

**МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**  
Федеральное государственное автономное образовательное  
учреждение высшего образования  
«Южно-Уральский государственный университет  
(национальный исследовательский университет)»  
Институт естественных и точных наук  
Факультет «Химический»  
Кафедра «Теоретическая и прикладная химия»

**РАБОТА ПРОВЕРЕНА**

Рецензент, к.т.н., доцент  
\_\_\_\_\_ О.И Кропачева  
«\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

**ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ**

Заведующий кафедрой, д.х.н., проф.  
\_\_\_\_\_ О.К. Шарутина  
«\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

**Синтез и исследование гетероциклизации 3-алкенилсульфанил-  
и 3-пропаргилсульфанил-4*H*-5-трифторметил-1,2,4-триазолов**

**ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА  
ЮУрГУ – 020100.62. 2019. 09-064-1622. ВКР**

Руководитель, к.х.н., доцент  
\_\_\_\_\_ Е.С.Ильиных  
«\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

**Автор**  
студент группы ЕТ-241  
\_\_\_\_\_ Н.С.Килина  
«\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

**Нормоконтролер, доцент**  
\_\_\_\_\_ О.Н. Груба  
«\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

**Челябинск 2019**

## РЕФЕРАТ

Килина Н.С. Синтез и исследование гетероциклизации 3-алкенилсульфанил- и 3-пропаргилсульфанил-4*H*-5-трифторметил-1,2,4-триазолов – Челябинск: ЮУрГУ, ЕТ–241, 2019. – 53 с., 55 ил., 1 табл., библиогр. список – 37 наим.

5-Трифторметил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиол, алкилирование, алкенилгалогенид, циннамил хлорид, 3-бромпропин, иодциклизация, бромциклизация, гетероциклизация, 3-трифторметил[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3]тиазиниевая система.

Объектом исследования является 5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиол и его производные.

Цель работы – разработка методов синтеза и гетероциклизации 3-алкенилсульфанил- и 3-пропаргилсульфанил-4*H*-5-трифторметил-1,2,4-триазолов.

Для достижения цели НИР были поставлены следующие задачи:

– изучить литературу по теме исследования для написания литературного обзора;

– осуществить синтез 5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиола;

– исследовать алкилирования 5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиола алкенилгалогенидами и пропаргилбромидом в разных каталитических системах (*i*-PrONa–*i*-PrOH, *i*-PrOK–*i*-PrOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>–CH<sub>3</sub>CN, Et<sub>3</sub>N – (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO);

– исследовать гетероциклизацию 3-алкенилсульфанил- и 3-пропаргилсульфанил-4*H*-5-трифторметил-1,2,4-триазолов под действием иода и брома;

– установить строение полученных соединений методом ИК, ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C спектроскопии и ГХ–МС.

Область применения – полученные данные могут применяться для дальнейшей разработки методов синтеза конденсированных гетероциклических соединений под действием иода и брома, содержащих в своей структуре 1,2,4-триазолиевый цикл, на основе *S*-производных 3-алкенилсульфанил- и 3-пропаргилсульфанил-4*H*-5-трифторметил-1,2,4-триазол-3-тиола.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	7
1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	
1.1 Получение 1,2,4-триазол-3-тиолов и их производных .....	8
1.2 Таутомерия 1,2,4-триазол-3-тиолов .....	12
1.3 Алкилирование 1,2,4-триазола-3-тиолов .....	13
1.4 Гетероциклизация S-непредельных производных 1,2,4-триазолтиолов .....	16
2 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	
2.1 Синтез 5-трифторметил-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-тиола .....	21
2.2 Алкилирование 5-трифторметил-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-тиола .....	21
2.2.1 Алкилирование 5-трифторметил-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-тиола алкенилгалогенидами и пропаргилбромидом .....	22
2.2.2 Алкилирование 5-трифторметил-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-тиола пренилбромидом .....	23
2.2.3 Алкилирование 5-трифторметил-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-тиола циннамилхлоридом в разных каталитических системах .....	25
2.2.4 Алкилирование 5-трифторметил-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-тиола (2 <i>E</i> )-1,4-дибром-2-бутеном в разных каталитических системах .....	29
2.3 Исследование гетероциклизации 3-алкенилсульфанил-4 <i>H</i> -5-трифторметил- 1,2,4-триазолов .....	32
2.3.1 Иодирование 3-аллилсульфанил-5-трифторметил-4 <i>H</i> -1,2,4-триазола .....	32
2.3.2 Бромирование и иодирование 3-металлилсульфанил-5-трифторметил-4 <i>H</i> - 1,2,4-триазола .....	33
2.3.3 Бромирование 3-(2-бромпропенил)сульфанил-5-трифторметил-4 <i>H</i> -1,2,4- триазола .....	35
2.3.4 Иодирование 3-пренилсульфанил-5-трифторметил-4 <i>H</i> -1,2,4-триазола .....	36
2.2.5 Иодирование и бромирование <i>транс</i> -3-циннамилсульфанил-5- трифторметил-4 <i>H</i> -1,2,4-триазола .....	39
2.2.6 Иодирование 3-пропаргилсульфанил-5-трифторметил-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол .....	40
3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	
3.1 Оборудование .....	42
3.2 5-Трифторметил-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-тиол .....	42
3.3 Алкилирование 5-трифторметил-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-тиола .....	42
3.4 Гетероциклизация 3-алкенилсульфанил- 3-пропаргилсульфанил-5- трифторметил-4 <i>H</i> -1,2,4-триазолов .....	45
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	49
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК .....	50
ABSTRACT .....	53

## ВВЕДЕНИЕ

Химия 1,2,4-триазолов и их производных с мостиковым атомом азота представляет большой биологический и синтетический интерес. Данные производные триазолов дают широкую возможность для синтеза целого ряда новых гетероциклических соединений с различными полезными практическими свойствами.

Так, среди огромного числа производных триазолов зарегистрированы разнообразные виды биологической активности (противовоспалительная, антибактериальная, противоопухолевая, противогрибковая, а также другие виды активности) [1 – 3]. Многие триазолы уже включены в различные лекарственные препараты, обладающие противовоспалительными и противовирусными свойствами, например, флуконазол, рибавирин, летрозол [4].

Также соединения данного ряда используются в материаловедении в области жидких кристаллов и фотосенсибилизаторов [5].

Известно, что производные 1,2,4-триазолов, в частности содержащие тиольную группу, обладают способностью ингибировать коррозию металлов в кислой среде. Ингибирующая активность триазолов, содержащих тиольную группу, объясняется способностью этих соединений адсорбироваться на поверхности металла и дезактивировать его в кислой среде. Таким образом, исследование ингибиторов на основе производных 1,2,4-триазолтиола является актуальной задачей, вследствие их сильной химической активности и низкой токсичности [6].

**Цель работы** – разработка методов синтеза и гетероциклизации 3-алкенилсульфанил- и 3-пропаргилсульфанил-4*H*-5-трифторметил-1,2,4-триазолов.

Для достижения цели в работе решались следующие задачи:

- осуществить синтез 5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиола;
- провести алкилирование 5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиола алкенилгалогенидами и пропаргилбромидом в разных каталитических системах;
- исследовать гетероциклизацию 3-алкенилсульфанил- и 3-пропаргилсульфанил-4*H*-5-трифторметил-1,2,4-триазолов под действием иода и брома;
- идентифицировать структуру полученных соединений методами ИК, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  спектроскопии и ГХ–МС.

**Научная новизна и практическая значимость работы.** В настоящей работе нами разработаны подходы к синтезу новых галогенсодержащих гетероциклических соединений, содержащих в своей структуре 1,2,4-триазолиевый цикл, на основе реакций иод- и бромциклизации *S*-производных 3-алкенилсульфанил- и 3-пропаргилсульфанил-4*H*-5-трифторметил-1,2,4-триазолов.

В свою очередь, введение фтора или трифторметильной группы в структуру производных 1,2,4-триазолтиола может существенно изменить физические и химические свойства соединений, например, повысить их биологическую активность.

# 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

## 1.1 Получение 1,2,4-триазол-3-тиолов и их производных

Среди многочисленных методов синтеза триазолов большое внимание было уделено циклоконденсации 2,4-дизамещенных тиосемикарбазидов с карбонильными соединениями (схема 1.1). Известно [7], что циклоконденсация 2,4-дизамещенных производных тиосемикарбазидов (**1.1**) с кетонами в присутствии серной кислоты дает производные триазолидинтиола (**1.2**).

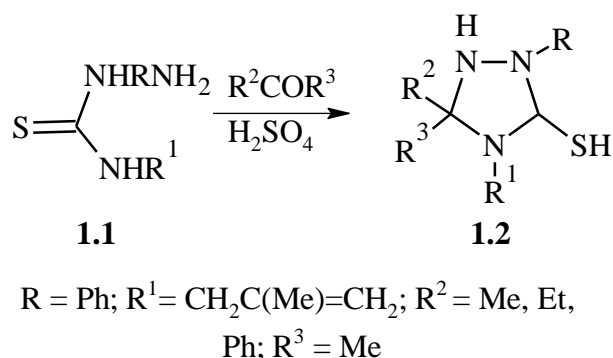
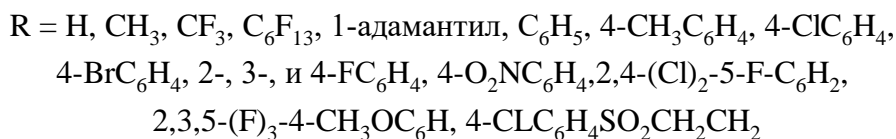
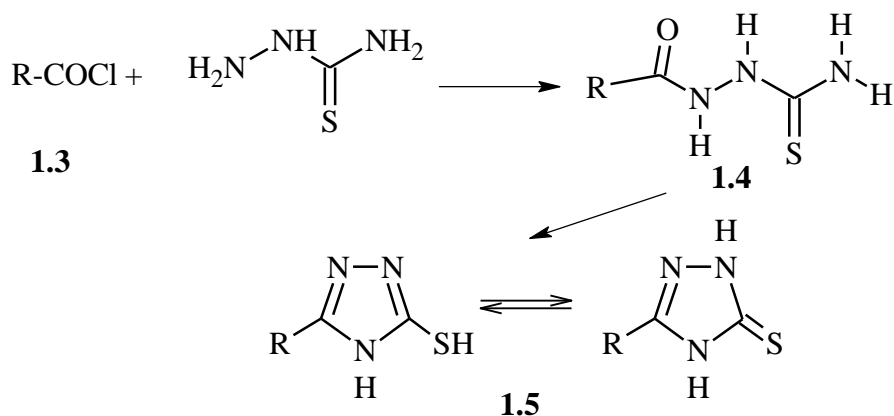


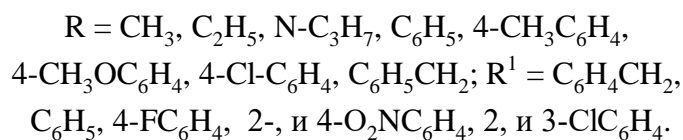
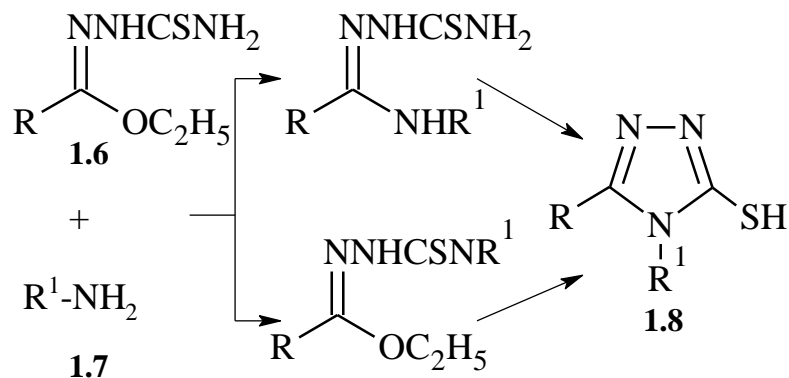
Схема 1.1

Взаимодействие карбоновых кислот и их хлорангидридов (**1.3**) с тиосемикарбазидом дает ацилтиосемикарбазиды (**1.4**) (схема 1.2), которые без очистки в щелочной среде подвергаются внутримолекулярной циклизации с получением соответствующих 2,4-дигидро-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолов (**1.5**) [8].



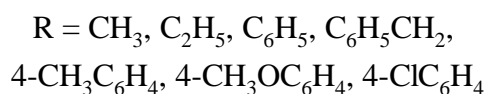
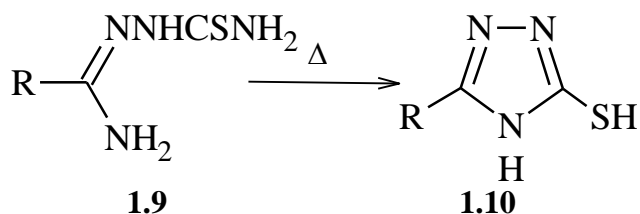
### Схема 1.2

4,5-Дизамещенные-2,4-дигидро-1,2,4-триазол-3-тиолы (**1.8**) были получены действием первичных аминов на тиосемикарбазоны сложного эфира [9], как показано на схеме 1.3.



### Схема 1.3

Кроме того, триазолтиолы (**1.10**) могут быть легко получены термолизом тиосемикарбазонов (**1.9**) (схема 1.4) [10].



### Схема 1.4

Вариантом синтеза кремнийорганических производных 1,2,4-триазолов (схема 1.5) является внутримолекулярная циклизация гидрохлоридов иминоэфиров (**1.11**) при взаимодействии с тиосемикарбазидами в щелочной среде [11].

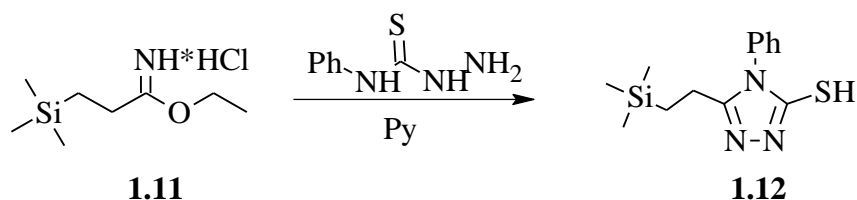


Схема 1.5

Также возможно получение 4-амино-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиола (**1.15**) (схема 1.6) кипячением гидразида (**1.13**) с сероуглеродом в этаноле в присутствии KOH с последующим взаимодействием промежуточного аддукта (**1.14**) с гидразингидратом [12].

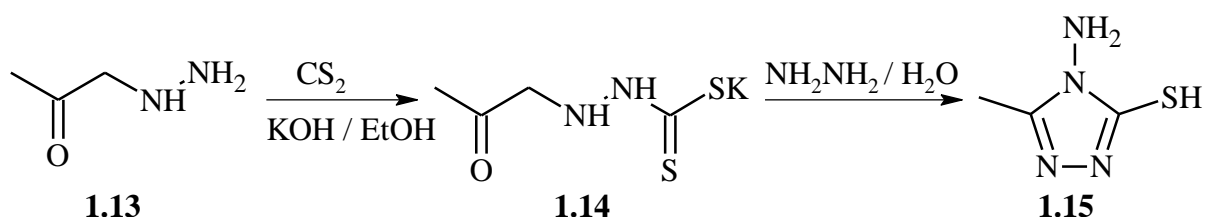


Схема 1.6

Производные 1,2,4-триазолтиолов (**1.17**) также получали (схема 1.7) взаимодействием галогенангидридов (**1.16**) с тиоцианатом свинца (II) и гидразингидратом в воде при температуре от  $-70$  до  $+200$  °C [10].

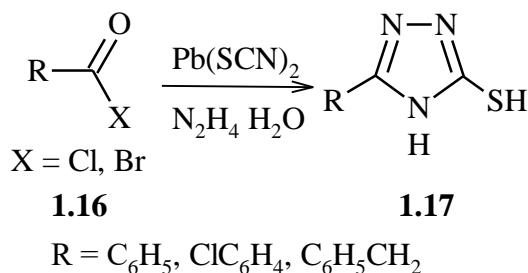


Схема 1.7

Фтор как уникальный атом может изменять физические и химические свойства молекулы. Так, например, биологическая активность соединений часто усиливалась при введении фтора в такие производные триазола, как флусилазол, флюотримазол, эпоксиконазол и флутриафол, которые являются успешными примерами фторированных 1,2,4-триазольных фунгицидов, широко используемых для защиты растений.

Перфторалкил-1,2,4-триазолы часто образуются путем перегруппировки других гетероциклов или путем циклизации гидразидов карбоновой кислоты или их аналогов.

В 1962 г. Браун и Ченг впервые описали синтез 3,5-бисперфторалкил-1,2,4-триазолов путем обработки бисперфторалкил-1,3,4-оксадиазолов метиламином [13]. В этой статье также сообщалось о способе синтеза NH-незамещенного 3,4-бисперфторпропил-1,2,4-триазола под действием гидразина.

Тридцать лет спустя Дженес и соавторы [14] получали 3,5-бис-трифторметил-4-3-бензилоксипропил-4*H*-1,2,4-триазолы (**1.19a-c**) реакцией 2,5-бис-трифторметил-1,3,4-оксадиазолов (**1.18**) с метиламином (схема 1.8).

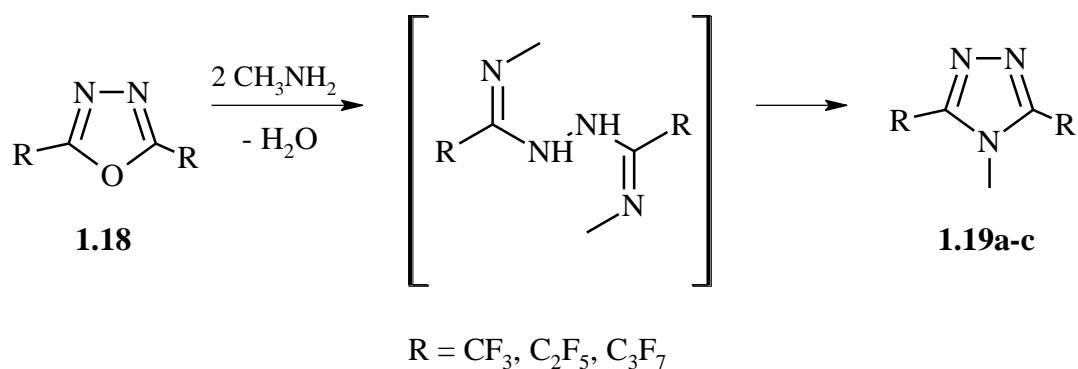


Схема 1.8

Броун также предложил вариант синтеза (схема 1.9) 3,5-бис-перфторалкил-4*H*-1,2,4-триазолов (**1.21a-c**) из перфторалкилгидразидов (**1.20**) и из бис-перфторалкил-1,2-дигидро-1,2,4,5-тетразинов (**1.22**) [15].

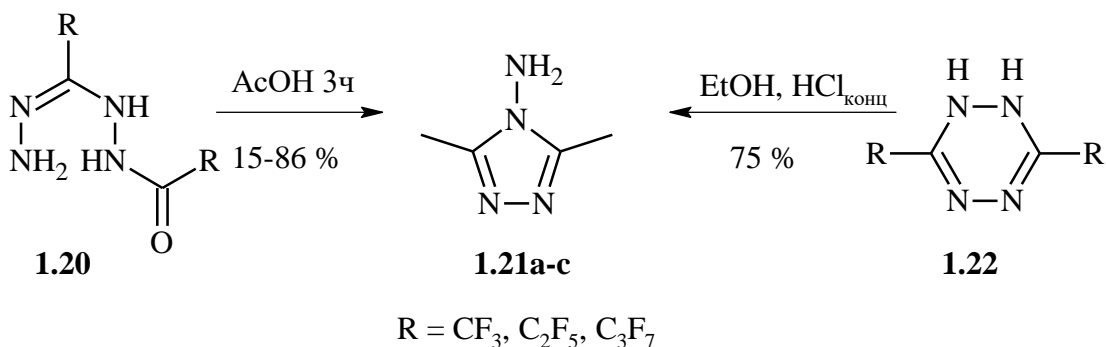


Схема 1.9

Исследования Чарушина и соавторов показали (схема 1.10), что 4-замещенные тиосемикарбазиды реагируют с ди- и трифторуксусной кислотами с получением соответствующих 4-фенил-5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиола (**1.24**) [16].



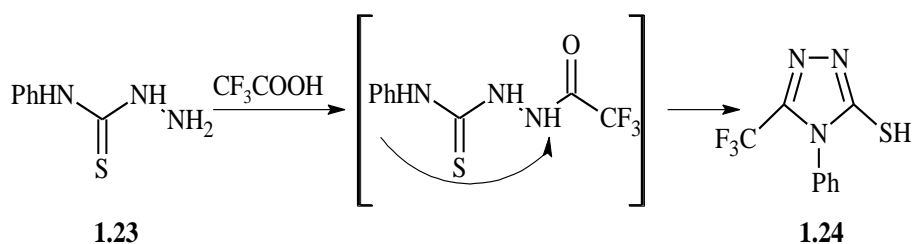


Схема 1.10

Также известный метод получения 5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиола (**1.25**) внутримолекулярной конденсацией (схема 1.11) тиосемикарбазида с  $\text{CF}_3\text{COOH}$  в среде *o*-ксилола с использованием насадки Дина-Старка с выходом вещества 52 % [17].

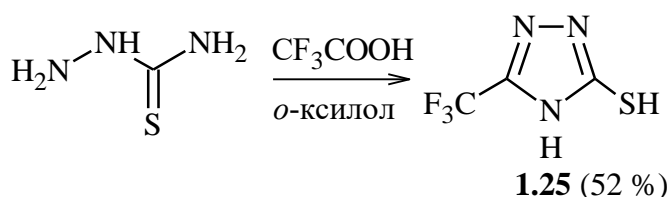


Схема 1.11

Недавно Чен и соавторы [18] синтезировали 4-амино-5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиол (**1.27**) из тиокарбогидразида (схема 1.12).

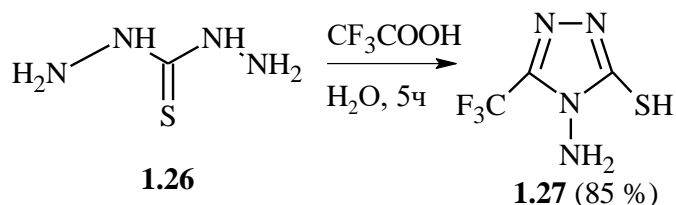


Схема 1.12

## 1.2 Таутомерия 1,2,4-триазол-3-тиолов

Введение тиольной группы в 1,2,4-триазолы позволяет существенно расширить синтетические возможности гетероцикла. Наличие тиол-тионной таутомерии 1,2,4-триазолов делает возможным при проведении реакции в различных средах селективно модифицировать либо атом азота в составе кольца, либо тиольную группу (схема 1.13) [19].

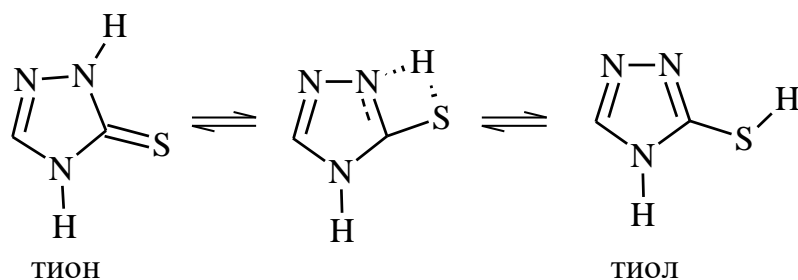


Схема 1.13

Установлено [20], что форма тиона является преобладающим таутомером 1,2,4-триазолтиола. Об этом свидетельствует отсутствие поглощений в ИК-спектрах характерных для валентных колебаний –SH связей в области 2500 – 2600 см<sup>-1</sup>.

### 1.3 Алкилирование 1,2,4-триазола-3-тиолов

Алкилированием называется реакция введения алкильной группы в молекулы органических соединений. Наиболее распространенными алкилирующими агентами являются галоидные алкилы, алкены, спирты и диалкилсульфаты.

При реакции алкилировании 5-(4-фторфенил)-4*H*-3-1,2,4-триазола-3-тиола (**1.28**) пропаргилбромидом в системе Et<sub>3</sub>N–EtOH (схема 1.14) образуется 3-(4-фторфенил)-5-пропинилсульфанил-4*H*-1,2,4-триазол (**1.29**) с выходом 88 % [21].

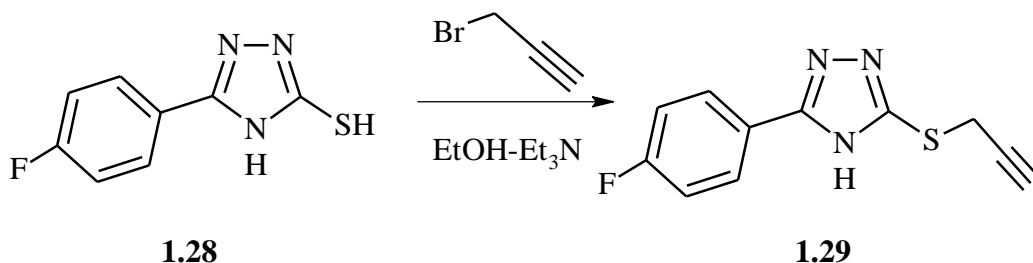


Схема 1.14

Кендалл и соавторы сообщили, что 5-метил-4*H*-1,2,4-триазола-3-тиол (**1.30**) с хлоруксусной кислотой реагирует с получением (5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-сульфанил)уксусной кислоты (**1.31**) (схема 1.15) [22].

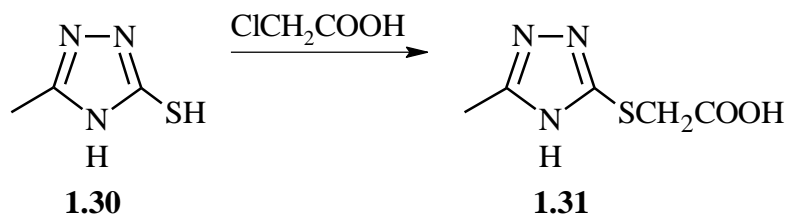
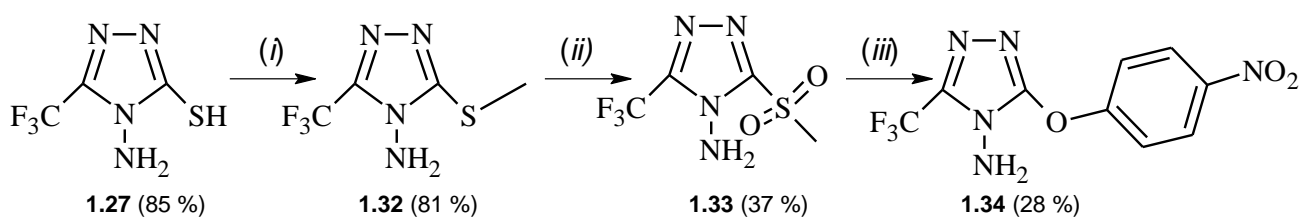


Схема 1.15

Алкилирование 4-амино-5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиола (**1.27**) [18] с последующим окислением до 4-амин-3-(4-нитрогидроксифенил)-5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазола(**1.34**) (схема 1.15) [23].



(i)  $\text{CH}_3\text{I}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NaOH}$ , 0,5 ч; (ii)  $\text{H}_2\text{O}_2$  30 %,  $\text{NaWO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{AcOH}$ ;

(iii)  $\text{O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}$  толуол, 8 ч

Схема 1.15

Также синтезированы и охарактеризованы новые оловоорганические (IV) соединения с фрагментами 4-метил-5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазолин-2*H*-3-тиола (**1.36**) реакцией соединения (**1.35**) с  $\text{Bu}_2\text{SnCl}_2$  [24 – 26] (схема 1.16).

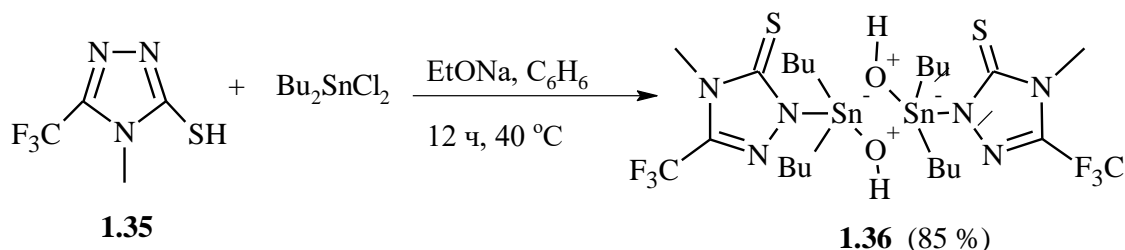


Схема 1.16

Получение *S*-производных 1,2,4-триазол-3-тиолов можно проводить в разных каталитических системах. Так, на примере аллилбромиды было доказано, что в присутствии едкого натра и триэтиламина алкилирование протекает с выходом

93 % и не требует дополнительной очистки продукта. С использованием пиридина выход 78 %, а в отсутствие основания 66 %.

Так, в последующих реакциях [22] использовали воду как растворитель. Триазол-тиол растворяли в 5 – 10 %-ном водном растворе едкого натра, добавляли эквимолярное количество алкилирующего агента и нагревали реакционную массу до кипения. Установлено, что для завершения реакции достаточно 45 – 60 мин. Таким образом, можно проводить реакцию S-алкилирования в воде без ущерба для выхода продукта, а так же сократить время проведения опыта. Примеры полученных S-производных (**1.38** – **1.42**) 1,2,4-триазол-3-тиола (**1.37**) представлены на схеме 1.17.

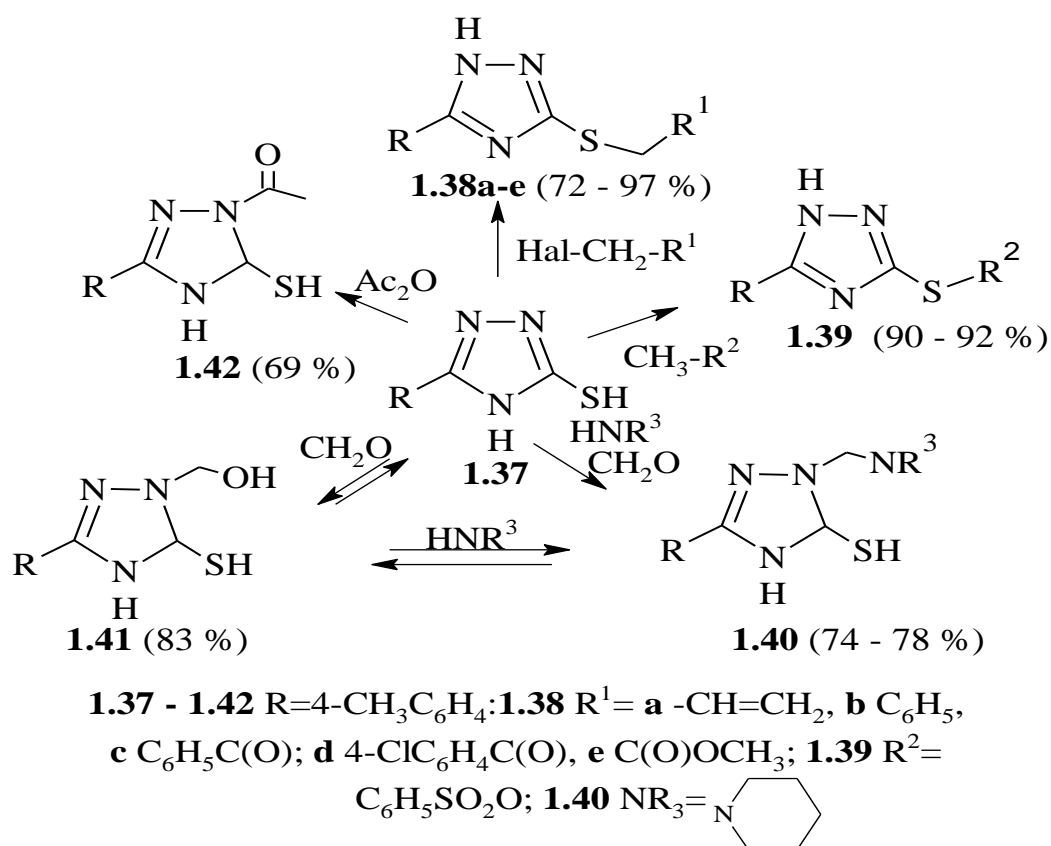


Схема 1.17

В литературе имеются единственные данные о синтезе ряда S-непредельных производных 5-трифторметил-4H-1,2,4-триазол-3-тиола (схема 1.18) в разных каталитических системах (i) *i*-PrOK–*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 [27]. Авторами были получены соединения **1.43a-c**, **1.44** и **1.45**.

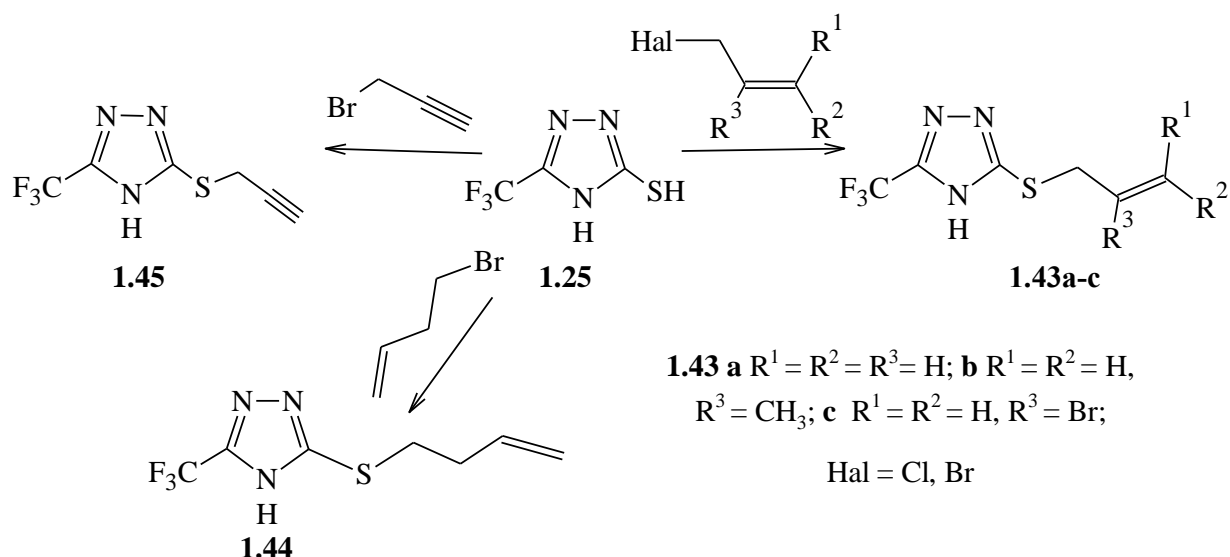


Схема 1.18

### 1.4 Гетероциклизация S-непредельных производных 1,2,4-триазолтиолов

В данное время предполагают три механизма реакции гетероциклизации – механизм «присоединение-циклизация», синхронный и галогенониевый механизмы.

Ранее авторы предполагали, что галогенциклизация алкенов, содержащих гетероатом в структуре, протекает в две стадии (схема 1.19). Вначале происходит присоединение галогена по двойной связи, а затем – внутримолекулярная галогенциклизация.

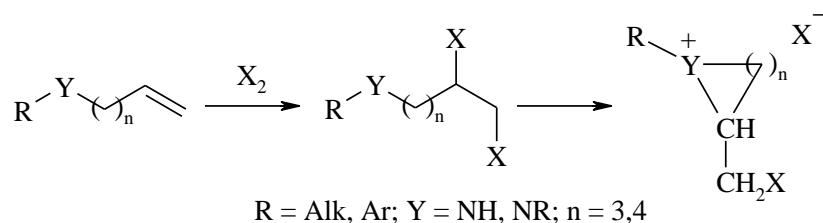


Схема 1.19

В более поздних работах [28 – 30] полагали, что галогенциклизация протекает по синхронному механизму, суть которого состоит в том, что протекает одновременная атака электрофила (галогена) и гетероатома (нуклеофила) на различные атомы углерода двойной связи (схема 1.20). Процесс реакции по синхронному механизму может затрудняться способностью нуклеофильного атома азота вступать в комплексообразование с молекулой галогена. К тому же, этот подход объясняет образование лишь пятичленных продуктов галогенцикли-

зации и не допускает практически и теоретически вероятное аннелирование шестичленного цикла.

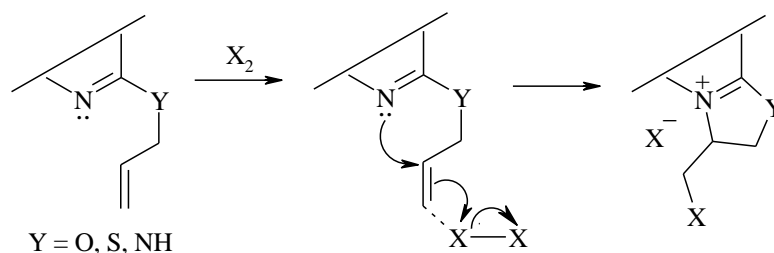


Схема 1.20

Авторы статей [31, 32] базирующиеся на электрофильном механизме присоединения галогенов к алкенам, доказали, что галогенциклизация протекает через образование гетероциклического интермедиата – галогенониевого иона (галогенониевый механизм) (схема 1.21).

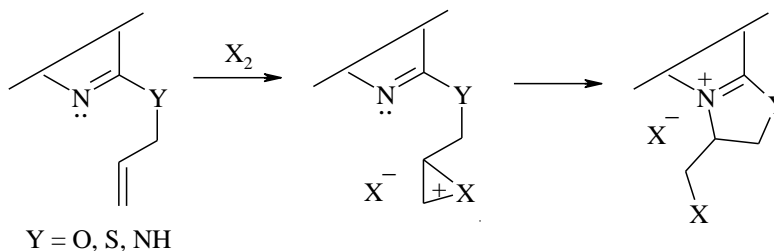


Схема 1.21

Осуществлено прямое подтверждение наличия галогенониевых ионов в ненуклеофильной, индифферентной среде при низкой температуре. С помощью ЯМР спектроскопии было зафиксировано образование бромониевого иона при ионизации 2-бром-3-фтор-3-метилбутана и действии  $\text{SbF}_5$  в растворе жидкой двуокиси серы при  $-80\text{ }^\circ\text{C}$  (схема 1.22). Этот катион довольно хорошо стабилен в данных условиях, но сразу разрушается при действии разных нуклеофильных агентов или при высоких температурах [33].

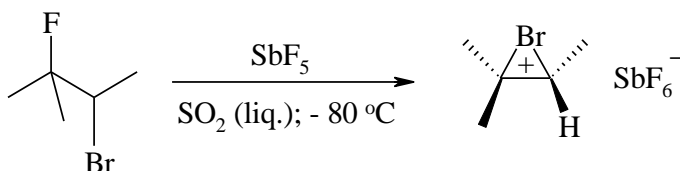


Схема 1.22

Так, электрофильная галогенизация может протекать по двум нуклеофильным центрам (атомам азота N–2 и N–4) с образованием нескольких продуктов циклизации [34].

Замыкание тиазинового (по атому азота N–4) и тиазолиевого (по атому N–2) циклов наблюдается при иодциклизации 1-ацетил-5-метил-3-аллилтио-1*H*-1,2,4-триазола (**1.46**) образуется смесь трииодидов 6-иод-2-ацетил-3-метил-6,7-дигидро-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3]тиазиния (**1.47**) и 6-иодметил-1-ацетил-2-метил-5,6-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолия (**1.48**) в соотношении 0,85 : 1,00 (схема 1.23).

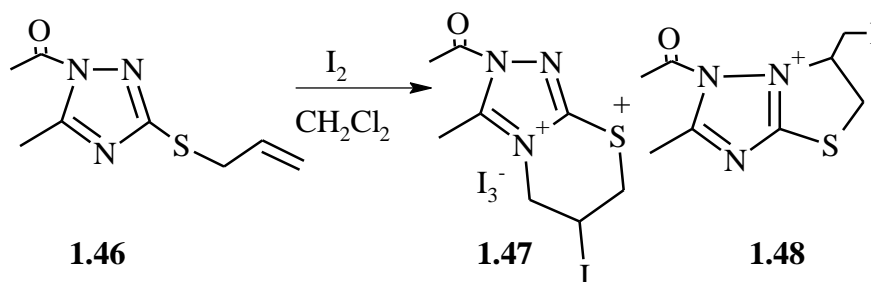


Схема 1.23

При иодциклизации 3-метил-5-(проп-2-енилсульфанил)-4*H*-1,2,4-триазола (**1.49**), промежуточной структурой является иодониевый ион (**1.50**) (схема 1.24), который может подвергаться структурным изменениям, в случае чего образуется другой интермедиат (**1.51**) [27].

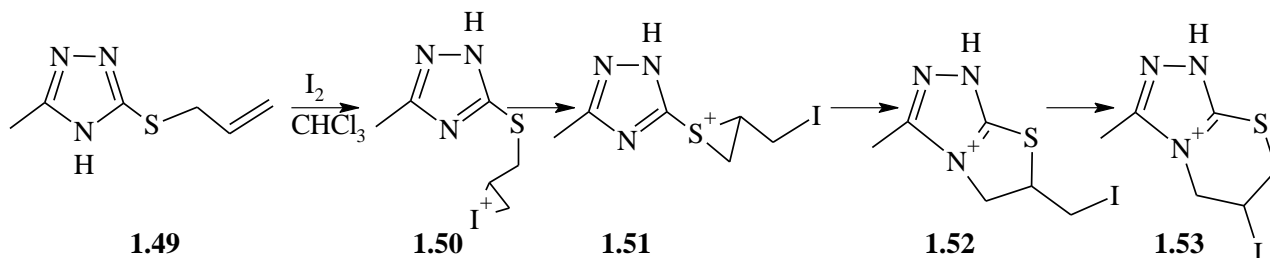


Схема 1.24

Гетероциклизация (схема 1.25) 3-аллилсульфанил-5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазола **1.43a** под действием иода в хлороформе приводит к образованию полииодида 6-иод-3-трифторметил-6,7-дигидро-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3]тиазиния (**1.54**) [27].

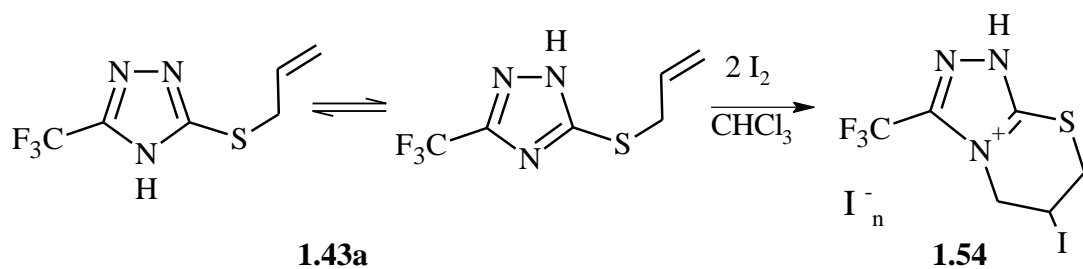


Схема 1.25

Установлено [27], что взаимодействие соединения **1.43b** с избытком иода в диэтиловом эфире (схема 1.26) происходит с замыканием тиазиниевого цикла, содержащего в структуре геминально связанные  $\text{CH}_3$ -группу и атом иода. Последующими реакциями (**1.55**) получено соединение (**1.56**).

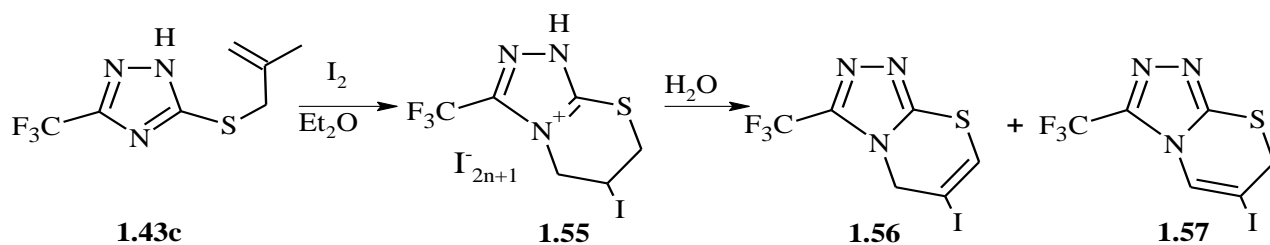


Схема 1.26

При взаимодействии 3-(3-бутенил)сульфанил-5-трифторметил-4H-1,2,4-триазола **1.44** с двукратным избытком иода в  $\text{CHCl}_3$  (схема 1.27) получен иодид 5-иодметил-3-трифторметил-6,7-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло-[3,4-b][1,3]тиазин (**1.59**). Основание **1.59** выделено действием воды на ацетоновый раствор полииодида (**1.58**) [27].

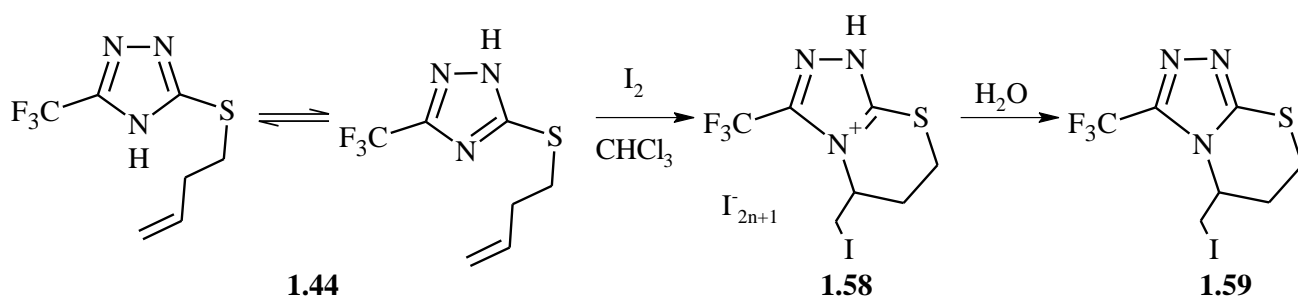


Схема 1.27

Анализ спектров ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения **1.59** позволяет отметить несколько характерных особенностей. Наличие в структуре атома иода определяет ярко выраженный "эффект тяжелого атома", который проявляется в заметном



диамагнитном экранировании атома углерода иодметильной группы ( $\delta$  3,87 м.д.) соединения **1.59**.

Кендалл и соавторы [22] сообщили, что реакция (5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-сульфанил)уксусной кислоты **1.31** в системе  $\text{Ac}_2\text{O}$ – $\text{Py}$  сопровождается образованием 3-метил-6*H*-[1,3]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазол-5-она (**1.60**) (схема 1.28).

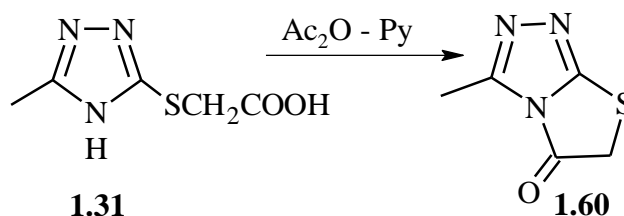


Схема 1.28

Также авторами работы [35] была исследована гетероциклизация 3-[(1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)сульфанил]пентан-2,4-диона (**1.61**) в присутствии *n*-толуолсульфонокислоты (*p*TSA) при температуре 125 – 130 °С в толуоле в течение 8 – 10 ч (схема 1.29). В результате был получен 1-(6-метилтиазоло[3,2-*b*][1,2,4]-триазол-5-ил)этан-1-он (**1.62**), последующей реакцией которого с гидразинкарбоксамидом и гидразинкарботиоамидом синтезированы 2-{1-(6-метилтиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазол-5-ил)этилиден}гидразин-1-карбоксамид (**1.63**) и его тиоаналог (**1.64**).

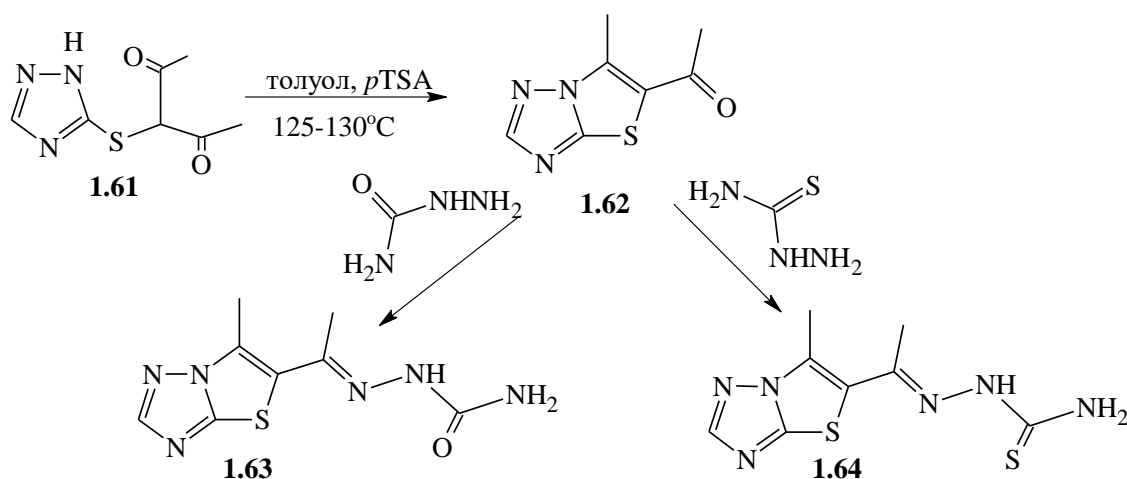


Схема 1.29

## 2 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

### 2.1 Синтез 5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиола (2.1)

В качестве объекта для исследований нами был выбран и синтезирован 5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиол (2.1) (схема 2.1).

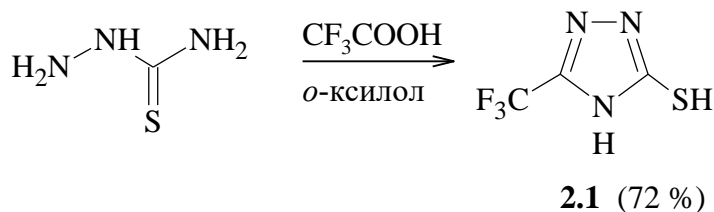


Схема 2.1 – Синтез 5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиола (2.1)

Осуществить синтез 5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиола **2.1** нам удалось по известной методике [17] внутримолекулярной конденсацией тиосемикарбазида с  $\text{CF}_3\text{COOH}$  в среде ксилола с использованием насадки Дина-Старка для отгонки воды с выходом 72 %. Попытка синтезировать 5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиол **2.1** без отгонки воды в указанных условиях сопровождалась осмолением реакционной смеси, что осложнило дальнейшее выделение целевого продукта.

### 2.2 Алкилирование 5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиола (2.1)

Как известно, взаимодействие 1,2,4-триазол-3-тиолов с различными электрофильными реагентами, такими как алкенил- и алкилгалогениды, происходит сначала по атому серы, как наиболее нуклеофильному и стерически доступному реакционному центру [19].

Поскольку 5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиол **2.1** может существовать в двух таутомерных формах (схема 2.2), то реакции его алкилирования теоретически могут протекать по различным реакционным центрам (атомам азота или серы).

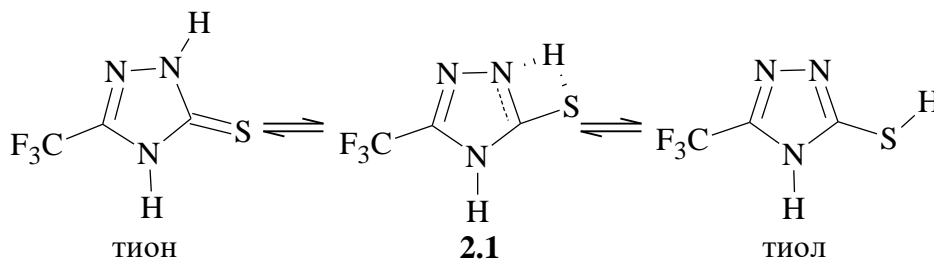


Схема 2.2 – Таутомерия 5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиола (2.1)

## 2.2.1 Алкилирование 5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиола (2.1) алкенилгалогенидами и пропаргилбромидом

Нами осуществлено алкилирование 5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиола **2.1** аллилбромидом (3-бромпропеном) (**2.2a**), металлilhлоридом (2-метил-3-хлорпропеном) (**2.2b**), 2,3-дибромпропеном (**2.2c**), 4-бром-1-бутеном и пропаргилбромидом (3-бромпропином) по известной методике [27] с использованием следующих каталитических систем: (i) *i*-PrOK – *i*-PrOH, (ii) *i*-PrONa – *i*-PrOH (схема 2.3), в результате чего получен ряд *S*-производных: 3-аллилсульфанил-5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазол (**2.3a**), 3-металлилсульфанил-5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазол (**2.3b**), 3-(2-бромпропенил)сульфанил-5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазол (**2.3c**), 3-(3-бутенил)сульфанил-5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазол (**2.4**) и 3-пропаргилсульфанил-5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазол (**2.5**).

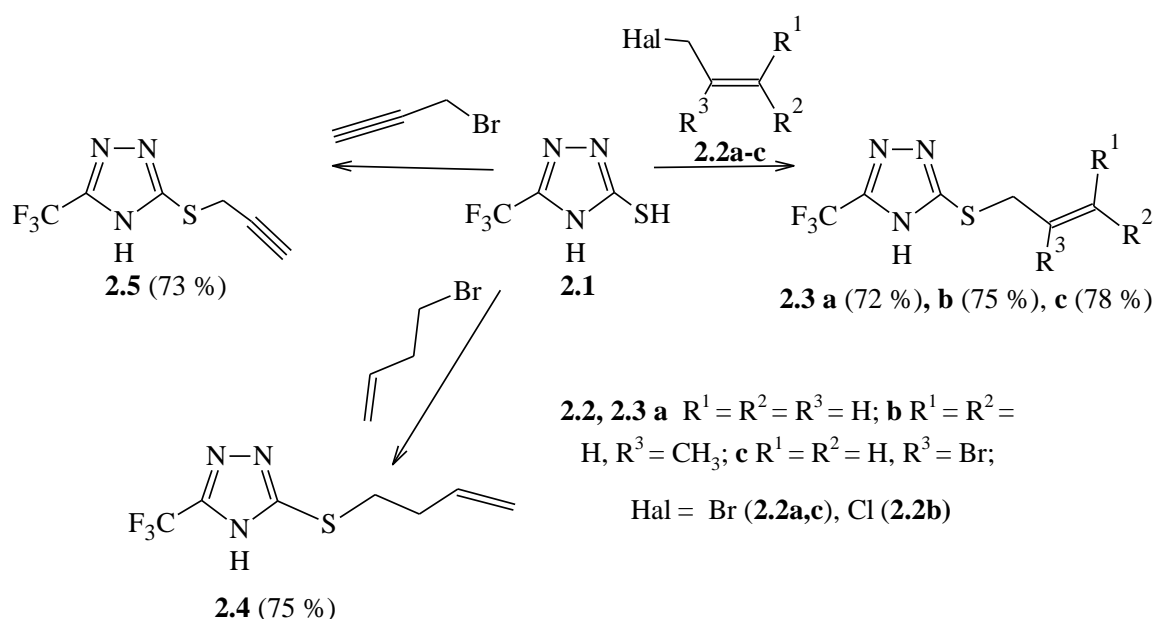


Схема 2.3 – Алкилирование 5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиола (**2.1**) алкенилгалогенидами и пропаргилбромидом

Структура соединений **2.3a-c**, **2.4** и **2.5** была идентифицирована методом ЯМР  $^1H$ : спектральные данные совпадают с опубликованными в работе [27]. Спектральные данные ЯМР  $^1H$  синтезированных соединений приведены в таблице 1.

С целью изучения селективности реакций алкилирования 5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиола **2.1**, нами было изучено его взаимодействие с другими алкенилгалогенидами.

Таблица 1 – Спектральные данные ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **2.3a-c**, **2.4** и **2.5**

Соединение	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ (ДМСО- $d_6$ ), $\delta$ , м.д. (J, Гц)
<b>2.3a</b>	3,87 (2H, д.т, $^3J = 6,9$ , $^4J = 1,0$ , $-\text{SCH}_2-$ ); 5,11 (1H, д.д.т, $^3J_{cis} = 10,0$ , $^2J_{gem} = 1,4$ , $^4J = 0,8$ , $\text{CH}=\text{CH}_A\text{H}_{Bcis}$ ); 5,25 (1H, д.к, $^3J_{trans} = 16,9$ , $^2J_{gem} = 1,4$ , $^4J = 1,3$ , $\text{CH}=\text{CH}_A\text{H}_{Btrans}$ ); 5,91 (1H, д.д.т, $J = 16,9$ , 10,0, 6,9, $\text{CH}=\text{CH}_2$ )
<b>2.3b</b>	1,78 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 3,85 (2H, с, $-\text{SCH}_2-$ ); 4,83 (1H, м, $=\text{CH}_A\text{H}_{Btrans}$ ); 4,92 (1H, с, $=\text{CH}_A\text{H}_{Bcis}$ )
<b>2.3c</b>	4,30 (2H, с, $-\text{SCH}_2-$ ); 5,57 (1H, д, $^2J_{gem} = 2,1$ , $=\text{CH}_A\text{H}_{Btrans}$ ); 5,96 (1H, д.т, $^2J_{gem} = 20,1$ , $^4J = 1,1$ , $=\text{CH}_A\text{H}_{Bcis}$ )
<b>2.4</b>	2,43 (2H, т.д.т, $J = 7,0$ , 6,8, 1,6, $-\text{CH}_2-$ ); 3,29 (2H, т, $^3J = 7,0$ , $\text{SCH}_2$ ); 5,06 (1H, д.д.т, $^3J_{cis} = 10,3$ , $^2J_{gem} = 1,8$ , $^4J = 1,2$ , $\text{CH}=\text{CH}_A\text{H}_{Bcis}$ ); 5,11 (1H, д.к, $^3J_{trans} = 17,1$ , $^2J_{gem} = 1,8$ , $^4J = 1,6$ , $\text{CH}=\text{CH}_A\text{H}_{Btrans}$ ); 5,82 (1H, д.д.т, $J = 17,1$ , 10,3, 6,8, $\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 14,92 (1H, уш. с, NH)
<b>2.5</b>	3,28 (1H, т, $^4J = 2,6$ , $-\text{C}\equiv\text{CH}$ ); 4,07 (2H, д, $^4J = 2,6$ , $-\text{SCH}_2-$ )

### 2.2.2 Алкилирование 5-трифторметил-4H-1,2,4-триазол-3-тиола (2.1) пренилбромидом

Впервые осуществлено алкилирование 5-трифторметил-4H-1,2,4-триазол-3-тиола **2.1** пренилбромидом (1-бром-3-метил-2-бутеном) в каталитической системе *i*-PrOK – *i*-PrOH (схема 2.4). В результате нами было получено масло светло-желтого цвета, которое по данным ЯМР  $^1\text{H}$  представляет собой смесь 3-пренил-сульфанил-5-трифторметил-4H-1,2,4-триазола (**2.6**) и продукта его дальнейшей внутримолекулярной гетероциклизации по атому N-4, 5,5-диметил-3-трифторметил-6,7-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3]тиазина (**2.7**), в соотношении 1,0:1,7.

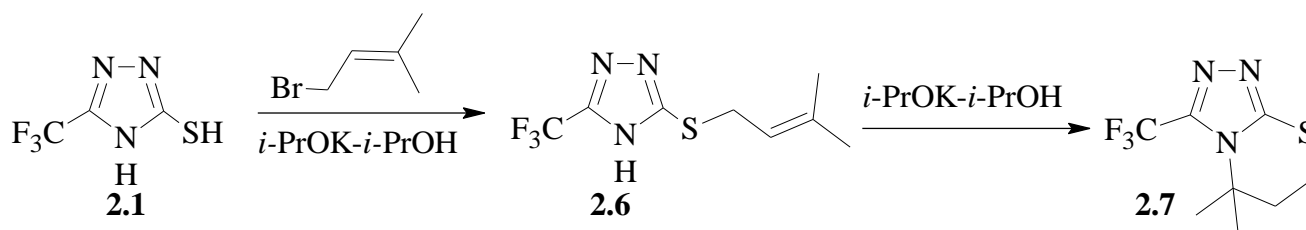


Схема 2.4 – Алкилирование 5-трифторметил-4H-1,2,4-триазол-3-тиола (**2.1**) пренилбромидом в системе *i*-PrOK–*i*-PrOH

Доказательством протекания реакции по атому серы является наличие набора сигналов протонов в спектре ЯМР  $^1\text{H}$ , в частности, дублета протонов  $-\text{SCH}_2-$  при  $\delta$  3,85 м.д, характерного для соединения **2.6**. А в случае соединения **2.7**, наблюдается спектральная картина расщепления протонов  $-\text{CH}_2-$  и  $-\text{SCH}_2-$  в виде

мультиплетов с одинаковым характером расщепления при  $\delta$  2,30 и 3,27 м.д., соответственно. Смесь соединений **2.6** и **2.7** охарактеризована методом ЯМР  $^1\text{H}$  (рисунок 2.1).

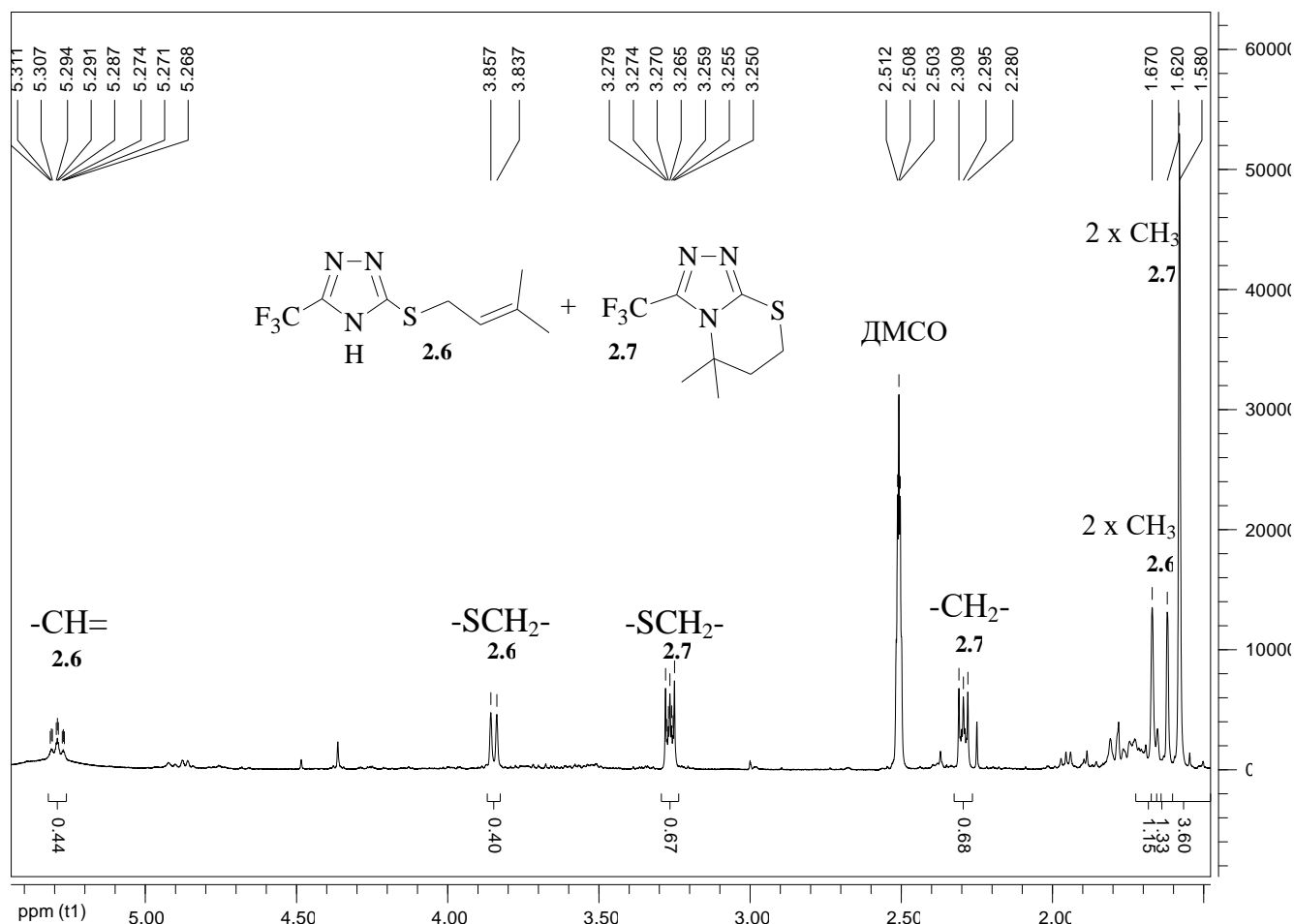


Рисунок 2.1 – Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ) 3-пренилсульфанил-5-трифторметил-4H-1,2,4-триазола (**2.6**) и 5,5-диметил-3-трифторметил-6,7-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3]тиазина (**2.7**)

При длительном хранении, полученное масло кристаллизуется, и 5,5-диметил-3-трифторметил-6,7-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3]тиазин **2.7** можно частично выделить обработкой смеси ацетоном. Структура соединения **2.7** охарактеризована методом ЯМР  $^1\text{H}$  (рисунок 2.2). Доказательством реакции является наличие мультиплетов при  $\delta$  2,31 м.д ( $-\text{CH}_2-$ ) и  $\delta$  3,24 м.д ( $-\text{SCH}_2-$ ).

В исследуемой реакции наблюдается внутримолекулярная циклизация соединения **2.6**, в отличие от синтеза соединений **2.3a-c** – **2.5**, можно объяснить тем, что в структуре 3-пренилсульфанил-5-трифторметил-4H-1,2,4-триазола **2.6**, помимо кислотного центра  $-\text{NH}-$ , имеется аллильная система, активированная электронодонорными  $\text{CH}_3$ -группами.

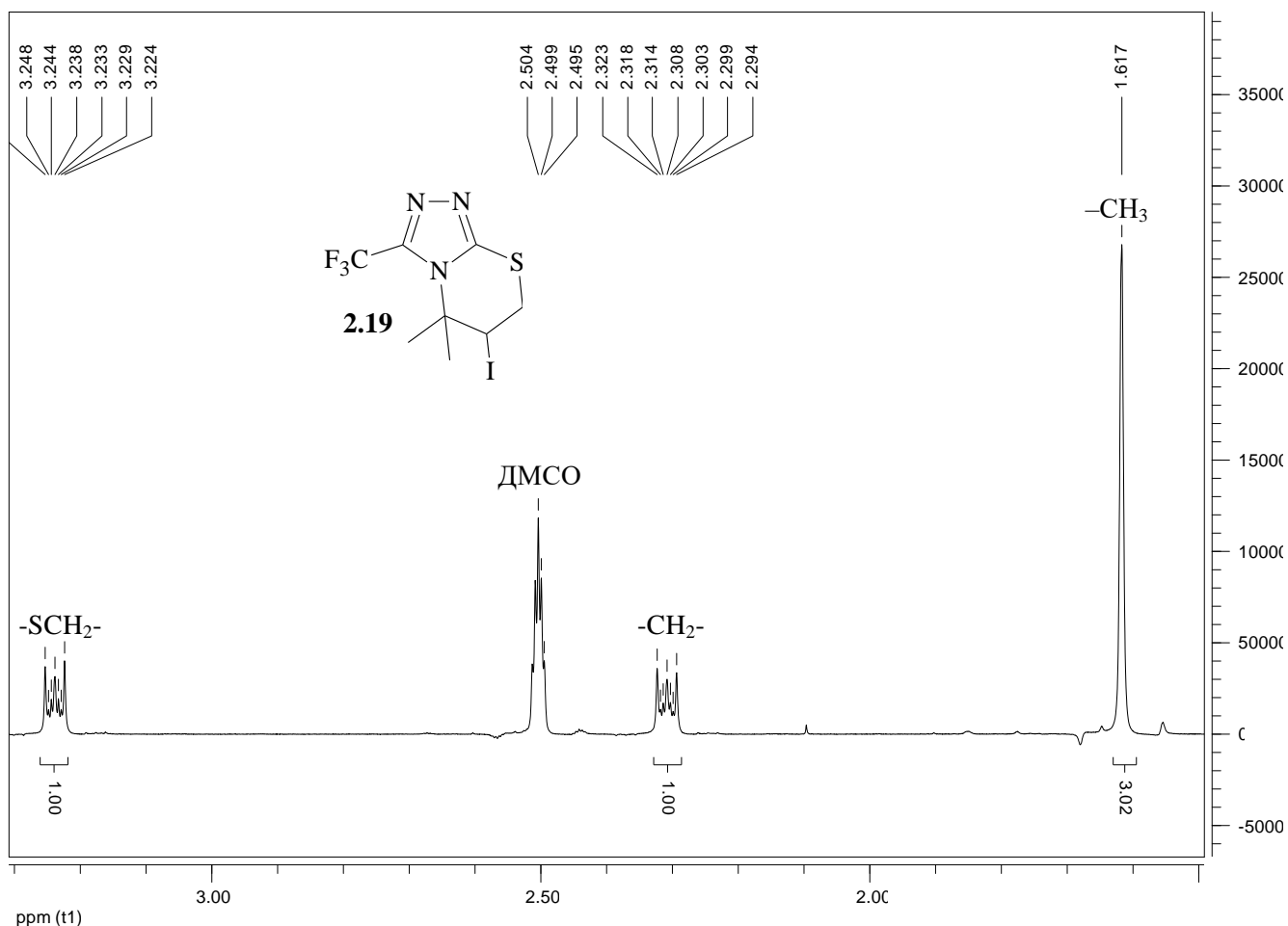


Рисунок 2.2 – Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ) 5,5-диметил-3-трифторметил-6,7-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3]тиазина (**2.7**)

### 2.2.3 Алкилирование 5-трифторметил-4H-1,2,4-триазол-3-тиола (**2.1**) циннамилхлоридом в разных каталитических системах

Нами впервые исследовано алкилирование 5-трифторметил-4H-1,2,4-триазол-3-тиола **2.1** циннамилхлоридом ((1E)-3-хлор-1-пропенилбензолом) в разных каталитических системах, таких как (i) *i*-PrOK–*i*-PrOH, (ii)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ – $\text{CH}_3\text{CN}$  и (iii)  $\text{Et}_3\text{N}$ – $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ . Установлено, что в зависимости от каталитической системы, реакция протекает по-разному.

При исследовании алкилирования 5-трифторметил-4H-1,2,4-триазол-3-тиола **2.1** циннамилхлоридом с использованием каталитической системы *i*-PrOK–*i*-PrOH (схема 2.5) получен *транс*-3-циннамилсульфанил-5-трифторметил-4H-1,2,4-триазол (**2.8**) в виде белого порошка с выходом 92 % и Т.пл. 125 °С.

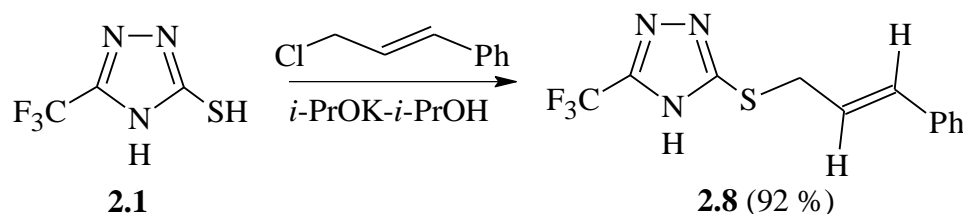


Схема 2.5 – Синтез *транс*-3-циннамилсульфанил-5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазола (**2.8**) в системе *i*-PrOK–*i*-PrOH

Структура *транс*-3-циннамилсульфанил-5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазола **2.8** исследована методом ИК-спектроскопии. В ИК спектре имеются характерные полосы колебаний для  $\text{CF}_3$  группы при 754, 1421, 1498  $\text{cm}^{-1}$ , валентных колебаний Ph группы в области 1143, 1200, 2729, 3086  $\text{cm}^{-1}$  (интенсивные пульсационные колебания).

Также структура *транс*-3-циннамилсульфанил-5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазола **2.8** охарактеризована методом ЯМР  $^1\text{H}$  (рисунок 2.3).

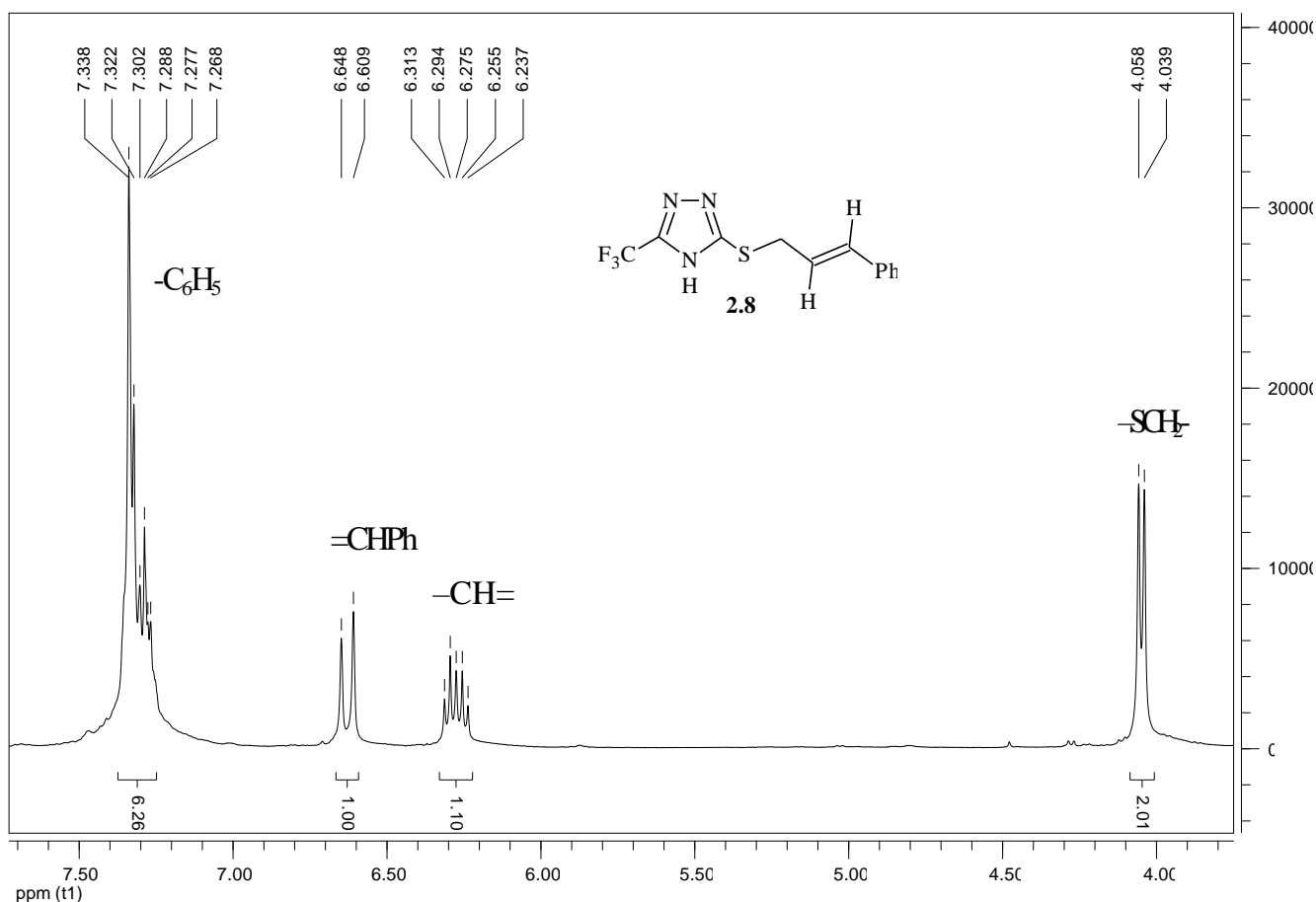


Рисунок 2.3 – Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ) *транс*-3-циннамилсульфанил-5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазола (**2.8**)

Доказательством протекания реакции по атому серы является наличие в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  *транс*-3-циннамилсульфанил-5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазола **2.8** сигнала протонов  $-\text{SCH}_2-$  при  $\delta$  4,04 м.д. Кроме этого, в спектре содержатся также мультиплет при  $\delta$  6,27 м.д ( $-\text{CH}=\text{)$  и дублет  $\delta$  6,62 м.д ( $=\text{CHPh}$ ). О *транс*-расположении протонов алкенильного фрагмента можно судить по значению *транс* КССВ протонов, которое составляет 15,7 Гц.

При проведении алкилирования 5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиола **2.1** циннамилхлоридом в каталитической системе  $\text{K}_2\text{CO}_3-\text{CH}_3\text{CN}$  (схема 2.6) нами было получено масло ярко-оранжевого цвета, которое по данным ЯМР  $^1\text{H}$  представляет собой смесь соединения **2.8** и продукта его дальнейшего алкилирования по атому N-4, 4-(*транс*-циннамил)-3-(*транс*-циннамил-сульфанил)-5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазола (**2.9**).

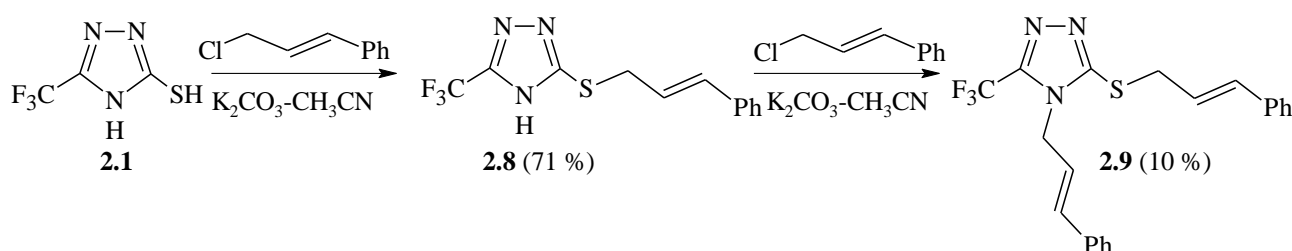


Схема 2.6 – Алкилирование 5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиола (**2.1**) циннамилхлоридом в каталитической системе  $\text{K}_2\text{CO}_3-\text{CH}_3\text{CN}$

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  присутствует несколько сигналов протонов  $-\text{SCH}_2-$  группы при  $\delta$  4,01 и  $\delta$  4,21 м.д и второй набор сигналов протонов фенильной группы в области при  $\delta$  7,31 – 7,36 м.д., а также дублет протонов  $-\text{NCH}_2-$  группы при  $\delta$  4,91 м.д., характерных для диалкенильного производного **2.9**. Соотношение соединений **2.8** и **2.9** в смеси составляет ~ 1,0:0,6 (рисунок. 2.4).

Нам удалось частично выделить *транс*-3-циннамилсульфанил-5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазол **2.8** из смеси в чистом виде обработкой петролевым эфиром с выходом 12 %.



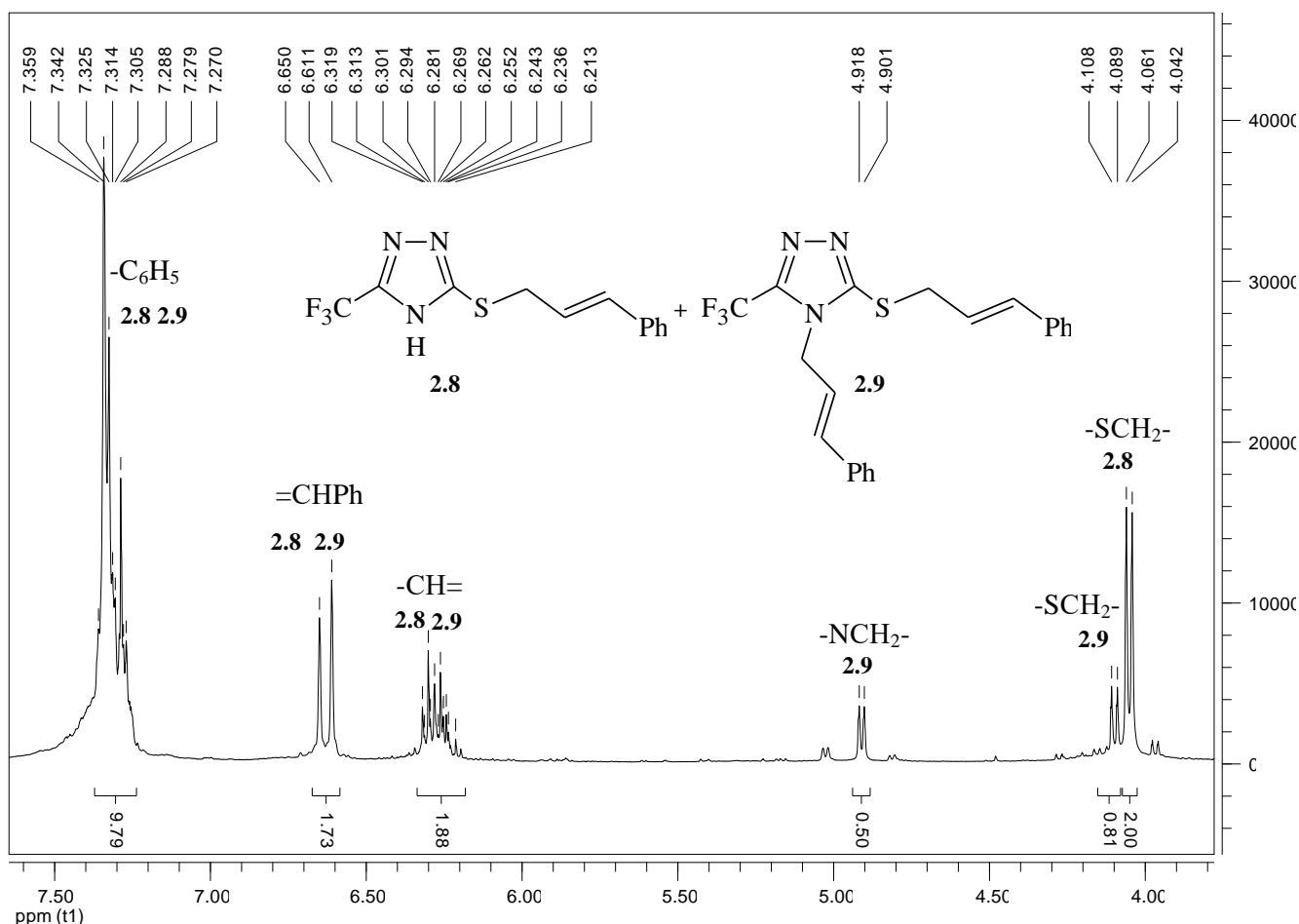


Рисунок 2.4 – Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ) *trans*-3-циннамилсульфанил-5-трифторметил-4H-1,2,4-триазола (**2.8**) и 4-(*trans*-циннамил)-3-(*trans*-циннамилсульфанил)-5-трифторметил-4H-1,2,4-триазола (**2.9**)

При алкилировании 5-трифторметил-4H-1,2,4-триазол-3-тиола **2.1** циннамилхлоридом нами также была использована каталитическая система  $\text{Et}_3\text{N} - (\text{CH}_3)_2\text{CO}$ . В результате реакции образовалось масло ярко оранжевого цвета, которое представляет собой смесь соединений **2.8** и продуктов его дальнейшего алкилирования по обоим атомам азота (схема 2.7).

По данным ЯМР  $^1\text{H}$ , алкилирование 5-трифторметил-4H-1,2,4-триазол-3-тиола **2.1** циннамилхлоридом в каталитической системе  $\text{Et}_3\text{N} - (\text{CH}_3)_2\text{CO}$  протекает наименее селективно. Кроме соединения **2.8**, образуются также два продукта его дальнейшего алкилирования – соединение **2.9** и 1-(*trans*-циннамил)-5-(*trans*-циннамилсульфанил)-3-трифторметил-1H-1,2,4-триазол (**2.10**), с преобладанием соединений **2.9** и **2.10**. При длительном хранении масло кристаллизуется, и *trans*-3-циннамилсульфанил-5-трифторметил-4H-1,2,4-триазол **2.8** можно частично выделить при обработке смеси петролейным эфиром с выходом 5 %.

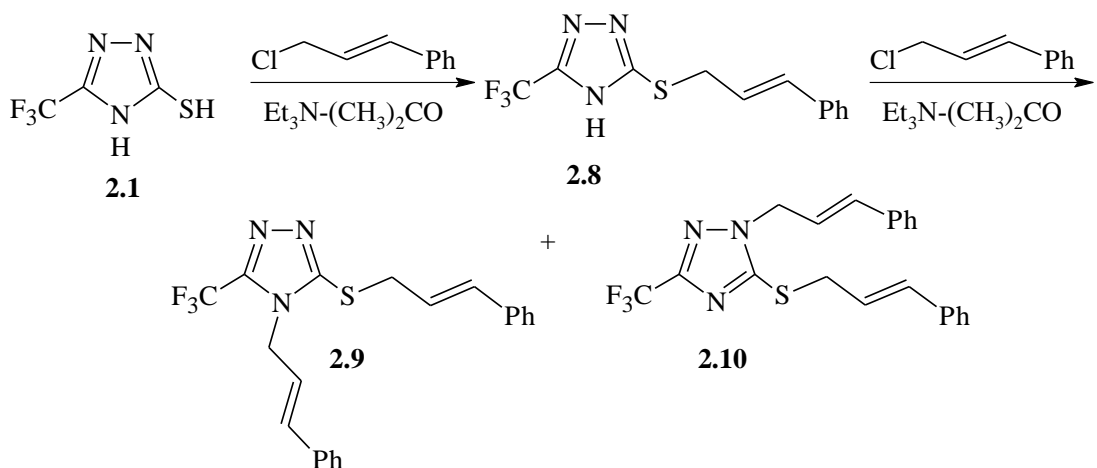


Схема 2.7 – Алкилирование 5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиола (**2.1**) циннамилхлоридом в каталитической системе  $\text{Et}_3\text{N}-(\text{CH}_3)_2\text{CO}$

Таким образом, методы алкилирования с использованием каталитических систем  $\text{K}_2\text{CO}_3-\text{CH}_3\text{CN}$  и  $\text{Et}_3\text{N}-(\text{CH}_3)_2\text{CO}$  для получения *транс*-3-циннамилсульфанил-5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазола **2.8** являются неселективными, наиболее подходящий и эффективный метод алкилирования соединения **2.1** циннамилхлоридом – в среде *i*-PrOK–*i*-PrOH.

#### 2.2.4 Алкилирование 5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиола (**2.1**) (*2E*)-1,4-дибром-2-бутеном в разных каталитических системах

Наряду с алкенилгалогенидами и 3-бромпропином в реакциях алкилирования 5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиола **2.1**, мы использовали бифункциональное соединение (*2E*)-1,4-дибром-2-бутен, в качестве алкилирующего агента и исследовали реакцию в разных каталитических системах. Как известно, взаимодействие 1,2,4-триазол-3-тиолов с различными биэлектрофильными реагентами, например, с галогенуксусными кислотами [35], происходит сначала по атому серы, как наиболее нуклеофильному и стерически доступному центру. Далее образование бициклического продукта может происходить с участием атома азота N–2 или N–4. Первый вариант авторами представляется более вероятным из-за большей нуклеофильности атома азота.

Нами впервые исследовано алкилирование 5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиола **2.1** (*2E*)-1,4-дибром-2-бутеном в каталитической системе *i*-PrOK–*i*-PrOH при соотношении исходных реагентов, равном 1:1 (схема 2.8).

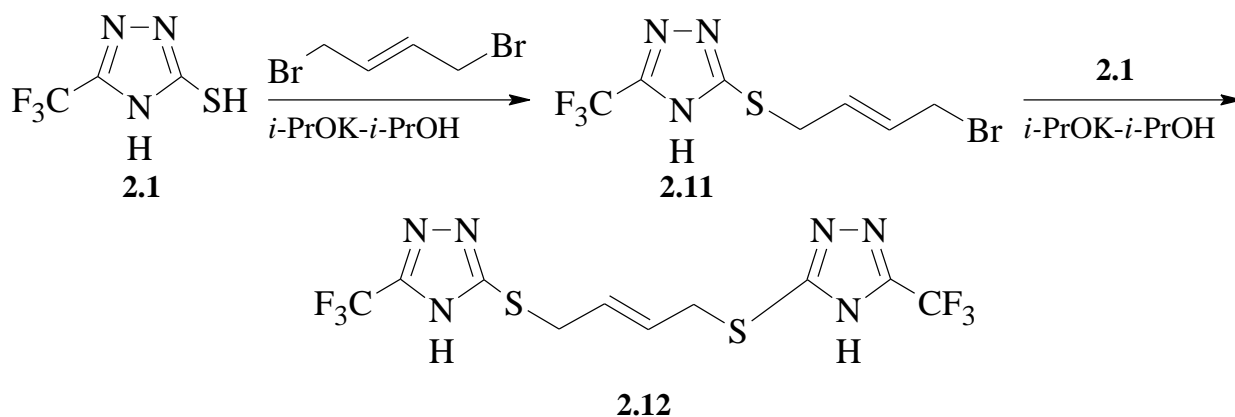


Схема 2.8 – Алкилирование 5-трифторметил-4H-1,2,4-триазол-3-тиола (**2.1**) (2E)-1,4-дибром-2-бутеном в каталитической системе *i*-PrOK–*i*-PrOH

Смесь **2.11** и **2.12** охарактеризована методом ЯМР  $^1\text{H}$  (рисунок 2.5).

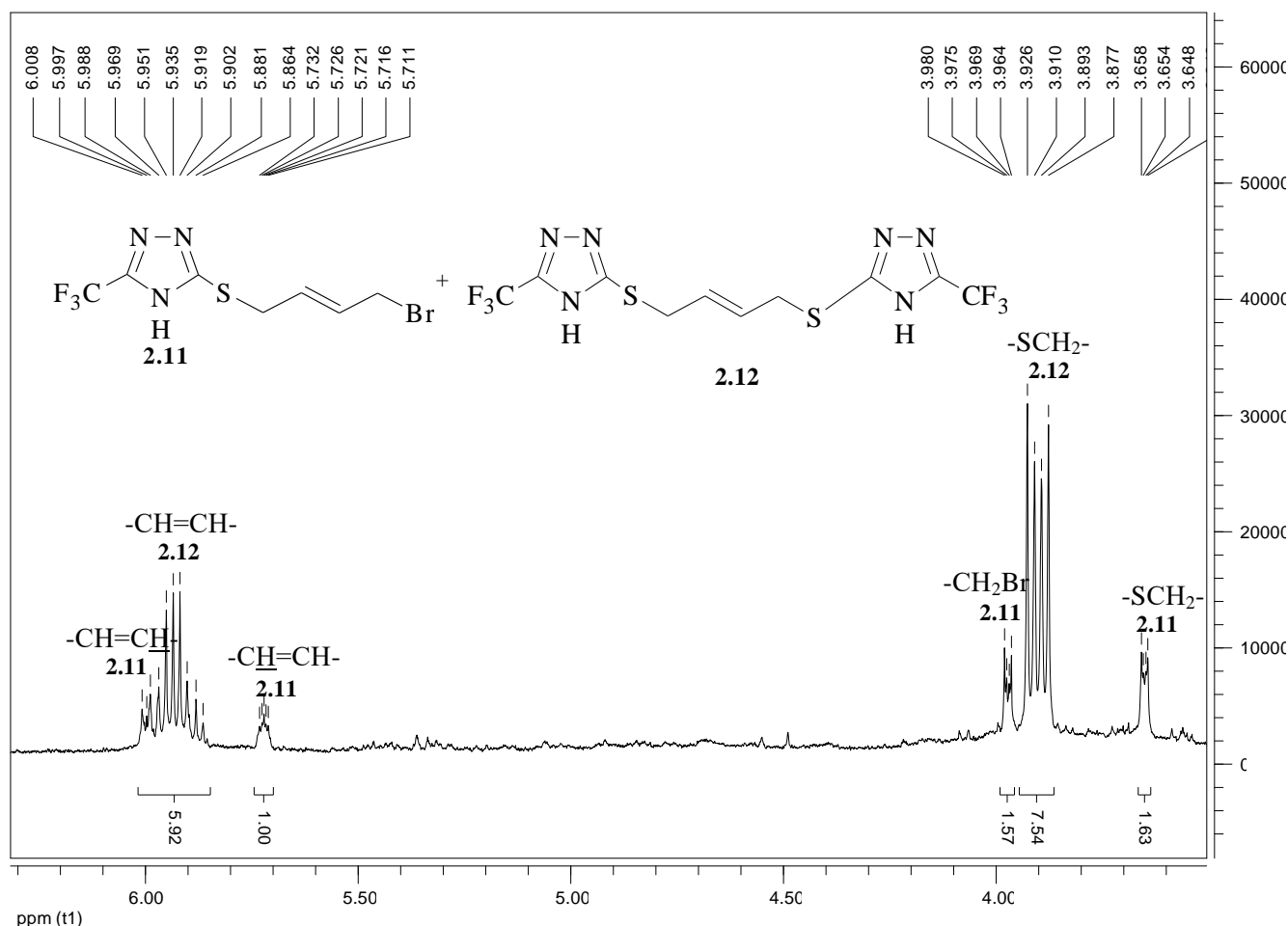


Рисунок 2.5 – Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ) 3-[(2E)-4-бром-2-бутенил]сульфанил-5-трифторметил-4H-1,2,4-триазола (**2.11**) и 3,3'-[(2E)-бутен-1,4-дисульфанил]бис[5-трифторметил-4H-1,2,4-триазола] (**2.12**)

По данным ЯМР  $^1\text{H}$  найдено, что алкилирование 5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиола **2.1** (*2E*)-1,4-дибром-2-бутеном в системе *i*-PrOK–*i*-PrOH не останавливается на стадии образования *S*-производного, 3-[(*2E*)-4-бром-2-бутенил]сульфанил-5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазола (**2.11**), а приводит к образованию продукта сшивки, 3,3'-[(*2E*)-бутен-1,4-диилсульфанил]бис[5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазола] (**2.12**), в соотношении ~ 1:3 (рисунок 2.4). Так в спектре присутствуют сигналы нескольких групп –SCH<sub>2</sub>– двухпротонный мультиплет при  $\delta$  3,66 м.д и четырехпротонный мультиплет при  $\delta$  3,96 м.д для соединений **2.11** и **2.12**, соответственно.

Смесь соединений **2.11** и **2.12** представляет собой масло светло-желтого цвета, разделить полученную смесь нам не удалось.

Нами также впервые осуществлено алкилирование 5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиола **2.1** (*2E*)-1,4-дибром-2-бутеном с использованием каталитической системы  $\text{K}_2\text{CO}_3$ – $\text{CH}_3\text{CN}$ . Согласно спектру ЯМР  $^1\text{H}$ , образуется смесь соединений, так как появляется дополнительный сигнал протонов при  $\delta$  4,80 м.д, характерный для –NCH<sub>2</sub>– в сравнении со спектром на рисунке 2.5. Предположительно продуктами являются соединения **2.11** и **2.12**, а также 3-трифторметил-5,8-дигидро[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3]тиазепин (**2.13**), который преобладает в смеси над другими продуктами (схема 2.9).

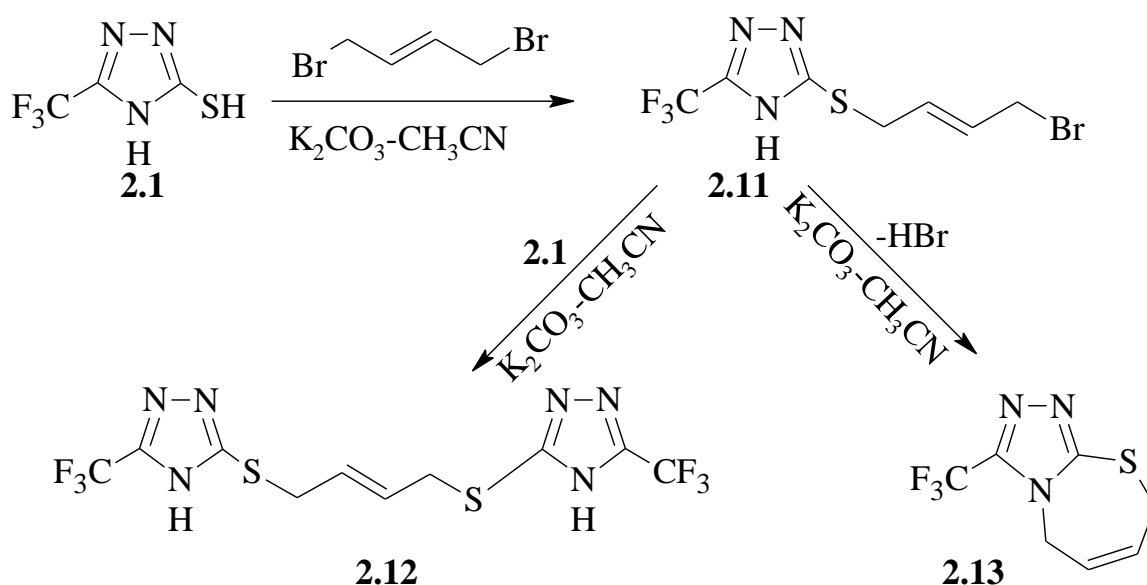


Схема 2.9 – Алкилирование 5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиола (**2.1**) (*2E*)-1,4-дибром-2-бутеном в  $\text{K}_2\text{CO}_3$  –  $\text{CH}_3\text{CN}$

В результате, при алкилировании 5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиола **2.1** (*2E*)-1,4-дибромбутеном с использованием каталитических систем

*i*-PrOK–*i*-PrOH и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>–CH<sub>3</sub>CN получить индивидуальное соединение не удалось.

### 2.3 Исследование гетероциклизации 3-алкенилсульфанил-4*H*-5-трифторметил-1,2,4-триазолов

Электрофильная гетероциклизация *S*-непредельных производных 5-замещенных-1,2,4-триазолтиолов теоретически может протекать по двум нуклеофильным центрам (атомам азота N–2 и N–4) образованием смеси нескольких продуктов гетероциклизации (линейное или ангулярное замыкание, с образованием пяти- или шестичленных циклов). Для исследования гетероциклизации в качестве модельных соединений нами выбраны 3-алкенилсульфанил-4*H*-5-трифторметил-1,2,4-триазолы.

#### 2.3.1 Иодирование 3-аллилсульфанил-5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазола (2.3а)

Нами было исследовано иодирование 3-аллилсульфанил-5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазола **2.3а** с использованием растворов двукратного избытка иода в СНCl<sub>3</sub> (С = 34,8 мг/мл) и в ацетонитриле (С = 44,4 мг/мл) концентрация которых была установлена методом титрования, а также с использованием раствора двукратного избытка иода в ацетоне, приготовленного непосредственно перед проведением реакции.

По данным ЯМР <sup>1</sup>Н найдено, что взаимодействие соединения **2.3а** с раствором иода в СНCl<sub>3</sub> реакция протекает по пути гетероциклизации с образованием полииодида 6-иод-3-трифторметил-6,7-дигидро-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3]тиазиния (**2.14**) в виде черных кристаллов с Т. пл. 180 °С (схема 2.10).

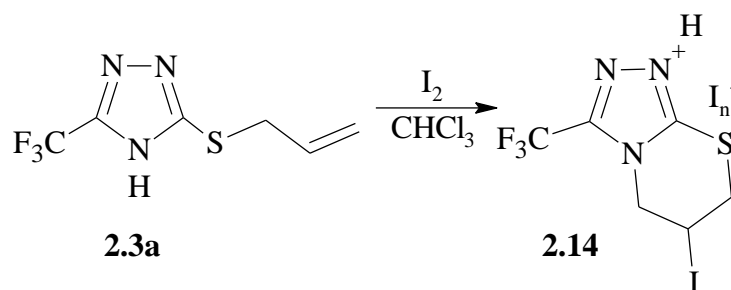


Схема 2.10 – Иодциклизация 3-аллилсульфанил-5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазола (**2.3а**) в СНCl<sub>3</sub>

Полииодид 6-иод-3-трифторметил-6,7-дигидро-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3]-тиазиния (**2.14**) охарактеризован методом ЯМР <sup>1</sup>Н (рисунок 2.6).

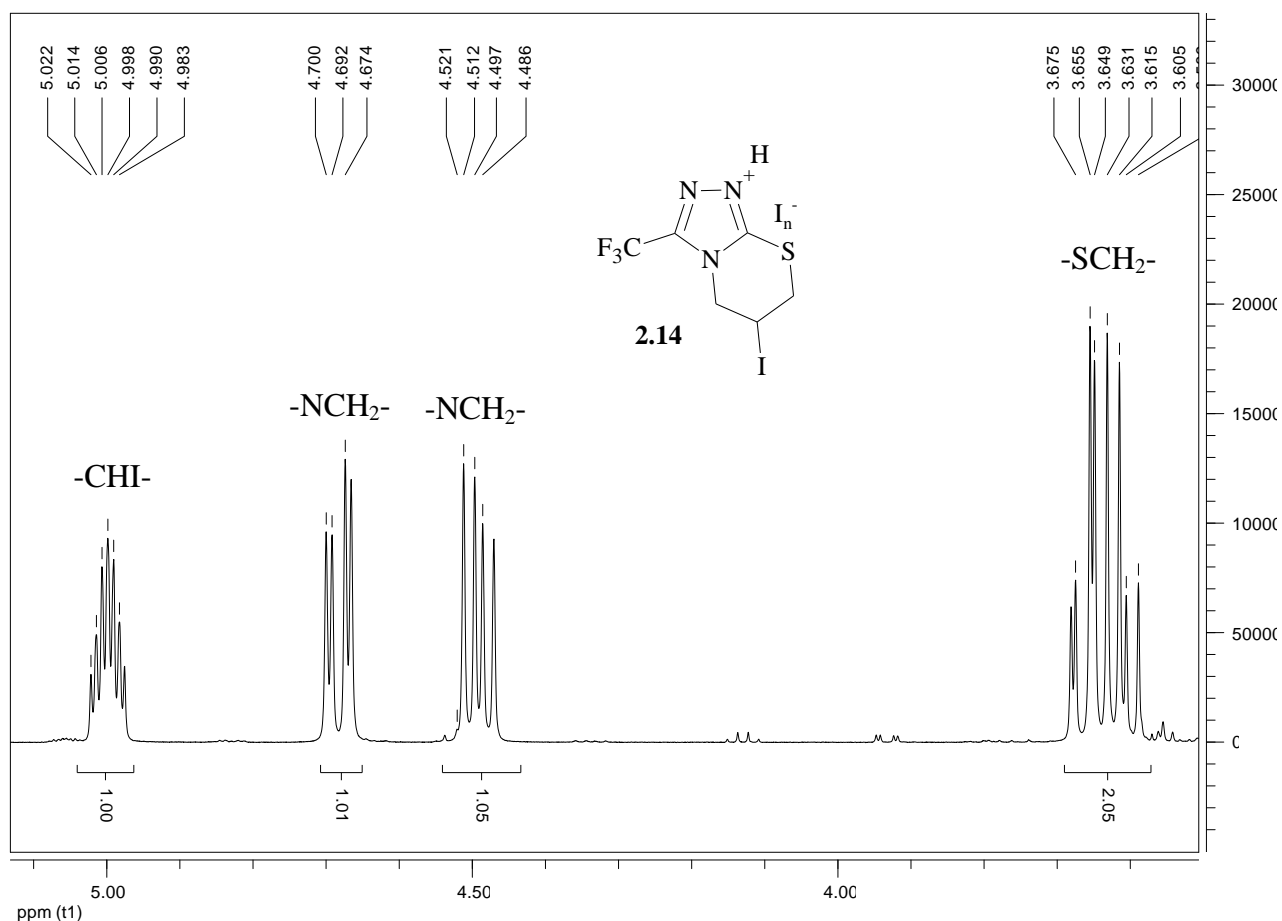


Рисунок 2.6 – Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ) полииодида 6-иод-3-трифторметил-6,7-дигидро-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3]тиазиния (**2.14**)

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  полииодида **2.14** имеются сигналы протонов  $-\text{SCH}_2-$  при  $\delta$  3,61 и 3,66 м.д,  $-\text{NCH}_2-$  при  $\delta$  4,48 и 4,69 м.д, а также мультиплет  $-\text{CHI}-$  при 5,01 м.д. Продукт иодциклизации **2.14** аналогичен ранее синтезированному соединению реакцией иодирования соединения **2.3a** в диэтиловом эфире [36]. Выделить продукт иодциклизации соединения **2.3a** в других растворителях ( $\text{CH}_3\text{CN}$  и  $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ ) не удалось: по-видимому, в данных условиях иодциклизация может не протекать, либо продукт гетероциклизации является неустойчивым в кристаллическом виде в данных случаях.

### 2.3.2 Бромирование и иодирование 3-металлилсульфанил-5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазола (**2.3b**)

Ранее было изучено бромирование соединения **2.3b** двухкратным избытком брома в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  [37]. Нами впервые была осуществлена реакция 3-металлилсульфанил-5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазола **2.3b** с полуторократным избытком брома в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Найдено, что происходит замыкание тиазольного цикла и реакция сопровождается образованием бромида 5-бромметил-5-метил-3-трифтор-

метил-5,6-дигидро[1,3]тиазоло[2,3-с][1,2,4]-триазолия (**2.15**) в виде белого осадка с Т. пл. 156 °С (схема 2.11).

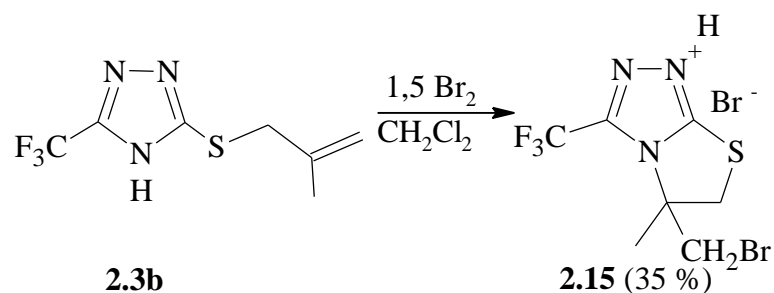


Схема 2.11 – Синтез бромида 5-бромметил-5-метил-3-трифторметил-5,6-дигидро[1,3]тиазоло[2,3-с][1,2,4]триазолия (**2.15**)

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  бромида **2.15** установлено, присутствуют сигналы протонов  $-\text{SCH}_2-$  при  $\delta$  3,96 м.д и  $-\text{CH}_2\text{Br}$  при  $\delta$  4,24 м.д (рисунок 2.7).

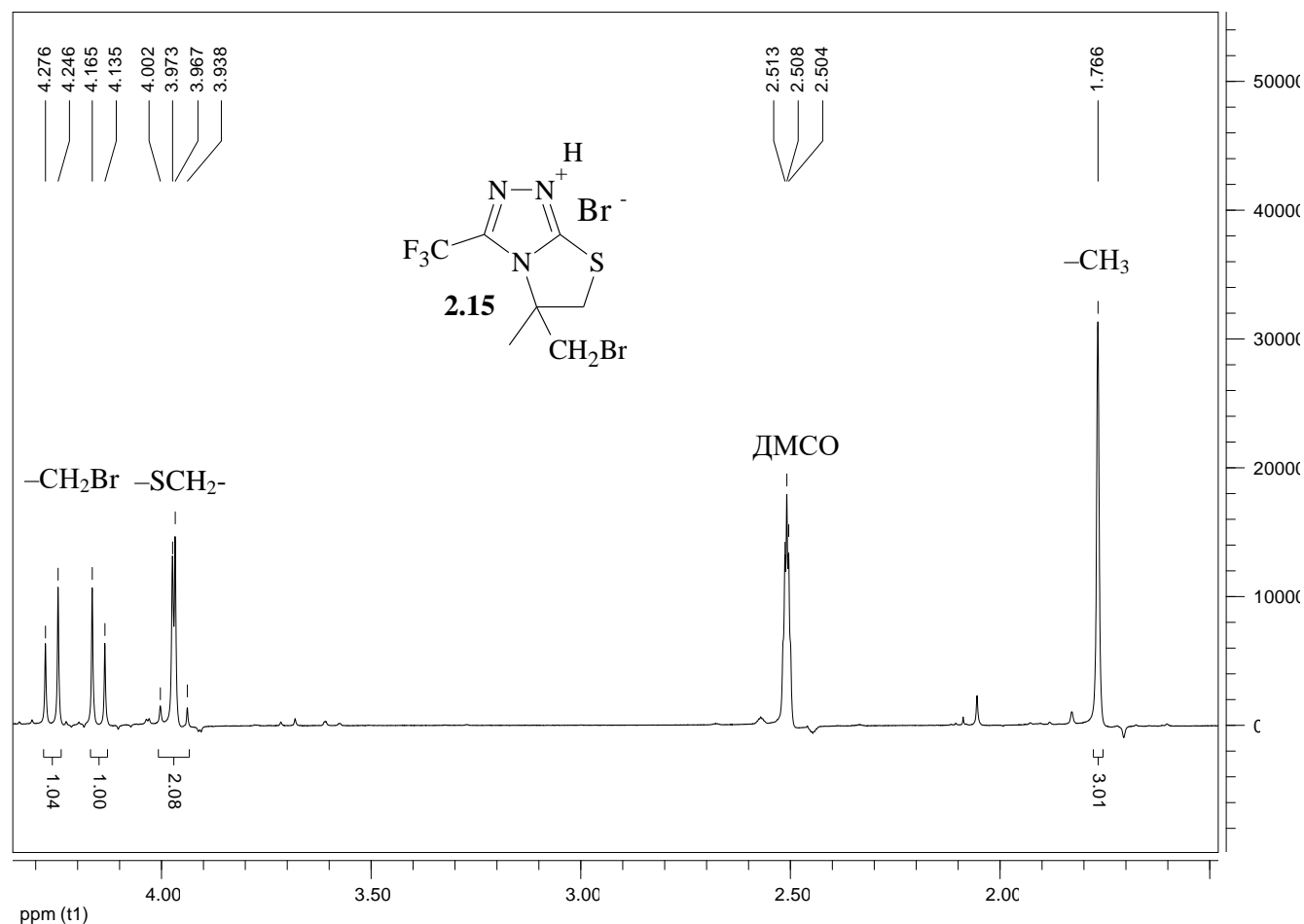


Рисунок 2.7 – Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ) бромида 5-бромметил-5-метил-3-трифторметил-5,6-дигидро[1,3]тиазоло[2,3-с][1,2,4]триазолия (**2.15**)

При иодировании соединения **2.3b** в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$  выделить продукт гетероциклизации нам не удалось. Однако в работе [37] удалось получить продукт иодциклизации соединения **2.3b** в эфире с выходом 18 %, при увеличении времени реакции увеличение выхода продукта не наблюдалось.

### 2.3.3 Бромирование 3-(2-бромпропенил)сульфанил-5-трифторметил-4H-1,2,4-триазола (**2.3c**)

Нами впервые осуществлено бромирование в эквимольном соотношении 3-(2-бромпропенил)сульфанил-5-трифторметил-4H-1,2,4-триазола **2.3c** в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и доказано, что реакция не сопровождается замыканием цикла, а происходит присоединение брома по двойной связи с образованием 3-[(2,2,3-трибромпропил)сульфанил]-5-трифторметил-4H-1,2,4-триазола (**2.16**) в виде белого осадка с Т. пл.  $164^\circ\text{C}$  (схема 2.12).

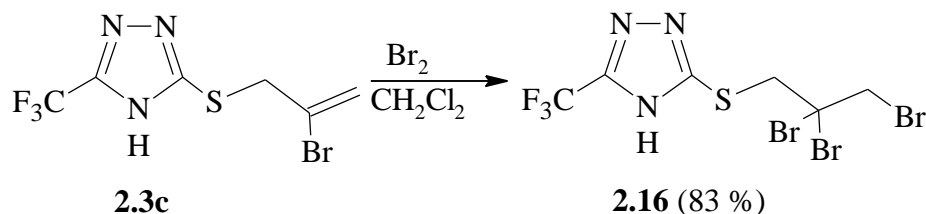


Схема 2.12 – Синтез 3-[(2,2,3-трибромпропил)сульфанил]-5-трифторметил-4H-1,2,4-триазола (**2.16**)

По данным ЯМР  $^1\text{H}$  установлено, что не наблюдается замыкание цикла, а происходит присоединение брома по двойной связи (рисунок 2.8).

Об этом свидетельствует, синглетов протонов  $-\text{SCH}_2-$  при  $\delta$  4,41 м.д и  $-\text{CH}_2\text{Br}$  при  $\delta$  4,48 м.д. В случае протекания бромциклизации, наблюдалась бы более сложная картина расщепления, т. е сигналы протонов имели бы вид мультиплетов, например, АВ-квартетов.

В отличие от соединения **2.3b**, реакция **2.3c** с бромом не протекает бромциклизацией, в следствии влияния электроноакцепторных свойств атома брома.



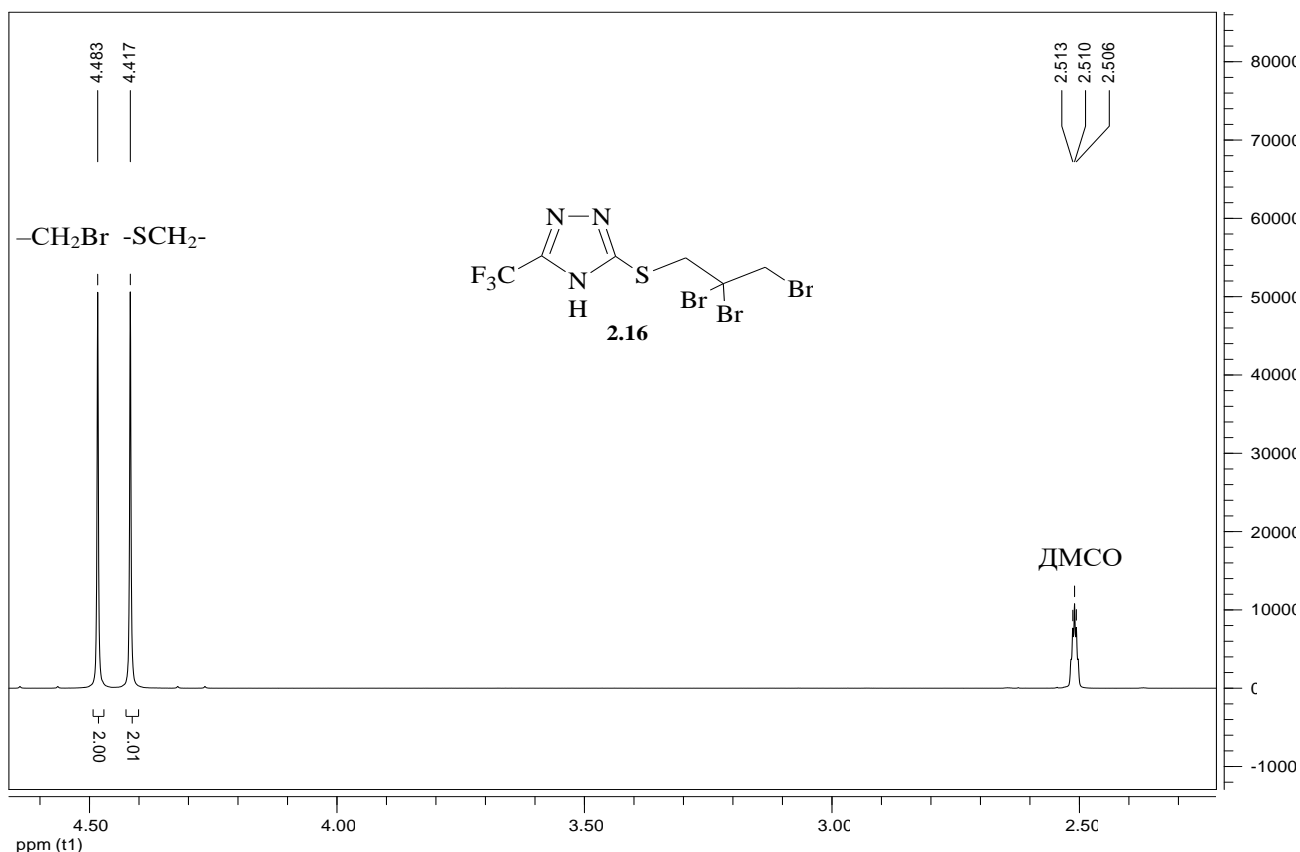


Рисунок 2.8 – Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ) 3-[(2,2,3-трибромпропил)-сульфанил]-5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазола (**2.16**)

### 2.3.4 Иодирование 3-пренилсульфанил-5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазола (**2.6**)

Впервые установлено, что при действии на 3-пренилсульфанил-5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазол **2.6** с использованием двухкратного избытка раствора иода в ацетонитриле ( $C = 44,4$  мг/мл), концентрация которого была установлена методом титрования, образуется полииодид (**2.17**). При действии на полииодид **2.17** NaI в ацетоне образуется иодид (**2.18**), а с последующим добавлением избытка воды происходит отщепление HI и образование 5,5-диметил-6-иод-3-трифторметил-6,7-дигидро-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3]тиазина (**2.19**) в виде белых игольчатых кристаллов с Т. пл.  $190 - 193$  °C (схема 2.13).

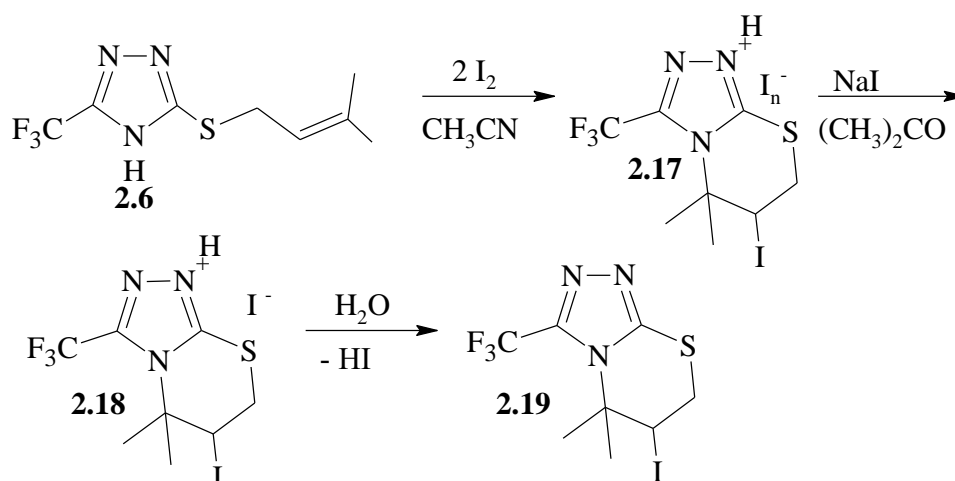


Схема 2.13 – Синтез 5,5-диметил-6-иод-3-трифторметил-6,7-дигидро-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3]тиазина (**2.19**)

Структура 5,5-диметил-6-иод-3-трифторметил-6,7-дигидро-5*H*-[1,2,4]-триазоло[3,4-*b*][1,3]тиазина **2.19** доказана методами ГХ–МС, ИК-спектроскопии и ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ .

По данным масс-спектрометрии соединения **2.19** присутствует молекулярный ион  $[\text{M}]^+$   $m/z$  363, что совпадает с молекулярной массой 5,5-диметил-6-иод-3-трифторметил-6,7-дигидро-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3]тиазина **2.19**. Наиболее интенсивный пик принадлежит иону  $[\text{M}-\text{I}]^+$   $m/z$  236 (рисунок 2.9).

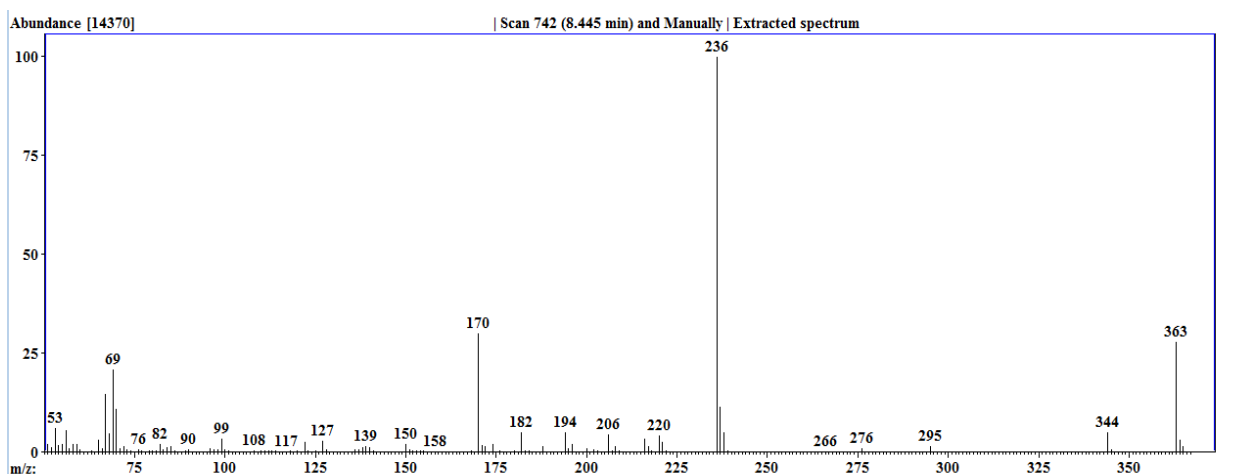


Рисунок 2.9 – Масс-спектр (ЭИ, 70 эВ), 5,5-диметил-6-иод-3-трифторметил-6,7-дигидро-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3]тиазина (**2.19**)

В ИК спектре соединения **2.19** имеются характерные полосы колебаний для валентных колебаний C–I при  $549\text{ см}^{-1}$  и  $-\text{CF}_3$  группы при  $754, 1421, 1498\text{ см}^{-1}$ .

По данным ЯМР  $^1\text{H}$ , доказательством протекания реакции является наличие двух дублетов протонов при  $\delta$  3,61 и 3,74 м.д ( $-\text{SCH}_2-$ ) и дуплета протонов при  $\delta$  4,75 м.д ( $-\text{CH}_2\text{I}$ ) (рисунок 2.10).

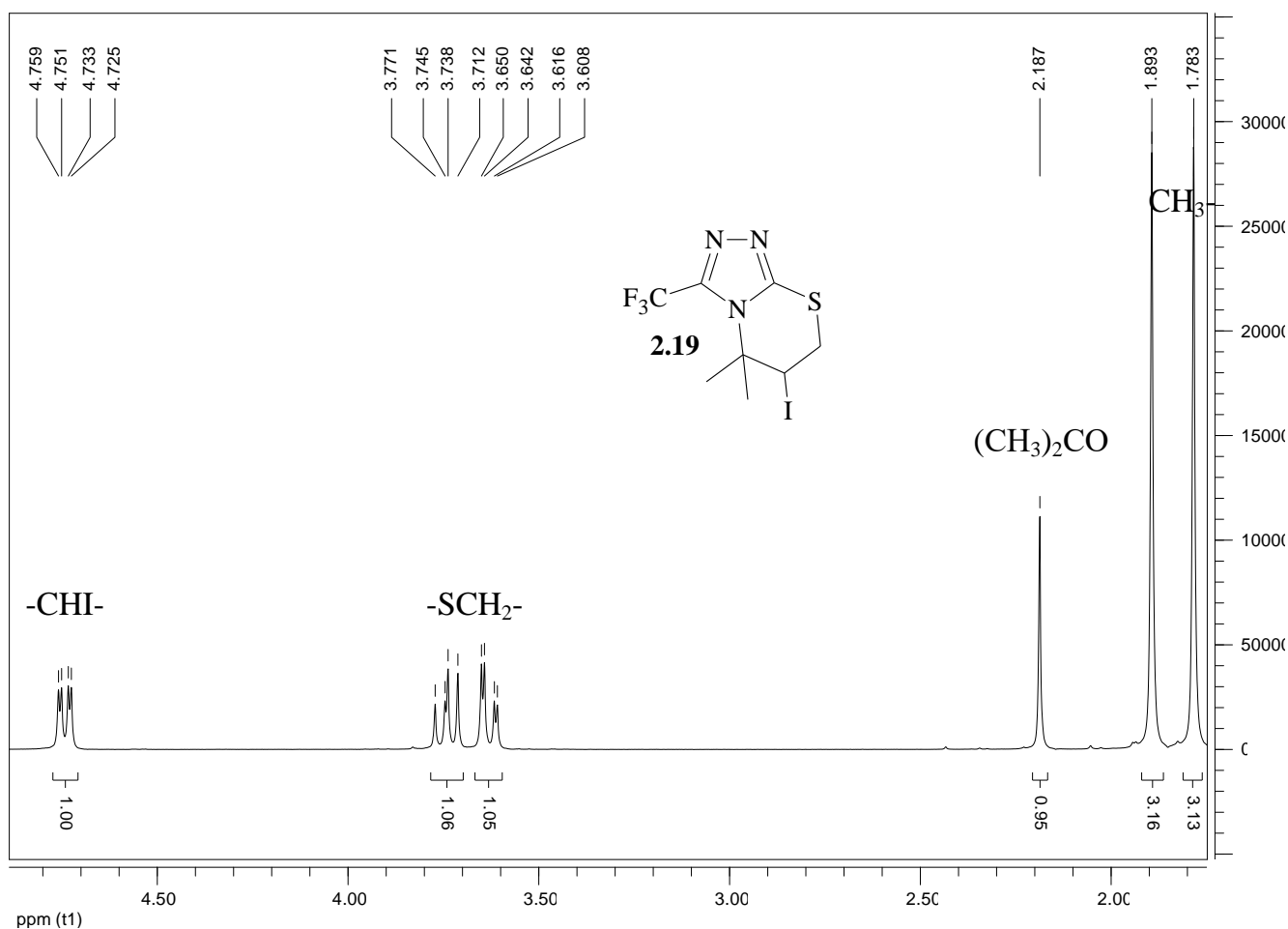


Рисунок 2.10 – Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>) иодида 5,5-диметил-6-иод-3-трифторметил-6,7-дигидро-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3]тиазина (**2.19**)

Важная характерная особенность спектра ЯМР <sup>13</sup>C соединения **2.19** – это наличие дальнего спин-спинового взаимодействия между ядрами F и C. Сигналы атомов углерода CF<sub>3</sub>-группы и атома углерода кольца, связанного с CF<sub>3</sub>-группой, расщепляются на квартеты при  $\delta$  120,25 м.д (КССВ <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 270,3 Гц) и при  $\delta$  153,09 м.д (КССВ <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 39,6 Гц), соответственно (рисунок 2.11).

При исследовании иодирования соединения **2.6** в других растворителях ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, CHCl<sub>3</sub>) продукта иодциклизации выделить не удалось.

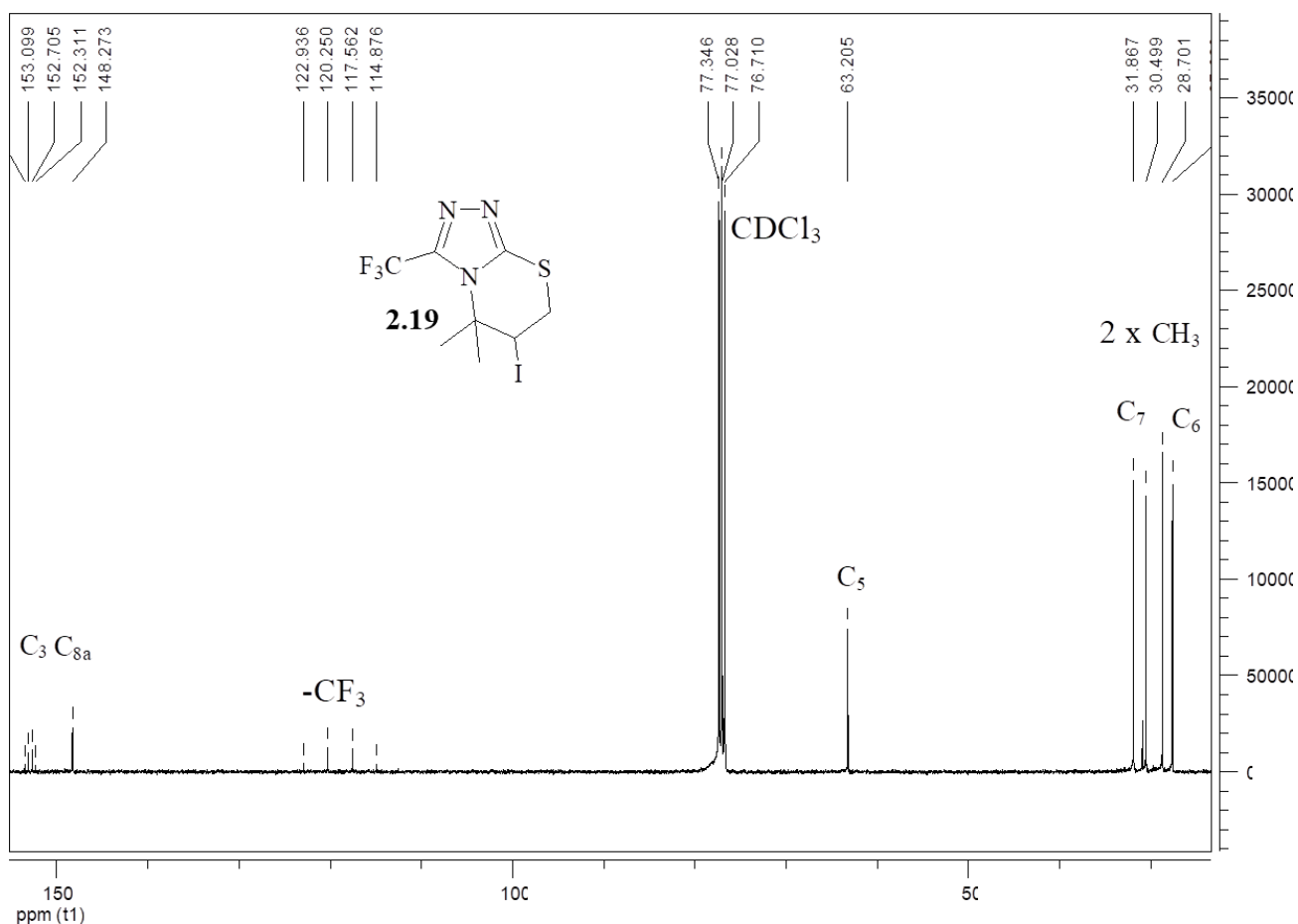


Рисунок 2.11 – Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3-d_6$ ) 5,5-диметил-6-иод-3-трифторметил-6,7-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3]тиазина (**2.19**)

### 2.2.5 Иодирование и бромирование *транс*-3-циннамилсульфанил-5-трифторметил-4H-1,2,4-триазола (**2.8**)

Нами впервые исследовано взаимодействие *транс*-3-циннамилсульфанил-5-трифторметил-4H-1,2,4-триазола **2.8** с двукратным избытком иода в диэтиловом эфире. По данным ЯМР  $^1\text{H}$ , в результате реакции, образуется смесь, в которой присутствует непрореагировавшее соединение **2.8**, а также продукт иодциклизации, полииодид 6-иод-5-фенил-3-трифторметил-5H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3]тиазиния (**2.21**). О протекании иодциклизации свидетельствует наличие сигналов протонов  $-\text{SCH}_2-$  группы в виде дублета дублетов при  $\delta$  3,37 и 3,50 м.д, а также протона  $-\text{CHI}$  в виде мультиплета при  $\delta$  5,58 м.д., соответственно (схема 2.14).

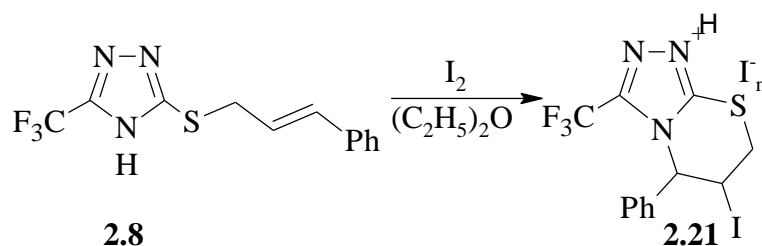


Схема 2.14 – Иодирование *транс*-3-циннамилсульфанил-5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазола (**2.8**)

Нами впервые исследовано бромирование *транс*-3-циннамилсульфанил-5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазола **2.8** в  $\text{CHCl}_3$  при температуре  $0 - 5^\circ\text{C}$  и в эквимольном соотношении реагентов.

В результате реакции, по данным ЯМР  $^1\text{H}$ , образовалась смесь продукта присоединения брома 3-(2,3-дибром-3-фенилпропил)сульфанил-5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазола (**2.22**), и продукта бромциклизации трибромиды 6-бром-5-фенил-3-трифторметил-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3]тиазиния (**2.23**), в виде масла желтого цвета.

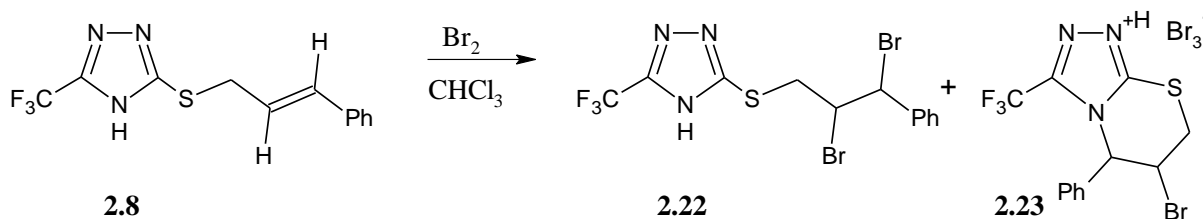


Схема 2.15 – Бромирование *транс*-3-циннамилсульфанил-5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазола (**2.8**)

### 2.2.6 Иодирование 3-пропаргилсульфанил-5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазола (**2.5**)

Нами впервые исследовано взаимодействие 3-пропаргилсульфанил-5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазола **2.5** с двукратным избытком иода в ацетоне. В результате выделить продукты иодциклизации в виде полииодида, иодида или основания не удалось, а анализ полученного масла является не информативным.

Теоретически гетероциклизация может протекать с образованием соединений **2.24 – 2.26**.

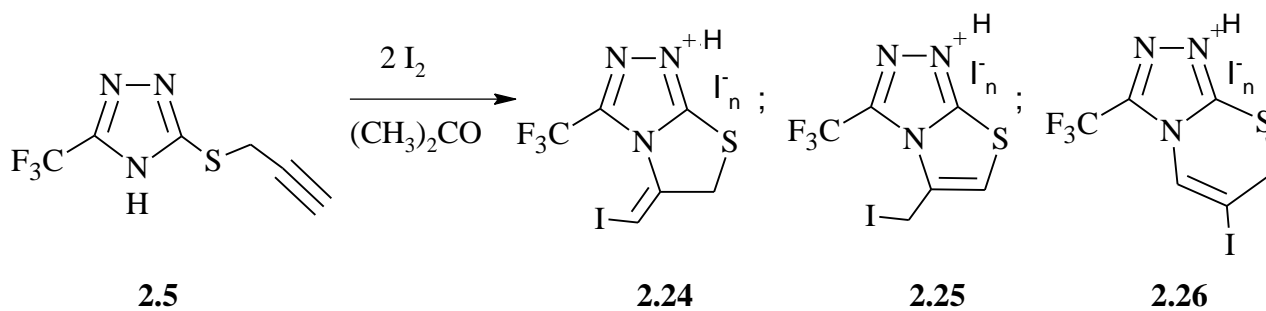


Схема 2.15 – Иодирование 3-пропаргилсульфанил-5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазола (**2.5**)

## 3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

### 3.1 Оборудование

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  растворов соединений сняты в  $\text{DMCO-}d_6$  и в  $\text{CDCl}_3$ , на спектрометре Bruker DRX-400 (400 МГц), внутренний стандарт ТМС. Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  растворов веществ сняты в  $\text{DMCO-}d_6$ , на спектрометре Bruker Avance-500 (125 МГц), внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры (ЭИ, 70 эВ) сняты на хромато-масс-спектрометре фирмы SHIMADZU QGMS QP-2010. Ultra.

ИК спектры получены на приборе ИК-Фурье спектрометре «Shimadzu IR Affinity-1S» (в таблетках KBr).

Температуры плавления определены на аппарате для определения температуры плавления «ПТП ТУ-25-11-1144-76» и не корректировались.

Ротационно-роторный лабораторный испаритель Hei-VAP Value фирмы Heidolph.

### 3.2 5-Трифторметил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиол (2.1)

К суспензии тиосемикарбазида (5 г, 0,055 моль) в *o*-ксилоле (50 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (5,3 мл, 0,069 моль) и нагревали с обратным холодильником с использованием насадки Дина-Старка для отгонки воды (до 10 мл).

После окончания реакции реакцию смесь концентрировали под вакуумом (отгоняли растворитель на роторном испарителе). Полученный остаток растворяли в этилацетате, промывали 2 н. HCl (10 мл) и водой (10 мл), отделяли слой этилацетата, сушили  $\text{CaCl}_2$  (или  $\text{MgSO}_4$ ) (2 г). Фильтровали, отгоняли растворитель и выделяли 5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиол (2.1). Выход 4,9 г (74 %), Т. пл. 161 °С, белый порошок.

### 3.3 Алкилирование 5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиола (2.1)

*3-Алкенил-* (2.3*a-c*, 2.4) и *3-пропаргилсульфанил-5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазолы* (2.5) (общая методика) [27]

К раствору КОН (0,112 г, 2 ммоль) в изопропиловом спирте (5 мл) добавляли 5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиол 2.1 (0,338 г, 2 ммоль) и 2 ммоль соответствующего алкенилгалогенида (аллилбромид (2.2*a*) (0,17 мл), метилхлорид (2.2*b*) (0,21 мл), 2,3-дибромпропен (2.2*c*) (0,20 мл) или 4-бром-1-бутен (0,20 мл)) или пропаргилбромид (0,17 мл). Реакционную смесь перемешивали 4 – 6 ч, отфильтровывали выпавший осадок, отгоняли из фильтрата изопропиловый спирт и получали соединения 2.3*a-c*, 2.4 и 2.5. Спектральные данные ЯМР  $^1\text{H}$  представлены в таблице 1, (см. главу 2).

**3-Аллилсульфанил-5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазол 2.3а.** Выход 0,33 г (85 %), масло желтого цвета.

**3-Металлилсульфанил-5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазол (2.3b).** Выход 0,39 г (90 %), масло желтого цвета.

**3-(2-Бромпропенил)сульфанил-5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазол (2.3с).** Выход 0,33 г (78 %), масло светло-коричневого цвета.

**3-(3-Бутенил)-сульфанил-5-трифтор-метил-4*H*-1,2,4-триазол (2.4).** Выход 0,30 г (75 %), масло светло-желтого цвета

**3-Пропаргилсульфанил-5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазол (2.5).** Выход 0,32 г (80 %), масло желтого цвета.

### ***Взаимодействие 5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиола (2.1) с пренилбромидом***

К раствору КОН (0,112 г, 2 ммоль) в изопропиловом спирте (5 мл) добавляли 5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиол **2.1** (0,338 г, 2 ммоль) и пренилбромид (0,23 мл, 2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 4 – 6 ч, отфильтровывали выпавший осадок, отгоняли из фильтрата изопропиловый спирт. Остаток обрабатывали хлороформом, фильтровали, отгоняли растворитель и получали смесь 3-пренилсульфанил-5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазола (**2.6**) и 5,5-диметил-3-трифторметил-6,7-дигидро-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3]тиазина (**2.7**). Выход 0,18 г, масло желтого цвета. Обрабатывали полученную смесь ацетоном, фильтровали, выделяли соединение **2.7** в виде белого порошка с Т. пл. 176 °С.

**3-Пренилсульфанил-5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазол (2.6).** Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400,1 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 1,62 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 1,67 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3,84 (2H, д, <sup>2</sup>J = 6,9, –SCH<sub>2</sub>–); 5,86 (1H, м, –CH=).

**5,5-Диметил-3-трифторметил-6,7-дигидро-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3]-тиазин (2.7).** Выход 0,11 г (53 %), Т. пл. 173 °С, белый порошок. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400,1 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 1,58 (6H, с, CH<sub>3</sub>); 2,30 (2H, м, –CH<sub>2</sub>–); 3,27 (2H, м, –SCH<sub>2</sub>–).

### ***Взаимодействие 5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиола (2.1) с циннамилхлоридом***

**Метод (i).** К раствору КОН (0,112 г, 2 ммоль) в изопропиловом спирте (5 мл) добавляли 5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиол **2.1** (0,338 г, 2 ммоль) и циннамилхлорид (0,28 мл, 2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 4 – 6 ч и отфильтровывали выпавший осадок. Из фильтрата отгоняли изопропиловый спирт. Остаток обрабатывали хлороформом, фильтровали, отгоняли растворитель и получали *транс*-3-циннамилсульфанил-5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазол (**2.8**).

**Транс-3-циннамилсульфанил-5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазол (2.8).** Выход 0,26 г (92 %), Т. пл. 125 °С, белый порошок. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 754, 1421, 1498 (CF<sub>3</sub>), 1143, 1200, 2729, 3086 (–C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400,1 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,



$\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 4,12 (2H, д,  $^3J = 7,3$  Гц,  $-\text{SCH}_2-$ ); 6,34 (1H, м,  $-\text{CH}=\text{}$ ); 6,6 (1H, д,  $^3J_{\text{транс}} = 15,7$  Гц,  $=\text{CHPh}$ ); 7,35 (5H, м,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ).

**Метод (ii).** К суспензии  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,276 г, 2 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли 5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиол **2.1** (0,338 г, 2 ммоль) и циннамилхлорид (0,28 мл, 2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 6 ч, отфильтровывали выпавший осадок и отгоняли ацетонитрил. Получали смесь соединения **2.8** и 4-(*транс*-циннамил)-3-(*транс*-циннамилсульфанил)-5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазол (**2.9**). Обработкой смеси петролейным эфиром выделяли соединение **2.8** с выходом 10 %.

**4-(Транс-циннамил)-3-(транс-циннамилсульфанил)-5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазол (2.9).** Выход 0,15 г (48 %), масло оранжевого цвета. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400,1 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 4,12 (2H, д,  $^3J = 7,5$  Гц,  $-\text{SCH}_2-$ ); 4,90 (2H, д,  $J = 6,5$  Гц,  $-\text{NCH}_2-$ ); 6,34 (1H, м,  $=\text{CH}-$ ); 6,63 (2H, д,  $^3J_{\text{транс}} = 15,7$  Гц,  $=\text{CHPh}$ ); 7,27 – 7,32 (10H, м,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ).

**Метод (iii).** К  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,13 мл, 1 ммоль) в ацетоне (5 мл) добавляли 5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиола **2.1** (0,169 г, 1 ммоль) и циннамилхлорид (0,14 мл, 1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 6 ч, отфильтровывали выпавший осадок и отгоняли ацетон. Получали смесь соединений **2.8**, **2.9**, и 1-(*транс*-циннамил)-5-(*транс*-циннамил-сульфанил)-3-трифторметил-1*H*-1,2,4-триазола (**2.10**). При длительном хранении, масло кристаллизовалось, обработкой его петролейным эфиром выделяли соединение **2.8**.

**1-(Транс-циннамил)-5-(транс-циннамилсульфанил)-3-трифторметил-1*H*-1,2,4-триазол (2.10).** Выход 0,10 г, масло ярко-оранжевого цвета. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400,1 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 3,13 (2H, д,  $^2J = 7,7$  Гц,  $-\text{SCH}_2-$ ); 4,34 (2H, д,  $^3J = 6,8$ ,  $-\text{NCH}_2-$ ); 6,35 (2H, м,  $=\text{CH}-$ ); 6,67 (2H, м,  $=\text{CHPh}$ ); 7,32 – 7,41 (10H, м,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ).

### **Взаимодействие 5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиола (2.1) с *транс*-1,4-дибром-2-бутеном**

**Метод (i).** К раствору  $\text{KOH}$  (0,112 г, 2 ммоль) в изопропиловом спирте (5 мл) добавляли 5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиол **2.1** (0,338 г, 2 ммоль) и *транс*-1,4-дибром-2-бутен (0,43 мл, 2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 4 – 6 ч и отфильтровывали выпавший осадок. Из фильтрата отгоняли изопропиловый спирт, остаток обрабатывали хлороформом, фильтровали, отгоняли растворитель и получали смесь соединений 3-[(2*E*)-4-бром-2-бутенил]-сульфанил-5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазол (**2.11**) и 3,3'-[(2*E*)-бутен-1,4-дисульфанил]бис[5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазол] (**2.12**), в виде масла светло-жёлтого цвета. Выход 0,42 г.

**3-[(2*E*)-4-бром-2-бутенил]-сульфанил-5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазол (2.11).** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400,1 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 3,65 (2H, д,  $^3J = 7,2$  Гц,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,97 (2H, м,  $-\text{CH}_2\text{Br}$ ); 5,72 (1H, м,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ); 6,00 (1H, м,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ).

**3,3'-[(2E)-бутен-1,4-диилсульфанил]бис[5-трифторметил-4H-1,2,4-триазол] (2.12).** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400,1 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 3,92 (4H, м,  $-\text{SCH}_2-$ ); 5,95 (2H, м,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ).

**Метод (ii).** К суспензии  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,276 г, 2 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли 5-трифторметил-4H-1,2,4-триазол-3-тиола **2.1** (0,338 г, 2 ммоль) и *транс*-1,4-дибром-2-бутен (0,43 мл, 2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 4 – 6 ч, отфильтровывали выпавший осадок и отгоняли ацетонитрил. Получали смесь соединений **2.11**, **2.12** и 3-трифторметил-5,8-дигидро[1,2,4]триазоло[3,4-*b*]-[1,3]-тиазепин (**2.13**) в виде смолы темно-коричневого цвета. Выход 0,44 г.

**3-Трифторметил-5,8-дигидро[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3]тиазепин (2.13)** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400,1 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 4,1 (2H, д,  $J = 7,5$  Гц,  $-\text{SCH}_2-$ ); 4,9 (2H, д,  $J = 6,5$ ,  $-\text{NCH}_2-$ ); 5,9 (1H, м,  $=\text{CH}-$ ).

**Метод (iii).** К металлическому Na (0,023 г, 1 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли 5-трифторметил-4H-1,2,4-триазол-3-тиол **2.1** (0,169 г, 1 ммоль) и *транс*-1,4-дибром-2-бутен (0,22 мл, 1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 4 – 6 ч, отфильтровывали выпавший осадок и отгоняли метанол. Получали масло оранжевого цвета. Выход 0,2 г.

**Метод (iv).** К  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,13 мл, 1 ммоль) в ацетоне (5 мл) добавляли 5-трифторметил-4H-1,2,4-триазол-3-тиол **2.1** (0,169 г, 1 ммоль) и *транс*-1,4-дибром-2-бутен (0,22 мл, 1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 4 – 6 ч, отфильтровывали выпавший осадок и отгоняли ацетон. Остаток обрабатывали хлороформом, фильтровали, отгоняли растворитель. Получали масло ярко-оранжевого цвета. Выход 0,19 г.

### 3.4 Гетероциклизация 3-алкенилсульфанил- 3-пропаргилсульфанил-5-трифторметил-4H-1,2,4-триазолов ( 2.3а-с, 2.5, 2.6 и 2.8)

#### *Иодциклизация 3-аллилсульфанил-5-трифторметил-4H-1,2,4-триазол (2.3а) (общая методика)*

К раствору 3-аллилсульфанил-5-трифторметил-4H-1,2,4-триазола **2.3а** (0,150 г, 0,7 ммоль) растворенный в ацетонитриле или хлороформе (5 мл), добавили по каплям раствор иода (8,2 мл, 1,4 ммоль) в ацетонитриле ( $\text{C} = 44,4$  мг/мл) или раствор иода (10,5 мл, 1,4 ммоль) в хлороформе ( $\text{C} = 34,8$  мг/мл). Реакционную смесь выдерживали 6 сут при комнатной температуре (20 – 25 °С), отфильтровывали кристаллы полииодида 6-иод-3-трифторметил-6,7-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3]тиазиния (**2.14**) (в случае реакции в хлороформе).

**Полиидид 6-иодо-3-трифторметил-6,7-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло-[3,4-*b*]-[1,3]тиазиния (2.14).** Выход 0,26 г (92 %), Т. пл. 184 °С, кристаллы черного цвета. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400,1 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 3,61 (1H, д.д,  $J = 8,0$  Гц,  $J = 13,1$  Гц,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,66 (1H, д.д,  $J = 2,9$  Гц,  $J = 13,0$  Гц,  $-\text{SCH}_2-$ ); 4,49 (1H, д.д,  $J = 7,6$  Гц,  $J = 13,1$  Гц,  $-\text{NCH}_2-$ ); 4,68 (1H, д.д,  $J = 4,0$  Гц,  $J = 13,1$  Гц,  $-\text{NCH}_2-$ ); 4,99 (1H, м,  $-\text{CH}$ ).

**Бромид 5-бромметил-5-метил-3-трифторметил-5,6-дигидро[1,3]тиазоло-[2,3-с][1,2,4]-триазолия (2.15)**

К раствору 3-металлилсульфанил-5-трифторметил-4H-1,2,4-триазола (**2.3b**) (0,150 г, 0,7 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 мл) добавляли по каплям при температуре 0 – 5 °С раствор брома (0,10 мл, 0,7 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 мл). Через 3 сут отгоняли растворитель, остаток обрабатывали ацетоном, отфильтровывали образовавшийся осадок бромида 5-бромметил-5-метил-3-трифторметил-5,6-дигидро[1,3]тиазоло-[2,3-с][1,2,4]триазолия (**2.15**) и промывали ацетоном, сушили. Выход 0,08 г (24 %). Т. пл. 156 °С, белый порошок. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400,1 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 1,77 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3,97 (2H, АВ-квартет, <sup>2</sup>J = 11,6, –SCH<sub>2</sub>–); 4,15 (1H, д, <sup>2</sup>J = 12,1, –CH<sub>2</sub>Br); 4,26 (1H, д, <sup>2</sup>J = 12,1, –CH<sub>2</sub>Br).

**Иодирование 3-металлилсульфанил-5-трифторметил-4H-1,2,4-триазола (2.3b) (общая методика)**

К раствору 3-металлилсульфанил-5-трифторметил-4H-1,2,4-триазола **2.3b** (0,222 г, 1 ммоль) в (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CN или (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) (3 мл) добавляли по каплям при температуре 0 – 5 °С раствор измельченного иода (0,508 г, 0,2 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CN или (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO (3 мл), соответственно. Образования осадка не наблюдалось. Отгоняли растворитель, добавляли ацетона (5 мл) и NaI (0,050 г), доводили в колбе до 100 мл дистиллированной водой и оставляли на 6 сут при комнатной температуре (20 – 25 °С). Образовалось масло темно-коричневого цвета. Выход 0,118 г.

**3-[(2,2,3-Трибромпропил)сульфанил]-5-трифторметил-4H-1,2,4-триазол (2.16)**

К раствору 3-(2-бромпропенил)сульфанил-5-трифторметил-4H-1,2,4-триазола **2.3c** (0,288 г, 1 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 мл) добавляли по каплям при температуре 0 – 5 °С раствор брома (0,16 мл, 1 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 мл). Через 3 сут отгоняли растворитель, остаток обрабатывали ацетоном, отфильтровывали образовавшийся осадок продукта присоединения брома **2.16**. Выход 0,194 г (83 %), Т. пл. 164 °С, белый осадок. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400,1 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 4,41 (2H, с, –SCH<sub>2</sub>–); 4,48 (2H, с, –CH<sub>2</sub>Br).

**5,5-Диметил-6-иод-3-трифторметил-6,7-дигидро-5H-[1,2,4]тиазоло-[3,4-б][1,3]тиазин (2.19)**

К раствору 3-пренилсульфанил-5-трифторметил-4H-1,2,4-триазола **2.6** (0,320 г, 1 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли по каплям раствор иода (11,4 мл,

2 ммоль) в ацетонитриле ( $C = 44,4$  мг/мл). Реакционную смесь выдерживали 6 сут при комнатной температуре ( $20 - 25$  °C). Образования осадка не наблюдалось. Отгоняли растворитель, добавляли ацетон (5 мл) и NaI (0,050 г), доводили в колбе до 100 мл дистиллированной водой и оставляли на 6 сут при комнатной температуре ( $20 - 25$  °C). Отфильтровывали осадок 5,5-диметил-6-иод-3-трифторметил-6,7-дигидро-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3]тиазина (**2.19**). Выход 1,01 г (94 %), Т. пл.  $190 - 193$  °C, белые игольчатые кристаллы. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 549,7 (C–I) 756, 1400, 1440, 1458 (CF<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400,1 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1,78 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 1,89 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3,63 (1H, д.д,  $J = 3,2$  Гц,  $J = 13,4$  Гц, –SCH<sub>2</sub>–); 3,74 (1H, д.д,  $J = 3,4$  Гц,  $J = 10,4$  Гц, –SCH<sub>2</sub>–); 4,74 (1H, д.д,  $^2J = 3,2$  Гц,  $^2J = 10,3$  Гц, –СНI–). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 27,63 (C–6); 28,71 (CH<sub>3</sub>); 30,52 (CH<sub>3</sub>); 31,93 (C–7); 63,22 (C–5); 118,65(к,  $^1J = 270,3$  Гц, CF<sub>3</sub>); 148,31 (C–8a); 152,94 (к,  $^2J = 39,6$  Гц, C–3). Масс-спектр (ЭИ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 363 [M]<sup>+</sup> (27), 344 [M–F]<sup>+</sup> (5), 236 [M–I]<sup>+</sup> (100), 69 [CF<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (25).

### **Иодирование транс-3-циннамилсульфанил-5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазола (2.8)**

К раствору измельченного иода (0,508 г, 2 ммоль) в диэтиловом эфире (3 мл) добавляли раствор транс-3-циннамилсульфанил-5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазола **2.8** (0,208 г, 1 ммоль) в диэтиловом эфире (3 мл). Реакционную смесь выдерживали 6 сут при комнатной температуре ( $20 - 25$  °C). Ожидаемого осадка не обнаружено. Выпарили растворитель, добавили ацетона (5 мл) и NaI (0,05 г), довели в колбе до 100 мл дистиллированной водой и оставили на 6 сут при комнатной температуре ( $20 - 25$  °C). Выпарили растворитель, получили смесь соединений (**2.8**) и 6-иод-3-трифторметил-5-фенил-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3]-тиазиния (**2.21**) в соотношении 1,5:1,0. Выход 0,25 г, масло желтого цвета.

**Полииодид 6-иод-3-трифторметил-5-фенил-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3]-тиазиния (2.21)**. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400,1 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 3,37 (2H, д.д,  $^2J = 3,1$  Гц,  $^2J = 13,5$  Гц, –SCH<sub>2</sub>–); 3,50 (2H, д.д,  $^2J = 3,3$  Гц,  $^2J = 10,4$  Гц, –SCH<sub>2</sub>–); 5,28 (1H, м, –СНI); 6,63 (2H, м, =СНPh); 7,1 (5H, м, –C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

### **Бромирование транс-3-циннамилсульфанил-5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазола (2.8) (общая методика)**

Раствор брома (0,03 мл, 0,5 ммоль) в 3 мл растворителя (CHCl<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>COOH или CCl<sub>4</sub>) добавляли по каплям к раствору транс-3-циннамилсульфанил-5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазола **2.8** (0,150 г, 0,5 ммоль) в 3 мл растворителя (CHCl<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>COOH или CCl<sub>4</sub>), при температуре  $0 - 5$  °C. Реакционную смесь выдерживают 6 сут при комнатной температуре ( $20 - 25$  °C), отгоняли растворитель, остаток обрабатывали ацетоном. Получали смесь 3-(2,3-дибром-3-фенилпропил)сульфанил-5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазол (**2.22**) и три-

бромид 6-бром-5-фенил-3-трифторметил-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3]тиазиния (2.23) в виде темно-коричневого цвета. Выход 0,050 г.

**3-[[*(2E)*-2,3-Дибром-3-фенил-2-пропенил]сульфанил]-5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазол (2.22).** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400,1 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 4,10 (2H, д,  $^3J = 7,2$  Гц,  $-\text{SCH}_2-$ ); 6,4 (1H, м,  $-\text{CHBr}-$ ); 6,6 (1H, д,  $^3J = 15,7$  Гц,  $-\text{CH}(\text{Br})\text{Ph}$ ); 7,4 – 7,6 (5H, м,  $-\text{C}_6\text{H}_5$ ).

**6-бром-5-фенил-3-трифторметил-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3]тиазиния (2.23).** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400,1 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 3,26 (1H, дд,  $J = 14,4$  Гц,  $^3J = 1,8$  Гц,  $-\text{SCH}_2-$ ); 3,43 (1H, дд,  $^2J = 14,4$  Гц,  $J = 3,6$  Гц,  $-\text{SCH}_2-$ ); 5,45 (1H, м,  $-\text{CHBr}$ ); 6,21 (1H, м,  $-\text{CHPh}$ ); 7,40 – 7,51 (5H, м,  $-\text{C}_6\text{H}_5$ ).

### ***Иодирование 3-пропаргилсульфанил-5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазола (2.5b)***

К раствору измельченного иода (0,508 г, 0,2 ммоль) в  $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$  (3 мл) добавляли по каплям раствор 3-пропаргилсульфанил-5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазола **2.5** (0,214 г, 1 ммоль) в  $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$  (3 мл). Образование осадка не наблюдалось. Отгоняли растворитель, добавляли NaI (0,050 г), доводили в колбе до 100 мл дистиллированной водой и оставляли на 6 сут при комнатной температуре (20 – 25 °С). Образовалось масло темно-коричневого цвета. Выход 0,115 г.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенных исследований сделаны следующие выводы.

1. По данным ЯМР  $^1\text{H}$  найдено, что алкилирование 5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиола пренилбромидом, в отличие от реакций с другими алкенилгалогенидами, сопровождается образованием 3-пренилсульфанил-5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазола и продукта его внутримолекулярной циклизации, 5,5-диметил-3-трифторметил-6,7-дигидро-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3]тиазина.

2. Впервые осуществлен синтез 3-циннамилсульфанил-5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазола реакцией 5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиола с циннамилхлоридом в системе *i*-PrOK–*i*-PrOH. Использование других каталитических систем снижает селективность реакции.

3. Показано, что при взаимодействии 5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиола с (2*E*)-1,4-дибром-2-бутеном в различных каталитических системах образуются продукт *S*-алкилирования и продукт сшивки.

4. Установлено, что иодирование 3-аллилсульфанил-5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазола в хлороформе и бромирование 3-металлилсульфанил-5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазола в дихлорметане приводит к образованию полииодида 6-иод-3-трифторметил-6,7-дигидро-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3]тиазиния и бромида 5-бромметил-5-метил-3-трифторметил-5,6-дигидро[1,3]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]-триазолия, соответственно.

5. По данным ЯМР  $^1\text{H}$  найдено, что бромирование 3-(2-бромпропенил)сульфанил-5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазола в дихлорметане, в отличие от реакции 3-металлилсульфанил-5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазола с бромом, протекает по пути образования продукта присоединения брома, 3-(2,2,3-трибромпропил)сульфанил-5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазола.

6. Впервые синтезирован 5,5-диметил-6-иод-3-трифторметил-6,7-дигидро-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3]тиазин гетероциклизацией 3-пренилсульфанил-5-трифторметил-4*H*-1,2,4-триазола под действием иода в ацетонитриле.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- 1 Suleymanoglu, N. Antileishmanial Activity Study and Theoretical Calculations for 4-Amino-1,2,4-triazole Derivatives / N. Suleymanoglu, Y. Unver, R. Ustabas // *J. Mol. Strt.* – 2017. – V. 4, N 1144. – P. 80–86.
- 2 Kiran, S. Synthesis, Characterization and Studies of New 3-Benzyl-4*H*-1,2,4-triazole-5-thiol and Thiazolo[3,2-*b*][1,2,4]triazole-5(6*H*)-one / S. Kiran, B.M. Singh, T. Parikshit // *J. Med. Chem.* – 2006. – V. 147, N 41. – P. 10–16.
- 3 Synthesis of Some New S-Alkylated 1,2,4-Triazoles, Their Mannich Bases and Their Biological Activities / M.M. Alam, S. Nazreen, S. Haider et al. // *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* – 2012. – V. 345, N 3. – P. 203–214.
- 4 Synthesis and Antifungal Activity of 3-(1,3,4-Oxadiazol-5-yl)-indoles and 3-(1,3,4-Oxadiazol-5-yl)methyl-indoles / M. Zhang, N. Mulholland, D. Beattie et al. // *J. Med. Chem.* – 2013. – N 63. – P. 22–32.
- 5 Synthesis and Biological Evaluation of Newer Analogues of 2,5-Disubstituted 1,3,4-Oxadiazole Containing Prazole Moiety as Antimicrobial Agents / S. Malladi, A.M. Isloor, H.K. Peethambar et al. // *J. Chem.* – 2014. – N 7. – P. 1185–1191.
- 6 Phadke, S.N. A Review on 1,2,4-Triazole Derivatives as Corrosion Inhibitors / N. S. Phadke, D.P. Vijaya, S. Samshuddin // *J. Bioorg. Chem.* – 2017. – V. 3, N 42. – P. 117–123.
- 7 Ostrovskii, V.A. Fluorinated Triazoles and Tetrazoles. Fluorine in Heterocyclic / V.A. Ostrovskii, R.E. Trifonov // *J. Org. Chem.* – 2014. – V. 1. – P. 459–513.
- 8 Synthesis of 1,2,4-Triazole-3-thiols and Their S-Substituted Derivatives / T.V. Kochikyan, M.A. Samvelyan, V.S. Arutyunyan et al. // *Russ. J. Org. Chem.* – 2010. – V. 46, N 4. – P. 551–555.
- 9 Shaker, R.M. The Chemistry of Mercapto- and Thione-Substituted 1,2,4-Triazoles and Their Utility in Heterocyclic Synthesis / R.M. Shaker // *Rev. Chem. Eng.* – 2006. – V. 6, N 9. – P. 59–112.
- 10 Synthesis and Antibacterial Activity of Some New 4-Anilino-5-phenyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol Derivatives / A.G. Ghattas, H.M. Moustafa, A.A. Hassanein et al. // *Arab. J. Chem.* – 2012. – V. 9. – P. 651–657.
- 11 Синтез производных 1,2,4-триазолиантионов-3 / А.А. Ржевский, А.С. Власов, Е.М. Алов и др. // *Химия и химическая технология.* – 2011. – Т. 54, № 9. – С. 107–108.
- 12 Oliver, J.E. Improved Routes to Methyl 4-Methylimidazole-2-carboxylate and Methyl-5-methyl-1,2,4-triazole-3-carboxylate / J.E. Oliver, P.E. Sonnet // *J. Org. Chem.* – 1973. – V. 38. – P. 1437–1438.
- 13 Brown, H.C. Nucleophilic Attack on The 2,5-Bis(perfluoroalkyl)-1,3,4-oxadiazoles. I. Synthesis of 3,5-Bis(perfluoroalkyl)-1,2,4-triazoles and 4-Methyl-1,2,4-triazoles / H.C. Brown, M.T. Cheng // *J. Org. Chem.* – 1962. – V. 27. – P. 3240–3241.
- 14 Synthesis of a Series of Trifluoromethylazoles and Determination of p*K*<sub>a</sub> of Acidic and Basic Trifluoromethyl Heterocycles by <sup>19</sup>F NMR Spectroscopy / B.G. Jones,

S.K. Branch, A.S. Thompson et al. // J. Chem. Soc. Trans. – 1996. – V.1. – P. 2685–2691.

15 Brown, H.C. Nucleophilic Attack on The 2,5-Bis(perfluoroalkyl)-1,3,4-oxadiazoles, II. Synthesis of Perfluoroalkyl-substituted-1,2,4,5-tetrazines, 1,2-Dihydro-1,2,4,5-tetrazines and 4-Amino-1,2,4-triazoles / H.C. Brown, H.J. Gisler, M.T. Cheng // J. Org. Chem. – 2006. – V. 31. – P. 781–783.

16. Ambident Properties of 4-Substituted Thiosemicarbazides in Condensations With Fluoroacetic Acids / E.B. Vasil'eva, V.I. Filyakova, L.P. Sidorova et al. // Russ. J. Org. Chem. – 2005. – V. 41. – P. 1522–1525.

17 WO Pat. 099,957 A1. Insecticidal and Acaricidal Anilinetriazoles / Y. Watanabe, J. Mihara, L. Yamazaki et al. – app. 20.08.2006. – 3 p.

18 El-Sayed, A.M. Synthesis of New Fused and Spiroheterocycles Derived From 4-Amino-5-mercapto-3-trifluoromethyl-1,2,4-triazole / A.M. El-Sayed, A. Khodairy // Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem. – 1999. – V. 132. – P. 41–52.

19 Quantum Chemical Investigation of Intramolecular Thione-thiol Tautomerism of 1,2,4-Triazole-3-thione and its Disubstituted Derivatives / M.D. Davari, H. Bahrami, Z.Z. Haghighi et al. // J. Mol. Model. – 2010. – V. 21. – P. 841–855.

20 Click 1,4-Regioselective Synthesis, Characterization, and Antimicrobial Screening of Novel 1,2,3-Triazoles Tethering Fluorinated 1,2,4-Triazole and Lipophilic Side Chain / N. Rezki, M. Mayaba, F.F Al-blewi et al. // Res. Chem. Intermed. – 2016. – V. 11. – P. 50–67.

21 Synthesis, Characterization and Studies of New 3-Benzyl-4*H*-1,2,4-triazole-5-thiol and Thiazolo[3,2-*b*][1,2,4]triazole-5(6*H*)-one Heterocycles / A.O. Abdelwareth, A.H. Sarhan, A.H. Hassan et al. // J. Org. Chem. – 2008. – V. 11. – P.897–901.

22 Ржевский, А.А. Синтез новых S- и N-производных 5-(4-метилфенил)-2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-тиона / А.А. Ржевский, Е.М. Алов, Н.П. Герасимова // Химия и хим. технология. – 2012. – Т. 55, № 7. – С. 76–80.

23 Synthesis, Characterization and Fungicidal Activities of Novel Fluorinated 3,5-Disubstituted-4*H*-1,2,4-triazol-4-amines / M. Chen, X.F. Wang, S.S. Wang et al. // J. Fluorine. Chem. – 2012. – V. 135. – P. 323–329.

24 Synthesis of Perfluoroalkyl[1,2,4]triazolo[1,3]thiazinones / N.A. Danilkina, S.V. Vershilov, M.B. Ganina et al. // Russ. J. Gen. Chem. – 2004. – V.74. – P. 472–474.

25 Reactions of Hydrazides of Perfluoro Acids. I. Preparation of Perfluoro-acylamidoguanidines and Their Cyclization / V.A. Lopyrev, L.P. Sidorova, O.A. Netsetskaya et al. // Zh. Obshch. Khim. – 1970. – V. 39. – P. 2525–2528.

26 Ma, C. Organotin (IV) Derivatives of a Triazoline Thione Ligand. Dimeric and Self-assembled Supramolecular Helical Structures / C. Ma, J. Li, R. Zhang et al. // J. Mol. Struct. – 2007. – V. 830. – P. 1–7.

27 Ильиных, Е.С. Гетероциклизация алкенильных и пропаргильных производных 1,2,4-триазол-3-тионов: автореферат дис. ... канд. хим. наук / Е.С. Ильиных. – Изд-во ЮУрГУ, 2013. – 24 с.



28 Геваза, Ю. И. Электрофильная внутримолекулярная циклизация олефинов / Ю.И. Геваза, В.И. Станинец, Н.С. Зефирова // – Киев: Наукова думка, 1990. – Вып. 7. – № 3. – С. 152–156.

29 Станинец, В.И. Реакции присоединения с внутримолекулярным образованием цикла / В.И. Станинец, Е.А. Шилов // Успехи химии. – 1971. – Т. 40, Вып. 3. – С. 491–512.

30 Родиновская, Л.А. Реакции циклизации нитрилов. Региоселективный синтез 6-арил-3-циано-2-(1*H*)-пиридинтионов и соответствующих селенонов и их характеристики / Л.А. Родиновская, Ю.А. Шаранин, А.М. Шестопалов, В.П. Литвинов // Химия гетероцикл. соед. – 1988. – № 6. – С. 805–812.

31 Undheim, K. The Novel Dihydrothiazolo[3,2-*a*]pyridinium-8-olate and Closely Related Systems: Syntheses and Reactions / K. Undheim // Heterocycles. – 1981. – V. 15, N 2. – P. 1349–1394.

32 Cardillo, G. Stereocontrolled Cyclofunctionalizations of Double Bonds Through Heterocyclic Intermediates / G. Cardillo, M. Orena // Tetrahedron. – 1990. – Vol. 46, N 10. – P. 3221–3408.

33 Методы установления механизмов органических реакций: учебное пособие / Э.В. Носова. – Екатеринбург: Изд-во УГТУ УПИ, 2010. – 114 с.

34 Синтез новых производных тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазола и предварительная оценка их биологических свойств / А.П. Енгоян, В.А. Пивазян, Э.А. Казарян и др. // Журнал общей химии. – 2019. – Т. 89, № 1. – P. 37–42.

35 Ржевский, А.А. Синтез, строение и химические превращения производных 1,2,4-триазол-3-тионов и ряда других N, S-содержащих гетероциклических соединений: автореферат дисс. ... канд. хим. наук / А.А. Ржевский. – Изд-во ЯГТУ, 2013. – 30 с.

36 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'nykh, D.G. Kim, M.I. Kodess et al. // J. Fluor. Chem. – 2013. – V. 149. – P. 24–29.

37 Ильиных, Е.С. Исследование бромциклизации S-аллильных производных 3-меркапто-1,2,4-триазолов / Е.С. Ильиных, Д.Г. Ким // Вестник ЮУрГУ. Серия «Химия». – 2013. – Вып. 5. – № 3. – С. 4–9.

## ABSTRACT

Kilina N.S. Synthesis and Study of Heterocyclization of 3-Alkenylsulfanyl- and 3-Propargylsulfanyl-4*H*-5-trifluoromethyl-1,2,4-triazoles – Chelyabinsk: SUSU, ET-241, 2019. – 53 p., 55 fig., 1 table, 37 references.

5-Trifluoromethyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-thiol, alkylation, alkenyl halide, cinnamyl chloride, 3-bromopropine, iodocyclization, bromocyclization, heterocyclization, 3-trifluoromethyl[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3]thiazinium system.

The research object is 5-trifluoromethyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-thiol and its derivatives.

The aim of the study is to develop synthetic approaches for the synthesis and heterocyclization of 3-alkenylsulfanyl- and 3-propargylsulfanyl-4*H*-5-trifluoromethyl-1,2,4-triazoles.

In order to achieve the research aim, the following objectives have been met:

- to compile the literature review in the research area;
- to synthesize 5-trifluoromethyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol;
- to implement alkylation of 5-trifluoromethyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol with alkenyl halides and 3-bromopropine in the catalytic systems: *i*-PrONa–*i*-PrOH, *i*-PrOK–*i*-PrOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>–CH<sub>3</sub>CN, Et<sub>3</sub>N–(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO;
- to study heterocyclization of 3-alkenylsulfanyl- and 3-propargylsulfanyl-4*H*-5-trifluoromethyl-1,2,4-triazoles under the action of iodine and bromine;
- to identify the structures of obtained compounds by IR, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR spectroscopy and GC–MS.

Application area: the obtained data can be used for further development of synthetic methods of fused heterocyclic compounds containing in their structure a 1,2,4-triazole moiety under the action of iodine and bromine based on S-derivatives of 3-alkenylsulfanyl- and 3-propargylsulfanyl-4*H*-5-trifluoromethyl-1,2,4-triazole-3-thiol.