

**МОЛДАВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИНСТИТУТ ХИМИИ**

На правах рукописи

УДК: 547.792 544.121.4  
544.122.4 544.164/165 632.952

**ЗВЯГИНЦЕВА МАРИНА**

**СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ  
1-(1*H*-1,2,4-ТРИАЗОЛ-1-ИЛ)ЭТАН-2-ОНОВ**

**143.01 – ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ**

Автореферат диссертации на соискание учёной степени доктора химических  
наук

**КИШИНЁВ, 2023**

Диссертация выполнена в лаборатории «Органического Синтеза» Института Химии  
Государственного университета Молдовы

**Научный руководитель:**

**МАКАЕВ Флюр** – доктор хабилитат химических наук, проф., член-корреспондент АНМ

**Члены специализированного научного совета:**

<b>АРЫКУ Акулина</b>	доктор хабилитат химических наук, доцент, Институт Химии, ГУМ – <i>председатель комиссии</i>
<b>ГОРИНЧОЙ Елена</b>	доктор химических наук, доцент, Институт Химии, ГУМ – <i>научный секретарь</i>
<b>УНГУР Никон</b>	доктор хабилитат химических наук, член-корреспондент АНМ, Институт Химии, ГУМ – <i>член комиссии</i>
<b>СТУРЗА Родика</b>	доктор хабилитат химических наук, профессор, член-корреспондент АНМ, Технический Университет Молдовы – <i>член комиссии</i>
<b>КУЛЬЧИЦКИЙ Вячеслав</b>	доктор хабилитат химических наук, доцент, Институт Химии, ГУМ – <i>член комиссии</i>
<b>ЧОКЫРЛАН Александр</b>	доктор химических наук, доцент, Институт Химии, ГУМ – <i>член комиссии</i>
<b>ГУЦУ Якоб</b>	доктор хабилитат химических наук, профессор, Молдавский Государственный Университет – <i>референт</i>
<b>ГУРЕВ Анжела</b>	доктор химических наук, доцент, Технический Университет Молдовы – <i>референт</i>

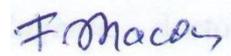
Защита состоится 17.11.2023 в 14.00 на заседании Специализированного научного совета D 143.01-23-30, в Институте химии (малый зал, 3-й этаж, ул. Академии 3, Кишинев, Республика Молдова MD-2028).

С авторефератом и диссертацией можно ознакомиться в Центральной Научной Библиотеке «*Андрей Лупан*» и на сайте Национального Совета по Аккредитации и Аттестации (<http://www.cnaa.md>) и на сайте МолдГУ (<http://usm.md/>).

Автореферат был разослан 3.10.2023

**Научный руководитель:**

**МАКАЕВ Флюр**, доктор хабилитат химических наук, профессор,  
член-корреспондент АНМ



**Автор:**

**ЗВЯГИНЦЕВА Марина**



© Звягинцева Марина, 2023

## СОДЕРЖАНИЕ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ	4
КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ РАБОТЫ	6
1. АНАЛИЗ ИЗВЕСТНЫХ МЕТОДОВ СИНТЕЗА ЗАМЕЩЕННЫХ 1 <i>H</i> -1,2,4-ТРИАЗОЛОВ И ПУТЕЙ ИХ ПРЕВРАЩЕНИЙ	6
2. СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ 1-(1 <i>H</i> -1,2,4-ТРИАЗОЛ-1-ИЛ)ЭТАН-2-ОНОВ ЛИНЕЙНОГО СТРОЕНИЯ	6
2.1 Синтез и свойства солей 4-амино-1 <i>H</i> -1,2,4-триазола	6
2.2 Синтез 1-замещенных (1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-онов	9
2.3 Выводы по главе 2.	11
3. СИНТЕЗ ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ ВЕЩЕСТВ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИЕЙ ЗАМЕЩЕННЫХ (1 <i>H</i> -1,2,4-ТРИАЗОЛ-1-ИЛ)ПРОП-2-ЕН-1-ОНОВ ГИДРАЗИН ГИДРАТОМ	11
3.1 Синтез 3,5-дизамещенных-4,5-дигидро-(1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)-1 <i>H</i> -1,2,4-триазолов	12
3.2 Выводы по главе 3.	12
4. СИНТЕЗ 1 <i>H</i> -1,2,4-ТРИАЗОЛФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ 2 <i>H</i> -ХРОМЕН-2-ОЛОВ	13
4.1. Синтез алкил/арилзамещённых (1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-1-ил)хроменолов	13
4.2 Выводы по главе 4	18
5. ОЦЕНКА ВЗАИМОСВЯЗИ «СТРУКТУРА-БИОАКТИВНОСТЬ» В РЯДУ СИНТЕЗИРОВАННЫХ АЛКИЛ/АРИЛЗАМЕЩЁННЫХ (1 <i>H</i> -1,2,4-ТРИАЗОЛ-1-ИЛ)ЭТАН-2-ОНОВ	18
5.1. Выводы по главе 5	21
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ	21
БИБЛИОГРАФИЯ	24
ПУБЛИКАЦИИ АВТОРА ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ	28
ADNOTARE	32
АННОТАЦИЯ	33
ANNOTATION	34

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Актуальность и значимость темы.**

Известно, что при образовании структурной комбинации органических веществ с участием гетероциклических соединений возникают различные типы молекулярных взаимодействий. Эти взаимодействия обуславливают уникальные свойства, проявляющиеся как в их специфичной реакционной способности, так и в области практического использования. Исследования 1,2,4-триазолов обусловлены их широким распространением как среди синтетических, так и природных веществ. Характерной особенностью химии замещенных 1*H*-1,2,4-триазолов является большое разнообразие их структур и, соответственно, свойств, включая и биологическую активность. В этой связи, стоит задача разработки удобных и эффективных методов синтеза как известных 1*H*-1,2,4-триазолов, так и новых производных. Уникальность этих соединений связана с наличием в их молекуле нескольких реакционных центров, что позволяет вовлекать их в многочисленные превращения, приводящие к широкому спектру полифункциональных продуктов алифатического и гетероциклического рядов. Помимо широких синтетических и прикладных перспектив, алкил/арилзамещённые (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-оны можно рассматривать как удобные объекты для изучения ряда теоретических проблем: взаимное влияние замещённой группы и 1*H*-1,2,4-триазольного цикла, реакционная способность и хемоселективность, реакции замещения, перегруппировки и присоединения. Этим определяется актуальность темы настоящего исследования.

### **Цель работы:**

Целью данной работы является разработка методов синтеза новых (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-онов, изучение их строения и свойств.

### **Основные задачи работы:**

В соответствии с поставленной целью диссертационной работы были определены следующие задачи: разработка простых и эффективных схем синтеза новых алкил/арилзамещённых (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанов на основе 1*H*-1,2,4-триазола и 2-галоген-1-(алкил/арил)этан-2-онов;

изучение реакции взаимодействия синтезированных алкил/арилзамещённых (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-онов с ароматическими альдегидами в условиях реакции Кнёвенагеля;

разработка путей синтеза и изучение свойств солей алкил/арилзамещённых (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-онов;

определение оптимальных условий получения непредельных соединений с заданной конфигурацией двойных связей и использование последних для построения связи углерод-гетероатом циклических производных в реакциях присоединения, элиминирования и солеобразования;

получение гибридных материалов с участием 2-*трет*-бутил-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2*H*-хромен-2-ола, дегидроабиетиновой кислоты и  $\beta$ -циклодекстрина;

оценка взаимосвязи «структура-биоактивность» в ряду синтезированных алкил/арилзамещённых (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-онов.

### **Гипотеза исследования**

Исследования данной работы основывались на предполагаемой возможности селективного получения производных алкил/арилзамещённых (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-онов, отличительной структурной особенностью которых является наличие активированной метиленовой группы, сопряженной с карбонильной функцией, последняя взаимодействуя со спиртами может образовать полукетали в которых атом углерода карбонильной группы станет асимметричным. С другой стороны взаимодействие четвертичных солей (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-онов с депротонированным 3-(2-оксо-2-фенилэтилиден)индолин-2-оном может привести к образованию реакционноспособного пинаколинового карбокатиона либо катиона  $\text{NH}_2^+$ , что в итоге откроет новый путь к замещённым индолин-2-онам. Реакция сопряженного присоединения гидразин-гидрата, в зависимости от среды может привести к продуктам циклоприсоединения и сопровождаться реакцией отщепления по механизму бимолекулярного элиминирования  $\text{E}_2$  с образованием наиболее замещённого алкена (правило Зайцева) или расщеплением четвертичных аммониевых солей, с образованием наименее замещённого алкена (правило Гофмана).

### **Обзор и обоснование выбранных методов исследования**

В ходе выполнения работы применялись методы тонкого органического синтеза, определяемые целями и задачами как по изучению селективности реакции алкилирования 1*H*-1,2,4-триазола при получении соответствующих производных с фрагментами алкил/арилэтан-2-онов, так и по развитию методологии однореакторного синтеза новых полициклических гетеросистем на их основе в условиях реакции Кнёвенагеля. Расширение области применения  $\beta$ -циклодекстрина и дегидроабиетиновой кислоты, в

сочетании с синтезированными (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-онами, для получения микро- и наноразмерных гибридных материалов с целью изучения взаимосвязи между структурой и биологической активностью.

Для контроля за ходом реакции и за чистотой продуктов использовалась ТСХ. Синтезированные алкил/арилзамещённые (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-оны выделялись колоночной хроматографией и перекристаллизацией. Для установления структуры и определения чистоты химических соединений применялся ряд физико-химических методов анализа, таких как инфракрасная спектроскопия, ЯМР-спектроскопия, рентгеноструктурный анализ, элементный анализ, высокоэффективная жидкостная хроматография.

## **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ РАБОТЫ**

**ВВЕДЕНИЕ** состоит из обоснования темы исследования, цели и основных задач работы, гипотезы исследования, обзора и обоснования выбранных методов исследования, краткого описания работы.

### **1. АНАЛИЗ ИЗВЕСТНЫХ МЕТОДОВ СИНТЕЗА ЗАМЕЩЕННЫХ 1*H*-1,2,4-ТРИАЗОЛОВ И ПУТЕЙ ИХ ПРЕВРАЩЕНИЙ**

Данная глава посвящена обзору литературных данных по получению замещённых 1*H*-1,2,4-триазолов и путей их превращений. В ней описаны основные методы синтеза замещённых 1*H*-1,2,4-триазолов: циклизацией предшественников и современных методов алкилирования 1,2,4-триазолов и его производных.

### **2. СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ 1-(1*H*-1,2,4-ТРИАЗОЛ-1-ИЛ)ЭТАН-2-ОНОВ ЛИНЕЙНОГО СТРОЕНИЯ**

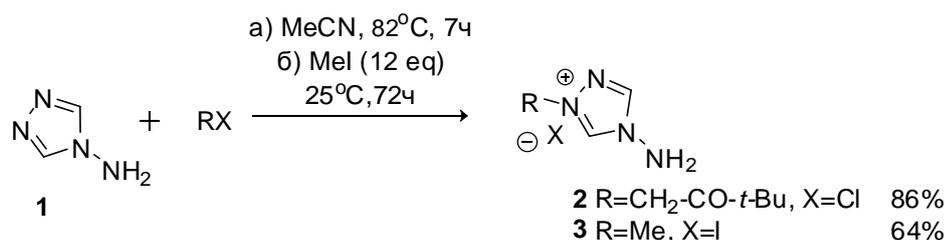
Характерной особенностью химии замещённых 1,2,4-триазолов является большое разнообразие их структур. На современном этапе стоит задача разработки эффективных методов синтеза замещённых 1-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-онов, к достоинствам которых можно отнести такой немаловажный факт как доступность их предшественников: 1*H*-1,2,4-триазола, 4-амино-1*H*-1,2,4-триазола [1-4] и алкилирующих реагентов.

#### **2.1 Синтез и свойства солей 4-амино-1*H*-1,2,4-триазола**

Известно, что пятичленные гетероциклы, содержащие атомы азота или кислорода, являются структурными фрагментами ряда природных и синтетических соединений,

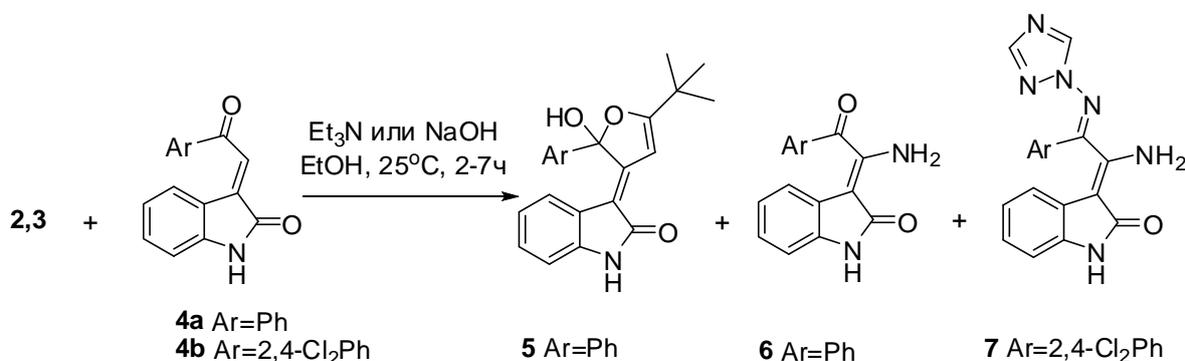
биологически активных веществ. Интерес представляют соединения, содержащие фрагменты нескольких биологически активных классов, таких как оксиндолы и фураны. Была поставлена задача исследовать возможность получения солей 4-амино-1*H*-1,2,4-триазола и использовать их в качестве реагента для синтеза производных оксиндолов в условиях реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения [5,6].

С этой целью были получены 4-амино-1-(3,3-диметил-2-оксобутил)-4*H*-1,2,4-триазол-1-иум хлорид **2**, 4-амино-1-метил-4*H*-1,2,4-триазол-1-иум йодид **3** взаимодействием 4-амино-1,2,4-триазола **1** с 1-хлорпинаколом и йодистым метилом с выходом 86% и 64%, соответственно (рис. 2.1) [7-11].



**Рис. 2.1. Схема синтеза солей 4-амино-1,2,4-триазола**

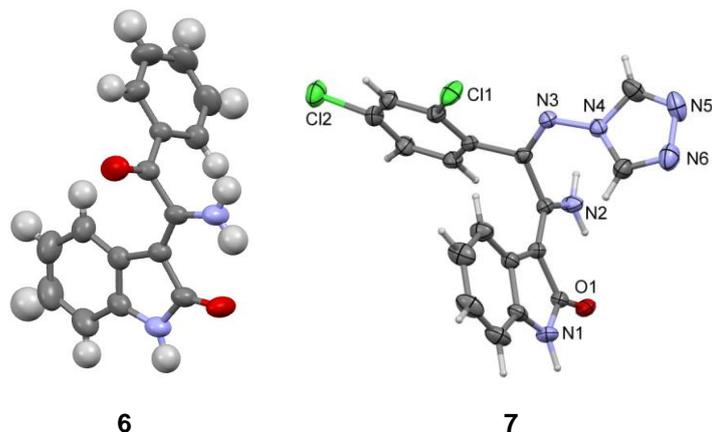
В рамках данной работы исследована возможность использования впервые синтезированных солей **2** и **3** для функционализации биологически активных феноцилиден-оксиндолов **4a,b** [12,13].



**Рис. 2.2. Схема синтеза замещенных оксиндолов с участием солей аминоктриазола**

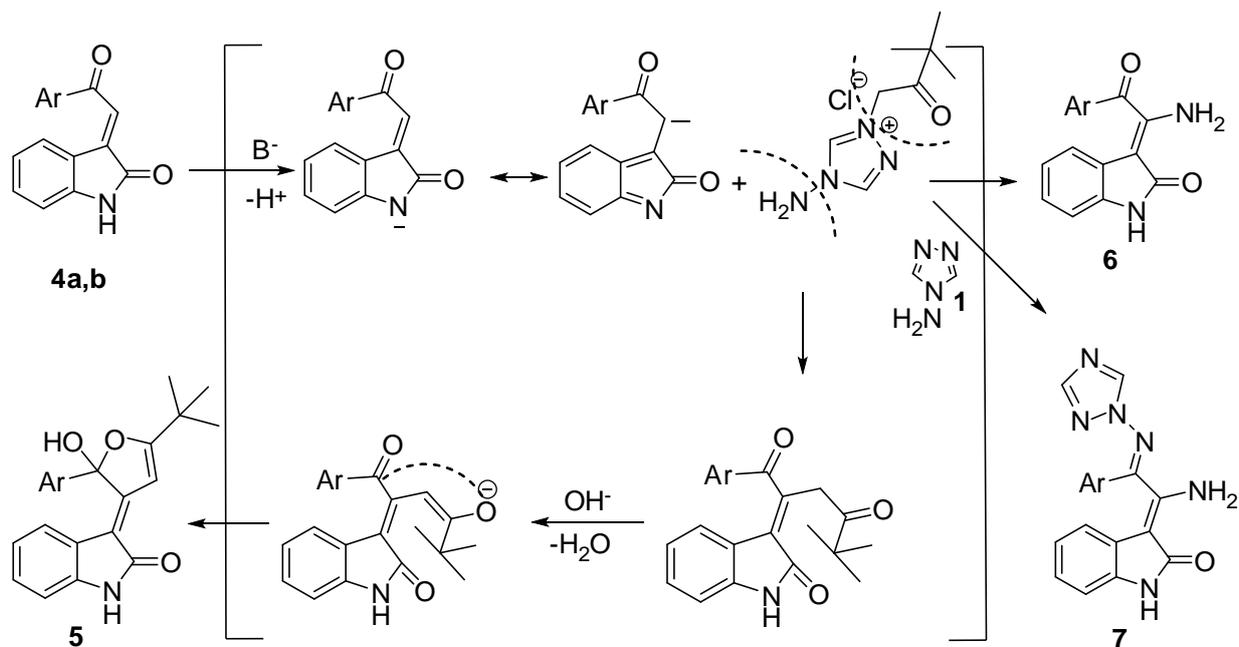
Установлено, что при перемешивании этанольного раствора смеси енона **4a**, соли **2** с триэтиламином образуется смесь продуктов, из которой удалось выделить хроматографически вещества **5** и **6** с выходом 14% и 5%, соответственно (рис. 2.2). Повысить выход амина **6** до 20% удалось при замене хлорида **2** на йодид **3** и Et<sub>3</sub>N на NaOH. Взаимодействие йодида **3** с веществом **4b** также привело к трудноразделяемой смеси веществ, из которой удалось выделить кристаллическое вещество **7** (выход 20%).

Кристаллическая и молекулярная структура соединений **6** и **7** представлена на рисунке 2.3.



**Рис 2.3. Кристаллическая структура соединений 6 и 7**

Таким образом, показано, что в предложенных условиях реакций (рис 2.4) образуются соединения оксиндольного ряда, содержащие в молекулах замещенный дигидрофурановый цикл (вещество **5**), amino-группу (**6**) или триазолиминную группу (**7**), образование которых вероятно связано с первоначальным депротонированием оксиндольного фрагмента с образованием отрицательного заряда на атоме азота, который через сопряженную систему двойных связей переходит на метиновый углерод 3-феноцилиден-оксиндола.

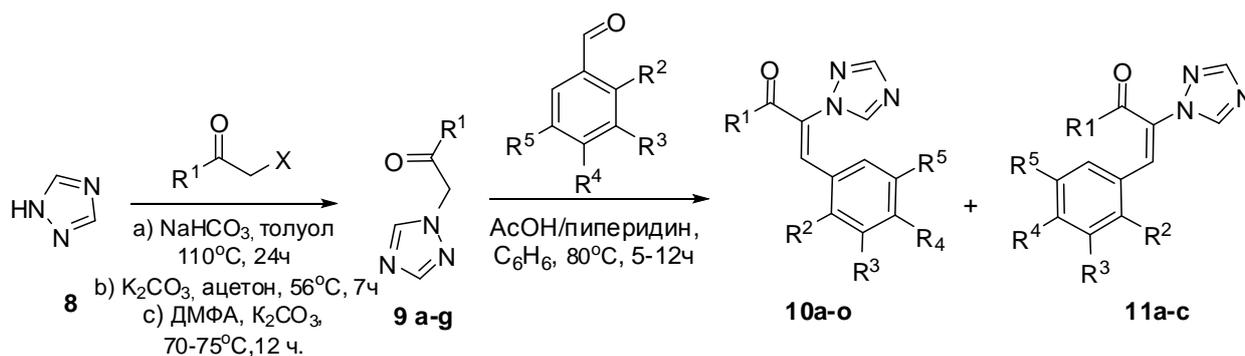


**Рис.2.4 Предполагаемый механизм реакции**

При атаке «аниона» на триазолиевую соль происходит отрыв карбокатиона пинаколиновой группы или катиона  $\text{NH}_2^+$  с последующим формированием вышеупомянутых производных. В случае пинаколиновой группы продуктом присоединения является кетон, который в щелочной среде енолизируется с образованием пятичленного кислородсодержащего цикла.

## 2.2 Синтез 1-замещенных (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-онов

Отличительной особенностью 1-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-онов является наличие активированной  $\text{CH}_2$ -группы, что делает химические превращения и синтетические возможности этих веществ весьма многообразными, тогда как в рецензируемый период времени основной упор делался на реакциях с участием кетогруппы. В данном разделе акцент ставился на превращения коммерчески доступного 1*H*-1,2,4-триазола **8** в многоцелевые 1-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-оны **9a,b**.



<b>9a</b> $\text{R}^1 = t\text{-Bu}$ , $\text{X} = \text{Cl}$ , 99%	<b>10a</b> $\text{R}^1 = t\text{-Bu}$ , $\text{R}^4 = 4\text{-NO}_2\text{-Ph}$ , $\text{R}^2\text{-R}^3 = \text{R}^5 = \text{H}$	70%
<b>9b</b> $\text{R}^1 = i\text{-Bu}$ , $\text{X} = \text{Br}$ , 53%	<b>10b</b> $\text{R}^1 = i\text{-Bu}$ , $\text{R}^4 = 4\text{-NO}_2\text{-Ph}$ , $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^5 = \text{H}$	54%
<b>9c</b> $\text{R}^1 = \text{Ph}$	<b>10c</b> $\text{R}^1 = t\text{-Bu}$ , $\text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{Cl}$ , $\text{R}^3 = \text{R}^5 = \text{H}$	66%
<b>9d</b> $\text{R}^1 = 2\text{-Cl-Ph}$	<b>10d</b> $\text{R}^1 = \text{Ph}$ , $\text{R}^2 = \text{OH}$ , $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$	60%
<b>9e</b> $\text{R}^1 = 4\text{-Cl-Ph}$	<b>10e</b> $\text{R}^1 = \text{Ph}$ , $\text{R}^2 = \text{OH}$ , $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$ , $\text{R}^5 = \text{NO}_2$	92%
<b>9f</b> $\text{R}^1 = 4\text{-Me-Ph}$	<b>10f</b> $\text{R}^1 = 2\text{-Cl-Ph}$ , $\text{R}^2 = \text{OH}$ , $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$ , $\text{R}^5 = \text{NO}_2$	74%
<b>9g</b> $\text{R}^1 = 2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph}$	<b>10g</b> $\text{R}^1 = 4\text{-Cl-Ph}$ , $\text{R}^2 = \text{OH}$ , $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$	71%
	<b>10i</b> $\text{R}^1 = 4\text{-Cl-Ph}$ , $\text{R}^2 = \text{OH}$ , $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$ , $\text{R}^5 = \text{NO}_2$	76%
	<b>10j</b> $\text{R}^1 = 4\text{-Cl-Ph}$ , $\text{R}^2 = \text{OH}$ , $\text{R}^3 = \text{R}^5 = \text{H}$ , $\text{R}^4 = \text{Ph}$	51%
	<b>10k</b> $\text{R}^1 = 4\text{-Me-Ph}$ , $\text{R}^2 = \text{OH}$ , $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$ , $\text{R}^5 = \text{NO}_2$	62%
	<b>10l</b> $\text{R}^1 = 2,4\text{-Cl}_2\text{Ph}$ , $\text{R}^2 = \text{OH}$ , $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$	58%
	<b>10m</b> $\text{R}^1 = 2,4\text{-Cl}_2\text{Ph}$ , $\text{R}^2 = \text{OH}$ , $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$ , $\text{R}^5 = \text{NO}_2$	65%
	<b>10n</b> $\text{R}^1 = 2,4\text{-Cl}_2\text{Ph}$ , $\text{R}^2 = \text{OH}$ , $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$ , $\text{R}^5 = t\text{-Bu}$	74%
	<b>10o</b> $\text{R}^1 = 2,4\text{-Cl}_2\text{Ph}$ , $\text{R}^2 = \text{H}$ , $\text{R}^3 = \text{R}^5 = t\text{-Bu}$ , $\text{R}^4 = \text{OH}$	82%
	<b>11a</b> $\text{R}^1 = t\text{-Bu}$ , $\text{R}^4 = 4\text{-MeO-Ph}$ , $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^5 = \text{H}$	85%
	<b>11b</b> $\text{R}^1 = t\text{-Bu}$ , $\text{R}^4 = 4\text{-Me}_2\text{N-Ph}$ , $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^5 = \text{H}$	60%
	<b>11c</b> $\text{R}^1 = 2,4\text{-Cl}_2\text{Ph}$ , $\text{R}^2 = \text{OH}$ , $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$ , $\text{R}^5 = \text{Cl}$	25%

Рис. 2.5. Схема синтез *N*-винил-1,2,4-триазолов

Ранее 3,3-диметил-1-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)бутан-2-он **9a** был предложен в качестве предшественника ингибиторов мучнистой росы на ячмене *Erysiphe graminis* и бурой ржавчины на пшенице *Puccinia recondite* [14]. Реакция алкилирования триазола **8** пинаколонхлоридом в кипящем толуоле в присутствии NaHCO<sub>3</sub> проходит с образованием вещества **9a** (выход 65%, рис. 2.5(a)) [15,16]. Установлено, что наиболее оптимальным вариантом алкилирования триазола **8** является кипячение эквимольной смеси реагентов с K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в ацетоне, что обеспечивает эффективность и простоту процесса получения этан-2-она **9a** (выход 99%, рис. 2.5(б)). Гомолог **9b** получен с выходом 53% [17] (рис. 2.5(с)).

Дальнейшие превращения полученных алкилзамещенных (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-онов, а также коммерчески доступных арилтриазолилкетонов **9c-g** связаны с исследованием их потенциала в условиях реакции Кнёвенагеля.

Установлено, что кипячение кетонов **9a-g** с ароматическими альдегидами в бензольном растворе в присутствии каталитических количеств смеси пиперидин-уксусная кислота приводит к образованию *N*-винил-1,2,4-триазолов с хорошими выходами [18-20].

Показано, что конфигурация полученных *N*-винил-1,2,4-триазолов зависит как от природы заместителя исходного кетона, так и заместителя ароматического альдегида. Конфигурация двойной связи устанавливалась на основании данных спектра NOESY и РСА для соединения **10b**. Согласно полученным данным преимущественным продуктом в данных условиях является *Z*-изомер - это соединения **10a-o**, тогда как соединения **11a-c** были выделены в виде *E*-изомеров.

Взаимодействие вещества **9g** с 5-нитросалициловым альдегидом протекает с образованием смеси кетона **10m** и полукетала **12a**, структура которого также подтверждена методом РСА (рис. 2.6).

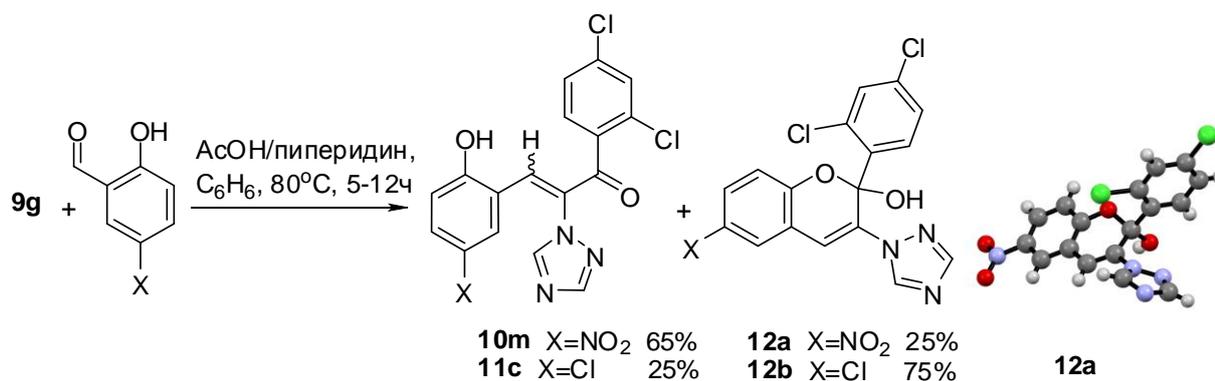


Рис. 2.6. Общая схема реакции кетализации кетона **9g**

Совсем по-другому, протекает реакция взаимодействия триазолилметилкетона **9g** с 5-хлорсалициловым альдегидом, причем характер образующихся продуктов зависит от

времени проведения реакции. Через пять часов кипячения образовалась смесь веществ, из которой в индивидуальном виде выделили лишь одно соединение **11c**. Если реакцию проводить в тех же условиях лишь увеличив продолжительность реакции до 10 часов, то основным продуктом является продукт **12b** (выход 75%).

### **2.3 Выводы по главе 2.**

1. Таким образом, исследована реакция взаимодействия соединений оксиндольного ряда с солями 4-амино-1,2,4-триазола. Показано, что в предложенных условиях образуются соединения, содержащие замещенный дигидрофурановый цикл, амино- и триазолиминную группы.
2. Показано, что при взаимодействии замещенных (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-онов с производными салицилового альдегида в условиях реакции Кнёвенагеля характер образующихся продуктов реакции и их качественное соотношение существенным образом зависит как от природы заместителя исходных триазолилметилкетонов и ароматических альдегидов, так и от времени реакции. Отмечено, что при взаимодействии 1-(2,4-дихлорфенил)-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанона с производными салицилового альдегида в растворе имеет место и реакция кетализации триазолилвинилкетонов, с образованием устойчивых соединений циклической формы с фрагментом 2*H*-хромен-2-ола [14-16, 21]. Дальнейшие исследования диссертационной работы были направлены на расширение области применения обнаруженного подхода построения 2*H*-хромен-2-олов, сочетающих в своей молекуле 1*H*-1,2,4-триазольный, ароматический или алкильный заместители, а результаты представлены в следующей главе.

## **3. СИНТЕЗ ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ ВЕЩЕСТВ**

### **ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИЕЙ ЗАМЕЩЕННЫХ**

#### **(1*H*-1,2,4-ТРИАЗОЛ-1-ИЛ)ПРОП-2-ЕН-1-ОНОВ ГИДРАЗИН ГИДРАТОМ**

Как было показано в предыдущей главе, винилтриазолы содержащие в качестве второй функции галоген, карбонильную, нитро или алкильную группу являются доступными веществами. Наш интерес к химии этой группы веществ связан с исследованием возможности введения в их молекулы фрагмента пиразолина или пиразолона, представляющих важные классы биологически активных пятичленных гетероциклических соединений.

### 3.1 Синтез 3,5-дизамещенных-4,5-дигидро-(1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-1,2,4-триазолов

В рамках данной работы установлено, что природа образующихся продуктов реакции взаимодействия енона **10a** с гидразин-гидратом зависит от природы растворителя.

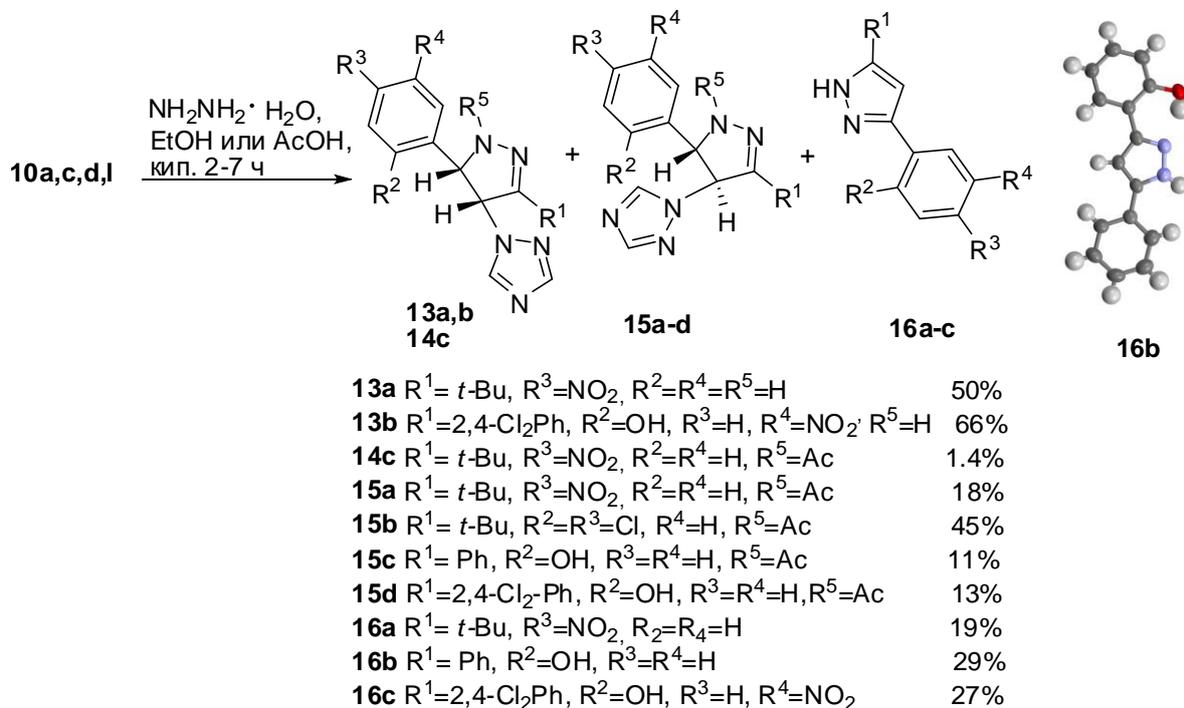


Рис. 3.1 Схема реакции гетероциклизации с участием гидразин-гидрата

В кипящем этаноле образуется лишь 4,5-дигидро-1*H*-пиразолинфункционализованный 1*H*-1,2,4-триазол **13a,b**, тогда как в уксусной кислоте наряду с формированием пары диастереомерных веществ 4,5-дигидро-1*H*-пиразолинового ряда **14c**, **15a-d** проходит ацилирование продукта циклизации либо отщепление фрагмента 1*H*-1,2,4-триазола с формированием 3,5-дизамещенного пиразола **16a**. Структуры и выхода синтезированных веществ **15a-d**, **16a-c** представлены на рисунке 3.1. Строение соединения **16b** было подтверждено методом РСА.

### 3.2 Выводы по главе 3.

1) Предложен подход к синтезу труднодоступных 3,5-дизамещенных-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-1,2,4-триазолов и 3,5-дизамещенных пиразолов с потенциальной биологической активностью. На основании полученных данных можно сделать заключение, что разработан селективный метод гетероциклизации нитрозамещенных триазолилвинилкетонс в кипящем этаноле с образованием устойчивых 4,5-дигидро-(1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-1,2,4-триазолов.

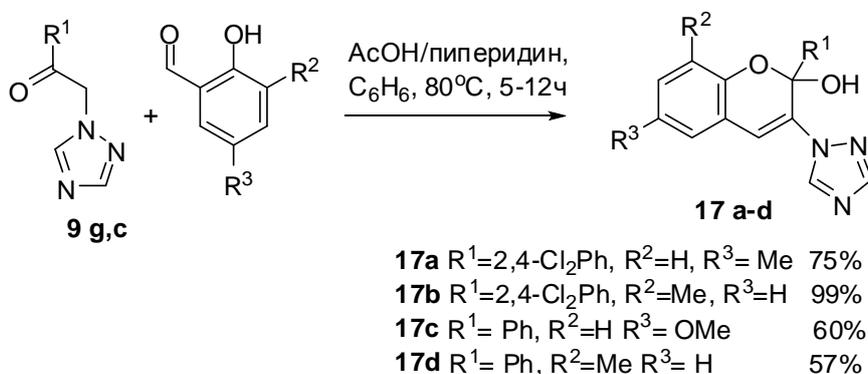
2) Показано, что в уксусной кислоте наряду с процессом гетероциклизации проходит образование ацетамидов или отщепление триазольного заместителя с изомеризацией положения NH-группы, что открывает путь к специфично построенным веществам ряда пиразола.

#### 4. СИНТЕЗ 1*H*-1,2,4-ТРИАЗОЛФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ 2*H*-ХРОМЕН-2-ОЛОВ

С целью поиска потенциальных биологически активных соединений в ряду производных 2*H*-хромен-2-олов [24-32] мы осуществили синтез целой серии гетероциклических соединений, в молекуле которых наряду с триазольным фрагментом содержится и фрагмент хроменолола, т.е. в гибридных молекулах содержатся не один, а несколько структурных фрагментов, с потенциальной биологической активностью [33-35].

##### 4.1. Синтез алкил/арилзамещённых (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)хроменолов

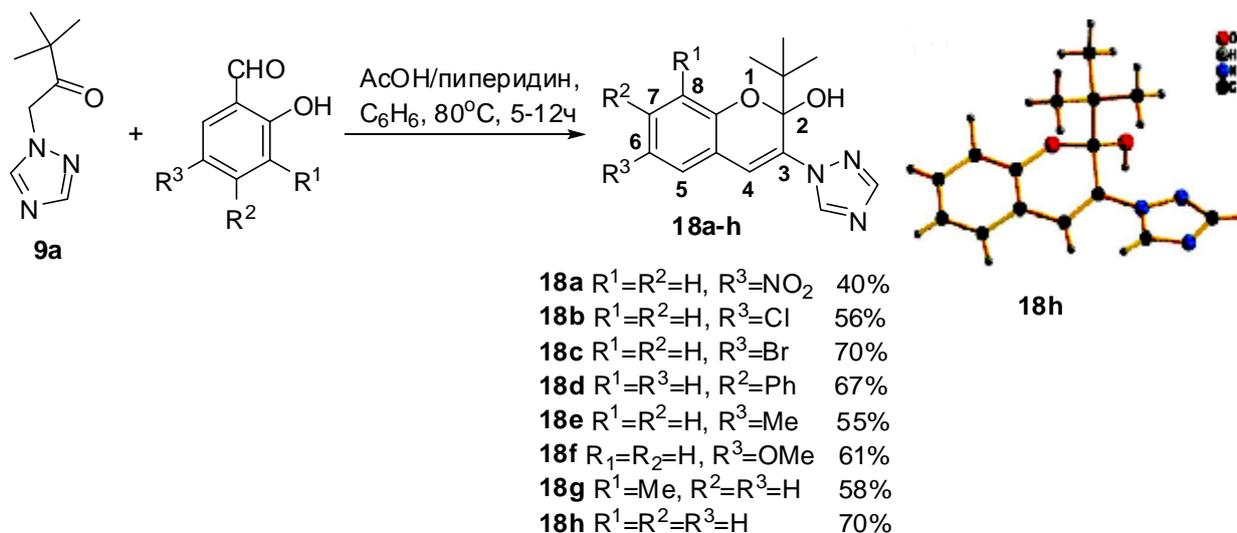
В продолжении наших работ по синтезу функционализированных 2*H*-хромен-2-олов **17a-d** на основе 1-арил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанолов **9c,g**, провели сопоставимое исследование процесса гетероциклизации с участием производных салициловых альдегидов с заместителями в третьем и пятом положении (рис. 4.1).



**Рис. 4.1.** Схема получения арилфункционализированных 2*H*-хромен-2-олов

Наибольший выход на основе дихлорпроизводного **17b** получен на основе 3-метилсалицилового альдегида, тогда как у производного 5-метил-салицилового альдегида он составил 75%. Установлено, что при взаимодействии 5-метоксисалицилового альдегида с этанолом **9c** образуется 2*H*-хромен-2-ол **17c**, а при реакции с 3-метилсалициловым альдегидом выход продукта **17d** выход изменился незначительно.

В настоящей работе также выполнен синтез серии производных по атомам С-6, С-7 и С-8 трет-бутилфункционализированных 2*H*-хромен-2-олов.

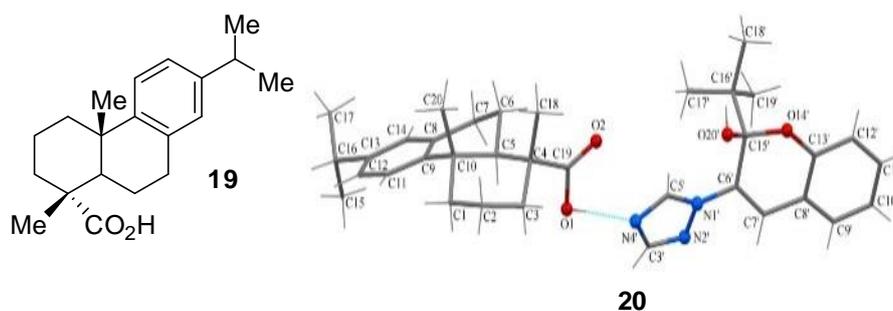


**Рис. 4.2.** Схема синтеза *трет*-бутилзамещенных 2*H*-хромен-2-олов

В положении С-6 получено пять производных: нитро-, хлор-, бром-, метокси- и метил. Установлено, что присутствие нитро-группы в молекуле исходного салицилового альдегида негативно влияло на протекание исследуемой реакции с 3,3-диметил-1-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)бутан-2-оном **9a** (рис. 4.2.). Замена группы NO<sub>2</sub> на Cl в исходном салициловом альдегиде привела к повышению выхода на 16% 2-*трет*-бутил-6-хлор-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2*H*-хромен-2-ола **18b**. Выявлено, что взаимодействие 4-фенилсалицилового альдегида с триазолилметилкетонем **9a** приводит к производному С-7 фенилзамещенного 2*H*-хромен-2-ола **18d**. В аналогичных условиях проводили взаимодействие с 3-метилсалициловым альдегидом, что позволило получить С-8 метилзамещенный 2*H*-хромен-2-ол **18g**. Лучший выход получен в реакции с незамещенным и 6-бромсалициловым альдегидами (рис.4.2.).

Метод получения рацемического хроменола **18h**, структура которого подтверждена также данными рентгеноструктурного анализа, был запатентован [30]. Учитывая, что оба эпимера рацемата **18h** имеют противоположную конфигурацию при стереогенном центре С-2, один из них может образовывать более устойчивые системы с энантиомерно чистыми реагентами, например, дегидрабиетиновой кислотой **19**.

В настоящей части работы подобраны условия для расщепления рацемического вещества **18h** с использованием природной кислоты **19** (рис. 4.3).



**Рис. 4.3. Дегидроабиетовая кислота и структура со-кристалла 20**

Установлено, что выдерживание при комнатной температуре ацетонитрильного раствора эквимолярной смеси хроменолола **18h** и кислоты **19** ведет к образованию новой кристаллической субстанции. Молекулярная структура и межмолекулярные взаимодействия между ингредиентами со-кристалла **20** были охарактеризованы методом рентгеноструктурного анализа монокристалла и представлены на рисунке 4.3. Согласно данным анализа кристаллического вещества **20** ассиметрическому атому хроменолола приписана S-конфигурация.

В настоящем исследовании также были получены различные системы **21-24** на основе дитерпеновой кислоты **19**, хроменол-триазольного гибрида **18h** и  $\beta$ -циклодекстрина ( $\beta$ -CD) с целью определения формы, размера, растворимости и биологических свойств.

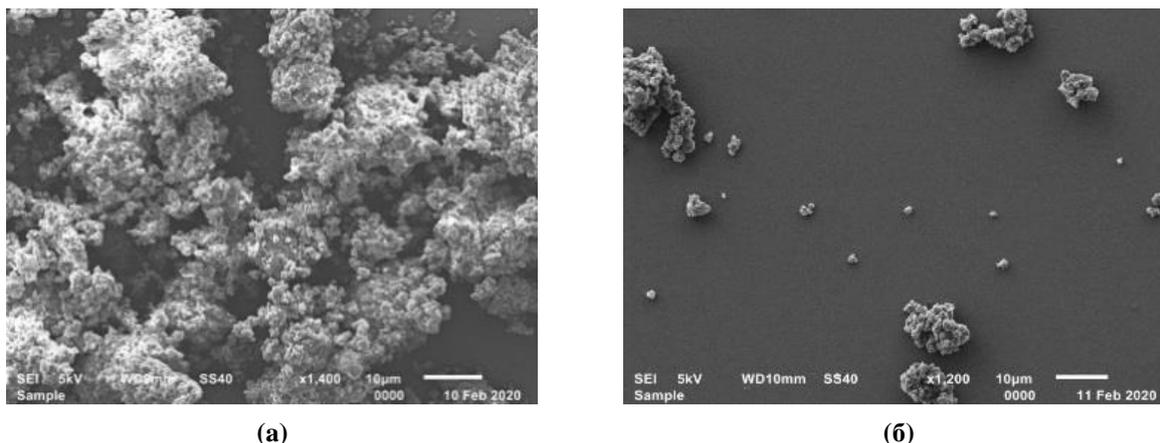
Методом смешивания и со-растированием эквимолярного количества гибрида **18h**, кислоты **19** с последующим добавлением  $H_2O$ , растиранием до порошкообразного состояния и последующим высушиванием была получена система **21**. Бинарная система **22** получена методом растирания  $\beta$ -CD и гибрида **18h**. Трехкомпонентную систему **23** получили добавлением метанольного раствора дегидроабиетовой кислоты **19** и хроменол-триазольного гибрида **18h** к 50% водному метанольному раствору  $\beta$ -CD, перемешиванием в течение суток, выпариванием растворителей под вакуумом и сушке при температуре не выше  $60^\circ C$ . Трехкомпонентная система **24** была получена аналогично системам **21, 22**.

Определение формы, размера систем **21-24** с помощью сканирующей электронной микроскопии (SEM), а также растворимости было проведено в кооперации с доктором Александру Брынзану из Института биологии Румынской Академии наук, город Бухарест.

Исследования растворимости синтезированных систем *in vitro* по сравнению с чистым фосфатным буфером в воде (pH = 6,8) показали повышенную скорость растворения гибрида хроменол-триазола в комплексах включения по сравнению со

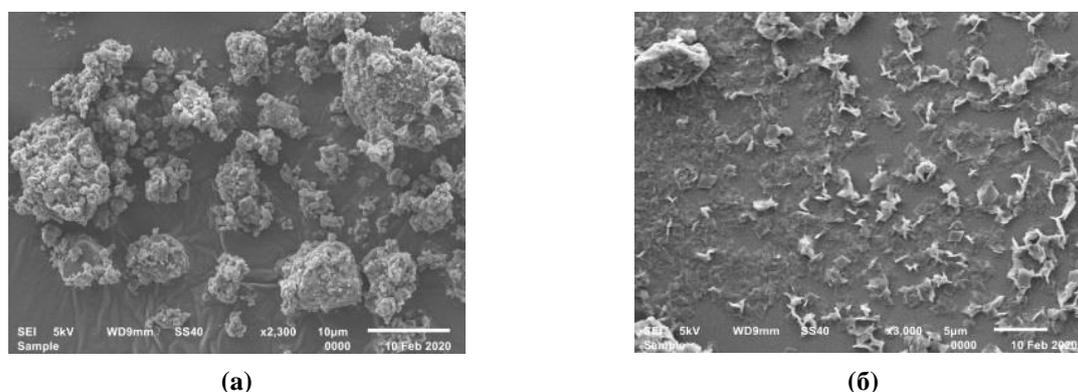
свободной формой формой в следующем порядке: система **24** > система **23** > система **22** > система **21**.

Изображение, полученное с помощью сканирующей электронной микроскопии (SEM) на рисунке 4.4, показало, что диаметр системы **21** составляет примерно 50-100 мкм, и такие данные указывают на однородность приготовленной системы. Морфология системы после исследований на растворение характеризуется образованием твердой материи с основным диапазоном размеров полученных частиц в пределах 0,1-50 мкм.



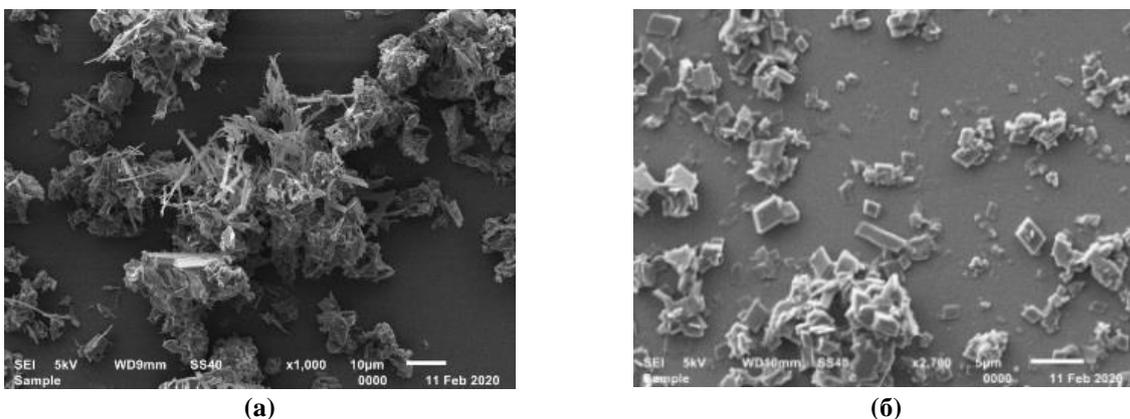
**Рис. 4.4** Форма и размер системы **21** до (а) и после (б) растворения в фосфатном буфере

Система **22** состоит из смеси микро- и наночастиц неправильной формы с преобладанием первых (рис. 4.5). Частицы системы **22** после исследования растворимости характеризуются образованием твердого геля и твердых пластин. Основные диапазоны размеров полученных частиц в виде игл составляют примерно 0,1-250 мкм. Таким образом, можно сделать вывод, что  $\beta$ -CD является солюбилизатором и способствует повышению растворимости гибрида хроменол-триазола **18h**.



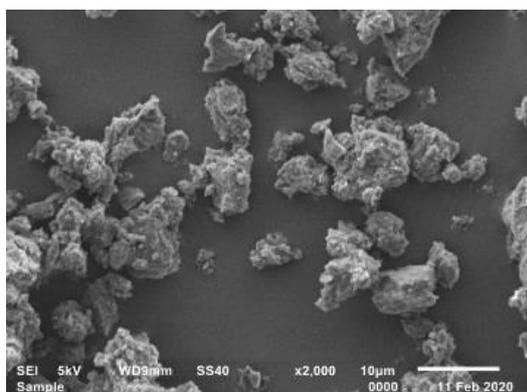
**Рис. 4.5 Форма и размер системы 22 до (а) и после (б) растворения в фосфатном буфере**

Поверхность частиц системы **23** гладкая, по сравнению с частицами систем **21-22**, которые имеют много шероховатостей. Анализ полученных снимков указывает на факт, что дегидроабиетиновая кислота **19**, гибрид хроменол-триазола **18h** и  $\beta$ -CD находятся в тесном контакте друг с другом и достаточно диспергированы, что свидетельствует об успешном получении системы **23**. Визуализированные размеры частиц показали, что частицы системы **23** после исследования растворимости имели гомогенную морфологию и не образовывали агрегированных структур (рис 4.6).

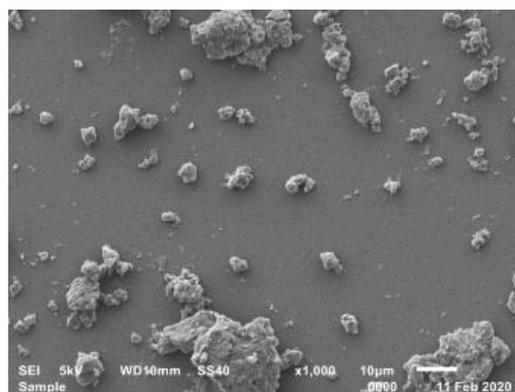


**Рис. 4.6 Форма и размер системы 23 до (а) и после (б) растворения в фосфатном буфере**

Снимки системы **24**, полученные с помощью сканирующей электронной микроскопии (SEM) представленные на рисунке 4.7 показывают, что средние размеры частиц составляют от 0,4 мкм до 3,9 мкм соответственно, а образование прочного геля не наблюдалось. Частицы системы **24** после растворения в фосфатном буфере характеризуются образованием твердых частиц в пределах размеров примерно 0,1-250 мкм (рис. 4.7).



(a)



(б)

**Рис. 4.7 Форма и размер системы 24 до (а) и после (б) растворения в фосфатном буфере**

Поверхность частиц систем **24** практически аналогична поверхности частиц сухих систем **22-23**, которые имеют много шероховатостей, вероятно, из-за присутствия  $\beta$ -циклодекстрина, прилипшего к поверхности хроменол-триазола **18h**.

#### **4.2 Выводы по главе 4.**

1. Предложен новый метод синтеза замещенных *2H*-хромен-2-олов взаимодействием алкил/арилзамещенных (*1H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-онов с салициловыми альдегидами в условиях реакции Кнёвенагеля.

2. На примере рацемического *2-трет*-бутил-3-(*1H*-1,2,4-триазол-1-ил)-*2H*-хромен-2-ола показан удобный метод получения энантиомернообогащенных веществ исследованного ряда.

3. Разработаны методы приготовления систем с размером микрочастиц 0.1-250 мкм из  $\beta$ -циклодекстрина, дегидроабиетиновой кислоты и гибридом хроменол-1,2,4-триазола. Исследования *in vitro* растворения синтезированных соединений в фосфатном буфере (рН= 6,8) показали увеличение растворимости и противогрибковой активности (см. гл.5, с.19) гибрида хроменол-триазола в комплексах включения по сравнению со свободной формой.

### **5. ОЦЕНКА ВЗАИМОСВЯЗИ «СТРУКТУРА-БИОАКТИВНОСТЬ» В РЯДУ СИНТЕЗИРОВАННЫХ АЛКИЛ/АРИЛЗАМЕЩЕННЫХ (*1H*-1,2,4-ТРИАЗОЛ-1-ИЛ)ЭТАН-2-ОНОВ**

Синтезированные соединения были протестированы группой профессора Афина Героникаки из Университета Аристотеля, города Салоники, Греция на их способность

ингибировать микроорганизмы *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus versicolor*, *Aspergillus ochramensis*, *A. niger*, *Trichoderma viride*, *Penicillium funiculosum*, *P. ochrochloron*, *P. verrucosum var. cyclopium*, соответственно. Среди производных алкил-замещенных (1*H*-1,2,4-триазолил)этанолов **10a**, **10b**, **10c** наибольшую активность в отношении *A. fumigatus* показало *изо*-бутил-4-нитропроизводное **10b** с МИС 0.02 мМ, тогда как уровень ингибирования *трет*-бутильных гомологов **10a,10c** составил МИС 0.25 мМ и МИС 0.14 мМ, соответственно. Все испытанные соединения показали хорошую антибактериальную активность со значениями МИС и МВС в диапазоне от 0,0002 до 0,0069 мМ. Антибактериальную активность можно представить следующим образом: **10a**>**10b** >**10c**. Соединение **10b** оказалось наиболее активным среди всех протестированных с МИС 0,0002-0,0033 мМ и МВС 0,0004-0,0033 мМ, за ним следуют соединения **10a** и **10c**. Активность в отношении *A. ochramensis* в ряду *трет*-бутилзамещенных 2*H*-хромен-2-олов увеличивалась в следующем порядке **18d** → **18a** → **18c** → **18b** → **18h** и составила МИС 0.431 мМ, МИС 0.316 мМ, МИС 0.199 мМ, МИС 0.163 мМ, МИС 0.92 мМ. Следует отметить, что в отношении *A. ochramensis* активность увеличивалась с МИС 0.201 мМ в ряду **18d** → **18h** →**18b** →**18a** до уровня МИС 0.071 мМ и МФС 0.142 мМ. Уровень ингибирования *A. niger* уменьшался в ряду исследованных веществ **18a** →**18d** →**18b** →**18c** →**18h** со значениями МИС 0.316 мМ, МИС 0.143 мМ, МИС 0.081 мМ, МИС 0.071 мМ, МИС 0.022 мМ и МФС 0.632 мМ, МФС 0.287 мМ, МФС 0.327 мМ, МФС 0.142 мМ, МФС 0.046 мМ, соответственно.

Полученные комплексы  $\beta$ -циклодекстрина с дегидроабиединовой кислотой и хроменол-триазолом показали хорошую активность против *Candida albicans*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Aspergillus fumigatus*, *A. versicolor*, *A. ochramensis* и *Trichoderma viride* по сравнению с эталонными препаратами с кетоконазолом (значения МИК и ВПК 0,28-1,88 мМ и 0,38-2,82 мМ, соответственно), бифоназолом (значения МИК и ВПК 0,32-0,64 мМ и 0,64-0,81 мМ) и нистатином (значения МИК и ВПК 0,55-0,65 мМ и 0,65-0,79 мМ). В рамках данной работы проведена оценка взаимосвязи структура-ингибирующая активность в ряду систем на основе хроменол-триазольного производного **18h**, со-кристалла **20**, дитерпеновой кислотой **19** и  $\beta$ -циклодекстрина. Со-кристалл **20**, полученный из хроменолола **18h** с дитерпеновой кислотой **19**, был 4 раза активнее в отношении *A. fumigatus* (МИС 0.08 мМ) чем кислота (МИС 0.35 мМ) и в три раза хроменолола **18h**. Активность со-кристалла **20** по ингибированию *A. versicolor* составила 0.02 мМ, а по отношению к *A. ochramensis* была равна 0.14 мМ, что выше, чем у исходных. Интересная зависимость активности установлена для системы **21**, полученная растиранием хроменолола **18h**, дитерпеновой кислотой **19** с небольшим количеством воды. Уровень активности к *A.*

*fumigatus* (MIC 0.10 мМ) и *A. ochramensis* (MIC 0.13 мМ) остался практически на том же уровне что и у системы **20**, тогда по отношению к *A. versicolor* она была в 11 раз ниже.

Оценка активности синтезированных веществ против возбудителей корневой гнили пшеницы проводилась группой профессора Галина Лупашку из Института генетики, физиологии и защиты растений Республики Молдова. Установлено, что соединения **10a**, **10b** и **10c** проявили ингибирующую активность в отношении гриба *Fusarium oxysporum* вызывая торможение роста колоний. Выраженное ингибирующее действие было зафиксировано в концентрациях 0,005 и 0,01 %. Так, на 6-е сутки роста средний диаметр колоний колебался в пределах 39...52 % и 39...68 % по отношению к контролю соответственно при концентрациях 0,005 и 0,01 %. При концентрациях 0,00125 % и 0,0025 % анализируемый показатель составил значения 56...82% и 68...104% по отношению к контролю соответственно, а соединение **10c** проявляет наиболее выраженную противогрибковую активность в отношении к *F. oxysporum*. В отношении гриба *Drechslera sorokiniana* выявлена аналогичная тенденция, как и в случае с *F. oxysporum* - более высокая ингибирующая активность при высоких концентрациях, но в отличие от *F. oxysporum* эффективность соединений в большей степени снижалась или даже вызывалась стимуляция роста гриба: в концентрациях 0,005 и 0,01 % диаметр колоний по отношению к контролю варьировал в пределах 78...88 % и 86...143 % соответственно. Следует отметить, что фильтрат культуры *F. oxysporum* проявлял угнетающее действие на все органы роста и развития пшеницы, кроме всхожести зерновок. Соединение **10a** стимулировало накопление сухой массы в растении в концентрациях 0,01% и 0,005% при взаимодействии пшеницы с *F. oxysporum* на 64 и 44%, соответственно. Соединения **10b** и **10c** в диапазоне исследованных концентраций способствовали значительному повышению показатель силы роста и сухой массы растения. Установлено, что при использовании **10b** показатель силы роста и сухой массы растения увеличились на 70-99% и 54-65%, а под влиянием **10c** - с 49-88 и 42-71% соответственно. Относительно влияния на пшеницу *D. sorokiniana* выявлено негативное влияние гриба на накопление биомассы в растениях. При обработке зерна сухая биомасса с одного проростка снизилась на 18 % по сравнению с контролем. По этому признаку отмечены повышения показателей на 19%, 56% и 10% под влиянием соединений **10a** (концентрация 0,005%), **10b** (концентрация 0,0025%) и **10c** (концентрация 0,0025%).

В кооперации с группой профессора Роберт Рейнольдс из Южного научно-исследовательского института, США показано, что запатентованный продукт **10a** также как и препарат сравнения рифампицин при концентрации 6.25 мг/мл, подавляет на 100%

развитие микобактерий туберкулёза *Mycobacterium tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv и лэпры, известной также как проказа.

### 5.1. Выводы по главе 5.

1. Показано, что *N*-винил-1,2,4-триазолы проявляют хорошую противомикробную активность, а соединение **10a** активно в отношении микобактерии туберкулёза и является перспективным для дальнейших углубленных исследований [22].

2. Установлено, что фунгицидная активность соединения **18h** в 7...20 раз более активно, чем кетоконазол, по отношению к грибкам *Aspergillus fumigatus*, *A. niger*, *Penicillium chrochloron* и *Trichoderma viride* [29].

3. На основании полученных данных по интегральным характеристикам растений - показателю силы роста и сухой массе с растения, можно рекомендовать в качестве средств защиты пшеницы от гриба *F. oxysporum* вещества **10a** в концентрациях 0,005%, 0,01%, **10b** в концентрациях 0,00125-0,01%, **10c** в концентрациях 0,00125-0,01%, а в случае гриба *D. sorokiniana* – **10a** в концентрации 0,005%, **10b** в концентрации 0,0025% и **10c** в концентрации 0,0025%.

### ОБЩИЕ ВЫВОДЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Предложены оригинальные подходы построения алкил/арилзамещённых (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанолов и путей их превращений позволившие синтезировать 50 производных линейного и циклического строения.
2. Изучены условия использования впервые синтезированных 4-амино-1-(3,3-диметил-2-оксобутил)-4*H*-1,2,4-триазол-1-иум хлорида и 4-амино-1-метил-4*H*-1,2,4-триазол-1-иум йодида для функционализации 3-феноцилиден-оксиндолов с потенциальной биологической активностью (параграф 2.3, п. 1).
3. Разработан стереоселективный метод синтеза тризамещённых олефинов триазольного ряда в условиях реакции Кнёвенагеля. Показано, что характер образующихся продуктов и их качественное соотношение существенным образом зависит как от природы заместителя исходных триазолилметилкетонах и ароматических альдегидов, так и от времени реакции (параграф 2.3, п. 2).
4. Осуществлен синтез изомерных 4,5-дигидро-1*H*-пиразол-1-ил)этанолов путем варьирования природы растворителя (параграф 3.2).
5. Найдено, что конденсация алкил/арилзамещённых (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанолов с салициловыми альдегидами может служить удобным методом получения соединений с фрагментом 2*H*-хромен-2-ола (параграф 4.2, п. 1).

6. На примере синтеза со-кристалла рацемического *2-трет*-бутил-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2*H*-хромен-2-ола и дегидроабиетиновой кислоты показан удобный метод получения оптически активных веществ исследованного ряда (параграф 4.2, п. 2).
7. Полученные комплексы  $\beta$ -циклодекстрина с дегидроабиетиновой кислотой и хроменол-триазилиевым гибридом с размером микрочастиц 0.1-0.250 мкм показали изменение физико-химических свойств, повышение растворимости и фунгицидной активности по сравнению с исходными соединениями (параграф 4.2, п. 3).
8. По результатам биотестирования могут быть рекомендованы следующие производные *трет*-бутильного триазилил кетона: (*Z*)-4,4-диметил-1-(4-нитрофенил)-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)пент-1-ен-3-он **10a**, (*Z*)-5-метил-1-(4-нитрофенил)-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)гекс-2-ен-1-он **10b** и (*Z*)-1-(2,4-дихлорфенил)-4,4-диметил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)пент-1-ен-3-он **10c** для применения в сельском хозяйстве в качестве фунгицидных средств. Производные *трет*-бутильного триазилил кетона: **10a-c**; производные *трет*-бутильного триазилил 2*H*-хроменола **18c** и **18h**; двух- и трехкомпонентные системы хроменола с дегидроабиетиновой кислотой и  $\beta$ -циклодекстрином являются перспективными для дальнейших углубленных исследований с целью применения их в медицине в качестве противогрибковых препаратов, а соединение **10a** так же в качестве противотуберкулезного средства (параграф 5.1, п.1-2).

Полученные в данной работе результаты позволили сформулировать следующие **рекомендации**:

1. Установленные закономерности органического синтеза алкил/арилзамещённых (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-онов открывают новые возможности для их направленной структурной модификации и расширяют теоретические представления о химических свойствах функционально замещённых 1*H*-1,2,4-триазолов. Полученные новые данные по реакции диполярного циклоприсоединения дополняют теоретические представления о реакционной способности триазилилметилкетонов, в том числе в условиях кросс-альдольной конденсации и могут быть использованы для синтеза аналогично построенных веществ с заданными свойствами.

2. Применение разработанного метода синтеза оптически активного со-кристалла (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2*H*-хромен-2-ола может служить подходом к энантиомернообогатённым органическим веществам с заданными свойствами.

3. Разработанные и запатентованные методы легли в основу селективного синтеза серии гетероциклических соединений, анализ зависимости структура-свойство показал, что они обладают разноплановой биоактивностью, превышающих известные препараты рифампицин, кетоконазол, бифиназол, ампицилин и представляют практический интерес для медицинской химии, так и агрохимии для защиты от возбудителей корневой гнили пшеницы со свойством стимулятора роста.

## БИБЛИОГРАФИЯ

1. MIZUNO, M. et al. Process development of a disease-modifying antirheumatic drug, tak-603, based on optimization of friedel–crafts reaction and selective substitution of a triazole ring. In: *Tetrahedron*. 2006, nr. 62(17), pp. 4065–4070. ISSN: 0040-4020.
2. CHANDRIKA, N.T. et al. Alkylated piperazines and piperazine-azole hybrids as antifungal agents. In: *Journal of Medical Chemistry*. 2018, nr. 61, pp.158–173. ISSN: 0748-6642.
3. GERGELY, G., BOROS, B., KOLLAR, L. High-yielding synthesis of n-triazolyl carboxamides via palladium-catalysed aminocarbonylation. In: *Tetrahedron*. 2017, nr. 73(48), pp. 6736-6741. ISSN: 0040-4020.
4. SONG, J. et al. 4-(((4-Iodophenyl)methyl)-4h-1,2,4-triazol-4-ylamino)-benzonitrile: a potential imaging agent for aromatase. In: *Journal of Medical Chemistry*. 2016, nr. 59(20), pp. 9370-9380. ISSN: 0748-6642.
5. MAIUOLO, L., ALGIERI, V., OLIVITO, F., De NINO, A. Recent developments on 1,3-dipolar cycloaddition reactions by catalysis in green solvents. In: *Catalysts*. 2020, nr. 10(1), p. 65. ISSN: 2073-4344.
6. CALEFFI, G. S. et al. Switching diastereoselectivity in catalytic enantioselective (3+2) cycloadditions of azomethine ylides promoted by metal salts and privileged sephos-derived ligands. In: *Journal of Organic Chemistry*. 2019, nr. 84(17), pp. 10593-10605. ISSN: 0022-3263.
7. ЗВЯГИНЦЕВА, М.М. Новый синтез (Z)-3-(1-амино-2-оксо-2-фенилэтилиден)индолин-2-она. В: *Вестник Башкирского Университета*. 2021, Том. 26(2), с. 398-402. ISBN: 1998-4812.
8. ZVEAGHINȚEVA, M., Sinteza într-o singură etapă (e) -3- (1-amino-2-охо-2-фенилетилден) индолин-2-онă din (E)-3-(2-охо-2-фенилетилден)индолин-2-онă. În: *Conferinta "Tendințe contemporane ale dezvoltării științei: viziuni ale tinerilor cercetători"*, editaia a VI-a, 15 iunie 2017, Chișinău, raport oral. [https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare\\_articol/65941](https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/65941).
9. ЗВЯГИНЦЕВА, М.М. Одностадийный синтез (E)-3-(1-амино-2-оксо-2-фенилэтилиден)индолин-2-она из (E)-3-(2-оксо-2-фенилэтилиден)индолин-2-она. В: *“Достижения молодых ученых: химические науки”*, Всероссийская молодежная конференция, 17-20 мая 2017, г. Уфа, с. 89. [https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare\\_articol/108462](https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/108462).
10. ZVEAGHINȚEVA, M.M., SUCMAN, N.S., MACAEV, F.Z. The molecular and crystal structure data for aminoderivative of (3E)-3-(2-охо-2-phenylethylidene)-1,3-dihydro-2H-

- indol-2-one. In: "9-th International conference on material science and condensed matter physics", September 25-28, 2018, Chisinau, Moldova, p.161.
11. **ZVEAGHINȚEVA, M.M.**, SUCMAN, N.S., STINGACI, E.P., KRAVTSOV, V.CH., MACAEV, F.Z. Selective synthesis and structure of highly functionalized ethylideneindolinone. In: "9-th International conference on material science and condensed matter physics", Chisinau, Moldova, september 25-28, 2018, p.160.
  12. MACAEV, F.Z. et al. Synthesis and structure of new oxoindoles. In: *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2007, nr. 43,(3). pp. 298-305. ISSN: 0009-3122.
  13. NAGLE, A.A. et al 3-(2-Oxoethylidene)indolin-2-one Derivatives Activate Nrf2 and Inhibit NF-κB: Potential Candidates for Chemoprevention. In: *ChemMedChem* 2014, nr. 9(8), pp. 1763-74. ISSN; 1860-7179.
  14. FUNAKI, Y., ISHIGURI, Y., KATO, T., TANAKA, S. Structure-activity relationships of vinyl triazole fungicides. In: *Journal of Pesticide Science*. 1984, nr. 9(2), pp. 229-236. ISBN: 1348-589X.
  15. **ZVEAGHINȚEVA M.**, PODGORNÎ A., STINGACI E., GORINCIOI E., VALICA V., MACAEV F. Isomeric 4,4-dimethyl-1-(4-nitrophenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)pent-1-en-3-ones. In: *Abstracts of Communications of the International Conference „П’ятнадцята наукова конференція“Львівські хімічні читання - 2015”*. 24-27 mai 2015, Liviv, p.O-25.
  16. **ZVIAGHINȚEVA, M.**; STÎNGACI, E.; GORINCOI, E.; BARBA, A.; GERONIKAKI, A.; MACAEV, F.Z. Synthesis and fungicidal activity of tert-butyl substituted N-vinyl 1,2,4-triazolyl ketones. In: *2<sup>nd</sup> Russian National Youth Conference-School with international participation "Achievements of chemistry in the agricultural sector"*. 1-3 June 2016, Ufa, Russia, pp. 53-55. ISBN 978-5-7456-0499-7.
  17. MACAEV, Fliur, STÂNGACI, Eugenia, POGREBNOI, Serghei, BOLDESCU, Veaceslav. (Z)-5-Metil-1-(4-nitrofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)hex-1-en-3-onă, procedeu de sinteză și utilizarea ei în calitate de remediu antifungic. Institutul de Chimie. Brevet de invenție 4703 B1. Nr. depozit a 2019 0028. Data depozit 2019.04.04. Publicat 31.07.2020. In: BOPI. 2020, nr. 7, p. 43-44.
  18. **ZVEAGHINȚEVA, M.** Isomerizarea N-viniltriazolului sub acțiunea solventului, În: *Conferința "Tendințe contemporane ale dezvoltării științei: viziuni ale tinerilor cercetători"*, editaia a VII-a, 15 iunie 2018, Chișinău, raport oral. pp. 114-118. ISBN 978-9975-108-45-4.
  19. STINGACI, E., **ZVEAGHINȚEVA, M.**, POGREBNOI, S., LUPASCU, L., VALICA,V., UNCU, L., SMETANSCAIA, A., DRUMEA, M., PETROU, A., CIRIC,

- A., GLAMOCLIIA, J., SOKOVIC, M., KRAVTSOV, V., GERONIKAKI, A., MACAEV, F. New vinyl-1,2,4-triazole derivatives as antimicrobial agents: Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies. In: *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2020, nr. 30(17), pp. 127368. ISSN: 0960-894X.
20. **ЗВЯГИНЦЕВА, М.М.**, СТЫНГАЧ, Е.П., АРМАШУ, С.А., ТЕРТЯК, Д.Д., ЧЕБАНУ В.А., МАКАЕВ, Ф.З. Синтез 3-(2-гидроксифенил)-1-фенил-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-1-она с противогрибковым эффектом. В: *V Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки»*, Май 16-19, 2020, Уфа, Россия, с. 78-79.
21. MACAEV, Fliur, **ZVEAGHINȚEVA, Marina**, STÂNGACI, Eugenia, POGREBNOI, Serghei, DUCA, Gheorghe. Procedeu de sinteză a 3,3-dimetil-1-(1 H -1,2,4-triazol-1-il)butan-2-onei. Institutul de Chimie. Brevet de invenție 4505 C1. Nr. depozit a 2016 0146. Data depozit 2016.12.21. Publicat 31.08.2017. In: BOPI. 2017, nr. 8, p. 28.
22. MACAEV, Fliur, **ZVEAGHINȚEVA, Marina**, STÂNGACI, Eugenia, POGREBNOI, Serghei, LUPAȘCU, Lucian. Aplicare a (Z)-4,4-dimetil-1-(4-nitrofenil)-2-(1 H -1,2,4-triazol-1-il)pent-1-en-3-onei în calitate de compus activ contra bacteriilor fitopatogene. Institutul de Chimie. Brevet de invenție 4740 C1. Nr. depozit a 2020 0056. Data deposit 2020.06.13. Publicat 28.02.2021. In: BOPI. 2019, nr. 10, p. 36.
23. MACAEV, Fliur, **ZVEAGHINȚEVA, Marina**, STÂNGACI, Eugenia, POGREBNOI, Serghei, DUCA, Gheorghe. Utilizare a (Z)-4,4-dimetil-1-(4-nitrofenil)-2-(1 H -1,2,4-triazol-1-il)pent-1-en-3-onei în calitate de remediu antituberculos. Institutul de Chimie. Brevet de invenție 4519 C1. Nr. depozit a 2017 0068. Data depozit 2016.12.21. Publicat 21.10.2017. In: BOPI. 2017, nr. 10, pp. 27-28.
24. **ZVEAGHINȚEVA, M.**, STINGACHI, E., MACAEV, F. The formation of 2H-chromenes under the reaction of cyclocondensation by the dependence of substituent's nature. In: *International Conference "Achievements and perspectives of modern chemistry"*. October 9-11, 2019, Chisinau, Republic of Moldova, p. 250. ISBN 978-9975-62-428-2.
25. **ЗВЯГИНЦЕВА, М.М.**, СТЫНГАЧ, Е.П., МАКАЕВ, Ф.З. Синтез нового соединения 6-бром-2-трет-бутил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2H-хромен-2-ол. В: *IV Международная научно-практическая конференция «Лекарства - человеку. Современные проблемы фармакотерапии и назначения лекарственных средств»*, 12-13 марта, 2020, Харьков, Украина, с. 248. ISSN: 2412-0456.
26. **ZVEAGHINTSEVA, M.**, STINGACI, E., POGREBNOI, S., SMETANSCAIA, A., VALICA, V., UNCU, L., KRAVTSOV, V., MELNIC, E., PETROU, A.,

- GLAMOČLIJA, J., SOKOVIĆ, M., CARAZO, A., MLADĚNKA, P., POROIKOV, V., GERONIKAKI, A., MACAEV, F.Z. Chromenols derivatives as novel antifungal agents. synthesis, in silico and in vitro evaluation biological evaluation and molecular docking. In: *Molecules*. 2021, nr. 26(14), pp. 4304. (IF: 4.411). ISSN 1420-3049 (Online)
27. **ЗВЯГИНЦЕВА М.М.**, СТЫНГАЧ Е.П., ЛУПАШКУ Л.Т., МАКАЕВ Ф.З. Синтез 6-хлор-2-(2,4-дихлорфенил)-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2*H*-хромен-2-ола. В: *II Всероссийская молодежная научно-практическая конференция, посвященная 70-летию Уфимского Института Химии УФИЦ РАН и 70-летию Уфимского федерального исследовательского центра РАН*. Май 25-28, 2021, Уфа, Россия, с. 22-23. ISBN 978-5-88185-500-0.
28. **ЗВЯГИНЦЕВА, М.М.**, СТЫНГАЧ, Е.П., МАКАЕВ, Ф.З. Синтез нового соединения 2-(4-хлорфенил)-6-нитро-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2*H*-хромен-2-ол. В: *VIII Международная молодежная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы современного материаловедения»* 28-29 октября 2021 года, Уфа. с.87-89. ISBN 978-5-7477-5360-0.
29. MACAEV, Fliur, **ZVEAGHINȚEVA, Marina**, STÂNGACI, Eugenia, POGREBNOI, Serghei, BOLDESCU, Veaceslav. Compusul 2-terț-butil-3-(1 H -1,2,4-triazol-1-il)-2 H -cromen-2-ol și procedeu de obținere a acestuia. Institutul de Chimie. Brevet de invenție 4565 C1. Nr. depozit A 2018 0034. Data deposit 2008.04.25. Publicat 31.10.2019. In: *BOPI*. 2019, nr. 10, pp. 17-18.
30. LUPASCU, G., STINGACI, E., GAVZER, S., LUPASCU, L., CRISTEA, N., **ZVEAGHINTSEVA, M.**, MACAEV, F. *Protective activity of vinyl-triazolic derivatives against some causative agents of wheat root rot*. În: *Romanian Journal of Bioogy- Plant Biology*. Bucharest, 2021, nr. 66(1-2), pp. 65-76. ISSN: 1843-3782
31. **ЗВЯГИНЦЕВА, М.М.**, СТЫНГАЧ, Е.П., ГОРИНЧОЙ, Е.К., БАРБА, А.Н., МАКАЕВ, Ф.З. Синтез нового соединения 6-хлор-2-трет-бутил-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2*H*-хромен-2-ол. В: *IV Всероссийская молодежная конференция «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений»*. 19-20 ноября, 2020, Уфа, Россия, с. 36-38. ISBN 978-5-7477-5182-8.
32. **ЗВЯГИНЦЕВА, М.М.**, СТЫНГАЧ, Е.П., МАКАЕВ, Ф.З. Синтез нового соединения 2-(2,4-дихлорфенил)-5-метил-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2*H*-хромен-2-ол. В: *XXVIII Всероссийская конференция молодых учёных с международным участием «Актуальные проблемы биомедицины -2022»* 24-26 марта 2022 года, Санкт-Петербург, с. 374-375. ISBN 978-5-88999-775-7.

33. BÉRUBÉ, Gervais. An overview of molecular hybrids in drug discovery. In: *Journal Expert Opinion on Drug Discovery*, 2016, nr. 11(3), pp.281-305. ISSN: 1746-044.1
34. LÖDIGE, M., HIRSCH, L. Design and synthesis of novel hybrid molecules against malaria. In: *International Journal of Medicinal Chemistry*, 2015, Article ID 458319, pp. 1-23. ISSN: 1948-5875.
35. KRIMER, M.Z., MAKAEV, F.Z., KALYAN, YU.B., TASHCHI, V.P., PUTSYKIN, YU.G. Synthesis of o-methyloximes and nitrones of a series of substituted 4-[2-hydroxy-2-(1-H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)cyclohexylidene]methyl]benzaldehydes and their fungicidal activity. In: *Russian Chemical Bulletin*. 1993, 42(12), pp. 1995-2000. ISSN 1066-5285.

### ПУБЛИКАЦИИ АВТОРА ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Научные статьи в журналах и сборниках

1) STINGACI, E., ZVEAGHINTEVA, M., POGREBNOI, S., LUPASCU, L., VALICA, V., UNCU, L., SMETANSCAIA, A., DRUMEA, M., PETROU, A., CIRIC, A., GLAMOCLIIA, J., SOKOVIC, M., KRAVTSOV, V., GERONIKAKI, A., MACAEV, F. New vinyl-1,2,4-triazole derivatives as antimicrobial agents: Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies. In: *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2020, nr. 30 (17), pp. 127368. ISSN: 0960-894X.

2) ZVEAGHINTSEVA, M., STINGACI, E., POGREBNOI, S., SMETANSCAIA, A., VALICA, V., UNCU, L., KRAVTSOV, V., MELNIC, E., PETROU, A., GLAMOČLIJA, J., SOKOVIĆ, M., CARAZO, A., MLADĚNKA, P., POROIKOV, V., GERONIKAKI, A., MACAEV, F.Z. Chromenols derivatives as novel antifungal agents. synthesis, in silico and *in vitro* evaluation biological evaluation and molecular docking. In: *Molecules*, 2021, nr. 26(14), 4304. (IF: 4.411). ISSN 1420-3049 (Online)

3) ЗВЯГИНЦЕВА, М.М. Новый синтез (Z)-3-(1-амино-2-оксо-2-фенилэтилиден)индолин-2-она. В: *Вестник Башкирского Университета*. 2021, Том. 26(2), с. 398-402. ISBN: 1998-4812.

4) LUPASCU, G., STINGACI, E., GAVZER, S., LUPASCU, L., CRISTEA, N., ZVEAGHINTSEVA, M., MACAEV, F. Protective activity of vinyl-triazolic derivatives against some causative agents of wheat root rot. În: *Romanian Journal of Biology - Plant Biology*. Bucharest, 2021, nr. 66 (1-2) pp. 65-76. ISSN: 1843-3782.

Патенты

5) MACAEV, Fliur, ZVEAGHINTEVA, Marina, STÂNGACI, Eugenia, POGREBNOI, Serghei, LUPAȘCU, Lucian. Aplicare a (Z)-4,4-dimetil-1-(4-nitrofenil)-2-(1 H -

1,2,4-triazol-1-il)pent-1-en-3-unei în calitate de compus activ contra bacteriilor fitopatogene. Institutul de Chimie. Brevet de invenție 4740 C1. Nr. depozit a 2020 0056. Data deposit 2020.06.13. Publicat 28.02.2021. In: BOPI. 2021, nr. 2, p. 36.

6) MACAEV, Fliur, **ZVEAGHINȚEVA, Marina**, STÂNGACI, Eugenia, POGREBNOI, Serghei, BOLDESCU, Veaceslav. *Compusul 2-terț-butil-3-(1 H -1,2,4-triazol-1-il)-2 H -cromen-2-ol și procedeu de obținere a acestuia*. Institutul de Chimie. Brevet de invenție 4565 C1. Nr. depozit A 2018 0034. Data deposit 2008.04.25. Publicat 31.10.2019. In: BOPI. 2019, nr. 10, pp. 17-18.

7) MACAEV, Fliur, **ZVEAGHINȚEVA, Marina**, STÂNGACI, Eugenia, POGREBNOI, Serghei, DUCA, Gheorghe. *Utilizare a (Z)-4,4-dimetil-1-(4-nitrofenil)-2-(1 H -1,2,4-triazol-1-il)pent-1-en-3-unei în calitate de remediu antituberculos*. Institutul de Chimie. Brevet de invenție 4519 C1. Nr. depozit a 2017 0068. Data depozit 2016.12.21. Publicat 21.10.2017. In: BOPI. 2017, nr. 10, pp. 27-28.

8) MACAEV, Fliur, **ZVEAGHINȚEVA, Marina**, STÂNGACI, Eugenia, POGREBNOI, Serghei, DUCA, Gheorghe. *Procedeu de obținere a (Z)-4,4-dimetil-1-(4-nitrofenil)-2-(1 H -1,2,4-triazol-1-il)pent-1-en-3-unei*. Institutul de Chimie. Brevet de invenție 4515 C1. Nr. depozit A 2016 0145. Data depozit 2016.12.21. Publicat 30.09.2017. In: BOPI. 2017, nr. 9, pp. 32-33.

9) MACAEV, Fliur, **ZVEAGHINȚEVA, Marina**, STÂNGACI, Eugenia, POGREBNOI, Serghei, DUCA, Gheorghe. *Procedeu de sinteză a 3,3-dimetil-1-(1 H -1,2,4-triazol-1-il)butan-2-unei*. Institutul de Chimie. Brevet de invenție 4505 C1. Nr. depozit A 2016 0146. Data depozit 2016.12.21. Publicat 31.08.2017. In: BOPI. 2017, nr. 8, p. 28.

Тезисы статей в сборниках

10) **ZVEAGHINȚEVA M.**, PODGORNÎI A., STINGACI E., GORINCIOI E., VALICA V., MACAEV F. Isomeric 4,4-dimethyl-1-(4-nitrophenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)pent-1-en-3-ones. In: *Abstracts of Communications of the International Conference „П’ятнадцята наукова конференція “Львівські хімічні читання - 2015”*. 24-27 mai 2015, Liviv, p.0-25.

11) **ZVIAGHINTEVA, M.**; STÎNGACI, E.; GORINCOI, E.; BARBA, A.; GERONIKAKI, A.; MACAEV, F.Z. Synthesis and fungicidal activity of tert-butyl substituted n-vinyl 1,2,4-triazolyl ketones. In: *2<sup>nd</sup> Russian National Youth Conference-School with international participation "Achievements of chemistry in the agricultural sector"*, 1 - 3 June 2016, Ufa, Russia, pp. 53-55. ISBN 978-5-7456-0499-7.

12) **ZVEAGHINȚEVA, M.** Isomerizarea N-viniltriazolului sub acțiunea solventului, În: *Conferința "Tendințe contemporane ale dezvoltării științei: viziuni ale tinerilor cercetători"*, ediția a VII-a, 15 iunie 2018, Chișinău, raport oral. pp. 114-118. ISBN 978-9975-108-45-4.

13) **ЗВЯГИНЦЕВА, М.М.** *Одностадийный синтез (E)-3-(1-амино-2-оксо-2-фенилэтилиден)индолин-2-она из (E)-3-(2-оксо-2-фенилэтилиден)индолин-2-она.* В: *“Достижения молодых ученых: химические науки”, Всероссийская молодежная конференция, 17-20 мая 2017, г. Уфа, Россия, с.89.*

14) **ZVEAGHINȚEVA, M.** *Isomerizarea N-viniltriazolului sub acțiunea solventului, În: Conferința "Tendințe contemporane ale dezvoltării științei: viziuni ale tinerilor cercetători", ediția a VII-a, 15 iunie 2018, Chișinău, raport oral. pp. 114-118. ISBN 978-9975-108-45-4.*

15) **ZVEAGHINȚEVA, M.M., SUCMAN, N.S., STINGACI, E.P., KRAVTSOV, V.CH., MACAEV, F.Z.** *Selective synthesis and structure of highly functionalized ethylideneindolinone.* In: *“9-th International conference on material science and condensed matter physics”.* September 25-28, 2018, Chisinau, Moldova, p.160.

16) **ZVEAGHINȚEVA, M.M., SUCMAN, N.S., MACAEV, F.Z.** *The molecular and crystal structure data for aminoderivative of (3E)-3-(2-oxo-2-phenylethylidene)-1,3-dihydro-2H-indol-2-one.* In: *“9-th International conference on material science and condensed matter physics”*, September 25-28, 2018, Chisinau, Moldova, p.161.

17) **ZVEAGHINȚEVA, M., STINGACHI, E., MACAEV, F.** *The formation of 2H-chromenes under the reaction of cyclocondensation by the dependence of substituent's nature.* In: *International Conference “Achievements and perspectives of modern chemistry”.* October 9-11, 2019, Chisinau, Republic of Moldova, p. 250. ISBN 978-9975-62-428-2.

18) **ЗВЯГИНЦЕВА, М.М., СТЫНГАЧ, Е.П., МАКАЕВ, Ф.З.** *Синтез нового соединения 6-бром-2-трет-бутил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2H-хромен-2-ол.* В: *IV Международная научно-практическая конференция «Лекарства - человеку. Современные проблемы фармакотерапии и назначения лекарственных средств».* 12-13 Марта 2020, Харьков, Украина, с. 248. ISSN: 2412-0456

19) **ЗВЯГИНЦЕВА, М.М., СТЫНГАЧ, Е.П., АРМАШУ, С.А., ТЕРТЯК, Д.Д., ЧЕБАНУ В.А., МАКАЕВ, Ф.З.** *Синтез 3-(2-гидроксифенил)-1-фенил-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-1-она с противогрибковым эффектом.* В: *V Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки».* Уфа, Россия, с. 78-79.

20) **ЗВЯГИНЦЕВА, М.М., СТЫНГАЧ, Е.П., ГОРИНЧОЙ, Е.К., БАРБА, А.Н., МАКАЕВ, Ф.З.** *Синтез нового соединения 6-хлор-2-трет-бутил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2H-хромен-2-ол.* В: *IV Всероссийская молодежная конференция «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений».* 19-20 ноября, 2020, Уфа, Россия, с. 36-38. ISBN 978-5-7477-5182-8.

21) **ЗВЯГИНЦЕВА М.М., СТЫНГАЧ Е.П., ЛУПАШКУ Л.Т., МАКАЕВ Ф.З.** Синтез 6-хлор-2-(2,4-дихлорфенил)-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2*H*-хромен-2-ола. В: *II Всероссийская молодежная научно-практическая конференция, посвященная 70-летию Уфимского Института Химии УФИЦ РАН и 70-летию Уфимского федерального исследовательского центра РАН.* Май 25-28, 2021, Уфа, Россия, с.22-23. ISBN 978-5-88185-500-0.

22) **ЗВЯГИНЦЕВА, М.М., СТЫНГАЧ, Е.П., МАКАЕВ, Ф.З.** Синтез нового соединения 2-(4-хлорфенил)-6-нитро-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2*H*-хромен-2-ол. В: *VIII Международная молодежная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы современного материаловедения»* 28-29 октября 2021 года, Уфа, Россия, с.87-89. ISBN 978-5-7477-5360-0.

23) **ЗВЯГИНЦЕВА, М.М., СТЫНГАЧ, Е.П., МАКАЕВ, Ф.З.** Синтез нового соединения 2-(2,4-дихлорфенил)-5-метил-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2*H*-хромен-2-ол. В: *XXVIII Всероссийская конференция молодых учёных с международным участием «Актуальные проблемы биомедицины -2022».* 24-26 марта, 2022, Санкт-Петербург, Россия, с. 374-375. ISBN 978-5-88999-775-7.

## ADNOTARE

Zveaghințeva Marina, „Sinteza și cercetarea 1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etan-2-onelor”.  
Teză de doctor în științe chimice. Chișinău, Republica Moldova, 2023.

**Structura tezei:** Teza constă din introducere, 5 capitole, concluzii generale și recomandări, bibliografie ce include 175 de titluri, 2 anexe, 120 de pagini de text de bază, 84 de figuri și 4 tabele. Rezultatele cercetărilor efectuate sunt expuse în 23 lucrări științifice.

**Cuvinte cheie:** 1*H*-1,2,4-triazol, 1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etan-2-onă, 2*H*-cromen-2-ol, 4,5-dihidro-1*H*-pirazol, condensare, cuaternizare, 3-fenocilidene oxindole.

**Scopul lucrării** constă în: cercetarea modalităților de sinteză selectivă a unor noi (1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etan-2-one, studiul structurii și proprietăților acestora.

**Obiectivele cercetării:** elaborarea unor scheme de sinteză simple și eficiente pentru obținerea noilor (1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etanone alchil/aryl-substituite pe baza de 1*H*-1,2,4-triazol și 2- halo-1-(alchil/aryl)etanone și studiul proprietăților sărurilor de triazoliu; determinarea condițiilor optime pentru obținerea compușilor nesaturați cu o anumită configurație a dublei legături și utilizarea acestora din urmă pentru a construi o legătură carbon-heteroatom a derivaților ciclici; evaluarea relației „*structură-bioactivitate*” în seria de (1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etanone sintetizate alchil/aryl-substituite.

**Noutatea și originalitatea științifică a lucrării-** Au fost studiate condițiile de utilizare a clorurii de 4-amino-1-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-4*H*-1,2,4-triazol-1-*iu* și a iodurii de 4-amino-1-metil-4*H*-1,2,4-triazol-1-*iu* pentru funcționalizarea 3-fenociliden-oxindolilor. A fost dezvoltată și brevetată o metodă stereoselectivă pentru sinteza olefinelor trisubstituite din seria triazolilor în condițiile reacției Knoevenagel.

**Problema științifică soluționată.** A fost dezvoltată o abordare a unei serii de compuși policiclici cu conținutul de azot și oxigen necunoscuți anterior, care deschide posibilități de modificare structurală dirijată a acestora și extinde domeniul de aplicare a (1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etanone în medicină și agricultură.

**Valoarea teoretică a lucrării.** Datele obținute pentru reacția de cicloadiție dipolară și reacția de eliminare completează noile idei teoretice despre reactivitatea cetonelor  $\alpha,\beta$ -insaturate. O nouă metodă eficientă pentru prepararea într-un singur reactor a compușilor care conțin fragmentul 2*H*-cromen-2-ol și a 4,5-dihidro-(1*H*-pirazol-1-il)etanonelor izomere este o contribuție importantă la chimia organică.

**Valoarea aplicativă a lucrării.** Metodele dezvoltate au constituit baza pentru sinteza selectivă a unei serii mari de derivați (1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etanonei. Folosind 2-*tert*-butil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2*H*-cromen-2-olul racemic ca exemplu, este prezentată o metodă convenabilă pentru obținerea de substanțe îmbogățite enantiomeric. Analiza dependenței „*structură-proprietate*” a arătat că pentru prima dată substanțele sintetizate au activitate antituberculoză, antibacteriană, fungicidă care depășește medicamentele cunoscute și prezintă un interes practic pentru tratarea unui număr de patologii, precum și pentru agrochimie în protecția cerealelor cu proprietăți de stimulator de creștere.

**Implementarea rezultatelor științifice:** Metodele brevetate de sinteză selectivă a derivaților (1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etanonei și-au găsit aplicație în activitățile de cercetare ale Laboratorului de Sinteza Organică al Institutului de Chimie, Moldova, Școala de Farmacie a Universității Aristotel din Salonic, Grecia, Institutul de Cercetare Științifică de Sud, SUA. Datele privind bioactivitatea au scos la iveală substanțe promițătoare pentru studii ulterioare aprofundate la Centrul de Cercetare a Produselor Medicamentale al Universității de Medicină și Farmacie „*Nicolae Testemițanu*”, Institutul de Genetică, Fiziologie și Protecția Plantelor și Institutul Științific și Practic de Horticultură, Viticultura și Tehnologii Alimentare din Moldova.

## АННОТАЦИЯ

**Звягинцева Марина, «Синтез и исследование 1-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-онов». Диссертация на соискание ученой степени доктора химических наук.**

**Кишинёв, Республика Молдова, 2023.**

**Структура диссертации:** диссертация включает введение, 5 глав, общие выводы и рекомендации, библиографию из 175 наименований, 2 приложения, 120 страниц основного текста, 84 рисунков, 4 таблицы. Результаты опубликованы в 23 научных публикациях.

**Ключевые слова:** 1*H*-1,2,4-триазол, 1-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-он, 2*H*-хромен-2-ол, 4,5-дигидро-1*H*-пиразол, конденсация, кватернизация, 3-феноцилиден-оксиндол.

**Цель научной работы:** исследование селективного синтеза новых (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-онов, изучение их строения и свойств.

**Задачи исследования:** разработка простых и эффективных схем синтеза новых алкил/арилзамещённых (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанов на основе 1*H*-1,2,4-триазола и 2-галоген-1-(алкил/арил)этанов и изучение свойств триазолиевых солей; определение оптимальных условий получения непредельных соединений с заданной конфигурацией двойных связей и использование последних для построения связи углерод-гетероатом циклических производных; оценка взаимосвязи «структура-биоактивность» в ряду синтезированных алкил/арилзамещённых (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанов.

**Новизна и научная оригинальность работы** - изучены условия использования впервые синтезированных 4-амино-1-(3,3-диметил-2-оксобутил)-4*H*-1,2,4-триазол-1-иум хлорида и 4-амино-1-метил-4*H*-1,2,4-триазол-1-иум йодида для функционализации 3-феноцилиден-оксинолов. Разработан и запатентован стереоселективный метод синтеза тризамещённых олефинов триазольного ряда в условиях реакции Кнёвенагеля.

**Решенная важная научная проблема** - разработан подход к серии ранее неизвестных азот- и кислородсодержащих полициклических соединений, что открывают возможности направленной их структурной модификации, расширяют область применения производных (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанов в медицине и сельском хозяйстве.

**Теоретическая значимость работы** - полученные данные по реакции диполярного циклоприсоединения и реакции элиминирования дополняют новые теоретические представления о реакционной способности  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кетонов. Разработанный новый эффективный метод одnoreакторного получения соединений с фрагментом 2*H*-хромен-2-ола и изомерных 4,5-дигидро-(1*H*-пиразол-1-ил)этанов является существенным вкладом в развитие основ органической химии.

**Прикладная значимость работы** - разработанные методы легли в основу селективного синтеза большой серии производных (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанола. На примере рацемического 2-*трет*-бутил-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2*H*-хромен-2-ола показан удобный метод получения энантиомернообогащённых веществ. Анализ зависимости «структура-свойство» показал, что впервые синтезированные вещества обладают антитуберкулезной, антибактериальной, фунгицидной активностью превышающей известные препараты и представляют практический интерес для терапии ряда патологий, так и агрохимии для защиты колосовых со свойством стимулятора роста.

**Внедрение научных результатов.** Запатентованные методы селективного получения производных (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанола нашли применение в научно-исследовательской деятельности Лаборатории Органического Синтеза Института Химии, Молдовы, Школы Фармации Университета Аристотеля Салонники, Греция, Южного научно-исследовательского института, США. Данные по биоактивности выявили перспективные вещества для дальнейших углубленных исследований в Центре Исследования Медицинских Препаратов Университета Медицины и Фармации «Николае Тестемичану», Института Генетики, Физиологии и Защиты Растений и Научно-практического Института Садоводства Виноградарства и Пищевых Технологий Молдовы.

## ANNOTATION

**Zveaghintseva Marina, "Synthesis and study of 1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)ethan-2-ones". Dissertation for the degree of Doctor of Chemical Sciences. Chisinau, Republic of Moldova, 2023.**

**Dissertation contents:** the thesis includes an introduction, 5 chapters, general conclusions and recommendations, a bibliography of 175 titles, 2 annexes, 120 pages of the main text, 84 figures and 4 tables. The results are published in 23 scientific publications.

**Keywords:** 1*H*-1,2,4-triazole, 1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)ethan-2-one, 2*H*-chromen-2-ol, 4,5-dihydro-1*H*-pyrazole, condensation, quaternization, 3-phenocylidene oxindole.

**The goal of the scientific work:** study of selective synthesis of new (1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)ethan-2-ones, study of their structure and properties.

**The research objectives:** development of simple and efficient schemes for the synthesis of new alkyl/aryl-substituted (1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)ethanones based on 1*H*-1,2,4-triazole and 2-halo-1-(alkyl/aryl)ethanones and the study of the properties of triazolium salts; determination of the optimal conditions for obtaining unsaturated compounds with a given configuration of double bonds and the use of the latter to build a carbon-heteroatom bond of cyclic derivatives; evaluation of the "*structure-bioactivity*" relationship in the series of synthesized alkyl/aryl-substituted (1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)ethanones.

**The novelty and the scientific originality of the work:** the conditions for the use of the first synthesized 4-amino-1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-4*H*-1,2,4-triazol-1-ium chloride and 4-amino-1-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-1-ium iodide for the functionalization of 3-phenocylidene oxindoles were studied. A stereoselective method for the synthesis of trisubstituted olefins of the triazole series under the conditions of the Knoevenagel reaction has been developed and patented.

**The solved scientific problem.** An approach to a series of previously unknown nitrogen- and oxygen-containing polycyclic compounds has been developed, which opens up opportunities for their directed structural modification and expands the field of application of (1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)ethanone derivatives in medicine and agriculture.

**Theoretical significance of the dissertation.** The obtained data on the dipolar cycloaddition reaction and the elimination reaction complement the new theoretical ideas about the reactivity of  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones. The developed new effective method for the one-pot preparation of compounds with a 2*H*-chromen-2-ol fragment and isomeric 4,5-dihydro-(1*H*-pyrazol-1-yl)ethanones is a significant contribution to the development of the fundamentals of organic chemistry.

**Applicative value of the dissertation:** The developed methods formed the basis for the selective synthesis of a large series of (1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)ethanone derivatives. Using racemic 2-*tert*-butyl-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2*H*-chromen-2-ol as an example, a convenient method for obtaining enantiomerically enriched substances is shown. Analysis of the "*structure-property*" dependence showed that for the first time the synthesized substances have anti-tuberculosis, antibacterial, fungicidal activity exceeding the known drugs and are of practical interest for the treatment of a number of pathologies, as well as agrochemistry for the protection of cereals with the property of a growth stimulator.

**Implementation of the scientific results:** Patented methods for the selective synthesis of derivatives of (1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)ethanone have found application in the research activities of the Laboratory of Organic Synthesis of the Institute of Chemistry, Moldova, the School of Pharmacy of the Aristotle University of Thessaloniki, Greece, Southern Scientific research institute, USA. The data on bioactivity revealed promising substances for further in-depth studies at the USMF "*Nicolae Testemitanu*", the IGFP and the Scientific and Practical Institute of Horticulture, Viticulture and Food Technologies of Moldova.

**ЗВЯГИНЦЕВА МАРИНА**

**СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ  
1-(1*H*-1,2,4-ТРИАЗОЛ-1-ИЛ)ЭТАН-2-ОНОВ**

**143.01 – ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ**

Автореферат диссертации на соискание учёной степени доктора химических наук

---

Одобрено для печати 29.09.2023  
Бумага офсетная. Печать лазерная.  
Печатных листов: 35

Размер бумаги 21x29,7  
Тираж 30 экз.  
Заказ номер 201

---

Типография *S.R.L. Luminvideo*  
*Республика Молдова, Кишинев, Московский пр. 5*