

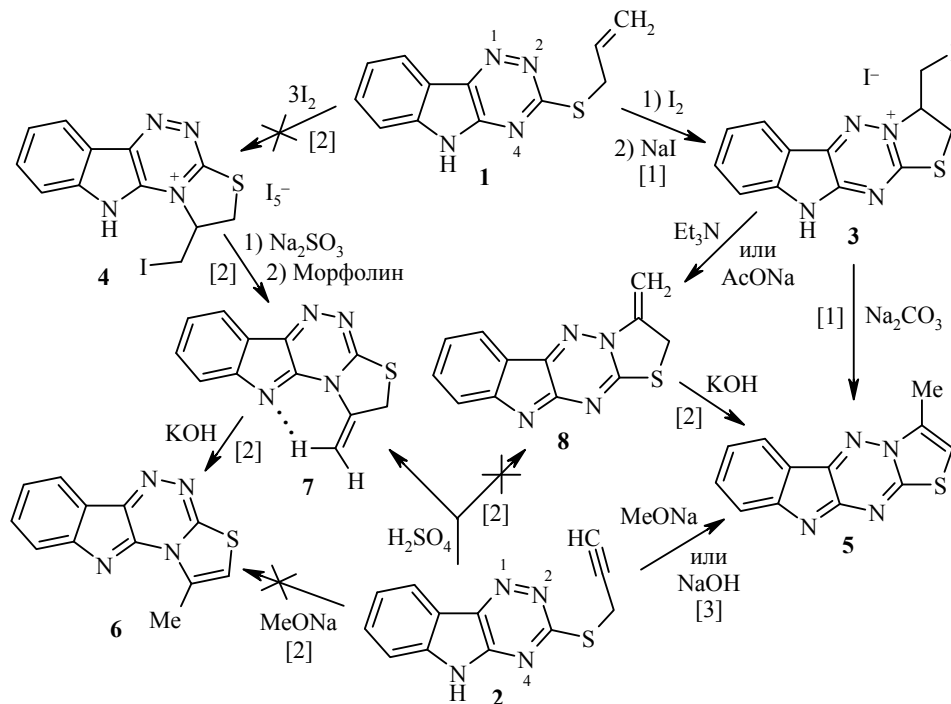
А. В. Рыбакова¹, П. А. Слепухин², Д. Г. Ким^{1*}

**О НАПРАВЛЕНИИ РЕАКЦИЙ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ
3-АЛЛИЛ- И 3-ПРОПАРГИЛСУЛЬФАНИЛ-
5*H*-[1,2,4]ТРИАЗИНО[5,6-*b*]ИНДОЛОВ**

Методом РСА установлено, что иодциклизация 3-аллилсульфанил-5*H*-[1,2,4]-триазино[5,6-*b*]индола происходит по атому N-2. Показано, что гетероциклизация 3-пропаргилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола под действием щелочей протекает по атому N-2, а под действием серной кислоты – по атому N-4.

Ключевые слова: 3-аллилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол, 3-пропаргилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол, метил[1,3]тиазоло[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолы, метилиден-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолы, гетероциклизация, иодциклизация, РСА.

В литературе имеются противоречивые данные о направлении гетероциклизации 3-аллилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола (**1**) и 3-пропаргилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола (**2**). На основе данных спектров ЯМР в работе [1] утверждается о протекании иодциклизации по атому N-2 с образованием иодида 3-иодметил-3,10-дигидро-2*H*-[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (**3**), а в работе [2] показано, что иодциклизация происходит по атому N-4 с образованием пентаиодида 1-иодметил-1,2-дигидро-10*H*-[1,3]тиазоло[2',3':3,4][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (**4**). В работе [3] описана циклизация соединения **2** под действием MeONa или NaOH по атому N-2 с образованием 3-метил[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола (**5**), а, по мнению авторов работы [2], соединение **2** под дей-



ствием метилата натрия циклизуется по атому N-4 с образованием 1-метил-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[2',3':3,4][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола (**6**). Следует отметить, что, хотя выводы о направлении циклизации соединения **1** являются различными, данные спектров ЯМР ^1H соединений **3** [1] и **4** [2] совпадают, а спектр ЯМР ^1H соединения **6**, описанного в работе [2], совпадает со спектром соединения **5**, полученного в работах [1, 3]. В работе [1] соединение **5** получено из иодида **3** под действием Na_2CO_3 , а авторы работы [2] считают, что соединение **6** образуется из пентаиодида **4** последовательным действием Na_2SO_3 , морфолина и KOH через промежуточный 1-метилен-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[2',3':3,4][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол (**7**).

Авторы работы [2] полагают, что протонирование соединения **2** под действием концентрированной серной кислоты протекает по индольному атому азота, следствием чего является понижение электронной плотности на атоме N-4 триазинового ядра, и циклизация происходит по атому N-2 с образованием 3-метилен-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола (**8**), реакция которого с KOH приводит к соединению **5**. На наш взгляд, более вероятно протонирование по атому N-2 или N-1, что приведёт к циклизации с участием атома N-4 и образованию соединения **7**.

В настоящей работе мы экспериментально обнаружили, что при гетероциклизации соединения **2** под действием серной кислоты вместо соединения **8** образуется изомерное ему соединение **7**, которое при взаимодействии с раствором щёлочи превращается в соединение **6**, являющееся региоизомером соединения **5**. На это указывает тот факт, что спектр ЯМР ^1H продукта гетероциклизации **6** полностью совпадает со спектром, приведённым в работе [2] для соединения **5**, но в то же время отличается от спектра ЯМР ^1H соединения **5**, структура которого подтверждена методом РСА в настоящей работе. В спектре ЯМР ^1H соединения **6** сигнал протонов группы CH_3 образует синглет при 3.09 м. д., а в спектре его региоизомера **5** – при 2.64 м. д. Соединение **5** также образуется при изомеризации соединения **8** под действием раствора щёлочи. Превращение соединения **5** в его региоизомер **6** нами не обнаружено.

Соединение **8** получено нами действием на соединение **3** триэтиламина или ацетата натрия. Сигналы протонов группы $=\text{CH}_2$ в спектре ЯМР ^1H соединения **8** наблюдаются при 5.13 и 5.74 м. д., а в спектре соединения **7** (в работе [2] для соединения **8**) – при 5.63 и 6.93 м. д. Сигнал одного из протонов группы $=\text{CH}_2$ соединения **7** находится в аномально слабом поле (6.93 м. д.), что, по-видимому, связано с образованием внутримолекулярной водородной связи с атомом азота индольного кольца. Направление реакций гетероциклизации доказывалось в работе [2] с помощью спектроскопии ЯМР ^1H предполагаемых соединений **7** и **8** с применением лантаноидного сдвигающего реагента (ЛСР) – $\text{Eu}(\text{FOD})_3$, но полученные данные являются неоднозначными. Так, для одной из структур сильнее всего смещаются сигналы протонов винильной группы (0.6–0.9 м. д.), а сигналы ароматических протонов изменяются всего лишь на 0.1–0.4 м. д. В другой структуре в присутствии ЛСР сильно смещается не только сигнал ароматического протона (2.1 м. д.), ближайшего к координационной части молекулы, но и сигнал одного из самых удалённых протонов (1.3 м. д.). На наш взгляд, для указанных соединений, имеющих более трёх центров координации и сопряжённую систему, метод ЛСР для установления структуры является недостаточным.

В связи с этим возникла задача более детального исследования направления реакций гетероциклизации соединений **1** и **2**, в частности с использованием метода РСА.

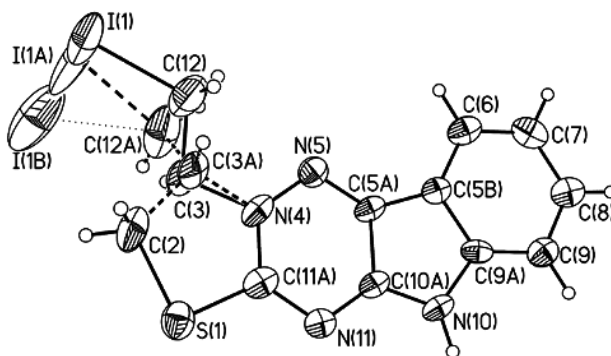


Рис. 1. Общий вид молекулы соединения **3a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

В настоящей работе методом РСА исследована структура перхлората 3-йодметил-3,10-дигидро-2*H*-[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (**3a**), полученного взаимодействием соединения **3** с хлорной кислотой, и метилтиазолотриазиноиндола **5**, образующегося как из соединения **1**, так и из соединения **2** [3].

Согласно данным РСА, перхлорат **3a** (рис. 1.) кристаллизуется в центросимметричной пространственной группе. Фрагмент $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{I}$ характеризуется сильной разупорядоченностью, что учтено в структурной модели введением двух позиций для атомов углерода с коэффициентами заселённости 0.6/0.4 и частичным ограничением их анизотропии. Для атома иода введены три позиции с коэффициентами заселённости 0.3/0.6/0.1. Тем не менее тепловые эллипсоиды данных позиций сильно анизотропны и частично перекрываются, образуя общую электронную плотность протяжённостью ~ 2.5 Å. Учитывая, что структурное исследование было проведено при пониженных температурах (135(2) К), появление столь сильной разупорядоченности, вероятно, связано не столько с тепловыми колебаниями свободной группы CH_2I , сколько с существованием в кристаллической упаковке нескольких конформеров, стабилизированных специфическими межмолекулярными взаимодействиями $\text{I}\cdots\text{I}$.

Данные РСА соединения **5** также однозначно свидетельствуют о протекании реакции иодциклизации соединения **1** и циклизации соединения **2** под действием оснований по атому N-2.

Согласно данным РСА, центросимметричная элементарная ячейка гемидрата соединения **5** строится с участием двух кристаллографически независимых молекул. Общий вид одной из молекул приводится на рис. 2. В отличие

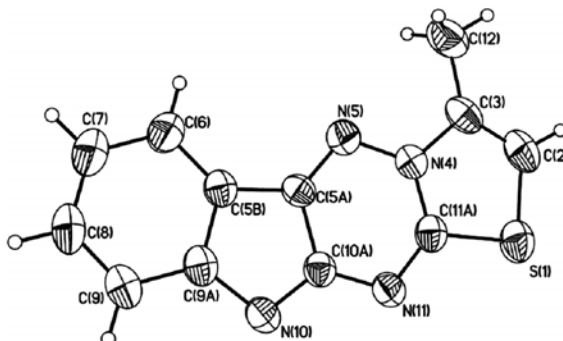


Рис. 2. Общий вид молекулы соединения **5** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

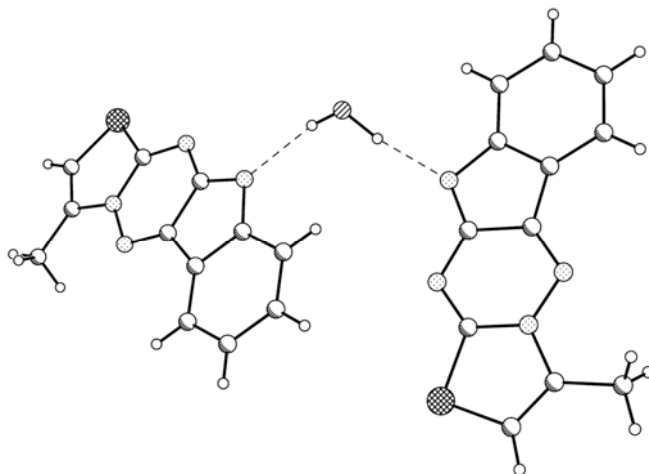


Рис. 3. Водородные связи в кристалле соединения 5

от катиона **3**, в структуре **5** наблюдается выраженная асимметрия связей C–S, расхождения по прочим длинам связей сопряжённой системы несущественны.

Связь C(5A)–C(10A) (1.468(3) и 1.472(3) Å для двух кристаллографически независимых молекул кристалла) несколько длиннее типичной ароматической и более свойственна одинарным связям сопряжённых неароматических систем, что может быть связано с отрицательными индуктивными эффектами соседних гетероатомов. В кристалле плоскости кристаллографически независимых молекул образуют угол $\sim 14^\circ$, при этом молекулы упаковываются стопками вдоль кристаллографической оси *a*. Взаимодействие между молекулами соседних стопок осуществляется за счёт водородных связей OH \cdots N с участием молекул кристаллизационной воды и азота пиррольного фрагмента гетероцикла (рис. 3).

Таким образом, гетероциклизация 3-аллилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола под действием иода протекает по атому N-2 с образованием иодида 3-иодметил-3,10-дигидро-2*H*-[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия. Гетероциклизация 3-пропаргилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола под действием оснований протекает по атому N-2 с образованием 3-метил[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола, а под действием серной кислоты – по атому N-4 через промежуточный 1-метилен-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[2',3':3,4][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на спектрометре Bruker DRX-400 (400 МГц) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. Соединения **1**, **3**, **5** синтезированы по методикам, приведённым в работе [1], соединение **2** – по методике работы [3], соединения **6**, **7** – по методикам работы [2].

Перхлорат 3-иодметил-3,10-дигидро-2*H*-[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (3а). К раствору 0.05 г (0.1 ммоль) соединения **3** в 3 мл 2-PrOH добавляют 1 мл 60% HClO $_4$. Через 20 сут выпавший продукт отфильтровывают и сушат. Выход 0.01 г (16%), оранжевые игольчатые кристаллы, т. пл. 206–207 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д: 3.69–3.74 (1H, м, SCH $_2$); 3.88–3.95 (2H, м, CH $_2$ I); 4.17–4.22 (1H, м, SCH $_2$); 5.46–5.53 (1H, м, H-3); 7.60–7.63 (1H, м, H Ar); 7.74–7.76 (1H, м, H Ar); 7.89–7.94 (1H, м, H Ar); 8.32–8.34 (1H, м, H Ar). Найдено, %: C 30.54; H 2.08; N 11.14. C $_{12}$ H $_{10}$ ClIN $_4$ O $_4$ S. Вычислено, %: C 30.75; H 2.15; N 11.45.

3-Метилден-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол (8).

А. К раствору 0.075 г (0.2 ммоль) соединения **3** в 2 мл ДМСО приливают 3 мл 25% раствора NaOAc. Реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре в течение 24 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают и сушат. Выход 0.031 г (84%).

Б. К 0.123 г (0.3 ммоль) соединения **3** добавляют 3 мл Et₃N и кипятят в течение 4 ч. Отгоняют растворитель, остаток обрабатывают ацетоном, образующийся осадок отфильтровывают и сушат. Выход 0.018 г (30%). Красный мелкокристаллический осадок. Т. пл. 200–205 °С (с разл., ДМФА–H₂O, 1:1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 4.49–4.50 (2H, м, SCH₂); 5.13–5.14 (1H, м) и 5.73–5.75 (1H, м, =CH₂); 7.31–7.35 (1H, м, H Ar); 7.62–7.67 (2H, м, H Ar); 8.07–8.09 (1H, м, H Ar).

Рентгеноструктурный анализ соединений 3а, 5 проведён на автоматическом четырёхкружном рентгеновском дифрактометре Xcalibur S по стандартной процедуре (MoKα-излучение, графитовый монохроматор, ω/2θ-сканирование). Структуры расшифрованы и уточнены с использованием пакета программ SHELX [4] в анизотропном приближении для неводородных атомов.

Для анализа соединения **3а** (C₁₂H₁₀ClN₄O₄S, *M* 468.66) использован оранжевый призматический кристалл размером 0.27 × 0.14 × 0.03 мм. Кристалл моноклинный; пространственная группа *P*2₁/*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/см³; μ 2.370 мм⁻¹. В интервале углов 2.85 < θ < 28.28° собрано 10180 отражений, из них независимых 3886 (*R*_{int} 0.045), в том числе 1550 с *I* > 2σ(*I*). Поправка на поглощение введена аналитически по модели многогранного кристалла [5]. Окончательные параметры уточнения структуры: *R*₁ 0.0391, *wR*₂ 0.0632 (по отражениям с *I* > 2σ(*I*)) при факторе добротности *S* 1.006.

Для анализа соединения **5** (C₁₂H₈N₄S·0.5H₂O, *M* 249.30) использован красный игольчатый кристалл размером 0.24 × 0.09 × 0.03 мм. При 295(2) К 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/см³; 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* > 2σ(*I*). Окончательные параметры уточнения структуры: *R*₁ 0.0386, *wR*₂ 0.0550 (по отражениям с *I* > 2σ(*I*)) при факторе добротности *S* 1.005.

Кристаллографические данные, координаты атомов и геометрические параметры соединений **3а, 5** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депоненты CCDC 932307 и CCDC 929080 соответственно).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Д. Г. Ким, А. В. Журавлёва, *XTC*, 1107 (2010). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **46**, 896 (2010).]
2. Р. И. Васькевич, А. И. Васькевич, А. В. Туров, В. И. Станинец, М. В. Вовк, *XTC*, 1258 (2011). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **47**, 1037 (2011).]
3. Д. Г. Ким, А. В. Журавлёва, *XTC*, 1590 (2009). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **45**, 1281 (2009).]
4. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found Crystallogr.*, **A64**, 112 (2008).
5. R. C. Clark, J. S. Reid, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found Crystallogr.*, **A51**, 887 (1995).

¹ Южно-Уральский государственный университет,
пр. Ленина, 76, Челябинск 454080, Россия
e-mail: kim_dg48@mail.ru

Поступило 6.03.2013
После доработки 30.04.2013

² Институт органического синтеза
им. И. Я. Постовского УрО РАН,
ул. С. Ковалевской, 22 / Академическая, 20,
Екатеринбург 620041, Россия
e-mail: slepukhin@ios.uran.ru