

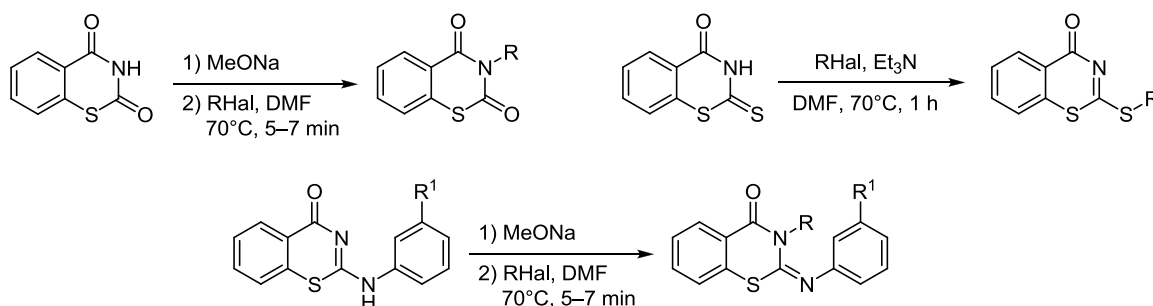
Алкилирование 2-оксо-, 2-арилимино- и 2-тиоксопроизводных 1,3-бензотиазин-4-она

Александр С. Шестаков^{1*}, Михаил А. Презент², Евгения О. Златоустовская¹, Хидмет С. Шихалиев¹, Александр В. Фалалеев¹, Олег Е. Сидоренко¹

¹ Воронежский государственный университет,
Университетская пл., 1, Воронеж 394006, Россия
e-mail: schas@yandex.ru

² Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН,
Ленинский пр., 47, Москва 119991, Россия
e-mail: pre1962@mail.ru

Поступило 2.02.2015
Принято 17.03.2015



Натриевая соль 3*H*-бензо[*e*][1,3]тиазин-2,4-диона легко подвергается алкилированию по положению 3. В случае 2-(арилимино)-2,3-дигидробензо[*e*][1,3]тиазин-4-онов реакция алкилирования по этому положению носит региоселективный характер. При алкилировании 2-тиоксо-2,3-дигидробензо[*e*][1,3]тиазин-4-она в этих же условиях образуются региоизомеры, однако в присутствии триэтиламина происходит *S*-алкилирование по экзоциклическому атому серы. Взаимодействие 1-(4-оксо-3,4-дигидробензо[*e*][1,3]тиазин-2-илиден)гуанидина с метилантранилатом приводит к образованию тетрациклического хиназолино[2,1-*b*]хиназолиндиона.

Ключевые слова: 2-(арилимино)-2,3-дигидробензо[*e*][1,3]тиазин-4-он, 3*H*-бензо[*e*][1,3]тиазин-2,4-дион, бензо[*e*][1,3]тиазин-4-он, 2-тиоксо-2,3-дигидробензо[*e*][1,3]тиазин-4-он, алкилирование.

Интерес, проявляемый в последние годы к производным 1,3-бензотиазин-4-она, вызван обнаружением у этих соединений различных типов физиологической активности. Так, соединения на основе 1,3-бензотиазин-4-она представляют новый класс эффективных противотуберкулезных препаратов.^{1,2} Замещенные 2-тиоксобензотиазин-4-оны, как оказалось,³ содержатся в коре вечнозеленого дерева *Bretschneidera sinensis*, используемой в китайской народной медицине для обезболивания. Антималарийная активность 4-аминохинолинов усиливается при введении в их структуру фрагмента 2,3-дигидробензо[1,3]тиазин-4-она.⁴

Эти достижения последних лет делают актуальным поиск новых биологически активных 1,3-бензотиазин-4-онов. В данной работе мы исследовали алкилирование 2-оксо- (1), 2-имино- (2) и 2-тиоксопроизводных (3) 2,3-дигидробензо[*e*][1,3]тиазин-4-она. Наличие в их

структуре подвижных атомов водорода позволяет получать алкильные производные и формировать комбинаторные библиотеки.

Исходные 1,3-бензотиазин-4-оны были получены из коммерчески доступной 2-меркаптобензойной кислоты (4). Подвижность атома водорода группы SH и ее высокая реакционная способность по отношению к нитрильной группе позволяют для получения соединений 1–3 использовать циановую кислоту, цианамид и тиоциановую кислоту соответственно. Однако лабильность этих реагентов не позволяет отнести обозначенные способы к препаративным.

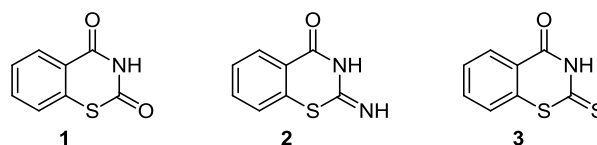
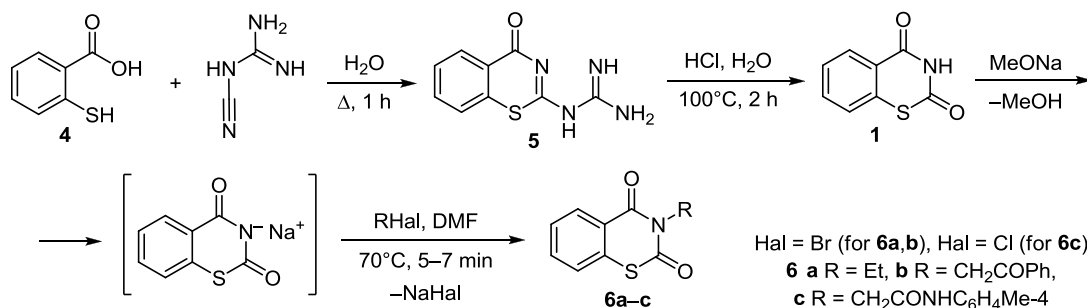


Схема 1



Для получения бензотиазиндиона **1** мы использовали двустадийный синтез с применением цианоганидина, включающий образование промежуточного гуанидина **5**.⁵ Синтез проходит в водной среде, образующиеся в каждой стадии продукты выпадают в осадок, общий выход составляет 56% (схема 1).

Описаны производные 1,3-бензотиазин-4-онов, содержащие заместитель в положении 3, однако выбор заместителя ограничен тем соединением, которое использовано для циклизации: алкилтиокарбамидом,⁶ метилизотиоцианатом,⁷ изоцианатом или карбамоилхлоридом,⁸ дициклогексилкарбодиимидом.^{9,10} Более продуктивным представляется прямое алкилирование. Наиболее очевидно это для соединения **1**, учитывая "кислый" характер атома водорода в положении 3. В присутствии NaNH ¹¹ или спиртового раствора NaOH ⁵ получены *N*-алкильные производные бензотиазиндиона **6**. При алкилировании мы применяли разработанную нами ранее методику¹² с использованием натриевых солей в ДМФА (чаще всего натриевые соли растворимы в этом растворителе и реакция протекает в гомогенной системе) (схема 1).

Иминобензотиазинон **2** был получен взаимодействием 2-меркаптобензойной кислоты (**4**) с цианамидом.⁵ Попытки получения алкильных производных соединения **2** в щелочных условиях приводили к разрушению гетероцикла и образованию *N*-циано-2-(алкилсульфанил)бензамида, что полностью соответствует литературным данным.¹³ Как оказалось, использование соединений **7a,b**, содержащих арильный заместитель при экзотическом атоме азота, позволило сохранить гетероциклическую структуру в реакции алкилирования.

Образование соединений **7a,b** протекает быстро и с хорошими выходами при нагревании гуанидина **5** с избытком анилина в присутствии HCl (схема 2). В спектрах

ЯМР ^1H соединений **7a,b**, записанных в $\text{DMSO-}d_6$, наблюдаются два уширенных сигнала, соответствующие протону NH , что, по-видимому, связано с таутомерией. Так, согласно данным квантово-химических расчетов, энергия таутомера **7a** на 18.30 кДж/моль меньше энергии таутомера **7'a** с протоном при мостиковом атоме азота и на 43.04 кДж/моль меньше энергии соответствующего 1,3-бензотиазин-4-ола **7''a**. Соединения **7a,b** могут существовать в форме *Z*- и *E*-изомеров (формы **7a,b** и **7''a,b** соответственно). Квантово-химические расчеты показывают, что *Z*-изомер энергетически более выгоден: его энергия на 5.61 кДж/моль меньше, чем у *E*-изомера, а содержание в смеси в 6 раз выше. Энергетический барьер между этими формами для таутомеров **7'a,b** не превышает 20 кДж/моль, что означает свободное взаимопревращение изомеров.^{14,15} То, что в данном случае мы имеем дело не с индивидуальными соединениями, а с их взаимопревращаемыми формами подтверждают и данные ВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектированием: в обоих случаях был обнаружен единственный хроматографический пик с соответствующей массой молекулярного иона.

Соединения **7a,b** легко алкилируются в виде натриевых солей с образованием соединений **8a-c** (схема 3). Продуктов размыкания тиазинового цикла в реакционной смеси не обнаружено. Вместе с тем в случае соединений **8a,b** выделенный из реакционной смеси продукт алкилирования, согласно данным спектроскопии ЯМР ^1H , содержит 11% примеси региоизомеров **8'a,b**. Это подтверждается и данными ВЭЖХ. Наличие примеси связано, по-видимому, с рассмотренной выше таутомерией исходных соединений **7a,b**. Избавиться от примеси региоизомера удастся повторной перекристаллизацией.

Схема 2

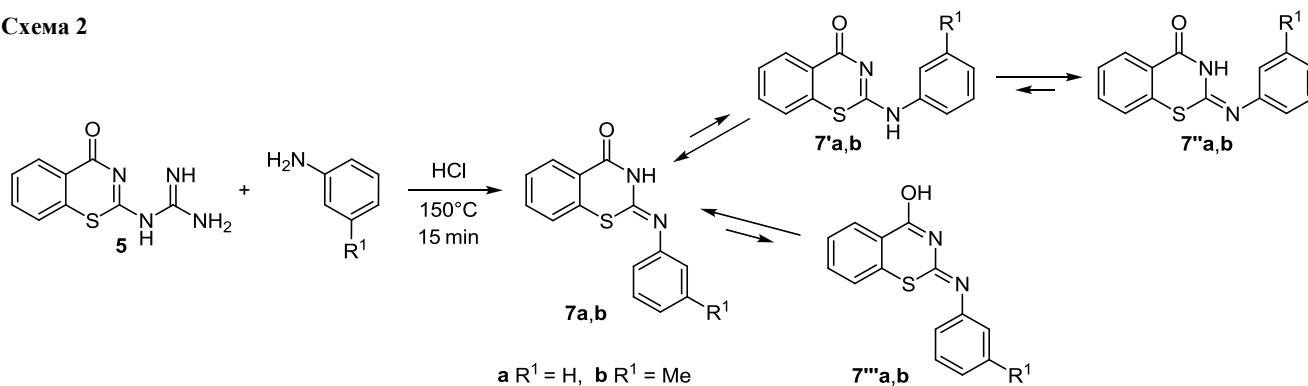
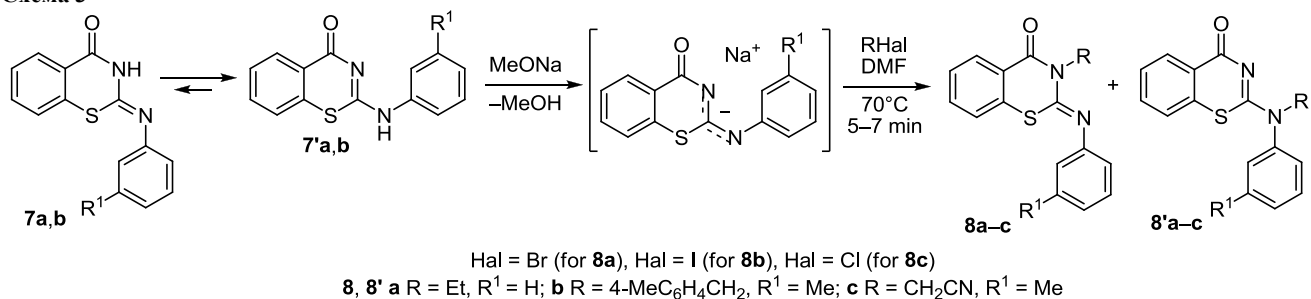


Схема 3



Соединения **8a–c**, так же как и соединения **7a,b**, могут существовать в виде *Z*- и *E*-изомеров. Согласно данным квантово-химических расчетов энергия *Z*-изомеров на 33.9–35.6 кДж/моль ниже энергии *E*-изомеров. Эта разница достаточно существенна,¹⁴ чтобы сделать вывод о существовании соединений **8a–c** исключительно в виде *Z*-изомеров.

Метилантранилат, в отличие от анилина и *мета*-толуидина, в условиях кислотного катализа (схема 2) не взаимодействует с гуанидином **5**, однако их совместное нагревание в диметилацетамиде в течение 1 ч привело к образованию вещества, в масс-спектре которого наблюдается интенсивный (100%) сигнал молекулярного иона с массой 263, что позволило предложить для этого продукта структуру **9** (схема 4). По-видимому, в отсутствие кислоты нуклеофильная гуанидиновая группа взаимодействует со сложноэфирной группой метилантранилата с последовательным образованием интермедиатов **A** и **B**. Последний способен к ионизации с образованием анионов **C** и **D**, которые, в свою очередь, взаимодействуют со второй молекулой метилантранилата. Принципиальным в данном случае является различие в прочности связи между мостиковым атомом азота и фрагментами хиназолинона и бензотиазинона.

В интермедиате **E** связь этого атома азота с фрагментом бензотиазинона прочнее, чем связь с фрагментом хиназолинона в интермедиате **F**, в результате чего интермедиат **E** если и образуется, то не претерпевает дальнейших превращений. В отличие от него интермедиат **F** превращается в ходе внутримолекулярной циклизации в соединение **9**. Ранее это соединение было получено превращением изомерного *6H*-хиназолино-[3,2-*a*]хиназолин-5,12-диона.¹⁶

Изучение взаимодействия гуанидина **5** с другими анилинами в отсутствие соляной кислоты показало, что даже при длительном нагревании гуанидины остаются в реакционной смеси неизменными.

В продолжение данного исследования мы синтезировали 2-тиоксо-2,3-дигидробензо[*e*][1,3]тиазин-4-он (**3**) взаимодействием 2-меркаптобензойной кислоты (**4**) с роданидом калия в водном пиридине с добавлением кислоты (схема 5). Попытка применить разработанную нами методику алкилирования к тиону **3** показала, что в реакциях его натриевой соли с алкилгалогенидами в ДМФА образуются смеси продуктов **10a–c** и **11a–c**, в которых преобладают *S*-алкильные производные **10a–c**. Содержание *N*-алкильных производных **11a–c** примерно в три раза меньше. Такое соотношение следует из анализа

Схема 4

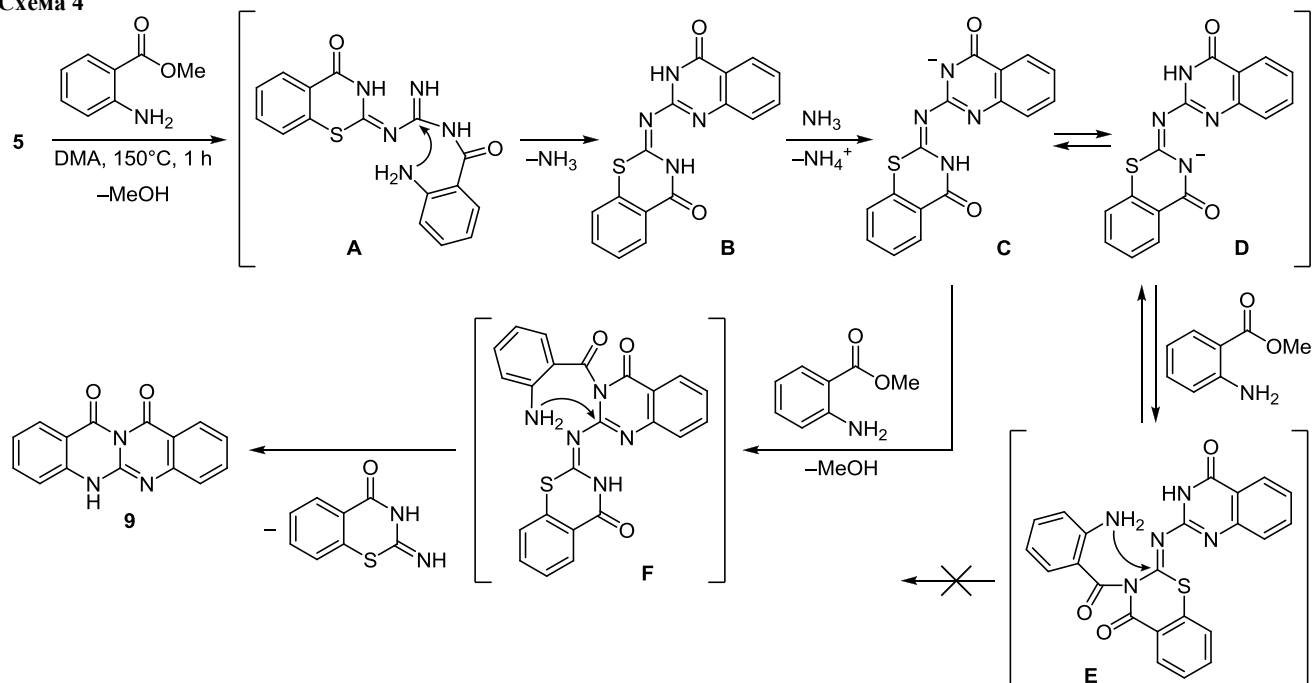
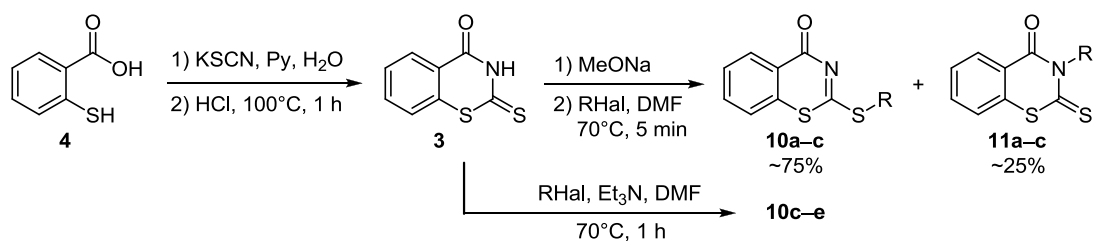


Схема 5



Hal = I (for **10a**, **11a**), Hal = Cl (for **10b–d**, **11b,c**), Hal = Br (for **10e**);
 a R = Me, b R = CH₂CN, c R = 4-ClC₆H₄CH₂, d R = 2-ClC₆H₄CH₂, e R = Et

спектров ЯМР ¹H смеси продуктов алкилирования **10a–c** и **11a–c**. В спектрах наблюдаются два синглета, соответствующие группе CH₂ или CH₃ в структуре алкильного производного. Синглет в сильном поле (4.41–4.60 м. д. для группы CH₂ и 2.75 м. д. для группы CH₃) соответствует *S*-алкильному производному и его интенсивность примерно в три раза больше интенсивности синглета в более слабом поле (5.51–5.81 м. д. для группы CH₂ и 3.85 м. д. для группы CH₃). Эти данные подтверждаются и результатами ВЭЖХ.

Литературные данные^{17,18} свидетельствуют о том, что при наличии *N*- и *S*-центров алкилирования последний является предпочтительным. Это позволяло рассчитывать на то, что при определенных условиях удастся достичь высокой степени региоселективности. Действительно, в более мягких основных условиях удалось провести селективное *S*-алкилирование тиоксобензотиазинона **3**, приводящее к соединениям **10c–e** с выходами 26–62% (после очистки). В качестве акцептора выделяющегося хлороводорода был использован триэтиламин. Реакция завершается в течение 1 ч в ДМФА при температуре 70 °C (схема 5).

Таким образом, изучена реакционная способность 1,3-бензотиазин-4-онов, функционализированных по положению 2. Найдены оптимальные условия алкилирования 2-оксо- и 2-тиоксопроизводных 1,3-бензотиазин-4-она. Разработан метод синтеза 2-(арилимино)-2,3-дигидробензо[*e*][1,3]тиазин-4-онов и изучено их алкилирование. Описана необычная поликонденсация 2-гуанидинопроизводного 1,3-бензотиазин-4-она с метилантракилатом, приводящая к тетрациклическому соединению – 5*H*-хиназолино[2,3-*b*]хиназолин-11,13-диону.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на приборе Bruker Vertex 70 с использованием насадки НПВО. Спектры ЯМР ¹H зарегистрированы на спектрометре Bruker AC-300 (300 МГц) при 27 °C в смеси ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:2 (соединения **6a–c**, **7b**, **8a,b**) или в ДМСО-*d*₆ (остальные соединения). В качестве внутреннего стандарта использован сигнал остаточных протонов растворителя (2.50 м. д.). Спектры ЯМР ¹³C зарегистрированы на приборе Bruker DRX-500 (125 МГц) в ДМСО-*d*₆ при 30 °C, внутренний стандарт – сигнал атомов углерода растворителя (39.5 м. д.). Масс-спектры (ионизация ЭУ, 70 эВ) записаны на спектрометре MX-1321 с прямым вводом образца при 100–150 °C. Элементный анализ выполнен

на приборе Carlo Erba NA-1500. Температуры плавления определены на приборе ППП-М. Хроматографический анализ полученных соединений осуществлен на хроматографе Agilent 1260 Infinity с УФ и масс-детектированием. В качестве детектора масс применен времяпролетный детектор Agilent 6230 TOF LC/MS, ионизация электрораспылением. Условия хроматографирования: а) колонка Zorbax Extend C18 (2.1 × 50 мм); диаметр частиц сорбента 1.8 мкм; линейное градиентное элюирование; подвижная фаза: элюент А – H₂O, элюент В – MeCN, скорость потока подвижной фазы 1 мл/мин; температура колонки 25 °C; объем инъекции 1.0 мкл (соединения **7a**, **8a**, смесь соединений **10c** и **11c**); б) колонка Gemini C18 (4.6 × 50 мм); диаметр частиц сорбента 5 мкм; линейное градиентное элюирование; подвижная фаза: элюент А – MeCN–H₂O, 2.5:97.5, 0.1% CF₃COOH, элюент В – MeCN, 0.1% CF₃COOH, скорость потока подвижной фазы 3.75 мл/мин; температура колонки 40 °C; объем инъекции 1.5 мкл (соединения **7b**, **8b**, **10d**). Контроль за чистотой синтезированных соединений и ходом реакций осуществлен методом ТСХ на пластинах Merck UV-254 (элюент CHCl₃–MeOH, 20:1). Квантово-химические расчеты проведены с использованием комплекса программ Gaussian 09¹⁹ в рамках теории функционала плотности (B3LYP). Полная оптимизация геометрии молекулы осуществлена в базисе 3-21G*. Расчет электронной структуры проведен в базисе 6-31G*.

2-Имино-2,3-дигидробензо[*e*][1,3]тиазин-4-он (2) получен по литературной методике.⁵

1-(4-Оксо-4*H*-бензо[*e*][1,3]тиазин-2-ил)гуанидин (5). Смесь 30.8 г (0.2 моль) 2-меркаптобензойной кислоты (**4**) и 16.8 г (0.2 моль) цианоганидина в 100 мл H₂O кипятят в течение 1 ч. Содержимое колбы охлаждают, выпавший осадок продукта отфильтровывают. Выход 29.5 г (67%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 238–239 °C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3390 (NH₂), 3320 (NH₂), 3195 (NH), 3053 (NH), 1641 (C=O), 1612 (C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 7.54 (1H, т, *J* = 7.8, H-6); 7.62 (1H, д, *J* = 7.9, H-8); 7.76 (1H, д, т, *J* = 7.8, *J* = 0.9, H-7); 8.27 (1H, д, д, *J* = 7.9, *J* = 0.9, H-5); 8.50–10.00 (4H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 122.4; 125.4; 127.1; 129.6; 132.2; 136.4; 159.3; 168.2; 170.2. Найдено, %: C 48.97; H 3.69; N 25.51. C₉H₈N₄OS. Вычислено, %: C 49.08; H 3.66; N 25.44.

3*H*-Бензо[*e*][1,3]тиазин-2,4-дион (1). Раствор 5.00 г (23 ммоль) гуанидина **5** в 50 мл разбавленной HCl

нагревают на кипящей водяной бане в течение 2 ч, затем раствор охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают теплым раствором NaHCO_3 для удаления исходной кислоты, а затем водой. Выход 3.42 г (83%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 213–215 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3134 (NH), 1650 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.37–7.47 (2H, м, H-6,8); 7.63 (1H, т, $J = 7.6$, H-7); 8.27 (1H, д, $J = 7.9$, H-5); 12.21 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 122.4; 125.4; 127.4; 130.0; 133.4; 134.3; 163.5; 163.8. Найдено, %: С 53.57; Н 2.77; N 7.88. $\text{C}_8\text{H}_5\text{NO}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 53.62; Н 2.81; N 7.82.

2-Тиоксо-2,3-дигидробензо[е][1,3]тиазин-4-он (3). К раствору, полученному при нагревании 3.85 г (25 ммоль) 2-меркаптобензойной кислоты (4) и 4.85 г (50 ммоль) KSCN в 10 мл 50% водного пиридина, добавляют 4.5 мл (50 ммоль) конц. HCl и нагревают смесь на кипящей водяной бане в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализуют раствором Na_2CO_3 до pH 8 и разбавляют водой до 250 мл. Выпавший при разбавлении и охлаждении осадок продукта отфильтровывают. Выход 1.07 г (22%). Кристаллы кремового цвета. Т. пл. 230–231 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3068 (NH), 1672 (C=O), 1577 (NH), 1256 (C=S). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.36 (1H, д, $J = 7.9$, H-8); 7.47 (1H, т, $J = 7.6$, H-6); 7.67 (1H, т, $J = 7.6$, H-7); 8.25 (1H, д, $J = 7.9$, H-5); 13.41 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 122.3; 123.3; 128.3; 129.8; 134.4; 136.8; 160.4; 192.7. Найдено, %: С 49.17; Н 2.57; N 7.13. $\text{C}_8\text{H}_5\text{NOS}_2$. Вычислено, %: С 49.21; Н 2.58; N 7.17.

Получение 3-алкил-3Н-бензо[е][1,3]тиазин-2,4-дионов ба–с (общая методика). К смеси 2.5 мл 1 М раствора MeONa в MeOH и 2.5 мл ДМФА добавляют 0.45 г (2.5 ммоль) бензотиазин-2,4-диона (1), из полученного раствора на роторном испарителе отгоняют метанол. Затем добавляют 2.5 ммоль алкилгалогенида, реакционную смесь нагревают при 70 °С в течение 5–7 мин и выливают в охлажденную дистиллированную воду. Образовавшийся осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из 2-PrOH.

3-Этил-3Н-бензо[е][1,3]тиазин-2,4-дион (6а). Выход 0.15 г (29%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 97–98 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2970 (CH), 1681 (C=O), 1618 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.22 (3H, т, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 4.12 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 7.45–7.53 (2H, м, H-6,8); 7.71 (1H, т, $J = 7.9$, H-7); 8.29 (1H, д, $J = 7.9$, H-5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 12.7; 37.3; 122.2; 124.9; 127.5; 130.8; 131.5; 134.2; 162.3; 163.6. Найдено, %: С 58.00; Н 4.35; N 6.81. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 57.95; Н 4.38; N 6.76.

3-(2-Оксо-2-фенилэтил)-3Н-бензо[е][1,3]тиазин-2,4-дион (6б). Выход 0.39 г (52%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 120–122 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3020 (CH), 1679 (C=O), 1631 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 5.59 (2H, с, CH_2); 7.52–7.62 (4H, м, H Ar); 7.67 (1H, д, $J = 7.9$, H Ar); 7.73 (1H, т, $J = 7.9$, H-7); 8.08–8.12 (2H, м, H-2,6 Ph); 8.28 (1H, д, $J = 7.9$, H-5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 48.4; 121.7; 125.3; 127.9; 128.1; 128.9; 129.0; 131.0; 131.3; 134.2; 134.8; 162.3; 163.8; 191.9. Найдено, %: С 64.61; Н 3.76; N 4.80. $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 64.63; Н 3.73; N 4.71.

2-(2,4-Диоксо-2Н-бензо[е][1,3]тиазин-3(4Н)-ил)-N-(4-метилфенил)ацетамид (6с). Выход 0.42 г (51%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 219–220 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3253 (NH), 1679 (C=O), 1654 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.11 (3H, с, CH_3); 4.79 (2H, с, CH_2); 7.07 (2H, д, $J = 7.6$, H-3,5 Ar); 7.41 (2H, д, $J = 7.6$, H-2,6 Ar); 7.52–7.63 (2H, м, H-6,8); 7.74 (1H, т, $J = 7.8$, H-7); 8.29 (1H, д, $J = 7.9$, H-5); 10.11 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.4; 44.5; 119.1; 121.9; 125.2; 126.7; 127.8; 129.1; 131.0; 131.4; 132.4; 134.6; 136.0; 162.5; 164.0; 164.4. Найдено, %: С 62.62; Н 4.30; N 8.62. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 62.56; Н 4.32; N 8.58.

Получение 2-(арилимино)-2,3-дигидробензо[е][1,3]-тиазин-4-онов 7а,б (общая методика). Смесь 2.20 г (0.01 моль) гуанидина 5, 0.90 мл конц. HCl и 10 мл анилина или *мета*-толуидина нагревают при 150 °С в течение 15 мин. Реакционную смесь выливают в воду и подкисляют HCl до pH 5. Образовавшийся осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из 2-PrOH.

2-(Фенилимино)-2,3-дигидробензо[е][1,3]тиазин-4-он (7а). Выход 2.01 г (79%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 180–181 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3020 (NH), 1689 (C=O), 1623 (C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.15 (2H, т, $J = 7.8$, H Ph); 7.36–7.56 (5H, м, H Ar); 7.64 (1H, т, $J = 7.8$, H-7) (все три сигнала на фоне уширенного сигнала NH); 8.20 (1H, д, $J = 7.9$, H-5); 11.70 (уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 121.3; 121.4; 122.6; 124.5; 125.8; 125.9; 127.4; 129.3; 129.5; 129.6; 132.8; 133.3; 173.9; 202.4. ВЭЖХ: τ_R 1.77 мин (единственный компонент). Масс-спектр, m/z : 255 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 66.17; Н 4.02; N 10.97. $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$. Вычислено, %: С 66.12; Н 3.96; N 11.02.

2-[(3-Метилфенил)имино]-2,3-дигидробензо[е][1,3]-тиазин-4-он (7б). Выход 2.14 г (80%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 159–160 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3035 (NH), 1687 (C=O), 1618 (C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.36 (3H, с, CH_3); 6.87–6.95 (на фоне уширенного сигнала NH) (3H, м, H Ar); 7.21 (1H, т, $J = 7.7$, H Ar); 7.31–7.46 (2H, м, H Ar); 7.69 (1H, т, $J = 7.8$, H-7); 8.20 (1H, д, $J = 7.9$, H-5); 11.40 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.0; 118.5; 121.9; 122.6; 125.3; 125.8; 127.3; 127.6; 129.1; 129.5; 132.8; 133.3; 138.7. ВЭЖХ: τ_R 1.79 мин (единственный компонент). Масс-спектр, m/z : 269 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 67.13; Н 4.50; N 10.37. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$. Вычислено, %: С 67.14; Н 4.51; N 10.44.

(Z)-3-Алкил-2-(арилимино)-2,3-дигидробензо[е][1,3]-тиазин-4-оны 8а–с получают аналогично соединениям ба–с из 2.5 ммоль бензотиазинона 7а,б. Технический продукт дважды перекристаллизовывают из 2-PrOH.

(Z)-2-(Фенилимино)-3-этил-2,3-дигидробензо[е][1,3]-тиазин-4-он (8а). Выход 0.44 г (62%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 87–88 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2996 (CH), 1664 (C=O), 1583 (C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.33 (3H, т, $J = 6.9$, CH_2CH_3); 4.38 (2H, к, $J = 6.9$, CH_2CH_3); 6.85 (2H, д, $J = 7.6$, H-2,6 Ph); 7.11 (1H, т, $J = 7.6$, H-4 Ph); 7.29 (1H, д, $J = 7.6$, H Ar); 7.35–7.46 (3H, м, H Ar); 7.59 (1H, т, $J = 7.3$, H-7); 8.22 (1H, д, $J = 7.7$, H-5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 12.3; 46.6; 120.5; 122.3; 124.2; 125.1; 127.0; 129.2; 129.3; 129.6; 129.7; 130.3;

131.0; 133.7; 147.2; 161.1. ВЭЖХ до второй перекристаллизации: τ_R 2.03 мин (11%, m/z 283 $[M+H]^+$), τ_R 13.54 мин (89%, m/z 283 $[M+H]^+$). Найдено, %: С 68.03; Н 5.05; N 9.84. $C_{16}H_{14}N_2OS$. Вычислено, %: С 68.06; Н 5.00; N 9.92.

(Z)-3-(4-Метилбензил)-2-[(3-метилфенил)имино]-2,3-дигидробензо[e][1,3]тиазин-4-он (8b). Выход 0.64 г (69%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 116–118 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3051 (CH), 1658 (C=O), 1585 (C=N). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.31 (3H, с, CH_3); 2.33 (3H, с, CH_3); 5.48 (2H, с, CH_2); 6.52–6.60 (2H, м, H Ar); 6.92 (1H, д, $J = 7.5$, H-6 $3-MeC_6H_4$); 7.11 (2H, д, $J = 7.5$, H-2,6 $4-MeC_6H_4$); 7.22–7.43 (5H, м, H Ar); 7.59 (1H, т, $J = 7.4$, H-7); 8.22 (1H, д, $J = 7.6$, H-5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.7; 21.0; 46.2; 117.4; 120.8; 122.2; 125.0; 125.3; 127.1; 127.6; 128.1; 128.2; 129.0; 129.5; 130.5; 131.2; 133.9; 134.1; 136.1; 139.1; 147.0; 161.5. ВЭЖХ до второй перекристаллизации: τ_R 2.17 мин (21%, m/z 373 $[M+H]^+$), τ_R 2.41 мин (79%, m/z 373 $[M+H]^+$). Найдено, %: С 74.11; Н 5.42; N 7.52. $C_{23}H_{20}N_2OS$. Вычислено, %: С 74.16; Н 5.41; N 7.52.

(Z)-2-{2-[(3-Метилфенил)имино]-4-оксо-2H-бензо[e][1,3]тиазин-3(4H)-ил}ацетонитрил (8с). Выход 0.55 г (72%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 181–182 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.34 (3H, с, CH_3); 5.22 (2H, с, CH_2); 6.69–6.75 (2H, м, H-2,6 Ar); 6.98 (1H, д, $J = 7.5$, H-4 Ar); 7.28 (1H, т, $J = 7.6$, H-5 Ar); 7.37 (1H, д, $J = 7.9$, H-8); 7.45 (1H, т, $J = 7.6$, H-6); 7.64 (1H, т, $J = 7.3$, H-7); 8.28 (1H, д, $J = 7.7$, H-5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.9; 31.6; 115.9; 117.4; 120.9; 121.7; 125.4; 127.2; 129.4; 130.4; 130.5; 131.0; 134.4; 139.1; 146.1; 146.2; 161.0. Найдено, %: С 66.38; Н 4.22; N 13.72. $C_{17}H_{13}N_3OS$. Вычислено, %: С 66.43; Н 4.26; N 13.67.

5H-Хиназолино[2,3-*b*]хиназолин-11,13-дион (9). Смесь 1.00 г (4.5 ммоль) гуанидина **5** и 3.40 г (22.5 ммоль) метилантрацила с 10 мл диметилацетамида нагревают при 150 °С в течение 1 ч. Осадок, выпавший при охлаждении, отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси ДМФА–2-PrOH, 2:1. Выход 0.52 г (44%). Кристаллы кремового цвета. Т. пл. >300 °С (т. пл. 358–360 °С).¹⁶ ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3042 (NH), 1704 (C=O), 1629 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.40 (1H, т, $J = 7.5$, H Ar); 7.47 (1H, д, $J = 8.2$, H Ar); 7.58 (1H, т, $J = 7.5$, H Ar); 7.75–7.87 (2H, м, H Ar); 8.15–8.21 (2H, м, H Ar); 9.20 (1H, д, $J = 8.7$, H-10); 12.30 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 118.5; 119.3; 121.0; 124.3; 124.4; 126.7; 126.9; 127.2; 133.8; 135.2; 137.1; 144.0; 145.8; 159.7; 161.5. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 263 $[M]^+$ (100), 238 $[M-CN]^+$ (12), 235 $[M-CO]^+$ (5), 207 $[M-2CO]^+$ (7), 194 (4), 181 (4), 162 (3), 145 $[M-C_6H_4CONH]^+$ (21), 117 (10), 101 (17), 90 (35). Найдено, %: С 68.52; Н 3.45; N 16.01. $C_{15}H_9N_3O_2$. Вычислено, %: С 68.44; Н 3.45; N 15.96.

Получение смеси соединений 10a–с и 11a–с алкилированием 2-тиоксо-2,3-дигидробензо[e][1,3]тиазин-4-она (3) (общая методика). Из смеси 2.5 мл 1 М раствора MeONa в MeOH и 0.49 г (2.5 ммоль) тиона **3** на роторном испарителе отгоняют метанол. Затем добавляют раствор 2.5 ммоль алкилгалогенида в 3 мл ДМФА, реакционную смесь нагревают при 70 °С в

течение 5–7 мин и выливают в охлажденную дистиллированную воду. Образовавшийся осадок отфильтровывают.

Смесь 2-(метилсульфанил)-4H-бензо[e][1,3]тиазин-4-она (10a) и 3-метил-2-тиоксо-2,3-дигидробензо[e][1,3]тиазин-4-она (11a). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 2.75 (2.25H, с, CH_3 (**10a**)); 3.85 (0.75H, с, CH_3 (**11a**)); 7.45–7.78 (3H, м, H Ar); 8.20–8.35 (1H, м, H Ar).

Смесь 2-(4-оксо-4H-бензо[e][1,3]тиазин-2-сульфанил)ацетонитрила (10b) и 2-(4-оксо-2-тиоксо-2H-бензо[e][1,3]тиазин-3(4H)-ил)ацетонитрила (11b). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 4.41 (1.5H, с, CH_2 (**10b**)); 5.51 (0.5H, с, CH_2 (**11b**)); 7.47–7.80 (3H, м, H Ar); 8.29–8.36 (1H, м, H Ar).

Смесь 2-(4-хлорбензилсульфанил)-4H-бензо[e][1,3]тиазин-4-она (10с) и 2-тиоксо-3-(4-хлорбензил)-2,3-дигидробензо[e][1,3]тиазин-4-она (11с). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 4.60 (1.5H, с, CH_2 (**10с**)); 5.81 (0.5H, с, CH_2 (**11с**)); 7.23–7.77 (7H, м, H Ar); 8.23–8.34 (1H, м, H Ar). ВЭЖХ: τ_R 8.07 мин (68%, m/z 320 $[M+H]^+$), τ_R 23.29 мин (32%, m/z 320 $[M+H]^+$).

Получение 2-(алкилсульфанил)-4H-бензо[e][1,3]тиазин-4-онов 10с–е (общая методика). К раствору 0.2 г (1 ммоль) тиона **3** и 1 ммоль алкилгалогенида в 3.5 мл ДМФА добавляют 0.42 мл (3 ммоль) Et_3N . Реакционную смесь нагревают при 70 °С в течение 1 ч, выливают в охлажденную дистиллированную воду и подкисляют AcOH до pH 5. Образовавшийся осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из MeCN.

2-(4-Хлорбензилсульфанил)-4H-бензо[e][1,3]тиазин-4-он (10с). Выход 0.09 г (26%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 109–110 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3020 (CH), 1658 (C=O), 1585 (C=N). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.61 (2H, с, CH_2); 7.30 (2H, д, $J = 8.3$, H-2,6 Ar); 7.46 (2H, д, $J = 8.3$, H-3,5 Ar); 7.51 (1H, д, $J = 7.9$, H-8); 7.59 (1H, т, $J = 7.5$, H-6); 7.68 (1H, т, $J = 7.2$, H-7); 8.29 (1H, д, $J = 7.9$, H-5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 33.8; 122.2; 125.7; 128.3; 128.5; 129.1; 129.7; 130.0; 131.1; 132.3; 133.2; 134.4; 135.3; 164.8; 176.2. Найдено, %: С 56.36; Н 3.10; N 4.41. $C_{15}H_{10}ClNOS_2$. Вычислено, %: С 56.33; Н 3.15; N 4.38.

2-(2-Хлорбензилсульфанил)-4H-бензо[e][1,3]тиазин-4-он (10d). Выход 0.19 г (58%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 111–112 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3012 (CH), 1664 (C=O), 1586 (C=N). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.70 (2H, с, CH_2); 7.26–7.32 (2H, м, H Ar); 7.39–7.45 (1H, м, H Ar); 7.50 (1H, д, $J = 7.7$, H-8); 7.59 (1H, т, $J = 7.4$, H-6); 7.64–7.72 (2H, м, H Ar); 8.31 (1H, д, $J = 7.7$, H-5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 32.7; 122.2; 125.7; 127.4; 127.5; 129.5; 129.7; 129.8; 130.0; 131.8; 133.3; 133.4; 134.3; 164.7; 176.0. ВЭЖХ: τ_R 2.16 мин (единственный компонент). Масс-спектр, m/z : 320 $[M+H]^+$. Найдено, %: С 56.29; Н 3.18; N 4.35. $C_{15}H_{10}ClNOS_2$. Вычислено, %: С 56.33; Н 3.15; N 4.38.

2-(Этилсульфанил)-4H-бензо[e][1,3]тиазин-4-он (10е). Выход 0.14 г (62%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 119–120 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2978 (CH), 1683 (C=O), 1583 (C=N). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.32 (3H, т, $J = 6.9$, CH_2CH_3); 4.68 (2H, к, $J = 6.9$, CH_2CH_3); 7.35 (1H, д, $J = 7.9$, H-8); 7.49 (1H, т, $J = 7.6$, H-6); 7.69 (1H,

т, $J = 7.3$, Н-7); 8.25 (1Н, д, $J = 7.9$, Н-5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 11.6; 42.4; 122.3; 122.6; 128.3; 130.9; 134.3; 135.4; 159.3; 192.1. Найдено, %: С 53.83; Н 4.11; N 6.21. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NOS}_2$. Вычислено, %: С 53.79; Н 4.06; N 6.27.

Работа выполнена при поддержке Минобрнауки России в рамках государственного задания вузам в сфере научной деятельности на 2014–2016 гг. (проект № 4.2100.2014/К).

Список литературы

1. Trefzer, C.; Rengifo-Gonzalez, M.; Hinner, M. J.; Schneider, P.; Makarov, V.; Cole, S. T.; Johnsson, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13663.
2. Tiwari, R.; Moraski, G. C.; Krchňák, V.; Miller, P. A.; Colon-Martinez, M.; Herrero, E.; Oliver, A. G.; Miller, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3539.
3. Liu, C.-M.; Li, B.; Shen, Y.-H.; Zhang, W.-D. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 1582.
4. Solomon, V. R.; Haq, W.; Srivastava, K.; Puri, S. K.; Katti, S. B. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 394.
5. Кретов, А. Е.; Беспальий, А. С. *Журн. общ. химии* **1963**, *33*, 213.
6. Takagi, K. *Chem. Lett.* **1990**, 2205.
7. Capuano, L.; Zander, M. *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 3085.
8. Hasspacher, K. US Patent 2978448.
9. Loev, B.; Kormendy, M. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3365.
10. Wentrup, C.; Bender, H.; Gross, G. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3838.
11. Lopatina, K. I.; Artemenko, G. N.; Sokolova, T. V.; Avdulov, N. A.; Zagorevskii, V. A. *Pharm. Chem. J.* **1982**, *16*, 110. [*Хим.-фарм. журн.* **1982**, *16*(2), 173.]
12. Shestakov, A. S.; Prezent, M. A.; Kartsev, V. G.; Shikhaliyev, Kh. S. *Eur. Chem. Bull.* **2014**, *3*, 713.
13. Howard, J. C. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 761.
14. Минкин, В. И.; Олехнович, Л. П.; Жданов Ю. А. *Молекулярный дизайн таутомерных систем*; Изд-во Рост. ун-та: Ростов-на-Дону, 1977, с. 17.
15. Valters, R. E.; Flitsch, W. *Ring-chain Tautomerism*; Plenum Press: New York, 1985, p. 34.
16. Butler, K.; Partridge, M. W. *J. Chem. Soc.* **1959**, 1512.
17. Yun, L. M.; Yangibaev, S.; Shakhidoyatov, Kh. M.; Alekseeva, V. Ya.; V'yunov, K. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1987**, *23*, 214. [*Химия гетероцикл. соединений* **1987**, 254.]
18. Bespalov, A. Ya.; Gorchakova, T. L.; Ivanov, A. Yu.; Kuznetsov, M. A.; Kuznetsova, L. M.; Pankova, A. S.; Prokopenko, L. I.; Avdontseva, M. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, *50*, 1547. [*Химия гетероцикл. соединений* **2014**, 1684.]
19. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. *Gaussian 09, Revision A.02*, Gaussian, Inc.: Wallingford, 2009.