



Синтез і дослідження властивостей біс((4-*R*-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)алканів

О. А. Сугак, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш

Запорізький державний медичний університет, Україна

Мета роботи – синтез і дослідження властивостей біс((4-*R*-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)алканів із використанням доступних реагентів.

Матеріали та методи. Як проміжний інтермедіат використали 4-*R*-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іол, синтез котрого описано в попередніх роботах із використанням метил 2-(тіофен-2-іл)ацетату як вихідного реагенту. На етапі формування структури біс((4-*R*-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)алкану як другий реагент використовували дибромалкани (дибромметан, дибромпропан, дибромбутан). Реакцію проводили в середовищі пропан-2-олу. Утворення продуктів реакції підтверджено спектральними методами. Біс((4-*R*-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)алкани. До розчину 0,01 моль відповідного 3-(3-*R*-1,2,4-тріазол-5-тіометил)-1,2,4-тріазол-5-тіону в суміші, яка складається з 0,01 моль NaOH і 30 мл етанолу або пропан-1-олу, додають 0,01 моль відповідного алкілгалогеніду та кип'ятять до нейтральної реакції середовища (протягом 3 годин). Суміш фільтрують, розчинник упарюють. Білі кристалічні сполуки, важко розчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу використовували сполуки, очищені перекристалізацією з суміші диметилформамід – вода, 1:1.

Результати. Індивідуальність сполук, що одержали, встановлена за допомогою хромато-мас-спектрометрії. ¹H NMR спектри сполук характеризувались рядом сигналів. Протони алкілдисульфідного фрагмента резонують в області слабого поля у вигляді мультиплетів в інтервалах 3,12–3,07 м.ч. та 2,25–2,10 м.ч. Протони метиленової групи, котрі зв'язують гетероароматичні фрагменти, резонують при 3,92–3,87 м.ч. у вигляді синглету. Ароматичні протони тіофенових фрагментів фіксують у вигляді мультиплетів при 6,95–6,78 м.ч. та 6,99–7,20 м.ч. Протони метиленового фрагмента *N*-алкільного замісника фіксують у вигляді мультиплету в області 4,21–3,98 м.ч.; протони метильного фрагмента резонують у вигляді триплету при 1,52–1,57 м.ч. ІЧ-спектри досліджуваних речовин показали наявність фрагмента C-S, який фіксується у вигляді смуги валентних коливань при 693 см⁻¹. Валентні коливання C-H-фрагмента тіофенового кільця спостерігають при 715–693 см⁻¹. -CH₂-фрагмент фіксують у вигляді валентних коливань сильної інтенсивності (2935–2905 см⁻¹ та 2865–2855 см⁻¹) та деформаційних коливань середньої інтенсивності (1493–1460 см⁻¹). Для поліметиленового фрагмента характерні деформаційні коливання при 730–720 см⁻¹. Симетричні й асиметричні деформаційні коливання (1385–1380 см⁻¹ та 1470–1465 см⁻¹) характеризують наявність CH₃-групи. Здійснили попередній скринінг параметрів гострої токсичності та біологічної активності.

Висновки. Отримали 9 сполук і довели їхню структуру. Вивчили показники комп'ютерного оцінювання синтезованих сполук за допомогою онлайн-сервісу PASS. Визначили найбільш перспективні сполуки для тестування *in vitro*. Під час аналізу результатів встановили: сполуки, що одержали, можуть мати різні види біологічної активності. Серед найбільш імовірних видів активності, передбачених для всіх 9 сполук, домінує антимикробна.

Синтез и исследование свойств бис((4-*R*-5-(тиофен-2-илметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)тио)алканов

О. А. Сугак, А. И. Панасенко, Е. Г. Книш

Цель работы – синтез и исследование свойств бис((4-*R*-5-(тиофен-2-илметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)тио)алканов с использованием доступных реагентов.

Материалы и методы. В качестве промежуточного интермедиата использован 4-*R*-5-(тиофен-2-илметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-иол, синтез которого описан в предыдущих работах с использованием метил 2-(тиофен-2-ил)ацетата как исходного реагента. На этапе формирования структуры бис((4-*R*-5-(тиофен-2-илметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)тио)алкана в качестве второго реагента использовали дибромалканы (дибромэтан, дибромпропан, дибромбутан). Реакцию проводили в среде пропан-2-ола. Образование продуктов реакции подтверждено спектральными методами.

Результаты. ¹H NMR спектры полученных соединений характеризовались рядом сигналов. Протоны алкилдисульфидного фрагмента резонируют в области слабого поля в виде мультиплетов в интервалах 3,12–3,07 м.д. и 2,25–2,10 м.д. Протоны метиленовой группы, которые связывают гетероароматические фрагменты, резонируют при 3,92–3,87 м.д. в виде синглету. Ароматические протоны тиофеновых фрагментов фиксируют в виде мультиплетов при 6,95–6,78 м.ч. и 6,99–7,20 м.д. Протоны метиленового фрагмента *N*-алкильного заместителя фиксируют в виде мультиплету в области 4,21–3,98 м.д., протоны метильного фрагмента резонируют в виде триплету при 1,52–1,57 м.д.

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/133992>

УДК: 547.792-327.03/04.057
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.2.133992

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 2(27). – С. 137–141

Ключові слова: 1,2,4-тріазол, біс-похідні, синтез, ІЧ-спектрофотометрія, ¹H ЯМР спектрометрія, PASS-скринінг.

E-mail: mega_olj@ukr.net

Надійшла до редакції: 07.05.2018 // Після доопрацювання: 14.05.2018 // Прийнято до друку: 16.05.2018

ИК-спектры исследуемых веществ показали наличие фрагмента C-S, который фиксируют в виде полосы валентных колебаний при 693 см⁻¹. Валентные колебания C-H-фрагмента тиофенового кольца наблюдают при 715–693 см⁻¹. -CH₂-фрагмент фиксируют в виде валентных колебаний сильной интенсивности (2935–2905 см⁻¹ и 2865–2855 см⁻¹) и деформационных колебаний средней интенсивности (1493–1460 см⁻¹). Для полиметиленового фрагмента характерны деформационные колебания при 730–720 см⁻¹. Симметричные и асимметричные деформационные колебания (1385–1380 см⁻¹ и 1470–1465 см⁻¹) характеризуют наличие CH₃-группы. Осуществлен предварительный скрининг параметров острой токсичности и биологической активности.

Выводы. Получены 9 соединений и доказана их структура. Изучены показатели компьютерной оценки синтезированных веществ с помощью он-лайн сервиса PASS. Определены наиболее перспективные соединения для тестирования *in vitro*. В ходе анализа результатов удалось установить, что полученные соединения могут обладать различными видами биологической активности. Среди наиболее вероятных видов активности, предусмотренных для всех девяти соединений, доминирует антимикробная.

Ключевые слова: 1,2,4-триазол, бис-производные, синтез, ИК-спектрофотометрия, ¹H ЯМР спектроскопия, PASS-скрининг.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 2(27). – С. 137–141

Synthesis and properties of bis((4-R-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)alkanes

O. A. Suhak, O. I. Panasenko, Ye. H. Knysh

The aim of this work was the synthesis of bis((4-R-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)alkanes using available reagents and study of their properties.

Material and methods. 4-R-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-thiol was used as an intermediate compound, obtained from methyl 2-(thiophen-2-yl)acetate. Its synthesis has been described in previous studies. During the bis((4-R-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)alkane moiety formation stage, dibromoalkanes (dibromomethane, dibromopropane, dibromobutane) were used as secondary reagents. The reaction was conducted in propan-2-ol. The presence of reaction products has been confirmed applying spectral methods. Synthesis of bis((4-R-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)alkanes 0.01 M of the correspondent alkyl halide is added to the corresponding 3-(3-R-1,2,4-triazol-5-thiomethyl)-1,2,4-triazol-5-thione (0.01 M) in mixture of 0.01 mole NaOH and 30 mL of ethanol or propan-1-ol, and the mixture is boiled until the neutralization (during 3 hours reflux). The mixture is filtered, solvent is evaporated. White crystalline matter, practically insoluble in water, soluble in organic solvents. Compounds were purified by recrystallization from dimethylformamide-water mixture (1:1).

Results. Distinction of compounds was confirmed by chromatography-mass-spectrometry. ¹H NMR spectra of the obtained compounds were characterized by number of signals. The protons of alkylsulfide fragment resonate in a weak field appearing as multiplets at 3.12–3.07 ppm and 2.25–2.10 ppm. The protons of methyl group, which bond the heteroaromatic fragments together, resonate as a singlet at 3.92–3.87 ppm. Aromatic protons of thiophene fragments appear as multiplets at 6.95–6.78 and 6.99–7.20 ppm. The protons of methyl fragment of N-alkyl substituent appear as a multiplet at 4.21–3.98 ppm, protons of methyl fragment resonate as a triplet at 1.52–1.57 ppm.

IR spectra of the studied compounds showed presence of C-S fragment, which appears as a band of molecular stretching at 693 cm⁻¹. Stretching vibrations of C-H fragment of thiophene ring is observed at 715–693 cm⁻¹. The CH₂ fragment appears as strong stretching (at 2935–2905 cm⁻¹ and 2865–2855 cm⁻¹) and moderate bending vibrations (at 1493–1460 cm⁻¹). Also recommended for “polymethylene fragment” are characteristic deformation vibrations at 730–720 cm⁻¹. Symmetrical and asymmetrical bending at 1385–1380 and 1470–1465 cm⁻¹ characterize the presence of CH₃ group. Preliminary screening of acute toxicity and biological activity parameters has been carried out.

Conclusions. Nine compounds were obtained; their structures were confirmed. The characteristics of the synthesized compounds were assessed with computer processing using PASS online tool. The most promising compounds were selected for *in vitro* research. It was clarified during the analysis of results that the obtained compounds may exhibit various types of biological activities. The most probable effect predicted for the nine studied compounds is antimicrobial activity.

Key words: 1,2,4-triazole, bis-derivatives, synthesis, IR spectroscopy, ¹H NMR spectroscopy, PASS-screening.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (2), 137–141

Хімія гетероциклічних сполук викликає постійний інтерес дослідників, що пов'язано з різноманітними властивостями похідних цієї системи. Серед великого різноманіття сполук названої системи привертають увагу похідні 1,2,4-триазолу як зручні синтони для одержання біологічно активних субстанцій [2–5]. Гетероциклічні атоми Нітрогену та екзоциклічний атом Сульфуру, що формують структуру 1,2,4-триазол-3-тіолу, створюють сприятливі умови для перебігу ряду хімічних модифікацій. Молекули, які утворені із двох гетероциклічних фрагментів, сполучених різноманітними алкільними групами, відіграють важливу роль у медичній, фармацевтичній хімії та біохімії [6–8].

Методам синтезу та хімічної кінетики реакцій алкілювання похідних 4-аміно-1,2,4-триазолу диалогеналканами присвячено ряд статей і монографій. Усе це визначає підвищену зацікавленість до досліджень методів функціоналізації похідних 1,2,4-триазолу та актуальність наряду роботи з біс-похідними 1,2,4-триазолу [9–12].

Мета роботи

Синтез і дослідження фізико-хімічних властивостей біс((4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)алканів.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження фізико-хімічних властивостей отриманих сполук здійснили за методами, які наведені в Державній Фармакопеї України. Температуру плавлення визначили відкритим капілярним способом на приладі OptiMeltMPA 100. Будову сполук підтвердили за допомогою елементного аналізу з використанням приладу ElementarVario L cube (CHNS), ІЧ-спектри ($4000\text{--}400\text{ см}^{-1}$) зняли на модулі ALPHA-T (KBr, CHCl_3 , HPLC) спектрометра Bruker ALPHA FT-IR. ^1H ЯМР-спектри сполук записали за допомогою спектрометра «Mercury 400» (розчинник – DMSO-d_6 або $\text{DMSO-d}_6 + \text{CCl}_4$, внутрішній стандарт – тетраметилсилан). Хромато-мас-спектральні дослідження виконали на апараті Agilent 1260 Infinity HPLC, який обладнаний мас-спектрометром Agilent 6120, спосіб іонізації – в електроспрей (ESI).

Як вихідну сполуку використали 4-*R*-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіол, синтез якого описано в попередніх роботах [1]. Як другий реагент використовували дибромалкани (дибромметан, дибромпропан, дибромбутан). Реакцію проводили в середовищі метанолу. Утворення продуктів реакції підтвердили спектральними методами.

Біс((4-*R*-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)алкани

До розчину 0,01 моль відповідного 3-(3-*R*-1,2,4-тріазол-5-тіометил)-1,2,4-тріазол-5-тіону в суміші, що

складається з 0,01 моль NaOH і 30 мл етанолу або пропан-2-олу, додають 0,01 моль відповідного алкілгалогеніду та кип'ятять до нейтральної реакції середовища (протягом 3 годин) (рис. 1, таблиця 1). Суміш фільтрують, розчинник упарюють.

Білі кристалічні сполуки, важко розчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках.

Для аналізу сполуки очищені перекристалізацією з суміші диметилформамід – вода, 1:1.

Результати та їх обговорення

На початку роботи визначили оптимальні умови перебігу реакції взаємодії вихідних тіолів із дигалогеналканами. Результати досліджень показали: реакція з кількісним виходом перебігає в середовищі пропан-2-олу. Синтезовані речовини (4–12) – кристалічні речовини жовтого або коричневого кольору, розчинні в 1,4-діоксані, при нагріванні малорозчинні в етилацетаті, хлороформі, етанолі та метанолі, майже нерозчинні в діетиловому ефірі та пропанолі-2 (таблиця 1).

^1H NMR спектри сполук, що одержали, характеризувались рядом сигналів (таблиця 2). Протони алкілди-сульфідного фрагмента резонують в області слабого поля у вигляді мультиплетів в інтервалах 3.12–3.07 м.ч. та 2.25–2.10 м.ч. Протони метиленової групи, які зв'язують гетероароматичні фрагменти, резонують при

Таблиця 1. Фізико-хімічні константи синтезованих речовин

№ сполуки	R	R ₁	Тпл, °С	Брутто формула	Вихід, %	Знайдено, %				Вираховано, %			
						C	H	N	S	C	H	N	S
4	CH ₃	CH ₂ Br ₂	134-136	C ₁₇ H ₁₈ N ₆ S ₄	65	46,86	4,18	19,38	29,88	46,98	4,17	19,34	29,51
5	C ₂ H ₅	CH ₂ Br ₂	155-157	C ₁₉ H ₂₂ N ₆ S ₄	74	49,20	4,78	18,12	27,78	49,32	4,79	18,16	27,72
6	C ₆ H ₅	CH ₂ Br ₂	172-174	C ₂₇ H ₂₂ N ₆ S ₄	71	57,89	3,98	15,08	22,89	58,04	3,97	15,04	22,95
7	CH ₃	C ₃ H ₆ Br ₂	130-132	C ₁₉ H ₂₂ N ₆ S ₄	21,42	49,42	4,78	18,20	27,67	49,32	4,79	18,16	27,72
8	CH ₃	C ₄ H ₈ Br ₂	189-191	C ₂₀ H ₂₄ N ₆ S ₄	21,43	50,49	5,06	17,66	26,86	50,39	5,07	17,63	26,91
9	C ₂ H ₅	C ₃ H ₆ Br ₂	190-192	C ₂₁ H ₂₆ N ₆ S ₄	20,41	51,49	5,33	17,16	26,10	51,40	5,34	17,13	26,14
10	C ₂ H ₅	C ₄ H ₈ Br ₂	97-99	C ₂₂ H ₂₈ N ₆ S ₄	19,87	52,47	5,58	16,69	25,35	52,35	5,59	16,65	25,41
11	C ₆ H ₅	C ₃ H ₆ Br ₂	128-130	C ₂₉ H ₂₆ N ₆ S ₄	16,67	60,36	4,46	14,34	21,82	59,36	4,47	14,32	21,86
12	C ₆ H ₅	C ₄ H ₈ Br ₂	145-146	C ₃₀ H ₂₈ N ₆ S ₄	16,67	60,06	4,06	14,01	21,32	59,97	4,07	13,99	21,35

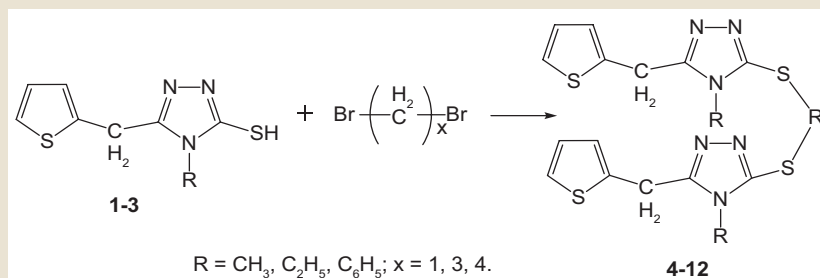


Рис. 1. Схема синтезу біс((4-*R*-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)алканів.

Таблиця 2. Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук

№ з/п	¹ H NMR (δ, м.ч.)
4	7.22–6.95 (м, 6H), 4.85 (с, 2H), 4.32 (с, 4H), 3.56 (с, 6H)
5	7.19–6.93 (м, 6H), 4.87 (с, 2H), 4.21 (с, 4H), 4.17 – 4.10 (м, 4H), 1.43–1.38 (т, 6H)
6	7.55–7.35 (м, 8H), 7.23–7.08 (м, 2H), 6.99–6.91 (м, 2H), 4.85 (с, 2H), 4.39 (с, 4H)
7	7.07–6.99 (м, 2H), 6.95–6.87 (м, 4H), 3.86–3.81 (м, 4H), 3.79–3.74 (м, 6H), 3.12–3.07 (м, 4H), 2.26–2.10 (м, 2H).
8	7.21–6.95 (м, 2H), 6.94–6.85 (м, 4H), 4.21–4.00 (м, 4H), 3.92–3.87 (м, 4H), 3.12–3.07 (м, 4H), 2.25–2.10 (м, 2H), 1.57–1.52 (м, 6H).
9	8.13–7.98 (м, 4H), 7.52–7.44 (м, 4H), 7.43–7.38 (м, 2H), 7.10–6.99 (м, 2H), 6.98–6.83 (м, 4H), 4.03–3.98 (м, 4H), 3.16–3.11 (м, 4H), 2.23–2.07 (м, 2H).
10	8.14–7.99 (м, 4H), 7.53–7.45 (м, 4H), 7.43–7.38 (м, 2H), 7.11–6.99 (м, 2H), 6.98–6.92 (м, 2H), 6.92–6.85 (м, 2H), 4.04–3.99 (м, 4H), 3.22–2.97 (м, 4H), 1.86–1.59 (м, 4H).
11	7.11–6.89 (м, 6H), 4.22–4.17 (м, 4H), 3.87–3.82 (м, 6H), 3.23–2.92 (м, 4H), 1.95–1.57 (м, 4H).
12	7.21–6.95 (м, 2H), 6.94–6.85 (м, 4H), 4.26–4.06 (м, 4H), 3.94–3.89 (м, 4H), 3.25–2.92 (м, 4H), 2.01–1.61 (м, 4H), 1.58–1.53 (м, 6H).

3.92–3.87 м.ч. у вигляді синглету. Ароматичні протони тіофенових фрагментів фіксують у вигляді мультиплетів при 6.95–6.78 м.ч. та при 6.99–7.20 м.ч. Протони метилового фрагмента N-алкільного замісника фіксують у вигляді мультиплету в області 4.21–3.98 м.ч., протони метильного фрагмента резонують у вигляді триплету при 1.52–1.57 м.ч.

ІЧ-спектри речовин, що досліджували, показали наявність фрагмента C-S, який фіксують у вигляді смуги валентних коливань при 693 см⁻¹.

Валентні коливання C-H-фрагмента тіофенового кільця спостерігають при 715–693 см⁻¹. -CH₂-фрагмент фіксують у вигляді валентних коливань сильної інтенсивності (2935–2905 см⁻¹ та 2865–2855 см⁻¹) і деформаційних коливань середньої інтенсивності (1493–1460 см⁻¹).

Для поліметилового фрагмента характерні деформаційні коливання при 730–720 см⁻¹. Симетричні й асиметричні деформаційні коливання (1385–1380 та 1470–1465 см⁻¹) характеризують наявність CH₃-групи.

Обрали алкільний фрагмент, що поєднує синтони 1,2,4-тріазолу. Але введення арильного фрагмента замість алкільного може кардинально вплинути на біологічну активність сполуки. Це може бути пов'язано, наприклад, зі зміною процесу взаємодії з рецепторами клітини. На це також впливає зміна природи спряженої системи, що поєднує гетерильні цикли: у сполук із розірваною спряженою системою одинарних і подвійних зв'язків біологічна активність, як правило, вища.

Висновки

1. Встановлено, що оптимальним варіантом перебігу реакцій взаємодії 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолу з дибромалканами є нагрівання реакційної суміші протягом 2 годин в середовищі пропан-1-олу.

2. Вивчили показники комп'ютерного оцінювання синтезованих сполук за допомогою онлайн-сервісу PASS.

3. Визначили найбільш перспективні сполуки для тестування *in vitro*. Протягом аналізу результатів встановили, що отримані сполуки можуть мати різні види

біологічної активності. Серед найбільш імовірних видів активності, передбачених для всіх 9 сполук, домінує антимікробна.

Перспективи подальших досліджень. Відповідно до результатів досліджень планується розширити лінійку цього класу сполук для виявлення серед них перспективних біологічно активних сполук.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Сугак О. А., здобувач, інспектор II фармацевтичного факультету, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Панасенко О. І., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Книш Є. Г., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. управління та економіки фармації, медичного і фармацевтичного права, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Сугак О. А., соискатель, инспектор II фармацевтического факультета, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Панасенко О. И., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. токсикологической и неорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Кныш Е. Г., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического правоведения, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Suhak O. A., Reasercher, Inspector of II Pharmacy Faculty, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Panasenko O. I., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Toxicology and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Knysh Ye. H., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Management and Pharmacy Economics, Medical and Pharmaceutical Commodity Research, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Сугак О.А. Синтез та фізико-хімічні властивості 3-(алкілтіо)-4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазолів / О.А. Сугак, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2015. – №2. – С. 21–24.

- [2] Al-Amin M. Synthesis of some bis-triazole derivatives as probes for cyto toxicity study / M. Al-Amin, M. R. Islam // *Bangladesh J Pharmacol.* – 2006. – Vol. 1. – P. 21–26.
- [3] Dippold A.A. A study of dinitro-bis-1,2,4-triazole-1,1'-diol and derivatives: design of high-performance insensitive energetic materials by the introduction of N-oxides / A.A. Dippold, T.M. Klapötke // *J Am Chem Soc.* – 2013. – Vol. 135. – Issue 26. – P. 9931–9938.
- [4] Bekircan O. Synthesis of new bis-1,2,4-triazole derivatives / O. Bekircan, H. Bektas // *Giresun.* – 2006. – Vol. 11. – Issue 6. – P. 469–477.
- [5] Datoussaid Y. Synthesis and antibacterial activity of some 5,5'-(1,4-phenylene)-bis-1,3,4-oxadiazole and bis-1,2,4-triazole derivatives as precursors of new S-nucleosides / Y. Datoussaid, A. Othman, G. Kirsch // *South African Journal of Chemistry.* – 2012. – Vol. 65. – P. 30–35.
- [6] Synthesis of some S-derivatives of bis-1,2,4-triazoles / T.V. Ghochikyan, M.A. Samvelyan, A.S. Galstyan, S.V. Grigoryan // *Proceedings of the Yerevan state university.* – 2016. – №2. – P. 8–12.
- [7] Synthesis, extraction and antibacterial studies of some new bis-1,2,4-triazole derivatives part II / N. Gümrükçüoğlu, S. Uğraş, Hİ. Uğraş, Ü. Çakır // *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry.* – 2012. – Vol. 73(1–4). – P. 359–367.
- [8] Dawood K.M. Synthesis and applications of bi- and bis-triazole systems / K.M. Dawood, B.F. Abdel-Wahab, M.A. Raslanc // *The Free Internet Journal for Organic Chemistry.* – 2018. – P. i. – P. 179–215.
- [9] Mobinikhaled A. Synthesis of some novel bis-1,2,4-triazole and bis-1,3,4-thiadiazole derivatives from terephthaloyl and isophthaloyl chlorides / A. Mobinikhaled, A. Rafiee, N. Foroughifar // *Heterocyclic Communications.* – 2013. – P. 265–269.
- [10] Modzelewska-Banachiewicz, B. Synthesis and biological activity of BIS-1,2,4-triazole and BIS-1,3,4-thiadiazole derivatives / B. Modzelewska-Banachiewicz, E. Jagiełło-Wójtowicz, E. Tokarzewska-Wielosz // *Acta Pol Pharm.* – 2000. – Vol. 57. – Issue 3. – P. 199–204.
- [11] Shridhar A.H. Synthesis, characterization and pharmacological studies of novel bis-1,3,4-oxadiazole and 1,2,4-triazole derivatives / A.H. Shridhar, J. Keshavayya, H.H. Joy // *Pelagia Research Library.* – 2011. – Vol. 2. – Issue 4. – P. 106–114.
- [12] Synthesis, antibacterial, antielastase, antiurease and antioxidant activities of new methoxy substituted bis-1,2,4-triazole derivatives / B.B. Sokmen, N. Gumrukcuoglu, S. Ugras, et al. // *Journal of enzymeinhibition and medicinal chemistry.* – 2013. – Voc. 28. – Issue 1. – P. 72–7.
- [2] Al-Amin M. & Islam, M. R. (2006) Synthesis of some bis-triazole derivatives as probes for cyto toxicity study. *Bangladesh J Pharmacol.*, 1, 21–26.
- [3] Dippold, A. A., & Klapötke, T. M. (2013) A study of dinitro-bis-1,2,4-triazole-1,1'-diol and derivatives: design of high-performance insensitive energetic materials by the introduction of N-oxides. *J Am Chem Soc.*, 135(26), 9931–9938. doi: 10.1021/ja404164j.
- [4] Bekircan, O., & Bektas H. (2006) Synthesis of new bis-1,2,4-triazole derivatives. *Giresun.*, 11(6), 469–477. doi: 10.3390/11060469.
- [5] Datoussaid, Y., Othman, A., & Kirsch, G. (2012) Synthesis and antibacterial activity of some 5,5'-(1,4-phenylene)-bis-1,3,4-oxadiazole and bis-1,2,4-triazole derivatives as precursors of new S-nucleosides. *South African Journal of Chemistry*, 65, 30–35.
- [6] Ghochikyan, T. V., Samvelyan, M. A., Galstyan, A. S., & Grigoryan, S. V. (2016) Synthesis of some S-derivatives of bis-1,2,4-triazoles. *J. Proceedings of the Yerevan state university*, 2, 8–12.
- [7] Gümrükçüoğlu, N., Uğraş, S., Uğraş, Hİ., & Çakır, Ü. (2012) Synthesis, extraction and antibacterial studies of some new bis-1,2,4-triazole derivatives part II. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 73(1–4), 359–367. doi: 10.1007/s10847-011-0072-x.
- [8] Dawood, K. M., Abdel-Wahab, B. F., & Raslanc, M. A. (2018) Synthesis and applications of bi- and bis-triazole systems. *The Free Internet Journal for Organic Chemistry*, i, 179–215. doi: https://doi.org/10.24820/ark.5550190.p010.522.
- [9] Mobinikhaled, A., Rafiee, A., & Foroughifar, N. (2013) Synthesis of some novel bis-1,2,4-triazole and bis-1,3,4-thiadiazole derivatives from terephthaloyl and isophthaloyl chlorides. *Heterocyclic Communications*, 265–269. doi: 10.1515/hc-2013-0035.
- [10] Modzelewska-Banachiewicz, B., Jagiełło-Wójtowicz, E., Tokarzewska-Wielosz, E. (2000) Synthesis and biological activity of BIS-1,2,4-triazole and BIS-1,3,4-thiadiazole derivatives. *Acta Pol Pharm*, 57(3), 199–204.
- [11] Shridhar, A. H., Keshavayya, J., & Joy, H. H. (2014) Synthesis, characterization and pharmacological studies of novel bis-1,3,4-oxadiazole and 1,2,4-triazole derivatives. *Pelagia Research Library*, 2(4), 106–114.
- [12] Sokmen, B. B., Gumrukcuoglu, N., Ugras, S., Ugras, H., & Yanardag, R. (2013) Synthesis, antibacterial, antielastase, antiurease and antioxidant activities of new methoxy substituted bis-1,2,4-triazole derivatives. *Journal of enzymeinhibition and medicinal chemistry*, 28(1), 72–7. doi: 10.3109/14756366.2011.631536.

References

- [1] Suhak, O. A., Panasenko, O. I., & Knysh, Ye. G. (2015) Syntez ta fizyko-khimichni vlastyivosti 3-(alkiltio)-4-*R*-5-(тіофен-2-ілметил)-