

УДК 547.792.1 + 547.792.3 + 547.792.9

Григорка Г.В., асп.; Фізер М.М., к.х.н., доц.; Фізер О.І., к.х.н.;  
Кривов'яз А.О., к.х.н., доц.; Сливка М.В., д.х.н., доц.

## СИНТЕЗ ТА ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 2-ГЕПТАДЕЦИЛ- [1,3]ТІАЗОЛО[3,2-*b*][1,2,4]ТРИАЗОЛ-7-ІЙ КАТІОНУ

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», вул. Підгірна, 46; 88000,  
м. Ужгород, Україна; e-mail: mikhailo.slivka@uzhnu.edu.ua

Функціональні та конденсовані похідні 1,2,4-триазолів здебільшого знаходять своє застосування в якості біологічно активних сполук, також сучасні дослідження все частіше повідомляють про успішне їх застосування в якості сурфактантів, стабілізаторів утворення нано-частинок, компонентів гібридних перовскітів, які є перспективними матеріалами для оптоелектроніки.

Синтез нових солей [1,3]тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазол-7-ію, що містять довголанцюговий гептадецильний замісник, було запропоновано в рамках нашого дослідження. Добування вихідних сполук 2-гептадецил-4-метил-1,2,4-триазол-3-тіону та відповідного металілового тіоетеру здійснювали за модифікованою методикою аелювання триазольного циклу комбінованих гібридних до полігетероциклічних систем та за описаною методикою алкілювання симетричних триазолів, в результаті чого модельні сполуки було отримано з високими виходами. Для кватернізації атому нітрогену триазольного гетероциклу було використано метод внутрішньомолекулярної електрофільної гетероциклізації. Дослідження хімічних властивостей одержаної солі [1,3]тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазол-7-ію було проведено на прикладі реакцій аніонного обміну, результати якого вказують на стійкість досліджуваного катіону [1,3]тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазол-7-ію при нагріванні в присутності різних аніонів. Одержані нові гетероциклічні солі є перспективні в плані подальшого їхнього вивчення в якості поверхнево-активних речовин.

**Ключові слова:** 1,2,4-триазол; гептадецил; солі [1,3]тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазол-7-ію; сурфактант.

Інтерес наукової спільноти до синтезу нових функціональних та конденсованих похідних симетричних триазолів постійно зростає, що обумовлено розширенням сфер застосування таких сполук. Так, пошукова система Google Scholar за ключовим словом «1,2,4-triazole» знаходить 2630 літературних джерел опублікованих у 2010 році, а вже в 2021 році опубліковано 6380 відповідних документів. Цікаво відзначити, що похідні 1,2,4-триазолів здебільшого знаходять своє застосування в якості біологічно активних сполук [1-11], з іншого боку сучасні дослідження все частіше повідомляють про успішне застосування функціональних і конденсованих симетричних триазолів в якості поверхнево-активних речовин [12-14], стабілізаторів утворення нано-частинок [14], компонентів гібридних перовскітів [15], тощо. Беручи до уваги вищезазначене, дане

дослідження сфокусоване на оптимізацію процедури отримання солей [1,3]тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазол-7-ію, що містять довголанцюговий гептадецильний замісник, які можуть бути перспективними зразками для пошуку нових ефективних катіонних поверхнево-активних речовин.

В якості синтетичної стратегії кватернізації триазольного атому нітрогену з утворенням катіонної структури [1,3]тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазол-7-ію нами обрано метод електрофільної внутрішньомолекулярної гетероциклізації, який є ефективним як при синтезі моноядерних гетероциклів, так і при формуванні конденсованих гетероциклічних систем [16-22].

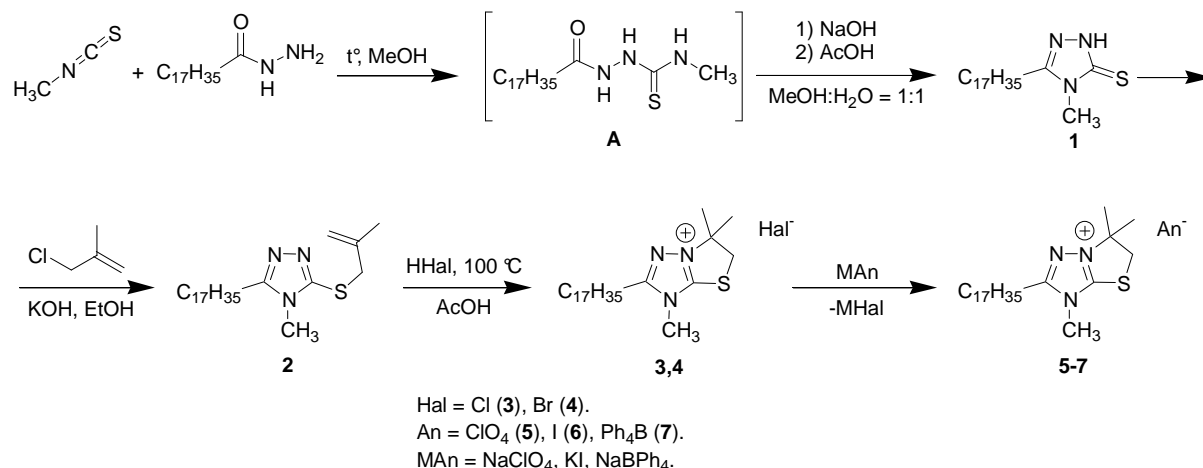


Схема 1. Синтез та хімічні властивості тиоетеру **2**, та солей [1,3]тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-7-ію **3-7**.

Для реалізації запланованих завдань було використано металіловий тиоетер 5-гептадецил-3-меркапто-4-метил-1,2,4-тріазолу **2**, який було отримано алкілуванням триазолу **1** металілхлоридом (Схема 1). Вихідний триазол **1** було синтезовано із гідразиду стеаринової кислоти та метилізоціанату за модифікованою методикою анелювання триазольного циклу до комбінованих гібридних полігетероциклічних систем [23, 24]: 1) реакцію стеароїлгідразиду з еквімолярною кількістю метилізоціанату проводили в середовищі метанолу шляхом нагрівання при 50°C протягом 1 години; 2) лужну циклізацію утвореного тіосемікарбазиду **A**, який не виділяли із реакційної суміші, проводили додаючи водний розчин гідроксиду натрію. Цільовий триазол-3-тіон **1** виділяли нейтралізацією лугу оцтовою кислотою. Алкілування отриманого тіону **1** проводили у водно-етанольній суміші металілхлоридом в присутності лугу аналогічно до описаної [14].

Синтезований металіловий тиоетер **2** було використано нами для синтезу цільової солі [1,3]тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-7-ію. Як було раніше нами описано [14], у випадку гептадецильного замісника звичайне гідрогенбромовання металілового тиоетеру триазолу **2** призводить до розчинної солі, яку важко виділити з реакційної суміш. Нами було проведено осадження цільової солі водою. Аналогічну протон індуквану електрофільну гетероциклізацію тиоетеру **2** було проведено при дії соляної кислоти. Цільові солі **3, 4** в умовах проведення експерименту було виділено з достатньо

низькими виходами, тому фільтрат з реакційної суміші було використано для добування перхлорату **5**, як було описано в роботі [14]. З метою одержання різних солей катіону [1,3]тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-7-ію, що містить довголанцюговий карбоновий залишок, нами було досліджено дію різних солей на хлорид/бромід 2-гептадецил-3,6,6-триметил-5,6-дигідро-3*H*-[1,3]тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-7-ію (**3** та **4**, відповідно). Реакцію солі **3** (або **4**) з різними аніонами проводили в середовищі води при перемішуванні суміші за кімнатної температури (Схема 1). В результаті було отримано ряд нових солей [1,3]тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-7-ію **3-7**, склад яких підтверджено елементним аналізом, а структура – <sup>1</sup>H та <sup>13</sup>C ЯМР спектроскопією.

Так, в спектрах <sup>1</sup>H ЯМР солей **3-7** сигнали протонів гептадецильного замісника проявляються у вигляді трьох мультиплетів в області: 0.80-0.88 м.ч. (ω-CH<sub>3</sub>), 1.60-1.68 м.ч. (β-CH<sub>2</sub>), 2.76-2.82 м.ч. (α-CH<sub>2</sub>) та групи мультиплетів при 1.21-1.38 м.ч., які відповідають 14 сигналам інших метиленових груп. Також в отриманих солях **3-7** присутній характерний зсув при електрофільній гетероциклізації сигналів метильних протонів триазольного циклу в більш слабе поле близько на 0.20-0.25 м.д. У випадку солі **7** в спектрі <sup>1</sup>H ЯМР також проявляються сигнали фенільних замісників: три мультиплети в області 6.71-7.22 м.ч. Спектри <sup>13</sup>C ЯМР солей **3, 4** також повністю узгоджуються з структурою катіону [1,3]тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-7-ію, що містить гептадецильний та три метильні

замісники. Зокрема, характерними є сигнал нодального четвертинного карбону тіазолонового циклу при 66.4 (сіль **3**) та при 66.7 (сіль **4**), наявність якого однозначно вказує на аелювання тіазольного гетероциклу.

### Експериментальна частина

Спектри ЯМР виміряно на спектрометрі Mercury-400 з робочою частотою 400 МГц для  $^1\text{H}$ , 100 МГц для  $^{13}\text{C}$ . Точки топлення вимірювали на приладі Stuart Melting Point 30. Розчинники, реактиви, вихідні метилізотіоціанат та гідрозид стеаринової кислоти фірми Sigma-Aldrich використовувались без попередньої очистки.

#### Загальна методика синтезу сполук 1-6

До 0.05 моль гідрозиду стеаринової кислоти в метиловому спирті (50 мл) додають 0.05 моль метилізотіоціанату в 10 мл метилового спирту і нагрівають на водяній бані при 50 °С протягом години. До реакційної суміші додають 0.1 моль натрій гідроксиду в 60 мл води і нагрівають протягом години. Реакційну суміш охолоджують і нейтралізують 25 мл 50% водного розчину оцтової кислоти. Осад утвореного триазолу **1** відфільтровують, промивають великою кількістю гарячої води, висушують.

**5-Гептадецил-4-метил-1,2,4-триазол-3-тіон 1.** Білий кристалічний осад. Вихід 92%,  $T_{\text{пл}}$  169-170°C (168-170°C [14]).  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, J, Гц): 13.42 (с, 1H, N-H), 3.40 (с, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 2.60 (т, 7.2, 2H,  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>), 1.64-1.55 (м, 2H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub>), 1.38-1.25 (м, 28H, 14CH<sub>2</sub>), 0.84 (т, 6.8, 3H,  $\omega$ -CH<sub>3</sub>). Вирахувано, % для C<sub>20</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>S: С, 67.93; Н, 11.12; N, 11.88; S, 9.07. Знайдено, %: С, 67.95; Н, 11.02; N, 11.84; S, 9.12.

Синтез **4-метил-3-[(2-металіл)тіо]-5-гептадецил-4Н-1,2,4-триазолу 2** описаний в джерелі [14]. Білий кристалічний осад. Вихід 92%,  $T_{\text{пл}}$  110-111°C (108-110°C [14]).  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, J, Гц): 4.90 (с, 1H, =CH<sub>2</sub>), 4.66 (с, 1H, =CH<sub>2</sub>), 4.62 (с, 2H, SCH<sub>2</sub>), 3.44 (с, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.62 (т, 7.2, 2H,  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>), 1.68 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.62-1.58 (м, 2H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub>), 1.35-1.16 (м, 28H, 14CH<sub>2</sub>), 0.82 (т, 6.8, 3H,  $\omega$ -CH<sub>3</sub>). Вирахувано, % для C<sub>24</sub>H<sub>45</sub>N<sub>3</sub>S: С, 70.70; Н, 11.13; N, 10.31; S, 7.86. Знайдено, %: С, 70.54; Н, 11.02; N, 10.48; S, 7.92.

Синтез **2-гептадецил-3,6,6-метил-5,6-дигідро-3Н-[1,3]тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазол-7-ій хлориду 3** або броміду **4**, проводили через протон-індуковану циклізацію тіоестеру **2**. Наважку тіоестеру **2** (2 ммоль), змішували з 2.5 мл льодяної оцтової кислоти, та 2.5 мл концентрованої соляної кислоти (35%) (або гідробромідної кислоти – 48%). Реакційну суміш нагрівали на водяній бані протягом 2 год, а далі охолодили до кімнатної температури. До отриманого прозорого розчину додали 10 мл води і охолодили суміш до 0°C. Продукт, що випав у вигляді білого осаду відфільтровували.

#### 2-Гептадецил-3,6,6-метил-5,6-

#### дигідро-3Н-[1,3]тіазоло[3,2-

**b][1,2,4]триазол-7-ій хлорид 3.** Білий кристалічний осад. Вихід 23%,  $T_{\text{пл}}$  111-112°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, J, Гц): 4.12 (с, 2H, SCH<sub>2</sub>), 3.65 (с, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.80 (т, 7.2, 2H,  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>), 1.63-1.68 (м, 2H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub>), 1.56 (с, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 1.36-1.24 (м, 28H, 14CH<sub>2</sub>), 0.88 (т, 6.8, 3H,  $\omega$ -CH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): 160.8, 156.2, 66.4, 49.2, 32.8, 31.5, 29.2, 29.0, 28.8, 28.8, 28.6, 28.4, 28.0, 25.2, 24.2, 24.0, 22.0, 13.8. Вирахувано, % для C<sub>24</sub>H<sub>46</sub>ClN<sub>3</sub>S: С, 64.90; Н, 10.44; N, 9.46; S, 7.22. Знайдено, %: С, 64.62; Н, 10.37; N, 9.27; S, 7.17.

#### 2-Гептадецил-3,6,6-метил-5,6-

#### дигідро-3Н-[1,3]тіазоло[3,2-

**b][1,2,4]триазол-7-ій бромід 4.** Білий кристалічний осад. Вихід 48%,  $T_{\text{пл}}$  102-104°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, J, Гц): 4.14 (с, 2H, SCH<sub>2</sub>), 3.67 (с, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.76 (т, 7.2, 2H,  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>), 1.60-1.67 (м, 2H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub>), 1.56 (с, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 1.32-1.21 (м, 28H, 14CH<sub>2</sub>), 0.80 (т, 6.8, 3H,  $\omega$ -CH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): 160.6, 156.1, 66.7, 49.0, 32.5, 31.2, 29.1, 29.1, 28.9, 28.9, 28.6, 28.4, 28.0, 25.1, 24.3, 24.2, 22.0, 13.7. Вирахувано, % для C<sub>24</sub>H<sub>46</sub>BrN<sub>3</sub>S: С, 59.00; Н, 9.49; N, 8.60; S, 6.56. Знайдено, %: С, 58.79; Н, 9.45; N, 8.48; S, 6.42.

#### Загальна методика синтезу солей [1,3]тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазол-7-ію 5-7.

Хлорид **3** або бромід **4**, кількістю 0.2 ммоль, розчиняють у 10 мл дистильованої води. У випадку одержання мутнуватого розчину, додають декілька крапель оцтової кислоти і фільтрують через фільтрувальний папір. До отриманого прозорого розчину додають розчин 0.5 моль відповідної солі (натрію перхлорат, калію йодид, або натрію тетрафенілборат) у 10 мл дистильованої води.

Відразу проходить випадання осаду цільової солі [1,3]тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-7-ію. Хід реакції контролювали хроматографічно.

**2-Гептадецил-3,6,6-метил-5,6-дигідро-3Н-[1,3]тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-7-ій перхлорату 5.** Білий кристалічний осад. Вихід 86%,  $T_{пл}$  120-121°C (119-120°C [14]). Спектральні дані корелюють з описаними даними для солі **5**, отриманої нами іншим методом [14].  $^1H$  ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, J, Гц): 4.14 (с, 2H, SCH<sub>2</sub>), 3.67 (с, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.82 (т, 7.2, 2H,  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>), 1.64-1.68 (м, 2H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub>), 1.58 (с, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 1.35-1.22 (м, 28H, 14CH<sub>2</sub>), 0.86 (т, 6.8, 3H,  $\omega$ -CH<sub>3</sub>). Вирахувано, % для C<sub>24</sub>H<sub>46</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S: C, 56.73; H, 9.12; N, 8.27; S, 6.31. Знайдено, %: C, 56.59; H, 9.15; N, 8.18; S, 6.27.

**2-Гептадецил-3,6,6-метил-5,6-дигідро-3Н-[1,3]тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-7-ій йодид 6.** Білий кристалічний осад. Вихід 92%,  $T_{пл}$  97-99°C.  $^1H$  ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, J, Гц): 4.18 (с, 2H, SCH<sub>2</sub>), 3.70 (с, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.82 (т, 7.2, 2H,  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>), 1.63-1.68 (м, 2H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub>), 1.62 (с, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 1.38-1.26 (м, 28H, 14CH<sub>2</sub>), 0.88 (т, 6.8, 3H,  $\omega$ -CH<sub>3</sub>). Вирахувано, % для C<sub>24</sub>H<sub>46</sub>I<sub>2</sub>N<sub>3</sub>S: C, 53.82; H, 8.66; N, 7.85; S, 5.99. Знайдено, %: C, 53.58; H, 8.44; N, 7.68; S, 6.00.

**2-Гептадецил-3,6,6-метил-5,6-дигідро-3Н-[1,3]тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-7-ій тетрафенілборид 7.** Білий кристалічний осад. Вихід 84%,  $T_{пл}$  144-145°C.  $^1H$  ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, J, Гц): 4.16 (с, 2H, SCH<sub>2</sub>), 3.68 (с, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.82 (т, 7.2, 2H,  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>), 1.61-1.68 (м, 2H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub>), 1.59 (с, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 1.38-1.21 (м, 28H, 14CH<sub>2</sub>), 0.82 (т, 6.8, 3H,  $\omega$ -CH<sub>3</sub>). Вирахувано, % для C<sub>48</sub>H<sub>66</sub>BN<sub>3</sub>S: C, 79.20; H, 9.14; N, 5.77; S, 4.40. Знайдено, %: C, 79.01; H, 9.18; N, 5.75; S, 4.44.

## Висновки

Синтезовано нові солі [1,3]тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-7-ію, що містять довголанцюговий гептадецильний замісник. Дослідження хімічних властивостей солей [1,3]тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-7-ію на прикладі реакцій аніонного обміну вказують на стійкість досліджуваного катіону [1,3]тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-7-ію при нагріванні в присутності різних аніонів.

## Список використаних джерел

- Küçükgülzel I., Küçükgülzel S., Rollas S., Kiraz M. Some 3-Thioalkylthio-1,2,4-triazoles with a substituted thiourea moiety as possible antimycobacterials. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001, 11(13), 1703–1707. Doi: 10.1016/S0960-894X(01)00283-9.
- Khan I., Ibrar A., Abbas N. Triazolothiadiazoles and triazolothiadiazines – Biologically attractive scaffolds. *Eur. J. Med. Chem.* 2013, 63, 854–868. Doi: 10.1016/j.ejmech.2013.01.060.
- 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. *J. Heterocycl. Chem.* 2020, 57(9), 3236–3254. Doi: 10.1002/jhet.4044.
- Aggarwal R., Sumran G. An insight on medicinal attributes of 1,2,4-triazoles. *Eur. J. Med. Chem.* 2020, 205, 112652. Doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112652.
- Cao Y., Lu H. Advances in the application of 1,2,4-triazole-containing hybrids as anti-tuberculosis agents. *Future Med. Chem.* 2021, 13(23), 2107–2124. Doi: 10.4155/fmc-2020-0295.
- Huang T., Jiang H., Zhao Y., He J., Cheng H., Martyniuk C.J. A comprehensive review of 1,2,4-triazole fungicide toxicity in zebrafish (*Danio rerio*): a mitochondrial and metabolic perspective. *Sci. Total Environ.* 2022, 809, 151177. Doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.151177.
- Zafar W., Sumrera S.H., Chohan Z.H. A review: pharmacological aspects of metal based 1,2,4-triazole derived Schiff bases. *Eur. J. Med. Chem.* 2021, 222, 113602. Doi: 10.1016/j.ejmech.2021.113602.
- Pachuta-Stec A. Antioxidant activity of 1,2,4-triazole and its derivatives: a mini review. *Mini-Rev. Med. Chem.* 2022, 22(7), 1081–1094. Doi: 10.2174/1389557521666210401091802.
- Pinheiro S., Pinheiro E.M.C., Muri E.M.F., Pessôa J.C., Cadorini M.A., Greco S.J. Biological activities of [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines and analogs. *Med. Chem. Res.* 2020, 29, 1751–1776. Doi: 10.1007/s00044-020-02609-1.
- Küçükgülzel S.G., Çıkla-Süzgün P. Recent advances bioactive 1,2,4-triazole-3-thiones. *Eur. J. Med. Chem.* 2015, 97, 830–870. Doi: 10.1016/j.ejmech.2014.11.033.
- Oukoloff K., Lucero B., Francisco K.R., Brunden K.R., Ballatore C. 1,2,4-Triazolo[1,5-*a*]pyrimidines in drug design. *Eur. J. Med. Chem.* 2019, 165, 332–346. Doi: 10.1016/j.ejmech.2019.01.027.
- Fizer M., Slivka M., Fizer O. Synthetic strategy and structure characterization of a new [1,3]thiazolo[3,2-*b*][1,2,4]triazolium cationic surfactant. *Biointerface Res. Appl. Chem.* 2021, 11(6), 13885–13892. Doi: 10.33263/briac116.1388513892.
- Fizer M.M., Slivka M.V., Mariychuk R.T., Fizer O.I., Korol N.I., Kryvoviaz A.O., Lendel V.G.

Theoretical estimation of toxicity of new condensed heterocyclic cationic surfactants. *ICTEP*. 2019, 87, 8968972. Doi: 10.1109/ICTEP48662.2019.8968972.

14. Fizer M.M., Fizer O.I., Slivka M.V., Mariychuk R.T. New [1,3]thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-7-ium cationic surfactant as a stabilizer of silver and gold nanoparticles. *Applied Nanoscience*. 2022. Doi: 10.1007/s13204-022-02687-0.

15. Fizer M., Slivka M., Sidey V., Baumer V., Mariychuk R. XRD, NMR, FT-IR and DFT structural characterization of a novel organic-inorganic hybrid perovskite-type hexabromotellurate material. *J. Mol. Struct.* 2021, 1235, 130227. Doi: 10.1016/j.molstruc.2021.130227.

16. Slivka M., Onysko M. The use of electrophilic cyclization for the preparation of condensed heterocycles. *Synthesis*. 2021, 53(19), 3497–3512. Doi: 10.1055/s-0040-1706036.

17. Godoi B., Schumacher R.F., Zeni G. Synthesis of heterocycles via electrophilic cyclization of alkynes containing heteroatom. *Chem. Rev.* 2011, 111, 2937–2980. Doi: 10.1021/cr100214d.

18. Murai K., Fujioka H. Recent Progress in Organocatalytic Asymmetric Halocyclization. *Heterocycles*. 2013, 87, 763–805. Doi: 10.3987/REV-12-762.

19. Wirth T., Mizar P. Iodoaminations of Alkenes. *Synthesis*. 2017, 49(5), 981–986. Doi: 10.1055/s-0036-1588630.

20. Andrade V.S., Mattos M.C. N-Halo Reagents: Modern Synthetic Approaches for Heterocyclic Synthesis. *Synthesis*. 2019, 51, 1841–1870. Doi: 10.1055/s-0037-1611746.

21. Gilmore K., Alabugin I.V. Cyclizations of Alkynes: Revisiting Baldwin's Rules for Ring Closure. *Chem. Rev.* 2011, 111(11), 6513–6556. Doi: 10.1021/cr200164y.

22. Mantovani A.C., Hernández J.G., Bolm C. Synthesis of 3-Iodobenzofurans by Electrophilic Cyclization under Solventless Conditions in a Ball Mill. *Eur. J. Org. Chem.* 2018, 20-21, 2458–2461. Doi: 10.1002/ejoc.201800027.

23. Karaali N., Aydin S., Baltas N., Mentese E. Synthesis of novel tetra-substituted benzimidazole compounds containing certain heterostructures with antioxidant and anti-urease activities. *J. Heterocycl. Chem.* 2020, 57(4), 1806–1815. Doi: 10.1002/jhet.3905.

24. Yilmaz F., Mentese E., Sökmen B.B. Synthesis and biological evaluation of some 1,3-benzoxazol-2(3H)-one hybrid molecules as potential antioxidant and urease inhibitors. *J. Heterocycl. Chem.* 2021, 58(1), 260–269. Doi: 10.1002/jhet.4165.

Стаття надійшла до редакції: 02.11.2022.

## SYNTHESIS AND CHEMICAL PROPERTIES OF 2-HEPTADECYL-[1,3]THIAZOLO[3,2-b][1,2,4]TRIAZOL-7-IUM CATION

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

*Uzhhorod National University, 88000 Uzhhorod, Pidhirna str. 46;  
e-mail: mikhail.slivka@uzhnu.edu.ua*

Functional and condensed derivatives of 1,2,4-triazoles are mostly used as biologically active compounds, and modern studies increasingly report their successful use as surfactants, stabilizers for the formation of nanoparticles, components of hybrid perovskites, which are promising materials for opto-electronics.

Synthesis of new [1,3]thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-7-ium salts containing a long-chain heptadecyl substituent was proposed within our research. The production of the starting compounds (2-heptadecyl-4-methyl-1,2,4-triazole-3-thione and methallyl thioether of 2-heptadecyl-3-mercapto-4-methyl-1,2,4-triazole) was carried out according to a modified method annelating of the triazole ring to combined hybrid polyheterocyclic systems and a novel technique for the alkylation of symmetrical triazoles, as a result of which model compounds were obtained in high yields. The method of intramolecular electrophilic heterocyclization was used to quaternize the nitrogen atom of the triazole heterocycle. The study of the chemical properties of the obtained salt [1,3]thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-7-ium was carried out on the example of anion exchange reactions, the results of which indicate the stability of the studied cation [1,3] thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-7-ium upon heating in the presence of various anions. The obtained new heterocyclic salts are promising in terms of their further study as surfactants.

**Keywords:** 1,2,4-triazole; heptadecyl; [1,3]thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-7-ium salts; surfactant.

## References

1. Küçükgülzel I., Küçükgülzel S., Rollas S., Kiraz M. Some 3-Thioxo/alkylthio-1,2,4-triazoles with a substituted thiourea moiety as possible antimycobacterials. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001, 11(13), 1703–1707. Doi: 10.1016/s0960-894x(01)00283-9.
2. Khan I., Ibrar A., Abbas N. Triazolothiadiazoles and triazolothiadiazines – Biologically attractive scaffolds. *Eur. J. Med. Chem.* 2013, 63, 854–868. Doi: 10.1016/j.ejmech.2013.01.060.
3. 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. *J. Heterocycl. Chem.* 2020, 57(9), 3236–3254. Doi: 10.1002/jhet.4044.
4. Aggarwal R., Sumran G. An insight on medicinal attributes of 1,2,4-triazoles. *Eur. J. Med. Chem.* 2020, 205, 112652. Doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112652.
5. Cao Y., Lu H. Advances in the application of 1,2,4-triazolecontaining hybrids as anti-tuberculosis agents. *Future Med. Chem.* 2021, 13(23), 2107–2124. Doi: 10.4155/fmc-2020-0295.
6. Huang T., Jiang H., Zhao Y., He J., Cheng H., Martyniuk C.J. A comprehensive review of 1,2,4-triazole fungicide toxicity in zebrafish (*Danio rerio*): a mitochondrial and metabolic perspective. *Sci. Total Environ.* 2022, 809, 151177. Doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.151177.
7. Zafar W., Sumra S.H., Chohan Z.H. A review: pharmacological aspects of metal based 1,2,4-triazole derived Schiff bases. *Eur. J. Med. Chem.* 2021, 222, 113602. Doi: 10.1016/j.ejmech.2021.113602.
8. Pachuta-Stec A. Antioxidant activity of 1,2,4-triazole and its derivatives: a mini review. *Mini-Rev. Med. Chem.* 2022, 22(7), 1081–1094. Doi: 10.2174/1389557521666210401091802.
9. Pinheiro S., Pinheiro E.M.C., Muri E.M.F., Pessôa J.C., Cadorini M.A., Greco S.J. Biological activities of [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidines and analogs. *Med. Chem. Res.* 2020, 29, 1751–1776. Doi: 10.1007/s00044-020-02609-1.
10. Küçükgülzel S.G., Çıkla-Süzgün P. Recent advances bioactive 1,2,4-triazole-3-thiones. *Eur. J. Med. Chem.* 2015, 97, 830–870. Doi: 10.1016/j.ejmech.2014.11.033.
11. Oukoloff K., Lucero B., Francisco K.R., Brunden K.R., Ballatore C. 1,2,4-Triazolo[1,5-a]pyrimidines in drug design. *Eur. J. Med. Chem.* 2019, 165, 332–346. Doi: 10.1016/j.ejmech.2019.01.027.
12. Fizer M., Slivka M., Fizer O. Synthetic strategy and structure characterization of a new [1,3]thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazolium cationic surfactant. *Biointerface Res. Appl. Chem.* 2021, 11(6), 13885–13892. Doi: 10.33263/briac116.1388513892.
13. Fizer M.M., Slivka M.V., Mariychuk R.T., Fizer O.I., Korol N.I., Kryvoviaz A.O., Lendel V.G. Theoretical estimation of toxicity of new condensed heterocyclic cationic surfactants. *ICTEP.* 2019, 87, 8968972. Doi: 10.1109/ICTEP48662.2019.8968972.
14. Fizer M.M., Fizer O.I., Slivka M.V., Mariychuk R.T. New [1,3]thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-7-ium cationic surfactant as a stabilizer of silver and gold nanoparticles. *Applied Nanoscience.* 2022. Doi: 10.1007/s13204-022-02687-0.
15. Fizer M., Slivka M., Sidey V., Baumer V., Mariychuk R. XRD, NMR, FT-IR and DFT structural characterization of a novel organic-inorganic hybrid perovskite-type hexabromotellurate material. *J. Mol. Struct.* 2021, 1235, 130227. Doi: 10.1016/j.molstruc.2021.130227.
16. Slivka M., Onysko M. The use of electrophilic cyclization for the preparation of condensed heterocycles. *Synthesis.* 2021, 53(19), 3497–3512. Doi: 10.1055/s-0040-1706036.
17. Godoi B., Schumacher R.F., Zeni G. Synthesis of heterocycles via electrophilic cyclization of alkynes containing heteroatom. *Chem. Rev.* 2011, 111, 2937–2980. Doi: 10.1021/cr100214d.
18. Murai K., Fujioka H. Recent Progress in Organocatalytic Asymmetric Halocyclization. *Heterocycles.* 2013, 87, 763–805. Doi: 10.3987/REV-12-762.
19. Wirth T., Mizar P. Iodoaminations of Alkenes. *Synthesis.* 2017, 49(5), 981–986. Doi: 10.1055/s-0036-1588630.
20. Andrade V.S., Mattos M.C. N-Halo Reagents: Modern Synthetic Approaches for Heterocyclic Synthesis. *Synthesis.* 2019, 51, 1841–1870. Doi: 10.1055/s-0037-1611746.
21. Gilmore K., Alabugin I.V. Cyclizations of Alkynes: Revisiting Baldwin's Rules for Ring Closure. *Chem. Rev.* 2011, 111(11), 6513–6556. Doi: 10.1021/cr200164y.
22. Mantovani A.C., Hernández J.G., Bolm C. Synthesis of 3-Iodobenzofurans by Electrophilic Cyclization under Solventless Conditions in a Ball Mill. *Europ. J. Org. Chem.* 2018, 20-21, 2458–2461. Doi: 10.1002/ejoc.201800027.
23. Karaali N., Aydin S., Baltas N., Mentese E. Synthesis of novel tetra-substituted benzimidazole compounds containing certain heterostructures with antioxidant and anti-urease activities. *J. Heterocycl. Chem.* 2020, 57(4), 1806–1815. Doi: 10.1002/jhet.3905.
24. Yilmaz F., Mentese E., Sökmen B.B. Synthesis and biological evaluation of some 1,3-benzoxazol-2(3H)-one hybrid molecules as potential antioxidant and urease inhibitors. *J. Heterocycl. Chem.* 2021, 58(1), 260–269. Doi: 10.1002/jhet.4165.