

СИНТЕЗ И ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИЯ 4-МЕТИЛ-3-ЦИННАМИЛ-СУЛЬФАНИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛА

Е.С. Ильиных[✉], А.Е. Васильева

Южно-Уральский государственный университет, г. Челябинск, Россия

[✉]ilinykhes@susu.ru

Аннотация. В настоящей работе нами впервые исследовано взаимодействие 4-метил-1,2,4-триазол-3-тиола (**1**) с *транс*-циннамилхлоридом (**2**) в различных системах (*i*-PrOH–KOH, *i*-PrOH–Na, MeOH–Na, Me₂CO–K₂CO₃), в результате чего синтезирован индивидуальный 4-метил-3-циннамилсульфанил-1,2,4-триазол (**3**). Установлено, что селективность реакций алкилирования соединения **1** не зависит от условий проведения реакций (растворитель, основание), однако с наибольшим выходом (89 %) целевой продукт **3** был получен в системе MeOH–Na. Строение синтезированного соединения **3** исследовано и доказано методами масс-спектрометрии (ГХ–МС) и спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C. Выявлены основные закономерные направления фрагментации молекулярного иона S-производного **3**, сопровождающиеся отщеплением метильного, бензильного и триазилилсульфидного радикалов. Доказательством протекания реакции алкилирования по атому серы является наличие в спектре ЯМР ¹H соединения **3** сигналов протонов группы –SCH₂– при δ 4,06 м. д. Впервые исследована гетероциклизация 4-метил-3-циннамилсульфанил-1,2,4-триазола **3** под действием йода и брома в различных растворителях (иодирование – в хлороформе, ацетоне, дихлорметане, этаноле; бромирование – в хлороформе, дихлорметане) при соотношениях субстрат : йод (1 : 2) и субстрат : бром (1 : 1,5). Найдено, что независимо от условий реакций взаимодействие с йодом соединения **3** протекает региоселективно, сопровождается линейным аннелированием тиазиниевого цикла и образованием бициклической конденсированной гетероциклической системы. В результате синтезированы новые йодсодержащие [1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]тиазиниевые системы – полийодид и йодид 6-йод-3-метил-7-фенил-6,7-дигидро-5*H*-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]тиазиния (**4**, **5**). В отличие от реакций иодирования, взаимодействие циннамилсульфида **3** с бромом в указанных условиях протекает нерегиоселективно: кроме продукта бромциклизации, бромида 6-бром-3-метил-7-фенил-6,7-дигидро-5*H*-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]тиазиния (**6**), получен продукт присоединения брома, 3-[(2,3-дибром-3-фенилпропил)сульфанил]-4-метил-1,2,4-триазол (**7**). Доказательством протекания реакций гетероциклизации соединения **3** является отсутствие в спектрах ЯМР ¹H продуктов гетероциклизации **4**, **5** и **6** сигналов протонов циннамильного фрагмента и наличие более сложной картины расщепления сигналов протонов тиазиниевого цикла.

Ключевые слова: 4-метил-1,2,4-триазол-3-тиол, алкилирование, 4-метил-3-циннамилсульфанил-1,2,4-триазол, гетероциклизация, йод- и бромциклизация, йод- и бромсодержащие [1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]тиазиниевые системы, хромато-масс-спектрометрия, спектроскопия ЯМР ¹H и ¹³C, «эффект тяжелого атома»

Для цитирования: Ильиных Е.С., Васильева А.Е. Синтез и гетероциклизация 4-метил-3-циннамил-сульфанил-1,2,4-триазола // Вестник ЮУрГУ. Серия «Химия». 2025. Т. 17, № 2. С. 169–176. DOI: 10.14529/chem250210

SYNTHESIS AND HETEROCYCLIZATION OF 3-CINNAMYLSULFANYL-4-METHYL-1,2,4-TRIAZOLE

E.S. Il'inykh[✉], A.E. Vasil'eva

South Ural State University, Chelyabinsk, Russia

[✉] ilinykhes@susu.ru

Abstract. In the present paper the interaction between 4-methyl-1,2,4-triazole-3-thiol (**1**) and *trans*-cinnamyl chloride (**2**) under various conditions (*i*-PrOH–KOH, *i*-PrOH–Na, MeOH–Na, Me₂CO–K₂CO₃) has been studied for the first time. As a result, individual 4-methyl-3-cinnamylsulfanyl-1,2,4-triazole (**3**) has been synthesized. It has been found that selectivity of the alkylation reactions of compound **1** does not depend on the reaction conditions (solvent, base), however, target product **3** has been obtained in the highest yield (89 %) in the MeOH–Na system. The structure of synthesized compound **3** has been studied and proved by mass spectrometry (GC–MS), as well as ¹H, ¹³C NMR spectroscopy. General predictable directions for fragmentation of the molecular ion of S-derivative **3**, which are accompanied by elimination of methyl, benzyl, and triazolylsulfide radicals, have been revealed. The evidence that alkylation reaction occurs at the sulfur atom is the presence of signals for the –SCH₂– protons at δ 4.06 ppm in the ¹H NMR spectra of compound **3**. Heterocyclization of 4-methyl-3-cinnamylsulfanyl-1,2,4-triazole **3** has been studied for the first time under the action of iodine and bromine in various solvents (iodination in chloroform, acetone, dichloromethane, ethanol; bromination in chloroform, dichloromethane), and at different ratios substrate : iodine (1 : 2) and substrate : bromine (1 : 1.5). It has been found that the interaction of compound **3** with iodine proceeds regioselectively, regardless of the reaction conditions, and it is accompanied by the linear annelation of the thiazinium ring and formation of a bicyclic fused heterocyclic system. As a result, new iodine-containing [1,2,4]triazolo[5,1-*b*][1,3]thiazinium systems have been synthesized: 6-iodo-3-methyl-7-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[5,1-*b*][1,3]thiazinium polyiodide and iodide (**4**, **5**). In contrast to iodination reactions, the interaction of cinnamyl sulfide **3** with bromine proceeds non-regioselectively under the indicated conditions: in addition to the bromocyclization product, 6-bromo-3-methyl-7-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[5,1-*b*][1,3]thiazinium bromide (**6**), the bromine addition product, 3-[(2,3-dibromo-3-phenylpropyl)sulfanyl]-4-methyl-1,2,4-triazole (**7**), has been obtained. The evidence for heterocyclization reactions of compound **3** is the absence of signals for the cinnamyl protons and the presence of a more complicated splitting pattern of signals for the thiazinium ring protons in the ¹H NMR spectra of heterocyclization products **4**, **5**, and **6**.

Keywords: 4-methyl-1,2,4-triazole-3-thiol, alkylation, 3-cinnamylsulfanyl-4-methyl-1,2,4-triazole, heterocyclization, iodo- and bromocyclization, iodine- and bromine-containing [1,2,4]triazolo[5,1-*b*][1,3]thiazinium systems, chromatography–mass spectrometry, ¹H and ¹³C NMR spectroscopy, “heavy atom effect”

For citation: Il'inykh E.S., Vasil'eva A.E. Synthesis and heterocyclization of 3-cinnamyl-sulfanyl-4-methyl-1,2,4-triazole. *Bulletin of the South Ural State University. Ser. Chem.* 2025;17(2):169–176. (In Russ.) DOI: 10.14529/chem250210

Введение

Азотсодержащие гетероциклические соединения в настоящее время составляют большинство всех синтезируемых лекарственных веществ [1]. Это является одной из причин устойчивого синтетического и биологического интереса к химии таких классов соединений, как триазолы. 1,2,4-Триазолы, 1,2,4-триазолтиолы и их производные используются в медицине, проявляя бактерицидную, анальгетическую, нейролептическую, гипотензивную, спазмолитическую, противовоспалительную, фунгицидную и другие виды активности [2–7]. Соединения данного класса также нашли применение в качестве ингибиторов коррозии, в сельском хозяйстве (фунгициды, пестициды), электронике и производстве пластификаторов и клеев [8–11].

Наличие атома серы в структуре 1,2,4-триазол-3-тиолов дает возможность использовать эти соединения в органическом синтезе путем их дальнейшей S-функционализации [7, 12–14], в ча-

стности, алкилированием алкенил- и алкинилгалогенидами [15–17]. В целом, различные S-непредельные производные азол- и азинтиолов служат удобным синтоном для синтеза конденсированных гетероциклических систем на их основе. В обзоре [18] обобщены данные по электрофильной гетероциклизации ненасыщенных серо- и фосфорсодержащих соединений. Ранее нами исследована электрофильная гетероциклизация ряда S-непредельных производных 4-метил-1,2,4-триазол-3-тиола [15], 5-трифторметил-1,2,4-триазол-3-тиола [16], 1-метилимидазол-2-тиола [19] и бензимидазол-2-тиола [20] под действием галогенов и показано, что региоселективность реакций зависит от структуры исходного субстрата и условий реакций.

Введение в структуру производных азолов и других гетероциклических соединений атомов галогенов является перспективным направлением их модификации. Широкий спектр действия и высокий терапевтический эффект иодсодержащих лекарственных препаратов определяют актуальность физико-химических исследований органических соединений йода и прогнозирования их фармакологической активности [21].

Однако в литературе отсутствуют данные о синтезе 4-метил-3-циннамилсульфанил-1,2,4-триазола и исследовании его гетероциклизации под действием галогенов. Целью настоящей работы является разработка методов синтеза и исследование строения данного соединения и ранее неизвестных иод- и бромсодержащих [1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]тиазиниевых систем, полученных на его основе.

Экспериментальная часть

Исходные соединения 4-метил-1,2,4-триазол-3-тиол **1**, *транс*-циннамилхлорид **2** являются коммерческими препаратами фирмы Alfa Aesar. A Johnson Matthey Company.

Синтез 4-метил-3-циннамилсульфанил-1,2,4-триазола (3) (общая методика для систем (А) *i*-PrOH–KOH, (В) *i*-PrOH–Na, (С) MeOH–Na и (D) Me₂CO–K₂CO₃). В плоскодонную колбу помещали 0,280 г (5 ммоль) KOH (метод А), 0,115 г (5 ммоль) Na (методы В и С), 0,690 г (5 ммоль) K₂CO₃ (метод D), приливали 20 мл изопропилового спирта (методы А и В), метанола (метод С) или ацетона (метод D). Далее к полученным растворам (методы А, В и С) или суспензии (метод D) добавляли 0,575 г (5 ммоль) 4-метил-1,2,4-триазол-3-тиола **1** и 0,70 мл (5 ммоль) *транс*-циннамилхлорида **2**. Реакционную смесь перемешивали на магнитной мешалке. Через 7 суток отфильтровывали белый осадок, отгоняли растворитель, остаток обрабатывали хлороформом и фильтровали. Получали соединение **3** в виде светло-желтого масла, которое частично кристаллизовалось, выход 0,797 г (69 %) (метод А), 0,751 г (65 %) (метод В), 1,028 г (89 %) (метод С), 0,566 г (49 %) (метод D), *R*_f 0,65. Масс-спектр (ЭИ, 70 эВ), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 231 [M]⁺ (45), 117 [M – C₃H₄N₃S]⁺ (100), 140 [M – C₆H₅CH₂]⁺ (30), 91 [M – C₃H₄N₃S – C₂H₂]⁺ (25). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц), CDCl₃: 3,64 (3H, с, 4-CH₃); 4,06 (2H, д, ³*J* = 7,5, –SCH₂–); 6,33 (1H, м, –CH=); 6,56 (1H, д, ³*J*_{trans} = 15,7, =CHPh); 7,23–7,36 (5H, м, H_{Ar}); 8,58 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д., CDCl₃: 31,46 (–SCH₂–); 36,52 (4-CH₃); 123,21 (–CH=); 126,49 (C_{Ar}-2, C_{Ar}-6); 128,05 (C_{Ar}-4); 128,63 (=CHPh, C_{Ar}-1, C_{Ar}-3, C_{Ar}-5); 134,43 (C-5); 136,16 (C-3).

Синтез полииодида 6-иод-3-метил-7-фенил-6,7-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]тиазиния (4) (методы А и В). К раствору 1,016 г (4 ммоль) йода в 5 мл CH₂Cl₂ (метод А) или этанола (метод В) добавляли раствор 0,462 г (2 ммоль) 4-метил-3-циннамилсульфанил-1,2,4-триазола **3** в 5 мл CH₂Cl₂ (метод А) или этанола (метод В). Через 7 суток получали полииодид **4** в виде темно-коричневых кристаллов, которые отфильтровывали и сушили. Выход 1,164 г (метод А), 1,028 г (метод В), т. пл. 105 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц), ДМСО-*d*₆: 3,71 (1H, дд, ²*J* = 13,6, ³*J* = 2,7, –SCH₂–); 3,78 (3H, с, 3-CH₃); 3,92 (1H, дд, ²*J* = 13,6, ³*J* = 7,8, –SCH₂–); 5,21 (1H, м, H-6); 6,11 (1H, д, ³*J* = 6,3, H-7); 7,32–7,45 (5H, м, H_{Ar}); 9,11 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д., ДМСО-*d*₆: 20,07 (C-6); 32,92 (C-5); 33,07 (3-CH₃); 69,12 (C-7); 127,45 (C_{Ar}-1, C_{Ar}-3, C_{Ar}-5); 128,85 (C_{Ar}-2, C_{Ar}-6); 136,27 (C_{Ar}-4); 144,97 (C-2); 150,15 (C-3a).

Синтез иодида 6-иод-3-метил-7-фенил-6,7-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]тиазиния (5) (методы С и D). К раствору 1,016 г (4 ммоль) йода в 5 мл CHCl₃ (метод С) или ацетона (метод D) добавляли раствор 0,462 г (2 ммоль) 4-метил-3-циннамилсульфанил-1,2,4-триазола **3** в 5 мл CHCl₃ (метод С) или ацетона (метод D). Через 7 суток отгоняли растворитель, получали масло темно-коричневого цвета, растворяли его в 10 мл ацетона и добавляли иодид натрия. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали ацетоном и сушили. Получали иодид **5** в виде желтого порошка, выход 0,155 г (16 %) (метод С), 0,243 г (25 %) (метод D), т. пл. 153 °С. Данные ЯМР ¹H и ¹³C иодида **5** идентичны соответствующим данным ЯМР полииодида **4**.

Синтез бромида 6-бром-3-метил-7-фенил-6,7-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[5,1-b][1,3]тиазиния (6) (методы А и В). К раствору 0,462 г (2 ммоль) 4-метил-3-циннамилсульфанил-1,2,4-триазола **3** в 5 мл CHCl_3 (метод А) или CH_2Cl_2 (метод В) добавляли по каплям при температуре 0–5 °С раствор 0,15 мл (3 ммоль) брома. Через 7 суток отгоняли растворитель, остаток обрабатывали ацетоном, отфильтровывали белый порошок бромида **6**, выход 0,219 г (28 %) (метод А), 0,258 г (33 %) (метод В), т. пл. 143 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J, Гц), $\text{DMSO}-d_6$: 3,66 (1H, дд, $^2J = 14,0$, $^3J = 2,4$, $-\text{SCH}_2\text{H}_B-$); 3,83 (3H, с, 3- CH_3); 3,93 (1H, дд, $^2J = 14,0$, $^3J = 7,5$, $-\text{SCH}_2\text{H}_B-$); 5,45 (1H, м, H-6); 6,26 (1H, д, $^3J = 4,6$, H-7); 7,33–7,46 (5H, м, H_{Ar}); 9,29 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д., $\text{DMSO}-d_6$: 31,10 (C-5); 33,05 (3- CH_3); 44,25 (C-6); 67,71 (C-7); 127,08 ($\text{C}_{\text{Ar}}-1$, $\text{C}_{\text{Ar}}-3$, $\text{C}_{\text{Ar}}-5$); 128,98 ($\text{C}_{\text{Ar}}-2$, $\text{C}_{\text{Ar}}-6$); 135,56 ($\text{C}_{\text{Ar}}-4$); 145,42 (C-2); 150,14 (C-3a).

Индивидуальность синтезированных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках SilufolUV-254 в системе 2-пропанол-гексан (3 : 1), обнаружение в УФ-свете (254 нм) облучателя хроматографического УФС 254/365.

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

Масс-спектры (ЭИ, 70 эВ) сняты на хромато-масс-спектрометре фирмы Shimadzu QGMS QP-2010 Ultra.

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C записаны на приборе Bruker DRX-400 в $\text{DMSO}-d_6$ и CDCl_3 , внутренний стандарт – ТМС.

Обсуждение результатов

Теоретически, реакции алкилирования 4-метил-1,2,4-триазол-3-тиола (**1**) вследствие его тион-тиольной таутомерии могут протекать как по атому серы, так и по атому азота. Согласно литературным данным, использование основания в реакциях данного типа смещает равновесие в сторону более устойчивой тиольной формы, что положительно сказывается на селективности процесса.

В настоящей работе с целью расширения ряда S-алкенильных производных соединения **1** нами впервые осуществлено его алкилирование *транс*-циннамилхлоридом (**2**) с использованием разных основных систем ((А) *i*-PrOH–KOH, (В) *i*-PrOH–Na, (С) MeOH–Na и (D) Me₂CO–K₂CO₃). В результате во всех системах нами синтезирован индивидуальный продукт S-алкилирования, 4-метил-3-циннамилсульфанил-1,2,4-триазол (**3**), в виде закристаллизованного масла светло-желтого цвета с выходами 69 % (метод А), 65 % (метод В), 89 % (метод С) и 49 % (метод D) (схема 1). Варьирование условий реакции позволило определить наиболее эффективную методику (метод С) для селективного синтеза целевого продукта.

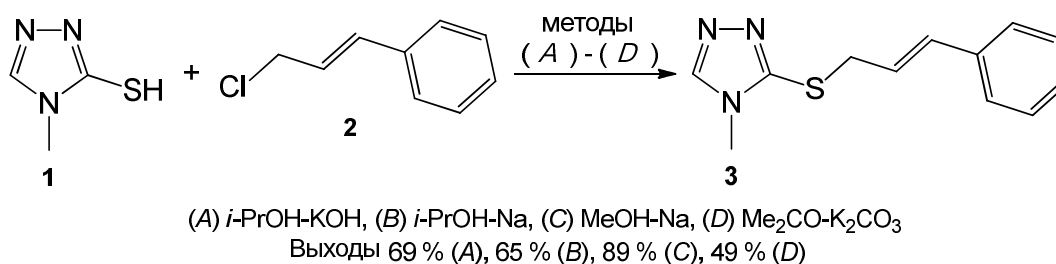


Схема 1. Синтез 4-метил-3-циннамилсульфанил-1,2,4-триазола (**3**)

Индивидуальность и чистота синтезированного соединения **3** контролировались с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ) (R_f 0,65), а его строение было исследовано и доказано методами масс-спектрометрии (ГХ–МС) и спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C .

В масс-спектре соединения **3** пик молекулярного иона M^{+} с m/z 231 имеет среднюю интенсивность (45 %) и претерпевает различные направления фрагментации (схема 2). Наиболее интенсивный пик иона с m/z 117 принадлежит фрагментному циннамильному катиону, образующемуся в результате фрагментации по связи S–C. Менее интенсивные пики ионов с m/z 140 и 91 принадлежат фрагментным ионам, образующимся в результате выброса бензильного радикала из молекулярного иона и молекулы ацетилена из циннамильного катиона, соответственно.

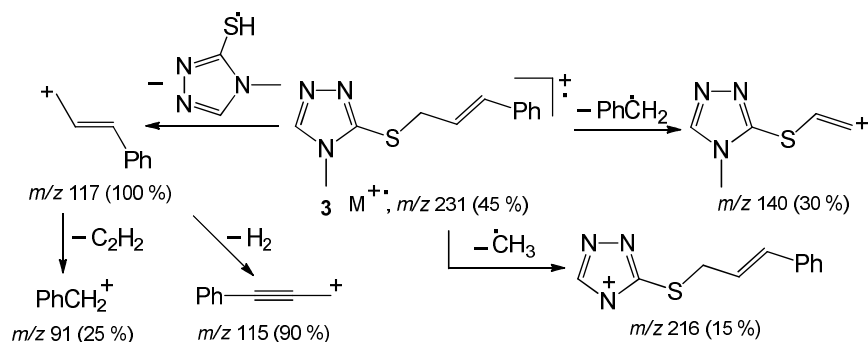


Схема 2. Фрагментация молекулярного иона соединения 3 при ГХ–МС анализе

О протекании алкилирования по атому серы и образовании сульфида **3** свидетельствует наличие в спектре ЯМР ^1H дублета протонов $-\text{SCH}_2-$ при δ 4,06 м. д. Кроме того, при δ 6,33 и 6,56 м. д. наблюдаются мультиплет и дублет протонов $-\text{CH}=\text{CHPh}$, соответственно. Большое значение КССВ этих двух протонов ($^3J_{\text{trans}} = 15,7$ Гц) свидетельствует о *транс*-расположении заместителей относительно двойной связи.

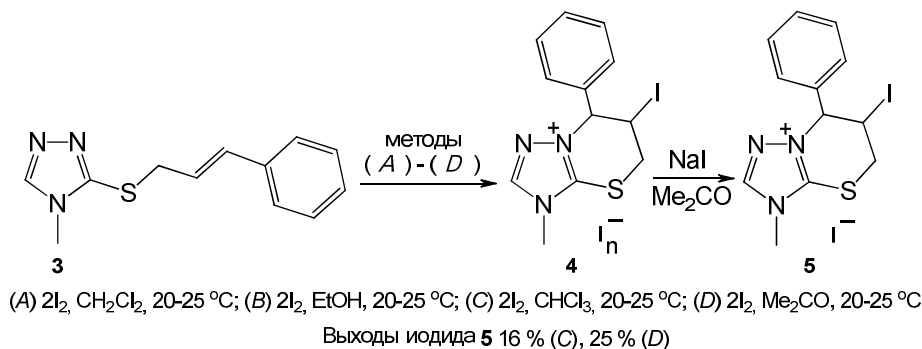
В спектре ЯМР ^{13}C соединения **3** сигналы при δ 31,46 и 36,52 м. д. относятся к сигналам атомов углерода групп $-\text{SCH}_2-$ и $-\text{NCH}_3$, соответственно. Самый слабый сигнал (при δ 136,16 м.д.) закономерно дает углерод С-3 триазольного цикла, связанный с двумя атомами азота (N-2, N-4) и атомом серы.

Полученный 4-метил-3-циннамилсульфанил-1,2,4-триазол **3** в дальнейшем был использован для исследования его реакций электрофильной гетероциклизации под действием йода и брома с целью синтеза новых представителей [1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]тиазиниевых систем. Ранее [15] нами было показано, что региоселективность реакций гетероциклизации других различных S-непредельных производных 4-метил-1,2,4-триазол-3-тиола **1** зависит от характера заместителя при атоме серы и условий реакций: в разных случаях реакции сопровождались линейным замыканием тиазольного или тиазиниевого циклов.

Иодирование соединения **3** исследовано нами в различных растворителях ((A) CH_2Cl_2 , (B) EtOH, (C) CHCl_3 , (D) Me_2CO) при соотношении субстрат : йод, равном 1 : 2. Установлено, что взаимодействие соединения **3** с двукратным избытком йода в указанных растворителях сопровождается гетероциклизацией искомого циннамилсульфида, замыканием шестичленного цикла и образованием индивидуального продукта гетероциклизации, полииодида 6-йод-3-метил-7-фенил-6,7-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]тиазиния (**4**).

В результате реакций, проведенных по методам (A) и (B), полииодид **4** был выделен в виде блестящих темно-коричневых кристаллов. Полученный в методах (C) и (D) полииодид **4** представлял собой темно-коричневое масло, действием на которое NaI в ацетоне был выделен иодид 6-йод-3-метил-7-фенил-6,7-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]тиазиния (**5**) в виде желтого порошка с выходами 16 % (метод C) и 25 % (метод D) (схема 3).

Строение полииодида **4** (в виде кристаллов) и иодида **5** исследовано и доказано методами ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C полииодида **4** идентичны соответствующим спектрам иодида **5**. Спектр ЯМР ^1H иодида **5** приведен на рис. 1.

Схема 3. Иодциклизация 4-метил-3-циннамилсульфанил-1,2,4-триазола (**3**)

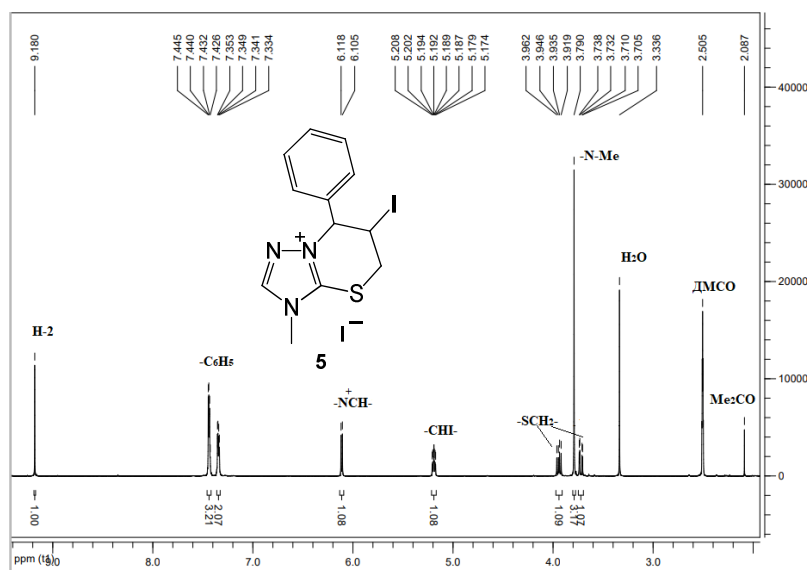


Рис. 1. Спектр ЯМР ^1H иодида 6-иод-3-метил-7-фенил-6,7-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[5,1-b][1,3]тиазиния (5)

Доказательством протекания реакции гетероциклизации циннамилсульфида **3** является отсутствие в спектрах ЯМР ^1H полииодида **4** и иодида **5** сигналов протонов циннамильного фрагмента и наличие более сложной картины расщепления сигналов протонов тиазиниевого цикла.

Кроме того, наблюдается смещение сигнала гетероароматического протона Н-2 триазольного цикла в спектрах продуктов иодциклизации в более слабое поле на δ 0,53–0,60 м. д. по сравнению с соответствующим сигналом протона в спектре исходного соединения **3**, что обусловлено образованием заряженной конденсированной гетероциклической системы.

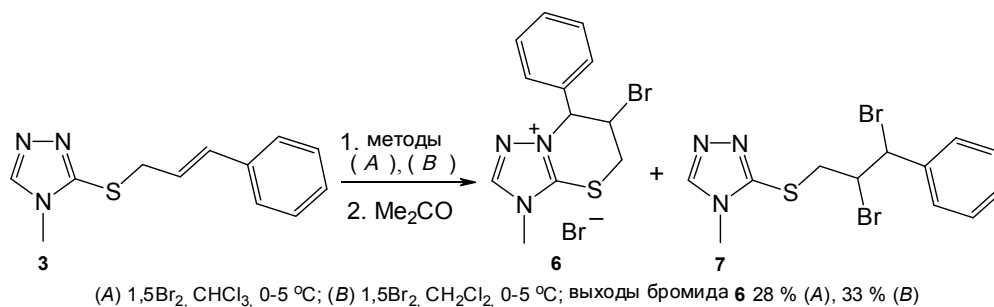
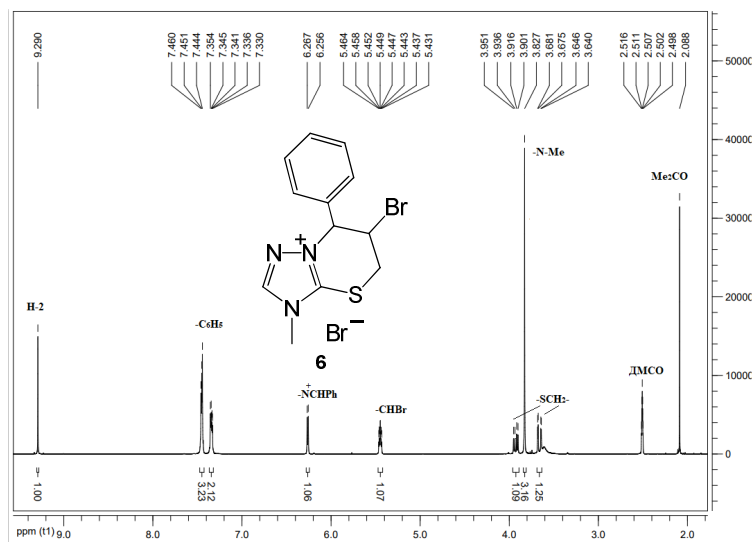
В спектрах ЯМР ^{13}C полииодида **4** и иодида **5** самый слабый сигнал (δ 150,15 м. д.) соответствует узловому атому углерода С-3а, связанному с электроотрицательными атомом серы и двумя атомами азота (N-3, N-8). Несмотря на выраженную электроотрицательность атома йода, сигнал атома углерода С-6, непосредственно связанного с йодом, расположен в области достаточно сильного поля (δ 20,06 м. д.), что обусловлено «эффектом тяжелого атома» [22]. Данный эффект встречается в спектрах ЯМР ^{13}C различных галогенпроизводных ароматических и гетероароматических соединений [23–27].

Бромирование 4-метил-3-циннамилсульфанил-1,2,4-триазола **3** полуторакратным избытком брома исследовано нами в CHCl_3 (метод (А)) и CH_2Cl_2 (метод (В)) при охлаждении льдом до 0–5 °С. Установлено, что взаимодействие соединения **3** с бромом в указанных условиях, аналогично его гетероциклизации под действием йода, протекает по пути аннелирования тиазиниевого цикла и приводит к образованию бромида 6-бром-3-метил-7-фенил-6,7-дигидро-5H-[1,2,4]-триазоло[5,1-b][1,3]тиазиния (**6**) в виде белого порошка, не растворимого в ацетоне, с выходами 28 % (метод А) и 33 % (метод В) (схема 4).

Однако в отличие от реакции с йодом, бромирование циннамилсульфида **3** является менее селективным процессом: побочным продуктом реакций, по-видимому, является продукт присоединения брома по двойной связи циннамильного фрагмента – 3-[(2,3-дибром-3-фенилпропил)-сульфанил]-4-метил-1,2,4-триазол (**7**). Соединение **7**, в отличие от бромида **6**, представляет собой масло желтого цвета, которое хорошо растворяется в ацетоне.

Строение бромида **6** исследовано и доказано методами ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии. Наличие более сложной картины расщепления сигналов протонов в спектре ЯМР ^1H бромида **6** (рис. 2) и отсутствие сигналов протонов циннамильного фрагмента является доказательством протекания реакции гетероциклизации циннамилсульфида **3**. В частности, сигналы протонов – SCH_2 – тиазиниевого цикла расщепляются на два дублета дублетов при δ 3,66 и 3,93 м.д., тогда как сигнал протонов – SCH_2 – исходного соединения **3** представляет собой дублет при δ 4,06 м. д.

Кроме того, наблюдается смещение сигнала гетероароматического протона Н-2 триазольного цикла в спектре продукта бромциклизации **6** в более слабое поле на δ 0,71 м. д. по сравнению с соответствующим сигналом протона в спектре исходного соединения **3**, что обусловлено образованием заряженной конденсированной гетероциклической системы.

Схема 4. Бромирование 4-метил-3-циннамилсульфанил-1,2,4-триазола (**3**)Рис. 2. Спектр ЯМР ¹H бромида 6-бром-3-метил-7-фенил-6,7-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[5,1-b][1,3]тиазиния (**6**)

В отличие от атома йода, атом брома не дает «эффект тяжелого атома», поэтому в спектре ЯМР ¹³C бромида **6** сигнал атома углерода C-6, связанного с бромом, расположен закономерно в слабом поле при δ 44,25 м. д. Самый слабополюный сигнал при δ 150,14 м. д. дает углерод C-3а триазольного цикла, связанный с электроотрицательными атомом серы и двумя атомами азота (N-3, N-8).

Заключение

Установлено, что наиболее эффективная методика для селективного синтеза ранее неизвестного 4-метил-3-циннамилсульфанил-1,2,4-триазола с выходом 89 % основана на взаимодействии 4-метил-1,2,4-триазол-3-тиола с *транс*-циннамилхлоридом в системе MeOH–Na. Гетероциклизация 4-метил-3-циннамилсульфанил-1,2,4-триазола под действием йода (иодциклизация) протекает региоселективно с аннелированием исключительно тиазиниевого цикла независимо от условий реакции. В отличие от реакций иодирования, взаимодействие синтезированного циннамилсульфида с бромом протекает нерегиоселективно: кроме продукта бромциклизации, получен продукт присоединения брома. Строение новых иод- и бромсодержащих [1,2,4]триазоло[5,1-*b*]-[1,3]тиазиниевых систем подробно исследовано и доказано методами спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C, выявлены общие закономерности и специфические особенности спектров полученных соединений.

Список источников

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2021. 1216 с.
2. Sarkar S., Swami S., Soni S.K. et al. // Mol. Diversity. 2022. V. 26, No. 5. P. 2535. DOI: 10.1007/s11030-021-10351-y.
3. Göktaş B., Osmaniye D., Levent S. et al. // J. Mol. Struct. 2024. V. 1310. 138277. DOI: 10.1016/j.molstruc.2024.138277.
4. Jagadeesan S., Karpagam S., Noor A. et al. // J. Mol. Struct. 2023. V. 1291. 136027. DOI: 10.1016/j.molstruc.2023.136027.

5. He M., Li Y.-J., Shao J. et al. // Bioorg. Chem. 2023. V. 131. 106298. DOI: 10.1016/j.bioorg.2022.106298.
6. Yamali C., Gül H.İ., Demir Y. et al. // Turk. J. Chem. 2020. V. 44, No. 4. P. 1058. DOI: 10.1016/j.bioorg.2022.106298.
7. Turcan-Trofin G., Zaltariov M., Roman G. et al. // J. Mol. Liq. 2019. V. 294. 111560. DOI: 10.1016/j.molliq.2019.111560.
8. Rajkumar G., Sethuraman M.G. // Res. Chem. Intermed. 2015. V. 42, No. 3. P. 1809. DOI: 10.1007/s11164-015-2119-x.
9. Phadke Swathi N., Alva V.D.P., Samshuddin S. // J. Bio Tribo Corros. 2017. V. 3. 42. DOI: 10.1007/s40735-017-0102-3.
10. Pobezhimova T.P., Korsukova A.V., Dorofeev N.V. et al. // Proc. Univ. Appl. Chem. Biotechnol. 2019. V. 9, No. 3. P. 461. DOI: 10.21285/2227-2925-2019-9-3-461-476.
11. Hafidh A., Touati F., Sediri F. // J. Mol. Struct. 2020. V. 1218. 128496. DOI: 10.1016/j.molstruc.2020.128496.
12. Иванский В.И. Химия гетероциклических соединений. Учебное пособие. М.: Высш. школа, 1978. 559 с.
13. Ржевский А.А., Алов Е.М., Герасимова Н.П. и др. // Изв. вузов. Химия и хим. технология. 2012. Т. 55, № 7. С. 76. EDN: OZISXL
14. Wang S., Li Z.-R., Suo F.-Z. et al. // Eur. J. Med. Chem. 2019. V. 167. P. 388. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.02.039.
15. Il'inykh E.S., Kim D.G. // Chem. Heterocycl. Compd. 2011. V. 47, No. 5. P. 636. DOI: 10.1007/s10593-011-0809-x.
16. Il'inykh E.S., Kim D.G., Kodess M.I. et al. // J. Fluorine Chem. 2013. V. 149. P. 24. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2013.01.025.
17. Il'inykh E.S., Kim D.G., Valova M.S. et al. // Russ. J. Gen. Chem. 2019. V. 89, No. 12. P. 2571. DOI: 10.1134/S1070363219120375.
18. Gevaza Yu.I., Staninets V.I. // Chem. Heterocycl. Compd. 1986. V. 22, No. 3. P. 231. DOI: 10.1007/BF00514985.
19. Ильиных Е.С., Шарутин В.В. // Вестн. ЮУрГУ. Сер. Химия. 2024. Т. 16, № 1. С. 108. DOI: 10.14529/chem240108.
20. Il'inykh E.S., Kim D.G. // Bull. S. Ural State University, Ser. Chemistry. 2015. V. 7, No. 3. P. 19. EDN: UATWBR.
21. Chernov'yants M.S., Burykin I.V. // Russ. Chem. Bull. 2009. V. 58, No. 9. P. 1772. DOI: 10.1007/s11172-009-0243-8.
22. Solov'ev K.N., Borisevich E.A. // Physics-Uspekhi. 2005. V. 48, No. 3. P. 231. DOI: 10.1070/PU2005v048n03ABEH001761.
23. Преч Э., Бюльманн Ф., Аффольтер К. Определение строения органических соединений. М.: Мир, 2009. 439 с.
24. Ионин Б.И., Еришов Б.А., Кольцов А.И. ЯМР-спектроскопия в органической химии. Ленинград: Химия, 1983. 272 с.
25. Нифантьев И.Э., Ивченко П.В. Практический курс спектроскопии ядерного магнитного резонанса. Методическая разработка. М.: МГУ, 2006. 199 с.
26. Гюнтер Х. Введение в курс спектроскопии ЯМР. М.: Мир, 1984. 465 с.
27. Structure Elucidation by NMR in Organic Chemistry. A Practical Guide / ed. E. Breitmaier. West Sussex, England: John Wiley & Sons Ltd, 2002. 258 p.

Ильиных Елена Сергеевна – кандидат химических наук, доцент кафедры теоретической и прикладной химии, Южно-Уральский государственный университет, Челябинск, Россия. E-mail: ilinykhes@susu.ru.

Васильева Алла Евгеньевна – магистр кафедры теоретической и прикладной химии, Южно-Уральский государственный университет, Челябинск, Россия. E-mail: alv@zinc.ru.

Статья поступила в редакцию 25 января 2025 г.

The article was submitted 25 January 2025.