Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Южно-Уральский государственный университет»
(национальный исследовательский университет)

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

Специальность: 02.00.03 – Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научный руководитель:
доктор химических наук,
профессор
Дмитрий Гымнанович Ким

Челябинск – 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ…….. 5

1. Синтез и свойства 5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-тиона и производных [1,2,4]триазин-3-тиона (аналитический обзор литературы)…… 11

1.1. Синтез 5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-тиона и его производных……. 13

1.2. Синтез производных [1,2,4]триазин-3-тиона…….. 21

1.2.1. Конденсация тиосемикарбазида и его производных с *α*-дикарбонильными соединениями…….. 21

1.2.2. Конденсация тиосемикарбазида и его производных с *α*-оксокарбоновыми кислотами и их эфирами…… 25

1.2.3. Конденсация тиосемикарбазида и его производных с другими соединениями……... 29

1.3. Структура и свойства производных 1,2,4-триазин-3-тиона и 5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-тиона……. 33

1.3.1. Структура и спектральные характеристики……... 33

1.3.2. Реакции алкилирования…… 36

1.3.3. Реакции гетероциклизации…….. 43

1.3.3.1. Реакции внутримолекулярной циклизации……. 43

1.3.3.2. Реакции электрофильной гетероциклизации…….. 49

1.3.3.3. Реакции внутримолекулярного замещения……. 53

1.3.3.4. Реакции внутримолекулярной циклодегидратации… 55

2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ……. 65

2.1. Конденсация тиосемикарбазида с дикарбонильными соединениями…… 65

2.2. Синтез 1,2,4-триазин-3-тионов……. 73

2.3. Реакции алкилирования……. 80

2.3.1. Алкилирование 5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-тиона… 80

2.3.2. Исследование производных 5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-тиона методом хроматомасс-спектрометрии…….. 87

2.3.3. Исследование производных 5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-тиона методом ЯМР….. 93

2.3.4. Аллилирование других 1,2,4-триазин-3-тионов…… 113

2.4. Гетероциклизация S-производных 5*H* [1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-тиона…… 119
2.4.1. Галогенциклизация 3-аллилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола и его производных…….. 119
2.4.2. Галогенциклизация 3-(2-бромпропен-2-сульфанил)- и 3-металлилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолов… 135
2.4.3. Галогенциклизация 3-пренилсульфанил- и 3-(3-хлорпропен-2-ил)сульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолов……. 143
2.4.4. Галогенциклизация 3-бутенилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолов……. 150
2.4.5 Галогенциклизация 3-пропаргилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола……... 156
2.4.6. Гетероциклизация 3-пропаргилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола под действием щелочи, системы уксусная кислота-пероксид водорода и концентрированной серной кислоты…….. 159
2.4.7. Взаимодействие с галогенводородными кислотами и с системой бромоводородная кислота-пероксид водорода…. 163
2.4.8. Гетероциклизация 3-(*пара*-бромфенацил)тио-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола……... 170
3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ…….. 172
3.1. Конденсация тиосемикарбазида с дикарбонильными соединениями……. 173
3.2. Синтез 1,2,4-триазин-3-тионов……. 176
3.3. S-, N- алкилирование 5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-тиона…… 178
3.4. Аллилирование других 1,2,4-триазин-3-тионов…….. 183
3.5. Иодциклизация производных 5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-тиона……... 184
3.6. Бромциклизация производных 5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-тиона……... 189
3.7. Синтез 3-метил[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола и его гидрогалогенидов…… 193
3.8. Гетероциклизация 3-пропаргилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола под действием концентрированной серной кислоты……. 196
3.9. Взаимодействие с галогенводородными кислотами и с системой бромоводородная кислота-пероксид водорода……... 197

3.10. Гетероциклизация 3-(*пара*-бромфенацил)тио-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола…… 200
3.11. Исследование производных [1,3]тиазоло- ([1,3]тиазино-)[2^{l},3^{l}:3,4][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола на противогрибковую активность…….. 200
ЗАКЛЮЧЕНИЕ…….. 202
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ……. 204
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ…… 206

ВВЕДЕНИЕ

Различные производные 1,2,4–триазин-3-тиона имеют широкое применение в качестве гербицидов [1], инсектицидов, фунгицидов и противопаразитарных средств [2], многие из них являются изостерами антибактериальных, антималярийных, противовоспалительных, противовирусных [3,4] средств, обладают спазматической активностью и антигистаминными свойствами [4]. В частности известен противосудорожный (противоэпилептический) препарат - 3,5-диамино-6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазин (ламотриджин). Некоторые производные 4*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*d*]индола – гербициды, эффективные против различных сорняков и не проявляющие фитотоксичности по отношению к обрабатываем культурам [1]. В повышенных дозах триазиновые гербициды могут использоваться в качестве ядов против грызунов, например крыс.

Биологическая активность увеличивается при появлении в структуре конденсированного с триазиновым циклом индольного ядра. 1,2,4-Триазиноиндол-3-тионы обладают гербицидной [1], антигипоксической [5], актопротекторной [6] и бактерицидной [7] активностью, вызывают нормализацию нейроэндокринных реакций в условиях стресса и гипертермии, поддерживают тканевое дыхание при гипоксическом отеке легких [6]. Перспективны гепатозащитные агенты на основе 1,2,4-триазино[5,6-*b*]- и [6,5-*b*]индолов [8]. Серия 1,2,4-триазино[5,6-*b*]индолов обладает широким спектром противогрибковой активности и обладает иммунотропным действием [8].

Еще одна область применения несимметрических триазинов-полимеры, красители, химические покрытия, фотографические материалы и полупродукты синтеза пластмасс. Аллилтриазиновые и винилтриазиновые смолы можно использовать в производстве стеклопластиков, формованных и литьевых изделий и покрытий.

В литературе имеются данные о гетероциклизации различных S-пропаргильных производных 1,2,4-триазин-3-тионов под действием водной и спиртовой щелочи, триэтиламина, в том числе конденсированных с бензольным или индольным циклами. Структуры продуктов электрофильной гетероциклизации 3-аллилсульфанил- и 3-пропаргилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолов исследованы методом ЯМР^{1}Н с использованием лантаноидного сдвигающего реагента, что является недостаточным для установления структур, содержащих более трех центров координации и сопряженную систему. Структуры ранее описанных тиазинотриазиноиндолиевых систем исследованы только методами ИК- и ЯМР спектроскопии, использование которых не может доказать направления циклизации исходных S-производных 1,2,4-триазино[5,6-*b*]индол-3-тиона. 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. Кроме того, не изучено действие минеральных кислот на [1,3]тиазоло[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индольные системы.

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 поставленной 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 однореакторным синтезом из *β*-тиосемикарбазона изатина.

2. Разработка методов синтеза новых производных [1,3]тиазоло и [1,3]тиазинотриазиноиндольных систем реакцией галогенциклизации S-алкенильных и алкинильных производных триазиноиндол-3-тиона.

3. Исследование взаимодействия S-алкенильных производных триазиноиндол-3-тиона с галогенводородными кислотами и с системой $HBr-H_2O_2$.

4. Изучение направления протонирования в 3-аллилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индоле и 3-метил-10*H*-[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 8-R-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-тиона (R=H, Br) с использованием реакции алкилирования в среде $KOH–H_2O–ДМСО$ (суперосновная среда).

Разработан однореакторный 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.

Предложены 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-10*H*-[1,3]тиазоло[2^{I},3^{I}:3,4][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия образуется 3-метилен-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол, а при действии системы $Na_2CO_3–ДМСО–H_2O$ – 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 РСА установлено направление протонирования под действием галогенводородных кислот, которое в случае 3-аллилсульфанил-5*H*-

[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола идет по атому N-2 триазинового цикла, а в случае 3-метил-10*H*-[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола – по индольному атому азота (N-10).

Предложен простой метод синтеза [1,3]тиазино[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индольных систем гетероциклизацией 3-бутенилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола под действием системы HBr-H_2O_2.

Практическая значимость. Разработанные методы алкилирования могут быть использованы для дальнейшего синтеза новых S- и N-производных 5*H*-[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]тиазоло- или [1,3]тиазино[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 5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-тиона из *β*-тиосемикарбазона изатина.

2. Синтез новых S- и N-производных 8-R-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-тиона (R=H, Br) реакциями алкилирования в суперосновной среде и доказательство их структуры с использованием ЯМР ^{1}H, ^{13}C и масс-спектрометрии.

3. Взаимодействие 3-аллилсульфанил-, 3-металлилсульфанил- и 3-(2-бромпропенилсульфанил)-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолов с иодом и бромом и установление направления их галогенциклизации с использованием метода РСА.

4. Реакции галогенциклизации 3-пренилсульфанил-, 3-бутенилсульфанил- и 3-пропаргилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолов и

использование экспериментов ЯМР 2D ^{1}H-^{13}C HSQC, 2D ^{1}H-^{13}C HMBC, 2D COSY и 2D ^{1}H-^{1}H NOESY для установления структуры образующегося цикла.

5. Действие галогенводородных кислот на S-алкенильные производные 5*H*-[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 HBr-H_2O_2 на 3-бутенилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол и установление структуры продуктов протонирования методом РСА, продуктов гетероциклизации – методом ЯМР ^{1}H.

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

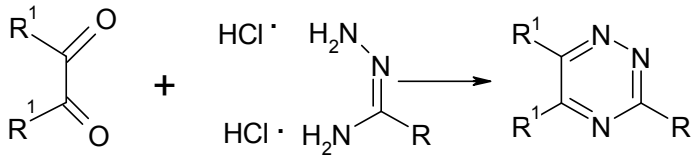
5,6-замещенных 1,2,4-триазин-3-тионов, в частности для 5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-тионов, рассмотрены реакции гетероциклизации, которые приводят к синтезу [1,3]тиазоло[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индольных систем. В литературе имеются противоречивые сведения о синтезе как линеарных (циклизация по 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.

Автор выражает благодарность и глубокую признательность д.х.н., профессору *Киму Д. Г.* за научное руководство, сотрудникам Института органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН к.х.н. *Кодессу М. И.*, *Ежиковой М. А.* за проведение ЯМР экспериментов, сотруднику 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.

1. Синтез и свойства 5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-тиона и производных [1,2,4]триазин-3-тиона (аналитический обзор литературы)

Основной объект наших исследований - 5*H*-индоло[2,3-*e*][1,2,4]триазин-3-тион, который впервые начал широко исследоваться с 1969 года. Толчком послужило открытие и внедрение в медицинскую практику теперь уже хорошо известного метисазона (марборана) *β*-тиосемикарбазона 1-метилизатина. В настоящее время химия 5*H*-индоло[2,3-*e*][1,2,4]триазин-3-тиона мало изучена, поэтому для более глубокого изучения представляется интересным рассмотрение не только имеющихся литературных данных о 5*H*-индоло[2,3-*e*][1,2,4]триазин-3-тионе, но и о 1,2,4-триазин-3-тионах.

Впервые *as*-триазин был получен в 1966 году из формамидразона и глиоксаля при комнатной температуре. Так из 1,2-дикарбонильных соединений (**1.1**) и гидрохлоридов амидразонов (**1.2**) могут быть синтезированы 3,5,6-замещенные *as*-триазины (**1.3**) (схема 1.1).



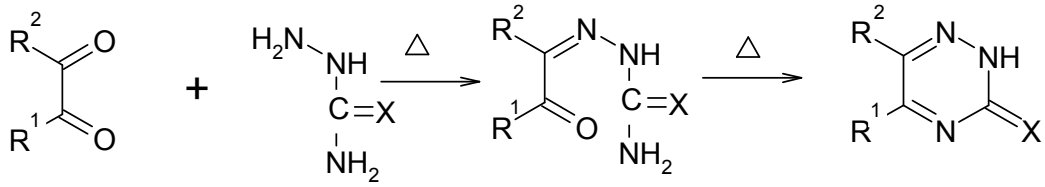
1.1 **1.2** **1.3**

1.1-1.3: R, R[1]=Alk, Ar.

Схема 1.1

Чаще всего для получения производных 1,2,4-триазин-3-тионов используют конденсацию дикарбонильных соединений (**1.4**) с семи-, тиосемикарбазидом (**1.5a,b**), или их производными, с последующей циклизацией (схема 1.2) [9,10]. Однако такой способ дает функционально-ограниченный набор триазинов. Обычно реакцию проводят в две стадии: вначале, при взаимодействии *α*-дикарбонильного соединения с соединением **1.5a,b** в спиртовой щелочи при комнатной температуре или небольшом нагревании выделяют семи- или тиосемикарбазоны (**1.6a,b**), которые

циклизуют при кипячении в спирте, уксусной кислоте или водной щелочи до производных 1,2,4-триазина (**1.7a,b**). Промежуточный тиосемикарбазон **1.6b** выделяют при кипячении в водно-спиртовой среде *α*-дикарбонильного соединения с тиосемикарбазидом, последующее кипячение которого в спирте в присутствии K_2CO_3 или в уксусной кислоте в присутствии HCl ведет к циклическому продукту **1.7b**. Замещенный 1,2,4-триазин-3(2*H*)-тион **1.7b** можно получать в одну стадию: кипячением *α*-дикарбонильных соединений с тиосемикарбазидом (**1.5b**) в уксусной кислоте или водно-спиртовой щелочи (KOH), но выход конечного триазина ниже.

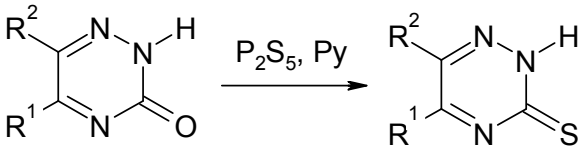


1.4 **1.5a-b** **1.6a-b** **1.7a-b**

1.4, 1.6,1.7: R^1, R^2 = H, Ar, Alk; **1.5-1.7**: **a**: X=O; **b**: S.

Схема 1.2

При действии пентасульфида фосфора на 5,6-замещенные 1,2,4-триазин-3(2*H*)-оны (**1.7a**) в пиридине оксогруппа замещается на тиоксогруппу с образованием соответствующих 1,2,4-триазин-3(2*H*)-тионов (**1.7b**) [11]:

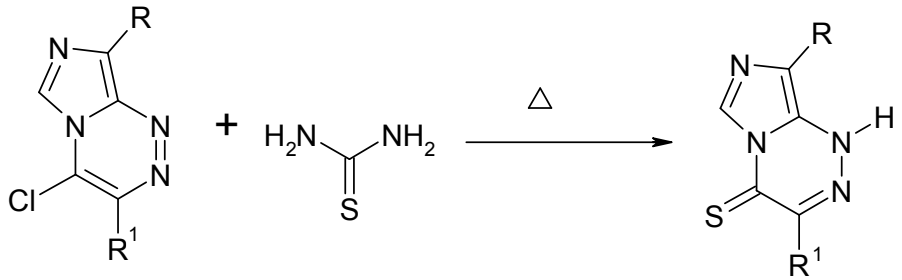


1.7a **1.7b**

1.7a,b: R^1, R^2 = H, Ar, Alk.

Схема 1.3

Атом галогена замещается на тиоксогруппу в реакции имидазо[5,1-*c*]-1,2,4-триазинов (**1.8**) с тиомочевиной, которая протекает при нагревании и приводит к получению соответствующих имидазо[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(1*H*)-тионов (**1.9**) [12]:



1.8a-c **1.9a-c**

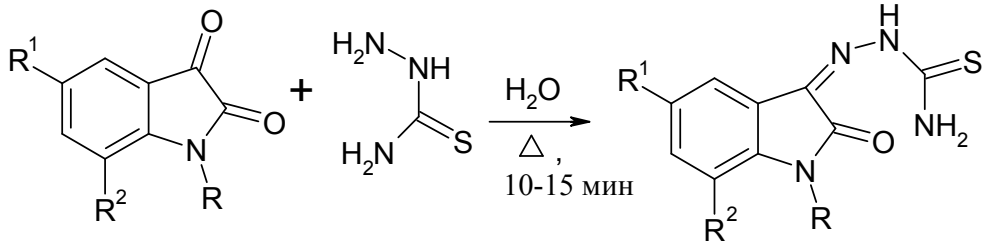
1.8, 1.9: **a,b**: $R^1 = NO_2$, **a**: R = $CONH_2$, **b,c**: R = COOEt, **c**: R^1 = NHCOMe.

Схема 1.4

1.1. Синтез 5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-тиона и его производных

Для нас большой интерес представляет метод получения конденсированных триазинов из тиосемикарбазонов изатина, успешное проведение этой реакции зависит от природы заместителя при атоме азота изатина и строения боковой цепи [13].

На первой стадии смешиванием кипящих водных растворов изатина (**1.10a**) или его 1-, 5- [5] и 7-замещенных [2] (**1.10b-h**) с тиосемикарбазидом (**1.5b**) при нагревании получают *β*-тиосемикарбазоны изатина (**1.11a-h**):



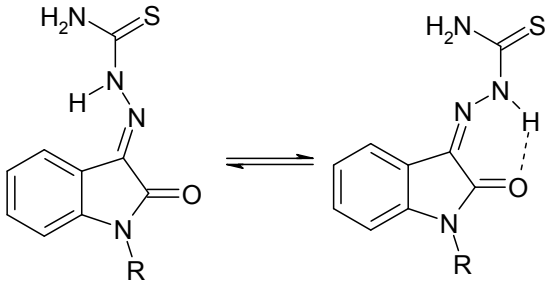
1.10a-h **1.5b** **1.11a-h**, 40-90 %

1.10, 1.11: **a**: R=R^1=R^2=H; **b**: R=CH_3, R^1=R^2=H; **c**: R=R^2=H, R^1=CH_3; **d**: R=R^2=H, R^1=Br; **e**: R=R^2=H, R^1=OCH_3; **f**: R=R^2=H, R^1=NH_2; **g**: R=R^1=CH_3, R^2=H; **h**: R=R^1=H, R^2=CF_3.

Схема 1.5

β-Тиосемикарбазоны удается выделить только в *Z*-форме, хотя возможно образование и *E*-формы в щелочных растворах [13]:

E-изомер *Z*-изомер

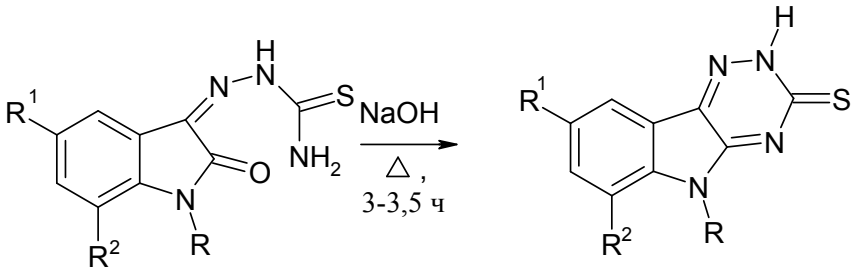


1.11: a:R=H; **b**: R=CH_3

Схема 1.6

Авторы считают, что *Z*-изомер более устойчив вследствие образования внутримолекулярной водородной связи [13].

Различные тиосемикарбазоны **1.11** устойчивы в пиридине, но при нагревании в водном растворе гидроксида натрия (или карбоната калия [14]) протекает замыкание триазинового цикла с образованием производных 5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-тиона (**1.12a-h**, альтернативное название 5*H*-индоло[2,3-*e*][1,2,4]триазин-3-тиона):

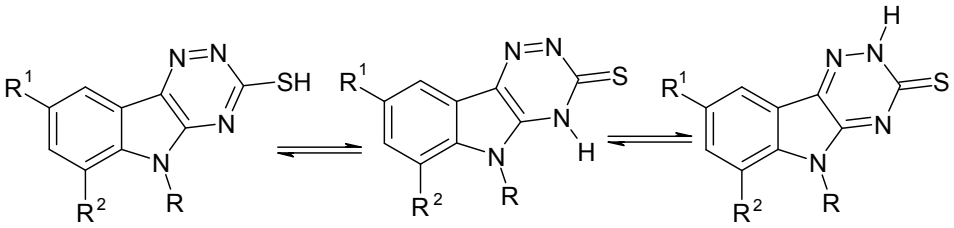


1.11a-h **1.12a-h**

1.11, 1.12: **a**: R=R^1=R^2=H; **b**: R=CH_3, R^1=R^2=H; **c**: R=R^2=H, R^1=CH_3; **d**: R=R^2=H, R^1=Br; **e**: R=R^2=H, R^1=OCH_3; **f**: R=R^2=H, R^1=NH_2; **g**: R=R^1=CH_3, R^2=H; **h**: R=R^1=H, R^2=CF_3.

Схема 1.7

Триазиноиндолы **1.12a-h** могут существовать в нескольких таутомерных формах. В кристаллическом состоянии и нейтральных растворах соединение имеет тионное строение [13]:

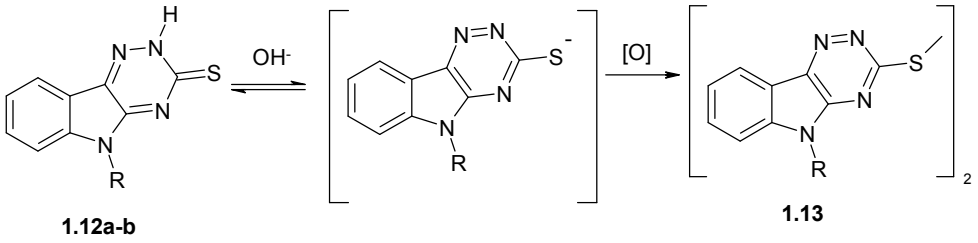


1.12a-h

Схема 1.8

Изучение спектральных характеристик различных замещенных 1,2,4-триазин-3-тионов показало, что соединения в нейтральной и кислой средах находятся преимущественно в тионной таутомерной форме с протоном у атома N-2. В щелочной среде соединения находятся в форме тиолятов [11].

В слабощелочных растворах возможно окисление соединений **1.12a,b** в дисульфиды **1.13**:



1.12a-b

1.13

1.12: **a**: R=H; **b**: $R=CH_3$

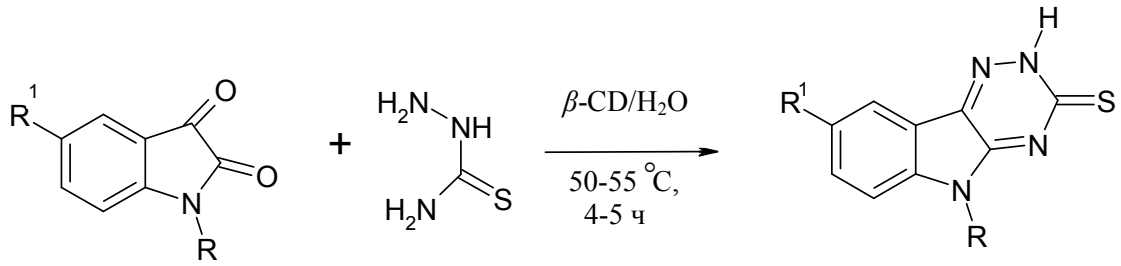
Схема 1.9

Исследование кинетики превращения соединений **1.11a,b** в щелочной среде в соединения **1.12a,b** позволило установить, что его скорость зависит от величины pH: при увеличении pH до определенной величины скорость реакции увеличивается. Успешное проведение данной реакции зависит и от природы заместителя при атоме азота изатина и от строения боковой цепи [13].

В тиосемикарбазонах **1.11c** и **1.11g** наличие метильного радикала должно затруднять образование *E*-изомера, в результате чего в этих соединениях закреплена *Z*-форма. Циклизации также способствует и замещение метильным радикалом атома водорода при азоте боковой цепи. Такое замещение, как и замещение в бензольном кольце, препятствует образованию *E*-изомера. Однако этот фактор не является главным. Введение метильного радикала при азоте боковой цепи исключает в *Z*-изомере внутримолекулярную водородную связь и нарушает копланарность *Z*-изомера. Это вызывает поворот вокруг связи N-1–N-2 и облегчает сближение карбонильной группы с концевой аминогруппой боковой цепи.

Наличие метильного радикала при индольном азоте также улучшает циклизацию. Это можно объяснить тем, что в соединениях, содержащих этот радикал, исключительно образование мезомерных анионов, не способных к замыканию триазинового кольца. Метильный радикал оказывает влияние и на превращения семикарбазонов. Замыкание триазинового кольца в этом ряду соединений осуществляется труднее [15].

В литературе [16] описан синтез соединений **1.12a-e, i-k** в воде в присутствии *β*-циклодекстрина (*β*-CD) конденсацией соответствующих производных изатина (**1.10a-e, i-k**) и тиосемикарбазида (**1.5b**):



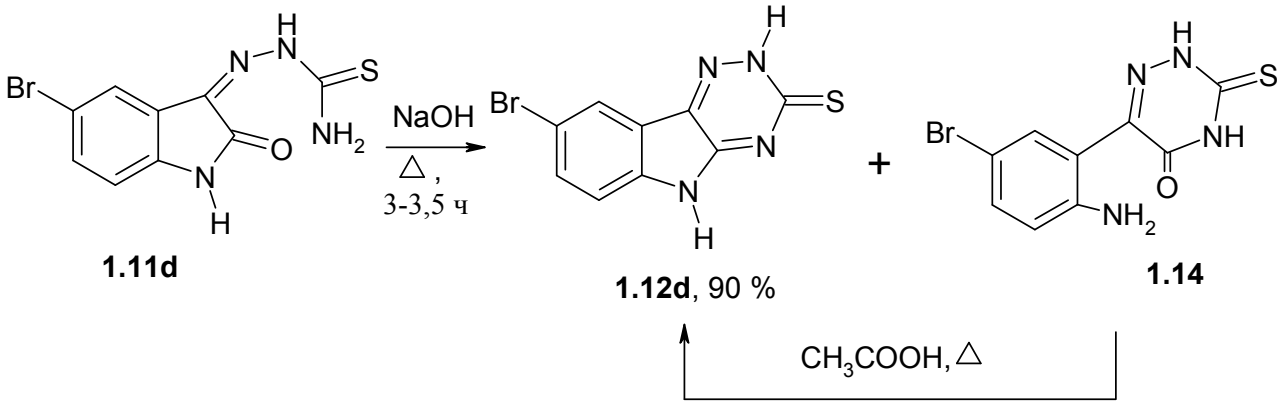
1.10a-e, i-k **1.5b** **1.12a-e, i-k**

1.10, 1.12: **a**: R=R^1=H; **b**: R=CH_3, R^1=H; **c**: R=H, R^1=CH_3; **d**: R=H, R^1=Br; **e**: R=H, R^1=OCH_3; **i**: R=H; R^1=Cl; **j**: R=H; R^1=NO_2; **k**: R=CH_2Ph, R^1=H.

Схема 1.10

Данная циклизация демонстрирует каталитическую активность *β*-CD, выход продуктов с использованием которого составляет 80-90 %. Применение в качестве катализатора *α*- и *γ*-циклодекстрина приводит к получению тех же продуктов с выходами 38-58 %. Наименьший выход продуктов (18 %) наблюдается при проведении реакции в воде при 50-55 °С без использования катализатора [16].

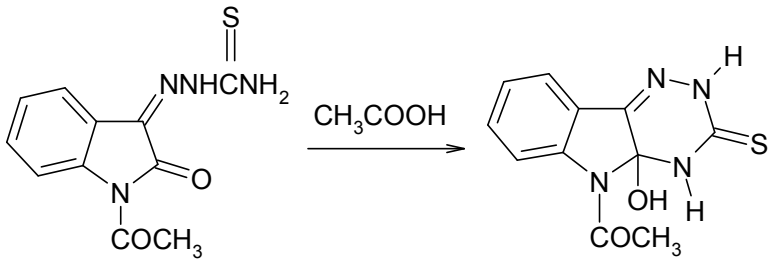
Некоторые реакции, например, при получении соединения **1.12d** сопровождаются размыканием индольного кольца и образованием 6-(2-амино-5-бромфенил)-3-меркапто[1,2,4]триазин-5(4*H*)-она (**1.14**). В этом случае образовавшиеся соединения нагревают с уксусной кислотой, что вновь приводит к триазиноиндолам [17]:



1.11d **1.12d**, 90 % **1.14**

Схема 1.11

Известно [18], что при взаимодействии 1-ацетилизатина (**1.10l**) с тиосемикарбазидом в спирте получается *β*-тиосемикарбазон 1-ацетилизатина (**1.11l**). При длительном (4 суток и более) выдерживании растворов соединения **1.11l** в диметилформамиде, по данным УФ спектров, образуются производные незамещенного изатина [13]. Соединение **1.11l** по предположению авторов при нагревании с уксусной кислотой циклизуется с образованием изомера 5-ацетил-4*a*-гидрокси-2,4,4*a*,5-тетрагидро-3*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-тиона (**1.15**), устойчивого в отсутствии сильных оснований [19]:



1.11l **1.15**

Схема 1.12

Для *β*-тиосемикарбазонов изатина, не содержащих ацетильной группы, дегидратация происходит настолько легко, что при замыкании триазинового кольца кольчатый изомер подобного вида (содержащий ОН- группу) даже не удается выделить [19]. Однако при более подробном изучении данной реакции авторам удалось установить, что в данных условиях не приисходит циклизации тиосемикарбозона **1.11l** [19].

Тиосемикарбазон **1.11l** также как и тиосемикарбазон **1.11a** проявляет способность к геометрической изомерии относительно связи C=N [19]. Производные тиосемикарбазона **1.11a** выделены только в *Z*-форме, тогда как *E*-изомеры обнаружены только в присутствии щелочей. В случае ацильных производных *E*-изомеры удается выделить, все же они менее устойчивы, чем *Z*-изомеры и быстро превращаются в них при нагревании. В отличие от неацилированных соединений взаимные превращения ацилированных изомеров, по данным УФ-спектров и ТСХ, происходит в растворах и на холоду. Сопоставление результатов измерения ПМР и УФ спектров показывает, что положение равновесия зависит от концентрации растворов, причем разбавление способствует образованию *E*-изомера.

Необычным оказалось то, что кратковременное взаимодействие N-ацилизатинов **1.10l,m** с тиоацилгидразинами **1.16a,b** в уксусной кислоте при комнатной температуре не приводит к образованию производных 3-тиобензоилгидразонов 1-ацетилизатина **Ia-d**, а вместо этого образуются тиогидразиды **1.17a-d** (схема 1.13), строение которого подтверждается

химическими свойствами: способностью к отщеплению воды при нагревании и к окислению иодом. При добавлении к раствору, содержащему иод, крахмал и азид натрия, тиогидразид мгновенно обесцвечивает синюю окраску. Также альтернативное строение 3-тиобензоилгидразонов 1-ацетилизатина **I.Ia-d** исключаются данными спектра ПМР [20].

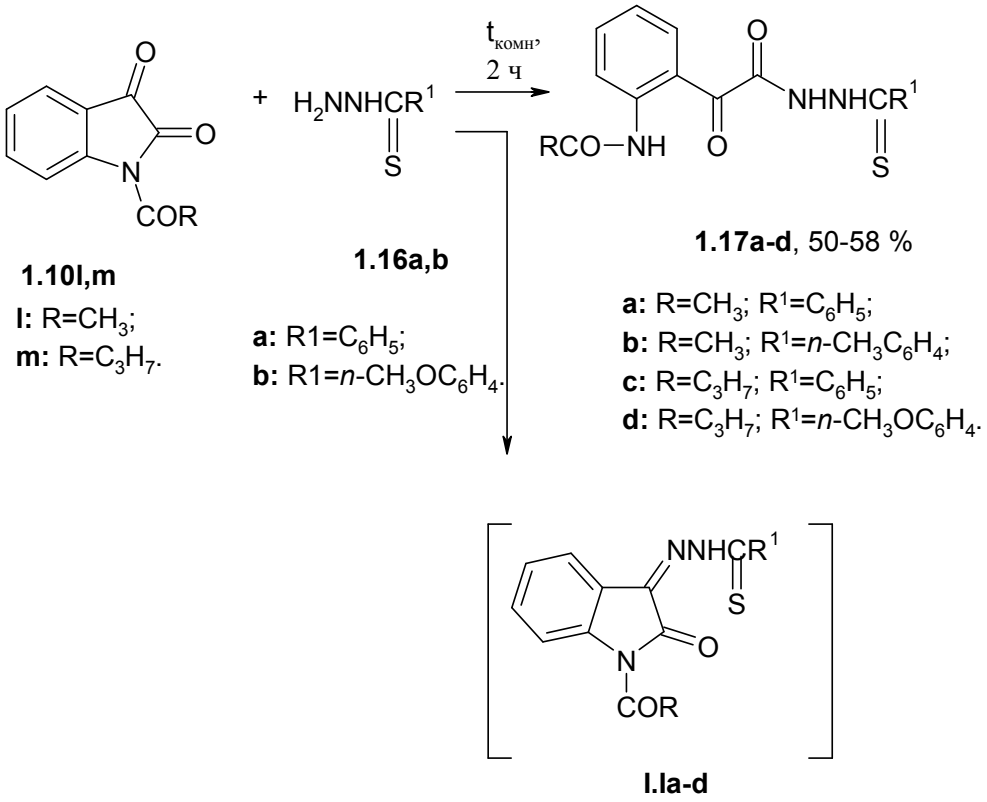
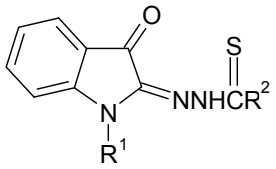


Схема 1.13

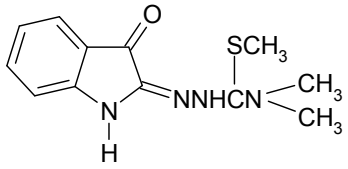
Для изучения противовоспалительной активности получены [21] тиоацилгидразоны изатина, приведенные на рисунке 1.1, с варьированием радикалов при индольном атоме азота, а также числа, строения и положения гидрозонных фрагментов при С-2 или С-3 (**1.18-1.21**). Для сравнения с ними синтезированы продукты их превращений, связанных с замыканием триазинового (**1.22-1.24**) или тиадиазинового (**1.25**) кольца и производные изатина, не содержащие боковой цепи (**1.26**). Из спектральных характеристик, доказывающих строение синтезированных продуктов, имеются только данные УФ-спектроскопии и проведен количественный анализ. Следует отметить, что наиболее активными оказались 2-тиосемикарбазоны изатина **1.18a,c** и

производные **1.22a,b.** Значительной активностью обладают также гетероциклы **1.23a** и **1.24**.

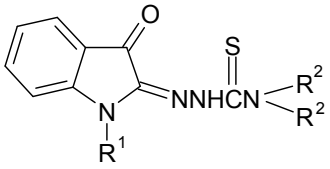


1.18

a: R^1=H; R^2=$N(CH_3)_2$;
b: R^1=H; R^2=SCH_3;
c: R^1=CH_3; R^2=$N(CH_3)_2$;
d: R^1=CH_3; R^2=NHC_6H_5;
e: R^1=CH_3; R^2=$NHC_6H_4OCH_3$-*n*;
f: R^1=CH_3; R^2=$NHC_6H_4COOC_2H_5$-*n*

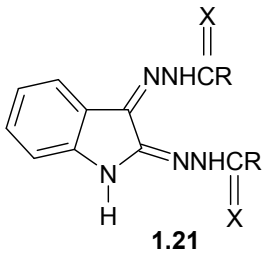


1.19



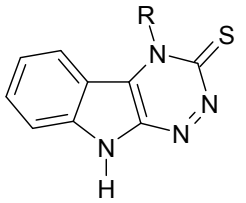
1.20

a: R^1=H; R^2=H;
b: R^1=$CH_2COOC_2H_5$; R^2=H;
c: R^1=$COCH_3$; R^2=CH_3.



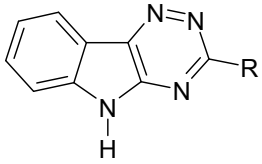
1.21

a: X=S; R=NH_2;
b: X=O; R=C_2H_5.



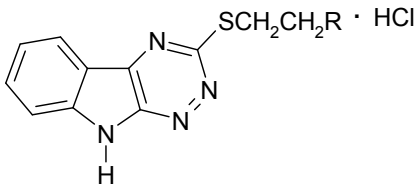
1.22

a: R=H; **b:** NH_2.



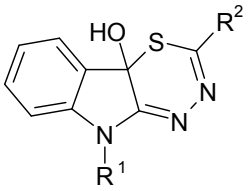
1.23

a: R=S-$CH_2CH=CH_2$;
b: R=SH;
c: R=$SCHC_6H_5COOC_6H_5$;
d: R=$NHNH_2$.



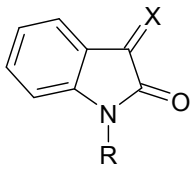
1.24

a: R=$N(CH_3)_2$;
b: R=



1.25

a: R^1=H; R^2=NH_2;
b: R^1=H; R^2=$N(CH_3)_2$;
c: R^1=CH_3; R^2=$N(CH_3)_2$;
d: R^1=CH_3; R^2=NHC_6H_5;
e: R^1=CH_3; R^2= $NHC_6H_4OCH_3$-*n*;
f: R^1= H; R^2=C_6H_5;
g: R^1=H; R^2=$C_6H_4OCH_3$-*n*;
h: R^1=H; R^2=C_6H_4Cl-*m*.



1.26

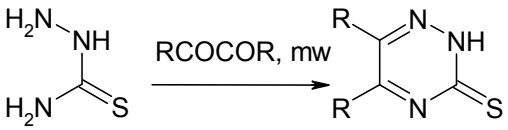
a: X=O; R=H;
b: X=O; R=CH_2-

Рисунок 1.1

1.2. Синтез производных [1,2,4]триазин-3-тионов

1.2.1. Конденсация тиосемикарбазида и его производных с *α*-дикарбонильными соединениями

На схеме 1.14 представлены способы получения 1,2,4-триазин-3-тионов в условиях микроволнового облучения в результате реакций конденсации тиосемикарбазида **1.5b** с дикетонами (RCOCOR, R=H, CH_3, Ph) в отсутствии растворителя [22], протекающих с образованием 1,2,4-триазин-3-тиона (**1.27a**) и его 5,6-дизамещенных производных (**1.27b,c**).

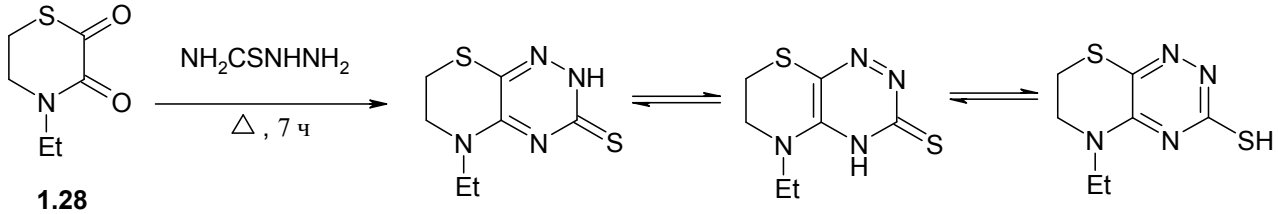


1.5b **1.27a-c**

1.27: **a**: R=H; **b**: R=CH_3; **c**: R=Ph

Схема 1.14

Реакция 4-этилтиоморфолин-2,3-диона (**1.28**) с тиосемикарбазидом **1.5b** приводит к 5-этил-2,3,6,7-тетрагидро-1,4-тиазино[3,2-*e*]-[1,2,4]триазин-3-тиону (**1.29**). Образование этого продукта, который может быть записан в виде трех различных форм, предполагает отщепление двух молекул воды [23]:



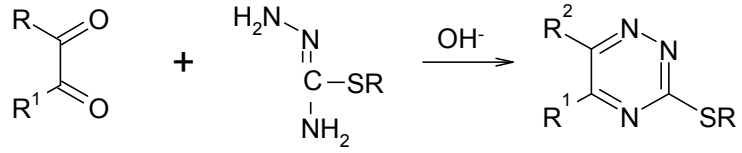
1.28

1.29, 86 %

Схема 1.15

В данном случае происходит атака гидразиновой группы тиосемикарбазида на оксо-группу соединения **1.28** в положение 3.

Конденсация S-метил- (**1.30a**) и S-аллилтиосемикарбазида (**1.30b**) с *α*-дикарбонильными соединениями **1.4** в щелочной среде протекает с образованием 3-метилсульфанил- (**1.31a**) [21] и 3-аллилсульфанил-5-R^1-6-R^2-1,2,4-триазинов (**1.31b**) [24]:



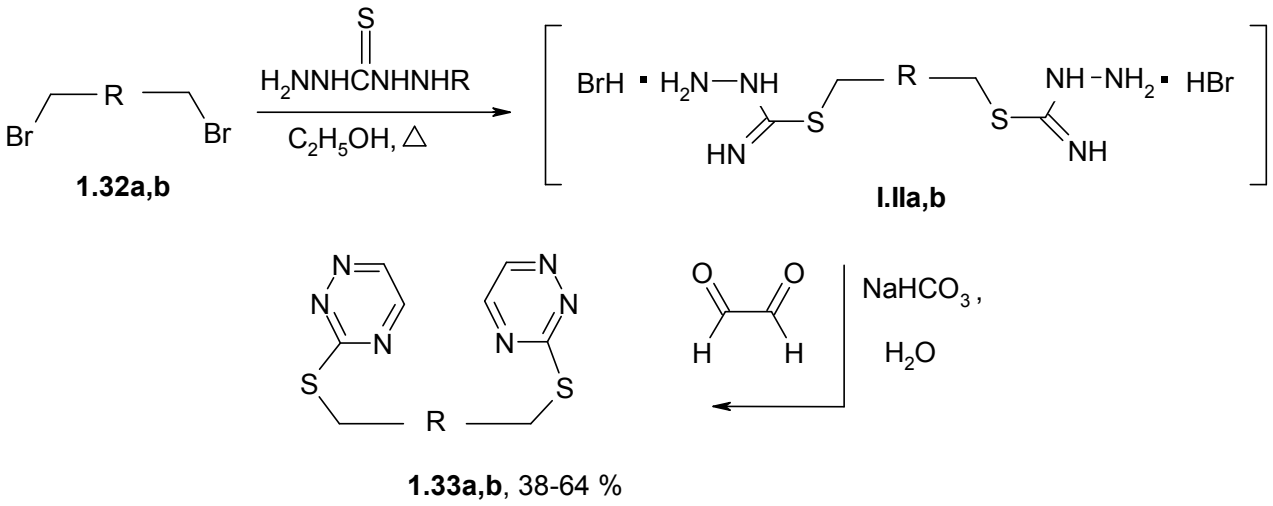
1.4 **1.30a,b** **1.31a,b**

1.4, 1.31: R^1, R^2=H, Alk, Ar; **1.30, 1.31**: **a**: R=CH_3; **b**: R= -CH_2-CH=CH_2

Схема 1.16

При взаимодействии 3-метилпроизводного **1.31a** с гидразином возможно замещение метильной группы на - $NHNH_2$ группу.

Известен [25] однореакторный синтез, который включает две стадии: S-алкилирование тиосемикарбазида 1,5-дибромпентаном (**1.32a**) или поли(этиленгликоль)дибромидами (**1.32b**), и дальнейшая циклизация промежуточных дичетвертичных солей **I.IIa,b** с глиоксалем в присутствии $NaHCO_3$ до сульфидов 1,2,4-триазинов (**1.33a,b**):



1.32a,b **I.IIa,b**

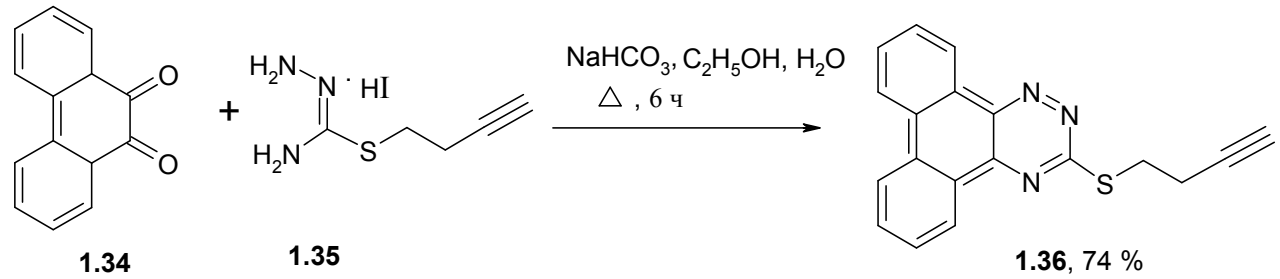
1.33a,b, 38-64 %

1.32-1.33, II: **a**: R= -$(CH_2)_3$- ; **b**: R= -$(CH_2$-O-$CH_2)_n$- , n=1-4.

Схема 1.17

Реакция фенантрен-9,10-диона (**1.34**) с гидроиодидом 3-бутинилтиосемикарбазида (**1.35**) приводит к конденсированному

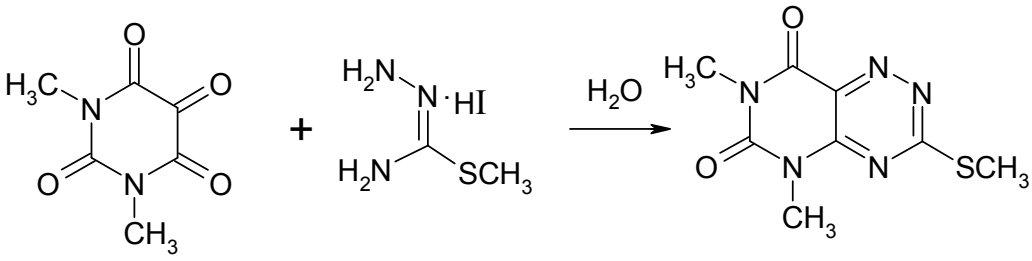
1,2,4-триазину **1.36** с хорошим выходом (схема 1.18) [26]. Само это соединение и его S-алкильное производное могут быть использованы для получения разнообразных гетероциклических систем по внутримолекулярной *реакции Дильса-Альдера*.



1.34 **1.35** **1.36**, 74 %

Схема 1.18

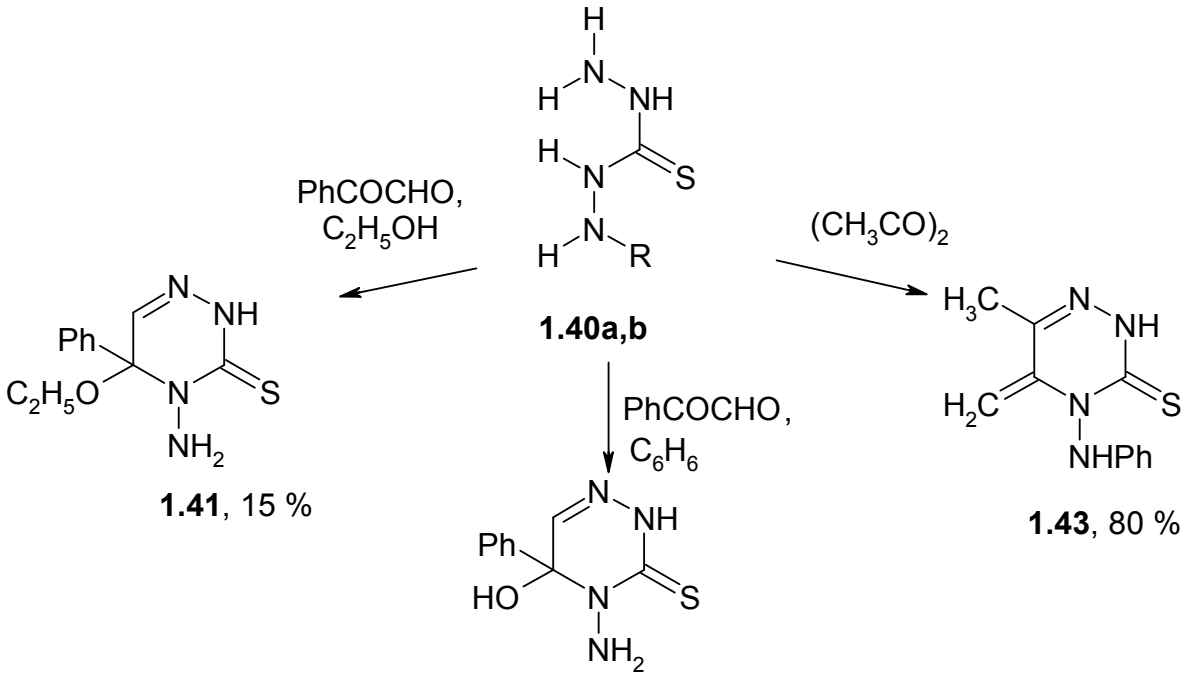
Конденсация N,N-диметилаллоксана (**1.37**) и гидроиодида S-метилтиосемикарбазида (**1.38**) в воде приводит к 7-метилсульфанил-1,3-диметил-6-азалумазину (**1.39**):



1.37 **1.38** **1.39**, 53 %

Схема 1.19

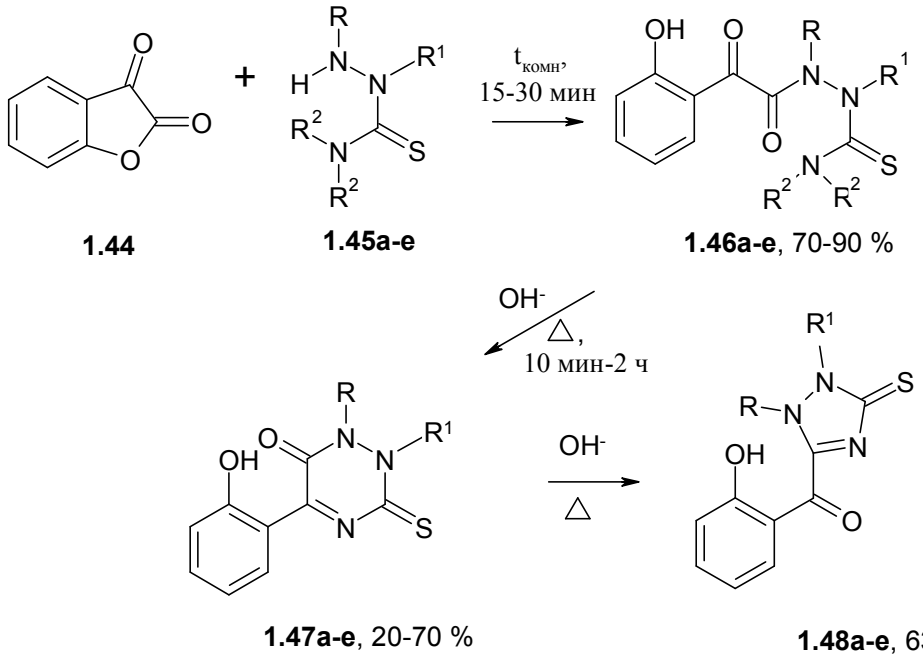
С производными *α*-дикарбонильных соединений N-замещенные тиосемикарбазида (**1.40a,b**) также дают 1,2,4-триазины, структура которых зависит от строения исходного 1,2-диоксосоединения и от природы растворителя [27]. Так, при взаимодействии с фенилглиоксалем в этиловом спирте и бензоле соединение **1.40a** дает различные продукты **1.41** и **1.42**, соответственно. Из N-фенил-производного **1.40b** и диацетила образуется N-замещенный 5-метилен-6-метил-1,2,4-триазин-3(2*H*)-тион (**1.43**):



1.40: **a**: R=H; **b**: R=Ph

Схема 1.20

Известно [28], что действием на курмариндион (бензофуран-2,3-дион, **1.44**) тиосемикарбазида и его N-производными (**1.45a-e**) в безводной среде образуются производные 2-гидроксифенилглиоксиловой кислоты (**1.46a-e**) (схема 1.21). При анализе спектральных характеристик интересным показалось то, что реакция тиосемикарбазидов с соединением **1.44** в водной среде не приводит к образованию тиосемикарбазонов. Аналогичный разрыв пятичленного цикла в реакции с тиосемикарбазидом наблюдается и для соединений **1.10l,m** (см. схему 1.13). При нагревании различных производных **1.46a-e** в полярном растворителе происходит отщепление воды и переход их в производные 1-R-2-R^1-6-оксо-1,2,4-триазин-3-тиона (**1.47a-e**). А при нагревании в щелочной среде они быстро переходят в изомерные производные 3-ацил-Δ^2-1,2,4-триазолин-5-тионов (**1.48a-e**):



1.44 **1.45a-e** **1.46a-e**, 70-90 %

1.47a-e, 20-70 % **1.48a-e**, 63-89 %

1.45,1.46: **a**: R=R¹=R²=H; **b**: R=R²=H, R¹=CH_3; **c**: R=R¹=H, R²=CH_3; **d**: R=CH_3, R¹=R²=H; **e**: R=n-C_4H_9, R¹=R²=H. **1.47,1.48**: **a,c**: R=R¹=H; **b**: R=H, R¹=CH_3; **d**: R=CH_3, R¹=H; **e**: R=n-C_4H_9, R¹=H.

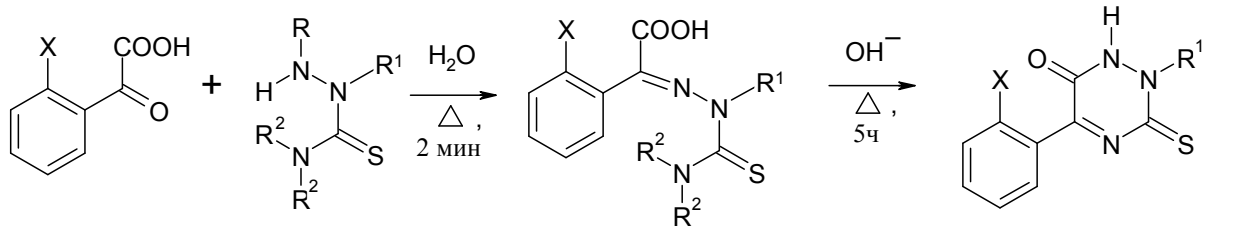
Схема 1.21

Интересно, что соответствующие триазолины **1.48a-e** обращаются в триазины **1.47a-e** при стоянии в полярном растворителе. Это может быть вызвано внутримолекулярным трансаминированием, которое продолжается в нейтральной среде, где наиболее активна кетонная карбонильная группа, и в щелочной среде, где амидная карбонильная группа, которая так же согласуется с циклизацией исходных тиосемикарбазидов.

1.2.2. Конденсация тиосемикарбазида и его производных с *α*-оксокарбоновыми кислотами и их эфирами

На схеме 1.21 показан метод синтеза производных 1-R-2-R^1-6-оксо-1,2,4-триазин-3-тионов (**1.47a-e**) [28]. Известен [29] другой метод синтеза соединений **1.47a,b** и 1-R-2-R^1-6-X-1,2,4-триазин-3-тионы (**1.49a-i**), который заключается в кипячении смеси водного раствора производных

фенилглиоксалевой кислоты (**1.50a-f**) с раствором тиосемикарбазида и его производных (**1.45a-c**) в воде. При этом получены тиосемикарбазоны 2-замещенной фенилглиоксалевой кислоты (**1.51a-n**), которые при нагревании в щелочной среде претерпевают циклизацию в производные 1,2,4-триазинов (**1.47a,b** и **1.49a-i**):



1.50a-f **1.45a-c** **1.51a-n**, 47-90 % **1.47a,b, 1.49a-i**, 54-98 %

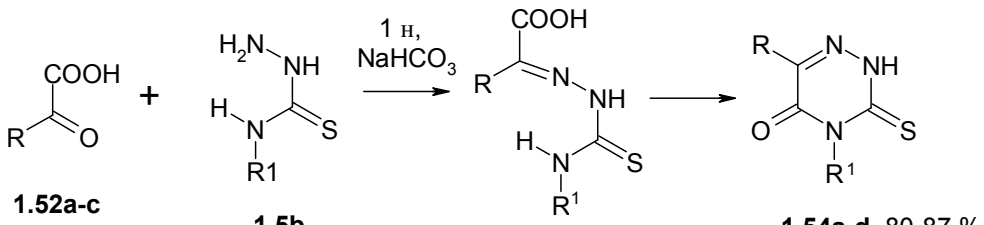
1.45: **a**: R=R¹=R²=H; **b**: R=R²=H, R¹=CH_3; **c**: R=R¹=H, R²=CH_3.**1.47**: **a,b**: X=OH. **1.49**: **a,b**: X=H; **c**: X=NH_2; **d**: X=Br; **e,f**: X=NO_2; **g,h**: X=COOH. **1.47a, 1.49a,c,e,g**: R¹=H; **1.47b,1.49b,d,f,h**: R¹=CH_3.

1.50: **a**: X=H; **b**: X=OH; **c**: X=NH_2; **d**: X=Br; **e**: X=NO_2; **f**: X=COOH. **1.51**: **a,b**: X=OH; **c-e**: X=H; **f**: X=NH_2; **g,h**: X=Br; **i-k**: X=NO_2; **l-n**: X=COOH. **1.51**: **a,c,f,g,i,l**: R¹=R²=H; **d,b,h,j,m**: R¹=CH_3, R²=H; **e,k,n**: R¹=H, R²=CH_3.

Схема 1.22

Этот же метод синтеза для соединения **1.51f** описан в другом литературном источнике [30]. В данном случае для получения соответствующего производного **1.50c** изатин гидролизуют в щелочной среде.

По аналогичной схеме взаимодействием тиосемикарбазида (**1.5b**) или его производного **1.40a** с различными производными пировиноградной кислоты (**1.52**) в воде в присутствии гидрокарбоната натрия через промежуточные тиосемикарбазоны **1.53a-d** получены 6-замещенные 5-оксо-1,2,4-триазин-3-тионы (**1.54a-d**):



1.52a-c **1.5b** **1.40a** **1.53a-d** **1.54a-d**, 80-87 %

1.5b: R¹=H. **1.40a**: R¹=NH_2. **1.52**: **a**: R=$CH_2C_6H_5$; **b**: R=CH_3; **c**: R=C_6H_5.**1.53, 1.54**: **a,b**: R=$CH_2C_6H_5$; **c**: R=CH_3; **d**: R=C_6H_5. **a,c**: R¹=H; **b,d**: R¹=NH_2.

Схема 1.23

В настоящее время все большее распространение получает использование микроволнового синтеза. Применение микроволновой технологии позволило расширить и способы синтеза 1,2,4-триазинов. Разработаны синтезы разнообразных 3,5,6-тризамещенных-1,2,4-триазинов с большим выходом и хорошей чистотой, в том числе многие ранее неизвестные 3-гетарил-1,2,4-триазины.

Например, сравнение обычного метода синтеза (кипячение соединения **1.40a** с 2-оксо-4-(2-тиенил)бут-3-еновой кислоты (**1.55**) в ледяной уксусной кислоте с образованием 4-амино-5-оксо-6-[2-(2-тиенил)винил]-1,2,4-триазин-3-тиона (**1.56**)) и проведение его в условиях микроволнового облучения без растворителя подробно описано в литературе [31]. В обычном методе реакция была завершена после двух часов нагревания и выход составил 62 %, в то время как в случае микроволнового облучения выход был улучшен до 98 %, и реакция была закончена через 2 минуты. А микроволновое облучение исходных материалов в присутствии нескольких капель ледяной уксусной кислоты привели к получению 4-(N-ацетил)-5-оксо-6-[2-(2-тиенил)винил]-1,2,4-триазин-3-тиона (**1.57**):

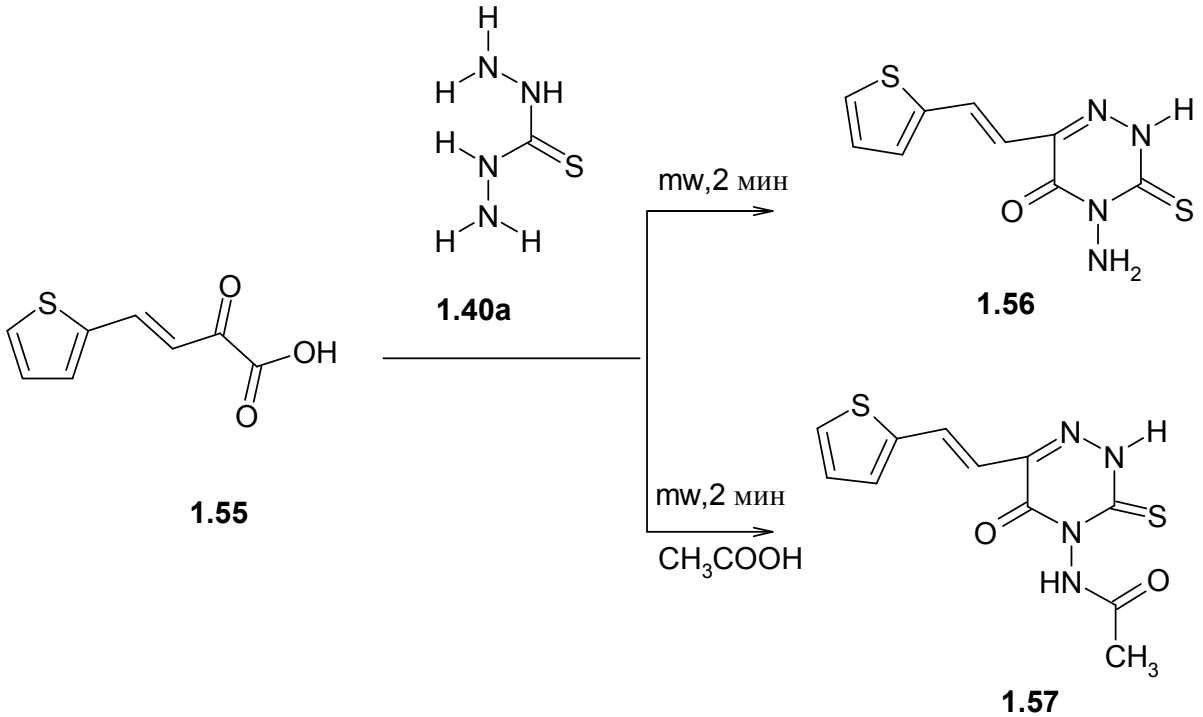
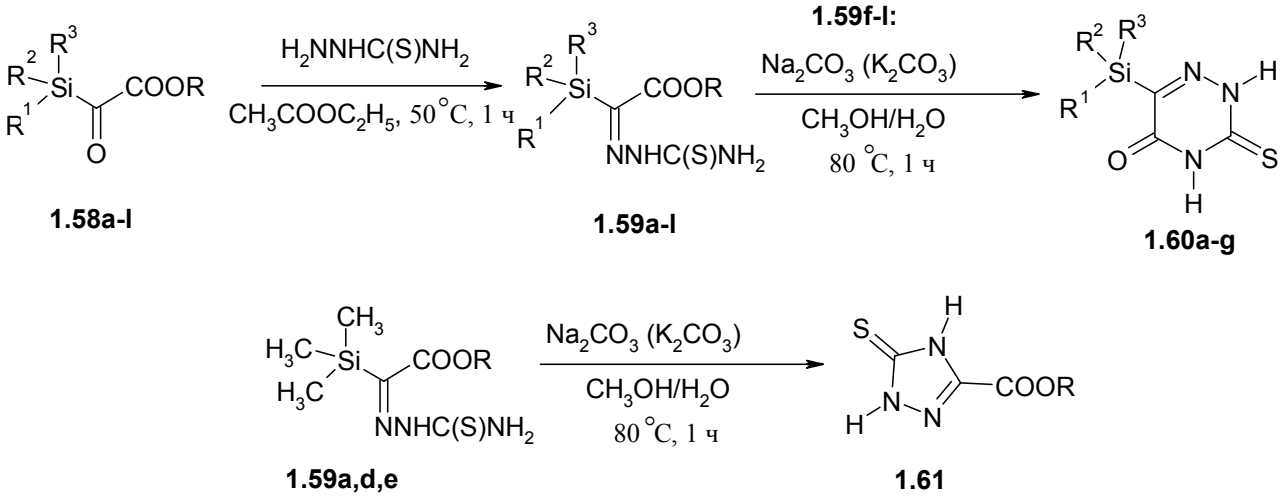


Схема 1.24

Структуры полученных триазинов **1.56** и **1.57** подтверждены данными ИК-, ЯМР ^{1}H, ЯМР ^{13}C и данными элементного анализа.

На схеме 1.25 изображена конденсация тиосемикарбазида **1.5b** с эфирами *α*-кремний оксокарбоновых кислот (**1.58a-l**) [32] и дальнейшая циклизация полученных тиосемикарбазонов **1.59f-l** до 6-триалкил(арил)кремний-3,4-дигидро-5-оксо-1,2,4-триазин-3-тионам (**1.60a-g**), которые выделены с достаточно хорошими выходами (65-84 %). Однако в случае *α*-триметилкремниевых замещенных производных тиосемикарбазидов **1.59a,d,e**, в которых R=CH_3; R=C_2H_5; R= CH_2-C_6H_5, подобная реакция протекает с образованием сложного эфира 5-тиоксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (**1.61**) с выходом 50 %.



1.58: **a**: R=R^1=R^2=R^3=CH_3; **b**: R=CH_3, R^1=R^2=R^3=C_2H_5; **c**: R=R^1=R^2=CH_3, R^3=$C(CH_3)_3$; **d**: R=C_2H_5, R^1=R^2=R^3=CH_3; **e**: R=CH_2-C_6H_5; R^1=R^2=R^3=CH_3; **1.58f,1.60a**: R=R^1=R^2=R^3=C_2H_5; **1.58g,1.60b**: R=C_2H_5, R^1=R^2=CH_3, R^3=$C(CH_3)_3$; **1.58h-l,1.60c-g**: R=CH_2-C_6H_5; **1.58h,1.60c**: R^1=R^2=R^3=C_2H_5; **1.58i,1.60d**: R^1=R^2=CH_3, R^3=$C(CH_3)_3$; **1.58j,1.60e**: R^1=R^2=CH_3, R^3=C_6H_5; **1.58k,1.60f**: R^1=R^2=C_6H_5, R^3=CH_3; **1.58l,1.60g**: R^1=R^2=R^3=C_6H_5. **1.61**: R=CH_3; R=C_2H_5; R= CH_2-C_6H_5

Схема 1.25

1.2.3. Конденсация тиосемикарбазида и его производных с другими соединениями

Теоретически взаимодействие соединения **1.5b** с монохлоруксусной кислотой может привести к синтезу производных 1,2,4-триазин-3-тиона **1.62** или **1.63**, однако при этом образуется 2-замещенное производное 1,3-тиазол-4-она (**1.64**) [22]:

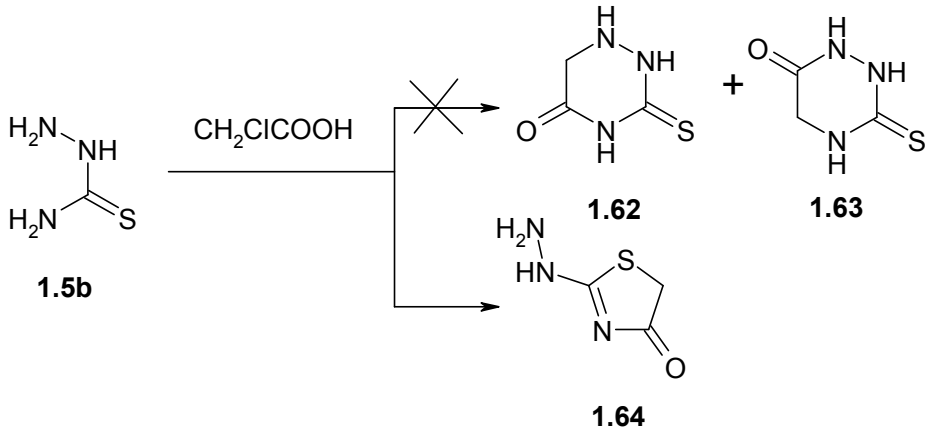


Схема 1.26

А конденсация тиосемикарбазида **1.5b** с диэтиловым эфиром азодикарбоновой кислоты ($C_2H_5OOCN{=}NCOOC_2H_5$) приводит к образованию 6-замещенного 1,2,4,5,6-пентагидро-1,2,4-триазин-3-тиона (**1.65**) [22]:

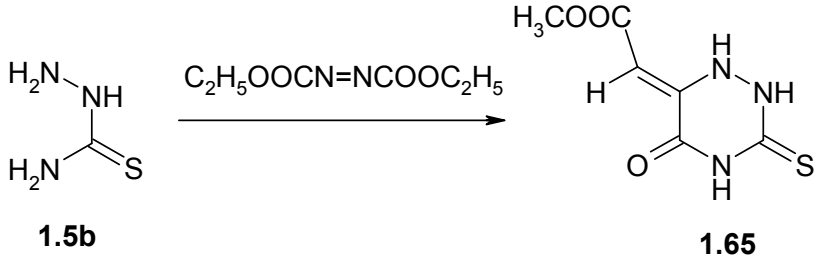
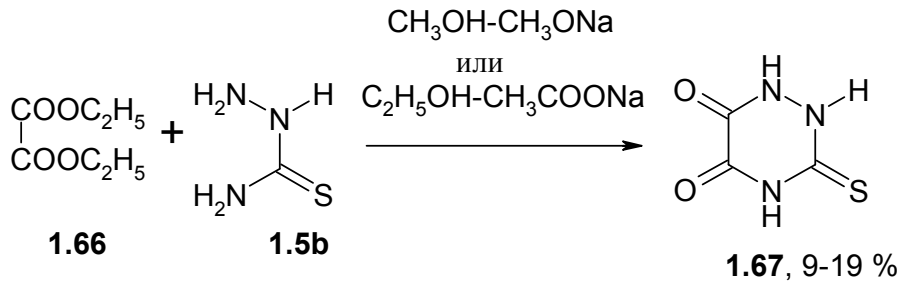


Схема1.27

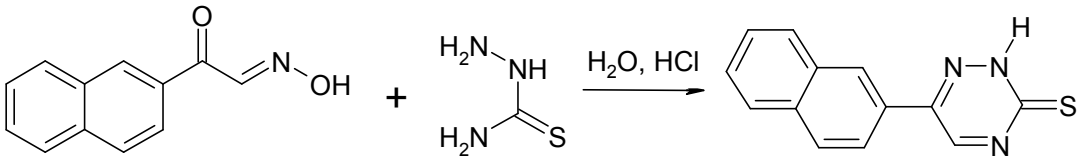
Эфир другой кислоты - диэтилоксалат (**1.66**) реагирует с тиосемикарбазидом **1.5b** с образованием гексагидро-5,6-диоксо-1,2,4-триазин-3-тиона (**1.67**) [33]:



1.66 **1.5b** **1.67**, 9-19 %

Схема 1.28

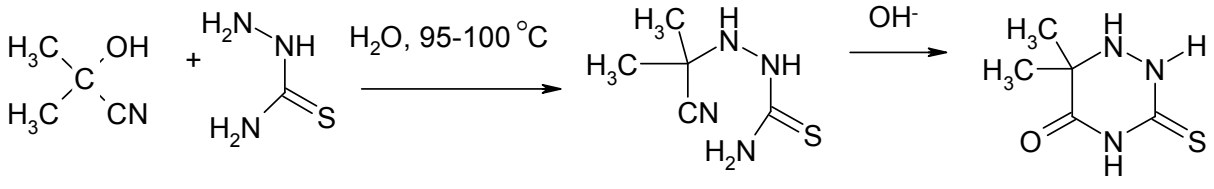
В литературе [34] описана конденсация тиосемикарбазида **1.5b** с оксимом **1.68** в воде в присутствии концентрированной HCl с образованием 6-(2-нафтил)-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-3-тиона (**1.69**), но выход конечного продукта составляет 10 %:



1.68 **1.5b** **1.69**

Схема. 1.29

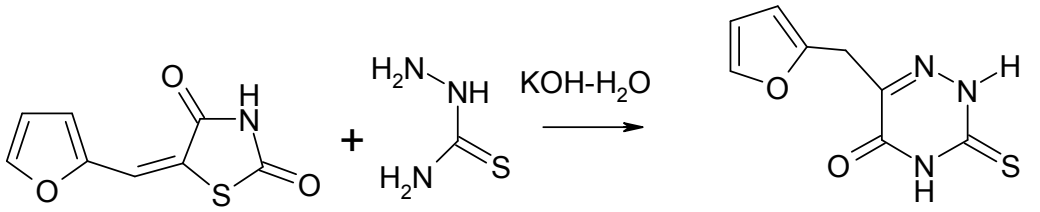
При взаимодействии тиосемикарбазида **1.5b** с 2-циано-2-пропанолом (**1.70**) сначала образуется 4-(2-цианопропил)тиосемикарбазид (**1.71**) [30], который на второй стадии циклизуют в щелочной среде до 6,6-диметил-1,2,4-тригидро-5-оксо-1,2,4-триазин-3-тиона (**1.72**) (схема 1.30). Целевой продукт **1.72** получен с выходом 87 %.



1.70 **1.5b** **1.71** **1.72**

Схема 1.30

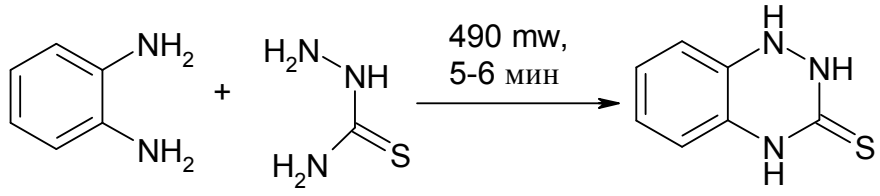
Реакцией тиосемикарбазида **1.5b** с 5-фурфурилидентиазолидин-2,4-дионом (**1.73**) получен 6-фурфурил-5-оксо-1,2,4-триазин-3-тион (**1.74**) [30]:



1.73 **1.5b** **1.74**, 15 %

Схема 1.31

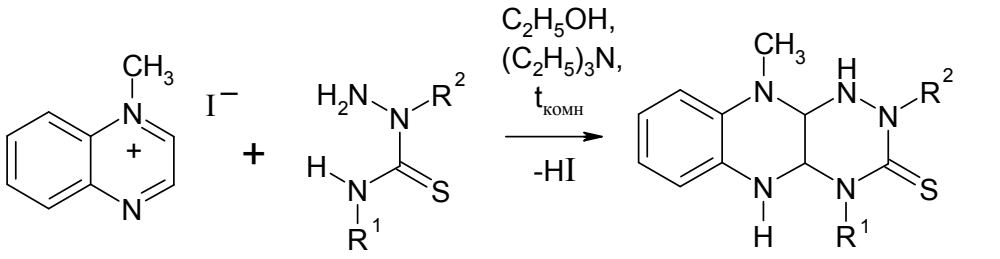
Конденсированный 1,2,4-триазин-3-тион образуется при взаимодействии тиосемикарбазида **1.5b** с 1,2-диаминобензолом (**1.75**) при нагревании. Причем авторы [35] установили, что такая конденсация без использования какого-либо растворителя под микроволновым облучением протекает быстрее и с лучшим выходом триазина **1.76** (70 %):



1.75 **1.5b** **1.76**

Схема 1.32

В работе [36] на основе циклизации катиона N-метилхиноксалиния (**1.77**) 1,4-бифункциональными нуклеофилами осуществлен направленный синтез производных [1,2,4]триазино[5,6-*b*]хиноксалин-3-тиона (**1.78**):



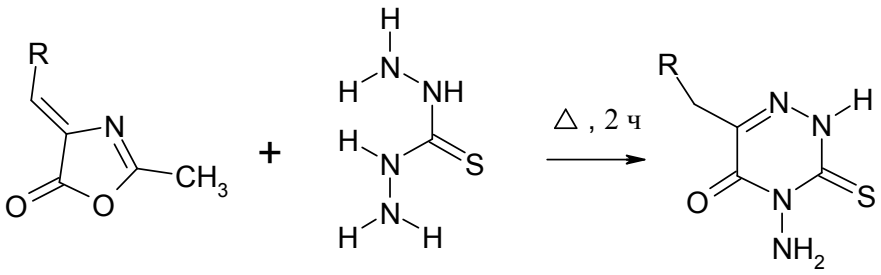
1.77 **1.45b,f** **1.78a,b**, 71-90 %

1.45f,1.78a: $R^1=C_6H_5$; $R^2=CH_2C_6H_5$. **1.45b,1.78b**: $R^1=H$, $R^2=CH_3$.

Схема 1.33

При прямой однореакторной конденсации N-замещенного тиосемикарбазида **1.40a** с 4-арилиден-2-метил-1,3-оксазол-5-онами (**1.79a-e**)

получаются 6-замещенные-4-амино-5-оксо-1,2,4-триазин-3-тионы (**1.80a-e**) [37]:

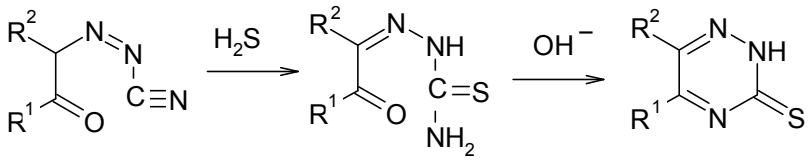


1.79a-e **1.40a** **1.80a-e**, 69-80 %

1.79,1.80: **a**: R=C_6H_5; **b**: R=*n*-BrC_6H_4; **c**: R=*n*-ClC_6H_4; **d**: R=3,4-диоксибензил; **e**: R=*n*-$NO_2C_6H_4$.

Схема 1.34

Замещенные 1,2,4-триазин-3(2*H*)-тионы можно получать через *α*-карбамоилазокетоны, которые в свою очередь получают омылением *α*-цианокетонов при кипячении в разбавленной H_2SO_4 [11]. Так из производных *α*-цианокетона (**1.81**) при обработке сероводородом получен промежуточный тиосемикарбазон **1.82**, который далее циклизуется до соответствующего 5-R^1-6-R^2-1,2,4-триазин-3(2*H*)-тиона **1.7b**:



1.81 **1.82** **1.7b**

1.7b, 1.81, 1.82: R^1, R^2=Alk, Ar

Схема 1.35

Интересно, что 5,6-замещенные 1,2,4-триазин-3-тионы не получаются гетероциклизацией тиосемикарбазона *α*-хлор-*α*-изонитрозоацетона при его дегидрохлоривании [38]. Так, продуктом его циклизации п полярных растворителях является гидрохлорид тиадиазина, а при его дегидрохлорировании – производное 3-метил-5-оксо-1,2,4-триазола.

1.3. Структура и свойства производных 1,2,4-триазин-3-тиона и 5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-тиона

1.3.1. Структура и спектральные характеристики

1,2,4-Триазины – полностью ненасыщенные циклические системы, которые представляют собой плоские молекулы с делокализованной системой π-электронов. Эмпирическое значение энергии резонанса для 1,2,4-триазина равно 22.3 ккал/моль (93.3 кДж/моль), что составляет 62% от значения энергии резонанса бензола [39, 40].

Электронная структура *as*-триазина характеризуется неравномерностью в распределении электронной плотности (дипольный момент 3.24 D). *As*-триазин – соединение неустойчивое, кольцо которого легко подвергается расщеплению.

Электронные спектры [11] поглощения 1,2,4-триазинов сняты в различных средах. Так, 1,2,4-триазин в метиловом спирте имеет два максимума поглощения: 374 нм (ε=400) и 247,8 нм (ε=3020). В кислой среде (0.1 н. HCl/MeOH) остается один максимум поглощения при 230 нм (ε=4460), а в щелочной среде (0.1 и NaOH/MeOH) сохраняется два максимума поглощения: 382 нм (ε=380) и 249.5 нм (ε=3430). Низкая интенсивность поглощения в сочетании с зависимостью от pH позволяет отнести максимум поглощения при 374—382 нм к n – π*-электронному переходу. Второй максимум (249.8—230 нм) по величине интенсивности и независимости от pH среды, по-видимому, связан с π—π*-электронным переходом в сопряженной системе кольца. По расчетным данным 1,2,4-триазин должен иметь один максимум поглощения при 383 нм. Электронные спектры 1,2,4-триазиина в газовой фазе имеют несколько полос поглощения в области 380—410 нм, которые относят к

n—π*-электронным переходам. Различие в электронных спектрах 1,2,4-триазина в жидкой и газовой фазах свидетельствует о значительной ассоциации триазинов. Это согласуется с высокой полярностью и асимметрией молекулы 1,2,4-триазина.

В УФ-спектре в этиловом спирте 8-бромзамещенного [1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-тиона **1.12d** имеются следующие полосы: λ_{max} (lg ε): 258 (4.06), 267 (4.13), 311 (4.72) [17].

Производные индола при электронном ударе (ЭУ) ведут себя аналогично замещенным бензолам. Масс-спектр незамещенного индола, как и производных изатина в качестве максимального содержат пик $M^{+}\cdot$[41]. Фрагментация изатинов начинается с потери группы CO из положения 2. Образующийся ион $[M\text{-}CO]^{+}\cdot$ претерпевает дальнейший распад по двум вариантам:

1. $[M - CO]^{+}\cdot$- CO - HCN - C_2H_2

2. $[M - CO]^{+}\cdot$- HCN - CO - C_2H_2

Интенсивные пики ионов $[M - CO]^{+}\cdot$; $[M - 2CO]^{+}\cdot$; и $[M - 2CO - HCN]^{+}\cdot$ наблюдаются, главным образом, и в масс-спектрах изатина **1.10a** и N-метилизатина **1.10b**, причем в последнем эти ионы претерпевают дальнейший распад с потерей атомов водорода и образованием серии ионов с *m/z* 132, 104, 77, для которых характерны выбросы молекул CO и HCN. Большинство из этих распадов подтверждено метастабильными пиками. Выброс молекулы HCN из иона с *m/z* 104 (*m/z* 104 → *m/z* 77) протекает с миграцией атома водорода метильной группы к бензольному ядру.

Масс-спектрометрия изатинов с функциональными группами в бензольном кольце практически не изучена. Описаны только масс-спектры 5-хлор-6-метоксиизатина и его N-метилпроизводного. В масс-спектрах этих соединений имеются характерные для молекулярных ионов изатинов последовательные потери двух молекул CO из пятичленного цикла, отщепление метильного радикала из метоксигруппы с последующим выбросом

молекулы CO и т.д. Характеристические пики в масс-спектре первого из них - *m/z* 211 ($M^{+}\cdot$), 183 $[M\text{-}CO]^{+}\cdot$, 155 $[M\text{-}2CO]^{+}\cdot$, 156 (*m/z* 155 +H·) и для второго - *m/z* 225 ($M^{+}\cdot$), 210 $[M\text{-}CH_3]^{+}$, 197 $[M\text{-}CO]^{+}\cdot$, 182 $[M\text{-}CH_3, \text{-}CO]^{+}$, 169 $[M\text{-}2CO]^{+}\cdot$, $[M\text{-}2CO, \text{-}H\cdot]^{+}$.

Подробно изучены масс-спектры 1,2,4-триазинов. Предложена (схема 1.36) [11] следующая схема фрагментации незамещенного триазина: молекулярный ион первоначально элиминирует молекулу азота, вследствие значительной локализации кратных связей в молекуле 1,2,4-триазина. Причем заряд локализуется как на фрагменте $[N_2]^{+}$ (*m/z* 28; 100 %), так и на $[C_3H_3N]^{+}$ (*m/z* 53; 50 %). Последний ион при выбросе HCN превращается в ион $[C_2H_2]^{+}$ (64%) [41].

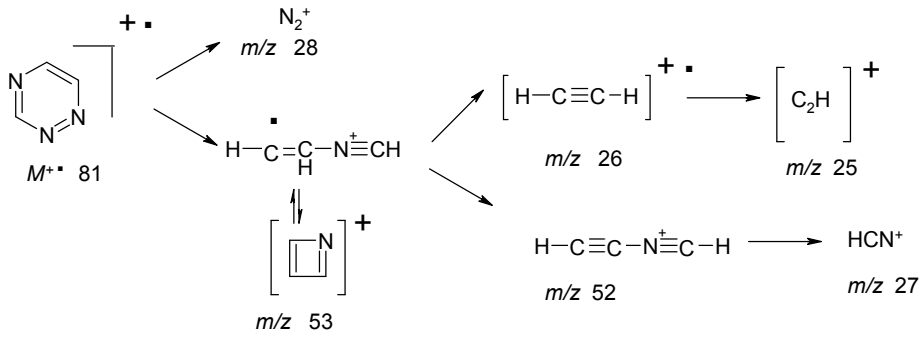


Схема 1.36

Характеристические пики в масс-спектре [1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-тиона **1.12a**, *m/z* (I,%): $[M]^{+\cdot}$ 202 (100), $[M\text{-}N_2]^{+\cdot}$ 174 (30,6), $[M\text{-}N_2H\text{-}HCN]^{+}$ 146 (11), $[M\text{-}N_2\text{-}S]^{+\cdot}$ 142 (17), $[M\text{-}N_2H\text{-}HCN\text{-}CN]^{+}$ 120 (8), $[M\text{-}N_2H\text{-}HCN\text{-}HS]^{+}$ 113 (33,5), $[M\text{-}N_2\text{-}S\text{-}H_2NCN]^{+}$ 100 (14) [42].

ИК-спектр 1,2,4-триазина имеет следующие полосы поглощения (KBr): 3090, 3060, 3035, 1560, 1529, 1435, 1380, 1295, 1163, 1136, 1050, 955, 851, 768, 713 $см^{-1}$. Отнесение полос поглощения: валентным колебаниям связи С—Н соответствуют полосы поглощения 3090, 3060, 3035 $см^{-1}$, а деформационным колебаниям связи С—Н — 1163, 1136, 1113 $см^{-1}$ (плоскостные) и 851, 768, 713 $см^{-1}$ (внеплоскостные). Полосы поглощения при 1560, 1529, 1435, 1380, 1295 $см^{-1}$ относят к валентным колебаниям связей С=С, С=N, N = N. Полосы

поглощения при 1050, 955 $см^{-1}$ относят к колебаниям триазинового скелета. Для замещенных 1,2,4-триазинов наблюдают подобные спектры с добавлением полос поглощения заместителей. В области 3300-3450 $см^{-1}$ (таблетки KBr – 3450 $см^{-1}$; CCl_4 – 3350 $см^{-1}$) находятся валентные колебания группы NH. Валентные колебания тионной группы находятся при 1290-1300 $см^{-1}$ [11].

В ИК-спектре 6-CF_3 замещенного [1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-тиона **1.12h**, снятого в таблетке KBr, имеются полосы поглощения при 3430, 3048, 1602, 1515, 1407, 1318, 1182, 1113 $см^{-1}$ [2]. Валентные колебания NH-группы пиррольного цикла в индоле также наблюдается при 3420 $см^{-1}$, а валентные колебания кольца - при 1624—1615, 1600—1575, 1565—1540 $см^{-1}$ [43].

В спектре ЯМР H^1 соединения **1.12h** в наиболее сильном поле при 7.1 м.д. наблюдается триплет ароматического протона H-8, при 7.6 м.д. - дублет протона H-7, при 7.9 – дублет протона H-9, в слабом поле при 9.6 м.д. наблюдается синглет протона NH [2]. В спектре ЯМР C^{13}: δ=115.8 (q, $^2J_{CF}$=32 Гц), 119.6, 120.8, 122.3, 125.6 (br q, $^1J_{CF}$=300 Гц, CF_3), 127.3, 140.6, 147.9, 149.9, 156.2 [2].

В литературе [11, 41, 43] систематически изучены спектры ЯМР C^{13} незамещенного 1,2,4 – триазина. Химические сдвиги атомов углерода наблюдаются при 157.9 м.д. — С - 3, 149.4 м.д. — С - 5, 150.6 м.д. — С - 6 [11]. В спектрах наблюдается спин-спиновое расщепление между ядрами углерода и водорода (например, для 1,2,4-триазина, Гц): $Jc_{(3)}н_{(3)}$ 207.1, $Jc_{(3)}н_{(5)}$9.1, $Jc_{(3)}н_{(6)}$ 1.3, $Jc_{(5)}н_{(5)}$ 188.0, $Jc_{(5)}н_{(3)}$ 7.5, $Jc_{(5)}н_{(6)}$ 9.0.

1.3.2. Реакции алкилирования

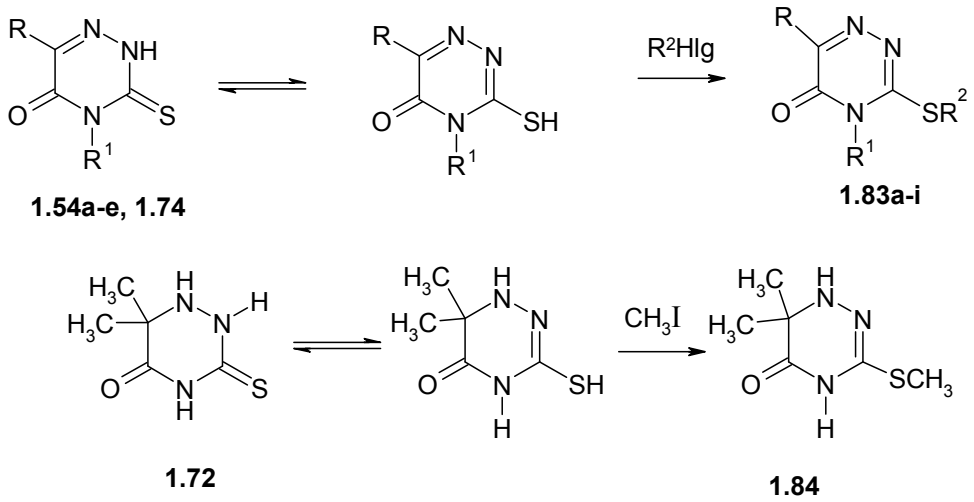
Как правило, алкилирование 4,6-замещенных 5-оксо-1,2,4-триазин-3-тионов происходит по атому S, что обусловлено ее более высокой

нуклеофильностью [37, 44, 45]. При дальнейшем алкилировании 4,6-замещенных 5-оксо-1,2,4-триазин-3-тионов реакция идет по атому N-2 [45].

Направление алкилирования по атому серы на примере фенантро[9,10-*e*][1,2,4]триазин-3-тиона доказано методом встречного синтеза [26]. Так его S-алкильное производное **1.36** можно получить либо реакцией алкилирования алкилгалогенидами, либо взаимодействием фенантрен-9,10-диона с S-замещенным тиосемикарбазидом (см. схему 1.18) [26].

Тип сочленения, положение и характер заместителей являются, по-видимому, главными факторами, определяющими селективность в реакциях алкилирования конденсированных 1,2,4-триазинов. Так, индоло[*e*]аннелированный 1,2,4-триазин кватернизуется метилиодидом исключительно по N-2, в то время как алкилирование [*b*]аннелированного 1,2,4-триазина приводит к N-1 алкилимидазо[4,5-*b*][1,2,4]триазиниевым солям [46].

Алкилированием соединений **1.54a-e, 1.72** и **1.74** по атому серы получены 3-алкилсульфанил-1,2,4-триазин-5-оны (**1.83a-i, 1.84**) [30, 47-51]:



1.54a-e, 1.74 **1.83a-i** **1.72** **1.84**

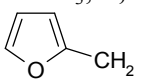
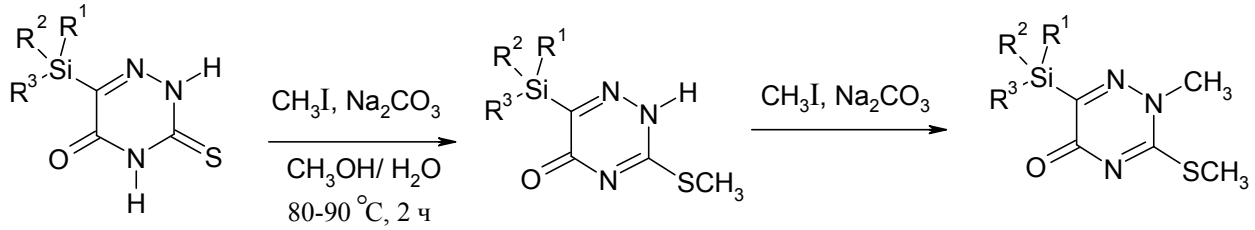
1.54: **a,b**: R=$CH_2C_6H_5$; **c**: R=CH_3; **d**: R=C_6H_5; **e**: R=H; **a,c,e**: R^1=H; **b,d**: R^1=NH_2. **1.83**: **a,b**: R=$CH_2C_6H_5$; **c**: R=CH_3; **d**: R=C_6H_5; **e**: R=*o*-$NH_2C_6H_4$, **k**: R=H. **g-i**: R=H. **a,c,k**: R^1=H; **b,d**: R^1=NH_2; **e,g-i**: R^1=H. **1.83**: **a,c,e,f,k**: R^2=CH_3; **b, d**: R^2=C_2H_5; **g**: R^2=$CH_2C{\equiv}CH$; **h**: R^2=*n*-$CH_2C_6H_4Cl$; **i**: R^2=$CH_2C(COOH){=}CH_2$. **1.74, 183f**: R=  , R^1=H

Схема 1.37

При алкилировании в безводных спиртах легко образуются S-алкилпроизводные с высоким выходом (90-97 %). Если алкилирование проводится в водно-щелочной среде, реакцию необходимо проводить при низкой температуре (5-10 °С) и продолжительное время. При этом выход составляет 85-95 % [30].

Метилирование соединения **1.60a-g** иодистым метилом приводит к получению фармацевтически значимых – 6-триалкилкремний-3-метилсульфанил-2*H*-1,2,4-триазин-5-онов (**1.85a-g**). При избытке иодистого метила (3:1) протекает дальнейшее метилирование по атому N-2 с образованием соединений **1.86a-g** [32]:

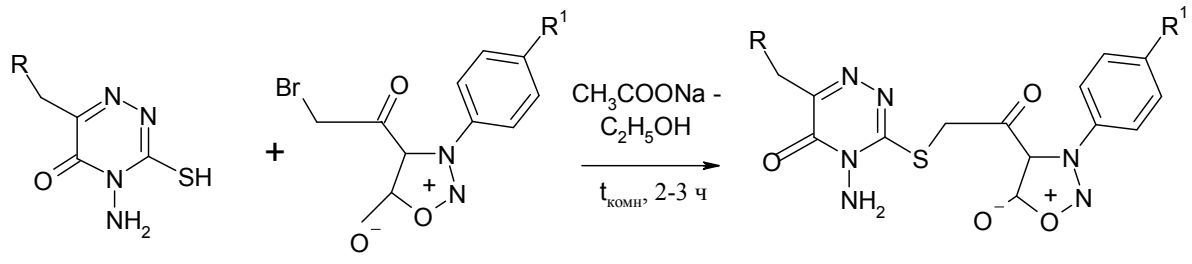


1.60a-g **1.85a-g**, 62-79 % **1.86a-g**

1.60,1.85, 1.86: a: $R^1=R^2=R^3=C_2H_5$; **b**: $R^1=R^2=CH_3$, $R^3=C(CH_3)_3$; **c**: $R^1=R^2=R^3=C_2H_5$; **d**: $R^1=R^2=CH_3$, $R^3=C(CH_3)_3$; **e**: $R^1=R^2=CH_3$, $R^3=C_6H_5$; **f**: $R^1=R^2=C_6H_5$, $R^3=CH_3$; **g**: $R^1=R^2=R^3=C_6H_5$.

Схема 1.38

Изучено алкилирование 4,6-замещенных 5-оксо-1,2,4-триазин-3(2*H*)-тионов **1.80a-e** 3-арил-4-бромацетилсиднонами (**1.87a-c**), которое приводит к получению соединений **1.88a-l**, проявляющих высокую антигрибковую и антибактериальную активность [37]:

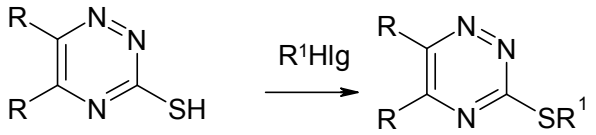


1.80a-e **1.87a-c** **1.88a-l**, 65-72 %

1.80: **a**: R=C_6H_5; **b**: R=*n*-BrC_6H_4; **c**: R=*n*-ClC_6H_4; **d**: R=3,4-диоксибензил; **e**: R=*n*-$NO_2C_6H_4$. **1.87**: **a**: R^1=H; **b**: $R^1=CH_3$; **c**: $R^1=OCH_3$. **1.88**: **a,f,j**: R= C_6H_5; **b,g,k**: R= *n*-BrC_6H_4; **c,h,l**: R=*n*-ClC_6H_4; **d,i**: R=3,4-диоксибензил; **e**: R=*n*-$NO_2C_6H_4$; **a-e**: R^1=H; **f-i**: $R^1=CH_3$; **j-l**: $R^1=OCH_3$.

Схема. 1.39

Соединение **1.27a** реагирует с диалкил(2-хлорэтил)аминами, находящимися в виде гидрохлорида, с образованием соединений **1.89a,b** [52]. Соединение **1.27c** алкилируется 1-метокси-2-хлорэтаном в ДМФА и в присутствии карбоната калия при комнатной температуре с образованием 3-(2-метоксиэтилсульфанил)-5,6-дифенил-1,2,4-триазина (**1.89c**) с выходом 80 %. В аналогичных условиях соединение **1.27c** реагирует с хлорацетонитрилом и с 2-хлорэтоксиэтанолом с образованием соответствующих S-производных **1.89d,e** [53]:

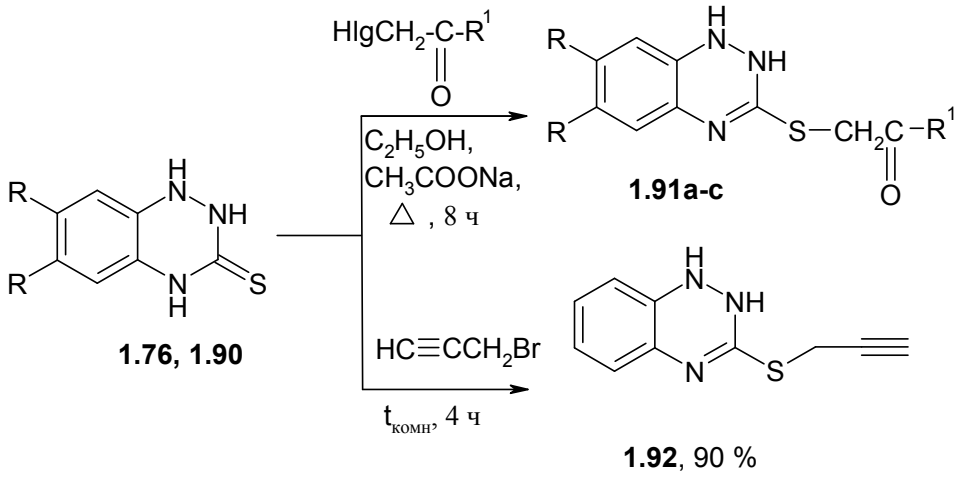


1.27a,c **1.89a-e**

1.27: a: R=H; **c**: R=C_6H_5; **1.89**: **a,b**: R=H; **a**: R^1=$CH_2CH_2N(CH_3)_2$; **b**: R^1=$CH_2CH_2N(C_2H_5)_2$; **c,d,e**: R=C_6H_5; **c**: R^1=$CH_2CH_2OCH_3$; **d**: R^1=CH_2CN; **e**: R^1=$CH_2CH_2OCH_2CH_2OH$

Схема. 1.40

Известно [54], что 1,2-дигидро-1,2,4-бензотриазин-3-тион **1.76** и его диметилпроизводное **1.90** при конденсации с *α*-галогенкетонами или *α*-галогенуксусной кислотой образуют производные 1-(1,2-дигидро-1,2,4-бензотриазин-3-илсульфанил)кетонов (**1.91a**) или тиоуксусной кислоты (**1.91b,c**), соответственно:

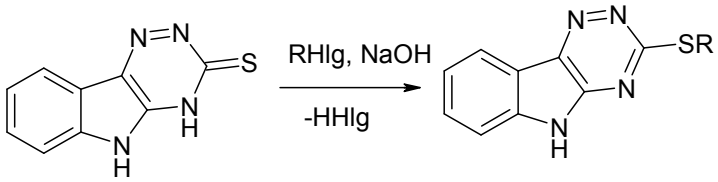


1.76: **a**: R=H. **1.90**: R=CH_3. **1.91**: **a**: R=H, R^1=Alk; **b,c**: R^1=OH; **b**: R=H; **c**: R=CH_3.

Схема 1.41

При конденсации соединения **1.76** с бромистым пропаргилом в присутствии метилата натрия образуется 3-пропаргилсульфанил-1,2,4-бензотриазин (**1.92**) [35].

Известно[5, 13, 55], что при взаимодействии соединения **1.12a** с алкилирующими агентами в щелочной среде образуются S-алкилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолы (**1.93**):



1.12a **1.93a-z**

1.93:

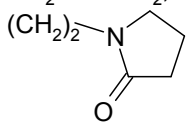
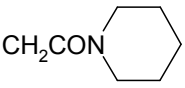
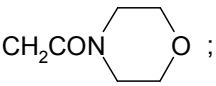
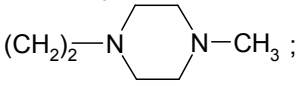
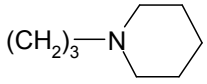
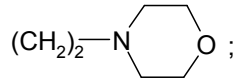
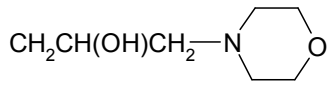
a R= $-CH_3$,
b R=C_2H_5;
c R=C_3H_7;
d R=C_4H_9;
e R= CH_2-CH=CH_2;
f R= 
g R=CH(Ph)COPh;
h R=CH_2COOH;
i R=$CH_2COOC_2H_5$;
j R=CH_2CONH_2;
k R=$CH_2CONHCH_2Ph$;
l R=$CH_2CONH(CH_2)_2OH$;
m R=$CH_2CON(C_2H_5)_2$;
n R=$CH_2CONH(i\text{-}Bu)_2$;
o R=$CH_2CON(CH_2CH_2OH)_2$;
p R= 
q R= 
r R=$(CH_2)_2NH_2$;
s R=$(CH_2)_2N(CH_3)_2$;
t R=$(CH_2)_2N(C_2H_5)_2$;
u R=$(CH_2)_2N(C_3H_7)_2$;
v R= 
w R=$(CH_2)_3N(CH_3)_2$;
x R= 
y R= 
z R= 

Схема 1.42

Взаимодействие полученного этилового эфира (1,2,4-триазино[5,6-*b*]индолил-3-тио)уксусной кислоты **1.93i** с N-(2-аминоэтил)пиперидин, N-(2-аминоэтил)морфолин и гидразином протекает с бразованием соединений **1.94**.

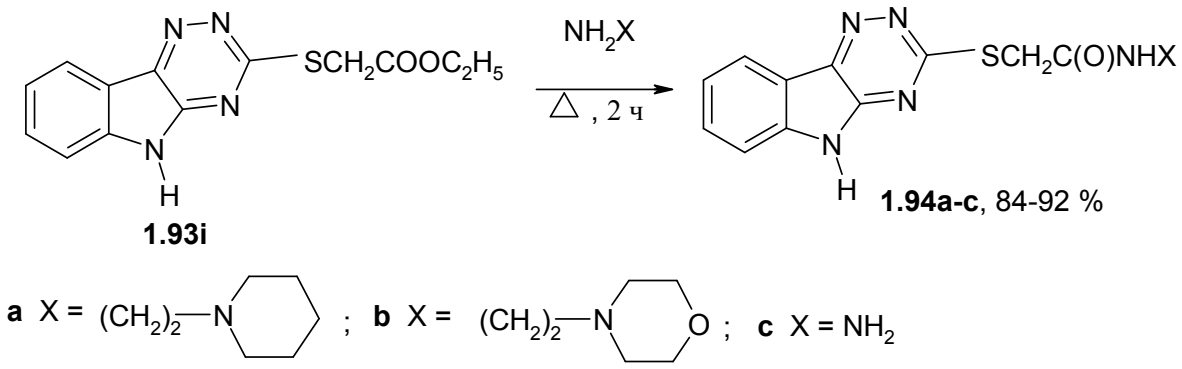
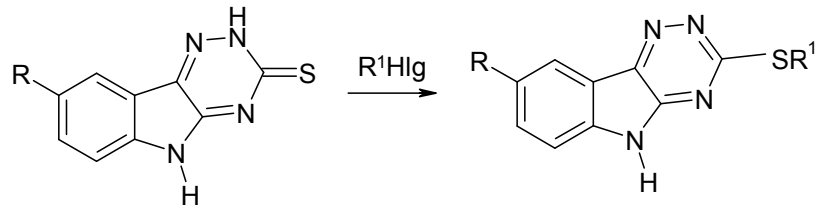


Схема 1.43

Алкилирование соединения **1.12a** в водном растворе гидроксида натрия бензил-, *n*-бромобензилгалогенидами и *α*-бром-*α*-фенилацетофеноном протекает аналогично по схеме 1.42 с образованием 3-бензилсульфанил-, 3-*n*-бромобензилсульфанил- и 3-бензоилфенилметилсульфанил- производных [56], соответственно. Строение последнего из них согласуется с наличием в ИК-спектре полосы карбонила при 1680 $см^{-1}$, а его электронный спектр схож со спектром соединения **1.93a**.

Алкилированием 8-замещенных соединений **1.12c-f** синтезированы 8-замещенные S-производные **1.95 a-m** [5, 57] (схема 1.44). Направление алкилирования по атому серы в случае соединений **1.12a,c-f** подтверждено авторами сохранением синей окраски при добавлении продуктов реакции к иод-азидному раствору (иод-азидная реакция) [5].



1.12: **c**: R=CH_3; **d**: R=Br; **e**: R=OCH_3; **f**: R=NH_2.

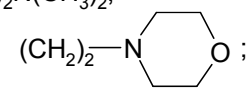
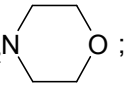
1.95: **a-c**: R=CH_3; **d,e,n**: R=Br; **f-i**: R=OCH_3; **j-m**: R=NH_2.
a: R=CH_3; R^1=$(CH_2)_2NH_2$;
b,f,j: R^1=$(CH_2)_2N(CH_3)_2$;
c,e,h,m: R^1= 
d,g,k: R^1=$(CH_2)_2N(C_2H_5)_2$;
i R=OCH_3; R^1=$(CH_2)_3N(CH_3)_2$;
l R=NH_2; R^1=$(CH_2)_2N(C_3H_7)_2$;
m R=NH_2; R^1= 
n: R^1=CH_2COPh.

Схема 1.44

При взаимодействии соединения **1.12h** с хлористым метилом, хлористым этилом и хлорциклопропилметаном образуются соответствующие S-алкильные производные (**1.96a-c**) [2]:

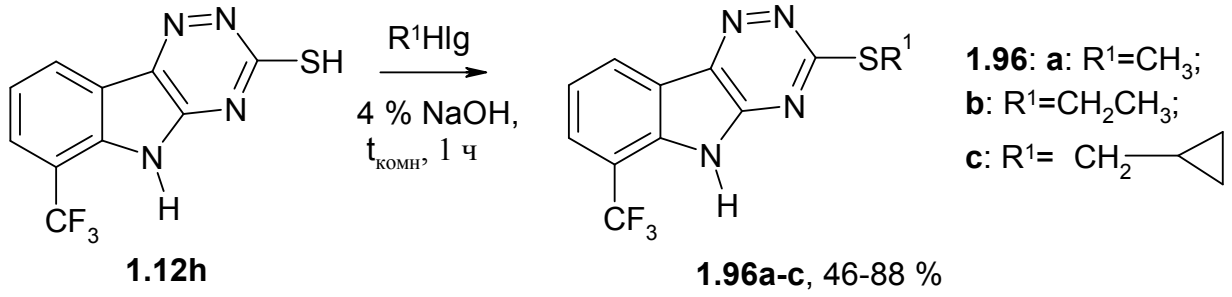


Схема 1.45

В работе [13] описано, что обработка соединения **1.15** иодистым метилом в кипящем ацетоне приводит к синтезу его S-метильного производного **1.97**:

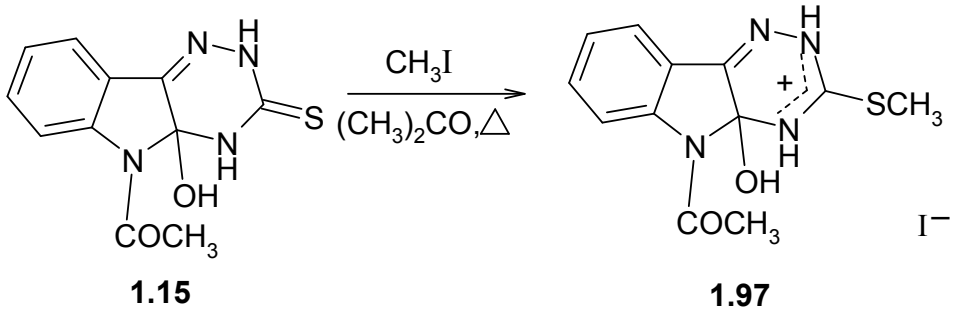
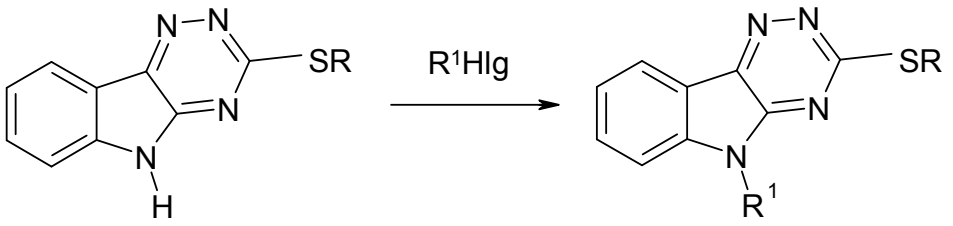
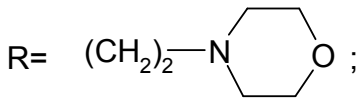


Схема 1.46

Дальнейшее алкилирование S-монозамещенных соединений **1.93a-e,h,s,t,y** в присутствии щелочи протекает по атому N индольного цикла с образованием соединений **1.98a-n**, которые также можно получить непосредственным алкилированием соединения **1.12a** в присутствии гидрида натрия [5] (схема 1.47). S- моноалкильные **1.93a-e,h,s,t,y** и S, N-диалкильные **1.98a-n** производные триазиноиндола характеризуются сходным положением длинноволновых полос поглощения в УФ-спектрах при 265 ± 5 нм и 345 ± 5 нм.



1.93a-e,h,s,t,y **1.98a-n**, 47-99 %

1.93a, 198a: R= CH_3,
1.93b, 1.98b,k,l: R=C_2H_5;
1.93c, 1.98m: R=C_3H_7;
1.93d, 1.98n: R=C_4H_9;
1.93e, 1.98c: R= CH_2-CH=CH_2;
1.93h, 1.98d: R=CH_2COOH;
1.93s, 1.98e,g: R=$(CH_2)_2N(CH_3)_2$;
1.93t, 1.98f,h: R=$(CH_2)_2N(C_2H_5)_2$;
1.93y, 1.98i,j: R= 

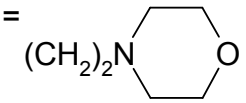
1.98: a-f: $R^1=CH_3$;
g-i $R^1=CH_2CONH_2$;
j $R^1=CH_2CH(OH)CH_2OH$;
k $R^1=(CH_2)_2N(C_2H_5)_2$;
l-n: R^1= 

Схема 1.47

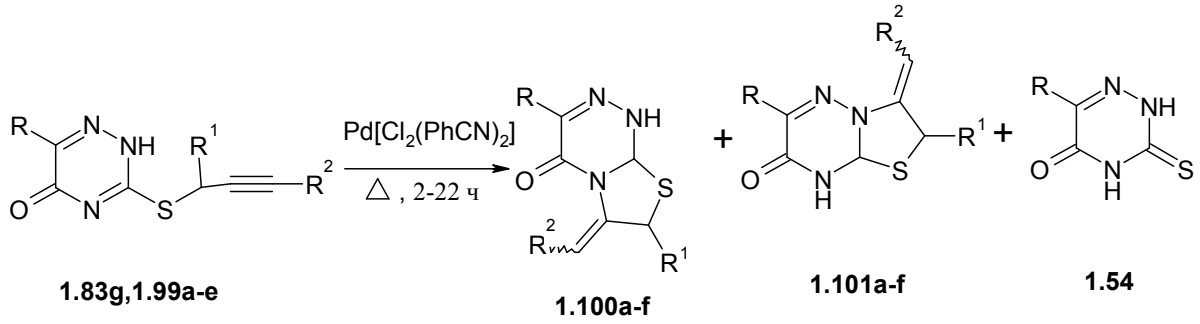
1.3.3. Реакции гетероциклизации

1.3.3.1. Реакции внутримолекулярной циклизации

Теоретически циклизация различных производных 1,2,4-триазин-3-тионов может протекать с участием атомов N-2 или N-4 триазинового цикла. В литературе имеются противоречивые данные, свидетельствующие о протекании реакции циклизации в таких соединениях как по атому N-2, так и по атому N-4.

Установлено [58, 59], что пропаргилсульфанил-производное **1.83g** под действием $Pd[Cl_2(PhCN)_2]$ образует смесь продуктов: продукт циклизации по атому азота N-2, циклизации по атому азота N-4 и исходный 5-оксо-1,2,4-триазин-3-тион **1.54e**. В присутствии гидроксида натрия преимущественно

получается продукт циклизации по атому азота N-2 (76 %). Аналогичная циклизация осуществлена в протонных и апротонных растворителях в присутствии $Pd[Cl_2(PhCN)_2]$ и для ряда других S-пропаргильных производных **1.99a-e** с варьированием времени нагревания. При этом получена смесь 6-метилен-6,7-дигидро-4*H*-тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазин-4-онов (**1.100a-f**) и в небольшом количестве их региоизомеров 3-метилен-2,3-дигидро-7*H*-тиазоло[3,2-*c*][1,2,4]триазин-7-онов (**1.101a-f**) и соответствующих 6-замещенных 5-оксо-1,2,4-триазин-3-тионов (**1.54c,e,f**):

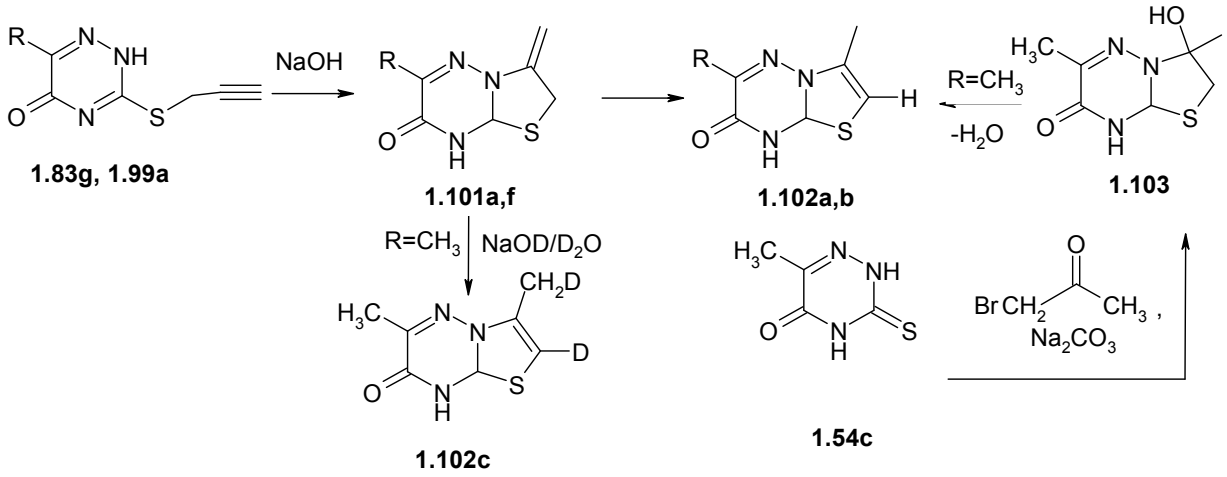


1.54: **c**: R=CH_3; **e**: R=H; **f**: R=C_6H_5. **1.83g**: R=R^1=R^2=H; **1.99-1.101**: **a**: R=CH_3, R^1=R^2=H; **b**: R=C_6H_5, R^1=R^2=H; **c**: R=R^1=CH_3, R^2=H; **d**: R=C_6H_5, R^1=CH_3, R^2=H; **e**: R=CH_3, R^1=H, R^2=CH_3. **1.100, 1.101**: **f**: R=R^1=R^2=H.

Схема 1.48

Идентификация продуктов реакции проведена авторами на основе данных спектров ЯМР ^{1}H: для соединений **1.100a-f** химические сдвиги протонов метиленового радикала отличаются примерно на 1.4 м.д. Для соединений **1.101a-f** химические сдвиги аналогичных протонов не очень различимы.

Позднее при нагревании соединений **1.83g**, **1.99a** в водном растворе NaOH в течение 4 часов были получены производные 3-метил-7*H*-тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-7-онов (**1.102a,b**) [47]. Соединение **1.102b** также получено взаимодействием **1.54c** с бромацетоном в присутствии карбоната натрия и с последующей дегидратацией промежуточного соединения **1.103**:



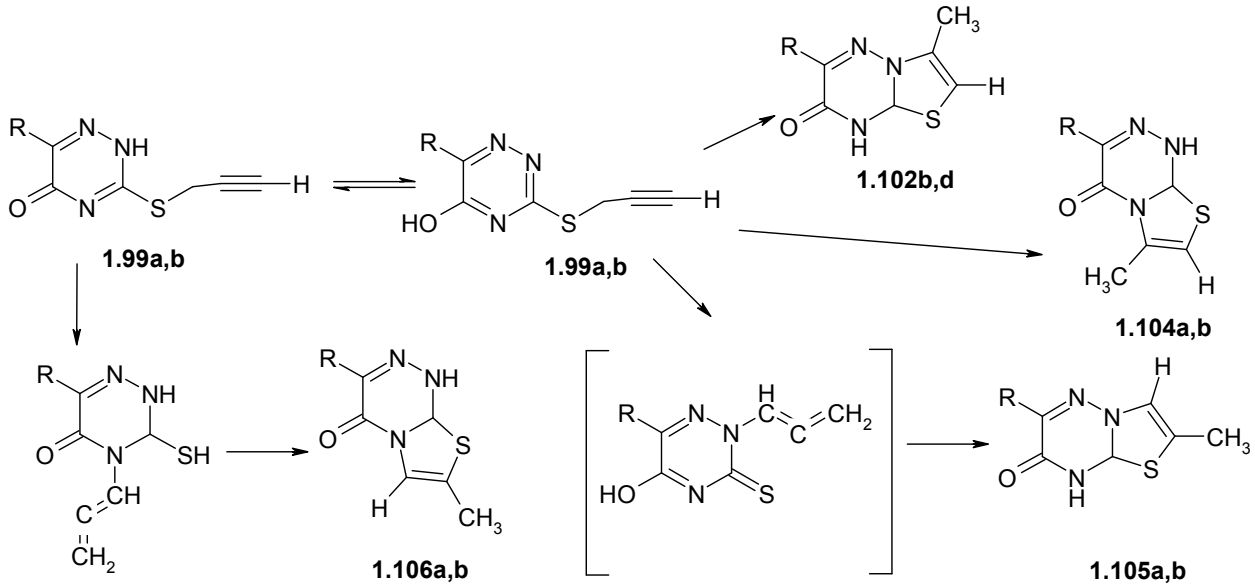
1.54: **c**: R=CH_3. **1.83g, 1.102a**: R=H; **1.99a, 1.102b**: R=CH_3.

Схема 1.49

Циклизация и изомеризация соединения **1.101a** была изучена с использованием дейтерированного основания ($NaOD/D_2O$) [47]. В масс-спектре выделенного продукта имеется пик *m/z* 183, что соответствует замещению двух протонов в соединении **1.102b** на дейтерий. В ЯМР ^1H спектре дейтерированного продукта **1.102c** исчезает один из протонов метильной группы и нет ни одного ароматического протона.

В процессе изучения различных 6-замещенных соединений **1.99** обнаружено, что продукты реакции имеют бициклическое строение, причём изомеризация в водной щёлочи протекает с количественным выходом уже при комнатной температуре и практически мгновенно [60]. Теоретические пути изомеризации таких соединений показаны на схеме 1.50.

Структуры региоизомеров **1.102, 1.104-1.106** отличаются не только направлением циклизации, но и положением метильной группы и протона тиазольного кольца. По данным спектра $^1H/^{15}N$ HMBC через 3 и через 4 связи авторы однозначно отдают предпочтение структуре **1.102**.



1.99, 1.104-1.106: **a**: R=CH_3; **b**: R=C_6H_5. **1.102**: **b**: R=CH_3, **d**: R=C_6H_5.

Схема 1.50

Для конденсированных систем в продолжение изучения ориентации циклизации в несимметричных триазинах с бифункциональными группами авторы работы [35] описывают реакцию соединения **1.92** с $Pd[C1_2(PhCN)_2]$ в смеси ацетонитрил и метанол (1:1) с образованием густой массы, из которой путем колоночной хроматографии был выделен кристаллический продукт. Согласно спектроскопическим данным авторами было сделано предположение о прямом нуклеофильном присоединении амида к ацетилену, которое может приводить к любому из двух продуктов: соединение **1.107** или **1.108** (схема 1.51). Если в спектре исходного соединения **1.92** два ароматических протона находятся в близи с другими ароматическими протонами, то в спектре циклического продукта протон H-5 смещен в слабое поле относительно других ароматических протонов. Таким образом, согласно результатам NOE-эксперимента, который показывает пространственную близость между протонами метиленовой группы тиазолового кольца и протоном H-5 авторы подтверждают образование циклического продукта по атому N-4 с выходом 60 % [35].

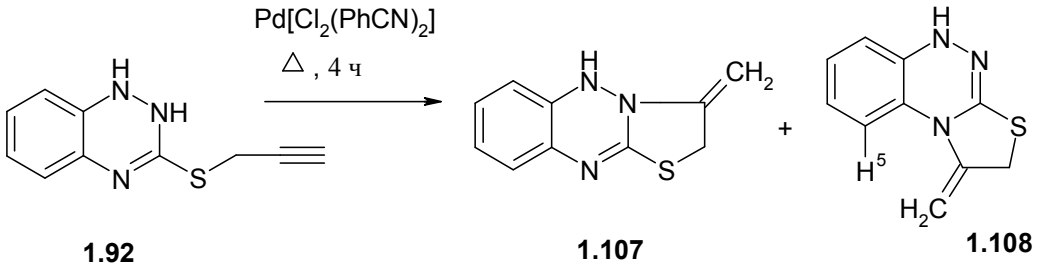


Схема 1.51

Нагревание циклического продукта **1.108** в CH_3ONa/CH_3OH приводит к 9*H*-3-метилтиазоло[2,3-*c*]триазину (**1.109**). Это же соединение образуется при нагревании соединения **1.92** в CH_3ONa/CH_3OH или в триэтиламине и этаноле; а так же при его обработке конц. серной кислотой с дальнейшим выделением водой или при действии ацетата ртути (II) в ледяной уксусной кислоте [35] (схема 1.52). Циклические структуры **1.108** и **1.109** обнаружены по наличию в ЯМР ^{1}H спектре экзоциклических (δ=4.9 м.д., *J*=1.8 Гц; δ=5.42 м.д., *J*=1.8 Гц) и эндоциклических (δ=4.6 м.д.) метиленовых и метильных протонов, соответственно. Направление циклизации в соединении **1.109** подтверждается также пространственной близостью между метильной группой и протоном H-5 по данным NOE-эксперимента.

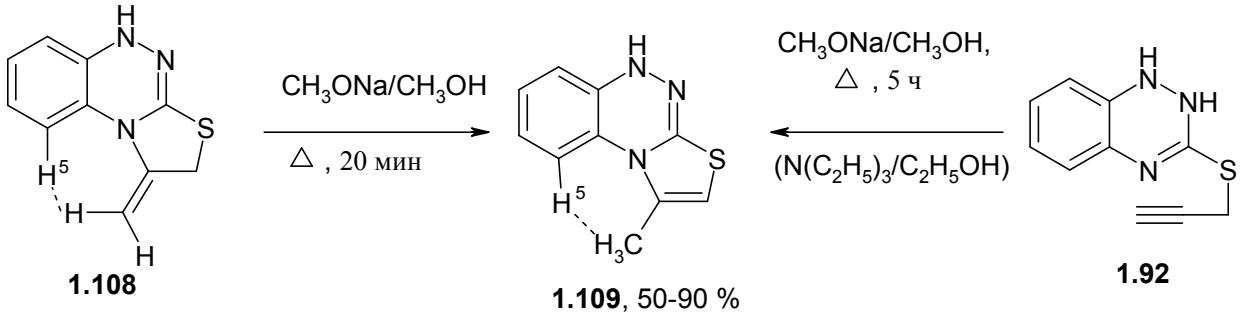


Схема 1.52

Реакцией соединения **1.54c** с 1-ацил-2-бромацетиленами (**1.110a,b**) при 20 °C в MeOH в присутствии триэтиламина получен 3-ацил-6-метил-5*H*-триазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазина (**1.111a,b**):

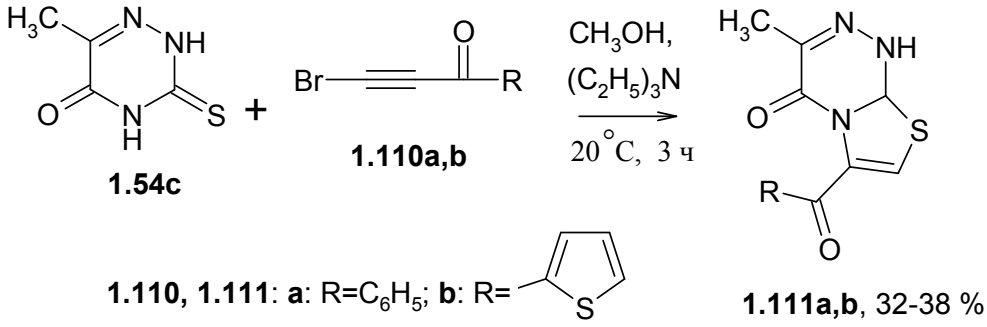


Схема 1.53

Важным является то, что структура соединения **1.111a** однозначно доказана методом РСА. Также интересно, что в аналогичных условиях взаимодействием других *α*-ацетиленовых кетонов (**1.112a-e**) с соединением **1.54c** получены замещенные 3-(2-ацилвинилсульфанил)-1,2,4-триазин-5-оны (**1.113a-e**), которые являются стабильными соединениями и не претерпевают внутримолекулярной циклизации [61] (схема 1.54).Структура полученных соединений **1.113a-e** установлена методами ИК-спектроскопии, ЯМР ^{1}H и ^{13}C.

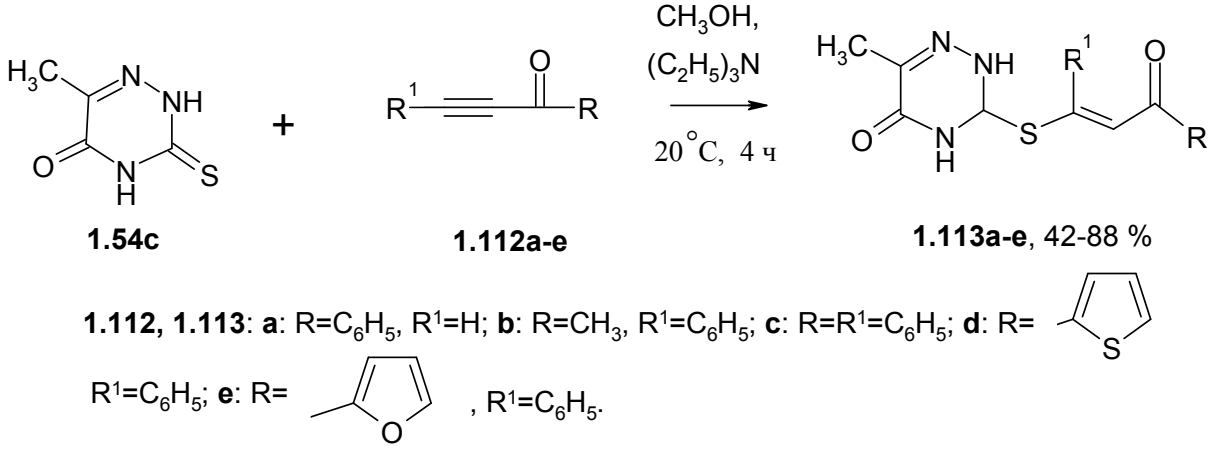
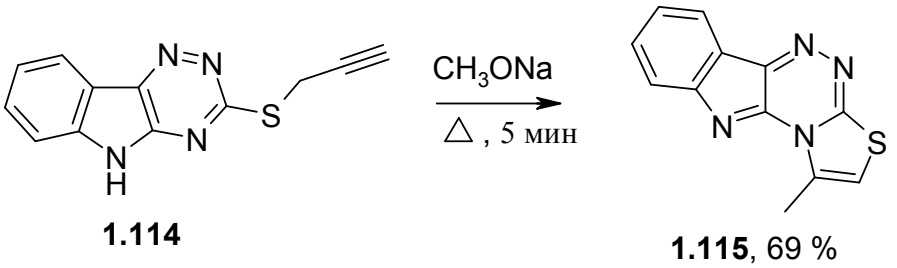


Схема 1.54

В литературе [62] описывается циклизация 3-пропаргилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола (**1.114**) в среде метилата натрия с образованием 1-метил-[1,3]тиазоло[2′,3′:3,4][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола (**1.115**), то есть продукта циклизации по атому N-4:

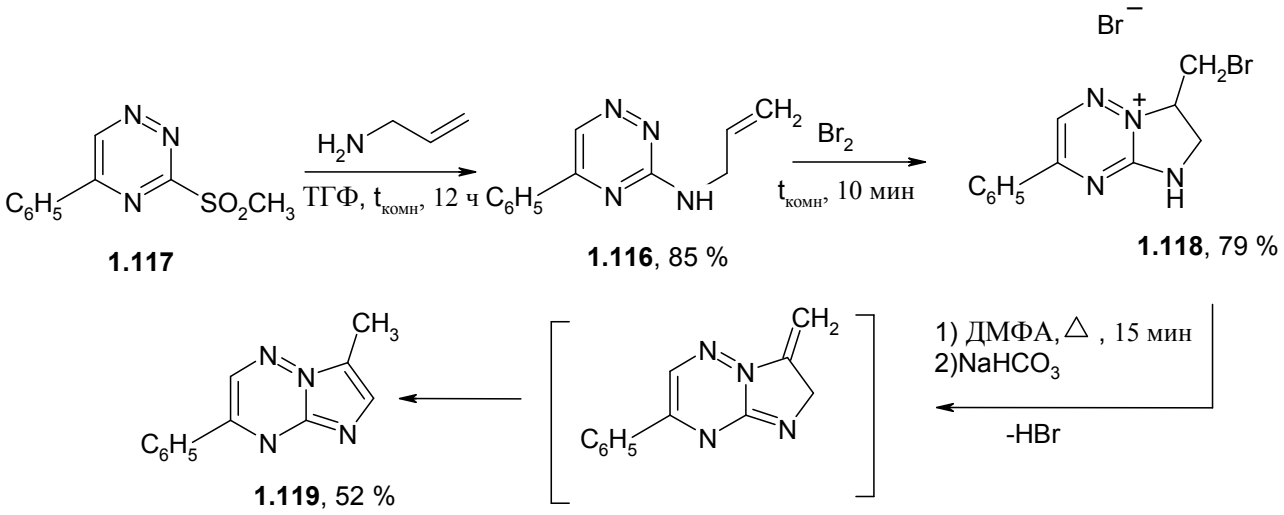


1.114 **1.115**, 69 %

Схема 1.55

1.3.3.2. Реакции электрофильной гетероциклизации

Бромциклизация 3-аллиламино-5-фенил-1,2,4-триазина (**1.116**), полученного действием аллиламина на 3-метилсульфонил-5-фенил-1,2,4-триазин (**1.117**), проходит, по мнению авторов, с участием атома N-2 и приводит к получению циклического бромида 3-бромметил-7-фенил-2,3-дигидро-1*H*-имидазо[1,2-*b*]-1,2,4-триазина (**1.118**) [63]. Дальнейшее нагревание получающегося бромида **1.118** в ДМФА с последующей обработкой раствором $NaHCO_3$ приводит к получению 3-метил-7-фенилимидазо[1,2-*b*]-1,2,4-триазина (**1.119**) (схема 1.56). При этом из доказательств структуры продукта циклизации приведены лишь данные ЯМР ^{1}H спектра и элементного анализа:



1.117 **1.116**, 85 % **1.118**, 79 %

1.119, 52 %

Схема 1.56

Известно, что 2-аллил-5-оксо-1,2,4-триазин-3-тионы внутримолекулярно циклизуются в кислой среде [24]. Циклизация соединений **1.93e** и **1.114** под действием концентрированной серной кислоты протекает с участием атома азота N-2 [62]. В случае аллильного производного **1.93e** образуется 3-метил-1,2-дигидро[1,3]тиазоло[3′,2′:2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол (**1.120**), в случае пропаргильного соединения **1.114** через промежуточный продукт 3-метилиден-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3′,2′:2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол (**1.121**) образуется 3-метил-[1,3]тиазоло[3′,2′:2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол (**1.122**):

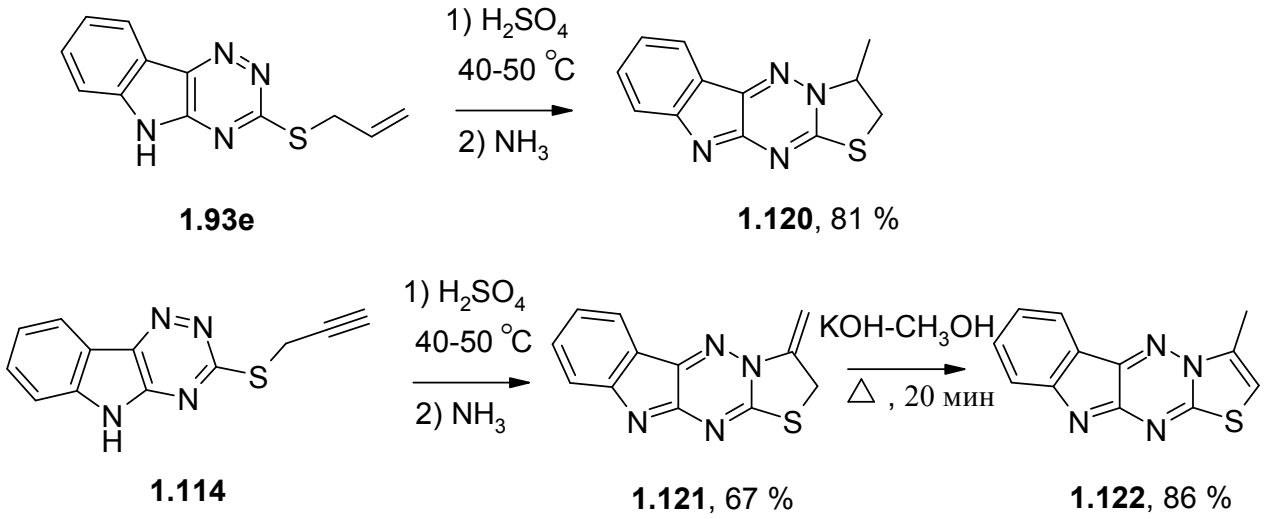


Схема 1.57

Выбор направления циклизации в соединениях **1.93e** и **1.114** по атомам азота N-2 (схема 1.57) и N-4 (см. схему 1.55) обусловлен результатами исследования ЯМР ^{1}H спектров с применением лантаноидного сдвигающего реагента (ЛСР) Eu(FOD)$_3$ [62], что на наш взгляд является недостаточным для соединений, имеющих более трех центров координации и сопряженную систему.

Соединение **1.115** получено также через иодциклизацию аллильного производного **1.93e**, продуктом которой является пентаиодид 1-иодометил-1,2-дигидро[1,3]тиазоло[2′,3′:3,4]триазино[2,3-*e*][1,2,4]индолия (**1.123**) [62]. Действием сульфита натрия на соединение **1.123** получено иодметилпроизводное **1.124**, которое при взаимодействии с морфолином превращается в 1-метилен-1,2-дигидро[1,3]тиазоло[2′,3′:3,4][1,2,4]-

триазино[5,6-*b*]индол (**1.125**). А при кратковременном нагревании в метанольном растворе гидроксида калия соединение **1.125** изомеризуется в соединение **1.115**:

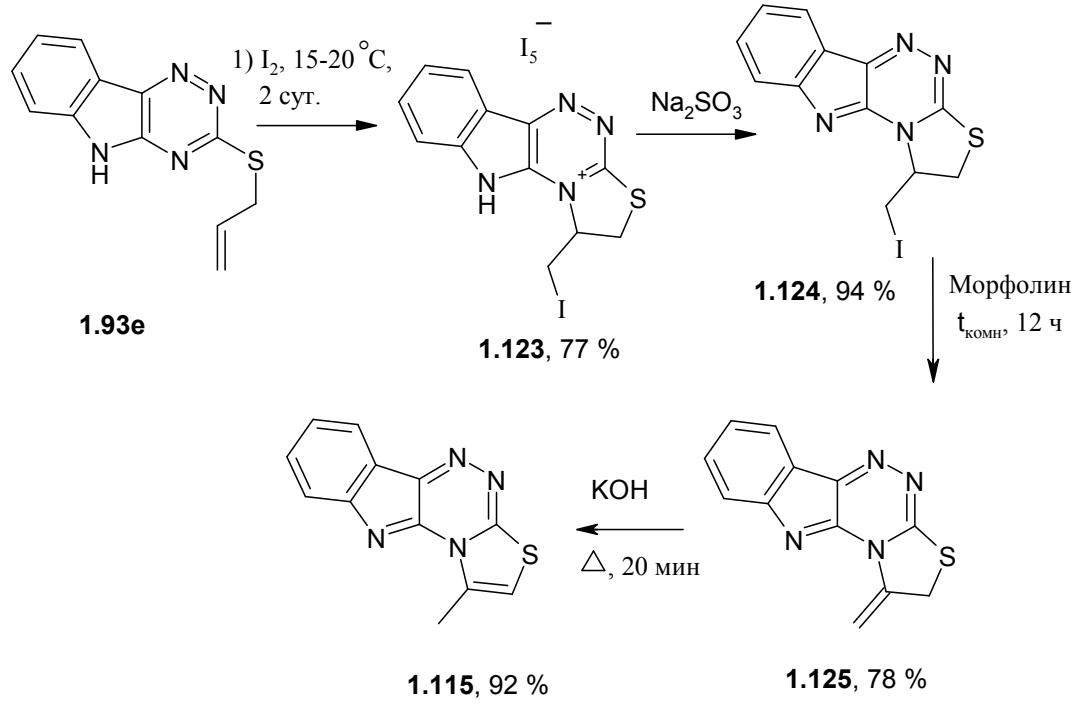


Схема 1.58

Еще один метод получения соединения **1.115** описан в работе [64], где его синтез осуществлен из соединения **1.11a** и хлорацетона через промежуточный продукт 1(*H*)-3-гидразоно-4^{I}-метил-3^{I}(*H*)триазолилиндолин-2-он (**1.126**), циклизующийся под действием $POCl_3$ до конечного продукта **1.115**:

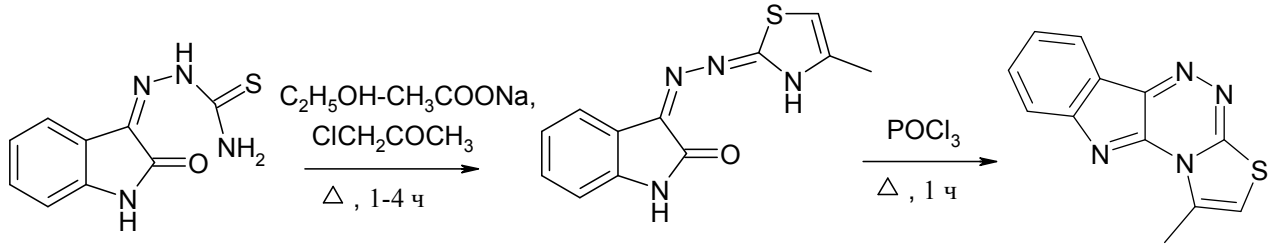
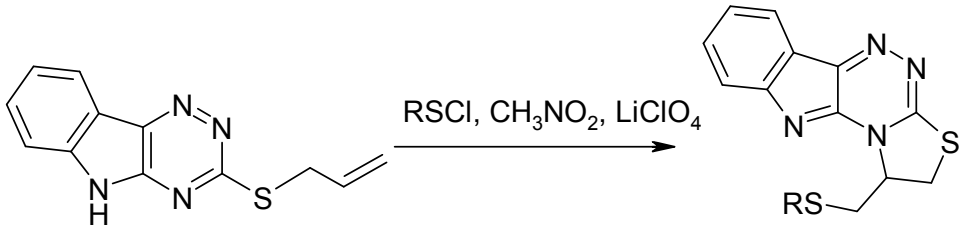


Схема 1.59

Строение промежуточного и конечного продуктов подтверждено только данными ЯМР ^{1}H спектров. В спектре (раствор в d_6-DMSO) промежуточного продукта **1.126** наблюдаются сигналы протонов CH_3- группы при 2.5 м.д. и два сигнала NH групп при 11.2 и 11.8 м.д., сигналы ароматических протонов и

протона тиазольного цикла при 6.7 – 7.8 м.д. В спектре конечного продукта **1.115**, снятого в другом растворителе (CF_3COOD), отсутствуют сигналы NH групп, а сигнал протонов CH_3- группы наблюдается при 2.8 м.д. Недостатком является то, что авторы работы [64] не указывают химический сдвиг для протона тиазольного цикла в случае соединения **1.115**.

Соединение **1.93e** при обработке арилсульфонилхлоридами RSCl в нитрометане в присутствии $LiClO_4$ циклизуется с образованием ангулярных продуктов **1.127** [65]:

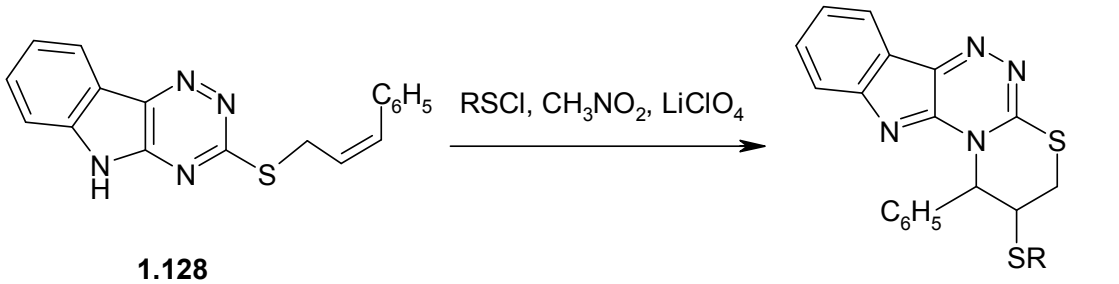


1.93e **1.127**

$R=C_6H_5$; 4-$CH_3C_6H_4$.

Схема 1.60

Подобная реакция с 4-$O_2NC_6H_4SCl$ протекает с образованием смеси двух продуктов циклизации: ангулярного и линейного строения. Реакция соединения **1.128** с арилсульфонилхлоридами RSCl в хлороформе при обработке ацетатом натрия в ДМСО приводит к синтезу тиазино[2',3':3,4][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индольной системы (**1.129**):



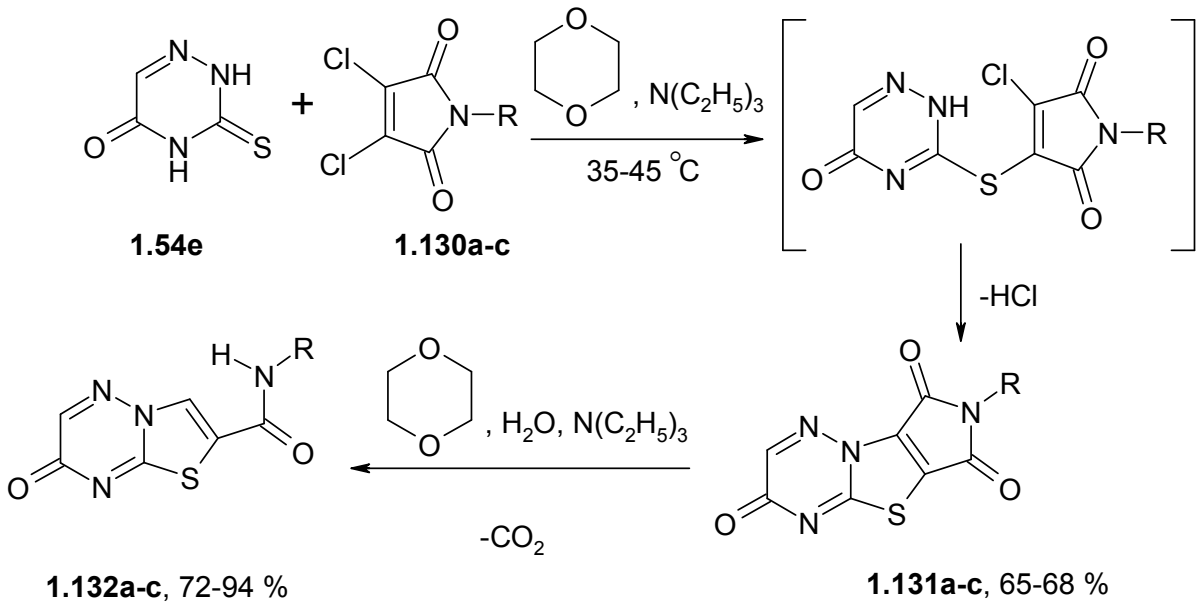
1.128 **1.129**

$R=C_6H_5$; 4-$CH_3C_6H_4$.

Схема 1.61

1.3.3.3. Реакции внутримолекулярного замещения

Реакцией соединений **1.54e** с N-замещенными 3,4-дихлорпиррол-2,5-дионами (**1.130a-c**) в присутствии триэтиламина получены 7,8-дигидро-2*H*,6*H*-пирроло[3′,4′:4,5][1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-2,6,8-трионы (**1.131a-c**). По-видимому, сначала происходит S-алкилирование триазинтиона **1.54e**, а затем реакция внутримолекулярного замещения. При нагревании которых в смеси диоксана, триэтиламина и воды происходит деструкция пиррольного цикла с образованием производных 7-оксо-7*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-2-карбоксоамидов (**1.132a-c**) [66]:



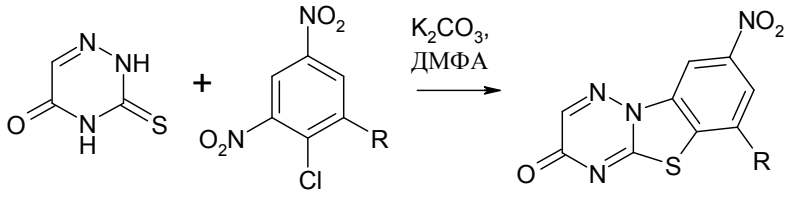
1.54e **1.130a-c** **1.132a-c**, 72-94 % **1.131a-c**, 65-68 %

1.130-1.132: **a**: R=C_6H_5; **b**: R=*n*-$CH_3C_6H_4$; **c**: R=*n*-ClC_6H_4.

Схема 1.62

С целью изучения противоопухолевой активности соединение **1.131a** получено взаимодействием соединений **1.54e** и **1.130a** в Me_2CHOH при нагревании в течение 2 часов [67].

С производными *o,n*-динитрохлорбензола (**1.133**) соединение **1.54e** взаимодействует также с образованием соединений [1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазинового ряда (**1.134**) [68]:

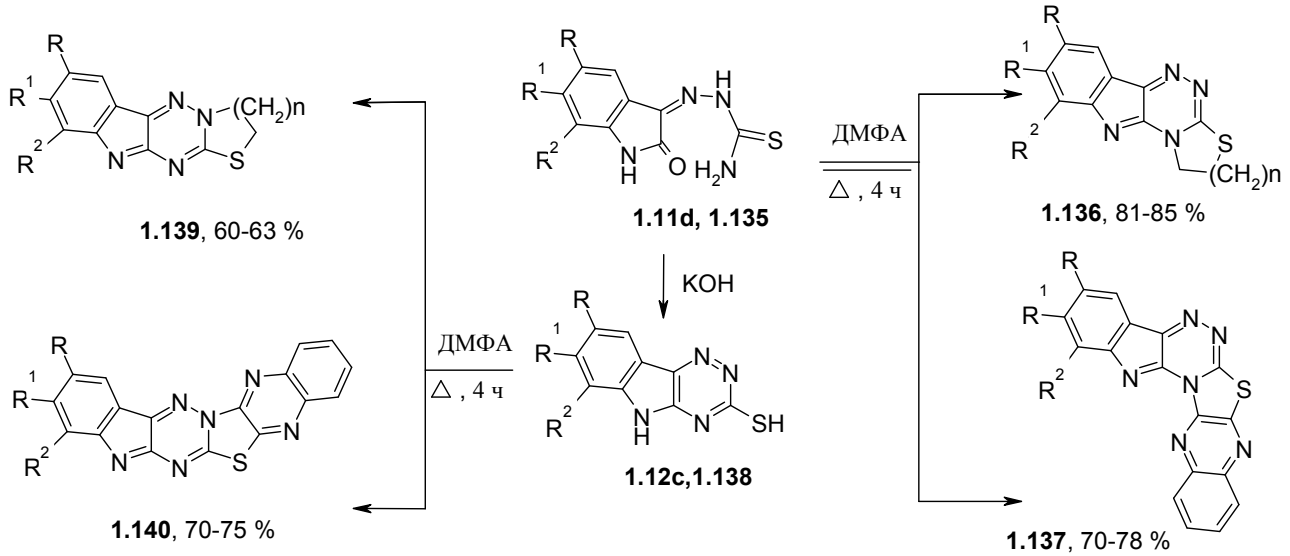


1.54e **1.133a,b** **1.134a,b**

1.133, 1.134: **a**: R=H; **b**: R=NO_2.

Схема 1.63

При взаимодействии *β*-тиосемикарбазона 5-изопропилизатина (**1.135**) с 1,2-дибромэтаном, и 2,3-дихлорхиноксалином образуются производные [1,3]тиазоло[2′,3′:3,4][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола (**1.136**(n=2), **1.137**), то есть продукты циклизации по атому N-4 триазинового цикла. А при взаимодействии соединения **1.138** с теми же реагентами образуются продукты циклизации по атому N-2 триазинового цикла - [1,3]тиазоло[3′,2′:2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолы (**1.139**(n=2), **1.140**) (схема 1.58). В случае взаимодействия соединений **1.135** и **1.138** с 1,3-дибромпропаном образуются производные [1,3]тиазино[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолов (**1.136** и **1.137**, n=3). Аналогичные синтезы осуществлены в ряду других 5-, 6-, 7- замещенных *β*-тиосемикарбазонов изатина [69-75].



1.139, 60-63 % **1.11d, 1.135** **1.136**, 81-85 %

1.140, 70-75 % **1.12c,1.138** **1.137**, 70-78 %

1.11d, 1.12c: R^1=R^2=H. **1.11d**: R=Br; **1.12c**: R=CH_3. **1.135-1.140**: **a**: R=H, R^1=Cl, R^2=CH_3; **b,f**: R=R^1=H; **b**: R^2=C_2H_5; **c**: R=C_2H_5; **c**,**d,h**: R^1= R^2=H; **d**: R=$C(CH_3)_2$; **e,g**: R=R^2=H; **e**: R^1=CH_3; **f**: R^2=Cl; **g**: R^1=Cl; **h**: R= Br.

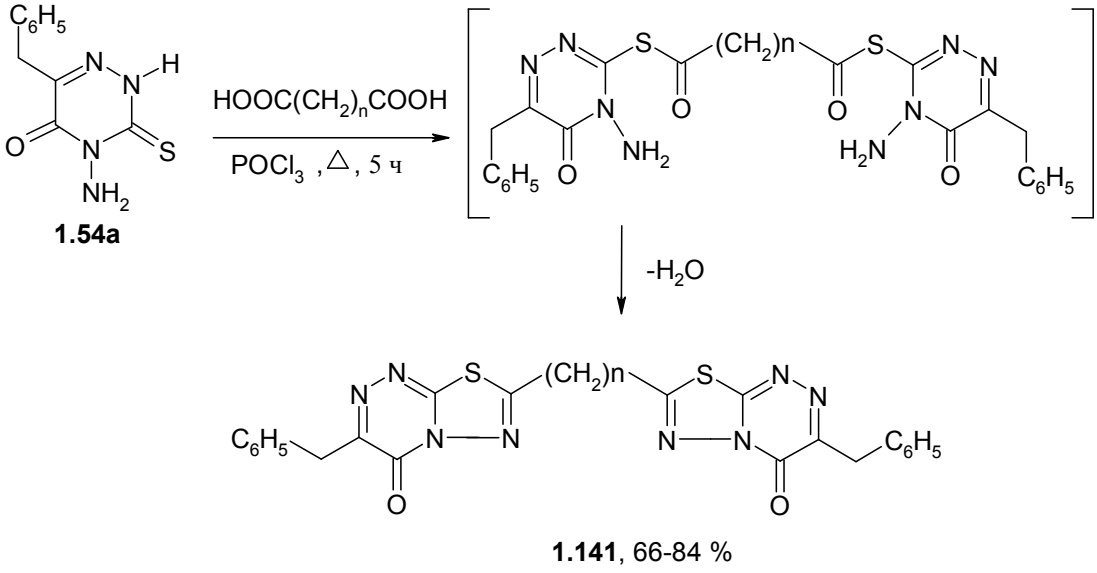
Схема 1.64

Структура соединений **1.136**, **1.137**, **1.139**, **1.140** исследованы методами ИК- и ЯМР ^{1}H-спектрометрии. Частоты колебаний в ИК-спектрах соединений **1.136** и **1.139** очень близки, так же как и для соединений **1.137** и **1.140**. Однако значения температур плавления соединений **1.136** и **1.137** отличаются от температур плавления их изомеров **1.139** и **1.140**, соответственно.

Аналогично протекает реакция 8-бромзамещенного соединения **1.12d** с 1,2-дибромэтаном, которая так же, как и реакция 5-бромзамещенного **1.11d** с 1,2-дибромэтаном, по данным ИК, ЯМР ^{1}H и масс-спектрометрии приводит к получению продукта циклизации **1.136h** (n=2) [57]. По атому N-4 протекает и взаимодействие 8-метильного производного **1.12c** с 1,2-дибромэтаном [76].

1.3.3.4. Реакции внутримолекулярной циклодегидратации

Конденсация соединения **1.54a** с дикарбоновыми кислотами при нагревании в присутствии оксихлорида фосфора приводит к образованию «продуктов сшивки»: *бис*-(4-оксо-4*H*-1,3,4-тиадиазоло[2,3-*c*]-1,2,4-триазин-7-ил)алканов (**1.141**) с большим выходом (66-84 %) [77]:

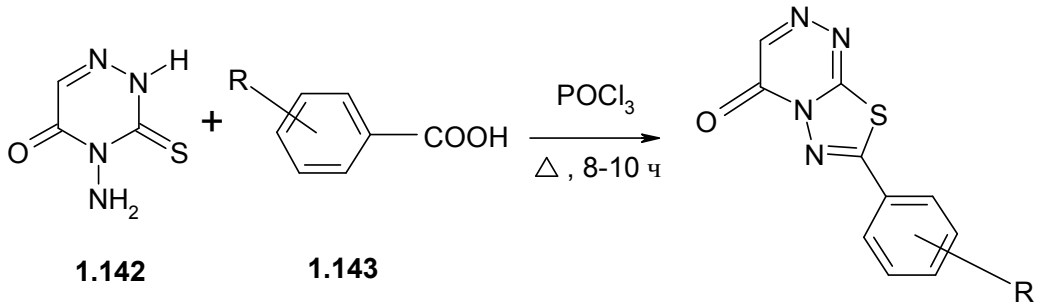


1.54a

1.141, 66-84 %

Схема 1.65

В аналогичных условиях реакция 4-амино-1,2,4-триазин-3-тион-5(4*H*)-она (**1.142**) с различными ароматическими карбоновыми кислотами **1.143** протекает с образованием продукта циклизации **1.144** [78]:

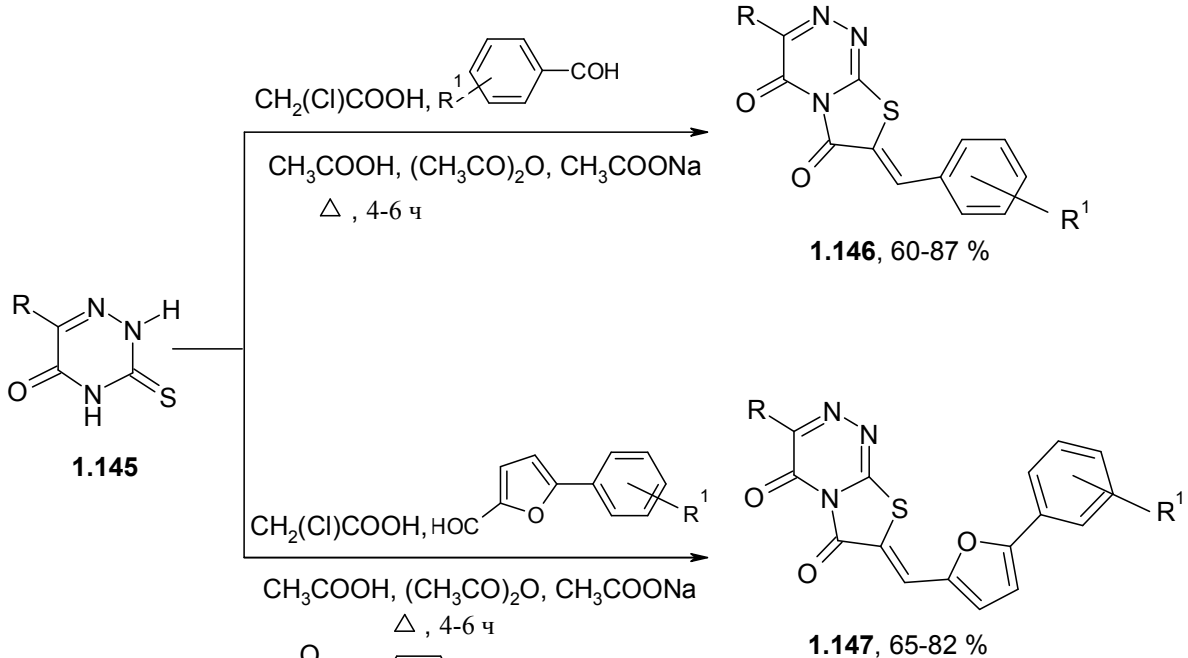


1.142 **1.143** **1.144**, 52-92 %

1.143, 1.144: **a**: R=2-Cl; **b**: R=4-F; **c**: R=4-CH_3; **d**: R=3-OCH_3; **e**: R=4-OCH_3; **f**: R=4-SCH_3; **g**: R=4-CF; **h**: R=3-CH_3-4-NO_2; **i**: R=2,4-Cl; **j**: R=3,4-Cl; **k**: R=3,4-OH; **l**: R=3,4-CH_3; **m**: R=3,4-OCH_3.

Схема. 1.66

Реакцией 6-замещенных производных 5-оксо-1,2,4-триазин-3-тиона **1.145** с хлоруксусной кислотой, замещенным бензальдегида или замещенным фурфурола в присутствии уксусного ангидрида и ацетата натрия в уксусной кислоте получены 2-замещенные 3-оксо-7-(5-арил-2-фурилиден/замещенный арилиден)[1,2,4]триазино[3,4-*b*] тиазол-6-оны (**1.146**) и (**1.147**) [79]:



1.145 **1.146**, 60-87 % **1.147**, 65-82 %

1.145-1.147: R= ; **1.146**: R^1=4,5-$(OCH_3)_2C_6H_3$; **1.147**: R^1= 4-ClC_6H_4.

Схема 1.67

Обработка соединения **1.56** дихлоруксусной кислотой в этанольном растворе КОН дает 8-({4-амино-5-оксо-6-[2-(2-тиенил)винил]- 4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3-ил}сульфанил)-3-[2-(2-тиенил)винил]4*H,*6*H*-[1,2,4]-триазино[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазин-4,7(8*H*)-дион (**1.148**), который, по-видимому, образуется через интермедиат **I.III** [31]:

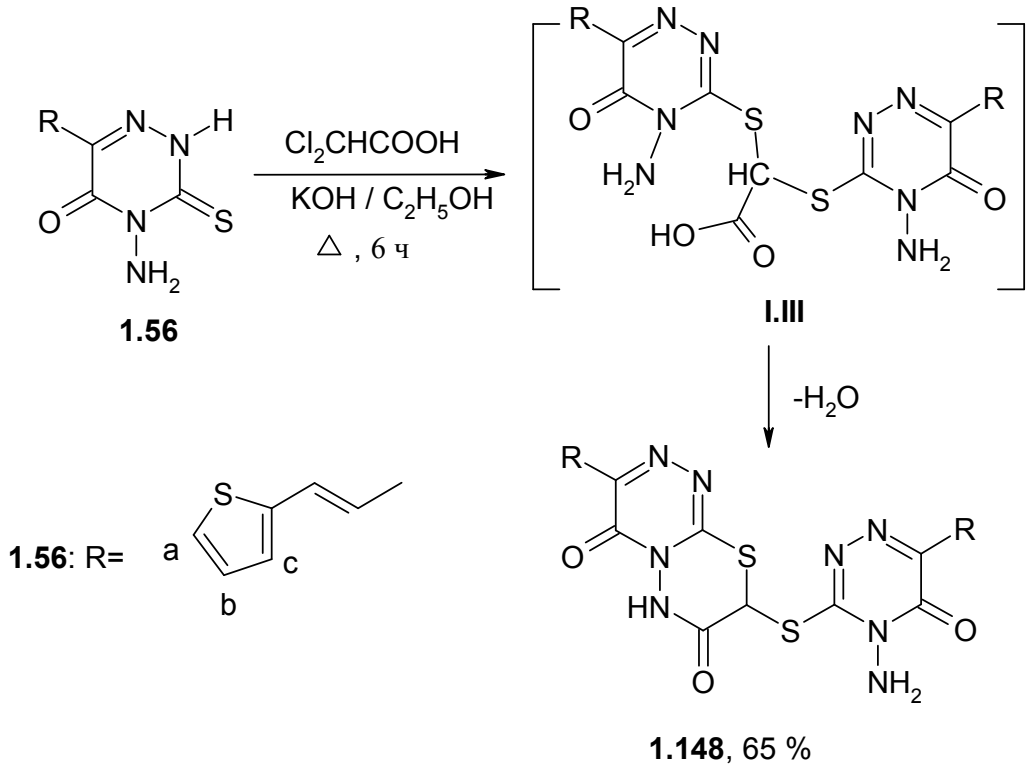
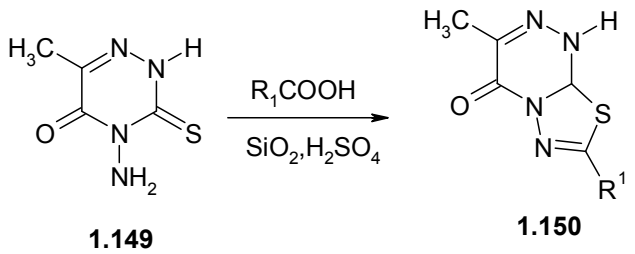


Схема. 1.68

В литературе также сообщается однореакторный синтез, который заключается в конденсации и циклизации 6-метил-4-амино-[1,2,4]триазин-3-тион-5-она **1.149** с различными ароматическими кислотами в присутствии селикагеля и серной кислоты в отсутствии растворителя [22] с образованием [1,3,4]-тиадиазоло[2,3-*c*][1,2,4]-триазин-4-онов (**1.150**):



R^1=C_6H_5, $CH_2C_6H_5$; 4-$CH_3C_6H_5$; 3-ClC_6H_5

Схема 1.69

Как показано в литературе [4] производные 2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-3-тиона реагируют с *α*-галогенкарбонильными соединениями с образованием гетероциклических систем, называемых тиазоло[3,2-*c*]-1,2,4-триазины, как результат конденсации и последующей циклизации по атому N-4. Так. 5,6-дифенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-3-тион (**1.151**) взаимодействует с хлорацетоном, образуя 3,4-дифенил-6-метилтиазоло[3,2-*c*]-1,2,4-триазин (**1.152**), и с хлоруксусной кислотой - 3,4-дифенил-6-кетотиазоло[3,2-*c*]-1,2,4-триазин (**1.153**), в котором наличие кето-группы в полученном циклическом соединении подтверждается ИК-спектром (1750 см$^{-1}$):

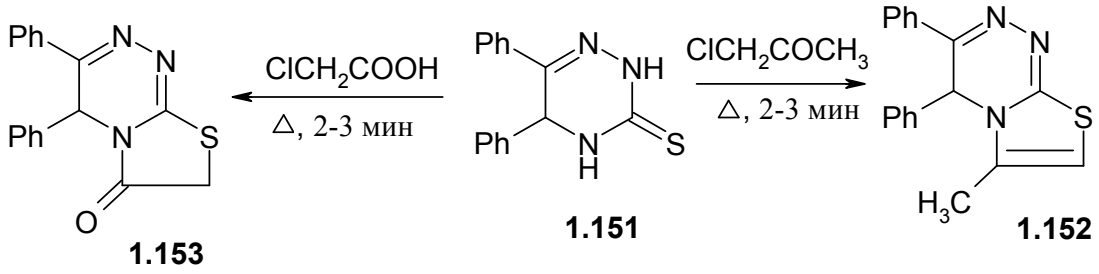


Схема 1.70

Показано, что обработка **1.91b** с полифосфорной кислотой (ПФК) может приводить к двум изомерным циклическим продуктам **1.154** и **1.155** [35]:

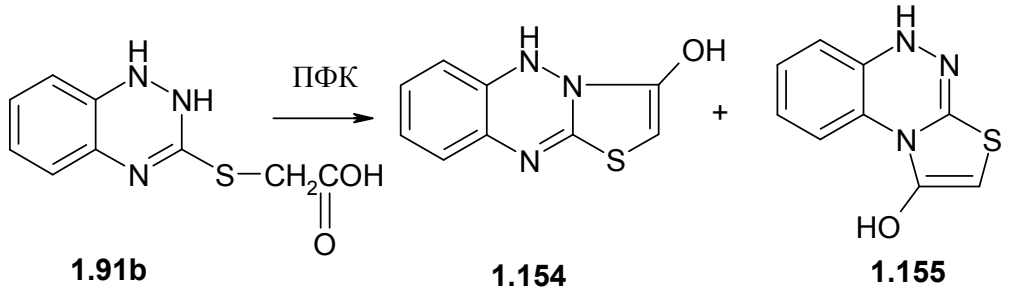


Схема 1.71

В другом источнике [54] описано действие уксусного ангидрида в присутствии пиридина в условиях нагревания на соединение **1.91b**, которое привело к циклизации по атому N-4 с образованием продукта **1.154**:

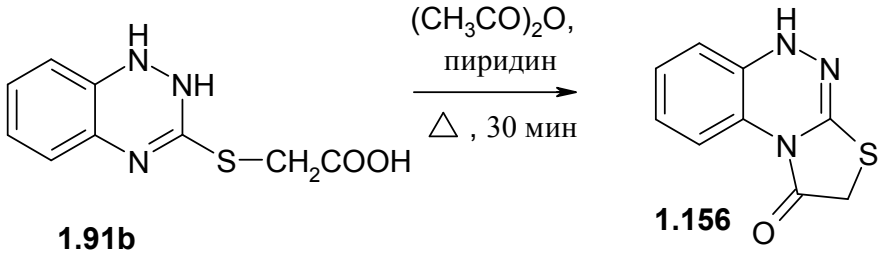
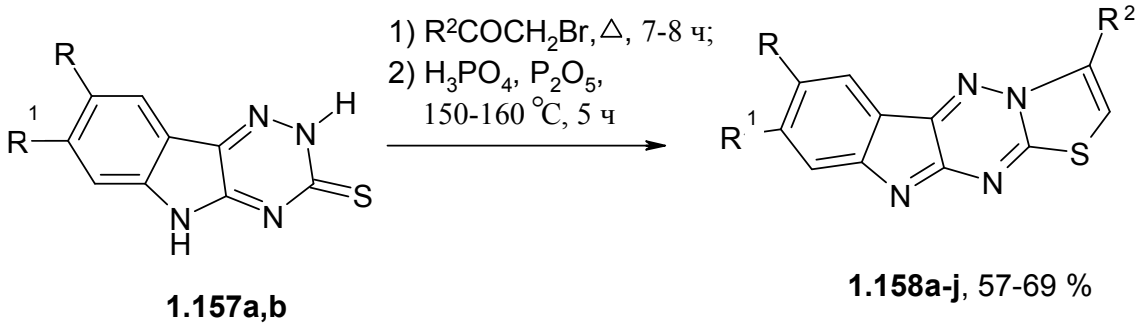


Схема 1.72

Конденсацией 7-фтор- и 8-фтор- замещенных [1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолов (**1.157a,b**) с R^2COCH_2Br и последующей циклизацией с H_3PO_4 получены биологически активные соединения **1.158** [80]:

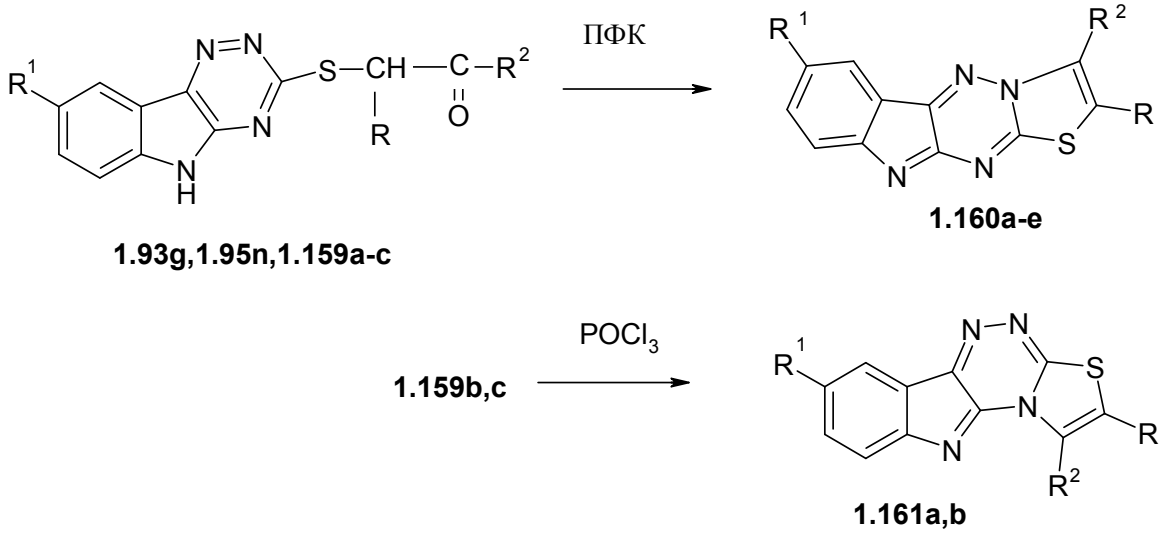


1.157: **a**: R=H, R^1=F; **b**: R=F, R^1=H. **1.158**: : **a-e**: R=H, R^1=F; **f-j**: R=F, R^1=H. **a,f**: R^2=4-FC_6H_4; **b,g**: R^2=4-MeC_6H_4; **c,h**: R^2=4-ClC_6H_4; **d,i**: R^2=3,4-F(MeO)C_6H_3; **e,j**: R^2=3,4-$MeFC_6H_3$.

Схема 1.73

При обработке соединений **1.93g**, **1.95n** и **1.159a-c** полифосфорной кислотой получаются производные [1,3]тиазоло[3^1,2^1:2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола (**1.160a-e**) [55, 57,76]. Однако циклизация соединений **1.159b,c** под действием $POCl_3$ протекает с участием атома азота N-4 и образованием соединений **1.161a,b** [76] (схема 1.74). Циклизацию авторы работы [55] подтверждают отсутствием в ИК-спектре продукта реакции полосы карбонила, а так же углублением окраски, обусловленным удлинением цепи сопряжения. Кроме того, изменение ИК-спектра в области 2800-3200 $см^{-1}$ при переходе от исходного вещества **1.93g** к конечному **1.160b** согласуется с отщеплением соответствующих атомов водорода. Для тиазолотриазиноиндола изучено его

антигипоксическое и противовоспалительное действие [81]. Аналогичный синтез проведен в ряду производных 1,2,4-триазино[6,5-*b*]индола [55].



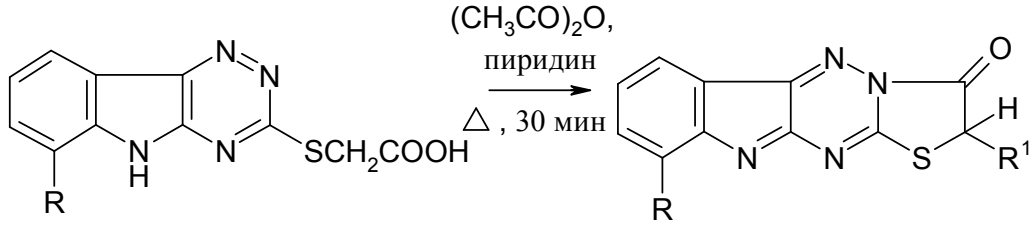
1.93g,1.95n,1.159a-c → **1.160a-e**

1.159b,c → **1.161a,b**

1.93g: R=R^2=Ph, R^1=H; **1.95n**: R=H, R^1=Br, R^2=Ph; **1.159**: **a**: R=H, R^1=CH_3, R^2=Ph; **b,c**: R=H, R^1=CH_3, **b**: R^2=4-$CH_3C_6H_4$, **c**: R^2= 4-ClC_4H_4. **1.160, 1.161**: **a**: R=H, R^1=Br, R^2=Ph; **b**: R=R^2=Ph, R^1=H; **1.160**:**c,d,e**: R=H, R^1=CH_3, **c**: R^2=Ph; **d**: R^2=4-$CH_3C_6H_4$, **e**: R^2= 4-ClC_4H_4.

Схема 1.74

Авторы работы [54] упоминают в своей статье, что при обработке соединения **1.93h** уксусным ангидридом в присутствии пиридина протекает по атому азота N-2 и приводит к [1,3]тиазоло[3^1;2^1:2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-ону (**1.162**a), структура которого изучена только методом ИК-спектрометрии:



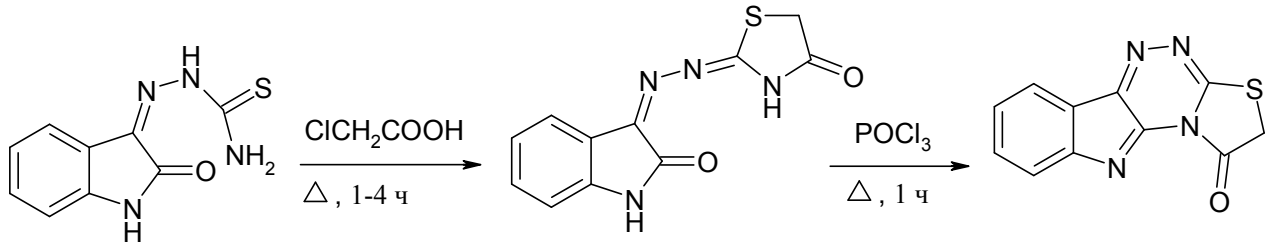
1.93h, 1.163 → **1.162a,b**

Схема 1.75

Аналогично протекает циклизация 6-метил-5*H*-1,2,4-триазино[5,6-*b*]индол-3-тиоуксусной кислоты (**1.163**) с уксусным ангидридом в присутствии или в отсутствии пиридина с образованием соединения **1.162b** (схема 1.75),

структура которого доказана методами ИК-, ЯМР ^{1}H и масс-спектрометрии [57]. По-видимому, в данном случае помимо циклизации происходит еще ацилирование соединения **1.162a** по атому С-2, что приводит к синтезу соединения **1.162b**.

Известен способ [64] получения тиазолотриазиноиндол-3-она с циклизацией по атому N-4, основанный на использовании бифункциональных электрофильных реагентов. Синтез заключается во взаимодействии соединения **1.11a** с монохлоруксусной кислотой в этаноле в присутствии ацетата натрия с образованием промежуточного продукта 1(*H*)-3-гидразоно-5^1-оксо-3^1(*H*)триазолилиндолин-2-она (**1.164**), который под действием $POCl_3$ циклизуется до [1,3]тиазоло[2^1;3^1:2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-она (**1.165**):



1.11a **1.164**, 66 % **1.165**, 57 %

Схема 1.76

Строение промежуточного и конечного продуктов подтверждено данными ЯМР ^{1}H спектров. В спектре промежуточного продукта (раствор в d_6-DMSO) наблюдаются сигналы протонов SCH_2- группы при 4.3 м.д. и два сигнала NH групп при 10.2 и 11.5 м.д., мультиплет ароматических протонов при 6.9 – 7.8 м.д. В спектре ЯМР ^{1}H конечного продукта, снятого в другом растворителе (CF_3COOD), нет сигналов NH групп, а сигнал протонов SCH_2- при 4.2 м.д.

Аналогично протекает взаимодействие [64] соединения **1.11a** с другими *α*-галогенкетонами и *α*-галогенэфирами: 2-бромметилпропионатом, бромдиэтилмалонатом фенацилбромидом, хлорацетилэтилацетоацетатом (схема 1.77). В отличие от промежуточных соединений **1.166-1.169** в спектрах

ЯМР ^{1}H циклических продуктов **1.170-1.173**, снятых в CF_3COOD, нет сигналов NH групп. Этот факт подтверждает протекание циклизации, однако направление циклизации данными авторами однозначно не доказано.

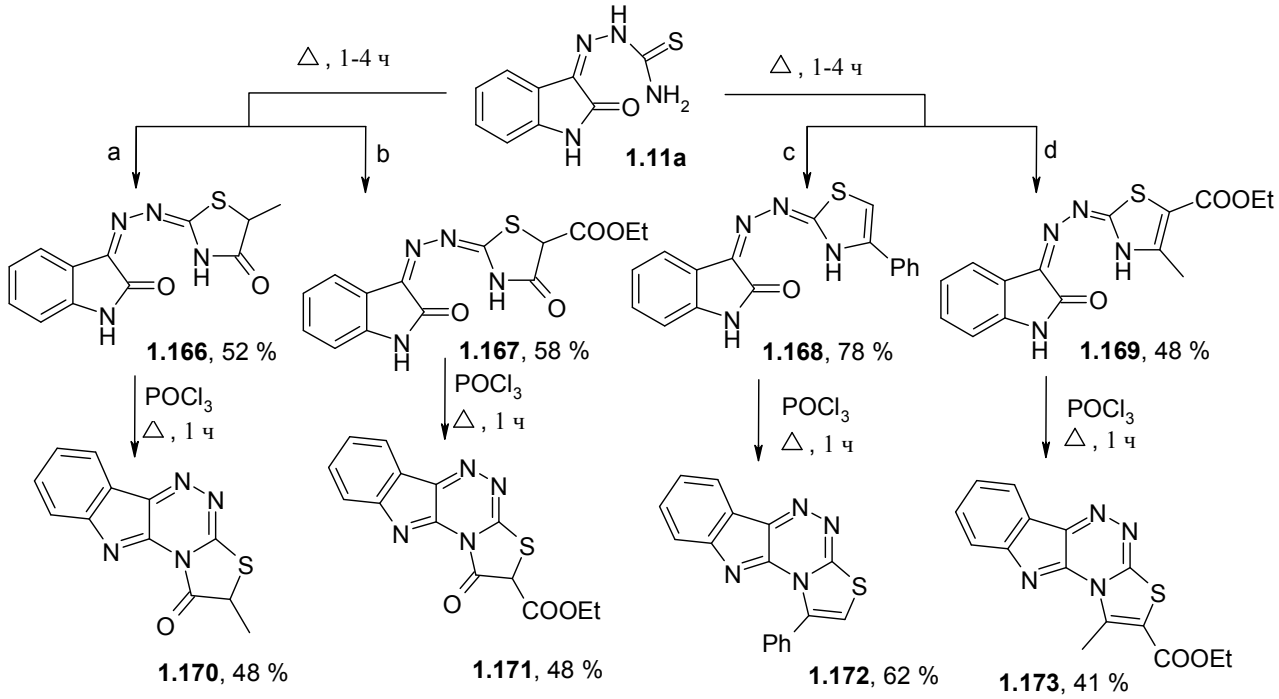


Схема 1.77

Так можно предположить иную структуру промежуточного продукта, который в реакции с $POCl_3$ может привести к циклизации по атому азота N-2 триазинового цикла. Например, реакция с фенацилбромидом может протекать по следующей схеме:

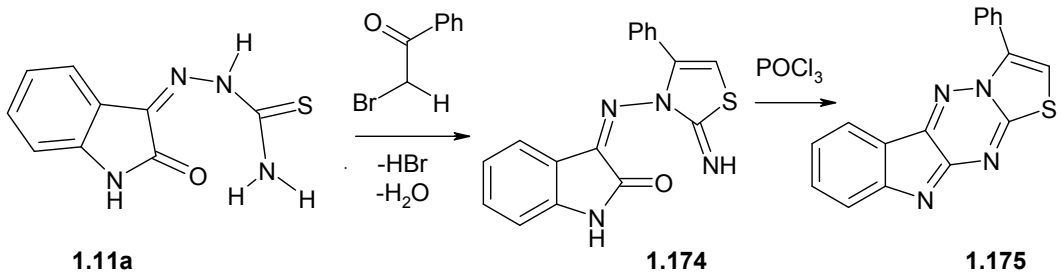
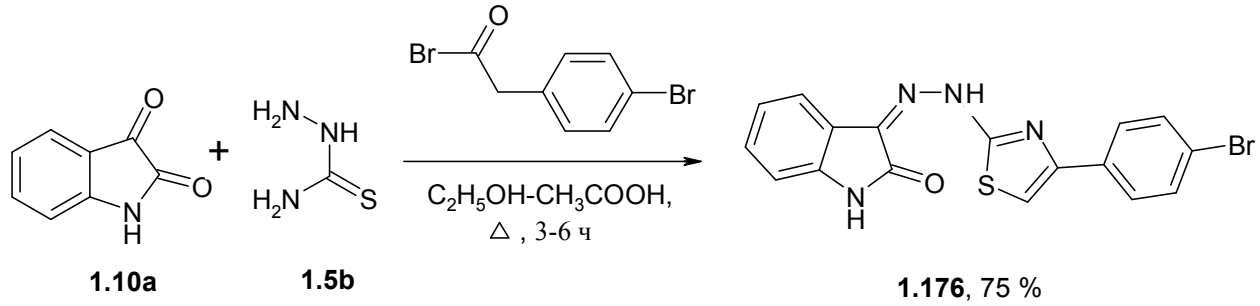


Схема 1.78

Следует отметить, что спектры ЯМР ^{1}H не позволяют установить, какое соединение в данном случае образуется: **1.168** или **1.174**; **1.172** или **1.175**.

Аналогично могут образовываться продукты циклизации по атому N-2 и с *α*-галогенэфирами.

В работе [82] описан однореакторный многокомпонентный синтез, который заключается во взаимодействии изатина **1.10a**, тиосемикарбазида **1.5b** и *пара*-бромфенацил бромида в среде $EtOH/CH_3COOH$. При этом образуется 3-([4-(4-бромфенил)тиазол-2-ил]гидразино)-1,3-дигидроиндол-2-он (**1.176**), структура которого подтверждена методами ИК-, ЯМР ^1H и ^{13}C:



1.10a **1.5b** **1.176**, 75 %

Схема 1.79

Интересно, что в данном случае в отсутствии щелочи не происходит замыкания триазинового цикла, а замыкание тиазольного цикла происходит с участием атома азота, который в 1,2,4-триазиновом кольце находился бы в положении 4.

Синтез конденсированных, изолированных и спиро производных 1,2,4-триазиноиндола **1.177-1.179** (R=4-HOC_6H_4, 4-ClC_6H_4, 4-$Me_2NC_6H_4$, 4-$O_2NC_6H_4$, 4,3-$HO(MeO)C_6H_3$), **1.180** (R=H, CN), **1.181** (X=O, H_2), и **1.182** был осуществлен путем циклоконденсации изатин-3-тиосемикарбазона с хлоруксусной кислотой и ароматическими альдегидами (рисунок 1.2) [83]. Структуры новых соединений были подтверждены спектральными и аналитическими данными.

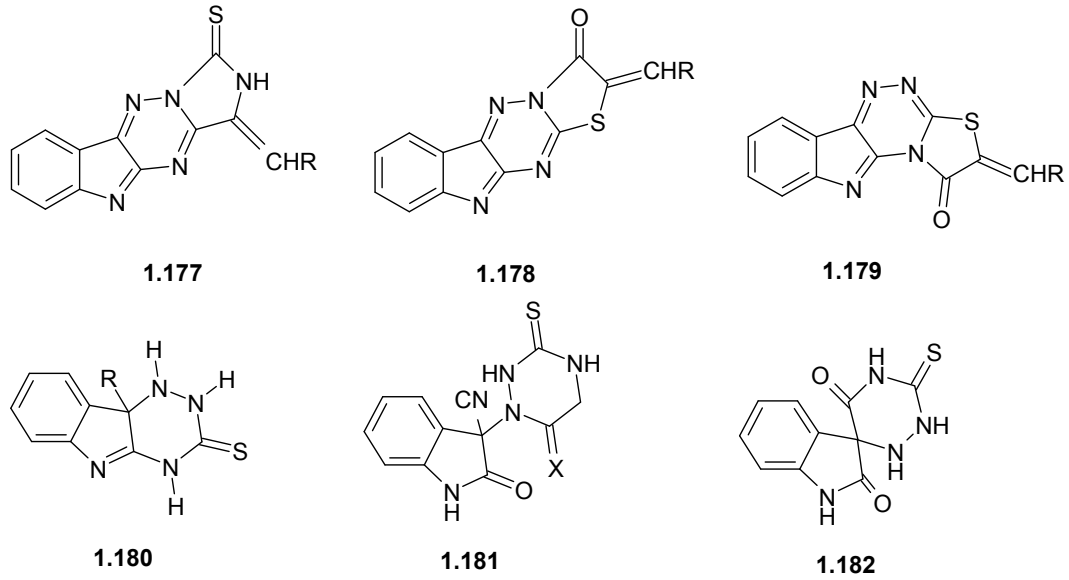


Рисунок 1.2

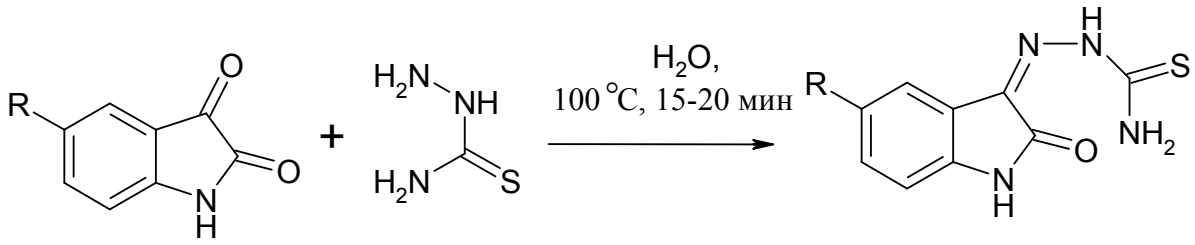
Таким образом, основным способом синтеза различных производных [1,3]тиазино[1,2,4]триазинового ряда является циклизация S-замещенных 1,2,4-триазин-3-тионов. Однако в литературе недостаточно данных о синтезе [1,3]тиазино[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индольных систем и их спектральных характеристиках. Также в литературе нет достоверных доказательств направления циклизации S-замещенных триазиноиндол-3-тиона. Отсутствуют данные и о протекании протонирования в таких гетероциклах, как триазиноиндол и тиазолотриазиноиндол, которые содержат несколько атомов азота, а, следовательно, и несколько центров протонирования. Наличие среди данных соединений структур, обладающих различными видами биологической активности, делает изучение их свойств и строения, а также разработку новых способов их синтеза интересной и актуальной задачей.

2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

2.1. Конденсация тиосемикарбазида с дикарбонильными соединениями

1,2,4-Триазин-3-тионы получают, как правило, в две стадии. Сначала реакцией тиосемикарбазида с дикарбонильными соединениями [11,13] синтезируют тиосемикарбазоны, которые дальше циклизуют под действием растворов щелочи.

Нами взаимодействием изатина (**2.1a**) с тиосемикарбазидом (**2.2**) или его солянокислой солью получен *β*-тиосемикарбазон изатина (**2.3a**) [10,55], при этом выходы заметно не отличаются. По аналогичной схеме были осуществлены синтезы *β*-тиосемикарбазона 5-бромизатина и *β*-тиосемикарбазона 5-нитроизатина (**2.3b,c**) [5,17,84]:



2.1a-c **2.2** **2.3a-c**

2.1, 2.3: **a**: R=H; **b**: R=Br; **c**: R=NO_2.

Схема 2.1 – Общая схема синтеза соединений **2.3a-c**

Исходный 5-бромизатин **2.1b** получен бромированием изатина в уксусной кислоте с выходом 77 %. 5-Нитроизатин **2.1c** получен нитрованием изатина нитратом натрия в серной кислоте с выходом 67 %. По литературным данным [85-89] некоторые производные 5-бромизатина **2.1b** обладают цитотоксичной активностью, а 5-нитроизатин **2.1c** - антибактериальной активностью.

Известно, что в масс-спектре индола **2.1a** максимальным по интенсивности является пик молекулярного иона [41], а масс-спектрометрия изатинов с функциональными группами в бензольном кольце мало описана в литературе. Нами соединения **2.1a-c** исследованы методом хроматомасс-спектрометрии. В масс-спектрах соединений **2.1a-c** (рисунки 2.1-2.2) имеются пики соответствующих молекулярных ионов ($M^{+\cdot}$ 147, $M^{+\cdot}$ 226 и $M^{+\cdot}$ 192), однако в отличие от литературных данных [41] их интенсивность составляет 41-58 %, тогда как самыми интенсивными являются пики $[M\text{-}CO]^{+\cdot}$. Дальнейшая фрагментация изатинов **2.1a-c** связана с элиминированием еще одной молекулы CO.

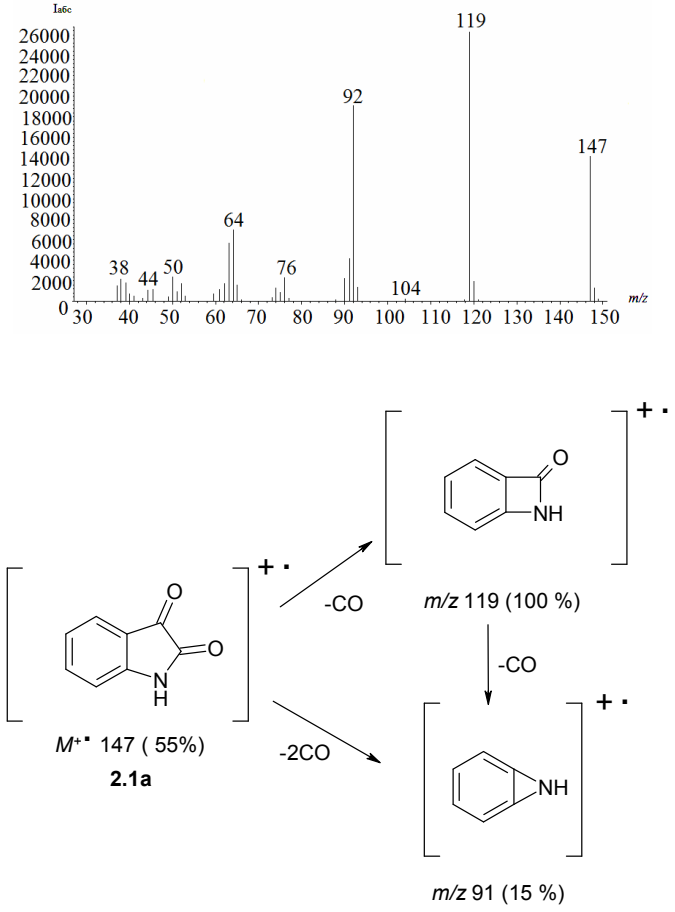


Рисунок 2.1 – Масс-спектр (m/z ($I_{абс}$)) и схема фрагментации соединения **2.1a**

В случае бромизатина **2.1b** (см. рисунок 2.2,а) пик молекулярного иона и пик с m/z 198 [M-CO] проявляются в масс-спектре в виде двух пиков приблизительно одинаковой интенсивности, что характерно для бром-

содержащих соединений [41]. Дальнейшая фрагментация сопровождается отщеплением атома брома (*m/z* 117, $[M\text{-}CO\text{-}^{\cdot}Br]^{+}$). В масс-спектре нитроизатина **2.1c** наблюдается пик, соответствующий элиминированию нитрогруппы (*m/z* 118, $[M\text{-}CO\text{-}^{\cdot}NO_2]^{+}$) (рисунок 2.2,б).

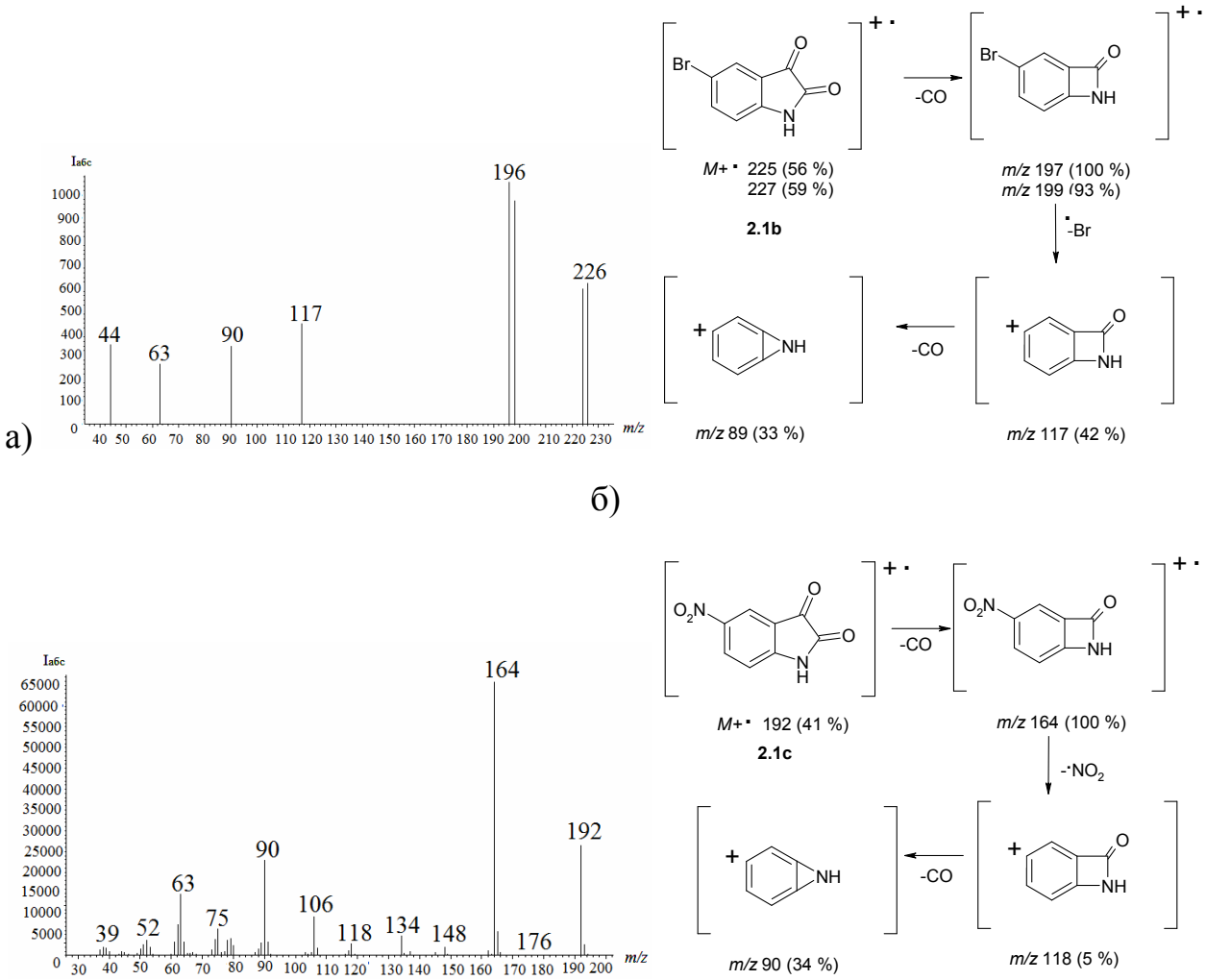
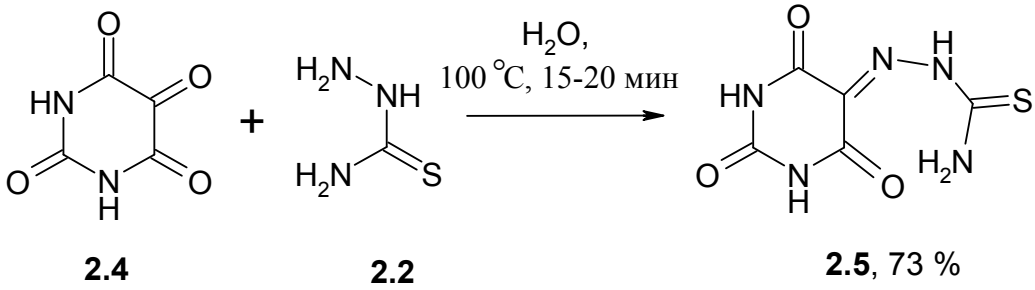


Рисунок 2.2 – Масс-спектры (*m/z* ($I_{абс}$)) и схемы фрагментации соединения **2.1b** (а) и соединения **2.1c** (б)

Нами изучено взаимодействие тиосемикарбазида **2.2** с аллоксаном (**2.4**) в воде при нагревании [90]. Теоретически такое взаимодействие может идти в положения 2, 4, 5 или 6. Полученный продукт после перекристаллизации из смеси ДМСО–H_2O (5:2) был исследован методом РСА и установлено, что реакция протекает с образованием 5-тиосемикарбазона аллоксана (**2.5**):



2.4 **2.2** **2.5**, 73 %

Схема 2.2 – Схема синтеза 5-тиосемикарбазона аллоксана **2.5**

По результатам РСА, соединение **2.5** кристаллизуется совместно с двумя разупорядоченными по двум позициям молекулами ДМСО (рисунок 2.3).

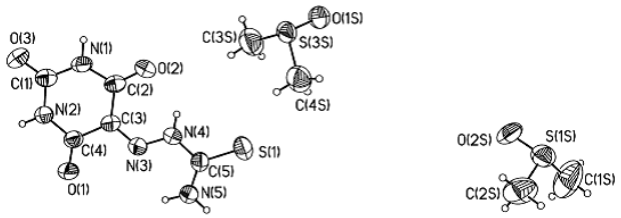


Рисунок 2.3 – Общий вид молекулы соединения **2.5**. и принятая в структурном эксперименте нумерация атомов

Валентные углы и длины связей в молекуле близки к приведенным в работе [91] для несольватированного соединения **2.5**. Так, в гетероцикле ярко выражено различие между C–C и C–N связями, которое обычно нивелировано в ароматических системах. Длины связей C(2)–C(3) и C(3)–C(4) в гетероцикле составляют 1.47(1) Å, что характерно для длин одинарных связей сопряженных систем, а не для ароматических. Молекула гетероцикла плоская, конформация стабилизирована внутримолекулярной водородной связью между атомом O(2) кетогруппы и NH-группой гидразона (таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Водородные связи с H..A < r(A) + 2.000 Å и углом DHA > 110°

D–H	d(D–H)	d(H..A)	<DHA	d(D..A)	A
N(4)–H(2)	0.840	2.004	135.12	2.666	O2
N(5)–H(4)	0.897	2.070	150.35	2.883	O1 [–x, –y+1, –z]

N(1)–H(1)	0.888	1.919	171.14	2.800	O1S [x+1/2, –y+1/2, z–1/2]
N(5)–H(3)	0.900	2.044	145.55	2.832	O2S [x–1/2, –y+1/2, z–1/2]
N(2)–H(6)	0.863	1.986	177.70	2.848	O2S [–x+1/2, y+1/2, –z+1/2]

Димеры молекул в кристаллической упаковке связаны межмолекулярными водородными связями (ММВС) и упаковываются в стопки, разделённые молекулами ДМСО, которые, в свою очередь, также вовлечёны в систему ММВС. Димеры образуются за счет ММВС между аминогруппой гидразона и атомом O(1) кетогруппы, тогда как NH-группы гетероцикла образуют ММВС с молекулами растворителя (рисунок 2.4). Характеристики водородных связей представлены в таблице 2.1.

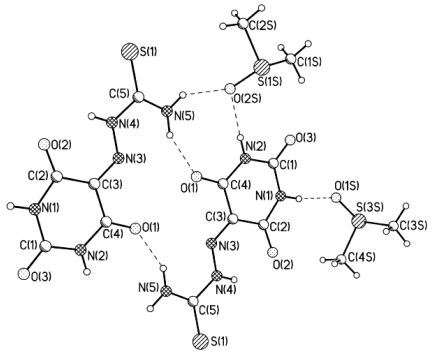


Рисунок 2.4 – Система ММВС в кристалле соединения **2.5**

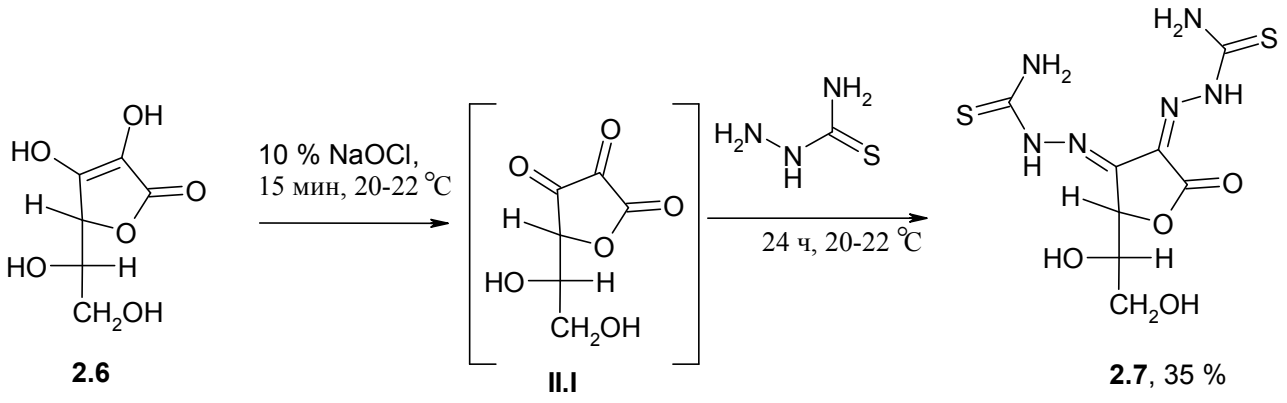
По сравнению с несольватированным кристаллом [91] включение молекул ДМСО приводит к существенной перестройке системы ММВС. Например, описанные ранее для несольватированной структуры [91] классические восьмиатомные циклические ММВС и укороченные π-контакты отсутствуют в кристалле, содержащем молекулы растворителя. Атом O(3) в *пара*-положении к гидразонному фрагменту не участвует в формировании ММВС.

Таким образом, как общая геометрия системы MMBC тиосемикарбазона **2.5** в кристалле, так и центры ее формирования являются чувствительными к эффекту сольватации. Этот факт необходимо учитывать при создании расчётных структурных моделей взаимодействия данного тиосемикарбазона с ближним окружением.

В литературе [92] известно, что тиосемикарбазон **2.5** и его производные с соединениями золота (III) образуют комплексы состава $[Au^{III}(L)Cl_2]Cl$, которые обладают более сильной антибактериальной активностью, чем исходные леганды L (т. е. различные производные тиосемикарбазона аллоксана).

Нами впервые исследовано взаимодействие дегидроаскорбиновой кислоты с тиосемикарбазидом [93]. Теоретически реакция в данном случае может идти по положениям 2, 3 или 4, а также с разрывом лактонного цикла.

Нами найдено, что тиосемикарбазид **2.2** реагирует с дегидроаскорбиновой кислотой (**II.I**), полученной окислением аскорбиновой кислоты (**2.6**) гипохлоритом натрия (NaClO), с образованием 3,4-дитиосемикарбазона дегидроаскорбиновой кислоты (**2.7**) (однореакторный синтез):



2.6 **II.I** **2.7**, 35 %

Схема 2.3 – Схема однореакторного синтеза 3,4-дитиосемикарбазона дегидроаскорбиновой кислоты (**2.7**)

Дитиосемикарбазон **2.7** кристаллизуется в виде моногидрата и исследован методами РСА, ИК и ЯМР ^{1}H спектроскопии. Методом РСА показано, что две кристаллографически независимые молекулы соединения **2.7**

образуют триклинную элементарную ячейку хиральной (P1) пространственной группы.

Так как соотношение значимых интенсивностей рефлексов к общему их числу достаточно низко, то определение абсолютной конфигурации соединения не было проведено, и пары Фриделя были усреднены (использование команды MERG 4 в файле инструкции .ins программного пакета SHELXTL [94]). Абсолютная конфигурация полученного дитиосемикарбазона была определена из расчета на то, что абсолютная конфигурация аскорбиновой части в ходе реакции не менялась.

Обе кристаллографически независимые молекулы дитиосемикарбазона **2.7** имеют схожую пространственную конфигурацию. Общий вид и принятая в рентгеноструктурном эксперименте нумерация атомов на примере одной молекулы представлены на рисунке 2.5. Атомы второй молекулы имеют дополнительный индекс «A», индексом «S» обозначаются атомы сольватированных молекул воды.

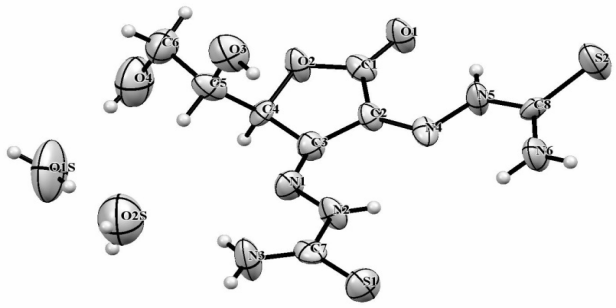
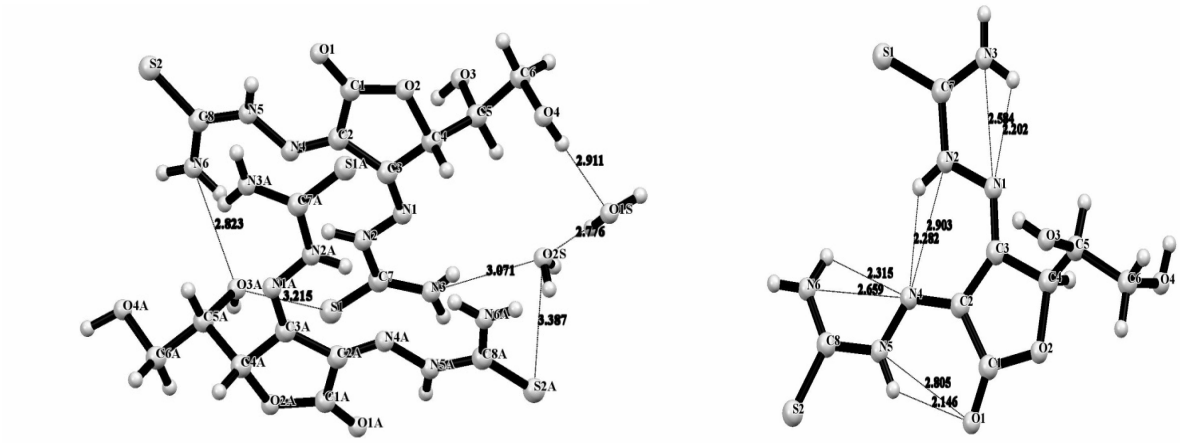


Рисунок 2.5 – Дитиосемикарбазон **2.7** согласно данным РСА в тепловых эллипсоидах 50% вероятности и принятая в структурном эксперименте нумерация атомов

Кристаллическая упаковка содержит довольно сложную систему водородных связей, которые способствуют сближению атомов на расстояние, значительно меньшее, чем сумма их ван-дер-ваальсовых радиусов [95]. При этом система ММВС формирует слоевую упаковку молекул, а

внутримолекулярные водородные связи (ВМВС) задают конфигурацию молекулы. В частности, ММВС (рисунок 2.6а) N(6)-O(3A) (2.823 Å), O(3A)-S1 (3.215 Å), O(2S)-N(3) (3.071 Å), S(2A)-O(2S) (3.387 Å) определяют взаимное расположение молекул дигидразона и стабилизируют расположение кристаллизационных молекул воды. ВМВС (рисунок 2.6б) N(1)-N(3) (2.584 Å), N(2)-N(4) (2.903 Å), N(4)-N(6) (2.659 Å), N(5)-O(1) (2.805 Å), обуславливают ориентацию гидразонных фрагментов в плоскости лактонного цикла.

Плоские фрагменты двух кристаллографически независимых молекул в кристалле расположены центросимметрично (см. рисунок 2.6а). Нарушение симметрии кристаллической упаковки и определение хиральной пространственной группы симметрии кристалла обусловлено ориентацией заместителей хиральных узлов при атомах C(4) и (C4A) (см. рисунок 2.6а).



а) б)

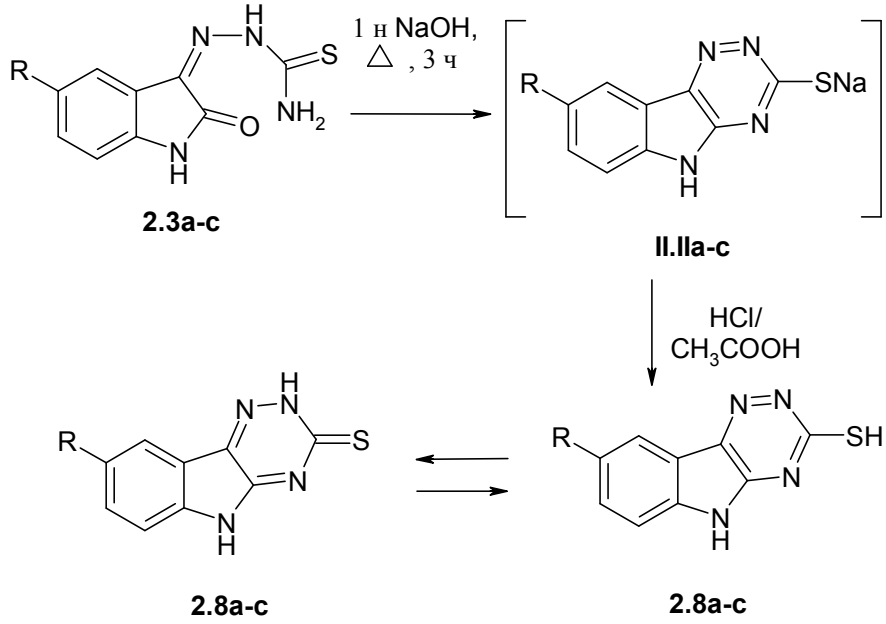
Рисунок 2.6 – Избранные водородные связи и укороченные контакты в кристалле 3,4-дитиосемикарбазона дегидроаскорбиновой кислоты **2.7**: а) межмолекулярные; б) внутримолекулярные

В ИК-спектре дитиосемикарбазона **2.7** наблюдается полоса колебаний карбонильной группы при 1790 $см^{-1}$, а в области 3172, 3250, 3375 и 3423 $см^{-1}$ имеются уширенные полосы колебаний, которые могут быть отнесены к колебаниям NH, NH_2 и OH групп. В ЯМР ^{1}H спектре соединения **2.7** протоны метиленовой группы дают мультиплет при 3.45 м.д., протон метиновой группы (CH – OH) – мультиплет при 4.07 м.д., а протон H(5) фуранового цикла –

мультиплет при 5.61 м.д. Следует отметить, что химический сдвиг протона H(5) наблюдается в значительно более слабом поле, чем в дегидроаскорбиновой кислоте, что видимо, обусловлено влиянием гидразонового фрагмента.

2.2. Синтез 1,2,4-триазин-3-тионов

Один из способов синтеза 1,2,4-триазин-3-тионов заключается в циклизации тиосемикарбазонов в щелочной среде. Так, циклизацию тиосемикарбазона изатина **2.3a** осуществляли его кипячением в 1 н NaOH в течение 3 часов. При этом сначала образуется S-натриевая соль **II.II**, поэтому для выделения 5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-тиона (**2.8a,** альтернативное название 5*H*-индоло[2,3-*e*][1,2,4]триазин-3-тион) реакционную смесь нейтрализуют соляной или уксусной кислотами [13,56]:



2.3,II.II,2.8: **a**: R=H; **b**: R=Br; **c**: R=NO_2.

Схема 2.4 – Общая схема синтеза соединений **2.8a-c**

В данных условиях выход соединения **2.8a** составляет 86 %. Аналогично по схеме 2.4 была осуществлена циклизация *β*-тиосемикарбазонов **2.3b,c**. В случае синтеза 8-бром-5*H*-1,2,4-триазино[5,6-*b*]индол-3-тиона (**2.8b**) образующийся осадок дополнительно нагревают с уксусной кислотой, чтобы избежать образования побочного продукта с размыканием пиррольного цикла [17] (см. схему 1.11), выход при этом составил 77 %. Для 8-нитро-5*H*-1,2,4-триазино[5,6-*b*]индол-3-тиона (**2.8c**) выход равен 75 %.

8-R-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-тионы **2.8a-c** исследованы нами методом хроматомасс-спектрометрии. В масс-спектре соединения **2.8a** (рисунок 2.7) наблюдается пик молекулярного иона с небольшой интенсивностью 4 %, тогда как по литературным данным [42] этот пик является максимальным по интенсивности. Фрагментация молекулярного иона связана с отщеплением атома серы (*m/z* 170) и молекул N_2 и HCN (*m/z* 115).

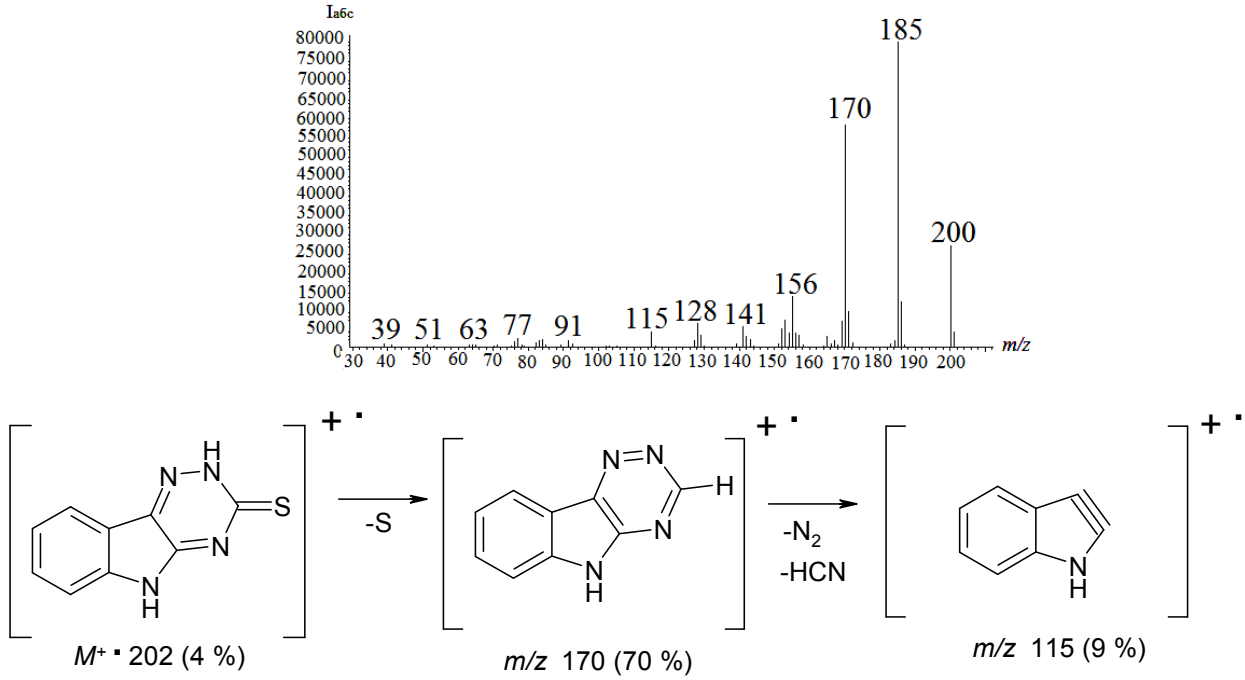


Рисунок 2.7 – Масс-спектр и схема фрагментации 5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-тиона **2.8a**

Следует отметить, что в масс-спектрах (рисунок 2.8) 8-бром- и 8-нитротриазиноиндол-3-тионов **2.8b,c**, содержащих заместители в бензольном кольце, в отличие от незамещенного тиона **2.8a** пик молекулярного иона не

наблюдается, а происходит элиминирование атома серы и в спектрах имеются соответствующие пики с *m/z* 248 и *m/z* 215, которые можно отнести к 8-бром-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолу (**II.III**) и 8-нитро-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолу (**II.IV**), соответственно.

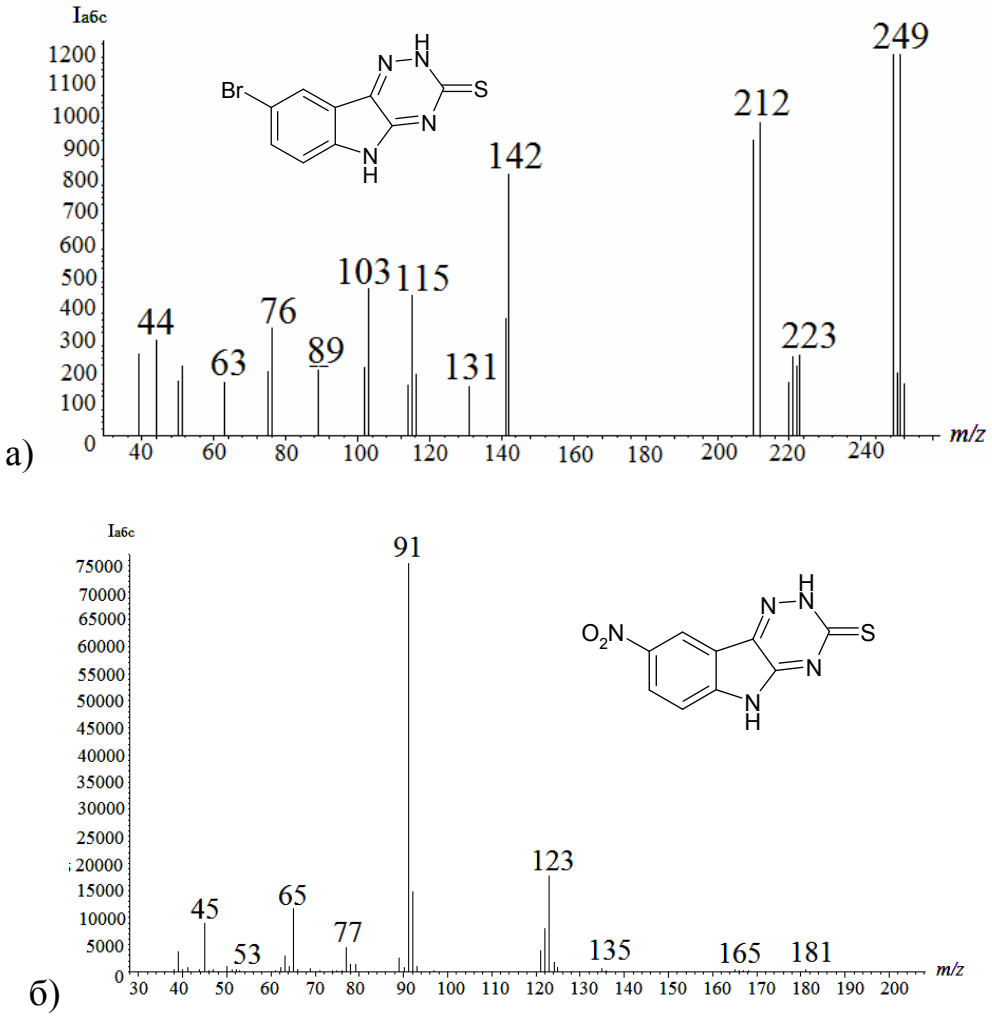
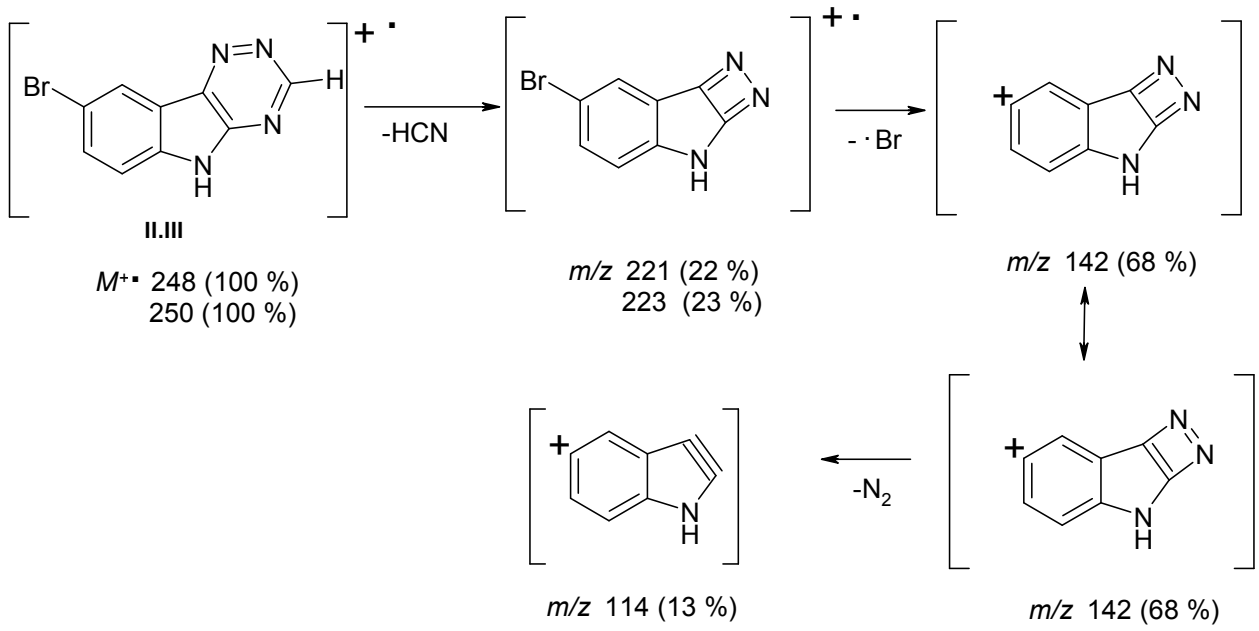


Рисунок 2.8 – Масс-спектры (*m/z* ($I_{абс}$)) 8-бром-5*H*-1,2,4-триазино[5,6-*b*]индол-3-тиона **2.8b** (а) и 8-нитро-5*H*-1,2,4-триазино[5,6-*b*]индол-3-тиона **2.8c** (б)

В случае 8-бромтриазиноиндола **II.III** ион с *m/z* 248 претерпевает фрагментацию с отщеплением молекулы HCN (*m/z* 221), атома брома (*m/z* 142) и нейтральной молекулы N_2 (*m/z* 114):



II.III

$M^{+\cdot}$ 248 (100 %)
250 (100 %)

m/z 221 (22 %)
223 (23 %)

m/z 142 (68 %)

m/z 114 (13 %)

m/z 142 (68 %)

Схема 2.5 – Схема фрагментации 8-бром-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **II.III**

Известно [92], что 5-тиосемикарбазон аллоксана **2.5**, как и тиосемикарбазоны изатина **2.3** (см. схему 2.4), под действием NaOH циклизуется с образованием 1,2,4-триазинового цикла, однако при этом происходит разрыв аллоксанового звена. Продукт реакции 5-оксо-3-тиоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбоновая кислота (**2.9**) был исследован только методом элементного анализа [96], что является недостаточным для установления его структуры. По-видимому, промежуточным продуктом является натриевая соль **II.V**, при гидролизе которой по связям 4а–5 и 7–8 и образуется соединение **2.9** (схема 2.6). При проведении синтеза при комнатной температуре в течение суток выход кислоты **2.9** составляет 50 % [96]. Нами осуществлено взаимодействие 5-тиосемикарбазона **2.5** с 2н раствором NaOH при нагревании (3 часа), при этом выход продукта **2.9** составил 74 %, а его структура была доказана методами ИК- и масс-спектрометрии (прямой ввод пробы) [97]. В ИК-спектре соединения **2.9** наблюдается интенсивная полоса поглощения карбонильной группы при 1679 $см^{-1}$.

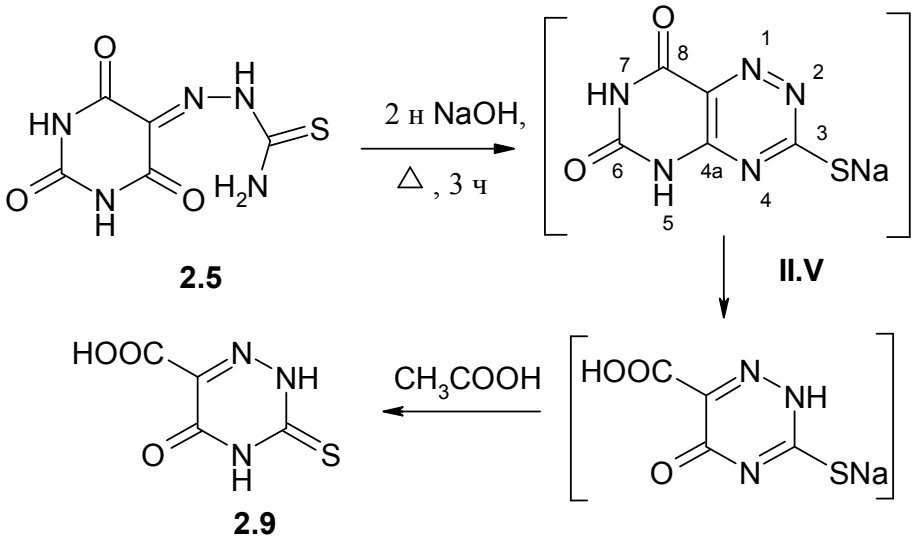


Схема 2.6 – Синтез 5-оксо-3-тиоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбоновая кислота **2.9**

В масс-спектре (рисунок 2.9.) присутствует соответствующий молекулярной массе соединения **2.9** пик молекулярного иона ($M^{+\cdot}$ 173).

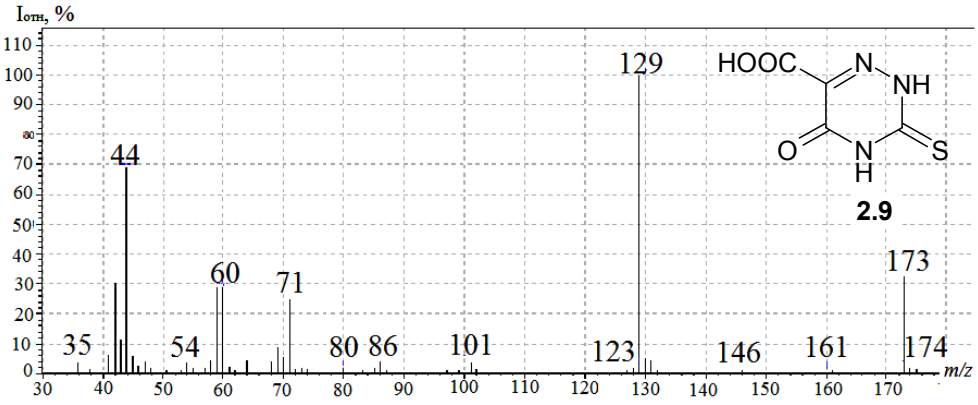


Рисунок 2.9 – Масс-спектр (*m/z* ($I_{отн}$, %)) 5-оксо-3-тиоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбоновой кислоты **2.9**

Максимальным по интенсивности является пик с *m/z* 129, соответствующий отщеплению CO_2, а пик с *m/z* 101 небольшой интенсивности относится к дальнейшему отщеплению нейтральной молекулы CO. Пик с *m/z* 101 за счет таутомерии соединения **2.9** также может образовываться и по другому механизму: при отщеплении от молекулярного иона молекул CO_2 и N_2. При отщеплении от катион-радикала [M-CO_2] молекулы 2*H*-1,2-диазетона-3 ($C_2H_2N_2O$, *m/z* 70) образуется катион-радикал N≡C-SH (*m/z* 59):

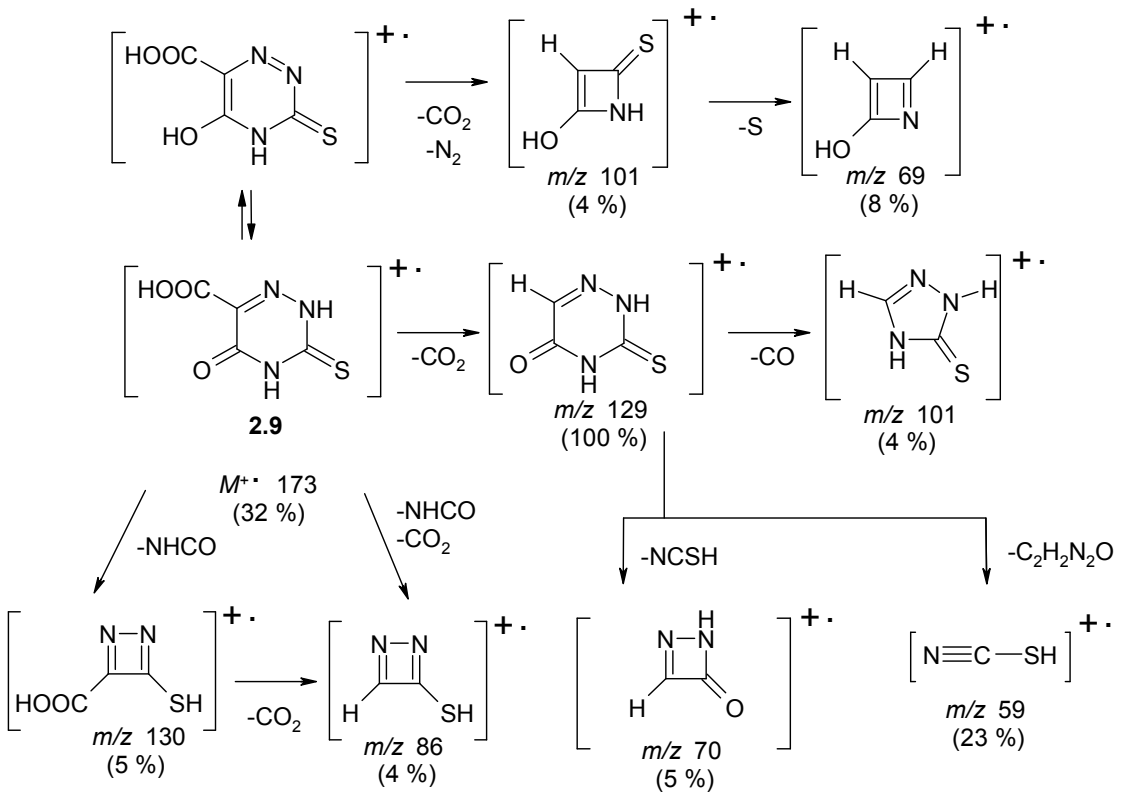


Схема 2.7 – Схема фрагментации 5-оксо-3-тиоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбоновой кислоты **2.9**

Известно, что конденсация тиосемикарбазида с диэтиловым эфиром щавелевой кислоты (**2.10**) приводит к синтезу 3-тиоксо-1,2,4-триазиндиона-5,6 (**2.11**) [33]. Конечный продукт **2.11** получен с небольшими выходами: 19 % в среде метилового спирта в присутствии метилата натрия и 9 % в среде этанола в присутствии свежепрокалённого ацетата натрия [33]. Нами изучено взаимодействие тиосемикарбазида с диэтиловым эфиром щавелевой кислоты в ДМСО, при этом выход конечного триазиндиона **2.11** увеличился до 25%:

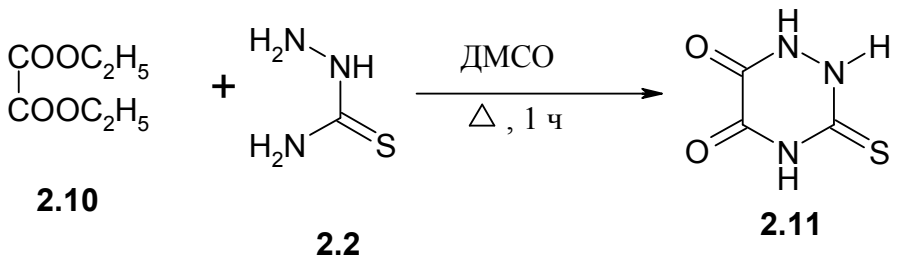
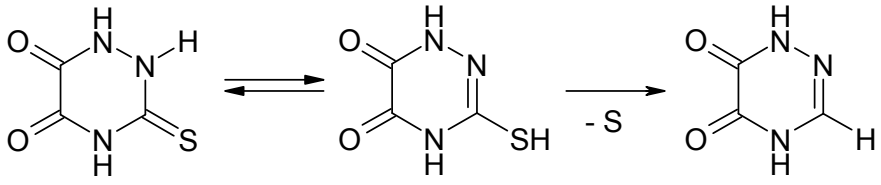


Схема 2.8 – Синтез 3-тиоксогексагидро-1,2,4-триазиндиона-5,6 **2.11**

Полученное нами соединение **2.11** исследовано методом хроматомасс-спектрометрии. В его масс-спектре (рисунок 2.10) отсутствует пик молекулярного иона, а присутствует пик с *m/z* 113, который соответствует молекулярной массе 1,4-дигидро-1,2,4-триазин-5,6-диона (**II.VI**), образующегося при отщеплении атома серы от соединения **2.11**:



2.11 **II.VI**

Схема 2.9 – Схема элиминирования серы в 3-тиоксогексагидро-1,2,4-триазиндиона-5,6 **2.11**

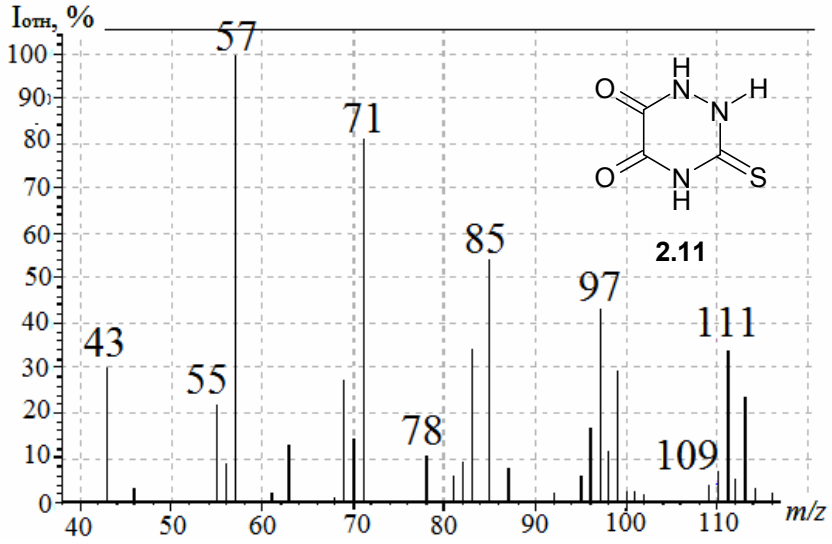


Рисунок 2.10 – Масс-спектр 3-тиоксогексагидро-1,2,4-триазиндиона-5,6 **2.11,** *m/z* ($I_{отн}$, %)

При отщеплении от 1,4-дигидро-1,2,4-триазин-5,6-диона **II.VI** молекулы NHCO (*m/z* 43) образуется катион-радикал 1*H*-1,3-диазетона-2 (*m/z* 70). Также 1,4-дигидро-1,2,4-триазин-5,6-дион **II.VI** претерпевает распад с образованием пиков с *m/z* 85 и *m/z* 57 по двум возможным механизмам: отщепление молекул N_2 и CO или последовательное отщепление двух молекул CO:

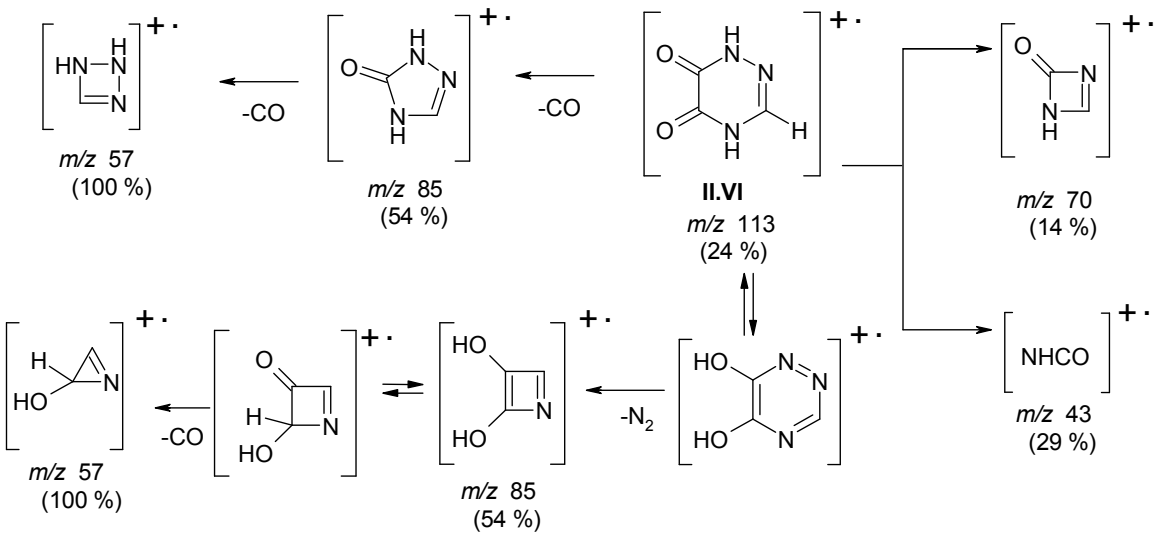


Схема 2.10 – Схема фрагментации 1,4-дигидро-1,2,4-триазин-5,6-диона **II.VI** (*m/z* ($I_{отн}$, %))

В ИК-спектре 3-тиоксогексагидро-1,2,4-триазиндиона-5,6 **2.11** колебания карбонильных групп наблюдаются при 1703 $см^{-1}$.

2.3. Реакции алкилирования

2.3.1. Алкилирование 5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-тиона

Как уже отмечалось в литературном обзоре, алкилирование различных замещенных 1,2,4-триазин-3-тионов происходит по атому S, что обусловлено ее более высокой нуклеофильностью [37, 44, 45]. В отдельных случаях направление алкилирования доказано методом встречного синтеза [26] и иод-азидной реакцией [5].

Методом встречного синтеза доказано [98], что продуктом реакций метилирования 5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-тиона **2.8a** метилиодидом является 3-метилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол (**2.12a**), а не 5-метил-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-тиона (**2.13**), который в свою очередь получен циклизацией *β*-тиосемикарбазона N-метилизатина (**2.3d**):

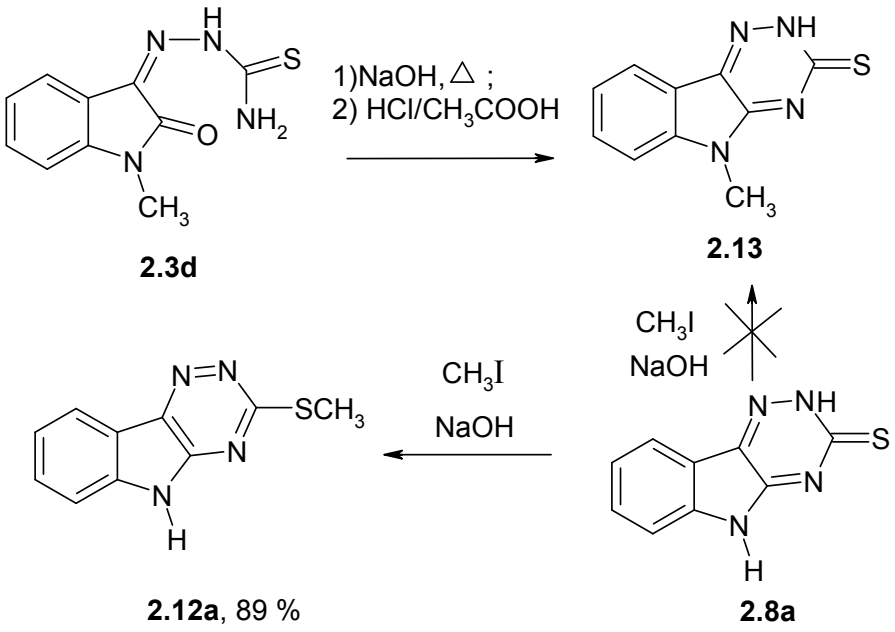
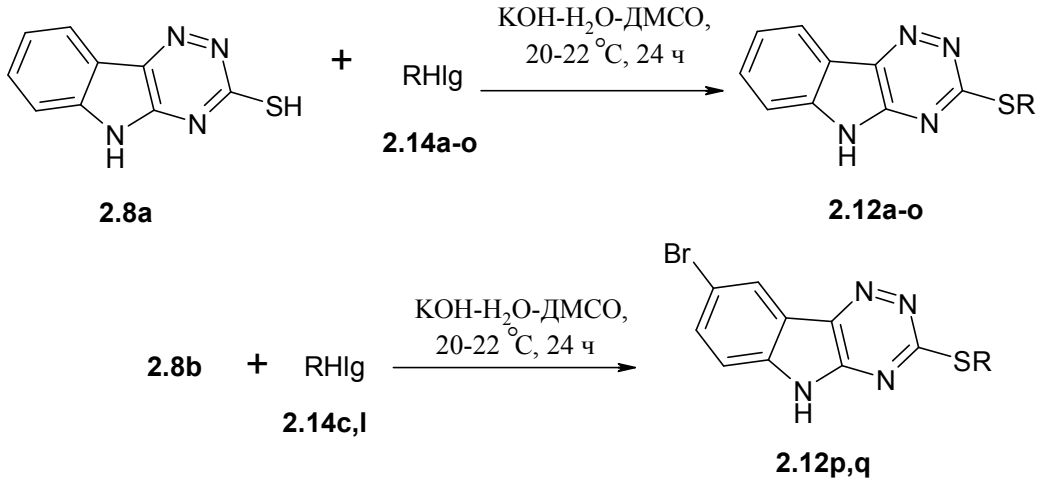


Схема 2.11 – Схема синтеза 3-метилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **2.12a** и 5-метил-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-тиона **2.13**

Реакцией триазиноиндол-3-тиона **2.8a** с алкилгалогенидами в спиртах в присутствии натрия были получены 3-метилсульфанил- (**2.12a**), 3-этилсульфанил- (**2.12b**), 3-аллилсульфанил- (**2.12c**) [5, 56, 62], 3-пропаргилсульфанил-(**2.12d**) [62], 3-бензилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолы (**2.12e**) [56], а также ([1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолил-3-сульфанил)уксусная кислота (**2.12f**) [5,54] и ее этиловый (**2.12g**) эфир [5]. Нами аллилсульфид **2.12c** синтезирован в аналогичных условиях с небольшим выходом (25 %).

Соединения **2.12a-g** получены нами реакцией триазиноиндол-3-тиона **2.8a** с алкилгалогенидами RHlg (**2.14a-g**) в системе КОН–H_2O–ДМСО (суперосновная среда [99], *i*) при комнатной температуре. В аналогичных условиях алкилированием соединения **2.8a** 2,3-дибром-1-пропеном (**2.14h**), 2-метил-3-хлор-1-пропеном (металлилхлорид, **2.14i**), 2-метил-4-бром-2-бутеном (пренилбромид, **2.14j**), *пара*-бромфенацилхлорид (**2.14k**), 4-бром-1-бутеном (**2.14l**), 1,3-дихлор-1-пропеном (**2.14m**), хлорацетонитрилом (**2.14n**) и метиловым эфиром монохлоруксусной кислоты (метиловый эфир

МХУК, **2.14o**) нами впервые были получены следующие соединения: 3-(2-бромпропенилсульфанил)- (**2.12h**), 3-металлилсульфанил- (**2.12i**), 3-пренилсульфанил- (**2.12j**), 3-*пара*-бромфенацилсульфанил- (**2.12k**), 3-бутенилсульфанил- (**2.12l**), 3-(3-хлор-2-пропенилсульфанил)-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолы (**2.12m**), (5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолил-3-сульфанил)ацетонитрил (**2.12n**) и метиловый эфир ([1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолил-3-сульфанил)уксусной кислоты (**2.12o**), соответственно [100-103]. Также нами впервые осуществлено алкилирование соединения **2.8b** аллилбромидом [104] и бутенилбромидом в среде КОН-H_2O-ДМСО с образованием 8-бром-3-аллилсульфанил- (**2.12p**) и 8-бром-3-бутенилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола (**2.12q**):



2.12,2.14: **a**: R=CH_3; **b**: R=C_2H_5; **c,p**: R=$CH_2CH{=}CH_2$; **d**: R=CH_2-C≡CH; **e**: R=CH_2-Ph; **f**: R=CH_2COOH; **g**: R=$CH_2COOC_2H_5$; **h**: R=$CH_2C(Br){=}CH_2$; **i**: R=$CH_2C(CH_3){=}CH_2$; **j**: R=$CH_2CH{=}C(CH_3)_2$; **k**: R=4-$CH_2C(O)$-C_6H_4-Br; **l,q**: R=$(CH_2)_2CH{=}CH_2$; **m**: R=$CH_2CH{=}CHCl$; **n**: R=CH_2-CN; **o**: R=CH_2COOCH_3. **2.14**: **c,d,h,j-l**: Hlg=Br; **e-g,i,m-o**: Hlg=Cl, **b**: Hlg=I, **a**: Hlg=SO_4.

Схема 2.12 – Общая схема синтеза соединений **2.12a-q**

Алкилирование по атому серы представляет собой реакцию, в результате которой алкильная группа связывается с атомом серы. Механизм данной реакции относительно алкилгалогенида заключается в нуклеофильном замещении атома галогена. По нашему мнению наиболее вероятен механизм бимолекулярного замещения S_N2. Это обусловлено тем, что в условиях двухстадийного мономолекулярного механизма S_N1 должно происходить

образование карбкатиона, и, например, в случае синтеза соединения **2.12j** наиболее устойчивым будет карбкатион **II.VIIa**, а не **II.VIIb**. Следовательно, продуктом реакции вместо соединения **2.12j** должно быть соединение **II.VIII**, однако данные ЯМР ^{1}H спектра подтверждают наличие только одного продукта реакции - **2.12j**, образование которого возможно по механизму S_N2:

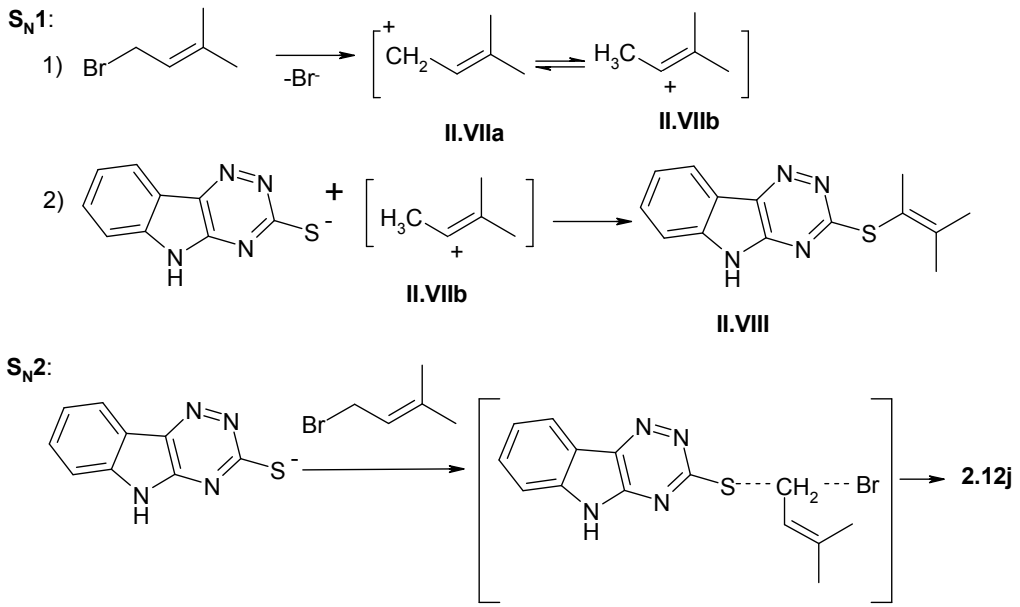


Схема 2.13 – Схема S_N1 и S_N2 механизмов для реакции алкилирования соединения **2.8a** 4-бром-1-бутеном **2.14l**

Нами разработан метод однореакторного синтеза (*ii*) соединений **2.12c,e,h,j,l,m** [101, 105]. Сущность метода заключается во взаимодействии тиосемикарбазона **2.3a** со щелочью, при котором образуется S-натриевая соль **II.IIa** (схема 2.14). Затем к реакционной смеси добавляют алкилирующие реагенты RHlg (**2.14c,e,h,j,l,m**) и межфазный катализатор хлорид бензилтриэтиламмония (ТЭБАХ).

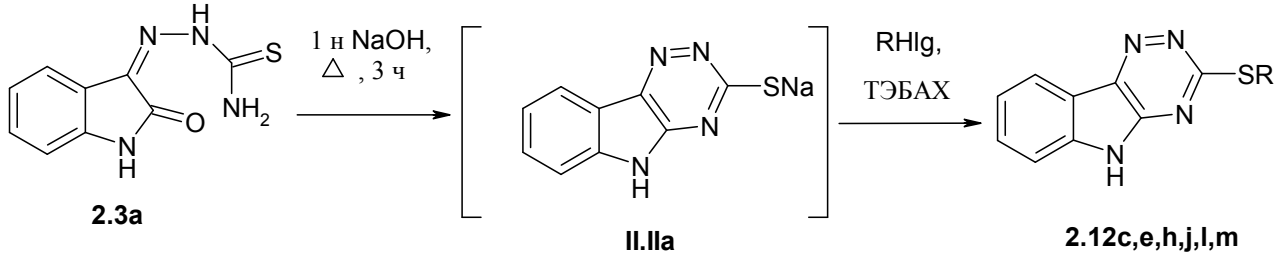


Схема 2.14 – Схема однореакторного синтеза соединений **2.12c,e,h,j,l,m**

Следует отметить, что при проведении однореакторного синтеза не требуется выделять из реакционной смеси триазиноиндол-3-тион **2.8a**.

В таблице 2.2 приведены выходы и физико-химические характеристики соединений **2.12a-q**. Для соединений **2.12c,e,j,l,m** указаны выходы по двум методам (*i* и *ii*). Для известных ранее соединений **2.12a-g** также приведены выходы и температуры плавления по литературным данным.

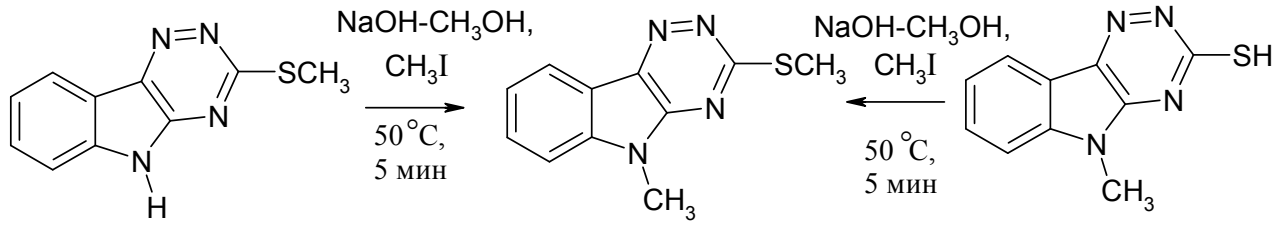
Таблица 2.2 – Выходы и температура плавления соединений **2.12a-q**

Соединение	**Брутто-формула**	**Выход продукта, %**	**Выход по литературным данным,**	**$T_{пл}$ (с разл.), °C.**	**$T_{пл}$ по литературным данным, °C.**
2.12a	$C_{10}H_8N_4S$	56 (*i*)	89 [98]	290-291	305 [98]
2.12b	$C_{11}H_{10}N_4S$	66 (*i*)	60 [56]	152-153	118 [56]
2.12c	$C_{12}H_{10}N_4S$	87 (*i*), 45 (*ii*)	45 [56]	250-251	280 [56]
2.12d	$C_{12}H_8N_4S$	99 (*i*)	-	173-174	-
2.12e	$C_{16}H_{12}N_4S$	84 (*i*), 88 (*ii*)	62 [56]	276-277	280 [56]
2.12f	$C_{11}H_8N_4O_2S$	82 (*i*)	72 [107]	>300	>350 [107]
2.12g	$C_{13}H_{12}N_4O_2S$	92 (*i*)	99,5 [5]	238-239	248 [5]
2.12h	$C_{12}H_9BrN_4S$	90 (*i*), 49 (*ii*)	-	210-211	-
2.12i	$C_{13}H_{12}N_4S$	64 (*i*)	-	195-196	-
2.12j	$C_{14}H_{14}N_4S$	83 (*i*), 21 (*ii*)	-	165-166	-
2.12k	$C_{17}H_{11}BrN_4OS$	99 (*i*)	-	130-131	-
2.12l	$C_{13}H_{11}N_4S$	88 (*i*), 39 (*ii*)	-	262-263	-
2.12m	$C_{12}H_9ClN_4S$	59 (*i*), 29 (*ii*)	-	186-187	-
2.12n	$C_{11}H_7N_5S$	87 (*i*)	-	249-250	-
2.12o	$C_{12}H_{10}N_4O_2S$	75 (*i*)	-	205-206	-
2.12p	$C_{12}H_9BrN_4S$	60 (*i*)	-	>200	-
2.12q	$C_{13}H_{11}BrN_4S$	58 (*i*)	-	176-177	-

Примечание к таблице 2.2: *i* – система КОН–H_2O–ДМСО (суперосновная среда); *ii* – метод однореакторного синтеза из *β*-тиосемикарбазона изатина.

Следует отметить, что соединения **2.12c,e** получены нами с высоким выходом (87-88 %), тогда как в литературе [55] эти соединения получают алкилированием триазиноиндол-3-тиона **2.8a** в водном растворе NaOH с выходом – 45 и 62 %, соответственно, а в качестве доказательства структуры приведены только данные УФ-спектров. Большую разницу в значениях температур плавления соединений **2.12a,b,c,e,f,g** по сравнению с литературными данными можно объяснить тем, что данные вещества при нагревании претерпевают разложение. По сравнению с литературными данными наши измерения производились на более современном приборе – Stuart SMP 30.

В разделе 1.3.2. описан синтез S, N(5)-диалкильных производных соединения **2.8a** алкилированием его S-монозамещенных производных в диметилформамиде в присутствии щелочи [5]. Ранее встречным синтезом доказано [98], что метилирование метилсульфида **2.12a** и 5-метил-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-тиона **2.13** приводит к образованию одного и того же соединения – 3-метилсульфанил-5-метил[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола (**2.15a**):

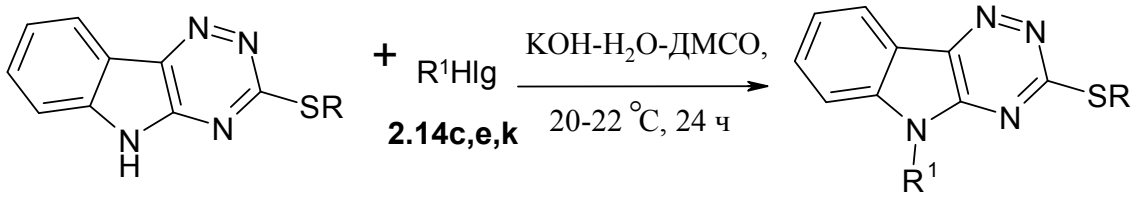


2.12a **2.15a** **2.13**

Схема 2.15 – Схема метилирования соединений **2.12a** и **2.13**

В системе КОН–H_2O–ДМСО при комнатной температуре нами впервые осуществлено дальнейшее N-алкилирование соединения **2.12c** аллилбромидом **2.14c**, бензилхлоридом **2.14e** и *пара*-бромфенацилбромидом **2.14k**, которое приводит к образованию 3-аллилсульфанил-5-аллил- (**2.15b**, выход 66 %), 3-аллилсульфанил-5-бензил- (**2.15c**, выход 95 %) и 3-аллилсульфанил-5-*пара*-бромфенацил[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолов (**2.15d**,

выход 72 %), соответственно (схема 2.16). По аналогичной схеме в техже условиях алкилированием соединения **2.12a** аллилбромидом **2.14c** и соединения **2.12b** этилиодидом **2.14b** нами получены 3-метилсульфанил-5-аллил-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол (**2.15e**) и 3-этилсульфанил-5-этил-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол (**2.15f**).

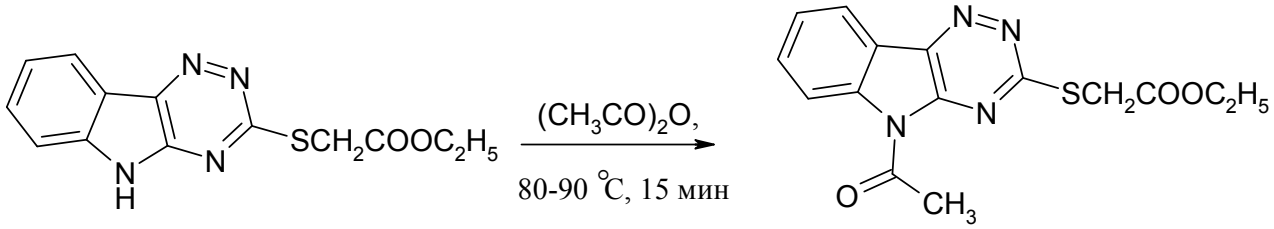


2.12c **2.15b-d**

2.12c: R=$CH_2CH=CH_2$. **2.14**: **a**: R=CH_3; **b**: R=C_2H_5; **c**: R=$CH_2CH=CH_2$; **e**: R=CH_2-Ph; **k**: R=4-$CH_2C(O)C_6H_4Br$; **c,e,k**: Hlg=Br.
2.15: **b-d**: R=$CH_2CH=CH_2$; **b,e**: R^1=$CH_2CH=CH_2$; **c:** R^1=CH_2-Ph; **d**: R^1=4-$CH_2C(O)C_6H_4Br$.

Схема 2.16 – Общая схема реакций алкилирования соединения **2.12c**

Ацилирование соединения **2.12g** уксусным ангидридом при нагревании в отсутствии щелочи и без растворителя приводит к синтезу этил(5-ацетил[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолил-3-сульфанил)ацетата (**2.15g**), структура которого была подтверждена методом хроматомасс-спектрометрии:



2.17g **2.15g**, 81 %

Схема 2.17 – Схема синтеза этил(5-ацетил[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолил-3-тио)ацетата **2.15g**

Таким образом, нами алкилированием соединения **2.8a** в системе КОН–H_2O–ДМСО или методом однореакторного синтеза были получены сульфиды **2.12a-q**. Дальнейшим алкилированием соединений **2.12a-c** и **2.12g** в суперосновной среде синтезированы сульфиды **2.15a-g**. Структура

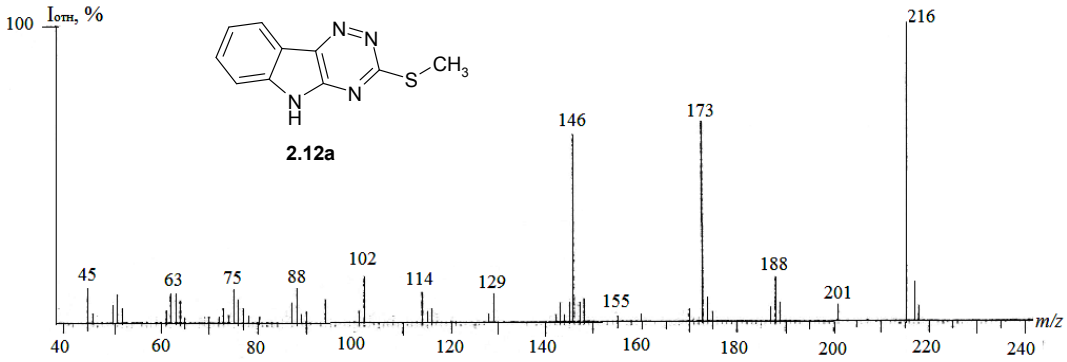
соединений **2.12c-q, 2.15b-d** установлена с помощью метода ЯМР ^{1}H спектроскопии, соединений **2.12c,d,i,l** – также методом ЯМР ^{13}C спектроскопии, а соединений **2.12a-c, 2.15e-g** – также методом хроматомасс-спектрометрии.

2.3.2. Исследование производных 5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-тиона методом хроматомасс-спектрометрии

Следует отметить, что в литературе [5] исследовались некоторые S-производные триазиноиндол-3-тиона **2.8a** методом масс-спектрометрии, однако авторы не приводят никаких данных о фрагментации молекул.

Соединения **2.12a-c** исследованы нами методом хроматомасс-спектрометрии. В масс-спектрах (рис. 2.10) данных соединений имеется соответствующий пик молекулярного иона.

В масс-спектрах метилсульфида **2.12a** и этилсульфида **2.12b** присутствует сигнал с *m/z* 201, возникающий в результате отщепления от молекулярных ионов радикалов $^{\cdot}CH_3$ и $^{\cdot}C_2H_5$, соответственно. При этом образуются фрагменты с сохранением заряда на гетероатоме, которые далее претерпевают отщепление нейтральных молекул - N_2 и HCN (схема 2.18).



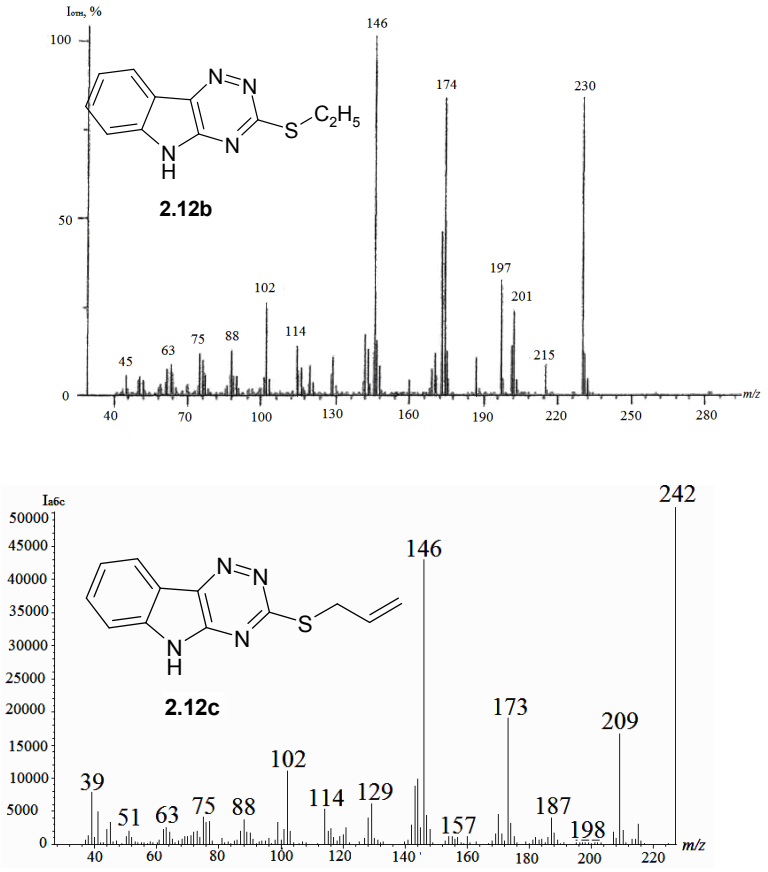
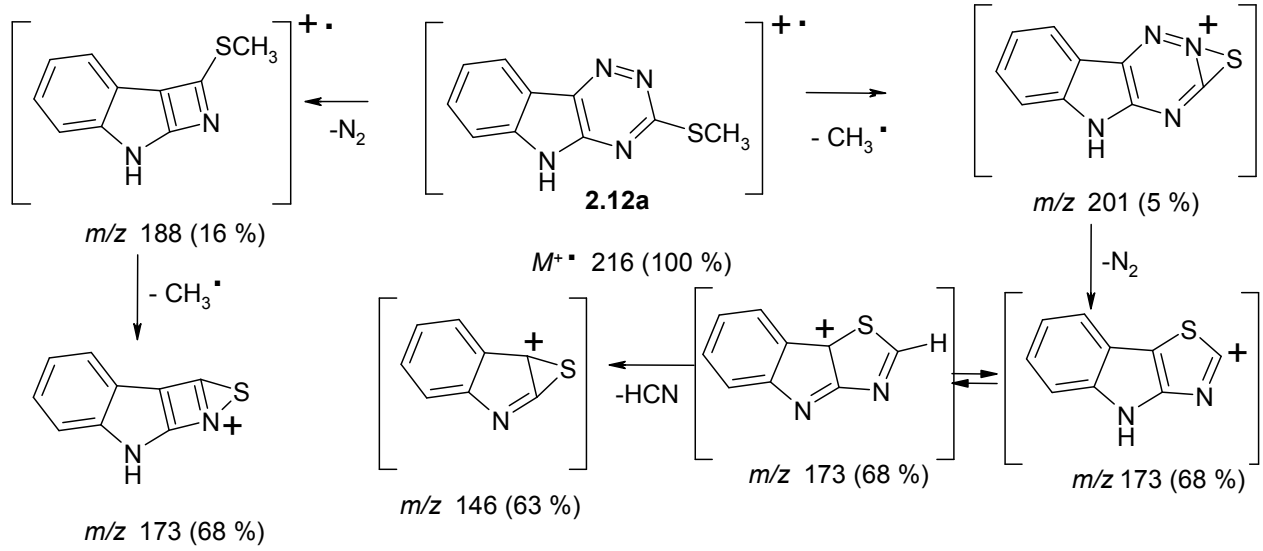
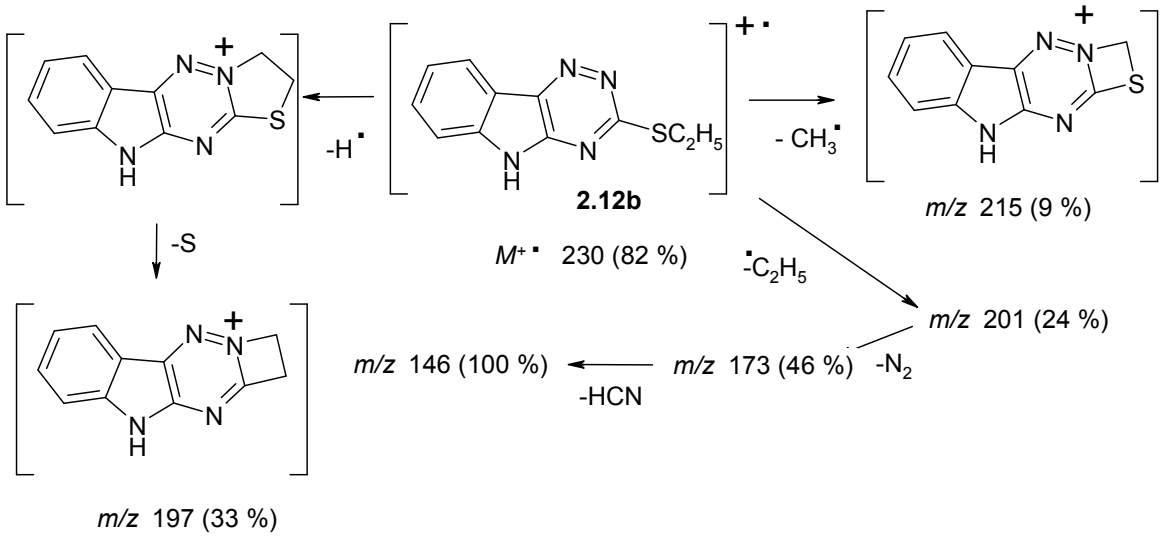


Рисунок 2.11 – Масс-спектры соединений **2.12a-c**

Следует отметить, что в случае соединения **2.12a** образование иона с *m/z* 173 может быть по несколько механизмам (схема 2.18a).



а)



б)

Схема 2.18 – Схема фрагментации метилсульфида **2.12a** (а) и этилсульфида **2.12b** (б) (*m/z* ($I_{отн}$, %))

В масс-спектре аллилсульфида **2.12c** имеется характерный для S-аллильных соединений [108] максимальный по интенсивности пик $[M\text{-}CH_3]^+$ (*m/z* 227), что обусловлено образованием сопряженной системы, а также пик, соответствующий отщеплению радикала SH (*m/z* 209):

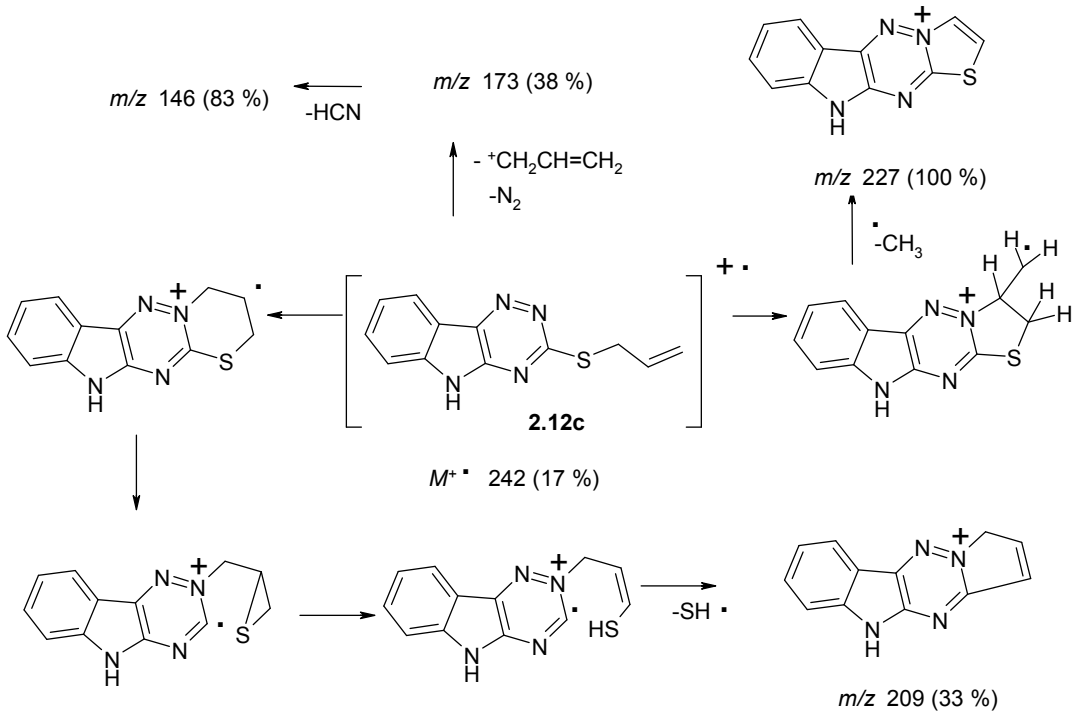
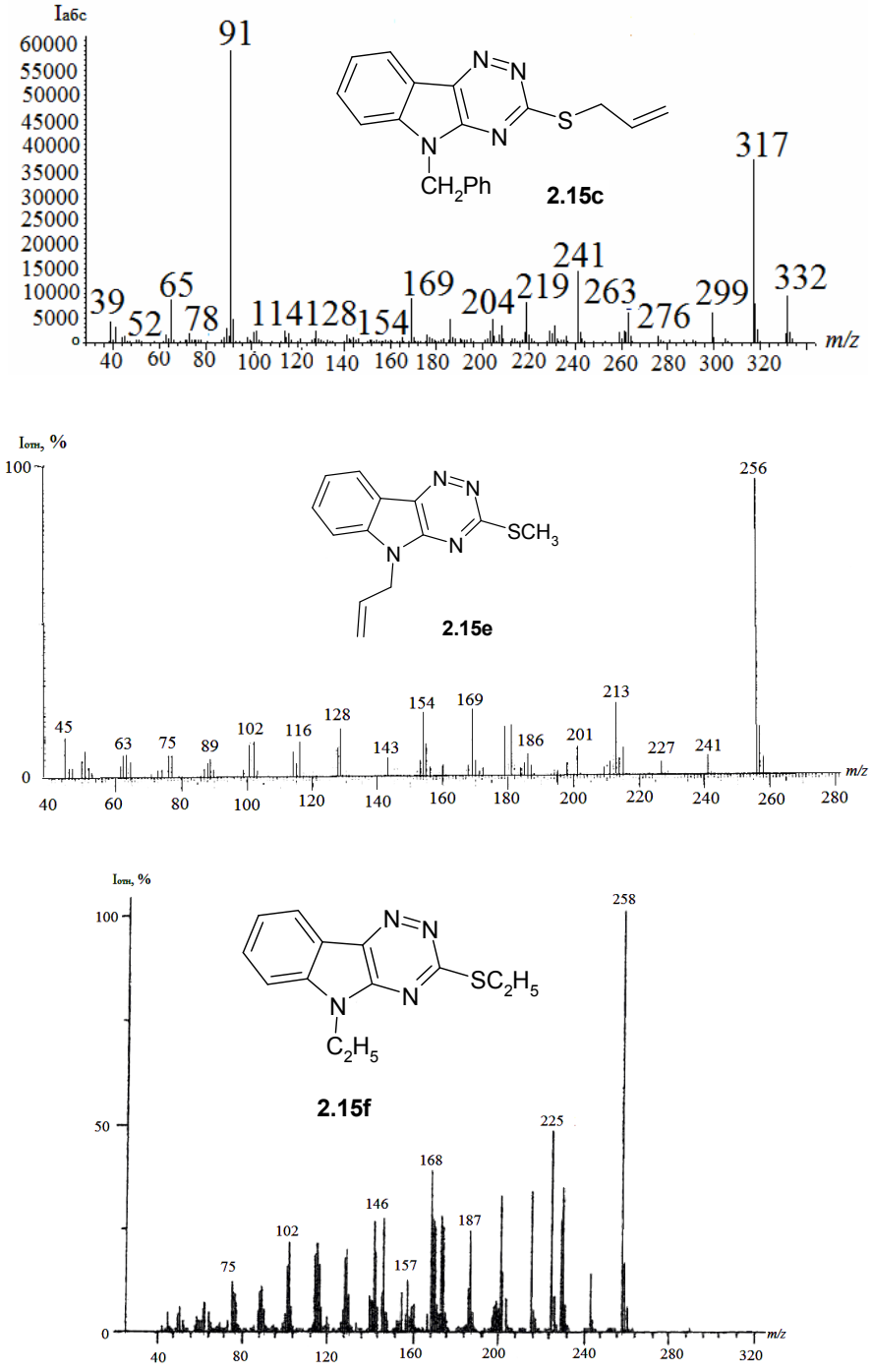


Схема 2.19 – Схема фрагментации аллилсульфида **2.12c** (*m/z* ($I_{отн}$, %))

В масс-спектрах S,N-дипроизводных **2.15c,e-g** наблюдаются те же закономерности фрагментации молекул, как и для S-монопроизводных **2.12a-c**. Характерными являются пики, соответствующие отщеплению $^{\cdot}CH_3$, N_2 и HCN. В масс-спектрах (рисунок 2.12) соединений **2.15c,e-g** имеются пики молекулярных ионов.



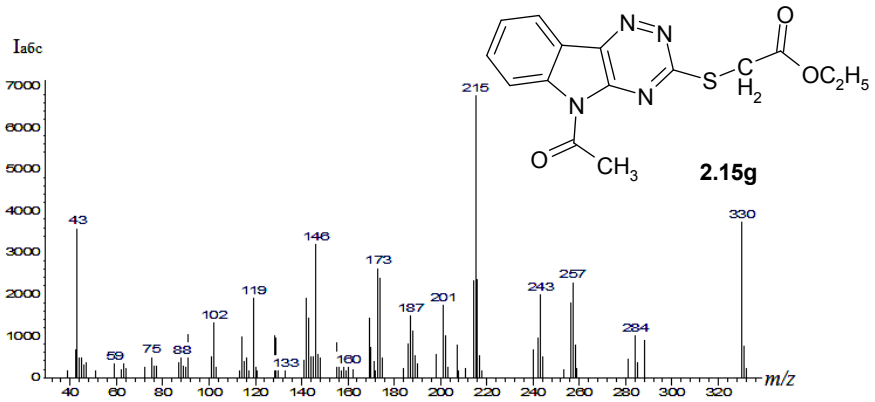


Рисунок 2.12 – Масс-спектры соединений **2.15c,e-g**

Следует отметить, что для 3-аллилсульфанил-5-бензил[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **2.15c,** содержащего аллильную группу, как и в случае аллилсульфида **2.12c**, характерены пики [M-˙SH] (*m/z* 299) и [M-˙CH_3] (*m/z* 317), однако интенсивность последнего в данном случае не является максимальной, тогда как пик с *m/z* 91, соответствующий тропилиевому иону наблюдается с интенсивностью 100 %:

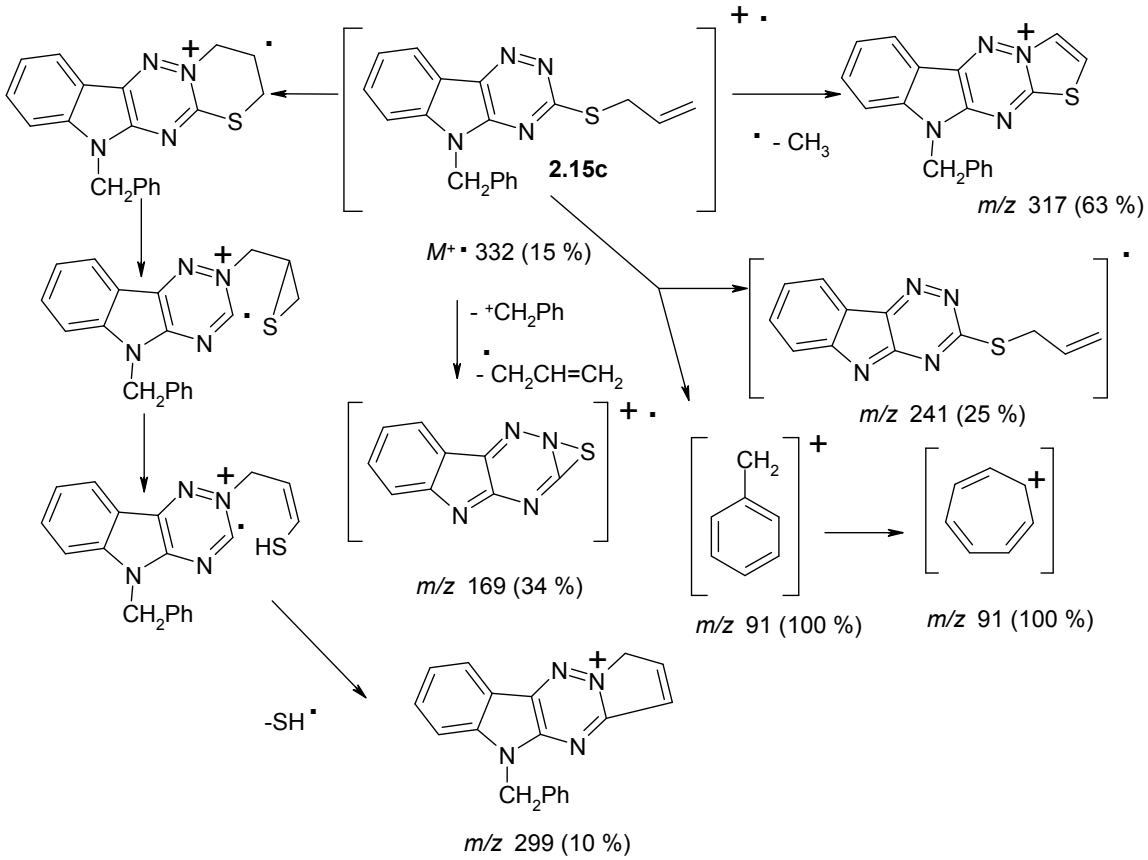


Схема 2.20 – Схема фрагментации 3-аллилсульфанил-5-бензил[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **2.15c** (*m/z* ($I_{отн}$, %))

Масс-спектры 3-метилсульфанил-5-аллил-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **2.15e** и 3-этилсульфанил-5-этил-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **2.15f** аналогично метил- и этилсульфидам **2.12a,b** содержат пики, относящиеся к отщеплению $^{\cdot}CH_3$. В случае соединения **2.15e** этот процесс также сопровождается отщеплением молекулы аллена и миграцией атома водорода (*m/z* 201):

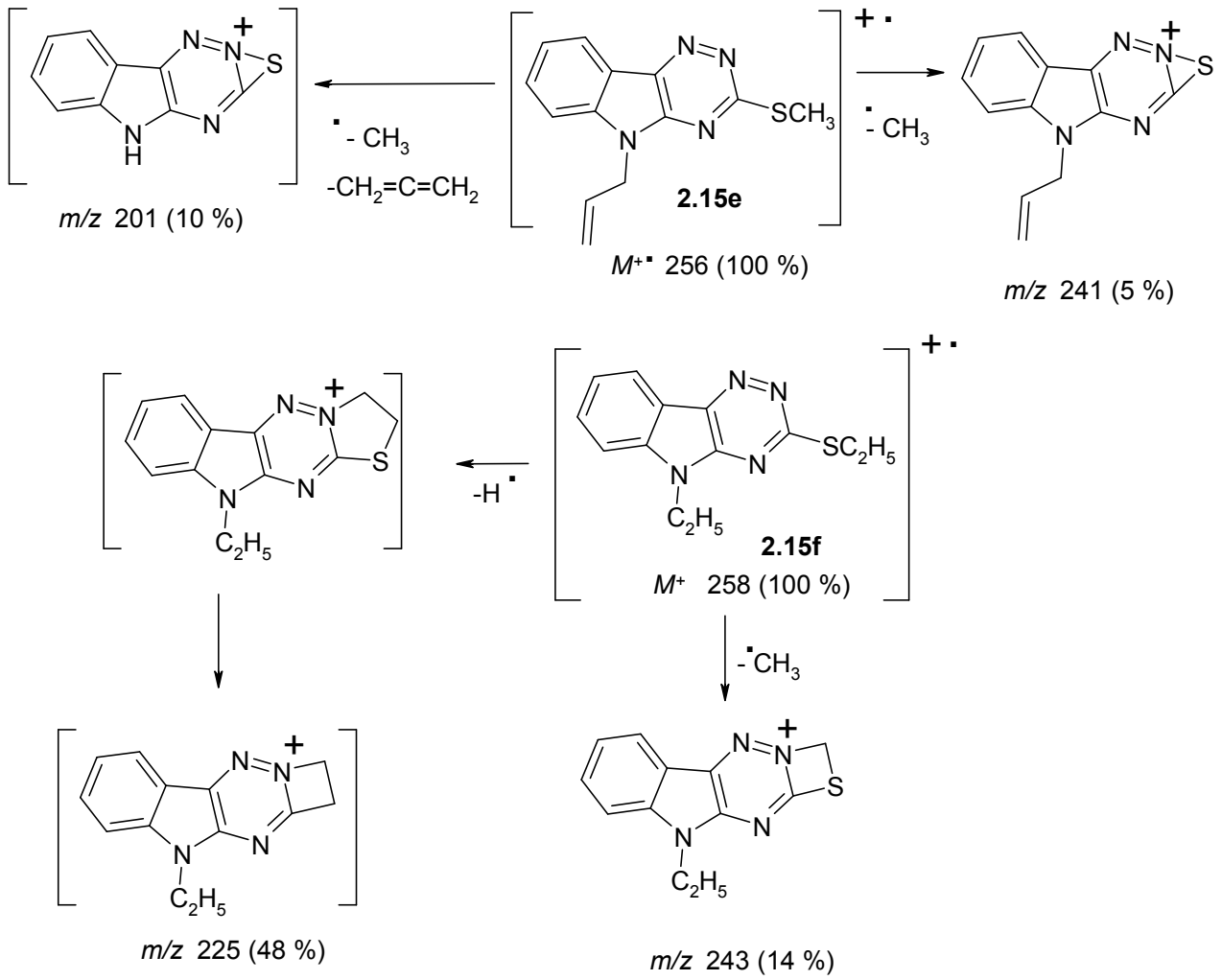


Схема 2.21 – Схема фрагментации 3-метилсульфанил-5-аллил-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **2.15e** и 3-этилсульфанил-5-этил-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **2.15f** (*m/z* ($I_{отн}$, %))

В масс-спектре этил(5-ацетил[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолил-3-сульфанил)ацетата **2.15g** имеется пик молекулярного иона и пики, соответствующие отщеплению [M-$^{\cdot}COOC_2H_5$] (*m/z* 257) и [M-$^{\cdot}CH_2COOC_2H_5$] (*m/z* 243) (схема 2.22).

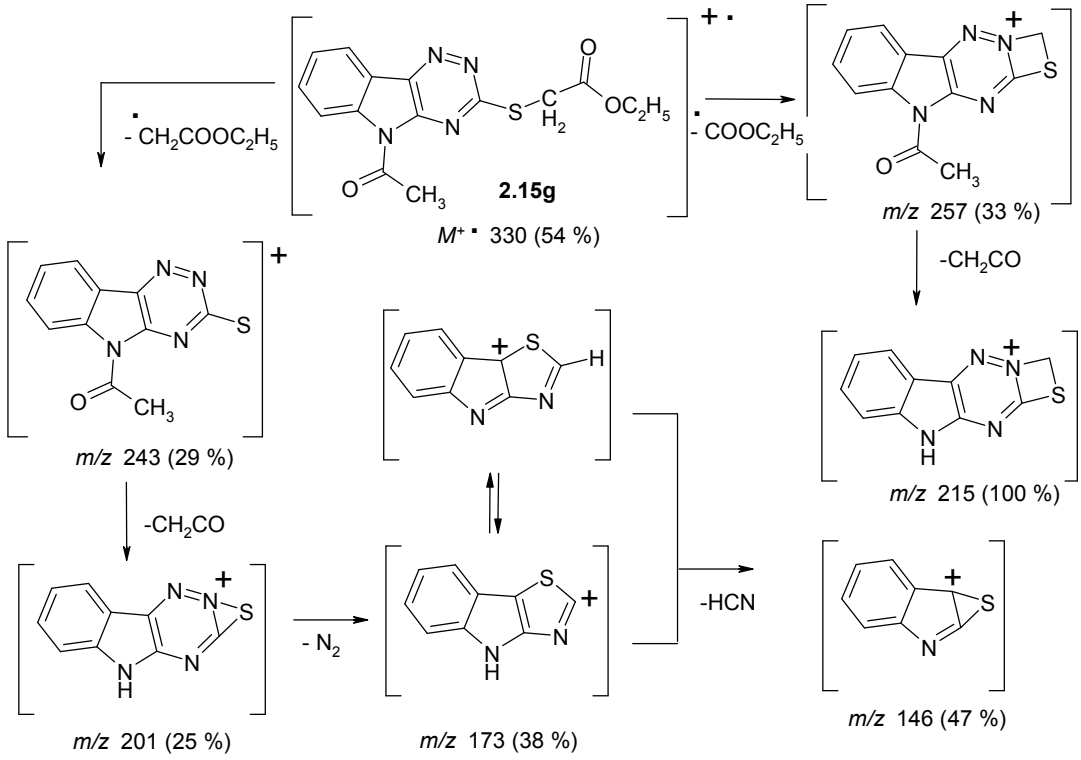


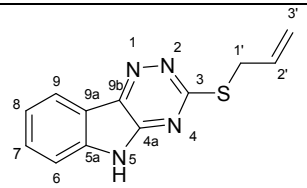
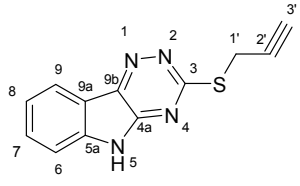
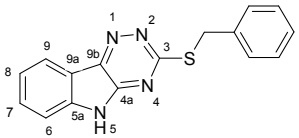
Схема 2.22 – Схема фрагментации этил(5-ацетил[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолил-3-сульфанил)ацетата **2.15g** (*m/z* ($I_{отн}$, %))

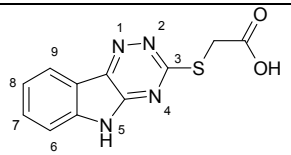
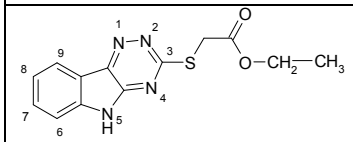
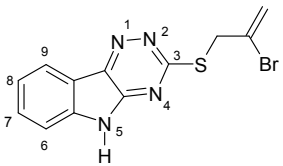
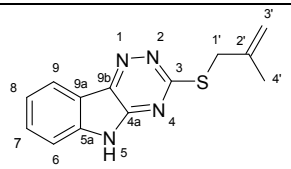
2.3.3. Исследование S – производных 5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-тиона методом ЯМР

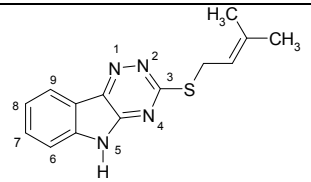
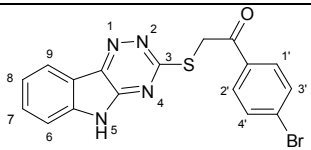
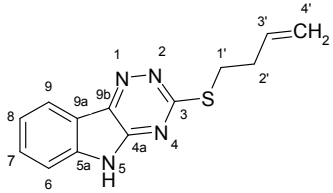
Данные ЯМР ^{1}H спектров соединений **2.12c-q** [109] и ЯМР ^{13}C соединений **2.12c,d,i,l** приведены в таблице 2.3.

В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **2.12c,d,i,l** сигналы ароматических углеродов наблюдаются в области 111.67-179.07 м.д., из которых самым слабопольным является углерод С-3, связанный с серой и двумя атомами азота. В сильном поле (30.43-36.57 м.д.) находится углерод SCH_2 группы.

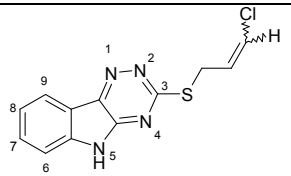
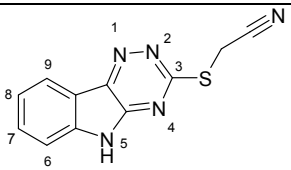
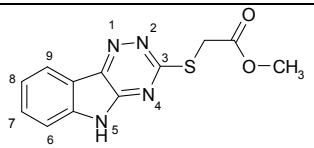
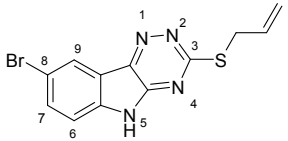
Таблица 2.3 – Данные спектров ЯМР ^{1}H и ЯМР ^{13}C синтезированных соединений **2.12a-o**

Соединение	**Значение химического сдвига (м.д.) и КССВ (Гц)**
 **2.12c**	Спектр ЯМР ^{1}H (500.13 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д. (*J*, Гц): 3.97 (2H, д.д., ^{3}J=6.8, ^{4}J=0.9, ^{4}J=1.4, SCH_2); 5.17 (1H, д.д.т., ^{3}J =10.0, ^{4}J= 0.9, ^{2}J = 1.7, =C<u>H</u>^{a}H^{b}); 5.41 (1H, д.к., ^{4}J= 1.4, ^{2}J= 1.7, ^{3}J= 17.0, =CH^{a}<u>H</u>^{b}); 6.00 (1H, д.д.т, ^{3}J = 16.9, 10.0, 6.8, -CH=); 7.42 (1H, т, ^{3}J = 7.4, H-8); 7.58 (1H, д, ^{3}J = 8.1, H-6); 7.68 (1H, д.д, ^{3}J= 8.1, 7.3, H-7); 8.31(1H, д, ^{3}J = 7.7, H-9).
	Спектр ЯМР ^{13}C (125.76 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 32.66 (C-1′); 112.65 (C-3′); 117.61 (C-9); 118.18 (C-2′); 121.44 (C-8); 122.44 (C-6); 130.83 (C-7); 133.57 (C-9b); 140.24 (C-5a); 140.99 (C-9a); 146.59 (C-6a); 166.53 (C-3).
 **2.12d**	Спектр ЯМР ^{1}H (500.13 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д. (*J*, Гц): 3.17 (1H, т., ^{4}J = 2.6, C≡H); 4.13 (2H, д., ^{4}J = 2.6, SCH_2); 7.45 (1H, т, ^{3}J =7.4, H-8); 7.60 (1H, д, ^{3}J = 8.0, H-6); 7.71(1H, д.д, ^{3}J =8.0, 7.6, H-7); 8.31(1H, д, ^{3}J = 7.5, H-9); 12,56-12.73 (1H, уш. с., NH).
	Спектр ЯМР ^{13}C (125.76 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 30.43 (C-1′); 73.56 (C-3′); 80.14 (C-2′); 112.67 (C-9); 117.53 (C-9b); 121.71 (C-8); 123.40 (C-6); 131.20 (C-7); 140.36 (C-5a); 141.24 (C-9a); 146.59 (C-6a); 165.71 (C-3).
 **2.12e**	Спектр ЯМР ^{1}H (500.13 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д. (*J*, Гц): 4.57 (2H, с., SCH_2); 7.24-7.28 (1H, м., C_6H_5); 7.31-7.35 (2H,м., C_6H_5); 7.44(1H, т, ^{3}J = 7.6, H-8); 7.51-7.53 (2H,м., C_6H_5); 7.60 (1H, д, ^{3}J =8.0, H-6); 7.70 (1H, д.д, ^{3}J =8.0, 7.3, H-7); 8.31(1H, д, ^{3}J = 7.7, H-9); 12.68 (1H, уш. с., NH).

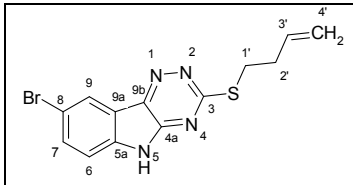
 **2.12f**	Спектр ЯМР ^{1}H (500.13 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д. (*J*, Гц): 4.10 (2H, с., SCH_2); 7.44 (1H, т, ^3J = 7.6, H-8); 7.57 (1H, д, ^3J = 8.2, H-6); 7.70(1H, д.д, ^3J = 8.2, 7.4, H-7); 8.30(1H, д, ^3J =7.6, H-9); 12.62 – 12.70 (2H, уш.с., NH, OH)
 **2.12g**	Спектр ЯМР ^{1}H (500.13 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д. (*J*, Гц): 1.22 (3H, т., ^3J = 7.1, CH_3); 4.17 (2H, к., ^3J = 7.1, OCH_2); 4.19 (2H, с., SCH_2); 7.44 (1H, т, ^3J = 7.5, H-8); 7.59 (1H, д, ^3J = 8.1, H-6); 7.70 (1H, д.д, ^3J = 8.1, 7.5, H-7); 8.30(1H, д, ^3J =7.7, H-9); 12.35 – 13.00 (1H, уш. с., NH).
 **2.12h**	Спектр ЯМР ^{1}H (500.13 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д. (*J*, Гц): 4.42 (2H,с., SCH_2); 5.63 (1H, д., ^2J = 1.9, =CH^{a}H^b); 6.15 (1H, м., =CH^{a}H^b); 7.45 (1H, т, ^3J = 7.8, H-8); 7.60 (1H, д, ^3J = 8.2, H-6); 7.70 (1H, д.д, ^3J= 8.2, 7.2, H-7); 8.32(1H, д, ^3J = 7.7, H-9); 12.41-12.65 (1H, уш. с., NH).
 **2.12i**	Спектр ЯМР ^{1}H (500.13 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д. (*J*, Гц): 1.86 (3H, с., CH_3); 3.99 (2H, с., SCH_2); 4.91 (1H, м., =CH^{a}H^b); 5.13 (1H, м., =CH^{a}H^b); 7.44 (1H, т, ^3J = 7.8, H-8); 7.59 (1H, д, ^3J = 8.1, H-6); 7.70 (1H, д.д, ^3J = 8.1, 7.2, H-7); 8.30(1H, д, ^3J = 7.7, H-9); 12.60-12.63 (1H, уш. с., NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125.76 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 21.36 (C-4′); 36.57 (C-1′); 112.68 (C-3′); 114.17 (C-9); 117.63 (C-2′); 121.44 (C-8); 122.46 (C-6); 130.83 (C-7); 140.26 (C-9b); 140.61 (C-4a); 140.99 (C-9a); 146.55 (C-5a); 166.77 (C-3).

 **2.12j**	Спектр ЯМР ^{1}H (500.13 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д. (*J*, Гц): 1.77 (3H, д., *J* = 1.4, CH_3); 1.72 (3H, д., *J* = 1.4, CH_3); 3.92 (2H, д., ^3J = 7.7, SCH_2); 5.42 (1H, т.септ., ^3J = 7.7, ^4J= 1.4, ^4J=1.4, -CH=); 7.39 (1H, т, ^3J = 7.6, H-8); 7.57 (1H, д, ^3J = 8.2, H-6); 7.66 (1H, д.д, ^3J = 8.2, 7.1, H-7); 8.32 (1H, д, ^3J = 7.7, H-9); 12.57-12.65 (1H, уш. с., NH).
 **2.12k**	Спектр ЯМР ^{1}H (500.13 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д. (*J*, Гц): 4.96 (2H, с., SCH_2); 7.82 (2H, м., H-3′,4′); 8.04 (2H, м., H-1′,2′); 7.42 (1H, т, ^3J =7.5, H-8); 7.56 (1H, д, ^3J = 8.3, H-6); 7.68 (1H, д.д, ^3J = 8.3, 7.4, H-7); 8.28(1H, д, ^3J = 7.4, H-9); 12.36-12.69 (1H, уш. с., NH).
 **2.12l**	Спектр ЯМР ^{1}H (500.13 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д. (*J*, Гц): 2.54[1] (2H, м., -CH_2-); 3.35 (2H, т, ^3J =7.2, SCH_2) [2]; 5.08 (1H, д.д.т, ^3J= 10.3, ^2J = 1.9, ^4J= 1.1, =C$\underline{H}^a$H^b); 5.16 (1H, д.к., ^3J= 17.1, ^2J= 1.9, ^4J= 1.6, =CH$^a\underline{H}^b$); 5.91 (1H, д.д.т, ^3J = 18.0, 10.3, 6.5, -CH=); 7.43 (1H, т, ^3J = 7.5, H-8); 7.57 (1H, д, ^3J =8.1, H-6); 7.69 (1H, д.д, ^3J=8.1, 7.4, H-7); 8.30 (1H, д, ^3J = 7.6, H-9); 12.62 (1H, уш. с., NH).
	Спектр ЯМР ^{13}C (125.76 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 29.17 (C-2′); 32.95 (C-1′); 112.64 (C-4′); 116.49 (C-9); 117.66 (C-3′); 121.40 (C-8); 122.43 (C-6); 130.78 (C-7); 140.22 (C-9b); 140.59 (C-4a); 140.92 (C-9a); 146.65 (C-5a); 167.05 (C-3).

[1] Сигнал частично перекрывается сигналом растворителя.
[2] Сигнал частично накладывается на сигнал присутствующей в образце воды.

 **2.12m**	Спектр ЯМР ^{1}H (500.13 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д. (*J*, Гц): 3.96 (2H, д.д., ^3J = 7.6; ^4J = 1.1, SCH_2 для *транс*-изомера); 4.03 (2H, д.д., ^3J = 7.4; ^4J = 1.1, SCH_2 для *цис*- изомера); 6.19 – 6.27 (2H, м., -CH=[3]); 6.52 (1H, д.т., ^3J = 6.9; ^4J = 1.1, =CHCl для *цис*- изомера); 6.62 (1H, д.т., ^3J = 13.2; ^4J = 1.1, =CHCl для *транс*- изомера); для *цис*- и *транс*- изомеров: 7.30 (2H, т., ^3J =7.51, H-8); 7.53 (2H, д., ^3J =8.36, H-6); 7.60 (2H, т., ^3J = 7.60, H-7); 8.22 (2H, д., ^3J =7.72, H-9).
 **2.12n**	Спектр ЯМР ^{1}H (500.13 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д. (*J*, Гц): 4.41 (2H, с., SCH_2); 6.99 (1H, т, ^3J =7.4, H-8); 7.62 (1H, д, ^3J =8.2, H-6); 7.73 (1H, д.д, ^3J = 8.2, 7.6, H-7); 8.34(1H, д, ^3J = 7.7, H-9); 12.78 – 12.84 (1H, уш. с., NH).
 **2.12o**	Спектр ЯМР ^{1}H (500.13 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д. (*J*, Гц): 4.19 (2H, с., SCH_2); 3.69 (3H, с., CH_3); 7.44 (1H, т, ^3J =7.6, H-8); 7.57 (1H, д, ^3J =8.2, H-6); 7.70 (1H, д.д, ^3J = 8.2, 7.4, H-7); 8.32(1H, д, ^3J =7.8, H-9); 12.64-12.73 (1H, уш. с., NH).
 **2.12p**	Спектр ЯМР ^{1}H (500.13 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д. (*J*, Гц): 3.97 (2H, д., ^3J =6.8, SCH_2); 5.17 (1H, д.д., ^2J=1.3, ^3J= 10.0, ^4J=0.8, =C$\underline{H}^a$H^b); 5.41 (1H, д.к., ^2J= ^4J= 1.3, ^3J= 17.0, =CH^a$\underline{H}^b$); 6.04 (1H, д.д.т, ^3J = 16.9, 10.0, 6.8, -CH=); 7.55 (1H, д, ^3J = 8.6, H-6); 7,82 (1H, д.д, ^4J= 1.9, ^3J = 8.6, H-7); 8,46 (1H, д, ^4J = 1.9, H-9); 12.69 -12.88 (1H, уш. с., NH).

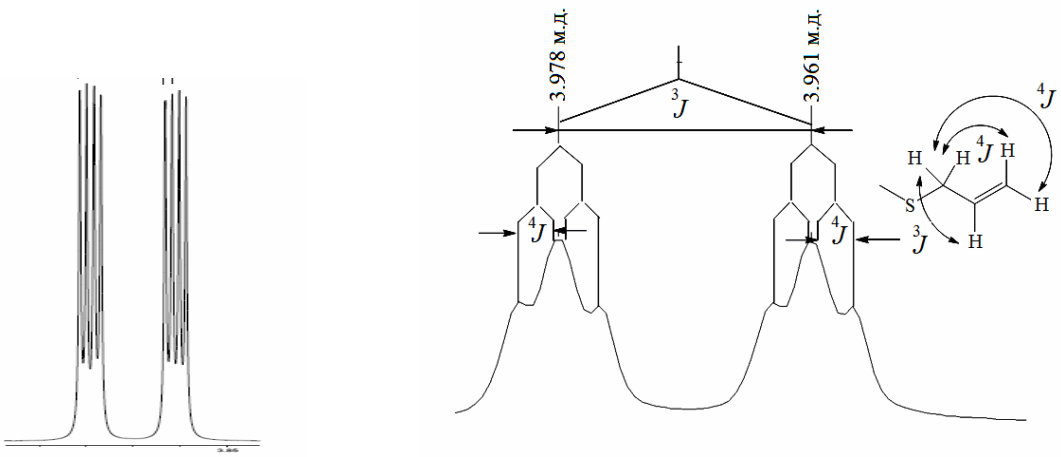
[3] Наложение протона для *цис*- и *транс*- изомеров.

 **2.12q**	Спектр ЯМР ^{1}H (500.13 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д. (*J*, Гц): 2.54 (2H, м, H-2')[4]; 3.35 (2H, т, ^3J = 5.5, H-1', SCH_2)[5]; 5.08 (1H, д.д.т, *J* = 10.3, 1.5, 1.1, H-4'b); 5.16 (1H, д.д.т, *J* = 18.0, 1.5, 1.4, H-4'a); 5.91 (1H, д.д.т, ^3J = 18.0, 10.3, 6.5, -CH=); 7.53 (1H, д, ^3J = 8.5, H-6); 7.82 (1H, д.д, ^4J= 1.9, ^3J = 8.6, H-7); 8.45 (1H, д, ^4J = 1.8, H-9); 12.55-12.87 (1H, уш. с., NH).

[4] Сигнал частично перекрывается сигналом растворителя.
[5] Сигнал частично накладывается на сигнал присутствующей в образце воды.

Углероды С-1′ и С-2′ при двойной связи в алкенильных соединениях **2.12c,i,l** находятся в области 116.49-118.18 м.д. и 112.64-112.68 м.д. Связанные тройной связью углероды С-1′ и С-2′ в соединении**2.12d** в спектре ЯМР ^{13}C находятся в более сильном поле при 80.14 и 73.43 м.д., соответственно.

Следует отметить, что протоны SCH_2 группы в аллилсульфиде **2.12c** теоретически должны образовывать дублет дублетов дублетов как и в аллилбромиде (рисунок 2.13,а), что обусловлено взаимодействием с соседним протоном –CH= и дальними протонами $=CH_2$. В экспериментальном спектре наблюдается наложение средних линий в дублете дублетов (рисунок 2.13, б).



а) б)

Рисунок 2.13 – Вид сигналов протонов SCH_2 группы в теоретическом ЯМР ^1H спектре аллилбромида (а) и эксперимента льном спектре аллилсульфида **2.12c** (б)

В пропаргилсульфиде **2.12d**, пренилсульфиде **2.12j**, аллилсульфиде **2.12p** протоны SCH_2 групп проявляются в виде дублета, а в соединениях **2.12e,f-h,i,k,n,o** - синглета. Триплет протонов SCH_2 группы наблюдается в бутенилсульфидах **2.12l,q** вследствие взаимодействия с соседними протонами $–CH_2–$.

Химические сдвиги протонов SCH_2 – группы в бензилсульфиде **2.12e** и (триазиноиндолил-3-сульфанил)ацетонитриле **2.12n** смещены в слабое поле на 0.59 и 0.42 м.д., соответственно, по сравнению с аллилсульфидом **2.12c**, что обусловлено электроноакцепторными свойствами бензильного фрагмента и группы C≡N. Введение электронодонорной группы CH_3 в аллильный фрагмент в металлилсульфиде **2.12i -** не приводит к смещению химического сдвига протонов SCH_2 в отличие от случая бромаллилсульфида **2.12h**, когда в аллильной группе появляется атом брома, приводящий к смещению сигнала на 0.44 м.д. по сравнению с аллилсульфидом **2.12c**. В 3-*пара*-бромфенацилсульфиде **2.12k** химический сдвиг данных протонов максимально смещен в слабое поле (на 1.08 м.д. по сравнению с аллилсульфидом **2.12c**) из-за влияния карбонильной группы. В максимально сильном поле при 3.35 м.д. (смещение на 0.63 м.д. по сравнению с соединением **2.12c**) наблюдаются сигналы протонов SCH_2 – группы бутенилсульфидов **2.12l** и **2.12q**, что можно объяснить удлинением углеводородного радикала при атоме серы. В эфире **2.12g** сигнал протонов SCH_2 – группы накладывается на сигнал протонов группы OCH_2 и образует мультиплет в области 4.19 м.д. Замена атома водорода в ([1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолил-3-сульфанил)уксусной кислоте **2.12f** на метильную или этильную группу в ее эфирах **2.12o** и **2.12g**, соответственно, существенно не влияет на значение химического сдвига протонов SCH_2 группы и изменяется на 0.09 м.д.

По наличию двойного набора сигналов в ЯМР ^{1}H спектре хлорпропенилсульфида **2.12m** было установлено, что независимо от метода синтеза (*i* – суперосновная среда или *ii* – метод однореакторного синтеза) оно находится в виде смеси двух его геометрических изомеров (*E*- и *Z*-) в соотношении ~1:1. Величина КССВ (^3J) протона =CHCl группы соединения **2.12m** с протоном соседней –CH= группы для *Z*-изомера меньше и составляет 6.9 Гц, а для *E*-изомера больше и равна 13.2 Гц. Следует

отметить, что алкилирующий реагент 1,3-дихлорпропен-1 также находится в виде смеси двух изомеров (*цис*- и *транс*-) в соотношении 1:1.

Протоны SCH_2 группы хлорпропенилсульфида **2.12m** из-за дальнего взаимодействия с протоном группы =CHCl в ЯМР ^{1}H спектре образуют дублеты дублетов при 4.03 м.д. (^3J = 7.4 Гц; ^4J = 1.1 Гц, для *цис*- изомера) и 3.96 м.д. (^3J = 7.6 Гц; ^4J = 1.1 Гц, для *транс*-) (рисунок 2.14). Однако следует отметить, что в сравнении с аллилсульфидом **2.12c** появление атома хлора в аллильном радикале у соединения **2.12m** не существенно влияет на величину химического сдвига протонов SCH_2 группы.

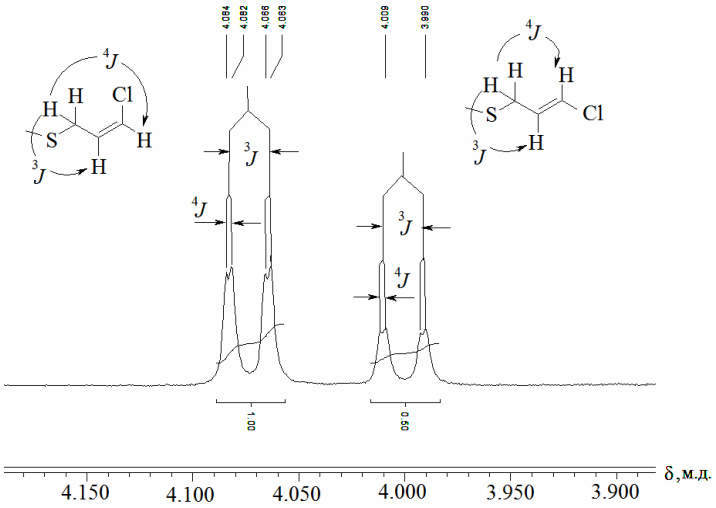


Рисунок 2.14 – Сигналы протонов SCH_2 - группы в ЯМР ^{1}H спектре 3-(3-хлор-2-пропенилсульфанил)-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **2.12m**

В аллилсульфидах **2.12c,p** и бутенилсульфидах **2.12l,q** протоны группы $=CH_2$ неэквивалентны и образуют два сигнала: H^a - дублет дублетов триплетов (рисунок 2.15а) и протон H^b - дублет квартетов (рисунок 2.15б), что обусловлено геминальными спин-спиновыми взаимодействиями (^2J), вицинальными (^3J) и дальними спин-спиновыми взаимодействиями (^4J).

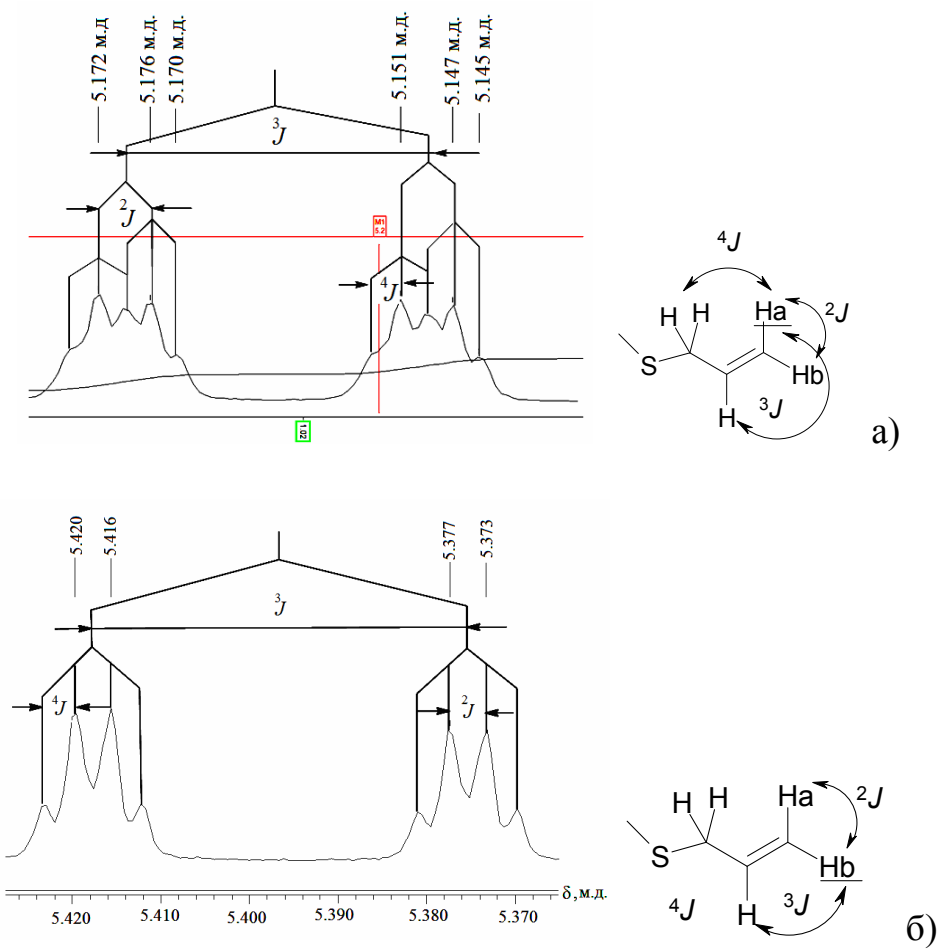


Рисунок 2.15 – Сигналы протонов группы $=CH_2$ в ЯМР ^1H спектре аллилсульфида **2.12c**

В бромаллилсульфиде **2.12h** и металлилсульфиде **2.12i** замещение атома водорода на бром и метильную группу, соответственно, приводит к смещению сигналов протонов $=CH_2$ по сравнению с аллилсульфидом **2.12c** в сторону слабого поля (в случае соединения **2.12h**) и сильного поля (в случае соединения **2.12i**). В случае металлилсульфида **2.12i** один из протонов $=CH_2$ группы – H^a образует мультиплет при 5.13 м.д. (рисунок 2.16) в следствие геминального спин-спинового взаимодействия со вторым протоном H^b и дальнего взаимодействия с протонами SCH_2 группы. В свою очередь протон H^b дает мультиплет при 4.91 м.д. в следствие геминального спин-спинового взаимодействия с соседним протоном H^a и дальнего взаимодействия с протонами CH_3 группы (рисунок 2.16).

В бромаллилсульфиде **2.12h** замена метильной группы на бром по сравнению с металлилсульфидом **2.12i** приводит к упрощению сигнала протона H^b, который взаимодействует только с протоном H^a и образует дублет при 5.63 м.д. (рисунок 2.17). Сигнал протона H^a при 6.15 м.д. расщеплен из-за взаимодействия этого протона как с соседним протоном H^b, так и из-за дальнего взаимодействия с протонами SCH_2 - группы (рисунок 2.17).

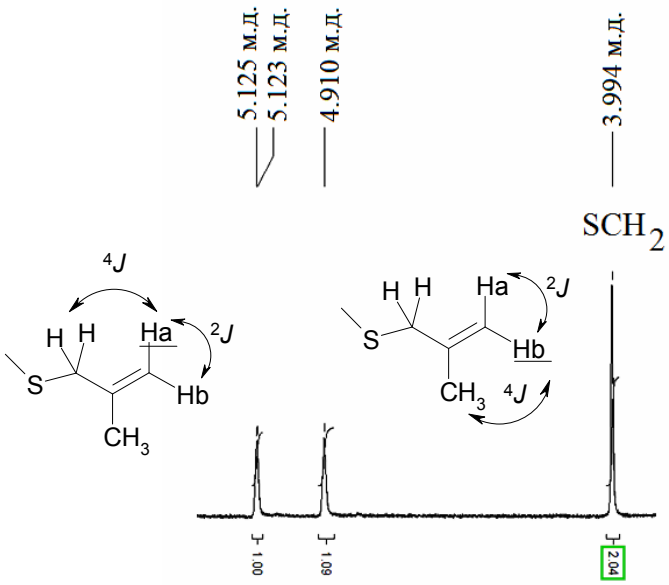


Рисунок 2.16 – Сигналы протонов групп SCH_2 и $=CH_2$ в ЯМР ^1H спектре 3-металлилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **2.12i**

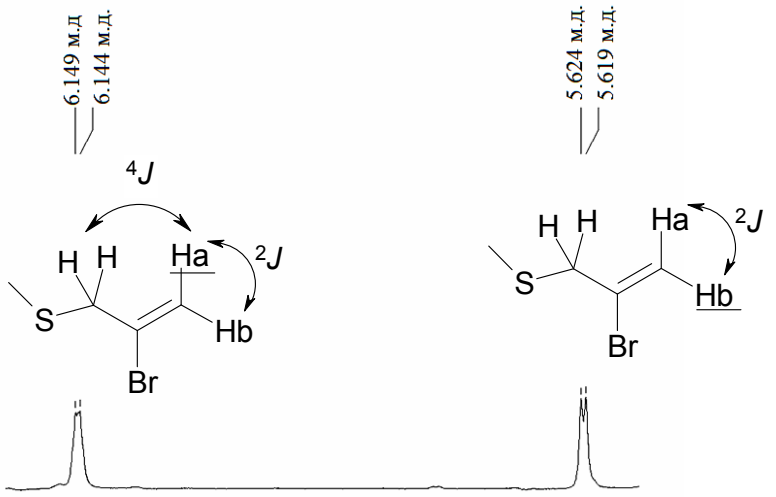


Рисунок 2.17 – Сигналы протонов $=CH_2$ групп в ЯМР ^1H спектре 3-бромаллилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **2.12h**

Протон группы =CHCl *транс*- изомера хлорпропенилсульфида **2.12m** образует дублет триплетов при 6.62 м.д. (^3J = 13.2 Гц; ^4J = 1.1 Гц), а для *цис*-изомера – при 6.52 м.д. (^3J = 6.9 Гц; ^4J = 1.1 Гц) (рисунок 2.18).

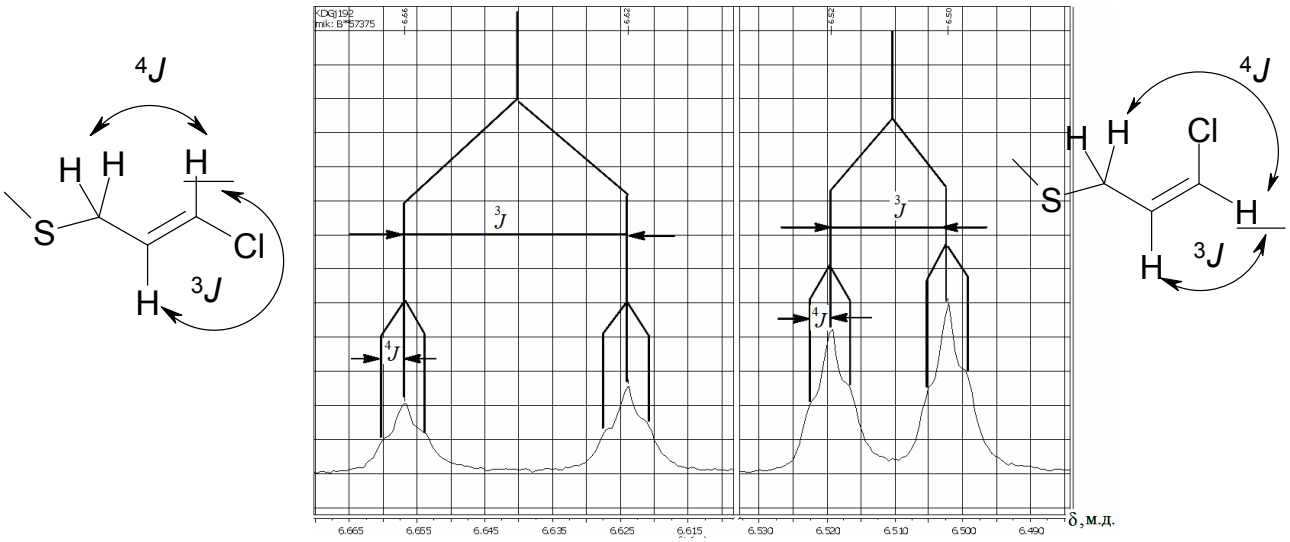
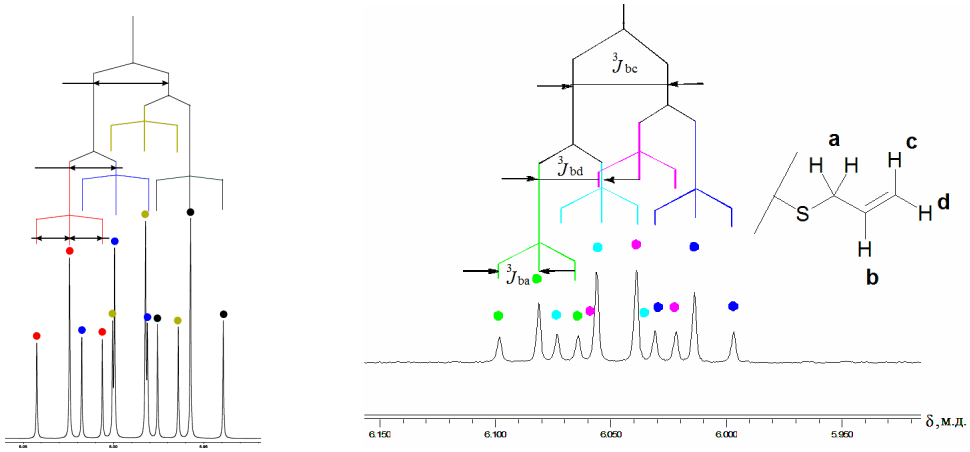


Рисунок 2.18 – Сигналы протона группы =CHCl в ЯМР ^{1}H спектре для *транс*- и *цис*- изомеров 3-(3-хлор-2-пропенилсульфанил)-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **2.12m**

В ЯМР ^{1}H спектрах аллилсульфидов **2.12c,p** и бутенилсульфидов **2.12l,q** протон группы –CH= , как и в аллилбромиде (рисунок 2.19а), теоретически должен образовывать дублет дублетов триплетов, состоящий из 12 полос.



а) б)

Рисунок 2.19 – Сигнал протона CH= группы в теоретическом ЯМР ^{1}H спектре аллилбромида (а) и экспериментальном спектре 3-аллилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **2.12c** (б)

В реальности происходит наложение крайней и средней полос двух триплетов и мультиплет протона –CH= при 5.90-6.05 м.д. состоит из 10 линий (рисунок 2.19б). Мультиплетность этого сигнала объясняется дальними спин-спиновыми взаимодействиями этого протона с протонами двух соседних атомов углерода: $=CH_2$ и SCH_2.

В пренилсульфиде **2.12j** данный –CH= протон образует триплет септетов – сигнал из 15 линий, что обусловлено его дальними взаимодействиями с протонами метильных и SCH_2 групп, выраженными тремя константами спин-спинового взаимодействия (^3J=7.7 и ^4J=1.4, 1.4 Гц, рисунок 2.20). Данный мультиплет смещен на 0.6 м.д. по сравнению с аллилсульфидами **2.12c,p** и бутенилсульфидами **2.12l,q** в область 5.42 м.д. из-за наличия двух метильных групп при двойной связи.

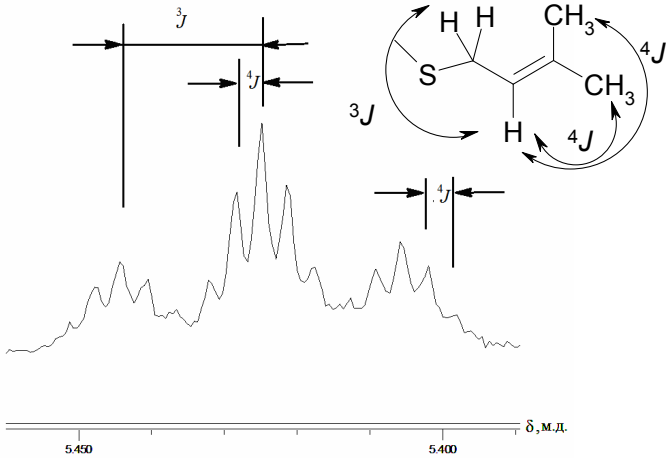


Рисунок 2.20 – Сигнал протона CH= группы в ЯМР ^{1}H спектре 3-пренилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **2.12j**

В хлорпропенилсульфиде **2.12m** теоретически –CH= протон взаимодействует с соседними SCH_2 протонами и =CHCl протоном с образованием дублета триплетов. В действительности происходит наложение сигналов –CH= протона *цис*- и *транс*- изомеров хлорпропенилсульфида **2.12m** и в спектре проявляется мультиплет при 6.19-6.27 м.д. Наличие атома хлора смещает мультиплет данного протона на 0.23 м.д. по сравнению с аллилсульфидом **2.12c**.

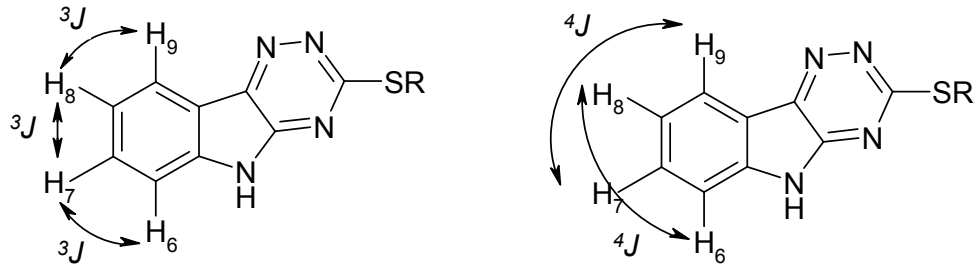
Протоны метильной группы в металлилсульфиде **2.12i** образуют синглет в области 1.86 м.д. В пренилсульфиде **2.12j** протоны каждой метильной группы образуют дублеты (расщепление за счет дальних взаимодействий) при 1.77 (J = 1.4 Гц) и 1.72 м.д (J = 1.4 Гц).

Протоны метильной группы эфира **2.12g** взаимодействуют с протонами соседней группы OCH_2 и в связи с этим дают триплет при 1.22 м.д. (^3J=7.1 Гц). В свою очередь протоны группы OCH_2 дают квартет при 4.17 м.д. (^3J=7.1 Гц). Протоны группы OCH_3 в метиловом эфире **2.12o** образуют синглет при 3.69 м.д., так как являются эквивалентными протонами и не взаимодействуют с другими атомами водорода.

В пропаргилсульфиде **2.12d** протон CH≡ в спектре ЯМР ^{1}H образует триплет при 3.17 м.д. (^4J=2.6 Гц), что можно объяснить дальними взаимодействиями этого протона с протонами SCH_2 - группы, которые в свою очередь образуют синглет при 4.13 м.д. Замена атома углерода при тройной связи на электроноакцепторный атом азота в (триазиноиндолил-3-сульфанил)ацетонитриле **2.12n** смещает сигнал протонов SCH_2 группы на 0.27 м.д. в сторону слабого поля по сравнению с пропаргилсульфидом **2.12d**.

Так как индуцированное поле в случае ароматических протонов усиливает приложенное поле, то такие протоны вследствие сильного дезэкранирования, вызываемого вращением π-электронов, поглощают в значительно более слабом поле [110]. Поэтому протоны индольного кольца в соединениях **2.12c-o** дают сигналы в области 8.22–8.40 м.д., 7.68–7.79; 7.56–7.73; 6.99–7.51 м.д. В наиболее слабой области протон H-9 образует дублет. Такой же тип сигналов образует протон H-6 при 7.56–7.73 м.д. Протоны H-7 и H-8 образуют более расщепленные сигналы по сравнению с протонами H-6 и H-9. Это можно объяснить их взаимодействиями с двумя соседними протонами H-6, H-8 и H-7, H-9, соответственно, а так же дальними взаимодействиями протона H-7 с протоном H-9 и протона H-8 с протоном H-6 (рисунок 2.21).

В 8-бромзамещенном аллилсульфиде **2.12р** в индольном кольце имеется атом брома и уменьшается число взаимодействующих протонов, при этом мультиплетность сигналов упрощается. Введение атома брома приводит к смещению сигналов ароматических протонов в сторону слабого поля на 0.15 м.д. по сравнению со спектром не замещенного аллилсульфида **2.12с**.



а) б)

Рисунок 2.21 – Ближние (а) и дальние (б) спин-спиновые взаимодействия протонов индольного кольца в соединениях **2.12с-о**

В спектре 8-бром-3-аллилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **2.12р** проявляется два дублета при 7.55 м.д. (^{3}J=8.6 Гц) и при 8.46 м.д. (^{4}J=1.9 Гц), дублет дублетов при 7.82 м.д. (^{3}J=8.61 Гц, ^{4}J=1.95 Гц) (рисунок 2.22). В литературе [111] известно, что константа спин-спинового взаимодействия протонов, находящихся в *орто*- положении, составляет 7–10 Гц, в *мета*- положении- 2–3 Гц, а для протонов в *пара*- положении характерно более слабое взаимодействие и приводятся минимальные значения констант- 0–1 Гц. Таким образом, мультиплетность сигналов протонов в 8-бромаллилсульфиде **2.12р** объясняется взаимодействиями протонов Н-6 и Н-7, находящихся в *орто*-положении, и протонов Н-7 и Н-9, расположенных в *мета*-положении (рисунок 2.22). На сигналы протонов SCH_2 - группы и аллильной группы введение атома брома в индольное кольцо влияния не оказывает.

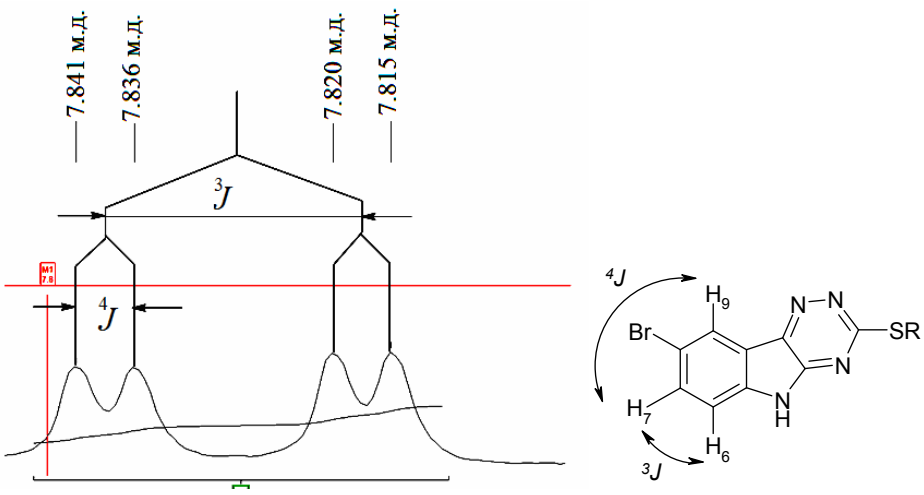
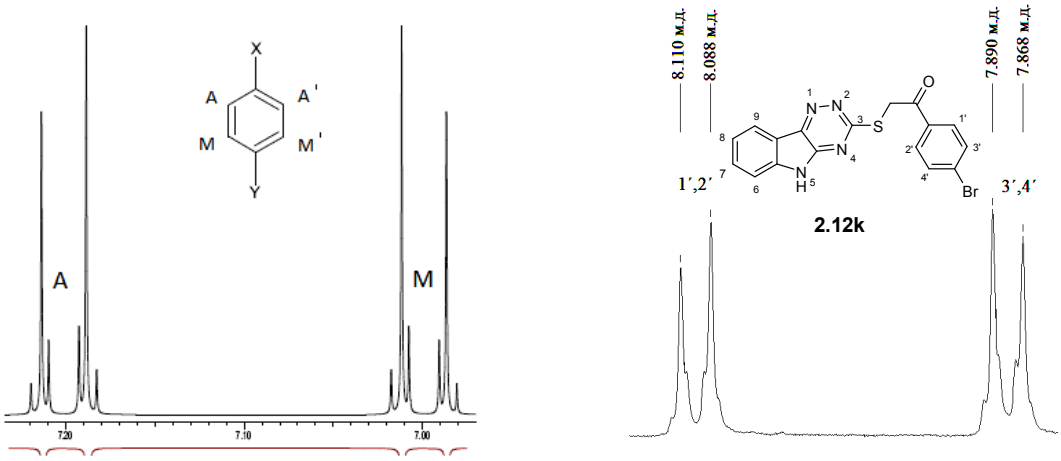


Рисунок 2.22 – Сигнал и константы спин-спинового взаимодействия протона H_7 индольного кольца в 8-бром-3-аллилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индоле **2.12p**

Ароматические протоны C_6H_4Br – группы в 3-*пара*-бромфенацилсульфиде **2.12k** образуют сложную четырехспиновую систему типа AA'MM' (рисунок 2.23, а), что связано с наличием пары двух протонов [112], расположенных в *орто*- положении. Вследствие химической эквивалентности двух ядер A и двух ядер M, а также вследствие молекулярной симметрии эти системы теоретически могут быть охарактеризованы только двумя резонансными частотами и четырьмя константами спин-спинового взаимодействия: *ν*A, *ν*M, *J*AA', *J*MM', *J*AM и *J*AM' [112]. Однако экспериментально происходит наложение полос и не удается рассчитать константы спин-спинового взаимодействия (рисунок 2.23, б).



а) б)

Рисунок 2.23 – Сигналы ароматических протонов в теоретическом ЯМР ^{1}H спектре *пара*- дизамещенного бензола (а) [112] и ароматических протонов группы C_6H_4Br в 3-*пара*-бромфенацилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индоле **2.12k**

Трудно сделать отнесение сигналов ароматических протонов бензильного радикала в ЯМР ^{1}H спектре бензилсульфида **2.12e**. Это связано с тем, что образуется сложная AA'BB'C система с близкими величинами химических сдвигов компонент и в спектре соединения **2.12e** наблюдаются два двупротонных мультиплета при 7.31-7.35 и 7.51-7.53 м.д., один однопротонный мультиплет при 7.24-7.28 м.д.

Протоны NH в ароматических гетероциклических соединениях, как правило, проявляются в очень слабых полях 9–12 м.д. [43]. В соединениях **2.12c-q** протон группы NH проявляется в виде уширенного синглета в области 12.51–12.84 м.д.

Полученные S, N – дизамещенные триазиноиндола **2.15b-d** также исследованы нами методом ЯМР ^{1}H спектроскопии. Данные соединения содержат в своей структуре S-аллильную группу, протоны которой в спектре ЯМР ^{1}H образуют сигналы аналогично аллилсульфиду **2.12c** (см. рисунки 2.13, 2.15, 2.19). В S,N-диаллильном соединении **2.15b** сигнал протона N-аллильной группы –CH= накладывается на сигнал этого протона

S-аллильной группы и в спектре наблюдается мультиплет при 5.99-6.08 м.д., соответствующий двум протонам. Протоны N-аллильной группы $=CH_2$ образуют сигналы при 5.12 и 5.20 м.д. (рисунок 2.24).

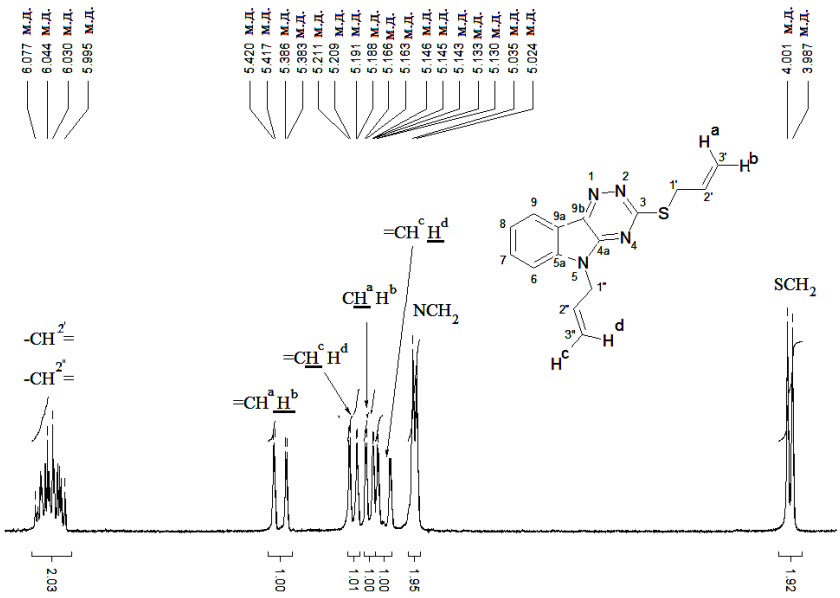


Рисунок 2.24 – Сигналы протонов S-, N-аллильных групп в ЯМР ^{1}H спектре 3-аллилсульфанил-5-аллил-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **2.15b**

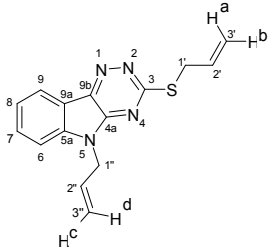
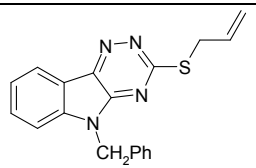
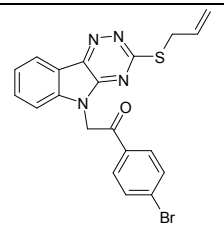
Протоны NCH_2 в S,N – дизамещенных триазиноиндола **2.15b-d** образуют сигнал при 5.04, 5.63 и 6.15 м.д., соответственно. Смещение сигнала в слабое поле в случае N-бензилаллилсульфида **2.15c** можно объяснить влиянием карбонильной группы. Следует отметить, что сигналы протонов NCH_2 группы наблюдаются в более слабом поле, чем сигналы SCH_2. Это еще раз доказывает, что алкилирование триазиноиндол-3-тиона **2.8a** протекает сначала по атому серы, а не по атому азота, так как в ЯМР ^{1}H спектрах его монозамещенных производных **2.12c-q** мы наблюдаем сигнал двух протонов в сильной области (3.35-4.96 м.д.).

Сигналы ароматических протонов бензильного радикала в N-бензилаллилсульфиде **2.15c** накладываются друг на друга и образуют мультиплет при 7.25-7.36. Также происходит наложение сигналов ароматических протонов индольного цикла.

Ароматические протоны *пара*-бромфенацильного фрагмента в N-*пара*-бромфенацилаллилсульфиде **2.15d** аналогично 3-*пара*-бромфенацилсульфиду **2.12k** образуют сложную четырехспиновую систему типа AA'MM' (см. рисунок 2.23) и в спектре наблюдаются два мультиплета: при 7.87-7.90 и при 8.08-8.12 м.д.

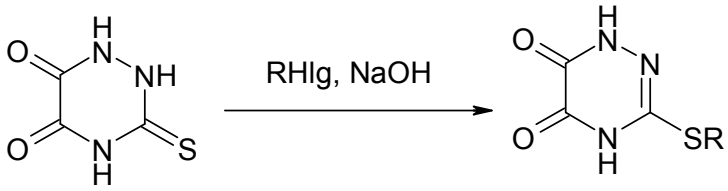
Температура плавления и данные ЯМР ^{1}H спектров S,N – дизамещенных триазиноиндола **2.15b-c** представлены в таблице 2.4.

Таблица 2.4 – Температура плавления и данные спектров ЯМР ^{1}H синтезированных соединений **2.15b-c**

Соединение	Тпл, °С	Значение химического сдвига (м.д.) и КССВ (Гц)
 **2.15b**	181-182 (с разл.)	Спектр ЯМР ^{1}H (500.13 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д. (*J*, Гц): 3.99 (2H, д., ^3J=6.9, SCH_2); 5.02 (2H, д.д.д., ^3J=5.1, ^4J=1.5, ^4J=1.5, NCH_2); 5.12 (1H, д.д.т., ^4J= 1.4, ^2J = 1.4, ^3J = 17.2, =$CH^c\underline{H}^d$); 5.15 (1H, д.д.т., ^3J=10.0, ^4J= 0.9, ^2J= 1.7, =$C\underline{H}^aH^b$); 5.20 (1H, д.к., ^4J= 1.4, ^2J= 1.4, ^3J= 10.3, =$\underline{CH}^cH^d$); 5.41 (1H, д.к., ^4J= 1.3, ^2J= 1.7, ^3J= 16.9, =$CH^a\underline{H}^b$); 5-99-6.08 (2H, м., -CH=, -CH=); 7.48-7.51 (1H, м., H-6); 7.73-7.77 (2H, м., H-8, H-7); 8.35(1H, д, ^3J = 7.7, H-9).
 **2.15c**	119-120 (с разл.)	Спектр ЯМР ^{1}H (500.13 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д. (*J*, Гц): 4.00 (2H, д.д., ^3J=6.9, ^4J = 0.9, ^4J=1.3, SCH_2); 5.13 (1H, д.д.т., ^3J = 10.0, ^4J = 0.9, ^2J =1.6, =$C\underline{H}^aH^b$); 5.35 (1H, д.к., ^4J = 1.3, ^2J = 1.6, ^3J = 16.9, =$CH^a\underline{H}^b$); 5.63 (2H, с., NCH_2); 6.01 (1H, д.д.т, ^3J = 16.9, 10.0, 6.9, -CH=); 7.25-7.36 (5H, м., C_6H_5); 7.69-7.76 (2H, м, H-6, H-7); 7.46-7.49 (1H, м., H-8); 8.37 (1H, д, ^3J = 7.7, H-9).
 **2.15d**	209-210 (с разл.)	Спектр ЯМР ^{1}H (500.13 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д. (*J*, Гц): 3.91 (2H, д.д.д., ^3J = 6.9, ^4J = 0.8, ^4J = 1.3, SCH_2); 5.05 (1H, д.д.т., ^3J=10.0, ^4J= 0.8, ^2J= 1.7, =$C\underline{H}^aH^b$); 5.29 (1H, д.к., ^4J= 1.3, ^2J= 1.7, ^3J = 16.9, =$CH^a\underline{H}^b$); 5.89-5.94 (1H, м., -CH=); 6.15 (2H, с., NCH_2); 7.51 (1H, т, ^3J = 7.4, H-8); 7.73 (1H, д.д, ^3J = 8.2, 7.6, H-7); 7.79 (1H, д, ^3J =8.2, H-6); 7.87-7.90 (2H, м., C_6H_4Br); 8.08-8.12 (2H, м., C_6H_4Br); 8.40 (1H, д, ^3J = 7.7, H-9).

2.3.4. Аллилирование других 1,2,4-триазин-3-тионов

Ранее взаимодействием 3-тиоксогексагидро-1,2,4-триазиндиона-5,6 **2.11** с галоидными алкилами и натриевой солью монохлоруксусной кислоты в водно-щелочной среде получены 3-этилсульфанил- (**2.16a**), 3-бутилсульфанил-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндион-5,6 (**2.16b**) и триазинсульфанилуксусная кислота **2.16c** [33]:

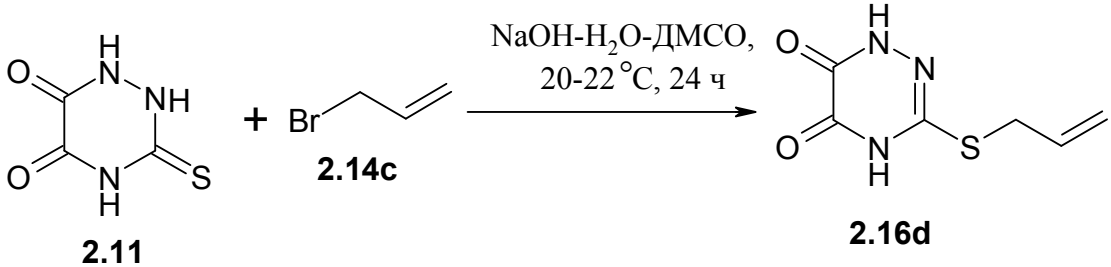


2.11 **2.16a-c**

2.16: **a**: R=C_2H_5; **b**: R=C_4H_9; **c**: R=CH_2COOH.

Схема 2.23 – Схема синтеза 3-этилсульфанил- **2.16a**, 3-бутилсульфанил-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндионов-5,6 **2.16b** и триазинсульфанилуксусной кислоты **2.16c**

Нами впервые осуществлено взаимодействие триазиндиона **2.11** с аллилбромидом **2.14c** при комнатной температуре в среде NaOH-H_2O-ДМСО. При этом образуется 3-аллилсульфанил-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазин-5,6-дион (**2.16d**):



2.11 **2.14c** **2.16d**

Схема 2.24 – Схема аллилирования триазиндиона **2.11**

Выбор ДМСО обусловлен плохой растворимостью соединения **2.11** в других растворителях. Для выделения соединения **2.16d** необходимо

добавление через 24 часа пятикратного избытка воды к реакционной смеси, а затем для полного выпадения продукта **2.16d** требуется еще добавление раствора $CaCl_2$ в воде.

Структура соединения **2.16d** доказана нами методами ИК и ЯМР ^{1}H спектроскопии. В ИК-спектре наблюдаются две полосы колебания карбонильных групп (1600 и 1637 см$^{-1}$) и уширенные полосы колебаний NH групп при 3000-3100 см$^{-1}$.

В спектре ЯМР ^{1}H (рисунок 2.25) соединения **2.16d** наблюдается сигнал протонов SCH_2 – группы при 4.02 м.д. в виде дублета с расщеплением, которое обусловлено взаимодействием данных протонов SCH_2 с протоном –CH= и протонами $=CH_2$. Протоны группы $=CH_2$ неэквивалентны и образуют два сигнала: при 5.19 м.д. и 5.40 м.д., что обусловлено геминальными спин-спиновыми взаимодействиями, вицинальными с протоном соседней группой –CH= и дальними спин-спиновыми взаимодействиями с протонами SCH_2. В свою очередь протон –CH= дает мультиплет в области 6.00-6.08 м.д.

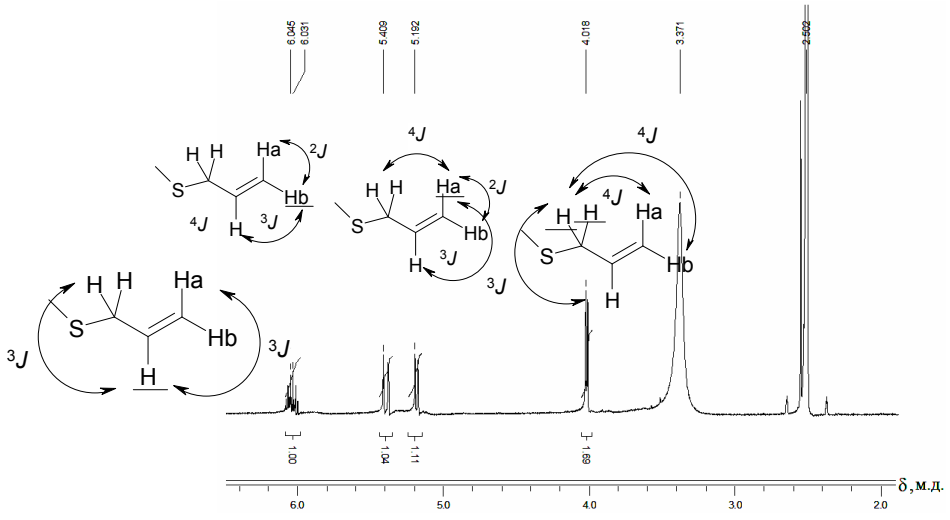


Рисунок 2.25 – Спектр ЯМР ^{1}H 3-аллилсульфанил-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазин-5,6-диона **2.16d**

Соединение **2.16d** исследовано также методом хроматомасс-спектрометрии. В масс-спектре (рисунок 2.26) отсутствует пик молекулярного иона данного соединения, но имеется пик с *m/z* 157, который

является максимальным по интенсивности и может быть отнесен к 3-аллилсульфанил-5-оксо-1*H*,4*H*-триазолу (**II.IX**). Соединение **II.IX** образуется при отщеплении молекулы CO от триазина **2.16d**:

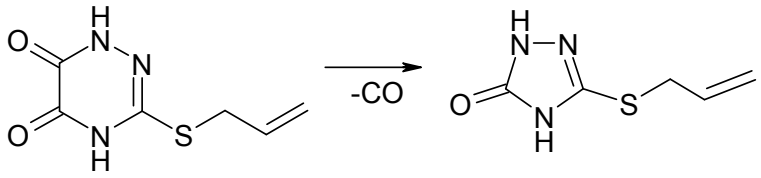


Схема 2.25 – Схема образования триазола **II.IX**

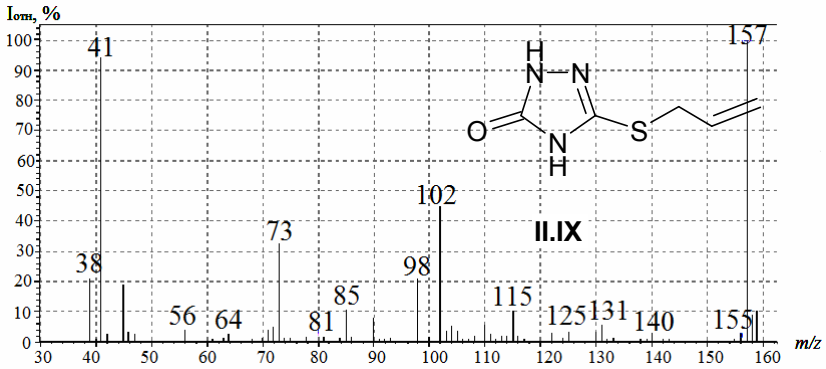


Рисунок 2.26 – Масс-спектр 3-аллилсульфанил-5-оксо-1*H*,4*H*-триазола **II.IX** (*m/z* ($I_{отн}$, %))

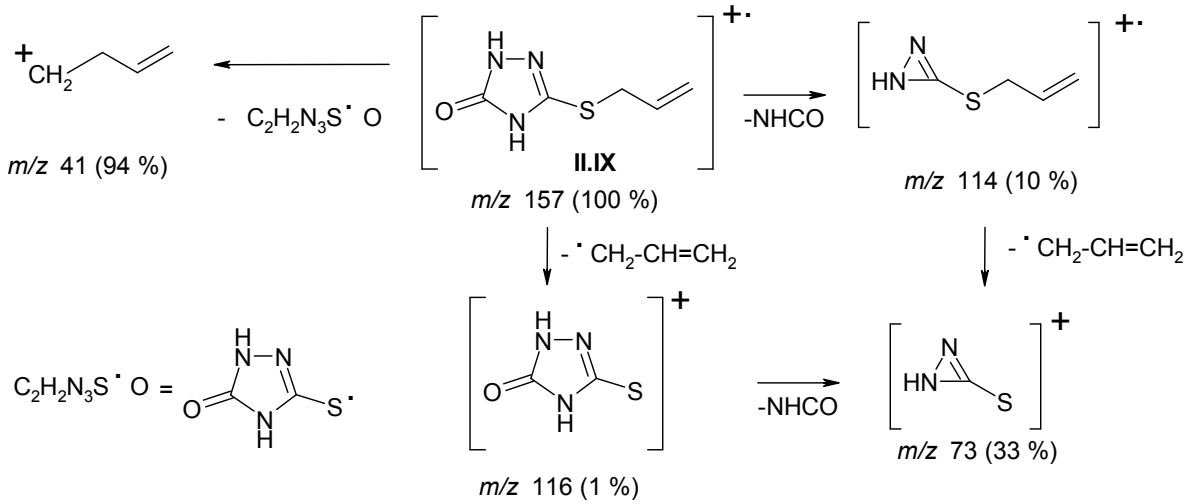


Схема 2.26 – Фрагментация 3-аллилсульфанил-5-оксо-1*H*,4*H*-триазола **II.IX** (*m/z* ($I_{отн}$, %))

Фрагментация соединения **II.IX** протекает с отщеплением нейтральной молекулы NHCO (*m/z* 114). Также присутствует пик с *m/z* 116, который соответствует отщеплению аллильного радикала (схема 2.26).

В литературе отсутствуют данные об алкилировании 5-оксо-3-тиоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбоновой кислоты **2.9**, которая характеризуется плохой растворимостью в спиртах, ацетоне, хлороформе и диэтиловом эфире и полной растворимостью в воде, ДМСО и ДМФА. При попытке осуществить взаимодействие соединения **2.9** с бромистым аллилом в среде NaOH-H_2O-ДМСО продукт реакции 3-аллилсульфанил-5-оксо-1,2,4-триазин-6-карбоновую кислоту (**2.17**) выделить не удалось. Соединение **2.17** получено нами методом однореакторного синтеза из 5-тиосемикарбазона аллоксана **2.5** [97]:

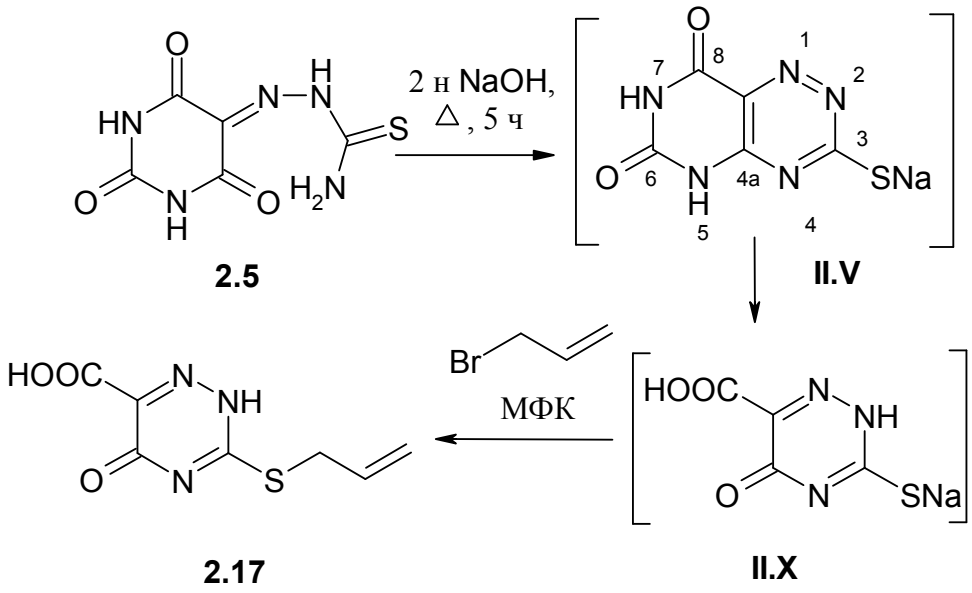


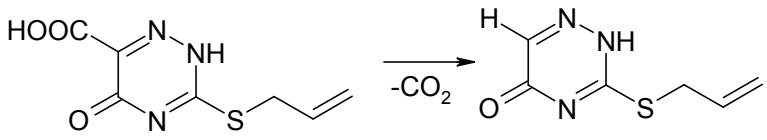
Схема 2.27 – Схема однореакторного синтеза 3-аллилсульфанил-5-оксо-1,2,4-триазин-6-карбоновой кислоты **2.17**

Сущность метода в данном случае заключается в том, что раствор тиосемикарбазона **2.5** в 2 н NaOH кипятят в течение 5 часов. При этом, по-видимому, промежуточная натриевая соль **II.V** подвергается гидролизу по связям 4а–5 и 7–8 и образуется натриевая соль **II.X**. Затем добавляют к полученному раствору аллилбромид и хлорид бензилтриэтиламмония в

качестве межфазного катализатора и перемешивают при комнатной температуре.

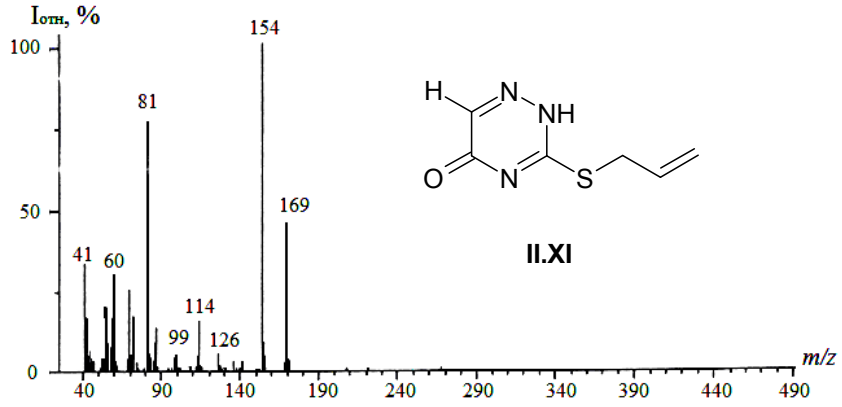
В спектре ЯМР ^{1}H соединения **2.17** имеется сигнал протона гидроксильной группы в виде уширенного синглета при 7.52 м.д. и сигналы протонов S-аллильной группы: 3.68 м.д. (2H, SCH_2, д.д., ^3J=6.7 Гц, ^4J= 0.9 Гц, ^4J=1.2 Гц), 5.03 м.д. (1H, д.д.т., ^3J =10.0 Гц, ^4J= 0.9 Гц, ^2J = 1.7 Гц, $=CH_2$), 5.24 м.д. (1H, д.к., ^4J= 1.2 Гц, ^2J = 1.6 Гц, ^3J = 16.8 Гц, $=CH_2$), 5.88 м.д. (1H, д.д.т., ^3J= 6.7 Гц, 10.0 Гц, 16.8 Гц, -CH=). А в ИК-спектре – интенсивные полосы поглощения карбонильной группы при 1613 $см^{-1}$ и гидроксильной группы при 3104 $см^{-1}$.

При проведении хроматомасс-спектрометрии происходит декарбоксилирование соединения **2.17** и образуется 3-аллилсульфанил-5-оксо-1,2,4-триазин (**II.XI**):



2.17 **II.XI**

Схема 2.28 – Схема образования 3-аллилсульфанил-5-оксо-1,2,4-триазина **II.XI**



II.XI

Рисунок 2.27 – Масс-спектр (m/z ($I_{отн}$, %)) 3-аллилсульфанил-5-оксо-1,2,4-триазина **II.XI**

В масс-спектре (рисунок 2.27) имеется пик с *m/z* 169, соответствующий молекулярной массе 3-аллилсульфанил-5-оксо-1,2,4-триазина **II.XI**, и характерный для S-аллильных соединений максимальный по интенсивности пик M–·CH_3 (*m/z* 154). Также в спектре наблюдаются пики, соответствующие отщеплению $[M–NHCO]^{+\cdot}$ (*m/z* 126), $[M–CO–HCN]^{+\cdot}$ (*m/z* 114). При отщеплении от молекулярного иона 2*H*-1,2-диазетона-3 ($C_2H_2N_2O$, *m/z* 70) образуется катион-радикал аллилсульфанилцианата (C_4H_5NS, *m/z* 99):

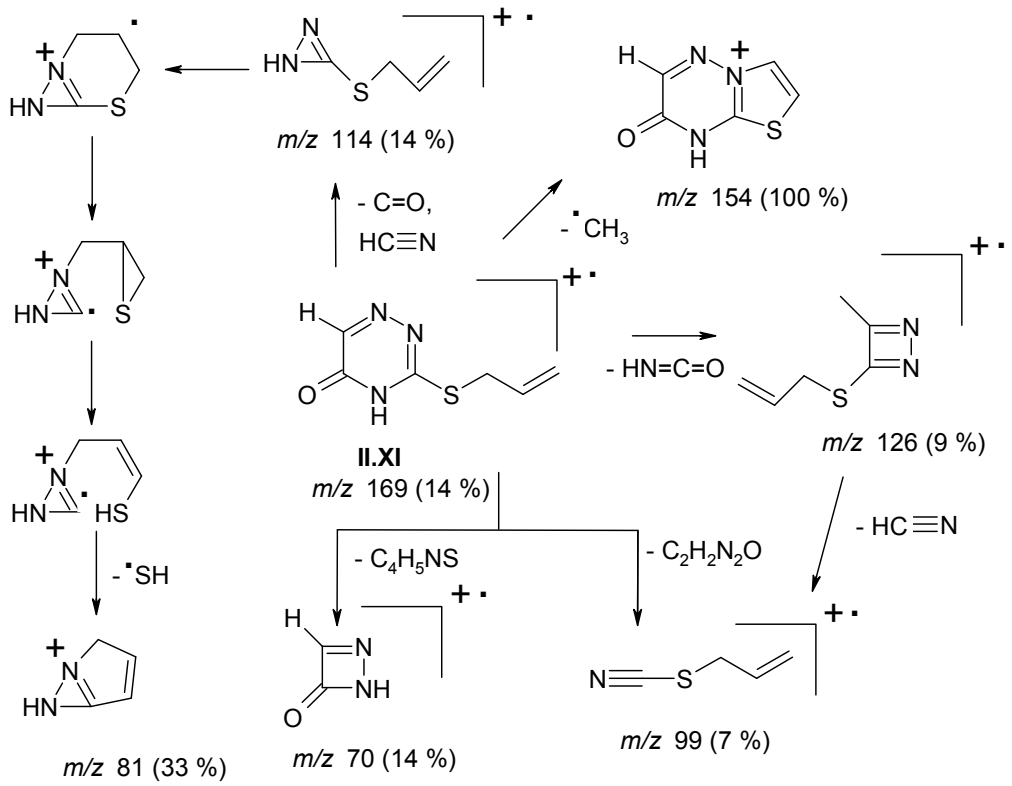


Схема 2.29 – Схема фрагментации 3-аллилсульфанил-5-оксо-1,2,4-триазина **II.XI** (*m/z* ($I_{отн}$, %))

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

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

Впервые в триазиновом ряду галогенциклизация изучена на примере 3--аллилсульфанил-5-фенил-1,2,4-триазина, и авторами предположено, что циклизация протекает с участием атома азота N-2. Это предположение сделано на основании того, что алкилирование 1,2,4-триазинов протекает либо с образованием N-1- алкильных солей, либо смеси N-1- и N-2-изомеров, но не N-4- изомера [46].

Нами впервые изучено взаимодействие 3-аллилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **2.12c** с иодом в хлороформе при комнатной температуре [101]. По аналогии с 3-аллилсульфанил-5-фенил-1,2,4-триазином нами было предположено, что циклизация протекает с участием атома азота N-2. При этом образуется смесь иодида и трииодида 3-иодметил-2,3-дигидро-10*H*-[1,3]тиазоло[2^{l},3^{l}:3,4][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия.

Трииодид **2.18** (n=3) при обработке иодидом натрия в ацетоне переходит в иодид 3-иодметил-2,3-дигидро-10*H*-[1,3]тиазоло[2^{l},3^{l}:3,4][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (**2.19**) (схема 2.30).

При эквимольном соотношении реагентов выход иодида составляет 33 %, а при двухкратном избытке иода - 87 %.

В спектре ЯМР ^{1}H соединения **2.19** 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 (^{2}J) и с соседним протоном группы CH (^{3}J) (рисунок 2.28).

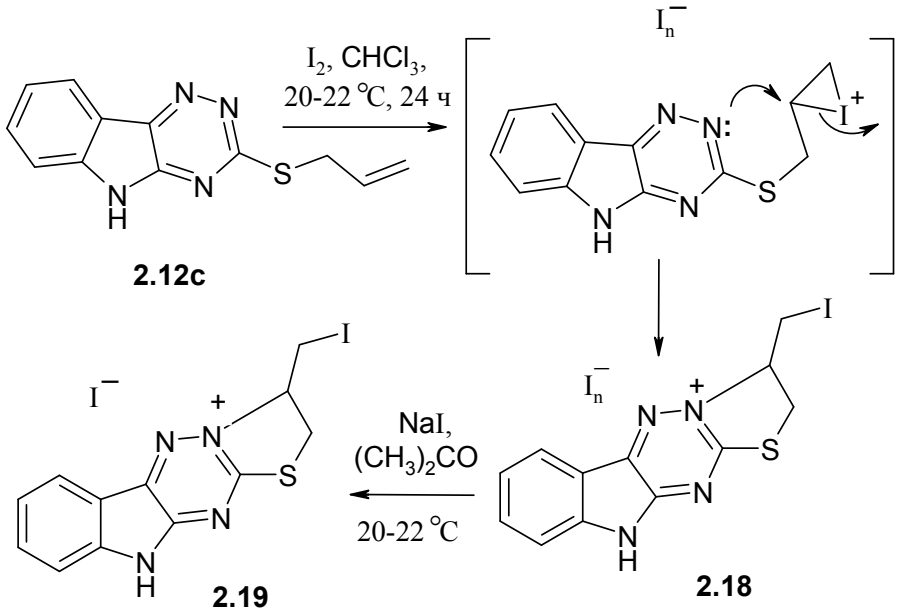


Схема 2.30 – Схема галогенциклизации соединения **2.12c**

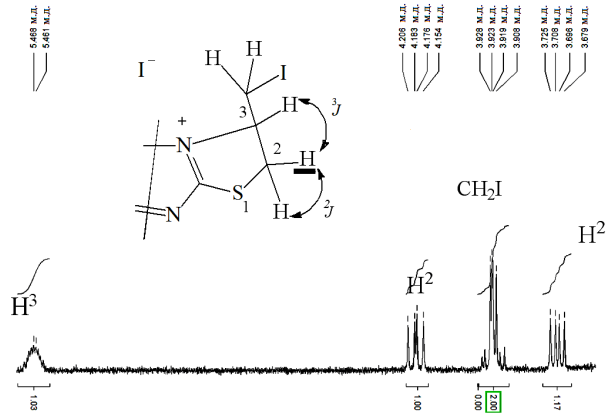


Рисунок 2.28 – Фрагмент спектра ЯМР ^{1}H иодида **2.19**

После нашей работы по иодциклизации аллилсульфида **2.12c** появилось аналогичное исследование, но в котором авторы приходят к выводу, что иодциклизация протекает по атому азота N-4 триазинового цикла [62]. Этот вывод сделан на основе данных ЯМР ^{1}H спектров с применением лантаноидного сдвигающего реагента (ЛСР) Eu(FOD)$_3$.

Авторы считают, что в результате реакции иодциклизации аллилсульфида **2.12c** образуется иодид 1-иодметил-1,2-дигидро-10*H*-[1,3]тиазоло[2′,3′:3,4][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол **2.20**, который при взаимодействии с морфолином переходит в 1-метилен-1,2-

дигидро[1,3]тиазоло[2′,3′:3,4][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол (**2.21**). Последний изомеризуется под действием раствора щелочи в 1-метил-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[2′,3′:3,4][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол (**2.22**) [62]:

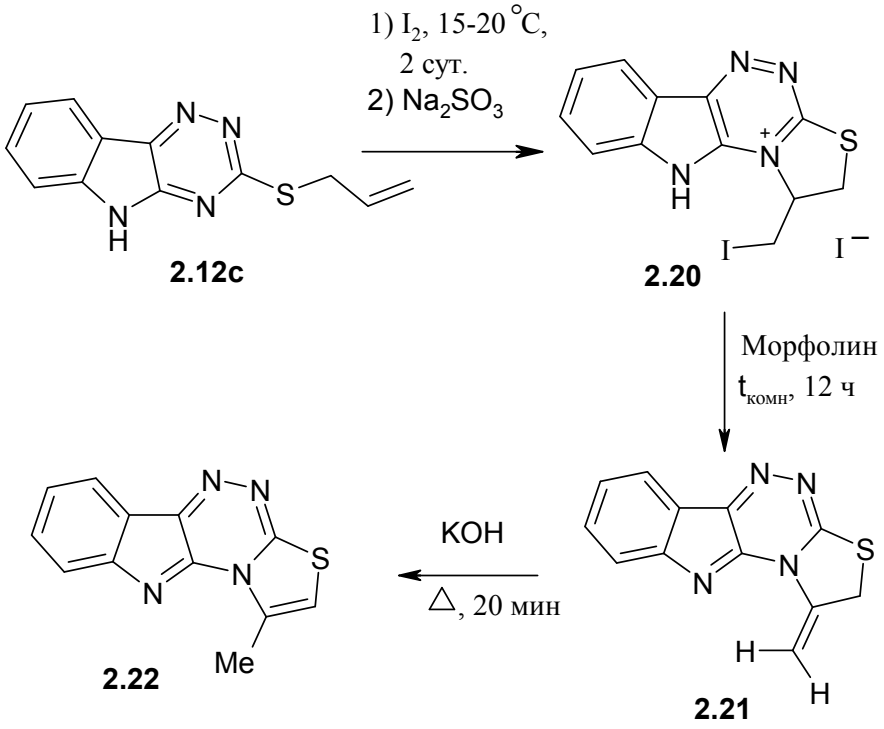


Схема 2.31 – Общая схема синтеза соединений **2.20 -2.22**

Вывод о направлении реакции сделан на основе данных спектра ЯМР ^{1}H соединения **2.21** в присутствии ЛСР, в котором сильнее всего смещается не только сигнал ароматического протона (2.1 м. д.), ближайшего к координационной части молекулы, но и одного из самых удаленных протонов (1.3 м. д.) (рисунок 2.29) [62]. Таким образом, полученные авторами данные являются неоднозначными. В связи с наличием таких противоречивых данных о направлении циклизации аллилсульфида **2.12c** возникла задача более детального исследования направления реакций его галогенциклизации, в частности, с использованием метода рентгеноструктурного анализа (РСА).

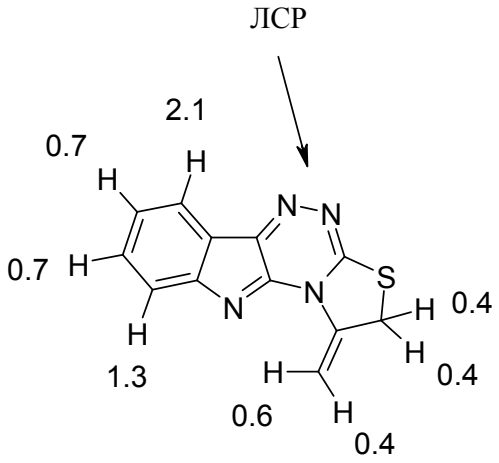
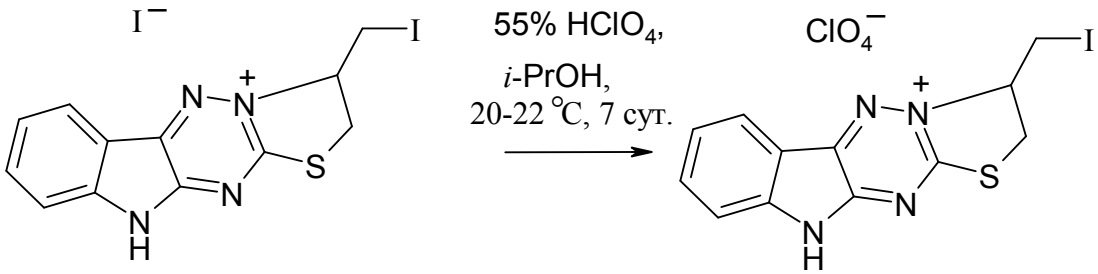


Рисунок 2.29 – Смещение сигналов протонов в спектре ЯМР ^{1}H соединения **2.21** в присутствии ЛСР [62]

С целью получения монокристаллов, иодид **2.19** был переведен в перхлорат 3-иодметил-3,10-дигидро-2*H*-[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (**2.23**), структура которого доказана методом РСА [113]:



2.19 **2.23**, 32 %

Схема 2.32 – Схема синтеза перхлората **2.23**

Согласно данным РСА, перхлорат **2.23** (рисунок 2.30) кристаллизуется в центросимметричной пространственной группе. Фрагмент CH–CH_2–I отличается сильной разупорядоченностью, что отражено в структурной модели путем введения двух позиций для атомов углерода с коэффициентами заселённости 0.6/0.4 и частичным ограничением их анизотропии. Для атома иода определены три позиции с коэффициентами заселённости 0.3/0.6/0.1. Однако, тепловые эллипсоиды данных позиций достаточно сильно анизотропны и частично перекрываются, формируя общую электронную плотность протяжённостью ~2.5 Å. Так как структурное исследование

проводилось при пониженных температурах (135(2) K), то наличие столь сильной разупорядоченности, вероятнее всего, связано не столько с тепловыми колебаниями группы CH_2I, сколько с присутствием в кристаллической упаковке нескольких конформеров, которые стабилизированы за счет специфических межмолекулярных взаимодействий I···I.

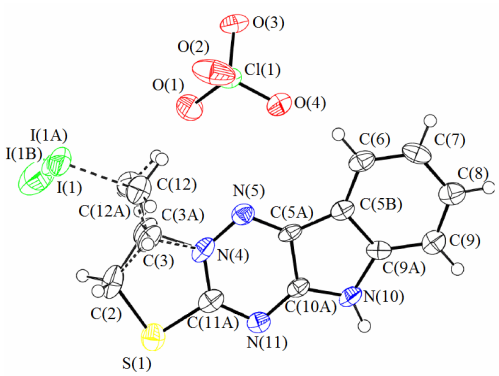


Рисунок 2.30 – Общий вид молекулы соединения **2.23**. Эллипсоиды тепловых колебаний атомов показаны на уровне 50 % вероятности

Иодид **2.19** был исследован на антимикотическую активность против 8 видов грибов. По результатам исследования данное соединение показало слабую антимикотическую активность против культуры гриба Trichophyton rubrum, являющегося возбудителем руброфитии[6].

Нами изучены свойства иодида **2.19** в реакциях с различными основаниями [113]. По данным ЯМР ^{1}H спектра найдено, что при взаимодействии иодида **2.19** с триэтиламином (*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 (**2.24**), 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 (**2.25**):

---

[6] **Руброфития** (синоним: рубромикоз) - высококонтагиозный дерматомикоз, наиболее часто встречающееся грибковое заболевание, поражающее гладкую кожу, ногти стоп, кисти.

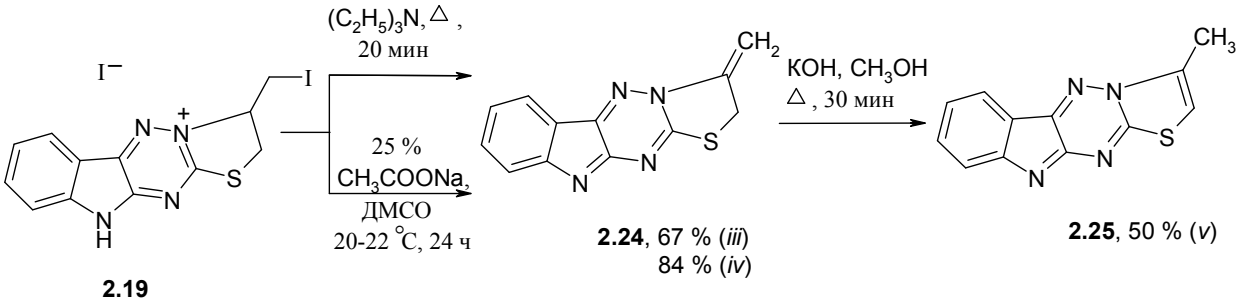


Схема 2.33 – Схема синтеза соединения **2.24** и изомеризация его в тиазолотриазиноиндол **2.25**

В спектре ЯМР ^{1}H соединения **2.24** протоны SCH_2 образуют триплет (4.49 м.д., ^4J=2.2 Гц) за счет дальнего спин-спинового взаимодействия с протонами группы $=CH_2$, которые, в свою очередь, также взаимодействуют друг с другом и образуют сигналы при 5.13 и 5.74 м.д. А в спектре его изомера **2.25** в сильном поле при 2.64 м.д. появляется трехпротонный сигнал метильной группы (д., ^4J=1.2 Гц), а в слабом поле при 7.47 м.д. - сигнал ароматического протона SCH тиазольного цикла.

Методом РСА (рисунок 2.31) установлено, что при взаимодействии иодида **2.19** с системой Na_2CO_3–ДМСО–H_2O (*vi*) образуется гемигидрат тиазолотриазиноиндола **2.25** [113], центросимметричная элементарная ячейка которого строится с участием двух кристаллографически независимых молекул:

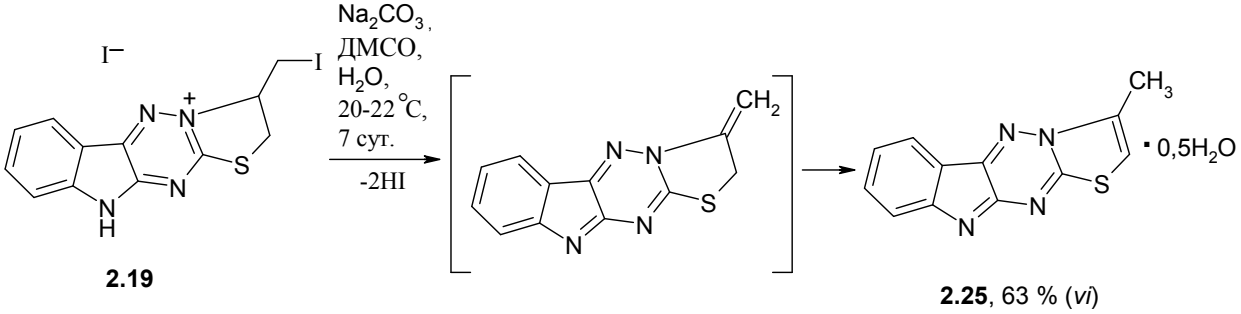


Схема 2.34 – Схема синтеза соединения **2.25** из иодида **2.19**

Связь C(5A)–C(10A) (1.468(3) и 1.472(3) Å для двух кристаллографически независимых молекул кристалла) немного длиннее

типичной ароматической и более характерна одинарным связям сопряжённых неароматических систем, что может быть обусловлено индуктивными эффектами соседних гетероатомов. Общий вид одной из молекул приводится на рисунке 2.31, атомы второй молекулы несут дополнительный индекс "A". Эллипсоиды тепловых колебаний атомов показаны на уровне 50 % вероятности.

В кристалле угол между плоскостями кристаллографически независимых молекул составляет ~14°, при этом молекулы укладываются в стопки вдоль кристаллографической оси *a*. Взаимодействие между молекулами соседних стопок происходит за счёт водородных связей OH···N с участием молекул кристаллизационной воды и азота пиррольного фрагмента гетероцикла (рисунок 2.32).

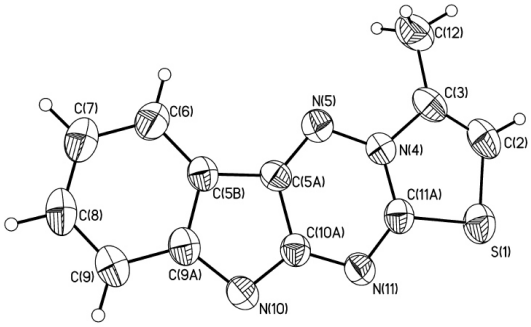


Рисунок 2.31 – Общий вид молекулы соединения **2.25**.

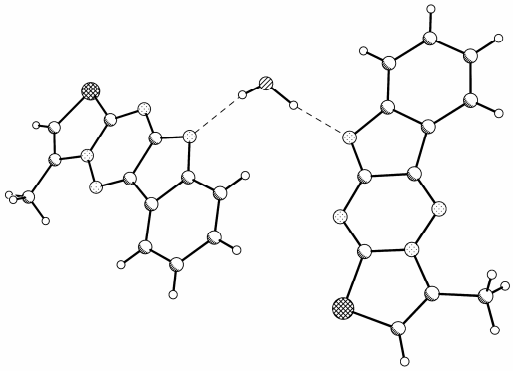


Рисунок 2.32 – Водородные связи в кристалле соединения **2.25**

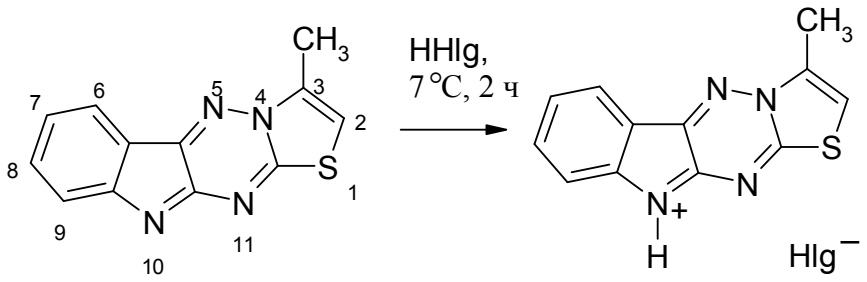
Следует отметить, что в отличие от катиона перхлората **2.23**, в структуре **2.25** не наблюдается выраженная асимметрия связей C–S (таблица 2.5), расхождения по прочим длинам связей сопряженной системы несущественны.

Таблица 2.5 – Избранные длины связей перхлората 3-иодметил-3,10-дигидро-2*H*-[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия **2.23** и 3-метил-[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **2.25**

Связь(Å)	**Соединение 2.23**	**Соединение 2.25**	
		Молекула 1	Молекула 2 («A»)
S(1)-C(11A)	1.716(4)	1.725(2)	1.719(2)
S(1)-C(2)	1.806(4)	1.727(2)	1.720(2)
N(4)-N(5)	1.355(3)	1.367(2)	1.366(2)
N(4)-C(3)	1.515(14)	1.406(2)	1.402(3)
C(10A)-N(10)	1.317(4)	1.306(2)	1.297(3)
C(5B)-C(5A)	1.432(5)	1.430(3)	1.435(3)
C(10A)-C(5A)	1.452(4)	1.472(3)	1.468(3)

Тиазолотриазиноиндол **2.25** 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 **2.25** с галогенводородными кислотами [114]. В реакции 3-метил[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **2.25** с концентрированной HCl нами получен хлорид 3-метил-10*H*-[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (**2.26a**), структура которого установлена методом РСА

(рисунок 2.33). Таким образом, показано, что протонирование идет по атому N-10 (атом азота индольного кольца):



2.25 **2.26**: **a)** Hlg = Cl, 38 %; **b)** Hlg = Br, 46 %.

Схема 2.35 – Схема взаимодействия соединения **2.25** с галогенводородными кислотами

Следует отметить, что образование водородных связей в кристалле гемигидрата соединения **2.25** также происходит с участием атома N-10 (см. рисунок 2.32). По данным РСА в одной кристаллографической ячейке находятся 4 молекулы тиазолотриазиноиндолия и 4 атома хлора. Гетероциклическая система является плоской; выход атома Cl(1) из этой плоскости составляет 0.27 Å. Наблюдаются короткие контакты H(10)···Cl(1) (2.250 Å), N(11A)···S(1B) (3.222 Å), S(1B)··· Cl(1) (3.219 Å) (рисунок 2.34).

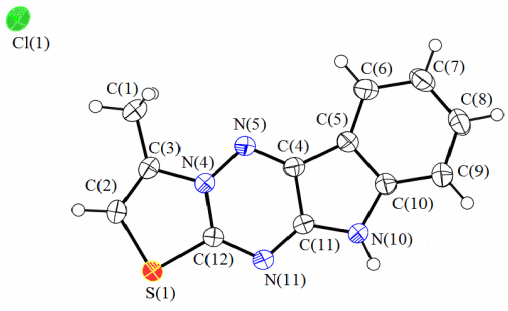


Рисунок 2.33 – Общий вид и принятая в структурном эксперименте нумерация атомов соединения **2.26a**

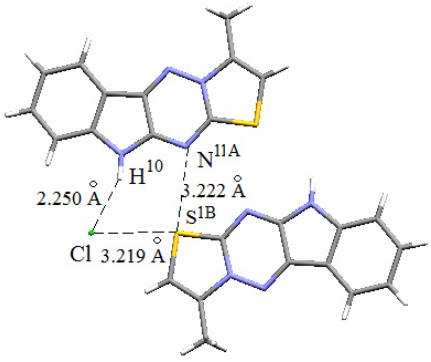


Рисунок 2.34 – Межмолекулярные короткие контакты в кристалле хлорида 3-метил-10*H*-[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия **2.26a**

В таблице 2.6 представлены длины связей в соединении **2.26a**. Как и для непротонированной структуры **2.25** (см. таблицу 2.5) для соединения **2.26a** асимметрии связей C–S не наблюдается.

Таблица 2.6 – Длины связей в хлориде 3-метил-10*H*-[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия **2.26a**

Связь	**Длина (Å)**	**Связь**	**Длина (Å)**
S(1)-C(2)	1.7256(17)	C(2)-C(3)	1.347(3)
S(1)-C(12)	1.7072(17)	C(4)-C(11)	1.453(2)
N(11)-C(12)	1.337(2)	C(9)-C(10)	1.381(2)
N(11)-C(11)	1.318(2)	C(5)-C(10)	1.406(2)
N(10)-C(11)	1.338(2)	C(8)-C(9)	1.391(3)
N(10)-C(10)	1.405(2)	C(7)-C(8)	1.391(3)
N(4)-N(5)	1.3474(19)	C(5)-C(6)	1.388(2)
N(5)-C(4)	1.300(2)	C(4)-C(5)	1.442(2)
N(4)-C(12)	1.370(2)	C(6)-C(7)	1.379(3)
N(4)-C(3)	1.402(2)	C(3)-C(1)	1.479(2)

В спектре ЯМР ^{1}H соединении **2.26a** наблюдается уширенный сигнал протона $N^{+}H$ при 13.99 м.д, а сигналы ароматических протонов и протонов CH_3 группы смещаются в сторону слабого поля по сравнению с протонами исходного тиазолотриазиноиндола **2.25**, что, по-видимому, обусловлено появлением положительного заряда в гетероцикле.

Нами впервые показано [101], что взаимодействие 3-аллилсульфанил-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **2.12c** с бромом в диметилформамиде (ДМФА) протекает с образованием смеси бромида и трибромида 3-бромметил-2,3-дигидро-10*H*-[1,3]тиазоло[2^{l},3^{l}:3,4][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (**II.XII**).

При обработке этой смеси ацетоном был выделен бромид 3-бромметил-2,3-дигидро-10*H*-[1,3]тиазоло[2^{l},3^{l}:3,4][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (**2.27**):

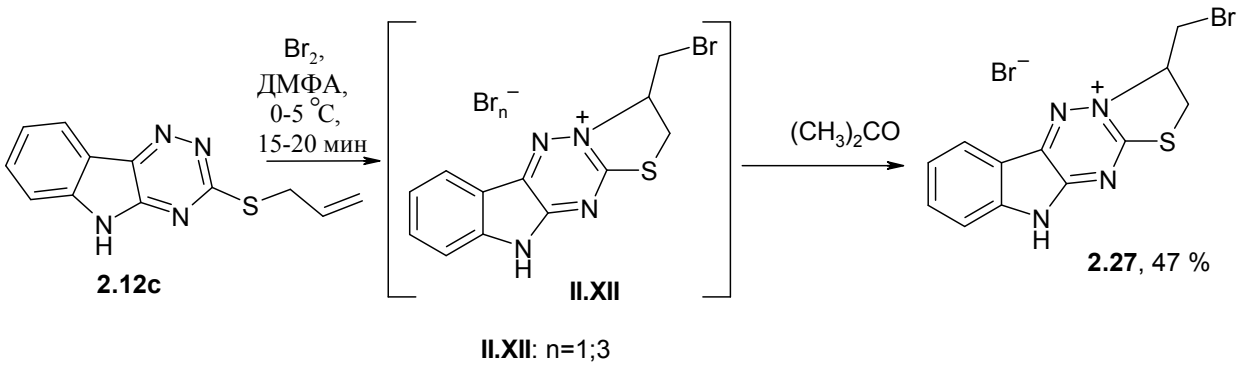


Схема 2.36 – Схема синтеза бромида **2.27**

Галогенциклизация 8-бром-3-аллилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **2.12p** иодом и бромом в хлороформе по данным ЯМР ^{1}H спектров протекает аналогично аллилсульфиду **2.12c** с образованием смеси иодида и трииодида 8-бром-3-иодметил-2,3-дигидро-10*H*-[1,3]тиазоло[2^{l},3^{l}:3,4][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (**2.28**) и бромида 7-бром-3-бромметил-2,3-дигидро-10*H*-[1,3]тиазоло[2^{l},3^{l}:3,4][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (**2.29**), соответственно [104]:

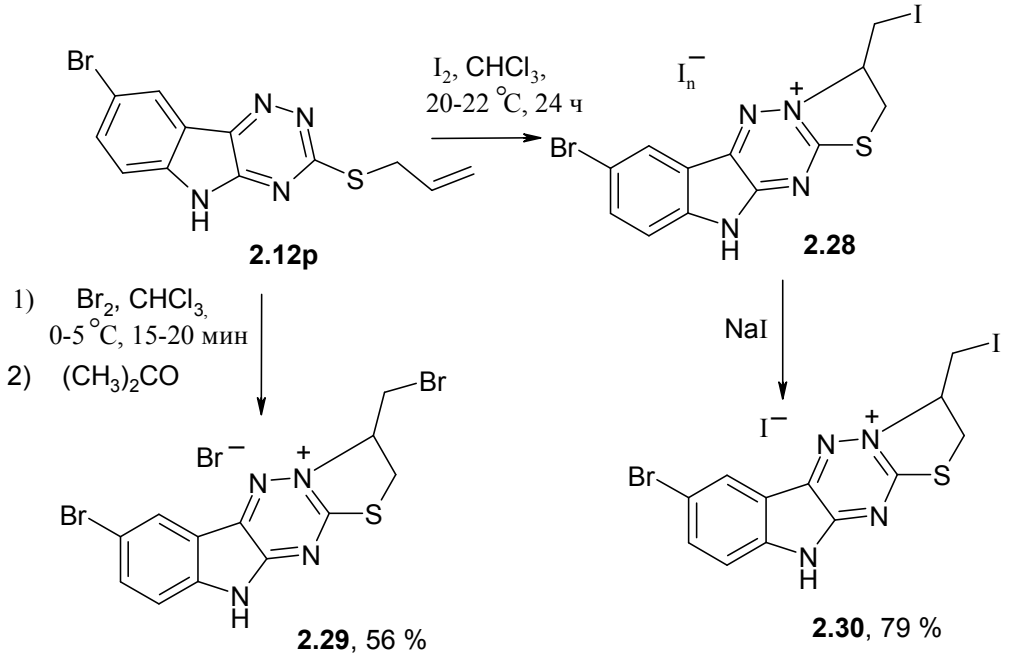


Схема 2.37 – Общая схема синтеза галогенидов **2.28-2.30**

Трииодид **2.28** (n=3) разрушается иодидом натрия в ацетоне до иодида **2.30**.

Галогенциклизация 3-аллилсульфанил-5-бензил-[1,2,4]триазино[5,6-*b*] индола **2.15c** приводит к синтезу галогенидов 3-галогенметил-2,3-дигидро-10-бензил[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (**2.31**, **2.32**):

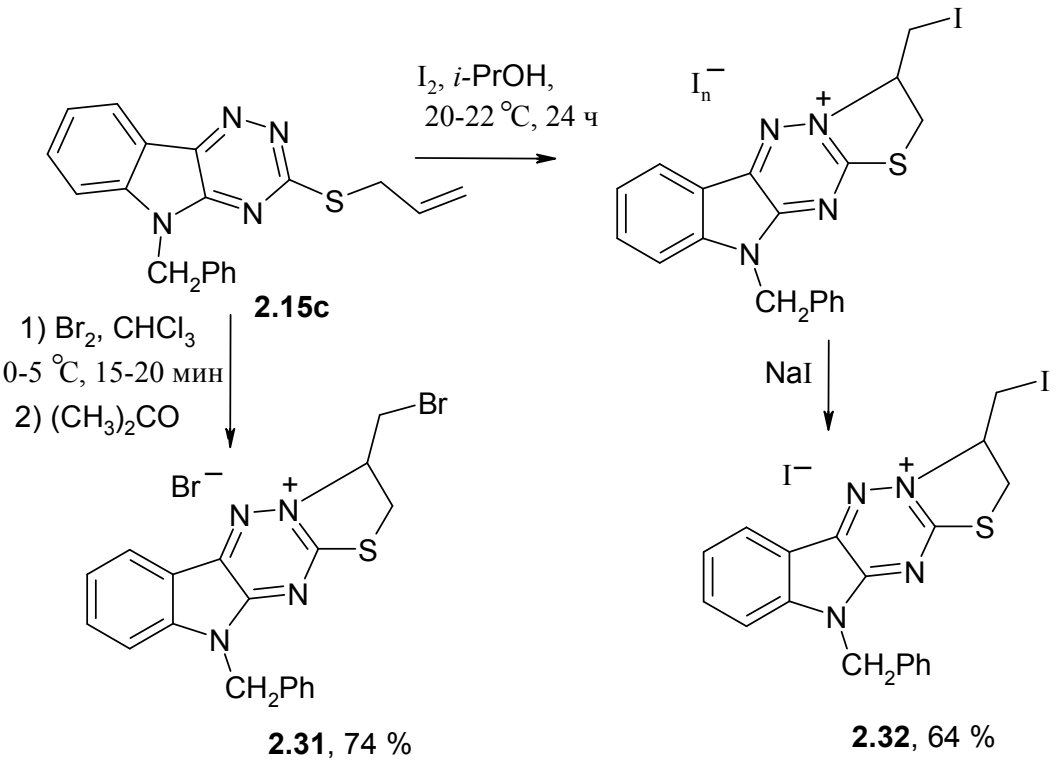
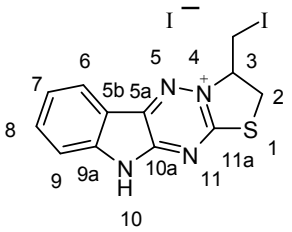
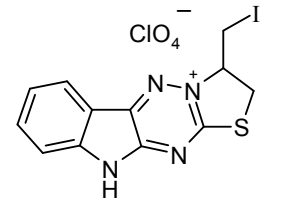


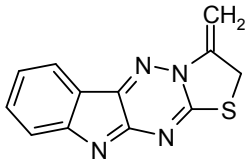
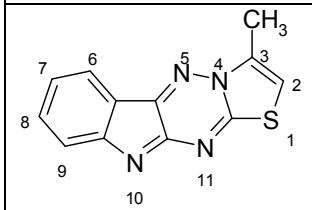
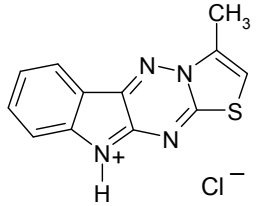
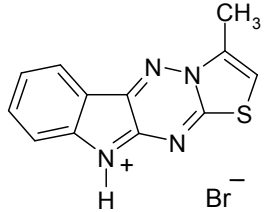
Схема 2.38 – Общая схема синтеза галогенидов **2.31, 2.32**

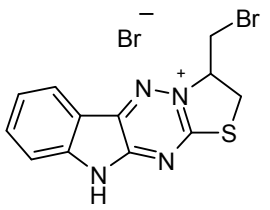
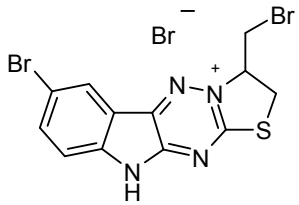
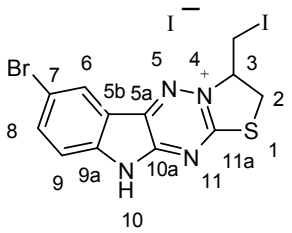
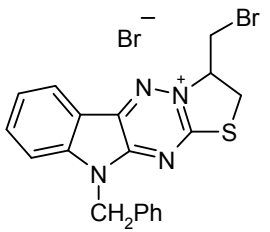
Иодид **2.30** и бромид **2.31** были исследованы на антимикотическую активность против 8 видов грибов, которые оказались устойчивыми к воздействию бромида. А иодид **2.28** проявил умеренно-выраженную антимикотическую активность против гриба Trichophyton rubrum.

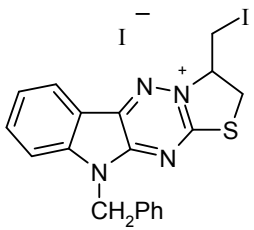
Выходы, температуры плавления и данные спектров ЯМР ^{1}H соединений **2.19, 2.23-2.27, 2.29-2.32** представлены в таблице 2.7. Для соединений **2.23** и **2.25** выходы представлены с учетом различных методов синтеза. Для соединений **2.19** и **2.25** также представлены данные спектров ЯМР ^{13}C.

Таблица 2.7 – Выходы, температуры плавления и данные спектров ЯМР ^{1}H и ЯМР ^{13}C соединений **2.19, 2.23-2.27, 2.29-2.32**

Соединение	**Выход, %**	**Тпл, °С**	**Значение химического сдвига (м.д.) и КССВ (Гц)**
 **2.19**	87	168-169 (с разл.)	Спектр ЯМР ^{1}H (500.13 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д. (*J*, Гц): 3.70 (1H, д.д., ^{2}J=11.9, ^{3}J=6.9, SCH_2); 3.88-3.96 (2H, м., CH_2I); 4.17 (1H, д.д., ^{2}J=11.8, ^{3}J=9.0, SCH_2); 5.44-5.49 (1H, м, H–3); 7.59 (1H, т., ^{3}J = 7.7, H-7); 7.75 (1H, д., ^{3}J = 8.1, H-9); 7.89 (1H, д.д., ^{3}J= 8.1, 7.4, H-8); 8.32 (1H, д., ^{3}J = 7.6, H-6).
			Спектр ЯМР ^{13}C (125.76 МГц, DMSO-d_6) δ , м.д.: 6.32 (CH_2I); 32.80 (C-2); 67.61 (C-3); 114.73 (C-9); 116.45 (C-5a); 123.56 (C-8); 125.20 (C-6); 134.61 (C-7); 140.86 (C-10a); 144.28 (C-5b); 148.40 (C-9a); 167.51 (C-11a).
 **2.23**	32	206-207	Спектр ЯМР ^{1}H (500.13 МГц, DMSO-d_6) δ , м.д. (*J*, Гц): 3.72 (1H, д.д., ^{2}J=11.9, ^{3}J=6.9, SCH_2); 3.88-3.96 (2H, м., CH_2I); 4.17 (1H, д.д., ^{2}J=11.9, ^{3}J=9.1, SCH_2); 5.46-5.52 (1H, м, H–3); 7.62 (1H, т., ^{3}J = 7.6, H-7); 7.76 (1H, д., ^{3}J = 8.1, H-9); 7.68 (1H, д.д., ^{3}J= 8.1, 7.4, H-8); 8.31 (1H, д., ^{3}J = 7.6, H-6).

 **2.24**	67 (*iii*), 84 (*iv*)	205-206 (с разл.)	Спектр ЯМР ^{1}H (500.13 МГц, DMSO-d_6) δ , м.д. (*J*, Гц): 4.49 (2H, т., ^4J=2.2, SCH_2); 5.13 (1H, д.т., ^2J=^4J=2.2, =CH_2); 5.74 (1H, д.т., ^2J=^4J=2.2, =CH_2); 7.33 (1H, т., ^3J = 7.7, H-7); 7.60-7.69 (2H, м., H-9, H-8); 8.06-8.09 (1H, м., H-6).
 **2.25**	63 (*v*), 50 (*vi*)	139-140 (с разл.)	Спектр ЯМР ^{1}H (500.13 МГц, DMSO-d_6) δ , м.д. (*J*, Гц): 2.64 (3H, д., ^4J=1.2, CH_3); 7.33 (1H, т., ^3J = 6.9, H-7); 7.47 (1H, кв., ^4J=1.2, SCH); 7.69 (1H, м., H-9); 7.72 (1H, м., H-8); 8.22 (1H, д., ^3J = 8.0, H-6). Спектр ЯМР ^{13}C (125.76 МГц, DMSO-d_6) δ , м.д.: 13.08 (CH_3); 105.92 (C-9); 118.71 (C-2); 119.16 (C-5a); 120.99 (C-8); 122.74 (C-6); 133.06 (C-7); 135.57 (C-10a); 144.23 (C-5b); 150.49 (C-9a); 157.66 (C-3); 160.18 (C-11a).
 **2.26a**	38	283-285 (с разл.)	Спектр ЯМР ^{1}H (500.13 МГц, DMSO-d_6) δ , м.д. (*J*, Гц): 2.72 (3H, д., ^4J=1.2, CH_3); 7.48 (1H, т., ^3J = 7.3, H-7); 7.72-7.78 (1H, м., H-9); 7.84-7.89 (1H, м., H-8);7.80 (1H, кв., ^4J=1.0, SCH); 8.35 (1H, д., ^3J = 7.9, H-6).
 **2.26b**	46	318-319 (с разл.)	Спектр ЯМР ^{1}H (500.13 МГц, DMSO-d_6) δ , м.д. (*J*, Гц): 2.79 (3H, д., ^4J=1.2, CH_3); 7.64 (1H, т., ^3J = 7.1, H-7); 7.83 (1H, д., ^3J = 8.1, H-9); 7.97-8.01 (1H, м., H-8); 8.17 (1H, кв., ^4J=0.9, SCH); 8.49 (1H, д., ^3J = 7.7, H-6).

 **2.27**	47	298-299 (с разл.)	Спектр ЯМР ^{1}H (500.13 МГц, DMSO-d_6) δ , м.д. (*J*, Гц): 3.85 (1H, д.д., ^2J=11.9, ^3J=6.9, SCH_2); 4.17-4.23 (2H, м., CH_2Br); 4.28 (1H, д.д., ^2J=11.9, ^3J=5.1, SCH_2); 5.73-5.80 (1H, м, H–3); 7.62 (1H, т., ^3J = 7.9, H-7); 7.75 (1H, д., ^3J = 8.2, H-9); 7.91 (1H, д.д., ^3J= 8.2, 7.9, H-8); 8.32 (1H, д., ^3J = 7.9, H-6).
 **2.29**	56	320-322 (с разл.)	Спектр ЯМР ^{1}H (500.13 МГц, DMSO-d_6) δ , м.д. (*J*, Гц): 3.92 (2H, д., ^3J = 6.7, CH_2Br); 4.07 (1H, д.д., ^2J=11.3, ^3J=5.5, SCH_2); 4.25 (1H, д.д., ^2J=11.3, ^3J=5.1, SCH_2); 5.69-5.75 (1H, м, H–3); 7.69 (1H, д., ^3J = 8.6, H-9); 8.01 (1H, д.д., ^3J= 8.6, ^4J= 1.9, H-8); 8.51 (1H, д., ^4J = 1.9, H-6).
 **2.30**	79	214-215 (с разл.)	Спектр ЯМР ^{1}H (500.13 МГц, DMSO-d_6) δ , м.д. (*J*, Гц): 3.63 (1H, д.д., ^2J=11.9, ^3J=6.8, SCH_2); 3.86-3.93 (2H, м., CH_2I); 4.11 (1H, д.д., ^2J=11.9, ^3J=9.1, SCH_2); 5.33-5.39 (1H, м, H–3); 7.65 (1H, д., ^3J = 8.6, H-9); 7.83 (1H, д.д., ^3J= 8.7, ^4J= 1.5, H-8); 8.47 (1H, д., ^4J = 1.5, H-6).
 **2.31**	74	140-141 (с разл.)	Спектр ЯМР ^{1}H (500.13 МГц, DMSO-d_6) δ , м.д. (*J*, Гц): 3.89 (1H, д.д., ^2J=11.5, ^3J=7.3, SCH_2); 4.203-4.35 (2H, м., CH_2Br); 4.32 (1H, д.д., ^2J=11.5, ^3J=5.0, SCH_2); 5.70 (2H, д., ^4J=2.0, NCH_2); 5.77-5.84 (1H, м, H–3); 7.31-7.47 (5H, м., Ph); 7.67 (1H, д.д., ^3J = 8.1, 7.5, H-7); 7.87 (1H, д., ^3J = 7.5, H-9); 7.94 (1H, д.д., ^3J= 8.1, 7.5, H-8); 8.39 (1H, д., ^3J = 7.5, H-6).

 **2.32**	64	158-159 (с разл.)	Спектр ЯМР ^{1}H (500.13 МГц, DMSO-d_6) δ , м.д. (*J*, Гц): 3.78 (1H, д.д., ^2J=11.9, ^3J=7.3, SCH_2); 3.90-3.98 (2H, м., CH_2I); 4.23 (1H, д.д., ^2J=11.9, ^3J=8.9, SCH_2); 5.70 (2H, д., ^4J=4.1, NCH_2); 5.50-5.57 (1H, м, H–3); 7.31-7.41 (5H, м., Ph); 7.67 (1H, д.д., ^3J = 8.1, 7.5, H-7); 7.87 (1H, д., ^3J = 7.5, H-9); 7.94 (1H, д.д., ^3J= 8.1, 7.5, H-8); 8.39 (1H, д., ^3J = 7.5, H-6).

Примечание к таблице **2.7**: (*iii*) – триэтиламин; (*iv*) - ацетат натрия; (*v*) - раствор КОН в метаноле; (*vi*) - карбонат натрия в ДМСО.

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

Нами впервые изучена галогенциклизация 3-(2-бромпропен-2-сульфанил)-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **2.12h** и 3-металлилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **2.12i** , которые интересны тем, что в отличие от 3-аллилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **2.12c** в них при двойной связи имеется атом брома и электронодонорная группа CH_3.

Бромциклизация бромаллилсульфида **2.12h** в уксусной кислоте протекает по атому N-2 триазинового цикла с образованием трибромида 3-бромметил[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (**2.33**), структура которого установлена методами РСА и ЯМР ^{1}H. В отличие от аллилсульфида **2.12c**, реакция не останавливается на стадии трибромида 3-бром-3-бромметил[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (**II.XIII**), а идет его дальнейшее дегидробромирование с образованием трибромида **2.33**:

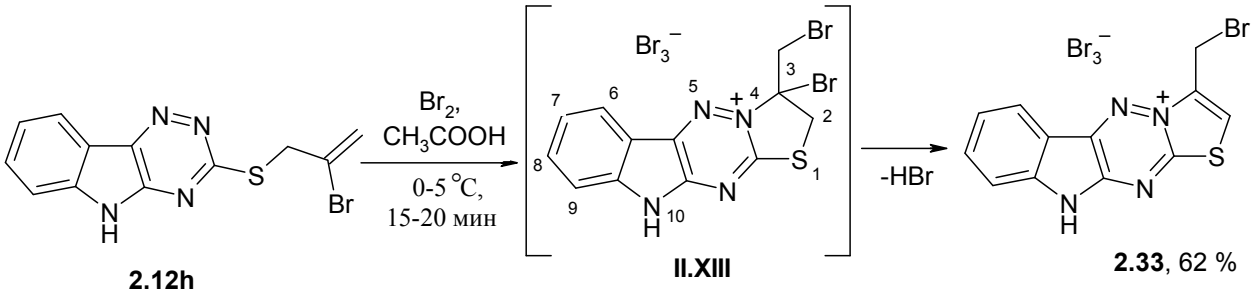


Схема 2.39 – Схема синтеза трибромида 3-бромметил[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия **2.33**

При этом водород отщепляется из положения 2, а бром - из положения 3. В связи с этим в ЯМР ^{1}H спектре появляется синглет ароматического протона H-2 при 8.62 м.д., синглет протонов CH_2Br наблюдается при 5.25 м.д. Общий вид молекулы трибромида **2.33** и нумерация атомов в рамках ренгеноструктурного анализа представлены на рисунке 2.35. Также по

результатам рентгеноструктурного анализа соединения **2.33** в одной кристаллической ячейке находятся четыре молекулы 3-бромметил[1,3]тиазоло[3^{1},2^{1}:2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия и четыре аниона Br_3^-. Трибромид кристаллизуется в моноклинной кристаллографической сингонии, пространственной группе $P2_{1/c}$.

Гетероциклическая система плоская, выход атома Br(1) из плоскости тиазольного цикла составляет 1.779 Å (рисунок 2.36). Выход атома Br(4) в противоионе Br_3^- из плоскости гетероцикла максимальный по сравнению с атомами Br(2) и Br(3) и составляет 0.615 Å (см. рисунок 2.36). В анионе Br^{3-} проявляется асимметрия связей: Br(2) – Br(3) (2.73 Å) и Br(3) – Br(4) (2.39 Å), что иногда встречается в структуре трибромид-ионов [115, 116]. Асимметрия может быть связана с тем, что атом Br(2) в анионе Br_3^- имеет короткие контакты с атомами H(10) и N(10) катиона. В анионе Br_3^- угол между атомами Br(2) – Br(3) – Br(4) составляет 177° (см. рисунок 2.36).

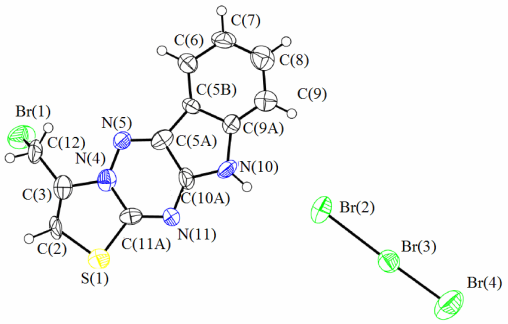


Рисунок 2.35 – Общий вид молекулы и эллипсоиды тепловых колебаний атомов соединения **2.33**

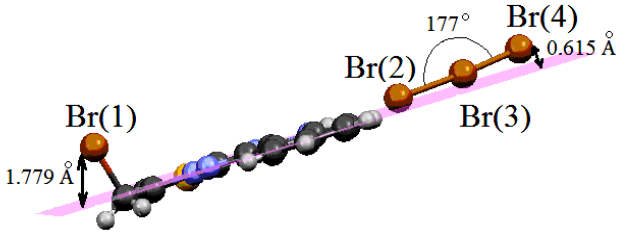
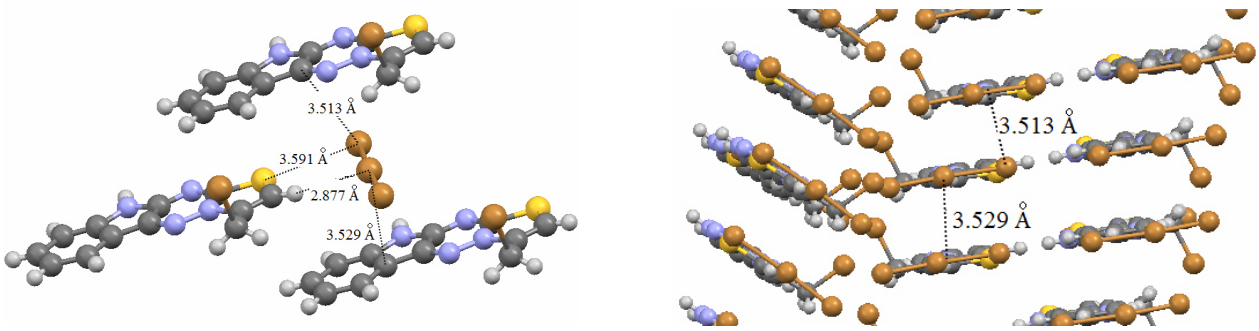


Рисунок 2.36 – Выход атомов Br(1) и Br(4) из плоскости гетероцикла **2.33** и угол между атомами Br(2) – Br(3) – Br(4) в анионе Br_3^-

Имеются короткие контакты H(10)···Br(2) (2.51 Å), N(10)···Br(2) (3.31 Å), S(1)···Br(2) (3.60 Å), что меньше суммы ван-дер-ваальсовых радиусов указанных атомов [95]. Наблюдаются опорные контакты: H(2)···Br(3) (2.88 Å), H(8)···Br(3) (2.99 Å), H(12B)···Br(3) (3.00 Å), C(5A)···Br(3) (3.51 Å) и C(5B)···Br(3) (3.53 Å) (рисунок 2.37).



а) б)

Рисунок 2.37 – Короткие и опорные контакты в кристалле **2.33** (а) и упаковка молекул в стопки (б)

Следует отметить, что расхождения длин ароматических связей C-C в бензольном кольце и связей C-S тиазольноко цикла в структуре **2.33** (таблица 2.8) по сравнению с другими производными тиазолотриазиноиндола **2.25** (см. таблицу 2.5) и **2.26a** (см. таблицу 2.6) не значительны.

Таблица 2.8 – Длины связей в трибромиде 3-бромметил[1,3]тиазоло[3^{l},2^{l}:2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия **2.33**

Связь	**Длина, Å**	**Связь**	**Длина, Å**
Br(1)-C(12)	1.934(16)	C(5B)-C(5A)	1.430(18)
S(1)-C(11A)	1.715(14)	C(9A)-C(9)	1.335(18)
S(1)-C(2)	1.717(14)	C(9A)-N(10)	1.443(16)
C(3)-N(4)	1.430(16)	C(10A)-N(11)	1.322(16)
C(3)-C(2)	1.317(18)	C(10A)-C(5A)	1.476(18)
C(3)-C(12)	1.454(19)	C(10A)-N(10)	1.340(16)
N(4)-C(11A)	1.399(16)	C(11A)-N(11)	1.306(16)
N(4)-N(5)	1.363(14)	N(5)-C(5A)	1.294(16)
C(5B)-C(9A)	1.417(18)	C(9)-C(8)	1.37(2)

C(5B)-C(6)	1.371(18)	C(6)-C(7)	1.379(18)
		C(7)-C(8)	1.38(2)

В отличие от бромциклизации, иодциклизация бромаллилсульфида **2.12h** не идет, а происходит образование его комплекса с иодом, который легко разрушается раствором тиосульфата натрия до исходного соединения **2.12h**.

Бромциклизация металлилсульфида **2.12i** в хлороформе идет аналогично бромциклизации аллилсульфида **2.12c** с образованием бромида 3-бромметил-3-метил-2,3-дигидро-10*H*-[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (**2.34**) с выходом 69 %. В уксусной кислоте повышается электрофильность брома и реакция идет как по схеме бромциклизации, так и в положение 8 бензольного кольца. При этом наряду с бромидом **2.34** образуется бромид 7-бром-3-бромметил-3-метил-2,3-дигидро-10*H*-[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (**2.35**) в соотношении 1:3, соответственно (схема 2.40).

В ЯМР ^{1}H спектрах соединений **2.34** и **2.35** протоны SCH_2- группы, в отличие от исходного соединения **2.12i**, образуют два дублета дублетов при 3.97 и 4.07 м.д., а протоны CH_2Br – мультиплет при 4.19-4.25 м.д. Следует отметить, что наличие атома брома в бензольном цикле в соединении **2.35** незначительно влияет на величины химических сдвигов ароматических протонов и протонов SCH_2- группы по сравнению с соединением **2.34**.

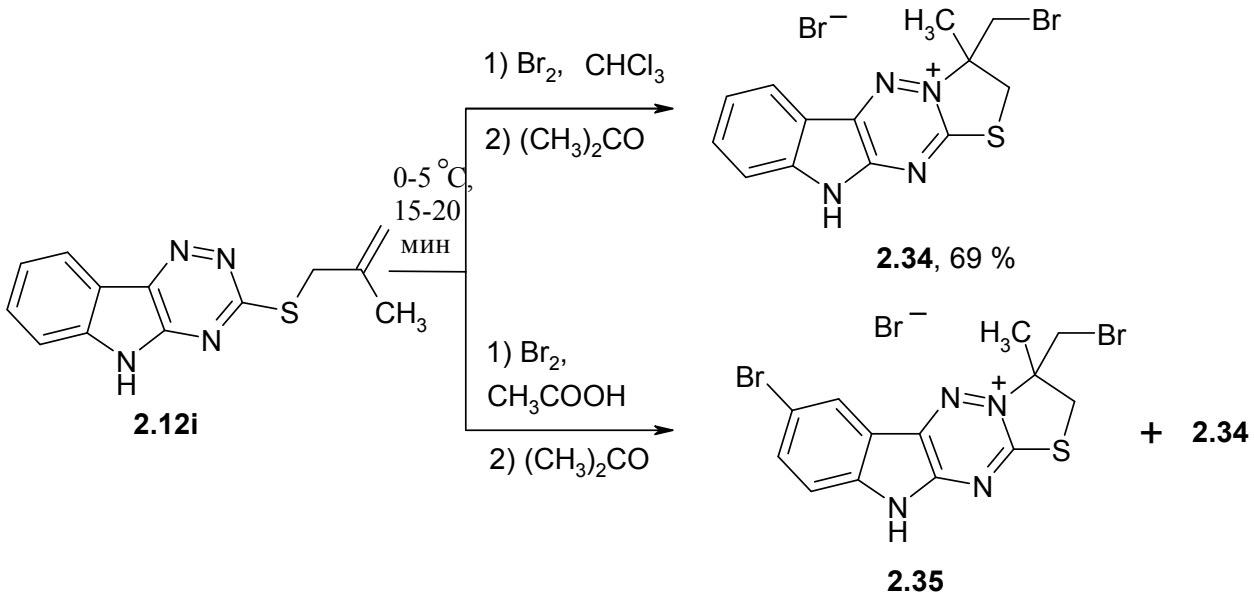


Схема 2.40 – Схема синтеза бромидов **2.34** и **2.35**

В отличие от бромаллилсульфида **2.12h** иодциклизация металлилсульфида **2.12i** в изопропиловом спирте при комнатной температуре протекает с образованием оранжевых кристаллов иодида 3-иодметил-3-метил-10-гидро-2*H*-[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (**2.36**), структура которого была подтверждена методами РСА и ЯМР ^{1}H:

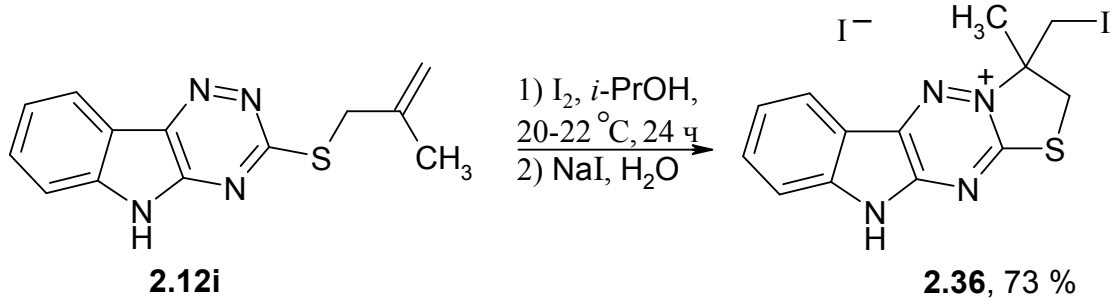
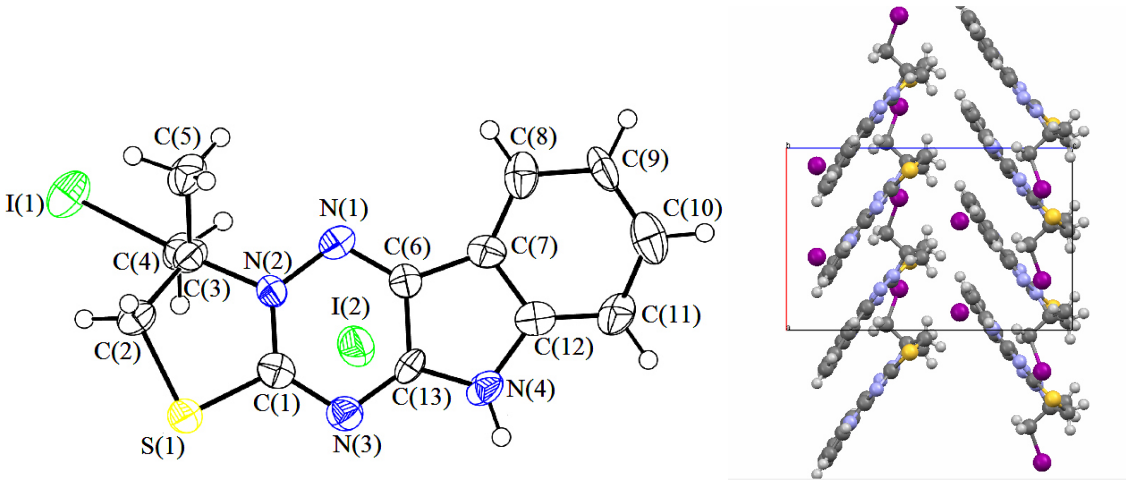


Схема 2.41 – Схема синтеза иодида **2.36**

По результатам рентгеноструктурного анализа элементарная ячейка иодида **2.36** строится с участием четырех молекул 3-иодметил[1,3]тиазоло[3^1,2^1:2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия и четырех анионов I^-. Иодид кристаллизуется в ромбической кристаллографической сингонии, пространственной группе $Pca2_1$. Общий вид молекулы иодида **2.36,**

нумерация атомов в рамках рентгеноструктурного анализа и упаковка молекул вдоль оси b приведены на рисунке 2.38а,б.



а) б)

Рисунок 2.38 – Общий вид молекулы, эллипсоиды тепловых колебаний атомов и нумерация атомов в рамках рентгеноструктурного анализа (а); упаковка молекул вдоль оси b (б) для иодида **2.36**

Атомы гетероциклической системы лежат практически в одной плоскости, выход атома C(4) – 1.775 Å, атома I(1) – 2.455 Å, аниона иода I(2) – 3.830 Å (рисунок 2.39).

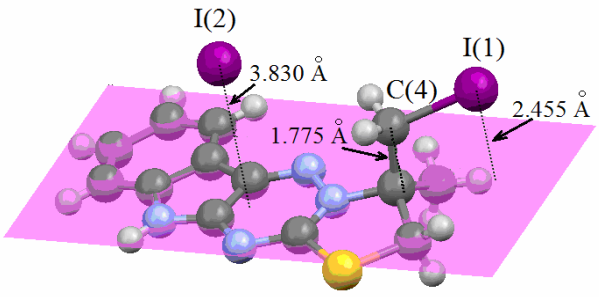
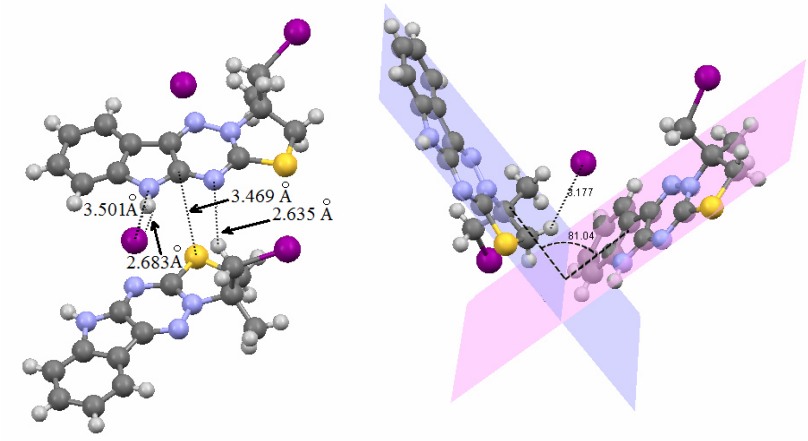


Рисунок 2.39 – Выход атомов C(4), I(1), I(2) из плоскости циклов для структуры иодида **2.36**

По данным РСА внутри стопок наблюдаются межмолекулярные короткие контакты: имеются короткие контакты S(1)···C(13) (3.469 Å) и I(2)···H(4) (2.683 Å), что меньше суммы ван-дер-ваальсовых радиусов указанных атомов [95]. А также наблюдаются опорные контакты: N(3)···H(4a) (2.635 Å) и I(2)···N(4) (3.501 Å) (рисунок 2.40а). Стопки молекул

упаковываются за счет коротких контактов I(2)···H(2) (3.177 Å) (рисунок 2.40а,б). Угол между стопками молекул составляет 81 °.



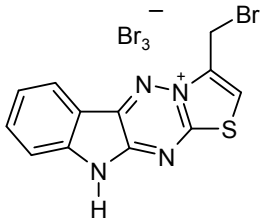
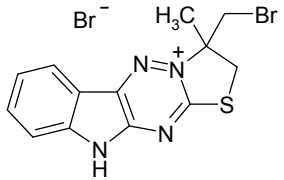
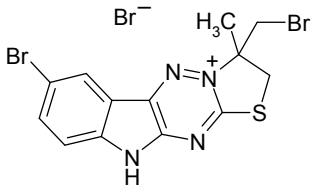
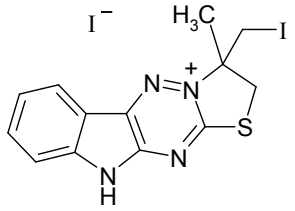
а) б)

Рисунок 2.40 – Межмолекулярные короткие контакты внутри стопок молекул иодида **2.36** (а) и взаимодействие молекул и угол между стопками молекул иодида **2.36** (б)

Следует отметить, что для иодида **2.36**, как и для структуры перхлората 3-иодметил-3,10-дигидро-2*H*-[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия **2.23** (см. таблицу 2.5), наблюдается асимметрия связей C – S: длина связи C(1)-S(1) составляет 1.726(11), а связи C(2)-S(1) - 1.830(11).

Выходы, температуры плавления и данные спектров ЯМР ^{1}H соединений **2.33 - 2.36** приведены в таблице 2.9. Следует отметить, что сигналы протонов группы CH_2Br в соединении **2.33** смещены в сторону слабого поля на 1 м.д. по сравнению с соединениями **2.34** и **2.35**. По-видимому, это может быть связано с тем, что в соединении **2.33** группа CH_2Br связана с ароматическим циклом. В отличае от протонов CH_2Br группы, сигнал которых наблюдается в ЯМР ^{1}H спектре продукта бромциклизации соединения **2.12i** при 4.22 м.д., сигнал протонов CH_2I группы в продукте иодциклизации соединения **2.12i** накладывается на сигнал протонов SCH_2 группы и проявляется в виде мультиплета при 3.92 - 4.00 м.д.

Таблица 2.9 – Выходы, температуры плавления и данные спектров ЯМР ^{1}H соединений **2.33-2.36**

Соединение	Выход, %	Тпл, °С	Значение химического сдвига (м.д.) и КССВ (Гц)
 **2.33**	62	230-232 (с разл.)	Спектр ЯМР 1H (500.13 МГц, DMSO-d6) δ, м.д. (*J*, Гц): 5.25 (2H, с., CH_2Br); 7.68 (1H, д.д., ^3J = 7.7, 7.1, H-7); 7.84 (1H, д, ^3J = 8.2, H-9); 8.01 (1H, д.д, ^3J = 8.2, 7.5, H-8); 8.50 (1H, д, ^3J = 7.7, H-6); 8.62 (1H, с., SCH);14.14 (1H, уш. с, NH).
 **2.34**	69	271-272 (с разл.)	Спектр ЯМР ^{1}H (500.13 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д. (*J*, Гц): 1.89 (3H, с., CH_3); 3.93 (1H, д., ^2J=12.2, SCH_2); 4.07 (1H, д., ^2J=12.2, SCH_2); 4.23 (2H, с., CH_2Br); 7.63 (1H, т., ^3J = 7.8, H-7); 7.75 (1H, д, ^3J = 8.1, H-9); 7.93 (1H, т., ^3J = 7.8, H-8); 8.33 (1H, д., ^3J= 7.8, H-6).
 **2.35**	-	-	Спектр ЯМР ^{1}H (500.13 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д. (*J*, Гц): 1.89 (3H, с., CH_3); 3.97 (1H, д., ^2J=12.2, SCH_2); 4.07 (1H, д., ^2J=12.2, SCH_2); 4.22 (2H, д., *J* = 4.9, CH_2Br); 7.72 (1H, д, ^3J = 8.6, H-9); 8.07 (1H, д.д, ^3J = 8.6, ^4J= 1.9, H-8); 8.57 (1H, д., ^4J= 1.9, H-6).
 **2.36**	73	219-220 (с разл.)	Спектр ЯМР ^{1}H (500.13 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д. (*J*, Гц): 1.93 (3H, с., CH_3); 3.92-4.00 (4H, м., SCH_2, CH_2I); 7.61 (1H, т., ^3J = 7.6, H-7); 7.75 (1H, д, ^3J = 7.9, H-9); 7.91 (1H, т., ^3J = 7.6, H-8); 8.32 (1H, д., ^3J= 7.9, H-6).

2.4.3. Галогенциклизация 3-пренилсульфанил- и 3-(3-хлорпропен-2-ил)сульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолов

В 3-пренилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индоле **2.12j** при двойной связи имеются две электронодонорные метильные группы, а в 3-(3-хлорпропен-2-ил)сульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индоле **2.12m** - атом хлора. В связи с этим их галогенциклизация может протекать с образованием пятичленного тиазольного или шестичленного тиазиниевого циклов.

Пренилсульфид **2.17j** реагирует с бромом в уксусной кислоте при 0° С и иодом в хлороформе с аннелированием шестичленного цикла и образованием бромида 3-бром-4,4-диметил-2,3,4,11-тетрагидро[1,3]тиазино[3^{l},2^{l}:2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (**2.37**) и иодида 3-иод-4,4-диметил-2,3,4,11-тетрагидро[1,3]тиазино[3^{l},2^{l}:2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (**2.38**) [102] (схема 2.42). По-видимому, это обусловлено тем, что реакция протекает по карбкатионному механизму и электрофильная атака атома брома направлена на *β*-углеродный атом, так как при этом образуется более устойчивый третичный карбкатион (**II.IV**). В случае протекания реакции через бромониевый ион **II.XV** для образования продукта с шестичленным циклом атом азота должен атаковать стерически затрудненный атом углерода.

Полное отнесение сигналов ^{1}H и ^{13}C и подтверждение предложенной структуры **2.37** сделано с помощью комбинации двумерных ЯМР экспериментов 2D ^{1}H-^{13}C HSQC, HMBC (рисунок 2.41б,в).

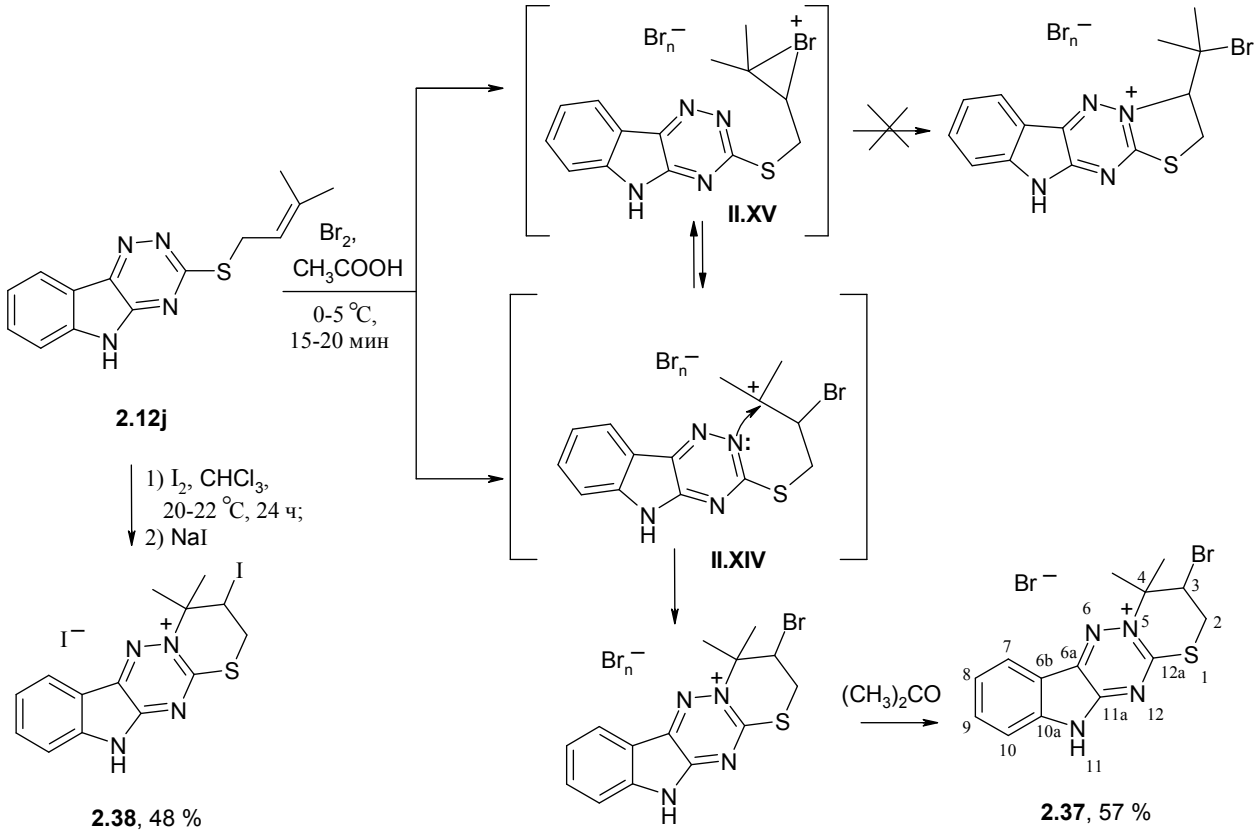
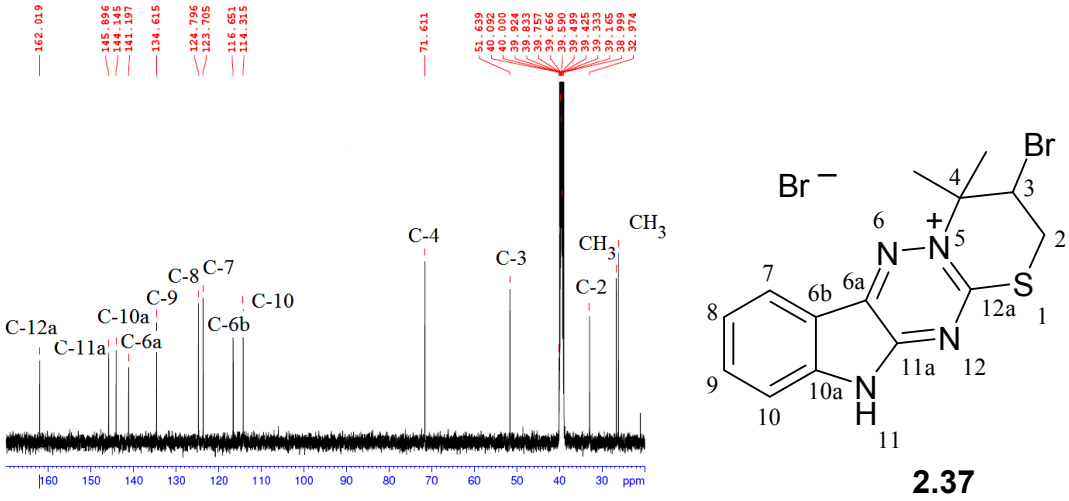
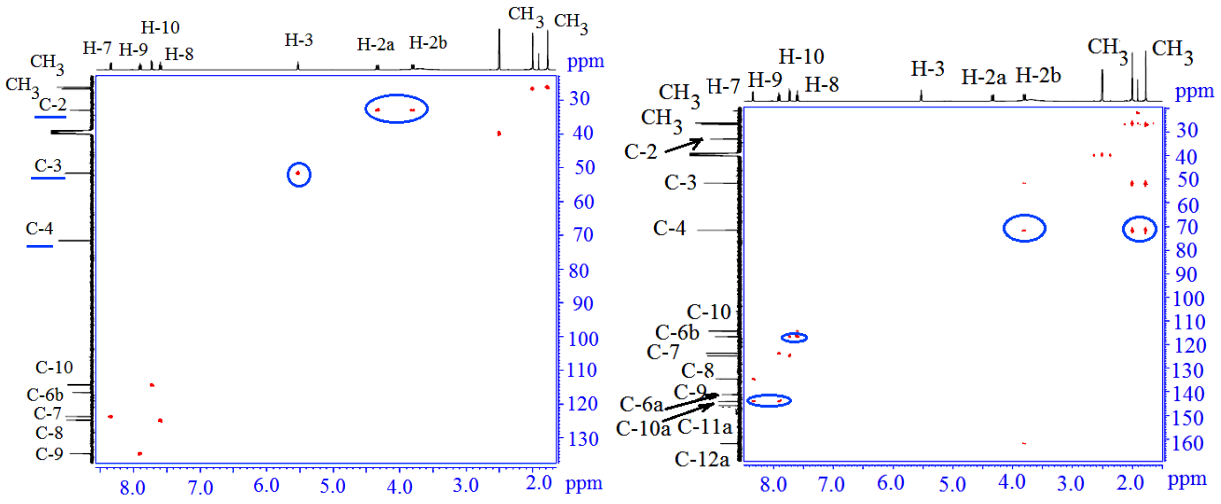


Схема 2.42 – Схема бромциклизации соединения **2.12j**



а)



б) в)

Рисунок 2.41 – Спектр ЯМР ^{13}C (а) соединения **2.37**, эксперименты 2D ^{1}H-^{13}C HSQC (б) и 2D ^{1}H-^{13}C HMBC (в) для соединения **2.37**

По данным спектра HSQC (см. рисунок 2.41б) бромида **2.37** протоны 3-CH и 2-CH_2 образуют спиновую систему ABX и принадлежат атомам углерода со сдвигами δ_C 51.64 и 32.97 м.д., соответственно. Самым слабопольным алифатическим углеродом (δ_C 71.61 м.д.) является не имеющий кросс-пиков с водородами четвертичный углерод C-4, находящийся в *α*-положении к атому азота N-5 (см. рисунок 2.41а). В случае образования тиазольного цикла самый слабопольный алифатический углерод был бы связан с одним протоном, чего мы не наблюдаем.

В спектре HMBC (см. рисунок 2.41в) наблюдаются кросс-пики между четвертичным углеродом C-4 и протонами метильных групп и группы SCH_2. Четвертичные углероды триазиноиндольного фрагмента C-6a, C-6b, C-10a обнаружены по кросс-пикам с ароматическими протонами. Не имеющий кросс-пиков в спектрах HSQC и HMBC единственный сигнал при 145.9 м.д относится к углероду C-11a.

По данным ЯМР ^{1}H при взаимодействии пренилсульфида **2.12j** с иодом также как и при бромциклизации происходит аннелирование шестичленного цикла. Сигналы протонов метильных групп, группы SCH_2, CHHlg и

ароматических протонов бензольного цикла в спектрах ЯМР ^{1}H соединений **2.37** и **2.38** имеют близкие значения.

По данным спектров ЯМР ^{1}H, ^{13}C и 2D экспериментов ^{1}H-^{13}C HSQC, HMBC (рисунок 2.42) нами было найдено, что бромциклизация хлораллилсульфида **2.12m** в хлороформе или в уксусной кислоте приводит к аннелированию пятичленного цикла и синтезу бромида 3-[бромхлорметил]-2,3,-дигидро-10*H*-[1,3]тиазоло[3^{l},2^{l}:2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (**2.39**) [103]:

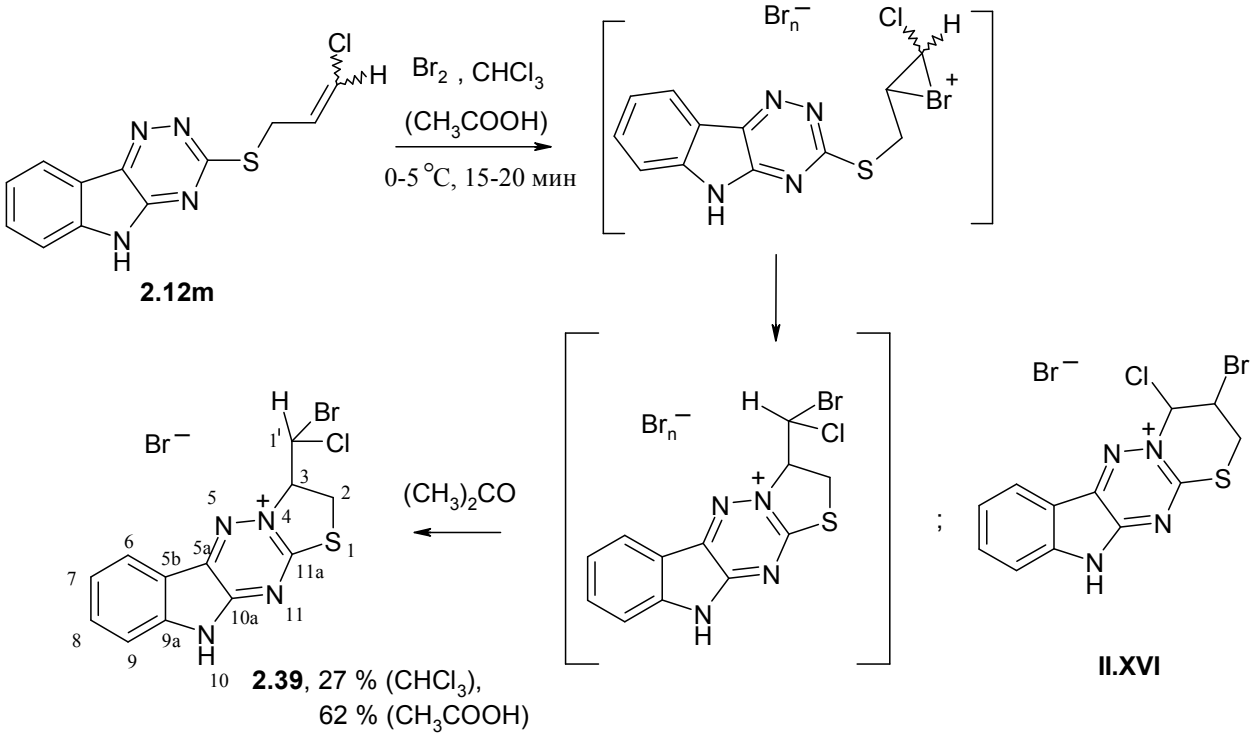
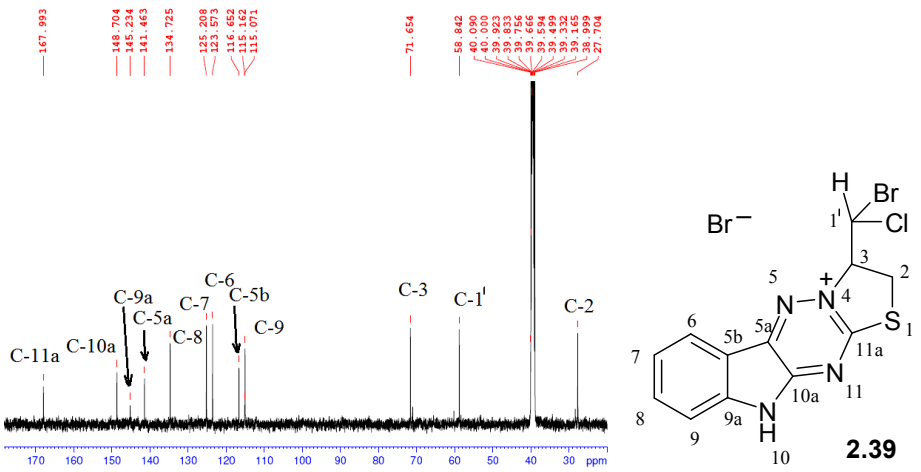
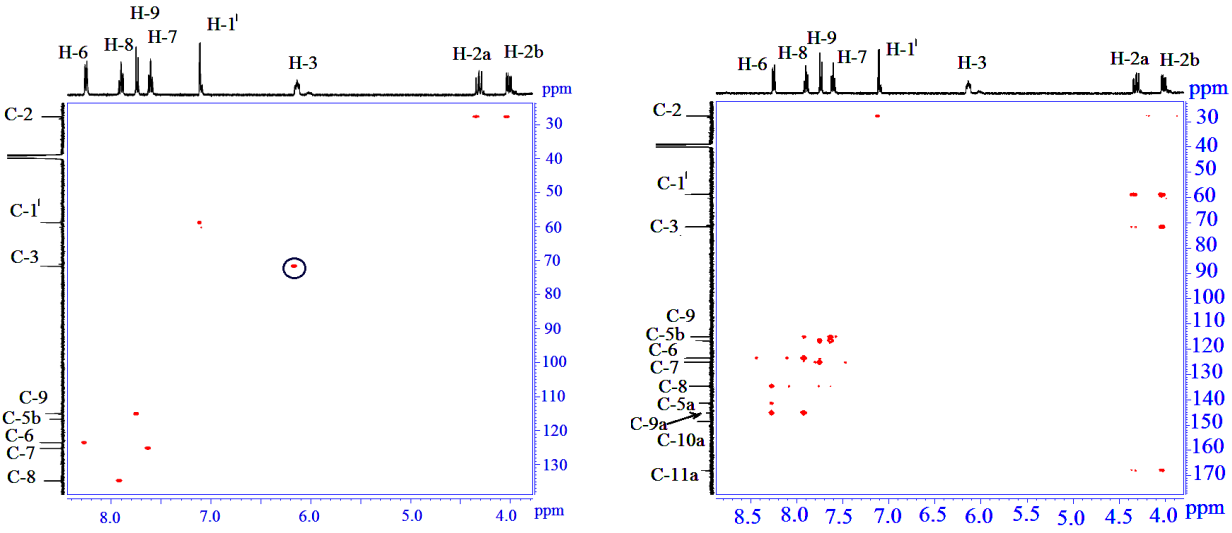


Схема 2.43 – Схема бромциклизации соединения **2.12m**



а)



б) в)

Рисунок 2.42 – Спектр ЯМР ^{13}C (а) соединения **2.39**, эксперименты 2D ^{1}H-^{13}C HSQC (б) и 2D ^{1}H-^{13}C HMBC (в) для бромида **2.39**

Образование тиазольного цикла подтверждается тем, что в бромиде **2.39** среди насыщенных атомов углерода самый слабопольный сигнал относится к углероду группы $N^{+}CH$ (δ_C 71.65 м.д.), который по результатам эксперимента HSQC связан с протоном (д.д.д, δ_H 6.17 м.д.). Мультиплетность сигнала этого протона и величина КССВ указывают на его взаимодействие с тремя вицинально расположенными протонами. Таким образом, этот сигнал

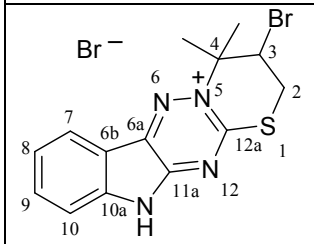
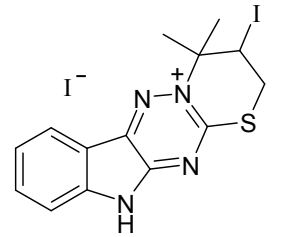
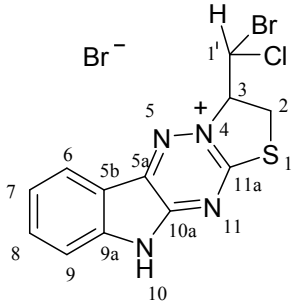
относится к протону Н-3 тиазольного цикла. В случае образования бромида **II.XVI** с шестичленным тиазиниевым циклом протон, связанный со слабопольным sp^3-углеродом группы CHN^+, взаимодействовал бы только с одним вицинальным протоном и имел бы мультиплетность дублет, чего мы не наблюдаем.

Дублет протона Н-*1′* (δ_H 7.12 м.д., J = 2.6 Гц) непосредственно связан с углеродом (δ_C = 58.84 м.д.). Еще одним аргументом в пользу предложенной структуры бромида **2.39** являются значения прямых протон-углеродных констант $^1J_{CH}$ для sp^3-гибридизованных углеродов, измеренных по спектру ^{13}C без развязки от протонов: $^1J_{CH}$ = 151 Гц (δ_{C2} 27.7 м.д.), $^1J_{CH}$ = 187 Гц ($\delta_{C1'}$ 58.8 м.д.), $^1J_{CH}$ = 158 Гц (δ_{C3} 71.6 м.д.). Большая величина константы 187 Гц характерна для атома углерода с двумя геминальными галогенами [117].

Иодциклизация хлорпропенилсульфида **2.12m**, как и в случае бромпропенилсульфида **2.12h** не идет.

В таблице 2.10 приведены выходы, температуры плавления и данные ЯМР ^1H и спектров ЯМР ^{13}C соединений **2.37-2.39.**

Таблица 2.10 – Выходы, температуры плавления и данные спектров ЯМР ^{1}H и ЯМР ^{13}C соединений **2.37-2.39**

Соединение	Выход, %	Тпл, °С	Значение химического сдвига (м.д.) и КССВ (Гц)
 **2.37**	57	120-121 (с разл.)	Спектр ЯМР ^{1}H (500 МГц), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.77 (3H, с, CH_3); 2.00 (3H, с, CH_3); 3.80 (1H, д.д, *J* = 14.5, 4.1, H-2B); 4.33 (1H, д.д, *J* = 14.5, 3.3, H-2A); 5.53 (1H, т, *J* = 3.7, H-3); 7.60 (1H, д.д, *J* = 7.7, 7.5, H-8); 7.73 (1H, д, *J* = 8.1, H-10); 7.91 (1H, д.д, *J* = 8.1, 7.5, H-9); 8.34 (1H, д, *J* = 7.7, H-7); 13.97 (1H, уш. с, NH).
			Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц) δ, м. д.: 26.2 (CH_3); 26.7 (CH_3); 33.0 (C-2); 51.6 (C-3); 71.6 (C-4); 114.3 (C-10); 116.7 (C-6b); 123.7 (C-7); 124.8 (C-8); 134.6 (C-9); 141.2 (C-6a); 144.2 (C-10a); 145.9 (C-11a); 162.0 (C-12a).
 **2.38**	48	83-85 (с разл.)	Спектр ЯМР ^{1}H (500.13 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д. (*J*, Гц): 1.81 (3H, с, CH_3); 1.98 (3H, с, CH_3); 3.79 (1H, д.д, *J* = 14.4, 4.8, H-2B); 4.33 (1H, д.д, *J* = 14.4, 3.6, H-2A); 5.47 (1H, т, *J* = 3.9, H-3); 7.60 (1H, д.д, *J* = 7.7, 7.3, H-8); 7.73 (1H, д, *J* = 8.1, H-10); 7.91 (1H, д.д, *J* = 8.1, 7.3, H-9); 8.34 (1H, д, *J* = 7.7, H-7); 13.97 (1H, уш. с, NH).
 **2.39**	27 (в $CHCl_3$) 62 (в AcOH)	234-235 (с разл.)	Спектр ЯМР ^{1}H (500.13 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д. (*J*, Гц): 4.03 д.д (1H, H-*2B*, *J* = 12.3, 5.9 Гц); 4.34 д.д (1H, H-*2A*, *J* = 12.3, 9.9 Гц); 6.17 д.д.д (1H, H-*3*, *J* = 9.9, 5.9, 2.6 Гц); 7.12 д (1H, H-*1'*, *J* = 2.6 Гц); 7.63 т (1H, H-*7*, *J* = 7.6 Гц); 7.75 д (1H, H-*9*, *J* = 8.2 Гц); 7.92 д.д (1H, H-*8*, *J* = 8.2, 7.4 Гц); 8.27 д (1H, H-*6*, *J* = 7.7 Гц); 14.1 уш.с (1H, NH).
			Спектр ЯМР ^{13}C (125.76 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д.: 27.70 (C-*2*); 58.84 (C-*1'*); 71.65 (C-*3*); 115.07 (C-*9*); 116.65 (C-*5b*); 123.57 (C-*6*); 125.21 (C-*7*); 134.73 (C-*8*); 141.46 (C-*5a*); 145.23 (C-*9a*); 148.70 (C-*10a*); 167.99 (C-*11a*).

2.4.4. Галогенциклизация 3-бутенилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолов

Нами впервые изучено взаимодействие галогенов с 3-бутенилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолом **2.12l**, в котором по сравнению с 3-аллилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолом **2.12c** наблюдается удлинение углеводородного радикала, содержащего двойную связь. В связи с этим реакция галогенциклизации бутенилсульфида **2.12l** теоретически может протекать с образованием шестичленного тиазинового цикла или семичленного тиазепинового цикла.

На основе анализа данных спектроскопии ЯМР ^{1}H, ^{13}C и 2D экспериментов ЯМР ^{1}H-^{1}H COSY, ^{1}H-^{13}C HSQC, ^{1}H-^{13}C HMBC (рисунки 2.43а-г, 2.44а-г) было установлено, что реакция бутенилсульфида **2.12l** с иодом и бромом протекает с образованием галогенидов 4-галогенметил[1,3]тиазино[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]ин-долия (**2.40, 2.41**) с выходами 81 % и 68 %, соответственно [102]:

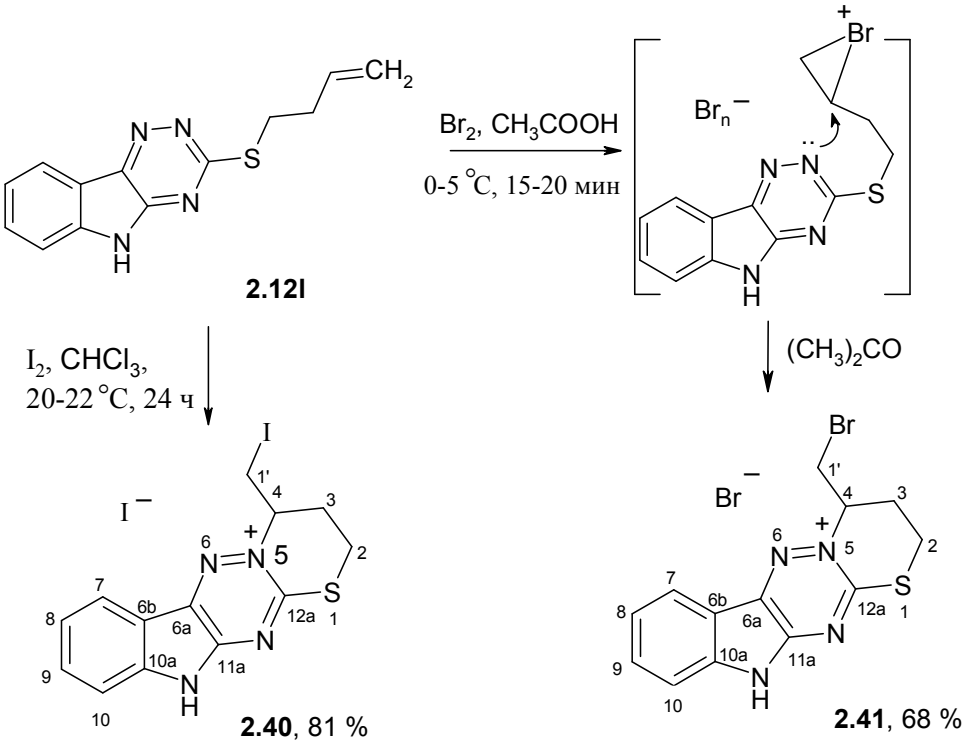
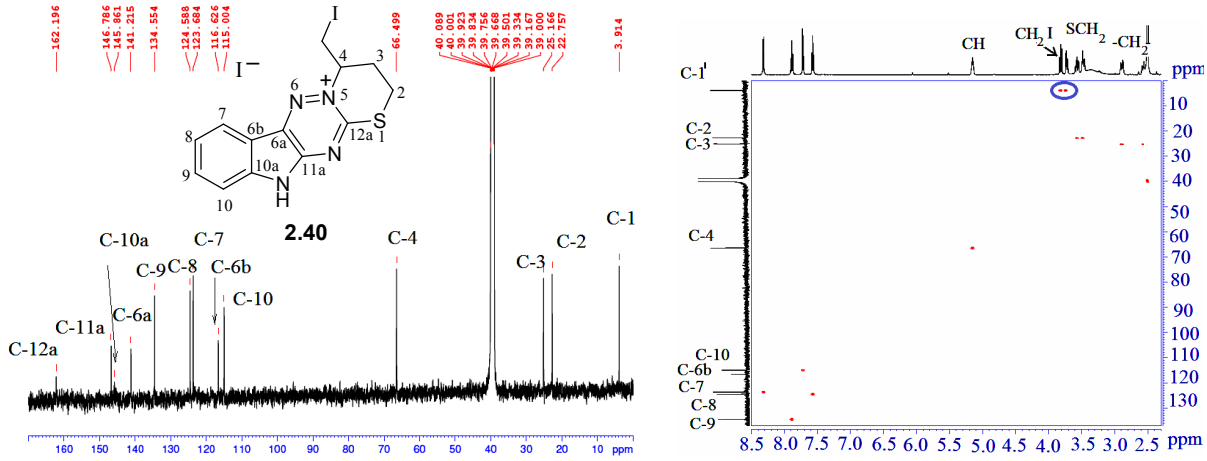
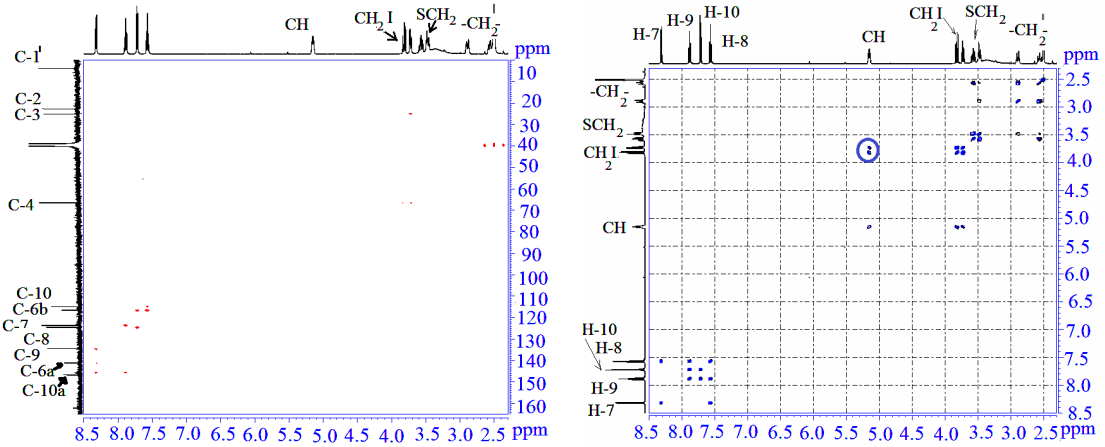


Схема 2.44 – Общая схема синтеза галогенидов **2.40** и **2.41**

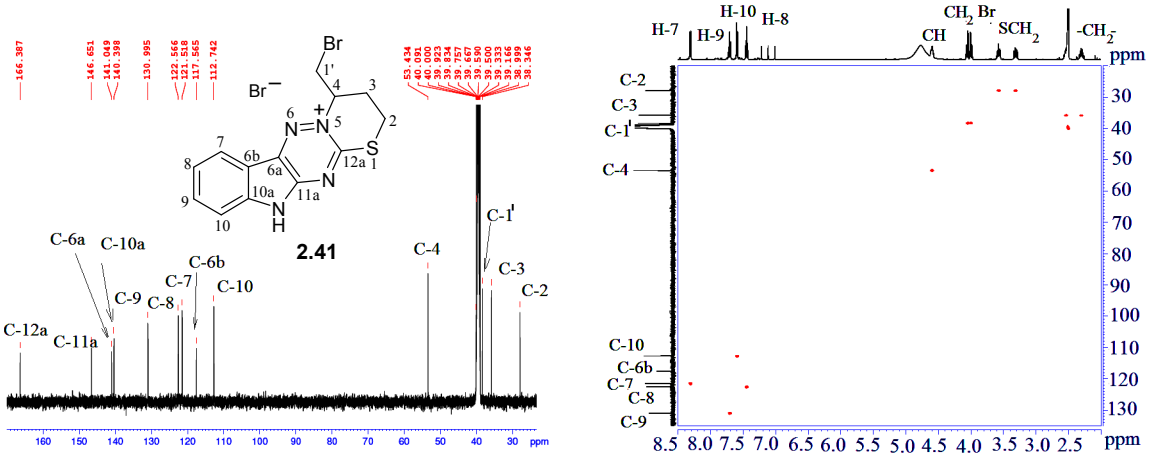


а) б)

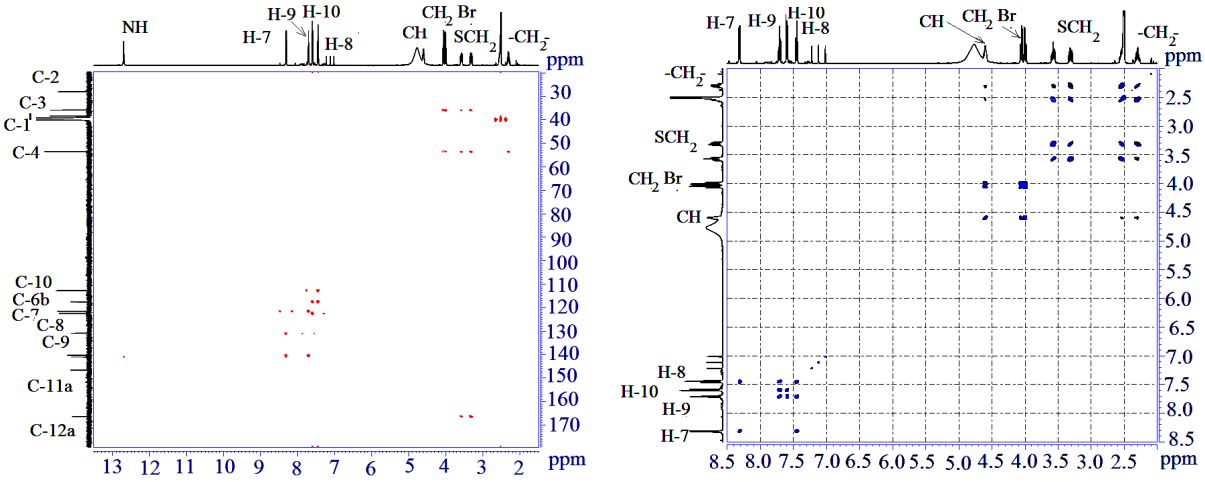


в) г)

Рисунок 2.43 – Спектр ЯМР ^{13}C соединения **2.40** (а); эксперименты 2D ^{1}H-^{13}C HSQC (б), 2D ^{1}H-^{13}C HMBC (в) , 2D COSY (г) для соединения **2.40**



а) б)



в) г)

Рисунок 2.44 – Спектр ЯМР ^{13}C соединения **2.41** (а), эксперименты 2D ^{1}H-^{13}C HSQC (б), 2D ^{1}H-^{13}C HMBC (в), 2D COSY (г) для соединения **2.41**

Из-за стерического экранирования сигнал атома углерода иодметильной группы в спектре ЯМР ^{13}C (см. рисунок 2.43а) иодида 4-иодметил[1,3]тиазино[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия **2.40** сильно смещается в сильное поле (3.9 м. д.). С этим углеродом согласно данным спектров ^{1}H-^{13}C HSQC (см. рисунок 2.43б), связана пара неэквивалентных протонов (3.72 и 3.85 м. д.), которые совместно с протоном 4-CH (5.15 м. д.) образуют ABX-систему, на что указывают соответствующие корреляции в экспериментах HMBC и COSY (см. рисунок 2.43в,г). В случае образования семичленного цикла при углероде, связанном с галогеном, был бы только один протон.

Следует отметить, что в случае бромида 4-бромметил [1,3]тиазино[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия **2.41** сигнал атома углерода C-1' не имеет столь характеристичного значения и его химический сдвиг близок к сдвигам атомов углерода C-2,3 (см. рисунок 2.44а). Известно, что введение атома галогена приводит к заметному увеличению прямой константы ^{13}C–^{1}H [117]. Для sp^3-гибридизованных атомов углерода бромида **2.41** константы имеют следующие значения: $^{1}J_{C–H}$ = 155 Гц (δ_C 38.4 м. д.), $^{1}J_{C-H}$ = 140 Гц (δ_C 28.0 м. д.), $^{1}J_{C–H}$ = 130 Гц (δ_C 35.8 м. д.). Следовательно, сдвиг углерода бромметильной группы соответствует 38.4 м. д. С помощью

2D гомо- и гетероядерных экспериментов ЯМР (см. рисунок 2.44б-г) осуществлено отнесение сигналов других протонов и атомов углерода тетрагидротиазинового цикла. Кроме того, для обоих соединений **2.40** и **2.41** протоны группы SCH_2 идентифицированы по кросс-пику в спектре HMBC с узловым атомом углерода C-12a.

Установлено, что галогенциклизация 8-бром-3-бутенилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **2.12q** в хлороформе протекает аналогично бутенилсульфиду **2.12l** с образованием галогенидов 8-бром-4-галогенметил-2,3,4,11-тетрагидро[1,3]тиазино[3^1,2^1:2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (**2.42**, **2.43**), структуры которых исследованы методом ЯМР ^{1}H:

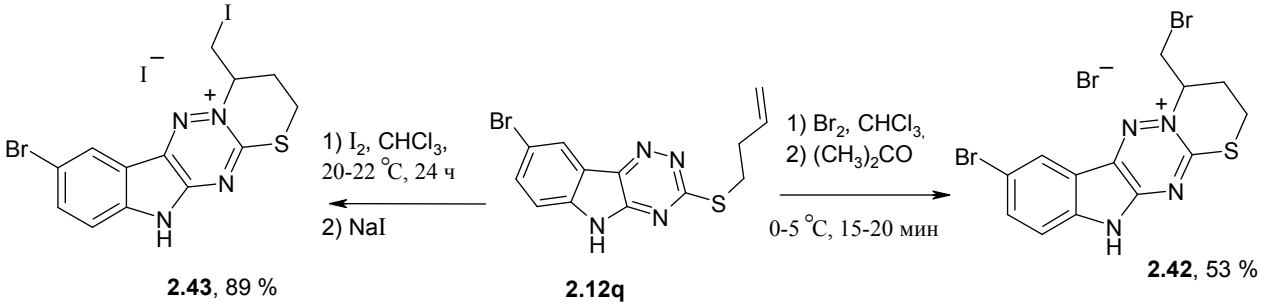
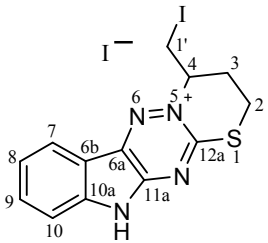
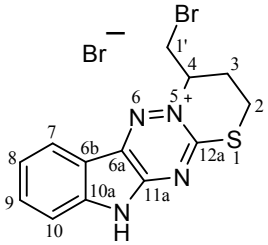


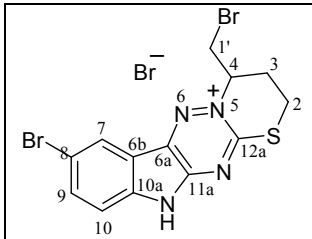
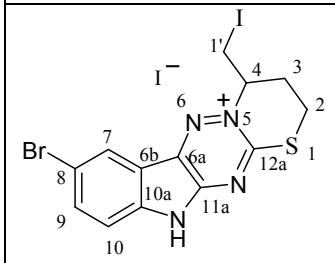
Схема 2.45 – Галогенциклизация 8-бром-3-бутенилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **2.12q**

Иодиды **2.40** и **2.43** были исследованы на антимикотическую активность против 8 видов грибов, которые оказались резистентными по отношению к действию данных соединений.

Выходы, температуры плавления и данные спектров ЯМР ^{1}H и ЯМР ^{13}C соединений **2.40-2.43** представлены в таблице 2.11**.**

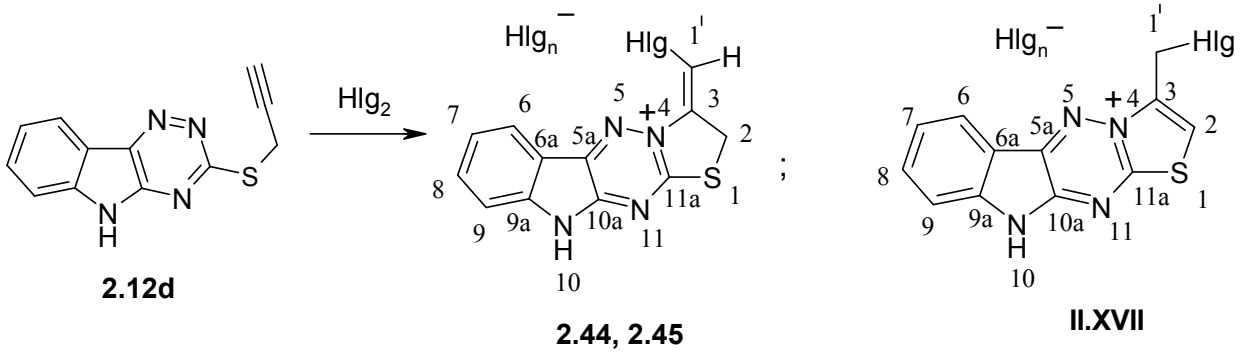
Таблица 2.11 – Выходы, температуры плавления и данные спектров ЯМР ^{1}H и ЯМР ^{13}C соединений **2.40-2.43**

Соединение	Выход, %	Тпл, °С	Значение химического сдвига (м.д.) и КССВ (Гц)
 **2.40**	81	199-200 (с разл.)	Спектр ЯМР ^{1}H (500 МГц) δ , м. д. (*J*, Гц): 2.56 (1H, д. д. т, *J* = 15.1, *J* = 11.6, *J* = 3.7, 3-CH_A); 2.89 (1H, д. к, *J* = 15.1, *J* = 4.3, 3-CH_B); 3.47 (1H, д. т, *J* = 12.5, *J* = 4.4, 2-CH_A); 3.57 (1H, т. д, *J* = 12.5, *J* = 3.6, 2-CH_A); 3.72 (1H, д. д, *J* = 10.8, *J* = 4.7, 1'-CH_A); 3.85 (1H, д. д, *J* = 10.8, *J* = 9.0, 1'-CH_B); 5.15 (1H, д. к, *J* = 9.0, *J* = 4.4, 4-CH); 7.57 (1H, д. д, *J* = 7.7, *J* = 7.5, H-8); 7.72 (1H, д, *J* = 8.1, H-10); 7.89 (1H, д. д, *J* = 8.1, *J* = 7.5, H-9); 8.32 (1H, д, *J* = 7.7, H-7); 13.97 (1H, уш. с, NH).
			Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц) δ , м. д.: 3.9 (C-1'); 22.8 (C-2); 25.2 (C-3); 66.5 (C-4); 115.0 (C-10); 116.6 (C-6b); 123.7 (C-7); 124.6 (C-8); 134.6 (C-9); 141.2 (C-6a); 145.9 (уш. с, C-10a); 146.8 (C-11a); 162.2 (C-12a).
 **2.41**	68	177-178 (с разл.)	Спектр ЯМР ^{1}H (500 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.30 (1H, д. т. д, *J* = 14.5, *J* = 9.1, *J* = 5.0, 3-CH_A); 2.53 (1H, м, 3-CH_B); 3.31 (1H, д. д. д, *J* = 13.6, *J* = 8.5, *J* = 6.9, 2-CH_A); 3.57 (1H, д. д. д, *J* = 13.6, *J* = 8.7, *J* = 5.0, 2-CH_B); 3.99 (1H, д. д, *J* = 10.8, *J* = 6.9, 1'-CH_A); 4.06 (1H, д. д, *J* = 10.8, *J* = 5.1, 1'-CH_B); 4.60 (1H, д. д. д. д, *J* = 9.1, *J* = 6.9, *J* = 5.1, *J* = 3.6, 4-CH); 7.45 (1H, д. д, *J* = 7.7, *J* = 7.3, H-8); 7.59 (1H, д, *J* = 8.2, H-10); 7.71 (1H, д. д, *J* = 8.2, *J* = 7.3, H-9); 8.31 (1H, д, *J* = 7.7, H-7); 12.69 (1H, с, NH).
			Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц) δ , м. д.: 28.0 (C-2); 35.8 (C-3); 38.4 (C-1'); 53.4 (C-4); 112.7 (C-10); 117.6 (C-6b); 121.5 (C-7); 122.6 (C-8); 131.0 (C-9); 140.4 (C-10a); 141.1 (C-6a); 146.7 (C-11a); 166.4 (C-12a).

 **2.42**	53	200-201 (с разл.)	Спектр ЯМР ^{1}H (500 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.30-2.32 (1H, м., -CH_2-); 2.54-2.56 (1H, м., -CH_2-); 3.30-3.32 (1H, м., SCH_2); 3.55-3.60 (1H, м., SCH_2); 3.99-4.04 (2H, м., CH_2Br); 4.58-4..61 (1H, м., H-4); 7.56 (1H, д, *J* = 8.1, H-10); 7.82 (1H, д.д, *J* = 8.1, 7.5, H-9); 8.47 (1H, д, *J* = 7.9, H-7); 12.81 (1H, уш. с, NH).
 **2.43**	89	167-168 (с разл.)	Спектр ЯМР ^{1}H (500 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.30-2.33 (1H, м., -CH_2-); 2.53-2.55 (1H, м., -CH_2-); 3.32-3.35 (1H, м., SCH_2); 3.45-3.55 (1H, м., SCH_2); 3.70-3.74 (1H, м., CH_2I); 3.78-3.86 (1H, м., CH_2I); 5.07-5.10 (1H, м., H-4); 7.66 (1H, д, *J* = 8.2, H-10); 7.99 (1H, д.д, *J* = 8.2, 7.3, H-9); 8.52 (1H, д, *J* = 7.9, H-7).

2.4.5 Галогенциклизация 3-пропаргилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола

Нами методами ЯМР ^{1}H, ^{13}C, а также 2D ^{1}H-^{13}C HSQC, HMBC и 2D ^{1}H-^{1}H NOESY установлено, что при взаимодействии 3-пропаргилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **2.12d** с иодом и бромом образуются соединения, содержащие тиазольный цикл с экзоциклической двойной связью - галогениды 3-(галогенметилен)-2,3-дигидро-10*H*-[1,3]тиазоло[3^{l},2^{l}:2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (**2.44** и **2.45**) [103]:



2.44: Hlg=I, n=3, 90 %; **2.45**: Hlg=Br, n=1, 45 %

Схема 2.46 – Схема галогенциклизации соединения **2.17d**

Теоретически при галогенциклизации может образовываться как тиазольный, так и тиазиниевый циклы с эндо- или экзо- циклической двойной связью.

Трииодид **2.44** получен взаимодействием соединения **2.12d** с двукратным количеством иода при комнатной температуре в хлороформе и очищен переосаждением диэтиловым эфиром из ацетона. Следует отметить, что при обработке трииодида **2.44** иодидом натрия в ацетоне образуется соответствующий иодид. Взаимодействие соединения **2.12d** с бромом в уксусной кислоте осуществляли при охлаждении льдом в течении 15-20 минут.

Для трииодида **2.44** выполнено полное отнесение сигналов ^{1}H и ^{13}C с помощью 2D корреляций ^{1}H-^{13}C HSQC, HMBC (рисунок 2.45). В спектре HSQC наблюдается, что протоны дублета δ_H 4.58 м.д. (^{4}J = 3.0 Гц) связаны с углеродом группы SCH_2 (δ_{C2} 34.8 м.д.), тогда как протон H-1' (δ_H 7.72 м.д., ^{4}J = 3.0 Гц) образует триплет и связан с винильным углеродом ($\delta_{C1'}$ 72.0 м.д.), сигнал которого смещен в сильное поле вследствие стерического экранирования атомом иода.

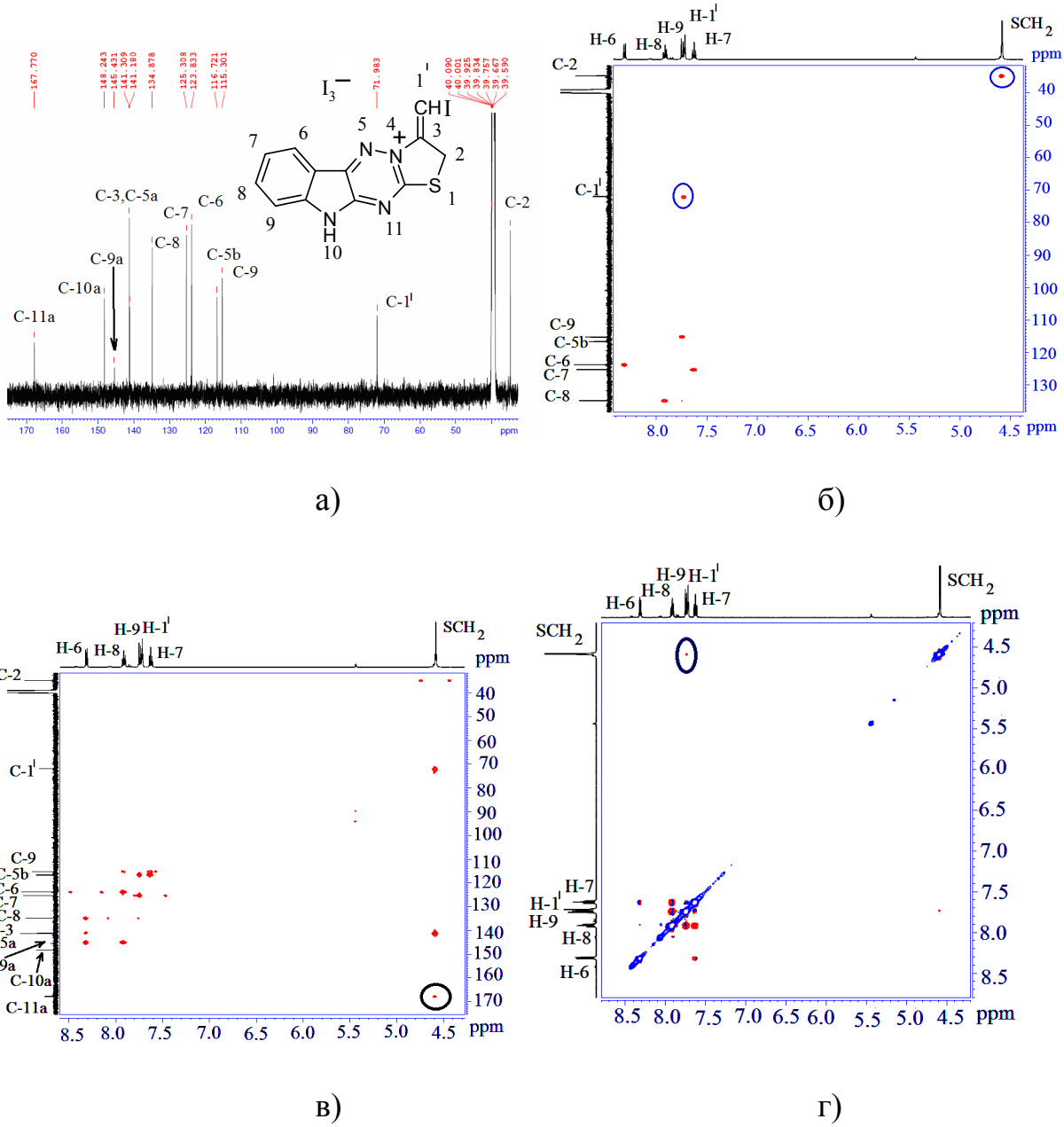


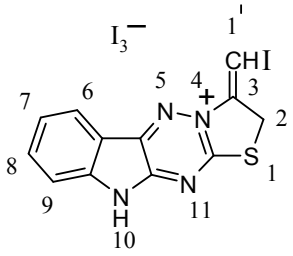
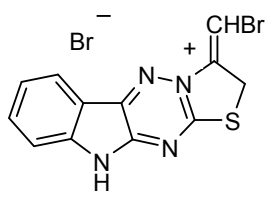
Рисунок 2.45 – Спектр ЯМР ^{13}C соединения **2.44** (а); эксперименты 2D ^{1}H-^{13}C HSQC (б), 2D ^{1}H-^{13}C HMBC (в) , 2D ^{1}H-^{1}H NOESY (г) для трииодида **2.44**

В трииодиде **2.44** *Z*-конфигурация экзоциклической двойной связи подтверждается тем, что в его спектре 2D ^{1}H-^{1}H NOESY (рисунок 2.45г) наблюдается кросс-пик между протонами H-2 и H-1'.

В случае образования альтернативной структуры **II.XVII** с эндоциклической двойной связью мы наблюдали бы существенное смещение сигнала углерода иодметиленовой группы в сильное поле, а сигнала винильного углерода SCH-группы — в слабое поле. А также, в спектре 2D ^{1}H-^{13}C HMBC присутствовал бы кросс-пик между винильным протоном и узловым углеродом C-11a, тогда как на самом деле в спектре HMBC продукта **2.44** наблюдается корреляция между протонами SCH_2-группы (δ_H 4.58 м.д.) и углеродом C-11a (δ_C 167.8 м.д.).

Данные ЯМР ^{1}H спектров, выход и температура плавления галогенидов **2.44**, **2.45** приведены в таблице 2.12.

Таблица 2.12 – Данные ЯМР ^{1}H и ЯМР ^{13}C спектров галогенидов **2.44, 2.45**

Соединение	**Выход, %**	**$T_{пл}$, ° C**	**Значение химического сдвига (м.д.) и КССВ (Гц)**
 **2.44**	90	98-99 (с разл.)	Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц), δ, м. д.: 4.58 д (2H, H-2, 4*J* = 3.0 Гц); 7.63 т.д (1H, H-7, *J* = 7.6, 1.1 Гц); 7.72 т (1H, H-1', 4*J* = 3.0 Гц); 7.74 д (1H, H-9, *J* = 8.1 Гц); 7.91 д.д.д (1H, H-8, *J* = 8.1, 7.3, 1.1 Гц); 8.31 д (1H, H-6, *J* = 7.6 Гц); 14.1 уш.с (1H, NH).
			Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц) δ, м. д.: 34.79 (C-2); 71.98 (C-1'); 115.30 (C-9); 116.72 (C-5b); 123.83 (C-6); 125.31 (C-7); 134.88 (C-8); 141.18 (C-3); 141.31 (C-5a); 145.43 уш.с (C-9a); 148.24 (C-10a); 167.77 (C-11a).
 **2.45**	45	149-150 (с разл.)	Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц), δ, м. д.: 4.61 с (2H, H-2); 7.54-7.62 м (2H, H-1', H-7); 7.72 д (1H, H-9, *J* = 8.3 Гц); 7.86 т (1H, H-8, *J* = 7.9 Гц); 8.23 д (1H, H-6, *J* = 7.6 Гц).

Трииодид **2.44** исследован на антимикотическую активность против 8 культур грибов и проявил высокую активность против гриба Trichophyton rubrum (3.12 мкг/мл) (таблица 2.13).

Таблица 2.13 – Результаты испытаний трииодида **2.44** на антимикотическую активность против культуры гриба Trichophyton rubrum.

Культура гриба	1 пробирка в ряду 100 мкг/мл	2 50 мкг/мл	3 25 мкг/мл	4 12.5 мкг/мл	5 6.25 мкг/мл	6 3.12 мкг/мл	7 1.5 мкг/мл	8 0.75 мкг/мл	9 0.38 мкг/мл	10 0.19 мкг/мл	контроль без препарата
Trichophyton rubrum	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+

Примечание к таблице **2.13**: (+) – наличие роста гриба; (-) – отсутствие роста гриба.

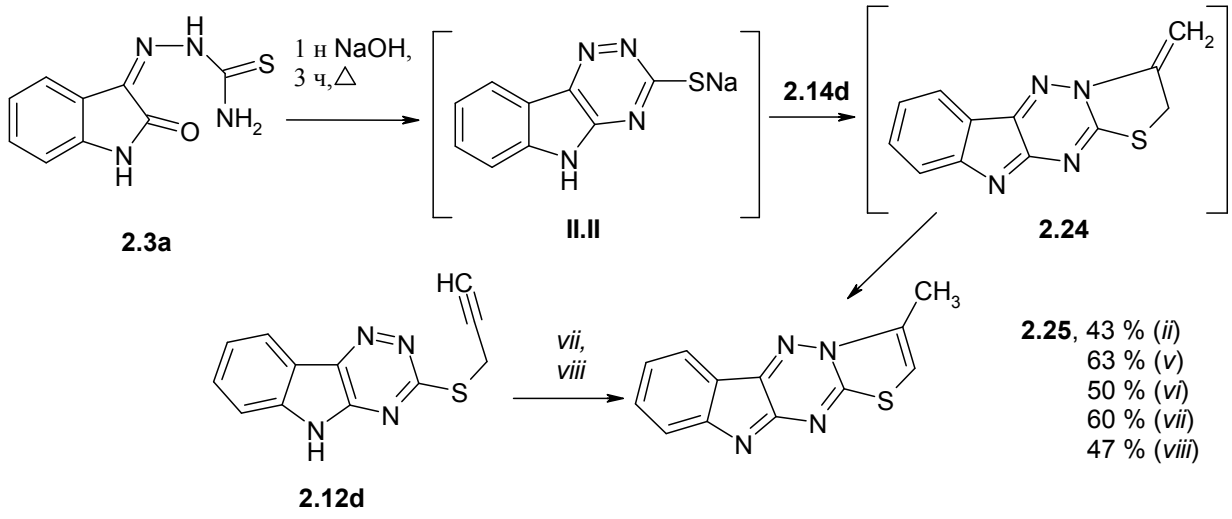
МПК 50 - 100 мкг/мл – слабая антимикотическая активность; МПК 25-12.5 мкг/мл - умеренно-выраженная антимикотическая активность; МПК 6.25 – 0.19 мкг/мл - высокая антимикотическая активность

2.4.6. Гетероциклизация 3-пропаргилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола под действием щелочи, системы уксусная кислота - пероксид водорода и концентрированной серной кислоты

При попытке синтезировать 3-пропаргилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол **2.12d** из *β*-тиосемикарбазона изатина **2.3a** однореакторным синтезом (*ii*, действие на него водного раствора щелочи и пропаргилбромида **2.14d** в условиях межфазного катализа) нами неожиданно был получен 3-метил[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол **2.25** [118], который ранее уже был получен нами другими методами: изомеризацией соединения **2.24** под действием раствора КОН в метаноле (*v*);

взаимодействием иодида **2.19** с карбонатом натрия в ДМСО (*vi*). Структура тиазолотриазиноиндола **2.25** была подтверждена методами ЯМР ^{1}H, ^{13}C и РСА (см. рисунок 2.31 и таблицу 2.5). По-видимому, в условиях однореакторного синтеза в присутствии щелочи происходит внутримолекулярная циклизация пропаргилсульфида **2.12d**.

Нами изучено действие систем KOH(NaOH)-H_2O (*vii*), NaOH-CH_3OH (*viii*) на пропаргилсульфид **2.12d** и методом ЯМР ^{1}H установлено, что образуется тиазолотриазиноиндол **2.25**:



vii: KOH(NaOH) - H_2O, △, 3 ч; *viii*: NaOH - CH_3OH,△ , 5 мин

Схема 2.47 – Общая схема синтеза соединения **2.25** по методам *ii, vii, viii*

В работе [119] известно, что продуктами окисления перманганатом калия 5-замещенных 3-метилсульфанил- и 3-пропилсульфанил-1,2,4-триазинов являются соответстующие сульфоны. Нами при попытке окислить пропаргилсульфид **2.12d** до его сульфона в системе CH_3COOH(лед.)-H_2O_2 (*xix*) при комнатной температуре был получен тиазолотриазиноиндол **2.25**:

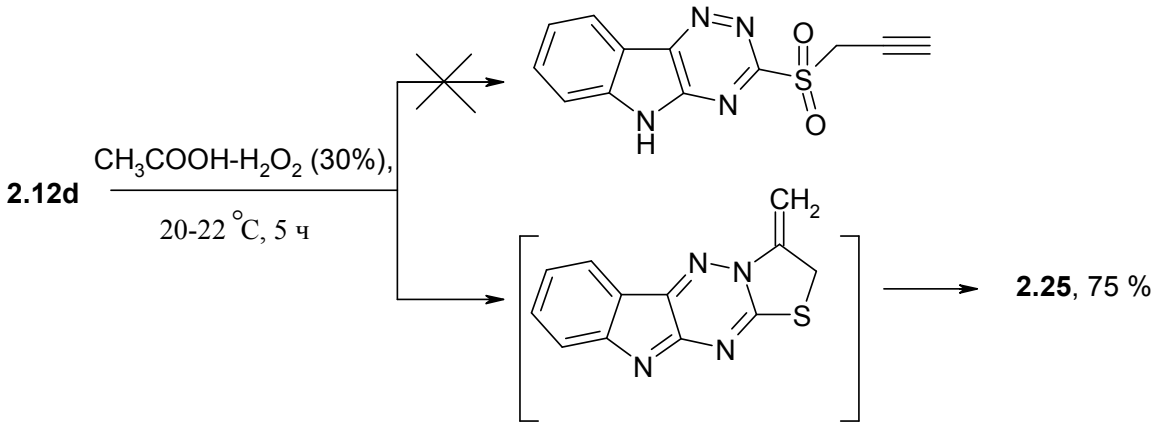


Схема 2.48 – Схема взаимодействия пропаргилсульфида **2.12d** с системой CH_3COOH-H_2O_2

Следует отметить, что в аналогичных условиях в отсутствии пероксида водорода циклизация соединения **2. 12d** не протекает.

В литературе [62] имеются данные о том, что взаимодействие пропаргилсульфида **2.12d** с концентрированной серной кислотой приводит к образованию продукта его циклизации по атому N-2 с образованием линеарной структуры **2.24**, которая далее под действием КОН в метаноле изомеризуется в тиазолотриазиноиндол **2.25**. Однако данные ЯМР ^{1}Н спектра полученного авторами тиазолотриазиноиндола отличаются от данных ЯМР ^{1}Н спектров соединения **2.25**, полученного нами в различных системах и структура которого однозначно была установлена методом РСА (см. рисунок 31). В ЯМР ^{1}Н спектре тиазолотриазиноиндола **2.25**, 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 **2.12d** с концентрированной серной кислотой и системой КОН-CH_3OH, спектр ЯМР ^{1}Н полностью совпадает с литературными данными [62]. 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 **2.22** (схема 2.49). По-видимому, в присутствии сильной кислоты происходит протонирование исходного

пропаргилсульфида **2.12d** по атому азота N-2 триазинового фрагмента, что мешает протеканию циклизации с участием данного атома.

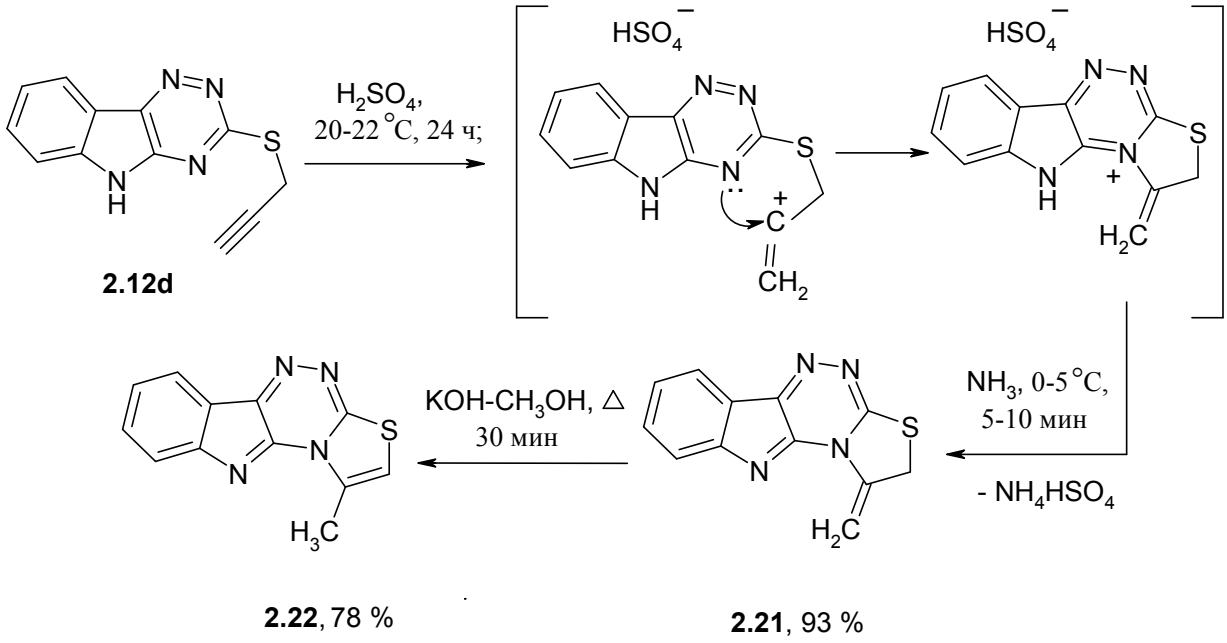
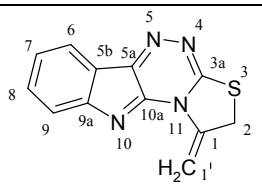
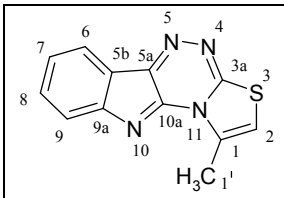


Схема 2.49 – Схема взаимодействия пропаргилсульфида **2.12d** с концентрированной H_2SO_4

Выходы, температура плавления и данные спектров ЯМР ^{1}H соединений **2.21, 2.22** приведены в таблице 2.14.

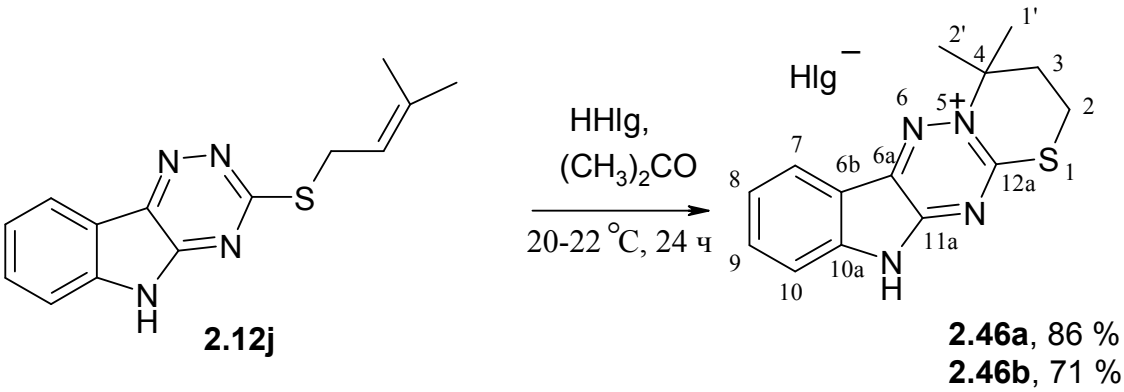
Таблица 2.14 – Выходы, температура плавления и данные спектров ЯМР ^{1}H соединений **2.30, 2.31**

Соединение	**Выход, %**	**Тпл, °С**	**Значение химического сдвига (м.д.) и КССВ (Гц)**
 **2.21**	93	236-237 (с разл.)	Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц), δ, м. д.: 4.44 (с., 2Н, Н-2); 5.64 (1Н, д.т., ^2J=2.0, ^4J=1.7, =CH_2); 6.94 (1Н, д.т., ^2J=2.0, ^4J=1.7, =CH_2); 7.37-7.41 (м.,1Н, Н-8); 7.66-7.68 (м., 2Н, Н-9, Н-10); 8.15 (м., 1Н, Н-7).

 **2.22**	78	237-239 (с разл.)	Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц), δ, м. д.: 3.09 (д., ^4J=1.2, 3H, CH_3); 7.43 (1H, т., ^3J = 6.9, H-8); 7.66-7.71 (2H, м., SCH, H-10); 7.79 (1H, д., ^3J= 7.9, H-9); 8.22 (1H, д., ^3J = 7.6, H-7).
			Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц) δ, м. д.: 16.47 (C-1'), 111.13 (C-10); 119.13 (C-2); 120.16 (C-6b); 121.05 (C-9); 122.23 (C-7); 130.52 (C-8); 134.79 (C-11a); 141.32 (C-6a); 147.22 (C-10a); 153.03 (C-1); 156.36 (C-4).

2.4.7. Взаимодействие с галогенводородными кислотами и с системой бромоводородная кислота-пероксид водорода

Методом ЯМР ^{1}H установлено, что взаимодействие 3-пренилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **2.12j** с HBr (40 %) и HCl (38 %) в ацетоне протекает по схеме гетероциклизации с образованием галогенидов 4,4-диметил-2,3,4,11-тетрагидро[1,3]тиазино[3^1,2^1:2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (**2.46a,b**):



2.12j

2.46a, 86 %
2.46b, 71 %

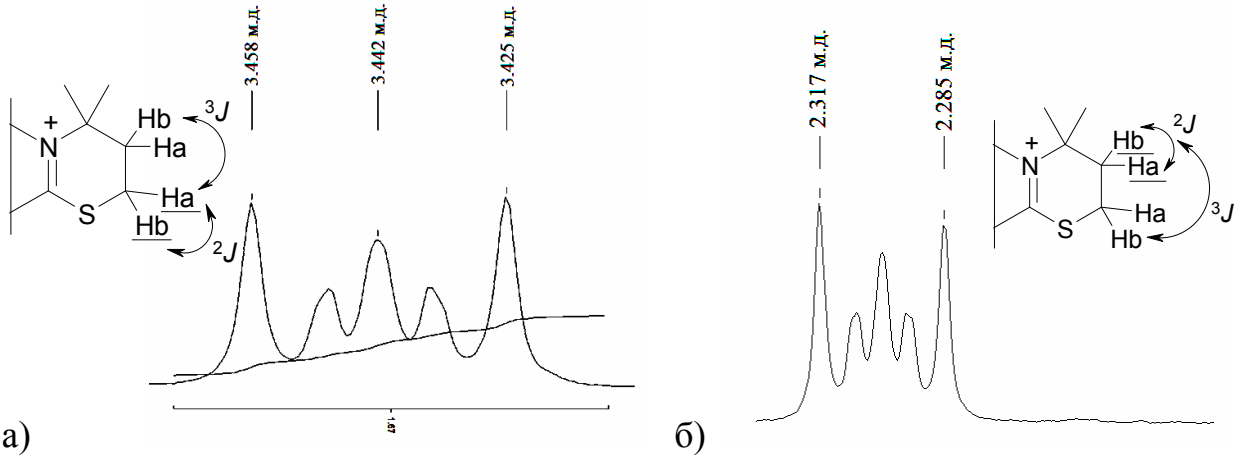
2.46: **a**: Hlg=Br; **b**: Hlg=Cl.

Схема 2.50 – Схема взаимодействия соединения **2.12j** с галогенводородными кислотами

В спектрах ЯМР ^{1}H продуктов циклизации **2.46a,b** усложняется мультиплетность сигналов протонов SCH_2 группы по сравнению с исходным

соединением **2.12j**, что обусловлено появлением двух протонов у соседнего атома углерода (С-3) (рисунок 2.46).

Пары H2a-H2b и H3a-H3b в соединениях **2.46a,b** химически эквивалентны, однако, например, $J^{2a,3a} \neq J^{2b,3b}$, т.е. магнитно эквивалентными эти пары не являются. В результате вместо ожидаемой картины для A_2X_2 системы (два триплета) мы наблюдаем мультиплеты, которые не могут быть интерпретированы в приближении спектров первого порядка [112].

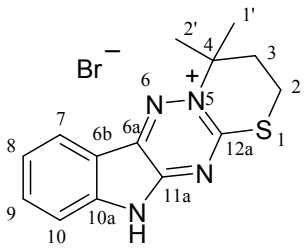


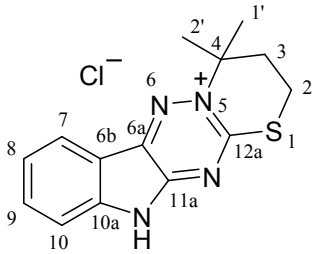
а) б)

Рисунок 2.46 – Сигнал протонов SCH_2 (а) и $–CH_2-$ (б) групп в спектре ЯМР ^{1}H соединения **2.46a**. Геминальные (^2J) и вицинальные (^3J) взаимодействия протонов SCH_2 группы

Выходы, температуры плавления и данные спектров ЯМР ^{1}H соединений **2.46a,b** приведены в таблице 2.15.

Таблица 2.15 – Выходы, температуры плавления и данные спектров ЯМР ^{1}H соединений **2.47a,b**

Соединение	**Выход, %**	**$T_{пл}$, ,° С**	**Значение химического сдвига (м.д.) и КССВ (Гц)**
 **2.46a**	86	161-162 (с разл.)	Спектр ЯМР ^{1}H (500 МГц), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.87 (6H, с, CH_3); 2.30 (2H, м., $-CH_2-$); 3.44 (2H, м., SCH_2); 7.45 (1H, д.д, *J* = 7.9, 7.1, H-8); 7.60 (1H, д, *J* = 8.1, H-10); 7.71 (1H, д.д, *J* = 8.1, 7.5, H-9); 8.31 (1H, д, *J* = 7.9, H-7); 12.71 (1H, уш. с, NH).

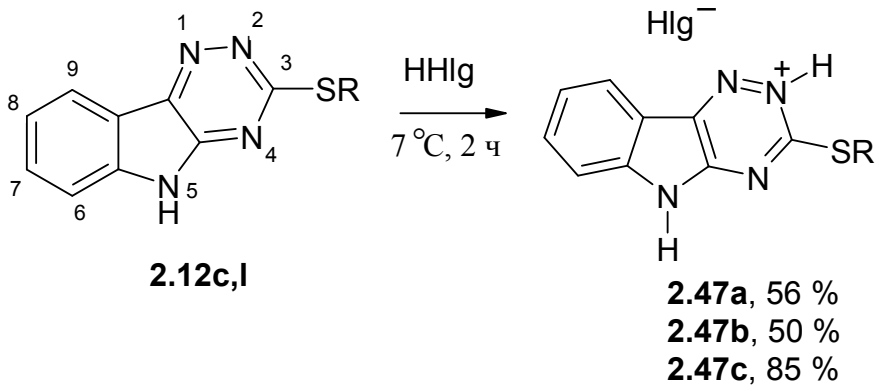
 **2.46b**	71	190-191 (с разл.)	Спектр ЯМР ^{1}H (500 МГц), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.81 (6H, с, CH_3); 2.28 (2H, м., -CH_2-); 3.49 (2H, м., SCH_2); 7.44 (1H, д.д, *J* = 7.9, 7.1, H-8); 7.61 (1H, д, *J* = 8.1, H-10); 7.72 (1H, д.д, *J* = 8.1, 7.5, H-9); 8.33 (1H, д, *J* = 7.9, H-7); 12.76 (1H, уш. с, NH).

Нами найдено, что 3-аллилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол **2.12c** и 3-бутенилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол **2.12l** в отличие от пренилсульфида **2.12j** взаимодействуют с галогенводородными кислотами в ацетоне с образованием гидрогалогенидов 3-аллилсульфанил- (**2.47a,b**) и 3-бутенилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолов (**2.47c**).

Ранее по данным расчетов *ab initio* было показано, что в 1,2,4-триазинах наиболее выгодными центрами протонирования являются, как правило, атомы N-1 и N-2 [120]. Это связано с тем, что образование N(1)-H и N(2)-H 1,2,4-триазиниевых катионов более выгодно термодинамически, так как протонирование одного из двух соседних атомов азота уменьшает отталкивание электронных пар.

Нам в случае взаимодействия аллилсульфида с бромоводородной кислотой впервые удалось получить монокристалл и исследовать его методом РСА, по результатам которого протонирование соединения **2.12c** протекает с участием атома N-2 [114] (схема 2.51).

Также по данным РСА нами установлено, что соединение **2.12c** находится в таутомерной форме с протоном у атома N-5. Общий вид и принятая в структурном эксперименте нумерация атомов в соединении **2.47a** приводятся на рисунке 2.47.



2.12c,l

2.47a, 56 %
2.47b, 50 %
2.47c, 85 %

2.47: **a,b**) R=$CH_2CH=CH_2$; **c**) R=$CH_2CH_2CH=CH_2$; **a,c**) Hlg=Br; **b**): Hlg=Cl

Схема 2.51 – Взаимодействие соединений **2.12c,l** с галогенводородными кислотами

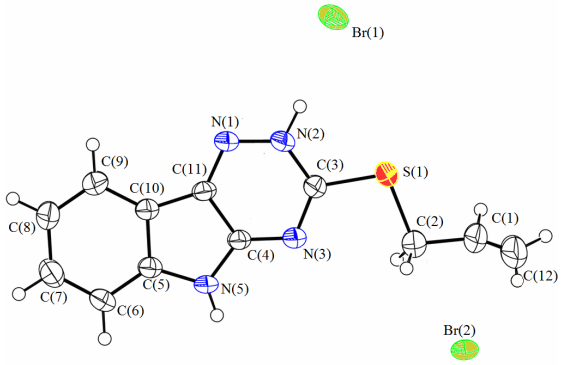
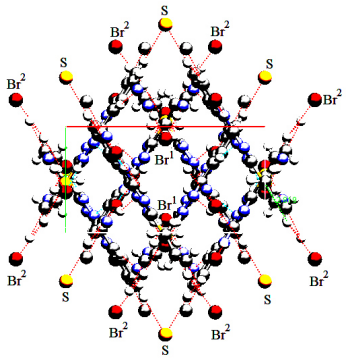
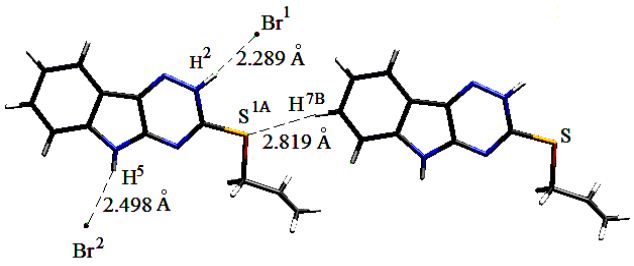


Рисунок 2.47 – Общий вид и принятая в структурном эксперименте нумерация атомов в соединении **2.47a**

Элементарная ячейка строится с участием 8 молекул протонированного соединения **2.12c** и 12 атомов брома. Атом брома разупорядочен по двум позициям (Br(1) и Br(2)). Расстояния H(5)···Br(2) и H(2)···Br(1) составляют 2.498 Å и 2.289 Å, соответственно. Также наблюдаются тесные межмолекулярные контакты S(1A)···H(7B) (2.819 Å), что меньше суммы ван-дер-ваальсовых радиусов указанных атомов (3.00 Å) [95]. Индоло[1,2,4]триазиновое кольцо, атомы S(1), C(2), C(1), C(12) аллилсульфанил-группы и анион $[Br(1)]^-$ находятся в одной плоскости. Кристаллическая упаковка молекул **2.47a** вдоль оси *c* и межмолекулярные короткие контакты изображены на рисунке 2.48.



а)



б)

Рисунок 2.48 – а) Упаковка молекул **2.47a** вдоль оси *c*; б) межмолекулярные короткие контакты в кристалле **2.47a**

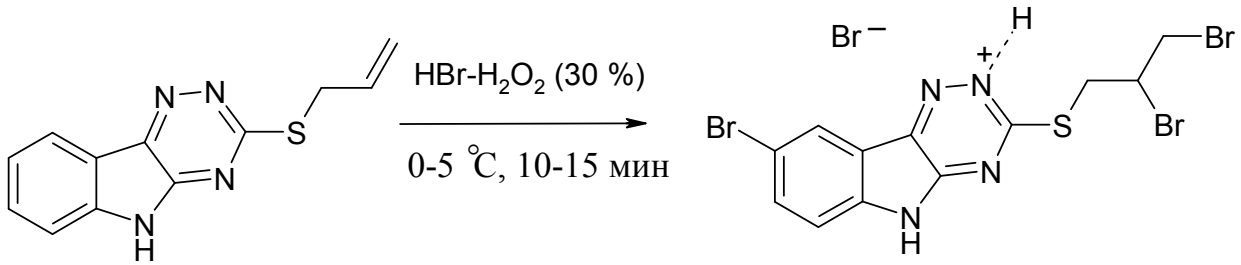
В ИК-спектрах соединений **2.47a,b** имеется уширенная полоса колебания N^+H [121] с максимумами при 2541 $см^{-1}$ и 2329 $см^{-1}$, соответственно.

По-видимому, циклизация пренилсульфида **2.12j** обусловлена наличием в нем электронодонорных метильных групп, которые увеличивают реакционную способность двойной связи по сравнению с аллилсульфидом **2.12c** и бутенилсульфидом **2.12l**.

По-другому протекает реакция 3-аллилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **2.12c** с системой HBr-H_2O_2. Реакцию проводили следующим образом: соединение **2.12c** растворяли в HBr (40 %) и по каплям при охлаждении льдом прибавляли 30 % раствор пероксида водорода. При этом происходит образование Br_2, который вступает в реакцию с аллилсульфидом **2.12c**. Гипотетически, при этом могут образовываться продукты галогенциклизации или продукты присоединения галогенов по

двойной связи. Следует отметить, что соединение **2.12c** не подвергается окислению при проведении реакции с 30 % раствором пероксида водорода в муравьиной кислоте.

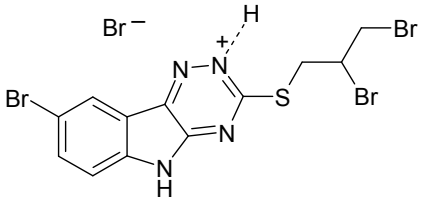
По данным ЯМР ^{1}H (таблица 2.16) спектров было установлено, что соединение **2.12c** реагирует с бромом, полученным *in situ*, по двойной связи и в положение 8 тиазинотриазиноиндольного цикла с образованием гидробромида 8-бром-3-(2,3-дибромпропил)сульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола (**2.48**) [122]:



2.12c **2.48,** 57 %

Схема 2.52 – Схема синтеза соединения **2.48**

Таблица 2.16 – Выходы, температуры плавления и данные спектра ЯМР ^{1}H соединения **2.48**

Соединение	Выход, %	Тпл, °С	Значение химического сдвига (м.д.) и КССВ (Гц)
 **2.48**	57	190-191 (с разл.)	3.93 (2H, д., ^2J=6.7, SCH_2); 4.07 (1H, д. д., ^2J = 11.3, ^3J = 5.5, CH_2Br); 4.13 (1H,д.д. ^2J = 11.3, ^3J = 5.0, CH_2Br); 4.80-4.85 (1H, м., CHBr); 7.57 (1H, д., ^3J = 8.7, H-6); 7.83 (1H, д.д. ^3J = 8.7, ^4J = 2.0, H-7); 8.48 (1H, д., ^4J = 2.0, H-9); 12.87 (1H, уш.с., NH)

Следует отметить, что протон CHBr в продукте присоединения брома по аллильной группе **2.48** находится в более сильном поле (4.80-4.85 м.д.) по сравнению с протоном H-3 тиазольного цикла продукта бромциклизации **2.27** (5.73-5.80 м.д.). Протоны группы –CH_2Br в соединении **2.48** являются

неэквивалентными и образуют два дублета дублетов, что обусловлено их геминальным взаимодействием и вицинальным взаимодействием с протоном соседней группы CHBr (рисунок 2.49).

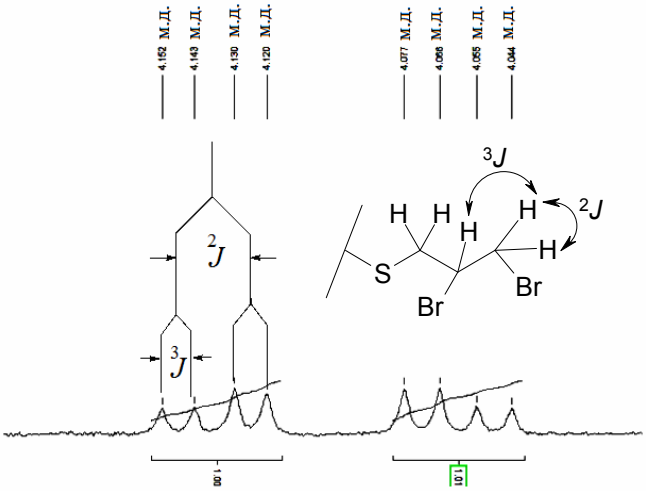


Рисунок 2.49 – Сигналы протонов –CH_2Br группы в ЯМР ^{1}H спектре соединения **2.48**

Для бутенилсульфида **2.12l** также была изучена реакция с системой HBr-H_2O_2. По данным спектра ЯМР ^{1}H при этом образуется бромид 8-бром-4-бромметил-2,3,4,11-тетрагидро[1,3]тиазино[3^1,2^1:2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*] индолия **2.42**, который ранее получен нами реакцией бромциклизации соединения **2.12q** в хлороформе:

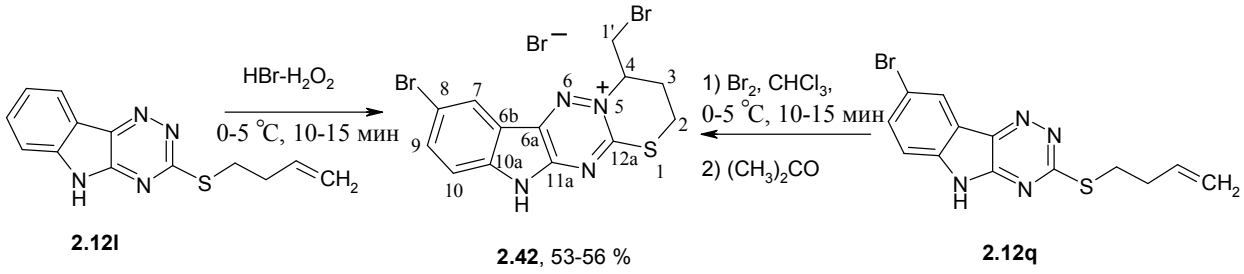


Схема 2.53 – Общая схема синтеза бромида **2.42**

Таким образом, бром, образующийся *in situ*, вступает в реакцию как по схеме бромциклизации, так и в положение 8 бутенилсульфида **2.12ld**.

Следует отметить, что бутенилсульфид **2.12l** не окисляется пероксидом водорода в муравьиной кислоте. Температура плавления и данные спектра ЯМР ^{1}H соединения **2.42** приведены в таблице 2.11.

2.4.8. Гетероциклизация 3-(*пара*-бромфенацил)тио-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола [123]

Нами впервые изучено действие концентрированной серной кислоты на 3-(*пара*-бромфенацил)сульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол **2.12k**. При этом циклизация аналогично пропаргилсульфиду **2.12d** (см. схему 2.49) протекает с участием атома азота N-4 с образованием 1-(4-бромфенил)[1,3]тиазоло[2',3':3,4][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола (**2.49**). Реакция очевидно протекает через внутримолекулярное присоединение по карбонильной группе с образованием 1-(4-бромфенил)-1,2-дигидро-[1,3]тиазоло[2',3':3,4][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-1-ола (**II.XVIII**) и его последующую дегидратацию:

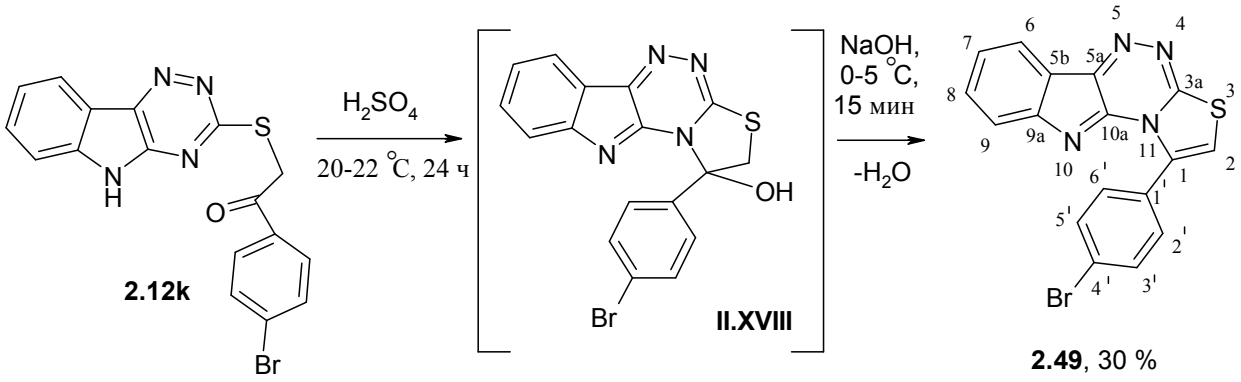


Схема 2.54 – Схема циклодегидратации соединения **2.12k**

Попытки осуществить гетероциклизацию соединения **2.12k** при кипячении его в водном растворе щелочи или в изопропиловом спирте в присутствии изопропилата натрия не привели к образованию циклического продукта.

В спектре ЯМР ^{1}H (рисунок 2.50) соединения **2.49** в отличие от соединения **2.12k** отсутствует сигнал протонов SCH_2 группы и присутствует сигнал протона H-2, который образует синглет при 7.90 м.д.

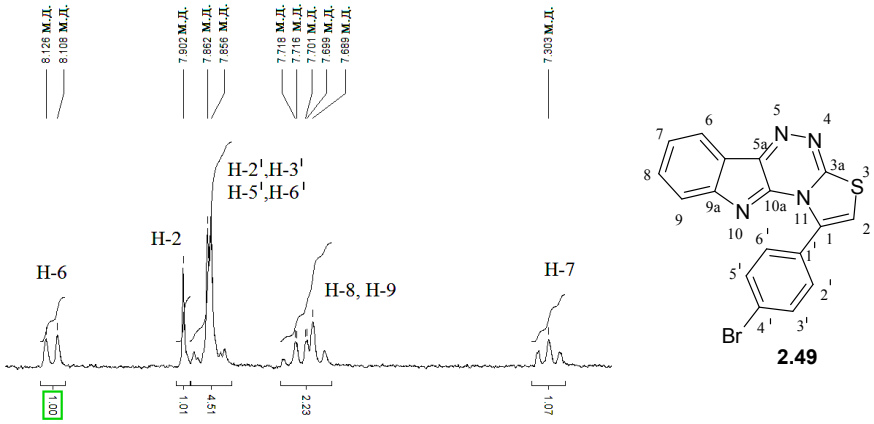


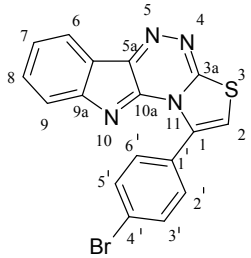
Рисунок 2.50. Спектр ЯМР ^{1}H

3-(4-бромфенил)[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **2.49**

Следует отметить, что химические сдвиги протонов H-2', H-6', H-3', H-5' бромфенильного кольца очень близки и происходит их наложение, а также наложение сигналов протонов H-7 и H-6. Это можно объяснить удлинением цепи сопряжения по сравнению с соединением **2.12k** за счет появления тиазольного цикла.

Выход, температура плавления и данные спектров ЯМР ^{1}H соединения **2.49** приведены в таблице 2.17.

Таблица 2.17 – Выход, температура плавления и данные спектров ЯМР ^{1}H соединения **2.49**

Соединение	**Выход, %**	**Тпл, °С**	**Значение химического сдвига (м.д.) и КССВ (Гц)**
 **2.49**	30	270-271 (с разл.)	Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц), δ, м. д.: 7.30 м.д. (1H, т., ^{3}J = 7.56, H-7); 7.69 (2H, м, H-8, H-9); 7.86 (4H, м, H-2', H-3', H-5', H-6'); 7.90 (1H, с, SCH=); 8.13 (1H, д., ^{3}J = 7.56, H-6).

3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для соединений **2.11** и **2.16d** ИК-спектры были сняты на спектрофотометре Bruker Tensor 27 (в таблетке KBr). Для остальных синтезированных соединений ИК-спектры были сняты на спектрофотометре Varian 800FT-IR Scimitar Serias.

Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C записаны на спектрометрах Bruker DRX-400 (400 МГц) и AVANCE-500 (500 и 126 МГц) в ДМСО-d_6, внутренний стандарт ТМС (для ядер ^{1}H) и сигнал растворителя (для ядер ^{13}C, 39.5 м. д.).

Масс-спектры соединений **2.1a-c**, **2.8a-c**, **2.12c**, **2.15c,g** сняты на приборе «GCMS Agilent Technologies» (газовый хроматограф 6890N, масс-селективный детектор 5975), ЭИ (70эВ). Масс-спектры соединений **2.12a,b**, **2.15e,f**, **2.17** сняты на приборе ГХ/МС-ЭВМ фирмы HEWLETT PACKARD, газовый хроматограф HP-5890, серия II, масс-селективный детектор MSD-5972, станция контроля и обработки данных HP-G1034C, капиллярная колонка HP-5 MS 30 м 0,25 мм. Масс-спектры соединений **2.9**, **2.11**, **2.16d** сняты на приборе «GCMS SHIMADZU QP2010 Ultra» в режиме электронной ионизации ЭИ (70 эВ).

Элементный анализ выполнен на элементном анализаторе «Carlo Erba CHNS-O EA 1108». Температуры плавления соединений определены на приборе Stuart SMP 30.

Биологические испытания синтезированных соединений на антимикотическую активность были проведены сотрудниками Уральского НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии (г. Екатеринбург).

3.1. Конденсация тиосемикарбазида с дикарбонильными соединениями

5-Бромизатин (2.1b).

К постоянно перемешиваемому раствору 2.205 г (0.015 моль) изатина в 15 мл уксусной кислоты при охлаждении льдом добавляли по каплям раствор 0.7 мл (0.015 моль) брома в 5 мл уксусной кислоты. Через 24 часа образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили. Выход 77 %, оранжевые кристаллы, т. пл. (с разл.) 252 °С (из этанола). Лит. [13] 250 – 251 °С. Масс-спектр приведен на рис. 2.2.(а).

5-Нитроизатин (2.1c).

К постоянно перемешиваемому раствору 2.205 г (0.015 моль) изатина в 22 мл концентрированной серной кислоты при охлаждении льдом добавляли 1,275 г (0,015 моль) тонкоизмельченного азотнокислого натрия. Перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь выливали в ледяную воду. Ярко-оранжевый осадок отфильтровывали, сушили. Выход 67 %, т. пл. (с разл.) 255– 256 °С (из этанола). Масс-спектр приведен на рис. 2.2.(б). ИК-спектр, ν, $см^{-1}$: 3331.09 (NH); 1749.21-1605.50 (C=O); 1331.68 (Ar-NO_2). Найдено, %: C 49.84, H 1.91, N 14.39. $C_8H_4N_2O_4$. Вычислено, %: C 50.01, H 2.10, N 14.58.

Общая методика синтеза *β* – тиосемикарбазонов (2.3a-c).

Смешивали кипящие растворы 0.041 моль изатина **2.1a** или его 5-замещенных **2.1b,c** в 400 мл воды и 3.73 г (0.041 моль) тиосемикарбазида **2.2** или 5.25 г (0,041 моль) солянокислого тиосемикарбазида в 100 мл воды и при перемешивании продолжали нагревать 15-20 минут, затем фильтровали в горячем состоянии. Осадок промывали кипящей водой, сушили.

***β*–Тиосемикарбазон изатина (2.3a).** Выход при использовании тиосемикарбазида составил 82 %, при использовании солянокислого

тиосемикарбазида – 85 %, золотисто-желтые хлопья, т. пл. (с разл.) 250 °С (из 80 % спирта). Лит [33] 252 °С. ИК-спектр, ν, $см^{-1}$: 1698.27 (С=О).

***β*–Тиосемикарбазон 5-бромизатин (2.3b).** Получали из 5-бромизатина **2.1b** и солянокислого тиосемикарбазида. Выход 85 %, светло-оранжевый порошок, т. пл. (с разл.) 270-271 °С (из водного ДМФА). Лит. [17] 270 °С, лит. [84] 262 °С. ИК-спектр, ν, $см^{-1}$: 1693 (С=О).

***β*–Тиосемикарбазон 5-нитроизатина (2.3c).** Получали из 5-нитроизатина **2.1c** и солянокислого тиосемикарбазида. Выход 77 %, светло-желтый порошок, т. пл. (с разл.) 265-266 °С. ИК-спектр, ν, $см^{-1}$: 1752.94 (С=О). Найдено, %: С 40.63, Н 2.59, N 26.22. $C_9H_7N_5O_3S$. Вычислено, %: С 40.75, Н 2.66, N 26.40.

5-Тиосемикарбазон аллоксана (2.5).

К кипящему раствору 0.426 г (3 ммоль) аллоксана в 5 мл воды добавляли раствор 0.276 г (3 ммоль) тиосемикарбазида в 5 мл воды и при перемешивании продолжали нагревать 15-20 минут, затем фильтровали в горячем состоянии. Осадок промывали кипящей водой, сушили. Выход 73 %, ярко-оранжевые кристаллы, т.пл. >300 °С (из ДМСО–H_2O, 5:2). ИК-спектр, ν, $см^{-1}$: 1696.82-1726.75 (С=О). Рентгеноструктурное исследование (см. рисунок 2.3, 2.4, таблица 2.1) выполнено по стандартной процедуре на дифрактометре «Xcalibur 3», оборудованном CCD детектором (λMoK_α=0,71073 Å, графитовый монохроматор, 295(2)K, ω-сканирование, размер шагов сканирования – 1^o, время измерения фрейма – 20 с.). Для анализа соединения использован обломок светло-жёлтого кристалла 0,45×0,28×0,18 мм. Поправка на поглощение не вводилась. Структура расшифрована прямым методом и уточнена полноматричным МНК по F^2 с использованием программного пакета SHELXTL97 [94] в анизотропном полноматричном приближении для неводородных атомов. Атомы водорода С–Н связей добавлены в геометрически рассчитанные положения и включены в уточнение в изотропном приближении с зависимыми тепловыми параметрами в модели «наездника», атомы водорода N–H-групп уточнены

независимо в изотропном приближении. По результатам РСА, кристалл моноклинный, пр.гр. $P2_1/n$, a=5,2533(3) Å, b=28,1089(15) Å, c=11,3569(4) Å, β=94,091(4)°, V=1672,74(14) Å^3, Z=4 для брутто-формулы $C_9H_{17}N_5O_5S_3$, d_{calc}=1,475 г/см^3, μ=0,471 мм$^{-1}$, F(000)=736. На углах сканирования 2,90 < θ < 26,37° собрано 6529 отражений, из них 3325 независимых (R_{int}=0,0297), 1555 с I>2σ(I), комплектность для θ=26,37°– 96,8 %. Окончательные параметры уточнения: R_1=0,0385, wR_2=0,0604 (для отражений с I>2σ(I)), R_1=0,1032, wR_2=0,0662 (для всех отражений) при факторе добротности S=0,999. $\Delta\rho_{\bar{e}}$(min/max)=0,208/–0,176 ēÅ^{-3}.

Полный набор кристаллографических данных депонирован в Кембриджском банке структурных данных (CCDC 945454) и доступен по адресу www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html (or from the CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK; fax: +44 1223 336033; e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

3,4-Дитиосемикарбазон дегидроаскорбиновой кислоты (2.7, однореакторный синтез).

В 25 мл 10 % раствора гипохлорита натрия растворяли 1.761 г (0.010 моль) аскорбиновой кислоты и выдерживали в течение 15 минут. Затем добавляли раствор 1.276 г (0.014 моль) тиосемикарбазида в 20 мл воды и оставляли стоять при комнатной температуре. Через 24 часа отфильтровывали оранжево-красные игольчатые кристаллы. Выход 35 %, т.пл. 185-186°С. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 1790 (C=O), 3172, 3250, 3375 и 3423 см$^{-1}$ (NH, NH_2, OH). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (*J*, Гц): 3,45 (2H, м., C<u>H</u>$_2$–OH), 4,07 (1H,м., C<u>H</u>–OH), 5,61 (1H, м., H-5). ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 3.45 м.д. (2H, м., CH_2OH), 4.07 м.д. (1H, м., C<u>H</u> – OH), 5.61 м.д. (1H, м., H-5). ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 1790 см$^{-1}$ (C=O), 3172, 3250, 3375, 3423 (NH, NH_2, OH). Найдено, %: C 29.97, H 3.75, N 26.20. $C_8H_{12}N_6O_4S_2$. Вычислено, %: C 29.99, H 3.78, N 26.23. Рентгеноструктурный анализ (см. рисунки 2.5, 2.6) проведён для обломка коричневого кристалла по стандартной процедуре на

автоматическом дифрактометре «Xcalibur S» (МоК-излучение, графитовый монохроматор, 295(2) К, ω-сканирование с шагом 1°). Введена эмпирическая поправка на поглощение (μ=0,409 мм$^{-1}$), Кристалл триклинный, a=6,9561(8), b=10,0812(12), c=11,4702(14), α=65,473(11)°, β=87,147(9)°, γ=75,179(10)°, пр.гр. P1. На углах отражений Θ<26,37° собрано 5573 отражений, из них 2796 независимых(R_{int}=0,0527), в том числе 1280 с I>2σ(I). Расчет и уточнение структуры произведены с использованием программного пакета SHELXTL [94]. Неводородные атомы уточнены в анизотропном приближении, атомы водорода частично уточнены независимо, частично помещены в рассчитанные положения и включены в уточнение с зависимыми от родительских атомов тепловыми параметрами. Окончательные результаты уточнения: S=0,999, R_1=0,0491, wR_2=0,0491 (по отражениям с I>2σ(I)). Полный набор кристаллографических данных в виде cif-файла зарегистрирован в Кембриджской базе структурных данных под номером CCDC 958906. Эти данные находятся в свободном доступе и могут быть запрошены по адресу www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

3.2. Синтез 1,2,4-триазин-3-тионов

Общая методика синтеза 5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-тионов (2.8a-c).

Раствор 7 ммоль *β*–тиосемикарбазона изатина **2.3a** или его 5-замещенных **2.3b,c** в 30 мл 1 н NaOH кипятили 3 часа. Полученный раствор фильтровали, фильтрат подкисляли 0.5 н HCl или ледяной уксусной кислотой. Образовавшийся осадок фильтровали и промывали кипящей водой.

5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-тион (2.8a). Получали из *β*–тиосемикарбазона изатина. Выход 86 %, светло-желтые кристаллы, т. пл. >

350 °С (из ДМФА-H_2O, 5:1). Лит. [56] > 300 °С. Масс-спектр приведен на рис. 2.7.

8-Бром-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-тион (2.8b). Получали из *β* – тиосемикарбазона 5-бромизатина. Для удаления побочного продукта образовавшийся осадок кипятили в 80 мл ледяной уксусной кислоты, фильтровали горячим, промывая 10 мл кипящей уксусной кислоты, 10 мл эфира и сушили. Выход 77 %, желто-оранжевый осадок, т. пл. >230 °С (из ДМФА-H_2O, 5:1). Лит. [17] > 300°С. Масс-спектр приведен на рисунке 2.8.(а).

8-Нитро-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-тион (2.8c). Получают из *β* – тиосемикарбазона 5-нитроизатина. Выход 75 %, коричневый осадок, т. пл. >230 °С (из ДМФА-H_2O, 5:1). Масс-спектр приведен на рисунке 2.8.(б). Найдено, %: С 43.64, Н 1.95, N 28.20. $C_9H_5N_5O_2S$. Вычислено, %: С 43.72, Н 2.04, N 28.33.

5-Оксо-3-тиоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбоновая кислота (2.9).

Раствор 1.026 г (5 ммоль) 5-тиосемикарбазона аллоксана **2.5** в 10 мл 2 н NaOH кипятили в течение 3 часов. Полученный раствор подкисляли раствором уксусной кислоты до нейтральной среды. Выпавший желтовато-белый осадок фильтровали и сушили. Выход 74 %, т. пл. 220-221 °С (с разл.). ИК-спектр, ν, $см^{-1}$: 1679 (С=О). Масс-спектр приведен на рис. 2.9. Найдено, %: С 27.56, Н 1.64, N 24.14. $C_4H_3N_3O_3S$. Вычислено, %: С 27.75, Н 1.75, N 24.27.

3-Тиоксо-1,2,4-триазиндиона-5,6 (2.11).

К раствору 5 г (0.039 моль) тиосемикарбазида солянокислого в ДМСО добавляли 5 мл (0.039 моль) диэтилоксалата и нагревали в течении 1 часа. Через 24 часа к реакционной смеси добавляли 30 мл воды, образующийся светло-желтый осадок отфильтровывали и сушили. Выход 25 %, т. пл. 168-169° С (с разл.). Лит [33] 166 °С. ИК-спектр, ν, $см^{-1}$: 1703 (С=О). Масс-спектр приведен на рисунке 2.10.

3.3. S-, N- алкилирование 5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-тиона

Метод *i* (в среде КОН–H_2O–ДМСО):

К раствору 0.606 г 3 ммоль 5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-тиона **2.8a** в 10 мл ДМСО добавляли раствор 0.171 г (3 ммоль) КОН в 0.5 мл воды и 3 ммоль соответствующего алкилирующего реагента. Полученную реакционную смесь перемешивали 5 часа при комнатной температуре. Через 24 часа приливали 20 мл воды и отфильтровывали выпавший осадок, промывали водой и сушили.

По данному методу синтезированы 3-метилсульфанил- (**2.12a**), 3-этилсульфанил- (**2.12b**), 3-аллилсульфанил- (**2.12c**), 3-пропаргилсульфанил- (**2.12d**), 3-бензилсульфанил- (**2.12e**), 3-(2-бромпропенилсульфанил)- (**2.12h**), 3-металлилсульфанил- (**2.12i**), 3-пренилсульфанил- (**2.12j**), 3-*пара*-бромфенацилсульфанил- (**2.12k**), 3-бутенилсульфанил- (**2.12l**), 3-хлорпропенилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолы (**2.12m**), (5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолил-3-сульфанил)ацетонитрил (**2.12n**), ([1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолил-3-сульфанил)уксусная кислота (**2.12f**) и ее метиловый (**2.12o**) и этиловый (**2.12g**) эфиры.

Метод *ii* (однореакторный синтез):

Раствор 0.7 г (3 ммоль) *β*-тиосемикарбазона изатина **2.3a** в 25 мл 1 н КОН кипятили в течение 3 часов. К полученной реакционной смеси добавляли 3 ммоль алкилирующего реагента, 50 мг хлорида бензилтриэтиламмония (ТЭБАХ) и перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Образующийся осадок отфильтровывали и сушили.

По данному методу синтезированы 3-аллилсульфанил- (**2.12c**), 3-бензилсульфанил- (**2.12e**), 3-(2-бромпропенилсульфанил)- (**2.12h)**, 3-пренилсульфанил- **(2.12j)**, 3-бутенилсульфанил- (**2.12l**), 3-(3-хлорпропенилсульфанил)-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолы (**2.12m**).

3-Метилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол (2.12a). Получали алкилированием диметилсульфатом. Темно-желтые хлопья (из ДМФА-H_2O, 5:1). Масс-спектр приведен на рисунке 2.11.

3-Этилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол (2.12b). Получали алкилированием этилиодидом. Желтые хлопья (из ДМФА-H_2O, 5:1). Масс-спектр приведен на рисунке 2.11.

3-Аллилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол (2.12c). Получали алкирированием аллилбромидом (3-бромпропеном). Желтый порошок (из ДМФА). Масс-спектр приведен на рисунке 2.11.

3-Пропаргилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол (2.12d). Получали алкилированием пропаргилбромидом. Темно-желтый порошок (из ДМФА-H_2O, 5:1). Найдено, %: C 59.82, H 3.41, N 23.39. $C_{12}H_8N_4S$. Вычислено, %: C 59.98, H 3.36, N 23.32.

3-Бензилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол (2.12e). Получали алкилированием бензилхлоридом. Желтый порошок (из ДМФА-H_2O, 5:1). Найдено, %: C 65.67, H 4.22, N 19.20. $C_{16}H_{12}N_4S$. Вычислено, %: C 65.73, H 4.14, N 19.16.

([1,2,4]Триазино[5,6-*b*]индолил-3-сульфанил)уксусная кислота (2.12f). Получали взаимодействием 5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-тиона **2.8a** с монохлоруксусной кислотой (МХУК). Желтый порошок (из ДМФА-H_2O, 5:1). Найдено, %: C 50.78, H 3.10, N 21.40. $C_{11}H_8N_4O_2S$. Вычислено, %: C 50.76, H 3.10, N 21.53.

Этиловый эфир ([1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолил-3-сульфанил)уксусной кислоты (2.12g). Получали взаимодействием 5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-тиона **2.8a** с этиловым эфиром МХУК. Желтый порошок (из ДМФА-H_2O, 5:1). Найдено, %: C 54.20, H 4.09, N 19.31. $C_{13}H_{12}N_4O_2S$. Вычислено, %: C 54.15, H 4.19, N 19.43.

3-(2-Бромпропенилсульфанил)-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол (2.12h). Получали алкилированием 2,3-дибромпропеном-1. Желтый порошок

(из ДМФА-H_2O, 5:1). Найдено, %: C 44.73, H 2.95, N 17.40. $C_{12}H_9BrN_4S$. Вычислено, %: C 44.87, H 2.82, N 17.44.

3-Металлилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол (2.12i). Получали алкилированием 2-метил-3-хлор-1-пропеном. Желтый порошок (из ДМФА-H_2O, 5:1). Найдено, %: C 60.84, H 4.71, N 21.99. $C_{13}H_{12}N_4S$. Вычислено, %: C 60.91, H 4.72, N 21.86.

3-Пренилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол (2.12j). Получали алкилированием 4-бром-2-метилбутеном-2. Желтый порошок (из ДМФА-H_2O, 5:1). Найдено, %: C 62.18, H 5.19, N 20.52. $C_{14}H_{14}N_4S$. Вычислено, %: C 62.20, H 5.22, N 20.72.

3-*Пара*-бромфенацилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол (2.12k). Получали алкилированием *пара*-бромфенацилбромидом. Темно-желтый порошок (из ДМФА-H_2O, 5:1). Найдено, %: C 51.16, H 2.70, N 13.87. $C_{17}H_{11}BrN_4OS$. Вычислено, %: C 51.14, H 2.78, N 14.03.

3-Бутенилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол (2.12l). Получали алкилированием бутенилбромидом. Желтый порошок (из ДМФА-H_2O, 5:1). Найдено, %: C 60.98, H 4.77, N 21.63. $C_{13}H_{12}N_4S$. Вычислено, %: C 60.91, H 4.72, N 21.86.

3-(3-Хлорпропенилсульфанил)-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол (2.12m). Получали алкилированием 1,3-дихлорпропеном. Желтый порошок (из ДМФА-H_2O, 5:1). Найдено, %: C 51.93, H 3.16, N 20.14. $C_{12}H_9ClN_4S$. Вычислено, %: C 52.08, H 3.28, N 20.24.

(5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолил-3-сульфанил)ацетонитрил (2.12n). Получали взаимодействием 5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-тиона **2.8a** с хлорацетонитрилом. Желтый порошок (из ДМФА-H_2O, 5:1). Найдено, %: C 54.57, H 3.01, N 29.13. $C_{11}H_7N_5S$. Вычислено, %: C 54.76, H 2.92, N 29.03.

Метиловый эфир ([1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолил-3-сульфанил) уксусной кислоты (2.12o). Получали взаимодействием 5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-тиона **2.8a** с метиловым эфиром МХУК.

Желтый порошок (из ДМФА-H_2O, 5:1). Найдено, %: C 52.35, H 3.75, N 20.49 . $C_{12}H_{10}N_4O_2S$. Вычислено, %: C 52.54, H 3.67, N 20.43.

Выходы (по методам *i* и *ii*) и температуры плавления соединений **2.12a-o** приведены в таблице 2.2. Данные спектров ЯМР ^{1}H, ЯМР ^{13}C соединений **2.12a-o** представлены в таблице 2.3.

Общая методика синтеза 8-бром-3-аллилсульфанил-, 8-бром-3-бутенилсульфани-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолов (2.12p,q).

К раствору 3 ммоль 8-бром-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-тиона **2.8b** в 10 мл ДМСО добавляли 0.171 г (3 ммоль) КОН в 0.5 мл воды и 3 ммоль соответствующего алкилирующего реагента. Полученную реакционную смесь перемешивали 5 часов при комнатной температуре. Через 24 часа приливали 20 мл воды и отфильтровывали выпавший осадок, промывали водой и сушили.

8-Бром-3-аллилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол (2.12p). Получали алкилированием аллилбромидом (3-бромпропен). Желтый порошок (из ДМФА-H_2O, 5:1). Найдено, %: C 44.75, H 2.97, N 17.45. $C_{12}H_9BrN_4S$. Вычислено, %: C 44.87, H 2.82, N 17.44.

8-Бром-3-бутенилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол (2.12q). Получали алкилированием 4-бром-1-бутеном. Желтый порошок (из ДМФА-H_2O, 5:1). Найдено, %: C 46.38, H 3.31, N 16.85. $C_{13}H_{11}BrN_4S$. Вычислено, %: C 46.58, H 3.31, N 16.71.

Выходы и температуры плавления соединений **2.12p,q** приведены в таблице 2.2. Данные спектров ЯМР ^{1}H соединений **2.12p,q** представлены в таблице 2.3.

Общая методика синтеза 3-аллилсульфанил-5-аллил- (2.15b), 3-аллилсульфанил-5-бензил- (2.15c), 3-аллилсульфанил-5-*пара*-бромфенацил[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолов (2.15d).

К раствору 4 ммоль 3-аллилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **2.12c** в 10 мл ДМСО добавляли 0.228 г (4 ммоль) КОН в 0.5 мл воды и 4 ммоль соответствующего алкилирующего реагента. Полученную реакционную смесь перемешивали 5 часов при комнатной температуре. Через 24 часа приливали 30 мл воды и отфильтровывали выпавший осадок, промывали водой и сушили.

3-Аллилсульфанил-5-аллил[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол (2.15b). Получали алкилированием аллилбромидом. Выход 66 %, желтый порошок (из ДМФА-H_2O, 5:1). Найдено, %: C 63.65, H 5.12, N 19.84. $C_{15}H_{14}N_4S$. Вычислено, %: C 63.80, H 4.99, N 19.84.

3-Аллилсульфанил-5-бензил[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол (2.15c). Получали алкилированием бензилхлоридом. Выход 95 %, желтый порошок (из ДМФА-H_2O, 5:1). Масс-спектр приведен на рисунке 2.12. Найдено, %: C 68.59, H 4.90, N 16.88. $C_{19}H_{16}N_4S$. Вычислено, %: C 68.65, H 4.85, N 16.85.

3-Аллилсульфанил-5-*пара*-бромфенацил[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол (2.15d). Получали алкилированием *пара*-бромфенацилбромидом. Выход 72 %. желтый порошок (из ДМФА-H_2O, 5:1). Найдено, %: C 56.59, H 3.65, N 13.25. $C_{20}H_{15}BrN_4S$. Вычислено, %: C 56.74, H 3.57, N 13.23.

Данные спектров ЯМР ^{1}H и температуры плавления соединений **2.15b-d** представлены в таблице 2.4.

Общая методика синтеза 3-метилсульфанил-5-аллил- (2.15e) и 3-этилсульфанил-5-этил[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола (2.15f).

К раствору 7 ммоль 3-метилсульфанил- **2.12a** или 3-этилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **2.12b** в 10 мл ДМСО добавляли 0.399 г (7 ммоль) КОН в 1 мл воды и 7 ммоль соответствующего алкилирующего

реагента. Полученную реакционную смесь перемешивали 5 часов при комнатной температуре. Через 24 часа приливали 20 мл воды и отфильтровывали выпавший осадок, промывали водой и сушили.

3-Метилсульфанил-5-аллил[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол (2.15e). Получали алкилированием соединения **2.12a** аллилбромидом. Выход 73 %, желтый порошок (из ДМФА-H_2O, 5:1), т.пл. (с разл.) 107-108 °С. Найдено, %: С 60.73, Н 4.79, N 21.98. $C_{13}H_{12}N_4S$. Вычислено, %: С 60.91, Н 4.72, N 21.86.

3-Этилсульфанил-5-этил[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол (2.15f). Получали алкилированием соединения **2.12b** этилиодидом. Выход 52 %, желтый порошок (из ДМФА-H_2O, 5:1), т.пл. (с разл.) 168-170 °С. Найдено, %: С 60.26, Н 5.62, N 21.69. $C_{13}H_{14}N_4S$. Вычислено, %: С 60.44, Н 5.46, N 21.69.

Масс спектры соединений **2.15e,f** приведены на рисунке 2.12.

Этил(5-ацетил[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолил-3-сульфанил)ацетат (2.15g).

Смесь 0.1 ммоль этилового эфира ([1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолил-3-сульфанил)уксусной кислоты (**2.12g**) и 8 мл уксусного ангидрида нагревали в течение 15 минут и оставляли стоять при комнатной температуре. Через 24 часа испаряли растворитель, остаток перекристаллизовывали из ацетона. Выход 81 %, т.пл. (с разл.) 140 – 142 °С. Найдено, %: С 54.48, Н 4.39, N 16.99. $C_{15}H_{14}O_3N_4S$. Вычислено, %: С 54.53, Н 4.27, N 16.96.

3.4. Аллилирование других 1,2,4-триазин-3-тионов

3-Аллилсульфанил-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазин-5,6-дион (2.16d).

К смеси 1 ммоль 3-тиоксогексагидро-1,2,4-триазиндиона-5,6 **2.11** в 10 мл ДМСО добавляли 0.040 г (1 ммоль) NaOH в 0.5 мл воды и 1 ммоль

аллилбромида. Полученную реакционную смесь перемешивали 5 часов при комнатной температуре. Через 24 часа добавляли 100 мл воды и 30 мл 20 % раствора хлорида кальция. Образующийся желтый осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили. Выход 48 %, т. пл. (с разл.) 106-108 °С. ИК-спектр, ν, $см^{-1}$: 1600, 1637 (C=O), 3000-3100 (NH). Найдено, %: C 38.86, H 3.90, N 22.67. $C_6H_7O_2N_3S$. Вычислено, %: C 38.91, H 3.81, N 22.69. Спектр ЯМР ^{1}H приведен на рисунке 2.25, масс спектр - на рисунке 2.26.

3-Аллилсульфанил-5-оксо-1,2,4-триазин-6-карбоновая кислота (2.17, однореакторный синтез).

Раствор 1.026 г (4.8 ммоль) 5-тиосемикарбазона аллоксана **2.5** в 10.5 мл 2 н NaOH кипятили в течение 5 часов. К полученному желтому раствору добавляли 0.041 мл (4.8 ммоль) аллилбромида и 50 мг ТЭБАХ и перемешивали при комнатной температуре 5 часов. Через сутки полученный раствор нейтрализовывали уксусной кислотой и выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили. Выход 30 %, т. пл. (с разл.) 190-191 °С. ИК-спектр, ν, $см^{-1}$: 1613 (C=O); 3104 (OH). ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (*J*, Гц): 3.68 м.д. (2H, SCH_2, д.д., ^3J =6.7, ^4J = 0.9, ^4J =1.2), 5.03 м.д. (1H, д.д.т., ^3J = 10.0, ^4J = 0.9, ^2J = 1.7, $=CH_2$), 5.24 м.д. (1H, д.к., ^4J = 1.2, ^2J = 1.6, ^3J = 16.8, $=CH_2$), 5.88 м.д. (1H, д.д.т., ^3J = 6.7, 10.0, 16.8, -CH=). 7.52 м.д. (1H, уш.с., OH). Найдено, %: C 39.35, H 3.40, N 19.75. $C_7H_7O_3N_3S$. Вычислено, %: C 39.43, H 3.31, N 19.71. Масс-спектр представлен на рисунке 2.27.

3.5. Иодциклизация производных 5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-тиона

Общая методика иодциклизации 3-аллилсульфанил- (2.12c), 3-пренилсульфанил- (2.12j), 3-бутенилсульфанил- (2.12l), 8-бром-3-аллилсульфанил- (2.12p) и 8-бром-3-бутенилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолов (2.12q).

Раствор 0.4 ммоль соединений **2.12c,j,l,p,q** в 7 мл хлороформа добавляли к раствору 0.203 г (0.8 ммоль) иода в 3 мл хлороформа. Реакционную смесь оставляли при комнатной температуре на 24 часа. Испаряли растворитель, остаток растворяли в 15 мл ацетона и добавляли 10 мг NaI. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали ацетоном, сушили.

Иодид 3-иодметил-2,3-дигидро-10*H*-[1,3]тиазоло[2^{l},3^{l}:3,4][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (2.19). Получали иодциклизацией 3-аллилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **2.12c**. Выход, температура плавления и данные спектров ЯМР ^{1}H и ЯМР ^{13}C представлены в таблице 2.9. Найдено, %: C 29.05, H 2.01, N 11.10. $C_{12}H_{10}I_2N_4S$. Вычислено, %: C 29.05, H 2.03, N 11.29.

Иодид 8-бром-3-иодметил-2,3-дигидро-10*H*-[1,3]тиазоло[2^{l},3^{l}:3,4][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (2.30). Получали иодциклизацией 8-бром-3-аллилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **2.12p**. Выход, температура плавления и данные спектра ЯМР ^{1}H представлены в таблице 2.9. Найдено, %: C 24.99, H 1.64, N 9.70. $C_{12}H_9BrI_2N_4S$. Вычислено, %: C 25.07, H 1.58, N 9.74.

Иодид 3-иод-4,4-диметил-2,3,4,11-тетрагидро[1,3]тиазино[3^{l},2^{l}:2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (2.38). Получали иодциклизацией 3-пренилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **2.12j**. Выход, температура плавления и данные спектра ЯМР ^{1}H представлены в таблице 2.12. Найдено, %: C 31.93, H 2.69, N 10.79. $C_{14}H_{14}I_2N_4S$. Вычислено, %: C 32.08, H 2.69, N 10.69.

Иодид 4-иодметил[1,3]тиазино[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (2.40). Получали иодциклизацией 3-бутенилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **2.12l**. Выход, температура плавления и данные спектра ЯМР ^{1}H и ЯМР ^{13}C представлены в таблице 2.14. Эксперименты 2D ^{1}H-^{13}C HSQC, 2D ^{1}H-^{13}C HMBC 2D COSY показаны на рисунке 2.43.

Найдено, %: C 30.56, H 2.45, N 10.92. $C_{13}H_{12}I_2N_4S$. Вычислено, %: C 30.61, H 2.37, N 10.98.

Иодид 8-бром-4-иодметил-2,3,4,11-тетрагидро[1,3]тиазино[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (2.43). Получали иодциклизацией 8-бром-3-бутенилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **2.12q**. Выход, температура плавления и данные спектра ЯМР ^{1}H представлены в таблице 2.14. Найдено, %: C 26.65, H 1.99, N 9.60. $C_{13}H_{11}BrI_2N_4S$. Вычислено, %: C 26.51, H 1.88, N 9.51.

Перхлорат 3-иодметил-3,10-дигидро-2*H*-[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (2.23).

К раствору 0.05 г (0.1 ммоль) иодида 3-иодметил-2,3-дигидро-10*H*-[1,3]тиазоло[2',3':3,4][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия **2.19** в 4 мл изопропилового спирта добавляли 1.3 мл 55 % $HClO_4$. Через 7 суток отфильтровывали оранжевые игольчатые кристаллы. Выход, температура плавления и данные спектра ЯМР ^{1}H представлены в таблице 2.9. Найдено, %: C 30.54, H 2.08, N 11.75. $C_{12}H_{10}ICIN_4O_4S$. Вычислено, %: C 30.75, H 2.15, N 11.95. Для рентгеноструктурного анализа (см. рисунок 2.30 и таблицу 2.6) соединения **2.23** ($C_{12}H_{10}ClIN_4O_4S$, *M* 468.66) использован оранжевый призматический кристалл размером 0.27 × 0.14 × 0.03 мм. Кристалл моноклинный; пространственная группа $P2_1/c$; параметры элементарной ячейки: *a* 5.5307(4), *b* 15.5302(16), *c* 18.2673(12) Å; β 91.443(6)°; *Z* 4, $d_{выч}$ 1.985 г/см^3; μ 2.370 мм$^{-1}$. В интервале углов $2.85 < \theta < 28.28°$ собрано 10180 отражений, из них независимых 3886 (R_{int} 0.045), в том числе 1550 с $I > 2\sigma(I)$. Поправка на поглощение введена аналитически по модели многогранного кристалла [124]. Окончательные параметры уточнения структуры: R_1 0.0391, wR_2 0.0632 (по отражениям с $I > 2\sigma(I)$) при факторе добротности *S* 1.006. Рентгеноструктурный анализ проведён на автоматическом четырехкружном рентгеновском дифрактометре Xcalibur S по стандартной процедуре (MoKα-излучение, графитовый монохроматор, ω/2θ-сканирование). Структуры решены и уточнены с использованием пакета

программ SHELX [94] в анизотропном приближении для неводородных атомов. Кристаллографические данные, координаты атомов и геометрические параметры структур зарегистрированы в Кембриджском банке структурных данных под номером CCDC 932307.

3-Метилен-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*] индол (2.24).

Метод *iii*: Раствор 0.123 г (0.3 ммоль) иодида 3-иодметил-2,3-дигидро-10*H*-[1,3]тиазоло[2^{l},3^{l}:3,4][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия **2.19** в 3 мл триэтиламина кипятили в течение 20 минут. Через сутки отгоняли растворитель, остаток обрабатывали ацетоном. Образующийся осадок отфильтровывали и сушили. Выход, температура плавления и данные спектра ЯМР ^{1}H представлены в таблице 2.9. Найдено, %: C 59.79, H 3.43, N 23.34. $C_{12}H_8N_4S$. Вычислено, %: C 59.98, H 3.36, N 23.32.

Метод *iv*: К раствору 0.075 г (0.2 ммоль) иодида 3-иодметил-2,3-дигидро-10*H*-[1,3]тиазоло[2^{l},3^{l}:3,4][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия **2.19** в 2 мл ДМСО добавляли 2 мл 25 % водного раствора ацетата натрия и оставляли стоять при комнатной температуре. Через сутки отфильтровывали осадок красного цвета (из ДМФА:H_2O, 5:2).

Иодид 3-иодметил-2,3-дигидро-10-бензил[1,3]тиазоло[3',2':2,3] [1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (2.32).

К раствору 0.051 г (0.2 ммоль) иода в 2 мл изопропилового спирта добавляли раствор 0.037 г (0.1 ммоль) 3-аллилсульфанил-5-бензил-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **2.15c** в 3 мл изопропилового спирта. Реакционную смесь оставляли при комнатной температуре на 24 часа. Испаряли растворитель, остаток растворяли в 15 мл ацетона и добавляли 10 мг NaI. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали ацетоном и сушили. Выход, температура плавления и данные спектра ЯМР ^{1}H представлены в таблице 2.9. Найдено, %: C 38.87, H 2.80, N 9.58. $C_{19}H_{16}I_2N_4S$. Вычислено, %: C 38.93, H 2.75, N 9.56.

Иодид 3-иодметил-3-метил-10-гидро-2*H*-[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (2.36).

К раствору 0.203 г (0.8 ммоль) иода в 2 мл изопропилового спирта добавляли 0.110 г (0.4 ммоль) 3-металлилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **2.12i** в 3 мл изопропилового спирта. Реакционную смесь оставляли при комнатной температуре на 24 часа. Испаряли растворитель, остаток растворяли в 10 мл ацетона и добавляли 10 мг NaI и 15 мл воды. Образовавшиеся кристаллы красно-оранжевого цвета отфильтровывали и сушили Выход, температура плавления и данные спектра ЯМР ^{1}H представлены в таблице 2.11. Найдено, %: C 30.55, H 2.40, N 10.98. $C_{13}H_{12}I_2N_4S$. Вычислено, %: C 30.61, H 2.37, N 10.98. РСА кристаллов **2.36** (см. рисунок 2.38) проводили на автоматическом четырехкружном дифрактометре Bruker D8 QUEST (Mo K_α-излучение, λ 0.71073 Å, графитовый монохроматор) при температуре T=293(3) K. Сбор, редактирование данных и уточнение параметров элементарной ячейки, а также учет поглощения проведены по программам SMART и SAINT-*Plus* [125]. Все расчеты по определению и уточнению структур выполнены по программам SHELXL/PC [126] и OLEX2 [127]. Структуры определены прямым методом и уточнены методом наименьших квадратов в анизотропном приближении для неводородных атомов. Основные кристаллографические данные и полные таблицы координат атомов, длин связей и валентных углов депонированы в Кембриджском банке структурных данных под номером CCDC №1055771 (deposit@ccdc.cam.ac.uk; http://www.ccdc.cam.ac.uk).

Триодид 3-(иодметилен)-2,3-дигидро-10*H*-[1,3]тиазоло[3^{I},2^{I}:2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (2.44).

Раствор 0.4 ммоль 3-пропаргилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **2.12d** в 7 мл хлороформа добавляли к раствору 0.203 г (0.8 ммоль) иода в 5 мл хлороформа. Реакционную смесь оставляли при комнатной температуре на 24 часа. Образовавшийся осадок отфильтровывали, сушили.

К раствору полученного темно-коричневого осадка в 3 мл ацетона по каплям добавляли 0.5 мл диэтилового эфира. Смесь охлаждали льдом. Образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили. Выход, температура плавления и данные спектра ЯМР ^{1}H представлены в таблице 2.15. Спектр ЯМР ^{13}C, эксперименты 2D ^{1}H-^{13}C HSQC, 2D ^{1}H-^{13}C HMBC, 2D ^{1}H-^{1}H NOESY представлены на рисунке 2.45. Найдено, %: C 19.09, H 1.25, N 7.31. $C_{12}H_8I_4N_4S$. Вычислено, %: C 19.27, H 1.08, N 7.49.

3.6. Бромциклизация производных 5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-тиона.

Бромид 3-бромметил-2,3-дигидро-10*H*-[1,3]тиазоло[2^{l},3^{l}:3,4][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (**2.27**).

К раствору 0.03 г (0.12 ммоль) 3-аллилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **2.12c** в 5 мл ДМФА по каплям при охлаждении льдом добавляли раствор 0.013 мл (0.2 ммоль) брома в 1 мл ДМФА. Реакционную смесь оставляли при комнатной температуре на 24 часа. Испаряли растворитель, остаток обрабатывали ацетоном. Образовавшийся желтый осадок отфильтровывали и сушили. Выход, температура плавления и данные спектра ЯМР ^{1}H представлены в таблице 2.9. Найдено, %: C 35.61, H 2.51, N 13.93. $C_{12}H_{10}Br_2N_4S$. Вычислено, %: C 35.84, H 2.51, N 13.93.

Общая методика бромциклизации 3-металлилсульфанил- (2.12i), 3-(3-хлорпропен-2-ил)сульфанил- (2.12m), 8-бром-3-аллилсульфанил- (2.12p), 8-бром-3-бутенилсульфанил--5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолов (2.12q) и 3-аллилсульфанил-5-бензил[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола (2.15c).

К раствору 0.2 ммоль соединений **2.12i,p,q, 2.15c** в 5 мл хлороформа по каплям при охлаждении льдом добавляли раствор 0.01 мл (0.2 ммоль) брома

в 2 мл хлороформа. Реакционную смесь оставляли при комнатной температуре на 24 часа. Испаряли растворитель, остаток обрабатывали ацетоном. Образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили.

Бромид 7-бром-3-бромметил-2,3-дигидро-10*H*-[1,3]тиазоло[2^{l},3^{l}:3,4][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (2.29). Получали бромциклизацией 8-бром-3-аллилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **2.12p**. Выход, температура плавления и данные спектра ЯМР ^{1}H представлены в таблице 2.9. Найдено, %: C 29.83, H 1.99, N 11.67. $C_{12}H_9Br_3N_4S$. Вычислено, %: C 29.96, H 1.89, N 11.65.

Бромид 3-бромметил-2,3-дигидро-10-бензил[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (2.31). Получали бромциклизацией 3-аллилсульфанил-5-бензил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **2.15c**. Выход, температура плавления и данные спектра ЯМР ^{1}H представлены в таблице 2.9. Найдено, %: C 46.40, H 3.25, N 11.39. $C_{19}H_{16}Br_2N_4S$. Вычислено, %: C 46.36, H 3.28, N 11.38.

Бромид 3-бромметил-3-метил-2,3-дигидро-10*H*-[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (2.34). Получали бромциклизацией 3-металлилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **2.12i.** Выход, температура плавления и данные спектра ЯМР ^{1}H представлены в таблице 2.11. Найдено, %: C 37.44, H 2.87, N 13.51. $C_{13}H_{12}Br_2N_4S$. Вычислено, %: C 37.52, H 2.91, N 13.46.

Бромид 3-[бромхлорметил]-2,3,-дигидро-10*H*-[1,3]тиазоло[3^{l},2^{l}:2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (2.39). Получали бромциклизацией 3-(3-хлорпропен-2-ил)сульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **2.12m**. Выход, температура плавления и данные спектра ЯМР ^{1}H и ЯМР ^{13}C представлены в таблице 2.12. Найдено, %: C 32.84, H 2.27, N 12.66. $C_{12}H_9Br_2ClN_4S$. Вычислено, %: C 33.02, H 2.08, N 12.83.

Бромид 8-бром-4-бромметил-2,3,4,11-тетрагидро[1,3]тиазино[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (2.42).

А. Получали бромциклизацией 8-бром-3-бутенилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **2.12q**. Выход, температура плавления и данные спектра ЯМР ^{1}H представлены в таблице 2.14. Найдено, %: C 31.60, H 2.24, N 11.26. $C_{13}H_{11}Br_3N_4S$. Вычислено, %: C 31.55, H 2.24, N 11.32.

Б. К раствору 0.03 г (0.11 ммоль) 3-бутенилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **2.12l** в 6 мл HBr (40 %) добавляли 0.80 мл H_2O_2 (30 %) при охлаждении льдом. Через 24 часа испаряли растворитель, остаток обрабатывали ацетоном. Образующийся осадок отфильтровывали и сушили. Выход 56 %.

Общая методика бромциклизации 3-пропаргилсульфанил- (2.12d), 3-металлилсульфанил- (2.12i), 3-пренилсульфанил- (2.12j), 3-бутенилсульфанил- (2.12l), 3-(3-хлорпропен-2-ил)сульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолов (2.12m).

К раствору 0.4 ммоль соединений **2.12d,i,j,l,m** в 7 мл ледяной уксусной кислоты по каплям при охлаждении льдом добавляли раствор 0.02 мл (0.4 ммоль) брома в 3 мл ледяной уксусной кислоты. Реакционную смесь оставляли при комнатной температуре на 24 часа. Испаряли растворитель, остаток обрабатывали ацетоном. Образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили.

Бромид 3-бромметил-3-метил-2,3-дигидро-10*H*-[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (2.34) и бромид 7-бром-3-бромметил-3-метил-2,3-дигидро-10*H*-[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (2.35). Получали бромциклизацией 3-металлилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **2.12i.** Выход 0.084 г, данные спектра ЯМР ^{1}H представлены в таблице 2.11.

Бромид 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 (2.37). Получали

бромциклизацией 3-пренилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **2.12j**. Выход, температура плавления и данные спектра ЯМР ^{1}H и ЯМР ^{13}C представлены в таблице 2.12. Эксперименты 2D ^{1}H-^{13}C HSQC и 2D ^{1}H-^{13}C HMBC показаны на рисунке 2.41. Найдено, %: C 38.92, H 3.36, N 13.34. $C_{14}H_{14}Br_2N_4S$. Вычислено, %: C 39.09, H 3.28, N 13.02.

Бромид 3-[бромхлорметил]-2,3,-дигидро-10*H*-[1,3]тиазоло[3^{l},2^{l}:2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (2.39). Получали бромциклизацией 3-(3-хлорпропен-2-ил)сульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **2.12m**. Выход, температура плавления и данные спектров ЯМР ^{1}H и ЯМР ^{13}C представлены в таблице 2.12. Эксперименты 2D ^{1}H-^{13}C HSQC и 2D ^{1}H-^{13}C HMBC показаны на рисунке 2.42. Найдено, %: C 32.87, H 2.22, N 12.83. $C_{12}H_9Br_2ClN_4S$. Вычислено, %: C 33.02, H 2.08, N 12.83.

Бромид 4-бромметил[1,3]тиазино[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (2.41). Получали бромциклизацией 3-бутенилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **2.12l**. Выход, температура плавления и данные спектров ЯМР ^{1}H и ЯМР ^{13}C представлены в таблице 2.14. Эксперименты 2D ^{1}H-^{13}C HSQC, 2D ^{1}H-^{13}C HMBC, 2D COSY показаны на рисунке 2.44. Найдено, %: C 37.48, H 2.86, N 13.41. $C_{13}H_{12}Br_2N_4S$. Вычислено, %: C 37.52, H 2.91, N 13.46.

Бромид 3-(бромметилен)-2,3-дигидро-10*H*-[1,3]тиазоло[3^{l},2^{l}:2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (2.45). Получали бромциклизацией 3-пропаргилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **2.12d**. Выход, температура плавления и данные спектров ЯМР ^{1}H и ЯМР ^{13}C представлены в таблице 2.15. Найдено, %: C 35.86, H 2.21, N 13.82. $C_{12}H_8Br_2N_4S$. Вычислено, %: C 36.02, H 2.02, N 14.00.

Трибромид 3-бромметил[1,3]тиазоло[3^{l},2^{l}:2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (2.33).

К раствору 0.144 г (0.4 ммоль) 3-(2-бромпропен-2-сульфанил)-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **2.12h** в 7 мл ледяной уксусной кислоты по каплям при охлаждении льдом добавляли раствор 0.1 мл (1.9 ммоль) брома в

2 мл уксусной кислоты. Реакционную смесь оставляли стоять при комнатной температуре в течение 24 часов. Образовавшиеся игольчатые кристаллы оранжевого цвета отфильтровывали и сушили. Выход, температура плавления и данные спектра ЯМР ^{1}H представлены в таблице 2.11. Найдено, %: C 25.61, H 1.61, N 10.00. $C_{12}H_8Br_4N_4S$. Вычислено, %: C 25.74, H 1.44, N 10.01. РСА кристаллов **2.33** (см. рисунок 2.35 и таблицу 2.10) проводили на автоматическом четырехкружном дифрактометре Bruker D8 QUEST (Mo K_α-излучение, λ 0.71073 Å, графитовый монохроматор) при температуре T=293(3) K. Сбор, редактирование данных и уточнение параметров элементарной ячейки, а также учет поглощения проведены по программам SMART и SAINT-*Plus* [125]. Все расчеты по определению и уточнению структур выполнены по программам SHELXL/PC [126] и OLEX2 [127]. Структуры определены прямым методом и уточнены методом наименьших квадратов в анизотропном приближении для неводородных атомов. Основные кристаллографические данные и полные таблицы координат атомов, длин связей и валентных углов депонированы в Кембриджском банке структурных данных под номером CCDC 1013471 (deposit@ccdc.cam.ac.uk; http://www.ccdc.cam.ac.uk).

3.7. Синтез 3-метил[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола и его гидрогалогенидов

3-Метил[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол (**2.25**).

По методу *ii* тиазолотриазиноиндол **2.25** получали из *β*-тиосемикарбазона изатина **2.3a** в 1 н КОН добавлением 3-бромпропина-1. Выход 43 %.

Метод *v*: Раствор 0.100 г (0.4 ммоль) 3-метилен-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **2.24** и 0.023 г (0.4 ммоль) КОН в

20 мл метанола кипятили в течение 30 минут и оставляли стоять при комнатной температуре. Через 24часа отгоняли растворитель, остаток обрабатывали 30 мл воды. Образующийся осадок отфильтровывали и сушили. Выход 63 %.

Метод *vi*: К раствору 0.007 г (0.01 ммоль) иодида 3-иодметил-2,3-дигидро-10*H*-[1,3]тиазоло[2^{1},3^{1}:3,4][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия **2.19** в 8 мл ДМСО добавляли 10 мг Na_2CO_3 и 0.3 мл воды и оставляли стоять при комнатной температуре. Через неделю отфильтровывали игольчатые кристаллы красного цвета. Выход 50 %. Для рентгеноструктурного анализа (см. рисунок 2.31 и таблицу 2.6) соединения **2.25** ($C_{12}H_8N_4S \cdot 0.5H_2O$, *M* 249.30) использован красный игольчатый кристалл размером 0.24 × 0.09 × 0.03 мм. При 295(2) K кристалл триклинный; пространственная группа *P*1; параметры элементарной ячейки: *a* 7.1823(8), *b* 11.3707(17), *c* 14.4035(11) Å; α 84.908(10), β 76.627(8), γ 82.365(10)°; *Z* 4; $d_{выч}$ 1.462 г/см^3; μ 0.272 мм$^{-1}$. В интервале углов 2.91 < θ < 26.37° собрано 5423 отражений, из них независимых 4584 (R_{int} 0.037), в том числе 2027 с $I > 2\sigma(I)$. Окончательные параметры уточнения структуры: R_1 0.0386, wR_2 0.0550 (по отражениям с $I > 2\sigma(I)$) при факторе добротности *S* 1.005. Рентгеноструктурный анализ проведён на автоматическом четырехкружном рентгеновском дифрактометре Xcalibur S по стандартной процедуре (MoKα-излучение, графитовый монохроматор, ω/2θ-сканирование). Структуры решены и уточнены с использованием пакета программ SHELX [94] в анизотропном приближении для неводородных атомов. Кристаллографические данные, координаты атомов и геометрические параметры структур зарегистрированы в Кембриджском банке структурных данных под номером CCDC 929080.

Метод *vii*: Раствор 0.1 г (0.4 ммоль) 3-пропаргилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **2.12d** в 3 мл 1 н КОН (NaOH) кипятили в течение 3 часов. Образующийся красный осадок отфильтровывали и сушили. Выход 60 %.

Метод *viii*: К раствору 0.009 г (0.4 ммоль) металлического натрия в 20 мл метанола добавляли 0.1 г (0.4 ммоль) 3-пропаргилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **2.12d** и кипятили в течение 5 минут. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Через сутки добавляли 40 мл воды. Образующийся красный осадок отфильтровывали и сушили. Выход 47 %.

Метод *xix*: К раствору 0.030 г (0.1 ммоль) 3-пропаргилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **2.12d** в 10 мл ледяной уксусной кислоты добавили 2 мл 30 % H_2O_2. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Через сутки образующийся красный осадок отфильтровывали и сушили. Выход 75 %.

Температура плавления, данные спектров ЯМР ^{1}H и ЯМР ^{13}C представлены в таблице 2.9. Найдено, %: C 59.74, H 3.31, N 23.42. $C_{12}H_8N_4S$. Вычислено, %: C 59.98, H 3.36, N 23.32.

Общая методика синтеза гидрогалогенидов 3-метил[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола.

К раствору 1 ммоль 3-метил[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **2.25** в 2 мл ацетона добавляли 1 мл соответствующей галогенводородной кислоты. Реакционную смесь оставляли при 7 ºC на 2 часа, затем при комнатной температуре на 24 часа. Через сутки выпавшие осадки отфильтровывали и сушили.

Хлорид 3-метил-10*H*-[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (2.26a). Получали взаимодействием 3-метил[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **2.25** с 20 % HCl. Найдено, %: C 51.98, H 3.34, N 20.31. $C_{12}H_9ClN_4S$. Вычислено, %: C 52.08, H 3.28, N 20.24. РСА (см. рисунок 2.33 и таблицу 2.7.) кристаллов **2.26a** проводили на автоматическом четырехкружном дифрактометре Bruker D8 QUEST (Mo K_α-излучение, λ 0.71073 Å, графитовый монохроматор) при температуре T=293(3) K. Сбор, редактирование данных и уточнение параметров

элементарной ячейки, а также учет поглощения проведены по программам SADABS [128], SMART и SAINT-*Plus* [125]. Все расчеты по определению и уточнению структуры выполнены по программам SHELXL/PC [129]. Атомы водорода уточнены в геометрически рассчитанных позициях. Полные таблицы координат атомов, длин связей и валентных углов депонированы в Кембриджском банке структурных данных (№927963, deposit@ccdc.cam.ac.uk; http://www.ccdc.cam.ac.uk).

Бромид 3-метил-10*H*-[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (2.26b). Получали взаимодействием 3-метил[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **2.25** с 40 % HBr. Найдено, %: C 44.75, H 2.93, N 17.51. $C_{12}H_9BrN_4S$. Вычислено, %: C 44.87, H 2.82, N 17.44.

Выход, температура плавления и данные спектра ЯМР ^{1}H соединений **2.26a,b** представлены в таблице 2.9.

3.8. Гетероциклизация 3-пропаргилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола под действием концентрированной H_2SO_4

1-Метилен-1,2-дигидро[1,3]тиазоло[2´,3´:3,4][1,2,4]триазино[5,6-*b*] индол (2.21).

Раствор 0.204 г (0.9 ммоль) 3-пропаргилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **2.12d** в 10 мл концентрированной серной кислоты выдерживали при комнатной температуре в течение суток. Полученную реакционную смесь выливали в лед и нейтрализовывали аммиаком. Образующийся осадок отфильтровывали и сушили. Найдено, %: C 59.84, H 3.42, N 23.37. $C_{12}H_8N_4S$. Вычислено, %: C 59.98, H 3.36, N 23.32.

1-Метил-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[2′,3′:3,4][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол (2.22).

Раствор 0.100 г (0.4 ммоль) 1-метилен-1,2-дигидро[1,3]тиазоло[2′,3′:3,4][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **2.21** и 0.023 г (0.4 ммоль) КОН в 20 мл метанола кипятили в течение 30 минут и оставляли стоять при комнатной температуре. Через 24 часа отгоняли растворитель, остаток обрабатывали 30 мл воды. Образующийся осадок отфильтровывали и сушили. Найдено, %: C 60.14, H 3.46, N 23.35. $C_{12}H_8N_4S$. Вычислено, %: C 59.98, H 3.36, N 23.32.

Выход, температура плавления и данные спектра ЯМР ^{1}H соединений **2.21**, **2.22** представлены в таблице 2.17.

3.9. Взаимодействие с галогенводородными кислотами и с системой HBr-H_2O_2

Общая методика синтеза галогенидов 4,4-диметил-2,3,4,11-тетрагидро[1,3]тиазино[3^l,2^l:2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (2.46a,b).

К раствору 0.05 г (0.2 ммоль) 3-пренилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **2.12j** в 5 мл ацетона добавляли галогенводородную кислоту. Через сутки отгоняли растворитель, остаток обрабатывали этилацетатом, образующийся осадок отфильтровывали и сушили.

Бромид 4,4-диметил-2,3,4,11-тетрагидро[1,3]тиазино[3^l,2^l:2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (2.46a). Получали взаимодействием с 1 мл 40 % HBr. Найдено, %: C 47.74, H 4.49, N 16.02. $C_{14}H_{15}BrN_4S$. Вычислено, %: C 47.87, H 4.30, N 15.95.

Хлорид 4,4-диметил-2,3,4,11-тетрагидро[1,3]тиазино[3^l,2^l:2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (2.46b). Получали взаимодействием с 1 мл

38 % HCl. Найдено, %: C 54.68, H 5.02, N 18.33. $C_{14}H_{15}ClN_4S$. Вычислено, %: C 54.81, H 4.93, N 18.26.

Выход, температура плавления и данные спектра ЯМР ^{1}H соединений **2.46a,b** представлены в таблице 2.18.

Общая методика синтеза гидрогалогенидов 3-аллилсульфанил- (2.47a,b) и 3-бутенилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолов (2.47c).

К раствору 0.09 ммоль алкенилсульфида в 7 мл ацетона добавляли галогенводородную кислоту. Реакционную смесь оставляли стоять при 7 ºС на 2 часа, затем при комнатной температуре на 24 часа. Образующийся осадок отфильтровывали и сушили.

Гидробромид 3-аллилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола (2.47a). Получали взаимодействием 3-аллилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **2.12c** с 4 мл 40 % HBr. Выход 36 %, оранжевые кристаллы, т. пл. (с разл.) 202-203 °C. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 2541 (N^+H). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 3.97 (2H, д.д., ^3J=6.8, ^4J=0.9, ^4J=1.4, SCH_2); 5.17 (1H, д.д.т., ^3J=10.0, ^4J= 0.9, ^2J = 1.7, =C$\underline{H}^aH^b$); 5.41 (1H, д.к., ^4J= 1.4, ^2J = 1.7, ^3J = 17.0, =C$H^a\underline{H}^b$); 6.00 (1H, д.д.т, ^3J = 16.9, 10.0, 6.8, -CH=); 7.44 (1H, т, ^3J = 7.4, H-8); 7.60 (1H, д, ^3J = 8.1, H-6); 7.71 (1H, д.д, ^3J = 8.1, 7.3, H-7); 8.31 (1H, д, ^3J = 7.7, H-9). Найдено, %: C 44.42, H 3.57, N 17.47. $C_{12}H_{11}BrN_4S$. Вычислено, %: C 44.59, H 3.43, N 17.33. РСА (см. рисунок 2.47) кристаллов **2.26a** проводили на автоматическом четырехкружном дифрактометре Bruker D8 QUEST (Mo K_α-излучение, λ 0.71073 Å, графитовый монохроматор) при температуре T=293(3) K. Сбор, редактирование данных и уточнение параметров элементарной ячейки, а также учет поглощения проведены по программам SADABS [128], SMART и SAINT-*Plus* [125]. Все расчеты по определению и уточнению структуры выполнены по программам SHELXL/PC [129]. Атомы водорода уточнены в геометрически рассчитанных позициях. Полные таблицы координат атомов, длин связей и валентных углов депонированы в

Кембриджском банке структурных данных (№927964, deposit@ccdc.cam.ac.uk; http://www.ccdc.cam.ac.uk).

Гидрохлорид 3-аллилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола (2.47b). Получали взаимодействием 3-аллилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **2.12c** с 2 мл 38 % HCl. Выход 50 %, оранжево-коричневый осадок, т. пл. (с разл.) 204-205 °C. ИК-спектр, ν, $см^{-1}$: 2329 (N^+H). Спектр ЯМР ^1H, δ, м.д.: 3.97 (2H, д.д., ^3J = 6.8, ^4J = 0.9, ^4J = 1.4, SCH_2); 5.18 (1H, д.д.т., ^3J = 10.0, ^4J = 0.9, ^2J = 1.7, =C$\underline{H}^aH^b$); 5.41 (1H, д.к., ^4J = 1.4, ^2J = 1.7, ^3J = 17.0, =C$H^a\underline{H}^b$); 6.01 (1H, д.д.т, ^3J = 16.9, 10.0, 6.8, -CH=); 7.45 (1H, т, ^3J = 7.4, H-8); 7.61 (1H, д, ^3J = 8.1, H-6); 7.71 (1H, д.д, ^3J = 8.1, 7.3, H-7); 8.30 (1H, д, ^3J = 7.7, H-9). Найдено, %: C 51.64, H 4.03, N 20.13. $C_{12}H_{11}ClN_4S$. Вычислено, %: C 51.70, H 3.98, N 20.10.

Гидробромид 3-бутенилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола (2.47c). Получали взаимодействием 3-бутенилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **2.12l** с 1.6 мл 40 % HBr. Выход 85 %, желтый осадок, т. пл. (с разл.) 180-182 °C. Спектр ЯМР ^1H (500.13 МГц, DMSO-d_6) δ, м.д. (*J*, Гц): 2.54[7] (2H, м., -CH_2-); 3.35 (2H, т, ^3J =7.2, SCH_2); 5.08 (1H, д.д.т, ^3J = 10.3, ^2J = 1.9, ^4J = 1.1, =C$\underline{H}^aH^b$); 5.16 (1H, д.к., ^3J = 17.1, ^2J = 1.9, ^4J = 1.6, =C$H^a\underline{H}^b$); 5.91 (1H, д.д.т, ^3J = 18.0, 10.3, 6.5, -CH=); 7.46 (1H, т, ^3J = 7.5, H-8); 7.61 (1H, д, ^3J =8.1, H-6); 7.72 (1H, д.д, ^3J =8.1, 7.4, H-7); 8.30 (1H, д, ^3J = 7.6, H-9); 12.62 (1H, уш. с., NH). Найдено, %: C 46.32, H 3.85, N 16.62. $C_{13}H_{13}BrN_4S$. Вычислено, %: C 46.30, H 3.89, N 16.61.

Гидробромид 8-бром-3-(2,3-дибромпропил)сульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола (2.48).

К раствору 0.03 г (0.12 ммоль) 3-аллилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **2.12c** в 6 мл HBr (40 %) при охлаждении льдом добавляли 0.46 мл H_2O_2 (30 %). Через 24 часа отфильтровывали

[7] Сигнал частично перекрывается сигналом растворителя.

образовавшийся осадок Выход, температура плавления и данные спектра ЯМР ^{1}H представлены в таблице 2.19. Найдено, %: C 25.53, H 1.90, N 10.05. $C_{12}H_{10}Br_4N_4S$. Вычислено, %: C 25.65, H 1.79, N 9.97.

3.10. Гетероциклизация 3-(*пара*-бромфенацил)сульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола

1-(4-Бромфенил)[1,3]тиазоло[2^l,3^l:3,4][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол (2.49).

Раствор 0.200 г (0.5 ммоль) 3-*пара*-бромфенацилтио-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **2.12k** в 2 мл концентрированной серной кислоты выдерживали при комнатной температуре в течение суток. Затем при охлаждении льдом добавляли 15 мл воды и нейтрализовывали насыщенным раствором NaOH. Образующийся красный осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили, перекристаллизовывали ДМФА: H_2O (5:1). Выход, температура плавления и данные спектра ЯМР ^{1}H представлены в таблице 2.20. Найдено, %: C 25.54, H 1.89, N 10.02. $C_{12}H_{10}Br_4N_4S$. Вычислено, %: C 25.65, H 1.79, N 9.97.

3.11. Исследование производных [1,3]тиазоло- ([1,3]тиазино-)[2^l,3^l:3,4][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола на противогрибковую активность

Испытания на биологическую активность проводили для 6 соединений: иодид 3-иодметил-2,3-дигидро-10*H*-[1,3]тиазоло[2^l,3^l:3,4][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия **2.19**, иодид 8-бром-3-иодметил-2,3-дигидро-10*H*-[1,3]тиазоло[2^l,3^l:3,4][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия **2.30**, бромид

3-бромметил-2,3-дигидро-10-бензил[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия **2.31,** иодид 4-иодметил[1,3]тиазино[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия **2.40,** иодид 8-бром-4-иодметил-2,3,4,11-тетрагидро[1,3]тиазино[3^{l},2^{l}:2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия **2.43,** трииодид 3-(иодметилен)-2,3-дигидро-10*H*-[1,3]тиазоло[3^{l},2^{l}:2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*] индолия **2.44.**

Противогрибковую активность исследовали в отношении следующих тест-штаммов грибов из Российской коллекции патогенных грибов:

1. Trichophyton rubrum РКПГ$_F$ - 1408
2. Trichophyton mentagrophytes РКПГ$_F$ - 1425
3. Trichophyton tonsurans РКПГ$_F$ - 1458
4. Trichophiton violaceum РКПГ$_F$ - 1393
5. Trichophyton interdigitale РКПГ$_F$ - 1229
6. Trichophyton schoenleinii РКПГ$_F$ - 235/25
7. Epidermophyton floccosum РКПГ$_F$ - 1174
8. Microsporum canis РКПГ$_F$ – 1403
9. Candida albicans РКПГУ – 401/NCTC- 885-653

В пробирки с жидкой средой Сабуро[8] засевали соответствующую культуру гриба. Культуры дерматофитов (2-х-недельные) растирали в стерильной ступке с жидкой средой Сабуро. Готовили взвесь по стандарту мутности – 10^8 КОЕ/мл[9]. В каждую пробирку с разведенным исследуемым веществом (100; 50; 25; 12.5; 6.25; 3.12; 1.5; 0.75; 0.38; 0.19 мкг/мл) вносили по 0.04 мл взвеси культуры гриба, включая контрольную. Засеянные пробирки помещали в термостат при 27 °С на 14 дней. Чувствительность к препарату определяется его минимальной дозой, при которой рост гриба не наблюдается.

---

[8] **Среды Сабуро** – селективные питательные среды для выращивания патогенных грибков, дрожжей и ацидофильных бактерий, а также для длительного хранения их культур.

[9] **КОЕ/мл** – единица измерения, обозначает количество колониеобразующих единиц в одном миллилитре жидкости. Определение КОЕ теоретически позволяет определить концентрацию (количество) микроорганизмов в единице объема.

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 КОН–H_2O–ДМСО или методом однореакторного 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^{l},2^{l}: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^{l},2^{l}:2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия.
3. Показано, что производные [1,3]тиазино[3^{l},2^{l}:2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия образуются при действии системы HBr-H_2O_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 Na_2CO_3–ДМСО–H_2O 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) Однореакторным синтезом из *β*-тиосемикарбазона изатина, заключающемся в действии на него водного раствора щелочи и пропаргилбромида в условиях межфазного катализа.

в) Действием систем NaOH-H_2O, NaOH-CH_3OH 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 КОН 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 О-алкенильных, О-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 тетрацикличсеких [1,3]оксазолотриазолотриазиноиндолиевых систем.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Аллилсульфиды	8-R-3-аллилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолы
Бензилсульфид	3-Бензилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол
Бромаллилсульфид	3-(2-Бромпропен-2-сульфанил)-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол
Бутенилсульфиды	8-R-3-Бутенилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолы
ВМВС	Внутримолекулярная водородная связь
ДМФА	Диметилформамид
ДМСО (DMSO)	Диметилсульфоксид
ИК-спектроскопия	Инфракрасная спектроскопия
КОЕ	Колониеобразующая единица
КССВ	Константа спин-спинового взаимодействия
ЛСР	Лантаноидный сдвигающий реагент
Металлилсульфид	3-Металлилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол
Метод *i*	KOH–H_2O–ДМСО, 20-22 °С, 24 ч
Метод *ii*	однореакторный синтез: 1) 1 н NaOH, Δ, 3 ч; 2) RHlg, ТЭБАХ, 20-22 °С, 3 ч
Метод *iii*	$(C_2H_5)_3N$, Δ, 20 мин
Метод *iv*	25 % CH_3COONa, ДМСО, 20-22 °С, 24 ч
Метод *v*	KOH, CH_3OH, Δ, 30 мин
Метод *vi*	Na_2CO_3–ДМСО–H_2O, 20-22 °С, 7 сут
Метод *vii*	1 н KOH (NaOH), Δ, 3 ч
Метод *viii*	NaOH, CH_3OH, Δ, 5 мин

Метод *xix*	CH3COOH, 30 % H_2O_2, 20-22 °C, 24 ч
ММВС	Межмолекулярная водородная связь
МПК	Минимальная подавляющая концентрация
МХУК	Монохлоруксусная кислота
3-*Пара*-бромфенацилсульфид	3-(*пара*-Бромфенацилсульфанил)-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол
ПМР	Протонный магнитный резонанс
Пренилсульфид	3-Пренилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол
Пропаргилсульфид	3-Пропаргилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол
ПФК	Полифосфорная кислота
РСА	Рентгеноструктурный анализ
ТСХ	Тонкослойная хроматография
ТЭБАХ	Триэтилбензиламмоний хлорид
УФ-спектроскопия	Ульрафиолетовая спектроскопия
Хлорпропенилсульфид	3-(3-Хлор-2-пропенилсульфанил)-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол
ЭУ	Электронный удар
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс
β-CD	*β*-Циклодекстрин
COSY	Correlation Spectroscopy
HSQC	Heteronuclear Singe Quantum Correlation
i-PrOH	Изопропиловый спирт
Py	Пиридин
NOE-эксперимент (NOESY)	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
HMBC	Heteronuclear Multiple-Bond Correlation
Hlg	Halogen

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mizutani, M. Novel herbicidal compounds, 3-dimethylamino-4*H*-[l,2,4]-triazino[5,6-*b*]indoles / M. Mizutani, R. Yoshida, Y. Sanemitsu // Agric. Biol. Chem. – 1987. – Vol. 51, no. 11. – P. 3177 – 3178.
2. Kgokong, J. L. 1,2,4-Triazino-[5,6-*b*]indole derivatives: effect of the trifluoromethyl group on in vitro antimalarial activity / J. L. Kgokong, P. P. Smith, G. M. Matsabisa // Bioorg. Med. Chem. – 2005. – № 13. – P. 2935 – 2942.
3. Азев, Ю. А. Новые превращения и возможности функционализации пиримидо[4,5-e][1,2,4]триазин-6,8-дионов / Ю. А. Азеев, Д. Габель, У. Доерфлер, М. Е. Эль-Зариа, К. Бауер, С. В Шоршнев, Н. А. Клюев // Хим. - фарм. журн. – 2003. – Т. 37, № 5. – С. 20 – 24. [Azev, Yu. A. New conversions and functionalization possibilities in pyrimido[4,5-e][1,2,4]triazine-6,8-diones / Yu. A. Azev, D. Gabel, U. Doerfler, M. E. Él'-Zaria, K. Bauer, S. V. Shorshnev, N. A. Klyuev // Pharm. Chem. J. – 2003. – Vol. 37, no. 5. – P. 238 – 242].
4. Смагин, С. С. Синтезы и нейрофармакологическая активность производных 1,2,4-триазин-3-тиона / С. С. Смагин, В. Е. Богачев, А. К. Якубовский, С. Е. Меткалова, Т. П. Привольнева, В. В. Чугунов, Е. Ф. Лавретская // Хим.-фарм. журн. – 1975. – Т. 9, № 4. – С. 11 – 15. [Smagin, S.S. Synthesis and neuropharmacological activity of 1,2,4-triazine-3-thione derivatives / S.S. Smagin, V.E. Bogachev, A.K. Yakubovskii, S.E. Metlakova, T.P. Privol'eva, V.V. Chugunov, E.F. Lavretskaya // Pharm. Chem. J. – 1975. – Vol. 9, no. 4. – P. 222 – 226].
5. Томчин, А.Б. Производные тиомочевины и тиосемикарбазида. Строение, превращения и фармакологическая активность. II. Антигипоксическое действие производных 1,2,4-триазино[5,6-*b*]индола / А. Б. Томчин, О. Ю. Урюпов, Т. И. Жукова, Т. А.Кузнецова, М. В.Костычева, А. В.

Смирнов // Хим.-фарм. журн. – 1997. – Т. 31, № 3. – С. 19 – 27. [Tomchin, A. B. Thiourea and thiosemicarbazide derivatives: structure, transformations, and pharmacological activity. Part II. Antihypoxic activity of 1,2,4-triazino[5,6-*b*]indole derivatives / A. B. Tomchin, O. Yu. Uryupov, T. I. Zhukova, T. A. Kuznetsova, M. V. Kostycheva, A. V. Smirnov // Pharm Chem. J. – 1997. – Vol. 31, no. 3. – P. 125-133].

6. 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 // Хим.-фарм. журн. – 1998. – Т. 32, № 2. – С. 7 – 10 [Tomchin, A. B. Thiourea and thiosemicarbazide derivatives: Structure, transformations, and pharmacological activity. Part V. Antihypoxic and actoprotector activity of imidazo[4,5-*b*]indole derivatives / A. B. Tomchin, V. S. Velezheva, E. B. Shustov // Pharm. Chem. J. – 1998. – V. 32, no. 2. – P. 59 – 63].
7. Mohan, J. Condensed bridgehead nitrogen heterocyclic systems: Synthesis and bioactivity of 2,3-dihydrothiazolo[3′,2′:2,3]-*as*-triazino[5,6-*b*]indole, 2,3-dihydro-4*H*-[1,3]thiazino[3′,2′:2,3]-*as*-triazino[5,6-*b*]indole and quinoxalino[2′,3′:4,5]thiazolo[3,2-*b*]indolo[2,3-*e*]-*as*-triazine and their isomeric systems / J. Mohan, A. Kumar // Indian J. of Chem. – 2002. – Vol. 41B. – P. 2364 – 2366.
8. Оковитый, С. В. Новые производные триазино- и имидазоиндола с гепатопротекторной активностью / Биомед. химия – 2004. – Т. 50, вып. 3. – С. 293 –303.
9. Taylor, E. C. Further intramolecular reactions of 1,2,4-triazines. Synthesis of furo[2,3-*b*]piridines and dihydropyrano[2,3-*b*]pyridines / E. C. Taylor, J. E. Macor // Tetrahedron Lett. – 1986. – Vol. 23, no. 4. – P. 431 – 432.
10. Gut, J. Eine einfache synthese des 6-azauracils und 6-azathymins / J. Gut // Collect. Czechozl. Chem. Commun. – 1958. – Vol. 23, no. 8. – P. 1588-1591.

11. Миронович, Л. Н. 1,2,4-Триазин / Л. Н. Миронович, В. К. Промоненков // Итоги науки и техники. Серия Органическая химия. – М.: ВИНИТИ, 1990. – Т. 22 – 269 с.
12. Bezmaternykh, M. A. Synthesis of 1,4-dihydroimidazo[5,1-*c*]-1,2,4-triazin-4-ones and imidazo[5,1-*c*]-1,2,4-triazoles / M. A. Bezmaternykh, V. S. Mokrushin, T. A. Pospelova // Chem. Heterocycl. compd. – 1999. – Vol. 35, no. 11. – P. 1349 – 1356.
13. Жунгиету, Г. И. Изатин и его производные / Г. И. Жунгиету, М. А. Рехтер. – Кишенев: Штиинца, 1977. – 229 с.
14. Gladych, J. M. Z. Antiviral agents. 5H-as-Triazino[5,6-b]indoles / J. M. Z. Gladych, R. Hornby, J. H. Hunt, D. Jack, J. J. Boyle, R. J. Ferlauto, R. F. Haff, C. G. Kormendy, F. J. Standfield, R. C. Stewart // J. Med. Chem. – 1972. – Vol. 15, no. 3. – P. 277-281.
15. Томчин, А. Б. Семикарбазоны и тиосемикарбазоны гетероциклического ряда / А. Б. Томчин, Ю. В. Лепп // Журн. орг. химии. – 1974. – Т. 10, вып. 9. – С. 1962 – 1964.
16. Ramesh, K. A facile, aqueous phase green synthetic protocol for the synthesis of 5,9*b*-dihydro-1*H*-[1,2,4]triazino[5,6-*b*]indole-3-ols / 5,9*b*-dihydro-1*H*-[1,2,4]triazino[5,6-*b*]indole-3-thiols / K. Ramesh, S. N. Murthy, K. Karnakar, Y. V. D. Nageswar // Tetrahedron Lett. – 2011. – Vol. 52, no. 37. – P. 4734 – 4737.
17. 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 // Журн. орг. химии. – 1990. – Т. 26, вып. 4. – С. 860–873 .
18. Doleschall, G. 1,2,4-Triazines and condensend derivatives, X. Synthesis and reactions of some 5*H*-l,2,4-triazino[5,6-*b*]-indole derivatives / G. Doleschall, K. Lempert // Actachim. Acad. Sci. Hung. – 1970. – Vol. 64, no. 4. – P. 369 – 391.

19. Томчин, А. Б. Семикарбазоны и тиосемикарбазоны гетероциклического ряда. XLVIII. Реакция 1-ацетилизатинов с тиосемикарбазидами. / А. Б. Томчин, И. М. Крылова // Журн. орг. химии. – 1986. – Т. 22, вып. 11. – С. 2420-2434.
20. Томчин, А. Б. Семикарбазоны и тиосемикарбазоны гетероциклического ряда. L. Взаимодействие 1-ацилизатинов с тиоарилгидразинами / А. Б. Томчин // Журн. орг. химии. – 1987. – Т. 23, вып. 6. – С. 1305 – 1312.
21. Томчин, А. Б. Семикарбазоны и тиосемикарбазоны гетероциклического ряда. XLIX. Противовоспалительная активность тиосемикарбазонов изатина и продуктов их циклизации / А. Б. Томчин, И. Л. Жмыхова, М. М. Пономарева, Л. В. Пастушенков, Э. Г. Громова // Хим.-фарм. журн. – 1986. – Т. 20, № 9. – С. 1051 – 1056 [Tomchin, A. B. Heterocyclic semicarbazones and thiosemicarbazones. XLIX. Antiinflammatory activity of isatin thiosemicarbazones and their cyclization products. / A. B. Tomchin, I. L. Zhmykhova, M. M. Ponomareva, L. G. Pastushenkov, É. G. Gromova // Pharm. Chem. J. – 1986. – V. 20, no. 9. – P. 619 – 624].
22. Sharma, S. Green chemistry approach to the sustainable advancement to the synthesis of heterocyclic chemistry / S. Sharma, S. Gangal, A. Rauf // Rasayan J. Chem. – 2008. – Vol. 1, no. 4. – P. 693 – 717.
23. Zayed, S. E. Synthesis of some fused thiomorpholine Azaheterocycles / S. E. Zayed, F. M. Manhi // Chem. Papers. – 1992. – Vol. 46, no. 5. – P. 337 – 339.
24. Ким, Д. Г. Синтезы и свойства S-, O-, N- аллильных производных ароматических азинов / Д. Г. Ким, Л. В. Гаврилова // Химия гетероцикл. соединений. – 1997. – Т. 33, № 12. – С. 1603-1613 [Kim, D. G. Synthesis and properties of the S-, O- and N-allyl derivatives of aromatic azines (review) / D. G. Kim, L. V. Gavrilova // J. Heterocyclic Chem. – 1997. – Vol. 33, no. 12. – P. 1382 – 1392].
25. Ławecka, J. 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 / J. Ławecka, E. Olender, P. Piszcz, A. Rykowski // Tetrahedron Lett. – 2008. – Vol. 49, no. 4. – P. 723 – 726.

26. Avendano, C. Quinones and Heteroatom Analogues Product class 10: anthraquinone and phenanthrenedione imines and diimines / C. Avendano, J. C. Menendez // Sci. Synth. – 2006. – Vol. 28. – P. 735 – 806

27. Зеленин, К.Н. Производные пиразола и 1,2,4-триазина из тиосемикарбазида и 1,2- и 1,3- диоксосоединений / К. Н. Зеленин, В. В. Алексеев // Химия гетероцикл. соединений. – 1993. – Т. 29, № 2. – С. 267 – 268 [Zelenin, K. N. Derivatives of pyrazole and 1,2,4-triazine from thiocarbazides and 1,2- and 1,3-dioxocompounds / K. N. Zelenin, V. V. Alekseev // J. Heterocyclic Chem. – 1993. – Vol. 29, no. 2. – P. 236 – 237].

28. Томчин, А.Б. Семикарбазоны и тиосемикарбазаноны гетероциклического ряда. XIV. Взаимодействие кумарандиона с тиосемикарбазидом / А.Б. Томчин, И.С. Иоффе, Е.А.Русаков // Журн. орг. химии. – 1972. – Т. 8, вып. 6. – С. 1295 – 1301.

29. Русаков, Е.А. Производные 1,2,4-триазинов и триазолов из α-кетокислот и тиосемикарбазидов / Е. А. Русаков, А. Б. Томчин, К. Н. Зеленин, А. Е. Драбкин, Н. П. Самойленко // Химия гетероцикл. соединений. – 1977. – № 1. – С. 116 – 121 [Rusakov, E. A. 1,2,4-Triazine and triazole derivatives from α-keto acids and thiosemicarbazides / E. A. Rusakov, A. B. Tomchin, K. N. Zelenin, A. E. Drabkin, N. P. Samoilenko // J. Heterocyclic Chem. – 1997. – V. 13, no. 1 – P. 98 – 102].

30. Хамаев, В.Х. Производные 1,2,4-триазин-5-она / В.Х. Хамаев, В. А. Данилов, Р. Н. Ханналов, А. К. Мазитова // Журн. орг. химии. – 1994. – Т. 30, вып. 5. – С. 777 – 781.

31. Saad H. A. Microwave assisted synthesis of some new fused 1,2,4-triazines bearing thiophene moieties with expected pharmacological activity / H. A. Saad, M. M. Youssef, M. A. Mosselhi // Molecules. – 2011. – Vol. 16. – P. 4937 – 4957.

32. Bolm, C. Sinthesis of novel silylated 1,2,4-triazine-5-ones / A. Kasyan, S. Saladin // Tetrahedron lett. – 2005. – Vol. 46, no. 23. – P. 4049 – 4051.

33. Кудаярова, Р. Р. Синтез и исследование производных 1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндиона-5,6: автореф. дисс. канд. хим. наук. Уфимский государственный нефтяной технический университет, Уфа, 2004.

34. Shamsa, F. Synthsis of 6-(2-naphthyl)-2, 3-dihydro-*as*-triazine-3-thione as a sensitive reagent for the spectrophotometric determination of Cu (II) / F. Shamsa, M. Barazandeh-Tehrani // Daru, J. Pharm. Sci. – 2004. – Vol. 12, no. 2. – P. 76 – 80.

35. Heravi, M. M. Regioselective annelation of 3- (Prop-2-ynylsulfanyl)-1,2,4-benzotriazine to thiazolo[2,3-*c*][1,2,4]benzotriazine / M. M. Heravi, K. Aghapoor, M. A. Nooshabadi, M. M. Mojtahedi // Monatsh. Chem. – 1997. – Vol. 128, no. 11. – P. 1143 – 1147.

36. Чарушин, В.Н. Прямое аннелирование триазинового цикла к пиразиновому. Синтез призводных 1,2,4-триазино[5,6-*b*]хиноксалина / В. Н. Чарушин, В. Г. Баклыков, О. Н. Чупахин, Л. М. Наумова // Химия гетероцикл. соединений. – 1984. – Т. 20, № 9. – С. 1284 – 1285 [Charushin, V. N. Direct fusion of a triazine to a pyrazine ring. Synthesis of derivatives of [1,2,4]triazino[5,6-*b*]quinoxaline / V. N. Charushin, V. G. Baklykov, O. N. Chupakhin, L. M. Naumova // J. Heterocyclic Chem. – 1984. – Vol. 20, no. 9. – P. 1057 – 1058].

37. Hegde, J. C. Synthesis and antimicrobial activities of a new series of 4-S-[4^1-amino-5^1-oxo-6^1-substitutedbenzyl-4^1, 5^1-dihydro-1^1,2^1,4^1-triazin-3-yl]mercaptoacetyl-3-arylsydnones / J. C. Hegde, K. S. Girisha, A. Andhikari, B. Kalluraya // Eur. J. Med. Chem. – 2008. – Vol. 43, no. 12. – P. 2831 – 2834.

38. Поплавская, И. А. Гетероциклизация тиосемикарбазона *α*-хлор-*α*-изонитрозоацетона при его дегидрохлорировании / И. А. Поплавская, Г. Б. Аубакирова, В. В. Замкова // Изв. АН Респ. Казахстан. Сер. Хим. – 1992. – № 6. – С. 83 – 86.

39. Пожарский, А.Ф. Теоретические основы химии гетероциклов / А. Ф. Пожарский // М.: Химия, 1985. – 279 с.

40. Джилкрист, Т. Химия гетероциклических соединений / Т. Джилкрист // М.: Мир, 2004. – 728 с.

41. Вульфсон, Н.С. Масс-спектрометрия органических соединений / Н. С. Вульфсон, В. Г. Заикин, А. И. Микая. // М.: Химия, 1986. – 312 с.

42. Томчин, А. Б. 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, В. И. Линьков, Э. Г. Беличева, В. Е. Иванов // Хим.-фарм. журн. – 2008. – Т. 42, № 5. – С. 14 – 23 [Tomchin, A. B. Thiourea and Thiosemicarbazide Derivatives Structure, Reactions, and Pharmacological Activity. 10. Synthesis and Pharmacological and Pharmacokinetic Properties of the New Antihypoxic and Antisurditant Agent Tompasline / A. B. Tomchin, L. V. Pastushenkov, A. L. Pastushenkov, V. I. Lin'kov, É. G. Belicheva, V. E. Ivanov // Pharm. Chem. J. – 2008. – V. 42, no. 5. – P. 245 – 254].

43. Грандберг, И. И. Органическая химия / И. И. Грандберг // М.: Дрофа, 2001. – 672 с.

44. Neunhoeffen, H. Chemistry of heterocyclic compounds. Volume 33. Chemistry of 1,2,3-triazines and 1, 2,4-triazines, tetrazines, and pentazines / H. Neunhoeffen, P. F. Wiley // Нью-Йорк: Wiley, 1978. – 1335 p.

45. Миронович, Л. М. Особенности получения 3-аллилмеркапто-4-(N,N-диметилкарбамоил)-6-R-1,2,4-триазин-5(4*H*)-онов / Л. М. Миронович, В. А. Стороженко, С. М. Салистый // Изв. вузов. Химия и хим. технология. – 1996. – Т. 39, № 3. – С. 79 – 81.

46. Рудаков, Б. В. Синтез и реакции N-алкил-1,2,4-триазиниевых солей: дис. канд. хим. наук. Уральский государственный технологический университет, Екатеринбург, 1994.

47. Heravi, M. M. Deuterium studies in the cyclization and isomerization of 3-propargylmercapto-1,2,4-triazines to thiazolo[3,2-*b*][1,2,4] triazines / M. M. Heravi, M. Shafaie, P. Khosrofar, M. Ghassemzdeh // Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem. – 2000. – Vol. 167. – P. 21 – 27.

48. Ram, V. J. Chemotherapeutic agents. Part XXVI. Synthesis and evaluation of π-deficient symmetrical and unsymmetrical triazines as antimalarials / V. J. Ram, M. Nath // Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem. – 1995. – Vol. 34B, no. 5. –P. 423 – 426.

49. Sasaki, T. S-N polyhetero-Claisen rearrangements promoted by carboxyl group / T. Sasaki, I. Shimizu // Heterocycles. – 1984. – Vol. 22, no. 5. – P. 1049 – 1051.

50. Gut, J. Nucleic acid components and their analogs. X. Methyl derivatives of 6-azauracil thioxo analogs / J. Gut, M. Prystas, J. Jonas // Collect. Czech. Chem. Commun. – 1961. – Vol. 26, no. 4. – P. 986 – 997.

51. Libermann, D. New asymmetric triazines / D. Libermann, R. Jacquier // Bull. Soc. Chim. Fr. – 1961. – No. 2. – P. 383 – 390.

52. Ban, K. 3-Alkylthio-1,2,4-triazine dimers with potent antimalarial activity / K. Ban, , S. Duffy, Y. Khakham, V. M. Avery, A. Hughes, O. Montagnat, K. Katneni, E. Ryan, J. B. Baell // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2010. – Vol. 20, no. 20. – P. 6024 – 6029.

53. Nassar, I F. Synthesis and antitumor activity of new substituted mercapto-1,2,4-triazine derivatives, their thioglycosides, and acyclic thioglycoside analogs / I. F. Nassar, // J. Heterocycl. Chem. – 2013. – Vol. 50, no. 1. – P. 129-134.

54. Vasilevskii, S. V. Condensation of 5,7-dimethyl-4a,7a-diphenyl-3-thioxoperhydroimidazo[4,5-e]-1,2,4-triazin-6-one with halogenoacetic acids / S. V. Vasilevskii, P. A. Belyakov, G. A. Gazieva, Y. V. Nelyubina, N. G. Kolotyrkina, A. N. Kravchenko // Mendeleev Commun. – 2010. – Vol. 20, no. 1. – P. 47 – 49.

55. Томчин, А. Б. Семикарбазоны и тиосемикарбазоны гетероциклического ряда. XLV. Производные 1,2,4-триазиноиндола с конденсированным имидазольным, тиазольным или триазольным кольцом // Журн. орг. химии. – 1982. – Т. XVIII, вып. 6 – С. 1272 – 1280.

56. Ram, V. J. Studies on condensed triazine as chemotherapeutic agents, II. Synthesis of 1,2,4-triazino[5,6-*b*]indole and related compounds / V. J. Ram // Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.). – 1980. – Vol. 313. – P. 108 – 113.

57. Ram, P. Heterocyclic systems containing bridgehead nitrogen atom. Part LXXII. Reaction of 5*H*-2,3-dihydro-1,2,4-triazino[4,6-*b*]indole-3-thiones with phenacyl bromide, 1,2-dibromoethane and chloroacetic acid // P. Ram, J. Kiran, G. D. Gupta, R. N. Handa, H. K. Pujari // Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem. – 1991. – Vol. 30B, no. 12. – P. 1098 – 1103.

58. Mizutani, M. Palladium-catalyzed cyclization reactions of 3-propargylthio-1,2,4-triazin-5(2*H*)-ones to thiazolo-1,2,4-triazinones / M. Mizutani, Y. Sanemitsu, Y. Tamaru, Z.-I. Yoshida // Tetrahedron Lett. – 1985. – Vol. 26, no. 9. – P. 1237 – 1240.

59. Mizutani, M. Palladium-catalyzed cyclization reactions. Unique synthesis of condensed thiazoles / M. Mizutani, Y. Sanemitsu, Y. Tamaru, Z.-I. Yoshida // Tetrahedron – 1986. – Vol. 42, no. 1. – P. 305 – 314.

60. Смутин, В. Ю. Направление изомеризации 5-гидрокси-3-пропаргилтио-1,2,4-триазинов по данным спектров $^{1}H/^{15}N$ HMBC. / В. Ю. Смутин, В. А. Гиндин, Н. О. Саблина // Химия гетероцикл. соединений. – 2006. – № 3. – С. 453 – 457 [Smutin, V. Yu. Direction of isomerization of 5-hydroxy-3-propargylthio-1,2,4-triazines according to $^{1}H/^{15}N$ heteronuclear multiple bond correlation (HMBC) spectra / V. Yu. Smutin, V. A. Gindin, N. O. Sablina // Chem. Heterocycl. Compd. – 2006. – Vol. 42, no. 3. – P. 403 – 407].

61. Елохина, В. Н. Синтез производных 5*H*-тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазина и замещённых 3-(2-ацилвинилтил)-1,2,4-триазин-5-онов из 6-метил-3-тиоксо-1,2,4-триазин-5-она, 1-ацил-2-бромацетиленов и *α*-ацетиленовых

кетонов. Рентгеноструктурное исследование 3-бензоил-6-метил-5*H*-тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазин-5-она / В. Н. Елохина, А. С. Нахманович, Т. Н. Комарова, О. Б. Банникова, В. А. Лопырев, Ю. Т. Стручков, О. В. Шишкин, К. А. Потехин // Изв. АН. Сер. хим. – 1996. – № 12. – С. 2971 – 2975 [Elokhina, V. N. The synthesis of 5*H*-thiazolo[2,3-*c*][1,2,4]triazine derivatives and substituted 3-(2-aeylvinylthio)- 1,2,4-triazin- 5-ones from 6-methyl-3-thioxo- 1,2,4-triazin- 5-one, 1-acyl-2-bromoacetylenes, and *α*-acetylenie ketones. X-ray study of 3-benzoyl-6-methyl-5*H*-thiazolo[2,3-*c*][1,2,4]triazin-5-one / V. N. Elokhina, A. S. Nakhmanovich, T. N. Komarova, R. V. Karnaukhova, O. B. Bannikova, V . A. Lopyrev, Yu. T. Struchkov, O. V. Shishkin, K. A. Potekhin // Russ. Chem. Bull. – 1996. – Vol. 45, no. 12. – P. 2823 – 2826].

62. Васькевич, Р. И. Региохимия циклизаций 3-аллил(пропаргил)сульфанил-5*H*-[1,2,4]-триазино[5,6-*b*]индолов / Р. И. Васькевич, А.И. Васькевич, А. В. Туров, В. И. Станинец, М. В. Вовк // Химия гетероцикл. соединений. – 2011. – № 8. – С. 1258 – 1263 [Vas'kevich, R. I. Regioselectivity of cyclization of OF 3-allyl(propargyl)sulfanyl-5H-[1,2,4]triazino[5,6-b]indoles / R. I. Vas'kevich, A. I. Vas'kevich, A. V. Turov, V. I. Staninets, M. V. Vovk // Chem. Heterocycl. Compd. –2011. – Vol. 47, no. 8. – P. 1037 – 1042].

63. Рудаков, Б. В. Синтез 3-метил-7-фенилимидазо[1,2-b]-1,2,4-триазина / Б. В. Рудаков, Д. Г. Ким, С. Г. Алексеев // Химия гетероцикл. соединений. – 1998. – № 1. – С. 110 – 111 [Rudakov, B. V. Sinthesys of 3-methyl-7-phenylimidazo[1,2-*b*]-1,2,4-triazine / B. V. Rudakov, D. G. Kim, S. G. Alekseev // Chem. Heterocycl. Compd. – 1998. – Vol. 34, no. 1. – P. 102 – 103].

64. El-Emary, T. I. Synthesis of some new spiro, isolated and fused heterocycles based on 1*H*-indole-2-one / T. I. El-Emary, R. A. Ahmed, E. A. Bakhite // J. Chin. Chem. Soc. – 2001. – Vol. 48. – P. 921 – 927.

65. Vas'kevich, A. I. The reaction of 3-allyl- and 3-cinnamylthio-1,2,4-triazino[5,6-*b*]indoles with arylsulfenyl chlorides // A. I. Vas'kevich, A. V.

Turov, V. I. Staninets // Ukr. Khim. Zh. (Russian Edition). – 2007. – Vol. 73, no. 3-4. – P. 60 – 64.

66. Dubinina, G. G. Reaction of N-substituted 3,4-dichloromaleimides with *α*-mercaptoazaheterocycles / G. G. Dubinina, Y. M. Volovenko, S. V. Shishkina, O. V. Shishkin, S. M. Yarmoluk // Heterocycles. – 2001. – Vol. 55, no. 11. – P. 2189 – 2198.
67. Tarnavskiy, S. S. Search for antitumor activity among derivatives of the 2,5-dihydropyrrole-2,5-dione / S. S. Tatnavskiy, G. G. Dubinina, S. M. Golovach, S. M. Yarmoluk // Biopolym. Cell. – 2003. – Vol. 19, no. 3. – P. 287 – 291.
68. Ram, V. J. One-pot synthesis of mono- and dinitro-1,2,4-triazino[3,2-*b*]benzothiazoles / V. J. Ram // Liebigs Ann. Chem. – 1988. – no. 11. – 1089 – 1090.
69. Mohan, J. Heterocyclic systems containing bridgehead nitrogen atom: synthesis of 2,3-dihydrothiazolo[3',2':2,3][1,2,4]triazino[5,6-*b*]indole, 4*H*-2,3-dihydro[1,3]thiazino[3',2':2,3][1,2,4]triazino[5,6-*b*]indole and related heterocycles / J. Mohan, G. S. R. Anjaneyulu // Ind. J. Chem., Sect. B. – 1988. – Vol. 27B, no. 8. – P. 731 – 733.
70. Mohan, J. Heterocyclic systems containing bridgehead nitrogen atom: synthesis and bioactivity of 2,3-dihydro-4*H*-[1,3]thiazino[3',2':2,3]-astriazino[5,6-*b*]indole and quinoxalino[2',3':4,5]thiazolo[3,2-*b*]indolo[2,3-*e*]-*as*-triazine and their isomeric systems / J. Mohan, V. Kumar // Ind. J. Chem., Sect. B. – 1998. – Vol. 37 B, no. 1. – 95 – 97.
71. Mohan, J. Condensed heterocyclic systems. Synthesis and antimicrobial activity of a few heterocycles derived from 7-chloro-5*H*-2,3-dihydro-1,2,4-triazino[5,6-*b*]indole-3-thione / J. Mohan, Kiran // Ind. J. Chem., Sect. B. – 1990. – Vol. 29B, no. 7. – P. 645 – 647.
72. Mohan, J. Bridgehead nitrogen heterocycles: synthesis and antimicrobial activity of a few heterocycles derived from 6-chloro-5*H*-2,3-dihydro-1,2,4-

triazino[5,6-*b*]indole-3-thione / J. Mohan, P. Verma // J. Indian. Chem. Soc. – 1990. – Vol. 67, no. 5. – P. 438 – 440.

73. Mohan, J. Condensed bridgehead nitrogen heterocyclic systems. Synthesis and evaluation of antimicrobial activity of thiazolo[3',2':2,3]-*as*-triazino[5,6-*b*]indole and related systems / J. Mohan, D. Khatter // Ind. J. Heterocycl. Chem. – 2003. – Vol. 12, no. 4. – P. 327 – 330.
74. Mohan, J. Condensed bridgehead nitrogen heterocyclic systems: synthesis and bioactivity of 2,3-dihydrothiazolo[3′,2′:2,3]-*as*-triazino[5,6-*b*]indole, 2,3-dihydro-4*H*-[1,3]thiazino[3′,2′:2,3]-*as*-triazino[5,6-*b*]indole and quinoxalino[2′,3′:4,5]thiazolo[3,2-*b*]indolo[2,3-*e*]-*as*-triazine and their isomeric systems / Ind. J. Chem. – 2002. – Vol. 41B, no. 11. – P. 2364 – 2366.
75. Mohan, J. Heterocyclic systems containing bridgehead nitrogen atom. Synthesis and antimicrobial activity of a few heterocycles derived from 7-chloro-6-methyl-5*H*-2,3-dihydro-1,2,4-triazino[5,6-*b*]indole-3-thione / J. Mohan, A. Rathee // Ind. J. Heterocycl. Chem. – 2007. – Vol. 17, no. 1. – P. 83 – 86.
76. Jain, K. K. Heterocyclic systems containing a bridgehead nitrogen atom. XLII. Reaction of 8-methyl-5*H*-2,3-dihydro[1,2,4]triazino[5,6-*b*]indol-3-thione with *α,β*-bifunctional compounds / K. K. Jain, H. K. Pujari // Ann. Soc. Sci. Bruxelles, Ser. 1. – 1982. – Vol. 96, no. 1. – P. 59 – 67.
77. Holla, B. S. Synthesis of some new biologically active bis-(thiadiazolotriazines) and bis-(thiadiazolotriazinyl) alkanes / B. S. Holla, R. Gonsalves, B. S. Rao, S. Shenoy, H. N. Gopalakrishna // Il Farmaco. – 2001. – Vol. 56. – P. 899 – 903
78. Gürbüz, D. Synthesis and spectral properties of novel thiadiazolotriazinone derivatives / D. Gürbüz, S. Tanyolaç // J. Serb. Chem. Soc. – 2012. – Vol. 77, no. 1. – P. 867 – 871.
79. Lobo, P. L. Synthesis of some 7-arylidene-3-(4-(Methylthio) bezyl)-7*H*-thiazolo [2,3-*c*][1,2,4]triazine-4,6-diones and their anticonvulsant and antimicrobial activity / P. L. Lobo, B. Poojary, K. Manjunatha, V. Kumar , A.

Chullikana, N. S. Kumari // J. Chem. Pharm. Res. – 2012. – Vol. 4, no. 5. – P. 2522 – 2531.

80. Joshi, K. C. Synthesis and antibacterial activity of some new fluorine-containing 3-arylthiazolo[3,2:2',3']-1,2,4-triazino[5',6'-*b*]indoles / K. C. Joshi, V. N. Pathak, S. K. Jain // J. Praktische Chem. (Leipzig). – 1981. – Band 323, heft 1. – S. 159 – 163.

81. Томчин, А. Б. Производные тиомочевины и тиосемикарбазида. Строение, превращения и фармакологическая активность. III. Антигипоксическое и противовоспалительное действие производных 1,2,4-триазино[6,5-*b*]индола / А. Б. Томчин, О. Ю. Урюпов, А. В. Смирнов // Хим.-фарм. журн. – 1997. – Т. 31, № 12. – С. 6 – 11 [Tomchin, A. B. Thiourea and thiosemicarbazide derivatives: Structure, transformations, and pharmacological activity. Part III. Antihypoxic and antiinflammatory activity of 1,2,4-triazino[6,5-b]indole derivatives / A. B. Tomchin, O. Yu. Uryupov, A. V. Smirnov // Pharm Chem. J. – 1997. – Vol. 31, no. 12. – P. 632 – 637].

82. Aychiluhim, T. B. One pot, multi-component synthesis of 3-[4-aryl-thiazol-2-yl)-hydrazono]-1,3-dihydro-indole-2-one / T. B. Aychiluhim, R. R. Vedula // Chem. Res. Chin. Univ. – 2014. – Vol. 30, no. 4 – P. 601 – 604.

83. Abdel-Rahman, R. M. Synthesis of fused, isolated and spiro1,2,4-triazinoindole derivatives / R. M. Abdel-Rahman, M. M. Fawzy, Z. El-Gendy, // Asian J. Chem. – 1992. – Vol. 4, no. 3. – P. 534 – 543.

84. Лымар, О.Ф. 3-Тиосемикарбазон 5-бромизатина / О. Ф. Лымар, Н. М. Туркевич // Методы получения химических реактивов и препаратов под ред. Ластовского Р. П., вып.23. М.: ИРЕА, 1971. – 179 с.

85. Самусь, Н. М. Координация соединений кобальта (II) и никеля (II) с *β*-тиосемикарбазонами изатина и 5-бромизатина и их антимикробная активность / Н. М. Самусь, Э. Н.Шляхов, Т. А. Бурденко, Л. Л. Симонова, В. И. Цапков // Хим.-фарм. журн. – 1985. – Т. 19, № 6. – С. 705 – 709 [Samus, N. M. Coordination compounds of cobalt (II) and nikel

(II) with the *β*-semicarbazones of isatin and 5-bromisatin and their antimicrobial activity / N. M. Samus, É. N. Shlyakhov, T. A. Burdenko, L. L. Simonova, V. I. Tsapkov // Pharm Chem. J. – 1985. – Vol. 19, no. 6. – P. 418 – 421].

86. Manan, M. A. F. A. Synthesis, characterization and cytotoxic activity of S-benzyldithiocarbazate Schiff bases derived from 5-fluoroisatin, 5-cloroisatin, 5-bromoisatin and their crystal structures / M. A. F. A. Manan, K. A. Crouse, M. I. M. Tahir, R. Rosli, F. N.-F. How, D. J. Watkin, A. M. Z. Slawin // J. Chem. Crystallogr. – 2011. – Vol. 41. – P. 1630 – 1641.

87. Месропян, Э. Г. Синтезы производных изатина и 5-бромизатина / Э. Г. Месропян, Г. Б. Амбарцумян, А. А. Аветисян, М. Г. Саркисян, Г. С. Амазаспян // Журн. орг. химии. – 2001. – Т. 41, № 10. – С. 1545 – 1546 [Mesropyan, E. G. Synthesis of isatin and 5-bromoisatin derivatives / E. G. Mesropyan, G. B. Ambartsumyan, A. A. Avetisyan, M. G. Sarkisyan, G. S. Amazaspyan // Russ. J. Org. Chem. – 2001. – Vol. 37, no. 10. – P. 1476 – 1477].

88. Rao, R. Synthesis, characterization, antibacterial, antifungal and anthelmintie activities of a new 5-nitroisatin Schiff base and its metal complexes / R. Rao, K. R. Reddy, K. N. Mahendra // Bulg. Chem. Commun. – 2014. – Vol. 46, no. 1. – P. 11 –17.

89. Северина, И. С. Потенцирование NO-зависимой активации растворимой гуанилатциклазы тромбоцитов человека 5-нитроизатином и противовирусным препаратом арбидолом / И. С. Северина, А. Ю. Щеголев, А. Е. Медведев // Биомед. хим. – 2013. – Т. 59, № 3. – С. 295 – 304 [Severina, I. S. Potentiation of NO-dependent activation of soluble guanylate cyclase by 5-nitroisatin and the antiviral agent arbidol / I. S. Severina, A. Yu. Schegolev, A. E. Medvedev // Biochem. (Moscow) Supplement Ser. B: Biomed. Chem. – 2013. – Vol. 7, no. 4. – P. 300 – 304].

90. Журавлёва, А. В. Конденсация аллоксана с тиосемикарбазидом / А.В. Журавлёва, М. В. Борисовский, Д. Г. Ким // Тез. докл. XVII Российской

молодежной научной конференции “Проблемы теоретической и экспериментальной химии”. Екатеринбург, 2007. – С. 275.

91. Bittencourt, V. C. D. 1-(2,4,6-Trioxo-1,3-diazinan-5-ylidene)-thiosemicarbazide / V. C. D. Bittencourt, V. C. Gervini, L. Bresolin, A. Locatelli and A. Bof de Oliveirac // Acta Crystallogr. Sect. E: Struct. Rep. Online. – 2012. – E68. – o. 1187.
92. Kumari, Y. A. S. J. P. Synthesis, characterization and antibacterial activity of alloxanthiosemicarbazone Au(III) complexes / Y. A. S. J. P. Kumari, J. S. Chandra, B. S. Rao, Y. Sunandamma // J. Curr. Pharm. Res. – 2012. – Vol. 10, no. 1. – P. 28 – 33.
93. 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.
94. Sheldrick, G. M. A short history of SHELX / G. M. Sheldrick // Acta Crystallogr. – 2008. – A64. – P. 112 – 122.
95. Mantina, M. Consistent van der Waals Radii for the Whole Main Group / M. Mantina, A. C. Chamberlin, R. Valero, C. J. Cramer, D. G. Truhlar // J. Phys. Chem. A. – 2009. – Vol. 113, no. 19. – P. 5806 – 5812.
96. Heinisch, L. Uber 2,4-dioxotetrahydro-6-aza pteridine (6-Aza-lumazine) / L. Heinisch, W. Ozegowski, M. Muhlstadt // Chem. Ber. – 1964. – №1. – P. 5–15.
97. 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.
98. Иоффе, И. С. Семикарбазоны и тиосемикарбазоны гетероциклического ряда. III. Метильные производные 2-меркапто-1,3,4-тиазакарбазола / И. С. Иоффе, А. Б. Томчин, Е. Н. Жукова // Журн. орг. химии. – 1969. – Т. 39, вып. 3 – с. 640 – 645.

99. Трофимов, Б. А. Реакции ацетилена в суперосновных средах / Б. А. Трофимов // Успехи химии. – 1981. – Т. 50. – Вып. 2. – 272 с.

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

101. Ким, Д. Г. Галогенциклизация 3-аллилтио-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола / Д. Г. Ким, А. В. Журавлёва // ХГС. – 2010. – № 7. – С. 1107 – 1109 [Kim, D. G. Halocyclization of 3-allylthio-5*H*-[1,2,4]triazino[5,6-*b*]indole / D. G. Kim, A. V. Zhuravlyova // J. Heterocyclic Chem. – 2010. – Vol. 46, no. 7. – P. 896 – 898].

102. Рыбакова, А. В. Синтез новых производных [1,3]тиазино[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола / А. В. Рыбакова, Д. Г. Кима, М. А. Ежикова, М. И. Кодесс, И. А. Т. Тахер // Изв. АН. Сер. хим. – 2015. – № 4. – С. 901 – 904 [Rybakova, A. V. Synthesis of novel [1,3]thiazino[3′,2′:2,3][1,2,4]triazino[5,6-*b*]indole derivatives / A. V. Rybakova, D. G. Kim, M. A. Ezhikova, M. I. Kodess, I. A. T. Taher // Russian Chemical Bulletin. International Edition. –2015. –Vol. 64, no. 4. –P. 901–904].

103. 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. Кима, М. А. Ежикова, М. И. Кодесс // Журн. орг. химии. – 2015. – Т. 51, Вып. 7. – С. 1034 – 1036 [Rybakova, A. V. Reactions of 3-(3-chloroprop-2-en-1-ylsulfanyl)- and 3-(prop-2-yn-1-ylsulfanyl)-5*H*-[1,2,4]triazino[5,6-*b*]indoles with halogens / A. V. Rybakova, D. G. Kim, M. A. Ezhikova, M. I. Kodess // Russ. J. Org. Chem. – 2015. – Vol. 51, no. 7. – P. 1016 – 1019].

104. 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 (295). – С. 64– 67.

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

106. Васькевич, А. И. Взаимодействие 3-аллил- и 3-циннамилтио-1,2,4-триазино[5,6-*b*]индолов с арилсульфенилхлоридами / А. И. Васькевич, А. В. Туров, В. И. Станинец // Укр. хим. журн. – 2007. – Т. 73, № 3-4. – С. 60-63.

107. Иоффе, И. С. Семикарбазоны и тиосемикарбазоны гетероциклического ряда. VI. Окисление 2-меркапто-1,3,4-триазакарбазолов / И. С. Иоффе, А. Б. Томчин, Е. Н. Жукова // Журн. орг. химии. – 1969. – Т. 39, вып. 9. – С. 2111 – 2116.

108. Судолова, Н. М. Синтез новых S-производных 2-меркаптобензотиазола / Н. М. Судолова, Д. Г. Ким // Вестн. ЮУрГУ, сер. «Химия».– 2011. – Вып. 5, № 12 (229). – С. 23 – 28.

109. Журавлёва, А. В. Исследование производных 3-меркапто-5*H*-1,2,4-триазино[5,6-*b*]индола методом ЯМР ^{1}Н / А. В. Журавлёва, Д. Г. Ким // Вестн. ЮУрГУ, сер. «Химия». – 2010. – Вып. 3, № 11 (187). – С. 16 – 19.

110. Казицына, Л.А. Применение УФ-, ИК- и ЯМР-спектроскопии в органической химии / Л. А. Казицина, Н. Б. Куплетская. // М.: Высшая школа, 1971. – 264 с.

111. Ионин, Б. И. ЯМР-спектроскопия в органической химии /Б. И. Ионин, Б. А. Ершов, А. И. Кольцов. // Л.: Химия, Л/О, 1983. – 269 С.

112. Гюнтер, Х. Введение в курс спектроскопии ЯМР / Х. Гюнтер // М.: Мир, 1984. – 478 с.

113. Рыбакова А. В. О направлении реакции 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 [Rybakova, A. V. Direction of the heterocyclization

reaction of 3-allyl- and 3-propargylsulfanyl-5*H*-[1,2,4]triazino[5,6-*b*]indoles / A. V. Rybakova, P. A. Slepukhin, D. G. Kim // J. Heterocyclic Chem. – 2013. – Vol. 49, no. 8. – P. 1232 – 1236].

114. Рыбакова, А. В. О направлении протонирования 3-аллилтио-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола и 3-метил-[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола /А. В. Рыбакова, Д. Г. Ким, В. В. Шарутин // Журн. орг. химии. – 2014. – Т. 84, Вып. 2. – С. 280 – 284 [Rybakova, A. V. Protonation direction of 3-allylthio-5*H*-[1,2,4]triazino[5,6-*b*]indole and 3-methil[1,3]thiazolo[3',2':2,3][1,2,4]triazino[5,6-*b*]indole / A. V. Rybakova, D. G. Kim, V. V. Sharutin // Russ. J. Gen. Chem. – 2014. – Vol. 84, no, 2. – P. 272 – 276].

115. Boyle, P. D. Reaction of dimethylselenourea and selenourea with dibromine to produce selenourea-dibromine, the 'T'-shaped 1:1 molecular adduct *N*,*N*-dimethyl-2-selenourea-dibromine, its solvent of crystallisation-containing analogue and the unusual ionic compound $5[(H_2N)(Me_2N)CBr]^+[SeBr_6]^{2-}[Se_2Br_9]^-2[Br_3]^-$. A low temperature crystallographic reinvestigation of *N*-methylbenzothiazole-2-selone-dibromine / P. D. Boyle, W. I. Cross, S. M. Godfrey, C. A. McAuliffe, R. G. Pritchard, S. J. Teat // J. Chem. Soc., Dalton Trans. – 1999. – P. 2845 – 2852.

116. Dean, P. M. Structural characterization of novel ionic salts incorporating trihalide anions / P. M. Dean, B. R. Clare, V. Armel, J. M. Pringle, C. M. Forsyth, M. Forsyth, D. R. MacFarlane / Aust. J. Chem. – Vol. 62, no. 4. – P. 334 – 340.

117. Kalinowsky, H. Carbon-13 NMR spectroscopy / H. Kalinowsky, S. Berger, S. Braun // N.Y.: John Willey and Sons, 1988. – 776 p.

118. Ким, Д. Г. Новый синтез [1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индольной системы / Д. Г. Ким, А. В. Журавлёва // Химия гетероцикл. соединений. – 2009. – № 10. – С. 1590 – 1592 [Kim, D. G. New synthesis of the [1,3]thiazolo[3',2':2,3][1,2,4]triazino[5,6-*b*]indole system /

D. G. Kim, A. V. Zhuravlyova // J. Heterocyclic Chem. – 2009. – Vol. 45, no. 10. – P. 1281– 1282].

119. Липиньска, Т. 1,2,4-Триазины в органическом синтезе. 8. Внутримолекулярная реакция Дильса-Альдера эфиров оксимов 5-ацил-1,2,4-триазина. Новый путь синтеза алкилгетарилкетонов / Т. Липиньска, Д. Брановска, А. Рыковски // Химия гетероцикл. соединений. – 1999. – № 3. – С. 381 – 389 [Lipińska, T. 1,2,4-Triazines in organic synthesis. 8. Intramolecular diels-alder reaction of 5-acyl-1,2,4-triazineoxime ethers. New route of synthesis of alkylhetarylketones / T. Lipińska, D. Branowska, A. Rykowski // J. Heterocyclic Chem. – 1999. – Vol. 35, no. 3. – P. 334 – 342].

120. Пожарский, А. Ф. Теоретические основы химии гетероциклов / А. Ф. Пожарский // М.: Химия, 1985. – 278 с.

121. Наканиси, К. Инфракрасные спектры и строение органических соединений / К. Наканиси // М.: Мир, 1965. – 216 с.

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

123. 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.

124. Clark, R. C. The analytical calculation of absorption in multifaceted crystals / R. C. Clark, J. S. Reid // Acta Crystallogr., Sect. A: Found Crystallogr. – Vol. 51. – P. 887.

125. Bruker. SMART and SAINT-Plus. Versions 5.0. Data Collection and Processing Software for the SMART System. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, 1998.

126. Bruker. SHELXTL/PC. Versions 5.10. An Integrated System for Solving, Refining and Displaying Crystal Structures From Diffraction Data. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, 1998.

127. Dolomanov, O. V. OLEX2: A complete structure solution, refinement and analysis program / O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard, H. Puschmann // J. Appl. Cryst. – 2009. – V. 42. – P. 339-341.

128. Sheldrick, G. M. SADABS, Program for empirical X-ray absorption correction, Bruker-Nonius, 1990-2004.

129. Sheldrick, G. M. SHELXTL/PC. Versions 6.12. Structure Determination Software Suite. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, 2000.