

СИНТЕЗ И ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИЯ 3-(4-БРОМФЕНАЦИЛ)ТИО-5H-[1,2,4]ТРИАЗИНО[5,6-b]ИНДОЛА

А.В. Рыбакова, Д.Г. Ким

Осуществлен синтез 3-(4-бромфенацил)тио-5H-[1,2,4]триазино[5,6-b]индола и установлено, что под действием концентрированной серной кислоты происходит его циклодегидратация с образованием 3-(4-бромфенил)[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-b]индола.

Ключевые слова: 3-(4-бромфенацил)тио-5H-[1,2,4]триазино[5,6-b]индол; гетероциклизация, 3-(4-бромфенил)[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-b]индол.

Введение

Известно, что 2,3-дифенил[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-b]индол оказывает высокое антигипоксическое, антиэкссудативное и антипролиферативное действие и является более эффективным, чем индометацин [1]. Это позволяет предполагать, что и другие производные тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-b]индола также будут обладать высокой биологической активностью.

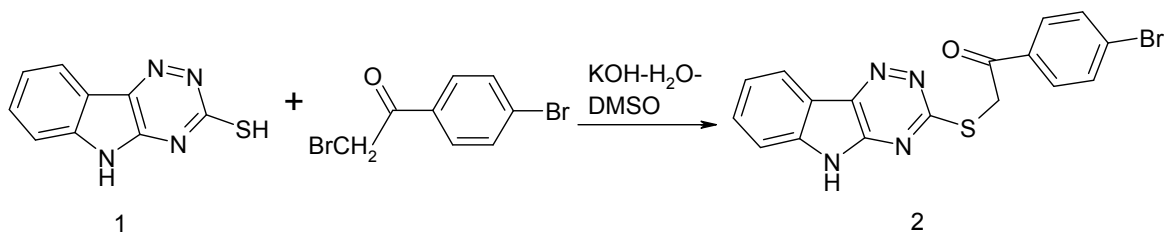
Синтез 2,3-дифенил[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-b]индола осуществлен взаимодействием 3-бензоилфенилметилтио-1,2,4-триазино[5,6-b]индола с полифосфорной кислотой при температуре 150 °С и структура его подтверждена данными ИК и УФ спектров [2]. В литературе известен также синтез 3-метил[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-b]индола, который получен двумя различными способами. Один из способов представляет собой внутримолекулярную циклизацию 3-пропаргилтио-5H-[1,2,4]триазино[5,6-b]индола под действием раствора щелочи при нагревании [3]. Второй способ заключается в галогенциклизации 3-аллилтио-5H-[1,2,4]триазино[5,6-b]индола и последующем дегидрогалогенировании иодида 3-иодметил-2,3-дигидро-10H-[1,3]тиазоло[2',3':3,4][1,2,4]триазино[5,6-b]индолия под действием карбоната натрия [4].

Целью данной работы является синтез 3-(4-бромфенил)[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-b]индола циклодегидратацией 3-(4-бромфенацил)тио[1,2,4]триазино[5,6-b]индола.

Обсуждение результатов

В работе [2] 3-(бензоилфенилметил)тио-1,2,4-триазино[5,6-b]индол получен взаимодействием 3-меркапто-5H-[1,2,4]триазино[5,6-b]индола (1) с 2-бром-1,2-дифенилэтаном (α -бром- α -фенилацетофенон) в безводном спирте при кипячении с обратным холодильником. Синтез соединения 1 из тиосемикарбазона изатина в различных условиях описан в работе [5].

Нами впервые осуществлено взаимодействие соединения 1 с 2-бром-1-(4-бромфенил)этаном (α -бром-4-бромацетофенон, *para*-бромфенацилбромидом) в ДМСО в присутствии KOH (суперосновная среда) и при этом получен 3-(4-бромфенацил)тио-5H-[1,2,4]триазино[5,6-b]индол (2):



Краткие сообщения

В ИК-спектре соединения 2 имеется полоса колебаний карбонильной группы при 1691 см^{-1} . В спектре ЯМР ^1H (рис. 1) протоны SCH_2 группы образуют синглет при 4,96 м.д. Сигналы протонов H'_2 и H'_6 находятся в более слабом поле, чем протоны H'_3 и H'_5 , что, по-видимому, обусловлено влиянием электроноакцепторной карбонильной группы. Отнесение сигналов осуществлено путем сопоставления с теоретическим спектром ЯМР ^1H соединения 2, который был рассчитан нами с помощью программы ACD/Labs HNMR Databases.

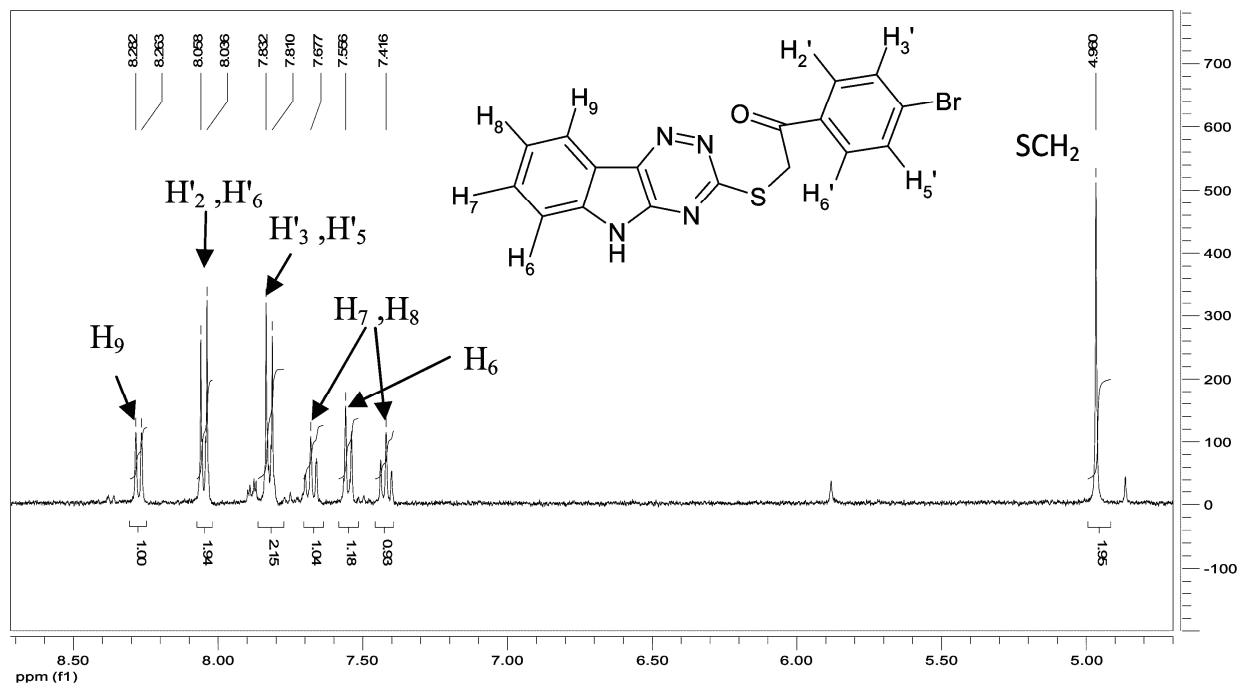


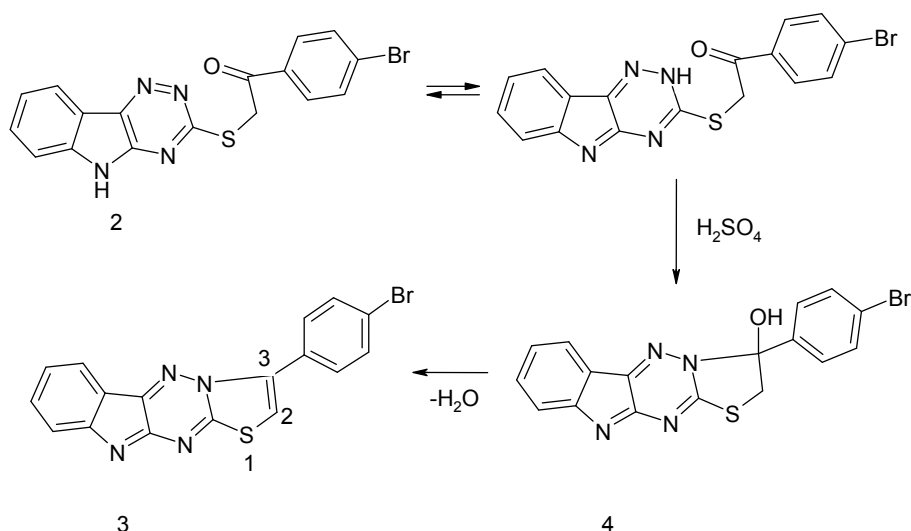
Рис. 1. Спектр ЯМР ^1H 3-(4-бромфенил)тио[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола

Соответствующие химические сдвиги протонов теоретического и экспериментального спектров близко совпадают (разница не более 0,36 м.д.) и приведены в табл. 1. Следует отметить, что сигналы всех протонов за исключением протона H_6 в экспериментальном спектре расположены в более слабом поле по сравнению с расчетным.

Таблица 1
Химические сдвиги расчетного и экспериментального спектров ЯМР ^1H
3-(4-бромфенил)тио[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола

Протон	δ , м.д.	
	Расчет	Эксперимент
SCH_2	4,89	4,96
H_7	7,30	7,42
H_8	7,59	7,67
H'_3, H'_5	7,75	7,83
H_6	7,92	7,56
H'_2, H'_6	7,97	8,03
H_9	8,06	8,28

Нами впервые осуществлена циклодегидратация соединения 2 под действием концентрированной серной кислоты. По аналогии с циклизацией 3-(бензоилфенилметил)тио-1,2,4-триазино[5,6-*b*]индолом мы считаем, что реакция протекает с участием атома N-2 и с образованием 3-(4-бромфенил)[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола (3):



Реакция очевидно протекает через внутримолекулярное присоединение по карбонильной группе с образованием 3-(4-бромфенил)-2,3-дигидро-[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-ол (4) и его последующую дегидратацию.

Попытки осуществить гетероциклизацию соединения 2 при кипячении его в водном растворе щелочи или в изопропиловом спирте в присутствии изопропилата натрия не привели к образованию соединения 3.

В спектре ЯМР ^1H (рис. 2) соединения 3 в отличие от соединения 2 отсутствует сигнал протонов SCH_2 группы и присутствует сигнал протона H_2 , который образует синглет при 7,90 м.д. 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 за счет появления тиазольного цикла. Отнесение сигналов проведено путем сопоставления с теоретическим ЯМР ^1H спектром соединения 3, рассчитанного с помощью программы ACD/Labs HNMR Databases.

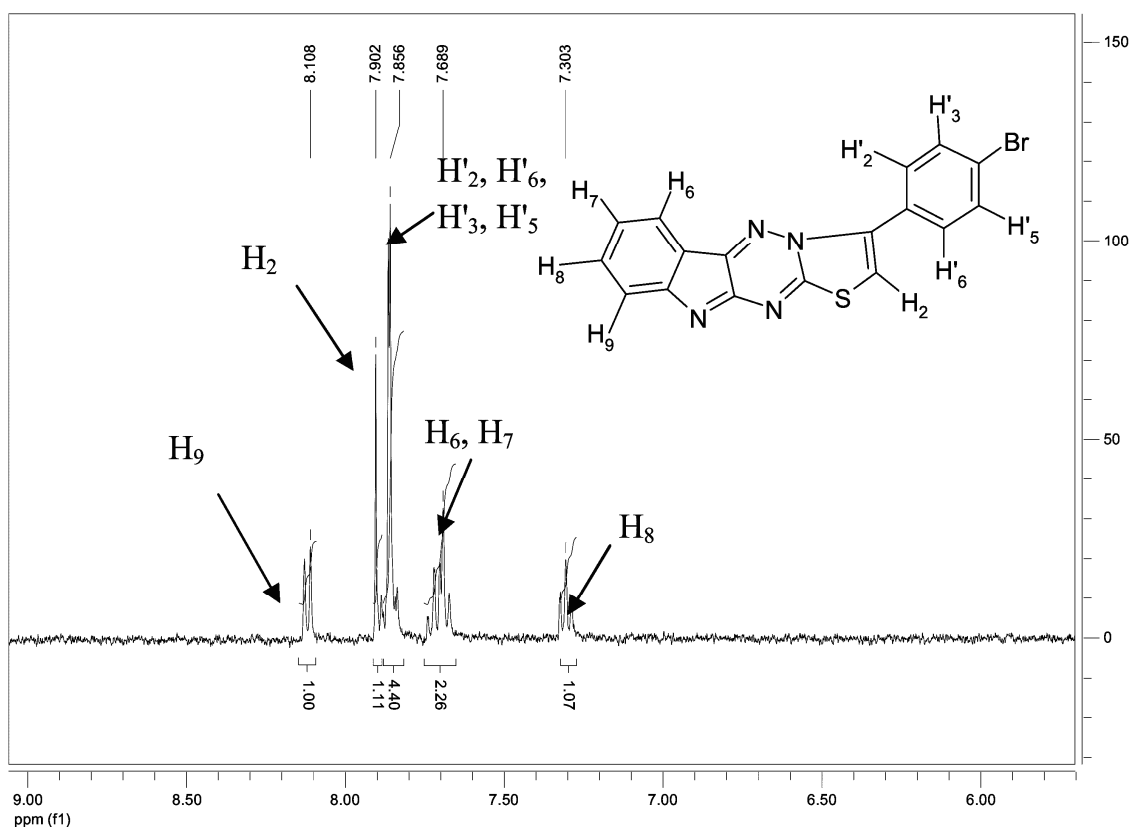


Рис. 2. Спектр ЯМР ^1H 3-(4-бромфенил)[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола

Краткие сообщения

В отличие от соединения 2, разница расчетного и экспериментального химических сдвигов (табл. 2) для некоторых протонов значительна. Так, для протона Н₂ она составляет 1,78 м.д., а для протонов Н'₂, Н'₆, Н₈, Н₇ – 0,43–0,60 м.д.

Таблица 2
Химические сдвиги расчетного и экспериментального спектров ЯМР ¹Н
3-(4-бромфенацил)тио[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола

Протон	δ, м.д.	
	Расчет	Эксперимент
Н ₂	6,12	7,90
Н ₇	7,10	7,69
Н ₈	7,84	7,30
Н' ₃ , Н' ₅	8,04	7,86
Н ₆	8,06	7,69
Н ₉	8,15	8,13
Н' ₂ , Н' ₆	8,29	7,86

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹Н раствора вещества в ДМСО-*d*₆ получены на спектрометре Bruker (400 МГц), внутренний стандарт ТМС. ИК спектры сняты на спектрофотометре Varian 800FT-IR Scimitar Series.

3-(4-Бромфенацил)тио-5Н-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол (2). К смеси 0,114 г (0,6 ммоль) соединения 3 и 0,024 г (0,6 ммоль) в 10 мл ДМСО добавляют 0,157 г (0,6 ммоль) *n*-бромфенацилбромида. Реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч. Затем добавляют 50 мл воды. Выпавший осадок желтого цвета, отфильтровывают, промывают водой, сушат, перекристаллизовывают из водного ДМФА. Выход 0,223 г (99 %). Т. пл. 130 °С.

ИК спектр, ν, см⁻¹: 1691 (C=O). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д. (*J*, Гц): 4,96 (2 Н, с, SCH₂); 7,42 (1Н, т., *J*_{6,7}=7,96; *J*=7,41, Н₇); 7,56 (1Н, д., *J*_{6,7}=7,96, Н₆); 7,68 (1Н, т., *J*_{8,9}=8,05; *J*=7,24, Н₈); 7,83 (2Н, д., *J*=8,59, Н'₃, Н'₅); 8,03 (2Н, д., *J*=8,59, Н'₂, Н'₆); 8,28 (1Н, д., *J*_{8,9}=8,05, Н₉).

3-(4-Бромфенил)[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол (3). Раствор 0,200 г (0,5 ммоль) соединения 1 в 2 мл конц. серной кислоты выдерживают при комнатной температуре в течение суток. Затем при охлаждении добавляют 15 мл воды и нейтрализуют насыщенным раствором NaOH. Образующийся красный осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат, перекристаллизовывают из водного ДМФА. Выход 0,057 г (30 %). Т. пл. >200 °С.

Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д. (*J*, Гц): 7,30 м.д. (1Н, т., *J*_{8,9}=7,56; *J*=6,54, Н₈); 7,69 (2Н, м, Н₇); 7,86 (4Н, м, Н'₂, Н'₃, Н'₅, Н'₆); 7,90 (1Н, с, SCH=); 8,13 (1Н, д., *J*_{8,9}=7,56, Н₉).

Литература

1. 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. // Химико-фармацевтический журнал. – 1997. – Вып. 31, № 12. – С. 6–11.
2. Томчин, А.Б. Семикарбазоны и тиосемикарбазоны гетероциклического ряда. Производные 1,2,4-триазиноиндола с конденсированным имидазольным, тиазольным или триазольным кольцом // Журнал Органической Химии. – 1982. – Т. XVIII, вып. 6. – С. 1272–1280.
3. 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 гетероциклических соединений. – 2009. – № 10. – С. 1590–1592.
4. Ким, Д.Г. Галогенциклизация 3-аллилтио-5Н-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола / Д.Г. Ким, А.В. Журавлёва // Химия гетероциклических соединений. – 2010. – № 7. – С. 1107–1109.
5. Производные тиомочевины и тиосемикарбазида. Строение, превращения и фармакологическая активность. 10. Синтез, фармакологические и фармакокинетические свойства нового антигипоксанта и антисурдитанта томпаслина. / А.Б. Томчин, Л.В. Пастушенков, А.Л. Пастушенков и др. // Химико-фармацевтический журнал. – 2008. – Т. 42, № 5. – С. 14–23.

Поступила в редакцию 28 декабря 2012 г.

SYNTHESIS AND HETEROCYCLIZATION OF 3-(4-BROMOPHENACYL)THIO-5H-[1,2,4]TRIAZINO[5,6-*b*]INDOLE

Synthesis of 3-(4-bromophenacyl)thio-5H-[1,2,4]triazino[5,6-*b*]indole has been carried out. It has been established that it undergoes cyclodehydration under concentrated sulfuric acid to give 3-(4-bromophenacyl)[1,3]thiazolo[3',2':2,3][1,2,4]triazino[5,6-*b*]indole.

Keywords: 3-(4-bromophenacyl)thio-5H-[1,2,4]triazino[5,6-*b*]indole, heterocyclization, 3-(4-bromophenacyl)[1,3]thiazolo[3',2':2,3][1,2,4]triazino[5,6-*b*]indole.

Rybakova Anastasia Vladimirovna – Lecturer, Postgraduate Student of Organic Chemistry Subdepartment, Chemistry Department, South-Ural State University. 76, Lenin avenue, Chelyabinsk, 454080.

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

E-mail: zhurav666@rambler.ru

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

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

E-mail: kim_dg48@mail.ru