

СИНТЕЗ 5-ФЕНИЛ-(5,6-ДИФЕНИЛ)-2,3-ДИГИДРО-1,2,4-ТРИАЗИН-3-ТИОНОВ И ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ РЕАКЦИЙ С 1,2-ДИБРОМЭТАНОМ

А.В. Рыбакова, Д.Г. Ким

Южно-Уральский государственный университет, г. Челябинск, Россия

Осуществлен синтез 5-фенил-(5,6-дифенил)-1,2,4-триазин-3(2*H*)-тионов (**1,2**) конденсацией моногидрата фенилглиоксаля с тиосемикарбазидом и бензила с солянокислым тиосемикарбазидом, соответственно. Моногидрат фенилглиоксаля был получен нами окислением ацетофенона селенистой кислотой по реакции Райли, а бензил (1,2-дифенилэтан-1,2-дион) – окислением бензоина (2-гидрокси-1,2-дифенилэтанона) азотной кислотой по известным методикам. Полученные соединения **1** и **2** были изучены нами в реакциях с 1,2-дибромэтаном в различных соотношениях. Взаимодействие триазинтиона **1** с 1,2-дибромэтаном в мольных соотношениях 1:1 и 1:2 приводит к образованию неизвестного ранее 3-[(2-бромэтил)сульфанил]-5-фенил-1,2,4-триазина (**3a**). Использование двукратного избытка 1,2-дибромэтана приводит к увеличению выхода соединения **3a** на 11 %. Взаимодействие триазинтиона **2** с 1,2-дибромэтаном в мольных соотношениях 1:1 и 2:1 приводит к образованию 3-[(2-бромэтил)сульфанил]-5,6-дифенил-1,2,4-триазина (**3b**). В спектрах ЯМР ¹H соединений **3a, b** имеются сигналы протонов ароматических колец в области 7,23–8,81 м.д., триплет протонов S-CH₂-группы при 3,22 м.д. и 4,06 м.д. и триплет протонов CH₂-Br-группы при 4,39 м.д. и 5,28 м.д. Интересно, что в случае реакции соединения **1** с 1,2-дибромэтаном в соотношении реагентов 2:1 образуется 1,2-бис-(5-фенил-[1,2,4]триазинил-3-сульфанил)-этан. В спектре ЯМР ¹H последнего в отличие от спектра соединения **3a** наблюдается сигнал протонов S-CH₂-группы, которые являются в данной структуре эквивалентными и образуют синглет при 3,79 м.д. Соединение **3a** также исследовано нами методом хромато-масс-спектрометрии (прямой ввод пробы). Следует отметить, что в условиях съемки масс-спектра происходит отщепление атома брома и в масс-спектре наблюдается пик с *m/z* 216 с интенсивностью 38 % и отсутствует пик молекулярного иона. Пик с максимальной интенсивностью (*m/z* 116, 100 %) соответствует, по-видимому, 4-тиа-6,7-диаза-1-азонийбицикло[3.2.0]гепт-1(5)-ену. Его высокая интенсивность обусловлена тем, что структура катиона 1,2-дигидротриазетия является ароматической.

Ключевые слова: 5-фенил-1,2,4-триазин-3(2*H*)-тион, 5,6-дифенил-1,2,4-триазин-3(2*H*)-тион, 1,2-дибромэтан, 3-[(2-бромэтил)сульфанил]-5-фенил-1,2,4-триазин, 3-[(2-бромэтил)сульфанил]-5,6-дифенил-1,2,4-триазин, 1,2-бис-(5-фенил-[1,2,4]триазинил-3-сульфанил)-этан.

Введение

Некоторые производные 1,2,4-триазинтионов нашли применение в качестве пестицидов и фармакологически активных соединений. Замещенные 3-сульфанилтриазины активны в качестве гербицидов, фунгицидов, инсектицидов, акарицидов и регуляторов роста растений [1–3], а также дезинфицирующих средств, отбеливающих агентов и красителей.

Различные замещенные 2,3-дигидро-1,2,4-триазин-3-тионов могут найти применение как фармакологически активные вещества, обладающие противомикробным [4], противовоспалительным и противовирусным действием [5], антитромбическим действием [6]. 5-замещенные 2,3-дигидро-1,2,4-триазин-3-тионов действуют на центры спинного мозга, обладают спазматическим и антигистаминным действием [7]. Для производных 3-(1,2,3-триазол)метилсульфанил-5,6-дифенил-1,2,4-триазинов описана активность против раковых клеток [8]. 2-((5,6-Дифенил-1,2,4-триазин-3-ил)сульфанил)-*N*-арилацетамид и некоторые производные конденсированных 1,2,4-триазин-3-тионов могут быть перспективными противодиабетическими средствами, так как проявляют ингибирующее действие на α-гликозиды и альдозоредуктазы [9, 10]. Некоторые

S-алкильные производные 5,6-дифенил-1,2,4-триазин-3-тионов проявляют нейропротекторное действие [11], а производные 1-арил-3-(3,4-дифенил-1,2,4-триазин-6-илсульфанилацетил)мочевины проявляют ингибирующее действие к ацетилхолинэстеразе [12]. У 5,6-диарил-1,2,4-триазин-3-тионов и их производных обнаружена противосудорожная активность [13]. Некоторые производные 5,6-диарил-1,2,4-триазина, например, этил 2-(5-(4-хлорфенил)-6-(4-метоксифенил)-3-тиоксо-1,2,4-триазин-2(3*H*)-ил)ацетат, предотвращают фрагментацию ДНК, поэтому могут рассматриваться как новые нейропротекторные агенты в разработке ведущих препаратов против болезни Альцгеймера [14].

Общая методика получения 5,6-диарил-1,2,4-триазин-3-тионов заключается во взаимодействии соответствующего 1,2-дикетона (1 экв.) с тиосемикарбазидом (2 экв.) в присутствии нескольких капель концентрированной соляной кислоты при микроволновом облучении в течение 10 мин при 120 °С (300 Вт) [13].

5-Фенил-2,3-дигидро-1,2,4-триазин-3-тион (**1**) может быть получен при действии фенилмагнибромидом в инертном растворителе на 2,3-дигидро-1,2,4-триазин-3-тион-5-он при комнатной температуре [6]. Необычный способ получения соединения **1** связан с превращениями ацетофенон-азо-тиоформамида, который образуется при действии сероводорода на ацетофенон-азоцианид калия в течение получаса, под действием карбоната калия. Реакция трудно протекает в воде и эфире, лучше – в холодном спирте или хлороформе [15].

В литературе [16–20] имеются данные о синтезе некоторых S-алкильных производных 5,6-дифенил-1,2,4-триазинов, но S-алкильные производные практически не исследованы.

В настоящей работе осуществлен синтез 5-фенил-(5,6-дифенил-)-2,3-дигидро-1,2,4-триазин-3-тионов (**1,2**) и с целью синтеза их новых S-производных изучено взаимодействие соединений **1,2** с 1,2-дибромэтаном в различных соотношениях (1:1, 1:2, 2:1, соответственно).

Экспериментальная часть

Хромато-масс-спектрометрический анализ соединения **3a** проводили на приборе GCMS SHIMADZU QP2010 Ultra в режиме электронной ионизации ЭИ (70 эВ).

Спектры ЯМР ¹H соединений № **3a**, **3b**, **6a** записаны на спектрометре Bruker DRX-400 (400 МГц), внутренний стандарт ТМС (для ядер ¹H).

Бензил (1,2-дифенилэтан-1,2-дион) получали из бензоина (2-гидрокси-1,2-дифенилэтанона) по известной методике [21] с выходом 97 %.

Моногидрат фенилглиоксала

Смесь 32,25 г (0,25 моль) селенистой кислоты в 150 мл 1,4-диоксана с 29 мл (0,25 моль) ацетофенона кипятили в течение 9 часов. Через сутки реакционную смесь отфильтровывали, из фильтрата отгоняли растворитель в вакууме. Остаток перекристаллизовывали из 350 мл воды. Образующийся белый осадок сушили. Выход 17,989 г (47 %). $T_{пл} = 74–75$ °С (по данным [22–24] выход 69–72 %, $T_{пл}$ от 73 до 91 °С в зависимости от степени влажности).

5-Фенил-2,3-дигидро-1,2,4-триазин-3-тион (**1**)

К раствору 3,04 г (0,02 моль) моногидрата фенилглиоксала в 100 мл изопропилового спирта добавляли раствор 2,002 г (0,022 моль) тиосемикарбазида в 50 мл воды и раствор 3 г карбоната натрия в 10 мл воды. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 часов. Через 24 часа реакционную смесь отфильтровывали, фильтрат подкисляли ледяной уксусной кислотой до нейтральной среды. Через сутки испаряли растворитель на 1/3 часть и образующийся красный осадок отфильтровывали и сушили. Выход 0,781 г (55 %). $T_{пл} = 196–198$ °С (выход 54 %, $T_{пл} = 205–206$ °С [22, 23]).

Дибензоил (бензил)

К смеси 20 мл ледяной уксусной кислоты и 10 мл азотной кислоты добавляли 4,5 г (0,02 моль) бензоина. Реакционную смесь кипятили в течение 2 часов на кипящей водяной бане. Полученный бледно-жёлтый раствор выливали в стакан с 200 мл воды и охлаждали в ледяной бане. Выпавший осадок в виде игольчатых бледно-жёлтых кристаллов отфильтровывали и сушили. Выход 4,11 г (97 %). $T_{пл} = 93–94$ °С (95 °С [6]).

5,6-Дифенил-1,2,4-триазин-3(2H)-тиона (2)

К раствору 1,27 г (0,01 моль) солянокислого тиосемикарбазида в 50 мл 2н гидроксида калия добавляли 1,8 г (0,01 моль) бензила. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Через 24 часа раствор подкисляли ледяной уксусной кислотой до нейтральной среды. Выпавший желтый осадок отфильтровывали и сушили. Выход 3,85 г (73 %). $T_{пл.} = 220\text{--}221\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($219\text{--}222\text{ }^{\circ}\text{C}$ [6]).

3-[(2-Бромэтил)сульфанил]-5-фенил-1,2,4-триазин (3a)

А. К раствору 0,189 г (0,001 моль) 5-фенил-2,3-дигидро-1,2,4-триазин-3-тиона в 10 мл ацетона добавляли 2 мл триэтиламина и 0,09 мл (0,001 моль) 1,2-дибромэтана. Реакционную смесь перемешивали 9 часов при комнатной температуре. Через 24 часа образовавшийся белый осадок отфильтровывали, промывали ацетоном. Из фильтрата испаряли растворитель, остаток обрабатывали водой. Образовавшийся осадок серо-бежевого цвета отфильтровывали, сушили на воздухе. Выход 0,057 г (54 %). $T_{пл}$ с разложением = $99\text{--}100\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6) δ , м.д. /J, Гц: 3,22 (2H, т., $J = 6,6$, SCH $_2$); 4,39 (2H, т., $J = 6,6$, CH $_2$ Br); 7,59–7,64 (м., 3H, H $_{Ph-5}$); 8,22–8,24 (м., 2H, H $_{Ph-5}$); 8,81 (с., 1H, H-6). Найдено, %: C 44,41; H 3,22. C $_{11}$ H $_{10}$ BrN $_3$ S. Вычислено, %: C 44,61; H 3,40.

Б. К раствору 0,189 г (0,001 моль) 5-фенил-2,3-дигидро-1,2,4-триазин-3-тиона в 10 мл ацетона добавляли 2 мл триэтиламина и 0,18 мл (0,002 моль) 1,2-дибромэтана. Реакционную смесь перемешивали 9 часов при комнатной температуре. Через 24 часа образовавшийся белый осадок отфильтровывали, промывали ацетоном. Из фильтрата испаряли растворитель, остаток обрабатывали водой. Образовавшийся осадок серо-бежевого цвета отфильтровывали, сушили на воздухе. Выход 0,062 г (65 %).

3-[(2-Бромэтил)сульфанил]-5,6-дифенил-1,2,4-триазина (3b)

А. К раствору 0,265 г (0,001 моль) 5,6-дифенил-1,2,4-триазин-3(2H)-тиона в 15 мл этилового спирта добавляли 0,057 г (0,001 моль) гидроксида калия и 0,4 мл (0,001 моль) 1,2-дибромэтана. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре. Через 24 часа образовавшийся бледно-желтый осадок отфильтровывали. Из фильтрата испаряли растворитель, остаток обрабатывали водой, отфильтровывали образовавшийся бледно-желтый осадок и сушили. Выход составил 0,249 г (67 %). $T_{пл}$ с разложением = $262\text{--}263\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6) δ , м.д. /J, Гц: 4,06 (2H, т., $J = 8,7$, SCH $_2$); 5,28 (2H, т., $J = 8,7$, CH $_2$ Br); 7,25–7,62 (10H, м., H $_{Ph}$). Найдено, %: C 54,66; H 3,61. C $_{17}$ H $_{14}$ BrN $_3$ S. Вычислено, %: C 54,85; H 3,79.

Б. К раствору 0,530 г (2 ммоль) 5,6-дифенил-1,2,4-триазин-3(2H)-тиона в этиловом спирте добавляли 0,057 г (0,001 моль) гидроксида калия и 0,4 мл (1 ммоль) 1,2-дибромэтана. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре. Через 24 часа образовавшийся осадок отфильтровывали, из фильтрата испаряли растворитель. Остаток обрабатывали водой, осадок отфильтровывали и сушили. Выход 0,535 г (72 %).

1,2-Бис-(5-фенил-[1,2,4]триазинил-3-сульфанил)-этан (6a)

К раствору 0,189 г (1 ммоль) 5-фенил-2,3-дигидро-1,2,4-триазин-3-тиона в 10 мл ацетона добавляли 2 мл триэтиламина и 0,043 мл (0,5 ммоль) 1,2-дибромэтана. Реакционную смесь перемешивали в течение 9 часов при комнатной температуре. Через 24 часа образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали ацетоном. Из фильтрата испаряли растворитель, остаток обрабатывали водой. Образовавшийся осадок серо-бежевого цвета отфильтровывали, сушили на воздухе. Выход 0,234 г (58 %). $T_{пл}$ с разложением = $140\text{--}141\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6) δ , м.д. /J, Гц: 3,79 (2H, с., SCH $_2$); 7,57–7,64 (м., 3H, H $_{Ph-5}$); 8,23–8,25 (м., 2H, H $_{Ph-5}$); 9,79 (с., 1H, H-6). Найдено, %: C 59,20; H 3,79. C $_{20}$ H $_{16}$ N $_6$ S $_2$. Вычислено, %: C 59,39; H 3,99.

Обсуждение результатов

С целью получения 5-фенил-2,3-дигидро-1,2,4-триазин-3-тиона (1) нами сначала по реакции Райли, которая заключается в окислении ацетофенона селенистой кислотой, был синтезирован моногидрат фенилглиоксаля по известной методике [22–24] (схема 1).

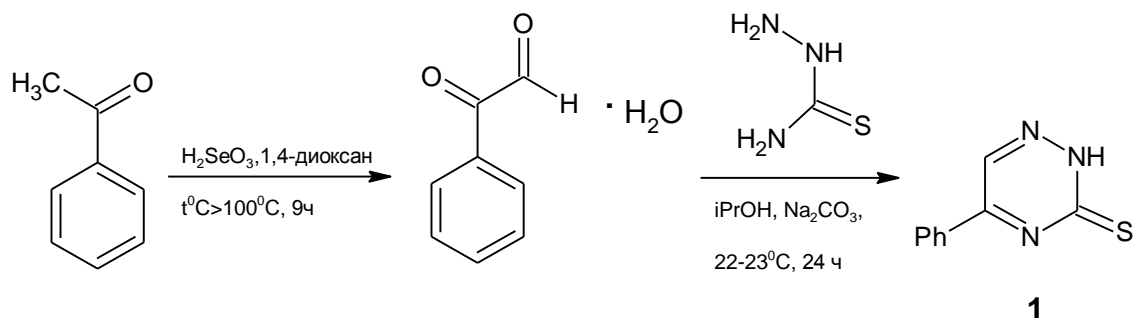


Схема 1. Синтез 5-фенил-2,3-дигидро-1,2,4-триазин-3-тиона (1)

На втором этапе мы осуществили конденсацию моногидрата фенилглиоксаля с тиосемикарбазидом в изопропиловом спирте при комнатной температуре в присутствии карбоната натрия. При этом был получен триазинтион **1** с выходом 55 % (см. схему 1). Согласно литературным данным [23, 25] конденсация моногидрата фенилглиоксаля с тиосемикарбазидом проходит в две стадии: образование тиосемикарбаза и его циклизация в щелочной среде (схема 2) с образованием триазинтиона **1** с выходом 54 %.

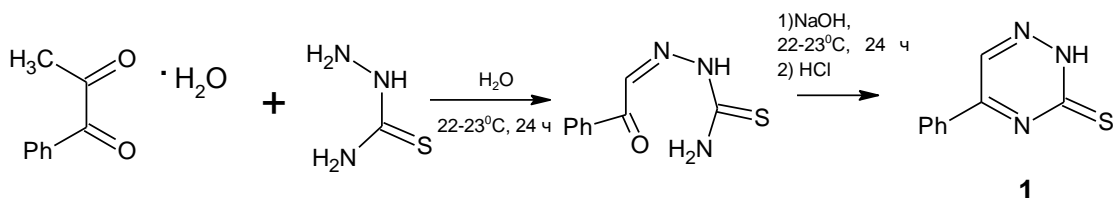
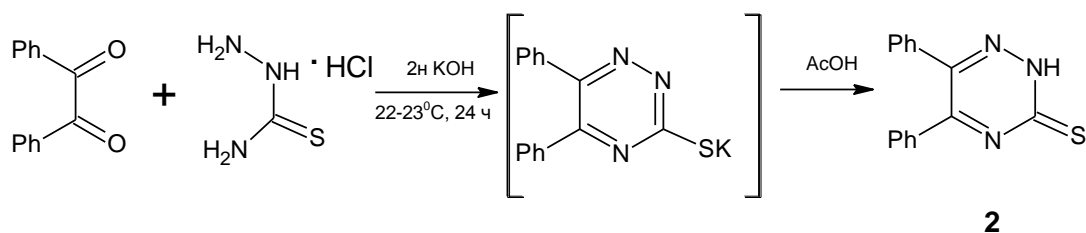


Схема 2. Взаимодействие моногидрата фенилглиоксаля с тиосемикарбазидом

Известен способ получения триазина **1** конденсацией тиосемикарбазида с фенилглиоксалем в уксусной кислоте при нагревании в течение 8 часов. В данном случае выход триазина **1** составляет 90–95 % [26].

Для синтеза 5,6-дифенил-1,2,4-триазин-3(2*H*)-тиона (**2**) нами была осуществлена конденсация бензила с солянокислым тиосемикарбазидом в 2*n* гидроксиде калия при комнатной температуре. Для выделения продукта реакции из реакционной смеси её подкисляли ледяной уксусной кислотой до pH=7, выход соединения **2** составил 73 % (схема 3).

Схема 3. Синтез 5,6-дифенил-1,2,4-триазин-3(2*H*)-тиона (2)

С целью получения новых гетероциклических систем, содержащих триазиниевый фрагмент, нами впервые было осуществлено взаимодействие 5-фенил-2,3-дигидро-1,2,4-триазин-3-тиона **1** с 1,2-дибромэтаном в различных мольных соотношениях (1:1, 1:2, 2:1). В каждом из случаев реакцию проводили при комнатной температуре в ацетоне в присутствии триэтиламина. Реакцию 5,6-дифенил-триазин-3-тиона **2** с 1,2-дибромэтаном в соотношениях 1:1 и 2:1, соответственно, проводили в среде EtOH-KOH.

Следует отметить, что в литературе изучены реакции 6-замещенных производных 1,2,4-триазин-3-тион-5-онов с 1,2-дибромэтаном (мольное соотношение 1:1) в присутствии основания [27, 28]. В случае 6-фенил-1,2,4-триазин-3-тион-5-она образование региоизомеров с аннелированием тиазольного цикла по атомам N-2 и N-4 установлено методом рентгеноструктурного анализа [28]. Интересно, что тетрагидро-1-метил-1,2,4-триазин-3-тион при взаимодействии с 1,2-

дибромэтаном в присутствии карбоната натрия в метаноле при нагревании даёт два продукта, одним из которых является продукт циклизации по атому азота N-2, а вторым – продукт «сшивки» бис-(тетрагидро-1-метил-1,2,4-триазинил-3-сульфанил)этан [29]. Смесь продуктов, по мнению авторов, образуется из промежуточного 3-((2-бромэтил)сульфанил)-1-метил-1,2,4-триазина [29]. Региоизомер с циклическим продуктом по N-4 получен авторами другим путём (действием тионилхлорида на 4-(2-этоксиэтил)-1-метил-1,2,4-триазин-3-тион). Об образовании разных региоизомеров в данных реакциях свидетельствует различное положение сигнала N-метильной группы в спектрах ЯМР ^1H [29].

В работе [30] для тетрагидро-1-метил-1,2,4-триазин-3-тиона взаимодействие с β -бромэтил-*n*-толуолсульфонатом также приводит к циклизации с участием атома N-2 с образованием 5-метилтиазоло[1,2,4]триазина.

Продукт «сшивки» в работе [31] получен в результате одnoreакторного синтеза, заключающегося в протекании двух стадий: S-алкилирование тиосемикарбазида 1,5-дибромпентаном или поли(этиленгликоль)дибромидами и дальнейшая циклизация промежуточных дичетвертичных солей с глиоксалем в присутствии NaHCO_3 .

Еще один способ получения продукта «сшивки» представляет собой взаимодействие в ацетонитриле 3-метилсульфонил-1,2,4-триазина с 2-(1,2,4-триазин-3-илсульфанил)этантолом в присутствии Na_2CO_3 (соотношение 2:1:2 соответственно) [32]. При этом выход продукта «сшивки» составил 61 %, строение установлено на основе данных спектров ЯМР ^1H и ^{13}C . Отметим, что ротонны S- CH_2 -группы образуют синглет в области 3,63 м.д. [32].

На основании литературных данных можно предположить, что взаимодействие триазиантионов **1** и **2** с 1,2-дибромэтаном в соотношении 1:1 может привести к получению продукта алкилирования – 3-[(2-бромэтил)сульфанил]-5-фенил-6-R-1,2,4-триазина (**3a,b**), или продуктов гетероциклизации с участием азота триазинового кольца N-2 (бромида 7-фенил-6-R-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазиния (**4a,b**) или N-4 (бромида 4-фенил-3-R-6,7-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*c*][1,2,4]триазиния (**5a,b**)) (схема 4). Кроме того, возможно образование продукта «сшивки» – 1,2-бис-(5-фенил-6-*H*-[1,2,4]триазинил-3-сульфанил)-этана (**6a,b**).

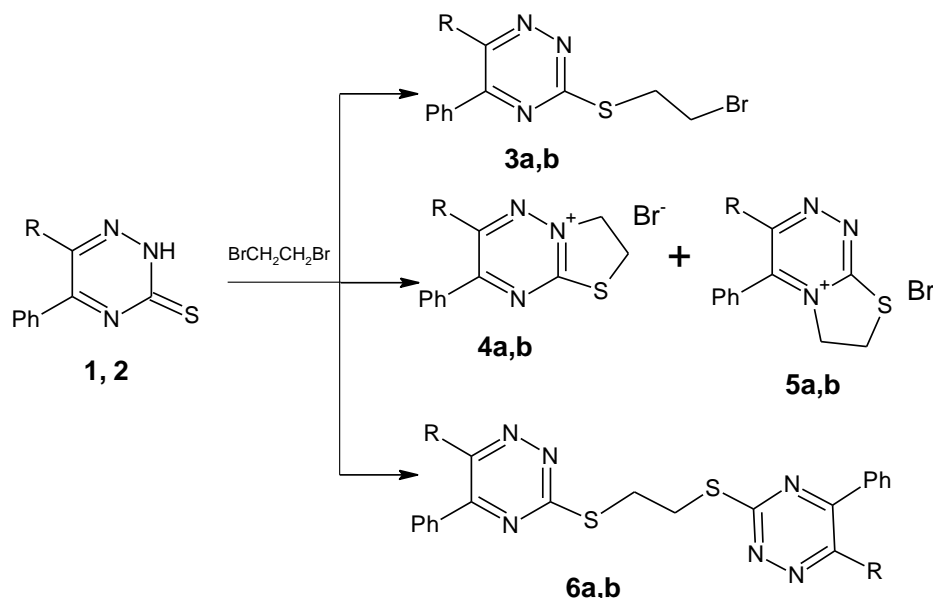


Схема 4. Взаимодействие 5-фенил-(5,6-дифенил)-2,3-дигидро-1,2,4-триазин-3-тионов с 1,2-дибромэтаном

В нашем случае взаимодействие 5-фенил-2,3-дигидро-1,2,4-триазин-3-тиона **1** с 1,2-дибромэтаном в мольных соотношениях 1:1 и 1:2, соответственно, приводит согласно данным спектров ЯМР ^1H к образованию одного и того же продукта – 3-[(2-бромэтил)сульфанил]-5-фенил-1,2,4-триазина (**3a**). Следует отметить, что двукратный избыток 1,2-дибромэтана способствует увеличению выхода соединения **3a** на 11 %. Взаимодействие соединения **2**

с 1,2-дибромэтаном в мольных соотношениях 1:1 в системе EtOH-KOH аналогично приводит к продукту алкилирования – соединению **3b**.

В спектрах ЯМР ^1H соединений **3a, b** помимо сигналов в области 7,23–8,81 м.д., которые могут быть отнесены к сигналам ароматических протонов, наблюдается триплет протонов S-CH₂-группы при 3,22 м.д. и 4,06 м.д.; триплет протонов CH₂-Br-группы при 4,39 м.д. и 5,28 м.д., соответственно для соединений **3a** и **3b**. Образование циклических соединений **4** или **5** может быть опровергнуто тем фактом, что при наличии тиазольного цикла сигналы протонов S-CH₂- группы в спектре ЯМР ^1H наблюдались бы в виде двух сигналов ввиду их не эквивалентности. Кроме того, согласно литературным данным [33] протекание циклизации 3-аллилсульфанил-5-фенил-1,2,4-триазин-3-тиона с образованием тиазольного цикла и появление положительного заряда на атоме азота триазинового цикла способствует смещению сигнала протона Н-6 триазинового кольца в спектре ЯМР ^1H в сторону слабого поля (9,66 м.д.) по сравнению с аналогичным сигналом в спектре исходного сульфида (9,43 м.д.). Аналогичное смещение сигнала протона Н-6 триазинового цикла в область 10,05–10,57 м.д. наблюдается и при циклизации 3-циннамилсульфанил-, 3-пропаргилсульфанил-5-фенил-1,2,4-триазин-3-тиона [34, 35]. В нашем случае сигнал протона Н-6 в спектре ЯМР ^1H наблюдается при 8,81 м.д., что указывает на образование 3-[(2-бромэтил)сульфанил]-5-фенил-1,2,4-триазина **3a** и исключает образование циклических продуктов реакции **4** и **5**.

По-видимому, отсутствие циклических продуктов в реакционной смеси в нашем случае можно объяснить тем, что в отличие от изученных в литературе [27, 28] соединений триазинтионы **1** и **2** менее гидрированы и в образующихся мезоионных структурах **4** и **5** нет возможности отщепления галогенводорода. Можно предположить, что структуры **4** и **5** образуются в ходе реакции, но являются неустойчивыми.

При взаимодействии 5-фенилтриазин-3-тиона **1** или 5,6-дифенилтриазин-3-тиона **2** с 1,2-дибромэтаном в мольном соотношении 2:1, соответственно, теоретически также могут быть получены соединения **3–6** (см. схему 4). Согласно данным ЯМР ^1H нами установлено, что в случае триазинтиона **1** при этом образуется соединение **6a**, а в случае триазинтиона **2** – продукт алкилирования **3b**.

В спектре ЯМР ^1H соединения **6a** в отличие от спектра соединения **3a** наблюдается сигнал протонов S-CH₂-группы, которые являются эквивалентными и образуют синглет при 3,79 м.д., что характерно для соединений подобного строения [29, 32]. При этом наблюдается небольшое смещение сигнала протона Н-6 триазинового кольца – в область 9,79 м.д., однако отсутствие в области 4,00–5,50 м.д. сигналов протонов, которые могли бы быть отнесены к протонам CH₂-N⁺-группы, свидетельствует об образовании соединения **6a**, а не продуктов гетероциклизации **4** и **5**.

Соединение **3a** также исследовано нами методом хроматомасс-спектрометрии (прямой ввод пробы). При съемке масс-спектра происходит отщепление брома и в масс-спектре (рис. 1) наблюдается соответствующий пик с m/z 216 небольшой интенсивности (38 %) и отсутствует пик молекулярного иона.

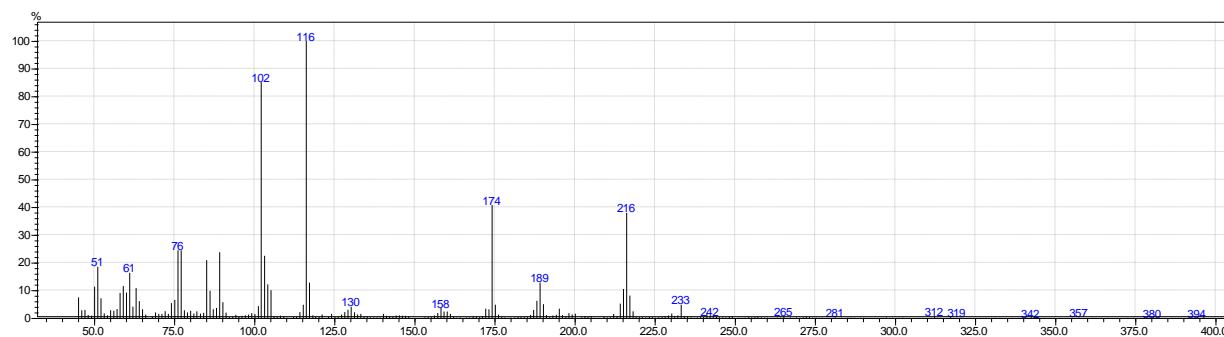


Рис. 1. Масс-спектр 3-[(2-бромэтил)сульфанил]-5-фенил-1,2,4-триазина **3a**

Также в масс-спектре соединения **3a** имеются характерные пики, соответствующие фрагментации молекулы, приводящей к образованию катион радикала фенилацетилен (пик с m/z 102, 85 %), 7-фенил-6-*R*-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазинового катиона (пик с m/z 216, 38 %) (схема 5). Пик с максимальной интенсивностью соответствует, по-видимому, 4-тиа-6,7-

диаза-1-азонийбицикло[3.2.0]гепт-1(5)-ен (пик с m/z 116, 100 %). Его высокая интенсивность обусловлена тем, что в структуру последнего входит ароматический катион – 1,2-дигидротриазетий. Можно предположить, что 4-тиа-6,7-диаза-1-азонийбицикло[3.2.0]гепт-1(5)-ен образуется в два этапа: сначала происходит отщепление от соединения **3a** радикала брома и молекулы фенилацетилена, образующийся при этом 4-тиа-6,7-диаза-1-азонийбицикло[3.2.0]гепт-1(7),5-диен вступает в реакцию диспропорционирования.

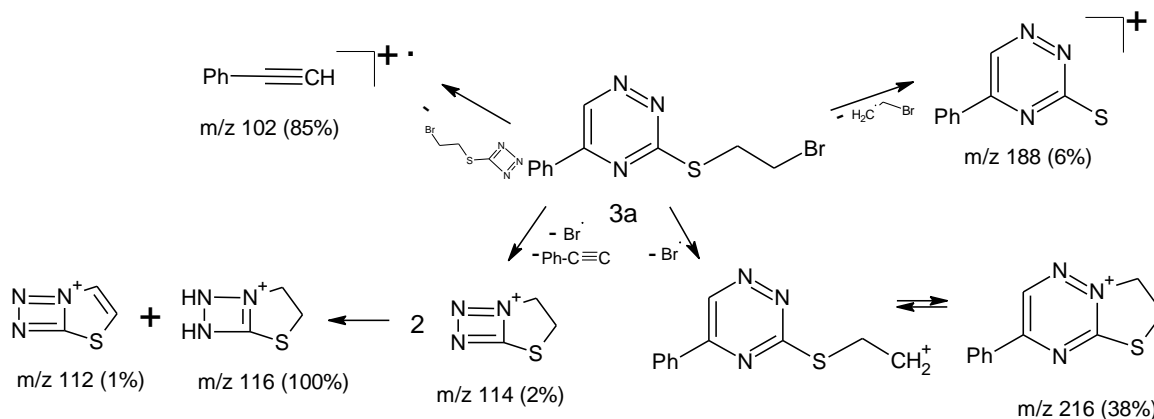


Схема 5. Фрагментация 3-[(2-бромэтил)сульфанил]-5-фенил-1,2,4-триазина **3a**

Заключение

Таким образом, конденсация моногидрата фенилглиоксала с тиосемикарбазидом впервые осуществлена в изопропиловом спирте в присутствии карбоната натрия, а конденсация бензила с солянокислым тиосемикарбазидом – в 2н гидроксиде калия при комнатной температуре. Полученные при этом 5-фенил-(5,6-дифенил)-2,3-дигидро-1,2,4-триазин-3-тионы **1,2** были исследованы в реакциях с 1,2-дибромэтаном в различных соотношениях. Неизвестный ранее 3-[(2-бромэтил)сульфанил]-5-фенил-1,2,4-триазин **3a** был получен при взаимодействии триазинтиона **1** с 1,2-дибромэтаном в мольных соотношениях 1:1 и 1:2, соответственно. В случае соотношения реагентов 2:1 (триазинтион **1** : $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$) образуется 1,2-бис-(5-фенил-[1,2,4]триазинил-3-сульфанил)-этан **6a**. При взаимодействии 5,6-дифенил-1,2,4-триазин-3(2*H*)-тиона **2** с 1,2-дибромэтаном в системе EtOH-KOH в различных соотношениях (1:1 и 2:1, соответственно) образуется один и тот же продукт алкилирования по атому серы – 3-[(2-бромэтил)сульфанил]-5,6-дифенил-1,2,4-триазин **3b**.

Литература/References

1. El-Sayed W., Nassar I., Abdel-Rahman A. Synthesis and Antitumor Activity of New 1,2,4-Triazine and [1,2,4]Triazolo[4,3-*b*][1,2,4]triazine Derivatives and Their Thioglycoside and Acyclic C-Nucleoside Analogs. *Heterocyclic Chem.*, 2011, vol. 48, pp. 135–143. DOI: 10.1002/jhet.522.
2. Saloutina L.V., Zapevalov A.Ya., Kodess M.I., Slepukhin P.A., Ganebnykh I. N., Saloutin V.I., & Chupakhin O.N. Trifluoromethyl-containing 1,2,4-Triazines. Synthesis on the Base of Perfluorobiacetyl and Reaction with Thiosemicarbazide and Thiourea. *J. Fluorine Chem.*, 2019, no. 227, pp. 1–9. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2019.109362
3. Rajan M.P. Chemical and Spectrophotometric Investigations of 3-Mercapto- 5,6-diphenyl-1,2,4-triazine as a New Carboxyl Activating Group. *Asian J. Chem.*, 2009, vol. 21, no. 9, pp. 7327–7336.
4. Abdel-Rahman R.M., Ghareib, M. Synthesis and Biological Activities of Some New 3-Substituted 5,6-Diphenyl-1,2,4-triazines. *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.*, 1987, vol. 26, pp. 496–500.
5. Tang X., Su S., Chen M., He J., Xia R., Guo T., Chen Y., Zhang C., Wang J. and Xue W. Novel Chalcone Derivatives Containing a 1,2,4-Triazine Moiety: Design, Synthesis, Antibacterial and Antiviral Activities. *RSC Adv.*, 2019, vol. 6, pp. 6011–6020. DOI: 10.1039/C9RA00618D.
6. Миронович Л.М., Промоненков В.К. 1,2,4-Триазины. Итоги науки и техники, ВИНТИ. Сер. Орг. химия. 1990. Т. 22. С. 3–267. [Mironovich L.M., Promonenkov V.K. [1,2,4-Triazine.]. *Itogi*

nauki i tekhniki, VINITI. Seriya organicheskaya khimiya [Results of science and technology, VINITI. Series organic chemistry.], 1990, vol. 22, pp. 3–267. (in Russ.)]

7. Smagin S.S., Bogachev V.E., Yakubovskii A.K., Metkalova S.E., Privol'neva T.P., Chugunov V.V., and Lavretskaya E.F. Synthesis and Neuropharmacological Activity of 1,2,4-Triazine-3-thione Derivatives. *Pharmaceutical Chem. J.* 1975, vol. 9, no. 4, pp. 11–15.

8. Fu D.-J., Song J., Hou Y.-H., Zhao R.-H., Li J.-H., Mao W., Yang J.-J., Li P., Zi X.-L., Li Z.-H., Zhang Q.-Q., Wang F.-Y., Zhang S.-Y., Zhang Y.-B. and Liu H.-M. Discovery of 5,6-Diaryl-1,2,4-triazines Hybrids as Potential Apoptosis Inducers. *European J. Med. Chem.*, 2017, vol. 138, pp. 1076–1088. DOI: 10.1016/j.ejmech.2017.07.011.

9. Wang G., Li X., Wang J., Xie Z., Li L., Chen M., Chen S. and Peng Y. Synthesis, Molecular Docking and α -Glucosidase Inhibition of 2 ((5,6-Diphenyl-1,2,4-triazin-3-yl)thio)-N-arylacetamides. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 2017, vol. 27, pp. 1115–1118. DOI: 10.1016/j.bmcl.2017.01.094.

10. Soltsova Prnova M., Svik K., Bezek S., Kovacicova L., Karasu C., & Stefek M. 3-Mercapto-5H-1,2,4-triazino[5,6-b]indole-5-acetic Acid (Cemtirestat) Alleviates Symptoms of Peripheral Diabetic Neuropathy in Zucker Diabetic Fatty (ZDF) Rats: A Role of Aldose Reductase. *Neurochem. Res.*, 2019, vol. 44, pp. 1056–1064. DOI: 10.1007/s11064-019-02736-1.

11. Irannejad H., Amini M., Khodaghohi F., Ansari N., Khoramian Tusi S., Sharifzadeh M. and Shafiee A. Synthesis and in Vitro Evaluation of Novel 1,2,4-Triazine Derivatives as Neuroprotective Agents. *Bioorg. Med. Chem.*, 2010, vol. 18, pp. 4224–4230. DOI: 10.1016/j.bmc.2010.04.097.

12. Gupta A.K., Rastogi A. and Hajela K.S. Synthesis and Acetylcholinesterase Activity of 1-Aryl-3-(3,4-diphenyl-1,2,4-triazine-6-ylmercaptoacetyl)ureas. *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.*, 1983, vol. 22., no. 10, pp. 1074–1075.

13. Irannejad H., Naderi N., Emami S., Ghadikolaei R.Q., Foroumadi A., Zafari T., Mazar-Atabaki A. and Dadashpour S. Microwave-assisted Synthesis and Anticonvulsant Activity of 5,6-Bisaryl-1,2,4-triazine-3-thiol derivatives. *Medical Chem. Research.*, 2013, vol. 23, pp. 2503–2514. DOI: 10.1007/s00044-013-0843-6.

14. Branowska D., Ławecka J., Sobiczewski M., Karczmarzyk Z., Wysocki W., Wolin' ska E., Olender E., Mirosław B., Perzyna A., Bielawska A., Bielawski K. Synthesis of Unsymmetrical Disulfanes Bearing 1,2,4-Triazine Scaffold and Their *in Vitro* Screening Towards Anti-breast Cancer Activity. *Monatshefte für Chemie – Chemical Monthly.*, 2018, vol. 149, pp. 1409–1420. DOI: 10.1007/s00706-018-2206-y.

15. Fusco R., Rossi S. *Rend. ist. lombardo sci. Pt. I. Classe sci. mat. e nat.*, 1955, vol. 88, pp. 173-179.

16. Nassar I.F. Synthesis and Antitumor Activity of New Substituted Mercapto-1,2,4-Triazine Derivatives, Their Thioglycosides, and Acyclic Thioglycoside Analogs. *J. Heterocyclic Chem.*, 2013, vol. 50, pp. 129–134. DOI: 10.1002/jhet.1022.

17. Yazdania M., Yazdani M., Edrakic N., Badrib R., Khoshneviszadehc M., Irajic A. and Firuzic O. Multi-target Inhibitors Against Alzheimer Disease Derived from 3-Hydrazinyl 1,2,4-triazine Scaffold Containing Pendant Phenoxy Methyl-1,2,3-triazole: Design, Synthesis and Biological Evaluation. *Bioorg. Chem.*, 2019, vol. 84, pp. 363–371. DOI: 10.1016/j.bioorg.2018.11.038

18. Tamboli R.S., Giridhar R., Mande H.M., Shah S.R. and Yadav M.R. Room-Temperature Ionic Liquid–DMSO Promoted and Improved One-Pot Synthesis of 5,6-Diaryl-1,2,4-triazines. *Synth. Commun.*, 2014, vol. 44, pp. 2192–2204. DOI: 10.1080/00397911.2014.891040.

19. Kopchuk D.S., Chepchugov N.V., Kim G.A., Zyryanov G.V., Kovalev I.S., Rusinov, V.L. and Chupakhina O.N. Synthesis of Unsymmetric 6,6'-Diaryl-2,2'-bipyridines Using a 1,2,4-Triazine Methodology. *Russ. Chem. Bull.*, 2015, vol. 64., no. 3, pp. 695–698. DOI: 10.1007/s11172-015-0921-7.

20. Mizutani M., Yoshida R. and Sanemitsu Y. Novel Herbicidal Compounds, 3-Dimethylamino-4H-[1,2,4]-Triazino[5,6-b]indoles. *Agric. Biol. Chem.*, 1987, no. 51(11), pp. 3177–3178. DOI: 10.1271/bbb1961.51.3177.

21. Теренин В.И., Ливанцов М.В., Ливанцова Л.И. и др. Практикум по органической химии. М.: БИНОМ. ЛЗ, 2015. 570 с. [Terenin V.I., Livantcov M.V., Livantcova L.I. et al. *Practicum po organicheskoy khimii* [Organic chemistry manual]. Laboratoria Znaniy, Moscow, Russia., 2015. 570 p.]

22. Werber C., Buccheri F. and Marino M.L. Synthesis of 2-Amino-5-benzoyl-1,3,4-thiadiazoles and Δ^2 -1,3,4-Thiadiazolines from Thiosemicarbazones of Phenylglyoxal. *J. Heterocycl. Chem.*, 1975, vol. 12, pp. 581–583. DOI: 10.1002/jhet.5570120329.
23. Werber C., Buccheri F., Vivona N. and Gentile M. Reactivity of the A-CH=N-NR-CX-B System. 4-R-5-Hydroxy-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazine-3-thiones. *J. Heterocycl. Chem.*, 1977, vol. 14, pp. 1433–1434.
24. Fusco R., Rossi S., Mantegazza G., Tommasini R. *Ann. Chim. (Rome)*, 1952, vol. 42, pp. 94.
25. Taylor E. C., Edward C., Macor J. E. Novel Intramolecular Diels-Alder Reactions with Alkylthio Derivatives of 1,2,4-Triazines. New Routes to Thieno[2,3-*b*]pyridines and Thieno[2,3-*c*]pyridines. *Tetrahedron Lett.*, 1985, vol. 26, no. 20, pp. 2419-2422. DOI: 10.1016/S0040-4039(00)94842-1.
26. Wolff L., Lindenhayn H. Ueber Triazine. *Chemische Berichte*, 1903, vol. 36, no. 4, pp. 4127–4129.
27. Arndt F., Franke W., Klose W., Lorenz J. Synthesen von Thiazolo- und [1,3]Thiazolo[1,2,4]triazinonen. *Liebigs Ann. Chem.*, 1984, pp. 1302 – 1307.
28. Hori A., Ishida Y., Kikuchi T., Miyamoto K., Sakaguchi H. Two Regioisomers of Condensed Thioheterocyclic Triazine Synthesized from 6-Phenyl-3-thioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-5-one. *Acta Cryst., Sect. C: Crystal Structure Comm.* 2009, C65, o593–o597. DOI: 10.1107/S0108270109043728.
29. Trepanier D. L., Krieger P. E. 5*H*-Thiazolo[3,2-*b*] - and 2*H*-Thiazolo[2,3-*c*] *as*-triazines. *J. Heterocycl. Chem.*, 1970, vol. 7, no. 6, pp. 1231–1235.
30. Trepanier D. L., Krieger P. E. Reactions of Tetrahydro-*as*-triazine-3(2*H*)-thiones with α,β -Difunctional Compounds. *J. Heterocycl. Chem.*, 1971, vol. 8, pp. 621–627.
31. Ławecka J., Olender E., Piszcz P., Rykowski A. Sequential Homo-coupling Diels–Alder/*retro* Diels–Alder Reaction of 5,5'-Bi-1,2,4-triazine-containing Thiamacrocycles as a New Route to Thiacrown Ethers Incorporating a 2,2'-Bipyridine Subunit. *Tetrahedron Lett.*, 2008, vol. 49, no. 4, pp. 723–726. DOI: 10.1016/j.tetlet.2007.11.138.
32. Shi Da Hua, Harjani J. R., Gable R. W., Baell J.B. Synthesis of 3-(Alkylamino)-, 3-(Alkoxy)-, 3-(Aryloxy)-, 3-(Alkylthio)-, and 3-(Arylthio)-1,2,4-triazines by Using a Unified Route with 3-(Methylsulfonyl)-1,2,4-triazine. *Eur. J. Org. Chem.*, 2016, pp. 2842–2850. DOI: 10.1002/chin.201645164.
33. Рудаков Б.В., Ким Д.Г., Алексеев С.Г., Чарушин В.Н., Шоршнев С.В. Галогенциклизация 3-аллилтио-5-фенил-1,2,4-триазины. Журн. орг. химии. 1997. Т. 33, вып. 7. С. 1103–1106. [Rudakov B.V., Kim D.G., Alekseev S.G., Charushin V.N., Shorshnev S.V. [Halocyclization of 3-Allylthio-5-phenyl-1,2,4-triazine]. *Russ. J. Org. Chem.* 1997, vol. 33, no. 7, pp. 1033–1036.]
34. Kim D., Rybakova A., Sharutin V., Danilina E., Sazhayeva O. Halo-heterocyclization of *Trans*-5-phenyl-3-cinnamylsulfanyl[1,2,4]triazine Into [1,3]thiazino[3,2-*b*][1,2,4]triazin-9-ium Systems. *Mendeleev Commun.*, 2019, vol. 29, no. 1, pp. 59–60. DOI: 10.1016/j.mencom.2019.01.019.
35. Rybakova A.V, Kim D.G., Danilina E.I., Sazhaeva O.V., Ezhikova M.A., Kodess M.I. Heterocyclization of 3-Propargylsulfanyl-5-phenyl-1,2,4-triazine: Tandem Reactions with Bromine Leading to New Derivatives of 7-Phenyl[1,3]thiazolo[3,2-*b*][1,2,4]triazinium. *Izvestiya Vysshikh Uchebnykh Zavedenii, Seriya Khimiya i Khimicheskaya Tekhnologiya [Russ. J. Chem. Chem. Tech.]*, 2020, vol. 63, no. 6, pp. 19–24. DOI: 10.6060/ivkkt.20206306.6102.

Рыбакова Анастасия Владимировна – доцент, кафедра теоретической и прикладной химии, Южно-Уральский государственный университет. 454080, г. Челябинск, проспект Ленина, 76. E-mail: rybakovaav@susu.ru

Ким Дмитрий Гымнанович – доктор химических наук, профессор, кафедра теоретической и прикладной химии, химический факультет, институт естественных и точных наук, Южно-Уральский государственный университет. 454080, г. Челябинск, проспект Ленина, 76. E-mail: kimdg@susu.ru

Поступила в редакцию 6 ноября 2020 г.

SYNTHESIS OF 5-PHENYL-(5,6-DIPHENYL)-2,3-DIHYDRO-1,2,4-TRIAZINE-3-THIONS AND INVESTIGATION OF THEIR REACTIONS WITH 1,2-DIBROMOETHANE

A.V. Rybakova, rybakovaav@susu.ru

D.G. Kim, kimdg@susu.ru

South Ural State University, Chelyabinsk, Russian Federation

5-Phenyl-(5,6-diphenyl)-1,2,4-triazine-3(2H)-thions (**1,2**) were synthesized by condensation of phenylglyoxal monohydrate with thiosemicarbazide and benzyl with thiosemicarbazide hydrochloride, respectively. Phenylglyoxal monohydrate was obtained by oxidation of acetophenone with selenous acid by the Riley reaction, while benzyl (1,2-diphenylethane-1,2-dione) was obtained by oxidation of (2-hydroxy-1,2-diphenylethanone) benzoin with nitric acid by the known procedure. The compounds **1** and **2** were studied in reactions with 1,2-dibromoethane in various ratios. The interaction of triazinethione **1** with 1,2-dibromoethane in molar ratios of 1:1 and 1:2 led to the formation of a previously unknown 3-[(2-bromoethyl)sulfanyl]-5-phenyl-1,2,4-triazine (**3a**). Using a double excess of 1,2-dibromoethane increased the yield of compound **3a** by 11 %. The interaction of triazinethione **2** with 1,2-dibromoethane in molar ratios 1:1 and 2:1 led to the formation of 3-[(2-bromoethyl)sulfanyl]-5,6-diphenyl-1,2,4-triazine (**3b**). In the ¹H NMR spectra of compounds **3a,b** there are signals of aromatic ring protons in the region of 7.23–8.81 ppm, a triplet of protons of the SCH₂ group at 3.22 and 4.06 ppm, and a triplet of protons of the CH₂Br group at 4.39 and 5.28 ppm. It is of interest that 1,2-bis-(5-phenyl-[1,2,4]triazinyl-3-sulfanyl)-ethane is formed in the case of the reaction of compound **1** with 1,2-dibromoethane in the 2:1 ratio of reagents. In the ¹H NMR spectra of the latter, in contrast to the spectrum of compound **3a**, there is a signal of the S-CH₂ group protons, which are equivalent in this structure and form a singlet at 3.79 ppm. Compound **3a** was also studied by chromatography-mass spectrometry (direct sample insertion). It should be noted that under the conditions of mass spectrum imaging, the bromine atom is split off and the mass spectrum shows a peak with *m/z* 216 with an intensity of 38% and no peak of the molecular ion. The peak with the maximum intensity (*m/z* 116, 100 %) seems to correspond to 4-thia-6,7-diaza-1-azoniumbicyclo[3.2.0]hept-1(5)-ene. Its high intensity is due to the fact that the structure of the 1,2-dihydrotriazetium cation is aromatic.

Keywords: 5-phenyl-1,2,4-triazine-3(2H)-thione, 5,6-diphenyl-1,2,4-triazine-3(2H)-thione, 1,2-dibromoethane, 3-[(2-bromoethyl)sulfanyl]-5-phenyl-1,2,4-triazine, 3-[(2-bromoethyl)sulfanyl]-5,6-diphenyl-1,2,4-triazine, 1,2-bis-(5-phenyl-[1,2,4]triazinyl-3-sulfanyl)-ethane.

Received 6 November 2020

ОБРАЗЕЦ ЦИТИРОВАНИЯ

Рыбакова, А.В. Синтез 5-фенил-(5,6-дифенил)-2,3-дигидро-1,2,4-триазин-3-тионов и исследование их реакций с 1,2-дибромэтаном / А.В. Рыбакова, Д.Г. Ким // Вестник ЮУрГУ. Серия «Химия». – 2021. – Т. 13, № 1. – С. 68–77. DOI: 10.14529/chem210107

FOR CITATION

Rybakova A.V., Kim D.G. Synthesis of 5-Phenyl-(5,6-Diphenyl)-2,3-Dihydro-1,2,4-Triazine-3-Thions and Investigation of Their Reactions with 1,2-Dibromoethane. *Bulletin of the South Ural State University. Ser. Chemistry*. 2021, vol. 13, no. 1, pp. 68–77. (in Russ.). DOI: 10.14529/chem210107