



Ukrainian Journal of Natural Sciences
№ 14
Український журнал природничих наук
№ 14

ISSN: 2786-6335 print
ISSN: 2786-6343 online

УДК 547.279

DOI <https://doi.org/10.32782/naturaljournal.14.2025.14>

МОДИФІКОВАНИЙ МЕТОД ВІЛЬЯМСОНА У СИНТЕЗІ НОВИХ ТІОЕТЕРІВ

В. В. Листван¹

Досліджено можливість використання модифікованого варіанту реакції Вільямсона, що полягає у взаємодії тіолів із заміщеними алкілгалогенідами у присутності основи без проміжного виділення тіолятів, для одержання нових сполук, що поєднують сульфідний зв'язок із функціональними групами інших типів. Тіоетери відомі своєю різнобічною біологічною активністю: протипухлинною дією, антимікробною та противірусною, антиоксидантною активністю тощо. Значна частина використовуваних методів отримання тіоетерів потребує застосування сильних основ, чутливих до волог літійорганічних сполук чи реактивів Грін'єра, металоорганічних каталізаторів тощо. Усе це ускладнює методіку синтезу й обмежує можливості його практичного застосування. Взаємодія тіолятів як нуклеофільних реагентів з алкілгалогенідами залишається простим і доступним методом синтезу тіоетерів. Використання як реагентів тіолів і галогенопохідних у присутності еквімолярної кількості луку дозволяє спростити методіку синтезу, уникнути виділення меркаптідів у вільному стані. Одна із груп отриманих тіоетерів містить ацетанілідний фрагмент. Похідні ацетаніліду відомі широким спектром своєї біологічної дії, зокрема антипіретичною, антимікробною, протизапальною, протипухлинною, антигіперглікемічною активністю. Поєднання даного фрагмента з тіоетерною групою робить отримані продукти перспективними з погляду подальшого дослідження їхньої біологічної активності. Іншим напрямом дослідження стало алкілювання 2-меркаптобензоксазолу з утворенням сульфідів, що містять бензоксазольний фрагмент. Похідні цього гетероциклу цікаві як потенційні протипухлинні, антибактеріальні, антивірусні, фунгіцидні агенти тощо. Описаний метод виявився придатним також для отримання похідних бензотіазолу. Сполуки з бензотіазольним фрагментом відомі передусім завдяки своїй протипухлинній активності, проте вони мають перспективи застосування і в інших сферах медицини, зокрема в кардіології.

Ключові слова: тіоетер, сульфід, сульффон, нуклеофільне заміщення, реакція Вільямсона.

MODIFIED WILLIAMSON METHOD IN THE SYNTHESIS OF NEW THIOETHERS

V. V. Lystvan

The possibility of the application of a modified version of the Williamson reaction, that involves the interaction of thiols with substituted alkyl halides in the presence of a base without the intermediate isolation of thiolates, has been investigated to obtain new compounds that combine a sulfide bond with

¹ кандидат хімічних наук,
доцент кафедри хімії
(Житомирський державний університет імені Івана Франка, м. Житомир)
e-mail: listvan@ukr.net
ORCID: 0000-0002-8366-2813

other types of functional groups. Thioethers are known for their diverse biological activities, including antitumor, antimicrobial, antiviral, antioxidant effects etc. Many of the commonly used methods for obtaining thioethers require strong bases, moisture-sensitive organolithium compounds or Grignard reagents or organometallic catalysts, which complicate the synthesis procedure and limit its practical applicability. The reaction of thiolates as nucleophilic reagents with alkyl halides remains a simple and accessible method for the synthesis of thioethers. An application of thiols and halogen derivatives as reagents in the presence of an equimolar amount of alkali simplifies the synthesis procedure and avoids the isolation of mercaptides in an individual state. One group of the obtained thioethers contains an acetanilide fragment. Acetanilide derivatives are known for their wide range of biological activities, including antipyretic, antimicrobial, anti-inflammatory, antitumor, and antihyperglycemic effects. The combination of this fragment with a thioether group makes the obtained products promising for further investigation of their biological activity. Another direction of the study was the alkylation of 2-mercaptobenzoxazole, leading to the formation of sulfides containing a benzoxazole fragment. Derivatives of this heterocycle are of interest as potential antitumor, antibacterial, antiviral, and fungicidal agents. The described method also proved suitable for obtaining benzothiazole derivatives. Compounds containing a benzothiazole fragment are primarily known for their antitumor activity, but they also show promise in other fields of medicine, particularly in cardiology.

Key words: thioether, sulfide, sulphon, nucleophilic substitution, Williamson reaction.

Вступ

Тіоетери. Тіоетери, або органічні сульфідні, – речовини, що містять двокоординований атом Сульфуру, сполучений із двома аліфатичними або ароматичними залишками. Сульфідний зв'язок R-S-R відіграє важливу роль у живих організмах, зокрема, входить до складу однієї зі стандартних амінокислот – метіоніну, а також деяких ферментів, зокрема як фрагмент кофактору біотину, що відіграє важливу роль у різноманітних метаболічних процесах. Сполуки, що містять сульфідні фрагменти, мають цінну біологічну активність і можуть застосовуватись як лікарські засоби. Зокрема, завдяки своїй цитотоксичності вони мають виражену протипухлинну активність (Han & Küçükgüzel, 2022; Zheng et al., 2023). Зокрема, ефективна протипухлинна дія притаманна комплексним сполукам Паладію(II) з тіоетерними лігандами (Naskar et al., 2022). Похідні флавоноїду миріцетину з тіоетерним фрагментом виявили помітну антимікробну та противірусну активність (Ruan et al., 2018; Liu et al., 2022). Похідні пірокатехолу, що містять алкілтіо- й арилтіогрупи, за даними DPPH-тесту, виявили помітну антиоксидантну (антирадикальну) активність (Smolyaninov et al., 2018).

Сільське господарство та ветеринарія – інша сфера потенційного застосування органічних сульфідів, точніше сполук, що містять у складі молекули тіоетерні групи. Модифікування відомого антибіотика плевромутиліну, що застосовується у ветеринарній медицині, шляхом введення до складу молекули тіоетерної групи значно підвищує його антимікробну активність (Mu et al., 2017).

Похідні імідазотіодіазолу, що містять тіоетерний фрагмент, виявили помітну фунгіцидну дію (Tunel et al., 2021), що робить перспективним його дослідження як потенційного засобу захисту рослин. У цьому ж напрямі – пошуку нових перспективних пестицидів – досліджувались нові похідні піримідину, що містять сульфонатні групи. Їх модифікування через введення сульфідного фрагмента розширило спектр їхньої антибактеріальної та інсектицидної дії (Li et al., 2023). Аналогічний вплив мало також введення тіоетерної групи до складу похідних 1,3,4-оксадіазолу (Song et al., 2018).

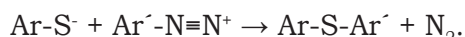
Можливості практичного застосування тіоетерів значно розширюються завдяки їхній здатності окиснюватись з утворенням сульфоксидів і сульфонів. Сульфоксидний фрагмент входить до складу молекул деяких біологічно активних природних сполук, наприклад сульфорафану, що міститься в різних видах капусти та редиски й має протизапальну й антиоксидантну дію, аліїну, що міститься в часнику й також виявляє антиоксидантну активність. Варто згадати також широковідомі синтетичні препарати Омепразол (рацемат) та його S-ізомер Езомепразол, що належать до інгібіторів протонної помпи й активно застосовуються в гастроентерології. Натомість препарати – похідні сульфонів натеper не дістали широкого розповсюдження у фармакології, помітно поступаючись активністю сульфонамідам, їх представники, однак, присутні на фармацевтичному ринку завдяки антибактеріальним властивостям, зокрема, відомі такі препарати, як Дапсон (проти-лепрозна й антипротозойна дія) і Промін

(антималарійна, протитуберкульозна та протилепрозна дія).

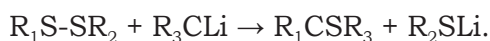
Отримання тіоетерів. Найчастіше тіоетери отримують шляхом алкілування тіолів за загальною схемою:



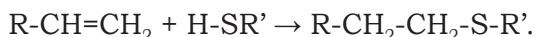
У ролі алкілюючих агентів найчастіше використовуються алкілгалогеніди, можуть однак застосовуватись також діалкілсульфати, епоксиди чи азириди. Для одержання ароматичних тіоетерів як арилюючі реагенти можна використовувати солі діазонію:



Подібним чином дисульфідні можуть утворювати тіоетери, реагуючи з літій- чи магнійорганічними сполуками:



Широке розповсюдження протягом останніх років набув інший метод отримання тіоетерів, що полягає у приєднанні тіолів до алкенового подвійного зв'язку (Cramer & Bowman, 2017):



Реакція цікава тим, що може відбуватись за радикальним або іонним механізмом. У першому випадку ініціювання реакції відбувається під впливом типових для радикальних реакцій факторів, як-от: яскраве світло (або УФ-випромінювання), висока температура чи додання в ролі ініціаторів сполук, що є джерелами вільних радикалів. Реакція характеризується високою стереоселективністю, приєднання відбувається проти правила Марковнікова (Sinha & Equbal, 2018). Іншим варіантом приєднання є реакція Міхаеля (Chauhan et al., 2014), що, хоча й відбувається за іншим механізмом, приводить однак до аналогічних результатів (приєднання проти правила Марковнікова) (Nair et al., 2014).

Існують також інші методи одержання органічних сульфідів, зокрема, перегрупування за Пумерером (Zhao et al., 2025), декарбонілування тіолестерів тощо. Значна частина використовуваних методів передбачає застосування сильних основ, чутливих до вологості літійорганічних сполук чи реактивів Грін'єра, металоорганічних катализаторів тощо. Усе це ускладнює методику синтезу й обмежує можливості його практичного застосування.

Реакція Вільямсона, що полягає у взаємодії алкохолів і фенолів як нуклеофілів

реагентів з алкілгалогенідами, залишається простим і доступним методом синтезу етерів. Цей же метод може бути застосований і для синтезу їх тіоаналогів. Зазвичай як нуклеофільні реагенти використовують тіоли чи тіоляти. У першому випадку реакція іде повільно через недостатню нуклеофільність тіоспиртів, другий потребує попереднього отримання і виділення тіолятів, що підвищує працемісткість методу. Поєднати переваги обох методів можна шляхом використання як реагентів тіолів і галогенопохідних у присутності еквімолярної кількості луку, що дозволяє уникнути виділення меркаптідів у вільному стані.

Матеріал і методи

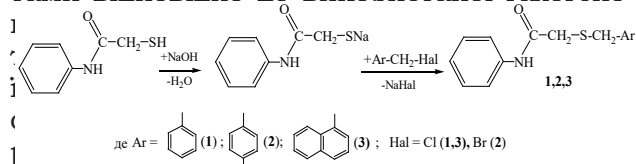
У даній роботі показана можливість використання модифікованого варіанту реакції Вільямсона, що полягає у взаємодії тіолів із заміщеними алкілгалогенідами у присутності основи без проміжного виділення тіолятів, для одержання нових сполук, що поєднують сульфідний зв'язок із функціональними групами інших типів. Отримані тіоетери можуть слугувати напівпродуктами для подальшого перетворення на відповідні сульфоксиди чи сульфони, або бути перспективними об'єктами дослідження з огляду на потенційну біологічну активність.

Результати та їх обговорення

Для отримання діалкіл-, алкіларил- чи алкілгетарилсульфідів ми використовували алкілування тіолятів, що утворюються безпосередньо в реакційній суміші за дії луку на відповідні тіоли. Меркаптан попередньо розчиняли у спирті (зазвичай 2-пропанолі) або диметилформаміді; далі додавали натрій гідроксид. З'ясувалось, що останній можна використовувати або у дрібно розтертому кристалічному стані або як водний розчин, що не впливає суттєво на вихід продукту реакції. До підігрітої реакційної суміші додавали галогенопохідну, розчин нагрівали протягом 0,5–3 годин, залежно від застосованого алкілгалогеніду. Отримані продукти осаджували зі спиртового розчину водою, відфільтровували й очищували перекристалізацією.

Першою групою отриманих продуктів реакції Вільямсона були похідні меркаптоацетаніліду. Похідні ацетаніліду вже кілька років досліджуються з огляду на їхні цінні біологічні властивості. Сам фенілацетамід використовувався свого часу в лікарській практиці як антипіретик. Пізніше серед його похідних виявлено речовини з антимікробною, протизапальною, про-

типу хлоридної, антигіперглікемічної дією, періодично з'являються повідомлення про нові виявлені види біологічної активності (Singh et al., 2019). Тож поєднання даного фрагмента в молекулі з тиоетерною групою, а також іншими структурними фрагментами відповідно до використаної галогено-



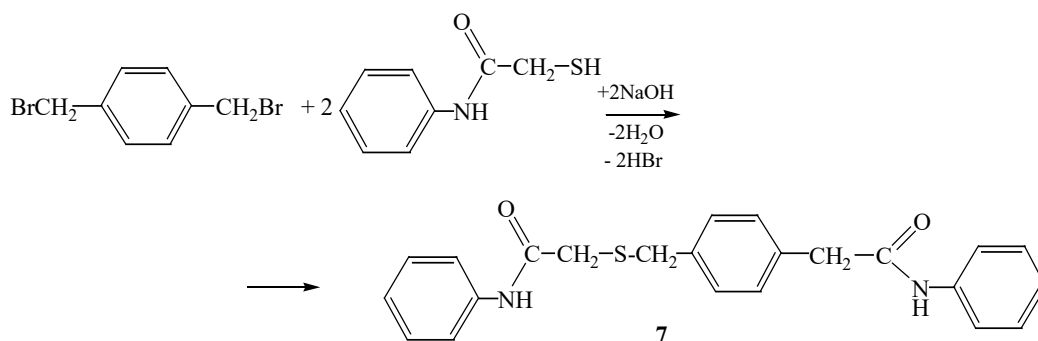
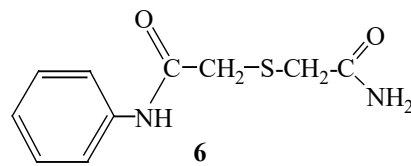
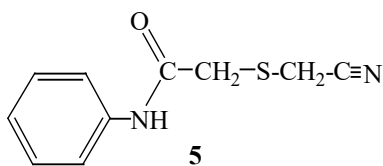
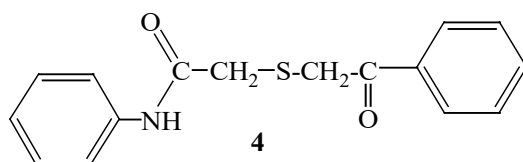
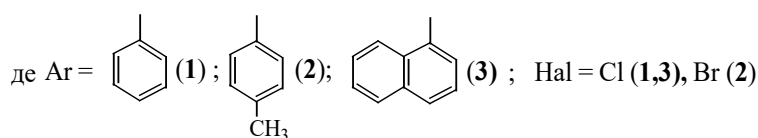
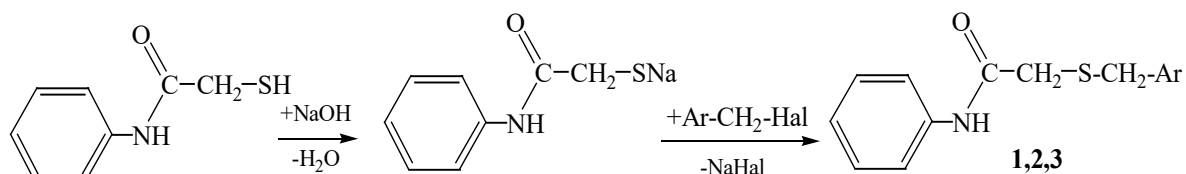
типу, бромоацетофенони та похідні галогеноцтової кислоти. Взаємодія з бензилхлоридом, 4-(хлорометил)толуеном та 1-(хлорометил)нафталеном дозволила отримати

продукти **1–3** – безбарвні кристалічні сполуки, нерозчинні у воді:

Реакція з бромоацетофеноном приводить до утворення похідної **4**:

Застосування хлороацетонітрилу дозволило одержати продукт **5**, що поєднує в молекулі амідний, сульфідний та нітрильний фрагменти, натомість реакція із хлороацетамідом приводить до утворення сульфідів із двома амідними групами **6**:

Окремо варто відзначити взаємодію подвійної кількості меркаптоацетаніліду з 1,4-біс(хлорометил)бензену. У результаті реакції було отримано похідну симетричної будови **7**, що містить дві сульфідні та дві анілідні групи:



Будова отриманих речовин підтверджена даними ПМР-спектроскопії.

Іншим напрямом синтезу заміщених тіо-етерів із застосуванням реакції Вільямсона стало одержання похідних, що поєднують сульфідний фрагмент з бензоксазольним.

Похідні бензоксазолу відомі завдяки широкому спектру своєї біологічної активності. Зокрема, серед них виявлено сполуки із протипухлинною дією (Ghoshal & Patel, 2015), антибактеріальною, антивірусною, фунгіцидною дією тощо (Sattar et al., 2020).

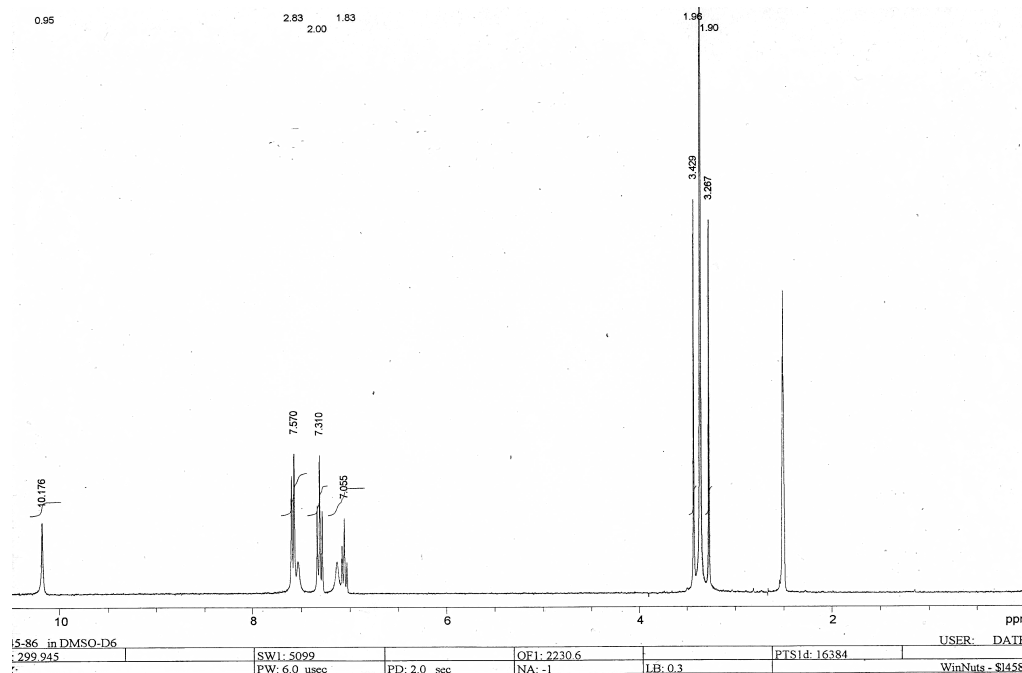


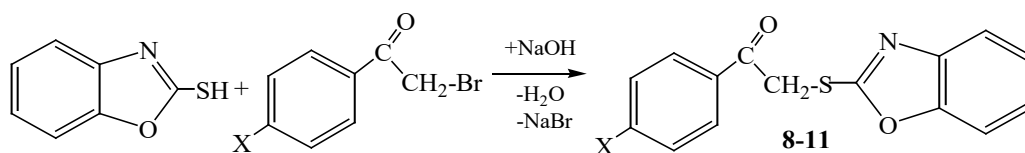
Рис. 1. Спектр ПМР карбамоїлметилтіоацетаніліду (**6**)

Як вихідний тіол для алкілування ми використовували 2-меркаптобензоксазол. Реакція відбувалась переважно з додаванням до реакційної суміші твердого дрібно розтертого NaOH і приводила до утворення кристалічних, малорозчинних у воді продуктів. На відміну від похідних меркаптоацетаніліду, отримані бензоксазоли мали забарвлення від світло-жовтого

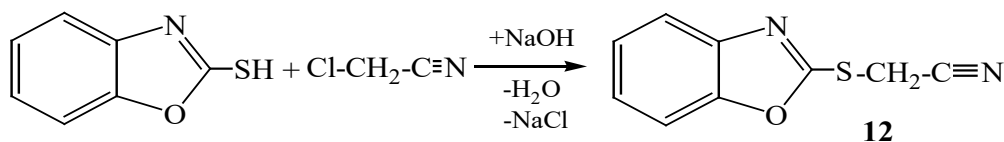
до коричневого. Варто також відзначити кращий вихід продуктів реакції порівняно з анілідами.

Так, наприклад, меркаптобензоксазол реагує у присутності луку із заміщеними бромоацетофенонами з утворенням сульфідів **8-11**:

Реакція із хлороацетонітрилом приводить до утворення нітрилу **12**:



де X = H (**8**), Cl (**9**), Br (**10**), NO₂ (**11**)



Взаємодія вихідного тіолу із хлороацетилтіофеном дає продукт **13**, що поєднує в молекулі два гетероциклічні фрагменти:

Будова отриманих похідних оксазолу підтверджена даними спектрів ЯМР.

Описаний метод виявився придатним також для отримання похідних бензотіазолу. Сполуки з бензотіазольним фрагментом відомі передусім завдяки своїй протипухлинній активності, проте вони мають

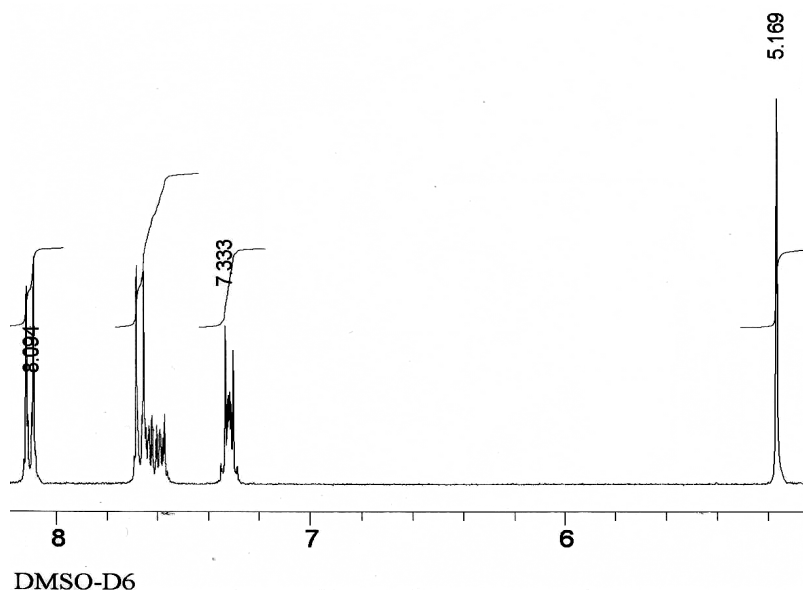
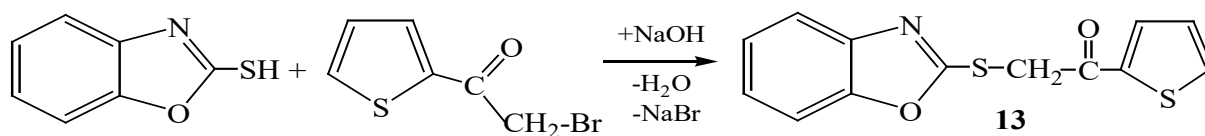


Рис. 2. Спектр ПМР 2-(4-хлоробензоїлметилтіо)бензоксазолу (**9**)

перспективи застосування і в інших сферах медицини, зокрема в кардіології (Yadav et al., 2023).

Під час взаємодії 2-меркаптобензотіазолу із хлороацетамідом утворився (2-бензотіазолілтіо)ацетамід **14**:

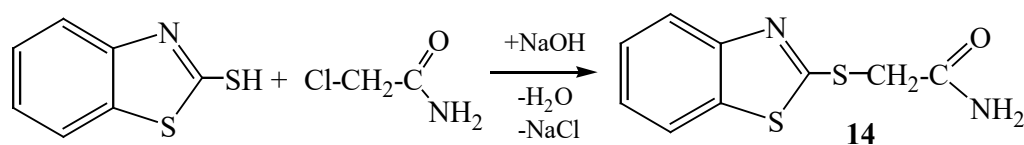
Експериментальна частина

Загальна методика одержання похідних меркаптоацетаніліду (сполуки 1–7)

До розчину 0,005 моль (0,84 г) меркаптоацетаніліду в 15 мл 2-пропанолу додавали 0,6 мл 10 н NaOH. До отриманого розчину

додавали під час нагрівання еквімолярну кількість відповідного галогеніду, реакційну суміш кип'ятили протягом 1,5 год. Після охолодження до розчину додавали 10 мл води до розчинення натрій галогеніду. Під час подальшого охолодження випадав оліїстий осад, що поступово кристалізувався. Отриманий продукт відфільтровували, промивали й очищували кристалізацією із CCl_4 .

У разі біс-сульфіду (**7**) використовували подвійну кількість (0,01 моль) тіолу і 0,005 моль галогенопохідної; продукт кристалізували з етилацетату.



Характеристики отриманих сполук (1–7):

Бензилтіоацетанілід (1): Mr – 257,35; m – 0,73 г; Tпл 73–74°; η – 57%;

(4-Метилбензилтіо)ацетанілід (2): Mr – 271,40; m – 0,72 г; Tпл 71–72°; η – 53%;

а-Нафтилметилтіоацетанілід (3): Mr – 307,41; m – 0,74 г; Tпл 119–120°; η – 48%;

Бензоїлметилтіоацетанілід (4): Mr – 285,36; m – 0,90 г; Tпл 94–95°; η – 63%;

Ціанометилтіоацетанілід (5): Mr – 206,26; m – 0,54 г; Tпл 83–84°; η – 52%;

Карбамойлметилтіоацетанілід (6): Mr – 224,28; m – 0,55 г; Tпл 125–126°; η – 49%;

Біс(N-фенілкарбамойлметилтіометил)-4-фенілен: Mr – 436,52; m – 0,79 г; Tпл 171–172°; η – 36%.

Загальна методика одержання похідних бензотіазолу (сполуки 8–13):

0,005 моль (0,75 г) 2-меркаптобензоксазолу розчиняли у 20 мл 2-пропанолу, до розчину додавали при перемішуванні еквімолярну кількість дрібно розтертого кристалічного NaOH. До реакційної суміші порціями додавали 0,005 моль галогенопохідної, після чого кип'ятили протягом 3 год. Після часткового охолодження додавали 8 мл води. Продукт, що поступово випадав в осад, відфільтровували, сушили та кристалізували із CCl₄.

Характеристики отриманих сполук (8–13):

2-(Бензоїлметилтіо)бензоксазол (8): Mr – 269,32; m – 1,05 г; Tпл 116°; η – 78%;

2-(4-Хлоробензоїлметилтіо)бензоксазол (9): Mr – 303,76; m – 1,14 г; Tпл 122–123°; η – 75%;

2-(4-Бромобензоїлметилтіо)бензоксазол (10): Mr – 348,22; m – 1,31 г; Tпл 131–132°; η – 75%;

2-(4-Нітробензоїлметилтіо)бензоксазол (11): Mr – 314,32; m – 1,57 г; Tпл 144–145°; η – 76%;

2-(Ціанометилтіо)бензоксазол (12): Mr – 190,22; m – 0,57 г; Tпл 93–94°; η – 60%;

2-(Тіенілметилтіо)бензоксазол (13): Mr – 275,34; m – 0,73 г; Tпл 89–90°; η – 53%.

Одержання 2-(карбамойлметилтіо)бензотіазолу (14)

До суспензії 0,01 моль (1,7 г) 2-меркаптобензотіазолу у 15 мл 2-пропанолу додали 1,3 мл 10 н розчину NaOH. Тіол розчинився, утворюючи тіолят. До розчину додали 1 г хлороацетаміду, реакційну суміш нагрівали протягом 30 хв. До охолодженого розчину додали порціями 6 мл води. Продукт реакції, що випав в осад, промивали водним етанолом, сушили та кристалізували з етиацетату.

Характеристики сполуки (14): Mr – 224,30; m – 0,57 г; Tпл 144–145°; η – 51%.

Висновки

Досліджено можливість використання модифікованого варіанту реакції Вільямсона для отримання тіоетерів (органічних сульфідів), що містять структурні фрагменти речовин інших класів. Підтверджено простоту й ефективність застосування методу для синтезу тіоетерів.

Опрацьовано методики отримання заміщених сульфідів з різними структурними групами – похідні карбонових кислот, гетероциклічні фрагменти тощо. Показано можливість проведення реакцій в одну стадію, без попереднього отримання проміжних продуктів – тіолятів.

Одержано низку нових аліфатично-ароматичних тіоетерів, зокрема таких, що містять у складі молекул структурні фрагменти відомих біологічно активних речовин.

Список використаної літератури

Cramer N.B., Bowman C.N. Chemoselective and Bioorthogonal Ligation Reactions (Concepts and Applications) / W.R. Algar, P.E. Dawson, I.L. Medintz (ed.). Chapter : Thiol-Ene Chemistry, 2017. P. 117–145. <https://doi.org/10.1002/9783527683451.ch5>

Ghoshal T., Patel T.M. Anticancer activity of benzoxazole derivative (2015 onwards): a review. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2020. Vol. 6. P. 94. <https://doi.org/10.1186/s43094-020-00115-0>

Han M.İ., Küçükgül G. Thioethers: An Overview. *Current Drug Targets*. 2022. Vol. 23(2). P. 170–219. <https://doi.org/10.2174/1389450122666210614121237>

Li C., Liu Y., Ren X., Tan Y., Jin L., Zhou X. Design, Synthesis and Bioactivity of Novel Pyrimidine Sulfonate Esters Containing Thioether Moiety. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. Vol. 24(5). P. 4691. <https://doi.org/10.3390/ijms24054691>

Liu T., Peng F., Zhu Y. et al. Design, synthesis, biological activity evaluation and mechanism of action of myricetin derivatives containing thioether quinazolinone. *Arabian Journal of Chemistry*. 2022. Vol. 15(8). P. 104019. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2022.104019>

Mu S., Liu H., Zhang L., Wang X., Xue F., Zhang Y. Synthesis and Biological Evaluation of Novel Thioether Pleuromutilin Derivatives. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2017. Vol. 40(8). P. 1165–1173. <https://doi.org/10.1248/bpb.b16-00160>

Nair D.P., Podgórski M., Chatani S., Gong T., Xi W., Fenoli C.R., Bowman C.N. The Thiol-Michael Addition Click Reaction: A Powerful and Widely Used Tool in Materials Chemistry. *Chemistry of Materials*. 2014. Vol. 26(1). P. 724–744. <https://doi.org/10.1021/cm402180t>

Naskar R., Ghosh P., Manna C.K., Murmu N., Mondal T.K. Palladium(II) complexes with thioether based ONS donor ligand: Synthesis, characterization, X-ray structure, DFT study and anti-cancer activity. *Inorganica Chimica Acta*. 2022. Vol. 534. P. 120802. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2022.120802>

Ruan X., Zhang C., Jiang S. et al. Design, Synthesis, and Biological Activity of Novel Myricetin Derivatives Containing Amide, Thioether, and 1,3,4-Thiadiazole Moieties. *Molecules*. 2018. Vol. 23(12). P. 3132. <https://doi.org/10.3390/molecules23123132>

Sattar R., Mukhtar R., Atif M., Hasnain M., Irfan A. Synthetic transformations and biological screening of benzoxazole derivatives: A review. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2020. Vol. 57(5). P. 2079–2107. <https://doi.org/10.1002/jhet.3944>

Singh R.K., Kumar A., Mishra A.K. Chemistry and Pharmacology of Acetanilide Derivatives: A Mini Review. *Letters in Organic Chemistry*. 2019. Vol. 16(1). P. 6–15. <https://doi.org/10.2174/1570178615666181129150925>

Sinha A.K., Equbal D. Thiol-Ene Reaction as a Sharpening Stone of Click Chemistry: Recent Advances in Synthetic Aspects and Mechanistic Studies of Anti-Markovnikov-selective Hydrothiolation of Olefins. *Asian Journal of Organic Chemistry*. 2018. Vol. 8(1). P. 32–47. <https://doi.org/10.1002/ajoc.201800639>

Smolyaninov I., Pitikova O., Korchagina E. et al. Electrochemical behavior and anti/pro-oxidant activity of thioethers with redox-active catechol moiety. *Monatshefte für Chemie*. 2018. Vol. 149. P. 1813–1826. <https://doi.org/10.1007/s00706-018-2264-1>

Song X., Li P., Li M. et al. Synthesis and investigation of the antibacterial activity and action mechanism of 1,3,4-oxadiazole thioether derivatives. *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 2018. Vol. 147. P. 11–19. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2017.10.011>

Tunel H., Er M., Alici H., Onaran A., Karakurt T., Tahtaci H. Synthesis, structural characterization, biological activity, and theoretical studies of some novel thioether-bridged 2,6-disubstituted imidazothiadiazole analogues. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2021. Vol. 58(6). P. 1321–1343. <https://doi.org/10.1002/jhet.4260>

Yadav K.P., Rahman M.A., Nishad S., Maurya S.K., Anas M., Mujahid M. Synthesis and biological activities of benzothiazole derivatives: A review. *Intelligent Pharmacy*. 2023. Vol. 1(3). P. 122–132. <https://doi.org/10.1016/j.ipha.2023.06.001>

Zhao M., Zhou Z., Tang P. Synthesis of α -trifluoromethoxy-sulfide through the Pummerer rearrangement. *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2025. Vol. 25. P. 6127–6132. <https://doi.org/10.1039/D5OB00673B>

Zheng Y., Qin C., Li F. et al. Self-assembled thioether-bridged paclitaxel-dihydroartemisinin pro-drug for amplified antitumor efficacy-based cancer ferroptotic-chemotherapy. *Biomaterials Science*. 2023. Vol. 9. P. 3321–3334. <https://doi.org/10.1039/D2BM02032G>

References

Cramer, N.B., & Bowman, C.N. (2017). Thiol-ene chemistry. In W.R. Algar, P. E. Dawson, & I.L. Medintz (Eds.), *Chemoselective and bioorthogonal ligation reactions: Concepts and applications*, 117–145. <https://doi.org/10.1002/9783527683451.ch5> [in English].

Ghoshal, T., & Patel, T.M. (2020). Anticancer activity of benzoxazole derivative (2015 onwards): A review. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 6, 94. <https://doi.org/10.1186/s43094-020-00115-0> [in English].

Han, M.I., & Küçükgülzel, G. (2022). Thioethers: An overview. *Current Drug Targets*, 23(2), 170–219. <https://doi.org/10.2174/1389450122666210614121237> [in English].

Li, C., Liu, Y., Ren, X., Tan, Y., Jin, L., & Zhou, X. (2023). Design, synthesis and bioactivity of novel pyrimidine sulfonate esters containing thioether moiety. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(5), 4691. <https://doi.org/10.3390/ijms24054691> [in English].

- Liu, T., Peng, F., Zhu, Y., et al. (2022). Design, synthesis, biological activity evaluation and mechanism of action of myricetin derivatives containing thioether quinazolinone. *Arabian Journal of Chemistry*, 15(8), 104019. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2022.104019> [in English].
- Mu, S., Liu, H., Zhang, L., Wang, X., Xue, F., & Zhang, Y. (2017). Synthesis and biological evaluation of novel thioether pleuromutilin derivatives. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 40(8), 1165–1173. <https://doi.org/10.1248/bpb.b16-00160>. [in English].
- Nair, D.P., Podgórski, M., Chatani, S., Gong, T., Xi, W., Fenoli, C.R., & Bowman, C.N. (2014). The thiol-Michael addition click reaction: A powerful and widely used tool in materials chemistry. *Chemistry of Materials*, 26(1), 724–744. <https://doi.org/10.1021/cm402180t> [in English].
- Naskar, R., Ghosh, P., Manna, C.K., Murmu, N., & Mondal, T.K. (2022). Palladium(II) complexes with thioether based ONS donor ligand: Synthesis, characterization, X-ray structure, DFT study and anti-cancer activity. *Inorganica Chimica Acta*, 534, 120802. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2022.120802> [in English].
- Ruan, X., Zhang, C., Jiang, S., et al. (2018). Design, synthesis, and biological activity of novel myricetin derivatives containing amide, thioether, and 1,3,4-thiadiazole moieties. *Molecules*, 23(12), 3132. <https://doi.org/10.3390/molecules23123132> [in English].
- Sattar, R., Mukhtar, R., Atif, M., Hasnain, M., & Irfan, A. (2020). Synthetic transformations and biological screening of benzoxazole derivatives: A review. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 57(5), 2079–2107. <https://doi.org/10.1002/jhet.3944> [in English].
- Singh, R.K., Kumar, A., & Mishra, A.K. (2019). Chemistry and pharmacology of acetanilide derivatives: A mini review. *Letters in Organic Chemistry*, 16(1), 6–15. <https://doi.org/10.2174/1570178615666181129150925> [in English].
- Sinha, A.K., & Equbal, D. (2018). Thiol-ene reaction as a sharpening stone of click chemistry: Recent advances in synthetic aspects and mechanistic studies of anti-Markovnikov-selective hydrothiolation of olefins. *Asian Journal of Organic Chemistry*, 8(1), 32–47. <https://doi.org/10.1002/ajoc.201800639> [in English].
- Smolyaninov, I., Pitikova, O., Korchagina, E., et al. (2018). Electrochemical behavior and anti/prooxidant activity of thioethers with redox-active catechol moiety. *Monatshefte für Chemie*, 149, 1813–1826. <https://doi.org/10.1007/s00706-018-2264-1> [in English].
- Song, X., Li, P., Li, M., et al. (2018). Synthesis and investigation of the antibacterial activity and action mechanism of 1,3,4-oxadiazole thioether derivatives. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 147, 11–19. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2017.10.011> [in English].
- Tunel, H., Er, M., Alici, H., Onaran, A., Karakurt, T., & Tahtaci, H. (2021). Synthesis, structural characterization, biological activity, and theoretical studies of some novel thioether-bridged 2,6-disubstituted imidazothiadiazole analogues. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 58(6), 1321–1343. <https://doi.org/10.1002/jhet.4260> [in English].
- Yadav, K.P., Rahman, M.A., Nishad, S., Maurya, S.K., Anas, M., & Mujahid, M. (2023). Synthesis and biological activities of benzothiazole derivatives: A review. *Intelligent Pharmacy*, 1(3), 122–132. <https://doi.org/10.1016/j.ipha.2023.06.001> [in English].
- Zhao, M., Zhou, Z., & Tang, P. (2025). Synthesis of α -trifluoromethoxy-sulfide through the Pummerer rearrangement. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 25, 6127–6132. <https://doi.org/10.1039/D5OB00673B> [in English].
- Zheng, Y., Qin, C., Li, F., et al. (2023). Self-assembled thioether-bridged paclitaxel-dihydroartemisinin prodrug for amplified antitumor efficacy-based cancer ferroptotic-chemotherapy. *Biomaterials Science*, 9, 3321–3334. <https://doi.org/10.1039/D2BM02032G> [in English].

Отримано: 31.10.2025
Прийнято: 03.12.2025
Опубліковано: 30.12.2025

