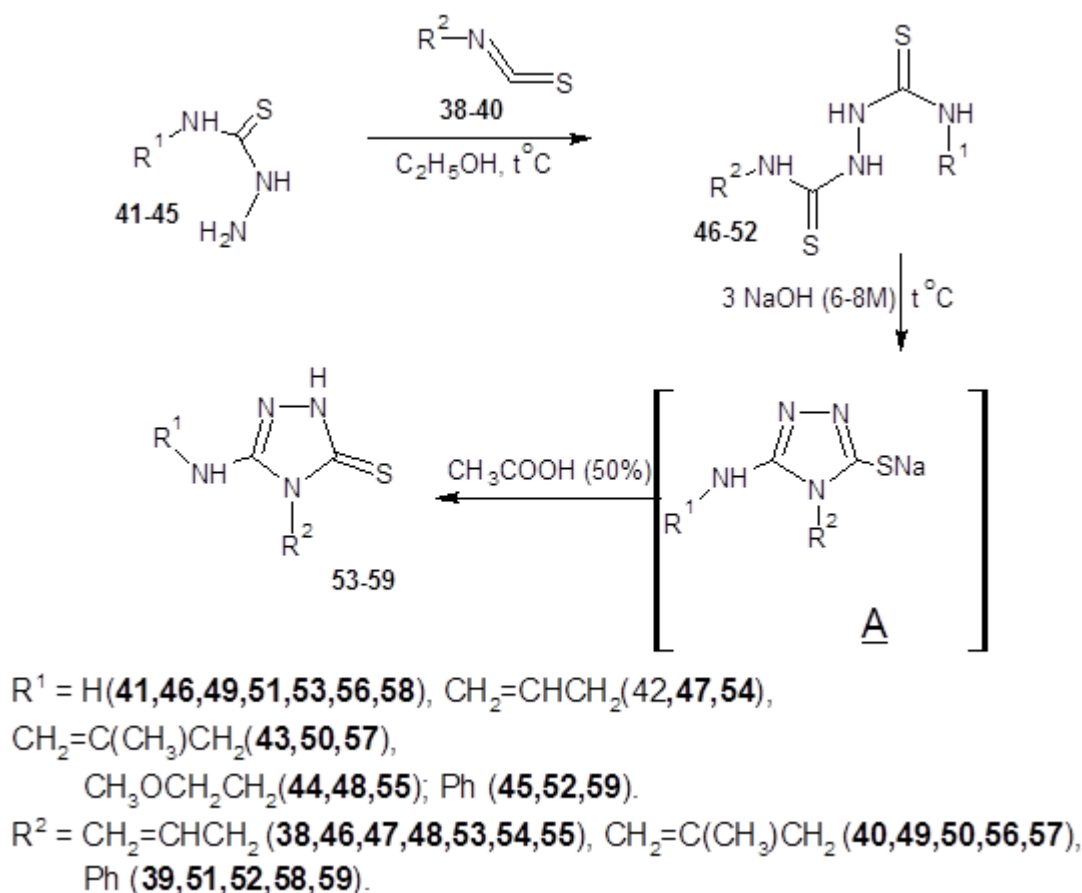


Рис. 3.2. Спектр ^1H ЯМР сполуки **24**.

Отримані ненасичені тіоестери **17-37** було використано як стартові для дослідження реакцій ЕВЦ.

Також були синтезовані ненасичені похідні 1,2,4-триазол-3-тіону, що містять у своєму складі додатковий внутрішній нуклеофільний центр – до триазольного циклу додатково введено аміно-групу, яка теж здатна брати участь у процесах ЕВЦ [462-472]. У результаті отримано 4-алкенілзаміщені 5-R-аміно-3H-1,2,4-триазол-3-тіони **53-59**, регіоселективність галогенування яких стала предметом дослідження. Синтез вихідних триазолів **53-59** наведено на схемі 3.2. Так, на першій стадії ненасичені ізотіоціанати **38-40** з 4-заміщеними тіосемікарбазидами **41-45** при кип'ятінні в етанолі утворювали біс-тіосечовини **46-52**. Останні при нагріванні у сильно лужному водному середовищі циклізувалися у натрієві солі **A** відповідних 4-алкенілзаміщених 5-R-аміно-3H-1,2,4-триазол-3-тіонів, які, не виділяючи, переводили дією оцтової кислоти у триазоли **53-59**.

Схема 3.2



Склад синтезованих 4-алкеніл-5-*R*-аміно-3*H*-1,2,4-триазол-3-тіонів **53-59** було підтверджено елементним аналізом та маспектрометрією, а структуру – спектрами 1H ЯМР. Так, у спектрах протонного магнітного резонансу триазолів **53-59** характерне зміщення на 1 м.ч. у більш сильне поле сигналу тіоамідного протона в порівнянні з 5-арил-аналогами, а також присутні сигнали ненасичених фрагментів та один сигнал протона екзоциклічної аміно-групи. Наприклад, у 1H ЯМР спектрі диметаліл-заміщеного триазолу **57** сигнал тіоамідного протона спостерігається як широкий синглет при 13.02 м.ч., а протона при екзоциклічному атому нітрогену – триплетом при 6.55 м.ч.; також у спектрі присутні сигнали металілових фрагментів при триазольному циклі та екзоциклічній аміно групі (рис. 3.3).

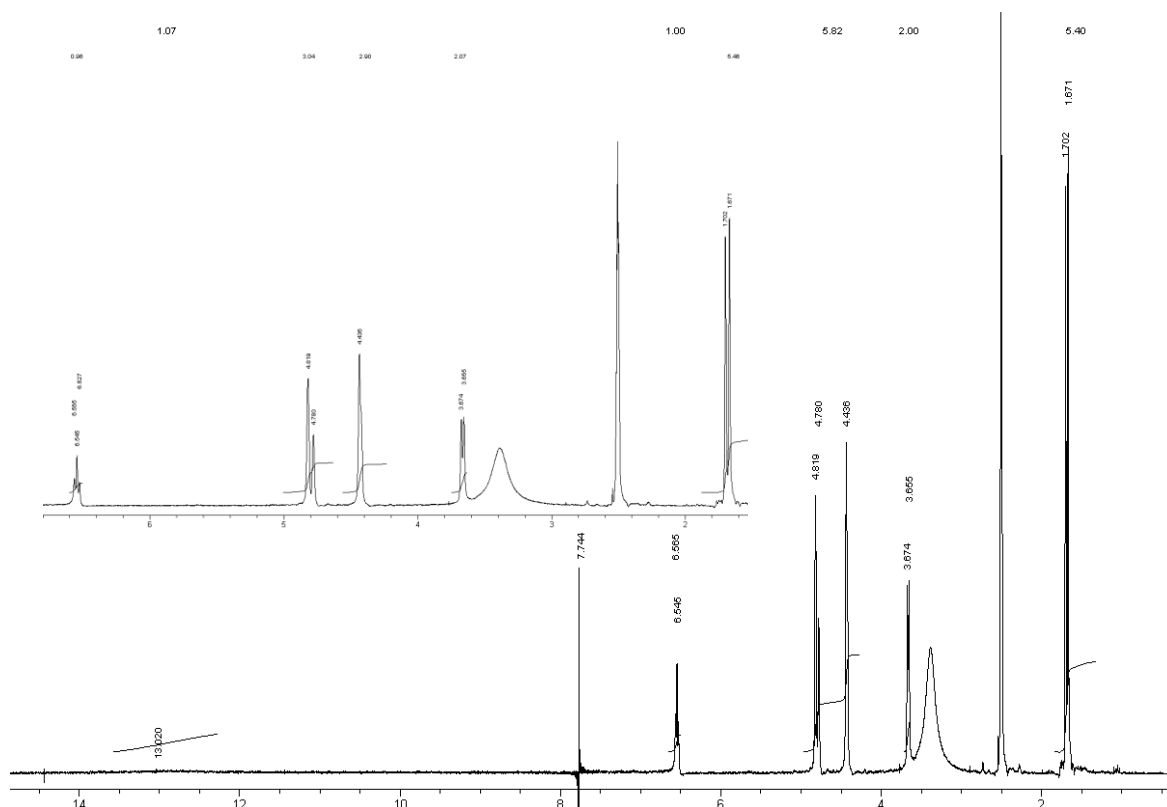


Рис. 3.3. Спектр ^1H ЯМР сполуки **57**.

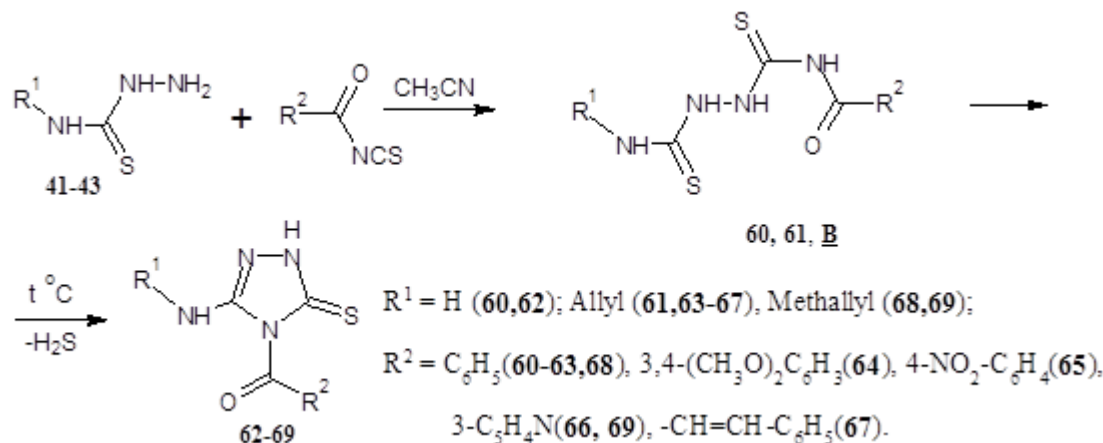
Отримані аміотриазоли **53-59** містять у своєму складі два центри доступних для ЕВЦ – це екзоциклічні атоми Сульфуру й Нітрогену, відповідно в положеннях 3 та 5 триазольного циклу. Крім цього, в сполуках **54** та **57** додатково введений ненасичений замісник, який також може брати участь в реакціях ЕВЦ при отриманні продуктів анелювання додаткового гетероциклу.

Для більш детального вивчення реакцій ЕВЦ на прикладі аміотриазолів, була досліджена можливість введення алкеніламіно фрагмента в 1,2,4-триазол-3-тіони, які у 4 положенні не містять алкенільний замісник [474-481]. З цією метою було синтезовано ряд 5-алкеніламіно-4-ацил-1,2,4-триазол-3-тіонів **62-69** (схемі 3.3).

Ароїл-ізотіоціанати синтезують шляхом змішування розчину роданіду амонію в ацетонітрилі з відповідним ароїл хлоридом. Утворений ацетонітрильний шар ароїлізотіоціанату відділяють від амоній хлориду; виділення ароїл-ізотіоціанату не проводять. До відфільтрованого розчину

ізотіоціанату додають розчин тіосемікарбазиду **41-43**, який реагує з утворенням ароїл біс-тіосечовини **60,61,В**.

Схема 3.3



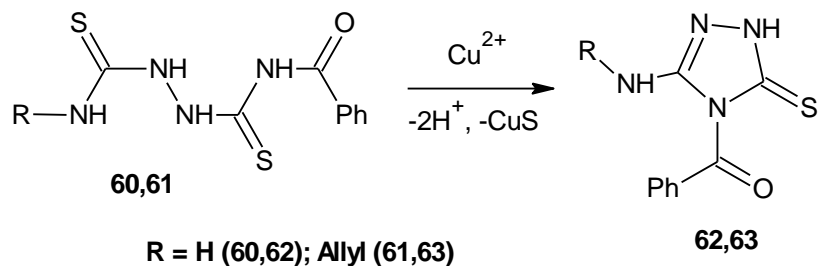
При наступному кип'ятінні реакційної суміші виділяється сірководень і відбувається циклізація останніх у відповідні триазоли **62-69**. В описаних методиках синтезу аналогічних триазолів [482] вказана можливість синтезу лише 4-ароїл- або 4-гетерілтриазолів – при нашій спробі одержати в зазначених умовах 4-ацил-триазоли, виходячи з пропіоніл хлориду, було одержано проміжну біс-тіосечовину **В**, яка за умов реакції не циклізувалася. Однак, врахувавши що корична кислота є вініологом бензенової, нами було в зазначених вище умовах успішно синтезовано 5-аліламіно-4-цинамоїл-1,2,4-триазол-3-тіон **67** (схема 3.3).

Крім цього, нами вперше показано, що реакція бістіосечовин **60, 61** з йонами міді (II) відбувається теж з утворенням триазолів **62, 63** (схема 3.4). Ця реакція може бути пояснена сильною десульфуруючою дією катіонів міді (II) і може бути використана як альтернативний метод утворення симетричних триазолів без використання лужних циклізуючих реагентів.

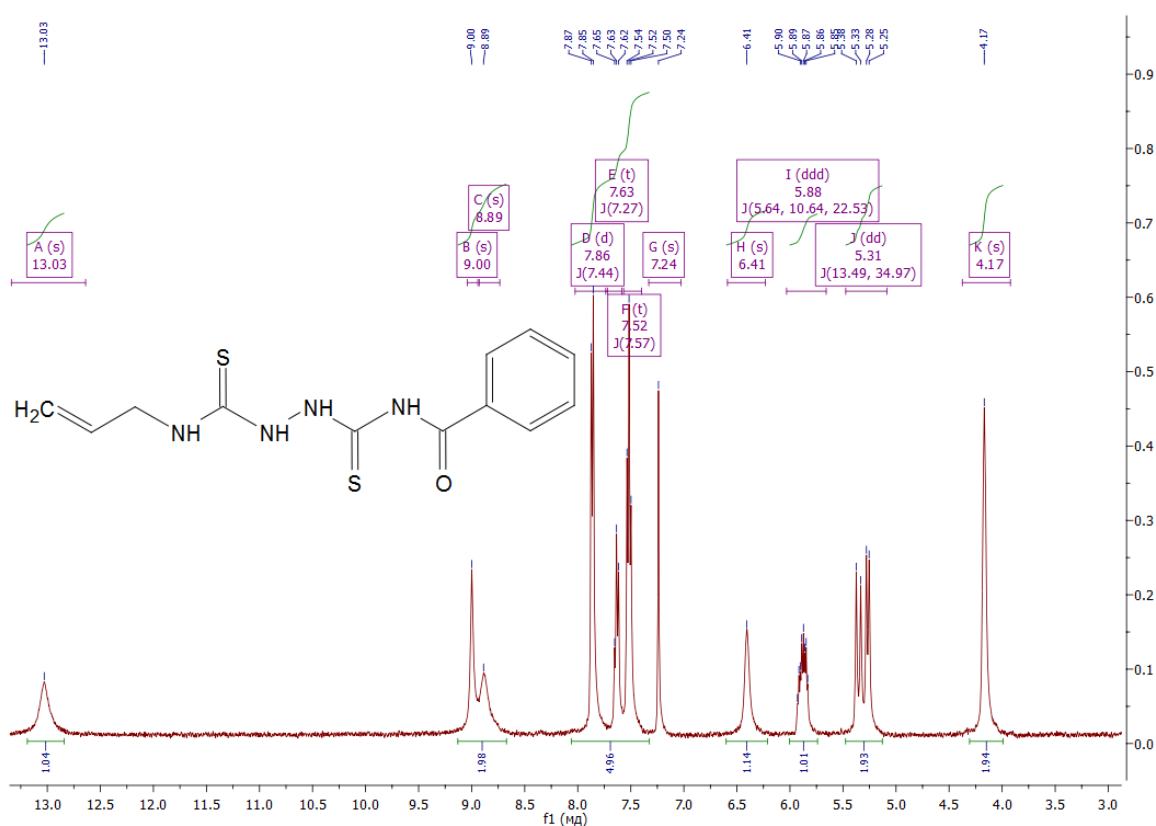
Нами також було здійснено спробу виділити проміжні бістіосечовини **В** в індивідуальному стані, так як в описаних вище умовах синтезу (схемі 3.3) бістіосечовини **В** містили значну кількість відповідних

триазолів **62-69**, а при перекристалізації відбувається власне циклізація бістіосечовин до відповідних триазолів.

Схема 3.4



З цих причин нам не вдалось точно ідентифікувати проміжні бістіосечовини **B** і встановити їхні фізичні константи чи записати ЯМР спектр індивідуальної сполуки. При спробі змішування вихідних компонентів (схемі 3.3) в умовах охолодження і постійного перемішування було успішно виділено спектрально чисту аліл-бензоїл-бістіосечовину **60** та зафіксовано її фізико-хімічні характеристики.

Рис. 3.4. Спектр ^1H ЯМР сполуки **60**.

Так, при аналізі даних ^1H ЯМР спектру бітіосечовини **60** (рис. 3.4), окрім характерних сигналів для алілового та фенільного фрагментів, чітко спостерігаються сигнали протонів при атомах Нітрогену у бітіосечовині – чотири синглети при 6.41 м.ч., 8.89 м.ч., 9.00 м.ч., 13.03 м.ч.

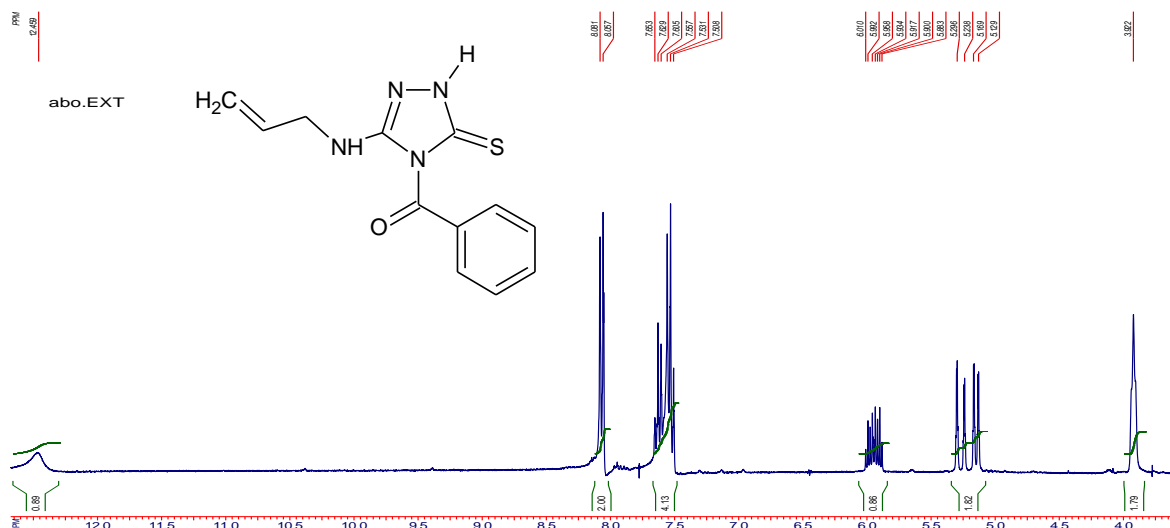
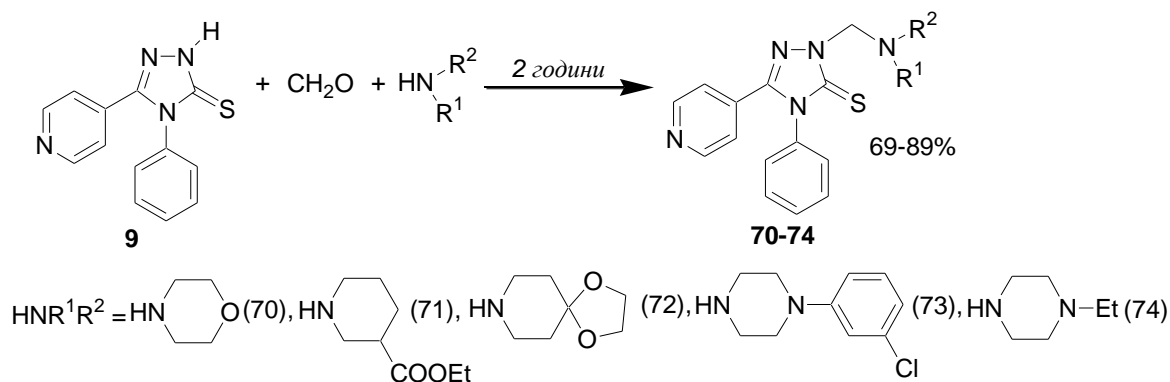


Рис. 3.5. Спектр ^1H ЯМР сполуки **63**.

У спектрі ^1H ЯМР триазолу **63** (рис. 3.5) теж чітко проявляються сигнали протонів пропенільного фрагменту та ароматичних протонів фенільного замісника. У спектрі відсутніми є чотири сигнали протонів при нітрогенах у фрагменті бітіосечовини, натомість сигнал екзоциклічної аміно групи накладається на сигнали протонів ароматичного кільця. У спектрі також спостерігається сингал ендоциклічного NH протону триазольного циклу при 12.46 м.ч. для сполуки **63**.

З метою розширення меж застосування реакції Маніха було розроблено одно-стадійний метод синтезу триазолівмісних амінів з відповідних амінів, формаліну та триазолу **9** (схема 3.5) [483]. Досліджено вплив розчинників та умов реакції на вихід цільових продуктів **70-74** (таблиця 3.1): найкращі виходи відмічено при використанні ацетону й бутанону; показано можливість використання етанолу як розчинника в даному типі реакцій (схема 3.5).

Схема 3.5



Таблиця 3.1

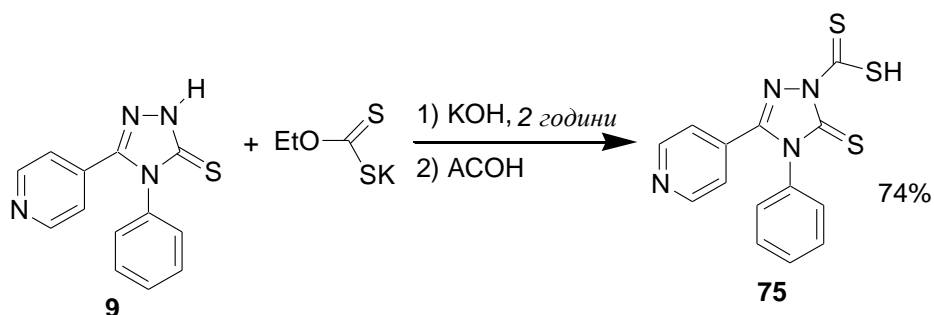
Вихід триазоловмісних продуктів Маніха (сполука 70)

залежно від розчинника

Розчинник	Ацетон	Бутанон	Ацетонітрил	Етанол
Вихід 70 , %	89	84	52	59

Реакція карбодитіонування триазолу **9** була використана для введення дитіонного фрагмента в положення 2 і утворення дитіокарбамінової кислоти **75** (схема 3.6) [484-487]. Реакцію проводили шляхом нагрівання триазолу **9** у водному середовищі з 2-кратним надлишком етилксантогенату калію у присутності еквімолярної кількості лугу з наступною нейтралізацією оцтовою кислотою.

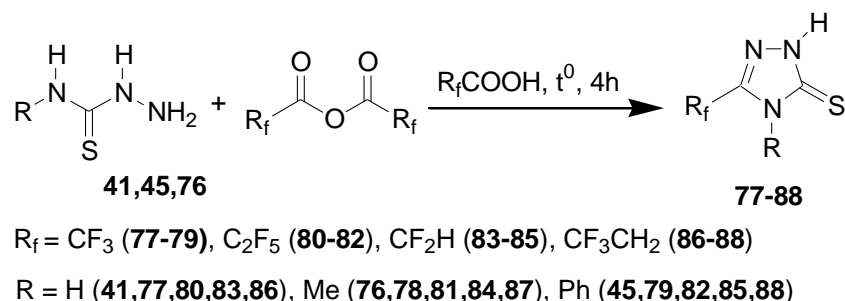
Схема 3.6



Знайдено зручний та ефективний спосіб введення перфлуоркарбонового замісника у п'яте положення триазольного цикла шляхом взаємодії еквімолярних кількостей тіосемікарбазидів та ангідридів

перфлуоркарбонових кислот у середовищі відповідної перфлуоркарбонової кислоти при нагріванні [488] (схема 3.7).

Схема 3.7



Було виявлено високу ефективність й селективність розробленого підходу, який дозволяє вводити різної природи перфлуоровані замісники у п'яте положення триазольного циклу, що дає підставу вважати розроблений метод універсальним. Встановлено, що взаємодія розрахованої кількості ангідриду трифлуороетанової кислоти у розчині відповідної кислоти із незаміщеним тіосемікарбазидом **41** дозволяє отримувати цільові триазоли **77,80,83,86** з високими виходами (схема 3.7), тоді як більш реакційно здатні заміщені тіосемікарбазиди **45,76** здатні утворювати аналогічні перфлуорозаміщені триазоли **78,79,81,82,84,85,87,88** вже при кип'ятінні у середовищі відповідної перфлуорованої кислоти без додавання її ангідриду.

Будову одержаних сполук **77-88** було підтверджено спектрами ЯМР на ядрах ^1H , ^{19}F та ^{13}C , а також даними елементного аналізу. Наприклад, у спектрі ^1H ЯМР 5-дифлуорометил-1,2,4-триазол-3-тіону **83** (рис. 3.6) сигнали протонів триазольного циклу спостерігаються як один синглет при 7.76 м.ч., а сигнал протона дифлуорометильного замісника – характерним триплетом при 7.23 м.ч. внаслідок спин-спінової взаємодії цього протона з двома ядрами флуору.

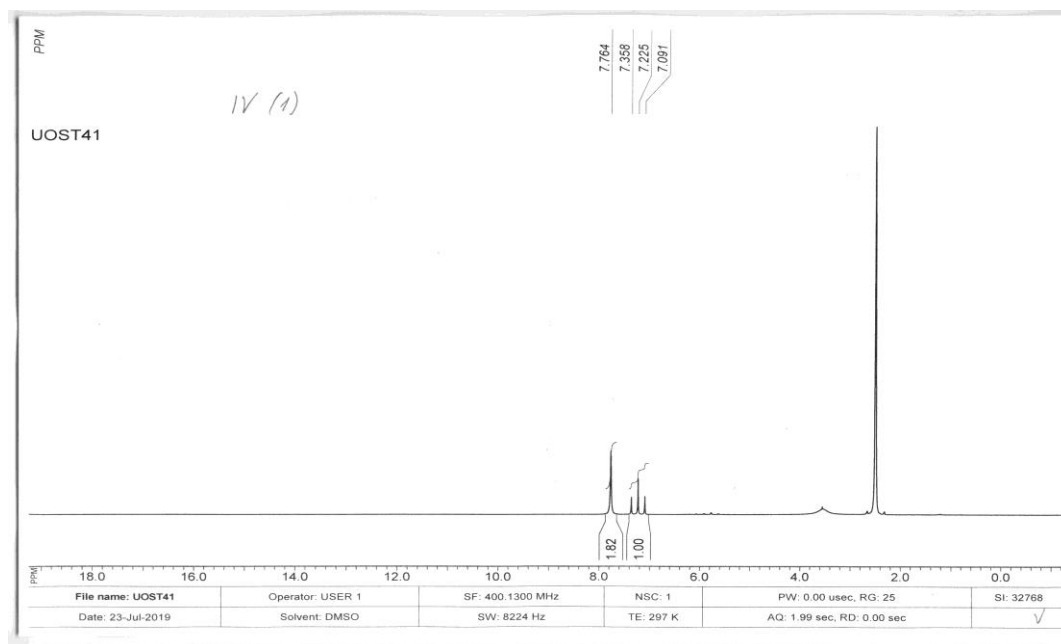


Рис. 3.6. Спектр ^1H ЯМР сполуки **83**.

У спектрі ^{13}C ЯМР цього ж триазолу **83** (рис. 3.7) сигнали карбона дифлуорометильної групи спостерігаються триплетом при 111.3 м.ч. (внаслідок спіно-спінової взаємодії з двома ^{19}F); карбони триазольного цикла – при 150.6 м.ч. та 171.1 м.ч.

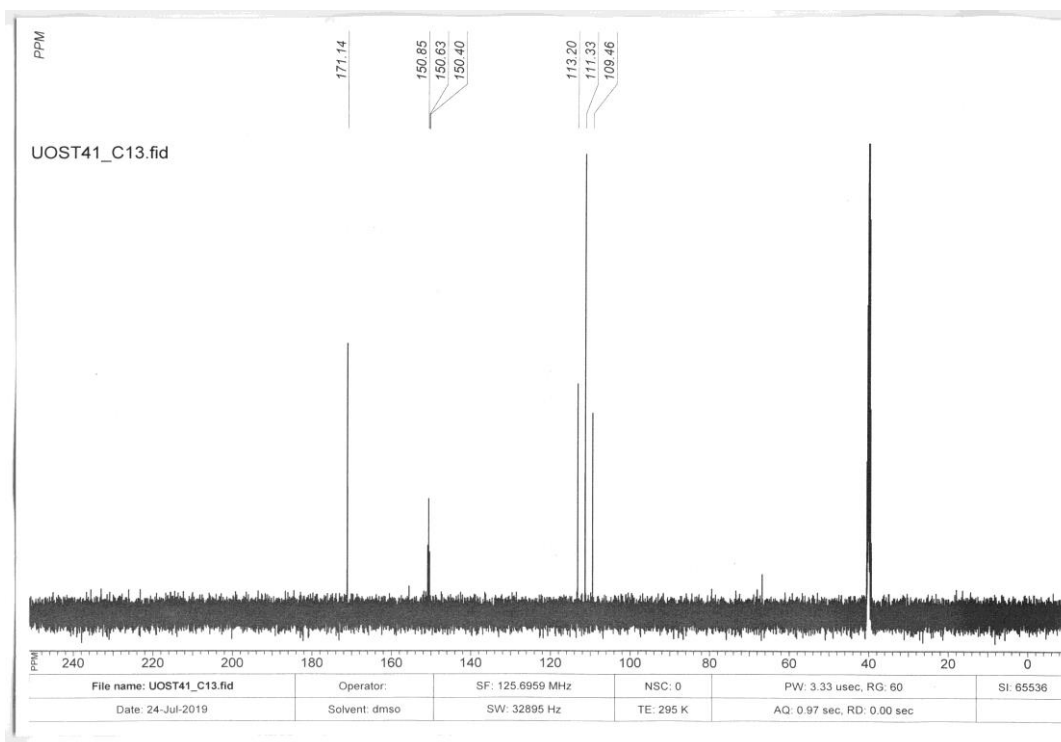


Рис. 3.7. Спектр ^{13}C ЯМР сполуки **83**.

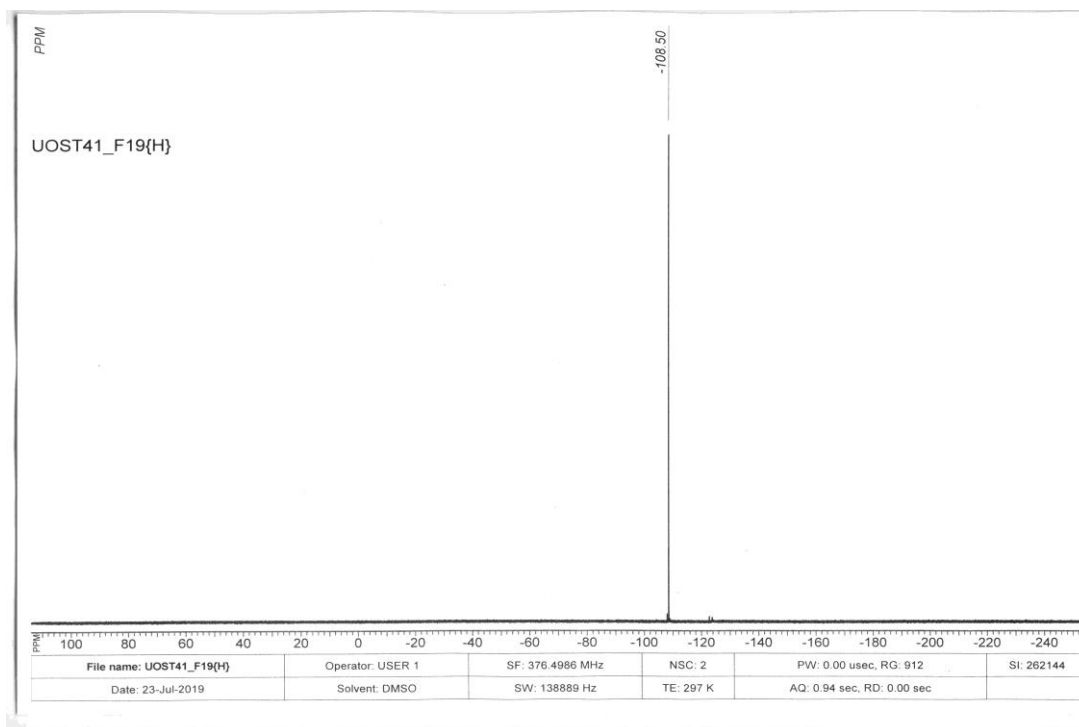


Рис. 3.8. Спектр ^{19}F ЯМР сполуки **83**.

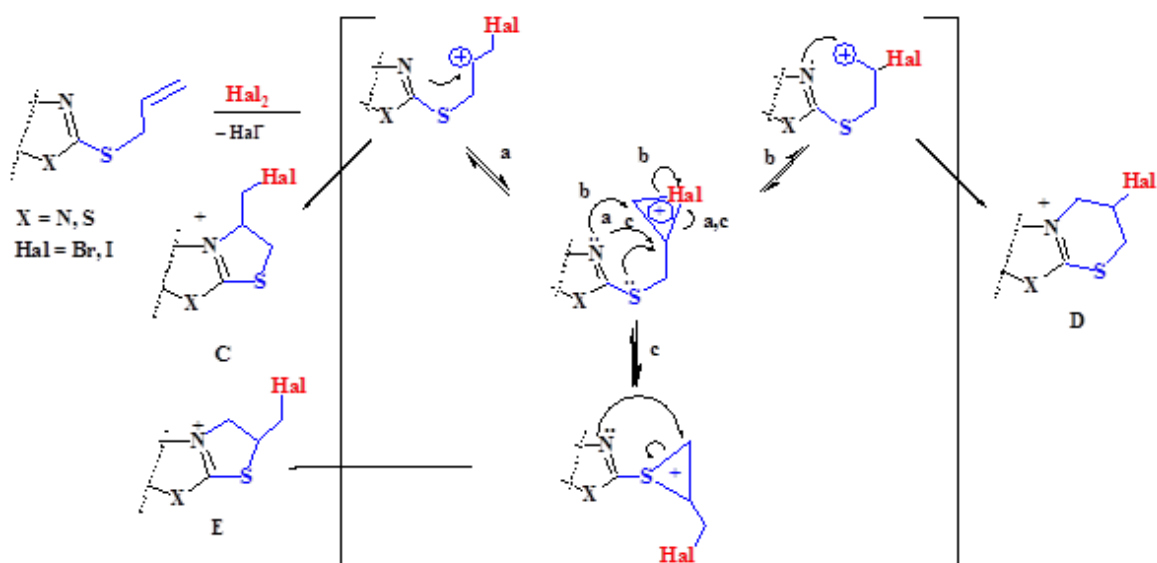
У спектрі ж ^{19}F ЯМР триазола **83** (рис. 3.8) спостерігається один сигнал при -108.5 м.ч., що надійно підтверджує чистоту продукту.

3.2. Реакції ЕВЦ ненасичених тіоетерів 3-меркапто-1,2,4-триазолів при дії галогенів.

3.2.1. ЕВЦ пропенілових тіоетерів. [450, 458-461, 489-497]. Стратегія ЕВЦ є потужним засобом анелювання додаткового циклу до різного типу гетероциклічних систем та вирізняється своєю ефективністю, універсальністю й простотою виконання серед багатьох інших методів при синтезі конденсованих сполук.

Ненасичені тіоетери 3-меркапто-1,2,4-триазолів є зручними об'єктами для дослідження реакцій електрофільної гетероциклізації з метою синтезу конденсованих систем з остовом симетричного триазолу, які містять частково насичений анелюваний цикл.

Схема 3.8



Аналіз літературних джерел стосовно реакцій ЕВЦ пропенільних похідних азолів [208,209,212,241-245] вказує на неоднозначні дані щодо регіохімії анелювання додаткового циклу. Загалом наведені праці [208,209,212,241-245] містять обґрунтування можливості утворення трьох ізомерних структур **C**, **D** та **E** при електрофільній гетероциклізації пропенільного замісника на гетероатом в азолах. Цей факт можна пояснити низькою поляризацією подвійного зв'язку в пропенільному заміснику, яка обумовлена слабким (+I)-ефектом азолілітійного фрагменту (схема 3.8).

Наведені вище шляхи утворення різних регіоізомерів при реакції ЕВЦ алільних тіоетерів (схема 3.8) є в повному узгодженні з класичними механістичними уявленнями електрофільної гетероциклізації (розділ 1.3). Це у свою чергу дозволяє припустити, що шлях реалізації того чи іншого напрямку реакції повинен сильно залежати від стабільності перехідного стану та від факторів, що можуть впливати на енергію перехідного стану /природа й концентрація вихідних реагентів, природа розчинника, тощо/.

Саме з метою пошуку оптимальних умов для забезпечення максимальної регіоселективності ЕВЦ, було детально вивчено умови

проведення електрофільної гетероциклізації ненасичених тіоетерів 4,5-заміщених 3-меркапто-1,2,4-триазолів в реакціях йодом й бромом. Було досліджено наступні фактори, що можуть впливати на селективність процесу галогенування: природа вихідного триазола /природа ненасиченого тіо-замісника, природа замісників у 4 та 5 положеннях, природа електрофіла, природа розчинника, температура проведення синтезу, концентрації та співвідношення реагентів/.

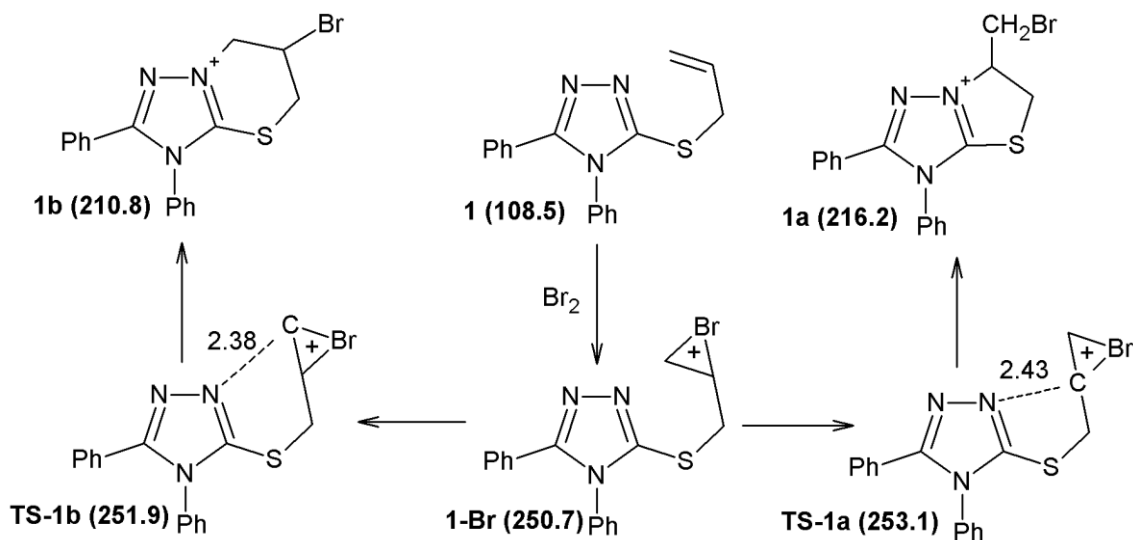
Як вихідні сполуки для дослідження перебігу галогенування були використані саме 4,5-дизаміщені тіоетери симетричних триазолів, так як вони є зручними об'єктами, завдяки доступності їх синтезу.

Проаналізувавши класичний механізм ЕВЦ та враховуючи суперечливий характер експериментальних даних щодо галогенування алілових тіоетерів азолів [208,209,212,241-245], на початковому етапі було теоретично вивчено реакційну здатність вихідних пропенільних тіоетерів **17-23** у реакції бромовання на прикладі дифенілзаміщеної похідної **17** методами комп'ютерного моделювання [494,495,497].

Було проаналізовано механізм бромовання 3-алілтіо-4,5-дифеніл-1,2,4-триазолу **17** – а саме, розраховані теплоти утворення перехідних бромонієвих комплексів та можливих продуктів реакції ЕВЦ. Для структур наведених в схемі 3.9 у дужках вказані розраховані енергії утворення (в ккал/моль) та наведені відстані між атомом Нітрогену в 1,2,4-триазолі **17** та відповідним атомом Карбону (в Å). Розрахунки вказують, що при ЕВЦ алілового тіоетеру **17** термодинамічно й кінетично більш вигідним є анелювання шести-членного циклу, тобто, структури **1b**, але з іншого боку, не можна нехтувати тим фактом, що різниця в енергії двох перехідних станів **TS-1a** та **TS-1b** є в межах всього 1.2 ккал/моль, що вказує на можливість анелювання тіазолінового циклу також! Таким чином, «енергетичний» підхід оцінки реакційної здатності алілових тіоетерів **17-23** у реакції бромовання вказує на високу імовірність реалізації обох

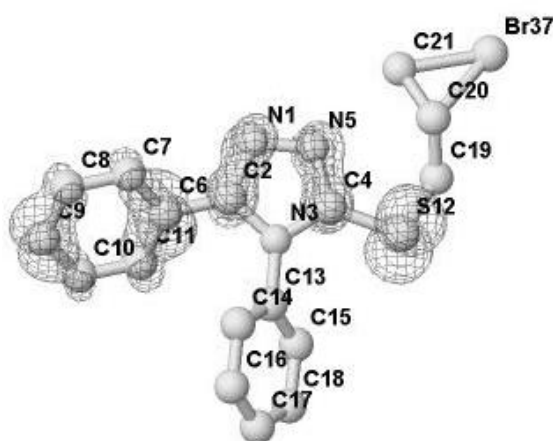
напряжків ЕВЦ з аелюванням як тіазинового циклу, так і тіазолінового фрагменту.

Схема 3.9

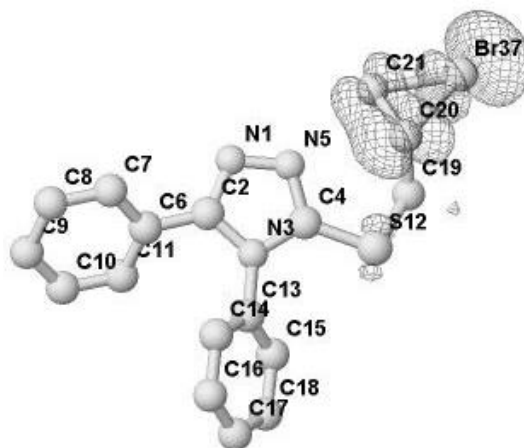


Для валідації отриманих теоретичних даних оцінки реакційної здатності тіоетерів **17-23**, також було використано теорію фронтальних молекулярних орбіталей, згідно з якою: ВЗМО донора електронів /основа/ взаємодіє з ННМО акцептора електронів /кислотою/. Так, формально у випадку бромнієвого комплексу **1-Br** відбувається внутрішньомолекулярне заміщення за типом (схема 3.9) – S_{Ni} , тому ВЗМО та ННМО будуть взаємодіяти між собою (рис. 3.9).

ВЗМО комплексу 1-Br



ННМО комплексу 1-Br

Рис. 3.9. ВЗМО і ННМО комплексу **1-Br**.

З рис. 3.9 можна побачити, що вклад у ФМО роблять цілі групи атомів, а не окремо взятий атом – саме тому, однозначної картини взаємодії між атомами не можна зафіксувати. З іншого боку, враховуючи той факт, що предметом дослідження є іонні реакції, доцільним було врахувати також дію електростатичних сил, тобто, оцінити взаємне відштовхування та притягання атомів у бромонієвому комплексі **1-Br**. З цією метою було розраховано часткові заряди атомів, які роблять вагомий внесок у ФМО (таблиця 3.2).

Згідно з цим підходом найбільш реакційноздатний центр має володіти найбільшим негативним зарядом у випадку ВЗМО, яка є донором електронів. І навпаки, найбільший позитивний заряд у випадку ННМО (акцептор електронів) вказуватиме на реакційний центр.

Таблиця 3.2

Часткові заряди на атомах, що мають основний внесок в фронтальні молекулярні орбіталі бромонієвого комплексу 1- Br (ВЗМО: N1-S12, ННМО: C20,C21 та Br)

N(1)	C(2)	N(3)	C(4)	N(5)
-0.201	0.135	-0.158	-0.186	-0.224

C(6)	C(7)	C(8)	C(9)	C(10)
-0.067	-0.056	-0.124	-0.071	-0.120

C(11)	S(12)	C(20)	C(21)	Br
-0.072	0.116	0.197	0.009	0.064

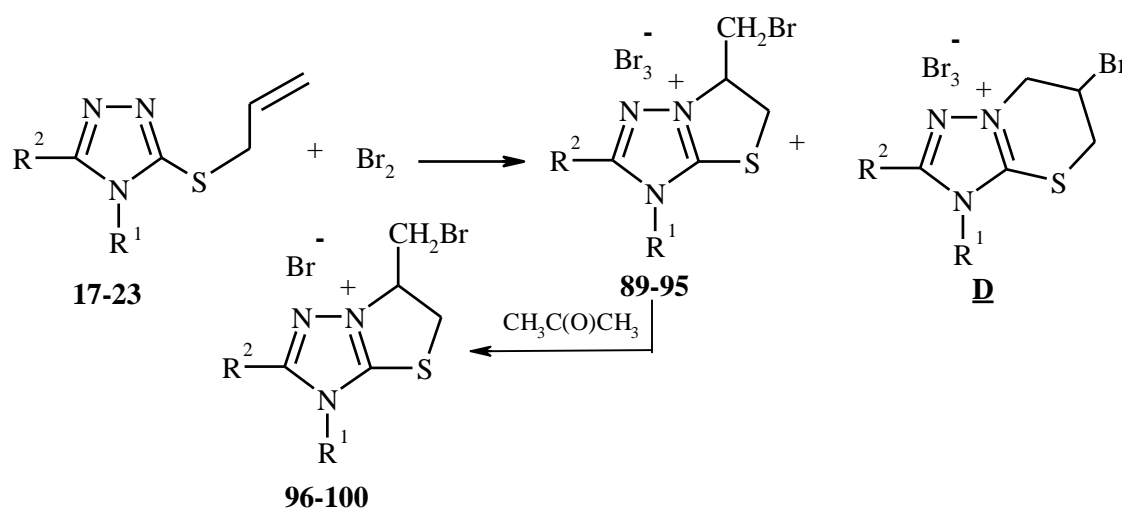
Згідно з даними стосовно часткових зарядів (табл. 3.2), атом Нітрогену **N(5)** володіє найменшим зарядом у всіх випадках – це спричинює циклізацію алілового фрагмента на триазольне кільце саме по цьому атому Нітрогену. При аналізі значень часткових зарядів на атомах

C(20), **C(21)** і **Br** спостерігається найбільший позитивний заряд в ННМО в бромонієвому катіоні на атомі Карбону **C(20)**. Це означає, що найбільш очікуваною буде взаємодія атомів **C(20)** та **N(5)**, яка веде до анелювання п'ятичленного циклу з утворенням [1,3]тіазоло[3,2-*b*]триазолій броміду.

Підсумовуючи результати різних теоретичних підходів щодо вивчення перебігу ЕВЦ 3-тіо-пропенільного фрагмента в 1,2,4-триазолах, можна константувати наступне: анелювання 5- чи 6-членного циклу є практично рівноймовірним і повинне сильно залежати від умов проведення реакції, які мають сильний вплив на перерозподіл елек-тронної густини (значення часткових зарядів) в аліловому заміснику.

З описаних вище міркувань було вирішено проводити галогенування в сильно полярному розчиннику – льодяній оцтовій кислоті з максимальною мінімізацією впливу кінетичного фактору: реакцію проводили при повільному прикапуванні розведеного розчину галогену в умовах інтенсивного перемішування при температурі 20 °С /без допуску місцевого розігріву реакційної суміші/ [450, 458-461, 492-497] (схема 3.10).

Схема 3.10



$\text{R}^1 = \text{Ph}$ (17-22, 89-94, 96-99), Me (23, 95, 100);

$\text{R}^2 = \text{Ph}$ (17, 23, 89, 95, 96, 100), $4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ (18, 90, 97), $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{N}$ (19, 91, 98),

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}$ (20, 92, 99), $3\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (21, 93), Bn (22, 94).

Реакцію тіоетерів **17-23** проводили з подвійним надлишком галогену, що згідно з класичними роботами по ЕВЦ [1] сприяє підвищенню загального виходу продуктів циклізації **89-95**. Як галогени використовували бром та йод. Утворений у процесі реакції осад, згідно даним ТШХ й спектру ^1H ЯМР сирого продукту, представляв собою суміш двох продуктів реакції. Детальний аналіз протонного спектру продуктів бромовання у поєднанні з аналізом літературних даних щодо аналогічних продуктів аелювання інших систем [208,209,215,217,218] вказує на утворення суміші регіо-ізомерних структур **C** та **D** з мольним співвідношенням 4:1 (схема 3.10). Висока регіоселективність циклізації дозволяє виділити із реакційної суміші домінуючий ізомер **C** шляхом дворазової перекристалізації сирого продукту бромовання із системи розчинників оцтова кислота : ДМФА = 5:1; мінорний продукт **D** виділити не вдалось.

У результаті подальшого дослідження умов проведення реакції ЕВЦ, було оптимізовано методику проведення бромовання пропенільних тіоетерів **17-23**: реакцію проводили у льодяній оцтовій кислоті в умовах сильного розведення розчинів обох реагуючих компонентів.

Утворений осад, згідно з даними спектру ^1H ЯМР реакційної суміші містив сигнали двох вищезазначених ізомерів у співвідношенні 5:1 (рис. 3.10), тобто, з кращою селективністю в порівнянні з використанням більш концентрованих розчинів. Домінуючий ізомер триброміду **95** вдалося виділити звичайною одноразовою кристалізацією.

Структуру продуктів циклізації **89-95** було встановлено за допомогою ЯМР спектроскопії; склад – елементним аналізом.

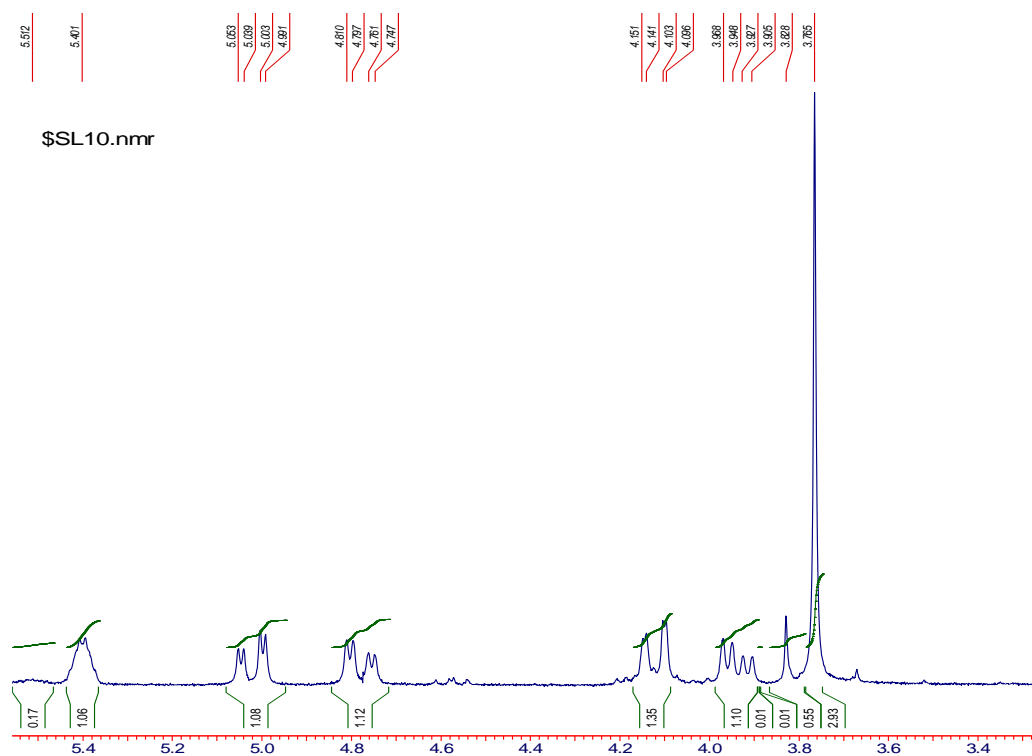


Рис. 3.10. Спектр ^1H ЯМР суміші продуктів бромовання тіоестеру **23**.

Так, у спектрах ^1H ЯМР трибромідів **89-95** (спектр триброміду **89** приведено на рис. 3.11; триброміду **90** – на рис. 3.12) сигнал метінового протона проявляється як мультиплет в області 5.32-5.55 м.ч.; протони

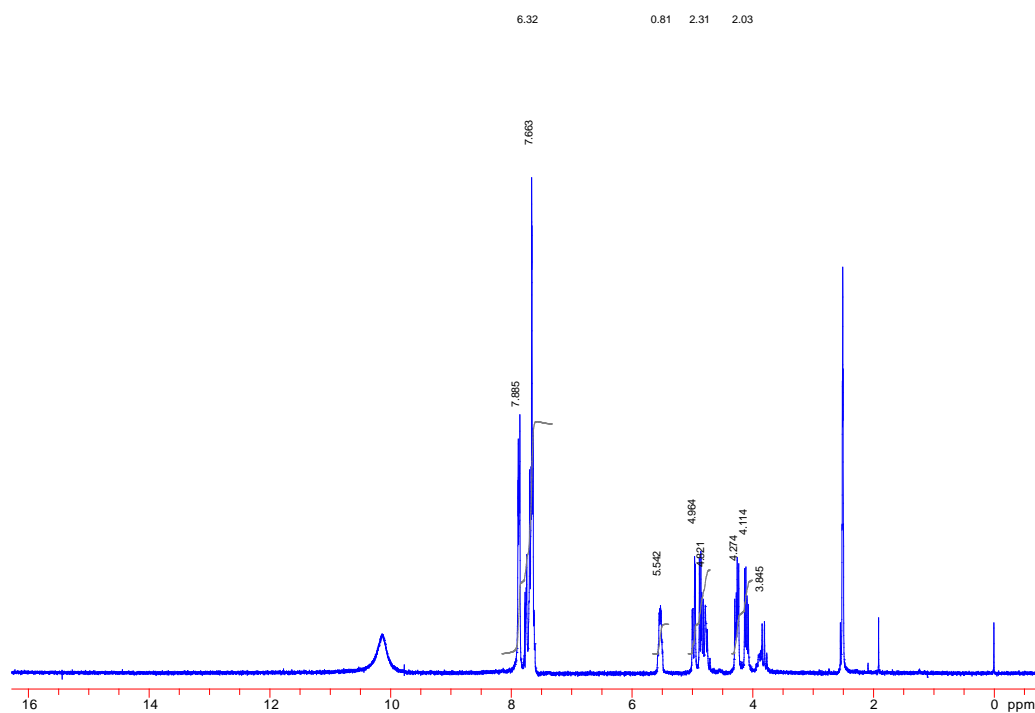


Рис. 3.11. Спектр ^1H ЯМР триброміду **89**.

циклічної метиленової групи – два дублет-дублетів в області 4.78-5.18 м. ч., а протони екзоциклічної галогенометиленової групи – як дублет-дублетів чи як мультиплети в області 3.84-4.20 м.ч. При порівнянні спектральних даних солей **89** й **90** слід відмітити схожість спінової картини для сигналів протонів анелюваного тіазолінового цикла, яка додатково підтверджує той факт, що характер замісника суттєво не впливає на регіонаправленість ЕВЦ під дією бромів.

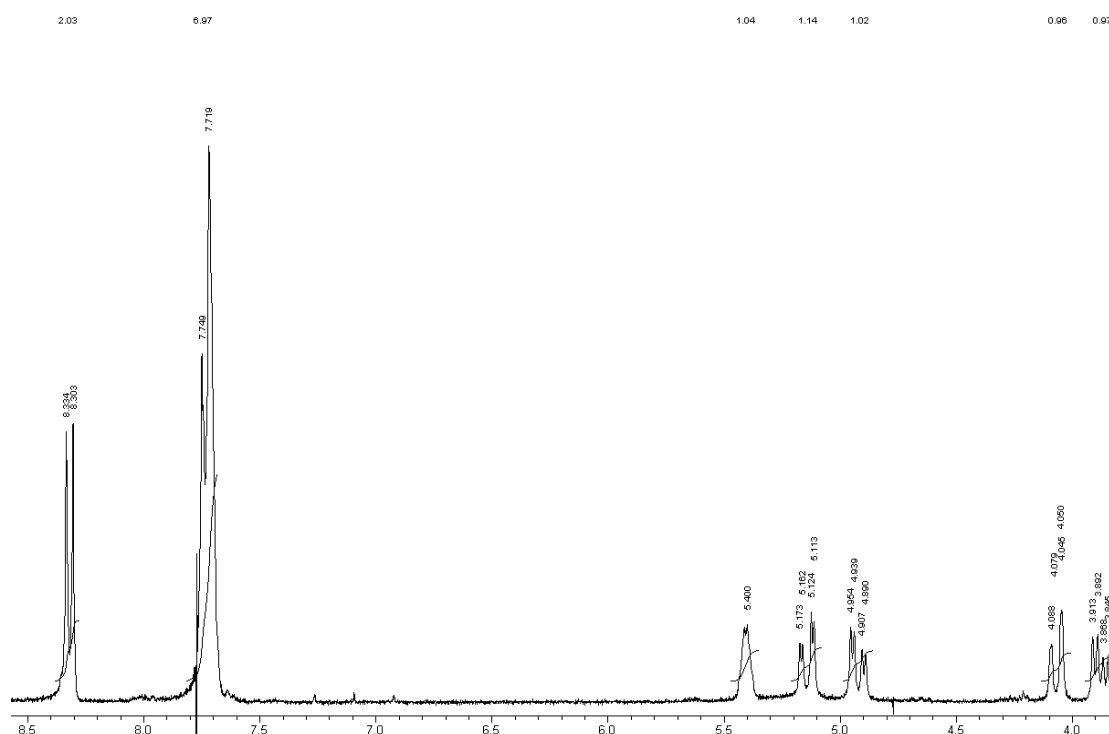


Рис. 3.12. Спектр ^1H ЯМР триброміду **90**.

Таким чином, спектральні дані вказують, що домінуючим при бромованні тіоетерів **17-23** у середовищі льодяної оцтової кислоти в умовах сильного розведення є продукт анелювання тіазолінового цикла, тобто, структура **C**: солі **89-95**, що не суперечить даним проведених розрахунків.

Слід відзначити, що природа замісника у п'ятому положенні триазольного цикла також мало впливає (табл. 3.3) на ступінь регіоселективності бромовання тіоетерів **17-23** – мольні співвідношення

сигналів метінових протонів ізомерних структур **C** і **D** (схема 3.8) відрізняються не суттєво.

Таблиця 3.3

Залежність коефіцієнта регіоселективності k^* від природи замісника R^2 в п'ятому положенні триазольного цикла тіоетерів 17-22

R^2	Ph	4-O ₂ NC ₆ H ₄	C ₁₄ H ₁₀ O ₂ N	C ₁₅ H ₁₂ O ₂ N	3-ClC ₆ H ₄	Bn
k^*	63	69	64	64	61	58

***Примітка.** Розрахунок коефіцієнта регіоселективності k^* [498]

проводили за формулою $k = \frac{I_2 - I_3}{I_2 + I_3} * 100\%$. I_2, I_3 – інтенсивність сигналу циклічного метінового сигналу в ізомерних структурах (**C**, **D**) в спектрах ¹H ЯМР реакційної суміші продуктів бромовання.

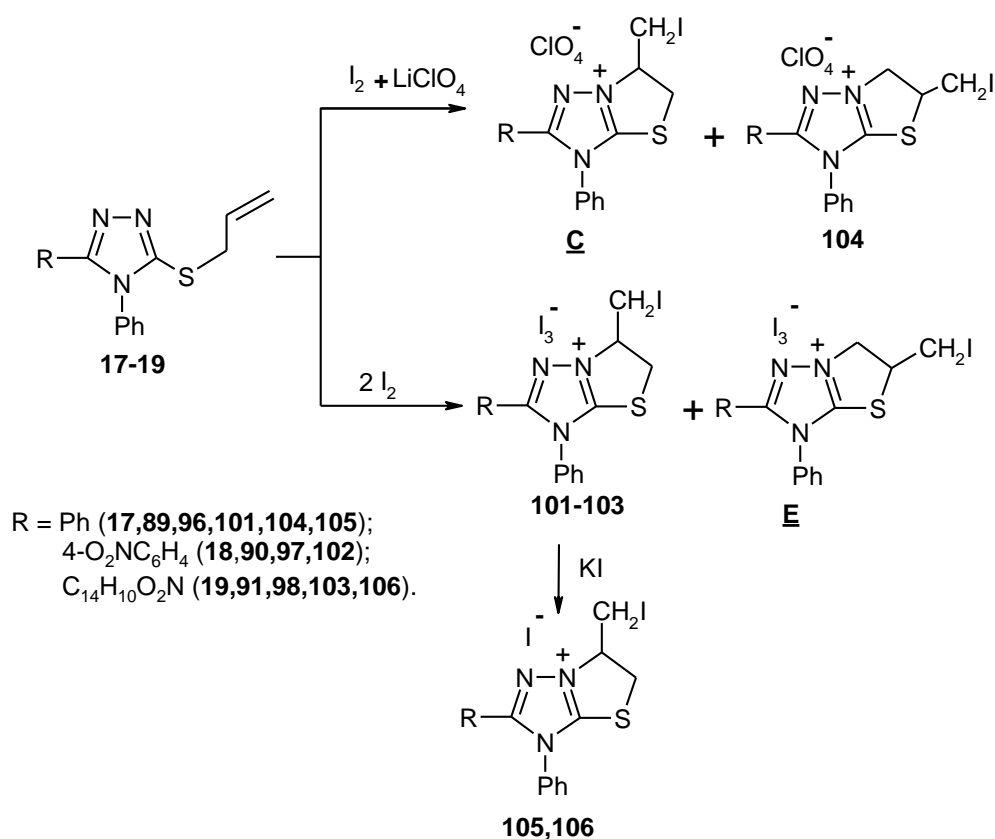
Варто відзначити, що спектр ¹H ЯМР (рис. 3.10) реакційної суміші при бромованні 4-метилзаміщеного тіоетера **23** містить сигнали двох регіоізомерів з практично таким же мольним співвідношенням як і при бромованні 4-фенілзаміщених тіоетерів **17-22** – отже, природа замісника в четвертому положенні 1,2,4-триазольного циклу не впливає на регіоселективність ЕВЦ при бромованні.

В цей же час, використання малополярних розчинників (дихлорометан, хлороформ, тетрахлорометан) та високих концентрацій реагентів приводить до втрати регіоселективності бромовання (**C** : **D** = 1:1), що було пізніше підтверджено авторами [208] стосовно дихлоретану. Використання ж еквімольного співвідношення вихідних тіоетерів **17-23** й броду практично вдвічі знижує вихід продуктів циклізації **89-95**.

Встановлено, що при обробці жовтого кольору трибромідів **89-92, 95** пропаном при 20 °С відбувається елімінування молекулярного броду з аніона і перетворенням останнього на монобромід – спостерігається утворення білого кольору монобромідів **96-99, 100**, спектральні

характеристики яких є подібними до відповідних трибромідів **89-92, 95**. Так, в спектрах ^1H ЯМР монобромідів **96-99, 100** сигнал метінового протона проявляється мультиплетом в області 5.31-5.44 м.ч.; протони циклічної метиленової групи – двома дублет-дублетами в області 4.54-5.18 м.ч., а протони екзоциклічної галогенометиленової групи – дублет-дублетами в області 3.91-5.04 м.ч. чи мультиплетами при 3.71-4.27 м.ч.

Схема 3.11



Подібна картина спостерігалася при йодуванні тіоестерів **17-19** (схема 3.11). В якості розчинника були використані етанол та льодяна оцтова кислота; реакцію проводили при кімнатній температурі. Так, при йодуванні було також зафіксовано утворення суміші двох регіоізомерів, але, на відміну від бромовання, при дії йоду утворюються структури **C** та **E** з домінуванням структури **C** та мольним співвідношенням **C** : **E** = 3:1 /у випадку використання етанолу в якості розчинника/ та **C** : **E** = 4:1 /у випадку використання льодяної оцтової кислоти в якості розчинника/. Використання оцтової кислоти також дозволило скоротити час реакції до

48 годин у порівнянні з використанням етанолу /7 діб/. Тобто, розроблена методика йодування в оцтовій кислоті здешевлює синтез продуктів аелювання, що відповідає засадам зеленої хімії в плані енергозберігаючих підходів.

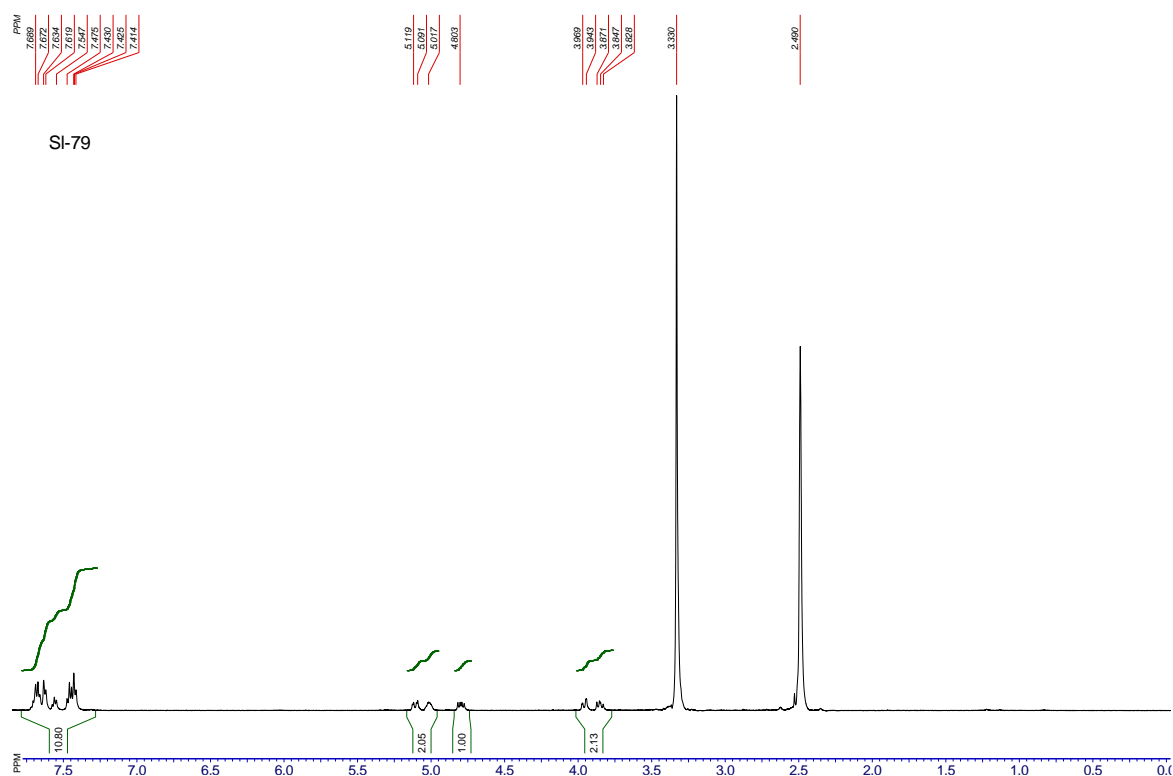


Рис. 3.13. Спектр ^1H ЯМР трийодиду **101**.

Як вже було зазначено вище, домінуючою при йодування є також структура **C** – трийодиди **101-103**, які вдалося виділити методом перекристалізації; мінорний продукт – ізомер **E** виділити не вдалося (в спектрі ^1H ЯМР реакційної суміші (рис. 3.13) відсутній характерний для структури **D** мультиплет $>\text{CH-I}$ в області 4.3 м.ч. [499]).

Слід зазначити, що в результаті проведення йодування в присутності еквімолярної кількості перхлората літію, домінуючою виявилася структура **E**, а мінорним продуктом є ізомер **C**, який виділити не вдалося; причому сіль **104** була отримана у вигляді перхлората (схема 3.11). Зміна регіонаправленості ЕВЦ при йодуванні тіоетеру **17** в присутності перхлората літію, скоріш за все, пов'язана зі зростанням

стійкості проміжного йодонієвого комплексу, який може перегруповуватися в катіон сульфонія з утворенням структури **Е**. В спектрі ^1H ЯМР (схема 3.8) тiazолінотриазолій йодидів **101-103** відмічені сигнали тiazолінового циклу: метіновий протон – мультиплет при 4.63-5.06 м.ч., метиленові протони – дублет-дублетами при 4.78-5.18 м.ч. чи мультиплетом в області 4.34-5.08 м.ч., а також сигнали протонів екзоциклічної метиленової групи – мультиплети при 3.79-3.98 м.ч. Для перхлорату **104** в спектрі ^1H ЯМР спостерігалися сигнали протона метінової групи у вигляді двох мультиплетів при 3.92 та 4.97 м.ч.; сигнали циклічних метиленових протонів – мультиплети при 4.33-4.41 м.ч., і протонів екзоциклічної йодометильної групи – при 3.92-3.98 м.ч. Додатковим підтвердженням утворення тiazолінотриазольної структури органічного катіона (структури **С** та **Е**) можуть слугувати присутні сигнали Карбону екзоциклічної йодометильної групи при 11.5 м.ч. як у солі **101**, так і у солі **104**) у спектрах ^{13}C ЯМР продуктів йодування тіоетеру **17**.

Дією йодиду калію в ацетоні або в ДМФА трийодиди **101, 103** були перетворені у монойодиди **105, 106** (схема 3.11), спектральні характеристики яких подібні до відповідних триодидів **101, 103**.

Таким чином, у результаті теоретичного й експериментального вивчення реакції ЕВЦ при дії галогенів на пропенільні тіоетери 4,5-дизаміщених 3-меркапто-1,2,4-триазолів **17-23** було встановлено, що максимальна селективність синтезу 1,3-тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолій-7 галогенідів **96-106** може бути досягнута варіюванням умов проведення реакції: сильно полярний розчинник (було використано льодяну оцтову кислоту), температура реакції 20 °С, постійне інтенсивне перемішування реакційної суміші та низька концентрація вихідних тіоетерів **17-23** (близько 1.0-1.5%) й галогенів.

3.2.2. ЕВЦ кротонілових, 3-метил-2-бутенільних й цинамілових тіоетерів [451,452,454-460,494,496,500,501]. Як вже було показано, дослідження умов проведення галогенування алілових тіоетерів (*n.* 3.2.1) дозволило розробити оптимальну методику проведення реакцій ЕВЦ, яка забезпечує максимальну регіоселективність процесу. Також було зазначено, що в умовах низької поляризації подвійного зв'язку пропенільного фрагменту одним з вирішальних факторів впливу на регіоселективність ЕВЦ є полярність розчинника. З метою більш детального вивчення залежності регіоселективності ЕВЦ від полярності кратного зв'язку було досліджено галогенування ненасичених тіоетерів різної природи – а саме (рис. 3.14): пропенільні замісники, заміщені біля sp^2 -гібридизованих карбонів (збільшення поляризації кратного зв'язку) – структура **I** (підрозділ 3.2.2) та структура **II** (підрозділ 3.2.3); 3-бутенільний замісник (зміна локалізації кратного зв'язку) – структура **III** (підрозділ 3.2.4); пропаргіловий замісник (зміна ступеня ненасиченості кратного зв'язку) – структура **IV** (підрозділ 3.2.5).

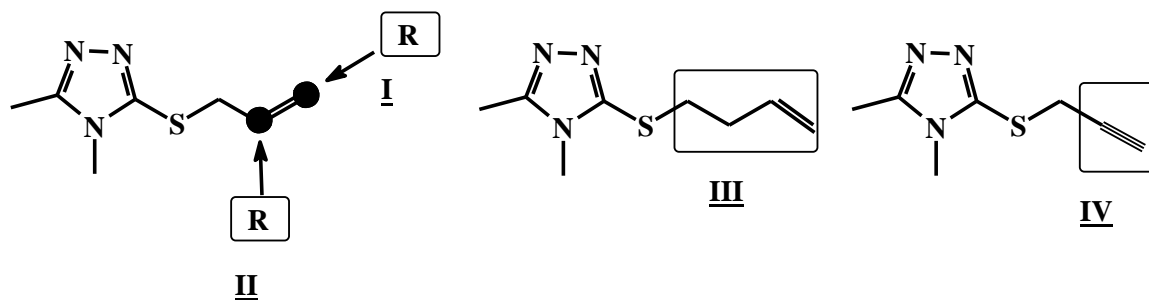


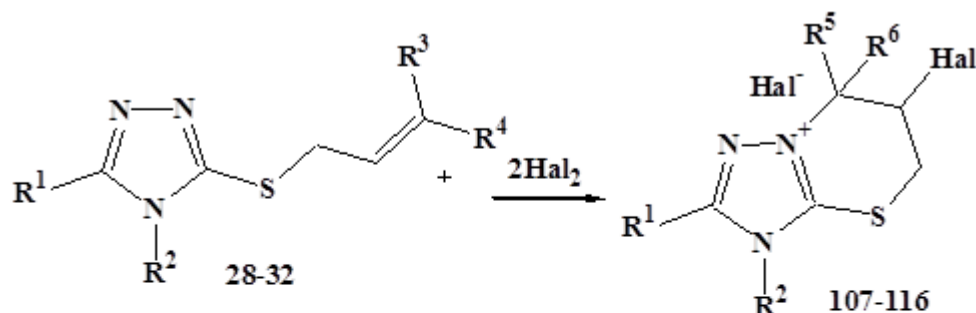
Рис. 3.14. Модельні структури вихідних ненасичених тіоетерів для дослідження регіонапреленості ЕВЦ.

З метою вивчення впливу замісників біля термінального карбону в пропенільному фрагменті в якості вихідних тіоетерів (структура **I**, рис. 3.14) були синтезовані 2-бутен-1-ільний (кротоніловий), 3-метил-2-бутен-1-ільний (преніловий) й 3-феніл-2-пропен-1-ільний (цинаміловий) тіоетери симетричних триазолів **28-32** (схема 3.1).

ЕВЦ тіоетерів **28-32** проведено в умовах, розроблених для галогенування пропенільних тіоетерів **17-23**. На відміну від галогенування алілових тіоетерів (підрозділ 3.2.1), дія бромиду йоду та бромиду йоду на тіоетери з поляризованим кратним зв'язком приводила до регіоспецифічного анелювання шестичленного циклу з утворенням єдиного продукту ЕВЦ: солей 1,2,4-триазоло[5,1-b][1,3]тіазинію-8 **107-116** (схема 3.12), що було надійно доведено комплексом спектральних даних (ЯМР ^1H , ^{13}C , FTIR, UV) у поєднанні з даними РСД.

Методами моделювання реакційних центрів у стартових тіоетерах **107-116** було пояснено специфічний вплив термінального замісника біля кратного зв'язку на регіонаправленість процесу ЕВЦ та запропоновано механізм процесу електрофільної гетероциклізації.

Схема 3.12



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

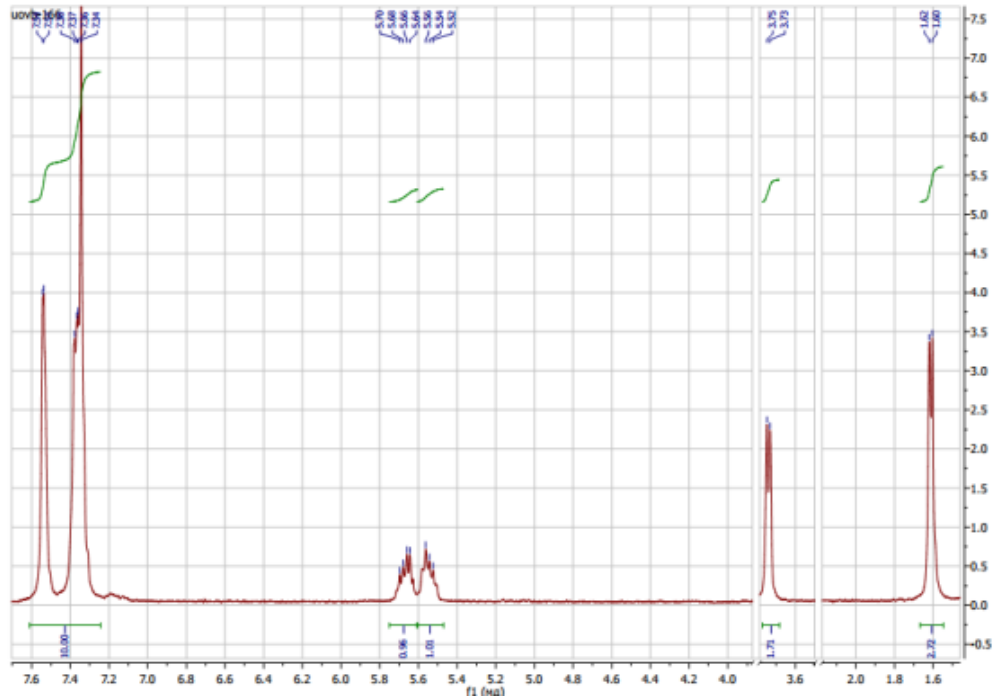
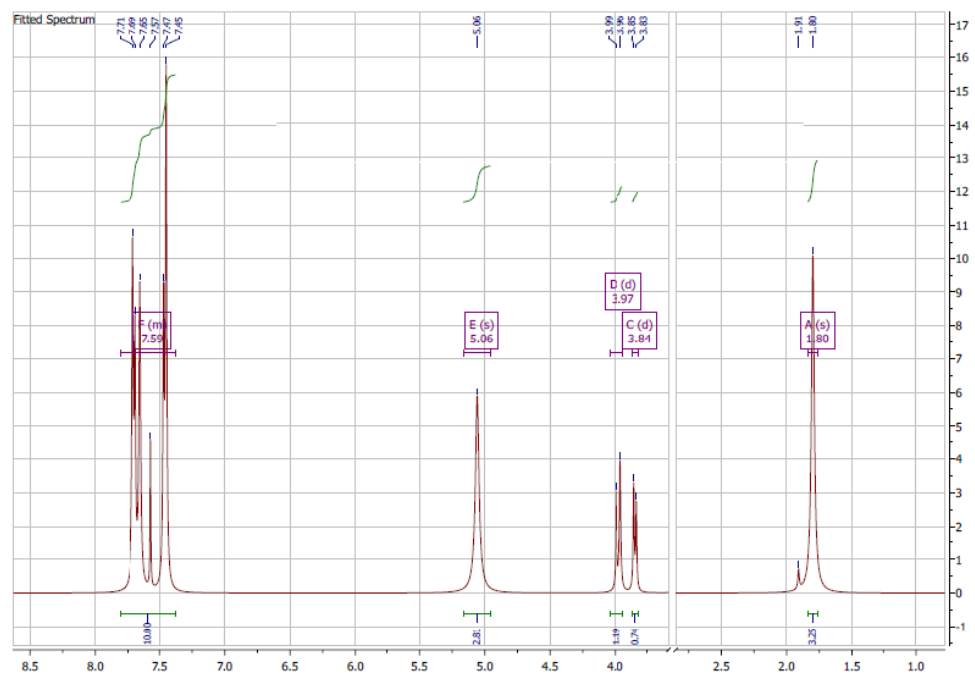
$\text{R}^2 = \text{Ph}$ (28-31,107-113,115,116), Me (32,114);

$\text{R}^3 = \text{H}$ (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

Так, у спектрі ^1H ЯМР кротонільного тіоетеру **28** сигнали тіометиленової групи є при 3.74 м.ч (рис. 3.15). Зміщення ж цього сигналу (ендоциклічних протонів CH_2 -групи) у протонному спектрі ЯМР броміда **108** при 5.06 м.ч. (рис. 3.16) свідчить про реалізацію процесу ЕВЦ з анелюванням тіазинового циклу.

Рис. 3.15. Спектр ^1H ЯМР тіоетеру **28**.Рис. 3.16. Спектр ^1H ЯМР солі **108**.

Додатковим доказом анелювання тіазинового циклу є наявність при 20.8 м.ч. у спектрі ^{13}C ЯМР броміду **108** (рис. 3.17) сигналу циклічного асиметричного атому карбону при 63.8 м.ч., а також сигнал вузлового карбону при 152.6 м.ч.

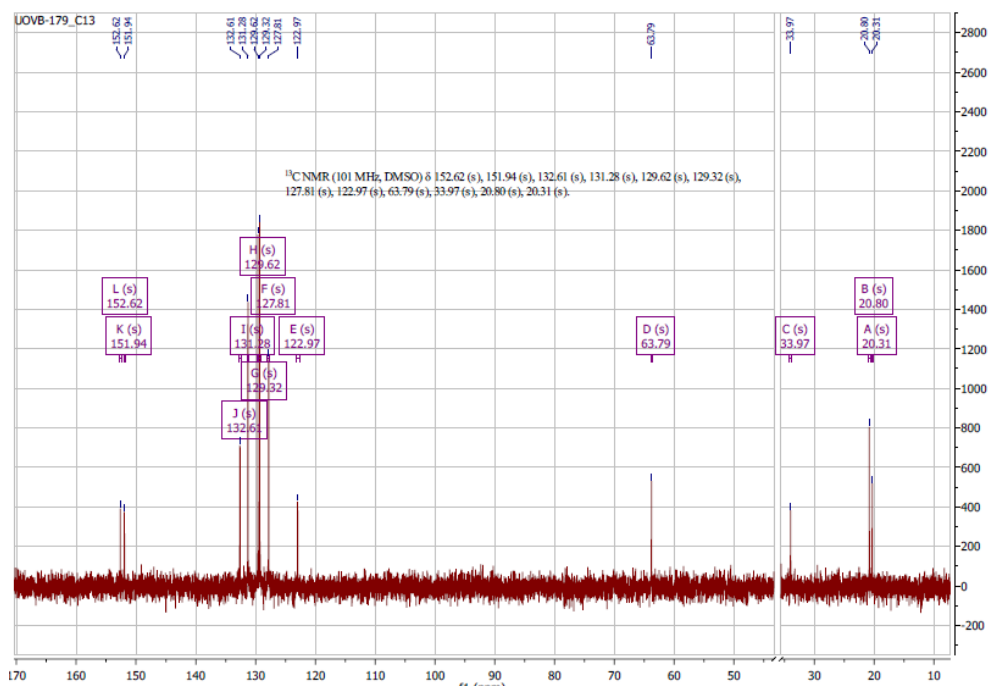


Рис. 3.17. Спектр ¹³C ЯМР солі **108**.

При більш детальному порівняльному аналізі спектрів ¹³C ЯМР продуктів галогенування алілового тіоетеру **17** (підрозділ 3.2.1, анелювання тіазольного циклу) та кротонільного тіоетеру **28** (анелювання тіазинового кільця), було відмічено зсув на 3 м.ч. сигналу карбону тіометиленової групи анелюваного циклу в більш сильне поле у випадку анелювання шестичленного циклу (34.0 м.ч. для солі **108** і 36.9 м.ч. для солі **101**). Це явище можна пояснити більш слабким екрануючим впливом позитивно зарядженого нітрогена на циклічну метиленову групу, яка є більш віддаленою у випадку анелювання 6-членного кільця у порівнянні з 5-членим тіазольним циклом.

Слід відзначити, що для триброміду **107** вдалось виростити монокристал, який був придатний для РСД – згідно з даними аналізу вдалось остаточно і надійно приписати структуру 1,2,4-триазоло[5,1-b]-[1,3]тіазинію для продуктів галогенування (рис. 3.18).

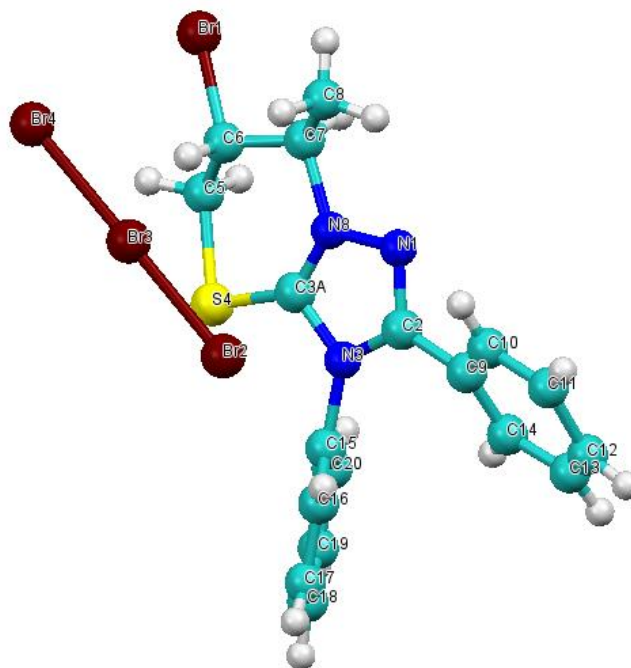


Рис. 3.18. Молекулярна будова 1,2,4-триазоло[5,1-*b*][1,3]тіазиній-8 триброміду **107** за результатами РСД.

Згідно з літературними даними [143,144,146], при введенні другої метильної групи у термінальне положення кратного зв'язку (використання пренілового тіоестеру **29**) можна було очікувати зміну регіонаправленості ЕВЦ. Так, залежно від природи базового гетероциклу автори описують як анелювання 5-членного кільця [143,144], так і шестичленного циклу [146].

Аналіз спектральних даних продуктів галогенування **109-111** (рис. 3.19-3.21) чітко вказує на селективне анелювання тіазинового кільця (схема 3.12), не залежно від природи електрофіла (використано йод, бром, бромід йоду).

Так, при порівнянні ПМР спектрів стартового тіоестеру **29** (рис. 3.19) та продукту йодування **110** (рис. 3.20) було зафіксовано зміщення сигналів тіометиленових протонів у більш слабке поле з одночасною зміною їх мультиплетності – у спектрі спостерігаються два сигнали: дублет дублетів при 3.98 м.ч. та мультиплет при 4.07-4.13 м.ч.

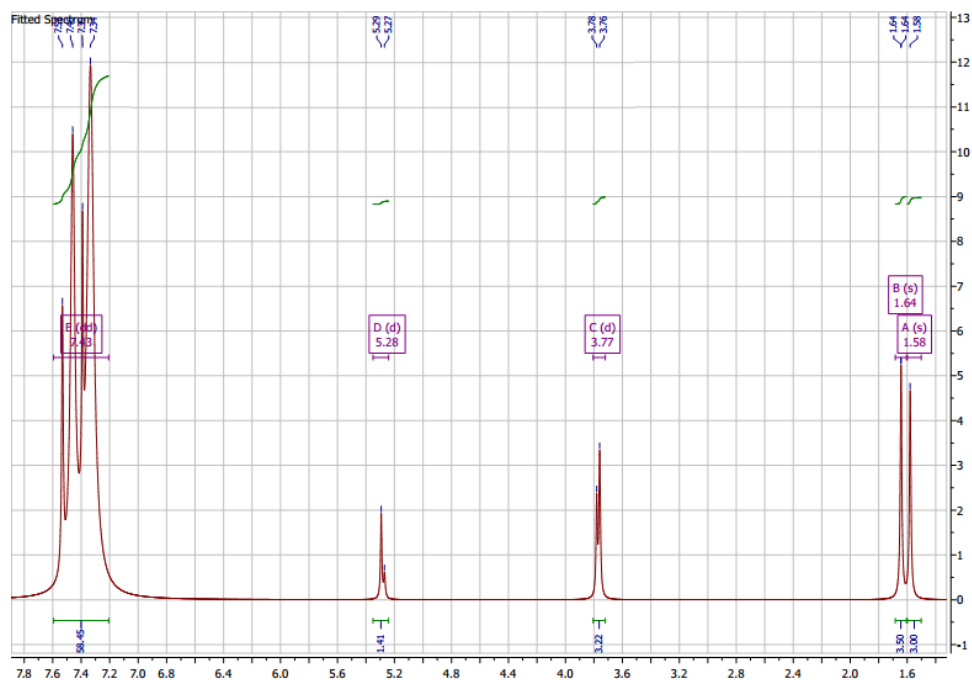


Рис. 3.19. Спектр ^1H ЯМР тїоестеру **29**.

В ^{13}C ЯМР трийодиду **110** (рис. 3.21) спостерігається характерний сигнал карбону метиленової групи тіазинового циклу при 33.5 м.ч. та сигнали карбонів триазольного фрагмента з різницею у межах однієї м.ч. (152.4 м.ч та 151.8 м.ч.).

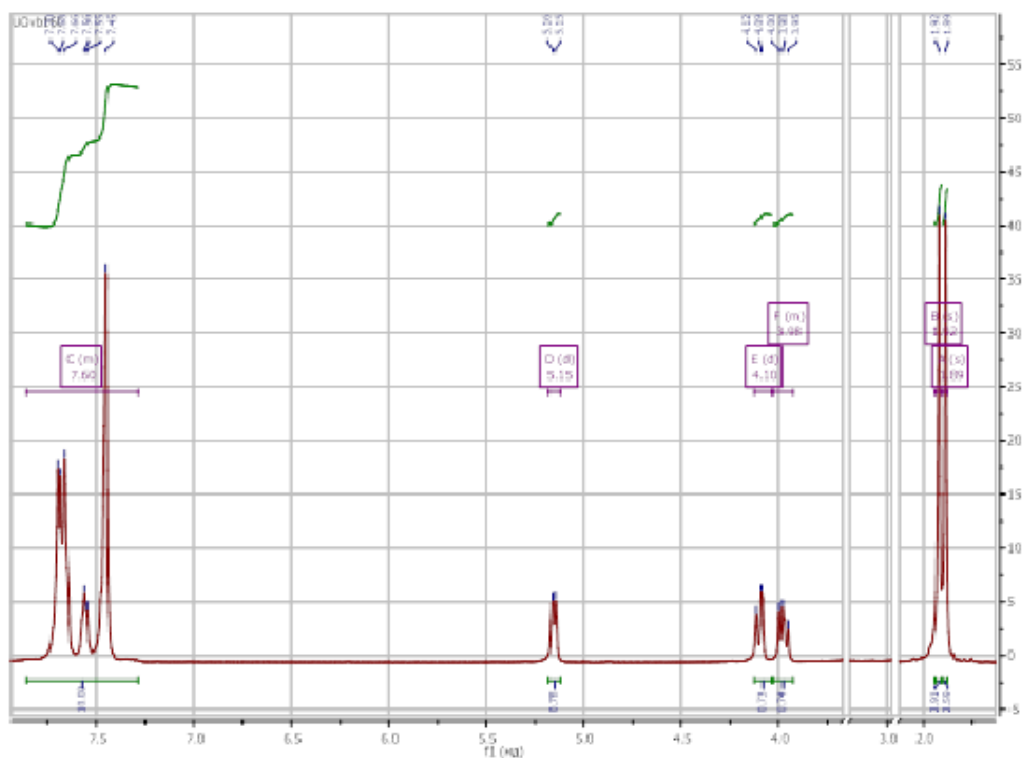


Рис. 3.20. Спектр ^1H ЯМР трийодиду **110**.

Саме ці сигнали повністю корелюють з відповідними сигналами у спектрах ^{13}C ЯМР продуктів галогенування кротонілового тіоестеру **28** (рис. 3.17), що дозволяє надійно приписати для солей **110-112** структуру катіону 1,2,4-триазоло[5,1-b][1,3]тіазинію-8 (рис. 3.21).

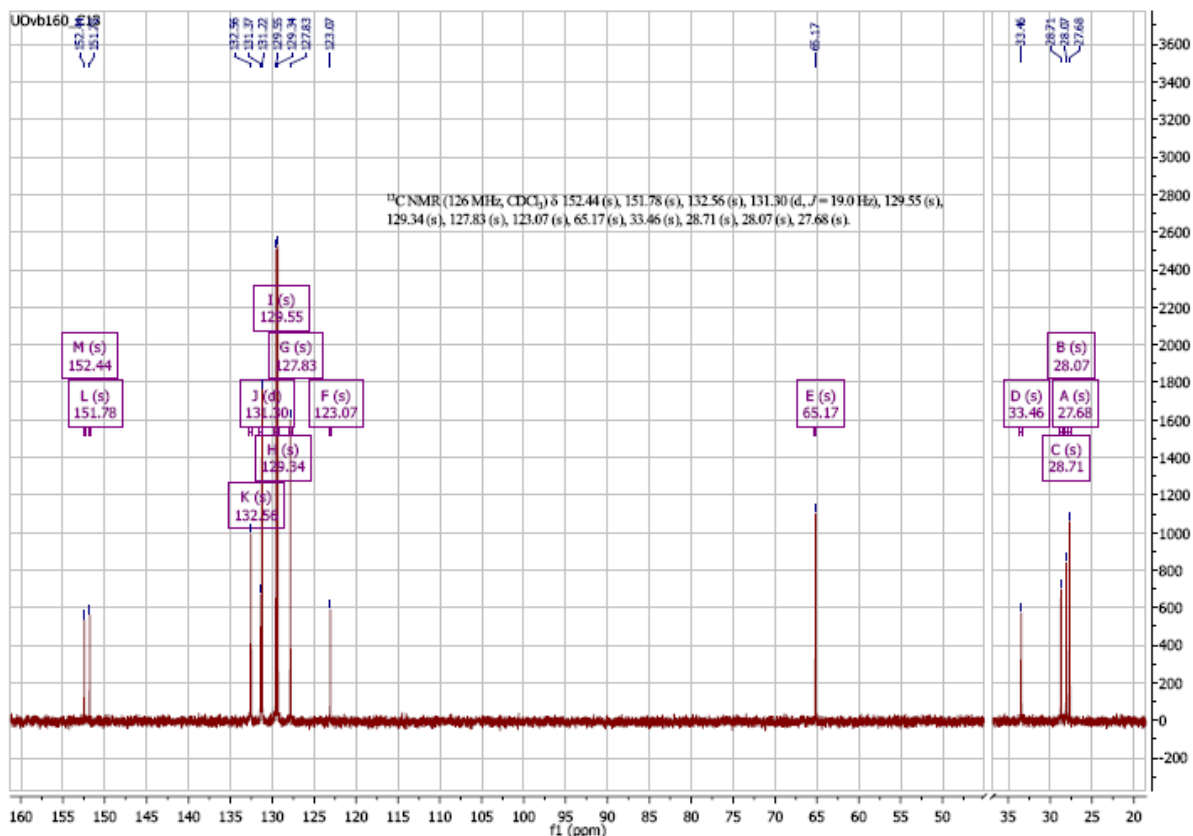


Рис. 3.21. Спектр ^{13}C ЯМР триїодиду **110**.

Наступним кроком при дослідженні впливу замісників біля термінального етиленового карбону в алкенільних тіоестерах на регіонаправленість ЕВЦ було вирішено вивчити вплив ароматичного замісника. З цією метою було проведено галогенування цинамілових тіоестерів **30-32** в аналогічних умовах (схема 3.12). У результаті реакції виділено сполуки **112-116**, аналіз спектральних даних яких однозначно вказує на регіоспецифічне анелювання тіазинового циклу.

Так, в ^1H ЯМР спектрах вихідних тіоестерів **30-32** (рис 3.22) спостерігаються характерні для цинамілового фрагмента сигнали: сигнал тіометиленової групи як дублет в області 3.96-3.98 м.ч.; сигнал етиленових протонів – β -фенілметінові протони як мультиплет в області 6.32-6.36 м.ч.

та α -фенілметінові протони як дублет в області 6.58-6.59 м.ч.; і сигнали протонів фенільного фрагмента мультиплети від 7.20 по 7.57 м.ч.

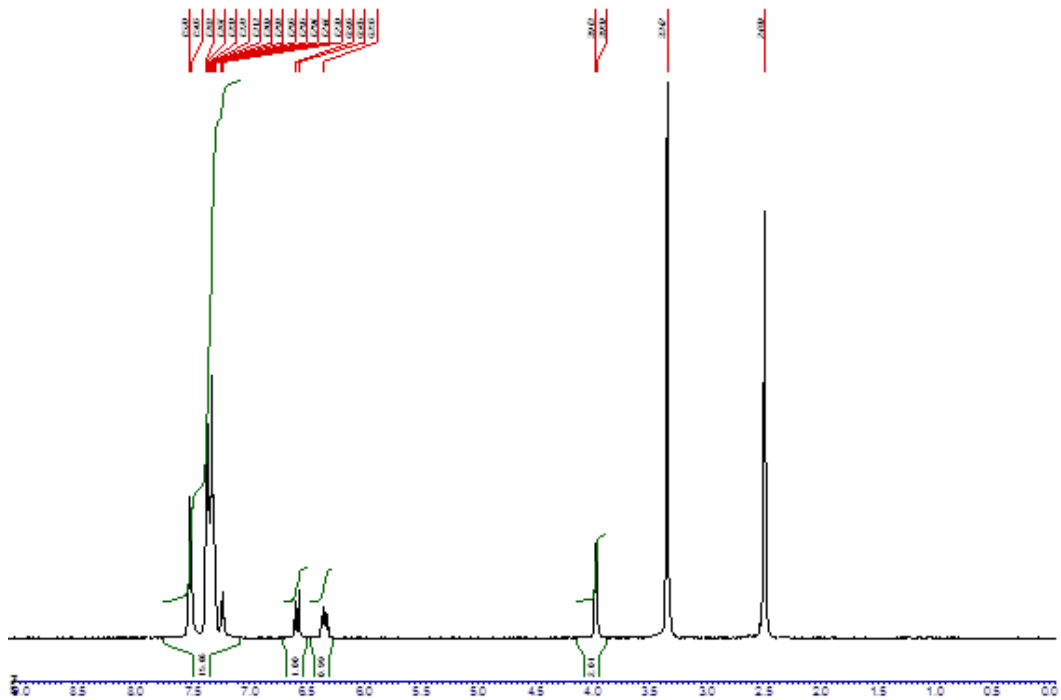


Рис. 3.22. Спектр ^1H ЯМР циннамілового тіоестеру **30**.

Саме відсутність вищезгаданих сигналів цинамілового фрагмента у спектрах ^1H ЯМР продуктів галогенування **112-116** (рис 3.23) свідчить про проходження реакції по кратному зв'язку, а характер спінової картини вказує на аелювання тіазинового кільця: зокрема, протони ендациклічної

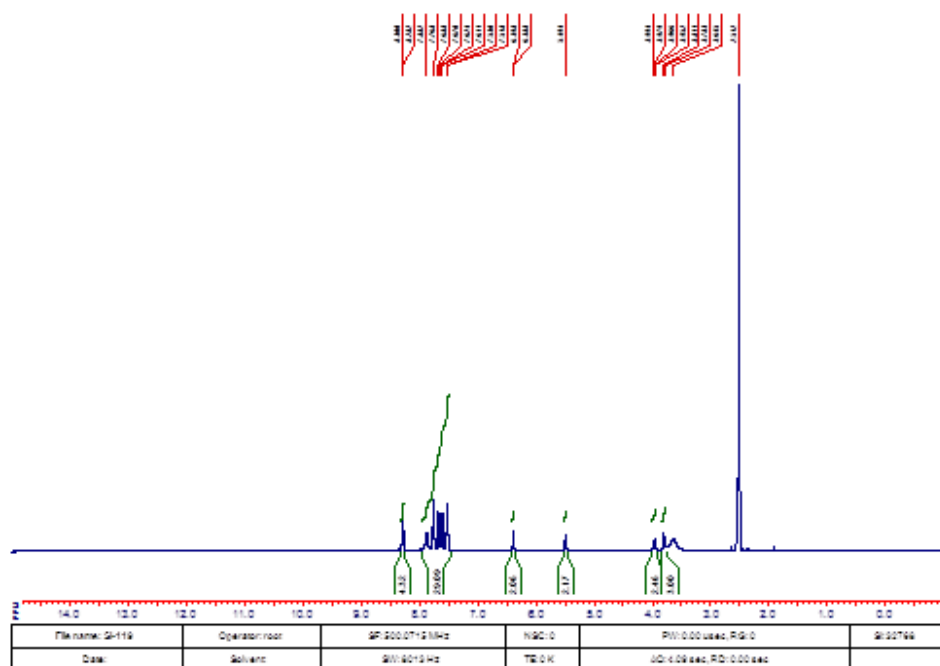


Рис. 3.23. Спектр ^1H ЯМР триброміду **112**.

метиленової групи солі **112** (рис. 3.23) внаслідок прохіральності і різного просторового розміщення (аксіальні, екваторіальні) проявляються як два сигнали: дублет при 3.72 м.ч. та дублет дублетів при 3.87 м.ч.; сигнал протона СНVг-групи спостерігається у вигляді мультиплету при 5.45 м.ч. та сигнал протона СНPh-групи – як дублет при 6.33 м.ч. В спектрі ^{13}C ЯМР солі **113** (рис. 3.24) спостерігаються характерні для анелювання шестичленного циклу сигнали тіометиленового карбону при 32.4 м.ч. та близькі сигнали карбонів триазольного фрагмента при 152.6 м.ч. та 153.8 м.ч. Для надійного віднесення сигналів карбонів спектр ^{13}C ЯМР сполуки **113** було записано в режимі АРТ експерименту (рис. 3.24).

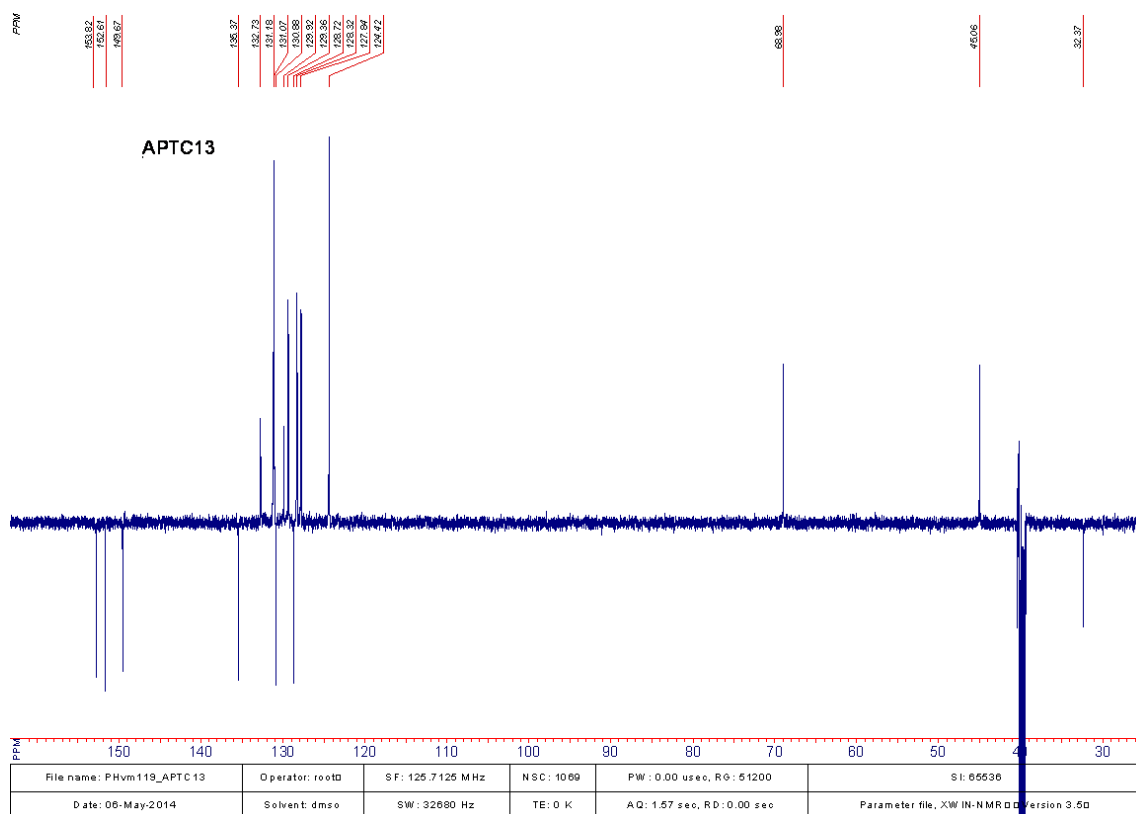


Рис. 3.24. Спектр АРТ ^{13}C ЯМР триброміду **113**.

Для більш детального вивчення просторової будови анелюваного фрагмента для триброміду **114** за допомогою 2D-спектрального дослідження методом послідовного насичення сигналів протонів /ефект

Оверхаузера/ було встановлено взаємну орієнтацію замісників в анельованому частково насиченому тіазиновому циклі (рис. 3.25).

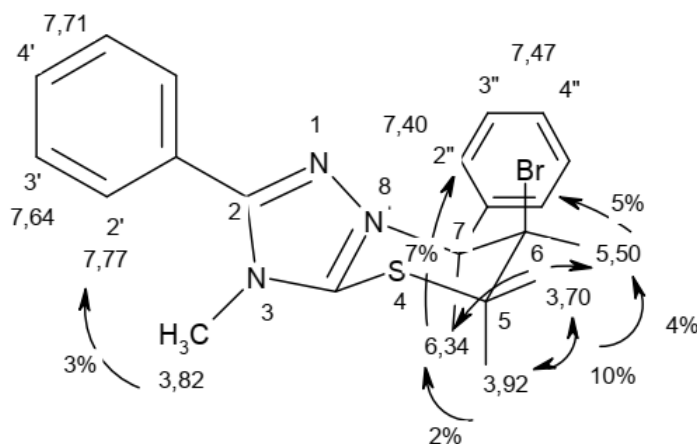


Рис. 3.25. Просторова будова солі **114** за результатами ЯЕО.

Так, при насиченні сигналу одного з протонів 5-CH₂-групи (3.70 м.ч. або 3.92 м.ч.) було зафіксовано інтенсивний ЯЕО (табл. 3.4). Також спостерігалось підвищення інтенсивності сигналу 7-Н протону (6.35 м.ч.) в анельованому циклі. Це можна пояснити просторовою близькістю зазначених протонів (між якими було зафіксовано ЯЕО) – тобто, ці протони мають займати аксіальне положення.

Таблиця 3.4

Кореляційні взаємодії ЯЕО

для фрагменту анельованого циклу в триброміді **114**

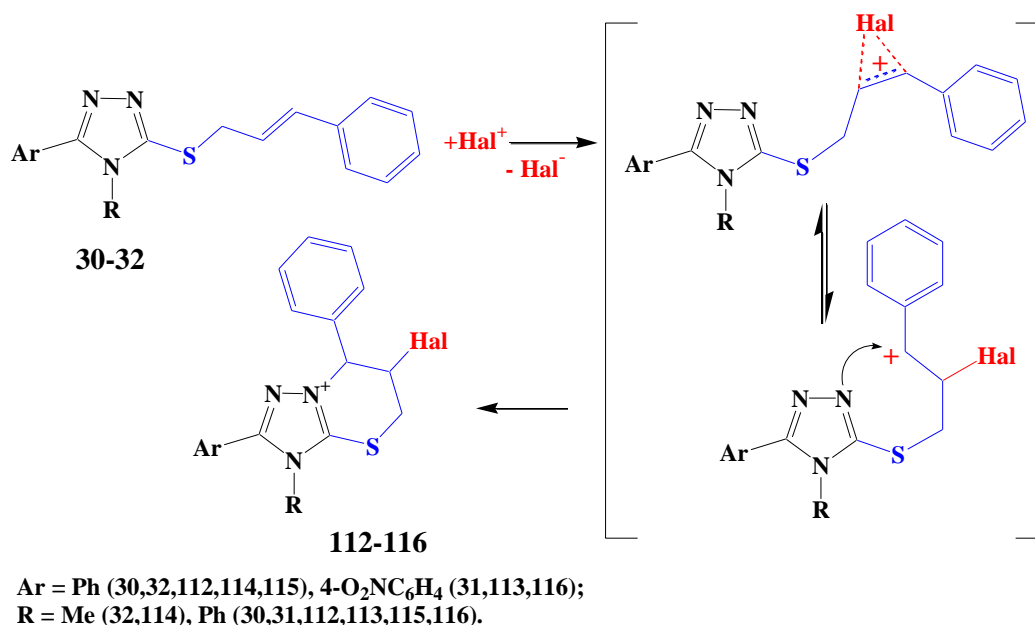
Хімічний зсув, м.ч.	6.35	5.50	3.92	3.82	3.70
Протон	7- Н	6-СНВr	5-СН ₂	3-СН ₃	5-СН ₂
δ Кореляційних сигналів, м.ч. (величина ЯЕО, %)	7.40(7%); 5.50(2.5%)	7.40(5%); 6.35(4%); 3.92(2%)	3.70(11%); 5.50(4%); 6.35(2%)	7.77(3%)	7.40(3%); 5.50(6%); 3.92(19%)

В свою чергу, аксіальне положення вищезазначених протонів зумовлює екваторіальну орієнтацію ароматичного фенільного замісника в анельованому тіазиновому циклі. Інтенсивний ЯЕО між сигналом 6-СНВr (5.50 м.ч.) та сигналом *ortho*-протона фенільного замісника (7.40 м.ч.) (табл. 3.4) індикує, що протон циклічної СНВr-групи займає екваторіальне

положення, а отже, атом бромів займає аксіальну орієнтацію в анельованому циклі. Вищезазначене підтверджує, що замісники в анельованому тіазиновому кільці займають цисоїдну орієнтацію.

Проаналізовано механізм перебігу реакції галогенування цинамілових тіоетерів **30-32**. Варто відзначити, що електронний ефект фенільного замісника на спряжений кратний зв'язок є протилежний до донорного впливу метильної(-их) груп(-и) (в кротоніловому та преніловому тіоетерах **28, 29**).

Схема 3.13

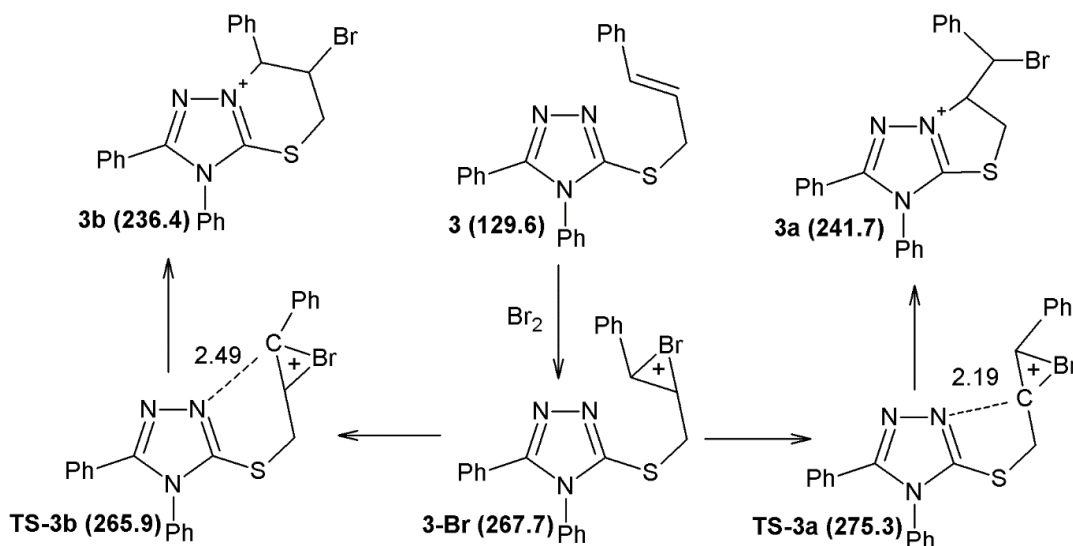


Цей факт дозволяє припустити, що поряд з поляризацією кратного зв'язку в стартовому алкенільному тіоетері вирішальним фактором впливу на регіонаправленість процесу може виступати вплив стеричних параметрів ароматичного замісника та стабілізація утвореного на проміжній стадії карбокатиону в α -положенні (схема 3.13).

Також на прикладі реакції бромовання за допомогою теоретичних методів квантової хімії, розраховано теплоти утворення відповідних бромонієвих π -комплексів, а також перехідних станів, п'яти- та шестичленних цільових конденсованих продуктів. Розглянуті структури наведено на схемі 3.14, де розраховані енергії утворення (в ккал/моль)

представлені у дужках; також, на схемі, вказано міжатомні відстані (в Å) між нуклеофільним (атомом нітрогену триазольного циклу) та електрофільним (відповідний атому карбону) центрами.

Схема 3.14

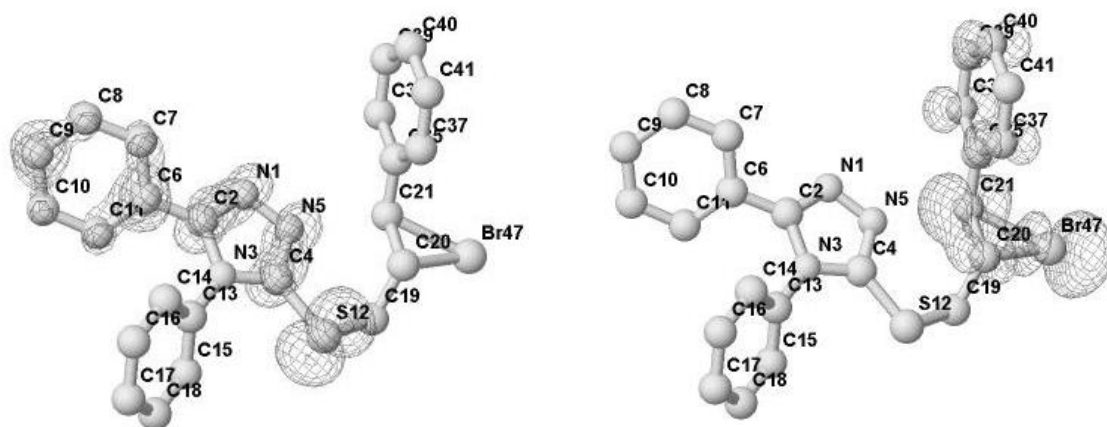


У випадку бромовання сполуки **3** (**30**), розрахована теплота утворення для перехідного стану **TS-3b** в порівнянні з теплотою утворення вихідного трициклічного бромонієвого катіону є меншою (енергія активації складає -0.8 ккал/моль), тому, можна стверджувати, що реакція однозначно проходить з утворенням шестичленного циклу **3b**, що є і термодинамічно і кінетично більш вигідним. У той же час, можливість утворення сполуки **3a** є мінімальною, про що свідчить порівняно висока енергія активації такої реакції -7.6 ккал/моль, що на 8.4 ккал/моль вище за енергію активації конкурентного процесу.

Аналіз геометричних параметрів розглянутих систем, також може пояснити регіоселективність досліджуваних процесів. Так, енергетично більш вигідний перехідний стан повинен характеризуватися більшими міжатомними відстанями N–C, так як така структура реалізується із-за менш енергетично вигідної деформації відповідного бромонієвого катіону. На основі цього підходу, утворення перехідного стану **TS-3b** потребує

значно меншої деформації вихідного комплексу **3-Br**, що пояснює регіоселективне утворення шестичленного циклу **3b**.

Аналіз фронтальних молекулярних орбіталей (ВЗМО та НВМО) вихідного бромонієвого катіону **3-Br** представлено на рис. 3.26. Чітко видно, що замикання циклу обумовлене перекриттям у ході реакції ВЗМО, яка відповідає на електрофільному фрагменту – бромонієвому катіону, та НВМО, яка відповідає меркаптотриазольному фрагменту.



ВЗМО бромонієвого комплексу **3-Br**

НВМО бромонієвого комплексу **3-Br**

Рис. 3.26. ВЗМО та НВМО бромонієвого комплексу **3-Br**.

Часткові заряди атомів, які роблять основний внесок у фронтальні молекулярні орбіталі представлено у таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

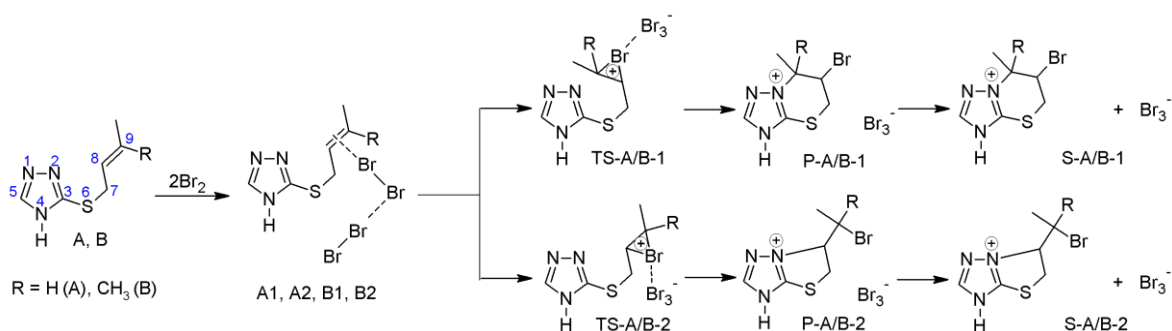
**Атомні часткові заряди, що мають вагомий внесок
у фронтальні молекулярні орбіталі
(C 20 , C 21 й Br – НВМО, N 1 – S 12 – ВЗМО)**

Атом у 3-Br	Частковий заряд	Атом у 3-Br	Частковий заряд	Атом у 3-Br	Частковий заряд
N1	-0.195	C6	-0.061	C11	-0.073
C2	0.125	C7	-0.060	S12	0.360
N3	-0.165	C8	-0.123	C20	0.014
C4	-0.159	C9	-0.073	C21	0.260
N5	-0.229	C10	-0.119	Br	-0.051

У випадку катіону **3-Br**, максимальний частковий позитивний заряд є на атомі **C 21**, що обумовлює утворення і як продукту **3b**, через перебіг циклізації з утворення зв'язку **N5-C21**.

Обидва використані підходи (і розрахунок термодинамічних параметрів, і аналіз часткових атомних зарядів з врахуванням фронтальних молекулярних орбіталей) абсолютно вірно дають змогу пояснити та прогнозувати напрямок перебігу реакції бромовання триазолу **3** (**30**). Для кращого розуміння механізму регіоселективної галоциклізації тіоетерів **28-32** були проведені DFT-розрахунки для моделювання перебігу ЕВЦ. Як базовий метод дослідження нами обрано B3LYP/ma-def2-TZVP. З метою спрощення розрахункової моделі було розглянуто тільки замісники термінального атому карбону в сполуках **28 (A)** та **29 (B)**, вплив яких на селективність процесу і було за мету визначити. Заміна ароматичних замісників в четвертому і п'ятому положеннях триазольного кільця на атоми гідрогену є доцільною та обґрунтованою, тому що дозволяє значно зменшити необхідні «машинні ресурси» і не суттєво впливає на кінцевий результат розрахунків, оскільки, раніше, нами експериментально встановлено [493], що регіонаправленість галогенування алілових тіоетерів суттєво не залежить від природи замісників в триазольному кільці.

Схема 3.15



Аналіз літератури вказує, що класичний механізм [1, 52] електрофільної галоциклізації реалізується за двохстадійним механізмом. Такий же перебіг процесу ЕВЦ було змодельовано і для бромовання

сполук **28, 29** (структури **A, B**) (схема 3.15). Перша стадія. Бром як електрофільна частинка атакує подвійний зв'язок алкенільного замісника в тіоетерах **28, 29 (A, B)** з утворенням відповідних молекулярних комплексів **A1/A2** і **B1/B2**. Друга стадія. Комплекси **A1/A2** і **B1/B2** перетворюються на циклічні катіони бромонію, що безпосередньо діють на внутрішній нуклеофільний центр /атом нітрогену N2 триазольного циклу/, формуючи шестичленний 1,3-тіазиновий (**P-A-1, P-B-1**) чи 5-членний 1,3-тіазоліновий (**P-A-2, P-B-2**) цикли (схема 3.15). Враховуючи, що вищенаведений процес галогенування реально проводився в розчині, то доцільно враховувати дисоціацію солеподібних продуктів на конденсовані гетероциклічні катіони і трибромід-аніон (**S-A/B-1/2**). Тобто, в цілому, схема 3.15 ілюструє можливість двох варіантів утворення регіо-ізомерів при бромованні (вільна енергія Гібса (ΔG) усіх перехідних станів приведена в таблиці 3.6).

Таблиця 3.6

Відносна вільна енергія Гіббса (в [ккал/моль]) перехідних станів при ЕВЦ тіоетерів A, B

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

Спочатку проходить утворення молекулярних комплексів (A/B-1/2) бром у зв'язку з подвійним зв'язком алкенільного замісника, які на 10.0 / 11.2 ккал/моль менш енергетично вигідні, ніж окремі реагенти. Енергія активації у випадку утворення зв'язку між атомом бром у та атомами вуглецю C1 або C2, із наступною одночасною електрофільною атакою нітрогену N2, для S-кротонілового тіоетеру, складає 2.9 ккал/моль (для **TS-A-1**) та 5.2 ккал/моль (для **TS-A-2**). У випадку ж 2-метил-пропенільного тіоетеру енергія активації складає тільки 0.2 ккал/моль (**TS-B-1**) та 2.8

ккал/моль (**TS-B-2**). Процес утворення відповідних бромонієвих катіонів є екзотермічним і характеризується зміною енергії Гіббса на -42.9, -39.2, -14.7 та -36.1 ккал/моль відповідно для перехідних станів **P-A-1**, **P-A-2**, **P-B-1** й **P-B-2** (рис. 3.27). Тоді як різниця вільної енергії Гіббса для окремих трибромідів та відповідних бромонієвих катіонів складає -33.8 ккал/моль (**SA-1**), -22.5 ккал/моль (**SA-2**), -29.9 ккал/моль (**SB-1**) і -27.7 ккал/моль (**SB-2**). Таким чином, можна результувати, що: (а) електрофільна атака бромиду на кратний зв'язок ненасиченого фрагменту є ендотермічна і не є селективною, а, отже, не може бути визначальною для наступного утворення зв'язку C-Br; (б) як для бутенільного, так і для ізопентенільного тіофіру, перехідний стан **TS-A/B-1** вигідніший за енергію **TS-A/B-2**; (в) шлях 1 (анелювання 6-членного циклу) характеризується вищим екзотермічним ефектом. А отже, утворення тіазинового циклу є кінетично і термодинамічно більш вигідним процесом, ніж утворення п'ятичленного циклу.

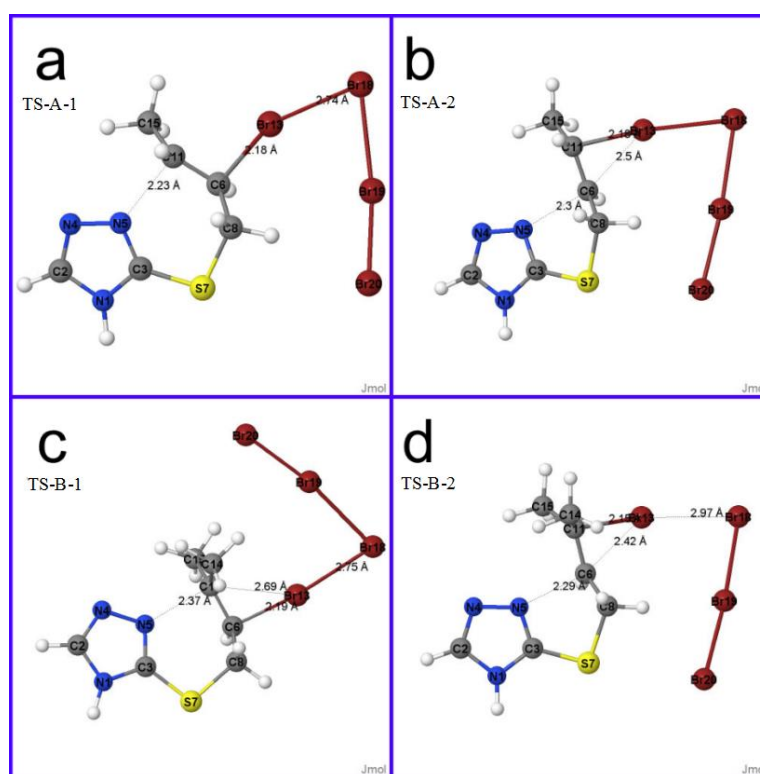


Рис. 3.27. Геометрія перехідних станів ЕВЦ.

Геометрії перехідних станів бромциклізації тіоефірів **28(A)** і **29 (B)**, показані на рис. 3.27. У випадку циклізації тіоефірів **28**, **29** до шестичленних циклів довжини зв'язків (C6-Br13) / (N5-C11), що утворюються, становлять 2.18/2.23 і 2.19/2.37 Å для **TS-A-1** й **TS-B-1**. У випадку ж перехідних станів, що результують анелювання 5-членних клець **TS-A-2** і **TS-B-2** довжина зв'язків C11-Br13/N5-C6, що утворюються становлять, 2.50/2.30 і 2.15/2.29 Å, відповідно. А, отже, вищенаведене теж підтверджує вищу імовірність анелювання тіазинового циклу при галогенуванні тіоетерів **28**, **29**.

3.2.3. ЕВЦ металілових тіоетерів [451, 452, 458-461]. Наступним кроком у вивченні факторів впливу на регіоселективність процесу ЕВЦ було дослідження впливу замісника у другому положенні пропенільного фрагменту (структура **II**, рис. 3.14) на регіонаправленість реакції. Як вихідні тіоетери було використано 2-метилпропенільні тіопохідні 3-меркапто-1,2,4-триазолу **24**, **25**. Металіловий фрагмент має чітку поляризацію подвійного зв'язку, яка має спричинювати ріст селективності ЕВЦ. Але в літературі відомий факт різної регіохімії електрофільної гетероциклізації при йодуванні металілових тіоетерів (рис. 3.28), залежно, як вважають автори, від природи замісника у п'ятому положенні триазольного циклу: 5-незаміщені триазоли циклізуються в тіазолінотриазоли [209], а при наявності сильно електроно-акцепторного замісника (трифлуорометильного) відбувається анелювання шестичленного тіазинового циклу [210].

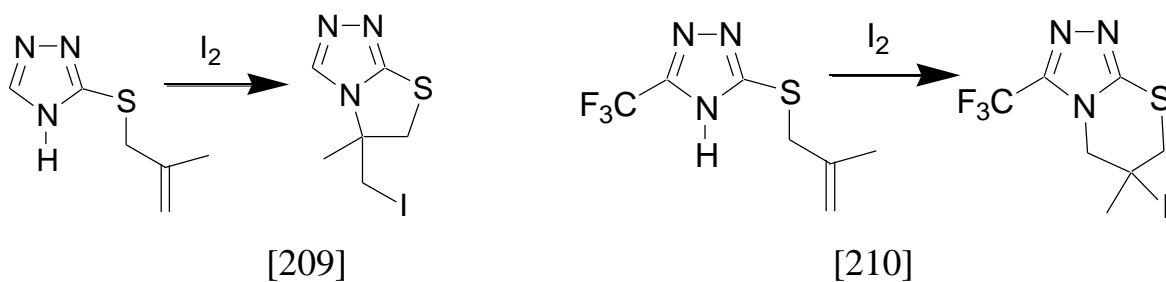
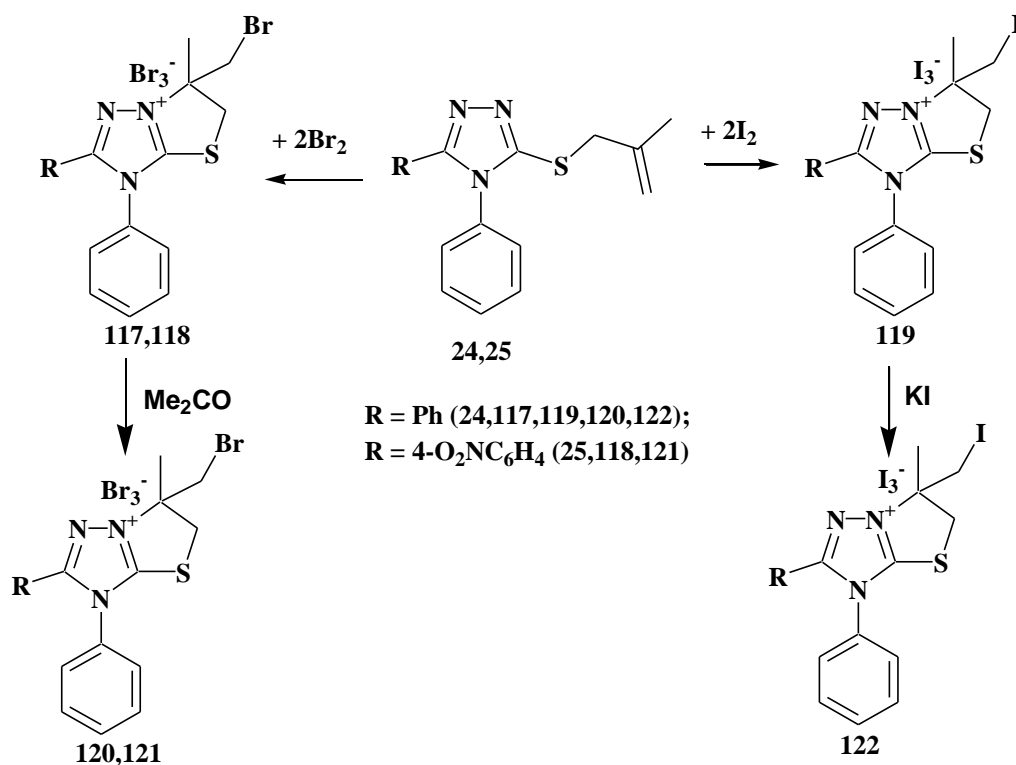


Рис. 3.28. Різні регіоселективності йодування 3-метилтіо-1,2,4-триазолів.

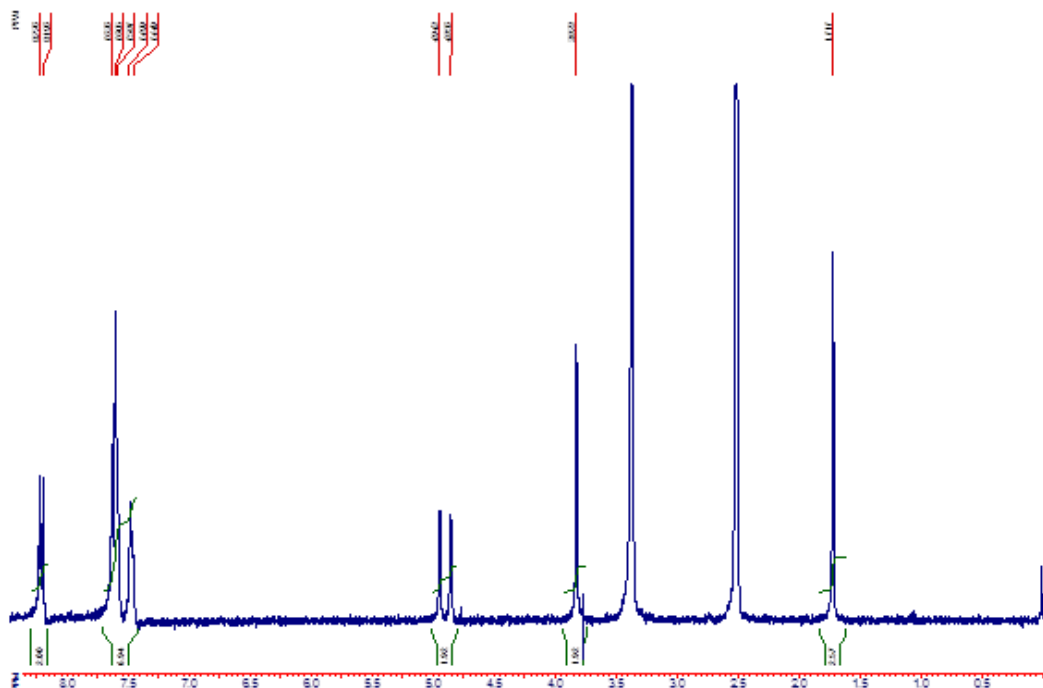
Враховуючи вищенаведене, було вирішено вивчити ЕВЦ металілового замісника в 5-арилзаміщених 3-меркапто-1,2,4-триазолах.

Так, було 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** (схема 3.16), незалежно від природи розчинника (реакцію проводили в льодяній оцтовій кислоті, дихлорметані та хлороформі) та природи галогену (використовували бром та йод).

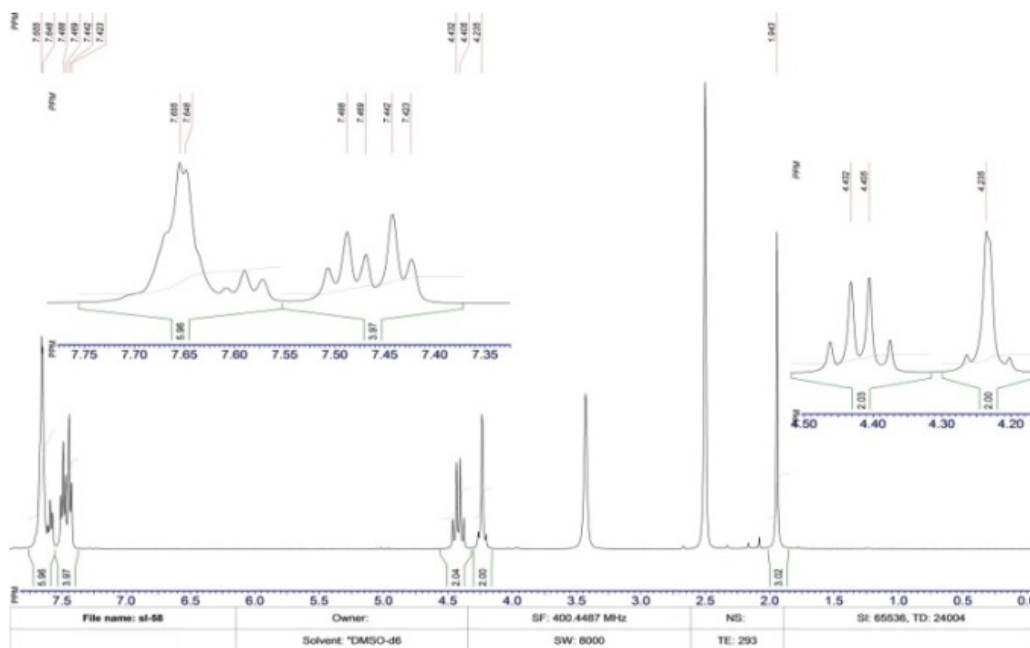
Схема 3.16



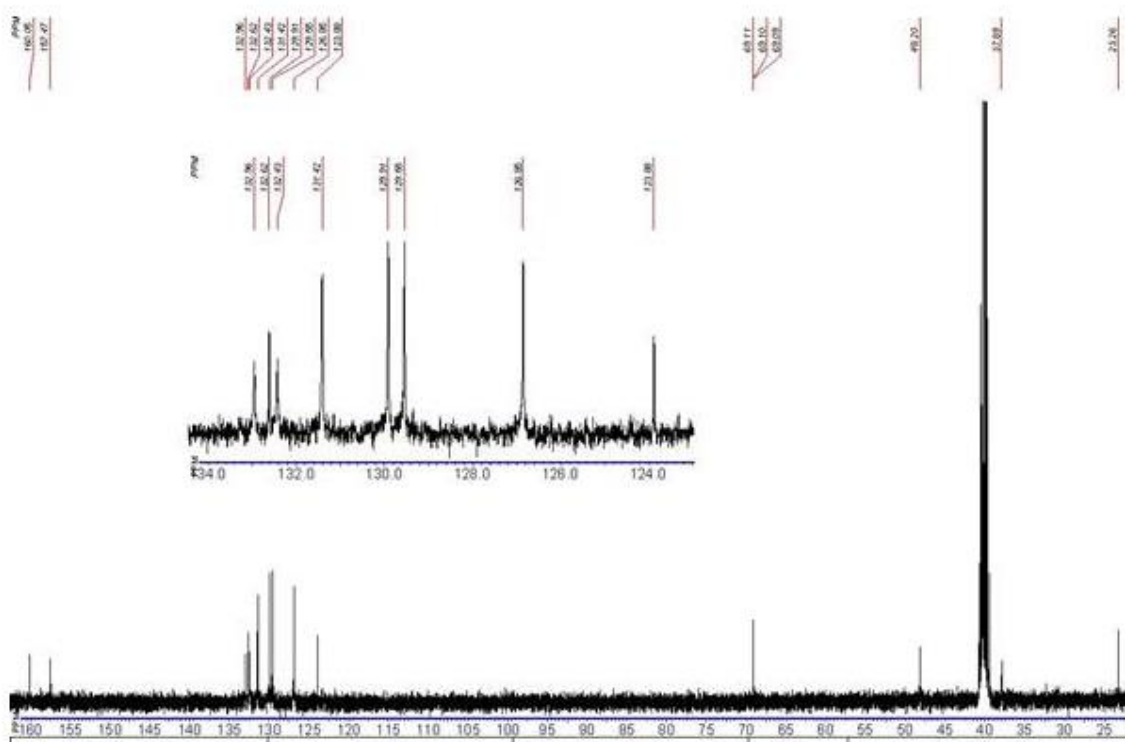
Слід відзначити, що бромовання тіоетерів **24,25** в концентраціях, що використовувались для тіоетерів **17-24,28-32**, приводило до сильного розігріву реакційної суміші з її осмоленням. З метою уникнення цього, нами було зменшено концентрацію вихідних тіоетерів **24,25** до 1% і було застосоване дуже повільне прикапування розчину броду при інтенсивному перемішуванні.

Рис. 3.29. Спектр ^1H ЯМР тиоестеру **25**.

Про проходження галогенування свідчить поява в спектрі ^1H ЯМР (рис. 3.30) сигналів протонів циклічної тіометиленової групи у вигляді дублет дублетів при 4.42 м.ч. для солей **117**, **119** та при 4.48 для солі **118** у порівнянні із синглетом тіометиленової групи вихідних тиоестерів **24,25** (рис. 3.29).

Рис. 3.30. Спектр ^1H ЯМР солі **117**.

Причому характер мультиплетності сигналу вказує саме на замикання циклу при галогенуванні з утворенням магнітно-нееквівалентних протонів в ендациклічній метиленовій групі. Також відмічено зміщення синглета екзациклічної метильної групи у солях **117-119** у більш слабе поле у порівнянні з відповідним сигналом метильної групи стартових тіоетерів **24,25**. Розщеплення сигналу ендациклічної метиленової групи, імовірно, зумовлене виникненням нерівноцінності протонів в аксіальному та екваторіальному положенні, що виникає при утворенні тiazолінового циклу. «Аномальну» мультиплетність ізольованої екзациклічної галогенометиленової групи у солях **117-119** можна пояснити сильним стеричним фактором атома галогену, що утруднює їх просторове обертання.



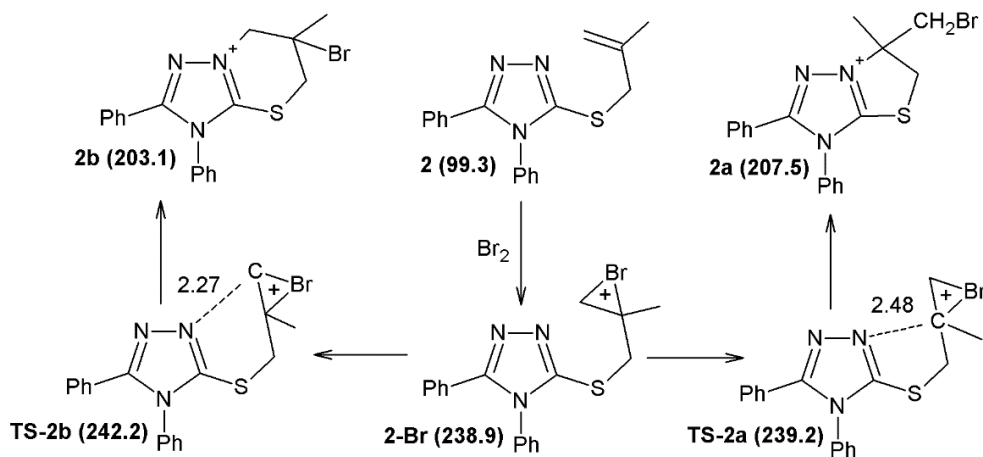
циклу (рис. 3.17, 3.21, 3.24), а також зміщенням на 7-9 м.ч. у слабку область сигналів карбонів триазольного фрагмента з одночасним їх розширенням до 3 м.ч.

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 3.16). Спектральні характеристики отриманих солей **120-122** є практично ідентичними до відповідних тригалогенідів, що підтверджує реакцію обміну аніона із збереженням структури гетероциклічного катіону.

Слід відзначити, що ЯМР спектри отриманих солей **117-122** (як очищених, так і із реакційної суміші) не містили навіть слідів продуктів можливого анелювання шестичленного циклу, що свідчить про високу регіоселективність перебігу ЕВЦ. Ось чому, доцільним було додатково теоретично дослідити перебіг цієї реакції.

Так, було проведено аналіз механізму реакції циклізації металілового тіоетеру під дією бромоводню. На схемі 3.17 зображено запропонований механізм, де в дужках представлені розраховані енергії утворення в ккал/моль. Відстані між атомом нітрогену триазольного циклу та відповідного атома карбону, позначено штрих-пунктиром, в Å.

Схема 3.17



Аналізуючи циклізацію триазолу **2** (тіоетер **2a**), із схеми 3.17 видно, що анелювання п'ятичленного циклу **2a** є більш кінетично вигідним процесом, так як енергія активації утворення стану **TS-2a** складає 0.3 ккал/моль на противагу перехідному стану **TS-2b** (утворення 6-членного циклу), для якого енергія активації є 3.3 ккал/моль. Потрібно відмітити, що при проведенні синтезу, швидкість реакції настільки велика, що проходить осмолення реакційної суміші. При цьому, термодинамічно більш вигідним є анелювання 6-членного циклу (утворення продукту **2b**) – енергетичний ефект реакції (схема 3.17) становить 35.8 ккал/моль (для анелювання тiazолінового циклу (продукт **2a**) енергетичний ефект складає 31.4 ккал/моль). Значення міжатомних відстаней між нітрогеном та відповідним атомом карбону в бромонієвих катіонах (схема 3.17) також свідчать, що більш вигідним є анелювання 5-членного циклу, тобто, перехідний стан, який характеризується більшою відстанню між атомами, тому що такий стан реалізується за рахунок меншої деформації вихідного бромонієвого катіону, що є енергетично затратним процесом.

На рис 3.32 зображені ВЗМО та НВМО бромонієвих комплексів, а у таблиці 3.7 представлені атомні часткові заряди з основним внеском у фронтальні МО.

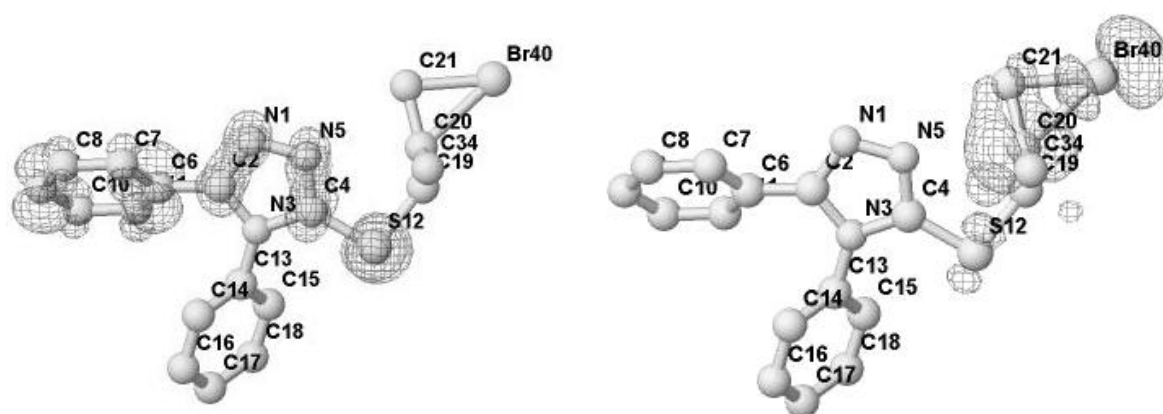


Рис. 3.32. ВЗМО та НВМО бромонієвих комплексів.

У випадку металізаміщеного тіоетеру, очікуваним є утворення п'ятичленного цикла **2a**, так як у проміжному бромонієвому катіоні **2-Br** у НВМО найбільший позитивний заряд знаходиться на атомі **C20**.

Тобто, у випадку металілового тіоетеру **2** (тіоетер **24**) запропонований метод розрахунку абсолютно точно дає можливість прогнозувати направленість ЕВЦ, що враховуючи значно менші витрати комп'ютерного часу і потужностей, дозволяє використовувати метод фронтальних орбіталей при дослідженні і поясненні перебігу реакцій ЕВЦ.

Таблиця 3.7

**Атомні часткові заряди з основним внеском
у фронтальні молекулярні орбіталі**

Атом у 3-Br	Частковий заряд	Атом у 3-Br	Частковий заряд	Атом у 3-Br	Частковий заряд
N1	-0.198	C6	-0.067	C11	-0.071
C2	0.136	C7	-0.056	S12	0.436
N3	-0.155	C8	-0.124	C20	0.422
C4	-0.197	C9	-0.070	C21	-0.122
N5	-0.224	C10	-0.120	Br	-0.004

Таким чином, вищенаведене дає змогу стверджувати, що алкільний замісник в другому положенні пропенільного фрагмента зумовлює зміну направленості ЕВЦ і приводить до анелювання п'ятичленного кільця.

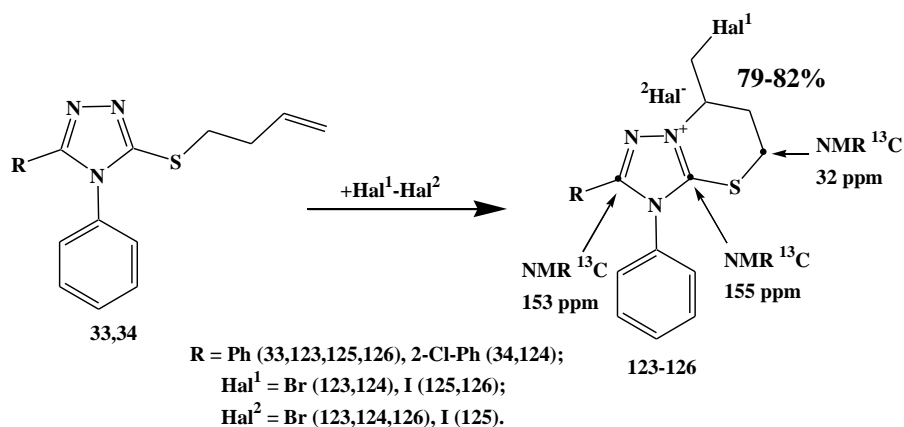
3.2.4. ЕВЦ 3-бутен-1-ільних тіоетерів [454, 455, 458-461, 500, 502].

Наступним кроком стало вивчення впливу зміни положення подвійного зв'язку в стартових тіоетерах на регіоселективність процесу ЕВЦ (структура **III**, рис. 3.14). З цією метою було отримано 3-бутенільні тіоетери **33**, **34**. Нами встановлено, що дія галогенів на тіоетери **33,34** приводить до регіоспецифічного анелювання тіазинового циклу до остову

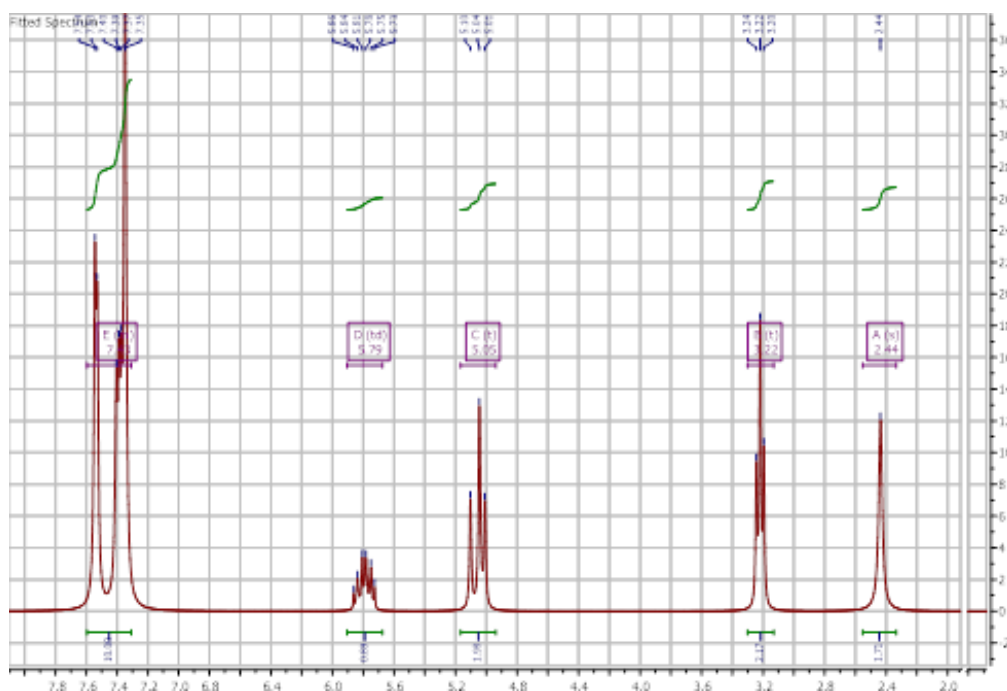
1,2,4-триазолу (схема 3.18) в умовах, розроблених для ЕВЦ алілових тіоетерів **17-23**. В результаті реакції було виділено солі 1,2,4-триазоло[5.1-b][1,3]тіазинію-8 **123-126** з виходом 79-82%.

Утворення продуктів ЕВЦ **123-126** було підтверджено комплексом спектральних методів (^1H ЯМР, ^{13}C ЯМР, FTIR, UV).

Схема 3.18



В ^1H ЯМР спектрах солей **123-126** (рис. 3.34) відсутні сигнали в середній області, що свідчить про проходження реакції по подвійному зв'язку, які в свою чергу були знайдені у спектрах ПМР вихідних тіоетерів **33, 34** як два мультиплети при 4.96-5.14 м.ч. та 5.72-5.79 м.ч. (рис. 3.33).

Рис. 3.33. Спектр ^1H ЯМР тіоетеру **33**.

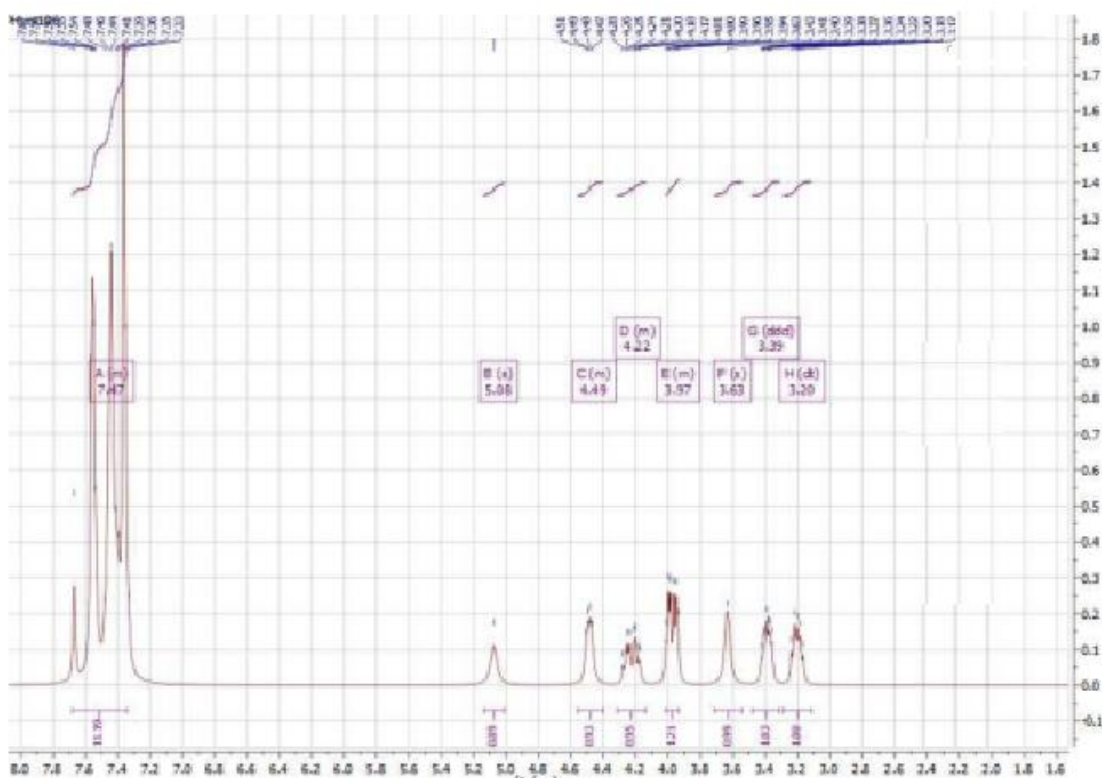


Рис. 3.34. Спектр ^1H ЯМР триїодиду **125**.

Натомість в спектрі ^1H ЯМР солі **125** (рис. 3.34) присутні мультиплети при 3.12-3.24, 3.32-3.44, 3.58-3.66, 3.86-4.02, та 5.03-5.12 м.ч., віднесені нами до сигналів протонів анелюваного тіазинового кільця та два мультиплети протонів екзоциклічної йодометиленової групи при 4.15-4.24 м.ч. та 4.44-4.51 м.ч. (рис. 3.34). Додатковим підтвердженням анелювання саме шестичленного циклу є характерні для анелювання 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 спектрі ^{13}C ЯМР солі **125**.

Для більш надійного встановлення будови синтезованих продуктів анелювання **123-126** та процесу їх утворення нами було проведено теоретичні розрахунки стійкості можливих продуктів циклізації. Так, катіони з анелюваним шести- (**A**) або семичленным циклом (**B**) були обрані в якості досліджуваних модельних об'єктів при розрахунках. Метод РВЕ/6-311G** було використано для оптимізації геометричних параметрів

обраних систем. Підтвердженням знаходження справжніх мінімумів, для оптимізованих геометрій, є відсутність уявних частот у розрахованих тим же теоретичним методом Гессіанів.

У всіх розглянутих теоретичних наближеннях, шестичленний цикл (ізомер **A**) є на 2.72–3.29 ккал/моль термодинамічно стабільнішим (таблиця 3.8). Таким чином, вміст ізомеру **B** може складати лише 0.4-1.0% (згідно з розрахунками за формулою розподілу Больцмана). Експериментально ж ізомер **B** не було виявлено.

Таблиця 3.8

Енергетичні характеристики систем **A** та **B***

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

* E_{DFT} параметр наведено в атомних одиницях, E_{COSMO} , G_{CORR} , E_{D3} , E_{TOTAL} наведено у ккал/мол.

Повну енергію Гіббса системи з урахуванням ентропійної поправки при 293 К розраховували за рівнянням:

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

де, E_{DFT} – повна енергія розрахована методом DFT;

G_{CORR} – поправка для врахування ентропії;

E_{COSMO} – енергія сольватації;

E_{D3} – поправка на слабкі дисперсійні взаємодії.

3.2.5. ЕВЦ пропаргілових тіоетерів [453,458-461, 503]. Для з'ясування впливу ступеня ненасиченості тіозамісника на регіохімію процесу ЕВЦ (структура **IV**, рис. 3.14) було використано 3-пропаргілтіо-1,2,4-триазоли **35-37**. Можливі продукти ЕВЦ ненасичених тіоетерів з потрійним зв'язком прогнозовано мають містити подвійний зв'язок, механізм формування якого визначатиме стереохімію перебігу процесу ЕВЦ, що дозволить глибше вивчити останній.

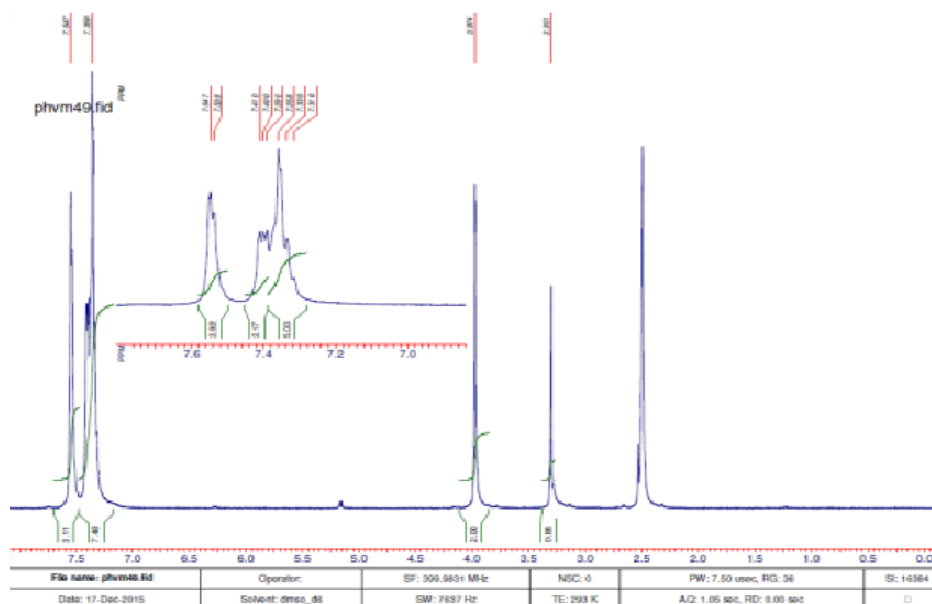


Рис. 3.35. Спектр ^1H ЯМР тіоетеру **35**.

Так в ^1H ЯМР спектрах (рис. 3.35, тіоетер **35**) стартових тіоетерів **35-37** спостерігаються класичні для пропаргілового фрагмента сигнали протона біля термінального sp-гібризованого карбону синглетом при

3.23-3.29 м.ч. та протони ізольованої тіометиленової групи – синглетом при 3.88-3.99 м.ч.

В спектрі ^{13}C ЯМР (рис. 3.36) тіоетеру **35** сигнали карбонів вищезгаданих груп проявляються при 75.3 м.ч. та 80.0 м.ч. (сигнали метінових карбонів) та при 21.6 м.ч. (сигнал карбону тіометиленової групи); сигнали карбонів 1,2,4-триазольного кільця спостерігаються при 151 м.ч. й 155 м.ч.

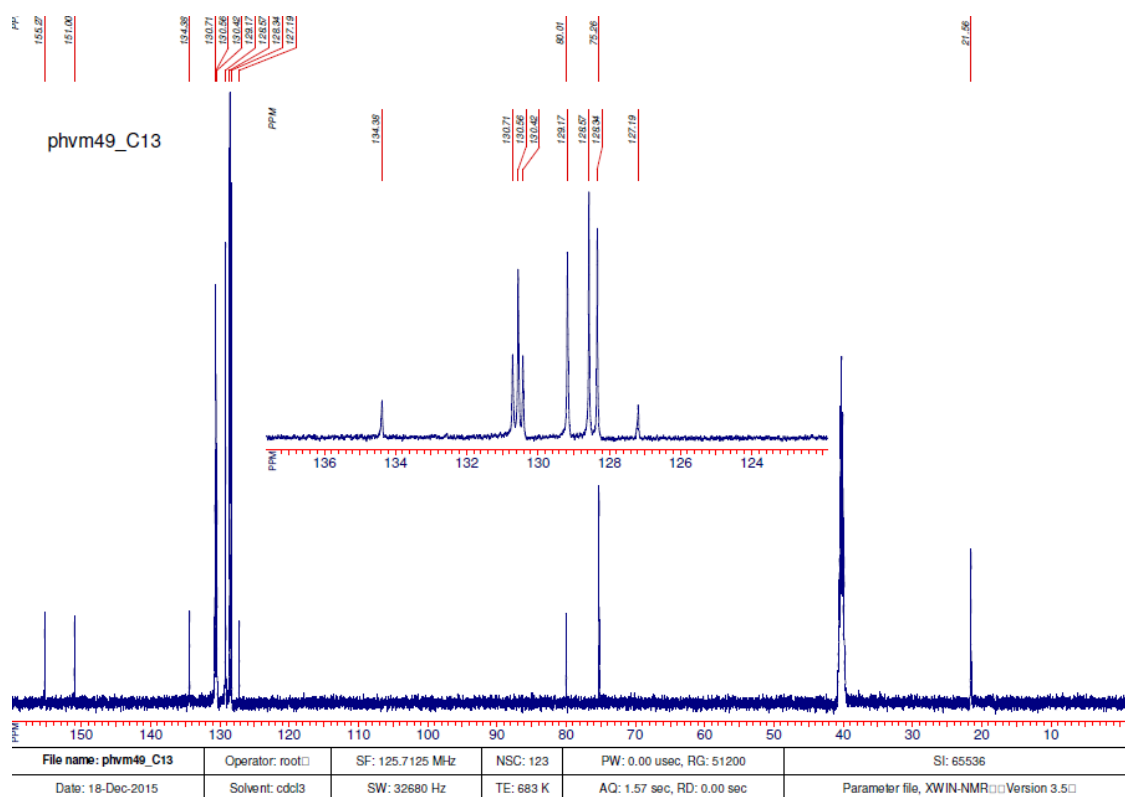
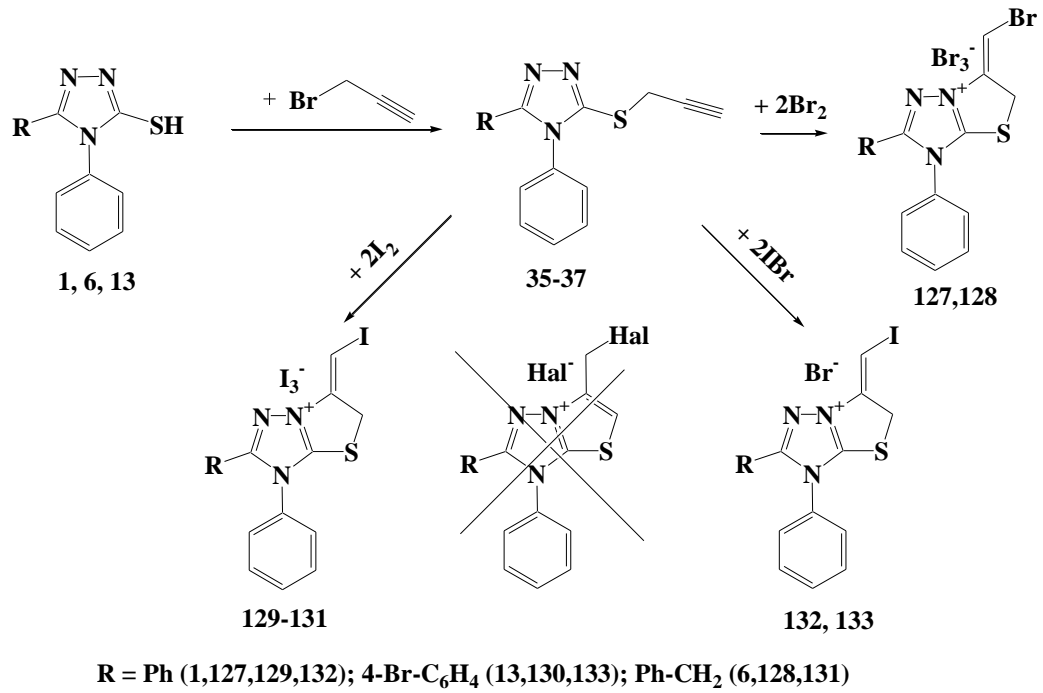


Рис. 3.36. Спектр ^{13}C ЯМР тіоетеру **35**.

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 3.19).

Схема 3.19

Рис. 3.37. Спектр ^1H ЯМР трибромиду **127**.

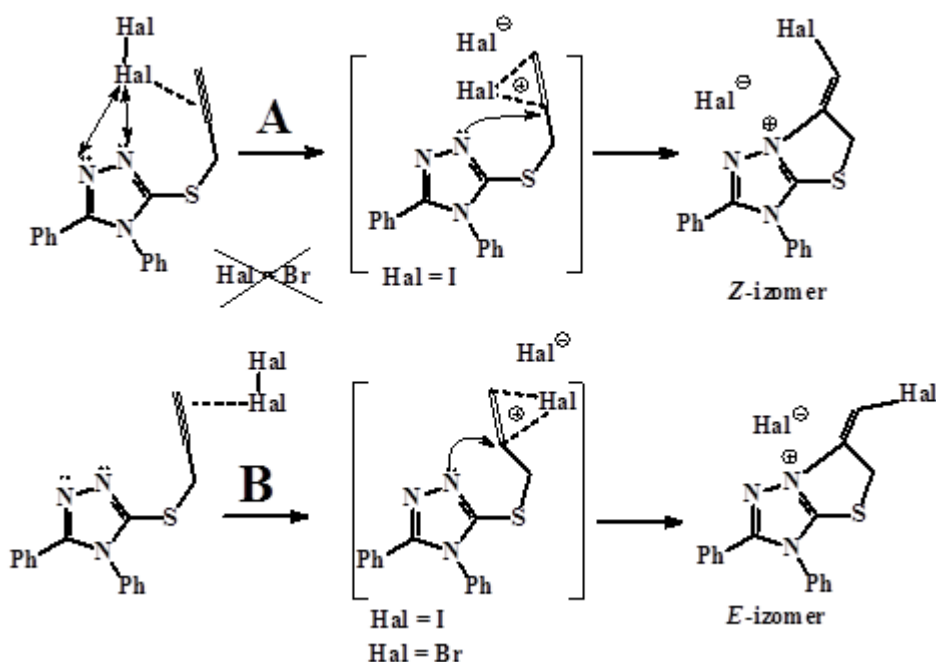
В спектрі ^1H ЯМР солі **127** (рис. 3.37) зникають сигнали, характерні для пропінільного фрагмента (рис. 3.35) і спостерігається синглет протонів

циклічної тіометиленової групи анельованого тiazольного циклу при 5.10 м.ч.

Варто зазначити, що поряд з високою регіоселективністю галогенування, стереоселективність процесу ЕВЦ сильно залежить від природи діючого електрофіла і відбувається з утворенням суміші *E,Z*-ізомерів у різних співвідношеннях. Мольний склад суміші контролювали спектрально за співвідношенням сигналів протонів ендочиклічної метиленової групи в спектрі ^1H ЯМР. 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 утворення однакової за мольним співвідношенням суміші *E,Z*-ізомерів.

Для пояснення отриманих експериментальних даних нами було запропоновано механізм ЕВЦ при дії галогенів, зображений на схемі 3.20.

Схема 3.20



Так, згідно з класичними уявленнями про механізм ЕВЦ [52] на першій стадії електрофільної атаки має утворюватись π -комплекс, який може формувати σ -комплекс двома шляхами. Шлях <A> – атака галогеном

з боку триазольного кільця, який результує Z-ізомер. Шлях – орієнтація галогену з протилежного до триазольного циклу боку. При теоретичному моделюванні вигідності утворення цих π -комплексів (рис. 3.38) можна відмітити, що у випадку атаки бромом потрійного зв'язку за шляхом <A> (стан ABr_2) вклад цього стану складає 0.18%, тоді як для йоду вклад стану AI_2 становить 68.25%. Тоді як мольний вклад стану BBr_2 (шлях) у випадку дії бромом є на рівні 99.82%, а для атаки йоду за шляхом цей показник становить 31.75% (стан BI_2). В якості оціночного параметру мольного вкладу перехідного стану в суміші використовували параметр <G> (таблиця 3.9), різниця якого для бромовання (стани ABr_2 та BBr_2) сановить 3.74 ккаль/моль, а для йодування – всього 0.45 ккаль/моль.

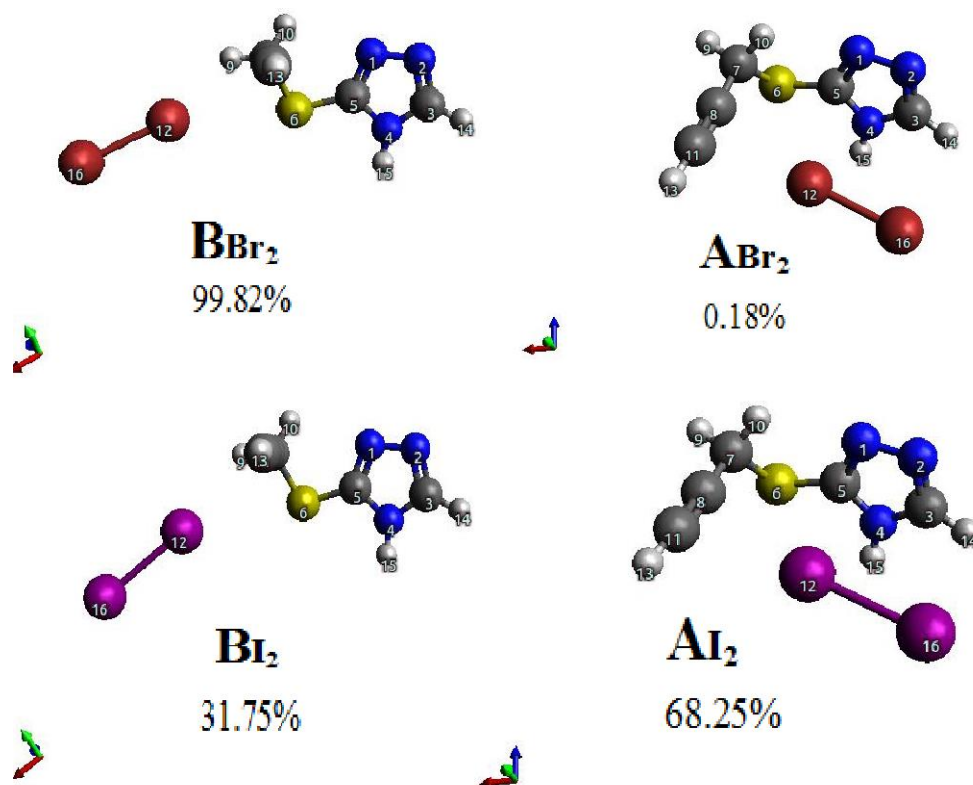


Рис. 3.38. Теоретичне моделювання мольного складу суміші імовірних перехідних π -комплексів А та В при галогенуванні тіоетеру **35**.

Для заощадження «машинних ресурсів» при розрахунках фенільні замісники в четвертому і п'ятому положеннях триазольного кільця було замінено на атоми гідрогену, оскільки як було раніше експериментально

встановлено на прикладі галогенування алілових тіоетерів [493], природа цих замісників суттєво не впливає на селективність галогенування.

Таблиця 3.9

Енергетичні характеристики формування π -комплексів А та В при галогенуванні тіоетеру 35*

	ABr₂	BBr₂	ABr₂	BI₂
G	-5903.831125	-5903.837083	-1351.190546	-1351.189824
dG, Ha	0.00595835		0.00072248	
dG, kcal/mol	3.738921826		0.453363136	
Distribution, %	0.18	99.82	68.25	31.75

*Моделювання проведене на основі DFT розрахунків з урахуванням моделі розчинника (оцтова кислота) та температури проведення реакції (298.15 °K) методом SMD(Acetic Acid)-gCP-D3bj-B3LYP/def2-TZVP.

Результати розрахунків підтверджують переважне утворення E-ізомеру при бромованні, що також може бути пояснено високою електронегативністю бромованого атома і невідповідною його орієнтацією з боку електронегативних атомів Нітрогену триазольного циклу. З іншого боку теоретичне моделювання процесу йодування результує достатньо високу імовірність існування обидвох типів перехідних π -комплексів **A_{I₂}** та **B_{I₂}** (відповідно 32% та 68%), що пояснює експериментальні дані неселективності утворення геометричних ізомерів при йодуванні.

Для продукту бромовання **127** було вирощено монокристал, придатний для РСД (рис. 3.39), результат якого став надійним доказом просторової будови продуктів галогенування пропаргілових тіоетерів як солей 1,3-тіазоло[3,2-b][1,2,4]-триазолію-7.

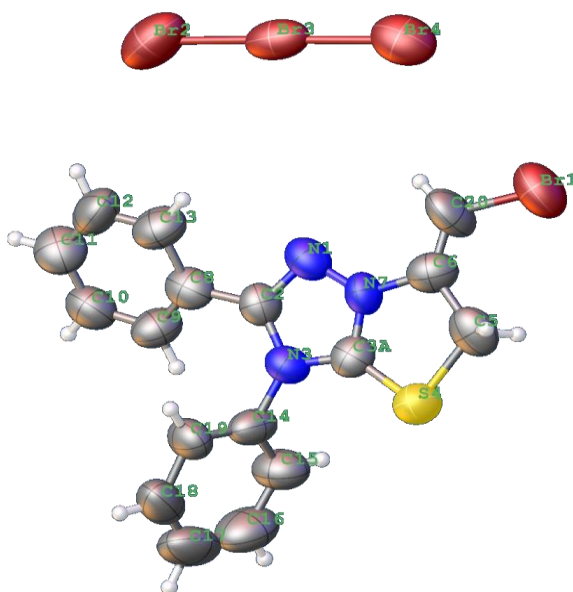
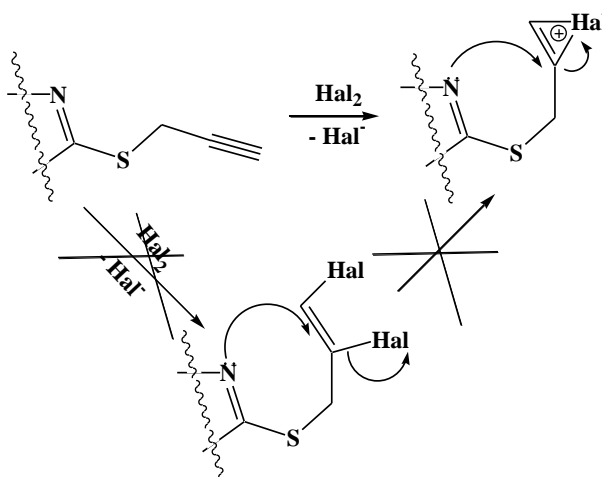


Рис. 3.39. Молекулярна будова 1,3-тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]-триазолію-7-триброміду **127** за результатами РСД.

Отримані експериментальні дані для галогенування пропаргілових тіоетерів **35-37**, яке приводить до єдиного продукту анелювання тіазольного циклу, дозволяють зробити висновок, що із відомих у літературі альтернативних шляхів утворення циклу реалізується саме класичний механізм ЕВЦ (схема 3.21), а не механізм приєднання галогену по кратному зв'язку з наступним відщепленням гідрогенгалогеніду чи закриттям додаткового циклу (так як малоімовірним є приєднання йоду за кратним зв'язком з розривом зв'язку Csp^2-I на наступній стадії).

Схема 3.21



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

Наступний етап дослідження полягав у вивченні впливу на регіонаправленість галогенування природи гетероатома як внутрішнього нуклеофільного центру в триазольному циклі, так і природи гетероатома екзоциклічного замісника, що містить ненасичений фрагмент. Тому було вирішено змінити локацію ненасиченого фрагмента і дослідити галогенування 4-алкеніл-5-аміно-1,2,4-триазол-3-тіонів та 5-алкеніламіно-1,2,4-триазол-3-тіонів.

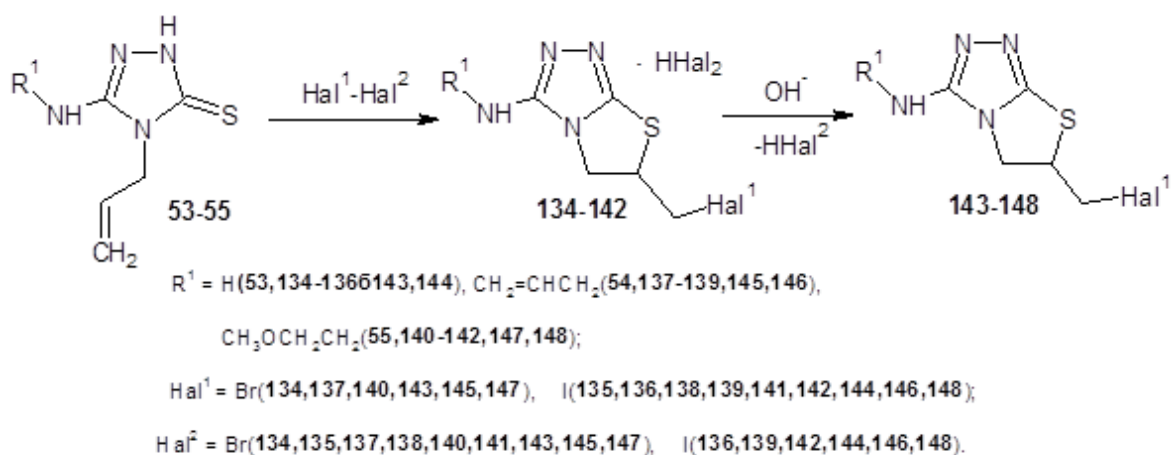
3.3.1. ЕВЦ 4-алкеніл-5-аміно-1,2,4-триазол-3-тіонів [458-463, 466, 468, 469]. У *розділі 1* показано, що галогенування чи дія мінеральних кислот на 5-арил-4-аліл-3-тіо-1,2,4-триазоли може приводити до утворення як тіазоліотриазолів, так і триазолотіазинів [94,97,98,100]. Якщо розглянути як вихідні сполуки для ЕВЦ 4-аліл-5-аміно-1,2,4-триазол-3-тіони, то необхідно враховувати наявність додаткового електронодонорного центра на екзоциклічному атомі Нітрогену в п'ятому положенні триазольного циклу – аміногрупу, яка теж здатна брати участь в процесах ЕВЦ. Ось чому, теоретично можливі декілька напрямків реалізації електрофільної гетероциклізації, а саме:

- 1) класичне приєднання галогену до алкеніламіно-фрагментів;
- 2) утворення продукту ЕВЦ по першому атомі Нітрогену триазольної системи (у випадку 5-алкеніламіно-1,2,4-триазолів);
- 3) галогенування 4-алкенільного замісника в триазольному циклі з утворенням продукту анелювання по екзоциклічному атомі Сульфуру; в цьому випадку можливе анелювання як шести-, так і п'яти- членного циклу.
- 4) галогенування 4-алкенільного замісника в триазольному циклі з утворенням продукту анелювання по екзоциклічному атомі Нітрогену; в цьому випадку також можливе анелювання як шести-, так і п'яти- членного циклу.

У випадку електрофільної гетероциклізації 4-аліл-заміщених триазолів **53-55** при дії як йоду, так і бромю нами було очікувано одержано продукти анелювання тіазолінового циклу **134-142** (схема 3.22), тобто, за регіохімією утворювались конденсовані продукти, подібні до ЕВЦ 5-арил-4-аліл-1,2,4-триазол-3-тіонів [94,97,98,100].

Галогенування проводили бромом, йодом та бромідом йоду у мольному співвідношенні – 4-аліл-триазол : галоген = 1 : 1, при різних температурних режимах в таких розчинниках: льодяна оцтова кислота, етанол, хлороформ (схема 3.22).

Схема 3.22



Після серії експериментів нами встановлено, що в різних розчинниках, не залежно від природи замісника в 5 положенні триазолу, галогенування 5- R^1 -аміно-4-аліл-1,2,4-триазол-3-тіонів **53-55** селективно відбувається саме по екзоциклічному атомі Сульфуру з утворенням продуктів анелювання п'ятичленного циклу – солей тіазолінотриазолу **134-142**. Встановлено, що найвищі виходи продуктів циклізації є при використанні концентрованої оцтової кислоти та ацетонітрилу як розчинників за температури проведення синтезу 10-15°C при максимальному розведенні розчинів вихідних компонентів.

Слід відзначити, що продуктами безпосередньої взаємодії аліл-триазолів **53-55** із галогенами є солі – гідрогенгалогеніди **134-142**. Ці солі

можуть бути переведені у відповідні тiazоліотриазоліл аміни **143-148** дією розведеного розчину гідроксиду натрію; у випадку дії на солі **134-142** водного розчину натрій ацетату чи тріетиламіну – виділити тiazоліотриазоліл аміни **143-148** не вдалось.

Для доказу будови синтезованих конденсованих тiazоліотриазолів **134-148** було використано комплекс спектральних досліджень, а саме, ^1H та ^{13}C ЯМР в поєднанні з COSY експериментом (рис. 3.40, 3.41, 3.42).

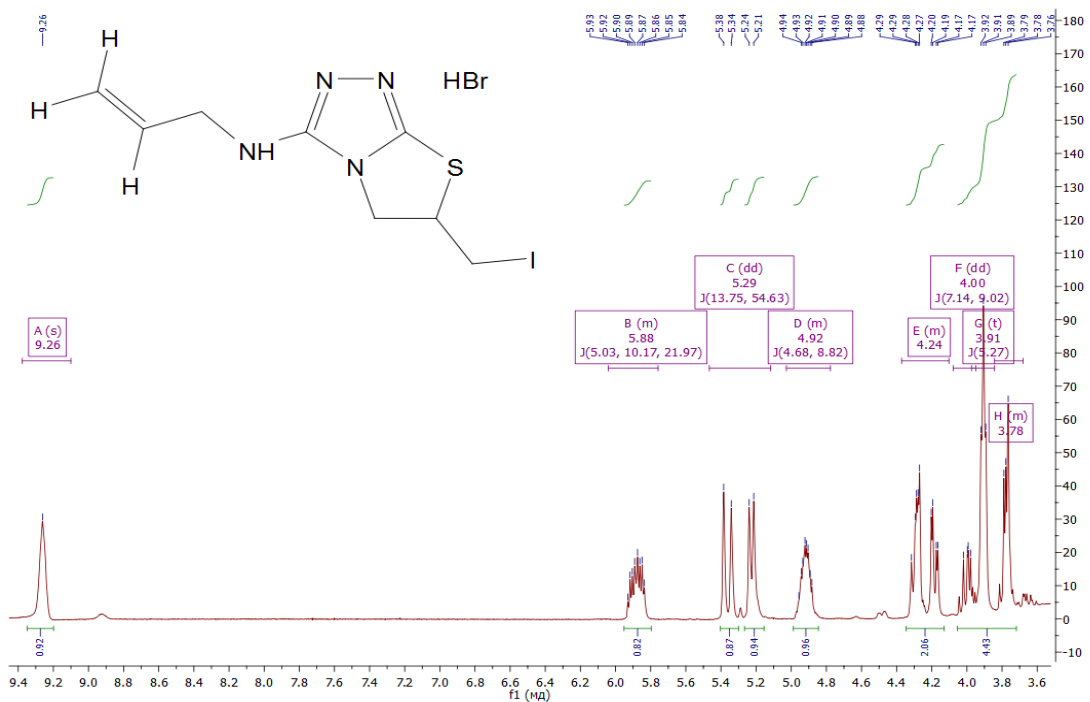


Рис. 3.40. Спектр ^1H ЯМР сполуки **138**.

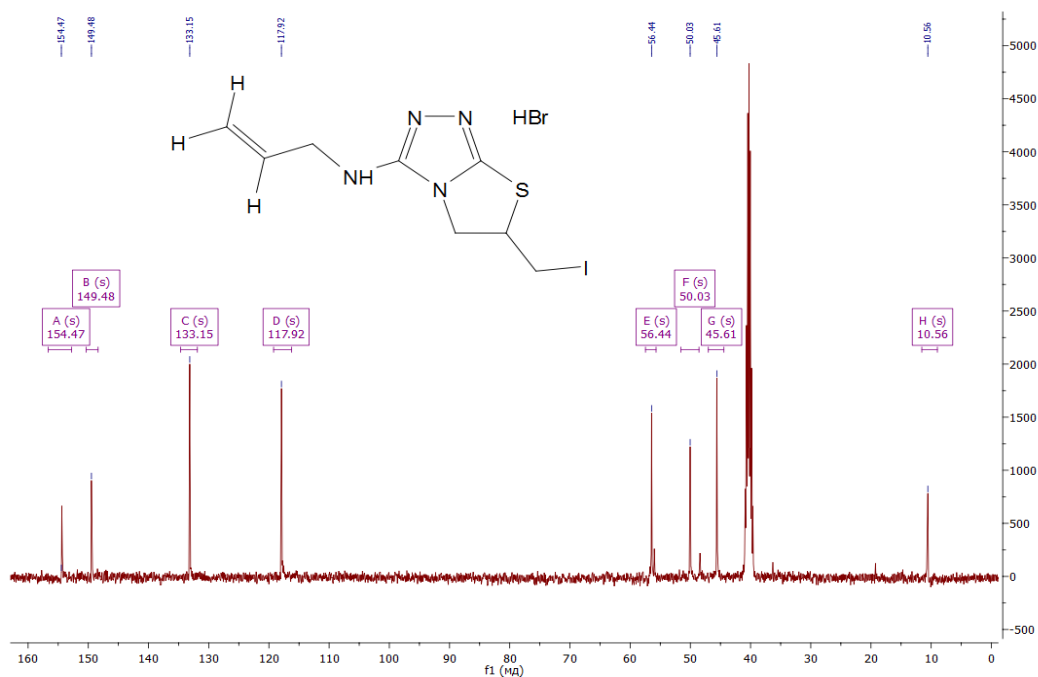
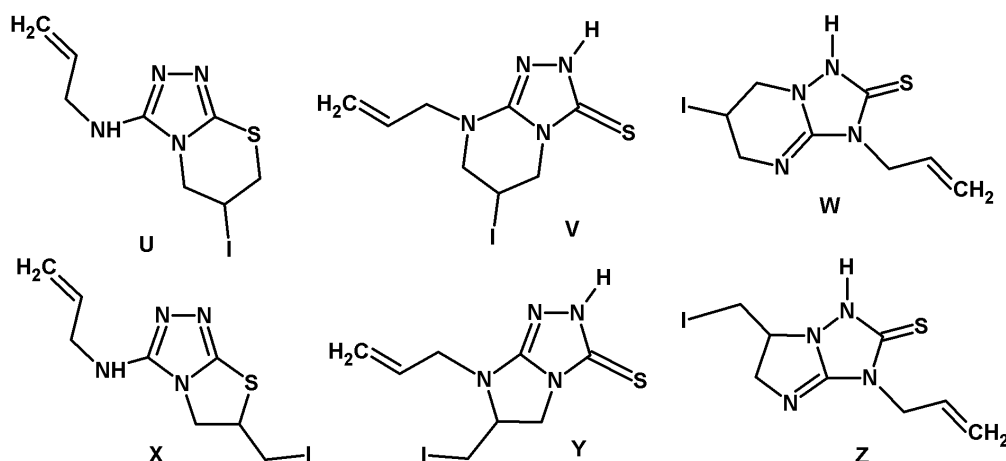


Рис. 3.41. Спектр C^{13} ЯМР сполуки **138**.

Так, у результаті йодобромовання 4-аліл-5-аліламіно-1,2,4-триазол-3-тіону **54** теоретично можливе утворення шести структур продукту циклізації (схема 3.23).

Схема 3.23



При аналізі теоретично можливих структур для продуктів ЕВЦ чітко видно, що тільки дві з них (структури X та U) містять аміногрупу, зв'язану з алільним фрагментом. Тобто, тільки для цих структур є можливою спін-спінова взаємодія між сигналом протона NH і протонами метиленової групи пропенільного фрагмента. Аналіз експериментального

^1H ЯМР сполуки **138** (рис. 3.40) дозволяє зробити висновок про те, що сигнал протона аміногрупи являє собою триплет при 9.26 м.ч. КССВ цього сигналу з протонами сусідньої метиленової групи рівна 4.4 Гц. Для більш надійного доказу (оскільки протонний спектр сполуки **138** є досить складним) структури **138** було записано спектр COSY (Рис. 3.42).

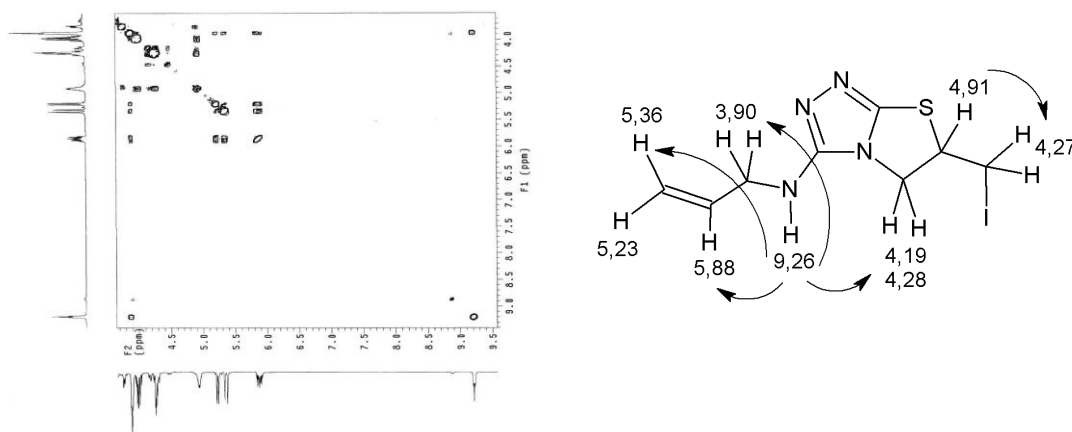


Рис. 3.42. Спектр COSY сполуки **138**.

Наявні в COSY спектрі сполуки **138** крос-піки дозволяють зробити чітке віднесення сигналів (рис. 3.42), що підтверджується і стаціонарним ефектом Оверхаузера, який спостерігається після опромінення сигналів при 9.26 м.ч. (протон екзоциклічної аміногрупи) та 4.91 м.ч. (метиновий протон анельованого тіазолінового циклу).

Також слід відзначити, що ^1H ЯМР спектр бромойодованого продукту **138** має аналогічну спінову картину розщеплень як і ^1H ЯМР спектр продукту йодоциклізації **139**. Також доказом сполук **134-148**, стали результати вивчення структури продуктів їхнього хімічного перетворення, які будуть обговорені в наступних розділах.

Вищеописані результати досліджень дають змогу зробити наступні висновки: (а) ненасичений замісник в четвертому положенні триазольного циклу є активнішим в реакціях ЕВЦ в порівнянні із ненасиченим замісником біля екзоциклічного атома Нітрогену. Це може бути пояснено

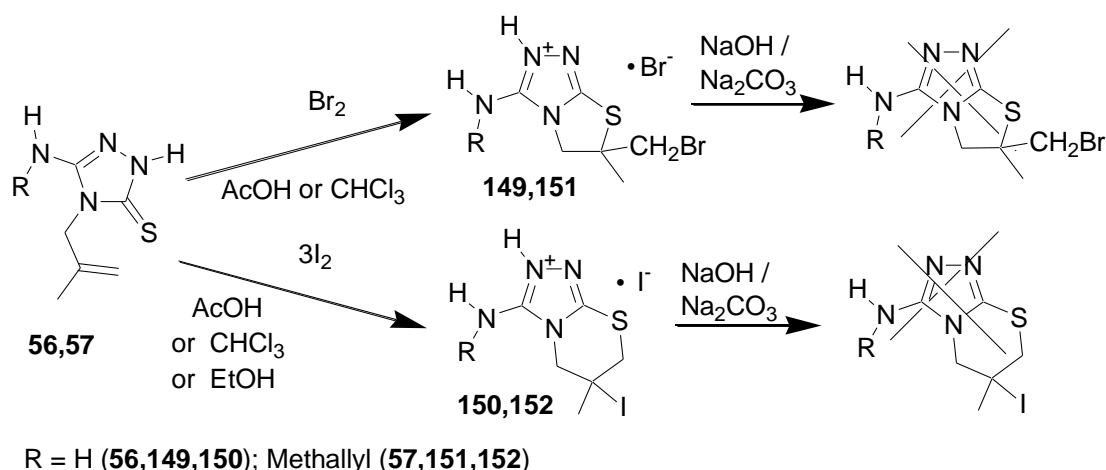
кінетичним фактором – катіонні π -комплекси електрофілу по кратному зв'язку алілових замісників перебувають в динамічній рівновазі з вихідними компонентами, яка у випадку 4-алілового замісника зміщується в бік утворення продуктів ЕВЦ при атаці більш активного нуклеофільного центру (атом Сульфуру), а випадку дії менш активного нуклеофільного центру (атом Нітрогену триазольного циклу) – рівновага зміщується в звороньому напрямку, в бік утворення вихідних речовин; (б) екзоциклічний атом Сульфуру є активнішим нуклеофільним реакційним центром у порівнянні з екзоциклічним атомом Нітрогену в 5-аміно-4-алкеніл-1,2,4-триазол-3-тіонах, що узгоджується з класичними уявленнями про нуклеофільність.

У випадку ж галогенування 4-металілових аналогів **56, 57** нами несподівано зафіксовано різну регіонаправленість ЕВЦ при ідентичних умовах проведення реакції, залежно від природи діючого електрофіла!

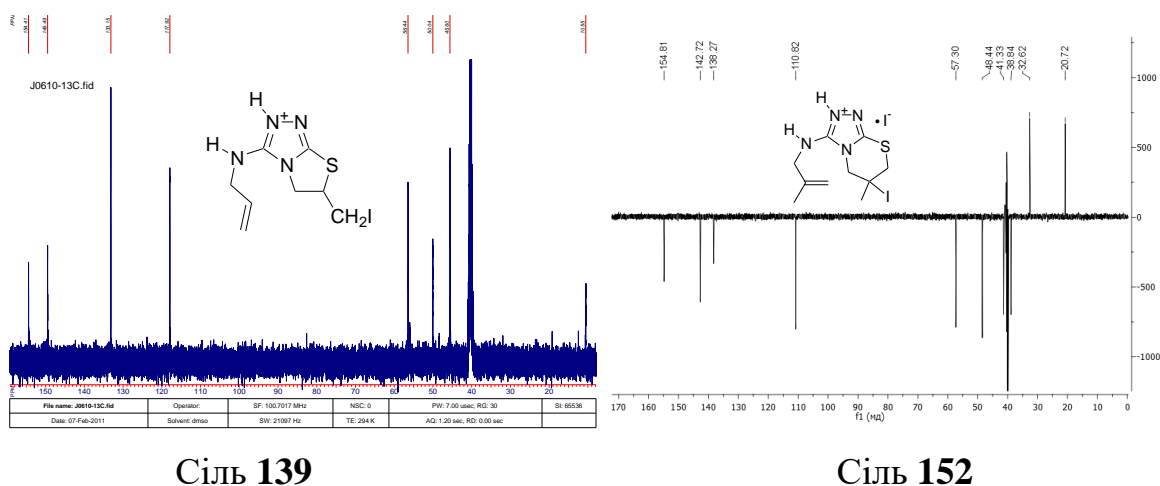
Так, додавання броду до триазолів **56, 57** в льодяній оцтовій кислоті /чи в хлороформі/ при різних умовах реакції, як і у випадку алілових аналогів **53-55**, приводить до очікуваного анелювання п'ятичленного тіазолінового циклу шляхом циклізації металілового фрагмента на екзоциклічний атом Сульфуру, тобто, до утворення тіазоліноотразолів **149,151** (схема 3.24). Максимальні виходи продуктів спостерігались при використанні льодяної оцтової кислоти як розчинника, 1.0-1.5% концентрації вихідних компонентів та 15°C – як і у випадку ЕВЦ алілових аналогів **53-55** (схема 3.22). Слід також відзначити, що аналіз ^1H ЯМР спектра сирого продукту бродування /без очистки/ дає підставу стверджувати, що анелювання тіазолінового циклу відбувається регіоспецифічно – сигналів ізомерних продуктів циклізації не виявлено.

У випадку ж йодування триазолів **56,57** за повністю ідентичних умов проведення реакції несподівано було отримано регіоізомерний продукт анелювання тіазинового циклу – солі **150,152** (схема 3.24).

Схема 3.24



Надійним доказом формування шестичленного кільця слугує відсутність в спектрі ^{13}C ЯМР солі **152** (рис. 3.43) сигналу карбону екзоциклічної йодометильної CH_2I –групи /характерна для CH_2I групи область 10-12 м.ч. (найближчий «парний» сигнал при 48.4 м.ч.) – для порівняння на рис. 3.43 наведено також ^{13}C ЯМР спектр солі **139** – йодований аліловий аналог/.

Рис. 3.43. Спектри ^{13}C ЯМР для продуктів йодування **139, 152**.

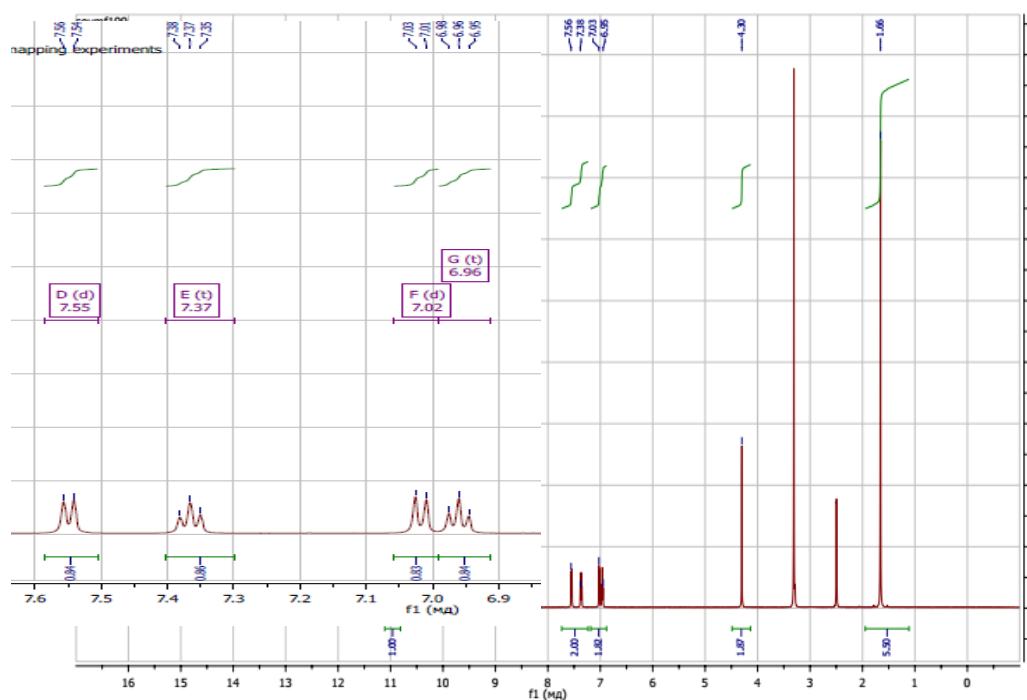
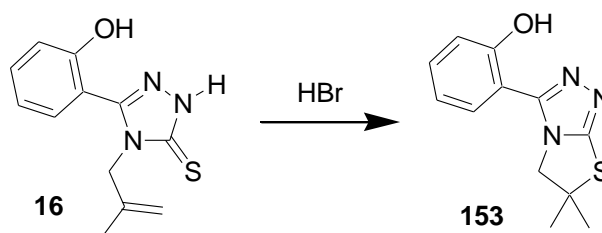
Слід відзначити, що продукти циклізації **149-152** було виділено у вигляді гідрогенгалогенідних солей (схема 3.24); спроба виділити їх у вигляді вільного аміну по аналогії до алілових аналогів (схема 3.22) успіхів не мала – було виділено вихідні солі **149-152** як при дії водного розчину соди, так і дії лугів та тріетиламіну, що свідчить про значно вищу

основність 5-аміно-4-металіл-1,2,4-триазол-3-тіонів **149-152** в порівнянні з аліловими аналогами.

Лише одне джерело [210] описує можливість формування тіазинового циклу після йодування металілового фрагмента /автори пояснюють цю аномалію сильно-акцепторним впливом трифлуорометильного замісника/ – тоді як більшість джерел описують анелювання тіазолінового кільця при ЕВЦ металілового фрагмента.

Ось чому, було зроблено спробу більш детально вивчити поведінку 4-металіл-заміщених триазолів при дії інших електрофільних реагентів в реакціях ЕВЦ /галогенування з анелюванням тіазолінового кільця описане в роботі [244]/. Так, було досліджено протоніндуковану ЕВЦ триазолу **16** при дії гідрогенброміду (схема 3.25).

Схема 3.25

Рис. 3.44. Спектр ^1H ЯМР для сполуки **153**.

Аналіз спектра ^1H ЯМР продукту реакції **153** однозначно вказує на аелювання п'ятичленного тiazолінового циклу /в спектрі ^1H ЯМР спостерігаються синглети протонів екзоциклічних метильних груп при 1.66 м.ч., а сигнал протонів ізольованої циклічної метиленової групи проявляються синглетом при 4.30 м.ч. (рис. 3.44). В спектрі ^{13}C ЯМР сполуки **153** (рис. 3.45) можна відмітити три сигнали в аліфатичній області (28.9 м.ч., 58.3 м.ч., 65.4 м.ч.), що відповідають метильним (магнітно-ексвівалентним) групам, вузловому Карбону тiazолінового циклу й циклічному метиленовому Карбону; також спостерігається зміщення в слабке поле (151.3 м.ч.) сигналу Карбону бензенового кільця, який зв'язаний з гідроксильною групою.

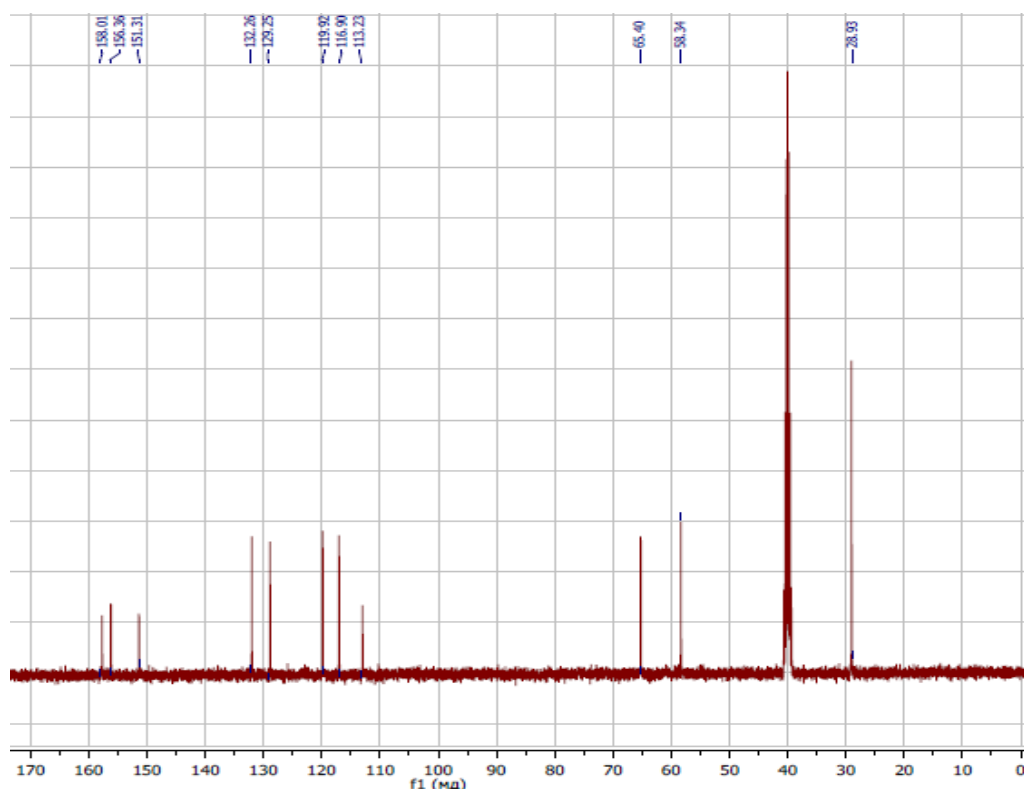
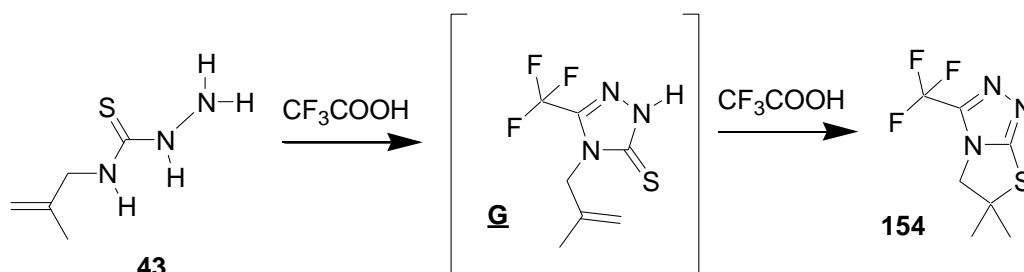


Рис. 3.45. Спектр ^{13}C ЯМР для сполуки **153**.

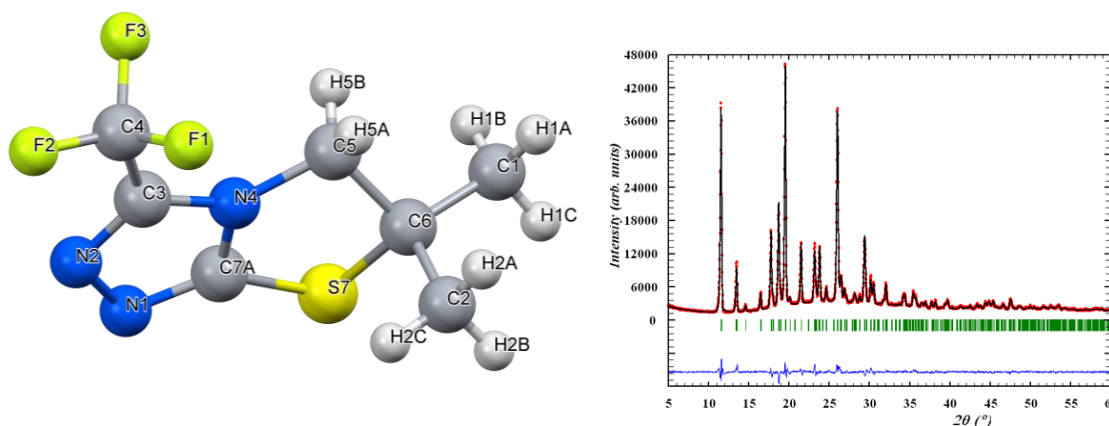
З метою перевірки гіпотези проф. Кіма та співробітників [210], про вирішальний вплив трифлуорометильної групи на регіохімію ЕВЦ металільного фрагмента, ми здійснили спробу синтезувати 5-(трифлуорометил)-4-металіл-1,2,4-триазол за розробленою методикою

синтезу 5-перфлуорозамщених 1,2,4-триазол-3-тіонів (схема 3.7). З цією метою 4-металілтїосемікарбазид **43** нагрівали в середовищі трифлуороцтової кислоти (схема 3.26).

Схема 3.26

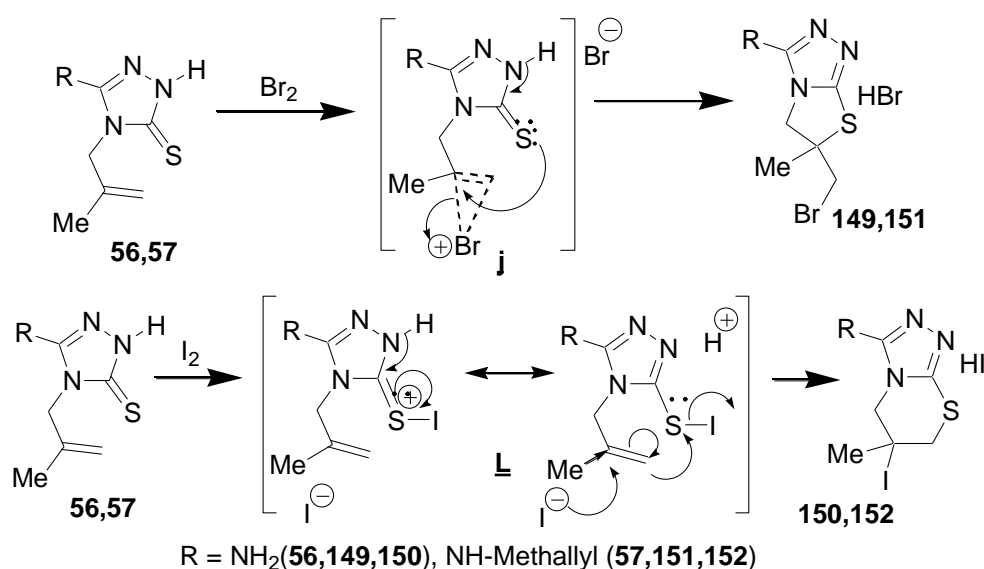


Осад, який випадав при охолодженні реакційної суміші, несподівано виявився продуктом аелювання п'ятичленного циклу – тіазолінотриазолом **154**. Імовірно, при нагріванні тіосемікарбазиду **43** на першій стадії відбувається утворення 4-металіл-5-трифлуоро-1,2,4-триазолу **G** /по аналогії до 4-метил чи феніл-заміщених аналогів (схема 3.7)/, який спонтанно в реакційному середовищі (трифлуороцтова кислота!) зазнає протоніндукованої циклізації з утворенням тіазолінотриазолу **154** (схема 3.26), структуру якого було надійно підтверджено даними РСД монокристалу та рентгенограмою порошку за методом Рітвельда (рис.3.46).

Рис. 3.46. Молекулярна будова сполуки **154** за результатами РСД.

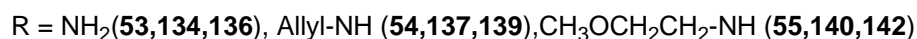
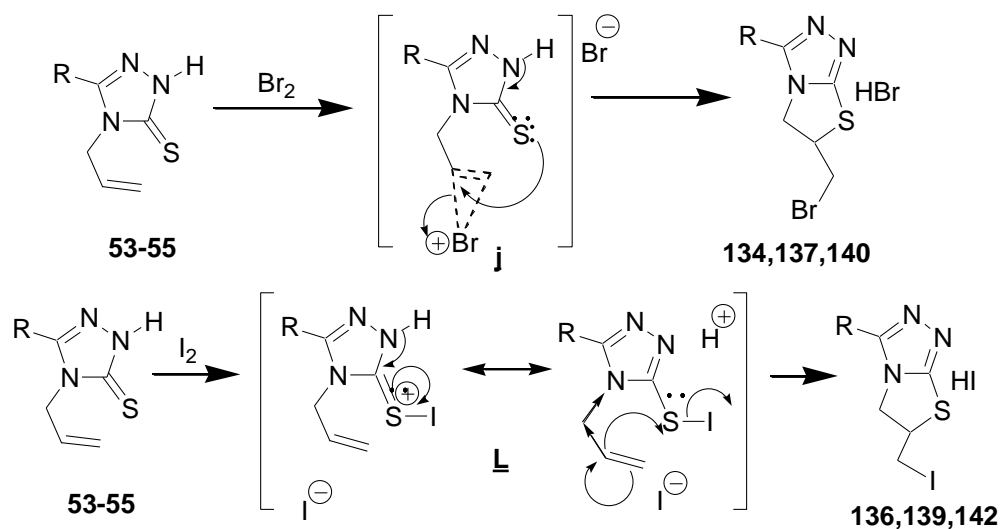
Отже, вищенаведені результати дослідження для 4-металіл-заміщених 1,2,4-триазолів ставлять під великий сумнів деклароване проф. Кімом [210] припущення про вирішальний вплив природи замісника в 5 положенні триазольного циклу на регіохімію ЕВЦ. З огляду на отримані експериментальні результати, пояснення різної регіонаправленості ЕВЦ 4-металілового замісника залежно від природи галогену може ґрунтуватися на тому, що бром і йод мають різну електронегативність і реагують за різними механізмами ЕВЦ (*підрозділ 1.3*).

Схема 3.27



Так, бром вступає в реакцію ЕВЦ за класичним механізмом з утворенням бромонієвого катіона типу **J**, який на наступній стадії зазнає внутрішномолекулярної атаки атома Сульфуру з анелюванням тіазольного циклу **149,151** (схема 3.27). При йодуванні ж вигідною є координація більш м'якої електрофільної частинки йоду біля нуклеофільного центра на екзоциклічному атомі Сульфуру з наступним йодуванням останнього /перехідний стан **L**/. На заключній стадії відбувається атака Сульфуру частково негативно зарядженим термінальним атомом Карбону з анелюванням тіазольного циклу **150,152** (схема 3.27). Запропонований механістичний підхід добре узгоджується також з результатами галогенування 4-алілових похідних **53-55** (схема 3.28):

Схема 3.28



Атака електрофільної частинки бромів веде до утворення аналогічного бромонієвого катіона типу **J**, який потім перетворюється на відповідний тіазолінотріазол **134,137,140** (схема 3.28). Подібно до 4-металілтризольов (схема 3.27) у випадку йодування теж утворюється сульфенілйодид **L**, в якому пропенільний фрагмент має зворотну поляризацію, і як наслідок – відбувається анелювання п'ятичленного циклу в солях **136,139,142** (схема 3.28).

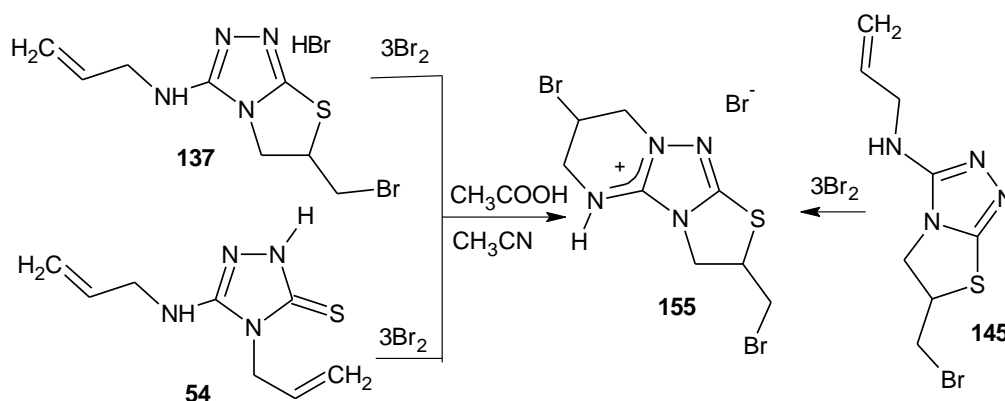
Отже, отримані нами експериментальні дані свідчать, що алкенільний замісник у 4-положенні 1,2,4-триазольного циклу селективно вступає в реакцію ЕВЦ за участю екзоциклічного атома Сульфуру, у результаті чого відбувається анелювання тіазолінового чи тіазинового кільця залежно від природи електрофільного реагента та алкенільного фрагмента.

3.3.2. ЕВЦ 5-алкеніламіно-1,2,4-триазол-3-тіонів [460, 461, 463, 466, 467, 469, 474, 475, 477, 479, 488, 504, 505]. Також було досліджено вплив природи екзоциклічного гетероатому, зв'язаного з ненасиченим фрагментом, на регіонаправленість циклізації. З цією метою ми ввели

алкенільний замісник біля екзоциклічного атома Нітрогену в 5 положенні в триазолах **54**, **57**, **62-67**. Також було відмічено, що наявність ще одного ненасиченого фрагмента у продуктах моногалогенування **137-139**, **145**, **146**, **151**, **152** дає можливість синтезу нової трициклічної конденсованої системи, яка містить три ангулярно-конденсовані гетероцикли: піримідин /чи ізомерний імідазол/, 1,3-тіазол та 1,2,4-триазол.

Так, при проведенні гетерофазного бромовання продукту монобромовання, солі **137** надлишком броду в таких розчинниках як ацетонітрил чи концентрована оцтова кислота, вдалося з невисоким виходом виділити продукт дициклізації **155**, який є представником раніше неописаної трициклічної конденсованої системи [1,3]тіазоліно[2',3':3,4]-[1,2,4]-триазоло[1,5-а]піримідину. Варто зазначити, що при використанні як вихідної сполуки відповідного аміну **145** дозволило збільшити вихід до 62%, що, імовірно, можна пояснити «розблокуванням» реакційного нуклеофільного центра на N¹-атому триазольного циклу, який виступає в якості внутрішнього нуклеофільного центру при ЕВЦ 5-алкенільного фрагмента. Також цю трициклічну систему **155** вдалось одержати безпосередньо з діалілзаміщеного триазолу **54** в одну стадію, а саме, бромованням триазолу **54** триразовим надлишком галогену в ацетонітрилі або концентрованій кислоті оцтовій (схема 3.29).

Схема 3.29



Структуру синтезованої трициклічної солі **155** було підтверджено спектральними методами.

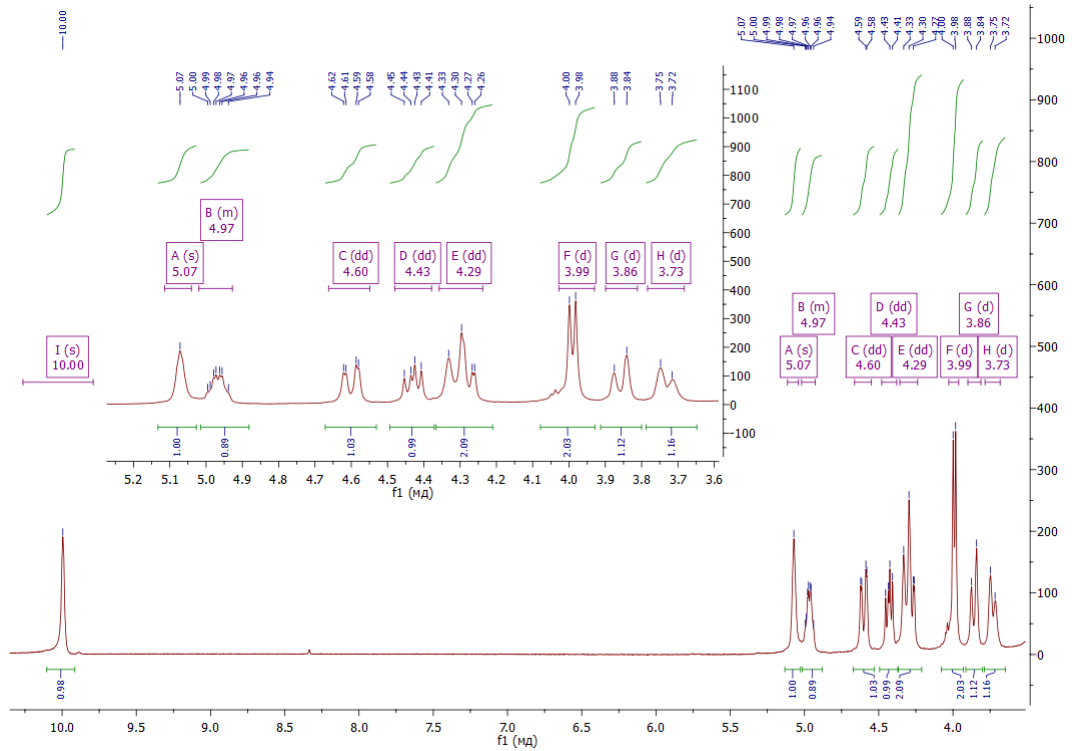


Рис. 3.47. Спектр ^1H ЯМР для сполуки **155**.

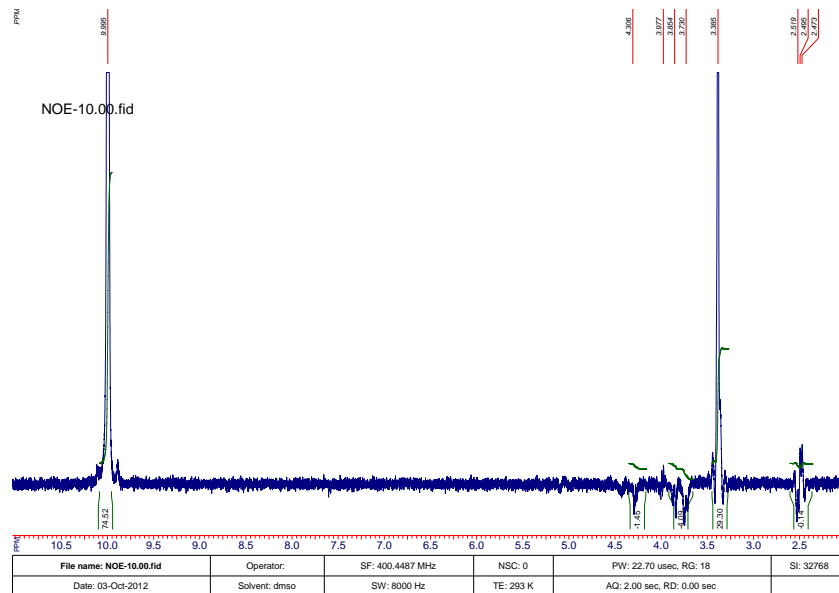


Рис. 3.48. Спектр NOE-10.00 для сполуки **155**.

Так, згідно з даними ^1H ЯМР спектра (рис. 3.47), відсутні є сигнали протонів алілового замісника, натомість спостерігаються мультиплети протонів 4 метиленових груп і 2 метинових груп, які

перебувають у взаємній спіновій взаємодії – таким чином, в ^1H ЯМР спектрі сполуки **155** спостерігається спінова картина системи A_2BX_2 , характерна для анельваного частково гідрованого фрагменту. Також, спінову взаємодію протонів в анельованому циклі було проаналізовано спектром NOE-10.00 (рис. 3.48).

Спектр ЯМР на ядрах C^{13} (рис. 3.49) теж підтверджує будову досліджуваної сполуки. У ньому спостерігаються два сигнали в слабкому полі при 153.6 и 146.6 м.ч., які приписані атомам Карбону 1,2,4-триазольного циклу, а також відмічено шість сигналів в аліфатичній області спектру.

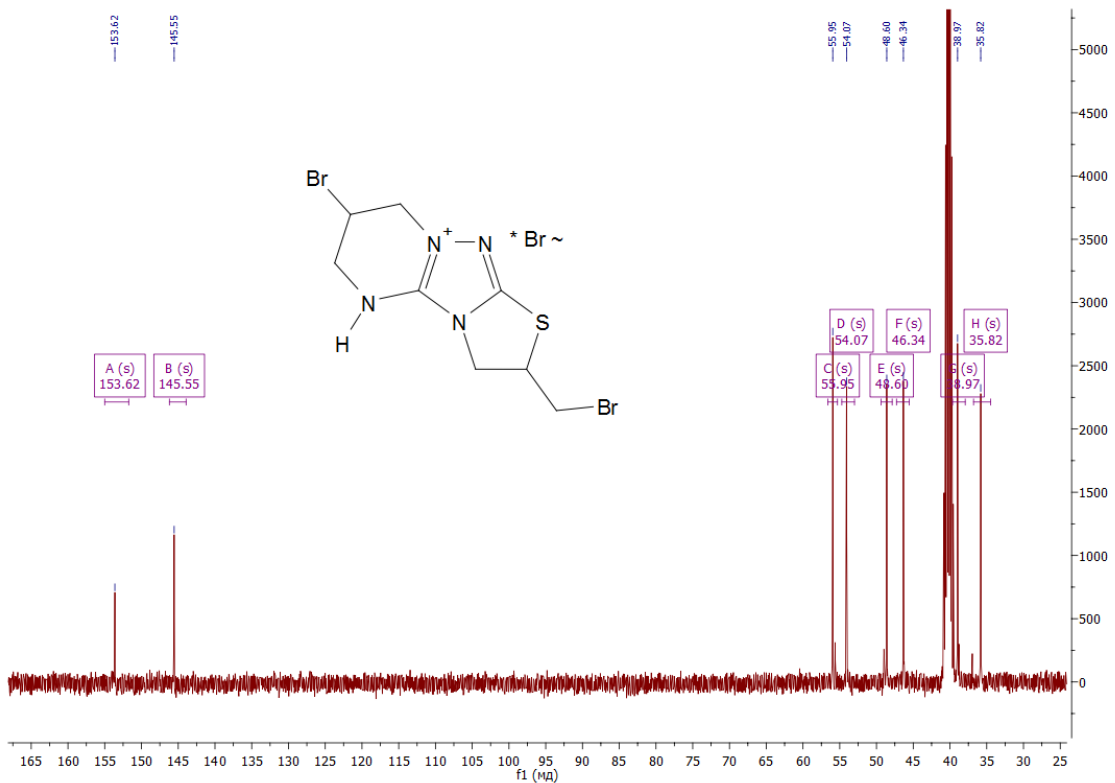


Рис. 3.49. Спектр ^{13}C ЯМР для сполуки **155**.

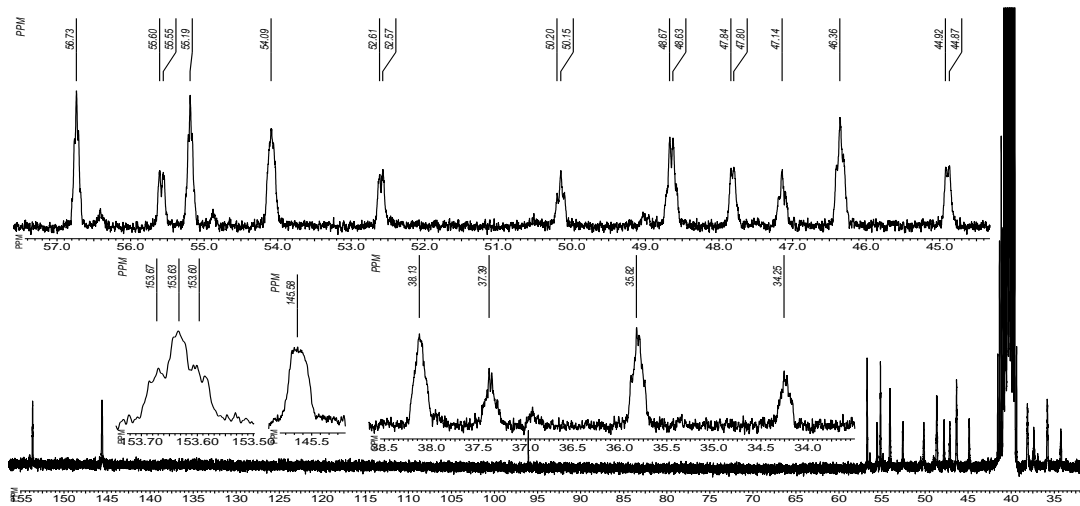


Рис.3.50. Спектр ЯМР сполуки **155** на ядрах C^{13} .

Варто відзначити, що вищезгадані сигнали аліфатичних Карбонів анельованих циклів в спектрі ^{13}C ЯМР сполуки **155** високого розрішення (рис. 3.50) перетворюються в 4 триплети, які відповідають поглинанню атомів Карбону метиленових груп та два дублети атомів Карбону метінових груп. Чистоту й склад отриманого продукту **155** було підтверджено хроматомаспектрометрично.

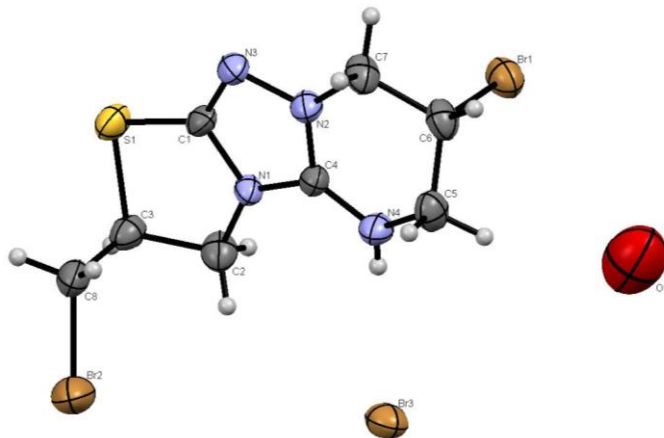


Рис.3.51. Молекулярна будова сполуки **155** за результатами РСД.

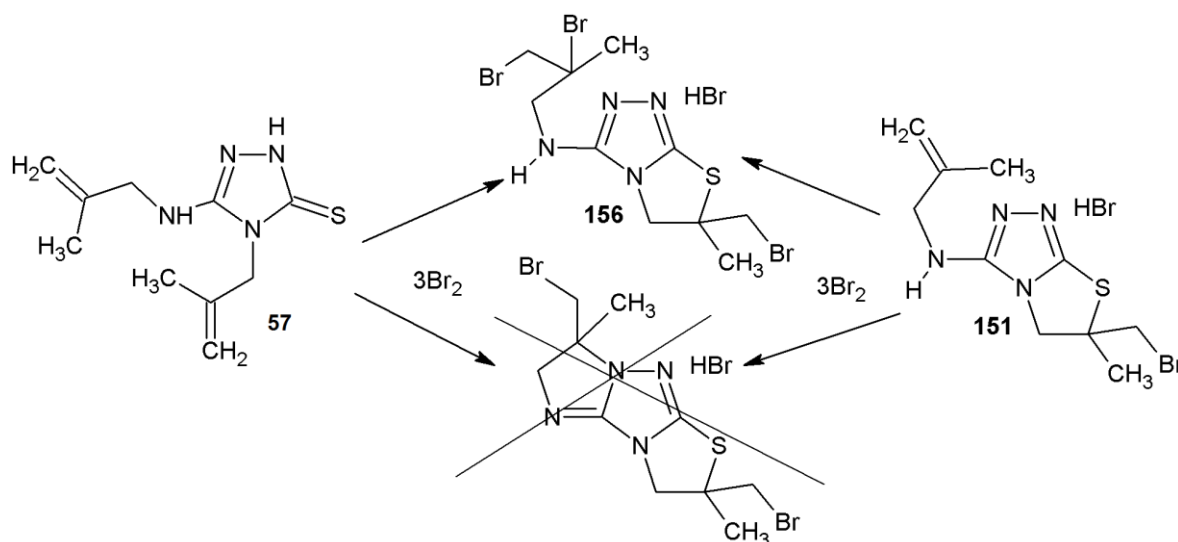
Для остаточного надійного доказу структури отриманої нами ангулярної конденсованої трициклічної системи **155** було проведене рентгено-структурне дослідження вирощеного монокристалу (рис. 3.51), дані якого підтвердили анелювання саме шестичленного циклу по атому

Нітрогену і делокалізацію позитивного заряду між атомом Нітрогену триазолу та екзоциклічним атомом Нітрогену.

Також було здійснено спробу циклізації 5-аліламінового фрагмента йодом та бромідом йоду. При використанні йоду в різних розчинниках, при різних температурних режимах, і протягом різного часу реакції спостерігався негативний результат циклізації – виділяли вихідні сполуки (триазол **54** чи тіазолотриазоли **138,139,146**), тобто, можна стверджувати, що реакція не проходить. При використанні ж броміду йоду як циклізуючого агента теж не вдалося виділити цільовий продукт – спостерігали осмолення реакційної суміші, з якої виділити індивідуальні продукти не вдалося.

З метою вивчення впливу фактору поляризації атомів Карбону в пропенільному фрагменті на регіонарність електрофільної гетероциклізації, було використано 5-металіламіно-4-металіл-1,2,4-триазол-3-тіон **57** та N-металілзаміщений тіазоліотриазол **151** (схема 3.30).

Схема 3.30



Сполуки **57**, **151**, по аналогії до алілзаміщеного триазолу **54** й тіазоліотриазолів **137**, **145**, бромували триразовим надлишком броду в середовищі оцтової кислоти чи ацетонітрилу. В результаті бромовання вдалося виділити продукт приєднання броду до 5-металіламіно-фрагмента

у вигляді бромоводневої солі **156** (схема 3.30). Дія ж йоду та броміду йоду не призвела позитивного результату – при йодуванні виділяли вихідні сполуки, а бромід йоду осмолує реакційну суміш.

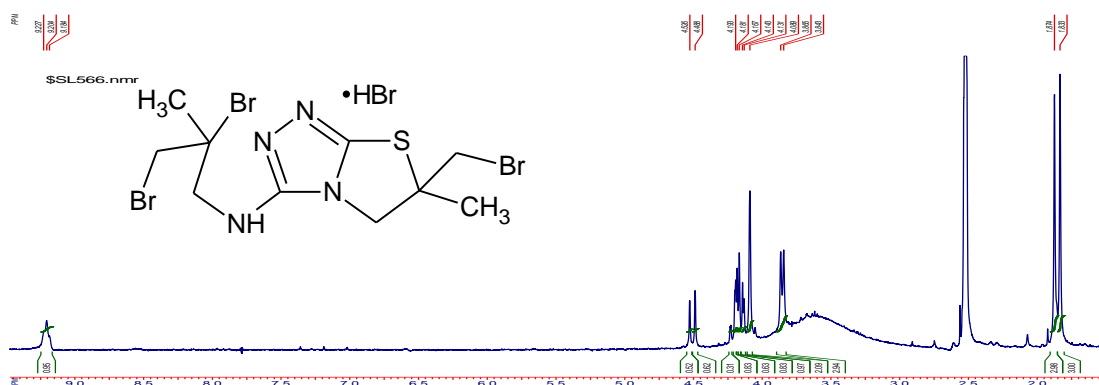


Рис. 3.52. Спектр ^1H ЯМР для сполуки **156**.

Спектри ^1H ЯМР та ^{13}C ЯМР (АРТ експеримент) (рис. 3.52, 3.53) надійно підтверджують приписану нами будову для солі **156**: наявність NH-протона при 8.73 м.ч свідчить про утворення саме гідрогенбромідної солі; відсутність сигналів sp^2 -гібридизованих карбонів говорить про реалізацію бромування.

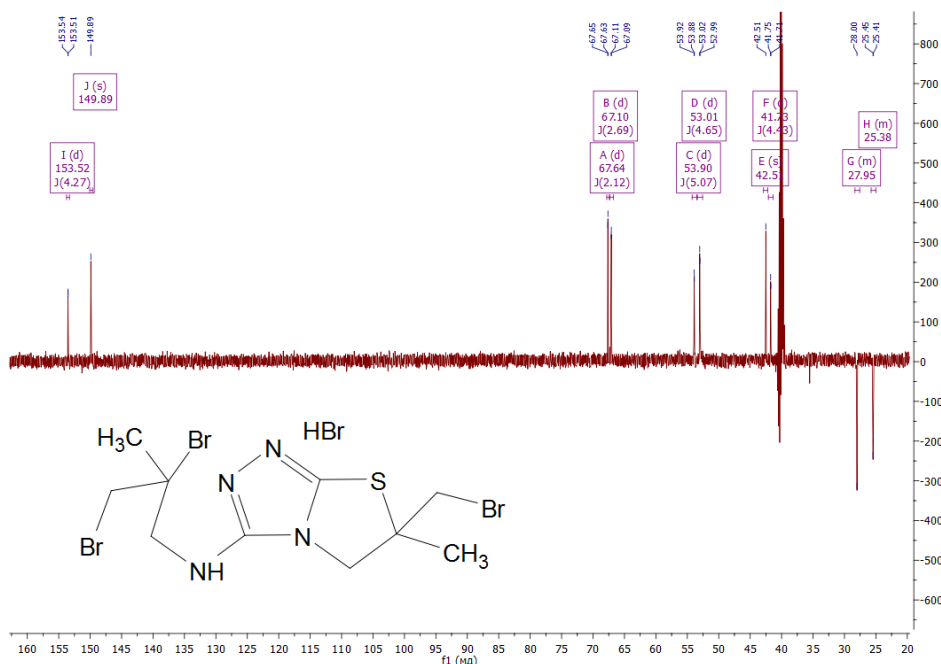


Рис. 3.53. Спектр ^{13}C ЯМР АРТ для сполуки **156**.

Чистоту й склад продукту приєднання **156** контролювали хроматомаспектром, який, зокрема, підтверджує наявність 4 атомів бром у сполуці **156**, що свідчить про реалізацію простого приєднання бром у кратним зв'язком, а не ЕВЦ.

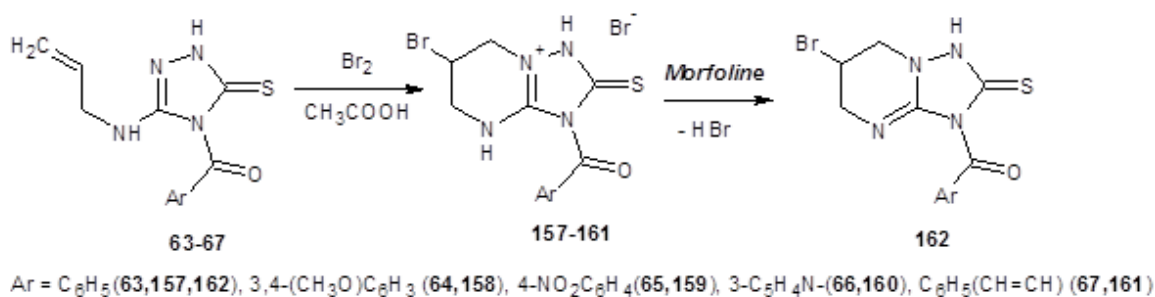
Така різна регіонаправленість бромовання триазолів **54** і **57** та їх конденсованих похідних **137**, **145** та **151** нами пояснюється тим, що ці сполуки мають різну основність – протонування металізаміщених сполук **57**, **151** настільки сильно зв'язує нуклеофільний центр на атомі Нітрогену в першому положенні триазольного циклу, що це блокування унеможливорює його участь в ЕВЦ 5-металіамінного фрагмента, що в свою чергу спричинює реалізацію конкурентного процесу приєднання бром у кратним зв'язком.

Таким чином, можна констатувати, що зміна природи гетероатома біля ненасиченого фрагмента змінює регіонаправленість процесу ЕВЦ і приводить до ателювання шестичленного циклу. Для надійності цього висновку було синтезовано іншого типу 5-аліламінозаміщений триазол, який не містить ненасиченого замісника в 4 положенні – триазоли **63-67**. Серед теоретично можливих шляхів галогенування 4-ароїл-5-аліламіно-3-тіо-1,2,4-триазолів **63-67**: (а) приєднання галогену по подвійному зв'язку; (б) ЕВЦ по першому атому Нітрогену триазольного циклу з ателюванням п'ятичленного циклу або шестичленного циклу.

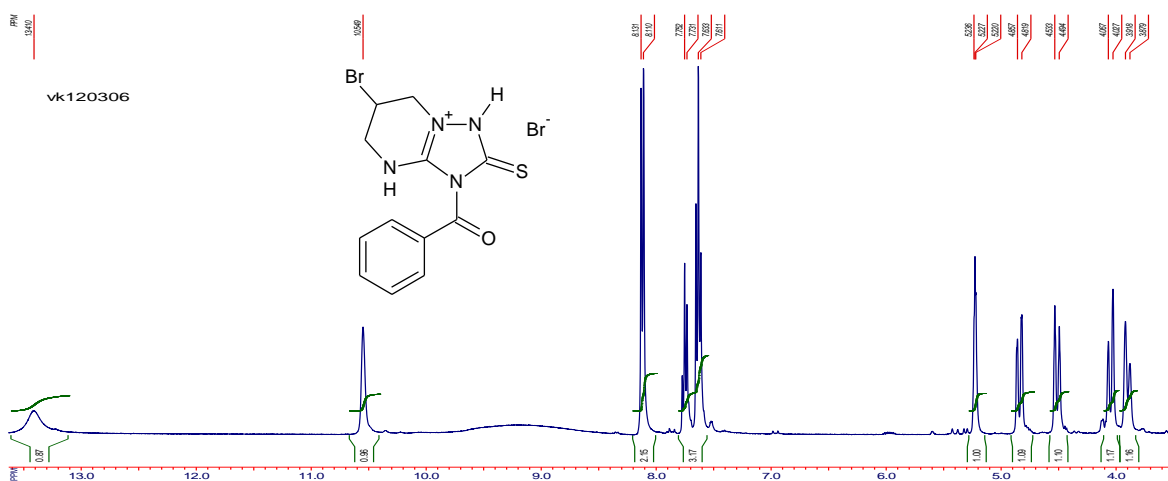
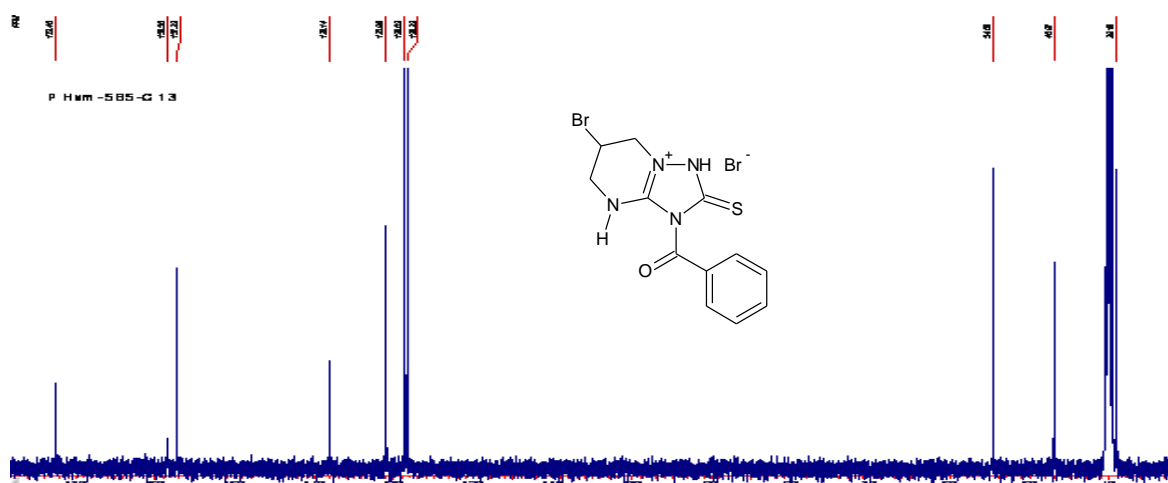
Для сполуки **67**, кількість можливих напрямків проходження реакції зростає через наявність ще одного ненасиченого зв'язку в цинамоїльному заміснику в четвертому положенні 1,2,4-триазолу.

Експериментально встановлено, що триазоли **63-67** не вступають в реакцію з йодом у різних розчинниках /оцтова кислота, ДМСО, хлороформ чи етанол/ – було виділено стартові триазоли **63-67**. Спроба дії броміда йоду на триазол **63** проходить з вивільненням вільного йоду, а реакційна маса осмолується і виділити індивідуальний продукт реакції не вдалося.

Схема 3.31



При дії ж бром у на триазиоли **63-67** в льодяній оцтовій кислоті при кімнатній температурі утворюються продукти електрофільної гетероциклізації **157-161** (схема 3.31).

Рис.3.54. Спектр ^1H ЯМР для сполуки **157**.Рис.3.55. Спектр ^{13}C ЯМР для сполуки **157**.

Із спектрів ЯМР (рис. 3.54, 3.55) сполуки **157** чітко видно, що проходить саме ЕВЦ алілового замісника при екзоциклічному аміно-

нітрогені на перший атом Нітрогену триазольного гетероциклу, а не просте приєднання бромю. Так, у спектрі ^1H ЯМР спостерігається спінова картина A_2BX_2 , яка характерна для продуктів анелювання при ЕВЦ. Також спостерігається сигнал протона екзоциклічної аміногрупи в достатньо слабкому полі при 10.55 м.ч., що додатково вказує на утворення позитивно зарядженої біциклічної системи. Зміщення синглету ендациклічного триазольного NH протона в область 13.41 м.ч. (порівняно з вихідним триазолом **63** при 12.46 м.ч.) може бути також пояснено наявністю сусіднього позитивно зарядженого атома Нітрогену, що є додатковим доказом утворення продукту циклізації у вигляді солі.

Однак, достовірно встановити структуру анелюваного гетероциклу за спектральними даними, не є можливим, бо така картина сигналів спінової системи A_2BX_2 буде характерна для анелюваних як шестичленного, так і п'ятичленного циклів. Ось чому, було проведене порівняння спектрів ^{13}C ЯМР продуктів гетероциклізації **157-161** з продуктом бромциклізації **155**. Як видно із рис. 3.49 сигнали Карбонів анелюваного піримідинового циклу проявляються при 39.0 м.ч., 46.3 м.ч. та 54.1 м.ч., тоді як спектр ^{13}C ЯМР бромованого продукту **157** (рис. 3.55) містить сигнали при: 39.2 м.ч. 47.0 м.ч. та 54.7 м.ч. – що практично співпадає! Тому можна стверджувати, що при бромуванні 5-аліламіно-4-ароїл-3-тіо-1,2,4-триазолів **157-161** відбувається анелювання саме піримідинового кільця.

Варто відзначити, що обробка солей **157-161** водним розчином карбонату чи ацетату натрію не призводить до виділення відповідних амінів – лише обробка солі **157** морфоліном веде до утворення аміну **162** (схема 3.31), який не містить в спектрі ^1H ЯМР (рис. 3.56) сигналу амінійного протону при 10.55 м.ч., а отже, є продуктом елімінування однієї молекули гідрогенброміду, що також було підтверджено даними елементного аналізу.

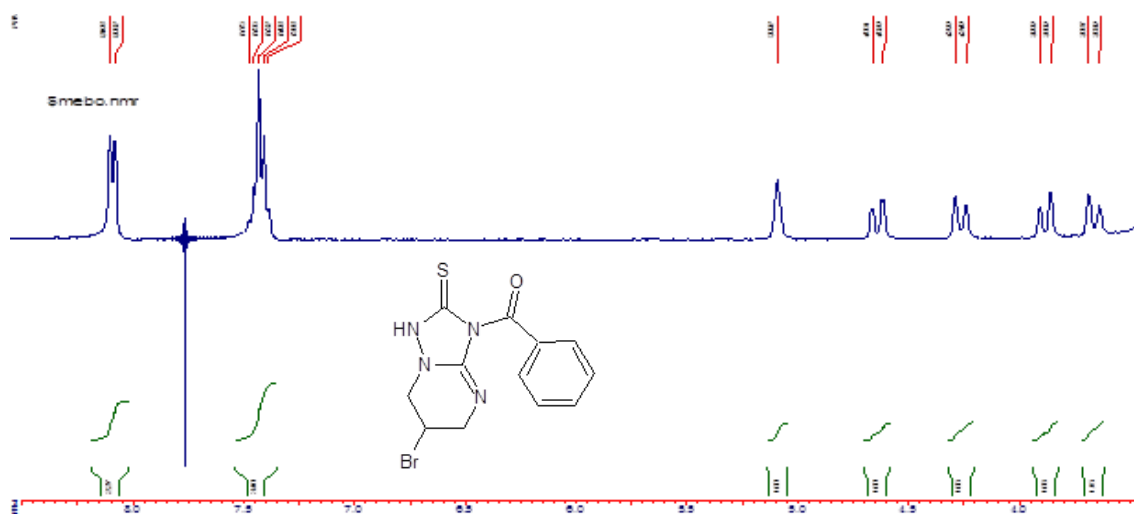
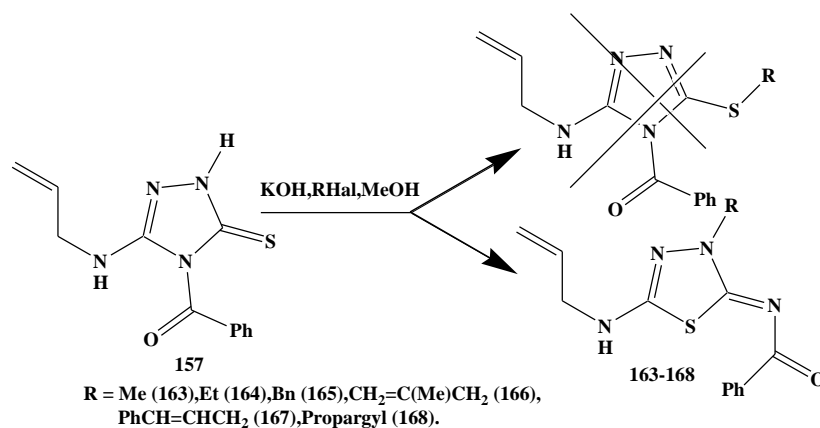


Рис.3.56. Спектр ^1H ЯМР для сполуки **162**.

На наступному етапі дослідження впливу різних факторів на регіохімію ЕВЦ описаний вище 5-аліламіно-4-бензоіл-1,2,4-триазол-3-тіон **157** ми спробували проалкілювати з метою отримання 5-аліламіно-1,2,4-триазолу в тіольній формі та наступним дослідженням реакційної здатності алілового фрагмента тіольної форми триазолу в реакції галогенування. Але при розчиненні меркаптотриазолу **157** в лужному середовищі з наступним додаванням алкіл галогеніду замість очікуваного алкілювання меркаптогрупи триазолу ми спостерігали перегрупування меркаптотриазольного фрагмента в імінотіадіазольний з утворенням сполук **163-168** (схема 3.32).

Схема 3.32



Реакцію триазолу **157** з первинними алкілгалогендами було проведено в метанолі в присутності еквімолярної кількості калій гідроксиду. Аналіз ЯМР спектрів отриманих продуктів вказує на формування саме *N*-алкільованих 1,3,4-тіадіазолів **163-168**, а не продуктів тіо-алкілювання триазолу.

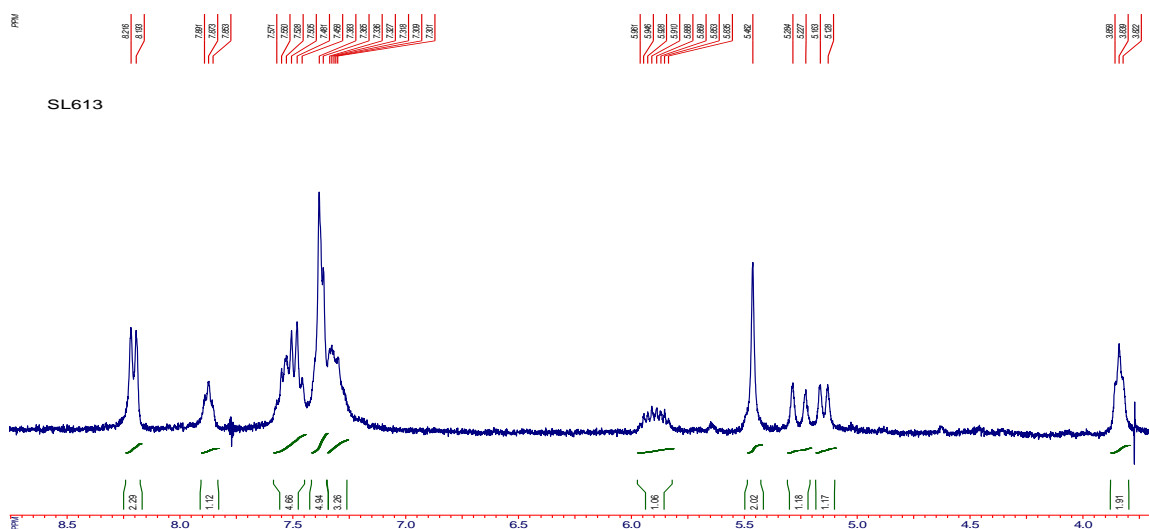
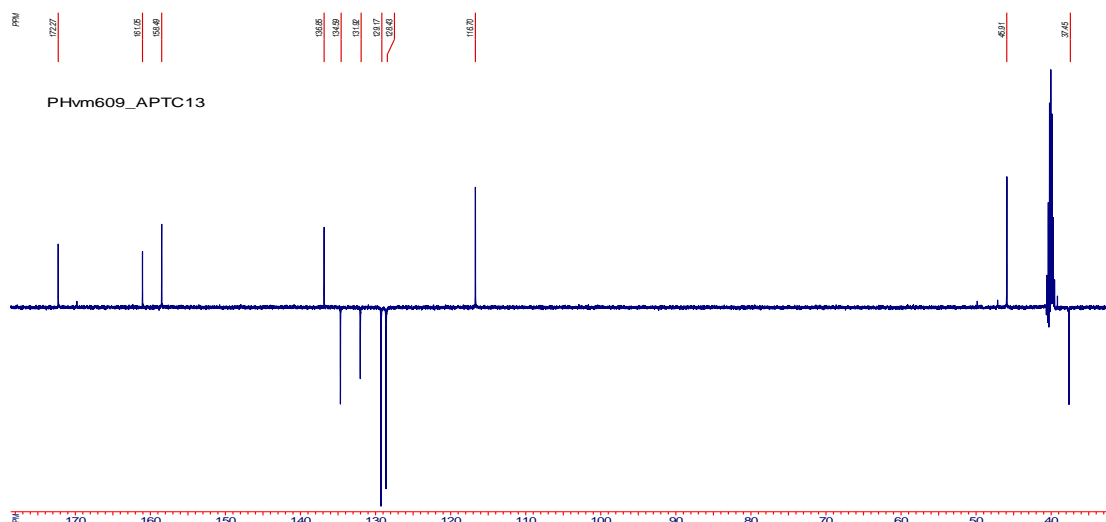


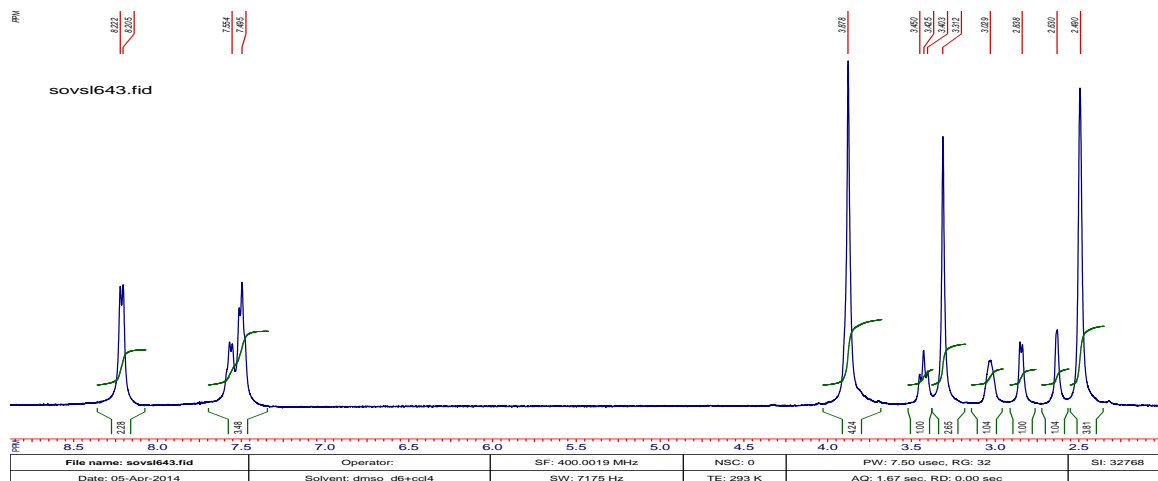
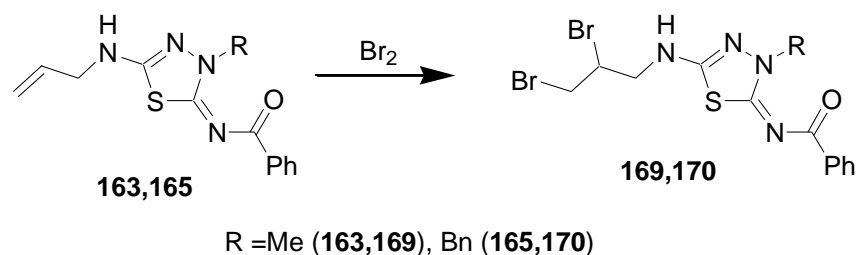
Рис.3.57. Спектр ^1H ЯМР для сполуки **165**.

Так, ^1H ЯМР спектр (рис. 3.57) тіадіазолів **163-168** не містить пік в області 12-13 м.ч., які відповідають NH-протону 1,2,4-триазольного циклу, який спостерігається у вихідному триазолі **157**, а відповідні сигнали алкільного залишку проявляються в аліфатичній області спектра. Відмітно, що сигнал екзоциклічної метиленової N-CH_2 групи в тіадіазолах **163-168** присутній в області 4.27–5.46 м.ч., тоді як аналогічні сигнали S-CH_2 групи в тіоетерах резонують в значно сильнішій області спектра (при 3.76–3.98 м.ч.) для *S*-алкільованих 3-меркапто-1,2,4-триазолів [452]. В спектрі ^{13}C NMR тіадіазолів **163-168** спостерігається слабопольний сигнал гетероциклічних вузлових Карбонів при 172 м.ч. (тіадіазол C-2) та 161 м.ч. (тіадіазол C-5) разом із сигналом карбонільного Карбону при 159 м.ч. (рис. 3.58). Слід відзначити, що якщо отримані продукти алкілювання були б ізомерними триазолами (схема 3.32), то сигнали вузлових Карбонів C-3 та C-5 триазолу були б присутніми в значно сильнішій області та із меншою різницею в хімічних зсувах [506-508].

Рис.3.58. Спектр ^{13}C ЯМР для сполуки **163**.

Структура тіадіазолів **163-168** надійно була підтверджена хімічними перетвореннями останніх. Так, бромовання сполук **163,165**, яке проводили в льодяній оцтовій кислоті за розробленою нами раніше методикою ЕВЦ для тіоетерів **17-37**, замість очікуваного продукту циклізації приводить до утворення продукту простого приєднання бромованого по кратному зв'язку (схема 3.33).

Схема 3.33

Рис.3.59. Спектр ^1H ЯМР для сполуки **169**.

Так, в спектрі ^1H ЯМР (рис. 3.59) сполуки **169** зберігаються сигнали алкільного замісника, натомість зникають характерні сигнали для алілового фрагменту і з'являються сигнали дибромованого пропільного замісника – 5 мультиплетів в області від 2.5 м.ч. до 4.0 м.ч.

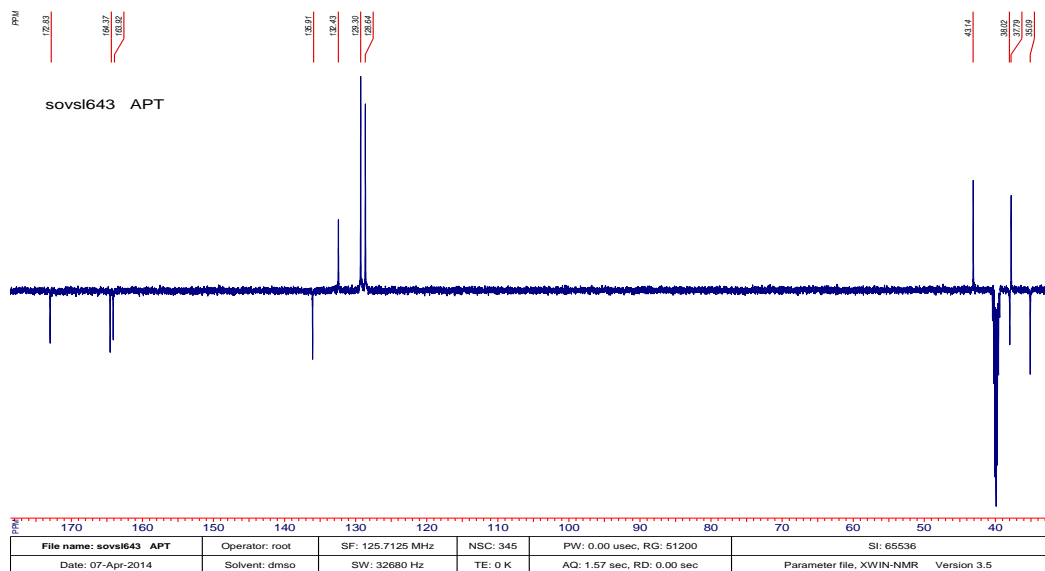


Рис.3.60. Спектр ^{13}C ЯМР для сполуки **169**.

В спектрі ^{13}C ЯМР (рис.3.60) сполуки **169** зникають два сигнали етиленових карбонів з одночасною появою сигналів карбонів бромованого пропільного замісника в сильній області спектра.

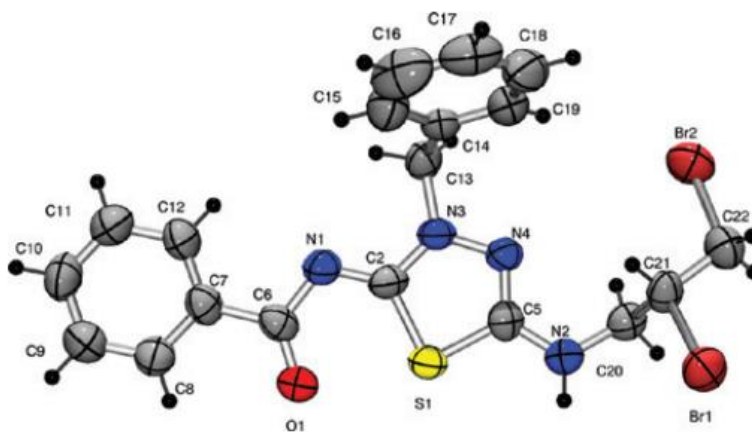
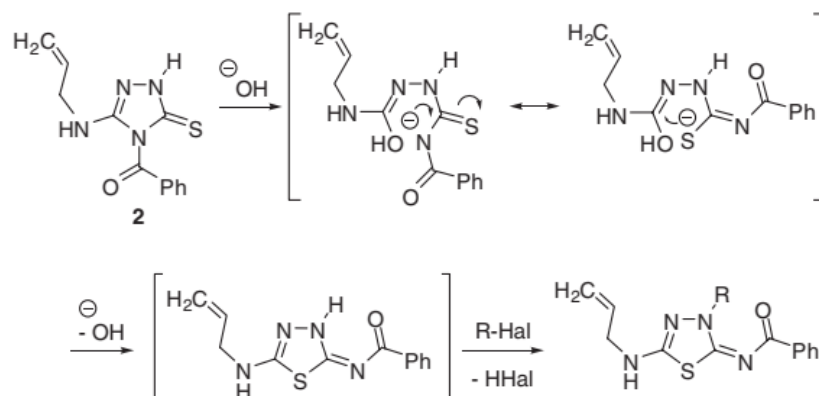


Рис.3.61. Молекулярна будова сполуки **170** за результатами РСД.

Для бромованого продукту **170** було вирощено монокристал, придатний для РСД (рис. 3.61), яке дозволило встановити будову продуктів перегрупування **163-168** та їх бромованих похідних **169,170**.

Схема 3.34



Надійно встановлена структура отриманих продуктів ізомеризації **163-168** дає змогу запропонувати механізм проходження процесу (схема 3.34). Так, імовірно, рециклізація реалізується через Дімрота перегрупування з руйнуванням триазольного циклу при дії гідроксильного аніона. Наступною стадією є формування 1,3,4-тіадіазольного кільця, яке супроводжується алкілюванням з утворенням кінцевих продуктів перегрупування **163-168**. Ця неочікувана ізомеризація триазолу **157** може бути пояснена також високою стабільністю 5-аміно-заміщених 4-карбоніл-1,3,4-тіадіазолів в лужному середовищі.

Отже, в результаті дослідження галогенування похідних 5-алкеніламіно-3-тіо-1,2,4-триазолу ми встановили фактори, що визначають регіонаправленість перебігу реакцій – зокрема, вирішальний вплив природи гетероатома, зв'язаного з алкенільним фрагментом на регіохімію реакції. Було знайдено ефективний метод синтезу раніше неописаної трициклічної конденсованої системи [1,3]тіазол[2',3':3,4]-[1,2,4]триазол[1,5-а]піримідину.

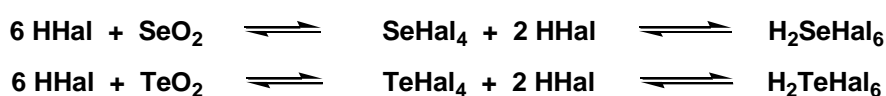
3.4. Дослідження впливу природи електрофільного реагенту на регіонаправленість реакцій ЕВЦ.

На основі накопичених емпіричних даних щодо галогенування ненасичених похідних симетричних триазолів /*підрозділи 3.2, 3.3*/ було

знайдено оптимальні умови ЕВЦ для забезпечення максимальної селективності процесу: сильно полярний розчинник, малі концентрації вихідних компонентів та інтенсивне перемішування при кімнатній температурі. З метою валідації цих умов на реакціях ЕВЦ за участі інших електрофільних реагентів нами було досліджено взаємодію вищеописаних ненасичених похідних 1,2,4-триазолу з такими електрофільними реагентами як тетрагалогеніди селену й телуру [461, 465, 509-526]. Апробація розроблених методик ЕВЦ для галогенування на дії інших за природою електрофільних реагентів дасть змогу зробити висновки про їх загальність та універсальність.

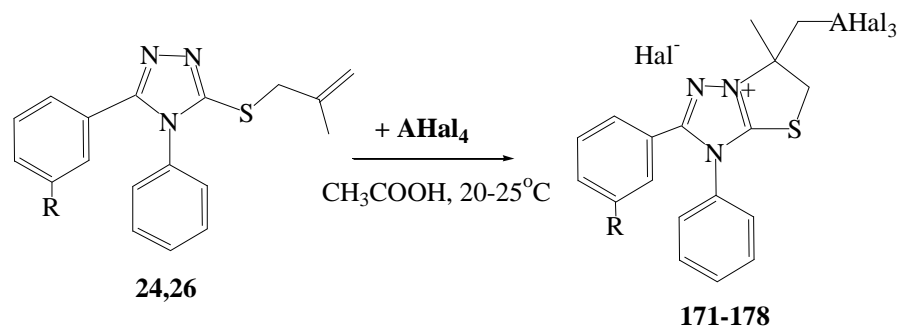
Слід відзначити, що класична методика реакцій ЕВЦ при дії селен/телур тетрагалогенідів, яка була розроблена проф. Мигалиною Ю.В. й проф. Ленделом В.Г. [527, 528], передбачала двохфазний синтез в системі діетиловий етер – вода. Метод вирізнявся ефективністю й високою селективністю при синтезі моноциклічних сполук. При використанні неполярних й малополярних розчинників було відмічено зниження селективності процесу ЕВЦ за участю ненасичених тіоетерів 1,2,4-триазолу. Ось чому, дію зазначених електрофільних реагентів було досліджено в розроблених нами умовах ЕВЦ при дії галогенів: в розчині льодяної оцтової кислоти при кімнатній температурі і низьких концентраціях реагуючих компонентів.

Тетрагалогеніди селену й телуру отримували безпосередньо в реакційній суміші дією шестикратного надлишку галогеноводню на відповідний діоксид халькогену:



При дії еквімолярної кількості тетрагалогенідів селену/телуру на 3-металілітіо-1,2,4-триазиоли **24**, **26** відбувалась електрофільна гетероциклізація останніх з анелюванням п'ятичленного тіазолінового циклу і утворенням конденсованих тіазолінотриазолів **171-178**, структура яких підтверджена комплексом спектральних методів (схема 3.35).

Схема 3.35



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 умов проведення синтезу слід відзначити факт росту виходу солі **171** (дія тетрахлориду селену) при зменшенні концентрації вихідного розчину тіоетеру **24**. При використанні концентрації 1.5% було відмічене часткове осмолення реакційної суміші навіть в умовах інтенсивного перемішування, що спричинило низький вихід сполуки **171** (24%); при використанні 0.9% концентрації – вихід цільового продукту циклізації **171** склав 39%, а при ще більшому розведенні розчину (до 0.6% вихідного тіоетеру **24**)– вихід солі **171** зростає до 46%. Подальше розведення розчину вихідного тіоетеру **24** не призводило до помітного росту виходу продукту ЕВЦ.

В спектрі ^1H ЯМР продукту ЕВЦ **174** (рис. 3.62) не спостерігались сигнали протонів при sp^2 -карбонах металілового фрагменту стартового тіоетеру **24**, при цьому, в спектрі присутні сигнали протонів циклічної тіометиленової групи анелюваного тіазолінового циклу як два дублети при 4.06 та 5.17 м.ч., а також є сигнали протонів, які були приписані екзоциклічній трихлоротелурометильній групі (два дублети при 4.35 та

4.49 м.ч.). Аналогічні закономірності відмічено і у спектрах ^1H ЯМР для селен-аналогів продуктів ЕВЦ. Таким чином, згідно з даними ^1H ЯМР спектрів для всіх продуктів ЕВЦ **171-178** характерна класична спінова взаємодія в A_2BX_2 системі, що однозначно вказує на анелювання додаткового циклу.

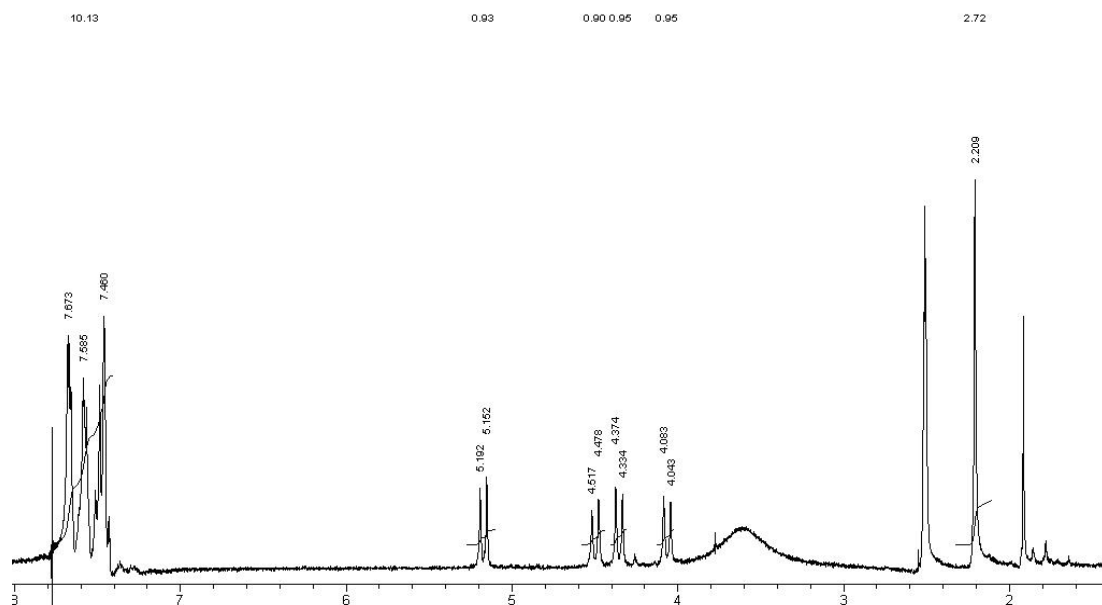


Рис. 3.62. Спектр ЯМР ^1H сполуки **174**

Тим не менше, зазначені вище сигнали однозначно не можуть підтвердити природу анелюваного додаткового циклу, тобто, – відбулося утворення п'ятичленного тіазолінового чи шестичленного тіазинового циклу. Ось чому, дані ^1H ЯМР спектрів не є достатніми для надійного встановлення будови продуктів ЕВЦ **171-178**.

Наступним кроком більш детального спектрального дослідження продуктів ЕВЦ **171-178** був аналіз карбонових спектрів. Так, у ^{13}C ЯМР спектрі солі **174** (рис. 3.63) присутніми є сигнали атома карбону циклічної тіометиленової групи при 40.0 м.ч. – таке слабкопольне положення сигналу інтерпретується більш сильним його екрануванням (порівняно з анелюванням шестичленного циклу) позитивно зарядженим атомом Нітрогену, який утворюється при анелюванні тіазолінового циклу.

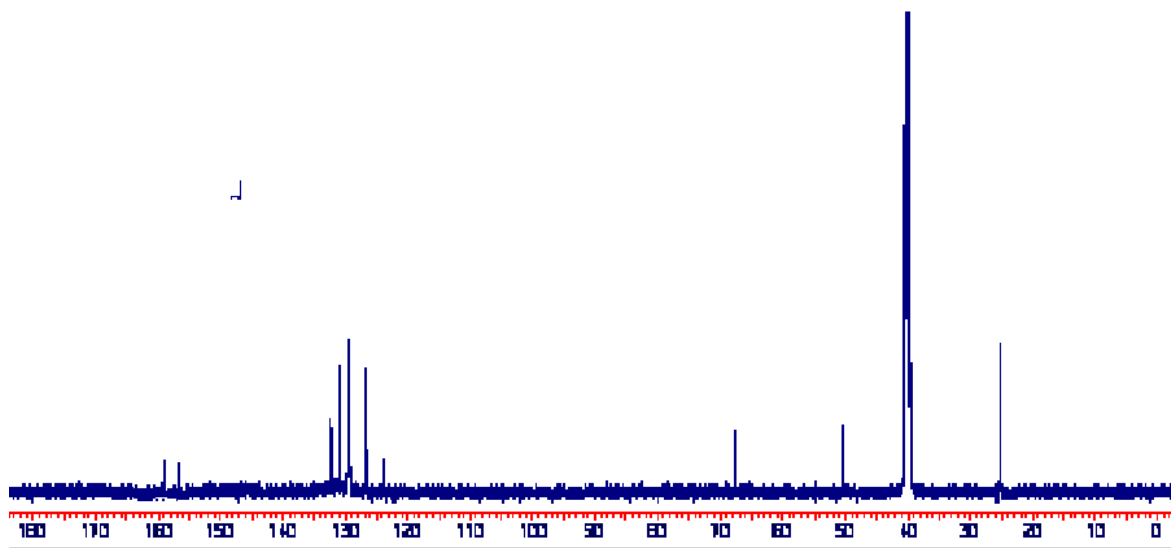


Рис. 3.63. Спектр ^{13}C ЯМР сполуки **174**.

Розширення ж сигналів атомів карбону триазольного фрагмента більш як на 2 м.ч. (сигнали при 157.0 та 159.2 м.ч.) додаткового підтверджують анелювання саме п'ятичленного циклу.

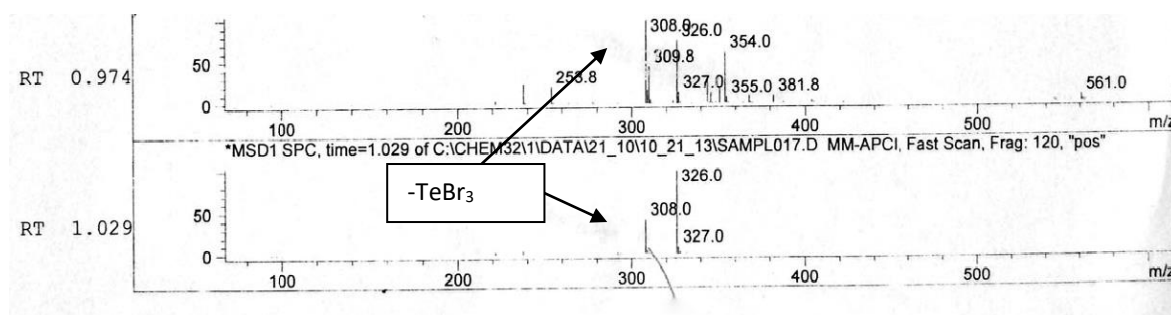


Рис. 3.64. Мас-спектр сполуки **174**.

Ще одним доказом анелювання тіазолінового циклу є факт фрагментації трибромотелурувального залишку в маспектрі сполуки **174** (рис. 3.64), де спостерігається сигнал уламкового йона з масою 308 дальтон, що відповідає значенню різниці $M_r(\text{катиону солі } \mathbf{174})$ та $M_r(\text{TeBr}_3)$. Згідно з даними [529], для солей із екзоциклічним метилтригалогенотелуровим фрагментом (**173,174,177,178**) при іонізації відбуватиметься фрагментація молекули саме з розривом низько-енергетичного зв'язку C-Te. Це є додатковим підтвердженням екзоциклічного положення тригалогенотелуromетильної групи в продуктах ЕВЦ **173,174,177,178**.

Подібні закономірності спостерігаються і в спектрах ^{13}C ЯМР продуктів селеногалогенування **171,172,175,176**, для яких було записано спектр ^{77}Se ЯМР та зроблено гетероядерні кореляції, що дозволило однозначно віднести сигнали ЯМР спектрів та приписати структуру 6-метил-2,3-дизаміщених галогенідів 6-[(тригалогено- λ^4 -халькогеніл)метил]-1,3-тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазол-7-ію **171-178**.

Зокрема, ^{77}Se ЯМР спектр солі **171** (рис. 3.65) містить лише один сигнал при 654 м.ч., який знаходиться в значно слабшому полі порівняно з сигналом селену, який входить до циклу [530] – що також підтверджує приписану нами структуру солям **171,172,175,176**, що містять екзоциклічну тригалогено- λ^4 -селеніл)метильну групу.

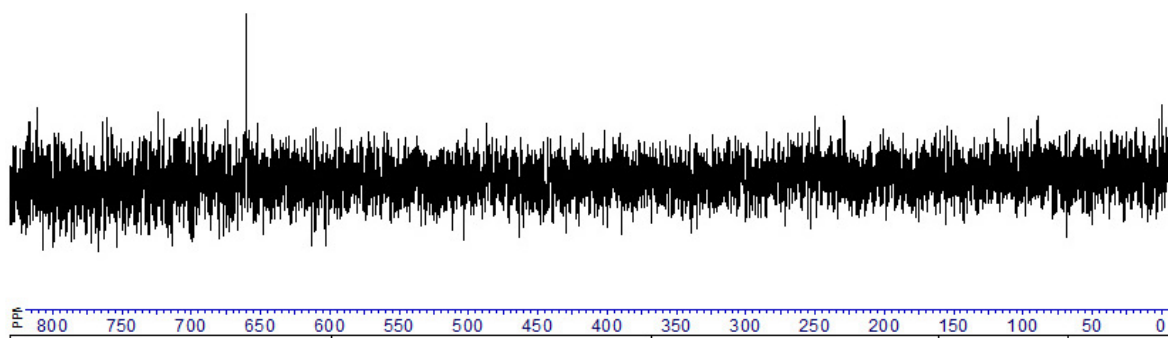


Рис. 3.65. Спектр ^{77}Se ЯМР солі **171**.

В свою чергу дані експерименту гетероядерної кореляції методом НМВС та НМҚС для хлориду **171** та броміду **176** теж вказують на анелювання саме тіазолінового циклу.

На рис. 3.66 зображені НМҚС і НМВС спектри сполуки **171**, а табл. 3.10 містить сигнали крос-пиків анелюваного фрагмента тіазолінового циклу. Так, у спектрі НМВС солі **171** спостерігається кореляція сильної інтенсивності між сигналом протонів екзоциклічної трихлоро- λ^4 -селеніл)метильного фрагменту при 4.3 м.ч. й сигналом карбону циклічної тіометиленової групи при 40.4 м.ч.

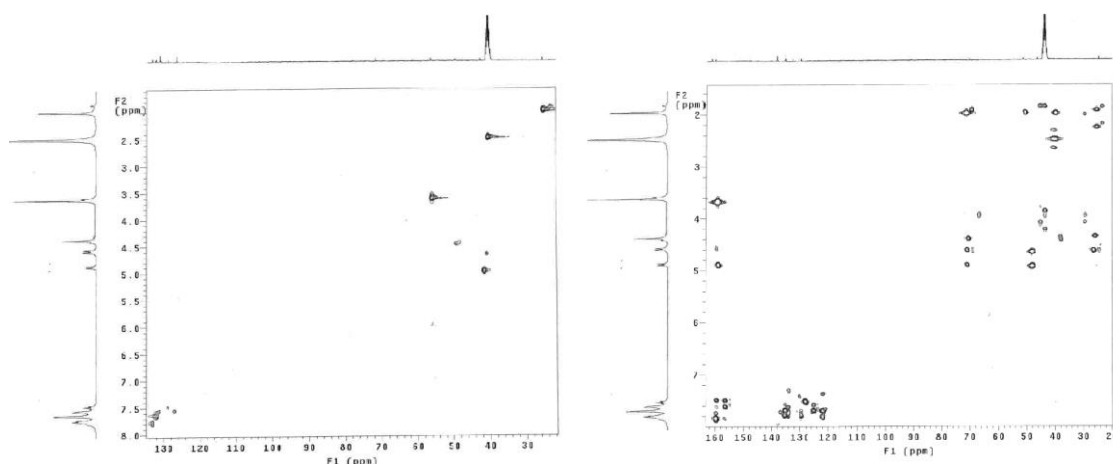


Рис. 3.66. НМҚС, НМВС гетероядерні магнітні кореляції в солі **171**.

Таблиця 3.10

**Гетероядерні кореляції для анельованого тіазольного фрагменту
сполуки 171**

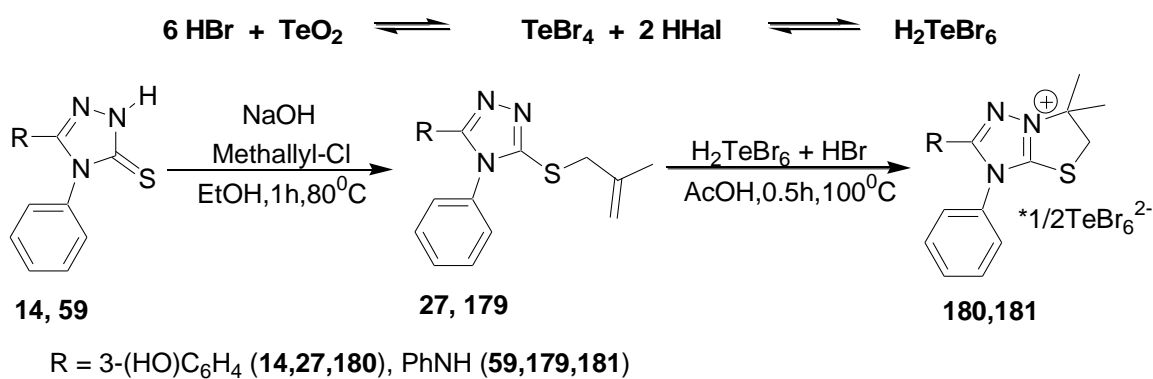
¹ H сигнал, δ, м.ч.	Положення кроспиків	
	НМҚС	НМВС
2.02	25.2	70.9; 49.3; 40.4
4.35	49.3	70.9; 40.4; 25.2
4.59	40.4	159.5с; 70.9; 49.3; 25.2
4.90	40.4	159.5; 70.9; 49.3

Також було знайдено кореляцію сильної інтенсивності між сигналами протонів метиленової групи та анельованого тіазольного фрагмента при 4.59 м.ч., 4.90 м.ч. і сигналом екзоциклічного карбону трихлороселенметильної групи при 49.3 м.ч. Аналогічна картина спостерігалась і в спектрах гетероядерних магнітних кореляцій НМҚС, НМВС броміду **176**, повний опис яких наведено в *підрозділі 3.5* (при узагальненні ЯМР спектральних даних продуктів ЕВЦ) – що підтверджує однакову регіонаправленість процесу ЕВЦ, не залежно від природи

замісника в п'ятому положенні триазольного циклу та природи галогену в електрофільному реагенті. Враховуючи, що вищезазначені спінові взаємодії неможливі у випадку анелювання шестичленного тіазинового циклу – наведені експериментальні дані гетероядерних кореляцій повністю підтверджують приписану нами солям **171,172,175,176** структуру.

Відмітно, що в процесі дослідження умов ЕВЦ металілових тіоетерів 4,5-дизаміщених 1,2,4-триазолів **23, 26** нами встановлено, що заміна розчинника на менш полярний хлороформ веде до падіння виходу циклічних продуктів до 30%, а для реалізації телурохалькогенування необхідно було нагрівати реакційну суміш протягом 7 годин. При дослідженні впливу природи замісників і підвищеної кислотності середовища на хід ЕВЦ для металілових тіоетерів **27, 179** відмічено цікавий факт проходження протоніндукованої ЕВЦ замість очікуваної реакції халькогеногалогенування в умовах великого надлишку гідрогенгалогенідної кислоти (схема 3.36).

Схема 3.36



Імовірно, що при розчиненні діоксиду телуру у великому надлишку гідрогенобромідної кислоти рівновага в системі зміщується в бік утворення гексабромотелуратної кислоти, яка і є діючим електрофільним реагентом, тобто, H^+ -електрофілом.

Анелювання тіазолінового циклу при ЕВЦ під дією протону надійно підтверджується появою сигналів двох екзоциклічних метильних груп в спектрі ^1H ЯМР (рис. 3.67) сполуки **180** при 1.75 м.ч., а також

синглет ізольованої ендоциклічної метиленової групи при 4.23 м.ч. – тобто, картина спін-спінової взаємодії кардинально відрізняється від продукту ЕВЦ металілових тіоетерів при дії тетраброміду телуру (рис. 3.62).

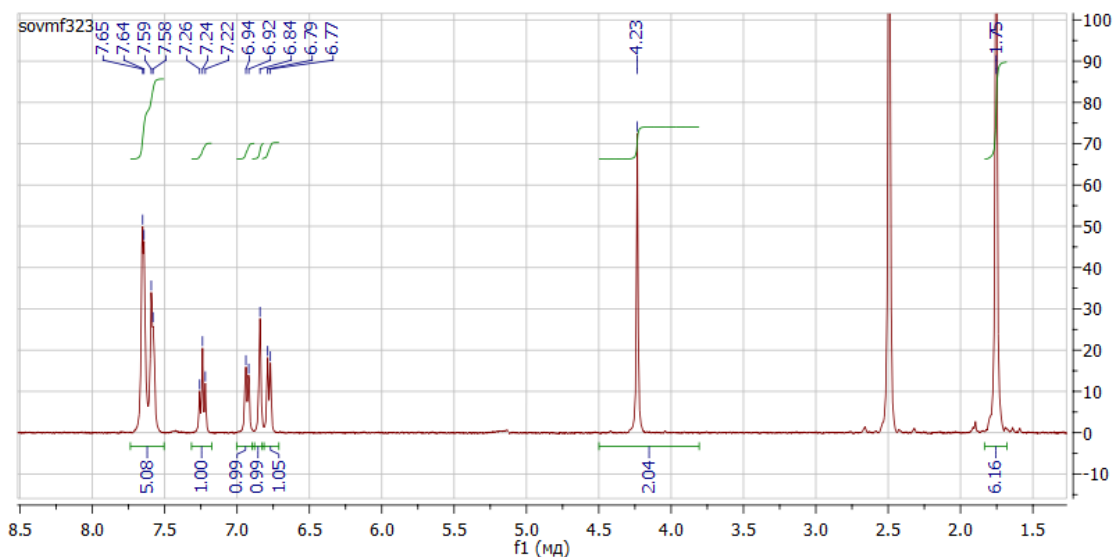


Рис. 3.67. Спектр ^1H ЯМР сполуки **180**.

Чітку просторову будову катіона солі **180** та її аніона було встановлено для вирощених монокристалів /випадали із гарячої реакційної суміші/ за допомогою РСД (рис. 3.68).

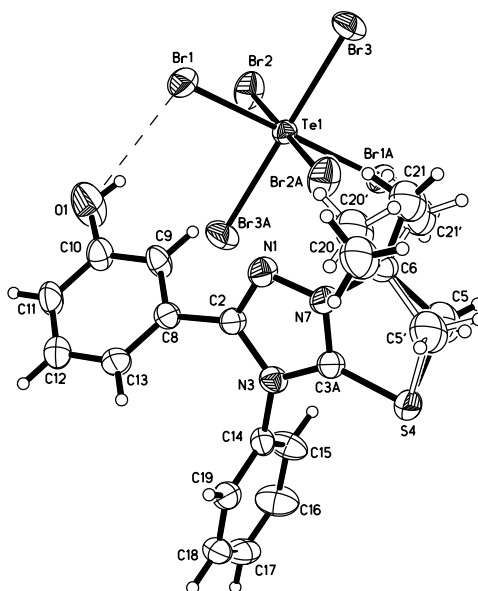


Рис.3.68. Молекулярна будова сполуки **180** за результатами РСД.

Відмітним є факт, що заміна ароматичного 3-гідроксифенільного замісника на феніламіно- замісник в п'ятому положенні триазольного

циклу не призводить до зміни регіонаправленості ЕВЦ – при дії на металіловий тіоетер **179** гексабромотелуратної кислоти також спостерігається анелювання тiazолінового циклу з утворенням аналогічної за будовою солі **181**. У спектрі ^1H ЯМР сполуки **181** (рис. 3.69) відмічено подібні до солі **180** сигнали анелюваного тiazолінового циклу: сигнали двох екзоциклічних метильних груп 1.70 м.ч. та синглет ізольованої ендоциклічної метиленової групи 4.15 м.ч.

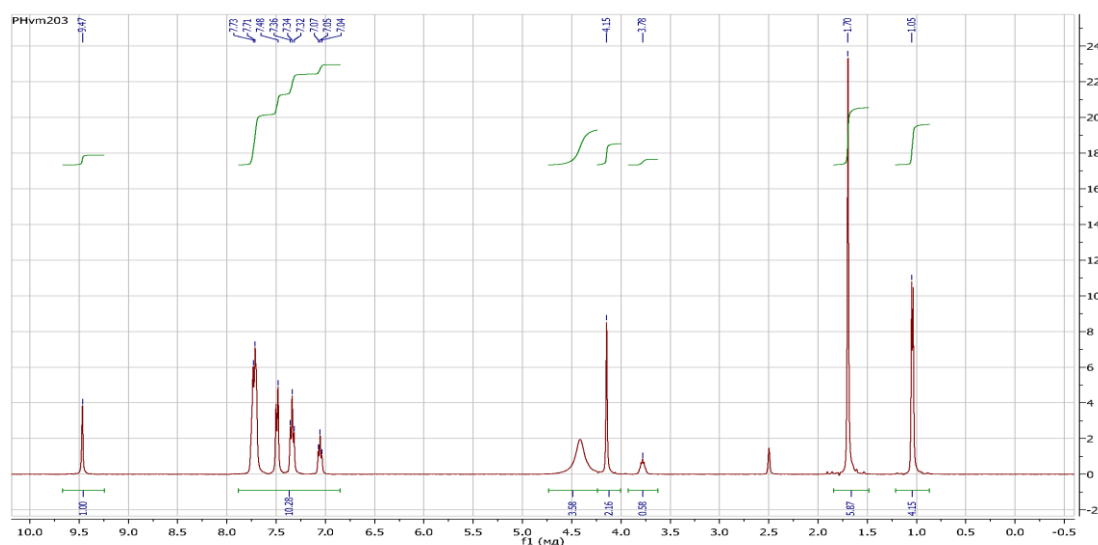


Рис. 3.69. Спектр ^1H ЯМР сполуки **181**.

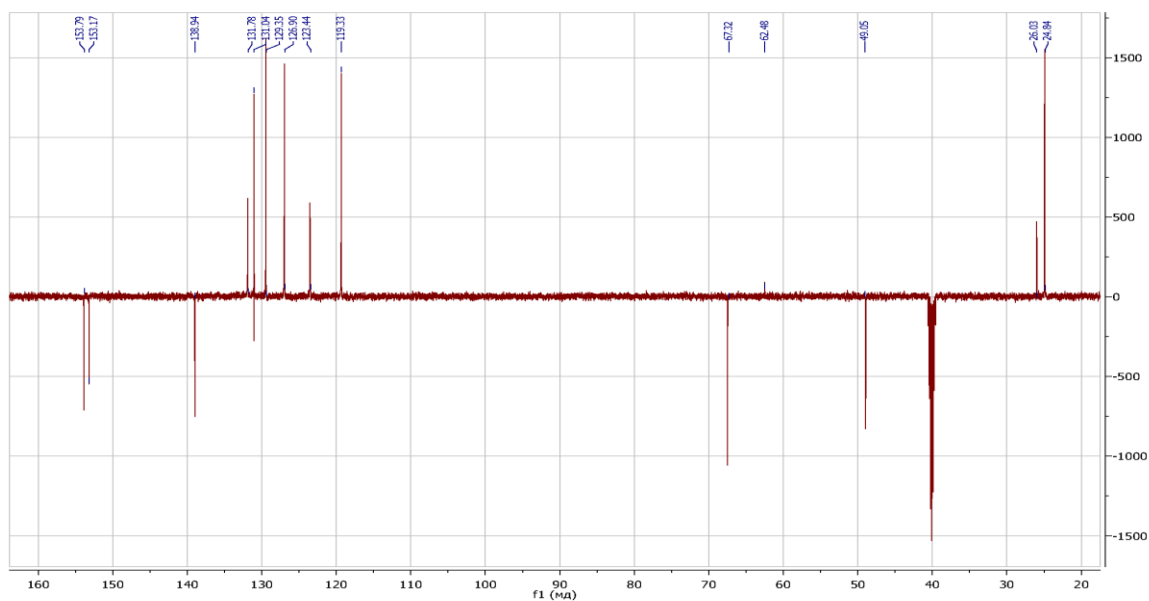


Рис. 3.70. Спектр ^{13}C ЯМР сполуки **181**.

Проходження процесу циклізації також було підтверджено звуженням сигналів карбонів триазольного циклу з одночасним їх зсувом в слабке поле (спектр ^{13}C ЯМР солі **181** наведено на рис. 3.70). Також відмітними є два сигнали карбонів метильних груп при 24.8 м.ч. та 26.0 м.ч., що вказує на їхню магнітну нееквівалентність.

Просторову будову катіона солі **181** та її аніона було встановлено для вирощених монокристалів за допомогою РСД (рис. 3.71).

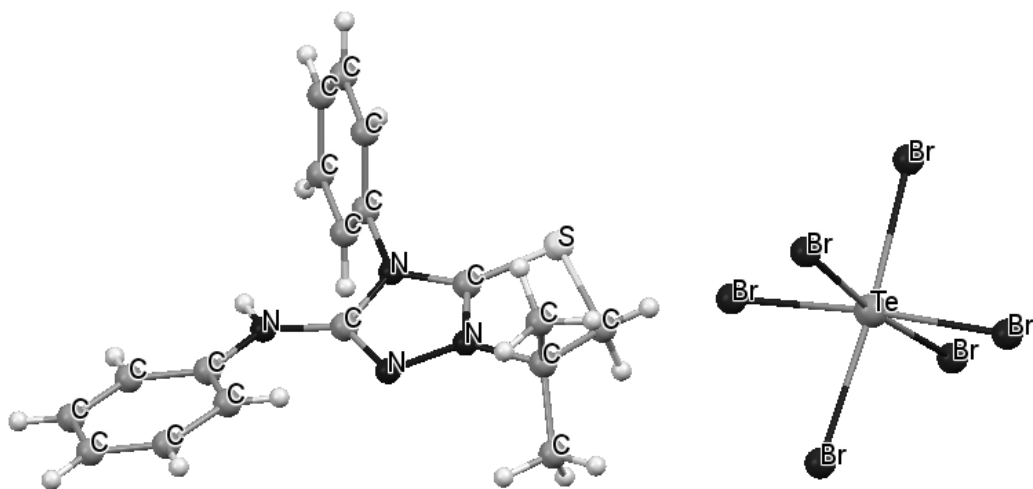
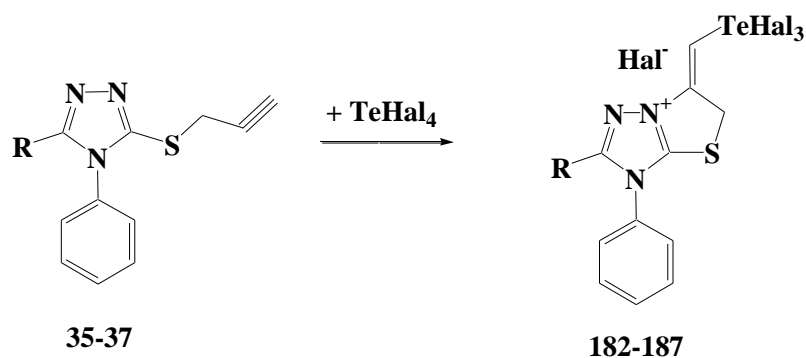


Рис.3.71. Молекулярна будова сполуки **181** за результатами РСД.

Таким чином, нами встановлена регіоспецифічність анелювання п'ятичленного тіазолінового циклу з утворенням солей тіазоліно[3,2-*b*]-[1,2,4]триазолію **171-178,180,181** не залежно від природи розчинника та природи електрофільного реагенту при ЕВЦ металілових тіоетерів симетричних триазолів **24,26,27,179**. Також було підтверджено ефективність й універсальність розробленої нами методики ЕВЦ при галогенуванні: сильно полярний розчинник (льодяна оцтова кислота), кімнатна температура, інтенсивне перемішування та низька концентрація вихідних компонентів.

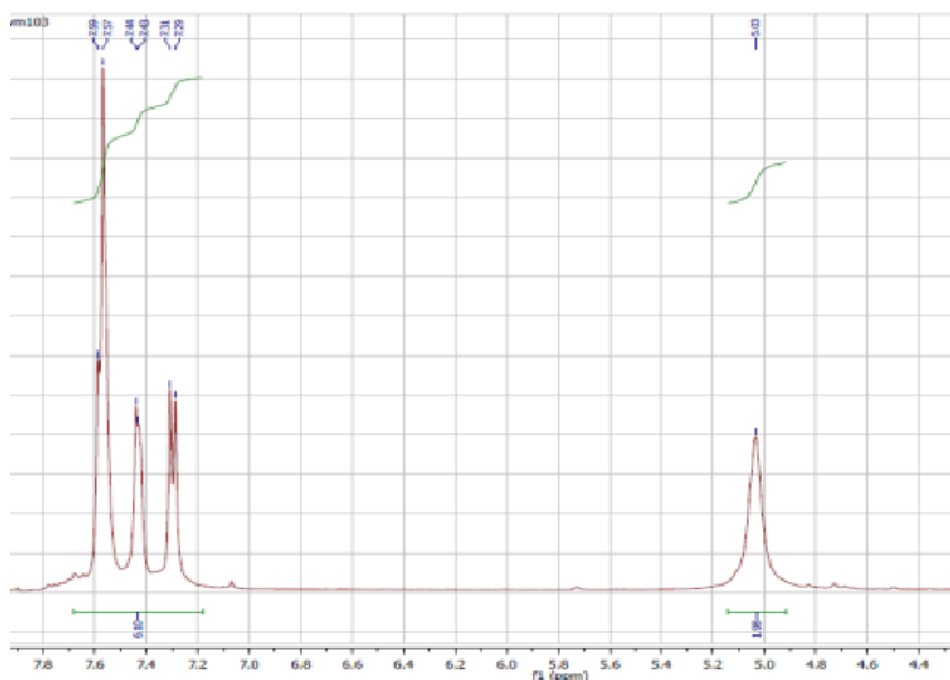
Також було досліджено взаємодію пропаргілових тіоетерів **35-37** з тетрагалогенідами телуру (схема 3.37) в льодяній оцтовій кислоті при кімнатній температурі.

Схема 3.37



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

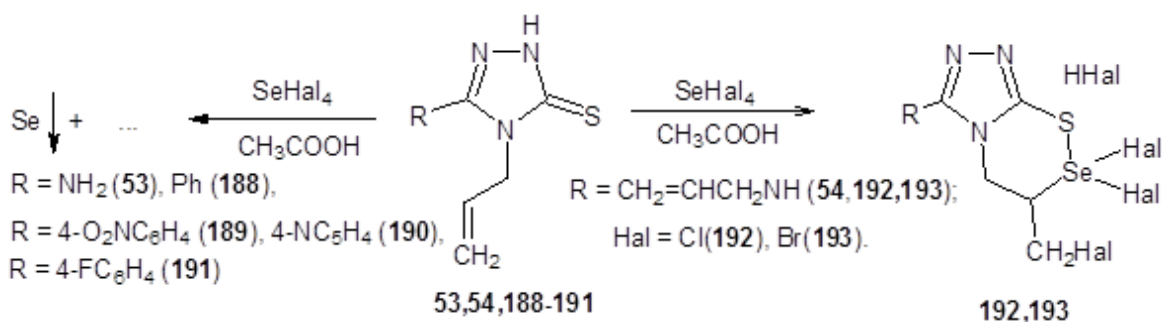
На основі аналізу спектра ¹H ЯМР солі **187** (рис. 3.72) можна стверджувати про анелювання саме тіазольного циклу з утворенням солей **182-187**, так як спостерігається аналогічна до продуктів галогенування **127-133** картина сигналів: синглет ендоциклічної метиленової групи в області 4.88 м.ч. - 5.08 м.ч. та відповідні сигнали ароматичних протонів.

Рис. 3.72. Спектр ¹H ЯМР сполуки **187**.

Таким чином, можна констатувати, що розроблена нами методика галогенування є ефективною при використанні іншої природи електрофілів також і у випадку реакції ЕВЦ за участю потрійного зв'язку. Також встановлено, що природа електрофільного реагенту не впливає на регіохімію ЕВЦ.

З метою оцінки впливу природи гетероатома на хід ЕВЦ при дії різних електрофілів було також проведено апробацію розробленої нами методики і для реакції тетрагалогенідів селену й телуру з 4-аліл-заміщеними та 5-аліламінозаміщеними триазолами. Для дослідження ЕВЦ як вихідні сполуки було використано як заміщені 4-аліл-5-аміно-1,2,4-триазол-3-тіонів **53**, **54**, 5-аліламіно-4-бензоіл-1,2,4-триазол-3-тіон **63**, так і 4-аліл-5-арил-1,2,4-триазол-3-тіонів **188-191** (схеми 3.38, 3.39, 3.40, 3.41). Синтези проводили в оцтовій кислоті при кімнатній температурі. До розчинів триазолів **53**, **54**, **188-191** повільно прикапували розчин тетрагалогеніду селену у оцтовій кислоті при інтенсивному перемішуванні (схема 3.38).

Схема 3.38



У випадку триазолу **54** продукт реакції випадає в осад, який фільтрували і промивали на фільтрі оцтовою кислотою. Що ж до триазолів **53**, **188-191**, то продукти реакції, що випадали в осад, при фільтруванні осмолувались з виділенням елементного селену протягом кількох секунд, що вказує на їхню нестійкість за звичайних умов (у випадку амінотриазолу **53** утворення вільного червоного селену

починалось вже під час додавання перших крапель тетрагалогеніду селену). Спроби варіювати умовами реакції (використання менш полярних розчинників, більш розведених розчинів) успіху не мали – розділити і виділити індивідуальні продукти з реакційної суміші не вдалось.

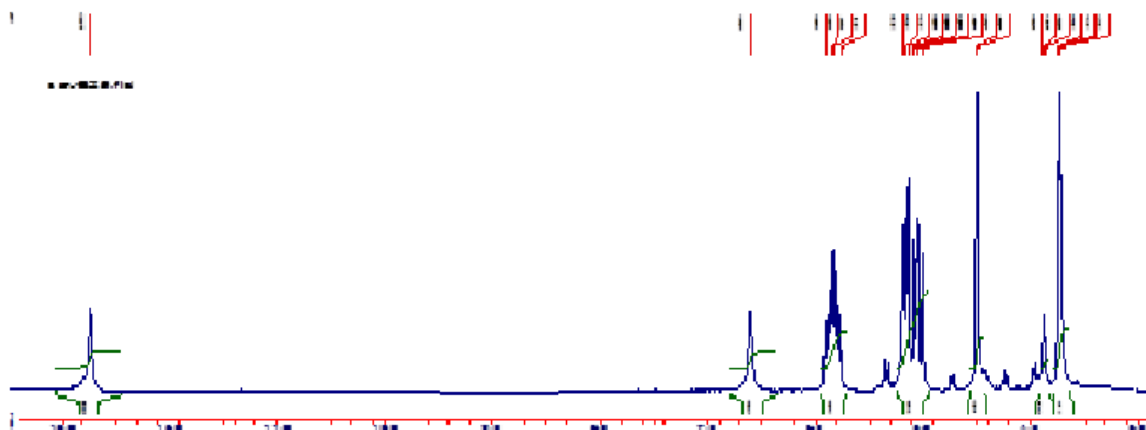
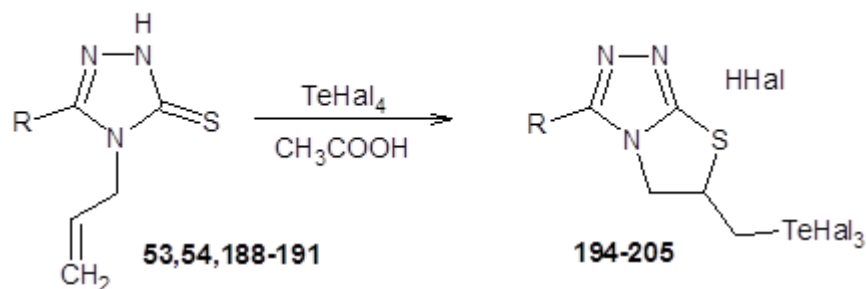


Рис.3.73. ПМР спектр сполуки **192**.

При аналізі ^1H ЯМР спектра продуктів циклізації **192**, **193** (рис. 3.73) варто відмітити дуже сильний зсув циклічного метінового протона анельованого тіазолінового циклу в слабке поле (6.61 м.ч. – для солі **192**, 6.34 м.ч. – для солі **193**) порівняно з галогеноциклізованими сполуками **134-148** (4.00-4.50 м.ч.), що свідчить про утворення саме зв'язку C-Se, а не C-S, тобто проходить анелювання шестичленного циклу з утворенням циклічної системи з ендочиклічним атомом Селену. Опосередковано це також підтверджується нестабільністю продуктів циклізації 4-алілтриазолів **53**, **188-191**.

Аналогічні дослідження з використанням тетрагалогенідів телуру для ЕВЦ було проведено для триазолів **53**, **54**, **188-191**. Встановлено, що електрофільна гетероциклізація регіоспецифічно проходить з анелюванням тіазолінового циклу (схема 3.39). На відміну від продуктів селенохалькогенування **192,193**, отримані телуровмісні солі **194-205** є стабільними в часі при нормальних умовах і стійкі до дії ацетону.

Схема 3.39

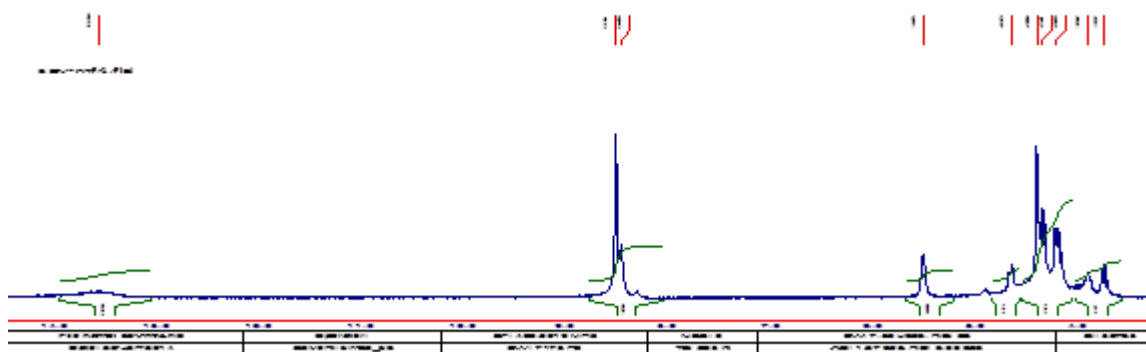


Hal = Cl(194,196,198,200,202,204), Br(195,197,199,201,203,205).

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)

Рис.3.74. ПМР спектр сполуки **195**.

Реакцію проводили при змішуванні 4-аліл-1,2,4-триазол-3-тіонів **53**, **54**, **188-191** з розчинами тетрагалогенідів телуру в середовищі льодяної оцтової кислоти при кімнатній температурі і перемішуванні протягом 6-12 годин. На основі даних елементного аналізу, ¹H ЯМР спектрів (рис. 3.74, 3.75) приписано структуру конденсованих 3-заміщених 6-тригалогенотелурометил-[1,3]тіазоло[2,3-с]-1,2,4-триазол гідрогалогенідів **194-205**. Так, в спектрі ¹H ЯМР сполуки **202** відсутні сигнали, які характеризують вихідний 4-аліл-1,2,4-триазол-3-тіону **190**, і появляються сигнали, характерні для спінової системи A₂BX₂ (рис. 3.75), що підтверджує аелювання п'ятичленного циклу з утворенням тіазолінового кільця, а саме: сигнал метинового протону у вигляді мультиплету при 5.52

м.ч.; сигнали ендоциклічних протонів метиленової групи – два мультиплети в області 4.80-5.06 м.ч.; мультиплет екзоциклічної метиленової групи при 4.01-4.21 м.ч. Це свідчить саме про наявність аксіального й екваторіального протонів в циклічній метиленовій групі, що виключає утворення лінійних аддуктів.

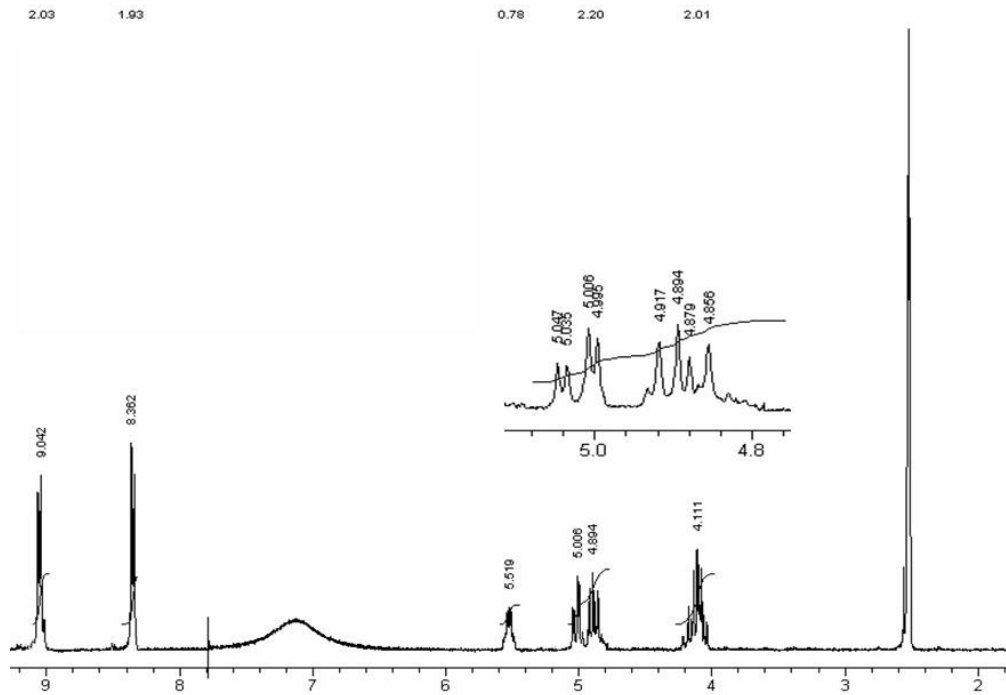
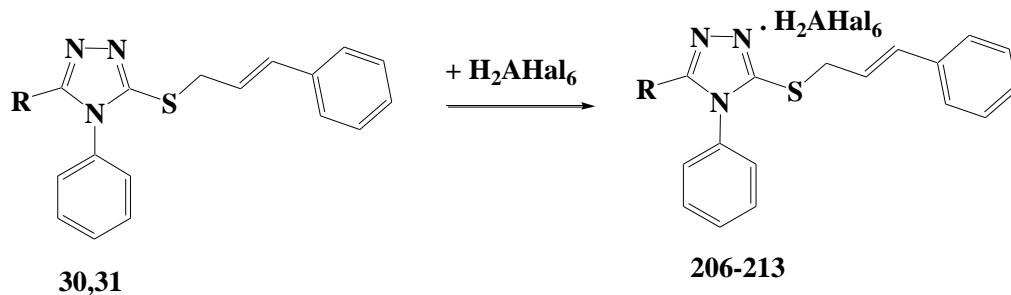


Рис. 3.75. Спектр ^1H ЯМР сполуки **202**.

Слід відзначити, що ЕВЦ не відбувається при дії тетрагалогенідів селену й телуру в зазначених вище умовах на цинамілові тіоетери **30,31** (схема 3.40).

Схема 3.40



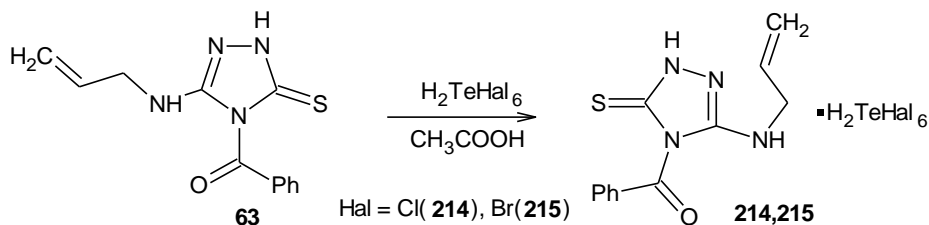
$\text{R} = \text{Ph}$ (**30,206-209**); $4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ (**31,210-213**); Se (**206,207,210,211**), Te (**208,209,212,213**);
 $\text{Hal} = \text{Br}$ (**206,208,210,212**), Cl (**207,209,211,213**)

На відміну від дії галогенів, халькогентетрагалогеніди /отримані при змішуванні халькогендіоксидів й надлишку відповідної гідрогенгалогенідної кислоти/ утворюють комплекси **206-213** (схема 3.40).

Комплекси **206-213** мали практично однакові спектри ^1H ЯМР зі спектрами стартових відповідних тіоетерів **30,31**, що вказує про збереження в них структури органічної частини молекули. Цей факт не реалізації ЕВЦ ми пояснюємо сумісною дією сильного стеричного фактору цинамілового фрагмента та більш слабкою електрофільністю тетрагалогенідів селену й телуру /в порівнянні з галогенами/, які перебувають в рівноважній формі з відповідними гексагалоген халькогенідними кислотами /відповідна H^+ -електрофільна форма/. Також було відмічено термічну стійкість утворених комплексів **206-213**.

Подібний результат отримано при дії тетрагалогенідів телуру на 5-аліламіно-4-бензоіл-заміщений триазол **63** (схема 3.41) – було виділено аналогічні комплекси **214, 215**.

Схема 3.41



Комплекси **214, 215** є також термічно стабільними, спектри ^1H ЯМР яких містять сигнали, ідентичні до стартового триазолу **63**.

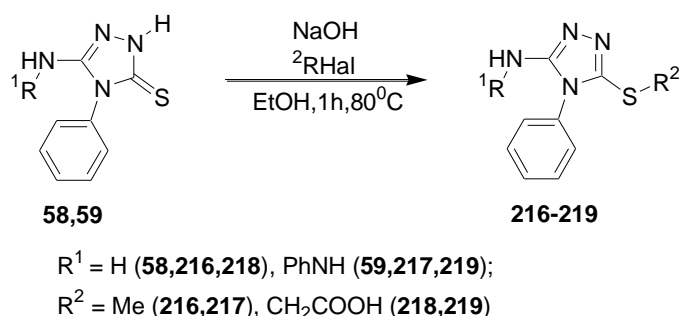
На основі елементного аналізу було підтверджено, що в складі комплексів **206-215** (схеми 3.40, 3.41) електрофільний реагент перебуває в своїй кислотній формі, а саме, гексагалогенотелуратної чи гексагалогеноселенатної кислоти. Також нами було відмічено, що в ^1H ЯМР спектрах отриманих комплексів **206-215** практично зберігається спінова картина, характерна для вихідних сполук **30, 31, 63**. З урахуванням вищесказаного, імовірно, атака електрофільного реагенту

/протонування/ відбувається не по кратному алкенільному зв'язку. Для перевірки цієї робочої гіпотези з метою надійного та чіткого встановлення будови отриманих комплексів, а саме, центру координації халькогеновмісного аніона, нами було проведено пошук підходящих вихідних речовин для отримання монокристалічного продукту, придатного для РСД.

Так, в якості умов проведення реакції було обрано дію тетраброміду телуру в сильноокислому середовищі, що надійно себе зарекомендували як джерело Н-електрофілу в протоніндукованій циклізації металілових тіоетерів **27**, **179**.

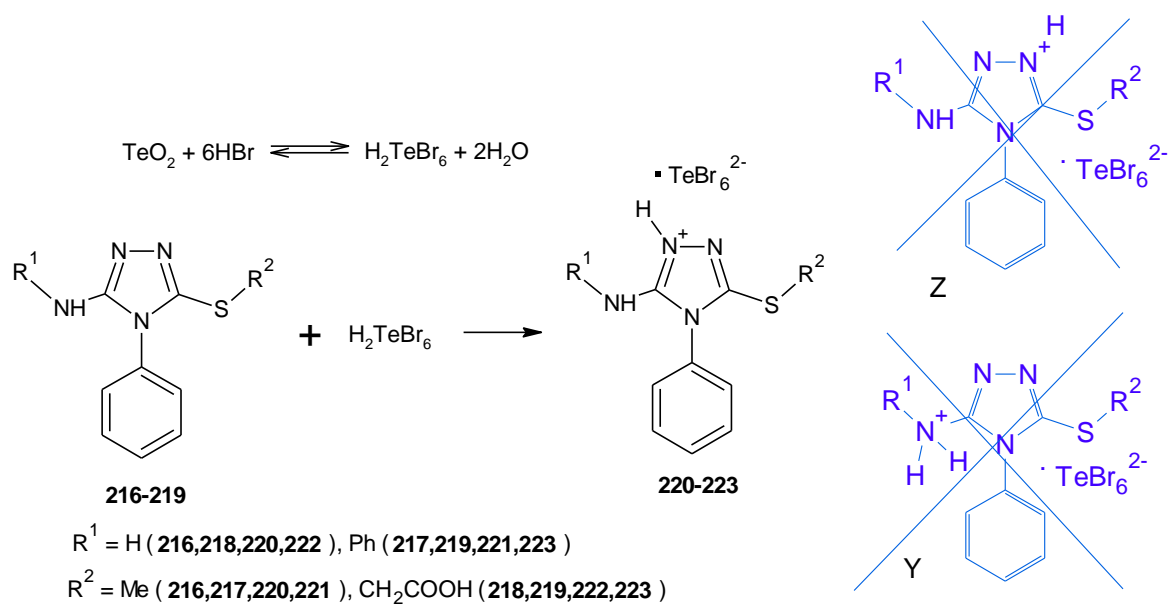
Як вихідні триазоли, окрім сполук **30**, **31**, **63**, ми дослідили триазоли **216-219**, які також перебувають в тіольній формі, але не містять алкенільний фрагмент. Синтез сполук **216-219** здійснювали за класичною реакцією алкілювання (схема 3.42).

Схема 3.42

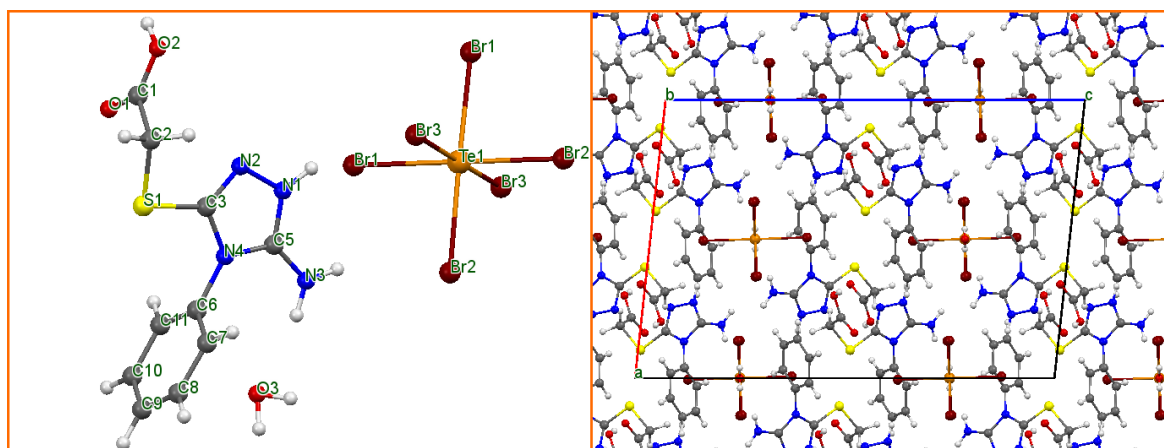


Слід відзначити, що для усіх отриманих тіоетерів **216-219** вдалося отримати кристалічні солі **220-223** при взаємодії їх із гексабромотелуратною кислотою (схема 3.43), які є придатними для РСД. Гексабромотелуратну кислоту готували попереднім розчиненням діоксиду телуру (IV) в суміші оцтової та бромоводневої кислот. При змішуванні оцтовокислих розчинів тіоетерів **216-219** та H_2TeBr_6 , при кімнатній температурі і наступним перемішуванням реакційної суміші протягом 7 діб, викристалізовувалися оранжеві кристали відповідних гексабромотелуратів **220-223**.

Схема 3.43



Аналіз даних рентгеноструктурного дослідження вказує на утворення солі **220-223** (рис. 3.76-3.78), через протонування атома в першому положенні триазольного циклу, тоді як альтернативні структури **Y** (протонування екзоциклічної аміногрупи) та **Z** (протонування атому Нітрогену в другому положенні циклу) не реалізуються (схема 3.43).

Рис. 3.76. Рентгеноструктурне дослідження структури солі **222**.

Координація протонованої кислоти та гексабромотелурат аніона (ліворуч) та елементарна комірка кристалу **222** (праворуч).

Таке селективне протонування може бути пояснене наявністю гуанідинової системи у 5-амінотриазольного циклу. В той же час, гуанідини відомі як одні із найсильніших органічних основ.

Протонування екзоциклічного Нітрогену у п'ятому положенні триазолу є малоімовірним, так як ця аміногрупа зв'язана з сильним акцептором електронів – триазольним циклом.

Аніон гексабромотелурату координується по протонованому NH-фрагменті триазолу через сильне електростатичне притягання $N^+H \cdots [Br-TeBr_5]^-$. Відстань між атомом Нітрогену триазольного циклу та атомом Броду складає 3,44 Å. Молекула кристалізаційної води координувана до гексабромотелурат аніона, через утворення водневого зв'язку $H-O-H \cdots [Br-TeBr_5]^-$. Відстань між атомом Оксигену молекули води та атомом Броду складає 3.14 Å. Карбоксильна група димерна у кристалі, тобто OH група одного COOH фрагменту утворює водневий зв'язок з карбонільним Оксигеном іншого COOH фрагменту, і навпаки, утворюючи восьмичленний цикл.

В таблиці 3.11 представлено деякі міжатомні відстані в кристалі досліджуваної сполуки **222**.

Таблиця 3.11

Міжатомні відстані (в Å) в кристалі сполуки 222

Атом 1	Атом 2	<i>d</i> , Å	Атом 1	Атом 2	<i>d</i> , Å	Атом 1	Атом 2	<i>d</i> , Å
Te1	Br1	2.6934	O1	C1	1.21(1)	N4	C6	1.444(7)
Te1	Br2	2.698	O2	C1	1.25(1)	C1	C2	1.52(1)
Te1	Br3	2.6889	N1	N2	1.388(7)	C6	C7	1.378(9)
Te1	Br1	2.6934	N1	C5	1.319(7)	C6	C11	1.347(9)
Te1	Br2	2.698	N2	C3	1.281(7)	C7	C8	1.38(1)
Te1	Br3	2.6889	N3	C5	1.310(8)	C8	C9	1.32(1)
S1	C2	1.764(7)	N4	C3	1.369(7)	C9	C10	1.36(1)
S1	C3	1.730(6)	N4	C5	1.344(7)	C10	C11	1.39(1)

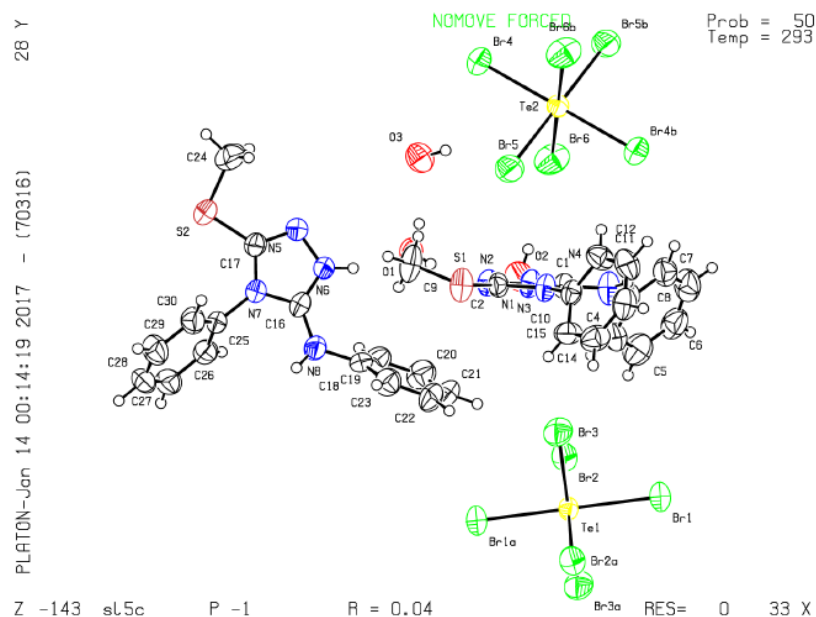


Рис. 3.77. Рентгеноструктурне дослідження структури солі **221**.

Слід відзначити, що заміна замісника при меркаптогрупі (солі **220**, **221**, рис. 3.77) чи введення замісника по екзоциклічній аміногрупі (солі **221**, **223**, рис. 3.78) не призводить до зміни центру протонування триазольного циклу, що було надійно підтверджено даними РСД.

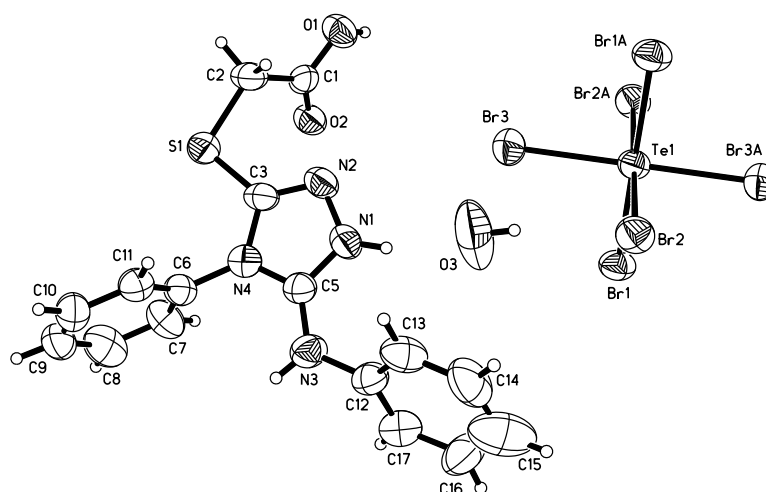


Рис. 3.78. Рентгеноструктурне дослідження структури солі **223**.

Також, цікаво відмітити зміни в ^1H ЯМР спектрі сполуки **222**, які відбуваються при протонуванні триазольного циклу вихідного тіоестеру **218** (рис. 3.79, 3.80).

Так, на рис. 3.79 представлено ^1H ЯМР спектр вихідного триазолу **218**. Синглет при 3.66 м.ч. відповідає метиленовій групі

карбоксиметильного замісника біля екзоциклічного атома Сульфуру. При 5.71 м.ч. спостерігається синглет екзоциклічної аміногрупи. А в області 7.37-7.57 м.ч. спостерігаються сигнали фенільного кільця. Відносні інтегральні інтенсивності сигналів аміногрупи та фенільного кільця складають відповідно 2 та 5. Що ж до інтенсивності сигналу метиленової групи, то внаслідок перекриття із уширеним сигналом води, правильно проінтегрувати даний сигнал не вдається.

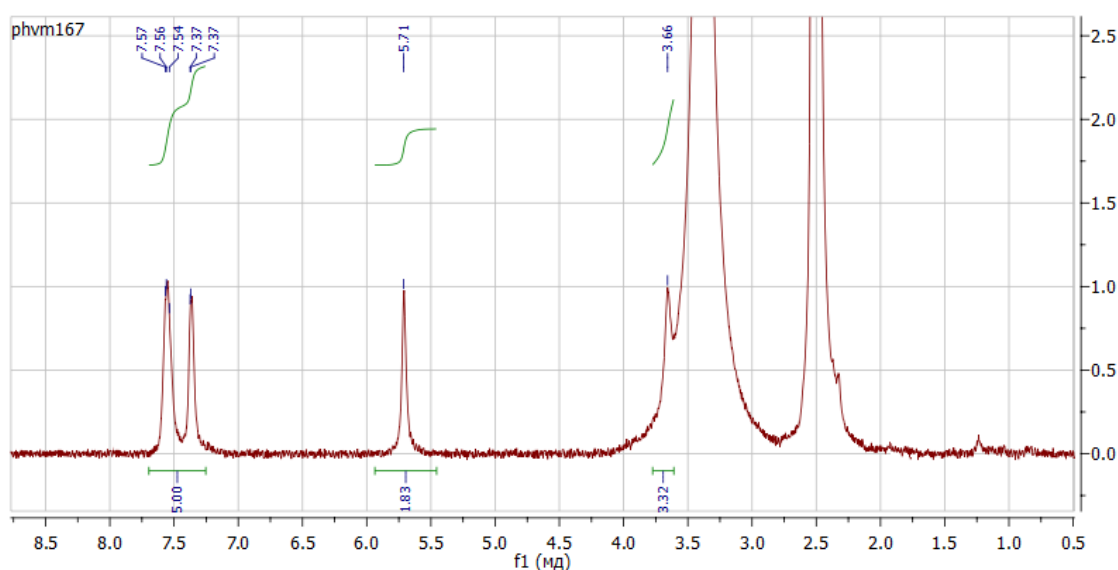


Рис. 3.79. ^1H ЯМР спектр сполуки **218**.

Стосовно сигналу протона карбоксильної групи, то він перекривається із сигналом води або розчинника – дейтерованого ДМСО. Великі значення сигналу розчинника, води та шуму, у порівнянні із сигналом самої сполуки, обумовлені низькою розчинністю сполуки **218** в ДМСО.

Що ж до відповідної солі **222**, в якій триазол **218** перебуває у протонірованому стані, то положення сигналів суттєво змінюється у порівнянні з непротонірованою формою (рис. 3.79, 3.80). Синглет метиленової групи при 3.95 м.ч. зміщений на 0.3 м.ч. у порівнянні з непротонірованою формою. Сигнали ароматичних протонів спостерігаються при 7.60-7.68 м.ч., тобто для фенільної групи також має місце зсув в слабше поле на 0.1-0.2 м.ч. Найбільшого зсуву в слабше поле

(2.6 м.ч.) зазнає сигнал аміногрупи – у ^1H ЯМР спектрі солі відповідає синглету при 8.32 м.ч.

Таким чином, протонування 1,2,4-триазольного циклу, у досліджуваних системах веде до делокалізації позитивного заряду по всій гетероциклічній системі, що спричинює зсув усіх сигналів протонів в спектрі ^1H ЯМР в слабшу область спектру.

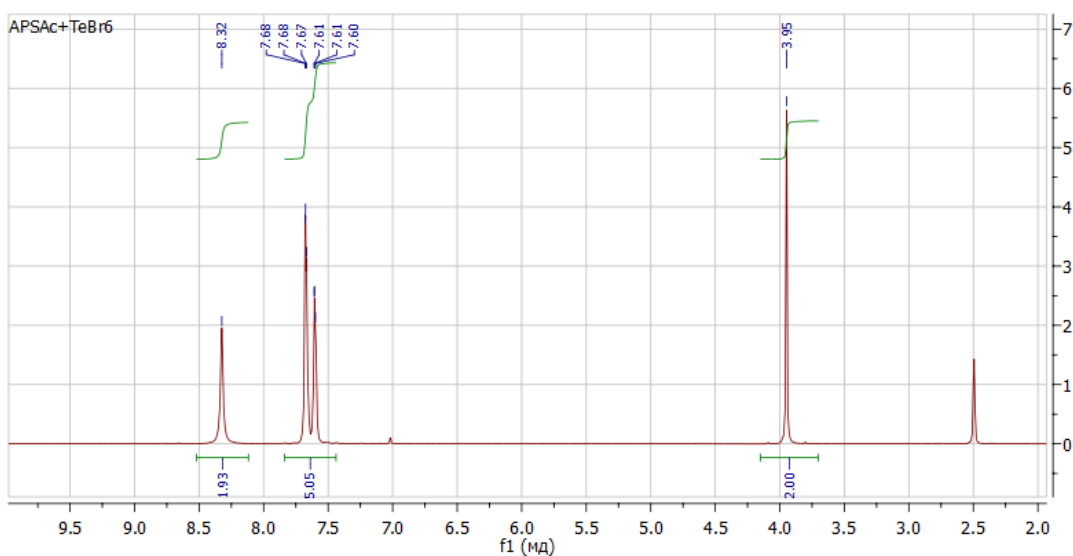


Рис. 3.80. ^1H ЯМР спектр гексабромотелурату **222**.

Також слід відзначити суттєве звуження сигналів карбонів триазольного циклу в спектрах ^{13}C ЯМР вихідних тіоестерів **216-219** та їх відповідних гексабромотелуратних солей **220-223** (рис. 3.81, рис.3.82).

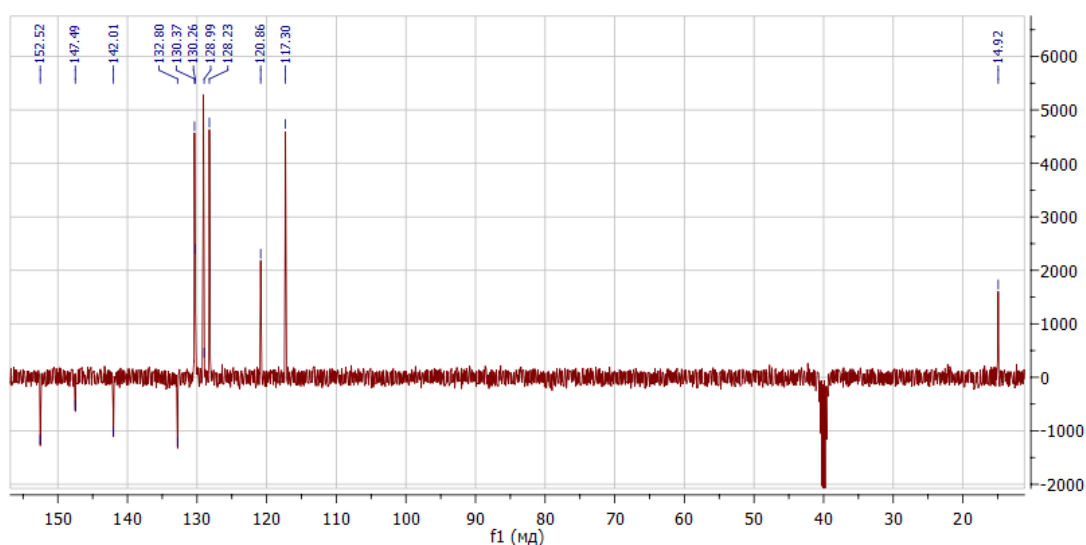


Рис. 3.81. ^{13}C ЯМР спектр сполуки **217**.

Так, в ^{13}C ЯМР спектрі тіоетеру **217** (рис. 3.81) сигнали карбонів триазольного циклу проявляються при 147.5 м.ч. та 152.5 м.ч., тоді як у відповідній протонованій формі **221** (рис. 3.82) – сигнали звужуються до 150.7 м.ч. та 151.1 м.ч.

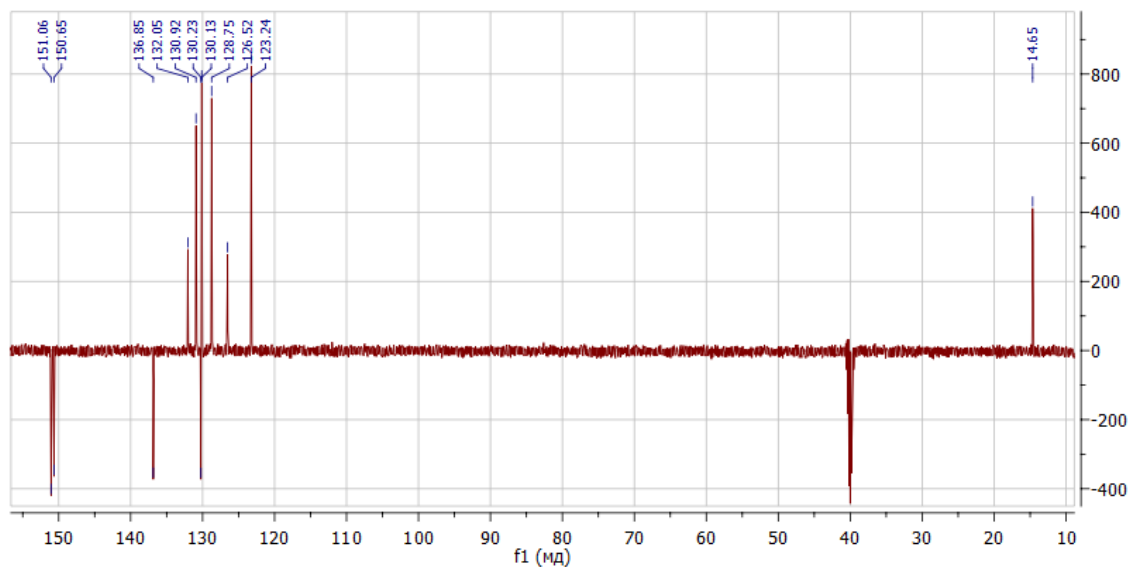


Рис. 3.82. ^{13}C ЯМР спектр амінокислоти **221**.

Таким чином, наведені вище експериментальні дані підтверджують ефективність розробленої нами методики галогенування і у випадку використання електрофільних реагентів іншої природи /дія тетрагалогенідів селену й телуру, протонування/.

3.5. Особливості спектральних параметрів продуктів ЕВЦ 3-алкенітіо-1,2,4-триазолів.

Для встановлення будови продуктів ЕВЦ ненасичених тіоетерів 1,2,4-триазолів **17-34** нами широко використовувався метод ^{13}C ЯМР спектроскопії [451,452,454,455,493,511], в результаті чого було накопичено експериментальну базу спектрів для ключових структур – продуктів анелювання додаткового гетероциклу до остову симетричного триазолу.

Узагальнений аналіз спектральних даних дозволяє сформулювати певні закономірності, які можуть слугувати для надійного встановлення

будови продуктів ЕВЦ. Так, при утворенні позитивного заряду на другому атомі Нітрогену триазольного циклу було відмічено зміщення сигналів карбонів триазольного фрагмента в слабке поле.

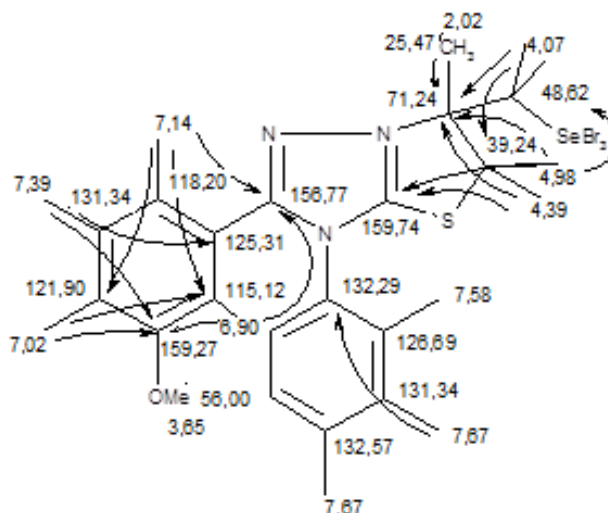


Рис. 3.83. Схема гетероядерних взаємодій для солі **176**.

У випадку анелювання тіазолінового кільця зміщення сигналів спостерігається в більш слабку область порівняно з анелюванням шестичленного циклу. Надійне віднесення сигналів атомів Карбону триазольного кільця в продуктах ЕВЦ було зроблене за допомогою спектральних 2D експериментів, а саме гетероядерними спектральними кореляціями – повний опис яких наведено табл. 3.12 та проілюстровано на рис. 3.83 для сполуки **176**).

Відмітно, що сигнал вузлового атому Карбону знаходиться в більш слабкому полі при 159.27 (табл. 3.12), що, імовірно, пов'язано із сильнішою екрануючою дією позитивно зарядженого атому Нітрогену.

Наступним було відмічено різну відстань між сигналами карбонів триазольного фрагменту у випадку анелювання різних циклів: при анелюванні п'ятичленного циклу відстань становить 2.2-2.8 м.ч., а у випадку анелювання шестичленного циклу ця відстань скорочується до 1 м.ч. (табл. 3.13).

Таблиця 3.12

Повний перелік гетероядерних ^1H – ^{13}C кореляцій для солі 176

^1H сигнал, δ , м.ч.	Положення крос-піків у вимірі ^{13}C	
	НMQC	НMBC *
7.67	132.57	132.29; 132.57
7.58	126.69	126.69; 132.29
7.39	131.34	159.27; 156.77c; 125.31;
7.14	118.20	159.27; 121.90; 115.12;
7.02	121.90	156.77; 159.27c; 118.20; 115.12;
6.90	115.12	159.27; 156.77; 121.90; 118.20;
4.98	39.24	159.74; 71.24; 48.62;
4.39	39.24	159.74c; 71.24; 48.62; 25.47;
4.07	48.62	71.24; 39.24; 25.47
3.65	56.00	159.27
2.02	25.47	71.24; 48.62; 39.24

* Літерою (с) відмічені кореляції низької інтенсивності

Сигнал карбону ендциклічної тіометиленової групи також є характеристичним при визначенні природи анельованого циклу: при утворенні тіазоліотриазолієвого катіона цей сигнал можна спостерігати в області 37-40 м.ч., а при анелюванні тіазинового кільця відбувається зміщення цього сигналу в сильне поле на 5-6 м.ч. (табл. 3.13).

Отже, знайдені закономірності ^{13}C ЯМР спектрах продуктів ЕВЦ тіоетерів **17-34** дозволяють зробити наступні висновки щодо встановлення будови цільових конденсованих продуктів гетероциклізації:

Таблиця 3.13

**Експериментальні дані характеристичних сигналів
спектрів ^{13}C ЯМР продуктів ЕВЦ алкенільних тіоетерів 17-34**

Продукт ЕВЦ	Карбон тіометиленової групи	Карбон триазольного циклу	Вузловий атом карбону
Анелювання шестичленного циклу			
107	31.8	151.3	152.4
108	34.0	151.9	152.6
110	33.5	151.8	152.4
111	33.0	151.4	151.8
112	32.1	153.6	153.7
113	32.4	152.6	153.8
125	31.7	153.2	154.8
Анелювання п'ятичленного циклу			
101	36.9	157.2	159.9
105	36.8	157.5	159.8
117	37.8	157.2	160.0
120	37.9	157.4	160.1
171	40.4	156.7	159.5
174	40.0	157.0	159.2
176	39.2	156.8	159.7

1. У випадку анелювання тiazолінового 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 ендоциклічної тіометиленової групи в області 37-40 м.ч.

2. У випадку ателювання 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 ендоциклічної тіометиленової групи в області 32-34 м.ч.

3.6. Хімічні властивості конденсованих триазолієвих солей. [463,475,493,531-540]

Слід відзначити, що питання дослідження реакційної здатності продуктів ЕВЦ в літературі в основному обмежується дослідженнями реакцій обміну аніона [78, 89, 114, 119, 122, 133, 147, 181-186, 208, 209, 219, 222, 223, 228, 230, 232] і лише окремі автори подають емпіричні дані поведінки органічного катіона при дії різних реагентів – причому, автори наводять доволі таки суперечливу інформацію. Так, джерела [116, 541, 542] стверджують, що дія нуклеофільних агентів приводить до руйнування ателюваного кільця з наступним утворенням малих циклів. Інші автори описують утворення насичених поліфункціональних гетероциклів при дії нуклеофілів на продукти ЕВЦ [114, 116, 224, 229]. Також є дані, що описують синтез ненасичених функціональних похідних базових гетероциклів [1, 53, 103, 104, 117, 243, 352]. Така розбіжність, імовірно, зумовлена високою реакційною здатністю проміжних продуктів безпосереднього розкриття ателюваного циклу, що знижує селективність подальших процесів їх перетворення.

В попередніх підрозділах нами описані реакції обміну неорганічного аніона, які проходять із збереженням будови гетероциклічного фрагмента – синтез сполук **105,106,120-122,143-148**. В цьому розділі будуть розглянуті перетворення, які приводитимуть до зміни в будові органічного катіона.

Хімічні властивості синтезованих продуктів ЕВЦ ми досліджували комбінуванням теоретичних й експериментальних підходів. Так, при дослідженні поведінки солей **89, 117** нами було змодельовано їх реакційну здатність.

Початкові геометрії катіонів **89** та **117** були пре-оптимізовані з використанням напівемпіричного методу PM7 (рис. 3.84).

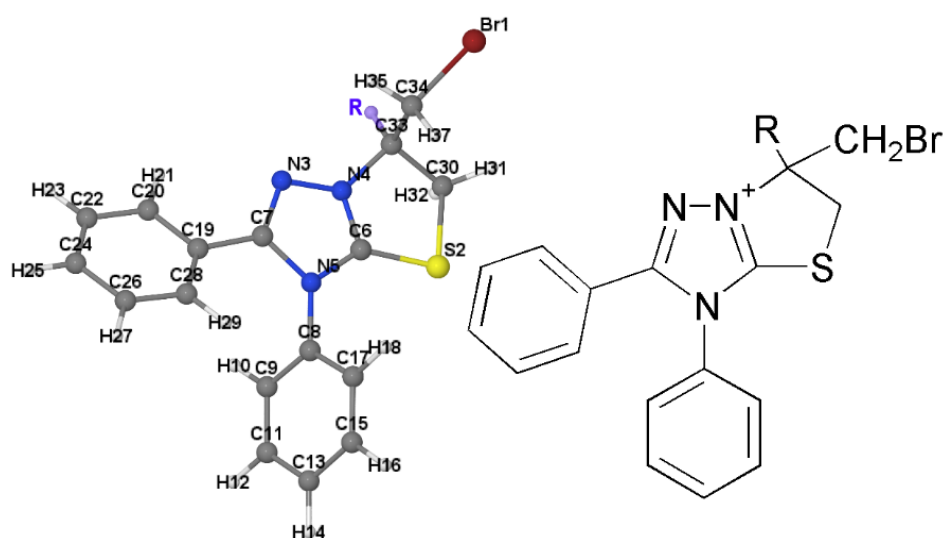


Рис. 3.84. Загальний вид оптимізованих катіонів солей **89** (R = H) та **117** (R = Me).

Наступний кроком стала дооптимізація геометрій **89** та **117** з допомогою DFT методу PBE/6-311G (d,p). Таблиця 3.14 містить порівняння деяких обраних довжин зв'язків оптимізованих катіонів **89** та **117** із експериментальними даними подібних систем.

Більшість розрахованих параметрів добре узгоджуються з експериментальними параметрами і, в цілому, відхилення не значні. Винятком є C33-C34 зв'язок, для якого розрахована довжина трохи

переоцінена в порівнянні з експериментальним значенням довжини зв'язку (таблиця 3.14). Це пояснюється тим, що жодна з наведених експериментальних структур не містить фрагмент з набором зв'язків еквівалентним системі N4⁺-C33-C34.

Таблиця 3.14

**Довжини зв'язків катіонів 89 та 117 розрахованих методом
PBE/6-311G(d,p) та літературні експериментальні дані (в Å)**

Зв'язок	N3-C7	N3-N4	N4-C6	N5-C6	C33-C34	N4-C33	N5-C7	S2-C6	Br1-C34
Катіони 89 / 117	1.328/	1.359/	1.338/	1.355/	1.532/	1.475/	1.420/	1.720/	1.962/
	1.328	1.358	1.336	1.356	1.545	1.490	1.419	1.720	1.963
Експеримент	1.333(8)	1.341(8)	1.323(9)	1.315(8)	1.509(8)	1.470(8)	1.372(9)	1.680(6)	1.961(5)
	[453]	[453]	[453]	[453]	[210]	[453]	[453]	[453]	[210]
	1.284(6)	1.395(5)	1.335(5)	1.377(5)	1.501(5)	1.451(6)	1.371(1)	1.738(5)	1.914(4)
	[210]	[210]	[210]	[210]	[535]	[210]	[535]	[210]	[535]
	1.299(3)	1.398(3)	1.298(4)	1.366(3)				1.744(2)	
	[535]	[535]	[535]	[535]			[535]		

Функція Фукуї та молекулярний електростатичний потенціал – дескриптори реакційної здатності, що можуть пояснити регіоселективність перебігу реакції. Електронна густина для аналізу дескрипторів реакційної здатності була розрахована на методом B3LYP/6-311G (d,p).

У таблиці 3.15 наведено індекси реакційної здатності CFF стосовно нуклеофільної атаки солей **89** та **117**. Як видно з таблиці 3.6.2, найбільш активним центром для обох катіонів є атом С6. В ряду S2> N5> C7 реакційна здатність знижується. Всі ці дані свідчать про можливість розриву тiazолінового зв'язку S2-C6 під дією нуклеофілів.

Експериментальне дослідження дії нуклеофільних реагентів на солі **89**, **117** в цілому підтвердили розрахункові дані. Слід зазначити, що, враховуючи літературні дані та, зважаючи на високу реакційну здатність інтермедіатів, які можуть утворюватися при безпосередній атаці органічного катіона нуклеофілами – нами націлено було введено в

реакційну суміш окисник, щоб прогнозовано керувати можливими перетворенням цих інтермедіатів.

Таблиця 3.15

CFF індекси реакційної здатності катіонів 89 та 117 за NPA частковими зарядами на B3LYP/6-311G(d,p) рівні

Атом	Br1	C11	H21	H31	N3	C13	H23	C33	N4	H14
89	0.069	0.012	0.013	0.020	0.039	0.060	0.023	-0.004	0.018	0.022
117	0.067	0.013	0.013	0.019	0.041	0.060	0.023	-0.001	0.016	0.022
Атом	C24	H25	C34	N5	C15	H35	S2	H12	C22	H32
89	0.073	0.023	-0.013	0.053	0.018	0.008	0.103	0.021	0.016	0.017
117	0.075	0.023	-0.012	0.051	0.017	0.008	0.098	0.021	0.016	0.015
Атом	C6	C7	C8	C9	H10	H16	C17	H18	C19	C20
89	0.133	0.076	-0.012	0.024	0.010	0.021	0.019	0.010	-0.009	0.035
117	0.128	0.079	-0.011	0.023	0.009	0.021	0.021	0.010	-0.007	0.036
Атом	C26	H27	C28	H29	C30	X*	H37	H38	H39	H40
89	0.009	0.021	0.036	0.006	0.006	0.020	0.003	-	-	-
117	0.009	0.021	0.036	0.007	0.005	-0.004	0.008	0.006	0.018	-0.001

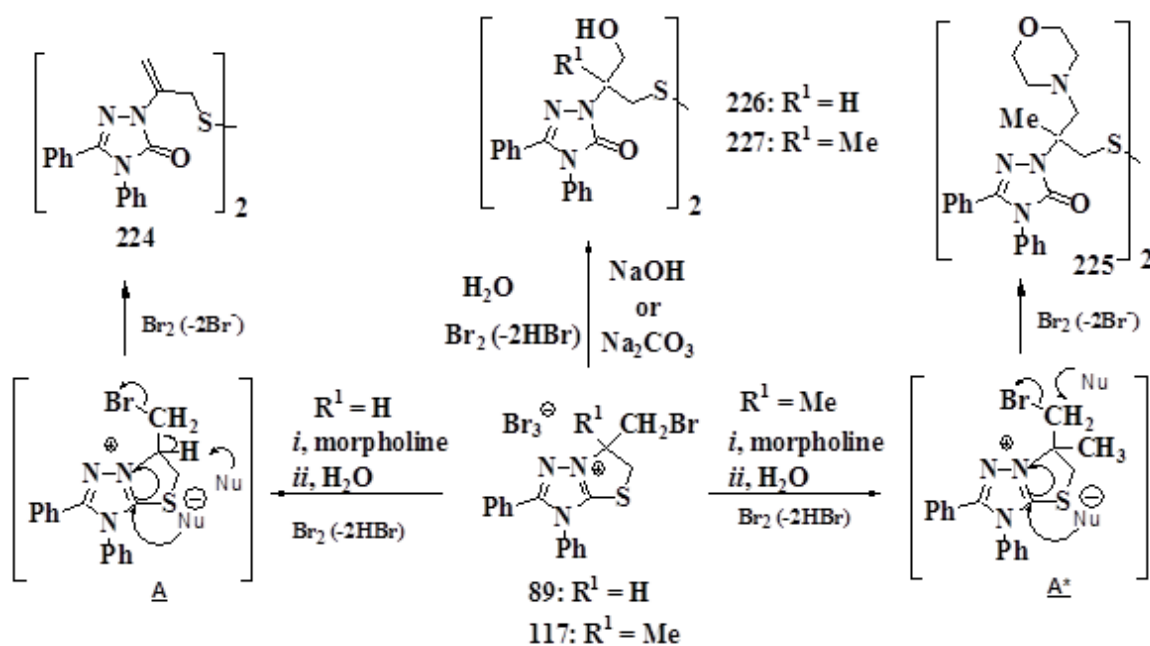
Саме з цієї причини нами було використано в якості стартових солей триброміди, які містять в складі аніона молекулярний бром. Було відмічено, що в усіх випадках при дії нуклеофільних реагентів спостерігалось руйнування анельованого циклу з утворенням функціональних похідних симетричного триазолу **224-227**.

Водні розчини соди та гідроксиду натрію були використані нами в ролі *O*-нуклеофілів (схема 3.44). Як *N*-нуклеофіл було використано морфолін. Як було вище зазначено, в усіх випадках відбувалося розкриття анельованого циклу з утворенням триазоловмісних дисульфідів **224-227**.

Імовірно, що сполуки **224-227** утворюються із відповідної відновленої форми /відповідного сульфідру **A**/ шляхом окиснення

трибромід аніоном. Так, при дії морфоліну на сіль **89** відбувається розщеплення анелюваного циклу з одночасним елімуванням гідрогенброміду /пояснюється дією морфоліна як основи/ - в результаті було виділено дисульфід **224** (схема 3.44).

Схема 3.44



В 1H ЯМР продукту розщеплення **224** поряд із сигналами протонів тіометиленової групи (синглет при 4.20 м.ч.) містить сигнали етиленових протонів термінальної метиліденової групи у вигляді двох синглетів: при 5.57 м.ч (*транс*-протон) та при 6.00 м.ч (*цис*-протон). Сильна смуга поглинання при 1700 см^{-1} в ІЧ спектрі однозначно свідчить про утворення $C=O$ групи в результаті розщеплення тiazолінового циклу. У випадку ж дії морфоліну на сіль **117** процесу елімування не відбувається (відсутність α -метінового протону) – натомість реалізується нуклеофільне заміщення атома бромом на фрагмент морфоліну (схема 3.44), що підтверджується 1H ЯМР спектром триазолу **225** (рис. 3.85): триплети протонів метиленових груп морфоліну при 3.05 м.ч. і 3.45 м.ч.

Аналогічні перетворення відбуваються при дії водних розчинів соди і натрію гідроксиду (дія *ОН*-нуклеофілу) при охолодженні та

інтенсивному перемішуванні – відбувається розкриття тiazолінового циклу з одночасним заміщенням атома бром у на нуклеофільну частинку з наступним окисненням до дисульфідів **226**, **227** (схема 3.44).

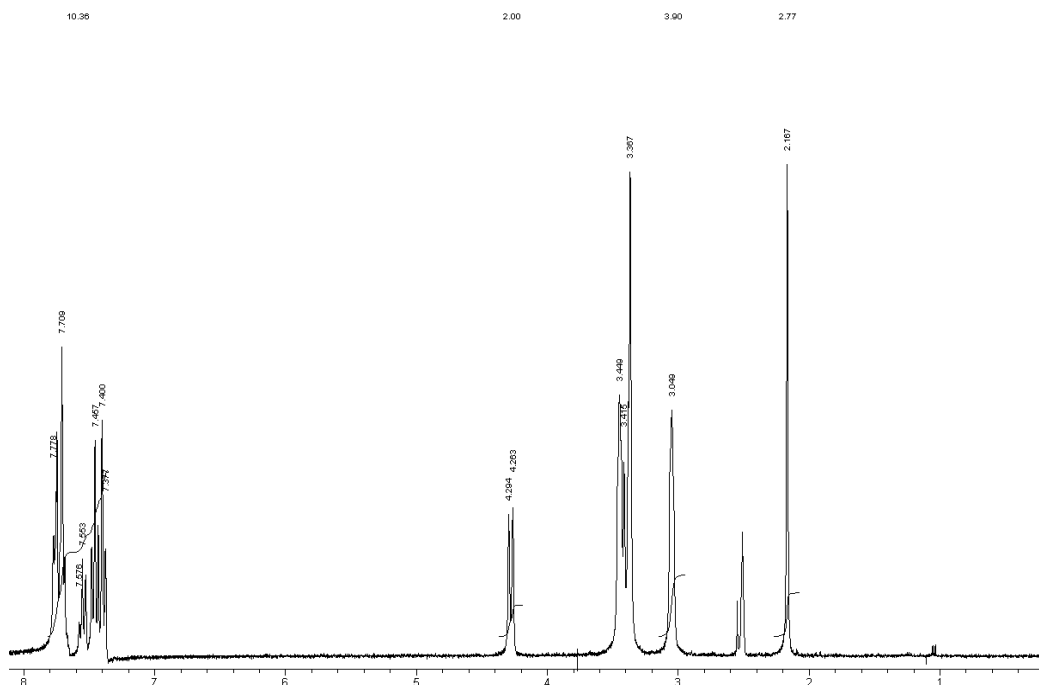


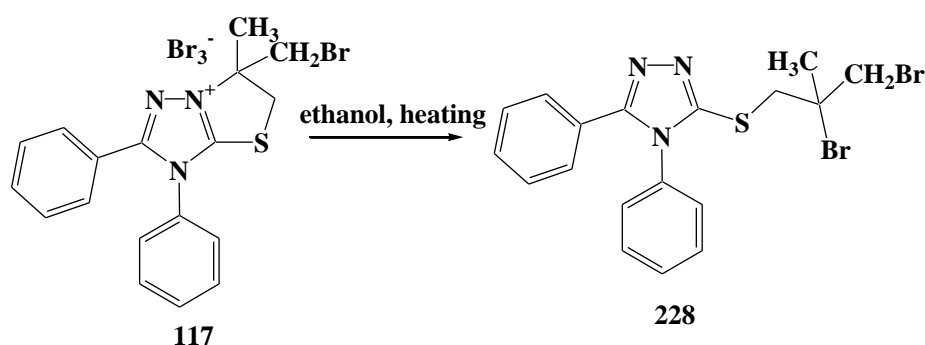
Рис. 3.85. Спектр ^1H ЯМР триазолу **225**.

В спектрах ^1H ЯМР триазолу **226** спостерігаються сигнали 2-ізопропільного замісника (три мультиплети при 3.78, 4.18 та 4.84 м.ч.), а триазолу **227** – сигнали протонів трет-бутильного фрагмента (синглет метильної групи при 1.76 м.ч. та два дублети метиленових груп при 3.14 та 4.18 м.ч.). Широка сильна смуга при 3370-3400 cm^{-1} однозначно підтверджує заміщення атома бром у на гідроксильну групу в одержаних триазолах **226,227**.

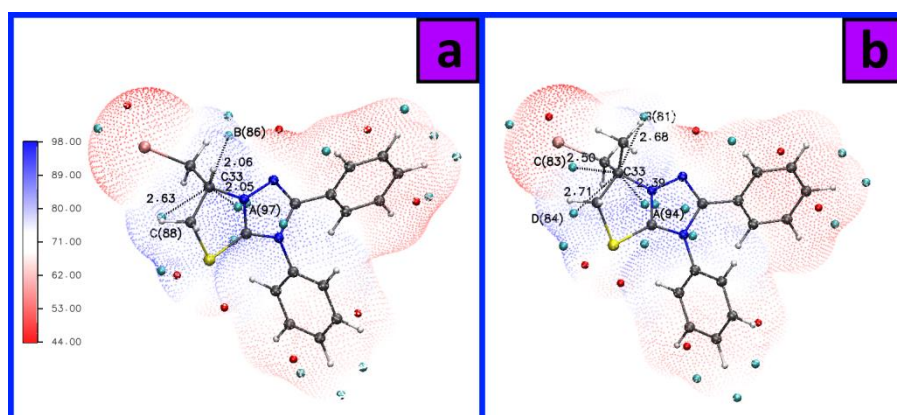
Нами було експериментально зафіксовано цікавий факт різної термічної стабільності близьких за будовою солей **89**, **117**. Так, при нагріванні останніх в етанолі протягом 10 хвилин і наступному охолодженні у випадку сполуки **89** – відбулась банальна перекристалізація продукту, в той час як сіль **117** зазнала за цих же умов розкриття тiazолінового циклу з утворенням диброміду **228** (схема 3.45).

Різна стійкість зв'язку N4-C33 в солях **89** та **117** пояснюється наступними розрахованими параметрами. По-перше, зв'язок N4-C33 в катіоні **117** на 0.015 \AA є довшим за аналогічний зв'язок у солі **89** (табл. 3.14).

Схема 3.45



Крім того, порівняння часткових зарядів НРА вказує на те, що N4-C33 зв'язок є більш іонним в солі **117** ніж у катіоні **89**. Наприклад, часткові заряди N4/C33 в катіоні **89** $-0.204/-0.032$, тоді як у випадку катіона **117**, заряд N4/C33 є на рівні $-0.216/0.149$. Для коректного пояснення реакцій іонного типу, в яких приймають участь жорсткі нуклеофіли, необхідно враховувати також електростатичні взаємодії. Таким чином, електростатичний потенціал (ЕСП) є корисним дескриптором для зрозуміння різної реакційної здатності катіонів **89** та **117** (рис. 3.86). Таким чином, у випадку катіона **89**, максимуми на поверхні електростатичного потенціалу **A**, **B** та **C** із значеннями 97, 86 та 88 ккал/моль є найближчими до C33.

Рис. 3.86. ЕСП катіонів **89** (a) та **117** (b).

Навпаки, у випадку катіона **117**, відмічено максимум D при 83 ккал/моль, який розташований на відстані 2.50 Å від C33 до N4. Кут між атомами N4-C33-D рівний 141°, що вказує на можливість атаки броманіона та розщеплення тiazолінової системи.

Утворення сполуки **228** було підтверджено методами ЯМР та РСД (рис. 3.87).

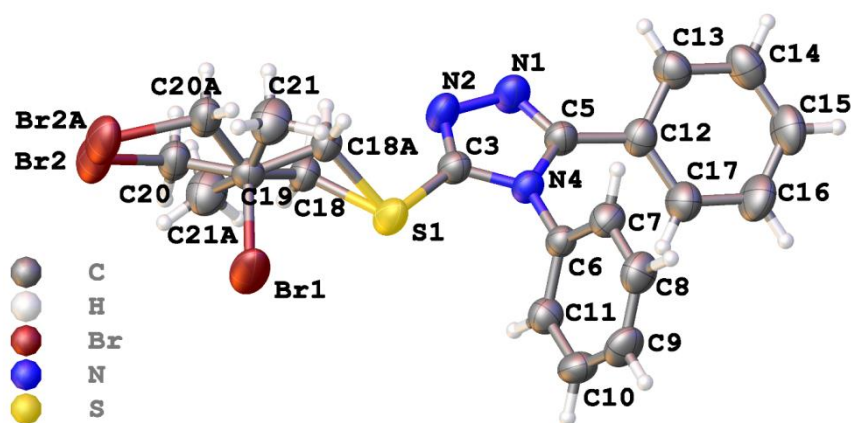


Рис. 3.87. Кристалічна структура накладеного R- і S-енантіомеру молекули **228**

Слід відмітити, що використовувався рацемат вихідного триброміду **117**, що і стало причиною утворення рацемічної суміші R- та S-ізомерів для диброміду **228**, що було чітко доведено РСД.

Таким чином, комбінуванням теоретичного та експериментального підходів було досліджено та пояснено поведінку 1,3-тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазолій катіону при нагріванні та під дією нуклеофілів. Також оцінено реакційну здатність зазначеного катіону й запропоновано ефективний спосіб одержання функціональних симетричних триазолів.

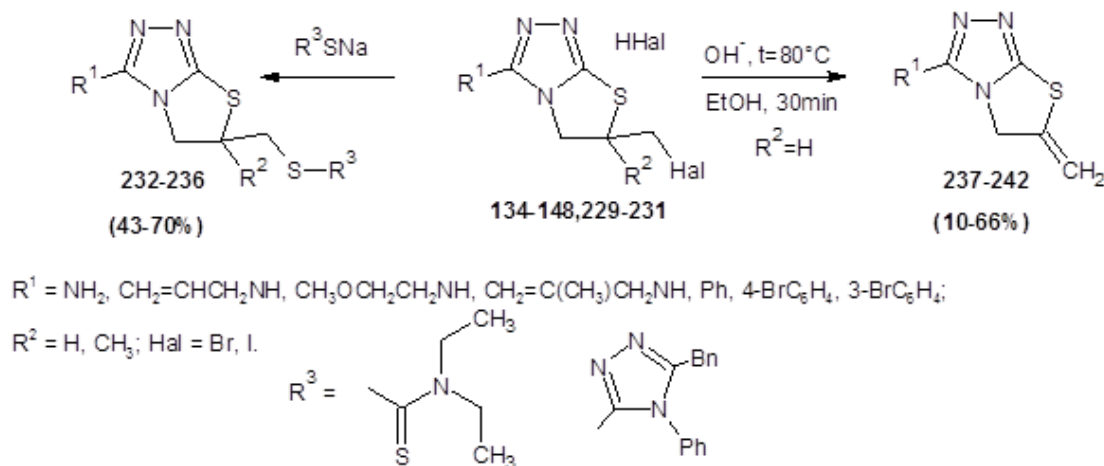
Також було досліджено хімічні властивості конденсованих триазолів, які формально не мають позитивно зарядженого центру. Так, реакції елімінування молекули гідрогенгалогеніду із збереженням структури органічного фрагмента описані в попередньому *підрозділі 3.3*. В цьому підрозділі будуть розглянуті хімічні властивості конденсованих триазолів, які приводять до їх функціоналізації.

Так, ми вивчили поведінку продуктів галогенування триазолів **134-148**, **229-231** при дії нуклеофільних агентів. Теоретично можливими є два класичні шляхи реакції: 1) утворення продуктів нуклеофільного заміщення за механізмами S_N1 чи S_N2 ; 2) утворення продуктів елімінування (відщеплення) за механізмами $E1$ чи $E2$.

Враховуючи той факт, що атом галогену зв'язаний з первинним атомом карбону, теоретично можливими є обидва вищезазначені шляхи дії нуклеофілів (як заміщення, так і елімінування).

Експериментально нами було встановлено, що при дії на спиртові розчини тіазоліотриазолів **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 з утворенням сполук **232-236** (схема 3.46).

Схема 3.46



Підтвердженням цього є присутність в спектрі ^1H ЯМР сполуки **232** сигналу протона тіазолінового кільця при 4.83 м.ч., що однозначно виключає утворення продукту відщеплення. Окрім зазначеного, в спектрі ^1H ЯМР також спостерігаються сигнали фрагмента нуклеофіла: сигнали протонів етильних груп як мультиплети при 1.19-1.23 м.ч та при 3.79 м.ч. (рис. 3.88).

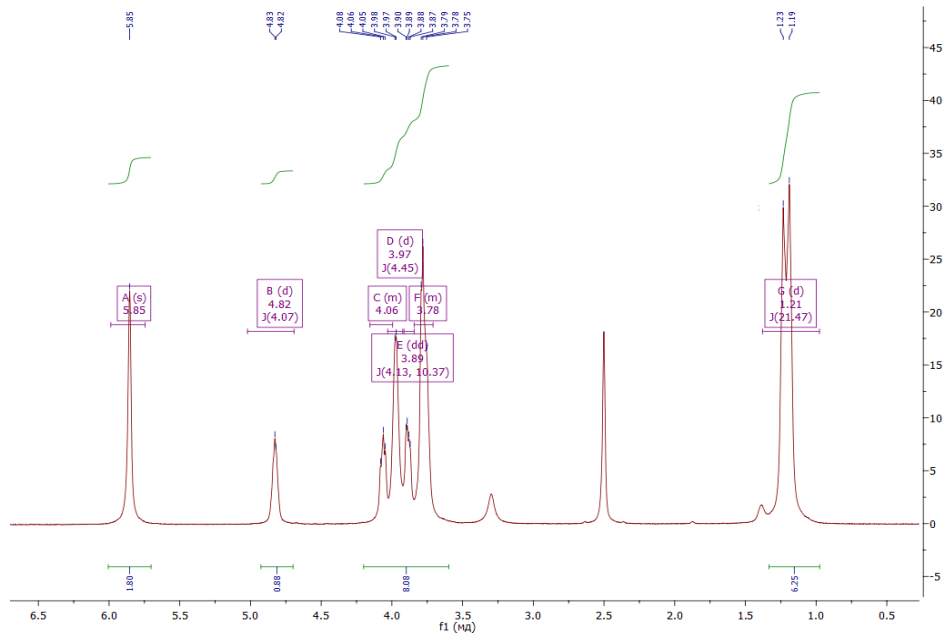


Рис. 3.88. Спектр ^1H ЯМР сполуки **232**.

Карбон дитіокарбаматної групи проявляється при 192.3 м.ч. в спектрі ^{13}C ЯМР, що також підтверджує будову сполуки **232** (рис. 3.89).

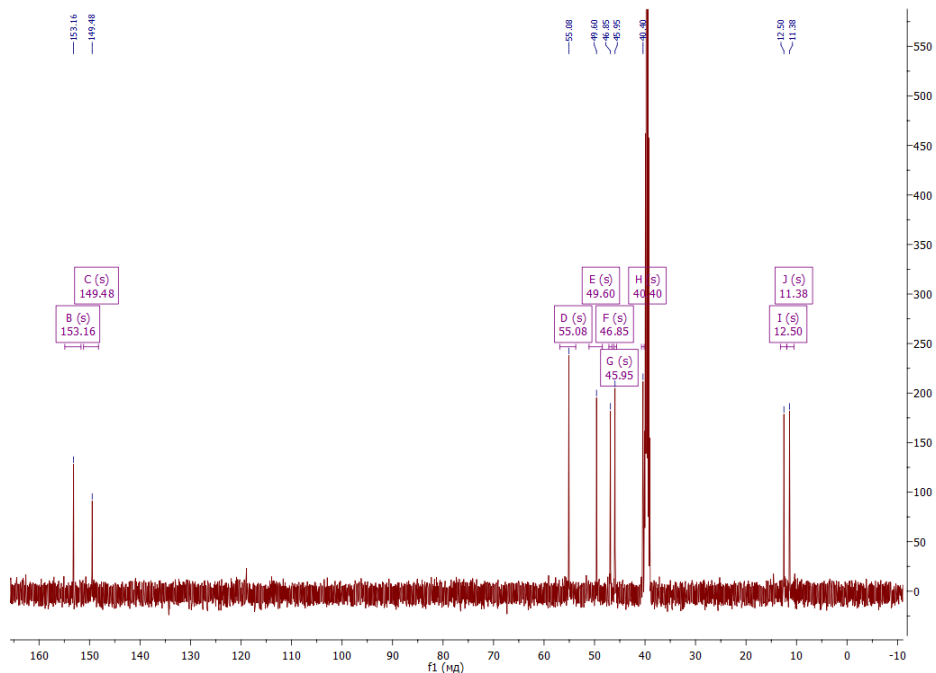


Рис.3.89. Спектр ^{13}C ЯМР сполуки **232**.

Слід також відзначити, що сигнали карбонів двох етильних груп в спектрі ^{13}C ЯМР сполуки **232** (рис. 3.89) проявляються окремо як чотири піки при 11.4, 12.5, 46.0 та 46.9 м.ч., що є характерним для діалкіламідної групи і також є додатковим доказом проходження реакції заміщення

(схема 3.46). Продукт нуклеофільного заміщення **236** було також одержано і при дії натрієвої солі 5-бензил-4-феніл-1,2,4-триазол-3-тіолу на сполуку **230** (схема 3.46).

У разі ж дії амінів чи водних розчинів соди, лугів стартові тiazоліотриазоли **134-148**, **229-231** зазнають елімінування молекули гідрогенгалогеніду з утворенням сполук **237-242**, що містять екзоциклічний подвійний зв'язок (схема 3.46). Чітким підтвердженням процесу елімінування є поява в спектрі ^1H ЯМР сполук **237-242** (рис. 3.90) сигналів протонів при sp^2 -гібридизованих карбонах як двох синглетів при 5.32 та 5.42 м.ч.

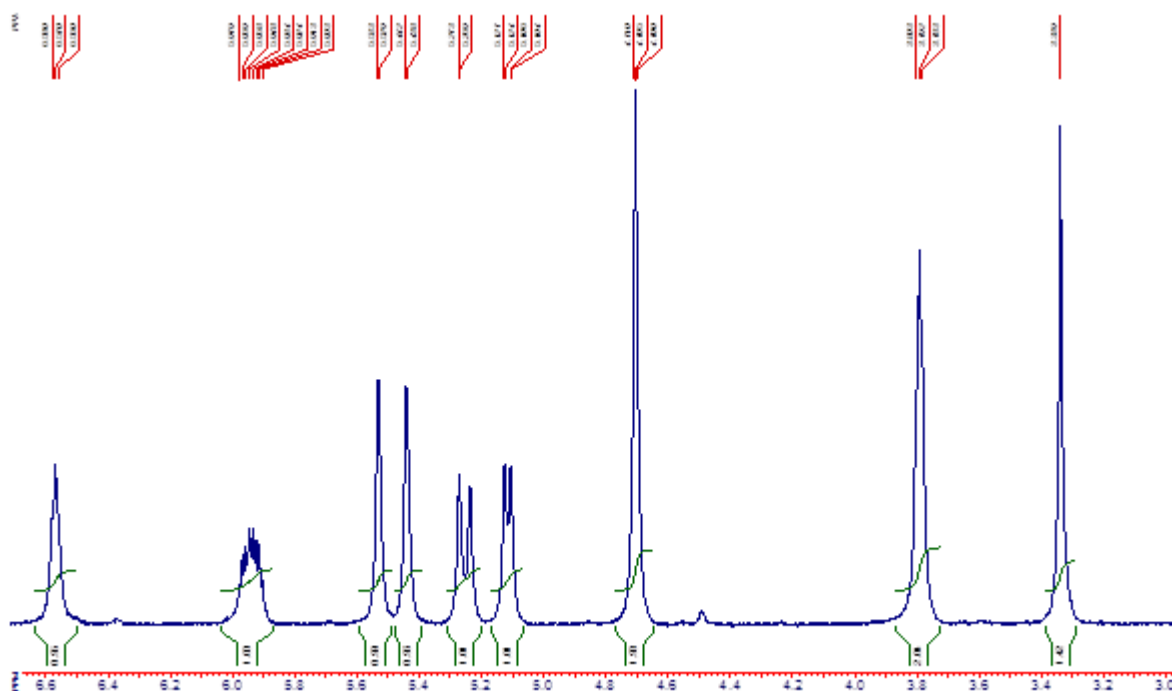


Рис. 3.90. Спектр ^1H ЯМР сполуки **238**.

Як видно зі спектру ^1H ЯМР продукту елімінування **238** (рис. 3.90) сигнали N-алілового замісника проявляються класичним чином, а саме: двома дублетами при 5.12 та 5.26 м.ч. (протони термінальної метиліденової групи); мультиплет при 5.94 м.ч. (метіновий протон) та триплет при 3.80 м.ч. (протони метиленової групи при екзоциклічній аміногрупі). Протони метиленової групи тiazолінового циклу проявляються синглетом при 4.70

м.ч., а екзоциклічної метиліденової групи – як два синглети при 5.43 м.ч (*транс*-H) та 5.53 м.ч. (*цис*-H). На рис. 3.91. наведено альтернативні структури можливих продуктів елімінування для сполуки **238**.

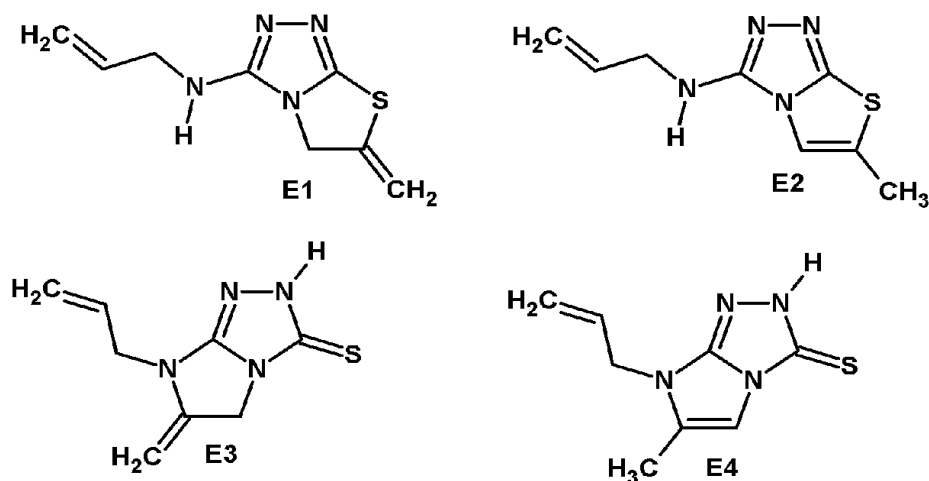


Рис. 3.91. Можливі альтернативні структури для продукту елімінування **238**.

Так, як видно з рис. 3.91, лише за умови участі в реакції ЕВЦ екзоциклічної аміногрупи можливим є утворення структур E3 і E4. Згідно з даним ¹H ЯМР спектру (рис. 3.90), який містить сигнал протона при екзоциклічній аміногрупі при 6.56 м.ч. та сигнали амінометиленової групи у вигляді триплету при 3.80 м.ч., екзоциклічна аміногрупа не вступає в реакцію ЕВЦ та відповідно участі в процесі елімінування не бере. Структури E2 й E4 теж не можливі, так як в спектрі ¹H ЯМР спектру (рис. 3.90) має проявлятися сигнал протонів метильної групи. Вищезазначене вказує, що E1 є імовірною структурою для продукту елімінування **238** (рис. 3.91). Ці міркування були надійно підтвержені за допомогою COSY спектра (рис. 3.92), за допомогою якого було чітко визначено хімічні зсуви для сполуки **238**, з чого випливає, що триплет в найбільш слабкому полі (6.56 м.ч.) відповідає протону при Нітрогені, який здатний до дейтерообміну – цей сигнал зумовлює крос-пик з триплетом при 3.80 м.ч., який має відносну інтенсивність рівну 2 – це означає, що NH-група

з'єднана саме з метиленою групою (структура E1), а не є тіоамідним фрагментом структури E3.

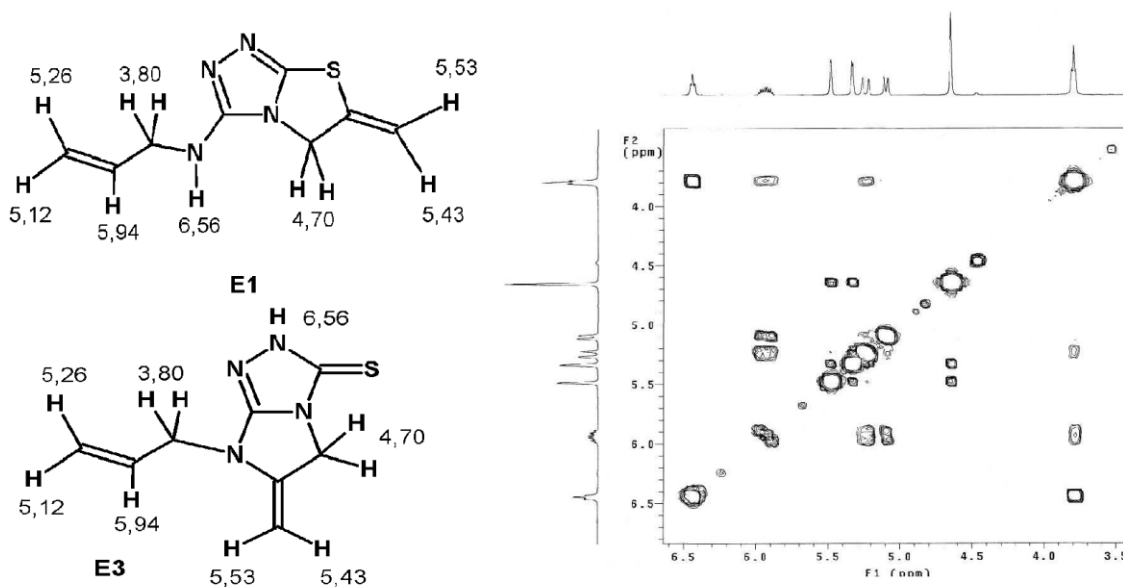


Рис. 3.92. Спектр COSY сполуки **238**.

Структуру E1 було визначено також і в результаті гомоядерного експерименту Оверхаузера (рис. 3.93).

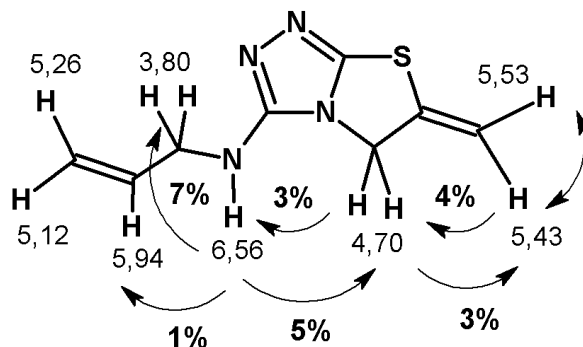


Рис. 3.93. Гомоядерний ефект Оверхаузера для сполуки **238**.

Знайдені ефекти Оверхаузера (на рис. 3.93) вказані зігнутими стрілками), які є підвищенням інтенсивності сигналу при додатковому селективному опроміненні, чітко вказують на приписану нами структуру для продукту елімінування **238**.

Використовуючи принцип ЖМКО Пірсона, можна легко пояснити відмінність у перебігу реакції взаємодії тіазолотриазолів **134-148**, **229-231** з

обраними нуклеофільними реагентами. Так, класично, гідроксиди, карбонати, амоніак та аміни відносять до жорстких основ, тоді як аніони, які містять негативно заряджений атом Сульфуру (наприклад меркаптоаніони), відносять до м'яких основ. За теоремою Коопманса, взаємодія між жорсткими основами-кислотами визначається електростатичним притяганням і тим самим, належить до зарядо-залежних, а не до орбітально-залежних взаємодій, тобто тих що визначаються взаємодією фронтальних молекулярних орбіталей і характеризують взаємодії між м'якими кислотами-основами.

Було проведено квантово-хімічне моделювання для розрахунку ряду реакційних дескрипторів. В якості модельного об'єкту було обрано продукт циклізації **237**, так як даний продукт є найпростішим для розрахунків, адже містить найменшу кількість атомів.

За наступними формулами нами було розраховано хімічну жорсткість η (рівняння 1), електрофільність ω (рівняння 2) та електрохімічний потенціал μ (рівняння 3):

$$\eta = (I-A)/2 \quad (1)$$

$$\omega = \mu^2/2\eta \quad (2)$$

$$\mu = - (I+A)/2 \quad (3)$$

де, I – це потенціал іонізації, A – енергія спорідненості до електрона.

Також ми розглядали порівняно новий реакційні дескриптор – конденсована електрофільність за так званою функцією Парра P . Функція Парра, що є по суті, розподілом спінової густини. Було показано [191], що дана функція має ряд переваг у порівнянні із популярною функцією Фукуї. Конденсована нуклеофільна функція Парра характеризує електрофільність атомів у молекулі, і вказує по якому саме атому молекули проходитиме взаємодія із дитіокарбамат аніоном.

Ми використали електростатичний потенціал молекули в якості дескриптора опису реакційного центру атаки нуклеофілом. А саме, нуклеофіл атакуватиме атом, біля якого найближче знаходиться максимум на ізоповерхні електростатичного потенціалу.

Таблиця 3.16

Реакційні дескриптори

	ω	η	I	M	A
eV	1.00	7.97	7.99	-4.00	0.01
Хартрі	0.036888	0.29311	0.29360	-0.14705	0.00049

Розраховані реакційні дескриптори зведені в табл. 3.16. Попередньо проводили оптимізацію геометрії молекули, та розраховували Гессіан, для підтвердження знаходження геометрії, що в незбудженому стані характеризує молекулу і не являється «сідловою точкою». Розрахунок проводили з використанням гібридного DFT функціоналу B3LYP в комбінації з базисним набором 6311++G**. Розрахунки проводили програмою GAMESS-US.

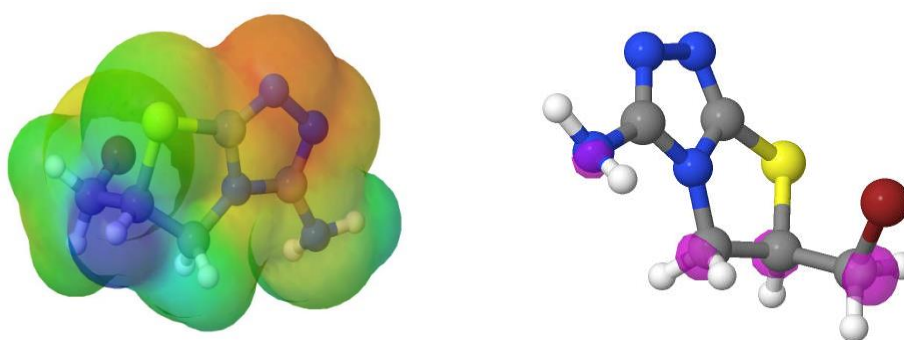


Рис. 3.94. Електростатичний потенціал (зліва) та функція Парра (справа) розраховані для сполуки **237**.

На рис. 3.94 представлено електростатичний потенціал та функцію Парра. Мінімальне значення потенціалу знаходиться в області метинового атома гідрогену (синя область) пояснює перебіг реакції E2 елімінування з відщепленням гідроген броміду у випадку дії жорстких нуклеофілів.

Найбільше значення функції Парра знаходиться на атомі Карбону бромометильної групи, що пояснює проходження реакції заміщення по S_N2 механізму, у випадку дії м'яких S-нуклеофілів. Таким чином, проведені нами теоретичні розрахунки повністю пояснюють експериментально спостережувану регіоселективність взаємодії **237** з нуклеофільними реагентами.

Для знаходження оптимальних умов реалізації процесу елімінування було поставлено серію експериментів, в яких досліджували вплив умов елімінування (природа розчинника і нуклеофіла, час і температура нагрівання) та природи галогену на вихід продуктів елімінування. Експериментальні дані зведені в таблицю 3.17.

При аналізі даних експериментів, зведених в табл. 3.17 можна зробити наступні висновки:

- 1) найбільший вихід продуктів елімінування гідрогенброміду є дія морфоліну в середовищі етилового спирту при нагріванні на водяній бані протягом 4 годин (див. дослід № 3); прийнятними є також методики що передбачають дію концентрованого амоніаку (див. дослід № 12) чи натрій ацетату (див. дослід № 13); не зважаючи на той факт, що в умовах реакції № 12 продукт елімінування утворюється з меншим на 9% виходом, ці умови є найбільш зручними й оптимальними, оскільки дозволяють отримувати з реакційної суміші спектрально чистий продукт (не потребує стадії кристалізації) та не потребують довготривалого нагрівання;
- 2) для елімінування продуктів йодування в цілому розглянуті вище умови не дають хорошого результату, окрім методики їх короткочасної (5 хв) обробки водним розчином поташу при нагріванні – причому, збільшення часу реакції до 20 хвилин призводить до різкого падіння виходу майже в 2 рази!

Таблиця 3.17

Виходи продуктів елімінування 237, 238 та умови елімінування

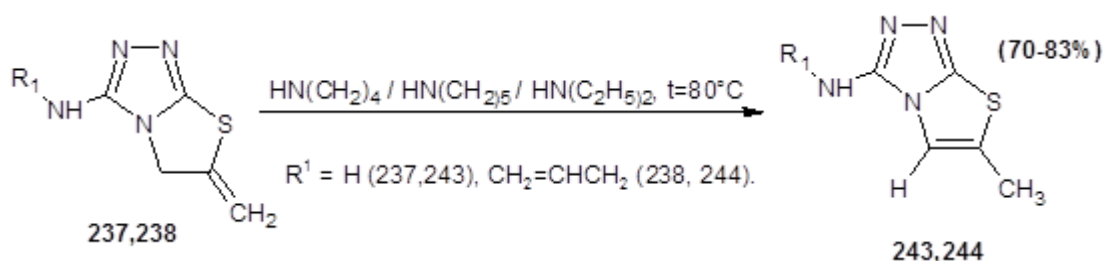
№ п/п	Продукт елімінування	Стартова речовина	Оснóвний реагент	Розчинник	Температура °С	Час	Вихід, %
1	238	137	Морфолін	Етанол	80	30 хв	0
2	238	137	Морфолін	Етанол	80	2 год	45
3	238	137	Морфолін	Етанол	80	4 год	66
4	238	137	Морфолін	Етанол	80	6 год	52
5	238	137	Морфолін	Етанол	80	30 хв	18
6	238	137	Піролідін	Етанол	80	1 год	52
7	238	137	K ₂ CO ₃	Вода	20	30 хв	10
8	238	137	K ₂ CO ₃	Вода	100	5 хв	35
9	238	137	K ₂ CO ₃	Вода	100	20 хв	16
10	238	137	NH ₃ 10%	Вода	20	10 хв	10
11	238	137	NH ₃ 10%	Вода	20	24 год	54
12	238	137	NH ₃ 25%	-	20	4 год	57
13	238	137	CH ₃ COONa	CH ₃ COOH	80	6 год	60
14	238	137	CH ₃ COONa	Етанол	80	6 год	21
15	238	139	Морфолін	Етанол	80	2 год	43
16	238	139	Морфолін	Етанол	80	4 год	40
17	238	139	NH ₃ 25%	-	20	4 год	35
18	238	139	CH ₃ COONa	CH ₃ COOH	80	6 год	50
19	238	139	K ₂ CO ₃	Вода	100	5 хв	58
20	238	139	K ₂ CO ₃	Вода	100	20 хв	31
21	237	134	Морфолін	Етанол	80	4 год	30
22	237	134	CH ₃ COONa	CH ₃ COOH	80	6 год	30
23	237	134	Піролідін	-	20	2 доби	57
24	237	136	K ₂ CO ₃	Вода	100	5 хв	48
25	237	136	NH ₃ 25%	-	20	4 год	26

Зазначені вище умови реакції (табл. 3.17) були апробовані нами також і на відповідних «вільних» основах **143-146** – суттєвих відхилень від

тенденцій, описаних для відповідних гідрогенгалогенідних солей **134**, **136**, **137**, **139**, помічено не було.

При аналізі умов проведення реакції елімінування нами було відмічено дивний факт, що при доволі прийнятному виході сирого продукту елімінування (52-57%) у разі дії сильної органічної основи (піролідину) – процес очистки цільових продуктів виявився достатньо трудомістким (була потреба в 2-3-ох разовій кристалізації). При детальному аналізі спектру ^1H ЯМР реакційної суміші були відмічені чіткі сигнали іншого продукту елімінування, а саме: продукту алілового перегрупування тiazолотриазолів **237**, **238**. При дії піперидину чи діетиламіну спостерігалась аналогічна картина. При обробці ж сполук **237**, **238** вторинним аміном, який є сильною основою, без розчинника спостерігалось утворення виключно продукту алілового перегрупування **243**, **244** (схема 3.47).

Схема 3.47



Характерною особливістю для ^1H ЯМР спектрів сполук **243, 244** (рис. 3.95) є поява сигналів протонів екзоциклічної метильної (синглет при 2.32 м.ч.) та сигналу ароматичного протону при 7.41 м.ч., що повністю підтверджує факт реалізації алілового перегрупування.

Було також досліджено реакційну здатність екзоциклічного подвійного зв'язку в одержаних продуктах елімінування **237**, **238**, **240-242**. Зокрема, було встановлено, що йодування цих сполук не відбувається ні в полярних розчинниках (оцтова кислота, вода, етанол), ні в малополярних розчинниках (хлороформ, дихлорометан).

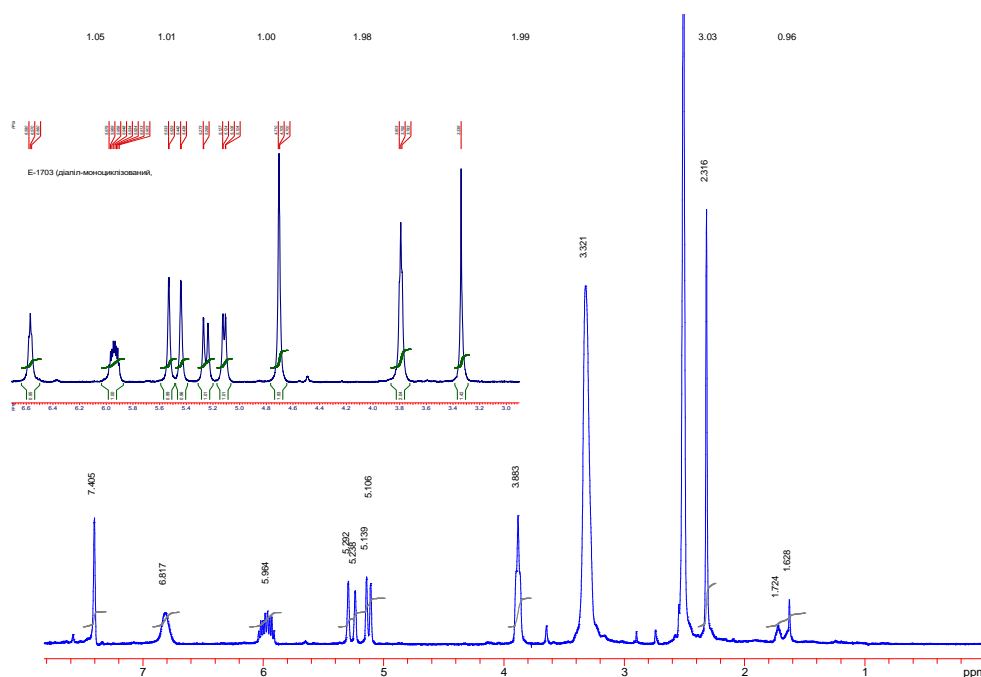
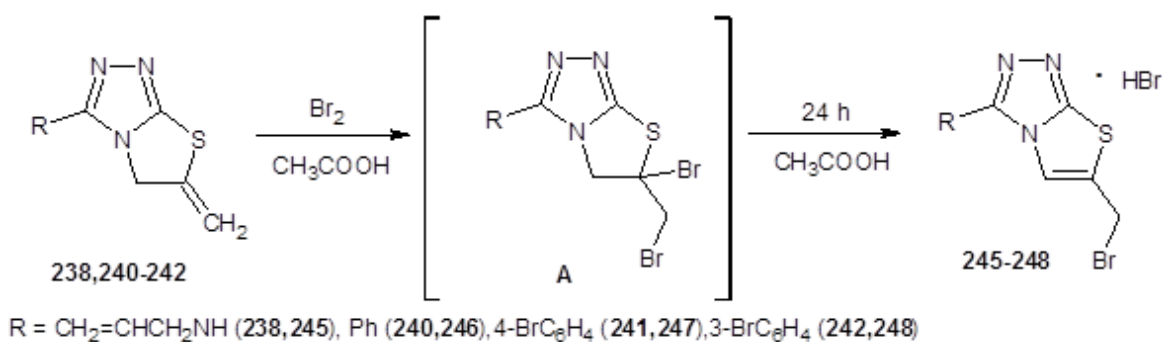


Рис. 3.95. Порівняння ^1H ЯМР спектрів продукту алілового перегрупування **244** (основний спектр) та сполуки **238** (зменшений вигляд).

Тоді як бромовання сполук **238**, **240-242** проходить з одночасною ароматизацією тіазольного фрагменту та утворенням бромідів **245-248** (схема 3.48).

Схема 3.48



Імовірно, що одержання сполук **245-248** відбувається через стадію утворення продукту безпосереднього бромовання кратного зв'язку (інтермедіат **A**), виділити який із реакційної суміші не вдалось (безпосередньо після знебарвлення розчину броду). На наступній стадії відбувається відщеплення молекули гідрогенброміду з одночасним

перегрупуванням в більш термодинамічно стійку ароматичну форму – сполук **245-248** у вигляді гідробромідних солей.

В спектрі ^1H ЯМР солі **245** (рис. 3.96) спостерігається чіткий сигнал в ароматичній області при 8.12 м.ч., що відповідає утвореному при ароматизації протону тiazольного циклу. Синглет при 5.05 м.ч. було нами приписано сигналу протонів екзоциклічної бромометильної групи. А сильний зсув сигналу протону аміногрупи в слабе поле (мультиплет при 9.52 м.ч.) в комплексі з даними елементного аналізу надійно підтверджує солеподібну структуру утворених солей **245-248**.

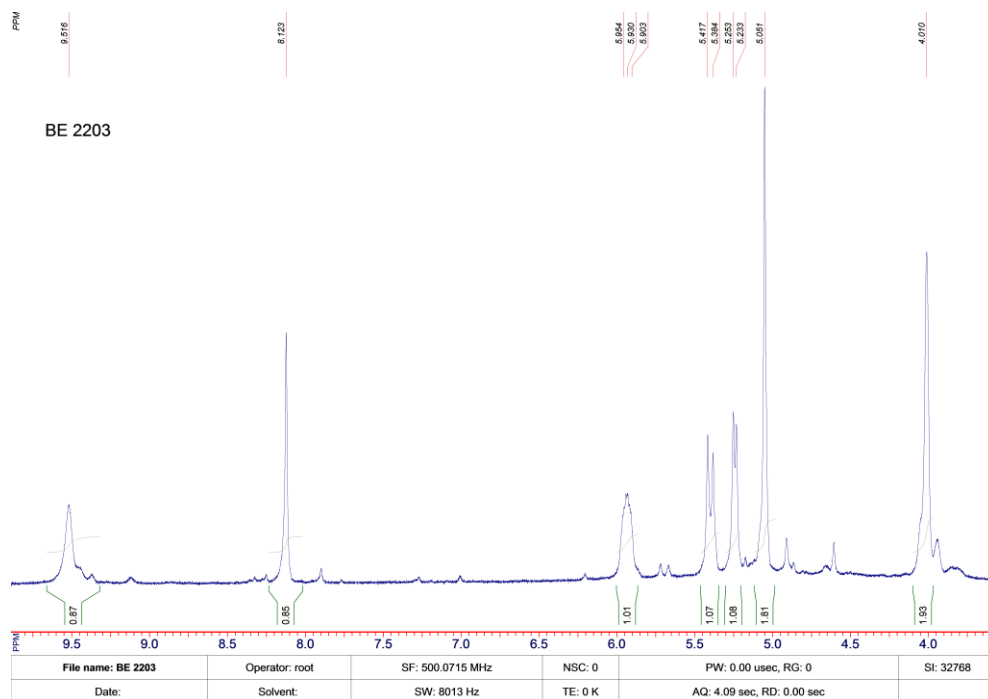
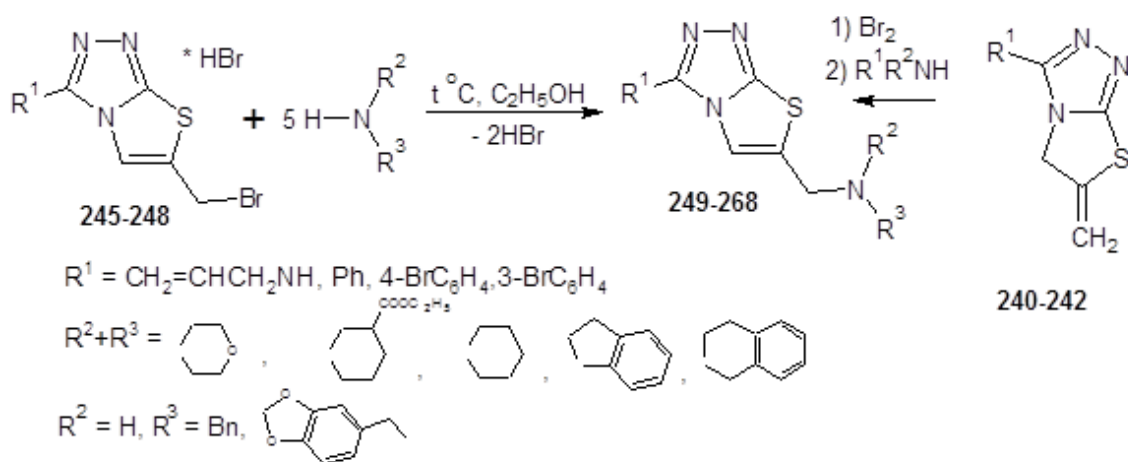


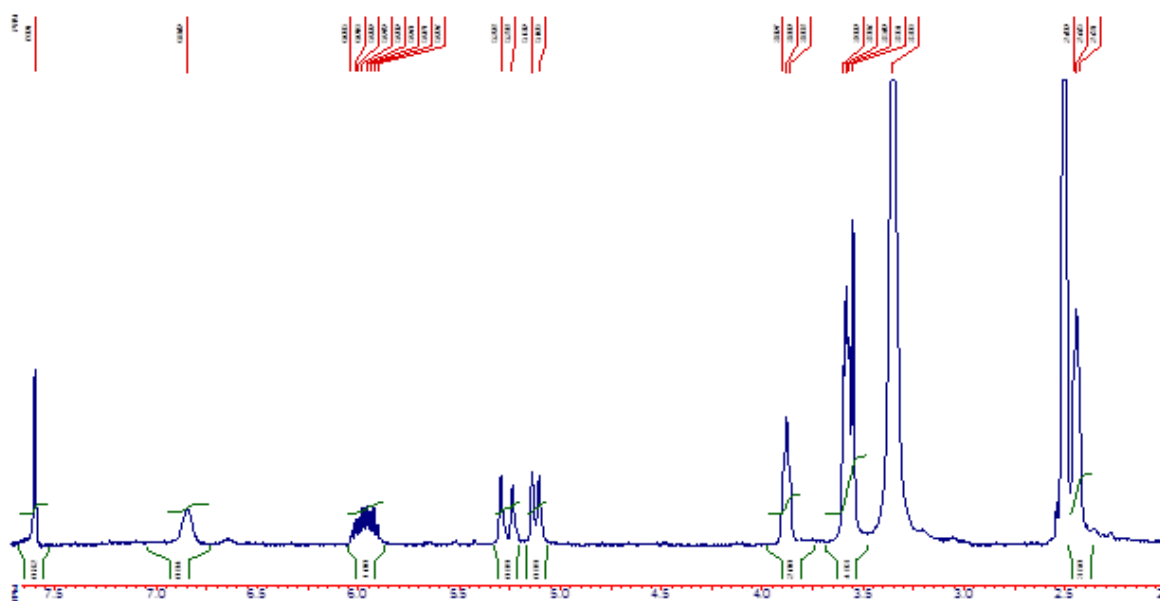
Рис.3.96. Спектр ^1H ЯМР солі **245**.

В синтезованих солях **245-248** присутня екзоциклічна бромометильна група, яка містить рухливий галоген бензильного типу – а отже, синтезовані нами сполуки **245-248** можуть бути використані як алкілюючі агенти, зокрема, в реакціях з амінами. З метою одержання ряду N-заміщених 6-амінометил-1,3-тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазолів **249-268** було проведено реакцію алкілювання тіазолотриазоліл бромідами **245-248** первинних та вторинних амінів (схема 3.49).

Схема 3.49



Синтезовані гетеріламіни **249-268** володіють доволі сильними основними властивостями, оскільки із реакційної суміші осаджувались лише лугами (дія водного амоніаку чи соди ефекту не мала).

Рис. 3.97. Спектр ^1H ЯМР аміну **249**.

Спектр ^1H ЯМР гетеріламіну **249** (рис. 3.97) характеризується доволі сильним зміщенням на 1.5 м.ч. в сильне поле синглету протонів екзоциклічної метиленової групи, що, імовірно, можна пояснити елімінуванням молекули гідрогенброміду, яка протонувала вихідну сіль **245**. Про реалізацію нуклеофільного заміщення свідчать сигнали протонів фрагменту аміну: мультиплети метиленових груп при 2.43 та 3.55 м.ч.

Також відмічено високу регіоселективність процесу амінування – незалежно від природи замісників в тiazолотриазолах **245,246-248** та від природи аміну. Так, згідно із спектральними даними 3-арилзаміщених похідних **252-268** (рис. 3.98 – ^1H ЯМР спектр морфолінозаміщеного продукту **257**) можна констатувати наявність в цільових продуктах як сигналів введеного нуклеофільним заміщенням аміну, так і збереження спінової картини сигналів вихідного фрагменту тiazолотриазолу – в повній аналогії до 3-аліламінозаміщених продуктів (рис. 3.97).

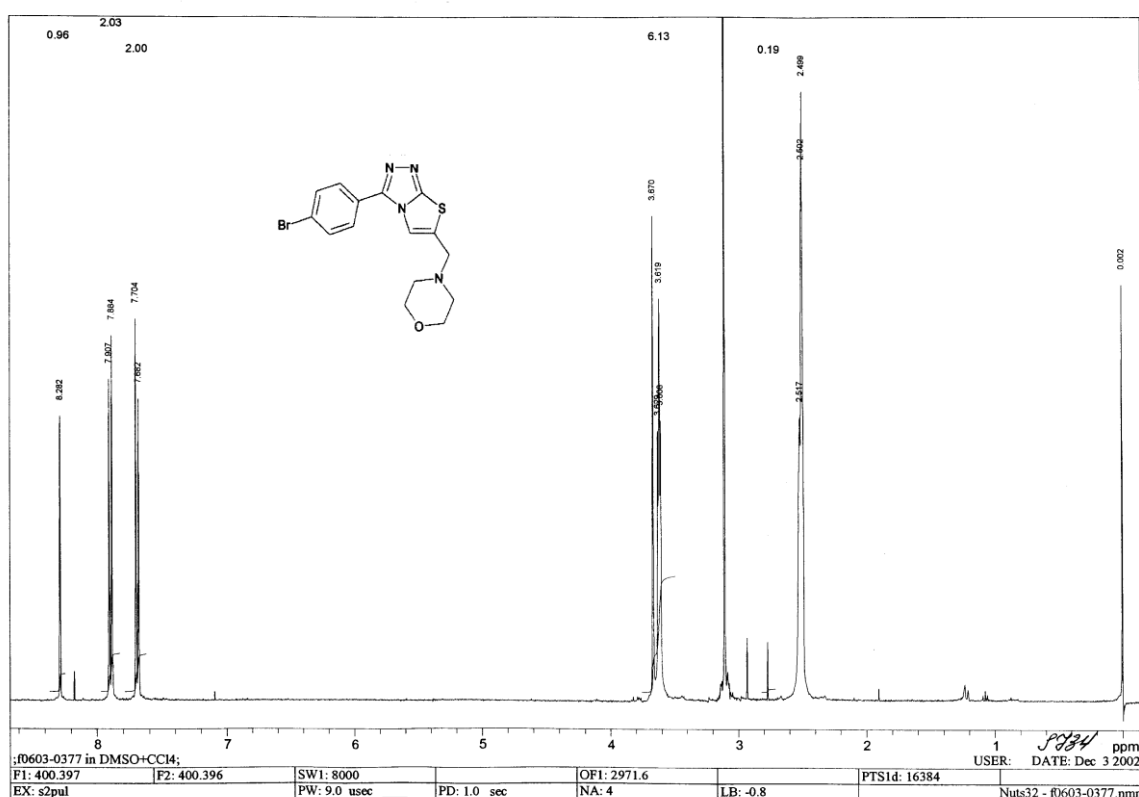


Рис. 3.98. Спектр ^1H ЯМР сполуки **257**.

Було також відмічено, що продукти амінування арилзаміщених тiazолотриазолів **252-268** можна отримати безпосередньо з продуктів елімінування **240-242** послідовним бромуванням і наступною дією 5-кратного надлишку відповідного аміну в середовищі етанолу без виділення продукту бромування **246-248** (схема 3.49).

Досліджено умови реакції елімінування гідрогенброміду з інших синтезованих нами конденсованих триазолів. Так, отримана раніше

трициклічна сіль 1,3-тіазоло[2',3':3,4]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідинію **155** при обробці водним розчином натрій ацетату в концентрованій оцтовій кислоті протягом 24 годин утворює продукт елімінування **269** (схема 3.50).

Схема 3.50

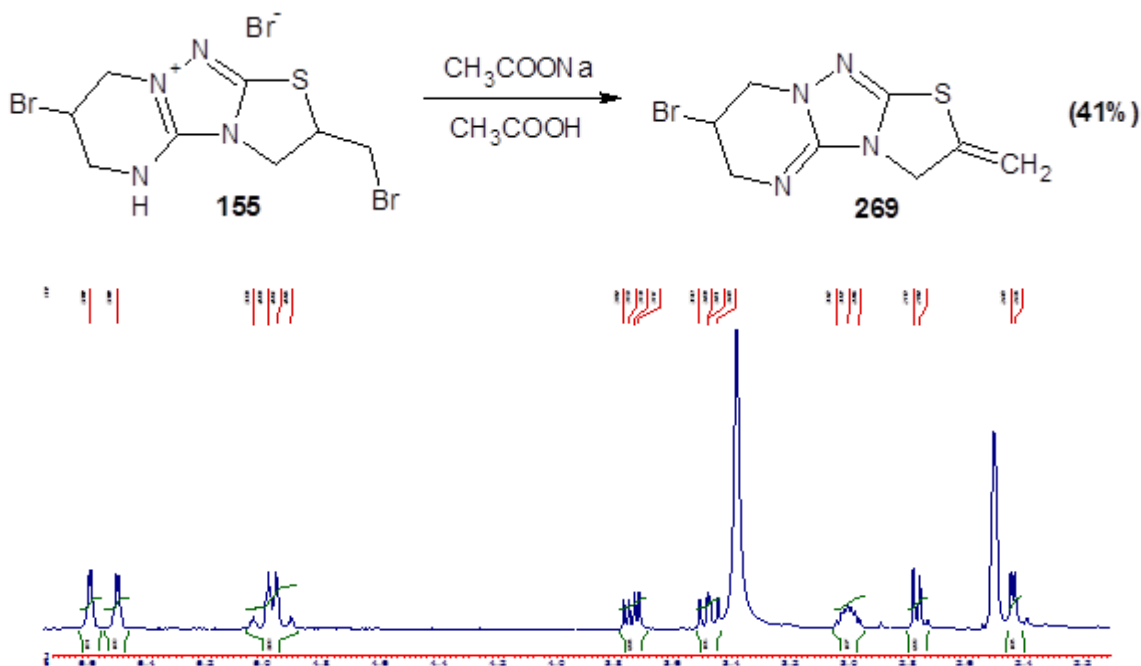


Рис. 3.99. Спектр ^1H ЯМР продукту елімінування **269**.

Будову продукту елімінування **269** було підтверджено комплексом спектральних методів. Зокрема, в спектрі ^1H ЯМР сполуки **269** (рис. 3.99) з'являються сигнали протонів екзоциклічної метиліденової групи – синглети при 5.50 м.ч. та 5.59 м.ч.

Зближення в спектрі ^{13}C ЯМР (рис. 3.100) положень сигналів карбонів остову 1,2,4-триазолу (153.4 м.ч. та 157.3 м.ч.) порівняно з відповідними сигналами вихідної сполуки **155** (145.6 м.ч. та 153.6 м.ч.) може бути пояснено додатковим спряженням, яке виникає в сполуці **269** за рахунок утворення екзоциклічного подвійного зв'язку, який також спостерігали в спектрі як появу двох нових сигнали sp^2 -карбонів при 111.0 м.ч. та 142.9 м.ч.

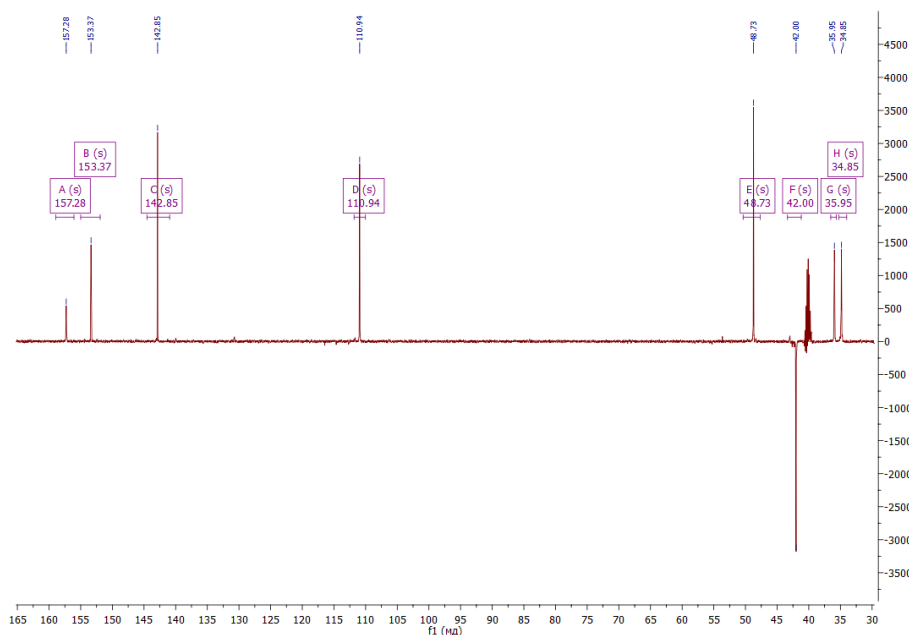


Рис. 3.100. Спектр ^1H ЯМР продукту елімінування **269**.

Склад та індивідуальність сполуки **269** було підтверджено за рахунок хроматомаспектрометрії (рис. 3.101).

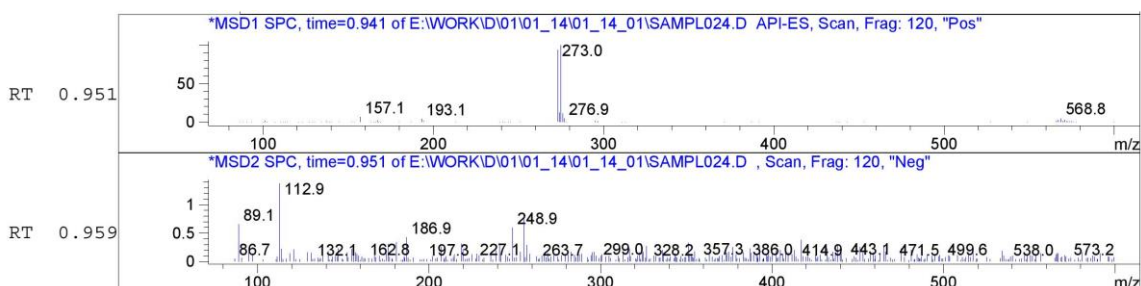
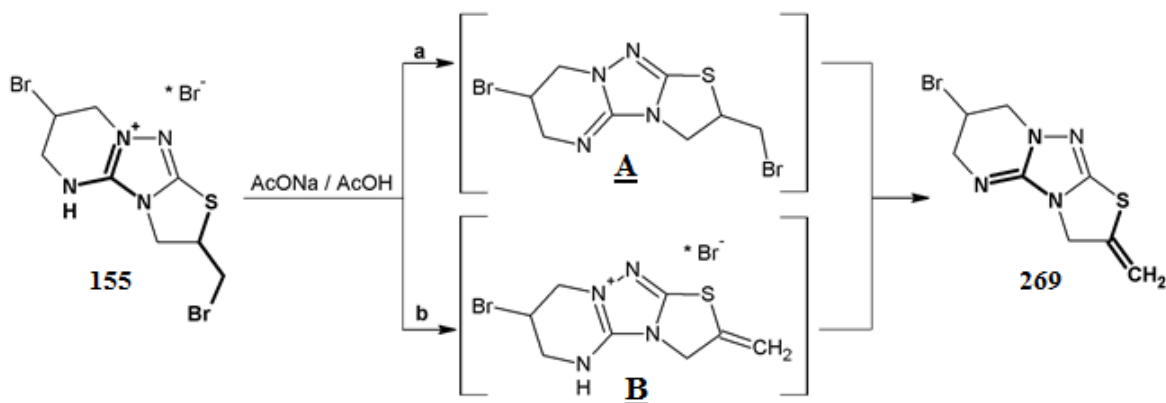


Рис. 3.101. Хроматомас спектр сполуки **269**.

Слід відзначити, що сполука **269** утворюється внаслідок елімінування двох молекул гідрогенброміду від солі **155**. Експериментально встановити послідовність елімінування нам не вдалося, хоча, імовірно, спочатку відбувається депротонування гуанідинового фрагменту за шляхом **A** (схема 3.51). Цілий ряд ізоповерхонь реакційних дескрипторів, а саме молекулярних орбіталей (МО), функції Фукуї (ФФ), та електростатичного потенціалу (ЕСП), було проаналізовано для встановлення найбільш вигідного шляху перебігу розглянутої реакції.

Схема 3.51



Спочатку, проведено оптимізацію геометричних параметрів розглянутого катіону **155** (схема 3.51). Валідацію розрахованих значень проведено порівнянням з експериментальними значеннями, отриманими з рентгеноструктурного дослідження (рис. 3.51).

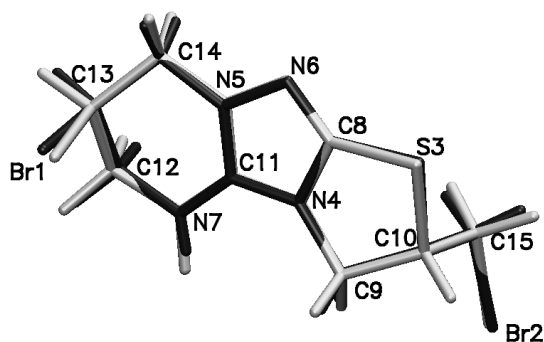


Рис.3.102. Накладені теоретична (біла) та експериментальна (чорна) геометрії катіону сполуки **155**.

Накладання оптимізованої геометрії з відповідним експериментальним фрагментом представлено на рис. 3.102. Накладання проводили по всіх атомах, окрім атомів Гідрогену, розраховане середньоквадратичне відхилення склало лише 0.0312.

Враховуючи мале значення середньоквадратичного відхилення, можна стверджувати адекватність обраного теоретичного методу для моделювання досліджуваної структури. Так, розрахована довжина зв'язку **C13-Br1** складає 1.969 Å, що близько до експериментального 1.964(5) Å; розраховане значення довжини зв'язку **C15-Br2** складає 1.960 Å, а

експериментальне – 1.962(5) Å. Розраховані довжини зв'язків **C11-N4**, **C11-N5** та **C11-N7** у гуанідиновому фрагменті складають 1.359 Å, 1.355 Å та 1.342 Å відповідно, які є трохи завищеними, порівнянні з експериментальними значеннями: 1.335 (6)Å, 1.335 (5)Å і 1.304 (6)Å. За довжинами зв'язків, а саме за їх близькими значеннями у гуанідиновому фрагменті, можна стверджувати про сильну делокалізацію у кратних зв'язків та позитивного заряду по всьому фрагменті гуанідину.

Для пояснення експериментальної регіоселективної взаємодії сполуки **155** з ацетатом натрію, через можливі інтермедіати **A** та **B**, було вирішено дослідити електростатичний потенціал (ЕСП) молекули. Такий вибір базується на теорії ЖМКО та теоремі Клопмана, згідно з якими, жорсткі-жорсткі взаємодії є обумовлені електростатичними силами, а отже ЕСП є оптимальним дескриптором для дослідження такого роду взаємодій. Досліджувана реакція чітко може бути віднесена до типу жорстких взаємодій, тому що відбувається дія жорсткого *O*-аніону ацетату на жорсткий трициклічний *N*-катіон.

З іншого боку, для прогнозування реакцій з іншими модельними нуклеофілами, варто розглянути і інші реакційні дескриптори, такі як фронтальні молекулярні орбіталі (ВЗМО, НВМО) та ізоповерхня функції Фукуї.

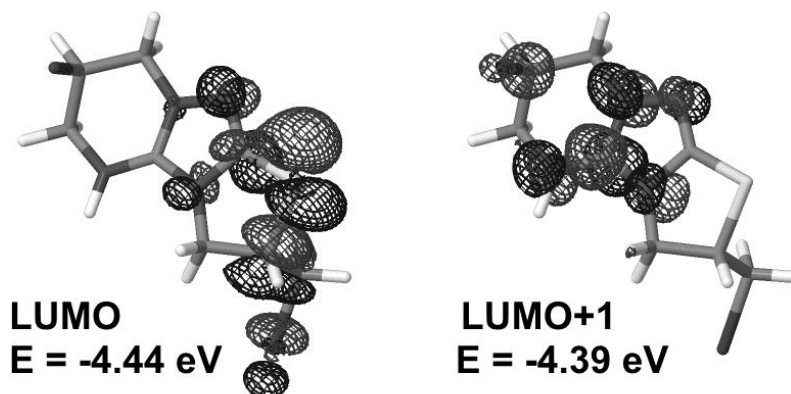


Рис. 3.103. НВМО (LUMO) та НВМО+1 (LUMO+1) для катіону сполуки **155**.

Згідно з аналізом локалізації НВМО та НВОМ+1, реакційні центри, які найбільш сприйнятливі до дії нуклеофільних реагентів, можна визначити при аналізі локалізації нижчих вакантних молекулярних орбіталей (НВМО) (рис. 3.103). Так, у катіоні **155**, НВМО зосереджена на тiazоліновому залишку, що вказує на більшу імовірність реалізації процесу елімінування. Проте, НВМО+1, локалізована на конденсованій гуанідиновій системі, що свідчить про можливе депротонування. Потрібно вказати, що різниця в енергіях між НВМО та НВМО+1 становить 0.05 eV (близько 1 ккал/моль), що звичайно ж є меншим за точність DFT методів. Таким чином, такий аналіз не дає однозначної відповіді на першочерговість атаки нуклеофілом, для розглянутої системи.

Тому, було вирішено дослідити нуклеофільну функцію Фукуї (рис. 3.104), як ще один реакційний дескриптор. Як видно із рисунка 3.104, ізоповерхня функції Фукуї у значно більшій мірі локалізована на бромометилтіазольному фрагменті, а отже, у реакціях із м'якими нуклеофілами очікується перебіг реакції елімінування, або заміщення, яке, однак, не розглядалось у даному дослідженні. реагентами. Варто також відмітити незначну локалізацію функції Фукуї гуанідинієвому фрагменті, однак, атом бром у гідропіримідиновому циклі є порівняно неактивним.

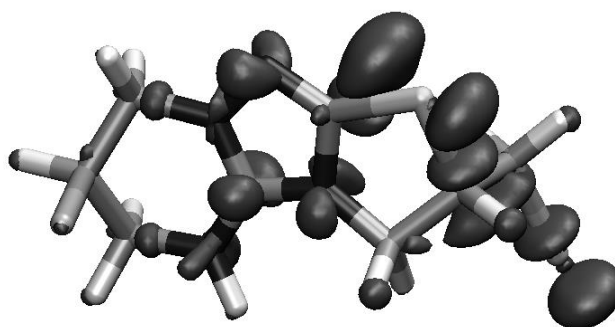


Рис.3.104. Функція Фукуї для нуклеофільної атаки сполуки **155**.

Ізоповерхня ЕСП, яку зручно використовувати для пояснення іонних взаємодій, чітко вказує на першочерговість перебігу реакції депротонування. Максимум на ізоповерхні ЕСП (135.30 ккал/моль)

знаходиться біля N-H протону гідропіримідинієвого циклу (рис. 3.105). Наступний максимум, із значенням 110.68 ккал/моль, локалізований близько до нітрогену цього ж фрагменту, що також вказує на першочерговість депротонування під дією аніонів (шлях A, схема 3.51).

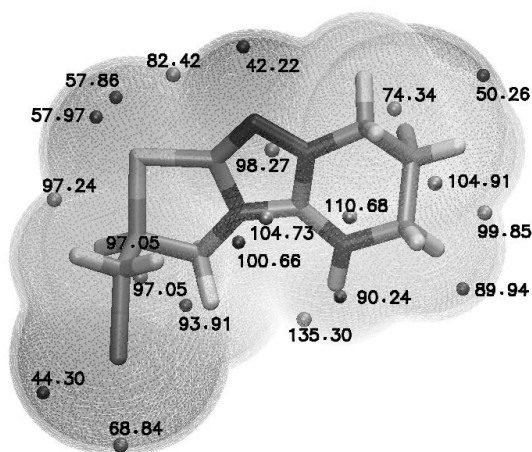


Рис.3.105. ЕСП катіону **155**.

На наступному етапі було досліджено реакційну здатність незарядженої трициклічної системи A (схема 3.51), для чого було проведено відповідну оптимізацію геометрії. Потрібно відмітити суттєве збільшення довжин зв'язків гуанідинового фрагменту, а саме: $d(\text{C11-N4}) = 1.397 \text{ \AA}$, $d(\text{C11-N5}) = 1.397 \text{ \AA}$, та $d(\text{C11-N7}) = 1.290 \text{ \AA}$. Така зміна свідчить про утворення одинарних C-N зв'язків у циклі тριαзолу, тоді як **C11-N7** зв'язок гідропіримідинового циклу є подвійним. При переході від катіону до нейтральної молекули, довжина зв'язків **C13-Br1** та **C15-Br2** майже не змінюється, і складає 1.987 \AA та 1.972 \AA , відповідно.

НВМО сполуки A відповідає бромометилтіазоліновому фрагменту, що свідчить про вищу імовірність перебігу реакцій за участю нуклеофілів саме по цьому фрагменту (заміщення або елімінування, рис. 3.106).

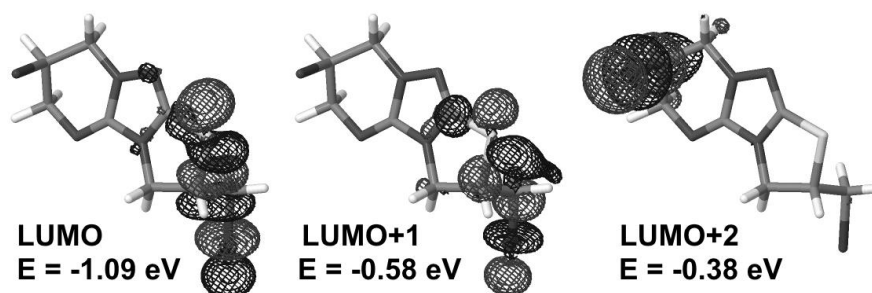


Рис.3.106. НВМО, НВМО+1 та НВМО+2 проміжного стаку A.

Ізоповерхня НВМО+1 також локалізована на фрагменті бромометилтіазоліну, тоді як НВМО+2 зосереджена на гідропіримідиновому атомі бромі **Br1**. Проте, потрібно відмітити значну різницю в енергіях НВМО+2 та НВМО, я саме 0.71 eV (близько 68.5 ккал/моль), що є доволі значною різницею, і це свідчить про неможливість перебігу нуклеофільних реакцій за участю бромі **Br1**, до того як прореагує бромометилтіазоліновий фрагмент.

У випадку перехідного стану A, функція Фукуї (рис. 3.107) хоч і вказує на більшу активність тіазолінового фрагменту, проте і реакції за участю бромі гідропіримідинового циклу є також можливими.

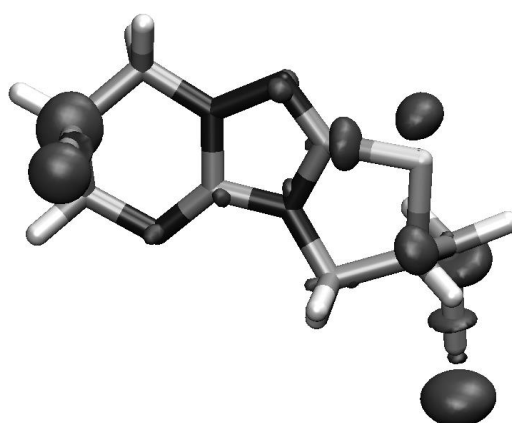


Рис. 3.107. . Нуклеофільна функція Фукуї для перехідного стану A.

Ізоповерхня ЕСП свідчить про більшу імовірність перебігу реакції елімінування по тіазоліновому фрагменту (рис. 3.108). Так, максимуми ЕСП (29.68 та 27.39 ккал/моль) локалізовані поблизу S-C-H протону тіазолінового циклу. А, наступний за величиною максимум 25.43

ккал/моль відповідає бромометильній групі, і визначає можливий перебіг реакцій заміщення при взаємодії із м'якими нуклеофілами.

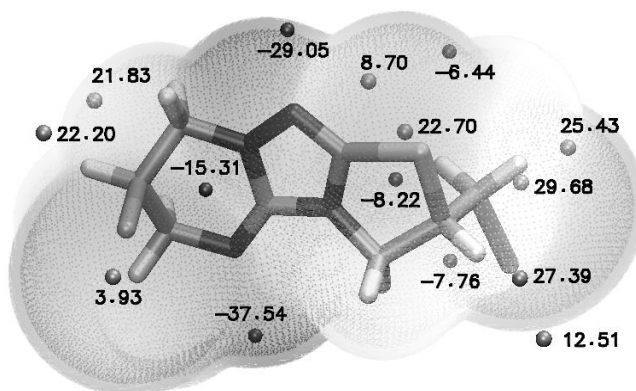


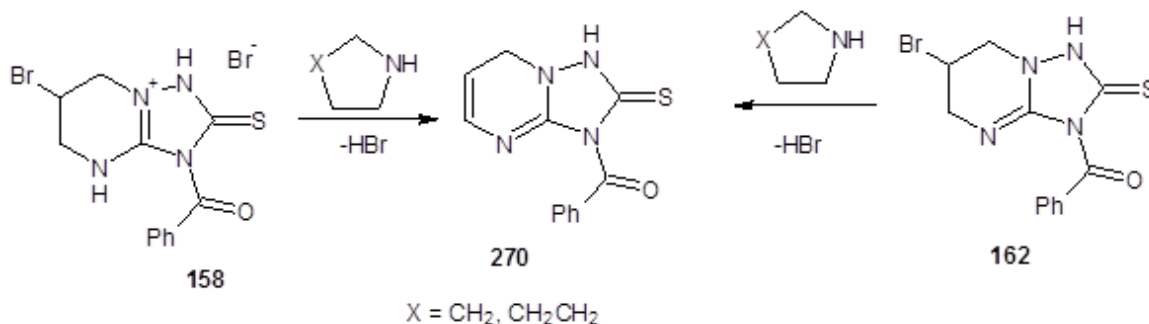
Рис.3.108. ЕСП стану А з екстремумами в ккал/моль.

Три атоми бромів, які містить бромід 7-бром-2-(бромометил)-1,3-тіазоло[2',3':3,4][1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинію **155**, можуть проявляти нерівноцінну реакційну здатність. Це було підтверджено як експериментальними синтетичними перетвореннями, так і обґрунтовано за допомогою квантово-хімічних розрахунків методом B3LYP/6-311G**. Потрібно виділити, що максимуми електростатичного потенціалу чітко свідчать про більшу реакційну здатність бромометильної групи у реакціях з жорсткими нуклеофілами. Тоді як атом бромів у частково гідрованому піримідиновому циклі є набагато менш активним. Більша реакційна здатність бромометильної групи у реакціях з м'якими нуклеофілами підтверджується ізоповерхнями функції Фукуї та НВМО. В якості висновку, потрібно відмітити, що розраховані реакційні дескриптори свідчать про можливість селективного синтетичного дизайну функціональних похідних на основі нової трициклічної системи **155**, отриманої нами методом ЕВЦ.

В цей же час як раніше було відмічено (схема 3.31) аналогічний слаболужний гідроліз подібного двоциклічного продукту циклізації **158** не дав результату – лише кип'ятіння солі **158** в морфоліні приводить до відщеплення однієї молекули гідрогенброміду з утворенням

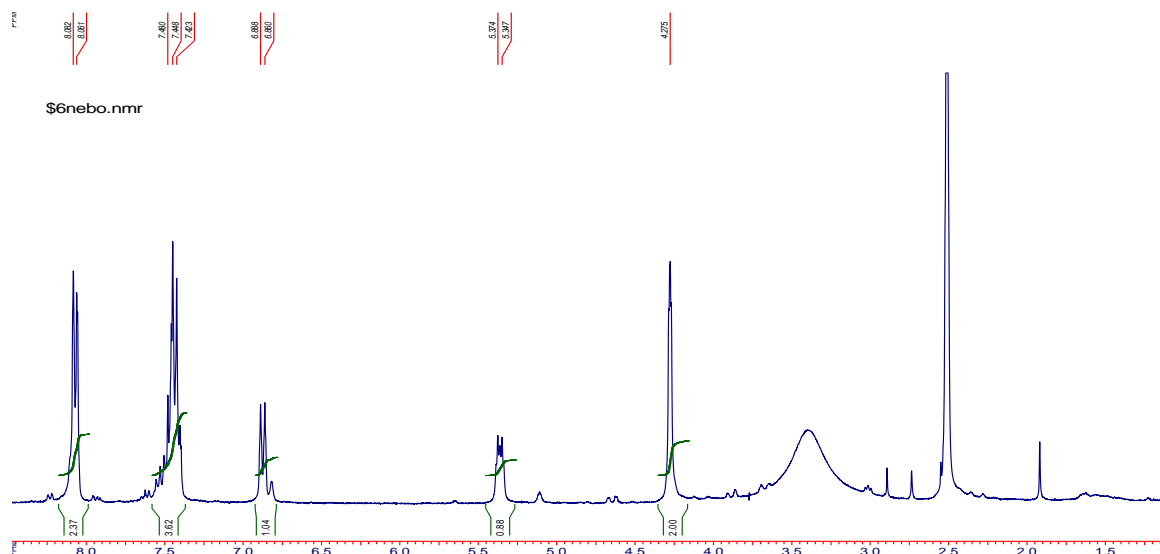
триазолопіримідину **162**. Аналогічне перетворення солі **158** було здійснене лише при дії морфоліну (схема 3.52).

Схема 3.52



Тоді як елімінуючий засіб було використано більш сильні органічні основи (піролідин, піперидин) та при кип'ятінні триазолопіримідинів **158** або **162** в спиртовому розчині цих амінів протягом 6 годин – відбувалося елімінування бромоводню з утворенням ненасиченої циклічної системи 3-бензоїл-3,7-дигідро[1,2,4]триазол[1,5-*a*]піримідин-2(1*H*)-тіону **270**.

В спектрі ¹H ЯМР сполуки **270** (рис. 3.109) присутні сигнали протонів при *sp*²-гібридизованих карбонах (два мультиплети в області 5.34-5.39 м.ч. та 6.82-6.89 м.ч.).

Рис.3.109. Спектр ¹H ЯМР сполуки **270**.

Також в спектрі ^1H ЯМР сполуки **270** (рис. 3.109) спостерігаються сигнали ендоциклічної метиленової групи в області 4.27-4.29 м.ч. В спектрі ^{13}C ЯМР сполуки **270** (рис. 3.110) відмічено два додаткові сигнали в слабкій області спектра при 116.4 м.ч. та 133.7 м.ч., які приписані нами сигналам sp^2 -гібридизованих карбонів, що утворились при елімінуванні гідрогенброміду.

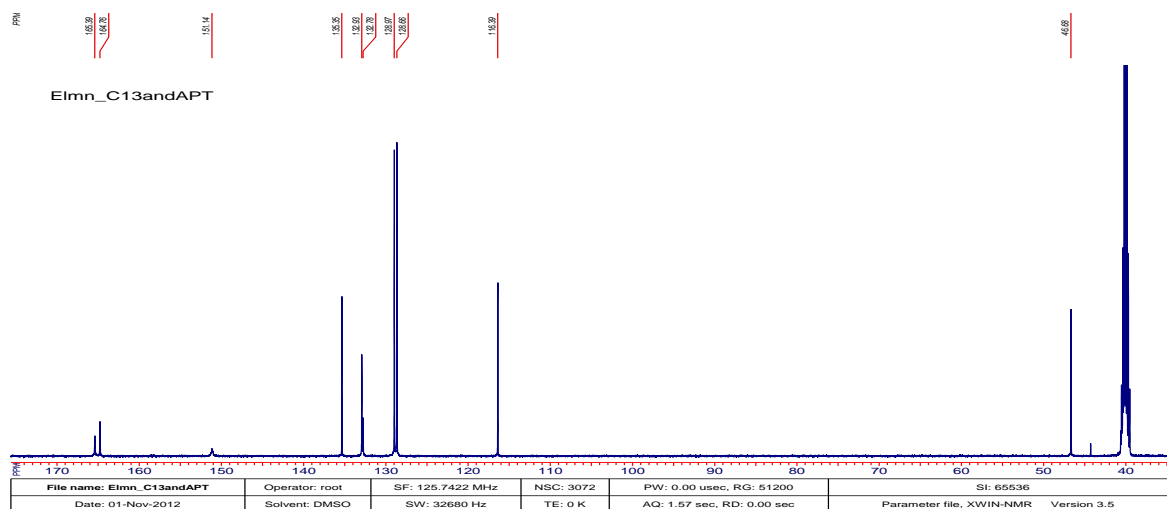
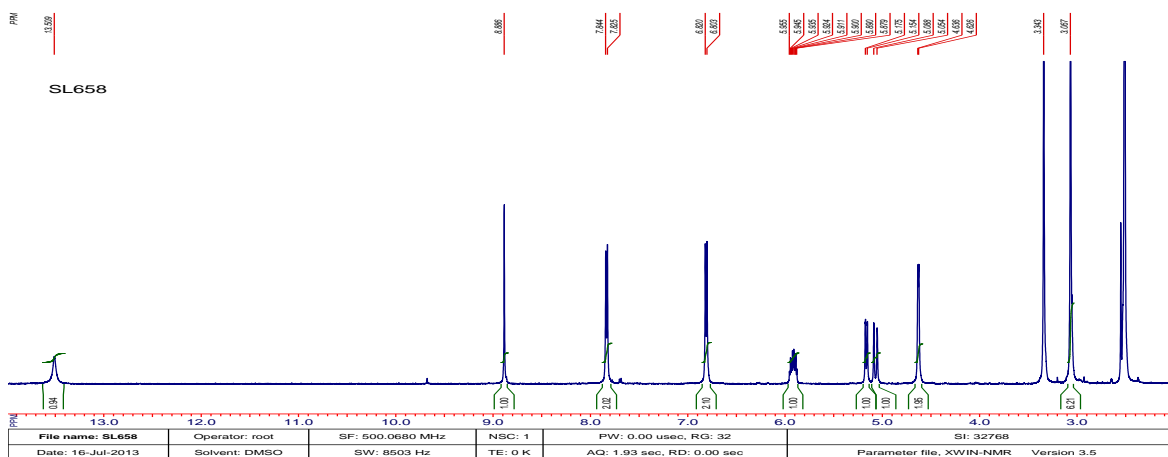
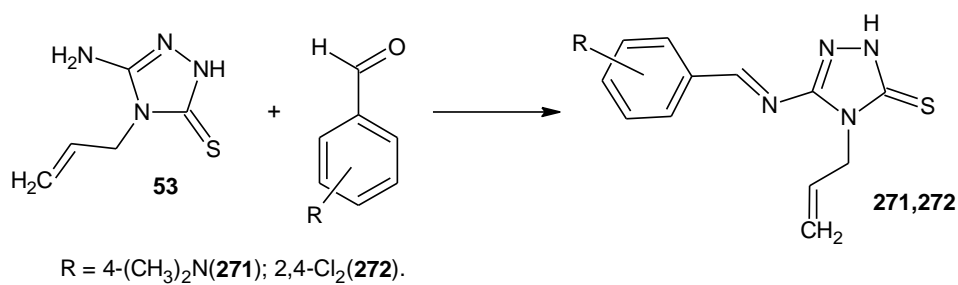


Рис. 3.110. Спектр ^{13}C ЯМР сполуки **270**.

3.7. Перспективи практичного використання функціональних та конденсованих похідних 1,2,4-триазол-3-тіону.

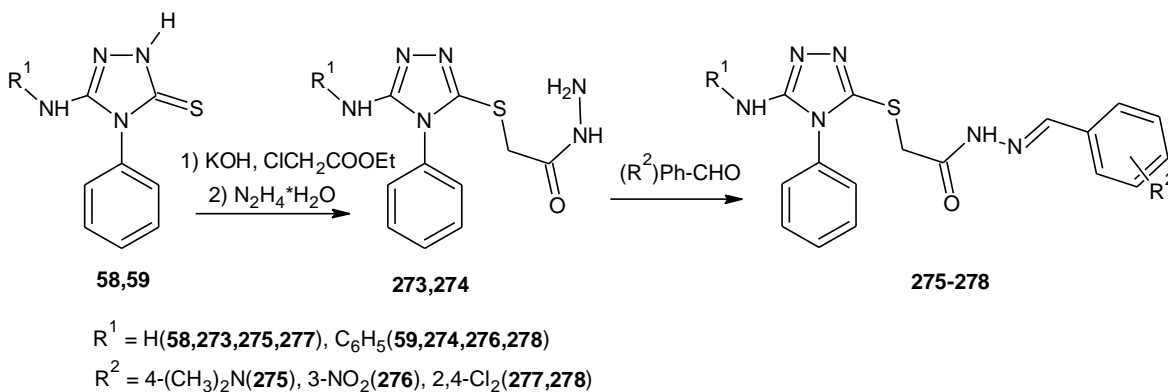
3.7.1. Синтез основ Шиффа, щої містять фрагмент 1,2,4-триазол-3-тіону та їх протитуберкульозна активність [464,472]. В літературі описані дані, які вказують на протитуберкульозні властивості похідні симетричних триазолів [260,261,282], причому сполуки, які містили фрагмент гетерілгідразону проявляли достатньо високий рівень активності. Базуючись на цьому, а також на проведених QSAR дослідженнях, нами було виділено ряд сполук-лідерів серед 5-аміно-4-аліл-1,2,4-триазол-3-тіонів, що містять зазначені фрагменти та проведено їх синтез (схема 3.53, 3.54).

Схема 3.53

Рис.3.111. ¹H ЯМР спектр сполуки **271**.

Як видно з рис. 3.111 (¹H ЯМР спектр сполуки **271**) утворення чітко може бути зафіксоване проявом в сильно слабій області спектру сигналу метінового протону при 13.51 м.ч., який є фрагментом основи Шиффа.

Схема 3.54



Іншого типу основи Шифа – сполуки **275-278** (схема 3.54) – які є похідними гідразиду триазолілоцтової кислоти і характеризуються ¹H ЯМР спектрами (рис. 3.112), що містять «роздвоєний» сигнал протону метінової групи та біля нітрогену гідразонної групи, що можна пояснити динамічною

рівновагою син- й анти-форми, в яких перебувають виділені основи Шифа **275-278**.

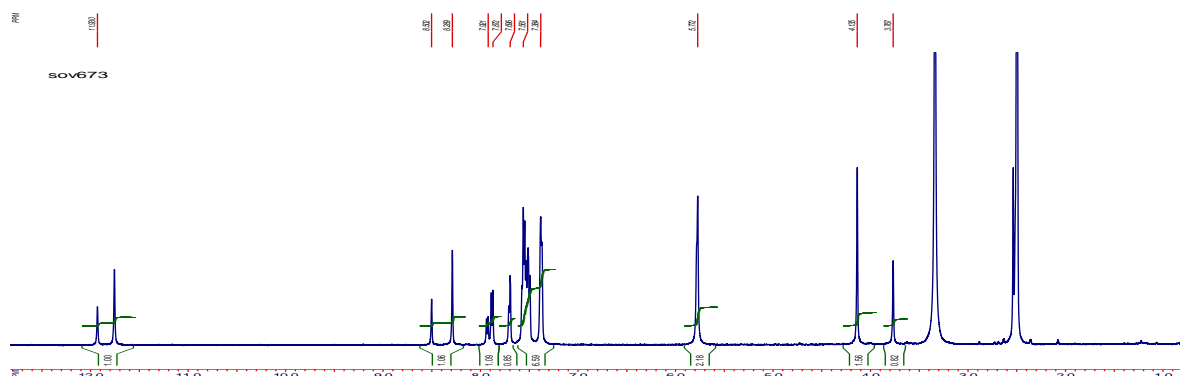


Рис. 3.112. ^1H ЯМР спектр сполуки **277**.

Сполуки **271,272,275-278** було протестовано на біологічну активність по відношенню до штамів туберкульозу. Отримані результати зведені в таблиці 3.18.

Таблиця 3.18

Протитуберкульозна активність триазолів **271,272,275-278**

Сполука	Концентрація	Зразок 1	Зразок 2	Зразок 3	Зразок 4	Зразок 5
271	0.500 мг/мл	+	+	-	-	-
	0.250 мг/мл	-	+	-	-	-
272	0.500 мг/мл	+	+	+	+	+
	0.250 мг/мл	-	-	-	-	-
275	0.500 мг/мл	+	+	-	+	-
	0.250 мг/мл	-	-	-	-	-
276	0.500 мг/мл	+	+	-	-	-
	0.250 мг/мл	-	+	-	-	-
277	0.500 мг/мл	+	+	-	-	-
	0.250 мг/мл	+	+	-	-	-
278	0.500 мг/мл	-	+	-	-	-
	0.250 мг/мл	-	-	-	-	-

Примітка: +: чутливий, препарат подавляє розвиток туберкульозу,

- : стійкий, палички туберкульозу стійкі до репарату.

3.7.2. Бактерицидна й фунгіцидна активність синтезованих функціональних та конденсованих похідних 1,2,4-триазол-3-тіону [512,517-520,523,525,526]. Однією з переваг використання стратегії ЕВЦ у синтетичному дизайні конденсованих й функціональних похідних симетричних триазолів є можливість введення фрагмента електрофіла в склад цільових продуктів. В попередньому розділі описані синтез та фізико-хімічні властивості продуктів ЕВЦ, отриманих при дії галогенів, селен- й телурвмісних електрофільних реагентів, які є перспективними в плані дослідження їх біоактивності, а саме бактерицидної та фунгіцидної дії. Дослідження проводили наступних музейних культурах:

а) грампозитивна таксономічна група: *Staph. Aureus*, *S. Enteritidis*, *Enterococcus Faecalis*, *Actinomicetes israelie*, *Candida albicans*;

а) грамнегативна таксономічна група: *Enterobacter cloacae*, *Shigella dysenteriae*, *Salmonella derbie*, *Salmonella enterica*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *E. Coli*, *Saccharomyces cerevisiae*.

Аналіз результатів мікробіологічного дослідження вказує, що природа електрофільного реагенту, введеного до складу конденсованих триазолів, істотно впливає на рівень і характер активності останніх. Так, фунгіцидна дія телуровмісних сполук **173, 174, 180, 181, 185, 186, 195, 204, 205, 208, 209, 216, 217** є дещо сильніша за селеновмісні аналоги (див. табл. 3.19), а селенохлоровмісні триазоли **171, 192, 207** володіють сильнішою бактерицидною активністю за бромовмісні аналоги **172, 193, 206**; також слід відмітити, що вихідні тіоетери **30, 37** та продукти галогеноциклізації **112, 115, 132** проявляють переважно низький рівень активності (за виключенням сполуки **133**). Також варто відзначити, що введення металу в склад органічної молекули (комплекси **279, 280**) приводить до росту бактерицидної й фунгіцидної активності.

Таблиця 3.19

Бактерицидна й фунгіцидна активність синтезованих сполук

№	<i>Staphylococcus Lentus</i>	<i>Pseudomonas Aeruginosa</i>	<i>Enterobacter Faecalis</i>	<i>Staphylococcus Aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Candida Albicans</i>	<i>Salmonella Derby</i>	<i>Salmonella enterica</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	<i>Actinomicetes israelie</i>	<i>Klebsiella pneumonia</i>	<i>Shigella dysenteriae</i>
30	-	-	-	+	+	++	-	CP	-	-	-	+	-
37	-	-	-	++	++	++	-	CP	-	-	-	CP	-
61	-	CP	-	CP	CP	CP	-	-	-	-	-	+	-
112	-	-	-	+	CP	CP	-	CP	-	-	-	CP	-
115	-	-	-	++	+	+	-	+	-	-	-	+	-
132	-	-	-	CP	++	++	-	CP	-	-	-	CP	-
133	-	-	-	++	+++	CP	-	+++	-	-	-	++	-
171	-	CP	++	+	CP	CP	-	CP	++	++	-	++	++
172	-	CP	+	++	++	-	-	CP	+	++	-	CP	++
173	-	CP	+++	+++	++	-	-	CP	+++	+++	-	+++	+++
174	-	CP	CP	++	+++	-	-	CP	CP	CP	-	CP	++
180	-	++	+++	+++	+++	++	-	+	++	+++	-	++	+++
181	-	+	++	++	++	++	-	+	+	+++	-	++	+++
185	-	-	-	CP	++	++	-	+++	-	-	-	CP	-
186	-	-	-	CP	++	CP	-	CP	-	-	-	CP	-
192	+++	+	+++	+++	+	++	CP	-	-	-	++++	CP	-
193	++	CP	++	++	+	CP	CP	-	-	-	++	CP	-
195	CP	CP	CP	+	+	+++	++++	-	-	-	++	+	-
204	++	+	+	+++	+	++++	+	-	-	-	+++	++	-
205	+++	+	+	++	++	+++	+	-	-	-	+++	++	-
206	-	CP	CP	+	CP	++	CP	CP	CP	CP	-	CP	CP
207	-	CP	+++	++	+++	++	CP	CP	CP	+++	-	++	CP
208	-	CP	+++	++	++++	CP	CP	++	+++	++	-	++	++
209	-	CP	++++	++++	++++	+++	CP	++++	+++	-	-	++++	CP
216	-	CP	++	++	++	++	CP	+	++	++	-	++	+
217	-	+	++	+++	++	+++	CP	++	++	+	-	+++	+
279	-	++	-	CP	+++	++	-	-	-	-	-	+++	-
280	-	+++	-	++	+++	++	-	-	-	-	-	+++	-
I	-	+	+++	+++	++	-	-	-	-	-	-	-	-
II	-	++	+++	++++	+++	-	-	-	-	-	-	-	-
III	-	+	+	++	+	+++	-	-	-	-	-	-	-
IV	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	-	-	-

Примітка до табл. 3.19: СР – суцільний ріст культур мікроорганізмів; + – слабка бактерицидна активність (1-5мм, діаметр зони затримки росту); ++ – помірна бактерицидна активність (6-15 мм, діаметр зони затримки росту); +++ – сильна бактерицидна активність (16-25 мм, діаметр зони затримки росту); ++++ – дуже сильна бактерицидна активність (більше 25 мм, діаметр зони затримки росту).

Концентрація досліджених зразків становить 100 мкг/мл; як стандартні розчини порівняння використано диски наступних антибіотиків: I – пеніцилін, II – цефатоксим, III – нистатін, IV – клотримазол.

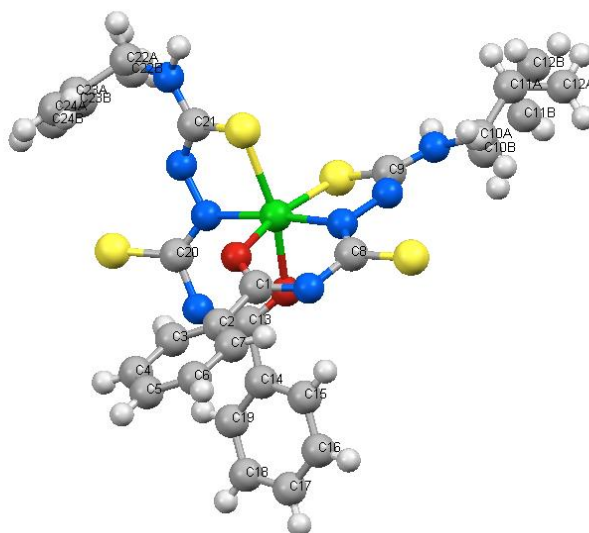
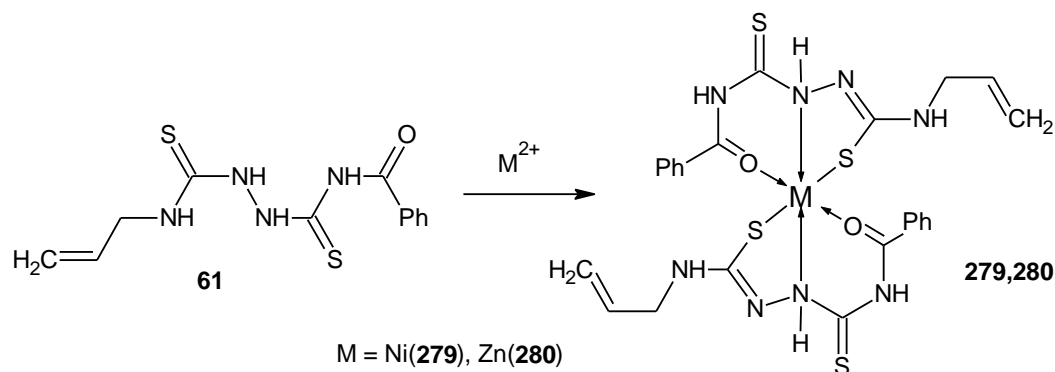
Серед синтезованих телуровмісних продуктів можна виділити наступні групи: а) конденсовані сполуки **173, 174, 185, 186, 195, 204, 205** (містять ковалентно зв'язаний атом телуру); б) конденсовані сполуки **180, 181** (містять атом телуру в складі аніону); в) моноциклічні протоновані триазоли **208, 209, 216, 217** (містять атом телуру в складі аніону). Найвищу активність виявили сполуки типу (в); найменш активними були конденсовані триазоли типу (а), а протоновані конденсовані триазоли типу (б) при помірній фунгіцидній активності проявили достатньо сильну бактерицидну дію.

3.7.3. Комплексоутворення бензоїлбістіосечовини 61 з йонами Zn^{2+} , Ni^{2+} та Cu^{2+} [476-478,480,481,485-487,543,544]. Бістіосечовина **61** є класичним полідентантним лігандом і заплановано була досліджена в реакціях комплексоутворення з перехідними металами. Так, при реакції її спиртового розчину з водним розчином відповідних металів було одержано кристалічні продукти, які представляли собою молекулярні комплекси **279, 280** складу: сполука **61** : метал = 2 : 1 (схема 3.55).

Будову синтезованих комплексів **279, 280** підтверджували комплексом спектральних методів (1H ЯМР, ^{13}C ЯМР, ІЧ), а для ніколевого

комплексу було вирошено зеленого кольору монокристали, придатні для РСД (рис. 3.113).

Схема 3.55

Рис. 3.113. РСА комплексу **279**.

Як вже зазначалося в *підрозділі 3.1* (схема 3.4) взаємодія бензоїлбісіосечовин **60**, **61** із мідним купоросом у водно-спиртовому середовищі приводила до десульфування останніх з утворенням відповідних триазолів **62**, **63**. Спроба уникнути нагрівання та впливу води як розчинника на результат реакції ми провели цей синтез в абсолютному етанолі – було отримано складну суміш вихідної сполуки та продуктів реакції /можна пояснити гетерофазною взаємодією, адже мідний купорос нерозчинний в неводних спиртах/. При заміні джерела іонів купруму на купрум (II) хлорид та виключенні води як розчинника неорганічної солі,

нами отримано жовтого кольору комплекс **В** (імовірно, аналогічний до комплексів **279, 280**), який на фільтрі чорнів протягом кількох хвилин, що, імовірно, пояснюється нестабільністю комплексу **В** та його десульфуванням на повітрі. Несподівані результати дав спектральний аналіз фільтрату оливкового кольору – дані УФ спектроскопії та FTIR. Так, при кілька кратному нанесенні фільтрату на сенсор /з наступним самовільним випаровуванням розчинника/ ми отримали FTIR спектр, який чітко вказує на зміни в структурі бістіосечовини **60** при її реакції з іонами Купрум (II) (рис. 3.114). Динамічний УФ спектр реакційної суміші вказує на зміщення максимуму поглинання з часом (рис. 3.115). Як видно з рис. 3.115, відбувається зміщення максимуму поглинання через 2 години до 580 нм (салатова крива – 2 год; червона крива – 3 години; оранжева крива – 6 годин; блакитна лінія – 1 доба) із характерного для молекулярного комплексу типу **279,280** (схема 3.55) максимуму при 860 нм (фіалкова крива – 30 хв і 60 хв; зелена крива – 90 хв), що згідно даним літератури [545] вказує на утворення в реакційній суміші нано-частинок міді розміром менше 2 нм.

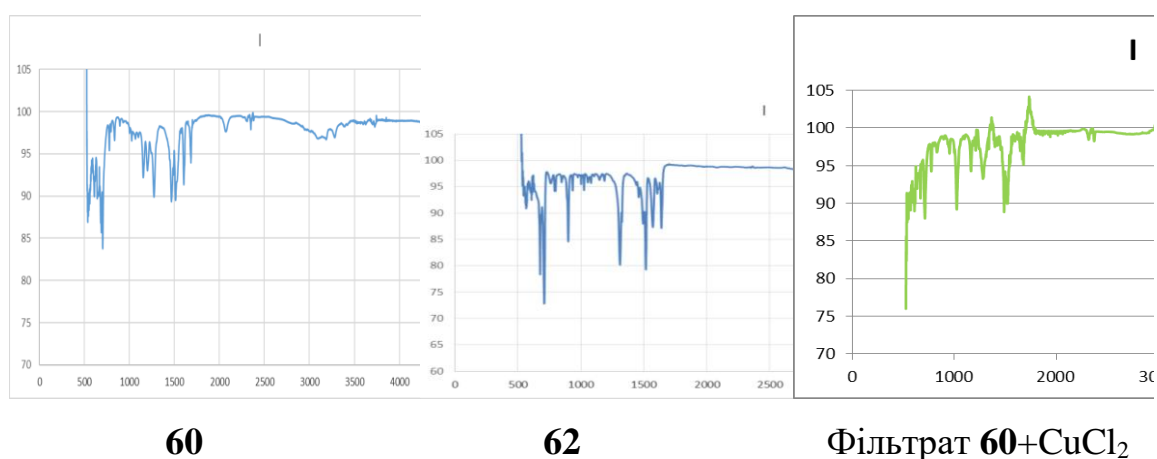


Рис. 3.114. FTIR спектри бістіосечовини **60**, триазолу **62** та фільтрату після взаємодії іонів Cu(II) & бістіосечовини **60**

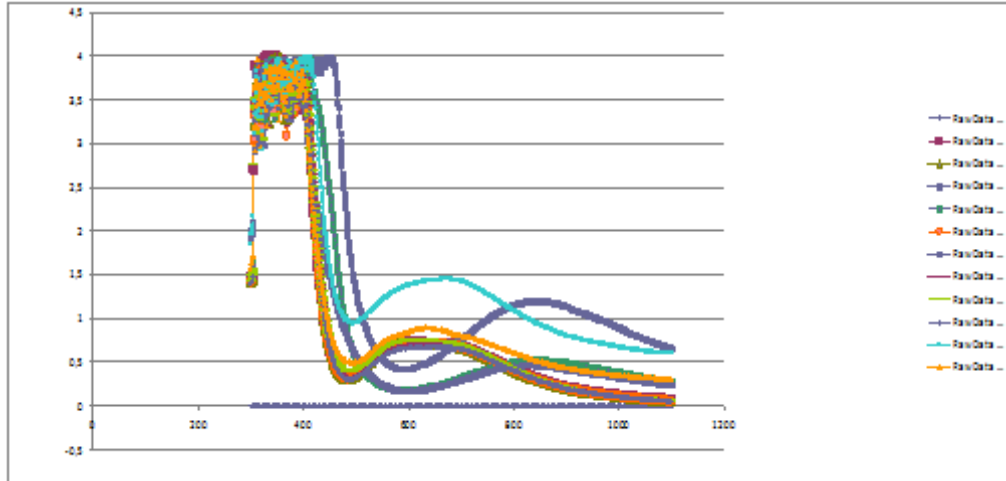


Рис. 3.115. Динаміка взаємодії іонів Cu(II) & бістіосечовини **60**

Це припущення було підтверджено результатами дослідження зазначеного фільтрату під електронним мікроскопом (дослідження виконувались в Краківському університеті), яке вказує на присутність в досліджуваному розчині нано-кластерів міді, розміром менше 0.715 нм (рис. 3.116).

Results

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 8290	Peak 1: 0,7150	100,0	0,07876
Pdi: 1,000	Peak 2: 0,000	0,0	0,000
Intercept: 0,829	Peak 3: 0,000	0,0	0,000

Result quality Refer to quality report

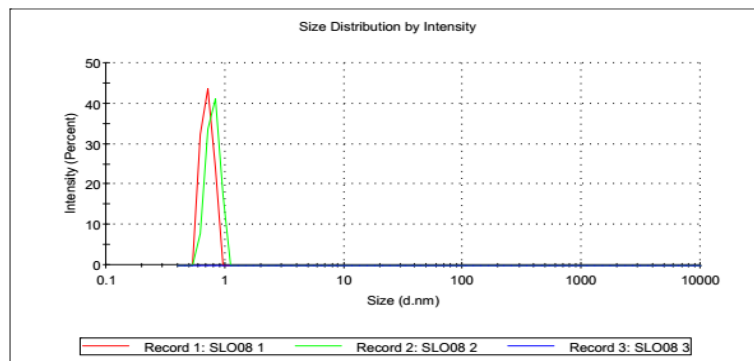


Рис. 3.116. Дослідження розміру нано-частинок фільтраті після взаємодії іонів Cu(II) & бістіосечовини **60**.

На підставі вищезазначених даних можна припустити, що бістіосечовина **60** через 2 години перетворюється в хелат, в якому

металічна нано-мідь координувана окисненою формою бістіосечовини, яка її стабілізує (від подальшого окиснення). Ці результати попередніх досліджень реакції бістіосечовини **60** із купрум (II) хлоридом є перспективними в плані розробки технології синтезу та хімічної стабілізації нано-частинок міді, без використання інструментальних технологій генерації нано-частинок і кошторисних токсичних поверхнево-активних органічних добавок, які наразі зазвичай використовують для стабілізації утворених нано-частинок міді.

Висновки до розділу 3

В результаті досліджень умов проходження ЕВЦ ненасичених похідних симетричних триазолів було розроблено препаративні методики селективного анелювання різної природи гетероциклів до остову триазолу та встановлені фактори, які впливають на регіоселективність процесу. Для синтезованих сполук були вивчені, хімічні, фізико-хімічні та біологічні властивості, та запропоновані механізми перебігу їх утворення. Основний зміст розділу висвітлений в наукових працях автора [450-481,483,485-488,491-497,500,502-505,509-526,531-539,543,544].

РОЗДІЛ 4

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

FTIR спектри записані на Shimadzu FTIR Prestige 21 приладі із ATR коррекцією. Інфрачервоні спектри записані на устаткуванні Pye-Unicam SP 3-300 в таблетках KBr. UV спектри записано в етанолі на приладі UV-1800 SHIMADZU SPECTROPHOTOMETER. Спектри ЯМР ^1H — на спектрометрах Varian VXR-300 (300 МГц), Varian Mercury-400 (400 МГц), Varian Mercury-500 (500 МГц) в DMSO-d₆; спектри ЯМР ^{13}C — на спектрометрах Varian Mercury-400 (100.7 МГц), Varian Mercury-500 (126 МГц) в DMSO-d₆; . Спектри ЯМР ^{19}F — на спектрометрі Varian Mercury-400 (376 МГц); внутрішній стандарт — TMC. MS аналіз виконано з використанням Agilent 1100 LCMSD SL instrument та Shimadzu GCMS-QP2010 Ultra gas хромато-масспектрометрі із EI іонізацією (70 eV), m/z значення наведені для ^{79}Br , ^{32}S ізотопів. Рентгено-структурні дослідження виконано на монокристалах при температурі 293 °K на дифрактометрі “Oxford Diffraction Xcalibur”. Елементний аналіз на виконано на Vario MICRO cube analyzer та на Stuart SMP30 instrument; знайдені значення відповідають розрахованим. Температури топлення визначені на температурному блоці Кофлера. ТШХ зроблені при 20° C (пластинки Sorbfil, елюент вказаний при описі сполук).

Триазоли **1-14** було синтезовано за раніше описаними методиками [1, 53]. Фізико-хімічні характеристики отриманих сполук **1-14** відповідають описаним [1, 53].

Загальна методика синтезу 4-алкеніл-5-(2-гідроксифеніл)-1,2,4-триазолів 15, 16.

Гідразид саліцилової кислоти (15.2 г, 0.1 моль) розчиняють в 100 мл етанолу при нагріванні і додають еквімолярну кількість аліл/металіл ізотіоціанату. Реакційну суміш кип’яють протягом 2 годин, охолоджують і

утворений тіосемікарбазид /який випадає в осад/ фільтрують, промивають на фільтрі теплим етанолом і розчиняють 200 мл 10% водного розчину гідроксиду натрію при нагріванні. Реакційну суміш кип'ятять протягом 1 години, охолоджують і додають 30 мл оцтової кислоти. Цільовий триазол **15**, **16** випадає в осад, який фільтрують і промивають на фільтрі теплою водою; перекристалізацію ведуть в етанолі.

4-Аліл-5-(2-гідроксифеніл)-1,2,4-триазол-3-тіон **15**.

Вихід: 94 %. Ттопл. 207 °С.

¹Н ЯМР спектр: 4,53 (2Н, д, NCH₂, 4.2); 4,72 (1Н, д, =CH₂, 15.6); 4,96 (1Н, д, =CH₂, 8.0); 5,65 (1Н, м, =CH); 6,91 (1Н, т, 5-Н, 7.2); 6,99 (1Н, д, 3-Н, 8.0); 7,25 (1Н, д, 6-Н, 7.6); 7,39 (1Н, т, 4-Н, 7.6).

¹³С ЯМР спектр: 46.1, 113.8, 116.5, 117.6, 119.8, 131.9, 132.0, 133.0, 150.5, 156.1, 167.2.

5-(2-Гідроксифеніл)-4-металіл-1,2,4-триазол-3-тіон **16**.

Вихід: 86%. Ттопл. 144-145°С.

¹Н ЯМР спектр: 1.47 (3Н, с, CH₃); 4.22 (1Н, с, =CH₂); 4.52 (2Н, с, NCH₂); 4.62 (1Н, с, =CH₂); 6.89 (1Н, т, 5-Н, 7.3); 6.97 (1Н, д, 3-Н, 8.2); 7.24 (1Н, д, 6-Н, 7.5); 7.37 (1Н, т, 4-Н, 7.7).

Загальна методика алкілування триазолів 1-14. До 10 ммоль триазолу **1-14** розчиненого в 20 мл етилового спирту з додаванням 12 ммоль гідроксиду калію додають 12-14 ммоль відповідного алкеніл галогеніду в 10 мл етилового спирту. Реакційну суміш кип'ятять на водяній бані одну годину, охолоджують – осад, який випадає, фільтрують, промивають водою, кристалізують з етанолу, ДМФА чи оцтової кислоти.

3-*S*-Аліл-4,5-дифеніл-1,2,4-триазол-3-тіол **17**.

Вихід 84%, Ттопл 144 °С (оцтова кислота).

¹Н ЯМР спектр: δ 3.66 (д, 2Н, CH₂, 6.9), δ 5.04 (д, 1Н, =CH₂, 9.9), δ 5.19 (д, 1Н, =CH₂, 17.1), δ 5.86 (м, 1Н, =CH), 7.66, 7.89 (2м, 10 Н, 2 C₆H₅).

3-*S*-Аліл-5-(*n*-нітрофеніл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-тіол **18**.

Вихід 72 %, T_{топл} 143-145°С (оцтова кислота).

¹H ЯМР спектр: 3.86 д (2H,CH₂,5.7); 5.11 д (1H,=CH₂,9.8); 5.29 д (1H,=CH₂,17.1); 5.94 м (1H,CH); 7.48-7.69 м (5H,C₆H₅,2H,C₆H₄NO₂); 8.21 д (2H,C₆H₄NO₂,9.8).

2-[2-(3-*S*-Аліл-3-тіо-4-феніл-1,2,4-триазол-5-іл)етил]-1*H*-бенз[*de*]ізохінолін-1,3-діон **19**.

Вихід 85%, T_{топл} 172-174°С (ДМФА).

¹H ЯМР спектр: 2.98 т (2H,CH₂,6.6); 3.67 д (2H,SCH₂,5.1); 4.23 т (2H,CH₂,6.6); 5.10 д (1H,=CH₂,10.1); 5.20 д (1H,=CH₂,17.1); 5.84 м (1H,CH); 7.54 м (5H,C₆H₅); 8.24, 8.41 2м (6H,C₁₂H₆NO₂).

2-[3-(3-*S*-Аліл-3-тіо-4-феніл-1,2,4-триазол-5-іл)пропіл]-1*H*-бенз[*de*]ізохінолін-1,3-діон **20**.

Вихід 87 %, T_{топл} 200°С (ДМФА).

¹H ЯМР спектр: 2.98 т (2H,CH₂,6,9); 3.67 д (2H,SCH₂,6.9); 4.23 т (2H,CH₂,6.9); 5.11 м (2H,CH₂); 5.64 м (1H,CH); 7.54 м (5H,C₆H₅); 7.84-8.41 2м (6H,C₁₂H₆NO₂).

3-*S*-Аліл-4-феніл-5-(*m*-хлорофеніл)-1,2,4-триазол-3-тіол **21**.

Вихід 69 %, T_{топл} 119-120°С (етанол).

¹H ЯМР спектр: 3.81 д (2H, CH₂, 5.1); 5.13 д (1H, CH₂=, 9.8); 5,27 д (1H, CH₂=, 17.1); 5.94 м (1H, CH); 7.24, 7.62 м (9H, C₆H₅, C₆H₄Cl).

3-*S*-Алілтіо-5-бензил-4-феніл-1,2,4-триазол **22**.

Вихід 53 %, T_{топл} 81-82°С (етанол).

¹H ЯМР спектр: 3.70 д (2H,CH₂,5.1);3.99 с (2H,CH₂); 5.08 д (1H,=CH₂,10.1); 5.19 д (1H,=CH₂,17.1); 5.88 м (1H,CH); 6.90-7.53 м (10H,2C₆H₅).

Тіоетер **23** синтезовано за описаною методикою [53].

3-*S*-Металіл-4,5-дифеніл-1,2,4-триазол-3-тіол **24**.

Вихід: 80 % T_{топл} 140°С (етанол).

Rf = 0.67 (гексан:етанол = 1:1)

^1H ЯМР спектр: 1.70 с (3H,CH₃); 3.76 с (2H,CH₂); 4.83 с (1H-*транс*,CH₂=); 4.91 с (1H-*цис*,CH₂=); 7.36-7.56 м (10H,2C₆H₅).

3-S-Металіл-5-(*n*-нітрофеніл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-тіол 25.

Вихід: 87%, т.топл. 168-170°C.

^1H ЯМР спектр: 1.73 с (3H,CH₃), 3.83 с (2H,CH₂), 4.88 с (1H-*транс*,CH₂=), 4.95 с (1H-*цис*,CH₂=), 7.43–7.69 м (7H,Ph+C₆H₄NO₂), 8.22 д (2H,C₆H₄NO₂,9.0).

3-S-Металіл-5-(*m*-метоксифеніл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-тіол 26.

Вихід: 78 % T_{топл} 135°C (етанол).

Rf = 0.69 (гексан:етанол = 1:1)

^1H ЯМР спектр: 1.65 с (3H, CH₃); 3.65 с (3H,OCH₃); 3.72 с (2H, CH₂); 4.78 с (1H,₌CH_{2-транс}); 4.92 с (1H,₌CH_{2-цис}); 6.82-7.33 м (5H,C₆H₅, C₆H₄); 7.47-7.79 м (4H,C₆H₅).

3-S-Металіл-4-феніл-5-(*m*-гідроксифеніл)-1,2,4-триазол-3-тіол 27.

Вихід: 92 % T_{топл} 195-197 °C (етанол).

^1H ЯМР спектр: 1.69 с (3H,CH₃), 3.73 с (2H,SCH₂), 4.81 с (1H,₌CH_{2-транс}); 4.89 с (1H, ₌CH_{2-цис}); 6.64-7.54 м (9H,C₆H₅+C₆H₄).

3-S-Кротоніл-4,5-дифеніл-1,2,4-триазол-3-тіол 28.

Вихід : 92%. T_{топл} 137-139°C (етанол).

FTIR: = 1610 (C=N), 1530 (C=C, Ph), 1425 (C=C, Ph), 1230 (=C-N<), 1130 (>C-C=), 775 (C-S) см⁻¹.

^1H ЯМР спектр: 1.61 д (3H,CH₃,8.0), 3.74 д(2H,CH₂,8.0), 5.44-5.60 м (1H,₌CH), 5.65-5.71 м (1H,₌CH), 7.30-7.61 м (10H,Ph).

^{13}C ЯМР спектр: 18.1,34.9,126.3,127.2,128.3,128.9,129.1,129.3, 129.9,130.2,130.5,134.4,152.0,154.9.

3-[(3-Метилбут-2-ен-1-іл)тіо]-4,5-дифеніл-1,2,4-триазол 29.

Вихід: 91%. T_{топл} 136-137°C (етанол).

FTIR: = 1600 (C=N), 1530 (C=C, Ph), 1430 (C=C, Ph), 1230 (=C-N<), 1125 (>C-C=), 775 (C-S) см⁻¹.

^1H ЯМР спектр: 1.58 с (3H,CH₃), 1.64 с (3H,CH₃), 3.77 д (2H,CH₂,9.2), 5.28 м (1H,=CH), 7.35-7.53 м (10H,Ph).

4,5-Дифеніл-3-*S*-цинаміл-1,2,4-триазол-3-тіол **30**.

Вихід: 82%, т.топл. 152-154°C (оцтова кислота). $R_f = 0.89$ (оцтова кислота – етиловий спирт – гексан = 1:3:2).

^1H ЯМР спектр: 3.98 д (2H,CH₂, 4.2), 6.36 м (1H,CH), 6.58 д (1H,CH,9.3), 7.21–7.53 м (15H,3Ph).

5-(4-Нітрофеніл)-4-феніл-3-*S*-цинаміл-1,2,4-триазол-3-тіол **31**.

Вихід: 64%, т.топл. 170-172°C (оцтова кислота). $R_f = 0.80$ (оцтова кислота – етиловий спирт – гексан = 1:3:2).

^1H ЯМР спектр: 3.97 д (2H,CH₂,4.5), 6.33 м (1H,CH), 6.59 д (1H,CH,9.9), 7.21–7.57 м (12H,Ph+C₆H₄NO₂), 8.16 д (2H,C₆H₄NO₂,5.4).

^{13}C ЯМР спектр: 35.2,124.1,124.8,126.7,128.1,128.3,129.0,129.3, 130.5,130.7,133.0,133.7,133.9,136.5,148.1,153.0,153.3.

4-Метил-5-феніл-3-*S*-цинаміл-1,2,4-триазол-3-тіол **32**.

Вихід: 83%, т. топл. 118-120 °С (оцтова кислота). $R_f = 0.79$ (оцтова кислота – етиловий спирт – гексан = 1:3:2).

^1H ЯМР спектр: 3.68 с (3H,CH₃); 3.96 д (2H,CH₂,4.2), 6.35 м (1H,CH), 6.59 д (1H,CH,9.3); 7.20–7.46 м (10H,Ph).

3-*S*-(Бутен-3-іл-1)-4,5-дифеніл-1,2,4-триазол-3-тіол **33**.

Вихід 93%. $T_{\text{топл}}$ 133-135°C (етанол).

FTIR: = 1600 (C=N), 1530 (C=C, Ph), 1425 (C=C, Ph), 1235 (=C-N<), 1125 (>C-C=), 770 (C-S) cm^{-1} .

^1H ЯМР спектр: 2.45 д (2H,CH₂,7.1), 3.22 т (2H,CH₂,7.2), 4.98-5.14 м (2H,CH₂=), 5.79 м (1H,CH=), 7.27-7.44 м (7H,2Ph), 7.49-7.58 м (3H,Ph).

^{13}C ЯМР спектр: 31.7;33.5;117.2;127.1;128.3;128.3;129.1; 130.2;130.5;130.5;134.5;136.7;152.3;154.8.

3-*S*-(Бутен-3-іл-1)-5-(*o*-хлорофеніл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-тіол **34**.

Вихід 91%; $T_{\text{топл}}$ 140-141°C (етанол).

^1H ЯМР спектр: 2.44 д (2H,CH₂,7.1), 3.26 т (2H,CH₂,7.2), 4.96-5.12 м (2H,CH₂=), 5.72 м (1H,CH=), 7.26-7.51 м (9H,*o*-ClC₆H₄).

4,5-Дифеніл-3-(проп-2-ін-1-ілтіо)-1,2,4-триазол 35.

Вихід: 93%, т.топл. 133-135°C (етанол).

^1H ЯМР спектр: 3.23 с (1H,CH), 3.97 с (2H,CH₂), 7.29-7.45 м (7H,2Ph), 7.50-7.57 м (3H,Ph).

^{13}C ЯМР спектр: 21.7;75.3;80.1;127.2;128.3;128.7;129.2; 130.5;130.6;130.8;134.4;151.1;155.4.

5-Бензил-3-(проп-2-ін-1-ілтіо)-4-феніл-1,2,4-триазол 36.

Вихід: 88%, т.топл. 139-141°C (етанол).

^1H ЯМР спектр: 3.28 с (1H,CH), 3.89 с (2H,CH₂), 3.98 с (2H,CH₂Ph), 6.81-7.52 м (10H,2Ph).

5-(*n*-Бромофеніл)-3-(проп-2-ін-1-ілтіо)-4-феніл-1,2,4-триазол 37

Вихід: 92%, т.топл. 127-129°C (етанол).

^1H ЯМР спектр: 3.27 с (1H,CH), 3.98 с (2H,CH₂), 7.32 д (2H,C₆H₄Br,6.8), 7.42-7.48 м (2H,C₆H₄Br), 7.57-7.64 м (5H,Ph).

Алілізотіоціанат 38 й фенілізотіоціанат 39 використовували як готовий реагент, придбаний в фірмі «Синбіас», без попередньої очистки.

Металілізотіоціанат 40.

До 91.0г (1.2 моль) тіоціанату амонію, розчиненого в ДМСО (100 мл) додають 90.5г (1.0 моль) металіл хлориду. Після осадження хлориду амонію реакційну масу витримують при кімнатній температурі протягом 24 годин. Потім додають 500мл води і при температурі 95-100 С відганяють суміш води та металілізотіоціанату до моменту, коли починає відганятися лише вода /немає маслянистих крапель ізотіоціанату/. До відгону додають рівний об'єм насиченого розчину сульфату натрію і верхній шар металілізотіоціанату відділяють на ділильній лійці та переганяють при 176-178 С.

Вихід: 90%; Ткип 176-178 °С.

Тіосемикарбазид 41 використовували як готовий реагент, придбаний в фірмі «Синбіас», без попередньої очистки.

Загальна методика синтезу 4-заміщені тіосемикарбазидів 42-45.

Розчин відповідного ізотіоціанату (0.1 моль) в 10 мл метанолу повільно малими порціями додають до еквімолярної кількості гідразин гідрату в 100 мл метанолу при охолодженні і постійному перемішуванні. Реакційну суміш витримують 1 годину. Цільовий продукт випадає в осад після часткового упарювання розчинника.

4-Алілтіосемикарбазид 42.

Вихід: 76%. Ттопл 90-92°C (метанол).

4-Металілтіосемикарбазид 43.

Вихід 82%. Ттопл 110-111°C (метанол).

4-(2-Метоксиетил)тіосемикарбазид 44.

Вихід 60%. Т топл 84-85°C (метанол).

4-Фенілтіосемикарбазид 45.

Вихід 87%. Т топл 182-183°C.

Загальна методика синтезу 1,6-дизаміщених бістіосечовин 46-52.

Розчин відповідного ізотіоціанату (0.1 моль) в 10 мл етанолу додають до еквімолярної кількості тіосемикарбазиду **41-45** в 100 мл етанолу. Реакційну суміш кип'ячать 2 години. Цільовий продукт, який випадає в осад після охолодження, промивають на фільтрі етанолом.

1-N-Алілбістіосечовина 46.

Вихід: 58%. Ттопл. 180-181°C.

1,6-N,N'-Диалілбістіосечовина 47.

Вихід: 85%. Ттопл. 211-212°C.

1-N-Аліл-6-N'-(2-метоксиетил)бістіосечовина 48.

Вихід: 77%. Ттопл. 178-180°C.

1-N-Металілбістіосечовина 49.

Вихід: 70%. Ттопл. 195-196°C.

^1H ЯМР спектр: 1.67 с (3H,CH₃); 4.03 м (2H,NCH₂); 4.75-4.79 д (2H,=CH₂); 7.29 шс (2H,NH₂); 7.95 с (1H,NHCH₂); 9.37 с (2H,NH-NH).

1,6-N,N'-Диметалілбістіосечовина 50.

Вихід: 87%. Tтопл. 200-202°C (сублимує).

^1H ЯМР спектр: 1.66 с (6H,2CH₃); 4.03 с (4H,2CH₂N); 4.74 с (2H,2*trans*-CH₂=); 4.78 с (2H,2*cis*-CH₂=); 8.03 шс (2H,2NHCH₂); 9.35 м (2H,NH-NH).

1-N-Фенілбістіосечовина 51.

Вихід: 73%. Tтопл. 210°C.

^1H ЯМР спектр: 7.20-7.53 м (5H,Ph); 7.78 с (2H,NH₂); 8.25 с (1H,NH); 9.24 м (1H,NH-NH); 9.41 м (1H,NH-NH).

1,6-N,N'-Дифенілбістіосечовина 52.

Вихід: 98%. Tтопл > 300°C.

^1H ЯМР спектр: 7.21-7.50 м (10H,2Ph); 8.23 с (2H,2NH); 9.45 м (2H,NH-NH).

Загальна методика синтезу 5-R-аміно-3H-1,2,4-триазол-3-тіонів 53-59. Відповідну бістіосечовину **46-52** /0.05 моль/ розчиняють в 25 мл 6M розчину гідроксиду натрію. Реакційну суміш нагрівають на водяній бані 2 години. Реакційну суміш потім охолоджують і додають оцтової кислоти до слаболужної реакції. Триазоли **53-59** випадають в осад. Отримані продукти можна перекристалізувати з води (**53-56**), водного етанолу (**57**) чи ДМФА (**58,59**).

5-Аміно-4-пропеніл-1,2,4-триазол-3-тіон 53.

Вихід: 78%. Tтопл. 124-126°C (вода).

^1H ЯМР спектр: 4.50 д (2H,CH₂,5.4); 5.05-5.20 м (2H,CH₂); 5.75-5.90 м (1H,CH); 6.20 с (2H,NH₂); 12.67 с (1H,NH-_{цикл}).

4-Пропеніл-5-пропеніламіно-1,2,4-триазол-3-тіон 54.

Вихід: 75%. Tтопл. 90-92°C(вода).

^1H ЯМР спектр: 3.75 т (2H,CH₂,6.6); 4.51 д (2H,CH₂,5.4); 5.03-5.20 м (4H,CH₂); 5.75-5.94 м (2H,2CH); 6.52 м (1H,NH); 12.67 с (1H,NH-цикл).

4-Пропеніл-5-(2-метоксиетил)аміно-1,2,4-триазол-3-тіон 55.

Вихід: 35%. Ттопл. 95-96°C(вода).

^1H ЯМР спектр: 3.30 с (3H,CH₃O); 3.45 т (2H,CH₂O); 3.52 м (2H, м,NCH₂); 4.50 д (2H,CH₂); 5.05-5.20 м (2H,CH₂); 5.78-5.90 м (1H,CH); 6.55 м (1H,NH); 12.65 с (1H,NH-цикл).

5-Аміно-4-(2-метил-пропеніл)-1,2,4-триазол-3-тіон 56.

Вихід: 80%. Ттопл. 158-159°C (вода).

^1H ЯМР спектр: 1.69 с (3H,CH₃); 4.40 с (2H,CH₂); 4.44 с (1H,=CH₂,*транс*); 4.82 с (1H,=CH₂,*цис*); 6.14 с (2H,NH₂).

4-(2-Метил-пропеніл)-5-(2-метил-пропеніл)аміно-1,2,4-триазол-3-тіон 57.

Вихід: 75%. Ттопл. 122-123°C (етанол-вода = 1:1).

^1H ЯМР спектр: 1.67 (3H, с, CH₃); 1.70 (3H, с, CH₃); 3.66 (1H, с, *trans*-CH₂=); 3.67 (1H, с, *cis*-CH₂=); 4.44 (2H, т, CH₂-NH, 4.8); 4.78 (1H, с, *trans*-CH₂=); 4.80 (2H, с, CH₂N_{cycle}); 4.82 (1H, с, *cis*-CH₂); 6.55 (1H, т, NH, j=8.0); 13.02 (1H, шс, NH_{cycle}).

Масспектр, m/z (Irel, %): 225 [M+H]⁺ (100).

5-Аміно-4-феніл-1,2,4-триазол-3-тіон 58.

Вихід: 68%. Ттопл. 245°C.

^1H ЯМР спектр: 6.62 с (2H,NH₂); 7.42-8.10 м (5H,Ph); 11.45 с (1H,NH-цикл).

4-Феніл-5-феніламіно-1,2,4-триазол-3-тіон 59.

Вихід: 94%. Ттопл. > 300°C.

^1H ЯМР спектр: 7.12 с (1H,NH); 7.24-8.10 м (10H,2Ph); 11.85 с (1H,NH-цикл).

Загальна методика синтезу N{[2-(алкенілкарбамотіоїл)гідрозино]карботіоїл}ариламідів 60, 61, (B). До 0.025 моль роданіду амонію,

розчиненого в 30 мл ацетонітрилу, додають 0.020 моль хлорангідриду відповідної кислоти. Реакційну суміш перемішують 30 хвилин. До розчину утвореного ароїлізотіоціанату, який попередньо відділяють від осаду хлориду амонію, додають 0.020 моль тіосемікарбазиду **41-43**, розчиненого в 20 мл ацетонітрилу. Реакційну масу перемішують протягом 30 хвилин; цільовий продукт випадає в осад, який фільтрують і на фільтрі промивають ацетонітрилом. Ароїлбістіосечовини **В** містять більше 20% відповідного триазолу згідно даним ^1H ЯМР і далі використовувались без попередньої очистки.

N([2-(алілкарбамотіоїл)гідразино]карботіоїл)бензамід **60**.

Вихід: 60%. $T_{\text{топл.}}$ 140-141 °C

^1H ЯМР спектр: 4.17 м (2H, CH₂N), 5.25-5.38 м (2H, CH₂=), 5.88 м (1H, =CH-), 6.41 с (1H, NH), 7.24-7.87 м (5H, C₆H₅), 8.89 с (1H, NH), 9.00 с (1H, NH), 13.03 с (1H, NH).

ІЧ спектр (см⁻¹): 3250(N-H); 1710(C=O); 1480-1610(C-N, C=S); 1200-1300(C-N, Ph, N-N).

N([2-(карбамотіоїл)гідразино]карботіоїл)бензамід **61**.

Вихід: 83%. $T_{\text{топл.}}$ 185-186 °C

^1H ЯМР спектр: 6.93 (2H, уш с, NH₂), 7.44-7.88 (5H, м, C₆H₅), 8.08 (1H, с, NH), 9.22 (1H, с, NH), 11.52 (1H, с, NHCO).

ІЧ спектр (см⁻¹): 3250(N-H); 1710(C=O); 1460-1600(C-N, C=S); 1210-1300(C-N, Ph, N-N).

Загальна методика синтезу 4-ароїл-1,2,4-триазол-3-тіонів 62-69.

Метод 1. Ароїлбістіосечовини **60**, **61**, **В** (0.015 моль) кип'яють в 100 мл бутанолу 4-8 год, до повного припинення виділення гідрогенсульфіду. Отриману реакційну масу виливають в 200 мл холодної води, потім воскоподібну масу, яка поступово затвердіває, фільтрують і перекристалізують з оцтової кислоти.

Метод 2. Бітіосечовину **60**, **61** (4 ммоль) розчиняють у 20 мл етилового спирту і до розчину малими порціями додають 2 ммоль сульфату купруму (II) в 2 мл води. Чорний осад, який відразу випадає, через 30 хвилин фільтрують і з фільтрату виділяють цільовий продукт реакції у вигляді білої порошкоподібної маси шляхом випаровування розчинника.

5-Аміно-4-бензеноіл--1,2,4-триазол-3-тіон **62**

Вихід: 78% (метод 1); 52% (метод 2). Ттопл. 280–281°C.

ІЧ-спектр (cm^{-1}): 3250 (N-H); 1690 (C=O); 1410-1600(C-N,C=S); 1210-1300(C-N,Ph,N-N).

^1H ЯМР спектр: 6.84 с (2H,NH₂); 7.52 м (3H,Ph); 8.06 м (2H,Ph); 12.39 шс (2H,NH₂).

^{13}C ЯМР спектр: 165.5,164.9,151.2,132.9,132.7,128.6,128.5.

5-Пропеніламіно-4-бензеноіл--1,2,4-триазол-3-тіон **63**.

Вихід: 85% (метод 1); 64% (метод 2). Ттопл. 250–251°C.

^1H ЯМР спектр: 3.92 т (2H,CH₂,5.1); 5.15 д (1H,CH₂,12.0); 5.27 д (1H,CH₂,17.4); 5.88–6.03 м (1H,CH); 7.51–7.62 м (4H,Ph); 8.03-8.12 м (1H,Ph,1H,NH); 12.46 шс (1H,NH).

5-Пропеніламіно-4-(3,4-диметоксибензеноіл)--1,2,4-триазол-3-тіон **64**.

Вихід: 67%. Ттопл. 249-250°C.

^1H ЯМР спектр: 3.85 с (6H,MeO); 3.93 м (2H,CH₂N); 5.14-5.31 м (2H,CH₂); 5.95 м (1H,CH); 7.09-7.12 м (1H,Ph); 7.52 м (1H,NH); 7.74 м (2H,Ph).

5-Пропеніламіно-4-(4-нітробензеноіл)--1,2,4-триазол-3-тіон **65**.

Вихід: 70%. Ттопл. 323-325°C (розклад).

^1H ЯМР спектр: 3.90-3.93 м (2H,CH₂N); 5.14-5.30 м (2H, CH₂); 5.88-6.00 м (H,CH); 7.66-7.70 м (1H, NH), 8.27-8.37 2м (4H, 4-NO₂C₆H₅).

5-Пропеніламіно-4-(3-піридиноіл)--1,2,4-триазол-3-тіон **66**

Вихід: 81%. T_{топл.} 249-253°C.

¹H ЯМР спектр: 3.94 м (2H,CH₂N); 5.15-5.31 м (2H,CH₂); 5.94 м (1H,CH); 8,44 м (1H,NH); 7.64-7.71, 8.82-9.21 2м (4H,піридил).

5-Пропеніламіно-4-цинамоїл--1,2,4-триазол-3-тіон 67.

Вихід: 85%. T_{топл.} 209-212°C.

¹H ЯМР спектр: 3.91 м (2H,CH₂N); 3.95 т (2H,CH₂N,5.8); 5.15-5.24 д (2H, CH₂); 5.93 м (1H,CH); 6.90 д (1H,CH); 7.46-7.72 м (7H,NH,CH,Ph); 12.21 с (1H,NH_{цикл}).

5-(2-Метил-пропеніл)-аміно-4-бенензоїл--1,2,4-триазол-3-тіон 68.

Вихід: 80%. T_{топл.} 189°C.

¹H ЯМР спектр: 1.73 с (3H,CH₃); 3.85 д (2H,CH₂,4.8); 4.87 д (2H,CH₂,19.9); 7.60-815 м (6H,NH,C₆H₅); 12.91 с (1H,NH_{цикл}).

5-(2-Метил-пропеніл)-аміно-4-(3-піридиноїл)--1,2,4-триазол-3-тіон 69.

Вихід: 85%. T_{топл.} 209°C.

¹H ЯМР спектр: 1.76 с (3H,CH₃); 3.86 д (2H,CH₂,4.8); 4.91 д (2H,CH₂,19.9); 7.59 м (1H,C₅H₄N), 7.68 т (1H,NH,5.9), 8.40 д (1H,C₅H₄N,8.0); 8.80 с (1H,C₅H₄N); 9.20 с (1H,C₅H₄N); 12.77 с (1H,NH_{цикл}).

Загальна методика синтезу 2-амінометил-4-феніл-1,2,4-триазол-3-тіонів 70-74. Триазол **9** (3 ммоль) розчиняють в 55 мл бутанону при перемішуванні та нагріванні; до утвореного розчину додають 30 ммоль 35% водного розчину формаліну й відповідний амін (30 ммоль). Перемішування проводять протягом 2 годин або до випадання в осад цільового продукту, який відфільтровують і перекристалізують із етанолу.

2-Морфолінометил-4-феніл-5-(4-піридил)-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-3-тіон 70.

Вихід: 89 %. T_{топл.} 200-201 °C (етанол). R_f = 0.66.

^1H ЯМР спектр: 2.81 (4H, т, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$, 4.4); 3.60 (4H, т, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$, 4.4); 5.19 (2H, с, CH_2); 7.26, 8.59 (4H, 2д, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, 6.0); 7.46, 7.54 (5H, 2м, C_6H_5).

2-(1,4-Діоксо-8-азаспіро[4,5]дец-8-ил-метил)-4-феніл-5-(4-піридил)-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-3-тіон 71.

Вихід: 71 %. $T_{\text{топл}}$ 153 $^{\circ}\text{C}$ (етанол). $R_f = 0.85$.

^1H ЯМР спектр: 1.65 (4H, т, $>\text{C}(\text{CH}_2)_2$, 4.0); 2.89 (4H, т, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$, 4.0); 3.84 (4H, с, $\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}$); 5.21 (2H, с, CH_2); 7.26, 8.58 (4H, 2д, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, 6.0); 7.46, 7.53 (5H, 2м, C_6H_5).

Етил 2-[4-феніл-3-(4-піридил)-3-тіо-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-ілметил]-3-піперидинокарбоксилат 72.

Вихід: 79 %. $T_{\text{топл}}$ 124 $^{\circ}\text{C}$ (етанол). $R_f = 0.86$.

^1H ЯМР спектр: 1.18 (3H, т, CH_3 , 7.2); 1.45, 1.72, 2.58, 2.73, 2.95, 3.22, 6м (9H, $(\text{CH}_2)_4\text{CH}_{\text{-piperid}}$); 4.06 (2H, к, CH_2 , 7.2); 5.20 м (2H, CH_2); 7.25 (2H, д, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, 6.0); 8.59 (2H, д, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, 6.0); 7.45, 7.54 (5H, 2м, C_6H_5).

2-[4-(3-Хлорофеніл)піперазинометил]-4-феніл-5-(4-піридил)-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-3-тіон 73.

Вихід: 68 %. $T_{\text{топл}}$ 142-145 $^{\circ}\text{C}$ (етанол). $R_f = 0.72$.

^1H ЯМР спектр: 2.96, 3.20 (8H, 2м, $4\text{CH}_2_{\text{-piperaz}}$); 5.28 (2H, с, CH_2); 6.77 (1H, д, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$, 6.8); 6.93 (1H, д, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$, 6.8); 6.95 (1H, с, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$); 7.41 (1H, т, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$, 6.8); 7.26, 8.58 (4H, 2д, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, 6.0); 7.44, 7.54 (5H, 2м, C_6H_5).

2-(4-Етилпіперазінометил)-4-феніл-5-(4-піридил)-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-3-тіон 74.

Вихід: 76 %. $T_{\text{топл}}$ 148-150 $^{\circ}\text{C}$ (етанол). $R_f = 0.66$.

^1H ЯМР спектр: 0.96 (3H, т, CH_3 , 7.6); 2.30 (2H, к, CH_2 , 7.6); 2.38, 2.82 (8H, 2м, $4\text{CH}_2_{\text{-piperaz}}$); 5.20 (2H, с, CH_2); 7.26, 8.58 (4H, 2д, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, 6.0); 7.45, 7.55 (2H, 2м, C_6H_5).

4-Феніл-3-(4-піридил)-5-тіоксо-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-карбодитіоновою кислота 75.

Триазол **9** /0.01 моль/ змішують з 2-кратним надлишком етилксантогенату калію в 30 мл води в присутності еквімолярної кількості лугу. Реакційну масу гріють протягом 2 годин /до гомогенізації/; потім охолоджують до кімнатної температури і проводять нейтралізацію 3 мл оцтової кислоти. Дитіонова кислота випадає при цьому в осад.

Вихід: 61 %. $T_{\text{топл}}$ 148-149 °С (етанол).

^1H ЯМР спектр: 7.29 (2H, д, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, 6.0); 8.64 (2H, д, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, 6.0); 7.33-7.55 (5H, м, C_6H_5); 11.74 (1H, с, $\text{C}(\text{S})\text{SH}$).

4-Метилтіосемікарбазид **76** /синтезовано аналогічно тіосемікарбазидам **42-45**/.

Вихід 82%. $T_{\text{топл}}$ 110-111 °С (метанол).

Загальна методика синтезу 5-перфлуорозаміщених 1,2,4-триазол-3-тіонів 77-91. Ангідрид поліфторалкільної кислоти (4 ммоль) повільно при кімнатній температурі додають до розчину відповідного тіосемікарбазиду (3 ммоль) у відповідній поліфторалкільній кислоті (5 мл). Одержану реакційну суміш кип'яють протягом 4 годин, після чого охолоджують до кімнатної температури і невеликими порціями (по 0.2 мл) додають 0.1М розчин NaOH до початку помутніння реакційного розчину. Одержану суміш відстоюють 5 годин, фільтрують, промивають і сушать.

5-Перфлуорометил-1,2,4-триазол-3-тіол **77**.

Вихід: 63 %. $T_{\text{топл}}$ 180-182 °С.

^1H ЯМР спектр: 8.05 (2H, с, NH).

^{13}C ЯМР спектр: 120.18 (CF_3 , к, 215), 144.07 ($\text{C}-\text{CF}_3$, к, 29), 172.16 (с, $\text{C}=\text{S}$).

^{19}F ЯМР спектр: -59.01 (3F, с, CF_3).

4-Метил-5-перфлуорометил-1,2,4-триазол-3-тіол **78**.

Вихід: 73 %. $T_{\text{топл}}$ 176-178 °С.

^1H ЯМР спектр: 3.61 (3H, с, CH_3), 14.43 (1H, ш.с., NH).

^{13}C ЯМР спектр: 31.33 (с, CH_3), 117.36 (к, CF_3 , 215), 140.89 (к, $\text{C}-\text{CF}_3$, 32), 170.09 (с, $\text{C}=\text{S}$).

^{19}F ЯМР спектр: -82.46 (3F, с, CF_3).

4-Феніл-5-перфлуорометил-1,2,4-триазол-3-тіон 79.

Вихід: 77 %. $T_{\text{топл}}$ 138-140 $^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР спектр: 7.55 (5H, м, C_6H_5), 14.74 (1H, с, NH).

^{13}C ЯМР (125 MHz, DMSO-d_6): 116.91 (к, CF_3 , 211), 128.65 (с, $\text{C}-\text{CF}_3$, 129.79 (с, $\text{C}-\text{CF}_3$), 131.11 (с, $\text{C}-\text{CF}_3$), 141.13 (к, $\text{C}-\text{CF}_3$, 31), 169.97 (с, $\text{C}=\text{S}$).

^{19}F ЯМР (500 MHz, DMSO-d_6): -63.21 с (3F, CF_3).

5-Перфлуоретил-1,2,4-триазол-3-тіон 80.

Вихід: 62 %. $T_{\text{топл}}$ 173-175 $^{\circ}\text{C}$

^1H ЯМР спектр: 8.14 (1H, с, NH)

^{13}C ЯМР спектр: 118.10 (CF_3 , к, 218) 127.22 (т, CF_2 , 211), 153.47 (т, $\text{C}-\text{C}_2\text{F}_5$, 27), 160.12 (с, $\text{C}=\text{S}$).

^{19}F ЯМР спектр: -81.34 (3F, с, CF_3), 112.78 (2F, с, CF_2).

4-Метил-5-перфлуоретил-1,2,4-триазол-3-тіон 81.

Вихід: 69 %. $T_{\text{топл}}$ 107-109 $^{\circ}\text{C}$ (дихлорометан).

^1H ЯМР спектр: 3.52 (3H, с, CH_3) 14.72 (1H, ш.с. NH).

^{13}C ЯМР спектр: 31.76 (с, CH_3), 108.00 (к, CF_3 , 32), 116.87 (т, CF_2 , 25), 139.71 (т, $\text{C}-\text{C}_2\text{F}_5$, 23), 170.35 (с, $\text{C}=\text{S}$).

^{19}F ЯМР спектр: -82.45 (3F, с, CF_3), 113.70 (2F, с, CF_2).

4-Феніл-5-перфлуоретил-1,2,4-триазол-3-тіон 82.

Вихід: 73 %. $T_{\text{топл}}$ 165-167 $^{\circ}\text{C}$ (1,4-діоксан).

^1H ЯМР спектр: 7.41 (5H, м, C_6H_5), 14.14 (1H, с, NH).

^{13}C ЯМР спектр: 107.84 (к, CF_3 , 32), 115.54 (т, CF_2 , 24), 128,65 (с, $\text{C}-\text{C}_2\text{F}_5$), 130.04 (с, $\text{C}-\text{C}_2\text{F}_5$), 131.54 (с, $\text{C}-\text{C}_2\text{F}_5$), 139.11 (т, $\text{C}-\text{C}_2\text{F}_5$, 22), 169.25 (с, $\text{C}=\text{S}$).

^{19}F ЯМР спектр: -82.77 (3F, с, CF_3), 114.18 (2F, с, CF_2).

5-Дифлуорометил-1,2,4-триазол-3-тіон 83.

Вихід: 67 %. $T_{\text{топл}}$ 168-170 °С.

^1H ЯМР спектр: 7.22 (1H, т, CF_2H , 53.2), 7.76 (1H, с, NH).

^{13}C ЯМР спектр: 111.36 (т, CF_2H , 187), 150.67 (т, $\text{C-CF}_2\text{H}$, 22), 171.20 (с, C=S).

^{19}F ЯМР спектр: -108.50 (2F, с, CF_2H).

4-Метил-5-Дифлуорометил-1,2,4-триазол-3-тіон 84.

Вихід: 71 %. $T_{\text{топл}}$ 170-172 °С.

^1H ЯМР спектр: 3.52 (3H, с, CH_3), 7.25 (1H, т, CF_2H , 42.4), 14.37 (1H, ш.с., NH).

^{13}C ЯМР спектр: 30.94 (с, CH_3), 108.17 (т, CF_2H , 188), 145.08 (т, $\text{C-CF}_2\text{H}$, 22), 169.35 (с, C=S).

^{19}F ЯМР спектр: -121.00 (2F, с, CF_2H).

4-Феніл-5-Дифлуорометил-1,2,4-триазол-3-тіон 85.

Вихід: 67 %. $T_{\text{топл}}$ 137-139 °С.

^1H ЯМР спектр: 7.03 (1H, т, CF_2H , 52), 7.49 (5H, м, C_6H_5), 14.45 (1H, ш.с., NH).

^{13}C ЯМР спектр: 107.88 (т, CF_2H , 189), 128.74 (с, $\text{C-CF}_2\text{H}$), 129.86 (с, $\text{C-CF}_2\text{H}$), 130.47 (с, $\text{C-CF}_2\text{H}$), 144.96 (т, $\text{C-CF}_2\text{H}$, 22), 169.35 (с, C=S).

^{19}F ЯМР спектр: -119.73 (2F, с, CF_2H).

5-(2,2,2-Трифлуоретил)-1,2,4-триазол-3-тіон 86.

Вихід: 66 %. $T_{\text{топл}}$ 176-178 °С.

^1H ЯМР спектр: 3.41 (2H, к, CF_3CH_2 , 10.1), 10.22 (1H, с, NH).

^{13}C ЯМР спектр: 37.31 (к, CF_3 , 120), 122.17 (к, CH_2 , 202), 152.11 (с, $\text{C-CF}_3\text{CH}_2$), 159.77 (с, C=S).

^{19}F ЯМР спектр: -61.98 (3F, с, CF_3CH_2).

4-Метил-5-(2,2,2-трифлуоретил)-1,2,4-триазол-3-тіон 87.

Вихід: 64 %. $T_{\text{топл}}$ 108-110 °С (дихлорометан).

^1H ЯМР спектр: 3.41 (2H, к, CF_3CH_2 , 10), 10.51 (1H, с, NH).

^{13}C ЯМР спектр: 38.49 (с, CH_3), 38.25 (к, CF_3 , 120), 124.97 (к, CH_2 , 200), 150.15 (с, $\text{C-CF}_3\text{CH}_2$), 161.59 (с, C=S).

^{19}F ЯМР спектр: -61.98 (3F, с, CF_3CH_2).

4-Феніл-5-(2,2,2-трифлуоретил)-1,2,4-триазол-3-тіон **88**.

Вихід: 74 %. $T_{\text{топл}}$ 192-194 $^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР спектр: 3.38 (2H, к, CF_3CH_2 , $j=9.7$), 7.54 (5H, м, C_6H_5), 9.74 (1H, с, NH).

^{13}C ЯМР спектр: 40.51 (к, CF_3 , 121) 127.11 (к, CH_2 , 198), 126.82 (с, $\text{C-CF}_3\text{CH}_2$), 130.08 (с, $\text{C-CF}_3\text{CH}_2$), 132.15 (с, $\text{C-CF}_3\text{CH}_2$), 142.22 (т, $\text{C-CF}_3\text{CH}_2$, 20), 165.91 (с, C=S).

^{19}F ЯМР спектр: -61.93 (3F, с, CF_3).

Загальна методика бромовання алілових тіоетерів 17-23.

Пропенільні тіоетери **17-23** (5 ммоль) розчиняють в концентрованій оцтовій кислоті (80 мл). Розчин бромю (0.53 мл, 10 ммоль) в 10 мл концентрованої оцтової кислоти при інтенсивному перемішуванні повільно прикапували до розчину тіоетерів **17-23** при 20-25 $^{\circ}\text{C}$. Суміш мішали 2 годин; осад, який випадає, фільтрували, промивали концентрованою оцтовою кислотою. Цільову сіль **89-95** перекристалізували із суміші оцтова кислота-ДМФА = 5:1.

6-Бромметил-2,3-біфеніл-1,3-тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазол-7-ій трибромід **89**.

Вихід: 74%, т.топл. 161-162 $^{\circ}\text{C}$. Rf 0.88.

^1H ЯМР спектр: 3.88-3.99 м (1H, CH_2Br), 4.18 дд (1H, CH_2Br , 2.1, 11.7), 4.78 дд (1H, CH_2 , 3.0, 14.4), 5.12 дд (1H, CH_2 , 3.0, 14.4), 5.32-5.49 м (1H, CH), 7.60-7.88 м (10H, 2Ph).

6-Бромметил-2-(*n*-нітрофеніл)-3-феніл-1,3-тіазоло[3,2-b]-[1,2,4]триазол-7-ій трибромід **90**.

Вихід: 61%, т.топл. 165-167 $^{\circ}\text{C}$. Rf 0.23.

^1H ЯМР спектр: 3.85-3.91 м (1H, CH₂Br), 4.07 дд (1H, CH₂Br, 2.1, 11.7), 4.92 дд (1H, CH₂, 3.3, 14.4), 5.13 дд (1H, CH₂, 3.3, 14.4), 5.41 м (1H, CH), 7.51-7.72 м (7H, Ph + C₆H₄NO₂), 8.32 д (2H, C₆H₄NO₂, 9.3).

6-Бромметил-2-[2-(1,3-діоксобензо[de]ізохінолін-2-іл)-етил]-3-феніл--1,3-гіазоло[3,2-b][1,2,4]триазол-7-ій трибромід **91**.

Вихід: 51%, т.топл. 195-196°C. Rf 0.25.

^1H ЯМР спектр: 3.11 (2H, м, CH₂), 3.82 (1H, м, CH₂Br), 4.07 (1H, м, CH₂Br), 4.29 (2H, м, CH₂), 4.62 (1H, дд, CH₂, 3.0, 14.4), 4.96 (1H, дд, CH₂, 3.0, 14.4), 5.37 (1H, м, CH), 7.74-8.50 (11H, м, Ar).

6-Бромметил-2-[2-(1,3-діоксобензо[de]ізохінолін-2-іл)-пропіл]-3-феніл--1,3-гіазоло[3,2-b][1,2,4]триазол-7-ій трибромід **92**.

Вихід: 70%, т.топл. 243-244°C. Rf 0.28.

^1H ЯМР спектр: 2.10 (2H, м, CH₂), 2.79 (2H, т, CH₂, 6.9), 3.82 (1H, м, CH₂Br), 4.03 (1H, м, CH₂Br), 4.24 (2H, м, CH₂), 4.89 (1H, дд, CH₂, 3.0, 14.1), 4.57 (1H, дд, CH₂, 3.0, 14.1), 5.31 (1H, м, CH), 7.54-8.52 (11H, м, Ar).

6-Бромметил-3-феніл-2-(3-хлорофеніл)--1,3-гіазоло[3,2-b][1,2,4]триазол-7-ій трибромід **93**.

Вихід: 62%, т.топл. 125-127°C. Rf 0.31.

^1H ЯМР спектр: 3.84-3.95 (1H, м, CH₂Br), 4.01-4.11 (1H, дд, CH₂Br, 2.1, 11.7), 4.88 (1H, дд, CH₂, 3.3, 14.4), 5.11 (1H, дд, CH₂, 3.3, 14.4), 5.41 (1H, м, CH), 7.28-7.89 (9H, м, Ph, 3-ClC₆H₄).

2-Бензил-6-бромометил-3-феніл--1,3-гіазоло[3,2-b][1,2,4]триазол-7-ій трибромід **94**.

Вихід: 58%, т.топл. 205-206°C. Rf 0.45.

^1H ЯМР спектр: 3.71-3.84 (1H, м, CH₂Br), 3.96-4.27 (1H, дд, CH₂Br, 2.1, 11.7), 4.14 (2H, с, CH₂), 4.74 (1H, дд, CH₂, 3.0, 14.1), 5.02 (1H, дд, CH₂, 3.0, 14.1), 5.37 (1H, м, CH), 7.08-7.72 (10H, м, 2Ph).

6-Бромметил-3-метил-2-феніл--1,3-гіазоло[3,2-b][1,2,4]триазол-7-ій трибромід **95**.

Вихід: 76%, т.топл. 171-172°C. Rf 0.68.

¹H ЯМР спектр: 3.77 с (3H,CH₃), 3.94 дд (1H,CH₂Br,6.0,12.6), 4.12 дд (1H,CH₂Br,2.1,14.4), 4.78 дд (1H,CH₂,4.2,15.0), 5.05 дд (1H,CH₂,4.2,15.0), 5.39-5.51 м (1H,CH), 7.65-7.72 м (5H,Ph).

Загальна методика синтезу монобромідів 96-100. Триброміди (0.005 моль) розчиняють в 50 мл ацетону і перемішують одну годину. Білий осад цільового продукту фільтрують і перекристалізують із суміші оцтова кислота:ДМФА = 4:1.

6-Бромметил-2,3-біфеніл-1,3-тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазол-7-ій
бромід 96.

Вихід: 84%, т.топл. 195°C. Rf 0.67.

¹H ЯМР спектр: 3.88-4.24 м (2H, CH₂Br), 4.87 дд (1H, CH₂, 3.0, 14.4), 5.16 дд (1H, CH₂, 3.0, 14.4), 5.44 м (1H, CH), 7.46-7.89 м (10H, 2Ph).

6-Бромметил-2-(*n*-нітрофеніл)-3-феніл-1,3-тіазоло[3,2-b]-
[1,2,4]триазол-7-ій бромід 97.

Вихід: 91%, т.топл. 190-191°C. Rf 0.89.

¹H ЯМР спектр: 3.85-3.91 м (1H,CH₂Br), 4.07 дд (1H,CH₂Br,2.1,11.7), 4.92 дд (1H,CH₂,3.3,14.4), 5.13 дд (1H,CH₂,3.3,14.4), 5.41 м (1H,CH), 7.51-7.72 м (7H,Ph+C₆H₄NO₂), 8.32 д (2H,C₆H₄NO₂,9.3).

6-Бромметил-2-[2-(1,3-діоксобензо[de]ізохінолін-2-іл)-етил]-3-
феніл--1,3-тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазол-7-ій бромід 98.

Вихід: 67%, т.топл. 282-284°C. Rf 0.39.

¹H ЯМР спектр: 3.11 (2H, м, CH₂), 3.82 (1H, м, CH₂Br), 4.07 (1H, м, CH₂Br), 4.29 (2H, м, CH₂), 4.62 (1H, дд, CH₂, 3.0, 14.4), 4.96 (1H, дд, CH₂, 3.0, 14.4), 5.38 (1H, м, CH), 7.76-8.44 (11H, м, Ar).

6-Бромметил-2-[2-(1,3-діоксобензо[de]ізохінолін-2-іл)-пропіл]-3-
феніл--1,3-тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазол-7-ій бромід 99.

Вихід: 98%, т.топл. 265-266°C. Rf 0.89.

^1H ЯМР спектр: 2.11 (2H, м, CH_2), 2.82 (2H, т, CH_2 , 6.9), 3.80 (1H, м, CH_2Br), 4.03 (1H, м, CH_2Br), 4.25 (2H, м, CH_2), 4.89 (1H, дд, CH_2 , 3.0, 14.1), 4.58 (1H, дд, CH_2 , 3.0, 14.1), 5.32 (1H, м, CH), 7.58-8.41 (11H, м, Ar).

6-Бромметил-3-метил-2-феніл--1,3-тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазол-7-ій бромід **100**.

Вихід: 76%, т.топл. 171-172°C. Rf 0.68.

^1H ЯМР спектр: 3.75 с (3H, CH_3), 3.93 дд (1H, CH_2Br , 6.0, 12.6), 4.12 дд (1H, CH_2Br , 2.1, 14.4), 4.77 дд (1H, CH_2 , 4.2, 15.0), 5.02 дд (1H, CH_2 , 4.2, 15.0), 5.40 м (1H, CH), 7.70-7.84 м (5H, Ph).

Загальна методика йодування алілових тіоетерів 17-19. Тіоетери **17-19** (0.005 моль) розчиняють в 100 мл концентрованої кислоти оцтової. Після цього розчин йоду (2.54г, 0.01 ммоль) в оцтовій кислоті (150 мл) додали малими порціями до розчину тіоетерів **17-19** при 20-25 °C і перемішували 48 годин. Цільові продукти **101-103**, які випадають в осад, фільтрують, промивають етером і перекристалізують з суміші оцтова кислота : ДМФА = 4:1.

6-Йодметил-2,3-біфеніл-1,3-тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазол-7-ій трийодид **101**.

Вихід: 68%, т.топл. 154-156°C. Rf 0.80.

^1H ЯМР спектр: 3.80-4.00 м (2H, CH_2I), 4.78 дд (1H, CH_2 , 3.9, 15.0), 4.97-5.04 м (1H, CH), 5.12 дд (1H, CH_2 , 2.1, 15.0), 7.40-7.74 м (10H, 2Ph).

^{13}C ЯМР спектр: 11.6; 36.9; 57.3; 123.2; 128.0; 129.7; 129.8; 130.1; 131.5; 131.9; 132.9; 157.2; 159.9

6-Йодметил-2-(*n*-нітрофеніл)-3-феніл-1,3-тіазоло[3,2-b]-[1,2,4]триазол-7-ій трийодид **102**.

Вихід: 58%, т.топл. 171-173°C. Rf 0.24.

^1H ЯМР спектр: 3.81-3.98 м (2H, CH_2I), 4.86-4.93 м (1H, CH_2), 5.03-5.11 м (1H, CH), 5.14 дд (1H, CH_2 , 2.1, 14.7), 7.60-7.73 м (7H, $\text{C}_6\text{H}_5 + \text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$), 8.30 д (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$, 9.3).

6-Йодметил-2-[2-(1,3-діоксобензо[de]ізохінолін-2-іл)-етил]-3-феніл-1,3-тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазол-7-ій трийодид **103**.

Вихід: 56%, т.топл. 116-118°C. Rf 0.16.

¹H ЯМР спектр: 3.13 м (2H, CH₂), 3.85-3.91 м (2H, CH₂I), 4.07 м (1H,CH₂), 4.31 м (2H,CH₂), 4.63 м (1H,CH), 4.90-5.12 м (2H, CH₂), 7.76-8.48 м (11H, Ar).

Йодування тіоетеру 13 в присутності перхлорату літію. Тіоетер **17** (5 ммоль) і хлорат літію (5 ммоль) розчиняють в концентрованій оцтовій кислоті (100 мл). Розчин йоду (1.27 г, 5 ммоль) в концентрованій оцтовій кислоті (150 мл) додають при перемішуванні до розчину тіоетеру при 20-25 °С. Суміш перемішують 24 години. Кінцевий продукт **104**, що випадає в осад, фільтрують, і перекристалізують з суміші оцтова кислота : ДМФА = 3:1.

6-Йодметил-2,3-біфеніл-1,3-тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазол-7-ій перхлорат **104**.

Вихід: 53%, т.топл. 217-219°C. Rf 0.72.

¹H ЯМР спектр: 3.82-3.98 (2H, м, CH₂I), 3.92, 4.97 (1H, 2м, CH), 4.33-4.41 (2H, м, CH₂), 7.41-7.68 (10H, 2 м, Ph).

¹³C ЯМР спектр: 11.5; 49.4; 68.7; 123.8; 126.7; 128.0; 129.5; 130.0; 131.5; 132.5; 133.0; 157.5; 159.8.

Загальна методика синтезу моноїодидів 105, 106. Трийодиди **101, 103** (1.6 ммоль) розчиняють в мінімальній кількості ДМФА і додають розчин калій йодиду (0.27 г, 1.6 ммоль) в 5 мл етанолу при перемішуванні. Цільовий продукт який випадає в осад, перекристалізують із суміші оцтова кислота:ДМФА = 3:2.

6-Йодметил-2,3-біфеніл-1,3-тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазол-7-ій йодид **105**.

Вихід: 68%, т.топл. 154-156°C. Rf 0.80.

^1H ЯМР спектр: 3.86-4.00 м (2H,CH₂I), 4.78 дд (1H,CH₂,3.9,15.0), 4.98-5.02 м (1H,CH), 5.11 дд (1H,CH₂,2.1,15.0), 7.44-7.72 м (10H,2Ph).

^{13}C ЯМР спектр: 11.6;36.8;57.4;123.2;128.0;129.7;129.6;130.2; 131.5; 131.9;132.9;157.2;159.8

6-Йодметил-2-[2-(1,3-діоксобензо[de]ізохінолін-2-іл)-етил]-3-феніл-1,3-тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазол-7-ій йодид **106**.

Вихід: 78%, т.топл. 193-194°C. Rf 0.69.

^1H ЯМР спектр: 3.13 м (2H,CH₂), 3.83-3.91 м (2H,CH₂I), 4.07 м (1H,CH₂), 4.31 м (2H,CH₂), 4.63 м (1H,CH), 4.94-5.08 м (2H,CH₂), 7.76-8.48 м (11H, Ar).

Загальна методика синтезу 1,2,4-тіазоло[5,1-b][1,3]тіазиній галогенідів 107-116. Ненасичений тіоетер **28-32**(0.01 моль) розчиняють в концентрованій оцтовій кислоті (1.5% розчин) та прикрапають розчин бромиду (0.02 моль) в 10 мл оцтової кислоти чи розчин йоду (0.02 моль) в 75 мл оцтової кислоти чи бромиду йоду (0.01 моль) в 10 мл етанової кислоти. Суміш мішають при 20 °С протягом 2 годин (бромовання, йодобромовання) чи протягом доби (йодування), утворений осад фільтрують і промивають на фільтрі оцтовою кислотою.

6-Бром-2,3-біфеніл-7-метил-3,5,6,7H-[1,2,4]тіазоло[5,1-b][1,3]тіазин-8-ій трибромід **107**.

Вихід 82%. T_{топл} 152 °С (оцтова кислота).

FTIR: = 1530 (C=C, Ph), 1475 (C=N⁺), 1425 (C=C, Ph), 1375 (C-CH₃), 1240 (=C-N<), 770 (C-S), 690 (C-Br)/cm.

UV (C₂H₅OH): λ_{max} = 262 nm.

^1H ЯМР спектр: 1.76 с (3H,CH₃), 3.75-3.94 м (1H,SCH₂), 4.08 дд (1H,SCH₂,8.2,2.7), 5.02-5.35 м (2H,⁺NCH, CHBr), 7.32-7.85 м (10H,м,2C₆H₅).

^{13}C ЯМР спектр: 19.8,31.8,44.5,62.2,122.6,127.5,128.9,130.6,131.8, 132.1,151.3,152.4

CCDC 1878957. Рентгеноструктурне дослідження було виконано з використанням автоматичного дифрактометра «Xcalibur-3. Розв'язок структури виконано за допомогою SHELX-2014/7 програмного пакету з використанням повної матриці найменших площ в анізотропному наближенні. Кристалографічні дані та уточнення до рішення структури триброміду **107** наведені в табл. 4.1.

Таблиця 4.1

Кристалографічні дані триброміду **107**

Брутто формула продукту	$C_{18}H_{15}Br_4N_3S$
Температура, К	293(2)
Формульна маса, г/моль	625.03
Сингонія, просторова група	триклінна, $P-1$
Довжина хвилі, Å	0.71073
$V, \text{Å}^3$	1083.4(17)
Z	2
$\mu, \text{мм}^{-1}$	7.533
Параметри однієї чарунки (Å)	$a=8.488(9), \alpha=99.15(7)$ $b=10.829(11), \beta=95.59(6),$ $c=12.472(7), \gamma=104.68(9)$
F_{000}	600
Відбиття виміряні/незалежні	6848/4030 ($R_{\text{int}}=0.1824$)
$\rho, \text{г/см}^3$	1.716
Розмір кристалу, мм^3	0.35x0.10x0.01
S, Goof	0.957
Трансмісія $T_{\text{max}}/T_{\text{min}}$	0.928/0.178

6-Йод-2,3-біфеніл-7-метил-3,5,6,7Н-[1,2,4]триазоло[5,1-
b][1,3]тіазин-8-ій бромід **108**.

Вихід: 94%, $T_{\text{топл}}$ 147 °С (оцтова кислота).

FTIR: = 1530 (C=C, Ph), 1480 (C=N⁺), 1430 (C=C, Ph), 1375 (C-CH₃), 1255 (=C-N<), 775 (C-S), 580 (C-I)/cm.

UV (C₂H₅OH): λ_{max} = 264 nm.

¹H ЯМР спектр: 1.80 с (3H,CH₃), 3.84 д (1H,CH₁,7.2), 3.97 д (1H,CH₁,13.5), 5.06 с (2H,CH₂), 7.38-7.81 м (10H,Ph).

¹³C ЯМР спектр: 20.5,20.8,34.0,63.8,123.0,127.9,129.3,129.6,131.5, 132.6,151.9,152.6

6-Бром-2,3-біфеніл-7,7-диметил-3,5,6,7Н-[1,2,4]триазоло[5,1-
b][1,3]тіазин-8-ій трибромід **109**.

Вихід 84%. T_{топл} 158-159°C (оцтова кислота).

FTIR: = 1530 (C=C, Ph), 1480 (C=N⁺), 1430 (C=C, Ph), 1385 (C(CH₃)₂), 1240 (=C-N<), 770 (C-S), 700 (C-Br)/cm.

UV (C₂H₅OH): λ_{max} = 264 nm.

¹H ЯМР спектр: 1.86 с (3H,CH₃), 1.91 с (3H,CH₃), 3.86-4.24 м (2H,SCH₂), 5.08-5.23 м (1H,CHBr), 7.35-7.82 м (10H,2C₆H₅).

2,3-Біфеніл-7,7-диметил-6-йодо-3,5,6,7Н-[1,2,4]триазоло[5,1-
b][1,3]тіазин-8-ій трийодид **110**.

Вихід 86%. T_{топл} 152-153°C (оцтова кислота).

FTIR: = 1530 (C=C, Ph), 1480 (C=N⁺), 1430 (C=C, Ph), 1385 (C(CH₃)₂), 1255 (=C-N<), 775 (C-S), 590 (C-I)/cm.

UV (C₂H₅OH): λ_{max} = 252 nm.

¹H ЯМР спектр: 1.89 с (3H,CH₃), 1.92 с (3H,CH₃), 3.98 дд (1H,SCH₂,13.4, 9.3), 4.07-4.13 м (1H,SCH₂), 5.15 д (1H,CH₁,7.8), 7.42-7.65 м (10H,2C₆H₅).

¹³C ЯМР спектр: 27.7;28.1;28.7;33.5;65.2;123.1;127.8;129.3;129.6; 131.3;132.6;151.8;152.4

2,3-Біфеніл-7,7-диметил-6-йодо-3,5,6,7Н-[1,2,4]триазоло[5,1-
b][1,3]тіазин-8-ій бромід **111**.

Вихід 84%. T_{топл} 158-159°C (оцтова кислота).

FTIR: = 1530 (C=C, Ph), 1480 (C=N⁺), 1430 (C=C, Ph), 1375 (C(CH₃)₂), 1255 (=C-N<), 775 (C-S), 590 (C-I)/cm.

UV (C₂H₅OH): λ_{max} = 252 nm.

¹H ЯМР спектр: 1.86 с (3H,CH₃), 1.93 с (3H,CH₃), 3.86-4.24 м (2H,SCH₂), 5.09-5.24 м (1H,CH₁), 7.35-7.82 м (10H,2C₆H₅).

¹³C ЯМР спектр: 27.3;28.1;29.1;33.0;64.8;122.7;127.6;128.7;128.9; 130.2;130.6;131.0;131.8;151.4;151.8

6-Бром-2,3,7-трифеніл-3,5,6,7Н-[1,2,4]-триазоло[5.1-*b*][1,3]тіазин-8-ій трибромід **112**.

Вихід: 44%, т.топл. 181-183°C (ДМФА).

¹H ЯМР спектр: 3.72 д (1H,SCH₂,12.0), 3.87 дд (1H,SCH₂,13.6,7.2), 5.45 м (1H,CHBr), 6.33д (1H,CHPh,4.0), 7.37–7.82 м (15H,3Ph).

¹³C ЯМР спектр: 32.1,45.2,69.0,123.7,128.2,128.4,129.6,129.8, 130.5,131.8,133.0,136.1,153.6,153.7

6-Бром-2,7-біфеніл-2-(4-нітрофеніл)-3,5,6,7Н-[1,2,4]-триазоло[5.1-*b*][1,3]тіазин-8-ій **113**.

Вихід: 90%, т.топл. 115-120°C (ацетонітрил).

¹H ЯМР спектр: 3.80 д (1H,SCH₂,11.8), 3.98 дд (1H,SCH₂,13.6, 7.1), 5.50 м (1H,CHBr), 6.38 д (1H,CHPh,5.2), 7.42-7.99 м (12H,2Ph+C₆H₄NO₂), 8.29 д (2H,C₆H₄NO₂,8.8).

¹³C ЯМР спектр: 32.4;45.0;69.0;124.4;127.6;128.3;128.7;129.5; 129.8;130.9;131.1;131.3;132.7;135.4;149.1;152.6;153.8.

6-Бром-2,7-біфеніл-3-метил-1,5,6,7Н-[1,2,4]-триазоло[5,1-*b*][1,3]тіазин-4-ій трибромід **114**.

Вихід 89%, т. топл. 117-119°C.

¹H ЯМР спектр: 3.70 м (1H,CH₂S); 3.82 с (3H,CH₃); 3.92 м (1H,CH₂S), 5.50 м (1H,CHBr); 6.35 м (1H,CHPh); 7.40-7.77 2м (10H,2C₆H₅).

Експериментальні дані 2D-спектрального дослідження методом послідовного насичення сигналів протонів (гомоядерний ефект Оверхаузера) та їх обговорення наведено в *розділі 3.2*.

6-Йод-2,3,7-трифеніл-3,5,6,7Н-[1,2,4]-триазоло[5.1-*b*][1,3]тіазин-8-ій трийодид **115**.

Вихід: 57%, т.топл. 190-192°C (ДМФА).

¹Н ЯМР спектр: 3.76 д (1Н, SCH₂, 14.7), 3.92 дд (1Н, SCH₂, 13.5, 6.9), 5.49 м (1Н, СН), 6.35 д (1Н, СНІ, 5.2), 7.32–7.92 м (15Н, 3С₆Н₅).

6-Йод-2-(4-нітрофеніл)-3,7-біфеніл-3,5,6,7Н-[1,2,4]-триазоло[5.1-*b*][1,3]тіазин-8-ій трийодид **116**.

Вихід: 67%, т.топл. 132-134°C (ацетонітрил).

¹Н ЯМР спектр: 3.78–3.90 м (1Н, SCH₂), 3.97 дд (1Н, SCH₂, 15.2, 7.0), 5.26 м (1Н, СН), 6.23 д (1Н, СНІ, 7.0), 7.46–7.68 м (7Н, 2С₆Н₅), 7.77 м (5Н, С₆Н₅+С₆Н₄NO₂), 8.29 д (2Н, С₆Н₄NO₂, 8.8).

Загальна методика галогенування металілових тіоетерів 24, 25.

Ненасичений тіоетер **24, 25** (0.01 моль) розчиняють в концентрованій оцтовій кислоті (1.0% розчин) та повільно прикрапують розчин бром у (0.02 моль) в 50 мл оцтової кислоти чи розчин йоду (0.02 моль) в 75 мл оцтової кислоти при інтенсивному перемішуванні. Суміш перемішують при 20 °С протягом 2 годин (бром ування) чи протягом доби (йодування), утворений осад фільтрують і промивають на фільтрі оцтовою кислотою.

6-(Бромометил)-2,3-біфеніл-6-метил-1,3-тіазоло-[3,2-*b*][1,2,4]триазол-7-ій трибромід **117**.

Вихід: 89%, т.топл. 202-204°C.

¹Н ЯМР спектр: 1.94 с (3Н, СН₃), 4.18-4.28 м (2Н, СН₂Br), 4.42 дд (2Н, СН, 12, 31.6), 7.41-7.69 м (10Н, 2С₆Н₅).

¹³С ЯМР спектр: 23.6; 37.8; 48.4; 69.6; 123.8; 126.5; 129.8; 131.8; 132.8; 157.2; 160.0

6-(Бромометил)-6-метил-2-(*n*-нітрофеніл)-3-феніл-1,3-тіазоло[3.2-
b][1,2,4]триазол-7-ій трибромід **118**.

Вихід: 78%, т.топл. 217-218°C.

¹H ЯМР спектр: 1.94 с (3H,CH₃), 4.18-4.29 м (2H,CH₂Br), 4.48 дд (2H,CH₂,11.6,31.2), 7.55-7.78 м (7H,Ph+C₆H₄NO₂), 8.39 д (2H,C₆H₄NO₂,9.2).

2,3-Біфеніл-6-(йодметил)-6-метил-1,3-тіазоло[3.2-b][1,2,4]триазол-7-
ій трийодид **119**.

Вихід: 82%, т.топл. 194-195°C.

¹H ЯМР спектр: 2.02 с (3H,CH₃), 3.88-4.06 м (2H,CH₂I), 4.42 дд (2H,CH₂,12.0,27.2), 7.36-7.72 м (10H, 2C₆H₅).

Загальна методика синтезу моногалогенідів 120-122.

Тригалогеніди **117-119** (0.005 моль) перемішують в ацетоні (у випадку трибромідів) чи в етанольному розчині йодиду калію (0.05 моль) протягом 1 години. Осад, який випадає, фільтрують і промивають на фільтрі ацетоном.

6-(Бромометил)-2,3-біфеніл-6-метил-1,3-тіазоло-[3,2-
b][1,2,4]триазол-7-ій бромід **120**.

Вихід: 78%, т.топл. 285-287°C.

¹H ЯМР спектр: 2.01 с (3H, CH₃), 4.28-4.34 м (2H, CH₂Br), 4.48 дд (2H, 31.6, 12.0, CH₂-цикл), 7.46–7.75 м (10H, Ph).

¹³C ЯМР спектр: 23.3, 37.9, 48.2, 69.1, 123.9, 126.9, 129.6, 131.4, 132.6, 157.4, 160.1.

6-(Бромометил)-6-метил-2-(*n*-нітрофеніл)-3-феніл-1,3-тіазоло[3.2-
b][1,2,4]триазол-7-ій бромід **121**.

Вихід: 76%, т.топл. 259-261°C.

¹H ЯМР спектр: 1.96 с (3H, CH₃), 4.21-4.25 м (2H, CH₂Br), 4.45 дд (2H, 30.0, 11.6, CH₂-цикл), 7.65-7.73 м (7H, Ph + C₆H₄NO₂), 8.35 д (2H, 9.2, C₆H₄NO₂).

2,3-Біфеніл-6-(йодметил)-6-метил-1,3-тіазоло[3.2-b][1,2,4]триазол-7-ій йодид **122.**

Вихід: 61%, т.топл. 148-150°C.

¹H ЯМР спектр: 1.98 с (3H, CH₃), 3.95–4.04 м (2H, CH₂I), 4.41 дд (2H, 27.2, 12.0, CH₂), 7.39–7.72 м (10H, 2 Ph).

Загальна методика галогенування 3-бутен-1-ільних тіоетерів 33, 34. Ненасичений тіоетер **33, 34** (0.01 моль) розчиняють в концентрованій оцтовій кислоті (1.5% розчин) та повільно прикрапують розчин брому (0.02 моль) в 10 мл оцтової кислоти чи розчин йоду (0.02 моль) в 75 мл оцтової кислоти чи бромиду йоду (0.01 моль) в 10 мл етанової кислоти. Суміш мішають при 20 °С протягом 2 годин (бромовання, йодобромовання) чи протягом доби (йодування), утворений осад фільтрують і промивають на фільтрі оцтовою кислотою.

2,3-Біфеніл-7-бромметил-3,5,6,7H-1,2,4-триазоло[5.1-b][1,3]тіазин-8-ій трибромід **123.**

Вихід 88%. T_{топл} 167-168°C.

FTIR: = 1530 (C=C, Ph), 1475 (C=N+), 1430 (C=C, Ph), 1240 (=C-N<), 770 (C-S), 735 (C-Br)/cm.

UV (C₂H₅OH): λ_{max} = 263 nm.

¹H ЯМР спектр: 2.72 д (1H,CH₂,7.0), 3.20 т (1H,CH₂,7.2), 3.58 с (1H,SCH₂), 3.86-3.97 м (1H,SCH₂), 4.18–4.27 м (1H,CH), 4.98-5.07 м (1H,CH₂Br), 5.62–5.99 м (1H,CH₂Br), 7.24-7.58 м (10H,C₆H₅).

7-Бромметил-3-феніл-2-(o-хлорофеніл)-3,5,6,7H-1,2,4-триазоло[5,1-b][1,3]тіазин-8-ій трибромід **124.**

Вихід 79%. T_{топл} 172-174°C.

¹H ЯМР спектр: 2.70 д (1H,CH₂,7.0), 3.20 т (1H,CH₂,7.2), 3.59 с (1H,SCH₂), 3.86-3.98 м (1H,SCH₂), 4.18-4.27 м (1H,CH), 4.98-5.07 м (1H,CH₂Br), 5.62-5.98 м (1H,CH₂Br), 7.24-7.58 м (9H,Ph+2-ClC₆H₄).

2,3-Біфеніл-7-йодметил-3,5,6,7H-1,2,4-триазоло[5,1-b][1,3]тіазин-8-ій трийодид **125.**

Вихід: 84%. $T_{\text{топл}}$ 173-175°C.

FTIR: = 1530 (C=C, Ph), 1475 (C=N⁺), 1455 (C=C, Ph), 1250 (=C-N<), 775 (C-S), 610 (C-I)/cm.

UV (C₂H₅OH): λ_{max} = 260 nm.

¹H ЯМР спектр: 3.12-3.24 м (1H,CH₂), 3.33-3.44 м (1H,CH₂), 3.58-3.66 м (1H,SCH₂), 3.86-4.03 дд (1H,SCH₂,13.5,5.7), 4.16-4.24 м (1H,CH₂), 4.44-4.51 м (1H,CH₂), 5.02-5.12 м (1H,CH), 7.31-7.72 м (10H,C₆H₅).

¹³C ЯМР спектр: 26.9,31.7,33.5,59.1,117.2,127.8,128.2,128.4,129.0, 130.0,130.2,130.6,131.1,132.6,153.2,154.8.

2,3-Біфеніл-7-йодметил-3,5,6,7H-1,2,4-триазоло[5,1-b][1,3]тіазин-8-ій бромід **126.**

Вихід: 82%. $T_{\text{топл}}$ 167-169°C.

FTIR: = 1530 (C=C, Ph), 1475 (C=N⁺), 1450 (C=C, Ph), 1255 (=C-N<), 775 (C-S), 610 (C-I)/cm.

UV (C₂H₅OH): λ_{max} = 260 nm.

¹H ЯМР спектр: 3.09-3.23 м (1H,CH₂), 3.29-3.43 м (1H,CH₂), 3.61 м (1H,SCH₂), 3.83-4.02 м (1H,SCH₂), 4.13-4.30 м (1H,CH), 4.42-4.50 м (1H,CH₂), 5.00-5.10 м (2H,CH), 7.28-7.78 м (10H,C₆H₅).

Загальна методика галогенування пропаргільних тіоетерів 35-37. Пропаргільовий тіоетер **35-37** (0.01 моль) розчиняють в концентрованій оцтовій кислоті (1.5% розчин) та прикрапають розчин бромиду (0.02 моль) в 10 мл оцтової кислоти чи розчин йоду (0.02 моль) в 75 мл оцтової кислоти чи бромиду йоду (0.01 моль) в 10 мл етанової кислоти. Суміш мішають при 20 °С протягом 2 годин (бромовання, йодобромовання) чи протягом доби (йодування), утворений осад фільтрують і промивають на фільтрі оцтовою кислотою.

5E-6-(Бромметиліден)-2,3-дифеніл--[1,3]тіазоло[3,2-b][1,2,4]-
триазол-7-ій трибромід **127**.

Вихід: 88%, т.топл. 167-168°C.

¹H ЯМР спектр: 5.10 с (2H,CH₂), 7.47-7.89 м (11H,CH,2C₆H₅).

¹³C ЯМР спектр: 42.3;97.6;123.3;126.6;129.8;129.8;131.4;132.0;
132.6;133.1;133.8;157.7;162.3

Монокристал солі **127** C₁₇H₁₃N₃SBBr₄ було отримано кристалізацією із етилового спирту. Основні кристалографічні дані і результати уточнення для структури солі **127** приведені в таблиці 4.2.

Таблиця 4.2

Кристалографічні дані солі **127**

Брутто-формула	C ₁₇ H ₁₃ Br ₄ SN ₃
Температура, К	293(2)
Формульна маса, г/моль	611.00
Сингонія, просторова група номер	моноклінна, <i>I4</i>
Просторова група по катіону	P 1 21/n 1
Просторова група по брому	-P 2yn
Довжина хвилі, Å	0.7107
V, Å ³	2061.2(3)
Z	4
μ, мм ⁻¹	7.917
Параметри чарунки (Å)	a= 12.1614(12), α=90.00 b= 7.2386(4), β= 102.896(8), c= 24.0202(17), γ=90.00
Відбиття виміряні/незалежні	6848/4030 (R _{int} =0.1824)
ρ, г/см ³	1.969
Розмір кристалу, мм ³	0.70x0.10x0.01

5E-2-Бензил-6-(бромметиліден)-3-феніл--[1,3]тіазоло[3,2-b][1,2,4]-
триазол-7-ій трибромід **128**.

Вихід: 59%, т.топл. 178-179°C.

¹H ЯМР спектр: 4.26 с (2H,CH₂Ph), 5.00 с (2H,CH₂), 7.10-7.32 м (6H,C₆H₅), 7.41 с (1H,CH), 7.57-7.68 м (4H,C₆H₅).

5E-2,3-Біфеніл-6-(йодметиліден)--[1,3]тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазол-7-ій трийодид **129**.

Вихід: 82%, т.топл. 147-149°C.

¹H ЯМР спектр: 5.00 с (2H,CH₂), 7.46-7.68 м (10H,2C₆H₅), 8.34 м (1H,CH).

¹³C ЯМР спектр: 35.6;80.5;123.1;126.6;129.4;129.7;131.5;131.8;132.4;132.9;133.0;157.3;161.9

5E-2-(n-бромфеніл)-6-(йодметиліден)-3-феніл--[1,3]тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазол-7-ій трийодид **130**.

Вихід: 77%, т. топл. 182-184°C.

¹H ЯМР спектр: 5.02с (2H,CH₂), 7.32-7.77 м (9H,C₆H₅+n-BrC₆H₅), 8.32 м (1H,CH)

¹³C ЯМР спектр: 35.6;80.8;121.7;126.8;127.1;127.5;131.2;131.6;132.6;132.9;136.1;156.7;162.0

5E-2-Бензил-6-(йодметиліден)-3-феніл--[1,3]тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазол-7-ій трийодид **131**.

Вихід: 62%, т. топл. 197-199 °C.

¹H ЯМР спектр: 4.22 с (2H,CH₂Ph), 4.94 с (2H,CH₂), 7.48-7.70 м (10H,2Ph), 8.34 м (1H,CH).

5E-2,3-Біфеніл-6-(йодметиліден)--[1,3]тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазол-7-ій бромід **132**.

Вихід: 84%, т.топл. 152-153°C.

¹H ЯМР спектр: 5.01с (2H,CH₂), 7.42-7.67 м (10H,2C₆H₅), 8.33 м (1H,CH).

¹³C ЯМР спектр: 35.6;80.5;123.2;126.3;129.3;129.8;131.3;131.8;132.3;132.8;133.0;157.3;161.8.

5E-2-(*n*-бромфеніл)-6-(йодметиліден)-3-феніл--[1,3]тіазоло[3,2-
b][1,2,4]триазол-7-ій бромід **133**.

Вихід: 63%, т. топл. 185-187 °С.

¹H ЯМР спектр: 5.00 с (2H,CH₂), 7.32-7.77 м (9H,C₆H₅+4-BrC₆H₄), 8.33 м (1H,CH).

Загальна методика галогенування 4-алкеніл-1,2,4-триазол-3-тіонів 53-57. Триазоли **53-57** (20 ммоль) розчиняють в 50 мл концентрованої оцтової кислоти і додають розчин розчин бромю (0.02 моль) в 10 мл оцтової кислоти чи розчин йоду (0.02 моль) в 75 мл оцтової кислоти чи броміду йоду (0.01 моль) в 10 мл етанової кислоти. Суміш мішають при 20 °С протягом 2 годин (бромовання, йодобромовання) чи протягом доби (йодування), утворений осад фільтрують і промивають на фільтрі оцтовою кислотою та кристалізують із етилового спирту.

6-(Бромметил)-1,3-тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазол-3-амонію бромід **134**.

Вихід 78%. Ттопл 180-181°С (етанол).

¹H ЯМР спектр: 3.98 м (2H,CH₂Br); 4.31 м (2H,NCH₂); 4.90 м (1H,CH); 9.35 с (2H,NH₂); 12.60 м (1H,НBr)

6-(Йодметил)-1,3-тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазол-3-амонію бромід **135**.

Вихід 65%. Ттопл 165-167°С (етанол).

¹H ЯМР спектр: 3.58-3.73 м (2H,CH₂I); 3.92-4.19 м (2H,NCH₂); 4.99 м (1H,CH); 9.34 с (2H,NH₂); 12.70 м (1H,HI).

6-(Йодметил)-1,3-тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазол-3-амонію йодид **136**.

Вихід 52%. Ттопл 158-160°С (етанол).

¹H ЯМР спектр: 3.58-3.73 м (2H,CH₂I); 3.90-4.18 м (2H,NCH₂); 4.99 м (1H,CH); 9.35 с (2H,NH₂); 12.72 м (1H,HI).

3-N-Аліл-6-(бромметил)-1,3-тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазол-3-амонію бромід **137**.

Вихід 76%. Ттопл 100-102°С (етанол).

^1H ЯМР спектр: 3.91 т (2H, 4.8, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 3.96-4.04 м (2H, CH_2Br); 4.26-4.34 м (2H, NCH_2 -цикл); 4.92-4.98 м (1H, CH -цикл); 5.27 д (1H, 10.0, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2\text{-Z}$); 5.41 д (1H, 17.6, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2\text{-E}$); 5.81-5.91 м (1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 9.32 т (1H, AllylNH, 4.0); м 13.60 (1H, HBr).

^{13}C ЯМР спектр: 36.3, 45.6, 48.6, 56.0, 117.9, 133.1, 149.4, 154.3.

3-N-Аліл-6-(йодметил)-1,3-тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазол-3-амонію бромід **138**.

Вихід 78%. Ттопл 117-120°C (етанол).

^1H ЯМР спектр: 3.77-3.79 м (1H, CH_2I); 3.91 т (2H, 4.4, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 3.95-4.05 м (1H, CH_2I); 4.18 дд (1H, 3.2, 11.6, NCH_2 -цикл); 4.27-4.32 м (1H, NCH_2 -цикл); 4.88-4.96 м (1H, CH -цикл); 5.23 д (1H, 10.4, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2\text{-Z}$); 5.36 д (1H, 17.2, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2\text{-E}$); 5.84-5.93 м (1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 9.26 т (1H, AllylNH, 4.4); 13.60 м (1H, HI).

^{13}C ЯМР спектр: 10.4, 45.6, 50.0, 56.4, 118.0, 133.1, 149.6, 154.4.

3-N-Аліл-6-(йодметил)-1,3-тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазол-3-амонію йодид **139**.

Вихід 63%. Ттопл 112-115°C (етанол).

^1H ЯМР спектр: 3.74-3.81 м (2H, CH_2I); 3.88-3.97 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 4.19 дд (1H, 3.2, 11.6, NCH_2 -цикл); 4.29-4.34 м (1H, NCH_2 -цикл.); 4.89-5.00 м (1H, CH -цикл); 5.22 д (1H, 10.0, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2\text{-Z}$); 5.36 д (1H, 17.2, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2\text{-E}$); 5.84-5.93 м (1H, CH -аліл); 9.28 т (1H, AllylNH, 4.4); 13.60 м (1H, HI).

^{13}C ЯМР спектр: 10.6, 45.6, 50.0, 56.4, 117.9, 133.2, 149.5, 154.4

6-(Бромметил)-3-N-(2-метоксиетил)-1,3-тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазол-3-амонію бромід **140**.

Вихід 67%. Ттопл 125-126°C (етанол).

^1H ЯМР спектр: 3.31 с (3H, CH_3O); 3.44 т (2H, 6.9, CH_2O); 3.50-3.57 м (2H, NCH_2); 4.00-4.04 м (2H, CH_2Br); 4.29 д (2H, 5.2, CH_2 -цикл); 4.95 м (1H, CH); 9.18 т (1H, 4.0, NH).

6-(Йодметил)-3-*N*-(2-метоксиетил)-1,3-тіазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазол-3-амонію бромід **141**.

Вихід 53%. Ттопл 112-114°C (етанол).

¹H ЯМР спектр: 3.30 с (3H,CH₃O); 3.42-3.49 м (2H,CH₂I); 3.45 т (2H,3.6,CH₂O); 3.54 м (2H,NCH₂); 4.26-4.29 м (1H,CH); 9.21 т (1H,4.0,NH)

6-(Йодметил)-3-*N*-(2-метоксиетил)-1,3-тіазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазол-3-амонію йодид **142**.

Вихід 55%. Ттопл 107-110°C (етанол).

¹H ЯМР спектр: 3.30 с (3H,CH₃O); 3.40-3.49 м (2H,CH₂I); 3.47 т (2H,3.6,CH₂O); 3.50-3.57 м (2H,NCH₂); 4.25-4.29 м (1H,CH); 9.26 т (1H,4.0,NH).

Загальна методика нейтралізації солей 134-142.

Солі **134-142** (6 ммоль) розчиняють в 20 мл метанола і додають 2 мл 5н гідроксиду натрію. Розчинник упарювали в вакуумі вострумінної помпи. Залишок розтирають у 40% водному етанолі і перекристалізують з суміші етанол : вода = 4:6.

6-(Бромметил)-1,3-тіазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазоліл-3-амін **143**.

Вихід 87%. Ттопл 122-124°C (етанол-вода). $R_f = 0.81$ (етанол-хлороформ-діетиловий етер, 1:1:3).

¹H ЯМР спектр: 3.96 м (2H,CH₂Br); 4.12 м (2H,NCH₂); 4.69 м (1H,CH); 6.28 с (2H,NH₂)

6-(Йодметил)-1,3-тіазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазоліл-3-амін **144**.

Вихід 90%. Ттопл 165-168°C (етанол). $R_f = 0.71$ (Sorbfil, етанол-хлороформ-діетиловий етер, 1:1:3).

¹H ЯМР спектр: 3.48-3.72 м (2H,CH₂I); 3.88-3.95, 4.04-4.19 2м (2H,NCH₂); 4.82-4.88 м (1H,CH); 6.57 с (2H,NH₂)

3-*N*-Аліл-6-(бромметил)-1,3-тіазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазоліл-3-амін **145**.

Вихід 74%. Ттопл 125-126°C (етанол). $R_f = 0.81$ (Sorbfil, етанол-хлороформ-діетиловий етер, 1:1:3).

^1H ЯМР спектр: 3.79-3.86 т (2H,4.8,CH₂CH=CH₂); 3.92-4.01 м (2H,CH₂Br); 4.02-4.22 м (2H,NCH₂-цикл); 4.82-4.98 м (1H,CH-цикл); 5.14 д (1H,10.4,CH₂CH=CH₂-Z); 5.26 д (1H,17.6,CH₂CH=CH₂-E); 5.89-5.98 м (1H,CH₂CH=CH₂); 6.82 т (1H,AllylNH, 4.0).

^{13}C ЯМР спектр: 36.2,45.6,48.6,56.2,117.8,133.1,149.5,154.3.

3-N-Аліл-6-(йодметил)-1,3-тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазоліл-3-амін 146.

Вихід 80%. Ттопл 135-138°C (етанол). $R_f = 0.71$ (Sorbfil, етанол-хлороформ-діетиловий етер, 1:1:3).

^1H ЯМР спектр: 3.46-3.71 м (2H,CH₂I); 3.75-3.79 м (2H,CH₂CH=CH₂); 3.86-3.96, 4.06-4.16 2м (1H,NCH₂-цикл); 4.80-5.90 м (1H,CH-цикл); 5.12 д (1H,CH₂CH=CH₂-Z,10.4); 5.24 д (1H,CH₂CH=CH₂-E,17.2); 5.90-5.97 м (1H,CH-аліл); 6.78 м (1H, AllylNH).

^{13}C ЯМР спектр: 10.6,45.7,50.0,56.4,117.8,133.2,149.5,154.5.

6-(Бромметил)-3-N-(2-метоксиетил)-1,3-тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазоліл-3-амін 147.

Вихід 64%. Ттопл 129-130°C (етанол).

^1H ЯМР спектр: 3.31 с (3H,CH₃O); 3.45 т (2H,6.9,CH₂O); 3.46-3.54 м (2H,NCH₂); 4.00-4.04 м (2H,CH₂Br); 4.29 д (2H,5.2,CH₂-цикл); 4.96 м (1H,CH); 6.28 т (1H,4.0,NH).

6-(Йодметил)-3-N-(2-метоксиетил)-1,3-тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазоліл-3-амін 148.

Вихід 64%. Ттопл 129°C (етанол).

^1H ЯМР спектр: 3.30 с (3H,CH₃O); 3.42-3.49 м (2H,CH₂I); 3.45 т (2H,3.6,CH₂O); 3.46-3.53 м (2H,NCH₂); 4.27-4.29 м (1H,CH); 6.26 т (1H,4.0,NH).

6-(Бромметил)-6-метил--1,3-тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазол-3-амонію бромід 149.

Вихід 59%. T_{топл} 188-189°C (етанол).

¹H ЯМР спектр: 1.98 с (3H,CH₃); 3.43-3.59 м (2H,CH₂Br); 4.02-4.29 м (2H,CH₂-цикл); 6.25 с (1H,NH₂)

6-Йод-6-метил-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3]тіазиніл-3-амонію йодид

150.

Вихід 58%. T_{топл} 121-123°C (спирт-вода).

¹H ЯМР спектр: 2.12 с (3H,CH₃); 3.20-3.48 м (2H,CH₂); 3.90-4.32 м (2H,CH₂); 6.26 с (1H,NH₂)

6-(Бромметил)-6-метил-3-металіламіно-1,3-тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазолій-3 бромід **151.**

Вихід 76%. T_{топл} 115-116°C (розклад).

¹H ЯМР спектр: 1.71 с (3H,CH₃); 2.01 с (3H,CH₃); 3.55 дд (2H,CH₂Br,37.1,13.4); 3.74 д (2H,NHCH₂,5.7); 4.16 дд (2H,CH₂-цикл,64.5, 13.6); 4.81 с (1H,*trans*-CH₂=), 4.89 с (1H,*cis*-CH₂=), 6.35 т (1H,5.8, NHCH₂). Сигнал протону біля амонійного атому Нітрогену накладається на сигнал води при 3.14 м.ч.

¹³C ЯМР спектр: 20.79, 30.14, 38.64, 48.38, 54.86, 59.06, 110.73, 137.99, 142.97, 155.48.

Mass spectrum, m/z (Irel, %): 303 [M+H]⁺ (100).

6-Йод-6-метил-3-металіламіно-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3]тіазиніуї йодид **152.**

Вихід 68%. T_{топл} 107-108°C (розклад).

¹H ЯМР спектр: 1.72 с (3H,CH₃); 2.19 с (3H,CH₃); 3.36 дд (2H,CH₂, 80.1,13.4); 3.74 д (2H,NHCH₂,5.6); 4.11 дд (2H,CH₂-цикл,110.2,13.4); 4.80 с (1H,*trans*-CH₂=), 4.84 с (1H,*cis*-CH₂=), 6.36 т (1H,5.8,NHCH₂). Сигнал протону біля амонійного атому Нітрогену накладається на сигнал води при 3.42 м.ч.

¹³C ЯМР спектр: 20.72, 32.62, 38.84, 41.33, 48.44, 57.30, 110.82, 138.27, 142.72, 154.80.

Mass spectrum, m/z (Irel, %): 351 [M+H]⁺ (100).

6,6-Диметил-3-(2-гідроксифеніл)-5,6-дигідро[1,3]тіазоло[2,3-с]-[1,2,4]триазолій-3 бромід **153**.

Вихід 82%. T_{топл} = 192-193°C.

¹H ЯМР спектр: 1.66 (6H, с, 2CH₃); 4.30 (2H, с, CH₂); 6.96 (1H, т, Ar, 8.0); 7.02 (1H, д, Ar, 8.0); 7.37 (1H, т, Ar, 8.0); 7.56 (1H, д, Ar, 8.0); 11.96 (1H, с, OH). ¹³C ЯМР спектр: 28.9, 58.3, 65.4, 113.2, 116.9, 119.9, 129.3, 132.3, 151.3, 156.4, 158.0.

6,6-Диметил-3-(трифлуорометил)-5,6-дигідро[1,3]тіазоло[2,3-с]-[1,2,4]триазолій-3 бромід **154**.

Сполуку **154** синтезовано згідно загальній методиці синтезу 5-перфлуорозаміщених 1,2,4-триазол-3-тіонів **74-88**.

Вихід: 84 %. T_{топл} 105-107 °C.

¹H ЯМР спектр: 1.67 с (6H, CH₃), 4.31 с (2H, CH₂). ¹³C ЯМР спектр: 31.33 с (3H, CH₃), 117.36 (к, CF₃, 215), 140.89 (к, C-CF₃, 32), 170.09 (с, C=S). ¹⁹F ЯМР (500 MHz, DMSO-d₆): -62.78 с (3F, CF₃).

X-ray дослідження сполуки **154** загальної формули C₇H₈F₃N₃S було виконано з використанням автоматичного дифрактометра «Xcalibur-3» (Oxford Diffraction Ltd.) (MoK α -опромінювач, графітовий монохроматор, «Sapphire-3» CCD детектор). Дослідження дифрактограми порошку за методом Рітвельда здійснювали на дифрактометрі «Siemens D500» (X-ray трубка з Cu анодом, Bragg-Brentano геометрія, графітовий монохроматор дифрактованому промені, 5° < 2 θ < 60°, $\Delta(2\theta)$ = 0.02°). Структура була вирішена за допомогою програмного пакету SHELX-97 у уточнена з використанням повної матриці мінімальних площ з анізотропним наближенням. Атоми Гідрогену локалізовані згідно Фур'є-карті. The WinGX програму було використано при підготовці структури й ілюстрацій. Головні кристалографічні дані та результати уточнення зведені в таблиці 4.3.

Кристалографічні дані сполуки 154

Empirical formula	C ₇ H ₈ F ₃ N ₃ S
Formula weight M_r , a.m.u	223.22
T , K	293(2)
λ (MoK α), Å	0.71073
Crystal system, space type	Mono clinic, P2 ₁ /c
Unit cell-dimension (Å, °)	a=7.9133(6), b=13.1281(11), c=9.6683(8), β =104.594(7)
Cell volume V , Å ³	972.00(14)
Z	4
Calculated density d_x , g/cm ³	1.525
Absorption coefficient μ (MoK α), mm ⁻¹	0.342
F_{000}	456
Crystal size, mm	0.48x0.14x0.06
θ range for data collection, °	3.08 $\leq\theta\leq$ 29.93
Index ranges	-10 $\leq h\leq$ 10, -18 $\leq k\leq$ 7, -13 $\leq l\leq$ 13
Reflections collected / unique	4485/2426 (R_{int} =0.0383)
Completeness to $2\theta = 25.99^\circ$, %	98.6
Transmission T_{max}/T_{min}	0.980/0.853
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2_{hkl}
Data / parameters	2426/130
Goodness-of-fit S	0.974
Final R indices (observed refl. ($I > 2\sigma_I$))	$R_1=0.0655$, $wR^2=0.1903$
R indices (all data)	$R_1=0.1091$, $wR^2=0.2371$
$\Delta\rho_{max}/\Delta\rho_{min}$, e/Å ³	0.347/-0.238

6,7-Бром-2-(бромметил)-1,3-тіазоло-[2,3:3,4][1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідиній бромід **155**.

Метод 1. У розчин 0.01 моль триазолу **54** в 50 мл ацетонітрилу (або оцтової кислоти) повільно прикапують розчин триразового надлишку бромиду (0.03 моль) в 10 мл ацетонітрилу (або оцтової кислоти). Реакційну суміш перемішують одну добу; розчинник упарюють і твердий залишок розтирають в пропаноні та кристалізують із етанолу. Другу перекристалізацію проводять в сісемі розчинників: вода:оцтова кислота:діоксан = 1:2:1 – отримують монокристали, придатні для РСД.

Метод 2. До суміші 0.01 моль тіазолотриазолу **137** в 50 мл ацетонітрилу (або оцтової кислоти) повільно прикапують розчин подвійного надлишку бромиду (0.02 моль) в 10 мл ацетонітрилу (або оцтової кислоти). Реакційну суміш перемішують одну добу; розчинник упарюють і твердий залишок розтирають в пропаноні та кристалізують із етанолу.

Метод 3. Аналогічний *методу 2*, лише в якості вихідної речовини використовували тіазолотриазол **145**.

Вихід 46% (метод 1); 33% (метод 2); 62% (метод 3).

$T_{\text{топл}} = 152-153^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР спектр: 3.71-3.88 д (1H,CH₂NH,12.8), 3.86 д (1H,CH₂NH,14.4), 3.99 д (2H,CH₂Br,7.2), 4.26-4.33 м (2H,CH₂), 4.43 дд (1H,NCH₂,6.8,12.8), 4.60 дд (1H,NCH₂,2.8,14.4), 4.94-5.00 м (1H,CH), 5.04-5.10 м (1H,CHBr), 9.99 с (1H,NH)

^{13}C ЯМР спектр: 153.4;145.4;56.0;54.0;48.6;46.3;39.0;35.8.

^{13}C ЯМР спектр високого розрішення: 35.8 (157Hz), 2-CH₂; 39.0 (168Hz), 2-C; 46.3 (146Hz), 6-CH₂; 48.6 (151Hz), 3-C; 54.1 (151Hz), 5-C; 56.0 (154Hz), 6-C; 145.64, 3b-C; 153.64 (3Hz), 7a-C.

Масс-спектр, $m/z(I)$: 356.9(50) [M+2]⁺, 354.9(100) [M]⁺, 352.9(50) [M-2]⁺

6-(Бромметил)-3-[(2,3-дибромо-2-метилпропіл)аміно]-6-метил--1,3-тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазол-2-ій бромід **156**. Суміш триазолу **57** (1.00 г, 4.5 ммоль) чи солі **151** (1.00 г, 2.6 ммоль) було оброблено розчином 0.47 ml бромиду (9.1 ммоль) в 20 ml АсОН чи розчином 0.14 ml бромиду (2.7 ммоль) в 10 ml АсОН, відповідно. Утворену в результаті реакційну суміш жовтого кольору залишили при кімнатній температурі 6 годин до повного знебарвлення. Розчинник видаляли в умовах зниженого тиску і твердий гумоподібний залишок було оброблено кілька раз сумішшю ацетон:діетиловий етер = 1:2 до появи білого порошку. Цільову сполуку **156** промивали діетиловим етером і сушили на повітрі.

Вихід 61% (із триазолу **57**); 72% (із солі **151**).

$T_{\text{топл}} = 144^{\circ}\text{C}$ (розклад).

^1H ЯМР спектр: 1.83 (3H, с, CH_3); 1.87 (3H, с, CH_3); 3.85 (2H, д, 6.6, CH_2NH); 4.09 (2H, с, CH_2Br); 4.13–4.20 (3H, м, $\text{CH}_2\text{N}+\text{CH}_2\text{Br}$), 4.51 (1H, д, 5.8, CH_2N), 9.20 (1H, т, $J = 5.8$, NHCH_2).

^{13}C ЯМР спектр: 25.45, 28.00, 41.74, 42.51, 53.02, 53.91, 67.08, 67.64, 149.87, 153.52.

Mass spectrum, m/z (Irel, %): 463 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

3-Ароїл-6-бром-2-тіо-1,2,4-триазоло[1,5-а]піримідиній броміди **157-161**. Триазоли **63-67** (20 ммоль) розчиняють в 50 ml концентрованої оцтової кислоти (чи в ацетонітрилі) і додають розчин розчин бромиду (0.02 моль) в 10 ml етанової кислоти (чи в ацетонітрилі). Суміш мішають при 20°C протягом 4-6 годин, утворений осад фільтрують і промивають на фільтрі оцтовою кислотою.

3-Бензеноїл-6-бром-2-тіо--1,2,4-триазоло[1,5-а]піримідин-8-ію бромід **157**.

Вихід 81%. $T_{\text{топл}} = 191\text{--}193^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР спектр: 3.90 д (1H, CH_2 , 11.7); 4.05 д (1H, CH_2 , 11.7); 4.51 д (1H, CH_2 , 11.7); 4.84 д (1H, CH_2 , 11.7); 5.19-5.24 м (1H, CH); 7.61-7.66 м

(2H,Ph); 7.73-7.77 м (1H,Ph); 8.10-8.14 м (2H,Ph); 10.55 шс (1H,NH), 13.41 шс (1H,NH).

¹³C ЯМР спектр: 39.2;47.0;54.7;128.3,128.6,130.9,138.1;157.3, 158.4,172.4.

6-Бром-3-(*m,n*-диметоксибензеноіл)-2-тіо--1,2,4-триазоло[1,5-а]піримідин-8-ію бромід **158**.

Вихід 60%. Tтопл 212-213°C.

¹H ЯМР спектр: 3.86 с (6H,CH₃O); 3.90-4.06 м (1H,CH₂); 4.51-4.86 м (1H,CH₂); 5.19-5.26 м (1H,CH); 7.09-7.16 д (1H,6.6,*m*-H-Ph); 7.52 м (1H,NH); 7.74 м (2H,*o*-H-Ph); 10.50 шс (1H,NH), 13.40 шс (1H,NH).

6-Бром-3-(*n*-нітробензеноіл)-2-тіо--1,2,4-триазоло[1,5-а]піримідин-8-ію бромід **159**.

Вихід 85%. Tтопл 218-220°C.

¹H ЯМР спектр: 3.968 дд (2H,CH₂,43.5,14.1); 4.67 дд (2H,CH₂, 97.2,14.5); 5.21 с (1H,CH); 8.30 д (2H,C₆H₄,8.8); 8.41 д (2H,C₆H₄,8.8); 10.52 шс (1H,NH), 13.40 шс (1H,NH).

6-Бром-3-(*m*-піридиноіл)-2-тіо--1,2,4-триазоло[1,5-а]піримідин-8-ію бромід **160**.

Вихід 78%. Tтопл 199-200°C.

¹H ЯМР спектр: 3.89-4.08 м (1H,CH₂); 4.50-4.85 м (1H,CH₂); 5.20-5.26 м (1H,CH); 7.64,7.72,8.82,9.22 4м (4H,піридиніл); 10.56 шс (1H,NH), 13.33 шс (1H,NH).

6-Бром-2-тіо-3-цинамоіл--1,2,4-триазоло[1,5-а]піримідин-8-ію бромід **161**.

Вихід 67%. Tтопл 129°C.

¹H ЯМР спектр: 3.89-4.06 м (1H,CH₂); 4.50-4.82 м (1H,CH₂); 5.22-5.28 м (1H,CH); 5.95 м (1H,CH); 6.93 д (1H,CH,6.8); 7.46-7.73 м (7H,NH,CH,C₆H₅); 10.48 шс (1H,NH), 12.11 шс (1H,NH).

3-Бензеноіл-6-бром-1,2,4-триазоло[1,5-а]піримідинтіон-2 162.

Сіль **157** (10 ммоль) нагрівають з 50 ммоль морфоліну в 30 мл етилового спирту протягом 2 год. Розчинник упарюють під вакуумом і твердий залишок промивають три рази по 10 мл дистильованої води та кристалізують з етилового спирту.

Вихід 62%. $T_{\text{топл}}$ 227–229°C.

^1H ЯМР спектр: 3.70 д (1H, CH₂Br, 12.0); 3.91 д (1H, CH₂Br, 11.7); 4.30 д (1H, CH₂-цикл, 12.0); 4.68 д (1H, CH₂-цикл, 12.0); 5.14 м (1H, CH); 7.38-8.12 2м (5H, Ph); 9.72 м (1H, NH)

Загальна методика синтезу 5-аліламіно-3-R-1,3,4-гіадіазол-2(3H)-іліденбензамідів 163-168. Триазол **157** (5.0 ммоль) перемішували в метанолі (20 мл), що містить калію гідроксид (6.0 ммоль) до утворення прозорого розчину. Алкілюючий агент (6.0 ммоль) було потім додано до реакційної суміші, яку нагрівають 2 години. Після охолодження реакційної суміші випадає в осад цільовий продукт **163-168**, який на фільтрі промивають холодною сумішшю метанол-вода (1:1), висушують і кристалізують із водного 70% етилового спирту.

3-Метил-5-пропенаміно-1,3,4-гіадіазол-2-іліден-бензамід 163

Вихід 60%. $T_{\text{топл}} = 170^\circ\text{C}$.

^1H ЯМР спектр: 8.20 (д, 2H), 7.80 (т, 1H), 7.50 (м, 3H), 5.92 (м, 1H), 5.28 (д, 1H), 5.17 (д, 1H), 3.87 (м, 2H), 3.82 (с, 3H)

^{13}C ЯМР спектр: 172.3, 161.0, 158.5, 136.8, 134.7, 132.0, 129.3, 128.6, 116.7, 45.9, 45.9, 37.6.

3-Етил-5-пропенаміно-1,3,4-гіадіазол-2-іліден-бензамід 164

Вихід 55%. $T_{\text{топл}} = 130-131^\circ\text{C}$.

^1H ЯМР спектр: 8.18 (д, 2H), 7.76 (т, 1H), 7.50 (м, 3H), 5.92 (м, 1H), 5.26 (д, 1H), 5.15 (д, 1H), 4.27 (к, 2H), 3.86 (м, 2H), 1.35 (т, 3H).

^{13}C ЯМР спектр: 172.3, 160.5, 158.6, 136.9, 134.7, 132.0, 129.2, 128.6, 116.8, 45.9, 45.5, 13.7.

3-Бензил-5-пропенаміно-1,3,4-тіадіазол-2-іліден-бензамід 165

Вихід 66%. $T_{\text{топл}} = 244^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР спектр: 8.21 (д, 2H), 7.88 (т, 1H), 7.44 (м, 3H), 5.91 (м, 1H), 5.46 (с, 2H), 5.26 (д, 1H), 5.15 (д, 1H), 3.84 (м, 2H).

3-Металіл-5-пропенаміно-1,3,4-тіадіазол-2-іліден-бензамід 166

Вихід 71%. $T_{\text{топл}} = 124\text{-}125^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР спектр: 8.17 (д, 2H), 7.79 (т, 1H), 7.49 (м, 3H), 5.92 (м, 1H), 5.26 (д, 1H), 5.15 (д, 1H), 4.93 (с, 1H), 4.82 (с, 2H), 4.80 (с, 1H), 3.84 (м, 2H), 1.71 (с, 3H).

^{13}C ЯМР спектр: 172.4, 161.6, 158.4, 140.1, 136.8, 134.6, 132.2, 129.3, 128.7, 116.7, 113.5, 55.4, 45.9, 20.5.

3-Цинаміл-5-пропенаміно-1,3,4-тіадіазол-2-іліден-бензамід 167

Вихід 67%. $T_{\text{топл}} = 156\text{-}158^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР спектр: 8.21 (д, 2H), 7.81 (т, 1H), 7.23–7.55 (м, 8H), 6.70 (д, 1H), 6.45 (м, 1H), 5.91 (м, 1H), 5.28 (д, 1H), 5.15 (д, 1H), 5.04 (д, 2H), 3.86 (м, 2H).

^{13}C ЯМР спектр: 172.4, 161.2, 158.6, 136.8, 136.5, 134.6, 133.7, 132.2, 129.4, 129.2, 128.7, 128.4, 127.0, 123.6, 116.8, 52.2, 46.0.

3-Пропаргіл-5-пропенаміно-1,3,4-тіадіазол-2-іліден-бензамід 168

Вихід 48%. $T_{\text{топл}} = 177\text{-}178^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР спектр: 8.20 (д, 2H), 7.86 (т, 1H), 7.52 (м, 3H), 5.92 (м, 1H), 5.28 (д, 1H), 5.16 (д, 1H), 5.09 (с, 2H), 3.87 (м, 2H), 3.41 (с, 1H).

^{13}C ЯМР спектр: 172.6, 161.5, 158.4, 136.3, 134.6, 132.5, 129.4, 128.7, 116.9, 78.1, 76.2, 45.9.

***N*-[5-(2,3-Дибромпропіламіно)-1,3,4-тіадіазол-2-іліден-бензаміди 169,170** Розчин бром у (10.0 ммоль) в оцтовій кислоті було по краплям додано до розчину триазолу 163 чи 165 (10 ммоль) в оцтовій кислоті при кімнатній температурі і постійному перемішуванні протягом 30 хвилин.

Продукт, який випадає в осад, фільтрують, промивають ацетоном та перекристалізують із оцтової кислоти.

N-[3-Метил-5-(2,3-дибромпропіламіно)-1,3,4-тіадіазол-2-іліден-бензамід **169**].

Вихід 78%. $T_{\text{топл}}$ 166-168°C.

^1H ЯМР спектр: 3.62-3.86 м (2H,CH₂); 3.96 с (3H,CH₃); 3.98 м (2H,м,CH₂Br); 4.61 м (1H,CH); 7.32-7.58 м (3H,Ph); 8.03 шс (1H,NH); 8.22 м (2H,Ph).

N-[3-Бензил-5-(2,3-дибромпропіламіно)-1,3,4-тіадіазол-2-іліден-бензамід **170**].

Вихід 74%. $T_{\text{топл}}$ 285-287°C.

^1H ЯМР спектр: 8.21 (д, 2H), 8.03 (т, 1H), 7.30–7.58 (м, 8H), 5.47 (с, 2H), 4.61 (м, 1H), 3.98 (м, 2H), 3.80 (м, 1H), 3.66 (м, 1H).

Придатний для РСД монокристал у вигляді білих голок було отримано при повторній кристалізації сполуки **170** із суміші вода-етанол-діоксан (1:2:1). Структура **170**, отримана на автоматичному дифрактометрі Oxford Diffraction Xcalibur при кімнатній температурі (293(2) К), було інтерпритовано прямим методом і вирішено за допомогою повної матриці найменших квадратів з анізотропічним наближенням з використанням програмного SHELX-97. Програма WinGX була використана для аналізу структурних параметрів та виконання ілюстрацій. Для усіх атомів Гідрогену було розраховано координати на основі моделі «сідло». Для усіх відстаней, звязків та валентних кутів значення було знайдені наступні: M 510.25, безбарвні кристали, розміри кристалів: $0.55 \times 0.03 \times 0.02$ mm. Моноклінна просторова P21/c група: $a = 5.6367(5)$ Å, $b = 19.4588(15)$ Å, $c = 18.6097(19)$ Å, $\beta = 95.511(8)^\circ$, $V = 2031.7(3)$ Å³, $Z = 4$, $D_{\text{calc.}} = 1.668$ g/cm³, $\mu = 4.109$ mm⁻¹, $F(000) = 1016$. Накопичені дані інтенсивності в ряді $3.04 \leq \theta \leq 28.36^\circ$, використання Mo-K α опромінення ($\lambda = 0.71078$ Å). Використано 4324 рефлексів (1791 рефлексів з $I \geq 2\sigma(I)$). at RF = 0.1597 та

$wR2 = 0.0952$ для усіх рефлексів та $R F = 0.0475$ та $wR2 = 0.0677$, $GOF = 0.984$.

Загальна методика халькогеногалогенування тіоетерів 24,26.
 Діоксид селену /телуру (5 ммоль) розчиняють в 30 ммоль концентрованої нідрогенгалогенідної кислоти і додають 10 мл концентрованої оцтової кислоти. Отриманий робочий розчин електрофільного реагенту повільно докачують при інтенсивному перемішуванні до 1% розчину вихідного тіоетеру **24, 26** в концентрованої оцтовій кислоті при кімнатній температурі; суміше перемішують 2 години /дія селену тетрагалогенідів/ чи 24 години /дія телуру тетрагалогенідів/. Отримані осаді цільових продуктів фільтрували і промивали на фільтрі оцтовою кислотою.

2,3-Біфеніл-6-метил-6-{(трихлорселенаніл)метил}-[1,3]тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазол-7-ію хлорид **171**.

Вихід: 39%, т.топл. 212°C.

^1H ЯМР спектр: 2.02 с (3H,CH₃), 4.35 м (2H,CH₂SeCl₃), 4.59 д (1H,CH₂,11.2), 4.90 д (1H,CH₂,11.2), 7.24–7.51 2м (10H,2C₆H₅).

^{13}C ЯМР спектр: 25.2;40.4;49.3;70.9;123.8;123.9;126.6;129.6;129.7; 131.5;132.4;133.0;156.8;159.5.

^{77}Se ЯМР спектр: 654.

2,3-Біфеніл-6-метил-6-{(трибромселенаніл)метил}-[1,3]тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазол-7-ію бромід **172**.

Вихід: 44%, т.топл. 220°C.

^1H ЯМР спектр: 2.01 с (3H,CH₃), 4.02 м (1H,CH₂SeBr₃), 4.42 д (1H,CH₂,11.2), 4.97 д (1H,CH₂,11.2), 7.20–7.46 2м (10H,2C₆H₅).

2,3-Біфеніл-6-метил-6-{(трихлортелураніл)метил}-[1,3]тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазол-7-ію хлорид **173**.

Вихід: 55%, т.топл. 255°C.

^1H ЯМР спектр: 2.21 с (3H,CH₃), 4.06 д (1H,CH₂TeCl₃,8.8), 4.33 д (1H,CH₂TeCl₃,8.8), 4.47 д (1H,CH₂,11.8), 5.16 д (1H,CH₂,11.8), 7.34–7.92 2м (10H,2C₆H₅).

2,3-Біфеніл-6-метил-6-{(трибромтелураніл)метил}-[1,3]тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазол-7-ію бромід **174**.

Вихід: 59%, т.топл. 267°C.

^1H ЯМР спектр: 2.21 с (3H,CH₃), 4.06 д (1H,CH₂,11.2), 4.35 д (1H,CH₂TeCl₃,9.2), 4.49 д (1H,CH₂TeCl₃,8.8), 5.17 д (1H,CH₂,11.2), 7.46-7.67 2м (10H,2C₆H₅).

^{13}C ЯМР спектр: 25.1;40.0;50.1;67.9;123.3;123.9;126.7;129.7;129.9;131.2;132.4;132.9;157.0;159.2

6-Метил-2-(*m*-метоксифеніл)-6-{(трихлорселенаніл)метил}-3-феніл-[1,3]тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазол-7-ію хлорид **175**

Вихід: 32 % Ттопл 220°C (з розкл.)

^1H ЯМР спектр: 2.01 с (3H,CH₃); 3.65 с (3H,CH₃O); 4.41 д (1H,CH₂,11.1); 4.97 д (1H,CH₂,11.1); 4.96 д (1H,CH₂SeCl₃,9.0); 4.07 д (1H,CH₂SeCl₃,8.7); 6.92-7.39 4м (4H,C₆H₄); 7.56-7.69 2м (5H,C₆H₅).

6-Метил-2-(*m*-метоксифеніл)-6-{(трибромселенаніл)метил}-3-феніл-[1,3]тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазол-7-ію бромід **176**

Вихід: 37 % Ттопл 210°C (з розкл.)

^1H ЯМР спектр: 2.02 с (3H,CH₃); 3.65 с (3H,CH₃O); 4.07 д (2H,CH₂SeBr₃,9.1); 4.39 д (1H,CH₂,11.1); 4.98 д (1H,CH₂,11.1); 6.90-7.67 6м (9H,C₆H₄,C₆H₅).

^{13}C ЯМР спектр: 25.47;39.24;48.62;56.00;71.24;115.12;118.20;121.90;125.31;126.69;131.34;132.29;132.57;156.77;159.27;159.74.

6-Метил-2-(*m*-метоксифеніл)-6-{(трихлортелураніл)метил}-3-феніл-[1,3]тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазол-7-ію хлорид **177**

Вихід: 45 %. Ттопл = 258°C (з розкл.)

Rf = 0.68 (гексан:етанол = 1:1)

^1H ЯМР спектр: 2.18 (3H, с, CH_3), 2.98 (3H, с, OCH_3), 4.08 (1H, д, 8.8, CH_2TeCl_3), 4.39 (1H, д, 8.8, CH_2TeCl_3), 4.39 (1H, д, 11.8,), 5.10 (1H, д, 11.8, CH_2 -цикл), 7.00–7.43 (9H, 2м, Ph, C_6H_4).

6-Метил-2-(*m*-метоксифеніл)-6-{(трибромтелураніл)метил}-3-феніл-[1,3]тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазол-7-ію бромід **178**

Вихід: 48 %. $T_{\text{топл}} = 261^\circ\text{C}$ (з розкл.)

$R_f = 0.65$ (гексан:етанол = 1:1)

^1H ЯМР спектр: 2.02 (3H, с, CH_3), 2.94 (3H, с, OCH_3), 3.92 (1H, д, 9.2, CH_2TeBr_3), 4.04 (1H, д, 9.2, CH_2TeBr_3), 4.19 (1H, д, 11.2, CH_2), 4.83 (1H, д, 11.2, CH_2), 7.09-7.34 (9H, 2м, Ph, C_6H_4).

Синтез сполуки **179** здійснювали аналогічно загальній методиці алкілювання (див. синтез тіоетерів **17-37**).

3-[(2-Метилпроп-2-ен-1-іл)тіо]-4-феніл-5-феніламіно-4*H*-1,2,4-триазол **179**.

Вихід 95%. $T_{\text{топл}} = 172\text{-}174^\circ\text{C}$.

^1H ЯМР спектр: 1.67 (3H, с, CH_3), 3.56 (2H, с, SCH_2), 4.81 (2H, дд, $\text{CH}_2=$, 6 Гц), 6.83-7.57 (10H, м, $2\text{C}_6\text{H}_5$), 8.15 (1H, с, NH).

^{13}C ЯМР спектр: 21.05, 115.06, 117.40, 120.93, 128.47, 129.03, 130.14, 130.23, 132.85, 140.82, 121.84, 145.60, 152.57.

Загальна методика протоніндукованої ЕВЦ. Відповідний тіоетер **27**, **179** (0.002 моль) розчиняли в суміші 5 мл льодяної оцтової кислоти та 5 мл 40% розчину бромистоводневої кислоти. Додавали попередньо приготований розчин 0,160 г діоксиду телуру в суміші 5 мл льодяної оцтової кислоти та 5 мл 40% розчину бромистоводневої кислоти. Отриману реакційну масу нагрівали на водяній бані. Цільовий продукт починає випадати з реакційного середовища вже через 10 хв нагрівання. Через 0.5 год загального часу нагрівання, реакційну суміш охолоджували. Червоно-оранжеві кристалічні зразки цільового продукту **180**, **181**, придатні для рентгеноструктурного дослідження, відфільтровували.

2-(3-Гідроксифеніл)-6,6-диметил-3-феніл-[1,3]тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазол-7-ію гексабромотелурат **180**

Вихід: 63 % $T_{\text{топл}} = 120^{\circ}\text{C}$ (з розкл.)

^1H ЯМР спектр: 1.75с (6H, 2CH₃), 4.23 с (2H, SCH₂), 6.77-7.65 м (9H, C₆H₅, C₆H₄). Кристалографічні дані наведено в Таблиці 4.4.

Таблиця 4.4

Дані рентгеноструктурного аналізу сполуки 180

Емпірична формула	C ₁₈ H ₁₈ Br ₃ N ₃ OSte _{0.50}
Молярна маса M_r , а.м.у	627.94
Температура зйомки, К	293(2)
λ (MoKa), Å	0.71073
Просторова група	Monoclinic, P2 ₁ /n
Розміри елементарної комірки (Å, °)	a=11.2396(4), b=15.4923(5), c=12.4949(4), β =90.872(3)
Об'єм комірки V, Å ³	2175.44(13)
Z	4
Розрахована густина d_x , g/cm ³	1.917
Розміри кристалу, mm	0.12x0.07x0.05
Метод уточнення	Full-matrix least-squares on F ² _{hkl}

6,6-Диметил-3-феніл-2-(феніламіно)-[1,3]тіазоло[3,2-

b][1,2,4]триазол-7-ію гексабромотелурат **181**

Вихід: 56 % $T_{\text{топл}} = 125^{\circ}\text{C}$ (з розкл.)

^1H ЯМР спектр: 1.70 (6H, с, 2CH₃), 4.15 (2H, с, SCH₂), 7.04-7.73 (10H, с, 2C₆H₅), 9.47 (1H, с, NH).

^{13}C ЯМР спектр: 24.84, 26.03, 49.05, 62.48, 67.32, 119.33, 123.44, 126.90, 129.35, 131.04, 131.78, 138.94, 153.17, 153.79. Кристалографічні дані наведено в Таблиці 4.5.

Дані рентгеноструктурного аналізу сполуки **181**

Емпірична формула	C ₃₆ H ₃₈ Br ₆ N ₈ S ₂ Te
Молярна маса M_r , а.м.у	1253.92
Температура зйомки, К	293(2)
λ (MoKa), Å	0.71073
Просторова група	Tetragonal, P4 ₁ 2 ₁ 2
Розміри елементарної комірки (Å, °)	a=11.3755(5), c=33.596(2)
Об'єм комірки V, Å ³	4347.3(5)
Z	4
Розрахована густина d_x , g/cm ³	1.916
Розміри кристалу, mm	0.17x0.15x0.03
Метод уточнення	Full-matrix least-squares on F ² _{hkl}

Загальна методика халькогеногалогенування тіоетерів 35-37.

Діоксид селену /телуру (5 ммоль) розчиняють в 30 ммоль концентрованої гідрогенгалогенідної кислоти і додають 10 мл концентрованої оцтової кислоти. Отриманий робочий розчин електрофільного реагенту повільно докачують при інтенсивному перемішуванні до 1% розчину вихідного тіоетеру **35-37** в концентрованої оцтовій кислоті при кімнатній температурі; суміш перемішують 2 години /дія селену тетрагалогенідів/ чи 24 години /дія телуру тетрагалогенідів/. Отримані осаді цільових продуктів фільтрували і промивали на фільтрі оцтовою кислотою.

2,3-Дифеніл-6-[(трихлортелураніл)метил]-[1,3]тіазоло[3,2-b][1,2,4]тріазолію-7 хлорид **182**.

Вихід: 74%, т.топл. 197-199°C.

¹H ЯМР спектр: 5.06 с (2H, CH₂), 7.18-7.58 м (11H, 2Ph, CH).

¹³C ЯМР спектр: 41.0, 80.8, 123.8, 126.9, 127.6, 127.8, 128.0, 130.2, 130.9, 132.4, 133.8, 134.6, 158.0, 161.7.

2,3-Дифеніл-6-[(трибромтелураніл)метил]-[1,3]тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазолію-7 бромід **183**.

Вихід: 62%, т.топл. 202-203 °С.

¹Н ЯМР спектр: 5.08 с (2Н, СН₂), 7.16-7.52 м (10Н, Ph), 8.30 м (1Н, СН).

2-Бензил-6-[(трихлортелураніл)метил]-3-феніл--[1,3]тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазолію-7 хлорид **184**.

Вихід: 58%, т.топл. 182-183°С.

¹Н ЯМР спектр: 4.12 с (2Н,СН₂Ph), 4.89 с (2Н,СН₂), 6.98-7.61 м (11Н,2Ph,СН).

¹³С ЯМР спектр: 41.8, 44.2, 81.3, 124.4, 127.4, 128.2, 128.4, 128.8, 130.4, 130.8, 132.2, 133.9, 134.1, 156.6, 159.3.

(2-Бензил-6-[(трибромтелураніл)метил]-3-феніл--[1,3]тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазолію-7 бромід **185**.

Вихід: 46%, т.топл. 186-188 °С.

¹Н ЯМР спектр: 4.09 с (2Н,СН₂Ph), 5.01 с (2Н,СН₂), 6.97-7.68 м (10Н,2Ph), 8.31 м (1Н,СН).

2-(*n*-Бромофеніл)-6-[(трихлортелураніл)метил]-3-феніл--[1,3]тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазолію-7 хлорид **186**.

Вихід: 61%, т.топл. 188-189°С.

¹Н ЯМР спектр: 4.91 с (2Н, СН₂), 7.24-7.59 м (10Н, Ph,СН,4-BrPh).

¹³С ЯМР спектр: 41.4, 79.7, 124.4, 125.5, 128.0, 128.1, 130.6, 130.9, 132.2, 133.6, 156.2, 159.1.

2-(*n*-Бромофеніл)-6-[(трибромтелураніл)метил]-3-феніл--[1,3]тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазолію-7 бромід **187**.

Вихід: 48%, т.топл. 179-181°С.

¹Н ЯМР спектр: 5.03 с (2Н, СН₂), 7.26-7.62 м (9Н, Ph,4-BrPh), 8.32 м (1Н,СН).

^{13}C ЯМР спектр: 41.9, 84.4, 124.8, 125.8, 128.3, 130.2, 130.2, 130.4, 132.6, 133.4, 158.6, 162.0.

4-Аліл-5-арил-1,2,4-триазол-3-тіони 188-191 було синтезовано і охарактеризовано в роботі [1, 53]. Фізико-хімічні характеристики отриманих сполук **188-191** відповідають описаним [1, 53].

Загальна методика синтезу селеновмісних солей 192,193. Діоксид селену (5 ммоль) розчиняють в 30 ммоль концентрованої гідрогенгалогенідної кислоти і додають 15 мл концентрованої оцтової кислоти. Отриманий робочий розчин електрофільного реагенту повільно докачують при інтенсивному перемішуванні до 1% розчину вихідного тіоетеру **53, 54, 188-191** в концентрованої оцтовій кислоті при кімнатній температурі; суміше перемішують 2 години. Отримані осаді цільових продуктів (у випадку триазолу **54**) фільтрували і промивали на фільтрі оцтовою кислотою. У випадку реакції триазолів **53, 188-191** цільові продукти осмолювались на фільтрі.

7,7-Дихлор-3-*N*-пропеніл-6-(хлорметил)-[1,2,4]триазоло[4,3- ϵ][1,2,5]тіаселеназин-3-амоній хлорид 192.

Вихід 45%. $T_{\text{топл}} = 89^\circ\text{C}$ (розклад).

^1H ЯМР спектр: 3.78 т (2H,CH₂); 4.50 д (2H,CH₂Cl); 5.00-5.20 м (4H,CH₂=,CH₂цикл); 5.84 м (1H,CH=); 6.61 д (1H,CHSe,5.6); 12.73 м (1H,NH).

6-(Бромметил)-7,7-Дибром-3-*N*-пропеніл-[1,2,4]триазоло[4,3- ϵ][1,2,5]тіаселеназин-3-амоній хлорид 193.

Вихід 58%. $T_{\text{топл}} = 75^\circ\text{C}$ (розклад).

^1H ЯМР спектр: 3.78 т (2H,CH₂); 4.23 д (2H,CH₂Br); 5.00-5.22 м (4H,CH₂=, CH₂цикл); 5.86 м (1H,CH=); 6.34 д (1H,CHSe,5.6); 12.65 м (1H,NH).

Загальна методика синтезу телуровмісних солей 194-205.

Діоксид телуру (5 ммоль) розчиняють в 30 ммоль концентрованої гідрогенгалогенідної кислоти і додають 10 мл концентрованої оцтової кислоти. Отриманий робочий розчин електрофільного реагенту повільно докачують при інтенсивному перемішуванні до 1% розчину вихідного тіоетеру **53, 54, 188-191** в концентрованої оцтовій кислоті при кімнатній температурі; суміш перемішують 24 години. Отримані осади яскраво-жовтого чи помаранчевого кольору цільових продуктів фільтрували і промивали на фільтрі оцтовою кислотою.

6-[(Трихлортелураніл)метил]-[1,3]тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазол-3-аміну гідрохлорид **194**.

Вихід 59%. $T_{\text{топл}} = 139-140^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР спектр: 3.99-4.11 м (2H, CH_2Te); 4.30-4.46 м (2H, CH_2); 4.89-4.92 м (1H, CH); 9.61 м (H, NH).

6-[(Трибромтелураніл)метил]-[1,3]тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазол-3-аміну гідробромід **195**.

Вихід 58%. $T_{\text{топл}} = 172-173^{\circ}\text{C}$ (розк.).

^1H ЯМР спектр: 3.94-4.08 м (2H, CH_2Te); 4.30-4.46 м (2H, CH_2); 4.90-4.97 м (1H, CH); 9.55 м (H, NH).

3-*N*-Пропеніл-[(трихлортелураніл)метил]-[1,3]тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазол-3-аміну гідрохлорид **196**.

Вихід 65%. $T_{\text{топл}} = 189-190^{\circ}\text{C}$ (розк.).

^1H ЯМР спектр: 3.95-3.99 м (2H, CH_2N); 3.98-4.11 м (2H, CH_2Te); 4.28-4.44 м (2H, CH_2); 4.89-4.92 м (1H, CH); 5.21-5.36 м (2H, $\text{CH}_2=\text{C}$); 5.88-5.95 м (H, CH); 9.25 т (H, NH, 4.2).

3-*N*-Пропеніл-[(трибромтелураніл)метил]-[1,3]тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазол-3-аміну гідробромід **197**.

Вихід 58%. $T_{\text{топл}} = 180-182^{\circ}\text{C}$ (розк.).

^1H ЯМР спектр: 3.94-3.97 м (2H,CH₂N); 3.99-4.12 м (2H,CH₂Te); 4.30-4.46 м (2H,CH₂); 4.88-4.91 м (1H,CH); 5.21-5.39 м (2H,CH₂=C); 5.87-5.96 м (H,CH); 9.31 т (H,NH,4.2).

6-Трихлортелуранілметил-3-феніл-1,3-тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазол гідроген хлорид **198.**

Вихід 55 %, T_{топл} 193-195⁰С (з розкл.) (із ацетонітрилу).

^1H ЯМР спектр: 4.08-4.28 м (2H,CH₂Te); 4.86-4.99 м (2H,CH₂цикл); 5.51-5.58 м (1H,CHцикл); 7.65-7.88 м (5H,Ph).

6-Трибромтелуранілметил-3-феніл-1,3-тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазол гідроген бромід **199.**

Вихід 51 %, T_{топл} 214⁰С (з розкл.) (із ацетонітрилу).

^1H ЯМР спектр: 3.94-4.03 м (2H,CH₂Te); 4.52-4.82 м (2H,CH₂цикл); 5.11-5.17 м (H,CHцикл); 7.66-7.83 м (5H,Ph).

3-(*n*-Нітрофеніл)-6-трихлортелуранілметил-1,3-тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазол гідроген хлорид **200.**

Вихід 46 %, T_{топл} 160-162⁰С (з розкл.) (із ацетонітрилу).

^1H ЯМР спектр: 4.38-4.48 м (2H,CH₂Te); 4.81-5.12 м (2H,CH₂цикл); 5.61-5.68 м (1H,CHцикл); 8.11, 8.41 2д (4H,*n*-C₆H₄NO₂,9.8).

3-(*n*-Нітрофеніл)-6-трибромтелуранілметил-1,3-тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазол гідроген бромід **201.**

Вихід 57 %, T_{топл} 182⁰С (з розкл.) (із ацетонітрилу).

^1H ЯМР спектр: 4.29-4.35 м (2H,CH₂Te); 4.74-5.01 м (2H,CH₂цикл); 5.55-5.59 м (1H,CHцикл); 8.03, 8.35 2д (4H,*n*-C₆H₄NO₂,9.8).

3-(4-Піридил)-6-трихлортелуранілметил-1,3-тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазол гідроген хлорид **202.**

Вихід 45 %, T_{топл} 163-164⁰С (з розкл.) (із ацетонітрилу).

^1H ЯМР спектр: 4.08-4.13 м (2H,CH₂Te); 4.88-5.03 м (2H,CH₂цикл); 5.50-5.54 м (1H,CHцикл); 8.36, 9.04 2д (4H,4-NC₅H₄,5.6).

3-(4-Піридил)-6-трибромтелуранілметил-1,3-тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазол гідроген бромід 203.

Вихід 42 %, $T_{\text{топл}}$ 175⁰С (з розкл.) (із ацетонітрилу).

¹Н ЯМР спектр: 3.97-4.02 м (2Н,СН₂Те); 4.60-4.89 2м (2Н,СН₂цикл); 5.11-5.17 м (1Н, Нцикл); 8.32, 9.00 2д (4Н,4-NC₅H₄,5.6).

6-Трихлортелуранілметил-3-(*n*-флуорофеніл)-1,3-тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазол гідроген хлорид 204.

Вихід 45 %, $T_{\text{топл}}$ 158-160⁰С (з розкл.) (із ацетонітрилу).

¹Н ЯМР спектр: 4.38-4.52 м (2Н,СН₂Те); 4.90-5.09 м (2Н,СН₂цикл); 5.70-5.74 м (1Н,СНцикл); 7.52, 7.94 2д (4Н,*n*-FC₆H₄,6.0)

6-Трибромтелуранілметил-3-(*n*-флуорофеніл)-1,3-тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазол гідроген бромід 205.

Вихід 49 %, $T_{\text{топл}}$ 169-171⁰С (з розкл.) (із ацетонітрилу).

¹Н ЯМР спектр: 4.29-4.42 м (2Н,СН₂Те); 4.84-4.95 м (2Н,СН₂цикл); 5.56-5.60 м (1Н,СНцикл); 7.49, 7.92 2д (4Н,*n*-FC₆H₄,6.0).

Загальна методика синтезу селено- й телур-вмісних комплексів 206-215. Діоксид селену /телуру (5 ммоль) розчиняють в 30 ммоль концентрованої гідрогенгалогенідної кислоти і додають 10 мл концентрованої оцтової кислоти. Отриманий робочий розчин електрофільного реагенту повільно докачують при інтенсивному перемішуванні до 1% розчину вихідного триазолу **30,31,63** в концентрованої оцтовій кислоті при кімнатній температурі; суміш перемішують 24 години. Отримані осаді цільових продуктів фільтрували і промивали на фільтрі оцтовою кислотою.

Комплекс 4,5-біфеніл-3-[(3-феніл-2-пропен-1-іл)-тіо]-1,2,4-триазолу з гексабромселенідною кислотою 206.

Вихід: 68%, $t_{\text{топл}}$ 222⁰С.

¹Н ЯМР спектр: 3.96 д (2Н,СН₂,4.2), 6.38 м (1Н,СН), 6.60 д (1Н,СН,9.3), 7.18-7.53 м (15Н,3С₆H₅).

Комплекс 4,5-біфеніл-3-[(3-феніл-2-пропен-1-іл)тіо]-1,2,4-триазолу з гексахлороселенідною кислотою 207.

Вихід: 76%, т.топл. 220°C.

¹H ЯМР спектр: 3.99 д (2H,CH₂,4.2), 6.36 м (1H,CH), 6.60 д (1H,CH,9.3), 7.18-7.54 м (15H,3C₆H₅).

Комплекс 4,5-біфеніл-3-[(3-феніл-2-пропен-1-іл)-тіо]-1,2,4-триазолу з гексабромотелурідною кислотою 208.

Вихід: 81%, т.топл. 267°C.

¹H ЯМР спектр: 3.96 д (2H,CH₂,4.2), 6.37 м (1H,CH), 6.59 д (1H,CH,9.3), 7.26-7.59 м (15H,3C₆H₅).

Комплекс 4,5-біфеніл-3-[(3-феніл-2-пропен-1-іл)-тіо]-1,2,4-триазолу з гексабхлоротелурідною кислотою 209.

Вихід: 84%, т.топл. 255°C.

¹H ЯМР спектр: 3.96 д (2H,CH₂,4.2), 6.39 м (1H,CH), 6.60 д (1H,CH,9.3), 7.22-7.57 м (15H,3C₆H₅).

Комплекс 5-(*n*-нітрофеніл)-4-феніл-3-[(3-феніл-2-пропен-1-іл)-тіо]-1,2,4-триазолу з гексабромоселенідною кислотою 210.

Вихід: 65%, т.топл. 209-211°C.

¹H ЯМР спектр: 3.97 д (2H,CH₂,4.5), 6.31 м (1H,CH), 6.61 д (1H,CH,9.9), 7.23-7.61 м (12H,2C₆H₅,C₆H₄NO₂), 8.19 д (2H,C₆H₄NO₂,5.4).

Комплекс 5-(*n*-нітрофеніл)-4-феніл-3-[(3-феніл-2-пропен-1-іл)-тіо]-1,2,4-триазолу з гексахлороселенідною кислотою 211.

Вихід: 69%, т.топл. 217-219°C.

¹H ЯМР спектр: 3.99 д (2H,CH₂,4.5), 6.34 м (1H,CH), 6.59 д (1H,CH,9.9), 7.19-7.62 м (12H,2C₆H₅,C₆H₄NO₂), 8.14 д (2H,C₆H₄NO₂,5.4).

Комплекс 5-(*n*-нітрофеніл)-4-феніл-3-[(3-феніл-2-пропен-1-іл)-тіо]-1,2,4-триазолу з гексабромотелурідною кислотою 212.

Вихід: 71%, т.топл. 221-222°C.

^1H ЯМР спектр: 3.99 д (2H,CH₂,4.5), 6.32 м (1H,CH), 6.56 д (1H,CH,9.9), 7.17-7.54 м (12H,2C₆H₅,C₆H₄NO₂), 8.13 д (2H,C₆H₄NO₂,5.4).

Комплекс 5-(*n*-нітрофеніл)-4-феніл-3-[(3-феніл-2-пропен-1-іл)-тіо]-1,2,4-триазолу з гексахлоротелурідною кислотою **213**.

Вихід: 70%, т.топл. 208-210°C.

^1H ЯМР спектр: 3.97 д (2H,CH₂,4.5), 6.34 м (1H,CH), 6.62 д (1H,CH,9.9), 7.23-7.58 м (12H,2C₆H₅,C₆H₄NO₂), 8.14 д (2H,C₆H₄NO₂,5.4).

Комплекс 5-пропеніламіно-4-бензеноіл-1,2,4-триазол-3-тіону з гексахлоротелурідною кислотою **214**.

Вихід 62%. Тпл = 178-180°C(розкл.).

^1H ЯМР спектр: 3.93 т (2H,CH₂,5.1); 5.17 д (1H,=CH₂,12.0); 5.28 д (1H,=CH₂,17.4); 5.93–6.03 м (1H,CH); 7.53-8.10 м (5H,C₆H₅); 8.10–8.14 м (1H,NH); 13.62 шс (1H,NH).

Комплекс 5-пропеніламіно-4-бензеноіл-1,2,4-триазол-3-тіону з гексабромотелурідною кислотою **215**.

Вихід 71%. Тпл = 175-176°C(розкл.).

^1H ЯМР спектр: 3.92 (т (2H,CH₂,5.1); 5.14 д (1H,=CH₂,12.0); 5.26 д (1H,=CH₂,17.4); 5.88–6.00 м (1H,CH); 7.51-8.08 м (5H,C₆H₅); 8.08–8.11 м (1H,NH); 13.56 шс (1H,NH).

Загальна методика синтезу тіоетерів **216-219** аналогічна до методики алкілювання триазолів **1-14**.

5-Аміно-3-метилтіо-4-феніл-1,2,4-триазол **216**.

Вихід: 75%, т.топл. 254-255°C (етанол).

^1H ЯМР спектр: 2.38 (3H, с, SCH₃), 5.71 (2H, с, NH₂), 7.35-7.57 (5H, с, C₆H₅).

^{13}C ЯМР (100 MHz, DMSO-d₆): 15.45, 127.76, 129.83, 130.31, 133.24, 144.78, 156.27.

3-Метилтіо-5-феніламіно-4-феніл-1,2,4-триазол **217**.

Вихід: 92%, т.топл. 225-229 °С (етанол).

FT-IR $\nu_{\max/\text{cm}^{-1}}$: 3223, 3187 (NH); 3118, 3038, 2981, 2934, 2850 (CH); 1599 (CN); 1548, 1490, 1458 (триазольний цикл).

^1H ЯМР спектр: 3.36 (3H, с, SCH₃), 6.82-7.59 (10H, м, 2C₆H₅), 8.33 (1H, с, NH).

^{13}C ЯМР спектр: 14.92, 117.30, 120.86, 128.23, 128.99, 130.26, 130.37, 132.80, 142.01, 147.49, 152.52.

[(5-Аміно-4-феніл-1,2,4-триазол-3-іл)тіо]оцтова кислота **218**.

Вихід: 80%, т.топл. 240-245 °С (етанол).

^1H ЯМР спектр: 3.65 (2H, с, CH₂); 5.71 (2H, с, NH₂); 7.37-7.55 (5H, м, C₆H₅).

[(5-Феніламіно-4-феніл-1,2,4-триазол-3-іл)тіо]оцтова кислота **219**.

Вихід: 78%, т.топл. 212-215 °С (етанол).

^1H ЯМР спектр: 3.89 (2H, с, CH₂S); 6.83-7.60 (10H, м, 2C₆H₅); 8.38 (1H, с, NH).

^{13}C ЯМР спектр: 34.82, 117.41, 120.90, 128.21, 129.02, 130.42, 132.79, 141.95, 146.10, 152.58, 169.99.

Загальна методика протонування тіоетерів 216-219.

Готують розчин А: змішують 0.008 моль триазолу **216-219**, 4 мл 40% HBr та 8 мл льодяної оцтової кислоти.

Готують розчин Б: 0.64 г (0.004 моль) TeO₂ розчиняють у 4 мл 40% HBr та 8 мл льодяної оцтової кислоти.

Обидва розчини А і Б підігрівають до повного розчинення компонентів. Потім розчини А і Б змішують /у випадку метилових тіоетерів **216**, **217** реакційну суміш нагрівають до 80 °С/ і залишають на тиждень до випадання оранжевих кристалів, придатних для РСД досліджень.

5-Аміно-3-метилтіо-4-феніл-1,2,4-триазол-1-ію гексабромтелу-рат **220**.

Вихід: 62%, т.топл. 202-204 °С.

¹H ЯМР спектр: 3.89 (2H, с, CH₂S); 6.83-7.60 (10H, м, 2C₆H₅); 8.38 (1H, с, NH).

¹³C ЯМР спектр: 34.64, 117.48, 123.05, 124.28, 130.05, 130.56, 130.83, 131.78, 132.69, 137.23, 148.93, 150.92, 169.10.

3-Метилтіо-5-феніламіно-4-феніл-1,2,4-триазол-1-ію гексабромотелурат **221**.

Вихід: 74%, т.топл. 182-183 °С.

FT-IR $\nu_{\max/\text{cm}^{-1}}$: 3483 (OH); 3371, 3270 (NH); 3046, 2962, 2865 (CH); 2706, 2510 (цикл триазолію), 1660, 1639 (CN), 1592, 1548, 1490, 1454 (цикл триазолію). Кристалографічні дані солі **221** наведено в Таблиці 4.6.

Таблиця 4.6

Кристалографічні дані солі **221**

Емпірична формула	C ₃₂ H ₃₄ Br ₆ N ₈ O ₆ S ₂ Te
Молярна маса M_r , а.т.и	1227.85
Температура зйомки, К	293(2)
a (МоК α), Å	0.71073
Просторова група	Triclinic, $P-1$
Розміри елементарної комірки (Å, °)	a=11.5147(5), b=11.8297 (7), c=15.4948(9), α =90.889(5), β =92.394(4), γ =93.936(4)
Об'єм комірки V , Å ³	2103.4(2)
Z	2
Розрахована густина d_x , g/cm ³	1.939
Розміри кристалу, mm	0.30x0.21x0.18
Метод уточнення	Full-matrix least-squares on F^2_{hkl}

¹H ЯМР (400 MHz, DMSO-d₆): 2.58 (3H, с, SCH₃), 7.22-7.69 (10H, с, 2C₆H₅), 10.05 (1H, с, NH).

^{13}C ЯМР (100 MHz, DMSO-d₆): 14.65, 123.24, 126.52, 128.75, 130.13, 130.23, 130.92, 132.05, 136.85, 150.65, 151.06.

[(5-Аміно-4-феніл-1,2,4-триазол-3-іл)тіо]оцтової кислоти гексабромотелурат **222**.

Вихід: 48%, т.топл. 185-188 °С.

^1H ЯМР (400 MHz, DMSO-d₆): 3.95 (2H, с, CH₂); 7.60-7.68 (5H, м, C₆H₅); 8.32 (1H, с, NH₂). Кристалографічні дані солі **222** наведено в Таблиці 4.7.

Таблиця 4.7

Кристалографічні дані солі **222**

Емпірична формула	C ₂₀ H _{22.50} Br ₆ N ₈ O _{4.25} S ₂ Te
Молярна маса M_r , а.т.и	1114.14
Температура зйомки, К	293(2)
λ (MoK α), Å	0.71073
Просторова група	Monoclinic, C2/c
Розміри елементарної комірки (Å, °)	a=14.5158(5), b=10.8453(6), c=21.7541(12), $\beta=96.262(4)$
Об'єм комірки V , Å ³	3404.3(3)
Z	4
Розрахована густина d_x , g/cm ³	2.174
Розміри кристалу, mm	0.44x0.32x0.28
Метод уточнення	Full-matrix least-squares on F^2_{hkl}

[(5-феніламіно-4-феніл-1,2,4-триазол-3-іл)тіо]оцтової кислоти гексабромотелурат **223**.

Вихід: 62%, т.топл. 202-204 °С.

^1H ЯМР (400 MHz, DMSO-d₆): 3.89 (2H, с, CH₂S); 6.83-7.60 (10H, м, 2C₆H₅); 8.38 (1H, с, NH).

^{13}C ЯМР (100 MHz, DMSO-d₆): 34.64, 117.48, 123.05, 124.28, 130.05, 130.56, 130.83, 131.78, 132.69, 137.23, 148.93, 150.92, 169.10.

Кристалографічні дані солі **223** наведено в Таблиці 4.8.

Таблиця 4.8

Кристалографічні дані солі **223**

Емпірична формула	$C_{32}H_{34}Br_6N_8O_6S_2Te$
Молярна маса M_r , а.т.и	1297.85
Температура зйомки, К	293(2)
a (МоК α), Å	0.71073
Просторова група	Triclinic, $P-1$
Розміри елементарної комірки (Å, °)	$a=9.3778(8)$, $\beta=64.481(10)$ $b=11.2145(11)$, $\gamma=74.941(8)$, $c=12.3983(12)$, $\delta=75.934(9)$
Об'єм комірки V , Å ³	1123.36(18)
Z	1
Розрахована густина d_x , g/cm ³	1.918
Розміри кристалу, mm	0.31x0.22x0.05
Метод уточнення	Full-matrix least-squares on F^2_{hkl}

Загальна методика взаємодії сполук 89, 117 із морфоліном. Солі **89, 117** (1.0 ммоль), морфолін (2.0 мл) розчиняють в 5 мл ДМФА, нагрівають до кипіння і перемішують протягом 2 годин. До фільтрату додають 100 мл води, осад, що випадає, промивають, фільтрують, сушать при кімнатній температурі та кристалізують з диметилкетону.

1-1-[2-(3,4-Біфеніл-5-оксо-1,2,4-триазоліл-1)-пропен-ілдимеркаптометил]вініл-3,4-біфеніл-1,2,4-триазолон-5 **224**.

Синтезовано із солі **89** дією морфоліну.

Вихід 70%, т.топл. 152-153 °С.

ІЧ (см⁻¹): 1700 (C=O).

¹H ЯМР спектр: 4.20 с (2H, SCH₂), 5.57 с (1H-trans, CH₂), 6.00 с (1H-cis, CH₂), 7.33-7.60 м (10H, 2C₆H₅).

1-Метил-2-[3-метил-2-морфолініл-2-(3,4-біфеніл-5-оксо-1,2,4-триазоліл-1)пропилдитіо]-1-морфолінілметилетил-3,4-біфеніл-1,2,4-триазолон-5 **225**.

Синтезовано із солі **117** дією морфоліну.

Вихід 68%, т.топл. 122°C.

ІЧ (см⁻¹): 1700 (C=O).

¹H ЯМР спектр: 1.74 с (3H,CH₃), 3.05 т (2H,3.6,*морфолін*), 3.39-3.42 м (2H,CH₂), 3.45 т (2H,3.6,*морфолін*), 4.26-4.28 м (2H,CH₂N), 7.36-7.80 м (10H,2C₆H₅).

¹³C ЯМР спектр: 153.3;148.8;129.8;129.3;129.1;129.0;128.2;128.1;127.6;127.1;63.7;63.0;62.3;43.3;36.6;25.3

Загальна методика взаємодії сполук **89, **117** із *ОН*-нуклеофілами.** Сіль **89** чи **117** (1.0 ммоль) розчинили в 10 мл ДМФА і додали 10 мл водного розчину відповідного *ОН*-нуклеофілу (*a* – NaOH, *b* – Na₂CO₃) (2.0 ммоль. Реакційну суміш інтенсивно перемішували 2 годин при охолодженні до 0-5 °С. До фільтрату додають 100 мл води, осад, що випадає, промивають, фільтрують, сушать при кімнатній температурі та кристалізують з диметилкетону.

2-Гідрокси-1-[3-гідрокси-2-(3,4-біфеніл-5-оксо-1,2,4-триазоліл-1)пропилдитіометилетил]-3,4-біфеніл-1,2,4-триазолон-5 **226**.

Синтезовано із солі **89** дією: *a*) NaOH чи *b*) Na₂CO₃.

Вихід: *a*) 58%, *b*) 64%, т.топл. = 106-107°C (*a*), 109-110°C (*b*).

ІЧ (см⁻¹): 3370 (OH); 1695 (C=O).

¹H ЯМР спектр: 3.78 м (2H,SCH₂), 4.15-4.21 м (2H,OCH₂), 4.79-4.87м (1H,CH), 7.33-7.76 м (10H,2C₆H₅).

¹³C ЯМР спектр: 153.1;151.0;135.0;131.6;130.9;129.8;128.8;128.1;125.3;123.1;62.6;59.2;28.7

2-Гідрокси-1-[3-гідрокси-2-метил-2-(3,4-біфеніл-5-оксо-1,2,4-триазоліл-1)пропилдитіометил]-1-метилетил-3,4-біфеніл-1,2,4-триазолон-5
227.

Синтезовано із солі **117** дією: *a*) NaOH чи *b*) Na₂CO₃.

Вихід: а) 72%, б) 78%, т.топл. = 88-90 °С (а), 89-90 °С (б),

ІЧ (см⁻¹): 3400 (ОН); 1700 (С=О).

¹H ЯМР спектр: 1.76 с (3H,CH₃), 3.10-3.18 м (2H,SCH₂), 4.15-4.22 м (2H,ОСН₂), 7.17-7.48 м (10H,2C₆H₅).

¹³C ЯМР спектр: 153.0;150.8;134.2;131.8;130.1;129.0;128.6;128.1; 126.62;126.0;64.8;63.7;36.93;24.8

3-[(2,3-Дибромо-2-метил-пропилтіо)]-4,5-біфеніл-[1,2,4]триазол **228.**

Сіль **117** (1.0 ммоль) кипятили в етанолі (40 мл) протягом 10 хв і охолоджували - цільовий дибромід випав у осад, який фільтрували і промивали деіонізованою водою.

Вихід 88%, т.топл. 186 °С.

¹H ЯМР спектр: 1.87 с (3H,CH₃), 3.90-4.02 м (2H,SCH₂), 4.09 м (2H,CH₂Br), 7.32-7.63 м (10H,2C₆H₅).

Монокристали складу C₁₈H₁₇N₃SBr₂ вирощували із етанолу. Потім кристали були поміщені в інертну олію і внесені до дифрактометру під холодною течією інертного газу. Дані РСД: М 467,23, розмір. *a*=0,20 . *b*=0,05 . *c*=0,04 мм. триклінна просторова Р-1 група, *Z* = 2, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 4,600$, *a*=5,9160 Å, *b*=10,7456 Å, *c*=14,3759; Å, $\alpha = 84,389$, $\beta=89.460$, $\gamma=84,138$, *U*=904,76 Å³, *T*=293, *V* = 904.76 Å³, *Z*=2, $\rho_{\text{calc}}=1,715 \text{ mg mm}^{-3}$, *F*(000)=464.

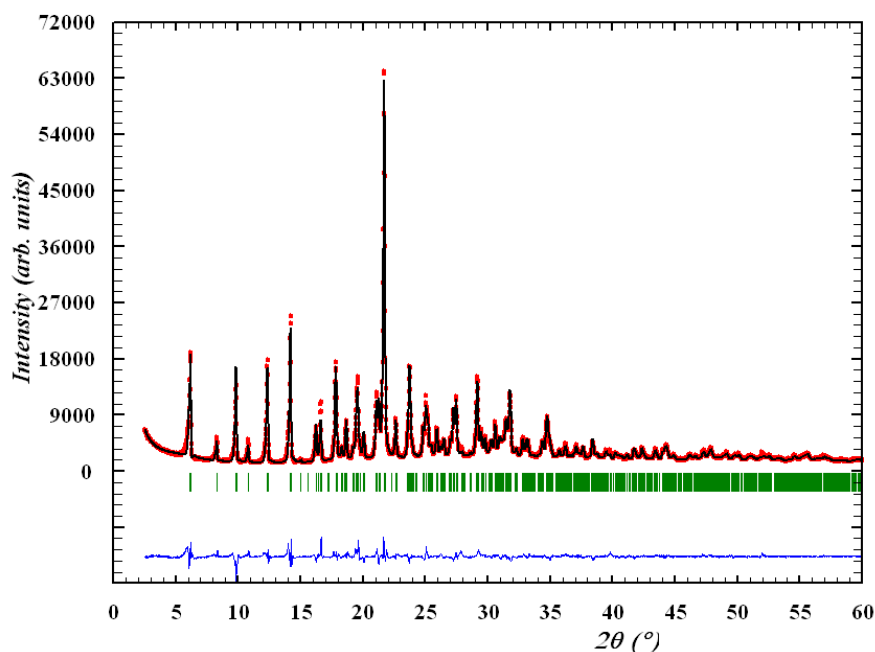


Рис. 4.1. РСД порошка триазолу **228** за методом Рітвельда.

Дані по інтенсивності накопичували в діапазоні $6,54 \leq \theta \leq 57,1^\circ$, використовуючи Мо-К α опромінення ($\lambda=0,71078$ А). Інтенсивності 6273 рефлексій опрацьовано. $wR(F2)$ була 0,1530.

Арилзаміщені тіазолінотриазоли **229-231** синтезовані аналогічно методиці описаній в роботі [1].

3-Феніл-6-бромометил-1,3-тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазол **229**.

Вихід 81%, т.топл. 172-173 °С.

^1H ЯМР спектр: 3.82 м (2H, CH_2Br); 4.34, 4.60 2м (2H, NCH_2 цикл); 5.00 м (1H, $\text{CH}_{\text{цикл}}$); 7.34-7.65 м (5H, C_6H_5).

3-(4-Бромофеніл)-6-бромометил-5-1,3-тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазол **230**.

Вихід 96%, т.топл. 194-195 °С.

^1H ЯМР спектр: 3.95м (2H, CH_2Br); 4.41, 4.68 2м (2H, NCH_2 цикл); 5.08 м (1H, $\text{CH}_{\text{цикл}}$); 7.77 с (4H, 4- BrC_6H_4).

3-(3-Бромофеніл)-6-бромометил-1,3-тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазол

231.

Вихід 94%, т.топл. 201-203 °С.

¹Н ЯМР спектр: 3.89-3.94 м (2Н, CH₂Br); 4.36-4.40, 4.63-4.70 2м (2Н, NCH₂_{цикл}); 5.03-5.08 м (1Н, CH_{цикл}); 7.62-7.80 м (4Н, 3-BrC₆H₄).

Загальна методика синтезу [3-R¹-6-R²-1,3-тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазол-6-іл]метилмеркаптанів 232-236. До 50 мл етанольного розчину сполуки **134-142,149-152,230** (0.01 моль) додають 0.05 моль діетилдитіокарбамату натрію тригідрату чи натрієвої солі триазолу **6**. Реакційну суміш кип'яють 1-4 год. Розчинник упарюють під вакуумом, твердий залишок промивають холодною водою і потім перекристалізують з етилового спирту.

3-Аміно-5,6Н-1,3-тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазоліл-6-метил
диетилдитіокарбамат 232.

Вихід 70%. Ттопл = 180-181 °С.

¹Н ЯМР спектр: 1.19-1.23 м (6Н, CH₃CH₂); 3.79 м (4Н, CH₃CH₂); 3.89 м (1Н, NCH₂цикл); 3.97 д (2Н, CH₂S, 4.2); 4.06 (1Н, NCH₂цикл); 4.83 м (1Н, CH); 5.86 м (2Н, NH₂).

¹³С ЯМР спектр: 11.4;12.5;40.4;46.00;46.9;49.6;55.11;118.9;149.5; 153.22.

3-Пропеніламіно-5,6Н-1,3-тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазоліл-6-метил
диетилдитіокарбамат 233.

Вихід 55%. Ттопл = 123-125 °С.

¹Н ЯМР спектр: 1.18-1.22 м (6Н, CH₃CH₂); 3.81 м (4Н, CH₃CH₂); 3.87 м (1Н, NCH₂цикл); 3.97 д (2Н, CH₂S, 4.2); 4.08 (1Н, NCH₂цикл); 4.83 м (1Н, CH); 5.18 д (2Н, CH₂CH=CH₂); 5.33 м (1Н, =CH₂); 5.43 м (1Н, =CH₂); 6.01 м (1Н, CH₂CH=CH₂); 6.58 м (1Н, NH).

3-Аміно-6-метил-5,6Н-1,3-тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазоліл-6-метил
диетилдитіокарбамат 234.

Вихід 43%. $T_{\text{топл}} = 149-151^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР спектр: 1.20-1.24 м (6H, CH_3CH_2); 1.79 с (3H, CH_3); 3.78 м (4H, CH_3CH_2); 3.90-4.33 м (2H, CH_2 цикл); 3.95 д (2H, CH_2S , 4.2); 9.22 с (1H, NH_2).

3-Металіламіно-6-метил-5,6H-1,3-тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазоліл-6-метил диетилдитіокарбамат 235.

Вихід 50%. $T_{\text{топл}} = 107-109^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР спектр: 1.18-1.24 м (6H, CH_3CH_2); 1.76 с (3H, CH_3); 1.77 с (3H, CH_3); 3.83 м (2H, CH_2); 3.78-3.99 м (4H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$); 4.02-4.29 м (4H, CH_2 цикл, CH_2S); 4.94 д (2H, $=\text{CH}_2$, 17.2); 9.30 т (1H, NH , 4.8).

5-Бензил-3-[3-(4-Бромофеніл)-5,6-дигідро-тіазоло[2,3-с][1,2,4]-триазол-6-іл-метил]-тіо-5-феніл-1,2,4-триазол 236.

Вихід 72%. $T_{\text{топл}} = 91-94^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0.68$ (етанол : діетиловий етер : гексан = 1:3:1).

^1H ЯМР спектр: 3.62 (2H, м, CH_2S); 3.98 (2H, с, CH_2); 4.47-4.60 (2H, м, NCH_2 цикл); 5.02 (1H, м, CH цикл); 6.92- 7.52 (10H, м, $2\text{C}_6\text{H}_5$); 7.72 (4H, с, 4- BrC_6H_4).

Загальна методика синтезу 6-метиліден-1,3-тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазоліл-3-амінів 237-242.

Метод 1. Тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазоли **134-148, 229-231** (0.01 моль) в 50 мл етанолу змішують з 0.05 моль відповідного аміну і нагрівають 4 год на водяній бані. Розчинник упарюють у вакуумі і твердий залишок промивають трьома порціями по 10 мл дистильованої води. Продукт перекристалізують з відповідного розчинника.

Метод 2. Тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазоли **134-148** (0.01 моль) розчиняють в 20 мл льодяної оцтової кислоти і утворений розчин змішують з 5 мл водного розчину 0.05 моль ацетату натрію; реакційну суміш кип'ятять 6 год на водяній бані, потім розчинник упарюють у вакуумі і твердий залишок промивають трьома порціями по 10 мл

дистильованої води. Продукт перекристалізують з відповідного розчинника.

Метод 3. Тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазоли **134-148** (0.01 моль) в 50 мл 25% водного розчину амоніаку нагрівають на водяній бані до повної гомогенізації реакційної суміші і залишають на 4 години. Розчинник упарюють у вакуумі і твердий залишок промивають трьома порціями по 10 мл дистильованої води, отримуючи спектрально чистий продукт елімінування.

6-Метиліден-1,3-тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазоліл-3-амін **237.**

Вихід див. табл. 3.6.4. Tтопл = 190-191°C (етанол-вода).

¹H ЯМР спектр: 4.72 с (2H, NCH₂цикл); 5.32 с (1H, =CH₂); 5.43 с (1H, =CH₂); 6.06 м (2H, NH₂)

6-Метиліден-3-N-пропеніл-1,3-тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазоліл-3-амін **238.**

Вихід див. табл. 3.6.4. Tтопл = 180-181°C (етиловий спирт). Rf = 0.84 (етанол-хлороформ-етер = 1:1:3).

¹H ЯМР спектр: 3.80 т (2H, CH₂CH=CH₂, 3.3); 4.70 с (2H, NCH₂цикл); 5.120 д (1H, CH₂CH=CH₂, 19.2); 5.26 д (1H, CH₂CH=CH₂, 9.6); 5.43 с (1H, =CH₂); 5.53 с (1H, =CH₂); 5.94 м (1H, CH); 6.56 м (1H, NH)

6-Метиліден-3-N-(2-метоксиетил)-1,3-тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазоліл-3-амін **239.**

Вихід див. табл. 3.6.4. Tтопл = 174-175°C (етиловий спирт).

¹H ЯМР спектр: 3.32 с (3H, CH₃O); 3.43 т (2H, CH₂O, 3.6); 3.48 м (2H, NCH₂); 5.32 с (1H, =CH₂); 5.41 с (1H, =CH₂); 5.98 м (2H, NH).

6-Метиліден-3-феніл-5,6-дигідро[1,3]тіазоло[2,3-с]-[1,2,4]триазол **240.**

Вихід 78%. Tтопл = 178-180°C (оцтова кислота).

¹H ЯМР спектр: 5.36 (2H, с, цикл-CH₂); 5.53 (1H, с, =CH₂); 5.59 (1H, с, =CH₂); 7.42-7.98 (5H, 2м, C₆H₅).

6-Метиліден-3-(4-бромофеніл)-5,6-дигідро[1,3]тіазоло[2,3-с]-[1,2,4]триазол 241.

Вихід 66%. $T_{\text{топл}} = 232-233^{\circ}\text{C}$ (оцтова кислота:ДМФА = 1:1).

^1H ЯМР спектр: 5.36 (2H, с, *цикл-CH₂*); 5.54 (1H, с, =CH₂); 5.59 (1H, с, =CH₂); 7.75, 7.81 (4H, 2д, 6.3, 4-BrC₆H₄).

6-Метиліден-3-(3-бромофеніл)-5,6-дигідро[1,3]тіазоло[2,3-с]-[1,2,4]триазол 242.

Вихід 69%. $T_{\text{топл}} = 184-186^{\circ}\text{C}$ (оцтова кислота:ДМФА = 1:1).

^1H ЯМР спектр: 5.34 (2H, с, *цикл-CH₂*); 5.54 (1H, с, =CH₂); 5.59 (1H, с, =CH₂); 7.64-7.92 (4H, м, 3-BrC₆H₄).

Загальна методика синтезу 6-Метил-1,3-тіазоло[2,3-с]-[1,2,4]триазоліл-3 амінів 243, 244. Сполуку **237** чи **238** (0.01моль) розчиняють в 5 мл піролідину (або піперидину або тріетиламіну). Суміш нагрівають на водяній бані 2 год. Піролідин (чи піперидин чи діетиламін упарюють під вакуумом, твердий залишок промивають холодною водою і потім перекристалізують з суміші етиловий спирт : вода = 6:4.

6-Метил-1,3-тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазоліл-3 амін 243.

Вихід 70% (дія піперидину); 58% (дія піролідину); 62% (дія діетиламіну). $T_{\text{топл}} = 173-174^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР спектр: 2.33 м (3H, CH₃); 6.78 м (2H, NH₂); 7.35 с (1H, CH).

6-Метил-3-N-пропеніл-1,3-тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазоліл-3 амін 244.

Вихід 83% (дія піперидину); 60% (дія піролідину); 61% (дія діетиламіну). $T_{\text{топл}} = 167-168^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР спектр: 2.32 м (3H, CH₃); 5.11 д (1H, =CH₂, 9.6); 5.29 д (1H, =CH₂, 19.2); 5.93-5.99 м (1H, =CH); 6.82 м (1H, NH); 7.41 с (1H, CH).

Загальна методика синтезу 6-(бромометил)-3-R-[1,3]тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазол гідрогенбромідів 245-248. Сполуки **238,240-242** (0.01моль) розчиняють в 50 мл льодяної оцтової кислоти і до охолодженого розчину повільно при інтенсивному перемішуванні

докапують еквімолярний розчин бром у в 10 мл оцтової кислоти. Реакційну суміш перемішують 2 год. Цільовий продукт, який випадає в осад, перекристалізують із етилового спирта.

6-(Бромометил)-3-N-пропеніл-[1,3]тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазол-3-аміну гідрогенбромід 245.

Вихід 52%. $T_{\text{топл}} = 168-170\text{ }^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР спектр: 4.01 м (2H, NHCH₂); 5.05 с (2H, CH₂Br); 5.233 д (2H, =CH₂, 9.6); 5.42 д (2H, =CH₂, 19.2); 5.91-5.95 м (1H, CH=); 8.12 с (1H, CHцикл); 9.52 м (1H, NH)

6-(Бромометил)-3-феніл-[1,3]тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазол гідрогенбромід 246.

Вихід 92%. $T_{\text{топл}} = 212-214\text{ }^{\circ}\text{C}$ (розклад).

^1H ЯМР спектр: 5.00 (2H, с, CH₂Br); 7.34-7.72 (5H, 2м, C₆H₅); 8.23 (1H, с, CH-цикл).

6-(Бромометил)-3-(4-бромфеніл)-[1,3]тіазоло[2,3-с][1,2,4]-триазол гідрогенбромід 247.

Вихід 79%. $T_{\text{топл}} = 256-258\text{ }^{\circ}\text{C}$ (розклад).

^1H ЯМР спектр: 5.02 (2H, с, CH₂Br); 7.74, 7.82 (4H, 2д, 6.3, 4-BrC₆H₄); 8.24 (1H, с, CH-цикл).

6-(Бромометил)-3-(3-бромфеніл)-[1,3]тіазоло[2,3-с][1,2,4]-триазол гідрогенбромід 248.

Вихід 74%. $T_{\text{топл}} = 245-247\text{ }^{\circ}\text{C}$ (розклад).

^1H ЯМР спектр: 5.12 (2H, с, CH₂Br); 7.42-7.74 (4H, м, 3-BrC₆H₄); 8.35 (1H, с, CH-цикл).

Загальна методика синтезу N-аліл-(R¹,R²-амінометил)-[1,3]тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазол-3-амінів 249-268.

Метод 1. Розчиняють 5 ммоль солі **245-248** в 30 мл етанолу і додають 25 ммоль відповідного первинного чи вторинного аміну. Реакційну суміш кип'яють 2 год на водяній бані, потім охолоджують і

виливають в 100 мл 10% розчину гідроксиду натрію, а осад, який випадає, промивають вищезазначеним розчином лугу. Кристалізацію проводять із етанолу.

Метод 2. Розчиняють 5 ммоль сполуки **240-242** в 30 мл оцтової кислоти і додають приохолодженні еквімолярну кількість бром; реакційну суміш перемішують 2 години і додають 25 ммоль відповідного первинного чи вторинного аміну. Реакційну суміш кип'ятять 2 год на водяній бані, потім охолоджують і виливають в 100 мл 10% розчину гідроксиду натрію, а осад, який випадає, промивають вищезазначеним розчином лугу. Кристалізацію проводять із етанолу.

6-(Морфолін-1-іл-метил)-3-N-пропеніл-1,3-тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазол-3-амін **249**.

Вихід 50%. T_{топл} = 160-162°C (розк.).

¹H ЯМР спектр: 2.43 т (4H,N(CH₂)₂,3.6); 3.55 т (4H,O(CH₂)₂,3.6); 3.55-3.61 м (2H,CH₂); 3.85-3.92 м (2H,NCH₂); 5.11-5.28 2м (2H,CH₂=); 5.93-6.01 м (1H,=CH); 6.85-6.98 м (1H,NH); 7.60 с (1H,CH)

6-(3-Карбоксиетилпіперидиніл-1-метил)-3-N-пропеніл-1,3-тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазол-3-амін **250**.

Вихід 60%. T_{топл} = 132-135°C.

¹H ЯМР спектр: 1.18 т (3H,CH₃,3.2); 1.46-3.58 3м (10H,*піперидин*); 3.88 м (2H,CH₂); 4.06 к (2H,CH₂CH₃,3.2); 5.05-5.38 2м (2H,CH₂=); 5.95-6.00 м (1H,CH); 6.85 м (1H,NH); 7.59 с (1H,CH).

6-(Піперидиніл-1-метил)-3-N-пропеніл-1,3-тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазол-3-амін **251**.

Вихід 50%. T_{топл} = 155-156°C (розк.).

¹H ЯМР спектр: 1.51 м (2H,CH₂); 1.78-3.54 3м (10H,*піперидин*); 3.92 м (2H,NCH₂); 5.08-5.33 2м (2H,CH₂=); 5.92-5.98 м (1H,=CH); 6.81-6.89 м (1H,NH); 7.56 с (1H,CH)

6-(Морфолін-1-ілметил)-3-феніл-[1,3]тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазол**252.**

Вихід 62%. T_{топл} = 172-174°C.

¹H ЯМР спектр: 2.51, 3.61 (8H, 2м, N(CH₂)₄O), 3.67 (2H, с, CH₂), 7.55-7.92 (5H, м, C₆H₅), 8.25 (1H, с, CH).

6-(Піперидін-1-ілметил)-3-феніл-[1,3]тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазол**253.**

Вихід 78%. T_{топл} = 161-163°C.

¹H ЯМР спектр: 1.46, 1.57, 2.49 (10H, 3м, N(CH₂)₅), 3.61 (2H, с, CH₂), 7.54-7.92 (5H, м, C₆H₅), 8.19 (1H, с, CH).

6-(Тетрагідроізохінолін-1-ілметил)-3-феніл-[1,3]тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазол **254.**

Вихід 90%. T_{топл} = 158-160°C.

¹H ЯМР спектр: 2.87 (2H, т, CH₂, j=6.0), 3.28 (2H, т, NCH₂, j=6.0), 3.73 (2H, с, CH₂), 3.86 (2H, с, CH₂), 6.98-7.08 (4H, м, C₆H₄), 7.56-7.95 (5H, м, C₆H₅), 8.31 (1H, с, CH).

6-(1-{1,3-бензодіоксол-5-іл}метанамінометил)-3-феніл-[1,3]тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазол **255.**

Вихід 54%. T_{топл} = 186-187°C.

¹H ЯМР спектр: 3.07 (1H, м, NH), 3.67 (2H, м, CH₂), 3.83 (2H, м, NCH₂), 5.94 (2H, с, OCH₂O), 6.75 (2H, м, C₆H₃), 6.90 (1H, с, C₆H₃), 7.54-7.92 (5H, м, C₆H₅), 8.14 (1H, с, CH).

6-(Індол-1-ілметил)-3-феніл-[1,3]тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазол **256.**

Вихід 54%. T_{топл} = 163-164°C.

¹H ЯМР спектр: 2.87 (2H, т, CH₂, j=6.3), 3.34 (2H, т, NCH₂, j=6.3), 3.86 (2H, с, CH₂), 6.98-7.08 (4H, м, C₆H₄), 7.56-7.95 (5H, м, C₆H₅), 8.31 (1H, с, CH).

6-(Морфолін-1-ілметил)-3-(4-бромофеніл)-[1,3]тіазоло[2,3-с]-[1,2,4]триазол **257.**

Вихід 84%. $T_{\text{топл}} = 258-260^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР спектр: 2.50, 3.62 (8H, 2м, $\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{O}$), 3.67 (2H, с, CH_2), 7.69, 7.89 (4H, 2д, 4- BrC_6H_4 , $j^1=6.9$, $j^2=6.9$), 8.28 (1H, с, CH).

6-(Піперидін-1-ілметил)-3-(4-бромофеніл)-[1,3]тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазол **258**.

Вихід 81%. $T_{\text{топл}} = 238-239^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР спектр: 1.45, 1.57, 2.50 (10H, 3м, $\text{N}(\text{CH}_2)_5$), 3.61 (2H, с, CH_2), 7.68, 7.89 (4H, 2д, 4- BrC_6H_4 , $j^1=6.6$, $j^2=6.6$), 8.23 (1H, с, CH).

6-(Тетрагідроізохінолін-1-ілметил)-3-(4-бромофеніл)-[1,3]тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазол **259**.

Вихід 92%. $T_{\text{топл}} = 228-229^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР спектр: 2.86 (2H, т, CH_2 , $j=6.0$), 3.30 (2H, т, NCH_2 , $j=6.0$), 3.73 (2H, с, CH_2), 4.46 (2H, с, CH_2), 6.97-7.08 (4H, м, C_6H_4), 7.70, 7.91 (4H, 2д, 4- BrC_6H_4 , $j^1=6.3$, $j^2=6.3$), 8.33 (1H, с, CH)

6-(1-{1,3-бензодіоксол-5-іл}метанамінометил)-3-(4-бромофеніл)-[1,3]-тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазол **260**.

Вихід 69%. $T_{\text{топл}} = 226-228^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР спектр: 3.10 (1H, м, NH), 3.66 (2H, м, CH_2), 3.83 (2H, м, NCH_2), 5.94 (2H, с, OCH_2O), 6.75 (2H, м, C_6H_3), 6.89 (1H, с, C_6H_3), 7.68, 7.89 (4H, 2д, 4- BrC_6H_4 , $j^1=6.6$, $j^2=6.6$), 8.17 (1H, с, CH).

6-(Індол-1-ілметил)-3-(4-бромофеніл)-[1,3]тіазоло[2,3-с][1,2,4]-триазол **261**.

Вихід 71%. $T_{\text{топл}} = 181-183^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР спектр: 2.95 (2H, т, CH_2 , $j=6.3$), 3.39 (2H, т, NCH_2 , $j=6.3$), 4.46 (2H, с, CH_2), 6.63-7.06 (4H, м, C_6H_4), 7.71, 7.92 (4H, 2д, 4- BrC_6H_4 , $j^1=6.6$, $j^2=6.6$), 8.40 (1H, с, CH).

6-(Бензиламінометил)-3-(4-бромофеніл)-[1,3]-тіазоло[2,3-с]-[1,2,4]триазол **262**.

Вихід 92%. $T_{\text{топл}} = 170-172^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР спектр: 3.00 (1H, м, NH), 3.77 (2H, м, CH_2), 3.87 (2H, м, NCH_2), 7.19-7.35 (5H, м, C_6H_5), 7.68, 7.89 (4H, 2д, 4- BrC_6H_4 , $j^1=6.6$, $j^2=6.6$), 8.19 (1H, с, CH).

6-(Морфолін-1-ілметил)-3-(3-бромофеніл)-[1,3]тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазол **263**.

Вихід 80%. $T_{\text{топл}} = 208\text{-}209^\circ\text{C}$.

^1H ЯМР спектр: 2.49, 3.59 (8H, 2м, $\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{O}$), 3.68 (2H, с, CH_2), 7.53 (1H, т, 3- BrC_6H_4 , $j=6.3$), 7.71 (1H, д, 3- BrC_6H_4 , $j=6.3$), 7.96 (1H, д, 3- BrC_6H_4 , $j=6.3$), 8.08 (1H, с, 3- BrC_6H_4), 8.36 (1H, с, CH).

6-(Піперидін-1-ілметил)-3-(3-бромофеніл)-[1,3]тіазоло[2,3-с]-[1,2,4]триазол **264**.

Вихід 81%. $T_{\text{топл}} = 180\text{-}181^\circ\text{C}$.

^1H ЯМР спектр: 1.46, 1.57, 2.50 (10H, 3м, $\text{N}(\text{CH}_2)_5$), 3.62 (2H, с, CH_2), 7.50 (1H, т, 3- BrC_6H_4 , $j=6.3$), 7.67 (1H, д, 3- BrC_6H_4 , $j=6.3$), 7.93 (1H, д, 3- BrC_6H_4 , $j=6.3$), 8.08 (1H, с, 3- BrC_6H_4), 8.29 (1H, с, CH).

6-(Тетрагідроізохінолін-1-ілметил)-3-(3-бромофеніл)-[1,3]тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазол **265**.

Вихід 92%. $T_{\text{топл}} = 170\text{-}172^\circ\text{C}$.

^1H ЯМР спектр: 2.86 (2H, т, CH_2 , $j=6.0$), 3.33 (2H, т, NCH_2 , $j=6.0$), 3.74 (2H, с, CH_2), 3.88 (2H, с, CH_2), 6.98-7.09 (4H, м, C_6H_4), 7.51 (1H, т, 3- BrC_6H_4 , $j=6.0$), 7.66 (1H, д, 3- BrC_6H_4 , $j=6.0$), 7.96 (1H, д, 3- BrC_6H_4 , $j=6.0$), 8.11 (1H, с, 3- BrC_6H_4), 8.37 (1H, с, CH).

6-(1-{1,3-бензодіоксол-5-іл}метанамінометил)-3-(3-бромофеніл)-[1,3]-тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазол **266**.

Вихід 65%. $T_{\text{топл}} = 167\text{-}168^\circ\text{C}$.

^1H ЯМР спектр: 3.00 (1H, м, NH), 3.67 (2H, м, CH_2), 3.84 (2H, м, NCH_2), 5.95 (2H, с, OCH_2O), 6.77 (2H, м, C_6H_3), 6.91 (1H, с, C_6H_3), 7.50 (1H, т, 3- BrC_6H_4 , $j=6.0$), 7.66 (1H, д, 3- BrC_6H_4 , $j=6.0$), 7.92 (1H, д, 3- BrC_6H_4 , $j=6.0$), 8.07 (1H, с, 3- BrC_6H_4), 8.23 (1H, с, CH).

6-(Індол-1-ілметил)-3-(3-бромофеніл)-[1,3]тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазол **267**.

Вихід 60%. T_{топл} = 150-152°C.

¹H ЯМР спектр: 2.95 (2H, т, CH₂, j=6.0), 3.39 (2H, т, NCH₂, j=6.0), 4.47 (2H, с, CH₂), 6.63-7.06 (4H, м, C₆H₄), 7.51 (1H, т, 3-BrC₆H₄, j=6.3), 7.66 (1H, д, 3-BrC₆H₄, j=6.3), 7.95 (1H, д, 3-BrC₆H₄, j=6.3), 8.10 (1H, с, 3-BrC₆H₄), 8.44 (1H, с, CH).

6-(Бензиламінометил)-3-(3-бромофеніл)-[1,3]-тіазоло[2,3-с]-[1,2,4]триазол **268**.

Вихід 88%. T_{топл} = 134-136°C.

¹H ЯМР спектр: 3.24 (1H, м, NH), 3.74 (2H, м, CH₂), 3.86 (2H, м, NCH₂), 7.23-7.38 (5H, м, C₆H₅), 7.52 (1H, т, 3-BrC₆H₄, j=6.0), 7.73 (1H, д, 3-BrC₆H₄, j=6.0), 7.94 (1H, д, 3-BrC₆H₄, j=6.0), 8.08 (1H, с, 3-BrC₆H₄), 8.44 (1H, с, CH).

7-Бром-2-метиліден-2,3,7,8Н--1,3-тіазоло[2,3:3,4][1,2,4]триазоло-[1,5-а]піримідин **269**. Сполуку **155** (0.005 моль) розчиняють у 30 мл концентрованої оцтової кислоти. До утвореного розчину десятиразовий надлишок ацетату натрію та нагрівають на водяній бані протягом 24 годин. Розчинник упарюють під вакуумом; твердий залишок промивають дистильованою водою та кристалізують із водного етилового спирту (1:1).

Вихід 41%. T_{топл} 140-141°C.

¹H ЯМР спектр: 2.44 д (1H,4.2,CH₂N=); 2.77 д (1H,6.6,CH₂N=); 2.97–3.05 м (1H,CHBr); 3.45-3.51 м (1H,CH₂N); 3.72-3.77 м (1H,CH₂N); 4.90-5.04 м (2H,CH₂), 5.500 д (1H,2.7,CH₂), 5.59 д (1H,2.7,CH₂)

¹³C ЯМР спектр: 34.9;36.0;42.0;48.82;111.0;142.8;153.4;157.3

Масспектр, m/z (I): 274.9 (100) [M+2H], 273.0 (100) [M].

3-Бензеноіл--1,2,4-триазоло[1,5-а]піримідинтіон-2 **270**. Сіль **158**, або відповідний амін **162** (10 ммоль) розчиняють при нагріванні в суміші 50 мл етилового спирту та 5 мл вторинного аміну (піперидин чи

піролідин). Реакційну суміш кип'ятять протягом 4 год; розчинник упарюють під вакуумом і твердий залишок промивають дистильованою водою.

Вихід 60%. Tтопл 228-230°C (етанол).

^1H ЯМР спектр: 4.27-4.29 (2H,м,CH₂); 5.34-5.39(1H,м,C-CH=C); 6.81-6.89 (H,м,C=CH-N); 7.40-8.08 м (6H,C₆H₅;NH).

^{13}C ЯМР спектр: 46.5, 116.4, 128.2, 128.6, 133.1, 133.3, 136.7, 152.1, 165.4, 166.8.

Загальна методика синтез основ Шиффа (сполуки 271, 272).

Розчин 10 ммоль сполуки **53** в 10 мл етанової кислоти змішують з 10 ммоль відповідного альдегіду; реакційну суміш нагрівають на водяній бані 1 годину і до гарячої маси додають малими порціями дистильованої води до появи помутніння; потім охолоджують і утворений осад кристалізують із водно-етанольної суміші (6:4).

5- $\{[n$ -(N,N-Диметиламіно)феніл]метиліден}аміно-4-пропеніл--1,2,4-триазолтіон-3 **271**.

Вихід 63%. Tтопл 159-160°C.

FTIR (ZnSe-кристал): 3060-3200(N-H), 1580(C=N), 1350-1540(N=C), 1160(C=S)

^1H ЯМР спектр: 3.07 с (6H,2CH₃), 4.63 д (2H,CH₂,5.8), 5.06-5.19 2м (2H,=CH₂), 5.89-5.96 м (1H,CH), 6.81 д (2H,C₆H₄), 7.83 д (2H,C₆H₄), 8.87 с (1H,CH=N), 13.51 с (1H,NH)

5- $[(o,n$ -Дихлорофеніл)метиліден]аміно-4-пропеніл--1,2,4-триазолтіон-3 **272**.

Вихід 49%. Tтопл 138-140°C.

^1H ЯМР спектр: 4.68 д (2H,5.8,CH₂), 5.07-5.20 2м (2H,=CH₂), 5.87-5.98 м (1H,CH), 7.31-8.21 м (3H,C₆H₃Cl₂), 9.35 с (1H,CH=N), 13.88 с (1H,NH).

Загальна методика одержання триазоліацетгідразидів 273, 274.

Триазол **58, 59** (50 ммоль) розчиняють у 50 мл метанольного розчину 55 моль гідроксиду натрію і додають 55 ммоль 2-хлороетилацетату; реакційну суміш кип'ятять 2 години; осад хлориду натрію фільтрують, а до фільтрату додають 60 ммоль гідразин гідрату. Реакційну суміш кип'ятять 4 години; цільовий продукт, який випадає в осад, кристалізують з суміші ДМФА:оцтова кислота (1:2). Розчинник упарюють, а твердий залишок промивають холодною водою. Продукти перекристалізують з підходячих розчинників.

Гідразид 2-[(5-аміно-4-феніл-1,2,4-триазол-3-іл)тіо]оцтової кислоти **273**.

Вихід 58%. $T_{\text{топл}}$ 147-149°C.

FTIR (ZnSe-кристал): 3100-3220 (N-H), 1685 (C=O), 1580, 1500, 1350 (C=N триазол)

^1H ЯМР спектр: 3.59 с (2H,CH₂), 4.28 м (2HNH₂), 5.71 с (2H,NH₂); 7.36-7.59 м (5H,C₆H₅), 9.24 м (1H,NHCO).

Гідразид 2-[(4-феніл-5-феніламіно-1,2,4-триазол-3-іл)тіо]оцтової кислоти **274**.

Вихід 74%. $T_{\text{топл}}$ 167-169°C.

^1H ЯМР спектр: 3.72 с (2H,CH₂); 4.32 м (2H,NH₂); 6.83-7.62 м (10H,2C₆H₅); 8.34 с (1H,NHAr); 9.31 м (1H,NHCO).

Загальна методика одержання гідразонів 275-278. Розчин 5 ммоль гідразиду **273, 274** у 20 мл етанолу змішують з 5 ммоль відповідного альдегіду, після чого додають 1 мл льодяної оцтової кислоти. Реакційну суміш нагрівають на водяній бані 1 год. Цільовий продукт, який випадає в осад, кристалізують із етилового спирту.

Амід 2-[(5-Аміно-4-феніл-1,2,4-триазол-3-іл)тіо]-N-[[4-N,N-(диметиламіно)феніл]іміно}метил]-оцтової кислоти **275**.

Вихід 56%. $T_{\text{топл}}$ 165-167°C.

^1H ЯМР спектр: 3.08 с (6H,2CH₃), 3.76, 4.11 дс (2H,CH₂), 5.75 с (2H,NH₂) 7.40-7.92 м (9H,C₆H₅,C₆H₄), 8.28, 8.49 дс (1H,N=CH), 11.76, 11.84 дс (1H,NH)

Амід 2-[(4-феніл-5-феніламіно--1,2,4-триазол-3-іл)тіо]-N-[[*m*-нітрофеніл]іміно}метил]-оцтової кислоти **276**.

Вихід 40%. Tтопл 184-185°C (розкл.).

^1H ЯМР спектр: 3.93, 4.30 дс (2H, CH₂), 6.80-8.52 м (16H,2C₆H₅,CH=N,NH,C₆H₄), 11.82, 11.91 дс (1H,NH).

Амід 2-[(5-Аміно-4-феніл-1,2,4-триазол-3-іл)тіо]-N-[[*o,n*-дихлорфеніл]іміно}метил]-оцтової кислоти **277**

Вихід 72%. Tтопл 182-184°C. FTIR (ZnSe-кристал): 3080-3200 (N-H), 1670 (C=O), 1350,1510,1560(C=N,триазол).

^1H ЯМР спектр: 3.77, 4.14 дс (2H,CH₂), 5.77 с (2H,NH₂) 7.36-7.94 м (8H,C₆H₅,C₆H₃), 8.29, 8.50 дс (1H,CH) 11.76, 11.93 дс (1H,NH)

Амід 2-[(4-феніл-5-феніламіно-1,2,4-триазол-3-іл)тіо]-N-[[*o,n*-дихлорфеніл]іміно}метил]-оцтової кислоти **278**.

Вихід 84%. Tтопл 179-180°C.

^1H ЯМР спектр: 3.92, 4.31 дс (2H,CH₂), 6.83-8.54 м (15H,2C₆H₅,CH,NH,C₆H₃), 11.83, 11.98 дс (1H,NH)

Загальна методика утворення комплексів бістіосечовини 61 з йонами важких металів. Дитіосечовину **61**, 0.002 моль, розчиняють в 10 мл етилового спирту при нагріванні. До утвореного гарячого розчину швидко додають 0.001 моль сульфату металу в 1 мл дистильованої води. Кристали цільового продукту випадають при охолодженні реакційної суміші.

Ди-(N{[2-(пропенілкарбамотіоїл)гідразино]карботіоїл}бензенамід)-ніколь **279**.

Вихід: 84%; Tтопл 236°C (розкл.). FTIR (ZnSe-кристал): 3200(N-H); 1650(CO); 1500(C=N); 1410 (C=S).

^1H ЯМР спектр: 4.09 м (2H,CH₂); 5.25 д (1H,=CH₂,9.2); 5.45д (1H,=CH₂,17.2); 5.86-5.99 м (1H,CH); 8.05-8.38 м (5H,C₆H₅); 9.79 м (2H,2NH).

Ди-(N{[2-(пропенілкарбамотіоїл)гідразино]карботіоїл}бензенамід)-цинк 280.

Вихід 79%. Tтопл 231-232°C(розкл.).FTIR (ZnSe-кристал): 3000(N-H); 1650(C=O); 1560,(C=N); 1400 (C=S).

^1H ЯМР спектр: 3.92 м (2H,CH₂); 5.14 д (1H,=CH₂,9.0), 5.28 д (1H,=CH₂,17.0); 5.84-6.02 м (1H,CH); 7.45-7.62 м (5H,2NH,C₆H₅); 8.02-8.09 м (2H,C₆H₅); 12.24 шс (1H,NH).

^{13}C ЯМР спектр: 46.4;116.0;128.5;128.6;132.6;132.8;135.4;164.6; 165.4;186.7

Експериментальна частина по пункту 3.7.2. Мікробіологічне дослідження проведено згідно з рекомендаціями EUCAST /Європейського комітета з тестування чутливості до антимікробних препаратів/ методичними вказівками «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів»/МОЗ України Наказ № 167 від 05.04.2007р.

Висновки до розділу 4

1. Розроблено препаративні методи електрофільної гетероциклізації ненасичених тіоестерів 1,2,4-триазолів та ненасичених похідних функціональнозаміщених симетричних триазолів при дії галогенів, мінеральних кислот, тетрагалогенідів селену й телуру. Розроблені методики дозволяють селективно отримувати продукти анелювання 5,6-членного циклу до остову 1,2,4-триазолу.

2. Розроблено методики модифікації конденсованих триазолів з розкриттям та збереженням анелюваного циклу при дії нуклеофільних реагентів.

Результати розділу 4 опубліковані в роботах [450-455,457,462-467, 474-478,483-485,492-494,501,504,509-512,526,531-535,539].

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 методика 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 луку приводить до продуктів алкілування 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 гексабромотелуридні 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 тіопропенільного 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 ^{13}C 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 тіоетерів 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 селеновімісні 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Хрипак С.М. Синтезы и реакции в ряду тиено[2,3-d]пиримидина: дис. ... д-ра хим. наук: 02.00.03. Киев, 1991. 336с.
2. Shen Z-H., Wang Q., Yang M-Y., Sun Z-H., Weng J-Q., Tan C-X., Wu H-K., Han L., Liu X-H. Recent Advances of 1,2,4-triazolo[3,4- α]pyridines: Synthesis and Bioactivities // *Current Organic Chemistry*. 2017. Vol. 21, № 16. P. 1626-1650.
3. De Coen L.M., Heugebaert T.S.A., García D., Stevens C.V. Synthetic Entries to and Biological Activity of Pyrrolopyrimidines // *Chemical Reviews*. 2016. Vol. 116, № 1. P. 80-139.
4. Boyarskiy V.P., Ryabukhin D.S., Bokach N.A., Vasilyev A.V. Alkenylation of Arenes and Heteroarenes with Alkynes // *Chemical Reviews*. 2016. Vol. 116, № 10. P. 5894-5986.
5. Eftekhari-Sis B., Zirak M. Chemistry of α -Oxoesters: A Powerful Tool for the Synthesis of Heterocycles // *Chemical Reviews*. 2015. Vol. 115, № 1. P. 151-264.
6. Mamane V. Cascade Reactions Involving Aromatic N-Heterocycles: C-N Bond Formation as Key-step Towards the Synthesis of N-fused Polycyclic Heterocycles // *Current Organic Chemistry*. 2017. Vol. 21, № 15. P. 1342-1392.
7. Dias G.G., King A., Moliner F., Vendrell M., Silva Junior E.N. Quinone-based fluorophores for imaging biological processes // *Chemical Society Reviews*. 2018. Vol. 47, № 1. P. 12-27.
8. Bebbington M.W.P. Natural product analogues: towards a blueprint for analogue-focused synthesis // *Chemical Society Reviews*. 2017. Vol. 46, № 16. P. 5059-5109.
9. Abdelmoniem A.M., Abdelhamid I.A. Synthetic Routes to Spirocyclic Pyridazines, Partially-Saturated Pyridazines and Their Condensed Derivatives // *Current Organic Chemistry*. 2016. Vol. 20, № 14. P. 1512-1546.

10. Kim D.G., Vershinina, E.A. Synthesis and properties of thiazolo- and oxazolo[3,2-a]quinolinium systems and their hydrogenated derivatives (Review) // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2014. Vol. 50, № 7. P. 911-933.
11. Stępień M., Gońka E., Żyła M., Sprutta N. Heterocyclic Nanographenes and Other Polycyclic Heteroaromatic Compounds: Synthetic Routes, Properties, and Applications // *Chemical Reviews*. 2017. Vol. 117, № 4. P. 3479–3716.
12. Bozorov K., Zhao J.-Y., Elmuradov B., Pataer A., Aisa H.A. Recent developments regarding the use of thieno[2,3-d]pyrimidin-4-one derivatives in medicinal chemistry, with a focus on their synthesis and anticancer properties // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2015. Vol. 102. P. 552-573.
13. Raffa D., Maggio B., Raimondi M.V., Cascioferro S., Plescia F., Cancemi G., Daidone G. Recent advanced in bioactive systems containing pyrazole fused with a five membered heterocycle // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2015. Vol. 97. P. 732-746.
14. Garg M., Chauhan M., Singh P.K., Alex J.M., Kumar R. Pyrazoloquinazolines: Synthetic strategies and bioactivities // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2015. Vol. 97. P. 444-461.
15. Shiro T., Fukaya T., Tobe M. The chemistry and biological activity of heterocycle-fused quinolinone derivatives: A review // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2015. Vol. 97. P. 397-408.
16. Jahnz-Wechmann Z., Framski G., Januszczyk P., Boryski, J. Bioactive fused heterocycles: Nucleoside analogs with an additional ring: A mini-review // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2015. Vol. 97. P. 388-396.
17. Schon T.B., McAllister B.T., Li P.-F., Seferos D.S. The rise of organic electrode materials for energy storage // *Chemical Society Reviews*. 2016. Vol. 45, № 22. P. 6345-6345.
18. Osheko K.Yu., Kim D.G. Synthesis of fused thiazolo- and thiazinopurine ring systems containing a 6-thiopurine moiety (Review) // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2018. Vol. 54, № 7. P. 675-679.

19. Passador K., Thorimbert S., Botuha C. Heteroaromatic Rings of the Future: Exploration of Unconquered Chemical Space // *Synthesis*. 2019. Vol. 51, № 2. P. 384-398.
20. Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Semenova, A.M. Heterocyclization reactions using malononitrile dimer(2-aminopropene-1,1,3-tricarbonitrile). Review // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2018. Vol. 54, № 11. P. 989-1019.
21. Хрипак С.М., Сливка М.В., Лендел, В.Г. Синтез та властивості тієно[2,3-d]піримідинів: монографія. Ужгород. ВАТ «Патент», 2009. 128с.
22. Sridharan V., Suryavanshi P.A., Menendez J.C. Advances in the Chemistry of Tetrahydroquinolines // *Chemical Reviews*. 2011. Vol. 111, № 11. P. 7157-7259.
23. Demeunynck M., Baussanne I. Survey of Recent Literature Related to the Biologically Active 4(3H)-Quinazolinones Containing Fused Heterocycles // *Current Organic Chemistry*. 2013. Vol. 20. P. 794-814.
24. Hermez I. Recent Development in the Chemistry of Bicyclic 6–6 Systems Containing One Bridgehead Nitrogen Atom and One Extra Heteroatom and Their Benzologs: An update // *Advances in Heterocyclic Chemistry*. 2011. Vol. 104. P. 1-126.
25. Kshirsagar U.A. Recent developments in the chemistry of quinazolinone alkaloids // *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2015. Vol. 13. P. 9336-9352.
26. Lozinskii M.O., Il'chenko A.Ya. Chemistry of heterocyclic compounds at the Institute of Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Ukraine (Review) // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2009. Vol. 45, № 4. P. 376-399.
27. Elattar K.M., Rabie R., Hammouda M.M. Recent Development in the Chemistry of Bicyclic 6-6 Systems: Part 2. Chemistry of Pyrido[1,2-c]pyrimidines // *Synthetic Communications*. 2016. Vol. 46, № 18. P. 1477-1498.

28. Danyliuk, I. Yu., Vas'kevich, R.I., Vas'kevich, A.I., Vovk, M.V. Hydrogenated benzazepines: recent advances in the synthesis and study of biological activity (Review) // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2019. Vol. 55, № 9. P. 802-814.
29. Xuan J., Studer A. Radical cascade cyclization of 1,n-enynes and diynes for the synthesis of carbocycles and heterocycles // *Chemical Society Reviews*. 2017. Vol. 46, № 14. P. 4329–4346.
30. Литвинов В.П. Тиенопиримидины: получение, свойства и биологическая активность // *Известия Академии Наук. Серия химическая*. 2004. Vol. 53, № 3. С. 463-490.
31. Bougault M. J. R. Action de l'iode et l'oxyde jaune de mercure sur les acides a fonction ethylenique; separation des isomeres // *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*. 1904. Vol. 139. P. 864-867.
32. Staninets V.I., Shilov E.A. Addition Reactions with Intramolecular Cyclisation // *Russian Chemical Reviews*. 1971. Vol. 40, № 3. P. 272-283.
33. Baldwin J.E. Rules for Ring Closure // *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*. 1976. Vol. 18. P. 734-736.
34. Baldwin J.E. Approach Vector Analysis: A Stereochemical Approach to Reactivity // *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*. 1976. Vol. 18. P. 738-741.
35. Gevaza Yu.I., Staninets V.I. Electrophilic heterocyclization of unsaturated amino compounds in the synthesis of nitrogen-containing heterocycles (Review) // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 1985. Vol. 21, № 4. P. 359-371.
36. Gevaza Yu.I., Staninets V.I. Electrophilic heterocyclization of unsaturated sulfur and phosphorus compounds (Review) // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 1986. Vol. 22, № 3. P. 231–242.
37. Gevaza Yu.I., Staninets V.I. Electrophilic heterocyclization of unsaturated carboxylic acids in the synthesis of lactones (Review) // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 1988. Vol. 24, № 10. P. 1073-1088.

38. Harding K.E., Tiner T.H. *Comprehensive Organic Synthesis*. 1991. Vol. 4. P. 363.
39. Rousseau G., Homsy F. Preparation of seven and larger membered heterocycles by electrophilic heteroatom cyclization // *Chemical Society Reviews*. 1997. Vol. 26, № 6. P. 453-461.
40. Gevaza Yu.I., Staninets V.I. Electrophilic intramolecular cyclization reactions of alkenyl- and alkynyl-substituted heterocycles via nucleophilic active sites // *Ukrainskii Khimicheskii Zhurnal*. 2002. Vol. 68, № 12. P. 67-76.
41. Robin S., Rousseau G. Formation of Four-Membered Heterocycles through Electrophilic Heteroatom Cyclization // *European Journal of Organic Chemistry*. 2002. Vol. 18. P. 3099-3114.
42. French A.N., Bissmire S., Wirth T. Iodine electrophiles in stereoselective reactions: recent developments and synthetic applications // *Chemical Society Reviews*. 2004. Vol. 33, № 6. P. 354-362.
43. Larock R.C. In: *Acetylene Chemistry. Chemistry, Biology and Material Science*. New York: Wiley-VCH, 2005. 51-99 p.
44. Togo H., Iida S. Synthetic Use of Molecular Iodine for Organic Synthesis // *Synlett*. 2006. Vol. 14. P. 2159–2175.
45. Mehta S. , Waldo J.P., Larock R.C. Competition Studies in Alkyne Electrophilic Cyclization Reactions // *Journal of Organic Chemistry*. 2009. Vol. 74, №3. P. 1141-1147.
46. Mehta S., Larock R.C. Iodine/Palladium Approaches to the Synthesis of Polyheterocyclic Compounds // *Journal of Organic Chemistry*. 2010. Vol. 75, № 5. P. 1652-1658.
47. Rodriguez F., Fananas F.J. *Handbook of Cyclization Reactions*: New York. Wiley-VCH, 2010, P. 951-990.
48. Godoi B., Schumacher R.F., Zeni G. Synthesis of heterocycles via electrophilic cyclization of alkynes containing heteroatom // *Chemical Reviews*. 2011. Vol. 111, № 4. P. 2937-2980.

49. Murai K., Fujioka H. Recent progress in organocatalytic asymmetric halocyclization // *Heterocycles*. 2013. Vol. 87, № 4. P. 763-805.
50. Jiang X., Liu H. In: *Comprehensive Organic Synthesis II*: Amsterdam: Elsevier Science B.V, 2014. P. 412-490.
51. Wirth T., Mizar P. Iodoaminations of alkenes. Short Review // *Synthesis*. 2017. Vol. 49, № 5. P. 981-986.
52. Геваза Ю.И., Станинец В.И. и Зефиоров Н.С. Электрофильная внутримолекулярная циклизация олефинов: монографія. Київ: Наукова думка, 1990. 156 с.
53. Сливка М.В. Синтез конденсованих та функціональних похідних 1,2,4-триазол-3-тіонів: дис. ... канд. хім. наук: 02.00.03. Київ, 2001. 116 с.
54. Zheng Z., Wang Z., Wang Y., Zhang, L. Au-Catalysed oxidative cyclisation // *Chemical Society Reviews*. 2016. Vol. 45, № 16. P. 4448-4458.
55. Guo X-X., Gu D-W., Wu Z., Zhang W. Copper-Catalyzed C-H Functionalization Reactions: Efficient Synthesis of Heterocycles // *Chemical Reviews*. 2015. Vol. 115, № 3. P. 1622-1651.
56. Hao L., Zhan, Z-P. The Construction of Five-Membered Heterocycles by Transition Metal-Catalyzed Cyclization of Propargylic Compounds // *Current Organic Chemistry*. 2011. Vol. 15, № 10. P. 1625-1643.
57. Zeni G., Larock R.C. Synthesis of Heterocycles via Palladium-Catalyzed Oxidative Addition // *Chemical Reviews*. 2006. Vol. 106, № 11. P. 4644-4680.
58. Zeni G., Larock R.C. Synthesis of Heterocycles via Palladium π -Olefin and π -Alkyne Chemistry // *Chemical Reviews*. 2004. Vol. 104, № 5. P. 2285-2310.
59. Musalov M.V., Potapov V.A. Selenium dihalides: new possibilities for the synthesis of selenium-containing heterocycles (Microreview) // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2017. Vol. 53, № 2. P. 150-152.
60. Potapov V.A., Musalov M.V., Musalova M.V., Amosova S.V. Recent Advances in Organochalcogen Synthesis Based on Reactions of Chalcogen

Halides with Alkynes and Alkenes // *Current Organic Chemistry*. 2016. Vol. 20, № 2. P. 136-145.

61. Zeni G., Ludtke D.S., Panatieri R.B., Braga A.L. Vinylic Tellurides: From Preparation to Their Applicability in Organic // *Chemical Reviews*. 2006. Vol. 106, № 3. P. 1032-1076.

62. Abakumov G.A., Piskunov A.V., Cherkasov V.K., Fedushkin I.L., Ananikov V.P., Eremin D.B., Gordeev E.G., Beletskaya I.P., Averin A.D., Bochkarev M.N., Trifonov A.A., Dzhemilev U.M., D'yakonov V.A., Egorov M.P., Vereshchagin A.N., Syroeshkin M.A., Jouikov V.V., Muzafarov A.M., Anisimov A.A., Arzumanyan A.V., Kononevich Yu.N., Temnikov M.N., Sinyashin O.G., Budnikova Yu.H., Burilov A.R., Karasik A.A., Mironov V.F., Storozhenko P.A., Shcherbakova G.I., Trofimov B.A., Amosova S.V., Gusarova N.K., Potapov V.A., Shur V.B., Burlakov V.V., Bogdanov V.S., Andreev M.V. Organoelement chemistry: promising growth areas and challenges // *Russian Chemical Reviews*. 2018. Vol. 87, №5. P. 393-507.

63. Raffa G., Balme G., Monterio N. Direct Access to Fully Substituted 3-Formyl-4-iodofurans through Iodocyclization of α -Alkynyl β -Alkoxy Enones // *European Journal of Organic Chemistry*. 2013. Vol. 78. P. 105–110.

64. Spina R., Colacino E., Gabriele B., Salerno G., Martinez J., Lamaty F. Preparation of enantio-enriched iodinated pyrrolinones by iodocyclization of α -amino-ynones // *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2012. Vol. 10. P. 9085–9089.

65. Gai R.M., Schumacher R.F., Back D.F., Zeni G. Regioselective Formation of Tetrahydroselenophenes via 5-exo-dig-Cyclization of 1-Butylseleno-4-alkynes // *Organic Letters*. 2012. Vol. 14, № 23. P. 6072–6075.

66. Zora M., Kivrak A., Yazici C. Synthesis of Pyrazoles via Electrophilic Cyclization // *Journal of Organic Chemistry*. 2011. Vol. 76, № 16. P. 6726–6742.

67. Gulevskaya A.V., Lazarevich R.Yu., Pozharskii A.F. Electrophilic cyclizations of 2,3-dialkynylquinoxalines and 1,2-dialkynylbenzenes: a comparative study // *Tetrahedron*. 2013. Vol. 69, № 2. P. 910–917.
68. Vas'kevich R.I., Vas'kevich A.I., Daniluk I.Yu., Vovk M.V. Electrophilic Intramolecular Cyclization of Functional Derivatives of Unsaturated Compounds: V.*Cyclization of Anilides of Styrylacetic Acids in Polyphosphoric Acid // *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2013. Vol. 49, № 8. P. 1175-1181.
69. Vas'kevich A.I., Tsyzyryk N.M., Staninets V.I., Rusanov E.B., Vovk M.V. Intramolecular electrophilic cyclization of functional derivatives of unsaturated compounds: III. Reaction of N,4-Diarylbut-3-enamides with arenesulfonyl chlorides. Synthesis of 5-aryl-4-arylsulfanyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-2-ones // *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2012. Vol. 48, № 12. P. 1536-1543.
70. Tsyzyryk N.M., Danyliuk I.Yu., Vaskevych A.I., Vaskevych R.I., Vovk M.V. The synthesis of 1,5-diaryl-4-arylthiopyrrolidin-2-ones by arylsulfonylation of styryl acetic acid n-arylamides // *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*. 2015. Vol. 13, № 4. P. 3-5.
71. Daniluk I.Yu., Vas'kevich R.I., Vas'kevich A.I., Vovk M.V. Electrophilic Intramolecular Cyclization of Functional Derivatives of Unsaturated Compounds: VIII. Cyclization of 4-Aryl-N-(thiophen-3-yl)but-3-enamides by the Action of Polyphosphoric Acid and Chlorosulfonyl arenes // *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2016. Vol. 52, № 7. P. 987-992.
72. Daniluk I.Yu., Vas'kevich R.I., Vovk M.V. Convenient Synthesis of 5-Aryl-1-(1H-pyrazol-4-yl)pyrrolidin-2-ones // *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2018. Vol. 54, № 6. P. 954-956.

73. Daniluk I.Yu., Vas'kevich R.I., Vas'kevich A.I., Rusanov E.B., Vovk M.V. Sulfanyl chloride induced heterocyclization of N-(pyrazolyl)-styrylacetamides Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. 2019. Vol. 194, № 1-2. P. 156-162.
74. Vas'kevich A.I., Tsizorik N.M., Rusanov E.B., Stanitets V.I., Vovk M.V. Intramolecular Electrophilic Cyclization of Functional Derivatives of Unsaturated Compounds: I. Synthesis of 5-Arylsulfanyl-6-phenylpiperidin-2-ones from Cinnamylacetamides and Arylsulfenyl Chlorides // Russian Journal of Organic Chemistry. 2011. Vol. 47, № 8. P. 1146-1152.
75. Tsizorik N.M., Vas'kevich A.I., Vas'kevich R.I., Vovk M.V. Electrophilic Intramolecular Cyclization of Functional Derivatives of Unsaturated Compounds: VII.* Synthesis of 5-Arylsulfanyl-6-phenyl-piperidin-2-ones in the Absence of Salt Additives and Their Selective Reduction and Oxidation // Russian Journal of Organic Chemistry. 2015. Vol. 51, № 2. P. 226-230.
76. Tang Yu, Lv M., Liu X., Feng H., Liu L. Synthesis of β -Halopyrrolidinones through a Tandem Sequence of 5-Endo-Halolactamization and C-H Oxidative Functionalization // Organic Letters. 2013. Vol. 15, № 6. P. 1382-1385.
77. Bondarenko N.A., Vas'kevich A.I., Bol'but A.V., Rusanov E.B., Vovk M.V. Electrophilic Cyclization of N-Allyl(propargyl)-5-amino-1H-pyrazole-4-carboxamides. Synthesis of 4-[(Dihydro)oxazol-2-yl]-1H-pyrazol-5-amines // Russian Journal of Organic Chemistry. 2015. Vol. 51, № 12. P. 1774-1783.
78. Litvinchuk M.B., Bentya A.V., Slyvka N.Yu., Vovk M.V. Halocyclization of Products of Allyl Isothiocyanate Addition to Acyclic Methylene Active Compounds // Russian Journal of Organic Chemistry. 2017. Vol. 53, № 5. P. 709-716.
79. Zborovskii Yu.L., Orsyk V.V., Staninets V.I., Rusanov E.B., Chernega A.N. Heterocyclization of N-Hetaryl-N'-(prop-2-en-1-yl)thioureas by the Action

of Sulfuryl Chloride // Russian Journal of Organic Chemistry. 2007. Vol. 43, № 7. P. 1030-1034.

80. Astashkina N.V., Lomov D.A., Abramyants M.G., Korotkikh N.I., Smolyar N.N. Cyclization of Thioureas from the Series of 4-Aryl(hetaryl)-spinaceamines // Russian Journal of Organic Chemistry. 2014. Vol. 50, № 11. P. 1644-1649.

81. Zborovskii Yu.L., Orsyk V.V., Staninets V.I., Bon' V.V. Halocyclization of 2-(2-{4-[Allylamino(thioxo)methyl]piperazin-1-yl}ethyl)-1H-benzo[de]-isoquinoline-1,3(2H)-dione // Russian Journal of Organic Chemistry. 2011. Vol. 47, № 6. P. 881-885.

82. Vas'kevich A.I., Tsizorik N.M., Rusanov E.B., Staninets V.I., Vovk M.V. Intramolecular Electrophilic Cyclization of Functional Derivatives of Unsaturated Compounds: II.*Synthesis and Transformation of N-{(2Z)-5-[(Arylsulfanyl)methyl]dihydrofuran-2(3H)-ylidene}-N-alkyl(aryl)aminium Perchlorates // Russian Journal of Organic Chemistry. 2012. Vol. 48, № 2. P. 193-201.

83. Ma S., Xie H. Study on halolactamization-g-hydroxylation or haloiminolactonization of 2,3-alkadienamides // Tetrahedron. 2005. Vol. 61, № 1. P. 251-258.

84. Borisov A.V., Belsky V.K., Goncharova T.V., Borisova G.N., Osmanov V.K., Matsulevich Zh.V., Frolova N.G., Savin E.D. Sulfenyl halides in the synthesis of heterocycles. Cyclization in reactions of hetarenesulfenyl chlorides with 3,3-dimethyl-1-butene // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2005. Vol. 41, № 6. P. 771-777.

[85] Borisov A.V., Borisova G.N., Nikonova Yu.A., Osmanov V.K., Matsulevich Zh.V. Cycloaddition of 4,6-dimethylpyrimidine-2-sulfenyl chloride at the acetylene bond // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2003. Vol. 39, № 8. P. 1119-1120.

86. Borisov A.V., Osmanov V.K., Sokolov I.G., Matsulevich Zh.V., Borisova G.N. Heterocyclization in the reaction of 2-chlorosulfenylpyridine 1-oxide with trans-stilbene // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2003. Vol. 39, № 9. P. 1263-1264.
87. Borisov A.V., Osmanov V.K., Sokolov I.G., Borisova G.N., Matsulevich Zh.V. Cycloaddition of hetarenesulfenyl chlorides to 3,4-dihydropyran // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2006. Vol. 42, № 2. P. 272-273.
88. Borisov A.V., Osmanov V.K., Borisova G.N., Matsulevich Zh.V., Fukin G.K. Synthesis of condensed sulfur- and nitrogen-containing heterocycles via polar cycloaddition of hetarene sulfenyl chlorides to a C–C multiple bond // Mendeleev Communications. 2009. Vol. 19, № 1. P. 49-51.
89. Kim D.G., Il'inykh E.S., Slepuhin P.A. Tandem heterocyclization in the synthesis of novel imidazo[1,5-d][1,3,4]thiadiazine // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2011. Vol. 46, № 11. P. 1418-1419.
90. Добош А.А., Смоланка И.В., Хрипак С.М. О взаимодействии 2-амино-3-карбетокситиофенов с 2,3-дибромпропилизотиоцианатом // Химия гетероциклических соединений. 1971. № 1. С. 134-139.
91. Смоланка И.В., Добош А.А., Хрипак С.М. 3-Аллил-4,5,6,7Н-бензо[*b*]-тиофено[3,2-*e*]-3,4Н-пиримидинон-4-тиол-2 и производные // Химия гетероциклических соединений. 1973. № 4. С. 402–403.
92. Хрипак С.М., Добош А.А., Смоланка И.В. Синтез циклогексано[1,2:2,3]тиено[4,5-*e*]-1,3Н-пиримидинон-4-тиона-2 и некоторых его производных // Химия гетероциклических соединений. 1973. № 4. С. 567–568.
93. Добош А.А., Хрипак С.М., Смоланка, И.В. А.с. 475859 СССР. Способ получения производных тиено[2,3-*d*]тиазоло[2,3-*d*]пиримидина. № 1897160/23-4; заявлено 28.03.74; опубл. 23.08.74, Бюл. № 30. 4с.

94. Цицика М.М., Хрипак С.М., Смоланка И.В. Превращение некоторых замещенных 1,2,4-триазолтионов-3 // Химия гетероциклических соединений. 1974. № 10. С. 1425–1427.
95. Цицика М.М., Хрипак С.М., Смоланка И.В. Ацилирование некоторых замещённых 1,2,4-триазолтионов-3 // Химия гетероциклических соединений. 1974. № 6. С. 851–853.
96. Добош А.А., Хрипак С.М., Смоланка И.В. Циклизация некоторых замещённых 2-(N-ацилтиоуреидо)-3-карбэтокси-тиофенов // Химия гетероциклических соединений. 1974. № 4. С. 486–488.
97. Хрипак С.М., Цицика М.М., Смоланка И.В. Превращение замещенных 5-бензил-1,2,4-триазолинтионов-3 // Химия гетероциклических соединений. 1975. № 6. С. 844–846.
98. Цицика М.М., Хрипак С.М., Смоланка И.В. Бром- и йодциклизация некоторых 4-аллил-1,2,4-триазолинтионов-3 // Химия гетероциклических соединений. 1976. № 8. С. 841.
99. Смоланка И.В., Хрипак С.М., Добош К.М., Омелянюк А.Д., Дойников Л.И., Добош А.А., Добош В.Г. А.с. 767109 СССР. Способ получения производных тиазоло[2,3-d]тиено[2,3-d]пиримидина. № 270056/23-04; заявл. 26.12.1978; опубл. 30.09.1980, Бюл. № 37, 8с.
100. Хрипак С.М., Крека М.И., Добош А.А., Якубец В.И. Ацилирование и йодирование 5-п-R-фенил-1,2,4-триазолтионов-3 // Химия гетероциклических соединений. 1984. № 6. С. 843–846.
101. Хрипак С.М., Якубец В.И., Добош А.А. Ацилирование и бромирование некоторых 2-меркаптотиено[2,3-d]пиримидинов // Химия гетероциклических соединений. 1985. № 10. С. 1333–1336.
102. Хрипак С.М., Якубец В.И., Добош А.А., Мигалина Ю.В. Взаимодействие тиено[2,3-d]пиримидинов с солями // Химия гетероциклических соединений. 1987. № 8. С. 1141-1143.

103. Потехин К.А., Малеев А.В., Стручков Д.П., Хрипак С.М., Якубец В.И., Мигалина Ю.В., Козьмин А.С., Зефилов Н.С. Молекулярная и кристаллическая структура 2-(3-фенил-2,4-диоксо-5,6,7,8-тетрагидробензо[b]тиено[2,3-d]пиримидин-1)пропен-3 дисульфида // Доклады Академии наук СССР. 1988. Т. 300, № 5. С. 1135-1139.
104. Хрипак С.М., Якубец В.И., Мигалина Ю.В., Козьмин А.С., Зефилов Н.С. Тиазоло(оксазоло)тиено[b]пиримидины; получение из 2-аллилтио-(окси)-тиено[2,3-d]пиримидинов и гидролиз // Химия гетероциклических соединений. 1989. № 3. С. 413–418.
105. Хрипак С.М., Добош А.А., Якубець В.І., Станінець, В.І. (1997). Спосіб одержання похідних 2-трихлортелурметилгекса-гідробензо[3,2-е]-оксазоло[3,2-с]піримідинію. Патент № 19075 4949967/SU (Україна). Заявл. 16.04.1991. Опубліковано 25.12.1997, Бюл. № 6. 6с.
106. Хрипак С.М., Якубец В.И., Лендел В.Г., Васькевич Р.И., Станинец В.И. Циклизация 2-аллилтио-тиено[2,3-d]пиримидинов тетрагалогенидами селена и теллура // Украинский химический журнал. 1998. Т. 64, № 12. С. 128–132.
107. Хрипак С.М., Васькевич Р.И., Зборовский Ю.Л., Станинец В.И. Синтез 2-ациламино-4(Н)тиено[2,3-d][1,3]тиазин-4-онов // Украинский химический журнал. 1999. Т. 65, № 11/12. С. 54–58.
108. Васькевич Р.И., Хрипак С.М., Станинец В.И., Зборовский Ю.Л., Чернега А.Н. Синтез конденсированных тиазолотиенопиримидинов // Журнал органической химии. 2000. Т. 36, № 7. С. 1091–1096.
109. Хрипак С.М., Васькевич Р.И., Зборовский Ю.Л., Станинец В.И. Синтез конденсированных производных тиазолотиенопиримидина // Журнал органической химии. 2000. Т. 36, № 3. С. 448–449.
110. Васькевич Р.И., Хрипак С.М., Станинец В.И., Зборовский Ю.Л., Нестеренко А.М., Пироженко В.В. Синтез производных тиазиотиенопиримидина и их перегруппировка в тиазолотиено-

пиримидины // Украинский химический журнал. 2000. Т. 66, № 11. С. 47-52.

111. Якубець В.І., Хрипак С.М., Сливка, М.В. Взаємодія похідних 2-алілтіо-3-аліл-4-оксотієно[2,3-d]піримідину із електрофільними реагентами // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Хімія». 2001. Вип. 6, № 2. С. 165-167.

112. Васькевич Р.И., Зборовский Ю.Л., Хрипак С.М., Станинец В.И. Синтез функциональнозамещённых тиазолотиенопиримидинов // Украинский химический журнал. 2002. Т. 68, № 12. С. 118-121.

113. Хрипак С.М., Русин І.Ф., Сливка М.В., Лендел В.Г. Взаємодія телуровмісних тієно[3,2-е][1,3]тіазоло[3,2-а]-піримідин-11-ій галогенідів з О-нуклеофілами // Український хімічний журнал. 2007. Т. 73, № 3. С. 39-43.

114. Khripak S.M., Plesha M.V., Slivka M.V., Yakubets V.I., Krivovyaz A.A. Synthesis and Reactivity of 1-Bromomethyl-5-oxo-4-phenyl-1,2,4,5,6,7,8,9-octahydro[1]benzothieno-[3,2-e][1,3]-oxazolo[3,2-a]-pyrimidin-11-ium Bromides // Russian Journal of Organic Chemistry. 2004. Vol. 40, № 11. P. 1705-1706.

115. Fizer, M., Slivka M., Baumer V., Slivka M., Fizer O. Alkylation of 2-oxo(thioxo)-thieno[2,3-d]pyrimidine-4-ones: Experimental and theoretical study // Journal of Molecular Structure. 2019. Vol. 1198. P. 126856.

116. Khripak S.M., Slivka Mikh.V., Slivka Mar.V., Lendel V.G. Thienooxazolopyrimidinium Salts. Reaction of 1-Bromomethyl-5-oxo-4-phenyl-1,2,4,5,6,7,8,9-octahydro[1]benzothieno-[3,2-e][1,3]-oxazolo[3,2-a]pyrimidin-11-ium Bromide with Oxygen-Centered Nucleophiles // Russian Journal of Organic Chemistry. 2007. Vol. 43, № 3. P. 439-442.

117. Devinyak O.T., Slivka Mikh.V., Slivka Mar.V., Vais V.M., Lendel V.G. Quantitative structure-activity relationship study and directed synthesis of

Thieno[2,3-d]pyrimidine-2,4-diones as monocarboxylate transporter 1 inhibitors // *Medicinal Chemistry Research*. 2012. Vol. 21, № 9. P. 2263-2272.

118. Vas'kevich A.I., Vas'kevich R.I., Staninets V.I., But S.A., Chernega A.N. Reactions of 2-(2-Propynylsulfanyl)-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[b]thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one with Arylsulfenyl Chlorides // *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2007. Vol. 43, № 10. P. 1526-1531.

119. Slivka Mar., Krivovjaz A., Slivka Mikh., Lendel V. Stereoselective synthesis of (E)-halomethylidene[1,3]thiazolo[3,2-a]thieno[3,2-e]pyrimidinium and analogous [1,3]oxazolo[3,2-a]thieno[3,2-e]pyrimidinium halides starting from 3-N-substituted 2-propargylthio(oxy)-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-ones // *Heterocyclic Communications*. 2013. Vol. 19, № 3. P. 189-193.

120. Лендел В.Г., Кривовяз А.О., Зборовський Ю.Л., Станинец В.И., Туров А.В. Взаимодействие производных 2-пропаргилтио-тиено[2,3-d]пиримидин-4-онов с фенилселентригалогенидами // *Украинский химический журнал*. 2002. Т. 68, № 9. С. 43-46.

121. Slivka N.Yu., Gevaza Yu.I., Staninets V.I. Halocyclization of substituted 2-(alkenylthio)-pyrimidin-6-ones // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2004. Vol. 40, № 5. P. 660-666.

122. Kim D.G., Osheko K.Yu., Frolova T.V. Halocyclization of 2-Allyl(propargyl)sulfanyl-6-aminopyrimidin-4(3H)-ones // *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2017. Vol. 53, № 12. P. 1899-1902.

123. Onysko M.Yu., Svalyavin O.V., Turov A.V., Lendel V.G. Synthesis and halogenation of propargyl pyrazolo[3,4-d]pyrimidine thioether // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2008. Vol. 44, № 7. P. 872-875.

124. Bentya A.V., Vas'kevich R.I., Bol'but A.V., Vovk M.V., Staninets V.I., Turov A.V., Rusanov E.B. Electrophilic Heterocyclization of 6-Alken(yn)ylsulfanyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(5H)-ones // *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2008. Vol. 44, № 9. P. 1362-1368.

125. Bentya A.V., Vas'kevich R.I., Turov A.V., Rusanov E.B., Vovk M.V., Staninets V.I. Synthesis of New Imidazo[1,2-a]pyrazolo[4,3-e]pyrimidin-4(6H)-one Derivatives by Iodocyclization of 6-Alkenyl(alkynyl)-aminopyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(5H)-ones // Russian Journal of Organic Chemistry. 2011. Vol. 47, № 7. P. 1066-1073.
126. Frolova T.V., Kim D.G., Sharutin V.V., Osheko K.Yu., Slepukhin P.A., Charushin V.N. Reaction of S-Allyl and Propargyl Derivatives of 2-Thiouracils with Hydrobromic Acid // Russian Journal of General Chemistry. 2016. Vol. 86, № 6. P. 1288-1291.
127. Vas'kevich R.I., Dyachenko I.V., Vas'kevich A.I., Rusanov E.B., Vovk M.V. Fused Pyrimidine Systems: XV. Intramolecular Electrophilic Cyclization of 2-Allyl(propargyl, cinnamyl)aminopyrido[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-ones // Russian Journal of Organic Chemistry. 2015. Vol. 51, № 4. P. 556-565.
128. Dyachenko I.V., Vas'kevich R.I., Vovk M.V. Fused Pyrimidine Systems: XIII. Synthesis and Some Transformations of 1,3-Thiazolo(thiazino)-fused Pyrido[3,4-d]pyrimidines // Russian Journal of Organic Chemistry. 2014. Vol. 50, № 2. P. 263-270.
129. Dyachenko I.V., Vas'kevich A.I., Vas'kevich R.I., Vovk M.V. Fused Pyrimidine Systems: XIV. Reaction of 2-Alkenyl(alkynyl)sulfanyl-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-ones with Arylsulfanyl Chlorides // Russian Journal of Organic Chemistry. 2014. Vol. 50, № 6. P. 858-863.
- [130] Dyachenko I.V., Vas'kevich A.I., Vas'kevich R.I., Shishkina S.V., Vovk M.V. Fused Pyrimidine Systems: XVI. Electrophilic Intramolecular Cyclization of 2-(Alkenylsulfanyl)pteridin-4(3H)-ones // Russian Journal of Organic Chemistry. 2016. Vol. 52, № 5. P. 745-752.
131. Frolova T.V., Slepukhin P.A., Kim D.G. Heterocyclization of 5-ethyl-2-methallylthio-6-methyl-4(3H)-pyrimidinone using acids // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2011. Vol. 47, № 2. P. 252-254.

132. Frolova T.V., Kim D.G., Slepukhin P.A., Osheko K.Yu. Reaction of 2-(alkenylsulfanyl)pyrimidin-4(3H)-ones with hydrochloric acid // Russian Chemical Bulletin. 2017. Vol. 66, № 4. P. 690-693.
133. Frolova T.V., Kim D.G., Slepukhin P.A. Iodocyclization of 2-[Allyl(methallyl)sulfanyl]-6-(trifluoromethyl)-pyrimidin-4(3H)-ones // Russian Journal of Organic Chemistry. 2016. Vol. 52, № 9. P. 1344-1347.
134. Vas'kevich A.I., Gevaza Yu.I., Vas'kevich R.I., Staninets V.I. Reaction of substituted 2-allylthiopyrimidin-4(3H)-ones with sulfenylchlorides // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2004. Vol. 40, № 8. P. 1087-1091.
135. Патент 107939 Україна. Спосіб одержання солей 8-галоген-4-оксо-2,3,5,9-заміщений-5,7,8,9-тетрагідро-4H-тієно[3',2':5,6]піримідо[2,1-b][1,3]-тіазин-10-ію // Сливка М.В., Сливка Мар.В., Кіш А.О., Лендел В.Г. - № а201204369 ; заявл. 09.04.12 ; опубл. 10.03.15, Бюл. № 5, - бс.
136. Vas'kevich A.I., Bentya A.V., Staninets V.I. Cyclofunctionalization of 6-Alkenylsulfanyl-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4(5H)-ones with Arenesulfenyl Chlorides // Russian Journal of Organic Chemistry. 2009. Vol. 45, № 12. P. 1847-1852.
137. Svalyavin O.V., Svalyavin M.I., Balya A.G., Onisko M.Yu., Turov A.V., Lendel V.G. The synthesis of thiazolopyrazolo[4,3-d]pyrimidine trihalogenides and anomalies of their NMR spectra // Reports of the National Academy of Sciences of Ukraine. 2014. № 1. P. 136-141.
138. Svalyavin O.V., Onisko M.Yu., Turov A.V., Lendel V.G. Synthesis and chemical properties of 8-bromomethyl-8-methyl-4-oxo-5-phenyl-4,5,7,8-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-e][1,3]thiazolo-[3,2-a]-pyrimidinium tribromide // Ukrainian Chemistry Journal. 2013. Vol. 9, № 3. P. 74-77.
139. Vas'kevich R.I., Bentya A.V., Turov A.V., Rusanov E.B., Staninets V.I., Vovk M.V. Iodocyclization of 6-Allylamino-4,5-dihydropyrazolo[3,4-d]pyrimidines // Russian Journal of Organic Chemistry. 2012. Vol. 48, № 5. P. 713-720.

140. Васькевич А.И., Станинец, В.И. Взаимодействие замещённых 2-циннамилилтио-пиримидин-4(3H)-онов с арилсульфенил-хлоридами // Украинский химический журнал. 2006. Т. 72, № 3-4. С. 44-49.
141. Васькевич А.И., Станинец, В.И. Взаимодействие замещённых 2-аллилтио-пиримидин-4(3H)-онов с арилсульфенил хлоридами // Украинский химический журнал. 2006. Т. 72, № 11-12. С. 37-43.
142. Сливка М.В., Сливка М.В., Мадяр В.Й., Лендел В.Г. Особливості йодування алілового етеру 4-оксо-3-фенілтієно[2,3-d]піримідину // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Хімія». 2007. Вип. 17, № 1. С. 126-130.
143. Хрипак С.М., Сливка М.В., Сливка М.В., Лендел В.Г. Синтез та галогенотетрациклізація пропаргілового етеру 4-оксо-3-фенілтієно[2,3-d]піримідину // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Хімія». 2005. Вип. 13, № 1. С. 62-67.
144. Сливка Мар.В., Кепша М.В., Сливка М.В., Лендел В.Г. Синтез та галогенування металілового етеру 2,4-діоксо-3-фенілтієно[2,3-d]піримідину // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Хімія». 2008. Вип. 20, № 2. С. 86-89.
145. Dyachenko I.V., Vas'kevich R.I., Vas'kevich A.I., Polovinkoc V.V., Vovk M.V. Fused Pyrimidine Systems: XVII. Imidazoand Pyrimidopyrido[3,2-d]pyrimidin-4(3H)-ones // Russian Journal of Organic Chemistry. 2018. Vol. 54, № 3. P. 436-443.
146. Vas'kevich R.I., Vas'kevich A.I., Rusanov E.B., Staninets V.I., Vovk M.V. Synthesis of 7-Iodo(arylsulfanyl)methyl-7,8-dihydro-[1,3]thiazolo[2,3-i]purinium Pentaiodide (Perchlorates) and Their Transformation into 4-Amino-5-(1,3-thiazol-2-yl)imidazole Derivatives // Russian Journal of Organic Chemistry. 2013. Vol. 49, № 1. P. 123-129.

147. Kim D.G., Galina Yu.R. Synthesis of derivatives of 7,8-dihydrothiazolo[2,3-i]purine by halocyclization of 6-allylthiopurine // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2004. Vol. 40, № 10. P. 1339-1341.
148. Petrova K.Yu., Kim D.G. Synthesis of [1,3]Thiazino[2,3-i]purinium Systems by Halocyclization of 6-(Prenylsulfanyl)- and 6-(But-3-enylsulfanyl)purines // *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2019. Vol. 55, № 2. P. 142-146.
149. Osheko K. Yu., Kim D.G., El'tsov O.S., Shtukina T.S. Synthesis of [1,3]thiazolo[2,3-i]purinium systems // *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2018. Vol. 54, № 9. P. 1406-1410.
150. Slepukhin P.A., Kim D.G., Rusinov G.L., Charushin V.N., Chupakhin O.N. Simple synthesis of imidazo[1,2-a]pyrazines // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2002. Vol. 38, № 9. P. 1142-1143.
151. Mishra N.M., Vachhani D.D., Modha S.G., Van der Eycken E.V. Diversely Substituted Imidazo[1,2-a]pyrazine-8-oxo-3-carbaldehydes: An Iodine Mediated Cyclization/Oxidation Approach // *European Journal of Organic Chemistry*. 2013. № 4. P. 693-700.
152. Resende D.I.S.P., Boonpothong P., Sousa E., Kijjoa A, Pinto M.M.M. Chemistry of the fumiquinazolines and structurally related alkaloids // *Natural Product Reports*. 2019. Vol. 36. P. 7–34.
153. Voskoboynik O.Yu., Kolomoets O.S., Berest G.G., Nosulenko I.S., Martynenko Yu.V., Kovalenko S.I. Preparation and biological properties of 2-thio-containing pyrimidines and their condensed analogs // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2017. Vol. 53, № 3. P. 256–272.
154. Jiang B., Zhou Yu., Kong Q., Jiang H., Liu H, Li J. One-pot' Synthesis of Dihydrobenzo[4,5][1,3]oxazino[2,3-a] isoquinolines via a Silver(I)-Catalyzed Cascade Approach // *Molecules*. 2013. Vol. 18. P. 814-831.

155. Asghari S., Habibi A.K. Chemoselective and diastereoselective synthesis of halogenated [1,3]oxazino[2,3-a]isoquinoline derivatives // *Heteroatom Chemistry*. 2017. Vol. 28. P. e21378-e21386.
156. Yavari I., Hossaini Z., Moradi L. An efficient synthesis of 2-cyano-2-phenyl-2,11b-dihydro-[1,3]oxazino[2,3-a]isoquinolines by reaction of isoquinoline with electrondeficient acetylenes in the presence of benzoylcyamide // *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly*. 2008. Vol. 139. P. 953–956.
157. Lei M., Tian W., Hu R., Li W., Zhang H. An Efficient Synthesis of 2-(Trifluoromethyl)-2H-[1,3]oxazino[2,3-a]isoquinolines via a Three-Component Cascade Approach Using a Continuous-Flow Microreactor // *Synthesis*. 2012. Vol. 44, № 16. P. 2519-2526.
158. Zhiliang Xu Zh., Sun T., Cai Q., Ni F., Han J., Chen J., Deng H., Shao M., Zhang H., Cao W. Stereoselective synthesis of trans-perfluoroalkylated [1,3]oxazino[2,3-a]isoquinolines from aromatic aldehydes, methyl perfluoroalk-2-ynoates and isoquinolines // *Journal of Fluorine Chemistry*. 2016. Vol. 181. P. 45-50.
159. Esmaeili A.A., Nazer M. One-Pot, Three-Component Chemoselective Reaction of Isoquinolines, Dialkyl Acetylenedicarboxylates, and α -Ketolactones: An Unexpected Participation of an Ester Carbonyl Group in the 1,4-Dipolar Cycloaddition Reaction // *Synlett*. 2009. № 13. P. 2119–2122.
160. Yavari I., Hojatia M., Azad L., Halvagar M.R. A Synthesis of Spirocyclic Oxazinoisoquinolines and Oxazinoquinolines Bearing Thiazolopyrimidine Moieties // *Synlett*. 2018. № 29. P. 1024-1027.
161. El-Hashash M.A.El-A., Azab M.E., Faty R.A.El-A., Amr A.El-G.E. Synthesis, Antimicrobial and Anti-inflammatory Activity of Some New Benzoxazinone and Quinazolinone Candidates // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 2016. Vol. 64, № 3. P. 263–271.
162. Malapaka C., Daggupati R.V., Kankatala G.S., Botla V., Balasubramanian S. Copper-catalyzed regio and diastereoselective three component C-N, C-C and

C-O bond forming reaction: Oxidative sp^3 C-H functionalization of tetrahydroisoquinolines (THIQs) for fused naphtho-1,3-oxazines // *New Journal of Chemistry*. 2016. Vol. 40, № 7. P. 6389-6395.

163. Hekal M.H., El-Azm F.S.M.A. Efficient MW-Assisted Synthesis of Some New Isoquinolinone Derivatives With In Vitro Antitumor Activity // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2017. Vol. 54, № 6. P. 3056-3064.

164. Heydenreich M., Koch A., Szatmari I., Fulop F., Kleinpeter E. Synthesis and conformational analysis of naphth[1,2-e][1,3]oxazino[4,3-a][1,3]isoquinoline and naphth[2,1-e][1,3]oxazino[4,3-a]isoquinoline derivatives // *Tetrahedron*. 2008. Vol. 64, № 30-31. P. 7378–7385.

165. Pasquini S., De Rosa M., Pedani V., Mugnaini C., Guida F., Luongo L., De Chiaro M., Maione S., Dragoni S., Frosini M., Ligresti A., Di Marzo V., Corelli F. Investigations on the 4-Quinolone-3-carboxylic Acid Motif. 4. Identification of New Potent and Selective Ligands for the Cannabinoid Type 2 Receptor with Diverse Substitution Patterns and Antihyperalgesic Effects in Mice // *Journal of Medicinal Chemistry*. 2011. Vol. 54, № 15. P. 5444–5453.

166. German N., Wei P., Kaatz G.W., Kerns R.J. Synthesis and evaluation of fluoroquinolone derivatives as substrate-based inhibitors of bacterial efflux pumps // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2008. Vol. 43, № 11. P. 2453-2463.

167. Abdullah M.A.A., Abuo-Rahma G.E-D., Abdelhafez E.M.N., Hassan H.A., AbdelBaky R.M. Design, synthesis, molecular docking, anti-*Proteus mirabilis* and urease inhibition of new fluoroquinolone carboxylic acid derivatives // *Bioorganic Chemistry*. 2017. Vol. 70. P. 1-11.

168. Q Tan L., Zhang Z., Gao D., Chan S., Luo J., Tu Z.-C., Zhang Z.-M., Ding K., Ren X., Lu X. uinolone antibiotic derivatives as new selective Axl kinase inhibitors // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019. Vol. 166. P. 318-327.

169. Dang P., Zheng Z., Liang Yu. Copper-Catalyzed C(sp³)-S Bond and C(sp²)-S Bond CrossCoupling of 2-(2-Iodobenzoyl) Substituted or 2-(2-Iodobenzyl) Substituted 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolines with Potassium Sulfide: Synthesis of Isoquinoline-Fused 1,3-Benzothiazine Scaffolds // Journal of Organic Chemistry. 2017. Vol. 82, № 4. P. 2263-2268.
170. Hopkin M.D., Baxendale I.R., Ley S.V.A. New Focused Microwave Approach to the Synthesis of Amino-Substituted Pyrroloisoquinolines and Pyrroloquinolines via a Sequential Multi-Component Coupling Process // Synthesis. 2008. № 11. P. 1688–1702.
171. Orysyk V.V., Zborovskii Yu.L., Staninets V. I., Dobosh A.A., Khripak S.M. Synthesis of thiazino- and thiazoloquinazolinones by cyclization of S-(2-propenyl) derivatives of 2-thioxo-2,3-dihydro-4(1H)-quinazolinone // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2003. Vol. 39, № 5. P. 640-644.
172. Зборовский Ю.Л., Орысык В.В., Добош А.А., Хрипак С.М., Несторенко А.М., Станинец В.И. Синтез производных тиазоло- и тиазино[3,2-а]хиназолинонов // Украинский химический журнал. 2002. Т. 68, № 12. С. 95–99.
173. Орысык В.В., Добош А.А., Зборовский Ю.Л., Станинец В.И., Хрипак С.М. Галогенциклизация 2-(2-пропенилтио)-4(1H)-хиназолинона под действием электрофильных агентов // Украинский химический журнал. 2001. Т. 67, № 9. С. 46–48.
- [174] Орысык В.В., Зборовский Ю.Л., Добош А.А., Станинец В.И., Хрипак С.М. Галогенциклизация 2-(2-пропенилтио)-4(1H)-хиназолинонов // Украинский химический журнал. 2002. Т. 68, № 5. С. 36–40.
175. Britsun V.N., Esipenko A.N., Staninets V.I., Lozinskii M.O. Structure of Halocyclization Products of 2-Allylsulfanyl-3-amino-3,4-dihydroquinazolin-4-one // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2005. Vol. 41, № 7. P. 948-949.
176. Bakhteeva E.I., Kim D.G., Dmitriev M.V., Krylova Yu.E. Synthesis of 3,4-dihydro-2H-[1,3]thiazino[3,2-c]quinazolinium systems by heterocyclization

of 4-(butenylsulfanyl)-and 4-(cinnamylsulfanyl)-quinazolines // Russian Journal of Organic Chemistry. 2019. Vol. 55, № 6. P. 748–754.

177. Зборовский Ю.Л., Орысык В.В., Добош А.А., Станинец В.И., Пироженко В.В., Чернега А.Н. Реакции гетероциклизации производных 2-(2-пропинилтио)-4(1H)-хиназолинона // Химия гетероциклических соединений. 2003. № 8. С. 1255–1262.

178. Філак І.О., Онисько М.Ю., Лендел В.Г. Халькогеногалогенування 2-алкенілтіо-хінолін-3-карбальдегіду // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Хімія». 2011. Вип. 26, № 2. С. 74-77.

179. Санісло С.Т., Філак І.О., Онисько М.Ю., Лендел В.Г. Йодогетероциклізація 2-алілселено-хінолін-3-карбальдегіда // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Хімія». 2012. Вип. 28, № 2. С. 76-77.

180. Філак І.О., Онисько М.Ю., Лендел В.Г. Синтез та гетероциклізація 2-(3-метилбут-2-ен-1-ілтіо)-хінолінкарбальдегіду // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Хімія». 2014. Вип. 32, № 2. С. 53-54.

181. Onysko M., Filak I., Lendel V. Halogenoheterocyclization of 2-(allylthio)-quinolin-3-carbaldehyde and 2-(propargylthio)-quinolin-3-carbaldehyde // Heterocyclic Communications. 2016. Vol. 22, № 5. P. 295-299.

182. Onysko M., Filak I., Lendel V. Halogenoheterocyclization of terminally substituted 2-allylthio(seleno)-quinolin-3-carbaldehydes // Heterocyclic Communications. 2017. Vol. 23, № 4. P. 309-312.

183. Onysko M., Lendel V. Haloheterocyclization of 2-allyl-(propargyl)oxy-quinoline-3-carbaldehydes // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2007. Vol. 43, № 8. P. 1020-1023.

184. Onysko M., Lendel V. Haloheterocyclization of 2-methallyl(propargyl)-thio-quinoline-3-carbaldehydes // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2009. Vol. 45, № 7. P. 853-855.

185. Kim D.G. Synthesis and halocyclization of 2-alkenylthio-quinolines // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2008. Vol. 44, № 11. P. 1355-1358.
186. Kim D.G., Vershinina E.A., Ezhikova M.A., Kodess M.I. Synthesis and Iodination of 2-(Alkenylsulfanyl)-quinolines // *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2015. Vol. 51, № 9. P. 1313-1317.
187. Bartashevich E.V., Yushina I.D., Vershinina E.A., Slepukhin P.A., Kim D.G. Complex structure tri- and polyiodides of iodocyclization products of 2-allylthio-quinoline // *Russian Journal of Structural Chemistry*. 2014. Vol. 55, № 1. P. 112-119.
188. Bartashevich E.V., Shmanina E.A., Yushina I.D., Kim D.G., Tsirelson V.G. Energy properties and structure of 2- and 8-allylthio-quinoline complexes with iodine // *Russian Journal of Structural Chemistry*. 2014. Vol. 55, № 1. P. 154-160.
189. Vershinina E.A., Kim D.G., Slepukhin P.A. Tandem reactions in the iodination of 2-(2-bromoallyl)-thioquinoline // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2011. Vol. 46, № 11. P. 1415-1417.
190. Kim D.G., Vershinina E.A. Synthesis and properties of thiazolo- and oxazolo-[3,2-a]quinolinium systems and their hydrogenated derivatives // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2014. Vol. 50, № 7. P. 911-931.
191. Kim D.G., Vershinina E.A., Ovchinnikova I.G., Slepukhin P.A., Ezhikova M.A., Kodess M.I. Synthesis and halocyclization of 4-methyl-quinolin-2(1H)-one N- and O-methyl derivatives // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2018. Vol. 54, № 10. P. 977-980.
192. Kim D.G., Vershinina E.A. Synthesis of the thiazolo[3,2-a]quinolinium system // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2010. Vol. 46, № 6. P. 773-774.
193. Kim D.G., Vershinina E.A., Sharutin V.V. Synthesis, transformations and halocyclization of 8-(Prop-2-ynyl-sulfanyl)-quinoline and 8-(2-Bromoprop-2-

enyl-sulfanyl)-quinolone // *Journal of Sulfur Chemistry*. 2019. Vol. 41, № 33. P. 1-11.

194. Slepukhin P.A., Batalov V.I., Kim D.G., Charushin V.N. A single crystal x-ray study of the products of halogen mercury cyclization of 8-allylthioquinoline // *Russian Journal of Structural Chemistry*. 2012. Vol. 53, № 1. P. 145-150.

195. Batalov V.I., Dikhtiarenko A., Yushina I.D., Bartashevich E.V., Kim D.G. García-Granda S. Crystal structure of (E)-3-(1-iodoethylidene)-2,3-dihydro-[1,4]thiazino- [2,3,4-ij]quinolin-4-ium triiodide, C₁₃H₁₁I₄NS // *Zeitschrift für Kristallographie - New Crystal Structures*. 2014. Vol. 229, № 3. P. 195-196.

196. Batalov V.I., Kim D.G., Slepukhin P.A. Heterocyclization of 8-(2-methylprop-2-enyl-sulfanyl)-quinoline using electrophilic reagents // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2013. Vol. 49, № 7. P. 1092-1096.

197. Borisov A.V., Osmanov V.K., Borisova G.N., Matsulevich Z.V., Fukin G.K. Synthesis of condensed sulfur- and nitrogen-containing heterocycles via polar cycloaddition of heteroarene sulfenyl chlorides to a C–C multiple bond // *Mendeleev Communications*. 2009. Vol. 19, № 1. P. 49–51.

198. Vas'kevich R.I., Vas'kevich A.I., Turov A.V., Staninets V.I., Vovk M.V. Regioselectivity of cyclization of 3-allyl(propargyl)-sulfanyl-5H-[1,2,4]triazino[5,6-b]indoles // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2011. Vol. 47, № 8. P. 1037-1042.

199. Rybakova A.V., Slepukhin P.A., Kim D.G. Direction of the heterocyclization reaction of 3-allyl- and 3-propargyl-sulfanyl-5H-[1,2,4]triazino[5,6-b]indoles // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2013. Vol. 49, № 8. P. 1232-1236.

200. Kim D.G., Zhuravlyova A.V. Halocyclization of 3-allyl-sulfanyl-5H-[1,2,4]triazino[5,6-b]indole // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2010. Vol. 46, № 7. P. 896-898.

201. Rybakova A.V., Kim D.G., Sharutin V.V. Protonation direction of 3-allylthio-[1,2,4]triazino[5,6-b]indole and 3-methyl-[1,3]thiazolo[3',2':2,3]-[1,2,4]triazino[5,6-b]indole // Russian Journal of General Chemistry. 2014. Vol. 84, № 2. P. 272-276.
202. Vas'kevich A.I., Turov A.V., Staninets V.I. Regioselectivity of cyclization of 3-allyl(propargyl)-sulfanyl-5H-[1,2,4]triazino[5,6-b]indoles // Ukrayinskyi Khimichnyi Zhurnal. 2007. Vol. 73, № 12. P. 60-76.
203. Kim D.G., Zhuravlyova A.V. New synthesis of the [1,3]thiazolo[3',2':2,3]-[1,2,4]triazino[5,6-b]indole system // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2009. Vol. 45, № 10. P. 1281-1282.
204. Rybakova A.V., Kim D.G., Ezhikova M.A., Kodess M.I., Taher I.A.T. Synthesis of novel [1,3]thiazino[3',2':2,3][1,2,4]triazino-[5,6-b]indole derivatives // Russian Chemical Bulletin. 2015. Vol. 64, № 4. P. 901-904.
205. Rybakova A.V., Kim D.G., Sharutin V.V. Halocyclization of 3-{[2-Methyl(Bromo)prop-2-en-1-yl]-sulfanyl}-5H-[1,2,4]triazino-[5,6-b]indoles // Russian Journal of Organic Chemistry. 2016. Vol. 52, № 1. P. 99-103.
206. Rybakova A.V., Kim D.G., Ezhikova M.A., Kodess M.I. Reactions of 3-(3-Chloroprop-2-en-1-ylsulfanyl)-and 3-(Prop-2-yn-1-ylsulfanyl)-5H-[1,2,4]triazino[5,6-b]indoles with Halogens // Russian Journal of Organic Chemistry. 2015. Vol. 51, № 7. P. 1016-1019.
207. Kim D.G., Rybakova A.V., Sharutin V.V., Danilina E.I., Sazhayeva O.V. Halo-heterocyclization of trans-5-phenyl-3-cinnamyl sulfanyl [1,2,4]triazine into [1,3]thiazino[3,2-b][1,2,4]triazin-9-ium systems // Mendeleev Communications. 2019. Vol. 29, № 1. P. 59-60.
208. Shmygarev V.I., Kim D.G. Unexpected direction of iodocyclization of 3-allylthio-5-phenyl-4H-1,2,4-triazole // Chemistry of Heterocyclic Compounds 2004. Vol. 40, № 9. P. 1207-1211.

209. Il'inykh E.S., Kim D.G. Iodocyclization of S-allyl derivatives of 3-mercapto-4-methyl-1,2,4-triazole // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2011. Vol. 47, № 5. P. 636-638.
210. Il'inykh E.S., Kim D.G., Kodess M.I., Matochkina E.G., Slepukhin P.A. Synthesis of novel fluorine- and iodine-containing [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3]thiazines based 3-(alkenylthio)-5-(trifluoromethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiols // *Journal of Fluorine Chemistry*. 2013. Vol. 149. P. 24-29.
211. Bakherad M., Ghalenoei A.K., Keivanloo A. Synthesis of thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazoles through Pd-catalyzed Copper-free Sonogashira coupling reaction // *Organic & Supramolecular Chemistry*. 2019. № 4. P. 9238-9240.
212. Tarasova N.M., Kim D.G., Slepukhin P.A. Halocyclization of S- and N-alkenyl derivatives of 5-methyl-1,3,4-thiadiazole-2-thione // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2015. Vol. 51, № 10. P. 923-928.
213. Kim D.G., Sudolova N.M., Slepukhin P.A., Charushin V.N. Synthesis of 6,7-dihydro-5H-[1,3,4]thiadiazolo[2,3-b]-[1,3]thiazinium system derivatives // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2011. Vol. 46, № 11. P. 1420-1421.
214. Tarasova N.M., Kim D.G., El'tsov O.S., Shtukina T.S., Borisova A.E. Heterocyclization of 2-(propargylsulfanyl)-1,3-thiazole derivatives by the action of halogens // *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2018. Vol. 54, № 3. P. 469-474.
215. Kim D.G., Sudolova N.M., Slepukhin P.A. Investigation of the halocyclization of S- and N-allyl derivatives of 2-benzothiazolethione // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2011. Vol. 47, № 5. P. 631-635.
216. Yushina I., Tarasova N., Kim D., Sharutin V., Bartashevich E. Noncovalent bonds, spectral and thermal properties of substituted thiazolo[2,3-b][1,3]thiazinium triiodides // *Crystals*. 2019. Vol. 9, № 10. P. 506-519.
217. Kim D.G. Synthesis of benzimidazo[1,2-a]pyrido[2,1-c]pyrazinium systems // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2007. Vol. 43, № 12. P. 1591-1592.

218. Nesterenko A.M., Vas'kevich R.I., Zborovskii Yu.L., Staninets V.I. Reactions of 3-allyl-4-oxothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl disulfides with iodine // Russian Chemical Bulletin. 2005. Vol. 54, № 11. P. 2582-2585.
219. Svaljavyn O.V., Onysko M.Yu., Turov A.V., Vlasenko Yu.G., Lendel V.G. Peculiar electrophilic heterocyclization of 5-allyl-6-thioxopyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-one // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2013. Vol. 49, № 3. P. 491-495.
220. Slivchuk S.V., Brovarets V.S., Drach B.S. A convenient synthetic approach to derivatives of 5-phenylsulfonyl-2-thiouracil and its condensed analogs // Russian Journal of General Chemistry. 2008. Vol. 78, № 6. P. 1210-1214.
221. Petrova K.Yu., Kim D.G., Eltsov O.S., Eremenko T.D. Reaction of 1-allyl(methallyl)theobromine with halogens // Russian Journal of General Chemistry. 2019. Vol. 89, № 4. P. 697-700.
222. Kim D.G., Frolova T.V., Petrova K.Yu., Sharutin V.V. Reaction of 3-allyl-6-methyl-2-thiouracil with bromine and iodine // Russian Journal of General Chemistry. 2019. Vol. 89, № 5. P. 901-905.
223. Kim D.G., Petrova K.Yu., Frolova T.V., Sharutin V.V., Ovchinnikova I.G., Ezhikova M.A., Kodess M.I. Halocyclization of 3-allyl-5-ethyl-6-methyl-2-thiouracil // Russian Journal of Organic Chemistry. 2019. Vol. 55, № 9. P. 1333-1337.
224. Khripak S.M., Krivovjaz O.O., Slivka M.V., Yakubets V.I. Investigation of chemical properties of 2-bromomethyl-5-ethylsulfanyl-2,3,8,9,10,11-hexahydrobenzo[4,5]thieno[3,2-e][1,3]oxazolo[3,2-c]pyrimidin-4-iumbromide // Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry. 2005. Vol. 3, № 2. P. 38-42.
225. Sokolov V.B., Aksinenko A.Yu., Pushin A.N., Martynov I.V. Intramolecular cyclization of 1-allyl- and 1-methallyl-6-amino-2-thiouracils // Russian Chemical Bulletin. 2005. Vol. 54, № 7. P. 1744-1746.

226. Slyvka N., Gevaza Yu., Saliyeva L. Electrophilic intramolecular cyclization of 1-(n-alkenyl)-6-methylpyrimidine-2,4-diones // *Chemistry & chemical technology*. 2018. Vol. 12, № 3. P. 285–289.
227. Vas'kevich A.I., Vovk M.V. Fused Pyrimidine Systems: XVII. 1 Arylsulfenylation of 5-allyl-pyrimidine-4(3H)-onederivatives. Synthesis of arylsulfanyl-substituted 5,6-dihydrofuro[2,3-d]- and 6,7-dihydro-5H-pyrano[2,3-d]pyrimidines // *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2017. Vol. 53, № 2. P. 270-276.
228. Kalita E.V., Kim D.G., Yeltsov O.S., Shtukina T.S. Alkenyl derivatives of 5-nitro-2-pyridone: synthesis and // *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2016. Vol. 52, № 8. P. 1148-1153.
229. Kim D.G., Kalita E.V., Sharutin V.V., Senchurin V.S., Belov V.O. Properties of 2-Iodomethyl-2,3-dihydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyridinium Triiodide // *Russian Journal of General Chemistry*. 2018. Vol. 88, № 12. P. 2498-2503.
230. Kalita E.V., Kim D.G. Synthesis of 2-(halomethyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido-[2,1-b][1,3]oxaziniumhalides // *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2017. Vol. 53, № 7. P. 1040-1043.
231. Ukrainets I.V., Bereznyakova N.L., Turov A.V., Slobodzian S.V. 4-Hydroxy-2-quinolinones 128. Bromination of n-allyl-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolines and pyridines unsubstituted in position 3 // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2007. Vol. 43, № 9. P. 1159-1166.
232. Kim D.G., Vershinina E.A., Sharutin V.V. Halocyclization of 1-Allyl-6(7)-methylquinolin-2(1H)-ones // *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2018. Vol. 54, № 4. P. 601-605.
233. Kim D.G., Vershinina E.A., Ovchinnikova I.G., Slepukhin P.A., Ezhikova M.A., Kodess M.I. Synthesis and halocyclization of 4-methylquinolin-2(1H)-one N- and O-methyl derivatives // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2018. Vol. 54, № 10. P. 977-980.

234. Vershinina E.A., Kim D.G., Slepukhin P.A. Synthesis of oxazolo[3,2-a]quinolinium triiodide from 4-methyl-1-(3-methylbut-2-enyl)quinolin-2(1H)-one // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2012. Vol. 47, № 12. P. 1596-1597.
235. Ukrainets I.V., Bereznyakova N.L., Parshikov V.A., Turov, A.V. 4-Hydroxy-2-quinolones 129. Synthesis and structure of 2-bromomethyl-4-carboxy-5-methyl-1,2-dihydrooxazolo-[3,2-a]quinolinium bromide // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2007. Vol. 43, № 10. P. 1269-1274.
236. Ukrainets I.V., Bereznyakova N.L., Gorokhova O.V., Turov A.V., Shishkina S.V. 4-Hydroxy-2-quinolones. 124. Synthesis and structure of ethyl 2-bromomethyl-5-oxo-1,2,6,7,8,9-hexahydro-5H-oxazolo-[3,2-a]quinoline-4-carboxylate // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2007. Vol. 43, № 8. P. 1001-1007.
237. Ukrainets I.V., Sidorenko L.V., Gorokhova O.V., Shishkina S.V., Turov A.V. 4-Hydroxy-2-quinolones. 118. Synthesis, structure, and chemical properties of 2-bromomethyl-5-oxo-1,2-dihydro-5H-oxazolo-[3,2-a]quinoline-4-carboxylic acid and its ethyl ester // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2007. Vol. 43, № 5. P. 617-628.
238. Ukrainets I.V., Yangyang L., Bereznyakova N.L., Turov A.V. 4-Hydroxy-2-quinolones. 169. Synthesis and bromination of 1-allyl-3-(arylamino-methylene)-quinoline-2,4-(1H,3H)-diones // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2009. Vol. 45, № 10. P. 1235-1240.
239. Ukrainets I.V., Mospanova E.V., Davidenko A.A., Shishkina S.V. 4-Hydroxy-2-quinolones. 180. Synthesis, chemical reactions, and analgesic activity of 1-allyl-4-hydroxy-6,7-dimethoxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acid alkylamides // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2010. Vol. 46, № 5. P. 617-628.
240. Ukrainets I.V., Mospanova E.V., Jaradat N.A., Bevz O.V., Turov A.V. 4-Hydroxy-2-quinolones. 204. Synthesis, bromination, and analgesic properties of

1-allyl-4-hydroxy-6,7-dimethoxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acid arylalkylamides // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2012. Vol. 48, № 9. P. 1347-1356.

241. Shmygarev V.I., Kim D.G. Study of the products of iodocyclization of 4-allyl-5-phenyl-1,2,4-triazole-3-thione // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2004. Vol. 40, № 8. P. 1077-1081.

242. Kim D.G., Il'inykh E.S. New example of a dihydrothiazine–thiazoline rearrangement in the bromination of 4-allyl-5-methyl-1,2,4-triazole-3-thione // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2011. Vol. 47, № 4. P. 524-525.

243. Slivka M.V., Khripak S.M., Britsun V.N., Staninets V.I. Synthesis of 3-substituted 1,2,4-triazolo[3,4-b]thiazolium halides // *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2000. Vol. 36, № 7. P. 1033-1038.

244. Kochikyan T.V., Samvelyan M.A., Petrosyan A.M., Langer P.D. Synthesis and properties of thiazolo[2,3-c][1,2,4]triazoles // *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2015. Vol. 51, № 10. P. 1469-1473.

245. Jasin'ski M., Mloston', G., Heimgartner, H. Synthesis of 2,3-Dihydroimidazo[2,1-b]thiazole Derivatives via Cyclization of N-Allylimidazoline-2-thiones // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2010. Vol. 47, № 6. P. 1287-1293.

246. Roehrs J.A., Godoi B., Grimaldi T.B., Sperança A., Zeni G. Electrophilic cyclization of 2-chalcogen-N-alkynylimidazoles: Versatile access to imidazo[2,1-b]chalcogenazoles // 4th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 01-05 September 2011: abstracts. - Brasilia, 2011. - P. 134.

247. Grimaldi T.B., Godoi B., Roehrs J.A., Sperança A., Zeni G. Electrophilic cyclization of N-alkynyl-2-(organochalcogen)imidazoles: an alternative access to imidazo[2,1-b]chalcogenazoles // *European Journal of Organic Chemistry*. 2013. № 13. P. 2646–2652.

248. Gilmore K., Alabugin I.V. Cyclizations of alkynes: revisiting baldwin's rules for ring closure // *Chemical Reviews*. 2011. Vol. 111, № 11. P. 6513-6556.

249. Mantovani A.C., Hernández J.G., Bolm C. Synthesis of 3-iodobenzofurans by electrophilic cyclization under solventless conditions in a ball mill // *European Journal of Organic Chemistry*. 2018. № 20-21. P. 2458-2461.
250. Ukrainets I.V., Bereznyakova N.L., Gorokhova O.V., Shishkina S.V. 4-Hydroxy-2-quinolones 170. synthesis and bromination of n-allylisatin // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2009. Vol. 45, № 10. P. 1241-1248.
- [251] Naif O. Synthesis of New Benzoxadiazole Compounds Derived from Ethyl-4- (7- Nitro-2,1,3,- Benzoxadiazole -4-Yl) Amino Benzoate // *Journal of Al-Nahrain University*. 2012. Vol. 15, № 1. P. 1-12.
252. Plech T., Wujec M., Kosikowska U., Malm A., Rajtar B., Polz-Dacewicz M. Synthesis and in vitro activity of 1,2,4-triazole-ciprofloxacin hybrids against drug-susceptible and drug-resistant bacteria // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2013. Vol. 60. P. 128-134.
253. Akhtar J., Khan A.A., Ali Z., Haider R., Yar M.S. Structure-activity relationship (SAR) study and design strategies of nitrogen-containing heterocyclic moieties for their anticancer activities // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2017. Vol. 125. P. 143-189.
254. Verma K.K., Singh U.K., Jain J. Design, Synthesis and Biological Activity of Some 4,5-Disubstituted-2,4-Dihydro-3H-1, 2, 4- Triazole-3-Thione Derivatives // *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry*. 2019. Vol. 19. P. 197-205.
255. Cai H., Huang X., Xu S., Shen H., Zhang P., Huang Yu., Jiang J., Sun Yi., Jiang B., Wu X., Yao H., Xu J. Discovery of novel hybrids of diaryl-1,2,4-triazoles and caffeic acid as dual inhibitors of cyclooxygenase-2 and 5-lipoxygenase for cancer therapy // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2000. Vol. 108. P. 89-103.

256. Mange Ya.J., Isloor A.M., Malladi S., Isloor S., Fun H.-K. Synthesis and antimicrobial activities of some novel 1,2,4-triazole derivatives // *Arabian Journal of Chemistry*. 2013. Vol. 6, № 2. P. 177–181.
257. Ibrar A., Khan I., Abbas N. Structurally Diversified Heterocycles and Related Privileged Scaffolds as Potential Urease Inhibitors: A Brief Overview // *Archiv der Pharmazie - Chemistry in Life Sciences*. 2013. Vol. 346, № 6. P. 423–446.
258. Mohammed S., Ahmed B. Improved Synthesis of 3-(α , α -diphenyl $-\alpha$ -hydroxymethyl)- 4-amino 1,2,4-triazoline-5-thione and Facile Route to 3,6-Disubstituted 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles // *Rafidain Journal of Science*. 2009. Vol. 20, № 4. P. 11-16.
259. A.K.Al-Messri Z. Synthesis of Some New 1,2,4-Triazoles Derived from 2-Mercaptobenzimidazole // *Um-Salama Science Journal*. 2009. Vol. 6, № 1. P. 200-208.
260. Küçükgülzel S.G., Çıkla-Süzgün P. Recent advances bioactive 1,2,4-triazole-3-thiones // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2015. Vol. 97. P. 830-870.
261. Mobinikhaledi A., Foroughifar N., Khanpour M., Ebrahimi S. Synthesis of some novel Schiff bases containing 1,2,4-triazole ring // *European Journal of Chemistry*. 2010. Vol. 1, № 1. P. 33-36.
262. Lin Z.J., Bies J., Johnson S.S., Gorden J.D., Strickland J.F., Frazier M., Meyers J.M., Shelton K.L. Synthesis and Anti-proliferative Activity of N,N0-bis-substituted 1,2,4-Triazolium Salts against Breast Cancer and Prostate Cancer Cell Lines // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2018. Vol. 56, № 2. P. 533-538.
263. Yahya A., Mohammad A. Synthesis of some Fused Heterocyclic Compounds from α -Bromo Tetralone and Indanone // *Rafidain Journal of Science*. 2010. Vol. 21, № 4. P. 39-48.
264. Küçükgülzel İ., Güniz Küçükgülzel Ş., Rollas S., Ötük-Sarış G., Özdemir O., Bayrak İ., Altuğ T. and Stables J. Synthesis of some 3-

- (Arylalkylthio)-4-alkyl/aryl-5-(4-aminophenyl)-4H-1,2,4-triazole derivatives and their anticonvulsant activity // *Farmaco*. 2004. Vol. 59, № 11. P. 893-901.
265. Shneine J.K., Alaraji Yu.H. Chemistry of 1,2,4-triazole: a review article // *International Journal of Science and Research*. 2016. Vol. 5, № 3. P. 1411-1423.
266. Al-Azzawi A., Hammud K. Synthesis and Characterization of Some New 1,3,4-Oxadiazole and 1,2,4-Triazole Derivatives Based on 3,4,5,6-Tetrachlorophthalimide // *Iraqi Journal of Science*. 2013. Vol. 54, № 4. P. 782-788.
267. Yoshioka H., Sakai H., Shibayama S. Silver halide photographic photosensitive material and production method thereof. Patent US8481252 B2 United States. US 10/590,768; applied 12.09.2007; published 21.07.2008.
268. Sjostedt G., Gringas L. 3-Amino-1H-1,2,4-Triazole // *Organic Syntheses*. 1946. Vol. 26. P. 11.
269. Зборовський Ю.Л., Сливка М.В., Хрипак С.М., Станінець В.І., Дубанич М.В. Синтез і гербіцидна активність похідних 2-[3-(3H-3-тіо-1,2,4-триазол-5-іл)пропіл]-1H-бенз[de]ізохінолін-1,3(2H)-діонів // *Збірник "Фізіологічно-активні речовини"*. 2000. Т. 30, № 2. С. 19-22.
270. Sukcharev S.N., Chundak S.Yu., Sukchareva O.Yu., Slivka M.V. Extraction-Photometric Determination of Cadmium and Mercury in Waters // *Soviet Journal of Water Chemistry and Technology*. 1997. Vol. 19, № 5. P. 474-480.
271. Chundak S.Yu., Sukchareva O.Yu., Sukcharev S.N., Khripak S.M., Slivka M.V. The Complexation and Extraction of Ion-Association of Cadmium, Mercury (II) and Lead (II) with Sulphurcontaining Triazoles and Basic Dyes // *Ukrainskii Khimicheskii Zhurnal*. 1997. Vol. 63, № 3. P. 37-41.
272. Tsukuda T., Shiratori Y., Watanabe M., Ontsuka H., Hattori K., Shirai M., Shimma N. Modeling, synthesis and biological activity of novel antifungal agents // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 1998. Vol. 8, № 14. P. 1819-1824.

273. Espinel-Ingroff A. In Vitro Activity of the New Triazole Voriconazole (UK-109,496) against Opportunistic Filamentous and Dimorphic Fungi and Common and Emerging Yeast Pathogens // *Journal of Clinical Microbiology*. 1998. Vol. 36, № 1. P. 198-202.
274. Oakley K. In-vitro activity of voriconazole against *Aspergillus* spp. and comparison with itraconazole and amphotericin B // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1998. Vol. 42, № 1. P. 91-94.
275. Hirai K., Sugimoto H., Ishiba T., Fujishita T., Tsukinoki Y., Hirose K. Synthesis and biological activity of (3,5-disubstituted-1H-1,2,4-triazol-1-yl)benzophenone derivatives // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 1982. Vol. 19, № 6. P. 1363-1369.
276. Witkowski J., Robins R., Sidwell R., Simon L. Design, synthesis, and broad spectrum antiviral activity of 1- β -D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide and related nucleosides // *Journal of Medicinal Chemistry*. 1972. Vol. 15, № 11. P. 1150-1154.
277. Wouters W., De Coster R., Krekels M., Van Dun J., Beerens D., Haelterman C., Raeymaekers A., Freyne E., Van Gelder J., Venet M., Janssen P. R 76713, a new specific non-steroidal aromatase inhibitor // *Journal of Steroid Biochemistry*. 1989. Vol. 32, № 6. P. 781-788.
278. Plourde P., Dyroff M., Dukes M. Arimidex: A potent and selective fourth-generation aromatase inhibitor // *Breast Cancer Research and Treatment*. 1994. Vol. 30, № 1. P. 103-111.
279. Bhatnagar A., Häusler A., Schieweck K., Lang M., Bowman R. Highly selective inhibition of estrogen biosynthesis by CGS 20267, a new non-steroidal aromatase inhibitor // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 1990. Vol. 37, № 6. P. 1021-1027.

280. Khan I., Ibrar A., Abbas N. Triazolothiadiazoles and triazolothiadiazines – Biologically attractive scaffolds // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2013. Vol. 63. P. 854-868.
281. Fischer, G. Recent progress in 1,2,4-Triazolo[1,5-a]pyrimidine chemistry. *Advanced Heterocyclic Chemistry / A. R. Katritzky (Ed.)*. Academic Press. 2007. P. 143-219.
282. Seelam N., Shrivastava S.P., Prasanthi S., Gupta S. Synthesis and in vitro study of some fused 1,2,4-triazole derivatives as antimycobacterial agents // *Journal of Saudi Chemical Society*. 2016. Vol. 20, № 4. P. 411–418.
283. Akhter M.W., Hassan M.Z., Amir M. Synthesis and pharmacological evaluation of 3-diphenylmethyl-6-substituted-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazoles: A condensed bridgehead nitrogen heterocyclic system // *Arabian Journal of Chemistry*. 2014. Vol. 7, № 6. P. 955–963.
284. Charitos G., Trafalis D.T., Dalezi P., Potamitis C., Sarli V., Zoumpoulakis P., Camoutsis C. Synthesis and anticancer activity of novel 3,6-disubstituted 1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazole derivatives // *Arabian Journal of Chemistry*. 2019. Vol. 12, № 8. P. 4784-4794.
285. Turan-Zitouni G., Kaplancıklı Z., Özdemir A. Synthesis of some triazolyl-benzofuranamine derivatives // *Farmaco*. 2002. Vol. 57, № 7. P. 573-575.
286. Zaharia V., Silvestru A., Palibroda N., Mogosan C. Heterocycles 28. Synthesis and characterization of some bis and polyheterocyclic compounds with anti-inflammatory potential // *Farmacia*. 2011. Vol. 59, № 5. P. 624-635.
287. El Bakali J., Klupsch F., Guédin A., Brassart B., Fontaine G., Farce A., Roussel P., Houssin R., Bernier J., Chavatte P., Mergny J., Riou J. and Hénichart J. 2,6-Diphenylthiazolo[3,2-b][1,2,4]triazoles as telomeric G-quadruplex stabilizers // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2009. Vol. 19, № 13. P. 3434-3438.

288. Tozkoparan B., Aytaç S., Gürsoy Ş., Aktay G. Design and synthesis of some thiazolotriazolyl esters as anti-inflammatory and analgesic agents // *Medicinal Chemistry Research*. 2010. Vol. 21, № 2. P. 192-201.
289. Cristina A., Leonte D., Vlase L., Bencze L.C., Imre S., Apan B., Mogoşan C., Zaharia V. *Heterocycles* 46. Synthesis, characterization and biological evaluation of thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazoles bearing benzenesulfonamide moiety // *Farmacia*. 2018. Vol. 66, № 5. P. 883-893.
290. Barbuceanu S., Draghici C., Barbuceanu F., Bancescu G., Saramet G. Design, Synthesis, Characterization and Antimicrobial Evaluation of Some Heterocyclic Condensed Systems with Bridgehead Nitrogen from Thiazolotriazole Class // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 2015. Vol. 63, № 9. P. 694-700.
291. Khan I., Khan A., Ahsan Halim S., Saeed A., Mehsud S., Csuk R., Al-Harrasi A., Ibrar A. Exploring biological efficacy of coumarin clubbed thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazoles as efficient inhibitors of urease: A biochemical and in silico approach // *International Journal of Biological Macromolecules*. 2019. Vol. 142, № 1. P. 345-354.
292. Holota S., Shylych Y., Derkach H., Karpenko O., Gzella A., Lesyk R. Synthesis of 4-(2H-[1,2,4]-Triazol-5-ylsulfanyl)-1,2-dihydropyrazol-3-one via Ring-Switching Hydrazinolysis of 5-Ethoxymethylidene-thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-6-one // *Molbank*. 2018. Vol. 2048, № 4. P. M1022.
293. Toma A., Mogoşan C., Vlase L., Leonte D., Zaharia V. *Heterocycles* 39. Synthesis, characterization and evaluation of the anti-inflammatory activity of thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazole derivatives bearing pyridin-3/4-yl moiety // *Medicinal Chemistry Research*. 2017. Vol. 26, № 10. P. 2602-2613.
294. Naseer Md.A., Husain, A. Studies on Chromene based 2,6-distributed-thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazole derivatives: synthesis and biological evaluation // *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2019. Vol. 9, № 3. P. 236-242.

295. Cristina A., Leonte D., Vlase L., Bencze L.C., Imre S., Zaharia V. Heterocycles 42. Synthesis and characterization of new thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazole derivatives with anti-inflammatory potential // *Farmacia*. 2018. Vol. 66, № 1. P. 88-96.
296. Yengoyan A.P., Pivazyan V.A., Chazaryan E.A., Hakobyan R.S. Synthesis of new thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol derivatives and preliminary evaluation of their biological activity // *Russian Journal of General Chemistry*. 2019. Vol. 89, № 1. P. 32-36.
297. Kumar P., Kumar A., Makrandi J. Synthesis and Evaluation of Bioactivity of Thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazoles and Isomeric Thiazolo[2,3-c][1,2,4]-triazoles // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2013. Vol. 50, № 5. P. 1223-1229.
298. Kumsi M., Poojary B., Lobo P., Fernandes J., Chikkanna C. Synthesis of Some Fused Triazole Derivatives Containing 4-Isobutylphenylethyl and 4-Methylthiophenyl Moieties // *Zeitschrift für Naturforschung B*. 2010. Vol. 65, № 11. P. 1353-1358.
299. Rzhetskii A., Gerasimova N., Alov E., Kozlova O., Danilova A., Khapova S., Suponitskii K. Condensation of 5-(4-methylphenyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione with haloacetic acids // *Russian Chemical Bulletin*. 2012. Vol. 61, № 11. P. 2133-2136.
300. Tratat C., Haroun M., Papisva A., Geronikaki A., Kamoutsis Ch., Ciric A., Glamoclija J., Sokovic M., Fotakis Ch., Zoumpoulakis P., Bhunia S.S., Saxena A.K. Design, synthesis and biological evaluation of new substituted 5-benzylideno-2-adamantyl-thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-6(5H)-ones. Pharmacophore models for antifungal activity // *Arabian Journal of Chemistry*. 2018. Vol. 11, № 4. P. 573-590.
301. Komal J., Makrandi, J.K. A green synthesis and antibacterial activity of 2-aryl-5-(coumarin-3-yl)-thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazoles // *Indian Journal of Chemistry*. 2012. Vol. 51B. P. 1511-1516.

302. Lesyk R., Vladzimirska O., Holota S., Zaprutko L., Gzella A. New 5-substituted thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-6-ones: Synthesis and anticancer evaluation // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2007. Vol. 42, № 5. P. 641-648.
303. Kumsi M., Poojary B., Lobo P. L., Kumari N. S., Chullikana A. Z. Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Some New 2-(6-Oxo-5,6-dihydro[1,3]thiazolo[3,2-b]-2-aryloxymethyl-1,2,4-triazol-5-yl)-N-aryl-acetamides // *Naturforsch.* 2010. Vol. 65B. P. 617-624.
304. Assarzadeh M., Almasirad A., Shafiee A., Koopaei M., Abdollahi M. Synthesis of new thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazole-6(5H)-one derivatives as potent analgesic and anti-inflammatory agents // *Medicinal Chemistry Research*. 2013. Vol. 23, № 2. P. 948-957.
305. Uzgören-Baran A., Tel B., Sarıgöl D., Öztürk E., Kazkayası İ., Okay G., Ertan M., Tozkoparan B. Thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazole-5(6H)-one substituted with ibuprofen: Novel non-steroidal anti-inflammatory agents with favorable gastrointestinal tolerance // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2012. Vol. 57. P. 398-406.
306. Saundane A., Manjunatha Y. Synthesis, antimicrobial and antioxidant activities of 2-oxo-6-phenyl-2-yl-4-(2'-phenyl-5'-substituted 1H-indol-3'-yl)-1,2-dihydro pyridin-3-carbonitriles and their derivatives // *Arabian Journal of Chemistry*. 2016. Vol. 9, № 1. P. S501-S509.
307. Sarıgöl D., Uzgören-Baran A., Tel B., Somuncuoğlu E., Kazkayası I., Özadali-Sarı K., Unsal-Tan O., Okay G., Ertan M., Tozkoparan B. Novel thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazoles derived from naproxen with analgesic/anti-inflammatory properties: Synthesis, biological evaluation and molecular modeling studies // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2015. Vol. 23, № 10. P. 2518-2528.

308. El-Sherief H., Hozien Z., El-Mahdy A., Sarhan A. One pot synthesis and reactions of novel 5-amino[1,3]thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazoles // *ARKIVOC*. 2011. № 10. P. 71-84.
309. Davoodnia A., Ameli S., Tavakoli N. Synthesis of Some Functionalized Thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazoles // *Asian Journal of Chemistry*. 2011. Vol. 23, № 8. P. 3707-3709.
310. Erkhitueva E., Dogadina A., Khramchikhin A., Ionin B. Highly regioselective heterocyclization reactions of 1H-1,2,4-triazole-3-thiols with chloroacetylenephosphonates // *Tetrahedron Letters*. 2012. Vol. 53, № 33. P. 4304-4308.
311. Shah T., Ahmad Z., Mir N., Muneer M., Rath N., Ahmad M. One step synthesis of highly functionalized thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazole, triazolo[1,5-a]pyrimidine and triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazine // *RSC Advances*. 2015. Vol. 5, № 130. P. 107931-107937.
312. Klen E., Khaliullin F., Iskhakova G. Reaction of 3,5-Dibromo-1,2,4-triazole 2-Chloromethylthiirane // *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2005. Vol. 41, № 12. P. 1847-1848.
313. Heravi M., Kivanloo A., Rahimzadeh M., Bakavoli M., Ghassemzadeh M., Neumüller B. Regioselective synthesis of 6-benzylthiazolo[3,2-b]1,2,4-triazoles during Sonogashira coupling // *Tetrahedron Letters*. 2005. Vol. 46, № 10. P. 1607-1610.
314. Hosseinejad T., Heravi M., Firouzi R. Regioselectivity in Sonogashira synthesis of 6-(4-nitrobenzyl)-2-phenylthiazolo[3,2-b]1,2,4-triazole: a quantum chemistry study // *Journal of Molecular Modeling*. 2012. Vol. 19, № 2. P. 951-961.
315. Xie C., Mei H., Wu L., Han J., Soloshonok V., Pan Y. Large-scale Mannich-type reactions of (S,S)-N-tert-butanesulfinyl-(3,3,3)-trifluoroacetalimine with C-nucleophiles // *Journal of Fluorine Chemistry*. 2014. Vol. 165. P. 67-75.

316. Upadhyaya P., Surendra Nath T., Srinivasan V. Synthesis of 5-Aryl-3-propynylthio-s-triazoles and their Annelation to 2-Aryl-5-methylthiazolo[3,2-b]-S-triazoles // *Synthesis*. 1978. № 4. P. 288-289.
317. Giammona G., Neri M., Carlisi B., Palazzo A., La Rosa C. Reactions of azoesters and dimethyl acetylenedicarboxylate with 3-methyl-1,2,4-triazole-5-thione // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 1991. Vol. 28, № 2. P. 325-327.
318. Heravi M., Beheshtiha Y., Oskooie H., Nami N. Synthesis and characterization of novel heterocyclic system : 1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3-thiazin-4-ones // *Indian Journal of Heterocyclic Chemistry*. 1999. Vol. 8, № 3. P. 245-247.
319. Akrami S., Karami B., Farahi M. A novel protocol for catalyst-free synthesis of fused six-member rings to triazole and pyrazole // *Molecular Diversity*. 2019. Vol. 1. P. 1-7.
320. Tozkoparan B., Aktay G., Yeşilada E. Synthesis of some 1,2,4-triazolo[3,2-b]-1,3-thiazine-7-ones with potential analgesic and antiinflammatory activities // *Farmaco*. 2002. Vol. 57, № 2. P. 145-152.
321. Danilkina M., Vershilov S., Ganina M., Mikhailov L., Ivin B. Synthesis of Perfluoroalkyl-[1,2,4]triazolo[1,3]thiazinones // *Russian Journal of General Chemistry*. 2004. Vol. 74, № 3. P. 472-474.
322. Britsun V., Esipenko A., Kudryavtsev A., Lozinskii M. Synthesis and Transformations of 2-R-5-Aryl-5,6-dihydro-7H-[1,2,4]-triazolo[5,1-b][1,3]-thiazin-7-ones // *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2004. Vol. 40, № 2. P. 232-238.
323. Britsun V., Pirozhenko V., Lozinskii M. New Synthesis of 5-Aryl-5,6-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[5,1-b][1,3]thiazin-7-ones // *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2001. Vol. 37, № 7. P. 1056-1057.
324. Britsun V., Lozinskii M. 2-R-5-Ar(Het)-5,6-dihydro-7H-[1,2,4]-triazolo[5,1-b][1,3]thiazin-7-ones // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2004. Vol. 40, № 8. P. 1092-1096.

325. Lamberth C., Querniard F. First synthesis and further functionalization of 7-chloro-imidazo[2,1-b][1,3]thiazin-5-ones // *Tetrahedron Letters*. 2008. Vol. 49, № 14. P. 2286-2288.
326. Motamedi R., Heravi M., Nazari Z., Bamoharram F. Regioselective Synthesis of 2-Substituted [1,2,4]Triazolo[5,1-b][1,3]thiazin-7-ones by Heteropolyacids // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. 2010. Vol. 185, № 8. P. 1672-1675.
327. Ali A., Wilkie J., Winzenberg K. Synthesis of Some 1H-1,2,4-Triazole, 4H-1,2,4-Triazole, Thiazolo[2,3-c]1,2,4-triazole and 5H-1,2,4-Triazolo-[3,4-b][1,3]thiazine Derivatives by Metal Compound-Mediated Oxidative Cyclization of Derivatives of 2-(Phenylmethylidene)-hydrazine-carboximidothioic Acid // *Australian Journal of Chemistry*. 1997. Vol. 50, № 9. P. 911-916.
328. Pignatello R., Mazzone S., Panico A., Mazzone G., Pennisi G., Castana R., Matera M., Blandino G. Synthesis and biological evaluation of thiazolo-triazole derivatives // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 1991. Vol. 26, № 9. P. 929-938.
329. Sasaki T., Ito E., Shimizu I. Ring transformation of 1,3,4-oxadiazole to S-triazole-fused heterocycles. New synthetic route for thiazolo[2,3-c]-S-triazole and 7H-S-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazine // *The Journal of Organic Chemistry*. 1982. Vol. 47, № 14. P. 2757-2760.
330. Wang Z., Shi H., Shi H. Novel synthesis of condensed heterocyclic systems containing 1,2,4-triazole ring // *Synthetic Communications*. 2001. Vol. 31, № 18. P. 2841-2848.
331. Хрипак С., Станинець В., Сливка М., Зборовський Ю. Окиснювальна гетероциклізація натрієвих солей 4-феніл-5-Р-1,2,4-триазол-3-тіола // *Український Хімічний Журнал*. 2001. Т. 66, № 4. С. 108-111.
332. Almandil N.B., Taha M., Farooq R.K., Alhibshi A., Ibrahim M., Anouar E.H., Gollapalli M., Rahim F., Nawaz M., AliShah S.A., Ahmed Q.U., Zakaria

- Z.A. Synthesis of [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3]thiazines // *Molecules*. 2019. Vol. 24. P. 1002-1020.
333. Aly A., Hassan A., Ibrahim Y., Abdel-Aziz M. Synthesis of [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3]thiazine-5-carboxylates via one-pot reaction of N-substituted-hydrazino-carbothioamides with diethyl maleate // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2009. Vol. 46, № 4. P. 687-690.
334. Głównka M., Foks H., Rudnicka W. Crystal structures of 2-phenyl- and 2-benzyl-5,6-dihydro-6-hydroxy-7H-1,2,4-triazolo[3,2-b]1,3-thiazines // *Journal of Chemical Crystallography*. 1994. Vol. 24, № 8. P. 527-530.
335. Danilkina M., Vershilov S., Ganina M., Mikhailov L., Ivin B. Synthesis of Perfluoroalkyl-[1,2,4]triazolo[1,3]thiazinones // *Russian Journal of General Chemistry*. 2004. Vol. 74, № 3. P. 472-474.
336. Farhan M.E., Assy M.G. Heterocyclization of isoniazide: Synthesis and antimicrobial activity of some new pyrimidine, 1,3-thiazole, 1,2,4-thiadiazole, and 1,2,4-triazole derivatives derived from isoniazid // *Egyptian Journal of Chemistry*. 2019. Vol. 62, № 2. P. 171-180.
337. Polivka Z., Holubek J., Svatek E., Dlabac A., Pucek D., Sedivy Z., Protiva M. 3-(4-methylpiperazino)dibenzo[b,f]-1,2,4-triazolo[4,3-d]-1,4-thiazepin and its 6-chloro and 12-chloro derivatives; synthesis and pharmacology // *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*. 1983. Vol. 48. P. 1465-1476.
338. Brukstus A., Susvilo I., Tumkevicius S. Synthesis of novel pyrimido[5,4-f][1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazepines // *Heterocyclic Communications*. 2003. Vol. 9, № 1. P. 77-82.
339. Ghattas A.E.-B.A. G., Moustafa H.M., Hassanein E.A.A., Hussein B.R.M. Synthesis and antibacterial activity of some new S-triazole derivatives // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. 2012. Vol. 187, № 12. P. 1469-1481.

340. Farghaly T.A., Hassaneen H.M.E. H-ferrierite zeolite: As an effective and reusable heterogeneous catalyst for synthesis of 1,5-benzothiazepine under solvent free condition and 1,3-dipolar cycloaddition in water // *Arabian Journal of Chemistry*. 2017. Vol. 10. P. S3255–S3262.
341. Klen E., Khaliullin F. Synthesis of 5-aminomethyl-substituted 2-bromo-5,6-dihydrothiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazoles // *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2011. Vol. 47, № 2. P. 236-238.
342. El Kazzouli S., Koubachi J., El Brahmi N., Guillaumet G. Advances in direct C–H arylation of 5,5- 6,5- and 6,6-fused-heterocycles containing heteroatoms (N, O, S) // *RSC Advances*. 2015. Vol. 5, № 20. P. 15292-15327.
343. Le Meur M., Bourg S., Massip S., Marchivie M., Jarry C., Guillaumet G., Routier S. First Palladium-Catalyzed Direct Regioselective C-5 (Het)Arylation of Mono- or Disubstituted Thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazoles // *European Journal of Organic Chemistry*. 2014. № 17. P. 3704-3714.
344. Zhang H. Highly regioselective ruthenium-catalyzed direct arylation of thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazoles with aryl iodides and aryl bromides via C–H bond activation // *Journal of Organometallic Chemistry*. 2014. Vol. 756. P. 47-51.
345. Wang S., Liu W., Zhan H., Zhang H., Liang Y., Tian Y. Ligandless microwave-assisted Pd(OAc)₂-catalyzed direct arylation of thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazoles // *RSC Advances*. 2013. Vol. 3, № 46. P. 23972-23975.
346. Xie Z., Zhu X., Guan Y., Zhu D., Hu H., Lin C., Pan Y., Jiang J., Wang L. Cu-catalyzed direct C–H bond functionalization: a regioselective protocol to 5-aryl thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazoles // *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2013. Vol. 11, № 8. P. 1390-1398.
347. Liu W., Wang S., Lin J., Jiang Y., Zhang Q., Zhong Y. Palladium-Catalyzed Direct and Regioselective C-5 Desulfitative Arylation of Thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazoles with Sodium Sulfinates // *Synlett*. 2013. Vol. 25, № 4. P. 586-590.

348. Wang S., Liu W., Li Z., Huang Y., Li S., Wang A. Silver-Catalyzed Direct Regioselective Phosphonation of Thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazoles with Dialkyl Phosphites // *Synlett*. 2015. Vol. 26, № 18. P. 2561-2564.
349. Liu W., Wang S., Zhan H., Lin J., He P., Jiang Y. Highly regioselective palladium-catalyzed direct alkenylation of thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazoles via CH activation // *Tetrahedron Letters*. 2014. Vol. 55, № 25. P. 3549-3552.
350. Liu W., Wang S., Cai Z., Li S., Liu J., Wang A. Copper-Catalyzed Regioselective Sulfenylation of Thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazoles with Thiols // *Synlett*. 2016. Vol. 27, № 15. P. 2264-2268.
351. Mei H., Xiong Y., Xie C., Soloshonok V., Han J., Pan Y. Concise and scalable asymmetric synthesis of 5-(1-amino-2,2,2-trifluoroethyl)thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazoles // *Organic and Biomolecular Chemistry*. 2014. Vol. 12, № 13. P. 2108-2113.
352. Kchripak S.M., Slivka M.V., Zborovskii Yu.L., Staninetc V.I. The Interaction of Derivatives of 3-S-Substituted 4-Bromomethyl-7-p-Nitrophenyl-4,5H-1,2,4-Triazolo[3,4-b]Thiazol-3-ium Bromide with Secondary Amines // *Ukrainian Chemical Journal*. 2001. Vol. 67, № 5. P. 40-43.
353. Nadeem S., Waquar A., Shamsheer A. M. Triazoles: as potential bioactive agents // *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 2011. V. 8, № 1. P. 161–169.
354. Gurkirpal S., Pushpa S., Sumit D.M. Triazoles – impinging the bioactivities // *Intern. J. Curr. Pharm. Res*. 2011. Vol. 3, № 2. P. 105–118.
355. Singhal N., Sharma P.K., Dudhe R., Kumar N.N. Recent advancement of triazole derivatives and their biological significance // *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2011. Vol. 7, № 2. P. 126–133.
356. Oukoloff K., Lucero B., Francisco K. R., Brunden K. R., Ballatore C. 1,2,4-Triazolo[1,5-a]pyrimidines in drug design // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019. Vol. 165. P. 332-346.

357. Zhang N., Kaloustian S.A., Nguyen T., Afragola J., Hernandez R., Lucas J., Gibbons J., Beyer C. Synthesis and SAR of [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidines, a class of anticancer agents with a unique mechanism of tubulin inhibition // *Journal of Medicinal Chemistry*. 2007. Vol. 50, № 2. P. 319-327.
358. Esteban-Parra G.M., Méndez-Arriaga J.M., Rodríguez-Diéguez A., Quirós M., Salas J.M., Sánchez-Moreno M. High antiparasitic activity of silver complexes of 5,7-dimethyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine // *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2019. Vol. 201. P. 110810.
359. Abd El-Aleam R. H., George R. F., Hassan G.S., Abdel-Rahman H.M. Synthesis of 1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives: Antimicrobial activity, DNA Gyrase inhibition and molecular docking // *Bioorganic Chemistry*. 2020. Vol. 94, № 1. P. 103411.
360. Mostafa Y. A. H., Hussein M. A., Radwan A. A., Kfayy A. E. N. Synthesis and antimicrobial activity of certain new 1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives // *Archives of Pharmacal Research*. 2008. Vol. 31, № 3. P. 279-293.
361. Wang H., Lee M., Peng Z., Blazquez B., Lastochkin E., Kumarasiri M., Bouley R., Chang M., Mobashery S. Synthesis and evaluation of 1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidines as antibacterial agents against enterococcus faecium // *Journal of Medicinal Chemistry*. 2015. Vol. 58, № 10. P. 4194-4203.
362. Yang F., Yu L. Z., Diao P. C., Jian X. E., Zhou M. F., Jiang C. S., You W. W., Ma W. F., Zhao P. L. Novel [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives as potent antitubulin agents: Design, multicomponent synthesis and antiproliferative activities // *Bioorganic Chemistry*. 2019. Vol. 92. P. 103260.
363. Huang B., Li C., Chen W., Liu T., Yu M., Fu L., Sun Y., Liu H., Clercq E.D., Pannecouque C., Balzarini J., Zhan P. And Liu X. Fused heterocycles bearing bridgehead nitrogen as potent HIV-1 NNRTIs. Part 3: Optimization of [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine core via structure-based and physico chemical

property – driven approaches // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2015. Vol. 92. P. 754-765.

364. Chen Q., Zhu X. L., Jiang L. L., Ming Z., Guang L., Yang F. Synthesis, antifungal activity and CoMFA analysis of novel 1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2008. Vol. 43. P. 595-603.

365. Marco-Contelles J., Perez-Mayoral E., Ballesteros P. Bicyclic 5-5 systems with one bridgehead (ring junction) nitrogen atom: three extra heteroatoms 2:1. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*. 2008. 114 p. URL:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780080449920010051>

366. Wolt J. D., Smith J. K., Sims J. K., Duebelbeis D. O. Products and kinetics of cloransulam-methyl aerobic soil metabolism // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 1996. Vol. 44. P. 324–332.

367. Chen Y., Hu J., Yang T. Dissipation and residues of flumetsulam in wheat and soil // *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*. 2012. Vol. 88, № 6. P. 897–901.

368. Johnson T. C., Martin T. P., Mann R. K., Pobanz M. A. Penoxsulam – structure-activity relationships of triazolopyrimidine sulfonamides // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2009. Vol. 17, № 12. P. 4230–4240.

369. Tee E.H.L., Karoli T., Ramu S. Synthesis of essramycin and comparison of its antibacterial activity // *Journal of Natural Products*. 2010. Vol. 73, № 11. P. 1940–1942.

370. Fischer G. Recent progress in 1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine chemistry // *Advances in Heterocyclic Chemistry*. 2007. Vol. 95. P. 143–219.

371. Yang G. F., Liu H.-Y., Yang X.-F., Yang H.-Z. Design, synthesis and biological activity of novel herbicides targeted ALS (XII) – Quantitative structure-activity relationships of herbicidal [1,5-a]pyrimidine-2-sulfonanilides // *Chinese Journal of Chemistry*. 1998. Vol. 16, № 6. P. 521–527.

372. Yang G.-F., Lu R.-J., Fei X.-N., Yang H.-Z. Syntheses and properties of new herbicidal 2-arylthio-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives // Chinese Journal of Chemistry. 2000. Vol. 18, № 3. P. 435–440.
373. Yang J., Liu Z., Liu J., Yang H. Synthesis and properties of novel α -(1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine-2-oxyl)phosphonate derivatives // Heteroatom Chemistry. 2000. Vol. 11, № 4. P. 313–316.
374. William, A.K. Novel substituted 1,2,4-triazolo[1,5-a]-pyrimidine-2-sulfonamides and compositions and methods of controlling undesired vegetation and suppressing the nitrification of ammonium nitrogen in soil. Patent EP0142152 A3 United States. EP19840113656; applied 14.11.1984; published 1.10.1986.
375. Blasco, J.T. Substituted [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidines and their use for controlling harmful fungi. Patent US20070179061 A1 United States. US 10/590,368; applied 8.03.2005; published 10.03.2009.
376. Zhao X.-L., Zhao L.-F., Guo S.-C. Synthesis and anti-tumor activities of novel [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidines // Molecules. 2007. Vol. 12, № 5. P. 1136-1146.
377. Zhai X. , Zhao, Y.F. and Liu, Y.J. Synthesis and cytotoxicity studies of novel [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine-7-amines // Chemical and Pharmaceutical Bulletin. 2008. Vol. 56, № 7. P. 941–945.
378. Battaglia U., Moody C.J. A short synthesis of the triazolopyrimidine antibiotic essramycin // Journal of Natural Products. 2010. Vol. 73. P. 1938–1939.
379. Monte W.T., Kleschik W.A., Bordner J. Controlling substitution patterns on the 1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine ring. Selective removal of chlorine at the 7-position // Journal of Heterocyclic Chemistry. 1999. Vol. 36, № 1. P. 183–188.
380. Chen C.N., Lu L.L., Ji F.Q. Design and synthesis of N-2,6-difluorophenyl-5-methoxy-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine-2-sulfonamide as acetohydroxyacid

synthase inhibitor // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2009. Vol. 17, № 8. P. 3011–3017.

381. Zhang N., Ayrál-Kaloustian S., Nguyen T. Synthesis and SAR of [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidines, a class of anticancer agents with a unique mechanism of tubulin inhibition // *Journal of Medicinal Chemistry*. 2007. Vol. 50, № 2. P. 319–327.

382. Saito T., Obitsu T., Minamoto C. Pyrazolo[1,5-a]pyrimidines, triazolo[1,5-a]pyrimidines and their tricyclic derivatives as corticotropin-releasing factor 1 (CRF1) receptor antagonists // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2011. Vol. 19, № 20. P. 5955-5966.

383. Hamdy M.A.-R., Nawal A.E.-K., Hoda Y. H. Fluorinated 1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine-6-carboxylic acid derivatives as antimycobacterial agents // *Archiv der Pharmazie - Chemistry in Life Sciences*. 2009. Vol. 342, № 2. P. 94–99.

384. Pryadeina M.V., Burgart Y.V., Saloutin V.I., Chupakhin O.N. Ring-chain isomerism of ethyl 7-polyfluoroalkyl-7-hydroxy-4,7-dihydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine-6-carboxylates // *Mendeleev Communications*. 2008. Vol. 18, № 5. P. 276–277.

385. Cavallaro C.L., Harikrishnan L.S., Chi F., Purandare D.D.A. Preparation of 2,7-diaminosubstituted-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine-6-carbonitriles by solid-phase synthesis // *Journal of Combinatorial Chemistry*. 2008. Vol. 10, № 1. P. 28–30.

386. Masuda A., Satoh Y., Akiyama Y., Saiga K., Toyoda M. (S)-1-(3-ethoxy-1-methylpropyl)-3-[7-(3,4-methylenedioxyphenyl)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl]urea; preventive and/or therapeutic agent for immunological rejection and/or graft versus host reaction in organ/bone marrow transplant, autoimmune disease, allergic disease and/or inflammatory disease. Patent US7598244 B2 United States. US 10/559,198; applied 2.07.2004; published 6.10.2009.

387. Abdel-Aziz H.A., Hamdy N.A., Farag A.M., Fakhr I.M.I. Synthesis of some novel pyrazolo[1,5-a]pyrimidine, 1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine, pyrido[2,3-d]pyrimidine, pyrazolo[5,1-c]-1,2,4-triazine and 1,2,4-triazolo[5,1-c]-1,2,4-triazine derivatives incorporating a thiazolo[3,2-a]benzimidazole moiety // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2008. Vol. 45, № 4. P. 1033–1037.
388. Kuznetsova O.A., Filyakova V.I., Pashkevich K.I. Fluoroalkyl-containing lithium β -diketonates in the synthesis of 1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidines // *Russian Chemical Bulletin*. 2003. Vol. 52, № 5. P. 1190-1194.
389. Chernyshev V.M., Sokolov A.N., Taranushich V.A. Improved synthesis of 2-amino-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidines // *Russian Journal of Applied Chemistry*. 2006. Vol. 79, № 4. P. 1134–1137.
390. Rudenko R.V., Komykhov S. A., Musatov V. I., Desenko S. M. New dihydro-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidines based on arylidene derivatives of 5-acetylbarbituric and dehydroacetic acids // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2009. Vol. 46, № 2. P. 285-288.
391. Lipson V.V., Karnozhitskaya T.M., Shishkina S.V., Shishkin O.V., Turov A.V. Reactions of 3-amino-1,2,4-triazoles with cinnamic aldehydes // *Russian Chemical Bulletin*. 2009. Vol. 58, № 7. P. 1441-1444.
392. Lipson V.V., Karnozhitskaya T.M., Shishkina S.V., Shishkin O.V., Turov A.V. Reactions of α -aminoazoles with (2E)-3-phenylacryloyl chloride // *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2008. Vol. 44, № 12. P. 1695-1706.
393. Zemlyanaya N.I., Karnozhitskaya T.M., Musatov V.I., Konovalova I.S., Shishkina S.V., Lipson V.V. Synthesis and Chemical Transformations of 5-Alkyl(phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-oles // *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2018. Vol. 54, № 12. P. 1241-1249.
394. Lipson V.V., Svetlichnaya N.V., Borodina V.V., Shirobokova M.G., Desenko S.M., Musatov M.I., Shishkina S.V., Shishkin O.V., Zubatyuk R.I. Formylation of 4,7-Dihydro-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidines Using Vilsmeier–

Haack Conditions // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2012. Vol. 49, № 5. P. 1019-1025.

395. Chernyshev V.M., Sokolov A.N., Khoroshkin D.A., Taranushich V.A. 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidines: Synthesis and Reactions with Electrophilic Reagents // *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2008. Vol. 44, № 5. P. 715-722.

396. Sedash Yu.V., Gorobets N.Yu., Chebanov V.A., Konovalova I.S., Shishkin J.V., Desenko S.M. Dotting the i's in three-component Biginelli-like condensations using 3-amino-1,2,4-triazole as a 1,3-binucleophile // *RSC Advances*. 2012. Vol. 2, № 17. P. 6719-6728.

397. Singh P.K., Choudhary S., Kashyap A., Verma H., Kapil S., Kumar M., Aror, M., Silakari O. An exhaustive compilation on chemistry of triazolopyrimidine: A journey through decades // *Bioorganic Chemistry*. 2019. Vol. 88. P. 102919.

398. Liu J., Lei. M., Hu L. Thiamine hydrochloride (VB1): an efficient promoter for the one-pot synthesis of benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pyrimidine and [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives in water medium // *Green Chemistry*. 2012. Vol. 14, № 3. P. 840–846.

399. Chernyshev V.M., Sokolov A.N., Taranushich V.A. A new approach to synthesis of 2-sulfonylamino-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidines // *Russian Journal of Applied Chemistry*. 2007. Vol. 80, № 10. P. 1691–1694.

400. Kumari K., Raghuvanshi D.S., Singh K.N. An expeditious synthesis of tetrahydro-1,2,4-triazolo[5,1-b]quinazolin-8(4H)-ones and dihydro-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidines // *Organic Preparations and Procedures International*. 2012. Vol. 44. P. 460–466.

401. Chen Q., Jiang L.-L., Chen C.-N., Yang G.-F. The first example of a regioselective Biginelli-like reaction based on 3-alkylthio-5-amino-1,2,4-triazole // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2009. Vol. 46, № 2. P. 139–148.

402. Pryadeina M.V., Burgart Ya.V., Saloutin V.I. Synthesis of 7-alkyl(aryl)-6-alkoxycarbonyl-5-fluoroalkyl-1,2,4-tri(tetr)azolo[1,5-a]pyrimidines // *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2004. Vol. 40, № 6. P. 902–907.
403. Huang S.-W. Ethyl 7-chloromethyl-5-(2-chlorophenyl)-7-hydroxy-2-methylsulfanyl-4,5,6,7-tetrahydro-1,2,4-triazolo[1,5-a]-pyrimidine-6-carboxylate // *Acta Crystallographica Section E: Crystallographic Communications*. 2009. Vol. 65, № 11. P. o2671.
404. Tuanjie L., Changsheng Y., Song L., Chenxiaa Yu., Shujianga T. A facile one-pot three-component synthesis of 5-(trifluoromethyl)-4,7-dihydro-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives in ionic liquid // *Chinese Journal of Chemistry*. 2011. Vol. 29, № 11. P. 2427–2432.
405. Rahmati A. A. regio- and stereoselective three-component synthesis of 5-(trifluoromethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives under solvent-free conditions // *Chemical Papers*. 2011. Vol. 65, № 4. P. 536–541.
406. Chernyshev V.M., Pyatakov D.A., Sokolov A.N., Astakhov A.V., Gladkov E.S., Shishkina S.V., Shishkin O.V. Partially hydrogenated 2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidines as synthons for the preparation of polycondensed heterocycles: reaction with chlorocarboxylic acid chlorides // *Tetrahedron*. 2014. Vol. 70, № 3. P. 684–701.
407. Gorobets N.Yu., Sedash Yu.V., Ostras K.S., Zaremba O.V., Shishkina S.V., Baumer V.N., Shishkin O.V., Kovalenko S.M., Desenko S.M., Van der Eycken E.V. Unexpected alternative direction of a Biginelli-like multicomponent reaction with 3-amino-1,2,4-triazole as the urea component // *Tetrahedron*. 2010. Vol. 51, № 16. P. 2095–2098.
408. Shaabani A., Rahmati A., Rezayan H., Darvishi M., Badri Z., Sarvari A. Clean Synthesis in Water: Uncatalyzed Three-Component Condensation Reaction of 3-Amino-1,2,4-triazole or 2-Aminobenzimidazole with Aldehyde in

- the Presence of Activated CH-Acids // QSAR & Combinatorial Science. 2007. Vol. 26, № 9. P. 973-979.
409. El Rady E.A. Three-Component Uncatalyzed Eco-Friendly Reactions for One-Pot Synthesis of 4,7-Dihydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine Derivatives // Journal of Heterocyclic Chemistry. 2014. Vol. 51, № 3. P. 869-875.
410. Kolosov M.A., Shvets E.H., Manuenkov D.A., Vlasenko S.A., Omel'chenko I.N., Shishkina S.V., Orlov V.D. A synthesis of 6-functionalized 4,7-dihydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidines // Tetrahedron Letters. 2017. Vol. 58, № 12. P. 1207-1210.
411. Chechina N.V., Kolos N.N., Omelchenko I.V., Musatov V.I. Synthesis of functionalized triazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2018. Vol. 54, № 1. P. 58-62.
412. Muravyova E.A., Desenko S.M., Rudenko R.V., Shishkina S.V., Shishkin O.V., Sen'ko Yu.V., Vashchenko E.V., Chebanov V.A. Switchable selectivity in multicomponent heterocyclizations of acetoacetamides, aldehydes, and 3-amino-1,2,4-triazoles-5-aminopyrazoles // Tetrahedron. 2011. Vol. 67, № 48. P. 9389-9400.
413. Lipson V.V., Desenko S.M., Shirobokova M.G., Borodina V.V. Synthesis of 9-aryl-6,6-dimethyl-5,6,7,9-tetrahydro-1,2,4-triazolo-[5,1-b]quinazolin-8(4H)ones // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2003. Vol. 39, № 9. P. 1213-1217.
414. Heravi M.M., Derikvand F., Ranjbar L. Sulfamic acid-catalyzed, three-component, one-pot synthesis of [1,2,4]triazolo/benzimidazolo quinazolinone derivatives // Synthetic Communications. 2010. Vol. 40, № 5. P. 677-685.
415. Ranjbar-Karimi R., Beiki-Shoraki K., Amiri A. Three-component synthesis of some 2-amino-5-hydroxy-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine-6-carbonitriles and 2-(cyanoamino)-4-hydroxypyrimidine-5-carbonitriles // Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly. 2010. Vol. 141, № 9/10. P. 1101-1106.

416. Chebanov V.A., Muravyova E.A., Desenko S.M., Musatov V.I., Knyazeva I.V., Shishkina S.V., Shishkin O.V., Kappe C.O. Microwave-assisted three-component synthesis of 7-aryl-2-alkylthio-4,7-dihydro-1,2,4-triazolo[1,5-a]-pyrimidine-6-carboxamides and their selective reduction // *Journal of Combinatorial Chemistry*. 2006. Vol. 8. P. 427-434.
417. Suresh L., Kumar P.S.V., Vinodkumar T., Chandramouli G.V.P. Heterogeneous recyclable nano-CeO₂ catalyst: Efficient and eco-friendly synthesis of novel fused triazolo and tetrazolo pyrimidine derivatives in aqueous medium // *RSC advances*. 2016. Vol. 6, № 73. P. 68788-68797.
418. Heravi M.M., Saeedi M., Beheshtiha Y.S., Oskooie H.A. One-pot chemoselective synthesis of novel fused pyrimidine derivatives // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2011. Vol. 47, № 6. P. 737–744.
419. Gladkov E.S., Chebanov V.A., Desenko S.M., Shishkin O.V., Shishkina S.V., Dallinger D., Kappe C.O. Multicomponent cyclocondensations of β -ketosulfones with aldehydes and aminoazole building blocks // *Heterocycles*. 2007. Vol. 73, № 1. P. 469–480.
420. Shaaban M.R., Saleh T.S., Mayhoub A.S., Farag A.M. Single step synthesis of new fused pyrimidine derivatives and their evaluation as potent Aurora-A kinase inhibitors // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2011. Vol. 46, № 9. P. 3690–3695.
421. Khazi I.M., Mahajanshetti C.S. Synthesis of 2-aryl-6,6-dimethyl-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-4H-triazolo[3,2-b]benzothiazoles and their 3-aryl-[3,4-b] isomers // *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly*. 1995. Vol. 12, № 6/7. P. 759–766.
422. El Ashry E.S.H., El Kilany Y., Rashed N. Synthesis and Dimroth rearrangement of 6-cyano-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrimidin-5- and 7-ones. A novel alkylation with orthoesters and a new participation of the cyano group in the rearrangement // *Zeitschrift für Naturforschung*. 1998. Vol. 53b. P. 1203–1212.

423. Popova L.M., Trishina A.U., Vershilov S.V. Synthesis and characterization of some new fluorinated pyrimidine derivatives // *Journal of Fluorine Chemistry*. 1999. Vol. 96, № 1. P. 51–56.
424. Rashed N., Mousaad A., Saleh A. Synthesis of [1,5-a]pyrimidinone ring derivatives // *Journal of the Chinese Chemical Society*. 1993. Vol. 40, № 4. P. 393–397.
425. Egner U., Gerbling K.P., Hoyer G.-A. Design of inhibitors of photosystem II using a model of the D1 protein // *Pesticide Science*. 1996. Vol. 47, № 1. P. 145–158.
426. Popov S.A., Rybalova T.V., Gatilov Y.V., Tkachev A.V. Formation of an optically active 2-phenyl[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine derivative in the reaction of (+)-3-carene-derived β -chlorovinylketone with benzyldene aminoguanidine // *Mendeleev Communications*. 2002. Vol. 12, № 6. P. 226–227.
427. Salgado A., Varela C., Collazo A.M.G. Synthesis of [1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyrimidines by Dimroth rearrangement of [1,2,4]-triazolo[4,3-a]pyrimidines: A theoretical and NMR study // *Journal of Molecular Structure*. 2011. Vol. 987, № 1-3. P. 13–24.
428. Kishida M.N., Fumitsugu K.S. Bicyclic pyrimidinone derivative and herbicide comprising the same as active ingredient. Patent JP2004107228 Japanese. JP2002000269522; applied 17.09.2002; published 8.04.2004.
429. Vas'kevich R.I., Savitskii P.V., Zborovskii Yu.L., Staninetc V.I. Synthesis of amino derivatives of triazolopyrimidine // *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2006. Vol. 42, № 9. P. 1403–1408.
430. Ashton W.T., Cantone C.L., Chang L.L. Nonpeptide angiotensin II antagonists derived from 4N-1,2,4-triazoles and 3N-imidazo[1,2-b]-[1,2,4]triazoles // *Journal of Medicinal Chemistry*. 1993. Vol. 36, № 5. P. 591–609.

431. Бабичев Ф.С., Аль Юсофи Л., Бубновская В.Н., Бойко Е.В. 1-Метилимидазо[1,2-*b*][1,2,4]триазолы // Украинский химический журнал. 1984. Вып. 50, № 12. С. 1279–1282.
432. Parkanyi C., Abdelhamid A.O., Cheng J.C., Shawali A.S. Convenient synthesis of fused heterocycles from α -ketohydroximoyl chlorides and heterocyclic amines // Journal of Heterocyclic Chemistry. 1984. Vol. 21, № 4. P. 1029–1032.
433. Sitte A., Wessel R., Paul H. Ueber Heterocyclen VII. Umwandlung von 1,3,4-Thiadiazolinen in 1,2,4-Triazole durch Dimroth-Umlagerung // Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly. 1975. Vol. 106, № 6. P. 1291–1298.
434. Krishnaraj T., Muthusubramanian S. Synthesis of 6-Aryl-4H-imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazoles and 6-Aryl-thiazolo[3,2-*b*][1,2,4]triazoles // Journal of Heterocyclic Chemistry. 2015. Vol. 52, № 5. P. 1314-1320.
435. Mabkhot Y.N., Al-Showiman S.S., Soliman S.M., Ghabbour H.A., Al Damen M.A., Mubarak M.S. Synthesis, characterization, X-ray structure, computational studies, and bioassay of novel compounds combining thiophene and benzimidazole or 1,2,4-triazole moieties // Chemistry Central Journal. 2017. Vol. 11. P. 51-62.
436. Mabkhot Y.N., Barakat A., Al-Majid A.M., Alshahrani S., Yousuf S., Choudhary M.I. Synthesis, reactions and biological activity of some new bis-heterocyclic ring compounds containing sulphur atom // Chemistry Central Journal. 2013. Vol. 7. P. 112-117.
437. Bienayme H., Bouzid K. A new heterocyclic multicomponent reaction for the combinatorial synthesis of fused 3-aminoimidazoles // Angewandte Chemie International Edition in English. 1998. Vol. 37, № 16. P. 2234–2237.
438. Parchinsky V.Z., Koleda V.V., Shuvalova O. Air-oxidized products of multi-component reactions between 3-amino-1,2,4-triazole, aromatic aldehydes and isonitriles // Tetrahedron Letters. 2006. Vol. 47, № 16. P. 6891–6894.

439. Usol'tseva S.V., Andronnikova G.P. Synthesis and properties of thiazole halohydrazones. 1. Synthesis and interaction of 2-a-chloro-benzylidenehydrazino-4-ethoxycarbonyl-thiazole with triethylamine in the presence of dipolarophiles // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 1994. Vol. 30, № 2. P. 231–233.
440. Langer P., Wuckelt J., Doring M. Regioselective anionic [3+2] cyclizations of isoxazole, pyrazole and 1,2,4-triazole dinucleophiles efficient synthesis of 2,4-dihydroimidazo[4,5-b]quinoxalines, 3H-imidazo[1,2-b]pyrazoles and 5H-imidazo[2,1-c][1,2,4]triazoles // *European Journal of Organic Chemistry*. 2001. № 12. P. 2257–2263.
441. Abdelhamid A.O., Hassaneen H.M., Shawali A.S., Parkanyi C. Reactions of α -ketohydrazidoyl halides with some heterocyclic amines. Facile synthesis of arylazo derivatives of fused heterocycles with a bridgehead Nitrogen atom // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 1983. Vol. 20, № 3. P. 639–643.
442. Kheder N.A., Farghaly T.A.R. Bis-Hydrazonoyl chloride as precursors for synthesis of novel polysubstituted bis-azoles // *Arabian Journal of Chemistry*. 2017. Vol. 10, № 2. P. 3007-3014.
443. El-Saghier A.M.M., Mohamed M.A.A., Abdalla O.A., Kadry A.M. Utility of amino acid coupled 1,2,4-triazoles in organic synthesis: synthesis of some new antileishmainal agents // *Bulletin of the Chemical Society of Ethiopia*. 2018. Vol. 32, № 3. P. 559-570.
444. Wu F., Zhang J., Shang E., Zhang J., Li X., Zhu B., Lei X. Synthesis and evaluation of a new type of small molecule epigenetic modulator containing imidazo[1,2-b][1,2,4]triazole motif // *Frontiers in Chemistry*. 2018. Vol. 21, № 6. P. 642-649.
445. Molina P., Aller A., Lorenzo A. Bis(iminophosphorane)-mediated 1,2,4-triazolo- annulation on imidazole and benzimidazole rings. Preparation of imidazo[1,2-b]-1,2,4-triazoles and 1,2,4-triazolo[1,5-a]benzimidazoles // *Heterocycles*. 1994. Vol. 37, № 2. P. 997–1018.

446. Molina P., Tarraga A., Espinosa A. Synthesis of 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives from methyl 2-methyldithiocarbamate and heterocumulenes // *Synthesis*. 1989. Vol. 12, № 2. P. 923–929.
447. Aouali M., Mhalla D., Allouche F., El Kaim L., Tounsi S., Trigui M., Chabchoub F. Synthesis, antimicrobial and antioxidant activities of imidazotriazoles and new multicomponent reaction toward 5-amino-1-phenyl[1,2,4]triazole derivatives // *Medicinal Chemistry Research*. 2015. Vol. 24. P. 2732-2741.
448. Farghaly T.A., Gomha S.M., Abdalla M.M. Synthesis of a new series of angiotensin II receptor antagonists and antibacterial agents // *Archives of Pharmacal Research*. 2014. Vol. 37, № 3. P. 306-314.
449. Sadek K.U., Abdel-Hameed A.M., Abdelnabi H.A., Meleigy Y. An efficient green synthesis of novel 1H-imidazo[1,2-a]imidazole-3-amine and imidazo[2,1-c][1,2,4]triazole-5-amine derivatives via Strecker reaction under controlled microwave heating // *Green Processing and Synthesis*. 2018. Vol. 8, № 1. P. 297-301.
450. Хрипак С.М., Усенко Р.М., Сливка М.В., Лендел В.Г. Синтез та вивчення деяких хімічних властивостей тіазоло-*s*-триазолій галогенідів // *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Хімія»*. 2004. Вип. 12, № 2. С. 61-69.
451. Усенко Р.М., Соломон Н.І., Сливка М.В., Ур Д.В., Товт М.Е., Хрипак Н.П., Фаринюк Ю.І., Лендел В.Г. Синтез солей *s*-триазоло-1,3-тіазинію й тіазоло-*s*-триазолію електрофільною бромциклізацією алкенільних тіоетерів 3-меркапто-1,2,4-триазолу // *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Хімія»*. 2013. Вип. 30, № 2. С. 71-75.
452. Slivka M.V., Korol N.I., Rusyn I.F., Lendel V.G. 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 // *Heterocycl. Commun.* 2015. Vol. 21, No 6. P. 397-401.

453. Slivka M., Korol N., Pant'о V., Baumer V., Lendel V. 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 // *Heterocycl. Commun.* 2017. Vol. 23, No 2. P. 109-113.
454. Король Н.І., Фізер М.М., Сливка М.В., Фаринюк Ю.І., Маньо Н.П., Лендел В.Г. Дослідження галогенування 3-(1-бутеніл)тіоетерів симетричних триазолів // *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Хімія»*. 2017. Вип. 38, № 2. С. 98-102.
455. Korol N., Slivka M., Fizer M., Baumer V., Lendel V. 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 // *Monatsh. Chem.* 2020. 151, № 2. P. 191-198.
456. Slivka Mikhailo V., Korol Natalia I., Rusin Ivan F., Khripak Natalia P., Lendel Vasil' G. Regioselective electrophilic heterocyclization of 3-alkenylthio-1,2,4-triazole // *CNCH-2015 VII International Conference "Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles"*, 9-13 November 2015 : book of abstracts. - Kharkiv, 2015. -P-27.
457. Slivka Mikhailo, Korol Nataliya, Fizer Maksym, Pant'о Valerii, Krivov'iaz Andrii, Devinyak Oleg, Lendel Vasil, Mariychuk Ruslan. New approaches in creation of 1,2,4-triazole-containing bio-active compounds for environmental technologies // *International Conference «Global environmental changes and environmental health: environmental and economic impact on sustainable development»*, 17-19 November 2016 : conference proceedings. - Budapest, Hungary. - P. 84-90.
458. Король Н.І., Сливка М.В., Лендел В.Г. Синтез конденсованих 1,2,4-триазолів електрофільною гетероциклізацією // *XXIV Українська конференція з органічної хімії, 19-23 вересня 2016р. : тези доповідей*. - Полтава, 2016. - С. Д 40.

459. Король Н.І., Сливка М.В., Лендел В.Г. Солі тiazоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолію: методи одержання та властивості // «Домбровські хімічні читання - 2017» : 7 Українська конференція, 12-16 вересня 2017р. : тези доповідей. - Яремче, 2017. - С. Д19.
460. Slivka M.V., Fizer M.M., Korol N.I., Baumer V.M., Onysko M.Yu., Lendel V.G. Production of condensed triazoles via electrophilic heterocyclization // 8th International Conference “Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles” CNCH-2018 in Memoriam of Prof. Valeriy Orlov, 12-16 November 2018 : book of abstracts. - Kharkiv, 2018. - P. 66.
461. Сливка М.В., Фізер М.М., Король Н.І., Лендел В.Г. Синтетичний дизайн функціональних і конденсованих 1,2,4-триазолів // XXV Українська конференція з органічної та біоорганічної хімії, 16-20 вересня 2019р. : тези доповідей. - Луцьк, 2019. - С. 39.
462. Kchripak S.M., Slivka M.V., Vilkov R.V., Usenko R.M., Lendel V.G. Regioselectivity of the Monohalogenation of 4-Allyl-3-Allylamino-1,2,4-Triazole-5-thione // Chem. Heterocycl. Comp. 2007. № 6. P. 781-785.
463. Fizer Maksym, Slivka Mikhailo, Rusanov Eduard, Turov Alexandr and Lendel Vasil. [1,3]Thiazolo[2',3':3,4][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines – A new heterocyclic system accessed via bromocyclization // J. Heterocyclic Chem. 2015. Vol. 52, № 3. P. 949–952.
464. Фізер М.М., Фізер О.І., Девіняк О.Т., Сливка М.В., Лендел В.Г. Синтез та дослідження 2-(5-аміно-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілсульфаніл)-ацетогідразиду як аналога ізоніазиду // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Хімія». 2016. № 1. Вип. 35. С. 62-67.
465. Fizer M., Slivka M., Mariychuk R., Baumer V., Lendel V. 3-Methylthio-4-phenyl-5-phenylamino-1,2,4-triazole hexabromotellurate: X-ray and computational study // J. Mol. Struct. 2018. Vol. 1161. P. 226-236.

466. Fizer M.M., Slivka M.V., Lendel V.G. Peculiarities of 4-methallyl-5-methallylamino-1,2,4-triazole-3-thione halogenation // Chem. Heterocycl. Compd. 2019. Vol. 55. P. 478-480.
467. Григорка Г.В., Фізер М.М., Фізер О.І., Сливка М.В., Фаринюк Ю.І., Лендел В.Г. Синтез, спектральне та теоретичне дослідження 5-(2-гідоксифеніл)-4-металіл-1,2,4-триазол-3-тіону // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Хімія». 2019. Вип. 41, № 1. С. 81-85.
468. Фізер М.М., Сливка М.В., Цубера О.М., Лендел В.Г. Перетворення ненасичених дитіосечовин. *XXII Українська конференція з органічної хімії*, 20-25 вересня 2010р.: тези доповідей. Ужгород, 2010. С. 264.
469. Физер М.М., Сливка М.В. и Лендел В.Г. Галогенирование диаллилзамещенных симметрических триазолов // Симпозиум «Синтетическая, теоретическая, биологическая и прикладная химия элементоорганических соединений», 5-7 декабря 2011 г. : тезисы докладов. - Санкт-Петербург, 2011. - С. 53.
470. Фізер М.М., Сливка М.В., Кривов'яз А.О., Лендел В.Г. Регіоселективність галогенування 5-алкіламіно-4-аліл(металіл)-1,2,4-триазол-3-тіонів // “Домбровські хімічні читання 2012” : V Всеукраїнська наукова конференція, 26-28 вересня 2012 р. : тези доповідей. - Ніжин, 2012. - С. 103-104.
471. Фізер М.М., Товт М.Е., Сливка М.В., Туров О.В., Лендел В.Г. Синтез конденсованих систем на основі 4-алкеніл-5-алкіламіно-1,2,4-триазол-3-тіону // XXIII Українська конференція з органічної хімії, 16-20 вересня 2013 р. : тези доповідей. - Чернівці, 2013. - С. Д42.
472. Фізер М.М., Девіняк О.Т., Сливка М.В., Хрипак Н.П., Коваль Г.М., Лендел В.Г. Синтез й біологічна активність похідних 5-аміно-1,2,4-триазол-3-тіону // XXIII Українська конференція з органічної хімії, 16-20 вересня 2013 р. : тези доповідей. - Чернівці, 2013. - С. 259.

473. Slivka M., Fizer M., Mariychuk R., Baumer V., Lendel V. Basicity of substituted 5-amino-3-mercapto-1,2,4-triazole derivatives: Theoretical study // International Conference "Quantum-2018", 24-27 June 2018 : abstracts. - Aberdeen, UK, 2018. - P. 626.
474. Фізер М.М., Сливка М.В., Лендел В.Г. Особливості галогенування 5-алліламіно-4-арилоїл-2,4-дигідро-3Н-1,2,4-триазол-3-тіонів // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Хімія». 2012. Вип. 27, № 1. С. 77-80.
475. Fizer M.M., Slivka M.V., Lendel V.G. Novel method of synthesis of 3,5,6,7-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-2(1H)-thione // Chem. Heterocycl. Compd. 2013. № 8. P. 1243-1245.
476. Fizer Maksym, Mariychuk Ruslan, Fizer Oksana, Slivka Mykhaylo, Lendel Vasyl. N-Allyl-N-benzoyl-bisthiourea as N,O,S-atom containing ligand for determination of Bi(III) // Obuda University e-Bulletin. 2015. Vol. 5, No. 1. P. 59-69.
477. Fizer Maksym, Sukharev Sergij, Slivka Mykhaylo, Mariychuk Ruslan, Lendel Vasyl. 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 // J. Organomet. Chem. 2016. Vol. 804, № 15. P. 6-12.
478. Fizer Maksym, Mariychuk Ruslan, Fizer Oksana, Slivka Mykhaylo, Lendel Vasyl. Using of acyl-bisthioureas as new ligands for spectrophotometric determination of Bi (III) // Acta Facultatis Studiorum Humanitatis et Naturae Universitatis Presoviensis. Natural Sciences. 2016. Vol. XLIII. P. 22-29.
479. Фізер М.М., Сливка М.В., Лендел В.Г. Дослідження галогеноциклізації 5-аліламіно-4-ароїл-3-меркапто-1,2,4-триазолів // «Львівські хімічні читання – 2013» : XIV наукова конференція, 26-29 травня 2013 р. : збірник наукових праць. - Львів, 2013. - С. У12.

480. Mariychuk Ruslan, Fizer Maksym, Slivka Mikhailo, Sukharev Sergij, Lendel Vasil. Synthesis of 5-amino-4-benzoyl-1,2,4-triazole-3-thiones as ligands for the determination of heavy metals in environment. *5th ICEEE-2014 International Conference «Global environmental changes and population health: progress and challenges»*, 19th-21st November 2014: proceeding. Budapest, Hungary, 2014. P. 400.
481. Fizer Maksym, Slivka Mikhailo, Mariychuk Ruslan, Sukharev Sergij, Fizer Oksana, Lendel Vasil. Application of N,S,O-active heterocyclic ligands for improving instrumental techniques of heavy metal determination in environment // 6th ICEEE-2015 International Joint Conference on Environmental and Light Industry Technologies, 19th-20th November 2015 : abstracts. - Budapest, Hungary, 2015. - P. 56.
482. Tolpygin I.E., Shepelenko E.N., Borodkin G.S., Dubonosov A.D., Bren V.A., Minkin V.I. 5-Amino-3,4-dihydro-2H-1,2,4-triazole-3-thiones. Synthesis and chemosensor properties // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2010. Vol. 46. P. 542–546.
483. Хрипак С.М., Сливка М.В., Надь Н.Е. Синтез амінопохідних 1,2,4-триазолів // *Науковий Вісник Ужгородського Університету. Серія «Хімія»*. 2004. № 1. Вип. 11. С. 36-41.
484. Sukharev S.N., Sukhareva O.Yu., Mishanich N.N., Slivka M.V. Atomic-Absorption Determination of Copper in Seawater and Nature Brines // *Soviet Journal of Water Chemistry and Technology*. 2004. Vol. 26, № 6. P. 567-573.
485. Сухарєва О.Ю., Сухарєв С.М., Сливка М.В., Чундак С.Ю. Розробка методик визначення вмісту важких металів (Hg, Cd, Pb) в об'єктах довкілля // *Укр. Хім. Журн.* 2006. Т. 72, № 2. P. 109-113.

486. Сухарєва О., Сухарєв С., Чундак С., Сливка М. Визначення іонів Zn (II), Cd (II), та Hg (II) з використанням тіопохідних 1,2,4-триазолу, піразолону та основних ціанінових барвників // “Львівські хімічні читання – 2003” : Дев’ята наукова конференція, 21-23 травня 2003 р. : збірник наукових праць. - Львів, 2003. - С. А6.
487. Sukcharev S., Sukchareva O., Balogh J., Slivka M. Determination of some heavy metals in environmental objects by method of atomic absorption spectrometry // Magyar Spektrokemiai Vandorgyules Bioanalitika 2004 Szimpozium, 30 Junius – 2 Julius 2004 : abstracts. - Balatonfoldvar, Hungary, 2004. - P. 238-239.
488. Holovko-Kamoshenkova O.M., Slivka M.V., Baumer V.M., Boiko V.M., Lendel V.G. A New approach for production of 5-trifluoromethyl-1,2,4-triazol-3-thiones and their fused derivatives // 8th International Conference “Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles” CNCH-2018 in Memoriam of Prof. Valeriy Orlov, 12-16 November 2018 : abstracts. - Kharkiv, 2018. - P. 141.
489. Лендел В.Г., Онисько М.Ю., Сливка М.В., Балог І.М., Король Н.І., Кривов'яз А.О., Кут М.М., Луцьо С.А., Русин І.Ф., Фаринюк Ю.І., Фізер М.М., Хрипак Н.П. Наукова школа кафедри органічної хімії. Електрофільна гетероциклізація як універсальний метод створення гетероциклічних систем // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Хімія». 2016. № 1. Вип. 35. С. 16-21.
490. Fizer M., Slivka Mikhailo. Synthesis of [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine (microreview) // Chem. Heterocycl. Compd. 2016. Vol. 52, № 3. P. 155–157.
491. Korol N.I., Slivka M.V. Recent progress in the synthesis of thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazoles // Chem. Heterocycl. Compd. 2017. Vol. 53. P. 852-854.
492. Усенко Р.М., Сливка М.В., Хрипак Н.П., Лендел В.Г. Особливості галогеногетероциклізації алілових тіоетерів 1,2,4-триазол-3-тіонів // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Хімія». 2009. Вип. 22, № 2. С. 127-132.

493. Usenko R.M., Slivka M.V., Lendel V.G. Electrophilic Heterocyclization of 4,5-Disubstituted 3-Allylthio-4H-1,2,4-Triazoles by the Action of Halogens // Chem. Heterocycl. Compd. 2011. № 8. P. 1029-1036.
494. Фізер М.М., Соломон Н.І., Сливка М.В., Хрипак Н.П., Лендел В.Г. Дослідження селективності бромовання алкенільних тіоетерів 3-меркапто-1,2,4-триазолу // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Хімія». 2014. Вип. 32, № 2. С. 48-52.
495. Kchripak S.M., Slivka M.V., Usenko R.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 // "Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles" : IV International conference, 30 September – 3 October 2003 : abstracts. - Kharkiv, 2003. -P. 210.
496. Usenko R., Slivka M., Lendel V. Regioselectivity of halogenation of unsaturated derivatives 1,2,4-triazol-3-thiole // «Advanced in Heterocyclic Chemistry» : 2nd International conference on organic chemistry, 25-27 September 2011 : book of abstracts. - Tbilisi, Georgia, 2011. - P. 136-137.
497. Фізер Максим, Сливка Михайло, Лендел Василь. Дослідження селективності бромовання алкенільних тіоетерів 3-меркапто-1,2,4-триазолу напівемпіричним квантово-хімічним методом // Наукова конференція «Львівські хімічні читання – 2015», 24-27 травня 2015 р. : збірник наукових праць. - Львів, 2015. - С. У13.
498. Потапов В.М. Стереохимия: учеб. для хим. спец. вузов. Москва : Химия, 1988. С. 42.
499. Kim D., Avdin V., Gavrilova L. Reaction of 2-alkenylthioimidazoles with iodine // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 1997. Vol. 33, № 8. P. 986-988.

500. Король Наталія, Сливка Михайло, Фізер Максим, Хрипак Наталія, Баумер В'ячеслав, Лендел Василь. Регіоселективний синтез триазоло[5,1-b][1,3]тіазинієвих солей та їх структурне дослідження // «Львівські хімічні читання – 2019» : XVII наукова конференція, 2-5 червня 2019 р. : збірник наукових праць. - Львів, 2019. - С. 010.
501. Патент 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 201204304 ; заявл. 06.04.12 ; опубл. 10.02.15, Бюл. № 3. - 6 с.
502. Король Н., Фізер М., Сливка М., Лендел В. Дослідження галогенування 3-(1-бутеніл)тіоестерів симетричних триазолів // XIII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії, 2-4 травня 2018р. : збірка праць. - Харків, 2018. - С. 37.
503. Король Н.І., Сливка М.В., Лендел В.Г. Регіо- та стереоселективність процесу електрофільної гетероциклізації 3-пропаргіл-1,2,4-триазол-3-тіону // “Львівські хімічні читання – 2017” : XVI наукова конференція, 28-31 травня 2017 р. : тези доповідей. - Львів, 2017. - С. 017.
504. Fizer Maksym, Slivka Mikhailo, Baumer Vjacheslav, Lendel Vasil. Synthesis of 3-alkyl-5-allylamino-2-benzoylimino-1,3,4-thiadiazoles via Dimroth rearrangement // Heterocycl. Commun. 2016. Vol. 22, No 2. P. 79-83.
505. Fizer Maksym M., Slivka Mikhailo V., Baumer Vjacheslav M., Lendel Vasil G. Specificity of Alkylation of 5-R-Amino-4-aryol-1,2,4-triazole-3-thione // CNCH-2015 VII International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles”, 9-13 November 2015 : abstracts. - Kharkiv, 2015. - P-28.
506. Mekheimer R. A., Shaker R. M. Synthesis and reactivity of 3-alkylthio-5-ціанометил-4-феніл-1,2,4-триазолів // Journal Chemical Research (S). 1999. P. 76-77.

507. Elmoghayar M. R. H., Ghali E. A., Ramiz M. M. M., Elnagdi M.H. Activated nitriles in heterocyclic synthesis, IV. Synthesis of 1,3,4-thiadiazole derivatives. *Liebigs Annual Chemistry*. 1985. Vol. 10. P. 1962-1968.
508. Katritzky A. R., Borowiecka J., Fan W.-Q., Brannigan L.H. Some novel S-mono- and S,S'-unsymmetrical di-substituted derivatives of 1,3,4-thiadiazole dithione // *Journal Heterocyclic Chemistry*. 1991. Vol. 28. P. 1139-1141.
509. Русин І.Ф., Сливка М.В., Балог І.М., Маньо Н.П., Лендел В.Г. Взаємодія тетрагалогенідів телуру з 4-аліл-1,2,4-триазол-3-тіонами // *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Хімія»*. 2005. Вип. 14, № 2. С. 146-148.
510. Фізер М.М., Сливка М.В., Усенко Р.М., Русин І.Ф., Лендел В.Г. Взаємодія тетрагалогенідів телуру й селену із 3-алілтіо-4,5-дифеніл-1,2,4-триазолом // *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Хімія»*. 2008. Вип. 19, № 1. С. 20-26.
511. Русин І.Ф., Сливка М.В., Лендел В.Г. Дослідження регіоселективності взаємодії 3-(2-метил-2-пропеніл)-3-тіо-4,5-дифеніл-1,2,4-триазолу з тетрагалогенідами селену і телуру // *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. 2010. Т. 8, № 1. С. 67-70.
512. Фізер М.М., Балаж К.В., Сливка М.В., Коваль Г.М., Лендел В.Г. Синтез і біологічна активність нових Se-, Te-вмісних похідних тіазолотриазолу // *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Хімія»*. 2013. Вип. 29, № 1. С. 50-54.
513. Rusyn I.F., Slivka M.V., Balog I.M., Manio N.P., Lendyel V.G. Interaction of tellurium tetrahalogenides with derivatives of 4-allyl-1,2,4-triazole // *International conference "Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles"*, 2-6 October 2006 : abstracts. - Kharkiv, 2006. - P. 187.

514. Русин І.Ф., Сливка М.В., Лендел В.Г. Взаємодія алкенільних тіоетерів-1,2,4-триазолу з тетрагалогенідами телуру // VII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії, 1-4 червня 2009 р. : тези доповідей. - Дніпропетровськ, 2009. - С. 36.
515. Русин І.Ф., Сливка М.В., Туров О.В., Лендел В.Г. Синтез Se(Те-)-вмісних конденсованих систем на основі 1,2,4-триазолу та тієно[2,3-d]-піримідину // XXII Українська конференція з органічної хімії, 20-25 вересня 2010 р. : тези доповідей. - Ужгород, 2010. - С. 58.
516. Slivka Mikh.V., Usenko R.M., Slivka Mar.V., Lendel V.G. Technique of receiving of N-vinyl functional derivatives of 5,6-member Nitrogen-containing heterocycles // "Advanced Science in Organic Chemistry" : ASOC-Crimea 2010 International symposium, 21-25 June 2010 : abstracts. - Miskhor, 2010. - O. 41.
517. Slivka Mykh.V., Kryvov'yaz A.A., Koval' G.M., Slivka Mar.V., Rusyn I.F., Lendel V.G. Technology of the creation of selenium-, tellurium-containing heterocyclic bactericides // Scientific Conference "BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES: Fundamental and Applied Problems", 23-28 May 2011 : abstracts. - Novy Svet, 2011. - P. 170.
518. Lendel Vasil', Krivoviaz Andrij, Koval' Halina, Slivka Mikhailo. Strategy of Directed Synthesis of Bio-Active Compounds for Environmental Technologies // 3RD International Joint Conference on Environmental and Light Industry Technologies, 21-22 November 2012 : abstracts. - Budapest, Hungary, 2012. - P. 45.
519. Balazh K.V., Fizer M.M., Slivka M.V., Koval' G.M., Lendel V.G. Syntheses and Biological Activity of Te-containing derivatives [1,3]thiazolo[2,3-c][1,2,4]triazol-3-amine // "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.

520. Tovt M.E., Fizer M.M., Slivka M.V., Koval' G.M., Lendel V.G. Se-containing derivatives of [1,3]thiazolo[2,3-c][1,2,4]triazol-3-amine and their biological activity // "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.
521. Король Н.І., Фізер М.М., Сливка М.В., Баумер В.М., Лендел В.Г. Синтез селено-, телуровмісних молекулярних комплексів на основі симетричних триазолів // XXIV Українська конференція з органічної хімії, 19-23 вересня 2016 р. : тези доповідей. - Полтава, 2016. - С 149.
522. Фізер М., Сливка М., Баумер В., Марійчук Р., Лендел В. Протонування 5-аміно-3-меркапто-1,2,4-триазолу // XIII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії, 2-4 травня 2018 р. : збірка праць. - Харків, 2018. - С. 10.
523. Korol Nataliya, Slivka Mikhailo, Pantyo Valerij, Lendel Vasil. Microbiological evolution of new tellurium-containing compounds based on 1,2,4-triazole moiety // 5th International Scientific Conference on Biotechnology and Metals, 11-12 October 2018 : proceedings. - Kosice, Slovakia, 2018. - P. 44-48.
524. Фізер Максим, Григорка Ганна, Сливка Михайло, Баумер В'ячеслав, Лендел Василь. Протон-індукована циклізація металільних тіоетерів 1,2,4-триазолу // «Львівські хімічні читання – 2019» : XVII наукова конференція, 2-5 червня 2019 р. : збірник наукових праць. - Львів, 2019. - У 30.
525. Fizer M.M., Slivka M.V., Mariychuk R.T., Fizer O.I., Korol N.I., Kryvoviaz A.O., Lendel V.G. Theoretical Estimation of Toxicity of New Condensed Heterocyclic Cationic Surfactants // International Council on Technologies of Environmental Protection, 23-25 October 2019 : conference proceedings. - High Tatras, Slovakia, 2019. - P. 87-90.

526. Патент 114460 Україна. Застосування селено- й телуровмісних похідних 1,2,4-триазол-3-тіолу як бактерицидів та фунгіцидів // Король Н.І., Пантьо В.В., Сливка М.В., Кривов'яз А.О., Коваль Г.М., Лендел В.Г. - № а 201606297 ; заявл. 25.11.16 ; опубл. 12.06.17, Бюл. № 11. - 6 с.
527. Мигалина Ю.В. Реакції галогенідів чотирьохвалентного селена і телура з ненасиченими сполуками та малими циклами: дис. ... д-ра хім. наук : 02.00.03. Київ, 1983. 294с.
528. Лендел В.Г. Реакції приєднання тетрагалогенідів селену до 1,6-, 1,5-, 1,4-діолефінів та їх похідних і властивості одержаних аддуктів: дис. ... к-та хім. наук : 02.00.03. Київ, 1981. 134с.
529. Вилков Л.В., Пентин Ю.А. Физические методы исследования в химии. Структурные методы и оптическая спектроскопия: учеб. для хим. спец. вузов. Москва : Высш. школа, 1987. 367 с.
530. Кривов'яз А.О. Реакції фенілселенійтригалогенідів з 2-(2-пропенілтіо)-, 2-(2-пропінілтіо)тієнопіримідин-4-(6)-онами та 1,3,4-оксадіазолами: дис. ... к-та хім. наук: 02.00.03. Київ. 2005. 147с.
531. Хрипак С.М., Сливка М.В., Ісак І.І., Онисько М.Ю., Хрипак С.С., Лендел В.Г. Хімічні властивості тіазоліно[2,3-с][1,2,4]триазолів // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Хімія». 2003. Вип. 9. № 1. С. 39-44.
532. Сливка М.В., Карпова І.Г., Васькевич В.І., Хрипак С.М. Дослідження дії нуклеофільних реагентів на тіазоліно[2,3-с][1,2,4]триазоли та на [1,3]тіазоло[3,2-а]тієно[3,2-е]піримідин-4-он // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Хімія». 2004. Вип. 12. № 2. С. 72-76.
533. Усенко Р.М., Павлович М.І., Сливка М.В., Лендел В.Г. Вивчення хімічних властивостей [1,3]тіазоло[3,2-б][1,2,4]триазол-4-ій трибромідів // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Хімія». 2006. Вип. 16, № 2. С. 81-85.

534. Фізер М.М., Фізер О.І., Сливка М.В., Балог І.М., Кривов'яз А.О., Марійчук Р.Т., Лендел В.Г. Дослідження реакційної здатності нової трициклічної системи [1,3]тіазоло[2',3':3,4][1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Хімія». 2017. Вип. 38, № 2. С. 107-111.
535. Slivka M., Korol N., Fizer M., Baumer V., Lendel V. [1,3]Thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-7-ium salts: synthesis, properties and structural studies // Heterocycl. Commun. 2018. Vol. 24, No 4. P. 197-203.
536. Хрипак С.М., Сливка М.В., Росоха І.І., Вілков Р.В. Регіоселективність моногалогенування 4-аліл-5-аліламіно-1,2,4-триазол-3-тіону // Українська конференція «Домбровські хімічні читання 2005», 21 вересня – 23 вересня 2005 р. : тези доповідей. - Чернівці, 2005. - С. 122.
537. Slivka M.V., Usenko R.M., Pavlovich M.I., Lendel V.G. Interaction [1,3]thiazolino[3,2-b][1,2,4]-triazol-4-ium bromides with nucleophiles // "Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles" : International conference, 2-6 October 2006 : abstracts. - Kharkiv, 2006. - P. 188.
538. Сливка М.В., Лендел В.Г. Реакційна здатність продуктів галогеногетероциклізації ненасичених похідних ряду тієно[2,3-d]піримідинів й симетричних триазолів // XXII Українська конференція з органічної хімії, 20-25 вересня 2010 р. : тези доповідей. - Ужгород, 2010. - С. 60.
539. Патент 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. - № а 200807450 ; заявл. 30.05.08 ; опубл. 11.01.10, Бюл. № 1. - 8 с.
540. Король Н.І., Сливка М.В., Лендел В.Г. Хімічні властивості конденсованих солей тіазолотриазолу // XXV Українська конференція з органічної та біоорганічної хімії, 16-20 вересня 2019 р. : тези доповідей. - Луцьк, 2019. - С. 193.

541. Korotkikh N.I., Shvayka O.P., Gorbunov L.A. Synthesis of 1,3,4-oxadiazole and xanthen-2-one luminophoric epoxide monomers // Chem. Heterocycl. Compd. 1999. Vol. 35, № 3. P. 358-362.
542. Korotkikh N.I., Aslanov A.F.; Raenko G.F., Shvaika O.P. Halocyclization reactions of recyclization for synthesis of thierane, thioethane and selenethane derivatives of azolones // Russ. J. Org. Chem. 1999. Vol. 35, № 5. P. 752-759.
543. Slivka Mikhailo, Sukharev Sergij, Fizer Maksym, Mariychuk Ruslan, Lendel Vasil. The using SH,NH-active 1,2,4-triazoles as ligands for instrumental detection of heavy metals in environment // «New Trends in Ecological and Biological Research» : International Scientific Conference, 9–11 September 2015 : book of abstracts. - Presov, Slovak republic, 2015. - P. 110.
544. Fizer Maksym, Mariychuk Ruslan, Fizer Oksana, Slivka Mikhailo, Lendel Vasil. Spectroscopic determination of Bismuth with bithioureas as chelating agent // «New Trends in Ecological and Biological Research» : International Scientific Conference, 9–11 September 2015 : book of abstracts. - Presov, Slovak republic, 2015. - P. 33.
545. Khanna. P.K., Gaikwad S., Adhyapak P.V., Singh N., Marimuthu R. Synthesis and characterization of copper nanoparticles // Materials Letters. 2007. Vol. 61. P. 4711–4714.

ДОДАТОК А
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

**Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати
дисертації:**

Наукові праці у наукових фахових виданнях України

1. Хрипак С.М., Сливка М.В., Ісак І.І., Онисько М.Ю., Хрипак С.С., Лендел В.Г. Хімічні властивості тіазоліно[2,3-с][1,2,4]триазолів // 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., Сливка М.В., Надь Н.Е. Синтез амінопохідних 1,2,4-триазолів // 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. Сливка М.В., Карпова І.Г., Васькевич В.І., Хрипак С.М. Дослідження дії нуклеофільних реагентів на тіазоліно[2,3-с][1,2,4]триазоли та на [1,3]тіазоло[3,2-а]тієно[3,2-е]піримідин-4-он // 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. Хрипак С.М., Усенко Р.М., Сливка М.В., Лендел В.Г. Синтез та вивчення деяких хімічних властивостей тіазоло-*s*-триазолій галогенідів // 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. Русин І.Ф., **Сливка М.В.**, Балог І.М., Маньо Н.П., Лендел В.Г. Взаємодія тетрагалогенідів телуру з 4-аліл-1,2,4-триазол-3-тіонами // 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. Сухарева О.Ю., Сухарев С.М., **Сливка М.В.**, Чундак С.Ю. Розробка методик визначення вмісту важких металів (Hg, Cd, Pb) в об'єктах довкілля // Укр. Хім. Журн. 2006. Т. 72, № 2. Р. 109-113. *(Участь у плануванні наукового дослідження, синтез лігандів, обговорення результатів дослідження, інтерпретація спектральних даних).*

7. Усенко Р.М., Павлович М.І., **Сливка М.В.**, Лендел В.Г. Вивчення хімічних властивостей [1,3]тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазол-4-ій трибромідів // 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. Фізер М.М., **Сливка М.В.**, Усенко Р.М., Русин І.Ф., Лендел В.Г. Взаємодія тетрагалогенідів телуру й селену із 3-алілтіо-4,5-дифеніл-1,2,4-триазолом // 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. Усенко Р.М., **Сливка М.В.**, Хрипак Н.П., Лендел В.Г. Особливості галогеногетероциклізації алілових тіоетерів 1,2,4-триазол-3-тіонів // 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., **Сливка М.В.**, Лендел В.Г. Дослідження регіоселективності взаємдії 3-(2-метил-2-пропеніл)-3-тіо-4,5-дифеніл-1,2,4-триазолу з тетрагалогенідами селену і телуру // 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., **Сливка М.В.**, Лендел В.Г. Особливості галогенування 5-алліламіно-4-арилоіл-2,4-дигідро-3Н-1,2,4-триазол-3-тіонів // 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. Фізер М.М., Балаж К.В., **Сливка М.В.**, Коваль Г.М., Лендел В.Г. Синтез і біологічна активність нових Se-, Те-вмісних похідних тiazолотриазолу // 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. Усенко Р.М., Соломон Н.І., **Сливка М.В.**, Ур Д.В., Товт М.Е., Хрипак Н.П., Фаринюк Ю.І., Лендел В.Г. Синтез солей s-триазоло-1,3-тіазинію й тiazоло-s-триазолію електрофільною бромциклізацією алкенільних тіоетерів 3-меркапто-1,2,4-триазолу // 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, керівництво дисертаційної роботи Король*

(Соломон) Н.І.).

14. Фізер М.М., Соломон Н.І., **Сливка М.В.**, Хрипак Н.П., Лендел В.Г. Дослідження селективності бромовання алкенільних тіоетерів 3-меркапто-1,2,4-триазолу // 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. Лендел В.Г., Онисько М.Ю., **Сливка М.В.**, Балог І.М., Король Н.І., Кривов'яз А.О., Кут М.М., Луцьо С.А., Русин І.Ф., Фаринюк Ю.І., Фізер М.М., Хрипак Н.П. Наукова школа кафедри органічної хімії. Електрофільна гетероциклізація як універсальний метод створення гетероциклічних систем // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Хімія». 2016. Вип. 35, № 1. С. 16-21. *(Планування наукового дослідження, систематизація літературних даних, участь в написанні статті).*

16. Фізер М.М., Фізер О.І., Девіняк О.Т., **Сливка М.В.**, Лендел В.Г. Синтез та дослідження 2-(5-аміно-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілсульфаніл)-ацетогідразиду як аналога ізоніазиду // 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. Король Н.І., Фізер М.М., **Сливка М.В.**, Фаринюк Ю.І., Маньо Н.П., Лендел В.Г. Дослідження галогенування 3-(1-бутеніл)тіоетерів симетричних триазолів // 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. Фізер М.М., Фізер О.І., **Сливка М.В.**, Балог І.М., Кривов'яз А.О.,

Марійчук Р.Т., Лендел В.Г. Дослідження реакційної здатності нової трициклічної системи [1,3]тіазоло[2',3':3,4][1,2,4]тріазоло[1,5-а]-піримідину // 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. Григорка Г.В., Фізер М.М., Фізер О.І., Сливка М.В., Фаринюк Ю.І., Лендел В.Г. Синтез, спектральне та теоретичне дослідження 5-(2-гідоксифеніл)-4-металіл-1,2,4-тріазол-3-тіону // 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. Kchripak S.M., **Slivka M.V.**, Vilkov R.V., Usenko R.M., Lendel V.G. Regioselectivity of the monohalogenation of 4-allyl-3-allylamino-1,2,4-triazole-5-thione // Chem. Heterocycl. Comp. 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., **Slivka M.V.**, Lendel V.G. Electrophilic heterocyclization of 4,5-disubstituted 3-allylthio-4H-1,2,4-triazoles by the action of halogens // 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., **Slivka M.V.**, Lendel V.G. New method of synthesis of 3,5,6,7-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-2(1H)-thione // Chem.

Heterocycl. Compd. 2013. Vol. 49, Is. 8. P. 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. Fizer M., **Slivka M.**, Rusanov E., Turov A., Lendel V. [1,3]Thiazolo[2',3':3,4][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidines – A new heterocyclic system accessed via bromocyclization // 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. **Slivka M.V.**, Korol N.I., Rusyn I.F., Lendel V.G. 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 // 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. Fizer M., Mariychuk R., Fizer O., **Slivka M.**, Lendel V. N-Allyl-N-benzoyl-bisthiourea as N,O,S-atom containing ligand for determination of Bi(III) // Obuda University e-Bulletin. 2015. Vol. 5, Is. 1. P. 59-69. *(Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, керівництво дисертаційної роботи Фізера М.М.).*

26. Fizer M., Sukharev S., **Slivka M.**, Mariychuk R., Lendel V. 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 // 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. Fizer M., **Slivka M.**, Baumer V., Lendel V. Synthesis of 3-alkyl-5-allylamino-2-benzoylimino-1,3,4-thiadiazoles via Dimroth rearrangement // Heterocycl. Commun. 2016. Vol. 22, Is. 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., **Slivka M.** Synthesis of [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine (microreview) // 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. Fizer M., Mariychuk R., Fizer O., **Slivka M.**, Lendel V. Using of acyl-bisthioureas as new ligands for spectrophotometric determination of Bi (III) // 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. **Slivka M.**, Korol N., Pantyo V., Baumer V., Lendel V. 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 // 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., **Slivka M.V.** Recent progress in the synthesis of thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazoles (microreview) // 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. **Slivka M.**, Korol N., Fizer M., Baumer V., Lendel V. Thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-7-ium salts: Synthesis, properties and structural studies // 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. Fizer M., **Slivka M.**, Mariychuk R., Baumer V., Lendel V. 3-Methylthio-4-phenyl-5-phenylamino-1,2,4-triazole hexabromotellurate: X-ray and computational study // 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., **Slivka M.V.**, Lendel V.G. Peculiarities of 4-methallyl-5-methallylamino-1,2,4-triazole-3-thione halogenation // 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. Korol N., **Slivka M.**, Fizer M., Baumer V., Lendel V. 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 // Monatsh. Chem. 2020. Vol. 151, Is. 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. Сухарєва О., Сухарєв С., Чундак С., **Сливка М.** Визначення іонів Zn (II), Cd (II), та Hg (II) з використанням тіопохідних 1,2,4-триазолу, піразолону та основних ціанінових барвників // «Львівські хімічні читання – 2003» : Дев'ята наукова конференція, 21-23 травня 2003 р. : збірник наукових праць. – Львів, 2003. – С. А6. (Планування досліджень по синтезу лігандів, синтез похідних триазолів, інтерпретація спектрів, участь в обговоренні результатів).
37. Kchripak S.M., **Slivka M.V.**, Usenko R.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 // «Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles» : IV International conference, 30 September – 3 October 2003 : abstracts. – Kharkiv, 2003. – P. 210. (Участь у плануванні досліджень, синтез ряду сполук, інтерпретація спектральних даних, обговорення результатів наукового дослідження, написання тез, стендова доповідь).
38. Sukcharev S., Sukchareva O., Balogh J., **Slivka M.** Determination of some heavy metals in environmental objects by method of atomic absorption spectrometry // Magyar Spektrokemiai Vandorgyules Bioanalitika 2004 Szimpozium, 30 June – 2 July 2004 : abstracts. – Balatonfoldvar, Hungary, 2004. – P. 238-239. (Планування досліджень по синтезу лігандів, синтез похідних триазолів, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів).
39. Хрипак С.М., **Сливка М.В.**, Росоха І.І., Вілков Р.В. Регіоселективність моногалогенування 4-аліл-5-аліламіно-1,2,4-триазол-3-тіону // «Домбровські хімічні читання 2005» : Всеукраїнська конференція, 21 вересня – 23 вересня 2005 р. : тези доповідей. – Чернівці, 2005. – С. 122. (Участь у плануванні наукового дослідження, синтез триазолів, обговорення результатів наукового дослідження,

інтерпретація спектрів, написання тез, стендова доповідь).

40. **Slivka M.V.**, Usenko R.M., Pavlovich M.I., Lendel V.G. Interaction [1,3]thiazolino[3,2-b][1,2,4]-triazol-4-ium bromides with nucleophiles // «Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles» : V International conference, 2-6 October 2006 : abstracts. – Kharkiv, 2006. – P. 188.

(Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектрів, написання тез, стендова доповідь).

41. Rusyn I.F., **Slivka M.V.**, Balog I.M., Manio N.P., Lendyel V.G. Interaction of tellurium tetrahalogenides with derivatives of 4-allyl-1,2,4-triazole // «Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles» : V International conference, 2-6 October 2006 : abstracts. – Kharkiv, 2006. – P. 187.

(Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектрів, написання тез, стендова доповідь).

42. Русин І.Ф., **Сливка М.В.**, Лендел В.Г. Взаємодія алкенільних тіоетерів-1,2,4-триазолу з тетрагалогенідами телуру // VII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії, 1-4 червня 2009 р. : тези доповідей. – Дніпропетровськ, 2009. – С. 36.

(Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів дослідження, інтерпретація спектрів, стендова доповідь).

43. Усенко Р.М., Ігнатко М.В., **Сливка М.В.**, Лендел В.Г. Галогеногетероциклізація 3-алкенілтіо-1,2,4-триазолів // VII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії, 1-4 червня 2009 р. : тези доповідей. – Дніпропетровськ, 2009. – С. 43.

(Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектрів, написання тез, стендова доповідь).

44. Фізер М.М., **Сливка М.В.**, Цубера О.М., Лендел В.Г. Перетворення

ненасичених дитіосечовин // XXII Українська конференція з органічної хімії, 20-25 вересня 2010 р. : тези доповідей. – 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. Русин І.Ф., **Сливка М.В.**, Туров О.В., Лендел В.Г. Синтез Se(Те)-вмісних конденсованих систем на основі 1,2,4-триазолу та тієно[2,3-d]піримідину // XXII Українська конференція з органічної хімії, 20-25 вересня 2010 р. : тези доповідей. – Ужгород, 2010. – С. 58. *(Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів дослідження)*.

46. **Сливка М.В.**, Лендел В.Г. Реакційна здатність продуктів галогеногетероциклізації ненасичених похідних ряду тієно[2,3-d]піримідинів й симетричних триазолів // XXII Українська конференція з органічної хімії, 20-25 вересня 2010 р. : тези доповідей. – Ужгород, 2010. – С. 60. *(Планування дослідження, синтез сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектрів, написання тез, усна доповідь)*.

47. **Slivka Mikh.V.**, Usenko R.M., Slivka Mar.V., Lendel V.G. Technique of receiving of N-vinyl functional derivatives of 5,6-member nitrogen-containing heterocycles // «Advanced Science in Organic Chemistry» ASOC–Crimea 2010 : International symposium, 21-25 June 2010 : abstracts. – Miskhor, 2010. – С. O41. *(Планування дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів дослідження, інтерпретація спектрів, написання тез, стендова доповідь)*.

48. Usenko R., **Slivka M.**, Lendel V. Regioselectivity of halogenation of unsaturated derivatives 1,2,4-triazol-3-thiole // «Advanced in Heterocyclic Chemistry» : 2nd International conference on organic chemistry, 25-27

September 2011 : book of abstracts. – Tbilisi, Georgia, 2011. – P. 136-137. *(Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектрів, написання тез, стендова доповідь).*

49. **Slivka Mykh.V.**, Kryvov'yaz A.A., Koval' G.M., Slivka Mar.V., Rusyn I.F., Lendel V.G. Technology of the creation of selenium-, tellurium-containing heterocyclic bactericides // «Biologically active substances: Fundamental and Applied Problems» : Scientific Conference, 23-28 May 2011 : abstracts. – Novy Svet, 2011. – P. 170. *(Планування наукового дослідження, синтез сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, написання тез, стендова доповідь).*

50. Lendel Vasil', Krivoviaz Andrij, Koval' Halina, **Slivka Mikhailo**. Strategy of directed synthesis of bio-active compounds for environmental technologies // 3rd International joint conference on environmental and light industry technologies, 21-22 November 2012 : abstracts. – Budapest, Hungary, 2012. – P. 45. *(Планування наукового дослідження, синтез сполук, обговорення результатів дослідження, інтерпретація спектрів, написання тез, стендова доповідь).*

51. Фізер М.М., **Сливка М.В.**, Кривов'яз А.О., Лендел В.Г. Регіоселективність галогенування 5-алкіламіно-4-аліл(металіл)-1,2,4-триазол-3-тіонів // «Домбровські хімічні читання 2012» : V Всеукраїнська наукова конференція, 26-28 вересня 2012 р. : тези доповідей. – 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. Balazh K.V., Fizer M.M., **Slivka M.V.**, Koval' G.M., Lendel V.G. Syntheses and biological activity of Te-containing derivatives

[1,3]thiazolo[2,3-c][1,2,4]triazol-3-amine // «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. Товт М.Е., Fizer M.M., **Slivka M.V.**, Koval' G.M., Lendel V.G. Se-containing derivatives of [1,3]thiazolo[2,3-c][1,2,4]triazol-3-amine and their biological activity // «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. Фізер М.М., **Сливка М.В.**, Лендел В.Г. Дослідження галогеноциклізації 5-аліламіно-4-ароїл-3-меркапто-1,2,4-триазолів // «Львівські хімічні читання – 2013» : XIV наукова конференція, 26-29 травня 2013 р. : збірник наукових праць. – Львів, 2013. – С. У12. (*Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, усна доповідь, наукове керівництво дисертаційної роботи Фізера М.М.*).

55. Фізер М.М., Товт М.Е., **Сливка М.В.**, Туров О.В., Лендел В.Г. Синтез конденсованих систем на основі 4-алкеніл-5-алкіламіно-1,2,4-триазол-3-тіону // XXIII Українська конференція з органічної хімії, 16-20 вересня 2013 р. : тези доповідей. – Чернівці, 2013. – С. Д42. (*Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, усна*

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

56. Фізер М.М., Девіняк О.Т., **Сливка М.В.**, Хрипак Н.П., Коваль Г.М., Лендел В.Г. Синтез й біологічна активність похідних 5-аміно-1,2,4-триазол-3-тіону // XXIII Українська конференція з органічної хімії, 16-20 вересня 2013 р. : тези доповідей. – 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. Mariychuk R., Fizer M., **Slivka M.**, Sukharev S., Lendel V. Synthesis of 5-amino-4-benzoyl-1,2,4-triazole-3-thiones as ligands for the determination of heavy metals in environment // «Global environmental changes and population health: progress and challenges» : 5th ICEEE-2014 International Conference, 19th-21st November 2014 : proceeding. – Budapest, Hungary, 2014. – P. 400. *(Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, написання тез, стендова доповідь, керівництво дисертаційної роботи Фізера М.М.).*

58. Fizer M., **Slivka M.**, Mariychuk R., Sukharev S., Fizer O., Lendel V. Application of N,S,O-active heterocyclic ligands for improving instrumental techniques of heavy metal determination in environment // 6th ICEEE-2015 International Joint Conference on Environmental and Light Industry Technologies, 19th-20th November 2015 : abstracts. – 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. **Slivka M.**, Sukharev S., Fizer M., Mariychuk R., Lendel V. The using SH,NH-active 1,2,4-triazoles as ligands for instrumental detection of heavy

metals in environment // «New Trends in Ecological and Biological Research» : International Scientific Conference, 9th–11th September 2015 : book of abstracts. – 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. Fizer M., Mariychuk R., Fizer O., **Slivka M.**, Lendel V. Spectroscopic determination of Bismuth with bithioureas as chelating agent // «New Trends in Ecological and Biological Research» : International Scientific Conference, 9th–11th September 2015 : book of abstracts. – 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. **Slivka M. V.**, Korol N. I., Rusin I. F., Khripak N. P., Lendel V. G. Regioselective electrophilic heterocyclization of 3-alkenylthio-1,2,4-triazole // «Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles» : CNCH-2015 VII International Conference, 9-13 November 2015 : book of abstracts. – 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. Fizer M. M., **Slivka M. V.**, Baumer V. M., Lendel V. G. Specificity of Alkylation of 5-R-Amino-4-aryl-1,2,4-triazole-3-thione // «Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles» : CNCH-2015 VII International Conference, 9-13 November 2015 : book of abstracts. – 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., Сливка М., Лендел В. Дослідження селективності бромовання алкенільних тіоетерів 3-меркапто-1,2,4-триазолу напівемпіричним квантово-хімічним методом // «Львівські хімічні читання – 2015» : Наукова конференція, 24-27 травня 2015 р. : 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. **Slivka M.**, Korol N., Fizer M., Pant'o V., Krivov'iaz A., Devinyak O., Lendel V., Mariychuk R. New approaches in creation of 1,2,4-triazole-containing bio-active compounds for environmental technologies // «Global environmental changes and environmental health: Environmental and economic impact on sustainable development» : International Conference, 17-19 November 2016 : conference proceedings. – 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., Сливка М.В., Лендел В.Г. Синтез конденсованих 1,2,4-триазолів електрофільною гетероциклізацією // XXIV Українська конференція з органічної хімії, 19-23 вересня 2016 р. : тези доповідей. – 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. Король Н.І., Фізер М.М., Сливка М.В., Баумер В.М., Лендел В.Г. Синтез селено-, телуровмісних молекулярних комплексів на основі симетричних триазолів // XXIV Українська конференція з органічної

хімії, 19-23 вересня 2016 р. : тези доповідей. – 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., Сливка М.В., Лендел В.Г. Солі тiazоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолію: Методи одержання та властивості // «Домбровські хімічні читання - 2017» : 7 Українська конференція, 12-16 вересня 2017 р. : тези доповідей. – 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., Сливка М.В., Лендел В.Г. Регіо- та стереоселективність процесу електрофільної гетероциклізації 3-пропаргіл-1,2,4-триазол-3-тіону // «Львівські хімічні читання – 2017» : XVI наукова конференція, 28-31 травня 2017 р. : тези доповідей. – 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. Король Н., Фізер М., Сливка М., Лендел В. Дослідження галогенування 3-(1-бутеніл)тіоетерів симетричних триазолів // XIII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії, 2-4 травня 2018 р. : 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. Фізер М., Сливка М., Баумер В., Марійчук Р., Лендел В. Протонування 5-аміно-3-меркапто-1,2,4-триазолу // XIII Всеукраїнська

конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії, 2-4 травня 2018 р. : збірка праць. – Харків, 2018. – С. 10. (*Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, усна доповідь*).

71. Holovko-Kamoshenkova O.M., **Slivka M.V.**, Baumer V.M., Boiko V.M., Lendel V.G. A New approach for production of 5-trifluoromethyl-1,2,4-triazol-3-thiones and their fused derivatives // «Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles» : 8th International Conference CNCH-2018 in Memoriam of Prof. Valeriy Orlov, 12-16 November 2018 : book of abstracts. – Kharkiv, 2018. – P. 141. (*Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, написання тез, стендова доповідь*).

72. **Slivka M.V.**, Fizer M.M., Korol N.I., Baumer V.M., Onysko M.Yu., Lendel V.G. Production of condensed triazoles via electrophilic heterocyclization // «Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles» : 8th International Conference CNCH-2018 in Memoriam of Prof. Valeriy Orlov, 12-16 November 2018 : book of abstracts. – Kharkiv, 2018. – P. 66. (*Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, написання тез, усна доповідь*).

73. Korol N., **Slivka M.**, Pantyo V., Lendel V. Microbiological evolution of new tellurium-containing compounds based on 1,2,4-triazole moiety // 5th International Scientific Conference on Biotechnology and Metals, 11-12 October 2018 : conference proceedings. – Kosice, Slovakia, 2018. – P. 44-48. (*Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів дослідження, інтерпретація спектральних даних, загальне редагування наукової праці, стендова доповідь, наукове керівництво дисертаційної роботи Король Н.І.*).

74. Король Н., **Сливка М.**, Фізер М., Хрипак Н., Баумер В., Лендел В.

Регіоселективний синтез триазоло[5,1-b][1,3]тіазинієвих солей та їх структурне дослідження // «Львівські хімічні читання – 2019» : XVII наукова конференція, 2-5 червня 2019 р. : збірник наукових праць. – Львів, 2019. – С. О10. (*Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, стендова доповідь, наукове керівництво дисертаційної роботи Король Н.І.*).

75. Фізер М., Григорка Г., **Сливка М.**, Баумер В., Лендел В. Протон-індукована циклізація металільних тіоетерів 1,2,4-триазолу // «Львівські хімічні читання – 2019» : XVII наукова конференція, 2-5 червня 2019 р. : збірник наукових праць. – Львів, 2019. – С. У30. (*Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, усна доповідь*).

76. **Сливка М.В.**, Фізер М.М., Король Н.І., Лендел В.Г. Синтетичний дизайн функціональних і конденсованих 1,2,4-триазолів // XXV Українська конференція з органічної та біоорганічної хімії, 16-20 вересня 2019 р. : тези доповідей. – 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., **Сливка М.В.**, Лендел В.Г. Хімічні властивості конденсованих солей тіазолотриазолу // XXV Українська конференція з органічної та біоорганічної хімії, 16-20 вересня 2019 р. : тези доповідей. – 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. Fizer M.M., **Slivka M.V.**, Mariychuk R.T., Fizer O.I., Korol N.I., Kryvoviaz A.O., Lendel V.G. Theoretical estimation of toxicity of new

condensed heterocyclic cationic surfactants // International Council on Technologies of Environmental Protection, 23-25 October 2019 : conference proceedings : – 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. – № а 200807450 ; заявл. 30.05.08; опубл. 11.01.10, Бюл. № 1. – 8 с. (*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 201204304 ; заявл. 06.04.12 ; опубл. 10.02.15, Бюл. № 3. – 6 с. (*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-тіолу як бактерицидів та фунгіцидів / Король Н.І., Пантьо В.В., **Сливка М.В.**, Кривов'яз А.О., Коваль Г.М., Лендел В.Г. – № а 201606297 ; заявл. 25.11.16 ; опубл. 12.06.17, Бюл. № 11. – 6 с. (*Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в написанні патенту, наукове керівництво дисертаційної роботи Король Н.І.*).