

УДК 547.792

## СИНТЕЗ 3-АЛІЛТІО-4-БЕНЗИЛІДЕНІМІНО-6-МЕТИЛ-1,2,4-ТРИАЗИН-5(2Н)-ОНІВ ТА ЇХ БРОМОЦИКЛІЗАЦІЯ

Сливка Н.Ю.<sup>1</sup>, Геваза Ю.І.<sup>2</sup>, Станінець В.І.<sup>2</sup><sup>1</sup> Волинський державний університет ім. Лесі Українки, кафедра органічної та біологічної хімії, пр. Волі, 13, Луцьк, 43025, Україна<sup>2</sup> Інститут органічної хімії НАН України, відділ механізмів органічних реакцій, вул. Мурманська, 5, Київ, 01017, Україна

В останні роки реакція електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації ненасичених сполук [1,2] успішно використовується для синтезу конденсованих гетероциклічних систем [3] з метою вивчення їх біологічної активності.

При утворенні багатоядерних гетероциклічних систем реакція циклізації може протікати, як за участю нуклеофільної групи, що входить до складу гетероциклічної сполуки [4-6], так і нуклеофільної групи, яка знаходиться в гетероциклічній системі в якості замісника [7].

В продовження робіт [4,5] з галогеноциклізації заміснених 3-алкенілтіо-1,2,4-триазин-5(2Н)-онів і 2-алкенілтіопіримідин-6(1Н)-онів, ми вивчили бромовання 4-імінозаміснених 1,2,4-триазин-5(2Н)-онів.

Мета даної роботи – синтез нових N-імінозаміснених 3-алкенілтіо-1,2,4-триазин-5(2Н)-онів та дослідження хемо- і регіо-селективності їх бромациклізації.

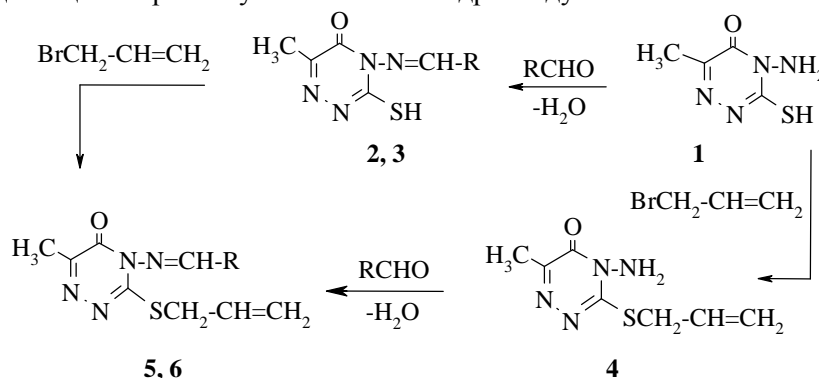
Для вияснення цих питань було проведено конденсацію триазину **4** з

альдегідами і вивчено бромовання отриманих сполук. Сполуку **4** одержано реакцією 4-аміно-6-метил-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,4-триазину (**1**) з хлористим алілом у спиртовому розчині в присутності КОН (схема 1).

Встановлено, що 4-аміно-3-алілтїо-6-метил-1,2,4-триазин-5(2Н)-он (**4**), який містить вільну аміногрупу вступає в реакцію з бензальдегідом та *n*-діетил-амінобензальдегідом з утворенням стійких основ Шиффа **5, 6**.

Конденсація альдегідів з N-замісненим 3-алілтїо-1,2,4-триазин-5(2Н)-оном проходить в розчині оцтової кислоти при температурі 65-70 °С в продовж 2 год.

Сполуки **5, 6** отримані також зустрічним синтезом із 6-метил-3-тіо-1,2,4-триазин-5(2Н)-ону **1** та відповідних альдегідів. В результаті реакції отримано основи **2, 3**, які згодом були введені в реакцію з алілом бромистим. Алкілування проводили при нагріванні в етанолі в присутності гідроксиду калію.



**3, 5:** R = -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; **4, 6:** R = -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>

Схема 1

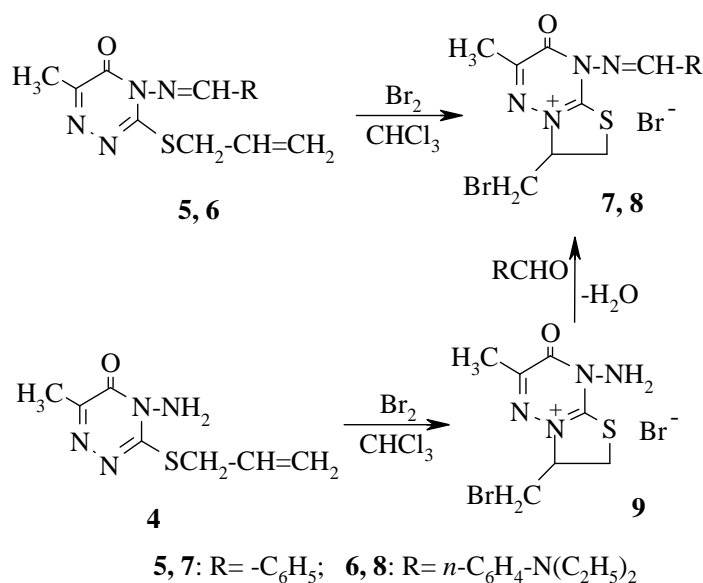


Схема 2

Основи Шиффа **5, 6**, які синтезовані цим методом отримані з більш високими виходами 80-82 %.

Встановлено, що алкенілзаміщені Шиффові основи **5, 6** досить легко вступають в реакцію електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації.

Із даних схеми 2 видно, що галогенування сполук **5, 6** бромом в середовищі оцтової кислоти або хлороформу проходить хемо- і регіоселективно. В результаті отримано конденсовані гетероциклічні сполуки **7, 8**, які є похідними тіазолідинотриазинону.

Гетероциклічні сполуки **7, 8** одержані також зустрічним синтезом. А саме, при галогенуванні 4-аміно-3-алілтїо-6-метил-1,2,4-три-азин-5(2H)-ону (**4**) бромом в оцтовій кислоті чи у хлороформі одержано тіазолідинотриазинон **9**. В результаті реакції конденсації сполуки **9** з бензальдегідом та *n*-діетиламінобенз-альдегідом одержано 3-алілтїо-4-бензиліденімінотриазинони **7, 8** відповідно, які є ідентичними до 4-бензиліденімінотриазинонів, одержаних безпосереднім галогенуванням сполук **5, 6**. Утворення продуктів **7, 8** свідчить, що галогеноциклізація сполук **5, 6** протікає, як і слід було очікувати за участю більш основного атома N<sub>2</sub>.

Спектри ЯМР <sup>1</sup>H підтверджують утворення сполук **5, 6**. В них наявні сигнали алільного фрагмента: дублет групи SCH<sub>2</sub> при

3.82-3.84 м.д. і два дублети 2-х протонів CH<sub>2</sub>-групи при 5.13-5.15 м.д. і 5.32-5.34 м.д. відповідно, сигнал протона групи N=CH при 8.87-9.39 м.д. та сигнали ароматичних протонів при 6.83-7.97 м.д.

Спектри ЯМР <sup>1</sup>H підтверджують утворення гетероциклів **7, 8**. Це свідчить про те, що галогеноциклізація сполук **5, 6** за участю вільної іміногрупи не відбувається.

Таким чином, в результаті проведених досліджень нами встановлено, що 4-імінозаміщені 1,2,4-триазин-5(2H)-они вступають в реакції електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації хемо- і регіоселективно, утворюючи при цьому конденсовані гетероциклічні системи, які є потенційними сполуками з фізіологічно активними властивостями.

### Експериментальна частина

ІЧ спектри виміряні на приладі "Specord" в таблетках KBr. Спектри ЯМР <sup>1</sup>H розчинів отриманих речовин записані на спектрометрі "Varian VXR-300" в DMSO-d<sub>6</sub> і CDCl<sub>3</sub>; ПМР - 299,95 МГц (внутрішній стандарт - ТМС).

Контроль за ходом реакції здійснювали методом ТШХ на пластинках Silufol UV-254 (елюент: хлороформ – етанол - діетиламін 20:4:2).

Методику одержання **4-Аміно-6-метил-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,4-триазину (1)** описано в роботі [4]

**4-Бензиліденіміно-6-метил-3-тіо-1,2,4-триазин-5(2H)-он (2).** До 1 г (0.007 моль) 4-аміно-6-метил-3-тіо-1,2,4-триазин-5(2H)-ону (1) в 10 мл метилового спирту додавали 1 мл (0.01 моль) бензальдегіду і кип'ятили протягом 30 хв. Розчин охолоджували до 0 °С. Осад, який випав, відфільтровували, промивали метанолом, сушили.

Вихід 96 %,  $T_{\text{топл.}}$  204-206 °С (етанол). ІЧ спектр ( $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 1670 (C=O). Спектр ПМР в ДМСО- $D_6$  ( $\delta$ , м.д., J, Гц): 2.18 (3H, д,  $\text{CH}_3$ ); 7.57, 7.92 (5H, м, д,  $H_{\text{аром.}}$ ); 8.63 (1H, с, N=CH); 13.7 (1H, с, SH). Знайдено, %: C 53.76; H 4.14; N 22.69; S 13.11.  $C_{11}H_{10}N_4OS$ . Вирахувано, %: C 53.65; H 4.06; N 22.76; S 13.01.

**4-*n*-Діетиламінобензиліденіміно-6-метил-3-тіо-1,2,4-триазин-5(2H)-он (3).** Розчин 0.9 г (0.006 моль) 4-аміно-6-метил-3-тіо-1,2,4-триазин-5(2H)-ону (1) і 1.19 г (0.006 моль) *n*-діетиламінобензальдегіду в 15 мл оцтової кислоти нагрівали при 70 °С в продовж 1.5 год. По закінченню реакції (контроль за допомогою ТШХ), розчинник випарювали і додавали 10 мл ізо-пропілового спирту. Осад, що випав відфільтровували, промивали етером, сушили.

Вихід 84 %,  $T_{\text{топл.}}$  213-214 °С (етанол). ІЧ спектр ( $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 1670 (C=O). Спектр ПМР в ДМСО- $D_6$  ( $\delta$ , м.д., J, Гц): 1.63 (6H, т, J=6.9,  $2\text{CH}_3$ ); 2.20 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.48 (2H, к, J=6.9,  $\text{SCH}_2$ ); 6.78, 7.67 (4H, 2д,  $H_{\text{аром.}}$ ); 8.63 (1H, с, N=CH). Знайдено, %: C 56.87; H 6.03; N 22.36; S 10.11.  $C_{15}H_{19}N_5OS$ . Вирахувано, %: C 56.75; H 5.99; N 22.08; S 10.09.

**4-Аміно-3-алілтїо-6-метил-1,2,4-триазин-5(2H)-он (4).** До 2 г (0.013 моль) 4-аміно-6-метил-3-тіо-1,2,4-триазин-5(2H)-ону (1) в 40 мл етанолу додавали 0.7 г (0.013 моль) КОН і 1.68 мл (0.02 моль) хлористого алілу. Суміш нагрівали при 30-35 °С 30 хв. Осад KCl відфільтровували, фільтрат випарювали і охолоджували. Осад, що утворився відфільтровували, промивали етером, кристалізували, сушили при 80 °С.

Вихід 81 %,  $T_{\text{топл.}}$  103-104 °С (вода: етанол – 2:1). ІЧ спектр ( $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 1670 (C=O). Спектр ПМР в  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta$ , м.д., J, Гц): 2.30 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.74 (2H, д, J=6.9,  $\text{SCH}_2$ ); 5.14, 5.31 (2H, 2д,  $J_1=10.4$ ,  $J_2=18.3$ , = $\text{CH}_2$ ); 5.93 (1H, с,  $\text{NH}_2$ ); 5.99 (1H, м, CH=). Знайдено, %: C 42.51; H 5.17; N 28.53; S 16.22.  $C_7H_{10}N_4OS$ .

Вирахувано, %: C 42.42; H 5.05; N 28.30; S 16.18.

**3-Алілтїо-4-бензиліденіміно-6-метил-1,2,4-триазин-5(2H)-он (5).**

#### Метод 1.

До 1 г (0.005 моль) 4-аміно-3-алілтїо-6-метил-1,2,4-триазин-5(2H)-ону (4) розчиненого при нагріванні в 15 мл оцтової кислоти додавали 1 мл (0.01 моль) бензальдегіду і кип'ятили 2 год. Розчинник випарювали, осад, відфільтровували, кристалізували, сушили. Вихід 66 %.

#### Метод 2.

До 1 г (0.004 моль) 4-бензиліденіміно-6-метил-3-тіо-1,2,4-триазин-5(2H)-ону (2) розчиненого в 20 мл ізопропілового спирту додавали 0.24 г (0.004 моль) КОН і 0.37 мл (0.004 моль) бромистого алілу. Розчин нагрівали протягом 3-х год при 40-50 °С. Через 0.5 год випав осад KBr, який відділили. Фільтрат охолоджували, осад - продукт реакції відфільтровували, промивали ретельно водою, кристалізували з метанолу.

Вихід 81 %,  $T_{\text{топл.}}$  118-119 °С (метанол). ІЧ спектр ( $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 1700 (C=O). Спектр ПМР в ДМСО- $D_6$  ( $\delta$ , м.д., J, Гц): 2.33 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.82 (2H, д, J=7.2,  $\text{SCH}_2$ ); 5.13 (1H, д, J=10.5, CH=); 5.32 (1H, д, J=18.3, CH=); 5.95 (1H, м, CH); 7.53 (3H, м,  $H_{\text{аром.}}$ ); 7.90 (2H, д,  $H_{\text{аром.}}$ ); 9.22 (1H, с, N=CH). Знайдено, %: C 58.78; H 4.97; N 19.69; S 11.14.  $C_{14}H_{14}N_4OS$ . Вирахувано, %: C 58.74; H 4.89; N 19.58; S 11.18.

**3-Алілтїо-4-*n*-діетиламінобензиліденіміно-6-метил-1,2,4-триазин-5(2H)-он (6).**

#### Метод 1.

До розчиненого в 15 мл оцтової кислоти 0.5 г (0.0025 моль) 4-аміно-3-алілтїо-6-метил-1,2,4-триазин-5(2H)-ону (4) додавали 0.5 г (0.0026 моль) *n*-діетиламінобензальдегіду. Суміш нагрівали при 80 °С продовж 1 год. Потім розчинник випарювали, додавали 10 мл ізопропілового спирту, осад, що утворився, відфільтровували, кристалізували, сушили. Вихід 63 %.

#### Метод 2.

До 0.5 г (0.0015 моль) 4-*n*-діетил-аміно-бензиліденіміно-6-метил-3-тіо-1,2,4-триазин-5(2H)-ону (3) розчиненого в 20 мл ізопропілового спирту додавали 0.08 г (0.0015 моль) КОН і 0.13 мл (0.0015 моль) бромистого алілу. Розчин нагрівали протягом 3-х год при 40-50 °С. Випадає осад KBr, його

відфільтровували. Фільтрат охолоджували, осад - продукт реакції, що випав відфільтровували, промивали водою, кристалізували, сушили при 80 °С.

Вихід 80 %,  $T_{\text{топл.}}$  129-131 °С (метанол). ІЧ спектр ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1700 (C=O). Спектр ПМР в  $\text{DMSO-D}_6$  ( $\delta$ , м.д., J, Гц): 1.22 (6H, т,  $2\text{CH}_3$ ); 2.38 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.53 (2H, к,  $\text{SCH}_2$ ); 3.84 (2H, д,  $J=7.2$ ,  $\text{SCH}_2$ ); 5.15 (1H, д,  $J=10.4$ ,  $\text{CH}=\text{}$ ); 5.34 (1H, д,  $J=17.7$ ,  $\text{CH}=\text{}$ ); 6.04 (1H, м,  $\text{CH}$ ); 6.83, 7.73 (4H, 2д,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ); 8.87 (1H, с,  $\text{N}=\text{CH}$ ). Знайдено, %: С 60.67; Н 6.35; N 19.86; S 9.01.  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{OS}$ . Вирахувано, %: С 60.50 Н 6.44; N 19.60; S 8.96.

**Бромід 3-бромметил-6-метил-8-бензиліденіміно-2,3-дигідро-тіазоло[3,2-*b*]-[1,2,4]тріазин-7-онію (7).** До 0.5 г (0.0017 моль) 3-алілітіо-4-бензиліденіміно-6-метил-1,2,4-тріазин-5(2H)-ону (5) в 30 мл хлороформу додавали по краплях при перемішуванні розчин 0.09 мл (0.0017 моль) бромиду в 20 мл хлороформу в продовж 1 год. Після чого осад, що випав відфільтровували, промивали ацетоном, кристалізували з метанолу.

Вихід 69 %,  $T_{\text{топл.}}$  173-174 °С (метанол). ІЧ спектр ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1675 (C=O). Спектр ПМР в  $\text{DMSO-D}_6$  ( $\delta$ , м.д., J, Гц): 1.67 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.74 (2H, м,  $\text{SCH}_2$ ); 4.09 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{Br}$ ); 5.17 (1H, м, 3-Н); 7.62, 7.90 (5H, 2м,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ); 9.32 (1H, с,  $\text{N}=\text{CH}$ ). Знайдено, %: С 37.80; Н 3.19; Br 36.02; N 12.73; S 7.26.  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{N}_4\text{OS}$ . Вирахувано, %: С 37.68; Н 3.14; Br 35.83; N 12.56; S 7.18.

**Бромід 3-бромметил-8-*n*-діетиламіно-бензиліденіміно-6-метил-2,3-дигідротіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазин-7-онію (8).** Отримано таким же методом як і сполуку 7.

Вихід 80 %,  $T_{\text{топл.}}$  180-181 °С (метанол). ІЧ спектр ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1680 (C=O). Спектр ПМР в  $\text{DMSO-D}_6$  ( $\delta$ , м.д., J, Гц): 1.17 (6H, т,  $J=7.2$ ,  $2\text{CH}_3$ ); 2.46 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.55 (6H, м,  $2\text{CH}_2$ ,  $\text{SCH}_2$ ); 4.14, 4.23 (2H, д, м,  $\text{CH}_2\text{Br}$ ); 5.72 (1H, м, 3-Н); 7.27, 7.86 (4H, 2м,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ); 9.21 (1H, с,  $\text{N}=\text{CH}$ ). Знайдено, %: С 41.67; Н 4.44; Br 31.23; N 13.63; S 6.29.  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{Br}_2\text{N}_5\text{OS}$ . Вирахувано, %: С 41.78; Н 4.45; Br 30.91; N 13.54; S 6.19.

#### Література

1. Геваза Ю.И., Станинец В.И., Зефирова Н.С. // Электрофильная внутримолекулярная циклизация олефинов. К.: Наукова думка, -1990. 155 с.
2. Petraghani N., Stefani H.A., Valduga C.I. Recent advances in selenocyclofunctionalization reaction. // Tetrahedron. -2001. -57, № 8. -P.1411-1448.
3. Геваза Ю.И., Станинец В.И. Реакции электрофильной внутримолекулярной циклизации алкенил- и алкилзамещенных гетероциклов, протекающие с участием их нуклеофильных центров. // Укр. хим журн. - 2002. -68, № 12. -С. 89-93.
4. Сливка Н.Ю., Геваза Ю.И. Галогенциклизация замещенных 3-алкенилтио-1,2,4-тріазин-5(2H)-онов. // Укр. хим журн. -2002. -68, № 12. -С. 89-93.
5. Сливка Н.Ю., Геваза Ю.И., Станинец В.И. Галогенциклизация замещенных 2-(алкенилтио)пиримидин-6-онов. // Химия гетероцикл. соединений -2004. № 5. -С. 776-783.
6. Ким Д.Г., Шмыгарев В.И. Йодциклизация 2-аллилтио-4-3H-пиримидинонов. // Химия гетероцикл. соединений -1995. № 2. -С. 211-213.
7. Neidlein R., Zeiner H. Synthesen von hydroxy sowie methoxy-dicyanopseudo-phenafulvenen mit zentraler 1,6-metano-[10]-annulene-gruppe // Monatsh. Chem. -1982. -V. 113. -P. 1151-1167.

## SYNTHESIS 3-ALLILTHIO-4-BENZYLIDENIMINO-6-METHYL-1,2,4-THIAZIN-5(2H)-ONES AND THEIR BROMOCYCLIZATION

Slyvka N.Yu., Gevaza Yu.I., Staninets V.I.

Brominating 4-iminosubstituted 3-allilthio-6-methyl-1,2,4-triazinones occurs regioselectively and leads to formation of salts 3-bromomethyl-6-methyl-8-benzylidenimino-2,3-dihydrothiazolo[3,2-*b*][1,2,4]thiazin-7-ones. Halogenocyclization proceeds with participation more basic atom  $\text{N}_2$ .