

Р. И. Васькевич*, А. И. Васькевич, А. В. Туров^а,
В. И. Станинец, М. В. Вовк

**РЕГИОСЕЛЕКТИВНОСТЬ ЦИКЛИЗАЦИИ
3-АЛЛИЛ(ПРОПАРГИЛ)СУЛЬФАНИЛ-
5*H*-[1,2,4]ТРИАЗИНО[5,6-*b*]ИНДОЛОВ**

Взаимодействие 3-аллилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола с иодом проходит с образованием пентаиодида 1-иодметил-1,2-дигидро[1,3]тиазоло[2',3':3,4][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-11-ия ангулярного строения, на основе которого были получены 1-иодметил-1,2-дигидро[1,3]тиазоло-, 1-метилен-1,2-дигидро[1,3]тиазоло- и 1-метил-[1,3]тиазолопроизводные. Внутримолекулярная циклизация 3-пропаргил(аллил)сульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолов под действием концентрированной серной кислоты приводит к линейно аннелированным продуктам: 3-метил-[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолу или его 2,3-дигидропроизводному.

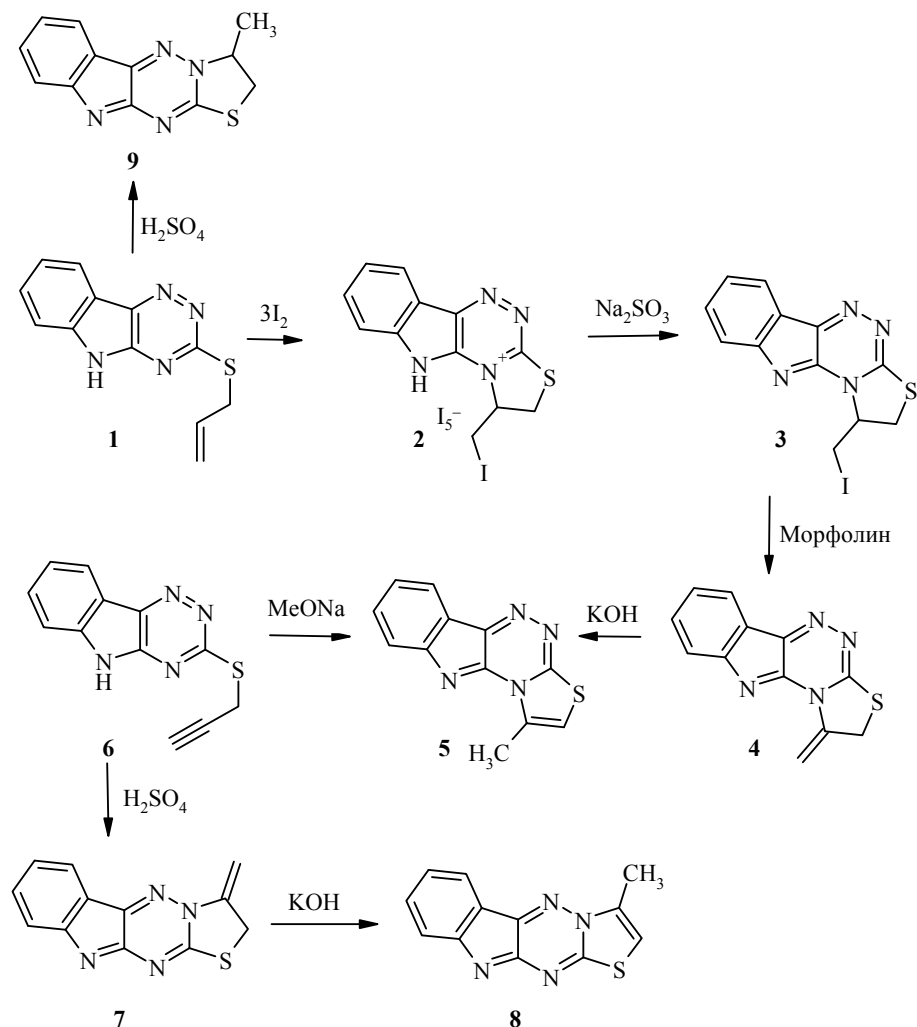
Ключевые слова: 3-аллил(пропаргил)сульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолы, линейные и ангулярные производные [1,3]тиазоло[2',3':3,4]триазино[5,6-*b*]индола, внутримолекулярная циклизация, тиазолоаннелирование.

5*H*-[1,2,4]Триазино[5,6-*b*]индолы, содержащие в положении 3 гетероциклической системы ароилметилсульфанилзаместители, представляют собой удобные синтетические исходные для формирования дополнительного тиазольного цикла [1–7]. Такого рода превращения, как правило, протекают при 150–160 °С в присутствии полифосфорной кислоты и приводят к тетрациклическим линейным тиазолотриазиноиндолам, в ряду которых выявлены соединения с бактерицидной [3, 4, 7], противогипоксической [8] и противоопухолевой [9] активностью.

Ранее при исследовании возможности аннелирования тиазольного ядра к триазиноиндольной системе мы изучили реакцию 3-аллилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола с арилсульфанилхлоридами и установили, что она приводит преимущественно к ангулярным продуктам циклизации [10]. Однако недавно авторы работ [11, 12] сообщили о циклизации 3-аллил(пропаргил)сульфанилпроизводных с образованием не ангулярных, а линейных продуктов. Следовательно, возникла необходимость детального исследования региохимии циклизации 3-аллил(пропаргил)сульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолов.

Нами установлено, что внутримолекулярная иодциклизация 3-аллилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола (**1**) приводит к региоселективному образованию пентаиодида 1-иодметил-1,2-дигидро[1,3]тиазоло[2',3':3,4][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола (**2**) (табл. 1). Для установления его структуры, на основании которой может быть сделан однозначный вывод о схеме такого рода циклизации, соль **2** была подвергнута превращениям, позволившим получить более простые и удобные для идентификации производные. Действием сульфита натрия на соединение **2** получено иодме-

тилпроизводное **3**, 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 (**4**). При кратковременном нагревании в метанольном растворе гидроксида калия соединение **4** изомеризуется в 1-метил-1,3-тиазолотриазиноиндол **5**, который также синтезирован циклизацией 3-пропаргилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола (**6**) под действием метилата натрия.



Циклизация 3-аллил(пропаргил)сульфанилтриазиноиндолов под действием концентрированной серной кислоты отличается от иодциклизации своей регионаправленностью, поскольку реализуется с участием атома N-2 и приводит к полициклическим продуктам линейной структуры. По всей видимости, это связано с протонированием индольного атома азота, следствием чего является понижение электронной плотности на атоме N-4 триазинового ядра. В этих условиях соединение **6** превращается в 3-метилен-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол (**7**), который при нагревании со щёлочью в метаноле изомеризуется в 3-метил-1,3-тиазолотриазиноиндол **8**, температура плавления которого

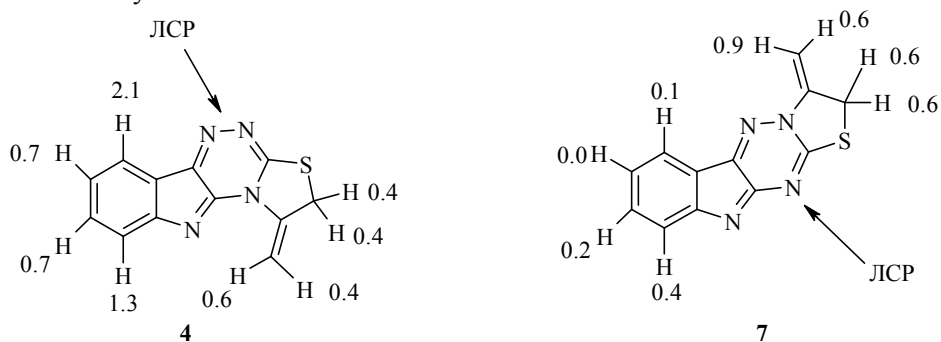
Характеристики соединений 2–5, 7–9

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С*	Выход, %
		С	Н	N		
2	C ₁₂ H ₁₀ I ₆ N ₄ S	14.27	0.99	5.46	194–196	77
		14.36	1.00	5.58		
3	C ₁₂ H ₉ IN ₄ S	39.03	2.38	15.15	>300	94
		39.14	2.46	15.22		
4	C ₁₂ H ₈ N ₄ S	59.87	3.31	23.25	232–234	78
		59.98	3.36	23.32		
5	C ₁₂ H ₈ N ₄ S	59.82	3.35	23.28	268–269 (>300 [13])	92 (А) 69 (Б)
		59.98	3.36	23.32		
7	C ₁₂ H ₈ N ₄ S	59.81	3.30	23.29	235–237	67
		59.98	3.36	23.32		
8	C ₁₂ H ₈ N ₄ S	59.86	3.36	23.31	237–238 (140 [11, 12])	86
		59.98	3.36	23.32		
9	C ₁₂ H ₁₀ N ₄ S	59.41	4.13	23.08	218–220	81
		59.48	4.16	23.12		

* Растворители: EtOH (соединения 4, 5, 7), Me₂CO (соединение 9).

существенно отличается от приведенной в работах [11, 12]. Подобно соединению 6 в результате реакции 3-аллилсульфанилпроизводного 1 с серной кислотой образуется 3-метил-2,3-дигидро[1,3]триазоло[3',2':2,3][1,2,4]-триазино[5,6-*b*]индол (9).

Ангулярное строение соединения 4 и линейное строение его региоизомера 7 подтверждены с помощью исследования их ЯМР ¹H спектров с применением лантаноидного сдвигающего реагента (ЛСР) Eu(FOD)₃. Сравнивая данные изомерных структур, можно сделать вывод, что в триазиновом цикле соединения 4 имеются два гидразонных атома азота, достаточно доступных для координации с ЛСР. Напротив, в молекуле соединения 7 по обе стороны от пиридинового атома содержатся заместители, которые могут воспрепятствовать координации с ЛСР. Экспериментально установлено, что в присутствии ЛСР сильнее смещается сигнал ароматического протона, ближайшего к координационной части молекулы. Этот факт с высокой долей вероятности позволяет сделать вывод, что соединения 4 и родственные ему соединения 2, 3 и 5 имеют ангулярную структуру, а соединения 7 и 8 – линейную.



ЯМР ¹H исследование соединений 4 и 7 в присутствии ЛСР

Спектральные характеристики соединений 2–5, 7–9

Соединение	ИК спектр, ν , см ⁻¹	Спектры ЯМР ¹ H, δ м. д. (<i>J</i> , Гц)	Спектры ЯМР ¹³ C, δ м. д.
2	1210, 1335, 1430, 1580, 1620	3.70–3.76 (1H, м) и 4.17–4.24 (1H, м, SCH ₂); 3.87–3.98 (2H, м, CH ₂ D); 5.47–5.55 (1H, м, H-1); 7.63 (1H, т, <i>J</i> = 7.5, H Ar); 7.76 (1H, д, <i>J</i> = 8.4, H Ar); 7.93 (1H, т, <i>J</i> = 7.5, H Ar); 8.35 (1H, д, <i>J</i> = 7.8, H Ar)	—
3	760, 1100, 1130, 1200, 1280, 1330, 1420, 1490, 1550, 1630	3.48–3.54 (1H, м) и 3.97–4.04 (1H, м, SCH ₂); 3.86–3.94 (2H, м, CH ₂ D); 5.16–5.23 (1H, м, H-1); 7.33 (1H, т, <i>J</i> = 7.2, H Ar); 7.62–7.70 (2H, м, H Ar); 8.08 (1H, д, <i>J</i> = 7.2, H Ar)	—
4	1130, 1200, 1300, 1420, 1490, 1550	4.50 (2H, м, SCH ₂); 5.14 (1H, м) и 5.74 (1H, м, =CH ₂); 7.33 (1H, т, <i>J</i> = 7.2, H Ar); 7.61–7.70 (2H, м, H Ar); 8.08 (1H, д, <i>J</i> = 7.5, H Ar)	—
5	1100, 1150, 1210, 1285, 1430, 1485, 1540, 1620, 3120	2.62 (3H, с, CH ₃); 7.30 (1H, т, <i>J</i> = 7.2, H Ar); 7.46 (1H, с, H-2); 7.64–7.73 (2H, м, H Ar); 8.16 (1H, д, <i>J</i> = 7.8, H Ar)	13.0 (1-CH ₃); 105.8 (C-9); 118.6 (C-5a); 119.0 (C-2); 120.8 (C-8); 122.5 (C-6); 132.9 (C-7); 135.5 (C-10a); 144.1 (C-5b); 150.3 (C-9a); 157.5 (C-1); 160.1 (C-3a)
7	1160, 1190, 1315, 1430, 1460, 1490, 1575	4.43 (2H, с, SCH ₂); 5.63 (1H, м) и 6.93 (1H, м, =CH ₂); 7.35–7.40 (1H, м, H Ar); 7.67–7.68 (2H, м, H Ar); 8.13 (1H, д, <i>J</i> = 7.5, H Ar)	—
8	1000, 1100, 1190, 1260, 1310, 1440, 1550, 1610, 3090	3.09 (3H, с, CH ₃); 7.44 (1H, т, <i>J</i> = 7.2, H Ar); 7.67 (1H, с, H-2); 7.69 (1H, т, <i>J</i> = 7.6, H Ar); 7.80 (1H, д, <i>J</i> = 7.6, H Ar); 8.32 (1H, д, <i>J</i> = 7.6, H Ar)	16.4 (3-CH ₃); 111.1 (C-9); 119.1 (C-2); 120.1 (C-5a); 121.0 (C-8); 122.2 (C-6); 130.5 (C-7); 134.7 (C-10a); 141.2 (C-5b); 147.1 (C-9a); 153.0 (C-3); 156.3 (C-11a)
9	1190, 1310, 1430, 1445, 1555, 1585	1.66 (3H, д, <i>J</i> = 6.0, CH ₃); 3.43–3.47 (1H, м) и 3.95–4.01 (1H, м, SCH ₂); 5.48–5.55 (1H, м, H-3); 7.32–7.39 (1H, м, H Ar); 7.63–7.68 м (2H, м, H Ar); 8.15 (1H, д, <i>J</i> = 7.2, H Ar)	16.7 (3-CH ₃); 33.4 (C-2); 60.1 (C-3); 119.0 (C-9); 120.8 (C-5a); 121.9 (C-8); 122.4 (C-6); 132.2 (C-7); 142.2 (C-10a); 151.7 (C-5b); 155.8 (C-9a); 156.7 (C-11a)

В спектрах ЯМР ^1H (табл. 2) синтезированных линейных и ангулярных соединений наблюдаются различия в химических сдвигах для функциональных групп, которые попадают в область экранирования индольного ядра. Так, экзоциклическая метиленовая группа соединения **4** ангулярного строения проявляется при 5.14 и 5.74 м. д., а его линейного региоизомера **7** при 5.63 и 6.93 м. д. Аналогично, для соединения **5** ангулярного строения метильная группа зафиксирована при 2.62 м. д., а в линейном продукте **8** при 3.09 м. д.

Спектр ЯМР ^{13}C соединения **5** характеризуется химическими сдвигами атомов С-1 при 157.5 и С-3а при 160.1 м. д. Для соединений **8** и **9** в этой области спектра присутствует химический сдвиг атома С-11а в области 156–157 м. д.

Таким образом установлено, что направление внутримолекулярной циклизации 3-аллилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола зависит от природы электрофила. При использовании мягкого электрофильного реагента иода образуются продукты ангулярного строения, а в случае серной кислоты как жёсткого реагента – линейные продукты.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры соединений **2–5**, **7–9** записаны на приборе UR-20 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на спектрометре Varian VXR-300 (300 МГц), спектры ЯМР ^{13}C – на приборе Bruker Avance DRX-500 (125 МГц) в растворе $\text{DMSO-}d_6$, внутренний стандарт TMS. Спектры с ЛСР для соединений **4** и **7** измерены на спектрометре Mercury-400 (400 МГц) в растворе CDCl_3 , внутренний стандарт TMS.

3-Аллилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол (1) и 3-пропаргилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол (6) получены по методике [10].

Пентаодид 1-идометил-1,2-дигидро-10*H*-[1,3]тиазоло[2',3':3,4][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-11-ия (2). К суспензии 0.48 г (2 ммоль) соединения **1** в 10 мл хлороформа при 15–20 °С и перемешивании прибавляют раствор 1.52 г (6 ммоль) иода в 75 мл хлороформа. Смесь перемешивают 2 дня, выпавший осадок отфильтровывают, промывают 25 мл хлороформа, 20 мл петролейного эфира и сушат на воздухе.

1-Идометил-1,2-дигидро[1,3]тиазоло[2',3':3,4][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол (3). К раствору 1 г (1 ммоль) соединения **2** в 20 мл ацетона добавляют порциями водный раствор Na_2SO_3 , выпавший осадок отфильтровывают, промывают 30 мл воды и сушат при 70–80 °С.

1-Метилиден-1,2-дигидро[1,3]тиазоло[2',3':3,4][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол (4). Растворяют 0.74 г (2 ммоль) соединения **3** в 20 мл морфолина и перемешивают 12 ч. Выпавший красный осадок отфильтровывают, промывают на фильтре 10 мл воды, 10 мл этанола и сушат на воздухе.

1-Метил[1,3]тиазоло[2',3':3,4][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол (5). А. К раствору 0.24 г (1 ммоль) соединения **4** в 20 мл метанола прибавляют 0.07 г (1.2 ммоль) КОН, кипятят при перемешивании 20 мин и охлаждают до комнатной температуры. Выпавший красный осадок отфильтровывают, промывают 5 мл метанола, 10 мл эфира и сушат на воздухе.

Б. К 20 мл раствора метилата натрия, полученного из 0.06 г (2.6 ммоль) натрия в 20 мл метанола, прибавляют 0.48 г (2 ммоль) соединения **6**, кипятят 5 мин, а затем перемешивают при комнатной температуре 6 ч. Выпавший красный осадок отфильтровывают, промывают 5 мл метанола, 10 мл эфира и сушат на воздухе.

3-Метилиден-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол (7). Растворяют 0.48 г (2 ммоль) соединения **6** в 20 мл серной кислоты при 40–50 °С и оставляют при комнатной температуре на 1 сут. Полученный раствор выливают на лед, нейтрализуют аммиаком, выпавший осадок отфильтровывают, промывают 15 мл воды и сушат на воздухе.

3-Метил[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол (8) получают аналогично соединению **5** по методу А.

3-Метил-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол (9) получают аналогично соединению **7**.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. K. S. Dhaka, H. S. Chaudhary, K. S. Sharma, H. K. Pujari, *Indian J. Chem.*, **14B**, 541 (1976).
2. G. D. Gupta, H. K. Pujari, *Indian J. Chem.*, **21B**, 311 (1982).
3. J. Mohan, S. Kataria, *Indian J. Chem.*, **35B**, 456 (1996).
4. J. Mohan, V. Kumar, *Indian J. Chem.*, **36B**, 1030 (1997).
5. А. В. Томчин, *ЖОрХ*, **18**, 1272 (1982).
6. K. C. Joshi, V. N. Pathak, S. K. Jain, *J. Prakt. Chem.*, **323**, 159 (1981).
7. J. Mohan, V. Singh, *Indian J. Chem.*, **34B**, 125 (1995).
8. А. Б. Томчин, О. Ю. Урюпов, Т. И. Жукова, Т. А. Кузнецова, М. В. Костычева, А. В. Смирнов, *Хим.-фарм. журн.*, **31**, № 3, 19 (1997).
9. B. S. Holla, K. V. Udupa, *Heterocycles*, **32**, 1081 (1991).
10. А. И. Васьякевич, А. В. Туров, В. И. Станинец, *Укр. хим. журн.*, **73**, 60 (2007).
11. Д. Г. Ким, А. В. Журавлева, *XГС*, 1107 (2010). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **46**, 896 (2010)].
12. Д. Г. Ким, А. В. Журавлева, *XГС*, 1590 (2009). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **45**, 1281 (2009)].
13. T. I. El-Emary, R. A. Ahmed, E. A. Bakhite, *J. Chin. Chem. Soc.*, **48**, 921 (2001).

Институт органической химии НАН Украины,
ул. Мурманская, 5, Киев 02094, Украина
e-mail: vaskevich@ioch.kiev.ua

Поступило 21.04.2011

^aКиевский национальный университет им. Тараса Шевченко,
ул. Владимирская, 64, Киев 01601, Украина
e-mail: nmrlab2007@ukr.net