УДК 547.327

Фізер О.І., к.х.н., с.н.с.; **Фізер М.М.,** к.х.н., доц.; **Кривов'яз А.О.,** к.х.н., доц.; **Сливка М.В.,** д.х.н., доц.

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ЗАМІСНИКА В ТРЕТЬОМУ ПОЛОЖЕННІ НА ЕЛЕКТРОННУ БУДОВУ 1,3-ТІАЗОЛО[2,3-*c*][1,2,4]ТРИАЗОЛУ

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», 88000, м. Ужгород, вул. Підгірна, 46. e-mail: max.fizer@uzhnu.edu.ua

Вступ

Конденсовані похідні 1,2,4-триазолу проявляють широкий спектр біологічної активності [1]. Зокрема, триазолам, алпразолам та естазолам, які містять [1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]бензодіазепінову систему, використовують як транквілізатори. Бротізолам – ще один транквілізатор, є похідним тієно[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]діазепіну. Пероральний гіпоглікемічний препарат сітагліптин містить систему [1,2,4]триазоло[4,3-a]піразину. Окрім того, такі пестицидні препарати як флуметсулам, метосулам, клорансулам, диклосулам, флорасулам, є похідними [1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідину, [1,2,4]триазоло[1,5-c]піримідину та [1,2,4]триазоло[4,3-a]піримідину. Також, ведуться пошуки протиракових препаратів на основі ядра 1,2,4-триазолу [2]. Популярність використання похідних 1,2,4-триазолів, в першу чергу, обумовлена високою фармакологічної дією та порівняно низькою токсичністю цих сполук.

Вищенаведені цінні властивості сполук, що містять цикл 1,2,4-триазолу, визначають актуальність подальших досліджень в області синтетичної хімії таких систем. У даній роботі вирішено дослідити вплив алкільних замісників на електронну будову гетероциклічної конденсованої системи [1,3]тіазоло[2,3-c][1,2,4]триазолу, що розширить теоретичні уявлення про синтетичний дизайн гетероциклічних систем і дозволить більш спрямовано проводити декорування [1,3]тіазоло[2,3-c][1,2,4]триазольоної системи для одержання матеріалів з наперед заданими властивостями. Як основні параметри, що характеризують електронну будову розглянутих сполук обрано: ізоповерхні вищої зайнятої молекулярної орбіталі (ВЗМО) та найнижчої вакантної молекулярної орбіталі (НВМО), енергію іонізації, спорідненість до електрона, електронегативність, хімічну жорсткість, електрофільність та ароматичність. Потрібно підкреслити, що дослідження таких базових характеристик для системи [1,3]тіазоло[2,3-c][1,2,4]триазолу в літературі не описані. Співробітниками нашої лабораторії вже синтезовано ряд полізаміщених 1,2,4-триазол-3-тіонів [3-5], які можуть бути використані як прекурсори до конденсованої системи 1,3-тіазоло[2,3-c][1,2,4]триазолу.

Експериментальна частина

Розрахунки проводили у програмному пакеті ORCA 4.2.1 [6, 7], методом теорії функціоналу густини з використанням гібридного функціоналу B3LYP [8-10] та трипл-дзета базисного набору def2-TZVP [11], як допоміжний базис використовували базисний набір розроблений Вейгендом [12]. Після оптимізації геометрії, для підтвердження знаходження справжнього локального мінімуму, проводили розрахунок матриці другої похідної енергії від координат атомів – у всіх випадках не було виявлено уявних частот, що свідчить про знаходження справжнього мінімуму. Магнітні характеристики сполук розраховували методом GIAO [13]. Візуалізацію структур та молекулярних орбіталей проводили у програмі Jmol [14]. Для підготовки вхідних

© Фізер О.І., Фізер М.М., Кривов'яз А.О., Сливка М.В.
DOI: 10.24144/2414-0260.2021.2.55-62

файлів для розрахунків та аналізу файлів із розрахованими величинами, використовували програмний пакет Gabedit [15]. Геометричні центри гетероциклічних кілець, для розрахунку NICS параметрів, знаходили за допомогою команди «Add Center of Atoms» у програмі Avogadro [16].

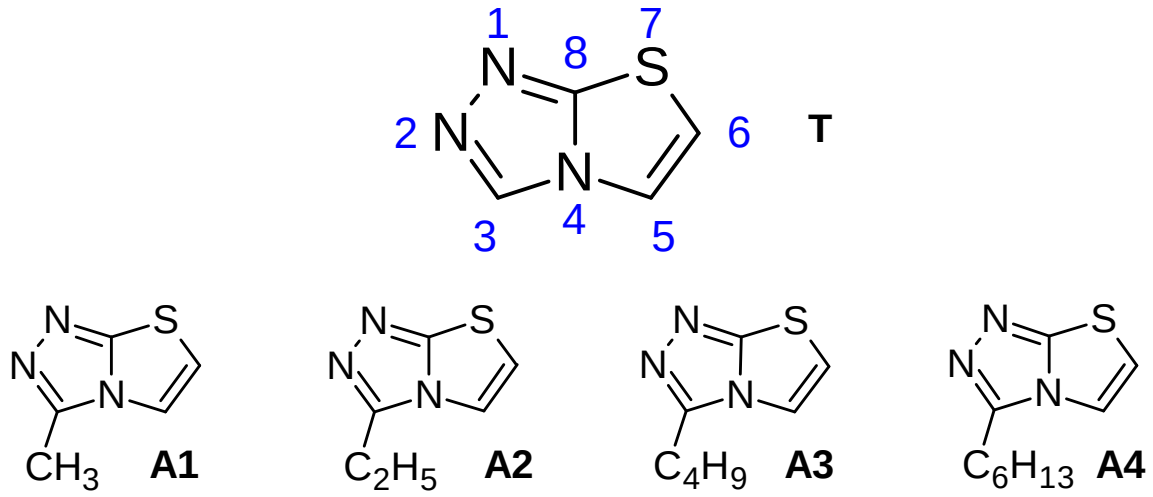

Рис. 1. Структурні формули обраних для дослідження 3-алкіл-[1,3]тіазоло[2,3-c][1,2,4]триазолів: 3-метил-[1,3]тіазоло[2,3-c][1,2,4]триазол (**A1**), 3-етил-[1,3]тіазоло[2,3-c][1,2,4]триазол (**A2**), 3-бутил-[1,3]тіазоло[2,3-c][1,2,4]триазол (**A3**), 3-гексил-[1,3]тіазоло[2,3-c][1,2,4]триазол (**A4**), та базова система [1,3]тіазоло[2,3-c][1,2,4]триазолу (**T**).

Обговорення результатів

Як модельні об'єкти було обрано 3-алкіл-заміщені [1,3]тіазоло[2,3-c][1,2,4]триазоли, структурні формули яких представлено на рис. 1. Подальше обговорення отриманих результатів було структуроване згідно електронних характеристик, досліджених на модельних структурах.

Фронтальні молекулярні орбіталі. На рис. 2 представлено ізоповерхні вищих зайнятих молекулярних орбіталей (ВЗМО) сполук **T**, **A1–4**. Як видно, у всіх випадках, ВЗМО рівномірно розподілена по всій конденсованій системі [1,3]тіазоло[2,3-c][1,2,4]триазолу. Можна чітко диференціювати частини ізоповерхні, які відповідають π-π та π-p спряженню у системі. Так, частина ізоповерхні відповідає N1-C8 подвійному зв'язку (нумерація атомів згідно рис. 1). Чітко вирізняється делокалізація в амідиновому фрагменті N2-C3-N4. Також, можна виділити частину ізоповерхні, що відповідає подвійному C5-C6 зв'язку тіазольного циклу. Менша частина ізоповерхні ВЗМО локалізована на атомі сірки, що обумовлено неподіленими електронними парами цього атома. Все вище наведене характеризує ВЗМО як зв'язуючу молекулярну орбіталь.

Потрібно відмітити, що алкільний замісник робить мінімальний вклад у всіх розглянутих випадках. Це дає змогу припустити, що алкільні замісники в положенні 3 не впливатимуть на донорно-акцепторні взаємодії, обумовлені ВЗМО сполук **A1–4**. Зокрема, до таких взаємодій потрібно віднести протонування, комплексоутворення з перехідними металами, та реакції з різноманітними класичними електрофілами. Однак, не можна нехтувати стеричним впливом алкільних замісників, який очевидно може визначати регіоселективність координування систем **A1–4** при утворенні сполук/кластерів за рахунок сил Ван дер Ваальса.

На рис. 3 представлено ізоповерхні найнижчих вакантних молекулярних орбіталей (НВМО) сполук **T** та **A1–4**. Аналогічно, як і у випадку ВЗМО, НВМО рівномірно розподілена по всій конденсованій системі [1,3]тіазоло[2,3-c][1,2,4]триазолу. Можна помітити, що частини ізоповерхні є доволі локалізованими на окремих атомах, що характеризує НВМО як розпушуючу молекулярну орбіталь. Окремо, потрібно відмітити, частину НВМО,

що знаходиться між N4-C5. На перший погляд може здатися, що це зв'язуюча складова молекулярної орбіталі, однак, насправді, ця частина НВМО вказує на найбільшу лабільність N4-C5 зв'язку, а отже і його найбільшу реакційну здатність у реакціях за участю НВМО – реакції з нуклеофілами.

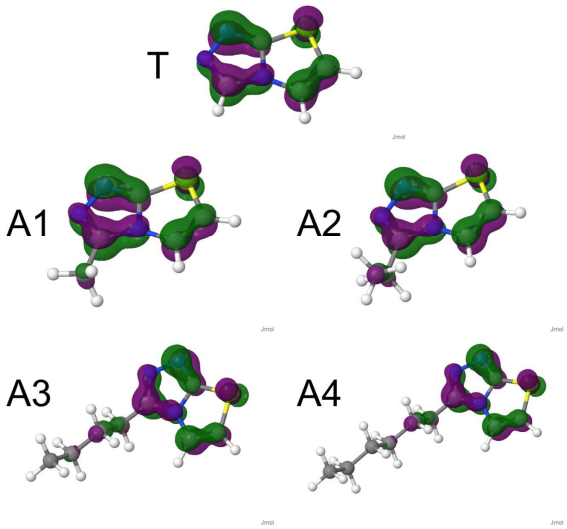

Рис. 2. Ізоповерхні ВЗМО сполук **Т** та **А1–4**.

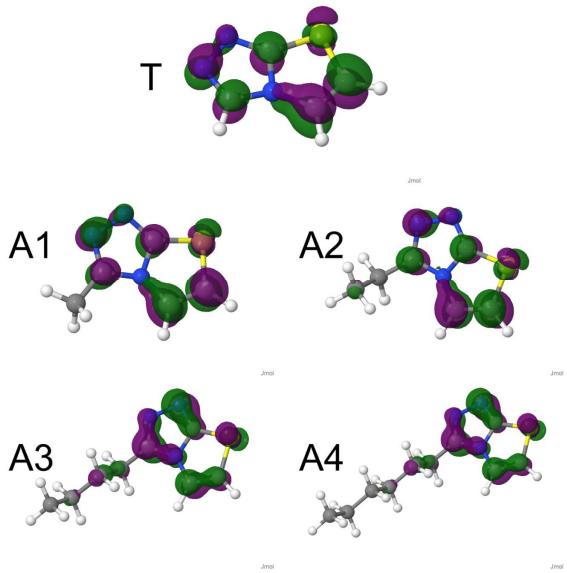

Рис. 3. Ізоповерхні НВМО сполук **Т** та **А1–4**.

У випадку НВМО, вплив алкільних замісників також є мінімальним, що в цілому характеризує алкільні замісники такими, що не впливають на взаємодію сполук **А1–4** як з електрофілами, так і з нуклеофільними реагентами.

Таблиця 1. Енергія іонізації (**EI**, еВ) та спорідненість до електрона (**СЕ**, еВ) розраховані для сполук **А1–4** та **Т**

	Т	**А1**	**А2**	**А3**	**А4**
EI, еВ	6.5443	6.3145	6.2923	6.2621	6.2541
СЕ, еВ	1.0379	0.9522	0.9318	0.9122	0.9058

Енергія іонізації та спорідненість до електрона є одними із основних характеристик сполуки, які характеризують її електронну будову. Згідно теореми Купманса, енергія іонізації та спорідненість до електрона можуть бути розраховані в рамках методу молекулярних орбіталей [17]. Згідно теореми, енергія іонізації рівна за абсолютною величиною, але протилежна за знаком, орбітальній енергії електрона, відірваного від молекули, тобто енергії ВЗМО. Аналогічно, теорема Кумпанса дозволяє також оцінити спорідненість до електрона по орбітальній енергії НВМО.

В табл. 1 приведено розраховані значення енергії іонізації (EI, еВ) та спорідненості до електрона (СЕ, еВ) сполук **А1–4** та **Т**. Легко помітити, що із введенням замісника в третє положення [1,3]тіазоло[2,3-c][1,2,4]триазольної системи та при збільшенні довжини ланцюга, і енергія іонізації і спорідненість до електрона зменшуються. Такі залежності можна пояснити електронодонорними властивостями замісників, причому додатній індуктивний ефект зростає із збільшенням довжини ланцюга. Тобто, електронодонорний вплив гексильного замісника (сполука **А4**) найбільший, що в більшій мірі компенсує відрив електрона, а отже, потрібно затратити меншу енергію на відрив електрона від системи [1,3]тіазоло[2,3-c][1,2,4]триазолу; і навпаки, у сполуці **Т**, без електронодонорних замісників, потрібно затратити більшу енергію для відриву електрона від конденсованого ядра.

У випадку приєднання електрона (спорідненість до електрона СЕ), менше енергії буде виділятися у випадку сполуки, з найбільшим електронодонорним замісником (сполука **А4**). Це обумовлено тим, що на [1,3]тіазоло[2,3-c][1,2,4]триазольному циклі зосереджено більше електронної густини, а отже, додаткове приєднання електрона є менш вигідним.

Електронегативність, хімічна жорсткість та електрофільність. Значення електронегативності за Малікеном (χ), хімічної жорсткості (η), та індексу електрофільності (ω) були розраховані за рівняннями 1–3, відповідно. Потрібно підкреслити, що сильний електрофіл це частинка, яка характеризується високим значенням електронегативності та малим значенням хімічної жорсткості.

$$\chi = (EI + CE) / 2 \quad (1)$$

$$\eta = EI - CE \quad (2)$$

$$\omega = \chi 2 / 2\eta \quad (3)$$

На рис. 4 представлено значення електронегативності в розглянутих системах **T** та **A1–4**. Як видно, електронодонорний вплив замісника в третьому положенні суттєво зменшує електронегативність системи [1,3]тіазоло[2,3-c][1,2,4]триазолу.

Схожу залежність спостерігали у випадку хімічної жорсткості (рис. 5). При чому, введення замісника в третє положення значно зменшує хімічну жорсткість системи [1,3]тіазоло[2,3-c][1,2,4]триазолу з 5.51 еВ (незаміщена сполука **T**) до 5.35–5.36 еВ (алкіл-заміщені сполуки **A1–4**).

Збільшення довжини замісника веде до більш монотонного зменшення індексу електрофільності (рис. 6). Очевидно, що збільшення електронодонорного ефекту алкільної групи веде до локалізації більшої кількості електронної густини на фрагменті конденсованої системи, що відповідно понижає її електрофільний характер. Також варто зазначити, що у роботі [18], було запропоновано класифікацію органічних електрофілів відповідно до значення індексу електрофільності, а саме: ω > 1.5 еВ відповідає сильним електрофілам, помірним електрофілам відповідає значення індексу електрофільності в межах від 0.8 еВ до 1.5 еВ, а ω < 0.8 еВ характеризує сполуку як слабкий електрофіл. Таким чином, всі розглянуті сполуки ряду [1,3]тіазоло[2,3-c][1,2,4]триазолу є електрофілами середньої сили.

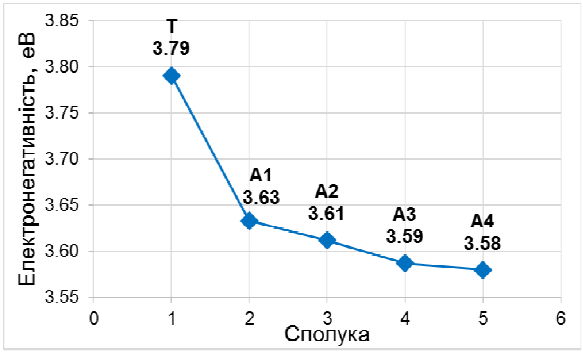

Рис. 4. Значення електронегативності в розглянутих системах **T** та **A1–4**. Значення наведені в еВ.

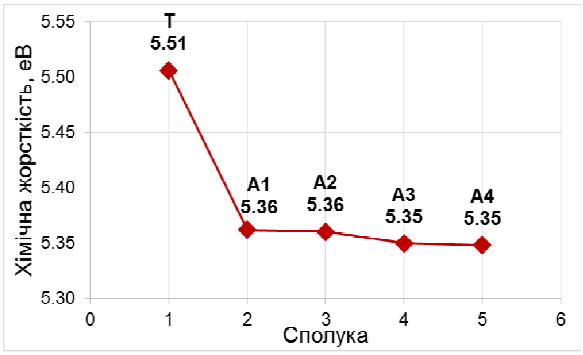

Рис. 5. Значення хімічної жорсткості в розглянутих системах **T** та **A1–4**. Значення наведені в еВ.

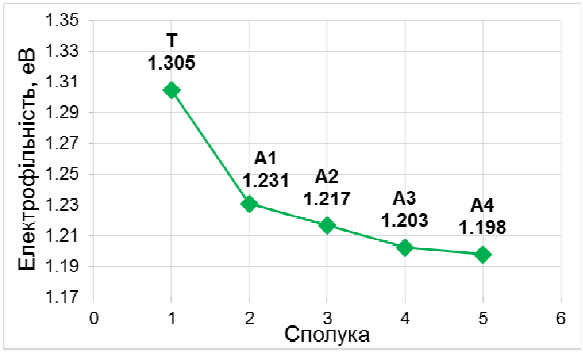

Рис 6. Значення індексу електрофільності в розглянутих системах **T** та **A1–4**. Значення наведені в еВ.

Ароматичність. Класичним прикладом ароматичної сполуки незмінно залишається бензен, і відповідно, за своїми властивостями ароматичні сполуки мають бути в певній мірі схожими на нього. Однак, з розвитком теорії хімії критерії ароматичності значно розширились, а з ними все більше різних класів сполук відносили до ароматичних. Широко вживаним методом встановлення ароматичності є спостереження діатропності в ^{1}H ЯМР спектрах.

Таблиця 2. Значення NICS індексів для триазольного N1-N2-C3-N4-C8 та тіазольного N4-C5-C6-S7-C8 циклів, розрахованих для сполук **A1–4** та **T**.

Сполука	цикл N1-N2-C3-N4-C8	цикл N4-C5-C6-S7-C8
T	–12.067	–9.308
A1	–11.253	–9.349
A2	–11.413	–9.250
A3	–11.400	–9.245
A4	–11.401	–9.238

В розрахунковій хімії часто застосовують так званий індекс ядерно-незалежних хімічних зсувів (в англомовній літературі «Nucleus-Independent Chemical Shifts», або скорочено NICS) [19-21]. NICS індекс розраховують для циклу як від'ємне значення ізотропного зсуву в центрі цього циклу. Менше значення індексу вказує на більшу ароматичність циклу. В табл. 2 приведено значення NICS індексів для триазольного циклу N1-N2-C3-N4-C8 та тіазольного циклу N4-C5-C6-S7-C8 (нумерація згідно рис.3.1), розрахованих для сполук **A1–4** та **T**. Так як значення NICS індексу є доволі чутливими до теоретичного методу, що використовується, було додатково розраховано методом B3LYP/def2-TZVP NICS індекс для бензену, який склав – 8.092 м.ч.

Як видно з таблиці, у всіх випадках, і триазольний і тіазольний цикли є більш ароматичними у порівнянні із бензеном. Цікаво відмітити, що у випадку тіазольного циклу, введення метильного замісника трохи зменшує ароматичність у порівнянні із незаміщеним [1,3]тіазоло[2,3-c][1,2,4]триазолом **T**. Тоді як подальше збільшення довжини ланцюга, і відповідно його електронодонорного ефекту, веде до зменшення ароматичності у порівнянні із сполукою **T**. Також доволі сильне пониження ароматичності, у порівнянні із незаміщеним **T**, спостерігається у триазольному циклі при введенні метильного замісника. Тоді як у сполуках **A2–4** ароматичність майже однакова. Така свого роду «унікальність» сполуки **A1** із метильним замісником може бути пояснена не з погляду електронодонорних властивостей алкільних замісників, а виходячи із магнітного впливу трьох протонів у метильній групі, з'єднаній із триазольним циклом. Тоді як у випадку сполук **A2-4**, безпосередньо з триазольним циклом з'єднана метиленова група, яка містить тільки два протони.

Висновки

За допомогою методу теорії функціоналу густини змодельовано геометричну та електронну будову п'яти сполук класу [1,3]тіазоло[2,3-c][1,2,4]триазолу, а саме: незаміщений [1,3]тіазоло[2,3-c][1,2,4]триазол, 3-метил-[1,3]тіазоло[2,3-c][1,2,4]триазол, 3-етил-[1,3]тіазоло[2,3-c][1,2,4]триазол, 3-бутил-[1,3]тіазоло[2,3-c][1,2,4]триазол, 3-гексил-[1,3]тіазоло[2,3-c][1,2,4]триазол.

Встановлено, що довжина алкільного замісника в третьому положенні майже не впливає на форму та локалізацію фронтальних молекулярних орбіталей. У всіх випадках ізоповерхні локалізовані на конденсованій системі [1,3]тіазоло[2,3-c][1,2,4]триазолу.

Довжина алкільного замісника в третьому положенні впливає на енергію іонізації та спорідненість до електрона [1,3]тіазоло[2,3-c][1,2,4]триазолів. Причому, і енергію іонізації, і спорідненість до електрона зменшуються із зростанням довжини алкільного ланцюга.

Зміна ароматичності із зміною довжини алкільного замісника в третьому положенні [1,3]тіазоло[2,3-c][1,2,4]триазольної системи носить нерегулярний характер, однак зміна незначна. Встановлено, що і триазольний і тіазольний цикли є більш ароматичними ніж бензен, і ароматичність триазольного циклу є більшою за тіазольний.

Список використаних джерел

1. Slivka M.V., Korol N.I., Fizer M.M. Fused bicyclic 1,2,4-triazoles with one extra sulfur atom: Synthesis, properties, and biological activity. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2020, 57(9), 3236–3254. Doi: 10.1002/jhet.4044.
2. Kaur R., Dwivedi A.R., Kumar B., Kumar V. Recent Developments on 1,2,4-Triazole Nucleus in Anticancer Compounds: A Review. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. 2016, 16, 465–489. Doi: 10.2174/1871520615666150819121106.
3. Slivka M., Korol N., Fizer M., Baumer V., Lendel V. [1,3]Thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-7-ium salts:

synthesis, properties and structural studies. *Heterocycl. Comm*. 2018, 24(4), 197–203. Doi: 10.1515/hc-2018-0048.
4. Fizer M., Slivka M., Korol N., Fizer O. Identifying and explaining the regioselectivity of alkylation of 1, 2, 4-triazole-3-thiones using NMR, GIAO and DFT methods. *J. Mol. Struct*. 2021, 1223, 128973. Doi: 10.1016/j.molstruc.2020.128973.
5. Григорка Г.В., Фізер М.М., Фізер О.І., Сливка М.В., Фаринюк Ю.І., Лендєл В.Г. Синтез, спектральне та теоретичне дослідження 5-(2-гідоксифеніл)-4-металіл-1,2,4-триазол-3-тіону. *Наук. вісник Ужгород. ун-ту (Сер. Хімія)*. 2019, 1(41), 81–85. doi: 10.24144/2414-0260.2019.1.
6. Neese F. Software update: the ORCA program system, version 4.0. *WIREs*. 2018, 8(1), e1327. Doi: 10.1002/wcms.1327.
7. Neese F., Wennmohs F., Becker U., Riplinger C. The ORCA quantum chemistry program package. J. *Chem. Phys.* 2020, 152, 224108. Doi: 10.1063/5.0004608.
8. Becke A.D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *J. Chem. Phys.* 1993, 98, 5648–5652. Doi: 10.1063/1.464913.
9. Lee C., Yang W., Parr R.G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Phys. Rev. B.* 1988, 37, 785–789. Doi: 10.1103/PhysRevB.37.785.
10. Vosko S.H., Wilk L., Nusair M. Accurate spin-dependent electron liquid correlation energies for local spin density calculations: a critical analysis. *Can. J. Phys.* 1980, 58, 1200–1211. Doi: 10.1139/p80-159.
11. Weigend F., Ahlrichs R. Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: Design and assessment of accuracy. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2005, 7, 3297–3305. Doi: 10.1039/B508541A.
12. Weigend F. Accurate Coulomb-fitting basis sets for H to Rn. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2006, 8, 1057–1065. Doi: 10.1039/B515623H.
13. Wolinski K., Hilton J.F., Pulay P. Efficient Implementation of the Gauge-Independent Atomic Orbital Method for NMR Chemical Shift Calculations. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 8251–8260. Doi: 10.1021/ja00179a005.
14. Jmol: an open-source Java viewer for chemical structures in 3D. http://www.jmol.org/
15. Allouche A.-R. Gabedit – A graphical user interface for computational chemistry softwares. *J. Comput. Chem.* 2011, 32(1), 174–182. Doi: 10.1002/jcc.21600.
16. Hanwell M.D., Curtis D.E., Lonie D.C., Vandermeersch T., Zurek E., Hutchison G.R. Avogadro: An advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. *J. Cheminformatics*. 2012, 4, 17. Doi: 10.1186/1758-2946-4-17.
17. Koopmans T. Über die Zuordnung von Wellenfunktionen und Eigenwerten zu den einzelnen Elektronen eines Atoms. *Physica*. 1934, 1(1-6), 104–113. Doi: 10.1016/S0031-8914(34)90011-2.
18. Domingo L.R., Aurell M.J., Pérez P., Contreras R. Quantitative characterization of the global electrophilicity power of common diene/dienophile pairs in Diels-Alder reactions. *Tetrahedron*. 2002, 58, 4417–4423. Doi: 10.1016/S0040-4020(02)00410-6.
19. Chen Z., Wannere C.S., Corminboeuf C., Puchta R., Schleyer P. von R. Nucleus-Independent Chemical Shifts (NICS) as an Aromaticity Criterion. *Chem. Rev*. 2005, 105(10), 3842–3888. Doi: 10.1021/cr030088+.
20. Stanger A. Nucleus-Independent Chemical Shifts (NICS): Distance Dependence and Revised Criteria for Aromaticity and Antiaromaticity. *J. Org. Chem.* 2006, 71(3), 883–893. Doi: 10.1021/jo051746o.
21Schleyer P. von R., Maerker C., Dransfeld A., Jiao H., Hommes N.J.R. von E. Nucleus-Independent Chemical Shifts: A Simple and Efficient Aromaticity Probe. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 6317. Doi: 10.1021/ja960582d.

Стаття надійшла до редакції: 31.10.2021 р.

INVESTIGATION OF THE INFLUENCE OF THE SUBSTITUTE IN THE THIRD POSITION ON THE ELECTRONIC STRUCTURE OF 1,3-THIAZOLO[2,3-*c*][1,2,4]TRIAZOLE

Fizer O.I., Fizer M.M., Kryvoviaz A.O., Slivka M.V.

Uzhhorod National University, Pidgirna Street 46, Uzhgorod, 88000, Ukraine.
e-mail: max.fizer@uzhnu.edu.ua

Condensed 1,2,4-triazole derivatives exhibit a wide range of biological activity. In particular, triazolam, alprazolam and estazolam, which contain [1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepine system,

are used as tranquilizers. Brotizolam is another tranquilizer, a derivative of thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo [4,3-a][1,4]diazepine. The oral hypoglycemic drug sitagliptin contains the [1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazine system. In addition, pesticides such as flumetsulam, metosulam, cloransulam, diclosulam, florasulam, are derivatives of [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine, [1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidine and [1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidine. Also, the search for anticancer drugs is based on the nucleus of 1,2,4-triazole. The popularity of the use of 1,2,4-triazole derivatives is primarily due to the high pharmacological action and relatively low toxicity of these compounds.

The calculations were performed in the software package ORCA 4.2.1, by the method of density functional theory using the B3LYP/def2-TZVP method. After optimizing the geometry, to confirm the finding of the true local minimum, we calculated the matrix of the second derived energy from the coordinates of the atoms - in all cases, no imaginary frequencies were detected, indicating the finding of the true minimum. The magnetic characteristics of the compounds were calculated by the GIAO method. Using the method of density functional theory, the geometric and electronic structures of five compounds of the [1,3]thiazolo[2,3-c][1,2,4]triazole class were simulated, namely: unsubstituted [1,3]thiazolo[2,3-c][1,2,4]triazole, 3-methyl-[1,3]thiazolo[2,3-c][1,2,4]triazole, 3-ethyl-[1,3]thiazolo[2,3-c][1,2,4]triazole, 3-butyl-[1,3]thiazolo[2,3-c][1,2,4]triazole, 3-hexyl-[1,3]thiazolo[2,3-c][1,2,4]triazole. It is established that the length of the alkyl substituent in the third position has almost no effect on the shape and localization of the frontal molecular orbitals. In all cases, the isosurfaces are localized on the condensed system [1,3]thiazolo[2,3-c][1,2,4]triazole. The length of the alkyl substituent in the third position affects the ionization energy and electron affinity of [1,3]thiazolo[2,3-c][1,2,4]triazoles. Moreover, both the ionization energy and the electron affinity decrease with increasing alkyl chain length. The change in aromaticity with the change in the length of the alkyl substituent in the third position of the [1,3]thiazolo[2,3-c][1,2,4]triazole system is irregular, but the change is insignificant. It is established that both triazole and thiazole cycles are more aromatic than benzene, and the aromaticity of the triazole cycle is greater than thiazole.

Keywords: 1,2,4-triazole; 1,3-thiazole, thiazolo[2,3-c][1,2,4]triazole, frontal molecular orbitals; aromaticity.

References

1. Slivka M.V., Korol N.I., Fizer M.M. Fused bicyclic 1,2,4-triazoles with one extra sulfur atom: Synthesis, properties, and biological activity. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2020, 57(9), 3236–3254. Doi: 10.1002/jhet.4044.
2. Kaur R., Dwivedi A.R., Kumar B., Kumar V. Recent Developments on 1,2,4-Triazole Nucleus in Anticancer Compounds: A Review. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. 2016, 16, 465–489. Doi: 10.2174/1871520615666150819121106.
3. Slivka M., Korol N., Fizer M., Baumer V., Lendel V. [1,3]Thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-7-ium salts: synthesis, properties and structural studies. *Heterocycl. Comm.* 2018, 24(4), 197–203. Doi: 10.1515/hc-2018-0048.
4. Fizer M., Slivka M., Korol N., Fizer O. Identifying and explaining the regioselectivity of alkylation of 1, 2, 4-triazole-3-thiones using NMR, GIAO and DFT methods. *J. Mol. Struct*. 2021, 1223, 128973. Doi: 10.1016/j.molstruc.2020.128973.
5. Hryhorka H.V., Fizer M.M., Fizer O.I., Slivka M.V., Faryniuk Yu.I., Lendel V.G. Tautomeric forms of 5-(2-hydroxyphenyl)-4-methyl-1,2,4-triazole-3-thione: spectral and theoretical studies. *Sci. Bull. Uzhh. Univ. Ser. Chem.* 2019, 1(41), 81–85. Doi: 10.24144/2414-0260.2019.1. (in Ukr.).
6. Neese F. Software update: the ORCA program system, version 4.0. *WIREs*. 2018, 8(1), e1327. Doi: 10.1002/wcms.1327.
7. Neese F., Wennmohs F., Becker U., Riplinger C. The ORCA quantum chemistry program package. J. *Chem. Phys*. 2020, 152, 224108. Doi: 10.1063/5.0004608.
8. Becke A.D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *J. Chem. Phys.* 1993, 98, 5648–5652. Doi: 10.1063/1.464913.
9. Lee C., Yang W., Parr R.G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Phys. Rev. B.* 1988, 37, 785–789. Doi: 10.1103/PhysRevB.37.785.
10. Vosko S.H., Wilk L., Nusair M. Accurate spin-dependent electron liquid correlation energies for local spin density calculations: a critical analysis. *Can. J. Phys.* 1980, 58, 1200–1211. Doi: 10.1139/p80-159.

11. Weigend F., Ahlrichs R. Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: Design and assessment of accuracy. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2005, 7, 3297–3305. Doi: 10.1039/B508541A.
12. Weigend F. Accurate Coulomb-fitting basis sets for H to Rn. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2006, 8, 1057–1065. Doi: 10.1039/B515623H.
13. Wolinski K., Hilton J.F., Pulay P. Efficient Implementation of the Gauge-Independent Atomic Orbital Method for NMR Chemical Shift Calculations. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 8251–8260. Doi: 10.1021/ja00179a005.
14. Jmol: an open-source Java viewer for chemical structures in 3D. http://www.jmol.org/
15. Allouche A.-R. Gabedit – A graphical user interface for computational chemistry softwares. *J. Comput. Chem.* 2011, 32(1), 174–182. Doi: 10.1002/jcc.21600.
16. Hanwell M.D., Curtis D.E., Lonie D.C., Vandermeersch T., Zurek E., Hutchison G.R. Avogadro: An advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. *J. Cheminformatics*. 2012, 4, 17. Doi: 10.1186/1758-2946-4-17.
17. Koopmans T. Über die Zuordnung von Wellenfunktionen und Eigenwerten zu den einzelnen Elektronen eines Atoms. *Physica.* 1934, 1(1-6), 104–113. Doi: 10.1016/S0031-8914(34)90011-2.
18. Domingo L.R., Aurell M.J., Pérez P., Contreras R. Quantitative characterization of the global electrophilicity power of common diene/dienophile pairs in Diels-Alder reactions. *Tetrahedron.* 2002, 58, 4417–4423. Doi: 10.1016/S0040-4020(02)00410-6.
19. Chen Z., Wannere C.S., Corminboeuf C., Puchta R., Schleyer P. von R. Nucleus-Independent Chemical Shifts (NICS) as an Aromaticity Criterion. *Chem. Rev.* 2005, 105(10), 3842–3888. Doi: 10.1021/cr030088+.
20. Stanger A. Nucleus-Independent Chemical Shifts (NICS): Distance Dependence and Revised Criteria for Aromaticity and Antiaromaticity. *J. Org. Chem.* 2006, 71(3), 883–893. Doi: 10.1021/jo051746o.
21Schleyer P. von R., Maerker C., Dransfeld A., Jiao H., Hommes N.J.R. von E. Nucleus-Independent Chemical Shifts: A Simple and Efficient Aromaticity Probe. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 6317. Doi: 10.1021/ja960582d.