

И. В. Украинец^{1*}, Л. А. Петрушова¹,
Н. Л. Березнякова¹, Я. Лю²

2,1-БЕНЗОТИАЗИН-2,2-ДИОКСИДЫ

8*. СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ 5',5'-ДИОКСИДОВ 2'-АМИНО-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРО-6'*H*-СПИРО[ИНДОЛ-3,4'-ПИРАНО[3,2-*c*][2,1]-БЕНЗОТИАЗИН]-3'-КАРБОНИТРИЛОВ

2,2-Диоксиды 1-*R*-1*H*-2,1-бензотиазин-4(3*H*)-онов в присутствии триэтиламина легко вступают в трёхкомпонентную конденсацию с *N*-замещёнными изатинами и малонитрилом, с хорошими выходами образуя 5',5'-диоксиды 6'-*R*-1-*R*¹-2'-амино-2-оксо-1,2-дигидро-6'*H*-спиро[индол-3,4'-пирано[3,2-*c*][2,1]бензотиазин]-3'-карбонитрилов. Реакция с незамещённым в положении 1 2,2-диоксидом 1*H*-2,1-бензотиазин-4(3*H*)-она протекает по аналогичной схеме, но её продуктами оказываются триэтил-аммониевые соли соответствующих спиросоединений.

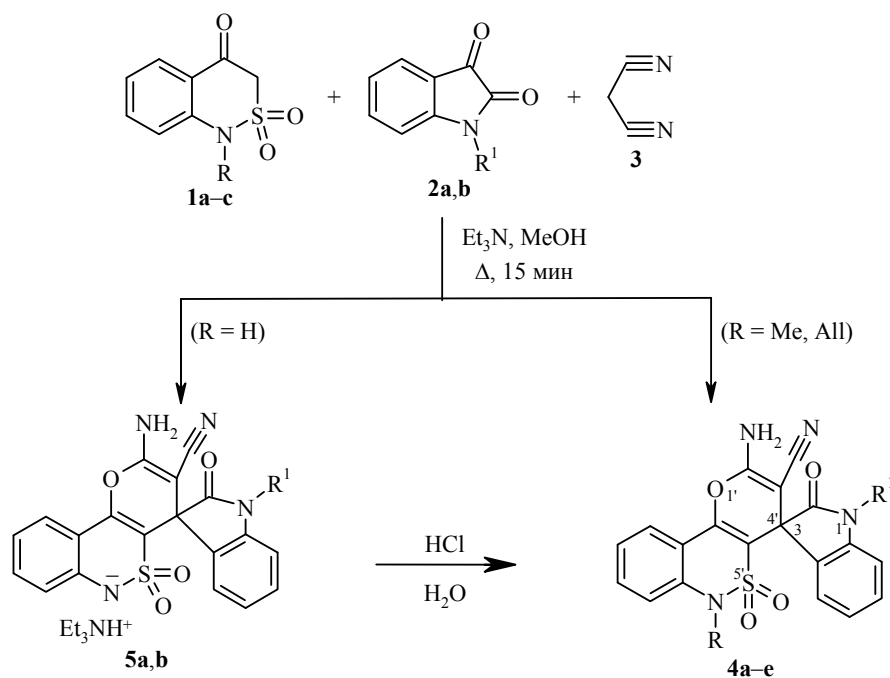
Ключевые слова: 2,2-диоксид 1*H*-2,1-бензотиазин-4(3*H*)-она, изатин, малонитрил, пирано[3,2-*c*]бензотиазин, спиро[индол-3,4'-пиран].

Пирано[3,2-*c*][2,1]бензотиазин-5,5'-диоксиды представляют интерес как синтетические сульфoаналоги широко распространённых в природе пирано-[3,2-*c*]хинолин-5-онов [2–4], обладающих различными видами биологической активности [2–6], а также множеством других полезных свойств [7, 8] и поэтому интенсивно изучаемых в последнее время [9, 10].

Первые представители этой гетероциклической системы были получены 15 лет тому назад с выходами около 30% в результате неожиданной перегруппировки 4-*O*-циннамоилзамещённых 2,2-диоксидов 1-метил-2,1-бензотиазина [11], но, к сожалению, в целом всё ещё так и остаются практически не изученными соединениями.

В качестве потенциально биологически активных веществ нами получены 2,1-бензотиазины, аннелированные по ребру *c* спиро[индол-3,4'-пирановыми] циклами. Для этого использован принцип, хорошо зарекомендовавший себя в синтезе 6'-*R*-2'-амино-2,5'-оксо-1,2-дигидро-6'*H*-спиро[индол-3,4'-пирано[3,2-*c*][2,1]бензотиазинов] [12]. Найдено, что 1-*R*-4-оксо-3,4-дигидро-1*H*-2,1-бензотиазин-2,2-диоксиды **1a–c** в присутствии 1 экв. триэтиламина вступают в трёхкомпонентную конденсацию с *N*-*R*¹-изатинами **2a,b** и малонитрилом (**3**) даже легче, чем 4-гидроксихинолин-2-оны. В кипящем метаноле реакция, как правило, заканчивается через 15 мин и приводит к образованию соответствующих 5',5'-диоксидов 6'-*R*-1-*R*¹-2'-амино-2-оксо-1,2-дигидро-6'*H*-спиро[индол-3,4'-пирано[3,2-*c*][2,1]бензотиазин]-3'-карбонитрилов **4a–e** с хорошими выходами. Более длительное кипячение реакционной смеси нецелесообразно, поскольку на выходы конечных продуктов практически не влияет, но плохо отражается на их чистоте, приводя к появлению интенсивно окрашенных примесей.

* Сообщение 7 см. [1].



1 a R = H, **b** R = Me, **c** R = All; **2 a** R = H, **b** R¹ = All; **4 a** R = R¹ = H; **b** R = H, R¹ = All; **c** R = Me, R¹ = H; **d** R = Me, R¹ = All; **e** R = All, R¹ = H; **5 a** R¹ = H, **b** R¹ = All

Все пиранобензотиазины **4a–e** оказались весьма термо- и фотолabileными соединениями (особенно в растворённом состоянии). Будучи в чистом виде бесцветными веществами, на свету они приобретают жёлто-розовый оттенок. В защищённом от света месте при комнатной температуре они достаточно устойчивы, но при нагревании склонны к разрушению, что хорошо заметно при определении температур плавления – с повышением температуры все образцы постепенно желтеют, а в точках плавления разлагаются с бурным выделением газообразных продуктов и образованием стеклоподобных плавок чёрного цвета.

Пиранобензотиазины **4a–e** хорошо растворимы в ДМФА и ДМСО, мало растворимы в спиртах и практически нерастворимы в воде. После растворения, например, в ДМФА они начинают заметно разлагаться уже при 70 °С, придавая растворам розовое окрашивание. С повышением температуры скорость деструкции быстро возрастает, и в кипящем ДМФА она проходит уже мгновенно с образованием красно-коричневых продуктов распада. По этой причине синтез пиранобензотиозинов **4a–e** мы рекомендуем проводить в относительно легкокипящем метаноле. К тому же он легко растворяет все исходные реагенты и мало – конечные продукты, что значительно упрощает их выделение из реакционной смеси и позволяет визуально (по выпадению осадков) контролировать ход реакции в целом. Пиранобензотиозины **4a–e** также склонны кристаллизоваться в виде гидратов, сольватов и даже сольватогидратов со многими растворителями, за исключением метанола.

Кристаллы пиранобензотиозинов **4** высокой степени чистоты обычно формируются прямо из реакционной смеси и в дополнительной очистке не нуждаются. При необходимости их можно перекристаллизовать из ДМФА

(в большинстве других органических растворителей они растворяются плохо), поступая следующим образом: растворяют образец в небольшом объеме ДМФА при 50 °С, фильтруют, после чего к фильтрату добавляют воду той же температуры – по мере охлаждения образуются бесцветные кристаллы пиранобензотиазинов. Следует, однако, иметь в виду, что в таких условиях очень высока вероятность формирования сольватов с ДМФА, как, например, в случае 6'-метилзамещённого производного **4c**, которое из реакционной смеси кристаллизуется в виде четвертьгидрата, а из ДМФА – как сольват в соотношении 1:1 [13].

Детальное изучение пространственного строения сольвата соединения **4c** с ДМФА [13] показало, что нормальному протеканию изучаемой реакции *N*-заместители как в бензотиазинах **1**, так и в изатинах **2** препятствовать не должны (по крайней мере, стерически). И действительно – конденсация с участием 2,2-диоксидов *N*-алкил-1*H*-2,1-бензотиазин-4(3*H*)-она **1b–c** проходит гладко и быстро. Однако незамещённый в положении 1 бензотиазин **1a** повёл себя неоднозначно: если с изатином **2a** реакция внешне прошла по типичной схеме, т. е. с образованием осадка конечного продукта в течение нескольких минут, то в опыте с *N*-аллилизатином **2b** осадок не появился и после 2-часового кипячения. Разбавление реакционной смеси водой ничего не дало. И только после подкисления HCl был выделен продукт этой реакции, необычно легко (по сравнению с пиранобензотиазинами **4c–e**) растворимый в ацетоне.

Тем не менее с помощью РСА удалось однозначно установить, что и в данном случае мы имеем дело с типичным для исследуемой реакции продуктом – 5',5'-диоксидом 1-аллил-2'-амино-2-оксо-1,2-дигидро-6'*H*-спиро[индол-3,4'-пирано[3,2-*c*][2,1]бензотиазин]-3'-карбонитрилом (**4b**), только выделенным в виде сольватогидрата с ацетоном в соотношении 1:1:1, в котором молекула ацетона разупорядочена по двум положениям с равновероятной заселённостью (рис. 1).

Бициклическая индольная часть молекулы пиранобензотиазина **4b** плоская с точностью 0.03 Å. Спиросочленённый с ней трициклический бензотиазино-пирановый фрагмент расположен таким образом, что угол между среднеквадратичными плоскостями дигидроиндолин-2-ового и пиранового циклов составляет 100.2°. При этом возникает укороченный внутримолекулярный контакт C(19)⋯C(8) 3.33 Å (сумма вандерваальсовых радиусов 3.42 Å [14]), свидетельствующий о стерическом отталкивании спиросочленённых фрагментов.

Пирановое ядро плоское с точностью 0.02 Å. Бензотиазиновый цикл находится в конформации "твист-ванна" (параметры складчатости [15]: *S* 0.62, Θ 50.4°, Ψ 27.5°). Отклонения атомов S(1) и C(9) от среднеквадратичной плоскости остальных атомов цикла составляют 0.85 и 0.28 Å соответственно. Атом N(2) имеет пирамидальную конфигурацию, сумма центрированных на нём валентных углов составляет 346°. Связь N(2)–C(10) удлинена до 1.409(3) Å по сравнению с её средним значением 1.371 Å [16]. В трициклическом фрагменте молекулы пиранобензотиазина **4b** обнаружен укороченный внутримолекулярный контакт H(14)⋯O(2) 2.42 Å, который некорректно рассматривать как водородную связь вследствие слишком острого угла C–H⋯O (100°).

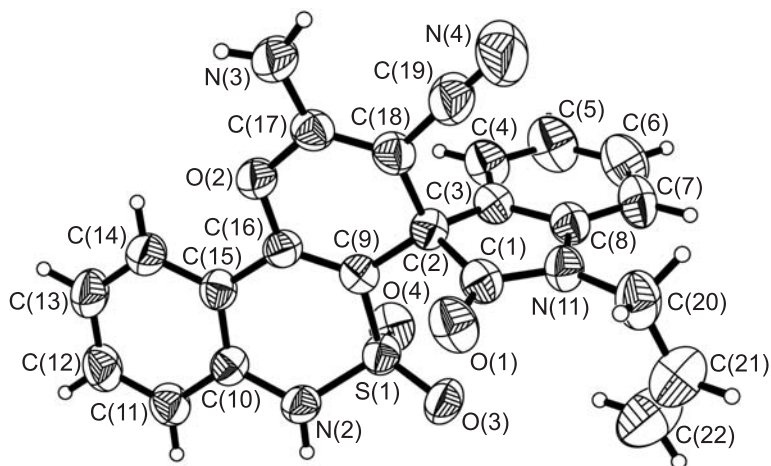


Рис. 1. Строение молекулы пиранобензотиазина **4b** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью (вода и разупорядоченный ацетон не показаны)

Аллильный заместитель при атоме N(1) расположен таким образом, что его виниловый фрагмент практически ортогонален плоскости бицикла, а связь C(21)–C(22) *син*-перипланарна связи N(1)–C(20) (торсионные углы C(1)–N(1)–C(20)–C(21) 101.5(4)°, N(1)–C(20)–C(21)–C(22) –7.5(7)°). Можно предположить, что такой ориентации винилового фрагмента способствует attractive взаимодействие H(22a)···N(1) 2.51 Å (сумма вандерваальсовых радиусов 2.67 Å).

В кристалле молекулы пиранобензотиазина **4b** связаны между собой и с сольватными молекулами ацетона через мостиковые молекулы воды межмолекулярными водородными связями N(2)–H···O(1w)' ((1 – x, 1 – y, 1 – z) H···O 1.91 Å, N–H···O 171°), N(3)–H(3Na)···O(1w)' ((2 – x, 1 – y, 1 – z) H···O 2.02 Å, N–H···O 172°), O(1w)–H(1wa)···O(1Sa)' (H···O 1.97 Å, O–H···O 166°), O(1w)–H(1wa)···O(1Sb)' (H···O 1.89 Å, O–H···O 142°) и O(1w)–H(1wb)···O(1)' (H···O 1.88 Å, O–H···O 131°). Кроме того, в кристалле обнаружены межмолекулярные водородные связи типа C–H···N: C(6)–H···N(4)' ((x – 1, y, z) H···N 2.55 Å, C–H···N 151°) и C(22)–H(22b)···N(4)' ((1 – x, 2 – y, 2 – z) H···N 2.59 Å, C–H···N 158°).

Сопоставление результатов проведённого нами PCA с необычным протеканием конденсации и понадобившимся подкислением реакционной смеси свидетельствует о том, что изначальным продуктом этой реакции могла быть только хорошо растворимая в метаноле и воде триэтиламмониевая соль (**5b**) пиранобензотиазина **4b**, проявляющего кислые свойства за счёт циклической сульфамидной группы. Но тогда сразу же возникает вопрос о строении продукта внешне, казалось бы, вполне "нормально" прошедшей реакции с участием не содержащих *N*-заместителей бензотиазина **1a** и изатина **2a**. Показав, что при этом действительно образуется нерастворимая в метаноле соль 5',5'-диоксида 2'-амино-2-оксо-1,2-дигидро-6'*H*-спиро[индол-3,4'-пирано-[3,2-*c*][2,1]бензотиазин]-3'-карбонитрила с триэтиламино (**5a**), PCA полностью подтвердил наше предположение об участии незамещённой сульфамидной группы в солеобразовании с используемым при конденсации основанием.

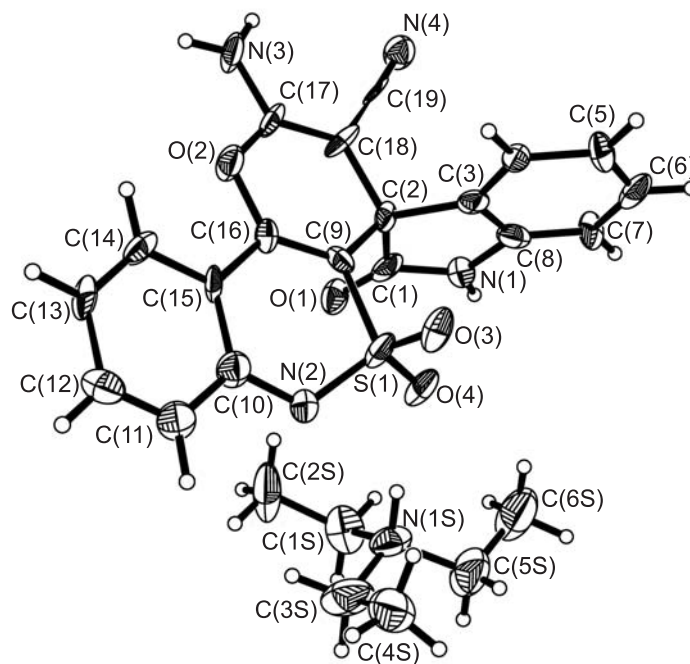


Рис. 2. Структура молекулы триэтилammониевой соли **5a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

Атом водорода при триэтиламинном атоме N(1s) выявлен объективно из разностного синтеза электронной плотности (рис. 2). В молекуле аниона при атоме N(2) не обнаружен пик электронной плотности, который мог бы соответствовать атому водорода, а связь N(2)–S(1) 1.552(7) заметно укорочена по сравнению со средним значением [16] для аналогичной связи в фрагменте SO₂–NH–C* (1.633 Å). Это позволяет утверждать, что отрицательный заряд аниона локализован на циклическом сульфамидном атоме N(2).

В остальном пространственное строение триэтилammониевой соли **5a** имеет много общего со структурой кислых форм пиранобензотиазинов **4b,c** [13]. Так, в частности, индольный и пирановый циклы её аниона плоские с точностью 0.02 Å, а угол между их среднеквадратичными плоскостями составляет 91.2°. Связь C(1)–C(2) удлинена до 1.57(1) Å по сравнению с её средним значением 1.51 Å. Бензотиазиновый цикл находится в конформации "твист-ванна" (параметры складчатости [15]: S 0.52, Θ 52.8°, Ψ 24.2°). Отклонения атомов S(1) и C(9) от среднеквадратичной плоскости остальных атомов цикла составляют 0.68 и 0.22 Å соответственно. Связь N(2)–C(10) удлинена до 1.40(1) Å (среднее значение 1.371 Å). Как и в случае кислых форм, в бензотиазинопирановом фрагменте аниона соли **5a** существует укороченный внутримолекулярный контакт H(14)···O(2) 2.44 Å (угол C–H···O составляет 100°).

В кристалле триэтилammониевой соли **5a** молекулы органического аниона и катиона связаны межмолекулярной водородной связью N(1s)–H···O(4)' (H···O 1.83 Å, N–H···O 166°), а соседние анионы образуют centrosymmetric димеры за счёт межмолекулярной водородной связи N(1)–H···O(1)' ((1 – x, 1 – y, 1 – z) H···O 1.98 Å, N–H···O 164°). Димеры, в свою очередь, связаны межмолекулярной водородной связью N(3)–H(3Na)···O(3)' ((1 + x, y, z) H···O 2.04 Å, N–H···O 163°). Обнаружены также межмолекулярные

водородные связи типа N–H…π: N(3)–H(3Nb)…C(6)'(π) ((1 + x, y, z) H…C 2.61 Å, N–H…C 162°) и N(3)–H(3Nb)…C(7)'(π) ((1 + x, y, z) H…C 2.73 Å, N–H…C 153°), межмолекулярная водородная связь типа C–H…O – C(3)–H(3Sa)…O(3)' ((0.5 – x, –0.5 + y, 0.5 – z) H…O 2.41 Å, C–H…O 126°) и межмолекулярные водородные связи типа C–H…π: C(3)–H(3Sb)…C(10)'(π) ((0.5 – x, –0.5 + y, 0.5 – z) H…C 2.66 Å, C–H…C 151°), C(3)–H(3Sb)…C(14)'(π) ((0.5 – x, –0.5 + y, 0.5 – z) H…C 2.88 Å, C–H…C 149°) и C(3)–H(3Sb)…C(15)'(π) ((0.5 – x, –0.5 + y, 0.5 – z) H…C 2.59 Å, C–H…C 149°).

При анализе спектров ЯМР ¹H и ¹³C пиранобензотиазинов **4a–e** использованы закономерности, найденные во время подробного изучения очень близких по строению 5-карбонильных аналогов, проведённого с привлечением методик двумерной и корреляционной спектроскопии [12]. Характерной особенностью спектров ЯМР ¹H пиранобензотиазинов **4a–e** является обусловленный протонами первичной аминогруппы синглет интенсивностью 2H в области 7.62–7.71 м. д. Такой химический сдвиг типичен скорее для амидов, чем для обычных аминов (для сравнения – протоны аминогрупп анилинов резонируют в среднем при 4 м. д.). Поэтому и не удивительно, что 2'-аминогруппы пиранобензотиазинов **4** в водной среде не образуют гидроклоридов, а при добавлении к их растворам в ДМСО-d₆ дейтерированной трифторуксусной кислоты не поддаются дейтерообмену.

Обращает на себя внимание необычное для *N*-аллильных фрагментов расщепление сигнала протонов групп *N*-CH₂ в спектрах пиранобензотиазинов **4b,d**. Так, если в случае пиранобензотиазина **4e** (аллильный заместитель находится при атоме N-2') это типичный для спиновой системы AA'MRX дублет общей интенсивностью 2H, то у аллильной группы у индольного атома азота N-1 протоны в группе *N*-CH₂ становятся настолько неэквивалентными, что каждый из них проявляется хорошо разрешённым дублетом, характерным уже для спиновой системы АВ, т. е. для метиленовых протонов в пространственно затруднённых несимметричных соединениях. Взаимодействие с протоном соседней группы СН не приводит к дополнительному расщеплению этих сигналов, а лишь вызывает некоторое их уширение.

Присутствие в молекулах изучаемых соединений двух одинаковых спиновых систем ароматических протонов серьёзных затруднений в их интерпретации не вызывает, поскольку все протоны хинолонового ядра поглощают в более слабом поле, чем протоны индолинового фрагмента, а мешающие точному отнесению сигналов наложения случаются редко. Солеобразование по циклической сульфамидной группе существенно осложняет ароматическую область спектра. Так, например, в спектре триэтил-аммониевой соли **5a** (в отличие от соответствующей ей кислой формы **4a**) точно идентифицировать можно только два ароматических протона – H-10' пиранобензотиазинового фрагмента и H-6 индолинового. Все остальные ароматические протоны и аминогруппа образуют два сложных мультиплета интенсивностью 5H и 3H соответственно.

Количество сигналов и их химические сдвиги в спектрах ЯМР ¹³C полностью соответствуют формулам синтезированных соединений. Столь существенного влияния на характер спектра солеобразование в данном случае не оказывает. Исключение составляет лишь атом углерода в бензотиазиновом фрагменте C–N–SO, сигнал которого с переходом от кислой

формы **4a** к солевой **5a**, т.е. с появлением на указанном атоме азота мощного отрицательного заряда, претерпевает сильный парамагнитный сдвиг более чем на 10 м. д.

На масс-спектрах термическая неустойчивость пиранобензотиазинов **4a–e** отражается, конечно же, негативно. Впрочем, в случае производных, содержащие алкильные заместители при сульфамидном атоме азота, пики молекулярных ионов зафиксировать всё же удаётся. Далее следует выброс SO₂ или элиминирование из молекулярного иона *N*-алкильного фрагмента. В спектрах соединений **4b,d,e** присутствуют пики, соответствующие осколкам [M–AlI]⁺, причём независимо от того, в какой части молекулы находится *N*-аллильный заместитель. Отщепление метильной группы для первичной фрагментации молекулярных ионов пиранобензотиазинов **4c,d** не характерно вовсе. Производные без *N*-заместителей в бензотиазиновом цикле оказались крайне лабильными веществами. При переводе в газовую фазу они сразу же претерпевают довольно глубокую деструкцию, в результате которой в масс-спектрах фиксируются фрагменты даже не первичного, а, скорее всего, уже вторичного распада.

Таким образом, по результатам проведённого нами исследования предложен препаративный метод синтеза 5',5'-диоксидов 2'-амино-6'-R-1-R¹-2-оксо-1,2-дигидро-6'*H*-спиро[индол-3,4'-пирано[3,2-*c*][2,1]бензотиазин]-3'-карбонитрилов, позволяющий получать конечные продукты в одну стадию с хорошими выходами и чистотой.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на приборе Varian Mercury-400 (400 и 100 МГц соответственно) в растворе ДМСО-d₆, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры зарегистрированы на приборе Varian 1200L в режиме полного сканирования в диапазоне 35–700 *m/z*, ионизация ЭУ (70 эВ) при прямом вводе образца. Элементный анализ выполнен на микроанализаторе EuroVector EA-3000. Температуры плавления определены в запаянных с обоих концов капиллярах на цифровом анализаторе точки плавления SMP10 Stuart. Исходные 2,2-диоксиды 1-R-1*H*-2,1-бензотиазин-4(3*H*)-онов **1a–c** получены по методике работы [17]. *N*-Аллилизатин **2b** получен алкилированием коммерчески доступного изатина (**2a**) бромистым аллилом по описанной ранее методике [18]. В работе использован малонитрил (**3**) фирмы Merck.

5',5'-Диоксид 2'-амино-2-оксо-3'-циано-1,2-дигидро-6'*H*-спиро[индол-3,4'-пирано[3,2-*c*][2,1]бензотиазин]-1'-ида триэтиламмония (5a**).** К раствору 1.97 г (0.01 моль) бензотиазина **1a** в 15 мл MeOH добавляют 1.47 г (0.01 моль) изатина (**2a**), 0.66 г (0.01 моль) малонитрила (**3**), 1.4 мл (0.01 моль) триэтиламина и кипятят в течение 15 мин при интенсивном перемешивании. При этом уже через несколько минут из прозрачного раствора начинает выпадать осадок, а его изначально ярко-красная окраска меняется на светло-коричневую. Реакционную смесь охлаждают. Выделившиеся бесцветные кристаллы триэтиламмониевой соли **5a** отфильтровывают, промывают холодным MeOH, сушат в вакуум-эксикаторе над P₂O₅. Выход 3.40 г (69%). Т. пл. 225–227 °С (с разл.). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 10.31 (1H, с, 1-NH); 7.62 (1H, д, *J* = 7.6, H-10'); 7.22–7.11 (5H, м, H-7',8',9', NH₂); 6.93 (1H, т, *J* = 7.2, H-6); 6.79–6.68 (3H, м, H-4,5,7); 3.00 (6H, к, *J* = 17.2, N(CH₂CH₃)₃); 1.10 (9H, т, *J* = 7.2, N(CH₂CH₃)₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 178.8 (C-2); 160.6 (C-2'); 148.0 (C-10'b); 147.7 (C-6'a); 142.9 (C-7a); 133.9 (C-3a); 130.5 (C-8'); 128.9 (C-6); 126.5 (C-4); 123.3 (C-10'); 122.0 (C-9'); 121.9 (C-5); 118.6 (C≡N); 115.8 (C-7'); 112.6 (C-10'a); 109.7 (C-7); 106.4 (C-4'a); 58.6 (C-3'); 49.0 (C-4'); 46.3 (N(CH₂CH₃)₃); 9.3 (N(CH₂CH₃)₃). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 262 (15), 234 (9), 197 (38), 195 (26), 168 (19), 140 (23), 119 (27), 104 (25), 92

(16), 86 (100), 78 (36), 64 (21). Найдено, %: С 60.75; Н 5.44; N 14.25; S 6.41. $C_{19}H_{11}N_4O_4S \cdot (C_2H_5)_3NH$. Вычислено, %: С 60.84; Н 5.51; N 14.19; S 6.50.

5',5'-Диоксид 2'-амино-2-оксо-1,2-дигидро-6'H-спиро[индол-3,4'-пирано[3,2-с][2,1]бензотиазин]-3'-карбонитрила (4a). Раствор 4.93 г (0.01 моль) триэтиламмониевой соли **5a** в 30 мл воды подкисляют разбавленной HCl до pH ~3.5. Выделившиеся бесцветные кристаллы пиранобензотиазина **4a** отфильтровывают, промывают холодной водой, сушат в вакуум-эксикаторе над P_2O_5 . Выход 3.80 г (97%). Т. пл. 296–298 °С (с разл.). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 11.89 (1H, с, 6'-NH); 10.69 (1H, с, 1-NH); 7.91 (1H, д, *J* = 7.6, H-10'); 7.62–7.54 (3H, м, H-8', NH₂); 7.35 (1H, д, *J* = 7.2, H-7'); 7.30–7.23 (2H, м, H-6,9'); 7.15 (1H, д, *J* = 8.0, H-4); 7.00 (1H, т, *J* = 7.4, H-5); 6.86 (1H, д, *J* = 7.2, H-7). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 177.3 (C-2); 159.9 (C-2'); 148.3 (C-10'b); 142.7 (C-7a); 137.2 (C-6'a); 133.1 (C-3a); 131.5 (C-8'); 130.1 (C-6); 126.5 (C-4); 124.8 (C-10'); 123.5 (C-9'); 122.7 (C-5); 118.8 (C≡N); 117.4 (C-7'); 115.0 (C-10'a); 111.7 (C-7); 110.3 (C-4'a); 57.7 (C-3'); 48.7 (C-4'). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 262 (44), 234 (20), 197 (64), 195 (76), 168 (34), 140 (32), 119 (100), 104 (98), 92 (26), 86 (13), 78 (63), 66 (53), 64 (37). Найдено, %: С 58.26; Н 2.97; N 14.20; S 8.24. $C_{19}H_{12}N_4O_4S$. Вычислено, %: С 58.16; Н 3.08; N 14.28; S 8.17.

Сольватогидрат 5',5'-диоксида 1-аллил-2'-амино-2-оксо-1,2-дигидро-6'H-спиро[индол-3,4'-пирано[3,2-с][2,1]бензотиазин]-3'-карбонитрила с ацетоном (4b). К раствору 1.97 г (0.01 моль) бензотиазина **1a** в 10 мл MeOH добавляют 1.87 г (0.01 моль) *N*-аллилизатина (**2b**), 0.66 г (0.01 моль) малонитрила (**3**), 1.4 мл (0.01 моль) триэтиламина и кипятят в течение 15 мин, после чего реакцию смесь охлаждают, разбавляют 30 мл холодной воды и подкисляют разбавленной HCl до pH ~3.5. После перекристаллизации из ацетона получают бесцветные кристаллы сольватогидрата пиранобензотиазина **4b** с ацетоном. Выход 3.00 г (59%). Т. пл. 241–243 °С (с разл.). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 11.90 (1H, с, 6'-NH); 7.95 (1H, д, *J* = 7.2, H-10'); 7.67 (2H, с, NH₂); 7.59 (1H, т, *J* = 7.2, H-8'); 7.41 (1H, д, *J* = 6.8, H-7'); 7.37–7.31 (2H, м, H-6,9'); 7.17 (1H, д, *J* = 8.0, H-4); 7.11 (1H, т, *J* = 7.0, H-5); 6.97 (1H, д, *J* = 7.6, H-7); 5.90–5.76 (1H, м, CH=CH₂); 5.35 (1H, д, *J* = 17.2) и 5.17 (1H, д, *J* = 10.0, NCH₂CH=CH₂); 4.39 (1H, д, 2J = 16.0) и 4.31 (1H, д, 2J = 16.0, NCH₂); 2.08 (6H, с, 2CH₃ ацетона). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 206.3 (C=O ацетона); 175.7 (C-2); 160.1 (C-2'); 148.6 (C-10'b); 143.3 (C-7a); 137.1 (C-6'a); 133.3 (C-3a); 132.0 (NCH₂CH); 130.7 (C-8'); 130.2 (C-6); 126.4 (C-4); 125.0 (C-10'); 123.7 (C-9'); 123.4 (C-5); 119.0 (C≡N); 117.4 (NCH₂CH=CH₂); 117.2 (C-7'); 115.2 (C-10'a); 111.6 (C-7); 110.0 (C-4'a); 57.5 (C-3'); 48.4 (C-4'); 42.8 (NCH₂); 31.3 (CH₃ ацетона). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 302 (15), 235 (72), 206 (100), 197 (41), 180 (32), 153 (17), 126 (24), 119 (99), 104 (15), 92 (31), 78 (22), 64 (12). Найдено, %: С 59.14; Н 4.70; N 10.96; S 6.23. $C_{22}H_{16}N_4O_4S \cdot (CH_3)_2CO \cdot H_2O$. Вычислено, %: С 59.05; Н 4.76; N 11.02; S 6.30.

5',5'-Диоксид 2'-амино-6'-метил-2-оксо-1,2-дигидро-6'H-спиро[индол-3,4'-пирано[3,2-с][2,1]бензотиазин]-3'-карбонитрила (4c) получают из бензотиазина **1b** по методике синтеза триэтиламмониевой соли **5a**. Выход 76%. Бесцветные кристаллы с т. пл. 268–270 °С (с разл.). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 10.72 (1H, с, 1-NH); 7.98 (1H, д, *J* = 8.0, H-10'); 7.71 (1H, т, *J* = 7.4, H-8'); 7.62 (2H, с, NH₂); 7.50 (1H, д, *J* = 8.4, H-7'); 7.43 (1H, т, *J* = 7.4, H-9'); 7.31 (1H, т, *J* = 7.2, H-6); 7.26 (1H, д, *J* = 7.2, H-4); 7.01 (1H, т, *J* = 7.4, H-5); 6.87 (1H, д, *J* = 7.6, H-7); 3.25 (3H, с, NCH₃). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 177.2 (C-2); 160.0 (C-2'); 148.8 (C-10'b); 142.8 (C-7a); 139.7 (C-6'a); 133.7 (C-3a); 131.7 (C-8'); 130.3 (C-6); 126.3 (C-4); 125.2 (C-10'); 124.4 (C-9'); 122.9 (C-5); 119.2 (C≡N); 117.4 (C-7'); 116.6 (C-10'a); 111.5 (C-7); 110.5 (C-4'a); 57.9 (C-3'); 49.2 (C-4'); 32.5 (NCH₃). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 406 [M]⁺ (3), 342 [M – SO₂]⁺ (22), 314 (59), 195 (86), 168 (23), 133 (56), 132 (88), 105 (73), 104 (100), 102 (19), 77 (31), 64 (26). Найдено, %: С 59.02; Н 3.39; N 13.87; S 7.76. $C_{20}H_{14}N_4O_4S$. Вычислено, %: С 59.11; Н 3.47; N 13.79; S 7.89.

Пиранобензотиазины **4d,e** получают аналогично.

5',5'-Диоксид 1-аллил-2'-амино-6'-метил-2-оксо-1,2-дигидро-6'H-спиро[индол-3,4'-пирано[3,2-с][2,1]бензотиазин]-3'-карбонитрила (4d). Выход 75%. Т. пл. 263–

265 °C (с разл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 8.00 (1H, д, $J = 7.6$, H-10'); 7.76–7.67 (3H, м, H-8', NH_2); 7.51–7.47 (2H, м, H-7',9'); 7.41 (1H, д, $J = 7.2$, H-4); 7.35 (1H, т, $J = 6.8$, H-6); 7.10 (1H, т, $J = 7.0$, H-5); 6.98 (1H, д, $J = 7.6$, H-7); 5.91–5.77 (1H, м, $\text{C}\equiv\text{CH}_2$); 5.36 (1H, д, $J = 17.2$) и 5.19 (1H, д, $J = 10.0$, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 4.42 (1H, д, $^2J = 16.8$) и 4.30 (1H, д, $^2J = 16.8$, NCH_2); 3.24 (3H, с, NCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 175.6 (C-2); 160.1 (C-2'); 149.0 (C-10'b); 143.3 (C-7a); 139.7 (C-6'a); 133.8 (C-3a); 132.1 (NCH_2CH); 130.9 (C-8'); 130.4 (C-6); 126.2 (C-4); 125.3 (C-10'); 124.5 (C-9'); 123.6 (C-5); 119.2 (C \equiv N); 117.4 ($\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 117.2 (C-7'); 116.6 (C-10'a); 111.2 (C-7); 110.2 (C-4'a); 57.6 (C-3'); 48.8 (C-4'); 42.9 ($\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 32.5 (NCH_3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 446 $[\text{M}]^+$ (18), 405 $[\text{M} - \text{AlI}]^+$ (35), 382 $[\text{M} - \text{SO}_2]^+$ (39), 341 (24), 235 (19), 211 (100), 206 (27), 180 (30), 118 (38), 105 (11), 104 (14), 91 (30), 77 (35), 64 (16). Найдено, %: C 61.95; H 3.97; N 12.49; S 7.22. $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 61.87; H 4.06; N 12.55; S 7.18.

5',5'-Диоксид 6'-аллил-2'-амино-2-оксо-1,2-дигидро-6'H-спиро[индол-3,4'-пирано[3,2-с][2,1]бензотиазин]-3'-карбонитрила (4e). Выход 75%. Т. пл. 252–254 °C (с разл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 10.75 (1H, с, 1-NH); 7.97 (1H, д, $J = 7.6$, H-10'); 7.73–7.61 (3H, м, H-8', NH_2); 7.50 (1H, д, $J = 8.0$, H-7'); 7.44 (1H, т, $J = 7.2$, H-9'); 7.32 (1H, д, $J = 7.2$, H-4); 7.27 (1H, т, $J = 7.4$, H-6); 7.02 (1H, т, $J = 7.0$, H-5); 6.88 (1H, д, $J = 7.2$, H-7); 5.88–5.74 (1H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.16–5.05 (2H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 4.42 (2H, д, $J = 4.8$, NCH_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 177.1 (C-2); 159.9 (C-2'); 148.6 (C-10'b); 142.7 (C-7a); 138.5 (C-6'a); 133.2 (C-3a); 132.7 (NCH_2CH); 131.7 (C-8'); 130.2 (C-6); 126.2 (C-4); 125.1 (C-10'); 124.8 (C-9'); 122.8 (C-5); 120.0 ($\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 119.2 (C \equiv N); 117.9 (C-7'); 117.4 (C-10'a); 112.4 (C-7); 110.5 (C-4'a); 57.8 (C-3'); 50.9 ($\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 49.2 (C-4'). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 432 $[\text{M}]^+$ (1), 391 $[\text{M} - \text{AlI}]^+$ (13), 368 $[\text{M} - \text{SO}_2]^+$ (1), 237 (100), 210 (12), 195 (17), 158 (13), 146 (68), 130 (18), 119(42), 115 (28), 89 (36), 64 (26). Найдено, %: C 61.18; H 3.80; N 12.88; S 7.52. $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 61.10; H 3.73; N 12.96; S 7.41.

Рентгеноструктурное исследование сольватогидрата пиранобензотиазина 4b с ацетоном. Кристаллы ($\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} \cdot (\text{CH}_3)_2\text{CO} \cdot \text{H}_2\text{O}$, M 508.54) триклинные (ацетон), при 20 °C: a 9.7745(5), b 11.8873(9), c 12.023(1) Å; α 86.681(6), β 67.164(6), γ 77.262(5)°; V 1255.2(2) Å³; Z 2; пространственная группа $P\bar{1}$; $d_{\text{выч}}$ 1.346 г/см³; $\mu(\text{MoK}\alpha)$ 0.177 мм⁻¹; $F(000)$ 532. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 10108 отражений (5767 независимых, R_{int} 0.038) измерены на дифрактометре Xcalibur-3 (CCD-детектор, графитовый монохроматор, ω -сканирование, $2\theta_{\text{макс}}$ 55°). Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELXTL [19]. Положения атомов водорода выявлены из разностного синтеза электронной плотности и уточнены по модели "наездник" с $U_{\text{изо}} = nU_{\text{экв}}$ неводородного атома, связанного с данным водородным ($n = 1.5$ для метильных групп и $n = 1.2$ для остальных атомов водорода). Структура уточнена по F^2 полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до wR_2 0.148 по 5658 отражениям (R_1 0.060 по 2970 отражениям с $F > 4\sigma(F)$, S 0.916). Полная кристаллографическая информация по сольватогидрату пиранобензотиазина 4b с ацетоном депонирована в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1008249).

Рентгеноструктурное исследование триэтиламмониевой соли 5a. Кристаллы ($\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} \cdot (\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{NH}$, M 493.58) моноклинные (метанол), при –173 °C: a 8.193(3), b 12.160(3), c 24.42(1) Å; β 96.12(3)°; V 2419(1) Å³; Z 4; пространственная группа $P2_1/n$; $d_{\text{выч}}$ 1.355 г/см³; $\mu(\text{MoK}\alpha)$ 0.176 мм⁻¹; $F(000)$ 1040. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 16500 отражений (4261 независимых, R_{int} 0.095) измерены на дифрактометре Xcalibur-3 (CCD-детектор, графитовый монохроматор, ω -сканирование, $2\theta_{\text{макс}}$ 50°). Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELXTL [19]. Положения атомов водорода выявлены из разностного синтеза электронной плотности и уточнены по модели "наездник" с $U_{\text{изо}} = nU_{\text{экв}}$ неводородного атома, связанного с данным водородным

($n = 1.5$ для метильных групп и $n = 1.2$ для остальных атомов водорода). Структура уточнена по F^2 полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до wR_2 0.178 по 4161 отражению (R_1 0.093 по 1142 отражениям с $F > 4\sigma(F)$, S 0.758). Полная кристаллографическая информация по триэтиламмониевой соли **5a** депонирована в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1008250).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Украинец, Л. А. Петрушова, С. П. Дзюбенко, *Журн. орган. фарм. хімії*, **12**, вип. 2, 53 (2014).
2. K. J. Won, K. S. Chung, Y. S. Lee, M. S. Alia, M. K. Pervez, S. Fatima, J. H. Choi, K. T. Lee, *Chem.-Biol. Interact.*, **188**, 505 (2010).
3. Atta-ur-Rahman, A. Khalid, N. Sultana, M. N. Ghayur, M. A. Mesaik, M. R. Khan, A. H. Gilani, M. I. Choudhary, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, **21**, 703 (2006).
4. V. Durairandiyam, S. Ignacimuthu, *J. Ethnopharmacol.*, **123**, 494 (2009).
5. I. Butenschön, K. Möller, W. Hänsel, *J. Med. Chem.*, **44**, 1249 (2001).
6. S. Kantevari, T. Yempala, G. Surineni, B. Sridhar, P. Yogeeswari, D. Sriram, *Eur. J. Med. Chem.*, **46**, 4827 (2011).
7. B. Kim, A. Kumar, B. Van Gemert, US Pat. Appl. 7094368.
8. *Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов*, под ред. В. Г. Карцева, IBS Press, Москва, 2003, т. 2, с. 164.
9. F. M. A. El-Taweel, A-G. A. Elagamey, M. H. M. Khalil, *Am. Chem. Sci. J.*, **3**, 532 (2013).
10. K. Rad-Moghadam, S. Cobra Azimi, E. Abbaspour-Gilandeh, *Tetrahedron Lett.*, **54**, 4633 (2013).
11. F. T. Coppo, M. M. Fawzi, *J. Heterocycl. Chem.*, **35**, 983 (1998).
12. I. V. Ukrainets, R. G. Red'kin, L. V. Sidorenko, A. V. Turov, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **45**, 1478 (2009). [*Химия гетероцикл. соединений*, 1834 (2009).]
13. S. V. Shishkina, I. V. Ukrainets, L. A. Petrushova, *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online*, **E70**, o786 (2014).
14. Ю. В. Зефирова, *Кристаллография*, **42**, 936 (1997).
15. N. S. Zefirov, V. A. Palyulin, E. E. Dashevskaya, *J. Phys. Org. Chem.*, **3**, 147 (1990).
16. A. G. Orpen, L. Brammer, F. H. Allen, O. Kennard, D. G. Watson, R. Taylor, in *Structure Correlation*, H.-B. Burgi, J. D. Dunitz (Eds.), VCH, Weinheim, 1994, vol. 2, p. 741.
17. I. V. Ukrainets, L. A. Petrushova, S. P. Dzyubenko, Y. Liu, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **50**, 1047 (2014). [*Химия гетероцикл. соединений*, 1135 (2014).]
18. I. V. Ukrainets, N. L. Bereznyakova, O. V. Gorokhova, S. V. Shishkina, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **45**, 1241 (2009). [*Химия гетероцикл. соединений*, 1546 (2009).]
19. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, **A64**, 112 (2008).

¹ Национальный фармацевтический университет,
ул. Пушкинская, 53, Харьков 61002, Украина
e-mail: uiv-2@mail.ru

Поступило 20.06.2014

² Чанчуньский медицинский колледж,
Цзилнь Дорога, 6177, Чанчунь 130031, Китай
e-mail: liuyy3290@yandex.ru