

## ИССЛЕДОВАНИЕ ГАЛОГЕНЦИКЛИЗАЦИИ 8-БРОМ-3-АЛЛИЛТИО-5Н-[1,2,4]ТРИАЗИНО[5,6-*b*]ИНДОЛА

*А.В. Рыбакова, Д.Г. Ким*

Осуществлен синтез 8-бром-3-аллилтио-5Н-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола и установлено, что он реагирует с галогенами по схеме реакции галогенциклизации с образованием галогенидов 8-бром-3-галогенметил-2,3-дигидро-10Н-[1,3]тиазоло[2',3':3,4][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия.

*Ключевые слова:* 8-бром-3-аллилтио-5Н-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол, галогенциклизация, галогениды 8-бром-3-галогенметил-2,3-дигидро-10Н-[1,3]тиазоло[2',3':3,4][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия.

### Введение

В литературе [1] описан синтез 3-тиосемикарбазона 5-бромизатина (**1**) конденсацией 5-бромизатина с тиосемикарбазидом. Циклизация соединения **1** в щелочной среде приводит к образованию 8-бром-3-меркапто-5Н-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола (**2**), который обладает высокой биологической активностью [2], поэтому изучение его свойств и синтез его новых производных представляет большой интерес для исследователей.

Целью данной работы является синтез 8-бром-3-аллилтио-5Н-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола (**3**) из соединения **2** и изучение его взаимодействия с галогенами.

### Обсуждение результатов

Нами впервые осуществлено аллилирование соединения **2** бромистым аллилом в среде NaOH–DMCO–H<sub>2</sub>O при комнатной температуре. Найдено, что в результате реакции с выходом 40 % образуется соединение **3**. В свою очередь соединение **2** получено при кипячении соединения **1** в 1 н растворе NaOH, а соединение **1** – конденсацией гидрохлорида тиосемикарбазида с 5-бромизатином, который получен бромированием изатина в уксусной кислоте (схема 1). Попытки осуществить синтез соединения **3** в спиртах в присутствии алкоксидов и гидроксидов щелочных металлов оказались менее успешными, выходы достигают меньше 10 %.

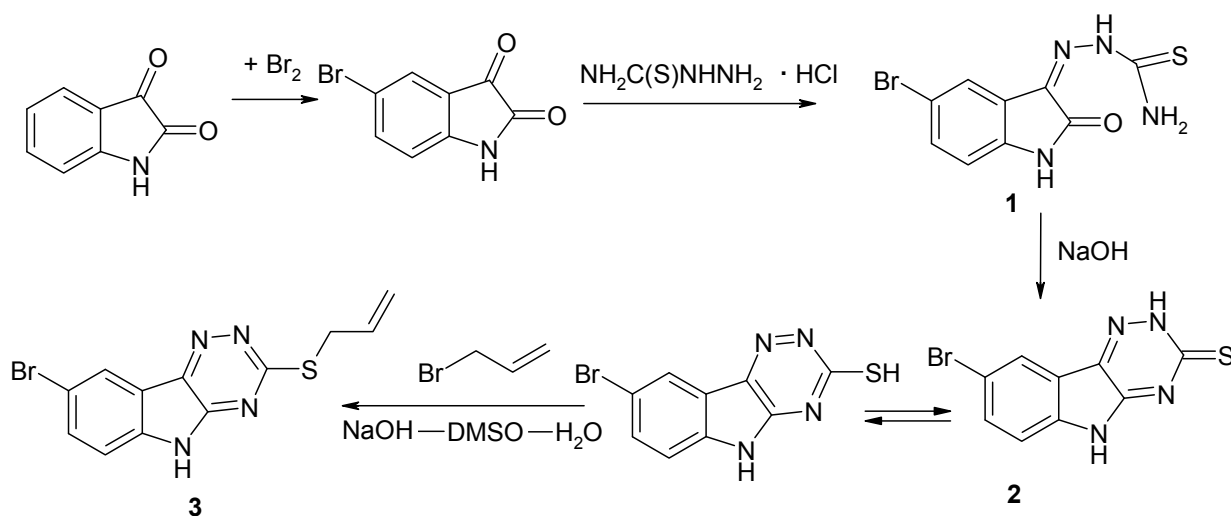


Схема 1. Схема синтеза 8-бром-3-аллилтио-5Н-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола из изатина

В работе [3] нами приведены данные ЯМР <sup>1</sup>H соединения **3** в сравнении с 3-аллилтио-5Н-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолом (**4**). Отмечено, что наличие электроноакцепторного атома брома

вызывает смещение сигналов ароматических протонов в слабое поле, а сигналы протонов аллильной группы практически остаются без изменений.

Ранее [4] показано, что соединение **4** реагирует с галогенами по схеме реакции галогенциклизации с участием атома N-2. В настоящей работе нами впервые исследована реакция соединения **3** с бромом и иодом в хлороформе. Выбор растворителя обусловлен тем, что соединение **3** не растворяется в диэтиловом эфире,  $CCl_4$  и растворяется в хлороформе. В результате проведенных исследований установлено, что, реакция протекает так же, как с соединением **4** по атому азота N-2 с образованием иодида 8-бром-3-иодметил-2,3-дигидро-10H-[1,3]тиазоло[2',3':3,4][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (**5a**) и бромида 8-бром-3-бромметил-2,3-дигидро-10H-[1,3]тиазоло[2',3':3,4][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (**5b**). Галогенциклизация как правило протекает по электрофильному механизму [5] через галогенониевый ион (**6**). Следует отметить, что при галогенциклизации образуются полигалогениды, которые в случае трииодида разрушаются иодидом натрия, а в случае трибромида – ацетоном до соответствующих моногалогенидов **5a** и **5b** (схема 2.).

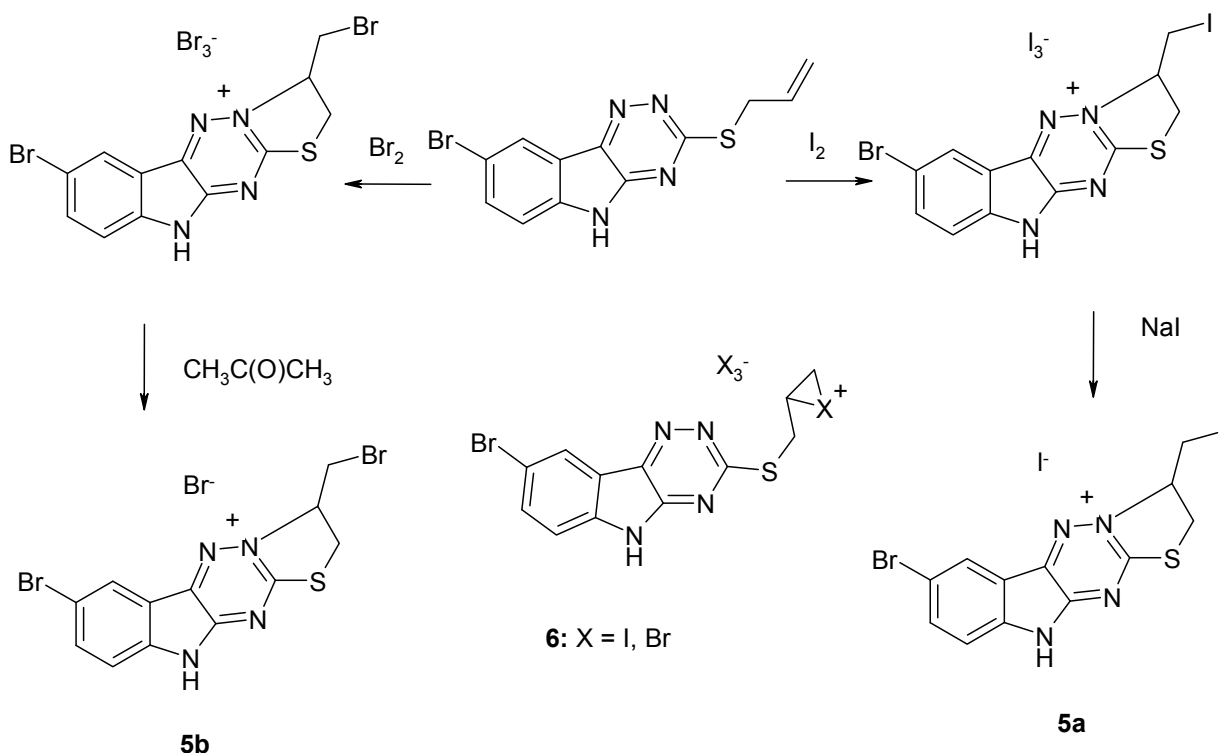


Схема 2. Схема синтеза галогенидов 8-бром-3-иодметил-2,3-дигидро-10H-[1,3]тиазоло[2',3':3,4][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (**5a**)

В спектре ЯМР  $^1H$  продуктов галогенциклизации **5a** (**5b**)<sup>1</sup> наблюдаются сигналы протонов  $CH_2NaI$ -группы при 3,90 м.д. (3,93 м.д.), двух протонов  $SCH_2$ -группы при 4,11 м.д. и 3,65 м.д. (4,13 м.д. и 4,06 м.д.) и протона 3-Н при 5,36 м.д. (4,83 м.д.). Данные сигналы незначительно смещены в сильное поле по сравнению с продуктами галогенциклизации соединения **4** [4].

### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР  $^1H$  растворов веществ в  $DMCO-d_6$  получены на спектрометре Bruker DRX-400 (400 МГц), внутренний стандарт ТМС.

**5-Бромизатин.** К постоянно перемешиваемому и охлаждаемому раствору 2,205 г (15 ммоль) изатина в уксусной кислоте по каплям добавляют раствор 0,7 мл (15 ммоль) брома в уксусной кислоте. Образующийся оранжевый осадок отфильтровывают и сушат. Выход 2,60 г (77 %). Т. пл. 232 °С (из этилового спирта). Лит. 255–256 °С [6].

**3-Тиосемикарбазон 5-бромизатина (1).** К кипящему раствору 2,26 г (0,01 моль) 5-бромизатина в 400 мл воды добавляют кипящий раствор 1,36 г (0,01 моль) гидрохлорида тио-

<sup>1</sup> В скобках указаны данные спектра ЯМР  $^1H$  соединения **5b**.

## Краткие сообщения

семикарбазида в воде и нагревают при постоянном перемешивании в течение 1 ч. Выпавший желтый хлопьевидный осадок отфильтровывают горячим и сушат. Выход 2,530 г (85 %). Т. пл. > 230 °С.

**8-Бром-3-меркапто-5H-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол (2).** Раствор 2 г (6 ммоль) соединения **1** в 30 мл 1 н раствора NaOH кипятят в течении 5 ч. Полученный раствор отфильтровывают и подкисляют уксусной кислотой до нейтральной среды. Образующийся желто-оранжевый осадок отфильтровывают и сушат. Выход 1,45 г (77 %). Т. пл. > 230 °С.

**8-Бром-3-аллилтио-5H-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол (3).** К раствору 0,334 г (1 ммоль) соединения **2** в 10 мл ДМСО добавляют 0,04 г (1 ммоль) NaOH в 3 мл воды, 0,121 г (1 ммоль) бромистого аллила и перемешивают 2 ч. Желтый осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 0,120 г (40 %). Т. пл. > 200 °С (из ДМФА-вода). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д. (J, Гц): 3,98 (2H, д, J=6,81; SCH<sub>2</sub>); 5,17 (1H, д.д.; J=10,02; J=1,00, =CH<sub>2</sub>); 5,42 (1H, д.д., J=1,00; J=17,00; =CH<sub>2</sub>); 6,05 (1H, м, CH=); 7,55; 7,81; 8,46 (4H, бензольное кольцо).

**Иодид 8-бром-3-иодметил-2,3-дигидро-10H-[1,3]тиазоло[2',3':3,4][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (5a).** Раствор 0,1 г (0,4 ммоль) соединения **4** в 5 мл хлороформа приливают к раствору 0,2 г (1 ммоль) иода в 5 мл хлороформа. Через 48 ч отгоняют хлороформ и остаток растворяют в ацетоне, добавляют 50 мг NaI. Спустя 24 ч желтый осадок отфильтровывают, сушат. Выход 0,076 г (40 %). Т. пл. 214 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 3,65 (1H, м., SCH); 3,90 (2H, м., CH<sub>2</sub>I); 4,11 (1H, м., SCH); 5,36 (1H, м, H-3); 7,67; 7,94; 8,42 (4H, бензольное кольцо).

**Бромид 8-бром-3-бромметил-2,3-дигидро-10H-[1,3]тиазоло[2',3':3,4][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (5b).** К раствору 0,1 г (0,4 ммоль) соединения **4** в 10 мл хлороформа при охлаждении добавляют раствор 0,02 мл (0,4 ммоль) брома в 10 мл хлороформа. Через 48 ч отфильтровывают желтый осадок. Выход 0,05 г (33 %). Т. пл. > 200 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 4,08 (1H, м, SCH); 3,93 (2H, м., CH<sub>2</sub>Br); 4,13 (1H, м, SCH); 4,83 (1H, м, H-3); 7,57; 7,83; 8,47 (4H, бензольное кольцо).

## Литература

1. Томчин, А.Б. Семикарбазоны и тиосемикарбазоны гетероциклического ряда. LIV. Производные 1,2,4-триазина, 1,2,4-триазола и 1,3,4-тиадиазола из 1-ацетил-5-бромизатина и тиосемикарбазида / А.Б. Томчин // Журнал органической химии. – 1990. – Вып. 4. – № 26. – С. 860–873.
2. Томчин, А.Б. Производные тиомочевины и тиосемикарбазида. Строение, превращения и фармакологическая активность. Антигипоксическое и актопротекторное действие производных имидазо[4,5-*b*]индола / А.Б. Томчин, В.С. Вележева, Е.Б. Шустов // Химико-фармацевтический журнал. – 1998. – № 2. – С. 7–10.
3. Журавлёва, А.В. Исследование производных 3-меркапто-5H-1,2,4-триазино[5,6-*b*]индола методом ЯМР<sup>1</sup>H / А.В. Журавлёва, Д.Г. Ким // Вестник ЮУрГУ. Серия «Химия». – 2010. – Вып. 3. – № 11 (187). – С. 16–19.
4. Ким, Д.Г. Галогенциклизация 3-аллилтио-5H-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола / Д.Г. Ким, А.В. Журавлёва // Химия гетероциклических соединений. – 2010. – № 7. – С. 1107–1109.
5. Ильиных, Е.С. Исследование иодциклизации S-аллильных производных 3-меркапто-1,2,4-триазолов / Е.С. Ильиных, Д.Г. Ким // Вестник ЮУрГУ. Серия «Химия». – 2010. – Вып. 4. – № 31 (207). – С. 18–23.
6. Жунгиету, Г.И. Изатин и его производные / Г.И. Жунгиету, М.А. Рехтер. – Кишинев: Штиинца, 1977. – 225 с.

*Поступила в редакцию 27 сентября 2012 г.*

## STUDY ON THE HALOGENCYCLIZATION OF 8-BROMO-3-ALLYLTHIO-5H-[1,2,4]TRIAZINO[5,6-*b*]INDOLE

Synthesis of 8-bromo-3-allylthio-5H-[1,2,4]triazino[5,6-*b*]indole has been carried out and it has been established that it reacts with halogens via halogencyclization pathway to give 8-bromo-3-halogenmethyl-2,3-dihydro-10H-[1,3]thiazolo[2',3':3,4][1,2,4]triazino[5,6-*b*]indolium halogenides.

*Keywords:* 8-bromo-3-allylthio-5H-[1,2,4]triazino[5,6-b]indole, halogencyclization, 8-bromo-3-halogen-methyl-2,3-dihydro-10H-[1,3]thiazolo [2',3':3,4][1,2,4]triazino[5,6-b]indolium halogenides.

**Rybakova Anastasia Vladimirovna** – Lecturer, Researcher for Science Degree of Organic Chemistry Subdepartment, Chemistry Department, South-Ural State University. 76, Lenin avenue, Chelyabinsk, 454080.

**Рыбакова Анастасия Владимировна** – преподаватель, соискатель кафедры органической химии, химический факультет, Южно-Уральский государственный университет. 454080, г. Челябинск, пр. им. В.И. Ленина, 76.

E-mail: zhurav666@rambler.ru

**Kim Dmitriy Gymnanovich** – Dr. Sc. (Chemistry), Professor, Organic Chemistry Subdepartment, Head of Chemistry Department, South-Ural State University. 76, Lenin avenue, Chelyabinsk, 454080.

**Ким Дмитрий Гымнанович** – доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой органической химии, химический факультет, Южно-Уральский государственный университет. 454080, г. Челябинск, пр. им. В.И. Ленина, 76.

E-mail: kim\_dg48@mail.ru