

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

КОРОЛЬ НАТАЛІЯ ІВАНІВНА

УДК 547.792.1 + 547.792.3 + 547.792.9

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

02.00.03 – органічна хімія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Харків – 2019

Дисертацією є рукопис.

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

Науковий керівник: кандидат хімічних наук, доцент
СЛИВКА МИХАЙЛО ВАСИЛЬОВИЧ
Державний вищий навчальний заклад
«Ужгородський національний університет»
МОН України,
доцент кафедри органічної хімії

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, доцент
ВЛАСОВ СЕРГІЙ ВІТАЛІЙОВИЧ
Національний фармацевтичний університет
МОЗ України,
доцент кафедри органічної хімії

доктор хімічних наук, професор
ЛПСОН ВІКТОРІЯ ВІКТОРІВНА
ДУ «Інститут проблем ендокринної патології
імені В.Я. Данилевського НАМН України»,
завідувач відділу медичної хімії

Захист відбудеться **16 травня 2019 року о 16⁰⁰** годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.051.14 Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна (Україна, 61022, м. Харків, майдан Свободи, 4, ауд. 7-79).

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

Автореферат розісланий **03 квітня 2019 р.**

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради



О.В. Кириченко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

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

Серед великого розмаїття синтетичних технологій, метод електрофільної гетероциклізації демонструє простоту реалізації, ефективність й універсальність для створення додаткового гетероциклу різної природи. Питання ж стерео-, регіоселективності анелювання гетероциклу до триазольного ядра методом електрофільної гетероциклізації є далеко не вичерпаним і потребує з'ясування, а відомості про реакційну здатність конденсованих солей на основі 1,2,4-триазолу є обмеженими. Окрім цього, згідно класичної схеми перебігу електрофільної гетероциклізації, цільовий продукт анелювання також містить фрагмент електрофільного реагенту, який фактично являється функціональною групою, яка здатна до подальших хімічних перетворень, а також може обумовлювати цінні біологічні властивості одержаних продуктів електрофільної гетероциклізації. Тому, розробка нових підходів до синтезу функціональних і конденсованих систем на основі 1,2,4-триазолу, дослідження умов проведення реакцій й механізмів їх перебігу, вивчення хімічних і біологічних властивостей отриманих продуктів є актуальним та має як теоретичне, так і практичне значення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота проводилась в рамках науково-дослідної тематики кафедри органічної хімії Державного вищого навчального закладу «Ужгородський національний університет» в рамках держбюджетних тем: ДБ 826П «Конденсовані й функціональні похідні піримідину, хіноліну й 1,2,4-триазолу: синтез й дослідження хімічних, фізичних, біологічних властивостей» (ДР 0113U002360) у 2013-2014 рр., ДБ 865П «Нові підходи цілеспрямованого синтезу біологічно активних сполук» (ДР 0116U004789) 2016-2017рр.

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

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

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

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

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

Наукова новизна одержаних результатів.

У роботі вперше: розроблено методи синтезу раніше неописаних бутенільних й пентенільних тіоетерів 4,5-дизаміщених 3-меркапто-1,2,4-триазолів; досліджено реакції таких електрофільних реагентів, як бром, йод, бромід йоду, селену (IV) і телуру (IV) галогеніди із алкен(-ін)ільними тіоетерами 1,2,4-триазол-3-тіолу та з'ясовано регіохімію формування анельованого гетеро-циклу залежно від природи розчинника, електрофільного реагенту, ненасиченого фрагменту вихідних тіоетерів та умов проведення реакції; запропоновано можливі механізми дії електрофільних реагентів на модельні об'єкти й оптимізовано умови регіо- (стерео-)селективного синтезу солей конденсованих триазолів і розроблено препаративні методики їх одержання; встановлено структурні особливості синтезованих сполук та вивчено їх фізико-хімічні властивості за допомогою РСД, спектральних методів й методів комп'ютерного моделювання; досліджено реакційну здатність отриманих конденсованих

солей тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолію з використанням комплексу теоретичних й експериментальних методів, виявлено зручний спосіб функціоналізації триазольного гетероциклу шляхом взаємодії конденсованих триазолієвих солей з нуклеофільними реагентами; виявлено біологічну активність отриманих сполук щодо патогенних мікроорганізмів, встановлено сполуки-лідери, які мають високу бактерицидну та фунгіцидну активність.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено препаративні методики регіо-(стерео-)селективного синтезу раніше не описаних функціональних й конденсованих похідних симетричних триазолів: бутенільні й пентенільний тіоетери 4,5-дизаміщених 3-меркапто-1,2,4-триазолів; солей 1,2,4-тиазоло[5,1-*b*]-[1,3]тіазинію методом електрофільної внутрішньомолекулярної гетероциклізації з використанням класичних електрофільних реагентів (бром, йод, бромід йоду, тетрагалогеніди селену й телуру). Знайдено закономірності селективного аелювання 5- чи 6-членного циклу до остову симетричного триазолу залежно від природи реагуючих компонентів. Розроблено ефективний метод функціоналізації триазольного циклу шляхом селективного розкриття тіазолінієвого кільця в солях тіазоло[3,2-*b*]-[1,2,4]триазолію при дії нуклеофільних реагентів. Експериментально встановлено, що окремі синтезовані сполуки проявляють високу бактерицидну дію та протигрибкову активність.

Особистий внесок здобувача. Опрацювання й аналіз літературних джерел за темою дисертації, проведення експериментальних досліджень з синтезу та визначенню фізико-хімічних характеристик вихідних й цільових гетероциклічних систем, обробка й аналіз отриманих результатів та формулювання висновків виконані здобувачкою особисто. Постановка задачі, обговорення результатів досліджень проведені спільно з науковим керівником к.х.н., доц. М.В. Сливкою (кафедра органічної хімії, хімічний факультет ДВНЗ УжНУ, м. Ужгород). Розрахункові роботи виконанні у співпраці із к.х.н., доц. Фізером М.М. (кафедра органічної хімії хімічного факультету ДВНЗ УжНУ, Ужгород). Аналіз даних 2D ЯМР-спектроскопії виконано у співпраці з д.х.н., проф. О.В.Туровим (Київський національний університет ім. Тараса Шевченка). Рентгеноструктурні дослідження виконано у відділі рентгеноструктурних досліджень і квантової хімії імені О.В. Шишкіна ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України у співпраці зі старшим науковим співробітником В.М. Баумером. Авторка висловлює подяку старшому науковому співробітнику Інституту органічної хімії НАН України, к.х.н. Р.І. Васькевичу за реєстрацію хроматомаспектрів та ЯМР спектрів, Ph.D, As.Prof. R.T. Mariychuk (м. Пряшів, Словаччина) за реєстрацію ІЧ спектрів. Визначення бактерицидних й фунгіцидних властивостей синтезованих сполук проведено у лабораторії кафедри мікробіології, вірусології, імунології з курсом інфекційних хвороб медичного факультету ДВНЗ УжНУ (м. Ужгород) під керівництвом к.б.н., доц. В.В. Пантьо.

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

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

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

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

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

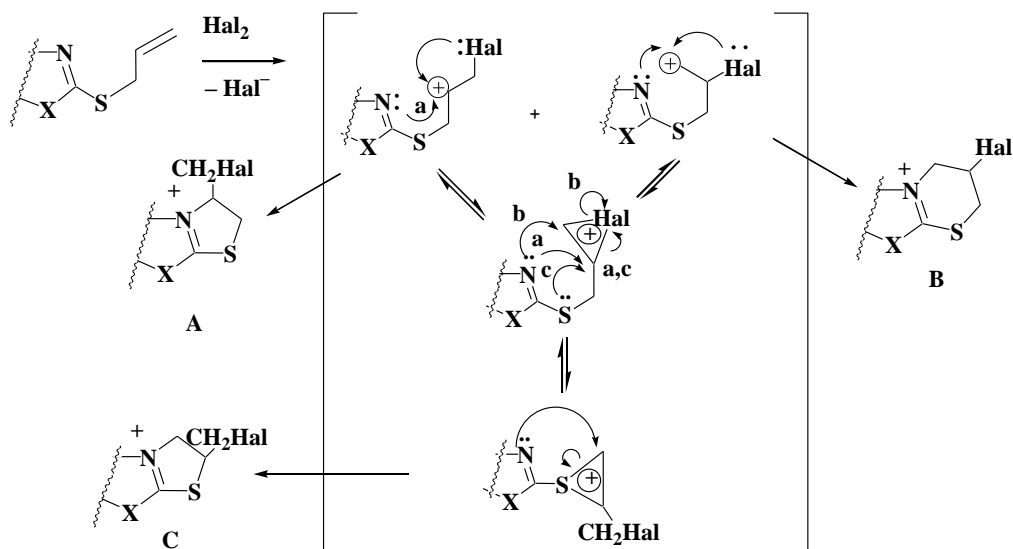
У **першому розділі** проаналізовано та систематизовано літературні дані за тематикою дисертаційного дослідження.

У **другому розділі** розглянуто регіохімію електрофільної гетероциклізації ненасичених тіоетерів 3-меркапто-1,2,4-триазолів та фактори, які на неї впливають. Також досліджено хімічні перетворення синтезованих конденсованих солей триазолію в реакціях з нуклеофільними реагентами.

У реакціях електрофільної гетероциклізації різні автори описують можливість утворення трьох ізомерних структур **A**, **B**, **C** при циклізації пропенільного фрагменту на гетероатом в азолах, що, найімовірніше, обумовлено низькою поляризацією кратного зв'язку в пропенільному заміснику внаслідок невираженого слабкого (+I)-ефекту азолітліольного замісника.

Цей факт обумовлює високу ймовірність реалізації різних шляхів галогенування вихідних тіоетерів **1,2** за класичним механізмом електрофільної внутрішньомолекулярної гетероциклізації з можливим утворенням ізомерів **A**, **B**, **C**, що було раніше показано для структур азолів (схема 1).

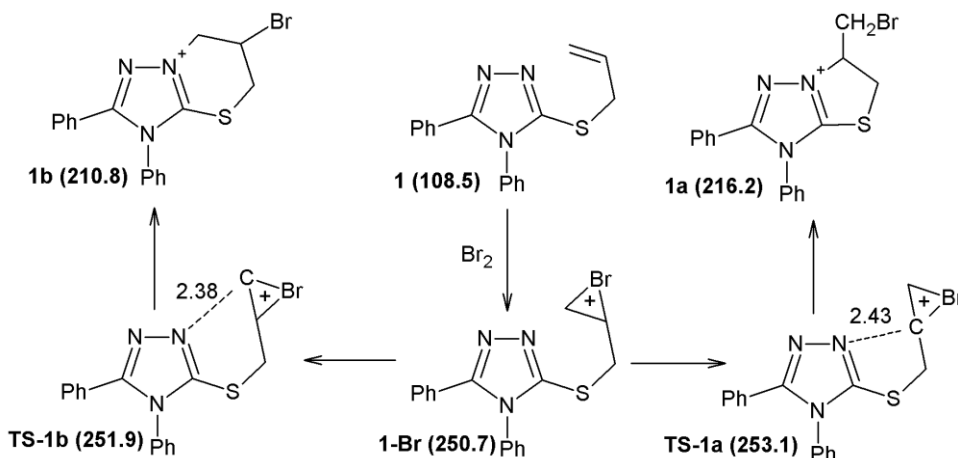
Схема 1



Hal = Br, I; X = N, S

Для пошуку оптимальних умов максимальної регіоселективності галогенування, а також для пояснення суперечливого характеру описаних експериментальних даних по галогенуванню алілових тіоетерів симетричного триазолу, нами було досліджено реакційну здатність стартового тіоетеру **1** в реакції з бромом методами комп'ютерного моделювання. А саме, було проведено аналіз механізму проходження реакції. Були проведені розрахунки теплот утворення проміжних бромонієвих комплексів, перехідних станів та можливих продуктів реакції (схема 2).

Схема 2

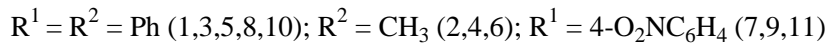
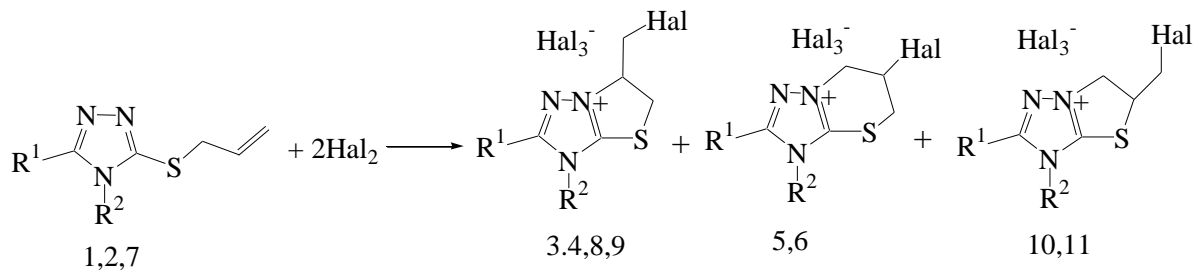


Як видно з отриманих розрахункових даних, при циклізації алілзаміщеного триазолу **1** і термодинамічно, і кінетично більш вигідним є утворення структури **1b**, але враховуючи, що різниця в енергіях утворення між двома перехідними станами **TS-1a** та **TS-1b** складає всього 1.2 ккал/моль, то є можливість утворення обох регіоізомерів.

В результаті підбору умов проведення реакції галогенування пропенільних тіоетерів 1,2,4-триазол-3-тіолу **1,2,7** нами розроблено загальну методику електрофільної гетероциклізації останніх: реакцію стартових тіоетерів **1,2,7** з двократною кількістю галогену проводили в

льодяній оцтовій кислоті при постійному перемішуванні при 15-25 °С в умовах сильного розведення розчинів реагуючих компонентів (схема 3).

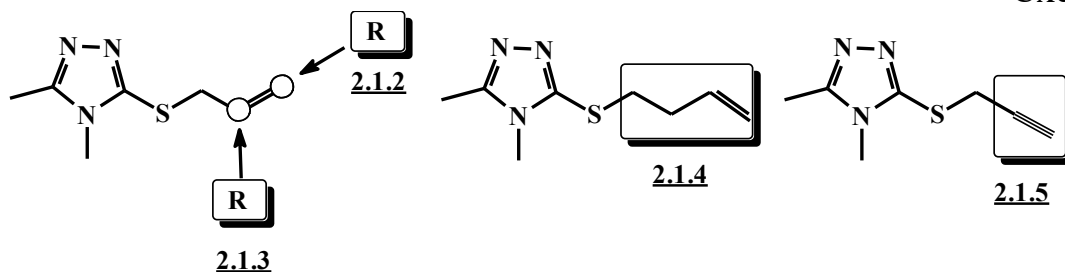
Схема 3



В результаті бромовання отримано суміш регіоізомерів (3,4) та (5,6) з мольним співвідношенням 5:1, а при йодуванні: (8,9): (10,11) = 4:1. Розроблена нами методика характеризується кращою регіоселективністю в порівнянні з описаними, а у випадку йодування – є менш енергозатратна. Також з'ясовано, що природа замісника в 4 й 5 положенні стартових тіоетерів не впливає на регіоселективність процесу галогенування.

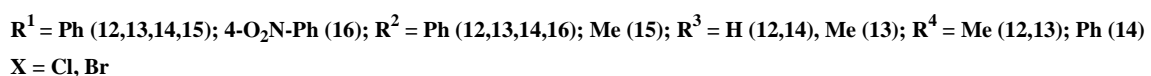
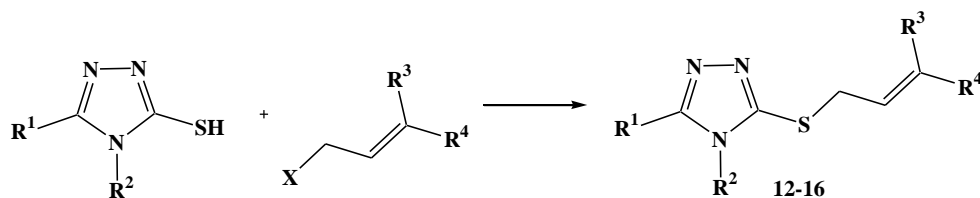
Було вивчено вплив природи ненасиченого фрагменту на направленість галогенування. Як видно, вплив на хід реакції можуть мати замісники в другому (2.1.3) й третьому (2.1.2) положенні алільного замісника, локалізація подвійного зв'язку (2.1.4) та ступінь ненасиченості кратного зв'язку в ненасиченому фрагменті (2.1.5) (схема 4).

Схема 4



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

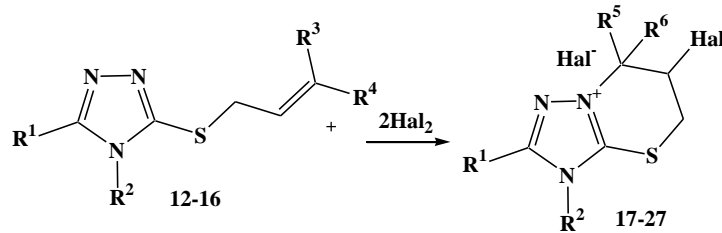
Схема 5



Електрофільну гетероциклізацію тіопохідних 1,2,4-триазол-3-тіолу 12-16 досліджували в умовах, розроблених для галогенування тіоетерів 1,2,7. В результаті дії галогенів в усіх випадках відмічено регіоспецифічне аелювання 6-членного циклу з утворенням єдиного продукту –

триазолотіазиній тригалогенідів **17-27**, що було підтверджено аналізом спектральних даних, РСД та методами комп'ютерного моделювання реакційних центрів у вихідних тіоетерах (схема 6).

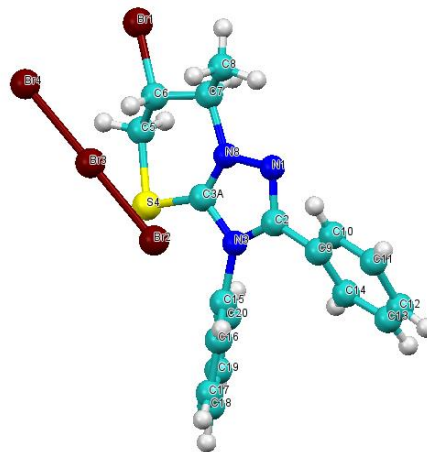
Схема 6



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

Про регіоселективне утворення конденсованого продукту при бромованні кротонільного тіоетеру **12** свідчить сигнал метиленових ендоциклічних протонів в спектрі ЯМР ^1H солі **17** при 5.06 м.ч., які у лінійному нециклізованому бутенільному заміснику вихідного тіоетеру проявлялися піком при 3.74 м.ч.

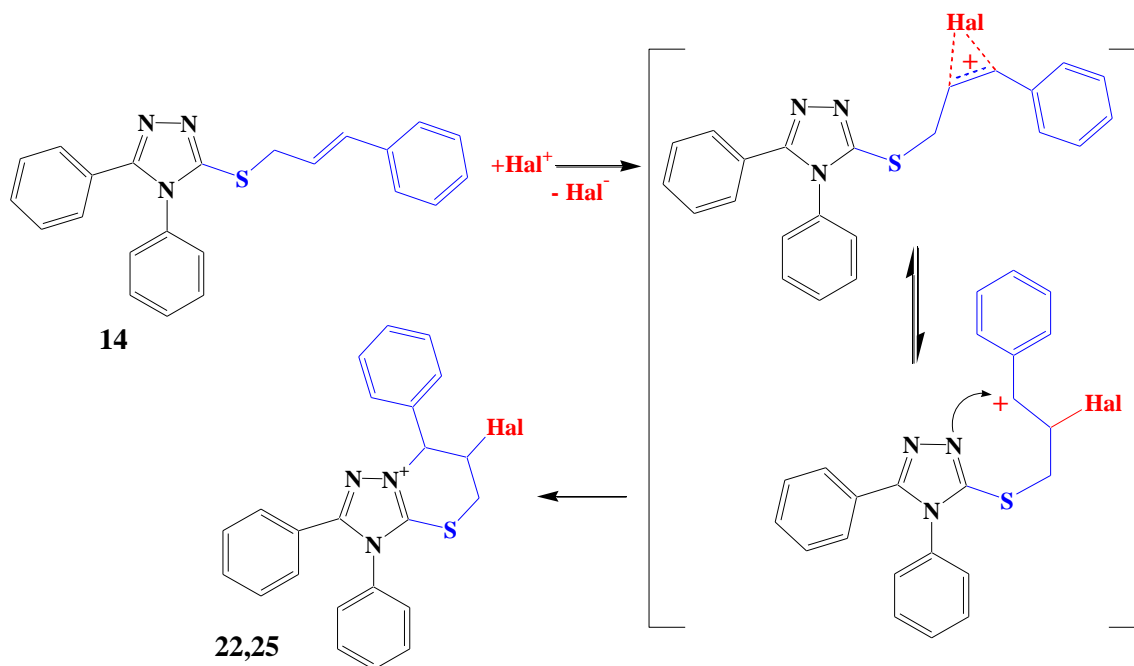
Додатковим доказом утворення триазолотіазиній триброміду **17** може слугувати наявність сигналу циклічного хірального атому карбону при 20.8 м.ч та вузлового ендоциклічного атому карбону при 63.8 м.ч. у спектрі ЯМР C^{13} конденсованого продукту. Остаточну структуру продукту бромциклізації **17** було надійно підтверджено даними РСД для вирощеного монокристалу (рис. 1).



Після введення метильної групи в третє положення кротонільного фрагменту, згідно літературним даним, регіонаправленість електрофільної гетероциклізації може бути різною, залежно від природи гетероциклу і замісників – аналіз спектральних характеристик чітко вказує на утворення солей триазолотіазинію **19-21**.

Реакції термінально фенілзаміщених аналогів **14-16** з електрофільними реагентами є актуальними в плані вивчення впливу ароматичного замісника біля кратного зв'язку на регіонаправленість циклізації. Так, в результаті галоциклізації тіоетерів **14-16** було встановлено факт регіоспецифічності проходження реакції, яка приводить до анелювання тіазинового циклу з утворенням єдиного продукту, триазолотіазиній трибромідів **22-24** й трійодидів **25-27**, на що вказують спектральні дані (схема 7). В цьому випадку, імовірно, вирішальним фактором впливу на регіо-селективність процесу є сильний стеричний ефект фенільного замісника та стабілізація ним в α -положенні карбокатионного центру в проміжному інтермедіаті.

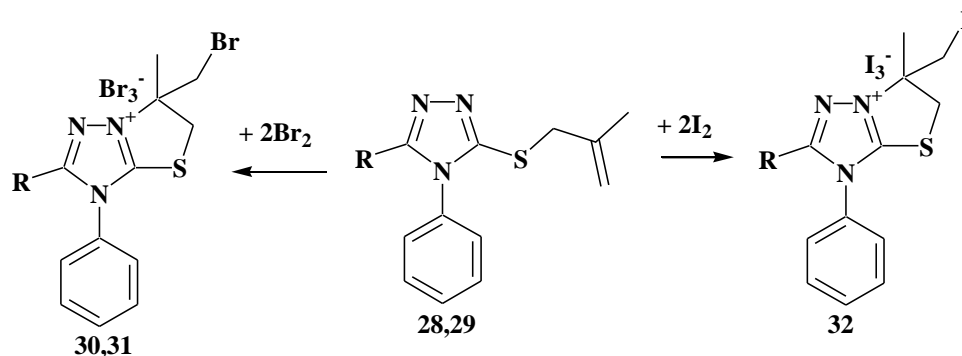
Схема 7



Взаємну орієнтацію фенільного і бромідного замісників в тетрагідротриазоло-тіазиновій системі для сполуки **23** визначали за допомогою 2D-спектрального аналізу – експериментами гомоядерного ефекту Оверхаузера. В результаті встановлено, що замісники в анельованому тетрагідротіазиновому циклі мають цисоїдну орієнтацію.

Наступним кроком було вивчення впливу замісника в другому положенні алільного фрагменту на регіохімію реакції. Як модельні тіоетери було використано металільні тіопохідні 4,5-дизаміщених 3-меркапто-1,2,4-триазолу **28, 29** (схема 8).

Схема 8



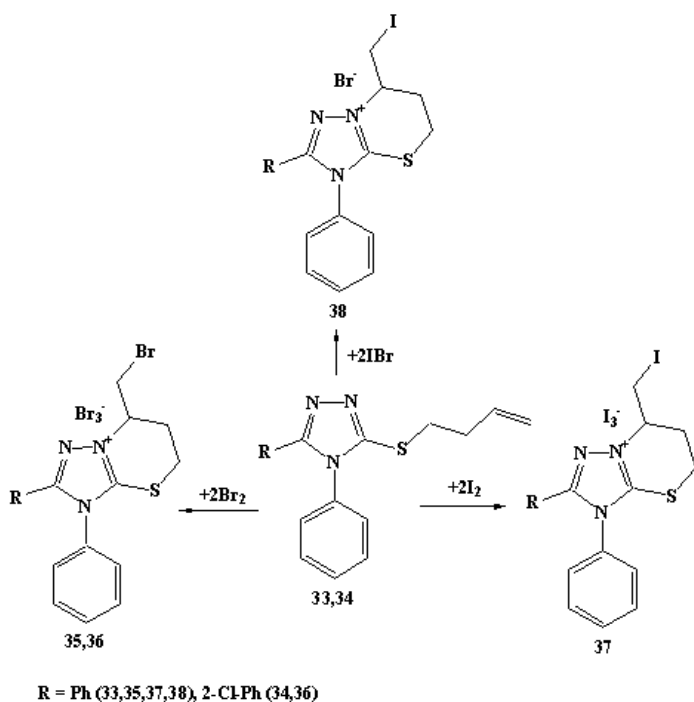
R = Ph (**28,30,32**); R = 4-O₂NC₆H₄ (**29,31**)

Так, нами показано, що при галогенуванні тіоетерів **28,29** у мольному співвідношенні реагуючих компонентів як 2:1 при кімнатній температурі відбувається регіоспецифічне анелювання тіазолінового циклу, незалежно від природи галогену та розчинника, в якому проводили реакцію (дихлорометан, хлороформ, льодяна оцтова кислота) з утворенням тригалогенідів **30-32**. У випадку бромовання для уникнення розігріву реакційної суміші (що призводило до її осмолення) нами було використано

концентрацію стартового тіоестеру менше 1% і дуже повільне прикапування розчину бромю.

Доказом анелювання тіазолінового циклу в солях **30-32** слугують в спектрі ЯМР ^{13}C сигнали Карбону тіометильної групи та вузлового Карбону в слабкому полі при 37.9 м.ч. та 69.1 м.ч. відповідно для сполуки **30**, що можна пояснити сильною екрануючою дією позитивно зарядженого атому Нітрогену, який утворюється при замиканні циклу; також відмічається збільшення відстані між сигналами карбонів триазольного фрагменту до 3 м.ч. з одночасним їх зміщенням в більш слабу область спектру – що не характерно для анелювання шестичленного тіазинового циклу.

Схема 9



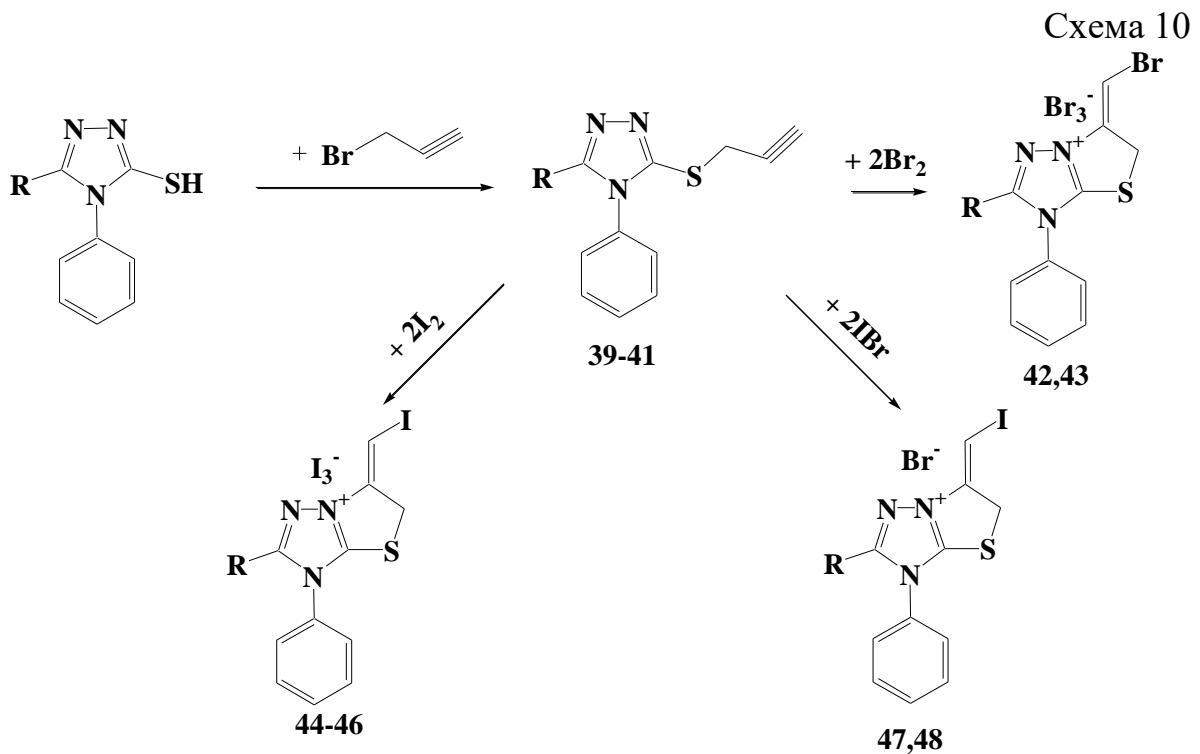
При подальшому дослідженні впливу природи алкенільного замісника на регіохімію електрофільної гетероциклізації було змінено локалізацію подвійного зв'язку.

Відмічено специфічну регіонаправленість циклізації бут-3-ен-1-ільних тіоестерів 1,2,4-триазол-3-тіолу **33,34** з утворенням продуктів конденсації триазольного ядра з шестичленным циклом – солей **35-38** (схема 9). Анелювання насиченого

тіазинового циклу в конденсованих солях **35-38** було підтверджено спектрально. При аналізі спектрів ЯМР ^{13}C було відмічено сильнопольний сигнал карбону ендочиклічної метиленової групи при 31.7 м.ч. для продукту йодування **37** та близькі сигнали вузлового карбону й карбону триазольного ядра при 153.2 м.ч та 154.8 м.ч. відповідно – що надійно підтверджує анелювання тіазинового циклу до триазолу.

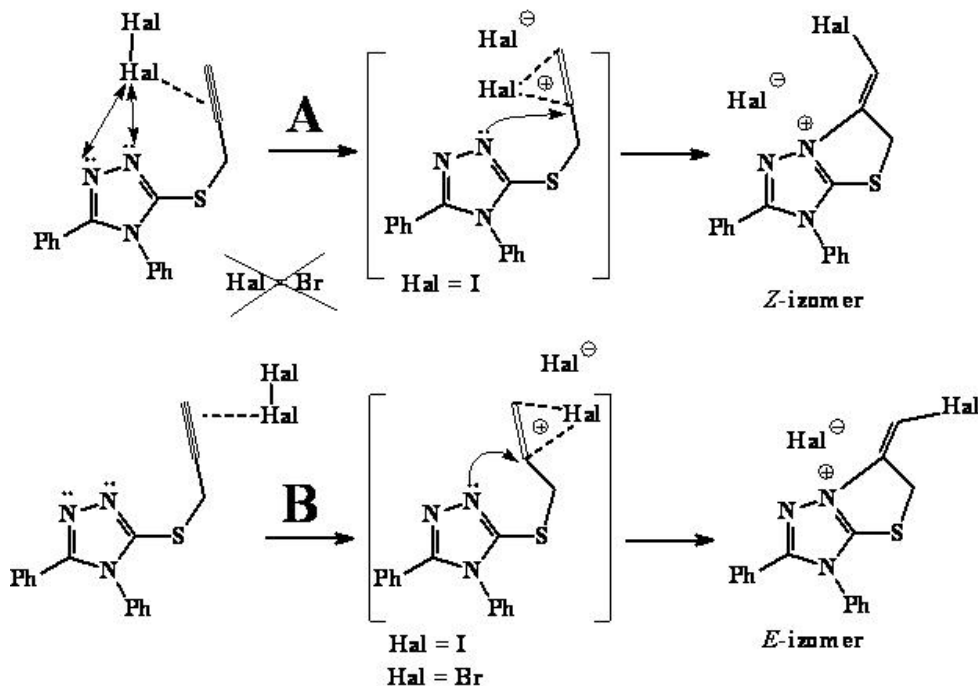
Механізми можливого анелювання тіазолінового й тіазинового фрагментів було детально проаналізовано за допомогою розрахункових методів для усіх досліджуваних алкенільних тіоестерів **12-16, 28, 29, 33, 34**.

Для з'ясування впливу ступеня ненасиченості S-замісника на регіонаправленість процесу було синтезовано раніше неописані 3-пропаргілтіо-1,2,4-триазоли **39-41**. Цільові продукти електрофільної циклізації зазначених тіоестерів є цікавими в плані вивчення стереохімії проходження процесу. При циклізації галогенами вихідних тіоестерів **39-41** було отримано конденсовані сполуки **42-48** – продукти регіоспецифічного анелювання тіазолінового циклу (схема 10).



Так, в спектрі ЯМР ^1H бромідів **42**, **43** зникають сигнали протонів пропаргільного фрагменту вихідного тіоетеру, натомість сигнал протонів ендоциклічної метиленової групи в області 5.0-5.1 м.ч. та сигнал екзоциклічної бромометиліденової групи в ароматичній області підтверджують замикання тіазолінового циклу.

Схема 11



Також слід відзначити, що процес галогенування відбувається з різною стерео-селективністю утворення просторових *E,Z*-ізомерів: найбільш стереоселективним є бромовання (вище 90% для *E*-ізомеру), і

майже не стереоселективним є йодування, яке призводить до утворення практично рівних кількостей стереоізомерів. Стереоселективність йодобромування є на рівні 70% для *E*-ізомеру. Цей неочікуваний факт вищої стереоселективності бромовання в порівнянні із йодуванням може бути пояснений механізмом галогенування. На першій стадії галогенування в процесі π -комплексу можливими є два шляхи атаки галогену кратного зв'язку. Шлях **A** є не підходящим у випадку бром, так як цей галоген має високу електронегативність, в результаті чого буде відштовхуватись від атомів електронно-акцепторних нітрогену триазольного циклу. Ось чому, шлях **B** є більш прийнятний для напрямку електрофільної дії бром (схема 11).

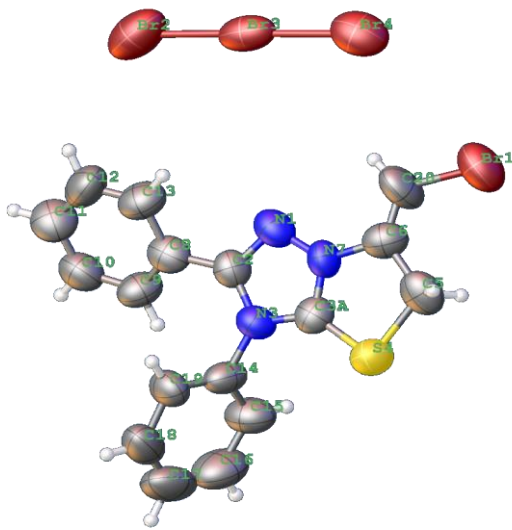


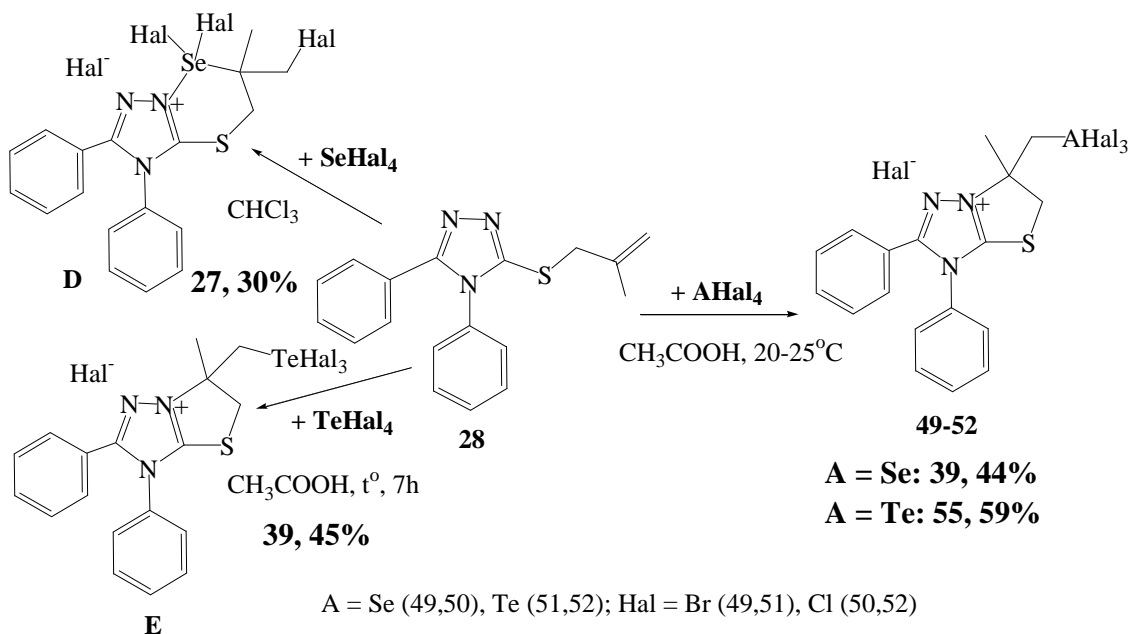
Рис.2 РСД для сполуки **42**

З іншого боку йод має значно меншу електронегативність (в порівнянні з бромом), що спричинює можливість його електрофільної атаки як по шляху **A**, так і по шляху **B** – і як результат, експериментально було зафіксовано неселективне утворення суміші стереоізомерів при дії йоду на тіоетери **39-41**.

Доказом утворення саме *E*-ізомеру продукту циклізації є гетероядерна кореляція та структурне дослідження монокристалу сполуки **42** (рис. 2).

Нами було здійснено апробацію, розробленої методики галоциклізації для інших електрофільних реагентів, а саме: тетрагалогенідахів телуру й селену.

Схема 12

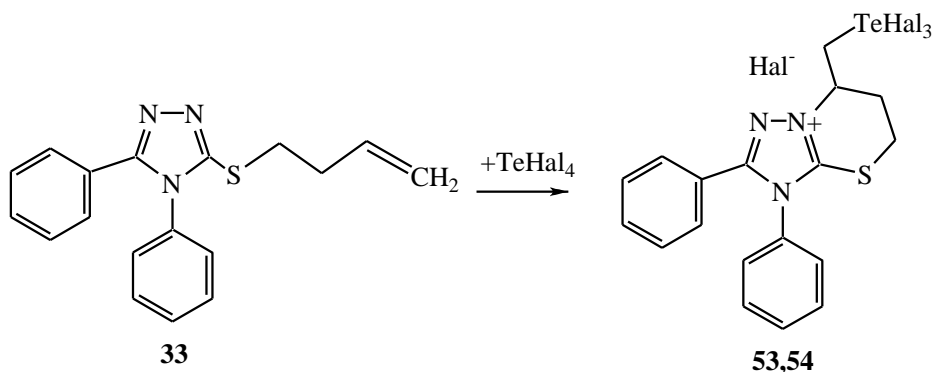


У випадку електрофільної циклізації 2-метилпроп-2-енільного тіоетеру **28** тетрагалогенідами селену й телуру за розробленою нами

методикою галогенування – в усіх випадках ми отримали конденсовані тiazолінотриазоли **49-52**, структура яких підтверджена комплексом спектральних методів (схема 12). Слід відзначити зростання виходу цільових продуктів до 15 % та уникнення тривалого нагрівання й використання хлороформу (розчинник), що відповідає вимогам зеленої хімії.

Також було електрофільну гетероциклізацію тетрагалогенідами телуру бут-3-ен-1-ільного тіоестеру 1,2,4-триазол-3-тіолу **33**. Відмічено аналогічну до галогенування регіонаправленість циклізації з утворенням солей **53,54** (схема 13) – продуктів ателювання шестичленного циклу.

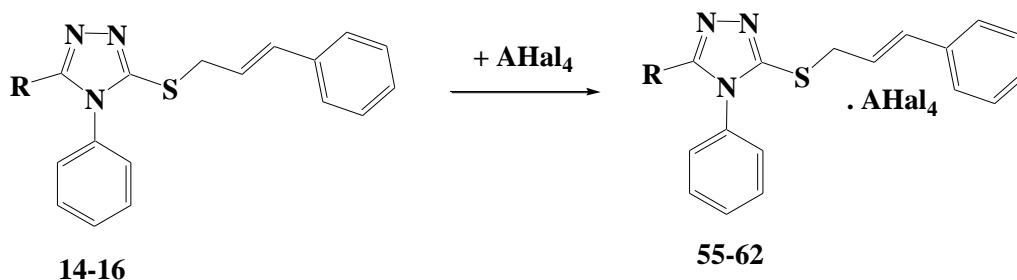
Схема 13



Hal = Cl (53), Br (54)

На відміну від галогенів, дія тетрагалогенідів селену й телуру на циннамільні тіоестери **14-16** не призводить до ателювання додаткового гетероциклу. В умовах нашого експерименту було виділено аддукти складу 1:1 (за даними елементного аналізу) жовтого кольору, які мали спектральні характеристики практично ідентичні до вихідних тіоестерів **14-16**, що дає підставу приписати отриманим сполукам **55-62** структуру молекулярних комплексів (схема 14).

Схема 14



R = Ph (**14,55-58**); 4-O₂NC₆H₄ (**16,59-62**); Se (**55,56,59,60**), Te (**57,58,61,62**);

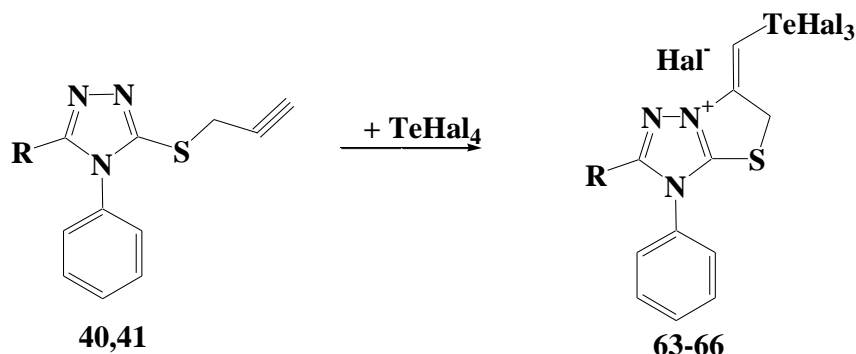
Hal = Br (**55,57,59,61**), Cl (**56,58,60,62**)

Цей факт можна пояснити сумісним дезактивуючим впливом стеричного фактору циннамільного замісника та слабшою електрофільністю тетрагалогенідів селену і телуру у порівнянні з галогенами.

Також нами досліджена взаємодія пропаргільних тіоестерів **40,41** з тетрагалогенідами телуру. На основі спектрального аналізу доведено, що гетероциклізація відбувається регіоселективно з утворенням аналогічних до галогенування продуктів циклізації **63-66** (схема 15).

При аналізі спектральних даних ЯМР ^{13}C отриманих продуктів електрофільної циклізації алкенільних тіоетерів було знайдено реперні за-

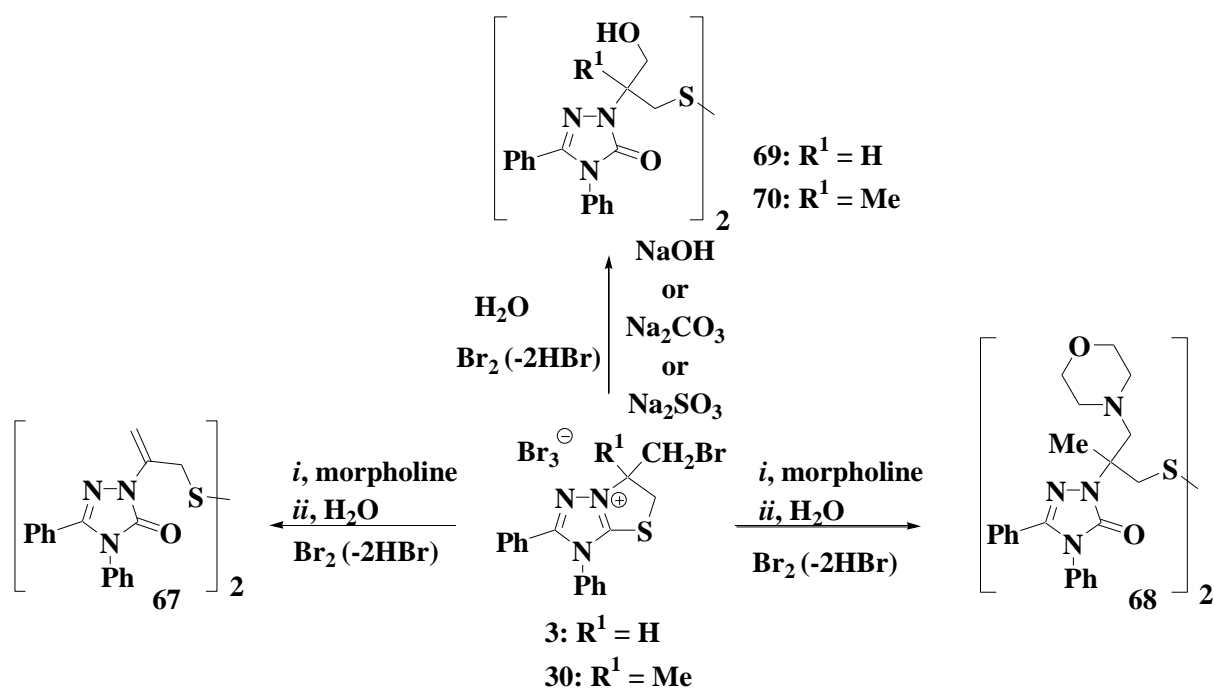
Схема 15



R = 4-Br-Ph (40,63,65); Ph-CH₂ (41,64,66); Hal = Cl (63,64); Br (65,66)

кономірності, які дозволяють надійно визначати структуру останніх. А саме: при анулюванні 5-членного гетероциклу в спектрі ЯМР ^{13}C характерними є: сигнал ендациклического карбону метиленової групи при 37-40 м.ч.; сигнал карбону триазольного циклу при 157-158 м.ч.; сигнал вузлового карбону при 159-160 м.ч., причому різниця між хімічними зсувами двох останніх сигналів має бути на рівні 3 м.ч. При анулюванні ж 6-членного гетероциклу в спектрі ЯМР ^{13}C усі реперні сигнали зміщуються в більш сильну область на 6-9 м.ч.: сигнал ендациклического карбону метиленової групи зсувається в область 32-34 м.ч.; сигнал карбону триазольного циклу при 151-153 м.ч.; сигнал вузлового карбону при 152-154 м.ч., причому різниця між хімічними зсувами двох останніх сигналів суттєво зменшується до 1 м.ч.

Схема 16



Вивчено хімічні властивості отриманих конденсованих солей симетричного триазолу. Реакційну здатність синтезованих тіазоло[3,2-*b*]-

[1,2,4]триазолій галогенідів досліджували комбінуванням як теоретичних, так й експериментальних підходів. Саме триброміди **3** та **30** були використані в якості модельних сполук з метою введення в реакцію окисника (молекулярний бром, що входить до аніону) (схема 16).

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

Також було експериментально доведено цікавий факт різного відношення солей **3**, **30** до нагрівання. Так, відмічено, що сіль **3** є стабільна при нагріванні в середовищі спирту або оцтової кислоти, тоді як нагрівання солі **30** в етанолі призводить до руйнування тіазолінового кільця з утворенням диброміду **71** (схема 17), що було підтверджено методами ЯМР та РСД (рис. 3).

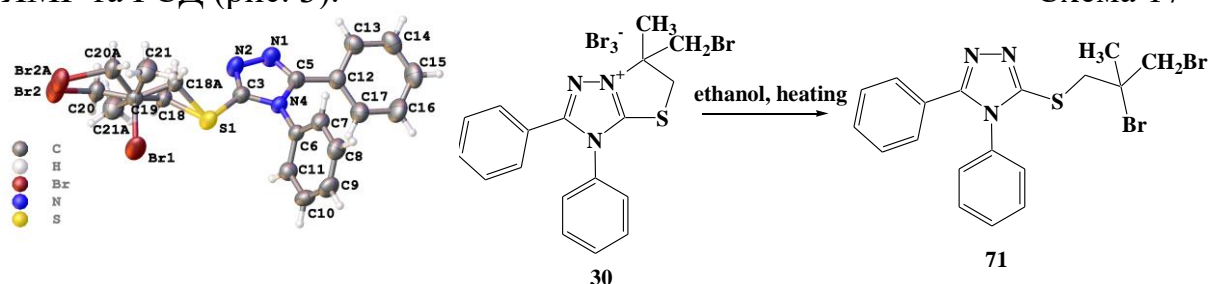


Рис. 3 РСД для сполуки **71**

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

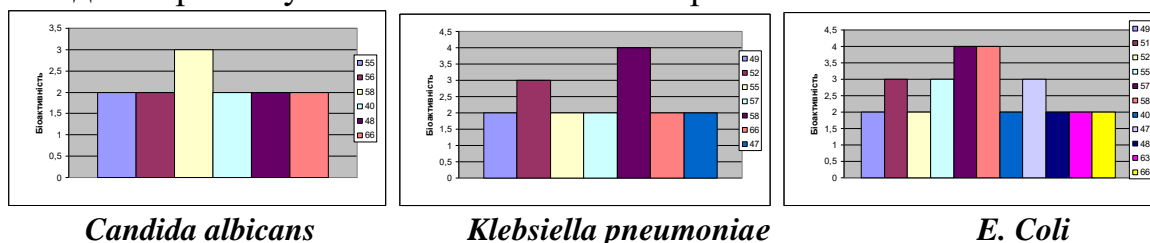


Рис. 4. Біологічна активність сполук **40**, **47-49**, **51**, **52**, **55**, **57**, **58**, **63**, **66**, **68**

В результаті дослідження біоактивності було відмічено суттєву дію конденсованих халькогенвмісних триазолів проти деяких мікроорганізмів. Діаграми, на яких проілюстровано значення біологічної активності проти обраних культур бактерій, дозволяють виділити сполуки-лідери, для яких було зроблене кількісне дослідження біо-активності (речовини **53** та **54** по відношенню до *S. enteritidis* та *K. pneumoniae*) (рис. 4).

ВИСНОВКИ

Конденсовані й функціональні похідні симетричних триазолів займають гідне місце в синтетичному дизайні біологічно активних сполук. Метод електрофільної гетероциклізації є ефективним й універсальним в створенні гетероциклів, регіохімія якого суттєво залежить від природи розчинника, електрофільного реагенту та модельного субстрату. У дисертаційному дослідженні розроблено наукові засади використання

електрофільної гетероциклізації у регіо-(стерео-)селективному конструюванні конденсованих похідних 1,2,4-триазолу.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

7. У результаті мікробіологічного скринінга виявлено сполуки з бактерицидними та протигрибковими властивостями. Показано, що природа замісника у складі синтезованих сполук суттєво впливає на рівень активності: телуровмісні конденсовані солі та молекулярні комплекси

значно активніші по відношенню бактерій та грибків в порівнянні із селен-аналогами; в свою чергу хлоровмісні зразки проявляють сильнішу фунгіцидну й бактерицидну дію за бромовані аналоги.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у фахових наукових виданнях за темою дисертації:

1. Синтез солей s-триазоло-1,3-тіазинію й тіазоло-s-триазолію електрофільною бромоциклізацією алкенільних тіоетерів 3-меркапто-1,2,4-триазолу / Р.М. Усенко, **Н.І. Соломон**, М.В. Сливка, Д.В. Ур, М.Е. Товт, Н.П. Хрипак, Ю.І. Фаринюк, В.Г. Лендел // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія. – 2013. – №. 2 (30). – С. 71-75. *(Здобувачкою виконано синтез описаних у статті речовин, прийнято участь в обговоренні результатів та підготовці статті до друку).*
2. Дослідження селективності бромовання алкенільних тіоетерів 3-меркапто-1,2,4-триазолу / М.М. Фізер, **Н.І. Король**, М.В. Сливка, Н.П. Хрипак, В.Г. Лендел // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія. – 2014. – №. 2 (32). – С. 48-52. *(Здобувачкою виконано синтез описаних у статті речовин, прийнято участь в обговоренні результатів та підготовці підготовці статті до друку).*
3. Synthesis of [1,3]thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-7-ium and [1,2,4]triazolo[5,1-b][1,3]thiazin-4-ium salts via regioselective electrophilic cyclization of 3-S-alkenylthio-4H-1,2,4-triazoles / M.V. Slivka, **N.I. Korol**, I.F. Rusyn, V.G. Lendel // Heterocyclic Communications. – 2015. – Vol. 21, № 6. – P. 397-401. *(Здобувачкою виконано синтез речовин, прийнято участь в обговоренні результатів та підготовці статті до друку).* (Видання входить до наукометричної бази даних Scopus)
4. Regio- and stereoselective synthesis of [1,3]thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-7-ium salts via electrophilic heterocyclization of 3-S-propargylthio-4H-1,2,4-triazoles and their antimicrobial activity / M.V. Slivka, **N.I. Korol**, V.M. Baumer, V.V. Pant'o, V.G. Lendel // Heterocyclic Communications. – 2017. – Vol. 23, № 2. – P. 109-113. *(Здобувачкою виконано синтез описаних у статті речовин, прийнято участь в обговоренні результатів та підготовці статті до друку).* (Видання входить до наукометричної бази даних Scopus)
5. **Korol N.I.** Recent progress in the synthesis of thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazoles (microreview) / N.I. Korol, M.V. Slivka // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2017. – Vol. 53, № 8. – P. 852-854. *(Здобувачкою виконано систематизацію літературних даних, прийнято участь в обговоренні результатів та підготовці статті до друку).* (Видання входить до наукометричних баз даних Web of Science та Scopus)
6. Дослідження галогенування 3-(1-бутеніл)тіоетерів симетричних

- триазолів / **Н.І. Король**, М.М. Фізер, М.В. Сливка, Ю.І Фаринюк, Н.П. Маньо, В.Г. Лендел // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія. – 2017. – № 2 (38). – С. 98-102. *(Здобувачкою виконано синтез описаних у статті речовин, прийнято участь в обговоренні результатів та підготовці статті до друку).*
7. [1,3]Thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-7-ium salts: synthesis, properties and structural studies / M.V. Slivka, **N.I. Korol**, М.М. Fizer, V.M. Baumer, V.G. Lendel // Heterocyclic Communications. – 2018. – Vol. 24, № 4. – P. 197-203. *(Здобувачкою виконано синтез речовин, прийнято участь в обговоренні результатів та підготовці статті до друку).* (Видання входить до наукометричної бази даних Scopus)

Тези доповідей на наукових конференціях за темою дисертації:

8. New approaches in creation of 1,2,4-triazole-containing bio-active compounds for environmental technologies. / M.V. Slivka, N.I. Korol, М.М. Fizer, V.V. Pant'о, V.G. Lendel // «Global environmental changes and environmental health: environmental and economic impact on sustainable development» : Proceedings of 7th International Conference of ICEEE, 17-19 November 2016, – Budapest. – P. 84-90. *(Здобувачкою виконано синтез описаних у статті речовин, прийнято участь в обговоренні результатів та підготовці статті до друку).*
9. Regioselective electrophilic heterocyclization of 3-alkenylthio-1,2,4-triazole. / N.I. Korol, M.V. Slivka, I.F. Rusin, N.P. Khripak, V.G. Lendel // «Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles» CNCH-2015 : VII International Conference, 9-13 November 2015 : abstract – Kharkiv. – P-61. *(Здобувачкою виконано синтез сполук та підготовка повідомлення).*
10. **Король Н.І.** Синтез конденсованих систем регіоселективною галоциклізацією 3-алкенілтіо-1,2,4-триазолів / Н.І. Король, М.В. Сливка, В.Г. Лендел // «Концепція сталого розвитку та її реалізація в освіті» : Всеукраїнська науково-практична конференція, 16–18 квітня 2015 р. : тези доп. – Тернопіль, 2015. – С.116-117. *(Здобувачкою виконано синтез сполук та підготовка повідомлення).*
11. **Король Н.І.** Синтез конденсованих 1,2,4-триазолів електрофільною гетероциклізацією / Н.І. Король, М.В. Сливка, В.Г. Лендел // XXIV Українська конференція з органічної хімії, 19-23 вересня 2016 р. : тези доп. – Полтава, 2016. – С. 29. *(Здобувачкою виконано синтез сполук та підготовка повідомлення).*
12. Synthesis of Se,Te-containing molecular complexes on a base of symmetric triazoles / **N.I. Korol**, М.М. Fizer, М.В. Slivka, V.M. Baumer, V.G. Lendel // XXIV Ukrainian Conference on Organic Chemistry, 19-23 September 2016 : тези доп. – Poltava, 2016. – P. 149. *(Здобувачкою виконано синтез сполук та підготовка повідомлення).*
13. **Король Н.І.** Солі тiazоло[3,2-b][1,2,4]триазолію: методи одержання та властивості / Н.І. Король, М.В. Сливка, В.Г. Лендел // «Домбровські

хімічні читання - 2017» : 7 Українська конференція, 12-16 вересня 2017 р. : тези доп. – Яремче, 2017. – Д. 18. *(Здобувачкою виконано синтез сполук та підготовка повідомлення).*

14. **Король Н.І.** Регіо- та стереоселективність процесу електрофільної гетероциклізації 3-пропаргіл-1,2,4-триазол-3-тіону / Н.І. Король, М.В. Сливка, В.Г. Лендел // «Львівські хімічні читання – 2017» : XVI наукова конференція, 28-31 травня 2017 р. : тези доп. – Львів, 2017. – О.17. *(Здобувачкою виконано синтез сполук та підготовка повідомлення).*
15. Дослідження галогенування 3-(1-бутеніл)тіоестерів симетричних триазолів / **Н.І. Король**, М.М. Фізер, М.В. Сливка, В.Г. Лендел // XIII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії, 2-4 травня 2018 р. : тези доп. – Харків, 2018. – С. 37. *(Здобувачкою виконано синтез сполук та підготовка повідомлення).*

Патенти:

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

АНОТАЦІЯ

Король Н.І. Електрофільна гетероциклізація ненасичених похідних 1,2,4-триазол-3-тіону. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія. – Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Харків, 2019.

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

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

Досліджено реакційну здатність отриманих конденсованих солей тiazоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолію з використанням комплексної методології комбінування теоретичних й експериментальних підходів. Отримано нові поліфункціональні похідні симетричних триазолів реакцією конденсованих тiazоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолій тригалогенідів з *N*- та *OH*-нуклефілами. Досліджено біологічну дію отриманих сполук на патогенні мікроорганізми. Оцінено вплив природи фрагменту електрофілу, введеного в склад цільових продуктів, на характер біологічної активності останніх. Виявлено сполуки-лідери, які мають найвищу бактерицидну активність.

Ключові слова: електрофільна гетероциклізація, 1,2,4-триазол, ненасичені тiоестери, електрофіли, конденсовані солі.

АННОТАЦИЯ

Король Н.И. Электрофильная гетероциклизация ненасыщенных производных 1,2,4-триазол-3-тиона. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия – Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина Министерства образования и науки Украины, Харьков, 2019.

Диссертационная работа посвящена разработке научных основ использования электрофильной гетероциклизации для регио-(стерео)-селективного конструирования конденсированных производных 1,2,4-триазола; исследованию химических и физико-химических свойств синтезированных соединений.

Синтезирован ряд *S*-алкенил- и алкинилзамещенных замещенных 1,2,4-триазол-3-тионов. Исследованы реакции их галогенирования и халькогенгалогенирования, в результате чего получены ранее не описаны конденсированные производные тiazоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолы и тiazино[5,1-*b*][1,2,4]триазолы. Установлены факторы, которые определяют регио- и стерео-селективность процесса электрофильной гетероциклизации: природы ненасыщенного фрагмента в модельных тiоефирах (поляризации двойной связи, стерического фактора заместителей, степени ненасыщенности, локализации двойной связи); природы электрофильного реагента и растворителя. Исследована реакционная способность полученных конденсированных солей тiazоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолия с использованием комплексной методологии комбинирования теоретических и экспериментальных подходов. Получены новые поли-функциональные производные симметричных триазолов реакцией конденсированных тiazоло[3,2-*b*][1,2,4]триазол галогенидов с *N*- и *OH*-нуклефилами. Подобраны оптимальные условия и реагенты. Исследовано биологическое действие полученных соединений на патогенные микроорганизмы. Определены соединения-лидеры, которые показали высокую бактерицидную и фунгицидную активность.

Ключевые слова: электрофильная гетероциклизация, 1,2,4-триазол, ненасыщенные тiоефиры, электрофилы, конденсированные соли.

ABSTRACT

Korol N.I. Electrophilic heterocyclicization of unsaturated derivatives of 1,2,4-triazole-3-thione. – Manuscript.

Thesis for the Candidate of Science degree in Chemistry, specialty 02.00.03 – Organic Chemistry. – V. N. Karazin Kharkiv National University, the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, 2019.

Study of compounds of the 1,2,4-triazole class is relevant in view of the constant increase of areas of their practical use. Derivatives of symmetric triazole are used in medicine, as they exhibit a wide range of physiological activity, as well as in photographic studies, agriculture, industry and as analytical reagents for the determination of heavy metals. Among the great variety of synthetic technologies, the method of electrophilic heterocyclization demonstrates the simplicity of implementation, efficiency and versatility for the creation of additional heterocycles of different nature. The classical moving of the cycle annelation according to the electrophilic cyclization method is accompanying by the additional introduction of electrophile moiety as functional group. It makes the yielded products more perspective in a plane of the further investigation of their chemical, physical and biological properties.

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

To achieve this goal, it was supposed to solve the following tasks: (a) to synthesize the model output compounds - unsaturated thioethers of 3-mercapto-1,2,4-triazoles; (b) investigate the reaction of electrophilic reagents - bromine, iodine, iodine bromide, selenium tetrahalides and tellurium - with unsaturated derivatives of 1,2,4-triazole-3-thiol; (c) to study the chemical, physical and biological properties of the condensed and functional derivatives of the symmetric triazole; (d) establish the structure of the products obtained and evaluate the possible prospects for their use.

A series of S-alkenyl-alkynyl substituted substituted 1,2,4-triazole-3-thiones was synthesized. The reactions of their halogenation and chalcogen halogenation have been investigated, and a number of condensed derivatives of thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazoles and thiazino[5,1-b][1,2,4]triazoles have been obtained. The factors that determine the regio- (stereo-)selectivity of the process of electrophilic heterocyclization are determined, depending on the nature of the alkenyl (alkynyl) substituent at the exocyclic sulfur atom. The reactivity of the obtained thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazolium condensed salts was investigated. The biological effect of the compounds obtained on pathogenic microorganisms was investigated. Leading compounds with the highest bactericidal and fungicidal activity were found.

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