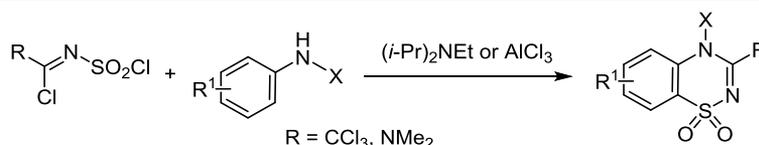


Гетероциклизация *N*-(хлорсульфонил)имидоилхлоридов с анилинами – новый метод синтеза 1,2,4-бензотиадазин-1,1-диоксидов

Александр А. Шалимов^{1*}, Татьяна И. Чудакова¹, Юрий Г. Власенко¹,
Анатолий Д. Сеница¹, Петр П. Онысько¹

¹ Институт органической химии НАН Украины,
ул. Мурманская, 5, Киев 02094, Украина; e-mail:ashal@ukr.net

Поступило 9.03.2016
Принято 11.04.2016



N-(Хлорсульфонил)имидоилхлориды региоселективно взаимодействуют с анилинами, 2-аминометилнафталином или 1,2,3,4-тетрагидрохинолином с образованием производных 1,2,4-бензотиадазин-1,1-диоксидов. В случае 3-метокси- и 3,4-диметоксианилина гетероциклизация осуществляется по стерически менее затрудненному атому С-6, тогда как реакция с 3-метиланилином приводит к смеси продуктов циклизации по атомам С-2 и С-6 анилина.

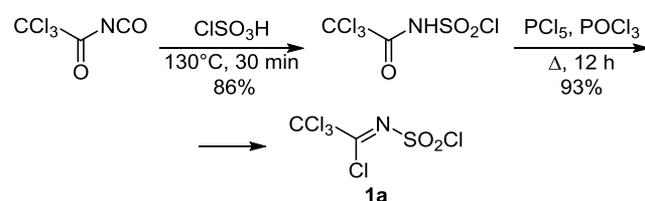
Ключевые слова: анилины, 1,2,4-бензотиадазин-1,1-диоксиды, имидоилхлориды, сульфонилхлориды, гетероциклизация.

Гетероциклические соединения ряда 1,2,4-бензотиадазина обладают широким спектром биологической активности: они являются ингибиторами ферментов,¹ проявляют противовирусные,^{2,3} бактерицидные и другие свойства.⁴ Известные методы синтеза таких соединений базируются на циклоконденсациях соответствующих 2-аминобензолсульфонамидов (циклизации $N-C-C-S-N + C$)^{4,5} или реакции хлорсульфонилизоцианата с анилинами (циклизации $C-N-S + N-C-C$).⁶ Эти подходы имеют ограничения, связанные с труднодоступностью исходных арилсульфонамидов или низкими выходами целевых продуктов.⁷ В связи с этим актуальным является расширение арсенала синтетических методов, позволяющих конструировать структуры с фармакофорным бензотиадазин-1,1-диоксидным фрагментом. В настоящей работе описан новый метод синтеза таких систем, базирующийся на реакции *N*-(хлорсульфонил)имидоилхлоридов с общей формулой $RC(Cl)=NSO_2Cl$ как биелектрофильных реагентов 1,3- $C-N-S$ с анилинами, выступающими в качестве бинуклеофилов 1,3- $N-C-C$. Ожидаемое осложнение этого метода заключалось в том, что оба реагента – 1,3-биелектрофил и 1,3-бинуклеофил – являются несимметричными, что предопределяет возможность образования изомерных структур. Поэтому было важным надежное выяснение региоселективности процесса и ее зависимости от заместителей. Возможность участия в циклизации атома *орто*-С анилина в качестве нуклео-

фильного центра была также неочевидной. В качестве модельных биелектрофильных реагентов 1,3- $C-N-S$ нами изучены 2,2,2-трихлор-*N*-(хлорсульфонил)ацетимидоилхлорид (**1a**, $R = CCl_3$) и *N,N*-диметил-*N'*-(хлорсульфонил)карбамимидоилхлорид (**1b**, $R = Me_2N$), существенно отличающиеся электронными и стерическими параметрами заместителей у иминного атома углерода.

Для синтеза ранее неизвестного имидоилхлорида **1a** нами разработан удобный метод, заключающийся в присоединении хлорсульфоновой кислоты по гетерокумуленовой связи доступного трихлорацетилизотиоцианата и последующем хлорировании образующегося имида (схема 1) (общий выход имидоилхлорида **1a** 80%).

Схема 1



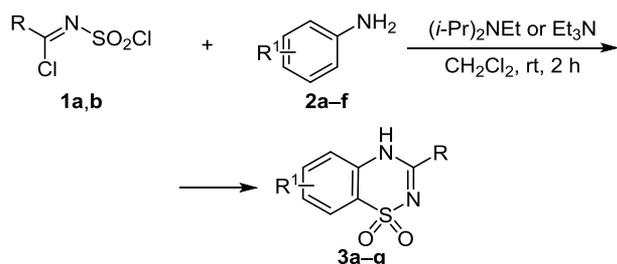
N-Хлорсульфонилхлорформамидины, аналогичные соединению **1b**, ранее вводились в реакции гетероциклизации с гидразинами,⁸ диаминами,⁹ аминами,⁹ циклическими 1,3-дикарбонильными соединениями,¹⁰ пиразолонами,¹¹ азотистыми аминогетероциклами.^{12,13} Разными авторами предполагалось, что

реакционная способность С- и S-электрофильных центров *N*-хлорсульфонилхлорформадинов отличается сильно¹⁴ или незначительно,⁸ поэтому региоселективность реакций с нуклеофилами зависит от природы нуклеофила. В ряде случаев полученные данные являются противоречивыми. В частности, в работах^{8,14,15} предполагается противоположная регионаправленность реакций хлоросульфонила хлороформадинов с аминами или несимметричными гидразинами. Заметим, что сделать однозначный выбор между возможными региоизомерами, образующимися в этих реакциях на основании одних лишь спектральных данных довольно сложно.

Мы полагали, что наличие высокоэлектроакцепторной трихлорметильной группы у связи C=N в имидоилхлориде **1a** увеличит различие в электрофильности С- и S-электрофильных центров, для соединения **1b** это различие существенно меньше. В этой связи можно было ожидать, что соединение **1a** в реакциях с нуклеофилами проявит большую региоселективность.

Найдено, что имидоилхлориды **1a,b** реагируют с *N*-незамещенными анилинами **2a–f** по одинаковой схеме с образованием соответствующих 1,2,4-бензотиадин-1,1-диоксидов **3a–g** (схема 2).

Схема 2

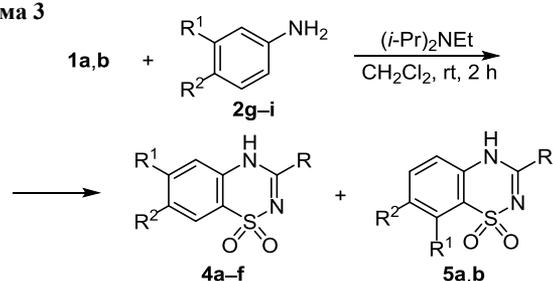


1a, 3a–d R = CCl₃; **1b, 3e–g** R = NMe₂; **2a** R¹ = H, **b** R¹ = 4-Me, **c** R¹ = 4-OMe, **d** R¹ = 4-OCF₃, **e** R¹ = 3,5-(OMe)₂, **f** R¹ = 2-CO₂Me; **3a** R¹ = H, **b** R¹ = 7-OCF₃, **c,g** R¹ = 6,8-(OMe)₂, **d** R¹ = 5-CO₂Me, **e** R¹ = 7-Me, **f** R¹ = 7-OMe

Более реакционноспособный имидоилхлорид **1a** легко реагирует с анилинами, содержащими как электронодонорные, так и электроноакцепторные заместители в бензольном цикле. В то же время хлорформадин **1b** при взаимодействии с анилинами **2d,f**, содержащими электроноакцепторные заместители в бензольном цикле, целевых тиадиазин не образует даже при длительном кипячении в толуоле в присутствии диизопропилэтиламина.

При взаимодействии дихлоридов **1a,b** с анилинами **2g–i**, содержащими заместитель в *meta*-положении, циклизация в принципе возможна как по атому С-2, так и по атому С-6 анилина. Установлено, что реакции имидоилхлоридов **1a,b** с *meta*-толуидином **2g** протекают односторонне и, согласно данным спектров ЯМР ¹H, приводят к смеси изомерных 1,2,4-бензотиадин-1,1-диоксидов **4a, 5a** и **4b, 5b** соответственно (схема 3) примерно в равном соотношении, т. е. сульфирование осуществляется как по атому С-2, так и по атому С-6

Схема 3



2g, 4a,b, 5a,b R¹ = Me, R² = H; **2h, 4c,e** R¹ = OMe, R² = H, **2i, 4d,f** R¹ = R² = OMe; **4a,e,f, 5a** R = CCl₃; **4b–d, 5b** R = NMe₂

meta-толуидина, несмотря на стерическое экранирование реакционного центра С-2 при образовании изомеров **5**. Реакция дихлоридов **1a,b** с 3-метокси- (**2h**) или 3,4-диметоксианилинами (**2i**) протекает региоселективно с образованием менее стерически затрудненных изомеров **4c,e** и **4d,f** (схема 3). Эти результаты можно объяснить как увеличением стерического экранирования реакционного центра С-6 анилина, так и влиянием электронных факторов метоксигруппы, способствующих сульфированию по атому С-6 фенильного цикла. Строение соединений **3c,g** однозначно установлено с помощью рентгеноструктурного анализа (рис. 1).

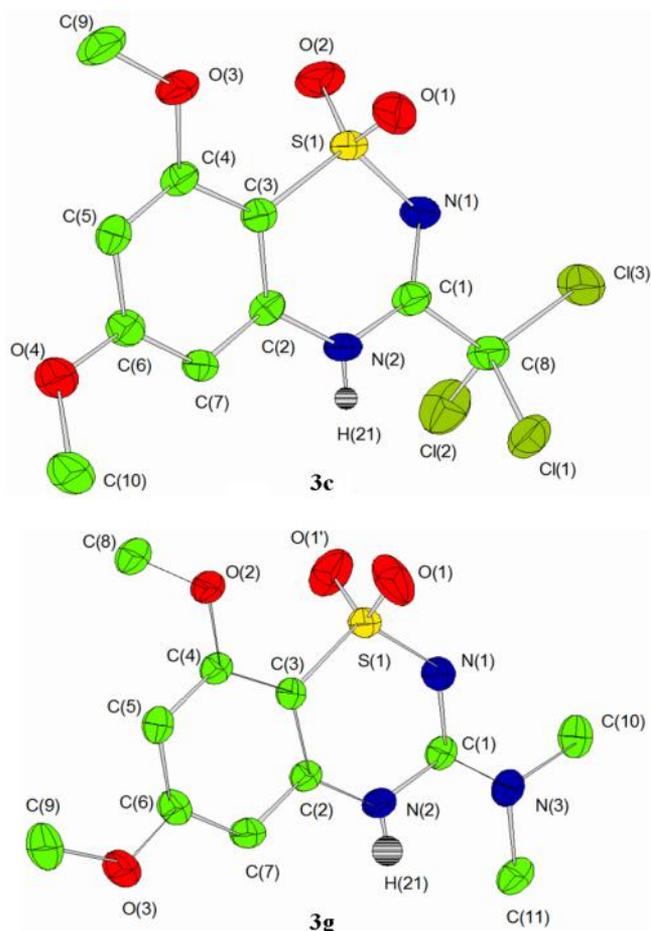


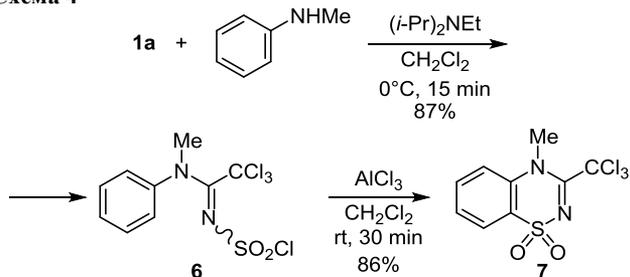
Рисунок 1. Молекулярная структура соединений **3c,g** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

Близость спектральных характеристик (спектры ЯМР ^1H , ^{13}C) соединений **3a–g**, **4a–f**, **5a,b** указывает, что все они имеют подобное строение. Заметим, что согласно работе,¹⁶ *N,N*-диэтил-*N'*-(хлорсульфонил)-карбамидоилхлорид ($\text{Et}_2\text{NC}(\text{Cl})=\text{NSO}_2\text{Cl}$) реагирует с анилином по другой схеме с образованием изомерного 4-диэтиламино-2,1,3-бензотиадазин-2,2-диоксида. Эти данные, по-видимому, требуют уточнения.

Таким образом, региоселективность реакций имидоилхлоридов **1a,b** с анилинами является одинаковой, различие наблюдается только в реакционной способности, сужающей сферу применения этой реакции для имидоилхлорида **1b**.

В то же время взаимодействие имидоилхлорида **1a** с *N*-метиланилином в присутствии $(i\text{-Pr})_2\text{NEt}$ при пониженной температуре приводит к амидину **6** (схема 4), который не подвергается циклизации даже при длительном кипячении в бензоле. Внутримолекулярную циклизацию, приводящую к тиадазину **7**, в этом случае удалось осуществить только в условиях реакции Фриделя–Крафтса в присутствии эквимольного количества хлорида алюминия. Хлорформамидин **1b** в аналогичных условиях продуктов циклизации не образует. Строение 4-метил-3-трихлорметил-4*H*-1,2,4-бензотиадазин-1,1-диоксида (**7**) подтверждено данными рентгеноструктурного анализа (рис. 2).

Схема 4



Найденное различие в реакционной способности первичных и вторичных анилинов (схемы 2 и 4) можно объяснить в рамках схемы 5. Мы полагаем, что взаимодействие имидоилхлоридов **1** с анилинами **2** приводит вначале к амидинам **8**. Основание или нагревание способствует элиминированию HCl с образованием высокорекционноспособных иминосульфенов **9**, претерпевающих внутримолекулярное сульфирование *S*-нуклеофильного центра бензольного цикла. В случае *N*-метиланилина генерирование имино-

Схема 6

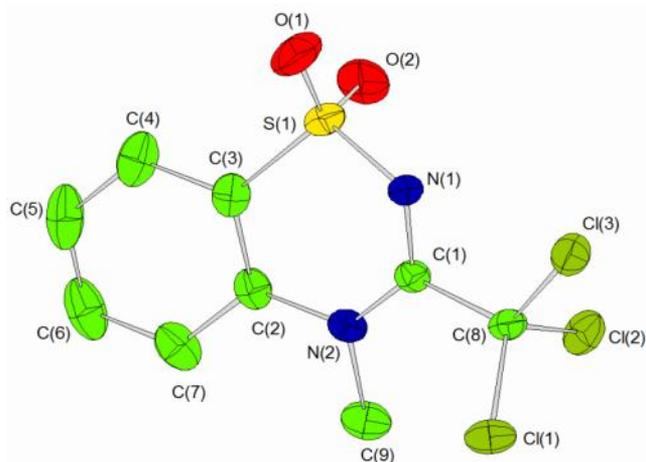
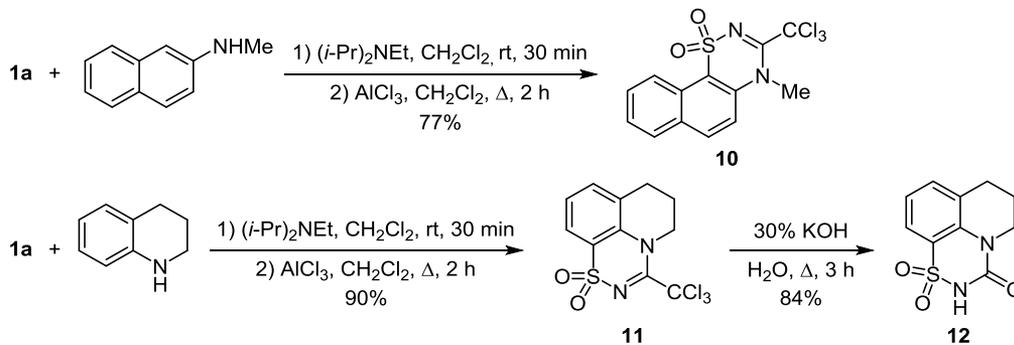
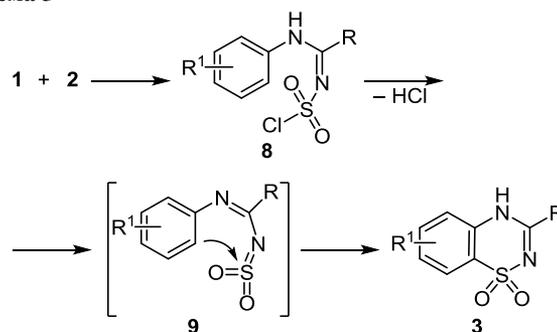


Рисунок 2. Молекулярная структура соединения **7** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

сульфена из амидина **6** (схема 4) невозможно, поэтому для внутримолекулярной циклизации необходима активация кислотой Льюиса. С предложенной схемой согласуется то, что амидин **6** (схема 4) можно выделить в индивидуальном состоянии, он представляет собой достаточно устойчивое по отношению к воде соединение. В то же время амидины, образующиеся из *N*-незамещенных анилинов **2**, удалось зафиксировать только спектрально, поскольку в условиях образования они быстро превращаются в 1,2,4-бензотиадазин-1,1-диоксиды **3**.

Схема 5



Разработанный нами метод позволяет синтезировать и более сложные конденсированные системы **10**, **11**, включающие остов 1,2,4-бензотиадазина (схема 6). В случае реакции *N*-метил-β-нафтиламина региона-

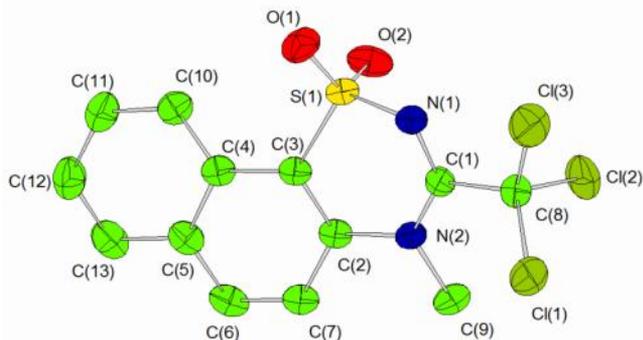


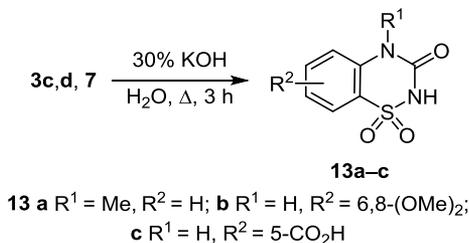
Рисунок 3. Молекулярная структура соединения **10** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

правленность циклизации была неочевидной, поэтому строение соединения **10** было однозначно подтверждено данными РСА (рис. 3).

Производные 1,2,4-бензотиадиазин-3-онов **3**, **7**, **11**, содержащие трихлорметильную группу у иминного атома углерода, в условиях щелочного омыления претерпевают галоформное расщепление с образованием конденсированных производных **12** (схема 6) или замещенных в бензольном цикле 1,2,4-бензотиадиазин-3-онов **13a–c** (схема 7). Строение соединения **13c** подтверждено с помощью РСА (рис. 4). Реакция галоформного расщепления 3-(трихлорметил)-1,2,4-бензотиадиазин-3-онов может служить удобным методом синтеза 1,2,4-бензотиадиазин-3-онов, содержащих электрооакцепторные заместители в бензольном цикле, которые нельзя получить реакцией хлорсульфонилизотиоцианата с соответствующими анилинами. Синтез 1,2,4-бензотиадиазин-3-она **13c** проведен в однореакторном варианте из соединений **1a** и **2f** без выделения промежуточного продукта **3d**.

Ниже приведены некоторые особенности молекулярной и кристаллической структуры соединений **3c, g**, **7**, **10**, **13c**, полученные на основе данных рентгеноструктурного анализа. Атомы азота N(2) в молекулах **3c**, **7**, **10**, N(2) и N(3) в соединении **3g**, N(1) и N(2) в

Схема 7



бензотиадиазин-3-оне **13c** имеют плоскотригональную конфигурацию: сумма валентных углов составляет 359.9(8)°, 359(6)° (для атома N(2) в соединении **3g**), 359.8(6)° (для атома N(3) в соединении **3g**), 356.7(6)° (для атома N(1) в соединении **13c**), 359(6)° (для атома N(2) в соединении **13c**), 359(1)° (соединение **10**) и 359.9(4)° (соединение **3c**).

Соединение **13c** образует кристаллы с включением молекулы растворителя – *N,N*-диметилформамида. Благодаря наличию групп N–H и O–H в кристалле найдено большое количество внутри- и межмолекулярных водородных связей (рис. 4). В частности, обнаружена водородная связь N(2)–H(21)⋯O(4) (N(2)HO(4) 140(3)°, N(2)–H 0.83(1) Å, O(4)⋯H 1.94(1) Å, N(2)–O(4) 2.627(4) Å), замыкающая внутримолекулярный шестичленный цикл. Молекулы в кристалле объединены в пары благодаря наличию двух межмолекулярных водородных связей N(1)–H(11)⋯O(3) (N(1)HO(3) 175(3)°, N(1)–H 0.84(1) Å, O(3)⋯H 1.90(1) Å, N(1)–O(3) 2.735(4) Å). Наличие же группы O–H способствует образованию межмолекулярной водородной связи O(5)–H(5)⋯O(6) (O(5)HO(6) 164(6)°, O(5)–H 0.78(1) Å, O(6)⋯H 1.76(1) Å, O(5)–O(6) 2.526(4) Å) с молекулой ДМФА.

Таким образом, *N*-хлорсульфонилимидоилхлориды, являющиеся несимметричными 1,3-бизэлектрофилами, реагируют с разнообразными производными анилина regioselectивно: во всех случаях происходит первоначальное замещение имидоильного атома хлора с последующим внутримолекулярным сульфонилением по *орто*-углеродному атому анилина. Для *N*-незамещен-

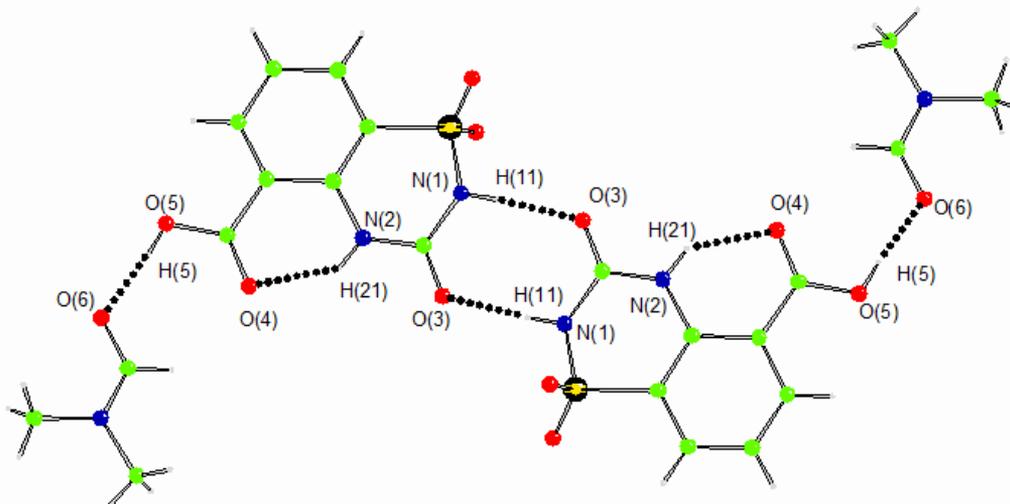


Рисунок 4. Фрагмент кристаллической упаковки соединения **13c**.

ных анилинов реакция протекает через образование высокорекреационноспособных иминосульфенов и не требует катализатора. В случае вторичных анилинов сульфонирующие осуществляется в присутствии кислот Льюиса. Реакция является удобным методом синтеза разнообразных производных 1,2,4-бензотиадиазин-1,1-диоксидов.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H записаны на спектрометрах Varian VXR 300, Varian VXR 400 и Bruker Avance 500 (300, 400 и 500 МГц соответственно). Спектры ЯМР ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance 500 (125 МГц) и Varian VXR 300 (75 МГц), внутренний стандарт ТМС. Элементный анализ выполнен методом титрования в лаборатории аналитической химии Института органической химии НАН Украины. Температуры плавления определены в капилляре.

2,2,2-Трихлор-N-(хлорсульфонил)ацетимидоилхлорид (1a). К 118.3 г (0.50 моль) свежеперегнанного трихлорацетилизотиоцианата добавляют 60.6 г (0.52 моль) свежеперегнанной хлорсульфоновой кислоты, смесь интенсивно перемешивают и осторожно нагревают до 130 °С в течение 30 мин до начала экзотермической реакции и бурного выделения углекислого газа. Застывшую реакционную смесь охлаждают и растирают с 150 мл безводного CH_2Cl_2 , осадок быстро отфильтровывают и промывают 200 мл безводного CH_2Cl_2 . Выход *N*-хлорсульфонилтрихлорацетамида 112.3 г (86%), бесцветный порошок, т. пл. 125–127 °С. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 9.65 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 89.4; 164.8. Найдено, %: Cl 53.98; N 5.31; S 12.56. $\text{C}_2\text{HCl}_4\text{NO}_3\text{S}$. Вычислено, %: Cl 54.35; N 5.37; S 12.29. Смесь 36.8 г (0.14 моль) *N*-хлорсульфонилтрихлорацетамида 29.2 г (0.14 моль), пентахлорида фосфора и 50 мл POCl_3 нагревают при кипении в течение 12 ч. Отгоняют POCl_3 при атмосферном давлении, остаток перегоняют в вакууме. Выход 36.4 г (93%), т. кип. 131–132 °С (12 мм рт. ст.), т. пл. 47–48 °С. Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 91.3; 156.7. Найдено, %: Cl 62.45; S 11.39. $\text{C}_2\text{Cl}_5\text{NO}_2\text{S}$. Вычислено, %: Cl 63.45; S 11.48.

Синтез соединений 3a–g, 4a–f, 5a,b (общая методика). К раствору 2.8 г (10 ммоль) 2,2,2-трихлор-N-(хлорсульфонил)ацетимидоилхлорида (**1a**) или 2.1 г (10 ммоль) *N,N*-диметил-N'-(хлорсульфонил)карбамидоилхлорида (**1b**)¹⁴ в 50 мл безводного CH_2Cl_2 добавляют раствор 10 ммоль соответствующего анилина **2** в 40 мл безводного CH_2Cl_2 , смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин, к полученному раствору при интенсивном перемешивании добавляют раствор 2.84 г (22 ммоль) диизопропилэтиламина в 10 мл безводного CH_2Cl_2 и перемешивают смесь при комнатной температуре в течение 1.5 ч. Растворитель удаляют в вакууме, остаток обрабатывают 100 мл холодной 5% HCl , осадок отфильтровывают, промывают водой (5 × 30 мл) и сушат на воздухе. В реакции имидоилхлорида **1a** или **1b** с *meta*-толуидином **2g** (схема 3) получены смеси (~1:1) регио-

изомеров **4a/5a** (выход 90%) или **4b/5b** (выход 70%) соответственно, идентифицированные методом ЯМР ^1H . Кристаллизацией из смеси MeOH – DMCO , 10:1, изомеры **4b** и **5a** выделены в индивидуальном состоянии.

3-Трихлорметил-4H-1,2,4-бензотиадиазин-1,1-диоксид (3a). Выход 86%, бесцветные кристаллы, т. пл. 262–263 °С (MeOH) (т. пл. 258–260 °С (EtOH – H_2O)¹⁷). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д. (*J*, Гц): 7.45 (1H, т, *J* = 8.2, H Ar); 7.60 (1H, т, *J* = 8.2, H Ar); 7.70 (1H, д, *J* = 8.2, H Ar); 7.90 (1H, д, *J* = 8.2, H Ar); 12.28 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 92.3; 119.6; 121.5; 123.9; 128.0; 134.1; 135.1; 152.5. Найдено, %: C 32.34; H 1.71; Cl 35.16. $\text{C}_8\text{H}_5\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 32.08; H 1.68; Cl 35.50.

7-Трифторметокси-3-трихлорметил-4H-1,2,4-бензотиадиазин-1,1-диоксид (3b). Выход 77%, бесцветные кристаллы, т. пл. 275–276 °С (MeCN). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д. (*J*, Гц): 7.83 (1H, д, *J* = 9.2, *J* = 1.7, H-6); 7.92 (1H, д, *J* = 9.2, H-5); 7.96 (1H, д, *J* = 1.7, H-8). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д. (*J*, Гц): 92.1; 116.4; 120.6 (к, $J_{\text{CF}} = 258.2$); 122.3; 122.6; 127.6; 134.5; 146.5; 153.0. Найдено, %: C 28.13; H 1.17; Cl 27.42. $\text{C}_9\text{H}_4\text{Cl}_3\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 28.18; H 1.05; Cl 27.73.

6,8-Диметокси-3-трихлорметил-4H-1,2,4-бензотиадиазин-1,1-диоксид (3c). Выход 79%, кремевый порошок, т. пл. 193–195 °С (MeCN). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 3.85 (3H, с, OCH_3); 3.93 (3H, с, OCH_3); 6.66 (1H, с, H-5); 6.90 (1H, с, H-7); 12.38 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 56.0; 56.8; 91.7; 94.2; 97.9; 103.9; 137.2; 150.2; 157.7; 163.6. Найдено, %: C 33.78; H 2.48; Cl 29.31. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 33.40; H 2.52; Cl 29.58.

3-Диметиламино-7-метил-4H-1,2,4-бензотиадиазин-1,1-диоксид (3e). Выход 52%, бесцветный порошок, т. пл. >300 °С. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 2.33 (3H, с, CH_3); 3.08 (6H, с, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 7.35–7.37 (2H, м, H-5,6); 7.44–7.46 (1H, м, H-8); 10.24 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 20.8; 38.0; 117.9; 122.5; 123.3; 134.0; 134.2; 136.0; 151.6. Найдено, %: C 50.42; H 5.80; N 17.35. $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 50.19; H 5.48; N 17.56.

3-Диметиламино-7-метокси-4H-1,2,4-бензотиадиазин-1,1-диоксид (3f). Выход 40.5%, бесцветный порошок, т. пл. >300 °С. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д. (*J*, Гц): 3.08 (6H, с, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 3.79 (3H, с, OCH_3); 7.10 (1H, д, *J* = 2.4, H-8); 7.17 (1H, д, *J* = 9.0, *J* = 2.4, H-6); 7.42 (1H, д, *J* = 9.0, H-5); 10.23 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 37.9; 56.2; 105.4; 119.7; 120.4; 124.2; 130.1; 151.8; 156.1. Найдено, %: C 47.34; H 5.24; N 16.17. $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 47.05; H 5.13; N 16.46.

3-Диметиламино-6,8-диметокси-4H-1,2,4-бензотиадиазин-1,1-диоксид (3g). Выход 66%, кремевый порошок, т. пл. >300 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д. (*J*, Гц): 3.04 (6H, с, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 3.79 (3H, с, OCH_3); 3.81 (3H, с, OCH_3); 6.38 (1H, д, *J* = 1.9, H-5); 6.60 (1H, д, *J* = 1.9, H-7); 9.93 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125.8 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 37.7; 56.1; 56.6; 93.5; 95.2; 105.6;

139.1; 149.2; 157.9; 162.8. Найдено, %: С 46.42; Н 5.45; N 14.66. $C_{11}H_{15}N_3O_4S$. Вычислено, %: С 46.30; Н 5.30; N 14.73.

6-Метил-3-трихлорметил-4H-1,2,4-бензотиадазин-1,1-диоксид (4a). Спектр ЯМР 1H (300 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 2.43 (3H, с, CH_3); 7.39 (1H, д, $J = 8.3$, Н-7); 7.57 (1H, с, Н-5); 7.81 (1H, д, $J = 8.3$, Н-8); 12.85 (1H, с, NH).

3-Диметиламино-6-метил-4H-1,2,4-бензотиадазин-1,1-диоксид (4b). Выход 18%, бесцветный порошок, т. пл. >300 °С (MeOH–ДМСО, 10:1). Спектр ЯМР 1H (300 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 2.36 (3H, с, CH_3); 3.09 (6H, с, $(CH_3)_2N$); 7.10 (1H, д, м, $J = 8.0$, Н-7); 7.25–7.27 (1H, м, Н-5); 7.54 (1H, д, $J = 8.0$, Н-8); 10.19 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 21.7; 39.0; 117.8; 121.0; 122.9; 125.5; 136.5; 142.7; 151.6. Найдено, %: С 50.03; Н 5.34; N 17.47. $C_{10}H_{13}N_2O_3S$. Вычислено, %: С 50.19; Н 5.48; N 17.56.

3-Диметиламино-6-метокси-4H-1,2,4-бензотиадазин-1,1-диоксид (4c). Выход 71%, бесцветный порошок, т. пл. >300 °С. Спектр ЯМР 1H (300 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 3.09 (6H, с, $(CH_3)_2N$); 3.81 (3H, с, OCH_3); 6.64 (1H, д, $J = 8.3$, Н-7); 7.01 (1H, с, Н-5); 7.56 (1H, д, $J = 8.3$, Н-8); 10.18 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 37.9; 58.1; 101.5; 112.0; 116.2; 124.8; 138.2; 151.4; 162.2. Найдено, %: С 47.13; Н 5.20; N 16.77. $C_{10}H_{13}N_2O_3S$. Вычислено, %: С 47.05; Н 5.13; N 16.46.

3-Диметиламино-6,7-диметокси-4H-1,2,4-бензотиадазин-1,1-диоксид (4d). Выход 57%, кремовый порошок, т. пл. >300 °С (т. пл. 318–320 °С (EtOH– $CHCl_3$)¹⁸). Спектр ЯМР 1H (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 3.08 (6H, с, $(CH_3)_2N$); 3.80 (3H, с, OCH_3); 3.82 (3H, с, OCH_3); 7.07 (1H, с, Н-5); 7.08 (1H, с, Н-8); 10.12 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 37.8; 56.3; 56.5; 101.1; 104.5; 114.7; 131.0; 146.2; 151.4; 152.4. Найдено, %: С 46.13; Н 5.17; N 14.45. $C_{11}H_{15}N_3O_4S$. Вычислено, %: С 46.30; Н 5.30; N 14.73.

6-Метокси-3-трихлорметил-4H-1,2,4-бензотиадазин-1,1-диоксид (4e). Выход 81%, бесцветные кристаллы, т. пл. 245–247 °С (MeOH). Спектр ЯМР 1H (300 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 3.87 (3H, с, OCH_3); 7.14 (1H, д, д, $J = 9.1$, $J = 2.1$, Н-7); 7.29 (1H, д, $J = 2.1$, Н-5), 7.83 (1H, д, $J = 9.1$, Н-8); 12.8 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 56.4; 92.2; 102.6; 113.9; 116.2; 125.8; 137.0; 152.7; 163.2. Найдено, %: С 33.44; Н 2.24; Cl 32.00. $C_9H_7Cl_3N_2O_3S$. Вычислено, %: С 32.80; Н 2.14; Cl 32.27.

6,7-Диметокси-3-трихлорметил-4H-1,2,4-бензотиадазин-1,1-диоксид (4f). Выход 84%, бесцветные кристаллы, т. пл. 272–274 °С (MeOH). Спектр ЯМР 1H (300 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 3.88 (6H, с, OCH_3); 7.28 (1H, с, Н-5); 7.35 (1H, с, Н-8); 12.78 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 56.5; 56.7; 92.2; 101.8; 104.1; 113.1; 129.6; 149.1; 152.1; 153.6. Найдено, %: С 33.59; Н 2.57; Cl 29.31. $C_{10}H_9Cl_3N_2O_4S$. Вычислено, %: С 33.40; Н 2.52; Cl 29.58.

8-Метил-3-трихлорметил-4H-1,2,4-бензотиадазин-1,1-диоксид (5a). Выход 34%, бесцветные кристаллы,

т. пл. 279–280 °С (MeOH–ДМСО, 10:1). Спектр ЯМР 1H (300 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 2.61 (3H, с, CH_3); 7.37 (1H, д, д, $J = 6.4$, $J = 2.5$, $J = 0.8$, Н-5); 7.64–7.66 (2H, м, Н-6,7); 12.80 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 19.7; 92.0; 117.5; 120.3; 130.4; 133.6; 135.3; 136.0; 151.3. Найдено, %: С 34.23; Н 2.09; Cl 33.69. $C_9H_7Cl_3N_2O_2S$. Вычислено, %: С 34.47; Н 2.25; Cl 33.92.

3-Диметиламино-8-метил-4H-1,2,4-бензотиадазин-1,1-диоксид (5b). Спектр ЯМР 1H (300 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 2.64 (3H, с, CH_3); 3.08 (6H, с, $(CH_3)_2N$); 7.05 (1H, д, $J = 7.7$, Н-5); 7.31 (1H, д, $J = 8.4$, Н-7); 7.41 (1H, д, д, $J = 7.7$, $J = 8.4$, Н-6); 10.07 (1H, с, NH).

{1-[Метил(фенил)амино]-2,2,2-трихлорэтилендисульфоилхлорид (6). К раствору 5.59 г (20 ммоль) 2,2,2-трихлор-*N*-(хлорсульфонил)-ацетимидоилхлорида (1a) в 100 мл безводного CH_2Cl_2 при 0 °С и интенсивном перемешивании в течение 15 мин добавляют раствор 2.14 г (20 ммоль) *N*-метиланилина и 2.84 г (22 ммоль) диизопропилэтиламина в 50 мл CH_2Cl_2 . Растворитель удаляют в вакууме досуха, остаток обрабатывают 150 мл 5% HCl, промывают водой (4 × 50 мл), осадок отфильтровывают. Выход 6.1 г (87%), бесцветные пластинки, т. пл. 96–97 °С (гексан). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 3.86 (3H, с, CH_3); 7.34–7.38 (2H, м, Н Ph); 7.43–7.47 (3H, м, Н Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 49.2; 93.41; 127.0; 129.7; 130.0; 143.1; 158.3. Найдено, %: С 30.75; Н 2.24; Cl 40.39. $C_9H_8Cl_4N_2O_2S$. Вычислено, %: С 30.88; Н 2.30; Cl 40.51.

4-Метил-3-трихлорметил-4H-1,2,4-бензотиадазин-1,1-диоксид (7). К раствору 3.84 г (11 ммоль) трихлорацетамида 6 в 50 мл CH_2Cl_2 добавляют 1.5 г (11 ммоль) $AlCl_3$ и перемешивают в течение 30 мин при комнатной температуре. Растворитель удаляют в вакууме, сухой остаток обрабатывают 200 мл ледяной воды, осадок отфильтровывают, промывают водой (5 × 50 мл), и бензолом (4 × 10 мл). Выход 2.96 г (86%), бесцветные кристаллы, т. пл. 186–187 °С (MeCN). Спектр ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 4.05 (3H, с, CH_3); 7.49 (1H, д, д, $J = 8.5$, $J = 0.8$, Н Ar); 7.67 (1H, т. д, $J = 8.5$, $J = 0.8$, Н Ar); 7.76 (1H, т. д, $J = 8.5$, $J = 1.5$, Н Ar); 8.04 (1H, д, д, $J = 8.5$, $J = 1.5$, Н Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 39.9; 93.3; 119.4; 123.6; 124.3; 128.8; 134.9; 139.5; 153.3. Найдено, %: С 34.26; Н 2.19; Cl 33.84. $C_9H_7Cl_3N_2O_2S$. Вычислено, %: С 34.47; Н 2.25; Cl 33.92.

Синтез соединений 10, 11 (общая методика). К раствору 1.4 г (5 ммоль) 2,2,2-трихлор-*N*-(хлорсульфонил)-ацетимидоилхлорида (1a) в 40 мл безводного CH_2Cl_2 при интенсивном перемешивании при комнатной температуре добавляют раствор (5 ммоль) соответствующего ариламина и 0.8 г (6 ммоль) диизопропилэтиламина в 40 мл безводного CH_2Cl_2 , смесь перемешивают в течение 30 мин. К полученному раствору добавляют 1 г (7.5 ммоль) $AlCl_3$ и нагревают при кипении в течение 2 ч. Растворитель удаляют в вакууме, остаток обрабатывают 50 мл 5% HCl, осадок отфильтровывают, промывают водой (5 × 30 мл) и сушат на воздухе.

4-Метил-3-трихлорметил-4*H*-нафто[2,1-*e*][1,2,4]-тиадиазин-1,1-диоксид (10). Выход 77%, светло-коричневый порошок, т. пл. 253–254 °С (MeCN). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 4.15 (3H, с, CH₃); 7.74 (1H, т, *J* = 8.3, H Ar); 7.83 (1H, т, *J* = 8.3, H Ar); 8.00 (1H, д, *J* = 9.4, H Ar); 8.16 (1H, д, *J* = 8.3, H Ar); 8.42 (1H, д, *J* = 9.4, H Ar); 8.78 (1H, д, *J* = 8.3, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 39.5; 92.1; 104.3; 116.2; 123.5; 125.6; 127.1; 128.3; 128.9; 130.6; 134.2; 138.1; 156.9. Найдено, %: С 42.55; Н 2.28; Cl 29.06. C₁₃H₉Cl₃N₂O₂S. Вычислено, %: С 42.94; Н 2.49; Cl 29.25.

3-Трихлорметил-6,7-дигидро-5*H*-[1,2,4]тиадиазино[6,5,4-*ij*]хинолин-1,1-диоксид (11). Выход 90%, бесцветные кристаллы, т. пл. 238 °С (MeCN–CH₂Cl₂, 2:1). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆ + CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.17–2.21 (2H, м, 6-CH₂); 3.04 (2H, т, *J* = 6.6, 7-CH₂); 4.45–4.47 (2H, м, 5-CH₂); 7.41 (1H, д, *J* = 7.6, H-8); 7.45 (1H, т, *J* = 7.6, H-9); 7.79 (1H, д, *J* = 7.6, H-10). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 20.2; 26.6; 49.9; 93.2; 121.9; 123.9; 127.9; 130.2; 134.9; 135.3; 152.3. Найдено, %: С 38.85; Н 2.71; Cl 31.20. C₁₁H₉Cl₃N₂O₂S. Вычислено, %: С 38.90; Н 2.67; Cl 31.32.

Синтез соединений 12, 13a,b (общая методика). Смешивают 1.0 г соответствующего 1,2,4-бензотиадиазин-1,1-диоксида **3c**, **7** или **11** с 30 мл 30% водного раствора KOH, смесь нагревают при кипении в течение 3 ч до полного растворения осадка. Добавляют при охлаждении льдом 50 мл концентрированной HCl, выпавший из охлажденного раствора осадок отфильтровывают.

6,7-Дигидро-5*H*-[1,2,4]тиадиазино[6,5,4-*ij*]хинолин-3(2*H*)-он-1,1-диоксид (12). Выход 84%, бесцветные кристаллы, т. пл. 266–267 °С (MeCN) (т. пл. 272–273 °С (MeOH)¹⁹). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.98 (2H, кв, *J* = 5.7, 6-CH₂); 2.91 (2H, т, *J* = 5.7, 7-CH₂); 3.89 (2H, т, *J* = 5.7, 5-CH₂); 7.28 (1H, т, *J* = 7.8, H-9); 7.55 (1H, д, *J* = 7.8, H-8); 7.68 (1H, д, *J* = 7.8, H-10). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 20.8; 27.6; 43.9; 120.3; 123.4; 125.1; 128.4; 133.6; 134.4; 150.5. Найдено, %: С 50.47; Н 4.34; N 11.58. C₁₀H₁₀N₂O₃S. Вычислено, %: С 50.41; Н 4.23; N 11.76.

4-Метил-2*H*-1,2,4-бензотиадиазин-3(4*H*)-он-1,1-диоксид (13a). Выход 70%, бесцветные кристаллы, т. пл. 243 °С (MeCN) (т. пл. 246–248 °С (MeOH)²⁰), спектральные характеристики соответствуют литературным данным.²⁰ Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 3.42 (3H, с, CH₃); 7.38 (1H, т, *J* = 7.3, H Ar); 7.51 (1H, д, *J* = 7.7, H Ar); 7.76 (1H, т, *J* = 7.7, H Ar); 7.85 (1H, д, *J* = 7.3, H Ar); 13.42 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 32.2; 117.4; 122.3; 124.0; 125.8; 134.9; 135.8; 150.7. Найдено, %: С 45.19; Н 3.70; N 13.09. C₈H₈N₂O₃S. Вычислено, %: С 45.27; Н 3.80; N 13.20.

6,8-Диметокси-2*H*-1,2,4-бензотиадиазин-3(4*H*)-он-1,1-диоксид (13b). Выход 65%, желтоватые кристаллы, т. пл. 268–270 °С (с разл.) (MeCN). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 3.76 (3H, с, OCH₃); 3.85

(3H, с, OCH₃); 6.26 (1H, с, H-5); 6.35 (1H, с, H-7); 10.95 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 55.9; 56.6; 92.9; 94.0; 104.8; 137.6; 149.7; 157.8; 163.9. Найдено, %: С 41.94; Н 3.79; N 10.72. C₉H₁₀N₂O₅S. Вычислено, %: С 41.86; Н 3.90; N 10.85.

3-Оксо-3,4-дигидро-2*H*-1,2,4-бензотиадиазин-1,1-диоксид-5-карбоновая кислота (13c). К раствору 1.87 г (6.67 ммоль) 2,2,2-трихлор-*N*-(хлорсульфонил)ацетимидоилхлорида (**1a**) в 30 мл безводного CH₂Cl₂ добавляют раствор 1.01 г (6.67 ммоль) метилового эфира антрапиловой кислоты **2f** в 20 мл безводного CH₂Cl₂, смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин, к полученному раствору при интенсивном перемешивании добавляют раствор 1.94 г (15 ммоль) диизопропилэтиламина в 5 мл безводного CH₂Cl₂ и перемешивают при комнатной температуре в течение 1.5 ч. Растворитель удаляют досуха в вакууме, к остатку добавляют 40 мл 30% водного раствора KOH, смесь нагревают при кипении в течение 3 ч до полного растворения осадка. Добавляют при охлаждении льдом 60 мл концентрированной HCl, выпавший из охлажденного раствора осадок отфильтровывают, промывают эфиром (3 × 10 мл) и сушат на воздухе. Выход 1.61 г (68%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 281–283 °С (с разл.) (MeCN). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 4.71 (2H, уш. с, NH); 7.38 (1H, т, *J* = 7.9, H-7); 8.08 (1H, д, *J* = 7.9, H-6); 8.26 (1H, д, *J* = 7.9, H-8); 11.02 (1H, с, COOH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 115.4; 123.1; 123.7; 127.7; 136.0; 136.5; 150.3; 168.4. Найдено, %: С 39.61; Н 2.43; N 11.54. C₈H₆N₂O₅S. Вычислено, %: С 39.67; Н 2.50; N 11.57.

Рентгеноструктурное исследование монокристаллов соединений 3c,g, 7, 10 и 13c проведено при комнатной температуре на дифрактометре Bruker Apex II (λMoKα-излучение). Кристаллы, пригодные для PCA, получены из раствора ДМСО (соединения **3c,g**), MeCN (соединения **7, 10**) или ДМФА (соединение **13c**). Структуры соединений **3c,g, 7, 10** и **13c** расшифрованы прямым методом и уточнены по *F*² МНК в полноматричном анизотропном приближении с использованием пакета программ CRYSTALS.²¹ Положения атомов водорода определены при помощи разностного ряда Фурье и уточнены с фиксированными позиционными и температурными параметрами (изотропно были уточнены лишь положения атома Н(21) для молекулы **3g**, атомов Н(5), Н(11), Н(31) для молекулы **13c**, атомов Н(91), Н(92), Н(93) для молекулы **10**, атома Н(21) для молекулы **3c**). Полный набор рентгеноструктурных данных для соединений **3c,g, 7, 10** и **13c** депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депоненты CCDC 1444371, CCDC 1444367, CCDC 1444369, CCDC 1444370, CCDC 1444368 соответственно).

Список литературы

- Corena, M.; Linsler P. J. WO Patent 2005107470.
- Tedesco, R.; Shaw, A. N.; Bambal, R.; Chai, D.; Concha, N. O.; Darcy, M. G.; Dhanak, D.; Fitch, D. M.; Gates, A.; Gerhardt, W. G.; Halegoua, D. L.; Han, C.; Hofmann, G. A.;

- Johnston, V. K.; Kaura, A. C.; Liu, N.; Keenan, R. M.; Lin-Goerke, J.; Sarisky, R. T.; Wiggall, K. J.; Zimmerman, M. N.; Duffy, K. J. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 971.
3. Ruebsam, F.; Murphy, D. E.; Tran, C. V.; Li, L.-S.; Zhao, J.; Dragovich, P. S.; McGuire, H. M.; Xiang, A. X.; Sun, Z.; Ayida, B. K.; Blazel, J. K.; Kim, S. H.; Zhou, Y.; Han, Q.; Kissinger, C. R.; Webber, S. E.; Showalter, R. E.; Shah, A. M.; Tsan, M.; Patel, R. A.; Thompson, P. A.; LeBrun, L. A.; Hou, H. J.; Kamran, R.; Sergeeva, M. V.; Bartkowski, D. M.; Nolan, T. G.; Norris, D. A.; Khandurina, J.; Brooks, J.; Okamoto, E.; Kirkovsky, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 6404.
4. Monzani, A.; Di Bella, M.; Fabio, U.; Manicardi, G. *Farmaco* **1973**, 28, 149.
5. Ivanova, E. M.; Borovika, D. A.; Vozny, I. V.; Trapencieris, P.; Žalubovskis, R. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, 48, 1114. [Химия гетероцикл. соединений **2012**, 1194.]
6. Inokuma, T.; Furukawa, M.; Uno, T.; Suzuki, Y.; Yoshida, K.; Yano, Y.; Matsuzaki, K.; Takemoto, Y. *Chem.–Eur. J.* **2011**, 17, 10470.
7. (a) Fedenko, V. S.; Solomko, Z. F.; Avramenko, V. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1984**, 20, 735. [Химия гетероцикл. соединений **1984**, 907.] (b) Topliss, J. G.; Sherlock, M. H.; Reimann, H.; Konzelman, L. M.; Shapiro, E. P.; Pettersen, B. W.; Schneider, H.; Sperber, N. *J. Med. Chem.* **1963**, 6, 122.
8. Fallon, G. D.; Jahangiri, S.; Liepa, A. J.; Woodgate, R. C. *Aust. J. Chem.* **2005**, 58, 332.
9. Cablewski, T.; Forsyth, C. M.; Francis, C. L.; Liepa, A. J.; Tran, V. *Aust. J. Chem.* **2008**, 61, 785.
10. Cablewski, T.; Francis, C. L.; Liepa, A. *J. Aust. J. Chem.* **2007**, 60, 113.
11. (a) Forsyth, C. M.; Francis, C. L.; Jahangiri, S.; Liepa, A. J.; Perkins, M. V.; Young, A. P. *Aust. J. Chem.* **2010**, 63, 659. (b) Forsyth, C. M.; Francis, C. L.; Jahangiri, S.; Liepa, A. J.; Perkins, M. V.; Young, A. P. *Aust. J. Chem.* **2010**, 63, 785.
12. Fallon, G. D.; Craig, L.; Johansson, F. K.; Liepa, A. J.; Woodgate, R. C. *J. Aust. J. Chem.* **2005**, 58, 891.
13. Norman, R. E.; Perkins, M. V.; Liepa, A. J.; Francis, C. L. *Aust. J. Chem.* **2013**, 66, 1323.
14. Markovskii, L. N.; Shermolovich, Y. G.; Shevchenko, V. I. *J. Org. Chem. USSR* **1974**, 10, 492. [Журн. орган. химии **1974**, 10, 488.]
15. Schröder, H.; Fischer, E.; Michalik, M.; Oehme, G. *J. Prakt. Chem.* **1988**, 330, 900.
16. Markovskii, L. N.; Shermolovich, Y. G.; Shevchenko, V. I. *J. Org. Chem. USSR* **1973**, 9, 644. [Журн. орган. химии **1973**, 633.]
17. Foubister, A. J.; Sloam, A. D. B. *Chem. Ind.* **1970**, 1, 27.
18. Cronin, T. H.; Hess, H. J. *J. Med. Chem.* **1968**, 11, 136.
19. Nagarajan, K.; Bhat, G. A.; Rao, V. R. *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **1992**, 31B, 310.
20. Schläpfer-Dähler, M.; Heimgartner, H. *Helv. Chim. Acta* **1993**, 76, 2398.
21. Watkin, D. J.; Prout, C. K.; Carruthers, J. R.; Betteridge, P. W. *CRYSTALS. Issue 10*; Chemical Crystallography Laboratory, University of Oxford: Oxford, 1996.