

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, профессор, д.х.н.
/В.В. Шарутин /
« ___ » _____ 2018г.

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ

Заведующий кафедрой, профессор, д.х.н.
/ О.К. Шарутина /
« ___ » _____ 2018 г.

Синтез и гетероциклизация 3-алкенил(алкинил)сульфанил-5-фенил-1,2,4-
триазинов

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА
ЮУрГУ – 04.03.01. 2018. 583. ВКР

Руководитель, доцент, к.х.н.
_____/ А.В. Рыбакова /
« ___ » _____ 2018 г.

Автор
студент группы ЕТ – 431
_____/ О.В. Сажаева /
« ___ » _____ 2018 г.

Нормоконтролер, доцент, к.х.н.
_____/ Н.М. Тарасова /
« ___ » _____ 2018 г.

Челябинск 2018

РЕФЕРАТ

Сажаева О.В. Синтез и гетероциклизация 3-алкенил(алкинил)сульфанил-5-фенил-1,2,4-триазинов – Челябинск: ЮУрГУ, ЕТ-431, 2018. 56 с., 40 схем, 24 рис., 5 табл., библиогр. список – 20 наим, 1 прил.

Объектом исследования является 5-фенил-1,2,4-триазин-3-тион.

Цель работы – изучение взаимодействия 5-фенил-1,2,4-триазин-3-тиона с бромистым аллилом, 2-метил-3-хлор-1-пропеном, 2,3-дибром-1-пропеном, бромистым пропаргилом и циннамил хлоридом, а также последующая гетероциклизация полученных сульфидов под действием галогенов.

Для достижения цели исследования решены следующие задачи:

- проведен литературный обзор по теме исследования;
- осуществлено взаимодействие 5-фенил-1,2,4-триазин-3-тиона с бромистым аллилом, 2-метил-3-хлор-1-пропеном, 2,3-дибром-1-пропеном, бромистым пропаргилом и циннамил хлоридом;
- гетероциклизацией 3-алкенил(алкинил)сульфанил-5-фенил-1,2,4-триазинов под действием галогенов синтезировать новые производные [1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазиния;
- исследовано взаимодействие 3-алкенилсульфанил-5-фенил-1,2,4-триазинов с галогенводородными кислотами в ацетоне;
- подтверждены структуры синтезированных соединений методами ЯМР ^1H , ^{13}C , 2D ^1H - ^{13}C HSQC, HMBC, хромато-масс-спектрометрии и РСА.

Область применения – исследуемые объекты являются потенциальными биологически активными соединениями.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	7
1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	
1.1 Синтез различных производных 1,2,4-триазин-3-тионов.....	9
1.2 Свойства замещенных-1,2,4-триазин-3-тионов.	13
1.2.1 Алкилирование триазинов.....	13
1.2.2 Циклизация алкенил(алкинил)сульфанилтриазинов	16
1.2.3 Другие реакции.....	18
2 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	
2.1 Реакции алкилирования 5-фенил-1,2,4-триазин-3-тиона.....	22
2.2 Реакции гетероциклизации аллилсульфидов под действием галогенов.....	28
2.3 Взаимодействие 3-алкенилсульфанил-5-фенил- 1,2,4-триазинов с галогенводородными кислотами.....	44
3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	
3.1 Алкилирование 5-фенил-1,2,4-триазин-3-тиона.. ..	46
3.2 Гетероциклизация.....	47
3.3 Взаимодействие алкенилсульфидов с галогенво- дородными кислотами.....	49
3.4 Синтез гидрохлорида 3-алкенилсульфанил- 5-фенил-1,2,4-триазина.....	49
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	51
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК	52
ABSTRACT.....	54
ПРИЛОЖЕНИЯ	
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Основные кристаллографические данные и результаты уточнения структуры бромида 3-бром-4,8-дифенил-2,3- дигидро-4 <i>H</i> -[1,3]тиазино[3,2- <i>b</i>][1,2,4]триазиния	55

ВВЕДЕНИЕ

Химия 1,2,4-триазинов сравнительно мало освещена в литературе. Основные работы по синтезу и исследованию химических свойств проведены в 50–60-х гг. 1,2,4-Триазины относятся к мало исследованным классам гетероциклов, но весьма перспективным в отношении поиска среди них новых биологически активных веществ [1].

Актуальность исследуемой нами темы объясняется тем, что производные 1,2,4-триазинов находят широкое применение в различных областях медицины. Это и противовирусные препараты, активные противовоспалительные жаропонижающие, гипотензивные и антибактериальные препараты. Так же соединения на основе несимметричных триазинов применяют как диуретики и для лечения расстройств центральной нервной системы [2].

Многие производные несимметричных триазинов известны как биологически активные соединения [1]. Производные 1,2,4-триазина проявляют широкий спектр биологической активности. Азануклеозиды, содержащие 1,2,4-триазиновый цикл, например 6-азацитозин и 6-азаурацил, оказывают противовирусное и противоопухолевое действие. Известный препарат азарибин (триацетил-6-азауридин) используют для лечения вирусных, грибковых заболеваний и псориаза. 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]. В связи с этим актуальность данного исследования прежде всего связана с тем, что синтезируемые нами гетероциклические соединения могут являться потенциальными биологически активными соединениями.

Кроме того, производные 1,2,4-триазина обладают широким спектром практически ценных свойств и являются одним из перспективных классов гетероциклических соединений. Эти вещества предложены в качестве гербицидов и регуляторов роста растений, инсектицидов и фунгицидов, лекарственных и ветеринарных препаратов, а также стабилизаторов-антиоксидантов для полимеров. Привлекательна, с экологической точки зрения, способность несимметричных триазинов к биodeградации за более короткий срок по сравнению с симметричными триазинами, используемыми в настоящее время в качестве пестицидов. Однако известные возможности синтеза этих гетероциклических соединений ограничены доступностью исходного сырья, трудоемкостью методов получения и низкими выходами целевых продуктов, вследствие чего несимметричные триазины до настоящего времени не находят широкого применения [1].

Целью нашего исследования является синтез и исследование свойств 3-алкенил(алкинил)сульфанил-5-фенил-1,2,4-триазинов.

В рамках поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

- 1) провести литературный обзор по теме исследования;
- 2) осуществить взаимодействие 5-фенил-1,2,4-триазин-3-тиона с бромистым аллилом, 2-метил-3-хлор-1-пропеном, 2,3-дибром-1-пропеном, бромистым пропаргилом и циннамил хлоридом;
- 3) гетероциклизацией 3-алкенил(алкинил)сульфанил-5-фенил-1,2,4-триазинов под действием галогенов синтезировать новые производные [1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазиния;
- 4) исследовать взаимодействие 3-алкенилсульфанил-5-фенил-1,2,4-триазинов с галогенводородными кислотами в ацетоне;
- 5) подтвердить структуры синтезированных соединений методами ЯМР ^1H , ^{13}C , 2D ^1H - ^{13}C HSQC, HMBC, масс-спектрометрии и PCA.

1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Незамещенный 1,2,4-триазин был получен в 1966 г. Его строение обычно выражают мезомерными структурами. Триазины с ароматическими гетероциклическими заместителями – твердые вещества, устойчивые при хранении. Легко растворяются в органических растворителях [1].

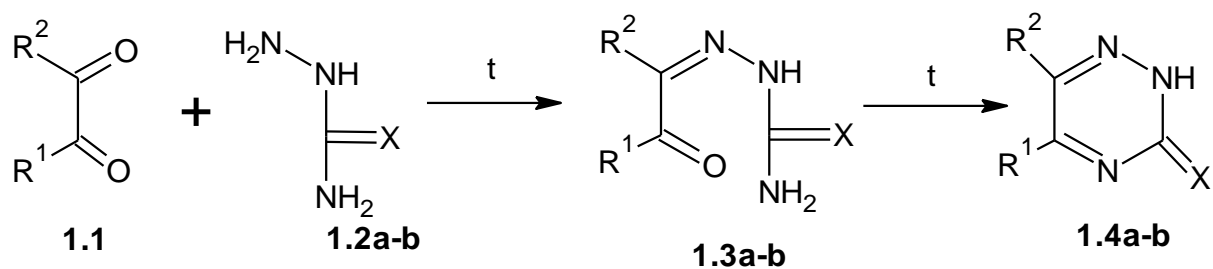
1.1 Синтез различных производных 1,2,4-триазин-3-тионов

Существуют различные способы получения производных 1,2,4-триазин-3-тионов.

Классическим методом получения замещенных 1,2,4-триазин-3-тионов является конденсация α -дикарбонильных соединений с семикарбазидом или его производными. Данный способ получения проходит в две стадии (схема 1.1):

1. При взаимодействии α -дикарбонильного соединения **1.1** с семикарбазидом **1.2a–b** в спиртовой щелочи при комнатной температуре или небольшом нагревании выделяют семикарбазон **1.3a–b** [1, 4].
2. Далее полученный семикарбазон циклизируют при кипячении в спирте, уксусной кислоте или водной щелочи. Промежуточный тиосемикарбазон выделяют при кипячении в водно-спиртовой среде α -дикарбонильного соединения с тиосемикарбазидом, последующее кипячение которого в спирте в присутствии K_2CO_3 или в уксусной кислоте в присутствии HCl ведет к циклическому продукту **1.4a–b** [1, 5].

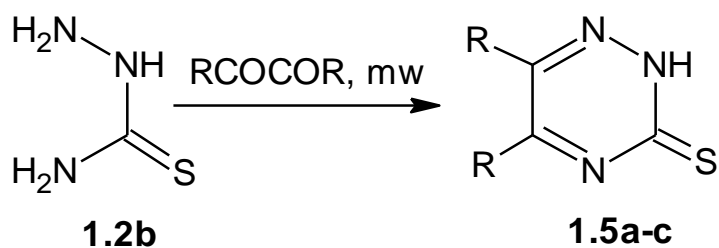
Замещенный 1,2,4-триазин-3-тион можно получить в одну стадию: кипячением α -дикарбонильных соединений с семикарбазидом в уксусной кислоте, но выход конечного триазина будет ниже [1].



1.1, 1.3, 1.4: $R^1, R^2 = H, Ar, Alk$; **1.2–1.4:** a: $X=O$; b: S.

Схема 1.1 – Конденсация α -дикарбонильных соединений с семикарбазидом

Также известен способ получения 1,2,4-триазин-3-тионов в условиях микроволнового облучения. Например, конденсация тиосемикарбазида **1.2b** с diketонами ($RCOCOR$, $R=H, CH_3, Ph$) в отсутствие растворителя протекает с образованием 1,2,4-триазин-3-тиона **1.5a** и его 5,6-дизамещенных производных **1.5b,c** (схема 1.2) [6]:



1.5: a: R=H; b: R=CH₃; c: R=Ph

Схема 1.2 – Реакция конденсации тиосемикарбазида с дикетонами

В статье [2] изложены результаты исследования реакции взаимодействия тиосемикарбазида **1.2b** с диэтилоксалатом **1.8**. Данная реакция протекает в результате нуклеофильной атаки атомами азота гидразин производных карбонильного углерода соединения **1.8**. В итоге получается 1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндион-5,6-он-3-тион (**1.9**) (схема 1.3) [2].

Реакции соединения **1.6** с **1.2b** были проведены в присутствии метилата натрия в среде метилового спирта и в среде этанола в присутствии свежeproкалённого ацетата натрия. Наибольший выход триазина **1.9** был получен в метиловом спирте в присутствии метилата натрия с выходом 19%, наименьший с выходом 9% – в этиловом спирте в присутствии ацетата натрия. Низкий выход целевого триазина, возможно, связан с тем, что для **1.2b** характерно таутомерное равновесие: гидразид тиокислоты – меркаптогидразон, и это равновесие больше смещено в сторону меркаптогидразона, предположительно, вступающего в реакцию с диэтиловым эфиром щавелевой кислоты с образованием пятичленного цикла, который выделить не удалось [2].

Полученное соединение **1.7** представляет собой кристаллическое вещество жёлто-зелёного цвета, растворимое в воде и не растворимое в таких органических растворителях, как ДМСО, бензол и толуол [2].

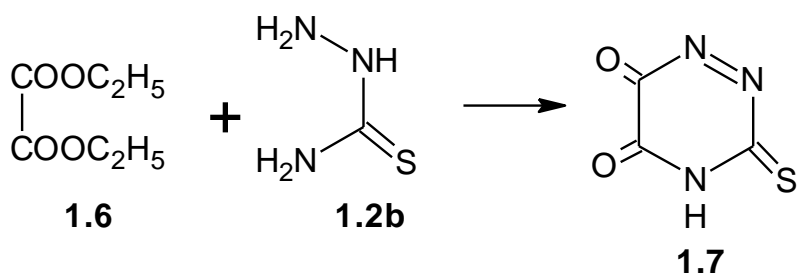


Схема 1.3 – Получение 1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндиона-5,6-он-3-тиона из диэтилоксалата

Плавление 2-антраценил глиоксаль альдоксима **1.8** с тиосемикарбазидом **1.2b** в присутствии соляной кислоты в течение 3 часов приводит к синтезу 6-(антрацен-2-ил)-2,3-дигидро-1,2,4-триазин-3-тиона (**1.9**) (схема 1.4) [7]:

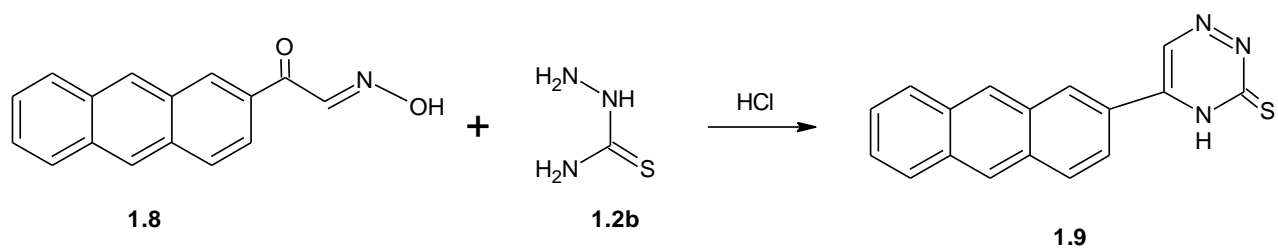


Схема 1.4 – Синтез 6-(антрацен-2-ил)-2,3-дигидро-1,2,4-триазин-3-тиона **1.9**

Циклизация тиосемикарбазона **1.10** под действием NaOH при комнатной температуре в течение суток приводит к синтезу 5-оксо-1,2,4-триазин-3-тион-6-карбоновой кислоты (**1.11**) с выходом 50%. Промежуточным продуктом является 5,6,7,8-тетрагидропиримидо-[4,5-*e*][1,2,4]триазин-6,8-дион-3-тион (**1.12**), при гидролизе которого по связям 4а–5 и 7–8 образуется соединение **1.11** (схема 1.5) [8]:

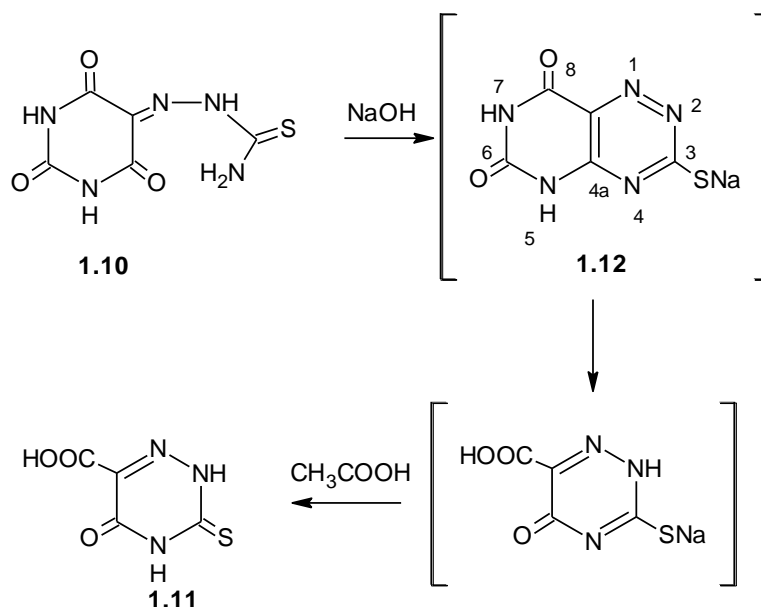
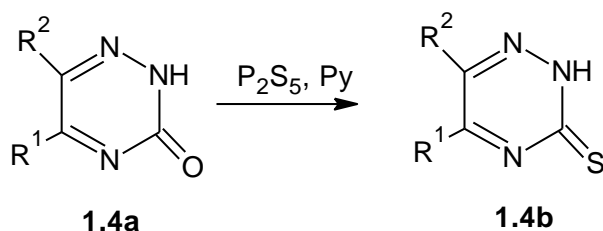


Схема 1.5 – Синтез 5-оксо-1,2,4-триазин-3-тион-6-карбоновой кислоты

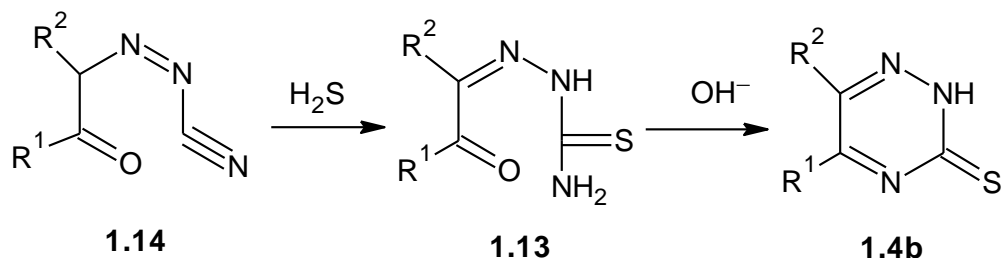
При действии пентасульфида фосфора на 5,6-замещенные-1,2,4-триазин-3-(2*H*)-оны **1.4a** в пиридине оксогруппа замещается на тиоксогруппу с образованием соответствующих 1,2,4-триазин-3(2*H*)-тионов (**1.4b**) (схема 1.6) [1]:



1.4a,b: R¹, R² = H, Ar, Alk.

Схема 1.6 – Синтез 1,2,4-триазин-3(2*H*)-тионов **1.4b**

В литературе описаны методы получения замещенных 1,2,4-триазин-3(2*H*)-онов(тионов) через α -карбамоилазокетоны **1.13**, которые, в свою очередь, получают омылением α -цианокетонов **1.14** при кипячении в разбавленной H_2SO_4 . Реакцию ведут следующим образом: насыщают H_2S щелочной раствор **1.14** до образования соответствующего тиосемикарбазона α -кетоальдегида **1.13**, который при дальнейшем нагревании в водном растворе K_2CO_3 превращается в 5- R^1 -6- R^2 -1,2,4-триазин-3(2*H*)-тиона (**1.4b**) (схема 1.7) [1]:



1.4b, 1.6, 1.7: $R^1, R^2 = \text{Alk, Ar}$.

Схема 1.7 – Синтез замещенных 1,2,4-триазин-3(2*H*)-онов(тионов) через α -карбамоилазокетоны

Авторами статьи [9] разработан новый путь синтеза 6-фурфурил-1,2,4-триазинона-5-он-3-тиона (**1.15**) на основе тиазолидиндиона-2,4. Первоначально 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-фурфуриллидентиазолидиндион-2,4 **1.16** кипятили с **1.2b** в щелочной среде, выход соединения **1.15** составил 80% (схема 1.8) [9]:

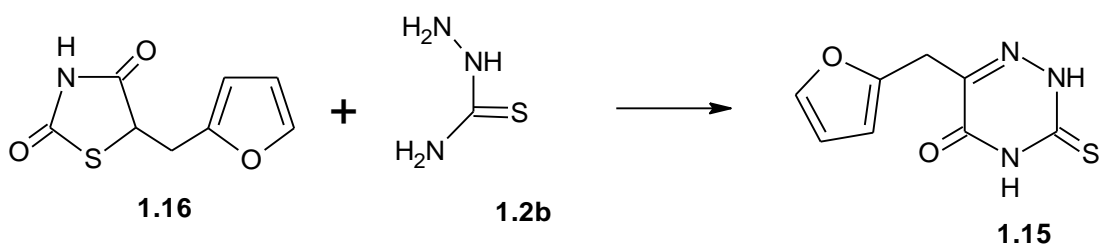


Схема 1.8 – Синтез 6-фурфурил-1,2,4-триазинона-5-он-3-тиона **1.15**

При кипячении 4-нитрозо-6-фенил-1,2,4-триазин-3(2*H*)-тион-5-она (**1.17**) с небольшим избытком 84%-го гидрата гидразина в изопропиловом спирте приводит к синтезу 6-фенил-1,2,4-триазин-3(2*H*)-тион-5(4*H*)-она (**1.18**). Выход продукта составил 68%. А при кипячении комплекса **1.17** с избыточным фенилгидразином в изопропиловом спирте приводит к синтезу 1,6-дигидро-6-фенил-1,2,4-триазин-3(2*H*)-тион-5(4*H*)-она (**1.19**). Соединение **1.19** белого цвета, нерастворимо в воде и растворимо в полярных органических растворителях. Выход продукта составил 48% (схема 1.9) [10].

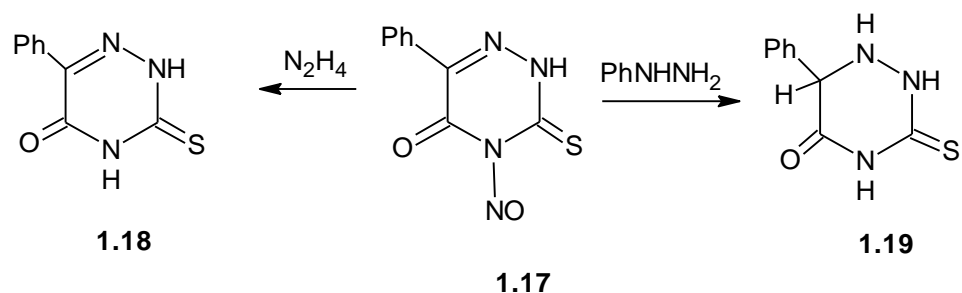


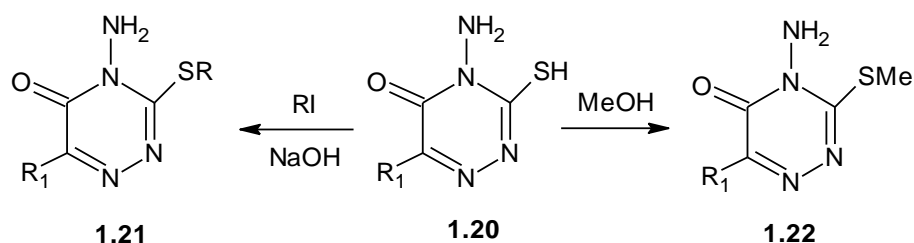
Схема 1.9 – Синтезы 6-фенил-1,2,4-триазин-3(2H)-тион-5(4H)-она **1.18** и 1,6-дигидро-6-фенил-1,2,4-триазин-3(2H)-тион-5(4H)-она **1.19**

1.2 Свойства замещенных-1,2,4-триазин-3-тионов

1.2.1 Алкилирование триазинтионов

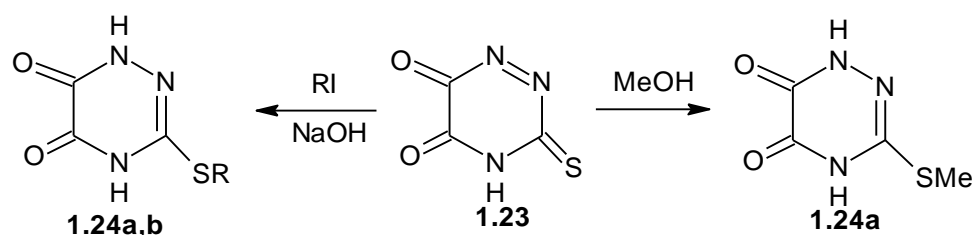
Алкилирование различных замещенных 1,2,4-триазин-3-тионов происходит по атому S, что обусловлено ее более высокой нуклеофильностью. В отдельных случаях направление алкилирования доказано методом встречного синтеза и иодазидной реакцией [6].

Взаимодействие 4-амино-6-(R_1)-2H-1,2,4-триазин-5-он-3-тиона (**1.20**) с галоидным алкилом приводит к получению 3-алкилсульфанил-4-амино-6-(R_1)-1,2,4-триазинона-5 (**1.21**) с выходами 85–97%, а с гидроксидом натрия (калия) в водно-спиртовом растворе при комнатной температуре получаем натриевую (калиевую) соли 1,2,4-триазин-3-тионов (**1.22**) с выходами 91–96% (схема 1.10) [11]:



$R = CH_3, C_2H_5, C_4H_9$; $R_1 = CH_3, i-C_3H_7, трет-C_4H_9, C_6H_5, C_6H_5CH_2$
Схема 1.10 – Алкилирование 3-меркапто-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндиона-5,6 **1.35**

При взаимодействии 1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазин-3-тион-диона-5,6 (**1.38**) с галоидным алкилом получен 3-аллилтио-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиндионов-5,6 (**1.24a,b**), с выходами 62%. А взаимодействие соединения **1.23** с гидроксидом натрия в водно-спиртовом растворе при комнатной температуре приводит к получению натриевой соли данного соединения (**1.24a**) с выходом 72% (схема 1.11) [11]:



1.24a: R = C₂H₅; 1.24b: C₄H₉

Схема 1.11 – Алкилирование 1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазин-3-тион-диона-5,6 **1.23**

Взаимодействие 5,6-дифенил-1,2,4-триазин-3-тиона **1.25** с хлорэтилметилловым эфиром в ДМФА в присутствии карбоната калия при комнатной температуре приводит к синтезу соединения **1.26**, с выходом 80%. При взаимодействии соединения **1.25** с хлорацетонитрилом при тех же условиях получен 2-(5,6-дифенил-1,2,4-триазин-3-илтио)ацетонитрил (**1.27**), с выходом 72,3%. При взаимодействии соединения **1.25** с 2-(2-хлорэтокси)этанолами в этаноле в присутствии гидроксида калия получен 2-(2-(5,6-дифенил-1,2,4-триазин-3-илтио)этокси)этанол (**1.28**), с выходом 56,58%, который был ацилирован уксусным ангидридом с образованием соединения **1.29** (схема 1.12) [12]:

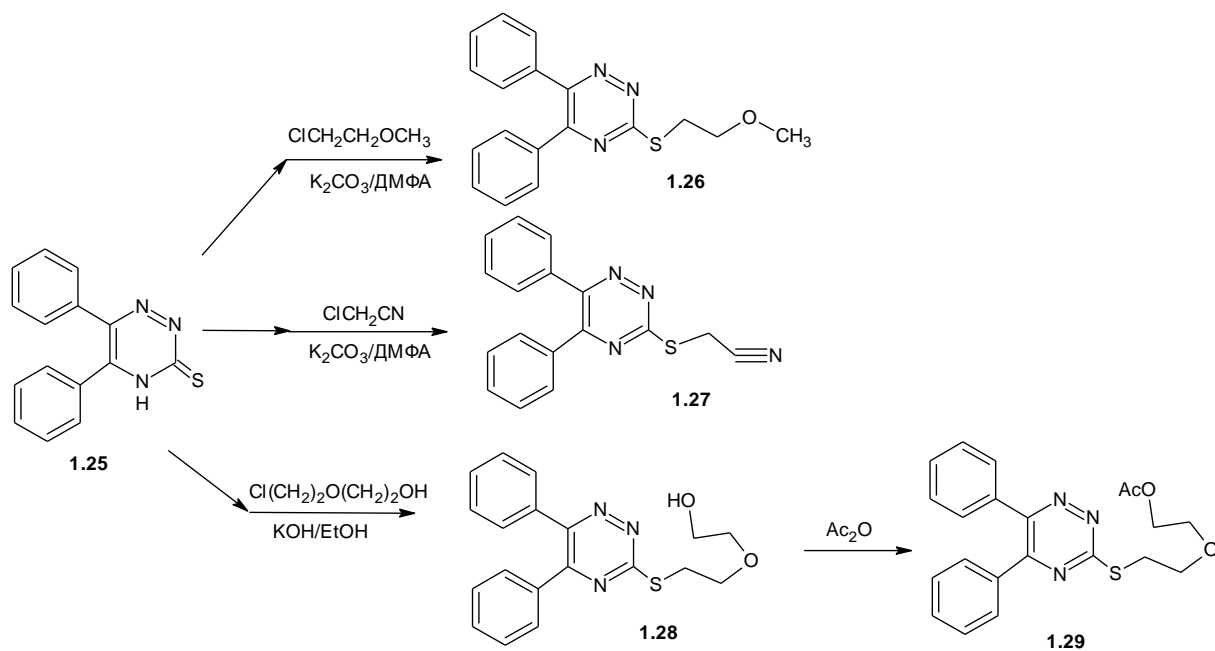


Схема 1.12 – Алкилирование 5,6-дифенил-1,2,4-триазин-3-тиона **1.25**

Так же можно осуществить аллилирование 8-бром-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-тиона (**1.30**) бромистым аллилом в среде NaOH–ДМСО–H₂O при комнатной температуре. В результате реакции с выходом 40% образуется 8-бром-3-аллилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол (**1.31**). Попытки осуществить синтез соединения **1.31** в спиртах в присутствии алкоксидов и гидроксидов щелочных металлов оказались менее успешными, выходы достигают меньше 10% (схема 1.13) [13]:

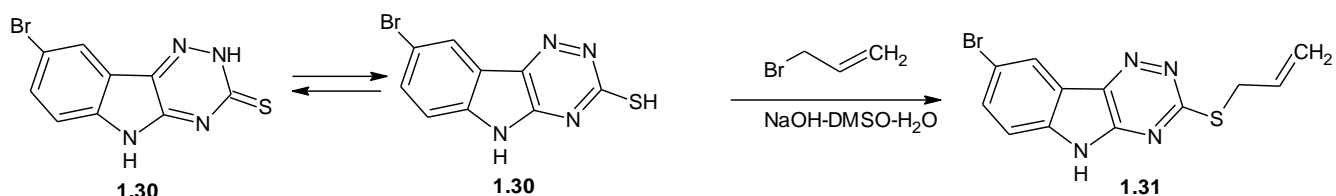


Схема 1.13 – Аллилирование 8-бром-3-мерkapто-5H-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **1.31** бромистым аллилом

Взаимодействие 5-*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-тиона (**1.32**) с 2-бром(4-бромфенил)этанон(α-бром-4-бромацетофенон, *para*-бромфенацил-бромидом) (**1.33**) в ДМСО в присутствии KOH (суперосновная среда) протекает с образованием 3-(4-бромфенацил)сульфанил-5H-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола (**1.34**) (схема 1.14) [14]:

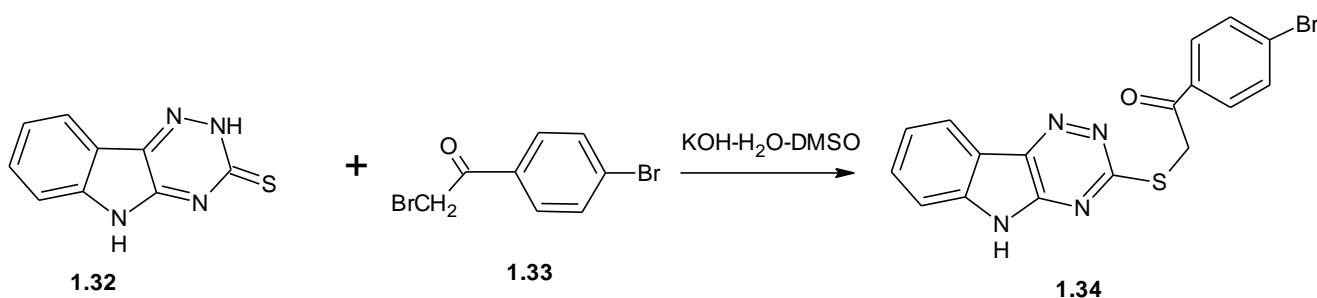


Схема 1.14 – Синтез 3-(4-бромфенацил)сульфанил-5H-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **1.34**

Также можно провести алкилирование соединения **1.23** хлорацетатом натрия с получением натриевой соли триазина **1.35**, а после подкисления соляной кислотой до pH=4,5 получить (5,6-диоксо-1,2,4-триазин-3)-тиоуксусную кислоту (**1.36**) с выходом 59% (схема 1.15) [11]:

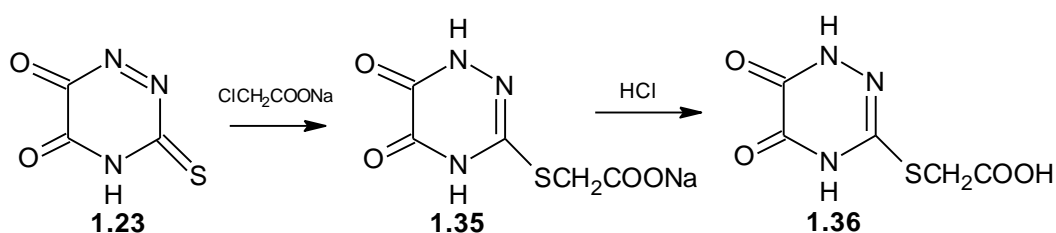


Схема 1.15 – Синтез (5,6-диоксо-1,2,4-триазин-3)-тиоуксусной кислоты **1.36**

При проведении реакции в кипящем этаноле имидзотриазиндитион **1.37** алкилируется только по атому серы и превращается в [(5,7-диметил-4,4а,5,6,7,7а-гексагидро-1H-имидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-3-ил)сульфанил-6-тион]уксусную кислоту (**1.38**). Выход соединения **1.38** составляет 72% (схема 1.16) [3].

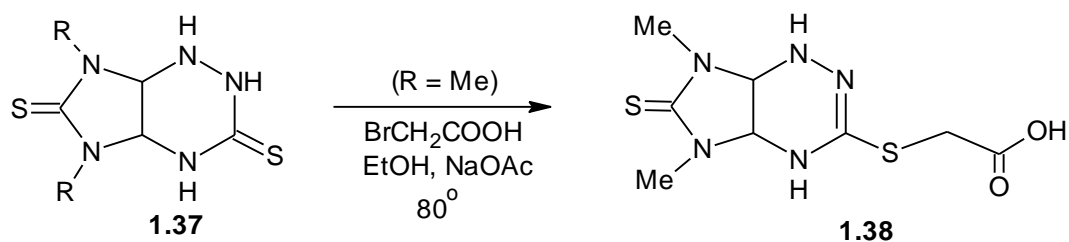


Схема 1.16 – Алкилирование имидазотриазиндитиона **1.37**

1.2.2 Циклизация алкенил(алкинил)сульфанилтриазинов

В литературе описана циклодегидратация соединения **1.34** под действием концентрированной серной кислоты. Данная 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 (**1.39**) (схема 1.17) [14]:

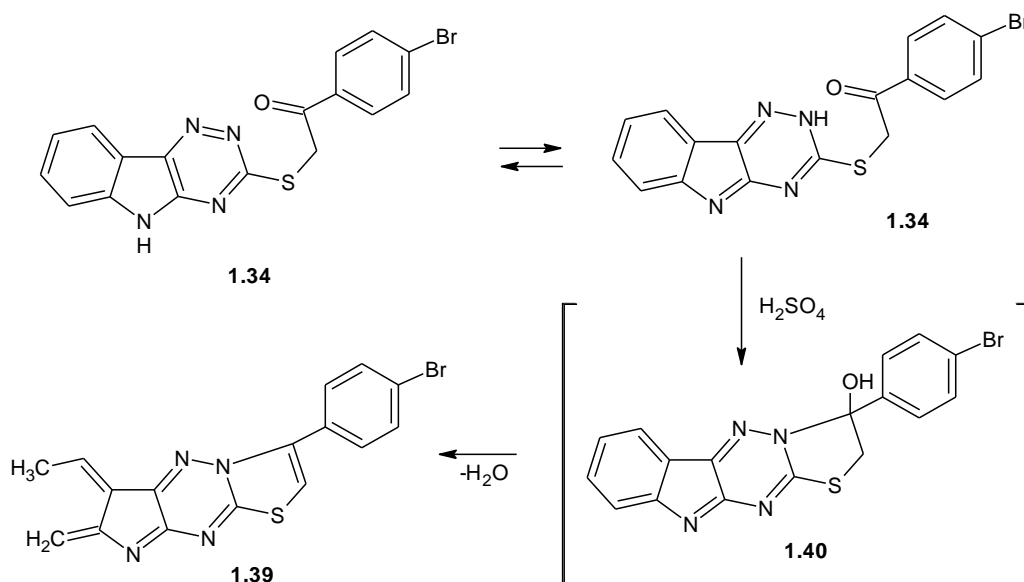


Схема 1.17 – Циклодегидратация 3-(4-бромфенацил)сульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола **1.34** под действием концентрированной серной кислоты.

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-ола (**1.40**) и его последующую дегидратацию [14].

Попытки осуществить гетероциклизацию соединения **1.34** при кипячении его в водном растворе щелочи или в изопропиловом спирте в присутствии изопропилата натрия не привели к образованию соединения **1.39** [14].

В статье [13] впервые исследована реакция соединения **1.31** 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 (**1.41a**) и

бромид 8-бром-3-бромметил-2,3-дигидро-10*H*[1,3]тиазоло[2',3':3,4][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (**1.41b**). Галогенирование как правило протекает по электрофильному механизму через галогенониевый ион **1.42**. Следует отметить, что при галогенировании образуются полигалогениды, которые в случае трииодида разрушаются иодидом натрия, а в случае трибромида – ацетоном до соответствующих моногалогенидов **1.41a** и **1.41b** (схема 1.18) [13]:

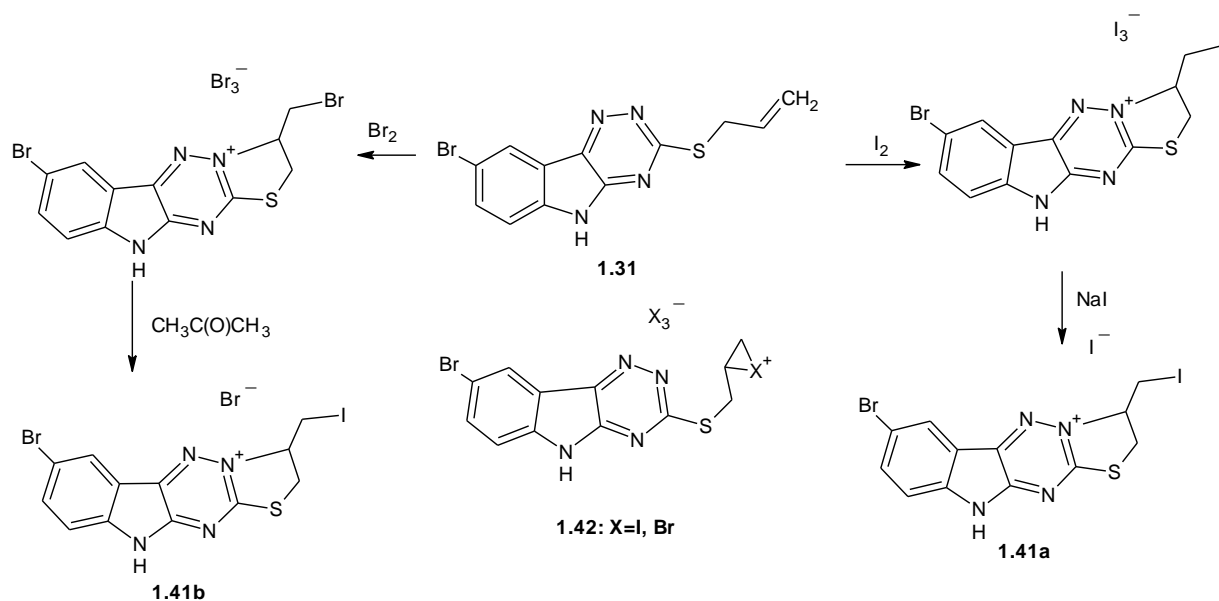


Схема 1.18 – Синтез галогенидов 8-бром-3-иодметил-2,3-дигидро-10*H*-[1,3]тиазоло[2',3':3,4][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия **1.41a,b**

В работе [15] 8-*R*-7-амино-3-*трет*-бутилпиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-оны (**1.43**, **1.44**) получены конденсацией 4-амино-6-*трет*-бутил-3-метилсульфанил-1,2,4-триазин-5(4*H*)-она (**1.45**) с метиленактивными соединениями (циануксусным эфиром, малондинитрилом) в среде пиридина. Замещение метилсульфанилгруппы на углерод не происходит, если в положении 4 триазинового кольца отсутствует аминогруппа. Соединения **1.43**, **1.44** нерастворимы в большинстве органических растворителей и воде, что усложняет проведение реакций функционализации по аминогруппе (схема 1.19) [15]:

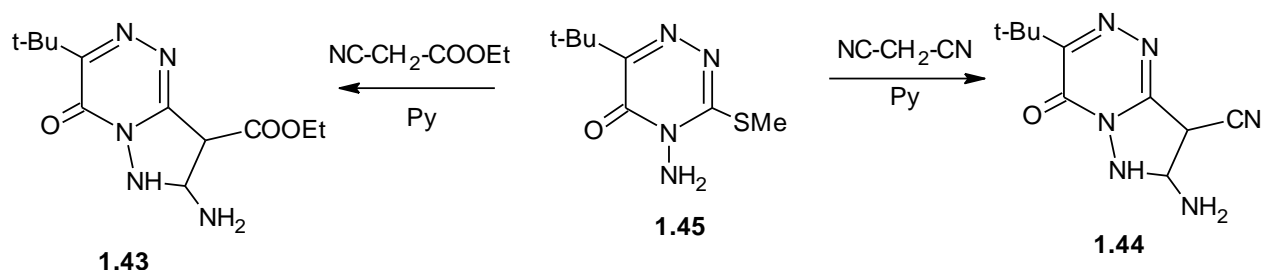


Схема 1.19 – Получение 8-*R*-7-амино-3-*трет*-бутилпиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-онов **1.43**, **1.44**

Циклизацией 4-амино-6-*tert*-бутил-3-метилсульфанил-1,2,4-триазин-5-она (**1.46**) можно получить 7-амино-3-*tert*-бутил-8-*R*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]-триазин-4(6*H*)-оны (**1.47**, **1.48**), которые выделены при кипячении в пиридине соединения **1.46** с метиленактивными соединениями (схема 1.20) [10].

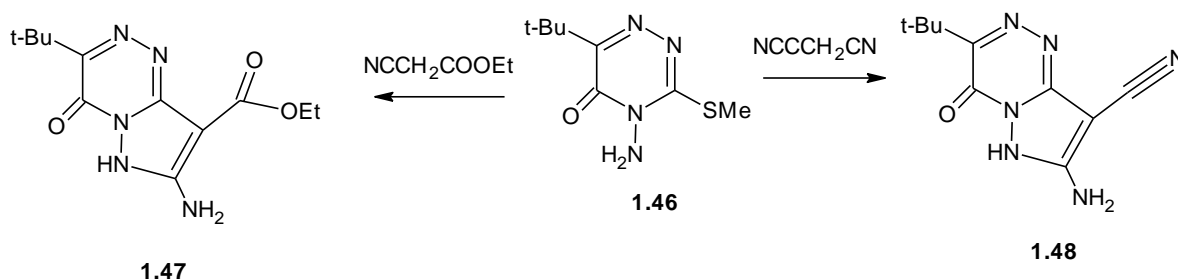


Схема 1.20 – Циклизация 4-амино-6-*tert*-бутил-3-метилсульфанил-1,2,4-триазин-5-она **1.46**

Имидазотриазиндитионы **1.37** при нагревании реагируют с бромуксусной кислотой в уксусной кислоте с образованием гидробромидов **1.49** (схема 1.21) [3].

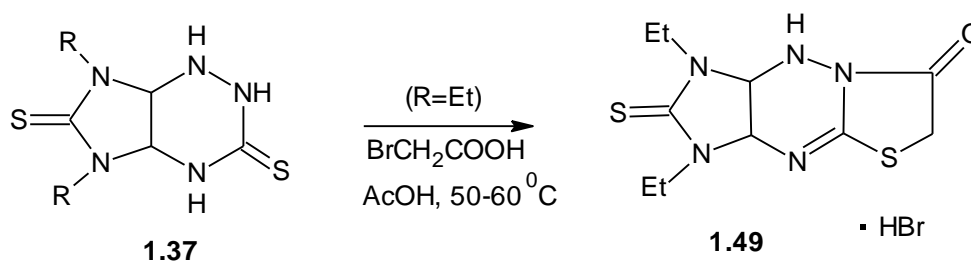


Схема 1.21 – Циклизация имидазотриазиндитиона **1.37**

Ацетилпроизводное 9-ацетил-1,3-диметил-1,2,3,3а,9,9а-гексагидроимидазо[4,5-*e*][1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-7(6*H*)-он-2-тион (**1.50**) получают из кислоты **1.38** нагреванием в уксусном ангидриде (схема 1.22) [3]:

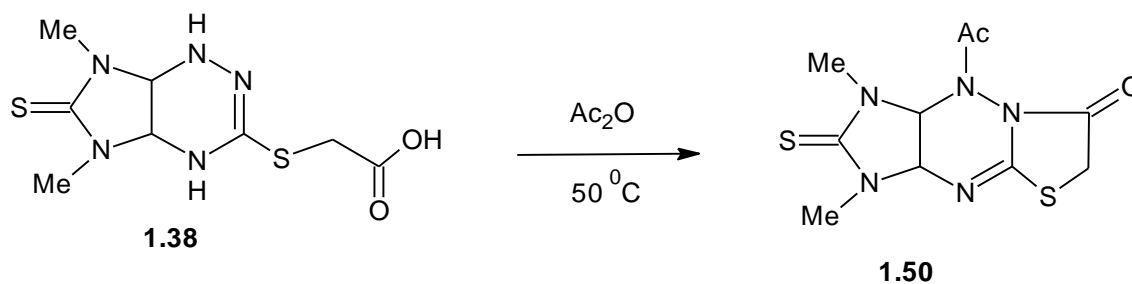


Схема 1.22 – Циклизация кислоты **1.38**

1.2.3 Другие реакции

При взаимодействии 6-фенил-3-(фенилсульфанил)-1,2,4-триазина (**1.51**) с 2-фенилпропионитрилом (**1.52**) в нашатырном спирте содержанием 2 эквивалента

амида натрия в -75°C (условия низкой температуры необходимы для того, чтобы избежать окисления 2-фенилпропионитрил аниона в ацетофенон анион) получили 5-(циано-1-фенилэтил)-6-фенил-3-фенилсульфанил-2,5-дигидро-1,2,4-триазин (**1.53**). Выход составил 44% (схема 1.23) [16].

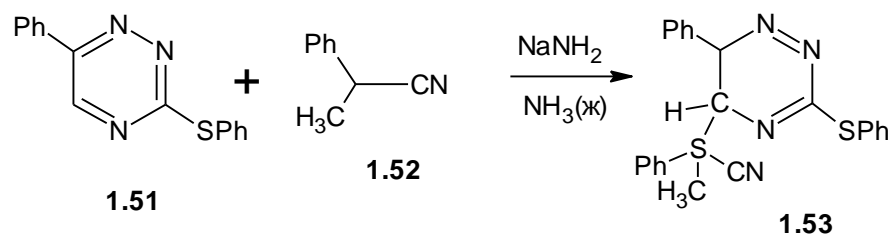


Схема 1.23 – Синтез соединения **1.53**

Для триазинтионов можно провести реакцию нитрозирования, в статье [17] при взаимодействии 5-оксо-3-тиоксо-6-фенил-2Н,4Н-1,2,4-триазина (**1.54**) с нитритом натрия в кислой среде и температуре 0°C получен 5-оксо-4-нитрозо-3-тиоксо-6-фенил-2Н-1,2,4-триазин (**1.55**) с выходом 72% (схема 1.24). Возможно замещение как по атому N-4, так и по атому N-2. В данном случае реакция идет по N-4, так как на этом атоме более высокая электронная плотность [17].

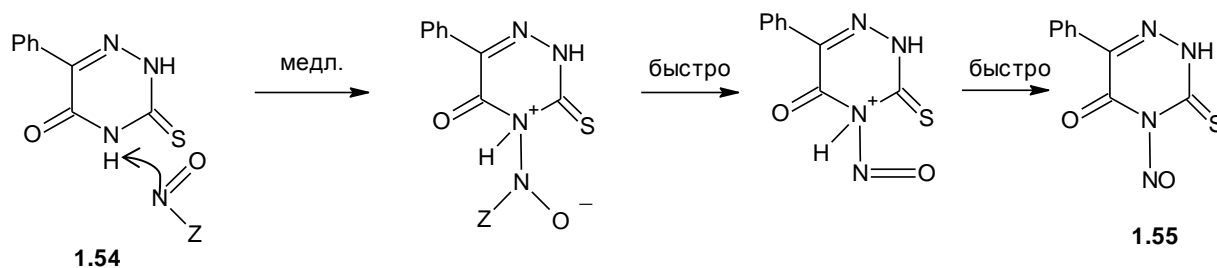


Схема 1.24 – Нитрозирование соединения **1.54**

В результате реакции нуклеофильного замещения гидразингидратом можно получить различные гидразинотриазины. Так, при взаимодействии соединения **1.20** с гидразингидратом в изопропиловом спирте приведет к получению 3-гидразино-4-амино-5-оксо-6-(R_1)-1,2,4-триазина (**1.56**) с выходами 25–30% (схема 1.25) [11]:

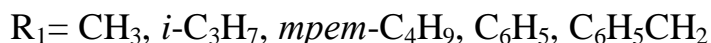
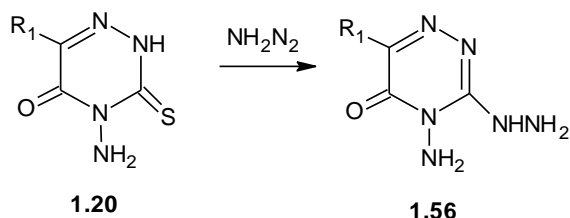


Схема 1.25 – Взаимодействие соединения **1.20** с гидразингидратом

В зависимости от условий реакции окисление может идти в разном направлении. При осторожном окислении соединения **1.38** иодом в растворе иодистого калия две молекулы триазинтиона соединяются атомами серы с образованием дисульфида (**1.57**) с выходом 52%. При энергичном окислении соединения **1.23** пероксидом водорода в щелочной среде получена сульфокислота (**1.58**) с выходом 67% (схема 1.26) [11]:

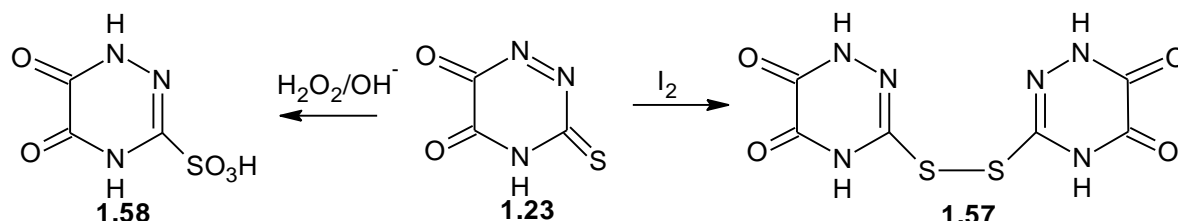


Схема 1.26 – Окисление соединения **1.23**

Гидридом бора можно восстановить 3-(метилсульфанил)-6-(R)-3,4-дигидро-1,2,4-триазин-5(2H)-он (**1.59**) до 6-(R)-3,4-дигидро-1,2,4-триазин-5(2H)-она (**1.60**) (схема 1.27) [18]:

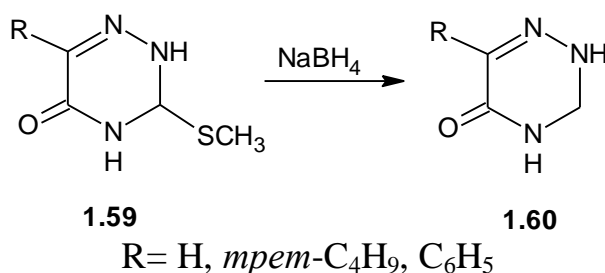


Схема 1.27 – Синтез 6-(R)-3,4-дигидро-1,2,4-триазин-5(2H)-она **1.60**

1,2,4-Триазин-3-тионы могут взаимодействовать со спиртами без добавления кислоты с образованием стабильных алкокси аддуктов С-5. Бывают случаи, когда реакция идет дальше и по С-6, при этом образуется диаддукт. Так, при взаимодействии соединения **1.25** с этиловым спиртом образуется 5,6-диэтокси аддукт (**1.61**) (схема 1.28) [19]:

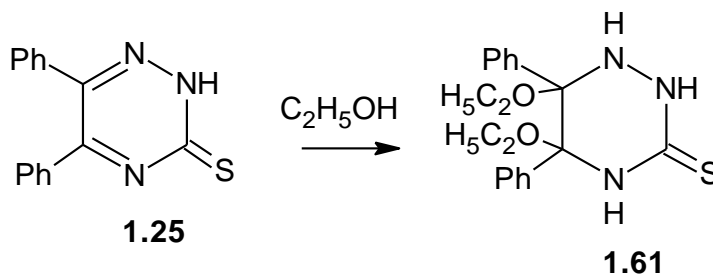


Схема 1.28 – Взаимодействие соединения **1.25** с этиловым спиртом

Гидролиз 3-(метилсульфанил)-6-(R)-3,4-дигидро-1,2,4-триазин-5(2H)она (**1.59**) приведет к замене группы метилтио на оксидную с образованием 6-(R)-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-диона (**1.62**) (схема 1.29.) [19]:

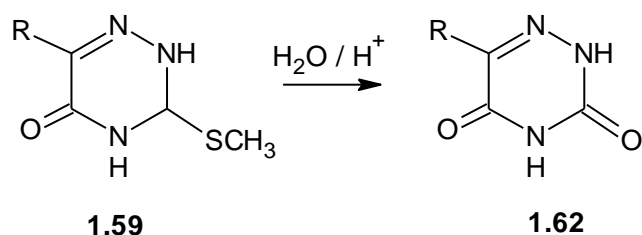


Схема 1.29 – Гидролиз 3-(метилсульфанил)-6-(R)-3,4-дигидро-1,2,4-триазин-5(2H)-она **1.59**

Таким образом, можно сделать вывод, что нами изучаемая тема недостаточно изучена в литературе, и наше исследование является актуальным в связи с тем, что многие производные 1,2,4-триазин-3-тиона используются для лечения вирусных и грибковых заболеваний.

2 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

2.1 Реакции алкилирования 5-фенил-1,2,4-триазин-3-тиона

В работе [20] реакцией алкилирования 5-фенил-1,2,4-триазин-3-тиона (**2.1**) бромистым аллилом в ацетоне в присутствии триэтиламина получен 3-аллилсульфанил-5-фенил-1,2,4-триазин (**2.2**) с выходом 43% (чистый продукт выделили перекристаллизацией из гексана). Мы повторили эксперимент, но выделение аллилсульфида осуществляли экстракцией хлороформом из водной эмульсии. При этом выход увеличился до 74% (схема 2.1).

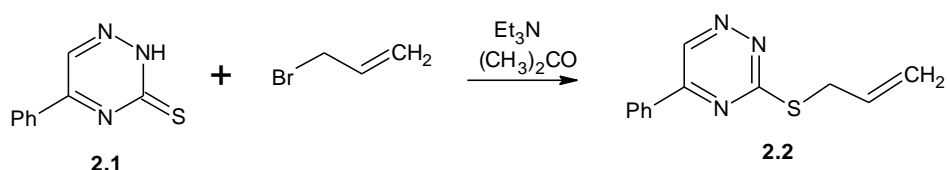


Схема 2.1 – Синтез 3-аллилсульфанил-5-фенил-1,2,4-триазина **2.2**

Нами впервые осуществлены реакции алкилирования соединения **2.1** 2-метил-3-хлор-1-пропеном, 2,3-дибромпропеном-1, бромистым пропаргилом и циннамил хлоридом в аналогичных условиях. При этом нами получены 3-(2-метилпропен-2-ил)сульфанил-, 3-(2-бромпропен-2-ил)сульфанил-, 3-пропаргилсульфанил и транс-3-циннамилсульфанил-5-фенил-1,2,4-триазины (**2.3–2.6** соответственно), с достаточно хорошими выходами (схема 2.2).

По величине константы спин-спиновой ($^3J = 15.7$ Гц) взаимодействия протона группы $-\text{CH}=\text{C}$ с протоном группы $=\text{CH}-\text{Ph}$, можно сказать, что соединение **2.6** находится в виде транс изомера.

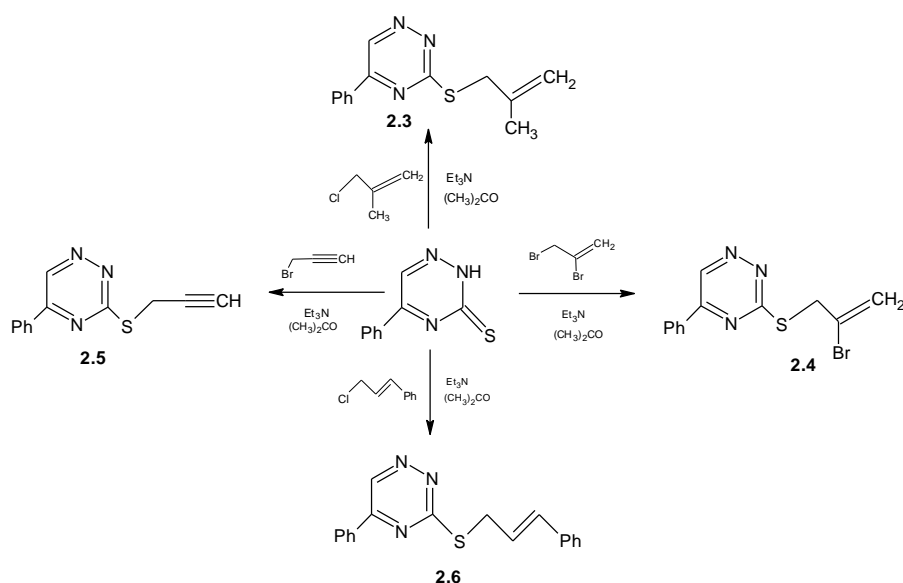


Схема 2.2 – Синтез 3-(R)сульфанил-5-фенил-1,2,4-триазина **2.3–2.6**

В спектрах ЯМР ^1H продуктов алкилирования **2.2–2.6** (рисунки 2.1–2.4) наблюдаются сигналы протонов группы SCH_2 в области 3.99–4.38 м.д. Наличие электронодонорной группы CH_3 в случае соединения **2.3** по сравнению с аллилсульфидом **2.2** приводит к небольшому смещению (на 0.03 м.д.) данного сигнала в сильное поле, а наличие в соединении **2.4** атома брома, проявляющего электроноакцепторные свойства, приводит к смещению в более слабое поле на 0.39 м.д.

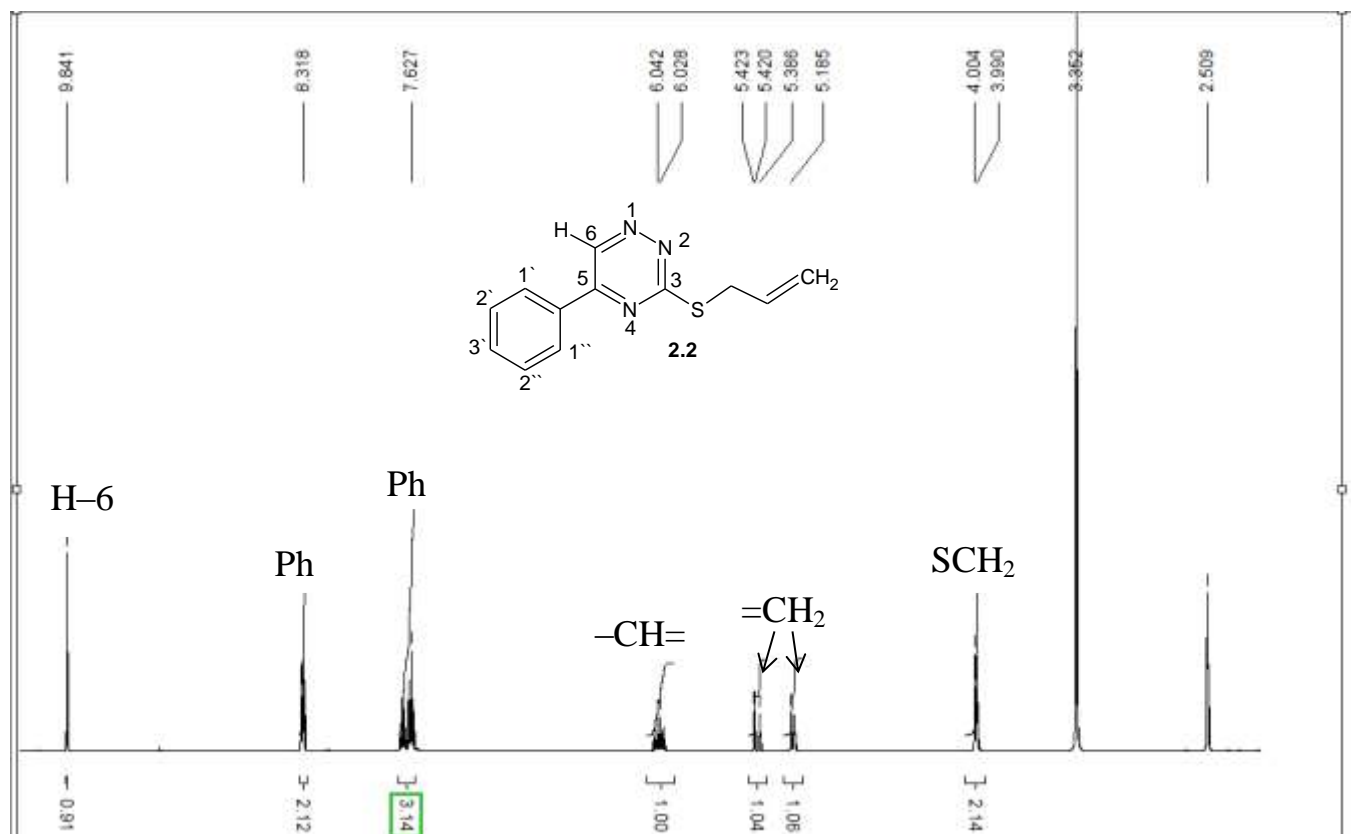


Рисунок 2.1 – Спектр ЯМР ^1H 3-аллилсульфанил-5-фенил-1,2,4-триазина **2.2**

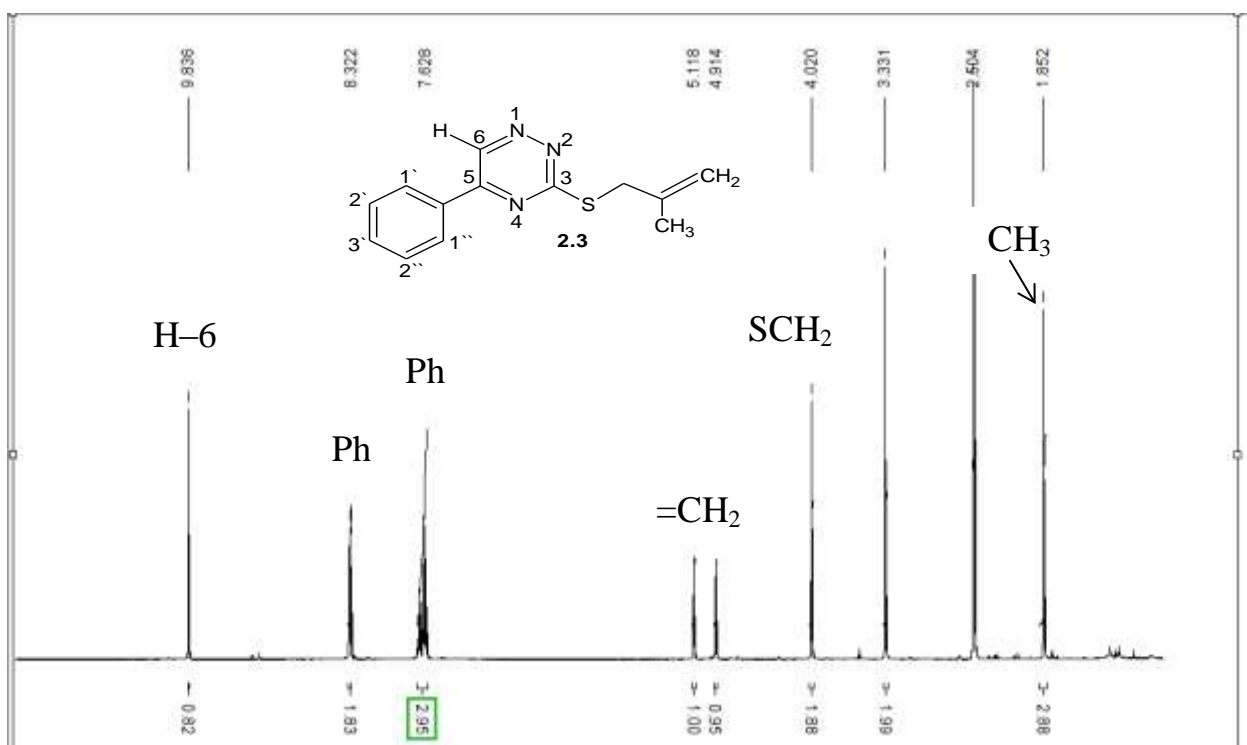


Рисунок 2.2 – Спектр ЯМР ¹H 3-(2-метилпропен-2-ил)сульфанил-5-фенил-1,2,4-триазина **2.3**

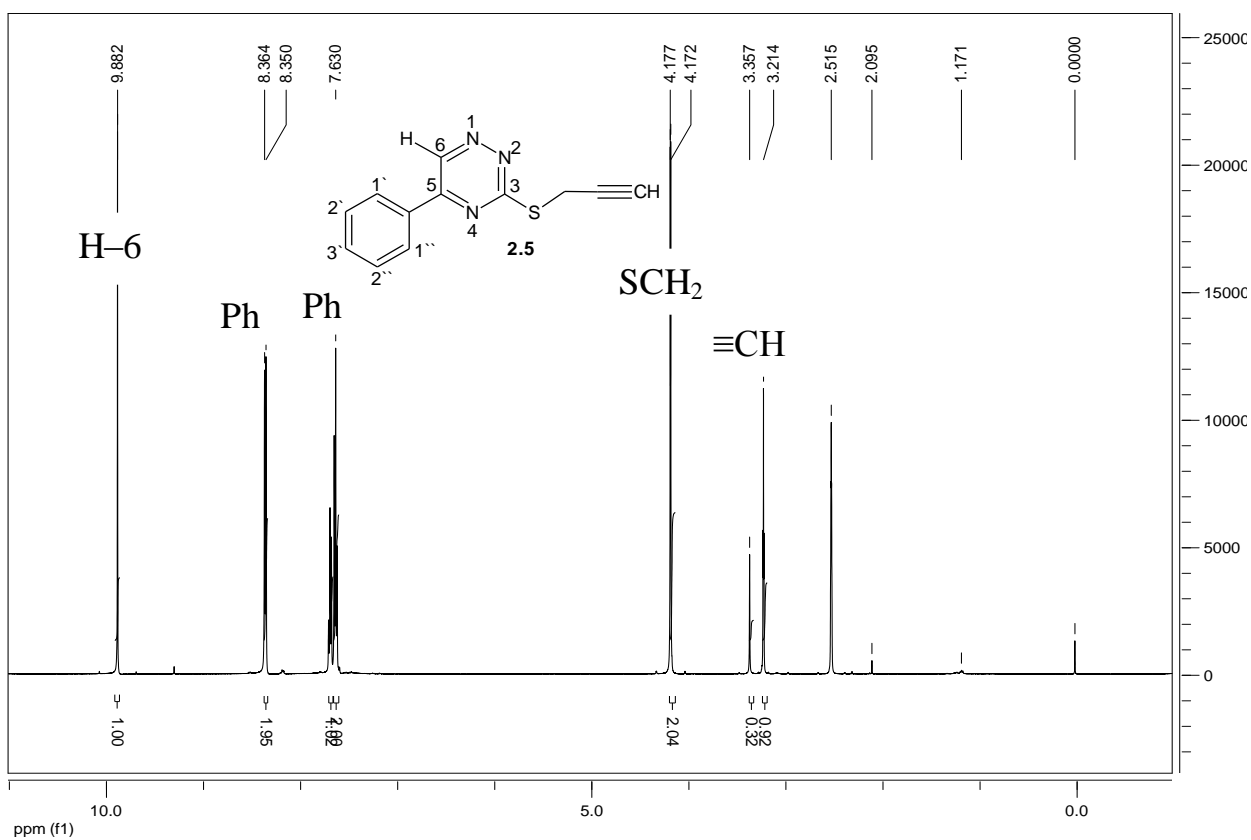


Рисунок 2.3 – Спектр ЯМР ¹H 3-пропаргилсульфанил-5-фенил-1,2,4-триазина **2.5**

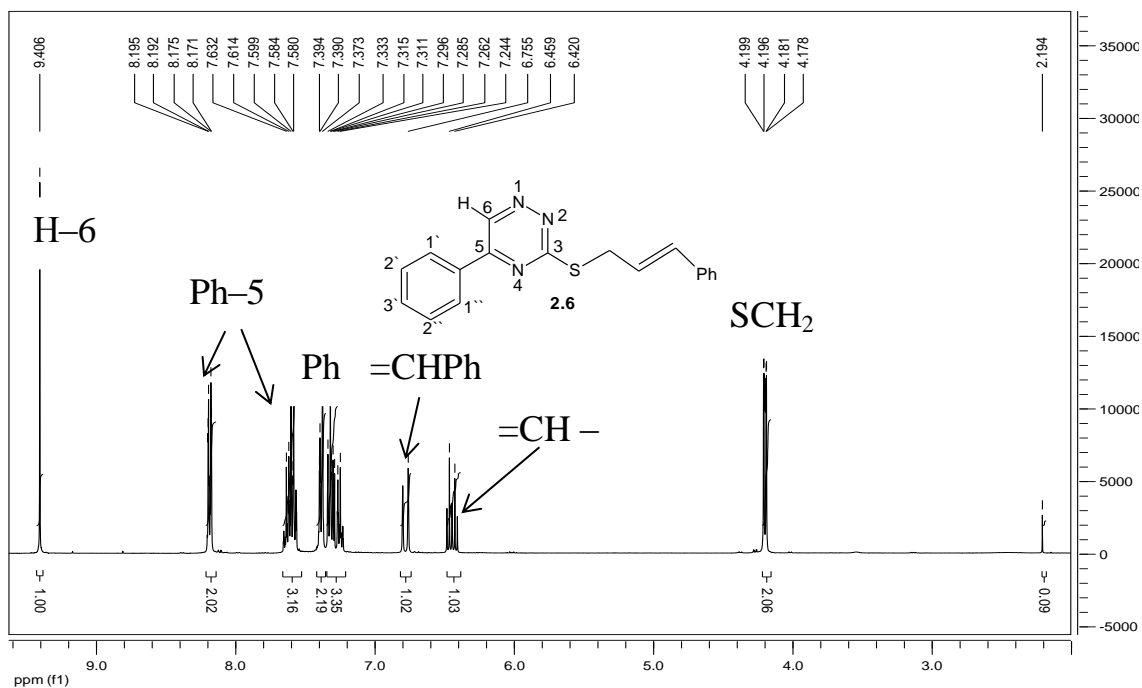


Рисунок 2.4 – Спектр ЯМР ¹H 3-циннамилсульфанил-5-фенил-1,2,4-триазина **2.6**

В спектре ЯМР ¹³C соединения **2.3** (рисунок 2.5) сигнал в сильном поле при 21.3 м.д. относится к сигналу углерода метильной группы, углерод группы SCH₂ дает сигнал при 36.46 м.д., самый слабый сигнал (при 171.86 м.д.) дает углерод триазинового цикла, связанный с двумя атомами азота и одним атомом серы (C-3). В случае соединения **2.5** (см. рисунок 2.6) сигнал в сильном поле при 18.6 м.д. образует углерод группы SCH₂. В спектре соединения **2.6** (рисунок 2.7) углерод группы SCH₂ дает сигнал при 33.36 м.д.

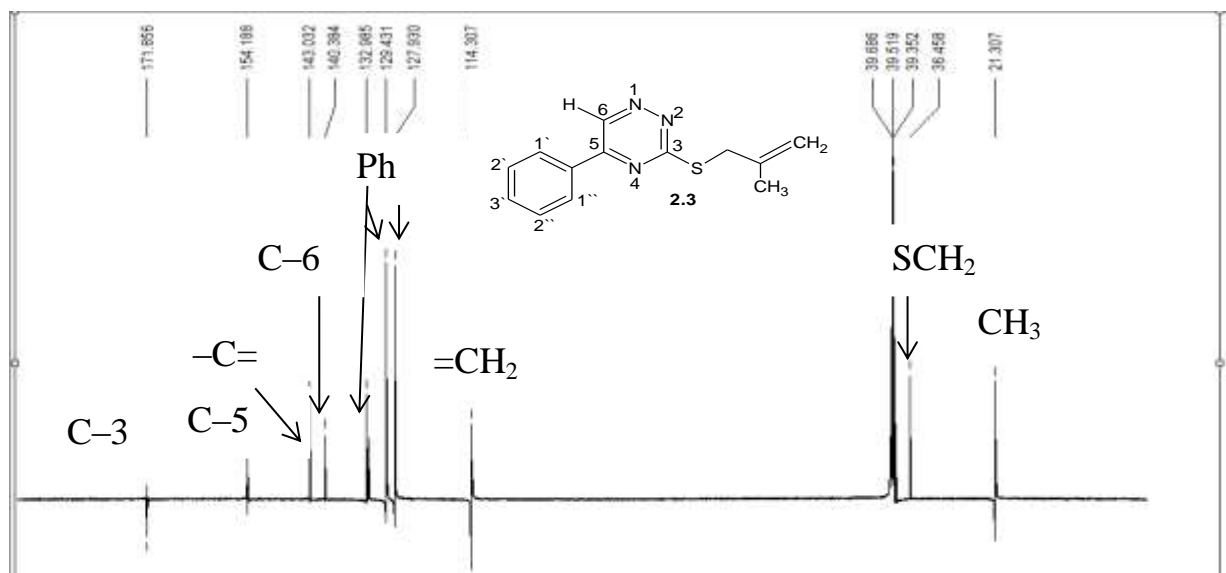


Рисунок 2.5 – Спектр ЯМР ¹³C 3-(2-метилпропен-2-ил)сульфанил-5-фенил-1,2,4-триазина **2.3**

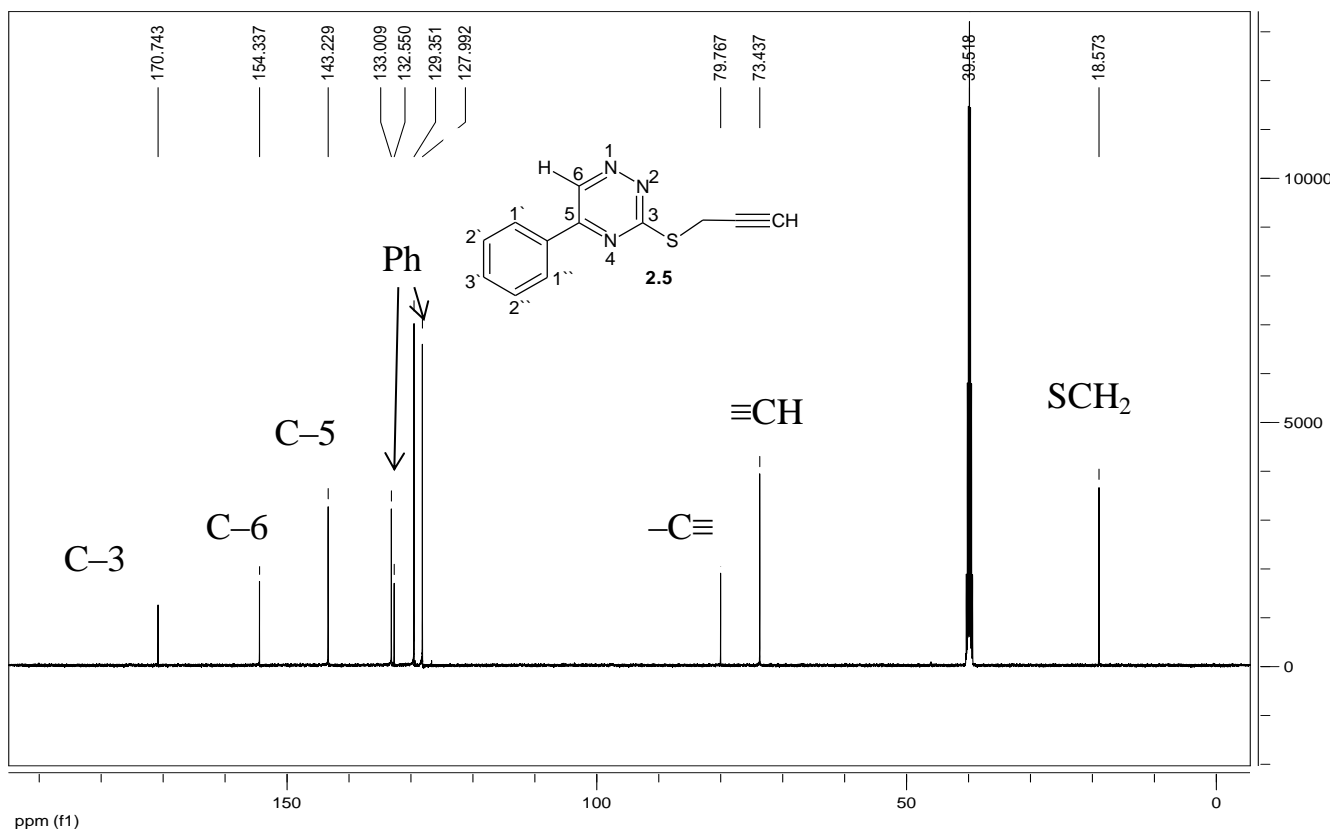


Рисунок 2.6 – Спектр ЯМР ¹³C 3-пропаргилсульфанил-5-фенил-1,2,4-триазина 2.5

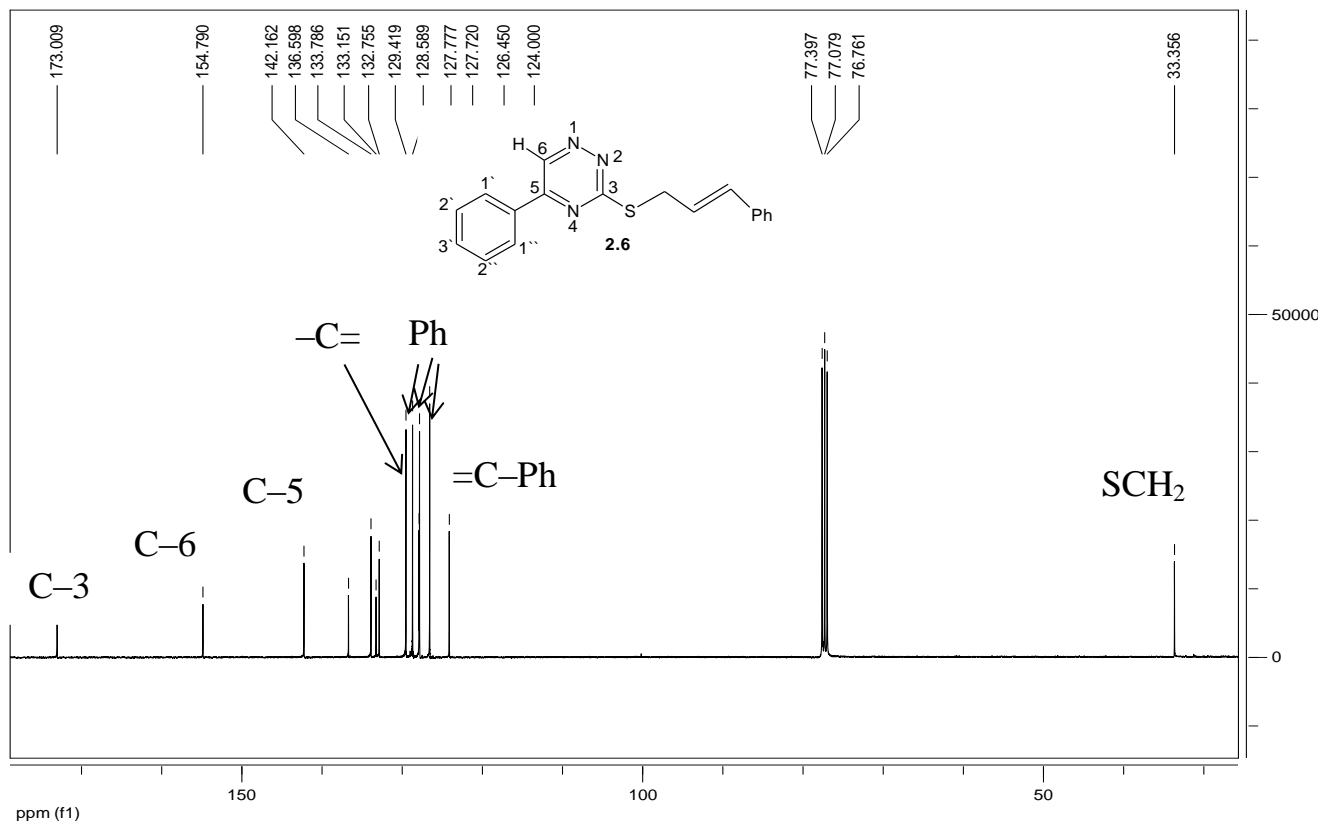


Рисунок 2.7 – Спектр ЯМР ¹³C 3-циннамилсульфанил-5-фенил-1,2,4-триазина 2.6

Данные спектров ЯМР ^1H и ^{13}C соединений **2.3–2.6** приведены в таблице 2.1.

В масс-спектре пропаргилсульфида **2.5** (рисунок 2.8) имеется пик молекулярного иона с m/z 227 небольшой интенсивности (3%). Самый интенсивный пик в масс-спектре можно отнести к катион-радикалу, образуемому при одновременном отщеплении от молекулярного иона молекулы азота и пропаргилтиоцианата (схема 2.3). Характерным для масс-спектра также является пик, соответствующий совместному отщеплению N_2 и пропаргильного радикала.

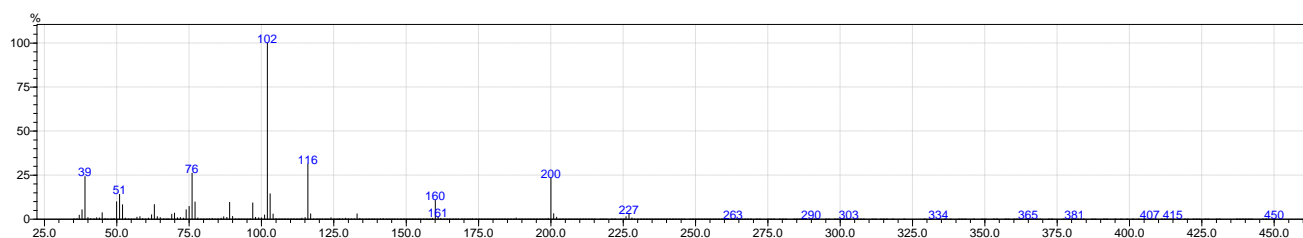


Рисунок 2.8 – Масс-спектр соединения **2.5**

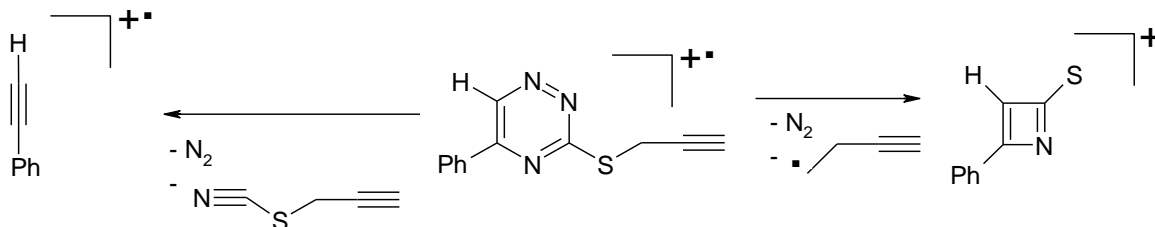
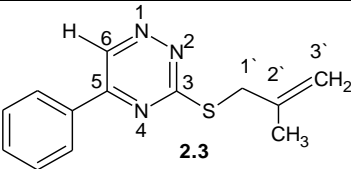
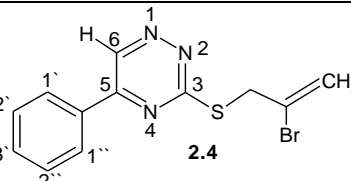
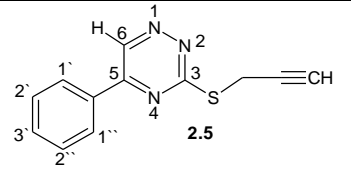
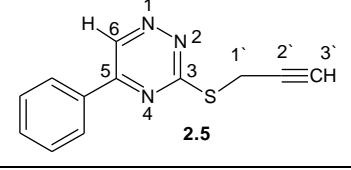
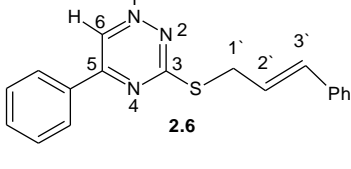


Схема 2.3 – Схема фрагментации 3-пропаргилсульфанил-5-фенил-1,2,4-триазина **2.5**

Таблица 2.1 – Данные спектров ЯМР ^1H аллилсульфидов **2.2–2.6**

Соединение	Данные спектра ЯМР ^1H и ^{13}C , м.д.	Выход, %
<p>2.2</p>	3.99 (2H, д., $^3J = 6.8$ Гц, SCH_2); 5.18 (1H, д., $^2J = 10.0$ Гц, $=\text{CH}_2(\text{H}_b)$); 5.42 (1H, д., $^2J = 10.0$, $^4J = 1.3$ Гц, $=\text{CH}_2(\text{H}_a)$); 5.99–6.07 (1H, м., $-\text{CH}=\text{}$); 7.61–7.69 (3H, м., H_2' , H_2'' , H_3'); 8.31–8.33 (2H, м., H_1' , H_1''); 9.84 (1H, с., H_6).	74
<p>2.3</p>	1.85 (3H, с., CH_3); 4.02 (2H, с., SCH_2); 4.91 (1H, д., $^2J = 1.41$ Гц, $=\text{CH}_2(\text{H}_b)$); 5.12 (1H, д., $^2J = 1.41$ Гц, $=\text{CH}_2(\text{H}_a)$); 7.61–7.70 (3H, м., H_2' , H_2'' , H_3'); 8.31–8.34 (2H, м., H_1' , H_1''); 9.84 (1H, с., H_6).	87

Окончание таблицы 2.1

Соединение	Данные спектра ЯМР ^1H и ^{13}C , м.д.	Выход, %
	21,31 (CH_3), 36.46 ($\text{C}-1'$), 114.31 ($\text{C}-2'$), 127.93 ($(o\text{-Ph})-5$), 129.43 ($(n\text{-Ph})-5$), 132.99 ($(m\text{-Ph})-5$), 140.38 ($\text{C}-6$), 143.03 ($\text{C}-2'$), 154.19 ($\text{C}-5$), 171.86 ($\text{C}-3$).	
	4.38 (2H, с., SCH_2); 5.58 (1H, д., $^2J = 1.81$ Гц, $=\text{CH}_2(\text{H}_b)$); 6.12 (1H, д., $^2J = 1.81$ Гц, $=\text{CH}_2(\text{H}_a)$); 7.53–7.65 (3H, м., $\text{H}_{2'}$, $\text{H}_{2''}$, H_3); 8.29–8.31 (2H, м., H_1 , $\text{H}_{1''}$); 9.75 (1H, с., H_6).	98
	3.21 (1H, с., $\equiv\text{CH}$); 4.17 (2H, с., SCH_2); 7.63 (3H, м., $\text{H}_{2'}$, $\text{H}_{2''}$, H_3); 8.35–8.36 (2H, м., H_1 , $\text{H}_{1''}$); 9.88 (1H, с., H_6).	85
	18.57 ($\text{C}-1'$), 73.44 ($\text{C}-3'$), 79.77 ($\text{C}-2'$), 127.99 ($(o\text{-Ph})-5$), 129.35 ($(n\text{-Ph})-5$), 132.55 ($(m\text{-Ph})-5$), 133.01 ($(u\text{-Ph})-5$), 143.23 ($\text{C}-5$), 154.34 ($\text{C}-6$), 170.74 ($\text{C}-3$).	
	4.18 (д.д., 2H, SCH_2 , $^3J = 7.2$, $^4J = 1.1$ Гц), 6.44 (д.т., 1H, $-\text{CH}=\text{C}$, $^3J = 15.7$, $^4J = 7.2$ Гц), 6.76 (д., 1H, $=\text{CHPh}$, $^3J = 15.7$ Гц), 7.23–7.39 (м., 5H, $\text{Ph}-3'$), 7.56–7.65 (м., 3H, $\text{Ph}-5$), 8.17–8.20 (м., 2H, $\text{Ph}-5$), 9.41 (с., 1H, $\text{H}-6$).	90
	33.36 ($\text{C}-1'$), 124.00 ($\text{C}-3'$), 126.45 ($(o\text{-Ph})-5$), 127.72 ($(n\text{-Ph})-3'$), 127.78 ($(o\text{-Ph})-3'$), 128.59 ($(m\text{-Ph})-3'$), 129.42 ($(n\text{-Ph})-5$), 132.76 ($(m\text{-Ph})-5$), 133.15 ($(u\text{-Ph})-5$), 133.78 ($\text{C}-2'$), 136.60 ($(u\text{-Ph})-3'$), 142.16 ($\text{C}-5$), 154.79 ($\text{C}-6$), 173.00 ($\text{C}-3$).	

2.2 Реакции гетероциклизации аллилсульфидов под действием галогенов

В работе [20] осуществлена гетероциклизация аллилсульфида **2.2** под действием иода в эфире. Нами данное взаимодействие проведено в хлороформе. При этом получен трийодид 3-йодметил-7-фенил-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*b*]-[1,2,4]триазиния (**2.7**) в ЯМР ^1H спектре которого наблюдаются сигналы протона группы SCH_2 при 4.06 м.д. и 4.53 м.д., протоны CH_2I при 4.12 м.д., мультиплет протона $\text{H}-3$ при 5.78–5.82 м.д. Согласно литературным данным [20] при растворении в ацетоне и добавлении NaI соединение **2.7** переходит в соответствующий моноиодид (**2.8**) (схема 2.4). Однако по данным спектра ЯМР ^1H ,

полученного нами, мы предполагаем, что при этом реакция идет дальше с образованием иодида 3-метил-7-фенил[1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазиния (**2.9**). Об этом свидетельствует наличие сигнала протонов метильной группы при 2.75 м.д. и сигнала протона SC–H тиазольного цикла в слабом поле. При этом отсутствуют в спектре сигналы протона в положении С–3, иодметильной и SCH₂ – группы, характерные для структуры **2.8**.

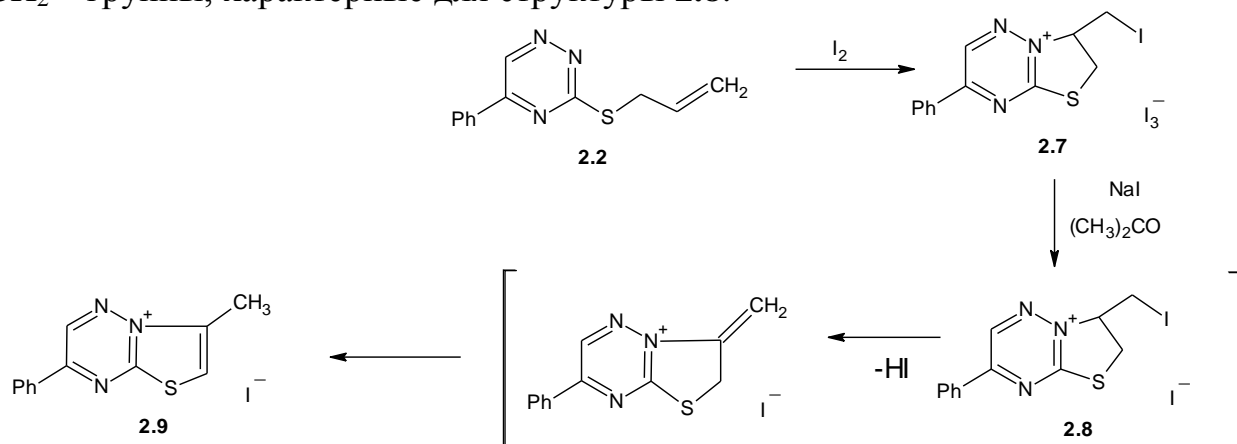


Схема 2.4 – Гетероциклизация 3-аллилсульфанил-5-фенил-1,2,4-триазина **2.2** под действием иода

Спектры ЯМР ¹H трииодида **2.7** и моноиодида **2.9** представлены на рисунках 2.9, 2.10.

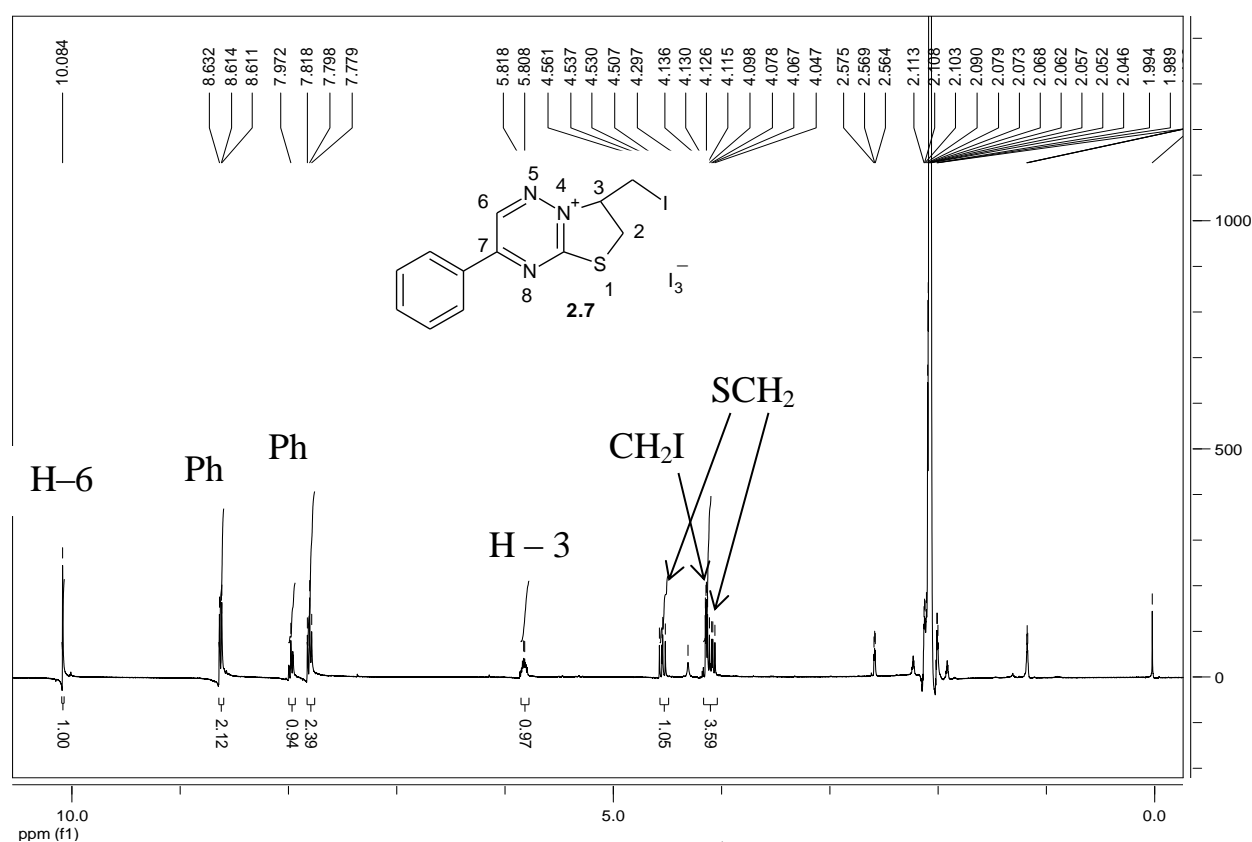


Рисунок 2.9 – Спектр ЯМР ¹H трииодида 3-иодметил-7-фенил-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазиния **2.7**

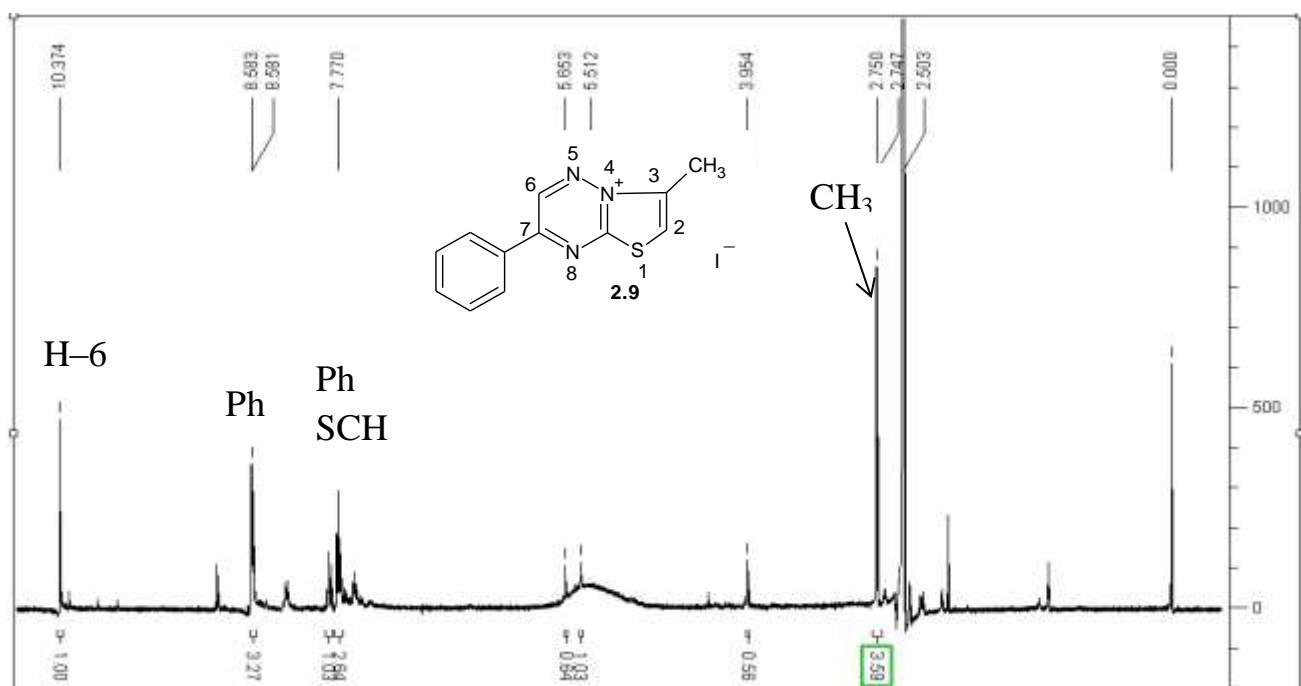


Рисунок 2.10 – Спектр ЯМР ^1H моноиодида
3-метил-7-фенил[1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазиния **2.9**

Бромирование аллилсульфида мы также как и в работе [20] осуществляли в хлороформе. При этом был получен трибромид 3-бромметил-7-фенил-2,3-дигидро [1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазиния (**2.10**), который при обработке ацетоном переходит в соответствующий монобромид (**2.11**) (схема 2.5).

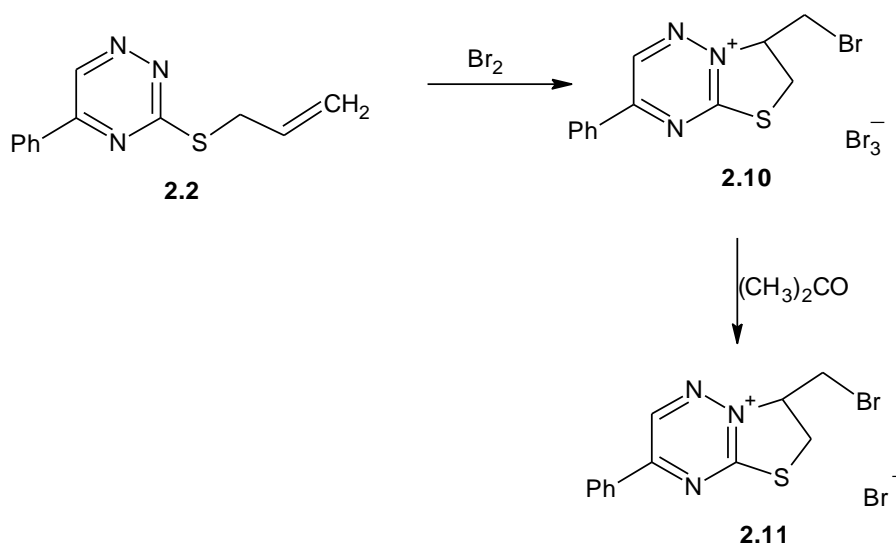


Схема 2.5 – Гетероциклизация 3-аллилсульфанил-5-фенил-1,2,4-триазина **2.2** под действием брома

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C монобромида **2.11** представлены на рисунках 2.11, 2.12.

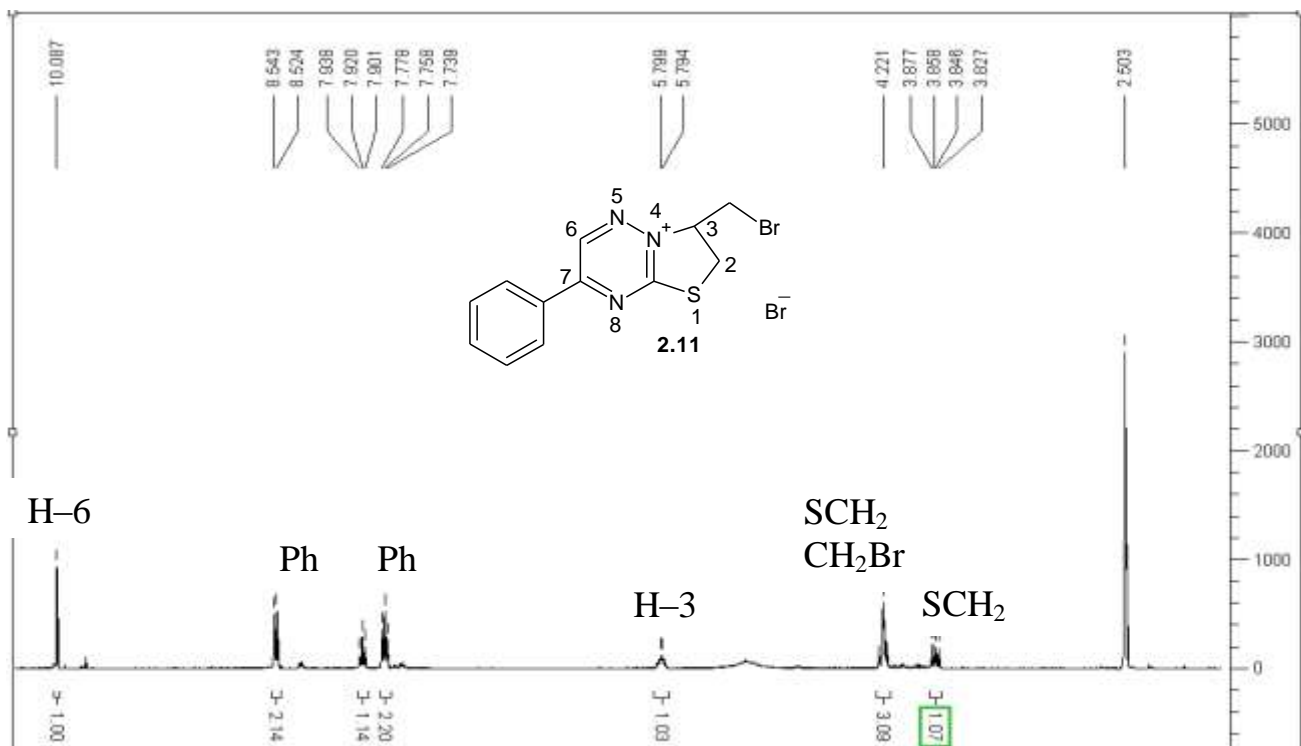


Рисунок 2.11 – Спектр ЯМР ¹H монобромида 3-бромметил-7-фенил-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4] триазиния **2.11**

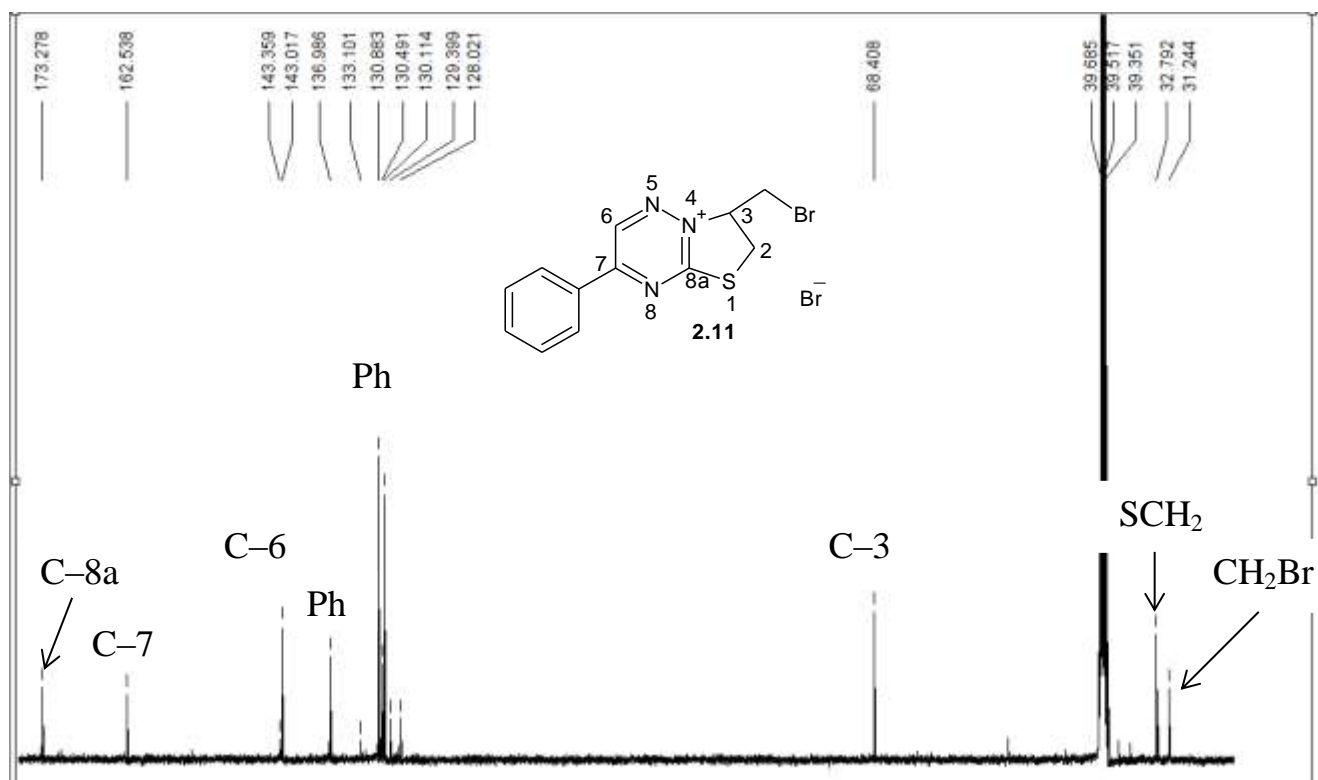


Рисунок 2.12 – Спектр ЯМР ¹³C монобромида 3-бромметил-7-фенил-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4] триазиния **2.11**

Для металлилсульфида **2.3** нами также были изучены реакции гетероциклизации под действием иода и брома, которые аналогично приводят к образованию трииодида 3-иодметил-3-метил-7-фенил-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазиния и трибромидом 3-бромметил-3-метил-7-фенил-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазиния (**2.12** и **2.13**, соответственно), которые были переведены в соответствующие моногалогениды (**2.14**, **2.15**) (схема 2.6).

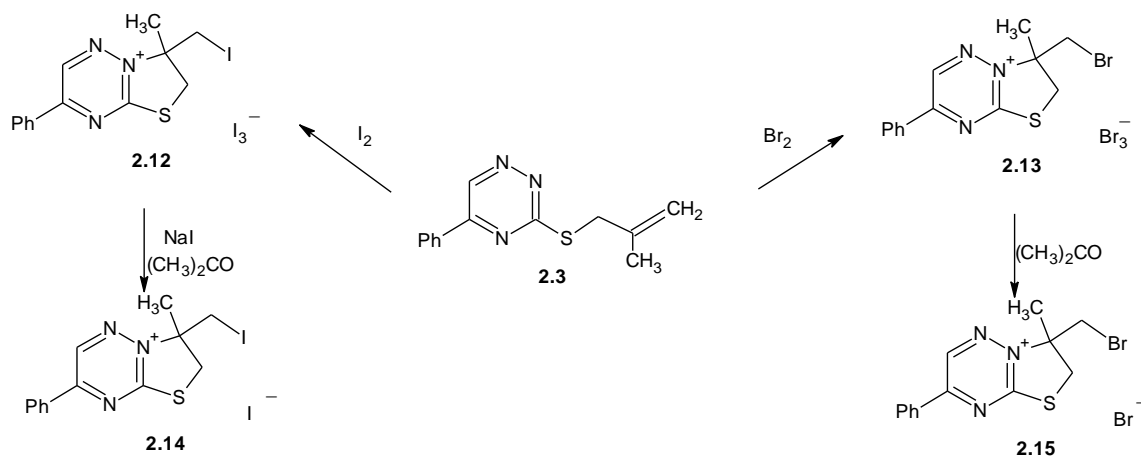


Схема 2.6 – Гетероциклизация 3-(2-метилпропен-2-ил)сульфанил)-5-фенил-1,2,4-триазина **2.3**

Спектры ЯМР 1H и ^{13}C моноиодида **2.14** и ЯМР 1H и ^{13}C монобромидом **2.15** представлены на рисунках 2.13–2.16.

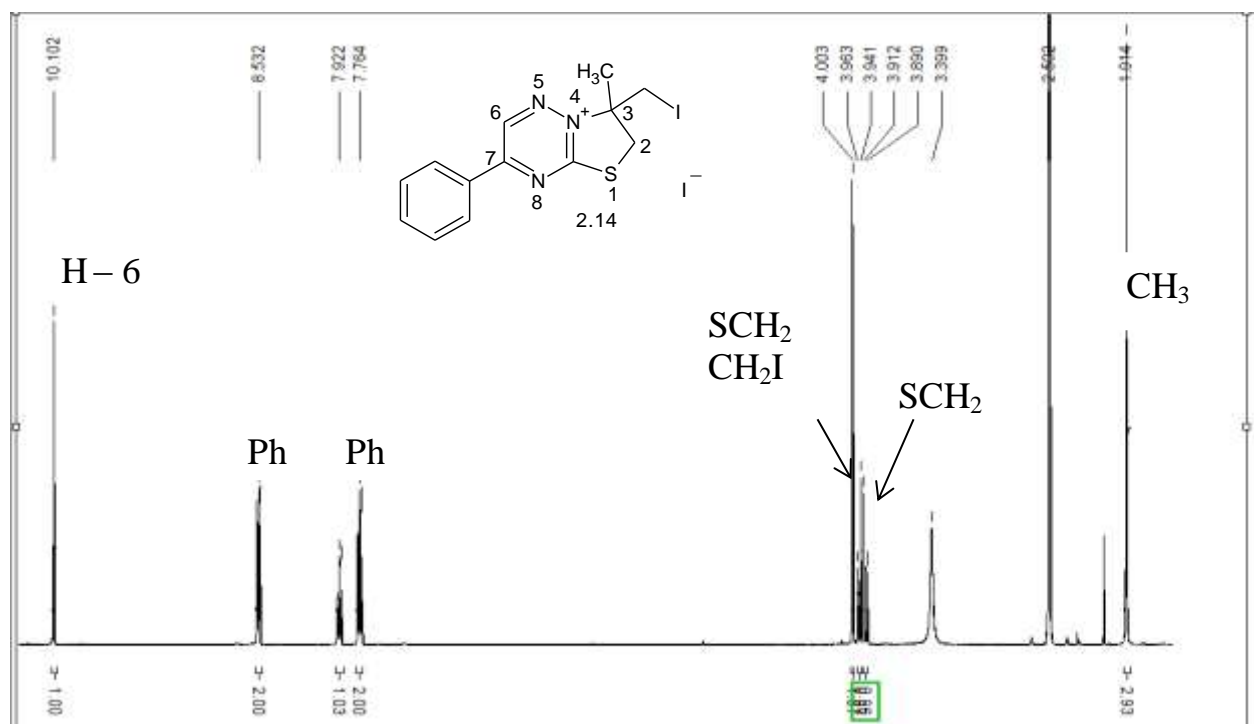


Рисунок 2.13 – Спектр ЯМР 1H моноиодида 3-иодметил-3-метил-7-фенил-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазиния **2.14**

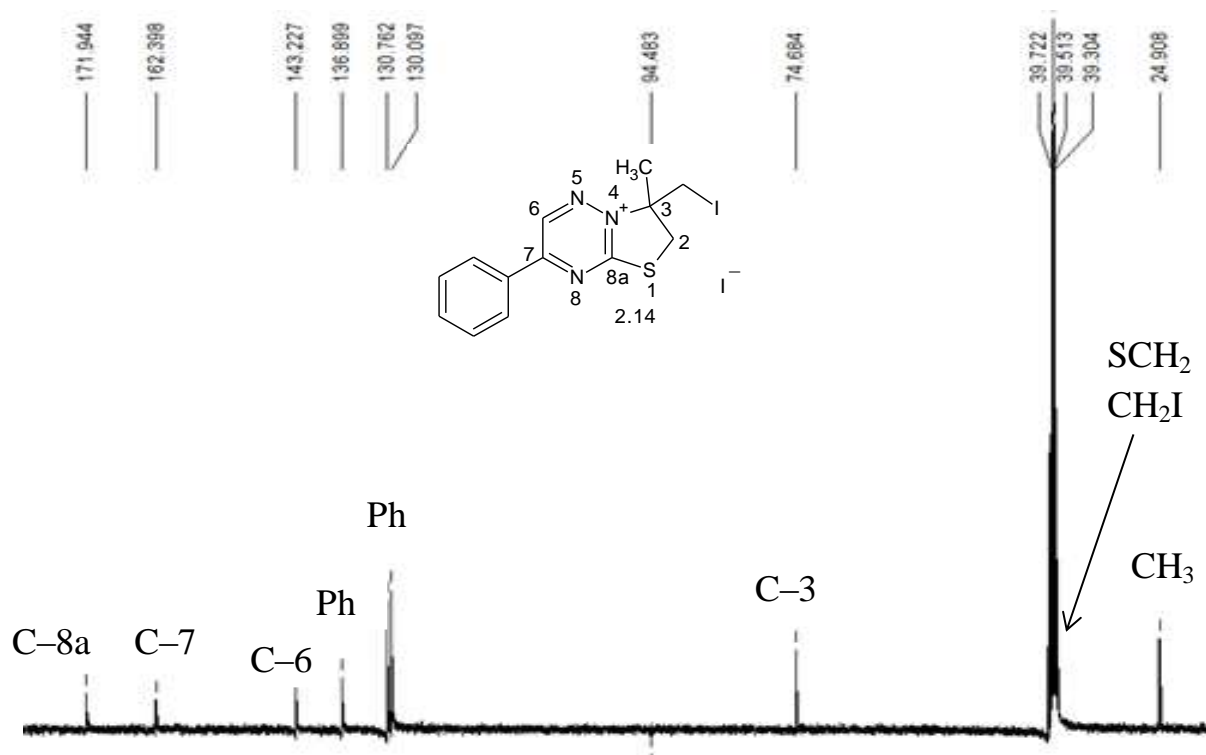


Рисунок 2.14 – Спектр ЯМР ¹³C моноиодида
3-иодметил-3-метил-7-фенил-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазиния **2.14**

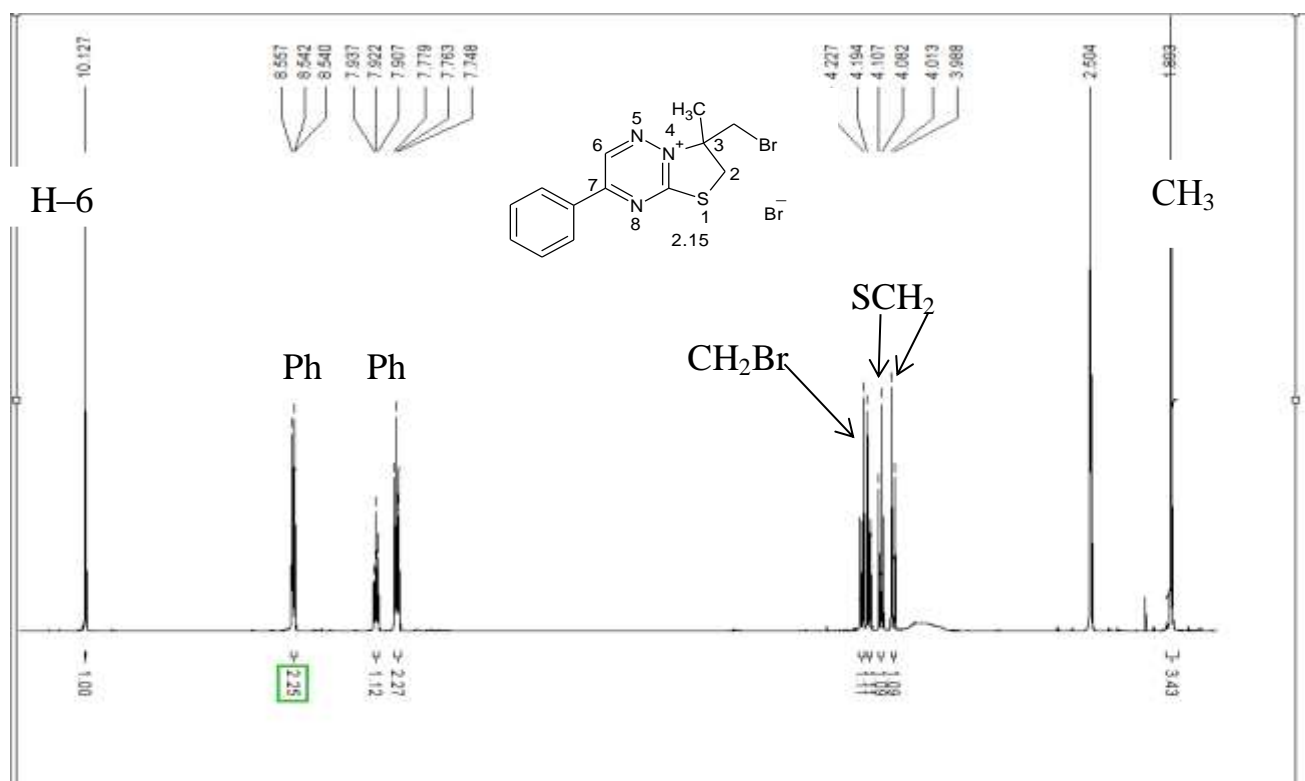


Рисунок 2.15 – Спектр ЯМР ¹H монобромид
3-бромметил-3-метил-7-фенил-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазиния **2.15**

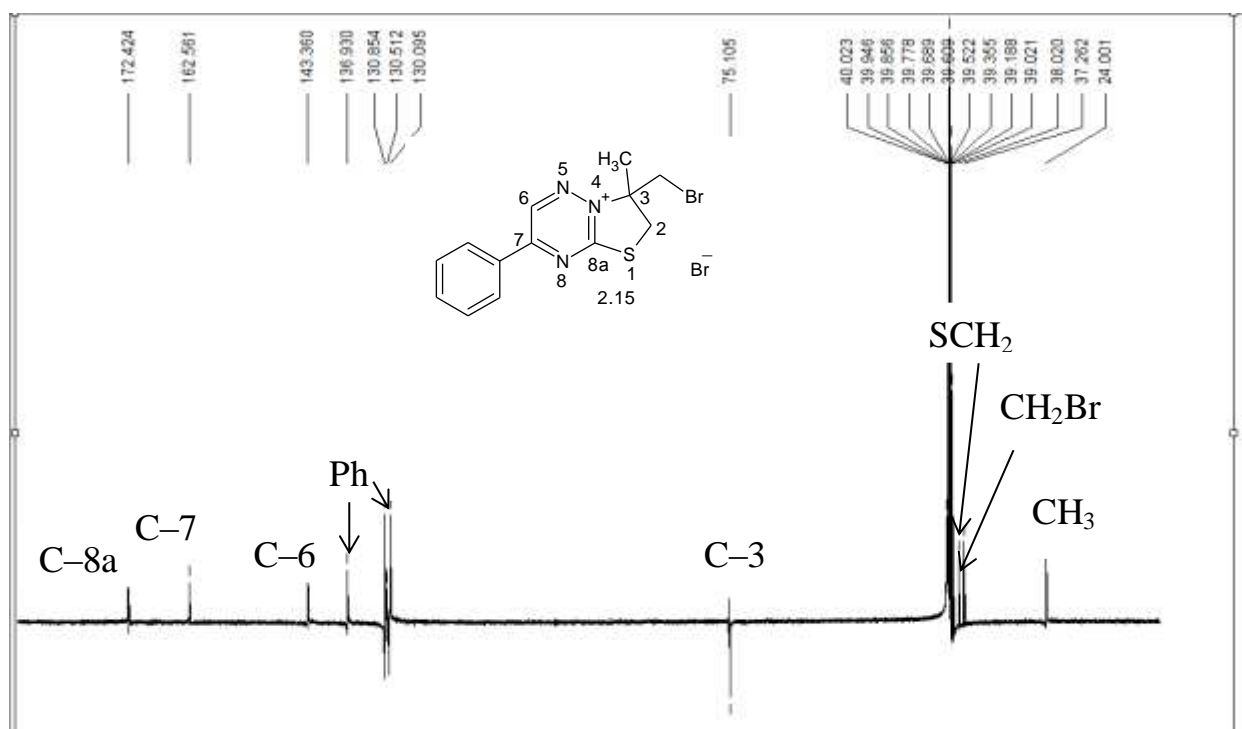


Рисунок 2.16 – Спектр ЯМР ^{13}C монобромида
3-бромметил-3-метил-7-фенил-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазины **2.15**

Бромаллилсульфид **2.4** в отличие от аллилсульфидов **2.2** и **2.3** не вступает в реакцию гетероциклизации под действием иода, что может быть обусловлено влиянием электроноакцепторного атома брома при двойной связи в аллильном фрагменте. По-видимому, происходит образование комплекса аллилбромида **2.4** с иодом, который легко разрушается до исходного соединения под действием тиосульфата натрия.

В случае взаимодействия бромаллилсульфида **2.4** с бромом мы предполагаем аналогично имеющимся в литературе данным [20], что реакция не останавливается на стадии образования бромида 3-бром-3-бромметил-7-фенил-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4] триазины (**2.16**), а идет его дальнейшее дегидробромирование с образованием бромида 3-бромметил-7-фенил[1,3]-тиазоло[3,2-*b*][1,2,4] триазины (**2.17**) (схема 2.7). Об этом свидетельствует отсутствие в спектре ЯМР ^1H сигнала протонов SCH_2 и наличие дополнительного сигнала ароматического протона SCH тиазольного цикла при 7.57–7.65 м.д.

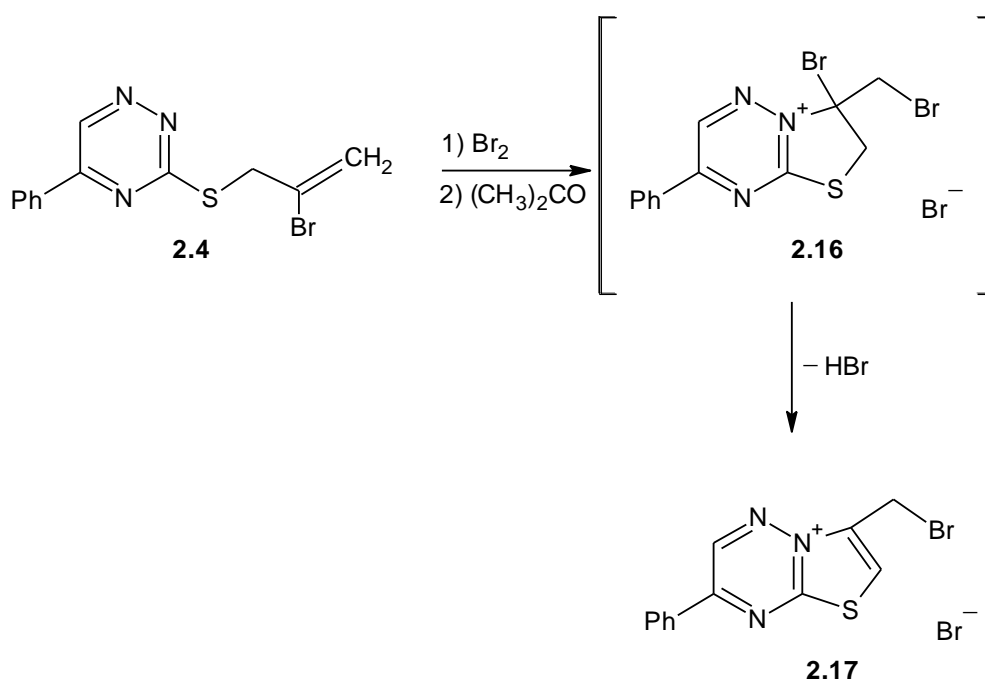


Схема 2.7 – Гетероциклизация 3-(2-бромпропен-2-ил)сульфанил-5-фенил-1,2,4-триазина **2.4** под действием брома

Спектр ЯМР ^1H бромида **2.17** представлен на рисунке 2.17.

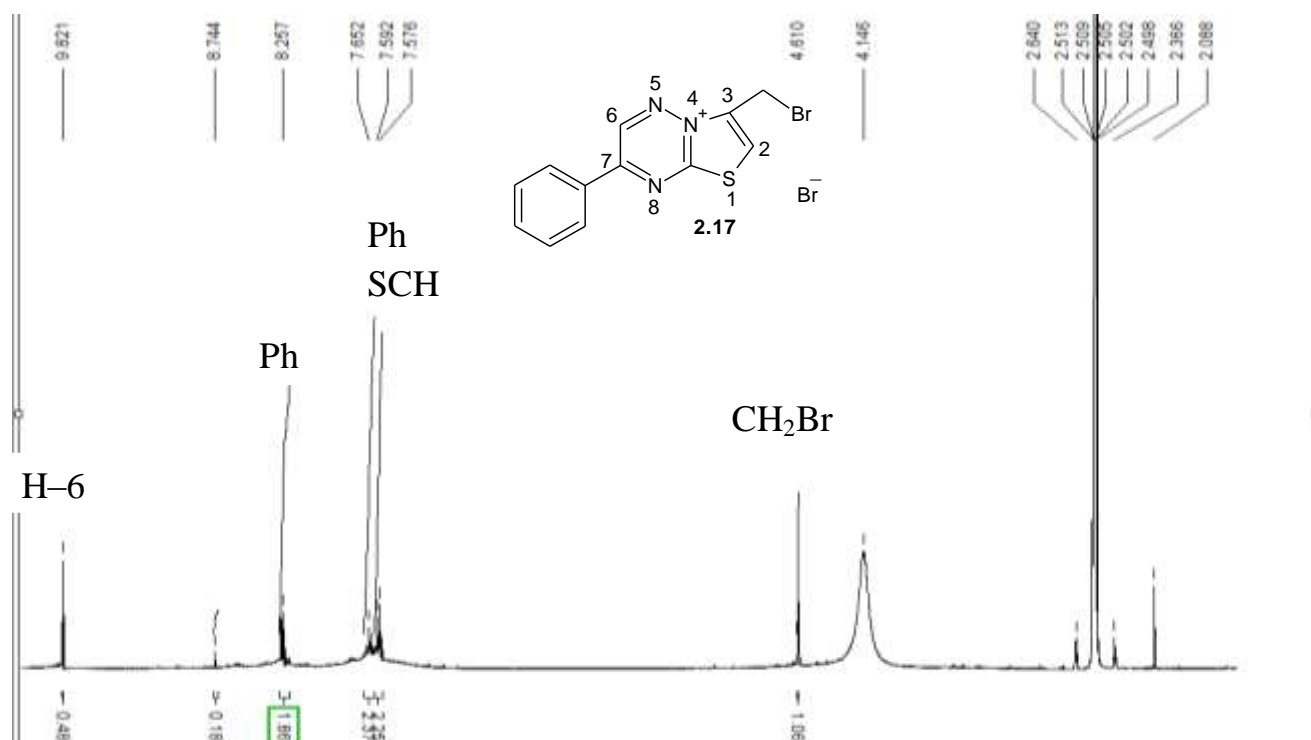


Рисунок 2.17 – Спектр ЯМР ^1H бромида 3-бромметил-7-фенил[1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4] триазиния **2.17**

Для пропаргилсульфида **2.5** нами также были изучены реакции гетероциклизации под действием иода и брома. В случае реакции с иодом

получается трииодид 3-иодметилен-7-фенил-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазиния (**2.18**), который был переведен в соответствующий моноиодид (**2.19**) под действием NaI в ацетоне (схема 2.8). Строение трииодида **2.18** подтверждается методами ЯМР ^1H , ^{13}C и 2D ^1H - ^{13}C HSQC, HMBC, которые подтверждают образование экзоциклической (структура **2.19**), а не эндоциклической связи (структура **2.22**).

Реакция пропаргилсульфида **2.5** с бромом, по-видимому, не останавливается на стадии образования трибромидида 3-бромметилен-7-фенил-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазиния (**2.20**), а идет дальше с образованием бромидида 3-дибромметил-7-фенил[1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазиния (**2.21**) (схема 2.7). Об этом свидетельствует отсутствие в спектре ЯМР ^1H сигнала протонов SCH_2 и присутствие в спектре ЯМР ^{13}C в сильном поле (24.55 м.д.) сигнала углерода, связанного с двумя атомами галогена (группы CHBr_2).

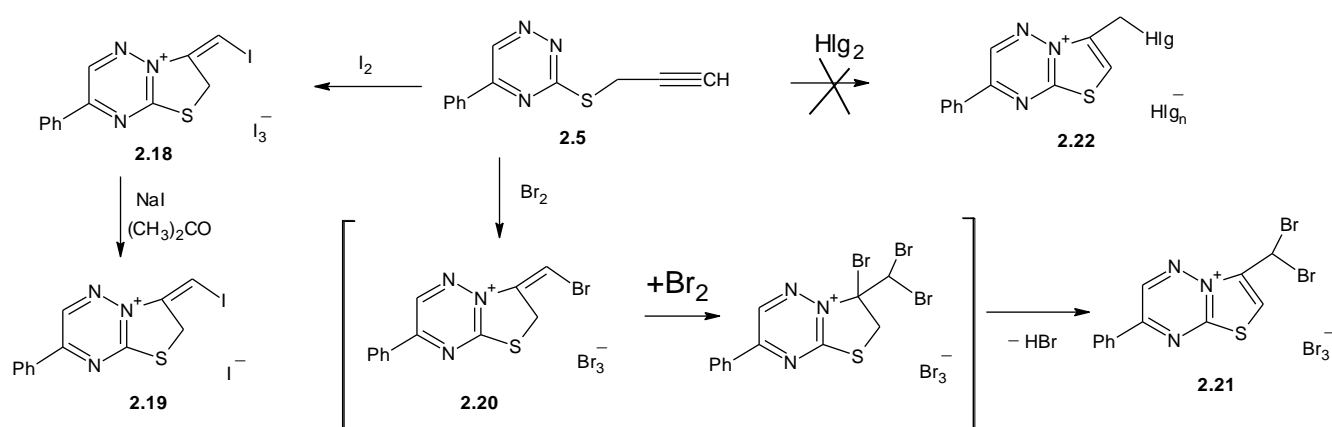


Схема 2.8 – Гетероциклизация 3-пропаргилсульфанил-5-фенил-1,2,4-триазина **2.5** под действием иода и брома

Спектры ЯМР ^1H трииодида **2.18** и ЯМР ^1H и ^{13}C бромидида **2.21** представлены на рисунках 2.18–2.20.

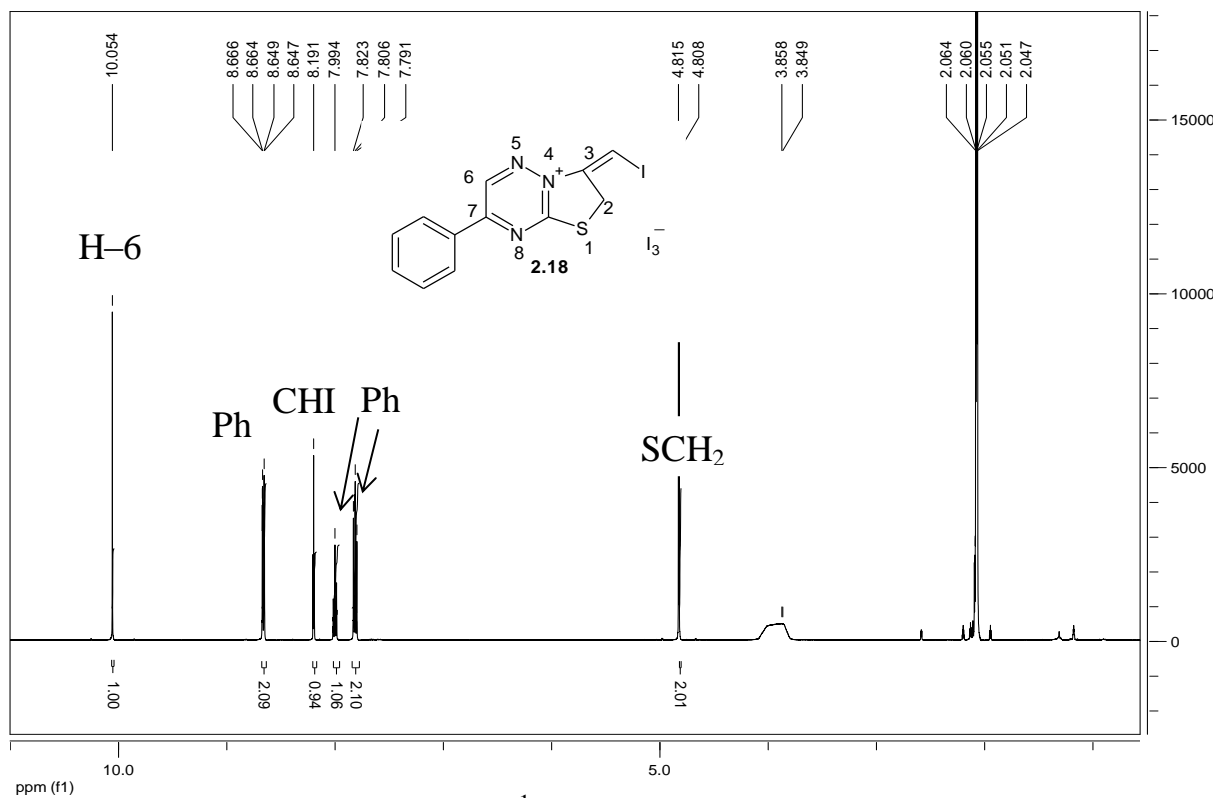


Рисунок 2.18 – Спектр ЯМР ^1H триодида 3-иодметилен-7-фенил-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазиния **2.18**

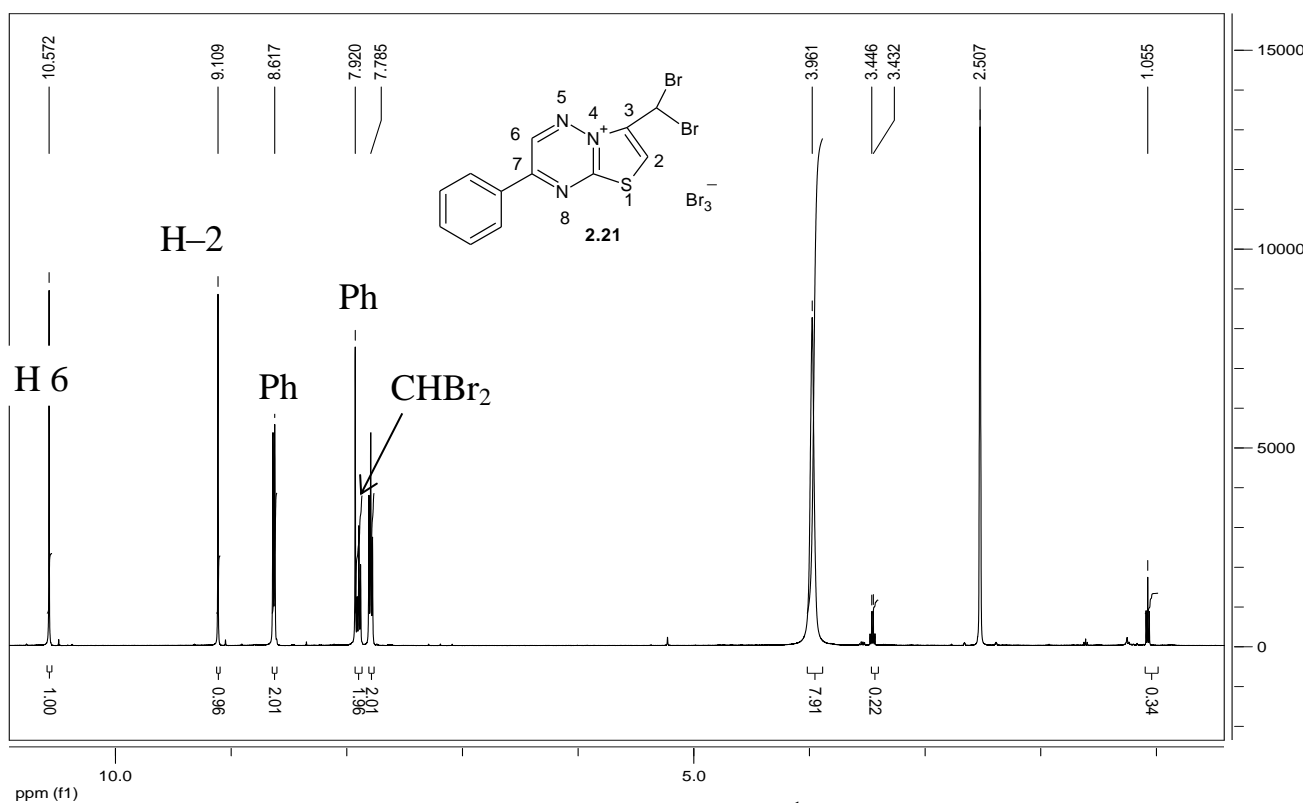


Рисунок 2.19 – Спектр ЯМР ^1H бромиды 3-дибромметил-7-фенил[1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазиния **2.21**

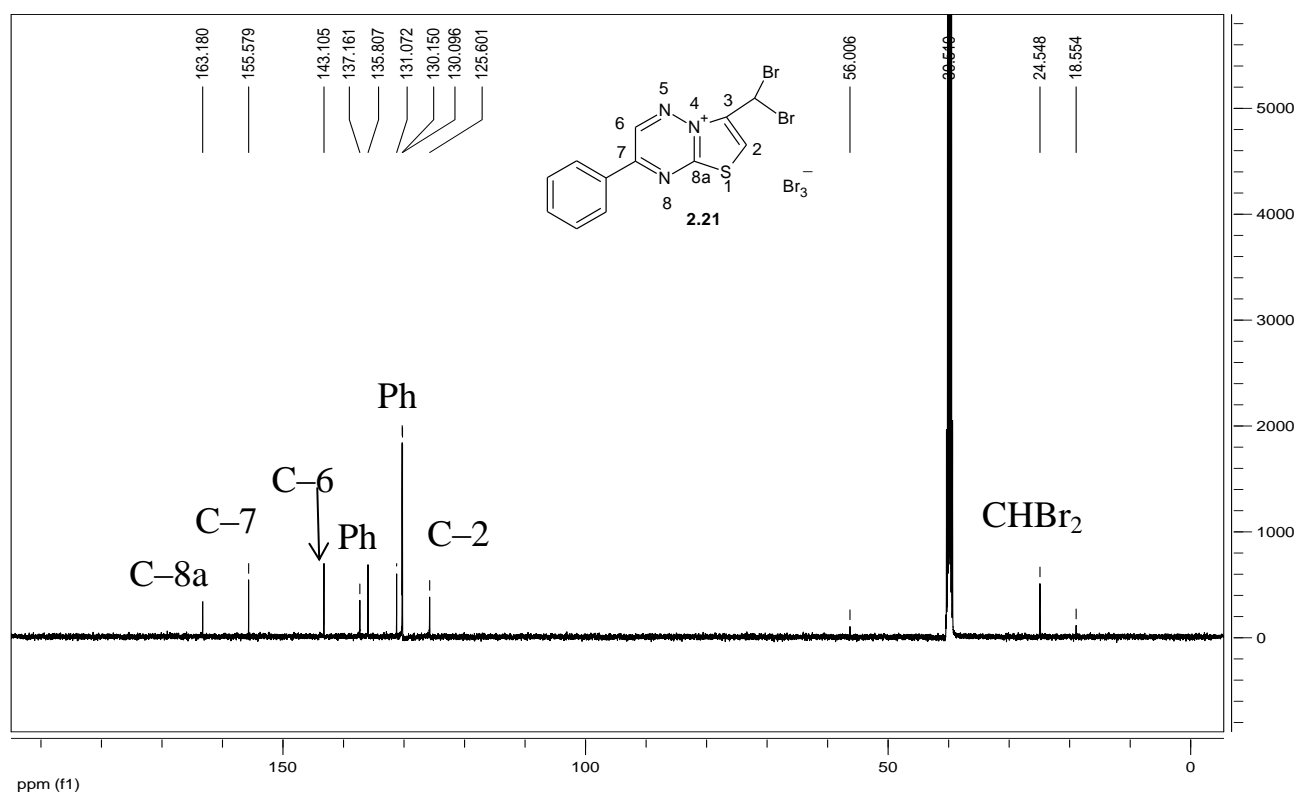


Рисунок 2.20 – Спектр ЯМР ^{13}C бромида
3-дибромметил-7-фенил[1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазиния **2.21**

В отличие от рассмотренных ранее аллилсульфидов **2.2–2.5** гетероциклизация циннамилсульфида **2.6** приводит к анелированию шестичленного тиазинового, а не тиазольного цикла. Взаимодействие циннамилсульфида **2.6** с бромом приводит к получению бромида 2,3-дигидро-3-бром-4,8-дифенил-4*H*-[1,3]тиазино[3,2-*b*][1,2,4]триазиния (**2.23**) (схема 2.9).

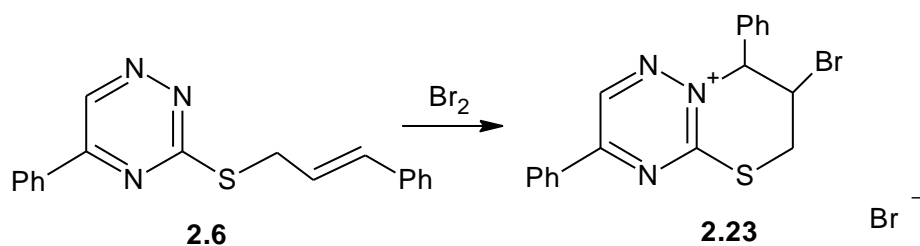


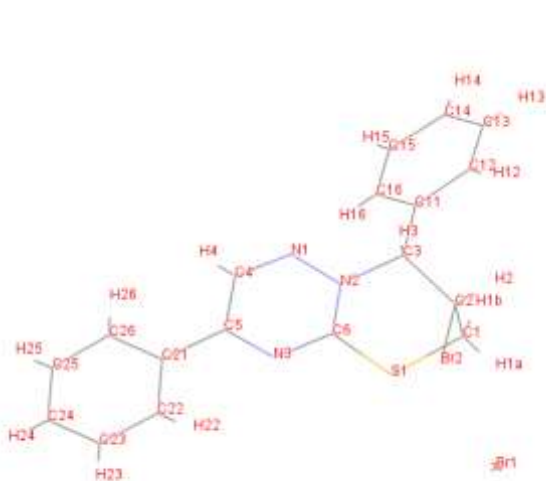
Схема 2.9 – Гетероциклизация 3-циннамилсульфанил-5-фенил-1,2,4-триазина **2.6** под действием брома

Структура бромида **2.23** была установлена методом РСА. Основные кристаллографические данные и результаты уточнения структуры приведены в приложении А. Нумерация атомов, принятая в структурном эксперименте приведена на рисунке 2.21а. По данным РСА в одной ячейке 8 молекул гетероциклического катиона и 8 ионов брома. Плоскость гетероцикла и плоскость фенильного заместителя в 4 положении образует угол $88,71^\circ$ (рисунок 2.21б). Атомы триазиниевого гетероцикла, серы, C(1) и C(3) лежат практически в одной

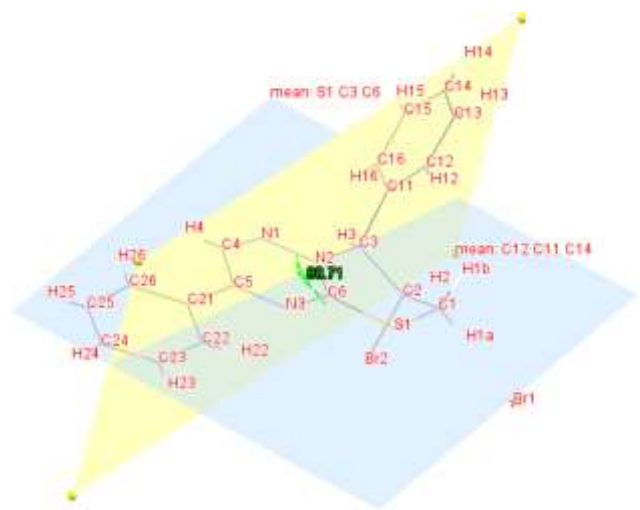
плоскости. Выход атома углерода C(2) тиазинового цикла, Br(2) и аниона Br⁻ из плоскости составляет 0.769, 2.605, 0.273 Å, соответственно (рисунок 2.21в).

Наблюдаются короткие контакты между следующими атомами (рисунок 2.21г):

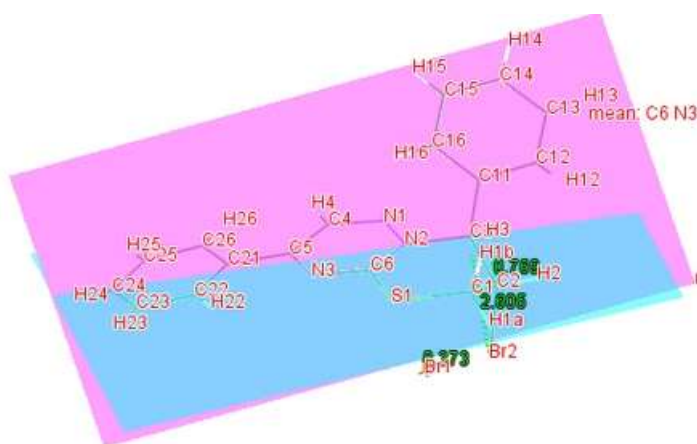
- C(25) – Br(2) 3,513 Å,
- H(4) – Br(1) 2,671 Å,
- C(4) – Br(1) 3,532 Å,
- C(15) – H(15) 2,719 Å,
- H(3) – H(1a) 2,215 Å,
- S(1) – Br(1) 3,260 Å,
- H(1a) – Br(1) 2,962 Å,
- C(1) – Br(1) 3,494 Å.



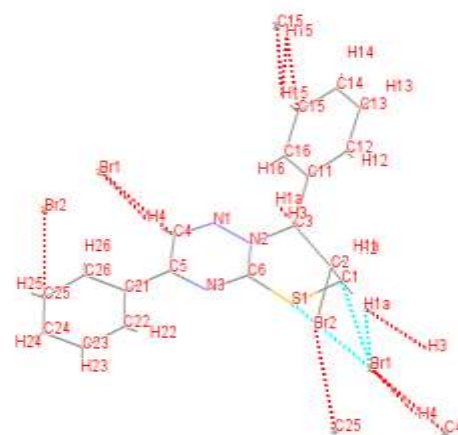
а



б



в



г

Рисунок 2.21 – Строение бромида 2,3-дигидро-3-бром-4,8-дифенил-4H-[1,3]тиазино[3,2-*b*][1,2,4]триазиния

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C бромида **2.23** представлены на рисунках 2.22, 2.23.

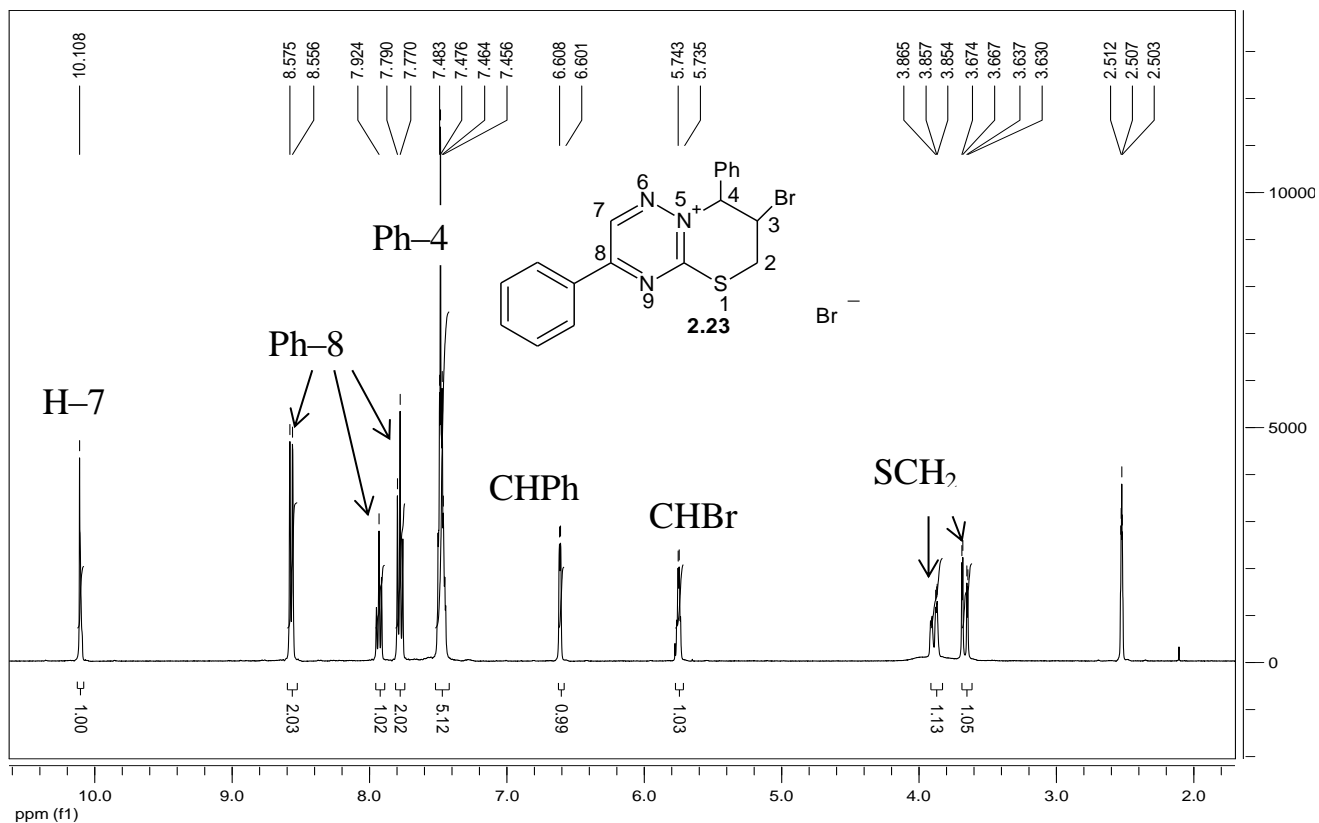


Рисунок 2.22 – Спектр ЯМР ^1H бромида **2.23**

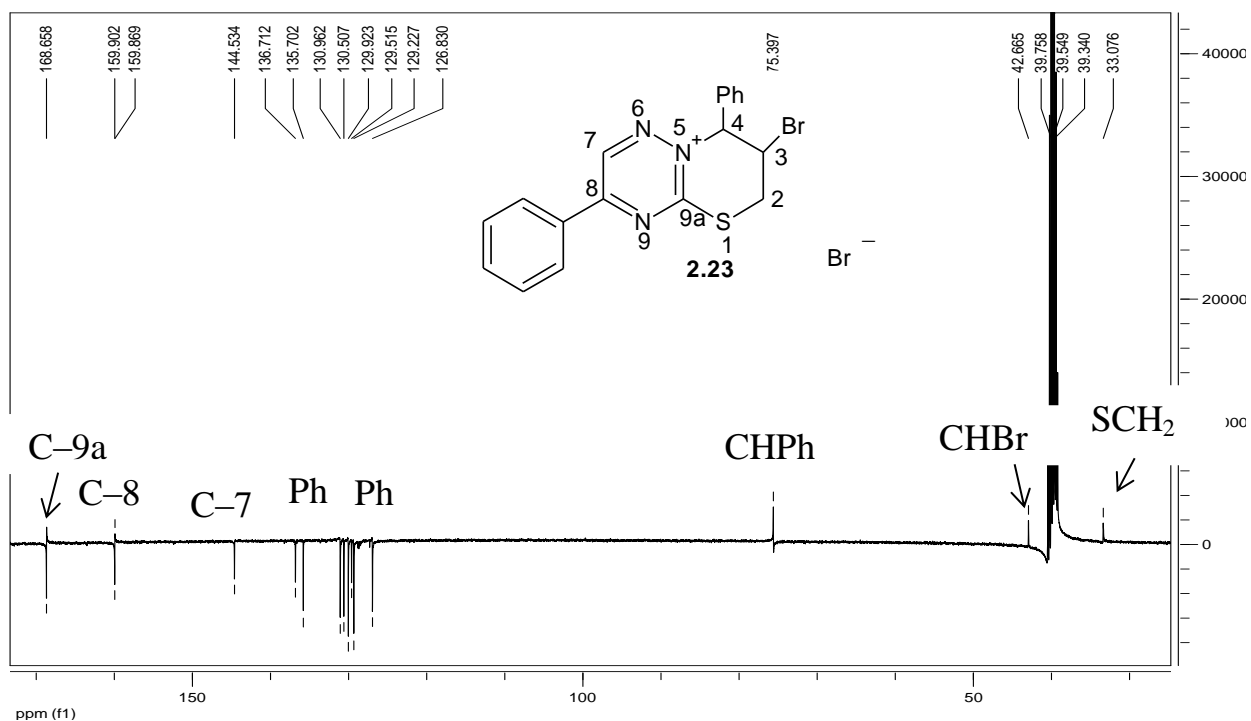


Рисунок 2.23 – Спектр ЯМР ^{13}C бромида **2.23**

Гетероциклизация под действием иода протекает аналогично с образованием трииодида **2.24**, обработка которого NaI в ацетоне не приводит к образованию моноиодида. А при дальнейшем действии водой продукт гетероциклизации разрушается до исходного циннамилсульфида **2.6** и иода (схема 2.10).

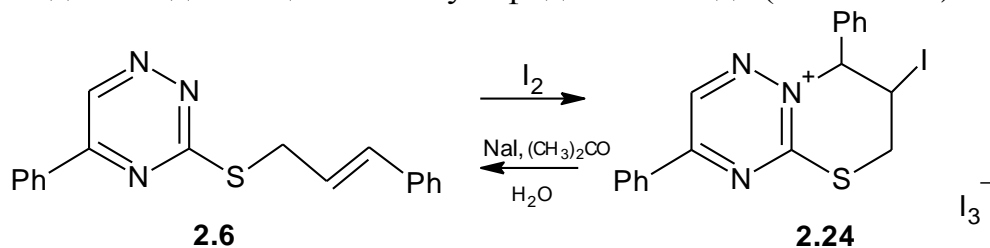


Схема 2.10 – Гетероциклизация 3-циннамилсульфанил-5-фенил-1,2,4-триазины **2.6** под действием иода

Спектр ЯМР 1H трииодида **2.24** представлен на рисунке 2.24.

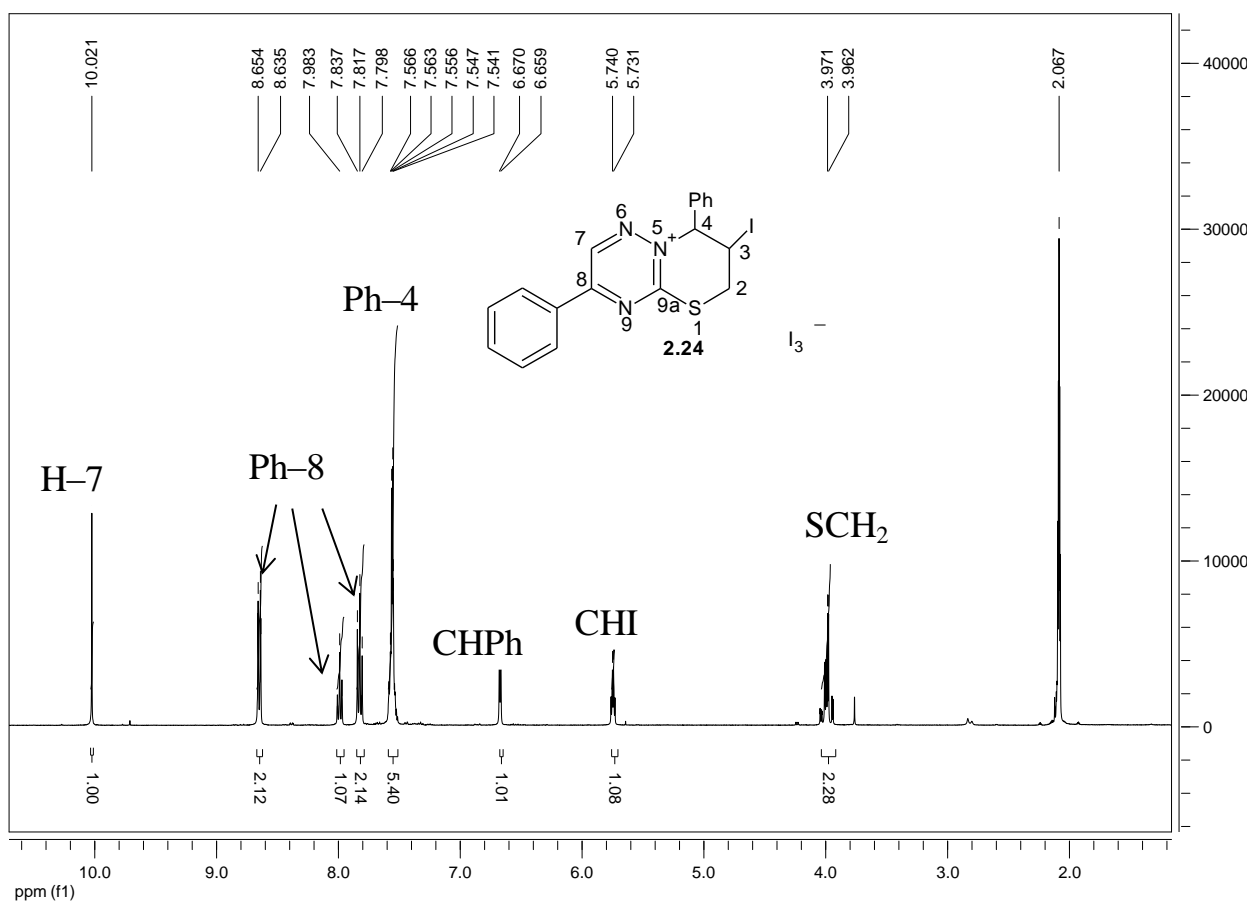
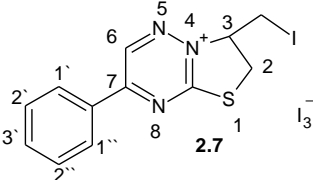
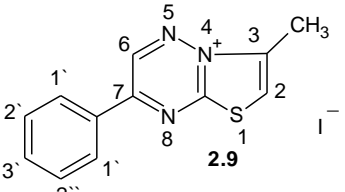
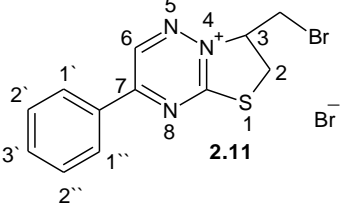
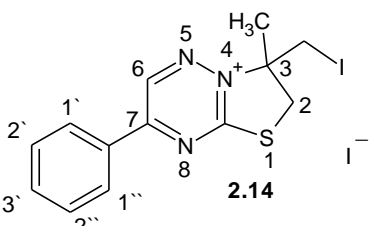
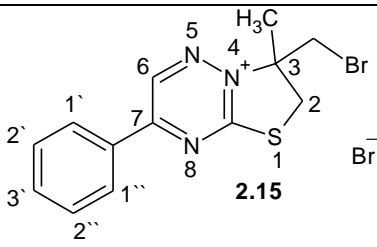


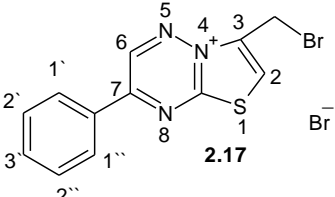
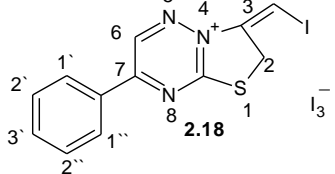
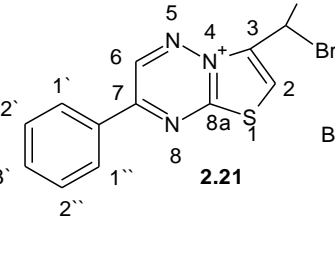
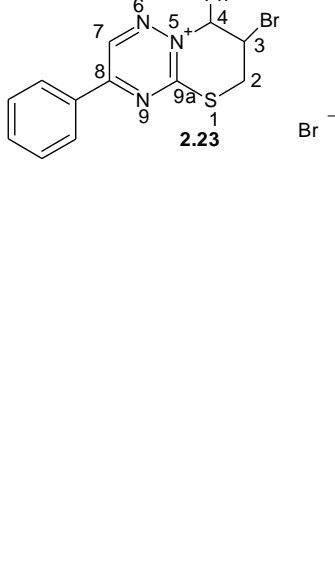
Рисунок 2.24 – Спектр ЯМР 1H иодида **2.24**

Данные спектров ЯМР 1H , ^{13}C , $T_{пл}$ и выход соединений **2.9–2.24** представлены в таблице 2.2

Таблица 2.2 – Данные спектров ЯМР ^1H и ^{13}C продуктов гетероциклизации аллилсульфидов **2.2–2.6**

Соединение	Данные спектра ЯМР ^1H и ^{13}C , м.д.	Выход, %	$T_{\text{пл}}$, $^{\circ}\text{C}$
	4.05–4.14 (3H, м., SCH ₂ , CH ₂ I); 4.53 (1H, д.д., $^2J = 12.2$, $^3J = 9.5$ SCH ₂); 5.78–5.82 (1H, м., H ₃); 7.78–7.97 (3H, м., H ₂ , H ₂ , H ₃); 8.61–8.63 (2H, м., H ₁ , H ₁); 10.10 (1H, с., H ₆).	75	126–127
	2.75 (4H, м., CH ₃); 7.75–7.88 (3H, м., H ₂ , H ₂ , H ₃ , SCH); 8.58 (2H, м., H ₁ , H ₁); 10.37 (1H, с., H ₆).	77	240–242
	3.85 (1H, д.д., $^2J = 12.2$, $^3J = 7.6$, SCH ₂); 4.19–4.25 (3H, м., SCH ₂ , CH ₂ Br); 5.76–5.82 (1H, м., H-3); 7.73–7.93 (3H, м., H ₂ , H ₂ , H ₃); 8.52–8.54 (2H, м., H ₁ , H ₁); 10.09 (1H, с., H ₆).	52	85–86
	31.24 (CH ₂ Br), 32.79 (SCH ₂), 68.41(C-3), 129.23 ((<i>o</i> -Ph)-8), 129.40 ((<i>n</i> -Ph)-8), 130.88 ((<i>m</i> -Ph)-8), 136.99 ((<i>u</i> -Ph)-8), 143.36 (C-6), 162.54 (C-7), 173.28 (C-8a).		
	1.91 (3H, с., CH ₃); 3.90 (1H, д., $^2J = 11.08$ Гц, SCH ₂); 3.95 (1H, д., $^2J = 11.08$ Гц, SCH ₂); 4.00 (2H, с., CH ₂ I); 7.76–7.92 (3H, м., H ₂ , H ₂ , H ₃); 8.52–8.54 (2H, м., H ₁ , H ₁); 10.10 (1H, с., H ₆).	94	172–174
	24.91(CH ₃), 39.30 (CH ₂ I), 39.51 (SCH ₂), 74.68 (C-3), 130.10 ((<i>o</i> -Ph)-8), 130.76 ((<i>n</i> -Ph)-8), 136.90 ((<i>u</i> -Ph)-8), 143.23 (C-6), 162.40 (C-7), 171.94 (C-8a).		
	1.89 (3H, с., CH ₃); 3.99 (1H, д., $^2J = 12.4$ Гц, SCH ₂); 4.09 (1H, д., $^2J = 12.4$ Гц, SCH ₂); 4.18–4.23 (2H, м., CH ₂ Br); 7.74–7.93 (3H, м., H ₂ , H ₂ , H ₃); 8.54–8.55 (2H, м., H ₁ , H ₁); 10.12 (1H, с., H ₆).	42	260–261

Продолжение таблицы 2.2

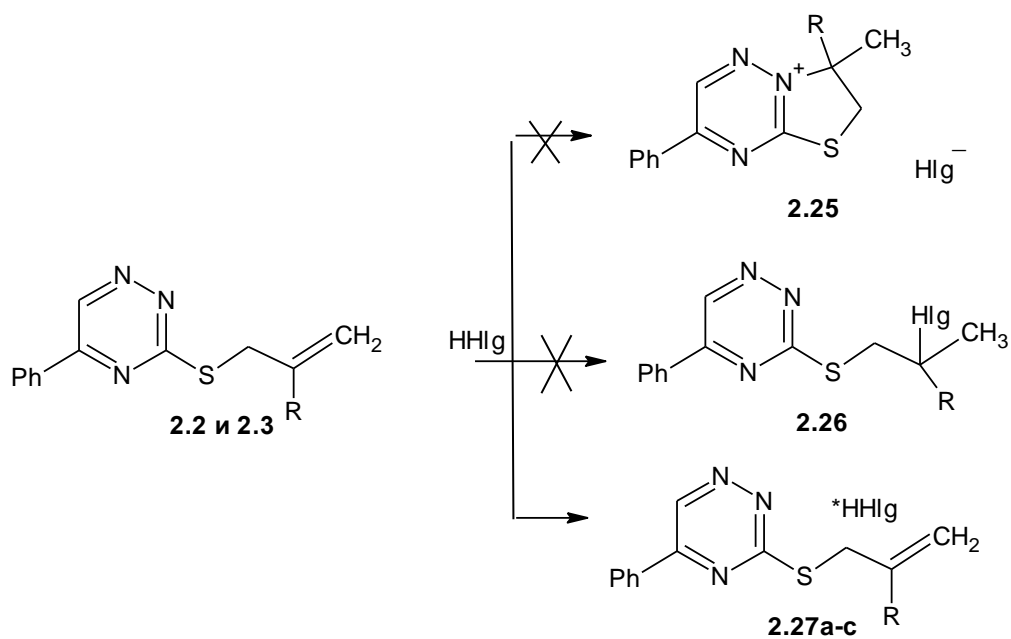
Соединение	Данные спектра ЯМР ^1H и ^{13}C , м.д.	Выход, %	$T_{\text{пл}}$, $^{\circ}\text{C}$
	24.00 (CH ₃), 37.26 (CH ₂ Br), 38.02 (SCH ₂), 75.11 (C-3), 130.10 ((<i>o</i> -Ph)-8), 130.51 ((<i>n</i> -Ph)-8), 130.85 ((<i>m</i> -Ph)-8), 136.9 ((<i>u</i> -Ph)-8), 143.36 (C-6), 162.56 (C-7), 172.42 (C-8a).		
 <p>2.17</p>	4.60–4.62 (2H, с., CH ₂ Br); 7.57–7.65 (4H, м., H _{2'} , H _{2''} , H _{3'} , H-2); 8.21–8.25 (2H, м., H _{1'} , H _{1''}); 9.82 (1H, с., H ₆).	5	117–118
 <p>2.18</p>	4.81 (1H, д., SCH ₂); 4.82 (1H, д., SCH ₂); 7.79–8.00 (3H, м., H _{2'} , H _{2''} , H _{3'}); 8.19 (1H, д., CHI); 8.65–8.67 (2H, м., H _{1'} , H _{1''}); 10.05 (1H, с., H ₆).	89	140–142
 <p>2.21</p>	7.88 (1H, д., CHBr ₂); 7.79–7.92 (3H, м., H _{2'} , H _{2''} , H _{3'}); 8.62 (2H, м., H _{1'} , H _{1''}); 9.11 (1H, с., H ₂); 10.05 (1H, с., H ₆).	39	259–260
 <p>2.23</p>	3.65 (д.д., 1H, SCH ₂ , $^2J=14.7$, $^3J=2.8$ Гц), 3.85–3.90 (м., 1H, SCH ₂), 5.73–5.77 (м., 1H, CHBr), 6.60 (д., 1H, CHPh, $^3J=2.8$ Гц), 7.44–7.49 (м., 5H, Ph-4), 7.75–7.79 (м., 2H, <i>m</i> -H _{Ph-8}), 7.91–7.94 (м., 1H, <i>n</i> -H _{Ph-8}), 8.56–8.58 (м., 2H, <i>o</i> -H _{Ph-8}), 10.11 (с., 1H, H-7). 33.08 (SCH ₂), 42.67 (CHBr), 75.40 (CHPh), 126.83 ((<i>n</i> -Ph)-4), 129.23 ((<i>o</i> -Ph)-8), 129.52 ((<i>o</i> -Ph)-4), 129.92 ((<i>n</i> -Ph)-8), 130.51 ((<i>m</i> -Ph)-4), 130.96 ((<i>m</i> -Ph)-8), 135.70 ((<i>u</i> -Ph)-8), 136.71 ((<i>u</i> -Ph)-4), 144.53 (C-7), 159.87 (C-8), 168.66 (C-9a).	85	207–209 с разложением

Окончание таблицы 2.2

Соединение	Данные спектра ЯМР ^1H и ^{13}C , м.д.	Выход, %	$T_{\text{пл}}$, $^{\circ}\text{C}$
	<p>3.96–4.00 (м., 2H, SCH₂), 5.74 (м., 1H, CH), 6.66 (д., 1H, CHPh, $^3J=4.3$ Гц), 7.51–7.58 (м., 5H, Ph-4), 7.80–7.84 (м., 2H, <i>m</i>-H_{Ph-8}), 7.96–8.00 (м., 1H, <i>n</i>-H_{Ph-8}), 8.63–8.65 (м., 2H, <i>o</i>-H_{Ph-8}), 10.02 (с., 1H, H-7).</p> <p>17.3 (CH), 35.86 (SCH₂), 78.96 (CHPh), 127.82 ((<i>n</i>-Ph)-4), 129.54 ((<i>o</i>-Ph)-8), 130.53 ((<i>o</i>-Ph)-4), 130.81((<i>n</i>-Ph)-8), 131.14 ((<i>m</i>-Ph)-4), 132.02 ((<i>m</i>-Ph)-8), 135.74 ((<i>u</i>-Ph)-8), 136.51 ((<i>u</i>-Ph)-4), 144.70 (C-7), 161.23 (C-8), 170.56 (C-9a).</p>	58	143– 144

2.3 Взаимодействие 3-алкенилсульфанил-5-фенил-1,2,4-триазинов с галогенводородными кислотами

Нами впервые исследовано взаимодействие аллилсульфидов **2.2** и **2.3** с галогенводородными кислотами (HCl, HBr) в ацетоне (схема 2.11). Теоретически при этом могут образоваться продукты гетероциклизации (**2.25**), присоединения (**2.26**) или соответствующие гидрогалогениды (**2.27**). Найдено, что образуются соли **2.27a-с**, которые под действием водного раствора карбоната натрия дают исходные аллилсульфиды **2.2** и **2.3**. В спектре ЯМР ^1H продуктов реакций присутствуют сигналы протонов аллильных групп.



2.2: R=H; **2.3:** R=CH₃; **2.27a:** R=H; **2.27b,c:** R=CH₃; **2.27a,b:** Hlg=Cl; **2.27c:** Hlg=Br

Схема 2.11 – Взаимодействие 3-алкенилсульфанил-5-фенил-1,2,4-триазинов с галогенводородными кислотами

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 DMSO-d_6 , внутренний стандарт TMS (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).

3.1 Алкилирование 5-фенил-1,2,4-триазин-3-тиона (2.1)

Общая методика синтеза 3-алкенилсульфанил-5-фенил-1,2,4-триазина

К раствору 0,202 г (1,07 ммоль) соединения **2.1** в 10 мл ацетона добавляют 1 мл Et_3N и (1,07 ммоль) алкенилирующего реагента. Реакционную смесь перемешивают в течение 12 ч и отфильтровывают. Из фильтрата отгоняют растворитель, остаток обрабатывают водой, продукт экстрагируют хлороформом.

Для получения 3-аллилсульфанил-5-фенил-1,2,4-триазина (**2.2**) в качестве алкилирующего реагента добавляют 0,2 мл бромистого аллила.

Для получения 3-(2-метилпропен-2-ил)сульфанил-5-фенил-1,2,4-триазина (**2.3**) в качестве алкилирующего реагента добавляют 0,1 мл 3-хлор-2-метил-пропен.

Для получения 3-(2-бромпропен-2-ил)сульфанил-5-фенил-1,2,4-триазина (**2.4**) в качестве алкилирующего реагента добавляют 0,39 мл 2,3-дибромпропен-1.

Синтез 3-пропаргилсульфанил-5-фенил-1,2,4-триазина (2.5)

К раствору 0,189 г (1,00 ммоль) соединения **2.1** в 10 мл ацетона добавляют 2 мл Et_3N и 0,16 мл (1,80 ммоль) бромистого пропаргила. Реакционную смесь перемешивают в течение 12 ч и отфильтровывают и сушат. Из фильтрата отгоняют растворитель. Остаток обрабатывают водой, образующийся осадок отфильтровывают и сушат. Полученный 3-пропаргилсульфанил-5-фенил-1,2,4-триазин (**2.5**) желтые хлопья. $T_{\text{пл}} = 72\text{--}72,5\text{ }^\circ\text{C}$ (из пропанол-2).

Синтез 3-циннамилсульфанил-5-фенил-1,2,4-триазина (2.6)

К раствору 0,189 г (1,00 ммоль) соединения **2.1** в 10 мл ацетона добавляют 2 мл Et_3N и 0,14 мл (1,00 ммоль) циннамилхлорида. Реакционную смесь перемешивают в течение 12 ч и отфильтровывают и сушат. Из фильтрата отгоняют растворитель. Остаток обрабатывают водой, образующийся осадок отфильтровывают и сушат. Полученный 3-циннамилсульфанил-5-фенил-1,2,4-триазин (**2.6**) желтые хлопья. $T_{\text{пл}} = 79\text{--}80\text{ }^\circ\text{C}$.

Данные спектров ЯМР ^1H , ^{13}C и выходы соединений **2.2–2.6** приведены во втором разделе (см. таблицу 2.1).

3.2 Гетероциклизация

Общая методика синтеза иодидов

3-иодметил(3-иодметил-3-метил)-7-фенил[1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазиния

К раствору 0,576 г (2,26 ммоль) I₂ в 15 мл хлороформа добавляют раствор алкенилсульфида в 10 мл хлороформа. Реакционную смесь оставляют стоять при комнатной температуре на 72 ч. Затем раствор декантируют, черное масло растворяют в небольшом количестве ацетона и добавляют NaI. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают ацетоном и сушат.

Для получения иодида 3-иодметил-3-метил-7-фенил[1,3]тиазоло[3,2-*b*]-[1,2,4]триазиния (2.14) в качестве алкенилсульфида используют (1,13 ммоль) соединение 2.3. Красный осадок.

Данные спектров ЯМР ¹H, ¹³C, выход и температура плавления соединений 2.13 приведены во втором разделе (см. таблицу 2.2).

Синтез иодида 3-метил-7-фенил[1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазиния (2.9)

К раствору 0,576 г (2,26 ммоль) I₂ в 15 мл хлороформа добавляют раствор аллилсульфида (1,05 ммоль) в 10 мл хлороформа. Реакционную смесь оставляют стоять при комнатной температуре на 72 ч. Затем раствор декантируют, черное масло растворяют в небольшом количестве ацетона и добавляют NaI. Реакция. Образовавшийся осадок оранжевого цвета отфильтровывают, промывают ацетоном и сушат. Однако реакция не останавливается на стадии образования иодида 3-иодметил-7-фенил-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазиния (2.8), а идет дальше с образованием иодида 3-метил-7-фенил[1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазиния (2.9).

Данные спектра ЯМР ¹H, выход и температура плавления соединений 2.9 приведены во втором разделе (см. таблицу 2.2).

Взаимодействие 3-(2-бромпропен-2-ил)сульфанил-5-фенил-1,2,4-триазина с иодом

К раствору 0,576 г (2,26 ммоль) I₂ в 15 мл хлороформа добавляют раствор алкенилсульфида в 10 мл хлороформа. Реакционную смесь оставляют стоять при комнатной температуре на 72 ч. Затем раствор декантируют, черное масло растворяют в небольшом количестве ацетона и добавляют NaI. Через 24 ч добавили избыток р-ра тиосульфата натрия.

Синтез иодида

3-иодметилен-7-фенил-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазиния (2.19)

К раствору 0,213 г (0,84 ммоль) I₂ в 10 мл хлороформа добавляют раствор

пропаргилсульфида (0,42 ммоль) в 10 мл хлороформа. Реакционную смесь оставляют стоять при комнатной температуре на 72 ч. Отфильтровывают образовавшийся осадок триодида 3-иодметил-7-фенил-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазиния (**2.18**) и сушат. Черный осадок растворяют в небольшом количестве ацетона и добавляют NaI. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают ацетоном и сушат. Моноиодид **2.19** осадок красного цвета. Выход 38 %. $T_{пл} = 162 - 164$ °C с разложением.

Данные спектра ЯМР 1H , выход и температура плавления соединения **2.18** приведены во втором разделе (см. таблицу 2.2).

Синтез триодида

2,3-дигидро-3-иод-4,8-дифенил-4*H*-[1,3]тиазино[3,2-*b*][1,2,4]триазиния (**2.24**)

К раствору 0,452 г (1,78 ммоль) I_2 в 15 мл метилена хлористого добавляют раствор циннамилсульфида (0,89 ммоль) в 10 мл метилена хлористого. Реакционную смесь оставляют стоять при комнатной температуре на 72 ч. Отфильтровывают образовавшийся осадок и сушат. Образовавшийся триоидид 2,3-дигидро-3-иод-4,8-дифенил-4*H*-[1,3]тиазино[3,2-*b*][1,2,4]триазиний **2.24** коричнево-фиолетовый осадок. Обработка триодида NaI в ацетоне не приводит к образованию моноиодида. При дальнейшем действии водой продукт гетероциклизации разрушается до исходного циннамилсульфида **2.6** и иода.

Данные спектра ЯМР 1H , выход и $T_{пл}$ соединения **2.24** приведены во втором разделе (см. таблицу 2.2).

Общая методика синтеза бромидов

3-бромметил-7-фенил[1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазиния

К раствору (1,07 ммоль) алкенилсульфида в 10 мл хлороформа при перемешивании и охлаждении льдом добавляют по каплям раствор 0,11 мл (2,12 ммоль) Br_2 в 2 мл хлороформа до образования масла. Реакционную смесь оставляют стоять при комнатной температуре на 24 ч. Из реакционной смеси отгоняют растворитель. Раствор обрабатывают 10 мл ацетона. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают ацетоном и сушат.

Для получения бромида 3-бромметил-7-фенил[1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазиния **2.11** в качестве алкенилсульфида используют 0,245 г соединения **2.2**. Оранжевый осадок.

Для получения бромида 3-бромметил-3-метил-7-фенил[1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазиния **2.15** в качестве алкенилсульфида используют 0,260 г соединения **2.3**. Желтый осадок.

Для получения бромида 3-бромметил-3-бром-7-фенил[1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазиния **2.17** в качестве алкенилсульфида используют 0,330 г соединения **2.4**. Коричневый осадок.

Данные спектров ЯМР ^1H , ^{13}C , выходы и температура плавления соединений **2.11**, **2.15** и **2.17** приведены во втором разделе (см. таблицу 2.2).

Синтез бромида

3-дибромметил-7-фенил[1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазиния 2.21

К раствору 0,050 г (0,22 ммоль) пропаргилсульфида **2.5** в 10 мл хлороформа при перемешивании и охлаждении льдом добавляют по каплям раствор 0,023 мл (0,44 ммоль) Br_2 в 2 мл хлороформа. Реакционную смесь оставляют стоять при комнатной температуре на 24 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают ацетоном и сушат. Образовавшийся бромид 3-дибромметил-7-фенил[1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазиния **2.21** ярко-оранжевый осадок.

Данные спектров ЯМР ^1H , ^{13}C , выход и $T_{\text{пл}}$ соединения **2.21** приведены во втором разделе (см. таблицу 2.2).

Синтез бромида

2,3-дигидро-3-бром-4,8-дифенил-4*H*-[1,3]тиазино[3,2-*b*][1,2,4]триазиния 2.23

К раствору 0,095 г (0,31 ммоль) циннамилсульфида **2.6** в 10 мл хлороформа при перемешивании и охлаждении льдом добавляют по каплям раствор 0,032 мл (0,62 ммоль) Br_2 в 2 мл хлороформа. Реакционную смесь оставляют стоять при комнатной температуре на 24 ч. Образовавшиеся кристаллы коричневого цвета отфильтровывают, промывают ацетоном и сушат. Образовавшийся бромид 2,3-дигидро-3-бром-4,8-дифенил-4*H*-[1,3]тиазино[3,2-*b*][1,2,4]триазиний **2.23** маленькие желтые кристаллы.

Данные спектров ЯМР ^1H , ^{13}C , выход и $T_{\text{пл}}$ соединения **2.23** приведены во втором разделе (см. таблицу 2.2).

3.3 Взаимодействие алкенилсульфидов с галогенводородными кислотами

К (1,07 ммоль) алкенилсульфида в 5,5 мл ацетона по каплям прикапывают галогенводородную кислоту до помутнения, образующиеся кристаллы отфильтровывают через 2 суток и промывают ацетоном.

Для получения гидрохлорида соединения **2.3** добавляют 0,42 мл HCl , 38%. Кристаллы желто-коричневого цвета. Выход 40%. $T_{\text{пл}}=104\text{--}110\text{ }^\circ\text{C}$.

Для получения гидробромида соединения **2.3** добавляют 0,82 мл HBr , 40%. Кристаллы желтого цвета. Выход 50%. $T_{\text{пл}}=117\text{--}118\text{ }^\circ\text{C}$.

3.4 Синтез гидрохлорида 3-алкенилсульфанил-5-фенил-1,2,4-триазина

К (1,07 ммоль) алкенилсульфида в 5,5 мл ацетона по каплям прикапывают галогенводородную кислоту до помутнения, образуется масло, через 2 суток сливают раствор.

Для получения гидрохлорида соединения **2.2** добавляют 0, 2 мл HCl, 38%.
Красно-коричневое масло. Выход 55%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данная работа посвящена получению и изучению свойств новых производных 3-алкенилсульфанил-5-фенил-1,2,4-триазинов.

В результате данного исследования можно сделать следующие выводы:

- 1) алкилированием 5-фенил-1,2,4-триазин-3-тиона различными алкилгалогенидами в ацетоне в присутствии триэтиламина нами получены 3-аллилсульфанил- и неизвестные ранее 3-(2-метилпропен-2-ил)сульфанил-, 3-(2-бромпропен-2-ил)сульфанил-, 3-пропаргилсульфанил- и 3-циннамилсульфанил-5-фенил-1,2,4-триазины;
- 2) впервые осуществлена гетероциклизация 3-алкенил(алкинил)сульфанил-5-фенил-1,2,4-триазинов, которая приводит к образованию новых [1,3]тиазоло(тиазино)[3,2-*b*][1,2,4]триазиниевых систем;
- 3) показано, что гетероциклизация 3-(2-бромпропен-2-ил)сульфанил-5-фенил-1,2,4-триазина под действием иода не протекает;
- 4) установлено, что при взаимодействии 3-алкенилсульфанил-5-фенил-1,2,4-триазинов с галогенводородными кислотами образуются соответствующие гидрогалогениды;
- 5) строение синтезированных соединений подтверждено данными ЯМР ^1H , ^{13}C , 2D ^1H - ^{13}C , HSQC, HMBC, масс-спектрометрии и PCA.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Миронович, Л.Н. 1,2,4-Триазин / Л.Н. Миронович, 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-е][1,3]тиазоло[3,2-б][1,2,4]триазинов / Г.А. Газиева, П.А. Полубояров, Ю.В. Нелюбина и др. // Химия гетероцикл. соединений. – 2012. – № 9. – С. 1483–1490.
4. Werber, G. Synthesis of 2-amino-5-benzoyl-1,3,4-thiadiazoles and Δ^2 -1,3,4-thiadiazolines from thiosemicarbazones of phenylglyohal / G. Werber, F. Buccheri, M.L. Marino // – 1975. – Vol. 12. – P. 581–583.
5. Reactivity of the A–CH=N–NR–CX–B system. 4-R-5-Hydroxy-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazine-3-thiones / G. Werber, F. Buccheri, N. Vivona et al. // Heterocycl. Chem. – 1977. – V. 14. – P. 1433–1434.
6. Рыбакова, А.В. Синтез, структура и свойства[1,3]тиазоло([1,3]тиазино)[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индольных систем: дис. канд. хим. наук. / А.В. Рыбакова. – Челябинск, 2016. – 225 с.
7. 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.
8. 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.
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. Mironovich, L.M. Reactions of 4-nitroso-1,2,4-triazine with derivatives of hydrazine / L.M. Mironovich // Chem. Heterocycl. Compd. – 1996. – V. 32, № 10. – P. 1224–1226.
11. Химические превращения 3-меркаптопроизводных несимметричных триазинов / А.К. Мазитова, И.А. Сухарева, Р.Р. Агзамов и др. // Башкирский химический журнал. – 2017. – Т. 24, № 2. – С. 75–80.
12. Nassar, I. Synthesis and Antitumor Activity of New Substituted Mercapto-1,2,4-Triazine Derivatives, Their Thioglycosides, and Acyclic Thioglycoside Analogs / I. Nassar // J. Heterocycl. Chem. – 2013. – V. 50. – P. 129–134.
13. Рыбакова, А.В. Исследование галогенизации 8-бром-3-аллилтио-5H-[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.

14. Рыбакова, А.В. Синтез и гетероциклизация 3-(4-бромфенацил)тио-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*] индола / А.В. Рыбакова, Д.Г. Ким // Вестн. ЮУрГУ, сер. «Химия». – 2013. – Т. 5, № 1. – С. 47–51.
15. Миронович, Л.М. Синтез производных 8-*R*-7-амино-3-*трет*-бутил-пирозоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-онов / Л.М. Миронович, М.В. Костина // Химия гетероцикл. соединений. – 2011. – № 10. – С. 1555–1559.
16. Rykowski, A. 1,2,4-triazine in organic synthesis. 16. Reactivity of 3-substituted 6-phenyl-1,2,4-triazines towards phenylacetonitrile anion in polar aprotic solvents / A. Rykowski, E. Wolinska, H.C. van der Plas // Chem. Heterocycl. Compd. – 2011. – V. 37, №. 11. – P. 1418–1423.
17. Миронович, Л.М. Электрофильное замещение в 5-оксо-3-тиоксо-6-фенил-2*H*,4*H*-1,2,4-триазине / Л.М. Миронович, Л.С. Агеева, О.О. Пыхова // Известия Юго-Западного государственного университета. – 2013. – Т. 46, № 1. – С. 184–187.
18. Reduction of 4-methyl-1,2,4-triazin-5-(4*H*)-ones with sodium borohydride. Regioselective preparation of dihydro-1,2,4-triazin-5(4*H*)-ones / Y. Sanemitsu, Y. Nakayama, M. Mizutani et al. // Heterocyclic Chem. – 1984. – V. 21. – P. 639–641.
19. Charushin, V.N. Behavior of Monocyclic 1,2,4-Triazines in Reactions with C-, N-, O-, and S-Nucleophiles / V.N. Charushin, S.G. Alexeev, O.N. Chupahkin // Adv. Heterocycl. Chem. – 1989. – V. 46. – P. 73–142.
20. Галогенизация 3-аллилтио-5-фенил-1,2,4-триазина / Б.В. Рудаков, Д.Г. Ким, С. Г. Алексеев и др. // Журн. орг. химии. – 1997. – Т. 33, № 7. – С. 1103–1106.

ABSTRACT

Sazhaeva O.V. Synthesis and heterocyclization of 3-alkenyl(alkynyl)sulfanyl- 5-phenyl-1,2,4-triazine – Chelyabinsk: SUSU, ET-431 , 2018. 56 p., 40 scheme, 24 fig., 5 table, 20 references, 1 app.

The aim of the study is the investigation of 5-phenyl-1,2,4-triazine-3-thione reactions with allyl bromide, 2-methyl-3-chloro-1-propene, 2,3-dibromo-1-propene, propargyl bromide and cinnamyl chloride, as well as the subsequent heterocyclization of the obtained sulfides under the action of halogens.

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

- to compile the literature review in the research area;
- to carry out the reactions of 5-phenyl-1,2,4-triazine-3-thione with allyl bromide, 2-methyl-3-chloro-1-propene, 2,3-dibromo-1-propene, propargyl bromide and cinnamyl chloride;
- to synthesize new derivatives of [1,3]thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazinium by heterocyclization of 3-alkenyl(alkynyl)sulfanyl-5-phenyl-1,2,4-triazines under halogen action;
- to study the interaction of 3-alkylsulfanyl-5-phenyl-1,2,4-triazines with hydrohalic acids in acetone;
- to confirm the structure of synthesized compounds by ^1H , ^{13}C NMR, 2D ^1H - ^{13}C HSQC, HMBC, chromatography-mass-spectrometry and X-ray analysis.

Field of application includes: the studied objects are potential biologically active compounds.

ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Основные кристаллографические данные и результаты уточнения структуры бромида 3-бром-4,8-дифенил-2,3-дигидро-4*H*-[1,3]тиазино-[3,2-*b*][1,2,4]триазиния **2.22**.

Таблица А.1 – Кристаллографические данные, параметры эксперимента и уточнения структуры **2.22**

Параметр	Значение
Формула	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ SBr ₂
M	465,21
T, K	293,15
Сингония	моноклинная
Пространственная группа	C2/c
a, Å	25,220(19)
b, Å	11,062(10)
c, Å	18,552(14)
α, °	90,00
β, °	134,79(2)
γ, °	90,00
V, Å ³	3673(5)
Z	8
ρ _(выч) , г/см ³	1,683
μ, мм ⁻¹	4,532
F(000)	1840.0
Размер кристалла, мм ³	0,2 × 0,15 × 0,07
Излучение	MoKα (λ = 0,71073)
Область сбора данных по 2Θ, °	6,1 – 46,36
Интервалы индексов отражений	-27 ≤ h ≤ 27, -11 ≤ k ≤ 11, -19 ≤ l ≤ 19
Измерено отражений	16655
Независимых отражений	2385 [R _{int} = 0,0333, R _{sigma} = 0,0179]
Число уточняемых параметров	2385/0/217
Goodness-of-fit on F ²	1,045
R-факторы по [I ≥ 2σ(I)]	R ₁ = 0,0437, wR ₂ = 0,0999
R-факторы по всем отражениям	R ₁ = 0,0561, wR ₂ = 0,1075
Остаточная электронная плотность (min/max), e/Å ⁻³	1,31/-1,51

Таблица А.2 – Длины связей для структуры 2.22

Связь	Длина связи, Å	Связь	Длина связи, Å
Br(2) – C(2)	1,896(6)	C(14) – C(15)	1,375(12)
S(1) – C(6)	1,713(6)	C(13) – C(12)	1,332(9)
S(1) – C(1)	1,835(6)	C(3) – C(2)	1,514(8)
C(11) – C(12)	1,378(8)	C(5) – C(21)	1,486(8)
C(11) – C(3)	1,475(7)	C(5) – C(4)	1,427(8)
C(11) – C(16)	1,392(9)	C(21) – C(26)	1,390(9)
N(2) – N(1)	1,354(7)	C(21) – C(22)	1,390(9)
N(2) – C(3)	1,496(7)	C(26) – C(25)	1,388(10)
N(2) – C(6)	1,343(7)	C(25) – C(24)	1,350(11)
N(3) – C(6)	1,360(7)	C(24) – C(23)	1,352(12)
N(3) – C(5)	1,316(7)	C(2) – C(1)	1,523(9)
N(1) – C(4)	1,305(8)	C(22) – C(23)	1,391(9)
C(14) – C(13)	1,382(11)	C(16) – C(15)	1,335(10)

Таблица А.3 – Валентные углы для структуры 2.22

Угол	ω , °	Угол	ω , °
C(6)S(1)C(1)	102.3(3)	N(3)C(5)C(21)	117.6(5)
C(12)C(11)C(3)	115.8(5)	N(3)C(5)C(4)	118.7(5)
C(12)C(11)C(16)	121.7(5)	C(4)C(5)C(21)	123.6(6)
C(16)C(11)C(3)	122.4(5)	C(26)C(21)C(5)	120.8(6)
N(1)N(2)C(3)	113.3(4)	C(22)C(21)C(5)	119.1(6)
C(6)N(2)N(1)	122.0(5)	C(22)C(21)C(26)	120.0(6)
C(6)N(2)C(3)	124.6(5)	C(25)C(26)C(21)	118.1(7)
C(5)N(3)C(6)	118.0(5)	C(24)C(25)C(26)	121.8(8)
C(4)N(1)N(2)	116.1(5)	C(25)C(24)C(23)	120.4(7)
C(15)C(14)C(13)	121.6(7)	C(3)C(2)Br(2)	110.6(4)
C(12)C(13)C(14)	120.8(7)	C(3)C(2)C(1)	110.9(5)
C(13)C(12)C(11)	117.7(6)	C(1)C(2)Br(2)	112.5(4)
C(11)C(3)N(2)	107.4(4)	C(2)C(1)S(1)	114.8(4)
C(11)C(3)C(2)	112.3(5)	N(1)C(4)C(5)	123.3(6)
N(2)C(3)C(2)	111.9(4)	C(21)C(22)C(23)	119.5(7)
N(2)C(6)S(1)	126.0(4)	C(24)C(23)C(22)	120.2(8)
N(2)C(6)N(3)	121.8(5)	C(15)C(16)C(11)	119.9(7)
N(3)C(6)S(1)	112.2(4)	C(16)C(15)C(14)	118.2(8)