

Д. Г. Ким*, А. В. Журавлёва

ГАЛОГЕНЦИКЛИЗАЦИЯ 3-АЛЛИЛТИО-5Н-[1,2,4]ТРИАЗИНО-
[5,6-*b*]ИНДОЛА

Осуществлен синтез 3-аллилтио-5Н-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола взаимодействием 3-меркапто-5Н-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола с бромистым аллилом в системе NaOH–H₂O–ДМСО и однореакторным синтезом из изатин-β-тиосемикарбазона. Галогенциклизацией 3-аллилтио-5Н-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола синтезированы галогениды 3-галогенметил-3,10-дигидро-2Н-[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]-триазино[5,6-*b*]индолия.

Ключевые слова: 3-аллилтио-5Н-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол, галогениды 3-галогенметил-3,10-дигидро-2Н-[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия, межфазный катализ, однореакторный синтез.

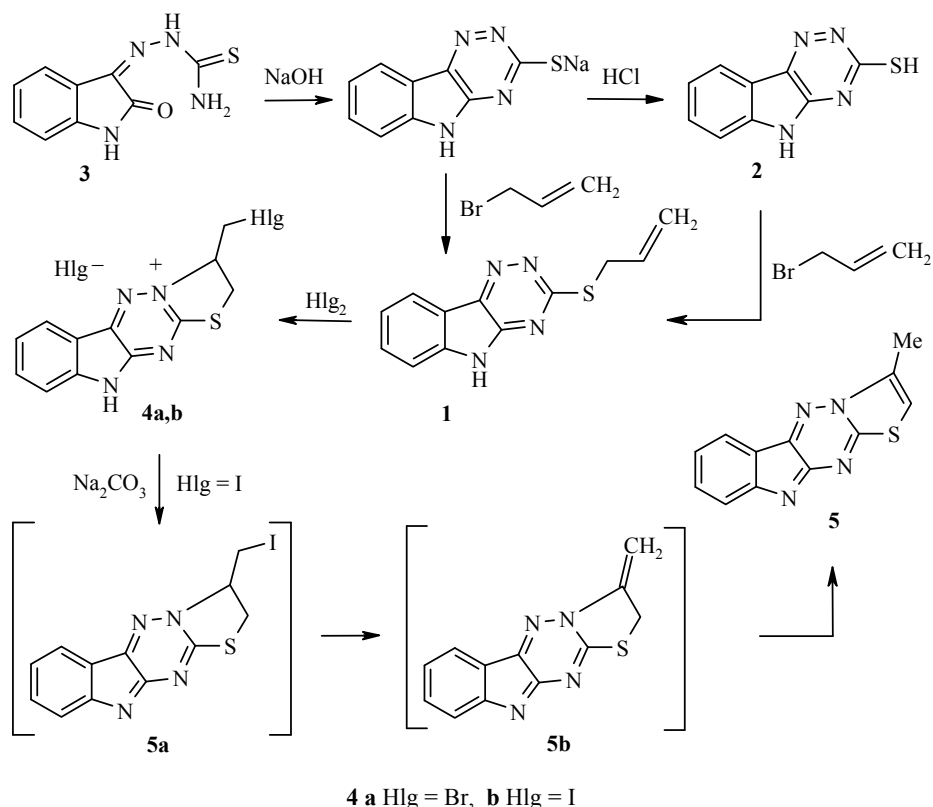
Производные [1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолов, обладающие высокой биологической активностью и широким спектром противогрибковой [1, 2] и противогипоксической активности [3], используются при профилактике и лечении распространяемых вирусами инфекций и давно привлекают к себе внимание в связи с поиском новых противомикробных и противоопухолевых средств [4].

В литературе [3, 5] имеются данные о синтезе 3-аллилтио-5Н-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола (**1**, выход 45%), полученного алкилированием 3-меркапто-5Н-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола (**2**) галогеналлилом в водном растворе NaOH. Однако в работах приведены только данные УФ спектров.

В настоящей работе нами осуществлен синтез соединения **1** с высоким выходом (87%) взаимодействием соединения **2** с бромистым аллилом в смеси NaOH–H₂O–ДМСО. Соединение **1** также было получено нами однореакторным синтезом из изатин-β-тиосемикарбазона (**3**) в воде без выделения соединения **2**. Сущность метода заключается в том, что соединения **3** кипятят в водном растворе щёлочи (циклизация с образованием натриевой соли соединения **2**), а затем к реакционному раствору добавляют бромистый аллил и триэтилбензиламмонийхлорид (ТЭБАХ) в качестве межфазного катализатора.

Нами найдено, что при взаимодействии соединения **1** с бромом в ДМФА образуется бромид 3-бромметил-3,10-дигидро-2Н-[1,3]тиазоло[3',2':2,3]-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (**4a**).

При взаимодействии соединения **1** с иодом в хлороформе образуется триодид 3-иодметил-3,10-дигидро-2Н-[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия, который при действии NaI в ацетоне переходит в моноиодид **4b**. Галогенциклизация 3-аллилтио-5-фенил-1,2,4-триазина также протекает с образованием дигидротиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазиниевых систем [6].



В спектрах ЯМР ^1H соединений **4a,b** в отличие от исходного соединения **1** сигналы протонов группы SCH_2 неэквивалентны и образуют два набора мультиплетов в области 3.60–3.90 и 4.10–4.40 м. д.

При добавлении к иодиду **4b** водного раствора Na_2CO_3 образуется 3-метил[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол (**5**). По-видимому, реакция протекает через промежуточные соединения **5a** и **5b**. Соединение **5** ранее было получено нами из 3-пропаргилтио-5H-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола [7]. Спектры ЯМР ^1H и температура плавления соединения **5**, полученного разными способами, совпадают. Температура плавления смешанной пробы не даёт депрессии.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H получены на спектрометре Bruker DRX-400 (400 М Гц) в DMSO-d_6 , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры зарегистрированы на приборе ГХ/МС-ЭВМ фирмы Hewlett Packard, газовый хроматограф HP-5890, серия II, масс-селективный детектор HP-5972, ионизация ЭУ, энергия ионизирующих электронов 70 эВ.

3-Аллилтио-5H-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол (1). А. К раствору 0.810 г (4 ммоль) соединения **2** в 10 мл ДМСО добавляют 0.160 г (4 ммоль) NaOH в 3 мл воды, 0.490 г (4 ммоль) бромистого аллила и перемешивают 2 ч. Жёлтый осадок отфильтровывают и сушат. Выход 0.844 г (87%). Т. пл. 250 °С (из ДМФА) (т. пл. 280 °С [5]). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.97 (2H, д, $J = 6.81$, SCH_2); 5.17 (1H, д, д, $J = 10.0$, $J = 1.7$, $=\text{CH}_2$); 5.41 (1H, д, д, $J = 1.7$, $J = 17.0$, $=\text{CH}_2$); 6.05 (1H, м,

СН=); 7.43, 7.58, 7.67, 8.31 (4H, м, H Ar). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 242 $[M]^+$ (17), 227 $[M-15]^+$ (100), 209 $[M-33]^+$ (33), 146 $[M-93]^+$ (83).

Б. Раствор 1.700 г (7.7 ммоль) изатин- β -тиосемикарбазона в 40 мл 1 н. NaOH кипятят 3 ч, добавляют 0.64 мл (7.7 ммоль) бромистого аллила и 10 мг ТЭБАХ и перемешивают при комнатной температуре. Жёлтый осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 0.467 г (25%).

Бромид 3-бромметил-3,10-дигидро-2H-[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (4a). К раствору 0.121 г (0.5 ммоль) соединения **1** в 5 мл ДМФА добавляют раствор 0.052 мл (1 ммоль) брома в 5 мл ДМФА. Через 48 ч отфильтровывают жёлтый осадок. Выход 0.094 г (47%). Т. пл. 298 °С (разл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.86 (1H, м, SCH₂); 4.20 (2H, м, CH₂Br); 4.29 (1H, м, SCH₂); 5.78 (1H, м, H-3); 7.62, 7.77, 7.92, 8.32 (4H, м, H Ar). Найдено, %: С 35.61; Н 2.51; Br 39.91; N 13.93. C₁₂H₁₀Br₂N₄S. Вычислено, %: С 35.84; Н 2.51; Br 39.74; N 13.93.

Иодид 3-иодметил-3,10-дигидро-2H-[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (4b). Раствор 0.121 г (0.5 ммоль) соединения **1** в 5 мл хлороформа приливают к раствору 0.127 г (0.5 ммоль) иода в 5 мл хлороформа. Через 48 ч отгоняют хлороформ, остаток растворяют в ацетоне, добавляют 50 мг NaI. Спустя 24 ч осадок отфильтровывают, сушат. Выход 0.082 г (33%). Т. пл. 168 °С (с разл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.72 (1H, м, SCH₂); 3.91 (2H, м, CH₂I); 4.17 (1H, м, SCH₂); 5.46 (1H, м, H-3); 7.59, 7.75, 7.89, 8.31 (4H, м, H Ar). Найдено, %: С 29.05; Н 2.01; I 51.48; N 11.10. C₁₂H₁₀I₂N₄S. Вычислено, %: С 29.05; Н 2.03; I 51.16; N 11.29.

3-Метил[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол (5). К раствору 0.070 г (0.14-ммоль) соединения **4b** в 5 мл ДМФА добавляют 20 мг (0.240 ммоль) Na₂CO₃ в 3 мл воды. Спустя 48 ч отфильтровывают игольчатые кристаллы. Выход 0.015 г (50%). Т. пл. 139 °С (т. пл. 140 °С [7]). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.64 (3H, с, CH₃); 7.47 (1H, с, SCH=); 7.33, 7.69, 8.23 (4H, м, H Ar).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. A. Hassan, N. K. Mohamed, B. A. Ali, A.-F. E. Mourad, *Tetrahedron*, **50**, 9997 (1994).
2. С. В. Оковитый, *Биомед. химия*, **50**, 293 (2004).
3. А. Б. Томчин, О. Ю. Урюпов, Т. И. Жукова, Т. А. Кузнецова, М. В. Костычева, А. В. Смирнов, *Хим.-фарм. журн.*, **31**, 19 (1997).
4. V. S. Holla, K. V. Udupa, *Heterocycles*, **32**, 1081 (1991).
5. V. Ram, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*, **313**, 108 (1980).
6. Б. В. Рудаков, Д. Г. Ким, С. Г. Алексеев, В. Н. Чарушин, С. В. Шоршнев, *ЖОрХ*, **33**, 1103 (1997).
7. Д. Г. Ким, А. В. Журавлёва, *XГС*, 1590 (2009). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **45**, 1281 (2009)].

Южно-Уральский государственный университет,
Челябинск 454080, Россия
e-mail: kim_dg48@mail.ru

Поступило 19.12.2009