

*На правах рукописи*

**ИЛЬИНЫХ Елена Сергеевна**

**ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИЯ АЛКЕНИЛЬНЫХ И ПРОПАРГИЛЬНЫХ  
ПРОИЗВОДНЫХ 1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТИОНОВ**

02.00.03 – Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Екатеринбург-2013

Работа выполнена на кафедре органической химии ФГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный университет» (национальный исследовательский университет) (г. Челябинск)

**Научный руководитель:** **Ким Дмитрий Гымнанович,**  
доктор химических наук, профессор

**Официальные оппоненты:** **Сосновских Вячеслав Яковлевич,**  
доктор химических наук, профессор, ФГАОУ  
ВПО «Уральский федеральный университет  
имени первого Президента России Б. Н. Ельцина»,  
заведующий кафедрой органической химии

**Федорова Ольга Васильевна,**  
кандидат химических наук, ФГБУН Институт  
органического синтеза им. И. Я. Постовского  
Уральского отделения Российской академии  
наук, старший научный сотрудник лаборатории  
гетероциклических соединений

**Ведущая организация:** ФГБОУ ВПО «Пермский государственный  
национальный исследовательский университет»,  
г. Пермь

Защита диссертации состоится «16» декабря 2013 года в 15<sup>00</sup> часов на заседании диссертационного совета Д 212.285.08 на базе ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина» по адресу: 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 28, третий учебный корпус, аудитория Х-420.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина».

Автореферат разослан «  » ноября 2013 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
кандидат химических наук, с.н.с.



Т. А. Поспелова

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Химия 1,2,4-триазол-3-тионов (3-меркапто-1,2,4-триазолов) и их конденсированных гетероциклических производных с узловым (мостиковым) атомом азота продолжает оставаться предметом устойчивого синтетического и биологического интереса. Для большого числа соединений данного ряда зарегистрированы различные виды биологической активности. Кроме того, производные 1,2,4-триазолтионов используются в качестве ингибиторов коррозии металлов и сплавов.

Вместе с тем, в литературе практически не исследованы реакции гетероциклизации алкенильных и алкинильных производных 1,2,4-триазол-3-тионов, которые дают широкую возможность для синтеза целого ряда новых гетероциклических соединений с различными полезными практическими свойствами.

Немногочисленные литературные данные по электрофильной гетероциклизации алкенильных и алкинильных производных 1,2,4-триазол-3-тионов под действием галогенов и минеральных кислот зачастую носят противоречивый характер (в одних случаях, по данным авторов, гетероциклизация протекает региоспецифично, в других – с образованием смеси продуктов). Кроме того, в ранних источниках, датированных 1970-1980-ми годами, доказательство структуры полученных соединений основывается только на данных ИК и УФ спектроскопии.

В свою очередь, введение фтора или трифторметильной группы в структуру органических соединений существенно повышает их биологическую активность. Биоскрининг соединений, содержащих  $\text{CF}_3$ -группу, стал важным этапом биохимических исследований, стимулирующих работы по созданию новых подходов к синтезу фторсодержащих гетероциклических соединений.

Отмеченные аспекты отражают актуальность исследования возможностей синтеза галогенсодержащих конденсированных гетероциклических соединений на основе алкенильных и алкинильных производных 1,2,4-триазол-3-тионов.

**Целью работы** является разработка методов синтеза галогенсодержащих тиазоло-триазолиевых, триазолотиазиниевых и триазолотиазепиниевых гетероциклических систем с узловым атомом азота.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

1. Синтез 1,2,4-триазол-3-тионов и разработка методов их S-алкилирования различными алкенилгалогенидами и пропаргилбромидом.
2. Разработка методов гетероциклизации алкенильных и пропаргильных производных 1,2,4-триазол-3-тионов под действием иода и брома.
3. Разработка подходов к осуществлению контроля над качественным и количественным составом смесей образующихся продуктов галогенциклизации.

**Научная новизна.** Синтезирован ряд новых 3-алкенилтио- и 3-пропаргилтио-производных 4-метил-2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-тиона и 5-*R*-2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-тионов ( $R = \text{H}, \text{CH}_3, \text{CF}_3$ ), в том числе производные, содержащие бутенильный и пентенильный заместители при атоме серы.

Разработаны одnoreакторные методы синтеза 3-аллилтио-4*H*-1,2,4-триазола и 3-(2-метил-2-пропенил)тио-5-метил-4*H*-1,2,4-триазола, исключющие промежуточное выделение триазолтионов.

Разработаны эффективные подходы к получению ряда новых галогенсодержащих [1,3]тиазоло[1,2,4]триазолиевых, [1,2,4]тиазоло[1,3]тиазиниевых и [1,2,4]тиазоло[1,3]-

тиазепиниевых систем галогенциклизацией алкенильных и пропаргильных производных 1,2,4-триазол-3-тионов под действием иода и брома. Впервые в рамках ЯМР  $^1\text{H}$  эксперимента исследовано иодирование и бромирование 3-алкенилтио-1,2,4-триазолов.

Установлено, что продукты иод- и бромциклизации 4-аллил-5-метил-2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-тиона, галогениды 6-галогенметил-3-метил-5,6-дигидро-1*H*-[1,3]-тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазолия, вступают в реакции расширения цикла через дигидротиазин-тиазолиновую перегруппировку с образованием изомерных им галогенидов 6-галоген-3-метил-1,5,6,7-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3]тиазиния.

Предложен простой и региоспецифичный метод синтеза иодсодержащих 3-трифторметил[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3]тиазиниевых систем реакциями 3-алкенилтио-5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазолов с иодом и последующей обработкой водой.

Разработан метод окислительной бромциклизации 3-аллилтио- и 3-(2-пропинил)-тио-4*H*-1,2,4-триазолов в водной системе  $\text{NBr} - \text{H}_2\text{O}_2$ .

Найдено, что 2-амино-5-трифторметил-1,3,4-тиадиазол в основной среде подвергается необычной реакции димеризации, сопровождающейся раскрытием одного тиадиазольного цикла.

**Практическая значимость.** Разработаны методы синтеза, в том числе одно-реакторные, *S*-алкенильных и пропаргильных производных 1,2,4-триазол-3-тионов, которые проявили себя в качестве ценных субстратов при создании различных галогенсодержащих конденсированных гетероциклических соединений. Получено более 50 новых соединений, представляющих интерес с точки зрения их дальнейшего синтетического и практического применения. В частности, предложен простой и удобный в препаративном плане подход к синтезу 3-трифторметил[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3]тиазиниевых систем, для отдельных представителей которых выявлена значительная микробиологическая активность в отношении биопленкообразования и ростовых свойств ряда штаммов микроорганизмов, что делает перспективными дальнейшую разработку и биоскрининг биологически активных и лекарственных препаратов на их основе. Кроме того, накопленные в результате работы обширный экспериментальный материал и набор спектральных данных могут найти важное применение в области теоретической органической химии.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

- синтез 1,2,4-триазол-3-тионов и химические превращения 2-амино-5-трифторметил-1,3,4-тиадиазола в основной среде;
- алкилирование 4-метил-2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-тиона и 5-замещенных 2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-тионов алкенилгалогенидами и пропаргилбромидом и результаты исследования структуры полученных *S*-производных методами ГХ-МС и ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии;
- реакции расширения цикла продуктов иод- и бромциклизации 4-аллил-5-метил-2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-тиона, галогенидов 6-галогенметил-3-метил-5,6-дигидро-1*H*-[1,3]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазолия;
- результаты исследования гетероциклизации 3-алкенилтио- и 3-(2-пропинил)тио-1,2,4-триазолов под действием иода и брома, в том числе в рамках ЯМР  $^1\text{H}$  эксперимента.

**Апробация работы.** Основные результаты и положения диссертации представлены с опубликованием тезисов и обсуждены в рамках Российской молодежной научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2007, 2008, 2009); IV Международной конференции «Современные

аспекты химии гетероциклов» (Санкт-Петербург, 2010); Всероссийской молодежной конференции-школы «Идеи и наследие А. Е. Фаворского в органической и металлоорганической химии XXI века» (Санкт-Петербург, 2010); Второй научной конференции аспирантов и докторантов ЮУрГУ (Челябинск, 2010); Международной научной конференции «Current Topics in Organic Chemistry» (Новосибирск, 2011); Всероссийской рабочей химической конференции «Бутлеровское наследие-2011» (Казань, 2011); V Всероссийской конференции студентов и аспирантов с международным участием «Химия в современном мире» (Санкт-Петербург, 2011); Второй Международной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Железноводск, 2011); XIX Менделеевского съезда по общей и прикладной химии (Волгоград, 2011); Международной конференции «FloHet-2012. Florida Heterocyclic and Synthetic Conference» (Гейнсвилл, Флорида, США, 2012); Всероссийской конференции «Органический синтез: химия и технология» (Екатеринбург, 2012).

**Публикации.** По материалам диссертационной работы опубликовано 11 статей, в том числе 10 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ, а также 12 тезисов докладов на международных и всероссийских научных конференциях.

**Личный вклад автора** состоит в осуществлении всех синтетических экспериментов, интерпретации спектральных данных, систематизации и анализе результатов исследования, написании статей и тезисов докладов.

**Структура и объем работы.** Диссертационная работа состоит из введения, трех глав (литературный обзор, обсуждение результатов проведенных исследований и экспериментальная часть), заключения, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы. Работа изложена на 190 страницах, содержит 31 таблицу и 47 рисунков. Список цитируемой литературы включает 270 наименований.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### **1 Синтез производных конденсированных гетероциклических систем [1,3]тиазоло[1,2,4]триазола и [1,2,4]триазоло[1,3]тиазина (литературный обзор)**

В литературном обзоре (глава 1) показано, что среди основных способов синтеза [1,3]тиазоло[1,2,4]триазолиевых и [1,2,4]триазоло[1,3]тиазиниевых систем наименее изученными являются реакции электрофильной гетероциклизации алкенильных и алкинильных производных 1,2,4-триазол-3-тионов под действием галогенов и минеральных кислот, а синтез производных [1,2,4]триазоло[1,3]тиазина указанными методами представлен единичными примерами.

### **2 Синтез 1,2,4-триазол-3-тионов, их алкенильных и пропаргильных производных и реакции их гетероциклизации (обсуждение результатов)**

В главе 2 настоящей работы представлены данные о синтезе исходных 1,2,4-триазол-3-тионов, их S-алкенильных и пропаргильных производных и разработанных подходах к получению новых галогенсодержащих конденсированных гетероциклических соединений с узловым атомом азота реакциями их гетероциклизации под действием иода и брома, а также обсуждается структура синтезированных соединений.

## 2.1 Синтез 2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тионов

В качестве объектов для исследований нами были выбраны и синтезированы незамещенный 2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тион (**1a**), 5-метил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тион (**1b**) и 5-трифторметил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тион (**1c**). Соединения **1a** и **1b** получены по известным методикам внутримолекулярной конденсацией в щелочной среде 1-формилтиосемикарбазида, синтезированного взаимодействием тиосемикарбазида с HCOOH, и реакцией этилацетата с тиосемикарбазидом, соответственно (схема 1).

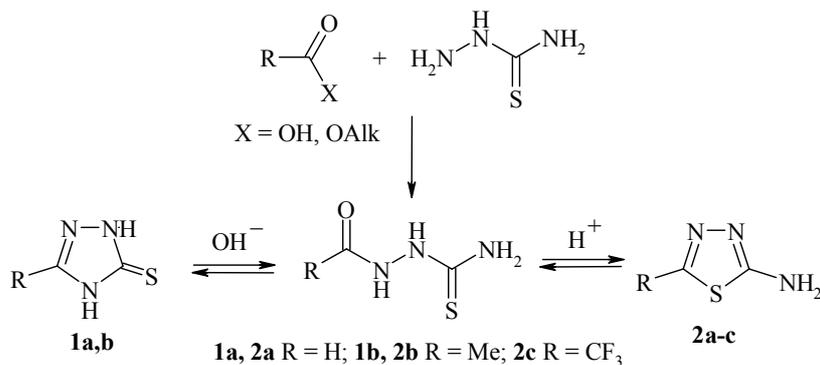


Схема 1 – Схема синтеза 1,2,4-триазол-3-тионов и 2-амино-1,3,4-тиадиазолов

Согласно литературным данным, тиосемикарбазида в кислой среде (в присутствии H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> или H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>) циклизуется с образованием тиадиазольного цикла, а в основной – триазольного цикла. При попытке получить реакцией тиосемикарбазида с трехкратным избытком CF<sub>3</sub>COOH 1-трифторацетилтиосемикарбазид (с целью дальнейшего синтеза соединения **1c**) нами найдено, что в отсутствие минеральной кислоты он претерпевает дальнейшую внутримолекулярную циклизацию с образованием 2-амино-5-трифторметил-1,3,4-тиадиазола (**2c**). Осуществить синтез триазолтиона **1c** нам удалось только реакцией тиосемикарбазида с CF<sub>3</sub>COOH в среде ксилола с использованием насадки Дина-Старка [Y. Watanabe, J. Mihara, D. Yamazaki, K. Shibuya, E. Shimojo, A. Emoto // WO Pat. No. 099,957 A1 (2006)].

Известно, что при кипячении в уксусной кислоте нефторированные 1,2,4-триазол-3-тионы изомеризуются в 2-амино-1,3,4-тиадиазолы, а последние, в свою очередь, под действием аминов или при нагревании превращаются в производные 1,2,4-триазол-3-тионов. Для фторсодержащих аналогов подобные реакции не изучены.

Нами обнаружено, что соединение **2c** в системе *i*-PrONa – *i*-PrOH подвергается необычной реакции димеризации, сопровождающейся раскрытием одного тиадиазольного цикла и образованием димера несимметричного строения, S-натриевой соли (**3**), которая частично превращается в бис(5-трифторметил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-амин (**4**) по ANRORC-механизму (схема 2). Алкилированием соединения **3** 3-бромпропеном (**5a**) и 2-метил-3-хлорпропеном (**5b**) получены 2-(2-амино-5-аллил/(2-метил-2-пропенил)тио-6-трифтор-1,3,4-триаза-2,4-гексадиен-1-ил)-5-трифторметил-1,3,4-тиадиазолы (**6a,b**), структура которых доказана методами масс-спектрометрии, ЯМР <sup>1</sup>H и ИК спектроскопии и химическими превращениями. Структура пентаиодида (**7**), продукта реакции соединения **6a** с иодом, подтверждена данными РСА и ЯМР <sup>1</sup>H. Реакция тиадиазола **2c** с 3-бромпропеном **5a** в системе KOH – *i*-PrOH сопровождается образованием смеси соединения **6a** и продуктов N- и S-аллилирования (**8a,b**, **9**).

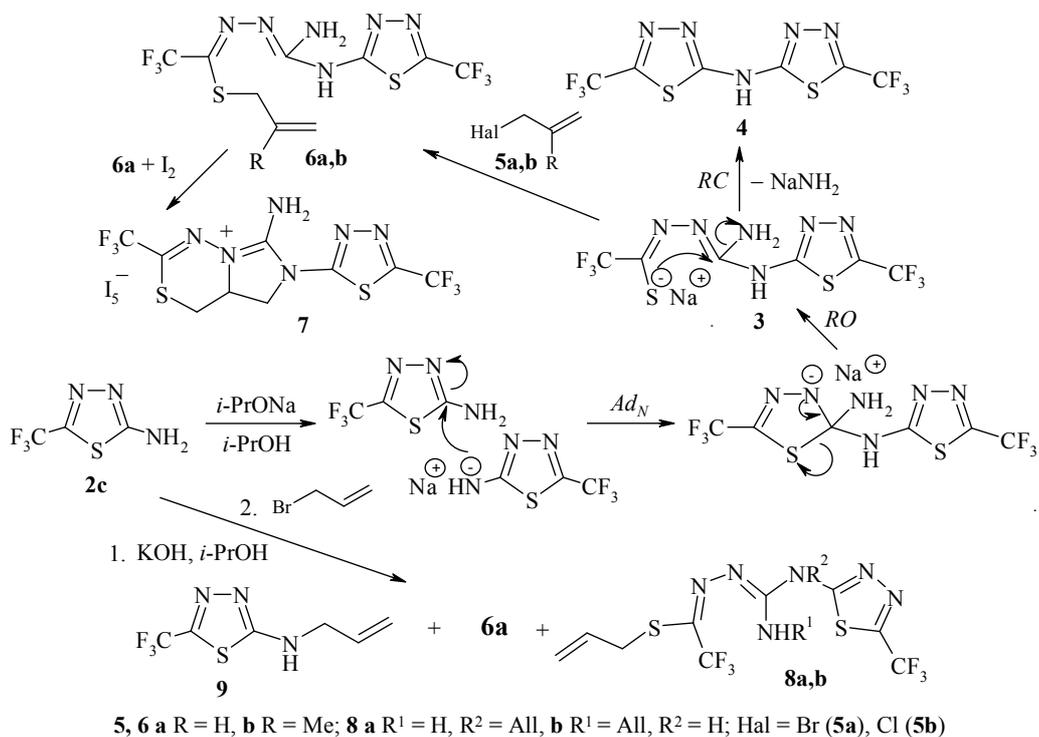


Схема 2 – Реакции 2-амино-5-трифторметил-1,3,4-тиадиазола (2c) в основной среде

## 2.2 Синтез S-производных 2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тионов

Нами впервые осуществлен синтез ряда не изученных ранее S-производных 4-метил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тиона (10) (схема 3), а именно: 3-аллилтио- (11a), 3-(2-метил-2-пропенил)тио- (11b), 3-(3-метил-2-бутенил)тио- (11c), 3-(2-бромаллил)тио- (11d), (E{Z})-3-(3-хлораллил)тио- (11e,f), 3-(2-пропинил)тио- (12), 3-(3-бутенил)тио- (13) и 3-(4-пентенил)тио-4-метил-4H-1,2,4-триазола (14) реакцией соединения 10 с 3-бромпропеном 5a, 2-метил-3-хлорпропеном 5b, 1-бром-3-метил-2-бутеном (5c), 2,3-дибромпропеном (5d), 1,3-дихлорпропеном (смесь *цис*- и *транс*-изомеров) (5e,f), 3-бромпропином, 4-бром-1-бутеном и 5-бром-1-пентеном, соответственно, с использованием следующих каталитических систем: (i) KOH–*i*-PrOH; (ii) *i*-PrONa–*i*-PrOH; (iii) EtONa–EtOH; (iv) ДМФА–KOH–H<sub>2</sub>O; (v) ДМСО–KOH–H<sub>2</sub>O.

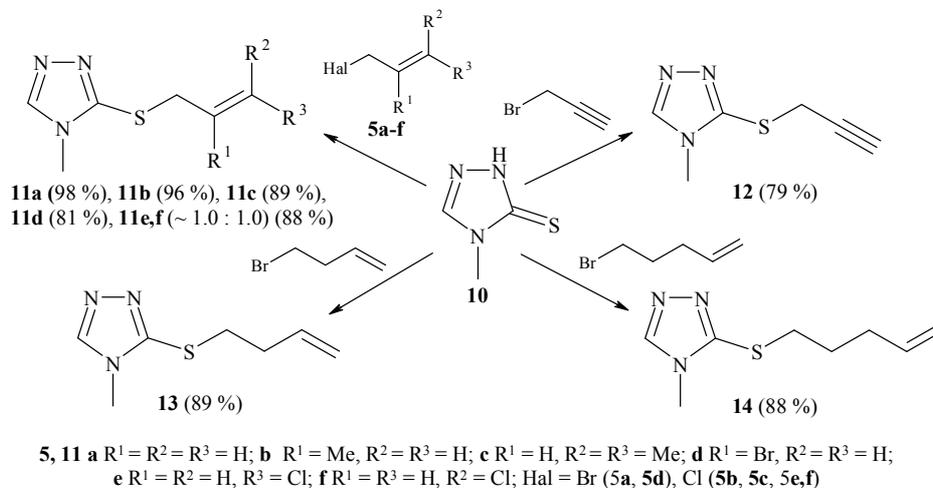


Схема 3 – Синтез S-производных 4-метил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тиона (10)

По аналогичной схеме на основе методов (i)–(iv) также осуществлено алкилирование триазолтионов 1a-c указанными реагентами, в результате чего

синтезированы ранее известные 3-аллилтио- (**15a**), 3-аллилтио-5-метил- (**15b**) и 3-(2-пропинил)тио-1,2,4-триазол (**19a**), а также ряд новых S-производных соединений **1a-c**: 3-аллилтио-5-трифторметил- (**15c**), 3-(2-метил-2-пропенил)тио- (**16a**), 3-(2-метил-2-пропенил)тио-5-метил- (**16b**), 3-(2-метил-2-пропенил)тио-5-трифторметил- (**16c**), 3-(2-бромаллил)тио-5-трифторметил- (**17**), (*E*{*Z*})-3-(3-хлораллил)тио-5-трифторметил- (**18a,b**), 3-(2-пропинил)тио-5-трифторметил- (**19b**), 3-(3-бутенил)тио-5-метил- (**20a**) и 3-(3-бутенил)тио-5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазол (**20b**) (рисунок 1).

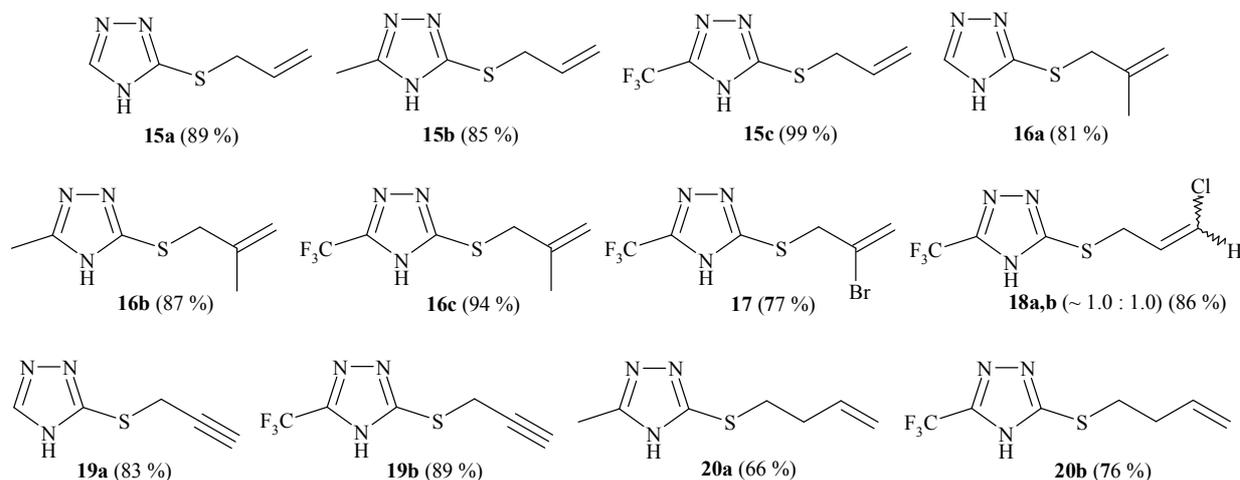


Рисунок 1 – Структуры S-производных 5-R-2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-тионов (**1a-c**)

Нами разработаны одnoreакторные способы получения соединений **15a** и **16b** (схема 4). Сущность метода в случае синтеза соединения **15a** (выход 80 %) заключается в том, что 1-формилтиосемикарбазид нагревают в водном растворе щелочи (образование S-калиевой соли триазолтиона **1a**), а затем к реакционной смеси добавляют хлорид триэтилбутиламмония (ТЭБАХ) в качестве межфазного катализатора и 3-бромпропен и нагревают еще в течение 3 часов.

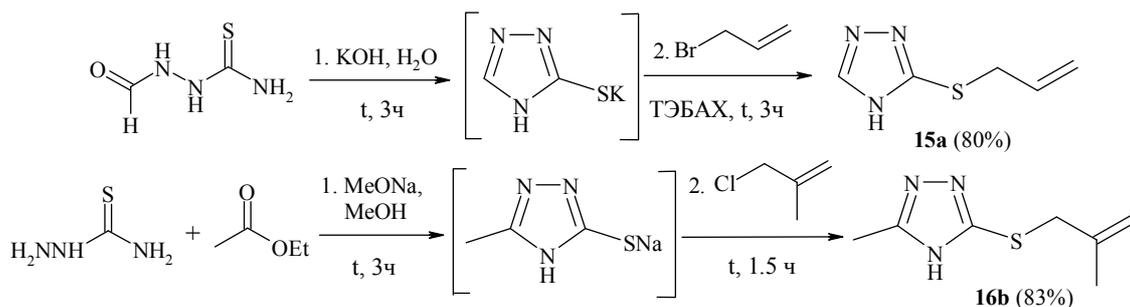


Схема 4 – Одnoreакторный синтез соединений **15a** и **16b**

Для синтеза соединения **16b** (выход 83 %) предложен следующий одnoreакторный метод: смесь тиосемикарбазида, этилацетата и MeONa в MeOH нагревают в течение 3 часов (последовательное образование 1-ацетилтиосемикарбазида и S-натриевой соли триазолтиона **1b**), а затем к реакционной смеси добавляют 2-метил-3-хлорпропен и кипятят еще 1.5 часа.

В масс-спектрах (ЭИ, 70 эВ) всех исследуемых соединений, за исключением галогеналкенилсульфидов **11d**, **17** и **18a,b**, присутствует пик молекулярного иона  $[M]^+$ . Только в случае S-производных **11a,b** и **12** пик  $[M]^+$  является максимальным.

В масс-спектрах (2-бромаллил)тиопроизводных **11d**, **17** и *E,Z*-изомеров **11e,f**, **18a,b** максимальной интенсивностью обладают пики ионов  $[M-Br]^+$  и  $[M-Cl]^+$ , соответственно, тогда как пик  $[M]^+$  либо отсутствует, либо имеет небольшую интенсивность (3 %), как в случае соединений **11e,f**. Масс-спектры фторсодержащих производных **15c**, **16c**, **17**, **18a,b**, **19b** и **20b** содержат характерные сигналы ионов  $[M-F]^+$  и  $[CF_3]^+$  ( $m/z$  69).

Отличительной особенностью фрагментации молекул соединений **11a,b** (схема 5), **13**, **14**, **15a-c** и **16a-c** является наличие в их масс-спектрах сигналов ионов  $[M-CH_3]^+$  и  $[M-SH]^+$ , что обусловлено отщеплением метильного и тиольного радикалов, соответственно, и образованием ароматических тиазолтриазолиевых, тиазол-тиазиниевых или тиазолтиазепиниевых систем.

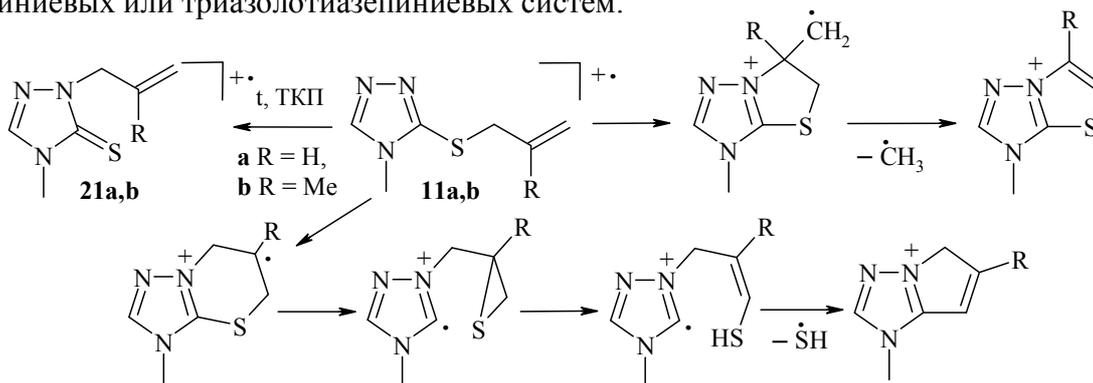


Схема 5 – Фрагментация и ТКП соединений **11a,b** при ГХ-МС анализе

Нами обнаружено, что соединения **11a** и **11b** при хроматографировании в условиях анализа методом ГХ-МС ввиду высокой температуры в инжекторе ( $> 200$  °C) претерпевают тио-Кляйзеновскую перегруппировку (ТКП), в результате чего образуются соответствующие *N*-алкенилпроизводные – 2-аллил-4-метил-2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-тион (**21a**) и 2-(2-метил-2-пропенил)-4-метил-2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-тион (**21b**) (см. схему 5). Для подтверждения полученных результатов нами была осуществлена термическая обработка соединения **11a** при температуре около 200 °C в течение 2.5 часов. Образующийся в данных условиях продукт идентифицирован методом ЯМР  $^1H$  как продукт ТКП **21a**.

По данным ЯМР  $^1H$  установлено, что в результате реакций алкилирования триазолтионов **10** и **1c** 1,3-дихлорпропаном, представляющим собой смесь *цис*- и *транс*-изомеров, образуется два изомерных продукта в приблизительно равном количестве ( $\sim 1.0 : 1.0$ ) – соединения **11e,f** и **18a,b**, соответственно. В спектрах ЯМР  $^1H$  соединений **11e,f** и **18a,b** значения КССВ *транс*-протонов в *E*-изомерах составляют 13.1 Гц (**11e** и **18a**), а *цис*-протонов в *Z*-изомерах – 6.5 Гц (**11f**) и 7.0 Гц (**18b**).

Сигналы углерода  $CF_3$ -группы и углерода C-5, непосредственно связанного с ней, в спектрах ЯМР  $^{13}C$  соединений **15c**, **16c** и **20b** закономерно расщепляются на квартеты при  $\delta$  119.26-119.28 м.д. (КССВ  $^1J_{CF} = 269.5$  Гц) и  $\delta$  152.74-152.83 м.д. (КССВ  $^2J_{CF} = 37.6-39.6$  Гц), соответственно. Сигнал атомов фтора  $CF_3$ -группы в спектрах ЯМР  $^{19}F$  соединений **15c**, **16c** и **20b** представляет собой синглет при  $\delta$  98.46-98.50 м.д.

### 2.3 Реакции 4-метил-2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-тиона с бифункциональными электрофильными реагентами

С целью синтеза новых представителей [1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолиевой и [1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]тиазепиниевой систем, которые могут выступать в роли

модельных соединений в наших исследованиях гетероциклизации S-производных триазолтиона **10**, нами изучено его взаимодействие с такими бифункциональными электрофильными реагентами, как хлорацетонитрил, этиловый эфир монохлоруксусной кислоты, 4-бромфенацилбромид, 1,2-дибромэтан и *цис*-1,4-дихлор-2-бутен.

Установлено, что соединение **10** реагирует с хлорацетонитрилом, этиловым эфиром монохлоруксусной кислоты и 4-бромфенацилбромидом с образованием [(4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)тио]ацетонитрила (**22**) (выход 61-67 %), этил[(4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)тио]ацетата (**23**) (выход 77 %) и 1-(4-бромфенил)-2-[(4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)тио]этанона (**24**) (выход 64 %), соответственно (схема 6), структура которых доказана методами ГХ-МС, ИК, ЯМР  $^1\text{H}$ .

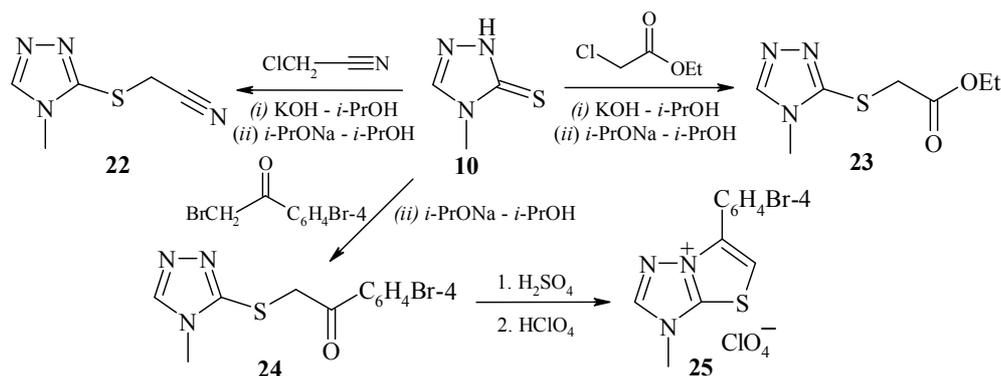


Схема 6 – Синтез S-производных **22-24** и гетероциклизация соединения **24**

В отличие от соединений **22** и **23**, реакции которых с минеральными кислотами не сопровождаются гетероциклизацией, соединение **24** легко циклизуется под действием конц.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , в результате чего при последующем добавлении  $\text{HClO}_4$  выделен перхлорат 6-(4-бромфенил)-3-метил[1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолия (**25**).

Взаимодействие соединения **10** с 1,2-дибромэтаном и *цис*-1,4-дихлор-2-бутеном в различных условиях (схема 7) сопровождается образованием продуктов внутримолекулярной гетероциклизации (**26**, **28**) и линейных продуктов сшивки (**27**, **29**) с преобладанием последних (по данным ЯМР  $^1\text{H}$ ).

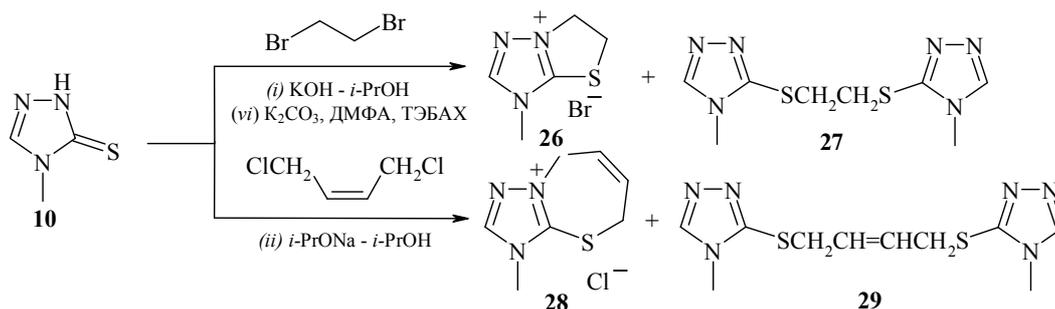


Схема 7 – Реакции триазолтиона **10** с 1,2-дибромэтаном и *цис*-1,4-дихлор-2-бутеном

## 2.4 Галогенициклизация S-производных 4-метил-2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-тиона

Впервые показано, что 3-аллилтио-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол **11a** реагирует с избытком иода в диэтиловом эфире с образованием смеси двух продуктов иодциклизации – полииодидов (смесь трииодидов и пентаиодидов) 6-иодметил-3-метил-5,6-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолия (**30a**) и 6-иод-3-метил-6,7-дигидро-5*H*-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]тиазиния (**31a**), которые под действием  $\text{NaI}$  в ацетоне

превращаются в моноиодиды **30b** и **31b** в соотношении  $\sim 0.1 : 1.0$  (по данным ЯМР  $^1\text{H}$ ) (схема 8). Образование продуктов иодциклизации **30a** и **31a**, по-видимому, протекает через иодониевый ион (**I**), в зависимости от конформации которого реализуются два альтернативных направления атаки нуклеофильного атома азота (путь *a* и путь *b*).

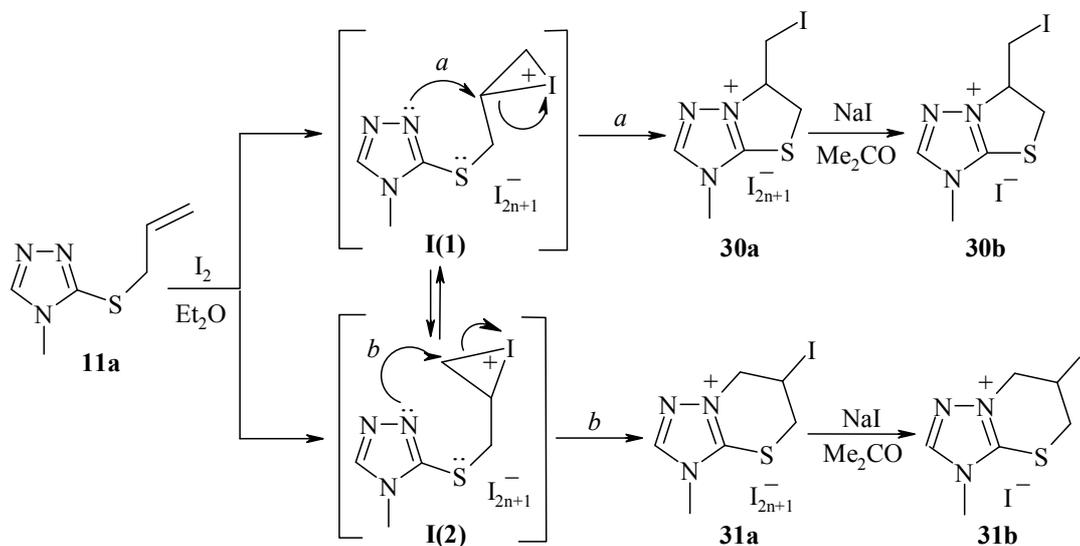


Схема 8 – Иодциклизация 3-аллилтио-4-метил-4*H*-1,2,4-триазола (**11a**)

Установлено, что продуктами бромирования соединения **11a** в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (соотношение реагентов 1:2) (метод А) являются продукт бромциклизации, трибромид 6-бромметил-3-метил-5,6-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолия (**32a**), и продукт присоединения брома по двойной связи аллильного фрагмента, 3-(2,3-дибромпропил)тио-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол (**33**) (схема 9). При обработке смеси соединений **32a** и **33** ацетоном выделен индивидуальный бромид **32b**.

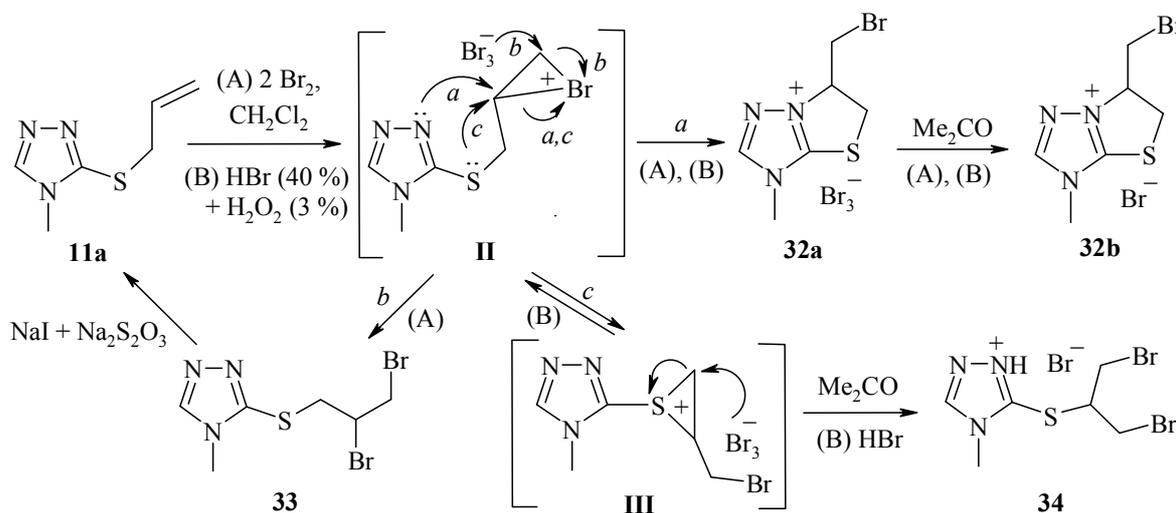


Схема 9 – Бромирование 3-аллилтио-4-метил-4*H*-1,2,4-триазола (**11a**)

Синтез бромиды **32b** осуществлен также методом окислительной бромциклизации (метод В), который заключается в получении брома взаимодействием избытка  $\text{HBr}$  (40 %) с  $\text{H}_2\text{O}_2$  (3 %) непосредственно в реакционном сосуде и является более безопасным. Минорный продукт, образующийся в данной реакции в виде гидробромиды, по данным ЯМР  $^1\text{H}$ , идентифицирован нами как продукт присоединения брома, отличный от

соединения **33** – бромид 5-[2-бром-1-(бромметил)этил]тио-4-метил-4*H*-1,2,4-триазолия (**34**). Соотношение бромидов **32b** и **34** составляет ~ 1.0 : 0.1.

Образование соединения **34** объясняет внутримолекулярная перегруппировка бромониевого иона (**II**) в тирианиевый ион (**III**) (см. схему 9, путь *c*), которая впервые была исследована при бромировании метилаллилсульфида [J. M. Bland, C. H. Stammer // J. Org. Chem. – 1983. – Vol. 48, № 23. – P. 4393–4394].

В отличие от аллилтиопроизводного **11a**, реакции соединения **11b** как с избытком иода (в эфире или AcOH), так и с бромом (соотношение 1:2 в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1:1.5 в CHCl<sub>3</sub> или CCl<sub>4</sub>, 0-5 °C) протекают региоспецифично с образованием индивидуальных иодида 3,6-диметил-6-иодметил-5,6-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолия (**35b**) (выход 77 %) и бромиды 3,6-диметил-6-бромметил-5,6-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолия (**36b**) (выход 78 %), соответственно (схема 10). Региоспецифичность реакций галогенциклизации в данном случае объясняется, по-видимому, электронодонорным влиянием CH<sub>3</sub>-группы в β-положении алкенильного фрагмента.

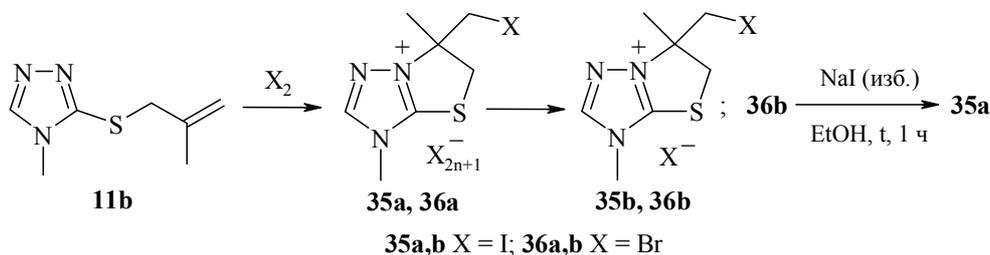


Схема 10 – Галогенциклизация 3-(2-метил-2-пропенил)тио-4-метил-4*H*-1,2,4-триазола (**11b**)

Сигналы протонов -CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>Hal и -SCH<sub>M</sub>H<sub>N</sub>- в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H солей **35b** и **36b** расщепляются на АВ-квартеты при δ 4.31 м.д. (Hal = I, **35b**), δ 4.14 м.д. (Hal = Br, **36b**) и δ 3.84 м.д. (**35b**), δ 3.89 м.д. (**36b**), соответственно, при этом сильносвязанные спиновые АВ-системы протонов -CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>Hal являются более сжатыми.

Осуществлено превращение бромиды **36b** в полииодид **35a** под действием избытка NaI при нагревании в этиловом спирте. На первой стадии реакции, по-видимому, происходит образование иодида **35b**, который затем разлагается при нагревании до исходного соединения **11b** и иода, реагирующих впоследствии с образованием полииодида **35a**.

На примере реакции иодциклизации соединения **11b** в AcOH установлено, что введение избыточного количества иода в реакцию способствует увеличению выхода целевого продукта. Так, при соотношении триазол **11b** – иод, равном 1:1, 1:2 и 1:3, выход продукта циклизации **35b** составил 38 %, 57 % и 77 %, соответственно.

Своеобразно протекают реакции соединения **11c** с избытком иода и с бромом в CHCl<sub>3</sub> (схема 11). Иодирование сопровождается аннелированием тиазинового цикла и региоспецифичным образованием иодида 6-иод-3,7,7-триметил-5,6-дигидро[1,2,4]-триазоло[5,1-*b*][1,3]тиазиния (**37b**) с выходом 60 %. В реакции с бромом получена смесь двух продуктов, бромиды 6-бром-3,7,7-триметил-5,6-дигидро[1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]-тиазиния (**38b**) и 6-(1-бром-1-метилэтил)-3-метил-5,6-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]-триазолия (**39**) в соотношении ~ 0.7 : 1.0 (по данным ЯМР <sup>1</sup>H).

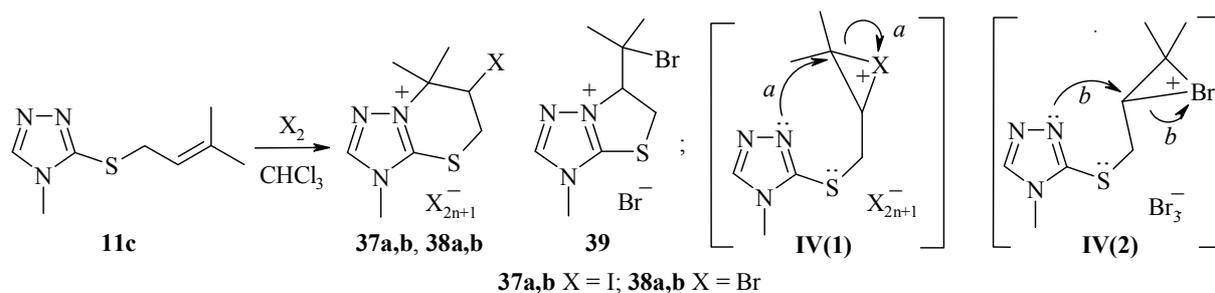


Схема 11 – Галогенирование 3-(3-метил-2-бутенил)тио-4-метил-4*H*-1,2,4-триазола (**11c**)

Химический сдвиг сигнала протона  $^{-}\text{NCH}_X$ - в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  бромида **39** ( $\delta$  4.70 м.д.) близок по значению к химическому сдвигу сигнала аналогичного протона в спектре бромида **32b** ( $\delta$  4.72 м.д.).

Впервые показано, что (2-пропинил)тио-1,2,4-триазолы (пропаргилтио-1,2,4-триазолы) могут вступать в реакции галогенирования. Так, при взаимодействии 3-(2-пропинил)тио-4-метил-4*H*-1,2,4-триазола **12** с эквимольным количеством брома в  $\text{AcOH}$  (0-5 °C) образуется смесь трибромида и бромида 6-бромметил-3-метил-5,6-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолия (**40a,b**), при обработке которой ацетоном с выходом 71 % выделен бромид **40b** (схема 12). Окислительная бромциклизация соединения **12** осложняется образованием бромида 5-(2,3-дибром-2-пропенил)тио-4-метил-4*H*-1,2,4-триазолия (**41**); соотношение соединений **40b** и **41** составляет ~ 0.4 : 1.0 (по данным ЯМР  $^1\text{H}$ ).

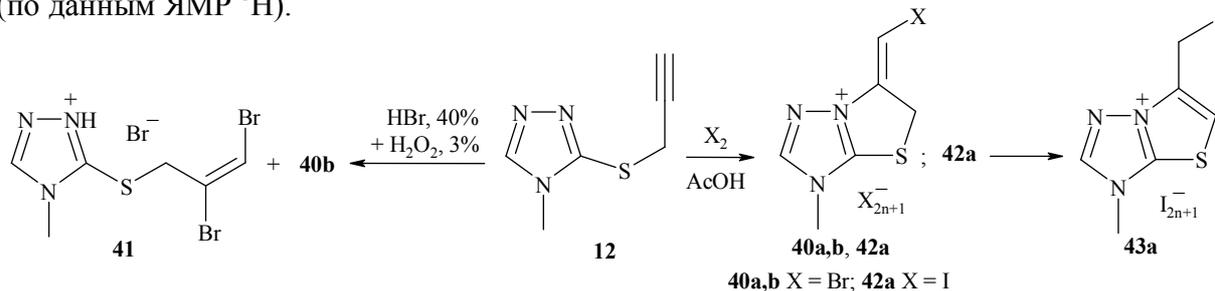


Схема 12 – Галогенирование 3-(2-пропинил)тио-4-метил-4*H*-1,2,4-триазола (**12**)

Сложнее протекает реакция соединения **12** с иодом в  $\text{AcOH}$ . Она не останавливается на стадии образования полииодида 6-иодметил-3-метил-5,6-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолия (**42a**): второй продукт иодциклизации с эндочической двойной связью в тиазолиевом цикле, полииодид 6-иодметил-3-метил-5,6-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолия (**43a**), образуется в растворе в результате частичной изомеризации соединения **42a**. Под действием  $\text{NaI}$  в ацетоне полииодиды **42a** и **43a** превращаются в иодиды **42b** и **43b** в соотношении ~ 0.6 : 1.0 (по данным ЯМР  $^1\text{H}$ ).

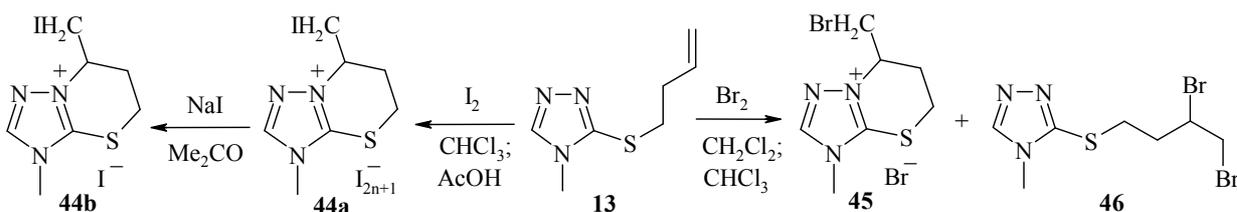


Схема 13 – Галогенирование 3-(3-бутенил)тио-4-метил-4*H*-1,2,4-триазола (**13**)

Впервые осуществлены реакции галогенирования 3-(3-бутенил)тио-4-метил-4*H*-1,2,4-триазола **13** (схема 13) и 3-(4-пентенил)тио-4-метил-4*H*-1,2,4-триазола **14** (схема 14), при этом синтезированы неизвестные ранее галогениды 7-галогенметил-3-метил-6,7-дигидро-5*H*-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]тиазиния (**44b**, **45**) и иодид 8-иодметил-3-метил-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]тиазепиния (**47b**), соответственно.

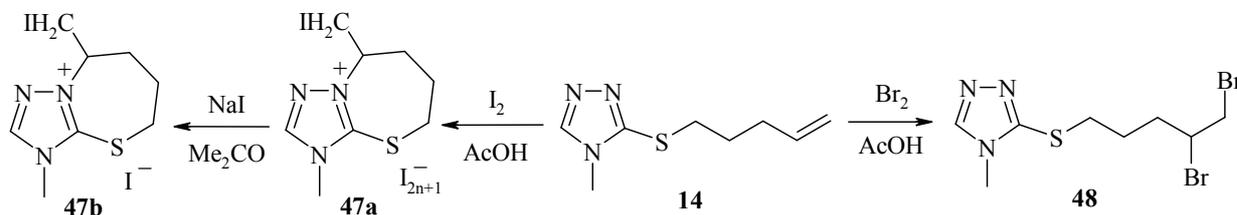


Схема 14 – Галогенирование 3-(4-пентенил)тио-4-метил-4*H*-1,2,4-триазола (**14**)

В реакции соединения **13** с бромом, кроме бромида **45** (выход 63 %), образуется также продукт присоединения брома, 3-(3,4-дибромбутил)тио-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол (**46**). Соединение **14** реагирует с бромом в AcOH с образованием исключительно продукта присоединения, 3-(4,5-дибромпентил)тио-4-метил-4*H*-1,2,4-триазола (**48**).

Реакции бромирования соединений **11a**, **11c** и **13** исследованы нами также в рамках ЯМР  $^1\text{H}$  эксперимента: к их растворам в  $\text{CDCl}_3$  был добавлен раствор полуторакратного (**11a**) или двукратного (**11c**, **13**) избытка брома в  $\text{CDCl}_3$  и через 5 мин (**11a**) или 10 мин (**11c**, **13**) были зарегистрированы ЯМР  $^1\text{H}$  спектры реакционных смесей. Соединения **11a**, **11c** и **13** сразу вступают в реакцию с бромом, о чем свидетельствует отсутствие в спектрах сигналов алкенильных протонов, а в двух последних случаях в спектрах содержатся сигналы протонов бромидов **38b**, **39** (соотношение  $\sim 1.0 : 1.0$ ) и бромида **45**, соответственно.

## 2.5 Галогенирование 3-аллилтио-5-*R*-4*H*-1,2,4-триазолов

В качестве модельного соединения при исследовании галогенирования 3-аллилтио-5-*R*-4*H*-1,2,4-триазолов ( $R = \text{H}, \text{CH}_3, \text{CF}_3$ ), содержащих два альтернативных нуклеофильных центра (атомы азота N-2 и N-4), нами был выбран и синтезирован 4-аллил-5-метил-2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-тион (**49**), для которого возможно только одно направление гетероциклизации (по атому серы).

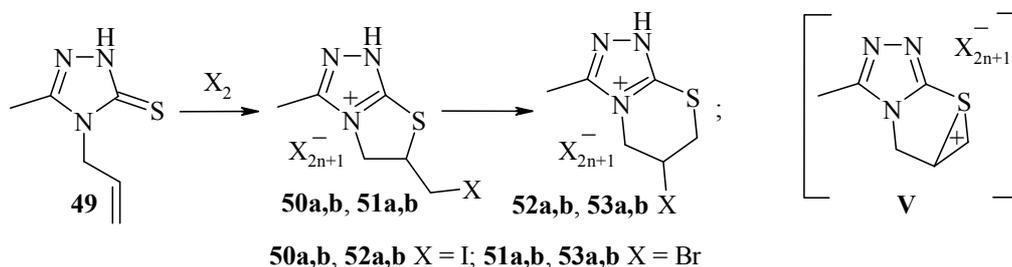


Схема 15 – Галогенирование 4-аллил-5-метил-2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-тиона (**49**)

По данным ЯМР  $^1\text{H}$  установлено, что соединение **49** реагирует с иодом при различном соотношении реагирующих компонентов (1:1, 1:2, 1:3), в различных растворителях (AcOH, диэтиловый эфир,  $\text{CHCl}_3$ , этиловый спирт, ацетон) и при разном времени протекания реакции (1-6 суток) и с бромом в AcOH,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (соотношение реагентов 1:1, 1:1.5, 0-5 °C) с образованием смеси двух продуктов галогенирования –

галогенидов 6-галогенметил-3-метил-5,6-дигидро-1*H*-[1,3]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазолия (**50a,b**, **51a,b**) и 6-галоген-3-метил-1,5,6,7-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3]тиазиния (**52a,b**, **53a,b**) (схема 15).

Показано, что при варьировании условий проведения реакции иодирования изменяется соотношение продуктов **50a,b** и **52a,b** в смеси. Соотношение бромидов **51b** и **53b** составляет ~ 1.0 : 0.1 (реакция в AcOH) и ~ 1.0 : 0.4 (реакция в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

По результатам исследования реакции иодирования соединения **49** в рамках ЯМР <sup>1</sup>H эксперимента (к его раствору в (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO был добавлен раствор двукратного избытка иода в (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, и через 24 часа был зарегистрирован спектр ЯМР <sup>1</sup>H реакционной смеси) установлено, что первоначальным продуктом иодциклизации соединения **49** является полииодид тиазолотриазолия **50a** (сигналы протонов полииодида **52a** в спектре отсутствуют).

Найдено, что при увеличении времени проведения реакции иодирования, нагревании растворов смеси солей **50a,b** и **52a,b** в AcOH или 2-пропанол, а также при выдерживании раствора смеси бромидов **51b** и **53b** в этиловом спирте в течение длительного времени (10 суток) галогениды тиазолотриазолия **50a,b** и **51b** вступают в реакции расширения тиазольного цикла через дигидротиазин-тиазолиновую перегруппировку, протекающую, по-видимому, через промежуточное образование тирианиевого (эписульфониювого) иона (**V**). В результате наблюдается увеличение относительного содержания галогенидов тиазолотиазиния **52a,b** и **53b** в исследуемых смесях продуктов галогенциклизации (по данным ЯМР <sup>1</sup>H).

Отнесение сигналов протонов в спектрах соединений **50a,b** и **51b** осуществлено, в частности, на основании сравнения с литературными данными ЯМР <sup>1</sup>H для родственных им иодидов и бромидов [1,3]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазолия ( $\delta$  4.99 м.д. для -SCH-,  $\delta$  5.05 м.д. для -CHBr-,  $\delta$  3.95-3.98 м.д. для -CH<sub>2</sub>Br).

Нами осуществлено дегидроиодирование смеси иодидов **50b** и **52b** действием водного раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и нагреванием в 15%-ом растворе KOH в MeOH. В последнем случае реакция сопровождается образованием изомерных друг другу продуктов дальнейшего отщепления HI от тиазинового цикла, 3-метил-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*]-[1,3]тиазина и 3-метил-7*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3]тиазина.

Иодциклизация 3-аллилтио-5-*R*-4*H*-1,2,4-триазолов **15a-c** протекает неоднозначно (схема 16). Взаимодействие соединения **15b** с иодом (соотношение реагентов 1:2) в различных растворителях (AcOH, диэтиловый эфир, CHCl<sub>3</sub>) сопровождается образованием всех четырех возможных продуктов иодциклизации по атомам азота N-2 и N-4 (в различных вариациях и в различном соотношении), полииодидов **52a**, **54a**, **55a** и **56a**, которые под действием NaI в ацетоне превращаются в соответствующие иодиды **52b**, **54b**, **55b** и **56b**.

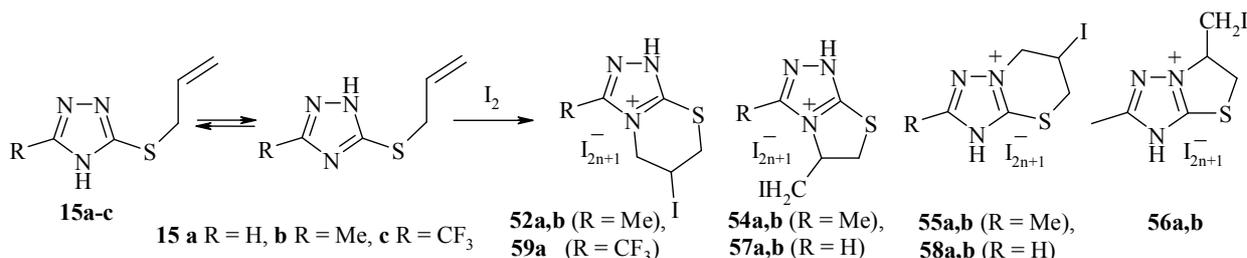


Схема 16 – Иодциклизация 3-аллилтио-5-*R*-4*H*-1,2,4-триазолов (**15a-c**)

При иодировании соединения **15b** в AcOH сначала образуется смесь полииодидов **52a** и **54a** в соотношении ~ 1.0 : 0.2 (по данным ЯМР  $^1\text{H}$ ), а при добавлении к оставшемуся реакционному раствору раствора NaI в ацетоне с выходом 12 % выделен иодид 6-иодметил-2-метил-5,6-дигидро-3*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолия (**56b**).

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  тиазолотриазолов **54a** и **56b** отличаются положением сигналов протонов  $\text{CH}_3$ -группы ( $\delta$  2.47 м.д. (**54a**),  $\delta$  2.60 м.д. (**56b**)) и  $^{-1}\text{NCH}_2$ - ( $\delta$  4.91 м.д. (**54a**),  $\delta$  5.06 м.д. (**56b**)). Спектральная картина расщепления сигналов протонов соединения **55b** аналогична спектру родственной ему структуры полииодида **31a** (см. схему 8).

В реакциях соединения **15a** с иодом в AcOH или  $\text{CHCl}_3$  получена смесь иодидов **57b** и **58b** в соотношении ~ 0.1 : 1.0 (реакция в AcOH) и ~ 0.2 : 1.0 (реакция в  $\text{CHCl}_3$ ).

Продукт региоспецифичной иодциклизации соединения **15c**, 6-иод-3-трифторметил-6,7-дигидро-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3]тиазин (**60**), удается легко выделить действием воды на ацетоновый раствор неустойчивого полииодида **59a**, тогда как для получения 6-иод-3-метил-6,7-дигидро-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3]тиазина (коричневые ромбические кристаллы) и 6-иод-2-метил-6,7-дигидро-5*H*-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]тиазина (бесцветные игольчатые кристаллы) из смеси полииодидов **52a** и **55a** требуется использование водного раствора смеси  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  и  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ .

Структура соединения **60** доказана методами ИК, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{19}\text{F}$ , ГХ-МС и РСА (рисунок 2).

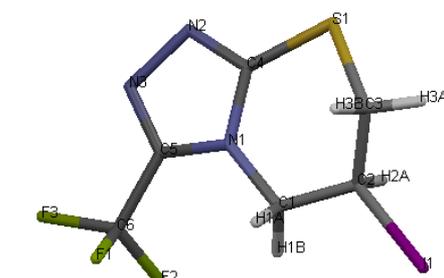


Рисунок 2 – Общий вид молекулы соединения **60** по данным РСА

По данным ЯМР  $^1\text{H}$  установлено, что соединение **15b** реагирует с эквимольным количеством брома в AcOH (0-5 °C) с образованием смеси бромидов **51b** и **53b** в соотношении ~ 1.0 : 0.6 (схема 17). Найдено, что бромирование соединения **15c** в  $\text{CHCl}_3$  (соотношение реагентов 1:1.5, 0-5 °C) и в системе  $\text{HBr}$  (40 %) –  $\text{H}_2\text{O}_2$  (3 %) протекает с образованием смеси бромидов **61** и **62**, но при этом характеризуется высокой степенью региоселективности: при проведении реакции в  $\text{CHCl}_3$  преобладающим продуктом является бромид **62**, тогда как использование метода окислительной бромциклизации позволяет получить в качестве главного продукта бромид **61**; доля минорных продуктов в смеси в каждом случае составляет менее 10 %.

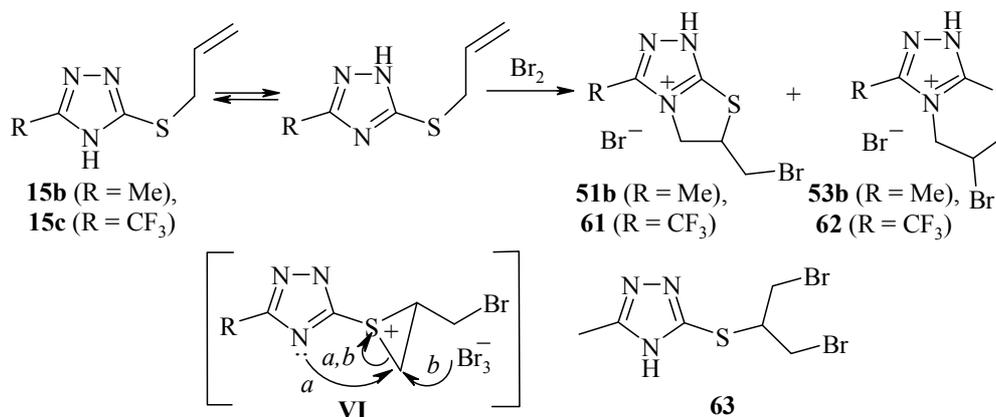


Схема 17 – Бромирование 3-аллилтио-5-*R*-4*H*-1,2,4-триазолов (**15b,c**)

Продукты бромциклизации **51b** и **53b** были получены нами ранее в реакции соединения **49** с бромом (см. схему 15). Их спектр ЯМР  $^1\text{H}$  практически полностью идентичен спектру ЯМР  $^1\text{H}$  бромидов **61** и **62**. Неожиданные для данных реакций

тиазолотриазолы **51b** и **61**, вероятно, образуются через промежуточный тирианиевый ион (**VI**) (см. схему 17, путь *a*).

По результатам исследования реакции бромирования соединения **2.15b** в дейтерированной АсОН в рамках ЯМР  $^1\text{H}$  эксперимента установлено, что через 10 мин в смеси продуктов преобладает 3-[2-бром-1-(бромметил)этил]тио-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол (**63**), что является косвенным доказательством образования в реакции тирианиевого иона **VI** (см. схему 17, путь *b*). Минорными продуктами являются бромиды **51b** и **53b** (соотношение  $\sim 1.0 : 1.0$ ).

## 2.6 Иодциклизация 3-(2-метил-2-пропенил)тио-5-*R*-4*H*-1,2,4-триазолов

В литературе известен пример гетероциклизации 2-метил-4-(2-метил-2-пропенил)-1,2,4-триазол-3-тиона под действием  $\text{H}_2\text{SO}_4$  и  $\text{Br}_2$ , которая в обоих случаях протекает с аннелированием тиазольного цикла.

Нами впервые осуществлена иодциклизация соединений **16a** (в  $\text{CHCl}_3$ ) и **16b** (в АсОН) и показано, что она сопровождается образованием полииодидов тиазолотриазолия **64a** и **65a**, соответственно, действием на которые  $\text{NaI}$  в ацетоне выделены иодиды **64b** и **65b** (схема 18).

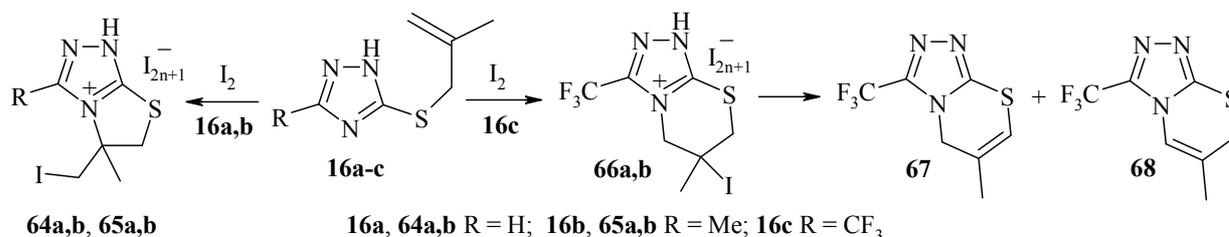


Схема 18 – Иодциклизация 3-(2-метил-2-пропенил)тио-5-*R*-4*H*-1,2,4-триазолов (**16a-c**)

Установлено, что в реакции соединения **16c** с двукратным избытком иода в диэтиловом эфире происходит замыкание не тиазольного, а тиазиниевого цикла, в результате чего синтезирован неизвестный ранее иодид 6-иод-6-метил-3-трифторметил-1,5,6,7-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3]тиазиния (**66b**), содержащий в своей структуре геминально связанные  $\text{CH}_3$ -группу и атом иода.

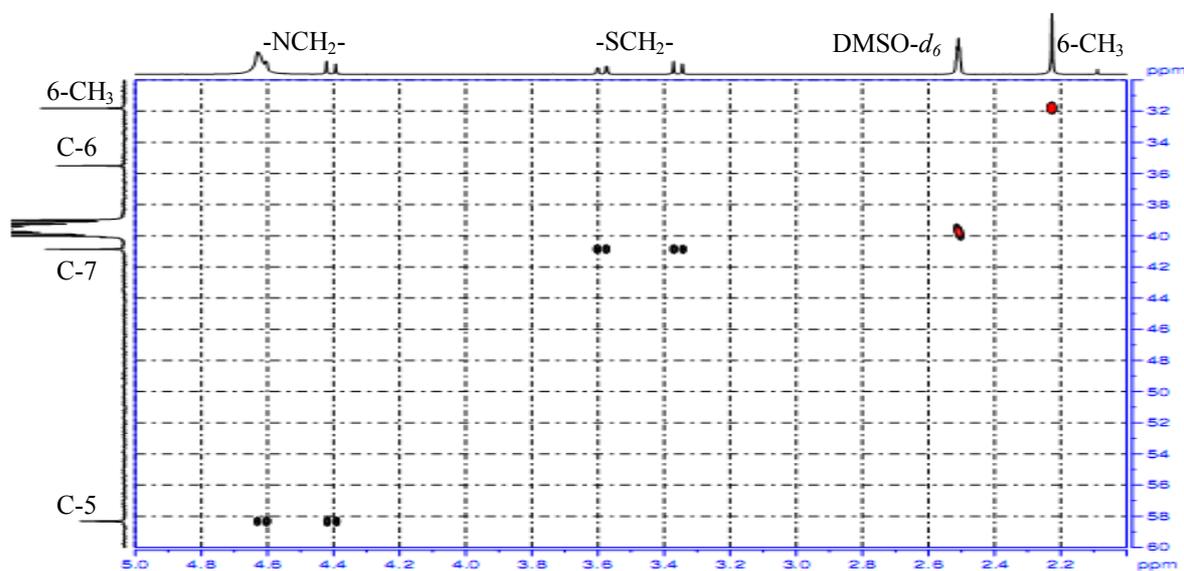


Рисунок 3 – Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ) соединения **66b**

Структура иодида **66b** исследована методами ИК спектроскопии, ГХ-МС, а также охарактеризована ЯМР спектрами на ядрах  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{19}\text{F}$ . Отнесение сигналов и полное подтверждение структуры основано на анализе данных двумерных гетероядерных корреляционных экспериментов 2D  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC (корреляции за счет прямых КССВ  $^1J_{\text{CH}}$ ) (рисунок 3) и  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC (корреляции за счет дальних КССВ  $^2J_{\text{CH}}$ ,  $^3J_{\text{CH}}$ ) (рисунок 4).

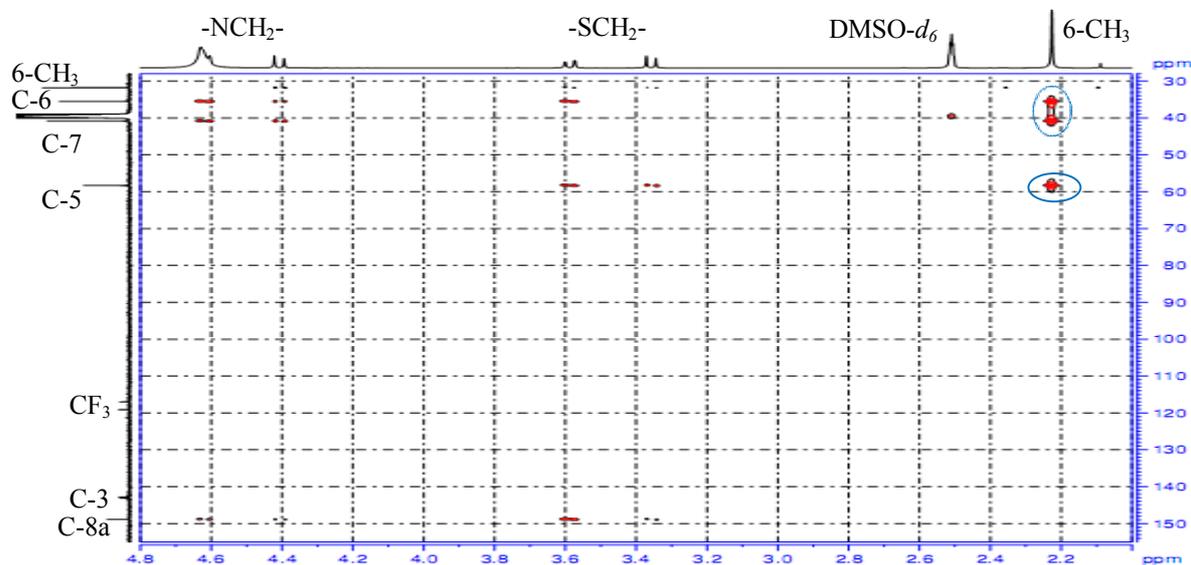


Рисунок 4 – Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ) соединения **66b**

Доказательство структуры соединения **66b** основано также на его реакции с  $\text{MeONa}$  в метаноле, которая протекает с последовательным элиминированием двух молекул  $\text{HI}$ , в результате чего получена смесь двух изомерных продуктов **67** ( $\delta$  6.28 м.д.  $-\text{SCH}=\text{}$ ,  $\delta$  4.86 м.д.  $-\text{NCH}_2-$ ) и **68** ( $\delta$  7.05 м.д.  $-\text{NCH}=\text{}$ ,  $\delta$  3.76 м.д.  $-\text{SCH}_2-$ ) в соотношении  $\sim 0.7 : 1.0$  (по данным ЯМР  $^1\text{H}$ ). В спектре ЯМР  $^{19}\text{F}$  смеси изомеров **67** и **68** имеется два отличных друг от друга сигнала атомов фтора  $\text{CF}_3$ -групп при  $\delta$  101.47 м.д. и  $\delta$  100.51 м.д., соответственно.

Повторная регистрация спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{19}\text{F}$  иодида **66b** через 3 суток и через 9 суток с момента растворения образца свидетельствует о его нестабильности в растворе  $\text{DMSO-}d_6$  и способности подвергаться элиминированию  $\text{HI}$  с образованием соединений **67** и **68** даже в отсутствие основания.

## 2.7 Иодциклизация 3-(3-бутенил)тио-5-R-4H-1,2,4-триазолов

Впервые осуществлено взаимодействие 3-(3-бутенил)тио-5-R-4H-1,2,4-триазолов **20a** и **20b** с двукратным избытком иода в  $\text{CHCl}_3$  (схема 19). При этом получены неизвестные ранее иодид 5-иодметил-3-метил-1,5,6,7-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*b*]-[1,3]тиазиния (**69b**) и 5-иодметил-3-трифторметил-6,7-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*]-[1,3]тиазин (**71**). Основание **71** выделено действием воды на ацетоновый раствор полииодида **70**.

Структура соединения **71** исследована методами ГХ-МС, ИК, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{19}\text{F}$  и однозначно доказана методом PCA (рисунок 5). Дополнительно проведены двумерные гетероядерные корреляционные эксперименты 2D  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC (таблица 1) и гомоядерный корреляционный эксперимент 2D  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ).

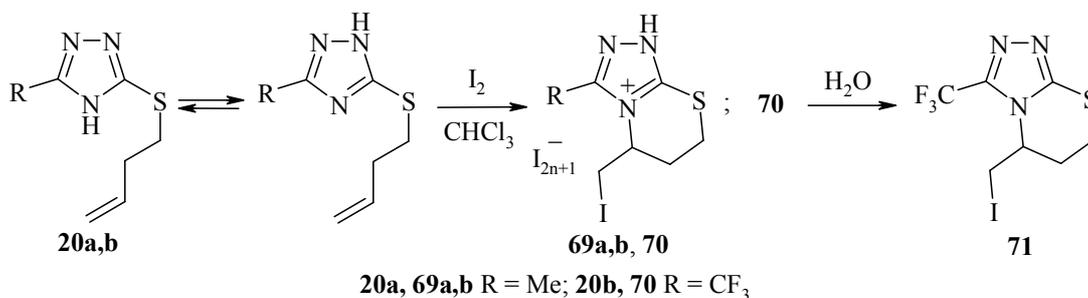
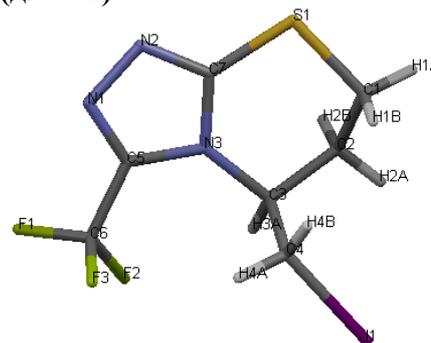


Схема 19 – Иодциклизация 3-(3-бутенил)тио-5-R-4H-1,2,4-триазолов (**20a,b**)

Таблица 1 – Данные ЯМР <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC и <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMBC (для **71**)

$\delta_{\text{H}}$ , м.д.	HSQC, м.д.	HMBC, м.д.
4.81	53.85	3.87, 19.14, 24.99, 142.94, 149.62
3.60	3.87	19.14, 24.99, 53.85
3.44	3.87	19.14, 24.99, 53.85
3.40	19.14	3.87, 24.99, 53.85, 149.62
3.21	19.14	3.87, 24.99, 53.85, 149.62
2.73	24.99	3.87, 19.14, 53.85
2.26	24.99	3.87, 19.14, 53.85



фторсодержащих продуктов иодциклизации **60** и **66b** зарегистрирована значительная стимулирующая активность (увеличение контрольных параметров в 2-4 раза) в отношении БПО и ростовых свойств четырех из пяти исследуемых штаммов микроорганизмов (*Bacillus subtilis*, *Staphylococcus*, *E. coli* и *Candida 39*).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Итоги исследования.** По результатам проведенных исследований в работе сделаны следующие выводы:

1. Разработаны методы синтеза, в том числе однореакторные, ряда новых 3-алкенилтио- и 3-пропаргилтиопроизводных 4-метил-2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-тиона и 5-замещенных 2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-тионов.

2. Осуществлен синтез новых галогенсодержащих [1,3]тиазоло[1,2,4]триазолиевых, [1,2,4]триазоло[1,3]тиазиниевых и [1,2,4]триазоло[1,3]тиазепиниевых гетероциклических систем с узловым атомом азота, представляющих интерес с точки зрения их дальнейшего синтетического и практического применения:

– предложен простой и региоспецифичный метод синтеза иодсодержащих 3-трифторметил[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3]тиазиниевых систем реакциями 3-алкенилтио-5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазолов с иодом и последующей обработкой водой;

– впервые осуществлена гетероциклизация 3-пропаргилтио-4-метил-4*H*-1,2,4-триазола под действием иода и брома, в результате чего получены производные 6-галогенметил-3-метил-5,6-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолия и 6-иодметил-3-метил[1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолия;

– иодциклизацией 3-(4-пентенил)тио-4-метил-4*H*-1,2,4-триазола синтезирована неизвестная ранее система 8-иодметил-3-метил-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[5,1-*b*]-[1,3]тиазепиния;

– разработан метод окислительной бромциклизации 3-аллилтио- и 3-пропаргилтио-4*H*-1,2,4-триазолов в водной системе  $\text{HBr} - \text{H}_2\text{O}_2$ .

3. Найдено, что продукты иод- и бромциклизации 4-аллил-5-метил-2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-тиона, галогениды 6-галогенметил-3-метил-5,6-дигидро-1*H*-[1,3]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазолия, вступают в реакции расширения цикла через дигидротиазин-тиазолиновую перегруппировку с образованием изомерных им галогенидов 6-галоген-3-метил-1,5,6,7-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3]тиазиния.

4. Установлено ингибирующее действие иодида 3,6-диметил-6-иодметил-5,6-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолия и значительная стимулирующая активность 6-иод-3-трифторметил-6,7-дигидро-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3]тиазина и иодида 6-иод-6-метил-3-трифторметил-1,5,6,7-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3]тиазиния в отношении биопленкообразования и ростовых свойств ряда штаммов микроорганизмов.

**Рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы.** Синтезированные нами конденсированные гетероциклические 1,2,4-триазолиевые системы дают широкую возможность для получения новых соединений на их основе путем трансформации содержащихся в их структуре функциональных групп (замещение атомов галогенов, реакции окисления и восстановления). Дальнейшее развитие разработанных нами простых и удобных в препаративном плане подходов к синтезу галогенсодержащих гетероциклических систем с узловым атомом азота заключается в расширении набора доступных объектов исследования алкенильными и пропаргильными

производными ряда других азолтионов (имидазолтионов, тетразолтионов, триазол- и бензотриазолтионов).

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Статьи, опубликованные в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК:**

1. Il'inykh, E. S. Synthesis of novel fluorine- and iodine-containing [1,2,4]triazolo-[3,4-*b*][1,3]thiazines based 3-(alkenylthio)-5-(trifluoromethyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiols / E. S. Il'inykh, D. G. Kim, M. I. Kodess, E. G. Matochkina, P. A. Slepukhin // *J. Fluor. Chem.* – 2013. – V. 149. – P. 24–29.

2. Ильиных, Е. С. Исследование бромциклизации S-аллильных производных 3-меркапто-1,2,4-триазолов / Е. С. Ильиных, Д. Г. Ким // *Вестн. ЮУрГУ. Сер. Химия.* – 2013. – Т. 5, № 3. – С. 4–9.

3. Ильиных, Е. С. Иодциклизация S-аллильных производных 3-меркапто-4-метил-1,2,4-триазола / Е. С. Ильиных, Д. Г. Ким // *Химия гетероцикл. соед.* – 2011. – № 5. – С. 766–769.

4. Ким, Д. Г. Новый пример дигидротиазин-тиазолиновой перегруппировки при бромировании 4-аллил-5-метил-1,2,4-триазол-3-тиона / Д. Г. Ким, Е. С. Ильиных // *Химия гетероцикл. соед.* – 2011. – № 4. – С. 631–632.

5. Ильиных, Е. С. Синтез и иодциклизация 4-метил-3-((2*E*{2*Z*})-3-хлор-2-пропенил)тио-1,2,4-триазолов / Е. С. Ильиных, Д. Г. Ким // *Бутлеров. сообщ.* – 2011. – Т. 26, № 12. – С. 6–9.

6. Ильиных, Е. С. Исследование иодциклизации 4-аллил-5-метил-1,2,4-триазол-3-тиона / Е. С. Ильиных, А. Л. Фролов, Д. Г. Ким // *Изв. вузов. Химия и хим. технол.* – 2011. – Т. 54, № 9. – С. 32–33.

7. Ильиных, Е. С. Исследование реакций 2-амино-5-трифторметил-1,3,4-тиадиазола в основной среде / Е. С. Ильиных, Д. Г. Ким // *Вестн. ЮУрГУ. Сер. Химия.* – 2011. – Вып. 5. – № 12. – С. 18–22.

8. Ким, Д. Г. ТанDEMная гетероциклизация в синтезе нового производного имидазо[1,5-*d*][1,3,4]тиадиазина / Д. Г. Ким, Е. С. Ильиных, П. А. Слепыхин // *Химия гетероцикл. соед.* – 2010. – № 11. – С. 1742–1743.

9. Ким, Д. Г. Необычная реакция димеризации 2-амино-5-трифторметил-1,3,4-тиадиазола / Д. Г. Ким, Е. С. Ильиных // *Химия гетероцикл. соед.* – 2010. – № 9. – С. 1425–1426.

10. Ильиных, Е. С. Исследование иодциклизации S-аллильных производных 3-меркапто-1,2,4-триазолов / Е. С. Ильиных, Д. Г. Ким // *Вестн. ЮУрГУ. Сер. Химия.* – 2010. – Вып. 4. – № 31. – С. 18–23.

**Другая публикация:**

11. Ильиных, Е. С. Галогенциклизация 4-аллил-5-метил-1,2,4-триазол-3-тиона / Е. С. Ильиных, Д. Г. Ким // *Научный поиск: материалы второй научной конференции аспирантов и докторантов. Естественные науки.* – Челябинск: Изд. центр ЮУрГУ, 2010. – С. 119–123.

**Тезисы докладов:**

12. Ильиных, Е. С. Синтез и свойства аллильных производных 3-меркапто-4-метил-1,2,4-триазола / Е. С. Ильиных, Д. Г. Ким // *Проблемы теоретической и*

экспериментальной химии: тез. докл. XVII Российской молодежной научной конференции. – Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та, 2007. – С. 283.

13. Ильиных, Е. С. Синтез и галогенциклизация N- и S-аллильных производных 5-метил-3-меркапто-1,2,4-триазола / Е. С. Ильиных, Е. В. Барташевич, В. И. Шмыгарев, Д. Г. Ким // Проблемы теоретической и экспериментальной химии: тез. докл. XVIII Российской молодежной научной конференции, посвященной 90-летию со дня рождения проф. В. А. Кузнецова. – Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та, 2008. – С. 335.

14. Ильиных, Е. С. Синтез и галогенциклизация 5-трифторметил-3-аллилтио-1,2,4-триазола / Е. С. Ильиных, Д. Г. Ким // Проблемы теоретической и экспериментальной химии: тез. докл. XIX Российской молодежной научной конференции, посвященной 175-летию со дня рождения Д. И. Менделеева. – Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та, 2009. – С. 243.

15. Ильиных, Е. С. Исследование галогенциклизации S-аллильных, пропаргильных и бутенильных производных 4-метил-3-меркапто-1,2,4-триазола / Е. С. Ильиных, Д. Г. Ким // Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений. «Современные аспекты химии гетероциклов» / под ред. д.х.н., акад. РАЕН В. Г. Карцева. – М.: «Научное партнерство», 2010. – С. 411.

16. Ильиных, Е. С. Синтез и галогенциклизация 4-метил-3-пропаргилтио-1,2,4-триазола / Е. С. Ильиных, Д. Г. Ким // Сборник тезисов Всероссийской молодежной конференции-школы «Идеи и наследие А. Е. Фаворского в органической и металлоорганической химии XXI века». – СПб, 2010. – С. 153.

17. Il'inykh, E. S. Iodocyclization of 3-(3-butenyl)thio-4-methyl- and 3-(3-butenyl-/2-methyl-2-propenyl)thio-5-methyl-1,2,4-triazoles / E. S. Il'inykh, D. G. Kim // Book of Abstracts of the international scientific conference «Current Topics in Organic Chemistry» (СТОС-2011). – Novosibirsk, 2011. – P. 122.

18. Ильиных, Е. С. Синтез и галогенциклизация 4-метил-3-((2E{2Z})-3-хлор-2-пропенил)тио-1,2,4-триазолов / Е. С. Ильиных, Д. Г. Ким // Бутлеровские сообщения. Материалы Всероссийской рабочей химической конференции «Бутлеровское наследие-2011». – 2011. – Т. 25, № 8. – С. 117.

19. Ильиных, Е. С. Исследование бромциклизации S-аллильных производных 3-меркапто-1,2,4-триазолов // Химия в современном мире. Пятая всероссийская конференция студентов и аспирантов. Тез. докл. – СПб.: ВВМ, 2011. – С. 367–368.

20. Ильиных, Е. С. О галогенциклизации 4-метил-3-пренилтио-1,2,4-триазола / Е. С. Ильиных, Д. Г. Ким // Вторая Международная конференция «Новые направления в химии гетероциклических соединений»: сб. материалов конференции. – Ставрополь: Графа, 2011. – С. 153.

21. Ильиных, Е. С. Исследование гетероциклизации 3-меркапто-4-метил-1,2,4-триазола и его S-производных / Е. С. Ильиных, Д. Г. Ким // XIX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. В 4 т. Т. 1: тез. докл. – Волгоград: ИУНЛ ВолгГТУ, 2011. – С. 219.

22. Il'inykh, E. S. Synthesis and iodocyclization of S-alkenyl derivatives of 3-mercapto-5-trifluoromethyl-1,2,4-triazole / E. S. Il'inykh, D. G. Kim // Book of Abstracts of the FloHet-2012 Florida Heterocyclic and Synthetic Conference. – Gainesville (Florida, USA), 2012. – P. 83.

23. Ильиных, Е. С. Синтез и галогенирование 4-метил-3-(4-пентенил)тио-1,2,4-триазола / Е. С. Ильиных, Д. Г. Ким // Всероссийская конференция «Органический синтез: химия и технология»: сб. тезисов докл. – Екатеринбург, 2012 г. – С. 37.

*Автор выражает глубокую признательность и благодарность:*

– д.х.н., профессору **Киму Д. Г.** за руководство и постоянную поддержку в выполнении и написании работы, а также за помощь в планировании исследований;

– сотрудникам Института органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН к.х.н. **Кодессу М. И.**, **Маточкиной Е. Г.** и к.х.н. **Овчинниковой И. Г.** за регистрацию ЯМР спектров и проведение ЯМР экспериментов;

– сотруднику Института органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН к.х.н. **Слепухину П. А.** за проведение рентгеноструктурных исследований;

– сотруднику Института клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН (г. Оренбург) к.м.н., с.н.с. **Ивановой Е. В.** за проведение микробиологических исследований.

Для заметок