

Синтез и строение новых илиденных производных метанобензо[*g*]тиазоло[2,3-*d*][1,3,5]оксадиазоцина

Иван В. Кулаков^{1*}, Диана Н. Огурцова¹, Зарина Т. Шульгау²,
Тулеген М. Сейлханов³, Юрий В. Гатиллов^{4,5}

¹ Омский государственный университет им. Ф. М. Достоевского,
пр. Мира, 55а, Омск 644077, Россия; e-mail: kulakov@chemotmsu.ru

² РГП "Национальный центр биотехнологии" КН МОН РК,
Шоссе Кургальжинское, 13/5, Астана 010000, Республика Казахстан; e-mail: shulgau@biocenter.kz

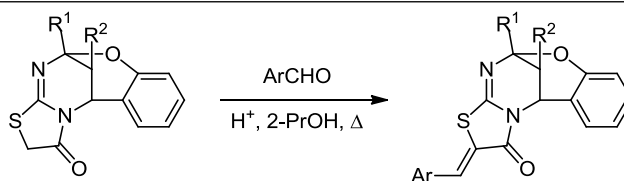
³ Кокшетауский государственный университет им. Ш. Уалиханова,
ул. Абая, 76, Кокшетау 020000, Республика Казахстан; e-mail: tseilkhanov@mail.ru

⁴ Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН,
пр. Академика Лаврентьева, 9, Новосибирск 630090, Россия; e-mail: gatilov@nioch.nsc.ru

⁵ Новосибирский государственный университет,
ул. Пирогова, 2, Новосибирск 630090, Россия; e-mail: gatilov@nioch.nsc.ru

Поступило 22.04.2016

Принято 24.05.2016



На основе трициклических тиазоло[2,3-*d*][1,3,5]оксадиазоцинов получены новые бензилиденные и фурилиденные производные, строение которых доказано спектроскопией ЯМР ¹H и ¹³C. Показано, что илиденные производные 11*H*-5,11,5-пентан-[1,1,5]триил[1,3]тиазоло[2,3-*d*][1,3,5]оксадиазоцин-1-она выделяются в виде смеси *Z*- и *E*-изомеров, перекристаллизацией которой можно отделить основной *Z*-изомер, строение которого доказано также рентгеноструктурным анализом.

Ключевые слова: метанобензо[*g*]тиазоло[2,3-*d*][1,3,5]оксадиазоцины, диастереомеры, илидены, противодиабетическая активность, рентгеноструктурный анализ, спектроскопия ЯМР.

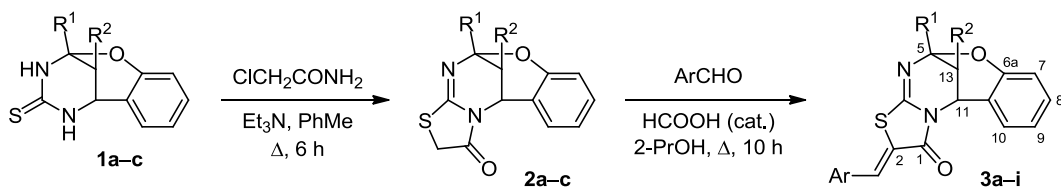
Ранее¹ нами было показано, что синтезированные по реакции Биджинелли 2*H*-2,6-метанобензо[*g*][1,3,5]оксадиазоцины **1a,b** обладают заметной антирадикальной активностью и, так же как и их структурные аналоги – 3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-тионы,^{2,3} довольно легко циклизуются при кипячении в PhMe под действием небольшого избытка амида монохлоруксусной кислоты в производные трициклических метанобензо[*g*]тиазоло[2,3-*d*][1,3,5]оксадиазоцинов **2a,b**, строение которых однозначно было доказано рентгеноструктурным анализом. Однако химические свойства синтезированных метанобензо[*g*]тиазоло[2,3-*d*][1,3,5]оксадиазоцинов **2a,b** не были исследованы. Наличие в тиазольном цикле метиленового звена между амидной группой и двухвалентным атомом серы предполагает кислотный характер этих соединений, что может использоваться для получения различных илиденных производных, являющихся не только синтонами для последующих превращений и гетероциклизаций, но и потенциально фармакологически активными соединениями.⁴

С этой целью нами была осуществлена конденсация ранее синтезированных метанобензо[*g*]тиазоло[2,3-*d*][1,3,5]оксадиазоцинов **2a,b**,¹ а также нового тиазольного гетероцикла **2c** с ароматическими альдегидами (схема 1). Соединение **2c** получено по аналогии с другими 2*H*-2,6-метанобензо[*g*][1,3,5]оксадиазоцинами из циклического 1,2,3,4,9,9а-гексагидро-4а,9-(эпиминометаноимино)ксантен-12-тиона **1c**,⁵ синтезированного реакцией Биджинелли из циклогексанона, тиомочевины и салицилового альдегида.

Оказалось, что соединения **2a–c** довольно легко конденсируются с ароматическими альдегидами при кипячении в 2-PrOH под действием каталитических количеств муравьиной кислоты в течение 10 ч с образованием соответствующих илиденных производных **3a–i**. Применение более слабой уксусной кислоты требовало более длительного времени реакции и приводило к низким выходам илиденных производных **3a–i**.

Образование илиденных производных тиазоло[2,3-*d*][1,3,5]оксадиазоцина **3a–i** доказано отсутствием в их

Схема 1



- 1, 2 a R¹ = Me, R² = COMe; b R¹ = Me, R² = COOEt; c R¹+R² = -(CH₂)₄-;
 3 a-c R¹ = Me, R² = COMe; d-f R¹ = Me, R² = COOEt; g-i R¹+R² = -(CH₂)₄-;
 a, d, g Ar = Ph; b, e, h Ar = 4-MeOC₆H₄; c, f, i Ar = 2-furyl

спектрах ЯМР ¹H сигналов неэквивалентных (диастереотопных) метиленовых протонов тиазольного цикла и наличием характерного синглета илиденного протона при 7.7 м. д. Метиленовые протоны ОСН₂ карбэтоксигруппы оказываются диастереотопными и проявляются в спектрах ЯМР ¹H соединений **3d–f** сложным мультиплетом.

Ранее¹ рентгеноструктурным анализом было установлено, что производные метано[1,3]тиазоло[2,3-*d*][1,3,5]-бензоксадиазоцина **3a–f** с тремя хиральными центрами при атомах С-5, С-11 и С-13 в одном кристалле могут находиться в виде рацемической смеси (*5R**,*11R**,*13S**)- и (*5S**,*11S**,*13R**)-изомеров. При этом спектроскопия ЯМР данных рацемических соединений не выявляла различий в диастереомерном составе. Однако исследование спектроскопией ЯМР выделенных из реакционной смеси и очищенных однократной перекристаллизацией илиденных производных **3h,i**, содержащих в положениях 5 и 13 жесткую конденсированную циклогексановую систему, в отличие от спектров соединений **3a–f**, показало, что появление новых возможных геометрических *Z*- и *E*-изомеров при двойной связи могло вызвать потерю симметрии и привести к появлению в спектрах дублирующих сигналов других протонов со значительным смещением химических сдвигов при атомах С-11,13,14,17 и т. д. (нумерация на рис. 1) на 0.2–0.3 м. д., а также дублированию сигналов изомерных атомов углерода в спектрах ЯМР ¹³C. При этом соотношение возможных *Z*- и *E*-изомеров, определенное как по положению синглетов илиденного протона, так и других протонов при атомах С-11 и С-13, составляло примерно 7:3, с отнесением более слабopольного синглета при 7.49 м. д. к *Z*-форме по причине возможного образования водородной связи.

Примечательно, что бензилиденное производное **3g**, также как и соединения **3a–f**, по данным спектров ЯМР сразу образовывалось региоселективно в виде одного *Z*-изомера. Из фурилиденного производного **3i** в результате многократной перекристаллизации из 2-PrOH нам удалось вырастить кристаллы. Спектральное исследование полученных кристаллов (спектры ЯМР ¹H и ¹³C), включая корреляционную двумерную спектроскопию, а также дополнительно проведенный рентгеноструктурный анализ показали наличие в кристалле индивидуального *Z*-изомера. Структура *Z*-изомера для бензилиденного производного 3,5-дигидро-2*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидина, являющегося струк-

турным аналогом соединений **3**, была подтверждена также рентгеноструктурным методом.⁶

Строение молекулы соединения **3i** в кристалле по данным PCA представлено на рис. 1. Отметим *Z*-конфигурацию двойной связи С(2)=С(18) (длина связи 1.339(3) Å). В результате наблюдаются сокращенный на 0.26 Å⁷ внутримолекулярный контакт S(3)⋯O(1') 3.057(2) Å и увеличенный до 130.1(3)° валентный угол С(2)–С(18)–С(2'). В противовес указанным стерическим факторам следует отметить образование внутримолекулярной водородной связи С(18)–Н⋯О(2) (расстояние Н⋯О 2.53 Å, угол С–Н⋯О 103°). Хромановый и тиазолопиримидиновый фрагменты, за исключением атома С(13), плоские в пределах ±0.049 и ±0.077 Å соответственно. Угол между этими плоскостями равен 72.97(5)°, что близко к значению 75.9° в (*5R**,*11R**)-5-метил-1,2-дигидро-5,11-метано-5*H*,11*H*-1,3-тиазоло[2,3-*d*][1,3,5]бензоксадиазоцине.⁸ В упаковке молекул в кристалле имеются взаимодействия С(14)–Н⋯О(2) (расстояние Н⋯О 2.50 Å, угол С–Н⋯О 167°) и С(9)–Н⋯N(4) (Н⋯N 2.68 Å, С–Н⋯N 152°), приводящие к образованию цепочек молекул вдоль оси *b*. Следует отметить, что в отдельно выращенном кристалле соединение **3i**, подобно описанному ранее,¹ также находится в виде рацемической смеси (*5R**,*11R**,*13S**)- и (*5S**,*11S**,*13R**)-энантиомеров (на рис. 1 представлен (*5R**,*11R**,*13S**)-энантиомер).

С целью определения биологической активности синтезированных производных был проведен предва-

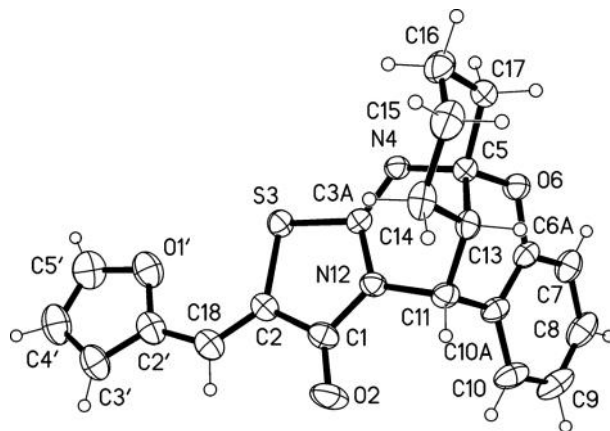


Рисунок 1. Строение молекулы соединения **3i** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

рительный компьютерный скрининг программой PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) в режиме онлайн,⁹ который показал значение около 70% вероятности наличия у них ингибиторных свойств инсулина, отвечающего за противодиабетическую активность. Поскольку синтезированные вещества в водной среде не растворяются и проверить их активность в отношении ферментов и культур клеток *in vitro* не представляется возможным, были проведены испытания нескольких образцов на противодиабетическое действие *in vivo* на модели стрептозотоцинового сахарного диабета.

Исследования противодиабетической активности соединений **1c**, **3a,d,g** проведены на 30 белых беспородных половозрелых мышках-самцах средней массой тела 25–30 г. Животных содержали в виварии Национального центра биотехнологии (Астана, Казахстан) в стандартных условиях. Результаты исследования противодиабетической активности тестируемых соединений приведены в табл. 1.

Содержание глюкозы в периферической крови у интактных мышей до начала эксперимента составляло 6.4 ± 0.3 ммоль/л, что укладывается в пределы физиологической нормы для данного вида лабораторных животных. Через 3 сут после введения стрептозотоцина у мышей определяли уровень глюкозы в крови, взятой из хвостовой вены. В эксперимент отбирали животных с содержанием глюкозы выше 15 ммоль/л, в каждую группу было отобрано по 6 животных.

Через 5 сут в контрольной группе животных содержание глюкозы в периферической крови составило 31.6 ± 1.0 ммоль/л, что свидетельствует о стойкой гипергликемии и ее дальнейшем прогрессировании ($p = 0.028$).

В исследуемой группе, получавшей соединение **1c**, содержание глюкозы после 5 сут введения соединения составило 19.3 ± 3.4 ммоль/л, что статистически значительно ниже показателей до введения образцов исследуемых соединений (28.2 ± 1.6 ммоль/л, $p = 0.004$). Полученные данные являются свидетельством противодиабетической активности соединения **1c**. В процентном выражении гипогликемическое действие соединения **1c** составило 32%.

Образцы соединений **3a,d,g** при стрептозотоциновом сахарном диабете у мышей не способствовали снижению уровня глюкозы в крови, что свидетельствует об отсутствии противодиабетической активности у данных соединений.

Таким образом, нами на основе трициклических тиазоло[2,3-*d*][1,3,5]оксадиазоцинов получены новые бензилиденовые и фурилиденовые производные, строение которых доказано спектроскопией ЯМР ¹H и ¹³C, а также рентгеноструктурным анализом. Показано, что илиденовые производные 11*H*-5,11,5-пентан[1,1,5]-триил[1,3]тиазоло[2,3-*d*][1,3,5]оксадиазоцин-1-она образуют смесь *Z*- и *E*-изомеров. Полученные илиденовые производные не проявили гипогликемическую активность на модели стрептозотоцинового сахарного

Таблица 1. Противодиабетическая активность соединений **1c**, **3a,d,g** при стрептозотоциновом сахарном диабете у мышей*

Соединение	Уровень глюкозы в крови животных до введения соединения, ммоль/л	Уровень глюкозы в крови животных после введения соединения, ммоль/л	Уровень значимости, <i>p</i>
1c	28.2 ± 1.6	$19.3 \pm 3.4^{**}$	0.004
3a	26.5 ± 2.2	25.5 ± 2.5	0.790
3d	26.1 ± 2.5	24.4 ± 2.8	0.759
3g	26.7 ± 1.9	23.1 ± 2.4	0.382
Контроль***	26.0 ± 2.5	$31.6 \pm 1.0^{**}$	0.028

* В каждой группе по 6 животных. Изучаемые соединения вводились в количестве 50 мг/кг.

** Уровень значимости $p < 0.05$, данные отличаются достоверно.

*** Животные с диабетом, получавшие питьевую воду.

диабета у мышей, в отличие от исходного 1,2,3,4,9,9а-гексагидро-4а,9-(епиминометаноимино)ксантен-12-тиона, показавшего в дозе 50 мг/кг противодиабетическую активность (снижение уровня глюкозы в крови на 32%).

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на фурье-спектрометре ФТ-801 в таблетках с КВг. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на приборе Jeol JNM-ECA 400 (400 и 100 МГц соответственно) в CDCl₃, внутренний стандарт ТМС. Сигналы протонов и атомов ¹³C были отнесены с использованием методов АРТ, DEPT, а также с помощью двумерных спектров в формате корреляций ¹H–¹H COSY и ¹H–¹³C HMQC. Атомы углерода изомерных *Z*- и *E*-форм соединений **3h,i** соотносили в соответствии с их интенсивностью (~7:3) и дополнительно записанным спектром чистого *Z*-изомера **3i**. Элементный анализ проведен на приборе Carlo Erba 1106 CHN. Температуры плавления определены на столике Кофлера. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Sorbfil, элюент EtOAc–CHCl₃–гексан, 1:1:1, проявление в парах иода или в УФ свете. Исходные 2*H*-2,6-метанобензо[*g*][1,3,5]оксадиазоцины **1a–c** получены по литературной методике.¹

11*H*-5,11,5-Пентан[1,1,5]триил[1,3]тиазоло[2,3-*d*]-[1,3,5]бензоксадиазоцин-1-он (2c). Смесь 3.43 г (13 ммоль) соединения **1c**, 2.10 г (22 ммоль) амида монохлоруксусной кислоты, 4.37 г (60 ммоль) Et₃N и 25 мл PhMe кипятят в течение 6 ч. Выпавший осадок солей отфильтровывают, промывают горячим PhH, фильтраты объединяют и упаривают растворитель. Маслянистый остаток растирают с ледяной водой до порошкообразного состояния, отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси 2-PrOH–гексан, 2:1. Выход 3.22 г (82%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 184–185 °С, *R*_f 0.64. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3199, 2939, 1681, 1600, 1213. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.04–1.14 (1*H*, м, 14-CH_{ax}); 1.30–1.45 (2*H*, м, 15-CH_{ax}, 16-CH_{ax}); 1.77–1.85 (4*H*, м, 14-CH_{eq}, 15-CH_{eq}, 16-CH_{eq}, 17-CH_{ax}); 2.18–2.23

(1H, м, 13-CH); 2.38 (1H, уш. д, $J = 13.3$, 17-CH_{eq}); 3.77 (1H, д, $J = 17.4$) и 3.81 (1H, д, $J = 17.4$, 2-CH₂); 5.02 (1H, д, $J = 2.3$, 11-CH); 6.84–6.89 (2H, м, H-7,8); 7.22 (1H, д, т, $J = 7.8$, $J = 1.3$, H-9); 7.28 (1H, д, $J = 7.8$, H-10). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 22.1 (C-16); 24.6 (C-15); 25.8 (C-14); 32.9 (C-2); 34.7 (C-13); 37.9 (C-17); 50.1 (C-11); 85.1 (C-5); 117.2 (C-7); 120.6 (C-9); 121.9 (C-10a); 128.9 (C-8); 130.4 (C-10); 151.7 (C-6a); 157.6 (C-3a); 169.7 (C-1). Найдено, %: C 64.36; H 5.65; N 8.99. C₁₆H₁₆N₂O₂S. Вычислено, %: C 63.98; H 5.37; N 9.33.

Синтез илденовых производных 3a–i (общая методика). Смесь 1.0 ммоль соединения **2a–c**, 1.5 ммоль ароматического альдегида, 5 мл 2-PrOH и несколько капель HCOOH кипятят в течение 10 ч. Растворитель упаривают, остаток перекристаллизовывают из смеси 2-PrOH–гексан (3:1) (соединение **3a**) или из 2-PrOH (остальные соединения).

(2Z)-13-Ацетил-2-бензилиден-5-метил-5H,11H-5,11-метано[1,3]тиазоло[2,3-d][1,3,5]бензоксадиазоцин-1-он (3a). Выход 0.27 г (72%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 197–200 °C, R_f 0.8. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2930, 1716, 1634, 1609, 1373, 1111. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 1.86 (3H, с, 5-CH₃); 2.37 (3H, с, COCH₃); 3.49 (1H, д, $J = 2.3$, 13-CH); 5.63 (1H, д, $J = 2.3$, 11-CH); 6.91–6.94 (2H, м, H-7,8); 7.26 (1H, д, т, $^3J = 7.8$, $^4J = 1.4$, H-4 Ph); 7.37–7.39 (2H, м, H-9,10); 7.40–7.45 (4H, м, H-2,3,5,6 Ph); 7.74 (1H, с, =CH–Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 26.7 (5-CH₃); 31.5 (COCH₃); 47.4 (C-11); 49.1 (C-13); 84.5 (C-5); 117.5 (C-7); 120.7 (C-2); 121.4 (C-9); 121.7 (C-10a); 128.6 (C-8); 129.1 (C-2,6 Ph); 129.9 (C-3,5 Ph); 130.1 (C 4 Ph); 130.9 (C-10); 132.4 (=CH–Ph); 133.4 (C-1 Ph); 151.5 (C-6a); 155.1 (C-3a); 164.1 (C-1); 203.4 (COCH₃). Найдено, %: C 68.02; H 4.52; N 6.83. C₂₂H₁₈N₂O₃S. Вычислено, %: C 67.67; H 4.65; N 7.17.

(2Z)-13-Ацетил-5-метил-2-(4-метоксибензилиден)-5H,11H-5,11-метано[1,3]тиазоло[2,3-d][1,3,5]бензоксадиазоцин-1-он (3b). Выход 0.29 г (42%), желтые кристаллы, т. пл. 197–200 °C, R_f 0.8. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2930, 1716, 1634, 1609, 1373, 1111. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 1.85 (3H, с, 5-CH₃); 2.36 (3H, с, COCH₃); 3.48 (1H, д, $J = 2.2$, 13-CH); 3.83 (3H, с, OCH₃); 5.63 (1H, д, $J = 2.2$, 11-CH); 6.86–6.96 (4H, м, H-7,8, H-3,5 Ar); 7.25 (1H, д, т, $J = 7.4$, $J = 1.7$, H-9); 7.36–7.41 (3H, м, H-10, H-2,6 Ar); 7.69 (1H, с, =CH–Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 26.6 (5-CH₃); 31.3 (COCH₃); 47.3 (C-11); 49.2 (C-13); 55.4 (OCH₃); 84.5 (C-5); 114.6 (C-3,5 Ar); 117.4 (C-7); 118.7 (C-2); 120.8 (C-10a); 121.3 (C-9); 126.0 (=CH–Ar); 128.5 (C-8); 130.8 (C-10); 131.8 (C-2,6 Ar); 132.3 (C-1 Ar); 151.5 (C-6a); 155.3 (C-3a); 161.0 (C-4 Ar); 164.3 (C-1); 203.3 (COCH₃). Найдено, %: C 65.99; H 4.92; N 6.32. C₂₃H₂₀N₂O₄S. Вычислено, %: C 65.70; H 4.79; N 6.66.

(2Z)-13-Ацетил-5-метил-2-фурилиден-5H,11H-5,11-метано[1,3]тиазоло[2,3-d][1,3,5]бензоксадиазоцин-1-он (3c). Выход 0.27 г (51%), светло-желтые игольчатые кристаллы, т. пл. 193–194 °C, R_f 0.8. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2942, 1712, 1620, 1366, 1094. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 1.84 (3H, с, 5-CH₃); 2.35 (3H, с, COCH₃); 3.47 (1H, д, $J = 2.3$, 13-CH); 5.59 (1H, д, $J = 2.3$, 11-CH); 6.51 (1H, д, д, $J = 3.2$, $J = 1.8$, H-4 Fur); 6.68 (1H, д,

$J = 3.2$, H-3 Fur); 6.89–6.92 (2H, м, H-7,8); 7.25 (1H, т, $J = 7.1$, H-9); 7.36 (1H, д, $J = 6.4$, H-10); 7.48 (1H, с, =CH–Fur); 7.61 (1H, д, $J = 1.8$, H-5 Fur). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 26.7 (5-CH₃); 31.4 (COCH₃); 47.2 (C-11); 49.1 (C-13); 84.4 (C-5); 112.9 (C-4 Fur); 116.5 (C-3 Fur); 117.4 (C-7); 118.4 (=CH–Fur); 119.7 (C-2); 120.8 (C-10a); 121.2 (C-9); 128.5 (C-8); 130.8 (C-10); 145.9 (C-5 Fur); 149.8 (C-2 Fur); 151.5 (C-6a); 155.6 (C-3a); 163.9 (C-1); 203.3 (COCH₃). Найдено, %: C 63.38; H 3.94; N 7.55. C₂₀H₁₆N₂O₄S. Вычислено, %: C 63.15; H 4.24; N 7.36.

Этиловый эфир (2Z)-4-бензилиден-2-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-2H-тиазол-2,8-метано[1,3,5]бензо[*g*]оксадиазоцин-13-карбоновой кислоты (3d). Выход 0.30 г (70%), белые кристаллы, т. пл. 146–147 °C, R_f 0.8. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2982, 1731, 1627, 1481, 1363, 1285, 1178. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 1.25 (3H, т, $J = 7.3$, OCH₂CH₃); 1.89 (3H, с, 5-CH₃); 3.31 (1H, д, $J = 2.3$, 13-CH); 4.16–4.22 (2H, м, OCH₂CH₃); 5.69 (1H, д, $J = 2.3$, 11-CH); 6.89–6.93 (2H, м, H-7,8); 7.26 (1H, д, т, $J = 7.7$, $J = 1.8$, H-9); 7.36–7.46 (6H, м, H-10, H Ph); 7.75 (1H, с, =CH–Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 14.0 (OCH₂CH₃); 27.1 (CH₃); 43.4 (C-13); 47.6 (C-11); 61.6 (OCH₂CH₃); 84.6 (C-5); 117.4 (C-7); 120.4 (C-2); 121.4 (C-9); 121.7 (C-10a); 128.6 (C-8); 129.1 (C-2,6 Ph); 129.9 (C-3,5 Ph); 130.0 (C-4 Ph); 130.8 (C-10); 132.3 (=CH–Ph); 133.4 (C-1 Ph); 151.4 (C-6a); 155.3 (C-3a); 164.0 (C-1); 168.4 (COOEt). Найдено, %: C 65.89; H 4.43; N 6.40. C₂₃H₂₀N₂O₄S. Вычислено, %: C 65.70; H 4.79; N 6.66.

Этиловый эфир (2Z)-2-метил-4-(4-метоксибензилиден)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-2H-тиазол-2,8-метано[1,3,5]бензо[*g*]оксадиазоцин-13-карбоновой кислоты (3e). Выход 0.19 г (70%), белые кристаллы, т. пл. 146–148 °C, R_f 0.8. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2980, 1730, 1626, 1365, 1280, 1178. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 1.25 (3H, т, $J = 7.3$, OCH₂CH₃); 1.88 (3H, с, 5-CH₃); 3.30 (1H, д, $J = 2.3$, 13-CH); 3.82 (3H, с, OCH₃); 4.15–4.21 (2H, м, OCH₂CH₃); 5.68 (1H, д, $J = 2.3$, 11-CH); 6.84–6.93 (4H, м, H-7,8, H-3,5 Ar); 7.24 (1H, д, т, $^3J = 7.4$, $^4J = 1.7$, H-9); 7.38–7.42 (3H, м, H-10, H-2,6 Ar); 7.74 (1H, с, =CH–Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 14.1 (OCH₂CH₃); 27.1 (5-CH₃); 43.3 (C-13); 47.2 (C-11); 55.4 (OCH₃); 61.5 (OCH₂CH₃); 84.5 (C-5); 114.6 (C-3,5 Ar); 117.5 (C-7); 120.1 (C-2); 121.5 (C-9); 121.7 (C-10a); 128.5 (C-8); 130.7 (C-10); 131.9 (C-2,6 Ar); 132.0 (=CH–Ar); 132.2 (C-1 Ar); 151.5 (C-6a); 155.4 (C-3a); 161.1 (C-4 Ar); 164.2 (C-1); 168.3 (COEt). Найдено, %: C 64.26; H 5.26; N 6.71. C₂₄H₂₂N₂O₅S. Вычислено, %: C 63.99; H 4.92; N 6.22.

Этиловый эфир (2Z)-2-метил-4-оксо-4-фурилиден-2,3,4,5-тетрагидро-2H-тиазол-2,8-метано[1,3,5]бензо[*g*]оксадиазоцин-13-карбоновой кислоты (3f). Выход 0.21 г (70%), белые кристаллы, т. пл. 202–203 °C, R_f 0.8. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2966, 1732, 1698, 1599, 1377, 1244. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 1.25 (3H, т, $J = 7.3$, OCH₂CH₃); 1.89 (3H, с, 5-CH₃); 3.30 (1H, д, $J = 2.3$, 13-CH); 4.16–4.22 (2H, м, OCH₂CH₃); 5.66 (1H, д, $J = 2.3$, 11-CH); 6.52 (1H, д, д, $J = 3.2$, $J = 1.8$, H-4 Fur); 6.69 (1H, д, $J = 3.2$, H-3 Fur); 6.90–6.93 (2H, м, H-7,8); 7.25 (1H, т, $J = 7.0$, H-9); 7.36 (1H, д, $J = 6.5$, H-10); 7.51 (1H, с, =CH–Fur); 7.61 (1H, д, $J = 1.8$, H-5 Fur). Спектр

ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.0 (OCH_2CH_3); 27.1 (5-CH_3); 43.4 (C-13); 47.5 (C-11); 61.5 (OCH_2CH_3); 84.4 (C-5); 112.9 (C-4 Fur); 116.5 (C-3 Fur); 117.4 (C-7); 118.4 ($=\text{CH-Fur}$); 119.7 (C-2); 120.5 (C-10a); 121.3 (C-9); 128.6 (C-8); 130.8 (C-10); 145.8 (C-5 Fur); 149.9 (C-2 Fur); 151.5 (C-6a); 155.9 (C-3a); 163.8 (C-1); 168.3 (COOEt). Найдено, %: С 61.66; Н 4.27; N 6.58. $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 61.45; Н 4.42; N 6.83.

(2Z)-2-Бензилиден-11H-5,11,5-пентан[1,1,5]триил-[1,3]тиазоло[2,3-d][1,3,5]бензоксадиазоцин-1-он (3g). Выход 0.14 г (36%), белые кристаллы, т. пл. 232–235 °С, R_f 0.8. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2933, 2858, 1714, 1620, 1482, 1364. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.12–1.21 (1H, м, 14-CH_{ax}); 1.33–1.37 (1H, м, 15-CH_{ax}); 1.63–1.76 (5H, м, 14-CH_{eq} , 15-CH_{eq} , 16-CH_2 , 17-CH_{ax}); 1.98 (1H, д. т, $J = 11.9$, $J = 3.2$, 13-CH); 2.49 (1H, уш. д, $J = 11.0$, 17-CH_{eq}); 5.22 (1H, д, $J = 2.7$, 11-CH); 6.87–6.93 (2H, м, Н-7,8); 7.22 (1H, д. т, $J = 7.8$, $J = 1.8$, Н-9); 7.35–7.37 (2H, м, Н-10, Н-4 Ph); 7.42–7.43 (4H, м, Н-2,3,5,6 Ph); 7.72 (1H, с, $=\text{CH-Ph}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.9 (C-14); 24.4 (C-16); 25.5 (C-15); 36.3 (C-13); 37.6 (C-17); 50.1 (C-11); 84.6 (C-5); 117.1 (C-7); 118.7 (C-2); 121.2 (C-9); 122.2 (C-10a); 129.1 (C-2,6 Ph); 129.8 (C-8 , C-3,5 Ph); 129.9 (C-10); 130.4 (C-4 Ph); 131.8 ($=\text{CH-Ph}$); 133.5 (C-1 Ph); 151.6 (C-6a); 154.7 (C-3a); 163.9 (C-1). Найдено, %: С 71.42; Н 5.08; N 7.65. $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 71.11; Н 5.19; N 7.21.

(2Z,E)-2-(4-Метоксибензилиден)-11H-5,11,5-пентан[1,1,5]триил-[1,3]тиазоло[2,3-d][1,3,5]бензоксадиазоцин-1-он (3h). Выход 0.26 г (62%), белые кристаллы, т. пл. 152–155 °С, R_f 0.8. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2936, 2860, 1704, 1612, 1482, 1365, 1226, 939. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.08–1.17 (1H, м, 14-CH_{ax}); 1.31–1.50 (2H, м, 15-CH_{ax} , 16-CH_{ax}); 1.63–1.87 (4H, м, 14-CH_{eq} , 15-CH_{eq} , 16-CH_{eq} , 17-CH_{ax}); 1.94–1.99 (0.3H, м, 13-CH (E)); 2.23–2.27 (0.7H, м, 13-CH (Z)); 2.43 (0.7H, уш. д, $J = 12.4$, 17-CH_{eq} (Z)); 2.49 (0.3H, уш. д, $J = 11.4$, 17-CH_{eq} (E)); 3.82 (3H, с, OCH_3); 5.16 (0.7H, д, $J = 1.9$, 11-CH (Z)); 5.21 (0.3H, д, $J = 2.3$, 11-CH (E)); 6.84–6.89 (2H, м, Н-7,8); 6.93–6.95 (2H, м, Н-3,5 Ar); 7.20 (1H, д. т, $J = 7.8$, $J = 1.8$, Н-9); 7.34 (1H, д, $J = 7.8$, $J = 1.8$, Н-10); 7.37–7.41 (1H, м, Н-2,6 Ar); 7.67 (0.3H, с, $=\text{CH-Ar}$ (E)); 7.69 (0.7H, с, $=\text{CH-Ar}$ (Z)). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.9 (C-14 (E)); 22.2 (C-14 (Z)); 24.4 (C-16 (E)); 24.7 (C-16 (Z)); 25.5 (C-15 (E)); 25.8 (C-15 (Z)); 35.3 (C-13 (Z)); 36.3 (C-13 (E)); 37.6 (C-17 (E)); 38.0 (C-17 (Z)); 49.9 (C-11 (Z)); 50.0 (C-11 (E)); 55.4 (OCH_3); 84.6 (C-5 (E)); 85.7 (C-5 (Z)); 114.6 (C-3,5 Ar); 117.0 (C-7 (E)); 117.2 (C-7 (Z)); 118.8 (C-2 (E)); 119.0 (C-2 (Z)); 120.7 (C-9); 122.1 (C-10a); 126.1 (C-8); 129.0 (C-10); 129.8 ($=\text{CH-Ar}$ (E)); 130.3 ($=\text{CH-Ar}$ (Z)); 131.7 (C-1,2,6 Ar); 151.6 (C-6a (E)); 151.7 (C-6a (Z)); 154.9 (C-3a (E)); 155.1 (C-3a (Z)); 160.9 (C-4 Ar); 164.1 (C-1 (E)); 165.0 (C-1 (Z)). Найдено, %: С 69.11; Н 4.99; N 6.35. $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 68.88; Н 5.30; N 6.69.

(2Z,E)-2-Фурилиден-11H-5,11,5-пентан[1,1,5]триил-[1,3]тиазоло[2,3-d][1,3,5]бензоксадиазоцин-1-он (3i). Выход 0.21 г (55%), белые кристаллы, т. пл. 192–195 °С, R_f 0.8. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2930, 1711, 1621, 1604, 1446,

1163, 931. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.08–1.17 (1H, м, 14-CH_{ax}); 1.32–1.48 (2H, м, 15-CH_{ax} , 16-CH_{ax}); 1.69–1.89 (4H, м, 14-CH_{eq} , 15-CH_{eq} , 16-CH_{eq} , 17-CH_{ax}); 1.95–2.00 (0.3H, м, 13-CH (E)); 2.24–2.28 (0.7H, м, 13-CH (Z)); 2.45 (0.7H, уш. д, $J = 12.3$, 17-CH_{eq} (Z)); 2.50 (0.3H, уш. д, $J = 11.4$, 17-CH_{eq} (E)); 5.14 (0.7H, д, $J = 1.9$, 11-CH (Z)); 5.19 (0.3H, д, $J = 2.8$, 11-CH (E)); 6.50–6.52 (1H, м, Н-4 Fur); 6.66 (0.3H, д, $J = 3.7$, Н-3 Fur (E)); 6.67 (0.7H, д, $J = 3.7$, Н-3 Fur (Z)); 6.84–6.94 (2H, м, Н-8,9); 7.22 (1H, д. т, $J = 7.8$, $J = 1.8$, Н-10); 7.33 (1H, д, $J = 7.3$, Н-7); 7.48 (0.3H, с, $=\text{CH-Fur}$ (E)); 7.49 (0.7H, с, $=\text{CH-Fur}$ (Z)); 7.60 (0.3H, д, $J = 1.8$, Н-5 Fur (E)); 7.61 (0.7H, д, $J = 1.8$, Н-5 Fur (Z)). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.9 (C-16 (E)); 22.2 (C-16 (Z)); 24.4 (C-15 (E)); 24.7 (C-15 (Z)); 25.5 (C-14 (E)); 25.9 (C-14 (Z)); 35.4 (C-13 (Z)); 36.3 (C-13 (E)); 37.6 (C-17 (E)); 38.0 (C-17 (Z)); 49.9 (C-11 (Z)); 50.0 (C-11 (E)); 84.5 (C-5 (E)); 85.6 (C-5 (Z)); 112.9 (C-4 Fur); 116.2 (C-3 Fur (E)); 116.3 (C-3 Fur (Z)); 117.1 (C-8 (E)); 117.2 (C-8 (Z)); 117.9 ($=\text{CH-Fur}$ (Z)); 118.8 ($=\text{CH-Fur}$ (E)); 120.1 (C-2 (Z)); 120.2 (C-2 (E)); 120.7 (C-9); 122.1 (C-10a); 128.9 (C-7); 130.3 (C-10); 145.7 (C-5 Fur); 150.0 (C-2 Fur); 151.6 (C-6a (E)); 151.7 (C-6a (Z)); 155.3 (C-3a (E)); 155.4 (C-3a (Z)); 163.7 (C-1 (E)); 164.5 (C-1 (Z)). Найдено, %: С 67.12; Н 4.66; N 7.15. $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 66.65; Н 4.79; N 7.40.

(2Z)-2-Фурилиден-11H-5,11,5-пентан[1,1,5]триил-[1,3]тиазоло[2,3-d][1,3,5]бензоксадиазоцин-1-он (3i) получают после 5 перекристаллизаций смеси Z- и E-изомеров соединения 3i из 2-PrOH. Выход 70 мг (33%), белые с сиреневым отливом кристаллы, т. пл. 222–223 °С, R_f 0.8. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.08–1.17 (1H, м, 14-CH_{ax}); 1.32–1.48 (2H, м, 15-CH_{ax} , 16-CH_{ax}); 1.71–1.89 (4H, м, 14-CH_{eq} , 15-CH_{eq} , 16-CH_{eq} , 17-CH_{ax}); 2.24–2.28 (1H, м, 13-CH); 2.45 (1H, уш. д, $J = 12.3$, 17-CH_{eq}); 5.14 (1H, д, $J = 1.9$, 11-CH); 6.51 (1H, д. д, $J = 3.7$, $J = 1.8$, Н-4 Fur); 6.67 (1H, д, $J = 3.7$, Н-3 Fur); 6.85–6.91 (2H, м, Н-8,9); 7.22 (1H, д. т, $J = 7.8$, $J = 1.8$, Н-10); 7.33 (1H, д, $J = 7.3$, Н-7); 7.50 (1H, с, $=\text{CH-Fur}$); 7.61 (1H, д, $J = 1.8$, Н-5 Fur). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 22.2 (C-16); 24.7 (C-15); 25.9 (C-14); 35.4 (C-13); 38.0 (C-17); 49.9 (C-11); 85.6 (C-5); 112.9 (C-4 Fur); 116.2 (C-3 Fur); 117.2 (C-8); 117.9 ($=\text{CH-Fur}$); 120.1 (C-2); 120.7 (C-9); 122.1 (C-10a); 128.9 (C-7); 130.3 (C-10); 145.7 (C-5 Fur); 150.0 (C-2 Fur); 151.7 (C-6a); 155.4 (C-3a); 164.5 (C-1).

Рентгеноструктурное исследование соединения 3i. Сбор данных выполнен с помощью дифрактометра Bruker Карра APEX II (MoK α -излучение, графитовый монохроматор) при комнатной температуре. Структура расшифрована прямым методом и уточнена в анизотропном приближении с помощью комплекса программ SHELXTL-97.¹⁰ Атомы водорода уточнены по модели "наездник". Кристаллографические данные соединения 3i депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1475844).

Биологические исследования. Стрептозотоциновый сахарный диабет вызывают путем однократного внутрибрюшинного введения стрептозотоцина (Sigma, США) в дозе 150 мг/кг массы тела мышей.¹¹ Возникно-

вение сахарного диабета контролируют по уровню глюкозы в крови, взятой из хвостовой вены через 3 сут после введения стрептозотоцина. Уровень глюкозы определяют на приборе для измерения уровня глюкозы крови Gamma Mini (Gamma, Великобритания).

В эксперимент отбирают животных с содержанием глюкозы в крови выше 15 ммоль/л, в каждой исследуемой группе – по 6 животных. Экспериментальных животных распределяют по группам:

1) контрольная группа – животные не получают активного вещества;

2) исследуемые группы – животные получают образцы соединений **1c**, **3a,d,g**.

Образцы исследуемых соединений **1c**, **3a,d,g** предварительно растирают в ступке и вводят в виде суспензий с водой в дозе 50 мг/кг внутривенно с помощью зонда. Контрольные животные (мыши с моделью стрептозотоцинового сахарного диабета, не получающие активного вещества) получают эквивалентное количество питьевой воды внутривенно. Исследуемые образцы соединений в опытных группах животных и питьевую воду в контрольной группе начинают вводить животным с сформировавшейся гипергликемией через 3 сут после введения стрептозотоцина ежедневно однократно на протяжении 5 сут. Через 2 ч после последнего введения исследуемых соединений и питьевой воды определяют уровень глюкозы в периферической крови, взятой из хвостовой вены мышей.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Excel. Полученные результаты представлены в виде "среднее значение \pm

\pm стандартная ошибка среднего значения". Достоверными считались различия при достигнутом уровне значимости $p < 0.05$.¹²

Файл сопроводительной информации, содержащий параметры кристаллической решетки и расшифровки структуры соединения **3i**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Список литературы

1. Kulakov, I. V.; Talipov, S. A.; Shulgau, Z. T.; Seilkhanov, T. M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, 50, 1477. [*Химия гетероцикл. соединений* **2014**, 1604.]
2. Kulakov, I. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2009**, 45, 1019. [*Химия гетероцикл. соединений* **2009**, 1274.]
3. Kulakov, I. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, 45, 1262. [*Журн. орган. химии* **2009**, 45, 1270.]
4. Sayed, H. H.; Shamroukh, A. H.; Rashad, A. E. *Acta Pharm.* **2006**, 56, 231.
5. <https://www.molport.com/shop/moleculelink/2-oxa-15-17-diazatetracyclo-7-5-3-0-0-heptadeca-3-8-4-6-triene-16-thione/19918068>
6. Zhao, C.-G.; Hu, J.; Zhang, Y.-L.; Zhang J., Yang, S.-L. *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online* **2011**, E67, o3009.
7. Bondi A. *J. Phys. Chem.* **1964**, 68, 441.
8. Kettmann, V.; Svetlík, J.; Veizerová, L. *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online* **2009**, E65, o2967.
9. <http://pharmaexpert.ru/PASSOnline/predict.php>.
10. Sheldrick, G. M. *SHELXL-97. Program for the Refinement of Crystal Structures*; University of Göttingen, 1997.
11. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*; Миронов, А. Н., Ред.; Гриф и К: Москва, 2012, ч. 1, с. 670.
12. Лакин, Г. Ф. *Биометрия*; Москва: Высш. школа, 1980, 293 с.