

На правах рукописи



РЫБАКОВА
Анастасия Владимировна

СИНТЕЗ, СТРУКТУРА И СВОЙСТВА
[1,3]ТИАЗОЛО([1,3]ТИАЗИНО) [1,2,4]ТРИАЗИНО[5,6-*b*]ИНДОЛЬНЫХ
СИСТЕМ

02.00.03 – Органическая химия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Иркутск – 2016

Работа выполнена на кафедре «Органическая химия»
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего профессионального образования «Южно-Уральский государственный
университет» (национальный исследовательский университет) (г. Челябинск)

Научный руководитель доктор химических наук, профессор
Ким Дмитрий Гымнанович,

Официальные оппоненты: Руссавская Наталья Владимировна,
доктор химических наук, доцент,
ФГБОУ ВО Иркутский государственный
университет путей сообщения, кафедра
техносферной безопасности, профессор
Шабалин Дмитрий Андреевич,
кандидат химических наук,
ФГБУН Иркутский институт химии им.
А.Е. Фаворского СО РАН, лаборатория
непредельных гетероатомных соединений, научный
сотрудник

Ведущая организация ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный
университет имени первого Президента России
Б. Н. Ельцина», г. Екатеринбург

Защита состоится 21 июня 2016 года в 9:00 часов на заседании
диссертационного совета Д 003.052.01 на базе Иркутского института химии
им. А.Е. Фаворского СО РАН по адресу: 664033, г. Иркутск, ул. Фаворского, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Иркутского
института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН и на сайте <http://www.irkinstchem.ru>

Автореферат разослан « » _____ 2016 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
д.х.н.



Тимохина Людмила Владимировна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Различные производные 1,2,4-триазин-3-тиона находят широкое применение в качестве гербицидов, инсектицидов и фунгицидов, многие из них являются изостерами антибактериальных, антималярийных, противовоспалительных, противоопухолевых и противовирусных средств. Производные замещенных 1,2,4-триазин-3-тионов содержат в своей структуре фрагмент тиомочевины NC(S)N, проявляют антигипоксическую и актопротекторную активность, некоторые из них уже используются в практике. Данные виды биологической активности увеличиваются при появлении в структуре конденсированного с триазиновым циклом индольного ядра. Кроме того, серия 1,2,4-триазино[5,6-*b*]индолов обладает широким спектром противогрибковой активности. В связи с этим, соединения на основе 1,2,4-триазино[5,6-*b*]индолов могут быть перспективными для поиска новых фармацевтических препаратов.

Однако строение и свойства ранее полученных и исследованных на биологическую активность производных 1,2,4-триазино[5,6-*b*]индолов мало изучены. Недостаточно доказанным является вопрос о направлении реакций гетероциклизации, приводящих к синтезу тетрациклических структур, так как образование нового цикла может протекать с участием атома азота N-2 или N-4 триазинового цикла.

Таким образом, разработка методов синтеза новых представителей [1,3]тиазоло[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индольных систем, изучение их химических свойств и строения, в том числе с использованием рентгеноструктурного анализа, является **актуальной задачей**.

Цель исследования заключается в разработке методов синтеза новых производных тиазоло- и тиазинотриазиноиндольных систем и изучение их структуры и свойств. В рамках данной цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Разработка методов синтеза новых S-производных 5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-тионов реакцией алкилирования и одnoreакторным синтезом из β -тиосемикарбазона изатина.
2. Разработка методов синтеза новых производных [1,3]тиазоло и [1,3]тиазинотриазиноиндольных систем реакцией галогенциклизации S-алкенильных и S-алкинильных производных триазиноиндол-3-тиона.
3. Исследование взаимодействия S-алкенильных производных триазиноиндол-3-тиона с галогенводородными кислотами и с системой HBr-H₂O₂.
4. Изучение направления протонирования в 3-аллилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индоле и 3-метил[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индоле методом РСА.

Научная новизна:

Разработан метод синтеза новых S- и S,N- производных 5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-тиона с использованием реакции алкилирования в среде KOH-H₂O-DMCO (суперосновная среда).

Разработан одnoreакторный метод синтеза 3-аллилсульфанил-, 3-бензилсульфанил-, 3-пренилсульфанил-, 3-бутенилсульфанил-, 3-хлорпропенилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолов из β -тиосемикарбазона изатина.

Созданы эффективные и удобные методы синтеза новых галогенсодержащих [1,3]тиазоло- и [1,3]тиазино[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индольных систем реакциями

галогенциклизации S-алкенильных и S-алкинильных производных триазиноиндол-3-тиона.

Найдено, что при действии триэтиламина, ацетата натрия на иодид 3-иодметил-2,3-дигидро-10H-[1,3]тиазоло[2',3':3,4][1,2,4]триазино[5,6-b]индолия образуется 3-метил-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-b]индол, а при действии системы Na₂CO₃-DMCO-H₂O – его изомер с *эндо*-циклической двойной связью 3-метил[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-b]индол.

Методом PCA установлено направление протонирования под действием галогенводородных кислот, которое в случае 3-аллилсульфанил-5H-[1,2,4]триазино[5,6-b]индола идет по атому N-2 триазинового цикла, а в случае 3-метил[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-b]индола – по индольному атому азота (N-10).

Разработан простой метод синтеза [1,3]триазино[1,2,4]триазино[5,6-b]индольных систем гетероциклизацией 3-бутенилсульфанил-5H-[1,2,4]триазино[5,6-b]индола под действием системы NBr-H₂O₂.

Практическая значимость. Разработанные методы алкилирования могут быть использованы для дальнейшего синтеза новых S- и N-производных 5H-[1,2,4]триазино[5,6-b]индол-3-тиона. Реакция галогенциклизации S-производных триазиноиндол-3-тиона в зависимости от структуры S-алкенильного радикала предложена нами как практичный способ синтеза новых тетрациклических конденсированных гетероциклических соединений [1,3]тиазололи или [1,3]триазино[1,2,4]триазино[5,6-b]индольного ряда. Данные соединения являются перспективными объектами для поиска новых биологически активных соединений, так как содержат в своей структуре фармакофорные группы (индольный цикл и фрагмент тиомочевины).

Положения, выносимые на защиту:

1. Однореакторный метод синтеза S- производных 5H-[1,2,4]триазино[5,6-b]индол-3-тиона из β-тиосемикарбазона изатина.
2. Синтез новых S- и N-производных 5H-[1,2,4]триазино[5,6-b]индол-3-тиона реакциями алкилирования в суперосновной среде и доказательство их структуры с использованием ЯМР ¹H, ¹³C и масс-спектрометрии.
3. Взаимодействие 3-аллилсульфанил-, 3-металлилсульфанил- и 3-(2-бромпропенилсульфанил)-5H-[1,2,4]триазино[5,6-b]индолов с иодом и бромом и установление направления их галогенциклизации с использованием метода PCA.
4. Реакции галогенциклизации 3-пренилсульфанил-, 3-бутенилсульфанил- и 3-пропаргилсульфанил-5H-[1,2,4]триазино[5,6-b]индолов и использование экспериментов ЯМР 2D ¹H-¹³C HSQC, 2D ¹H-¹³C HMBC, 2D COSY и 2D ¹H-¹H NOESY для установления структуры образующегося цикла.
5. Действие галогенводородных кислот на S-алкенильные производные 5H-[1,2,4]триазино[5,6-b]индол-3-тиона и на 3-метил[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-b]индол, системы NBr-H₂O₂ на 3-бутенилсульфанил-5H-[1,2,4]триазино[5,6-b]индол и установление структуры продуктов протонирования методом PCA, продуктов гетероциклизации – методом ЯМР ¹H.

Личный вклад автора. Автором составлен литературный обзор по теме диссертации. Описанные в работе результаты получены в ходе химических экспериментов лично автором или при его непосредственном участии. Диссертант принимал участие в анализе полученных результатов и их обобщении, в

расшифровке спектральных данных и формулировке основных выводов по теме диссертации, а также при написании научных статей.

Апробация работы и публикации. Основная часть материалов диссертации представлена на международных и российских конференциях: Российская молодежная научная конференция «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2007, 2009, 2010, 2013, 2015); XI Молодежная конференция по органической химии (Екатеринбург, 2008); IV Международная конференция «Фундаментальные и прикладные проблемы получения новых материалов: исследования, инновации и технологии» (Астрахань, 2010); IV Международная конференция «Современные аспекты химии гетероциклов» (Санкт-Петербург, 2010); III Международная конференция «Химия гетероциклических соединений» (Москва, 2010); XVII Молодежная школа-конференция по органической химии (Москва, 2015). По материалам диссертационной работы опубликовано 12 статей в рецензируемых журналах и 10 тезисов докладов в материалах международных и российских конференций.

Структура и объем работы. Диссертационная работа включает в себя введение с обоснованием актуальности изучаемой темы, изложением поставленной цели и основных задач. В первой главе (литературный обзор) представлены данные о синтезе и алкилировании различных 5,6-замещенных 1,2,4-триазин-3-тионов, которое протекает в щелочной среде прежде всего по атому серы. Для S-алкенильных и S-алкинильных производных 5,6-замещенных 1,2,4-триазин-3-тионов, в частности для 5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-тионов, рассмотрены реакции гетероциклизации, которые приводят к синтезу [1,3]тиазоло[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индольных систем. В литературе имеются противоречивые сведения о синтезе как линейных (циклизация по атому N-2), так и ангулярных (циклизация по атому N-4) [1,3]тиазоло[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индольных структур. Галогенциклизация S-алкенильных и S-алкинильных производных 5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-тионов не изучена и требует внимания с точки зрения установления структуры продуктов, в том числе и с использованием рентгеноструктурного анализа. Собственные результаты исследования, интерпретация спектров и обоснование сделанных нами выводов описаны во второй главе «Обсуждение результатов», порядок и особенности химических экспериментов уточнены в третьей главе (экспериментальная часть). В завершении рукописи приведены заключение, список используемых сокращений и список литературы, состоящий из 129 наименований. Диссертация представлена на 225 страницах машинописного текста, содержит 52 рисунка, 133 схемы и 17 таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

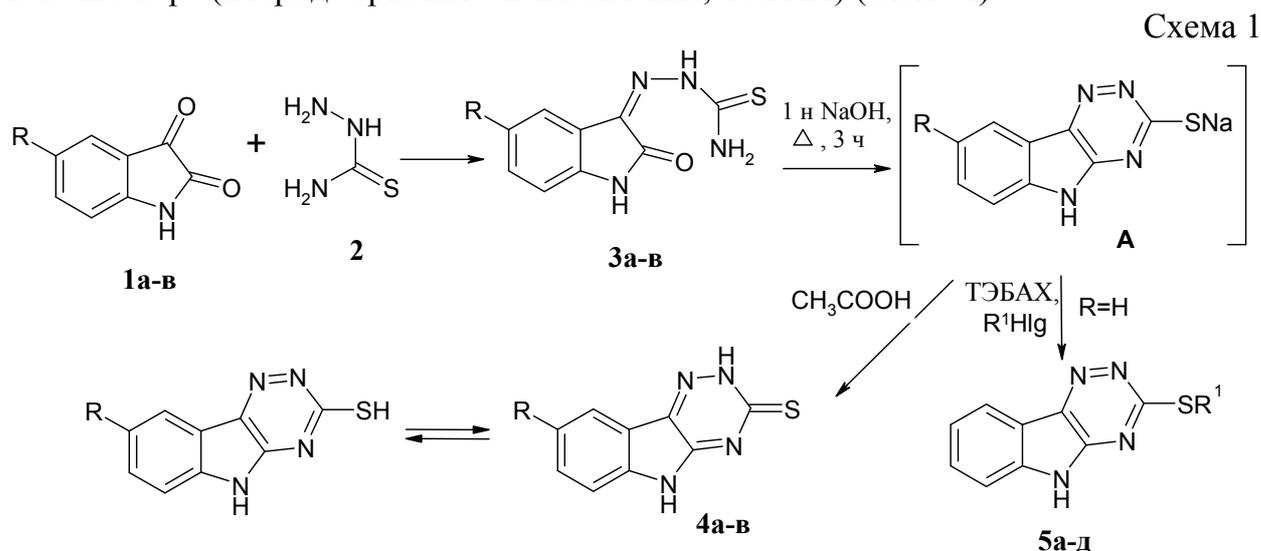
1. Синтез и алкилирование 5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-тионов

Взаимодействием изатина и его 5-*R*-замещенных (1*a*-*в*) с тиосемикарбазидом (2) получены β-тиосемикарбазоны изатина (3*a*-*в*). Нами найдено, что вместо тиосемикарбазиды можно использовать его гидрохлорид и выход соединений 3*a*-*в* при этом не уменьшается.

При кипячении соединений 3*a*-*в* в 1*n* NaOH образуются S-натриевые соли А, которые после нейтрализации реакционной смеси переходят в

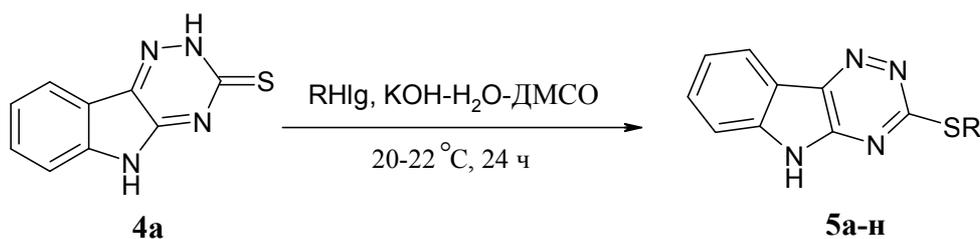
соответствующие 8-R-5H-1,2,4-триазино[5,6-*b*]индол-3-тионы (**4а-в**, альтернативное название 8-R-5H-индоло[2,3-*e*][1,2,4]триазин-3-тионы).

Нами разработан одnoreакторный метод синтеза (*i*) 3-аллилсульфанил- (**5а**) и 3-бензилсульфанил-5H-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолов (**5б**) и неизвестных ранее 3-пренилсульфанил- (**5в**), 3-бутенилсульфанил- (**5г**), (*E*{*Z*})-3-(3-хлор-2-пропенил)сульфанил-5H-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолов (**5д**) непосредственно из тиосемикарбазона **3а**. Суть данного метода заключается в том, что β-тиосемикарбазон **3а** циклизуется под действием щелочи, и образующаяся при этом S-натриевая соль **A** подвергается алкилированию в присутствии межфазного катализатора (хлорида триэтилбензиламмония, ТЭБАХ) (схема 1).



1,3,4: а: R = H; б: R = Br; в: R = NO₂. 5: а: R¹ = CH₂CH=CH₂, 45 %; б: R¹ = CH₂Ph, 88 %; в: R¹ = CH₂CH=C(CH₃)₂, 25 %; г: R¹ = (CH₂)₂CH=CH₂, 39 %; д: R¹ = CH₂CH=CHCl, 29 %.

Нами впервые осуществлено S-алкилирование триазиноиндол-3-тиона **4а** в суперосновной среде (KOH-H₂O-DMCO, *ii*) при комнатной температуре 3-бромпропеном (аллилбромид), бензилхлоридом, 1-бром-3-метил-2-бутеном (пренилбромид), 4-бром-1-бутеном, 1,3-дихлор-1-пропеном (смесь *цис*- и *транс*-изомеров), 2,3-дибром-1-пропеном, 2-метил-3-хлор-1-пропеном (металлилхлорид), 3-бромпропином (пропаргилбромид), *para*-бромфенацилбромидом, хлорацетонитрилом, монохлоруксусной кислотой (МХУК) и её метиловым и этиловым эфирами, которое протекает с образованием соединений **5а-д** и 3-(2-бромпропенилсульфанил)- (**5е**), 3-металлилсульфанил- (**5ж**), 3-пропаргилсульфанил- (**5з**), 3-*para*-бромфенацилсульфанил-5H-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолов (**5и**), (5H-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолил-3-сульфанил)ацетонитрила (**5к**), ([1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолил-3-сульфанил)уксусной кислоты (**5л**) и её метилового и этилового эфиров (**5м,н**) (схема 2). Структуры соединений **5а-н** подтверждены методами ЯМР ¹H, ¹³C и масс-спектрометрии. Следует отметить, что проведение реакции в других растворителях затруднено в связи со слабой растворимостью соединения **4а**, а соединения **5а,б** получены нами с высоким выходом (87-88 %), тогда как в литературе эти соединения получают алкилированием триазиноиндол-3-тиона **4а** в водном растворе NaOH с меньшим выходом – 45 и 62 %, соответственно, а в качестве доказательства структуры приведены только данные УФ-спектров.



5: а: R = CH₂CH=CH₂, 87 %; б: R = CH₂Ph, 84 %; в: R = CH₂CH=C(CH₃)₂, 83 %;
 г: R = (CH₂)₂CH=CH₂, 88 %; д: R = CH₂CH=CHCl, 59 %; е: R = CH₂C(Br)=CH₂, 90 %;
 ж: R = CH₂C(CH₃)=CH₂, 64 %; з: R = CH₂C≡CH, 99 %; и: R = 4-CH₂C(O)-C₆H₄-Br, 99 %;
 к: R = CH₂CN, 87 %; л: R = CH₂COOH, 82 %; м: R = CH₂COOCH₃, 75 %; н: R = CH₂COOC₂H₅, 92 %.

Аналогично в среде KOH-H₂O-DMSO протекает S-алкилирование соединения **4б** 3-бромпропеном и 4-бром-1-бутеном с образованием 8-бром-3-аллилсульфанил- (**5о**) и 8-бром-3-бутенилсульфанил-5H-[1,2,4]триазино[5,6-b]индолов (**5п**), соответственно (рисунок 1).

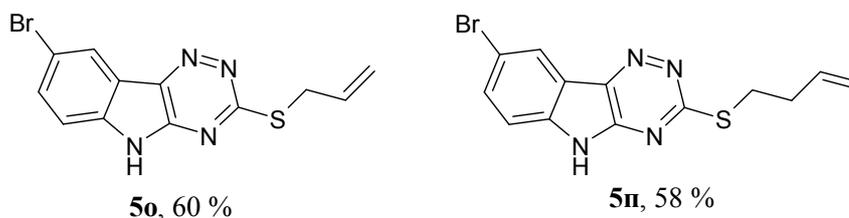
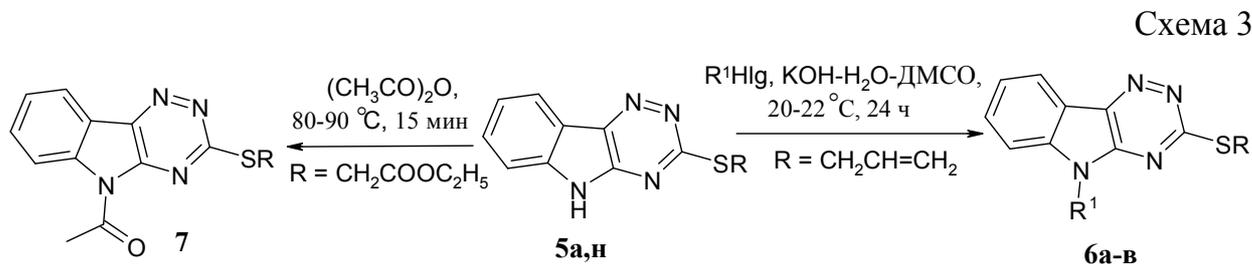


Рисунок 1 – Структуры S-производных 8-бром-5H-1,2,4-триазино[5,6-b]индол-3-тиона.

Нами впервые осуществлено дальнейшее N-алкилирование аллилсульфида **5а** в системе KOH-H₂O-DMSO при комнатной температуре аллилбромидом, бензилхлоридом и *para*-бромфенацилбромидом. При этом синтезированы неизвестные ранее 3-аллилсульфанил-5-аллил- (**6а**, выход 66 %), 3-аллилсульфанил-5-бензил- (**6б**, выход 95 %) и 3-аллилсульфанил-5-(*para*-бромфенацил)[1,2,4]триазино[5,6-b]индолы (**6в**, выход 72 %), соответственно (схема 3).

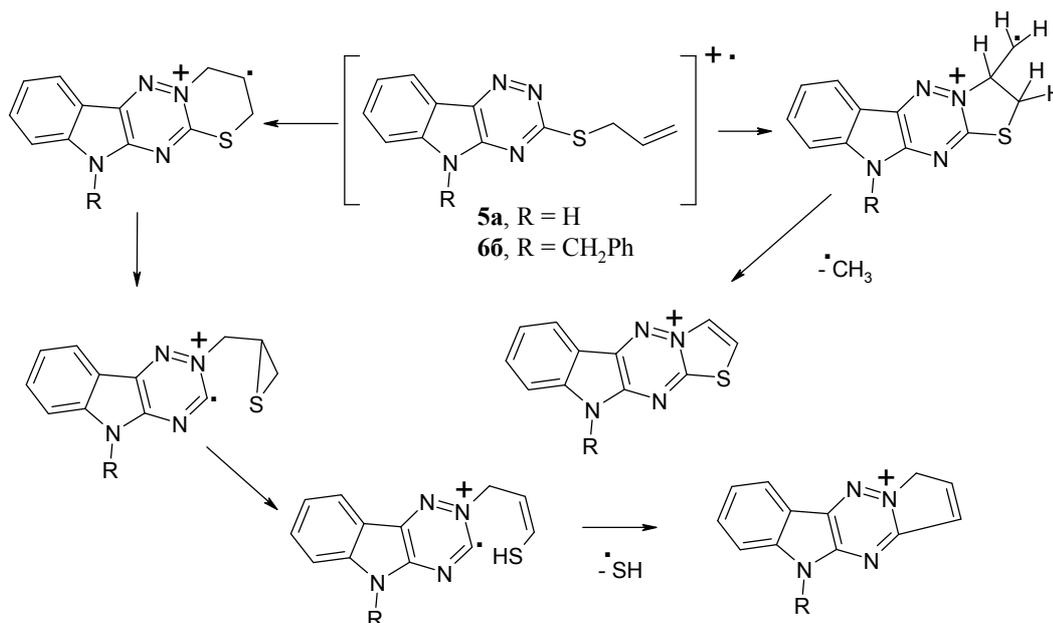


6: а: R¹ = CH₂CH=CH₂; б: R¹ = CH₂Ph; в: R¹ = 4-CH₂C(O)C₆H₄Br.

Ацилирование соединения **5н** уксусным ангидридом при нагревании в отсутствие щелочи и без растворителя приводит к синтезу этил(5-ацетил[1,2,4]триазино[5,6-b]индолил-3-сульфанил)ацетата (**7**, выход 81 %) (см. схему 3).

В масс-спектрах аллильных соединений **5a** и **6b** имеется пик молекулярного иона небольшой интенсивности (18 % и 16 %). Характерным для S-аллильных производных является пик $[M-CH_3]^+$, который в случае аллилсульфида **5a** является максимальным, что обусловлено фрагментацией с образованием сопряженной системы. Для соединения **6b** интенсивность этого пика составляет 63 %, а самым интенсивным является пик с m/z 91, соответствующий тропилиевому иону. Еще одной отличительной особенностью фрагментации данных молекул является присутствие в их масс-спектрах пика, соответствующего отщеплению $\cdot SH$ (схема 4).

Схема 4



В ЯМР 1H спектрах соединений **5a-п**, **6a-в** сигналы ароматических протонов индольного цикла независимо от природы заместителя при атоме серы наблюдаются приблизительно в одинаковой области (6.90–8.40 м. д.). Химический сдвиг протонов SCH_2 -группы в случае кетосульфида **5и** находится в более слабом поле (4.96 м.д.) по сравнению с аллилсульфидом **5a** (3.97 м.д.). В сильное поле относительно соединения **5a** данный сигнал смещен в бутенилсульфидах **5г** и **5п** (3.35 м.д.).

По наличию двойного набора сигналов в ЯМР 1H спектре хлорпропенилсульфида **5д** было установлено, что независимо от метода синтеза (*i, ii*) он находится в виде смеси двух геометрических изомеров (*E*- и *Z*-) в соотношении $\sim 1:1$. Величина КССВ (3J) протона $=CHCl$ группы соединения **5д** с протоном соседней $-CH=$ группы для *Z*-изомера меньше и составляет 6.9 Гц, а для *E*-изомера больше и равна 13.2 Гц.

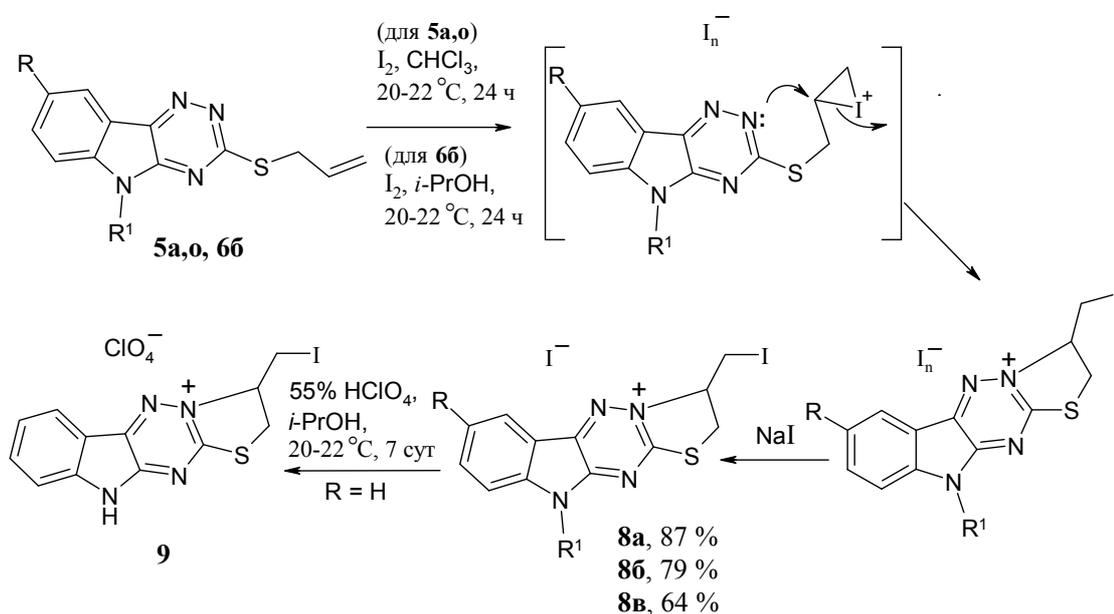
В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **5a,г,ж,з** сигналы ароматических углеродов наблюдаются в области 111.6-179.0 м. д., из которых самым слабopольным является сигнал углерода C-3, связанный с серой и двумя атомами азота. В сильном поле (30.4-36.6 м. д.) находится сигнал углерода группы SCH_2 .

2. Гетероциклизация S-производных 5H-[1,2,4]триазино[5,6-b]индол-3-тиона

2.1. Галогенциклизация 3-аллилсульфанил-5H-[1,2,4]триазино[5,6-b]индола и его производных

Нами впервые изучено взаимодействие 3-аллилсульфанил-5H-[1,2,4]триазино[5,6-b]индола **5a** и его производных 8-бром-3-аллилсульфанил-5H-[1,2,4]триазино[5,6-b]индола **5o** и 3-аллилсульфанил-5-бензил-[1,2,4]триазино[5,6-b]индола **6b** с иодом при комнатной температуре. При этом образуется смесь иодидов и трииодидов 3-галогенметил-2,3-дигидро-10-R¹-[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-b]индолия. Трииодиды при обработке иодидом натрия в ацетоне превращаются в иодиды 3-галогенметил-2,3-дигидро-10-R¹-[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-b]индолия (**8a-v**) с выходами 64-87 % (схема 5).

Схема 5



5a, 8a: R = R¹ = H. **5o, 8b**: R = Br, R¹ = H. **6b, 8v**: R = H, R¹ = CH₂Ph.

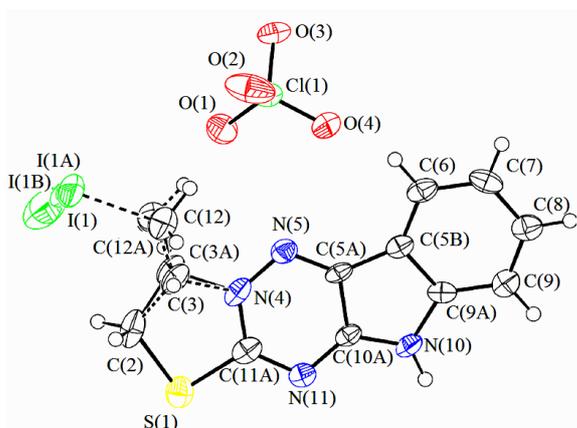


Рисунок 2 – Общий вид молекулы соединения **9** по данным РСА

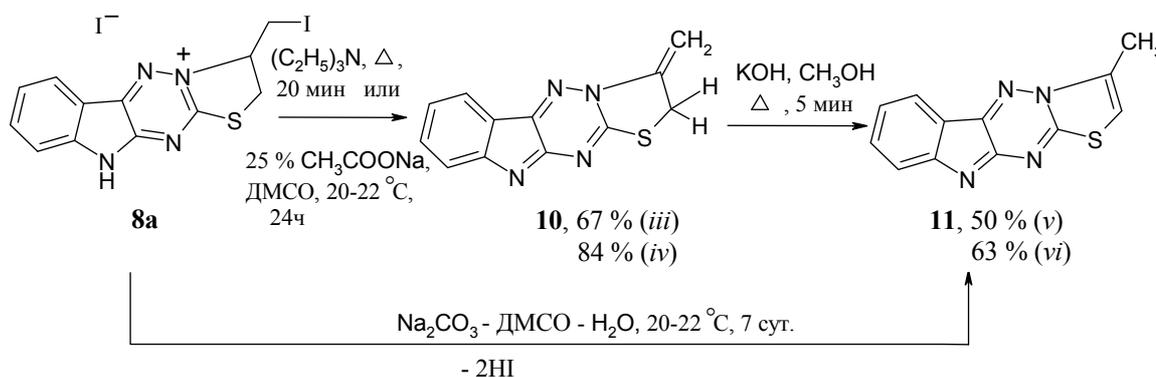
С целью получения монокристалла и установления направления циклизации, иодид **8a** был переведен в перхлорат 3-иодметил-3,10-дигидро-2H-[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-b]индолия (**9**) (см. схему 5), структура которого доказана методом РСА (рисунок 2). Таким образом, установлено, что галогенциклизация аллилсульфида **5a** и его производных протекает по атому N-2, а не N-4.

Иодиды **8a, б** исследованы на антимикотическую активность против 8 видов грибов. По результатам испытаний иодид **8a** показал слабую антимикотическую активность (минимальная концентрация вещества, подавляющая рост гриба составляет 100 мкг/мл), а иодид **8b** – умеренно-

выраженную антимикотическую активность (25 мкг/мл) против культуры гриба *Trichophyton rubrum*, являющегося возбудителем руброфитии.

Нами изучены свойства иодида **8a** в реакциях с различными основаниями. По данным спектров ЯМР ^1H найдено, что при взаимодействии иодида **8a** с триэтиламино (*iii*) или ацетатом натрия (*iv*) образуется 3-метилен-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол (**10**), который под действием раствора KOH в метаноле (*v*) претерпевает изомеризацию в 3-метил[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол (**11**) (схема 6).

Схема 6



В спектре ЯМР ^1H соединения **10** протоны $-\text{SCH}_2-$ образуют триплет (4.49 м. д., $^4J=2.2$ Гц) за счет дальнего спин-спинового взаимодействия с протонами группы $=\text{CH}_2$, которые, в свою очередь, взаимодействуют друг с другом и образуют сигналы при 5.13 и 5.74 м. д. А в спектре его изомера **11** при 7.47 м. д. появляется сигнал ароматического протона $-\text{SCH}-$ тиазольного цикла.

Методом PCA установлено, что взаимодействие иодида **8a** с системой Na_2CO_3 -ДМСО- H_2O (*vi*) приводит к образованию гемигидрата соединения **11** (см. схему 6), centrosymmetric элементарная ячейка которого строится с участием двух кристаллографически независимых молекул (рисунок 3).

Соединение **11**, в свою очередь, представляет собой интересный объект для исследования центра протонирования, которое теоретически может идти по атомам азота в положениях 5, 10 и 11. С целью установления направления протонирования, нами изучено взаимодействие соединения **11** с галогенводородными кислотами. В случае реакции тиазолотриазиноиндола **11** с концентрированной HCl нам удалось получить монокристалл хлорида 3-метил-10H-[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (**12a**), структура которого установлена методом PCA (рисунок 4).

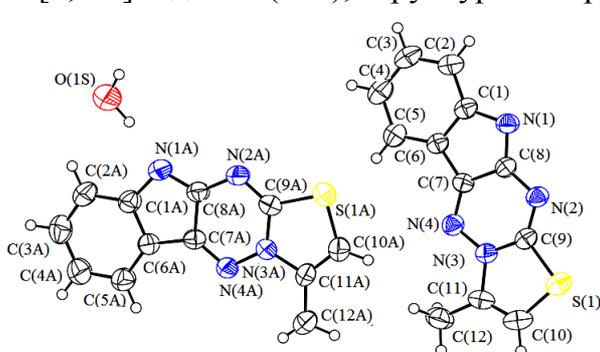


Рисунок 3 – Общий вид гемигидрата соединения **11** по данным PCA

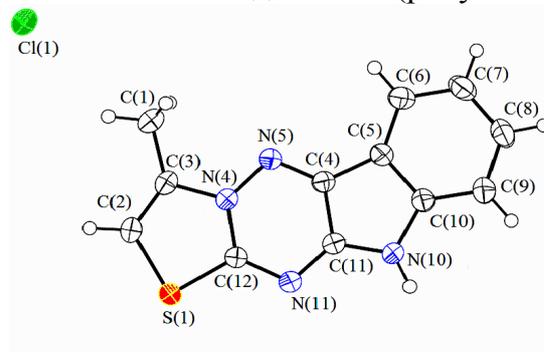
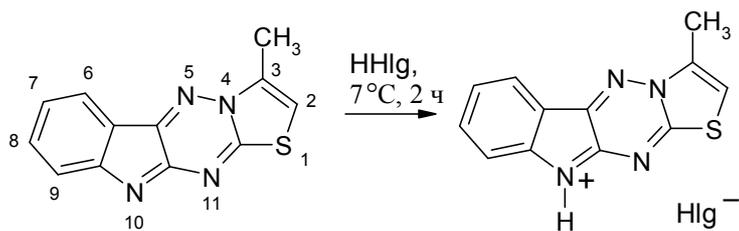


Рисунок 4 – Общий вид соединения **12a** по данным метода PCA

Таким образом, показано, что протонирование тиазолтриазиноиндола **11** идет по атому N-10 (атом азота индольного кольца) (схема 7).

Схема 7



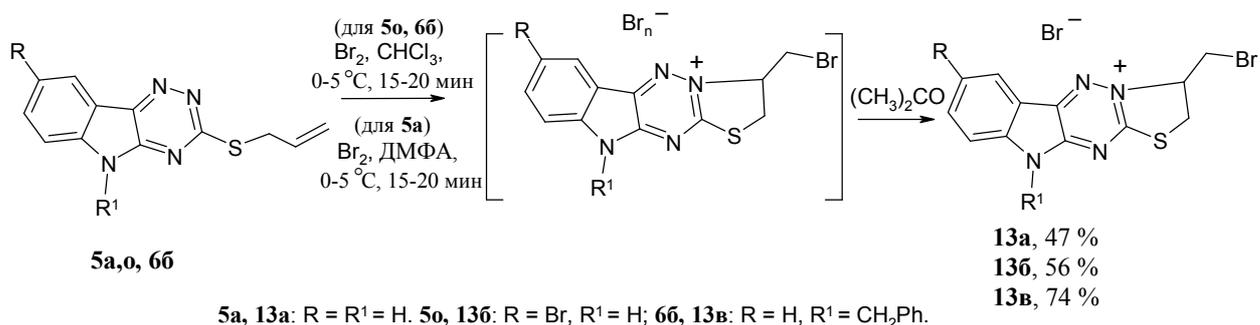
11

12: а: Hlg = Cl, 38 %; б: Hlg = Br, 46 %.

Следует отметить, что в кристалле гемигидрата соединения **11** (см. рисунок 3) образуется водородная связь между атомом водорода кристаллизационной молекулы воды и атомом азота индольного кольца.

Для аллильных соединений **5а,о** и **6б** нами впервые было изучено взаимодействие с бромом, которое аналогично их иодированию протекает с участием атома азота N-2 и по данным спектров ЯМР ^1H приводит к образованию смеси трибромидов и бромидов 3-бромметил-2,3-дигидро-10- R^1 -[1,3]тиазоло[2',3':3,4][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия. Трибромиды при обработке ацетоном переходят в бромиды 3-бромметил-2,3-дигидро-10- R^1 -[1,3]тиазоло[2',3':3,4][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (**13а-в**) (схема 8).

Схема 8



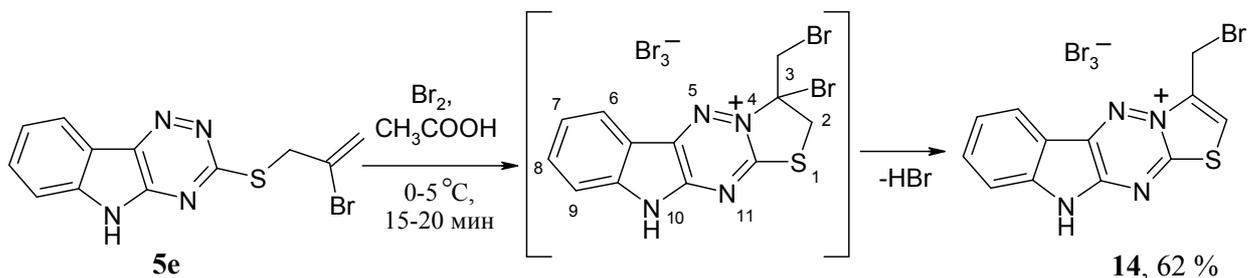
2.2. Галогенирование 3-(2-бромпропен-2-сульфанил)- и 3-металлилсульфанил-5H-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолов

Реакции галогенирования впервые осуществлены нами для 3-(2-бромпропен-2-сульфанил)- **5е** и 3-металлилсульфанил-5H-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолов **5ж**, которые интересны тем, что в отличие от аллилсульфида **5а** в их структуре при двойной связи имеется атом брома и электронодонорная метильная группа, соответственно.

По данным рентгеноструктурного анализа и спектра ЯМР ^1H найдено, что бромциклизация бромаллилсульфида **5е** в уксусной кислоте протекает с участием атома N-2 триазинового цикла с образованием трибромидов 3-бромметил[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (**14**) (рисунок 5). В отличие от аллилсульфида **5а**, реакция соединения **5е** с бромом не останавливается на стадии образования трибромидов 3-бром-3-бромметил[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триази-

но[5,6-*b*]индолия, а идет его дальнейшее дегидробромирование с образованием трибромида **14** (схема 9).

Схема 9



В отличие от бромциклизации, иодциклизация бромаллилсульфида **5e** не идет, а происходит образование его комплекса с иодом, который легко разрушается раствором тиосульфата натрия до исходного соединения **5e**.

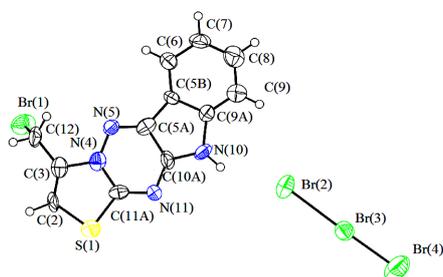


Рисунок 5 – Общий вид соединения **14** по данным метода РСА

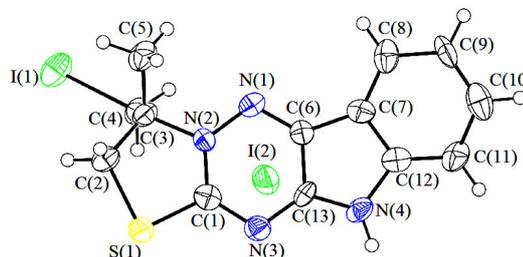
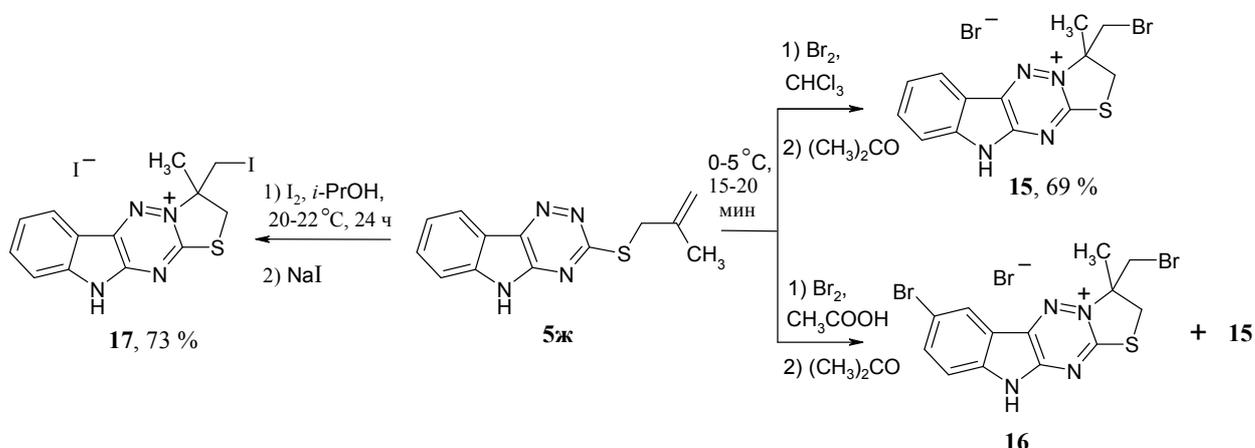


Рисунок 6 – Общий вид соединения **17** по данным метода РСА

Бромциклизация металилсульфида **5ж** в хлороформе протекает с образованием бромида 3-бромметил-3-метил-10-гидро-2*H*-[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (**15**) с выходом 69%. В уксусной кислоте реакция идет как по направлению бромциклизации, так и в положение 7 тиазоло-триазиноиндольного цикла, и при этом наряду с бромидом **15** образуется бромид 7-бром-3-бромметил-3-метил-10-гидро-2*H*-[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (**16**) в соотношении ~1:3 (по данным ЯМР ¹H), соответственно (схема 10).

Схема 10



В отличие от бромаллилсульфида **5e** иодциклизация металилсульфида **5ж** в изопропиловом спирте при комнатной температуре протекает с образованием циклического продукта - иодида 3-иодметил-3-метил-10-гидро-2*H*-[1,3]тиазо-

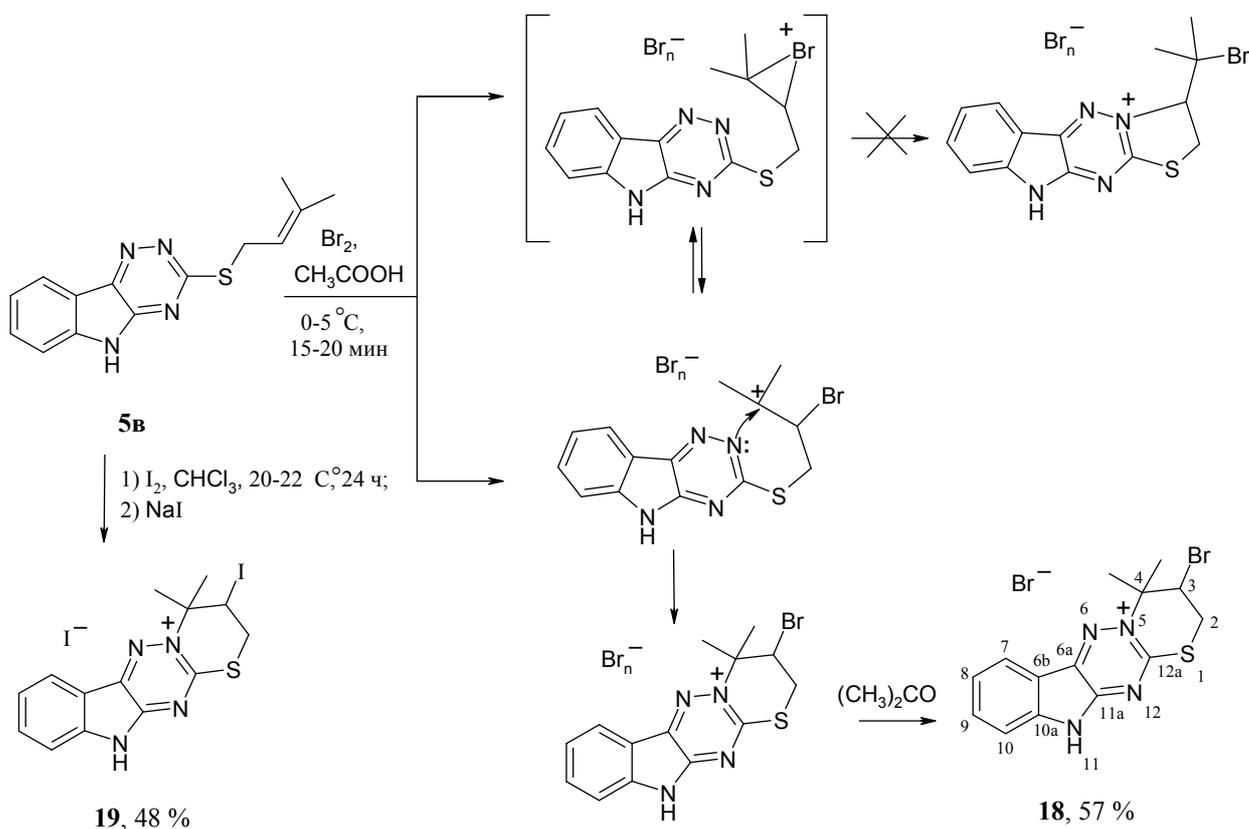
ло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (**17**), структура которого была подтверждена методами РСА (рисунок 6) и ЯМР ^1H .

2.3. Галогенирование 3-пренилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола

В структуре 3-пренилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **5в** при двойной связи имеются две электронодонорные метильные группы. В связи с этим галогенирование может протекать с образованием как пятичленного тиазольного, так и шестичленного триазинового циклов.

В отличие от аллилсульфида **5а**, пренилсульфид **5в** реагирует с бромом в уксусной кислоте и иодом в хлороформе с аннелированием шестичленного цикла и образованием бромидов 3-бром-4,4-диметил-2,3,4,11-тетрагидро[1,3]тиазино[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (**18**) и иодида 3-иод-4,4-диметил-2,3,4,11-тетрагидро[1,3]тиазино[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (**19**), соответственно (схема 11).

Схема 11



По-видимому, это обусловлено тем, что реакция протекает по карбокатионному механизму и электрофильная атака атома галогена направлена на β -углеродный атом, так как при этом образуется более устойчивый третичный карбокатион.

Интерпретация спектров ЯМР ^1H и ^{13}C и установление структуры продукта **18** осуществлены с помощью комбинации двумерных экспериментов ЯМР 2D ^1H - ^{13}C HSQC и HMBC.

По данным HSQC, самым слабopольным алифатическим углеродом ($\delta_{\text{C}} 71.61$ м. д.) в бромиде **18** является не имеющий кросс-пиков с водородами

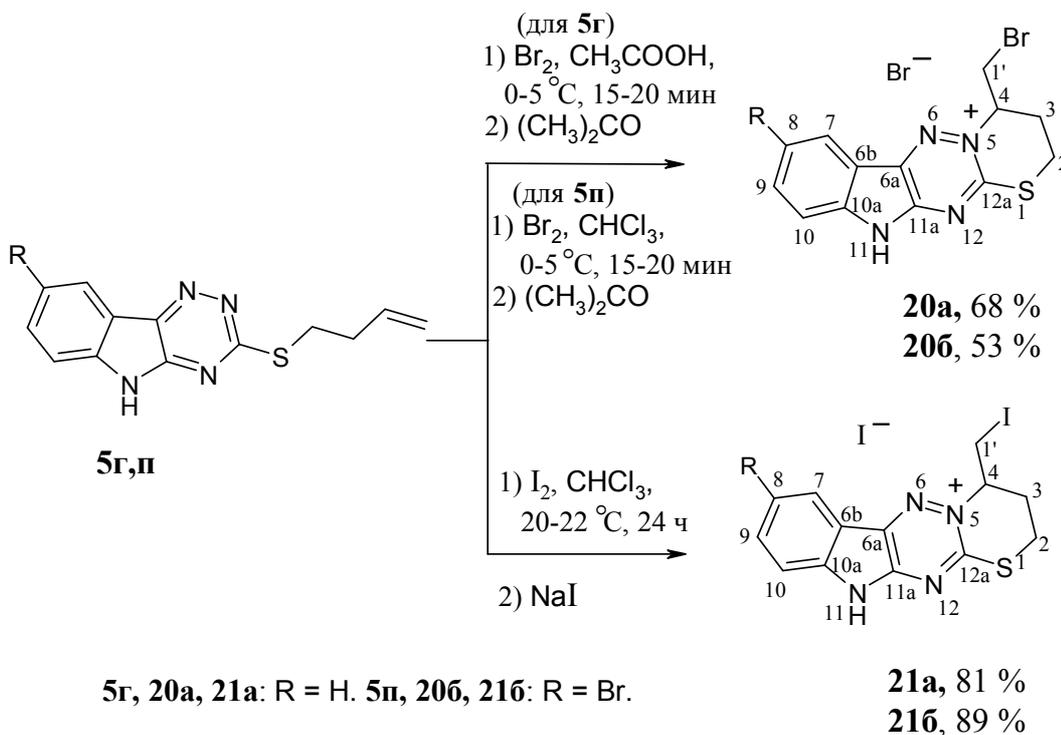
четвертичный углерод C-4, находящийся в α -положении к атому азота N-5. В случае образования тиазольного цикла самый слабopольный алифатический углерод был бы связан с одним протоном, чего мы не наблюдаем. Кроме того, в спектре НМВС наблюдаются кросс-пики между этим четвертичным углеродом и протонами метильных групп и группы $-\text{SCH}_2-$. Протоны 3-CH и 2-CH₂, образующие спиновую систему ABX, по данным спектра HSQC принадлежат углеродам с химическими сдвигами δ_{C} 51.64 и 32.97 м. д., соответственно. Углероды триазиноиндольного цикла C-6a, C-6b, C-10a идентифицированы по кросс-пикам с ароматическими протонами в спектре НМВС. Не имеющий кросс-пиков в спектрах HSQC и НМВС единственный сигнал при 145.9 м. д. относится к углероду C-11a.

2.4. Галогенициклизация 3-бутенилсульфанил-5H-[1,2,4]триазино[5,6-b]индола

Нами впервые изучено взаимодействие галогенов с 3-бутенилсульфанил-5H-[1,2,4]триазино[5,6-b]индолами **5г,п**, в структуре которых по сравнению с 3-аллилсульфанил-5H-[1,2,4]триазино[5,6-b]индолом **5а** при атоме серы имеется удлиненный углеводородный радикал, содержащий двойную связь. В связи с этим реакция галогенициклизации соединений **5г,п** теоретически может протекать с образованием шестичленного тиазинового цикла или семичленного тиазепинового цикла.

На основе анализа данных спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C и 2D экспериментов ЯМР ¹H-¹H COSY, ¹H-¹³C HSQC, ¹H-¹³C НМВС было установлено, что реакция бутенилсульфидов **5г,п** с бромом и иодом протекает по направлению галогенициклизации с образованием галогенидов 4-галогенметил[1,3]тиазино[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-b]индолия (**20а,б** и **21а,б**) (схема 12).

Схема 12



Из-за стерического экранирования сигнал атома углерода иодметильной группы в спектре ЯМР ^{13}C соединения **21a** сильно смещается в сильное поле (3.91 м. д.). С этим углеродом согласно данным спектров ^1H - ^{13}C HSQC, связана пара неэквивалентных протонов (3.72 и 3.85 м. д.), которые совместно с протоном 4-СН (5.15 м. д.) образуют АВХ-систему, что подтверждается соответствующими корреляциями в экспериментах ЯМР HMBC и COSY. В случае образования семичленного цикла при углероде, связанном с галогеном, наблюдался бы только один протон.

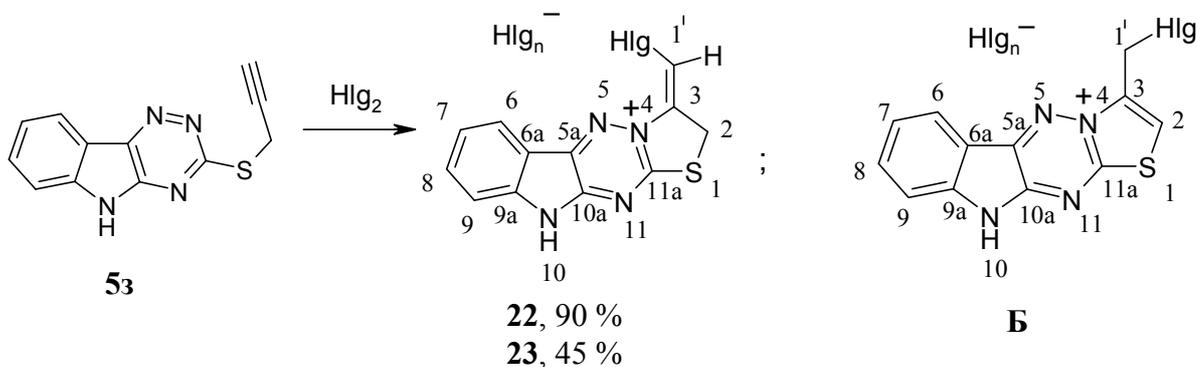
Следует отметить, что в случае соединения **20a** сигнал атома углерода С-1' не имеет столь сильного смещения и его химический сдвиг близок к сдвигам атомов углерода С-2 и С-3, но в отличие от них у данного углерода значение прямой константы ^{13}C - ^1H значительно больше, что связано с влиянием атома галогена.

2.5. Гетероциклизация 3-пропаргилсульфанил-5H-[1,2,4]триазино[5,6-b]индола

2.5.1. Галогенциклизация

Методами ЯМР ^1H , ^{13}C , а также 2D ^1H - ^{13}C HSQC, HMBC и 2D ^1H - ^1H NOESY установлено, что при взаимодействии 3-пропаргилсульфанил-5H-[1,2,4]триазино[5,6-b]индола **5з** с иодом в хлороформе при комнатной температуре (24 ч) и бромом в уксусной кислоте при 0-5 °С (15-20 мин) образуются галогениды 3-(галогенметил)-2,3-дигидро-10H-[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-b]индолия (**22** и **23**) (схема 13).

Схема 13



22: Hlg=I, n=3; 23: Hlg=Br, n=1

Для соединения **22** полное отнесение сигналов ^1H и ^{13}C осуществлено на основе 2D корреляций ^1H - ^{13}C HSQC, HMBC. В спектре HSQC наблюдается корреляция между протонами дублета (δ_{H} 4.58 м.д., $^4J = 3.0$ Гц) и углеродом группы SCH_2 (δ_{C_2} 34.8 м.д.), и корреляция протона триплета Н-1' (δ_{H} 7.72 м.д., $^4J = 3.0$ Гц) с винильным углеродом ($\delta_{\text{C}_1'}$ 72.0 м.д.), сигнал которого смещен в сильное поле вследствие стерического экранирования атомом иода. Z-конфигурацию экзоциклической двойной связи в соединении **22** подтверждает то, что в спектре 2D ^1H - ^1H NOESY наблюдается кросс-пик между протонами SCH_2 и Н-1'.

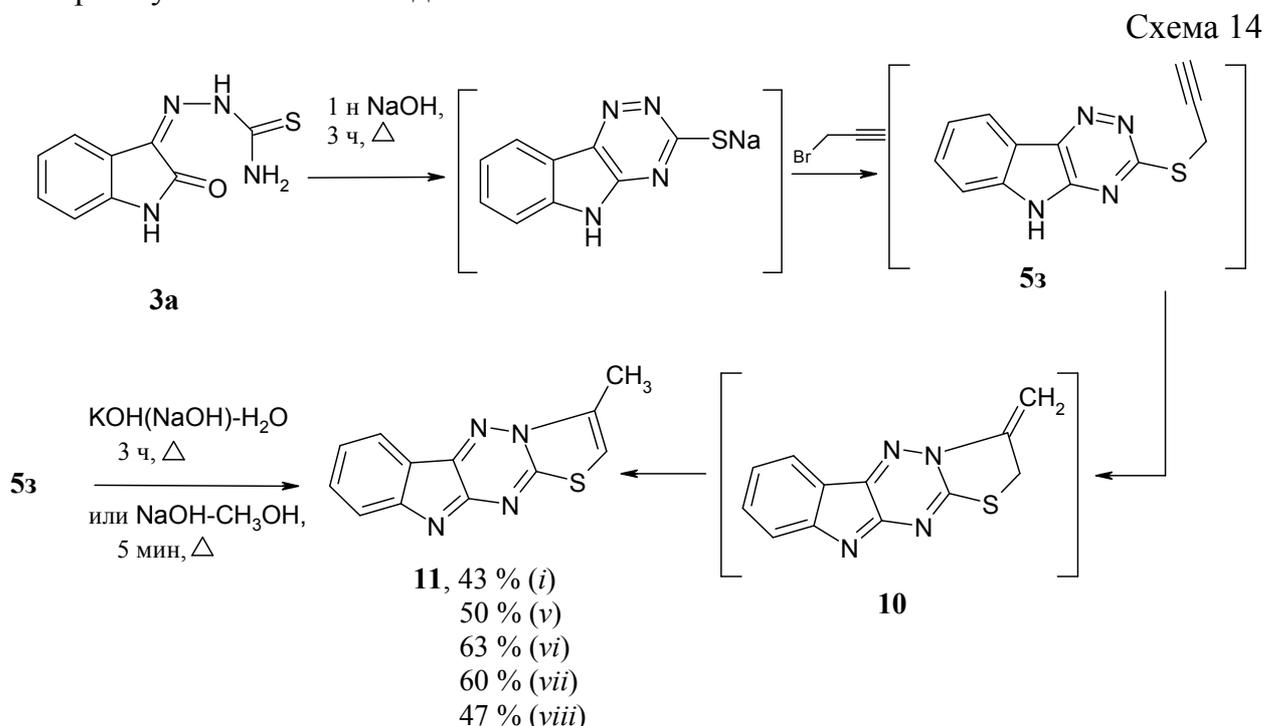
В случае образования структуры **Б** с эндоциклической двойной связью мы наблюдали бы существенное смещение сигнала углерода, связанного с галогеном, в сильное поле, а сигнала ароматического углерода группы SCH— в слабое поле. Также в спектре ЯМР 2D ¹H-¹³C HMBC присутствовал бы кросс-пик между винильным протоном и узловым атомом углерода C-11a, а в нашем случае для этого углерода (δ_C 167.8 м.д.) наблюдается корреляция с SCH₂ протонами (δ_H 4.58 м.д.).

Триодид **22** исследован на антимикотическую активность против 8 культур грибов и проявил высокую активность против гриба *Trichophyton rubrum* (3.12 мкг/мл).

2.5.2. Гетероциклизация под действием щелочи и концентрированной серной кислоты

При попытке синтезировать пропаргилсульфид **5з** одnoreакторным синтезом (*i*) из β -тиосемикарбазона изатина **3а** при действии на него водного раствора щелочи и пропаргилбромида в условиях межфазного катализа неожиданно был получен 3-метил[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол **11** с выходом 43 % (схема 14). Синтез тиазолотриазиноиндола **11** ранее уже был осуществлен нами другими методами: изомеризацией соединения **10** под действием раствора KOH в метаноле (*v*); взаимодействием иодида **8а** с карбонатом натрия в ДМСО (*vi*).

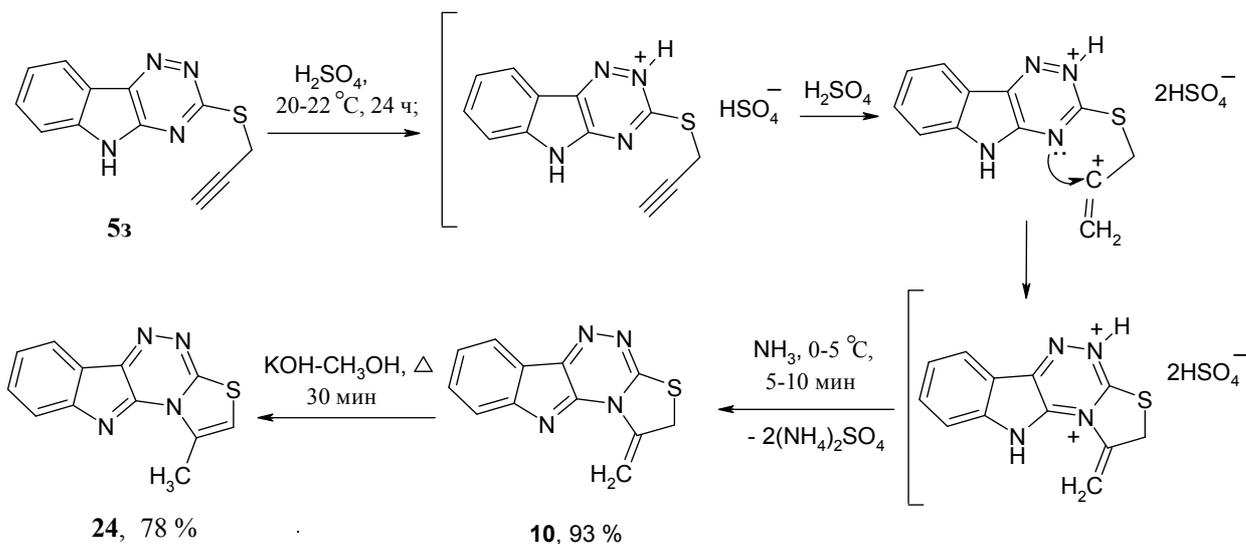
Нами изучено действие систем KOH(NaOH)-H₂O (*vii*), NaOH-CH₃OH (*viii*) на пропаргилсульфид **5з**. При этом образуется тиазолотриазиноиндол **11**, структура которого установлена методом ЯМР ¹H.



В литературе имеются данные о том, что взаимодействие пропаргилсульфида **5з** с концентрированной серной кислотой приводит к его циклизации по атому N-2 с образованием линейной структуры **10**, которая далее под действием KOH в метаноле изомеризуется в тиазолотриазиноиндол **11**. Однако данные спектра ЯМР ¹H полученного авторами тиазолотриазиноиндола отличаются от данных спектров ЯМР ¹H соединения **11**, полученного нами в

различных системах и структура которого однозначно была установлена методом РСА (см. рисунок 3). В спектре ЯМР ^1H соединения **11**, полученного нами, сигнал метильной группы наблюдается при 2.64 м.д., а по литературным данным – при 3.09 м.д. Мы повторили эксперимент по взаимодействию пропаргилсульфида **5з** с концентрированной серной кислотой и системой $\text{KOH}-\text{CH}_3\text{OH}$, при этом спектр ЯМР ^1H полностью совпадает с данными, приведенными в работе [Р.И. Васькевич и др., *XГС*, 1258 (2011)]. На основании этого мы считаем, что циклизация под действием серной кислоты идет с образованием продукта с ангулярной структурой – 1-метил-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[2',3':3,4][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола (**24**) (схема 15). По-видимому, это связано с тем, что в присутствии сильной кислоты происходит протонирование пропаргилсульфида **5з** по атому азота N-2, что мешает направлению циклизации по данному атому.

Схема 15



3. Взаимодействие с галогенводородными кислотами и с системой бромоводородная кислота/пероксид водорода

С целью изучения направления протонирования нами изучено взаимодействие аллилсульфида **5а** и бутенилсульфида **5г** с галогенводородными кислотами. При этом образуются гидрогалогениды 3-алкенилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолы (**25а-в**) (схема 16). Структура гидробромида **25а** установлена данными рентгеноструктурного анализа (рисунок 7). Таким образом, нами впервые установлено, что протонирование *S*-производных триазиноиндол-3-тиона протекает с участием атома N-2. Следует отметить, что атом брома в гидробромиде **25а** разупорядочен по двум позициям (Br(1) и Br(2)). Расстояния $\text{H}^5\cdots\text{Br}^2$ и $\text{H}^2\cdots\text{Br}^1$ составляют 2.498 Å и 2.289 Å, соответственно.

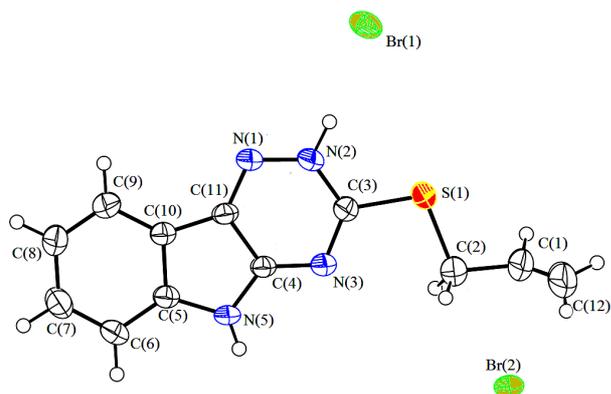
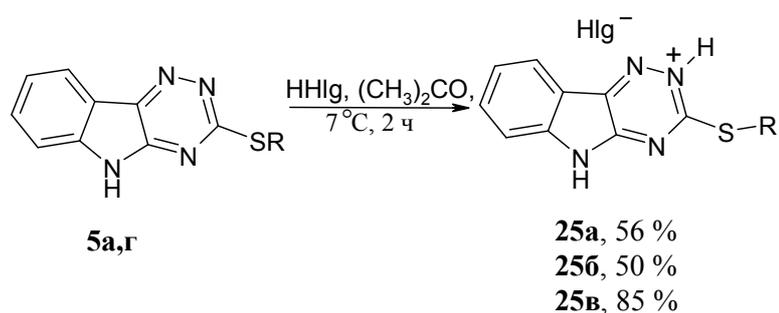


Рисунок 10 – Общий вид соединения **25a** по данным метода РСА

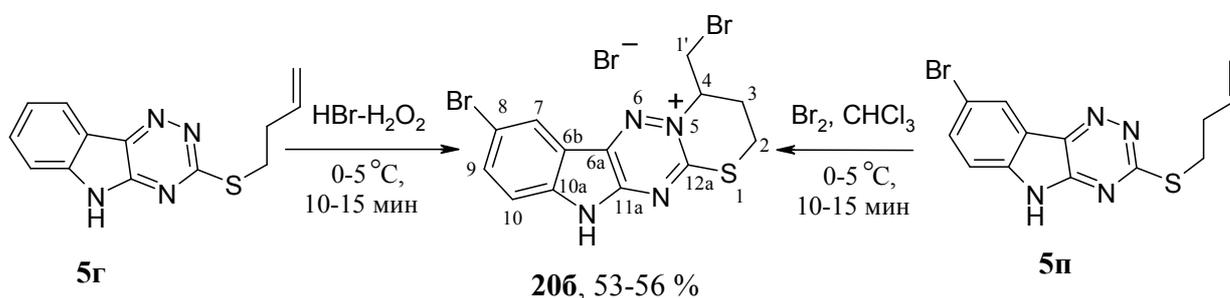
Схема 16



5a, 25a,б: R = CH₂CH=CH₂; **5г, 25в:** R = CH₂CH₂CH=CH₂; **25:** а,в: Hlg = Br; б: Hlg = Cl.

Методом ЯМР ¹H установлено, что при взаимодействии 3-бутенилсульфанил-5H-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **5г** с системой HBr-H₂O₂ протекает его бромциклизация с образованием бромида 8-бром-4-бромметил[1,3]триазино[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия **20б** с выходом 56 % (схема 17). Таким образом, бром, образующийся *in situ*, вступает в реакцию как по направлению бромциклизации, так и в положение 8 бутенилсульфида **5г**. Следует отметить, что бромид **20б** ранее получен нами реакцией соединения **5п** с бромом в хлороформе.

Схема 17



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных нами исследований можно сделать следующие **ВЫВОДЫ:**

1. Впервые алкилированием 8-*R*-5*H*-1,2,4-триазино[5,6-*b*]индол-3-тиона в системе $\text{KOH}-\text{H}_2\text{O}-\text{DMCO}$ или методом одnoreакторного синтеза из β -тиосемикарбазона изатина получены *S*-алкенильные и *S*-алкинильные производные триазиноиндол-3-тиона.
2. Установлено, что галогенциклизация 8-*R*-3-аллилсульфанил-, 3-(2-бромпропенилсульфанил)-, 3-металлилсульфанил- и 3-пропаргилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолов и 3-аллилсульфанил-5-бензил-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола идет по атому N-2 с образованием производных [1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия, а галогенциклизация 3-пренилсульфанил- и 8-*R*-3-бутенилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолов - с образованием производных [1,3]тиазино[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия.
3. Показано, что производные [1,3]тиазино[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия образуются при действии системы $\text{HBr}-\text{H}_2\text{O}_2$ на 3-бутенилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол.
4. Разработаны различные способы синтеза неизвестного ранее ароматического тетрациклического 3-метил[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола:
 - а) Действием системы $\text{Na}_2\text{CO}_3-\text{DMCO}-\text{H}_2\text{O}$ на иодид 3-иодметил-2,3-дигидро-10*H*-[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия.
 - б) Одnoreакторным синтезом из β -тиосемикарбазона изатина, заключающемся в действии на него водного раствора щелочи и пропаргилбромида в условиях межфазного катализа.
 - в) Действием систем $\text{NaOH}-\text{H}_2\text{O}$, $\text{NaOH}-\text{CH}_3\text{OH}$ на 3-пропаргилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол.
 - г) Изомеризацией 3-метилен-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола под действием раствора KOH в метаноле.
5. Методом РСА впервые установлено, что протонирование 3-аллилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола идет по атому N-2 триазинового цикла, а 3-метил[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола - по атому азота индольного цикла (N-10).

Рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы. Путем замещения атома серы в 5*H*-1,2,4-триазино[5,6-*b*]индол-3-тионе на кислород возможно осуществление синтеза новых *O*-алкенильных, *O*-алкинильных производных 5*H*-1,2,4-триазино[5,6-*b*]индол-3-она, которые могут быть перспективными для осуществления реакций галогенциклизации и синтеза новых тетрациклических [1,3]оксазолотриазиноиндолиевых систем.

**Основные результаты исследований по теме диссертации опубликованы в
следующих работах:**

Статьи в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК

1. Ким, Д. Г. Новый синтез [1,3]тиазино[3¹,2¹:2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индольной системы / Д. Г. Ким, А. В. Журавлёва¹ // Химия гетероцикл. соединений. – 2009. – № 10. – С. 1590–1592. [*Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2009. – V. 45, no. 10. – P². 1281-1282*]
2. Журавлёва, А. В. Исследование производных 3-меркапто-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола методом ЯМР ¹H / А. В. Журавлёва, Д. Г. Ким // Вестн. ЮУрГУ. Сер. Химия. – 2010. – Вып. 3. – № 11. – С. 16–19.
3. Ким, Д. Г. Галогенциклизация 3-аллилтио-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола / Д. Г. Ким, А. В. Журавлёва // Химия гетероцикл. соединений. – 2010. – № 7. – С. 1107–1109. [*Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2010. – V. 46, no. 7. – P. 896-898*]
4. Рыбакова, А. В. Исследование галогенциклизации 8-бром-3-аллилтио-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола / А. В. Рыбакова, Д. Г. Ким // Вестн. ЮУрГУ. Сер. Химия. – 2012. – Вып. 10. – № 36. – С. 64–67.
5. Рыбакова, А. В. Синтез и гетероциклизация 3-(4-бромфенацил)тио-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола / А. В. Рыбакова, Д. Г. Ким // Вестн. ЮУрГУ. Сер. Химия. – 2013. – Т. 5, № 1. – С. 47–51.
6. Рыбакова, А. В. Синтез 3-аллилтио-5-оксо-1,2,4-триазин-6-карбоновой и 2-аллил-5-амино-1,2,4-триазин-6-карбоновой кислот / А. В. Рыбакова, Д. Г. Ким, П. А. Слепухин, В. Н. Чарушин // Вестн. ЮУрГУ. Сер. Химия. – 2013. – Т. 5, № 3. – С. 10–17.
7. Рыбакова, А. В. О направлении реакций гетероциклизации 3-аллил и 3-пропаргилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолов / А. В. Рыбакова, П. А. Слепухин, Д. Г. Ким // Химия гетероцикл. соединений. – 2013. – № 8. – С. 1320–1324. [*Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2013. – V. 49, no. 8. – P. 1231-1235*]
8. Рыбакова, А. В. Однореакторный синтез 3,4-дитиосемикарбазона дегидроаскорбиновой кислоты / А. В. Рыбакова, П. А. Слепухин, Д. Г. Ким // Вестн. ЮУрГУ. Сер. Химия. – 2013. – Т. 5, № 4. – С. 45–48.
9. Рыбакова, А. В. О направлении протонирования 3-аллилтио-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола и 3-метил[1,3]тиазоло[3¹,2¹:2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола / А. В. Рыбакова, Д. Г. Ким, В. В. Шарутин // Журн. общ. химии. – 2014. – Т. 84. – Вып. 2. – С. 280–284. [*Russian Journal of General Chemistry. – 2014. – V. 84, no. 2. – P. 272-276*]
10. Рыбакова, А. В. Синтез новых производных [1,3]тиазино[3¹,2¹:2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола / А. В. Рыбакова, Д. Г. Ким, М. А. Ежикова, М. И. Кодесс, И. А. Т. Тахер // Изв. АН. Сер. хим. – 2015. – № 4. – С. 901–904 [*Russian Chemical Bulletin. International Edition. – 2015. – V. 64, no. 4. – P. 901–904*]
11. Рыбакова, А. В. Взаимодействие 3-(3-хлор-2-пропенил)сульфанил- и 3-пропаргилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолов с галогенами / А. В. Рыбакова, Д. Г. Ким, М. А. Ежикова, М. И. Кодесс // Журн. орг. химии. –

¹ Публикации автора под фамилией Журавлёва считать публикациями Рыбаковой в связи с изменением фамилии в 2010 году (основание: свидетельство о заключении брака I-ИВ № 896293).

2015. – Т. 51. – Вып. 7. – С. 1034–1036 [*Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2015. – V. 51, no. 7. – P. 1016–1019]

12. Рыбакова, А. В. Галогенциклизация 3-{{2-метил(2-бром)проп-2-ен-1-ил}-сульфанил}-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолов / А. В. Рыбакова, Д. Г. Ким, В. В. Шарутин // *Журн. орг. химии*. – 2016. – Т. 52. – Вып. 1. – С. 106–110 [*Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2016. – V. 52, no. 1. – P. 99–103]

Другие публикации

13. Журавлёва, А. В. Конденсация аллоксана с тиосемикарбазидом / А. В. Журавлёва, М. В. Борисовский, Д. Г. Ким // *Проблемы теоретической и экспериментальной химии: Тезисы докладов XVII Российской молодежной научной конференции*. – Екатеринбург, 2007. – С. 275.

14. Журавлёва, А. В. Синтез и свойства S-производных 4*H*,5*H*-индоло[2,3-*e*][1,2,4]триазино-3-тиона / А. В. Журавлёва, А. А. Корюкова, Д. Г. Ким // *Тезисы докладов XI Молодежной конференции по органической химии*. – Екатеринбург, 2008. – С. 332–334.

15. Ким, Д. Г. Однореакторный синтез 3-алкилтио-5*H*-индоло[2,3-*e*][1,2,4]триазинов / Д. Г. Ким, А. В. Журавлёва // *Проблемы теоретической и экспериментальной химии: Тезисы докладов XIX Российской молодежной научной конференции*. – Екатеринбург, 2009. – С. 240.

16. Журавлёва, А. В. Галогенциклизация S- и N-производных [1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола / А. В. Журавлёва, Д. Г. Ким // *Фундаментальные и прикладные проблемы получения новых материалов: исследования, инновации и технологии: Тезисы докладов IV Международной конференции*. – Астрахань, 2010. – С. 205–207.

17. Младенцева, О. С. Синтез и изучение свойств [1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола / О. С. Младенцева, А. В. Журавлёва, Д. Г. Ким // *Проблемы теоретической и экспериментальной химии: Тезисы докладов XX Российской молодежной научной конференции*. – Екатеринбург, 2010. – С. 456.

18. Журавлёва, А. В. Исследование гетероциклизации эфиров (5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-илтио)уксусной кислоты / А. В. Журавлёва, Д. Г. Ким // *Современные аспекты химии гетероциклов: Труды IV Международной конференции*. – Санкт-Петербург, 2010. – С. 410.

19. Журавлёва, А. В. Синтез и исследование галогенцикликации 3-аллилтио-1,2,4-триазино[5,6-*b*]индола / А. В. Журавлёва, Д. Г. Ким // *Химия гетероциклических соединений: Тезисы докладов III Международной конференции*. – Москва, 2010. – С. 86.

20. Шекунова, К. А. Взаимодействие 3-меркапто-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола с 1,3- и 1,4-дигидросодержащими соединениями / К. А. Шекунова, А. В. Рыбакова, Д. Г. Ким // *Проблемы теоретической и экспериментальной химии: Тезисы докладов XXIII Российской молодежной научной конференции*. – Екатеринбург, 2013. – С. 475.

21. Ткачёва, А. Р. Исследование 3-аллилтио-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола в реакциях с NH_3 и HCl в присутствии пероксида водорода / А. Р. Ткачёва, А. В. Рыбакова, Д. Г. Ким // *Проблемы теоретической и экспериментальной химии: Тезисы докладов XXV Российской молодежной научной конференции*. – Екатеринбург, 2015. – С. 432–433.

22. Ткачёва, А. Р. Гетероциклизация 3-аллилтио-5H-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола / А. Р. Ткачёва, А. В. Рыбакова, Д. Г. Ким // Тезисы докладов XVII Молодежной школы-конференции по органической химии. – Москва, 2015. – С. 255.

Автор выражает глубокую признательность:

- *д.х.н., профессору **Киму Д. Г.** за руководство и помощь в планировании исследований и при написании работы;*
- *сотрудникам Института органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН к.х.н. **Кодессу М. И.**, **Ежиковой М. А.** за проведение ЯМР экспериментов;*
- *Руководителю группы рентгеноструктурного анализа Института органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН к.х.н. **Слепухину П. А.** и д.х.н., профессору «Южно-Уральского государственного университета» (НИУ) **Шарутину В. В.** за осуществление рентгеноструктурных исследований;*
- *Сотрудникам Уральского НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии **Кунгурову Н. В.**, **Зильберберг Н. В.**, **Евстигнеевой Н. П.** за проведение исследований на антимикотическую активность.*