

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева»

На правах рукописи

Цаплин Григорий Валерьевич

**«Разработка методов синтеза функциональных производных
1,2,4-триазол-1-илметилазолов с потенциальными фунгицидными
свойствами»**

1.4.3 - ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
Кандидат химических наук,
доцент Попков Сергей Владимирович

Москва – 2024

Выражаю глубокую благодарность научному руководителю зав. каф. химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д.И. Менделеева, доц., к.х.н. Попкову Сергею Владимировичу, за предоставленную возможность выполнять научную работу в лаборатории кафедры ХТОС, в окружении высоко квалифицированного научного состава, за интересную тему работы и помощь по ходу её выполнения. Благодарю за проведение биологических испытаний к.х.н. Алексеенко Анну Леонидовну, д.б.н. Зыкову Светлану Сергеевну, к.б.н. Кузнецову Марию Алексеевну. Благодарю к.х.н. Крылова Игоря Борисовича, к.х.н. Мантрова Сергея Николаевича, к.х.н. Захарычева Владимира Владимировича, Синькевича Юрия Борисовича, аспиранта Гришина Сергея Сергеевича, аспиранта Семчукову Марину Игоревну за полезные дискуссии, советы по ходу проведения и планирования эксперимента.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. Литературный обзор	9
ГЛАВА 2. Методы получения 1,2,4-триазол-1-илметилазолов и их дериватизация (обсуждение результатов).....	72
2.1. Методы получения 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-аминов	72
2.2. Методы получения 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-аминов.....	77
2.3. Получение 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-онов щелочной конденсацией замещенных семикарбазидов	79
2.4. Методы получения 4-замещенных 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тионов	80
2.5. Методы получения 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-окса(тия)диазол-3-тионов	82
2.6. Получение 4-амино-5-(1,2,4-триазол-1-ил-метил)-1,2,4-триазол -3-тиона	85
2.7. Получение N ¹ -замещенных-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазолов.....	85
2.8. Получение N ⁴ -замещенных 3-алкилтио-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазолов.....	92
2.9. Получение N-ацилзамещенных 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-аминов	99
2.10. S-алкилирование 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиона β-бромфенетолами	99
2.11. S-алкилирование 5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-тиона β-бромфенетолами	100
2.12. Взаимодействие 4-амино-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона с электрофилами.....	101
2.13. Биологическая активность полученных соединений.....	104
3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	116
3.1. Получение исходных соединений.....	117
3.2. Получение азол-1-илметилазолов	140
3.3. Получение модификаций азол-1-илметилазолов по экзо- и эндоциклическим гетероатомам	166
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	209
Список литературы.....	211

ВВЕДЕНИЕ

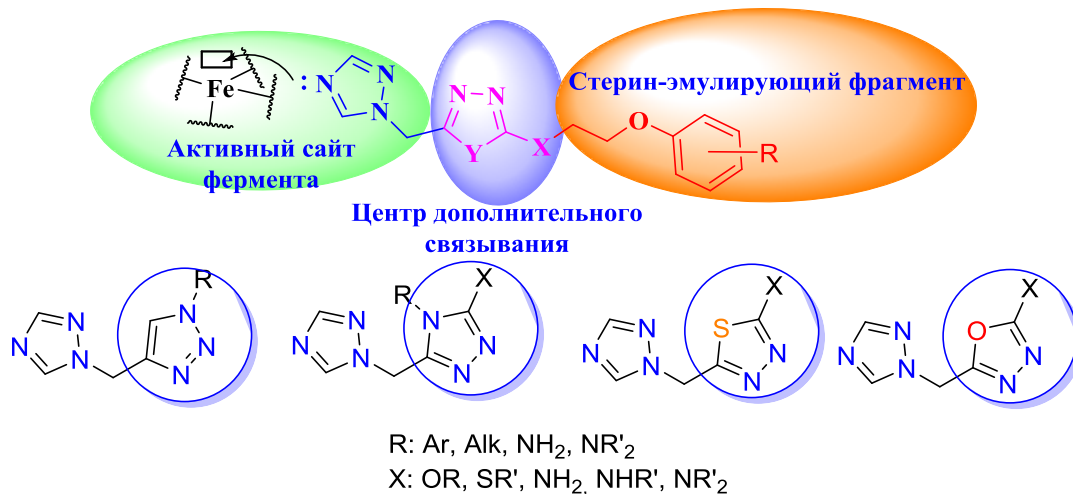
Актуальность темы исследования. В данный момент активно ведутся поисковые исследования в рядах бигетероциклических соединений, с целью разработки новых действующих веществ. Основу современной медицинской и агрохимии составляет подход, основанный на машинном анализе интересующих биологических мишеней с последующим созданием библиотеки веществ и определение соединений лидеров с дальнейшей их модификацией и биологическими исследованиями, однако в области средств борьбы с грибковыми заболеваниями растений, человека и животных основой служат: метод химического модифицирования структуры известных синтетических и природных действующих веществ, метод введения формакофорных групп [1] и комбинаторный метод [2]. К сожалению, современные возможности создания селективных агонистов в данной области является сложной задачей проблемой, ввиду наличия структурного разнообразия ферментов-мишеней одного типа у различных видов грибов.

В структурах современных лекарственных препаратов в последние годы часто встречаются два и более гетероциклических фрагмента, отвечающих за связывание с белком-мишенью и за положение молекулы действующего вещества в активном сайте фермента. Так, в рядах азольных препаратов, эффект от введения второго гетероциклического фрагмента привел к созданию новых препаратов с более широким спектром действия [3]. На первых этапах исследований, второе ядро представляло собой неароматический гетероцикл, например, 1,3-диоксалан, что наглядно иллюстрируется структурой *кетоназола*, дальнейшее введение ароматических азотсодержащих гетероциклов позволило разработать известные с 1990 г *флуконазол*, где второе ядро аналогично первому представлено 1,2,4-триазолом, *вориконазол* [4], производное 1,2,4-триазола и 5-фторпиримидина, *итраконазол* и его активный гидроксилированный метаболит *позаконазол*, содержащие в своей структуре 1,2,4-триазол, тетрагидрофуран и 1,2,4-триазол-3-оновые фрагменты. Особенно стоит отметить исследование влияния линкерной части азолов, представленной алкильными и гидроксильными цепями, так и достаточно громоздкими скелетными фрагментами, включающих в себя замещенные алифатические цепи и неароматические гетероциклы, например, пиперазин в молекулах *итраконазола* и *позаконазола*. Однако прямой корреляции размера линкера от будущей фунгицидной активности на данный момент не выявлено.

Наиболее перспективными и активно применяющимися фунгицидными препаратами являются производные 1,2,4-триазола, которые ингибируют семейства цитохромов P450, отвечающих за стадию C14-дезметилирования ланостерина, ключевого компонента клеточной стенки грибов, что обеспечивает высокую селективность

соединений по отношению к их клеткам [5]. Азольный цикл выполняет функцию фармакофорной группы, непосредственно связывающей атом железа в геме фермента, а оставшийся скелетный каркас укладывается в активном сайте в соответствии с положением полостей и фрагментов аминокислот структуры белка в пространстве. Второй ключевой особенностью азолов является их системное действие обеспечивающее проникновение в ткани растения и позволяющее бороться с заболеванием повсеместно, кроме того в некоторых случаях азолы могут нарушать синтез гибберелинов и проявлять ретардантные свойства по отношению к обрабатываемым растениям [6]. На данный момент перспективными фармакофорными группами являются синтетически доступные оксадиазолы, тиадиазолы и триазолы [7, 8, 9], среди производных которых ведется активный поиск новых действующих веществ. Поэтому изучение внедрения данных гетероциклов в строение производных 1,2,4-триазола представляет фундаментальный и прикладной интерес в области медицинской и агрохимии.

Таким образом, **актуальность представленной работы** определяется необходимостью разработки методов синтеза новых подклассов 1,2,4 триазол 1 илметилазолов и их производных с потенциальной фунгицидной активностью, выявлением зависимостей влияния их структуры на биологическую активность, в связи с возникновением резистентных штаммов грибов к известным фунгицидным препаратам.



Степень разработанности темы исследования. Поиск новых соединений с высокой фунгицидной активностью в рядах азолов является одним из классических направлений научной работы на кафедре химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д. И. Менделеева. Начиная с 1994 г, 1-замещенные азолы синтезирует и исследует научная группа под руководством С. В. Попкова [10, 11]. Данные работы направлены на модификацию липофильной части классической модели азольных фунгицидов и на введение новых гетероциклов в азольные системы. Примером бигетероциклических соединений, включающих в свой состав, наряду с азолами,

пиридиновый фрагмент, является диссертационное исследование А. В. Кузенкова [12]; введение 1,3-диоксоланового фрагмента в работе В. С. Талисманова [13]. Наиболее близкой по времени работой является диссертационное исследование И. С. Чурилова посвященное синтезу гетероциклических соединений на основе ω -(азол-1-ил)алкановых кислот и их производных [14].

Целью работы является поиск новых 1,2,4-триазол-1-илметилазолов с потенциальными фунгицидными свойствами и разработка эффективных методов синтеза по итерационной схеме: синтез ряда соединений – биологические испытания – анализ влияния структуры на биологическую активность – синтез.

Для достижения цели были решены следующие **задачи**:

- синтезированы и установлены структуры 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-окса(тия)диазол-2-аминов, N¹-замещенных-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазолов с использованием комплекса современных физико-химических методов анализа, разработаны эффективные методы их синтеза.
- проведены фунгицидные испытания *in vitro* рядов 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-окса(тия)диазол-2-аминов и N¹-замещенных-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазолов и проведена оценка влияния их структуры на фунгицидную активность.
- синтезированы и установлены структуры 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тионов, -1,3,4-оксадиазол-2-тиона, -1,3,4-тиадиазол-2-тиона и их S-производных с использованием комплекса современных физико-химических методов анализа, разработаны эффективные методы их синтеза.
- проведены фунгицидные испытания *in vitro* рядов S-производных 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тионов, -1,3,4-оксадиазол-2-тиона, -1,3,4-тиадиазол-2-тиона и проведена оценка влияния их структуры на фунгицидную активность.

Научная новизна. Большая часть полученных 1,2,4-триазол-1-илметилазолтионов и 1,2,4-триазол-1-илметилазоламинов ранее не были описаны в литературе и являются родоначальниками широких рядов N- и S- производных.

Разработаны эффективные методы циклоконденсации N⁴-замещенных N¹-(1,2,4-триазол-1-илацетил)тиосемикарбазидов в кислой и основной средах с получением N-замещенных 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-аминов и N⁴-замещенных-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тионов соответственно.

Разработан новый более простой одностадийный способ получения 4-амино-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона сплавлением этилового эфира 2-(1,2,4-триазол-1-ил)уксусной кислоты с тиокарбазидом.

Разработан универсальный метод кислотно-катализируемой циклоконденсации N⁴-замещенных-N¹-(1,2,4-триазол-1-илацетил)семикарбазидов, приводящий к новым N-замещенным 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-аминам.

Впервые разработаны и изучены два подхода к синтезу новых N¹-замещенных 4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазолов. По 3-х стадийной схеме, включающей в себя получение N-замещенных 1,2,3-триазол-1-илметанолов методом «клик-химии», получение хлорметильных производных и заключительное алкилирование 1,2,4-триазола; и по 2-х стадийной схеме, включающей алкилирование 1,2,4-триазола пропаргилбромидом и сочетание 1,2,4-триазол-1-илметилацетилен с органическими азидами в условиях CuAAC (Cu(I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition).

Впервые исследованы методы функционализации 5-(1,2,4-триазо-1-илметил)-1,2,4-триазол-2-тиона, 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-тионов, -2-аминов, 5-(1,2,4-триазо-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиона, -2-аминов, 4-амино-5-(1,2,4-триазо-1-илметил)-1,2,4-триазол-2-тиона по экзоциклическим гетероатомам электрофилами различного строения, в частности реакции S-, N-алкилирования и N-ацилирования.

В результате исследования фунгицидной активности в рядах 1,2,4-триазол-1-илметилазолов по отношению к шести видам фитопатогенных грибов *in vitro* показано, что наиболее активными соединениями являются 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-3-алкилтио-1,2,4-триазолы, -1,3,4-окса- и 1,3,4-тиадиазолы, которые эффективно подавляют развитие большинства из тестируемых фитопатогенов.

Теоретическая значимость работы заключается в разработке нового химотипа 1,2,4-триазол-1-илметилазолов с высокой фунгицидной активностью и методов получения 4-амино-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона с использованием реакции типа ANRORC (Addition of the Nucleophile, Ring Opening, and Ring Closure); методов получения N¹-замещенных 4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазолов на основе реакций сочетания в условиях CuAAC; методов алкилирования по экзоциклическому атому серы 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиона, -1,3,4-тиадиазол-2-тиона, -1,2,4-триазол-3-тионов.

Практическая значимость работы заключается в разработке эффективных методов синтеза целевых 1,2,4-триазол-1-илметилазолов и их функциональных производных из коммерчески доступного сырья. По результатам фунгицидных испытаний *in vitro* показана эффективность полученных соединений по отношению к шести видам фитопатогенных грибов; наиболее перспективные N⁴-бензил-, N⁴-(4-хлорбензил)-3-[2-(3,4-дихлофенилокси)этилтио]-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазолы, 2-(3,4-дихлорфеноксиэтил)тио-5-(1*H*-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол, 2-(2-метил-4-

хлорфеноксиэтил)тио-5-(1*H*-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол превосходили эталон триадимефон по отношению к 4 видам грибов.

Методы исследования. При проведении исследования были применены методы ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, рентгеноструктурного анализа. Использованы современные системы сбора и обработки научно-технической информации: электронные базы данных SciFinder (CAS), Reaxys (Elsevier), а также полные тексты статей и книг.

Положения, выносимые на защиту.

Общий способ получения N-замещенных 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-аминов и N⁴-замещенных-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тионов.

Общий способ получения N-замещенных 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-аминов.

Изучение альтернативных методов получения N¹-замещенных-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазолов основанных на методе «клик-химии».

Общий способ S-алкилирования 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-тионов, 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-тионов, 4-арилиденамино-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-2-тионов.

Подход к поиску новых соединений с фунгицидными свойствами на основе модели 1,2,4-триазол-1-илметилов, синтез их функциональных производных, проведение фунгицидных испытаний *in vitro* и выявление соединений лидеров.

Степень достоверности полученных результатов обеспечивается тем, что экспериментальные работы и аналитические исследования выполнены на современном сертифицированном оборудовании, обеспечивающем получение надежных данных. Состав и структура соединений, обсуждаемых в диссертационной работе, подтверждены данными ¹H, ¹³C ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения (HRMS), рентгеноструктурного анализа (РСА).

Публикации. Основные положения диссертационной работы опубликованы в 19 научных работах, из них 4 работы опубликованы в ведущих рецензируемых научных журналах, включенных в перечень ВАК при Минобрнауки России, входящих в международные системы цитирования Scopus/WoS, получено 4 патента РФ, 5 статей в прочих научных журналах, 6 опубликованных в материалах научных конференций различного уровня.

Апробация результатов исследования. Результаты работы были представлены на XV, XVI, XVII Международных конгрессах молодых ученых по химии и химической технологии (Москва, 2019, 2020, 2021), IX Молодежной конференции ИОХ РАН (Москва,

2021), Международной конференции «Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии» (Екатеринбург, 2020), BCMS-RSC Postgraduate Symposium XIV «Biological and medicinal chemistry symposium for postgraduates» (Thelnetnam, 2020), I Школе молодых ученых «Химия и технология биологически активных веществ для медицины и фармации» (Москва, 2021), на I Междисциплинарной всероссийской молодежной научной школе-конференции с международным участием «Молекулярный дизайн биологически активных веществ: биохимические и медицинские аспекты» (Казань, 2023).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 228 страницах машинописного текста и состоит из разделов, включающих в себя, введение, литературный обзор на тему «Синтез и фунгицидная активность 1,2,4-триазол-1-илметилазолов», обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы и список литературы, который содержит 204 источника.

Личный вклад автора. Личный вклад автора заключается в синтезе целевых соединений 1,2,4-триазол-1-илметилазолов и продуктов их дериватизации, а также в исследовании их физико-химических свойств, анализе результатов испытаний фунгицидной и рострегуляторной активности, в обобщении, как литературных данных, так и полученных результатов, формулировке выводов и подготовке научных публикаций.

Глава 1. Литературный обзор.

1.1 Методы синтеза 5-(азол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-аминов

Одними из перспективных, синтетически доступных и низкотоксичных производных являются 1,3,4-оксадиазол-2-амины, которые могут быть получены циклоконденсацией соответствующих семикарбазидов в кислой среде под действием различных водоотнимающих агентов или методом окислительной циклоконденсации из N¹-замещенных семикарбазонов или тиосемикарбазидов, а также по реакциям циклоконденсации гидразидов карбоновых кислот с галогенцианами [7,9]. На производных 1,2,4-триазол-1-илуксусной кислоты подобные превращения описаны мало, поэтому в обзор включены реакции на близких производных - имидазола и бензимидазола.

В литературе представлено три основных метода синтеза 5-(азол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-аминов.

Метод А. Получение 1,3,4-оксадиазол-2-аминов циклоконденсацией N¹, N⁴-дизамещенных семикарбазидов под действием четырехкратного избытка серной кислоты при комнатной температуре с последующим подщелачиванием аммиачной водой [14].

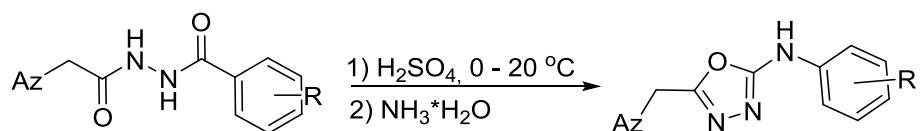
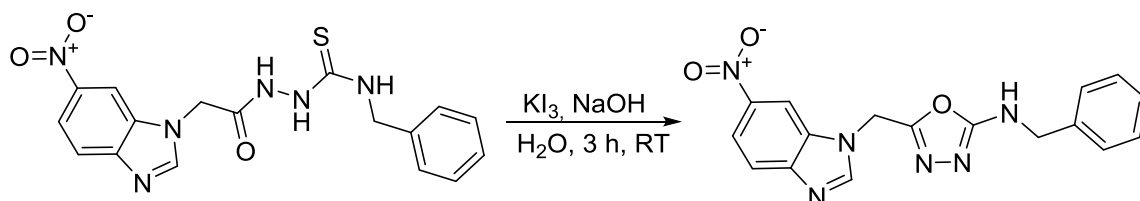


Таблица 1.1 - Получение N-замещенных 5-(азол-1-илметил)-1,3,4 оксадиазол-2-аминов

Az	R	Условия реакции(соотношение реагентов, температура, время)	β , %
Имидазол-1-ил	4-NO ₂	1:4.3, RT	93
1,2,4-Триазол-1-ил	4-Br	1:4.3, RT	78
	3-NO ₂	1:4.3, RT	90
	3-CO ₂ C ₂ H ₅	1:4.3, RT	54
	4-CO ₂ C ₂ H ₅	1:4.3, RT	83
Бензимидазол-1-ил	4-Br	1:4.3, RT	87
	3-NO ₂	1:4.3, RT	93
	3-CO ₂ C ₂ H ₅	1:4.3, RT	55
	4-CO ₂ C ₂ H ₅	1:4.3, RT	74

Метод Б. Получение 1,3,4-оксадиазол-2-аминов окислительной циклоконденсацией N¹,N⁴-дизамещенных тиосемикарбазидов.

При окислительной циклизации N'-бензил-N''-[(6-нитро-1H-бензимидазол-1-ил)ацетил]тиосемикарбазида с помощью трийодида калия, в щелочной среде, удается выделить целевой 1,3,4-оксадиазол-2-амин с выходом 71% [15]. Важно, что количество окислителя не указано авторами.



Также в литературе представлен вариант циклоконденсации тиосемикарбазидов в 5-(бензимидазол-1-ил-метил)-1,3,4-оксадиазол-2-амины в системе йод – водн. р-р гидроксида натрия при нагревании (Таблица 1.2). [15, 16, 17]

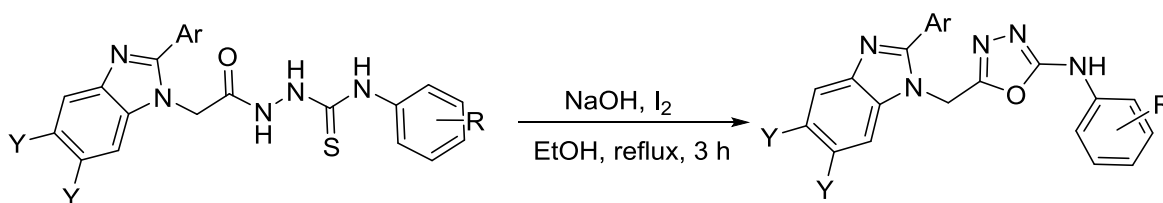


Таблица 1.2 – Выходы 5-(бензимидазол-1-ил-метил)-1,3,4-оксадиазол-2-аминов

Ar	Y	R	β , %
C ₆ H ₅	H	H	37
C ₆ H ₅	H	2-CH ₃	72
C ₆ H ₅	H	2-Cl	45
C ₆ H ₅	H	2-F	56
C ₆ H ₅	H	2-Br	48
C ₆ H ₅	H	3-CH ₃	79
C ₆ H ₅	H	3-Cl	38
C ₆ H ₅	H	3-F	45
C ₆ H ₅	H	3-Br	51
C ₆ H ₅	H	4-CH ₃	62

Окончание Табл. 1.2

Ar	Y	R	β , %
C ₆ H ₅	H	4-F	54
4-ClC ₆ H ₄	H	H	42
4-ClC ₆ H ₄	H	2-F	48
4-ClC ₆ H ₄	H	2-Br	69
4-ClC ₆ H ₄	H	4-CH ₃	63
4-ClC ₆ H ₄	H	4-F	43
4-ClC ₆ H ₄	H	4-OCH ₃	45
2,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃	Cl	4-Cl	48

Также подобное превращение описано на примере 1-замещенных имидазолов с хорошими выходами до 68%, стоит отметить, что по сравнению с бензимидазольными аналогами время реакции сократилось до 1 ч и использовалась систем трийодид калия - гидроксид натрия (Таблица 1.3) [18].

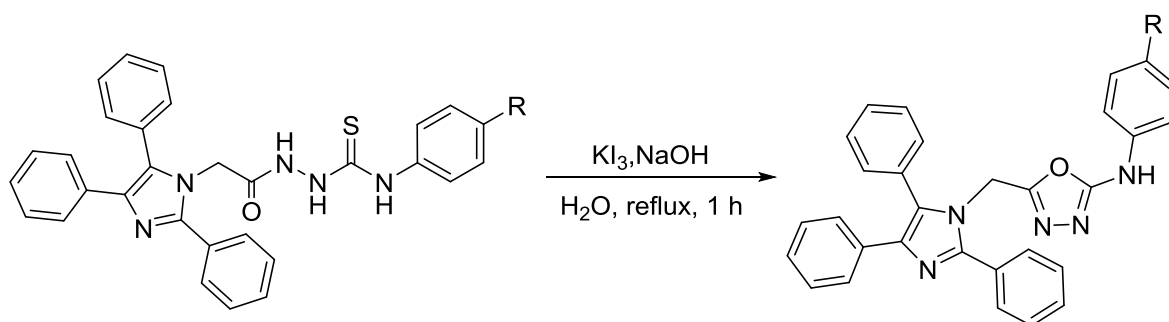


Таблица 1.3. – Выходы N-арил-5-(2,4,5-имидазол-1-илметил)-1,3,4,-оксадиазол-2-аминов

R	β , %
OCH ₃	65
CH ₃	64
F	68
Cl	68

Метод В. Циклоконденсация соответствующих бензимидазол-1-ил-ацетилтиосемикарбазидов в присутствии оксида ртути (II).

Данный метод позволяет получить целевые N-замещенные-5-(2-(2-метилбутан-2-ил)-бензимидазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-амины с выходом от 71 до 92% в присутствии эквивалентного количества оксида ртути (II) (Таблица 1.4) [19].

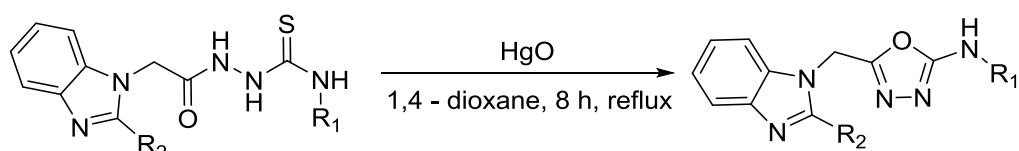
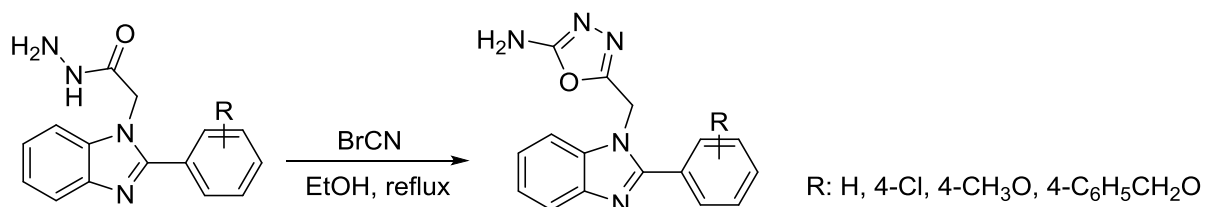


Таблица 1.4 - Выходы N-замещенных-5-(2-(2-метилбутан-2-ил)-бензимидазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-аминов

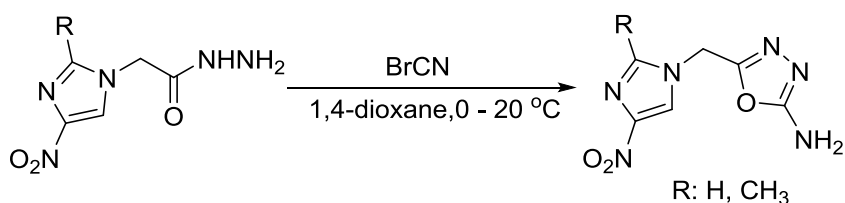
R ₁	R ₂	β , %
n-C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	88
C ₆ H ₁₁	C ₂ H ₅	92
C ₆ H ₁₁	CH ₃	90
n-C ₃ H ₇	CH ₃	75
C ₆ H ₅	CH ₃	85
C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	71

Метод Г. Циклоконденсация гидразидов 2-(азол-1-илметил)-ацетгидразидов с бромцианом.

5-[2-Арил-(бензимидазол-1-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-амины получали взаимодействием исходного 2-(2-арил-1*H*-бензимидазол-1-ил)ацетгидразида и бромциана в этаноле при температуре 60-70 °С с выходом от 33 до 60% [20]. Несмотря на то, что данный метод является исторически первым в синтезе *N*-незамещенных 1,3,4-оксадиазол-2-аминов, он встречается редко из-за токсичности и малой доступности бромциана.



Аналогичным является пример циклоконденсации 4-нитроимидазол-1-илметил)ацетгидразида с бромцианом в сухом диоксане при 0°C, с последующим подщелачиванием. Выходы, для 4-нитроимидазольного производного и 2-метил-4-нитроимидазольного, 41 и 50% соответственно [21].



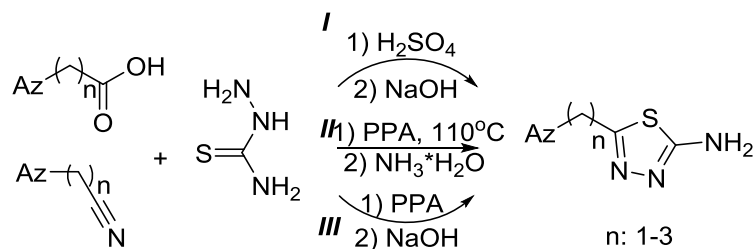
1.2. Методы синтеза 5-(азол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-аминов

Одной из популярных, синтетически доступных и перспективных фармакофорных групп является 1,3,4-тиадиазол-2-аминный фрагмент, который может выступать в качестве группы снижающей токсичность действующего вещества, в качестве активного центра молекулы, так и в качестве линкерной системы. 1,3,4-Тиадиазол-2-амины могут быть получены циклоконденсацией соответствующих тисемикарбазидов в кислой среде под действием различных водоотнимающих агентов или методом циклоконденсации *N*¹-замещенных тиосемикарбазонов под действием окислителя, а также по реакциям нитрилов или кислот с тиосемикарбазидом [22, 23]. На производных 1,2,4-триазол-1-илуксусной кислоты подобные превращения описаны мало, поэтому раздел включает получение имидазольных и бензимидазольных производных.

1.2.1. Методы получения *N*-незамещенных 5-[ω-(азол-1-ил)-алкил]-1,3,4-тиадиазол-2-аминов

Разработкой метода синтеза *N*-незамещенных 5-[ω-(азол-1-ил)-алкил]-1,3,4-тиадиазол-2-аминов занималась группа ученых под руководством С.В. Попкова. Циклоконденсацию осуществляли в результате взаимодействия азол-1-илалканонитрилов

или азол-1-илалкановых кислот с тиосемикарбазидом в полифосфорной или конц. серной кислоте, выступающих в роли водоотнимающих агентов. Авторы синтезировали целевые амины по схеме приведенной ниже [24,25].



Данный метод позволяет сократить многостадийные схемы получения целевых соединений, в которых необходимо получение замещенного тиосемикарбазида из гидразида и его предшественников (Табл. 1.5).

Таблица 1.5 - Выходы 5-[(азол-1-ил)алкил]-1,3,4-тиадиазол-2-аминов

Az	n	Метод	Исх Субстрат	β, %
1,2,4-триазол-1-ил	1	II	RCOOH	45
		III	RCN	68
	2	II	RCOOH	62
		III	RCN	64
	3	II	RCOOH	38
		III	RCN	48
имидазол-1-ил	1	II	RCOOH	52
	1	III	RCN	40
бензимидазол-1-ил	1	I	RCOOH	22
	1	II	RCOOH	35
	1	III	RCN	41

1.2.2. Методы получения N-замещенных 5-[ω-(азол-1-ил)-алкил]-1,3,4-тиадиазол-2-аминов

Одним из основных методов получения -замещенных 5-[ω-(азол-1-ил)-алкил]-1,3,4-тиадиазол-2-аминов является циклоконденсация соответствующих N¹,N⁴-замещенных тиосемикарбазидов под действием серной кислоты или иных кислот [22], с последующим подщелачиванием. Однако, в случае азол-1-илалкановых производных встречается только конденсация под действием серной кислоты при комн. Температуре в течение 2-8 ч.

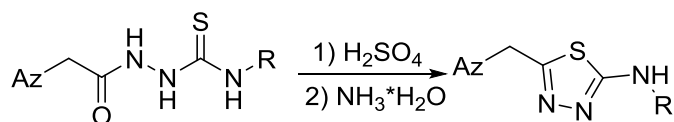


Таблица 1.6 – Выходы N-замещенных 5-[ω-(азол-1-ил)-метил]-1,3,4-тиадиазол-2-аминов

Az	R	Выход, %
1,2,4-триазол-1-ил	H	79 [26]
2-метилбензимидазол-1-ил	C ₆ H ₅	84 [27]
	c-C ₆ H ₁₁	72 [27]
	C ₆ H ₅ CH ₂	82 [27]

Продолжение Табл. 1.6

Az	R	Выход, %
2-этилбензимидазол-1-ил	C ₆ H ₅	86 [27]
	c-C ₆ H ₁₁	75 [27]
	C ₆ H ₅ CH ₂	84 [27]
2-фенилбензимидазол-1-ил	C ₆ H ₅	68 [28]
	4-FC ₆ H ₄	93 [28]
	4-ClC ₆ H ₄	63 [28]
	4-BrC ₆ H ₄	53 [28]
2-(4-хлорфенил)бензимидазол-1-ил	CH ₃	61 [29]
(2-феноксифенил)бензимидазол-1-ил	CH ₃	37 [29]
2-метил-5-нитроимидазол-1-ил	CH ₃ CH ₂	70 [30]
	C ₆ H ₅	55 [30]
	4-ClC ₆ H ₄	81 [30]
	4-FC ₆ H ₄	76 [30]
	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	75 [30]
4-нитроимидазол-1-ил	CH ₃	87 [21]
	CH ₃ CH ₂	88 [21]
	c-C ₆ H ₁₁	72 [21]
	C ₆ H ₅	87 [21]
2-метилбензимидазол-1-ил	H	- [31]
2,4,5-трифенилимидазол-1-ил	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	75 [32]
	4-CH ₃ C ₆ H ₄	70 [32]
	4-FC ₆ H ₄	68 [32]
	4-ClC ₆ H ₄	71 [32]

*- выход авторами не указывается

Замещенные азол-1-илметилтиосемикарбазиды легко циклизируются в 1,3,4-тиадиазол-2-амины в конц. серной кислоте, с последующим подщелачиванием. Конденсация протекает с хорошими выходами от 37 до 93% (Табл. 1.6). [33]

1.2.3. Синтез 2-амино-4- и 5-(2-метил-5-нитроимидазол-1-ил)-метил-1,3,4-тиадиазолов

На примере производных 5-(2-метил-4-нитроимидазол-1-илметил)- или (5-нитроимидазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-аминов была показана возможность окислительной циклоконденсации соответствующих тиосемикарбазонов, используя раствор треххлористого железа в системе вода – метанол, с последующей обработкой реакционной массы ацетатом натрия. Это позволяет получить целевые соединения с выходами от 29,5 до 87% (Табл. 1.7.). [34]

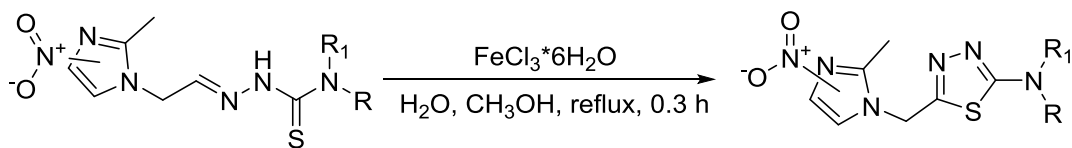
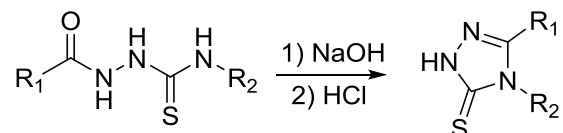


Таблица 1.7 - Выходы 4- и 5-нитроимидазол-1-илметил-1,3,4-тиадиазолов

R	R ₁	Положение NO ₂	β, %
H	H	4	42
H	H	5	87
Me	H	5	36,5
Me	Me	5	29,5
(CH ₂) ₃ Me	H	5	32
Ph	H	5	53

1.3. Методы получения N⁴-замещённых-5-(азол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тионов

1,2,4-Триазол-3-тионы часто входят в структуру новых действующих веществ фунгицидных препаратов, так и ЛС иного назначения. Они могут выступать в роли формакофорной группы обеспечивая его фунгитоксичность, например в молекуле протиоконазола, или выполнять иные функции [35]. Наиболее доступным методом их получения является щелочная циклоконденсация замещенных тиосемикарбазидов, с последующим подкислением. В рядах азол-1-илметил- производных иные методы синтеза не встречаются, однако отмечается, что в качестве оснований могут выступать не только щелочи, но и алкоголяты щелочных металлов, третичные амины и др.



В статье [36], помимо способов, представленных в таблице 1.8, обнаружены сомнительные методы синтеза 1,2,4-триазол-3-тионов. Добош указывает наличие пяти методов синтеза данных производных, в четырех из которых представлена циклизация в кислых условиях, что как известно приводит к образованию 1,3,4-тиадиазол-2-аминов.

Циклоконденсацию замещенных тиосемикарбазидов проводят в щелочных условиях, обычно в присутствии водного раствора гидроксида натрия при кипячении в течение 1-3 ч, с последующим подкислением до pH=6-7. Выходы N⁴-замещённых-5-[ω-(азол-1-ил)-алкил]-1,2,4-триазол-3-тионов лежат в интервале от 48 до 98 % (Табл. 1.8). Заметное снижение до 48% происходит при использовании более концентрированного раствора гидроксида натрия (2 М). Этот быстрый и малозатратный метод синтеза позволяет получать целевые соединения с высоким выходом.

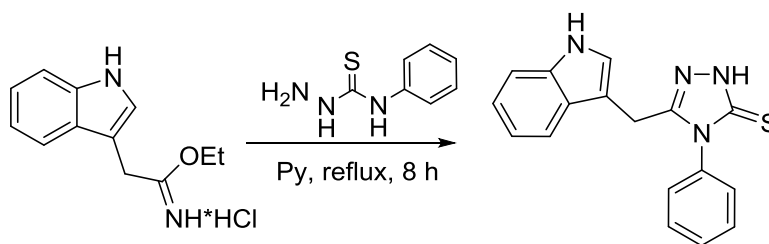
Таблица 1.8 - Синтез N⁴-замещённых-5-[ω-(азол-1-ил)-алкил]-1,2,4-триазол-3-тионов

R	R'	Условия реакции (соотношение реагентов, наличие растворителя, температура, время)	β, %	Лит. источник
1,2,4-триазол-1-илметил	C ₆ H ₅	2% NaOH, Δ, 1 н HCl до pH=6	89	[14] Чурилов
	C ₆ H ₅ CH ₂		96	[14] Чурилов
2-метилбензимидазол-1-илметл	c-C ₆ H ₁₁	1 н NaOH, Δ, 1 ч., 1 н HCl до pH = 6	86	[27] Habib
	C ₆ H ₅		90	[27] Habib
	C ₆ H ₅ CH ₂		90	[27] Habib
2-этилбензимидазол-1-илметл	c-C ₆ H ₁₁		86	[27] Habib
	C ₆ H ₅		98	[27] Habib
	C ₆ H ₅ CH ₂		95	[27] Habib
1,2,4-триазол-1-илметил	c-C ₆ H ₁₁	2% NaOH, Δ, 1 н HCl до pH=6	56	[36] Dobosz
	C ₆ H ₅		71	[36] Dobosz
	C ₆ H ₅ CH ₂		60	[36] Dobosz
	4-Br(C ₆ H ₄)		85	[36] Dobosz
	C ₄ H ₉	Без катализатора, Et ₂ O, 24 ч.	50	[36] Dobosz
2-метилбензимидазол-1-илметил	C ₆ H ₅	5% NaOH, Δ, 1 н HCl до pH=6	90	[37] Shetgiri
	4-CH ₃ C ₆ H ₄		92	[37] Shetgiri
	4-ClC ₆ H ₄		89	[37] Shetgir
бензимидазол-2-илметил	C ₆ H ₅	2 н NaOH, Δ, 2-3 ч.,	75	[38] Parmar
	c-C ₆ H ₁₁	1 н HCl до pH = 7.	80	[38] Parmar
2-фенилбензимидазол-1-илметл	C ₆ H ₅	1 н NaOH, Δ, 1 ч., 1 н HCl до pH = 6	67	[28] Kus 2004
	4-F(C ₆ H ₄)		82	[28] Kus 2004
	4-Cl(C ₆ H ₄)		14	[28]
	4-Br(C ₆ H ₄)		48	[28] Kus 2004
	CH ₃		64	[29] Kus 2008
2-(4-хлорфенил)бензимидазол-1-илметл	CH ₃	1 н NaOH, Δ, 1 ч., 1 н HCl до pH = 6	51	[29] Kus 2008
2-(4-хлорфенил)бензимидазол-1-илметл	C ₆ H ₅	EtOH, 2 н NaOH, Δ, 3 ч., 37% HCl до pH=5-6.	62	[39] Usta
2-(4-метилфенил)бензимидазол-1-илметл	C ₆ H ₅		55	[39] Usta
Индол-3-илметил	H	EtOH, EtONa, Δ, 12 ч., 10% CH ₃ COOH до pH=5,5	58	[40] Kelarev 93
	CH ₃	EtOH, 5% NaOH, Δ, 2 ч., 5% HCl до pH=4,5-5,0	74	[40] Kelarev 93

Возможно также получение N⁴-замещённых-5-[ω-(азол-1-ил)-алкил]-1,2,4-триазол-3-тионов «one pot» методом, что проиллюстрировано в литературе взаимодействием гидразида 2-метилбензимидазол-1-илуксусной кислоты с 4-толуилизотиоцианатом в

этанол, с последующим добавлением к реакционной массе основания – гидроксида натрия [41]. Данный способ не оказывает значительного влияния на выход продукта.

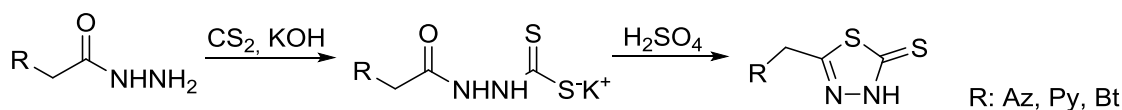
Интересным малоописанным способом получения производного индолил-3-уксусной кислоты является взаимодействие ее соли Пиннера, полученной из соответствующего ацетонитрила, с N-фенилтиосемикарбазидом, что в б/в пиридине позволяет получить 5-(1H-индол-3-илметил)-4-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-тион с выходом 86%. [40]



1.4. Получение 5-(азол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-тионов

Одним из интересных гетероциклических фрагментов является 1,3,4-тиадиазол-2-тионный цикл, он входит в состав широко применяемых ЛП, таких, как цефалоспориновый антибиотик *цефазолин* и диуретик *ацетазоламид*. Основным методом получения 1,3,4-тиадиазол-2-тионного кольца является циклоконденсация продуктов взаимодействия гидразидов карбоновых кислот и сероуглерода под действием конц. серной кислоты с последующим подщелачиванием (*Метод А*) [9]. Также получение 1,3,4-тиадиазол-2-тиона возможно по реакции амидразонов азол-1-илуксусных кислот и сероуглерода в присутствии основания (*Метод Б*).

Метод А



На первой стадии проводят конденсацию различных азол-1-илацетгидразидов с сероуглеродом в присутствии гидроксида калия в различных протонных растворителях. Часто авторы не выделяют калиевую соль гидразинкарбодитионовой кислоты и далее проводят циклоконденсацию. 5-(1,2,4-Триазол-1-илметил)-1,3,4-оксидитазол-2-тиона описывается в статье [42], как индивидуальное вещество, которое получают циклоконденсацией под действием концентрированной серной кислоты на холоду. Продукт получают с суммарным выходом 35%. Другие 5-(азол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазолы могут быть получены аналогично с выходом от 49% до 89% (Табл. 1.9).

Таблица 1.9 - Выходы 5-замещенных-1,3,4-тиадиазол-2-тионов. [43]

R	Сумм. выход, %
1,2,4-триазол-1-ил	49
Бензимидазол-1-ил	57
4-пиридил	89
фенил	63
Бензотриазол-1-ил	62

Метод Б.

В литературе представлен альтернативный метод синтеза целевых 5-(азол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-тионов из 1-замещенных ацетонитрилов [42,44,45], который конденсируют с гидразингидратом в метаноле или этаноле, а затем проводят реакцию с сероуглеродом в присутствии основания гидроксида калия с отщеплением аммиака (Табл.1.10.).

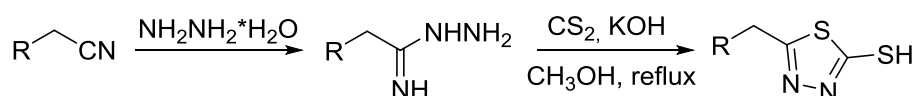


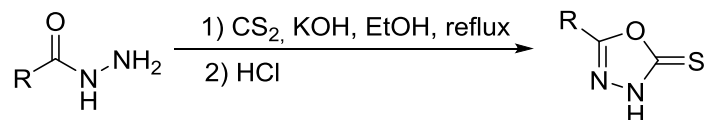
Таблица 1.10 - Выходы 5-замещенных-1,3,4-тиадиазол-2-тионов.

R	Выход амидразонов, %	Выход 1,3,4-тиадиазолов, %
5-нитро-2-метилбензимидазол-1-ил	78	80
2-фурилбензимидазол-1-ил	88	74

Важным достоинством данной схемы является возможность получения производных 1,3,4-тиадиазол-2-тионов чувствительных к окислению или распаду под действием серной кислоты.

1.5. Получение 5-(азол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-тионов

В литературе встречается единственный метод получения 5-(азол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-тионов, включающий в себя взаимодействие с сероуглеродом в основной среде при кипячении в течение продолжительного времени, с последующим подкислением.[43, 44, 45]



5-Замещенные-1,3,4-оксадиазол-2-тионы были получены с хорошими выходами от 68% до 73% (Табл. 1.11.) Метод общий и применим для всех 5-замещенных 1,3,4-оксадиазол-2-тионов не чувствительных к щелочной среде. Характерной особенностью реакции является выделяющийся сероводород, что упрощает контроль полноты ее протекания.

Таблица 1.11. Получение 5-замещенных-1,3,4-оксадиазол-2-тионов

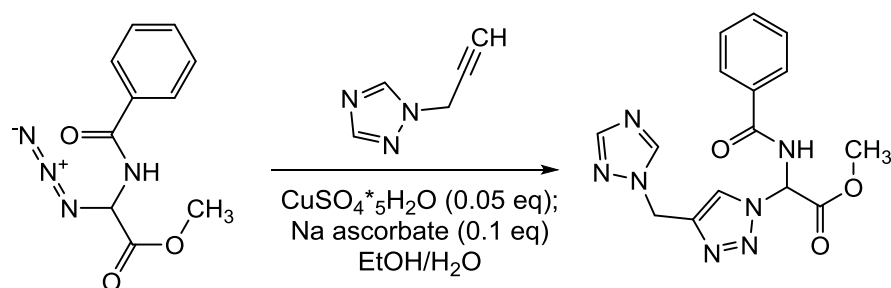
R	фенил	4-пиридил	бенотриазол-1-илметил	бензимидазол-1-илметил
Выход, %	68	73	71	71

1.6. Получение N¹-замещенных-4-(азол-1-илметил)-1,2,3-триазолов

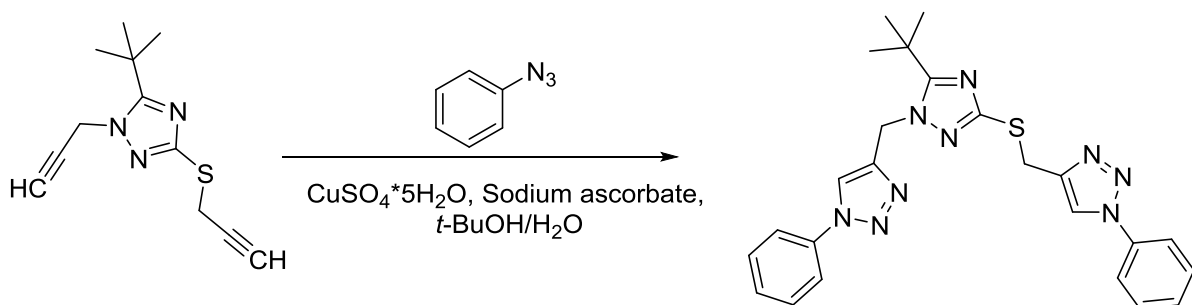
1.6.1 Получение N¹-замещенных-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазолов

Основным методом получения N¹-замещенных-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазолов является 1,3-диполярное циклоприсоединение азидов с алкинами в присутствии медного катализатора.

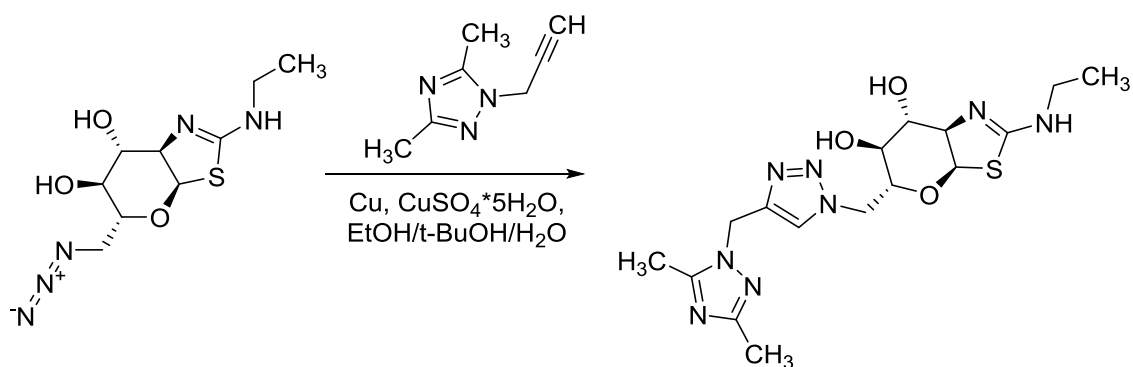
Подобные превращения на производных 1,2,4-триазола встречаются редко и представлены индивидуальными примерами в многостадийных цепочках. Так, одним из наиболее близких примеров циклоконденсации является взаимодействие 2-азидо-2-бензамидометилацетата и 1-пропаргил-1,2,4-триазола, ранее описанного в литературе [46,47,48,49], в смеси этанола с водой (1:1) в течение 4-5 ч при комнатной температуре [50]. Продукт сочетания был получен с выходом продукта 69% и в виде одного изомера.



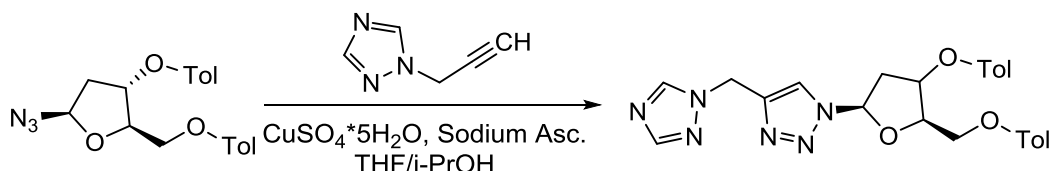
Похожая конденсация между фенилазидом (1,92 экв.) и 5-*трет*-бутил-1-(проп-2-инил)-3-(проп-2-инилтио)-1,2,4-триазолом (1,00 экв.) в присутствии пентагидрата сульфата меди (0,14 экв.) и аскорбата натрия (0,30 экв.) в качестве катализатора также описана в литературе [51]. Реакцию проводили в течение 5 ч в смеси растворителей третбутанол- вода (7:3), однако выход продукта авторами не указан. Стоит отметить использование каталитических количеств меди в присутствии хелатирующих ее групп в составе исходного ацетилена.



В патенте Доннелии и коллег [52], описана конденсация между алифатическим азидом (1,0 экв.) и 2,4-диметил-1-проп-инил-1H-1,2,4-триазолом (3,0 экв.) в присутствии медной стружки (7,0 экв.) и пентагидрата сульфата меди (0,2 экв.) в смеси этилового, трет-бутилового спиртов и воды (5:1,3:7), реакцию вели в атмосфере азота в течение 24 ч при комнатной температуре, однако выход авторами не указан.



В статье Рихтера и Мюллера [53] была описана циклоконденсация 1-проп-2-инил-1Н-1,2,4-триазола (1,2 экв.) и 2-диокси-3,5-О-(*p*-толуил)-D-эритро-пентафуранозил азида (1,0 экв.) в присутствии пентагидрата сульфата меди (0,2 экв.) и аскорбата натрия (0,4 экв.). В качестве растворителя была взята смесь ТГФ и изопропанола (4:1), реакция велась 12ч при комнатной температуре. Продукт был выделен экстракцией, необходимо отметить, что органическая фаза была промыта водным 0,5% раствором ЭДТА для удаления остаточных количеств меди из органической фазы. Выход составил 83%.



1.6.2 Получение *N*¹-замещенных-4-(имидазол-1-илметил)-1,2,3-триазолов

Близкими аналогами 1,2,4-триазолов являются имидазолы, превращения на примере которых были также рассмотрены для расширения методов проведения 1,3-диплорного циклоприсоединения соответствующего алкина и азидов в присутствии медного катализатора. Только в нескольких примерах исходным является не ионная жидкость, что наиболее близко к интересующим нас примерам.

Реакция между арилазидами и 1-(2,4,6-триметилфенил)-3-проп-2-инил-имидазолий бромидом в присутствии пентагидрата сульфата меди (0,05 экв.) и аскорбата натрия (0,20 экв.) в смеси изопропилового спирта и воды была описана в статье Ч. Вонга (Табл. 1.12). [54] Выходы *N*¹-замещенных-1,2,3-триазолов лежат в интервале от 46 до 93%.

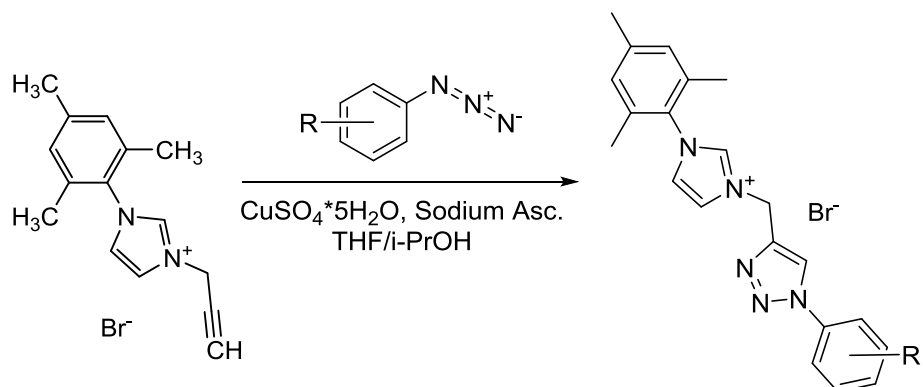
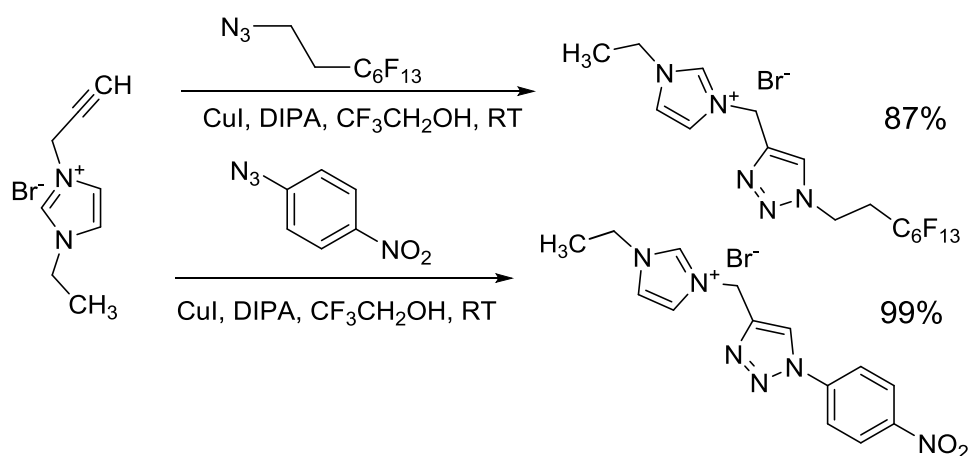


Таблица 1.12 – Выходы реакции конденсации в зависимости от радикала арил азида

R	Количество азид/количество алкина	Выход, %
H	-	86
4-NO ₂	-	46
4-CH ₃	1,00/1,00	82
4-CF ₃	1,03/1,00	56
3-CF ₃	1,03/1,00	56
4-NH ₂	-	93

Гоголиева с коллегами [55] описала конденсацию между 1-этил-3-проп-2-инил-имидазолий бромидом (1,00 экв.) и 4-нитрофенилзидом (1,00 экв.) в присутствии диизопропиламина (1,00 экв.), иодида меди (0,05 экв.) в трифторэтаноле (5мл на 1 ммоль имидазолил-производного). Также авторы описали циклоконденсацию в аналогичных условиях с *n*-1H, 1H, 2H, 2H-перфтороктилазидом. Выходы составляют 87 и 99%.



Конденсация между 2-нитро-3-проп-2-инил-1H-имидазолом и различными азидами была описана в работе ИнациоЛие Д. [56] Авторы использовали в качестве катализатора аскорбат натрия (0,10 экв.) и сульфат меди (0,06 экв.) в смеси *трет*-бутанол:вода 1:1 при комнатной температуре (Табл. 1.13). Выходы составляют от 51 до 69%.

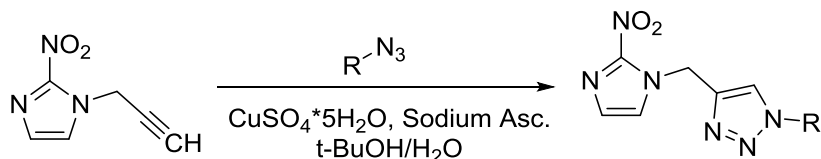
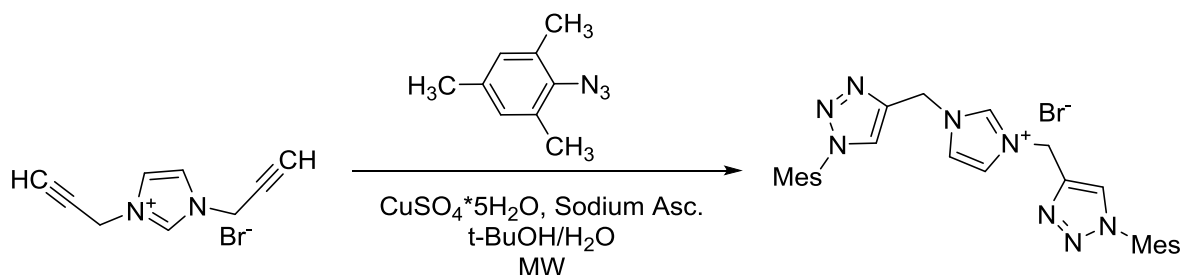


Таблица 1.13 – Выходы и условия реакции конденсации в зависимости от структуры азида

R	Время реакции, часы	Выход, %
C ₆ H ₅ CH ₂ -	6	69
3-CNC ₆ H ₄ -	20	60
2-CH ₃ ,5-NO ₂ C ₆ H ₃ -	28	67
2,6-CH ₃ C ₆ H ₃ NHCO	18	65
(EtO) ₂ POCH ₂ -	23	62
7-хлорхинолин-4-ил	30	51

Также в литературе представлен метод аналогичной циклоконденсации мезитил азид с 1,3-дипроп-2-инил-имидазолий бромидом в присутствии сульфата меди (0,07 экв.)

и медной пыли (0,03 экв.) под действием микроволнового излучения. Реакцию вели в смеси *трет*-бутанол:вода 1:1 при 100 °С в течение 2 ч. Продукт бы получен с выходом 76% [57].



Также представлены примеры катализа йодидом меди, на примере реакции 1-метил-3-проп-2-инил-1H-имидазолий бромид с различными арилами меди катализатора (0,05 экв.) и триэтиламина (2,00 экв.) в смеси метанол : вода 1:1 при комнатной температуре (Табл. 1.14) [58].

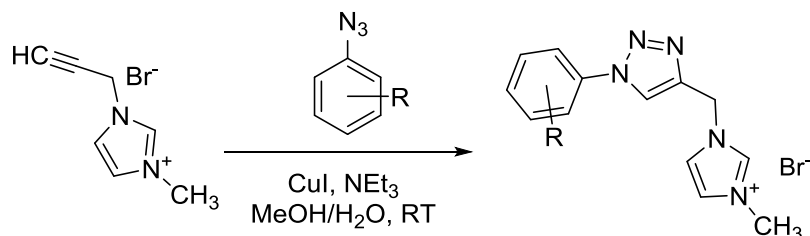
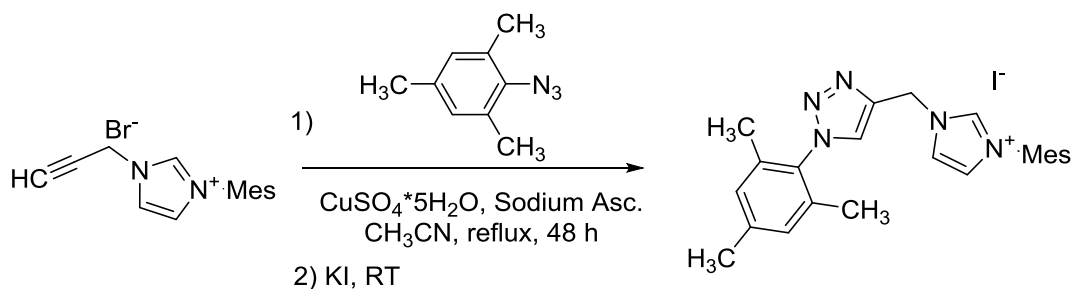


Таблица 1.14 - Выходы реакции конденсации в зависимости от радикала арил азида

R	Выход, %
H	93
3,5-CH ₃	93

Также было показано, что реакцию конденсации азидов с алкинами в присутствии аскорбата меди можно проводить и в ацетонитриле при кипячении. [59] В реакцию вводили мезитил азид и 1-мезитил-3-проп-2-инил-1H-имидазолий бромид в ацетонитриле с добавлением пентагидрата сульфата меди (1,0 экв.) и аскорбата натрия (1,3 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 48ч. Далее у полученной ионной жидкости меняли противоион по реакции с йодидом калия (2,0 экв.), общий выход составил 68%.



1.6.3 Получение N¹-замещенных-4-(бензимидазол-1-илметил)-1,2,3-триазолов

Аналогично ранее описанным производным идидазола и 1,2,4-триазада были получены различные бензимидазольные производные.

Первым примером является взаимодействие *in situ* полученного азида и 1-пропаргилбензимидазола в присутствии 15% иодида меди в течение 8 ч при комнатной температуре. Выходы реакций высокие и приведены в таблице 1.15. [60]

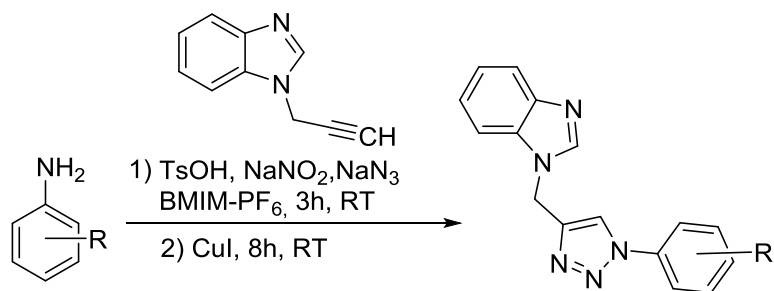


Таблица 1.15 – Выходы и условия реакции конденсации

R	Время, ч	Выход, %	R	Время, ч	Выход, %
4-OCH ₃	8	95	4-NO ₂	8,5	88
Нафтил	9	90	3,5-Cl	9,5	75
2-CH ₂ OH4-F	10	88	3-Cl	9	80
4-F	8,5	91	3-CH ₃	8	92
4-Cl	8,5	90	2,3-CH ₃	8	90
4-Br	8,5	92	3-CF ₃	9	86
2-F	9	85	2-CH ₃	9,5	85

Аналогично возможно микроволновое воздействие на процесс конденсации, что было показано на реакции 1-проп-2-инил-1Н-бензимидазола с арилазидами (1,2 экв.) в присутствии медной пыли (1,0 экв.) и сульфата меди (1,0 экв.) в системе *трет*-бутанол:вода 1:1. Реакционную массу нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 30 мин под воздействием микроволн (300 Ватт), выходы высокие (Табл. 1.16).[61]

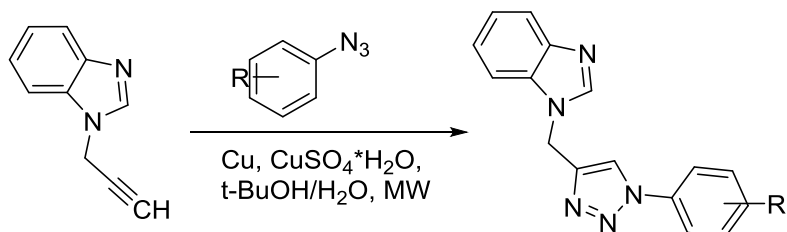
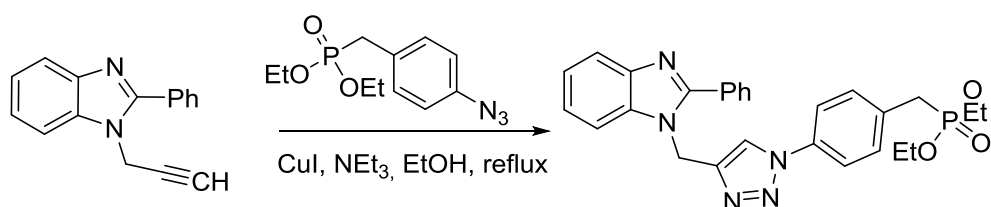


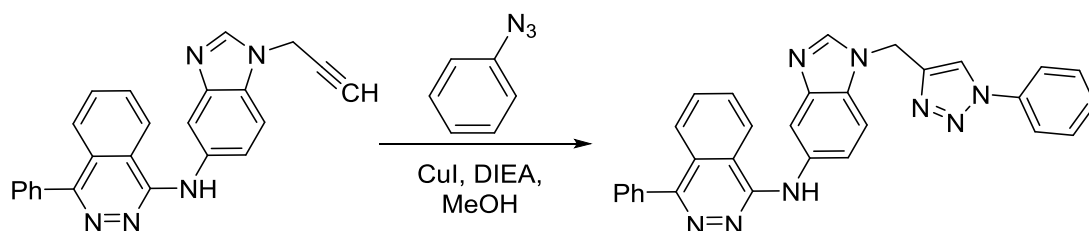
Таблица 1.16 – Выходы реакции конденсации 1-проп-2-инил-1Н-бензимидазола и арил азидов

R	Выход, %
4-Cl	89
4-CF ₃	84
4-F	76
2-F	85
3,5-Cl	77

Пономарев и коллеги провели циклизацию между О,О-диэтил-(4-азидобензил)-фосфонатом и 2-фенил-1-проп-2-инилбензимидазолом в присутствии 10% мольн. иодида меди и триэтиламина в этаноле при кипячении. Выход продукта не указан. [62]



Также описана реакция конденсации N-замещенного 5-амино-1-проп-2-инил-бензимидазола и фенилазида, катализируемая 40% мольн. иодидом меди в присутствии основания Хюнига в метаноле в течение 22 ч с выходом 83% [63]



Так же одна из работ описывает медь катализируемую реакцию 2-(проп-2-ин-1илтио)-1-проп-2-инил-1H-бензимидазола с N-производными 4-азидо-бензолсульфамида (2,00 экв.) под действием сульфата меди (1,25 экв.), аскорбата натрия (1,50 экв.) в системе диметилсульфоксид:вода 1:1. Реакция проводится при 80°C в течение 8-12ч. Заместители и выходы приведены в таблице 1.17.[64]

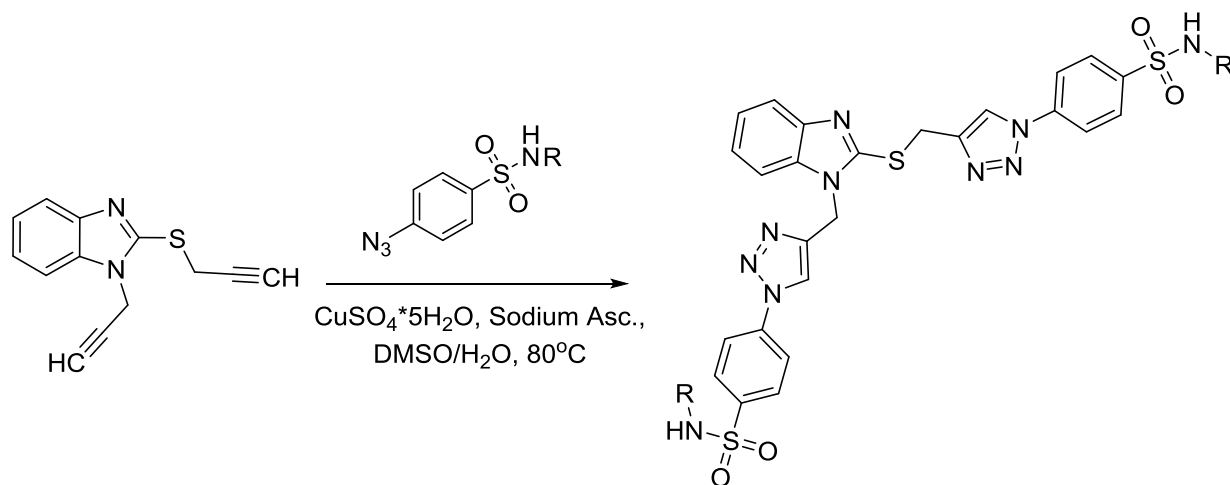
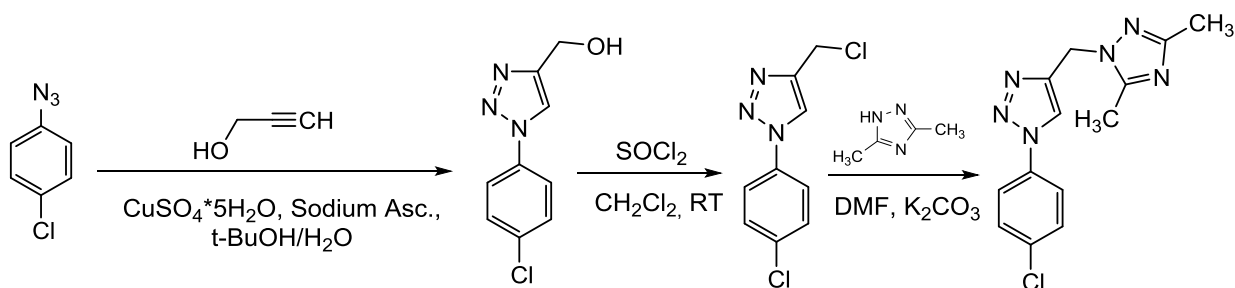


Таблица 1.17 – Выходы реакции конденсации 2-(проп-2-ин-1илтио)-1-проп-2-инил-1H-бензимидазола с ароматическими азидами.

R	Выход, %
4,6-диметилпиримидин-2-ил	87
пиримидин-2-ил	83
пиридин-2-ил	82
тиазол-2-ил	85
3,4-диметиллоксазол-5-ил	85

1.6.4 Получение ряда N¹-замещенных-4-((3,5-диметил-1,2,4-триазол)-1-илметил)-1,2,3-триазолов методом алкилирования 3,5-диметил-1,2,4-триазола N¹-арил-1,2,3-триазол-4-илметилхлоридами

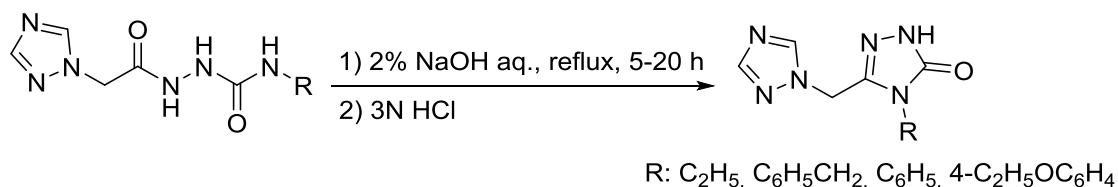
Метод получения N¹-замещенных-4-(3,5-замещенных-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазолов был описан в патенте Шиндлера и коллег. Ими был синтезирован ряд 1,2,3-триазолов, однако выход реакции представлен только для 1-(4-хлорфенил)-4-(3,5-диметил-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазола [65]. На первой стадии 4-хлорфенилазид сочетали с эквивалентным количеством пропаргилового спирта в присутствии сульфата меди и аскорбата натрия в смеси растворителей *трет*-бутанол:вода 1:1 при комнатной температуре с получением 1,2,3-триазол-1-илметанола с выходом 70%. На второй стадии в результате заместительного хлорирования с избытком тионилхлорида в хлористом метиле при комнатной температуре, получали метилхлорид с выходом 55%. На заключительной стадии алкилирования алкилирования 3,5-диметил-1,2,4-триазола в присутствии поташа в диметилформамиде с получением целевого соединения с 47% выходом. Суммарный выход составил 18%.



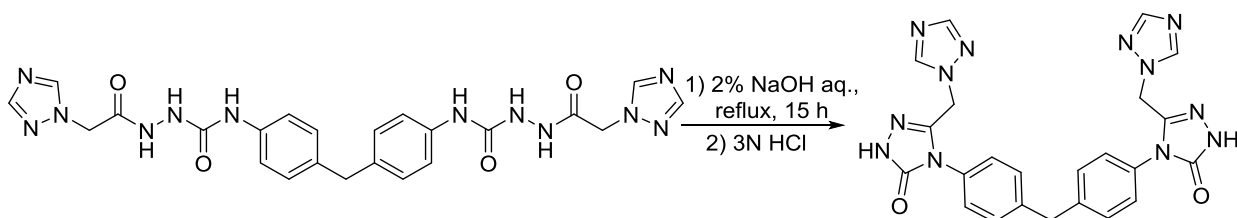
1.7 Получение 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-онов

Получение 5-(азол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-онов мало описано в литературе. Основной способ их получения включает в себя конденсацию замещенных семикарбазидов в водной щелочной среде при кипячении с последующим подкислением соляной кислотой.

Основная работа в данном направлении была проделана научной группой под руководством Питуча [66,67,68], так, они впервые показали возможность последовательного превращения 2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)ацетогидразида в семикарбазиды в расплаве по реакции с различными изоцианатами (алифатическими и ароматическими), с последующим кипячением в 2% растворе гидроксида натрия в течение 5-20 ч., выходы при этом лежат в интервале от 30 до 65%.



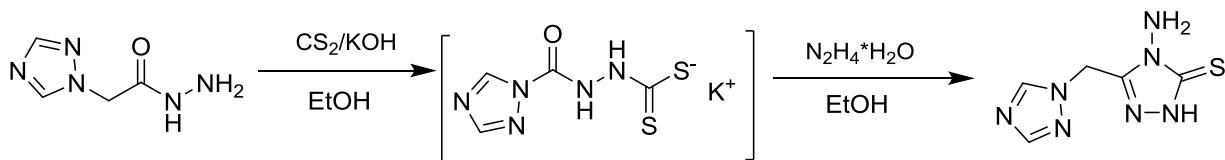
Также авторы показали возможность такого процесса в случае систем содержащих два семикарбазидных остатка, приводящих в случае щелочной циклоконденсации (2% водный гидроксид натрия) к соответствующим симметричным соединениям с 1,2,4-триазол-3-оновыми фрагментами с выходом 71%.



1.8 Получение 4-амино-5-(азол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тионов

1.8.1 Получение 4-амино-5-(1,2,4-триазол-1-ил-метил)-1,2,4-триазол-3-тиона

Получение 4-амино-5-(1,2,4-триазол-1-ил-метил)-1,2,4-триазол-3-тиона представлено мало, как и получение других азольных производных. Основным методом его получения, является взаимодействие 2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)ацетогидразида и сероуглерода в присутствии гидроксида калия в безводном этаноле, с последующим получением промежуточной калиевой соли 2-(1H-1,2,4-триазол-1-илацетил)гидразин карбодитионовой кислоты, которую затем вводят в реакцию с гидразин гидратом при кипячении в этаноле в течение 16 ч. Затем реакционную массу подкисляют до pH 4-5, с получением целевого 4-амино-5-(1,2,4-триазол-1-ил-метил)-1,2,4-триазол-3-тиона с выходом 40%. [69,70,71]



Получение 4-амино-5-(азол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тионов

Метод циклоконденсации замещенных карбоновых кислот или их эфиров с тиокарбазидом

Одним из методов получения производных 4-амино-5-(1H-бензимидазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона является взаимодействие азол-1-илуксусных кислот или их эфиров с тиогидразидом, при нагревании и в присутствии растворителя, а иногда и в расплаве. В присутствии растворителя - метанола целевые соединения удастся получить с выходом до 83% [72, 73]. (Табл. 1.18).

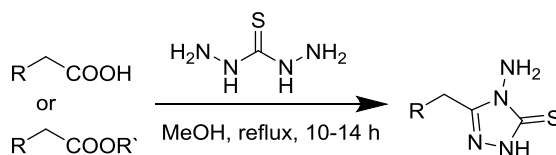


Таблица 1.18 – Строение и выходы 4-амино-5-(бензимидазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тионов

R	Р-тель	t, ч	T, °C	β , %	Ссылка
Бензимидазол-1-ил	CH ₃ ONa, CH ₃ OH	10	20	83	[72]
1-ил-6-метилпиримидин-2,4-дион; R':C ₂ H ₅	CH ₃ OH	14	20	40	[73]

Метод циклизации солей гидразинкарбодитионовой кислоты и гидразин гидрата

Вторым методом, активно используемым в синтезе 4-амино-1,2,4-триазол-3-тионов, является их получение по двум последовательным «one pot» реакциям, включающим в себя конденсацию гидразида карбоновой кислоты с сероуглеродом в присутствии основания при кипячении, что приводит к образованию в реакционной массе 1,3,4-оксадиазол-2-тиона, вторая – реакция типа ANRORC 1,3,4-оксадиазол-2-тиона с N-нуклеофилом гидразин гидратом, который приводит к образованию целевого гетероцикла. Существуют примеры и с выделением промежуточного соединения, но их несколько меньше. Данные превращения широко описаны на производных ароматических и алифатических карбоновых кислот, однако в рядах азот-содержащих гетерилуксусных кислот примеров мало.

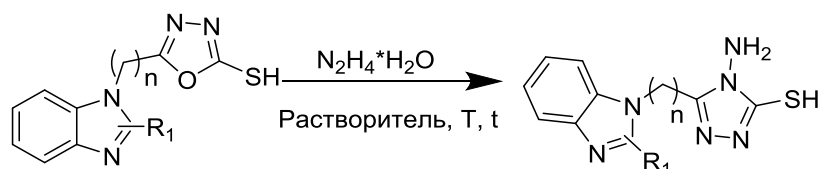


Таблица 1.19. Получение 4-амино-5-(1H-бензимидазол-1-илметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тиона

R ₁	Мольн. Исх. гидрат	Соотно-е :Гидразин	Р-тель	t, ч	T, °C	β, %	Ссылка
2-CH ₃	1:5		C ₂ H ₅ OH	6	RT	67	[74]
2-фурил, 2-(5-метилфурил)	1:1		C ₂ H ₅ OH CH ₃ OH	4	90	80 и 84	[75]
1-Метил-2-(3-фторфенил)	1:3		C ₃ H ₆ O	5	RT	78	[76]
2-пропил	—		—	—	—	—	[77]
2-метил	1:3		C ₂ H ₅ OH	6	RT	85	[78]

В рамках исследования Темирак А. и его коллеги предложили механизм ANRORC реакции на примере взаимодействия 5-((2-фурил-бензимидазол)-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиона с внешними N-нуклеофилами, на примере гидразин гидрата (Табл.1.19). [75]

Примеры «one pot» процессов показывают, что выходы лежат в интервале от 30 до 86% и сравнимы с последовательными превращениями, однако сокращают суммарное время эксперимента (Табл.1.20) [15, 79-93].

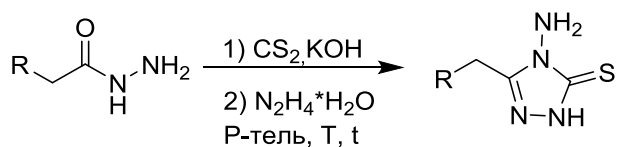
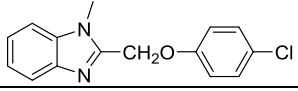
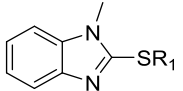
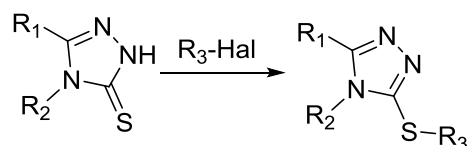


Таблица 1.20 Получение 4-амино-5-(бензимидазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона

R	Р-тель	t, ч	T, °C	Выход, %	Ссылка
бензимидазол-1-ил	C ₂ H ₅ OH	1) 1 2) 12	1) 0; 2) reflux	30%	[82]
2-метилбензимидазол-1-ил	C ₂ H ₅ OH	1) 2-8 2) 6-12	1) RT, 2) reflux	75	[83, 84, 74]
6-нитробензимидазол-1-ил	C ₂ H ₅ OH	1) 16 2) 2	1) RT, 2) reflux	63, 62	[15, 85]
2-трифторметилбензимидазол-1-ил	C ₂ H ₅ OH	-	1) RT, 2) reflux	-	[86]
2-метил-5-нитроимидазол-1-ил	1) Et ₃ N*, C ₂ H ₅ OH 2) Py	1) 1,5 2) 3	1) reflux, 2) reflux	55	[87]
2-(2-гидроксипропил)бензимидазол-1-ил	1) CH ₃ OH 2) C ₂ H ₅ OH	1) 6 2) 3	1) reflux, 2) reflux	72	[88]
2-(4-хлорфенилоксиметил)бензимидазол-1-ил	C ₂ H ₅ OH	-	reflux	81, -, 86	[89, 90, 91]
	C ₂ H ₅ OH	7	1) RT, 2) reflux	-	[79]
 R ₁ = CH ₃ , CH ₂ -Ph, CH(CH ₃) ₂	C ₂ H ₅ OH	2	RT, reflux	45-49	[80]
2-бензилбензимидазол-1-ил	C ₂ H ₅ OH	8	RT	68	[81]

1.9. Получение алкилтио производных N⁴-замещённых-5-[N-содержащих-(гетерилалкил)]-1,2,4-триазол-3-тионов и -1,3,4-окса(тия)дiazол-2-тионов

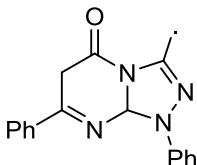
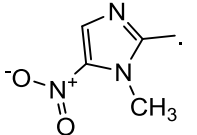
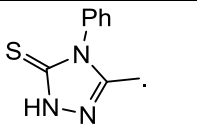
Методы, представленные в литературе, описывают S-алкилирование разнообразными алкилгалогенидами замещённых 5-(азол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тионов, в различных классических системах основание-растворитель.



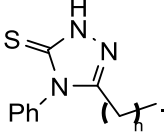
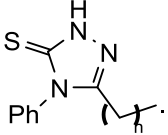
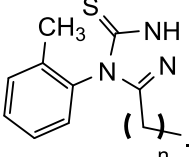
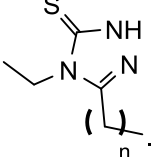
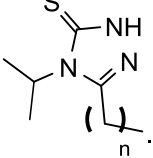
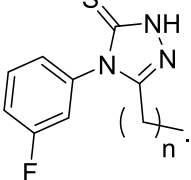
При проведении реакций с алкилгалогенидами N⁴-замещённых-5-[N-содержащих-(гетерилалкил)]-1,2,4-триазол-3-тионов в качестве растворителя используют этанол, воду, ДМФА, в качестве основания, чаще всего выступает поташ, бикарбонат натрия, гидроксид натрия, или этилат натрия, используют различные соотношения реагентов как, 1:1:1 (тион:алкилатор:основание), так и избыток алкилатора или основания. Время такого типа реакций составляет от 20 мин до 20 ч. Выходы реакций S-алкилирования

алкилгалогенидами составляют от 40% до 100%. Рассмотрим реакции с алифатическими алкилгалогенидами (Табл. 1.21).

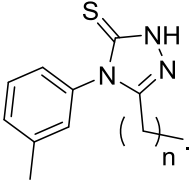
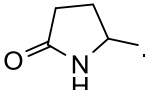
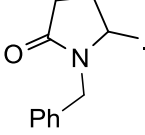
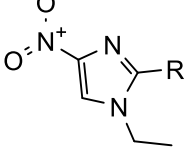
Таблица 1.21 - Синтез N⁴-замещённых-5-[N-гетерил-(алкил)]-1,2,4-триазол-3-тиолов

R ₁	R ₂	Растворитель	Основание (Соотношение реагентов тион:основание электрофил)	Время реакции, ч	Налкилатора/R ₃	β, %			
1	2	3	4	5	6	7			
	C ₆ H ₅	EtOH	EtONa 1:1:1	reflux, 2	I/CH ₃	70 [94]			
	CH ₃	EtOH	Na ₂ CO ₃ 1:4:3,85	RT, 12	I/CH ₃	67 [95]			
					I/C ₂ H ₅	52			
					I/C ₃ H ₇	69			
					I/i-C ₃ H ₇	63			
	C ₆ H ₅	EtOH	NaOH 1:3,23:1	reflux, 2-3	Br/ C ₂ H ₅	70 [96]			
	C ₆ H ₅	EtOH	NaOH 1:2,86:1	reflux, 3	Br/ C ₃ H ₇	68			
	C ₆ H ₅	EtOH	NaOH 1:2,3:1	RT, 12	Br/ ClCH ₂ CHCH ₂	75			
N-метилиндолил	C ₆ H ₅	DMF	K ₂ CO ₃ 1:2,5:5	RT, 12	Br/i-C ₃ H ₇	90 [97]			
5-фториндолил						90			
2-метилбензил идазол-1-илметил	C ₆ H ₅	CH ₃ O H	5% NaOH 1:3:1	reflux, 1	CH ₃	85-90 [37]			
	C ₆ H ₅				C ₂ H ₅				
	C ₆ H ₅				CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CH				
	C ₆ H ₅				CH ₃ (CH ₂) ₃				
	C ₆ H ₅				(CH ₃) ₂ CH				
	4-CH ₃ C ₆ H ₄				CH ₃				
	4-CH ₃ C ₆ H ₄				C ₂ H ₅				
	4-ClC ₆ H ₄				CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CH				
					(CH ₂) ₃ CH ₃				
					CH(CH ₃) ₂				
					CH ₃				
					C ₂ H ₅				
					CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CH				
					CH ₃ (CH ₂) ₃				
					(CH ₃) ₂ CH				

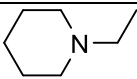
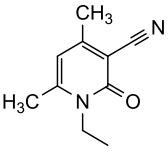
Продолжение Табл. 1.21

1	2	3	4	5	6	7
2-метилбензим идазол-1- илметил	C ₆ H ₅	EtOH	KOH 1:1:1	RT, 3	Br/2,3,4,6-тетра-О- ацетил-α-D- глюкопиранозил	76 [98]
2-этилтиобензи мидазол-1- илметил	C ₆ H ₅	DMF	NaOAc 1:1:1,5	RT, 12	I/CH ₃ I/C ₂ H ₅	80 [99] 86
n=0 	C ₆ H ₅	H ₂ O	8% NaOH 1:1:1	RT, 2-3	X/C ₄ H ₉	н/д [100] н/д
n=4 	C ₆ H ₅				X/CH ₃ C ₂ H ₅	н/д
 n=4	2-CH ₃ C ₆ H ₅				X/CH ₃ C ₂ H ₅	н/д
 n=0 n=1	C ₂ H ₅				X/CH ₃	н/д
 n=4	CH(CH ₃) ₂				X/CH ₃	н/д
 n=2	3-FC ₆ H ₄				X/CH ₃	н/д

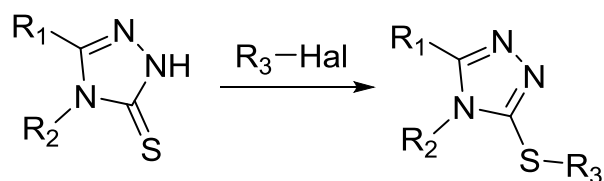
Продолжение Табл. 1.21

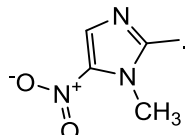
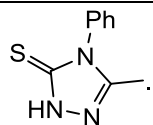
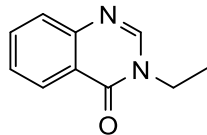
1	2	3	4	5	6	7
 n=2 n=4	3-CH ₃ C ₆ H ₄				n=2 X/CH ₃ CH ₃ (CH ₂) ₄ n=4 X/CH ₃ CH ₃ (CH ₂) ₄	н/д
	C ₆ H ₅		NaOH 1:1:1,05	20°C, 20	X/CH ₃	55 [101]
	H			20°C	X/CH ₃ 5мин	100 [101]
					X/C ₂ H ₅ 1 ч	85
					X/n-C ₄ H ₉ 24 ч	46
	R=H n-C ₄ H ₉	EtOH	10% NaOH (US) 1:1:2	RT, 0.3	I/CH ₃	76 [102]
	R=H 4- CH ₃ OC ₆ H ₄					70
	R=H 4- NO ₂ OC ₆ H ₄					80
	R=H 4- NO ₂ OC ₆ H ₄				I/C ₂ H ₅	80
	R=CH ₃ n-C ₄ H ₉				I/CH ₃	60
	R=CH ₃ 4- CH ₃ OC ₆ H ₄					80
	R=CH ₃ 4- NO ₂ OC ₆ H ₄					60
	R=CH ₃ 4- NO ₂ OC ₆ H ₄				I/C ₂ H ₅	60
	R=H c-C ₆ H ₁₁				I/CH ₃	40 [21]
	R=H C ₆ H ₅				I/CH ₃	86
	R=H 4-CH ₃ C ₆ H ₄					80
	R=H 4-FC ₆ H ₄					66
	R=CH ₃ 4-CH ₃ C ₆ H ₄					80
	R=CH ₃ 4-FC ₆ H ₄					86

Окончание Табл. 1.21

1	2	3	4	5	6	7
	H	C ₆ H ₆	Et ₃ N 1:1:1	70°C, 6	Br/ <i>n</i> -C ₄ H ₉	79 [103]
	C ₆ H ₅	DMF	K ₂ CO ₃ 1:1:1	reflux	Cl/CH ₂ SCH ₃	н/д [104]
		H ₂ O	NaOH 1:1:1	RT	I/CH ₃	74

Сделать однозначные выводы о выборе подходящего протонного или апротонного растворителя из лит. данных трудно, однако данные реакции проводят чаще в полярных протонных растворителях, за исключением ДМФА. Выбор основания также обусловлен системой основание-растворитель, а также его доступностью. Наиболее распространенные и доступные из оснований, например карбонат калия или гидроксид натрия представлены в подобных процессах наиболее часто. Почти всегда авторы в качестве алкиляторов использовали первичные алкилгалогениды. Температура протекания реакции чаще всего является температурой кипения растворителя или комнатной ввиду низкокипящего алкилирующего агента. Отдельно можно выделить алкилирование подобных 5-азол-1-илметил-1,2,4-триазол-3-тионов бензилгалогенидами, которое рассмотрено в табл. 1.22 [37, 95, 96, 100, 106, 107].

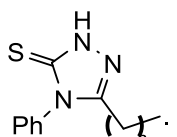
Таблица 1.22 - Взаимодействие бензил и аллил галогенидов с N⁴-замещёнными-5-азометилен замещенных-1,2,4-триазол-3-тионов

R ₁	R ₂	Растворитель	Основание (Соотношение реагентов тион:основание электрофил)	время реакции, ч	Hal алкилятора/R ₃	Выход, %
	CH ₃	EtOH	Na ₂ CO ₃ 1:3,85:4	RT, 12	I/C ₆ H ₅ CH ₂	55[95]
	C ₆ H ₅	EtOH	NaOH 1:1:1,85	2-3	Cl/C ₆ H ₅ CH ₂	65 [96]
	C ₆ H ₅	DMF	K ₂ CO ₃ 1:1,2:2	2-3	Hal/CH ₂ C ₆ H ₅	72 [105]
					4- <i>t</i> -BuC ₆ H ₄ CH ₂	58

Продолжение Табл. 1.22

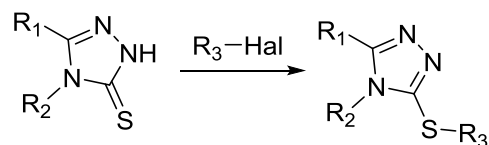
1	2	3	4	5	6	7
					4-NO ₂ C ₆ H ₄ CH ₂	50
					2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃ CH ₂	90
					2,3,4,5,6-F ₅ C ₆ CH ₂	60
					2-ClC ₆ H ₄ CH ₂	73
					3-ClC ₆ H ₄ CH ₂	73
					4-ClC ₆ H ₄ CH ₂	76
					2-FC ₆ H ₄ CH ₂	76
					3-FC ₆ H ₄ CH ₂	91
					4-FC ₆ H ₄ CH ₂	58
					2-CH ₃ C ₆ H ₄ CH ₂	89
					3-CH ₃ C ₆ H ₄ CH ₂	70
					4-CH ₃ C ₆ H ₄ CH ₂	84
					3-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂	92
					4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂	70
					2-CF ₃ C ₆ H ₄ CH ₂	93
					3-CF ₃ C ₆ H ₄ CH ₂	87
					4-CF ₃ C ₆ H ₄ CH ₂	68
					Cl/ 3-PyCH ₂	70
N-метилиндол-2-ил	C ₆ H ₅ C H ₂	EtOH	NaOH 1:5:1	7 ч.	C ₆ H ₅ CH ₂	37 [106]
					4-CH ₃ C ₆ H ₄ CH ₂	40
					2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ CH ₂	41
					4-BrC ₆ H ₄ CH ₂	38
					3-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂	54
					4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂	71
					4-CF ₃ C ₆ H ₄ CH ₂	91
					4-CF ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂	88
	C ₆ H ₅				C ₆ H ₅ CH ₂	73
					4-CH ₃ C ₆ H ₄ CH ₂	80
					2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ CH ₂	51
					4-BrC ₆ H ₄ CH ₂	77
					3-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂	84
					4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂	59
					4-CF ₃ C ₆ H ₄ CH ₂	62
					4-CF ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂	74
2-метилбензимидазол-1-илметил	C ₆ H ₅	CH ₃ OH	- 1:1:1	RT, 1	C ₆ H ₅ CH ₂	85-90 [37]
	4-CH ₃ C ₆ H ₄					
	4-ClC ₆ H ₄					

Окончание Табл. 1.22

1	2	3	4	5	6	7
n=0 	C ₆ H ₅	H ₂ O	8% NaOH 1:1:1	RT 2-3 ч.	Hal/ CH ₂ =CHCH ₂ 4-BrC ₆ H ₄ CH ₂ 2,4-(NO ₂) ₂ C ₆ H ₃ CH ₂	[100] н/д н/д

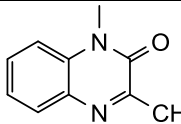
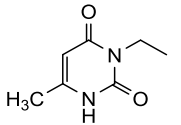
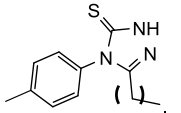
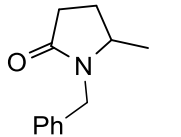
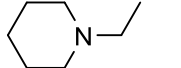
При использовании бензилгалогенидов стоит отметить влияние заместителей в ароматическом кольце и уходящую группу – атом галогена. В работе авторов [105], к сожалению, приведена лишь общая методика без детального обозначения соответствующих алкилаторов. Исходя из предположения, что во всех случаях отщепляющийся в процессе реакции галоген – хлор, можно сделать вывод о том, что наличие электроноакцепторной группы в пара положении фенильного кольца приводит к значительному снижению выхода реакции. Данные приведенные в табл. 1.22 касающиеся взаимодействия тионов с бензилгалогенидами мало согласуются между собой. Выходы при бензилировании или аллилировании тионов укладываются в интервал от 51 до 93%.

Взаимодействие тионов с α-галогенкарбонильными соединениями протекает аналогично ранее описанному алкилированию другими электрофилами (Табл. 1.23.).

Таблица 1.23 - Взаимодействие N⁴-замещённых-5-азометилен замещенных-1,2,4-триазолов-3-тионов с α-галогенкарбонильными соединениями

R ₁	R ₂	Растворитель	Основание (Соотношение реагентов тион:основание электрофил)	время реакции, ч	Hal алкилатора/R ₃	Выход, %
2-метилбензилидазол-1-илметил	4-CH ₃ C ₆ H ₄	Ацетон	K ₂ CO ₃ 1:1:1	60°C, 3	Cl/C ₆ H ₅ NHC(O)CH ₂	60 [41] Tien
					Cl/(4-BrC ₆ H ₄)NHC(O)CH ₂	63
					Cl/(2-CH ₃ C ₆ H ₄)NHC(O)CH ₂	57
					Cl/(4-CH ₃ C ₆ H ₄)NHC(O)CH ₂	64
2-метилбензилидазол-1-илметил	C ₆ H ₅	MeOH	-	Reflux, 1	Hal/C ₂ H ₅ CO ₂ CH ₂	85-90 [37]
	C ₆ H ₅					
	4-CH ₃ C ₆ H ₄					
	4-ClC ₆ H ₄					

Окончание Табл. 1.23

1	2	3	4	5	6	7
	C ₆ H ₅	EtOH	1:1:12	Reflu x, 3	Cl/ C ₂ H ₅ (O)CCH ₂	80 [108]
	C ₄ H ₉	H ₂ O	Et ₃ N	40°C, 2 1:1:1	Br/ C ₂ H ₅ CO ₂ CH ₂	76 [109]
	C ₆ H ₅ CH ₂					78
	C ₆ H ₅					73
n=2 	C ₆ H ₅	H ₂ O	8% NaOH	RT, 2-3, 1:1:1	Cl/ HO ₂ CCH ₂	н/д [100]
	CH ₃	H ₂ O	NaOH	100° C, 2 1:2:1, 05	Cl/ HCO ₂ CH ₂	58
	C ₆ H ₅ /	(CH ₃) ₂ CO	K ₂ CO ₃	60°C, 6, 1:1,3 6:1,1	Br/ CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	68 [103]

Исходя из литературных данных стоит отметить, что выходы несколько меньше по сравнению с превращениями на основе алкилгалогенидов, что объяснимо строением и более низкой электрофильностью α-галогенкарбонильных соединений, в состав которых входит сложноэфирная группа, склонная к щелочному гидролизу в данных условиях, особенно если растворитель предварительно не был абсолютирован. Выходы данных реакций хорошие и высокие, лежат в интервале от 57 до 90%.

1.10. Химические свойства 5-гетерил или алкилгетерил-1,3,4-тиадиазол-2-аминов

1.10.1 Химические свойства 5-[(2-метил-бензимидазол-1-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-амин

Группа ученых во главе с Ансари [110] получала ряд производных 5-(2-метил-бензимидазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-аминов по схеме приведенной ниже. На первой стадии авторы получали основания Шиффа, путем взаимодействия соединения 5-(2-метил-бензимидазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-аминов с 5-замещенными бензальдегидами с последующей их циклоконденсацией с хлорангидридом хлоруксусной кислоты, с получением с3-хлоразетидин-2-онов (Таблица 1.24).

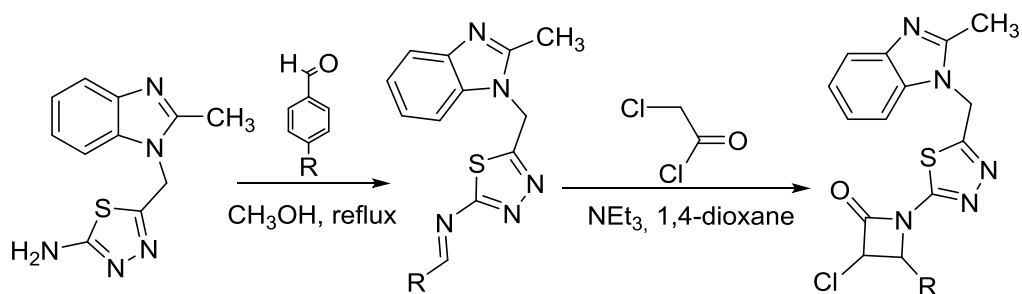
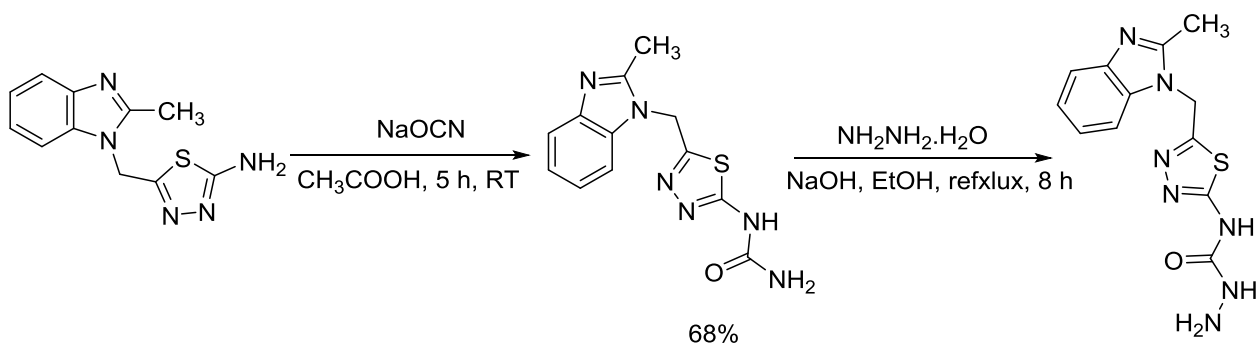


Таблица 1.24 -Выходы соединений азетидин-2-онов

R	Выход азометиннов, %	Выход азетидин-2-онов, %
C ₆ H ₅	82	81
2-CH ₃ C ₆ H ₄	67	86
2-ClC ₆ H ₄	79	89
3-OHC ₆ H ₄	80	77
4-NH ₂ C ₆ H ₄	81	87

Еще одним процессом, представленным в данной работе является получение мочевины и семикарбазида на основе соответствующего 1,3,4-тиадиазол-2-амин. Соотв. Мочевины было получена с выходом 68%, выход семикарбазида не указан. [110]



1.10.2 Химические свойства 5-[(1H-бензимидазол-1-ил, имидазол-1-ил и 1,2,4-триазол-1-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-аминов

Ацилированием 5-[(1H-бензимидазол-1-ил, имидазол-1-ил и 1,2,4-триазол-1-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-аминов изоцианатами занималась группа под руководством С.В. Попкова, с получением соответствующих N-арилмочевин с хорошими и высокими выходами. [24, 25]

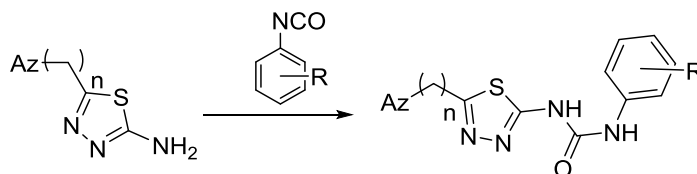


Таблица 1.25 - Выходы мочевины N-замещенных 5-[(1H-бензимидазол-1-ил, имидазол-1-ил и 1,2,4-триазол-1-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-аминов

Az	n	R	Выход, %
1	2	3	4
Бензимидазол-1-ил	1	4-Br	99
	2	4-Br	77

Окончание Табл. 1.25

1	2	3	4
	3	4-Br	92
	3	4-F	85
	3	3-MeOOC	45
Имидазол-1-ил	1	4-Br	83
	3	4-Br	81
	3	4-F	41
	3	2-EtOOC	38
	3	3-MeOOC	60
1,2,4-триазол-1-ил	1	4-Br	82
	2	4-Br	86
	3	4-Br	71
	3	2-EtOOC	37
	3	3-MeOOC	36

Из Табл.1.25 очевидно уменьшение выхода при переходе от пара-замещенных исходных изоцианатов к с стерически емкими электроноакцепторным заместителям в *орто*- и *мета*- положениях.

1.10.3 Химические свойства 4- и 5-(2-метил-5-нитроимидазол-1-ил)-метил-1,3,4-тиадиазол-2-аминов

Известны методы ацилирования 4- и 5-(2-метил-5-нитроимидазол-1-ил)-метил-1,3,4-тиадиазол-2-аминов различными хлорформиатами и ацилгалидами.

Метод А: Безводный триэтиламин добавляют к раствору соответствующего 1,3,4-тиадиазол-2-амин в ДМФА при температуре 30°C, добавляют хлорформиат или ацилгалид, затем раствор охлаждают до 5°C. Через 24 ч реакционную массу выливают в ледяную воду, осадок отделяют и перекристаллизовывают из соответствующего растворителя (Табл. 1.26).

Метод Б: Ацилгалогениды добавляют к суспензии амина в N,N-диметиланилине при 55°C. Температуру повышают до 75°C и потом снижают до 20°C. Затем в смесь добавляют петролейный эфир. Осадок отфильтровывают, промывают ледяным метанолом или эфиром, высушивают при 65°C и затем перекристаллизовывают из соответствующего растворителя (Табл. 1.26).[34]

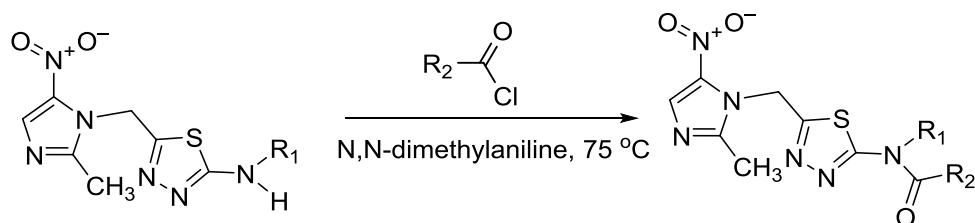


Таблица 1.26 - Выходы N,N –замещенных 2-амино-4 и 5-(2-метил-4-нитроимидазол-1-ил)-метил-1,3,4-тиадиазолов

Метод	R ₁	R ₂	Выход, %
А	H	Me	85

Окончание табл. 1.26

Метод	R ₁	R ₂	Выход, %
А	Me	Me	80
А	H	(CH ₂) ₃ Me	34
А	H	(CH ₂) ₆ Me	54
А	H	Ph	26
Б	H	OMe	45
А	H	OEt	57
А	H	O(CH ₂) ₃ Me	67
Б	H	OCH ₂ Ph	51
Б	H	OPh	66

1.11. S-алкилирование 5-(азол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-тионов

1.11.1 S-алкилирование 5-замещенных-1,3,4-тиадиазол-2-тионов бензилгалогенидами

В литературе представлен способ S-алкилирования 5-гетерилметил-1,3,4-тиадиазол-2-тионов различными бензилгалогенидами в протонных полярных и апротонных растворителях, в присутствии различной силы оснований (Табл. 1.27) [110,111,112].

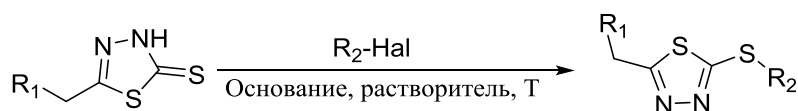
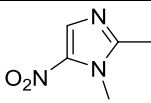
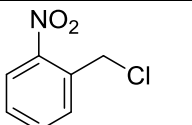
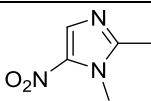
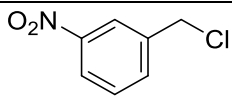
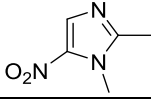
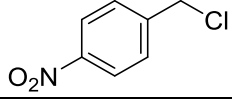
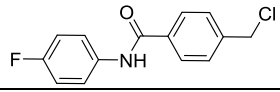
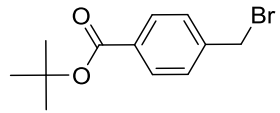
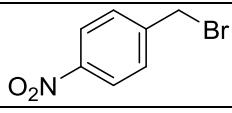
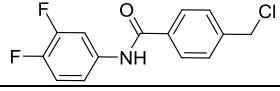
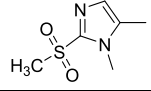
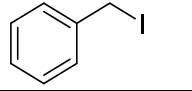


Таблица 1.27. S-алкилирование бензилгалогенидами 5-замещенных-1,3,4-тиадиазол-2-тионов

R ₁	R ₂ -Hal	Основание	Р-ль	Выход	Лит-ра
		KOH	EtOH	93%	[111], [112]
		KOH	EtOH	89%	
		KOH	EtOH	91%	
H		Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	73%	
CH ₃		Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	98%	
CH ₃		Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	100%	[113]
NH ₂		Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	88%	
		NaOH	MeOH	70%	

Процесс алкилирования 5-(замещенных)-1,3,4-тиадиазол-2-тионов бензилбромидом протекает более быстро, чем в случае использования бензилхлоридов. На примере бензил йодидов, информации недостаточно, чтобы оценить влияние галогена на

ход алкилирования 1,3,4-тиадиазол-2-тионов. В статьях описаны две системы растворитель-основание, среди которых наибольшие выходы достигаются при использовании системы хлористый метилен - триэтиламин, что позволяет достичь количественного выхода [112]

]. В литературе, в основном, представлены бензилгалогениды с электроноакцепторными группами, которые облегчают отщепление галогена, что обеспечивает выходы от 70 до 100 %.

1.12. S-алкилирование (5-азол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-тионов хлорацетамидами

В литературе представлен способ S-алкилирования 5-((2-метилхиназолин-4-(3H)-он)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-тионов различными хлорацетамидами (Табл.1.28.) [113].

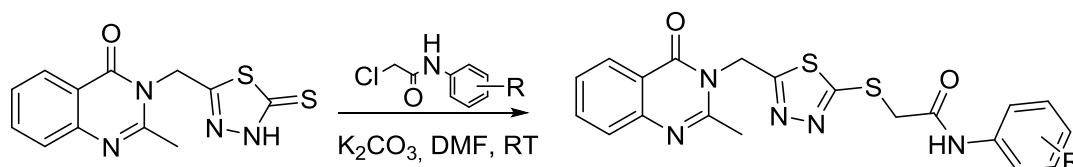


Таблица 1.28. S-алкилирование (5-азол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-тионов хлорацетамидами

R	Выход, %
H	61
4-Cl	58
4-OCH ₃	61

Реакцию алкилирования исходного 5-((2-метилхиназолин-4-(3H)-он)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-тиона проводили в присутствии поташа при комнатной температуре в диметилформамиде (соотношение 1:1:1). Выходы продуктов реакции составляют от 58 до 61%.

1.11.3 S-алкилирование (5-азол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-тионов название хлор- и бромацетатами

В литературе представлен способ S-алкилирования 5-гетерилметил-1,3,4-тиадиазол-2-тионов различными хлор- и бром-ацетатами (Табл. 1.29.) [44, 45, 114,115].

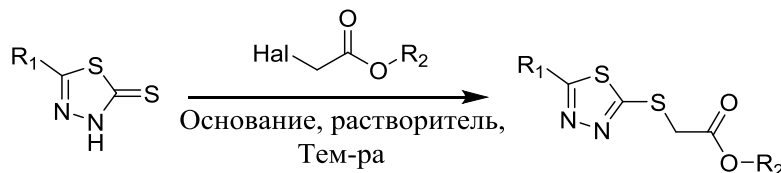
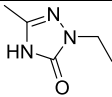
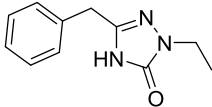
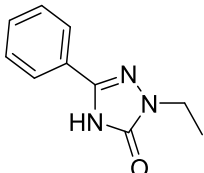


Таблица 1.29 S-алкилирование 5-азол-1-илметил-1,3,4-тиадиазол-2-тионов хлор- и бром-ацетатами

R ₁	R ₂	Основа ние	Р-ль	Тем- ра, °C	Выход, %	Лит-ра
2-фурилбензимидазол-1-илметил	C ₂ H ₅	K ₂ CO ₃	ацетон	56	74	[45]

Окончание табл. 1.29

R ₁	R ₂	Основа ние	Р-ль	Тем- ра, °C	Выход, %	Лит-ра
	C ₂ H ₅	EtONa	EtOH	78	83	[115]
	C ₂ H ₅	EtONa	EtOH	78	76	
	C ₂ H ₅	EtONa	EtOH	78	68	
1-метил-5- нитроимидазол-2-ил	CH ₃	KOH	EtOH	RT	92	[116]
1-метил-5- нитроимидазол-2-ил	C ₃ H ₇	KOH	EtOH	RT	93	
1-метил-5- нитроимидазол-2-ил	C ₄ H ₉	KOH	EtOH	RT	92	
2-метилбензимидазол-1- илметил	CH ₃	NaNH	DMF	RT	87	[44]
2-метилбензимидазол-1- илметил	C ₂ H ₅	NaNH	DMF	RT	84	

Описаны несколько основных вариантов систем растворитель – основание: гидрид натрия в диметилформамиде, поташ в ацетоне, гидроксид калия в этаноле и этилат натрия в этаноле, которые позволяют получить целевые продукты с высокими выходами до 93%. Также стоит отметить, что были использованы как полярные протонные (этанол), так и полярные апротонные растворители (ацетон и диметилформамид). Наиболее высокие выходы были достигнуты самым экономически выгодным способом, где основанием является гидроксид калия, а растворителем - этанол.

1.11.4. S-алкилирование 5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-тиона бромацетофенонами

Алкилирование 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-тиона занимались авторы из Китая и показали возможность модификации субстрата замещенными бромацетофенонами (Табл. 1.30.) [42].

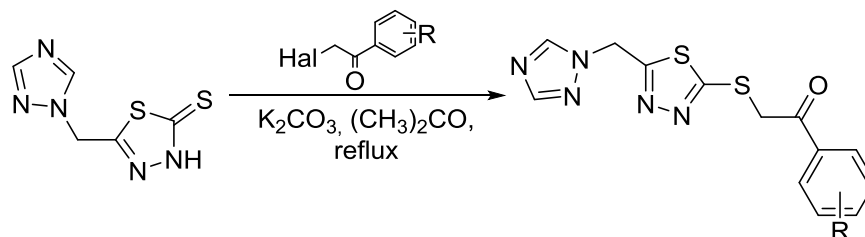


Таблица 1.30. S-алкилирование 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-тиона бромацетофенонами

R	Выход, %
H	50
2,4-Cl ₂	66
4-OCH ₃	53
4-F	71
4-Cl	67
2-F, 5-CH ₃	65

Реакцию алкилирования 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-тиона различными замещенными бромацетофенонами проводят в присутствии поташа при кипячении в ацетоне, что позволяет получить целевые соединения с выходом до 71%. Наличие электронодоноров в арильном радикале электрофила снижает выход реакции алкилирования, что проиллюстрировано примером реакции с 4-метоксибромацетофеноном.

1.13. S-алкилирование 5-(азол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-тионов

Основной модификаций 1,3,4-оксадиазол-2-тионов является их модификация различными электрофилами по экзоциклическому атому серы. Однако также возможны и реакции типа ANRORC с N-нуклеофилами и реакции по эндоциклическому атому азота, такие как модификации по Манниху или реакции с акцепторами Михаэля. Наиболее перспективными

1.13.1. S-алкилирование 5-(азол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиона бензилгалогенидами

В литературе представлен способ алкилирования 5-замещенных-1,3,4-оксадиазол-2-тионов различными в протонных и апротонных растворителях, в присутствии различной силы оснований (Табл.1.31) [116-123].

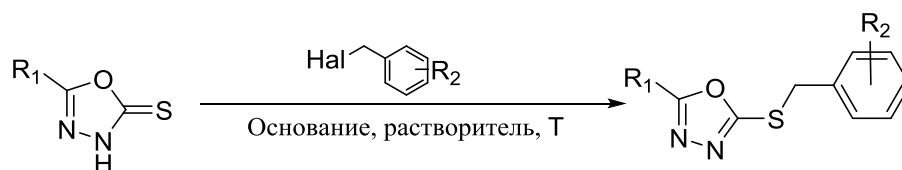
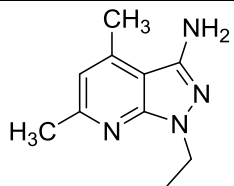
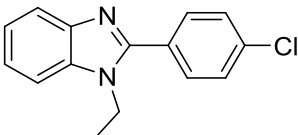
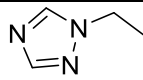
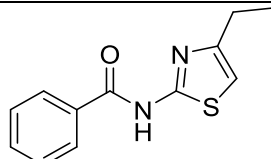


Таблица 1.31. S-алкилирование 5-замещенных-1,3,4-тиадиазол-2-тионов бензилгалогенидами

R ₁	R ₂	Основание	Р-ль	Выход, %	Лит-ра
	4-CH ₃	K ₂ CO ₃	EtOH	68	[117]

Окончание Табл. 1.31.

R ₁	R ₂	Основание	Р-ль	Выход, %	Лит-ра
	H	NaNH	DMF	78	[118]
	H	KOH	H ₂ O	40	[119]
	4-Br	KOH	H ₂ O	44	
	2,4-Cl ₂	KOH	H ₂ O	45	
	H	Et ₃ N	ацетон	71	[120]
	H	LiH	DMF	83	[121]
	4-Cl	LiH	DMF	84	

В литературе представлены классические системы «растворитель-основание». Наибольшие выходы достигаются в случае использования более сильных оснований, таких как гидрид натрия и гидрид лития в диметилформамиде, что позволяет получать целевые соединения с выходом до 84%.

1.13.2. S- алкилирование 5-(азол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиона хлорацетамидами

В литературе представлен способ алкилирования 5-((2-замещенных-бензимидазол-1-ил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-тионов различными хлорацетамидами по экзоциклическому атому серы (Табл. 1.32.) [123].

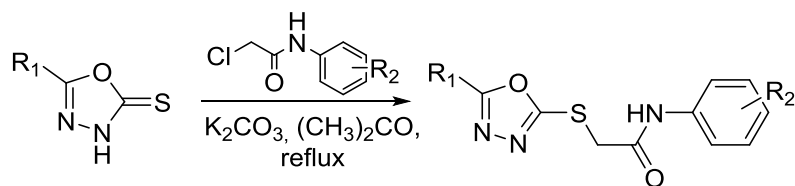


Таблица 1.32. S-алкилирование хлорацетамидами 5-замещенных-1,3,4-оксадиазол-2-тионов

R ₁	R ₂	Выход	Лит-ра
2-метилбензимидазол-1-илметил	H	69%	[124]
2-метилбензимидазол-1-илметил	4-Br	65%	
бензимидазол-1-илметил	H	70%	
бензимидазол-1-илметил	4-Cl	68%	
бензимидазол-1-илметил	4-NO ₂	74%	
бензимидазол-1-илметил	4-CH ₃	71%	
бензимидазол-1-илметил	4-CH ₃ O	76%	

Реакцию проводили в ацетоне в присутствии поташа. Выходы составляют от 65 до 76%. Влияние заместителя в положении 2 бензимидазольного кольца выражено слабо и не оказывает значительного влияния на выход продукта.

1.13.3. S - алкилирование 5-(гетерилметил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиона хлор- и бром-ацетатами

В литературе представлен способ алкилирования 5-замещенных-1,3,4-тиадиазол-2-тионов различными хлор- и бром-ацетатами (Табл. 1.33.) [108,123,124,125,126,127]

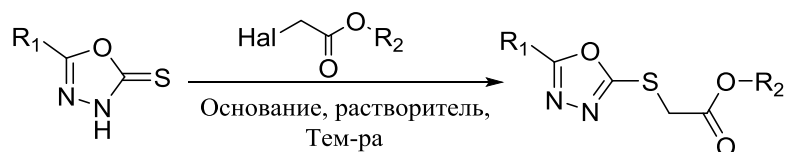


Таблица 1.33. S-алкилирование хлор- и бром-ацетатами 5-(1H-1,2,4-азол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиона

R ₁	R ₂	Основание	Р-ль	Тем-ра	Выход	Лит-ра
	C ₂ H ₅	K ₂ CO ₃	DMF	RT	56%	[124]
2-трифторметилбензимидазол-1-илметил	H	Et ₃ N	THF	66	-	[125]
	CH ₃	KOH	H ₂ O	40	72%	[109]
	CH ₃	KOH	DMF	60	75%	[126]
	C ₂ H ₅	KOH	DMF	153	62%	[127]

Наибольшие выходы были достигнуты в случае использования этилата натрия в этаноле и гидроксида калия в диметилформамиде, 78% и 75% соответственно.

1.13.4. S- алкилирование 5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиона хлорацетофенонами

Наиболее близким примером алкилирования 5-замещенного-1,3,4-тиадиазол-2-тиона является получение различных 2-(5-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио)-1-замещенных-фенилэтанонов, которыми занимались авторы из Китая (Табл. 1.34) [120].

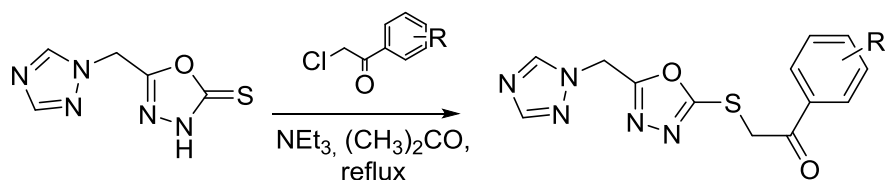


Таблица 1.34. S-алкилирование 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиона хлорацетофенонами

R	Выход, %
H	79
4-Cl	60
4-F	54
4-CH ₃	54
4-CH ₃ O	60
2,4-Cl ₂	67
2,4-F ₂	52
2,5-Cl ₂	69
3,4-Cl ₂	74
2-F-4-CH ₃	64
2-F-5-CH ₃	56

В данном примере авторы используют 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-тион и изучают реакции его алкилирования различными замещенными хлорацетофенонами в присутствии триэтиламина при кипячении в ацетоне, что позволяет получать целевые соединения с выходом до 79%.

1.14. Химические свойства 4-амино-5-(азол-1-ил-метил)-1,2,4-триазол-3-тионов

1,2,4-Триазол-3-тионы активно используются в последние годы в качестве, как формакофорных групп, так и в качестве линкерных фрагментов в структурах действующих веществ, что обуславливает развитие их дериватизации по экзоциклическим атомам азота и серы.

1.14.1. Реакции карбонильных соединений с экзоциклическим атомом азота 4-амино-5-(азол-1-ил-метил)-1,2,4-триазол-3-тионов

Одним из самых распространенных типов реакций, в которые вступают производные 4-амино-5-(замещенных-1-ил-метил)-1,2,4-триазол-3-тионов является их взаимодействие с альдегидами. Данные реакции представляют собой образование оснований Шиффа. (Табл. 1.35).



Таблица 1.35. Выходы N⁴-арилиден-5-(азол-1-ил-метил)-1,2,4-триазол-3-тионов

R ₁	R ₂	Р-тель	t, ч	T, °C	Выход, %	Ссылка
Бензимидазол-1-илметил	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅ OH	6	20	83	[72]
	2-ClC ₆ H ₄				67	

Окончание табл. 1.35

R ₁	R ₂	Р-тель	t, ч	T, °C	Выход, %	Ссылка
	4-ClC ₆ H ₄				83	
	2-BrC ₆ H ₄				91	
	4-BrC ₆ H ₄				92	
	3,4,5-CH ₃ OC ₆ H ₄				89	
	4-NO ₂ C ₆ H ₄				76	
	4-CHO ₃ C ₆ H ₄		4	20	80	[78]
	2-ClC ₆ H ₄		4		85	
2-Пропилбензимидазол-1-илметил	CH ₃ O	C ₂ H ₅ OH	2	20	62	[77]
	C ₆ H ₅				83	
	4-ClC ₆ H ₄				74	
	2-NO ₂ C ₆ H ₄				70	
	4-NO ₂ C ₆ H ₄				68	
2-метилбензимидазол-1-илметил	2-NO ₂ C ₆ H ₄	C ₂ H ₅ OH	4	20	69	[74]
	3-NO ₂ C ₆ H ₄				68	
	4-ClC ₆ H ₄				66	
	4-HOC ₆ H ₄				62	
	4-CH ₃ OC ₆ H ₄				60	
	C ₆ H ₅	CH ₃ COOH	10	20	73	[78]
	4-Cl-C ₆ H ₄				40.3	
	4-NO ₂ C ₆ H ₄				68	
	4-HOC ₆ H ₄				66	
	4-CH ₃ OC ₆ H ₄				40	
	4-CH ₃ C ₆ H ₄				62	
1,2,4-триазол	4-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃ COOH	0,33	118	89	[128]
	2-NO ₂ C ₆ H ₄		0,167-0,33		94	[129]
	4-NO ₂ C ₆ H ₄				95	[130]
	3-NO ₂ C ₆ H ₄				94	[130]
	4-FC ₆ H ₄				90	[131]
	4-ClC ₆ H ₄				92	[132]
	2-OHC ₆ H ₄				95	[133]
	C ₆ H ₅				96	[134]

Таким образом, наиболее близкие производные 1,2,4-триазола получают при кипячении в ледяной уксусной кислоте при использовании эквимольного соотношения реагентов с высокими выходами до 96%. Удивительно, что катализ такими кислотами, как п-ТСК не встречается.

1.14.2. Реакции 4-амино-5-(азол-1-ил-метил)-1,2,4-триазол-3-тионов с карбоновыми кислотами

Реакции циклоконденсации карбоновых кислот и 5-замещенных 4-амино-1,2,4-триазол-3-тионов хорошо описаны в литературе, однако на производных 1,2,4-триазола подобные превращения не встречаются. Способ циклокондленсации представляет собой взаимодействие различных 5-замещенных-1,2,4-триазол-3-тионов с эквивалентным

количеством соотв. кислоты под действием избытка оксихлорида фосфора (V), что позволяет получать целевые соединения с выходом до 79%. Существует также несколько примеров конденсации со сложными эфирами в присутствии избытка оксихлорида фосфора (V).[135, 71, 79,] (Табл. 1.36).

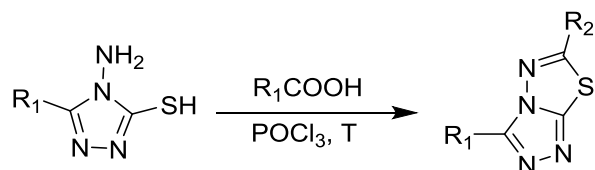


Таблица 1.36 Выходы реакции карбоновых кислот с 4-амино-5-(азол-1-ил-метил)-1,2,4-триазол-3-тионами

R ₁	R ₂	t, ч	T, °C	β, %	Ссылка
2-(4-Хлорфеноксиметил)-бензимидазол-1-илметил	C ₆ H ₅ -	7	RT	51	[79]
	2-CH ₃ -C ₆ H ₄ -			40	
	3-CH ₃ -C ₆ H ₄ -			51	
	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -			50	
	3-OCH ₃ -C ₆ H ₄ -			55	
	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄ -			46	
	2-Cl-C ₆ H ₄ -			56	
	3-Cl-C ₆ H ₄ -			49	
	4-Cl-C ₆ H ₄ -			46	
	2-F-C ₆ H ₄ -			51	
	4-F-C ₆ H ₄ -			54	
	3-F-C ₆ H ₄ -			41	
	3-NO ₂ -C ₆ H ₄ -			54	
	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -			54	
Бензимидазол-1-илметил	C ₆ H ₅	8	107	67	[71]
	4-NH ₂ -C ₆ H ₄ -		107	73	
	2-NH ₂ -C ₆ H ₄ -		107	49	
	2-OH-C ₆ H ₄ -		107	67	
	2-OH-3,5-(NO ₂) ₂ -C ₆ H ₃ -		107	79	
	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -		107	63	
	3-NO ₂ -C ₆ H ₄ -		107	71	
	4-Cl-C ₆ H ₄ -		107	55	
	3-Cl-C ₆ H ₄ -		107	64	
	C ₂ H ₅ -C ₆ H ₄ -		107	62	

1.14.3. Взаимодействие 4-амино-5-(азол-1-ил-метил)-1,2,4-триазол-3-тионов с α-галогенкетонами

4-Амино-5-гетерилметил-1,2,4-триазол-3-тионы способны вступать в реакцию с α-галогенкетонами с образованием конденсированных циклических систем, которые получаются в результате последовательной реакции алкилирования по экзоциклическому атому серы и реакции дегидратации. На бензимидазольных производных данные реакции мало описаны, а выходы достигают 79% (Табл 1.37).

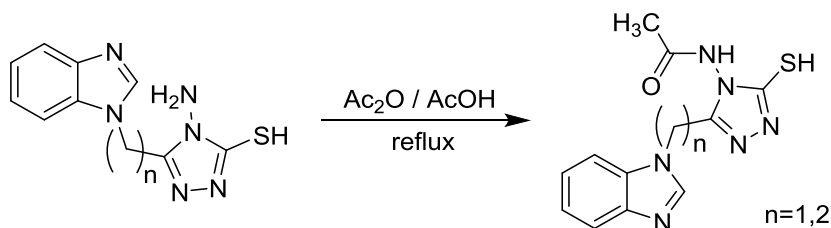


Таблица 1.37 Выходы 3,6-дизамещенных-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тиадиазинов

R ₁	R ₂ -Hal	Раств.	t, ч	Выход, %	Ссылка
2-метилтиобензимидазол-1-илметил	2-бром-1-фенилэтанон	C ₂ H ₅ OH CH ₃ COOH	10-12	75	[80]
	2-бром-1-(4-хлорфенил)этанон			41	
	2-бром-1-(4-метилфенил)этанон			62	

1.14.4. Реакции ацилирования 4-амино-5-(азол-1-илметил)-2,4-дигидро-1,2,4-триазол-3-тионов

Одной из модификаций 4-амино-5-(азол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тионов является их N-ацилирование, которое описано только на примере модификации 5-бензимидазол-1-илметильного производного 4-амино-1,2,4-триазол-3-тиона уксусным ангидридом в ледяной уксусной кислоте при кипячении в течение 4 ч, что позволило получить целевые соединения с выходом до 70%. [74]



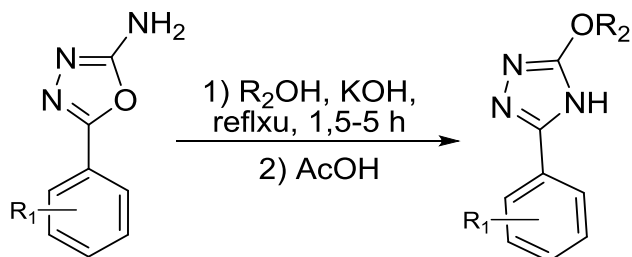
1.15. Внутримолекулярные ANRORC реакции в рядах диазолов с тремя гетероатомами

Одним из новых и нашедших применение процессов в химии пятичленных гетероциклов с тремя гетероатомами являются реакции типа ANRORC подробно изученные на примере 1,3,4-оксадиазол-2-тионов и их превращений в реакциях с N-нуклеофилами, однако иные процессы описаны мало. Однако эти реакции встречаются значительно реже, чем в химии шестичленных азот-содержащих гетероциклов, в частности пиридина, пиримидина, изохинолина и др. Для последних, известны перегруппировки Коста-Сагитуллина [135], Димрота [136], Корнфорта [137] и др.

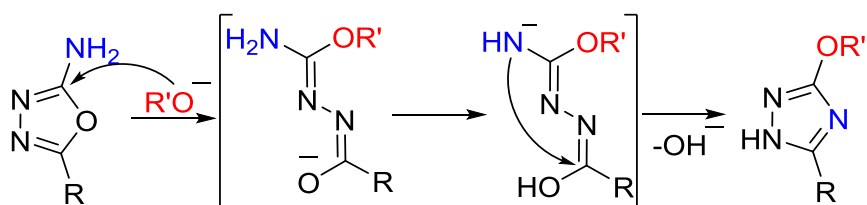
1.15.1. Превращение 5-замещенных-1,3,4-оксадиазол-2-аминов в -1,2,4-триазол(ин)-3-оны

Реакции типа ANRORC с введением внешнего нуклеофила были описаны, например, на превращении 5-замещенных-1,3,4-оксадиазол-2-аминов в 5-замещенные 3-алкокси-

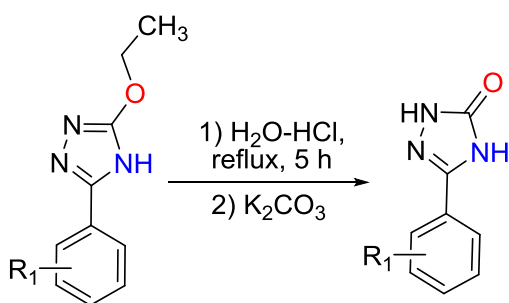
1,2,4-триазолы. Они впервые были описаны в статьях Гелена и Бланкштейна, как алкоголиз 5-алкил- и 5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-аминов с различными спиртами в присутствии гидроксида калия с дальнейшим подкислением уксусной кислотой [138,139,140,141,142]. Выход ставил от 36 до 91%.



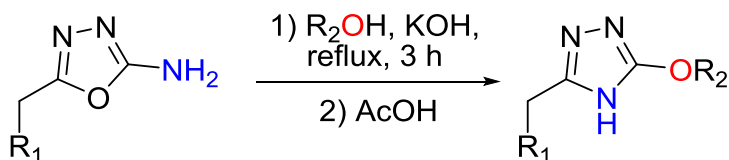
Механизм реакции 5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-аминов и спиртов в присутствии основания включает в себя раскрытие исходного гетероцикла в результате атаки алкоксид-анионом атома углерода в положение 2 и взаимодействие экзоциклического атома азота с атомом углерода в положении 5, с последующим отщеплением гидроксид иона.



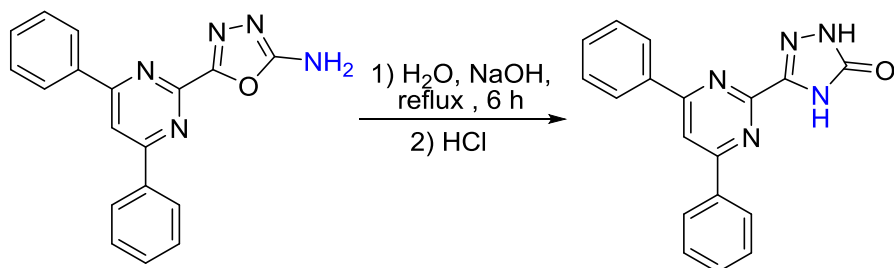
Полученные соединения сложно идентифицируемы методом масс спектрометрии ввиду схожих с 1,3,4-оксадиазол-2-аминными осколками. При ионизации электронным ударом наблюдается отщепление по МакЛафферти с выделением этилена, в частном случае 2-этоксипроизводных. [142] 5-Арил-1,2,4-триазол-3-оны затем получают кислотным гидролизом 2-алкилокси-1,2,4-триазолов, который протекает с хорошими выходами до 76%.



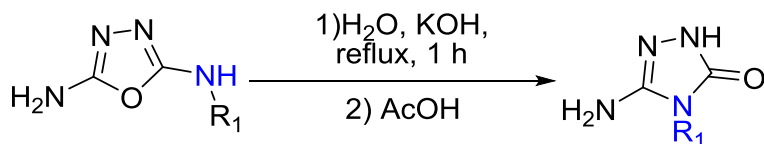
5-Бензил-1,3,4-оксадиазол-2-амины вступают в аналогичные превращения с высокими выходами до 95%. [143].



Единственным примером атаки гидроксид анионом 5-замещенных-1,3,4-оксадиазол-2-аминов по реакции типа ANRORC является реакция 5-(4,6-дифенилпиримидин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин с 10% водным раствором гидроксида натрия. Выход соотв. 1,2,4-триазол-3-она составляет 50% [144].



В подобные превращения легко вступают 2,5-диамино-1,3,4-оксадиазолы. [145]. 1,2,4-Триазол-3-оны получают с выходом от 72 до 90%. Данная реакция протекает легко ввиду большей лабильности 2,5-диамино-1,3,4-оксадиазольного кольца.

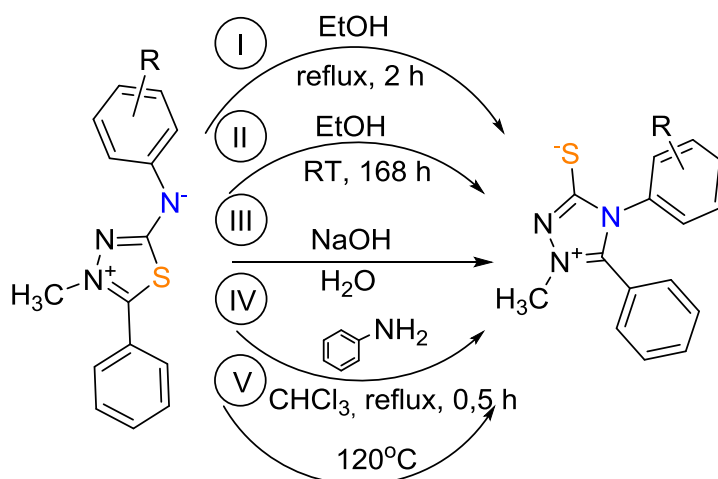


Перегруппировка 5-алкоксизамещенных 1,3,4-оксадиазол-2-аминов мало описана в литературе и представлена реакцией 5-метокси- или 5-этокси-N-циано-1,3,4-оксадиазол-2-аминов с метанолом в присутствии соляной кислоты [146].

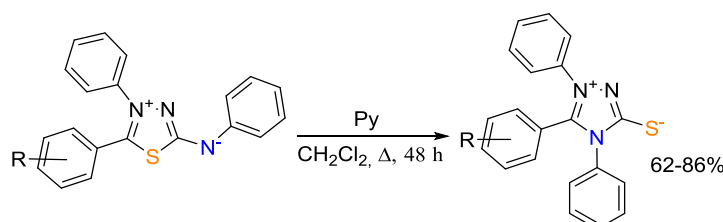
Как ранее, превращения 5-замещенных-1,3,4-оксадиазол-2-аминов основанные на взаимодействии с внешними нуклеофилами и последующей циклизацией проходят чаще всего с О- и реже с N-нуклеофилами [147, 148], взаимодействие с С- и S-нуклеофилами не описаны в литературе [149].

1.15.2. Взаимосвязь 5-замещенных-1,3,4-тиадиазол-2-аминов и -1,2,4-триазол-3-тионов

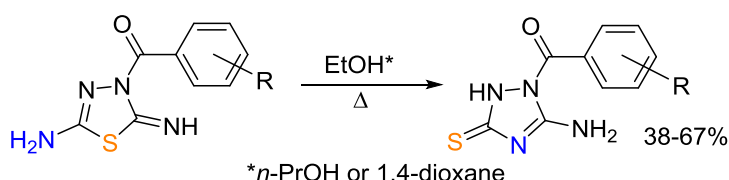
Реакции внутримолекулярных перегруппировок 1,3,4-тиадиазол-2-аминов представлены мало и описаны в работе Оллиса [150], посвященной химии и перегруппировке бетаино-подобных 4-замещенных-5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-аминов в 1,2,4-триазолий-3-тиолаты.



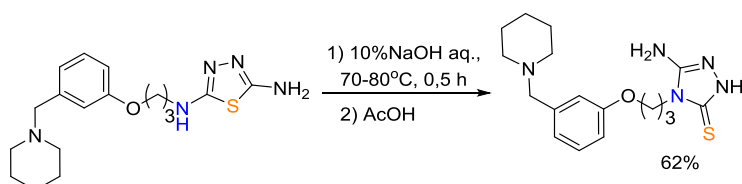
В 1990-е годы Монтанари [151] и Эчеварра [152] показали, что перегруппировка триарил-замещенных 1,3,4-тиадиазол-2-аминов происходит в присутствии пиридина при кипячении с получением соотв. триазолтионов.



Превращение N^3 -бензоил-2,5-диамино-1,3,4-тиадиазолов в 1,2,4-триазол-3-тионы протекает при кипячении в этаноле, *n*-пропаноле или диоксане с выходами до 67% (схема 13). Несмотря на то, что в реакции возможно образование двух продуктов, был выделен только основной 1-бензоил-5-амино-1,2,4-триазол-3-тион [151].

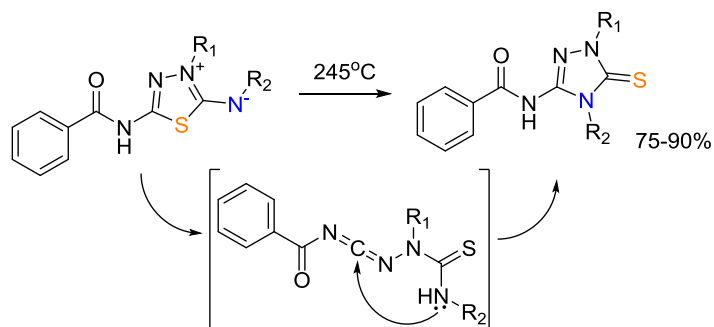


Исследование внутримолекулярных перегруппировок 2,5-диамино-1,3,4-тиадиазолов типа ANRORC встречается редко. В статье Вегнера, в присутствии 10% гидроксида натрия в течение 30 мин при 70-80 °С образуется 3-амино-1,2,4-триазол-5-тион с выходом 62% (схема 14) [152].

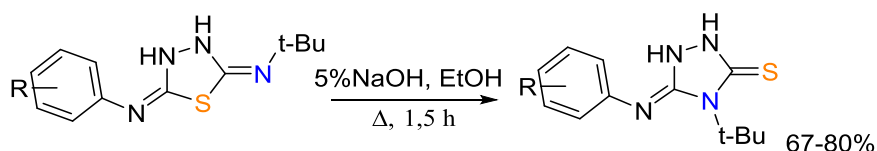


В 1995 г. Шульц показал, что 3-замещенные 5-амино-1,3,4-тиадиазолий-2-аминиды способны вступать в перегруппировку с получением 1,2,4-триазол-3-тионов при 245°C с выходами до 90%. Реакция протекает по механизму схожему с перегруппировкой Димрота

[156].



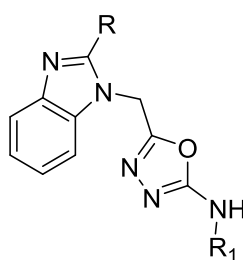
Перегруппировка 2,5-диамино-1,3,4-тиадиазолов в 1,2,4-триазол-3-тионы легко протекает в этаноле в присутствии 5% гидроксида натрия (схема 16) [153]. Интересно, что целевые соединения существуют в экзоиминной форме, в отличие от классических систем с ароматическими кольцами 1,3,4-тиадиазола и 1,2,4-триазола широко представленных в литературе.



1.16 Биологическая активность 5-(N-гетерилалкил)-1,3,4-оксадиазолов

1.16.1 1-[(3-Замещенные amino-1,3,4-оксадиазол-5-ил)метил]-2-алкил-1H-бензимидазолы

Ряд 1-[(3-замещенные amino-1,3,4-оксадиазол-5-ил)метил]-2-алкил-1H-бензимидазолов был исследован на наличие антимикробной активности в отношении *S. aureus*, *E. coli*, *C. albicans*.



№	1a	1b	1c	1d	1e	1f	1g	1h	1i	1j
R	Me	Et	Me	Et	Me	Et	Me	Et	Me	Et
R ₁	<i>n</i> -C ₄ H ₉	<i>n</i> -C ₄ H ₉	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	Bn	Bn	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	<i>n</i> -C ₃ H ₇	<i>n</i> -C ₃ H ₇

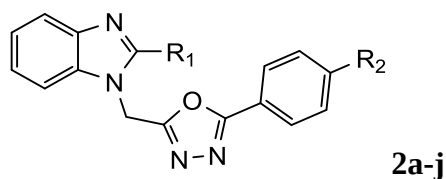
Таблица 1.38 - Антимикробная активность 1-[(3-замещенные amino-1,3,4-оксадиазол-5-ил)метил]-2-алкил-1H-бензимидазолов

Соединение	<i>S. aureus</i>		<i>E. coli</i>		<i>C. albicans</i>	
	З. Ингиб. (мм)	МИК (мг/мл)	З. Ингиб. (мм)	МИК (мг/мл)	З. Ингиб. (мм)	МИК (мг/мл)
1a	18	-	20	<50	22	<100
1b	17	-	19	<100	18	-
1c	20	<100	20	<100	16	-
1d	18	-	16	-	14	-
1e	22	<100	17	-	17	-
1f	25	<50	20	<100	17	-
1g	17	-	18	-	10	-
1h	24	<100	21	<100	12	-
1i	24	<100	18	-	17	-
1j	21	<200	18	-	18	-
Стрептомицин	н/д	1	н/д	-	н/д	-
Ампицилин	н/д	4	н/д	3	н/д	н/д
Клотримазол	н/д	-	н/д	-	н/д	2

**Стрептомицин* - О-2-Дезокси-2-(метиламино)-альфа-L-глюкопиранозил(1"2)-О-5-дезокси-3-С-формил-альфа-L-лихсофурано-зил(1"4)-N,N'-бис(аминоиминометил)-D-стрептамин; *ампицилин* - (2S,5R,6R) - 6 - [(R)-2-амино-2 фенилацетиамидо]- 3,3 диметил - 7 - оксо - 4 тиа - 1 - азабицикло [3.2.0] гептан - 2 карбоновая кислота; *клотримазол* - 1-[(2-хлорфенил)(дифенил)метил]-1H-имидазол; н/д – нет данных эксперимента в статье.

Эксперимент проводили агар-диффузионным методом с концентрацией исследуемых соединений 1 мг/мл в ДМФА. Соединения данного ряда проявляют невысокую фунгицидную активность по сравнению с эталонами стрептомицином, ампицилином, клотримазолом (Табл. 1.38). [19]

1.16.2. 2-Арил-5-((бензимидазол-2-ил)метил) -1,3,4- оксадиазолы



Вещества ряда 2-Арил-5-((бензимидазол-2-ил)метил) -1,3,4- оксадиазолов были протестированы на антибактериальную активность, дисковым методом кратных концентраций [110] на *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*(Табл. 1.39).

Таблица 1.39 – Антибактериальная активность 2-арил-5-((бензимидазол-2-ил)метил) - 1,3,4- оксадиазолов

Вещество	R ₁	R ₂	Виды бактерий			
			<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>K. pneumoniae</i>
			МИК, мкг/мл			
2a	C ₃ H ₇	H	-	-	-	-

Окончание табл. 1.39

Вещество	R ₁	R ₂	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>K. pneumoniae</i>
2b	C ₃ H ₇	Cl	-	-	-	-
2c	C ₃ H ₇	Br	-	-	-	-
2d	C ₃ H ₇	CH ₃	-	-	-	-
2e	C ₃ H ₇	OCH ₃	-	-	-	-
2f	C ₆ H ₅	H	12.5	12.5	12.5	12.5
2g	C ₆ H ₅	Cl	-	-	-	-
2h	C ₆ H ₅	Br	-	-	-	-
2i	C ₆ H ₅	CH ₃	12.5	12.5	12.5	12.5
2j	C ₆ H ₅	OCH ₃	12.5	12.5	12.5	12.5
Нитрофура			6.25	6.25	6.25	6.25

*Нитрофура - 2-[(5-нитро-2-фурил)метил]гидразинкарбоксамид

Вещества **2f**, **2i**, **2j** проявили меньшую антибактериальную активность, чем эталон – нитрофуразон, к воздействию остальных соединений бактерии оказались устойчивы.

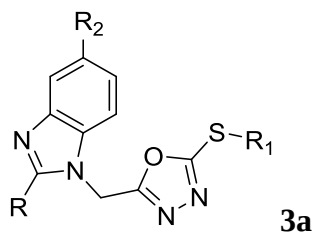
Эти же соединения были проверены на фунгицидную активность на *Penicillium marneffe*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*.

Таблица 1.40 - Фунгицидная активность 2-арил-5-((бензимидазол-2-ил)метил)-1,3,4-оксадиазолов

Вещество	R ₁	R ₂	Виды грибов			
			<i>P. marneffe</i>	<i>T. mentagrophytes</i>	<i>A. flavus</i>	<i>A. fumigatus</i>
			МИК, мкг/мл			
2a	C ₃ H ₇	H	-	-	-	-
2b	C ₃ H ₇	Cl	12.5	12.5	12.5	12.5
2c	C ₃ H ₇	Br	12.5	12.5	12.5	12.5
2d	C ₃ H ₇	CH ₃	-	-	-	-
2e	C ₃ H ₇	OCH ₃	-	-	-	-
2f	C ₆ H ₅	H	12.5	12.5	12.5	12.5
2g	C ₆ H ₅	Cl	-	-	-	-
2h	C ₆ H ₅	Br	-	-	-	-
2i	C ₆ H ₅	CH ₃	12.5	12.5	12.5	12.5
2j	C ₆ H ₅	OCH ₃	12.5	12.5	12.5	12.5
Флуконазол			6.25	6.25	6.25	6.25

Соединения не превосходили по фунгицидной активности эталон (Табл. 1.40).[110]

1.16.3. 5-((1H-бензимидазол-1-ил)метил)-2-(алкилтио)-1,3,4-оксадиазолы



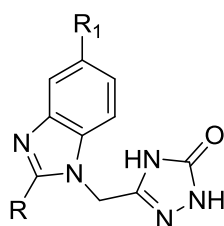
При тестировании ряда 5-((1H-бензимидазол-1-ил)метил)-2-(алкилтио)-1,3,4-оксадиазолов дисковым методом кратных разбавлений были обнаружены их антибактериальные свойства, но только у соединения **1a**, которое не превосходит по антимикробной активности ни один из эталонов(Табл. 1.41).[157]

Таблица 1.41 – антимикробная активность 5-((1H-бензимидазол-1-ил)метил)-2-(алкилсульфанил)-1,3,4-оксадиазолов

Вещество	R	R ₁	R ₂	Виды микробов			
				МИК, мкг/мл			
				<i>E. coli</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>C. albicans</i>
3a	2-IC ₆ H ₄	H	H	-	3.11	-	2.61
Левифлоксацин				0.425	0.165	0.225	-
Тиокконазол				-	-	-	0.39

*- нет данных; левифлоксацин - (-)-(S)-9-Фтор-2,3-дигидро-3-метил-10-(4-метил-1-пиперазинил)-7-оксо-7Н-пиридо[1,2,3-de]1,4-бензоксазин-6-карбоновая кислота гемигидрат; тиокконазол - 1-[2-[(2-Хлор-3-тиенил)метокси]-2-(2,4-дихлорфенил)этил]-1Н-имидазол

1.16.4 3-((1H-бензимидазол-1-ил)метил)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-3-оны



При тестировании ряда 5-((бензимидазол-1-ил)метил)-1,2,4-триазол-3-онов, дисковым методом кратных разведений, на противомикробную активность были выявлены наиболее активные вещества **4b** и **4c**, которые не превосходят по антимикробной активности ни один из эталонов(Табл. 1.42).[157]

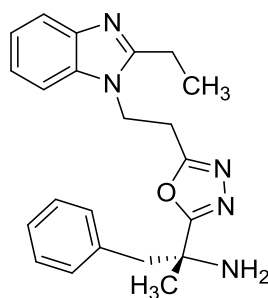
Таблица 1.42 – Антимикробная активность 5-((бензимидазол-1-ил)метил)-1,2,4-триазол-3-онов

Вещество	R	R ₁	Виды микробов			
			МИК, мкг/мл			
			<i>E. coli</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>C. albicans</i>
4a	CH ₃	NO ₂	-	-	-	-
4b	2-BrC ₆ H ₄	H	-	-	2.44	-
4c	2-ClC ₆ H ₄	H	-	-	4.43	-
Левифлоксацин			0.425	0.165	0.225	-
Тиокконазол			-	-	-	0.39

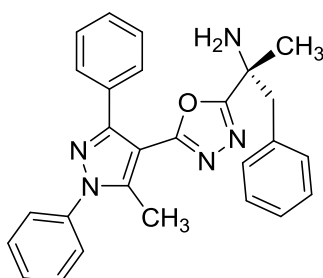
*- нет данных; левифлоксацин - (-)-(S)-9-Фтор-2,3-дигидро-3-метил-10-(4-метил-1-пиперазинил)-7-оксо-7Н-пиридо[1,2,3-de]1,4-бензоксазин-6-карбоновая кислота гемигидрат; тиокконазол - 1-[2-[(2-Хлор-3-тиенил)метокси]-2-(2,4-дихлорфенил)этил]-1Н-имидазол

1.16.5 2-Этил-1-[2-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)этил]-1H-бензимидазолы

По предположению авторов патента 5-[2-(2-этилбензимидазол-1-ил)этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил-1-фенил-2-пропанамин ингибирует активацию бета-секретазы [158], что может быть использовано при лечении болезни Альцгеймера на ранних стадиях.



В примерах патента данное соединение не рассмотрено. Авторами было протестировано и выявлена активность (R)-2-[5-(5-метил-1,3-дифенил-1Н-пиразол-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-фенилпропан-2-амин. Численные значения в сравнении с эталоноными препаратами в патенте отсутствуют



Сведения о подобной активности у близких соединений, включая 5-[2-(2-этилбензимидазол-1-ил)этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил-1-фенил-2-пропанамин в патенте отсутствуют.

1.17. Биологическая активность 5-(азол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-аминов

1.17.1 5-(1, 2, 4-Триазол-1-илметил) -1,3,4-тиадиазол-2-амин

Антибактериальная и фунгицидная активность 5-(1, 2, 4-Триазол-1-илметил) -1, 3, 4-тиадиазол-2-амин были исследованы группой под руководством Сриваставы [26] (Табл. 1.43).

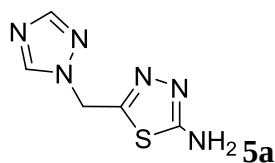


Таблица 1.43-Антибактериальная активность 5-(1, 2, 4-триазол-1-илметил) -1,3,4-тиадиазол-2-амин

Соединение №	<i>E. coli</i>		<i>S. aureus</i>		<i>S. flurxeni</i>		<i>S. dysenriae</i>	
	25ppm	50ppm	25ppm	50ppm	25ppm	50ppm	25ppm	50ppm
5a	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Стрептомицин	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++

*Стрептомицин - О-2-Дезокси-2-(метиламино)-альфа-L-глюкопиранозил(1"2)-О-5-дезокс-3-С-формил-альфа-L-лихсофуранозил(1"4)-N,N'-бис(аминоиминетил)-D-стрептамин; диаметр ингибирования (+++)-18-25 мм, (++++)-25-32 мм.[26]

Авторы отмечают, что полученное вещество обладает антибактериальной активностью, против *E. coli*, *S. Aureus*, *S. flurxeni*, *S. dysentiae* зона ингибирования как при 25 ppm так и при 50 ppm составила от 12-18 мм, но уступает активности эталона стрептомицина. Также оно обладает фунгицидной активностью, которая была протестирована на *C. albicans*, *C. pannical*, *A. niger*, *R. oryzae* при концентрации 100 ppm и 500 ppm, диаметр ингибирования составил 20-26 мм, что меньше, чем у эталона гризофульвина (Табл. 1.45). Также соединение было протестировано на противовоспалительную активность, которая была проверена на крысах, воспаление вызвано карагинаном. Ингибирование отека под действием **5a** составляет 27,27%, что в 2 раза меньше, чем у применяемого препарата эталона фенилбутазона (Табл. 1.44). [26]

Таблица 1.44- Противовоспалительная активность 5-(1, 2, 4-триазол-1илметил) -1, 3, 4-тиадиазол-2-амин [16]

Соединение	Объем нормальной лапы	Объем отека лапы (через 5 часов после каррагенана)	% ингибирования отека
5a	0,63±0,02	0,87±0,02	27
Фенилбутазон*	0,71±0,03	0,86±0,02	54
Контроль	0,64±0,02	0,97±0,03	-

* 4-Бутил-1,2-дифенил-3,5-пиразолидиндион

Таблица 1.45 -Фунгицидная активность 5-(1, 2, 4-триазол-1илметил) -1, 3, 4-тиадиазол-2-амин

Соединение №	<i>C. albicans</i>		<i>C. pannical</i>		<i>A. niger</i>		<i>R. oryzae</i>	
	100 ppm	500 ppm	100 ppm	500 ppm	100 ppm	500 ppm	100 ppm	500 ppm
5a	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Гризофульфин*	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++

*(1'S-транс)-7-Хлор-2',4,6-триметокси-6'-метилспиро [бензофуран-2(3H),1'-[2]циклогексен]-3,4'-дион

Диаметр ингибирования (+++)-20-26 мм, (++++)-26-35 мм.

По исследованию российских ученых, данное соединение влияет на проращивание семян огурца сорта “Электрон”(Табл. 1.46).[24]

5-(1,2,4-Триазол-1илметил) -1,3,4-тиадиазол-2-амин влияет на развитие корня и проростка в целом стимулируя их рост при концентрациях выше 0,01 мг/мл. Пик активности приходится на концентрацию 1 мг/мл при которой происходит стимулирование развития корня на 156% и проростка на 171%.

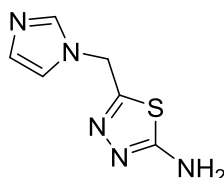
Таблица 1.46 – Рострегуляторная активность 5-(1, 2, 4-триазол-1илметил) -1, 3, 4-тиадиазол-2-амин

С, мг/мл	Проросток, см	%	Корень, см	%
0,001	3,6±0,7	116	7±0,5	82

Продолжение табл. 1.46

0,01	4,1±0,3	132	10±1	118
0,1	3,6±0,4	116	12,7±0,7	149
1	5,3±0,5	171	13,3±1,4	156
10	3,6±0,5	116	8,8±0,7	104
Контроль	3,1	100	8,5	100

1.17.2. 5-(Имидазол-1-илметил) -1,3,4-тиадиазол-2-амин

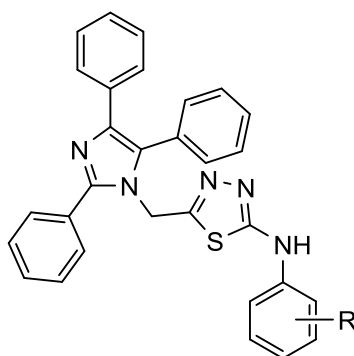


По исследованию российских ученых, 5-(имидазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин подавляет рост корня и проростка у семян огурца сорта “Электрон” во всем исследуемом диапазоне концентраций от 0,001 до 10 мг/мл (Табл. 1.47).[24]

Таблица 1.47 - Рострегуляторная активность 5-(имидазол-1-илметил) -1, 3, 4-тиадиазол-2-амин

С, мг/мл	Проросток, см	%	Корень, см	%
0,001	1,5±0,1	48	5,9±0,8	69
0,01	1±0,2	32	4,6±0,8	54
0,1	0,8±0,3	26	3,7±0,7	44
1	0,8±0,3	26	2,3±0,7	27
10	0,5±0,3	16	3±0,4	35
Контроль	3,1	100	8,5	100

1.17.3. N-Арил-5-(2,4,5-трифенил-имидазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-амины



R: a)4-OCH₃, b)4-CH₃,c)4-F,d)4-Cl **6a-d**

N-Арил-5-(2,4,5-трифенил-имидазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-амины были протестированы на противовоспалительную активность оральным путем по методу Винтера [32]. Воспаление у взрослых особей крыс Вистар вызвали 0,1% раствором карагенана в стерильном 0,9% хлориде натрия в объеме 0,1 мл. Стартовая концентрация действующего вещества авторами не указана. Но указано, что ввод тестируемых

соединений осуществляли орально в суспендированном виде с 0,5 % раствором карбоксиметилцеллюлозы (Табл. 1.48).

Таблица 1.48- Противовосполительная активность 4-арил замещенных 5-(2,4,5-трифенил-имидазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил-аминов

Соединение	Противовосполительная активность, % (относительно контроля)	
	3ч	4ч
6a	39,32±1,37*	40,81±1,40*
6b	40,73±1,87*	41,90±1,21*
6c	53,00±1,67*	53,90±1,39*
6d	52,44±1,28*	54,01±1,24*
Индометацин	71,10±1,42	71,56±1,42

* 1-(4-Хлорбензоил)-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-уксусная кислота

P<0,001: n=6

Авторы рассчитывают эффективность того или иного соединения по формуле: % противовосп. активности = (1-(Объем лапы при использо. тестир. соединений)/(объем лапы контрольной особи)). Соединения данного ряда оказались менее эффективны в сравнении с эталоном при исследовании противовоспалительной активности [159]. Фунгицидная активность исследовались агар диффузионным методом (Табл. 1.49).

Таблица 1.49 - Антибактериальная активность 4-арил замещенных 5-(2,4,5-трифенил-имидазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил-аминов

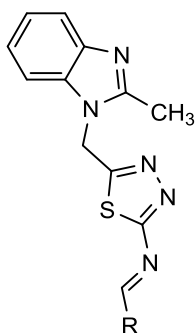
Соединение	Антибактериальная активность (C= 100мг/мл)						Фунгицидная активность (C=100 мг/мл)	
	<i>E. coli</i>		<i>B. subtilis</i>		<i>S. aureus</i>		<i>C. albicans</i>	
	Зона ингиб. , мм	%ингиб .	Зона ингиб. , мм	%ингиб .	Зона ингиб. , мм	%ингиб .	Зона ингиб. , мм	%ингиб .
6a	22	71	19	65,5	21	75	21	81,5
6b	15	48	17	58,6	19	68	16	59
6c	22	71	15	51,7	23	82	21	77,8
6d	22	71	19	65,5	21	68	19	70,4
Офлоксацин*	31	100	29	100	28	100	н/д	н/д
Вориконазол*	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	27	100

*(±)-9-Фтор-2,3-дигидро-3-метил-10-(4-метил-1-пиперазинил)-7-оксо-7Н-пиридо[1,2,3,-de]-1,4-бензоксазин-6-карбоновая кислота

** (альфа R, бета S)-альфа-(1Н-1,2,4-Триазол-1-илметил)-альфа-(2,4-дифторфенил)-бета-метил-бета-(5-фтор-4-пиримидинил)этанол

Стоит отметить, что все вещества проявляют антибактериальную и фунгицидную активность, но не превосходят эталонов. Наиболее высокую активность проявили соединения **6a**, **6c**, **6d**.

1.17.4. Замещенные N-[бензилиден]-5-[(2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-амины



Ar: a) C₆H₅ ; b) 4-BrC₆H₄ ; c) 2-ClC₆H₄ ; d) 4-ClC₆H₄ ; e) 2-CH₃O-C₆H₄ ; f) 4-CH₃OC₆H₄ ; g) 2-CH₃C₆H₄ ; h) 3-CH₃C₆H₄ ; i) 2-HOC₆H₄ ; j) 3-OHC₆H₄ ; k) 4-HOC₆H₄ ; l) 4-NH₂C₆H₄

7a-l

Соединения ряда N-бензилиден-5-[(2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-аминов были исследованы на антибактериальную и фунгицидную активности (Табл. 1.50, 1.51, 1.52).

Таблица 1.50 - Антибактериальная активность N-[бензилиден]-5-[(2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-аминов против *E.coli*

Соединение	Концентрации действ. вещества					
	1мг/мл	10мг/мл	100мг/мл	200мг/мл	500мг/мл	МИКмг/мл
7a	++	+	-	-	-	200
7b	++	++	+	-	-	500
7c	++	+	-	-	-	100
7f	++	++	+	-	-	200
7g	++	+	-	-	-	100
7i	++	++	-	-	-	200
7k	++	+	-	-	-	200
7l	++	+	-	-	-	200
Ампицилин*	+	-	-	-	-	10

* [2S-[2альфа,5альфа,6бета(S*)]]-6-[(Аминофенилацетил)амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота

(-)-нет роста; (+)-средний контроль роста; (++)-нет контроля роста.

Таблица 1.51 - Антибактериальная активность N-[бензилиден]-5-[(2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-аминов против *B. subtilis*

Соединение	Концентрации действ. вещества					
	1мг/мл	10мг/мл	100мг/мл	200мг/мл	500мг/мл	МИКмг/мл
7a	++	+	-	-	-	100
7b	++	++	+	-	-	500
7c	++	+	-	-	-	100
7f	++	+	-	-	-	100
7g	++	++	-	-	-	200
7i	++	+	-	-	-	100
7k	++	-	-	-	-	200
7l	++	-	-	-	-	100
Ампицилин	+	-	-	-	-	10

(-)-нет роста; (+)-средний контроль роста; (++)-нет контроля роста

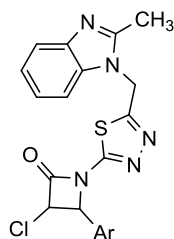
Таблица 1.52- Фунгицидная активность N-[бензилиден]-5-[(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-аминов

Соединение	Зона ингибирования (C=30мг/мл)		
	<i>C. albicans</i>	<i>A. niger</i>	<i>A. flavus</i>
7a	++	+++	+++
7d	+	-	+
7e	+	++	++
7f	+	++	++
7g	+	-	+
7j	+++	+	+
7k	++	++	++
7l	++	+	+++
Амфотерицин В*	+++	+++	+++

[1R-(1R,3S*,5R*,6R*,9R*,11R*,15S*,16R*,17R*,18S*,19E,21E,23E,25E,27E,29E,31E,33R*,35S*,36R*,37S*)]-33-[(3-Амино-3,6-дидезокси-бета-D-маннопиранозил)окси]-1,3,5,6,9,11,17,37-октагидрокси-15,16,18-триметил-13-оксо-14,39-диоксабицикло-[33.3.1]-нонатриаконта-19,21,23,25,27,29,31-гептен-36-карбоновая кислота
Диаметр зоны ингибирования роста: (-) - <10мм, (+) - 10-15мм, (++) – 16-21мм, (+++) 22-28мм.

Данный ряд соединений проявляет антимикробные свойства, наиболее активные соединения **7a**, **7j**, **7l** близкие по фунгицидной активности к Амфотренину В. [109]

1.17.5. 3-Хлор-4-арил-1-[5-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]азетидин-2-оны



Ar: a)C₆H₅; b)4-BrC₆H₄; c)2-ClC₆H₄; d)4-ClC₆H₄; e)2-CH₃O-C₆H₄; f)4-OCH₃C₆H₄; g)2-CH₃C₆H₄; h)3-CH₃C₆H₄; i)2-HOC₆H₄; j)3-HOC₆H₄; k)4-HOC₆H₄; l)4-NH₂C₆H₄

8a-l

Данные соединения были протестированы на антибактериальную и фунгицидную активности диско-диффузионным методом. Тестированием данных соединений занималась группа Ансари (Табл.1.53, 1.54, 1.55). [109]

Таблица 1.53 - Антибактериальная активность 3-Хлоро-4-замещенные-1-[5-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]азетидин-2-онов против *E.coli*

Соединение	Концентрации					
	1мг/мл	10мг/мл	100мг/мл	200мг/мл	500мг/мл	МИКмг/мл
8a	++	++	+	-	-	500
8b	++	+	-	-	-	100
8e	++	+	-	-	-	200
8f	++	+	-	-	-	100
8h	++	+	+	+	-	500
8i	++	+	-	-	-	200
8j	++	+	+	-	-	500
8k	++	++	+	-	-	500
8l	++	+	-	-	-	200
Ампицилин	+	-	-	-	-	10

(-)–нет роста; (+)–средний контроль роста; (++)–нет контроля роста

Таблица 1.54 - Антибактериальная активность 3-Хлоро-4-замещенные-1-[5-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]азетидин-2-онов против *B.subtilis*

соединение	концентрации					
	1мг/мл	10мг/мл	100мг/мл	200мг/мл	500мг/мл	МИКмг/мл
8a	++	++	+	-	-	200
8b	++	++	-	-	-	200
8e	++	+	-	-	-	200
8f	++	+	-	-	-	100
8h	++	++	+	-	-	500
8i	+	-	-	-	-	100
8j	++	+	-	-	-	200
8k	+	+	-	-	-	200
8l	+	-	-	-	-	100
Ампицилин	+	-	-	-	-	10

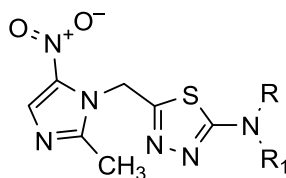
Таблица 1.55 - Фунгицидная активность 3-Хлоро-4-замещенные-1-[5-(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]азетидин-2-онов

Соединение	Зона ингибирования (30мг/мл)		
	<i>C.albicans</i>	<i>A.niger</i>	<i>A.flavus</i>
8a	++	++	+
8d	-	-	-
8e	+	-	-
8f	+	-	++
8h	-	++	+
8i	+	+	++
8k	++	++	++
8l	++	+	+
АмфотерицинВ	+++	+++	+++

Диаметр зоны ингибирования роста: (-) - <10мм, (+) - 10-15мм, (++) – 16-21мм, (+++) 22-28мм

Наиболее активными образцами против *Escherichia coli* **8b**, **8e**, **8f**, **8i**, **8l** против *Bacillus subtilis* **8l**, **8i**. Наибольшую фунгицидную активность против *Candida albicans*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus* проявили **8a**, **8l**, **8k**.

1.17.6. N, N –Замещенные 2-амино-4 и 5-(2-метил-4-нитроимидазол-1-ил)-метил-1,3,4-тиадиазолы

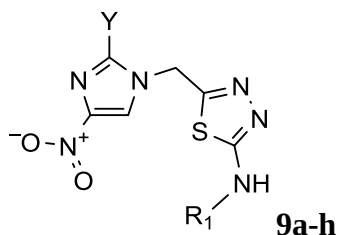


R	H	H	Me
R ₁	H	COMe	Me

N,N –Замещенные 2-амино-4 и 5-(2-метил-4-нитроимидазол-1-ил)-метил-1,3,4-тиадиазолы проявляют антипротозойную активность? которая была проверена на *Eimeria tenella* и *Eimeria acervulina*, на курицах орально при концентрации 0,025%. Соединение с R₁=COMe оказалось активным против двух видов *Eimeria tenella*, *Eimeria acervulina* при концентрации 0,0125%. Соединение с N,N-диметильным заместителем оказалось менее

активным, и только при концентрации 0,025% проявило активность против *Eimeria acervulina*. Эталон авторами не указан. Также не отмечается, что данные соединения проявляют несущественную антибактериальную активность против *Clostridia welchii*. [34]

1.17.7. 2-(2-Замещенные-1Н-имидазол-1-илметил)-5-замещенные-1,3,4-тиадиазолы



2-(2-Замещенные-1Н-имидазол-1-илметил)-5-замещенные-1,3,4-тиадиазолы были протестированы *in vitro* на антибактериальную активность против *H. pylori* (Табл. 1.56). Наиболее активным соединением является вещество **9g**. [30]

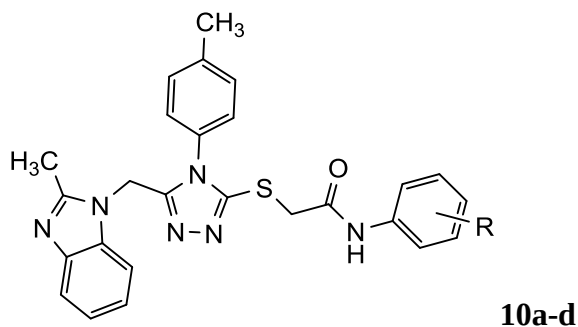
Таблица 1.56 - Активность 2-[(2-замещенные-1Н-имидазол-1-ил)метил]-5-замещенные-1,3,4-тиадиазолов против *H. pylori*.

№	Y	R ₁	Доза (мг/диск)		
			8	16	32
9a	H	CH ₃	6	6	6
9b	CH ₃	CH ₃	6	6	6
9c	H	C ₂ H ₅	6	6	6
9d	H	n-C ₄ H ₉	6	6	6
9e	H	C ₆ H ₁₁	6	6	6
9f	H	C ₆ H ₅	6	6	6
9g	H	4-CH ₃ C ₆ H ₄	19	23	25
9h	H	4-NO ₂ C ₆ H ₄	6	6	16
Метронидазол*	-	-	18		

*Метронидазол -2-Метил-5-нитро-1Н-имидазол-1-этанол

1.18. Биологическая активность 5-замещенных S-алкилсульфанил-1,2,4-триазол-3-тионов

1.18.1. N-Арил-2-{[5-[(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)метил]-4-(4-толил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]тио}ацетамиды



Данные N-арил-2-{[5-[(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил)метил]-4-(4-толил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]тио}ацетамиды были протестированы на антимикробную активность (Табл. 1.57.).[41]. Методика проведения испытаний авторами не указана.

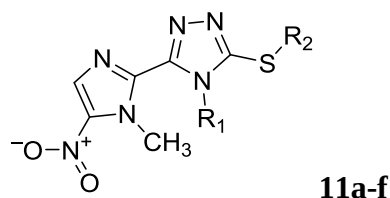
Таблица 1.57 - Антибактериальная активность *N*-(арил)-2-{[5-[(2-метил-1*H*-бензимидазол-1-ил)метил]-4-(4-толил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил]тио}ацетамидов

№	R	Бактерия грам(-)		Бактерия грам(+)		Плесневелые грибы		Дрожжи	
		<i>E.coli</i>	<i>P.aeruginosa</i>	<i>B.subtilis</i>	<i>S.aureus</i>	<i>A.niger</i>	<i>F.oxysporum</i>	<i>S.cerevisiae</i>	<i>C.albicans</i>
10a	H	-	-	-	-	50	-	-	-
10b	4-Br	-	-	-	-	50	50	-	-
10c	2-CH ₃	-	-	-	-	50	-	-	-
10d	4-CH ₃	-	-	-	-	50	-	-	-

* C=50 мг/мл

Наиболее активным является *N*-(4-бромфенил)-2-{[5-[(2-метил-1*H*-бензимидазол-1-ил)метил]-4-(4-толил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил]тио}ацетамид подавляющий развитие *A.niger* и *F.oxysporum* на 50% в концентрации 50 ppm.

1.18.2 4-Метил(этил)-5-(1-метил-5-нитро-2-имидазолил)-3-алкилтио-4*H*-1,2,4-триазолы



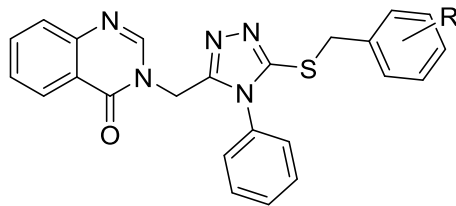
Антибактериальная активность 4-метил(этил)-5-(1-метил-5-нитро-2-имидазолил)-3-алкилтио-1,2,4-триазолов представленная в статье [163] была изучена методом разведения вещества в агаре. Все соединения обладают более низкой активностью по отношению к эталону *гентамицину*. Также стоит отметить сильную разницу в строении исследуемых веществ и эталона, что ставит под сомнение корректность выбора эталона для биологических испытаний (Табл. 1.58).

Таблица 1.58 - Антибактериальная активность 4-Метил(этил)-5-(1-метил-5-нитро-2-имидазолил)-3-алкилтио-4*H*-1,2,4-триазолов против *B. subtilis*.

№	R ₁	R ₂	<i>B.subtilis</i>
11a	CH ₃	CH ₃	64
11b	CH ₃	C ₂ H ₅	32
11c	CH ₃	C ₃ H ₇	32
11d	CH ₃	<i>i</i> -C ₃ H ₇	64
11e	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	64
11f	C ₂ H ₅	CH ₃	32
Гентамицин*			0.5

*Комплекс антибиотиков, продуцируемых *Micromonospora purpurea* sp. - Гентамицин C1, Гентамицин C2 и Гентамицин C1A

1.18.3 3-(5-(2-Бензилтио-4-фенил-1,2,4-триазол-3-илметил))хиназолин-4-оны



12a-t

Ряд 3-(5-(2-Бензилтио-4-фенил-1,2,4-триазол-3-илметил))хиназолин-4-онов был исследован на фунгицидную активность по отношению к шести фитопатогенным грибам агар диффузионным методом (Табл. 1.59). [106]

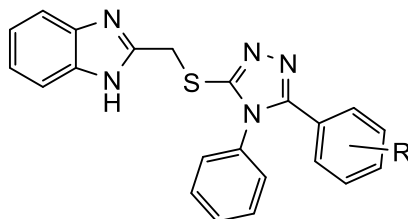
Таблица 1.59- Фунгицидная активность 3-(5-[(2-бензил)тио]-4-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)хиназолин-4(3H)-онов

№	R	Процент ингибирования роста мицелия, % (статистика из 3ех экспериментов), C=50 мг/мл					
		<i>G. zeae</i>	<i>C. mandshurica</i>	<i>P. infestans</i>	<i>P. sasakii</i>	<i>C. capsici</i>	<i>G. fructigenum</i>
12a	H	21.5	11.5	10.4	28.8	46.7	27.3
12b	4- <i>t</i> -Bu	4.2	7.9	16.3	23.7	24.3	15.9
12c	4-NO ₂	17.6	8.2	15.3	33.1	28.3	29.4
12d	2,6-Cl ₂	2.9	6.9	8.1	4.5	24.6	32.3
12e	2,3,4,5,6-F ₅	21.8	7.9	23.1	51.3	43.6	37.2
12f	2-Cl	10.9	15.5	9.1	5.7	23.7	41.4
12g	3-Cl	17.9	27.5	10.7	3.9	14.4	28.0
12h	4-Cl	29.2	46.4	29.7	65.9	65.1	47.9
12i	2-F	3.8	11.9	11.1	18.8	29.7	25.2
12j	3-F	13.5	10.2	25.4	18.8	50.4	31.6
12k	4-F	8.0	26.3	17.3	75.4	40.5	45.7
12l	2-CH ₃	2.9	30.7	29.1	15.4	54.9	21.3
12m	3-CH ₃	10.9	15.1	10.7	29.7	18.4	42.2
12n	4-CH ₃	47.1	18.7	33.2	19.1	39.6	27.3
12o	3-CH ₃ O	14.4	27.3	14.9	30.4	25.6	20.7
12p	4-CH ₃ O	16.7	13.2	15.6	36.9	36.1	16.7
12q	2-CF ₃	10.3	26.6	7.2	26.2	21.3	16.2
12r	3-CF ₃	50.3	39.1	30.9	43.4	43.8	43.5
12s	4-CF ₃	26.3	23.7	32.9	47.6	56.2	35.5
12t	3-Py	12.2	27.9	11.1	39.9	21.9	7.3
Гимексазол*		55.5	49.6	68.2	51.2	45.0	58.2

*5-метилизоксазол-2-ол

Наиболее активными из них оказалось 4-хлорбензилпроизводное, которое превосходит эталон *гимексазол* по отношению к *C. mandshurica*, *P. sasakii*, *C. capsici*.

1.18.4 2-(5-Арил-4-фенил-1,2,4-триазол-3-илтиометил)-бензимидазолы



Класс 2-(5-Арил-4-фенил-1,2,4-триазол-3-илтиометил)-бензимидазолов исследовался на наличие антибактериальной активности диско-диффузионным методом (Табл. 1.60). [100]

Таблица 1.60 – Антибактериальная активность 2-([5-арил-4-фенил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил]тио)метил)-1*H*-бензимидазолов, МИК

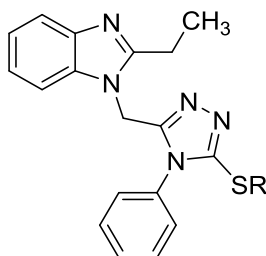
R	Бактерия грам (+)		Бактерия грам (-)	
	<i>B. subtilis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>
3-Py	98	-	52	-
2-Thienyl	-	-	65	-
Гентамицин (30мг/мл)	64	56	72	48

* Комплекс антибиотиков, продуцируемых *Micromonospora purpurea* n. sp. - Гентамицин C1, Гентамицин C2 и Гентамицин C1A (в виде сульфата

Данные, приведенные в таблице рассчитаны авторами из эксперимента 500 мг действующего вещества/диск

Исследуемые соединения эффективнее подавляют развитие *E.coli* по сравнению с гентамицином. Для полноценной оценки биологической активности данного ряда соединений выборка соединений слишком мала.

1.18.5 2-алкил-1-(5-метилтио-4-фенил-1,2,4-триазол-3-илметил)-бензимидазолы



2-Алкил-1-(5-метилтио-4-фенил-1,2,4-триазол-3-илметил)бензимидазолы были исследованы на наличие антибактериальной активности (Табл. 1.61). [100]

Таблица 1.61 – Антибактериальная активность 2-алкил-1-{[5-(метилтио)-4-фенил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил]метил}-1*H*-бензимидазолы, C=500 мг/диск

R	Бактерия Г(+)		Бактерия Г(-)	
	<i>B. subtilis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>
CH ₃	75	105	62	-

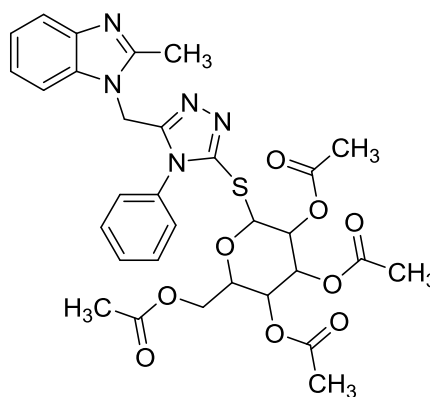
Продолжение табл. 1.61

R	<i>B.subtilis</i>	<i>S.aureus</i>	<i>E.coli</i>	<i>P.aeruginosa</i>
CH ₂ CH ₃	79	-	42	-
Гентамицин 30 мг/диск	64	56	72	48

* Комплекс антибиотиков, продуцируемых *Micromonospora purpurea* n. sp. - Гентамицин C1, Гентамицин C2 и Гентамицин C1A (в виде сульфата)

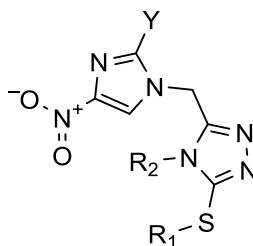
Данный ряд соединений был исследован диско-диффузионным методом. Очевидно, что данные соединения менее эффективно подавляют развитие *E. coli* по сравнению с гентамицином. Выборка мала, для полноценной оценки активности соединений и выявления взаимосвязи структура – биологическая активность.

1.18.6 5-(2-метил-бензимидазол-1-илметил)-4-фенил-1,2,4-триазол-3-ил 2,3,4,6-тетра-О-ацетил-1-тиогексапиранозид



В результате *in vitro* испытаний на антибактериальную активность 5-(2-метил-бензимидазол-1-илметил)-4-фенил-1,2,4-триазол-3-ил 2,3,4,6-тетра-О-ацетил-1-тиогексапиранозид [98], были определены диаметры зон ингибирования развития культуры. Для *B. subtilis* – 20-25 мм, *S. aureus* – 20 мм, *E.coli* – 20-25, *C.albicans* – 20-25 мм, *A.niger* - нет ингибирования развития культуры. Авторы не сравнивают активность данного соединения с эталоном. *In vitro* испытания проводились агар диффузионным методом. Концентрацию действующих веществ в эксперименте автор не приводит, что вызывает не доверие к представленным данным.

1.18.7 4-Замещенные-5-алкилтио-3-(2-(2-замещенные-4-нитро-имидазол-1-ил)метил)-1,2,4-триазолы



4-Замещенные-5-алкилтио-3-(2-(2-замещенные-4-нитро-имидазол-1-ил)метил)-1,2,4-триазолы были протестированы на антибактериальную активность в отношении *H. pylori* (Табл. 1.62). [31]

Таблица 1.62 - Активность против *H. Pylori* 3-[(2-[2-замещенные-4-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)метил]-5-(тиозамещенные)-4-замещенные-1,2,4-триазолов

№ соединения	Y	R ₁	R ₂	Радиус ингибирования M.S.(M.R.); Доза (8/16/32 мг/диск)		
				8	16	32
14a	H	H	C ₂ H ₅	15(6)	22(6)	31(12)
14b	H	CH ₃	C ₆ H ₅	16(6)	26(17)	32(21)
14c	H	CH ₃	4-CH ₃ C ₆ H ₄	23(21)	32(29)	42(38)
14d	CH ₃	CH ₃	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	17(19)	20(21)	22(24)
14e	H	CH ₃	4-FC ₆ H ₄	16(6)	26(6)	32(25)
14f	H	C ₂ H ₅	4-NO ₂ C ₆ H ₄	12(10)	17(18)	25(26)
Метронидазол	-	-		18(11)	-	-

*M.S.-метронидазол-чувствительные, M.R.-метронидазол-резистентные штаммы *H. pylori*

В таблице 1.63 приведено строение соединений **15a** - **15f**, а в таблице 1.64. представлены данные по диаметрам зон ингибирования, приведены только наиболее активные из исследованных соединений [31]. Исследуемые соединения близки по активности к эталону метронидазолу.

Таблица 1.63 –Строение 3-[(2-[2-замещенных-4-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)метил]-5-(тиозамещенных)-4-замещенные-1,2,4-триазолов

№ соединения	Y	R ₁	R ₂
15a	H	CH ₃	CH ₂ (CH ₂) ₃
15b	CH ₃	CH ₃	CH ₂ (CH ₂) ₃
15c	H	CH ₃	4-CH ₃ OC ₆ H ₄
15d	H	CH ₃	4-NO ₂ C ₆ H ₄
15e	CH ₃	CH ₃	4-NO ₂ C ₆ H ₄
15f	CH ₃	C ₂ H ₅	4-NO ₂ C ₆ H ₄

Данный класс соединений был протестирован на антибактериальную активность в отношении 8 видов микроорганизмов *S. aureus*, *S. epidermidis*, *B. subtilis*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *C. difficile*, *A. niger*, *C. neoformans*(Табл. 1.64).

Таблица 1.64 - Антибактериальная активность3-[(2-[2-замещенных-4-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)метил]-5-(тиозамещенных)-4-замещенных-1,2,4-триазолов

№ соединения	<i>S. a.</i>	<i>S. e.</i>	<i>B. s.</i>	<i>E. c.</i>	<i>P. a.</i>	<i>C. d.</i>	<i>A. n.</i>	<i>C. n.</i>
15a	-	-	-	-	-	15	-	-
15b	11	-	12	-	-	17	-	-
15c	16	-	-	-	-	17	-	-
14d	14	-	-	-	-	19	-	-
14f	20	16	22	-	-	22	-	-
15d	11	12	20	-	-	20	12	-
15e	-	12	-	-	-	20	16	-
15f	-	13	-	-	-	20	-	-

Продолжение табл. 1.64

№ соединения	<i>S. a.</i>	<i>S. e.</i>	<i>B. s.</i>	<i>E. c.</i>	<i>P. a.</i>	<i>C. d.</i>	<i>A. n.</i>	<i>C. n.</i>
Гентамицин*	20	35	17	20	16			
Цефотаксим**	17	36	35	28	16			
Метронидазол***	-	-	27	-	-	-	-	
Кетоконазол****							23	
Клотримазол*****							27	

Данные в таблице – зона ингибирования в мм.

Пустое поле – эксперимент не проведен

“-“ - отсутствует ингибирование

* Комплекс антибиотиков, продуцируемых *Micromonospora purpurea* n. sp. - Гентамицин C1, Гентамицин C2 и Гентамицин C1A

**[6R-[6альфа,7бета(Z)]]-3-[(Ацетилокси)метил]-7-[[2-амино-4-тиазолил]

(метоксиимино)ацетил]амино]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2- карбоновая кислота

***2-Метил-5-нитро-1H-имидазол-1-этанол

****Цис-1-Ацетил-4-[4[[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1H-имидазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-ил]метокси]фенил]пиперазин

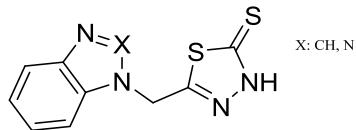
*****1-[(2-Хлорфенил)дифенилметил]-1H-имидазол

Исходя из данных таблицы 1.65 очевидно наличие антибактериальной активности данного ряда соединений относительно *S. aureus* соединения **15f** и **15c** проявляют близкую к эталону активность [31].

1.19. Биологическая активность 5-(азол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-тиолов

1.19.1. Биологическая активность 5-бензимидазол-1-илметил- и 5-

бензотриазол-1-илметил-1,3,4-тиадиазол-2-тиолов



16a-b

Вещества **16a** и **16b** были протестированы *in vitro* на антибактериальную активность диско-диффузионным методом на *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus* (Табл. 1.65). [43]

Таблица 1.65. Антимикробная активность 5-замещенных-1,3,4-тиадиазол-2-тиолов.

Вещество	Виды бактерий	
	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>
	МИК, мкг/мл	
16a	>800	650
16b	>800	650

Авторы показали, что соединения **12a** и **12b** обладают антибактериальной активностью против *S. aureus*, но при высокой концентрации 650 мкг/мл. В статье авторы не приводят эталон, с которым сравнивали бы антибактериальную активность, что затрудняет качественную оценку приведенных данных. Антибактериальная активность соединений низкая.

1.19.2. Биологическая активность 1-замещенных-3-(4-(2-(5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-илтио)этокси)фенил)проп-2-ен-1-онов

1-Замещенные-3-(4-(2-(5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-илтио)этокси)фенил)проп-2-ен-1-оны (**17a-m**) были протестированы *in vivo* и *in vitro* на противовирусную активность против вируса табачной мозаики методом микромасштабного термофореза (MST). В качестве эталона использовали препараты рибавирин и нингнанмицин (табл.1.66) [160].

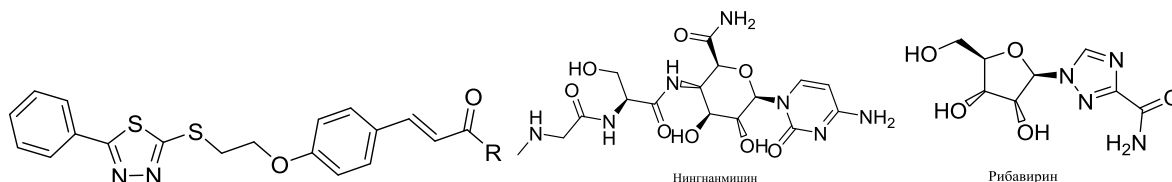


Таблица 1.66. Противовирусная активность 1-замещенных-3-(4-(2-(5-арил-1,3,4-тиадиазол-2-илтио)этокси)фенил)проп-2-ен-1-онов

№ соединения	R	In vitro effect, K _d (μM)	In vivo	
			Коэффициент ингибирования*	EC ₅₀ , мг/мл
17a	4-Cl-C ₆ H ₄	59,56±4,11	91,24±2,94	55,47±2,45
17b	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	70,90±1,83	84,45±2,33	65,19±2,63
17c	2-Cl-C ₆ H ₄	18,15±1,24	92,05±0,65	41,05±2,99
17d	2-F-C ₆ H ₄	55,60±1,95	89,68±2,31	51,23±1,56
17e	3-Cl-C ₆ H ₄	60,01±2,18	88,15±2,70	57,55±3,58
17f	4-F-C ₆ H ₄	75,62±2,98	82,26±3,35	73,90±2,90
17g	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	38,50±0,31	93,81±1,71	46,07±0,88
17h	C ₆ H ₅	6,02±0,85	93,06±2,72	33,87±3,15
17i	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	52,95±4,27	93,18±0,25	50,49±2,18
17j	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	88,58±6,38	85,28±2,51	76,09±2,02
17k	3-OCH ₃ -C ₆ H ₄	93,19±8,28	81,90±3,22	84,15±2,36
17l	2-тиенил	5,04±0,17	93,75±2,06	30,57±3,11
17m	2-фуранил	8,89±0,69	92,02±2,71	35,43±1,14
Рибавирин		99,25±7,95	73,89±2,55	88,52±2,56
Нингнанмицин		6,78±0,91	91,38±0,98	36,85±1,58

* при концентрации 500 мг/мл

При исследовании *in vitro* и *in vivo* ряда 1-замещенных-3-(4-(2-(5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-илтио)этокси)фенил)проп-2-ен-1-онов была выявлена высокая противовирусная активность 1-арил-замещенных.

1.19.3. Биологическая активность N-(бензимидазол-2-ил)-(5-замещенных-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиоацетамидов

Вещества **18a-g** были протестированы в качестве добавок к имипенему для исследования их влияния на антибактериальную активность диско-диффузионным методом на *E. coli* (Табл.1.68). Имипенем является β-лактамым антибиотиком пенициллинового ряда [160].

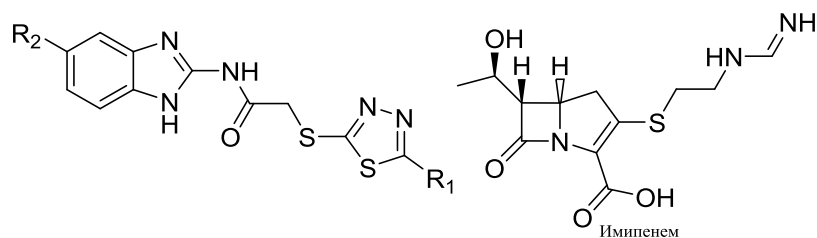


Табл. 1.67. Антибактериальная активность S-(5-замещенных-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1H-бензимидазол-2-илтиокарбаматов

№	18a	18b	18c	18d	18e	18f	18g	Имипенем
R ₁	2-OH-C ₆ H ₄	CH ₂ C ₆ H ₅	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	2-NH ₂ -C ₆ H ₄	2-OH-C ₆ H ₄	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	2-NH ₂ -C ₆ H ₄	
R ₂	H	H	H	H	NO ₂	NO ₂	NO ₂	
МИК, мг/мл	16	16	16	32	8	8	8	125

N-(Бензимидазол-2-ил)-(5-замещенных-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиоацетамиды проявляют синергетический эффект за счет того, что второй компонент, который используется в качестве добавки к имипенему, предположительно, замедляет процесс его окисления за счет более предпочтительного окисления 1,3,4-тиадиазольной системы второго компонента, и тем самым уменьшают МИК до 8 мг/мл по сравнению с 125 мг/мл индивидуальным препаратом. Также стоит заметить, что в статье авторы не приводят соотношение веществ **18a-g** и имипенема, что затрудняет качественную и количественную оценку результатов биологических испытаний

1.19.4. Биологическая активность 2-((5-(1,2,3-бензотриазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио)-N-арилацетамидов

2-((5-(1,2,3-Бензотриазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио)-N-арилацетамиды (**19a-i**) были протестированы *in vitro* на антибактериальную активность методом диффузии в агар на *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus* (Табл. 1.68) [161].

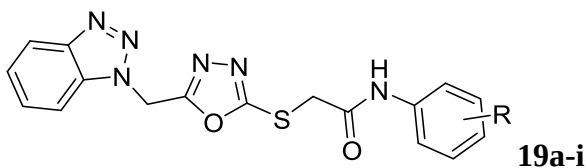


Табл. 1.68. Антибактериальная активность 2-((5-(1H-1,2,3-бензотриазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио)-N-фенилацетамидов

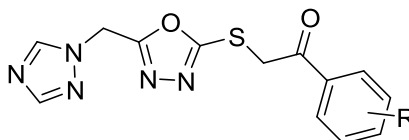
№	R	Диаметр зоны ингибирования, мм			
		<i>E. coli</i>		<i>S. aureus</i>	
		50 мг/мл	100 мг/мл	50 мг/мл	100 мг/мл
19a	4-Cl	16	25	10	18
19b	4-CH ₃	8	16	-	14
19c	4-NO ₂	11	17	9	13
19d	4-F	18	25	11	19
19e	4-OCH ₃	10	17	9	14
19f	4-Br	16	23	15	19

Окончание табл. 1.68

19g	2,6-Cl ₂	20	26	11	20
19h	2,6-(CH ₃) ₂	9	17	6	14
19i	3,4-Cl ₂	18	27	12	21
Стрептомицин		18	28	11	22

Вещества **15a**, **15d**, **15f**, **15g** и **15i** показали высокую антибактериальную активность, сравнимую с эталоном *стрептомицином*.

1.19.5. Биологическая активность 1-арил-2-(5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио)этанонов



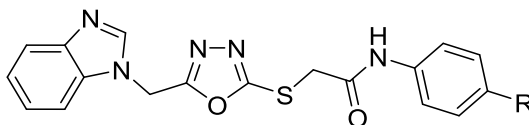
Вещества **20a-k** были исследованы на фунгицидную активность на *Gibberella zeae*, *Alternaria solani*, *Phoma asparagi*, *Physalospora pircola*, и *Cercospora arachidicola* (Табл. 1.69). [120]

Табл. 1.69. Фунгицидная активность 1-арил-2-((5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тио)этанонов

№	R	% ингибирования (C=50мг/мл)				
		<i>G. zeae</i>	<i>A. solani</i>	<i>P. asparagi</i>	<i>P. pircola</i>	<i>C. arachidicola</i>
20a	H	13,2	31,6	0	44,4	18,8
20b	4-Cl	0	15,2	10,0	36,5	35,3
20c	4-F	5,9	24,2	5,0	26,9	35,3
20d	4-CH ₃	21,1	28,9	27,3	52,4	18,8
20e	4-OCH ₃	14,7	30,3	10,0	30,8	29,4
20f	2,4-Cl ₂	12,8	16,1	7,4	36,4	17,7
20g	2,4-F ₂	5,9	24,2	5,0	36,5	23,5
20h	2,5-Cl ₂	15,4	19,4	11,1	57,6	29,4
20i	3,4-Cl ₂	15,4	25,8	7,4	40,9	17,7
20j	2-F-4-CH ₃	14,7	21,2	20,0	42,3	23,5
20k	2-F-5-CH ₃	0	12,1	10,0	38,5	23,5
Дифеноконазол		100	100	100	100	100

Все соединения проявляют низкую фунгицидную активность по сравнению с эталоном *дифеноконазолом*, обладают большей избирательностью в отношении *Physalospora pircola*, *Cercospora arachidicola*.

1.19.6. Биологическая активность 2-(5-бензимидазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио)-N-арилацетамидов



2-((5-(Бензимидазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио)-N-арилацетамиды были протестированы *in vitro* на антибактериальную активность диско-диффузионным методом

на *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Pseudomona saeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella typhi*, *Proteus vulgaris* и *Shigella flexneri* (Табл. 1.70) [123]. Наиболее активным является соединение **21c**.

Табл. 1.70. Антибактериальная активность 2-(5-бензимидазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио)-N-арилацетамидов

№	R	logP	МИК, мг/мл							
			<i>S.a</i>	<i>B.c</i>	<i>E.c</i>	<i>P.a</i>	<i>K.p</i>	<i>S.t</i>	<i>P.v</i>	<i>S.f</i>
21a	H	2,49	100	100	100	50	100	100	100	100
21b	Cl	3,05	50	50	100	12,5	50	100	50	12,5
21c	Br	3,32	6,25	12,5	50	12,5	50	50	100	25
21d	F	2,65	25	50	50	12,5	50	50	50	12,5
21e	I	3,85	50	100	100	25	50	100	25	50
21f	NO ₂	2,45	12,5	100	100	50	100	100	100	100
21g	CN	2,53	25	50	50	50	25	50	50	100
21h	CH ₃	2,98	100	100	100	100	100	100	100	100
21i	OCH ₃	2,37	100	50	50	50	100	50	25	50
21j	OC ₂ H ₅	2,71	50	50	25	100	100	50	12,5	25
21k	NHCOCH ₃	1,40	100	100	50	100	100	100	25	100
<i>Циплофлоксацин</i>			1,56	0,39	1,56	0,78	0,78	0,39	0,39	1,56

ГЛАВА 2. Методы получения 1,2,4-триазол-1-илметилазолов и их дериватизация (обсуждение результатов)

Настоящая работа посвящена методам получения 1,2,4-триазол-1-илметилазолов заданного строения и включает в себя схемы синтеза ключевых 6-ти рядов соединений и их аналогов (Рис.2.1).

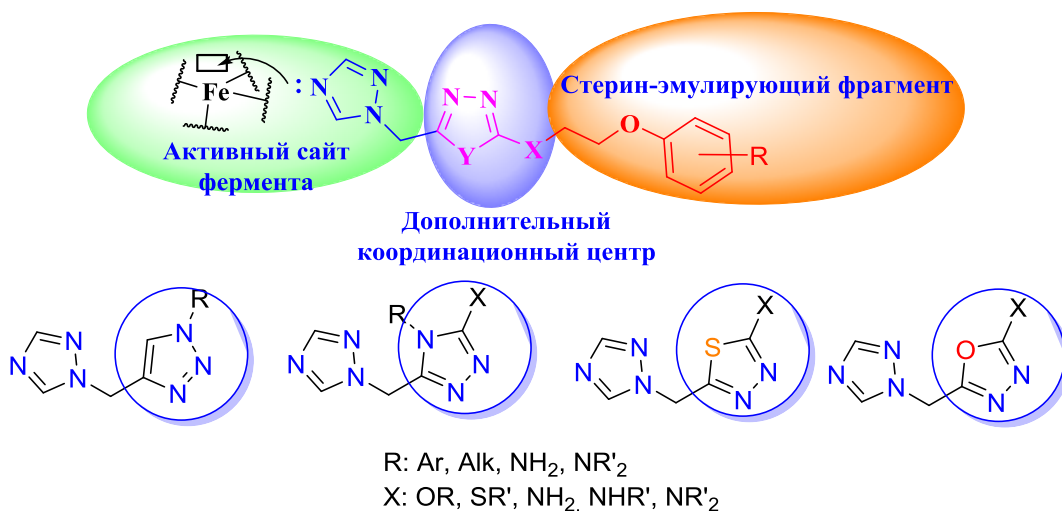


Рисунок 2.1 – Целевые 1,2,4-триазол-1-илметилазолы

2.1. Методы получения 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-аминов

Одним из основополагающих подклассов в ряду классов 1,2,4-триазол-1-илметилазолов являются 1,3,4-оксадиазол-2-амины. Подходы к их получению разнообразны и в первую очередь предусматривают циклоконденсацию замещенных семикарбазидов под действием различных водоотнимающих реагентов, методы окислительной циклизации тиосемикарбазидов или семикарбазонов. Получение N-

незамещенных 1,3,4-оксадиазол-2-аминов является классическим примером взаимодействия гидразидов карбоновых кислот с бромцианом. [11-13]

Метод получения 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-аминов конденсацией замещенных семикарбазидов

Получение 2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)ацетгидразида

При получении 2-(1,2,4-триазол-1-ил)ацетгидразида **3** был использован классический метод получения гидразидов карбоновых кислот, путем последовательных реакций акликлирования 1,2,4-триазола эфирами хлор- и бромуксусных кислот, с последующим введением эфиров **1, 2** в реакцию гидрозинолиза. Выходы на первой стадии близки к описанным в литературе. Несмотря на последние работы в этой области [162-164], наш способ позволяет существенно сэкономить количество алкилятора и основания, а также не требует применение межфазного катализатора, что было на примере алкилирования 1,2,4-триазола этилхлорацетатом в системе поташ – ацетонитрил (Табл.2.1).

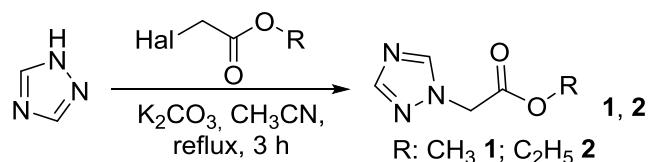


Таблица 2.1. – Получение эфиров 2-(1,2,4-триазол-1-ил)уксусной кислоты **1а-б**

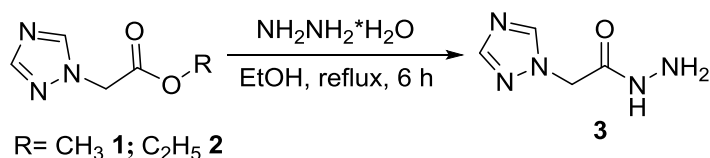
№ сое дин ени я	R	Hal	Основание катализатор) Соотношение триазол: алкилятор: осно- вание	Р-ль	Врем я реакц ии, ч	Т, °С	Вых од, %	Ссыл ка
1	CH ₃	Cl	K ₂ CO ₃ 1:1:1,1	CH ₃ CN	3	82	73	-*
2	C ₂ H ₅	Cl	K ₂ CO ₃ 1:1:1,1	CH ₃ CN	3	82	71	-*
1	CH ₃	Br	K ₂ CO ₃ 1:1:1,1	CH ₃ CN	3	82	78	-*
2	C ₂ H ₅	Cl	K ₂ CO ₃ (5% ТЭБАХ) 1:3:2	CH ₃ CN	4	40- 50	76	[162]
2	C ₂ H ₅	Cl	K ₂ CO ₃	1,4- диоксан	6	101	84	[165]
2	C ₂ H ₅	Br	K ₂ CO ₃	ДМФА	16	20	56	[166]
2	C ₂ H ₅	Cl	ТГФ 1:1,4:1,2	ДБУ	16	0-20	69	[167]

-* эксперимент выполнен в рамках настоящего научного исследования

Стоит отметить, что возможно использование метода этерификации 1,2,4-триазол-1-илуксусной кислоты спиртами различной длины, однако этот способ является менее удобным и эффективным. [168]

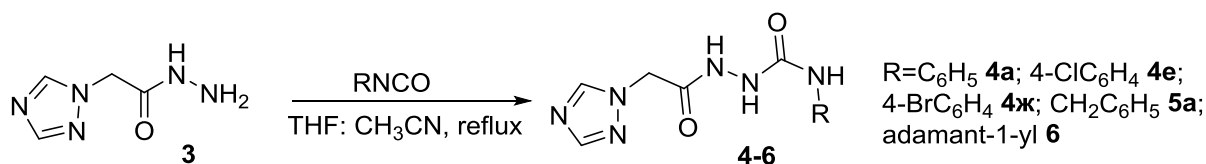
Увеличение времени реакции не приводит к более полной конверсии 1,2,4-триазола, но длительное нагревание обеспечивает термодинамический контроль протекания процесса, что предотвращает образования побочного продукта кинетического взаимодействия - эфира 2-(1,2,4-триазол-4-ил)уксусной кислоты.

2-(1,2,4-Триазол-1-ил)ацетгидразид **3** был получен по известной методике по реакции гидрозинолиза эфиров 2-(1,2,4-триазол-1-ил)уксусной кислоты. Ключевой особенностью данной реакции является использование двукратного избытка гидразин гидрата, что позволяет предотвратить образование побочного 2-(1,2,4-триазол-1-ил)-N'--(1H-1,2,4-триазол-1-илацетил)ацетгидразида.



2-(1,2,4-Триазол-1-ил)ацетгидразид **3** был получен с выходом 87%, что незначительно ниже 90% приведенного в литературе [162, 169]. Вызывает сомнения то, что автором при конденсации в аналогичных условиях, но в течение 2 ч. удалось достичь такого высокого выхода в аналогичных условиях. В нашем случае через 2 ч. от начала реакции по данным ВЭЖХ анализа конверсия исходного эфира составляет не более 50%.

Получение исходных N⁴-замещенных-N¹-(2-(1,2,4-триазол-1ил)ацетил)семикарбазидов



Исходные N⁴-замещенные-N¹-(2-(1,2,4-триазол-1ил)ацетил)семикарбазиды **4-6** были получены конденсацией 1,2,4-триазол-1-илацетгидразида **3** с арил- и алкилизоцианатами. Затруднением при проведении данной реакции является низкая растворимость исходного гидразида **3** в классических растворителях для реакций ацилирования изоцианатами, таких как ацетонитрил, простые эфиры, ароматические растворители и др. Однако при исследовании смесевых растворителей была обнаружена система ацетонитрил : ТГФ (3:2), которая позволяет проводить реакцию в гомогенной среде в конц. соответствующей 0,7 М раствору гидразида. Стоит отметить, что уже через несколько минут после добавления к раствору гидразида арил- или алкилизоцианата образуются малорастворимые в данной системе N⁴-арил-N¹-(2-(1,2,4-триазол-1ил)ацетил)семикарбазиды **4a-ж**. В случае N⁴-алкил-производных **5a, 6** - растворимость значительно выше, что препятствует их кристаллизации из реакционной массы. N⁴-(4-хлорфенил)-N¹-(2-(1,2,4-триазол-1ил)ацетил)семикарбазид **4e** образуются в виде электростатически заряженного порошка. Все исследованные семикарбазиды бесцветны.

Характерной особенностью ¹H ЯМР спектров N⁴-замещенных-N¹-(2-(1,2,4-триазол-1ил)ацетил)семикарбазидов **4-6** является наличие мажорного и минорного конформеров из-за затрудненного амидного вращения. Их соотношение легко можно оценить в области

сигнала протонов метиленовой группы в диапазоне 5.01-5.07 м.д. в d_6 -DMSO (Табл.2.2) [14]. Их соотношение варьируется в зависимости от строения радикала в положении N⁴.

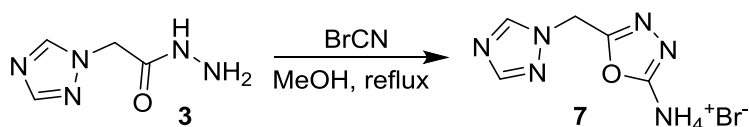
Таблица 2.2 - Физико-химические свойства и выходы N⁴-замещенных-N¹-(2-(1,2,4-триазол-1-ил)ацетил)семикарбазидов

№	R	Выход, %	Т. пл., °C	Соотношение конформеров А:Б
4a	C ₆ H ₅	87	203-205	100:0
4e	4-ClC ₆ H ₄	87	225-227	100:0
4ж	4-BrC ₆ H ₄	95	241-244	100:0
5a	C ₆ H ₅ CH ₂	85	198-199	85:15
6	Адамант-1-ил	85	200-203	85:15

Получение 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-аминов

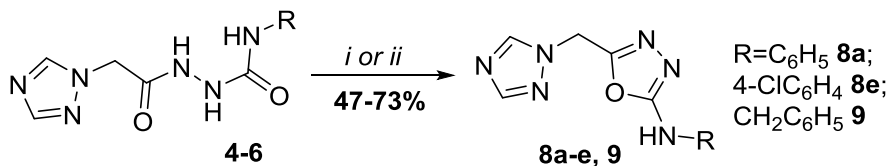
Получение N-незамещенных-1,3,4-оксадиазол-2-аминов основано на реакции гидразидов карбоновых кислот с бромцианом в спиртах при нагревании с последующим добавлением основания, обычно – гидроксида щелочного металла.

5-(1,2,4-Триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин **7** получали по реакции гидразида **3** с бромцианом в метаноле при нагревании. Как оказалось дальнейшее подщелачивание приводит к осмолению реакционной массы, поэтому 1,3,4-оксадиазол-2-амин получали в виде соли - гидробромида с выходом 90%.



В общем случае реакция циклоконденсации N⁴-замещенных-N¹-(2-(1,2,4-триазол-1-ил)ацетил)семикарбазидов **4-6** включает в себя дегидратацию различными водоотнимающими агентами, такими, как серная кислота, полифосфорная кислота, оксихлорид фосфора (V), тионилхлорид и другие и приводит к получению N-замещенных-1,3,4-оксадиазол-2-аминов.

N-Арил- и N-алкил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-амины в литературе не описаны, а ближайшие имидазольные и бензимидазольные аналоги получают в результате циклоконденсации под действием серной кислоты. Однако данный способ оказался сложно применим к семикарбазидам **3a-д**.



i: 1. H₂SO₄, RT, 20 min 2. NH₃*H₂O, 0°C;

ii: 1. POCl₃, reflux, 3 h, 2. NH₃*H₂O or KOH, 0°C;

Метод А. Конденсация в присутствии серной кислоты.

Наиболее изученным методом получения 5-замещенных-1,3,4-оксадиазол-2-аминов является циклоконденсация замещенных семикарбазидов под действием конц. серной кислоты.

Применимость данного метода проверяли на наиболее доступном N⁴-фенил-N¹-(2-(1,2,4-триазол-1ил)ацетил)семикарбазиде **4a**. Ключевой особенностью протекания реакции является побочный процесс гидролиза 1,2,4-триазол-1илацетилсемикарбазид и продукта реакции до 1,2,4-триазол-1-илуксусной кислоты, время реакции оказывает значительное влияние на выход целевого соединения. Для его определения был поставлен ряд экспериментов по синтезу семикарбазида **4a** с варьированием времени реакции. Были опробованы следующие времена протекания реакции: 3 ч, 1 ч, 30 мин, 20 мин, 10 мин. Было выявлено, что если время циклоконденсации превышало 20 мин, то наблюдалась значительная степень гидролиза исходного семикарбазид, а при меньшем - обнаруживается исходный семикарбазид. Следовательно, конденсация N⁴-фенил-N¹-(2-(1,2,4-триазол-1ил)ацетил)семикарбазида **4a** должна проводиться не более 20 мин. В данных условиях удастся получить продукт **8a** с выходом 60%, что уступает выходу 65% указанному в литературе [14]. 5-(1,2,4-Триазол-1-илметил)-N-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин **8e**, не описанный в литературе, был получен с выходом 51%.

Метод Б. Получение оксадиазол-2-аминов с помощью циклоконденсации под действием оксихлорида фосфора (V).

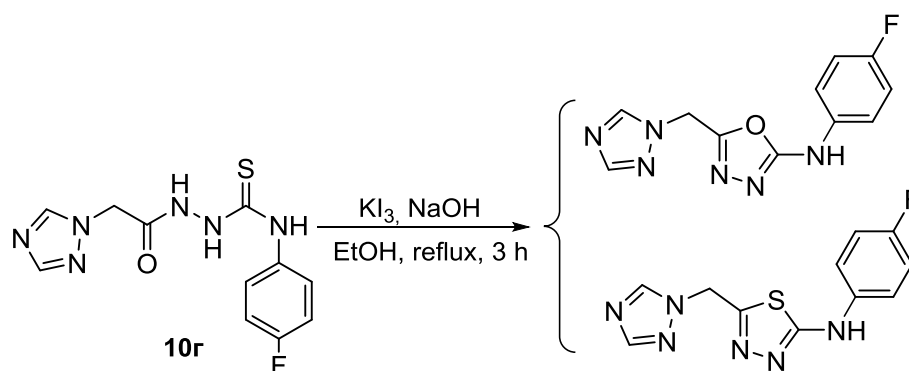
Метод, основанный на дегидратации семикарбазидов под действием оксихлорида фосфора (V) на производных гетерилуксусных кислот, был впервые описан Келаревым на примере замещенных индол-3-илуксусных кислот [40]. Преимуществом данного метода перед использованием конц. серной кислоты, заключается в предотвращении побочного гидролиза. Одной из важных особенностей, является возможность легко удалить избыток оксихлоридафосфора (V) в результате отгонки в вакууме, что значительно уменьшает количество нейтрализующего агента и следовательно, позволяет избежать потерь из-за высокой растворимости продуктов реакции в воде. Для подщелачивания был выбран водный раствор гидроксида калия (6%), альтернативой которому может служить водный раствор аммиака. Целевые 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-амины **8-9** были получены при кипячении замещенных семикарбазидов в присутствии избытка оксихлорида фосфора (V) в течение 3 ч, с последующим подщелачиванием гидроксидом калия, с хорошими выходами от 47 до 73%. В первую очередь снижение выхода обусловлено потерями при выделении и очистке, несмотря на полную конверсию исходных соединений.

Метод В. Дегидратация в среде абсолютного 1,4-диоксана.

Опробирование циклоконденсации на примере семикарбазида **36** путем нагревания его в 1,4-диоксане, упомянутой в литературе [27], не приводит к образованию продукта реакции. Конверсия исходного соединения не наблюдается даже при 24 ч кипячении, что было подтверждено первоначально методом ТСХ, а затем данными ЯМР-спектроскопии и LCMS-спектрометрии.

Метод Г. Окислительная циклоконденсация тиосемикарбазидов.

В качестве другого способа получения 1,3,4-оксадиазол-2-аминов была опробована окислительная циклоконденсация тиосемикарбазидов под действием трийодида калия в щелочной среде [15]. К сожалению, такой важный параметр, как количество окислителя не указано в литературном источнике. В качестве критерия завершения реакции авторы приводят устойчивую окраску раствора йодом, которая должна сигнализировать об окончании реакции.[14,15,170] В результате исследований циклоконденсации тиосемикарбазида **10г** выявлено, что протекает две параллельных реакции с образованием 1,3,4-окса- и 1,3,4-тиадиазол-2-аминов (По данным хроматомасс спектрометрии, ESI+). Это сильно затрудняет дальнейшее разделение продуктов и снижает выход целевого 5-замещенного-1,3,4-оксадиазол-2-амин. Образование 1,3,4-тиадиазол-2-амин было подтверждено с помощью данных хроматомасс-спектрометрии, m/z ($M+H^+$)=246.3 (1,3,4-оксадиазол-2-амин, $M(C_{11}H_8FN_5O)$ =245.2), m/z ($M+H^+$)=262.4 (1,3,4-тиадиазол-2-амин, $M(C_{11}H_8FN_5S)$ =261.3).



Таким образом, можно заключить, что использование окислительной циклоконденсации тиосемикарбазидов под действием трийодида калия не эффективно для получения N-арил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-аминов.

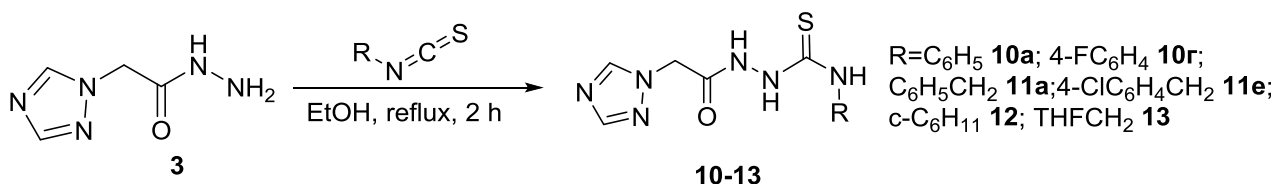
2.2. Методы получения 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-аминов

Получение исходных соединений

Ключевыми исходными в синтезе 5-(1,2,4-азол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-аминов являются N^4 -замещенные- N^1 -(2-(1,2,4-триазол-1ил)ацетил)тиосемикарбазида, которые были получены конденсацией соответствующего гидразид с изотиоцианатами.

Получение N^4 -арил- N^1 -(2-(1,2,4-триазол-1ил)ацетил)тиосемикарбазидов

N⁴-Арил- и N⁴-алкил-N¹-(2-(1,2,4-триазол-1-ил)ацетил)тиосемикарбазиды **10-13** были получены конденсацией 2-(1,2,4-триазол-1-ил)ацетгидразида с замещенными арилтиоизоцианатами и алкилтиоизоцианатами соответственно при кипячении в этаноле в течение 2 ч.



В сравнении с немедленно выпадающими после смешения реагентов в виде осадка семикарбазидами, арилтиосемикарбазидами выпадают в течение 15-30 мин, а алкилпроизводные часто хорошо растворимы. В ходе реакции происходит образование *Z*-конформеров и *E*-конформеров N⁴-замещенных-N¹-(2-(1,2,4-триазол-1-ил)ацетил)тиосемикарбазидов **10-13**. В случае фенол- производного **10a** их соотношение составляет 90:10 соответственно. В данном случае также выгоднее образование *Z*-конформера по сравнению с *E*-конформером тиосемикарбазида. При рассмотрении бензил- и циклогексил- замещенных (**11a**, **12**), аналогично образуется 2 конформера, в соотношении 5:1 и 8:1 соответственно (Табл. 2.3.). Для не которых соединений выявить соотношение конформеров не удалось, ввиду значительного избытка мажорного *Z*-конформера.

Таблица 2.3 – Выходы N⁴-арил-N¹-[2-(1,2,4-триазол-1-ил)ацетил]тиосемикарбазидов

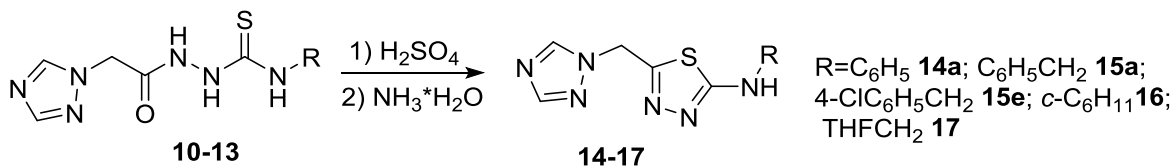
№	R	Выход, %	Соотношение конформеров
10a	C ₆ H ₅	93(62) [36]	9:1
10г	4-FC ₆ H ₄	74	-*
11a	C ₆ H ₅ CH ₂	93 (60)[36]	5:1
11e	4-ClC ₆ H ₄ CH ₂	76	-*
12	с-C ₆ H ₁₁	91(67)[36]	8:1
13	Тетрагидрофуран-2-илметил	86	-*

*- обнаружен один мажорный *Z*-конформер

Часть соединений была ранее описана в литературе, однако источник не вызывает доверия. Соединения **10a**, **11a**, **12** были получены аналогичным способом со значительно меньшими выходами [36]. Ключевым отличием литературной методики является сплавление реагентов, что очевидно приводит к локальным перегревам, осмолению и как, следствие к заметному снижению выхода целевого продукта. Температура плавления полученных нами соединений оказалась выше приведенных в литературе, например, т.пл **12** составляет 222-225°C, в литературе 193-195 °C [36].

Получение N-замещенных 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-аминов

Основным способом получения 5-замещенных-1,3,4-тиадиазол-2-аминов является циклоконденсация N¹, N⁴-замещенных тиосемикарбазидов под действием конц. серной кислоты или др. водоотнимающих агентов.



Циклоконденсацию проводили под действием 95% серной кислоты, с последующим подщелачиванием аммиаком на стадии выделения. Несмотря на высокие выходы в литературе N-замещенные 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-амины **14-17**, были получены с выходом от умеренных до высоких, что связано с множественной перекристаллизацией некоторых соединений ввиду осмоления реакционной массы (Табл. 2.4).

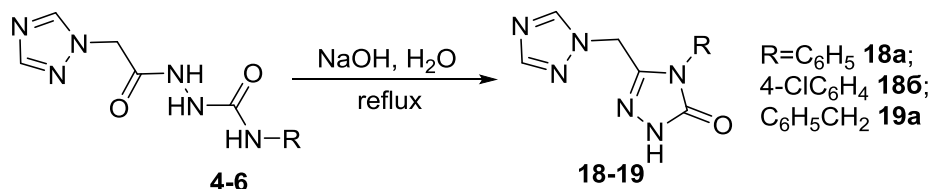
Таблица 2.4 – Выходы N-замещенных 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-аминов

№	R	Выход, %
14a	C ₆ H ₅	87
15a	C ₆ H ₅ CH ₂	72
15e	4-ClC ₆ H ₄ CH ₂	35
16	c-C ₆ H ₁₁	93
17	Тетрагидрофуран-2-илметил	80

2.3. Получение 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-онов щелочной конденсацией замещенных семикарбазидов

Основным методом получения 1,2,4-триазол-3-онов является щелочная циклоконденсация N⁴-замещенных семикарбазидов при длительном нагревании.

N⁴-Замещенные-N¹-(2-(1,2,4-триазол-1-ил)ацетил)семикарбазиды **4-6** подвергали щелочной циклоконденсации под действием различных оснований, в первую очередь гидроксидов щелочных металлов с образованием соответствующих триазолонов **18-19**. Однако выходы подобных циклоконденсаций чаще умеренные, редко хорошие. [161]



На ряду с основной реакцией ацетилсемикарбазидов **4-6**, они подвергались гидролизу с получением соответствующего амина и 2-(1,2,4-триазол-1-ил)уксусной кислоты, что является основным побочным процессом реакции циклоконденсации (Табл.2.5).

Таблица 2.5.– Выходы щелочной конденсации N⁴-замещенных-N¹-(1,2,4-триазол-1-илацетил)семикарбазидов в воде.

№	R	Основание	Выход, %
18a	C ₆ H ₅	NaOH (1 экв.)	43
19a	C ₆ H ₅ CH ₂		45
20	4-ClC ₆ H ₄	NaOH (2 экв.)	37
			22

Для циклоконденсации семикарбазида **4a** были опробованы аналогичные системы с использованием органических безводных растворителей, таких как алифатические спирты с использованием гидроксида калия, натрия и лития, так и алкоголяты щелочных металлов, но это также не привело к более высоким выходам целевого продукта, а в ряде случаев к большей деструкции. Использование третичных аминов или пиридина не приводит к конверсии исходного семикарбазида **4a**.

2.4. Методы получения 4-замещенных 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тионов

5-Замещенные-1,2,4-триазол-3-тионы являются доступными соединениями ввиду легко протекающей реакции щелочной циклоконденсации N¹,N⁴-замещенных тиосемикарбазидов в водной или спиртовой средах.

5-(1,2,4-Триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тионы **21-25** были получены из соответствующих тиосемикарбазидов **10-13**, аналогично примерам из статьи авторов из Польши [36]. Нам удалось достигнуть больших выходов и чистоты веществ исходя из разницы т.пл. веществ и ¹H ЯМР спектров. Это обусловлено использованием более разбавленного раствора гидроксида натрия и меньшее время реакции (Табл. 2.6.).

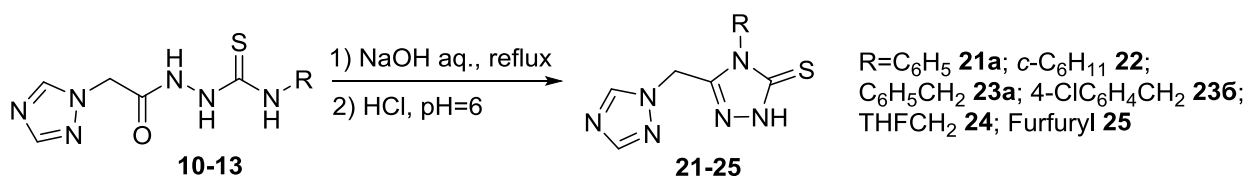
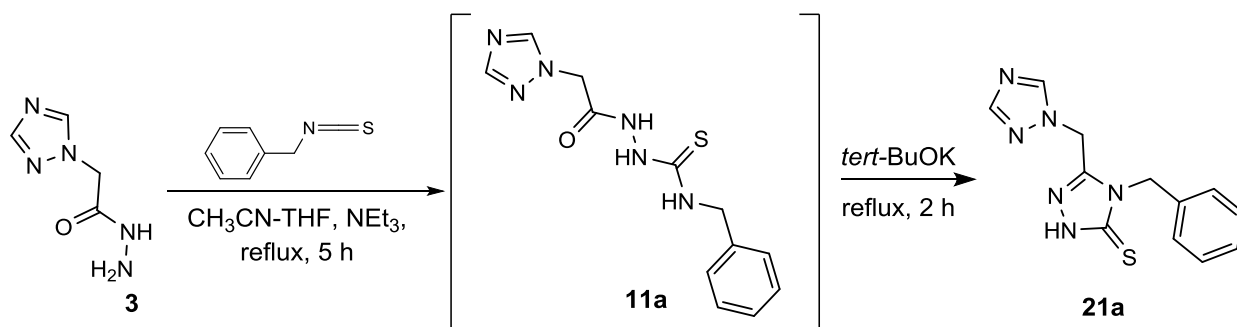


Таблица 2.6. - Выходы N-замещенных 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тионов

№	R	Выход, %
21a	C ₆ H ₅	95
22	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	98 (56 [36])
23a	C ₆ H ₅ CH ₂	97(60 [36], 91[14])
23b	4-ClC ₆ H ₄ CH ₂	96
24	Тетрагидрофуран-2-илметил	85
25	Фурфурил	44

На примере, **21a**, было показано, что возможен вариант проведения реакции "one pot" начиная с исходного гидразида **3**, без выделения тиосемикарбазида **10a**, но, к сожалению, суммарный выход, как и по конденсации "one pot", так и по реакции с выделением промежуточного тиосемикарбазида составляет 84%.



Стоит отметить, что впервые при получении 1,2,4-триазол-3-тионов была показана возможность использования алкоголятов щелочных металлов, в частности, *трет*-бутилата калия в качестве основания в реакции циклоконденсации.

Данный класс N⁴-замещенных тионов **21-25** легко образует калиевые соли плохо растворимые в ТГФ, где можно также легко проводит циклоконденсацию. Данная особенность положительно сказывается на проведении последующих реакций с тионами **21-25** в качестве S-нуклеофилов.

Как известно для 1,2,4-триазол-3-тионов характерна тион-тиольная таутомерия. На примере N⁴- бензил-замещенного **21a** была исследована тонкая структура соединения. По результатам РСА было установлено, что данное соединение находится в кристаллическом виде в форме тиона (Рис.2.2).

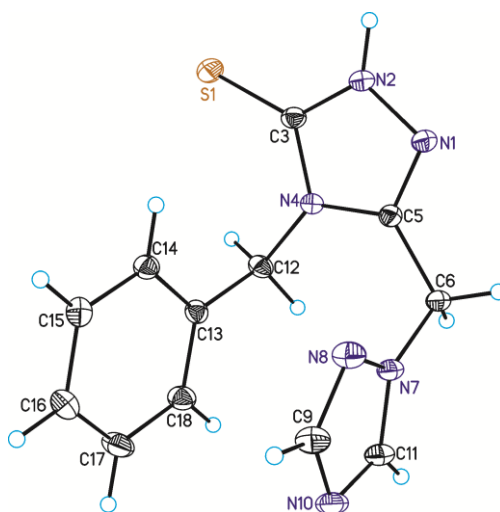
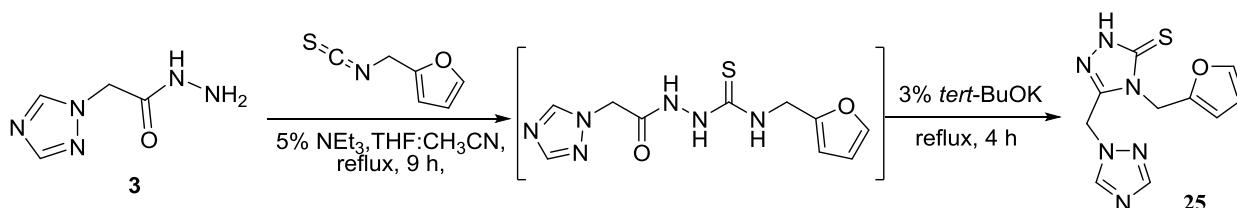


Рис.2.2. Структура N⁴-бензил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона **21a** по данным РСА.

Синтез N⁴-фурфурил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)- 1,2,4-триазол-3-тиона

Уникальным примером является синтез N⁴-фурфурил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона **25**. При конденсации гидразида **3** с фуран-2-илметилизотиоцианатом полной конверсии исходных не наблюдается даже при длительном выдерживании реакционной массы. Добавление триэтиламина также не способствует протеканию реакции. Дальнейшее введение в реакцию 3% мольн. *трет*-бутилата калия приводит к

циклоконденсации промежуточного тиосемикарбазида в целевой 1,2,4-триазол-3-тион **25** с выходом 85%.



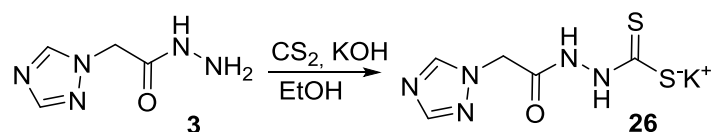
2.5. Методы получения 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-окса(тия)дiazол-3-тионов

Получение исходных соединений

Получение калиевой соли 2-(1,2,4-триазол-1-илацетил)гидразинкарбодитионовой кислоты

Ключевым интермедиатом при получении 5-замещенных-1,3,4-окса(тия)дiazол-3-тионов является калиевая соль 2-(1,2,4-триазол-1-илацетил)гидразинкарбодитионовой кислоты **26**.

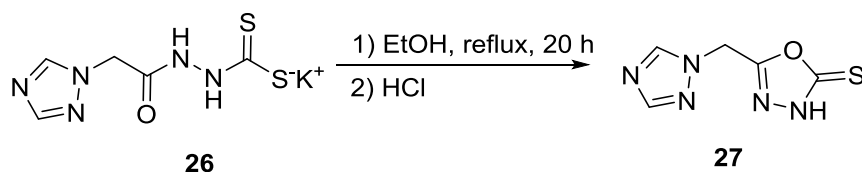
Однако только в одной статье представлено ее получение, как промежуточного вещества, без указания выхода соли **26** в результате конденсации гидразида **3** с сероуглеродом в присутствии гидроксида калия в этаноле [42].



Калиевая соль 2-(1H-1,2,4-триазол-1-илацетил)гидразинкарбодитионовой кислоты **26** была получена с выходом 98% и впервые охарактеризована, определены ее тонкие физико-химические параметры, как температура плавления и ^{13}C ЯМР-спектр. Сложность исследования, данного соединения заключается в его низкой растворимости в большинстве дейтерированных растворителей. При изучении соединения **26** в тяжелой воде методом ЯМР спектроскопии, протоны гидразидной группы подвергаются обмену с тяжелой водой, что также затрудняет установление структуры.

2.5.1. Получение 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадiazол-2-тиона

Калиевые соли карбодитионовой кислоты легко превращаются при нагревании в соответствующие 1,3,4-оксадiazол-2-тионы в щелочной среде в протонных растворителях. 5-(1H-1,2,4-Триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадiazол-2-тион **27** получали по схеме аналогично литературной методике получения 5-(бензимидазол-1-илметил)-1,3,4-оксадiazол-2-тиона [43].



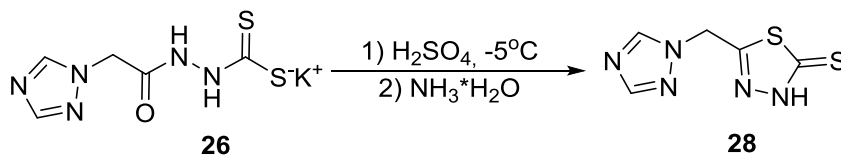
Исходную калиевую соль 2-(1H-1,2,4-триазол-1-илацетил)гидразинкарбодитионовой кислоты **26** кипятили в этаноле до прекращения выделения сероводорода. После подкисления 3% раствором хлороводорода в изопропиловом спирте, растворитель отгоняли и остаток экстрагировали изопропанолом при кипячении. Получили 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-тион **27** с выходом 62%, что несколько меньше, чем при получении аналога - 5-(бензимидазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиона (**71%**). Полученный продукт ионизируется в виде катиона с молекулярной массой 184,10 г/моль, что подтверждает его состав и существенное отличие от 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-тиона **28** с молекулярной массой катиона 200,04 г/моль, который получали в условиях кислотной конденсации (см. раздел 2.5.2).

2.5.2. Получение 5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-тиона

Из литературных данных известен единственный способ получения 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-тиона **28**, включающий в себя последовательное взаимодействие 1,2,4-триазол-1-илацетгидразида **3** с сероуглеродом в присутствии гидроксида калия в этаноле, с последующим выделением соли 2-(1H-1,2,4-триазол-1-илацетил)гидразинкарбодитионовой кислоты **26** и ее циклоконденсацией под действием концентрированной серной кислоты. Однако литературная методика не приводит к получению целевого соединения с хорошими выходами. Поэтому были предприняты попытки варьирования методов получения 5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-тиона **28**.

Метод А

Реакцию проводили по схеме, аналогично литературной методике [42].

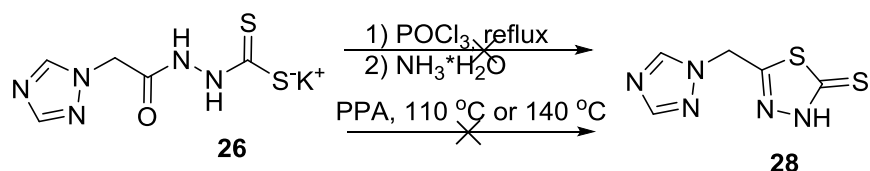


Циклоконденсацию предварительно высушенного в пистолете Фишера соединения **26** проводят под действием 96% серной кислотой при температуре от -10 до -5 °С в течение 4 ч с последующим подщелачиванием при температуре не выше +5 °С. Выход достигает 80%, что превышает указанный в литературе 48,6% [42]. В иных случаях не удается получить целевое соединение с хорошим выходом.

При использовании недосушенной калиевой соли **26** от следов этанола в результате реакции обнаруживаются побочные продукты, которые по результатам хромато-масс спектроскопии представляют собой смесь двух веществ: этил 2-(1,2,4-триазол-1-ил)ацетата и 2-этилсульфанил-5-(1*H*-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазола. Данные соединения являются продуктами реакций алкилирования целевого соединения **28** (m/z ($M+H^+$)=228 ($RT=1,83$)) и продуктом реакции этерификации 2-(1,2,4-триазол-1-ил)уксусной кислоты, полученной в результате гидролиза исходной соли **26** с этанолом в присутствии концентрированной серной кислоты (m/z ($M+H^+$) = 156 ($RT=1,44$)).

Метод Б.

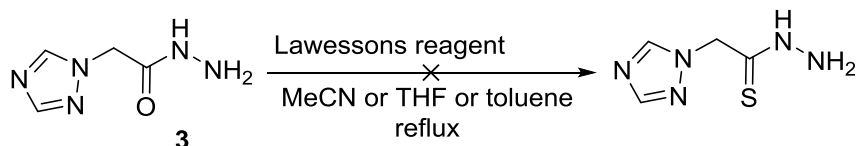
Исследование иных водоотнимающих агентов в реакции циклоконденсации калиевой соли 2-(1,2,4-триазол-1-илацетил)гидразинкарбодитионовой кислоты **26** как с использованием оксихлорида фосфора (V) так и с использованием полифосфорной кислота (PPA) даже при длительном кипячении или нагревании не приводит к образованию целевого тиадиазолтиона **26**.



Метод В.

В литературе представлен альтернативный способ получения 5-замещенных-1,3,4-тиадиазол-2-тионов через получение промежуточных тиогидразидов [171].

Для апробации метода получения такого 1,3,4-тиадиазол-2-тиона из производные 1,2,4-триазолилуксусной кислоты на первом этапе было необходимо получить тиогидразид 1,2,4-триазолилуксусной кислоты. На основании литературных методик получения тиогидразидов [172] был выбран метод на основе реакций гидразидов кислот с реагентом Лоуссена. Тиогидразиды 1,2,4-триазол-1-ил-, имидазол-1-ил-, бензимидазол-1-илуксусных кислот ранее не были описаны и получены.

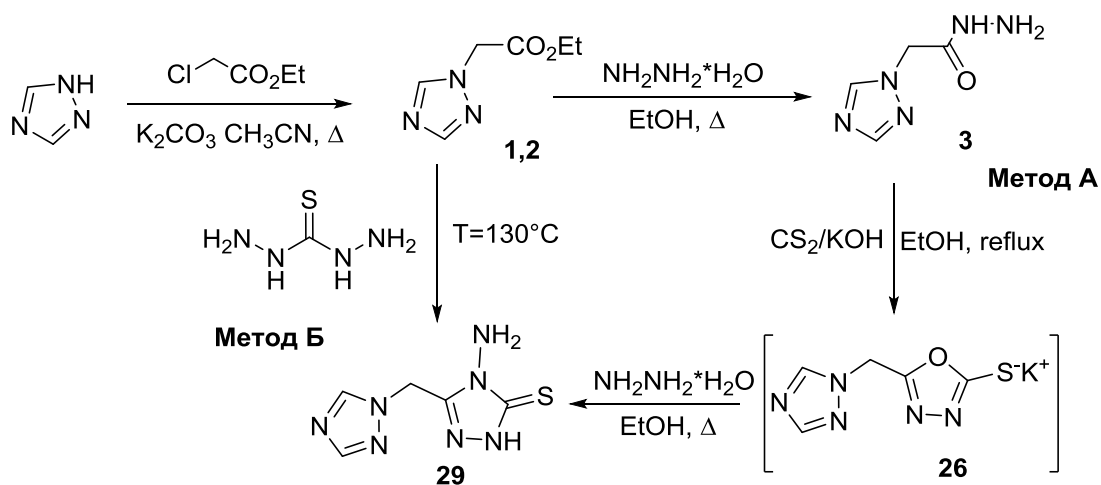


В результате исследований взаимодействия 2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)ацетгидразида с реагентом Лоуссена в различных растворителях (ТГФ, толуол, ТГФ-ацетонитрил) при варьировании времени и температуры реакции было выявлено, что данный процесс не приводит к образованию 2-(1,2,4-триазол-1-ил)ацеттиогидразида. Конверсии исходного гидразида **3** не наблюдалось.

Сравнивая два процесса циклоконденсации калиевой соли 2-(1,2,4-триазол-1-илацетил)гидразинкарбодитионовой кислоты **26**, важно заметить, что выходы 5-(1*H*-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиона **27** (62%) и 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-тиона **28** (80%) близки, однако соединение **27** является более легко доступным, ввиду возможности проведения реакции начиная с гидразида **3** методом «one pot».

2.6. Получение 4-амино-5-(1,2,4-триазол-1-ил-метил)-1,2,4-триазол-3-тиона

Еще одним интересным классом соединений, обладающих сразу двумя экзоциклическими нуклеофильными центрами, являются 4-амино-1,2,4-триазол-3-тионы. Проанализировав литературные данные, были выбраны две стратегии синтеза 4-амино-5-(1,2,4-триазол-1-ил-метил)-1,2,4-триазол-3-тиона **29**.



Первый из которых (Метод А), основан на описанной в литературе методике [69] последовательной конденсации гидразида 1,2,4-триазол-1-илуксусной кислоты **3** с сероуглеродом с получением соли **26**, ее циклизацией при нагревании до калиевой соли 1,3,4-оксадиазол-2-тиона **27** и внедрением по реакции типа ANRORC гидразин гидрата. Процесс является препаративно удобным и приводит к получению целевого продукта **29** с общим выходом 56%.

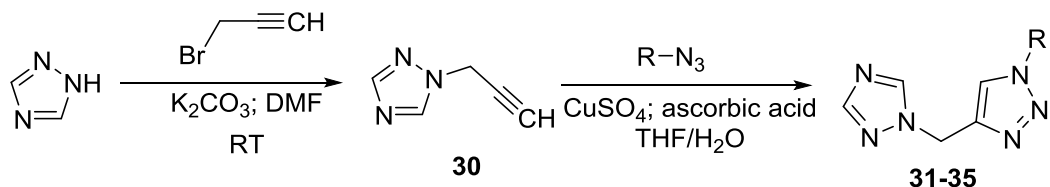
Альтернативно трехстадийному методу получения аминотриазолтиона **29**, был разработан высокоэффективный одностадийный способ получения (Метод Б), сплавлением этилового эфира 1,2,4-триазолилуксусной кислоты с тиокарбазидом при 120°C , протекающая с умеренным выходом 46%.

2.7. Получение N^1 -замещенных-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазолов

2.7.1. Метод сочетания 1,2,4-триазол-1-илметилацетилена с ароматическими азидами (метод А)

Реакция сочетания 1-пропаргил-1,2,4-триазола **30** с замещенными органическими азидами является наиболее удобным методом получения N^1 -замещенных-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазолов **31-35**. Однако в литературе данная реакция не описана,

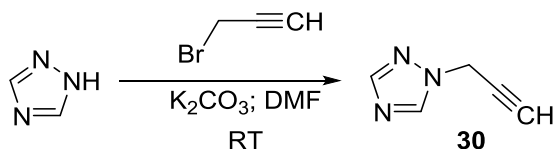
ближайшими аналогами являются реакции циклоконденсации 1-пропаргил-3,5-дизамещенных триазолов с ароматическими азидами [51,52]. Также описаны реакции циклоконденсации с 1,3-дизамещенными имидазолами [54-57]. Наличие азольных гетероциклов в исходной структуре снижает выход реакции из-за комплексообразования с катионами меди (2+), что значительно осложняет выделение продуктов реакции [53].



R: C₆H₅ **31a**; 4-NO₂C₆H₄ **31z**; C₆H₅CH₂ **32a**; 3-FC₆H₄CH₂ **32в**; 4-ClC₆H₄CH₂ **32e**; 2-CH₃C₆H₄CH₂ **32м**; 3-(C₆H₅O)C₆H₄CH₂ **32ф**; (C₆H₅)₂CH **33aa**; (C₆H₅)(4-BrC₆H₄)CH **33аж**; (C₆H₅)(4-CH₃C₆H₄)CH **33ан**; (2-FC₆H₄)(4-FC₆H₄)CH **33бг**; (4-FC₆H₄)₂CH **33гр**; (4-ClC₆H₄)₂CH **33еe**; (4-ClC₆H₄)(4-BrC₆H₄)CH **33еж**; (4-ClC₆H₄)(3,4-(CH₃)₂C₆H₃)CH **33еу**; C₆H₅OCH₂CH₂ **34a**; 4-ClC₆H₄OCH₂CH₂ **34e**; 4-BrC₆H₄OCH₂CH₂ **34ж**; 4-NO₂C₆H₄OCH₂CH₂ **34з**; 3,4-Cl₂C₆H₃OCH₂CH₂ **34к**; 2-CH₃-4-ClC₆H₃OCH₂CH₂ **34п**; 2,4,6-Cl₃C₆H₂OCH₂CH₂ **34л**; C₆H₅C(O)CH₂ **35**

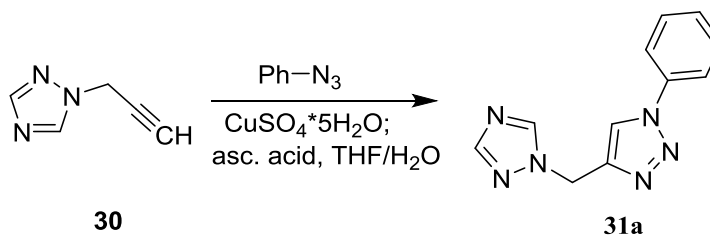
Получение 1-проп-2-ин-1,2,4-триазола

Для получения 1-пропаргил-1,2,4-триазола **30** была использована запатентованная методика [46]. Алкилирование 1,2,4-триазола пропаргилбромидом проводили в диметилформамиде в присутствии поташа, в атмосфере аргона в темноте. При проведении реакции более 24 ч наблюдается образование побочных продуктов, от которых можно очистить целевое вещество методом флеш- или колоночной хроматографии.



Полученное после реакции масло важно досушить в вакууме масляного насоса от остатков ДМФА, выход продукта составил 45% с чистотой более 95%, что незначительно уступает выходу, описанному в патенте 55%. Стоит отметить, что физическо-химические свойства вещества отличаются от указанных в литературе [46], нам удалось получить твердое кристаллическое вещество с т.пл. 36-37°C, в отличие от описанного в литературе масла.

Получение N¹-фенил-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазола



Получение целевых соединений методом *клик-химии* не было описано ранее в литературе, однако данный процесс является наиболее очевидным методом получения N¹-фенил-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазола **25a**. Наиболее близким аналогом является описанный процесс циклоконденсации 2-нитро-3-проп-2-инилимидазола с арилазидами [56], а наиболее подробно процесс 1,3-диполярного циклоприсоединения данного типа изучен и описан на взаимодействиях фенилацетилена с ароматическими азидами [173]. Аналогично, фенил азид вводили в реакцию с 1-пропаргил-1,2,4-триазолом **30** в присутствии аскорбата меди полученного *in situ* из сульфата меди, аскорбиновой кислоты (30 % мольн.). Как следует из данных ТСХ и LCMS реакционной массы конверсии исходного алкина не наблюдалось. Это может быть объяснено недостаточным количеством медного катализатора, который может образовывать прочные комплексы с N⁴-азотом 1,2,4-триазольного кольца исходного алкина. В экспериментах в условиях варьирования условий реакции, систем растворителей и количества реагентов установили, что в присутствии менее, чем 1 моля аскорбата – реакция проходила очень медленно и останавливалась на конверсии близкой к 10% даже через 48 ч после начала реакции. Дальнейшее увеличение доли медного катализатора привело к тому, что при использовании эквимольных количеств аскорбата меди – конверсию исходного наблюдали, однако выход целевого соединения **31a** составил только 3%. Дальнейшее изучения процесса при варьировании соотношения каталитической системы привело к определению оптимального количества катализатора, которые составило 1,5 экв. аскорбата меди, при этом выход достигает 94% (Табл.2.7). Все эти затруднения при использовании избытка медного катализатора связаны с особенностью 1,2,4-триазола хелатировать катионы металлов, в частности меди.

Таблица 2.7 – Выходы 1-фенил-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазола **31a**

№ Синтеза	Соотношение реагентов						Выход, %
	1-Пропаргил-1,2,4-триазол 30	: Фенилазид	: CuSO ₄ *5H ₂ O	: Аскорбиновая кислота			
1	1	: 1	: 0,5	: 1			0
2	1	: 1	: 1	: 2			3
3	1	: 1	: 1,3	: 2,6			68
4	1	: 1	: 1,5	: 3			94
5	1	: 1	: 2	: 4			94

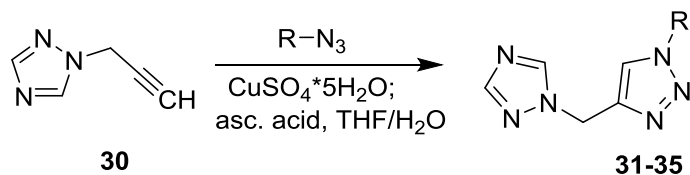
Исследование влияния системы растворителей на реакцию изучали на примере реакции ацетилена **30** с бензилазидами и выявили, что больших выходов удастся достичь именно в гетерофазной системе ТГФ-вода, а не в классической гомогенной *трет*-бутанол – вода (Табл.2.8.).

Таблица 2.8 – Выходы 1-бензил-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазолов **32а**, **32е**, **32ф**

№ Синтеза	R	Система растворителей (соотношение)	Выход, %
1	C ₆ H ₅ CH ₂	<i>трет</i> -бутанол / вода (1 : 1)	61
2	C ₆ H ₅ CH ₂	тетрагидрофуран / вода (1 : 1)	78
3	4-ClC ₆ H ₄ CH ₂	<i>трет</i> -бутанол / вода (1 : 1)	58
4	4-ClC ₆ H ₄ CH ₂	тетрагидрофуран / вода (1 : 1)	76
5	3-(C ₆ H ₅ O)C ₆ H ₄	<i>трет</i> -бутанол / вода (1 : 1)	66
6	3-(C ₆ H ₅ O)C ₆ H ₄	тетрагидрофуран / вода (1 : 1)	81

Получение N¹-замещенных-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазолов (Метод I)

Далее в оптимизированных условиях были получены N¹-замещенные-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазолы **31-35** по реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения алкина **30** с различными арил или алкилазидами. Стоит отметить, что при использовании 1,5-кратного избытка медного катализатора, удастся получить целевые вещества с выходом от 60 до 94% (табл.2.9.).

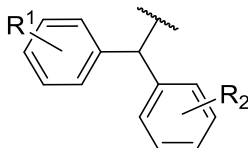
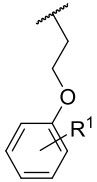
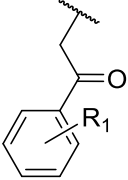


R: C₆H₅ **31а**; 4-NO₂C₆H₄ **31з**; C₆H₅CH₂ **32а**; 3-FC₆H₄CH₂ **32в**; 4-ClC₆H₄CH₂ **32е**; 2-CH₃C₆H₄CH₂ **32м**; 3-(C₆H₅O)C₆H₄CH₂ **32ф**; (C₆H₅)₂CH **33аа**; (C₆H₅)(4-BrC₆H₄)CH **33аж**; (C₆H₅)(4-CH₃C₆H₄)CH **33ан**; (2-FC₆H₄)(4-FC₆H₄)CH **33бг**; (4-FC₆H₄)₂CH **33гг**; (4-ClC₆H₄)₂CH **33ее**; (4-ClC₆H₄)(4-BrC₆H₄)CH **33еж**; (4-ClC₆H₄)(3,4-(CH₃)₂C₆H₃)CH **33еу**; C₆H₅OCH₂CH₂ **34а**; 4-ClC₆H₄OCH₂CH₂ **34е**; 4-BrC₆H₄OCH₂CH₂ **34ж**; 4-NO₂C₆H₄OCH₂CH₂ **34з**; 3,4-Cl₂C₆H₃OCH₂CH₂ **34к**; 2-CH₃, 4-ClC₆H₃OCH₂CH₂ **34п**; 2,4,6-Cl₃C₆H₂OCH₂CH₂ **34л**; C₆H₅C(O)CH₂ **35**

Таблица 2.9 – Выходы N¹-замещённых-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазолов **31-35**

№ Соединения	R	R ¹	R ²	Выход, %
31а		H	—	94
31з		4-NO ₂	—	86
32а		H	—	78
32в		3-F	—	72
32е		4-Cl	—	76
32м		2-CH ₃	—	70
32ф		3-PhO	—	81

Окончание табл. 2.9

№ Соединения	R	R ¹	R ²	Выход, %
33аа		H	H	66
33аж		H	4-Br	61
33ан		H	4-CH ₃	68
33бг		4-F	2-F	55
33гг		4-F	4-F	69
33ее		4-Cl	4-Cl	65
33еж		4-Cl	4-Br	60
33еу		4-Cl	3,4-(CH ₃) ₂	58
34а		H	—	77
34е		4-Cl	—	78
34ж		4-Br	—	82
34з		4-NO ₂	—	78
34к		3,4-Cl ₂	—	81
34п		2-CH ₃ -4-Cl	—	89
34л		2,4,6-Cl ₃	—	89
35		H	—	84

При выделении из реакционной массы веществ **31-35** использовали систему насыщенный водный раствор ЭДТА/Хлороформ для разрушения медного комплекса. Разрушение медных комплексов триазолов **31-35**, полученных в результате реакции данной системой проводят от 1 до 48 ч, что в результате приводит к образованию комплекса ЭДТА с медью и переходу меди в водную фазу, а вещества - в органическую. В случае соединений **33аа-33еу** разрушение комплексов может происходить до 72 ч.

При установлении структуры продуктов реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения азидов с 1-пропаргил-1,2,4-триазолом методом РСА для соединения **33гг** установлено, что образуется продукт 1,4-дизамещенны 1,2,3-триазол (Рис. 2.3).

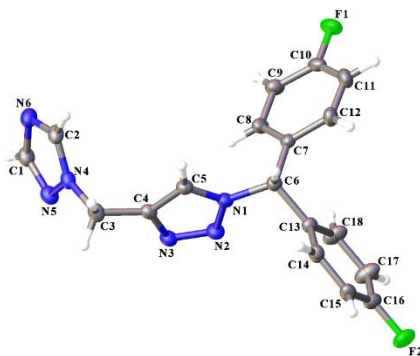


Рисунок 2.3 – Структура 4-(1,2,4-триазол-1-ил-метил)-1-[бис-(4-фторфенил)метил]-1,2,3-триазола **33гг** по данным РСА

2.7.2. Алкилирование 1,2,4-триазола *N*¹-арил-1,2,3-триазол-4-илметилхлоридами (метод Б)

Образование 1,2,3-триазолов со средним выходом, проблемы с разложением медных комплексов при использовании метода А в случае синтеза бензгидрильных производных привело к разработке альтернативного метода (Б) основанного на известных и подробно описанных в литературе стадиях.

Получение 1-замещенных (*N*¹-метил-1,2,3-триазол-4-ил)метанолов

1-Замещенные (*N*¹-метил-1,2,3-триазол-4-ил)метанола **36-38** получали методом *клик-химии* аналогично [65], взаимодействием соответствующих азидов с пропаргиловым спиртом в присутствии аскорбиновой кислоты и сульфата меди (соотношение 1:1,85:0,55:0,25), образующих *in situ* аскорбат меди, являющийся катализатором реакции циклоконденсации (Табл. 2.10.).

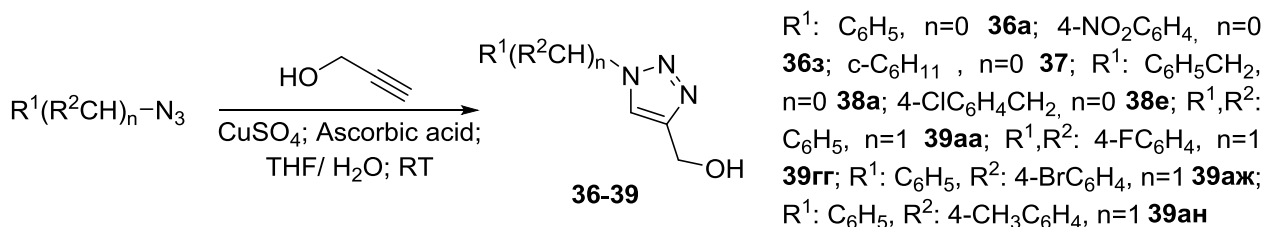


Таблица 2.10 - Условия проведения реакции и выходы 1-замещенных (*N*¹-метил-1,2,3-триазол-4-ил)метанолов.

№	R ₁	R ₂	n	Время, ч.	β, %
36a	C ₆ H ₅	-	0	20	95
36з	4-NO ₂ C ₆ H ₄	-	0	20	65
37	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	-	0	24	75
38a	C ₆ H ₅	H	1	24	31
38e	4-ClC ₆ H ₄	H	1	19	32
39aa	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	1	24	78
39гг	4-FC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	1	20	94
39аж	4-BrC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	1	22	70
39ан	4-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	1	20	94

Для реакции получения (*N*¹-фенил-1,2,3-триазол-4-ил)метанола **36a** удалось добиться полной конверсии исходного азиды. Продукт был очищен экстракцией с высаливанием рассолом. Выход реакции составил 95%, что превосходит описанный в лит. выход [174]. Было выявлено, что сочетание пропаргилового спирта и замещенных метилазидов протекает с высокой конверсией, но часто выход снижается ввиду комплексообразования целевых соединений с ионом меди. В результате обработки насыщенным раствором ЭДТА комплексные соединения триазолов с медью были разрушены, что позволило выделить 1-замещенные (*N*¹-метил-1,2,3-триазол-4-ил)метанола **36-39** с высокими выходами до 95%. В ¹H ЯМР спектрах этих соединений наблюдается синглет 5-Н 1,2,3-триазола в области 7,9-8,7 м.д.

Получение 1-замещенных (*N*¹-метил-1,2,3-триазол-4-ил)метилхлоридов

1-Замещенные (*N*¹-метил-1,2,3-триазол-4-ил)метилхлориды получали по реакции соответствующих триазилиметанолов с избытком тионилхлорида при кипячении в присутствии эквимольного количества пиридина (Табл. 2.11.).

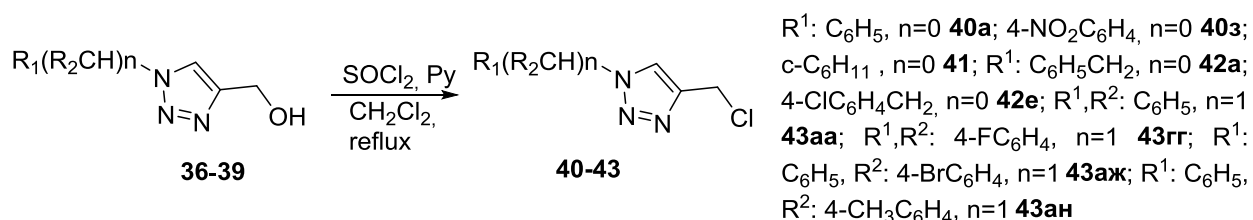


Таблица 2.11. - Условия проведения реакции, выходы и физические свойства 1-замещенных (*N*¹-метил-1,2,3-триазол-4-ил)метилхлоридов.

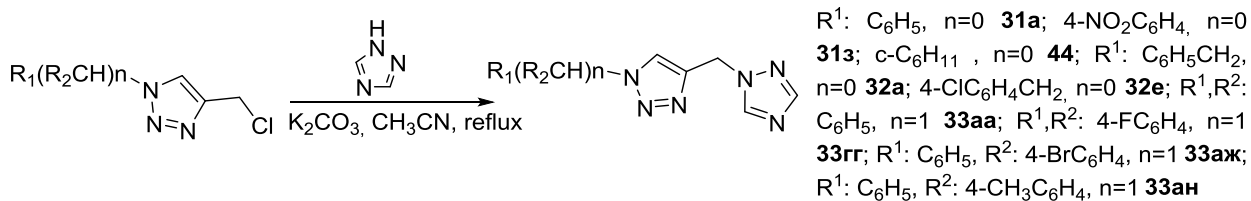
№	R ₁	R ₂	n	Время, ч.	β, %
40a	C ₆ H ₅	-	0	10	61
40з	4-NO ₂ C ₆ H ₄	-	0	8	66
41	c-C ₆ H ₁₁	-	0	8	62
42a	C ₆ H ₅	H	1	5	73
42e	4-ClC ₆ H ₄	H	1	4	97
43гг	4-FC ₆ H ₅	4-FC ₆ H ₅	1	7	97
43ан	4-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₆ H ₄	1	3	94

В результате оптимизации методики в условиях варьирования времени, температуры и количества реагентов было выявлено, что при использовании избытка тионилхлорида и кипячении в хлористом метиле до 10 ч удается получить целевые соединения **40-43** с выходом от 61 до 97%. Выход единственного описанного ранее соединения **40a** в нашем случае составил 61%, что превышает 51% приведенный в литературе. [175]

Получение (*N*¹-бензил-1,2,3-триазол-4-ил)метилхлорида **42a** было описано в японском патенте, по другому способу [176]. Данное соединение удалось получить по нашей методике с уменьшением времени реакции до 5 ч. вместо 8 ч. К сожалению, на этапе очистки методом перекристаллизации целевого соединения от продуктов осмоления, была потеряна значительная его часть (13%). Однако уменьшение времени кипячения и увеличение избытка тионилхлорида позволило получить соединение с выходом 73%, в литературном источнике выход не указан. Наибольший выход 97% был достигнут на примере (*N*¹-(4-хлорбензил)-1,2,3-триазол-4-ил)метилхлорида **42e**. Стоит отметить, что при этом не наблюдалось продуктов осмоления.

Так же в ходе проведения реакций было замечено, что при более продолжительном нагреве триазольный цикл раскрывается с выделением азота и получением 1-замещенного метиламина, как следует из данных масс-спектрометрии. От продуктов осмоления удалось избавиться методом флеш-хроматографии, с получением ранее не описанного *N*¹-(бис(4-фторфенил)метил)-1,2,3-триазол-4-ил)метилхлорида с выходом 97%.

Получение N¹-замещенных-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазолов



N¹-Замещенные-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазолы **31–33, 44** получали по реакции алкилирования 1,2,4-триазола экв. количеством соответствующих триазолилметилхлоридов **40–43** в присутствии поташа при кипячении в ацетонитриле. (Табл. 2.12.).

Таблица 2.12. – Условия проведения реакции и выходы N¹-замещенных-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазолов **31–33, 44**

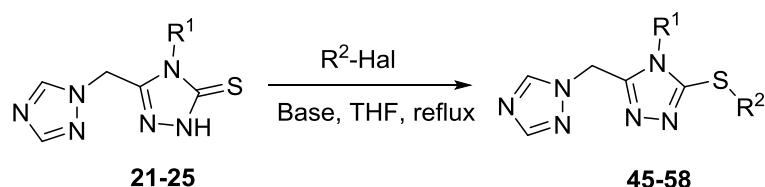
№	R ₁	R ₂	n	Время, ч.	β, %
31a	C ₆ H ₅	-	0	13	16
32з	4-NO ₂ C ₆ H ₄	-	0	6	74
44	c-C ₆ H ₁₁	-	0	11	38
32a	C ₆ H ₅	H	1	6	60
32e	4-ClC ₆ H ₄	H	1	11	69
33гг	4-FC ₆ H ₅	4-FC ₆ H ₅	1	12	54
33ан	4-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₆ H ₄	1	7	74

Относительно низкие выходы реакций получения N¹-фенил-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазола **31a** и N¹-циклогексил-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазола **44** (16% и 38% соответственно) вероятно обусловлены низкой стабильностью исходных триазолилметилхлоридов. От продуктов параллельно протекающей реакции самоалкилирования избавлялись методом перекристаллизации. Бензгидрильные производные были получены с хорошими выходами 54% и 74% соответственно.

Образование продуктов 1-алкилирования 1,2,4-триазола подтверждали методом ¹H ЯМР спектроскопии. В ЯМР спектрах целевых соединений наблюдаются характерные сигналы в области слабого поля (7.90–8.50) в виде трех синглетов, соответствующие протонам 1,2,3- и 1,2,4-триазольных циклов. Продукта алкилирования по четвертому атому 1,2,4-триазола обнаружить не удалось.

2.8. Получение N⁴-замещенных 3-алкилтио-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазолов

Алкилирование 1,2,4-триазол-3-тионов широко описано и достаточно хорошо изучено. Однако методов получения N⁴-замещенных 3-алкилтио-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазолов **45–58** не было представлено ранее. Мы проводили алкилирование в классических системах основание-растворитель и определяли наиболее удобные условия реакции, приводящие к максимальным выходам (Табл. 2.13).



R^1 : C_6H_5 , R^2 : 3,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2$ **45к**;
 R^1 : $\text{c-C}_6\text{H}_{11}$, R^2 : *i*-амил **46**; R^1 : $\text{c-C}_6\text{H}_{11}$, 4- $\text{ClC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ **47е**; R^1 : $\text{c-C}_6\text{H}_{11}$, 3,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2$ **48к**; R^1 : $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, R^2 : CH_3 **49**; R^1 : $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, R^2 : *i*-амил **50**; R^1 : $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, R^2 : 4- $\text{ClC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ **51е**; R^1 : $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, R^2 : $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CHCH}_2$ **52**; R^1 : $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, R^2 : $\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_3$ **53**; R^1 : $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, R^2 : 4- $\text{ClC}_6\text{H}_4\text{OCH}_2\text{CH}_2$ **54е**; R^1 : $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, R^2 : 4- $\text{BrC}_6\text{H}_4\text{OCH}_2\text{CH}_2$ **54ж**; R^1 : $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, R^2 : 2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2$ **54и**; R^1 : $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, R^2 : 3,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2$ **54к**; R^1 : $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, R^2 : 3- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2$ **54о**; R^1 : 4- $\text{ClC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$, R^2 : $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ **55а**; R^1 : 4- $\text{ClC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$, R^2 : 2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2$ **56и**; R^1 : 4- $\text{ClC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$, R^2 : 3,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2$ **56к**; R^1 : фуран-2-илметил, R^2 : 2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2$ **57и**; R^1 : фуран-2-илметил, R^2 : 3,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2$ **57к**; R^1 : тетрагидрофуран-2-илметил, R^2 : 2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2$ **58и**; R^1 : тетрагидрофуран-2-илметил, R^2 : 3,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2$ **58к**

Таблица 2.13 - Условия проведения реакции и выходы N^4 -замещенных 3-алкилтио-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазолов **45-58**

№	R ¹	R ²	Hal	Основание	Р-ль	t, ч	Выход, %
45к	C ₆ H ₅	3,4- Cl ₂ C ₆ H ₃ OCH ₂ CH ₂	Br	tert-BuOK	ТГФ	4	80
46	с-C ₆ H ₁₁	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ CH ₂	Cl			10	53
47е		4-ClC ₆ H ₄ CH ₂				4	58
48к		3,4- Cl ₂ C ₆ H ₃ OCH ₂ CH ₂	Br			7	80
49	C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₃	I	K ₂ CO ₃	ацетон	1	63
50		(CH ₃) ₂ CHCH ₂ CH ₂	Br	K ₂ CO ₃	ТГФ	2,5	69
						6	67 US
51е		4-ClC ₆ H ₄ CH ₂	Cl	tert-BuOK	ТГФ	6	61
				KOH	EtOH	4	51
				Et ₃ N	ДМФА	6	57
				K ₂ CO ₃	ацетон		55
52		C ₆ H ₅ CH=CHCH ₂	Br	tert-BuOK	ТГФ	10	92
53		C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂ CH ₂				5	84
54е		4-ClC ₆ H ₄ OCH ₂ CH ₂				K ₂ CO ₃	5
			6	72			
54ж		4-BrC ₆ H ₄ OCH ₂ CH ₂	Br	tert-BuOK	ТГФ	4,5	77
54о		3- CF ₃ C ₆ H ₄ OCH ₂ CH ₂				6	71
						54и	2,4- Cl ₂ C ₆ H ₃ OCH ₂ CH ₂
54к		3,4- Cl ₂ C ₆ H ₃ OCH ₂ CH ₂					6
55а	4-ClC ₆ H ₄ CH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂	Cl	tert-BuOK	ТГФ	7	68
56и		2,4- Cl ₂ C ₆ H ₃ OCH ₂ CH ₂	Br			9	81
56к		3,4- Cl ₂ C ₆ H ₃ OCH ₂ CH ₂				10	66

Окончание табл. 2.13

№	R ¹	R ²	Hal	Основание	Р-ль	t, °C	Выход, %
57и	фурфурил	2,4- Cl ₂ C ₆ H ₃ OCH ₂ CH ₂	Br	tert-BuOK	ТГФ	8	76
57к		3,4- Cl ₂ C ₆ H ₃ OCH ₂ CH ₂				9	89
58и	тетрагидро- фурфурил	2,4- Cl ₂ C ₆ H ₃ OCH ₂ CH ₂				9	85
58к		3,4- Cl ₂ C ₆ H ₃ OCH ₂ CH ₂				9	85

Подбор условий проводился на примере N⁴-бензил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона **23a**. Первично подбирали оптимальный растворитель для взаимодействия в гомогенных условиях. Растворимость исходного тиона **23a** в ацетоне составляла 0,0068 г/мл, в ацетонитриле - 0,0044 г/мл, в ТГФ – 0,075 г/мл, поэтому в дальнейшем алкилирование проводили преимущественно в абс. ТГФ. Важно отметить, что при комнатной температуре или нагревании до 60 °С реакция S-алкилирования 4-хлор-бензилхлоридом в отсутствие основания не протекает.

При алкилировании 1,2,4-триазол-3-тионов **45-58** достичь полной конверсии исходного тиона, несмотря на продолжительное кипячение реагентов, не удалось. В случае использования избытка 10% мольн алкилятора, в реакционную массу по-прежнему обнаруживали, как исходный тион, так и продукты диалкилирования (установлено методом хроматомасс-спектрометрии).

Как следует из проведенных экспериментов целесообразнее проводить алкилирование 1,2,4-триазол-3-тионов **45-58** при незначительном недостатке или эквивалентном количестве алкилятора. От примеси исходного 1,2,4-триазол-3-тиона легко можно избавиться промыванием хлороформенного экстракта раствором гидроксида калия. Лишь в случае алкилирования п-бромфеноксиэтилбромидом была достигнута полная конверсия исходного тиона **23a**, что облегчило выделение продукта. При исследовании алкилирования триазолтиолов **23** не достичь 100% конверсии исходного тиона не удалось, как при добавлении избытка 10% мольн. основания, в случае добавления 10% мольн. алкилятора и в случае добавления 5-10% мольн. йодида калия в качестве катализатора.

N⁴-Циклогексил-замещенные **46-48** самопроизвольно не кристаллизуются. Кристаллические продукты получали методом затирания продукта в серном эфире или длительном захлаживании с изооктаном.

Продукты алкилирования N⁴-бензил-1,2,4-триазол-3-тионов **49-56** феноксиэтилбромидом легко кристаллизуются. Такое алкилирование просто в техническом исполнении и протекало с близкой к 100% конверсии исходного тиона, что

вероятно обусловлено анхимерным содействием в молекулах замещенных арилоксиэтилбромидов.

На примере исследования строения N⁴-бензил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)- 3-(3,4-дихлорфеноксиэтил)тио-1,2,4-триазола **54к** было доказано, что алкилирование тиона происходит именно по экзоциклическому атому серы, а не эндоциклическому атому азота. Данные выводы сделаны по результатам экспериментов HMBC, NOE, ROESY, где обнаружены кросс-пики протонов фенильного кольца в бензильном радикале с метиленовым фрагментом арилоксиэтильного заместителя (6'' с 3α), а пересечение протонов бензильной группы CH₂C₆H₅ с CH₂Trz минимально (Рис.2.4-2.6, Табл. 2.14).

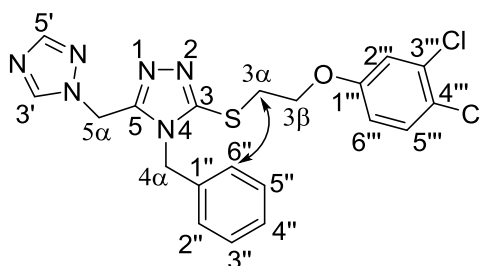


Рис. 2.4 Нумерация атомов N⁴-бензил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)- 3-(3,4-дихлорфеноксиэтил)тио-1,2,4-триазола **54к**

Таблица 2.14. - Анализ спектров ЯМР N⁴-бензил--5-(1,2,4-триазол-1-илметил)- 3-(3,4-дихлорфеноксиэтил)тио-1,2,4-триазола **54к**

CH ₂	δ _H , м.д. (1)	Расщепление ³ J, Гц	δ _H , м.д. (2)		ROESY	NOE
			ROESY	NOESY		
3α	4.3/4.25	т, 6.0	6.91, 7.22	6.91	3α/5'', 2''	3α/6''
4α	5.35	с	5.70, 6.96, 6.95, 8.60	5.72, 6.96, 6.9 5, 8.60	4α/3β	4α/5α, 2'', 6'', 5'
5α	5.70	с	5.33	5.33, 6.96, 6.95, 8.5 8	5α/3β	5α/4α, 2'', 6'', 5'

Также для данного соединения были сняты HMBC спектры с целью установления тонкой структуры, см. Рис. 2.5., данные эксперимента приведены в табл. 2.15.

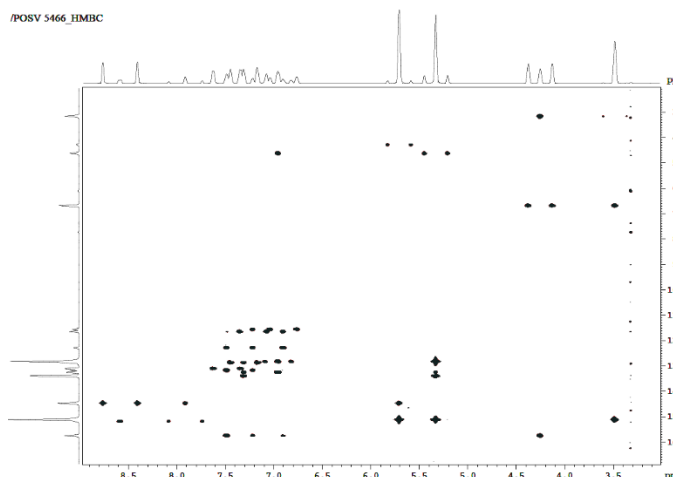


Рис. 2.5. HMBC-спектр N⁴-(бензил)-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)- 3-(3,4-дихлорфеноксиэтил)тио-1,2,4-триазола **54к**

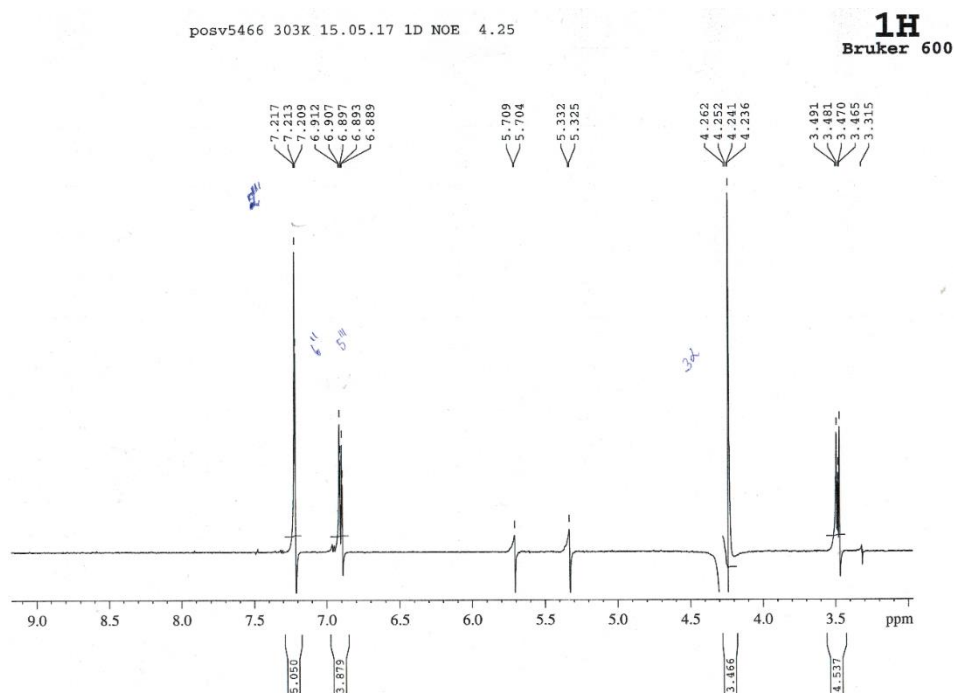


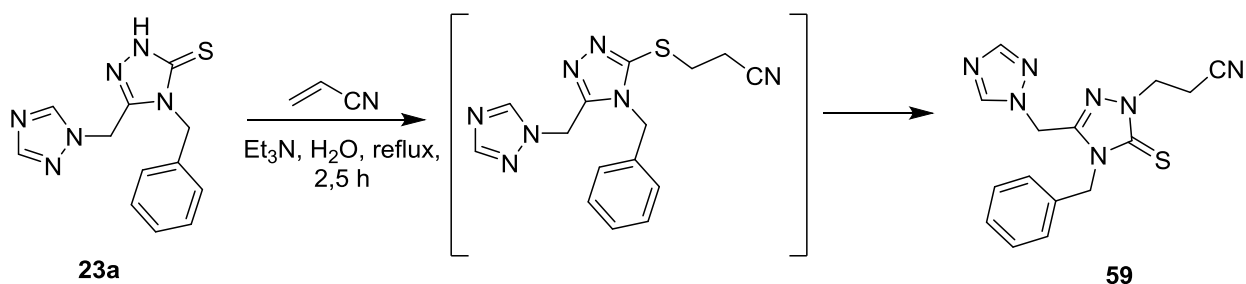
Рис. 2.6. NOE-спектр 4.3 N⁴(бензил)-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)- 3-(3,4-дихлорфеноксиэтил)тио-1,2,4-триазола **54к**

Таблица 2.15 - HMBC N⁴(бензил)-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)- 3-(3,4-дихлорфеноксиэтил)тио-1,2,4-триазола **54к**

№ атома	δ _H , м.д. (1)	Расщепление ³ J, Гц	δ _C , м.д. (2)	Кросс пики
3β	3.48	т, 6.0	31.5	3β/3α
3α	4.25	т, 6.0	66.8	3 α /3β
4α	5.35	с	46.1	4α/2'',6''
5α	5.70	с	42.7	5α/5',3'
5'''	6.89	дд, 2.4	115.46	5'''/2''',1'''
2'',6''	6.95	д, 15.6	128.4	2'',6''/4α
2'''	7.21	д, 2.4	116.35	2'''/5''',4''',3''', 1'''
3'',5''	7.30	д, 8.4	151.7	3'',5''/2'',6'',4'',1'',4α
6'''	7.48	д, 15.6	130.9	6'''/2''',4''',3''',1'''
3'	7.91	с	151.7	3'/5',5'',3'
5'	8.58	с	144.6	5'/3',5α
4'''	-	-	122.7	4'''/6''',2''',5'''
3'''	-	-	131.6	3'''/6''',2''',5'''
4''	-	-	132.4	4''/ 3'',5'', 2'',6''
1''	-	-	133.8	1''/3'',5'',4α
3	-	-	151.0	3/5α, 4α, 3α
1'''	-	-	157.3	1'''/6''',2''',5'''

Исследование реакции N-алкилирования N⁴-бензил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона акрилонитрилом

3-(3-((1H-1,2,4-Триазол-1-ил)метил)-4-бензил-5-тиоксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропанонитрил **59** получали алкилированием 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона **23a** [177].



Как утверждают авторы [182] за 6 ч кинетический продукт S-алкилирования полностью превращается в термодинамически более устойчивый N-алкилированный продукт. Стоит отметить, что авторы никаким образом не доказывают строение продуктов взаимодействия с акрилонитрилом, лишь ссылаясь на источник [178], в котором изучали взаимодействие N⁴-арил-1,2,4-триазол-3-тионов с акрилонитрилом и 3-хлорпропаннитрилом, приводя в доказательство разницу между ИК-спектрами продуктов S-алкилирования исходных N⁴-арил замещенных 1,2,4-триазол-3-тионов хлорпропановой кислотой и продуктами гидролиза полученных нитрилов доказывают, что реакция протекает по атому N². Данные исследования вызывают сомнения, т.к. в случае алкилирования хлорпропионитрилом вероятнее всего образуется продукт и S-алкилирования. Из приведенных в статье [178] изображений ИК спектров очевидны малые отличия, которые в основном приходятся на изменения в ароматических СН в районе 3016 и 3102 и в области «отпечатков пальцев» (Рис. 2.7.).

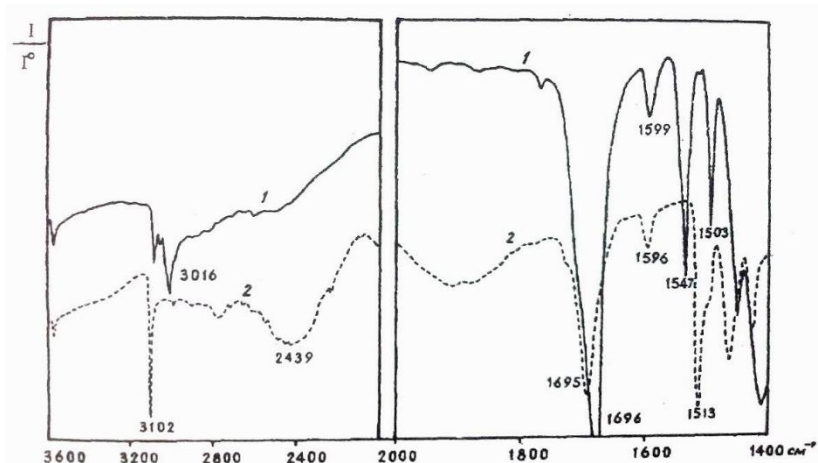
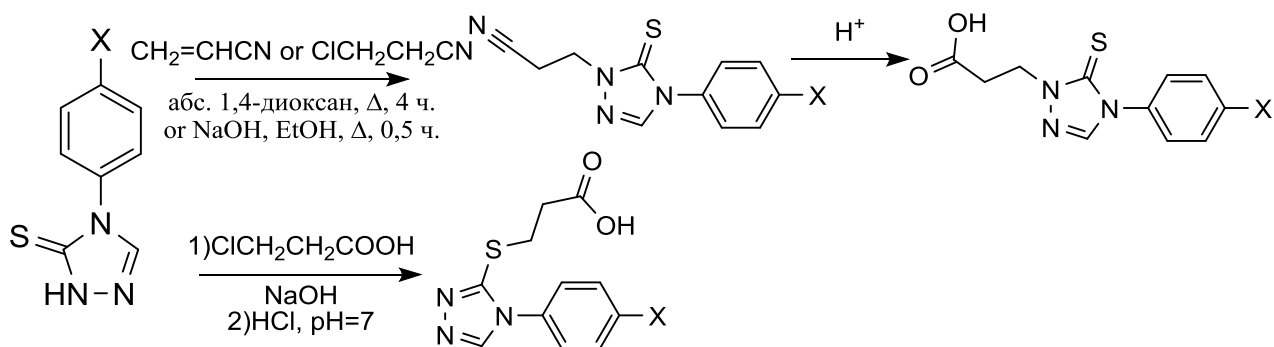


Рис. 2.7. ИК спектры в области 1400-3600 см⁻¹, 1: 4-фенил-2-β-карбоксипропил-1,2,4-триазол-3-тион, 2: 4-фенил-3-β-карбоксипропилтио-1,2,4-триазол

Несмотря на сомнения в данных [177-179] и отсутствие приведенных авторами спектров ^{13}C и ^1H ЯМР полученному нами продукту **59** присвоена структура N-алкилированного ввиду наличия в его ^{13}C ЯМР-спектре сигнал, как и в тионе $\text{C}=\text{S}$ фрагмента с хим. сдвигом 167.77 м.д. Это согласуется с результатами NOE ЯМР-спектроскопии (Рис.2.8, Рис. 2.9.), в котором отсутствуют стерические взаимодействия протонов фрагмента $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ с протонами $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ фрагмента, что возможно только в случае продукта N-алкилирования.

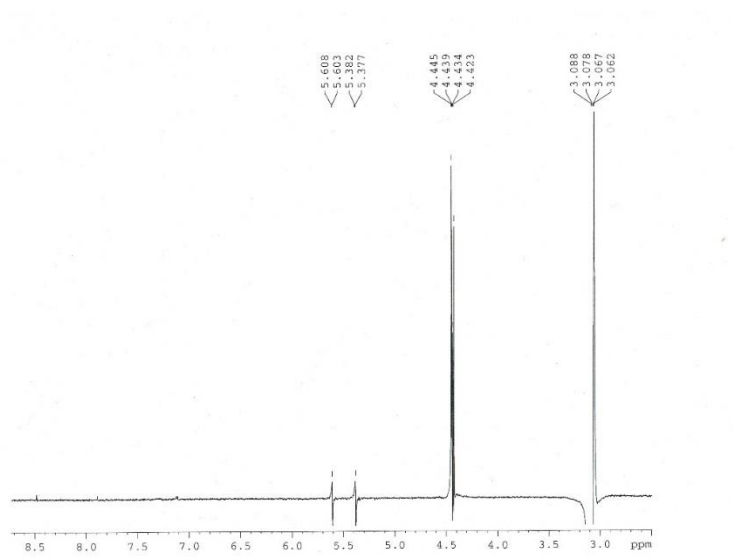


Рис.2.8. NOE-спектр 3-[4-бензил-5-тиоксо-3-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]пропанонитрила **59** при вырождении на частоте 3.1

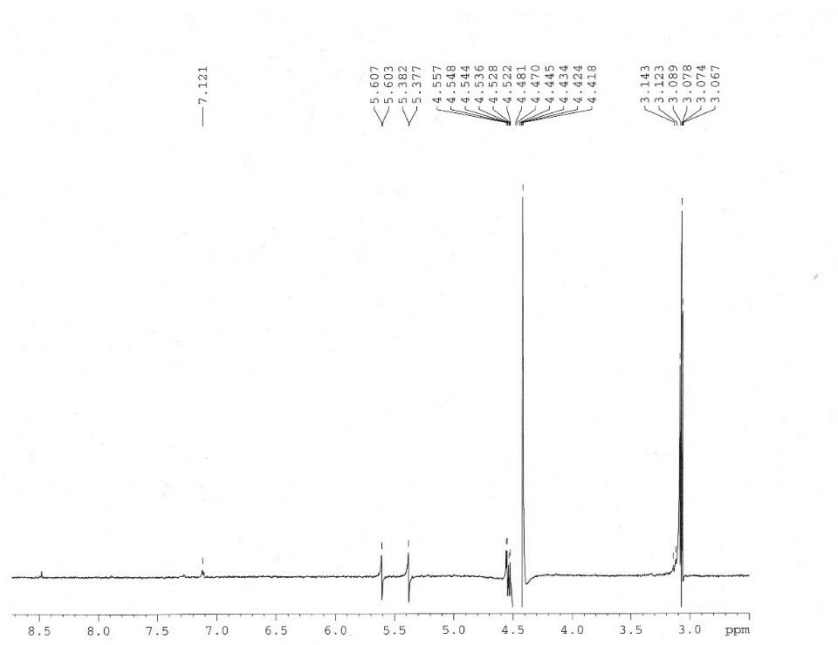
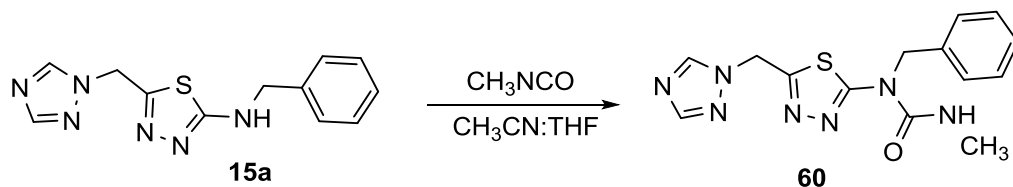


Рис.2.9. NOE-спектр 3-[4-бензил-5-тиоксо-3-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]пропанонитрила **59** при вырождении на частоте 4.45

2.9. Получение N-ацилзамещенных 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-аминов

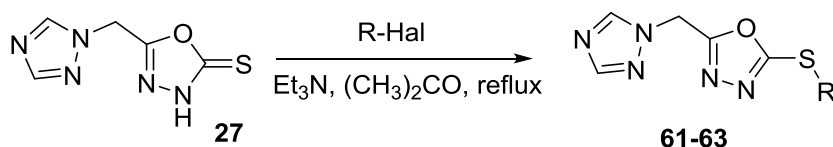
Получение 1-бензил-3-метил-1-[5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]мочевины



N-Ацилирование N-бензил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)- 1,3,4-тиадиазол-2-амин **15a** метилизоцианатом проводили в смеси ТГФ:ацетонитрил в гомогенной системе. Реакция протекает в течение 1,5 ч. с высоким выходом целевой мочевины **60**, без образования побочных продуктов. А при ацилировании соединения **15a** арил и циклогексилизоцианатами реакция протекает с образованием следовых количеств целевых мочевины, что вероятно обусловлено стерическими трудностями при атаке нуклеофила.

2.10. S-алкилирование 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиона β-бромфенетолами

5-Замещенный-1,3,4-оксадиазол-2-тион **27** алкилировали различными первичными и вторичными алкилгалогенидами в системе триэтиламин – ацетон. (Табл. 2.16). Алкилирование бензилгалогенидами протекает несколько медленнее, чем β-бромфенетолами. Не смотря на образование низкомолекулярных продуктов, выход целевых соединений составил до 90%.



R: CH₃ **61**; R: C₆H₅CH₂ **62a**; R: 4-ClC₆H₄CH₂ **62e**; R: 2-FC₆H₄OCH₂CH₂ **63б**; R: 4-ClC₆H₄OCH₂CH₂ **63е**; R: 4-BrC₆H₄OCH₂CH₂ **63ж**; R: 4-NO₂C₆H₄OCH₂CH₂ **63з**; R: 3,4-Cl₂C₆H₃OCH₂CH₂ **63к**; R: 2,4,6-Cl₃C₆H₂OCH₂CH₂ **63л**; R: 4-CH₃C₆H₄OCH₂CH₂ **63н**; R: 2-CH₃, 4-ClC₆H₃OCH₂CH₂ **63п**; R: 2-Cl, 5-CH₃C₆H₃OCH₂CH₂ **63р**; R: 2-CH₃OC₆H₄OCH₂CH₂ **63с**; R: 4-CH₃OC₆H₄OCH₂CH₂ **63т**

Таблица 2.16. Условия проведения реакции и выходы 2-алкилтио-(5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазолов **61-63**

№	R	Hal	Время реакции, ч	Выход, %
61	CH ₃	I	24	57
62a	C ₆ H ₅ CH ₂	Br	5	64
62e	4-ClC ₆ H ₄ CH ₂	Cl	5	42
63б	2-FC ₆ H ₄ OCH ₂ CH ₂	Br	4	85
63е	4-ClC ₆ H ₄ OCH ₂ CH ₂	Br	4	90
63ж	4-BrC ₆ H ₄ OCH ₂ CH ₂	Br	4	52
63з	4-NO ₂ C ₆ H ₄ OCH ₂ CH ₂	Br	4	79
63к	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ OCH ₂ CH ₂	Br	4	64
63л	2,4,6-Cl ₃ C ₆ H ₂ OCH ₂ CH ₂	Br	4	55

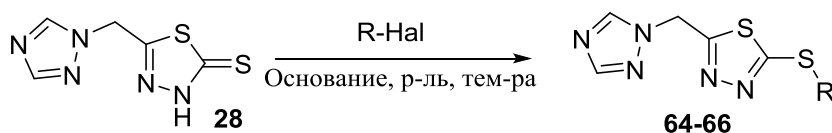
Окончание табл. 2.16

№	R	Hal	Время реакции, ч	Выход, %
63н	4-CH ₃ C ₆ H ₄ OCH ₂ CH ₂	Br	4	64
63п	2-CH ₃ -4-ClC ₆ H ₃ OCH ₂ CH ₂	Br	4	32
63р	2-Cl-5-CH ₃ C ₆ H ₃ OCH ₂ CH ₂	Br	4	60
63с	2-OCH ₃ C ₆ H ₄ OCH ₂ CH ₂	Br	4	71
63т	4-OCH ₃ C ₆ H ₄ OCH ₂ CH ₂	Br	4	66

При использовании сильных оснований, таких как алкоголяты щелочных металлов в протонных и апротонных растворителях образуются значительные количества продуктов осмоления исходного 1,3,4-оксадиазол-2-тиона **27**.

2.11. S-алкилирование 5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-тиона β-бромфенетолами

Исходный 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-тион **12** алкилировали первичными алкилгалогенидами, в первую очередь β-бромфенетолами, в различных системах основание – растворитель (Табл. 2.17). Подбор условий проводился аналогично алкилированию 1,2,4-триазол-3-тионов **21-25**.



R: CH₃ **64**; R: 4-ClC₆H₄CH₂ **65e**; R: C₆H₅OCH₂CH₂ **66a**; R: 4-ClC₆H₄OCH₂CH₂ **66e**; R: 4-BrC₆H₄OCH₂CH₂ **66ж**; R: 4-NO₂C₆H₄OCH₂CH₂ **66з**; R: 3,4-Cl₂C₆H₃OCH₂CH₂ **66к**; R: 2,4,6-Cl₃C₆H₂OCH₂CH₂ **66л**; 4-CH₃C₆H₄OCH₂CH₂ **66н**; R: 3-CF₃C₆H₄OCH₂CH₂ **66о**; R: 2-CH₃,4-ClC₆H₃OCH₂CH₂ **66п**; R: 2-Cl,5-CH₃C₆H₃OCH₂CH₂ **66р**; R: 4-CH₃OC₆H₄OCH₂CH₂ **66т**

Таблица 2.17. Условия проведения реакции и выходы 2-алкилтио-(5-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазолов **64-66**

№	R/ Hal	Основание	Р-ль	Температура, °C	Выход, %
64	CH ₃ / I	<i>tert</i> -BuOK	THF	20	58
65e	4-ClC ₆ H ₄ CH ₂ / Cl	KOH	EtOH	78	76
66a	C ₆ H ₅ OCH ₂ CH ₂ /Br	KOH	EtOH	78	82
		<i>tert</i> -BuOK	THF	66	85
		Et ₃ N	DMF	60	70
		K ₂ CO ₃	ацетон	56	71
66e	4-ClC ₆ H ₄ OCH ₂ CH ₂ /Br	<i>tert</i> -BuOK	THF	66	80
66ж	4-BrC ₆ H ₄ OCH ₂ CH ₂ /Br			66	86
66з	4-NO ₂ C ₆ H ₄ OCH ₂ CH ₂ /Br			60	70
66к	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₄ OCH ₂ CH ₂ /Br			66	56
66л	2,4,6-Cl ₃ C ₆ H ₂ OCH ₂ CH ₂ /Br			66	55
66н	4-CH ₃ C ₆ H ₄ OCH ₂ CH ₂ /Br			66	68
66о	3-CF ₃ C ₆ H ₄ OCH ₂ CH ₂ /Br			66	78
66п	2-CH ₃ -4-ClC ₆ H ₃ OCH ₂ CH ₂ /Br			66	76
66р	2-CH ₃ -5-ClC ₆ H ₄ OCH ₂ CH ₂ /Br			66	86
66т	4-OCH ₃ C ₆ H ₄ OCH ₂ CH ₂ /Br			66	64

2-Алкилтио-(5-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазолы 64-66 получали с хорошим выходом от 55 до 98%, как в присутствии *трет*-бутилата калия, так и в системе этанол – гидроксид калия. Показана возможность проведения реакции и в присутствии триэтиламина. Алкилирование 1,3,4-тиадиазол-2-тиона **28** без основания не протекает.

2.12. Взаимодействие 4-амино-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона с электрофилами

Исследование реакции алкилирования 4-амино-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона и его производных

В литературе приведены данные о реакциях взаимодействия 5-замещенных-4-амино-1,2,4-триазол-3-тионов по экзоциклическому атому серы с первичными алкилгалогенидами [180,181]. Как правило, алкилирование проводили в полярных протонных растворителях с высокими выходами.

С целью определения наилучших условий реИсходный 4-амино-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тион **29** алкилировали бензилхлоридом при варьировании систем основание – растворитель. В результате взаимодействия получались многокомпонентные смеси которые разделяли методом колоночной хроматографии. Наряду с мажорным продуктом S-алкилирования **67**, получали минорный продукт N-алкилирования **67'**. Однако высоких выходов, как и селективности добиться не удалось (Табл.2.18).

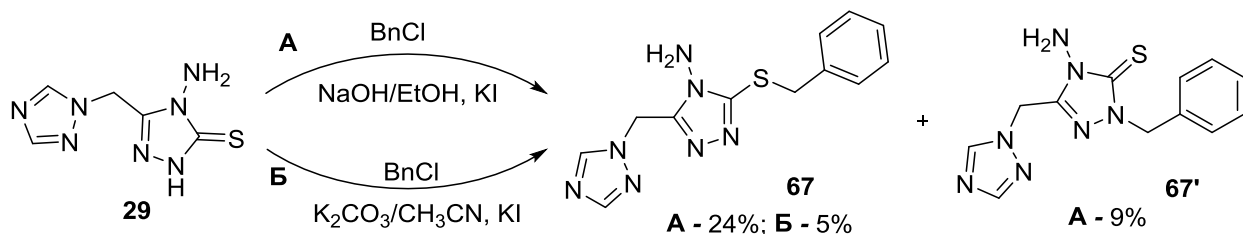


Таблица 2.18. Реакции S-алкилирования 4-амино-5-(1,2,4-триазол-1-ил-метил)-1,2,4-триазол -3-тиона **29** бензилхлоридом.

№	Раствори- тель	Основание	Время реакции, ч.	Температура, °C	Выход 67 , %	Выход 67' , %
А	C ₂ H ₅ OH	NaOH	19	78	24	9
Б	CH ₃ CN	K ₂ CO ₃	15	82	5	0

Для более селективной модификации 4-амино-5-(1,2,4-триазол-1-ил-метил)-1,2,4-триазол -3-тиона **29** в начале получали его N-арилиден- производные и затем их вводили в реакцию алкилирования.

По известной методике [71, 128-133], конденсацией 4-амино-5-(1,2,4-триазол-1-ил-метил)-1,2,4-триазол -3-тиона и ароматических альдегидов получали азометины **68** с высоким выходом до 95% (Табл. 2.19).

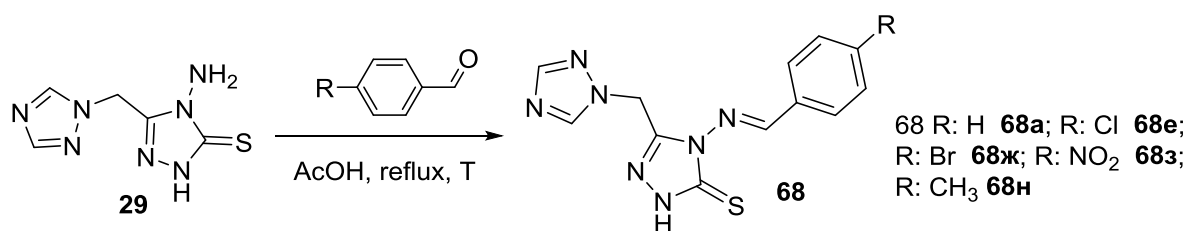


Таблица 2.19. Условия проведения реакции и выходы 4-арилидениамино-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тионов **68а-н**.

№	R	T, ч.	Выход, %
68а	H	5	90
68е	Cl	7	79
68ж	Br	5	92
68з	NO ₂	7	95
68н	CH ₃	5	73

Затем азометины **68а-н** алкилировали в присутствии различных систем основание – растворитель. Обнаружили, что реакция наиболее селективно протекает в системе *трет*-бутилат калия – ТГФ и при этом не происходит образования побочных продуктов, а также осмоления реакционной массы (Табл. 2.20).

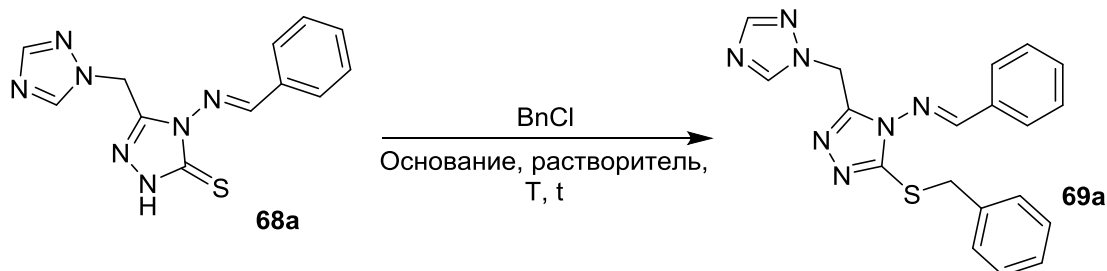


Таблица 2.20. Условия и выходы реакции бензилирования 4-бензилиденамино-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона **68а**.

№	Растворитель	Основание	Время реакции, ч.	Температура, °C	Выход, %
1	EtOH	NaOH	19	78	10*
2	CH ₃ CN	K ₂ CO ₃	27	82	72
3	THF	<i>tert</i> -BuOK	26	66	77

*выделен из много компонентной смеси

С целью дальнейшего изучения биологической активности ряда производных 4-амино-1,2,4-триазол-3-тионов азометины **68** алкилировали β -бромфенетами в присутствии трет-бутилата калия в тетрагидрофуране при кипячении. Выдерживали до полной конверсии исходных, до 40 ч. При использовании таких катализаторов, как йодид калия или тетрабутиламмоний йодид снижалась селективность алкилирования (Табл. 2.21.).

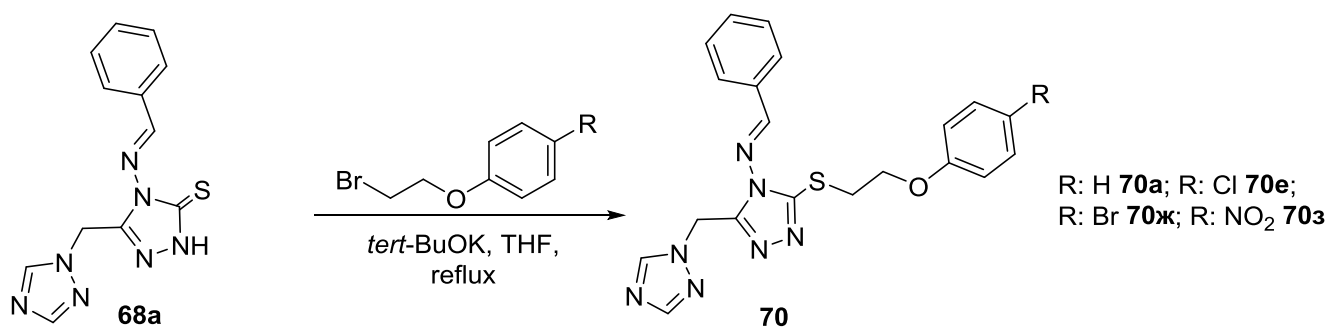


Таблица 2.21. Условия проведения реакции и выходы 5-(2-арилоксиэтилтио)-4-бензилиденамино-3-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазолов **70a-з**.

№	R ₁	Время реакции, ч.	Выход, %
70a	H	40	50
70e	Cl	36	75
70ж	Br	40	67
70з	NO ₂	40	63

Исследование конденсации 4-амино-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона с карбоновыми кислотами

Конденсация карбоновых кислот с 5-замещенными 4-амино-1,2,4-триазол-3-тионами в присутствии водоотнимающих агентов широко описана в литературе. Поэтому в продолжение исследований влияния структуры на биологическую активность в ряду производных 4-амино-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона **29** получали замещенные триазолтиадиазолы **71-74**. Циклоконденсацию проводили под действием избытка оксихлорида фосфора (V) при кипячении с последующим подщелачиванием аммиаком на стадии выделения. Выход составил до 60% (Табл. 2.22).

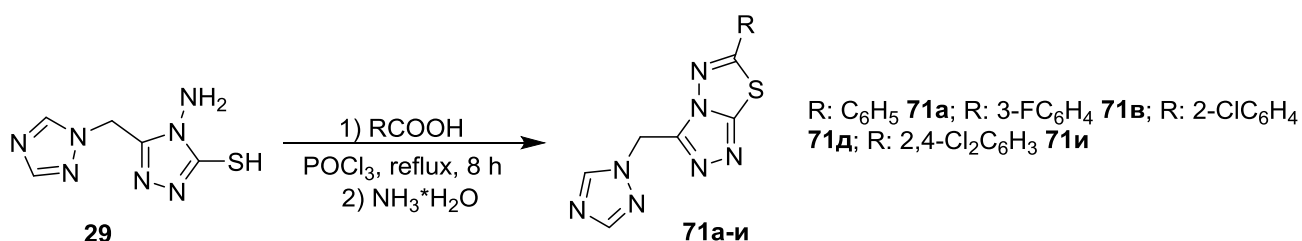


Таблица 2.22. Условия проведения реакции и выходы 3-(1,2,4-триазол-1-илметил)-6-арил-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазолов **71a-и**.

№	R	Выход, %
71a	C ₆ H ₅	60
71в	3-FC ₆ H ₄	39
71д	2-ClC ₆ H ₄	42
71и	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	53

2.13. Биологическая активность полученных соединений

2.13.1. Фунгицидная активность 1,2,4-триазол-1-илметилазолов

Синтезированные 1,2,4-триазол-1-илметилазолы были испытаны на фунгицидную активность *in vitro* по общеизвестной методике [182, 183, 184, 185] на шести фитопатогенных грибах.

Испытания производились *in vitro* на шести грибах-патогенах: *Sclerotinia sclerotiorum* (S.s.) – возбудителе белых гнилей, *Fusarium oxysporum* (F.o.), *Fusarium moniliforme* (F.m.) – возбудителей фузариозов, *Rhizoctonia solani* (R.s.) – возбудителе ризоктониоза, *Bipolaris sorokiniana* (B.s.) – возбудителе корневых гнилей и *Venturia inaequalis* (V.i.) – возбудителе парши яблонь. В качестве питательной среды использовался картофельно-сахарозный агар. Действие препаратов на радиальный рост мицелия определяли растворением соединения в ацетоне и внесением аликвоты в стерильный картофельно-сахарозный агар в асептических условиях при 50 °С до концентрации 30 мг/л по действующему веществу. Полученные при этом среды разливали в чашки Петри. Конечная концентрация ацетона в контрольных растворах с действующими веществами составила 1%. В чашки Петри, содержащие 15 мл агаровой среды, наносили иглой культуры грибов на агаровую поверхность. Образцы выдерживали в инкубаторе при 25 °С и измеряли радиальный рост мицелия через 3 суток. Изучали действие препаратов на радиальный рост мицелия в сравнении с широко применяемым фунгицидом триадимефоном.

Процент ингибирования роста мицелия (%инг) рассчитывали по Эбботу:

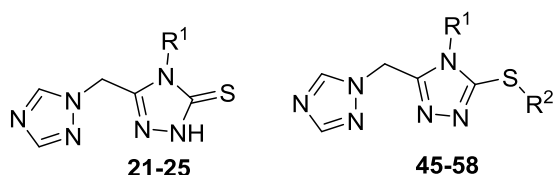
$$\% \text{инг} = ((D_k - D_o) / D_k) \times 100\%$$

где D_k – диаметр колоний гриба в контрольной среде,

D_o – диаметр колоний гриба в среде с исследуемым веществом.

2.13.1.1. Результаты испытаний на фунгицидную активность 3-алкилтио- N^4 -бензил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазолов и их аналогов

Полученные N^4 -замещенные 3-алкилтио-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазолы **45-58** испытывали на фунгицидную активность *in vitro* по отношению к *Venturia inaequalis*, *Rhizoctonia solani*, *Fusarium oxysporum*, *Fusarium moniliforme*, *Bipolaris sorokiniana*, *Sclerotinia sclerotiorum*. (Табл. 2.23).



R=C₆H₅ **21a**; c-C₆H₁₁ **22**;
C₆H₅CH₂ **23a**; 4-ClC₆H₄CH₂ **23б**; THFCH₂ **24**; Furfuryl **25**; R¹: C₆H₅, R²: 3,4-
Cl₂C₆H₃OCH₂CH₂ **45к**;
R¹: c-C₆H₁₁, R²: *i*-амил **46**; R¹: c-C₆H₁₁, 4-ClC₆H₄CH₂ **47е**; R¹: c-C₆H₁₁, 3,4-
Cl₂C₆H₃OCH₂CH₂ **48к**; R¹: C₆H₅CH₂, R²: CH₃ **49**; R¹: C₆H₅CH₂, R²: *i*-амил **50**; R¹:
C₆H₅CH₂, R²: 4-ClC₆H₄CH₂ **51е**; R¹: C₆H₅CH₂, R²: C₆H₅CH=CHCH₂ **52**; R¹:
C₆H₅CH₂, R²: C₆H₅(CH₂)₃ **53**; R¹: C₆H₅CH₂, R²: 4-ClC₆H₄OCH₂CH₂ **54е**; R¹:
C₆H₅CH₂, R²: 4-BrC₆H₄OCH₂CH₂ **54ж**; R¹: C₆H₅CH₂, R²: 2,4-Cl₂C₆H₃OCH₂CH₂ **54и**;
R¹: C₆H₅CH₂, R²: 3,4-Cl₂C₆H₃OCH₂CH₂ **54к**; R¹: C₆H₅CH₂, R²: 3-CF₃C₆H₃OCH₂CH₂
54о; R¹: 4-ClC₆H₄CH₂, R²: C₆H₅CH₂ **55а**; R¹: 4-ClC₆H₄CH₂, R²: 2,4-
Cl₂C₆H₃OCH₂CH₂ **56и**; R¹: 4-ClC₆H₄CH₂, R²: 3,4-Cl₂C₆H₃OCH₂CH₂ **56к**; R¹: фуран-2-
илметил, R²: 2,4-Cl₂C₆H₃OCH₂CH₂ **57и**; R¹: фуран-2-илметил, R²: 3,4-
Cl₂C₆H₃OCH₂CH₂ **57к**; R¹: тетрагидрофуран-2-илметил, R²: 2,4-Cl₂C₆H₃OCH₂CH₂
58и; R¹: тетрагидрофуран-2-илметил, R²: 3,4-Cl₂C₆H₃OCH₂CH₂ **58к**

Таблица 2.23 – Ингибирование роста мицелия грибов-патогенов соединениями **21-25**, **45-58** *in vitro* (с= 30 мг*л⁻¹)

№ Соединения	Подавление развития фитопатогенных грибов, %						logP**
	V. i.	R. s.	F. o.	F. m.	B. s.	S. s.	
21a	7	40	9	8	22	3	-0.36±0.72
22	7	21	14	12	42	9	-0.05 ±0.73
23a	12	31	10	11	29	5	-0.28 ±0.73
23б	43	54	57	48	57	28	-0.31±0.74
24	20	51	21	28	35	18	-2.11±0.74
25	25	35	7	15	24	7	-1.12±0.74
45к	30	60	59	55	54	14	5.23 ±0.73
46	24	48	23	21	53	10	3.74 ±0.69
47е	22	44	23	18	55	12	4.17 ±0.69
48к	43	63	74	72	73	37	5.10 ±0.71
49	8	12	2	13	25	5	1.57 ±0.69
50	6	30	13	13	45	10	3.51 ±0.69
51е	6	35	28	12	44	9	3.94 ±0.70
52	15	40	28	20	47	12	3.95 ±0.70
53	26	49	27	14	43	14	4.19 ±0.69
54е	17	42	40	23	54	19	4.17 ±0.70
54ж	34	51	54	39	55	23	4.52 ±0.70
54и	31	77	63	62	55	28	4.73 ±0.75
54к	76	68	57	100	75	40	4.87 ±0.71
54о	38	47	46	31	50	18	4.5 ±1.03
55а	16	53	27	22	33	11	3.94 ±0.70
56и	41	69	64	64	68	33	5.32 ±0.76
56к	47	80	71	73	64	49	5.47 ±0.76
57и	40	54	60	58	60	30	3.89 ±0.76

Окончание табл. 2.23

№ Соединения	V. i.	R. s.	F. o.	F. m.	B. s.	S. s.	logP**
57к	43	54	57	48	57	28	4.03 ± 0.72
58и	32	76	30	35	57	28	2.90 ± 0.76
58к	20	57	34	34	42	19	3.05 ± 0.72
59	6	7	4	48	32	2	-0.88 ± 0.77
60	9	18	9	15	29	7	1.40 ± 0.59
Эталон*	41	43	77	87	44	61	2.77±0.80

* - Триадимефон – 3,3-диметил-1-(1,2,4-триазол-1-ил)-1-(4-хлорфенокси)-бутанон-2

** - расчетные значения logPow (ACD/LabsRelease 2012)

N⁴-Замещенные-3-алкилтио-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазолы **45-58**

наиболее фунгитоксичны по отношению к *R.solani* и *B.sorokiniana* и значительно опережают исходные тионы **21-25**. Наиболее перспективными соединениями оказались N⁴-бензил- и N⁴-(4-хлорбензил)-3-[2-(3,4-дихлофенилокси)этилсульфанил]-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазолы **54к** и **56к**, превосходящие эталон триадимефон по отношению к 4 фитопатогенам.

Выбор алкилирующих агентов первично обусловлен липофильностью и схожестью радикалов со структурными элементами современных фунгицидных препаратов, так, например, 4-хлорфенильный заместитель входит в состав широко применяемого фунгицида триадимефон, а 2,4,6-трихлорфеноксиэтильный фрагмент входит в состав такого фунгицида, как прохлораз (Рис.2.10). Из результатов фунгицидных испытаний очевидно, что важную роль играет фрагмент -S-CH₂CH₂-O-, который заметно увеличивает фунгитоксичность соединений **45-58**, а расчетная липофильность наиболее активных соединений данного типа лежит в интервале от 4 до 4,5.

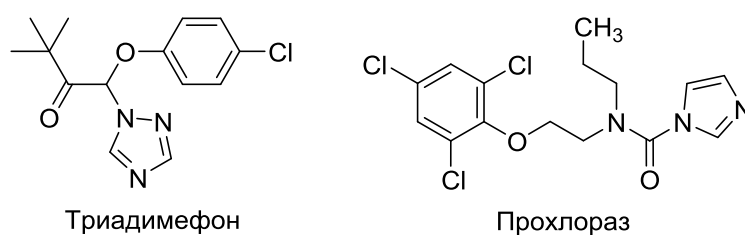
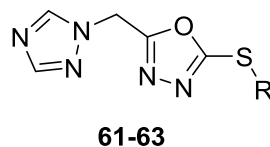
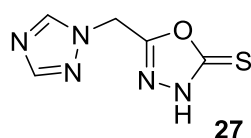


Рис. 2.10. Азольные фунгициды

2.13.1.2. Фунгицидная активность 2-алкилтио-5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазолов

Полученные 2-алкилтио-5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазолы **61-63** исследовали на наличие фунгицидной активности *in vitro* (Табл.2.24), аналогично соединениям **45-58** для сравнительного анализа связи структура – фунгицидная активность.



R: CH₃ **61**; R: C₆H₅CH₂ **62a**; R: 4-ClC₆H₄CH₂ **62e**; R: 2-FC₆H₄OCH₂CH₂ **63b**; R: 4-ClC₆H₄OCH₂CH₂ **63e**; R: 4-BrC₆H₄OCH₂CH₂ **63ж**; R: 4-NO₂C₆H₄OCH₂CH₂ **63з**; R: 3,4-Cl₂C₆H₃OCH₂CH₂ **63к**; R: 2,4,6-Cl₃C₆H₂OCH₂CH₂ **63л**; R: 4-CH₃C₆H₄OCH₂CH₂ **63н**; R: 2-CH₃,4-ClC₆H₃OCH₂CH₂ **63п**; R: 2-Cl,5-CH₃C₆H₃OCH₂CH₂ **63р**; R: 2-CH₃OC₆H₄OCH₂CH₂ **63с**; R: 4-CH₃OC₆H₄OCH₂CH₂ **63т**;

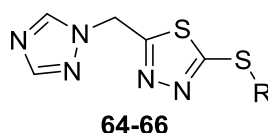
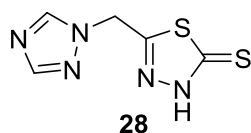
Таблица 2.24 – Ингибирование роста мицелия грибов-патогенов соединениями **27, 60-62** *in vitro* (с= 30 мг*л⁻¹)

№ соединения	Подавление развития фитопатогенных грибов, %						logP*
	V. i.	R. s.	F. o.	F. m.	B. s.	S. s.	
27	1	28	6	9	25	5	-0.26±0.72
61	25	97	18	25	6	24	-0.97±0.63
62a	33	100	20	30	41	9	0.81±0.64
62e	39	47	19	31	64	13	1.40±0.64
63b	24	50	10	25	45	13	0.95±0.67
63e	43	100	23	39	31	13	1.63±0.64
63ж	90	100	54	67	34	27	1.98±0.67
63з	55	100	33	50	58	18	0.84±0.64
63к	52	92	49	60	80	55	2.34±0.73
63л	60	98	51	59	60	24	2.76±0.76
63н	29	40	16	21	25	13	1.41±0.64
63п	51	82	44	55	50	21	2.09±0.64
63р	61	92	36	57	74	21	1.95±0.66
63с	34	39	9	27	42	11	0.77±0.64
63т	45	100	23	46	33	15	0.91±0.65
Триадимефон	41	43	77	87	44	61	2.77±0.80

2-Алкилтио-5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазолы **61-63** наиболее эффективно подавляют развитие 3 видов фитопатогенов. Для наиболее активных соединений **63з-л** и **63п, 63р, 63т** значения расчетной липофильности лежат в интервале от 0,84 до 2,09. В данном случае 2-арилоксиэтилтио-1,3,4-оксадиазолы значительно опережают по фунгитоксичности свои метильный (**61**) и бензильные (**62a, 62e**) аналоги, положительно сказывается наличие стерически емкого заместителя в 4-положении фенильного кольца. Данный ряд соединений по своей активности близок к 3-алкилтио-1,2,4-триазол-3-тионам.

2.13.1.3. Фунгицидная активность 2-алкилтио-5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазолов

2-Алкилтио-5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазолы **28, 64-66** исследовали на фунгицидную активность аналогично приведенным ранее (Табл. 2.25).



R: CH₃ **64**; R: 4-ClC₆H₄CH₂ **65e**; R: C₆H₅OCH₂CH₂ **66a**; R: 4-ClC₆H₄OCH₂CH₂ **66e**; R: 4-BrC₆H₄OCH₂CH₂ **66ж**; R: 4-NO₂C₆H₄OCH₂CH₂ **66з**; R: 3,4-Cl₂C₆H₃OCH₂CH₂ **66к**; R: 2,4,6-Cl₃C₆H₂OCH₂CH₂ **66л**; 4-CH₃C₆H₄OCH₂CH₂ **66н**; R: 3-CF₃C₆H₄OCH₂CH₂ **66о**; R: 2-CH₃,4-ClC₆H₃OCH₂CH₂ **66п**; R: 2-Cl,5-CH₃C₆H₃OCH₂CH₂ **66р**; R: 4-CH₃OC₆H₄OCH₂CH₂ **66т**

Табл. 2.25. Ингибирование роста мицелия грибов-патогенов соединениями **28, 64-66** *in vitro* (с= 30 мг*л⁻¹)

№ соединения	Подавление развития фитопатогенных грибов, %						logP*
	V. i.	R. s.	F. o.	F. m.	B. s.	S. s.	
28	44	100	45	51	54	12	0.32±0.7
64	33	47	37	59	51	18	0.45±0.6
65e	49	97	30	58	55	23	2.01±0.6
66a	31	62	20	52	39	22	2.37±0.6
66e	42	99	26	53	49	21	3.05±0.6
66ж	47	100	43	61	57	29	3.40±0.6
66з	67	100	51	72	61	37	2.26±0.6
66к	100	100	80	77	81	54	3.76±0.6
66л	60	100	43	54	67	30	4.18±0.7
66н	38	90	26	41	25	32	2.83±0.6
66п	100	100	69	58	80	30	3.51±0.6
66т	29	73	17	45	26	29	2.33±0.6
Триадимефон	41	43	77	87	44	61	2.77±0.80

* расчетные значения logP_{ow} (ACD/LabsRelease 2012)

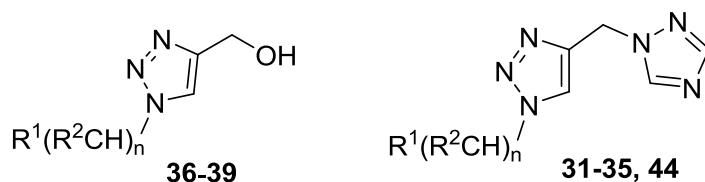
Соединения **28, 64-66** проявили высокую фунгицидную активность по отношению к трем видам фитопатогенных грибов: *Venturia inaequalis*, *Rhizoctonia solani*, *Bipolaris sorokiniana*. Наиболее активное соединение – 2-(3,4-дихлорфеноксипропил)тио-5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол **66к**, превзошло по фунгитоксичности эталон триадимефон по отношению к 4-м видам фитопатогенов. Расчетные значения липофильности наиболее перспективных соединений находятся в интервале от 2,2 до 3,76. Аналогично ранее описанным рядам соединений наиболее активными оказались продукты 2-(2-арилоксиэтил)тио-1,3,4-тиадиазолы с заместителями в положениях 3 и 4.

Данный ряд соединений **64-66** значительно эффективнее подавляет развитие фитопатогенов в испытаниях на фунгицидную активность *in vitro*.

2.13.1.4. Фунгицидная активность 1-замещенных (N¹-(1-арилметил)-1,2,3-триазол-4-ил)метанолов и N¹-замещенных-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазолов

1-Замещенные-1,2,3-триазол-4-ил)метанола **36-39** и N¹-замещенные-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазолы **31-35** исследовали на фунгицидную активность по

отношению к шести видам фитопатогенных грибов (Табл. 2.26), аналогично соединениям 44-57.



R^1 : C_6H_5 , $n=0$ **36a**; $4-NO_2C_6H_4$, $n=0$ **36з**; $c-C_6H_{11}$, $n=0$ **37**; R^1 : $C_6H_5CH_2$, $n=0$ **38a**; $4-ClC_6H_4CH_2$, $n=0$ **38e**; R^1, R^2 : C_6H_5 , $n=1$ **39aa**; R^1, R^2 : $4-FC_6H_4$, $n=1$ **39гг**; R^1 : C_6H_5 , R^2 : $4-BrC_6H_4$, $n=1$ **39аж**; R^1 : C_6H_5 , R^2 : $4-CH_3C_6H_4$, $n=1$ **39ан**; R : C_6H_5 **31a**; $4-NO_2C_6H_4$ **31з**; $C_6H_5CH_2$ **32a**; $3-FC_6H_4CH_2$ **32в**; $4-ClC_6H_4CH_2$ **32е**; $2-CH_3C_6H_4CH_2$ **32м**; $3-(C_6H_5O)C_6H_4CH_2$ **32ф**; $(C_6H_5)_2CH$ **33aa**; $(C_6H_5)(4-BrC_6H_4)CH$ **33аж**; $(C_6H_5)(4-CH_3C_6H_4)CH$ **33ан**; $(2-FC_6H_4)(4-FC_6H_4)CH$ **33бг**; $(4-FC_6H_4)_2CH$ **33гг**; $(4-ClC_6H_4)_2CH$ **33ее**; $(4-ClC_6H_4)(4-BrC_6H_4)CH$ **33еж**; $(4-ClC_6H_4)(3,4-(CH_3)_2C_6H_3)CH$ **33еу**; $C_6H_5OCH_2CH_2$ **34a**; $4-ClC_6H_4OCH_2CH_2$ **34е**; $4-BrC_6H_4OCH_2CH_2$ **34ж**; $4-NO_2C_6H_4OCH_2CH_2$ **34з**; $3,4-Cl_2C_6H_3OCH_2CH_2$ **34к**; $2,4,6-Cl_3C_6H_2OCH_2CH_2$ **34л**; $2-CH_3, 4-ClC_6H_3OCH_2CH_2$ **34п**; $C_6H_5C(O)CH_2$ **35**; $c-C_6H_{11}$, $n=0$ **44**

Таблица 2.26. – Ингибирование роста мицелия грибов-патогенов соединениями 36-39, 31-35 *in vitro* ($c = 30 \text{ мг} \cdot \text{л}^{-1}$)

Соединение				Подавление радиального роста мицелия грибов, %						logP**
№	R^1	R^2	n	V.i.	R.s.	F.o.	F.m.	B.s.	S.s.	
36a	C_6H_5	-	0	3	24	17	42	19	8	0,62±0,56
36з	$4-NO_2C_6H_4$	-	0	25	42	17	38	37	14	0,35±0,80
38a	H	C_6H_5	1	9	47	14	17	26	18	0,21±0,54
38e	H	$4-ClC_6H_4$	1	1	27	19	29	4	7	0,80±0,55
39aa	C_6H_5	C_6H_5	1	9	47	14	17	26	18	1,94±0,55
39ан	$4-CH_3C_6H_4$	C_6H_5	1	18	39	20	15	34	20	2,40±0,56
39гг	$4-FC_6H_4$	$4-FC_6H_4$	1	79	67	82	98	71	20	2,04±0,63
31a	C_6H_5	-	0	9	24	10	17	12	12	0,70±0,66
31з	$4-NO_2C_6H_4$	-	0	19	42	14	19	54	11	0,43±0,94
44	$c-C_6H_{11}$	-	0	11	29	4	23	2	12	0,57±0,65
32a	H	C_6H_5	1	7	26	13	19	14	13	0,28±0,66
32е	H	$4-ClC_6H_4$	1	7	26	18	38	17	12	0,88±0,66
32ф	H	$3-(C_6H_5O)C_6H_4$	1	35	55	26	40	54	19	2,28±0,68
33aa	C_6H_5	C_6H_5	1	15	14	8	7	1	21	2,01±0,66
33аж	C_6H_5	$4-BrC_6H_4$	1	31	53	29	22	31	7	2,79±0,69
33ан	C_6H_5	$4-CH_3C_6H_4$	1	36	38	20	26	20	5	2,47±0,66
33гг	$4-FC_6H_4$	$4-FC_6H_4$	1	77	51	73	87	61	18	2,12±0,72
33ее	$4-ClC_6H_4$	$4-ClC_6H_4$	1	47	71	37	60	70	30	3,20±0,67
33еж	$4-ClC_6H_4$	$4-BrC_6H_4$	1	25	39	17	32	40	17	3,38±0,69
33еу	$4-ClC_6H_4$	$3,4-(CH_3)_2C_6H_3$	1	35	77	35	54	61	27	3,53±0,67
34a	$C_6H_5OCH_2CH_2$	H	1	29	21	6	14	15	21	0,43±0,66

Окончание табл. 2.26

№	R ¹	R ²	n	V.i.	R.s.	F.o.	F.m.	B.s.	S.s	logP**
34е	4-ClC ₆ H ₄ OCH ₂ CH ₂	H	1	17	32	11	25	27	20	1,11±0,66
34ж	4-BrC ₆ H ₄ OCH ₂ CH ₂	H	1	41	42	22	40	45	14	1,46±0,71
34з	4-NO ₂ C ₆ H ₄ OCH ₂ CH ₂	H	1	39	41	17	10	11	26	0,32±0,67
34к	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ OCH ₂ CH ₂	H	1	27	56	22	47	72	20	1,81±0,67
34л	2,4,6-Cl ₃ C ₆ H ₂ OCH ₂ CH ₂	H	1	67	97	40	57	54	19	2,24±0,72
34п	2-CH ₃ ,4-ClC ₆ H ₃ OCH ₂ CH ₂	H	1	31	46	20	32	44	30	1,57±0,67
35	C ₆ H ₅ C(O)	H	1	11	20	14	5	11	4	0,01±0,67
Эталон*				41	43	77	87	44	61	2,77±0,80

*Эталон- триадимефон – 3,3-диметил-1-(1,2,4-триазол-1-ил)-1-(4-хлорфенокси)-бутанон-2

** Расчетные значения logP_{ow} (ACD/LabsRelease 2012)

Исследовали на фунгицидную активность, как промежуточные 1,2,3-триазилилметантолы **36-39**, но и N¹-замещенные-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазолы **31-35**, **44**.

В исследуемом ряду N¹-замещенных-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазолов **31-35** варьировали заместитель в положении N¹. По данным таблицы 2.26 самыми активными соединениями являются **33гг** и **39гг**, содержащие в своей структуре 4,4'-дифторфенилметиновый радикал. Вероятно, это обусловлено двумя факторами:

1. за счет достаточной липофильности соединение легко проникает
2. значительно эффективнее связывается с активным сайтом фермента за счет атомов фтора являющимися биоизостерным аналогом гидроксильной группы.

Таким образом данный радикал моделирует фрагмент стеринового кольца А, связывающегося с апоферментом 14α-дезметилазы.

2.13.1.5. Фунгицидная активность 5-алкилтио-4-бензилиденамино-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазолов

Полученные 5-алкилтио-4-бензилиденамино-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазолы **69**, **70** испытывали на фунгицидную активность *in vitro* (Табл. 2.27), аналогично соединениям **45-58**.

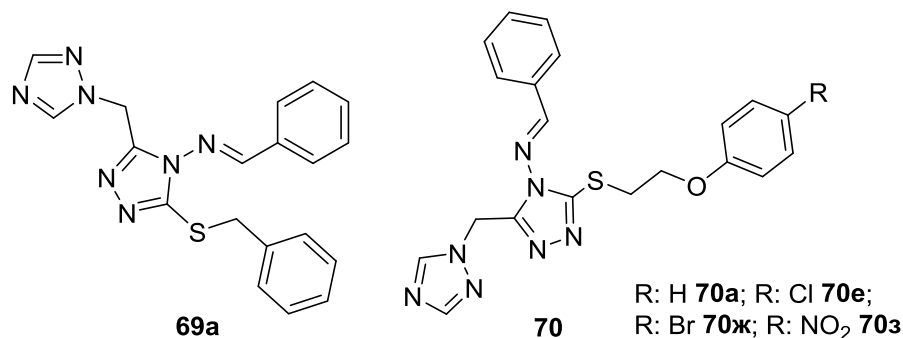


Таблица 2.27. – Ингибирование роста мицелия грибов-патогенов соединениями **69a**, **70a-з** *in vitro* (с= 30 мг*л⁻¹)

№ соединения	Подавление развития фитопатогенных грибов, %						logP**
	<i>V. i.</i>	<i>R. s.</i>	<i>F. o.</i>	<i>F. m.</i>	<i>B. s.</i>	<i>S. s.</i>	
69a	10	36	20	28	46	12	3,60±0,71
70a	21	53	29	30	58	14	3,74±0,72
70e	29	59	46	50	55	18	4,43±0,73
70ж	33	65	49	60	67	27	4,78±0,81
70з	21	50	28	27	62	12	3,64±0,73
Эталон*	41	43	77	87	44	61	2,77±0,80

*Эталон- триадимефон – 3,3-диметил-1-(1,2,4-триазол-1-ил)-1-(4-хлорфенокси)-бутанон-2

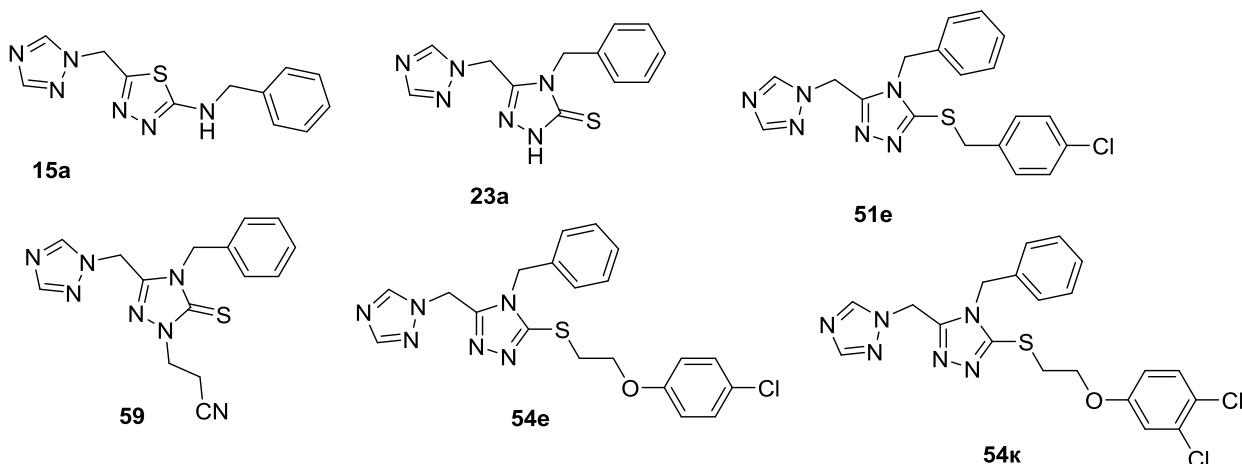
** Рассчитанные значения logP_{ow} (ACD/LabsRelease 2012)

5-Алкилтио-4-бензилиденамино-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазолы

показали умеренную фунгицидную активность и превосходили эталон триадимефон по отношению к 2-м из 6-ти видов фитопатогенных грибов.

2.13.2. Оценка рострегуляторной активности соединений на семенах яровой пшеницы сорта “Дарья” и на огурцах сорта "Единство"

Оценку рострегуляторной активности 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тионов и их S-алкилпроизводных, их аналогов (**15a**, **23a**, **51e**, **54e**, **54к**, **59**) проводили рулонным методом на семенах яровой пшеницы сорта “Дарья”. Метод основан на проращивании семян пшеницы предварительно обработанных растворами испытуемых соединений в концентрации 10, 0,1 и 0,001 мг/л.



Семена пшеницы выкладывали в чашки Петри и заливали растворами испытуемых соединений до полного погружения. Спустя 14 ч семена извлекали и укладывали по 30 шт. на заготовку для проращивания. Заготовка состояла из 3 слоев – полоса полиэтиленовой пленки 12x55 см, и такого же размера фильтровальной бумаги и миллиметровки, сверху семена накрывали такой же бумагой, увлажняли опрыскиванием из пульверизатора и, свернув рулоном, помещали в пластиковые стаканчики с 50 мл дистиллированной воды после чего оставляли для проращивания при температуре 22⁰ С. Через 7 суток проводилась

оценка длины, веса ростков и корней пшеницы. Каждый опыт включал себя по 3 повторности по 10 семян.

Также оценку рострегуляторной активности соединений проводили *in vivo* на проростках огурца сорта «Единство». Испытания проводили в соответствии с методическими рекомендациями [184] на трехдневных проростках (Табл. 2.28, 2.29.).

Семена огурца равномерно раскладывали в чашки Петри на фильтры, смоченные раствором исследуемого вещества; на одну чашку брали 10 семян и 4 мл раствора. Каждый вариант включал 3 чашки с семенами, которые выдерживали трое суток в термостате при температуре 24°C. Соединения испытывали так же в трех концентрациях - 10; 0,1 и 0,001 мг/л. Контролем служили чашки с дистиллированной водой.

В качестве эталона использовали паклобутразол ((2RS,3RS)-1-(4-хлорфенил)-4,4-диметил-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-3-пентанол).

Через 3 дня проводили учет всхожести семян, затем в каждой чашке отбирали по 5 хорошо развитых проростков и измеряли у них длину корня и гипокотилия, определяли суммарную сырую и сухую массу гипокотилей и корней в каждой повторности.

Таблица 2.28 - Оценка рострегуляторной активности соединений на семенах яровой пшеницы сорта “Дарья”

№ Соедине	Концент рация,	Всхожес ть %	% от контрол	Длина ростка,с м	% от конт-	Длина корня,с м	% от конт-	Вес 10 рост.,г	% от конт-	Вес 10 корн, г	% от конт-	Сух вес 10 рост (x10)	% от конт-	Сух вес 10 корней	% от конт-
23a	10	87±4	-10%	8,2±1,3	-21%	9,9±0,6	-12%	0,66±0,08	-26%	0,46±0,05	-15%	0,55±0,09	-7%	0,48±0,03	-13%
23a	0,1	87±4	-10%	8,8±0,8	-15%	9,9±0,4	-12%	0,76±0,05	-15%	0,46±0,03	-15%	0,58±0,07	-2%	0,51±0,03	-7%
	0,001	97±4	0%	9,1±1,1	-13%	11,5±1	2%	0,82±0,09	-8%	0,49±0,05	-9%	0,56±0,08	-5%	0,54±0,05	-2%
51e	10	97±4	0%	7,9±1	-24%	9,9±0,6	-12%	0,76±0,11	-15%	0,46±0,06	-15%	0,51±0,07	-14%	0,51±0,06	-7%
	0,1	100±0	3%	9,8±0,8	-6%	10,6±0,7	-6%	0,83±0,01	-7%	0,52±0,01	-4%	0,56±0,11	-5%	0,53±0,01	-4%
	0,001	97±4	0%	10,2±1,3	-2%	11,8±0,9	4%	0,85±0,03	-4%	0,51±0,02	-6%	0,58±0,1	-2%	0,52±0,03	-5%
15a	10	97±4	0%	9,1±1,4	-13%	10,6±0,8	-6%	0,85±0,05	-4%	0,50±0,03	-6%	0,56±0,1	-5%	0,53±0,03	-4%
	0,1	97±4	0%	9,3±0,8	-11%	11±0,5	-3%	0,85±0,01	-4%	0,51±0,01	-6%	0,55±0,08	-7%	0,54±0,01	-2%
	0,001	90±7	-7%	8,9±1,5	-14%	10,6±1,1	-6%	0,86±0,05	-3%	0,51±0,03	-6%	0,55±0,09	-7%	0,54±0,03	-2%
59	10	93±4	-4%	8,3±1,7	-20%	9,9±1	-12%	0,69±0,02	-22%	0,41±0,01	-24%	0,42±0,07	-29%	0,45±0,03	-18%
	0,1	97±4	0%	9,2±1	-12%	10,3±0,7	-9%	0,83±0,03	-7%	0,5±0,02	-7%	0,56±0,08	-5%	0,55±0,02	0%
	0,001	100±0	3%	9,3±1,2	-11%	10,9±0,7	-4%	0,81±0,04	-9%	0,48±0,03	-11%	0,58±0,08	-2%	0,53±0,03	-4%
54e	10	100	0%	7,1±2,2	-29%	9,3±0,8	-9%	0,35±0,02	-22%	0,4±0,05	-13%	0,24±0,02	-44%	0,56±0,06	-17%
	0,1	100	0%	7,7±1,9	-23%	9±0,9	-12%	0,36±0,04	-20%	0,38±0,09	-17%	0,28±0,03	-35%	0,54±0,12	-20%
	0,001	97	-3%	9,5±2	-5%	9,6±1,4	-6%	0,41±0,05	-9%	0,4±0,04	-13%	0,34±0,03	-21%	0,56±0,04	-17%
54к	10	100	0%	5,7±2	-43%	7,9±1,3	-23%	0,29±0,03	-36%	0,27±0,04	-41%	0,21±0,02	-51%	0,43±0,04	-36%
	0,1	100	0%	5,6±0,7	-44%	9±1,3	-12%	0,35±0,02	-22%	0,32±0,02	-30%	0,30±0,01	-30%	0,52±0,02	-23%
	0,001	100	0%	8,2±1,5	-18%	8,7±0,8	-15%	0,38±0,03	-16%	0,46±0,07	0%	0,34±0,02	-21%	0,6±0,09	-11%
Пакло бутграз ол	10	100	0%	6,9±1,1	-31%	7,9±0,9	-23%	0,34±0,03	-24%	0,27±0,12	-41%	0,31±0,03	-28%	0,43±0,13	-36%
	0,1	100	0%	8,2±1,5	-18%	9,1±0,9	-11%	0,37±0,03	-18%	0,32±0,03	-30%	0,33±0,03	-23%	0,52±0,09	-23%
	0,001	100	0%	9,3±1,6	-7%	10,3±0,5	1%	0,39±0,02	-13%	0,39±0,04	-15%	0,41±0,02	-5%	0,54±0,07	-20%
	Контроль	100±4		10±1,2		10,2±1,2		0,45±0,03		0,46±0,05		0,43±0,03		0,67±0,03	
НСР95		13,3	14%	0,8	25%	2,2	25%	0,12	18%	0,11	20%	0,06	27%	0,05	28%

Таблица 2.29 - Оценка рострегуляторной активности соединений на проростках сорта огурца “Единство”

Вариант	Концентрация, мг/л	Всхожесть %	% от контроля	Длина ростка, см	% от контроля	Длина корня, см	% от контроля	Вес 10 рост., г	% от контроля	Вес 10 корн., г	% от контроля	Сух вес 10 рост (x10)	% от контроля	Сух вес 10 корней (x10)	% от контроля
23a	10	87±4	-10%	3,7±0,6	19%	9,2±1,4	5%	0,76±0	17%	0,56±0,04	2%	0,22±0,06	0%	0,16±0,05	-16%
	0.1	83±4	-14%	3,6±0,6	16%	9,6±1,1	9%	0,7±0,1	8%	0,56±0,04	2%	0,19±0,05	-14%	0,15±0,04	-21%
	0.001	97±4	0%	3,5±0,5	13%	9,5±1,3	8%	0,7±0,1	8%	0,55±0,07	0%	0,21±0,06	-5%	0,15±0,04	-21%
51e	10	97±4	0%	3,1±0,2	0%	7,7±1,5	-13%	0,65±0,1	0%	0,56±0,07	2%	0,2±0,06	-9%	0,17±0,05	-11%
	0.1	100±0	3%	3,2±0,3	3%	8,9±0,8	1%	0,74±0,09	14%	0,62±0,05	13%	0,18±0,05	-18%	0,15±0,04	-21%
	0.001	97±4	0%	3,1±0,2	0%	8,1±1,3	-8%	0,7±0,03	8%	0,56±0,04	2%	0,17±0,05	-23%	0,13±0,04	-32%
15a	10	97±4	0%	3,1±0,2	0%	6,5±1	-26%	0,65±0,03	0%	0,51±0,03	-7%	0,2±0,06	-9%	0,16±0,05	-16%
	0.1	97±4	0%	3,3±0,4	6%	9,2±1,3	5%	0,73±0,06	12%	0,61±0,07	11%	0,21±0,06	-5%	0,18±0,05	-5%
	0.001	90±7	-7%	3,2±0,5	3%	8,9±0,9	1%	0,74±0,02	14%	0,58±0,04	5%	0,18±0,05	-18%	0,14±0,04	-26%
59	10	93±4	-4%	3,3±0,5	6%	7,3±1,2	-17%	0,61±0,05	-6%	0,56±0,08	2%	0,2±0,06	-9%	0,18±0,05	-5%
	0.1	97±4	0%	3,5±0,5	13%	8,6±1,7	-2%	0,76±0,04	17%	0,55±0,02	0%	0,22±0,06	0%	0,16±0,05	-16%
	0.001	100±0	3%	3,5±0,6	13%	9,3±1,2	6%	0,76±0,07	17%	0,49±0,04	-11%	0,19±0,05	-14%	0,12±0,03	-37%
54e	10	93±4	-7%	1,7±0,4	-31%	5,0±0,6	-31%	0,37±0,01	-31%	0,28±0,03	-24%	0,28±0,05	-8%	0,15±0,05	-17%
	0.1	93±4	-7%	1,8±0,4	-27%	5,6±1,1	-22%	0,41±0,04	-23%	0,32±0,03	-14%	0,28±0,01	-8%	0,17±0,06	-6%
	0.001	97±4	-3%	2,1±0,3	-14%	6,1±1,1	-15%	0,43±0,04	-20%	0,35±0,04	-5%	0,27±0,04	-11%	0,18±0,07	0%
54к	10	93±4	-7%	1,5±0,4	-39%	2,3±0,7	-68%	0,39±0,04	-27%	0,23±0,05	-38%	0,26±0,02	-15%	0,14±0,05	-22%
	0.1	93±4	-7%	1,9±0,3	-22%	5,6±1,2	-22%	0,46±0,02	-14%	0,32±0,02	-14%	0,30±0,01	-2%	0,17±0,06	-6%
	10	93±4	-7%	1,7±0,4	-31%	5,0±0,6	-31%	0,37±0,01	-31%	0,28±0,03	-24%	0,28±0,05	-8%	0,15±0,05	-17%
Пакло буграз ол	10	97±4	-3%	1,2±0,2	-51%	3,3±0,5	-54%	0,35±0,04	-35%	0,24±0,01	-35%	0,25±0,03	-17%	0,14±0,07	-22%
	0.1	97±4	-3%	1,5±0,2	-39%	4,9±0,8	-32%	0,40±0,01	-25%	0,26±0,02	-32%	0,28±0,02	-8%	0,16±0,06	-11%
	0.001	100±0	0%	2,1±0,4	-14%	6,6±1,2	-8%	0,51±0,01	-5%	0,33±0,03	-11%	0,31±0,01	2%	0,15±0,05	-17%
	Контроль	100±4		10±1,2		10,2±1,2		0,45±0,03		0,46±0,05		0,43±0,03		0,67±0,03	
НСР95		13,3	14%	0,8	25%	2,2	25%	0,12	18%	0,11	20%	0,06	27%	0,05	28%

Полученные соединения **23a**, **51e** проявляют умеренную ретардантную активность активно влияют на развитие лишь ростка, уменьшая его длину и незначительно снижая его массу, а соединения **54e**, **54k** оказывают значительное угнетающее действие, как на развитие гипокотилия, так и на развитие coleoptilia.

Возможна дальнейшая разработка данного класса соединений для использования их в качестве ретардантов, в сочетании с их фунгицидной активностью. В случае 1-бензил-3-метил-1-[5-1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]мочевины **59** угнетение может быть обусловлено ингибированием фотосистемы II, аналогично известным 1-метил-3-фенилмочевинам.

Автор выражает благодарность сотрудникам отдела болезней картофеля и овощных культур ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт фитопатологии» за проведение испытаний на рострегуляторную активность, в частности, зав. лаб., к.б.н., в.н.с., Кузнецовой Марии Алексеевны, с.н.с., к. с.-х. н. Рогожину Александру Николаевичу, н.с. Сметаниной Татьяне Ивановне за проведение испытаний на рострегуляторную активность полученных соединений.

2.13.3. Оценка острой токсичности соединений

Оценку острой токсичности 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тионов и их S-алкилпроизводных (**21a**, **22**, **23a**, **23b**, **25**, **52**, **54o**, **54k**) проводили в соответствии с требованиями известных методик [186]. Животных содержали в виварии в помещении с температурой 22-24°C и относительной влажностью воздуха в диапазоне 40-50%. Во время доклинических исследований соблюдался режим естественного освещения, стандартная диета и лабораторные методы. Исследования проводились на белых лабораторных мышах-самцах массой тела 20±3 г и возрастом около 2 месяцев. Голодающим животным однократно внутрибрюшинно вводили дозы веществ от 500 до 1500 мг/кг в с шагом 100 мг, предварительно растворенный в эквивалентном объеме (0,1 мл на 10 г массы животного) 2%-ной крахмальной слизи. Чтобы свести к минимуму количество животных и оценить значения LD50, был использован метод увеличения и уменьшения (UDP, OECDTG 425). После инъекции за животными наблюдали в течение 14 дней, в течение которых учитывали характер и продолжительность симптомов интоксикации, периоды смерти и количество погибших животных от каждой введенной дозы.

Результаты определения острой токсичности и классификации веществ в соответствии с системой классификации острой токсичности Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР) приведены в табл. 2.30.

Таблица 2.30 – Оценка острой токсичности соединений **21a, 22, 23a, 23b, 25, 52, 54e, 54k**

№ соединения	ЛД ₅₀ , мг/кг	Класс токсичности по ОЭСР
21a	>1500	5
22	>1500	5
23a	>1500	5
23b	>1500	5
25	>400	4
52	>100	3
54e	>100	3
54k	>100	3

Исходные 5-замещенные-1,2,4-триазол-3-тионы **21, 22, 23, 25** относятся к 5 классу токсичности и являются не токсичными соединениями.

Автор выражает благодарность зав. кафедрой фармакологии Пермской государственной фармацевтической академии д.б.н., доценту, Зыковой Светлане Сергеевне за проведение испытаний на острую токсичность.

3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ¹H, ¹³C ЯМР записаны на приборах «Bruker AC 300»(300), сдвиги измерены относительно тетраметилсилана; растворитель d₆-DMSO, CDCl₃ или D₂O.

Масс-спектральный анализ проводили на приборе “Surveoyr MSQ ThermoFinnigan” в режиме ESI с регистрацией положительных ионов, напряжение на конце иглы 3 кВ (растворители -0,1 %-ный раствор муравьиной кислоты и ацетонитрил).

Экспериментальные интенсивности отражений измеряли на дифрактометре «SMART APEX2 CCD» ($\lambda(\text{Mo-K}\alpha) = 0.71073 \text{ \AA}$, графитовый монохроматор, ω -сканирование) при 100 К. Обработку исходных массивов измеренных интенсивностей проводили по программам SAINT и SADABS, включенных в программный пакет APEX222. Структуры расшифрованы прямым методом и уточнены полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов по F2 hkl. Расшифровку и уточнение структур проводили по программе SHELXTL23.

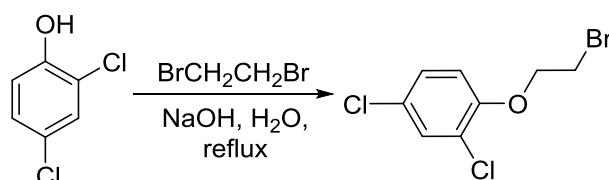
Масс-спектральный анализ высокого разрешения проводили на ультра высокоэффективном жидкостном хроматографе «Vanquish», сопряженном с гибридным масс-спектрометром «Q-Exactive HF X», «Thermo Scientific», Германия. Хроматографическое разделение проводили на обращенно-фазовой колонке «Hypesil Gold aQ» с внутренним диаметром 2,1 мм, длиной 150 мм, диаметром частиц сорбента 3 мкм, оснащенной предколонкой длиной 10 мм с аналогичным внутренним диаметром и сорбентом. В качестве компонента подвижной фазы использовали 0,1 % раствор муравьиной кислоты в смеси ацетонитрил/вода в объемном соотношении 5/95. В качестве второго компонента подвижной фазы использовали 0,1 % раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле. Детектирование проводили в режиме регистрации положительно и отрицательно заряженных ионов при ионизации электроспреем,

напряжение на конце распыляющего капилляра +/- 4,0 кВ. Регистрацию ионизированных соединений осуществляли в двух последовательно переключающихся режимах работы масс-спектрометра: Full Scan MS Positive (Full Scan Pos) - сканирование полного тока положительно заряженных ионов-прекурсоров в заданном диапазоне значений m/z ; Full Scan MS Negative (Full Scan Neg) - сканирование полного тока отрицательно заряженных ионов-прекурсоров в заданном диапазоне значений m/z .

Протекание реакций и чистоту продуктов контролировали методом тонкослойной хроматографии на пластинках «Сорбфил» (марки ПТСХ-АФ-В-УФ). Вещества обнаруживали при облучении УФ-светом, в качестве проявляющих реагентов использовали: 1) модифицированный реактив Драгендорфа [187]; 2) йодную камеру.

3.1. Получение исходных соединений

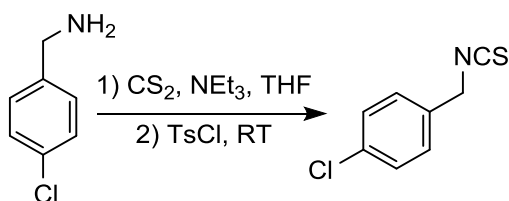
3.1.1. Получение 1-(2-бромэтокси)-2,4-дихлорбензола



К смеси 16,3 г (0,1 моль) 2,4-дихлорфенола, 17,1 мл (0,2 моль) дибромэтана и 24 мл воды, к нагретой до кипения, в течение 0,5 ч по каплям добавляют 23%-ый раствор гидроксида натрия, приготовленный растворением 5,6 г гидроксида натрия в 24,35 мл воды и затем кипятят в течение 3 ч. После охлаждения отделяют органический слой, водный слой промывают хлороформом (2x15 мл), объединяют органические фазы и промывают 10 мл 5%-ого раствора гидроксида натрия, затем 20 мл воды, органическую фазу сушат над сульфатом магния, растворитель отгоняют на РПИ. Остаток перегоняют в вакууме водоструйного насоса. Получают 19,90 г (74%) 1-(2-бромэтокси)-2,4-дихлорбензола с т.кип. 175-178 °С (21 Торр), ср. с лит. [185] 176-178 °С (21 Торр).

^1H ЯМР-Спектр (CDCl_3 , δ , м.д., J, Гц): 3.83 т (2H, CH_2Br , $^3J=5.1$), 4.43 т (2H, CH_2O , $^3J=5.1$), 7.21 д (1H, CH_{Ar} , $^3J=7.8$), 7.36 д (1H, CH_{Ar} , $^3J=7.8$), 7.58 с (1H, CH_{Ar}).

3.1.2. Получение 4-хлорбензилтиоизоцианата

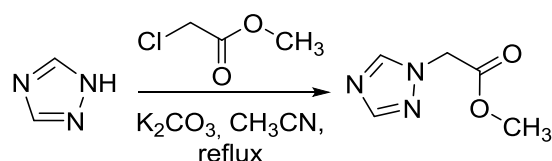


К раствору 10 г (0,0707 моль) 4-хлорбензиламина, 32,438 мл (0,2333 моль) триэтиламина в 50 мл тетрагидрофурана по каплям добавляют 6,77 мл (0,0707 моль) сероуглерода, выдерживают при комнатной температуре в течение 8 ч, затем добавляют 14,81 г (0,0707 моль)

тозилхлорида. Через 12 ч добавляют 58 мл (0,058 моль) 1 М раствора соляной кислоты. Органическую фазу отделяют, водный слой экстрагируют метил-*трет*бутиловым эфиром (3x10 мл), органические фазы объединяют и сушат над сульфатом магния. Растворитель отгоняют на РПИ, остаток перегоняют в вакууме водоструйного насоса. Получают 3,31 г (25%) 4-хлорбензилтиоизоцианата в виде масла, с т. кип. 115-119 °С (18 Торр), ср. с лит. [188] т. кип 115-118 °С/ 18 Торр.

¹H ЯМР-Спектр (CDCl₃, δ, м.д., J, Гц): 4.97 с (2H, CH₂), 7.40 д (4H, CH_{Ar}, J=8.1), 7.42 д (4H, CH_{Ar}, J=8.1).

3.1.3. Получение метил 1H-(1,2,4-триазол-1-ил) ацетата 1



Метод А

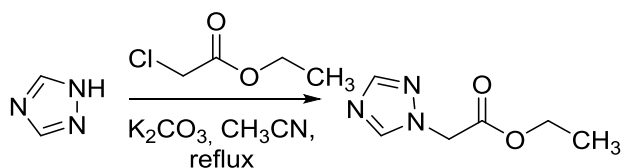
Смесь 17,26 г (0,25 моль) 1,2,4-триазола, 35,25 г (0,255 моль) карбоната калия в 150 мл ацетонитрила кипятят в течение 3 ч и затем в течение 5 мин по каплям добавляют 22,348 мл (0,248 моль) метилхлорацетата, кипятят еще 4 ч. Отфильтровывают неорганический осадок на фильтре Шотта, промывают ацетонитрилом (3x20мл). Фильтрат упаривают на РПИ в вакууме водоструйного насоса. Остаток перегоняют в вакууме масляного насоса. Получают 19,25 г (71%) метил 1H-(1,2,4-триазол-1-ил)ацетата с т. кип. 94-110°С / 0.13 Торр; ср. лит. [14] т. кип. 94-110°С / 0.13 Торр.

Метод Б

Синтез проводят аналогично методу А. Смесь 17,26 г (0,25 моль) 1,2,4-триазола, 35,25 г (0,255 моль) карбоната калия, 150 мл ацетонитрила кипятят в течение 3 ч и затем в течение 5 мин по каплям добавляют 37,944 г (0,248 моль) метилбромацетата. Получают 21,15 г (78%) метил 1H-(1,2,4-триазол-1-ил)ацетата с т. кип. 95-110°С / 0.13 Торр; ср. лит. [14] т. кип. 94-110°С / 0.13 Торр.

¹H ЯМР-спектр (CDCl₃, δ, м.д., J, Гц) 3.8 с (3H, CH₃); 4.99 с (2H, CH₂), 7.97 с (1H, C³H_{Triz}); 8.21 с (1H, C⁵H_{Triz}).

3.1.4. Получение этил 1H-(1,2,4-триазол-1-ил)ацетата 2



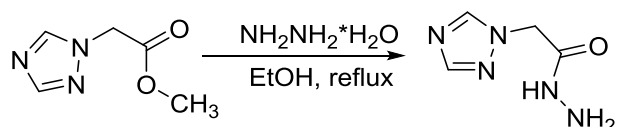
Синтез проводят аналогично получению метил 1H-(1,2,4-триазол-1-ил) ацетата 1. Смесь 20,73 г (0,3 моль) 1,2,4-триазола, 42,601 г (0,309 моль) карбоната калия, 180 мл ацетонитрила,

кипятят, добавляют по каплям 42,56 мл (0,295 моль) этилхлорацетата. Реакционную массу кипятят в течение 3 ч. Остаток разделяют фракционной перегонкой в вакууме масляного насоса. Получают 32,96 г (71 %) этил-(1,2,4- триазол-1-ил)ацетата с т.пл. 115-125 °С/0.15 Торр; ср. с лит [14] т.пл. 94-110 °С/0.13 Торр.

¹Н ЯМР-спектр (CDCl₃, δ, м.д., J, Гц) 1.22 т (3Н, CH₃³J=7,4) 4.18 кв (1Н, CH₂CH₃, ³J=7,4), 5.21 с (2Н, CH₂C(O)), 8.02 с (1Н, C⁵H_{Trz}), 8.54 с (1Н, C³H_{Trz}).

3.1.5. Получение 2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)ацетгидразида 3

Метод А



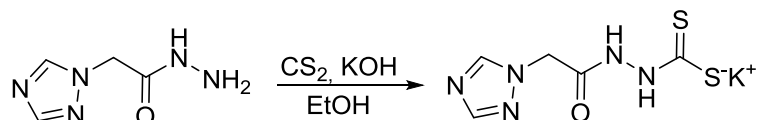
К раствору 16,92 г (0,12 моль) метилового эфира 1H-(1,2,4-триазол-1-ил)уксусной кислоты в 25 мл этанола, добавляют 14,96 мл (0,3 моль) 98% гидразин гидрата, кипятят с обратным холодильником в течение 6 ч. Избыток растворителя отгоняют на РПИ. К остатку добавляют 3 мл изопропанола, осадок отфильтровывают, промывают изопропанолом (3x10 мл). Получают 14,72 г (87%) 2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)ацетгидразида, с т.пл. 115-116 °С, ср. с лит. [162] т.пл. 115-116 °С.

¹Н ЯМР-спектр (d₆-DMSO, δ, м.д.; J, Гц) 4.35 с (2Н, NH₂); 4.83 с (2Н, CH₂); 7.95 т (1Н, C³H_{Trz}); 8.49 т (1Н, C⁵H_{Trz}); 9.42 с (1Н, NH).

Метод Б.

Синтез проводят аналогично методу А. Загружают 10,28 г (0,065 моль) этилового эфира 1H-(1,2,4-триазол-1-ил) уксусной кислоты, 25 мл этанола, 11,79 мл (0,1625 моль) 80% гидразин гидрата. Реакционную массу кипятят в течение 6 ч. Получают 6,03 г (66 %) 2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил) ацетгидразида с т.пл. 118-119 °С, ср. с лит. [162] т.пл. 115-116 °С. R_f (система хлороформ:метанол 10:1) = 0,57

3.1.6. Получение калиевой соли 2-(1H-1,2,4-триазол-1-илацетил) гидразинкарбодитионовой кислоты 26

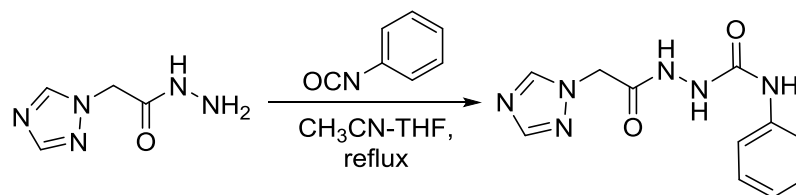


К раствору 3,96 г (0,028 моль) 2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)ацетгидразида и 3,14 (0,056 моль) гидроксида калия в 100 мл этанола, добавляют по каплям раствор 3,37 мл (0,056 моль) сероуглерода в 8 мл этанола, перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре, осадок отфильтровывают. Далее технический продукт сушат в пистолете Фишера над P₂O₅, омывая

кувету парами кипящего толуола в течение 1 ч. Получают 9,576 г (98%) калиевой соли 2-(1H-1,2,4-триазол-1-илацетил)гидразинкарбодитионовой кислоты с т.пл. 189-191 °С.

^{13}C ЯМР-спектр (D_2O , δ , м.д.; J , Гц) 43,48 (CH_2), 151,52 (C^3_{Trz} , C^5_{Trz}), 159,81 ($\text{C}=\text{S}$), 161,91 ($\text{C}-\text{S}$)

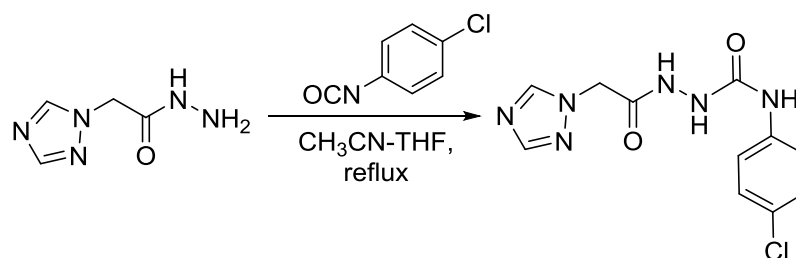
3.1.7. Получение N^4 -фенил- N^1 -(1,2,4-триазол-1-илацетил)-семикарбазида 4а



К раствору 2,711 г (0,019 моль) 2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)ацетгидразида в смеси 15мл ацетонитрила - 10 мл ТГФ (3:2) добавляют раствор 2,288 г (0,019 моль) фенилизоцианата в 5 мл ацетонитрила. Реакционную массу кипятят в течение 3 ч, охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают на фильтре Шотта. Получают 2,711 г (87%) N^4 -фенил- N^1 -(1,2,4-триазол-1-илацетил)-семикарбазида с т.пл 203-205 °С, ср. с лит. [14] 203-205 °С.

^1H ЯМР спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д.; J , Гц) 5.01 с (2H, CH_2), 6.96 т(1H, $\text{C}^4\text{H}_{\text{Ar}}$, $J^3=7.3$), 7.26 т(2H, C_3H , $\text{C}^5\text{H}_{\text{Ar}}$, $J^3=7.3$), 7.44 д(2H, C^2H , $\text{C}^6\text{H}_{\text{Ar}}$, $J^3=8.1$), 7.99 с(1H, $\text{C}^3\text{H}_{\text{Trz}}$), 8.24 с(1H, $\text{C}(\text{O})\text{NHAr}$), 8.53 с(1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{Trz}}$), 8.76 с(1H, $\text{NHC}(\text{O})$), 10.18 уш. с(H; $\text{C}(\text{O})\text{NHNH}$).

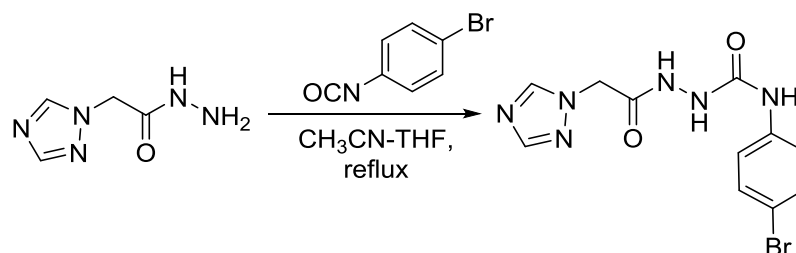
3.1.8. Получение N^4 -(4-хлорфенил)- N^1 -(1,2,4-триазол-1-илацетил)-семикарбазида 4е



Синтез проводят аналогично получению N^4 -фенил- N^1 -(1,2,4-триазол-1-илацетил)-семикарбазида 4а. Загружают 0,705 г (5 ммоль) 2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)ацетгидразида, 0,769 г (5 ммоль) 4-хлорфенилизоцианата. Получают 1,318 г (87%) N^4 -(4-хлорфенил)- N^1 -(1,2,4-триазол-1-илацетил)-семикарбазида, с т.пл 225-227 °С.

^1H ЯМР спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д.; J , Гц): 5.01 с (2H, CH_2), 7.31д (2H, C_3H , $\text{C}^5\text{H}_{\text{Ar}}$, $J^3=8.8$), 7.49 д(2H, C^2H , $\text{C}^6\text{H}_{\text{Ar}}$, $J^3=8.8$), 7.99 с (1H, $\text{C}^3\text{H}_{\text{Trz}}$), 8.35 с(1H, $\text{C}(\text{O})\text{NHAr}$), 8.54 с(1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{Trz}}$), 8.93 с(1H, $\text{NHC}(\text{O})$), 10.20 уш. с(H; $\text{C}(\text{O})\text{NHNH}$).

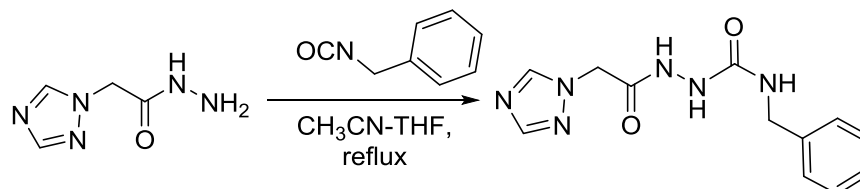
3.1.9. Получение N^4 -(4-бромфенил)- N^1 -(1,2,4-триазол-1-илацетил)-семикарбазида 4ж



Синтез проводят аналогично получению N⁴-фенил-N¹-(1,2,4-триазол-1-илацетил)-семикарбазида **4a**. Загружают 0,705 г (5 ммоль) 2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)ацетгидразида, 1 г (5 ммоль) 4-бромфенилизоцианата. Получают 1,544 г (95%) 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-(4-бромфенил)-семикарбазида т.пл. 241-244°C.

¹H ЯМР спектр (*d*₆-DMSO, δ, м.д.; J, Гц): 5.00 с (2H, CH₂), 7.42 с (4H, Ar), 7.97 с (1H, C³H_{Trz}), 8.53 с (2H, NHC(O)NHAr), 8.95 с (1H, C⁵H_{Trz}), 10.22 уш. с (H;C(O)NHNH).

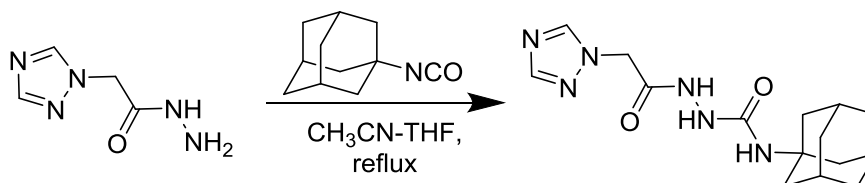
3.1.10. Получение N⁴-(бензил)-N¹-(1,2,4-триазол-1-илацетил)семикарбазида **5a**



Синтез проводят аналогично получению N⁴-фенил-N¹-(1,2,4-триазол-1-илацетил)-семикарбазида **4a**. Загружают 0,669 г (4,744 ммоль) 2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)ацетгидразида, 0,631 г (4,744 ммоль) бензилизоцианата. Получают 1,105 г (85%) N⁴-(бензил)-N¹-(1,2,4-триазол-1-илацетил)семикарбазида. Т. пл. 198-199 °C.

¹H ЯМР спектр (δ, м.д.; J, Гц): Смесь конформеров А:Б=85:15. 4.26 д (2H, CH₂C₆H₅, ³J=5.9, А), 4.30 м (1H, CH₂C₆H₅, Б), 4.97 с (2H, CH₂C(O)), А), 5.06 с (2H, CH₂C(O)), 7.07 м (5H, CH_{Ar}, Б), 7.23-7.34 м (5H, CH_{Ar}, А), 7.98 с (1H, C³H_{Trz}, А), 8.07 с (1H, NHCH₂, А), 8.28 с (1H, C³H_{Trz}, Б), 8.33 с (1H, NHCH₂, Б), 8.45 с (1H, C⁵H_{Trz}, Б), 8.53 с (1H, C⁵H_{Trz}, А), 9.41 уш.с. (1H;C(O)NHNH), 10.06 уш. с (1H;C(O)NHNH).

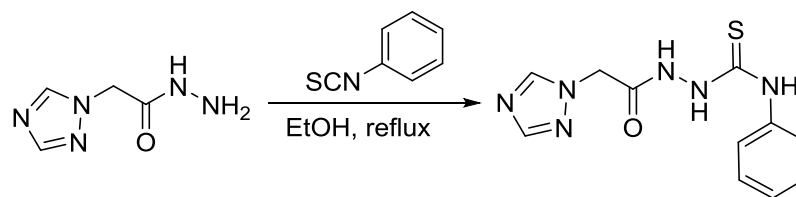
3.1.11. Получение N⁴-(1-адамантил)-N¹-(1,2,4-триазол-1-илацетил)семикарбазида **6**



Синтез проводят аналогично получению N⁴-фенил-N¹-(1,2,4-триазол-1-илацетил)-семикарбазида **4a**. Загружают 0,190 г (1,346 ммоль) 2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)ацетгидразида, 0,268 г 98% (1,48 ммоль) 1-адамантил изоцианата, 5 мл ТГФ, 7,5 мл ацетонитрила. Получают 0,343 г (85%) N⁴-(1-адамантил)-N¹-(1,2,4-триазол-1-илацетил)семикарбазида, с т.пл. 198-199 °C.

¹H ЯМР спектр (*d*₆-DMSO, δ, м.д.; J, Гц): Смесь конформеров А:Б=85:15. 1.61-1.9 м (12H, 12CH_{Adm}), 2.01 с (3H_{Adm}), 4.93 с (2H, CH₂Trz, А), 5.00 с (2H, CH₂Trz, Б), 5.90 с (1H, NH_{Adm}, А), 6.10 с (1H, NH_{Adm}, Б), 7.67 с (1H, NHNHC(O)NH, А), 7.82 с (1H, NHNHC(O)NH, Б), 7.94 с (1H, C³H_{Trz}, Б), 7.97 с (C³H_{Trz}, А), 8.47 с (1H, C⁵H_{Trz}, Б), 8.51 с (1H, C⁵H_{Trz}, А), 9.21 с уш. (1H, NHNHC(O)NH, Б), 9.98 с уш. (1H, NHNHC(O)NH, А).

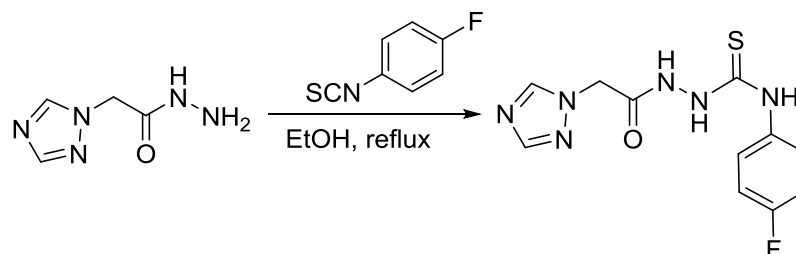
3.1.12. Получение N⁴-фенил-N¹-(1,2,4-триазол-1-илацетил)-тиосемикарбазида **10a**



К раствору 2,82 г (0,021 моль) 2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)ацетгидразида в 52 мл этанола добавляют 2,843 г (0,021 моль) фенилтиоизоцианата. Реакционную массу кипятят в течение 2 ч, охлаждают, осадок отфильтровывают. Получают 5,123 г (93%) N⁴-фенил-N¹-(1,2,4-триазол-1-илацетил)-тиосемикарбазида с т.пл.183-184°C (лит. т.пл.184-185°C [14]).

¹H ЯМР спектр (*d*₆-DMSO; δ , м.д.; *J*, Гц): Смесь конформеров А:В=85:15. 5.02 с (2H, CH₂, А), 5.10 с (2H, CH₂, В), 7.18 т (1H, C⁴H_{Ph}, *J*=7.4), 7.30-7.48 м (4H, C²H, C³H, C⁵H, C⁶H_{Ph}), 7.97 с (1H, C³H_{Trz}), 8.52 с (1H, C⁵H_{Trz}), 9.71 уш. с (2H, NHC(S)NH), 10.40 с (1H, C(O)NHNH).

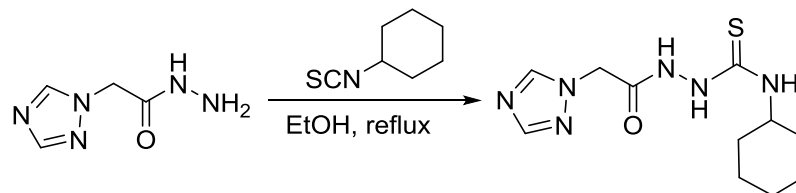
3.1.13. Получение N⁴-(4-фторфенил)-N¹-(1,2,4-триазол-1-илацетил)-тиосемикарбазида **10г**



Синтез проводят аналогично получению N⁴-фенил-N¹-(1,2,4-триазол-1-илацетил)-тиосемикарбазида **10a**. Загружают 2,00 г (0,0142 моль) 2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)ацетгидразида, 15 мл этанола, 2,173 г (0,0142 моль) 4-фторфенилтиоизоцианата. Реакционную массу кипятят в течение 2 ч. Получают 3,08 г (74%) N⁴-(4-фторфенил)-N¹-(1,2,4-триазол-1-илацетил) тиосемикарбазида, с т.пл.=218-220°C. R_f=0,13 (в системе хлороформ: метанол 5:1).

¹H ЯМР спектр (*d*₆-DMSO; δ , м.д.; *J*, Гц): 5.04 с (2H, CH₂), 7.30-7.48 м (4H, 4CH_{Ar}), 7.99 с (1H, C³H_{Trz}), 8.55 с (1H, C⁵H_{Trz}), 9.73 уш. с (2H, NHC(S)NH), 10.44 с (1H, C(O)NHNH).

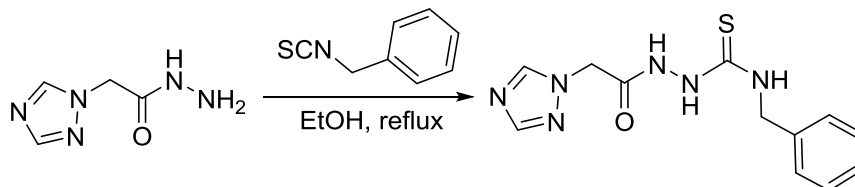
3.1.14. Получение N⁴-циклогексил-N¹-(1,2,4-триазол-1-илацетил)-тиосемикарбазида **12**



Синтез проводят аналогично получению N⁴-фенил-N¹-(1,2,4-триазол-1-илацетил)-тиосемикарбазида **10a**. Загружают 2,00 г (0,0142 моль) 2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)ацетгидразида, 15 мл этанола, 2,004 г (0,0142 моль) циклогексилтиоизоцианата, после кипячения в течение 4 ч, получают 3,62 г (91%) N⁴-(циклогексил)-N¹-(1,2,4-триазол-1-илацетил) тиосемикарбазида, с т.пл.=222-225°C. R_f=0,11 (в системе хлороформ: метанол 5:1).

^1H ЯМР-Спектр (d_6 -DMSO; δ , м.д.; J , Гц): Смесь конформеров А:Б=89:11. 1.20 м (5H, $\text{CHCH}_2^2\text{CH}_2^6$, CH^3), 1.55-1.9 м (5H, $\text{CHCH}_2^3\text{CH}_2^4$, CH^3), 4.10 уш.с. (1H, CHCH_2CH_2), 4.98 с (2H, CH_2N), 7.64 уш.с. (1H, $\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, А) 7.97 с (1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{Trz}}$, Б) 8.01 с (1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{Trz}}$, А), 8.19 уш.с. (1H, $\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, Б), 8.42 с (1H, $\text{C}^3\text{H}_{\text{Trz}}$, Б) 8.54 с (1H, $\text{C}^3\text{H}_{\text{Trz}}$, А), 9.29 уш.с. (1H, NHCS , А), 9.37 уш.с. (1H, NHCS , Б), 9.58 уш.с. (1H, NHCO , Б), 10.20 уш.с. (1H, NHCO , А).

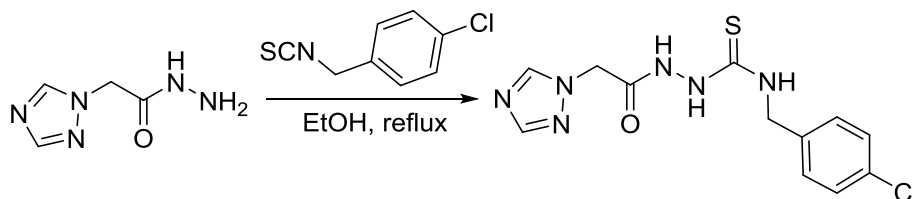
3.1.15. Получение N^4 -(бензил)- N^1 -(1,2,4-триазол-1-илацетил) тиосемикарбазида 11а



Синтез проводят аналогично получению N^4 -фенил- N^1 -(1,2,4-триазол-1-илацетил)-тиосемикарбазида **10а**. Загружают 2,00 г (0,014 моль) 2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)ацетгидразида, 15 мл этанола, 2,11 г (0,014 моль) бензилтиоизоцианата, после кипячения в течение 6 ч, получают 3,768 г (93%) N^4 -(бензил)- N^1 -(1,2,4-триазол-1-илацетил)тиосемикарбазида, с т.пл. 177-180°C (ср. лит. [14] т.пл.=178-180°C). $R_f=0,6$ (система: метанол:хлороформ 1:9).

^1H ЯМР-Спектр (d_6 -DMSO; δ , м.д.; J , Гц): Смесь конформеров А:Б=83:17. 4.77 д (2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $J^3=8.1$), 5.00 с (2H, CH_2N , А) 5.02 с (2H, CH_2N , Б), 7.25-7.36 м (5H, C^2H , C^3H , C^5H , $\text{C}^6\text{H}_{\text{Ph}}$), 8.0 с (1H, $\text{C}^3\text{H}_{\text{Trz}}$, А), 8.33 с (1H, $\text{C}^3\text{H}_{\text{Trz}}$, Б), 8.43 с (1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{Trz}}$, Б) 8.53 с (1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{Trz}}$, А), 8.65 уш. с ($\text{CSNHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, А), 9.07 уш. с ($\text{CSNHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, Б), 9.54 с (1H, $\text{NHC(S)NHCH}_2\text{A}$), 9.64 с (1H, $\text{NHC(S)NHCH}_2\text{B}$), 9.77 с (1H, C(O)NHNH , Б). 10.33 с (1H, C(O)NHNH , А).

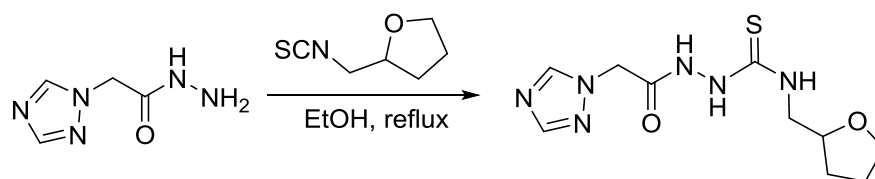
3.1.16. Получение N^4 -(4-хлорбензил)- N^1 -(1,2,4-триазол-1-илацетил)-тиосемикарбазида 11е



Синтез проводят аналогично получению N^4 -фенил- N^1 -(1,2,4-триазол-1-илацетил)-тиосемикарбазида **10а**. Из 1,314 г (9,32 ммоль) 2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)ацетгидразида, 50 мл этанола, 1,71 г (9,32 ммоль) 4-хлорбензилтиоизоцианата, получают 2,30 г (76%) N^4 -(4-хлорбензил)- N^1 -(1,2,4-триазол-1-илацетил)-тиосемикарбазида.

^1H ЯМР-Спектр (d_6 -DMSO; δ , м.д.; J , Гц): Смесь конформеров А:Б=87:13. 4.74 д (2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $J^3=5.9$, А), 5.00 с (2H, CH_2N , А), 7.30-7.40 м (4H, CH_{Ar} , А), 8.0 с (1H, $\text{C}^3\text{H}_{\text{Trz}}$, А), 8.33 с (1H, $\text{C}^3\text{H}_{\text{Trz}}$, Б), 8.42 с (1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{Trz}}$, Б) 8.53 с (1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{Trz}}$, А), 8.67 уш. с ($\text{CSNHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, А), 9.07 уш. с ($\text{CSNHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, Б), 9.57 с (1H, $\text{NHC(S)NHCH}_2\text{A}$), 9.64 с (1H, $\text{NHC(S)NHCH}_2\text{B}$), 9.77 с (1H, C(O)NHNH , Б). 10.33 с (1H, C(O)NHNH , А).

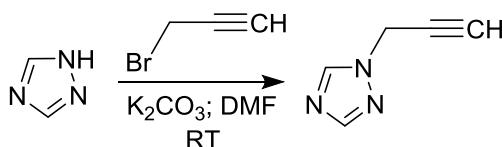
3.1.17. Получение N⁴-(тетрагидрофуран-2-илметил)-N¹-(1,2,4-триазол-1-илацетил)-тиосемикарбазида 13



Синтез проводят аналогично получению N⁴-фенил-N¹-(1,2,4-триазол-1-илацетил)-тиосемикарбазида **10a**. Из 1,314 г (9,32 ммоль) 2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)ацетгидразида, 50 мл этанола, 1,32 г (9,32 ммоль) 4-хлорбензитоизоцианата, получают 2,27 г (86%) N⁴-(тетрагидрофуран-2-илметил)-N¹-(1,2,4-триазол-1-илацетил)-тиосемикарбазида.

¹H ЯМР-Спектр (*d*₆-DMSO; δ , м.д.; *J*, Гц): 1.5-2.21 м (4H, 4CH³⁴_{Fur}), 3.4-4.21 м (4H, 3CH²⁵_{Fur}), 4.32 т (2H, CH₂THF, *J*³=5.9), 5.02 с (2H, CH₂N), 8.0 с (1H, C³H_{Trz}), 8.53 с (1H, C⁵H_{Trz}), 8.63 уш. с (CSNHCH₂C₆H₅), 9.60 с (1H, NHCS(S)NHCH₂), 10.33 с (1H, C(O)NHNH).

3.1.18. Получение 1-проп-2-ин-1H-1,2,4-триазола 30

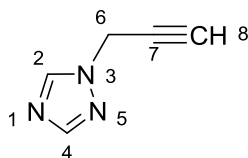


К смеси 2,54 г (36,75 ммоль) 1,2,4-триазола и 7,61 г (55,13 ммоль) карбоната калия в 25 мл сухого диметилформамида добавляют 5,95 мл 80% раствора пропаргилбромид (6,56 г (55,13 ммоль)), перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Осадок отфильтровывают, к фильтрату добавляют 100 мл воды. Водную фазу промывают этилацетатом (2x50 мл), объединенные органические фазы промывают рассолом раствором (2x20 мл), после чего сушат над сульфатом натрия. Фильтрат упаривают на РПИ в вакууме водоструйного насоса. Остаток очищают методом флеш-хроматографии, используя в качестве элюента петролейныйэфир:этилацетат (1:1), основную фракцию собирают и упаривают на РПИ в вакууме водоструйного насоса, а остаток досушивают в вакууме масляного насоса. Получают 1,79 г (45%) темно-коричневых кристаллов 1-проп-2-ин-1H-1,2,4-триазола, с т. пл. 36-37 °С.

Масс-спектр, *m/z*: 108.09 [M+H]⁺

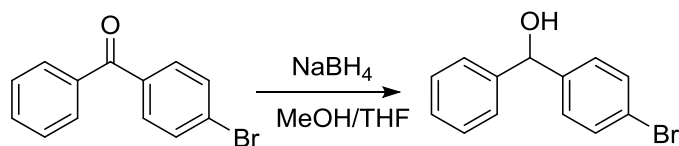
¹H ЯМР-спектр (*d*₆-DMSO, δ , м.д., *J*, Гц): 3.37 с (1H, CH), 5.17 д (2H, CH₂, ⁴*J*=2.9), 8.04 с (1H, C⁵H_{1,2,4-Trz}), 8.59 с (1H, C³H_{1,2,4-Trz}).

¹³C ЯМР-спектр (*d*₆-DMSO, δ , м.д.): 38.35 (C-6), 76.62 (C-8), 77.47 (C-7), 143.90 (C-2), 151.72 (C-4).



HRMS (ESI pos.): calcd. m/z [M^+] = 107.0483, found m/z [$C_5H_5N_3^+$] = 107.0474.

3.1.19. Получение (4-бромфенил)(фенил)метанола



К раствору 3,00 г (11,50 ммоль) (4-бромфенил)(фенил)метанола в 20 мл метанола и 20 мл тетрагидрофурана присыпают 0,437 г (11,50 ммоль) боргидрида натрия, перемешивают и подкисляют до слабокислой среды 1М соляной кислотой и экстрагируют 3х30 мл хлороформом. Объединенные органические слои сушат над сульфатом магния, который затем отфильтровывают, фильтрат упаривают на РПИ в вакууме водоструйного насоса. Получают 2,92 г (96%) (4-бромфенил)(фенил)метанола в виде белых кристаллов с т. пл. 65-66°C.

1H ЯМР -спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 5,69 д (1H, CH_{OH} , $J=3,7$), 5,98 д (1H, $CHOH$, $J=4,4$), 7,21 т (1H, CH_{Ar} , $J=6,9$), 7,29 д (2H, $2CH_{Ar}$, $J=7,3$), 7,35 т (4H, $4CH_{Ar}$, $J=8,8$), 7,49 д (2H, $2CH_{Ar}$, $J=8,87$).

3.1.20. Получение (4-метилфенил)(фенил)метанола

Синтез и выделение проводят аналогично получению (4-бромфенил)(фенил)метанола. Из 3,00 г (15,30 ммоль) (4-метилфенил)(фенил)метанола и 0,580 г (15,30 ммоль) боргидрида натрия в смеси 20 мл тетрагидрофурана и 10 мл метанола. Получают 3,020 г (99%) (4-метилфенил)(фенил)метанола в виде белых кристаллов с т. п. 50-53 °C, ср. с лит. 52-53 °C [189].

3.1.21. Получение (2-фторфенил)(4-фторфенил)метанола

Синтез и выделение проводят аналогично получению (4-бромфенил)(фенил)метанола. Из 1,500 г (6,87 ммоль) (2-фторфенил)(4-фторфенил)метанола и 0,261 г (6,87 ммоль) боргидрида натрия в смеси 10 мл тетрагидрофурана и 10 мл метанола, получают 1,483 г (98%) (2-фторфенил)(4-фторфенил)метанола в виде вязкого масла.

1H ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 5.97 с (1H, CH), 6.10 уш. с (1H, OH), 7.10-7.25 м (4H, CH_{Ar}), 7.30 т (1H, CH_{Ar} , $J=7.3$), 7.38 т (2H, CH_{Ar} , $J=8.1$), 7.58 т (1H, CH_{Ar} , $J=8.1$).

3.1.22. Получение бис-(4-хлорфенил)метанола

Синтез и выделение проводят аналогично получению (4-бромфенил)(фенил)метанола. Из 1,500 г (6 ммоль) бис-(4-хлорфенил)метанола и 0,152 г (6 ммоль) боргидрида натрия в смеси 10 мл тетрагидрофурана и 10 мл метанола, получают 1,491 г (98%) бис-(4-хлорфенил)метанола, с т.пл. 90-91°C, ср. с лит. [190] т.пл. = 90-92°C.

1H ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 5.74 с (1H, CH), 6.08 уш. с (1H, OH), 7.36-7.42 м (8H, CH_{Ar}).

3.1.23. Получение (4-бромфенил)(4-хлорфенил)метанола

Синтез и выделение проводят аналогично получению (4-бромфенил)(фенил)метанола. Из 1,500 г (5,08 ммоль) (4-бромфенил)(4-хлорфенил)метанола и 0,193 г (5,08 ммоль) боргидрида натрия в смеси 10 мл тетрагидрофурана и 10 мл метанола, получают 1,518 г (99%) (4-бромфенил)(4-хлорфенил)метанола, с т.пл. 103-104°C, ср. с лит. [191] т.пл. = 103-104°C.

¹H ЯМР-спектр (*d*₆-DMSO, δ , м.д., *J*, Гц): 5.62 с (1H, CH), 6.02 уш. с (1H, OH), 7.40-7.61 м (8H, CH_{Ar}).

3.1.24. Получение (3,4-диметилфенил)(4-хлорфенил)метанола

Синтез и выделение проводят аналогично получению (4-бромфенил)(фенил)метанола. Из 1,500 г (6,13 ммоль) (3,4-диметилфенил)(4-хлорфенил)метанола и 0,155 г (6,13 ммоль) боргидрида натрия в смеси 10 мл тетрагидрофурана и 10 мл метанола, получают 1,498 г (99%) (3,4-диметилфенил)(4-хлорфенил)метанола с т.пл. 74-75°C.

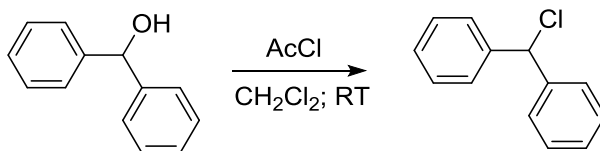
¹H ЯМР-спектр (*d*₆-DMSO, δ , м.д., *J*, Гц): 2.18 с (3H, CH₃), 2.19 с (3H, CH₃), 5.64 с (1H, CH), 5.87 уш. с (1H, OH), 7.07-7.12 м (3H, CH_{Ar}), 7.33-7.39 м (4H, CH_{Ar}).

3.1.25. Получение 1-(хлорметил)-3-феноксибензола

Раствор 2,325 г (12,50 ммоль) 3-феноксибензилового спирта в 5 мл сухого хлористого метилена охлаждают до 0°C и по каплям добавляют 0,200 г (25,00 ммоль) тионилхлорида, перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч. Далее хлористый метилен отгоняют на РПИ. К остатку добавляют 40 мл воды, экстрагируют этилацетатом (3x20 мл). Объединённые органические фазы сушат над сульфатом натрия, который затем отфильтровывают, растворитель отгоняют на РПИ. Получают 2,157 г (78%) 1-(хлорметил)-3-феноксибензола в виде вязкого масла.

¹H ЯМР-спектр (*d*₆-DMSO, δ , м.д., *J*, Гц): 4.76 с (2H, CH₂), 6.98-7.10 м (4H, CH_{Ar}), 7.13-7.23 м (2H, CH_{Ar}), 7.38-7.45 м (3H, CH_{Ar}), ср. с лит. [192] ¹H ЯМР-спектр совпадает.

3.1.26. Получение дифенилметилхлорида



К охлажденному раствору 1,500 г (8,20 ммоль) дифенилметанола в 20 мл сухого хлористого метилена по каплям добавляют 0,770 г (9,80 ммоль) ацетилхлорида, перемешивают при комнатной температуре в течение 14 ч. Затем растворитель отгоняют на РПИ. Получают 1,640 г (98%) бензгидрилхлорида в виде вязкого масла.

¹H ЯМР -спектр (*d*₆-DMSO, δ , м.д., *J*, Гц): 6,18 с (1H, CHCl), 7,36-7,41 м (10H, 10CH_{Ar}).

3.1.27. Получение (4-бромфенил)(фенил)метилхлорида

Синтез и выделение проводят аналогично получению бензгидрилхлорида. Из 2,500 г (9,50 ммоль) (4-бромфенил)(фенил)метанола, 0,900 г (11,40 ммоль) ацетилхлорида в 20 мл сухого хлористого метилена, после перемешивания в течение 20 ч при комнатной температуре, получают 2,620 г (98%) (4-бромфенил)(фенил)метилхлорида в виде вязкого масла.

^1H ЯМР -спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 6,10 с (1H, CHCl), 7,32 д (3H, 3CH_{Ar} , $J=8,8$), 7,40 д (4H, 4CH_{Ar} , $J=5,9$), 7,50 д (2H, 2CH_{Ar} , $J=8,8$), ср. с лит. [193] ^1H ЯМР -спектр совпадает.

3.1.28. Получение (4-метилфенил)(фенил)метилхлорида

Синтез и выделение проводят аналогично получению бензгидрилхлорида. Из 3,00 г (15,20 ммоль) (4-метилфенил)(фенил)метанола, 1,430 г (18,20 ммоль) ацетилхлорида в 20 мл сухого хлористого метилена в течение 20 ч. при комнатной температуре, получают 3,060 г (93%) желтоватого масла (4-метилфенил)(фенил)метилхлорида.

Масс-спектр, m/z : 181,18 $[\text{M}-\text{Cl}]^-$

^1H ЯМР -спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 2.20 с (3H, CH_3), 6.45 с (1H, CH), 7.06-7.19-7.22 м (4H, CH_{Ar}), 7.43-7.50 м (4H, CH_{Ar}).

3.1.29. Получение 1-[хлор(4-фторфенил)метил]-2-фторбензола

Синтез и выделение проводят аналогично получению бензгидрилхлорида. Из 1,123 г (5,10 ммоль) (2-фторфенил)(4-фторфенил)метанола, 0,480 г (6,12 ммоль) ацетилхлорида в 20 мл сухого хлористого метилена в течение 20 ч. при комнатной температуре, получают 1,193 г (98%) 1-[хлор(4-фторфенил)метил]-2-фторбензола в виде вязкого масла.

^1H ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 5.97 с (1H, CH), 7.10-7.31 м (5H, CH_{Ar}), 7.38 т (2H, CH_{Ar} , $^3J=8.1$), 7.59 т (1H, CH_{Ar} , $^3J=8.1$).

3.1.30. Получение бис-(4-хлорфенил)метилхлорида

Синтез и выделение проводят аналогично получению бензгидрилхлорида. Из 1,291 г (5,10 ммоль) бис-(4-хлорфенил)метанола, 0,480 г (6,12 ммоль) ацетилхлорида в 20 мл сухого хлористого метилена в течение 20 ч. при комнатной температуре, получают 1,249 г (90%) бис-(4-хлорфенил)метилхлорида, с т.пл. 62-63°C, ср. с лит. [194] т.пл. 61-63°C.

^1H ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 6.60 с (1H, CH), 7.43-7.51 м (8H, CH_{Ar}).

3.1.31. Получение (4-бромфенил)(4-хлорфенил)метилхлорида

Синтез и выделение проводят аналогично получению бензгидрилхлорида. Из 1,518 г (5,10 ммоль) (4-бромфенил)(4-хлорфенил)метанола, 0,480 г (6,12 ммоль) ацетилхлорида в 20 мл сухого хлористого метилена в течение 20 ч. при комнатной температуре, получают 1,491 г (92%) (4-бромфенил)(4-хлорфенил)метилхлорида, с т.пл. 77-78°C, ср. с лит. [191] т.пл. 78°C.

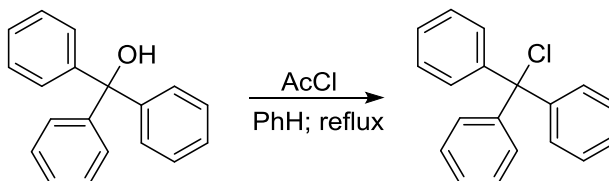
^1H ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 6.58 с (1H, CH), 7.41-7.62 м (8H, CH_{Ar}).

3.1.32. Получение (3,4-диметилфенил)(4-хлорфенил)метилхлорида

Синтез и выделение проводят аналогично получению бензгидрилхлорида. Из 1,258 г (5,10 ммоль) (3,4-диметилфенил)(4-хлорфенил)метанола, 0,480 г (6,12 ммоль) ацетилхлорида в 20 мл сухого хлористого метилена в течение 20 ч при комнатной температуре, получают 1,284 г (95%) (3,4-диметилфенил)(4-хлорфенил)метилхлорида, с т.пл. 39-40°C.

^1H ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 2.20 с (3H, CH₃), 2.21 с (3H, CH₃), 6.47 с (1H, CH), 7.06-7.19 м (3H, CH_{Ar}), 7.43-7.50 м (4H, CH_{Ar}).

3.1.33. Получение тритилхлорида

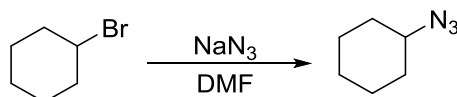


К раствору 10,00 г (38,50 ммоль) трифенилметанола в 50 мл сухого бензола по каплям добавляют 6,470 г (82,50 ммоль) ацетилхлорида, растворенного в 20 мл сухого бензола, кипятят в течение 30 мин, затем около 60% объемных растворителя отгоняют на РПИ. После охлаждения осадок отфильтровывают и высушивают в эксикаторе. Получают 8,200 г (76%) тритилхлорида в виде белых кристаллов, с т. пл. 111-113 °С, ср. с лит. т. пл. 112-114°C [195].

Масс-спектр, m/z : 243,31 [M-Cl]⁺

^1H ЯМР -спектр (CDCl₃, δ , м.д., J , Гц): 7,27-7,35 м (15H, 15CH_{Ar}).

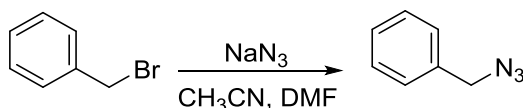
3.1.34. Получение циклогексилазида



К раствору 1,730 г (10,70 ммоль) циклогексилбромида в 4 мл диметилформамида в атмосфере аргона добавляют 1,740 г (26,80 ммоль) азида натрия, нагревают до 70 °С и перемешивают в течение 20 ч. Затем охлаждают, добавляют 20 мл диэтилового эфира и промывают водой (3x20 мл), сушат над сульфатом магния. Фильтрат упаривают на РПИ в вакууме водоструйного насоса. Получают 0,750 г (56%) циклогексилазида в виде желтоватого масла.

^1H ЯМР -спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 1,30 д (2H, C²H_a, C⁶H_a, $J=8,1$), 1,36 д (2H, C²H_e, C⁶H_e, $J=9,5$), 1,44 д (1H, C⁴H_a, $J=10,2$), 1,60 д (1H, C⁴H_e, $J=8,8$), 1,78 д (2H, C³H_a, C⁵H_a, $J=5,1$), 1,92 д (2H, C³H_e, C⁵H_e, $J=10,2$), 3,35 с (1H, C¹H).

3.1.35. Получение бензилазида



К раствору 1,430 г (11,30 ммоль) бензилхлорида в 30 мл ацетонитрила добавляют 5 мл диметилформамида и навеску 1,090 г (16,90 ммоль) азиды натрия. Реакцию массу кипятят в течение 12 ч, далее охлаждают и добавляют 20 мл хлористого метилена, промывают водой (2x20 мл). Водную фазу экстрагируют хлористым метиленом (2x15 мл), органические слои объединяют и сушат над сульфатом натрия, фильтрат упаривают на РПИ в вакууме водоструйного насоса. Получают 1,400 г (93%) бензилазида в виде желтоватого масла.

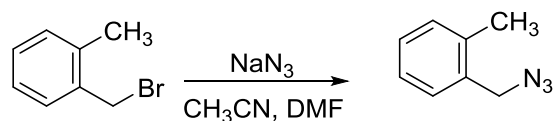
^1H ЯМР -спектр (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 4.21 с (2H, CH_2), 7.18-7.20 м (4H, 4CH_{Ar}), 7.32-7.34 (1H, 1CH_{Ar}), ср. с лит. [195]

3.1.36. Получение 3-фторбензилазида

Синтез проводят аналогично получению бензилазида. Из 0,775 г (4,10 ммоль) 1-(бромметил)-3-фторбензола, 1,5 мл N,N-диметилформамида, 0,400 г (6,15 ммоль) азиды натрия в 8 мл ацетонитрила при кипячении в течение 48 ч, получают 0,521 г (84%) 3-фторбензилазида в виде вязкого масла.

^1H ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 4.51 с (2H, CH_2), 7.17-7.25 м (3H, CH_{Ar}), 7.43-7.50 м (1H, CH_{Ar}).

3.1.37. Получение 4-хлорбензилазида



К раствору 0,759 г (4,10 ммоль) 1-(бромметил)-2-метилбензола в 4 мл N,N-диметилформамида добавляют 0,400 г (6,15 ммоль) азиды натрия, 0,681 г (4,10 ммоль) йодида калия, кипятят в течение 48 ч. Затем растворитель отгоняют на РПИ в вакууме водоструйного насоса. К остатку добавляют 30 мл воды, 20 мл рассола и экстрагируют диэтиловым эфиром (6x20 мл). Объединённые органические фазы сушат над сульфатом натрия, растворитель отгоняют на РПИ в вакууме водоструйного насоса. Получают 0,527 г (87%) 2-метилбензилазида в виде вязкого масла.

^1H ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 2.32 с (3H, CH_3), 4.47 с (2H, CH_2), 7.20-7.34 м (4H, CH_{Ar}).

3.1.38. Получение 3-феноксибензилазида

Синтез проводят аналогично получению бензилазида. Из 0,562 г (2,57 ммоль) 1-(хлорметил)-3-феноксибензола, 0,250 г (3,85 ммоль) азиды натрия в 15 мл ацетонитрила при кипячении в течение 24 ч, получают 0,538 г (92%) 3-феноксибензилазида в виде вязкого бесцветного масла.

^1H ЯМР-спектр (d_6 -DMSO; δ , м.д.; J , Гц): 4.46 с (2H, CH_2), 7.00-7.06 м (4H, CH_{Ar}), 7.15-7.20 м (2H, CH_{Ar}), 7.37-7.46 м (3H, CH_{Ar}).

3.1.39. Получение 4-хлорбензилазида

Синтез проводят аналогично получению бензилазида. Загружают 1,460 г (9,07 ммоль) 4-хлорбензилхлорида, 8 мл диметилформамида, 0,870 г (13,40 ммоль) азида натрия в 50 мл ацетонитрила. Реакция ведется при 70°C в течение 20 ч. После выделения получают 1,500 г (98%) вязкого желтоватого масла 4-хлорбензилазида.

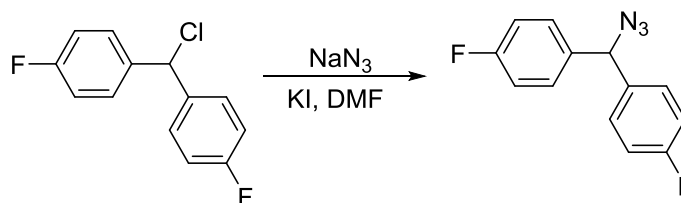
^1H ЯМР -спектр (d_6 -DMSO; δ , м.д.; J , Гц): 4,46 с (2H, CH_2), 7,39-7,48 дд (4H, 4CH_{Ar} , $^3J=19,8$), ср. с лит. [196]

3.1.40. Получение дифенилметил азида

Синтез проводят аналогично получению бис(4-фторфенил)метил азида. Из 1,400 г (7,00 ммоль) дифенилметил хлорида и 0,520 г (8,00 ммоль) азида натрия в 30 мл ацетонитрила при кипячении в течение 23 ч, получают 1,400 г (96%) желтого масла дифенилметил азида.

^1H ЯМР -спектр (d_6 -DMSO; δ , м.д.; J , Гц): 6,11 с (1H, CHN_3), 7,33-7,38 м (10H, 10CH_{Ar}), ср. с лит. [198]

3.1.41. Получение бис(4-фторфенил)метилазида



Метод А.

Смесь 1,460 г (6,10 ммоль) бис(4-фторфенил)метил хлорида, 10 мл диметилформамида, 0,101 г (0,61 ммоль) йодида калия и 0,598 г (9,20 ммоль) азида натрия нагревают до 80 °С и перемешивают в течение 20 ч, охлаждают, добавляют 10 мл воды, и экстрагируют диэтиловым эфиром (2x15 мл). Объединенные органические фазы промывают насыщенного водного раствора хлорида натрия (2x15 мл), затем сушат над сульфатом натрия, фильтрат упаривают на РПИ. Получают 1,320 г (89%) бис(4-фторфенил)метил азида в виде желтоватых кристаллов с т. пл. 39-40 °С

^1H ЯМР -спектр (d_6 -DMSO; δ , м.д.; J , Гц): 6.15 с (1H, CHN_3), 7.21 т (4H, 4CH_{Ar} , $J=8,8$), 7.37-7.41 м (4H, 4CH_{Ar}), ср. с лит. [197]

Метод Б.

Синтез проводят аналогично получению дифенилметилазида. Загружают 0,735 г (3,08 ммоль) бис-(4-фторфенил)метилхлорида, 8 мл ацетонитрила, 1,5 мл N,N-диметилформамида, 0,300 г (4,62 ммоль) азида натрия. Реакция ведётся при кипячении в течение 24 ч. После выделения получают 0,748 г (99%) бис-(4-фторфенил)метилазида, с т.пл. 39-40°C.

3.1.42. Получение (4-бромфенил)(фенил)метил азида

Синтез и выделение проводят аналогично получению бис(4-фторфенил)метил азида. Из 2,640 г (9,40 ммоль) (4-бромфенил)(фенил)метилхлорида, 0,700 г (10,80 ммоль) азида натрия в 30 мл ацетонитрила при кипячении в течение 6,5 ч, получают 2,460 г (91%) полупрозрачного масла (4-бромфенил)(фенил)метил азида.

^1H ЯМР -спектр (d_6 -DMSO; δ , м.д.; J , Гц): 6,13 с (1H, CHN_3), 7,30-7,36 м (6H, 6CH_{Ar}), 7,58 д (3H, 3CH_{Ar} , $J=8,1$), ср. с лит. [198]

3.1.43. Получение (4-метилфенил)(фенил)метил азида

Синтез и выделение проводят аналогично получению бис(4-фторфенил)метил азида. Из 3,060 г (14,10 ммоль) (4-метилфенил)(фенил)метилхлорида, 1,060 г (16,30 ммоль) азида натрия в 30 мл ацетонитрила при кипячении в течение 12 ч, получают 2,890 г (92%) масла (4-метилфенил)(фенил)метил азида.

Масс-спектр, m/z : 181,18 [$\text{M}-\text{N}_3$] $^-$

^1H ЯМР -спектр (d_6 -DMSO; δ , м.д.; J , Гц): 2,28 с (3H, CH_3), 6,05 с (1H, CHN_3), 7,17-7,25 м (4H, 4CH_{Ar}), 7,30-7,40 м (5H, 5CH_{Ar}), ср. с лит. [199]

3.1.44. Получение (2-фторфенил)(4-фторфенил)метилазида

Синтез проводят аналогично получению бис(4-фторфенил)метил азида. Из 1,000 г (4,19 ммоль) (2-фторфенил)(4-фторфенил)метилхлорида, 15 мл ацетонитрила, 1,5 мл N,N-диметилформамида, 0,409 г (6,29 ммоль) азида натрия при кипячении в течение 24 ч, получают 0,934 г (93%) (2-фторфенил)(4-фторфенил)метилазида в виде вязкого масла.

^1H ЯМР-спектр (d_6 -DMSO; δ , м.д.; J , Гц): 6.37 с (1H, CH), 7.13-7.29 м (5H, CH_{Ar}), 7.39-7.43 м (2H, CH_{Ar}), 7.51 т (1H, CH_{Ar} , $^3J=8.1$).

3.1.45. Получение бис-(4-хлорфенил)метилазида

Синтез проводят аналогично получению бис(4-фторфенил)метил азида. Из 1,000 г (3,68 ммоль) бис-(4-хлорфенил)метилхлорида, 15 мл ацетонитрила, 1,5 мл N,N-диметилформамида, 0,359 г (5,52 ммоль) азида натрия при кипячении в течение 24 ч, получают 1,017 г (99%) бис-(4-хлорфенил)метилазида в виде вязкого масла.

^1H ЯМР-спектр (d_6 -DMSO; δ , м.д.; J , Гц): 6.19 с (1H, CH), 7.37-7.48 м (8H, CH_{Ar}).

3.1.46. Получение (4-бромфенил)(4-хлорфенил)метилазида

Синтез проводят аналогично получению бис(4-фторфенил)метил азида. Загружают 1,000 г (3,16 ммоль) (4-бромфенил)(4-хлорфенил)метилхлорида, 15 мл ацетонитрила, 1,5 мл N,N-диметилформамида, 0,308 г (4,74 ммоль) азида натрия при кипячении в течение 24 ч, получают 0,968 г (95%) (4-бромфенил)(4-хлорфенил)метилазида в виде вязкого масла.

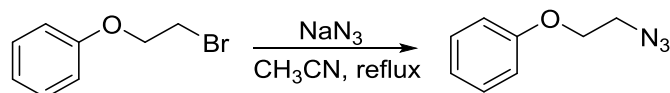
^1H ЯМР-спектр (d_6 -DMSO; δ , м.д.; J , Гц): 6.18 с (1H, CH), 7.31-7.49 м (8H, CH_{Ar}).

3.1.47. Получение (3,4-диметилфенил)(4-хлорфенил)метилазида

Синтез проводят аналогично получению бис(4-фторфенил)метил азида. Из 0,682 г (2,57 ммоль) (3,4-диметилфенил)(4-хлорфенил)метилхлорида, 15 мл ацетонитрила, 1,5 мл N,N-диметилформамида, 0,250 г (3,85 ммоль) азида натрия при кипячении в течение 24 ч, получают 0,622 г (89%) (3,4-диметилфенил)(4-хлорфенил)метилазида в виде вязкого масла.

^1H ЯМР-спектр (d_6 -DMSO; δ , м.д.; J , Гц): 2.20 с (3H, CH₃), 2.21 с (3H, CH₃), 6.05 с (1H, CH), 7.05-7.17 м (3H, CH_{Ar}), 7.34-7.47 м (4H, CH_{Ar}).

3.1.48. Получение (2-азидоэтокси)бензола



К раствору 0,517 г (2,57 ммоль) (2-бромэтокси)бензола в 15 мл ацетонитрила добавляют 0,250 г (3,85 ммоль) азида натрия, кипятят в течение 24 ч. Затем растворитель отгоняют на РПИ в вакууме водоструйного насоса. К остатку добавляют 40 мл воды и экстрагируют хлороформом (2x20 мл). Объединённые органические фазы сушат над сульфатом натрия, растворитель отгоняют на РПИ в вакууме водоструйного насоса. Получают 0,415 г (99%) (2-азидоэтокси)бензола в виде вязкого масла.

^1H ЯМР-спектр (d_6 -DMSO; δ , м.д.; J , Гц): 3.81 т (2H, CH₂, $^3J=5.1$), 4.33 т (2H, CH₂, $^3J=5.1$), 6.96-7.00 м (5H, CH_{Ar}).

3.1.49. Получение 1-(2-азидоэтокси)-4-хлорбензола

Синтез проводят аналогично получению (2-азидоэтокси)бензола. Из 0,605 г (2,57 ммоль) 1-(2-бромэтокси)-4-хлорбензола, 15 мл ацетонитрила, 0,250 г (3,85 ммоль) азида натрия при кипячении в течение 24 ч получают 0,495 г (98%) 1-(2-азидоэтокси)-4-хлорбензола в виде вязкого масла.

^1H ЯМР-спектр (d_6 -DMSO; δ , м.д.; J , Гц): 3.81 т (2H, CH₂, $^3J=5.1$), 4.33 т (2H, CH₂, $^3J=5.1$), 7.01 д (2H, CH_{Ar}, $^3J=8.8$), 7.35 д (2H, CH_{Ar}, $^3J=8.8$).

3.1.50. Получение 1-(2-азидоэтокси)-4-бромбензола

Синтез проводят аналогично получению (2-азидоэтокси)бензола. Из 0,719 г (2,57 ммоль) 1-(2-бромэтокси)-4-бромбензола, 15 мл ацетонитрила, 0,250 г (3,85 ммоль) азида натрия при кипячении в течение 24 ч получают 0,615 г (99%) 1-(2-азидоэтокси)-4-бромбензола в виде вязкого масла.

^1H ЯМР-спектр (d_6 -DMSO; δ , м.д.; J , Гц): 3.81 т (2H, CH₂, $^3J=5.1$), 4.39 т (2H, CH₂, $^3J=5.1$), 6.97 д (2H, CH_{Ar}, $^3J=8.8$), 7.48 д (2H, CH_{Ar}, $^3J=8.8$).

3.1.51. Получение 1-(2-азидоэтокси)-4-нитробензола

Синтез проводят аналогично получению (2-азидоэтокси)бензола. Из 0,632 г (2,57 ммоль) 1-(2-бромэтокси)-4-нитробензола, 15 мл ацетонитрила, 0,250 г (3,85 ммоль) азида натрия при кипячении в течение 24 ч получают 0,532 г (99%) 1-(2-азидоэтокси)-4-нитробензола, с т.пл. 37-38°C.

^1H ЯМР-спектр (d_6 -DMSO; δ , м.д.; J , Гц): 3.86 т (2H, CH_2 , $^3J=5.1$), 4.50 т (2H, CH_2 , $^3J=5.1$), 7.18-7.21 м (4H, CH_{Ar}).

3.1.52. Получение 1-(2-азидоэтокси)-3,4-дихлорбензола

Синтез проводят аналогично получению (2-азидоэтокси)бензола. Из 0,694 г (2,57 ммоль) 1-(2-бромэтокси)-3,4-дихлорбензола, 15 мл ацетонитрила, 0,250 г (3,85 ммоль) азида натрия при кипячении в течение 24 ч получают 0,580 г (97%) 1-(2-азидоэтокси)-3,4-дихлорбензола в виде вязкого масла.

^1H ЯМР-спектр (d_6 -DMSO; δ , м.д.; J , Гц): 3.69 т (2H, CH_2 , $^3J=5.1$), 4.27 т (2H, CH_2 , $^3J=5.1$), 7.23 д (1H, CH_{Ar} , $^3J=8.8$), 7.38-7.42 дд (1H, CH_{Ar} , $^3J=8.8$, $^4J=2.9$), 7.60 д (1H, CH_{Ar} , $^4J=2.2$).

3.1.53. Получение 1-(2-азидоэтокси)-2-метил-4-хлорбензола

Синтез проводят аналогично получению (2-азидоэтокси)бензола. Из 0,642 г (2,57 ммоль) 1-(2-бромэтокси)-2-метил-4-хлорбензола, 15 мл ацетонитрила, 0,250 г (3,85 ммоль) азида натрия при кипячении в течение 24 ч получают 0,540 г (99%) 1-(2-азидоэтокси)-2-метил-4-хлорбензола в виде вязкого масла.

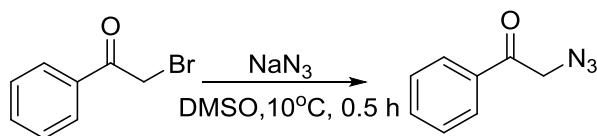
^1H ЯМР-спектр (d_6 -DMSO; δ , м.д.; J , Гц): 2.20 с (3H, CH_3), 3.82 т (2H, CH_2 , $^3J=5.1$), 4.33 т (2H, CH_2 , $^3J=5.1$), 7.19-7.24 м (3H, CH_{Ar}).

3.1.54. Получение 1-(2-азидоэтокси)-2,4,6-трихлорбензола

Синтез проводят аналогично получению (2-азидоэтокси)бензола. Из 0,160 г (0,52 ммоль) 1-(2-бромэтокси)-2,4,6-трихлорбензола, 5 мл ацетонитрила, 0,051 г (0,78 ммоль) азида натрия при кипячении в течение 24 ч получают 0,134 г (97%) 1-(2-азидоэтокси)-2,4,6-трихлорбензола, с т.пл. 37-38°C.

^1H ЯМР-спектр (d_6 -DMSO; δ , м.д.; J , Гц): 3.83 т (2H, CH_2 , $^3J=5.1$), 4.33 т (2H, CH_2 , $^3J=5.1$), 7.73-7.74 м (2H, CH_{Ar}).

3.1.55. Получение 2-азидо-1-фенилэтанона

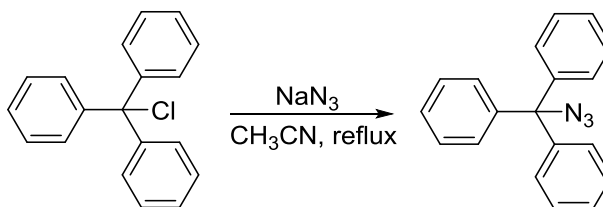


К раствору 0,995 г (0,50 ммоль) бромацетофенона в 3 мл диметилсульфоксида добавляют 0,400 г (0,61 ммоль) азида натрия при температуре 10°C. Через 30 мин добавляют 30 мл воды и экстрагируют этилацетатом (3x30 мл). Органические слои сушат над сульфатом натрия, затем

растворитель отгоняют на РПИ в вакууме водоструйного насоса. Получают 0,790 г (98%) 2-азидо-1-фенилэтанона в виде вязкого масла.

^1H ЯМР-спектр (d_6 -DMSO; δ , м.д.; J , Гц): 6.23 с (2H, CH_2), 7.65 т (2H, CH_{Ar} , $J=7.3$), 7.70 т (1H, CH_{Ar} , $^3J=7.3$), 8.09 д (2H, CH_{Ar} , $J=7.3$), ср. с лит. [200] ^1H ЯМР-спектр совпадает.

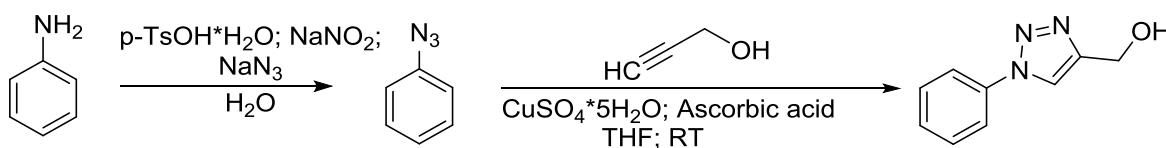
3.1.56. Получение тритилазида



Смесь 2,440 г (8,77 ммоль) тритилхлорида, 0,650 г (10,00 ммоль) азиды натрия, 50 мл ацетонитрила кипятят в течение 20 ч, осадок отфильтровывают. Фильтрат упаривают на РПИ в вакууме водоструйного насоса. Получают 2,440 г (98%) вязкого масла тритилазида, с т. пл. 62-63 °С, ср. с лит. 64°C [201].

^1H ЯМР -спектр (d_6 -DMSO; δ , м.д.; J , Гц): 7.24 д (6H, 6CH_{Ar} , $J=8,1$), 7.35-7.43 м (9H, 9CH_{Ar}).

3.1.57. Получение 1-фенил- N^1 -1,2,3-триазол-4-ил-метанола 36a



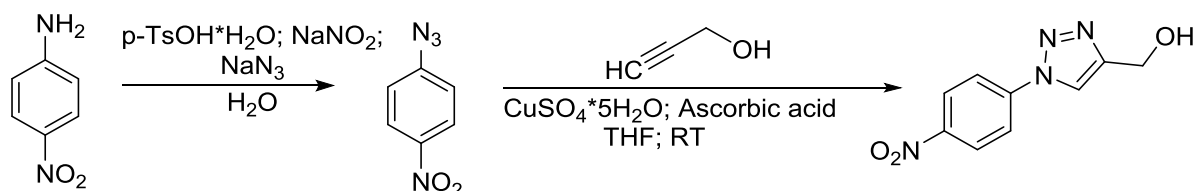
К раствору *n*-толуолсульфокислоты 23,94 г (126,00 ммоль) в 125 мл воды добавляют 1,30 г (14,00 ммоль) анилина и перемешивают в течение 10 мин. Затем постепенно добавляют 8,69 г (126,00 ммоль) нитрита натрия в течение 5 мин и перемешивают в течение 1 ч. К полученному раствору соли диазония при перемешивании одновременно добавляют 1,46 г (22,40 ммоль) азид натрия (наблюдают выделение азота). Реакционную массу экстрагируют этилацетатом (3x20 мл), органический слой объединяют, сушат над сульфатом натрия, фильтрат упаривают на РПИ в вакууме водоструйного насоса. Получают 0,64 г (38%) фенилазида в виде вязкого темно-коричневого масла, который затем сразу вводят в следующую реакцию.

К раствору 0,63 г (5,30 ммоль) фенилазида в 30 мл тетрагидрофурана добавляют раствор 0,55 г (9,84 ммоль) пропаргилового спирта в 10 мл тетрагидрофурана. Далее прибавляют свежеприготовленный раствор 0,53 г (3,00 ммоль) аскорбиновой кислоты в 5 мл воды и раствор 0,5 г (2,00 ммоль) сульфата меди в 5 мл воды. Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч, тетрагидрофуран отгоняют на РПИ, к остатку добавляют 10 мл воды. Водную фазу экстрагируют хлороформом (3x10 мл), сушат над сульфатом натрия. Растворитель отгоняют на РПИ. Получают 0,88 г (95%) 1-фенил- N^1 -1,2,3-триазол-4-ил-метанола в виде коричневых кристаллов с т. пл. 113-114 °С, ср. с лит. [202] т. пл. 115-118°C.

Масс-спектр, m/z : 176,18 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H ЯМР -спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 4.60 д (2H, CH_2OH , $J=5,1$), 5.39 т (1H, OH , $J=5,1$), 7.47 т (1H, CH_{Ar} , $J=8,1$), 7.59 т (2H, 2CH_{Ar} , $J=8,1$), 7.90 д (2H, 2CH_{Ar} , $J=8,1$), 8.69 с (1H, CH_{Trz}).

3.1.58. Получение 1-(4-нитрофенил)- N^1 -1,2,3-триазол-4-ил-метанола 36з

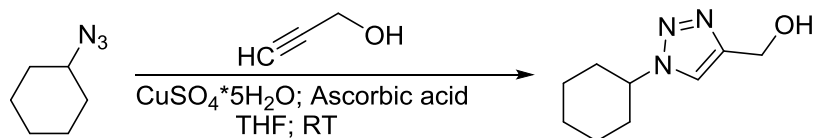


Синтез промежуточного азидов проводят аналогично получению фенил азидов. Загружают 1,69 г (12,20 ммоль) п-нитро анилина, 20,85 г (109 ммоль) п-толуол сульфокислоты, 7,50 г (109 ммоль) нитрата натрия, 1,27 г (19,50 ммоль) азидов натрия в 120 мл воды. 4-Нитро-фенил азид выделяют, получая 1,59 г (79%) желтых кристаллов, 1,00 г (6,10 ммоль) которых сразу вводят в реакцию с 0,62 г (11,00 ммоль) пропаргильевого спирта, 0,62 г (3,50 ммоль) свежеприготовленного раствора аскорбиновой кислоты в 5 мл воды и 0,38 г (1,53 ммоль) раствора пентагидрата сульфата меди в 5 мл воды, в 30 мл тетрагидрофурана в течение 18 ч при комнатной температуре. Далее тетрагидрофуран отгоняют на РПИ с получением масла, которое далее кристаллизуют в ТГФ. Осадок перекристаллизуют из ТГФ в присутствии осветляющего угля. Получают 0,85 г (65%) 1-(4-нитрофенил)- N^1 -1,2,3-триазол-4-ил-метанола в виде ярко-желтых кристаллов с т. пл. 197-198 °С, ср. с лит. [202] т. пл. 200-201 °С.

Масс-спектр, m/z : 221,16 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H ЯМР-спектр (d_6 -DMSO; δ , м.д.; J , Гц): 4.64 д (2H, CH_2 , $J=5,9$), 5.41 т (1H, OH , $J=5,6$), 8.23 д (2H, 2CH_{Ar} , $J=8,8$), 8.43 д (2H, 2CH_{Ar} , $J=9,5$), 8.90 с (1H, CH_{Trz}).

3.1.59. Получение (N^1 -циклогексил-1,2,3-триазол-4-ил)метанола 37



К раствору 0,700 г (5,64 ммоль) циклогексилазида в 20 мл тетрагидрофурана добавляют раствор 0,588 г (10,50 ммоль) пропаргильевого спирта в 10 мл тетрагидрофурана. Далее прибавляют свежеприготовленный раствор 0,563 г (3,20 ммоль) аскорбиновой кислоты в 10 мл воды и раствор 0,350 г (1,40 ммоль) пентгидрата сульфата меди в 10 мл воды. Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч. После этого тетрагидрофуран отгоняют на РПИ в вакууме водоструйного насоса, к остатку добавляют 5 мл 30% водного аммиака, 10 мл воды, далее водную фазу экстрагируют хлороформом (3x20 мл), сушат над сульфатом натрия. Растворитель отгоняют на РПИ в вакууме водоструйного насоса. Получают

0,760 г (75%) (N¹-циклогексил-1,2,3-триазол-4-ил)метанола в виде светло-зелёных кристаллов с т. пл. 79-80 °С, т.пл. 84-85 °С [203].

¹H ЯМР -спектр (*d*₆-DMSO; δ , м.д.; *J*, Гц): 1.25 т (1H, C⁴H_{ax}, *J*=12,1), 1.35-1,48 м (2H, C²H_{ax}, C⁶H_{ax}), 1.65-1.73 м (2H, C³H_{ax}, C⁵H_{ax}), 1.77-1.83 м (3H, C⁴H_{eq}, C²H_{eq}, C⁶H_{eq}), 2.02 д (2H, C³H_{eq}, C⁵H_{eq}, *J*=10,9), 4.39-4.45 м (1H, OH), 4.49 д (2H, CH₂OH, *J*=5,1), 5.13 т (1H, C¹H, *J*=5,5), 7.98 с (1H, CH_{Trz}).

3.1.61. Получение (N¹-бензил-1,2,3-триазол-4-ил)метанола 38a

Синтез и выделение проводят аналогично получению 1-циклогексил-N¹-1,2,3-триазол-4-ил-метанола 37. Из 1,400 г (10,50 ммоль) бензилазида, 1,092 г (19,50 ммоль) пропаргилового спирта, 0,650 г (2,60 ммоль) пентагидрата сульфата меди и 1,038 г (5,90 ммоль) аскорбиновой кислоты в смеси 20 мл тетрагидрофурана и 20 мл воды в течение 24 ч. Полученный технический продукт в виде зеленых кристаллов, дополнительно промывают 5 мл насыщенного раствора ЭДТА. Получают 0,600 г (31%) (N¹-бензил-1,2,3-триазол-4-ил)метанола в виде светло-салатовых кристаллов с т. пл. 78-79 °С, ср. с лит. т. пл. 76-78 °С [204].

Масс-спектр, *m/z*: 190,16 [M+H]⁺

¹H ЯМР -спектр (*d*₆-DMSO, δ , м.д., *J*, Гц): 4.50-4.52 д (2H, CH₂OH, *J*=4,4), 5.16 т (1H, OH, *J*=5,5), 5.57 с (2H, CH₂), 7.30-7.40 м (5H, 5CH_{Ar}), 8.00 с (1H, CH_{Trz}).

3.1.62. Получение (N¹-(4-хлорбензил)-1,2,3-триазол-4-ил)метанола 38e

Синтез и выделение проводят аналогично получению 1-циклогексил-N¹-1,2,3-триазол-4-ил-метанола 37. Из 1,500 г (8,90 ммоль) 4-хлорбензилазида в 20 мл тетрагидрофурана, 0,935 г (16,70 ммоль) пропаргилового спирта в 10 мл тетрагидрофурана, раствора 0,890 г (5,10 ммоль) аскорбиновой кислоты в 10 мл воды, раствора 0,550 г (2,20 ммоль) пентгидрата сульфата меди в 10 мл воды при перемешивании при комнатной температуре в течение 24 ч. Растворители удаляют на РПИ в вакууме водоструйного насоса, к остатку добавляют 20 мл насыщенного водного раствора ЭДТА, затем водную фазу экстрагируют хлороформом (3x15 мл). Органическую фазу сушат над сульфатом натрия, растворитель отгоняют на РПИ в вакууме водоструйного насоса. Получают технический продукт в виде оранжевых кристаллов, который затем промывают диэтиловым эфиром. Получают 0,650 г (32%) (N¹-(4-хлорбензил)-1,2,3-триазол-4-ил)метанола в виде белых кристаллов с т. пл. 91-92 °С, т.пл. в литературе не описана.

¹H ЯМР -спектр (*d*₆-DMSO, δ , м.д., *J*, Гц): 4.51 д (2H, CH₂OH, *J*=5,1), 5.17 т (1H, OH, *J*=5,9), 5.58 с (2H, CH₂), 7.32-7.45 дд (4H, 4CH_{Ar}, ³*J*=32,2, ⁴*J*=8,6), 8.02 с (1H, CH_{Trz}).

3.1.63. Получение (1-(дифенилметил)-N¹-1,2,3-триазол-4-ил)метанола 39a

Синтез проводят аналогично получению (N¹-(4-хлорбензил)-1,2,3-триазол-4-ил)метанола 38e. Из 1,150 г (5,50 ммоль) циклогексилазида в 20 мл тетрагидрофурана, раствора 0,570 г (10,10 ммоль) пропаргилового спирта в 10 мл тетрагидрофурана, раствора 0,550 г (3,10 ммоль)

аскорбиновой кислоты в 10 мл воды и раствор 0,325 г (1,30 ммоль) пентгидрата сульфата меди в 10 мл воды при перемешивании при комнатной температуре в течение 24 ч. Затем смесь растворителей отгоняют на РПИ в вакууме водоструйного насоса, остаток разбавляют 30 мл хлороформа и промывают смесью насыщенного раствора ЭДТА и 30% водного аммиака 1:1 (3x10 мл), органическую фазу сушат над сульфатом натрия, который затем отфильтровывают. Фильтрат упаривают на РПИ. Получают 1,140 г (78%) технического продукта в виде зеленоватых кристаллов, которые затем промывают диэтиловым эфиром с получением 0,65 г (44%) (1-(дифенилметил)-N¹-1,2,3-триазол-4-ил)метанола в виде вязкого масла.

¹H ЯМР -спектр (*d*₆-DMSO, δ , м.д., *J*, Гц): 2.53 д (2H, CH₂OH, *J*=5,1), 2.18 т (1H, OH, *J*=5,8), 7.22 д (4H, 4CH_{Ar}, *J*=5,8), 7.27 с (1H, CHN₃), 7.32-7.42 м (6H, 6CH_{Ar}), 7.93 с (1H, CH_{Trz}).

3.1.64. Получение (N¹-(бис(4-фторфенил)метил)-1,2,3-триазол-4-ил)метанола 39гг

Синтез и выделение проводят аналогично получению (N¹-(4-хлорбензил)-1,2,3-триазол-4-ил)метанола 38е. Загружают 1,320 г (5,38 ммоль) бис(4-фторфенил)метил азид, 0,620 г (11,10 ммоль) пропаргилового спирта, 0,550 г (3,10 ммоль) аскорбиновой кислоты и 0,325 г (1,30 ммоль) пентагидрата сульфата меди. Реакцию проводят при комнатной температуре в течение 20 ч. Получают 1,51 г (94%) вязкого зеленоватого масла (1-(бис(4-фторфенил)метил)-N¹-1,2,3-триазол-4-ил)метанола.

¹H ЯМР -спектр (*d*₆-DMSO; δ , м.д.; *J*, Гц): 4.35 д (2H, CH₂OH, *J*=4,4), 5.19 с уш (1H, OH), 7.24 д (8H, 8CH_{Ar}, *J*=7,3), 7.32 с (1H, CHN₃), 7.98 с (1H, CH_{Trz}).

3.1.65. Получение (N¹-(4-бромфенил(фенил)метил)-1,2,3-триазол-4-ил)метанола 39аж

Синтез и выделение проводят аналогично получению (N¹-(бис(4-фторфенил)метил)-1,2,3-триазол-4-ил)метанола 39гг. Из 2,450 г (8,50 ммоль) (4-бромфенил)(фенил)метил азид, 0,870 г (15,60 ммоль) пропаргилового спирта, 0,525 г (2,10 ммоль) пентгидрата сульфата меди и 0,850 г (4,80 ммоль) аскорбиновой кислоты в 40 мл смеси тетрагидрофуран:вода 1:1 при перемешивании при комнатной температуре в течение 22 ч получают 2,048 г (70%) (1-(4-бромфенил(фенил)метил)-N¹-1,2,3-триазол-4-ил)метанола в виде вязкого желтого масла.

Масс-спектр, *m/z*: 344,38 [M+H]⁺

¹H ЯМР-спектр (*d*₆-DMSO; δ , м.д.; *J*, Гц): 4.53 д (2H, CH₂OH, *J*=5,1), 5.15 т (1H, OH, *J*=5,8), 7.22 д (4H, 4CH_{Ar}, *J*=5,9), 7.26 с (1H, CHN₃), 7.30-7.44 м (5H, 5CH_{Ar}), 7.96 с (1H, CH_{Trz}).

3.1.66. Получение 1-(4-метилфенил(фенил)метил)-N¹-1,2,3-триазол-4-ил-метанола 39ан

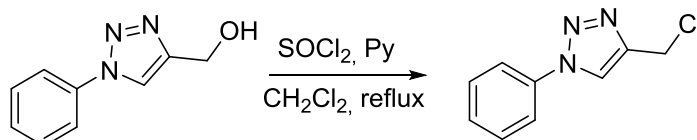
Синтез и выделение проводят аналогично получению (N¹-(бис(4-фторфенил)метил)-1,2,3-триазол-4-ил)метанола 39гг. Из 2,891 г (12,90 ммоль) (4-метилфенил)(фенил)метил азид, 1,300 г (23,00 ммоль) пропаргилового спирта, 1,260 г (7,16 ммоль) аскорбиновой кислоты и 0,810 г (3,20 ммоль) пентагидрата сульфата меди при комнатной температуре в течение 20 ч получают 3,360 г (94%) вязкого желтоватого масла, которое со временем кристаллизуется, полученные

кристаллы промывают 20 мл диэтилового эфира с получением 2,250 г (63%) (1-(4-метилфенил(фенил)метил)-N¹-1,2,3-триазол-4-ил)метанола в виде белых кристаллов с т. пл. 100-102°C.

Масс-спектр, m/z: 280,43 [M+H]⁺

¹H ЯМР -спектр (d₆-DMSO, δ, м.д., J, Гц): 2.29 с (3H, CH₃), 4.52 д (2H, CH₂OH, J=5.1), 5.16 с уш (1H, OH), 7.11 д (2H, 2CH_{Ar}, J=7.3), 7.20 д (5H, 5CH_{Ar}, J=8.1), 7.38 д (3H, 2CH_{Ar}, CH_{Trz}, J=7.3), 7.89 с (1H, CH_{Trz}).

3.1.67. Получение (N¹-фенил- 1,2,3-триазол-4-ил)метилхлорида 40а



К раствору 0,68 г (3,80 ммоль) 1-фенил-N¹-1,2,3-триазол-4-ил-метанола в 70 мл хлористого метилена, добавляют 0,31 г (4,47 ммоль) пиридина и охлаждают до 0°C, добавляют 0,53 г (4,50 ммоль) тионилхлорида и кипятят в течение 10 ч. Реакционную массу охлаждают и подщелачивают до pH=8-9 гидрокарбонатом натрия. Органическую фазу промывают рассолом (2x10 мл) и сушат над сульфатом натрия. Фильтрат упаривают на РПИ. Получают 0,450 г (61%) 1-фенил-N¹-1,2,3-триазол-4-ил-метилхлорида в виде коричневых кристаллов с т. пл. 112-113 °C.

Масс-спектр, m/z: 194,12 [M-H]⁻

¹H ЯМР-спектр (CDCl₃, δ, м.д., J, Гц): 4.81 с (2H, CH₂Cl), 7.44-7.57 м (3H, 3CH_{Ar}), 7.75 д (2H, 2CH_{Ar}, J=8.1), 8.06 с (1H, CH_{Trz}).

3.1.68. Получение (N¹-(4-нитрофенил)-1,2,3-триазол-4-ил)метилхлорида 40з

Синтез проводят аналогично получению 1-фенил-N¹-1,2,3-триазол-4-ил-метилхлорида 40а. Из 0,70 г (3,20 ммоль) 1-(4-нитрофенил)-N¹-1,2,3-триазол-4-ил-метанола, 0,25 г (3,20 ммоль) пиридина, 0,91 г (7,64 ммоль) тионил хлорида в 40 мл хлористого метилена, получают 0,50 г (66%) 1-(4-нитрофенил)-N¹-1,2,3-триазол-4-ил-метилхлорида в виде темно-коричневых кристаллов, с т.пл. 156-157 °C.

Масс-спектр, m/z: 239,22 [M+H]⁺

¹H ЯМР-спектр (CDCl₃, δ, м.д., J, Гц): 4.82 с (2H, CH₂), 8.01 д (2H, 2CH_{Ar}, J=9.54), 8.20 с (1H, CH_{Trz}), 8.45 д (2H, 2CH_{Ar}, J=8.8).

3.1.69. Получение (N¹-циклогексил-1,2,3-триазол-4-ил)метилхлорида 41

Синтез проводят аналогично получению 1-фенил-N¹-1,2,3-триазол-4-ил-метилхлорида 40а. Из 0,730 г (4,06 ммоль) (1-циклогексил-N¹-1,2,3-триазол-4-ил)метанола, 20 мл хлористого метилена, 0,320 г (40,6 ммоль) пиридина, 0,570 г (4,81 ммоль) тионилхлорида при кипячении в течение 9 ч с последующей очисткой методом флэш-хроматографии в системе хлороформ:метанол (1:1), получают 0,500 г (62%) N¹-циклогексил-1,2,3-триазол-4-

ил)метилхлорида в виде светло-бежевых кристаллов с т. пл. 70-71 °С, т. пл. в литературе не описана.

^1H ЯМР -спектр (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 1.27-1.36 м (1H, $\text{C}^4\text{H}_{\text{ax}}$), 1.41-1.54 м (2H, $\text{C}^2\text{H}_{\text{ax}}$, $\text{C}^6\text{H}_{\text{ax}}$), 1.69-1.81 м (3H, $\text{C}^4\text{H}_{\text{eq}}$, $\text{C}^2\text{H}_{\text{eq}}$, $\text{C}^6\text{H}_{\text{eq}}$), 1.95 д (2H, $\text{C}^3\text{H}_{\text{ax}}$, $\text{C}^5\text{H}_{\text{ax}}$, $J=13.9$), 2,23 д (2H, $\text{C}^3\text{H}_{\text{eq}}$, $\text{C}^5\text{H}_{\text{eq}}$, $J=11.0$), 4.40-4.51 м (1H, C^1H), 4.73 с (2H, CH_2), 7.62 с (1H, CH_{Ttz}).

3.1.70. Получение (N^1 -бензил-1,2,3-триазол-4-ил)метилхлорида 42а

Синтез проводят аналогично получению 1-фенил- N^1 -1,2,3-триазол-4-ил-метилхлорида 40а. Из 0,580 г (3,07 ммоль) (N^1 -бензил-1,2,3-триазол-4-ил)метанола, 0,242 г (3,07 ммоль) пиридина и 1,080 г (9,08 ммоль) тионилхлорида в 30 мл хлористого метилена при кипячении в течении 5 часов, перекристаллизовывают из изопропилового спирта, получают 0,460 г (73%) (N^1 -бензил-1,2,3-триазол-4-ил)метилхлорида в виде белых кристаллов с т. пл. 111-112 °С.

Масс-спектр, m/z : 208,14 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H ЯМР -спектр (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 4.68 с (2H, CH_2Cl), 5.53 с (2H, CH_2), 7.28-7.30 м (2H, 2CH_{Ar}), 7.35-7.42 м (3H, 3CH_{Ar}), 7.51 с (1H, CH_{Ttz}).

3.1.71. Получение (N^1 -(4-хлорбензил)-1,2,3-триазол-4-ил)метилхлорида 42е

Синтез проводят аналогично получению 1-фенил- N^1 -1,2,3-триазол-4-ил-метилхлорида 40а. Из 0,600 г (2,70 ммоль) (N^1 -(4-хлорбензил)-1,2,3-триазол-4-ил)метанола, 20 мл хлористого метилена, 0,210 г (2,70 ммоль) пиридина, 0,381 г (3,20 ммоль) тионилхлорида при кипячении в течение 4 ч, получают 0,630 г (97%) 1-(4-хлорбензил)- N^1 -1,2,3-триазол-4-ил-метилхлорида в виде темно-коричневых кристаллов с т. пл. 130-132°С.

^1H ЯМР -спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 4.58 с (2H, CH_2OH), 5.58 с (2H, CH_2), 7.36-7.55 дд (4H, 4CH_{Ar} , $J=8.8$), 8.02 с (1H, CH_{Ttz}).

3.1.72. Получение (N^1 -(бис(4-фторфенил)метил)-1,2,3-триазол-4-ил)метилхлорида 43гг

Синтез проводят аналогично получению 1-фенил- N^1 -1,2,3-триазол-4-ил-метилхлорида 40а. Из 1,400 г (4,65 ммоль) (N^1 -(бис(4-фторфенил)метил)-1,2,3-триазол-4-ил)метанола, 0,367 г (4,65 ммоль) пиридина и 0,890 г (7,47 ммоль) тионилхлорида при кипячении в течение 7 ч, получают 1,540 г (97%) коричневых кристаллов (N^1 -(бис(4-фторфенил)метил)-1,2,3-триазол-4-ил)метилхлорида с т. пл. 89-90°С.

Масс-спектр, m/z : 320,36 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H ЯМР -спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 4.71 с (2H, CH_2), 7.05 с (1H, CHN_3), 7.08 д (4H, 4CH_{Ar} , $J=2.2$), 7.11 с (4H, 4CH_{Ar}), 7.45 с (1H, CH_{Ttz}).

3.1.73. Получение (N^1 -(4-метилфенил(фенил)метил)-1,2,3-триазол-4-ил)метилхлорида 43ан

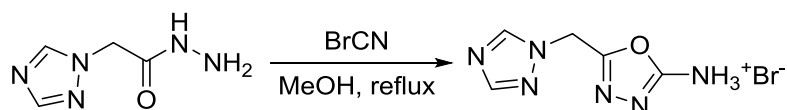
Синтез проводят аналогично получению 1-фенил- N^1 -1,2,3-триазол-4-ил-метилхлорида 40а. Из 1,251 г (4,48 ммоль) (1-(4-метилфенил(фенил)метил)- N^1 -1,2,3-триазол-4-ил)метанола, 0,354 г (4,48 ммоль) пиридина и 0,740 г (6,27 ммоль) тионилхлорид при кипячении в течение 3 ч,

получают 1,244 г (94%) 1-(4-метилфенил(фенил)метил)-N¹-1,2,3-триазол-4-ил-метилхлорида в виде вязкого темно-коричневого масла.

¹H ЯМР -спектр (CDCl₃, δ, м.д., J, Гц): 2,37 с (3H, CH₃), 4,71 с (2H, CH₂), 7,03 с (1H, CH_{Trz}), 7,06 д (2H, 2CH_{Ar}, J=6,6), 7,10-7,12 м (2H, 2CH_{Ar}), 7,19 д (2H, 2CH_{Ar}, J=7,3), 7,37 с (3H, 3CH_{Ar}), 7,45 с (1H, CH_{Trz}).

3.2. Получение азол-1-илметилазолов

3.2.1. Получение 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин 7

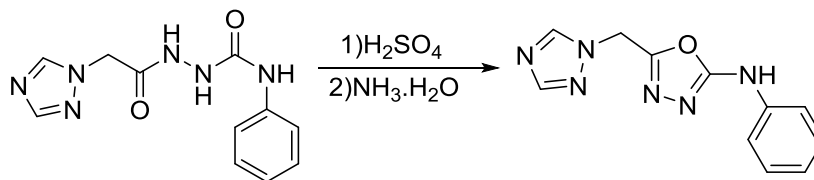


К раствору 0,282 г (2 ммоль) 2-(1,2,4-триазол-1-илацетил)гидразина в 10 мл метанола добавляют 0,265 г (2,5 ммоль) бромциана, кипятят в течение 1,5 ч. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из изопропилового спирта. Получают 0,392 г (90%) 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин, с т.пл. = 168-170 °С.

¹H ЯМР-Спектр (d₆-DMSO, δ, м.д., J, Гц): 4.82 с (3H, NH₃⁺), 5.66 с (2H, CH₂), 8.22 с (1H, C⁵H_{Trz}), 8.89 с (1H, C³H_{Trz}).

3.2.2. Получение 5-((1,2,4-триазол-1-ил)метил)-N-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-амин 8a

Метод А

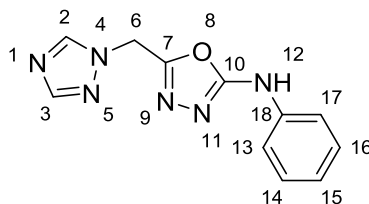


К 0,522 г (0,002 моль) 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-N-фенилсемикарбазида добавляют 4,6 мл (0,084 моль) 96% серной кислоты, перемешивают в течение 20 мин, выливают в лед (15 г) и подщелачивают 25% водным раствором аммиака до pH=9, выпавшие кристаллы отфильтровывают. Получают 0,291 г (60%) 5-((1,2,4-триазол-1-ил)метил)-N-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-амин. т.пл. 269-271 °С.

Метод Б

К 1,04 г (0,004 моль) 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-N-фенилсемикарбазида добавляют 30 мл (0,195 моль) оксохлорида фосфора (V) и кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч. Затем оксохлорид фосфора упаривают на РПИ в вакууме водоструйного насоса, остаток подщелачивают 40 мл охлажденного 6% гидроксида калия до pH=8-9. Выпавшие кристаллы перекристаллизовывают из этанола, сушат на воздухе. Получают 0,45 г (47%) 5-((1,2,4-триазол-1-ил)метил)-N-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-амин, с т.пл. 269-271 °С.

¹H ЯМР-Спектр (*d*₆-DMSO, δ , м.д., *J*, Гц): 5.01 с (2H, CH₂); 7.26 т(1H, C⁴HPh, *J*³=7.3), 7.38 т(2H, C³H, C⁵H_{Ph}, *J*³=7.3), 7.48 д (2H, C²H, C⁶H_{Ar}, *J*³=7.3), 7.98 с (1H, C³H_{Trz}), 8.54 с (1H, C⁵H_{Trz}), 8.85 уш. с(1H, NH).



¹³C ЯМР Спектр (δ , м.д., *J*, Гц): 54.14 (C-6), 119.02 (C-13, C-17), 128.88 (C-13, C-17), 122.27 (C-15), 137.64 (C-18), 144.45 (C-2), 151.42 (C-7), 151.58 (C-3), 163.79 (CH, C-10).

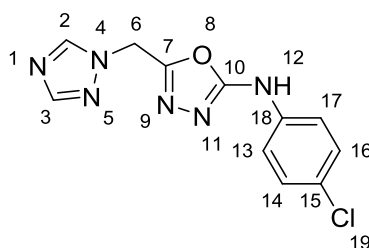
HRMS (ESI pos.): calcd. *m/z* [M+H⁺] = 243.0994, found *m/z* [C₁₁H₁₁N₆O⁺] = 243.0998.

3.2.3. Получение 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-N-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин 8e

Синтез проводят аналогично получению 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-N-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-амин **8a** по методу А. Из 1,11 г (0,004 моль) 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-N-(4-хлорфенил)-семикарбазида и 9,2 мл (0,084 моль) 96% серной кислоты, получают 0,531 г (51%) 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-N-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин с т. пл. 215-218°C.

Синтез проводят аналогично получению 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-N-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-амин **8a** по методу Б. Из 1,11 г (0,004 моль) 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-N-(4-хлорфенил)семикарбазида, 30мл (0,195 моль) оксохлорида фосфора V, получают 0,76 г (73%) 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-N(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин с т. пл. 215-218°C.

¹H ЯМР-Спектр (*d*₆-DMSO; δ , м.д.; *J*, Гц): 5.04 с (2H, CH₂), 7.42 с (4H, Ar), 7.98 с (1H, C³H_{Trz}), 8.57 с (1H, C⁵H_{Trz}), 8.98 с (1H, NH).



¹³C ЯМР Спектр (δ , м.д., *J*, Гц): 54.10 (C-6), 121.72 (C-14, C-16), 129.04 (C-13, C-17), 127.27 (C-15), 136.72 (C-18), 144.41 (C-2), 150.42 (C-7), 151.51 (C-3), 163.71 (CH, C-10).

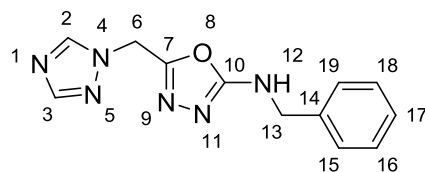
HRMS (ESI pos.): calcd. *m/z* [M+H⁺] = 277.0605, found *m/z* [C₁₁H₁₀ClN₆O⁺] = 277.0612.

3.2.4. Получение 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-N-(бензил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин 9a

Синтез проводят аналогично получению 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-N-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-амин **8a** по методу Б. Загружают 1,036 г (3,78 ммоль) исходного N⁴-(бензил)-N¹-(1,2,4-триазол-1-илацетил)семикарбазида, 30 мл (0,195 моль) оксохлорида фосфора (V).

Подщелачивают 7,06 мл 6% раствора гидроксида калия. Получают 0,47 г (49%) 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-N-(бензил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин.

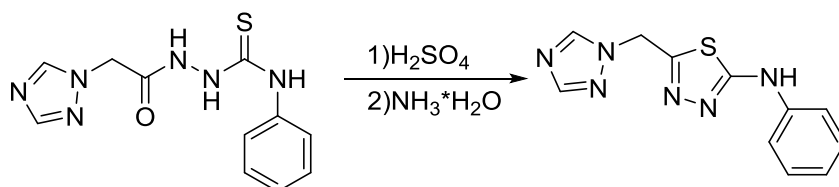
^1H ЯМР-Спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J, Гц): 4.36 д (2H, CH_2N , $^3J=6.6$), 5.62 с (2H, CH_2), 7.25-7.30 м (5H, CH_{Ar}), 8.05 с (1H, $\text{C}^3\text{H}_{\text{Trz}}$), 8.26 уш.с. (1H, NH), 8.7 с (1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{Trz}}$).



^{13}C ЯМР Спектр (δ , м.д., J, Гц): 46.41 (C-6), 49.10 (C-13), 126.75 (C-15, C-19), 129.04 (C-16, C-18), 127.26 (C-17), 139.77 (C-14), 144.44 (C-2), 151.51 (C-10), 151.75 (C-3), 168.85 (CH, C-7).

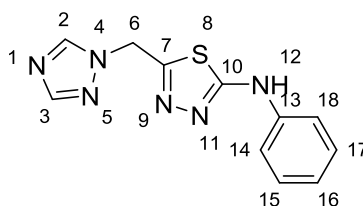
HRMS (ESI pos.): calcd. m/z $[\text{M}+\text{H}^+] = 257.1151$, found m/z $[\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_6\text{O}^+] = 257.1160$.

3.2.5. Получение N-(фенил)-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин 14a



Смесь 1,380 г (5 ммоль) N^4 -фенил- N^1 -(1,2,4-триазол-1-илацетил)тиосемикарбазида и 1,45 мл (18,1 ммоль) 98% серной кислоты выдерживают в течение 10 ч при комнатной температуре, охлаждают до 10°C , подщелачивают 25% водным раствором аммиака до pH=8. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из изопропилового спирта. Получают 1,122 г (87%) N-фенил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин, с т.пл. = $119-121^\circ\text{C}$.

^1H ЯМР-Спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J, Гц): 5.61 с (2H, CH_2N), 7.31-7.45 м (5H, CH_{Ar}), 8.04 с (1H, $\text{C}^3\text{H}_{\text{Trz}}$), 8.11 уш.с. (1H, NH), 8.73 с (1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{Trz}}$).



^{13}C ЯМР Спектр (δ , м.д., J, Гц): 47.60 (C-6), 126.93 (C-14, C-18), 127.44 (C-16, C-18), 129.10 (C-15, C-17), 138.73 (C-13), 144.41 (C-2), 150.98 (C-10), 151.75 (C-3), 168.82 (C-7).

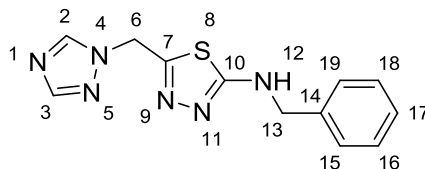
HRMS (ESI pos.): calcd. m/z $[\text{M}+\text{H}^+] = 259.0766$, found m/z $[\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_6\text{S}^+] = 259.0771$.

3.2.6. Получение N-(бензил)-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин 15a

Синтез проводят аналогично получению N-фенил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин **14a**. Из 1,5 г (5 ммоль) N^4 -(бензил)- N^1 -(1,2,4-триазол-1-илацетил)тиосемикарбазида, 1,45

мл (18,1 ммоль) 98% серной кислоты, получают 0,715 г (72%) N-(бензил)-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин, с т.пл. = 119-121 °С.

¹Н ЯМР-Спектр (*d*₆-DMSO, δ , м.д., *J*, Гц): 3.87 д (2Н, (CH₂C₆H₅), *J*³=5.13), 5.69 с (2Н, CH₂N), 7,34 м (5Н, CH_{Ar}), 8.05 с (1Н, C³H_{Trz}), 8.34 уш.с. (1Н, NHCH₂), 8.69 с (1Н, C⁵H_{Trz}).



¹³С ЯМР Спектр (δ , м.д., *J*, Гц): 47.4 (C-6), 49.16 (C-13), 126.81 (C-15, C-19), 127.31 (C-17), 129.10 (C-16, C-18), 139.83 (C-14), 144.50 (C-2), 151.57 (C-10), 151.82 (C-3), 168.91 (CH, C-7).

HRMS (ESI pos.): calcd. *m/z* [M+H⁺] = 273.0922, found *m/z* [C₁₂H₁₃N₆S⁺] = 273.0918.

3.2.7. Получение N-(4-хлорбензил)-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин **15e**

Синтез проводят аналогично получению N-фенил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин **14a**. Из 0,3 г (0,92 ммоль) N⁴-(4-хлорбензил)-N¹-(1,2,4-триазол-1-илацетил)тиосемикарбазида, 0,294 г 98% серной кислоты, технический продукт перекристаллизовывают из изопропанола, получают 0,085 г N-(4-хлорбензил)-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (35%), с т.пл. = 105-106 °С.

¹Н ЯМР-Спектр (*d*₆-DMSO, δ , м.д., *J*, Гц): 3.85 д (2Н, (CH₂C₆H₄), *J*³=5.1), 5.69 с (2Н, CH₂N), 7,2 м (4Н, CH_{Ar}), 7.985 с (1Н, C³H_{Trz}), 8.28 уш.с. (1Н, NHCH₂), 8.61 с (1Н, C⁵H_{Trz}).

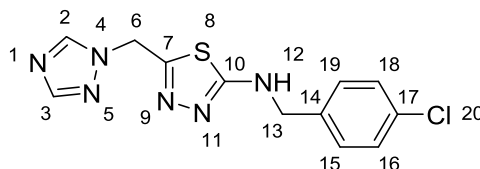


Рис. 3.5. Нумерация атомов углерода в молекуле N-(4-хлорбензил)-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин.

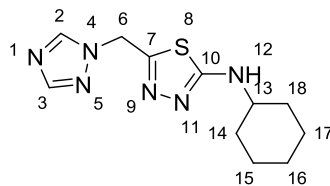
¹³С ЯМР Спектр (δ , м.д., *J*, Гц): 47.1 (C-6), 49.11 (C-13), 129.21 (C-15, C-19), 129.43 (C-16, C-18), 132.33 (C-17), 139.3 (C-14), 144.54 (C-2), 151.50 (C-10), 151.89 (C-3), 168.91 (CH, C-7).

HRMS (ESI pos.): calcd. *m/z* [M+H⁺] = 307.0533, found *m/z* [C₁₂H₁₂ClN₆S⁺] = 307.0531.

3.2.8. Получение N-(циклогексил)-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин **16**

Синтез проводят аналогично получению N-фенил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин **14a**. Из 1 г (3,5 ммоль) N⁴-циклогексил-N¹-(1,2,4-триазол-1-илацетил)тиосемикарбазида, 0,7 мл 98% серной кислоты, получают 0,869 г (93%) N-(циклогексил)-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин, с т.пл. 164-165 °С.

^1H ЯМР-Спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 1.0-1.45 м (5H, 5CH_{циклогексил}), 1.5-1.75 м (3H, 5CH_{циклогексил}), 1.8-2.0 м (2H, 2CH_{циклогексил}), 3.47 уш.с. (1H, CHCH₂²), 5.67 с (2H, (CH₂N), 7.7 д (1H, NHCH), 8.1 с (1H, C⁵H_{Trz}), 8.69 с (1H, C³H_{Trz})



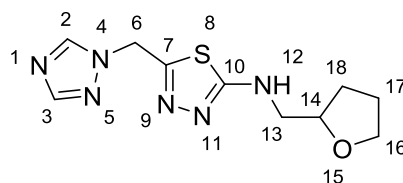
^{13}C ЯМР Спектр (δ , м.д., J , Гц): 24.23 (C-15, C-17), 25.02 (C-16), 32.01 (C-14, C-18), 47.23 (C-6), 53.59 (C-13), 144.50 (C-2), 151.47 (C-10), 152.02 (C-3), 169.01 (CH, C-7).

HRMS (ESI pos.): calcd. m/z [$M+H^+$] = 265.1235, found m/z [$C_{11}H_{17}N_6S^+$] = 265.1236.

3.2.9. Получение N-тетрагидрофурфурил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин 17

Синтез проводят аналогично получению N-фенил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин 14а. Из 0,994 г. (3,5 ммоль) N⁴-тетрагидрофурфурил-N¹-(1,2,4-триазол-1-илацетил)тиосемикарбазида, 0,7 мл 98% серной кислоты, получают 0,745 г (80%) N-тетрагидрофурфурил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин, с т.пл. 164-165°C.

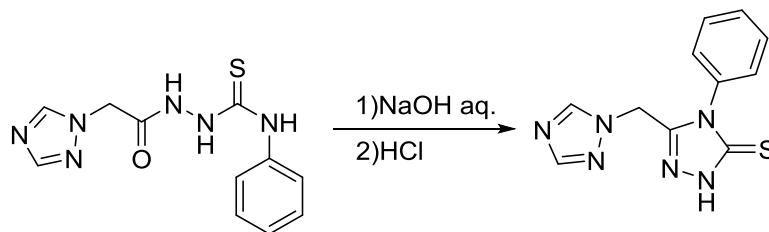
^1H ЯМР-Спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 1.48-2.10 м (4H, 4CH³⁴_{Fur}), 3.31-4.12 м (4H, 3CH²⁵_{Fur}), 4.22 т (2H, CH₂THF, $J^3=5.8$), 5.01 с (2H, CH₂N), 8.05 с (1H, C³H_{Trz}), 8.31 уш. с (1H, NH), 8.52 с (1H, C⁵H_{Trz}).



^{13}C ЯМР Спектр (δ , м.д., J , Гц): 25.33 (C-18), 26.49 (C-16), 40.02 (C-13), 40.77 (C-6), 69.03 (C-17), 80.44 (C-14), 145.13 (C-2), 147.75 (C-7), 151.11 (C-3), 166.3 (C-10).

HRMS (ESI pos.): calcd. m/z [$M+H^+$] = 263.0715, found m/z [$C_{10}H_{11}N_6OS^+$] = 263.0728.

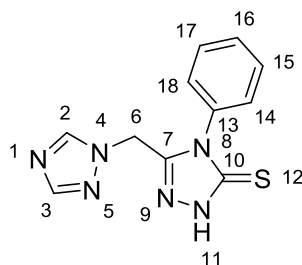
3.2.10. Получение N⁴-фенил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона 21а



К раствору 0,3404 г (7,6 ммоль) гидроксида натрия в 17,8 мл воды добавляют 2,35 г (8,51 ммоль) N⁴-фенил-N¹-(1,2,4-триазол-1-илацетил)тиосемикарбазида и кипятят в течение 3 ч, подкисляют

до pH=6 1М соляной кислотой. Выпавший осадок отфильтровывают и высушивают на воздухе. Получают 2,151 г (95%) N⁴-фенил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона, с т.пл. = 235-236 °С (ср. с лит. [36] т.пл. =235-236 °С).

¹Н ЯМР-Спектр (*d*₆-DMSO, δ , м.д., *J*, Гц): 5.55 с (2H, CH₂N), 7.21-7.49 м (5H, CH_{Ar}), 8.01 с (1H, C³H_{Trz}), 8.73 с (1H, C⁵H_{Trz}), 14.15 уш.с. (1H, NH).



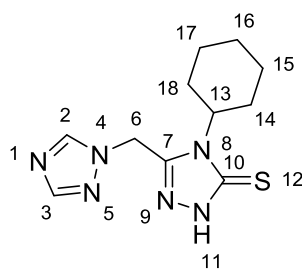
¹³С ЯМР Спектр (δ , м.д., *J*, Гц): 47.58 (C-6), 126.83 (C-14, C-18), 127.31 (C-16, C-18), 128.92 (C-15, C-17), 138.65 (C-13), 144.41 (C-2), 151.75 (C-3), 156.91 (C-10), 168.32 (C-7).

HRMS (ESI pos.): calcd. *m/z* [M+H⁺] = 259.0766, found *m/z* [C₁₁H₁₁N₆S⁺] = 259.0771.

3.2.11. Получение N⁴-циклогексил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона 22

Синтез проводят аналогично получению N⁴-фенил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона **21a**. Из 0,3404 г (7,6 ммоль) гидроксида натрия, 17,8 мл воды, 2,4 г (8,51 ммоль) N⁴-циклогексил-N¹-(1,2,4-триазол-1-илацетил)тиосемикарбазида при кипячении в течение 3 ч. подкисляют до pH=6 1 М соляной кислотой, получают 2,193 г (98%) N⁴-циклогексил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона, с т.пл. = 235-236 °С (ср. с лит. [36] т.пл. =235-236 °С).

¹Н ЯМР-Спектр (*d*₆-DMSO, δ , м.д., *J*, Гц): 1.24 м (3H, 3CH_{циклогексил}), 1.53 м (3H, 3CH_{циклогексил}), 1.76 м (2H, CH₂CH₂), 2.31 м (2H, CH₂CH₂), 4.35 м (1H, CHCH₂), 5.72 с (2H, CH₂N), 8.04 с (1H, C³H_{Trz}), 8.72 с (1H, C⁵H_{Trz}), 13,77 с (1H, NH).



¹³С ЯМР-Спектр (δ ,м.д., *J*, Гц): 25.41 (C-15, C-17), 25.63 (C-16), 31.04 (C-14, C-18), 55.7 (C-6), 67.14 (C-13), 144.6 (C-2), 149.7 (C-7), 150,4 (C-10), 151.8 (C-5).

HRMS (ESI pos.): calcd. *m/z* [M+H⁺] = 265.1235, found *m/z* [C₁₁H₁₇N₆S⁺] = 265.1242.

3.2.12. Получение N⁴-бензил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона 23a

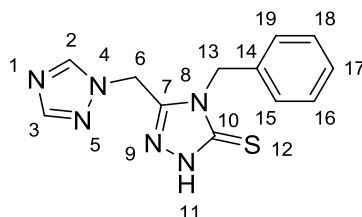
Метод А

Синтез проводят аналогично получению N⁴-фенил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона **21a**. Из 0,192 г (4,8 моль) гидроксида натрия, 10 мл воды, 1,360 г (4,69 ммоль) N⁴-бензил-N¹-(1,2,4-триазол-1-илацетил)тиосемикарбазида при кипячении в течение 3 ч, подкисляют до pH=6 1М соляной кислотой, получают 1,240 г (97%) N⁴-бензил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона, с т.пл. = 208-211 °С (ср. с лит. [36] т.пл. =192-194 °С).

Метод Б

К раствору 1,5 г (10,64 ммоль) 2-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)ацетгидразида в 35 мл абсолютного ТГФ, 25 мл абсолютного ацетонитрила добавляют 1,586 г (10,64 ммоль) бензилтиоизоцианата и кипятят в течение 5 ч, добавляют 0,47 г (4,25 ммоль) *трет*-бутилата калия. Через 2 ч растворитель отгоняют на РПИ в вакууме водоструйного насоса. К остатку добавляют 15 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают. Получают 2,43 г (84%) N⁴-(бензил)-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона, с т.пл. = 208-211 °С (ср. с лит. [6] т.пл. =192-194 °С).

¹Н ЯМР Спектр (*d*₆-DMSO, δ, м.д., J, Гц): 5.32 с (2Н, CH₂C₆H₅), 5.54 с (2Н, CH₂N), 7.145 д (2Н, C³H, C⁵H, J³=8.1), 7.30 д (3Н, C²H, C⁴H, C⁶H_{Ar}, J³= 6.6), 7.9 с (1Н, C³H_{Trz}), 8.52 с (1Н, C⁵H_{Trz}), 14.03 с (1Н, NH).



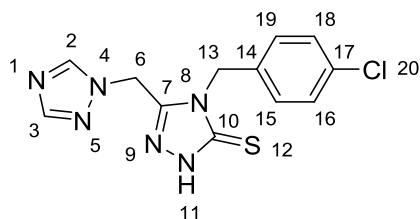
¹³С ЯМР-Спектр (δ,м.д., J, Гц): 42.73 (C-6), 46.77 (C-13), 127.76 (C-15, C-19), 128.50 (C-17), 128.51 (C-16, C-18), 135.2 (C-14), 144.6 (C-2), 149.7 (C-3), 150.4 (C-7), 151.8 (C-10).

HRMS (ESI pos.): calcd. m/z [M+H⁺] = 273.0922, found m/z [C₁₂H₁₃N₆S⁺] = 273.0931.

3.2.13. Получение N⁴-(4-хлорбензил)-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона **23б**

Синтез проводят аналогично получению N⁴-(фенил)-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона **21a**. Из 2,0 г (6,16 ммоль) N⁴-(4-хлорбензил)-N¹-(1,2,4-триазол-1-илацетил)тиосемикарбазида, 0,258 г (6,45 ммоль) гидроксида натрия, 13,51 мл воды, получают 1,799 г (96%) N⁴-(4-хлорбензил)-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона, с т.пл. 218-220 °С.

¹ Н ЯМР Спектр (*d*₆-DMSO, δ, м.д., J, Гц): 5.31 с (2Н, CH₂C₆H₅), 5.56 с (2Н, CH₂N), 7.145 м (2Н, 2CH_{Ar}), 7.30 д (2Н, 2CH_{Ar}), 7.89 с (1Н, C³H_{Trz}), 8.51 с (1Н, C⁵H_{Trz}), 14.05 с (1Н, NH).



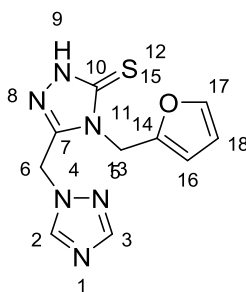
^{13}C ЯМР-Спектр (δ , м.д., J , Гц): 42.73 (C-6), 46.77 (C-13), 127.76 (C-15, C-19), 128.51 (C-16, C-18), 132.64 (C-17), 135.21 (C-14), 144.62 (C-2), 149.73 (C-3), 150.41 (C-7), 151.85 (C-10).

HRMS (ESI pos.): calcd. m/z $[\text{M}+\text{H}^+] = 307.0533$, found m/z $[\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClN}_6\text{S}^+] = 307.0539$.

3.2.14. Получение N⁴-фурфурил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона

Синтез проводят аналогично получению N⁴-(бензил)-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона **23a**, метод Б. Из 2,0 г (0,014 моль) 2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)ацетгидразида, 35 мл абсолютного. ТГФ и 25 мл абсолютного ацетонитрила, 1,972 г (0,014 моль) 2-фурфурилметилтиоизоцианата в 10 мл абс. ацетонитрила, 0,049 мл триэтиламина (0,0356 г, 0,4 ммоль), 0,05 г (моль) *трет*-бутилата калия, остаток перекристаллизовывают из изопропанола, получают 1,75 г (44%) N⁴-(фурфурил)-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона, с т.пл. 219-220 °C.

^1H ЯМР Спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 5.34 с (2H, CH_2NN), 5.7 с (2H, CH_2CO), 6.4 д (2H, $\text{OCH}=\text{CHCH}=\text{C}$, $J^3 = 7.3$), 7.58 с (1H, OCH), 8.01 с (1H, $\text{C}^3\text{H}_{\text{Tiz}}$), 8.67 с (1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{Tiz}}$), 13.96 с (1H, NH).



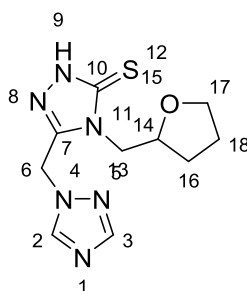
^{13}C ЯМР-Спектр (δ , м.д., J , Гц): 39.77 (C-6), 43.33 (C-13), 109.2 (C-18), 110.7 (C-16), 143.2 (C-17), 145.1 (C-2), 147.3 (C-14), 147.7 (C-7), 151.8 (C-3), 167.7 (C-10).

HRMS (ESI pos.): calcd. m/z $[\text{M}+\text{H}^+] = 263.0715$, found m/z $[\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_6\text{OS}^+] = 263.0723$.

3.2.15. Получение N⁴-(тетрагидрофурфурил)-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона

Синтез проводят аналогично получению N⁴-(фенил)-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона **21a**. Из 1,0 г (3,52 ммоль) исходного N⁴-(тетрагидрофурфурил)-N¹-(1,2,4-триазол-1-илацетил)тиосемикарбазида, 0,129 г (3,22 ммоль) гидроксида натрия, 6,75 мл воды, получают 0,796 г (85%) N⁴-(тетрагидрофурфурил)-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона, с т.пл. 218-220 °C. Rf=0,80 (система: хлороформ: метанол 10:1).

¹Н ЯМР-Спектр (*d*₆-DMSO, δ, м.д., *J*, Гц): 1.52-2.21 м (4Н, 4CH³⁴_{Fur}), 3.4-4.21 м (4Н, 3CH²⁵_{Fur}), 4.32 т (2Н, CH₂THF, *J*³=5.9), 5.02 с (2Н, CH₂N), 8.0 с (1Н, C³H_{Trz}), 8.53 с (1Н, C⁵H_{Trz}), 14.12 с (1Н, NH)

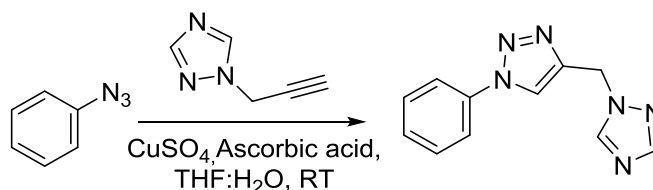


¹³С ЯМР-Спектр (δ,м.д., *J*, Гц): 25.33 (C-18), 26.49 (C-16), 40.02 (C-13), 40.77 (C-6), 69.03 (C-17), 80.44 (C-14), 145.13 (C-2), 147.75 (C-7), 151.11 (C-3), 166.3 (C-10).

HRMS (ESI pos.): calcd. *m/z* [M+H⁺] = 263.0715, found *m/z* [C₁₀H₁₁N₆OS⁺] = 263.0723.

3.2.16. Получение N¹-фенил-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазола 31a

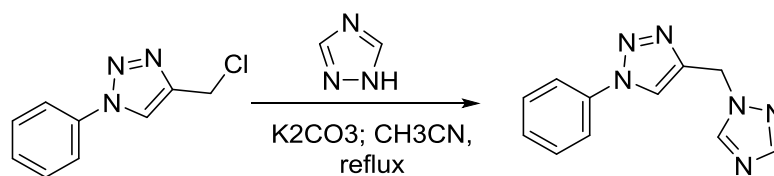
Метод А.



К 0,255 г (1,33 ммоль) тетрафторбората фенилдиазония и 40 мл воды при перемешивании добавляют весь 0,086 г (1,33 ммоль) азид натрия. Реакционную массу экстрагируют этилацетатом (3x20 мл). Органические слои объединяют и сушат над сульфатом натрия, фильтрат упаривают на РПИ в вакууме водоструйного насоса. Получают 0,098 г (62%) фенилазида в виде вязкого тёмно-коричневого масла, который затем сразу вводят в следующую реакцию.

К раствору 0,050 г (0,42 ммоль) азид в 3 мл тетрагидрофурана добавляют 0,045 г (0,42 ммоль) 1-проп-2-ин-1,2,4-триазола, затем свежеприготовленный раствор 0,105 г (0,42 ммоль) пентагидрата сульфата меди (II) и 0,148 г (0,84 ммоль) аскорбиновой кислоты в 3 мл воды и перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч. После этого растворители отгоняют на РПИ в вакууме водоструйного насоса, к остатку добавляют 40 мл насыщенного водного раствора ЭДТА, затем водную фазу промывают хлороформом (2x10 мл). Органическую фазу сушат над сульфатом натрия, растворитель отгоняют на РПИ. Получают 0,089 г (94%) 4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1-фенил-1,2,3-триазола, с т.пл. 123-124°C.

Метод Б.

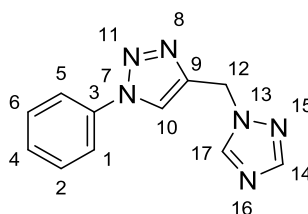


К смеси 0,125 г (1,80 ммоль) 1,2,4-триазола и 0,25 г (1,80 ммоль) карбоната калия в 15 мл ацетонитрила добавляют раствор 0,35 г (1,80 ммоль) (N¹-фенил-1,2,3-триазол-4-ил)метилхлорида в 15 мл ацетонитрила и кипятят в течение 13 ч. Неорганический осадок отфильтровывают, ацетонитрил отгоняют на РПИ, к остатку добавляют 10 мл хлороформа и промывают рассолом (2x10 мл). Водную фазу промывают хлороформом (2x10 мл), органические слои объединяют и сушат над сульфатом натрия, фильтрат упаривают на РПИ. Получают 0,09 г (24%) техн. продукта. Затем его перекристаллизовывают из изопропилового спирта с получением 0,06 г (16%) N¹-фенил-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазола в виде светло-бежевых кристаллов с т. пл. 123-124 °С.

Масс-спектр, m/z : 227,25 $[M+H]^+$

^1H ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 5,61 с (2H, CH_2), 7,40 т (1H, CH_{Ar} , $J=7,3$), 7,59 т (2H, 2CH_{Ar} , $J=7,3$), 7,88 д (2H, 2CH_{Ar} , $J=8,1$), 8,00 с (1H, $\text{C}^5\text{H}_{1,2,3\text{-Trz}}$), 8,67 с (1H, $\text{C}^5\text{H}_{1,2,4\text{-Trz}}$), 8,83 с (1H, $\text{C}^3\text{H}_{1,2,4\text{-Trz}}$).

^{13}C ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д.): 43.89 (C-12), 120.11 (C-1, C-5), 122.33 (C-10), 128.74 (C-4), 129.82 (C-2, C-6), 136.44 (C-9), 142.87 (C-3), 144.19 (C-17), 151.64 (C-14) (рисунок 4.2).



HRMS (ESI pos.): calcd. m/z $[M^+]$ = 226.0967, found m/z $[\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_6^+]$ = 226.0938.

3.2.17. Получение N¹-(4-нитрофенил)-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазола 31з

Метод А.

Синтез проводят аналогично получению N¹-фенил-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазола 31а, Метод Б. Из 0,107 г (1 ммоль) 1-проп-2-ин-1Н-1,2,4-триазола, 0,250 г (1 ммоль) пентагирада сульфата меди (II), 0,704 г (4 ммоль) аскорбиновой кислоты, 5 мл тетрагидрофурана и 5 мл воды. Получают 0,232 г (86%) N¹-(4-нитрофенил)-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазола с т. пл. 151-152 °С.

Метод Б.

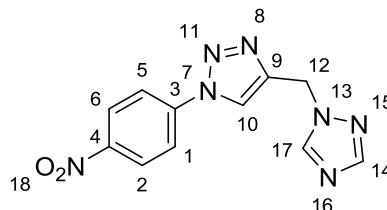
Синтез проводят аналогично получению N¹-фенил-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазола 31а, метод А. Из 0,15 г (2,10 ммоль) 1,2,4-триазола, 0,29 г (2,10 ммоль) карбоната калия, 0,50 г (2,10 ммоль) (N¹-(4-нитрофенил)-1,2,3-триазол-4-ил)метилхлорида в 15 мл ацетонитрила

при кипячении в течение 6 ч, перекристаллизовывают из этилового спирта. Получают 0,42 г (74%) N¹-(4-нитрофенил)-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазола в виде желтых кристаллов с т. пл. 151-152 °С.

Масс-спектр, m/z: 272,28 [M+H]⁺

¹H ЯМР-спектр (d₆-DMSO, δ, м.д., J, Гц): 5.64 с (2H, CH₂), 8.01 с (1H, C⁵H_{1,2,3-Trz}), 8.22 д (2H, CH_{Ar}, J=8.8), 8.45 д (2H, CH_{Ar}, J=8.8), 8.69 с (1H, C⁵H_{1,2,4-Trz}), 9.05 с (1H, C³H_{1,2,4-Trz}).

¹³C ЯМР-спектр (δ, м.д., J, Гц.): 43.78 (C-12), 120.66 (C-1, C-5), 122.80 (C-10), 125.45 (C-2, C-6), 140.63 (C-9), 143.53 (C-3), 144.27 (C-14), 146.75 (C-4), 151.71 (C-17).



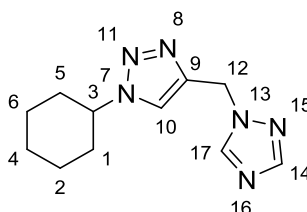
HRMS (ESI pos.): calcd. m/z [M⁺] = 271.0818, found m/z [C₁₁H₉N₇O₂⁺] = 271.0860.

3.2.18. Получение N¹-циклогексил-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазола 44

Синтез проводят аналогично получению N¹-фенил-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазола **31a**, Метод Б. Загружают 0,180 г (2,50 ммоль) 1,2,4-триазола, 20 мл ацетонитрила, 0,345 г (2,50 ммоль) карбоната калия, 0,500 г (2,50 ммоль) (N¹-циклогексил-1,2,3-триазол-4-ил)метилхлорида в 20 мл ацетонитрила, кипятят в течение 3 ч. Получают 0,600 г техн. N¹-циклогексил-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазола в виде масла. Затем его кристаллизуют в присутствии изопропанола, осадок фильтруют. Получают 0,310 г (53%) светло-оранжевых кристаллов N¹-циклогексил-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазола с т. пл. 108-109 °С, т. пл. в литературе не описана.

Масс-спектр, m/z: 233,31 [M+H]⁺

¹H ЯМР -спектр (d₆-DMSO, δ, м.д., J, Гц): 1.23 т (1H, C⁴H_{ax}, J=12.5), 1.34-1.47 м (2H, C²H_{ax}, C⁶H_{ax}), 1.63-1.71 м (2H, C³H_{ax}, C⁵H_{ax}), 1.75-1.82 м (3H, C⁴H_{eq}, C²H_{eq}, C⁶H_{eq}), 2.03 д (2H, C³H_{eq}, C⁵H_{eq}, J=10.9), 4.41-4.49 м (1H, C¹H), 5.48 с (2H, CH₂),), 7.96 с (1H, C⁵H_{1,2,3-Trz}), 8.15 с (1H, C⁵H_{1,2,4-Trz}), 8.59 с (1H, C³H_{1,2,4-Trz}).



¹³C ЯМР-спектр (δ, м.д., J, Гц): 25.23 (C-2, C-6), 25.81 (C-4), 33.15 (C-1, C-5), 51.22 (C-12), 122.12 (C-7), 136.61 (C-8), 144.16 (C-11), 151.66 (C-10).

HRMS (ESI pos.): calcd. m/z [M⁺] = 233.1515, found m/z [C₁₁H₉N₇O₂⁺] = 233.1521.

3.2.19. Получение N¹-бензил-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазола 32а

Метод А.

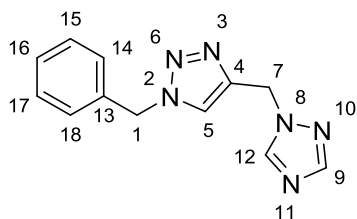
Синтез проводят аналогично получению N¹-фенил-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазола **31а**, Метод А. Из 0,064 г (0,48 ммоль) бензилазида в 5 мл тетрагидрофурана, 0,052 г (0,48 ммоль) 1-проп-2-ин-1,2,4-триазола, свежеприготовленный раствор 0,180 г (0,72 ммоль) пентагидрата сульфата меди (II) и 0,254 г (1,44 ммоль) аскорбиновой кислоты в 5 мл воды при комнатной температуре в течение 24 ч, получают 0,090 г (78%) 1-бензил-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазола, с т.пл. 97-98°C.

Метод Б.

Синтез проводят аналогично получению N¹-фенил-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазола **31а**, Метод Б. Из 0,247 г (3,58 ммоль) триазола, 0,276 г (2,00 ммоль) карбоната калия, 0,400 г (2,00 ммоль) (N¹-бензил-1,2,3-триазол-4-ил)метилхлорида в 35 мл ацетонитрила при кипячении в течение 6 ч. Технический продукт массой прекристаллизовывают из изопропилового спирта. Получают 0,290 г (61%) светло-бежевых кристаллов N¹-бензил-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазола с т. пл. 97-98 °С.

¹H ЯМР -спектр (*d*₆-DMSO, δ , м.д., J, Гц): 5.50 с (2H, CH₂-1,2,4Trz), 5.53 с (2H, CH₂), 7.30-7.39 м (5H, 5CH_{Ar}), 7.96 с (1H, C⁵H_{1,2,3-Trz}), 8.16 с (1H, C⁵H_{1,2,4-Trz}), 8.60 с (1H, C³H_{1,2,4-Trz}).

¹³C ЯМР-спектр (δ , м.д., J, Гц): 43.95 (C-7), 52.83 (C-1), 124.02 (C-5), 127.96 (C-14, C-18), 128.13 (C-16), 128.71 (C-15, C-17), 129.19 (C-4), 135.81 (C-13), 142.10 (C-12), 151.61 (C-9) (рисунок 4.4).



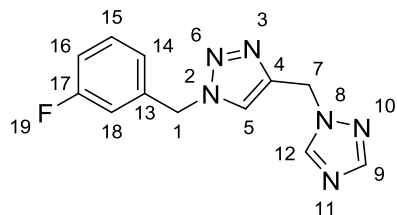
HRMS (ESI pos.): calcd. m/z [M^+] = 240.1123, found m/z [$C_{12}H_{12}N_6^+$] = 240.1099.

При использовании альтернативной системы растворителей *трет*-бутанол : вода выход по методу Б составляет 61%.

3.2.20. Получение 4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1-(3-фторбензил)-1,2,3-триазола 32в

Синтез проводят аналогично получению 1-фенил-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазол **31а**, метод А. Из 0,283 г (1,87 ммоль) 3-фторбензилазида в 5 мл тетрагидрофурана, 0,200 г (1,87 ммоль) 1-проп-2-ин-1,2,4-триазола, свежеприготовленного раствора 0,700 г (2,81 ммоль) пентагидрата сульфата меди (II) и 0,990 г (5,61 ммоль) аскорбиновой кислоты в 5 мл воды при комнатной температуре в течение 24 ч, получают 0,348 г (72%) 4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1-(3-фторбензил)-1,2,3-триазола, с т.пл. 110-112°C.

^1H ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 5.54 с (2H, CH_2), 5.63 с (2H, CH_2), 7.14-7.21 м (1H, $\text{CH}_{1,2,3\text{-Trz}}$, 2H, CH_{Ar}), 7.40-7.48 м (2H, CH_{Ar}), 8.22 с (1H, $\text{C}^3\text{H}_{1,2,4\text{-Trz}}$), 8.93 уш. с (1H, $\text{C}^5\text{H}_{1,2,4\text{-Trz}}$).



^{13}C ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д.): 44.67 (C-7), 52.21 (C-1), 114.86 (C-16), 115.19 (C-18), 124.17 (C-5), 124.42 (C-14), 130.57 (C-15), 130.96 (C-4), 138.62 (C-13), 142.27 (C-12), 151.28 (C-9), 162.97 (C-19).

HRMS (ESI pos.): calcd. m/z $[\text{M}+\text{H}^+] = 259.1107$, found m/z $[\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{FN}_6+\text{H}^+] = 259.1102$.

3.2.21. Получение N^1 -(4-хлорбензил)-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазола **32e**

Метод А.

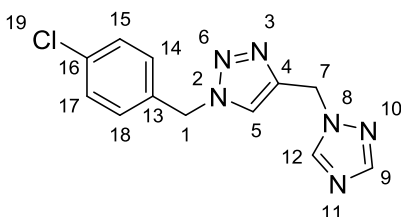
Синтез проводят аналогично получению N^1 -фенил-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазола **31a**, Метод А. Из 0,227 г (1,35 ммоль) 4-хлорбензилазида в 5 мл тетрагидрофурана, 0,145 г (1,35 ммоль) 1-проп-2-ин-1,2,4-триазола, свежеприготовленного раствора 0,509 г (2,04 ммоль) пентагидрата сульфата меди (II) и 0,718 г (4,08 ммоль) аскорбиновой кислоты в 5 мл воды при комнатной температуре в течение 24 ч, получают 0,282 г (76%) 4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1-(4-хлорбензил)-1,2,3-триазола, с т.пл. 89-91°C.

При использовании альтернативной системы растворителей *трет*-бутанол : вода выход по методу А составляет 58%.

Метод Б.

Синтез проводят аналогично получению N^1 -фенил-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазола **31a**, Метод Б. Из 0,145 г (2,10 ммоль) триазола, 0,289 г (2,10 ммоль) карбонат калия, 20 мл ацетонитрила, 0,530 г (2,10 ммоль) (N^1 -(4-хлорбензил)-1,2,3-триазол-4-ил)метилхлорида в 20 мл ацетонитрила при кипячении в течение 11 ч, олучают 0,400 г (69%) N^1 -(4-хлорбензил)-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазола в виде светло-бежевых кристаллов с т. пл. 89-91°C.

^1H ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 5.52 с (2H, CH_2), 5.61 с (2H, CH_2), 7.36 д (2H, CH_{Ar} , $^3J=8.1$), 7.47 д (2H, CH_{Ar} , $^3J=8.8$), 8.04 уш. с (1H, $\text{CH}_{1,2,3\text{-Trz}}$), 8.21 с (1H, $\text{C}^3\text{H}_{1,2,4\text{-Trz}}$), 8.72 уш. с (1H, $\text{C}^5\text{H}_{1,2,4\text{-Trz}}$).



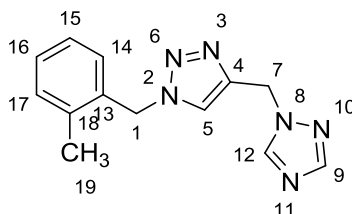
^{13}C ЯМР-спектр (δ , м.д., J , Гц): 44.06 (C-7), 52.00 (C-1), 124.11 (C-5), 127.04 (C-16), 128.70 (C-14, C-18), 129.91 (C-15, C-17), 132.88 (C-4), 134.78 (C-13), 142.07 (C-12), 151.71 (C-9).

HRMS (ESI pos.): calcd. m/z [M^+] = 274.0734, found m/z [$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClN}_6^+$] = 274.0705.

3.2.22. Получение 1-(2-метилбензил)-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазола 32м

Синтез проводят аналогично получению N^1 -фенил-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазола **31а**, Метод А. Из 0,275 г (1,87 ммоль) 2-метилбензилазида в 5 мл тетрагидрофурана, 0,200 г (1,87 ммоль) 1-проп-2-ин-1,2,4-триазола, свежеприготовленного раствора 0,700 г (2,81 ммоль) пентагидрата сульфата меди (II) и 0,990 г (5,61 ммоль) аскорбиновой кислоты в 5 мл воды при комнатной температуре в течение 24 ч, получают 0,332 г (70%) 1-(2-метилбензил)-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазола, с т.пл. 125-126°C.

^1H ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 2.31 с (3H, CH_3), 4.34 с (2H, CH_2), 5.61 с (2H, CH_2), 7.16-7.31 м (4H, CH_{Ar}), 7.36 с (1H, $\text{CH}_{1,2,3\text{-Trz}}$), 8.07 с (1H, $\text{C}^3\text{H}_{1,2,4\text{-Trz}}$), 8.14 уш. с (1H, $\text{C}^5\text{H}_{1,2,4\text{-Trz}}$).



^{13}C ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д.): 18.68 (C-19), 44.67 (C-7), 51.07 (C-1), 124.34 (C-5), 126.32 (C-16), 128.43 (C-15), 128.81 (C-14), 129.27 (C-17), 130.49 (C-4), 134.12 (C-18), 136.41 (C-13), 141.78 (C-12), 152.16 (C-9).

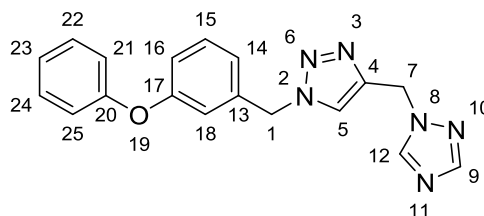
HRMS (ESI pos.): calcd. m/z [$\text{M}+\text{H}^+$] = 255.1358, found m/z [$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_6+\text{H}^+$] = 255.1347.

3.2.23. Получение 4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1-(3-феноксибензил)-1,2,3-триазола 32ф

Синтез проводят аналогично получению N^1 -фенил-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазола **31а**, Метод А. Из 0,100 г (0,44 ммоль) 3-феноксибензилазида в 5 мл тетрагидрофурана, 0,048 г (0,44 ммоль) 1-проп-2-ин-1,2,4-триазола, свежеприготовленного раствора 0,166 г (0,67 ммоль) пентагидрата сульфата меди (II) и 0,235 г (1,33 ммоль) аскорбиновой кислоты в 5 мл воды при комнатной температуре в течение 24 ч, получают 0,119 г (81%) 4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1-(3-феноксибензил)-1,2,3-триазола, с т.пл. 70-72°C.

При использовании альтернативной системы растворителей *трет*-бутанол : вода выход по методу А составляет 66%.

^1H ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 5.52 с (2H, CH_2), 5.60 с (2H, CH_2), 6.94-7.08 м (5H, CH_{Ar}), 7.18 т (1H, CH_{Ar} , $^3J=7.3$), 7.36-7.44 м (3H, CH_{Ar}), 7.99 уш. с (1H, $\text{CH}_{1,2,3\text{-Trz}}$), 8.20 с (1H, $\text{C}^3\text{H}_{1,2,4\text{-Trz}}$), 8.63 уш. с (1H, $\text{C}^5\text{H}_{1,2,4\text{-Trz}}$).



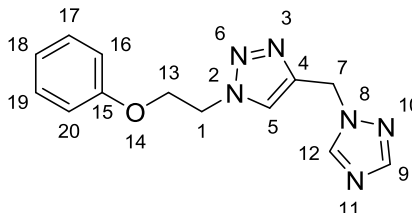
^{13}C ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д.): 43.96 (C-7), 52.43 (C-1), 117.98 (C-16), 118.83 (C-18), 122.84 (C-21, C-25), 123.58 (C-14), 123.77 (C-23), 124.19 (C-5), 130.12 (C-22, C-24, C-15), 130.46 (C-4), 138.02 (C-13), 142.18 (C-12), 151.68 (C-9), 156.16 (C-17), 156.98 (C-20) (рисунок 4.8).

HRMS (ESI pos.): calcd. m/z $[\text{M}+\text{H}^+]$ = 333.1464, found m/z $[\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}+\text{H}^+]$ = 333.1458.

3.2.24. Получение 4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1-(2-феноксиэтил)-1,2,3-триазола 34a

Синтез проводят аналогично получению N^1 -фенил-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазола **31a**, Метод А. Из 0,332 г (2,03 ммоль) (2-азидоэтоксид)бензола, 10 мл тетрагидрофурана, 0,217 г (2,03 ммоль) 1-проп-2-ин-1,2,4-триазола, свежеприготовленного раствора 0,760 г (3,05 ммоль) пентагидрата сульфата меди (II) и 1,073 г (6,09 ммоль) аскорбиновой кислоты в 10 мл воды при комнатной температуре в течение 24 ч, получают 0,426 г (77%) 4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1-(2-феноксиэтил)-1,2,3-триазола, с т.пл. 64-65°C.

^1H ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 4.39 т (2H, CH_2 , $^3J=5.1$), 4.77 т (2H, CH_2 , $^3J=5.1$), 5.22 с (2H, CH_2), 6.90-6.98 м (5H, CH_{Ar}), 7.98 с (1H, $\text{CH}_{1,2,3\text{-Ttz}}$), 8.20 с (1H, $\text{C}^3\text{H}_{1,2,4\text{-Ttz}}$), 8.62 с (1H, $\text{C}^5\text{H}_{1,2,4\text{-Ttz}}$).



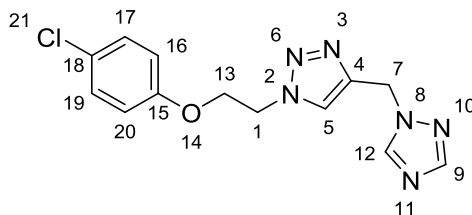
^{13}C ЯМР-спектр (δ , м.д.; J , Гц): 43.96 (C-7), 49.09 (C-1), 65.98 (C-13), 114.56 (C-16, C-20), 121.05 (C-18), 124.47 (C-5), 129.47 (C-17, C-19), 141.81 (C-4), 143.33 (C-12), 151.58 (C-9), 157.76 (C-15).

HRMS (ESI pos.): calcd. m/z $[\text{M}+\text{H}^+]$ = 271.1302, found m/z $[\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}+\text{H}^+]$ = 271.1296.

3.2.25. Получение 4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1-[2-(4-хлорфенокси)этил]-1,2,3-триазола 34e

Синтез проводят аналогично получению N^1 -фенил-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазола **31a**, Метод А. Из 0,400 г (2,03 ммоль) 1-(2-азидоэтоксид)-4-хлорбензола, 0,217 г (2,03 ммоль) 1-проп-2-ин-1,2,4-триазола в 10 мл тетрагидрофурана, свежеприготовленного раствора 0,760 г (3,05 ммоль) пентагидрата сульфата меди (II) и 1,073 г (6,09 ммоль) аскорбиновой кислоты в 10 мл воды при комнатной температуре в течение 24 ч, получают 0,481 г (78%) 4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1-[2-(4-хлорфенокси)этил]-1,2,3-триазола, с т.пл. 85-87°C.

^1H ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 4.41 т (2H, CH_2 , $^3J=5.1$), 4.77 т (2H, CH_2 , $^3J=5.1$), 5.53 с (2H, CH_2), 6.95 д (2H, CH_{Ar} , $^3J=8.8$), 7.33 д (2H, CH_{Ar} , $^3J=8.8$), 8.04 с (1H, $\text{CH}_{1,2,3\text{-Trz}}$), 8.21 уш. с (1H, $\text{C}^3\text{H}_{1,2,4\text{-Trz}}$), 8.69 уш. с (1H, $\text{C}^5\text{H}_{1,2,4\text{-Trz}}$).



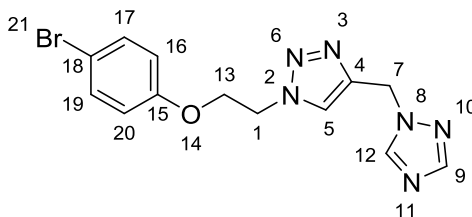
^{13}C ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д.): 44.06 (C-7), 48.97 (C-1), 66.42 (C-13), 116.38 (C-16, C-20), 124.52 (C-5), 128.67 (C-18), 129.22 (C-17, C-19), 141.83 (C-4), 144.72 (C-12), 151.32 (C-9), 156.62 (C-15).

HRMS (ESI pos.): calcd. m/z [$\text{M}+\text{H}^+$] = 305.0912, found m/z [$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClN}_6\text{O}+\text{H}^+$] = 305.0909.

3.2.26. Получение 4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1-[2-(4-бромфенокси)этил]-1,2,3-триазола **34ж**

Синтез проводят аналогично получению N^1 -фенил-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазола **31а**, Метод А. Из 0,490 г (2,03 ммоль) 1-(2-азидоэтокси)-4-бромбензола, 0,217 г (2,03 ммоль) 1-проп-2-ин-1,2,4-триазола в 10 мл тетрагидрофурана, свежеприготовленного раствора 0,760 г (3,05 ммоль) пентагидрата сульфата меди (II) и 1,073 г (6,09 ммоль) аскорбиновой кислоты в 10 мл воды при комнатной температуре в течение 24 ч, получают 0,582 г (82%) 1-[2-(4-бромфенокси)этил]-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазола, с т.пл. 85-86°C.

^1H ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 4.40 т (2H, CH_2 , $^3J=5.1$), 4.77 т (2H, CH_2 , $^3J=5.1$), 5.53 с (2H, CH_2), 6.91 д (2H, CH_{Ar} , $^3J=8.8$), 7.46 д (2H, CH_{Ar} , $^3J=8.8$), 7.99 с (1H, $\text{CH}_{1,2,3\text{-Trz}}$), 8.21 с (1H, $\text{C}^3\text{H}_{1,2,4\text{-Trz}}$), 8.62 с (1H, $\text{C}^5\text{H}_{1,2,4\text{-Trz}}$).



^{13}C ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д.): 43.97 (C-7), 48.96 (C-1), 66.38 (C-13), 112.52 (C-18), 116.92 (C-16, C-20), 124.51 (C-5), 132.14 (C-17, C-19), 141.82 (C-4), 144.70 (C-12), 151.56 (C-9), 157.09 (C-15) (рисунок 4.19).

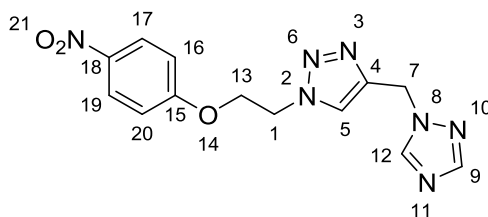
HRMS (ESI pos.): calcd. m/z [$\text{M}+\text{H}^+$] = 349.0407, found m/z [$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{BrN}_6\text{O}+\text{H}^+$] = 349.0409.

3.2.27. Получение 4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1-[2-(4-нитрофенокси)этил]-1,2,3-триазола **34з**

Синтез проводят аналогично получению N^1 -фенил-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазола **31а**, Метод А. Из 0,423 г (2,03 ммоль) 1-(2-азидоэтокси)-4-нитробензола, 0,217 г (2,03

ммоль) 1-проп-2-ин-1,2,4-триазола в 10 мл тетрагидрофурана, свежеприготовленного раствора 0,760 г (3,05 ммоль) пентагидрата сульфата меди (II) и 1,073 г (6,09 ммоль) аскорбиновой кислоты в 10 мл воды при комнатной температуре в течение 24 ч, получают 0,499 г (78%) 1-[2-(4-нитрофенокси)этил]-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазола, с т.пл. 91-92°C.

^1H ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 4.58 т (2H, CH_2 , $^3J=5.1$), 4.83 т (2H, CH_2 , $^3J=5.1$), 5.52 с (2H, CH_2), 7.14 д (2H, CH_{Ar} , $^3J=8.8$), 7.21 д (2H, CH_{Ar} , $^3J=8.8$), 7.98 с (1H, $\text{CH}_{1,2,3\text{-Trz}}$), 8.19 с (1H, $\text{C}^3\text{H}_{1,2,4\text{-Trz}}$), 8.61 с (1H, $\text{C}^5\text{H}_{1,2,4\text{-Trz}}$).



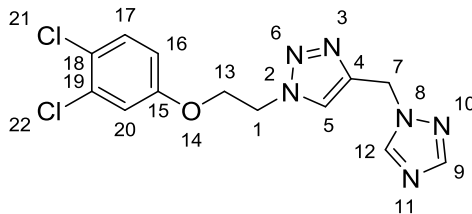
^{13}C ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д.): 43.94 (C-7), 48.81 (C-1), 66.93 (C-13), 115.11 (C-16, C-20), 124.55 (C-5), 125.80 (C-17, C-19), 141.18 (C-14), 141.90 (C-18), 144.10 (C-12), 151.55 (C-9), 163.00 (C-15).

HRMS (ESI pos.): calcd. m/z [$\text{M}+\text{H}^+$] = 316.1153, found m/z [$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_7\text{O}_3+\text{H}^+$] = 316.1145.

3.2.28. Получение 4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1-[2-(3,4-дихлорфенокси)этил]-1,2,3-триазола 34к

Синтез проводят аналогично получению N^1 -фенил-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазола **31а**, Метод А. Из 0,471 г (2,03 ммоль) 1-(2-азидоэтокси)-3,4-дихлорбензола, 0,217 г (2,03 ммоль) 1-проп-2-ин-1,2,4-триазола в 10 мл тетрагидрофурана, свежеприготовленного раствора 0,760 г (3,05 ммоль) пентагидрата сульфата меди (II) и 1,073 г (6,09 ммоль) аскорбиновой кислоты в 10 мл воды при комнатной температуре в течение 24 ч, получают 0,553 г (81%) 4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1-[2-(3,4-дихлорфенокси)этил]-1,2,3-триазола, с т.пл. 81-83°C.

^1H ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 4.48 т (2H, CH_2 , $^3J=5.1$), 4.82 т (2H, CH_2 , $^3J=5.1$), 5.54 с (2H, CH_2), 7.18 д (1H, CH_{Ar} , $^3J=9.5$), 7.35-7.39 дд (1H, CH_{Ar} , $^3J=8.8$, $^4J=2.2$), 7.56 д (1H, CH_{Ar} , $^4J=2.2$), 7.98 с (1H, $\text{CH}_{1,2,3\text{-Trz}}$), 8.16 с (1H, $\text{C}^3\text{H}_{1,2,4\text{-Trz}}$), 8.61 с (1H, $\text{C}^5\text{H}_{1,2,4\text{-Trz}}$).



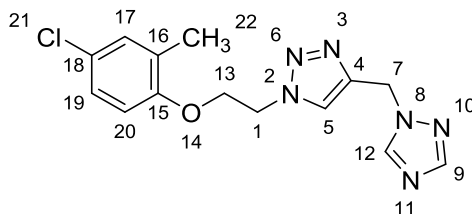
^{13}C ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д.): 43.95 (C-7), 48.83 (C-1), 67.44 (C-13), 115.35 (C-16), 122.53 (C-20), 124.65 (C-5), 125.04 (C-18), 128.04 (C-17), 129.26 (C-19), 141.87 (C-4), 143.99 (C-12), 151.55 (C-9), 152.23 (C-15).

HRMS (ESI pos.): calcd. m/z [$\text{M}+\text{H}^+$] = 339.0522, found m/z [$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}+\text{H}^+$] = 339.0519.

3.2.29. Получение 4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1-[2-(2-метил-4-хлорфенокси)этил]-1,2,3-триазола 34п

Синтез проводят аналогично получению N¹-фенил-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазола **31a**, Метод А. Из 0,430 г (2,03 ммоль) 1-(2-азидоэтоксид)-2-метил-4-хлорбензола, 0,217 г (2,03 ммоль) 1-проп-2-ин-1,2,4-триазола в 10 мл тетрагидрофурана, свежеприготовленного раствора 0,760 г (3,05 ммоль) пентагидрата сульфата меди (II) и 1,073 г (6,09 ммоль) аскорбиновой кислоты в 10 мл воды при комнатной температуре в течение 24 ч, получают 0,575 г (89%) 1-[2-(2-метил-4-хлорфенокси)этил]-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазола, с т.пл. 80-82°C.

¹H ЯМР-спектр (*d*₆-DMSO, δ , м.д., *J*, Гц): 1.96 с (3H, CH₃), 4.37 т (2H, CH₂, ³*J*=5.1), 4.79 т (2H, CH₂, ³*J*=5.1), 5.53 с (2H, CH₂), 6.95 д (1H, CH_{Ar}, ³*J*=9.5), 7.17-7.19 м (2H, CH_{Ar}), 7.98 с (1H, CH_{1,2,3-Trz}), 8.17 с (1H, C³H_{1,2,4-Trz}), 8.62 с (1H, C⁵H_{1,2,4-Trz}).



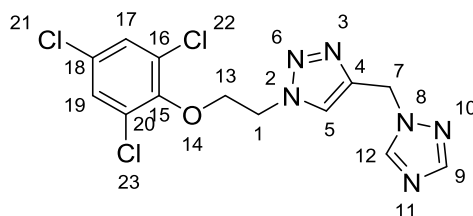
¹³C ЯМР-спектр (*d*₆-DMSO, δ , м.д.): 15.41 (C-22), 43.95 (C-7), 49.04 (C-1), 66.53 (C-13), 113.11 (C-20), 124.30 (C-5), 124.62 (C-18), 126.36 (C-16), 128.42 (C-19), 129.89 (C-17), 141.85 (C-4), 144.00 (C-12), 151.57 (C-9), 154.69 (C-15).

HRMS (ESI pos.): calcd. *m/z* [M+H⁺] = 319.1069, found *m/z* [C₁₄H₁₅ClN₆O+H⁺] = 319.1063.

3.2.30. Получение 4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1-[2-(2,4,6-трихлорфенокси)этил]-1,2,3-триазола 34л

Синтез проводят аналогично получению N¹-фенил-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазола **31a**, Метод А. Из 0,630 г (2,4 ммоль) 1-(2-азидоэтоксид)-2,4,6-трихлорбензола, 0,250 г (2,4 ммоль) 1-проп-2-ин-1,2,4-триазола в 10 мл тетрагидрофурана, свежеприготовленного раствора 0,880 г (3,6 ммоль) пентагидрата сульфата меди (II) и 1,250 г (7,2 ммоль) аскорбиновой кислоты в 10 мл воды при комнатной температуре в течение 24 ч, получают 0,800 г (89%) 4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1-[2-(2,4,6-трихлорфенокси)этил]-1,2,3-триазола, с т.пл. 116-119°C.

¹H ЯМР-спектр (*d*₆-DMSO, δ , м.д., *J*, Гц): 3.82 т (2H, CH₂, ³*J*=5.1), 4.37 т (2H, CH₂, ³*J*=5.1), 5.54 с (2H, CH₂), 7.65 с (2H, CH_{Ar}), 7.94 с (1H, CH_{1,2,3-Trz}), 8.19 с (1H, C³H_{1,2,4-Trz}), 8.55 с (1H, C⁵H_{1,2,4-Trz}).



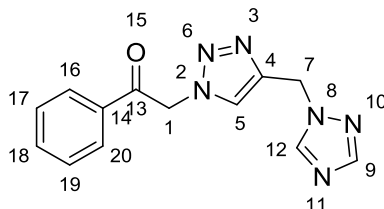
^{13}C ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д.): 44.31 (C-7), 49.20 (C-1), 67.14 (C-13), 124.00 (C-5), 126.70 (C-18), 129.41 (C-17, C-19), 129.73 (C-16, C-20), 141.13 (C-4), 144.33 (C-12), 150.84 (C-6), 151.21 (C-9).

HRMS (ESI pos.): calcd. m/z $[\text{M}+\text{H}^+] = 373.0133$, found m/z $[\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{Cl}_3\text{N}_6\text{O}+\text{H}^+] = 373.0126$.

3.2.31. Получение 4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1-(фенилацетил)-1,2,3-триазола 35

Синтез проводят аналогично получению N^1 -фенил-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазола **31a**, Метод А. Из 0,790 г (4,91 ммоль) 2-азидо-1-фенилэтанона, 20 мл тетрагидрофурана, 0,526 г (4,91 ммоль) 1-проп-2-ин-1,2,4-триазола, свежеприготовленного раствора 1,839 г (7,36 ммоль) пентагидрата сульфата меди (II) и 2,594 г (14,73 ммоль) аскорбиновой кислоты в 20 мл воды при комнатной температуре в течение 24 ч, получают 1,110 г (84%) 4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1-(фенилацетил)-1,2,3-триазола, с т.пл. 169-170°C.

^1H ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 5.61 с (2H, CH_2), 6.20 с (2H, CH_2), 7.62 т (2H, CH_{Ar} , $^3J=7.3$), 7.75 т (1H, CH_{Ar} , $^3J=7.3$), 8.07 д (2H, CH_{Ar} , $^3J=7.9$), 8.11-8.36 м (2H, $\text{CH}_{1,2,3\text{-Trz}}$, $\text{C}^3\text{H}_{1,2,4\text{-Trz}}$), 8.87 уш. с (1H, $\text{C}^5\text{H}_{1,2,4\text{-Trz}}$).



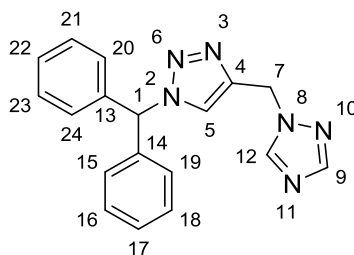
^{13}C ЯМР-спектр (δ , м.д., J , Гц): 43.96 (C-7), 55.81 (C-1), 125.60 (C-18, C-5), 128.07 (C-17, C-19), 128.89 (C-16, C-20), 134.13 (C-14, C-4), 141.71 (C-12), 151.64 (C-9), 191.98 (C-13) (рисунок 4.24).

HRMS (ESI pos.): calcd. m/z $[\text{M}+\text{H}^+] = 269.1151$, found m/z $[\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}+\text{H}^+] = 269.1143$.

3.2.32. Получение 4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1-(дифенилметил)-1,2,3-триазола 33аа

Синтез проводят аналогично получению N^1 -фенил-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазола **31a**, Метод А. Из 1,300 г (6,21 ммоль) дифенилметилазида, 10 мл тетрагидрофурана, 0,665 г (6,21 ммоль) 1-проп-2-ин-1,2,4-триазола, свежеприготовленного раствора 2,326 г (9,32 ммоль) пентагидрата сульфата меди (II) и 3,281 г (18,63 ммоль) аскорбиновой кислоты в 10 мл воды при комнатной температуре в течение 24 ч, получают 1,290 г (66%) 4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1-(дифенилметил)-1,2,3-триазола, с т.пл. 120-122°C.

^1H ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 5.49 с (2H, CH_2), 7.19 д (4H, CH_{Ar} , $^3J=7.3$), 7.25 с (1H, CH), 7.30-7.39 м (6H, CH_{Ar}), 7.91 с (1H, $\text{CH}_{1,2,3\text{-Trz}}$), 8.06 с (1H, $\text{C}^3\text{H}_{1,2,4\text{-Trz}}$), 8.54 с (1H, $\text{C}^5\text{H}_{1,2,4\text{-Trz}}$).



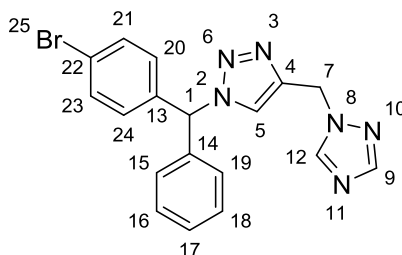
^{13}C ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д.): 43.86 (C-7), 66.67 (C-1), 124.23 (C-5), 127.92 (C-15, C-19, C-20, C-24), 128.18 (C-17, C-22), 128.69 (C-16, C-18, C-21, C-23), 138.57 (C-13, C-14), 141.73 (C-4), 144.09 (C-12), 151.56 (C-9).

HRMS (ESI pos.): calcd. m/z $[\text{M}+\text{H}^+] = 317.1509$, found m/z $[\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_6+\text{H}^+] = 317.1523$.

3.2.33. Получение 1-[(4-бромфенил)фенилметил]-4-(1,2,4-триазол-1-ил-метил)-1,2,3-триазола 3Заж

Синтез проводят аналогично получению N^1 -фенил-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазола **31a**, Метод А. Из 0,539 г (1,87 ммоль) (4-бромфенил)(фенил)метилазида в 10 мл тетрагидрофурана, 0,200 г (1,87 ммоль) 1-проп-2-ин-1,2,4-триазола, свежеприготовленного раствора 0,701 г (2,81 ммоль) пентагидрата сульфата меди (II) и 0,988 г (5,61 ммоль) аскорбиновой кислоты в 10 мл воды при комнатной температуре в течение 24 ч, получают 0,451 г (61%) 1-[(4-бромфенил)фенилметил]-4-(1,2,4-триазол-1-ил-метил)-1,2,3-триазола, с т.пл. 102-103°C.

^1H ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 5.53 с (2H, CH_2), 7.17-7.23 м (5H, CH_{Ar}), 7.33 с (1H, CH), 7.36-7.42 м (4H, CH_{Ar}), 8.03 уш. с (1H, $\text{CH}_{1,2,3\text{-Trz}}$), 8.17 с (1H, $\text{C}^3\text{H}_{1,2,4\text{-Trz}}$), 8.71 уш. с (1H, $\text{C}^5\text{H}_{1,2,4\text{-Trz}}$).



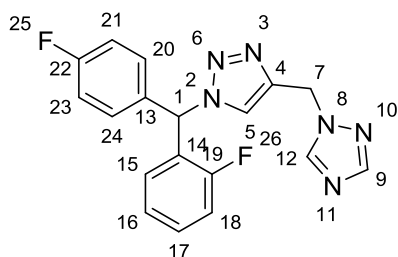
^{13}C ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д.): 43.90 (C-7), 65.93 (C-1), 121.55 (C-22), 124.33 (C-5), 127.86 (C-15, C-19), 128.32 (C-17), 128.78 (C-16, C-18), 130.17 (C-20, C-24), 130.86 (C-4), 131.64 (C-21, C-23), 137.96 (C-13, C-14), 138.15 (C-12), 141.79 (C-9) (рисунок 4.10).

HRMS (ESI pos.): calcd. m/z $[\text{M}+\text{H}^+] = 395.0614$, found m/z $[\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{BrN}_6+\text{H}^+] = 395.0640$.

3.2.34. Получение 4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1-[(2-фторфенил)(4-фторфенил)метил]-1,2,3-триазола 33бг

Синтез проводят аналогично получению N¹-фенил-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазола **31а**, Метод А. Из 0,476 г (1,94 ммоль) (2-фторфенил)(4-фторфенил)метилазида в 10 мл тетрагидрофурана, 0,208 г (1,94 ммоль) 1-проп-2-ин-1,2,4-триазола, свежеприготовленный раствор 0,728 г (2,91 ммоль) пентагидрата сульфата меди (II) и 1,025 г (5,82 ммоль) аскорбиновой кислоты в 10 мл воды при комнатной температуре в течение 24 ч, получают 0,376 г (55%) 4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1-[(2-фторфенил)(4-фторфенил)метил]-1,2,3-триазола, с т.пл. 97-98°C.

¹H ЯМР-спектр (*d*₆-DMSO, δ , м.д., *J*, Гц): 5.17 с (2H, CH₂), 6.37 с (1H, CH), 7.09-7.28 м (5H, CH_{Ar}), 7.37-7.52 м (3H, CH_{Ar}), 7.59 с (1H, CH_{1,2,3-Trz}), 8.05 с (1H, C³H_{1,2,4-Trz}), 8.61 с (1H, C⁵H_{1,2,4-Trz}).



¹³C ЯМР-спектр (*d*₆-DMSO, δ , м.д.): 48.86 (C-7), 67.37 (C-1), 115.01 (C-18, C-21, C-23), 124.39 (C-5), 124.81 (C-16), 127.71 (C-17), 128.24 (C-14), 128.81 (C-20, C-24), 129.37 (C-15), 130.21 (C-4), 132.52 (C-13), 140.52 (C-12), 151.79 (C-9), 160.62 (C-19), 162.77 (C-22) (рисунок 4.11).

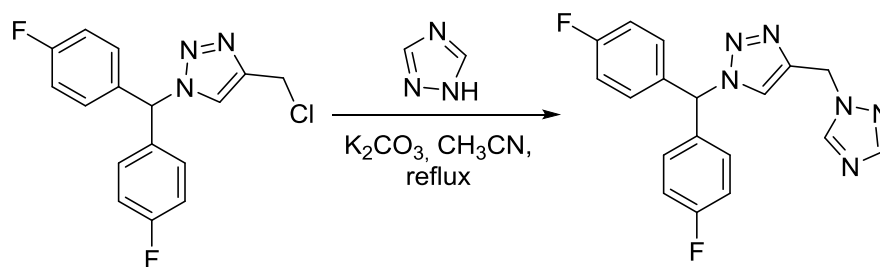
HRMS (ESI pos.): calcd. *m/z* [M⁺] = 352.1248, found *m/z* [C₁₈H₁₄F₂N₆⁺] = 352.1253.

3.2.35. Получение 4-(1,2,4-триазол-1-ил-метил)-1-[бис-(4-фторфенил)метил]-1,2,3-триазола 33гг

Метод А.

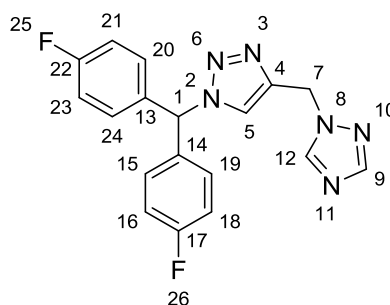
Синтез проводят аналогично получению N¹-фенил-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазола **31а**, Метод А. Из 0,230 г (0,93 ммоль) бис-(4-фторфенил)метилазида в 10 мл тетрагидрофурана, 0,100 г (0,93 ммоль) 1-проп-2-ин-1,2,4-триазола, свежеприготовленного раствора 0,348 г (1,39 ммоль) пентагидрата сульфата меди (II) и 0,491 г (2,79 ммоль) аскорбиновой кислоты в 10 мл воды при комнатной температуре в течение 24 ч, получают 0,227 г (69%) 4-(1,2,4-триазол-1-ил-метил)-1-[бис-(4-фторфенил)метил]-1,2,3-триазола, с т.пл. 106-108°C.

Метод Б.



Синтез проводят аналогично получению N¹-фенил-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазола **31a**, Метод Б. Загружают 0,332 г (4,80 ммоль) триазола, 0,665 г (4,80 ммоль) карбоната калия и 1,540 г (4,80 ммоль) (N¹-(бис(4-фторфенил)метил)-1,2,3-триазол-4-ил)метилхлорида при кипячении в течение 12 ч, получают технический продукта, который очищают флеш-хроматографией в системе петролейныйэфир:этилацетат (1:1). Получают 0,930 г (54%) N¹-(бис(4-фторфенил)метил)-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазола в виде коричневых кристаллов с т.пл. 106-108 °С.

¹H ЯМР-спектр (*d*₆-DMSO, δ , м.д., *J*, Гц): 5.54 с (2H, CH₂), 7.27 д (8H, CH_{Ar}, ³*J*=7.3), 7.37 с (1H, CH), 8.06 уш. с (1H, CH_{1,2,3-Trz}), 8.18 с (1H, C³H_{1,2,4-Trz}), 8.74 уш. с (1H, C⁵H_{1,2,4-Trz}).



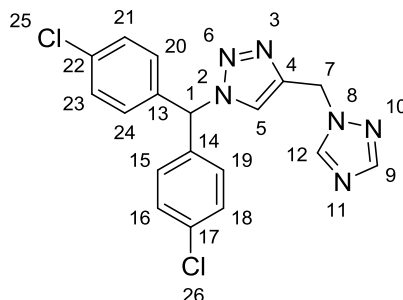
¹³C ЯМР-спектр (*d*₆-DMSO, δ , м.д.): 43.98 (C-7), 65.14 (C-1), 115.47 (C-16, C-18), 115.76 (C-21, C-23), 124.30 (C-5), 130.02 (C-15, C-19), 130.13 (C-20, C-24), 131.39 (C-4), 134.72 (C-13, C-14), 134.76 (C-12), 141.84 (C-9), 160.14 (C-17, C-22) (рисунок 4.12).

HRMS (ESI pos.): calcd. *m/z* [M⁺] = 352.1248, found *m/z* [C₁₈H₁₄F₂N₆⁺] = 352.1251.

3.2.36. Получение 4-(1,2,4-триазол-1-ил-метил)-1-[бис-(4-хлорфенил)метил]-1,2,3-триазола **33ee**

Синтез проводят аналогично получению N¹-фенил-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазола **31a**, Метод А. Из 0,520 г (1,87 ммоль) бис-(4-хлорфенил)метилазида в 10 мл тетрагидрофурана, 0,200 г (1,87 ммоль) 1-проп-2-ин-1,2,4-триазола, свежеприготовленного раствора 0,702 г (2,81 ммоль) пентагидрата сульфата меди (II) и 0,988 г (5,61 ммоль) аскорбиновой кислоты в 10 мл воды при комнатной температуре в течение 24 ч, получают 0,471 г (65%) 4-(1,2,4-триазол-1-ил-метил)-1-[бис-(4-хлорфенил)метил]-1,2,3-триазола, с т.пл. 114-115 °С.

^1H ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 5.53 с (2H, CH_2), 7.24 д (4H, CH_{Ar} , $^3J=7.3$), 7.38 с (1H, CH), 7.50 д (4H, CH_{Ar} , $^3J=7.3$), 7.98 уш. с (1H, $\text{CH}_{1,2,3\text{-Trz}}$), 8.19 с (1H, $\text{C}^3\text{H}_{1,2,4\text{-Trz}}$), 8.62 уш. с (1H, $\text{C}^5\text{H}_{1,2,4\text{-Trz}}$).



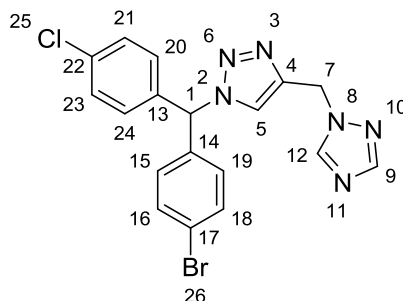
^{13}C ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д.): 44.31 (C-7), 65.88 (C-1), 124.74 (C-5), 129.09 (C-15, C-19), 129.35 (C-20, C-24), 130.42 (C-16, C-18), 130.69 (C-21, C-23), 131.58 (C-4), 132.80 (C-17, C-22), 135.81 (C-13, C-14), 138.24 (C-12), 141.53 (C-9) (рисунок 4.13).

HRMS (ESI pos.): calcd. m/z $[\text{M}+\text{H}^+] = 385.0735$, found m/z $[\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_6+\text{H}^+] = 385.0756$.

3.2.37. Получение 1-[(4-бромфенил)(4-хлорфенил)метил]-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазола **3Зж**

Синтез проводят аналогично получению N^1 -фенил-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазола **31а**, Метод А. Из 0,603 г (1,87 ммоль) (4-бромфенил)(4-хлорфенил)метилазида в 10 мл тетрагидрофурана, 0,200 г (1,87 ммоль) 1-проп-2-ин-1,2,4-триазола, свежеприготовленного раствора 0,702 г (2,81 ммоль) пентагидрата сульфата меди (II) и 0,988 г (5,61 ммоль) аскорбиновой кислоты в 10 мл воды при комнатной температуре в течение 24 ч, получают 0,486 г (60%) 1-[(4-бромфенил)(4-хлорфенил)метил]-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазола, с т.пл. 119-121°C.

^1H ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 5.53 с (2H, CH_2), 7.18 д (2H, CH_{Ar} , $^3J=8.8$), 7.25 д (2H, CH_{Ar} , $^3J=8.8$), 7.42 с (1H, CH), 7.49 д (2H, CH_{Ar} , $^3J=8.1$), 7.62 д (2H, CH_{Ar} , $^3J=8.1$), 7.97 уш. с (1H, $\text{CH}_{1,2,3\text{-Trz}}$), 8.24 с (1H, $\text{C}^3\text{H}_{1,2,4\text{-Trz}}$), 8.68 уш. с (1H, $\text{C}^5\text{H}_{1,2,4\text{-Trz}}$).



^{13}C ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д.): 43.04 (C-7), 65.61 (C-1), 120.71 (C-17), 124.61 (C-5), 129.34 (C-21, C-23), 129.55 (C-20, C-24), 130.42 (C-15, C-19), 130.69 (C-16, C-18), 130.84 (C-4), 131.44 (C-22), 134.37 (C-17), 134.59 (C-13), 135.49 (C-14), 138.04 (C-12), 141.36 (C-9) (рисунок 4.14).

HRMS (ESI pos.): calcd. m/z $[M+H^+] = 429.0225$, found m/z $[C_{18}H_{14}BrClN_6+H^+] = 429.0244$.

3.2.38. Получение N¹-(4-метилфенил(фенил)метил)-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазола 33ан

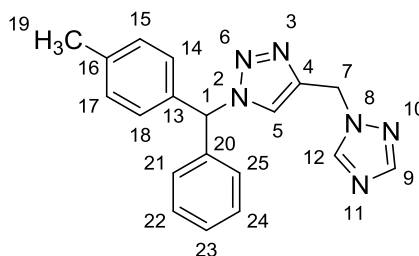
Метод Б.

Синтез проводят аналогично получению N¹-фенил-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазола **31a**, Метод Б. Из 0,250 г (3,62 ммоль) триазола, 0,500 г (3,62 ммоль) карбоната калия и 1,077 г (3,62 ммоль) (N¹-(4-метилфенил(фенил)метил)-1,2,3-триазол-4-ил)метилхлорида при кипячении в течение 7 ч, получают 0,89 г (74%) N¹-(4-метилфенил(фенил)метил)-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазола в виде светло-бежевых кристаллов с т.пл. 92-94 °С.

Метод А.

Синтез проводят аналогично получению N¹-фенил-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазола **31a**, Метод А. Из 0,222 г (0,995 ммоль) (4-метилфенил)фенил-метилазида в 10 мл тетрагидрофурана, 0,107 г (0,995 ммоль) 1-проп-2-ин-1,2,4-триазола, свежеприготовленного раствора 0,373 г (1,49 ммоль) пентагидрата сульфата меди (II) и 0,526 г (2,99 ммоль) аскорбиновой кислоты в 10 мл воды при комнатной температуре в течение 24 ч, получают 0,224 г (68%) 1-[(4-метилфенил)фенилметил]-4-(1,2,4-триазол-1-ил-метил)-1,2,3-триазола, с т.пл. 92-94 °С.

¹H ЯМР-спектр (*d*₆-DMSO, δ , м.д., *J*, Гц): 2.31 с (3H, CH₃), 5.53 с (2H, CH₂), 7.12 д (2H, CH_{Ar}, ³*J*=8.1), 7.20 т (3H, CH_{Ar}, ³*J*=8.1), 7.26 с (1H, CH), 7.34-7.43 м (3H, CH_{Ar}), 8.02 уш. с (1H, CH_{1,2,3-Trz}), 8.12 с (1H, C³H_{1,2,4-Trz}), 8.70 уш. с (1H, C⁵H_{1,2,4-Trz}).



¹³C ЯМР-спектр (*d*₆-DMSO, δ , м.д.): 20.53 (C-19), 43.92 (C-7), 66.50 (C-1), 124.08 (C-5), 127.74 (C-14, C-18), 127.90 (C-21, C-25), 128.04 (C-23), 128.61 (C-15, C-17), 129.20 (C-22, C-24), 131.84 (C-4), 135.58 (C-13, C-20), 137.57 (C-16), 138.75 (C-12), 141.65 (C-9) (рисунок 4.15).

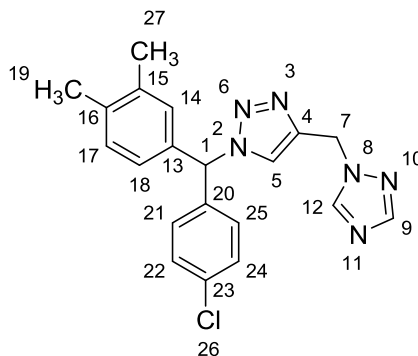
HRMS (ESI pos.): calcd. m/z $[M^+] = 330.1593$, found m/z $[C_{19}H_{18}N_6^+] = 330.1561$.

3.2.39. Получение N¹-(4-метилфенил(фенил)метил)-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазола 33еу

Синтез проводят аналогично получению N¹-фенил-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазола **31a**, Метод А. Из 0,343 г (1,26 ммоль) (3,4-диметилфенил)(4-хлорфенил)метилазида в 10 мл тетрагидрофурана, 0,135 г (1,26 ммоль) 1-проп-2-ин-1,2,4-триазола, свежеприготовленного раствора 0,474 г (1,89 ммоль) пентагидрата сульфата меди (II) и 0,667 г (3,78 ммоль)

аскорбиновой кислоты в 10 мл воды при комнатной температуре в течение 24 ч, получают 0,277 г (58%) 1-[(3,4-диметилфенил)(4-хлорфенил)метил]-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазола, с т.пл. 126-128°C.

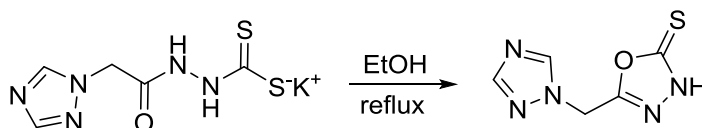
^1H ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 2.19 с (3H, CH_3), 2.20 с (3H, CH_3), 5.52 с (2H, CH_2), 7.06-7.16 м (4H, CH_{Ar} , CH), 7.33-7.41 м (4H, CH_{Ar}), 7.98 уш. с (1H, $\text{CH}_{1,2,3\text{-Trz}}$), 8.13 с (1H, $\text{C}^3\text{H}_{1,2,4\text{-Trz}}$), 8.62 уш. с (1H, $\text{C}^5\text{H}_{1,2,4\text{-Trz}}$).



^{13}C ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д.): 19.51 (C-19), 19.92 (C-27), 44.39 (C-7), 66.64 (C-1), 124.14 (C-5), 124.77 (C-18), 129.10 (C-21, C-25), 129.18 (C-22, C-24), 129.52 (C-14), 130.25 (C-17, C-4), 130.35 (C-23), 132.86 (C-16), 133.33 (C-13), 135.11 (C-20), 137.25 (C-15), 139.51 (C-12), 142.28 (C-9).

HRMS (ESI pos.): calcd. m/z $[\text{M}+\text{H}^+] = 379.1438$, found m/z $[\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClN}_6+\text{H}^+] = 379.1459$.

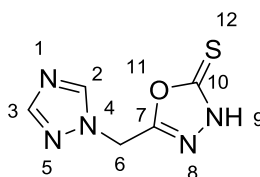
3.2.40. Получение 5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиона 27



Смесь 1,02 г (4 ммоль) калиевой соли 2-(1H-1,2,4-триазол-1-илацетил)гидразинкарбодитионовой кислоты и 65 мл этанола кипятят в течение 9 ч. Затем избыток растворителя отгоняют на РПИ. К остатку добавляют 5 мл воды и подкисляют 4,87 мл 3% раствором хлороводорода в изопропиловом спирте. Осадок перекристаллизовывают из этанола. Получают 0,44 г (61%) 5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиона, с т.пл. 190-191°C, ср. с лит. 194-195°C [120].

Масс-спектр, m/z : 184,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$

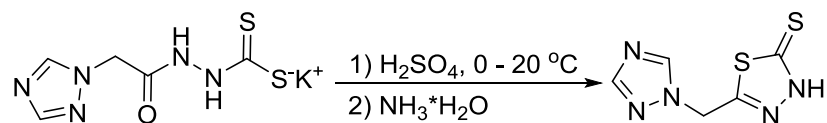
^1H ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 3.28 уш. с (1H, NH), 5.68 с (2H, CH_2), 8.09 с (1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{Trz}}$), 8,70 с (1H, $\text{C}^3\text{H}_{\text{Trz}}$).



^{13}C ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 43.9 (C-6), 145.42 (C-2), 152.39 (C-3), 158.32 (C-10, C-7).

HRMS (ESI pos.): calcd. m/z [M^+] = 183.0215, found m/z [$\text{C}_5\text{H}_5\text{N}_5\text{OS}^+$] = 183.0222

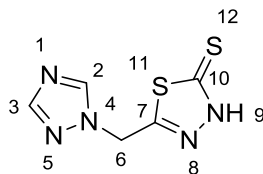
3.2.41. Получение 5-(1*H*-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-тиона 28



К 14 мл (0,26 моль) концентрированной серной кислоты (96%) при 0-5 °С порционно добавляют 1,28 г (5 ммоль) калиевой соли 2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-илацетил)гидразинкарбодитионовой кислоты, перемешивают в течение 6 ч. Затем реакционную массу подщелачивают 25% раствором аммиака при 0-5°С до pH=5-6. Осадок экстрагируют 15 мл изопропанолом (4x15 мл). Избыток растворителя отгоняют на РПИ. Получают 0,404 г (40%) 5-(1*H*-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-тиона с т. пл. 178-180 °С, ср. с лит [42] 180-182 °С.

Масс-спектр, m/z : 200.04 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

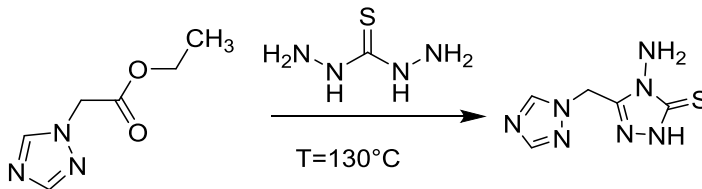
^1H ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц) 3.70 уш. с (1H, NH), 5.70 с (2H, CH_2), 8.09 с (1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{Ttz}}$), 8,69 с (1H, $\text{C}^3\text{H}_{\text{Ttz}}$)



^{13}C ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц) 47.08 (C-6), 145.02 (C-3), 145.28 (C-7), 152.26 (C-2), 178.47 (C-10)

HRMS (ESI pos.): calcd. m/z [M^+] = 198.9986, found m/z [$\text{C}_5\text{H}_5\text{N}_5\text{S}_2^+$] = 198.9990

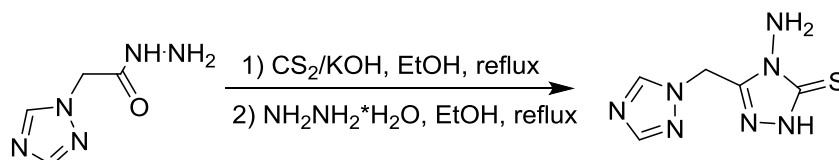
3.2.42. Получение 4-амино-5-(1,2,4-триазол-1-ил-метил)-2,4-дигидро-1,2,4-триазол-3-тиона 29



Метод А.

Смесь 4,04 г (0,026 моль) этилового эфира 1,2,4-триазол-1-илуксусной кислоты и 2,76 г (0,026 моль) тиогидразида нагревают при 130°С в течение 1,5 ч, каждые 30 мин в вакууме водоструйного насоса удаляют следы этанола. Осадок отфильтровывают и промывают метанолом (2x5 мл), сушат на воздухе. Получают 2,62 г (46%) 4-амино-5-(1,2,4-триазол-1-ил-метил)-2,4-дигидро-1,2,4-триазол-3-тиона, с т.пл. 235-240 °С.

Метод Б.



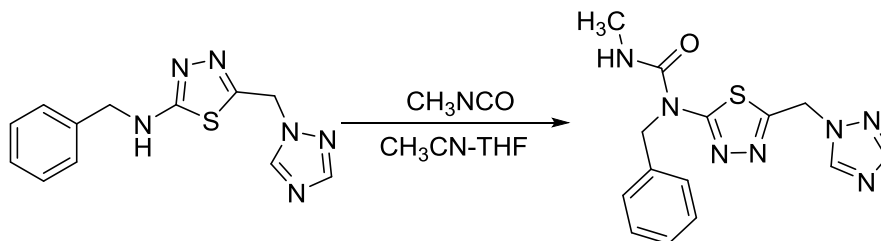
К раствору 2,75 г (0,0195 моль) 2-(1-Н-1,2,4-триазол-1-ил)ацетогидразида в 10 мл этанола, добавляют раствор 2,1 г (0,0375 моль) гидроксида калия в 15 мл этанола. Далее добавляют по каплям 1,141 г (0,0303 моль) сероуглерода к охлажденной до 5-10 °С реакционной массе, далее кипятят в течение 20 ч. Затем добавляют 2,46 мл (2,53 г, 0,0253 моль) 98% гидразин гидрата и кипятят 8 ч. Охлажденную смесь подкисляют 1М раствором соляной кислоты до pH=7. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают водой (2х3мл). Получают 2,13 г (56%) 4-амино-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона с т. пл. 237-240 °С.

HRMS (ESI pos.): calcd. m/z [M+H⁺] = 198.0562, found m/z [C₅H₇N₇S+H⁺] = 198.0562

¹Н-ЯМР спектр: (d₆-DMSO, δ, м.д., J, Гц) 5.52 с (2H, NNH₂), 5.59 с (2H, CH₂), 8.00 с (1H, CH³_{Триз}), 8.63 с (1H, CH⁵_{Триз}), 13.78 уш. с (1H, NH).

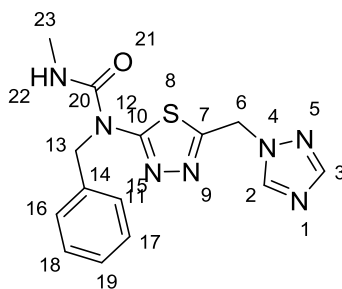
3.3. Получение модификаций азол-1-илметилазолов по экзо- и эндоциклическим гетероатомам

3.3.1. Получение 1-бензил-3-метил-1-[5-1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]мочевины 60



К раствору 0,3 г (1,1 ммоль) N-бензил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин в 2 мл ТГФ, 7 мл ацетонитрила добавляют 0,075 г (1,32 ммоль) метилизоцианата и кипятят в течение 10 ч, затем упаривают смесь растворителей отгоняют на РПИ. Получают 0,343 г (94%) 1-бензил-3-метил-1-[5-1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]мочевины, с т. пл. 164-166 °С.

¹Н ЯМР-Спектр (d₆-DMSO, δ, м.д., J, Гц): 2.73 д (3H, NHCH₃, J=3.66), 5.37 с (2H, CH₂C₆H₅), 5.81 с (2H, CH₂N), 7.28 м (5H, CH_{Ar}), 7.72 д (1H, NHCH₃), 8.08 с (1H, C³H_{Триз}), 8.73 с (1H, C⁵H_{Триз}).

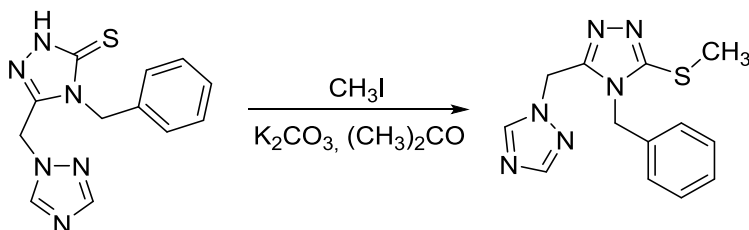


^{13}C ЯМР-спектр (δ , м.д.; J , Гц): 25.22 (C-23), 46.15 (C-6), 51.57 (C-13), 125.83 (C-19), 125.91 (C-15, C-16), 127.18 (C-11, C-16), 137.45 (C-14), 145.18 (C-3), 152.21 (C-2), 145.28 (C-10), 154.12 (C-20), 161.19 (C-7).

HRMS (ESI pos.): calcd. m/z $[\text{M} + \text{H}^+] = 330.1137$, found m/z $[\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_7\text{OS} + \text{H}^+] = 330.1140$

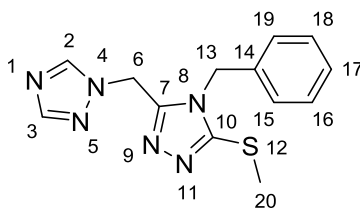
3.3.2. Получение N⁴-бензил-3-метилтио-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола

49



К смеси 0,191 г (0,7 ммоль) N⁴-(бензил)-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона, 0,148 г (1,07 ммоль) карбоната калия в 5 мл ацетона добавляют 0,108 г (0,7 ммоль) метилиодида и перемешивают в течение 1 ч. Затем растворитель упаривают на РПИ в вакууме водоструйного насоса. К остатку добавляют 1 мл воды, выпавшие кристаллы отфильтровывают. Получают 0,125 г (63%) N⁴-бензил-3-метилтио-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола, с т.пл.=104-106°C.

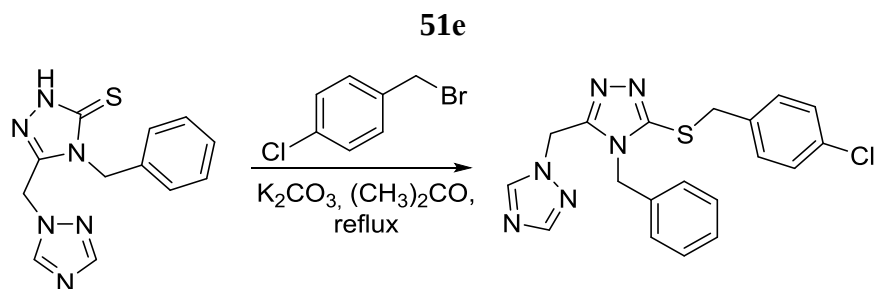
^1H ЯМР Спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 2.57 с (3H, CH₃), 5.31 с (2H, CH₂C₆H₅), 5.70 с (2H, CH₂N), 6.965 с (2H, C³H, C⁵H), 7.29 с (3H, C²H, C⁴H, C⁶H_{Ar}), 7.89 с (1H, C³H_{Triz}), 8.59 с (1H, C⁵H_{Triz}).



^{13}C ЯМР-Спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 15.22 (C-20), 42.71 (C-6), 46.70 (C-13), 126.83 (C-15, C-19), 128.88 (C-17), 129.1 (C-16, C-18), 135.2 (C-14), 144.6 (C-2), 148.84 (C-10), 149.7 (C-3), 150.4 (C-7).

HRMS (ESI pos.): calcd. m/z $[\text{M} + \text{H}^+] = 287.1079$, found m/z $[\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{S} + \text{H}^+] = 287.1084$

3.3.3. Получение N⁴-бензил-3-(4-хлорбензил)тио-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола



Метод А

Смесь 0,191 г (0,7 ммоль) N⁴-(бензил)-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона, 0,148 г (1,07 ммоль) карбоната калия в 5 мл ацетона кипятят в течение 15 мин, добавляют раствор 0,144 г (0,7 ммоль) 4-хлорбензилбромида в 3 мл ацетона, кипятят в течение 2 ч., упаривают на РПИ, к остатку добавляют 1 мл воды и экстрагируют хлороформом (3x5 мл), отделяя органический слой, который сушат сульфатом магния, фильтрат упаривают на РПИ в вакууме водоструйного насоса. Технический продукт очищают методом колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента этилацетат: гексан (1:20) и получают 0,071 г (27%) N⁴-(бензил)-3-(4-хлорбензил)тио-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола, с т.пл. 104-106 °С.

Метод Б

К смеси 0,24 г (0,88 ммоль) N⁴-(бензил)-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона, 0,21 г (1,5 ммоль) карбоната калия в 10 мл ацетона добавляют 0,1441 г (0,88 ммоль) 4-хлорбензилхлорида и кипятят в течение 6 ч. Затем на РПИ отгоняют растворитель. К остатку добавляют 3 мл воды и экстрагируют хлороформом (3x5 мл), фильтрат упаривают на РПИ в вакууме водоструйного насоса. К остатку в виде масла добавляют 5 мл серного эфира. Выпавшие кристаллы отфильтровывают. Получают 0,196 г N⁴-(бензил)-3-(4-хлорбензил)сульфанил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола (55%), с т.пл. = 104-106 °С.

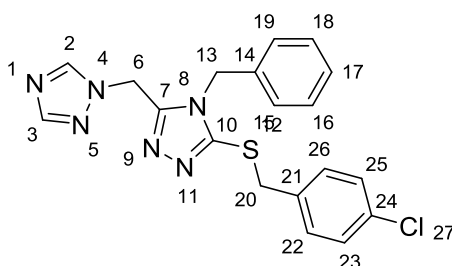
Метод В

К раствору 0,408 г (1,5 ммоль) N⁴-(бензил)-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона, 0,084 г (1,5 ммоль) в 8 мл этанола при кипении добавляют раствор 0,2415 г (1,5 ммоль) 4-хлорбензилхлорида в 3 мл этанола, кипятят в течение 6 ч. Затем растворитель упаривают на РПИ. К остатку добавляют 5 мл хлористого метилена и 2 мл 8% раствора гидроксида калия и перемешивают в течение 2 ч. Органический слой отделяют, водный слой экстрагируют хлористым метиленом (2x5мл), сушат сульфатом магния. Растворитель удаляют на РПИ в вакууме водоструйного насоса. Получают 0,303 г (51%) N⁴-(бензил)-3-(4-хлорбензил)тио-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола, с т. пл. 104-106 °С.

¹H ЯМР-Спектр (d₆-DMSO, δ, м.д., J, Гц): 4.33 с (2H, CH₂C₆H₄Cl), 5.22 с (2H, CH₂C₆H₅), 5.66 с (2H, CH₂N), 6.86 м (2H, Ar), 7.27-7.32 м (7H, Ar), 7.94 с (1H, C³H_{Ttz}), 8.58 с (1H, C⁵H_{Ttz}).

Синтез проводят аналогично получению N⁴-бензил-3-(4-хлорбензил)тио-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола **51e**, в качестве основания использовали триэтиламина (0,88 ммоль) и 10 мл ДМФА в качестве растворителя. Экстракцию проводили диэтиловым эфиром (3x5 мл). Получают 0,203 г (57%) N⁴-бензил-3-(4-хлорбензил)тио-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола **51e**.

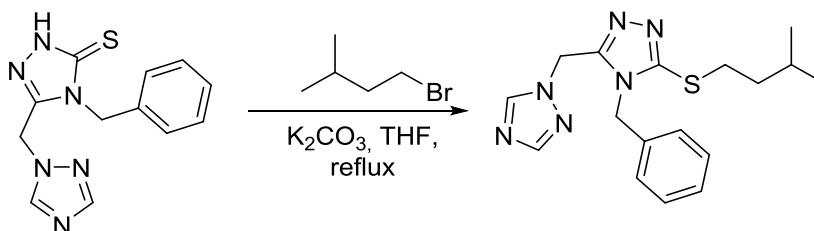
Синтез проводят аналогично получению N⁴-бензил-3-(4-хлорбензил)тио-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола **51e**, в качестве основания использовали *трет*-бутилат калия (0,88 ммоль) и 10 мл ТГФ в качестве растворителя. Экстракцию проводили диэтиловым эфиром (3x5 мл). Получают 0,217 г (61%) N⁴-бензил-3-(4-хлорбензил)тио-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола **51e**.



¹³C ЯМР-Спектр (*d*₆-DMSO, δ , м.д., *J*, Гц): 34.52 (C-20), 42.11 (C-6), 46.23 (C-13), 126.83 (C-15, C-19), 128.88 (C-17, C-23, C-25), 129.1 (C-16, C-18, C-22, C-26), 131.92 (C-24) 134.18 (C-21), 134.82 (C-14), 144.01 (C-2), 148.15 (C-10), 149.33 (C-3), 150.41 (C-7).

HRMS (ESI pos.): calcd. *m/z* [*M* + *H*⁺] = 397.1022, found *m/z* [C₁₉H₁₇ClN₆S + *H*⁺] = 397.1024

3.3.4. Получение N⁴-(бензил)-3-(изоамил)сульфанил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола **50**



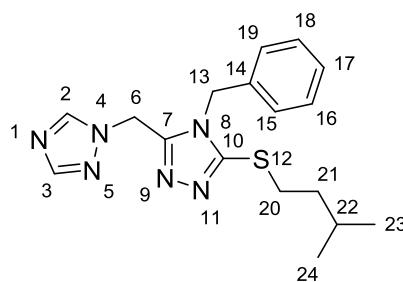
Метод А

Смесь 0,17 г (0,685 ммоль) N⁴-(бензил)-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона, 0,148 г (1,07 ммоль) карбоната калия в 7 мл ТГФ кипятят в течение 30 мин, добавляют раствор 0,103 г (0,685 ммоль) изоамилбромид в 3 мл ТГФ, кипятят 2 ч. Отгоняют растворитель на РПИ, получают технический продукт в виде масла, который кипятят с изооктаном (5x5 мл), раствор отделяют и упаривают на РПИ в вакууме водоструйного насоса. Получают 0,15 г (69%) N⁴-(бензил)-3-(изоамил)сульфанил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола, с т.пл. = 104-106 °С.

Метод Б

Смесь 0,272 г (1 ммоль) N⁴-(бензил)-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона, 0,138 г (1 ммоль) карбоната калия в 11 мл ТГФ, кипятят реакционную массу в течение 30 мин в УЗ бане, добавляют раствор 0,151 г (1 ммоль) изоамилбромид в 3 мл ТГФ и кипятят 6 ч. Затем отгоняют растворитель на РПИ в вакууме водоструйного насоса, получают технический продукт в виде масла, который кипятят с гексаном (5 мл), раствор отделяют и упаривают на РПИ в вакууме водоструйного насоса. Получают 0,23 г (67%) N⁴-(бензил)-3-(изоамил)сульфанил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола, с т.пл. 104-106 °С.

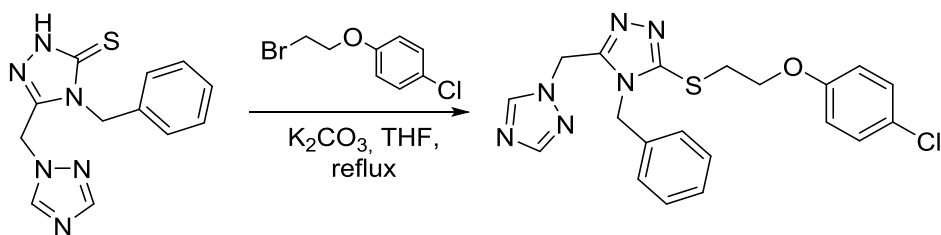
¹H ЯМР- Спектр (*d*₆-DMSO, δ , м.д., *J*, Гц): 0.83-0.9 м (7H, (CH₃)₂CH), 1.47 к (2H, CH₂CH, *J*³₁=8,06, *J*³₂=7.3), 3,06 т (2H, CH₂CH₂, *J*³=7.33), 5.33 с (2H, CH₂C₆H₅), 5.70 с (2H, CH₂N), 6.96 м (2H,,), 7.31 м (3H, CH_{Ar}), 7.94 с (1H, C³H_{Trz}), 8.60 с (1H, C⁵H_{Trz})



¹³C ЯМР-Спектр (*d*₆-DMSO, δ , м.д., *J*, Гц): 21.15 (C-23, C-24), 26.54 (C-22), 33.90 (C-20), 35.72 (C-21), 42.19 (C-13), 46.63 (C-6), 126.77 (C-15, C-19), 128.82 (C-17), 129.15 (C-16, C-18), 134.82 (C-14), 144.01 (C-2), 148.22 (C-10), 149.31 (C-3), 150.49 (C-7).

HRMS (ESI pos.): calcd. *m/z* [M + H⁺] = 343.1705, found *m/z* [C₁₇H₂₂N₆S + H⁺] = 343.1713

3.3.5. Получение N⁴-(бензил)-3-(этокси(4-хлорфенил))тио-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола 54e



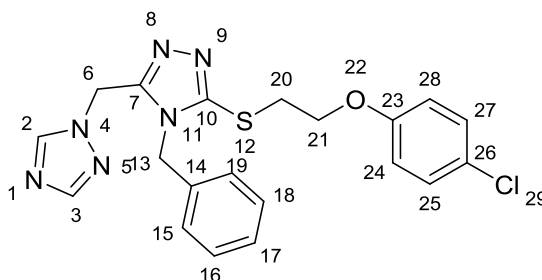
Метод А.

Смесь 0,17 г (0,62 ммоль) N⁴-(бензил)-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона, 0,095 г (0,68 ммоль) карбоната калия в 7 мл ТГФ кипятят в течение 30 мин, добавляют раствор 0,146 г (0,62 ммоль) 1-(2-бромэтокси)-4-хлорбензола в 3 мл ТГФ, кипятят в течение 24 ч. Затем на РПИ упаривают растворитель, остаток перекристаллизовывают из 3,5 мл гексана. Получают 0,150 г (72%) N⁴-(бензил)-3-(этокси(4-хлорфенил))тио-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола, с т.пл. = 97-99 °С.

Метод Б.

Смесь 0,5 г (1,8 ммоль) N⁴-(бензил)-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона, 0,202 г (1,8 ммоль) *трет*-бутилата калия в 18 мл абс. ТГ кипятят в течение 30 мин, добавляют раствор 0,424 г (1,8 ммоль) 1-(2-бромэтоксид)-4-хлорбензола в 4 мл абс. ТГФ и кипятят в течение 9 ч. Растворитель упаривают на РПИ в вакууме водоструйного насоса. Остаток промывают серным эфиром (2x3 мл). Получают 0,548 г (72%) N⁴-(бензил)-3-[2-(4-хлорфенилокси)этилтио]-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола, с т. пл. 97-99 °С.

¹Н ЯМР-Спектр (*d*₆-DMSO, δ, м.д., J, Гц): 3.46 дд (2Н, CH₂S, J³₁=6.6, J³₂=5.5), 4.20 т (2Н, CH₂O, J³=6.6), 5.32 с (2Н, CH₂C₆H₅), 5.69 с (2Н, CH₂N), 6.92 м (4Н, 4CH_{Ar}), 7.26 м (5Н, 5CH_{Ar}), 7.93 с (1Н, C³H_{Trz}), 8.59 с (1Н, C⁵H_{Trz}).



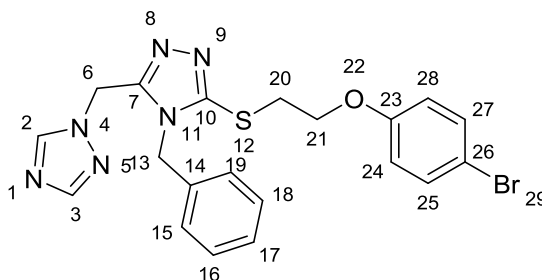
¹³С ЯМР-Спектр (*d*₆-DMSO, δ, м.д., J, Гц): 31.70 (C-21), 42.83 (C-6), 46.81 (C-13), 66.35 (C-20), 116.9 (C-17), 126.20 (C-24,26), 127.84 (C-10), 128.68 (C-15, C-16, C-18, C-19), 128.52 (C-25, C-27), 134.61 (C-2, C-14), 134.84 (C-7), 151.80 (C-23).

HRMS (ESI pos.): calcd. m/z [M + H⁺] = 427.1108, found m/z [C₂₀H₁₉ClN₆OS + H⁺] = 427.1106

3.3.6. Получение N⁴-(бензил)-3-[2-(4-бромфенилокси)этилтио]-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола 54ж

Синтез проводят аналогично получению N⁴-(бензил)-3-(этоксид(4-хлорфенил))тио-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола 54е, метод Б. Из 0,5 г (1,84 ммоль) N⁴-(бензил)-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона, 0,206 г (1,83 ммоль) *трет*-бутилата калия, 18 мл абс. ТГФ добавляют раствор 0,507 г (1,84 ммоль) 1-(2-бромэтоксид)-4-бромбензола в 3 мл абс. ТГФ при кипячении в течении 6 ч, получают 0,75 г (77%) N⁴-(бензил)-3-[2-(4-бромфенилокси)этилтио]-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола, с т.пл. 67-69 °С.

¹Н ЯМР-Спектр (*d*₆-DMSO, δ, м.д., J, Гц): 3.48 т (2Н, CH₂CH₂S, J³=6.6), 4.22 т (2Н, CH₂O, J³₂=6.6), 4.94 с (2Н, CH₂C₆H₅), 5.47 с (2Н, CH₂N), 6.88 д (4Н, 4CH_{Ar}, J³=8.8), 7.46 т (5Н, 5CH_{Ar}, J³=8.8), 7.95 с (1Н, C³H_{Trz}), 8.61 с (1Н, C⁵H_{Trz}).



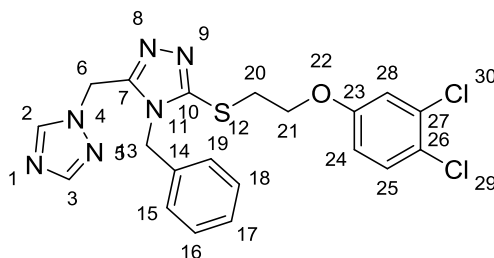
^{13}C ЯМР-Спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 31.73 (C-21), 42.84 (C-6), 46.80 (C-13), 66.35 (C-20), 116.8 (C-26), 126.4 (C-24, C-28), 127.84 (C-10), 128.68 (C-15, C-16, C-18, C-19), 128.7 (C-25, C-27), 134.9 (C-2, C-14), 134.8 (C-7), 151.8 (C-23).

HRMS (ESI pos.): calcd. m/z $[\text{M} + \text{H}^+] = 471.0603$, found m/z $[\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{BrN}_6\text{OS} + \text{H}^+] = 471.0605$

3.3.7. Получение N^4 -(бензил)-3-[2-(3,4-дихлорфенилокси)этилтио]-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола **54к**

Синтез проводят аналогично получению N^4 -(бензил)-3-(этоксид(4-хлорфенил))тио-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола **54е**, метод Б. Из 0,5 г (1,84 ммоль) N^4 -бензил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона, 0,206 г (1,86 ммоль) *трет*-бутилата калия, 12 мл абс. ТГФ, раствора 0,497 г (1,84 ммоль) 1-(2-бромэтоксид)-3,4-дихлорбензола в 3 мл абс. ТГФ при кипячении в течение 5 ч., получают 0,621 г (73%) N^4 -(бензил)-3-[2-(3,4-дихлорфенилокси)этилтио]-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола, с т.пл. 105-107 °С.

^1H ЯМР-Спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 3.44 т (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$, $J^3=6.6$), 4.29 т (2H, CH_2O , $J^3=6.6$), 5.34 с (2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 5.68 с (2H, CH_2N), 6.92 м (1H, CH_{Ar}), 7.01 м (2H, 2CH_{Ar}), 7.2 д (1H, 1CH_{Ar}), 7.29 м (3H, 3CH_{Ar}), 7.49 д (1H, CH_{Ar} , $J^3=9.5$), 7.91 с (1H, $\text{C}^3\text{H}_{\text{Ttz}}$), 8.55 с (1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{Ttz}}$).



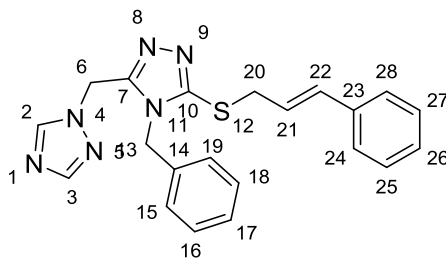
^{13}C ЯМР-Спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 31.72 (C-21), 42.81 (C-6), 46.82 (C-13), 66.34 (C-20), 116.9 (C-26), 126.7 (C-24, C-28), 127.83 (C-10), 128.65 (C-15, C-16, C-18, C-19), 129.38 (C-25), 129.88 (C-27), 134.9 (C-2, C-14), 134.7 (C-7), 151.7 (C-23).

HRMS (ESI pos.): calcd. m/z $[\text{M} + \text{H}^+] = 461.0718$, found m/z $[\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{OS} + \text{H}^+] = 461.0721$.

3.3.8. Получение N^4 -(бензил)-3-(циннамил)тио-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола **52**

Синтез проводят аналогично получению N^4 -(бензил)-3-(этоксид(4-хлорфенил))тио-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола **54е**, метод Б. Из 0,5 г (1,8 ммоль) N^4 -бензил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона, 0,202 г (1,8 ммоль) *трет*-бутилата калия, 12 мл абс. ТГФ, раствора 0,3546 г (1,8 ммоль) циннамилбромида в 4 мл абс. ТГФ при кипячении в течение 8 ч, получают 0,644 г (92%), N^4 -бензил-3-циннамилтио-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола с т. пл. 98-100 °С.

^1H ЯМР-Спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 3.93 д (2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$, $J^3=6.6$), 5.68 с (2H, CH_2N), 5.85 с (2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 6.2 дт (1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$, $J^3=6.6$), 6.47 д (1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$, $J^3=16.1$), 6.97 м (2H, CH_{Ar}), 7.22-7.42 м (8H, CH_{Ar}) 7.91 с (1H, $\text{C}^3\text{H}_{\text{Trz}}$), 8.58 с (1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{Trz}}$).



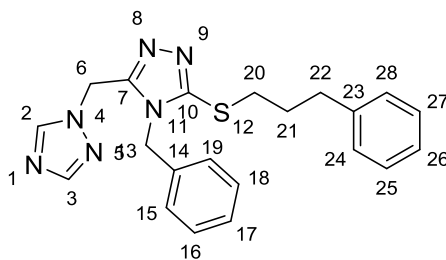
^{13}C ЯМР-Спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 35.52 (C-20), 42.84 (C-6), 46.8 (C-13), 124.4 (C-21), 126.3 (CH, C-22), 126.4 (C-26), 127.8 (C-25, C-27), 128.6 (C-15, C-19, C-17), 128.7 (C-16, C-18), 133.2 (C-24, C-28), 135.0 (C-23), 136.1 (C-14), 144.6 (C-2), 150.9 (C-10), 151.7 (C-7, C-3).

HRMS (ESI pos.): calcd. m/z $[\text{M} + \text{H}^+] = 389.1548$, found m/z $[\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{S} + \text{H}^+] = 389.1549$.

3.3.9. Получение N⁴-(бензил)-3-(3-фенилпропил)-сульфанил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола 53

Синтез проводят аналогично получению N⁴-(бензил)-3-(этоксифенил)тио-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола **54e**, метод Б. Из 0,272 г (1ммоль) N⁴-(бензил)-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона, 0,2035 г (1ммоль) 98% 1-бром-3-фенилпропана, 0,1176 г (1ммоль) *трет*-бутилата калия, 7 мл ТГФ при кипячении в течение 5 ч, получают 0,331 г (84%) N⁴-(бензил)-3-(3-фенилпропил)-сульфанил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола, с т.пл. 89-91°C.

^1H ЯМР-Спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 1.83 т (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $^3J=7.3$), 2.62 т (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$, $^3J=7.3$), 3.05 т (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$, $^3J=7.3$), 5.34 с (2H, CH_2Trz), 5.70 с (2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 7.14 м (2H, CH_{Ar}), 7.22-7.28 м (8H, CH_{Ar}) 7.91 с (1H, $\text{C}^3\text{H}_{\text{Trz}}$), 8.60 с (1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{Trz}}$).

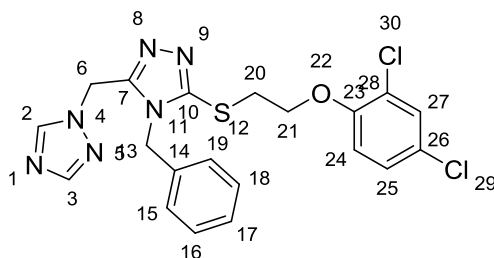


^{13}C ЯМР-Спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 35.21 (C-21), 35.84 (C-22), 36.32 (C-20), 42.81 (C-13), 46.55 (C-6), 126.10 (C-26, C-17), 128.30 (C-15, C-19), 128.76 (C-24, C-28), 128.73 (C-16, C-18), 132.10 (C-25, C-27), 135.0 (C-23), 135.81 (C-14), 144.58 (C-2), 150.86 (C-10), 151.65 (C-7, C-3). HRMS (ESI pos.): calcd. m/z $[\text{M}^+] = 390.1627$, found m/z $[\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{S}^+] = 390.1620$.

3.3.10. Получение N⁴-(бензил)-3-(2,4-дихлофеноксиэтил)-сульфанил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола **54и**

Синтез проводят аналогично получению N⁴-(бензил)-3-(этоксид(4-хлорфенил))тио-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола **54е**, метод Б. Из 0,408 г (1,5 ммоль) N⁴-(бензил)-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона, 0,405 г (1,5 ммоль) 1-(2-бромэтоксид)-2,4-дихлорбензола, 0,1764 г (1,5 ммоль) *трет*-бутилата калия, 7 мл ТГФ при кипячении в течение 8 ч, получают 0,322 г (70%) N⁴-(бензил)-3-(2,4-дихлофеноксиэтил)-сульфанил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола, с т. пл. 98-100°C.

¹H ЯМР-Спектр (*d*₆-DMSO, δ , м.д., J, Гц): 3.52 т (2H, CH₂CH₂S, J³=6.6), 4.32 т (2H, CH₂O, J³=6.6), 5.34 с (2H, CH₂C₆H₅), 5.71 с (2H, CH₂N), 6.97 м (2H, CH_{Ar}), 7.11-7.35 м (5H, 5CH_{Ar}), 7.57 м (1H, 1CH_{Ar}), 7.93 с (1H, C³H_{Trz}), 8.59 с (1H, C⁵H_{Trz}).



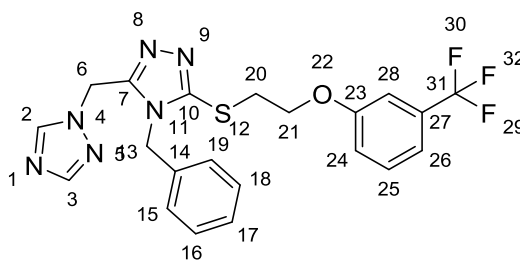
¹³C ЯМР-Спектр (*d*₆-DMSO, δ , м.д., J, Гц): 38.72 (C-20), 44.81 (C-6), 47.53 (C-13), 66.33 (C-21), 116.9 (C-26), 118.22 (C-24), 126.70 (C-17, C-28), 127.90 (C-10), 128.61 (C-15, C-16, C-18, C-19, C-25), 129.80 (C-27), 135.55 (C-2, C-14), 136.7 (C-7), 152.2 (C-23).

HRMS (ESI pos.): calcd. m/z [M+H⁺] = 461.0718, found m/z [C₂₀H₁₉Cl₂N₆OS+H⁺] = 461.0725.

3.3.11. Получение N⁴-(бензил)-3-(3-трифторметилфеноксиэтил)-сульфанил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола **54о**

Синтез проводят аналогично получению N⁴-(бензил)-3-(этоксид(4-хлорфенил))тио-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола **54е**, метод Б. Из 0,25 г (0,92 ммоль) N⁴-(бензил)-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона, 0,247 г (0,92 ммоль) 1-(2-бромэтоксид)-(3-трифторметил)бензола, 0,103 г (0,92 ммоль) *трет*-бутилата калия, 5 мл ТГФ, при кипячении в течение 6 ч, получают 0,300 г (71%) N⁴-(бензил)-3-(3-трифторметилфеноксиэтил)-сульфанил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола, с т.пл. 114-116°C.

¹H ЯМР-Спектр (*d*₆-DMSO, δ , м.д., J, Гц): 3.51 т (2H, CH₂CH₂S, J³=5.9), 4.32 т (2H, CH₂O, J³=5.9), 5.35 с (2H, CH₂C₆H₅), 5.71 с (2H, CH₂N), 6.97 м (2H, 2CH_{Ar}), 7.2-7.35 м (6H, 6CH_{Ar}), 7.57 м (1H, 1CH_{Ar}), 7.94 с (1H, C³H_{Trz}), 8.60 с (1H, C⁵H_{Trz}).



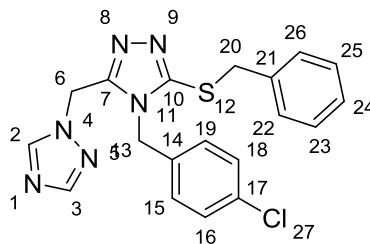
^{13}C ЯМР-Спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J, Гц): 31.56 (C-21), 42.80 (C-6), 46.80 (C-13), 66.46 (C-20), 111.00 (C-28), 117.4 (C-26), 118.8 (C-24, C-31), 126.4 (C-17, C-23), 127.79 (C-27), 128.65 (C-15, C-19), 128.7 (C-16, C-18), 130.73 (C-25, C-14), 134.9 (C-7), 144.62 (C-2), 151.14 (C-10), 151.73 (C-3).

HRMS (ESI pos.): calcd. m/z $[\text{M} + \text{H}^+] = 461.1371$, found m/z $[\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_6\text{S} + \text{H}^+] = 461.1368$.

3.3.12. Получение N⁴-(4-хлорбензил)-3-бензил-сульфанил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола **55a**

Синтез проводят аналогично получению N⁴-(бензил)-3-(этокси(4-хлорфенил))тио-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола **54e**, метод Б. Из 0,4 г (1,305 ммоль) N⁴-(4-хлорбензил)-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона, 0,14616 г (1,305 ммоль) *трет*-бутилата калия, 0,1651 г (1,305 ммоль) бензилхлорида, 30 мл ТГФ при кипячении в течение 7 ч, получают 0,351 г (68%) N⁴-(4-хлорбензил)-3-бензил-сульфанил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола, с т.пл. 104-106°C.

^1H ЯМР-Спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J, Гц): 4.36 с (2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 5.22 с (2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 5.68 с (2H, CH_2N), 6.86 м (2H, 2 CH_{Ar}), 7.27-7.32 м (7H, 2 CH_{Ar}), 7.93 с (1H, $\text{C}^3\text{H}_{\text{Tiz}}$), 8.58 с (1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{Tiz}}$).



^{13}C ЯМР-Спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J, Гц): 34.45 (C-20), 42.08 (C-6), 46.33 (C-13), 126.75 (C-22, C-26), 127.61 (C-24, C-16, C-18), 128.81 (C-15, C-19, C-22, C-26), 131.65 (C-17), 134.18 (C-14), 134.82 (C-21), 144.01 (C-2), 148.15 (C-10), 149.33 (C-3), 150.41 (C-7).

HRMS (ESI pos.): calcd. m/z $[\text{M} + \text{H}^+] = 397.1002$, found m/z $[\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClN}_6\text{S} + \text{H}^+] = 397.1004$

3.3.13. Получение N⁴-(4-хлорбензил)-3-(3,4-дихлофеноксиэтил)-сульфанил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола **56к**

Синтез проводят аналогично получению N⁴-(бензил)-3-(этокси(4-хлорфенил))тио-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола **54e**, метод Б. Из 0,33 г (1,07 ммоль) N⁴-(4-хлорбензил)-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона, 0,1266 г (1,07 ммоль) *трет*-бутилата калия, 0,2907 г (1,07 ммоль) 1-(2-бромэтокси)-3,4-дихлорбензола, 18 мл ТГФ при кипячении в течение

6 ч, получают 0,35 г (66%) ,N⁴-(4-хлорбензил)-3-(3,4-дихлофеноксиэтил)-сульфанил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола, с т.пл. 125-126°С.

¹H ЯМР-Спектр (*d*₆-DMSO, δ, м.д., J, Гц): 3.50 т (2H, CH₂CH₂S, J³=5.9), 4.29 т (2H, CH₂O, J³=5.9), 5.34 с (2H, CH₂C₆H₅), 5.72 с (2H, CH₂N), 6.95 м (3H, CH_{Ar}), 7.20-7.35 м (3H, 3CH_{Ar}), 7.5 (1H, 1CH_{Ar}), 7.93 с (1H, C³H_{Trz}), 8.61 с (1H, C⁵H_{Trz}).

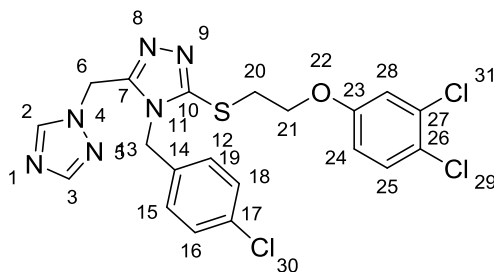


Рис. 3.6. Нумерация атомов углерода в молекуле N⁴-(4-хлорбензил)-3-(3,4-дихлофеноксиэтил)-сульфанил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола

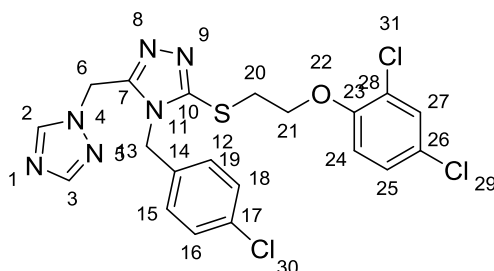
¹³C ЯМР-Спектр (*d*₆-DMSO, δ, м.д., J, Гц): 31.504 (C-21), 42.72 (C-6), 46.10 (C-13), 66.74 (C-20), 115.46 (C-25), 116.35 (C-28), 122.7 (C-27), 128.14 (C-15, C-19), 128.50 (C-16, C-18), 130.88 (C-24), 131.6 (C-23), 132.38 (C-17), 133.79 (C-14), 144.57 (C-3), 151.01 (C-10), 151.69 (C-5, C-2), 157.34 (C-26).

HRMS (ESI pos.): calcd. m/z [M + H⁺] = 495.03284, found m/z [C₂₀H₁₇Cl₃N₆OS + H⁺] = 495.03289.

3.3.14. Получение N⁴-(4-хлорбензил)-3-(2,4-дихлофеноксиэтил)-сульфанил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола 56и

Синтез проводят аналогично получению N⁴-(бензил)-3-(этоксид(4-хлорфенил))тио-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола **54е**, метод Б. Из 0,33 г (1,07 ммоль) N⁴-(4-хлорбензил)-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона, 0,1266 г (1,07 ммоль) *трет*-бутилата калия, 0,2907 г (1,07 ммоль) 1-(2-бромэтоксид)-2,4-дихлорбензола, 20 мл ТГФ при кипячении в течение 8 ч, получают 0,45 г (81%) ,N⁴-(4-хлорбензил)-3-(3,4-дихлофеноксиэтил)-сульфанил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола, с т.пл. 128-130°С.

¹H ЯМР-Спектр (*d*₆-DMSO, δ, м.д., J, Гц): 3.53 т (2H, CH₂CH₂S, J³=6.6), 4.32 т (2H, CH₂O, J³=6.6), 5.34 с (2H, CH₂C₆H₅), 5.71 с (2H, CH₂N), 6.95 м (2H, 2CH_{Ar}), 7.21 м (1H, 1CH_{Ar}), 7.35 м (3H, 3CH_{Ar}), 7.5 (1H, 1CH_{Ar}), 7.92 с (1H, C³H_{Trz}), 8.591 с (1H, C⁵H_{Trz}).



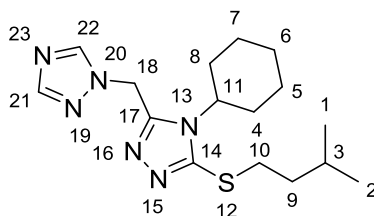
^{13}C ЯМР-Спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J, Гц): 31.51 (C-21), 42.70 (C-6), 46.11 (C-13), 66.79 (C-20), 115.49 (C-25), 116.44 (C-27), 121.91 (C-27), 128.10 (C-15, C-19), 127.78 (C-16, C-18), 131.03 (C-24), 131.63 (C-23), 132.39 (C-17), 133.75 (C-14), 144.52 (C-3), 151.11 (C-10), 151.72 (C-5, C-2), 157.38 (C-26).

HRMS (ESI pos.): calcd. m/z [$\text{M} + \text{H}^+$] = 495.03284, found m/z [$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{Cl}_3\text{N}_6\text{OS} + \text{H}^+$] = 495.03291.

3.3.15. Получение N⁴-(циклогексил)-3-(изоамил)-сульфанил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола 46

Синтез проводят аналогично получению N⁴-(бензил)-3-(этоксифенил)тио-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола **54e**, метод Б. Из 0,38 г (1,43 ммоль) N⁴-(циклогексил)-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона, 0,1616 г (1,43 ммоль) третбутилата калия, 12 мл ТГФ и раствора 0,2159 г (1,43 ммоль) изоамилбромида в 8 мл ТГФ при кипячении в течение 6 ч., технический продукт растворяют в хлороформе (5мл) и добавляют 5 мл 8% раствора гидроксида калия и перемешивают в течение 2 ч. Органический слой отделяют, водный слой экстрагируют хлористым метиленом (2x5мл), органическую фазу сушат, фильтрат упаривают на РПИ. Получают 0,251 г (53%) N⁴-(циклогексил)-3-(изоамил)-сульфанил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола, с т.пл. = 68-71 °С.

^1H ЯМР-Спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J, Гц): 0.89 с (3H, CHCH_3), 0.9 с (3H, CHCH_3), 1.1-1.4 м (4H, $\text{CH}_2^{\text{циклогексил}}$), 1.6-2.0 м (9H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2^{\text{циклогексил}}$), 3.23 т (2H, SCH_2CH_2 , $J^3_1=7.3$, $J^3_2=8.1$), 4.25 м (1H, $\text{CH}^{\text{циклогексил}}$), 5.76 с (2H, CH_2N), 8.03 с (1H, $\text{C}^3\text{H}_{\text{Trz}}$), 8.73 с (1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{Trz}}$).



^{13}C ЯМР-Спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J, Гц): 22.0 (C-1, C-2), 24.46 (C-10), 25.15 (C-5, C-7), 26.83 (C-6), 30.24 (C-4, C-8), 30.84 (C-3), 37.8 (C-9), 43.2 (C-18), 55.7 (C-11), 144.6 (C-22), 149.7 (C-14), 150.4 (C-21), 151.8 (C-17).

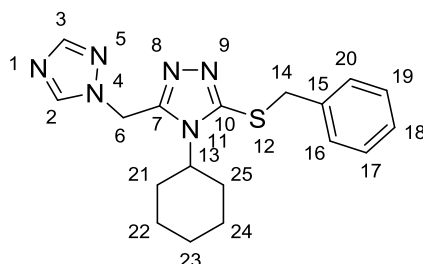
HRMS (ESI pos.): calcd. m/z [$\text{M} + \text{H}^+$] = 335.2018, found m/z [$\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{S} + \text{H}^+$] = 335.2015.

3.3.16. Получение N⁴-(циклогексил)-3-(4-хлорбензил)-сульфанил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола 47e

Синтез проводят аналогично получению N⁴-(бензил)-3-(этоксифенил)тио-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола **54e**, метод Б. Из 0,266 г (1 ммоль) N⁴-(циклогексил)-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона, 0,113 г (1 ммоль) третбутилата калия, 8 мл ТГФ, раствора 0,161 г п-хлорбензилхлорида (1 ммоль) в 2 мл ТГФ при кипячении в течение 6 ч,

получают 0,24 г (58%) N⁴-(циклогексил)-3-(4-хлорбензил)-сульфанил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол, с т.пл. 102-103 °С.

¹Н ЯМР-Спектр (*d*₆-DMSO, δ , м.д., *J*, Гц): 1-1.9 м (9H, CH₂_{циклогексил}), 4.2 м (1H, CH_{циклогексил}), 4.48 (2H, CH₂S), 5.76 (2H, CH₂N), 7.39 м (4H, CH_{Ar}), 8.02 с (1H, C³H_{Trz}), 8.7 (1H, C⁵H_{Trz}).



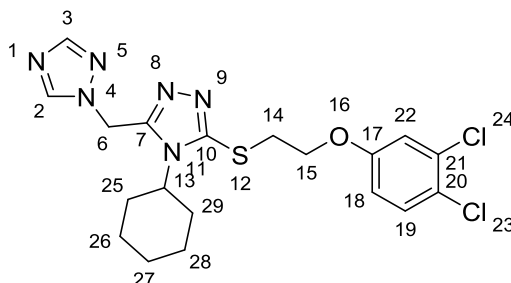
¹³С ЯМР-Спектр (*d*₆-DMSO, δ , м.д., *J*, Гц): 25.15 (C-22, C-24), 26.83 (C-23), 30.24 (C-21, C-25), 35.22 (C-14), 43.2 (C-6), 55.7 (C-13), 126.65 (C-18), 127.18 (C-16, C-20), 128.99 (C-17, C-19), 144.6 (C-3), 149.7 (C-10), 150.4 (C-2), 151.8 (C-7).

HRMS (ESI pos.): calcd. *m/z* [M + H⁺] = 355.1705, found *m/z* [C₁₃H₂₂N₆S + H⁺] = 355.1706.

3.3.17. Получение N⁴-(циклогексил)-3-(3,4-дихлорфеноксиэтил)-сульфанил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола 48к

Синтез проводят аналогично получению N⁴-(бензил)-3-(этоксифенил)тио-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола **54е**, метод Б. Из 0,264 г (1 ммоль) N⁴-(циклогексил)-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона, 0,254 г (1 ммоль) 1-(2-бромэтоксифенил)-3,4-дихлорбензолаб 0,118 (1 ммоль) *трет*-бутилата калия, 15 мл ТГФ при кипячении в течении 6 ч, получают 0,349 г (80%) N⁴-(циклогексил)-3-(3,4-дихлорфеноксиэтил)-сульфанил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола, с т.пл. 112-115 °С.

¹Н ЯМР-Спектр (*d*₆-DMSO, δ , м.д., *J*, Гц): 1.13 м (1H, 1CH_{циклогексил}), 1.29 м (2H, 2CH_{циклогексил}), 1.55-1.62 м (3H, 3CH_{циклогексил}), 1.72 м (2H, CH_{циклогексил}), 1.92 м (2H, CH_{циклогексил}), 3.32 т (2H, CH₂CH₂S, *J*³=6.6), 4.26 м (1H, 1CH_{циклогексил}), 4.32 т (2H, CH₂O, *J*³=6.6), 5.77 с (2H, CH₂N), 6.96 м (1H, CH_{Ar}), 7.28 м (1H, 1CH_{Ar}), 7.49 м (1H, 1CH_{Ar}), 8.02 с (1H, C³H_{Trz}), 8.72 с (1H, C⁵H_{Trz}).



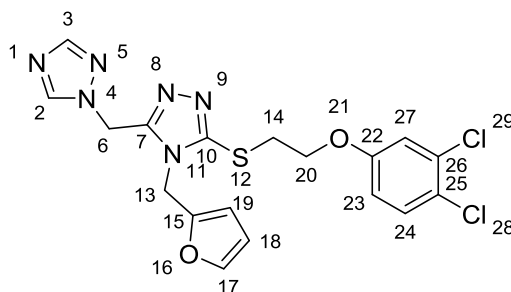
¹³С ЯМР-Спектр (*d*₆-DMSO, δ , м.д., *J*, Гц): 25.15 (C-26, C-28), 26.83 (C-27), 30.24 (C-25, C-29), 31.51 (C-14), 43.2 (C-6), 55.7 (C-13), 66.79 (C-15), 115.30 (C-18), 117.61 (C-22), 125.18 (C-20), 133.22 (C-19, C-21), 144.6 (C-3), 149.7 (C-10), 150.4 (C-2), 151.8 (C-7), 157.56 (C-17)

HRMS (ESI pos.): calcd. *m/z* [M + H⁺] = 453.1031, found *m/z* [C₁₉H₂₂Cl₂N₆OS + H⁺] = 453.1022.

3.3.18. Получение N⁴-(фурфурил)-3-(3,4-дихлорфеноксиэтил)-сульфанил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола 57к

Синтез проводят аналогично получению N⁴-(бензил)-3-(этоксид(4-хлорфенил))тио-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола **54е**, метод Б. Из 0,34 г (1,3 ммоль) N⁴-фурфурил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона, 0,1453 г (1,3 ммоль) *трет*-бутилата калия, 0,3503 г (1,3 ммоль) 1-(2-бромэтоксид)-3,4-дихлорбензола в 20 мл ТГФ при кипячении в течение 9 ч, получают 0,52 г (89%) N⁴-(фурфурил)-3-(3,4-дихлорфеноксиэтил)-сульфанил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола, с т.пл. 103-104 °С.

¹H ЯМР (*d*₆-DMSO, δ , м.д., *J*, Гц): 3.52 т (2H, CH₂S, *J*=5.9), 4.30 т (2H, CH₂CH₂S, *J*=5.9), 5.37 м (1H, CH₂Fur), 5.77 с (2H, CH₂N_{Trz}), 6.40 м (1H, 1CH_{Fur}), 6.96 м (1H, CH_{ar}), 7.26 с (1H, 1CH_{Fur}), 7.50-7.58 м (2H, CH_{Ar}), 8.01 (1H, C⁵H_{Trz}), 8.69 (1H, C³H_{Trz})



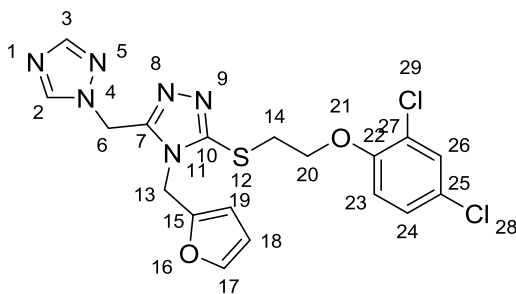
¹³C ЯМР-Спектр (*d*₆-DMSO, δ , м.д., *J*, Гц): 31.77 (C-14), 40.37 (C-13), 42.79 (C-6), 66.91 (C-20), 109.32 (C-19), 110.71 (C-18), 115.56 (C-23), 116.4 (C-27), 122.7 (C-25), 130.97 (C-26), 131.66 (C-24), 143.65 (C-17), 144.74 (C-2), 150.72 (C-10), 151.75 (C-3, C-7), 157.34 (C-22).

HRMS (ESI pos.): calcd. *m/z* [M+H⁺] = 451.0511, found *m/z* [C₁₈H₁₆Cl₂N₆O₂S+H⁺] = 451.0518

3.3.19. Получение N⁴-(фурфурил)-3-(2,4-дихлорфеноксиэтил)-сульфанил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола 57и

Синтез проводят аналогично получению N⁴-(бензил)-3-(этоксид(4-хлорфенил))тио-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола **54е**, метод Б. Из 0,34 г (1,3 ммоль) N⁴-фурфурил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона, 0,1453 г (1,3 ммоль) *трет*-бутилата калия, 0,3503 г (1,3 ммоль) 1-(2-бромэтоксид)-2,4-дихлорбензола в 20 мл ТГФ при кипячении в течение 8 ч, получают 0,34 г (76%) N⁴-фурфурил-3-(2,4-дихлорфеноксиэтил)-сульфанил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола, с т.пл. 103-104 °С.

¹H ЯМР (*d*₆-DMSO, δ , м.д., *J*, Гц): 3.52 т (2H, CH₂S, *J*³=5.9), 4.31 т (2H, CH₂CH₂S, *J*³=5.9), 5.38 (1H, CH₂Fur), 5.78 с (2H, CH₂N_{Trz}), 6.41 м (1H, CH_{Fur}), 7.26 с (1H, 1CH_{Fur}), 7.50-7.58 м (3H, CH_{Ar}), 8.01 (1H, C⁵H_{Trz}), 8.69 (1H, C³H_{Trz})



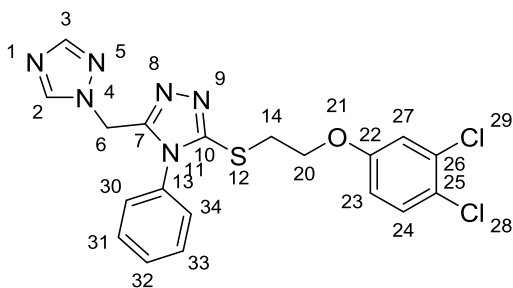
^{13}C ЯМР-Спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 31.75 (C-14), 40.33 (C-13), 42.74 (C-6), 66.88 (C-20), 109.25 (C-19), 110.65 (C-18), 115.56 (C-23), 115.88 (C-27), 122.7 (C-25), 128.66 (C-24), 130.97 (C-26), 143.58 (C-17), 144.65 (C-2), 150.68 (C-10), 151.66 (C-3, C-7), 157.28 (C-22).

HRMS (ESI pos.): calcd. m/z $[\text{M} + \text{H}^+] = 451.0511$, found m/z $[\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_2\text{S} + \text{H}^+] = 451.05120$

3.3.20. Получение N⁴-фенил-3-(3,4-дихлорфеноксиэтил)-сульфанил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола 45к

Синтез проводят аналогично получению N⁴-(бензил)-3-(этоксид(4-хлорфенил))тио-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола **54е**, метод Б. Из 0,2993 г (1,16 ммоль) N⁴-(фенил)-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона, 0,1364 г (1,218 ммоль) *трет*-бутилата калия, 12 мл абс. ТГФ, раствора 0,3132 г (1,16 ммоль) 1-(2-бромэтоксид)-3,4-дихлорбензола в 3 мл абс. ТГФ при кипячении в течение 5 ч, получают N⁴-фенил-3-[2-(3,4-дихлорфенокси)этилсульфанил]-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола 0,414 г (80%), с т.пл. = 135-137 °С.

^1H ЯМР (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 3.52 т (2H, CH_2O , $J^3=6.6$), 4.31 т (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$, $J^3=6.6$), 5.55 с (2H, $\text{CH}_2\text{N}_{\text{Trz}}$), 6.96 дд (1H, CH_{Ar}), 7.27-7.33 м (3H, CH_{Ar}), 7,55 м (4H, CH_{Ar}), 7.9 (1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{Trz}}$), 8.15 (1H, $\text{C}^3\text{H}_{\text{Trz}}$)



^{13}C ЯМР-Спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 31.79 (C-14), 40.42 (C-13), 42.88 (C-6), 66.95 (C-20), 115.59 (C-23), 116.44 (C-27), 122.81 (C-25), 129.18 (C-31, C-32, C-33), 130.15 (C-30, 34), 131.22 (C-26), 131.65 (C-24), 144.78 (C-2, C-13), 150.76 (C-10), 151.79 (C-3, C-7), 157.40 (C-22).

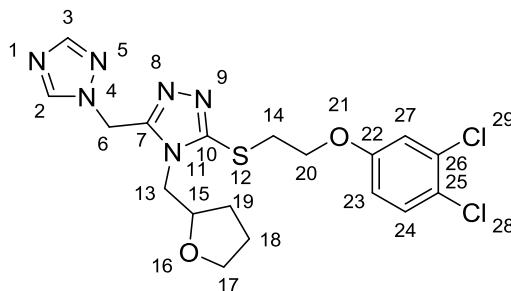
HRMS (ESI pos.): calcd. m/z $[\text{M} + \text{H}^+] = 447.0562$, found m/z $[\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_2\text{S} + \text{H}^+] = 447.0570$

3.3.21. Получение N⁴-тетрагидрофурурил-3-(3,4-дихлорфеноксиэтил)-сульфанил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола 58к

Синтез проводят аналогично получению N⁴-(бензил)-3-(этоксид(4-хлорфенил))тио-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола **54е**, метод Б. Из 0,34 г (1,28 ммоль) N⁴-

тетрагидрофурурил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона, 0,143 г (1,28 ммоль) *трет*-бутилата калия, 0,3422 г (1,3 ммоль) 1-(2-бромэтоксид)-3,4-дихлорбензола, 20 мл ТГФ при кипячении в течение 9 ч, получают 0,39 г (85%) N⁴-тетрагидрофурурил-3-(3,4-дихлорфеноксиэтил)-сульфанил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола, с т.пл. 102-106°С. Rf = 0,43 (система: хлороформ:метанол:аммиак 6:1:0,5).

¹H ЯМР Спектр (*d*₆-DMSO, δ, м.д., J, Гц): 1.5-2.21 м (4H, 4CH³⁴_{Fur}), 3.4-4.21 м (5H, 3CH²⁵_{Fur}, 2H, CH₂S), 4.30 м (4H, CH₂CH₂S, CH₂THF), 5.72 с (2H, CH₂N_{Trz}), 6.96 м (1H, CH_{Ar}), 7.50-7.58 м (2H, CH_{Ar}), 8.01 (1H, C⁵H_{Trz}), 8.72 (1H, C³H_{Trz})



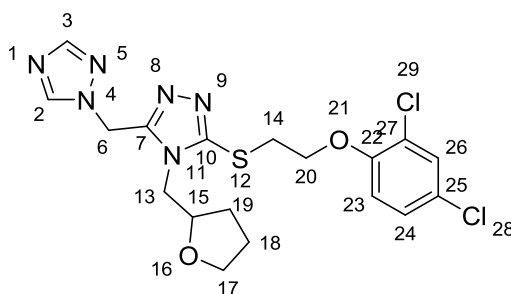
¹³C ЯМР-Спектр (*d*₆-DMSO, δ, м.д., J, Гц): 25.61 (C-18), 26.91 (C-19), 31.79 (C-14), 40.42 (C-13), 42.88 (C-6), 66.95 (C-20), 67.88 (C-17), 81.01 (C-15), 115.59 (C-23), 116.44 (C-27), 122.81 (C-25), 131.22 (C-26), 131.65 (C-24), 144.78 (C-2, C-13), 150.76 (C-10), 151.79 (C-3, C-7), 157.40 (C-22).

HRMS (ESI pos.): calcd. m/z [M + H⁺] = 455.0823, found m/z [C₁₈H₂₀Cl₂N₆O₂S + H⁺] = 455.0825

3.3.21. Получение N⁴-(тетрагидрофурурил)-3-(2,4-дихлорфеноксиэтил)-сульфанил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола **58и**

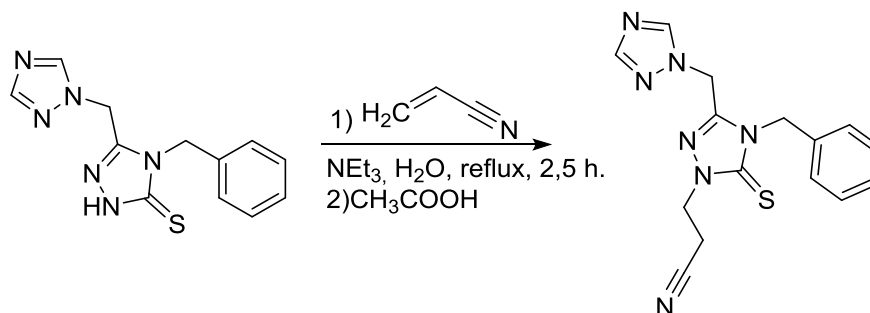
Синтез проводят аналогично получению N⁴-(бензил)-3-(этоксид(4-хлорфенил))тио-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола **54е**, метод Б. Из 0,34 г (1,28 ммоль) N⁴-тетрагидрофурурил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона, 0,143 г (1,28 ммоль) *трет*-бутилата калия, 0,3422 г (1,3 ммоль) 1-(2-бромэтоксид)-2,4-дихлорбензола в 20 мл ТГФ при кипячении в течение 9 ч, получают 0,39 г (85%) N⁴-(тетрагидрофурурил)-3-(2,4-дихлорфеноксиэтил)-сульфанил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола, с т.пл. 100-101°С.

¹H ЯМР Спектр (*d*₆-DMSO, δ, м.д., J, Гц): 1.5-2.21 м (4H, 4CH³⁴_{Fur}), 3.4-4.21 м (5H, 3CH²⁵_{Fur}, 2H, CH₂S), 4.30 м (4H, CH₂CH₂S, CH₂THF), 5.72 с (2H, CH₂N_{Trz}), 7,39 д (1H, CH_{Ar}, J³=7.8), 7.29 д (1H, CH_{Ar}, J³=7.8), 7.58 с (1H, CH_{Ar}), 8.01 (1H, C⁵H_{Trz}), 8.72 (1H, C³H_{Trz}).

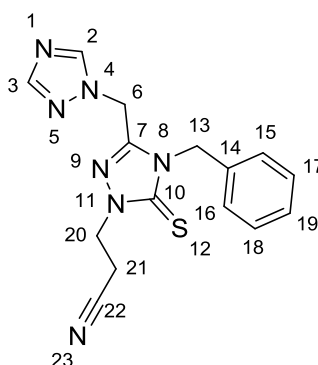


^{13}C ЯМР-Спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 25.62 (C-18), 26.90 (C-19), 31.81 (C-14), 40.45 (C-13), 42.91 (C-6), 66.98 (C-20), 67.92 (C-17), 81.11 (C-15), 115.56 (C-23), 115.89 (C-27), 122.73 (C-25), 128.65 (C-24), 130.92 (C-26), 144.78 (C-2, C-13), 150.76 (C-10), 151.79 (C-3, C-7), 157.30 (C-22).
HRMS (ESI pos.): calcd. m/z $[\text{M} + \text{H}^+] = 455.0823$, found m/z $[\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_2\text{S} + \text{H}^+] = 455.0831$

3.3.22. Получение 3-[4-бензил-5-тиоксо-3-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]пропаннитрила 59



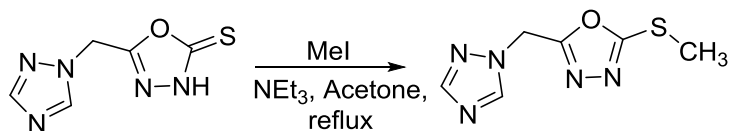
К смеси 0,272 г (1 ммоль) N^4 -(бензил)-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона, 2 мл (14,4 ммоль) триэтиламина и 2 мл воды добавляют 1 мл (15,3 ммоль) акрилонитрила, кипятят в течение 2 ч, охлаждают, добавляют 8,6 мл 10% уксусной кислоты. Далее реакционную массу экстрагируют хлористым метиленом (3x3 мл), сушат над сульфатом магния, растворитель удаляют на РПИ в вакууме водоструйного насоса. Получают 0,324 г (98%) 3-[4-бензил-5-тиоксо-3-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил]пропаннитрила в виде масла.
 ^1H ЯМР спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 3.10 т (2H, CH_2CN , $^3J=6.6$), 4.45 т (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, $^3J=6.6$), 5.4 с (2H, CH_2Trz), 5.6 с (2H, CH_2Bn), 7.11-7.14 м (2H, CH_{Ar}), 7.28 м (3H, CH_{Ar}), 7.91 с (1H, $\text{C}^3\text{H}_{\text{Trz}}$), 8.50 с (1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{Trz}}$).



^{13}C ЯМР Спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 16.11 (C-21), 43.08 (C-20), 44.35 (C-6), 47.19 (C-13), 125.77 (C-22), 126.53 (C-15, C-16), 127.71 (C-19), 128.53 (C-17, C-18), 134.56 (C-14), 144.90 (C-3), 151.81 (C-2, C-7), 167.77 (C-10).

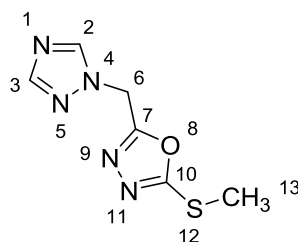
HRMS (ESI pos.): calcd. m/z $[\text{M} + \text{H}^+] = 326.1188$, found m/z $[\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_7\text{S} + \text{H}^+] = 326.1192$

3.3.23. Получение 2-метилтио-5-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-1,3,4-оксадиазола 61



К смеси, 0,1 г (0,000546 моль) 5-((1H-1,2,4-триазол-1-метил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиола и 0,05515 г (0,000546 моль) триэтиламина добавляют раствор 0,078 г (0,000546 моль) метилйодида в ацетоне (3 мл) и перемешивают в течение 20-24 ч, избыток ацетона удаляют на РПИ в вакууме водоструйного насоса, а к остатку добавляют 4 мл воды и 4 мл хлороформа, водный слой экстрагируют хлороформом (2x4 мл). Органические фазы объединяют и сушат, затем, хлороформ удаляют на РПИ, к остатку добавляют 3 мл серного эфира, захлаживают, затем фильтруют. Получают 0,06 г (57 %) 2-метилтио-5-[(1H-1,2,4-триазол-1-ил) метил] - 1,3,4 - оксадиазола, с т.пл. 129-132°C.

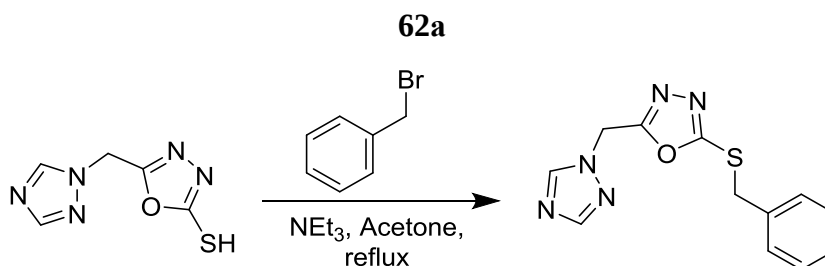
^1H ЯМР-Спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 2.51 с (3H, (CH_3S), 5.82 с (2H, CH_2N), 8.06 с (1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{Trz}}$), 8.73 с (1H, $\text{C}^3\text{H}_{\text{Trz}}$).



^{13}C ЯМР Спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 14.76 (C-13), 43.50 (C-6), 145.68 (C-2), 152.63 (C-3), 162.95 (C-10), 166.15 (C-7).

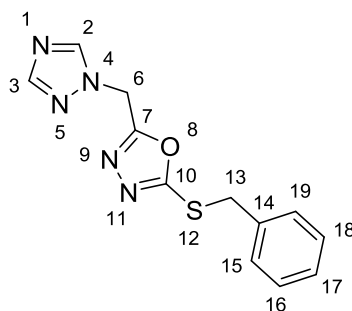
HRMS (ESI pos.): calcd. m/z [$\text{M} + \text{H}^+$] = 198.0449, found m/z [$\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_5\text{OS} + \text{H}^+$] = 198.0455

3.3.24. Получение 2-бензилтио-5-[(1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил]-1,3,4-оксадиазола 62a



Смесь 0,0934 г (0,000546 моль) бензилбромид, 0,1 г (0,000546 моль) 5-((1H-1,2,4-триазол-1-метил) -1,3,4-оксадиазол-2-тиола и 0,05515 г (0,000546 моль) триэтиламина в ацетоне (3 мл) кипятят в течение 5 ч. После завершения реакции растворитель удаляют на РПИ в вакууме водоструйного насоса. К остатку добавляют 4 мл воды и 4 мл хлороформа. Отделяют органическую фазу, а водный слой экстрагируют хлороформом (2x4 мл). Органические фазы объединяют и сушат, хлороформ удаляют на РПИ. Получают 0,095 г (64 %) 2-(бензилтио)-5-[(1H-1,2,4-триазол-1-ил) метил]-1,3,4-оксадиазола, с т.пл. 87-90 °C.

^1H ЯМР-Спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 4.48 с (2H, $\text{SCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 5.83 с (2H, $\text{CH}_2\text{N}_{\text{Trz}}$), 7.31 м (3H, CH_{Ar}), 7.38 м (2H, CH_{Ar}), 8.08 с (1H, CH^5_{Trz}), 8.73 с (1H, CH^3_{Trz}).



^{13}C ЯМР Спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 36.29 (C-13), 43.50 (C-6), 128.23 (C-15, C-19), 129.01 (C-16, C-18), 129.44 (C-17), 136.82 (C-14), 145.62 (C-2), 152.61 (C-3), 163.16 (C-7, C-10).

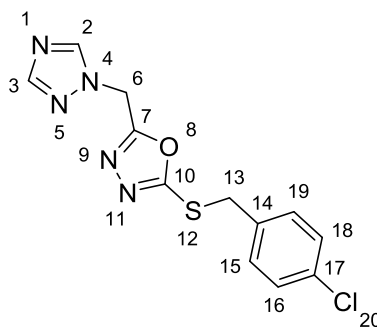
HRMS (ESI pos.): calcd. m/z $[\text{M} + \text{H}^+] = 274.076$, found m/z $[\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{OS} + \text{H}^+] = 274.078$

3.3.25. Получение 2-((4-хлорфенил) метилсульфанил)-5-[(1H-1,2,4-триазол-1-ил) метил]-1,3,4-оксадиазола 62e

Синтез проводят аналогично получению 2-(бензилтио)-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазола **62a**. Из 0,0879 г (0,000546 моль) п-хлорбензилхлорида, 0,1 г (0,000546 моль) 5-(1H-1,2,4-триазол-1-метил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиола и 0,05515 г (0,000546 моль) триэтиламина в ацетоне (3 мл) при кипячении в течение 5 ч, получают 0,07 г (42 %) 2-((4-хлорфенил)метилтио)-5-[(1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил]-1,3,4-оксадиазола с т. пл. 97-100°C.

^1H ЯМР Спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 4.47 с (2H, $\text{SCH}_2\text{C}_6\text{H}_4$), 5.82 с (2H, CH_2N), 7.39 м (2H, 4 CH_{Ar}), 8.07 с (1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{Trz}}$), 8.72 с (1H, $\text{C}^3\text{H}_{\text{Trz}}$).

Масс-спектр, m/z : 308.18 $[\text{M} + \text{H}]^+$



^{13}C ЯМР Спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 31.83 (C-13), 43.50 (C-6), 117.64 (C-16, C-18), 125.51 (C-15, C-19), 130.00 (C-17), 137.10 (C-14), 145.64 (C-2), 152.63 (C-3), 163.16 (C-10), 165.04 (C-7).

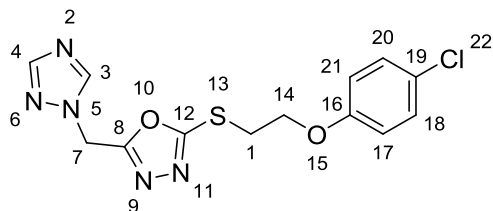
HRMS (ESI pos.): calcd. m/z $[\text{M} + \text{H}^+] = 308.0373$, found m/z $[\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClN}_5\text{OS} + \text{H}^+] = 308.0380$

3.3.26. Получение 2-(4-хлорфенокси)этилтио)-5-[(1,2,4-триазол-1-ил) метил]-1,3,4-оксадиазола 63e

Синтез проводят аналогично получению 2-(бензилтио)-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазола **62a**. Из 0,1343 г (0,000546 моль) 1-(2-бромэтокси)-4-хлорбензола, 0,1 г (0,000546

моль) 5-(1,2,4-триазол-1-метил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиола и 0,05515 г (0,000546 моль) триэтиламина в ацетоне (3 мл) и кипятят в течение 5 ч, получают 0,167 г (90 %) 2-(4-хлорфенокси)этилтио)-5-[(1,2,4-триазол-1-ил) метил]-1,3,4-оксадиазола с т.пл. 80-83 °С.

^1H ЯМР Спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 3.64 т (2H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ $J^2=5.86$), 4.3 т (2H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ $J^2=5.13$), 5.83 с (1H, $\text{CH}_2\text{N}_{\text{Trz}}$), 6.95 с (2H, 2CH_{Ar} , $J^3=16.85$), 7.32 с (2H, 2CH_{Ar} , $J^3=16.85$), 8.05 с (1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{Trz}}$), 8,73 с (1H, $\text{C}^3\text{H}_{\text{Trz}}$).



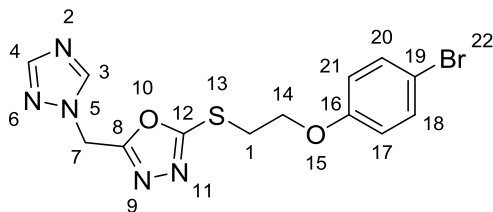
^{13}C ЯМР Спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 31.85 (C-1), 43.51 (C-7), 66.60 (C-14), 116.76 (C-21, C-17), 125.22 (C-19), 129.76 (C-18, C-20), 145.64 (C-3), 152.60 (C-4), 157.17 (C-16), 163.14 (C-12), 164.99 (C-8).

HRMS (ESI pos.): calcd. m/z $[\text{M} + \text{H}^+] = 338.0478$, found m/z $[\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClN}_5\text{O}_2\text{S} + \text{H}^+] = 338.0476$

3.3.27. Получение 2-(4-бромфенокси)этилтио)-5-[(1,2,4-триазол-1-ил) метил]-1,3,4-оксадиазола 63 ж

Синтез проводят аналогично получению 2-(бензилтио)-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазола **62a**. Из 0,1529 г (0,000546 моль) 1-(2-бромэтокс)-4-бромбензола, 0,1 г (0,000546 моль) 5-(1H-1,2,4-триазол-1-метил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиола и 0,05515 г (0,000546 моль) триэтиламина в ацетоне (3 мл) при кипячении в течение 5 ч, получают 0,109 г (52 %) 2-(4-бромфенокси)этилтио)-5-[(1,2,4-триазол-1-ил) метил]-1,3,4-оксадиазола с т.пл. 84-87 °С.

^1H ЯМР Спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 3.62 д (2H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ $J^2=5.86$), 4.30 д (2H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ $J^2=5.86$), 5.83 с (2H, $\text{CH}_2\text{N}_{\text{Trz}}$), 6.89 м (2H, 2CH_{Ar} , $J^3=8.8$), 6.95 с (2H, 2CH_{Ar} , $J^3=8.79$), 8.06 с (1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{Trz}}$), 8,73 с (1H, $\text{C}^3\text{H}_{\text{Trz}}$).



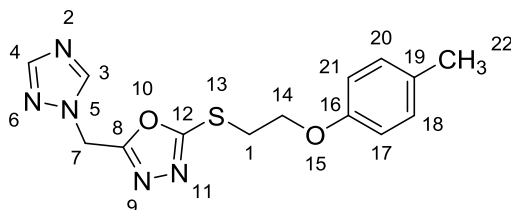
^{13}C ЯМР Спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 31.84 (C-1), 43.51 (C-7), 66.53 (C-14), 117.29 (C-19), 117.45 (C-17, C-21), 132.66 (C-18, C-20), 152.66 (C-3, C-4), 157.62 (C-16), 163.13 (C-12), 164.99 (C-8).

HRMS (ESI pos.): calcd. m/z $[\text{M} + \text{H}^+] = 381.9973$, found m/z $[\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{BrN}_5\text{O}_2\text{S} + \text{H}^+] = 381.9975$

3.3.28. Получение 2-(4-метилфенокси)этилтио)-5-[(1,2,4-триазол-1-ил) метил]-1,3,4-оксадиазола 63 н

Синтез проводят аналогично получению 2-(бензилтио)-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазола **62a**. Из 0,117 г (0,000546 моль) 1-(2-бромэтоксид)-4-метилбензола, 0,1 г (0,000546 моль) 5-(1*H*-1,2,4-триазол-1-метил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиола и 0,05515 г (0,000546 моль) триэтиламина в ацетоне (3 мл) при кипячении в течение 5 ч, получают 0,110 г (64 %) 2-(4-метилфенокси)этилтио)-5-[(1,2,4-триазол-1-ил) метил]-1,3,4-оксадиазола с т.пл. 96-99 °С.

¹H ЯМР-Спектр (*d*₆-DMSO, δ , м.д., *J*, Гц): 2.23 с (3H, (CH₃C₆H₄O, *J*²=5.86), 3.61 т (2H, S CH₂CH₂O), 4.26 т (3H, SCH₂CH₂O, *J*²=5.86), 5.82 с (2H, CH₂N_{Trz}), 6.81 дд (2H, 2CH_{Ar}, *J*³=15.39), 7.08 м (2H, 2CH_{Ar}), 8.06 с (1H, C⁵H_{Trz}), 8.72 с (1H, C³H_{Trz}).



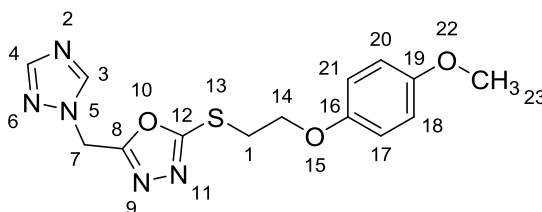
¹³C ЯМР Спектр (*d*₆-DMSO, δ , м.д., *J*, Гц): 20.53 (C-22), 32.00 (C-1), 43.50 (C-7), 66.19 (C-14), 115.01 (C-17, C-21), 130.33 (C-18, C-20), 145.59 (C-3), 152.60 (C-4), 156.20 (C-16), 163.12 (C-8), 165.82 (C-8).

HRMS (ESI pos.): calcd. *m/z* [M + H⁺] = 318.1025, found *m/z* [C₁₄H₁₅N₅O₂S + H⁺] = 318.1032

3.3.29. Получение 2-(4-метилоксифенокси)этилтио)-5-[(1,2,4-триазол-1-ил) метил]-1,3,4-оксадиазола **63н**

Синтез проводят аналогично получению 2-(бензилтио)-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазола **62a**. Из 0,113 г (0,000546 моль) 1-(2-бромэтоксид)-4- метоксибензола, 0,1 г (0,000546 моль) 5-(1*H*-1,2,4-триазол-1-метил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиола и 0,05515 г (0,000546 моль) триэтиламина в ацетоне (3 мл) при кипячении в течение 5 ч, получают 0,120 г (66 %) 2-(4-метилоксифенокси)этилтио)-5-[(1,2,4-триазол-1-ил) метил]-1,3,4-оксадиазола с т.пл. 56-59 °С.

¹H ЯМР-Спектр (*d*₆-DMSO, δ , м.д., *J*, Гц): 3.70 с (3H, CH₃OC₆H₄), 3.77 т (2H, SCH₂CH₂O *J*²=5.13), 4.25 т (2H, SCH₂CH₂O *J*²=5.13), 5.83 с (2H, CH₂N_{Trz}), 6.88 м (4H, 4CH_{Ar}), 8.06 с (1H, C⁵H_{Trz}), 8.73 с (1H, C³H_{Trz}).



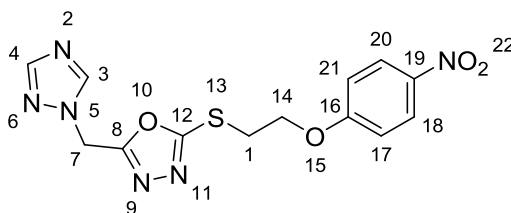
¹³C ЯМР Спектр (*d*₆-DMSO, δ , м.д., *J*, Гц): 25.23 (C-23), 31.12 (C-1), 43.45 (C-7), 67.00 (C-14), 115.04 (C-17, C-21), 126.50 (C-18, C-20), 142.64 (C-19), 145.99 (C-3), 152.60 (C-4), 163.11 (C-12), 163.22 (C-16), 164.49 (C-8).

HRMS (ESI pos.): calcd. *m/z* [M + H⁺] = 334.0974, found *m/z* [C₁₄H₁₄N₅O₃S + H⁺] = 334.0977

3.3.30. Получение 2-(4-нитрофенокси)этилтио)-5-[(1,2,4-триазол-1-ил) метил]-1,3,4-оксадиазола **63з**

Синтез проводят аналогично получению 2-(бензилтио)-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазола **62а**. Из 0,1343 г (0,000546 моль) 1-(2-бромэтокс)-4-нитробензола, 0,1 г (0,000546 моль) 5-(1H-1,2,4-триазол-1-метил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиола и 0,05515 г (0,000546 моль) триэтиламина в ацетоне (3 мл) при кипячении в течение 4 ч, получают 0,150 г (79%) 2-(4-нитрофенокси)этилтио)-5-[(1,2,4-триазол-1-ил) метил]-1,3,4-оксадиазола с т.пл. 97-100 °С.

^1H ЯМР-Спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 3.68 т (2H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{O}$, $J^2=5.9$), 4.47 т (3H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{O}$, $J^2=5.9$), 5.84 с (2H, CH_2N), 7.15 д (2H, 2CH_{Ar} , $J^3=9.5$), 8.07 с (1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{Ttz}}$), 8.21 д (2H, 2CH_{Ar} , $J^3=9.5$), 8,74 с (1H, $\text{C}^3\text{H}_{\text{Ttz}}$).



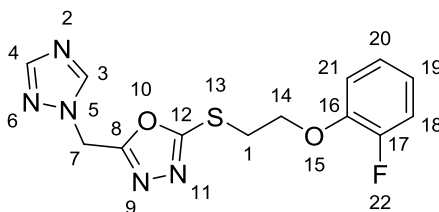
^{13}C ЯМР-Спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 31.65 (C-1), 43.50 (C-7), 67.20 (C-14), 115.55 (C-17, C-21), 126.34 (C-18, C-20), 141.64 (C-19), 145.61 (C-3), 152.61 (C-4), 163.19 (C-12), 163.55 (C-16), 164.87 (C-8).

HRMS (ESI pos.): calcd. m/z $[\text{M} + \text{H}^+] = 349.0719$, found m/z $[\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_6\text{O}_4\text{S} + \text{H}^+] = 349.0722$

3.3.31. Получение 2-(2-фторфенокси)этилтио)-5-[(1,2,4-триазол-1-ил) метил]-1,3,4-оксадиазола **63б**

Синтез проводят аналогично получению 2-(бензилтио)-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазола **62а**. Из 0,0839 г (0,000383 моль) 4-(2-фторэтокс)-1,2-дихлорбензола, 0,07 г (0,000383 моль) 5-(1H-1,2,4-триазол-1-метил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиола и 0,0386 г (0,000383 моль) триэтиламина в ацетоне (3 мл) при кипячении в течение 5 ч, получают 0,104 г (85 %) 2-(2-фторфенокси)этилтио)-5-[(1,2,4-триазол-1-ил) метил]-1,3,4-оксадиазола с т.пл. 79-82 °С.

^1H ЯМР-Спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 3.69 т (2H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{O}$, $J^2=6,23$), 4.31 т (2H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{O}$, $J^2=6,23$), 5.83 с (2H, $\text{CH}_2\text{N}_{\text{Ttz}}$), 7.1 м (4H, 4CH_{Ar}), 8,04 с (1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{Ttz}}$), 8.72 с (1H, $\text{C}^3\text{H}_{\text{Ttz}}$).



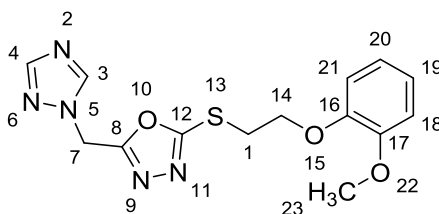
^{13}C ЯМР-Спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 31.80 (C-1), 40.10 (C-7), 67.26 (C-14), 116.51 (C-18), 116.67 (C-21), 122.13 (C-19), 125.35 (C-20), 145.61 (C-3), 151.13 (C-16, C-17), 153.2 (C-4), 163.13 (C-12), 164.98 (C-8).

HRMS (ESI pos.): calcd. m/z $[M + H^+] = 322.0774$, found m/z $[C_{13}H_{11}FN_5O_2S + H^+] = 322.0783$

3.3.32. Получение 2-(2-метоксифенокси)этилтио)-5-[(1,2,4-триазол-1-ил) метил]-1,3,4-оксадиазола 63с

Синтез проводят аналогично получению 2-(бензилтио)-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазола **62а**. Из 0,1261 г (0,000546 моль) 1-(2-бромэтокси)-2-метоксибензола, 0,1 г (0,000546 моль) 5-(1H-1,2,4-триазол-1-метил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиола и 0,05515 г (0,000546 моль) триэтиламина в ацетоне (3 мл) при кипячении в течение 4-5 ч, получают 0,130 г (71 %) 2-(2-метоксифенокси)этилтио)-5-[(1,2,4-триазол-1-ил) метил]-1,3,4-оксадиазола с т.пл. 87-90°C.

1H ЯМР-Спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 3.62 т (2H, SCH_2CH_2O $J^2=5.86$), 3.75 с (3H, $CH_3OC_6H_4$), 4.27 т (2H, SCH_2CH_2O $J^2=5.86$), 5.83 с (2H, CH_2N_{Trz}), 6.69 м (3H, $3CH_{Ar}$), 6.96 м (1H, CH_{Ar}), 8.06 с (1H, C^5H_{Trz}), 8.73 с (1H, C^3H_{Trz}).



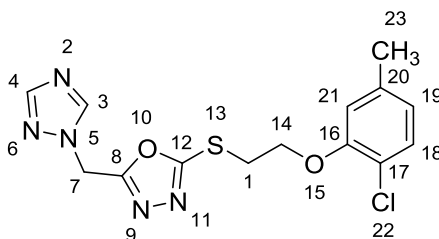
^{13}C ЯМР-Спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 25.43 (C-23), 31.80 (C-1), 40.15 (C-7), 67.56 (C-14), 116.59 (C-18), 116.67 (C-21), 122.14 (C-19), 125.39 (C-20), 145.54 (C-3), 151.11 (C-16, C-17), 153.22 (C-4), 163.39 (C-12), 164.99 (C-8).

HRMS (ESI pos.): calcd. m/z $[M + H^+] = 322.0774$, found m/z $[C_{14}H_{14}N_5O_3S + H^+] = 322.0776$

3.3.33. Получение 2-(2-хлор-5-метилфенокси)этилтио)-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазола 63р

Синтез проводят аналогично получению 2-(бензилтио)-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазола **62а**. Из 0,1362 г (0,000546 моль) 2-(2-бромэтокси)-1-хлор-4-метилбензола, 0,1 г (0,000546 моль) 5-(1H-1,2,4-триазол-1-метил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиола и 0,05515 г (0,000546 моль) триэтиламина в ацетоне (3 мл) при кипячении в течение 5 ч, получают 0,115 г (60 %) 2-(2-хлор-5-метилфенокси)этилтио)-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазола с т.пл. 74-77 °C.

1H ЯМР-Спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 2.29 с (3H, CH_3), 3.61 т (2H, SCH_2CH_2O , $J^2=5.9$), 4.27 т (2H, SCH_2CH_2O , $J^2=5.9$), 5.83 с (2H, CH_2N_{Trz}), 6.74 дд (1H, CH_{Ar} , $J^3=8.8$, $J^2=2.9$), 6.93 дд (1H, $1CH_{Ar}$, $J^2=2.9$), 7.27 д (1H, $1CH_{Ar}$, $J^3=8.8$), 8.06 с (1H, C^5H_{Trz}), 8.73 с (1H, C^3H_{Trz}).



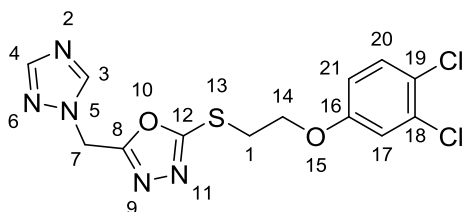
^{13}C ЯМР Спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 20.19 (C-23), 31.84 (C-1), 43.53 (C-7), 68.46 (C-14), 117.66 (C-21), 117.88 (C-17), 125.51 (C-19), 129.98 (C-18), 137.07 (C-20), 145.61 (C-3), 152.52 (C-4), 157.07 (C-16), 163.13 (C-12), 165.01 (C-8).

HRMS (ESI pos.): calcd. m/z $[\text{M} + \text{H}^+] = 352.0635$, found m/z $[\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClN}_5\text{O}_2\text{S} + \text{H}^+] = 352.0641$

3.3.34 Получение 2-(3,4-дихлорфенокси)этилтио)-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазола 63к

Синтез проводят аналогично получению 2-(бензилтио)-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазола **62a**. Из 0,1474 г (0,000546 моль) 4-(2-бромэтоксид)-1,2-дихлорбензола, 0,1 г (0,000546 моль) 5-(1H-1,2,4-триазол-1-метил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиола и 0,05515 г (0,000546 моль) триэтиламина в ацетоне (3 мл) при кипячении в течение 5 ч, получают 0,130 г (64%) 2-(3,4-дихлорфенокси)этилтио)-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазола с т.пл. 68-71 °C.

^1H ЯМР-Спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 3.71 т (2H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{O}$, $J=5.9$), 4.4 т (2H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{O}$, $J=5.9$), 5.83 с (2H, $\text{CH}_2\text{N}_{\text{Trz}}$), 7.22 м (2H, 2CH_{Ar} , $J^3=8.8$), 7.36 с (1H, 1CH_{Ar}), 8.06 с (1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{Trz}}$), 8.73 (1H, $\text{C}^3\text{H}_{\text{Trz}}$).



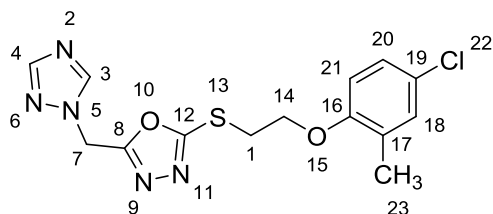
^{13}C ЯМР Спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 31.66 (C-1), 43.51 (C-7), 67.66 (C-14), 115.77 (C-21), 116.03 (C-17), 125.45 (C-19), 129.82 (C-18), 145.59 (C-3), 152.52 (C-4), 152.85 (C-16), 163.07 (C-12), 164.95 (C-8).

HRMS (ESI pos.): calcd. m/z $[\text{M} + \text{H}^+] = 372.0089$, found m/z $[\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{S} + \text{H}^+] = 372.0095$

3.3.35. Получение 2-(2-метил-4-хлорфенокси)этилтио)-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазола 63п

Синтез проводят аналогично получению 2-(бензилтио)-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазола **62a**. Из 0,128 г (0,000546 моль) 1-(2-бромэтоксид)-4-хлор-2-метилбензола, 0,1 г (0,000546 моль) 5-(1H-1,2,4-триазол-1-метил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиола и 0,05515 г (0,000546 моль) триэтиламина в ацетоне (3 мл) при кипячении в течение 5 ч, получают 0,061 г (32%) 2-(2-метил-4-хлорфенокси)этилтио)-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазола с т.пл. 83-86 °C.

^1H ЯМР Спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 2.04 с (3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_3$), 3.66 т (2H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{O}$, $J^2=5.9$), 4.31 т (2H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{O}$, $J^2=5.9$), 5.82 с (2H, $2\text{CH}_2\text{N}_{\text{Trz}}$), 6.97 д (1H, CH_{Ar} , $J^3=8.1$), 7.2 м (2H, 2CH_{Ar}), 8.06 с (1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{Trz}}$), 8.72 с (1H, $\text{C}^3\text{H}_{\text{Trz}}$).



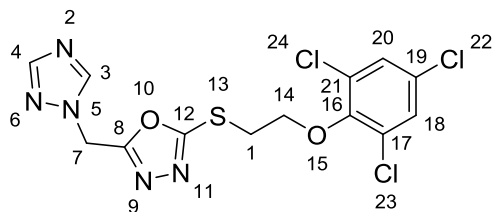
^{13}C ЯМР Спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 15.93 (C-23), 32.04 (C-1), 43.47 (C-7), 66.69 (C-14), 113.58 (C-21), 124.73 (C-20), 126.90 (C-19), 128.83 (C-17), 130.43 (C-18), 145.62 (C-3), 152.50 (C-4, C-16), 155.29 (C-12), 163.09 (C-8).

HRMS (ESI pos.): calcd. m/z $[\text{M} + \text{H}^+] = 352.0635$, found m/z $[\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClN}_5\text{O}_2\text{S} + \text{H}^+] = 352.0641$

3.3.36. Получение 2-(2,4,6-трихлорфенокси)этилтио)-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазола 63л

Синтез проводят аналогично получению 2-(бензилтио)-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазола **62a**. Из 0,1333 г (0,000546 моль) 2-(2-бромэтокси)-1,3,5-трихлорбензола, 0,1 г (0,000546 моль) 5-(1H-1,2,4-триазол-1-метил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиола и 0,05515 г (0,000546 моль) триэтиламина в ацетоне (3 мл) при кипячении в течение 4-5 ч, получают 0,122 г (55 %) 2-(2,4,6-трихлорфенокси)этилтио)-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазола с т. пл. 101-104 °C.

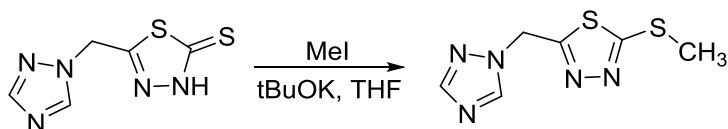
^1H ЯМР-Спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 3.66 т (2H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{O}$, $J^2=5.9$), 4.38 т (2H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{O}$, $J^2=5.9$), 5.83 с (2H, $\text{CH}_2\text{N}_{\text{Tiz}}$), 7.71 с (2H, 2CH_{Ar}), 8.05с (1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{Tiz}}$), 8.72 с (1H, $\text{C}^3\text{H}_{\text{Tiz}}$).



^{13}C ЯМР Спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 32.34 (C-1), 43.50 (C-7), 71.58 (C-14), 129.42 (C-19), 129.71 (C-17, C-18, C-20, C-21), 145.58 (C-3), 149.93 (C-16), 152.58 (C-4), 163.10 (C-12), 164.90 (C-8).

HRMS (ESI pos.): calcd. m/z $[\text{M} + \text{H}^+] = 405.9699$, found m/z $[\text{C}_{13}\text{H}_9\text{Cl}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S} + \text{H}^+] = 405.9698$

3.3.37. Получение 2-метилтио-5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазола 64

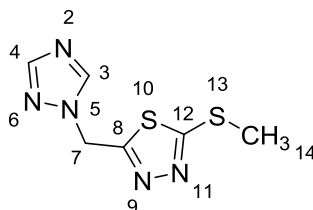


К раствору 0,06 г (0,3 ммоль) 5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-тиона в 10 мл тетрагидрофурана добавляют 0,035 г (0,31 ммоль) третбутилата калия, через 10 мин перемешивания к добавляют раствор метилиодида 0,058 г (0,3 ммоль) в 4 мл тетрагидрофурана и выдерживают в течение 9 ч при комнатной температуре. Затем тетрагидрофуран отгоняют в

вакууме водоструйного насоса на РПИ, а к остатку добавляют 5 мл воды и 10 мл хлористого метилена, органический слой отделяют, водную фазу экстрагируют хлористым метиленом (2×10 мл). Органические слои объединяют и сушат, растворитель отгоняют в вакууме водоструйного насоса на РПИ. Получают 0,062 г (58%) 2-метилтио-5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазола с т.пл. 86-88 °С

Масс-спектр, m/z : 214,31 $[M+H]^+$

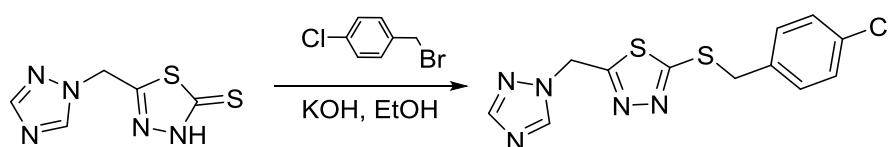
1H ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц) 3,43 с (3H, CH₃), 5,93 с (2H, CH₂), 8,07 с (1H, C⁵H_{Триз}), 8,72 с (1H, C³H_{Триз}).



^{13}C ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц) 16,55 (C-14), 49,98 (C-7), 145,11 (C-3), 152,31 (C-4), 163,82 (C-12), 164,21 (C-8).

HRMS (ESI pos.): calcd. m/z $[M+H]^+$ = 214.0221, found m/z $[C_6H_7N_5S_2+H]^+$ = 214.0225

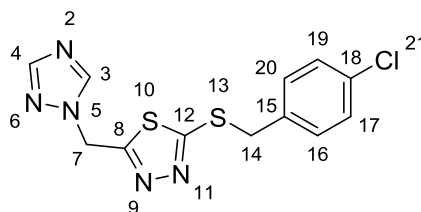
3.3.38. Получение 2-(4-хлорбензил)тио-5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазола **65e**



К раствору 0,06 г (0,3 ммоль) 5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-тиона в 10 мл этанола добавляют 0,017 г (0,3 ммоль) гидроксида калия, через 10 мин перемешивания к добавляют раствор п-хлорбензилбромид 0,062 г (0,3 ммоль) в 4 мл этанола. Далее реакционную массу кипятят в течение 9 ч, этанол отгоняют на РПИ в вакууме водоструйного насоса, а к остатку добавляют 5 мл воды и 10 мл хлористого метилена, органический слой отделяют, водную фазу экстрагируют хлористым метиленом (2×10 мл). Органические слои объединяют и сушат, растворитель отгоняют на РПИ в вакууме водоструйного насоса. Получают 0,074 г (76%) 2-(4-хлорбензил)тио-5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазола с т.пл. 80-82 °С.

Масс-спектр, m/z : 324,30 $[M+H]^+$

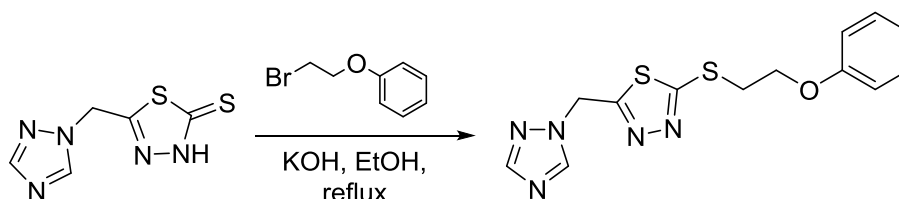
1H ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц) 4,55 с (2H, SCH₂), 5,92 с (2H, CH₂), 7,38 д (2H, C^{3,5}H_{Ar}, $J^3=8,81$), 7,46 д (2H, C^{2,6}H_{Ar}, $J^3=8,81$) 8,06 с (1H, C⁵H_{Триз}), 8,71 с (1H, C³H_{Триз}).



^{13}C ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J, Гц) 36.52 (C-14), 46.83 (C-7), 128.58 (C-16, C-20), 130.99 (C-17, C-19), 132.34 (C-18), 135.61 (C-15), 144.96 (C-3), 152.32 (C-4), 164.74 (C-12), 166.78 (C-8).

HRMS (ESI pos.): calcd. m/z $[\text{M} + \text{H}^+] = 324.0144$, found m/z $[\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClN}_5\text{S}_2 + \text{H}^+] = 324.0140$

3.3.39. Получение 2-феноксиэтилтио-5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазола 66a



Метода А.

К раствору 0,05 г (0,25 ммоль) исходного 5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-тиона в 10 мл этанола добавляют 0,014 г (0,25 ммоль) гидроксида калия, через 10 мин перемешивания к добавляют раствор феноксиэтилбромида 0,05 г (0,25 ммоль) в 4 мл этанола. Далее реакционную массу кипятят в течение 9 ч, этанол отгоняют на РПИ в вакууме водоструйного насоса, к остатку добавляют 5 мл воды и 10 мл хлористого метилена, органический слой отделяют, водную фазу экстрагируют хлористым метиленом (2×10 мл). Органические слои объединяют и сушат, растворитель отгоняют на РПИ в вакууме водоструйного насоса. Получают 0,065 г (82%) 2-феноксиэтилтио-5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазола с т.пл. 80-82 °С.

Метод Б.

При использовании альтернативной системы основание - растворитель *трет*-бутилат калия: ТГФ выход составляет 85%.

Метод В.

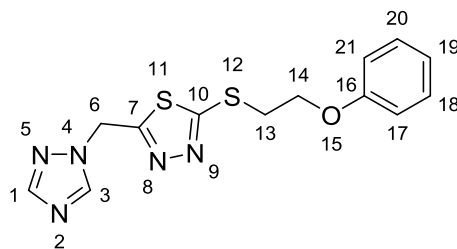
При использовании альтернативной системы основание - растворитель триэтиламин: ДМФА выход составляет 70%.

Метод Г.

При использовании альтернативной системы основание - растворитель карбонат калия: ацетон выход составляет 71%.

Масс-спектр, m/z : 320,37 $[\text{M} + \text{H}]^+$

^1H ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц) 2,55 т (2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{S}$, $J^3=5,9$), 3,16 т (2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{S}$, $J^3=5,9$), 4,81 с (2H, CH_2), 5,78 м (3H, 3CH_{Ar}), 6,13 м (2H, 2CH_{Ar}), 6,94 с (1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{Trz}}$), 7,6 с (1H, $\text{C}^3\text{H}_{\text{Trz}}$).



^{13}C ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц) 33.07 (C-13), 46.83 (C-6), 65.92 (C-14), 114.44 (C-17, C-21), 120.93 (C-19), 129.51 (C-18, C-20), 136.41 (C-16, C-1), 157.88 (C-3), 164.55 (C-10), 167.36 (C-7).

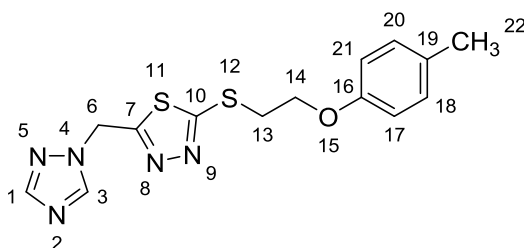
HRMS (ESI pos.): calcd. m/z $[\text{M} + \text{H}^+] = 320.0640$, found m/z $[\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{OS}_2 + \text{H}^+] = 320.0644$

3.3.40. Получение 2-(4-метилфеноксиэтил)тио-5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазола 66b

Синтез проводят аналогично получению 2-феноксиэтилтио-5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазола **66a**, Метод Б. Из 0,05 г (0,25 ммоль) 5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-тиона, 10 мл ТГФ, 0,028 г (0,25 ммоль) *трет*-бутилата калия, раствора 4-метилфеноксиэтилбромида 0,054 г (0,25 ммоль) в 4 мл ТГФ при кипячении в течение 9 ч, получают 0,057 г (68%) 2-(4-метилфеноксиэтил)тио-5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазола с т.пл. 68-70 °С.

Масс-спектр, m/z : 334,40 $[\text{M} + \text{H}]^+$

^1H ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц) 2,22 с (3H, CH_3), 3,66 т (2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{S}$, $J^3=5,87$), 4,25 т (2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{S}$, $J^3=5,87$), 5,94 с (2H, CH_2), 6,80 д (2H, $\text{C}^{2,6}\text{H}_{\text{Ar}}$, $J^3=8,08$), 7,06 д (2H, $\text{C}^{3,5}\text{H}_{\text{Ar}}$, $J^3=8,8$), 8,08 с (1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{Trz}}$), 8,73 с (1H, $\text{C}^3\text{H}_{\text{Trz}}$).



^{13}C ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц) 20.04 (C-22), 33.13 (C-13), 46.81 (C-6), 66.03 (C-14), 114.34 (C-17, C-21), 129.66 (C-19), 129.85 (C-18, C-20), 145.38 (C-1), 155.80 (C-16), 164.56 (C-3), 167.42 (C-10), 175.40 (C-7).

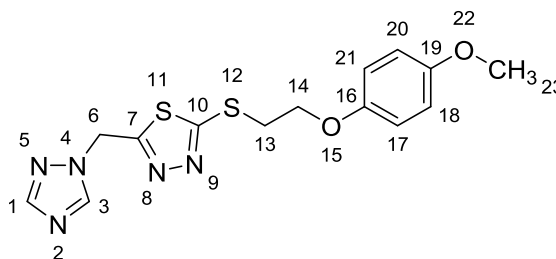
HRMS (ESI pos.): calcd. m/z $[\text{M} + \text{H}^+] = 334.0796$, found m/z $[\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{OS}_2 + \text{H}^+] = 334.0791$

3.3.41. Получение 2-(4-метоксифеноксиэтил) тио-5-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазола **66г**

Синтез проводят аналогично получению 2-феноксиэтилтио-5-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазола **66а**, Метод Б. Из 0,06 г (0,3 ммоль) 5-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-тиона в 10 мл тетрагидрофурана, 0,035 г (0,31 ммоль) *трет*-бутилата калия, раствора 4-метоксифеноксиэтилбромид 0,069 г (0,3 ммоль) в 4 мл тетрагидрофурана при кипячении в течение 8 ч, получают 0,067 г (64%) 2-(4-метоксифеноксиэтил)тио-5-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазола с т.пл. 75-77 °С.

Масс-спектр, m/z : 350,45 $[M+H]^+$

1H ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц) 3,32 с (3H, OCH₃), 3,76 т (2H, OCH₂CH₂S, $J^3=5,86$), 4,23 т (2H, OCH₂CH₂S, $J^3=5,86$), 5,94 с (2H, CH₂), 6,68 т (2H, C^{3,5}H_{Ar}, $J^3=8,06$), 6,87 т (2H, C^{2,6}H_{Ar}, $J^3=8,06$) 8,08 с (1H, C⁵H_{Trz}), 8,73 с (1H, C³H_{Trz}).



^{13}C ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц) 33.16 (C-13), 46.79 (C-6), 55.03 (C-23), 66.54 (C-14), 114.62 (C-18, C-20), 115.47 (C-17, C-21), 144.55 (C-1), 151.88 (C-16), 153.62 (C-19), 164.54 (C-3), 167.43 (C-10), 170.55 (C-7).

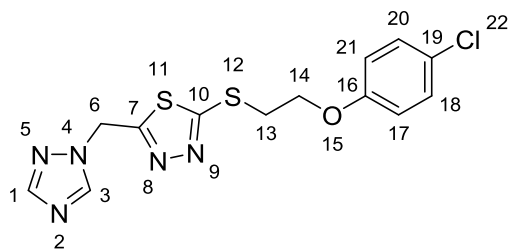
HRMS (ESI pos.): calcd. m/z $[M+H]^+$ = 350.0745, found m/z $[C_{14}H_{14}N_5O_2S_2+H]^+$ = 350.0751

3.3.42. Получение 2-(4-хлорфеноксиэтил)тио-5-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазола **66е**

Синтез проводят аналогично получению 2-феноксиэтилтио-5-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазола **66а**, Метод Б. Из 0,06 г (0,3 ммоль) исходного 5-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-тиона в 10 мл тетрагидрофурана, 0,035 г (0,31 ммоль) *трет*-бутилата калия, раствора 4-хлорфеноксиэтилбромид 0,071 г (0,3 ммоль) в 4 мл тетрагидрофурана при кипячении в течение 8 ч, получают 0,085 г (80%) 2-(4-хлорфеноксиэтил)тио-5-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазола с т.пл. 85-87 °С

Масс-спектр, m/z : 354,90 $[M+H]^+$

1H ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц) 2,37 с (3H, CH₃), 3,81 т (2H, OCH₂CH₂S, $J^3=5,85$), 4,40 т (2H, OCH₂CH₂S, $J^3=5,85$), 6,02 с (2H, CH₂), 6,92 д (2H, C^{2,6}H_{Ar}, $J^3=8,08$), 7,18 д (2H, C^{3,5}H_{Ar}, $J^3=8,8$) 8,18 с (1H, C⁵H_{Trz}), 8,56 с (1H, C³H_{Trz}).



^{13}C ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц) 33.81 (C-13), 47.32 (C-6), 66.41 (C-14), 117.81 (C-17, C-21), 124.32 (C-19), 130.14 (C-18, C-20), 144.81 (C-1), 155.83 (C-16), 164.32 (C-3), 167.18 (C-10), 172.43 (C-7).

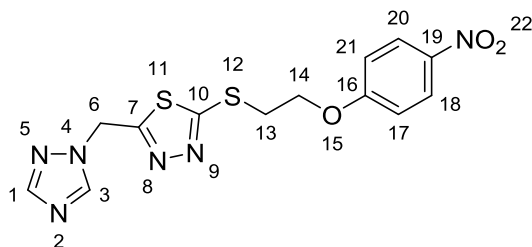
HRMS (ESI pos.): calcd. m/z $[\text{M} + \text{H}^+] = 354.0250$, found m/z $[\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClN}_5\text{OS}_2 + \text{H}^+] = 354.0257$

3.3.43. Получение 2-(4-нитрофеноксиэтил)тио-5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазола 66з

Синтез проводят аналогично получению 2-феноксиэтилтио-5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазола **66а**, Метод Б. Из 0,05 г (0,25 ммоль) 5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-тиона в 10 мл ТГФ, 0,028 г (0,25 ммоль) *трет*-бутилата калия, раствора 4-нитрофеноксиэтилбромида 0,062 г (0,25 ммоль) в 4 мл ТГФ при кипячении в течение 9 ч, получают 0,064 г (70%) 2-(4-нитрофеноксиэтил)тио-5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазола с т.пл. 62-64 °С.

Масс-спектр, m/z : 365,43 $[\text{M} + \text{H}]^+$

^1H ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц) 3,74 т (2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{S}$, $J^3=5,9$), 4,47 т (2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{S}$, $J^3=5,87$), 5,95 с (2H, CH_2), 7,15 м (2H, $\text{C}^{2,6}\text{H}_{\text{Ar}}$), 8,08 с (1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{Ttz}}$), 8,2 т (2H, $\text{C}^{3,5}\text{H}_{\text{Ar}}$, $J^3=8,8$), 8,73 с (1H, $\text{C}^3\text{H}_{\text{Ttz}}$).



^{13}C ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц) 32.65 (C-13), 46.81 (C-6), 67.06 (C-14), 115.04 (C-17, C-21), 125.86 (C-18, C-20), 143.02 (C-19), 145.15 (C-1), 152.23 (C-16), 163.15 (C-3), 164.68 (C-10), 174.82 (C-7).

HRMS (ESI pos.): calcd. m/z $[\text{M} + \text{H}^+] = 365.0491$, found m/z $[\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}_2 + \text{H}^+] = 365.0498$

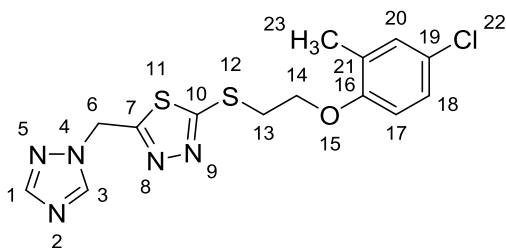
3.3.44. Получение 2-(2-метил-4-хлорфеноксиэтил)тио-5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазола 66п

Синтез проводят аналогично получению 2-феноксиэтилтио-5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазола **66а**, Метод Б. из 0,1 г (0,5 ммоль) 5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-тиола, 15 мл тетрагидрофурана, 0,0588 г (0,5 ммоль) *трет*-бутилата калия,

раствора 2-метил-4-хлорфеноксиэтилбромида 0,125 г (0,5 ммоль) в 10 мл тетрагидрофурана при кипячении в течение 9 ч, получают 0,140 г (76%) 2-(2-метил-4-хлорфеноксиэтил)тио-5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазола.

Масс-спектр, m/z : 368,85 $[M+H]^+$

1H ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц) 2.73 с (3H, CH_3^{Ar}), 3.75 т (2H, OCH_2CH_2S , $J^3=5,6$), 4.31 т (2H, OCH_2CH_2S , $J^3=5,6$), 6.93 м (1H, CH^{Ar}), 7.23 м (1H, CH^{Ar}), 8.05 с (1H, C^5H_{Ttz}), 8.60 с (1H, C^3H_{Ttz}).



^{13}C ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц) 17.03 (C-23), 33.13 (C-13), 47.02 (C-6), 66.27 (C-14), 122.35 (C-17), 125.10 (C-19), 130.01 (C-21), 130.93 (C-18, C-20), 145.15 (C-1), 155.38 (C-16), 162.61 (C-3), 164.31 (C-10), 172.81 (C-7).

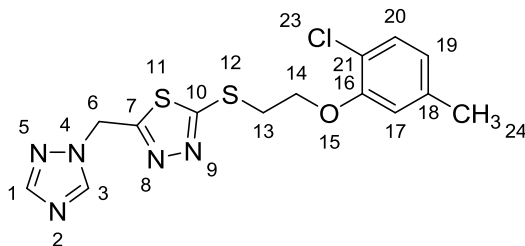
HRMS (ESI pos.): calcd. m/z $[M+H]^+$ = 368.0406, found m/z $[C_{14}H_{14}ClN_5OS_2+H]^+$ = 368.0409

3.3.45. Получение 2-(2-хлор-5-метилфеноксиэтил)тио-5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазола

Синтез проводят аналогично получению 2-феноксиэтилтио-5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазола **66a**, Метод Б. Из 0,0756 г (0,38 ммоль) 5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-тиола, 10 мл тетрагидрофурана, 0,0448 г (0,4 ммоль) *трет*-бутилата калия, раствора 2-хлор-5-метилфеноксиэтилбромида 0,0948 г (0,38 моль) в 4 мл тетрагидрофурана при кипячении в течение 9 ч, получают 0,120 г (86%) 2-(2-хлор-5-метилфеноксиэтил)тио-5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазола.

Масс-спектр, m/z : 368,85 $[M+H]^+$

1H ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц) 3.69 т (2H, OCH_2CH_2S , $J^3=5,8$), 4.39 т (2H, OCH_2CH_2S , $J^3=5,8$), 7.24 м (1H, CH^{Ar}), 7.35 м (2H, CH^{Ar}), 8.00 с (1H, C^5H_{Ttz}), 8.69 с (1H, C^3H_{Ttz}).



^{13}C ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц) 21.35 (C-24), 33.55 (C-13), 46.93 (C-6), 68.73 (C-14), 122.81 (C-21, C-19, C-17), 130.92 (C-20), 138.74 (C-18), 145.27 (C-1), 155.89 (C-16), 162.26 (C-3), 164.58 (C-10), 171.47 (C-7).

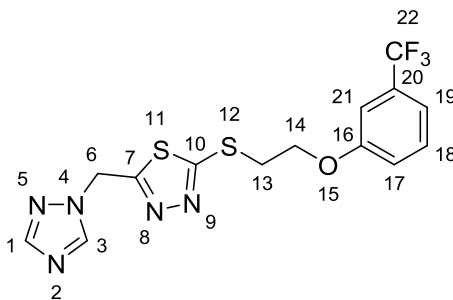
HRMS (ESI pos.): calcd. m/z $[M+H]^+$ = 368.0406, found m/z $[C_{14}H_{14}ClN_5OS_2+H]^+$ = 368.0411

3.3.46. Получение 2-(3-трифторметилфеноксиэтил)тио-5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазола 66о

Синтез проводят аналогично получению 2-феноксиэтилтио-5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазола **66а**, Метод Б. Из 0,0697 г (0,35 ммоль) 5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-тиона, 10 мл тетрагидрофурана, 0,041 г (0,37 ммоль) *трет*-бутилат калия, раствора 3-трифторметилфеноксиэтилбромида 0,094 г (0,36 ммоль) в 4 мл тетрагидрофурана при кипячении в течение 6 ч, получают 0,105 г (77,7 %) 2-(3-трифторметилфеноксиэтил)тио-5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазола.

Масс-спектр, m/z : 387.40 $[M+H]^+$

1H ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц) 3.66 т (2H, OCH_2CH_2S , $J^3=5,8$), 4.29 т (2H, OCH_2CH_2S , $J^3=5,8$), 6.86 м (1H, CH^{Ar}), 7.16 м (2H, $2CH^{Ar}$), 7.33 м (2H, CH^{Ar}), 8.00 с (1H, C^5H_{Ttz}), 8.69 с (1H, C^3H_{Ttz}).



^{13}C ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц) 33.53 (C-13), 46.91 (C-6), 68.75 (C-14), 108.33 (C-21), 117.65 (C-17, C-19) 129.81 (C-18), 130.92 (C-20), 145.25 (C-1), 156.83 (C-16), 162.29 (C-3), 164.51 (C-10), 171.33 (C-7).

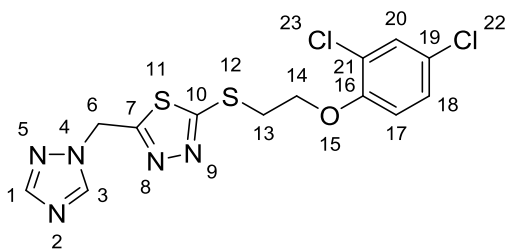
HRMS (ESI pos.): calcd. m/z $[M+H]^+$ = 388.0514, found m/z $[C_{14}H_{12}F_3N_5OS_2+H]^+$ = 388.0519

3.3.47. Получение 2-(2,4-дихлорфеноксиэтил)тио-5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазола 66и

Синтез проводят аналогично получению 2-феноксиэтилтио-5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазола **66а**, Метод Б. Из 0,0697 г (0,35 ммоль) 5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-тиола, 10 мл тетрагидрофурана, 0,039 г (0,35 ммоль) *трет*-бутилата калия, раствора 2,4-дихлорфеноксиэтилбромида 0,095 г (0,38 ммоль) в 4 мл тетрагидрофурана при кипячении в течение 7 ч, получают 0,084 г (62%) 2-(2,4-дихлорфеноксиэтил)тио-5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазола.

Масс-спектр, m/z : 389,45 $[M+H]^+$

1H ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц) 3.71 т (2H, OCH_2CH_2S , $J^3=6,0$), 4.39 т (2H, OCH_2CH_2S , $J^3=6,0$), 7.20 м (1H, CH^{Ar}), 7.33 м (1H, CH^{Ar}), 8.02 с (1H, C^5H_{Ttz}), 8.67 с (1H, C^3H_{Ttz}).



^{13}C ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц) 33.86 (C-13), 48.53 (C-6), 66.23 (C-14), 117.31 (C-19), 124.81 (C-17, C-21), 128.13 (C-18, C-20), 145.83 (C-1), 154.48 (C-16), 161.77 (C-3), 164.56 (C-10), 174.66 (C-7).

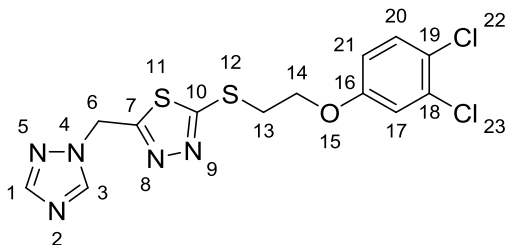
HRMS (ESI pos.): calcd. m/z $[\text{M} + \text{H}^+] = 387.9860$, found m/z $[\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{OS}_2 + \text{H}^+] = 387.9869$

3.3.48. Получение 2-(3,4-дихлорфеноксиэтил)тио-5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазола 66к

Синтез проводят аналогично получению 2-феноксиэтилтио-5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазола **66a**, Метод Б. Из 0,100 г (0,5 ммоль) 5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-тиола, 10 мл тетрагидрофурана, 0,06 г (0,5 моль) *трет*-бутилата калия, раствора 3,4-дихлорфеноксиэтилбромида 0,1357 г (0,5 моль) в 4 мл тетрагидрофурана при кипячении в течение 6 ч, получают 0,110 г (56 %) 2-(3,4-дихлорфеноксиэтил)тио-5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазола.

Масс-спектр, m/z : 388,45 $[\text{M} + \text{H}]^+$

^1H ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц) 3,68т (2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{S}$, $J^3=5,9$), 4,34т (2H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$, $J^3=5,9$), 6,94м (1H, CH^{Ar}), 7,26м (1H, CH^{Ar}), 7,48м (1H, CH^{Ar}), 8,08с (1H, $\text{C}^5\text{H}_{\text{Ttz}}$), 8,73с (1H, $\text{C}^3\text{H}_{\text{Ttz}}$).



^{13}C ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц) 34.12 (C-13), 48.43 (C-6), 68.75 (C-14), 116.81 (C-17, C-21), 125.52 (C-19), 130.89 (C-18, C-20), 145.13 (C-1), 156.71 (C-16), 160.99 (C-3), 164.83 (C-10), 171.72 (C-7).

HRMS (ESI pos.): calcd. m/z $[\text{M} + \text{H}^+] = 387.9860$, found m/z $[\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{OS}_2 + \text{H}^+] = 387.9865$

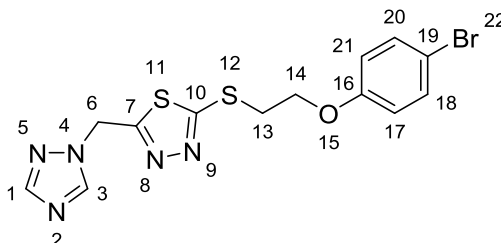
3.3.49. Получение 2-(4-бромфеноксиэтил)тио-5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазола 66ж

Синтез проводят аналогично получению 2-феноксиэтилтио-5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазола **66a**, Метод Б. Из 0,06 г (0,3 ммоль) 5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-тиона в 10 мл тетрагидрофурана, 0,035 г (0,31 ммоль) *трет*-бутилата калия, раствора 4-бромфеноксиэтилбромида 0,084 г (0,3 ммоль) в 4 мл тетрагидрофурана при кипячении

в течение 8 ч, получают 0,10 г (86%) 2-(4-бромфеноксиэтил)тио-5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазола с т.пл. 83-85 °C

Масс-спектр, m/z: 399,34 [M+H]⁺

¹H ЯМР-спектр (d₆-DMSO, δ, м.д., J, Гц) 2.45 с (3H, CH₃), 3.80 т (2H, OCH₂CH₂S, J³=5,87), 4.06 т (2H, OCH₂CH₂S, J³=5,87), 5.85 с (2H, CH₂), 6.99 д (2H, C^{2,6}H_{Ar}, J³=8,08), 7.18 д (2H, C^{3,5}H_{Ar}, J³=8,8), 8.02 с (1H, C⁵H_{Trz}), 8.93 с (1H, C³H_{Trz}).



¹³C ЯМР-спектр (d₆-DMSO, δ, м.д., J, Гц) 34.81 (C-13), 46.23 (C-6), 68.77 (C-14), 114.53 (C-19), 117.81 (C-17, C-21), 132.86 (C-18, C-20), 145.81 (C-3), 157.61 (C-16), 163.29 (C-1), 168.92 (C-10), 175.16 (C-7).

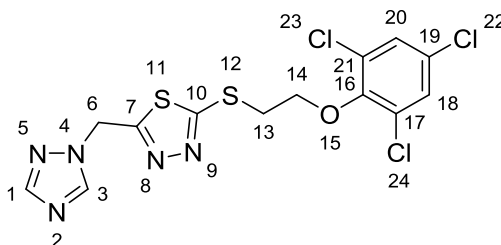
HRMS (ESI pos.): calcd. m/z [M+H⁺] = 397.9745, found m/z [C₁₃H₁₂BrN₅OS₂+H⁺] = 397.9745

3.3.50. Получение 2-(2,4,6-трихлорфеноксиэтил) тио-5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазола 66л

Синтез проводят аналогично получению 2-феноксиэтилтио-5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазола **66а**, Метод Б. Из 0,06 г (0,3 ммоль) 5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-тиона в 10 мл тетрагидрофурана, 0,035 г (0,31 ммоль) *трет*-бутилата калия, раствора 2,4,6-трихлорфеноксиэтилбромида 0,092 г (0,3 ммоль) в 4 мл тетрагидрофурана при кипячении в течение 8 ч, получают 0,070 г (55%) 2-(2,4,6-трихлорфеноксиэтил)тио-5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазола с т.пл. 105-107 °C

Масс-спектр, m/z: 424,48 [M+H]⁺

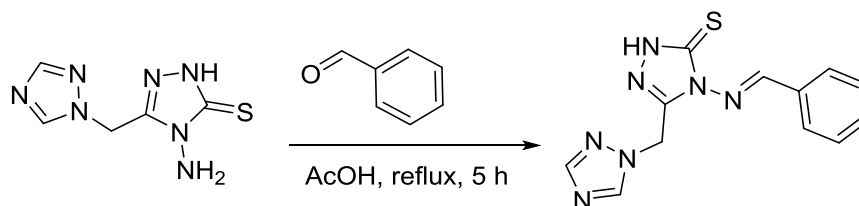
¹H ЯМР-спектр (d₆-DMSO, δ, м.д., J, Гц): 3.74 т (2H, OCH₂CH₂S, J³=5,9), 4.31 т (2H, OCH₂CH₂S, J³=5,9), 5.94 с (2H, CH₂), 7.71 м (2H, CH^{Ar}) 8.07 с (1H, C⁵H_{Trz}), 8.72 с (1H, C³H_{Trz}).



¹³C ЯМР-спектр (d₆-DMSO, δ, м.д., J, Гц): 33.29 (C-13), 46.79 (C-6), 71.31 (C-14), 128.93 (C-17, C-18, C-19, C-20, C-21), 144.24 (C-3), 152.26 (C-16), 164.52 (C-1), 167.01 (C-10), 171.54 (C-7).

HRMS (ESI pos.): calcd. m/z [M+H⁺] = 421.9470, found m/z [C₁₃H₁₀Cl₃N₅OS₂+H⁺] = 421.9478

3.3.51. Получение 4-бензилиденамино-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона **68a**



К смеси 0,2 г (0,0011 моль) 4-амино-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона и 0,115 г (0,000435 моль) бензальдегида добавляют 5 мл ледяной уксусной кислоты и кипятят в течение 5 ч, осадок отфильтровывают и промывают изопропанолом (2x5 мл). Получают 0,270 г (90%) 4-бензилиденамино-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона с т.пл. 164-166 °С.

Масс-спектр, m/z : 286.35 $[M+H]^+$; M (расч.): 285.08

1H ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 5.71 с (2H, CH_2), 7.67-7.49 м (2H, $2CH_{Ar}$), 7.87 – 8.00 м (3H, $2CH_{Ar}$, CH^3_{Ttz}), 8.71 с (1H, CH^5_{Ttz}), 10.04 с (1H, $1CHN$). 14.11 с (1H, NH).

3.3.52. Получение 4-(4-хлорбензелиденамино)-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона **68e**

Синтез проводят аналогично получению 4-бензилиденамино-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона **68a**. Из 0,200 г (0,0011 моль) 4-амино-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона, 0,155 г (0,0011 моль) п-хлорбензальдегида, 2 мл ледяной уксусной кислоты при кипячении в течение 5 ч, получают 0,277 г (79%) 4-(4-хлорбензелиденамино)-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона с т.пл. 226-227 °С. ср. с лит. выход 92% [15]

Масс-спектр, m/z : 320.44 $[M+H]^+$; M (расч.): 319.04

1H ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 5.71 с (2H, CH_2), 7.61 м (4H, $4CH_{Ar}$), 8.00 с (1H, CH^3_{Ttz}), 8.73 с (1H, CH^5_{Ttz}), 10.09 с (1H, $1CHN$). 13.95 с (1H, NH).

3.3.53. Получение 4-(4-бромбензелиденамино)-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона **68ж**

Синтез проводят аналогично получению 4-бензилиденамино-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона **68a**. Из 0,400 г (0,002 моль) 4-амино-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона, 0,375 г (0,002 моль) п-бромбензальдегида, 5 мл ледяной уксусной кислоты при кипячении в течение 5 ч, получают 0,700 г (92%) 4-(4-хлорбензелиденамино)-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона с т.пл. 231-232 °С.

Масс-спектр, m/z : 364.35 $[M+H]^+$; M (расч.): 362.99

1H ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 5.71 с (2H, CH_2), 7.84 м (4H, $4CH_{Ar}$), 7.99 с (1H, CH^3_{Ttz}), 8.69 с (1H, CH^5_{Ttz}), 10.09 с (1H, $1CHN$). 14.16 с (1H, NH).

3.3.54. Получение 4-(4-метилбензелиденамино)-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона **68н**

Синтез проводят аналогично получению 4-бензилиденамино-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона **68а**. Из 0,400 г (0,002 моль) 4-амино-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона, 0,244 г (0,002 моль) п-метилбензальдегида, 2 мл ледяной уксусной кислоты при кипячении в течение 5 ч, получают 0,450 г (73%) 4-(4-хлорбензелиденамино)-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона с т.пл. 227-229 °С.

Масс-спектр, m/z: 300.37 [M+H] ; М (расч.): 299.10

¹Н ЯМР-спектр (*d*₆-DMSO, δ, м.д., J, Гц): 2.41 с (3H; CH₃), 5.69 с (2H, CH₂), 7.37 д (2H, 2CH_{Ar}, J=7.8), 7.75 д (2H, 2CH_{Ar}, J=7.8), 7.99 с (1H, CH³_{Trz}), 8.68 с (1H, CH⁵_{Trz}), 9.94 с (1H, 1CHN), 14,10 с (1H, NH).

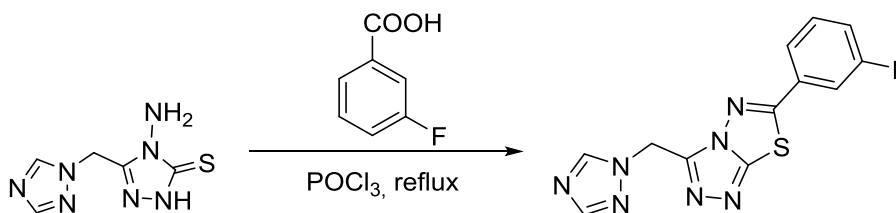
3.3.55. Получение 4-(4-нитробензил)амино)-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона **68з**

Синтез проводят аналогично получению 4-бензилиденамино-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона **68а**. Из 0,100 г (0,00051 моль) 4-амино-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона, 0,077 г (0,00051 моль) п-нитробензальдегида, 5 мл ледяной уксусной кислоты при кипячении в течение 5 ч, получают 0,160 г (95%) 4-(4-нитробензелиденамино)-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона с т.пл. 239-240 °С.

Масс-спектр, m/z: 331.76 [M+H] ; М (расч.): 330.06

¹Н ЯМР-спектр (*d*₆-DMSO, δ, м.д., J, Гц): 5.75 с (2H, CH₂), 7.98 с (1H, CH³_{Trz}), 8.16 д (2H, 2CH_{Ar}, J=8.15), 8.38 д (2H, 2CH_{Ar}, J=8.37), 8.72 с (1H, CH⁵_{Trz}), 10.51 с (1H, 1CHN), 14.23 с (1H, NH)

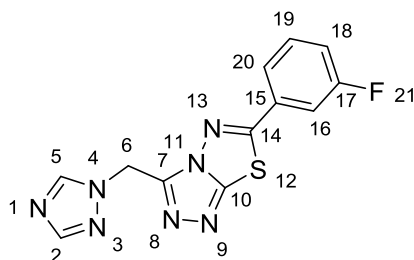
3.3.56. Получение 3-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-6-(3-фторфенил)-1,7а-дигидро[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4] тиадиазола **71в**



К нагретой до кипения смеси 0,837 мл (1,39 г, 0,0091 моль) хлорокисфосфора, затем в колбу переносят 0,07 г (0,0005 моль) 3-фторбензойной кислоты добавляют 0,1 г (0,0005 моль) 4-амино-5-(1,2,4-триазол-1-ил-метил)-2,4-дигидро-1,2,4-триазол-3-тиона и кипятят в течение 8 ч., затем охлаждают, нейтрализуют 25% раствором аммиаком. Осадок отфильтровывают. Получают 0,059 г (39%) 3-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-6-(3-фторфенил)-1,7а-дигидро[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4] тиадиазола с т. пл. 180-183 °С.

Масс-спектр, m/z: 302.39 [M+H]⁺

^1H ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 6.01 с (2H, CH₂), 7.52 – 7.58 м (1H, CH^{Ar}), 7.64-7.72 м (1H, CH^{Ar}), 7.77 с (1H, CH^{Ar}), 7.80 с (1H, CH^{Ar}), 8.02 с (1H, CH^{Trz}), 8.84 с (1H, CH^{Trz}).



^{13}C ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 46.12 (C-6), 116.22 (C-16, C-18), 117.58 (C-19, C-20), 136.12 (C-15), 144.62 (C-5, C-14), 151.88 (C-2), 160.79 (C-7), 161.99 (C-17), 168.83 (C-10).

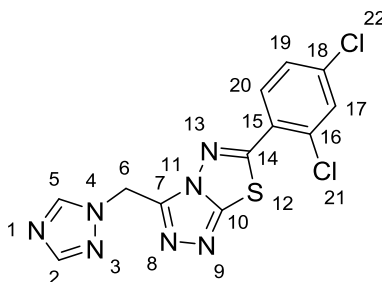
HRMS (ESI pos.): calcd. m/z [$\text{M} + \text{H}^+$] = 302.0624, found m/z [$\text{C}_{12}\text{H}_8\text{FN}_7\text{S} + \text{H}^+$] = 302.0631

3.3.57. Получение 3-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-6-(2,4-дихлорфенил)-1,7а-дигидро-[1,2,4] триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазола 71и

Синтез проводят аналогично получению 3-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-6-(3-фторфенил)-1,7а-дигидро[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4] тиадиазола **71в**. Из 0,763 мл (0,0082 моль) хлорокисифосфора (V), 0,089 г (0,000456 моль) 2,4-дихлорбензойной кислоты, 0,09 г (0,000456 моль) 4-амино-5-(1,2,4-триазол-1-ил-метил)-2,4-дигидро-1,2,4-триазол-3-тиона при кипячении в течение 8 ч, получают 0,085 г (53%) 3-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-6-(2,4-дихлорфенил)-1,7а-дигидро-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазола с т. пл. 110-111 °С.

Масс-спектр, m/z : 352.37 [$\text{M} + \text{H}^+$]

^1H ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 6.02 с (2H, CH₂), 7.71 с (1H, CH^{Ar}), 7.96-8.01 м (3H, 2CH^{Ar}, CH^{Trz}), 8.78 с (1H, CH^{Trz}).



^{13}C ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 46.15 (C-6), 126.44 (C-19), 131.08 (C-17, C-20), 133.21 (C-15), 134.12 (C-16, C-18), 144.60 (C-5), 151.88 (C-2), 160.73 (C-7), 166.81 (C-10), 171.38 (C-14).

HRMS (ESI pos.): calcd. m/z [$\text{M} + \text{H}^+$] = 351.9939, found m/z [$\text{C}_{12}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}_7\text{S} + \text{H}^+$] = 351.9933

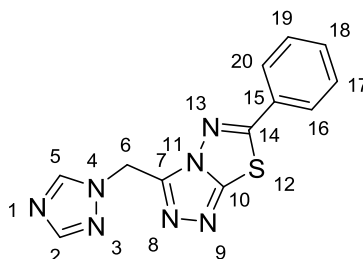
3.3.58. Получение 3-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-6-фенил-1,7а-дигидро- [1,2,4] триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазола 71а

Синтез проводят аналогично получению 3-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-6-(3-фторфенил)-1,7а-дигидро[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4] тиадиазола **71в**. Из 0,763 (0,0082 моль) мл

хлорокисфосфора, 0,056 г (0,000456 моль) бензойной кислоты, 0,09 г (0,000456 моль) 4-амино-5-(1,2,4-триазол-1-ил-метил)-2,4-дигидро-1,2,4-триазол-3-тиона при кипячении в течении 8 ч, получают 0,077 г (60%) 3-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-6-фенил-1,7а-дигидро- [1,2,4] триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазола с т. пл. 100-103 °С.

Масс-спектр, m/z : 284.34 $[M+H]^+$

1H ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 5.92 с (2H, CH_2), 7.33 м (3H, $3CH^{Ar}$), 7.99-8.05 м (2H, $2CH^{Ar}$, CH^{Trz}), 8.81 с (1H, CH^{Trz}).



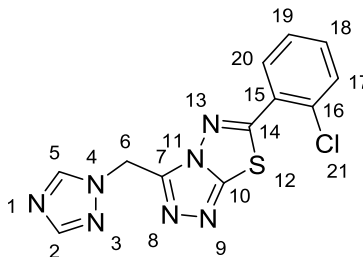
^{13}C ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 45.22 (C-6), 128.31 (C-18), 130.01 (C-17, C-19), 131.21 (C-16, C-20), 134.12 (C-15), 144.38 (C-14), 144.63 (C-5), 151.83 (C-2), 160.65 (C-7), 167.51 (C-10). HRMS (ESI pos.): calcd. m/z $[M+H]^+$ = 284.0713, found m/z $[C_{12}H_9N_7S+H]^+$ = 284.0719

3.3.59. Получение 3-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-6-(2-хлорфенил)-1,7а-дигидро-[1,2,4] триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазола 71д

Синтез проводят аналогично получению 3-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-6-(3-фторфенил)-1,7а-дигидро[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4] тиадиазола **71в**. Загружают 0,763 (0,0082 моль) мл хлорокиси фосфора, 0,071 г (0,000456 моль) 2-хлорбензойной кислоты, 0,09 г (0,000456 моль) 4-амино-5-(1,2,4-триазол-1-ил-метил)-2,4-дигидро-1,2,4-триазол-3-тиона при кипячении в течение 8 ч, получают 0,042 г (43%) 3-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-6-(2-хлорфенил)-1,7а-дигидро- [1,2,4] триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазола с т. пл. 100-104 °С.

Масс-спектр, m/z : 319.59 $[M+H]^+$

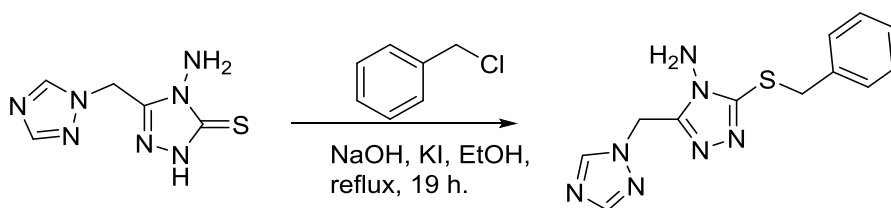
1H ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 5.98 с (2H, CH_2), 7.36 м (2H, $2CH^{Ar}$), 7.61 д (1H, $1CH^{Ar}$, $J=8.8$), 7.75 д (1H, $1CH^{Ar}$, $J=8.8$), 8.07 с (1H, CH^{Trz}), 8.89 с (1H, CH^{Trz}).



^{13}C ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 45.11 (C-6), 127.11 (C-19), 129.25 (C-17, C-20), 130.51 (C-18), 132.12 (C-16), 137.33 (C-15), 144.44 (C-5), 152.03 (C-2), 160.41 (C-7), 167.38 (C-10), 174.66 (C-14).

HRMS (ESI pos.): calcd. m/z $[M + H^+] = 318.0323$, found m/z $[C_{12}H_8ClN_7S + H^+] = 318.0327$

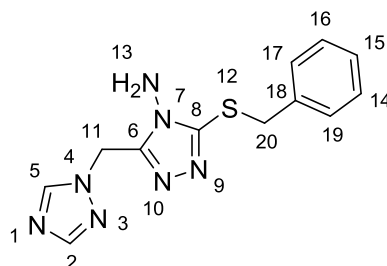
3.3.60. Получение 5-бензилтио-3-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола-4-амин 67



К раствору 0,200 г (0,0011 моль) 4-амино-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона, 0,034 г (0,0002 моль) йодида калия и 0,040 г (0,001 моль) гидроксид натрия в 8 мл этилового спирта и добавляют 0,195 г (0,0015 моль, 0,177 мл) бензилхлорида, кипятят в течение 19 ч. Далее растворитель отгоняют на РПИ, к остатку добавляют 15 мл воды и экстрагируют хлористым метиленом (2x15 мл). Органическую фазу, сушат, избыток растворителя отгоняют на РПИ. Полученный остаток 0,218 г очищают с помощью колоночной хроматографии (элюент хлороформ – метанол, 6:1). Получают 0,075 г (24%) 5-бензилтио-3-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола-4-амин с т.пл. 87-89 °С.

Масс-спектр, m/z : 286.58 $[M-H]$; M (расч.): 287.10

1H ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 4.40 с (2H, CH_{2Ar}), 5.59 (2H, CH), 5.99 с (2H, NH_2), 7.26 -7.29 м (3H, $3CH_{Ar}$), 7.40-7.43 д. (2H, $2CH_{Ar}$, $J=7.42$), 8.02 с (1H, CH^3_{Ttz}), 8.64 с (1H, CH^5_{Ttz}).

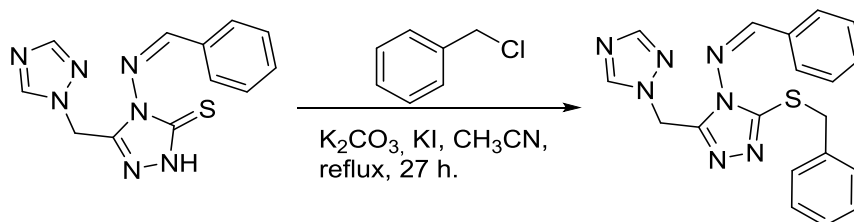


^{13}C ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 36.18 (C-20), 47.01 (C-11), 128.15 (C-15, C-17, C-19), 129.38 (C-14, C-16), 136.89 (C-18), 144.17 (C-5), 151.57 (C-2), 153.22 (C-6), 159.78 (C-8).

HRMS (ESI pos.): calcd. m/z $[M + H^+] = 288.1031$, found m/z $[C_{12}H_{13}N_7S + H^+] = 288.1037$

3.3.61. Получение 5-бензилтио-4-бензилиденамино-3-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола 69a

Метод А.



К смеси 0,200 г (0,0007 моль) 4-бензилиденамино-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона, 0,028 г (0,00017 моль) йодида калия и 0,097 г (0,0007 моль) карбоната калия в 8

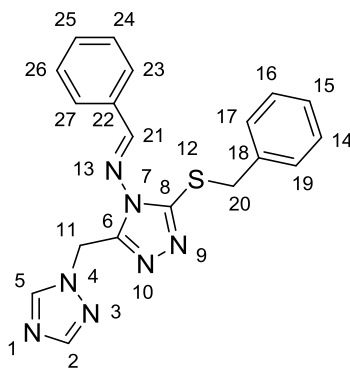
мл ацетонитрила добавляют 0,139 г (0,0011 моль, 0,126 мл) бензилхлорида и кипятят в течение 27 ч. Далее растворитель отгоняют на РПИ, к остатку добавляют 15 мл хлористого метилена, неорганический осадок отфильтровывают. Растворитель отгоняют на РПИ в вакууме водоструйного насоса, полученный остаток 0,240 г очищают методом флеш-хроматографии (элюент: хлороформ – метанол – триэтиламин (10:1:1)). Получают 0,190 г (72%) 5-бензилтио-4-бензилиденамино-3-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола.

Метод Б.

К смеси 0,100 г (0,00035 моль) 4-бензилиденамино-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона, 0,012 г (0,00007 моль) йодида калия и 0,039 г (0,00035 моль) *трет*-бутилата калия в 8 мл ТГФ добавляют 0,053 г (0,0004 моль, 0,049 мл) бензилхлорида и кипятят в течение 26 ч. Далее растворитель отгоняют на РПИ, остаток растворяют в 15 мл хлористого метилена, осадок отфильтровывают. Растворитель отгоняют на РПИ в вакууме водоструйного насоса. Получают 0,100 г (77%) 5-бензилтио-4-бензилиденамино-3-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола, с т.пл. 110-111 °С.

Масс-спектр, m/z : 376.21 $[M+H]^+$; M (расч.): 375.13

1H ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 4.42 с (2H, CH_{2Ar}), 5.09 (2H, CH_2), 7.28-7.31 д. (3H, $3CH_{Ar}$), 7.55-7.57 м. (2H, $2CH_{Ar}$), 7.66-7.64 м. (3H, $3CH_{ArCN}$), 7.83-7.86 д. (2H, $2CH_{ArCN}$, $J=7.84$), 7.98 с (1H, CH^3_{Trz}), 8.70 с (1H, CH^5_{Trz}).



^{13}C ЯМР-спектр (d_6 -DMSO, δ , м.д., J , Гц): 36.15 (C-20), 46.88 (C-11), 128.15 (C-15, C-17, C-19), 129.38 (C-14, C-16, C-24, C-26, C-23, C-27), 131.15 (C-25), 133.01 (C-22), 136.83 (C-18), 144.13 (C-5), 151.51 (C-2), 152.21 (C-6, C-21), 158.5 (C-8).

HRMS (ESI pos.): calcd. m/z $[M+H]^+$ = 376.1344, found m/z $[C_{19}H_{17}N_7S+H]^+$ = 376.1347

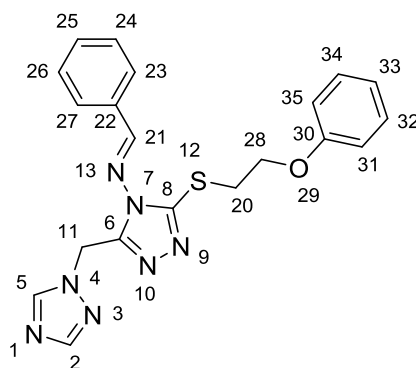
3.3.62. Получение N-(3-((1,2,4-триазол-1-ил)-метил)-5-((2-феноксиэтил)тио)-4H-1,2,4-триазол-4-ил)-1-фенилметанимина 70a

Синтез проводят аналогично получению 5-бензилтио-4-бензилиденамино-3-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола **69a**, Метод Б. Из 0,100 г (0,00035 моль) 4-бензилиденамино-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона, 0,047 г (0,00042 моль) *трет*-бутилата калия, 0,012 г (0,00007 моль) йодида калия, 8 мл абсолютного ТГФ, 0,084 г (0,00042 моль,) (2-

бромэтокс)бензола при кипячении в течение 40 ч, получают 0,071 г (50%) N-(3-((1,2,4-триазол-1-ил)-метил)-5-((2-феноксипропил)тио)-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)-1-фенилметанимина, с т. пл. 135-136 °С.

¹Н ЯМР-спектр (CDCl₃, δ, м.д., J, Гц): 3.68 д (2Н, CH₂, J=3.66), 4.33 д (2Н, CH₂, J=4.31), 5.59 с. (2Н, CH₂), 6.83-6.91 м. (3Н, 3CH_{Ar}), 7.25 д. (2Н, 2CH_{Ar}, J=7.23), 7.77 д. (2Н, 2CH_{Ar}CHN, J=7.75), 7.47-7.56 м. (3Н, 3CH_{Ar}CHN), 7.87 с (1Н, CH³_{Trz}), 8.25 с (1Н, CH⁵_{Trz}), 8,58 с (1Н, CHN).

Масс-спектр: m/z: 406.69 [М-Н], М (расч.): 405.14



¹³С ЯМР-спектр (CDCl₃, δ, м.д., J, Гц): 38.15 (C-20), 45.88 (C-11), 72.92 (C-28), 115.10 (C-31, C-35), 120.15 (C-33), 129.38 (C-24, C-26, C-23, C-27, C-32, C-34), 131.15 (C-25), 133.01 (C-22), 144.13 (C-5), 151.51 (C-2), 152.21 (C-6), 158.70 (C-8), 160.12 (C-30).

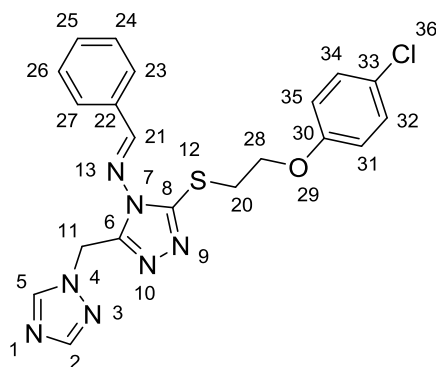
HRMS (ESI pos.): calcd. m/z [М+Н⁺] = 406.1450, found m/z [C₂₀H₁₉N₇OS+Н⁺] = 406.1450.

3.3.63. Получение N-(3-((1,2,4-триазол-1-ил)-метил)-5-((2-(4-хлорфенил)оксиэтил)тио)-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)-1-фенилметанимина 70e

Синтез проводят аналогично получению 5-бензилтио-4-бензилиденамино-3-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола **69a**, Метод Б. Из 0,080 г (0,00028 моль) 4-бензилиденамино-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона, 0,037 г (0,00034 моль) *трет*-бутилата калия, 0,009 г (0,00006 моль) йодида калия, 5 мл абсолютного ТГФ, 0,079 г (0,00034 моль,) 1-хлор-4-(2-бромэтокс)бензола при кипячении в течение 36 ч, получают 0,092 г (75%) (Z)-N-(3-((1,2,4-триазол-1-ил)-метил)-5-((2-(4-хлорфенокси)этил)тио)-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)-1-фенилметанимин., с т.пл. 120-122 °С.

Масс-спектр: m/z: 440.72 [М-Н]; М (расч.): 439.10

¹Н ЯМР-спектр (CDCl₃, δ, м.д., J, Гц): 3.64 т (2Н, CH₂, J=3.64), 4.31 т (2Н, CH₂, J=4.29), 5.60 (2Н, CH₂), 6.79 д. (2Н, 2CH_{Ar}Cl, J=6.77), 7.15-7.19 м. (2Н, 2CH_{Ar}Cl, J=7.30), 7.45-7.55 м. (3Н, 3CH_{Ar}CHN, J=7.50), 7.75-7.78 д. (2Н, 2CH_{Ar}CHN, J=7.76), 7.88 с (1Н, CH³_{Trz}), 8.25 с (1Н, CH⁵_{Trz}), 8.58 с (1Н, CHN).



^{13}C ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 38.18 (C-20), 45.83 (C-11), 73.91 (C-28), 117.15 (C-31, C-35), 125.18 (C-33), 129.31 (C-24, C-26, C-23, C-27), 131.19 (C-25, C-32, C-34), 133.09 (C-22), 144.19 (C-5), 151.48 (C-2), 152.21 (C-6), 157.98 (C-30), 158.68 (C-8).

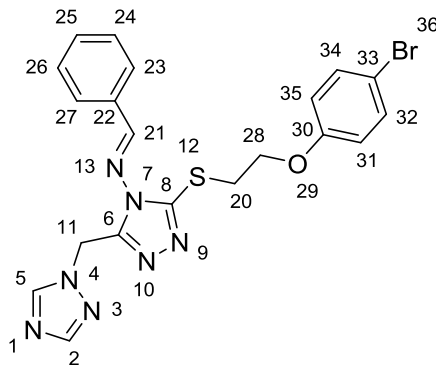
HRMS (ESI pos.): calcd. m/z $[\text{M} + \text{H}^+] = 440.1060$, found m/z $[\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClN}_7\text{OS} + \text{H}^+] = 440.1068$.

3.3.64. Получение N-(3-((1,2,4-триазол-1-ил)-метил)-5-((2-(4-бромфенил)оксиэтил)тио)-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)-1-фенилметанимина 70ж

Синтез проводят аналогично получению 5-бензилтио-4-бензилиденамино-3-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола **69а**, Метод Б. Из 0,100 г (0,00035 моль) 4-бензилиденамино-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона, 0,047 г (0,00042 моль) *трет*-бутилата калия, 0,012 г (0,00007 моль) йодида калия, 8 мл абсолютного ТГФ, 0,117 г (0,00042 моль,) 1-бром-4-(2-бромэтокси)бензола при кипячении в течение 40 ч, получают 0,113 г (67%) (Z)-N-(3-((1,2,4-триазол-1-ил)-метил)-5-((2-(4-бромфенокси)этил)тио)-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)-1-фенилметанимина, с т.пл. 117-118 °С

Масс-спектр: m/z : 484.79 $[\text{M} - \text{H}]$; M (расч.): 484.05

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 3.65 д (2H, CH_2 , $J=3.63$), 4.30 д (2H, CH_2 , $J=4.29$), 5.59 (2H, CH_2), 6.74 д. (2H, 2CH_{ArBr} , $J=6.72$), 7.32 д. (2H, 2CH_{ArBr} , $J=7.30$), 7.47-7.54 м. (3H, $3\text{CH}_{\text{ArCHN}}$, $J=7.54$), 7.74-7.77 д. (2H, $2\text{CH}_{\text{ArCHN}}$, $J=7.74$), 7.87 с (1H, CH^3_{Tiz}), 8.24 с (1H, CH^5_{Tiz}), 8.57 с (1H, CHN).



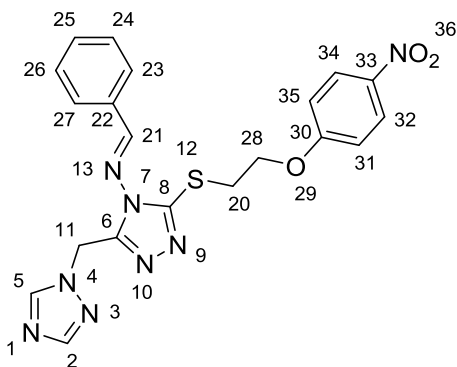
^{13}C ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 38.18 (C-20), 45.83 (C-11), 73.91 (C-28), 114.38 (C-33), 117.35 (C-31, C-35), 129.31 (C-24, C-26, C-23, C-27), 131.15 (C-25), 132.13 (C-32, C-34), 133.11 (C-22), 144.17 (C-5), 151.45 (C-2), 152.21 (C-6), 158.40 (C-30), 158.73 (C-8).

HRMS (ESI pos.): calcd. m/z $[M + H^+] = 484.0555$, found m/z $[C_{20}H_{18}BrN_7OS + H^+] = 484.0559$.

3.3.65. Получение N-(3-((1,2,4-триазол-1-ил)-метил)-5-((2-(4-нитрофенил)оксиэтил)тио)-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)-1-фенилметанимина 70з

Синтез проводят аналогично получению 5-бензилтио-4-бензилиденамино-3-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазола **69а**, Метод Б. Из 0,100 г (0,00035 моль) 4-бензилиденамино-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона, 0,047 г (0,00042 моль) *трет*-бутилата калия, 0,012 г (0,00007 моль) йодида калия, 8 мл абсолютного ТГФ, 0,103 г (0,00042 моль) 1-нитро-4-(2-бромэтокси)бензола при кипячении в течение 40 ч, получают 0,100 г (63%) (Z)-N-(3-((1,2,4-триазол-1-ил)-метил)-5-((2-(4-нитрофенокси)этил)тио)-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)-1-фенилметанимина, с т.пл. 110-112 °С.

1H ЯМР-спектр ($CDCl_3$, δ , м.д., J , Гц): 3.67 д (2H, CH_2 , $J=3.66$), 4.43 д (2H, CH_2 , $J=4.43$), 5.60 (2H, CH_2), 6.95 д. (2H, $2CH_{ArNO_2}$, $J=6.93$), 7.45-7.57 м. (3H, $3CH_{Ar}$), 7.78 д. (2H, $2CH_{ArNO_2}$, $J=7.76$), 7.87 с (1H, CH^3_{Tz}), 8.15 д. (2H, $2CH_{Ar}$, $J=8.14$), 8.25 с (1H, CH^5_{Tz}), 8,56 с (1H, CHN).



^{13}C ЯМР-спектр ($CDCl_3$, δ , м.д., J , Гц): 38.13 (C-20), 45.94 (C-11), 73.95 (C-28), 114.32 (C-31, C-35), 117.30 (C-31, C-35), 125.40 (C-32, C-34), 129.39 (C-24, C-26, C-23, C-27), 131.22 (C-25,), 133.19 (C-22), 139.83 (C-33), 144.25 (C-5), 151.51 (C-2), 152.27 (C-6), 158.80 (C-8), 167.49 (C-30).

HRMS (ESI pos.): calcd. m/z $[M + H^+] = 451.1301$, found m/z $[C_{20}H_{18}N_8O_3S + H^+] = 451.1308$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработаны методы синтеза 1,2,4-триазол-1-илметилазолов и их функциональных производных. Предложена модель 1,2,4-триазол-1-илметилазолов с потенциальными фунгицидными свойствами и показана ее предсказательная способность при работе по итерационной схеме: синтез 1,2,4-триазол-1-илметилазолов и их производных – фунгицидные испытания *in vitro* – выявление соединений лидеров – синтез. Данная модель подтверждена наличием высокой фунгицидной активности N4замещенных 3-[2-(фенилокси)этилтио]-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазолов и 2-(феноксипропилтио)-5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазолов.

Полученные результаты позволят дополнить и расширить знания о зависимости фунгицидной активности от строения в рядах азолилметилазолов, найти новые перспективные фунгицидные препараты для защиты сельскохозяйственных культур.

ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ ПО РАБОТЕ

1. Разработан четырёхстадийный метод синтеза 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тионов и 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-аминов, циклизациями ключевых N⁴-замещенных-N¹-(1,2,4-триазол-1-илацетил)тиосемикарбазидов, которые в щелочной среде приводят к 1,2,4-триазол-3-тионам с выходами до 98%, а в кислой среде к 1,3,4-тиадиазол-2-аминам с выходом до 85%. В случае кислотной и основной циклоконденсаций N⁴-замещенных-N¹-(1,2,4-триазол-1-илацетил)семикарбазидов удастся получить 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-оны и 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-амины с выходами до 46 и до 60% соответственно.

2. Выявлено, что наилучшим методом получения N-замещенных 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-аминов является циклоконденсация N⁴-замещенные-N¹-(1,2,4-триазол-1-илацетил)семикарбазидов под действием оксихлорида фосфора (V) с выходом до 73%.

3. Показано, что калиевая соль 2-(1H-1,2,4-триазол-1-илацетил)гидразинкарбодитионовой кислоты является ключевым исходным для получения множества продуктов циклоконденсации. В присутствии серной кислоты при охлаждении циклоконденсация приводит к 1,3,4-тиадиазол-2-тиону, при нагревании в спирте – к 1,3,4-оксадиазол-2-тиону, при нагревании с гидразин гидратом, в результате ANRORC реакции, – к 4-амино-1,2,4-триазол-3-тиону с выходами 40, 61 и 58 % соответственно.

4. Предложен одностадийный способ получения 4-амино-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона сплавлением этилового эфира 2-(1,2,4-триазол-1-ил)уксусной кислоты с тиокарбазидом с выходом 46% по простоте и времени опережающий трехстадийный способ получения.

5. Разработаны два альтернативных метода получения N¹-замещенных-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазолов с применением методов «клик химии». По методу Б,

циклоконденсацией органических азидов с пропаргиловым спиртом в присутствии каталитических количеств аскорбата меди получали 1,2,3-триазол-4-илметанола, соответствующие производные 1,2,3-триазол-4-илметилхлориды которыми алкилировали 1,2,4-триазол и получали целевые N¹-замещенные-4-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,3-триазолы с выходом от 3 до 67%. По методу А, 1,2,4-триазол алкилировали пропаргилбромидом с последующим 1,3-диполярным циклоприсоединением с органическими азидами в присутствии более чем 1 экв. катализатора аскорбата меди с выходом от 27 до 42%. Выявлено, что при использовании метода А наибольшие суммарные выходы дают N¹-бензгидильные производные, а в случае метода Б - N¹-арил и -алкилпроизводные.

6. Установлено, в условиях варьирования растворителей и оснований, при S-алкилировании 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тионов и -1,3,4-тиадиазол-2-тиона первичными алкилгалогенидами селективно протекает S-алкилирование, с наибольшим выходом до 92% в системе *трет*-бутилат калия - ТГФ. Алкилирование 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиона в ней не осуществимо и с высоким выходом до 90% проходит в системе триэтиламин – ацетон.

7. Разработан двухстадийный метод получения 5-алкилтио-4-арилиденамино-3-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазолов основанный на последовательной конденсации 4-амино-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона с ароматическими альдегидами и последующим их S-алкилировании первичными алкилгалогенидами в присутствии *трет*-бутилата калия в ТГФ с суммарным выходом от 45 до 68%.

8. В диссертационном исследовании получено 104 новых 1,2,4-триазол-1-илметилазолов и исследована фунгицидная активность 89 1,2,4-триазол-1-илметилазолов по отношению к шести видам фитопатогенных грибов и выявлены закономерности связи структура – фунгицидная активность:

а) 2-алкилтио-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-тионы являются более фунгитоксичными, чем их 1,3,4-оксадиазол- и 1,2,4-триазольные аналоги;

б) введение галогенфеноксипропилового заместителя приводит к увеличению фунгицидной активности.

Обнаружено, что наиболее перспективными являются N⁴-бензил-, N⁴-(4-хлорбензил)-3-[2-(3,4-дихлофенилокси)этилтио]-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазолы, 2-(3,4-дихлорфеноксипропил)тио-5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол, 2-(2-метил-4-хлорфеноксипропил)тио-5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол, превосходящие по фунгитоксичности эталон триадимефон.

Список литературы

- 1) Leach A.R., Gillet V.J., Lewis, R.A., Taylor R. Three-dimensional pharmacophore methods in drug discovery //Journal of medicinal chemistry. – 2010. – Vol. 53, №. 2. – P. 539-558.
- 2) Liu R., Li X., Lam K. S. Combinatorial chemistry in drug discovery //Current opinion in chemical biology. – 2017. – Vol. 38. – P. 117-126.
- 3) Kuck K.H., Vors J-P. 17. Sterol biosynthesis inhibitors /In: Modern Crop Protection Compounds Vol. 2. /Ed. W. Krämer et al. - Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. -2012. – P. 605-650.
- 4) Smith D.T., Smith B.R., Qureshi H., Njarðarson J.T. Top 200 Pharmaceutical Products by Retail Sales in 2015// J. Chem. Ed. – 2010. – Vol. 87. – P.1348.
- 5) Ганиев М. М., Недорезков В. Д. Химические средства защиты растений//Колос. - 2006. - 248 с.
- 6) Saito S., Okamoto M., Shinoda S., Kushiro T., Koshiba T., Kamiya Y., Hirai N., Todoroki Y., Sakata K., Nambara E., Mizutani M. A plant growth retardant, uniconazole, is a potent inhibitor of ABA catabolism in Arabidopsis// Bioscience, biotechnology, and biochemistry. - 2006. - P.0606070008-0606070008.
- 7) Patel K.D., Prajapati S.M., Panchal S.N., Patel, H.D. Review of synthesis of 1, 3, 4-oxadiazole derivatives// Synthetic Communications. – 2014. – Vol. 44, №13. - P.1859-1875.
- 8) Khalilullah H. et al. 1, 3, 4-oxadiazole: a biologically active scaffold //Mini reviews in medicinal chemistry. – 2012. – V. 12. – P. 789-801.
- 9) Othman A. A., Kihel M., Amara S. 1, 3, 4-Oxadiazole, 1, 3, 4-thiadiazole and 1, 2, 4-triazole derivatives as potential antibacterial agents //Arabian Journal of Chemistry. – 2019. – V. 12. – P. 1660-1675.
- 10) Попков С.В. Синтез и фунгицидная активность замещенных 1-азолилметилциклогексанолюв [Текст]: диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук: 02.00.03- Органическая химия/ Попков Сергей Владимирович. – РХТУ им. Д.И. Менделеева: Москва, 1994
- 11) S. V. Popkov, L. V. Kovalenko, M. M. Bobylev et al. The synthesis and fungicidal activity of 2-substituted 1-azol-1-ylmethyl-6-arylidencyclohexanols / // Pesticide science. — 1997. — Vol. 49, № 2. — P. 125–129.
- 12) Кузенков А.В. Синтез и фунгицидная активность замещенных пиридинилметанолюв [Текст]: диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук: 02.00.03- Органическая химия/ Кузенков Александр Владимирович. – РХТУ им. Д.И. Менделеева: Москва, 2004

- 13) Талисманов В.С. Синтез и биологическая активность 2,2-дизамещенных 4-(азол-1-илметил)-1,3-диоксоланов [Текст]: диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук: 02.00.03- Органическая химия/ Талисманов Владимир Сергеевич. – РХТУ им. Д.И. Менделеева: Москва, 2007.
- 14) Чурилов И.С. Синтез гетероциклических соединений на основе w-(азол-1-ил)алкановых кислот и их производных [Текст]: диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук: 02.00.03- Органическая химия/ Чурилов Игорь Сергеевич. – РХТУ им. Д.И. Менделеева: Москва, 2008.
- 15) Pengfei, X.; Xinping, Y.; Shaozu, W.; Ziyi, Z. Ind. J. of Chem., Section B: Org. Chem. Including Med. Chem.- 1998. - Vol. 37. - P. 127 – 131.
- 16) Shaharyar M., Mazumder A., Salahuddin, Garg R., Pandey R. D. Synthesis, characterization and pharmacological screening of novel benzimidazole derivatives. // J. Arabian Journal of Chemistry. – 2011. – P.1-6.
- 17) Abdel-Fattah H.A., El-Etrawy A. Sh., Gabr N. R. M. Synthesis and Biological Evaluation of Some New 1,3,4-Oxa, Thiadiazole and 1,2,4-Triazole Derivatives attached to Benzimidazole. // J. International Journal of Pharmaceutical Chemistry. – 2014. – V. 4, №3. – P.112-118.
- 18) Parveen A., Ahmed Md. R. Sk., Shaikh K. A., Deshmukh S. P., Pawar R.P. Efficient synthesis of 2,4,5-triaryl substituted imidazoles under solvent free conditions at room temperature. // J. ARKIVOC. – 2007. – V. XVI. – P. 12-18.
- 19) Habib, N. S.; Soliman. R.; Ashour, F. A.; El-Taiebi, M. Synthesis and antimicrobial testing of novel oxadiazolylbenzimidazole derivatives// Pharmazie-1997.- V. 52. - P. 746 – 749.
- 20) Kerimov I., Ayhan-Kılıçgil G., Ozdamar E. D., Can-Eke B., Coban T., Ozbey S., Kazak C. Design and One-Pot and Microwave-Assisted Synthesis of 2-Amino/5-Aryl-1,3,4-oxadiazoles Bearing a Benzimidazole Moiety as Antioxidants. // J. Arch. Pharm. Chem. Life Sci. – 2012. – P. 1-8.
- 21) Tafti A. F., Akbarzadeh T., Saniee P., Siavoshi F., Shafiee A., Foroumadi A. Synthesis and anti-Helicobacter pylori activity of (4-nitro-1-imidazolylmethyl)-1,2,4-triazoles, 1,3,4-thiadiazoles, and 1,3,4-oxadiazoles. // J. Turk J. Chem. – 2011. – V. 35. – P. 307-316.
- 22) Hu Y., Li C.Y., Wang X.M., Yang Y.H., Zhu H.L. 1,3,4-Thiadiazole: synthesis, reactions, and applications in medicinal, agricultural, and materials chemistry //Chemical reviews. – 2014. – Vol. 114, № 10. – P. 5572-5610.
- 23) Oruç, E.E., Rollas, S., Kandemirli, F., Shvets, N. and Dimoglo, A.S. 1, 3, 4-Thiadiazole derivatives. Synthesis, structure elucidation, and structure– antituberculosis activity relationship investigation //Journal of medicinal chemistry. – 2004. – Vol. 47, №. 27. – P. 6760-6767.

- 24) Чурилов И.С., Попков С.В., Гришина А.А., Чембарова Е.В., Миронова О.Ю. Разработка синтеза и регуляторная активность 5-[w-(азол-1ил)алкил]-1,3,4-тиадиазол-2аминов// Хим. пром. сегодня. - 2008, № 8.- С. 31-35
- 25) Чурилов И.С., Попков С.В., Гришина А.А., Чембарова Е.В. Синтез 5-азолилалкил-1,2,4-триазол-3-тиолов и их производных на основе азолилалкановых кислот.//Успехи в химии и химтехнологии:сб. науч. тр. Том XXI. № 7(75). –М.: РХТУ им. Д. И. Менделеева. - 2007. - С. 15-17
- 26) Srivastava S.K., Srivastava S. D. Synthesis of new 1,2,4-triazolo-thiadiazoles and its 2-oxoazetidines as antimicrobial, anticonvulsant and anti-inflammatory agents// Ind. J. Of Chem.- V.41B.- 2002.- P. 2357-2363
- 27) Habib N. S., Soad A.H. Synthesis of benzimidazole derivatives as Potential antimicrobial agents// IL Farmaco.- 1989.-V. 44.- P. 1225-1232
- 28) Kus C. Synthesis and antioxidant properties of some novel benzimidazole derivatives on Lipid Peroxidation in the Rat Liver// Kus C., Ayhan-kilcigil G., Eke B.C., Iscan M.// Arch Pharm Res.- 2004.-Vol.27.- P.156-163
- 29) Kus K., Gulgun A., Suheyla O. Synthesis and antioxidant properties of novel N-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-amine and 4-methyl-2H-1,2,4-triazole-3(4H)-thione derivatives of benzimidazole class// Bioorganic & Med. Chem.- V.16.- 2008.- P. 4294-4303
- 30) Mirzaei J., Mohsen A., Hooshang Pi., Abbas S. Convenient Syntheses of 5-[(2-Methyl-5-nitro-1H-imidazol-1-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazole-2(3H)thione and N-Substituted 2-amino-5-[(2-methyl-5-nitro-1H-imidazol-1-yl)methyl]-1,3,4-thiadiazoles// J. Heterocyclic Chem.- V. 45.- 2008.- P. 921-925
- 31) Rajak H., Aggarwal N., Sushil K. Synthesis of Novel 2,5-Disubstituted 1,3,4-Thiadiazoles: Structural Requirements Necessary for Anticonvulsant Activity// J. of the Korean Chem. Society.- V. 54.- 2010.- P.158-164
- 32) Amir M., Iftikhar A., Wasim A. Design and synthesis of someazole derivatives containing 2,4,5-triphenylimidazol moiety as anti-inflammatory and antimicrobial agents// Ind. J. Chem.- V. 50B.- 2011.- P. 207-213
- 33) Asadipour A. et al. Anti-Helicobacter pylori activity and Structure-Activity Relationship study of 2-Alkylthio-5-(nitroaryl)-1, 3, 4-thiadiazole Derivatives //Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR. – 2013. – V. 12, №. 3. – P. 281.
- 34) Berg S., Sharp W. Derivatives of 4- and 5-nitro-2-methylimidazol-1-yl-acetaldehyde// Eur. J. Med. Chem.- Vol. 10.- 1975.- P. 171-177
- 35) Parker, J.E., Warrilow, A.G., Cools, H.J., Fraaije, B.A., Lucas, J.A., Rigdova, K., Griffiths, W.J., Kelly, D.E. and Kelly, S.L. Prothioconazole and prothioconazole-desthio activities against

- Candida albicans* sterol 14- α -demethylase //Applied and environmental microbiology. – 2013. – Vol. 79, №. 5. – P. 1639-1645.
- 36) Dobosz M., Sikorska M. The reactions of cyclization of thiosemicarbazidederivatives with 1,2,4-triazole system.//Acta Pol. Pharm. – 1994. – Vol. 51, № 4-5.-P.369-376.
- 37) Shetgiri N.P; Kokitkar S.V. Synthesis and biological activity of new benzimidazoles// Ind. J. Chem.- 2001.- V.40B.- P.163-166.
- 38) Parmar S.S. Benzimidazolyl-1,2,3(H)-triazoles as central nervous system depressants. / Parmar S.S., Gupta A.K., Singh H.H., Gupta T.K.// J.Med.Chem.–1972.–Vol.15, №9.–P.999-1000.
- 39) Usta A. Synthesis of some new benzimidazole derivatives with their antioxidant activities/ Usta A., Yilmaz F., Kapucu G., Baltas N., Mentese E.// Lett Org Chem.- 2015.- Vol.12.-P.227-232.
- 40) Келарев В. И. и др. Синтез производных 1, 3, 4-окса (тиа) диазола и 1, 2, 4-триазола, содержащих 3-индолметильные радикалы //Журн. общ. хим. – 1993. – №. 29. – С. 388-395..
- 41) Tien C.N., Thi Cam D.T., Manh H.B., Dang D.N. Synthesis and Antibacterial activity of some derivatives of 2-Methylbenzimidazole containing 1,3,4-oxadiazole or 1,2,4-triazole heterocycle// J. Chemistry.- V. 2016.- P.1-6.
- 42) Yu G. P., Bi W. Z., Si G. D., Yang Y. X., Aisa H. A., Xu L. Z. Synthesis and QSAR studies on 1-[(5-substituted-1,3,4-thiadiazol-2-yl) methyl]-1H-1, 2, 4-triazole as antifungal agents// Struct. Chem. - 2009.-Vol.20, №4.-P. 569-576.
- 43) Xia Q., Xu D., He Q., Li X., Sun D. Synthesis and Biological Activity Test of Some New Five Membered Heterocycles// Chin. J. Chem. - 2010.-Vol.28, №12.-P. 2433-2440.
- 44) Ramla M. M., Omar M. A., El-Khamry A. M. M., El-Diwani H. I. Synthesis and antitumor activity of 1-substituted-2-methyl-5-nitrobenzimidazoles// Bioorg. Med. Chem. - 2006.-V.14, № 21.-P. 7324-7332.
- 45) Abdullaziz M. A., Abdel-Mohsen H. T., El Kerdawy A. M., Ragab F. A., El Diwani H. I. Design, synthesis, molecular docking and cytotoxic evaluation of novel 2-furybenzimidazoles as VEGFR-2 inhibitors// E. J. Med. Chem. -2017.-V.136.-P. 315-329.
- 46) Межд. заявка PCT WO 2008/143649, C07D 413/02. Novel oxazolidinone compounds as antiinfective agents./M.Takhi, D.Jagattaran, J.Iqbal, N.Selvakumar. – Заявл. 04.12.2007, Оpubл. 27.11.2008.
- 47) Межд. заявка PCT WO 2008/057336, A61K 31/00. Heterocyclyl-substituted anti-hypercholesterolemic compounds./G.Morriello, R.Devita, C.Moyes. – Заявл. 30.10.2007, Оpubл. 15.05.2008.
- 48) Diez-Barra E. et al. Selective allylation and propargylation of azoles by phase transfer catalysis in the absence of solvent //Heterocycles (Sendai). – 1994. – V. 38.– P. 1367-1374.

- 49) Gao Y., Gao H., Piekarski C., Jean'ne M. S. Azolium Salts Functionalized with Cyanomethyl, Vinyl, or Propargyl Substituents and Dicyanamide, Dinitramide, Perchlorate and Nitrate Anions// *Eur. J. Inorg. Chem.* – 2007. – P.4965–4972.
- 50) Fichtali I., Chraibi M., El Aroussi F., Tama A.B., El Hadrami M., Benbrahim K. F., Stiriba S.E. Synthesis of some 1,2,3-triazoles derivatives and evaluation of their antimicrobial activity// *Der Pharma Chemica.* – 2016. – V.8. – №5. – P.236-242.
- 51) Межд. заявка PCT WO IN2011/000172. Antimycobacterial activity of propargylated 1,2,4-triazolethiols and the corresponding 1,2,3-triazole derivatives./ D.Sarkar, S.R. Deshpande, S. Maybhate, A.P. Likhite, S. Sarkar, A. Khan. – Заявл. 14.03.2011, Оpubл. 19.07.2011
- 52) Межд. заявка PCT WO US2012/051785, C07D 513/04, A61K 31/429. Pyrano [3,2-D][1,3]Thiazole as Glycosidase Inhibitors./M.Donnelly, H.Qiu, H.YU, L. Liu-bujalski, A. Goutopoulos. – Заявл. 22.08.2012, Оpubл. 03.02.2016
- 53) Richters T., Müller J.. A Metal-Mediated Base Pair with a [2+1] Coordination Environment// *Eur. J. Inorg. Chem.* – 2014. – P.437–441.
- 54) Wong C.M., Peterson M.B., Pernik I., McBurney R.T., Messerle B.A. Highly Efficient Rh(I) Homo- and Heterogeneous Catalysts for C–N Couplings via Hydrogen Borrowing// *Inorg. Chem.* – 2017. – V.56. – P.14682–14687.
- 55) Gogolieva G., Bonin H., Durand J., Dechy-Cabaret O., Gras E. Functionalisable N-Heterocyclic Carbene–Triazole Palladium Complexes and Their Application in the Suzuki–Miyaura Reaction// *Eur. J. Inorg. Chem.* – 2014. – P.2088–2094.
- 56) InácioLeitea D., de Vasconcellos Fontesa F., Macedo Bastosa M., Boas Hoelza L.V., da Conceição Avelino Dias Biancoa M. New 1,2,3-triazole-based analogues of benzimidazole for use against *Trypanosoma cruzi* infection: *in vitro* and *in vivo* evaluations// *Chemical Biology and Drug Design.* – 2018. – V.92. – P.1670 - 1682.
- 57) Hollering M., Albrecht M., Kühn F.E. Bonding and Catalytic Application of Ruthenium N-Heterocyclic Carbene Complexes featuring Triazole, Triazolylidene, and Imidazolylidene Ligands// *Organometallics.* – 2016. – V.35, №17. – P. 2980-2986.
- 58) Illam P.M., Donthireddy S.N.R., Chakrabartty S., Rit A. Heteroditopic Ru(II)– and Ir(III)–NHC Complexes with Pendant 1,2,3-Triazole/Triazolylidene Groups: Stereoelectronic Impact on Transfer Hydrogenation of Unsaturated Compounds// *Organometallics* – 2019. – V. 38. – P. 2610–2623.
- 59) Mendoza-Espinosa D., Alvarez-Hernández A., Angeles-Beltrán D., Negrón-Silva G.E., Suárez-Castillo O.R., Vásquez-Pérez J.M. Bridged N-Heterocyclic/Mesoionic (NHC/MIC) Heterodicarbenes as Ligands for Transition Metal Complexes// *Inorg. Chem.* – 2017. – V.56, №4. – P.2092-2099.

- 60) Seeka S., Narsimha S., Battula K., Shaikh A.H., Tangeda S.J., Nagavelli V.R. One pot synthesis of 1-((1-aryl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazoles in ionic liquids: Evaluation of antioxidant and antimicrobial activities// *European Journal of Chemistry*. – 2015. – Vol.6, №4. – P.482-487.
- 61) Maracic S., Kraljevic T.G., CipicPaljetak H., Peric M., Matijašić M., Verbanac D., Cetina M. 1,2,3-Triazole pharmacophore-based benzofused nitrogen/sulfur heterocycles with potential anti-Moraxella catarrhalis activity// *Bioorg Med Chem*. – 2015. – Vol.23, №23. – P.7448-63.
- 62) Ponomarev I.I., Ponomarev I.I., Goryunov E.I., Volkova Yu.A., Razorenov D.Yu., Starikova Z.A., Blagodatskikh I.V., Buzin M.I., Khokhlov A.R. Chemical Modification of Cardo Poly(benzimidazole) Using “Click” Reaction for Membranes of High Temperature Hydrogen Fuel Cells// *Doklady Chemistry*. – 2012. – V.447. – P.227–232.
- 63) Межд. заявка PCT WO 2010/033643, C07D 403/02. Small Molecule Compounds For Stem Cell Differentiation / M. Mercola, I. Dawson, J. Cashman, L. Haile. – Заявл. 16.09.2009, Опубл. 25.03.2010
- 64) Al-blewil F.F., Almeahmadi M.A., Aouad M.R., Bardaweel S.K., Sahu P.K., Messali M., Rezkil N., El Sayed H., El Ashry. Design, synthesis, ADME prediction and pharmacological evaluation of novel benzimidazole-1,2,3-triazole-sulfonamide hybrids as antimicrobial and antiproliferative agents// *Chemistry Central Journal*. – 2018. – V.12. – P.110.
- 65) Межд. заявка PCT WO 2016/025917, C07D 403/06, A61P 25/28. Triazoles As NR2B Receptor Inhibitors./ R. Schindler, H. Lankau, N. Hofgen, U. Egerland, B. Langen, R. Dost, S. Ward. – Заявл. 14.08.2015, Опубл. 18.02.2016
- 66) Pitucha M., Dobosz M., Stępnia K., Dybała I., Koziół A.E. Synthesis and Structure of Mono- and Disubstituted Derivatives of 4, 5-Dihydro-1H-1, 2, 4-triazol-5-one // *Polish Journal of Chemistry*. – 2007. – Vol. 81, №. 12. – P. 2103-2114.
- 67) Pitucha M. et al. Synthesis, experimental and theoretical investigations of some new 4, 4'-bis (3-substituted-4, 5-dihydro-1H-1, 2, 4-triazol-5-one-4-yl) diphenylmethane derivatives // *Journal of Molecular Structure*. – 2009. – V. 919, №. 1-3. – P. 170-177.
- 68) Borowski P., Pilorz K., Pitucha M. An effective scaling frequency factor method for scaling of harmonic vibrational frequencies: Application to 1, 2, 4-triazole derivatives // *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. – 2010. – V. 75, №. 5. – P. 1470-1475.
- 69) Xu L. Z. et al. 4-Amino-3-(1, 2, 4-triazol-1-yl)-1H-1, 2, 4-triazole-5 (4H)-thione // *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*. – 2005. – V. 61, №. 7. – P. o2061-o2062.

- 70) Liang-Zhong X. et al. Synthesis and crystal structure of 5-[(1H-1, 2, 4-triazol-1-yl) methyl]-4-(2, 3-dimethoxybenzylideneamino)-2H-1, 2, 4-triazole-3 (4H)-thione monohydrate //Chinese Journal of Structural Chemistry. – 2006. – V. 25. – №. 6. – P. 673-676.
- 71) Li W. et al. Crystal Structure and DFT Studies of a Triazole Derivative: 4-(2-Hydrobenzylideneamino)-3-(1, 2, 4-triazol-4-yl-methyl) 1H-1, 2, 4-triazole-5 (4H)-thione //Chemical Research in Chinese Universities. – 2007. – V. 23. – №. 3. – P. 343-348.
- 72) Gabr N., El-Etrawy A., Abdel-Fattah H., El-Feky S.H. Design, synthesis and biological evaluation of some 1, 2, 4-triazole derivatives based schiff's bases bearing benzimidazole moiety // Asian Journal of Pharmaceutical Analysis and Medicinal Chemistry. - 2015. - № 3. - P.62-75.
- 73) Vainilavicius P. et al. Synthesis of 5-(6-Methyl-2, 4-dioxo-1, 2, 3, 4-tetrahydro-3-pyrimidinyl)-methyl-4-amino-1, 2, 4-triazole-3-thione and its Reactions with Polyfunctional Electrophiles //Monatshefte für Chemie/Chemical Monthly. – 2001. – V. 132, №. 7. – P. 825-831.
- 74) Sanahanbi N., Sivakumar T. Synthesis of Some Schiff Bases of 2-Methyl Benzimidazole Derivatives and Screening of Analgesic and Anti-Inflammatory Activities //CODEN (USA): AJBPAD. – 2013. –V.4.–№.2.
- 75) Temirak A. et al. Part I. Synthesis, biological evaluation and docking studies of new 2-furylbenzimidazoles as antiangiogenic agents //European Journal of Medicinal Chemistry. – 2014. – V. 87. – P. 868-880.
- 76) Bektas H. et al. Synthesis, Antioxidant, and Antibacterial Activities of Some New 2-(3-fluorobenzyl)-1H-benzimidazole Derivatives //Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2018. – V. 55, №. 10. – P. 2400-2407.
- 77) Farooqi M. Synthesis and Microbial Screening of (2-Propyl-Benzimidazole-1-yl) Acetic Acidbenzylidene Hydrazide / M. Farooqi, S. Nazimuddin // Der Pharma Chemica. — 2017. — V. 9— P.157-161.
- 78) El-masry A. H., Fahmy H. H., Ali Abdelwahed S. H. Synthesis and antimicrobial activity of some new benzimidazole derivatives //Molecules. – 2000. – V. 5, №. 12. – P. 1429-1438.
- 79) Li Y. J. et al. Synthesis and bioactivity of a novel series of 3, 6-disubstituted 1, 2, 4-triazolo [3, 4-b]-1, 3, 4-thiadiazoles //Chinese Chemical Letters. – 2010. – V. 21, №. 3. – P. 293-296.
- 80) Morsy R. M. I., Salem O. I. A., Abdel-Moty S. G. Synthesis, Molecular Modeling Study and Anti-inflammatory Activity of Novel Benzimidazole Derivatives with Promising Cyclooxygenase Inhibitory Properties // Der Pharma Chemica. - 2016. -V.8. - P.213-231.
- 81) Padhy G. K. et al. Synthesis of some new benzimidazole acid hydrazide derivatives as antibacterial agents //Indian Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2018. – V. 28, №. 4. – P. 447-451.

- 82) Патент № 20130108876 , МПК C07D417/06. Composition for specifically inhibiting shp-2 activity and method the same/ Cho S.Y., Min K.H., Kim H.M., Park S.J., Lee S. – Заявл. 26.03.2012. – Опубл. – 07.10.2013.
- 83) Habib N. S. et al. Synthesis and antimicrobial testing of 4H-1,2,4-triazole,1,2,4-triazolo [3,4-b][1,3,4]thiadiazole and 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4] thiadiazine derivatives of 1H-benzimidazole //Die Pharmazie. – 1997. – V. 52. – №. 11. – P. 844-847.
- 84) Kumawat M., Kherodiya B., Talesara G. L. Synthesis and characterization of some ethoxyphthalimide substituted triazole derivatives assembled with benzimidazole and thiazolidinone heterocycles //Research Journal of Chemistry and Environment. – 2013. – V. 17. – №. 11. – P. 88-92.
- 85) Liu S. Y. et al. Synthesis of 6-nitrobenzimidazole derivatives// Chemical Journal of Chinese Universities. – 2000. – V.21. – P. 1386-1390.
- 86) Liu F. M. et al. Synthesis of Heterocyclic Compounds from 2-Trifluoromethyl Benzimidazol-1-acetic Acid Hydrazide //Chemical Journal of Chinese Universities-Chinese Edition-. – 1999. – V. 20. – P. 1247-1252
- 87) Havaladar F. H., Patil A. R. Synthesis of new triazolo-thiadiazoles and their antimicrobial activity //Indian Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2008. – V. 18, №. 1. – P. 61-64
- 88) Dubey P. K. et al. Synthesis of potential biologically active 1-substituted benzimidazoles //Indian Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2009. – V. 19. – №. 1. – P. 37
- 89) Ying-Jun L. I. et al. Synthesis and Biological Activities of Novel 3, 6-Disubstituted 1, 2, 4-Triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazoles //Acta Chimica Sinica. – 2010. – V. 68, №. 16. – P. 1577
- 90) Ying-Jun L. et al. Study on Nuclear Magnetic Resonance of 4-Amino-5-[2-(4-chlorophenoxy)methyl) benzimidazole-1-methylene]-1, 2, 4-triazole-3-thione //Chinese Journal of Analytical Chemistry. – 2011. – V. 39, №. 6. – P. 902-905.
- 91) Suaad M. H., Halah A. R., Yasser A. H. Synthesis and identification of some new derivatives of ([benzyl thio) benzimidazole-N-(methylene-5-yl)]-4,5-di substituted 1,2,4-triazole and evaluation of their activity as antimicrobial and anti-inflammatory agents //Iraqi Journal of Science. – 2021. – P. 1054-1065
- 92) Aday H. A. Synthesis and characterization of the triazole derived from thiosemicarbazide, 4-amino-5-phenyl-4h-1, 2, 4-triazole-3-thiol and their copper (II) and nickel (II) complexes //Engineering And Technology Journal. – 2013. – V. 31. – №. 2 Part (B) Scientific. – P. 216-221.
- 93) Holla B. S. et al. Studies on arylfuran derivatives: part VII. Synthesis and characterization of some Mannich bases carrying halophenylfuryl moieties as promising antibacterial agents //Il Farmaco. – 1998. – V. 53. – P. 531-535.

- 94) Ali K.A., Ragab E.A., Farghaly T.A., Abdalla M.M. Synthesis of new functionalized 3-substituted 1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrimidine derivatives: potential antihypertensive agents // *Acta Pol. Pharmaceutica – Drug Research.* – 2011. – V.68, №2. – P.237-247.
- 95) Shafiee A., Sayadi A., Roozbahani M.H., Foroumadi A., Kamal F. Synthesis and in vitro Antimicrobial Evaluation of 5-(1-Methyl-5-nitro-2-imidazolyl)-4H-1,2,4-triazoles// *Arch. Pharm. Med. Chem.* - 2002. – V.10. – P.495-499.
- 96) Ram J.V., Vlietinck A.J. Synthesis and Pesticidal Activities of Sulphides and Sulphones Derived from bis[4-Aryl-1,2,4-triazoline-5-thione-3-yl]alkane and 5-Phenyl-1,3,4-oxadiazole-2-thione// *J. Het. Chem.* – 1988. – Vol.25. – P.253-256.
- 97) Panathur N., Dalimba U., Koushik P.V., Alvala M., Yogeeswari P., Sriram D., Kumar V. Identification and characterization of novel indole based small molecules as anticancer agents through SIRT1 inhibition // *European Journal of Medicinal Chemistry.* – 2013. – V. 69. – P. 125-138.
- 98) Abdel-Rahman A. H., Nassar I.F., El-Kattan M. H., Aly A.A., Behalo M.S., Abdelwahed A.M. Synthesis and antimicrobial evaluation of thioglucosides and acyclic C- nucleosides of 2-methylbenzimidazole// *Der Pharm Chemica.* – 2013. – V.5. – P. 210-217.
- 99) Eisa H.M., Barghash A.M., Badr S.M., Farahat A.A. Synthesis and antimicrobial activity of certain benzimidazole and fused benzimidazole derivatives// *Ind. J. Chem.* – 2010. – Vol.49B. – P. – 1515-1525.
- 100) Ram J.V., Dube V. Synthesis and Pesticidal Activities of Bis[4-Aryl/alkyl-1,2,4-triazoline-5-thione-3-yl]alkanes and 1-Aryl/alkyl-3-[4-(4-aryl/alkyl-1,2,4-triazoline-5-thione-3-yl)phenyl]thiourea and related compounds// *J.Het.Chem.* – 1989. – V.26. – P.625-628
- 101) Rigo B. Studies on Pyrrolidinones. Synthesis of 5-(5-oxo-2-pyrrolidinyl)-1,2,4-triazole-3-thione Derivatives// *J. Het. Chem.* – 1989. – V.26. – P.1723-1727
- 102) Vosooghi M., Akbarzadeh T., Fallah A., Fazeli M.R., Jamalifar H., Shafiee A., Kim. Synthesis of Substituted 1,3,4-Oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole Derivatives as Potential Antimicrobial Agents// *J. Sci., Isl. Rep. of Iran.* – 2005. – V. 16. – P.145-151.
- 103) Dyusebaeva M. A., Kalugin S. N. Thiosemicarbazides of Piperidylacetic Acid in the Synthesis of Bisheterocyclic Compounds// *Rus.J.Gen.Chem.* – 2015. – V.85, №7. – P.1775-1778.
- 104) El-Essawy F.A., El-Sayed W.A., El-Kafrawy S.A., Morshedy A.S., Abdel-Rahman A.H. Anti-Hepatitis B Virus Activity of New 1,2,4-Triazol-2-yl- and 1,3,4-Oxadiazol-2-yl-2-pyridinone Derivatives// *Zeit Naturforschung.* – 2008. – P.667-674.

- 105) Yan B., Lv X., Du X., Gao M., Huang J., Bao X. Synthesis and biological activities of novel quinazolinone derivatives containing a 1, 2, 4-triazolylthioether moiety //Chemical Papers. – 2016. – V. 70. – P. 983-993.
- 106) Baytas S., Kapcak E., Coban T., Ozbilge H. Synthesis and antioxidant and antimicrobial evaluation of novel 4-substituted-1H-1,2,4-triazole derivatives// Turk. J. Chem. – 2012. – V.36. – P. 867-884
- 107) Matsufuji T., Ikeda M., Naito A., Hirouchi M., Takakusa H., Kanda S., Izumi M., Harada J., Shinozuka T. Discovery and optimization of novel fatty acid transport protein 1 (FATP1) inhibitors// Bioorg. Med. Chem. Let. – 2012. – V.22. –P.5067-5070
- 108) Moustafa O.S. Sunthesis and reaction of some new 1,2,4-triazolylquinoxaline derivatives// Het. Comm. - 2000. - V.6. - P.465-472
- 109) Smicius R., Jakubkiene V., Burbuliene M.M., Mikalainyte A., Vainilavicius P. Synthesis of 1-(6-methyl-2, 4-dioxo-1, 2, 3, 4-tetrahydro-3-pyrimidinyl) acetyl-4-alkyl (aryl) thiosemicarbazides and their heterocyclisation to 1, 2, 4-triazoles and 1, 3, 4-thiadiazoles //Journal of Chemical Research. – 2002. – V. 2002, №. 4. – P. 170-172.
- 110) Ansari K.F., Lal C. Synthesis and evaluation of some new benzimidazole derivatives as potential antimicrobial agents// Eur J.Med. Chem.- 2009.- V. 44. - P. 2294-2299
- 111) Foroumadi A., Soltani F., Jabini R., Moshafi M. H., Rasnani F. M. Antituberculosis agents X. Synthesis and evaluation of *in vitro* antituberculosis activity of 2-(5-nitro-2-furyl)- and 2-(1-methyl-5-nitro-1H-imidazol-2-yl)-1,3,4-thiadiazole derivatives// Archives of pharmacal research. -2004.-Vol.27, №5. - P. 502-506.
- 112) Пат. 2379218A GB(Великобритания). Heterocyclic sulphone compounds/ M. Brands. - Заявл. - 28.08.2001., опубл. - 05.03.2003.
- 113) Javidnia A., et al. Synthesis of novel 2-(2-methylsulfonyl-1-methyl-1H- imidazol-5-yl)-5-(alkylsulfonyl)-1,3,4-thiadiazoles// Journal of Heterocyclic Chemistry.-2011.-V.48, №2.-P. 454-457.
- 114) El-Samii Z. K. Design, synthesis and molecular modeling study of quinazolin-4(3H) ones with potential anti-inflammatory activity// Biosciences, Biotechnology Research Asia. - 2009.- Vol.6, №1.-P.63-74.
- 115) Demirbas N., et al. Synthesis and characterization of new triheterocyclic compounds consisting of 1, 2, 4-triazol-3-one, 1, 3, 4-thiadiazole and 1, 3, 4-oxadiazole rings// Turkish Journal of Chemistry. - 2005.-V.29, №2.-P. 125-133.
- 116) Foroumadi A., et al. Synthesis, in vitro-Antimycobacterial Activity and Cytotoxicity of Some Alkyl α -(5-aryl-1, 3, 4-thiadiazole-2-ylthio) acetates// An International Journal Pharmaceutical and Medicinal Chemistry. - 2005.-V.338, №2.-P.112-116.

- 117) Rajesh D. et al. Synthesis, characterization, antimicrobial evaluation and docking studies of 1,3,4-oxadiazol heterocyclic compounds containing dioxaphosphol-2-yl-3-phenylurea derivatives // World journal of pharmact and pharmaceutical sciences. – 2016. – Vol. 5, №4. – P. 1288-1306.
- 118) Abdelmonem Y. K. et al. Docking Studies, Synthesis, and Evaluation of Antioxidant Activities of N-Alkylated, 1,2,4-Triazole, 1,3,4-Oxa-, and Thiadiazole Containing the Aminopyrazolopyridine Derivatives //International Journal of Organic Chemistry. – 2013. - P. 198-205.
- 119) Alp A. S. et al. Synthesis and evaluation of antioxidant activities of novel 1, 3, 4-oxadiazole and imine containing 1H-benzimidazoles //Turkish Journal of Chemistry. – 2015. – Vol. 39, №. 1. – P. 42-53.
- 120) Xu L. et al. Structure and biological activities of novel triazole compounds containing 1, 3, 4-oxadiazole ring //Chemical Research in Chinese Universities. – 2008. – Vol. 24, №. 3. – P. 299-302.
- 121) Abbasi M. A. et al. Synthesis of novel N-(1, 3-thiazol-2-yl) benzamide clubbed oxadiazole scaffolds: Urease inhibition, Lipinski rule and molecular docking analyses //Bioorganic chemistry. – 2019. – Vol. 83. – P. 63-75.
- 122) Boshta N. M. et al. Synthesis of some new quinazolin-4 (3H)-one derivatives and evaluation of their anticonvulsant activity // MonatsheftefürChemie-Chemical Monthly. – 2016. – Vol. 147, №. 11. – P. 2031-2042.
- 123) Patel R. V. et al. Synthesis of benzimidazolyl-1,3,4-oxadiazol-2-ylthio-N-phenyl (benzothiazolyl) acetamides as antibacterial, antifungal and antituberculosis agents //European journal of medicinal chemistry. - 2012.-Vol. 53.-P. 41-51.
- 124) Nguyen Tien C. et al. Synthesis and antibacterial activity of some derivatives of 2-methylbenzimidazole containing 1, 3, 4-oxadiazole or 1, 2, 4-triazole heterocycle //Journal of Chemistry. – 2016. – Vol. 2016. – P. 1-6
- 125) Tantray M. A. et al. Synthesis of benzimidazole-linked-1, 3, 4-oxadiazole carboxamides as GSK-3 β inhibitors with in vivo antidepressant activity //Bioorganic chemistry. – 2018. – Vol. 77. – P. 393-401.
- 126) Yengoyan A. P. et al. Synthesis of novel 6-(3, 5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl) pyridazin-3 (2H)-one derivatives and their preliminary biological evaluation //Journal of Chemical Research. – 2018. – Vol. 42, №. 10. – P. 535-539.
- 127) Zayed M. F., Ayyad R. R. Some novel anticonvulsant agents derived from phthalazinedione //Arzneimittelforschung. – 2012. – V. 62, №. 11. – P. 532-536.

- 128) Yang X. L. et al. 4-(4-Methylbenzylideneamino)-3-[(1H-1, 2, 4-triazol-1-yl) methyl]-1H-1, 2, 4-triazole-5 (4H)-thione monohydrate //Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online. – 2006. – V. 62, №. 1. – P. o13-o14.
- 129) Lu X. L. et al. 4-(2-Nitrobenzylideneamino)-3-(1H-1, 2, 4-triazol-1-ylmethyl)-1H-1, 2, 4-triazole-5 (4H)-thione //Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online. – 2006. – V. 62, №. 8. – P. o3189-o3190.
- 130) Yang X., Zhang P., Xu Z. 4-(4-Nitrobenzylideneamino)-3-(1H-1, 2, 4-triazol-1-ylmethyl)-1H-1, 2, 4-triazole-5 (4H)-thione monohydrate //Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online. – 2007. – V. 63, №. 2. – P. o511-o512.
- 131) Yang X. Y. et al. 5-[(1H-1, 2, 4-Triazol-1-yl) methyl]-4-(4-fluorobenzylideneamino)-2H-1, 2, 4-triazole-3 (4H)-thione //Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online. – 2005. – V. 61, №. 10. – P. o3371-o3372.
- 132) Xu L. X. et al. 4-(4-Chlorobenzylideneamino)-3-(1H-1, 2, 4-triazol-1-ylmethyl)-1H-1, 2, 4-triazole-5 (4H)-thione //Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online. – 2005. – V. 61, №. 10. – P. o3408-o3409.
- 133) Hu Z. Q. et al. 4-(2-Hydroxybenzylideneamino)-3-(1H-1, 2, 4-triazol-1-ylmethyl)-1H-1, 2, 4-triazole-5 (4H)-thione //Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online. – 2005. – V. 61, №. 10. – P. o3455-o3456.
- 134) Al-Wahaibi L. H. et al. Structural and Energetic Properties of Weak Noncovalent Interactions in Two Closely Related 3, 6-Disubstituted-[1,2,4] triazolo [3,4-b][1,3,4] thiadiazole Derivatives: In Vitro Cyclooxygenase Activity, Crystallography, and Computational Investigations // ACS omega. – 2022. – V. 7, №. 38. – P. 34506-34520.
- 135) Danagulyan G. G. Kost-sagitullin rearrangement and other isomerization recyclizations of pyrimidines //Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2005. – V. 41. – P. 1205-1236.
- 136) Dimroth O., Liebigs J. Intramolecular rearrangements //Ann. – 1909. – V. 364. – P. 183-226.
- 137) Cornforth J. W. et al. 330. A synthesis of acylamidomalondialdehydes //Journal of the Chemical Society (Resumed). – 1949. – P. 1549-1553.
- 138) Akbarzadeh T. et al. Design and synthesis of 4H-3-(2-phenoxy) phenyl-1, 2, 4-triazole derivatives as benzodiazepine receptor agonists //Bioorganic & medicinal chemistry. – 2003. – V. 11, №. 5. – P. 769-773.
- 139) Almasirad A. et al. Synthesis, Anticonvulsant and Muscle Relaxant Activities of Substituted 1, 3, 4-oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole and 1, 2, 4-triazole //Acta chimica slovenica. – 2007. – V. 54, №. 2. – P. 317–324

- 140) Mashayekh S. et al. Synthesis, receptor affinity and effect on pentylenetetrazole-induced seizure threshold of novel benzodiazepine analogues: 3-Substituted 5-(2-phenoxybenzyl)-4H-1, 2, 4-triazoles and 2-amino-5-(phenoxybenzyl)-1, 3, 4-oxadiazoles //Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2014. – V. 22, №. 6. – P. 1929-1937.
- 141) Gehlen H., Blankenstein G. Zur Kenntnis der 2-Amino-1.3. 4-oxdiazole, X. 3-Alkoxy-1.2. 4-triazole durch alcoholyse von 2-amino-1.3. 4-oxdiazolen //Justus Liebigs Annalen der Chemie. – 1962. – V. 651. – №. 1. – P. 137-141.
- 142) Alekseeva V. Y. et al. Conversion of 2-amino-5-R-phenyl-1, 3, 4-oxadiazoles into 3-R-phenyl-5-alkoxy-1, 2, 4-triazoles //Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 1986. – V. 22. – P. 1258-1261.
- 143) Gehlen H., Uteg K. H. Zur Kenntnis der 2-Amino-1, 3, 4-oxdiazole Mitt.: 2-Amino-5-aryloxy (thio) alkyl-1, 3, 4-oxdiazole //Archiv der Pharmazie. – 1968. – V. 301, №. 12. – P. 911-922.
- 144) Mekuskiene G., Tumkevicius S., Vainilavicius P. 5-(4, 6-Diphenyl-2-pyrimidinyl)-1, 3, 4-oxa (thia) diazoles and 1, 2, 4-triazoles //Journal of Chemical Research. – 2002. – V. 2002, №. 5. – P. 213-215.
- 145) Gehlen H., Schade W. Zur Kenntnis der 1.2.4-Triazolone-(5), VI über die Bildung von 3-Amino-4-aryl-1.2. 4-triazolonen-(5) //Justus Liebigs Annalen der Chemie. – 1965. – V. 683, №. 1. – P. 149-153.
- 146) Suyama T., Hasegawa T., Oda M. Chlorination and Subsequent Cyclization to 1,3,4-Oxadiazoles of N1-Acyl-N3-cyanoguanidines and Related Compounds// Heterocycles. – 2003. – V. 60. - P. 121-129.
- 147) Gad El-Karim I. A. et al. Fatty acids in heterocyclic synthesis. Part XIV: Synthesis of surface active agents from some novel class of oxadiazole, thiadiazole and triazole derivatives having microbiological activities //Journal of Surfactants and Detergents. – 2014. – V. 17. – P. 509-523.
- 148) Патент №20050234235A1 CIIIA, A61K 31/503. 2-Amino-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-ones, their preparation and their use as pharmaceutical compositions. / Eckhardt M., Himmelsbach F., Langkopf E., ThomasL., Tadayyon M. V. – заявл. 08.04.2005. – опубл. 20.10.2005.
- 149) Tsaplin G. V., Popkov S. V. Intramolecular ANRORC reactions in the series of diazoles with three heteroatoms //Russian Journal of Organic Chemistry. – 2022. – V. 58. – №. 1. – P. 1-14.
- 150) Ollis W. D., Ramsden C. A. Cyclic meso-ionic compounds. Part X. Synthesis, spectroscopic properties, and chemistry of 1, 3, 4-thiadiazolium-2-aminides and their

- rearrangement to 1, 3, 4-triazolium-2-thiolates //Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1. – 1974. – P. 633-638.
- 151) Montanari C. A. et al. Structural studies on some 1, 3, 4-thiadiazolium-2-aminides and their rearrangement isomers using ¹⁵N and ¹³C NMR spectroscopy //Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2. – 1994. – V. 12. – P. 2571-2575.
- 152) Echevarria A. et al. Reactions of aroyl chlorides with 1, 4-diphenylthiosemicarbazide: formation of both 1, 3, 4-thiadiazolium-2-aminides and 1, 3, 4-triazolium-2-thiolate //Heterocyclic Communications. – 1995. – V. 1. – №. 2-3. – P. 129-136.
- 153) Sitte A., Wessel R., Paul H. Umwandlung von 1,3,4-Thiadiazolinen in 1,2,4-Triazole durch Dimroth-Umlagerung//Monatsh. Chem. – 1975. – V. 106. – P. 1291–1298.
- 154) Wegner K., Krämer I., Schunack W. H₂-antihistaminics. 33. Synthesis and H₂-antagonistic activity of heteroaromatic (thio) carboxamides and triazole (thi) one-derivatives of piperidinomethylphenoxypropylamine //Archiv der Pharmazie. – 1987. – V. 320, №. 2. – P. 108-114.
- 155) Ernst S., Schulze K. On the reaction of isothiosemicarbazides with heterocumulenes. Part I //Journal of heterocyclic chemistry. – 1996. – V. 33, №. 1. – P. 203-208.
- 156) Rashidi N. A., Berad B. N. Synthesis, characterization and de-tert-butylation of 4-Nt-butyl-5-aryl imino-1, 2, 4 triazolidine-3-thiones into 5-arylimino-1, 2, 4 triazolidine-3-thiones //Research Journal of Recent Sciences. – 2012. – V. 2277. – P. 2502.
- 157) El-Sherbeny M. A. et al. Design and synthesis of new benzimidazole derivatives as potential antimicrobial agents //Journal of American Science. – 2012. – V. 8, №. 12. – P. 785-798.
- 158) Межд. заявка PCT WO 2006/078577, МПК A61K 31/4245, C07D 27/06. Tertiary carbinamines having substituted heterocycles, which are active as inhibitors of beta-secretase, for the treatment of Alzheimer's disease./G. Mcgaughey, P.Nantermet, H. Rajapakse, S. Stauffer-заявлен 13.01.2006, опубл.-27.07.2006.
- 159) Barry A.L. The antimicrobial susceptibility test: principles and practices. Philadelphia: Lea &Febirger, 1976. – P.180
- 160) Gan X. et al. Synthesis and antiviral evaluation of novel 1,3,4-oxadiazole/thiadiazole-chalcone conjugates // Bioorganic & medicinal chemistry letters. - 2017.-V. 27, № 18.-P. 4298-4301.
- 161) Xiang Y. et al. Azolylthioacetamides as a potent scaffold for the development of metallo-β-lactamase inhibitors // Bioorganic & medicinal chemistry letters. -2017.-V. 27, № 23.- P. 5225-5229.

- 162) Somani R. R., Shirodkar P. Y., Kadam V. J. Synthesis and Antibacterial Activity of Some New 2, 5-Disubstituted-1, 3, 4-oxadiazole Derivatives //Chinese Journal of Chemistry. – 2008. – V. 26, №. 9. – P. 1727-1731.
- 163) Danagulyan G. G. et al. Synthesis of N-and C-azolyl-substituted pyrazolo [1, 5-a] pyrimidines by recyclization of pyrimidinium salts // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2015. – V. 51. – P. 483-490.
- 164) Ainsworth C., Jones R.G. Isomeric and nuclear-substituted β -aminoethyl-1,2,4-triazoles//J. Am. Chem. Soc.-1955.-V.77.-P.621-624.
- 165) Nagao Y., Sano S., Ochiai M. Biomimetic, chemical and spectroscopic evaluations for the radiosensitizing potential of N¹- and N²-substituted derivatives of 3-nitro-1,2,4-triazole toward hypoxic cells in the radiotherapy: remarcabli different substitution effect.//Tetrahedron.- 1990.- V.46, № 9.- P.3211-3232.
- 166) Srivastava S.K., Srivastava S., Srivastava S.D. Synthesis of new 1,2,4-triazolo-thiadiazoles and its 2-oxoazetidines as antimicrobial, anticonvulsant and antiinflammatory agents// Indian Journal of Chemistry - Section B Organic and Medicinal Chemistry. – 2002. - V.41. – P. 1937-1945
- 167) Межд. заявка PCT WO WO2017/81615, C07D 471/08. 7-Oxo -6-(sulfoxy)- 1,6-diazabicyclo [3.2.1] octane containing compounds and their use in treatment of bacterial infections/ Tadiparthi R., Patil V. J., Dekhane D., Shaikh M. U.; Birajdar S.; Dond B.; Patel, M. V. – Опубл. 4.11.2018.
- 168) Bulger P.G., Cottrell I.F., Cowden C.J., Davies A.J., Dolling U.H., 2000. An investigation into the alkylation of 1, 2, 4-triazole// Tetrahedron Letters. – 2000. - V. 41. - P.1297-1301.
- 169) S Woodard, S. and D Jerome, K. Combinatorial synthesis of 3, 5-dimethylene substituted 1, 2, 4-triazoles// Combinatorial chemistry & high throughput screening. – 2011. - V. 14, №2. - P.132-137.
- 170) Leonardi A., Nardi D., Veronese M. "Derivatinitrofuranciadantibatterica nota VII – Sintesi ed attivitàantimicrobica dell'1-imidazolilacetilidrazone e 1,2,4-triazolilacetilidrazone della 5-nitro-2-furalaldeide."// Boll. Chim. Farm.–1975.–V.114.–P. 70-72.
- 171) Gavande N.G., ShingareM.S.Synthesis of some thiazolylthiosemicarbazides, triazoles, oxadiazoles, thiadiazoles& their microbial activity.// J. Indian Chem.-1987.-Vol. 26B, № 4.- P.387-389.
- 172) Jasim E. Q. et al. Synthesis and Characterization of Some Thiadiazole Compounds as New Corrosion Inhibitors for Mild Steel in Cooling Water //Asian Journal of Chemistry. - 2017.- Vol. 29, № 11.-P. 2361-2365.

- 173) Ozturk T. et al. Use of Lawesson's reagent in organic syntheses //Chemical reviews.- 2007.-Vol. 107, № 11.-P. 5210-5278
- 174) Sarode P.B., Bahekar S.P., Chandak H.S. DABCO/AcOH Jointly Accelerated Copper(I)-Catalysed Cycloaddition of Azides and Alkynes on Water at Room Temperature // Synlett. – 2016. – V.27. – P.2681–2684.
- 175) L'abbe G., Bruynseels M., Delbeke P., Toppet S. Molecular Rearrangements of 4-Iminomethyl-1,2,3-Triazoles, Replacement of 1-Aryl Substituents in 1H-1,2,3-triazole-4-carbaldehydes// Heterocyclic Chem. – 1990. – V.27. – P.2021.
- 176) Межд. заявка PCT WO 2009/153536, C07D 453/02, A61P 11/00. 1-Aza-bicyclo [2.2.2] octane derivatives useful as muscarinic receptor antagonists./ R. Ford, A. Mete, I. Millichip, B. Teobald, E. Kinchin. – Заявл. 17.06.2008, Оpubл. 13.12.2009.
- 177) Межд. заявка PCT/JP2008/061248. Preparation of novel malonic acid sulfonamide derivatives as angiotensin AT2 receptor agonists./ R. Y. Tomohiro, S. Hiroshi, N. Atsushi, T. Saori, K. Hisashi. – Заявл. 20.06.2007, Оpubл. 24.12.2008.
- 178) М.А. Калдрикан, Н.С. Минасян, Р.Г. Мелик-Аганджян. Алкилирование, амино(гидрокси)метилирование и цианоэтилирование 5-замещенных-4-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-тиолов// Журн. общ. химии. - 2016. - Т.86, В.2. - С.277-282.
- 179) Y. Postovskii, I.L. Shegal. Cyanoethylation of 4-Phenyl-1,2,4-triazolinethione-3// KhimiyaGeterotsiklicheskihSoedinenii. - 1965. -V.1, №3. - P.443-448.
- 180) Bijev A. T., Prodanova P. Derivatives Of 4-Amino-4h-1,2,4-Triazole-3-Thiols Linked To The Pyrrole Cycle And Some Products Of Their S-Alkylation. // Chemistry of Heterocyclic Compounds. — 2007 — V. 43. — P.306 — 313.
- 181) Пат. CN 104829598 (Китай) 1,2,4-Triazole sulfide-containing quinazolinone compound, synthetic method and application as plant fungicide / Bao X.; Yan B.; Lv X.; Du H. Заявл. 27.05.2015.
- 182) Vinogradova E. E. et al. Synthesis and Evaluation on the Fungicidal Activity of S-Alkyl Substituted Thioglycolurils //International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – V. 24, №. 6. – P. 5756.
- 183) Gazieva G. A. et al. Synthesis and biological evaluation of new substituted thioglycolurils, their analogues and derivatives //European Journal of Medicinal Chemistry. – 2017. – V. 140. – P. 141-154.
- 184) Шаповалов А. А. Методические рекомендации по проведению лабораторных испытаний синтетических регуляторов роста растений/, Жирмунская Н.М., Зубкова Н.Ф., Овсянникова Т.В., Грузинская Н.А., Черкасс.: НИИТЭХИМ, 1990. – 32 с.

- 185) Патент РФ №2329646, МПК A01N43/653. Применение замещенных 1-(2-феноксипропил)-1,2,4-триазолов в качестве фунгицидных средств и фунгицидная композиция на их основе/ С.В. Попков, Л.В. Коваленко - Заявл.18.08.2005, опубл. - 27.07.2008.
- 186) OECD Guideline for testing of chemicals [электронный ресурс]: National Toxicology Program Resources // URL: https://ntp.niehs.nih.gov/sites/default/files/iccvm/suppdocs/feddocs/oecd/oecd_gl423.pdf
- 187) Raal A. et al. Dragendorff's reagent: Historical perspectives and current status of a versatile reagent introduced over 150 years ago at the University of Dorpat, Tartu, Estonia //Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2020. – Т. 75. – №. 7. – С. 299-306.
- 188) Wong R., Dolman S.J. Isothiocyanates from tosyl chloride mediated decomposition of *in situ* generated dithiocarbamic acid salts// J. Org. Chem. - 2007. - Vol.72. - P. 3969-3971.
- 189) M. Presset et al. CoI-Catalyzed Barbier Reactions of Aromatic Halides with Aromatic Aldehydes and Imines// Chemistry—A European Journal. -2019.- V. 25. – P. 4491-4495.
- 190) Trahanovsky W.S., Lawson J.A., Zabel D.E. Organic oxalates. I. Thermal decomposition of benzhydryl oxalates. // Department of Chemistry, Iowa State University, Ames, Iowa 60010. – 1967. – V. 32. – P. 2287-2291.
- 191) Baltzly R.D., Dubreuil Sh., Ide W.S., Lorz E. Unsymmetrically disubstituted piperazines. III. N-methyl-n'-benzhydrylpipefuzines as histamine antagonists. // Contribution from the wellcome research laboratories. – 1949. – P. 775-782.
- 192) Holmstead R.L., Fullmer D.G., Ruzo L.O. Pyrethroid photodecomposition: pydrin. // J. Agric. Food Chem. – 1978. – V. 26, № 4. – P. 954-959.
- 193) Kohnstam G. The effect of p-halogen substituents on the rate of hydrolysis of diphenylmethyl chloride. // Calif. Inst. Tech. – 1960. – P. 2066-2074.
- 194) Rappoport Z., Ben-Yacov H., Kaspi J. Solvolysis of p,p'-dichlorobenzhydryl chloride in ethanol-2,2,2-trifluoroethanol mixtures. // J. Org. Chem. – 1978. – V. 43, No. 19. – P. 3678-3684.
- 195) Stach T., Dräger J., Huy P. H. Nucleophilic substitutions of alcohols in high levels of catalytic efficiency //Organic letters. – 2018. – V. 20. – №. 10. – P. 2980-2983.
- 196) Meina L., Reiser O. A copper (I) isonitrile complex as a heterogeneous catalyst for azide–alkyne cycloaddition in water// Organic letters. – 2011. - V. 13. – P.1102-1105.
- 197) Gu L., Renault K., Romieu A., Richard J. A., Srinivasan R. Synthesis and spectral properties of 6'-triazolyl-dihydroxanthene-hemicyanine fused near-infrared dyes// New Journal of Chemistry. – 2020. – V. 44. - P.12208-12215.

- 198) Bui T. T., Kim H. K. Direct AlCl_3 -catalyzed transformation of benzyl THP ethers and allyl benzyl ethers// *Synthetic Communications*. – 2020. – P.1-10.
- 199) Suh S. E., Chen S. J., Mandal M., Guzei I. A., Cramer C. J., Stahl S. S. Site-Selective Copper-Catalyzed Azidation of Benzylic C–H Bonds// *Journal of the American Chemical Society*. – 2020. -V. 142. - P.11388-11393.
- 200) Swetha M., Ramana P.V., Shirodkar S. G. Simple and efficient method for the synthesis of azides in water-THF solvent system. // *Org. Prep. Proc. Int.* – 2011. – V. 43. – P. 348-353
- 201) Bresien J., Schulz A., Thomas M., Villinger A. A Bismuth–Arene σ -Complex – On the Edge of Menshutkin-Type Complexes// *Eur. J. Inorg. Chem.* – 2019. –V.9. – P.1279–1287.
- 202) Aziz A.A., Chetia M., Saikiab P.J., Sarma D. (DHQD)2PHAL ligand-accelerated Cu-catalyzed azide–alkyne cycloaddition reactions in water at room temperature// *RSC Adv.* – 2014. – V.4. – P.64388.
- 203) Dubrovina N. V., Domke L., Shuklov I. A., Spannenberg A., Franke R., Villinger A., Börner A. New mono-and bidentate P-ligands using one-pot click-chemistry: synthesis and application in Rh-catalyzed hydroformylation// *Tetrahedron*. – 2013.- V. 69. – P. 8809-8817.
- 204) Alonso F., Moglie Y., Radivoy G., Yus M. Unsupported Copper Nanoparticles in the 1,3-Dipolar Cycloaddition of Terminal Alkynes and Azides//*European Journal of Organic Chemistry*. – 2010. – V.10. – P.1875-1884.