

К. Г. Назаренко, Т. И. Широкая, А. А. Толмачев^а

НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 3,4-ПОЛИМЕТИЛЕН-1,2,4-БЕНЗОТИАДИАЗИН- S,S-ДИОКСИДОВ

Предложен новый метод получения 3,4-полиметилена-1,2,4-бензотиадiazин-S,S-диоксидов-1,1 на основе реакции *o*-галогенбензолсульфонамидов с лактимными эфирами. Предпринята попытка синтеза четвертичных солей полученных гетероциклов.

Ключевые слова: *o*-галогенбензолсульфонамиды, 6а,7,8,9,10,11-гексагидро-6Н-азепино[2,1-*c*][1,2,4]бензотиазин-5,5-диоксиды, 2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,1-*c*][1,2,4]бензотиазин-5,5-диоксиды-1,1, 8,9,10,11-тетрагидро-7Н-азепино[2,1-*c*][1,2,4]бензотиазин-5,5-диоксиды, лактимные эфиры, N-сульфониламидины.

Многие из недавно полученных производных 3,4-полиметилена-1,2,4-бензотиадiazин-5,5-диоксидов показали высокую фармакологическую активность. Например, 1-имино(оксо)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,1-*c*][1,2,4]-бензотиадiazин-5,5-диоксиды и их 2,3,3а,4-тетрагидропроизводные применяются как диуретики [1, 2], а 2,3,3а,4-тетрагидро-1Н-пирроло[2,1-*c*]-[1,2,4]бензотиадiazин-5,5-диоксид является агонистом (положительным модулятором) АМПК рецепторов [3, 4].

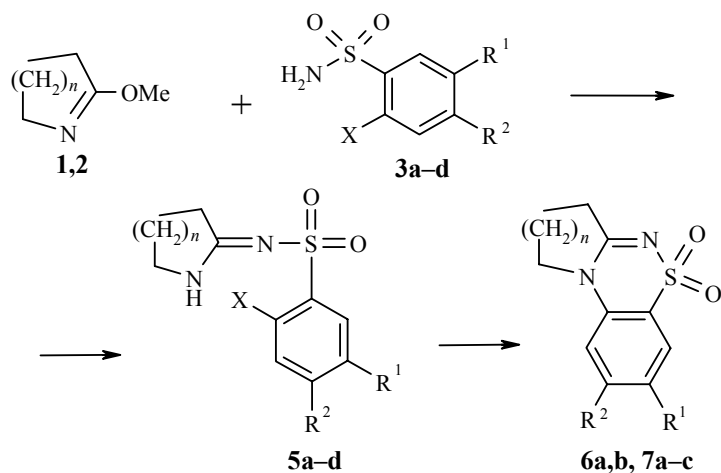
Ранее нами было показано, что 1,2-полиметилена-4-хиназолонны могут быть получены путем взаимодействия *o*-галогензамещенных бензамидов с избытком *O*-метилкапролактама [5]. В связи с этим в данной работе мы изучили реакции *o*-галогенбензолсульфонамидов с лактимными эфирами с целью синтеза 3,4-полиметилена-1,2,4-бензотиадiazин-S,S-диоксидов, близких по структуре к 1,2-полиметилена-4-хиназолонам.

Известно два основных подхода к синтезу таких соединений: достройка насыщенного цикла за счет производных алифатических кислот [2, 3, 6–10] и циклизация 2-(1-азациклоалкил)бензолсульфонамидов и родственных им соединений [11–15]. Оба эти подхода базируются на использовании зачастую труднодоступных *o*-аминосулфонамидов, в то время как относительно легкодоступные *o*-галогенбензолсульфонамиды до настоящего сообщения в синтезе производных 3,4-полиметилена-1,2,4-бензотиадiazин-S,S-диоксидов не использовались.

Нами найдено, что, подобно другим бензолсульфонамидам [16, 17], *o*-фтор- и хлорбензолсульфонамиды **3а–с** легко реагируют с лактимными эфирами **1**, **2** при кипячении в спирте с образованием N-сульфониламидинов **4**, **5а–с**. Однако все попытки дальнейшего превращения **4**, **5** в 5,5-диоксиды **6**, **7** как при нагревании, так и при действии на них оснований оказались безуспешными.

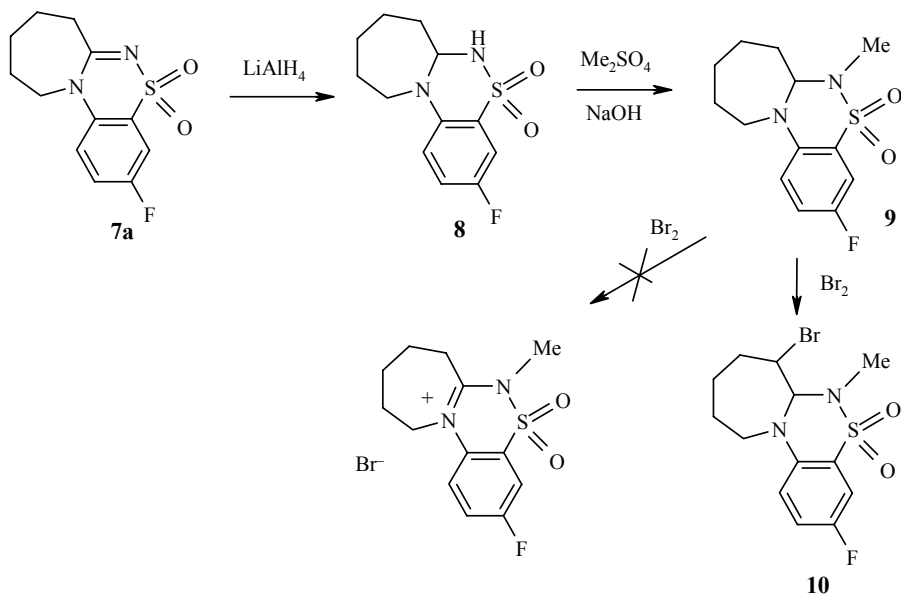
Тем не менее, в случае проведения этой реакции в более жестких условиях (нагревание сульфонамидов **3** в избытке лактимных эфиров **1**, **2**

при 150–160 °С) нам удалось получить 3,4-три- и -пентаметилен-1,2,4-бензотиадиазин-*S,S*-диоксиды **6a,b** и **7a–c**. В случае *o*-хлорзамещенных бензолсульфонамидов требовалась дополнительная активация электроноакцепторными группами (NO₂, COOMe), а соединения **4d** и **5d** подвергнуть циклизации не удалось.



1, 4, 6 $n = 1$; **2, 5, 7** $n = 3$; **a** $X = R^1 = F, R^2 = H$; **b** $X = Cl, R^1 = NO_2, R^2 = H$; **c** $X = R^2 = Cl, R^1 = COOMe$, **d** $X = R^2 = Cl, R^1 = H$

В литературе описано алкилирование близких по структурам к соединениям **6, 7** 1,2-полиметилен-4-хиназолонов различными алкилирующими агентами, полученные четвертичные соли детально исследовались [18, 19]. В данной работе мы попытались получить четвертичные соли 3,4-полиметилен-1,2,4-бензотиадиазиндиоксидов-1,1 с целью синтеза цианиновых красителей на их основе. Для этого нами был использован широкий спектр алкилирующих агентов (CH₃I, CH₃I/AgBF₄, диметилсульфат, этилтозилат, тетрафторборат триэтилоксония), однако ни в одном из случаев четвертичная соль не была выделена. Тогда для синтеза интересующей нас соли мы попытались использовать иной путь. Мы надеялись, что последовательное восстановление тиадиазиндиоксида **7a**, алкилирование гексагидропроизводного в основной среде [3, 7] и окисление полученного продукта приведет к требуемой четвертичной соли. Действительно, соединение **7a** легко восстанавливается алюмогидридом лития до гексагидропроизводного **8**, которое при алкилировании диметилсульфатом в щелочной среде с высоким выходом дает *N*-метилпроизводное **9**. Однако последующая обработка последнего бромом привела не к ожидаемому окислению, а к бромированию по группе CH₂-7 (соединение **10**).



Строение полученных продуктов подтверждается спектрами ЯМР ^1H и ^{13}C . В спектрах ЯМР ^1H соединений **8–10** за счет появления асимметрического центра усложняется спиновая картина по сравнению с исходным **7a**. Характерной особенностью спектров ЯМР ^1H соединений **8–10** является наличие сигнала, принадлежащего Н-6. В спектрах соединений **8** и **9** он проявляется в виде мультиплетов около 4.7 и 5.1 м. д., соответственно, а в спектре **10** – в виде дублета в области 4.6 м. д. ($J = 9.9$ Гц).

Прямым доказательством структуры соединений **9** и **10** является наличие в их спектрах ЯМР ^{13}C сигнала, принадлежащего С-6а. В спектре **9** он проявляется при 76.4, а в спектре **10** – около 87.9 м. д. Кроме того, спектр ЯМР ^{13}C соединения **10** содержит только четыре сигнала, принадлежащих атомам углерода метиленовых групп.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакций и чистотой продуктов осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в этаноле или системе этилацетат–гексан, 1:1. Проявление парамагнетизма или в УФ свете.

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре Varian VXR-300 (300 и 75 МГц соответственно) в DMSO-d_6 и CDCl_3 (ЯМР ^1H) и в CDCl_3 (^{13}C), внутренний стандарт ТМС.

5-Нитро-2-хлор-N-(2-пирролидинилиден)бензолсульфонамид (4b). Смесь 0.4 мл (4.0 ммоль) лактимного эфира **1** и 0.7 г (3.0 ммоль) сульфонида **3b** кипятят в 2-пропаноле в течение 3 ч. Охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают 2-пропанолом. Выход 59%. Т. пл. 207–208 °С (из 2-пропанола). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.01–2.21 (2H, кв, CH_2 -4); 2.75–2.80 (2H, т, CH_2 -3); 3.69–3.74 (2H, т, CH_2 -5); 7.68 (1H, д, $J = 9.0$, Н-3); 8.10 (1H, уш. с, NH); 8.31 (1H, д, $J = 9.0$, $J = 2.4$, Н-4); 9.03 (1H, д, $J = 2.4$, Н-6). Найдено, %: N 13.68; S 10.41. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: N 13.84; S 10.56.

2,5-Дихлор-N-(2-пирролидинилиден)бензолсульфонамид (4d) получен аналогично из соединения **1** и сульфонида **3d**. Выход 88%. Т. пл. 166–167 °С (из EtOH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 2.11 (2H, кв, CH_2 -4); 2.75 (2H, т, CH_2 -3); 3.66 (2H, т, CH_2 -5); 7.41 (2H, с, Н-3,4); 8.17 (1H, с, Н-6); 8.30 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: N 9.46; S 10.98. $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: N 9.56; S 10.94.

2,5-Дифтор-N-(гексагидро-2-азепинилиден)бензолсульфонамид (5a) получен аналогично из соединения **2** и сульфонида **3a**. Выход 67%. Т. пл. 121–122 °С (из 2-пропанола). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.71–1.81 (6H, м, CH₂-4,5,6); 2.52–2.55 (2H, м, CH₂-3); 3.41–3.46 (2H, м, CH₂-7); 7.11–7.25 (2H, м, H-3,4); 7.68–7.73 (1H, м, H-6); 8.92 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: N 9.49; S 11.18. C₁₂H₁₄F₂N₂O₂S. Вычислено, %: N 9.72; S 11.12.

2,5-Дихлор-N-(гексагидро-2-азепинилиден)-2,5-бензолсульфонамид (5d) получен аналогично из соединения **2** и сульфонида **3d**. Выход 80%. Т. пл. 150–151 °С (из EtOAc–гексан). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.78 (6H, м, CH₂-4,5,6); 2.51 (2H, м, CH₂-3); 3.44 (2H, м, CH₂-7); 7.42 (2H, с, H-3,4); 8.18 (1H, с, H-6); 8.85 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: N 9.04; S 9.78. C₁₂H₁₄Cl₂N₂O₂S. Вычислено, %: N 8.72; S 9.98.

7-Фтор-2,3-дигидро-1H-пирролосульфонида[2,1-с][1,2,4]бензотиадазин-5,5-диоксид (6a). Смесь 1.3 мл (13.1 ммоль) соединения **1** и 0.5 г (2.5 ммоль) сульфонида **3a** нагревают при 150 °С в течение 1 ч до выпадения осадка. Охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 65%. Т. пл. 233–234 °С (из смеси EtOH–CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.22 (2H, кв, CH₂-2); 2.98 (2H, т, CH₂-3); 4.16 (2H, т, CH₂-1); 7.46 (1H, д. д. *J* = 9.0, *J* = 4.2, H-9); 7.60 (1H, д. т. *J* = 9.0, *J* = 2.7, H-8); 7.66 (1H, д. д. *J* = 7.5, *J* = 2.7, H-6). Найдено, %: N 11.82; S 13.21. C₁₀H₉FN₂O₂S. Вычислено, %: N 11.66; S 13.35.

7-Нитро-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,1-с][1,2,4]бензотиадазин-5,5-диоксид (6b) получен аналогично из соединений **1** и **3b**. Выход 67%. Т. пл. 217–218 °С (из AcOH) (220 °С [11, 14]). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.18–2.28 (2H, кв, *J* = 7.8, CH₂-2); 3.00–3.06 (2H, т, *J* = 8.1, CH₂-3); 4.20–4.25 (2H, т, *J* = 7.5, CH₂-1); 7.61–7.65 (1H, м, H-9); 8.54 (2H, м, H-6,8). Найдено, %: N 15.58; S 12.11. C₁₀H₉N₃O₄S. Вычислено, %: N 15.72; S 12.00.

3-Фтор-8,9,10,11-тетрагидро-7H-азепино[2,1-с][1,2,4]-бензотиадазин-5,5-диоксид (7a). Смесь 1.9 мл (13.3 ммоль) лактимного эфира **2** и 0.5 г (2.5 ммоль) сульфонида **3** нагревают при 150 °С в течение 3 ч. Охлаждают, осаждают водой, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 66%. Т. пл. 195–196 °С (из смеси EtOH–DMFA). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.80 (6H, м, CH₂-8,9,10); 2.96 (2H, м, CH₂-7); 4.26 (2H, м, CH₂-11); 7.57–7.65 (2H, м, H-2,4); 7.72 (1H, д. д. *J* = 9.0, *J* = 4.2, H-1). Найдено, %: N 10.48; S 11.80. C₁₂H₁₃FN₂O₂S. Вычислено, %: N 10.44; S 11.95.

3-Нитро-8,9,10,11-тетрагидро-7H-азепино[2,1-с][1,2,4]-бензотиадазин-5,5-диоксид (7b) получен аналогично из соединений **2** и **3b**. Выход 62%. Т. пл. 194–195 °С (из AcOH) (191 °С [11], 194 °С [14]). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.91–1.97 (6H, м, CH₂-8,9,10); 3.02 (2H, м, CH₂-7); 4.18–4.21 (2H, м, CH₂-11); 7.46 (1H, д. *J* = 9.3, H-1); 8.49 (1H, д. д. *J* = 9.3, *J* = 2.7, H-2); 8.87 (1H, д. *J* = 3.0, H-4). Найдено, %: N 13.98; S 10.71. C₁₂H₁₃N₃O₄S. Вычислено, %: N 14.23; S 10.86.

Метилловый эфир 2-хлор-8,9,10,11-тетрагидро-7H-азепино-[2,1-с][1,2,4]бензотиадазин-5,5-диоксид-3-карбоновой кислоты (7c). Смесь 0.7 мл (4.9 ммоль) лактимного эфира **2** и 0.66 г (2.1 ммоль) сульфонида **3c** кипятят в 7 мл ксилола в течение 5 ч. Декантируют от масла, охлаждают, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают ксилолом. Выход 46%. Т. пл. 185–186 °С (из EtOH). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м. д.: 1.74–1.81 (6H, м, CH₂-8,9,10); 2.99 (2H, м, CH₂-7); 3.90 (3H, с, CH₃); 4.29 (2H, м, CH₂-11); 7.85 (1H, с, H-1); 8.28 (1H, с, H-4). Найдено, %: N 8.22; S 9.26. C₁₄H₁₅ClN₂O₄S. Вычислено, %: N 8.17; S 9.35.

3-Фтор-6a,7,8,9,10,11-гексагидро-6H-азепино[2,1-с][1,2,4]-бензотиадазин-5,5-диоксид (8). К суспензии 0.53 г (14.0 ммоль) LiAlH₄ в сухом эфире при перемешивании прибавляют порциями 1.43 г (5.3 ммоль) диоксида **7a** и перемешивают еще 1 ч. Затем осторожно добавляют воду, осадок отфильтровывают, промывают водой, 0.1 н. HCl, водой. Выход 73%. Т. пл. 168–169 °С (из EtOH). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.34–2.10 (8H, м, CH₂-7,8,9,10); 3.27–3.29 (1H, м, CH₂-11); 3.56–3.64 (1H, м, CH₂-11); 4.68–4.77 (1H, м, H-6a); 7.00 (1H, д. д. *J* = 9.0, *J* = 4.5, H-1); 7.29 (1H, д. т. *J* = 9.0, *J* = 3.0, H-2); 7.38 (1H, д. д. *J* = 8.1, *J* = 3.0, H-4); 7.86 (1H, д. *J* = 11.1, NH). Найдено, %: N 10.67; S 11.74. C₁₂H₁₃FN₂O₂S. Вычислено, %: N 10.36; S 11.86.

6-Метил-3-фтор-6a,7,8,9,10,11-гексагидро-6H-азепино[2,1-с][1,2,4]бензотиадазин-5,5-диоксид (9). К раствору 0.11 г (2.7 ммоль) NaOH в сухом DMCO прибавляют 0.5 г (1.9 ммоль) диоксида **8**. К полученной смеси при перемешивании прибавляют 0.2 мл (2.1 ммоль) диметилсульфата и нагревают при 60 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждают и выливают в воду. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой. Выход 85%. Т. пл. 142–143 °С (из EtOH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.35–2.25

(8H, м, CH₂-7,8,9,10); 2.66 (3H, с, CH₃); 3.50–3.70 (2H, м, CH₂-11); 5.17 (1H, д, д, $J = 11.4, J = 3.6$, H-6a); 6.85 (1H, д, д, $J = 9.3, J = 4.2$, H-1); 7.09–7.16 (1H, м, H-2); 7.43 (1H, д, д, $J = 7.5, J = 3.0$, H-4). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д. (J, Γ): 26.54 (с, C₍₉₎); 29.84 (с, C₍₈₎); 30.57 (с, C₍₁₀₎); 30.99 (с, CH₃); 32.43 (с, C₍₁₁₎); 49.94 (с, C₍₇₎); 76.43 (с, C_(6a)); 113.27–113.60 (д, $J_{C-F} = 24.7$, C₍₂₎); 117.45–117.53 (д, $J_{C-F} = 6.0$, C₍₁₎); 121.74–122.05 (д, $J_{C-F} = 23.1$, C₍₄₎); 123.18–123.26 (д, $J = 6.3$, C_(4a)); 142.17 (д, C_(12a)); 154.10–157.31 (д, $J_{C-F} = 242.0$, C₍₃₎). Найдено, %: N 9.68; S 11.19. C₁₃H₁₇FN₂O₂S. Вычислено, %: N 9.85; S 11.28.

**7-Бром-6-метил-3-фтор-6а,7,8,9,10,11-гексагидро-6Н-азепино[2,1-с][1,2,4]бензотиа-
дiazин-5,5-диоксид (10).** К раствору 0.2 г (0.7 ммоль) диоксида **9** в сухом хлороформе прибавляют раствор 0.036 мл (0.7 ммоль) брома в сухом хлороформе. Реакционную смесь перемешивают в течение 0.5 ч до полного ее обесцвечивания. Полученный раствор упаривают, твердый остаток затирают эфиром, отфильтровывают, промывают эфиром. Выход 61%. Т. пл. 152–153 °С (из EtOH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Γ): 1.44–2.36 (6H, м, CH₂-8,9,10); 2.95 (3H, с, CH₃); 3.21–3.32 (1H, м, CH₂-11); 3.91–3.99 (1H, м, CH₂-11); 4.63 (1H, д, $J = 9.9$, H-6a); 5.07–5.14 (1H, м, H-7); 6.71 (1H, д, д, $J = 9.3, J = 3.0$, H-1); 7.12–7.19 (1H, м, H-2); 7.43 (1H, д, д, $J = 7.5, J = 3.0$, H-4). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д. (J, Γ): 23.97 (с, C₍₉₎); 26.79 (с, C₍₈₎); 36.53 (с, C₍₁₀₎); 39.85 (с, CH₃); 51.01 (с, C₍₁₁₎); 53.77 (с, C₍₇₎); 87.88 (с, C_(6a)); 113.26–113.60 (д, C₍₂₎, $J_{C-F} = 25.6$); 114.83–114.91 (д, C₍₁₎, $J_{C-F} = 6.3$); 121.03 (д, C_(4a)); 122.44–122.73 (д, C₍₄₎, $J_{C-F} = 22.3$); 138.31 (с, C_(12a)); 153.80–157.01 (д, C₍₃₎, $J_{C-F} = 242.4$). Найдено, %: Br 21.95; N 7.67; S 8.83. C₁₃H₁₆BrFN₂O₂S. Вычислено, %: Br 22.00; N 7.71; S 8.83.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. S. C. Bell, US Pat. 3471483; *Chem. Abstr.*, **71**, 124459 (1969).
2. K. Kratzl, H. Ruis, *Monatsh. Chem.*, **96** (5), 1603 (1965).
3. A. Cordi, M. Spedding, B. Serkiz, J. Lepagnol, P. Desos, Ph. Morain, Eur. Pat. Appl. EP 692484; *Chem. Abstr.*, **124**, 261085 (1996).
4. D. Desos, B. Serkiz, P. Morain, J. Lepagnol, A. Cordi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **6**, 3003 (1996).
5. K. G. Nazarenko, T. I. Shirokaya, A. A. Tolmachev, *Synth. Commun.*, **33**, 303 (2003).
6. S. C. Bell, S. J. Childress, US Pat. 3311620; *Chem. Abstr.*, **68**, 105259 (1968).
7. C. Bell, P. H. L. Wei, S. J. Childress, *J. Org. Chem.*, **29**, 3206 (1964).
8. R. Cameroni, V. Ferioli, M. T. Bernabei, *Farmaco. Ed. Sci.*, **27**, 574 (1972).
9. R. Cameroni, V. Ferioli, M. T. Bernabei, *Farmaco. Ed. Sci.*, **27**, 670 (1972).
10. R. Cameroni, G. Gamberini, V. Ferioli, M. T. Bernabei, *Farmaco. Ed. Sci.*, **27**, 1104 (1972).
11. H. Möhrle, H. Niefenthaler, *Arch. Pharm.*, **323**, 47 (1990).
12. H. Möhrle, H. Niefenthaler, J. Schinke, *Arch. Pharm.*, **323**, 911 (1990).
13. H. Möhrle, H. Niefenthaler, *Arch. Pharm.*, **324**, 317 (1991).
14. J. Martin, O. Meth-Cohn, H. Suschitzky, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1319 (1971).
15. J. Martin, O. Meth-Cohn, H. Suschitzky, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2451 (1974).
16. В. А. Плит, С. И. Бурмистров, *Укр. хим. журн.*, **24**, 467 (1958).
17. K. Maier, H. Baumann, D. Leuchs, D.A.S. Pat. 1085160 (1960); *Chem. Zentralblatt*, **132**, 4524 (1961).
18. E. C. Taylor, Y. Shvo, *J. Org. Chem.*, **33**, 1719 (1968).
19. В. А. Ковтуненко, Л. В. Солошонок, В. Р. Поляков, А. К. Тылтин, В. В. Трачевский, Ф. С. Бабичев, *Укр. хим. журн.*, **54**, 1079 (1988).

Институт органической химии НАН Украины,
Киев 02094
e-mail: dov@fosfor.kiev.ua

Поступило в редакцию 23.04.2002
После доработки 08.01.2004

^aНаучно-производственный
химико-биологический центр
Киевского национального университета
им. Тараса Шевченко, Киев 01033, Украина
e-mail: dov@fosfor.kiev.ua