

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования
«Южно-Уральский государственный университет
(национальный исследовательский университет)»
Институт естественных и точных наук
Факультет «Химический»
Кафедра «Теоретическая и прикладная химия»

РАБОТА ПРОВЕРЕНА

Рецензент, д.х.н.,

_____ В.В. Шарутин

« ____ » _____ 2018г.

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ

Заведующий кафедрой, д.х.н.,

_____ О.К. Шарутина

« ____ » _____ 2018 г.

Синтез и свойства 3-алкенилсульфанил-5,6-дифенил-1,2,4-триазинов

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА
ЮУрГУ – 04.03.01. 2018. 133-560. ВКР

Руководитель, к.х.н., доцент

_____ А.В. Рыбакова

« ____ » _____ 2018г.

Автор

студент группы ЕТ-431

_____ А.В. Герасенко

« ____ » _____ 2018г.

Нормоконтролер, к.х.н., доцент

_____ Н.М. Тарасова

« ____ » _____ 2018г.

Челябинск 2018

РЕФЕРАТ

Герасенко А.В. Синтез и свойства 3-алкенилсульфанил-5,6-дифенил-1,2,4-триазинов – Челябинск: ЮУрГУ, ЕТ-431; 2018. – 51 с., 11 ил., 1 таб., 38 сх., библиогр. список – 21 наим., 5 прил.

1,2,4-Триазин-3-тион, 5,6-дифенил-2,3-дигидро-1,2,4-триазин-3-тион, 3-алкенилсульфанил-5,6-дифенил-1,2,4-триазины, алкилирование 5,6-дифенил-2,3-дигидро-1,2,4-триазин-3-тиона 3-бромпропеном, 2-метил-3-хлорпропеном, 4-бромбутеном, 2-метил-4-бромбутеном-2, (*E*)-3-хлорпропен-1-илбензолом.

Объектом исследования являются 3-алкенилсульфанил-5,6-дифенил-1,2,4-триазины.

Цель работы – синтез и исследование свойств 3-алкенилсульфанил-5,6-дифенил-1,2,4-триазинов.

Для достижения цели исследования решены следующие задачи:

- проведен литературный обзор по проблеме исследования;
- проведен синтез 5,6-дифенил-2,3-дигидро-1,2,4-триазин-3-тиона;
- изучены реакции алкилирования 5,6-дифенил-2,3-дигидро-1,2,4-триазин-3-тиона;
- проведен однореакторный синтез 3-аллилсульфанил-5,6-дифенил-1,2,4-триазина.
- проведена попытка гетероциклизации 3-алкенилсульфанил-5,6-дифенил-1,2,4-триазинов под действием галогенов в различных растворителях.
- установлено строение соединений методами ЯМР ^1H , ^{13}C и хромато-масс-спектрометрии.

Область применения – полученные данные могут применяться для дальнейшей разработки методов синтеза производных 1,2,4-триазин-3-тиона, являющихся потенциальными биологически активными веществами.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	7
1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	
1.1 Синтез производных 1,2,4-триазин-3-тиона.....	9
1.2 Свойства производных 1,2,4-триазин-3-тионов	
1.2.1 Реакции алкилирования.....	16
1.2.2 Реакции циклизации.....	20
1.2.3 Другие реакции.....	23
2 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	
2.1 Реакции алкилирования 5,6-дифенил-2,3-дигидро-1,2,4-триазин-3-тиона.....	26
2.2 Реакции гетероциклизации S-алкенильных производных 5,6-дифенил-2,3-дигидро-1,2,4-триазин-3-тиона.....	36
3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	
3.1 Конденсация тиосемикарбазида с бензилом.....	38
3.2 Алкилирование 5,6-дифенил-2,3-дигидро-1,2,4-триазин-3-тиона.....	39
3.3 Гетероциклизация 3-алкенилсульфанил-5,6-дифенил-1,2,4-триазин-3-тионов.....	40
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	43
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК.....	44
ПРИЛОЖЕНИЯ	
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Спектр ЯМР ¹³ C 3-аллилсульфанил-5,6-дифенил-1,2,4-триазина.....	47
ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Спектр ЯМР ¹³ C 3-(2-метилпропен-2-ил)сульфанил-5,6-дифенил-1,2,4-триазина.....	48
ПРИЛОЖЕНИЕ В. Спектр ЯМР ¹³ C 3-бутенилсульфанил-5,6-дифенил-1,2,4-триазин.....	49
ПРИЛОЖЕНИЕ Г. Спектр ЯМР ¹³ C 3-пренилсульфанил-5,6-дифенил-1,2,4-триазина.....	50
ПРИЛОЖЕНИЕ Д. Спектр ЯМР ¹³ C <i>транс</i> -5,6-дифенил-3-циннамилсульфанил-1,2,4-триазин.....	51

ВВЕДЕНИЕ

Развитие исследований и разработок в области химии гетероциклических соединений является одним из наиболее перспективных направлений решения задач повышения уровня производства, качества продовольственной продукции, охраны здоровья населения и т.п.

Исследуемые в данной работе 1,2,4-триазины относятся к сравнительно мало изученным классам гетероциклов, но, несмотря на это, весьма перспективны в отношении поиска среди них новых биологически активных веществ [1].

Актуальность данного исследования связана с тем, что производные 1,2,4-триазина обладают широким спектром практически ценных свойств. Некоторые из них предложены в качестве гербицидов и регуляторов роста растений, инсектицидов и фунгицидов, лекарственных и ветеринарных препаратов, а также стабилизаторов-антиоксидантов для полимеров [1]. С экологической точки зрения несимметрические триазины привлекательны тем, что могут использоваться в качестве пестицидов [1].

Производные 1,2,4-триазинов находят широкое применение в различных областях медицины. Это и противовирусные препараты, активные противовоспалительные жаропонижающие, гипотензивные и антибактериальные препараты [2]. Описаны конденсированные 1,2,4-триазины с антипролиферативной, противогрибковой и анальгетической активностью. Тиазоло[3,2-*b*]- или тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазины обладают антидепрессивными, анти-ВИЧ и противораковыми свойствами [3].

Синтез данных гетероциклических соединений ограничен доступностью исходного сырья, трудоемкостью методов получения и низкими выходами целевых продуктов, поэтому несимметрические триазины до настоящего времени не находят широкого применения [1].

Целью нашего исследования является синтез и исследование свойств 3-алкенилсульфанил-5,6-дифенил-1,2,4-триазинов.

Для достижения поставленной цели были решены следующие задачи:

1) синтезировать 5,6-дифенил-2,3-дигидро-1,2,4-триазин-3-тион в различных условиях.

2) алкилирование 5,6-дифенил-2,3-дигидро-1,2,4-триазин-3-тиона 3-бромпропеном, 2-метил-3-хлорпропеном, 4-бромбутеном, 1-бром-3-метилбутеном-2, (*E*)-3-хлорпропен-1-илбензолом.

3) осуществить однореакторный синтез 3-аллилсульфанил-5,6-дифенил-1,2,4-триазина.

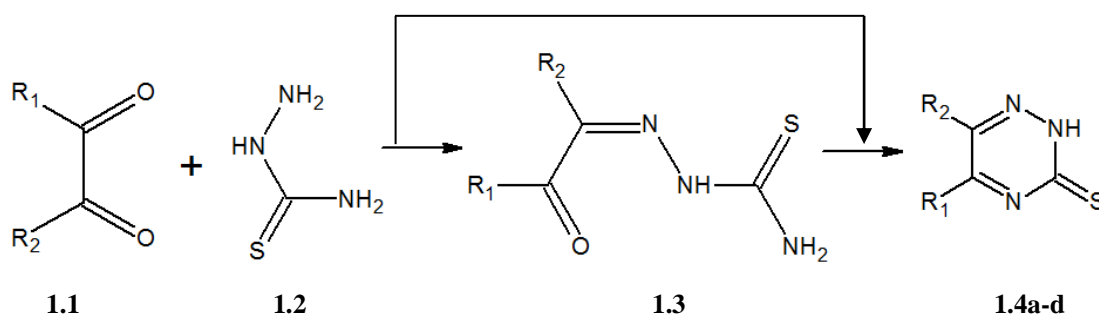
4) осуществить попытку гетероциклизации 3-алкенилсульфанил-5,6-дифенил-1,2,4-триазинов под действием галогенов в различных растворителях.

5) установить строение синтезированных соединений методами ЯМР ^1H , ^{13}C и хромато-масс-спектрометрии.

1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1 Синтезы производных 1,2,4-триазин-3-тиона

Классическим методом получения замещенных 1,2,4-триазин-3-тионов является конденсация α -карбонильных соединений (**1.1**) с тиосемикарбазидом (**1.2**) в спиртовой щелочи при комнатной температуре или при небольшом нагревании. При этом выделяют тиосемикарбазоны (**1.3**), которые далее циклизуют при кипячении в спирте, водной щелочи или кислоте. Производные 1,2,4-триазин-3-тиона (**1.4a-d**) можно получать и без выделения промежуточного тиосемикарбазона, если реакцию конденсации проводить кипячением исходных компонентов в спиртовой щелочи или уксусной кислоте (схема 1.1) [1].



$R_1, R_2 = \text{H, Alk, Ph, Ar}$; a: $R_1, R_2 = \text{H}$; b: $R_1, R_2 = \text{Alk}$; c: $R_1, R_2 = \text{Ph}$; d: $R_1, R_2 = \text{Ar}$

Схема 1.1 – Общая схема синтеза производных 1,2,4-триазин-3-тиона

В другой статье [2] рассмотрено взаимодействие диэтилового эфира щавелевой кислоты (**1.5**) с тиосемикарбазидом **1.2**, в результате которого был получен 1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазин-5,6-дион-3-тион (**1.6**) (схема 1.2).

Полученное соединение **1.6** представляет собой кристаллическое вещество жёлто-зелёного цвета, растворимое в воде и не растворимое в таких органических растворителях, как ДМСО, бензол, толуол [2].

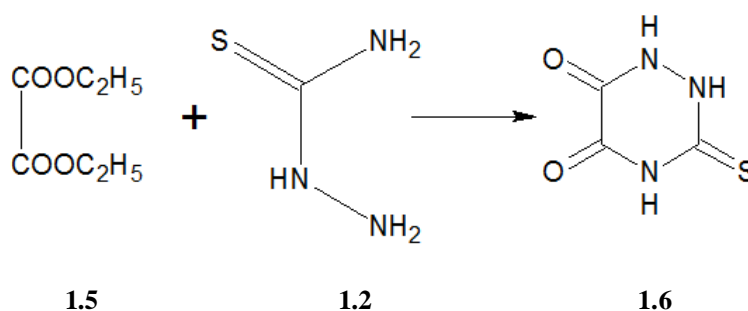


Схема 1.2 – Получение 1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндион-5,6-3-тиона из диэтилового эфира щавелевой кислоты

Имеются данные о синтезе 5-метокси-5,6-дифенил-4,5-дигидро-2*H*-1,2,4-триазин-3-тиона (**1.7**) (схема 1.3).

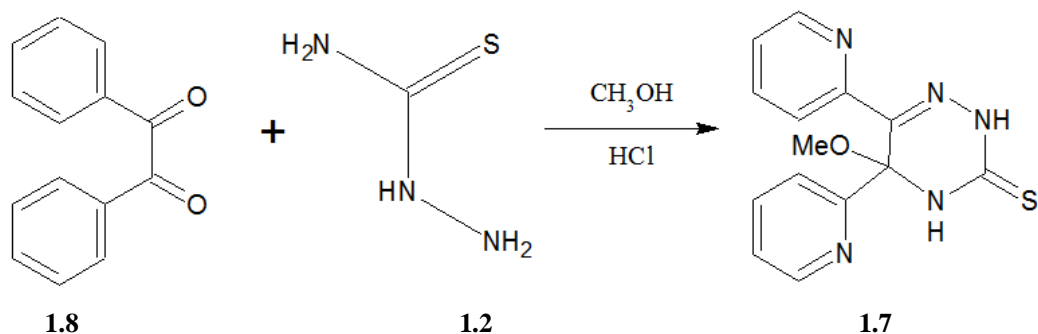


Схема 1.3 – Синтез 5-метокси-5,6-дифенил-4,5-дигидро-2*H*-1,2,4-триазин-3-тиона

Синтез ведут следующим образом: готовят раствор тиосемикарбазида **1.2** в метаноле, раствор соляной кислоты (2 М), раствор бензила (**1.8**) в метаноле. Смешивают растворы и оставляют на некоторое время при комнатной температуре. Выпавший осадок 5-метокси-5,6-дифенил-4,5-дигидро-2*H*-1,2,4-триазин-3-тиона **1.7** фильтруют и сушат [4].

Для получения кристаллов используют метод разветвленных трубок: в одно отверстие помещают осадок, полученный в результате реакции, оба отверстия заполняют ацетонитрилом. Отверстие с осадком помещают в водяную баню, поддерживая температуру нагрева 60°C, второе оставляют без нагрева. Через семь дней образуются кристаллы соединения **1.7**.

Рассмотрим другой метод: раствор 2 г (6 ммоль) 3-тиосемикарбазона-5-бромизатина (**1.9**) в 30 мл 1 н раствора NaOH кипятят в течении 5 ч (схема 1.4). Полученный раствор отфильтровывают и подкисляют уксусной кислотой до нейтральной среды. Образующийся желто-оранжевый осадок отфильтровывают и сушат. Выход 1,45 г (77 %). Т. пл. > 230°C. Таким образом синтезируют 8-бром-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-тион (**1.10**) [5].

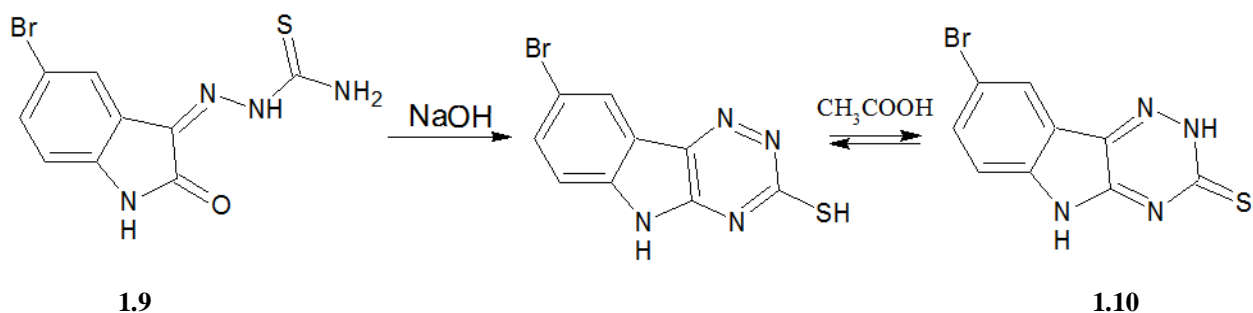


Схема 1.4 – Синтез 8-бром-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-тиона из 3-тиосемикарбазона 5-бромизатина

Циклизация тиосемикарбазона **1.11** под действием NaOH при комнатной температуре в течение суток приводит к синтезу 5-оксо-1,2,4-триазин-3-тион-6-карбоновой кислоты (**1.12**) с выходом 50 %. Промежуточным продуктом является 5,6,7,8-тетрагидропиримидо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-6,8-дион-3-тион (**1.13**), при гидролизе которого по связям 4а–5 и 7–8 образуется соединение **1.12** (схема 1.5) [6]:

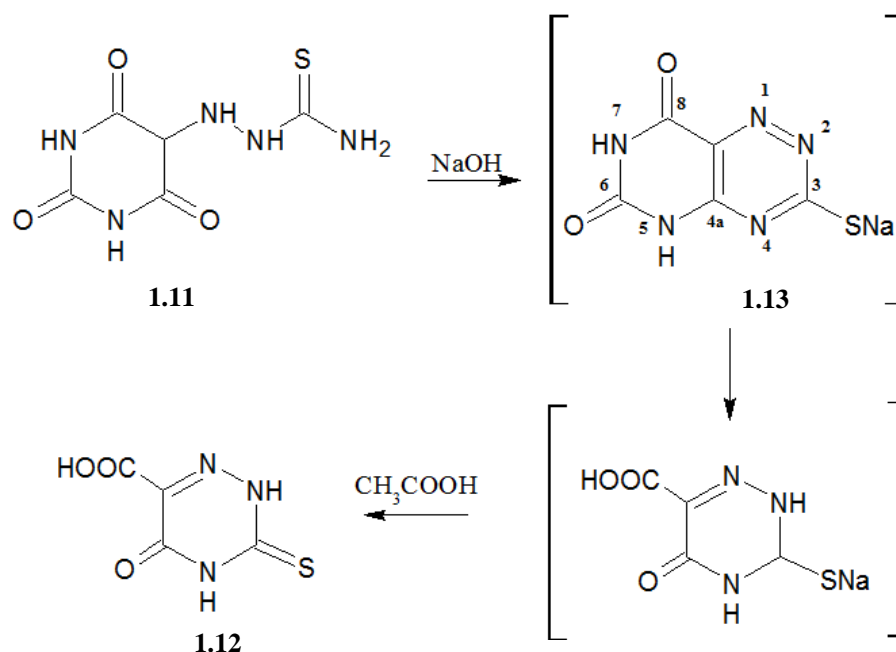


Схема 1.5 – Синтез 5-оксо-1,2,4-триазин-3-тион-6-карбоновой кислоты

Были изучены некоторые варианты вовлечения диэтилоксалата в синтез замещённых триазиндионов.

Например, 4-амино-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазин-5,6-дион (**1.14**) был синтезирован на основе диэтилоксалата **1.5**, который подвергался гидразинолизу в спиртовой среде. Соединение **1.14** было получено взаимодействием образующегося дигидрида щавелевой кислоты **1.15** с муравьиной кислотой (схема 1.6).

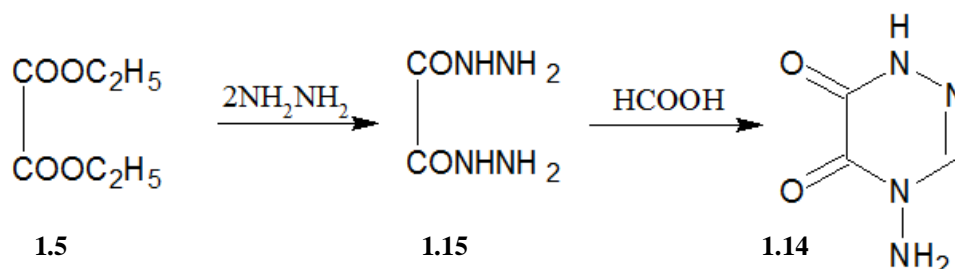


Схема 1.6 – Получение 4-амино-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндиона-5,6 из диэтилоксалата

Обнаружено, что для получения 4-амино-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазин-5,6-диона **1.14** с наибольшим выходом необходимо применение избытка дигидразида щавелевой кислоты. Оптимальное мольное соотношение реагентов составляет 1,25:1. Неоправданно увеличение избытка кислоты, т.к. это приводит к невыгодному расходу исходных реагентов и не даёт желаемого результата.

Целевой продукт **1.14** представляет собой кристаллическое вещество белого цвета, хорошо растворимое в воде и не растворимое в ДМСО и толуоле [2].

В статье [7] описывается синтез 4-амино-6-метил-5-метилден-4,5-дигидро-2*H*-[1,2,4]триазин-3-тиона (**1.16**) (схема 1.7). Тиокарбогидразид (**1.17**) в метаноле смешивают с диацетилем (**1.18**) в метаноле при охлаждении. Не меняя температуры, смесь оставляют на сутки. После этого наблюдается выпадение осадка, который отфильтровывают. Фильтрат выпаривают в вакууме, а остаток экстрагируют гексаном. Экстракты смешивают, растворитель отгоняют, а остаток перекристаллизовывают из пентана. При этом получают 4-амино-6-метил-5-метилден-4,5-дигидро-2*H*-[1,2,4]триазин-3-тион **1.16** с выходом 22 %.

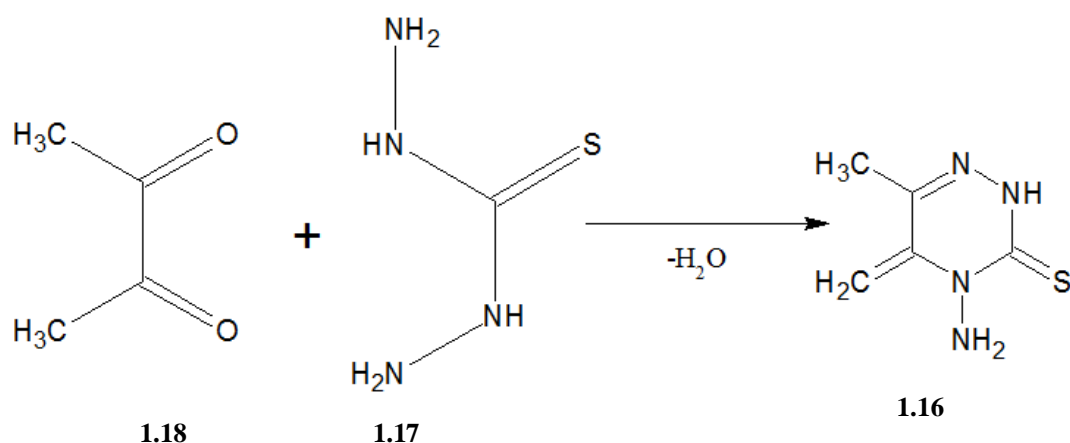


Схема 1.7 – Синтез 4-амино-6-метил-5-метилден-4,5-дигидро-2*H*-[1,2,4]триазин-3-тиона

Авторы этой же статьи также рассматривают получение 4-диметиламино-5-метокси-5,6-дигидро-2*H*-[1,2,4]триазин-3-тиона (**1.19**) (схема 1.8).

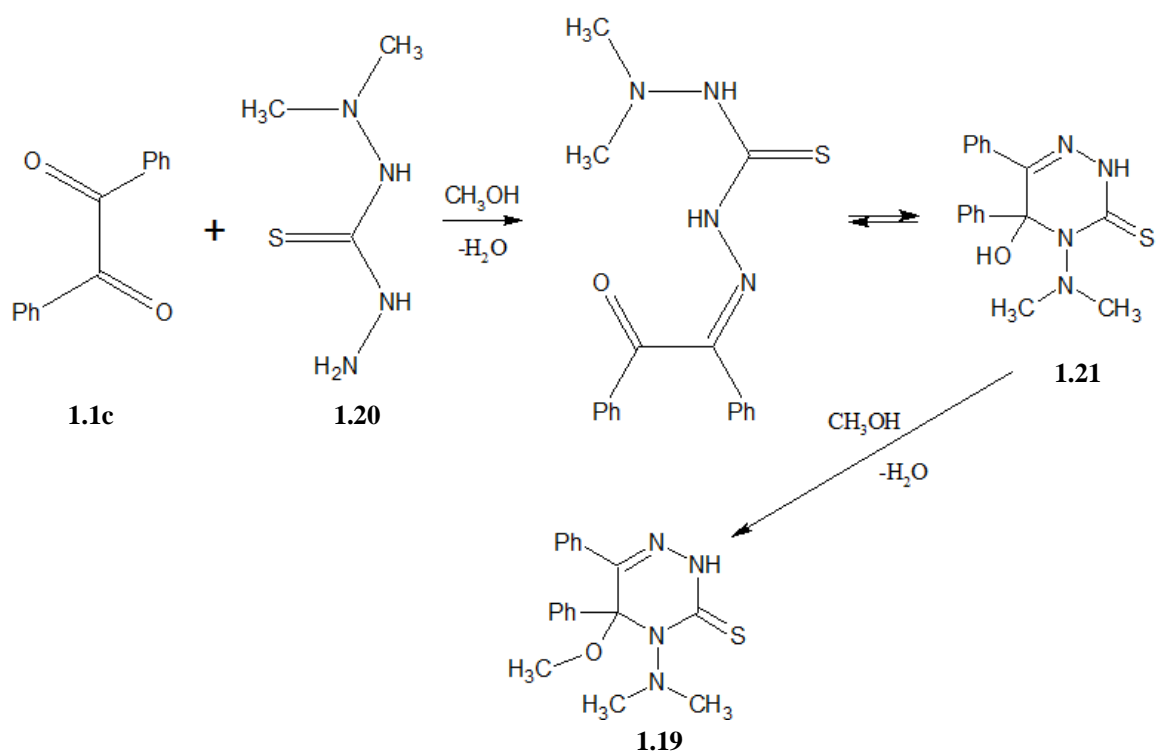
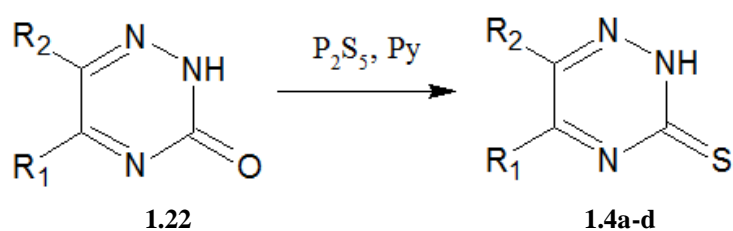


Схема 1.8 – Синтез 4-диметиламино-5-метокси-5,6-дигидро-2*H*-[1,2,4]триазин-3-тиона

Синтез проводят следующим образом: смешивают растворы 1,1-диметилкарбазида (**1.20**) и бензоила **1.1c** в метаноле, кипятят с обратным холодильником 10 часов, добавляя небольшое количество трифторуксусной кислоты для увеличения скорости реакции. После чего удаляют растворитель под вакуумом. Остаток **1.21** промывают небольшим количеством холодного метанола и перекристаллизовывают из смеси бензола и гексана (1:1). Методом ЯМР было доказано, что этот остаток и есть 4-диметиламино-5-метокси-5,6-дигидро-2*H*-[1,2,4]триазин-3-тион **1.19**.

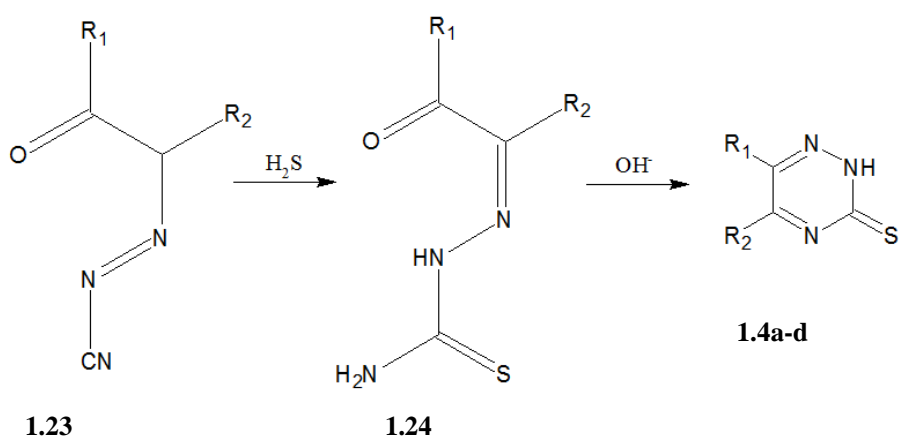
При действии пентасульфида фосфора на 5,6-замещенные-1,2,4-триазин-3(2*H*)-оны (**1.22**) в пиридине оксогруппа замещается на тиоксогруппу с образованием соответствующих 1,2,4-триазин-3(2*H*)-тионов (**1.4a-d**) [1] (схема 1.9).



R, R₁ = H, Alk, Ph, Ar

Схема 1.9 – Образование соответствующих 1,2,4-триазин-3(2*H*)-тионов из 5,6-замещенных 1,2,4-триазин-3(2*H*)-онов

Другим способом синтеза замещенных 1,2,4-триазин-3-тионов является получение через α -карбамоилазокетоны, которые в свою очередь, получают омылением α -цианокетонов при кипячении в разбавленной серной кислот [1]. Циклизацию α -карбамоилазокетонов проводят путем их обработки сероводородом. Реакция протекает следующим образом: щелочной раствор α -цианокетона (**1.23**) насыщают сероводородом до образования соответствующего тиосемикарбазона α -кетоальдегида (**1.24**), который при дальнейшем нагревании в водном растворе K_2CO_3 превращается в конечный продукт **1.4a-d** (схема 1.10).



$R_1, R_2 = \text{H, Alk, Ph, Ar}$

Схема 1.10– Синтез производных 1,2,4-триазин-3-тиона из α -карбамоилазокетов

В другой статье [8] описан синтез 6-(антрацен-2-ил)-2,3-дигидро-1,2,4-триазин-3-тиона (**1.25**) (схема 1.11).

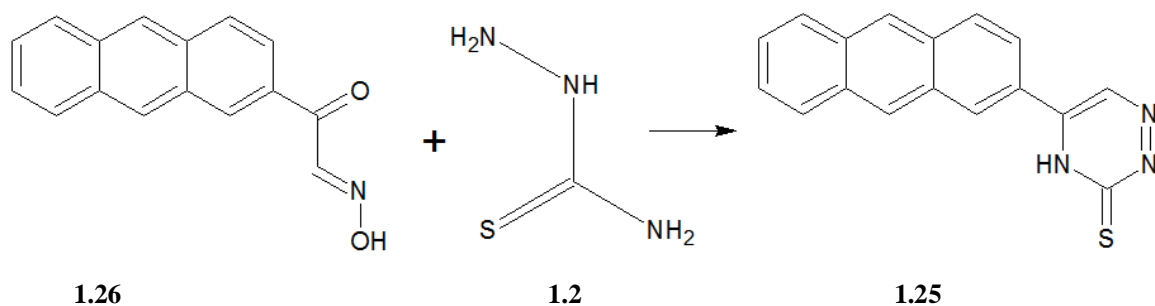


Схема 1.11 – Синтез 6-(антрацен-2-ил)-2,3-дигидро-1,2,4-триазин-3-тиона

Проводят плавление 2-антраценилглиоксальдоксима (**1.26**) с тиосемикарбазидом **1.2** в присутствии соляной кислоты в течении 3 часов. На выходе получают 6-(антрацен-2-ил)-2,3-дигидро-1,2,4-триазин-3-тион **1.25**.

Авторами статьи [9] разработан синтез 6-фурфурил-1,2,4-триазинона-5-3-тиона (**1.27**) на основе тиазолидиндиона-2,4. Конденсировали монохлоруксусную кислоту с тиомочевинной, затем продукт подвергали гидролизу в кислой среде и получали тиазолидиндион-2,4, который конденсировали с фурфуролом в спиртовой среде. Синтезированный 5-фурфур или дентиазолидиндион-2,4 **1.28** кипятили с соединением **1.2** в щелочной среде, выход триазина **1.27** составил 80 % (схема 1.12) [9]:

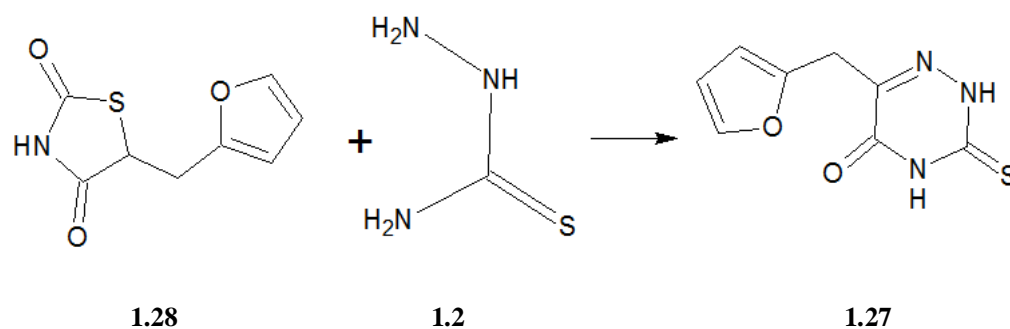


Схема 1.12 – Синтез 6-фурфурил-1,2,4-триазинона-5-3-тиона

Рассмотрим синтез 5-гидрокси-5,6-дипиридин-2-ил-4,5-дигидро-2*H*-[1,2,4]триазин-3-тиона (**1.29**) (схема 1.13) [10]. Синтез заключается в следующем: растворы 2-гидрокси-1,2-дипиридин-2-ил-этанона (**1.30**) и тиосемикарбазида **1.2** кипятят в этаноле с обратным холодильником 4 часа, периодически перемешивая и используя TsOH в качестве катализатора. После охлаждения раствора до комнатной температуры выпадает осадок, его отфильтровывают, промывают большим количеством охлажденного этанола и высушивают. Выход продукта составляет 64 %.

С помощью рентгеноструктурного анализа была установлена структура 5-гидрокси-5,6-дипиридин-2-ил-4,5-дигидро-2*H*-[1,2,4]триазин-3-тиона **1.29**.

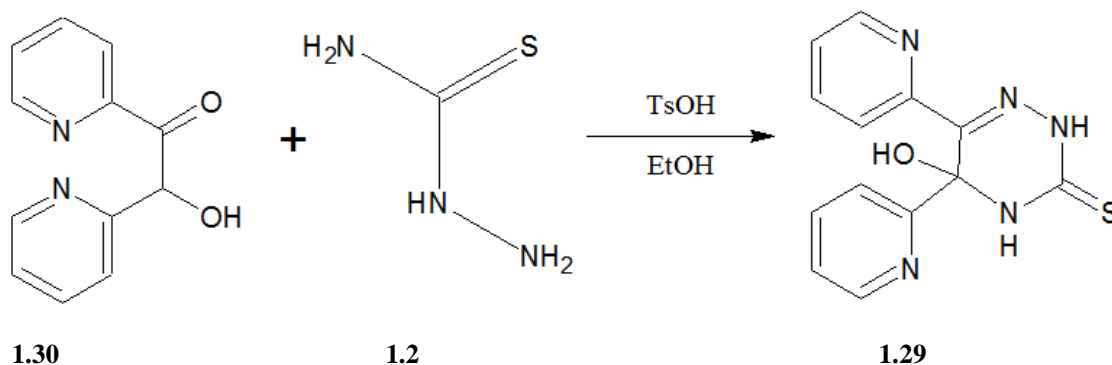


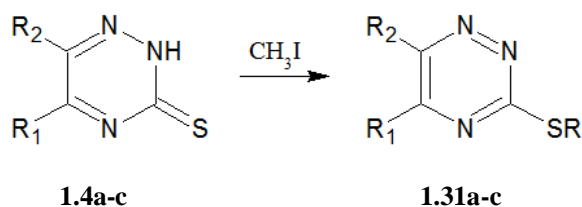
Схема 1.13 – Синтез 5-гидрокси-5,6-дипиридин-2-ил-4,5-дигидро-2*H*[1,2,4]триазин-3-тиона

1.2 Свойства производных 1,2,4-триазин-3-тиона

1.2.1 Реакции алкилирования

Алкилирование различных замещенных 1,2,4-триазин-3-тионов происходит по атому S, что обусловлено ее более высокой нуклеофильностью. В отдельных случаях направление алкилирования доказано методом встречного синтеза и иодазидной реакцией [11].

Галоидалкилы в спиртовой среде в присутствии алкоголята натрия алкилируют 1,2,4-триазин-3-тионы **1.4a-c** по атому серы. Стоит сказать, что наиболее широко изучено метилирование. В качестве метилирующего агента используют иодистый метил или диметилсульфат. Реакция протекает в щелочной среде, при этом получают замещенные 3-метилсульфанилтриазины (**1.31a-c**) (Схема 1.14) [1].



$\text{R}_1, \text{R}_2 = \text{H, Alk, Ph}; \text{a: } \text{R}_1, \text{R}_2 = \text{H}; \text{b: } \text{R}_1, \text{R}_2 = \text{Alk}; \text{c: } \text{R}_1, \text{R}_2 = \text{Ph}$

Схема 1.14 – Алкилирование триазинов иодистым алкилом

При взаимодействии триазина **1.4c** с хлорэтилметилловым эфиром в ДМФА и в присутствии карбоната калия при комнатной температуре образуется производное 3-метоксиэтилсульфанил-1,2,4-триазина (**1.32**). В тех же условиях соединение **1.4c**, реагируя с хлорацетонирилом, даёт продукт 5,6-дифенил-1,2,4-триазин-3-тионацетонитрил (**1.33**). Взаимодействие триазина **1.4c** с 2-(2-хлорэтоксид)этанолом при кипячении с обратным холодильником в этаноле в присутствии гидроксида калия приводит к синтезу 5,6-дифенил-1,2,4-триазин-3-сульфанилэтоксиэтанола (**1.34**) (схема 1.15) [12].

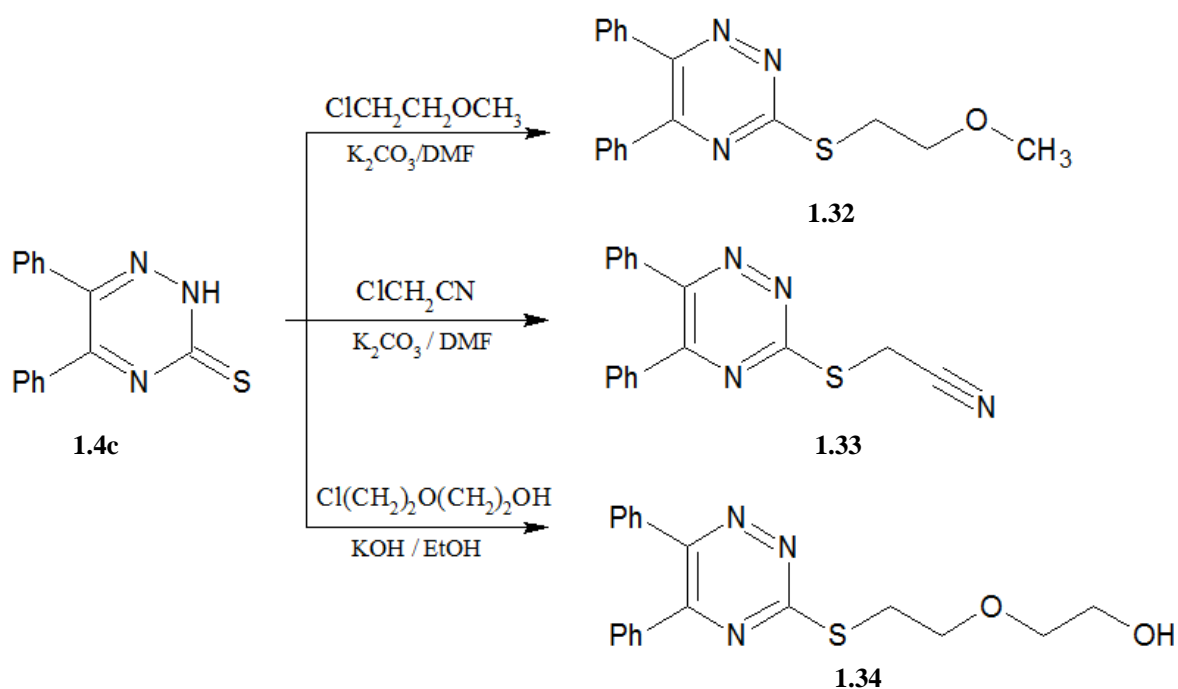


Схема 1.15 – Реакции 5,6-дифенил-1,2,4-триазин-3-тиона

Реакция 1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазин-5,6-дион-3-тиона (**1.6**) с галоидными алкилами в воднощелочной среде приводит к синтезу 3-этилсульфанил- (**1.35**) и 3-бутилсульфанил-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазин-5,6-дионов (**1.36**). Действием натриевой соли монохлоруксусной кислоты на триазин-3-тион **1.6** в щелочной среде получена триазинтиоуксусная кислота (**1.37**) [2] (схема 1.16).

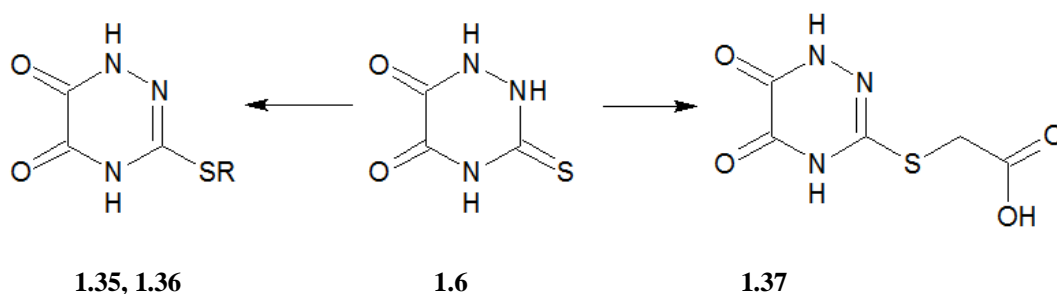


Схема 1.16 – Химические превращения 1.35: R= C₂H₅; 1.36: R= C₄H₉ 1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндион-5,6-3-тиона (1.6): а - C₂H₅I; C₄H₉Br; б - ClCH₂COOH

При проведении реакции в кипящем этаноле имидазотриазиндитион (**1.38**) алкилируется монобромуксусной кислотой только по атому серы и превращается в кислоту (**1.39**). Выход соединения **1.39** составляет 72 % [3] (схема 1.17).

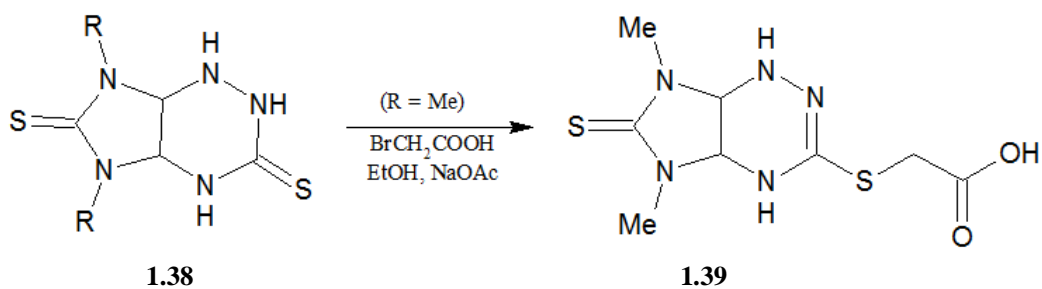


Схема 1.17 – Алкилирование имидазотриазиндитиона

Также в литературе были найдены данные об осуществлении аллилирования 8-бром-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола-3-тиона **1.10** бромистым аллилом в среде NaOH–ДМСО–H₂O при комнатной температуре. Выявлено, что в результате реакции с выходом 40 % образуется соединение 8-бром-3-аллилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол (**1.40**) [5] (схема 1.18).

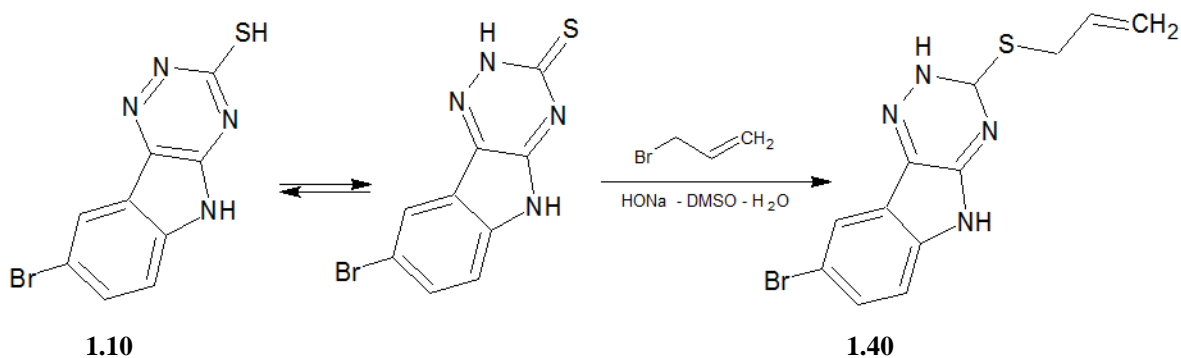


Схема 1.18 – Синтез 8-бром-3-аллилсульфанил-5*H*[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола из 8-бром-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-тиона

Взаимодействие соединения 5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-тиона (**1.41**) с 2-бром-1-(4-бромфенил)этанолем (α -бром-4-бромацетофенон, *para*-бромфенацилбромидом) (**1.42**) в ДМСО в присутствии KOH (суперосновная среда) приводит к получению 3-(4-бромфенацил)сульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола (**1.43**) (схема 1.19) [13].

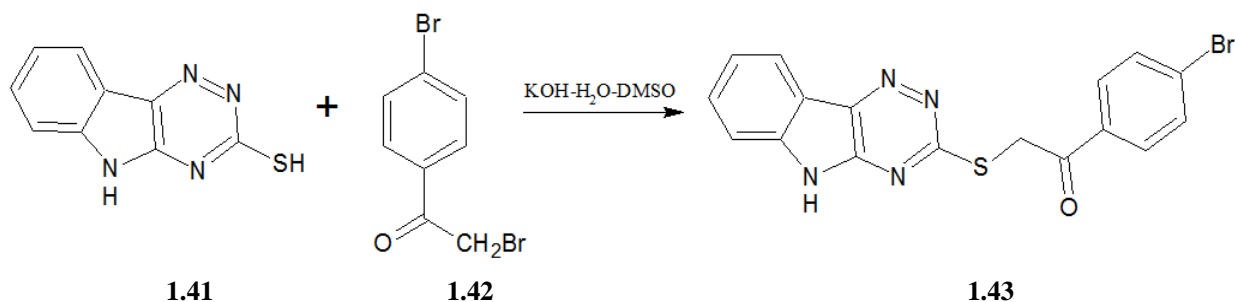


Схема 1.19 – Синтез 3-(4-бромфенацил)сульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола

В статье [14] описан синтез 3-аллилсульфанил-5*H*-[1,2,4]-триазино[5,6-*b*]индола (**1.44**) при взаимодействии 5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-тиона (**1.41**) с бромистым аллилом в смеси NaOH-H₂O-ДМСО. Выход продукта составляет 87 %. Соединение **1.44** также было получено одnoreакторным синтезом из изатин-β-тиосемикарбазона (**1.45**) в воде без выделения соединения **1.41**. Сущность метода заключается в том, что соединение **1.45** кипятят в водном растворе щёлочи (циклизация с образованием натриевой соли соединения **1.41**), а затем к реакционному раствору добавляют бромистый аллил и триэтилбензиламмонийхлорид (ТЭБАХ) в качестве межфазного катализатора [14] (схема 1.20).

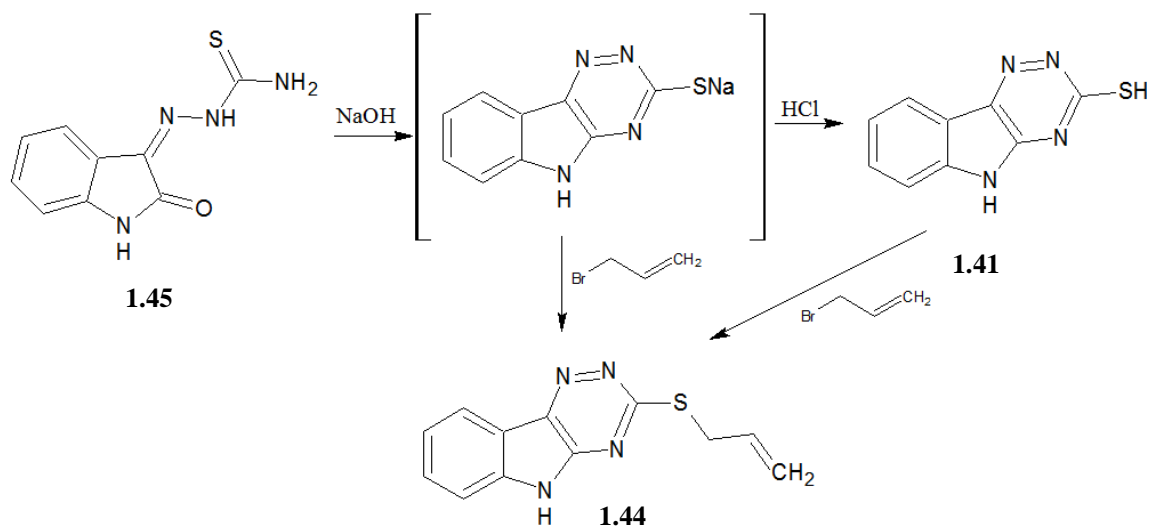


Схема 1.20 – Синтез 3-аллилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино-[5,6-*b*]индола

Синтез 4-амино-6-*tert*-бутил-3-метилсульфанил-1,2,4-триазин-5-она (**1.46**) заключается в метилировании йодистым метилом 4-амино-6-*tert*-бутил-3-тиоксо-1,2,4-триазин-5(2*H*)-она (**1.47**) в воднометанольной щелочи [15] (схема 1.21).

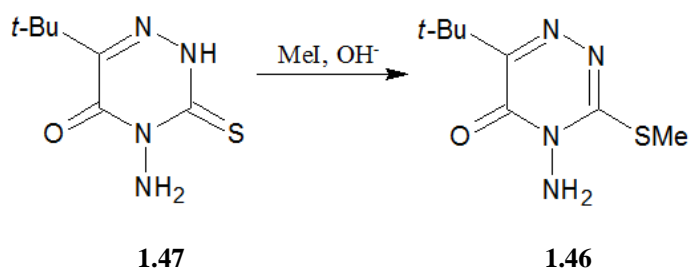
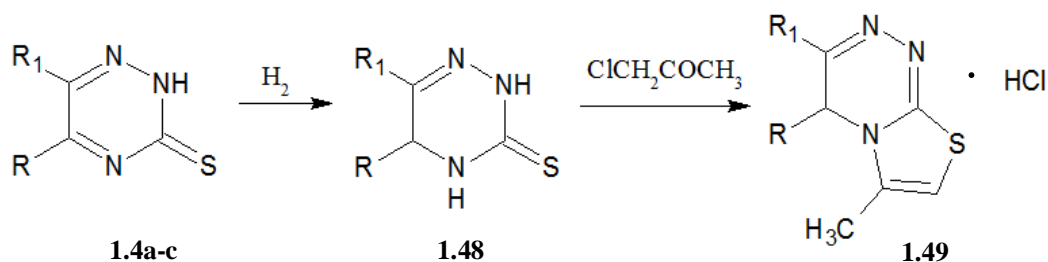


Схема 1.21 Синтез – 4-амино-6-*tert*-бутил-3-метилсульфанил-1,2,4-триазин-5-она из 4-амино-6-*tert*-бутил-3-тиоксо-1,2,4-триазин-5(2*H*)-она

1.2.2 Реакции циклизации

В работе [16] изучена циклизация производных 1,2,4-триазин-3-тиона **1.4a-c** под действием хлорацетона (схема 1.22).



R, R₁ = H, Alk, Ph

Схема 1.22 – Циклизация производных 1,2,4-триазин-3-тиона

На примере 3,4-дифенил-6-метилтиазоло[3,2-*c*]-1,2,4-триазина рассмотрим ход синтеза. При взаимодействии 5,6-дифенил-2,3-дигидро-1,2,4-триазин-3-тиона **1.4a-c** с гидроксидом натрия при нагревании с постепенным добавлением гидросульфата натрия получают 5,6-дифенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-3-тион (**1.48**). Его смешивают с хлорацетоном, *n*-бутиловым спиртом и нагревают смесь до кипения. После растворения осадка светло-желтый раствор охлаждают и наблюдают выпадение белых кристаллов, которые затем перекристаллизовывают из *n*-бутилового спирта. В итоге, получают солянокислый 3,4-дифенил-6-метилтиазоло[3,2-*c*]-1,2,4-триазин (**1.49**). Выход продукта 76 %. Разложение соединения **1.49** протекает при температуре >200°C [16].

Под действием концентрированной серной кислоты можно осуществить циклодегидратацию соединения **1.43**. Данная реакция протекает с участием атома N-2 и с образованием соединения **1.50** [13] (схема 1.23).

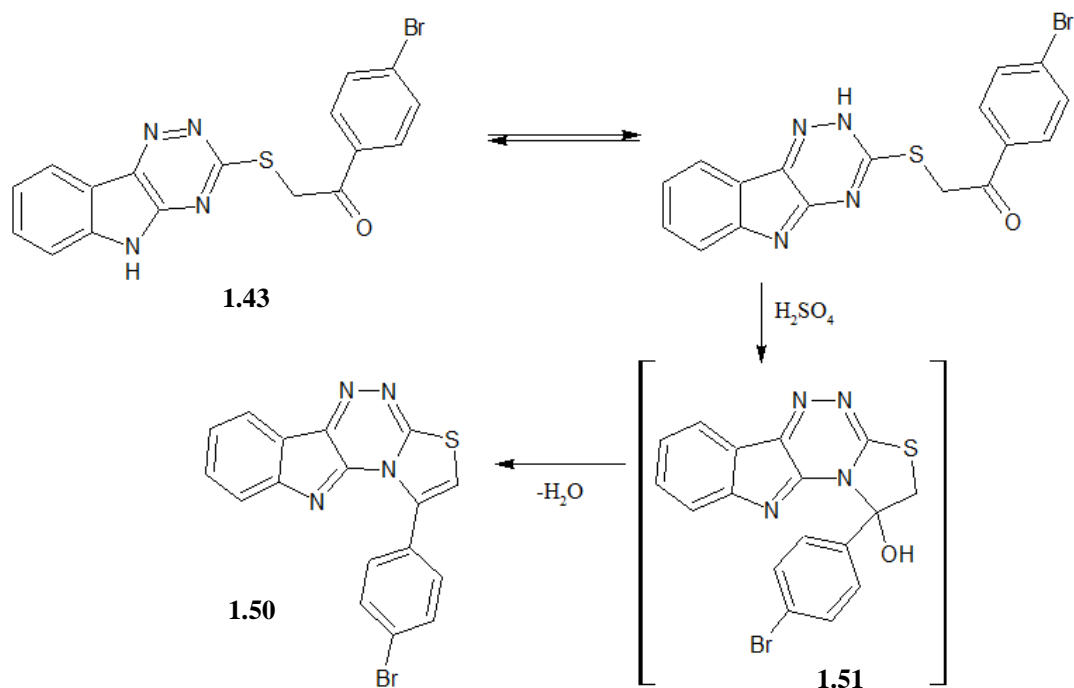


Схема 1.23 – Циклодегидратация соединения 3-(4-бромфенацил)сульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола 1.25 под действием концентрированной серной кислоты

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 (**1.51**) и его последующую дегидратацию.

Попытки осуществить гетероциклизацию соединения **1.43** при кипячении его в водном растворе щелочи или в изопропиловом спирте в присутствии изопропилата натрия не привели к образованию соединения **1.50** [13].

В статье [5] впервые исследована реакция соединения **1.40** с бромом и иодом в хлороформе. В результате проведенных исследований установлено, что, реакция протекает по атому азота N-2 с образованием иодида 8-бром-3-иодметил-2,3-дигидро-10*H*-[1,3]тиазоло[2',3':3,4][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (**1.52**) и бромида 8-бром-3-бромметил-2,3-дигидро-10*H*-[1,3]тиазоло[2',3':3,4][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (**1.53**). Галогенциклизация как правило протекает по электрофильному механизму через галогенониевый ион **1.54**. Следует отметить, что при галогенциклизации образуются полигалогениды, которые в случае трииодида разрушаются иодидом натрия, а в случае трибромида – ацетоном до соответствующих моногалогенидов **1.52** и **1.53** (схема 1.24) [5]:

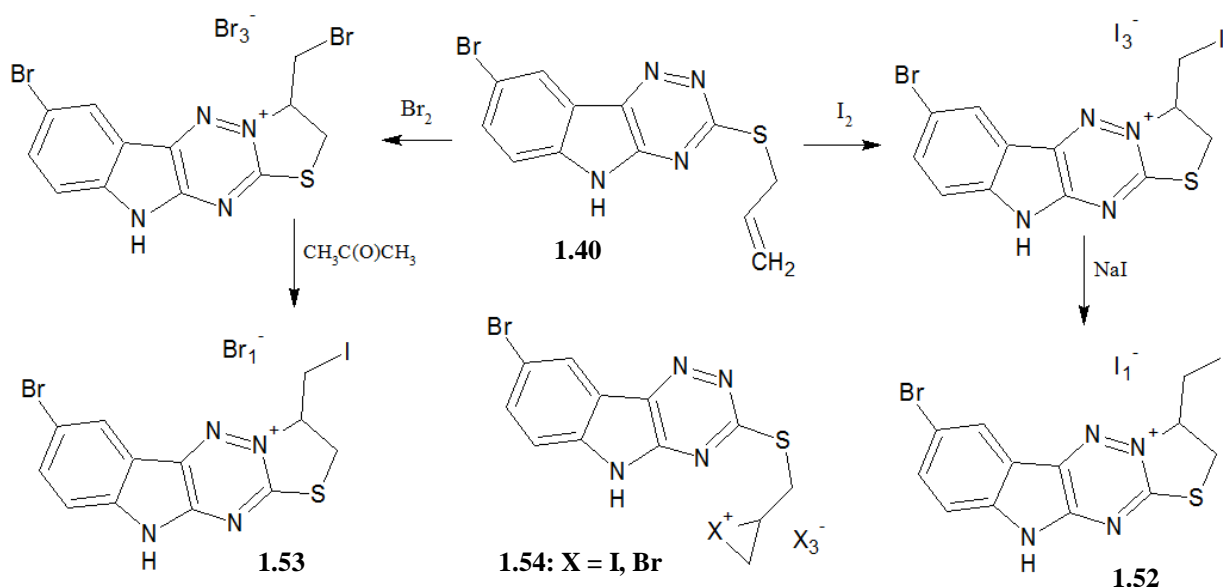


Схема 1.24 – Синтез галогенидов 8-бром-3-иодметил-2,3-дигидро-10H-[1,3]тиазоло[2',3':3,4][1,2,4]триазино[5,6-b]индолия

Конденсацией 4-амино-6-*tert*-бутил-3-метилсульфанил-1,2,4-триазин-5(4H)-она (**1.46**) с метиленактивными соединениями (циануксусным эфиром, малондинитрилом) в среде пиридина был получены 8-R-7-амино-3-*tert*-бутилпиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6H)-оны (**1.55**, **1.56**). Замещение метилсульфанил-группы на углерод не происходит, если в положении 4 триазинового кольца отсутствует аминогруппа. Соединения **1.55**, **1.56** нерастворимы в большинстве органических растворителей и воде, что усложняет проведение реакций функционализации по аминогруппе (схема 1.25) [17]:

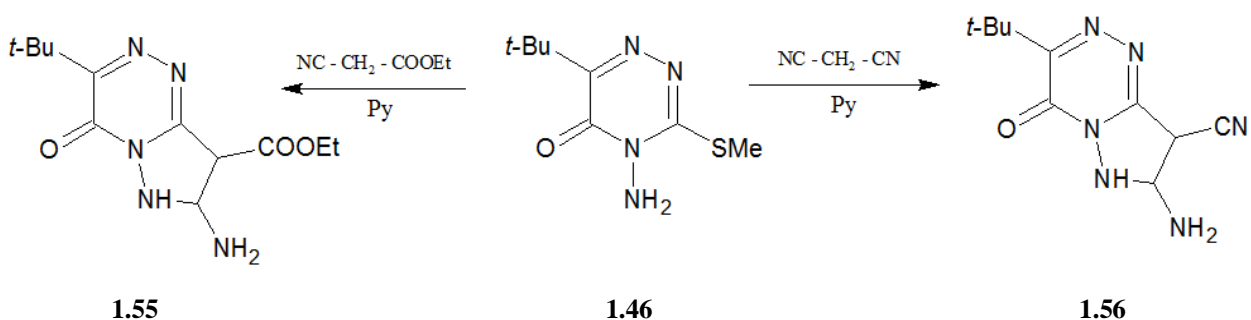


Схема 1.25 – Получение 8-R-7-амино-3-*tert*-бутилпиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6H)-онов

1.2.3 Другие реакции

В литературе [18] описаны методы получения комплексов 1,2,4-триазин-3-тионов с Pt(II), Ag(I), Pb(II).

Комплекс 5-метокси-5,6-дифенил-4,5-дигидро-2*H*-[1,2,4]триазин-3-тиона (**1.57**) с серебром (**1.58**) (рисунок 1.1) получают путем взаимодействия раствора триазина **1.57** с раствором AgClO₄ при нагревании (рисунок 1.2).

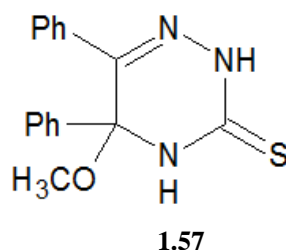


Рисунок 1.1 – Структура 5-метокси-5,6-дифенил-4,5-дигидро-2*H*-[1,2,4]триазин-3-тиона

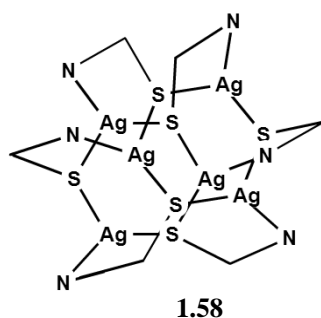


Рисунок 1.2 – Комплекс 5-метокси-5,6-дифенил-4,5-дигидро-2*H*-[1,2,4]триазин-3-тиона с серебром

Для получения комплекса 5,6-дифенил-1,2,4-триазин-3-тиона с палладием (**1.59**) (рисунок 1.3) необходимо смешать растворы триазина с солью палладия при комнатной температуре.

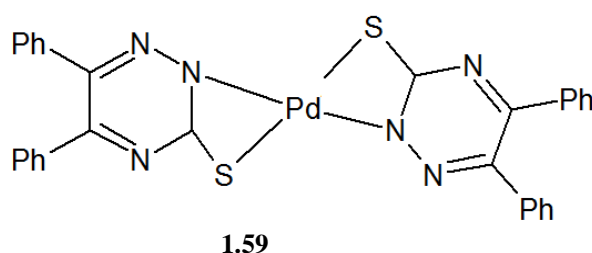


Рисунок 1.3 – Комплекс 5-метокси-5,6-дифенил-4,5-дигидро-2*H*-[1,2,4]триазин-3-тиона с палладием

Аналогично получают комплекс с платиной (**1.60**) (рисунок 1.4).

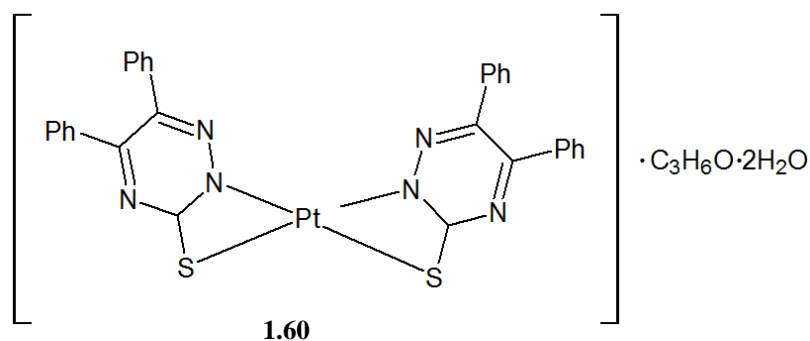


Рисунок 1.4 – Комплекс 5-метокси-5,6-дивенил-4,5-дигидро-2*H*-[1,2,4]триазин-3-тиона с платиной

Структуры выше перечисленных комплексов были доказаны с помощью ИК-спектроскопии.

Особый интерес представляет нуклеофильное замещение в триазиновое кольцо, которое обеспечивается взаимодействием 3-*RS*-1,2,4-триазинов **1.31a** с первичными нитроалканами в среде ДМСО в присутствии избытка порошка КОН (схема 1.26). Хороший выход (57–97 %) имеют оксимы 5-ацил-3-замещенных-1,2,4-триазинов (**1.61**), которые при дальнейшей обработке водным раствором гипосульфита натрия превращаются в соответствующие 5-ацил-3-*RS*-1,2,4-триазины (**1.62**) [1].

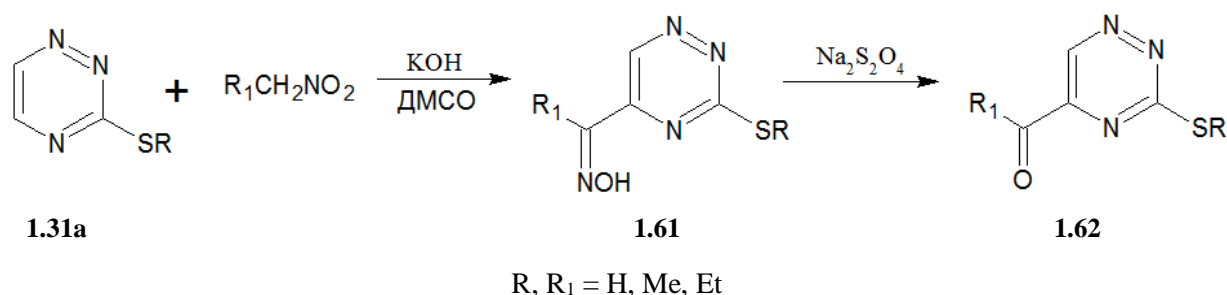


Схема 1.26 – Нуклеофильное замещение в триазиновом кольце

Тиоксогруппа в триазинах **1.4a-c** может быть замещена на оксогруппу с образованием 5,6-замещенных 1,2,4-триазин-3(2*H*)-онов (**1.63**) действием пероксида водорода (схема 1.27) [1].

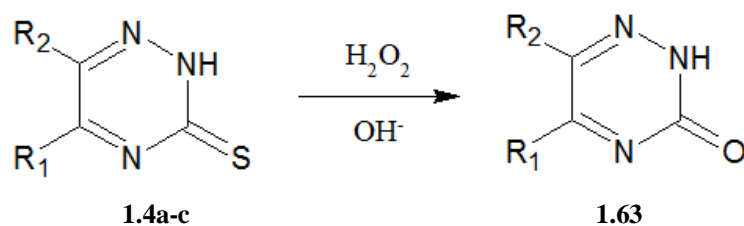
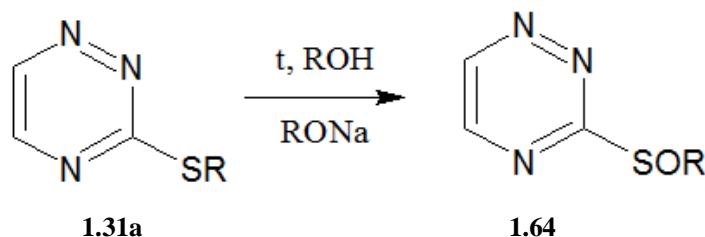


Схема 1.27 – Замена тиоксогруппы на оксогруппу

В триазилах **1.31a** 3-метилсульфанил группа замещается на алкоксигруппу с образованием 3-алкокси-1,2,4-триазина (**1.64**) в спирте при нагревании в присутствии алкоголята натрия (схема 1.28) [1].



R = H, Alk

Схема 1.28 – Замена 3-метилсульфанилгруппы на алкоксигруппу

В умеренно концентрированных растворах 5,6-диметил-1,2,4-триазин-3-тионы (**1.65**) образуют при стоянии димеры (**1.66**), которые отсутствуют в свежеприготовленных растворах. Данные соединения способны переходить в исходное состояние (схема 1.29) [1].

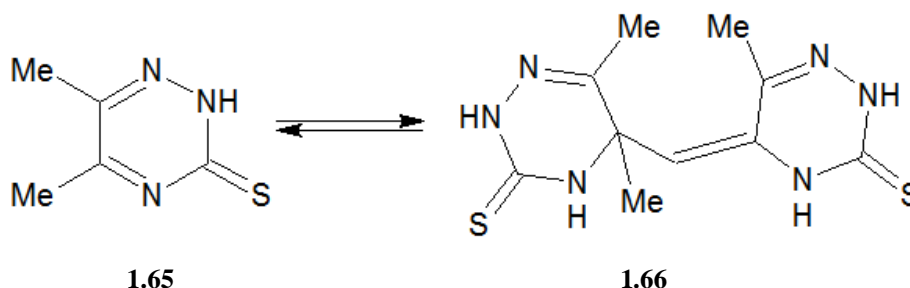


Схема 1.29 – Образование димеров 1,2,4-триазин-3-тионов

Таким образом, анализ литературных данных показывает, что изученная нами тема недостаточно описана в литературе, и наше исследование является актуальным в связи с тем, что многие производные 1,2,4-триазина используются в качестве биологически активных веществ.

2 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

2.1 Реакции алкилирования

5,6-дифенил-2,3-дигидро-1,2,4-триазин-3-тиона

Различные соединения, содержащие 1,2,4-триазиновый фрагмент, обладают высокой биологической активностью. Имеются данные о противоопухолевых свойствах некоторых *S*-производных 5,6-замещенных 1,2,4-триазин-3-тионов [12]. Кроме того, некоторые 1,2,4-триазины нашли применение в качестве гербицидов, пестицидов и красителей [12].

В литературе имеются данные о синтезе 5,6-дифенил-2,3-дигидро-1,2,4-триазин-3-тиона (**2.1**) при взаимодействии бензила с тиосемикарбазидом в этаноле в присутствии карбоната калия [19]. Взаимодействие бензила с тиосемикарбазидом в присутствии концентрированной HCl в метаноле при комнатной температуре приводит к образованию 5-метокси-5,6-дифенил-4,5-дигидро-2*H*-1,2,4-триазин-3-тиона (**2.2**) (схема 2.1) [4].

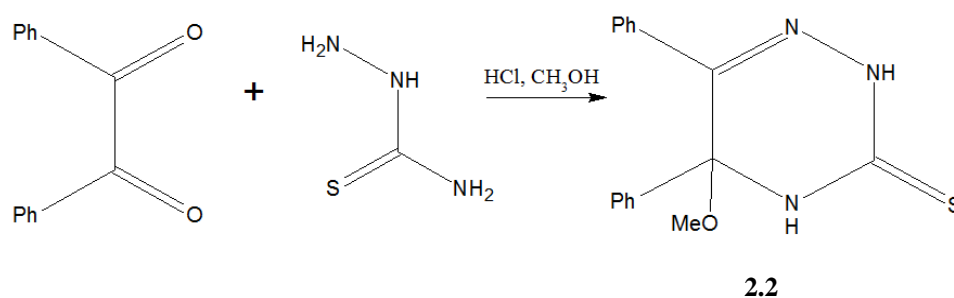


Схема 2.1 – Синтез 5-метокси-5,6-дифенил-4,5-дигидро-2*H*-1,2,4-триазин-3-тиона

При получении соединения **2.1** по методике, описанной в литературе [19], выход оказался небольшим. По-видимому, это может быть связано с трудностью выделения продукта реакции из реакционной смеси, так как он растворяется в этиловом спирте. Нами была осуществлена конденсация тиосемикарбазида (или его солянокислой соли) с бензилом в различных условиях: в 0,1 н и 2 н КОН при нагревании; в 2 н КОН при комнатной температуре.

Наибольший выход (90 %) соединения **2.1** получен при конденсации бензила с солянокислым тиосемикарбазидом в 2 н растворе КОН при комнатной температуре (схема 2.2).

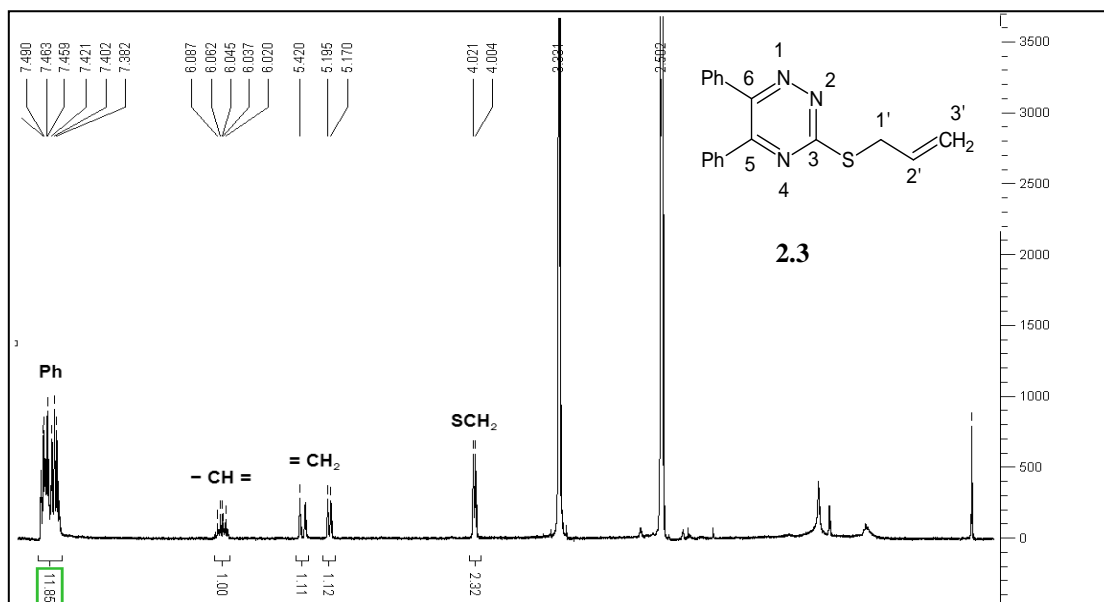


Рисунок 2.1 – Спектр ЯМР ^1H 3-аллилсульфанил-5,6-дифенил-1,2,4-триазина

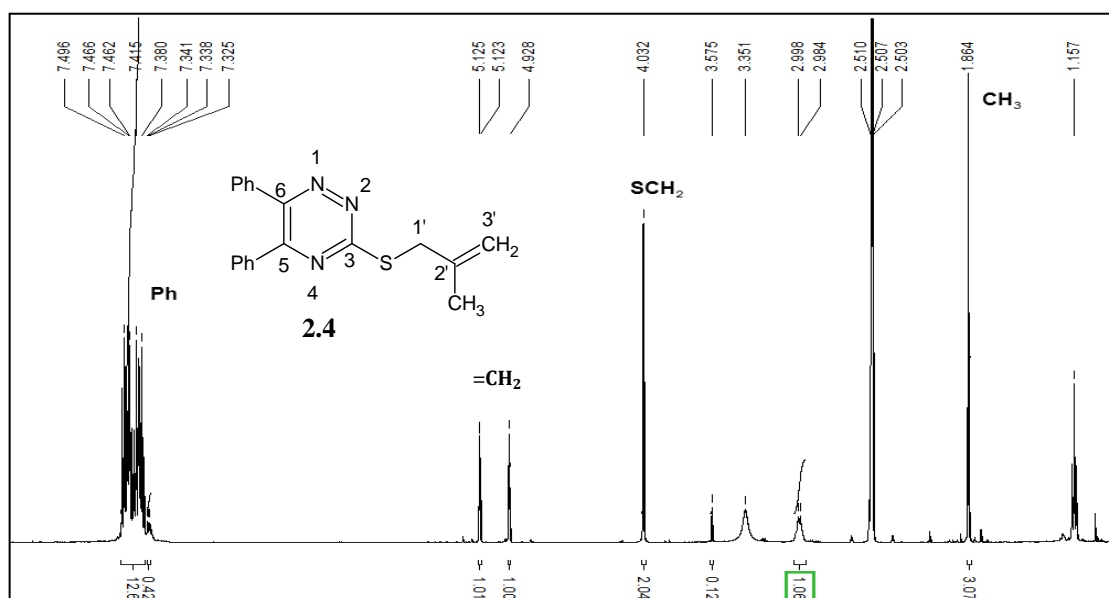


Рисунок 2.2 – Спектр ЯМР ^1H 3-(2-метилпропен-2-ил)сульфанил-5,6-дифенил-1,2,4-триазина

Для получения аллилсульфида **2.3** без примеси бромид триэтиламмония было осуществлено взаимодействие триазинтиона **2.1** с 3-бромпропеном в ДМФА в присутствии карбоната калия при комнатной температуре, с дальнейшим выделением продукта из реакционной смеси, добавлением к ней насыщенного раствора хлорида кальция.

Для соединения **2.3** нами также разработан метод однореакторного синтеза. Суть данного метода заключается в том, что смесь бензила с тиосемикарбазидом в 2 н растворе NaOH перемешивают при комнатной температуре в течение 5 ч., и

образующаяся при этом S-натриевая соль **2.8** без выделения из реакционной смеси подвергается алкилированию 3-бром-1-пропеном в присутствии хлорида триэтилбензиламмония (ТЭБАХ) в качестве межфазного катализатора (схема 2.4). Следует отметить, что максимальный выход аллилсульфида **2.3** (69 %) был получен в системе EtOH–KOH.

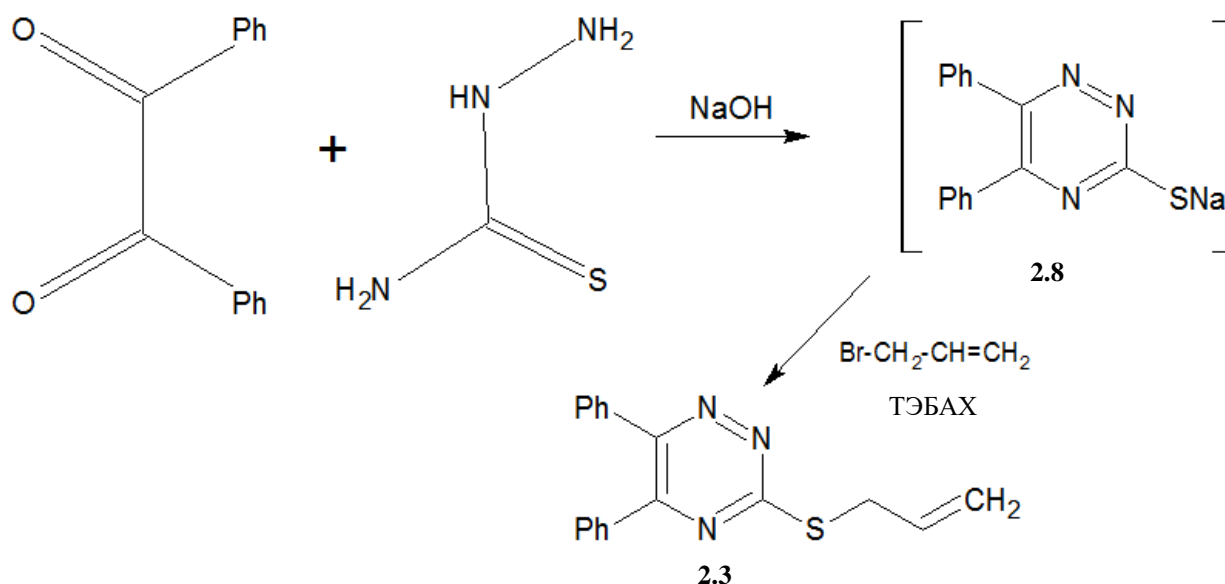
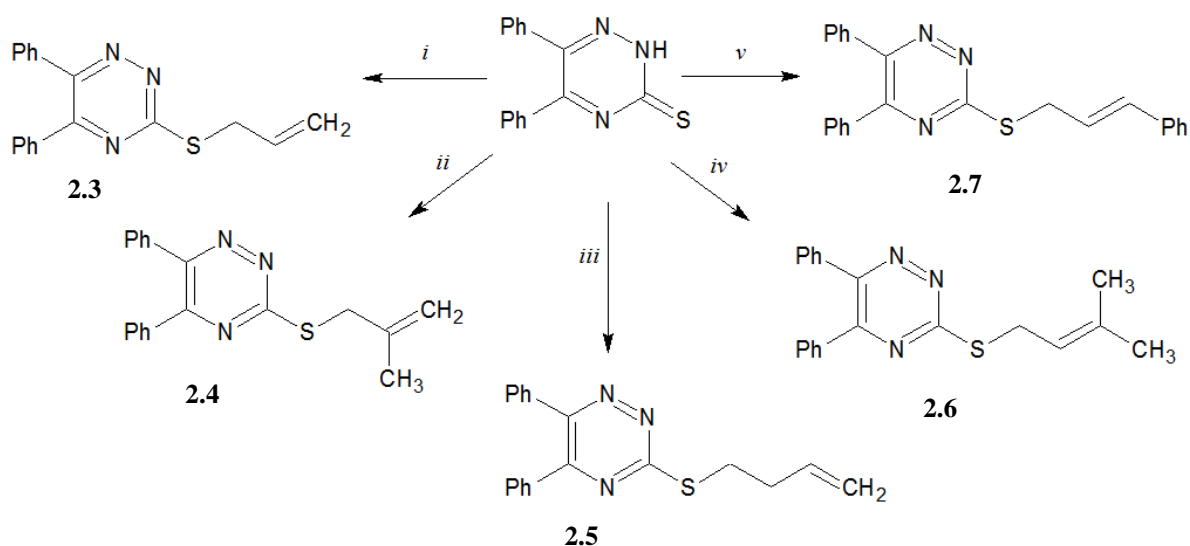


Схема 2.4 – Схема одnoreакторного синтеза 3-аллилсульфанила-5,6-дифенил-1,2,4-триазины

Алкилирование триазинтиона **2.1** 3-бромпропеном, 2-метил-3-хлорпропеном, 4-бромбутеном-1, 1-бром-3-метилбутеном-2 и циннамил хлоридом осуществлено нами в этиловом спирте в присутствии KOH (схема 2.5). При этом синтезированы 3-аллилсульфанил-5,6-дифенил- (**2.3**), 3-(2-метилпропен-2-ил)сульфанил-5,6-дифенил- (**2.4**), 3-бутенилсульфанил-5,6-дифенил- (**2.5**), 3-пренилсульфанил-5,6-дифенил- (**2.6**) и *транс*-5,6-дифенил-3-циннамилсульфанил-1,2,4-триазины (**2.7**).



i: KOH - EtOH, 25 °C, 3-бромпропен; *ii*: KOH - EtOH, 25 °C, 2-метил-3-хлорпропен;
iii: KOH - EtOH, 25 °C, 4-бромбутен-1; *iv*: KOH - EtOH, 25 °C, 1-бром-3-метилбутен-2;
v: KOH - EtOH, 25 °C, циннамил хлорид

Схема 2.5 – Реакции алкилирования 5,6-дифенил-1,2,4-триазин-3-тиона

В спектрах ЯМР ^1H соединений **2.3–2.7** (рисунки 2.1–2.5) сигнал протонов SCH_2 проявляется в области 3,43–4,03 м.д.

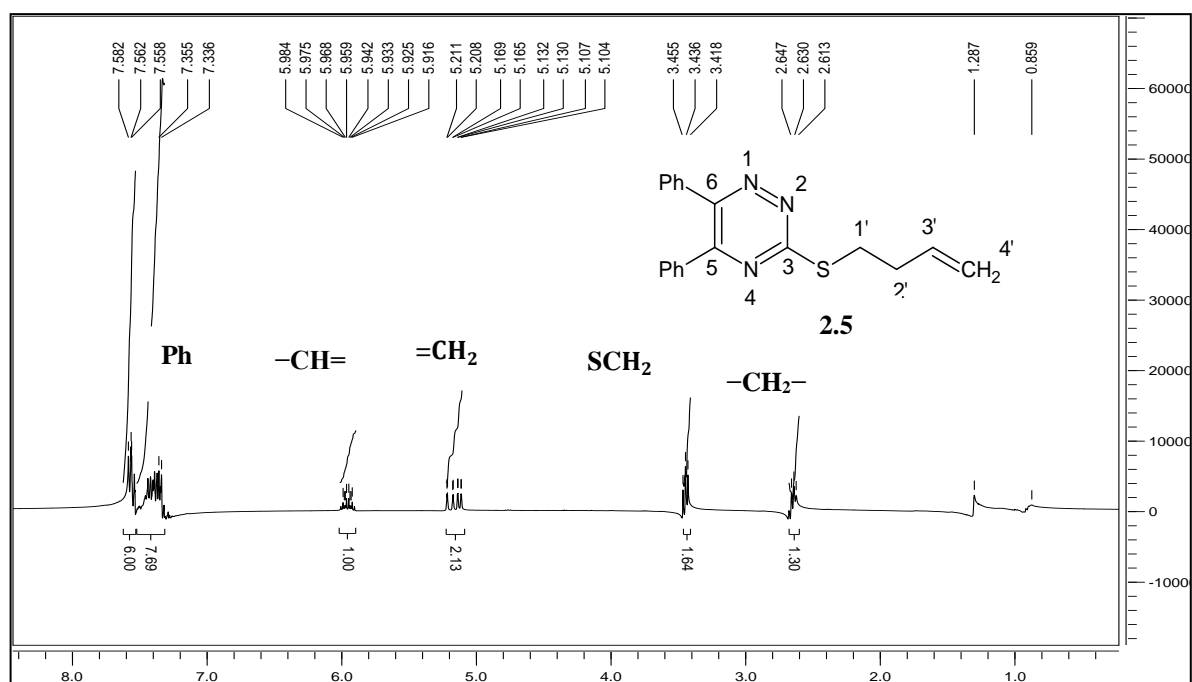


Рисунок 2.3 – Спектр ЯМР ^1H 3-бутенилсульфанил-5,6-дифенил-1,2,4-триазина

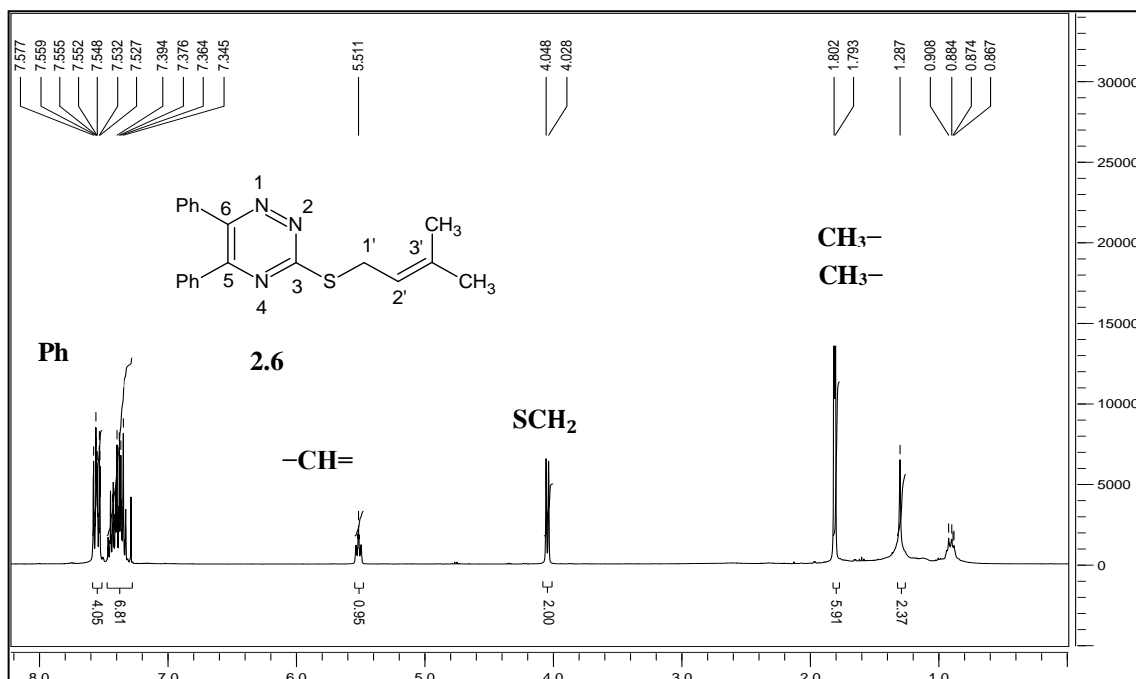


Рисунок 2.4 – Спектр ЯМР ¹Н 3-пропилсульфанил-5,6-дифенил-1,2,4-триазина

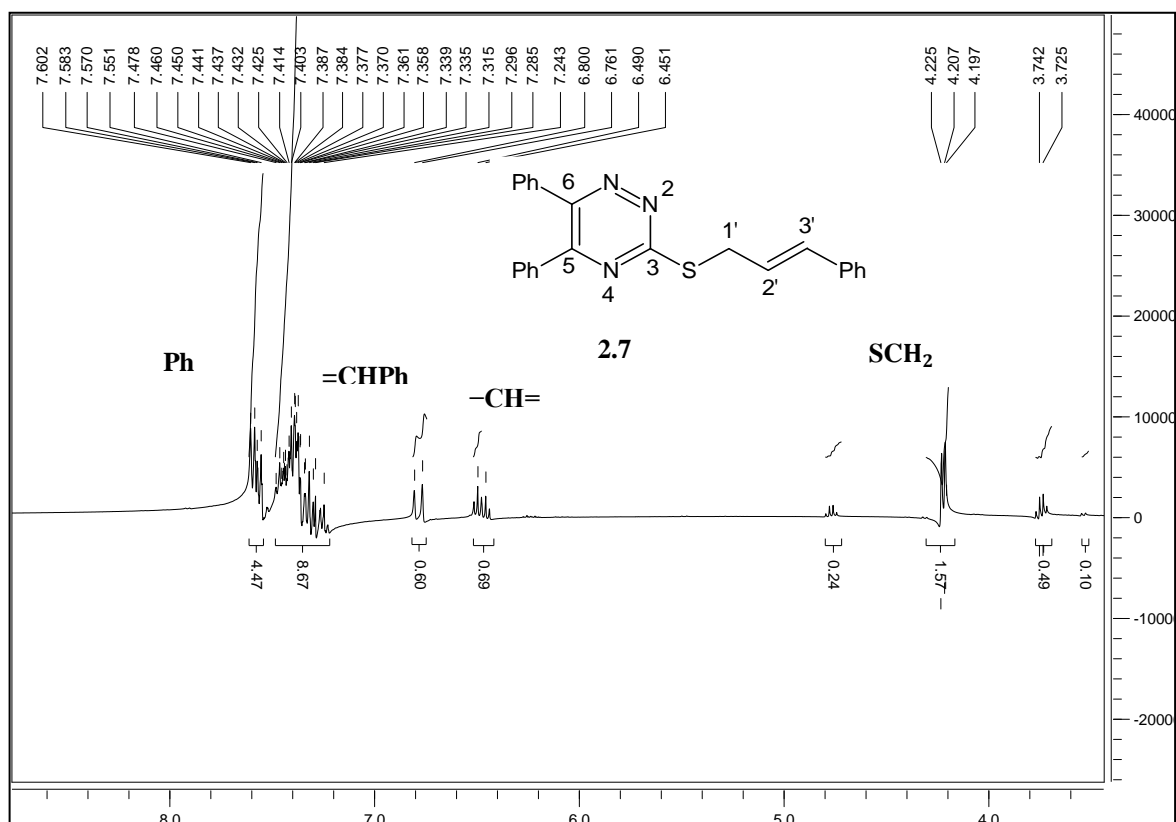


Рисунок 2.5 – Спектр ЯМР ¹Н *транс*-5,6-дифенил-3-циннамилсульфанил-1,2,4-триазина

Удлинение углеводородного радикала в бутенилсульфиде **2.5** приводит к усложнению мультиплетности сигнала протонов SCH_2 -группы и к его небольшому смещению в сторону сильного поля ($\approx 0,6$ м.д.).

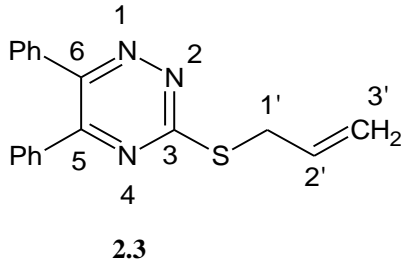
Сигналы протонов $=\text{CH}_2$ группы в случае соединения **2.4** смещаются в сторону сильного поля на $0,3$ м.д. по сравнению с теми же сигналами в соединении **2.3**, что связано с влиянием электронодонорной метильной группы, которая в свою очередь образует синглет при $1,86$ м.д.

В спектре ЯМР ^1H соединения **2.3** имеется характерный мультиплет протона $-\text{CH}=\text{}$ при $6,02-6,08$ м.д. Аналогичный сигнал группы $-\text{CH}=\text{}$ в спектре ЯМР ^1H пренилсульфида **2.6** образует мультиплет при $5,49-5,53$ м.д. Смещение сигнала на $0,5$ м.д. (относительно аллилсульфида **2.3**) можно объяснить наличием двух электронодонорных метильных групп при кратной связи в соединении **2.6**.

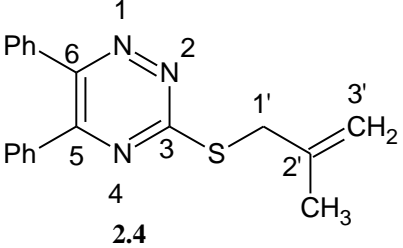
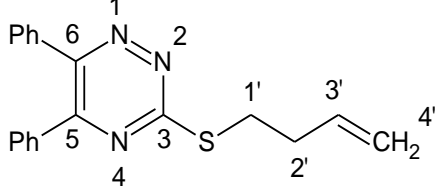
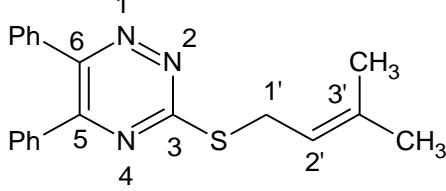
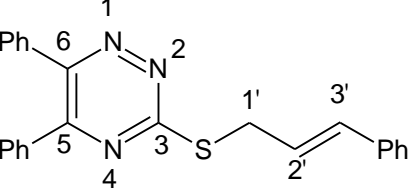
Самым слабопольным сигналом в спектрах ЯМР ^{13}C соединений **2.3-2.7** (приложения 1-5) является атом углерода в третьем положении триазинового цикла, что обусловлено его связыванием с тремя гетероатомами. Данный сигнал для соединений **2.3-2.7** наблюдается при $169,39-171,06$ м.д. Сигнал углерода SCH_2 -группы сульфидов **2.3-2.7** резонирует в сильном поле при $29,73-36,52$ м.д.

Данные спектров ЯМР ^1H , ^{13}C и выход (%) соединений **2.3-2.7** приведены в таблице 2.1. Спектры ЯМР ^{13}C соединений **2.3-2.7** приведены в приложениях А-Д.

Таблица 2.1 – Данные ЯМР ^1H , ^{13}C и выход % продуктов реакции алкилирования 5,6-дифенилтриазинтиона

Структура соединения	Данные ЯМР ^1H и ЯМР ^{13}C	Выход, %
 <p>2.3</p>	<p>$2,64-2,61$ (2H, м., $-\text{CH}_2-$); $4,01$ (2H, д., $^3J=6,7$ Гц, SCH_2); $5,18$ (1H, м., $=\text{CH}_2$); $5,42$ (1H, м., $=\text{CH}_2$); $6,00-6,10$ (1H, м., $-\text{CH}=\text{}$); $7,36-7,51$ (10H, м., Ph).</p>	69
	<p>$32,60$ (C-1'); $118,44$ (C-3'); $128,31, 128,37, 129,60, 130,71, 134,93, 135,15$ (C-Ar); $133,16$ (C-2'); $153,95$ (C-6); $155,40$ (C-5); $169,31$ (C-3).</p>	

Окончание таблицы 2.1

Структура соединения	Данные ЯМР ^1H и ЯМР ^{13}C	Выход, %
 <p>2.4</p>	<p>1,86 (3H, с., CH_3); 4,03 (2H, с., SCH_2); 4,92 (1H, м., $=\text{CH}_2$); 5,12 (1H, м., $=\text{CH}_2$); 7,77-7,52 (10H, м., Ph).</p> <p>21,22 (CH_3); 36,52 (C-1'); 114,36 (C-3'); 128,32, 128,37, 129,19, 129,58, 130,72, 135,15, 140,20, 140,78 (C-Ar); 134,93 (C-2'); 153,95 (C-6); 155,34 (C-5); 169,61 (C-3).</p>	89
 <p>2.5</p>	<p>3,44 (2H, т., $^3J=7,3$ Гц, SCH_2); 5,21 (2H, м., $=\text{CH}_2$); 5,98-5,91 (1H, м., $-\text{CH}=\text{C}$); 7,58-7,34 (10H, м., Ph).</p> <p>30,15 (C-2'); 33,40 (C-1'); 116,71 (C-4'); 128,50, 128,60, 129,36, 129,40, 129,83, 130,88, 135,35, 136,17 (C-Ar); 135,28 (C-3'); 153,75 (C-6); 155,44 (C-5); 170,77 (C-3).</p>	22
 <p>2.6</p>	<p>1,80 (6H, д., $^4J=3,7$ Гц, CH_3); 4,03 (2H, д., $^3J=7,8$ Гц, SCH_2); 5,51 (1H, м., $-\text{CH}=\text{C}$); 7,58-7,35 (1H, м., Ph).</p> <p>18,06 (CH_3); 25,79 (CH_3); 29,23 (C-1'); 118,24 (C-2'); 128,45, 128,58, 129,36, 129,84, 135,35, 135,40, 137,71 (C-Ar); 130,81 (C-3'); 153,67 (C-6); 155,42 (C-5); 171,06 (C-3).</p>	65
 <p>2.7</p>	<p>4,23-4,20 (2H, д., $^3J=7,3$ Гц, SCH_2); 6,49-6,45 (1H, м., $-\text{CH}=\text{C}$); 6,80-6,76 (1H, д., $^3J=15,6$ Гц, $=\text{CHPh}$); 7,60-7,24 (10H, м., Ph).</p> <p>33,45 (C-1'); 124,17 (C-3'); 126,48, 127,76, 128,44, 128,53, 128,62, 129,42, 129,87, 130,90, 135,33, 136,66 (C-Ar); 133,83 (C-2'); 153,95 (C-6); 155,61 (C-5); 170,34 (C-3).</p>	56

Соединения **2.4** и **2.7** были исследованы нами методом хроматомасс-спектрометрии. В масс-спектрах соединений **2.4** и **2.7** (рисунки 2.6, 2.7) имеется соответствующий пик молекулярного иона: m/z 319 (4 %) и m/z 381 (28 %), соответственно. В свою очередь самым интенсивным пиком в обоих случаях является пик с m/z 178 (100 %), соответствующий дифенилацетилену (схема 2.5, 2.6). Ещё одним характерным пиком для данных соединений является пик с m/z 304, который можно отнести к катиону триазины (схема 2.5, 2.6).

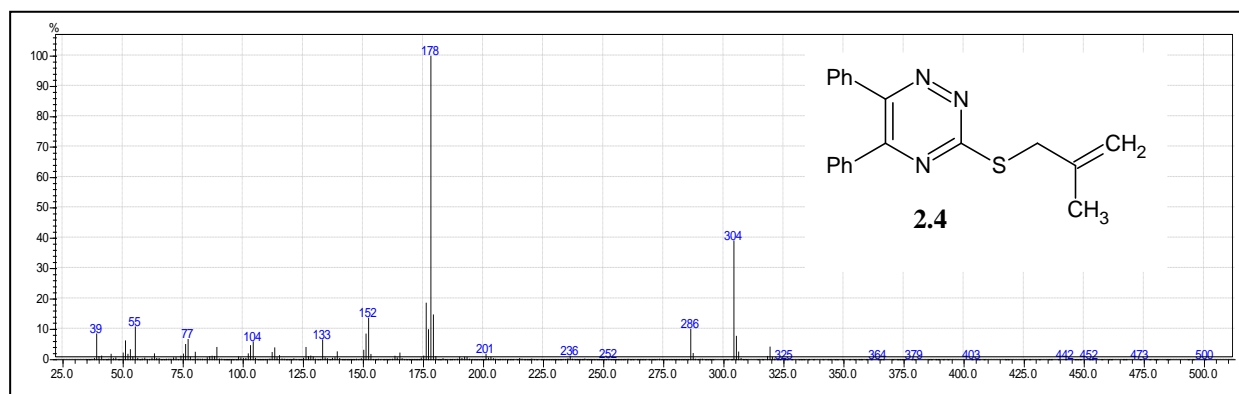


Рисунок 2.6 – Масс-спектр 3-(2-метилпропен-2-ил)сульфанил-5,6-дифенил-1,2,4-триазины

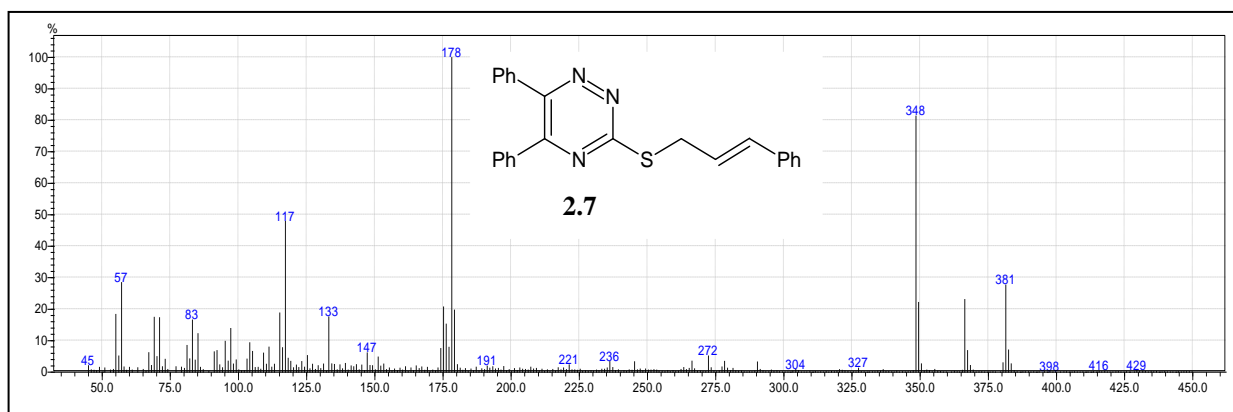


Рисунок 2.7 – Масс-спектр *транс*-5,6-дифенил-3-циннамилсульфанил-1,2,4-триазины

Также при фрагментации данных соединений наблюдается отщепление $\cdot\text{SH}$ (схема 2.5, 2.6), приводящее к образованию соответствующего пика, который в случае циннамилсульфида **2.7** является достаточно интенсивным (81 %).

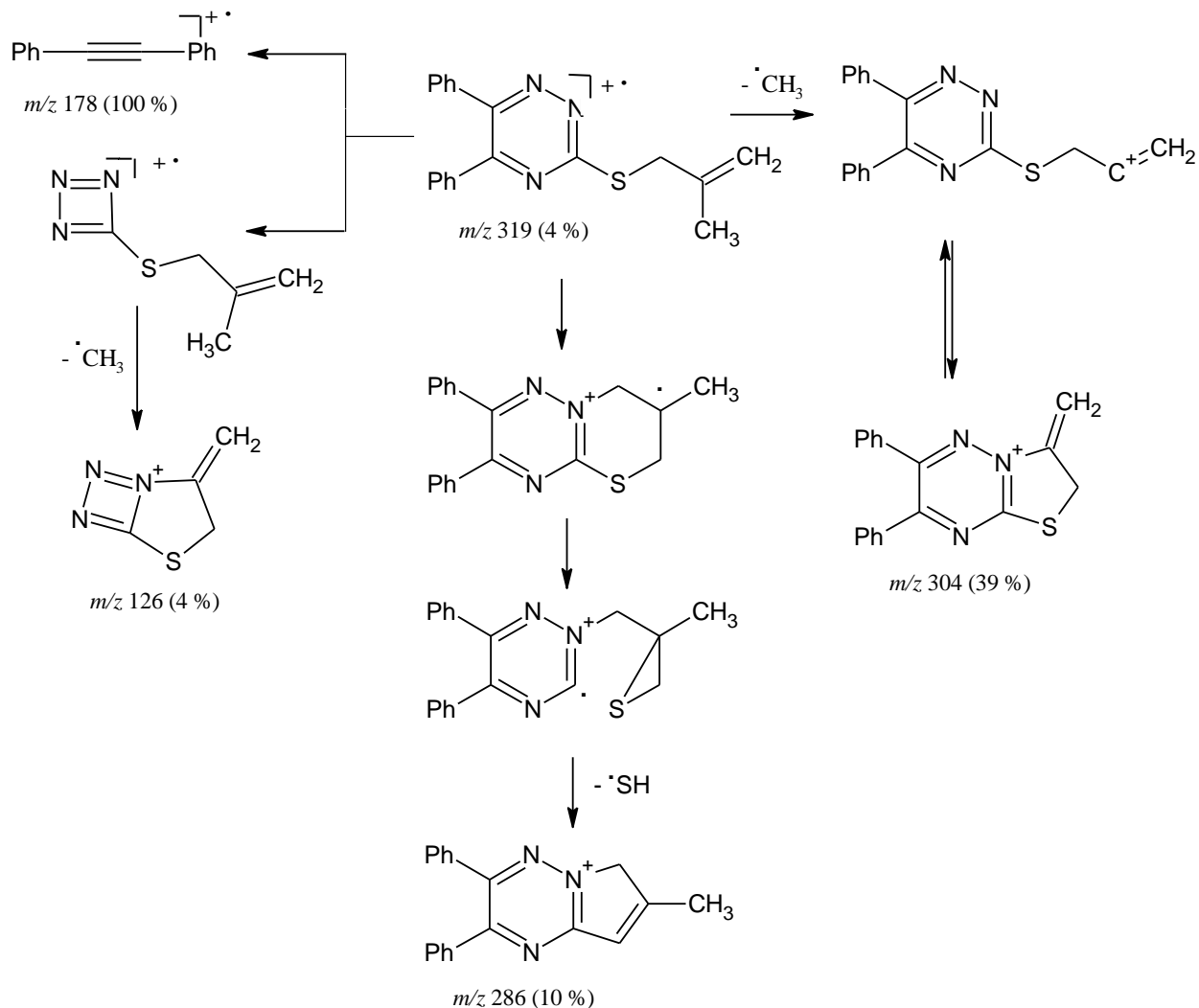


Схема 2.5 – Схема фрагментации 3-(2-метилпропен-2-ил)сульфанил-5,6-дифенил-1,2,4-триазина

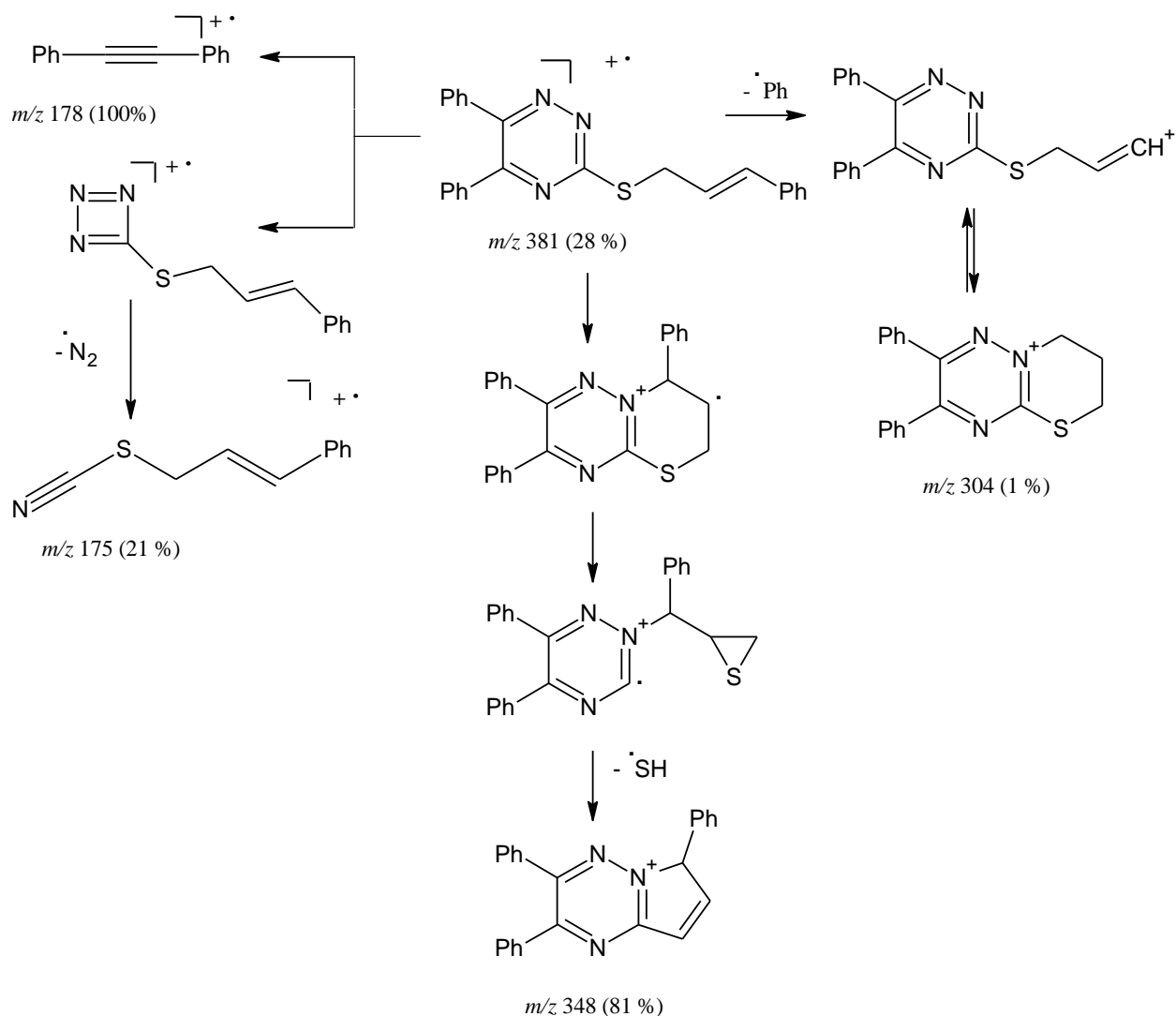


Схема 2.6 – Схема фрагментации *транс*-5,6-дифенил-3-циннамилсульфанил-1,2,4-триазина

2.2 Реакции гетероциклизации S-алкенильных производных 5,6-дифенил-2,3-дигидро-1,2,4-триазин-3-тиона

Нами впервые была предпринята попытка осуществить взаимодействие аллилсульфида **2.3** с бромом в различных условиях: в хлороформе, тетрахлорметане и уксусной кислоте. По данным ЯМР ^1H спектров можно сказать, что при этом образуется смесь нескольких соединений. Теоретически могут образовываться комплекс аллилсульфида **2.3** с бромом, бромид 6,7-дифенил-2,3-дигидро-3-бромметил[1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазиния или продукт присоединения.

Также нами было осуществлено взаимодействие аллилсульфида **2.3** с йодом в хлороформе. При этом, аналогично, образуется смесь нескольких соединений.

В случае металлилсульфида **2.4** нами были осуществлены реакции с бромом и йодом в хлороформе. Однако установить структуру продукта также не удалось, по причине образования сложной смеси нескольких соединений.

Теоретически реакция с галогенами может приводить к образованию комплекса (**2.9**), продукта циклизации (**2.10**) или присоединения (**2.11**) (схема 2.7).

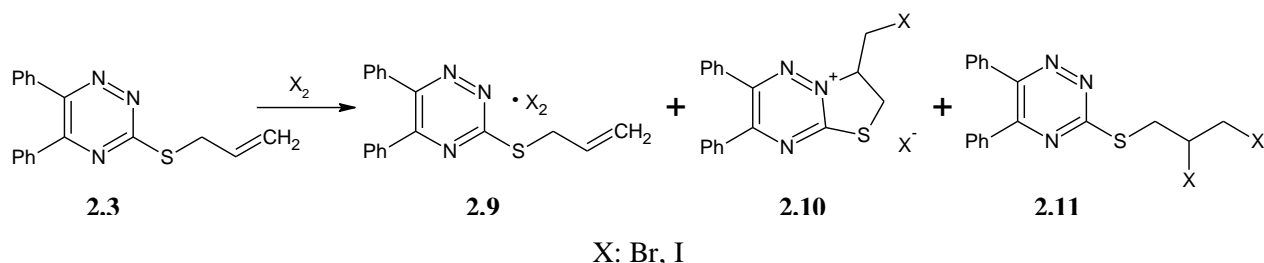


Схема 2.7 – Гетероциклизация 3-аллилсульфанил-5,6-дифенил-1,2,4-триазины

Для соединений **2.5** и **2.6** нами было исследовано взаимодействие с галогенами. Согласно литературным данным [20] циклизация пренилсульфанил-, бутенилсульфанил-1,2,4-триазинов под действием галогенов приводит к аннелированию шестичленного триазинового цикла. По данным ЯМР ^1H спектров нами не удалось установить структуры продуктов гетероциклизации. Теоретически при этом может быть получена смесь циклических продуктов (тиазольный или триазиновый цикл) (**2.12**, **2.13**), комплексов (**2.14**, **2.15**) либо продуктов присоединения галогенов по кратной связи (**2.16**, **2.17**) (схема 2.8).

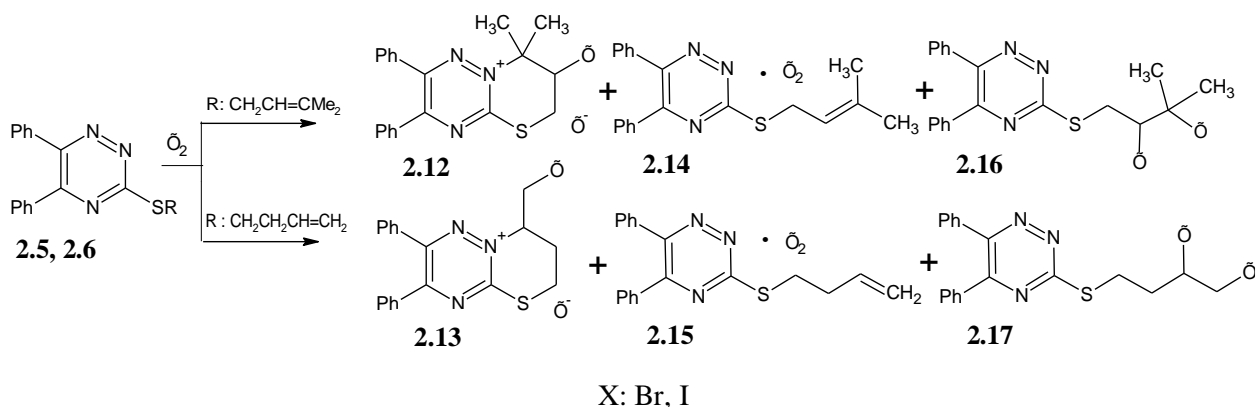


Схема 2.8 – Гетероциклизация пренилсульфанил-, бутенилсульфанил-1,2,4-триазинов

3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H 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 ^1H) и сигнал растворителя (для ядер ^{13}C , 39,5 м.д.).

Масс-спектры соединений сняты на приборе «GCMS SHIMADZU QP 2010 Ultra» в режиме электронной ионизации ЭИ (70 эВ).

Бензил (1,2-дифенилэтан-1,2-дион) получен нами из бензоина (2-гидрокси-1,2-дифенилэтанона) по известной методике [21].

3.1 Конденсация тиосемикарбазида с бензолом

Синтез 5,6-дифенил-2,3-дигидро-1,2,4-триазин-3-тиона

Метод А: К раствору 1,05 г (11,5 ммоль) тиосемикарбазида в 0,1 н гидроксиде натрия добавляют 2,42 г (11,5 ммоль) бензила. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником 4 часа, затем отфильтровывают и из фильтрата выделяют соединение **2.1** путём нейтрализации смеси ледяной уксусной кислотой. Выпавший осадок отфильтровывают, сушат. Выход соединения **2.1** составил 31 %.

Метод Б: К раствору 1,38 г (10,8 ммоль) солянокислого тиосемикарбазида в 2 н гидроксиде калия добавляют 2,28 г (10,8 ммоль) бензила. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником 4 часа, затем отфильтровывают и из фильтрата выделяют соединение **2.1** путём нейтрализации смеси ледяной уксусной кислотой. Выпавший осадок отфильтровывают, сушат. Выход соединения **2.1** составил 42 %.

Метод В: К раствору 0,90 г (7,1 ммоль) солянокислого тиосемикарбазида в этиловом спирте добавляют 1,48 г (7,1 ммоль) бензила и 2,8 г КОН. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником 4 часа, затем отфильтровывают, от фильтрата испаряют растворитель. Остаток перекристаллизовывают из этилового спирта. Выход соединения **2.1** составил 18 %.

Метод Г: К раствору 0,56 г (4,4 ммоль) солянокислого тиосемикарбазида в 2 н гидроксиде калия добавляют 0,92 г (4,4 ммоль) бензила. Реакционную смесь перемешивают в течение 5 часов. Через 24 часа выделяют соединение **2.1** путём нейтрализации смеси ледяной уксусной кислотой. Выпавший осадок отфильтровывают, сушат. Выход соединения **2.1** составил 90 %.

3.2 Алкилирование 5,6-дифенил-2,3-дигидро-1,2,4-триазин-3-тиона

Синтез 3-аллилсульфанил-5,6-дифенил-1,2,4-триазина

Метод А: К раствору 0,10 г (0,4 ммоль) 5,6-дифенил-2,3-дигидро-1,2,4-триазин-3-тиона (**2.1**) в ацетонитриле прибавляют 2 мл триэтиламина и 0,4 ммоль 3-бромпропен-1. Реакционную смесь перемешивают в течение 4 часов. Через 24 часа испаряют растворитель, остаток обрабатывают водой, продукт экстрагируют хлороформом. Выход соединения **2.3** составляет 55 %.

Метод Б: Смешивают растворы 0,27 г (1,0 ммоль) 5,6-дифенил-1,2,4-триазин-3-тиона и 0,14 г (1,0 ммоль) карбоната калия в ДМФА, прибавляют 1 ммоль 3-бромпропен-1. Реакционную смесь перемешивают в течение 4 часов. Через 24 часа выделяют продукт из реакционной смеси, добавлением к ней насыщенного раствора хлорида кальция. Выход составил 38 %.

Метод В: К раствору 0,56 г (4,4 ммоль) солянокислого тиосемикарбозиды в воде прибавляют 0,92 г (5,1 ммоль) дибензоила и 0,25 г гидроксида калия. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 5 часов. Затем добавляют 5,1 ммоль 3-бромпропен-1 и 30 мг хлорида триэтилбензиламмония (ТЭБАХ). Реакционную смесь перемешивают в течении 4 часов. Через 24 часа продукт экстрагируют хлороформом. Выход соединения **2.3** составил 42 %.

Метод Г: К раствору 0,27 г (1,0 ммоль) 2,3-дигидро-5,6-дифенил-1,2,4-триазин-3-тиона (**2.1**) в этаноле в присутствии КОН прибавляют 1,0 ммоль 3-бромпропен-1. Реакционную смесь перемешивают в течение 4 часов. Через 24 часа реакционную смесь обрабатывают водой, продукт экстрагируют хлороформом. Выход соединения **2.3** составил 69 %.

Синтез 3-(2-метилпропен-2-ил)сульфанил-5,6-дифенил-1,2,4-триазина

К раствору 0,10 г (0,4 ммоль) 2,3-дигидро-5,6-дифенил-1,2,4-триазин-3-тиона (**2.1**) в ацетонитриле прибавляют 2 мл триэтиламина и 0,4 ммоль 2-метил-3-хлорпропен-1. Реакционную смесь перемешивают в течение 4 часов. Через 2 часа испаряют растворитель, остаток обрабатывают водой, продукт экстрагируют хлороформом. Выход соединения **2.4** составляет 43 %.

Общая методика синтеза 3-алкенилсульфанил-5,6-дифенил-1,2,4-триазинов

К раствору 0,27 г (1,0 ммоль) 2,3-дигидро-5,6-дифенил-1,2,4-триазин-3-тиона (**2.1**) в этаноле в присутствии КОН прибавляют 1,0 ммоль алклирующего агента. Реакционную смесь перемешивают в течение 4 часов. Через 24 часа реакционную смесь обрабатывают водой, продукт экстрагируют хлороформом.

Для синтеза 3-аллилсульфанил-5,6-дифенил-1,2,4-триазина (**2.3**), 3-(2-метилпропен-2-ил)сульфанил-5,6-дифенил-1,2,4-триазина (**2.4**), 3-бутенилсульфанил-5,6-дифенил-1,2,4-триазина (**2.5**), 3-пренилсульфанил-5,6-дифенил-1,2,4-триазина (**2.6**) и *транс*-5,6-дифенил-3-циннамилсульфанил-1,2,4-триазина (**2.7**) в качестве алклирующего агента используют соответственно: 3-бромпропен-1, 2-метил-3-хлорпропен, 4-бромбутен-1, 1-бром-3-метилбутен-2 и циннамил хлорид.

Данные спектров ЯМР ^1H , ^{13}C и выход (%) соединений **2.3–2.7** представлены в таблице 2.1.

3.3 Гетероциклизация 3-алкенилсульфанил-5,6-дифенил-1,2,4-триазинов

Взаимодействие 3-аллилсульфанил-5,6-дифенил-1,2,4-триазина с бромом

Метод А: К раствору 0,13 г (0,4 ммоль) соединения **2.3** в 10 мл хлороформа при охлаждении льдом добавляют по каплям раствор 0,02 мл (0,4 ммоль) брома в 5 мл хлороформа. Через 2 суток из реакционной смеси отгоняют растворитель, остаток обрабатывают ацетоном. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают ацетоном, сушат.

Метод Б: К раствору 0,05 г (0,2 ммоль) соединения **2.3** в 10 мл тетрахлорметана при охлаждении льдом добавляют по каплям раствор 0,02 мл (0,4 ммоль) брома в 5 мл тетрахлорметана. Выпавший осадок сушат.

Метод В: К раствору 0,22 г (0,7 ммоль) соединения **2.3** в 10 мл уксусной кислоты при охлаждении льдом добавляют по каплям раствор 0,04 мл (0,7 ммоль) брома в 5 мл уксусной кислоты. Выпавший осадок сушат.

Взаимодействие

3-(2-метилпропен-1)сульфанил-5,6-дифенил-1,2,4-триазина с бромом

Метод А: К раствору 0,18 г (0,6 ммоль) соединения **2.4** в 10 мл хлороформа при охлаждении льдом добавляют по каплям раствор 0,03 мл (0,6 ммоль) брома в 5 мл хлороформа. Через 2 суток из реакционной смеси отгоняют растворитель.

Метод Б: К раствору 0,26 г (0,8 ммоль) соединения **2.4** в 10 мл уксусной кислоты при охлаждении льдом добавляют по каплям раствор 0,09 мл (1,6 ммоль) брома в 5 мл уксусной кислоты. Выпавший осадок сушат.

Взаимодействие 3-бутенилсульфанил-5,6-дифенил-1,2,4-триазин с бромом

К раствору 0,07 г (0,2 ммоль) соединения **2.5** в 10 мл дихлорметана при охлаждении льдом добавляют по каплям раствор 0,02 мл (0,4 ммоль) брома в 5 мл дихлорметана. Через 2 суток из реакционной смеси отгоняют растворитель.

Взаимодействие 3-пренилсульфанил-5,6-дифенил-1,2,4-триазин с бромом

К раствору 0,12 г (0,4 ммоль) соединения **2.6** в 10 мл дихлорметана при охлаждении льдом добавляют по каплям раствор 0,04 мл (0,7 ммоль) брома в 5 мл дихлорметана. Через 2 суток из реакционной смеси отгоняют растворитель.

Взаимодействие *транс*-5,6 дифенил-3-циннамилсульфанил-1,2,4-триазин с бромом

К раствору 0,21 г (0,5 ммоль) соединения **2.7** в 10 мл хлороформа при охлаждении льдом добавляют по каплям раствор 0,06 мл (1,1 ммоль) брома в 5 мл хлороформа. Через 2 суток из реакционной смеси отгоняют растворитель, остаток обрабатывают ацетоном.

Взаимодействие 3-аллилсульфанил-5,6-дифенил-1,2,4-триазина с йодом

К раствору 0,19 г (0,8 ммоль) йода в 5 мл хлороформа добавляют раствор 0,12 г (0,4 ммоль) соединения **2.3** в 10 мл хлороформа. Через 2 суток образовавшееся на дне колбы масло отделяют от раствора декантацией. Масло растворяют в 5 мл ацетона, добавляют йодид натрия и избыток воды. Образовавшийся осадок отфильтровывают, сушат.

Взаимодействие

3-(2-метилпропен-1)сульфанил-5,6-дифенил-1,2,4-триазина с йодом

К раствору 0,29 г (1,1 ммоль) йода в 5 мл хлороформа добавляют раствор 0,18 г (0,6 ммоль) соединения **2.4** в 10 мл хлороформа. Через 2 суток образовавшееся на дне колбы масло отделяют от раствора декантацией. Масло растворяют в 5 мл ацетона, добавляют йодид натрия и избыток воды. Образовавшийся осадок отфильтровывают, сушат.

Взаимодействие 3-бутенилсульфанил-5,6-дифенил-1,2,4-триазина с йодом

К раствору 0,71 г (2,8 ммоль) йода в 5 мл дихлорметана добавляют раствор 0,45 г (1,4 ммоль) соединения **2.5** в 10 мл дихлорметана. Через 2 суток образовавшееся на дне колбы масло отделяют от раствора декантацией. Масло растворяют в 5 мл ацетона, добавляют йодид натрия и избыток воды. Образовавшийся осадок отфильтровывают, сушат.

Взаимодействие 3-пренилсульфанил-5,6-дифенил-1,2,4-триазина с йодом

К раствору 0,30 г (1,2 ммоль) йода в 5 мл дихлорметана добавляют раствор 0,20 г (0,6 ммоль) соединения **2.6** в 10 мл дихлорметана. Через 2 суток образовавшееся на дне колбы масло отделяют от раствора декантацией. Масло растворяют в 5 мл ацетона, добавляют йодид натрия и избыток воды. Образовавшийся осадок отфильтровывают, сушат.

Взаимодействие *транс*-5,6 дифенил-3-циннамилсульфанил-1,2,4-триазина с йодом

К раствору 0,27 г (1,1 ммоль) йода в 5 мл хлороформа добавляют раствор 0,21 г (0,5 ммоль) соединения **2.7** в 10 мл хлороформа. Через 2 суток образовавшееся на дне колбы масло отделяют от раствора декантацией. Масло растворяют в 5 мл ацетона, добавляют йодид натрия и избыток воды. Образовавшийся осадок отфильтровывают, сушат.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам нашего исследования можно сделать следующие выводы:

1) показано, что наибольший выход 5,6-дифенил-2,3-дигидро-1,2,4-триазин-3-тиона, получен путем конденсации бензила с солянокислым тиосемикарбазидом в 2 н растворе щелочи при комнатной температуре;

2) найдено, что при алкилировании 5,6-дифенил-2,3-дигидро-1,2,4-триазин-3-тиона 3-бромпропеном, 2-метил-3-хлорпропеном, 4-бромбутеном-1, 1-бром-3-метилбутеном-2 и (*E*)-3-хлорпропен-1-илбензолом получены неизвестные ранее 3-аллилсульфанил-5,6-дифенил-, 3-(2-метилпропен-2-ил)сульфанил-5,6-дифенил-, 3-бутенилсульфанил-5,6-дифенил-, 3-пренилсульфанил-5,6-дифенил-, *транс*-5,6-дифенил-3-циннамилсульфанил-1,2,4-триазины;

3) разработан однореакторный метод синтеза 3-аллилсульфанил-5,6-дифенил-1,2,4-триазина;

4) доказано, что при взаимодействии 3-аллилсульфанил-5,6-дифенил-, 3-(2-метилпропен-2-ил)сульфанил-5,6-дифенил-, 3-бутенилсульфанил-5,6-дифенил-, 3-пренилсульфанил-5,6-дифенил-, *транс*-5,6-дифенил-3-циннамилсульфанил-1,2,4-триазинов с галогенами образуется сложная смесь нескольких соединений, структуры которых установить не удалось;

5) строение 3-аллилсульфанил-5,6-дифенил-, 3-(2-метилпропен-2-ил)сульфанил-5,6-дифенил-, 3-бутенилсульфанил-5,6-дифенил-, 3-пренилсульфанил-5,6-дифенил-, *транс*-5,6-дифенил-3-циннамилсульфанил-1,2,4-триазинов подтверждается данными ЯМР ^1H и ^{13}C спектров, 3-(2-метилпропен-2-ил)сульфанил-5,6-дифенил- и *транс*-5,6-дифенил-3-циннамилсульфанил-1,2,4-триазинов – также данными хромато-масс-спектрометрии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- 1 Миронович, Л.Н. 1,2,4-Триазины / Л.Н. Мирнович, В.К. Промоненков // Итоги науки и техники. Серия Органическая химия. – М.: ВИНТИ, 1990. – Т. 22–269 с.
- 2 Кудаярова, Р.Р. Синтез и исследование производных 1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндиона-5,6: автореферат дис. канд. хим. наук / Р.Р. Кудаярова. – Уфа, 2004. – 24 с.
- 3 Синтез имидазо[4,5-*e*][1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазинов / Г.А. Газиева, П.А. Полубояров, Ю. В. Нелюбина, и др. // Химия гетероцикл. соединений. – 2012. – № 9. – С. 1483–1490.
- 4 Behrooz, R. Synthesis, solvatochromism and crystal structure of 5-Methoxy-5,6-diphenyl-4,5-dihydro-2*H*-1,2,4-triazine-3-thione / R. Behrooz // Journal of Molecular Structure. – 2013. – № 7. – P. 130.
- 5 Рыбакова, А.В. Исследование галогенизации 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.
- 6 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 и др. // Вестн. ЮУрГУ, сер. «Химия». – 2013. – Т. 5, № 3. – С. 10–17.
- 7 1,2,4-Triazines-Products of Reaction of Thiocarbohydrazide and its Alkyl (Aryl)-substituted derivatives with 1,2-Dicarbonyl Compounds / V.V. Alekseyev, I.V. Lagoda, S.I. Yakimovich et al. // Chem. Heterocycl. Compd. – 2010. –V. 46, № 8. – P. 1202–1216
- 8 Spectrophotometric Determination of Trace Hg (II) Using 6-(Anthracen-2-yl)-2,3-dihydro-1,2,4-triazine-3-tione as a newly Synthesized Reagent / M.B. Tehrani, A. Forumadi, H. Shamsa et al. // RES. J. PHARM. BIOL. CHEM. SCI. – 2012. – V. 3, № 4. – P. 65–72
- 9 Мазитова, А.К. Синтез соединений ряда 1,2,4-триазинов / А. К. Мазитова, Е.А. Буйлова, Г.К. Аминова // Башкирский химический журнал. – 2006. – Т. 13, № 2 – С. 5–9.
- 10 Ab initio and semi-empirical computational studies on 5-hydroxy-5,6-dipyridin-2-yl-4,5-dihydro-2*H*-[1,2,4]triazine-3-thione / T. Karakurt, M. Dincer, A. Cukurovali, et al. // Journal of Molecular Structure.–2012.–№ 5. – P. 176–188.
- 11 Рыбакова, А. В. Синтез, структура и свойства [1,3]тиазоло([1,3]тиазино)[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индольных систем: дисс. канд. хим. наук / А. В. Рыбакова. – «Южно-Уральский государственный университет» (национальный исследовательский университет), Челябинск, 2016. – 225 с.

- 12 Nassar, I. Synthesis and Antitumor Activity of New Substituted Mercapto-1,2,4-Triazine Derivatives, Their Thioglycosides, and Acyclic Thioglycoside Analogs / I. Nassar // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2013. – V. 50. – P. 129–134.
- 13 Рыбакова, А. В. Синтез и гетероциклизация 3-(4-бромфенацил)тио-5H-[1,2,4]триазино[5,6-*b*] индола / А. В. Рыбакова, Д. Г. Ким // Вестник ЮУрГУ. Серия «Химия». – 2013. – Т. 5, № 1. – С. 47–51.
- 14 Ким, Д.Г. Галогенциклизация 3-аллилтио-5H-[1,2,4]триазино-[5,6-*b*]индола / Ким Д.Г., Журавлёв А.В. // Химия гетероцикл. соединений. – 2010. – № 7. – С. 1107–1109.
- 15 Подольникова, А. Ю. Синтез гетероконденсированных и линейно связанных систем на основе пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов: автореф. дисс. канд. хим. наук / А. Ю. Подольникова. – Юго-Западный государственный университет, Москва, 2016. – 16 с.
- 16 Synthesis and neuropharmacological activity of 1,2,4-triazine-3-thione derivatives / S.S. Smagin, V.E. Bogachev, A.K. Yakubovskii et al. // Pharmaceut Chem J. – 1975. – V. 9, N. 4. – P. 11–15.
- 17 Миронович, Л.М. Синтез производных 8-*R*-7-амино-3-*трет*-бутил-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6H)-онон / Л.М. Миронович, М.В. Костина // Химия гетероцикл. соединений. – 2011. – № 10. – С. 1555–1559
- 18 Synthesis, characterization of Ag (I), Pd (II) and Pt (II) complexes of a triazine-3-thion and their interactions with bovine serum albumin / Z. Xiuying, L. Shuyan, Y. Lin, et. al // Spectrochimica Acta Part A. – 2007. – P. 763–770.
- 19 Synthesis of 5,6-diphenyl-2,3-dihydro-1,2,4-triazine-3-thione as a New Reagent for Spectrophotometric Determination of Palladium / B.T. Maliheh, T. Maryam, S. Effat et al. // Chemical Science Transactions. – 2015.–V. 4, №.1. – P. 227–233.
- 20 Синтез новых производных [1,3]тиазино[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола / А.В. Рыбакова, Д.Г. Ким, М. А. Ежикова и др. // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2015. – № 4. – С. 901–905
- 21 Теренин, В. И. Практикум по органической химии: учеб. пособие / В. И. Теренин. — Москва: Издательство "Лаборатория знаний". – 2015. – 571 с.

ABSTRACT

Gerasenko A.V. Synthesis and properties of 3-alkenylsulfanyl-5,6-diphenyl-1,2,4-triazines – Chelyabinsk: SUSU, ET-431, 2018. – 50 p., 38 schemes, 11 fig., 1 table, 21 references, 5 app.

1,2,4-Triazine-3-thione, 5,6-diphenyl-2,3-dihydro-1,2,4-triazine-3-thione, 3-alkenylsulfanyl-5,6-diphenyl-1,2,4-triazines, alkylation of 5,6-diphenyl-2,3-dihydro-1,2,4-triazine-3-thione, 3-bromopropene, 2-methyl-3-chloropropene, 4-bromo-butene-1, 1-bromo-3-methylbutene-2, [(E)-3-chloroprop-1-enyl]benzene.

The research object is 3-alkenylsulfanyl-5,6-diphenyl-1,2,4-triazine.

The aim of the study is the synthesis and investigation of the properties of 3-alkenylsulfanyl-5,6-diphenyl-1,2,4-triazines.

In order to achieve the research aim the following objectives have been met:

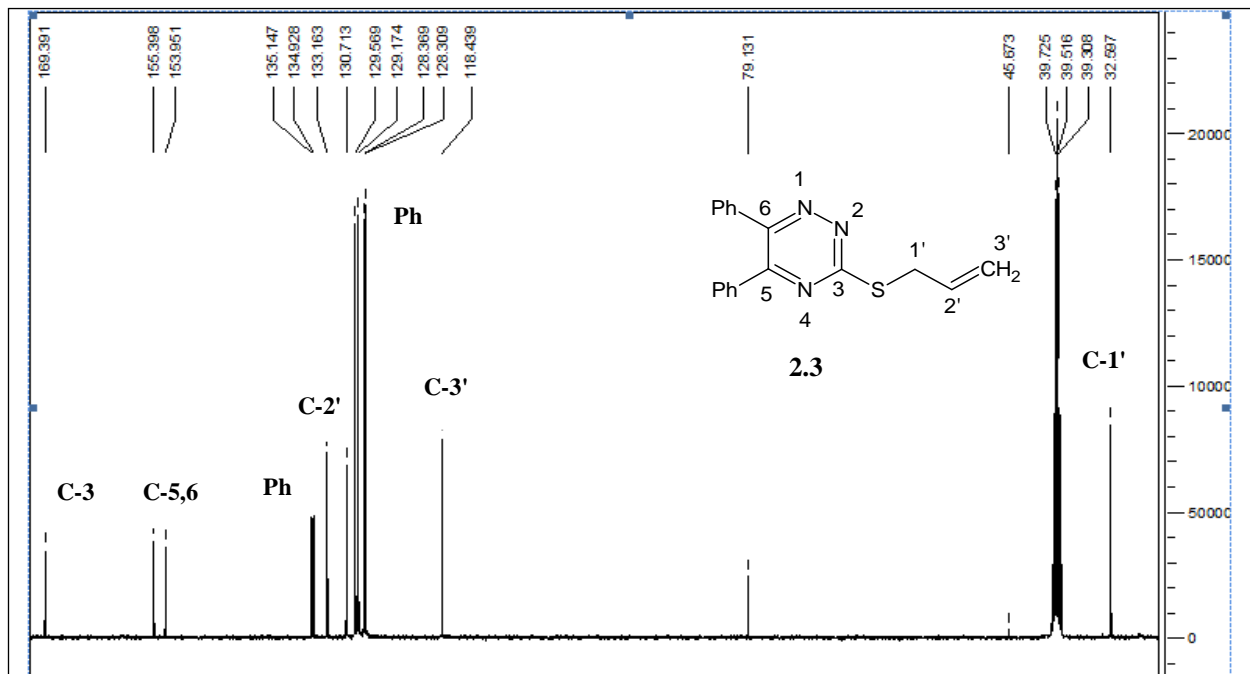
- to compile the literature review in the research area;
- to synthesize 5,6-diphenyl-2,3-dihydro-1,2,4-triazine-3-thione;
- to study reactions of alkylation of 5,6-diphenyl-2,3-dihydro-1,2,4-triazine-3-thione;
- to carry out one-pot synthesis of 3-allylsulfanyl-5,6-diphenyl-1,2,4-triazine;
- an attempt has been made to heterocyclicize 3-alkenylsulfanyl-5,6-diphenyl-1,2,4-triazines under the action of halogens in various solvents;
- to identify the compound structures with the use of ^1H , ^{13}C NMR and chromatography-mass spectrometry.

The field of application includes: the obtained data can be used for further development of synthesis methods for derivatives of 1,2,4-triazine-3-thione which are potentially bioactive substances.

ПРИЛОЖЕНИЯ

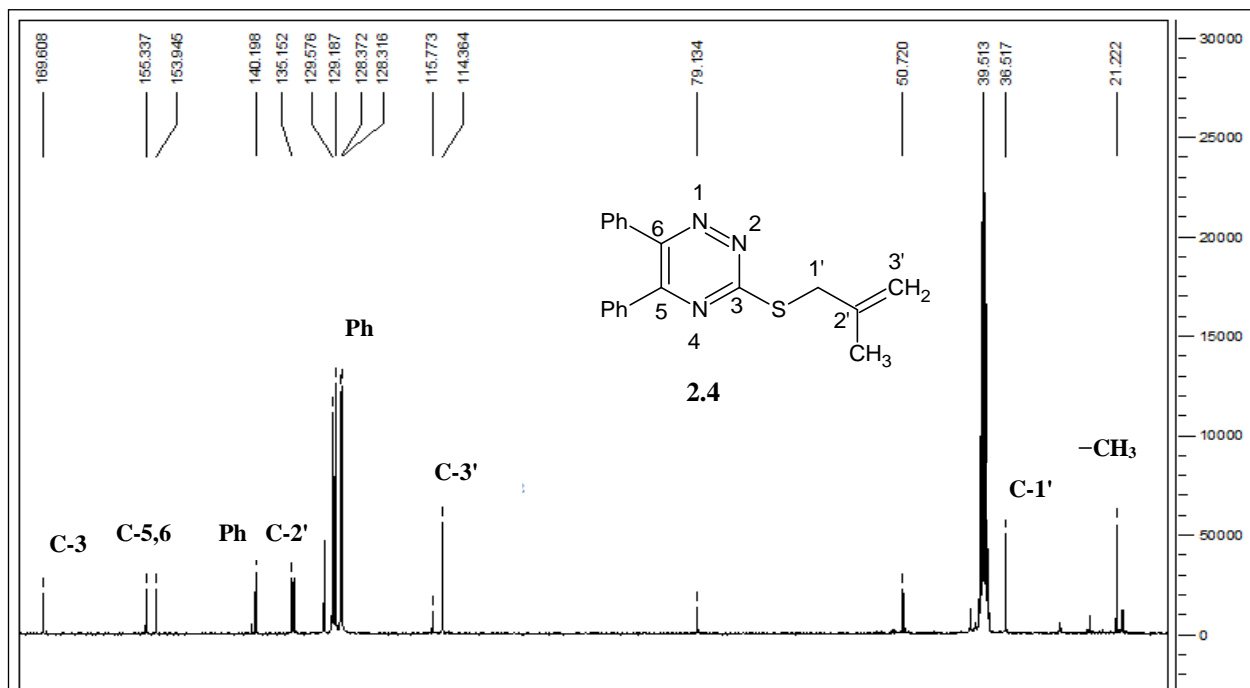
ПРИЛОЖЕНИЕ А

Спектр ЯМР ^{13}C 5,6-дифенил-3-аллилсульфанил-1,2,4-триазина



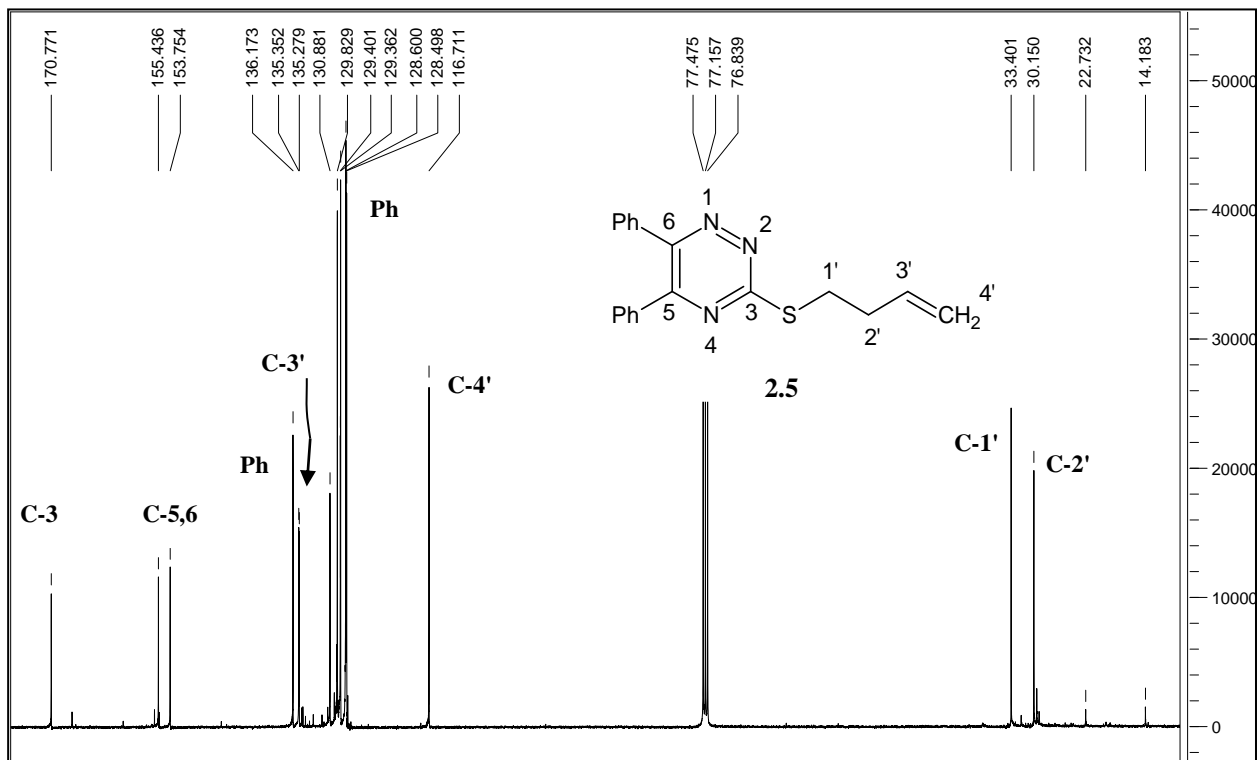
ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Спектр ЯМР ^{13}C 5,6-дифенил-3-(2-метилпропен-2-ил)сульфанил-1,2,4-триазина



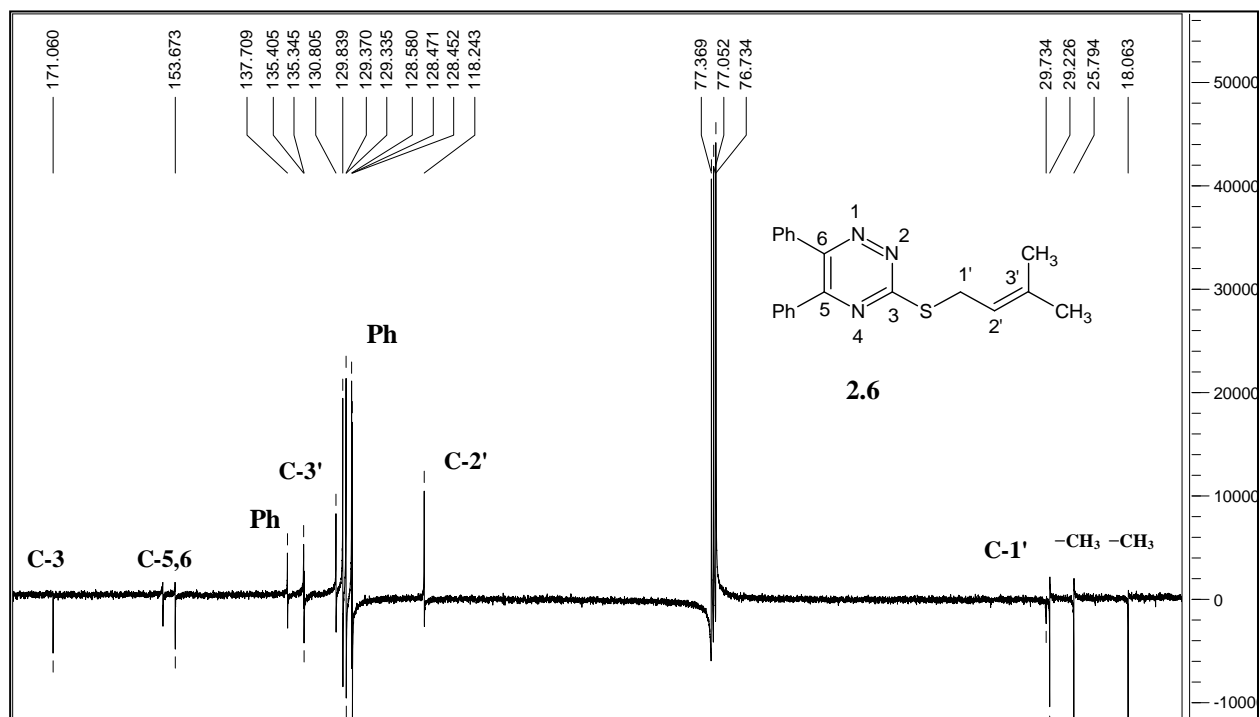
ПРИЛОЖЕНИЕ В

Спектр ЯМР ^{13}C 5,6-дифенил-3-бутенилсульфанил-1,2,4-триазина



ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Спектр ЯМР ^{13}C 5,6-дифенил-3-пренилсульфанил-1,2,4-триазина



ПРИЛОЖЕНИЕ Д

Спектр ЯМР ^{13}C *транс*-5,6-дифенил-3-циннамилсульфанил-1,2,4-триазина

