

Органічна хімія

УДК 547.734+547.792

ТІЄНІЛАМІНОГІДРАЗОНІ: СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ЦИКЛІЗАЦІЙ НА ЇХ ОСНОВІ

О. Шийка, Н. Походило, М. Тупичак, М. Обушак

*Львівський національний університет імені Івана Франка,
вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005 Львів, Україна
e-mail: shiyka.olya@gmail.com*

Одержано ряд хлоргідразонів, які перетворено у відповідні арил- та тієніл-аміногідрозони з кількісними виходами. Для конструювання 1*H*-1,2,4-триазолових похідних вивчено реакції циклізації, встановлено межі застосування цих методів та одержано раніше неописані приклади тієніл-1*H*-1,2,4-триазолів.

Ключові слова: аміногідрозони, 1*H*-1,2,4-триазоли, циклізації, 2-аміногіофени, 3-аміногіофени.

Похідні 1*H*-1,2,4-триазолів упродовж багатьох років залишаються привабливими об'єктами для дослідження їх реакційної здатності та методів синтезу. А пошук серед них нових біологічно активних сполук як перспективних лікарських засобів є одним з пріоритетних завдань сучасної фармацевтичної, медичної та органічної хімії. Зокрема, ядро 1,2,4-триазолу можна знайти у різноманітних лікарських препаратах, які доступні сьогодні на фармацевтичному ринку. Так, естразолам (estrazolam) [1] та тріазолам (triazolam) [2] використовують при розладах сну та безсонні; рібавірін (ribavirin) [3] – як противірусний засіб; анастразол (anastrozole) [4, 5], ворозол (vogozole) [6], летразол (letrazole) [7] – при захворюваннях раком молочної залози. Більше того, біологічну активність функціоналізованих похідних 1,2,4-триазолів продовжують активно вивчати, і вони вже зарекомендували себе як антибактеріальні, протизапальні, протимікробні, протигрибкові засоби [8–12]. Тому розробка методів синтезу нових функціоналізованих похідних 1*H*-1,2,4-триазолів, що можуть бути об'єктами в біохімічних та медичних дослідженнях, є актуальним завданням для хіміків-синтетиків.

У недавній роботі В. Матійчук з колегами [13] продемонстрували зручний одностадійний метод синтезу етилового ефіру 1-арил-5-оксо-4,5-дигідро-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбонових кислот рециклізацією продукту взаємодії етилхлор-(2-арилгідрозоліден)етаноатів з тіазолідин-2,4-діоном в лужному середовищі. Проте виходи в таких реакціях не перевищували 70%, а у випадку акцепторних замісників – зменшувалися на 10%, що може обмежити препаративне використання такого підходу. Крім того, не відоме використання стерично ускладнених хлоргідразонів у подібних реакціях. Беручи до уваги цей факт, ми апробували інший підхід до синтезу 1*H*-1,2,4-триазолів.

Так, реакцією хлорфенілгідрозону **2**, отриманого з аніліну за відомою методикою [13], з водним розчином аміаку отримано амінофенілгідрозон **3** з кількісним виходом (схема 1). Реакція відбувалася за кімнатної температури упродовж 8 год.

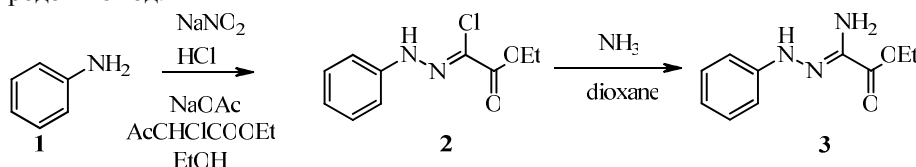


Схема 1. Синтез амінофенілгідрозону **3**

Далі ми вивчили взаємодію одержаного амінофенілгідрозону **3** з карбодімідазолом з метою отримати цільовий 1*H*-1,2,4-триазолон **4** (схема 2). Визначено, що циклізація відбувається повільно. Після кип'ятіння евіомлярних кількостей реагентів у тетрагідрофурани протягом 2 год у спектрі ЯМР ¹H зразка, відібраного з реакційної суміші, цільового 1,2,4-триазолону було лише 15%. Реакція повністю завершувалась через 24 год, а для покращення ступеня конверсії за потреби додавали ще 0,2 еквівалента карбодімідазолу. У такому випадку вихід цільового продукту сягнув 93%. Гідролізом естерної групи в фенілтриазолоні **4** одержали кислоту **5**. Наявність карбоксильної групи в таких молекулах відкриває широкі синтетичні можливості для подальших модифікацій триазолонів.

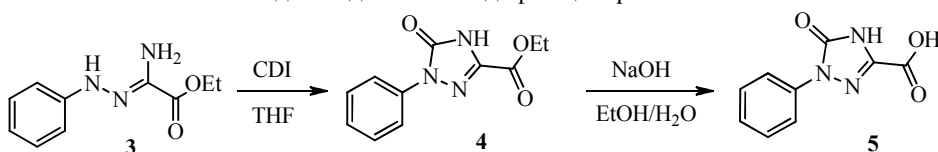


Схема 2. Синтез 1*H*-1,2,4-триазолонів **4**, **5**

З урахуванням того, що вихід 1,2,4-триазолону **4** у нашому випадку був кращий ніж у згаданому вище методі [13], ми вибрали саме цей синтетичний підхід та спробували застосувати його для синтезу 1*H*-1,2,4-триазолонів на прикладі стерично утруднених хлортієнілгідрозонів. Поєднання тіофенового фрагмента та 1,2,4-триазольного може сприяти вияву нових видів біологічної активності.

Тієнілхлоргідрозони **7 a**, **b** одержано за класичною схемою взаємодії 2-хлоро-3-оксобутаноату з відповідними діазонієвими солями, одержаними з амінотієнів **6 a** або **6 b**, у буферному розчині [13, 14] (схема 3). У випадку амінотієнів Гевальда стадію діазотування проводили в середовищі сульфатної кислоти, оскільки використання концентрованої хлоридної кислоти веде до швидкого розкладу таких лабільних діазосолей.

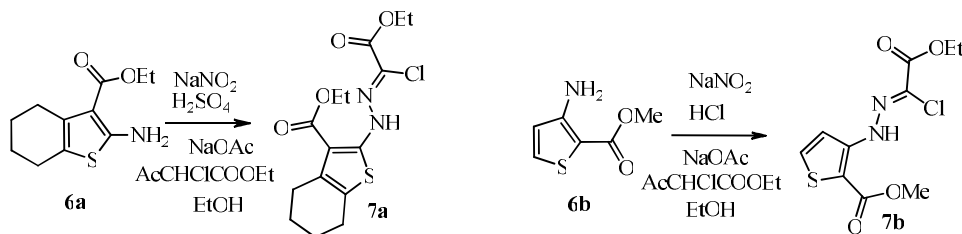


Схема 3. Синтез тієнілхлорогідразонів **7 a, b**

Раніше синтетичний потенціал тієнілхлорогідразонів **7 a, b** в реакціях 1,3-дипольного циклопрієднання було продемонстровано з метою синтезу поліконденсованих тієнотріазопіримідинів [14]. Крім того, хлоргідразони **7 a, b** можуть бути легко перетворені у відповідні аміногідразони **8 a, b** з кількісними виходами під дією розчину аміаку. Наявність аміногрупи та гідразонного фрагмента в сполуках **8 a, b** відкривають перспективи для формування нітрогеновмісних циклічних систем.

За спроби отримати 1,2,4-триазоли за допомогою описаного раніше синтетичного підходу ми з'ясували, що амінотієнілгідразони **8 a, b** не реагують з карбодімідазолом навіть за тривалого нагрівання та надлишку реагентів (схема 4). Варто зауважити, що й за використання інших методів (POCl_3 , t; H_2SO_4 , t) навіть у жорстких умовах циклізація не відбувалась. Це стосується обидвох ізомерів **8 a, b**.

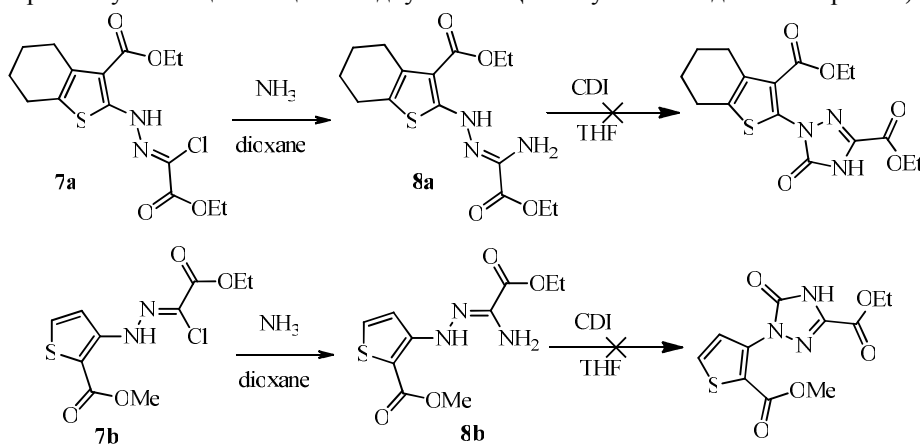


Схема 4. Тієніламіногідразони **8 a, b** в синтезі 1H-1,2,4-триазолонів

Оскільки спроба одержати стерично утруднені похідні тієфену з триазольним циклом була невдалою, ми вирішили дослідити можливість закриття 1,2,4-триазольного циклу іншими способами. Так, 5-метил-1H-1,2,4-триазол **9** нам вдалось одержати лише реакцією аміногідразону **8 b** з оцтовим ангідридом за тривалого кип'ятіння з помірним виходом (схема 5). Будову продукту підтверджено даними ЯМР-спектроскопії та мас-спектрометрії.

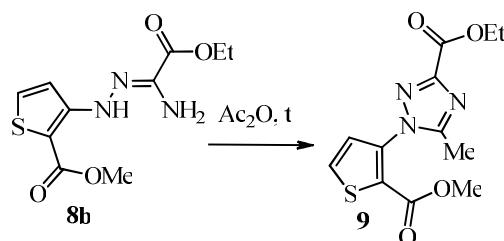


Схема 5. Синтез 5-метил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксилату з тієніламіногідрозону **8b**

Найкраще та найлегше відбувається реакція циклізації з утворенням аналогічних незаміщених у положенні 5 тієнілтриазолів **10** за нагрівання аміногідрозонів **8** з ортоестером в оцтовій кислоті з використанням толуенсульфокислоти як каталізатора (схема б). Цільовий продукт утворюється з хорошим виходом.

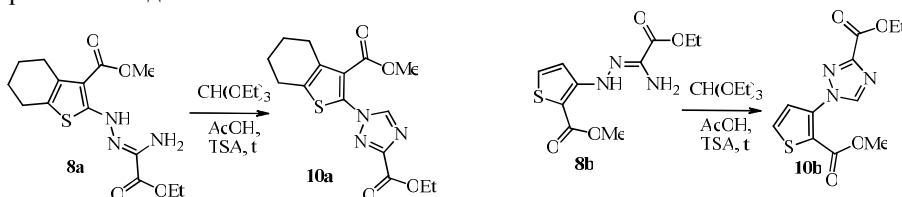


Схема 6. Синтез 5-незаміщених-1H-1,2,4-триазолів **10** з тієніламіногідрозонів **8**

Отже, одержано низку нових аміногідрозонів та показано їх синтетичний потенціал в реакціях циклізації з утворенням похідних 1H-1,2,4-триазолів.

Експериментальна частина. Спектри ЯМР ^1H записували на приладі Bruker з робочою частотою 400 МГц, розчинник ДМСО- d_6 . Хімічні зміщення (δ , м.ч.) наведено стосовно сигналу ТМС. Для всіх сполук отримано задовільні значення елементного аналізу (С, Н, N).

(Z)-Етил 2-хлоро-2-(2-фенілгідрозо)ацетат 2. Анілін **1** 9,3 г (0,1 моль) розчиняють в суміші концентрованої хлоридної кислоти (34 мл) і води (105 мл) та діазотують при $-5\text{ }^\circ\text{C}$ розчином натрій нітриту (7 г, 0,1 моль) в воді (15 мл). Після 15 хв утворену діазосіль додають краплями за перемішування до розчину 13 мл (0,1 моль) 2-хлорацетоцевого естеру та 45,5 г натрій ацетату тригідрату в 200 мл етилового спирту та 80 мл води при $0\text{ }^\circ\text{C}$. Після перемішування протягом 3 год залишають на ніч. Осад, що утворився, фільтрують, промивають спиртом і висушують. Вихід 77 %. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ : 1,38 (т, $J = 6,9$ Гц, 3H, CH_3), 4,30 (к, $J = 7,0$ Гц, 2H, CH_2), 6,88–6,97 (м, 1H, 4- H_{Ph}), 7,20–7,28 (м, 2H, H_{Ph}), 7,36 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H, 2,6- H_{Ph}), 10,34–10,06 (ш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР та константи узгоджуються з літературними даними [13].

(Z)-Етил 2-аміно-2-(2-фенілгідрозо)ацетат 3. Хлоргідрозон **2** 1,13 г (0,005 моль) розчиняють у діоксані 10 мл, за охолодження додають розчин аміаку 2 мл. Залишають на 8 год за інтенсивного перемішування. Розводять водою. Осад, що утворився, фільтрують, промивають водою і висушують. Вихід 100 %. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ : 1,36 (т, $J = 7,0$ Гц, 3H, CH_3), 4,26 (к, $J = 7,0$ Гц, 2H, CH_2), 5,70 (с, 2H, NH_2), 6,68 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H, 4- H_{Ph}), 7,02 (д, $J = 7,9$ Гц, 2H, 2,6- H_{Ph}), 7,14 (т, $J = 7,6$ Гц, 2H, 3,5- H_{Ph}), 8,54 (с, 1H, NH). MS (CI), m/z : 208 (100 %) $[\text{M}+\text{H}]^+$. Знайдено, %: C 57,89; H 6,43; N 20,16. $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$. Обчислено, %: C 57,96; H 6,32; N 20,28.

Етил 5-оксо-1-феніл-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазоло-3-карбоксилат 4. Амінофенілгідрозон **3** 4 г (0,2 моль) розчиняють у тетрагідрофурані 50 мл та за охолодження додають карбодімідазолу 3,2 г (0,2 моль). Нагрівають 24 год, за необхідності додають ще карбодімідазолу до завершення реакції. Упарюють розчинник, розводять водою, екстрагують естер **4** дихлорметаном. Розчинник упарюють й одержують чистий естер **4** з виходом 93%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ : 1,40 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H, CH_3), 4,40 (к, $J = 7,1$ Гц, 2H, CH_2), 7,24 (т, $J = 7,3$ Гц, 1H, 4- H_{Ph}), 7,43 (т, $J = 7,8$ Гц, 2H, 3,5- H_{Ph}), 7,94 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H, 2,6- H_{Ph}), 12,90 (ш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР та константи узгоджуються з літературними даними [13].

5-Оксо-1-феніл-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазоло-3-карбонова кислота 5. До розчину 3,9 г (0,017 моль) естеру **4** в етанолі 20 мл додають 20 мл 10% NaOH і нагрівають за інтенсивного перемішування 2 год. Охолоджують, упарюють етанол, промивають дихлорметаном та підкислюють. Осад, що утворився, відфільтровують і кристалізують з води, одержують 2,1 г кислоти. Вихід 61%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ : 7,19 (т, $J = 7,4$ Гц, 1H, 4- H_{Ph}), 7,40 (т, $J = 8,0$ Гц, 2H, 3,5- H_{Ph}), 7,92 (д, $J = 7,7$ Гц, 2H, 2,6- H_{Ph}), 12,62 (с, 1H, NH). MS (CI), m/z : 206 (100 %) $[\text{M}+\text{H}]^+$. Знайдено, %: C 52,61; H 3,53; N 20,59. $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_3$. Обчислено, %: C 52,69; H 3,44; N 20,48.

Загальна методика одержання тієнілхлоргідрозонів 7 а, б

До розчину етил 2-хлоро-3-оксобутаноату (3,29 г, 0,02 моль) в EtOH додавали 100 мл натрій ацетат тригідрату (25 г). Суміш охолоджували до 0°C , до якого додавали холодний розчин діазосоли. Діазосіль одержували діазотуванням аміну **6 а** або **6 б** (0,02 моль), розчиненого в концентрованій сульфатній кислоті (5 мл) (**6 а**) або в концентрованій хлоридній кислоті (7 мл) (**6 б**) і льоді (15 г), за допомогою насиченого водного розчину натрій нітриту (1,73 г, 0,025 моль), підтримуючи температуру нижче 5°C . Додавання діазосоли проводили за інтенсивного перемішування протягом 20 хв. Середовище в реакційній суміші підтримували лужним, у разі необхідності додавали NaOAc. Реакційну суміш залишали на 1 год, додавали воду, утворений осад відфільтровували та промивали водою та перекристалізували з гексану.

Етил 2-[2-(1-хлоро-2-етокси-2-оксоетиліден)гідрозино]-4,5,6,7-тетрагідро-1-бензотіофен-3-карбоксилат 7 а. Вихід 71%. $T_{\text{топл}}$ $91\text{--}93^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$): δ 1,36 (т, $J = 7,1$ Гц, 6H, $2\times\text{CH}_3$), 1,71–1,84 (м, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 2,60 (м, 2H, CH_2), 2,71 (м, 2H, CH_2), 4,30 (кв, $J = 7,1$ Гц, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 11,21 (с, 1H, NH). MS (CI): m/z (%) = 360 (100 %) $[\text{M}+\text{H}]^+$. Знайдено, %: C 49,93; H 5,21; N 7,77. $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$. Обчислено, %: C 50,21; H 5,34; N 7,81.

Метил 3-(2-(1-хлоро-2-етокси-2-оксоетиліден)гідразиніл)тіофен-2-карбоксилат 7 б. Вихід 75 %. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1,37 (т, $J = 7,1$ Гц, 3Н, CH_3), 3,83 (с, 3Н, CH_3), 4,26 (кв, $J = 7,1$ Гц, 2Н, CH_2), 7,39 (д, $J = 5,2$ Гц, 1Н, $\text{H}_{\text{тіоф}}$), 7,86 (д, $J = 5,2$ Гц, 1Н, $\text{H}_{\text{тіоф}}$), 10,71 (с, 1Н, NH). MS (CI): m/z (%) = 291 (100 %) $[\text{M}+\text{H}^+]$. Знайдено, %: С 41,62; Н 4,06; N 9,81. $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$. Обчислено, %: С 41,31; Н 3,81; N 9,64.

Загальна методика одержання тієніламіногідрозонів 8 а, б

Хлоргідрозон 7 0,005 моль розчиняють у 10 мл діоксану. За охолодження та перемішування додають 2 мл концентрованого водного розчину аміаку. Залишають на ніч. Розводять водою. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою і висушують.

Етил 2-(2-(1-аміно-2-етокси-2-оксоетиліден)гідразиніл)-4,5,6,7-тетрагідробензо[*b*]тіофен-3-карбоксилат 8 а. Вихід 100 %. Оранжеві кристали. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6): δ 9,70 (с, 1Н, NH), 6,34 (с, 2Н, NH_2), 4,18–4,37 (м, 4Н, $2\times\text{CH}_2$), 2,68 (м, 2Н, CH_2), 2,58 (м, 2Н, CH_2), 1,61–1,79 (м, 4Н, $2\times\text{CH}_2$), 1,20–1,37 (м, 3Н, CH_3). MS (CI): m/z (%) = 340 (100 %) $[\text{M}+\text{H}^+]$. Знайдено, %: С 53,00; Н 6,19; N 12,34. $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Обчислено, %: С 53,08; Н 6,24; N 12,38.

Метил 3-(2-(1-аміно-2-етокси-2-оксоетиліден)гідразиніл)тіофен-2-карбоксилат 8 б. Вихід 100 %. Оранжеві кристали. $T_{\text{топл}}$ 168–169 °С. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6): δ 9,11 (с, 1Н, NH), 7,53 (д, $J = 5,4$ Гц, 1Н, $\text{H}_{\text{тіоф}}$), 7,23 (т, $J = 11,8$ Гц, 1Н, $\text{H}_{\text{тіоф}}$), 5,86 (с, 2Н, NH_2), 4,25 (кв, $J = 7,1$ Гц, 2Н, CH_2), 3,81 (с, 3Н, COOCH_3), 1,34 (т, $J = 7,1$ Гц, 3Н, CH_3). MS (CI): m/z (%) = 272 (100 %) $[\text{M}+\text{H}^+]$. Знайдено, %: С 44,68; Н 5,01; N 15,74. $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Обчислено, %: С 44,27; Н 4,83; N 15,49.

Етил 1-(2-(метоксикарбоніл)тіофен-3-іл)-5-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксилат 9. Тієніламіногідрозон 8 б (0,18 г) розчиняють у 5 мл оцтового ангідриду. Суміш кип'ять 4 год. Оцтовий ангідрид упарюють у вакуумі. Вихід: 40 %. Білі кристали. $T_{\text{топл}}$ 224–225 °С. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6): δ 1,38 (т, $J = 7,1$ Гц, 3Н, CH_3), 2,32 (с, 3Н, CH_3), 3,78 (с, 3Н, CH_3), 4,34 (кв, $J = 7,1$ Гц, 2Н, CH_2), 7,33 (д, $J = 5,1$ Гц, 1Н, $\text{H}_{\text{Тн}}$), 8,06 (д, $J = 5,1$ Гц, 1Н, $\text{H}_{\text{Тн}}$). MS (CI): m/z (%) = 296 (100 %) $[\text{M}+\text{H}^+]$. Знайдено, %: С 48,77; Н 4,40; N 14,19. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Обчислено, %: С 48,81; Н 4,44; N 14,23.

Загальна методика одержання 1*H*-1,2,4-триазолів 10 а, б

Аміногідрозон 8 (0,004 моль) розчиняють у 10 мл льодяної оцтової кислоти та додають 2,02 мл триетилортоформіату. Суміш кип'ять протягом 3 год. Суміш охолоджують, надлишок розчинника упарюють під вакуумом. Осад фільтрують та перекристалізують з етанолу.

Етил 1-(3-(етоксикарбоніл)-4,5,6,7-тетрагідробензо[*b*]тіофен-2-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксилат 10 а. Вихід: 68 %. Білі кристали. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6): δ 1,38 (т, $J = 7,1$ Гц, 6Н, $2\times\text{CH}_3$), 1,60–1,80 (м, 4Н, $2\times\text{CH}_2$), 2,58 (м, 2Н, CH_2), 2,69 (м, 2Н, CH_2), 4,36 (кв, $J = 7,1$ Гц, 4Н, $2\times\text{CH}_2$), 9,10 (с, 1Н, $\text{CH}_{\text{триаз}}$). MS (CI): m/z (%) = 350 (100 %) $[\text{M}+\text{H}^+]$. Знайдено, %: С 54,97; Н 5,47; N 12,00. $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Обчислено, %: С 55,00; Н 5,48; N 12,03.

Етил 1-(2-(метоксикарбоніл)тіофен-3-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксилат 10 б. Вихід: 70 %. Білі кристали. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6): δ 1,33 (т, $J = 7,0$ Гц, 3Н, CH_3), 3,78 (с, 3Н, CH_3), 4,38 (кв, $J = 6,9$ Гц, 2Н, CH_2), 7,49 (д, $J = 5,2$ Гц, 1Н, $\text{H}_{\text{Тн}}$), 8,14 (д, $J = 5,2$ Гц, 1Н, $\text{H}_{\text{Тн}}$), 9,19 (с, 1Н, $\text{CH}_{\text{триаз}}$). MS (CI): m/z (%) = 282 (100 %) $[\text{M}+\text{H}^+]$. Знайдено, %: С 46,91; Н 3,90; N 14,89. $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Обчислено, %: С 46,97; Н 3,94; N 14,94.

1. *Scharf M. B., Roth P. B., Dominguez R. A.* et al. Estazolam and flurazepam: a multicenter, placebo-controlled comparative study in outpatients with insomnia // *J. Clin. Pharmacol.* 1990. Vol. 30. N 5. P. 461–467.
2. *Morgan K., Adam K., Oswald I.* Effects of loprozalam and of triazolam on psychological functions // *Psychopharmacology.* 1984. Vol. 82. P. 386–388.
3. *Hong Z., Cameron C. E.* Pleiotropic mechanisms of ribavirin antiviral activities // *Prog. Drug Res.* 2002. Vol. 59. P. 41–69.
4. *Buzdar A. U.* Anastrozole (Arimidex) in clinical practice versus the old 'gold standard', tamoxifen // *Exp. Rev. Anticancer Ther.* 2002. Vol. 2. P. 623–629.
5. *Wellington K., Faulds D. M.* Anastrozole in early breast cancer // *Drugs.* 2002. Vol. 62. P. 2485–2492.
6. *Wiseman L. R., Spencer C. M.* Vorozole // *Drugs Aging.* 1997. Vol. 11. N 3. P. 245–250.
7. *Bhatnagar A. S.* The discovery and mechanism of action of letrozole // *Breast Cancer Res. Treat.* 2007. Vol. 105. P. 7–17.
8. *Kalhor M., Shabani M., Nikokar I.* et al. Synthesis, characterization and antibacterial activity of some novel thiosemicarbazides, 1,2,4-triazol-3-thiols and their S-substituted derivatives // *Iran. J. Pharm. Res.* 2015. Vol. 14. P. 67–75.
9. *Foroumadi A., Mansouri S., Kiani Z.* et al. Synthesis and in-vitro antibacterial evaluation of N-[5-(5-nitro-2-thienyl)-1,3,4-thiadiazole-2-yl]piperazinyl quinolones // *Eur. J. Med. Chem.* 2003. Vol. 38. P. 851–854.
10. *Cowda J., Khader A. M. A., Kalluraya B.* et al. Synthesis, characterization and pharmacological activity of 4-[[1-substituted aminomethyl-4-arylideneamino-5-sulfanyl-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]methyl]-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-ones // *Eur. J. Med. Chem.* 2011. Vol. 46. P. 4100–4106.
11. *Bayrak H., Demirbas A., Alpay-Karaoglu S.* et al. Synthesis of some new 1,2,4-triazoles, their Mannich and Schiff bases and evaluation of their antimicrobial activities // *Eur. J. Med. Chem.* 2009. Vol. 44. P. 1057–1066.
12. *Chen M., Wang X-F., Wang S. S.* et al. Synthesis, characterization and fungicidal activities of novel fluorinated 3,5-disubstituted-4H-1,2,4-triazol-4-amines // *J. Fluorine Chem.* 2012. Vol. 135. P. 323–329.
13. *Matiychuk V. S., Potopnyk M. A., Luboradzki R., Obushak M. D.* A New Method for the Synthesis of 1-Aryl-1,2,4-triazole Derivatives // *Synthesis.* 2011. Vol. 11. P. 1799–1803.
14. *Pokhodylo N. T., Shyyka O. Ya., Savka R. D., Obushak M. D.* Novel Selected Tandem Transformations of the Amino and Carbonyl/Nitrile Groups in the Gewald Thiophenes // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements.* 2010. Vol. 185. N 10. P. 2092–2100.

**THIENYLAMINOHYDRAZONES: SYNTHESIS AND
DEVELOPMENT OF CYCLIZATION REACTIONS BASED ON THEM****O. Shyika, N. Pokhodylo, M. Tupychak, M. Obushak**

*Ivan Franko National University of Lviv,
Kyryla & Mefodiya Str., 6, 79005 Lviv, Ukraine
e-mail: shiyka.olya@gmail.com*

A number of substituted aryl- and thienyl- chlorohydrazones were synthesized in high yields and transformed with ammonia into corresponding aminohydrazones in quantitative yields. Aniline, Gewald 2-aminothiophene and 3-aminothiophene were used as starting material for this research. Obtained aminohydrazones were studied in the cyclization reactions. Attention was paid to the formation of 1*H*-1,2,4-triazole derivatives. New method to form functionalized 1*H*-1,2,4-triazolones with high yields was proposed. In comparison with already existing approaches our method allowed to obtain phenyl-1*H*-1,2,4-triazolone with much higher yield and from commercially available inexpensive substances. It was shown that obtained phenyltriazolone ester could be easily hydrolyzed to the corresponding acid, what provides perspective ways of modification and construction of wide range heterocyclic derivatives. Unfortunately sterically hindered thienylaminohydrazole couldn't be used in such approach, cyclic products don't form. Instead, some other methods yielding thienyl-1*H*-1,2,4-triazole from aminohydrazones were studied. Cyclic derivatives were obtained during prolonged heating of aminohydrazones with acetic anhydride and in case of triethyl orthoformate usage in acetic acid with TSA catalysis. This study provides new approaches to the construction of substituted 1*H*-1,2,4-triazoles and allows to use data in medical chemistry for drug discovery.

Key words: aminohydrazones, 1*H*-1,2,4-triazoles, cyclization, 2-aminothiophene, 3-aminothiophene.

Стаття надійшла до редколегії 31.10.2016
Прийнята до друку 04.01.2017