

СИНТЕЗ И ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИЯ 8-R-ТРАНС-3-ЦИННАМИЛСУЛЬФАНИЛ-5H-[1,2,4]ТРИАЗИНО[5,6-b]ИНДОЛОВ И МЕТИЛ 4-(8-R-5H-[1,2,4]ТРИАЗИН[5,6-b]ИНДОЛ-3-СУЛЬФАНИЛ)БУТ-2-ЕНОАТОВ

А.В. Рыбакова, А.А. Старцева, Д.Г. Ким

Южно-Уральский государственный университет, г. Челябинск, Россия

Конденсацией водного раствора изатина и 5-бромизатина с тиосемикарбазидом получены β -тиосемикарбазон изатина и β -тиосемикарбазон 5-бромизатина, соответственно. Последующей циклизацией полученных тиосемикарбазонов в растворе гидроксида натрия при нагревании осуществлен синтез 5H-[1,2,4]триазино[5,6-b]индол-3-тиона (**1a**) и 8-бром-5H-[1,2,4]триазино[5,6-b]индол-3-тиона (**1b**). Соединения **1a** и **1b** были изучены нами в реакциях алкилирования *транс*-циннамилхлоридом и метиловым эфиром 4-бромкротеновой кислоты. При этом из соединения **1a** были синтезированы неизвестные ранее *транс*-3-циннамилсульфанил-5H-[1,2,4]триазино[5,6-b]индол (**2a**), метил 4-(8-бром-5H-[1,2,4]триазин[5,6-b]индол-3-сульфанил)бут-2-еноат (**3a**), из соединения **1b** – 8-бром-*транс*-3-циннамилсульфанил-5H-[1,2,4]триазино[5,6-b]индол (**2b**) и метил 4-(8-бром-5H-[1,2,4]триазин[5,6-b]индол-3-сульфанил)бут-2-еноат (**3b**). В спектрах ЯМР ^1H соединений **2a** и **2b** протоны S-CH₂-группы образуют дублет в области 4,13 и 4,15 м. д. соответственно, в спектрах соединений **3a** и **3b** аналогичные протоны резонируют при 4,09 и 4,12 м. д. соответственно. Наличие электроноакцепторного атома брома в 8-м положении в структурах **2b** и **3b** приводит к незначительному смещению сигналов ароматических протонов индольного кольца и сигнала протона NH-группы в область более слабого поля по сравнению с аналогичными сигналами протонов в спектре ЯМР ^1H соединений **2a**, **3a**, не содержащих атом брома в индольном фрагменте. Реакции гетероциклизации S-производных триазино[5,6-b]индол-3-тионов под действием иода и брома привели к аннелированию шестичленного триазинового цикла и образованию новых поликонденсированных систем в виде тригалогенидов 8-R-3-галоген-4-R¹-2,3,4,11-тетрагидро[1,3]тиазино[3',2':2,3][1,2,4]триазин[5,6-b]индолия. В структурах синтезированных нами тригалогенидов протоны группы SCH₂ находятся рядом с асимметрическим атомом углерода, являются диастереотопными и в спектрах ЯМР ^1H образуют дублеты дублетов в области 3,35–5,36 м. д.

Ключевые слова: 5H-[1,2,4]триазино[5,6-b]индол-3-тион, 8-бром-5H-[1,2,4]триазино[5,6-b]индол-3-тион, *транс*-3-циннамилсульфанил-5H-[1,2,4]триазин[5,6-b]индол, метил 4-(8-бром-5H-[1,2,4]триазин[5,6-b]индол-3-сульфанил)бут-2-еноат, 8-бром-*транс*-3-циннамилсульфанил-5H-[1,2,4]триазино[5,6-b]индол и метил 4-(8-бром-5H-[1,2,4]триазин[5,6-b]индол-3-сульфанил)бут-2-еноат, тригалогениды 8-R-3-галоген-4-R¹-2,3,4,11-тетрагидро[1,3]тиазино[3',2':2,3][1,2,4]триазин[5,6-b]индолия.

Введение

Известно, что многие соединения, построенные на 5H-[1,2,4]триазин[5,6-b]индол-3-тионном каркасе, являются фармакологически активными [1–3]. В частности в литературе описывается, что 5H-[1,2,4]триазин[5,6-b]индол-3-тион и его производные обладают широким спектром биологической активности, включая противовоспалительное, противомикробное, обезболивающее, гипотензивное, противоопухолевое, кардиотоническое, нейролептическое, ноотропное, туберкулостатическое, противовирусное, противомаларийное и противопаразитарное действия [3–10]. Некоторые производные 1,2,4-триазиноиндол-3-тиона активны по отношению к кишечным паразитам, а также вызывают нормализацию нейроэндокринных реакций в условиях стресса и гипертермии [11, 12]. Также они могут выступать в качестве модуляторов эстрогеновых рецепторов и ингибиторов циклинзависимых киназ [13–16]. В целом несимметрические триазины применяют

в синтезе различных красителей, полимеров, химических покрытий, фотографических материалов и полупродуктов синтеза пластмасс [17–22].

Изучение производных 1,2,4-триазин-3-тиона привело к открытию гиперактивности обонятельных систем крыс. Действие триазиновых гербицидов на животных приводит к дисфункции массы и температуры тела, спаривания и активности. В больших дозах данные вещества могут служить ядами для нежелательных грызунов [23–25].

При анализе активности триазинов было выявлено, что наибольшая активность соединения проявляется в роли ингибитора ферментов, при этом при добавлении алкильных фрагментов в структуру соединения данная биологическая активность уменьшается [25].

Таким образом, производные 1,2,4-триазин-3-тиона являются важнейшим классом органических соединений, применяемых в медицине [1–8], электрохимии [17], в качестве катализаторов [15] и хемосенсоров [18].

Одна из наиболее значимых областей исследования 5*Н*-[1,2,4]триазино[5,6-*б*]индол-3-тиона – это изучение их реакций с различными бифункциональными электрофильными реагентами. Подобные превращения дают возможность получить новые аннелированные поликонденсированные гетероциклические системы [12, 15, 17–20].

В литературе [3–5] имеются данные о синтезе и свойствах некоторых *S*-алкенильных(алкильных) производных 5*Н*-[1,2,4]триазино[5,6-*б*]индол-3-тиона (**1а**), но бромзамещённый 8-бром-5*Н*-[1,2,4]триазино[5,6-*б*]индол-3-тион (**1б**) и его *S*-производные практически не описаны в литературе.

В настоящей работе осуществлен синтез 5*Н*-[1,2,4]триазино[5,6-*б*]индол-3-тиона **1а** и 8-бром-5*Н*-[1,2,4]триазино[5,6-*б*]индол-3-тиона **1б** и на их основе получены неизвестные ранее *S*-производные, для которых изучено дальнейшее взаимодействие с бромом и йодом.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H соединений записаны на спектрометре Bruker DRX-400 (400 МГц), внутренний стандарт ТМС.

5*Н*-[1,2,4]Триазино[5,6-*б*]индол-3-тион **1а** и 8-бром-5*Н*-[1,2,4]триазино[5,6-*б*]индол-3-тион **1б** получены конденсацией 1*Н*-индол-2,3-диона и его бромзамещённого производного с солянокислым тиосемикарбазидом по известной методике [3] с выходом 89 и 71 % соответственно.

Общая методика синтеза 8-*г-транс*-3-циннамилсульфанил-5*Н*-[1,2,4]триазино[5,6-*б*]индолов (**2а**, **2б**)

К раствору 1,000 ммоль индолтриазина в 30 мл ДМСО добавляли концентрированный раствор 0,040 г (1 ммоль) NaOH в 0,120 мл воды и 0,140 мл (1 ммоль) *транс*-циннамилхлорида. Реакционную смесь перемешивали в течение суток. После чего для выделения продукта к реакционной смеси добавляли избыток воды (50 мл), отфильтровывали образующийся осадок и сушили.

Для синтеза *транс*-3-циннамилсульфанил-5*Н*-[1,2,4]триазино[5,6-*б*]индола **2а** брали 0,202 г (1 ммоль) индолтриазина **1а**. Выход 0,192 г (69 %). $T_{пл}$ 235 °С с разложением.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*6) δ , м. д. /*J*, Гц: 4,12 (2*H*, д, *J* = 7,1, SCH₂); 6,41–6,47 (1*H*, м, -CH=CHPh); 6,71–6,75 (1*H*, м, -CH=CHPh); 7,17–7,40 (6*H*, м, *H*-8, C₆H₅); 7,54–7,56 (1*H*, м, *H*-6), 7,61–7,64 (1*H*, м, *H*-7); 8,27–8,29 (1*H*, м, *H*-9); 12,52 (1*H*, уш. с., NH).

Для синтеза 8-бром-*транс*-3-циннамилсульфанил-5*Н*-[1,2,4]триазино[5,6-*б*]индола **2б** брали 0,281 г (1 ммоль) 8-броминдолтриазина **1б**. Жёлтый осадок перекристаллизовывали из смеси ДМСО:вода (1:2). Выход 0,185 г (58 %). $T_{пл}$ 263–265 °С с разложением.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*6) δ , м. д. /*J*, Гц: 4,15 (2*H*, д, *J* = 7,2, SCH₂); 6,42–6,46 (1*H*, м, -CH=CHPh); 6,75–6,79 (1*H*, м, -CH=CHPh); 7,23–7,45 (6*H*, м, *H*-8, C₆H₅); 7,55–7,58 (1*H*, м, *H*-6), 7,80–7,83 (1*H*, м, *H*-7); 8,47–8,49 (1*H*, м, *H*-9); 12,83 (1*H*, уш. с., NH).

Общая методика синтеза метил 4-(5*Н*-[1,2,4]триазино[5,6-*б*]индол-3-сульфанил)бут-2-еноатов (**3а**, **3б**)

К раствору 1,310 ммоль индолтриазина в 30 мл ДМСО добавляли концентрированный раствор 0,052 г (1,3 ммоль) NaOH в 0,120 мл воды и 0,154 мл (1,310 ммоль) метилового эфира 4-бромкотоновой кислоты. Реакционную смесь перемешивали в течение суток. После чего для

выделения продукта к реакционной смеси добавляли избыток воды (50 мл), отфильтровывали и сушили осадок.

Для синтеза метил 4-(5*H*-[1,2,4]триазин[5,6-*b*]индол-3-сульфанил)бут-2-еноата (**3a**) брали 0,265 г (1,3 ммоль) индолтриазина **1a**. Выход: 0,215 г (76 %). $T_{\text{пл}}$ 242–244 °С с разложением.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6) δ , м. д. / J , Гц: 3,65 (3H, с, OCH₃); 4,12 (2H, д, $J = 7,0$, SCH₂); 6,20 (1H, д, $J = 15,5$, CH-COOMe); 7,05 (1H, м, -CH=); 7,45 (1H, м, H-8); 7,58–7,60 (1H, м, H-6), 7,68–7,70 (1H, м, H-7); 8,30–8,32 (1H, м, H-9); 12,69 (1H, уш. с., NH).

Для синтеза метил 4-(8-бром-5*H*-[1,2,4]триазин[5,6-*b*]индол-3-сульфанил)бут-2-еноата (**3b**) брали 0,240 г (1,2 ммоль) 8-броминдолтриазина **1b**. Выход 0,214 (60 %). $T_{\text{пл}}$ 241–243 °С с разложением.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6) δ , м. д. / J , Гц: 3,70 (3H, с, OCH₃); 4,12 (2H, д, $J = 6,9$, SCH₂); 5,73 (1H, д, $J = 15,1$, CH-COOMe); 7,03 (1H, м, -CH=); 7,54–7,57 (1H, м, H-6), 7,83–7,85 (1H, м, H-7); 8,46–8,48 (1H, м, H-9); 12,85 (1H, уш. с., NH).

Триодид 3-иод-4-фенил-2,3,4,11-тетрагидро[1,3]тиазин[3',2':2,3] [1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия **4a**

К раствору 0,100 г (0,3 ммоль) *транс*-3-циннамилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазин[5,6-*b*]индола в 40 мл хлороформа добавляли раствор 0,159 г (0,6 ммоль) йода в 10 мл хлороформа. Реакционную смесь оставляли до образования темно-бурых кристаллов. Полученные кристаллы отфильтровывали и сушили. Выход 0,112 г (79 %). $T_{\text{пл}}$ 182–184 °С.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6) δ , м. д.: 3,35 (1H, д.д., $^2J = 14,5$; $^3J = 3,1$; SCH₂); 3,54 (1H, д.д., $^2J = 14,5$; $^3J = 2,2$; SCH₂); 5,74 (1H, м, CHI); 6,51 (1H, м., -CHPh); 7,32–7,43 (5H, м, C₆H₅); 7,54–7,58 (1H, м, H-8); 7,73–7,75 (1H, м, H-10); 7,88–7,92 (1H, м, H-9); 8,20–8,23 (1H, H-7).

Трибромид 3-бром-4-фенил-2,3,4,11-тетрагидро[1,3]тиазино[3',2':2,3][1,2,4]триазин[5,6-*b*]индолия **4b**

К раствору 0,180 г (0,5 ммоль) *транс*-3-циннамилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазин[5,6-*b*]индола в 40 мл ледяной уксусной кислоты добавляли по каплям 0,058 мл (1 ммоль) брома в 10 мл ледяной уксусной кислоты при постоянном охлаждении льдом. Реакционную смесь оставляли на сутки при комнатной температуре, затем полностью испаряли растворитель. Остаток собирают, выход 0,089 г (65 %). $T_{\text{пл}}$ больше 250 °С.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6) δ , м. д.: 3,48 (1H, д. д., $^2J = 14,4$; $^3J = 2,6$; SCH₂); 3,68 (1H, д. д., $^2J = 14,4$; $^3J = 1,2$; SCH₂); 5,82 (1H, м, CHBr); 6,56 (1H, м, -CHPh); 7,36–7,43 (5H, м, C₆H₅); 7,54–7,56 (1H, м, H-8); 7,78–7,80 (1H, м, H-10); 7,88–7,92 (1H, м, H-9); 8,20–8,22 (1H, м, H-7).

Триодид 8-бром-3-иод-4-фенил-2,3,4,11-тетрагидро[1,3]тиазин[3',2':2,3] [1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (**4c**)

К раствору 0,218 г (0,5 ммоль) 8-бром-*транс*-3-циннамилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазин[5,6-*b*]индола в 40 мл хлороформа добавляли раствор 0,171 г (1 ммоль) йода в 10 мл хлороформа. Реакционную смесь оставляли до образования темно-бурых кристаллов. Полученные кристаллы отфильтровали и сушили. Выход 0,209 г (81%). $T_{\text{пл}}$ 198–201 °С.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6) δ , м. д.: 3,35 (1H, д. д., $^2J = 14,5$; $^3J = 2,0$; SCH₂); 3,60 (1H, д. д., $^2J = 14,5$; $^3J = 1,8$; SCH₂); 5,70 (1H, м, CHI); 6,50 (1H, м., -CHPh); 7,34–7,46 (5H, м, C₆H₅); 7,68–7,72 (1H, м, H-10); 8,95–9,10 (1H, м, H-9); 8,50–8,52 (1H, м, H-7).

Трибромид 8,3-дибром-4-фенил-2,3,4,11-тетрагидро[1,3]тиазин[3',2':2,3] [1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (**4d**)

К раствору 0,062 г (0,15 ммоль) 8-бром-*транс*-3-циннамилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазин[5,6-*b*]индола в 40 мл ледяной уксусной кислоты добавляли по каплям 0,016 мл (0,3 ммоль) брома в 10 мл ледяной уксусной кислоты при постоянном охлаждении льдом. Реакционную смесь оставляли на сутки при комнатной температуре, образовавшийся осадок отфильтровали и сушили. Выход 0,071 г (68 %). $T_{\text{пл}}$ больше 250 °С.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6) δ , м. д.: 3,44 (1H, д. д., $^2J = 14,6$; $^3J = 2,9$; SCH₂); 3,69 (1H, д. д., $^2J = 14,6$; $^3J = 2,6$; SCH₂); 5,80 (1H, м, CHI); 6,60 (1H, м., -CHPh); 7,35–7,56 (5H, м, C₆H₅); 7,70–7,75 (1H, м, H-10); 8,05–8,07 (1H, м, H-9); 8,52–8,54 (1H, м, H-7).

Триодид 3-иод-4-метилкарбоксо-2,3,4,11-тетрагидро[1,3]тиазин[3',2':2,3][1,2,4]триазин[5,6-*b*]индолия (5a)

К раствору 0,030 г (0,1 ммоль) метил 4-(5*H*-[1,2,4]триазин[5,6-*b*]индол-3-сульфанил)бут-2-еноата в 40 мл хлороформа добавляли раствор 0,040 г (0,2 ммоль) иода в 10 мл хлороформа. Реакционную смесь оставляли на сутки. Затем из реакционной смеси испарили растворитель. Остаток - чёрный кристаллический порошок. Выход 0,115 г (52 %). $T_{пл}$ больше 250 °С.

Спектр ЯМР 1H (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ , м. д.: 3,87 (3H, с, OCH₃); 4,28 (1H, д. д., $^2J = 11,9$; $^3J = 8,9$; SCH₂); 5,28 (1H, д. д., $^2J = 11,9$; $^3J = 8,0$; SCH₂); 5,59–5,64 (2H, м, CH, CHCOOMe); 7,61 (1H, м, H-8); 7,73 (м, H-10); 7,90 (1H, м, H-9); 8,22 (1H, H-7).

Трибромид 3-бром-4-метилкарбоксо-2,3,4,11-тетрагидро[1,3]тиазин[3',2':2,3][1,2,4]триазин[5,6-*b*]индолия (5b)

К раствору 0,100 г (0,3 ммоль) метил 4-(5*H*-[1,2,4]триазин[5,6-*b*]индол-3-сульфанил)бут-2-еноата в 40 мл ледяной уксусной кислоты добавляли по каплям 0,034 мл (0,6 ммоль) брома в 10 мл ледяной уксусной кислоты при постоянном охлаждении льдом. Реакционную смесь оставляли на сутки при комнатной температуре. Затем из реакционной смеси испарили растворитель. Остаток – жёлтый порошок. Выход 0,213 г (77 %). $T_{пл}$ 245–246 °С с разложением.

Спектр ЯМР 1H (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ , м. д.: 3,73 (3H, с, OCH₃); 3,84 (1H, д. д., $^2J = 11,4$; $^3J = 8,9$; SCH₂); 4,20 (1H, д. д., $^2J = 11,4$; $^3J = 8,5$; SCH₂); 5,59–5,67 (2H, м, CHBr, CHCOOMe); 7,61 (1H, м, H-8); 7,77 (м, H-10); 7,92 (1H, м, H-9); 8,27 (1H, H-7).

Триодид 8-бром-3-иод-4-метилкарбоксо-2,3,4,11-тетрагидро[1,3]тиазин[3',2':2,3][1,2,4]триазин[5,6-*b*]индолия (5c)

К раствору 0,045 г (0,1 ммоль) метил 4-(8-бром-5*H*-[1,2,4]триазин[5,6-*b*]индол-3-сульфанил)бут-2-еноата в 40 мл хлороформа добавляли раствор 0,045 г (0,2 ммоль) иода в 10 мл хлороформа. Реакционную смесь оставляли на сутки. Затем из реакционной смеси испарили растворитель. Остаток – чёрный кристаллический порошок. Выход 0,202 г (58 %).

Спектр ЯМР 1H (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ , м. д.: 3,83 (3H, с, OCH₃); 4,30 (1H, д. д., $^2J = 11,6$; $^3J = 9,4$; SCH₂); 5,27 (1H, д. д., $^2J = 11,6$; $^3J = 9,0$; SCH₂); 5,60–5,64 (2H, м, CH, CHCOOMe); 7,70–7,73 (1H, м, H-10); 8,04–8,07 (1H, м, H-9); 8,50–8,52 (1H, м, H-7).

Трибромид 3,8-дибром-4-метилкарбоксо-2,3,4,11-тетрагидро[1,3]тиазин[3',2':2,3][1,2,4]триазин[5,6-*b*]индолия (5d)

К раствору 0,115 г (0,3 ммоль) метил 4-(8-бром-5*H*-[1,2,4]триазин[5,6-*b*]индол-3-сульфанил)бут-2-еноата в 40 мл ледяной уксусной кислоты добавляли по каплям 0,08 мл (0,6 ммоль) брома в 10 мл ледяной уксусной кислоты при постоянном охлаждении льдом. Реакционную смесь оставляли на сутки при комнатной температуре. Затем из реакционной смеси испарили растворитель. Остаток – коричневый порошок. Выход 0,231 г (80 %).

Спектр ЯМР 1H (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ , м. д.: 3,73 (3H, с, OCH₃); 4,20 (1H, д. д., $^2J = 11,3$; $^3J = 8,6$; SCH₂); 5,36 (1H, д. д., $^2J = 11,3$; $^3J = 8,2$; SCH₂); 5,60–5,64 (2H, м, CH, CHCOOMe); 7,70–7,73 (1H, м, H-10); 8,04–8,07 (1H, м, H-9); 8,48–8,50 (1H, м, H-7).

Обсуждение результатов

С целью получения новых гетероциклических систем, содержащих индолтриазиниевый фрагмент, нами впервые было осуществлено взаимодействие 5*H*-[1,2,4]триазин[5,6-*b*]индол-3-тиона **1a** и 8-бром-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-тиона **1b** с *trans*-циннамилхлоридом в системе ДМСО-Н₂О-NaOH и метиловым эфиром 4-бромкотоновой кислоты в системе ДМФА-Н₂О-NaOH при перемешивании при комнатной температуре в течение суток (схема 1).

По указанной методике выход *trans*-3-циннамилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазин[5,6-*b*]индола (**2a**) и 8-бром-*trans*-3-циннамилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазин[5,6-*b*]индола (**2b**) составляет 69 и 58 % соответственно.

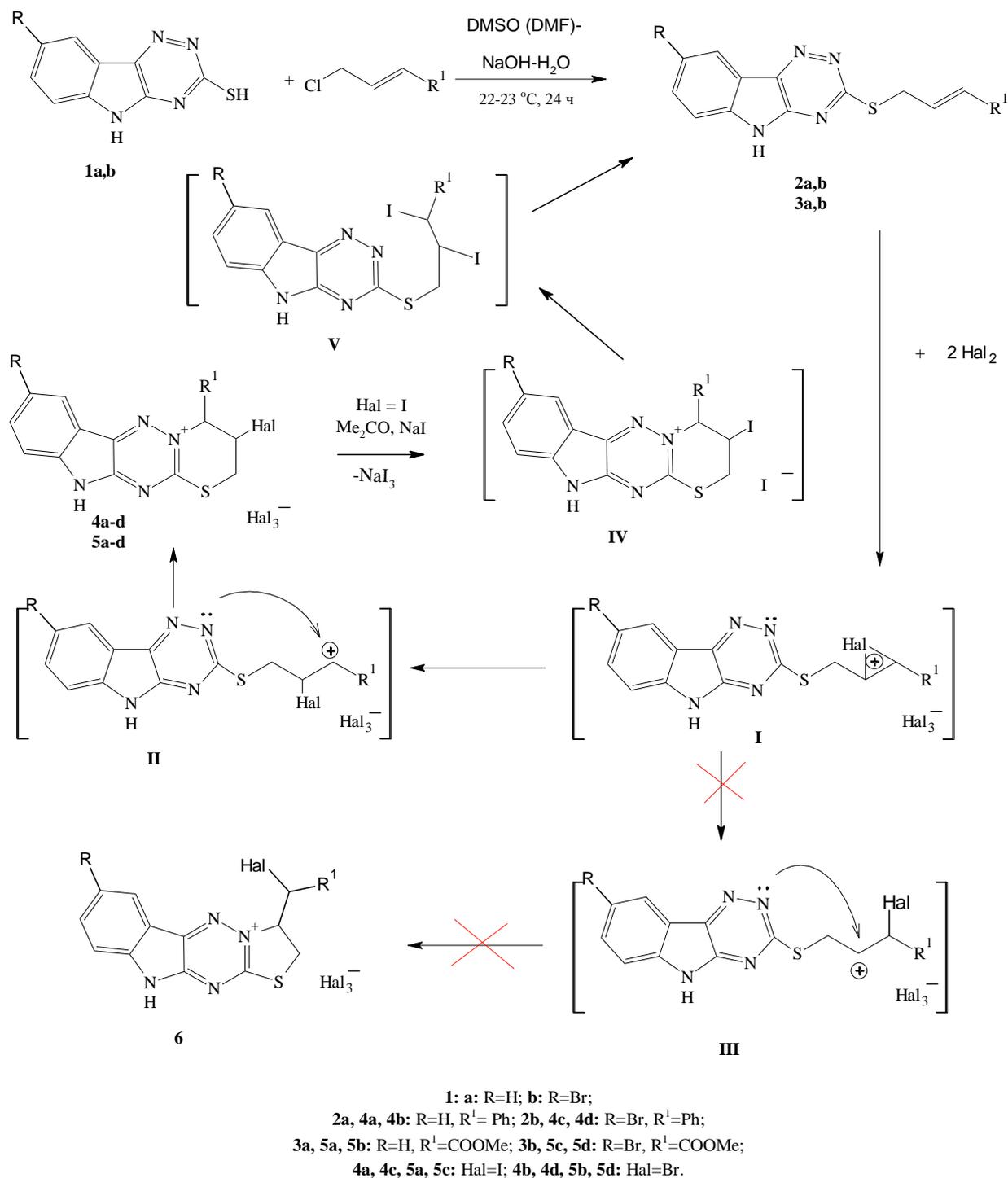


Схема 1. Взаимодействие соединений 1a,b с *транс*-циннамилхлоридом и метиловым эфиром 4-бромкротеновой кислоты и последующая гетероциклизация соединений 2a,b и 3a,b под действием галогенов

Метил 4-(8-бром-5*H*-[1,2,4]триазин[5,6-*b*]индол-3-сульфанил)бут-2-еноат (**3a**) и метил 4-(8-бром-5*H*-[1,2,4]триазин[5,6-*b*]индол-3-сульфанил)бут-2-еноат (**3b**) также были получены нами с достаточно высокими выходами (76 и 60 % соответственно).

Впервые синтезированные соединения **2a,b** и **3a,b** были исследованы нами методом ЯМР ¹H. Отметим, что в спектрах ЯМР ¹H структур **2a** и **2b** протоны S-CH₂-группы образуют дублет в области 4,13 и 4,15 м. д. соответственно, в то время как S-CH₂ протоны в спектрах ЯМР ¹H соединений **3a** и **3b** резонируют при 4,09 и 4,12 м. д. соответственно. Также можно наблюдать неболь-

шое смещение сигналов ароматических протонов индольного кольца и сигнала протона NH-группы в область более слабого поля при наличии электроноакцепторного атома брома в 8-м положении для структур **2b** и **3b** по сравнению с аналогичными сигналами в спектрах структур **2a, 3a**, не содержащих атом брома в индольном фрагменте.

В различных источниках [14, 17] имеется противоречивая информация о гетероциклизации триазинов, так как возможно образование как пяти-, так и шестичленного цикла или протекание реакции как по атому азота N-2, так и по атому азота N-4. В то же время нами ранее на основе рентгеноструктурного анализа было установлено, что внутримолекулярная гетероциклизация 5-фенил-транс-3-циннамилсульфанил[1,2,4]триазина под действием галогенов протекает с аннелированием шестичленного цикла по атому N-2 [12]. Таким образом, мы предполагаем, что электрофильная внутримолекулярная гетероциклизация соединений **2a, b** и **3a, b** под действием двукратного избытка брома в ледяной уксусной кислоте при охлаждении льдом или йода в хлороформе при комнатной температуре протекает аналогично с аннелированием шестичленного триазинового цикла с образованием тригалогенидов 3-галоген-4- R^1 -8- R^2 -2,3,4,11-тетрагидро[1,3]тиазино[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (**4, 5**) (см. схему 1). При этом выходы продуктов **4a-d** и **5a-d** достаточно высоки и колеблются в интервале от 52 до 81 %.

По-видимому, из-за стерических препятствий протекание реакции через образование галогениевого иона **I** не выгодно, и гетероциклизация осуществляется по карбокатионному механизму через ион **II**. Атака атомом азота на положительно заряженный углерод в карбокатионе **III** также будет стерически затрудненной, поэтому соединение **6** не образуется.

В спектрах ЯМР 1H соединений **4a-d** и **5a-d** протоны группы SCH_2 являются диастереотопными, так как находятся рядом с асимметрическим атомом углерода и образуют два дублета дублетов. Мультиплетность сигналов обусловлена спин-спиновым взаимодействием каждого из SCH_2 протонов между собой (2J) и с соседним протоном группы $CNHal$ (3J).

В литературе известно, что трииодиды органических катионов могут быть переведены в соответствующие моноиодиды при действии на них иодида натрия [26] или сульфита натрия [14] в ацетоне. Однако в нашем случае трииодиды **4a, 4c** и **5a, 5c** при действии на них NaI в ацетоне переходят в исходные сульфиды **2a, 2b** и **3a, 3c** соответственно, что было установлено нами на основе данных ЯМР 1H – спектроскопии. По-видимому, моноиодиды **IV** являются неустойчивыми и разлагаются до продуктов присоединения **V**, которые в свою очередь могут легко распадаться до исходных соединений.

Заключение

Таким образом, алкилированием 5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-тиона и 8-бром-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-тиона в системе $NaOH$ -ДМСО(ДФА)- H_2O нами синтезированы неизвестные ранее S-производные [1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-тионов. Установлено, что галогенициклизация полученных соединений **2a, b** и **3a, b** под действием йода и брома осуществляется с аннелированием шестичленного цикла с участием атома азота N-2 и образованием тригалогенидов **4a-d** и **5a-d**. Доказано, что полученные трииодиды **4a, 4c, 5a, 5c** могут быть обратно переведены в соответствующие исходные S-алкенильные производные под действием NaI в ацетоне.

Литература

1. Ligand-Based Virtual Screening Identifies a Family of Selective Cannabinoid Receptor 2 Agonists / M. Gianella-Borradori, I. Christou, C.J.R. Bataille et al. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2015. Vol. 23, iss. 1. P. 241–26. DOI: 10.1016/j.bmc.2014.11.002.
2. Microwave Irradiation for Accelerating each Step for the Synthesis of 1,2,4-Triazino[5,6-*b*]indole-3-thiols and their Derivatives from Isatin and 5-Chloroisatin / E.S.H. El Ashry, E.S. Ramadan, H.M. Hamid, M. Nagar // *Synlett*. 2004. Iss. 4. P. 723–725. DOI: 10.1055/s-2004-815437.
3. Ким Д.Г., Журавлёва А.В. Синтез [1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолиевых систем // *Химия гетероциклических соединений*. 2009. Т. 45, № 10. С. 1590-1592.
4. Gomha S., Abdel-Aziz H. Synthesis of New Functionalized Derivatives of Indolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,5-*b*]-1,2,4-triazine / *J. of the Serb. Chem. Soc.* 2016. Vol. 78, no. 8. P. 1119–1125. DOI: 10.2298/jsc120914013g.

5. Производные тиомочевины и тиосемикарбазида. строение, превращения и фармакологическая активность. 10. Синтез, фармакологические и фармакокинетические свойства нового антигипоксанта и антисурдитанта томпаслина / А.Б. Томчин, Л.В. Пастушенков, А.Л. Пастушенков и др. // Химико-фармацевтический журнал. 2008. Т. 42, № 5. С. 14–19.
6. Triazino Indole–Quinoline Hybrid: A Novel Approach to Antileishmanial Agents / R. Sharma, A.K. Pandey, R. Shivahare et al. // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2014. Vol. 24, no. 1. P. 298–301. DOI: 10.1016/j.bmcl.2013.11.018.
7. Novel Multitarget Directed Triazinoindole Derivatives as Anti-Alzheimer Agents / D.V. Patel, N.R. Patel, A.M. Kanhed et al. // ACS Chemical Neuroscience. 2019. Vol. 10, no. 8. P. 3635–3661. DOI: 10.1021/acscemneuro.9b00226.
8. Синтез гетарилсульфанил- и гетарилоксифуросанов нуклеофильным замещением нитрогруппы в нитрофуросанах под действием гетероциклических тиолов и спиртов / Л.Л. Ферштат, М.А. Епишина, А.С. Куликов и др. // Химия гетероциклических соединений. 2015. Т. 51, № 2. С. 176–186.
9. Li H., Zhou H., Krieger S. Triazine-Based Tool Box for Developing Peptidic PET Imaging Probes: Syntheses, Microfluidic Radiolabeling, and Structureactivity Evaluation // Bioconjug. Chem. 2014. Vol. 25. P. 761–772. DOI: 10.1021/bc500034n.
10. Prokhorov A.M., Kozhevnikov D.N. Triazines, Tetrazines, and Fused Ring Polyaza Systems // Progress in Heterocyclic Chemistry. 2011. Vol. 23. P. 403–425. DOI: 10.1016/B978-0-08-096805-6.00014-0.
11. Neunhoffer H. 1,2,4-Triazines and Their Benzo Derivatives // Compr. Heterocycl. Chem. II. 1996. P. 507–573. DOI: 10.1016/b978-008096518-5.00127-1.
12. Halo-heterocyclization of *Trans*-5-phenyl-3-cinnamylsulfanyl[1,2,4]triazine into [1,3]Thiazino[3,2-*b*][1,2,4]triazine-9-ium Systems / D.G. Kim, A.V. Rybakova, V.V. Sharutin, E.I. Danilina, O.V. Sazhayeva // Mendeleev Communications. 2019. Vol. 73, no. 29. P. 59–60. DOI: 10.14529/chem210107.
13. Effect of Newly Synthesized 1,2,4-Triazino[5,6-*b*]indole-3-thione Derivatives on Olfactory Bulbectomy Induced Depression in Rats / U.M. Aswar, P.P. Kalshetti, S.M. Shelke et al. // Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine. 2012. Vol. 2, no. 12. P. 992–998. DOI: 10.1016/S2221-1691(13)60012-X.
14. Региоселективная циклизация 3-аллил(пропаргил)сульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолов / Р.И. Васькевич, А.И. Васькевич, А.В. Туров и др. // Химия гетероциклических соединений. 2011. Т. 47, № 8. С. 1258–1263.
15. 1,2,4-Triazole-based Palladium Pincer Complexes. A New Type of Catalyst for the Heck Reaction / E. Díez-Barra, J. Guerra, V. Hornillos et al. // Organometallics. 2003. Vol. 22, № 22. P. 4610–4612. DOI: 10.1021/om0340600.
16. Synthesis of Some Nitrogen Heterocycles under Microwave Irradiation in Solventless System. / H.A. Oskooie, M.M. Heravi, N. Nami, A. Nazari // Heterocyclic Communications. 2005. Vol. 11, no. 1. P. 101–104. DOI: 10.1515/hc.2005.11.1.101.
17. Синтез производных 5*H*-тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазина и замещенных 3-(2-ацилвинилтио)-1,2,4-триазин-5-онов из 6-метил-3-тиоксо-1,2,4-триазин-5-она, 1-ацил-2-бромацетиленов и ацетиленовых кетонов. Рентгеноструктурный анализ 3-бензол-6-метил-5*H*-тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазин-5-она / В.Н. Елохина, А.С. Нахманович, Т.Н. Комарова и др. // Известия академии наук. Серия химическая. 1996. Т. 45, № 12. С. 2971–2975.
18. Heteropoly Acid Catalyzed Selective Cyclization of 6-Alkyl-3-propargylmercapto-1,2,4-triazin-5(2*H*)-one / F. Hakim, M.M. Tabatabaee, M. Nheravi et al. // E-Journal of Chemistry. 2011. Vol. 8, № 2. P. 798–802. DOI: 10.1155/2011/103913.
19. Hassan S. Synthesis, Antibacterial and Antifungal Activity of Some New Pyrazoline and Pyrazole Derivatives // Molecules. 2013. Vol. 18. P. 2683–2711. DOI: 10.3390/molecules18032683.
20. Synthesis of Novel Triazinoindole-Based Thiourea Hybrid: A Study on α -Glucosidase Inhibitors and Their Molecular Docking. / M. Taha, F.J. Alshamrani, F. Rahim et al. // Molecules. 2019. Vol. 24. P. 3819–3843. DOI: 10.3390/molecules24213819.
21. Saad H.A., Moustafa A.H. Synthesis and Anticancer Activity of Some New Sglycosyl and S-Alkyl 1,2,4-Triazinone Derivatives Agents. // Molecules. 2011. Vol. 16, no. 7. P. 5682–5700. DOI: 10.3390/molecules16075682.
22. Synthesis, Chemical Reactivity and Fungicidal Activity of Pyrido[1,2-*b*][1,2,4]triazine Derivatives. / M.A. Ibrahim, R.M. Abdel-Rahman, A.M. Abdel-Halim et al. // J. Braz. Chem. Soc. 2009. Vol. 20, no. 7. P. 1275–1286. DOI: 10.1590/s0103-50532009000700012.

23. Cyclocondensation Reaction of Heterocyclic Carbonyl Compounds, Part XIII: Synthesis and Cytotoxic Activity of Some 3,7-Diaryl-5-(3,4,5-Trime-thoxyphenyl)pyrazolo[4,3-*e*][1,2,4]triazines / T. Gucký, I. Frysová, J. Slouka et al. // Eur. J. Med. Chem. 2009. Vol. 44, no. 2. P. 891–900. DOI: 10.1016/j.ejmech.2008.05.026.

24. Rezaei D., Fazlollahi M. Synthesis, Solvatochromism and Crystal Structure of 5-Methoxy-5,6-diphenyl-4,5-dihydro-2*H* – 1,2,4-Triazine-3-thione // Chemistry Central Journal. 2015. Vol. 7, no. 1. ID 130. DOI: 10.1186/1752-153X-7-130.

25. Condensed 1,2,4-Triazines: I. Fused to Heterocycles with Three-, Four-, and Five-Membered Rings / E.S.H. El Ashry, N. Rashed, M. Taha, E. Ramadan // Advances In Heterocyclic Chemistry. 1994. Vol. 59. P. 39–177. DOI: 10.1016/S0065-2725(08)60007-0.

26. 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 / A.V. Rybakova, D.G. Kim et al. // Izvestiya Vysshikh Uchebnykh Zavedeniy Khimiya Khimicheskaya Tekhnologiya. 2020. Vol. 63, no. 6. P. 19–24. DOI: 10.6060/ivkkt.20206306.6102.

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

Старцева Анна Андреевна – магистр кафедры теоретической и прикладной химии, Южно-Уральский государственный университет. 454080, г. Челябинск, проспект Ленина, 76. E-mail: anka.startseva@gmail.com.

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

Поступила в редакцию 25 апреля 2022 г.

DOI: 10.14529/chem220310

SYNTHESIS AND HETEROCYCLIZATION OF 8-*R*-TRANS-3-CINNAMYLSULFANYL-5*H*-[1,2,4]TRIAZINO[5,6-*b*]INDOLES AND METHYL 4-(8-*R*-5*H*-[1,2,4]TRIAZINE[5,6-*b*]INDOLE-3-SULFANYL)BUT-2-ENOATES

A.V. Rybakova, rybakovaav@susu.ru

A.A. Startseva, anka.startseva@gmail.com

D.G. Kim, kimdg@susu.ru

South Ural State University, Chelyabinsk, Russian Federation

Isatin β -thiosemicarbazone and 5-bromoisatin β -thiosemicarbazone were obtained by condensation of aqueous solutions of thiosemicarbazide with isatin and 5-bromoisatin, respectively. Then 5*H*-[1,2,4]triazino[5,6-*b*]indole-3-thione (**1a**) and 8-bromo-5*H*-[1,2,4]triazino[5,6-*b*]indole-3-thione (**1b**) were synthesized by subsequent cyclization of obtained thiosemicarbazones in heated sodium hydroxide solution. Compounds **1a** and **1b** were studied in alkylation by *trans*-cinnamyl chloride and methyl ester of 4-bromocrotonic acid. At that, previously unknown *trans*-3-cinnamylsulfanyl-5*H*-[1,2,4]triazino[5,6-*b*]indole (**2a**) and methyl 4-(8-bromo-5*H*-[1,2,4]triazine[5,6-*b*]indole-3-sulfanyl)but-2-enoate (**3a**) were synthesized from compound **1a**, 8-bromo-*trans*-3-cinnamylsulfanyl-5*H*-[1,2,4]triazino[5,6-*b*]indole (**2b**) and methyl 4-(8-bromo-5*H*-[1,2,4]triazine[5,6-*b*]indole-3-sulfanyl)but-2-enoate (**3b**) were synthesized from compound **1b**. The protons of the S-CH₂ group form a doublet band in the region of 4.13 and 4.15 p.p.m. in the ¹H NMR spectra of compounds **2a** and **2b**, respectively. Similar protons in the ¹H NMR spectra of compounds **3a** and **3b** resonate at 4.09 and 4.12 p.p.m., respectively. The presence of the bromine atom, which is an electron acceptor, at locant 8 in structures **2b** and **3b** leads to a slight shift of the signals of aromatic protons of the indole ring, as well as the signal of the NH group

proton, to a weaker field in comparison to similar proton signals in the ^1H NMR spectra of compounds **2a** and **3a** that do not contain bromine atoms in the indole fragment. Heterocyclization of S-derivatives of triazino[5,6-*b*]indole-3-thiones by iodine and bromine leads to annelation of the six-membered thiazine cycle and formation of new polycondensation systems in the form of 8-*R*-3-halo-4-*R*¹-2,3,4,11-tetrahydro[1,3]thiazino[3',2':2,3][1,2,4]triazine[5,6-*b*]indolium trihalides. The protons of the SCH₂ group in structures of the synthesized trihalides are located next to the asymmetric carbon atom, they are diastereotopic and form doublets of doublets in the region of 3.35-5.36 p.p.m. in the ^1H NMR spectra.

Keywords: 5*H*-[1,2,4]triazino[5,6-*b*]indole-3-thione, 8-bromo-5*H*-[1,2,4]triazino[5,6-*b*]indole-3-thione, *trans*-3-cinnamylsulfanyl-5*H*-[1,2,4]triazine[5,6-*b*]indole, methyl 4-(8-bromo-5*H*-[1,2,4]triazine[5,6-*b*]indole-3-sulfanyl)but-2-enoate, 8-bromo-*trans*-3-cinnamylsulfanyl-5*H*-[1,2,4]triazino[5,6-*b*]indole and methyl 4-(8-bromo-5*H*-[1,2,4]triazine[5,6-*b*]indole-3-sulfanyl)but-2-enoate, 8-*R*-3-halo-4-*R*¹-2,3,4,11-tetrahydro[1,3]thiazino[3',2':2,3][1,2,4]triazine[5,6-*b*]indolium trihalides.

References

1. Gianella-Borradori M., Christou I., Bataille C.J.R., Cross R.L., Wynne G.M., Greaves D.R., Russell A.J. Ligand-Based Virtual Screening Identifies a Family of Selective Cannabinoid Receptor 2 Agonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2015;23(1):241–26. DOI: 10.1016/j.bmc.2014.11.002.
2. El Ashry E.S.H., Ramadan E.S., Hamid H.M., Hagar M. Microwave Irradiation for Accelerating each Step for the Synthesis of 1,2,4-Triazino[5,6-*b*]indole-3-thiols and their Derivatives from Isatin and 5-Chloroisatin. *Synlett*. 2004;(4):723–725. DOI: 10.1055/s-2004-815437.
3. Kim D.G., Zhuravlyova A.V. New Synthesis of the [1,3]Thiazolo-[3',2':2,3][1,2,4]triazino[5,6-*b*]indole System. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2009;45(10):1281–1282. DOI: 10.1007/s10593-010-0421-5.
4. Gomha S., Abdel-Aziz H. Synthesis of New Functionalized Derivatives of Indolo[2,3-*E*][1,2,4]triazolo-[4,5-*B*]-1,2,4-triazine. *J. Serb. Chem. Soc.* 2016;78(8):1119–1125. DOI: 10.2298/jsc120914013g.
5. Tomchin A.B., Pastushenkov L.V., Pastushenkov A.L., Lin'kov V.I., Belicheva É.G., Ivanov V.E. Thiourea and Thiosemicarbazide Derivatives Structure, Reactions, and Pharmacological Activity. Synthesis and Pharmacological and Pharmacokinetic Properties of the New Antihypoxic and Antisuridant Agent Tompasline. *Pharm. Chem. J.* 2008;42(5):245 – 254. DOI: 10.1007/bf02464663.
6. Sharma R., Pandey A.K., Shivahare R., Srivastava K., Gupta, S., Chauhan P.M.S. Triazino Indole–Quinoline Hybrid: A Novel Approach to Antileishmanial Agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2014;24(1):298–301. DOI: 10.1016/j.bmcl.2013.11.018.
7. Patel D.V., Patel N.R., Kanhed A.M., Patel S.P., Sinha A., Kansara D.D., Mecwan A.R., Patel S.B., Upadhyay P.N., Patel K.B., Shah D.B., Prajapati N.K., Murumkar P.R., Patel K.V., Yadav M.R. Novel Multitarget Directed Triazinoindole Derivatives as Anti-Alzheimer Agents. *ACS Chemical Neuroscience*. 2019;10(8):3635–3661. DOI: 10.1021/acchemneuro.9b00226.
8. Fershtat L. L., Epishina M. A., Kulikov A. S., Struchkova M. I., Makhova N. N. Synthesis of Hetarylsulfanyl- and Hetaryloxyfuroxans by Nucleophilic Substitution of Nitro Group in Nitrofuroxans with Heterocyclic Thiol and Hydroxy Derivatives. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2015;51(2):176–186. DOI: 10.1007/s10593-015-1678-5.
9. Li H., Zhou H., Krieger S. Triazine-Based Tool Box for Developing Peptidic PET Imaging Probes: Syntheses, Microfluidic Radiolabeling, and Structure-activity Evaluation. *Bioconjug. Chem.* 2014;25:761–772. DOI: 10.1021/bc500034n.
10. Prokhorov A.M., Kozhevnikov D.N. Triazines, Tetrazines, and Fused Ring Polycyclic Systems. *Progress in Heterocyclic Chemistry*. 2011;23:403–425. DOI: 10.1016/B978-0-08-096805-6.00014-0.
11. Neunhoffer H. 1,2,4-Triazines and Their Benzo Derivatives. *Compr. Heterocycl. Chem. II*. 1996:507–573. DOI: 10.1016/b978-008096518-5.00127-1.
12. Kim D.G., Rybakova A.V., Sharutin V.V., Danilina E.I., Sazhayeva O.V. Halo-heterocyclization of *Trans*-5-phenyl-3-cinnamylsulfanyl[1,2,4]triazine into [1,3]thiazino[3,2-*b*][1,2,4]triazine-9-ium Systems. *Mendeleev Communications*. 2019;73(29):59–60. DOI: 10.14529/chem210107.
13. Aswar U.M., Kalshetti P.P., Shelke S.M., Bhosale Sh.H., Bodhankar S.L. Effect of Newly Synthesized 1,2,4-Triazino[5,6-*b*]indole-3-thione Derivatives on Olfactory Bulbectomy Induced Depres-

sion in Rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 2012;2(12):92–998. DOI: 10.1016/S2221-1691(13)60012-X.

14. Vas'kevich R. I., Vas'kevich A. I., Turov A. V., Staninets V. I., Vovk M.V. Regioselectivity of Cyclization of 3-Allyl(propargyl)sulfanyl-5*H*-[1,2,4]triazino[5,6-*b*]indoles. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2011;47(8):1037–1042. DOI:10.1007/s10593-011-0871-4.

15. Díez-Barra E., Guerra J., Homillos V., Merino S., Tejada J. 1,2,4-Triazole-based Palladium Pincer Complexes. A New Type of Catalyst for the Heck Reaction. *Organometallics*. 2003;22(22):4610–4612. DOI: 10.1021/om0340600.

16. Oskooie H.A., Heravi M.M., Nami N., Nazari A. Synthesis of Some Nitrogen Heterocycles under Microwave Irradiation in Solventless System. *Heterocyclic Communications*. 2005;11(1):101–104. DOI: 10.1515/hc.2005.11.1.101.

17. Elokina V.N., Nakhmanovich A.S., Komarova T.N., Karnaukhova R.V., Bannikova O.B., Lopyrev V.A., Struchkov Y.T., Shishkin O.V., Potekhin K.A. The Synthesis of 5*H*-Thiazolo[2,3-*c*][1,2,4]triazine Derivatives and Substituted 3-(2-Acylvinylthio)-1,2,4-triazin-5-ones from 6-Methyl-3-thioxo-1,2,4-triazin-5-one, 1-Acyl-2-bromoacetylenes, and Acetylenic Ketones. X-Ray Study of 3-Benzoyl-6-methyl-5*H*-thiazolo[2,3-*c*][1,2,4]triazin-5-one. *Russian Chemical Bulletin*. 1996;45(12):2823–2826. DOI: 10.1007/bf01430652.

18. Hakim F., Tabatabaee M.M., Hheravi M., Roshani M., Bamoharam F. Heteropoly Acid Catalyzed Selective Cyclization of 6-Alkyl-3-propargylmercapto-1,2,4-triazin-5(2*H*)-one. *E-Journal of Chemistry*. 2011;8(2):798–802. DOI: 10.1155/2011/103913.

19. Hassan S. Synthesis, Antibacterial and Antifungal Activity of Some New Pyrazoline and Pyrazole Derivatives. *Molecules*. 2013;18:2683–2711. DOI: 10.3390/molecules18032683.

20. Taha M., Alshamrani F.J., Rahim F., Hayat Sh., Hayat U., Zaman Kh., Imran S., Khan Kh.M., Naz F. Synthesis of Novel Triazinoindole-Based Thiourea Hybrid: A Study on α -Glucosidase Inhibitors and Their Molecular Docking. *Molecules*. 2019;24:3819–3843. DOI: 10.3390/molecules24213819.

21. Saad H.A., Moustafa A.H. Synthesis and Anticancer Activity of Some New Sglycosyl and S-Alkyl 1,2,4-Triazinone Derivatives Agents. *Molecules*. 2011;16:5682–5700. DOI: 10.3390/molecules16075682.

22. Ibrahim M.A., Abdel-Rahman R.M., Abdel-Halim A.M., Ibrahim S.S., Allimony H.A. Synthesis, Chemical Reactivity and Fungicidal Activity of Pyrido[1,2-*b*][1,2,4]triazine Derivatives. *J. Braz. Chem. Soc.* 2009;20:1275–1286. DOI:10.1590/s0103-50532009000700012.

23. Gucký T., Frysova I., Slouka J., Hajdúch M., Dzubák P. Cyclocondensation Reaction of Heterocyclic Carbonyl Compounds, Part XIII: Synthesis and Cytotoxic Activity of Some 3,7-Diaryl-5-(3,4,5-Trime-thoxyphenyl)pyrazolo[4,3-*e*][1,2,4]triazines. *Eur. J. Med. Chem.* 2009;44(2):891–900. DOI: 10.1016/j.ejmech.2008.05.026.

24. Rezaei D., Fazlollahi M. Synthesis, Solvatochromism and Crystal Structure of 5-Methoxy-5,6-diphenyl-4,5-dihydro-2*H* – 1,2,4-Triazine-3-thione. *Chemistry Central Journal*. 2015;7(1):130. DOI: 10.1186/1752-153X-7-130.

25. Ashry E.S.H.El, Rashed N., Taha M., Ramadan E. Condensed 1,2,4-Triazines: I. Fused to Heterocycles with Three-, Four-, and Five-Membered Rings. *Advances in Heterocyclic Chemistry*. 1994;59:39–177. DOI: 10.1016/S0065-2725(08)60007-0.

26. Rybakova A.V., Kim D.G., Danilina E.I., Sazhayeva 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. *Russian journal of chemistry and chemical technology*. 2020;63(6):19–24. DOI: 10.6060/ivkkt.20206306.6102.

Received 25 April 2022

ОБРАЗЕЦ ЦИТИРОВАНИЯ

Рыбакова А.В., Старцева А.А., Ким Д.Г. Синтез и гетероциклизация 8-*г*-транс-3-циннамилсульфанил-5*н*-[1,2,4]триазино[5,6-*б*]индолов и метил 4-(8-*г*-5*н*-[1,2,4]триазин[5,6-*б*]индол-3-сульфанил)бут-2-еноатов // Вестник ЮУрГУ. Серия «Химия». 2022. Т. 14, № 3. С. 92–101. DOI: 10.14529/chem220310

FOR CITATION

Rybakova A.V., Startseva A.A., Kim D.G. Synthesis and heterocyclization of 8-*R*-*trans*-3-cinnamylsulfanyl-5*H*-[1,2,4]triazino[5,6-*b*]indoles and methyl 4-(8-*R*-5*H*-[1,2,4]triazine[5,6-*b*]indole-3-sulfanyl)but-2-enoates. *Bulletin of the South Ural State University. Ser. Chemistry*. 2022;14(3):92–101. (In Russ.). DOI: 10.14529/chem220310