

УДК 547.832.7

СИНТЕЗ ФТОРСОДЕРЖАЩИХ 2-ПИРРОЛИЛ- И 2-ИНДОЛИЛ-ЗАМЕЩЕННЫХ 1,3-БЕНЗОТИАЗИН-4-ОНОВ

© 2019 г. Э. В. Носова^{a, b, *}, А. Д. Потеева^b, Г. Н. Липунова^a,
П. А. Слепухин^{a, b}, В. Н. Чарушин^{a, b}

^a ФГБУН «Институт органического синтеза имени И.Я. Постовского Уральского отделения РАН (ИСО УрО РАН)»,
620137, Россия, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской 22/20

*e-mail: emily74@rambler.ru

^b ФГБОУ ВО «Уральский Федеральный Университет», Кафедра органической и биомолекулярной химии,
620002, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира 19

Поступила в редакцию 20 июня 2018 г.

После доработки 16 июля 2018 г.

Принята к публикации 8 сентября 2018 г.

Новые 2-гетерил-замещенные 5-фтор- и 6,7,8-трифтор-1,3-бензотиазин-4-оны были получены с хорошими выходами взаимодействием *o*-фторбензоилизотиоцианатов с C-нуклеофилами с последующей циклизацией интермедиатов в присутствии оснований. Фторсодержащие бензотиазиноны охарактеризованы методами спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C, и ¹⁹F, масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа.

Ключевые слова: *o*-фторбензоилхлориды, ароилизотиоцианаты, 1-метилпиррол, 1-метилиндол, 1,3-бензотиазин-4-он, внутримолекулярные циклизации.

DOI: 10.1134/S0514749219030200

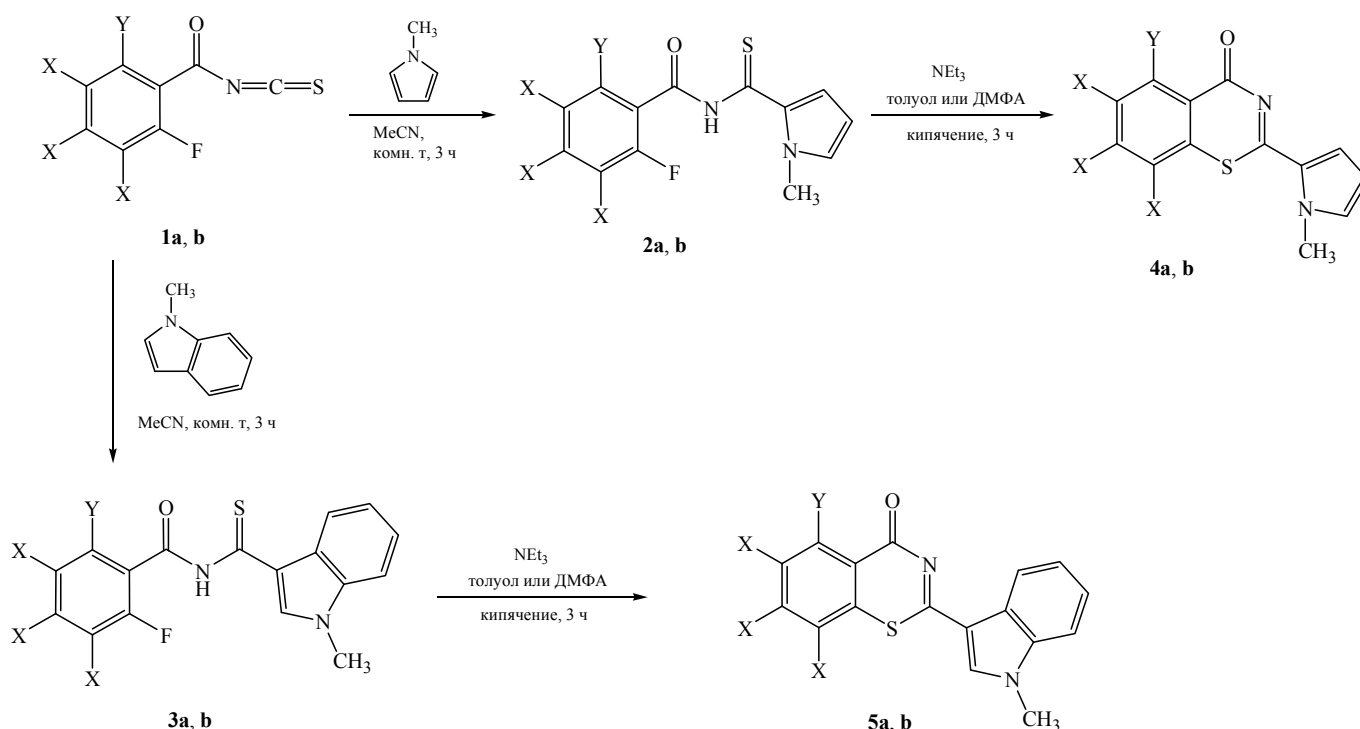
Повышенное внимание к 2-замещенным 1,3-бензотиазин-4-онам в последнее десятилетие обусловлено тем, что 8-нитро-6-трифторметилбензотиазин-4-оны VTZ043 и PBTZ, содержащие пиперидиновый и пиперазиновый фрагменты в положении 2, продемонстрировали высокую антимикобактериальную активность в отношении мультирезистентных штаммов *M. Tuberculosis* [1, 2]. Ранее нами была синтезирована серия 2-замещенных фторсодержащих 1,3-бензотиазин-4-онов, проявляющих высокую антимикобактериальную активность (MIC 0.3–1.0 nM) [3]. Имеются сведения и о другом типе биологической активности 2-замещенных бензотиазинонов: было показано, что 2-азинил-1,3-бензотиазин-4-оны способны к подавлению кардиомиоцитарного апоптоза, вызванного оксидантным стрессом [4].

Для получения ряда не содержащих фтора 2-гетерил-1,3-бензотиазин-4-онов, в том числе 2-пирролил- и 2-индолил-замещенных 1,3-

бензотиазин-4-онов, была использована реакция метилового эфира тиосалициловой кислоты с соответствующими цианогетероциклами [5]. Однако фторированные по бензольному кольцу 2-меркаптобензойные кислоты труднодоступны, поэтому в данной работе фторсодержащие 1,3-бензотиазиноны были синтезированы с использованием 2-галогенбензоилизотиоцианатов в качестве исходных интермедиатов. Ранее такой подход был успешно реализован нами на примере взаимодействия 2,6-дифторбензоилизотиоцианата **1a** с СН-активными бензимидазолами и пиридинами [6]. Было также показано, что 2,3,4,5-тетрафторбензоилизотиоцианат **1b** гладко реагирует с 2-аминопиридинами с образованием соответствующих тиомочевин, которые способны к внутримолекулярной циклизации в 2-пиридиламино-1,3-бензотиазиноны [7–10].

Присоединение 1-метилпиррола и 1-метилиндол в качестве C-нуклеофилов к связи N=C

Схема 1.



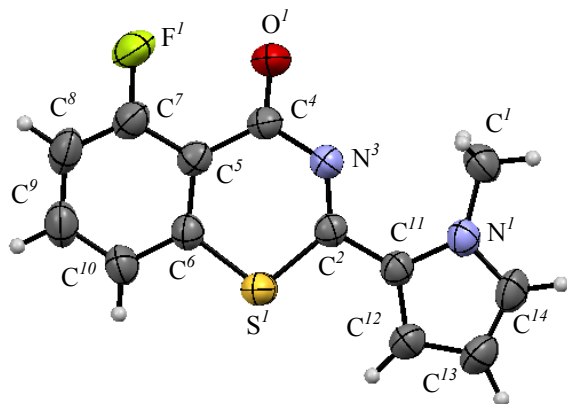
изотиоцианатов **1a** и **1b** гладко протекает в ацетонитриле при комнатной температуре (схема 1) с образованием смеси продуктов присоединения 2, 3 и 1,3-бензотиазин-4-онов **4**, **5** (согласно данным спектроскопии ЯМР ^1H и ^{19}F). Следует отметить, что и в реакции тетрафторбензоилизотиоцианата **1b** с 2-цианометилбензимидазолом в аналогичных условиях наблюдалось образование смеси (1:1) продукта присоединения и соответствующего 1,3-бензотиазин-4-она [11]. Индивидуальный продукт присоединения **2a** был нами выделен перекристаллизацией смеси (**2a+4a**) и охарактеризован.

Циклизации соединений **2** и **3** в целевые 2-замещенные 1,3-бензотиазин-4-оны **4** и **5** завершились с выходами 64–86% при кипячении в толуоле или диметилформамиде в присутствии триэтиламина.

Структура 1,3-бензотиазин-4-онов **4** и **5** подтверждена спектрами ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{19}F , а также масс-спектрами. В спектрах ЯМР ^1H соединений **4** и **5** проявляются сигналы пирролильного (индолильного) фрагментов; сигналы NH групп отсутствуют. Сигнал H^5 в спектрах ЯМР ^1H 6,7,8-трифторпроизводных **4b** и **5b** проявляется в виде дублета дублетов дублетов (δ 7.96–8.08 м.д.). В спектрах ЯМР ^1H 5-фторбензотиазинонов **4a** и **5a**

наблюдается три сигнала протонов бензольного кольца: сигналы H^6 расположены в области 7.28–7.31 м.д, H^8 – при 7.43–7.44 м.д., и мультиплеты протонов H^7 регистрируются при 7.66–7.69 м.д. В спектрах ЯМР ^{19}F соединений **4b** и **5b** наблюдаются мультиплеты трех атомов фтора, в спектрах ЯМР ^{19}F 5-фторбензотиазинонов **4a** и **7a** сигналы атомов фтора расположены при –109.0 и –109.5 м.д. Наблюдаемый в спектре ^1H - ^{13}C НМВС бензотиазинона **5a** кросс-пик между C-2' и протонами NMe свидетельствует о том, что в положении 2 содержатся 3-индолильный (а не 2-индолильный) фрагмент.

Пики молекулярных ионов в масс-спектрах 1,3-бензотиазин-4-онов **4**, **5** имеют относительную интенсивность 12–30%. Ион $[\text{M} - \text{HetCN}]^+$ (m/z 154) имеет 100% интенсивность только в случае 5-фторбензотиазинона **4a**, в то время как для других производных наиболее интенсивным оказался пик $[\text{HetCN}]^+$ (m/z 106 для **4b** и m/z 156 для **5a, b**). Следует подчеркнуть, что элиминирование фрагмента RCN от молекулярного иона представляет собой главное направление фрагментации 2-*R*-замещенных 1,3-бензотиазин-4-онов [7] и 2-*R*-замещенных пиридо[3,2-*e*]тиазин-4-онов [12].



Общий вид молекулы бензотиазинона **4a** по данным РСА.

Согласно данным РСА, дигидротиазиновое кольцо соединения **4a** непланарно (см. рисунок). Атом серы разупорядочен в двух положениях с коэффициентами 0.9/0.1. Компоненты разупорядочения отклонены от плоскости $C^6C^5N^3C^2$ на расстояния 0.165 и 0.346 Å, соответственно. Атом C^4 отклонен от плоскости на расстояние 0.195 Å, и атом O^1 отклонен на расстояние 0.538 Å. Это отклонение, вероятно, обусловлено коротким внутримолекулярным контактом $F \cdots O$. Пиррольный фрагмент расположен приблизительно в среднеквадратической плоскости бензотиазиновой системы. Наблюдаются укороченные контакты $C^8H \cdots O^1$ [$1.5-x$, $y-0.5$, $0.5-z$] в кристаллах, очевидно, из-за $C_{sp^2}H$ кислотности (*орто*-расположение протона к атому фтора, оказывающему значительный $-I$ эффект).

Таким образом, нами получены 2-гетерилзамещенные фторсодержащие 1,3-бензотиазин-4-оны из легкодоступных фторбензоилизотиоцианатов и C-нуклеофилов с хорошими выходами.

Общая методика синтеза фторсодержащих 2-пирролил- и 2-индолил-производных 1,3-бензотиазин-4-онов (4, 5). Раствор 0.456 г (6 ммоль) тиоцианата аммония в 10 мл безводного ацетонитрила добавляли к раствору 6 ммоль 2,6-дифторбензоилхлорида или 2,3,4,5-тетрафторбензоилхлорида в 3 мл безводного ацетонитрила. Смесь нагревали при 40°C в течение 5 минут, осадок NH_4Cl отфильтровывали, к фильтрату, содержащему изотиоцианат **1a** или **1b**, добавляли 6 ммоль 1-метилпиррола или 1-метилиндола в 5 мл ацетонитрила. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре 3 часа, осадок (смесь **2+4** или **3+5**) отфильтровывали и промывали гексаном. Смесь растворяли в 10 мл безводного

толуола (для **2a**, **b+4a**, **b** и **3a**, **b+5a**, **b**) или 3 мл безводного ДМФА (для **2a+4a** и **3a+5a**), добавляли 0.18 мл (1.2 ммоль) триэтиламина, реакционную массу кипятили 3 ч, после охлаждения осадок отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из ДМСО.

2-(1-Метилпиррол-2-ил)-5-фтор-1,3-бензотиазин-4-он (4a). Выход 86% (циклизация в ДМФА), 82% (циклизация в толуоле), т.пл. 148–150°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 4.10 с (3H, CH_3), 6.26 д.д (1H, $H^{4'}$, J 4.1, 2.5 Гц), 7.17 д.д (1H, $H^{3'}$, J 4.1, 1.6 Гц), 7.28 м (1H, $H^{5'}$), 7.31 д.д (1H, $H^{6'}$, J 10.1, 8.4 Гц), 7.44 д (1H, H^8 , J 8.0 Гц), 7.69 т.д (1H, H^7 , J 8.1, 5.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 37.7 (CH_3), 99.5 ($C^{4'}$), 110.0 ($C^{3'}$), 112.2 (C^{4a} , J 10 Гц), 116.5 (C^6 , J 22 Гц), 119.6 ($C^{5'}$), 122.2 (C^8 , J 4 Гц), 126.6 (C^2), 134.2 (C^7 , J 8 Гц), 137.0 (C^{8a} , J 1 Гц), 160.3 (C^2), 161.8 (C^5 , J 260 Гц), 165.7 ($C=O$, J 4 Гц). Спектр ЯМР $^{19}F\{^1H\}$, δ , м.д.: -109.50. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 260 (30) $[M]^+$, 154 (100), 126 (29), 110 (21), 106 (26), 105 (13), 69 (11). Найдено, %: C 60.07; H 3.56; N 10.11. $C_{13}H_9FN_2OS$. Вычислено, %: C 59.99; H 3.49; N 10.77. M 260.29.

2-(1-Метилпиррол-2-ил)-6,7,8-трифтор-1,3-бензотиазин-4-он (4b). Выход 71% т.пл. 199–201°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 4.06 с (3H, CH_3), 6.32 д.д (1H, $H^{4'}$, J 4.2, 2.5 Гц), 7.31 д.д (1H, $H^{3'}$, J 4.2, 1.6 Гц), 7.40 м (1H, $H^{5'}$), 7.96 д.д.д (1H, H^2 , J 10.5, 7.5, 2.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 37.7 (CH_3), 110.1 ($C^{4'}$), 112.2 ($C^{3'}$), 115.1 (C^2), 118.4 (C^5 , J 18, 4 Гц), 120.8 (C^5), 124.4 (C^{4a}), 137.0 (C^{8a} , J 11 Гц), 145.3 (C^8 , J 258, 17, 4 Гц), 151.6 (C^7 , J 263, 16, 13 Гц), 158.3 (C^6 , J 252, 18, 5 Гц), 161.9 (C^2), 164.5 ($C=O$). Спектр ЯМР $^{19}F\{^1H\}$, δ , м.д.: -136.87 д.д (1F, F^6 , J 21.1, 5.9 Гц), -139.38 д.д (1F, F^8 , J 20.7, 4.5 Гц), -155.25 д.д (1F, F^7 , J 20.7, 21.1 Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 296 (25) $[M]^+$, 194 (35), 190 (34), 177 (47), 162 (27), 149 (37), 106 (100), 105 (26), 99 (39), 93 (12), 85 (75), 80 (13), 69 (10), 57 (11), 45 (12), 44 (39), 43 (18), 41 (11). Найдено, %: C 52.67; H 2.26; N 9.51. $C_{13}H_7F_3N_2OS$. Вычислено, %: C 52.70; H 2.38; N 9.46. M 296.27.

2-(1-Метилиндол-3-ил)-5-фтор-1,3-бензотиазин-4-он (5a). Выход 81% (циклизация в ДМФА), 69% (циклизация в толуоле), т.пл. 190–192°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 3.92 с (3H, CH_3), 7.33–7.37 м (3H, $H^{5'}$, H^6 , H^6'), 7.50 м (1H, H^8), 7.58 м (1H, H^7), 7.70 м (1H, H^7), 8.44 м (1H, $H^{4'}$), 8.53 с (1H, H^2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 33.5 (CH_3), 99.5 ($C^{3'}$), 111.2 (C^7), 112.3, 112.6 (C^{4a} , J 11 Гц), 116.4 (C^6 , J 22 Гц),

121.8 ($C^{4'}$), 122.1 (C^8 , J 5 Гц), 122.8, 123.6, 124.7, 134.0 (C^7 , J 10 Гц), 136.8 (C^2), 137.9 (C^{7a}), 161.7 (C^5 , J 267 Гц), 164.2 (C^2), 166.0 ($C=O$, J 4 Гц). Спектр ЯМР $^{19}F\{^1H\}$, δ , м.д.: -109.02. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 310 (15) [M] $^+$, 157 (11), 156 (100), 155 (24), 154 (15), 126 (12). Найдено, %: С 65.87; Н 3.66; N 9.21. $C_{17}H_{11}FN_2OS$. Вычислено, %: С 65.79; Н 3.57; N 9.03. M 310.35.

2-(1-Метилндолил-3-ил)-6,7,8-трифтор-1,3-бензотиазин-4-он (5b). Выход 64%, т.пл. 307–309°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 3.98 с (3H, CH_3), 7.34 м (2H, $H^{5'}$, $H^{6'}$), 7.57 м (1H, $H^{7'}$), 8.08 д.д.д (1H, H^5 , J 9.6, 8.0, 1.7), 8.50 м (1H, $H^{4'}$), 8.70 с (1H, $H^{2'}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 34.6 (CH_3), 110.9, 113.5, 118.6 (C^5 , J 18, 5 Гц), 120.2, 121.4, 121.9, 122.3, 122.8, 136.9, 137.1, 137.9 (C^{8a} , J 11 Гц), 145.4 (C^8 , J 259, 18, 5 Гц), 152.2 (C^7 , J 258, 17, 12 Гц), 157.9 (C^6 , J 254, 17, 6 Гц), 162.8 (C^2), 164.8 ($C=O$). Спектр ЯМР $^{19}F\{^1H\}$, δ , м.д.: -134.01 д.д (1F, F^6 , J 21.4, 5.0 Гц), -135.42 д.д (1F, F^8 , J 20.6, 5.0 Гц), -152.90 д.д (1F, F^7 , J 20.8, 21.4 Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 346 (12) [M] $^+$, 190 (3.6), 157 (12), 156 (100), 155 (23). Найдено, %: С 59.05; Н 2.70; N 8.03. $C_{17}H_9F_3N_2OS$. Вычислено, %: С 58.96; Н 2.62; N 8.09. M 346.33.

2,6-Дифтор-N-(1-метил-1H-пиррол-2-карбонил)бензамид (2a) был получен перекристаллизацией смеси (2a+4a) из этанола, т.пл. 117–119°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 3.94 с (3H, CH_3), 6.11 м (1H, $H^{4'}$), 6.88 м (1H, $H^{3'}$), 7.05 м (2H, H^3 , H^5), 7.19 м (1H, $H^{5'}$), 7.49 м (1H, $H^{4'}$), 11.9 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР $^{19}F\{^1H\}$, δ , м.д.: -112.78. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 280 (43) [M] $^+$, 141 (100) [$C_6H_3F_2C(O)$] $^+$, 123 (29), 113 (39), 112 (11), 107 (69), 106 (23), 105 (13), 80 (19), 63 (20), 39 (11). Найдено, %: С 55.77; Н 3.65; N 9.92. $C_{13}H_{10}F_2N_2OS$. Вычислено, %: С 55.71; Н 3.60; N 9.99. M 280.30.

Спектры ЯМР 1H , ^{13}C и ^{19}F зарегистрированы в растворе DMSO- d_6 на спектрометре Bruker Avance-400, тетраметилсилан (ЯМР 1H и ^{13}C) и $CFCl_3$ (ЯМР ^{19}F) были использованы как внутренние стандарты. Масс-спектры зарегистрированы на спектрометре SHIMADZU GCMS-QP2010 Ultra с электронной ионизацией (EI) образца. Элементный анализ выполнен на приборе Perkin-Elmer 2400 Series II CHN analyzer. Температуры плавления определены на приборе Boetius melting point apparatus.

Монокристалл соединения **4a** ($C_{13}H_9FN_2OS$, коричневыми призмами, 0.45×0.37×0.28) был исследован на дифрактометре Xcalibur E с графитовым монохроматором $CuK\alpha$ (λ 154.184 pm) и CCD детектором при 295(2) К, использовалась эмпирическая коррекция абсорбции (μ 2.520 mm^{-1}). Кристалл моноклинный, пространственная группа $C2/c$, a 12.318(11), b 8.659(2), c 22.544(14) Å, V 2315(3) Å 3 , Z 8. При углах $4.07 < \theta < 65.34$ было собрано 10733 отражений, среди них 1831 уникальных отражений (R_{int} 0.0556), 1705 отражений с $I > 2\sigma(I)$. Полнота сканирования для θ 65.34 составляет 96.4%. Структура расшифрована прямым методом и уточнена методом наименьших квадратов при F^2 с использованием пакета программ SHELXTL [13]. Все неводородные атомы рассчитаны прямым методом, положение неводородных атомов определено в модели наездника в изотропном приближении. Параметр добротности при F^2 1.006; окончательные значения R : R_1 0.0437, wR_2 0.1272 для отражений с [$I > 2\sigma(I)$]; значения R для всех отражений: R_1 0.0478, wR_2 0.1309. Максимальный и минимальный пики остаточной электронной плотности 0.258 и -226 e Å $^{-3}$.

Структура соединения **4a** зарегистрирована в Кембриджской Кристаллографической Базе Данных, CCDC 1529104 (<http://www.ccdc.cam.ac.uk>).

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Российского Научного Фонда (грант № 15-13-00077П) и Министерства образования РФ (госконтракт № 4.6351.2017/8.9).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Chetty S., Ramesh M., Singh-Pillay A., Soliman M.E.S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 370. doi 10.1016/j.bmcl.2016.11.084
- Pasca M.R., Degiacomi G., Ribeiro A.L., Zara F., DeMori P., Heym B., Mirrione M., Berra R., Pagani L., Pucillo L., Troupioti P., Makarov V., Cole S.T., Riccardi G. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2010**, *54*, 1616. doi 1128/AAC.01676-09
- Носова Э.В., Липунова Г.Н., Кравченко М.А., Лаева А.А., Чарушин В.Н. *Хим.-фарм. Ж.* **2008**, *42*, 14. [Nosova E.V., Lipunova G.N., Kravchenko M.A., Laeva A.A., Charushin V.N. *Pharm. Chem. J.* **2008**, *42*, 169.] doi 1007/s11094-008-0083-0
- Kimura H., Sato Y., Tajima Y., Suzuki H., Yukitake H., Imaeda T., Kajino M., Oki H., Takizawa M., Tanida S. *Chem. Bio.* **2010**, *17*, 1282. doi 10.1016/j.chembiol.2010.10.011

5. Kajino M., Kawada A., Nakayama Y., Kimura H., Twaraisi T. Европ. заявка EP 1424336. **2004**.
6. Носова Э.В., Лаева А.А., Трашахова Т.В., Головченко А.В., Липунова Г.Н., Слепухин П.А., Чарушин В.Н. *ЖОрХ*. **2009**, *45*, 916. [Nosova E.V., Laeva A.A., Trashakhova T.V., Golovchenko A.V., Lipunova G.N., Slepukhin P.A., Charushin V.N. *Rus. J. Org. Chem.* **2009**, *45*, 904.] doi 1134/S1070428009060189
7. Носова Э.В., Липунова Г.Н., Лаева А.А., Чарушин В.Н. *ЖОрХ*. **2006**, *42*, 1555. [Nosova E.V., Lipunova G.N., Laeva A.A., Charushin V.N. *Rus. J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 1544.] doi 1134/S1070428006100253
8. Yu L., Wei Y. Пат. US2014/303152 (2014) США.
9. Yu L., Wei Y. Европ. заявка EP2719691. **2014**.
10. Yu L., Wei Y. Пат. CN103508980 (2016) Китай.
11. Носова Э.В., Липунова Г.Н., Лаева А.А., Чарушин В.Н. *Изв. АН. Сер. хим.* **2005**, *54*, 720. [Nosova E.V., Lipunova G.N., Laeva A.A., Charushin V.N. *Rus. Chem. Bull.* **2005**, *54*, 733.] doi 10.1007/s11172-005-0312-6
12. Koscik D., Kristian P., Gonda J., Dandarova E. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1983**, *48*, 3320. doi 10.1135/cccc19833315
13. Sheldrick G.M. *Acta Cryst.* **2008**, *A64*, 112. doi 10.1107/S0108767307043930

Synthesis of Fluorinated 2-Pyrrolyl- and 2-Indolyl-substituted 1,3-Benzothiazin-4-ones

E. V. Nosova^{a, b, *}, A. D. Poteeva^b, G. N. Lipunova^a, P. A. Slepukhin^{a, b}, and V. N. Charushin^{a, b}

^a Postovskii Institute of Organic Synthesis, Ural Division of the RAS,
620219, Russia, Yekaterinburg, ul. S. Kovalevskoi 22
*e-mail: emily74@rambler.ru

^b Ural Federal University, 620002, Russia, Yekaterinburg, ul. Mira 19

Received June 20, 2018
Revised July 16, 2018
Accepted September 8, 2018

Novel 2-heteryl substituted 5-fluoro-1,3-benzothiazin-4-ones and 6,7,8-trifluoro-1,3-benzothiazin-4-ones have been prepared in good to excellent yields by reacting *o*-fluorobenzoyl isothiocyanates with C-nucleophiles, followed by cyclization of the intermediates in the presence of a base. Fluorinated benzothiazinones have been characterized by ¹H, ¹³C, and ¹⁹F NMR, mass-spectrometry and X-ray crystallography data.

Keywords: *o*-fluorobenzoyl chlorides, aroyl isothiocyanates, 1-methylpyrrole, 1-methylindole, 1,3-benzothiazin-4-one, intramolecular cyclizations