

УДК 547.745 + 547.867.8 + 547.869.2

СИНТЕЗ СПИРО[БЕНЗОТИАЗИН-2,2'-ПИРРОЛОВ] РЕАКЦИЕЙ ПИРРОЛО[2,1-с][1,4]ОКСАЗИНТРИОНОВ С *o*-АМИНОТИОФЕНОЛОМ

© 2020 г. Н. А. Третьяков, М. В. Дмитриев, А. Н. Масливец *

ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»,
614990, Россия, г. Пермь, ул. Букирева 15
*e-mail: koh2@psu.ru

Поступила в редакцию 14 января 2020 г.
После доработки 07 февраля 2020 г.
Принята к публикации 11 февраля 2020 г.

8-Ароил-3,4-дигидро-1*H*-пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-1,6,7-трионы реагируют с *o*-аминотиофенолом с образованием 3'-ароил-4'-гидрокси-1'-(2-гидроксиэтил)спиро(бензо[*b*][1,4]тиазин-2,2'-пиррол)-3,5'(1'*H*,4*H*)-дионов, структура которых подтверждена РСА.

Ключевые слова: пирролдион, пирролооксазин, *o*-аминотиофенол, спиро[бензотиазин-2,2'-пиррол], рециклизация, РСА.

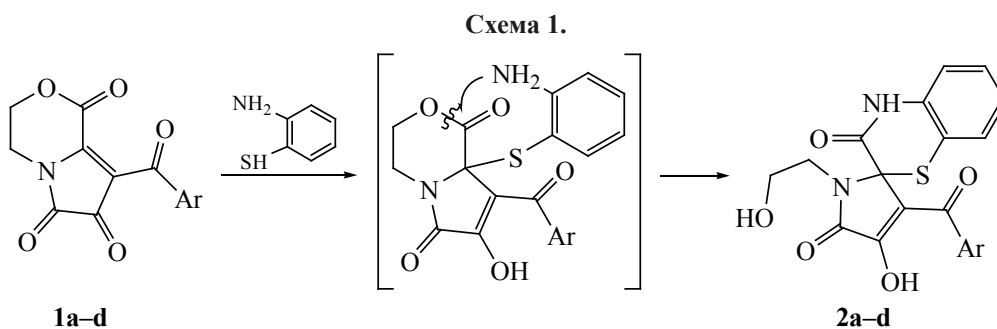
DOI: 10.31857/S0514749220050183

Ранее исследовано взаимодействие представителей различных классов гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов (1*H*-пиррол-2,3-дионов, аннелированных по стороне [*e*] гетероциклическими фрагментами) с *o*-аминотиофенолом [1–4]. На первой стадии происходит присоединение меркаптогруппы *o*-аминотиофенола к атому углерода в положении C^{3a} гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов, на второй – атака аминогруппой лактонной карбонильной группы C⁴=O (в случае 3-ароилпирроло[2,1-с]-[1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов [1] и 3-ароилпирроло[2,1-с][1,4]бензоксазепин-1,2,4-трионов [2]) или ароильной карбонильной группы в положении C³ (в случае 3-ароилпирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,2,4(5*H*)-трионов [3, 4]) и образование соответствующих спиро-бис-гетероциклических или конденсированных гетероциклических систем. Нами синтезированы представители нового класса гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов – замещенные пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-1,6,7-трионы [5] и изучено их взаимодействие с *o*-аминотиофенолом.

При взаимодействии 8-ароилпирроло[2,1-с]-[1,4]оксазин-1,6,7-трионов **1a–d** с *o*-аминотиофенолом в 1,4-диоксане при комнатной температуре в течение 1–2 мин (практически при сливании растворов реагентов) получены 3'-ароил-4'-гидрокси-1'-(2-гидроксиэтил)спиро[бензо[*b*][1,4]тиазин-2,2'-пиррол]-3,5'(1'*H*,4*H*)-дионы **2a–d**, структура которых подтверждена РСА на примере (схема 1) соединения **2a**.

Соединения **2a–d** (см. рисунок) представляют собой бесцветные или светло-желтые высокоплавкие кристаллические вещества, легко растворимые в ДМСО, ДМФА и других органических растворителях, труднорастворимые в алканах, нерастворимые в воде.

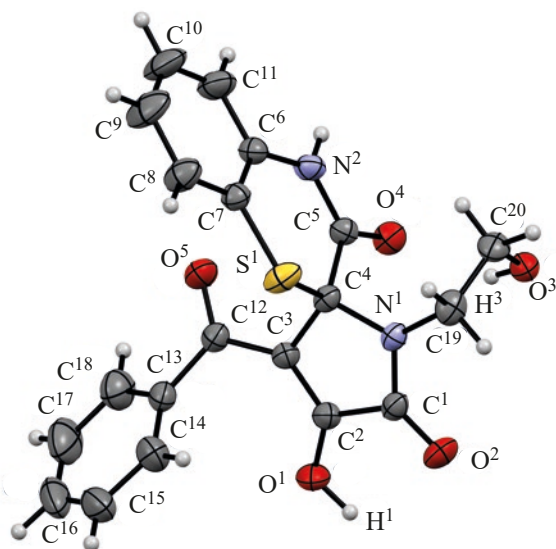
Соединение **2a** кристаллизуется в центросимметричной пространственной группе триклинной сингонии. Согласно данным, полученным при анализе геометрии молекулы с помощью программы Mercury Mogul Geometry Check [6], длины связей



1, 2, Ar = Ph (**a**), 4-ClC₆H₄ (**b**), 4-BrC₆H₄ (**c**), 4-MeC₆H₄ (**d**).

и валентные углы принимают обычные для соответствующих фрагментов значения. Пиррольный цикл плоский в пределах 0.01 Å. Тиазиновый цикл находится в конформации «искаженная ванна», атомы C⁴ и C⁵ выходят из плоскости N²C⁶C⁷S¹ на 0.60 и 0.31 Å соответственно. Группа O³-H³ гидроксиэтильного фрагмента развернута в сторону лактамной карбонильной группы C⁵=O⁴ и образует с ней внутримолекулярную водородную связь: O³-H³ 0.79(3), H³...O⁴ 2.09(4), O³...O⁴ 2.761(3) Å, угол O³H³O⁴ 142(3)°. В кристалле молекулы связаны в двухрядные цепи, вытянутые вдоль оси *b*, за счет нескольких водородных связей вида O-H...O и N-H...O.

По-видимому, соединения **2** образуются вследствие последовательной нуклеофильной атаки



Общий вид молекулы 3'-бензоил-4'-гидрокси-1'-(2-гидроксиэтил)спиро[бензо[*b*][1,4]тиазин-2,2'-пиррол]-3,5'-(1'*H*,4'*H*)-диона (**2a**) по данным РСА в тепловых эллипсоидах 50% вероятности.

меркапто- и аминогруппами *o*-аминотиофенола атомов C^{8a} и C¹ пирролдионов **1** и последующего раскрытия оксазинового цикла по связи C¹-O². Подобная схема взаимодействия характерна для реакций 3-ароилпирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с 1,3-бинуклеофилами (SH,NH-бинуклеофилами [7–9], SH,NH-бинуклеофилами [10–12], NH,NH-бинуклеофилами [12, 13] и SH,OH-бинуклеофилами [8]), для реакций 3-ароилпирроло[1,2-*c*][4,1]бензоксазепин-1,2,4-трионов с 1,4-NH,SH-бинуклеофилами [2], а также для реакций 8-ароилпирроло[2,1-*c*][1,4]оксазин-1,6,7-трионов с 1,3-бинуклеофилами (SH,NH-бинуклеофилами [14], SH,NH-бинуклеофилами [12], NH,NH-бинуклеофилами [12]). В случае взаимодействия 3-ароилпирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с 1,4-бинуклеофилами (NH,NH-бинуклеофилами [15, 16], SH,NH-бинуклеофилами [1]), а также 8-ароилпирроло[2,1-*c*][1,4]оксазин-1,6,7-трионов с 1,4-NH,NH-бинуклеофилами [17] реакция проходит по аналогичной схеме, но сопровождается раскрытием пиррольного цикла по связи C^{3a}-N¹⁰ и C^{8a}-N⁵ соответственно. Подобное раскрытие пиррольного цикла в настоящем случае не происходит, что нехарактерно для реакций гетерено[*e*]пирролдионов с 1,4-бинуклеофилами.

Описываемая реакция представляет собой новый удобный препаративный метод синтеза труднодоступных функционально замещенных спиро[бензотиазин-2,2'-пирролов].

3'-Бензоил-4'-гидрокси-1'-(2-гидроксиэтил)-спиро(бензо[*b*][1,4]тиазин-2,2'-пиррол)-3,5'-(1'*H*,4'*H*)-дион (2a**).** К раствору 0.407 г (1.5 ммоль) пирролдиона **1a** в 15 мл 1,4-диоксана прили-

вали раствор 0.188 г (1.5 ммоль) *o*-аминотиофенола в 5 мл 1,4-диоксана при комнатной температуре, растворитель упаривали. Выход 0.505 г (85%), т.пл. 218–220°C (EtOAc). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3334 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3147 (C^4OH), 1716, 1671 ($\text{C}^3=\text{O}$, $\text{C}^5=\text{O}$), 1642 ($\text{PhC}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.29–3.57 м (4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 4.44 уш.с (1H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 6.95 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.2 Гц), 7.07 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.2 Гц), 7.15–7.19 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.47 т ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.6 Гц), 7.58 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.4 Гц), 7.66 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.0 Гц), 11.11 с (1H, NH). Найдено, %: C 60.61; H 4.05; N 7.06; O 20.19; S 8.08. $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 60.60; H 4.07; N 7.07; O 20.18; S 8.09.

Рентгеноструктурный анализ выполнен на монокристалльном дифрактометре Xcalibur Ruby с CCD-детектором по стандартной методике (MoK_α -излучение, 295(2) К, ω -сканирование с шагом 1°). Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [18]. Сингония кристалла ($\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$, M 396.41) триклинная, пространственная группа $P-1$, a 6.1559(10), b 9.9859(15), c 15.656(2) Å, α 74.363(14)°, β 86.019(13)°, γ 82.005(13)°, V 917.3(3) Å³, Z 2, $d_{\text{выч}}$ 1.435 г/см³; μ 0.212 мм⁻¹. Структура расшифрована с помощью программы Superflip [19] и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с использованием программы SHELXL [20] с графическим интерфейсом OLEX2 [21]. Атомы водорода, связанные с гетероатомами, уточнены независимо в изотропном приближении. При уточнении остальных атомов водорода использована модель наездника. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.0532 [для 3425 отражений с $I > 2\sigma(I)$], wR_2 0.1450 (для всех 4244 независимых отражений), S 1.090. Результаты PCA зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных под номером CCDC 1976977 и могут быть запрошены по адресу www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

Соединения **2b–d** синтезировали аналогично.

4'-Гидрокси-1'-(2-гидроксиэтил)-3'-(4-хлорбензоил)спиро(бензо[*b*][1,4]тиазин-2,2'-пиррол)-3,5'(1'*H*,4'*H*)-дион (2b). Выход 0.549 г (86%), т.пл. 176–178°C (EtOAc). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3451

($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3295 (C^4OH), 1724, 1714 ($\text{C}^3=\text{O}$, $\text{C}^5=\text{O}$), 1660 ($\text{ArC}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.28–3.55 м (4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 4.98 уш.с (1H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 6.96 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.9 Гц), 7.07 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.4 Гц), 7.15–7.19 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.53 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.7 Гц), 7.68 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.7 Гц), 11.12 с (1H, NH). Найдено, %: C 55.74; H 3.53; N 6.51; O 18.56; S 7.43. $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 55.75; H 3.51; N 6.50; O 18.57; S 7.44.

3'-(4-Бромбензоил)-4'-гидрокси-1'-(2-гидроксиэтил)спиро(бензо[*b*][1,4]тиазин-2,2'-пиррол)-3,5'(1'*H*,4'*H*)-дион (2c). Выход 0.407 г (86%), т.пл. 195–197°C (EtOAc). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3450 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3147 (C^4OH), 1712, 1661 ($\text{C}^3=\text{O}$, $\text{C}^5=\text{O}$), 1633 ($\text{ArC}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.28–3.58 м (4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 4.98 уш.с (1H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 6.96 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.5 Гц), 7.06 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.0 Гц), 7.15–7.19 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.59 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.5 Гц), 7.68 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.5 Гц), 11.11 с (1H, NH). Найдено, %: C 50.55; H 3.17; N 5.88; O 16.84; S 6.73. $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 50.54; H 3.18; N 5.89; O 16.83; S 6.75.

4'-Гидрокси-1'-(2-гидроксиэтил)-3'-(4-метилбензоил)спиро(бензо[*b*][1,4]тиазин-2,2'-пиррол)-3,5'(1'*H*,4'*H*)-дион (2d). Выход 0.321 г (78%), т.пл. 212–214°C (EtOAc). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3421 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3300 (C^4OH), 1724, 1711 ($\text{C}^3=\text{O}$, $\text{C}^5=\text{O}$), 1661 ($\text{ArC}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.36 с (3H, Me), 3.27–3.56 м (4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.50 уш.с (1H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 6.94 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.6 Гц), 7.05 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.6 Гц), 7.14–7.18 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.27 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.9 Гц), 7.57 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.1 Гц), 11.08 с (1H, NH). Найдено, %: C 61.44; H 4.44; N 6.84; O 19.48; S 7.80. $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 61.45; H 4.42; N 6.83; O 19.49; S 7.81.

ИК спектры записывали на спектрофотометре Perkin Elmer Spectrum Two в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^1H – на спектрометре Bruker Avance III HD 400, внутренний стандарт – TMS. Элементный анализ выполняли на анализаторе vario MICRO cube. Полноту протекания реакций определяли методом ультра ВЭЖХ-МС, колонка Acquity UPLC BEH C18 1.7 мкм, подвижные фазы – ацетонитрил–вода, скорость потока 0.6 мл/мин, детектор ESI MS Xevo TQD. Индивидуальность синтезированных соединений

подтверждали методом ТСХ (пластины SilufoI, элюенты – толуол–этилацетат, 5:1, этилацетат, проявитель – пары йода).

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-33-90222 и Правительства Пермского края.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Машевская И.В., Кольцова С.В., Масливец А.Н. *ХГС*. **2001**, *37*, 705–706. [Mashevskaya I.V., Kol'tsova S.V., Maslivets A.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2001**, *37*, 652–653.] doi 10.1023/A:1011681211056
2. Масливец А.А., Дмитриев М.В., Масливец А.Н. *ЖОрХ*. **2018**, *54*, 1558–1560. [Maslivets A.A., Dmitriev M.V., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 1573–1575.] doi 10.1134/S1070428018100238
3. Масливец А.Н., Боздырева К.С. *ХГС*. **2002**, *38*, 1735–1736. [Maslivets A.N., Bozdyreva K.S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2002**, *38*, 1535–1536.] doi 10.1023/A:1022666116527
4. Боздырева К.С., Масливец А.Н. *ЖОрХ*. **2006**, *42*, 475–476. [Bozdyreva K.S., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 463–464.] doi 10.1134/S1070428006030249
5. Третьяков Н.А., Шаврина Т.В., Масливец А.Н. *ЖОрХ*. **2019**, *55*, 790–792. [Tretyakov N.A., Shavrina T.V., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 719–720.] doi 10.1134/S1070428019050221
6. Macrae C.F., Bruno I.J., Chisholm J.A., Edgington P.R., McCabe P., Pidcock E., Rodriguez-Monge L., Taylor R., van de Streek J., Wood P.A. *J. Appl. Cryst.* **2008**, *41*, 466. doi 10.1107/S0021889807067908
7. Konovalova V.V., Rozhkova Y.S., Shklyayev Y.V., Slepukhin P.A., Maslivets A.N. *Arkivoc.* **2014**, 124–134. doi 10.3998/ark.5550190.p008.430
8. Konovalova V.V., Shklyayev Y.V., Maslivets A.N. *Arkivoc.* **2015**, 48–69. doi 10.3998/ark.5550190.p008.889
9. Тутынина Н.М., Масливец В.А., Масливец А.Н. *ЖОрХ*. **2014**, *50*, 857–859. [Tutytnina N.M., Maslivets V.A., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 840–842.] doi 10.1134/S1070428014060141
10. Бабеньшева А.В., Масливец В.А., Масливец А.Н. *ЖОрХ*. **2007**, *43*, 1579–1580. [Babenyshcheva A.V., Maslivets V.A., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, *43*, 1577–1578.] doi 10.1134/S107042800710034X
11. Кобелев А.И., Степанова Е.Е., Дмитриев М.В., Масливец А.Н. *ЖОрХ*. **2016**, *52*, 1372–1373. [Kobelev A.I., Stepanova E.E., Dmitriev M.V., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 1363–1364.] doi 10.1134/S1070428016090219
12. Kobelev A.I., Tretyakov N.A., Stepanova E.E., Dmitriev M.V., Rubin M., Maslivets A.N. *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, *15*, 2864–2871. doi 10.3762/bjoc.15.280
13. Тутынина Н.М., Таирова Л.Ф., Масливец А.Н. *ЖОрХ*. **2014**, *50*, 1232–1233. [Tutytnina N.M., Tairova L.F., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 1218–1219.] doi 10.1134/S1070428014080284
14. Третьяков Н.А., Масливец А.Н. *ЖОрХ*. **2019**, *55*, 1630–1632. [Tretyakov N.A., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 1618–1620.] doi 10.1134/S1070428019100257
15. Maslivets A.N., Mashevskaya I.V., Andreichikov Yu.S. *Zh. Org. Khim.* **1995**, *31*, 616–619.
16. Машевская И.В., Масливец А.Н. *ХГС*. **2006**, *42*, 3–25. [Mashevskaya I.V., Maslivets A.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2006**, *42*, 1–21.] doi 10.1007/s10593-006-0040-3
17. Третьяков Н.А., Масливец А.Н. *ЖОрХ*. **2020**, *56*, 296–298. doi 10.31857/S0514749220020196 [Tretyakov N.A., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 332–334.] doi 10.1134/S1070428020020256
18. *CrysAlisPro*, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014 CrysAlis171.NET).
19. Palatinus L., Chapuis G. *J. Appl. Cryst.* **2007**, *40*, 786–790. doi 10.1107/S0021889807029238
20. Sheldrick G.M. *Acta Cryst. C.* **2015**, *71*, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218
21. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. *J. Appl. Cryst.* **2009**, *42*, 339–341. doi 10.1107/S0021889808042726

Synthesis of Spiro[1,4-benzothiazine-2,2'-pyrroles] by Reaction of Pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazinetriones with 2-Aminobenzenethiol

N. A. Tretyakov, M.V. Dmitriev, and A. N. Maslivets*

Perm State University, 614990, Russia, Perm, ul. Bukireva 15

**e-mail: koh2@psu.ru*

Received January 14, 2020; revised February 7, 2020; accepted February 11, 2020

8-Aroyl-3,4-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazin-1,6,7-triones react with 2-aminobenzenethiol to give 3'-aroyl-4'-hydroxy-1'-(2-hydroxyethyl)spiro[benzo[*b*][1,4]thiazine-2,2'-pyrrole]-3,5'(1'*H*,4*H*)-diones.

Keywords: pyrrolediones, pyrrolooxazine, 2-aminobenzenethiol, spiro(benzo[*b*][1,4]thiazine-2,2'-pyrrole), ring opening, recycling, X-ray diffraction analysis