

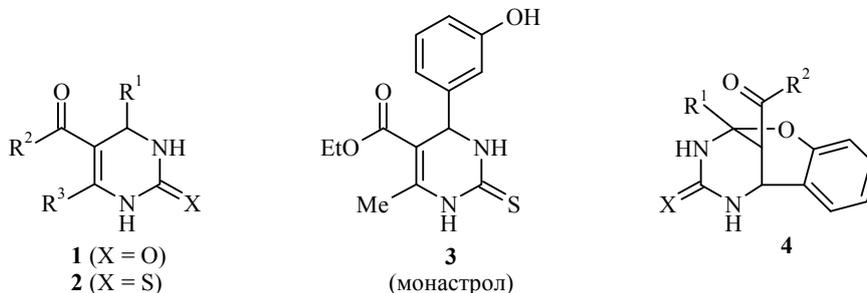
И. В. Кулаков^{1*}, С. А. Талипов², З. Т. Шутьгау³, Т. М. Сейлханов⁴

**СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И АНТИРАДИКАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ
НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ МЕТАНО[1,3]ТИАЗОЛО-
[2,3-*d*][1,3,5]БЕНЗОКСАДИАЗОЦИНА**

При взаимодействии полученных в реакции Биджинелли 2,6-метано[1,3,5]бензоксадиазоцинов с производными хлоруксусной кислоты синтезированы не описанные ранее трициклические метано[1,3]тиазоло[2,3-*d*][1,3,5]бензоксадиазоцины, строение которых доказано спектроскопией ЯМР ¹H и рентгеноструктурным анализом. Показано, что метано[1,3]тиазоло[2,3-*d*][1,3,5]бензоксадиазоцины, в отличие от исходных 2,6-метано[1,3,5]бензоксадиазоцинов, не проявляют антирадикальной активности.

Ключевые слова: 2*H*-2,6-метано[1,3,5]бензоксадиазоцины, салициловый альдегид, тиомочевина, внутримолекулярная гетероциклизация, реакция Биджинелли, PCA.

В последнее время значительно выросло число публикаций по химии 3,4-дигидропиримидин-2-онов(тионов) **1**, **2**, получаемых трёхкомпонентной конденсацией по реакции Биджинелли. Это связано не только с препаративной доступностью 3,4-дигидропиримидин-2-онов(тионов) **1**, **2**, но и с проявлением ими широкого спектра фармакологической активности: анальгетической, антибактериальной, антигипертензивной и др. [1–3], что делает дальнейшие поиски в их ряду весьма перспективными.



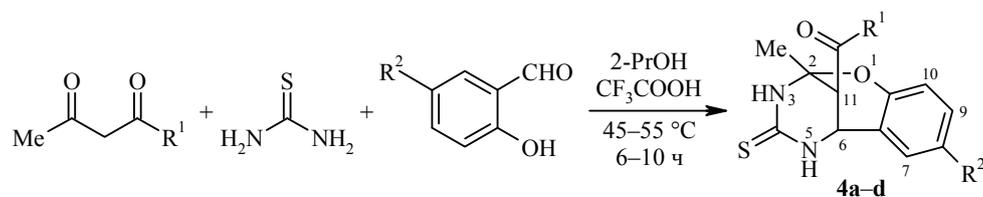
К настоящему времени механизм реакции Биджинелли хорошо изучен [4], синтезировано огромное число производных 3,4-дигидропиримидин-2-онов **1** и 3,4-дигидропиримидин-2-тионов **2** с различными функциональными заместителями, разработано и запатентовано множество способов их получения, включая микроволновой без растворителя, найдены высокоэффективные катализаторы, приводящие к значительному повышению выходов и сокращению времени реакции [5–13].

Область применения 3,4-дигидропиримидин-2-тионов была также расширена благодаря синтезу производного 4-(3-гидроксифенил)пиримидин-2-тиона **3**, известного как монастрол, который проявил совершенно новый механизм противоракового действия благодаря его специфическому влиянию на деление клеток (митоз) [14]. Неудивительно, что синтезу новых производных монастрола **3** посвящены новейшие работы научных групп Босе [15] и Дондони [16].

Тем не менее, несмотря на более чем вековую историю исследования реакции Биджинелли, ещё обнаруживаются новые интересные факты и сообщения. Так, если в классической конденсации Биджинелли участвует 3-гидроксibenзальдегид, ацетоуксусный эфир и тиомочевина, то основным продуктом реакции является монастрол **3**. Известно, что производные 2-гидроксibenзальдегида из-за близкого расположения гидроксильной и карбонильной групп ведут себя во многих реакциях иначе, чем простые ароматические альдегиды, что довольно часто используется в различных типах гетероциклизации [17]. В частности, сомнения в направлении реакции Биджинелли с 2-гидроксibenзальдегидом обсуждались ещё в обзорной статье [13]. Авторами работы [18] 20 лет назад было установлено, что конденсация салицилового альдегида, мочевины (или тиомочевины) и некоторых производных ацетоуксусного эфира в присутствии каталитических количеств соляной кислоты приводит не к стандартным продуктам циклизации – 4-арил-3,4-дигидропиримидин-2-онам(тионам) **1**, **2**, а к производным 2-метил-4-тиоксо-3,4,5,6-тетрагидро-2*H*-2,6-метано[1,3,5]бензоксадиазоцина **4**, химические и биологические свойства которых еще не исследованы. Позже подобные соединения были получены также с использованием других дикарбонильных соединений или алифатических алициклических кетонов [19].

Однако опубликованное недавно сообщение [20] показало, что в зависимости от условий проведения реакции при различных температурных режимах в присутствии трихлоруксусной кислоты как катализатора можно получить продукты реакции Биджинелли по двум возможным направлениям, то есть получить как продукты стандартной циклизации – 3,4-дигидропиримидин-2-оны(тионы) **1**, **2**, (при кипячении в этаноле в течение 2–4 ч), так и бензоксадиазоцин **4** (при нагревании в этаноле при 40 °С в течение 7–9 ч). Следует отметить, что образование 3,4-дигидропиримидин-2-онов(тионов) на основе 2-гидроксibenзальдегида ранее в литературе не было описано. При этом в работах [18, 20], однако, приводятся различные и противоречивые данные о предполагаемом механизме образования метано[1,3,5]бензоксадиазоцинов **4**, что не позволяет однозначно утверждать, образование какого из указанных выше продуктов циклизации контролируется кинетически или термодинамически. Так, например, в работе [21] так же, как и в работе [18] (при 6–8-часовом кипячении в метаноле), в отличие от методики [20], в условиях проведения реакции без растворителя при микроволновом облучении показано образование только метано[1,3,5]бензоксадиазоцинов **4**.

Мы исследовали возможную циклизацию 2-гидроксibenзальдегида или 5-бром-2-гидроксibenзальдегида с тиомочевинной и ацетоуксусным эфиром или ацетилacetоном в соответствующие гетероциклические производные **4a–d** (табл. 1). При нагревании (110–130 °С) в ДМФА в присутствии уксусной кислоты соединения **4a–d** были получены с выходами около 30%; кипячение в этаноле в присутствии катализатора MnCl₂ приводило к более высоким выходам и чистоте целевых продуктов. При этом продукты стандартной циклизации –



a R¹ = OEt, R² = H; **b** R¹ = Me, R² = H; **c** R¹ = OEt, R² = Br; **d** R¹ = Me, R² = Br

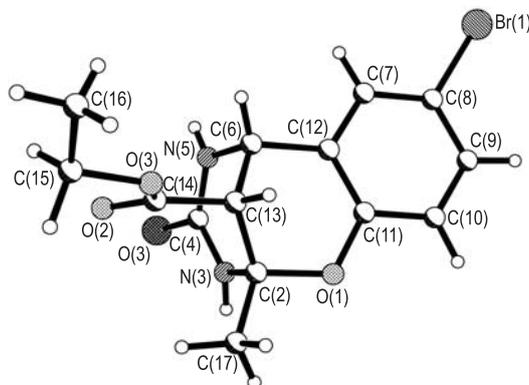
Физико-химические характеристики соединений **4a–d**, **5a–d**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, %			Т. пл., °С	Выход*, %
		Вычислено, %				
		С	Н	N		
4a	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	<u>57.09</u>	<u>5.82</u>	<u>9.74</u>	228–229	47
		57.52	5.52	9.58		
4b	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	<u>60.01</u>	<u>5.02</u>	<u>10.84</u>	218–220	59
		59.52	5.38	10.68		
4c	C ₁₄ H ₁₅ BrN ₂ O ₃ S	<u>45.57</u>	<u>4.32</u>	<u>7.16</u>	225–226	43
		45.29	4.07	7.55		
4d	C ₁₃ H ₁₃ BrN ₂ O ₂ S	<u>45.95</u>	<u>3.48</u>	<u>8.54</u>	221–222	49
		45.76	3.84	8.21		
5a	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₄ S	<u>57.51</u>	<u>4.57</u>	<u>8.14</u>	150–152	92
		57.82	4.85	8.43		
5b	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	<u>59.90</u>	<u>4.89</u>	<u>9.08</u>	179–180	95
		59.59	4.67	9.27		
5c	C ₁₆ H ₁₅ BrN ₂ O ₄ S	<u>46.36</u>	<u>3.31</u>	<u>6.69</u>	182–184	91
		46.73	3.68	6.81		
5d	C ₁₅ H ₁₃ BrN ₂ O ₃ S	<u>47.63</u>	<u>3.17</u>	<u>7.19</u>	180–182	85
		47.26	3.44	7.35		

* Выход неперекристаллизованного продукта. Для соединений **5a–d** указаны выходы в реакции с хлорацетамидом.

3,4-дигидропиримидин-2-тионы, в отличие от данных работы [20], не были выделены. Наилучшие выходы и чистота целевых продуктов были получены при проведении циклизации в 2-пропанол при 45–55 °С в присутствии трифторуксусной кислоты.

Строение гетероциклических производных **4a–d** однозначно подтверждено спектроскопией ИК, ЯМР ¹H, масс-спектрометрией (табл. 2), а также рентгеноструктурным анализом (рис. 1), который показал наличие в монокристалле только индивидуального (2*S*,6*S*,11*R*)-энантиомера. Следует отметить, что в спектрах ЯМР ¹H соединений **4a–d** протон 6-СН проявляется в виде дублета дублетов (взаимодействие с протонами 11-СН и 5-НН), а сигнал протона 11-СН – в виде дублета (соединения **4a,c**) или нерасщепленного синглета (соединения **4b,d**). Возможность вращения карбоэтоксигруппы вокруг связи С(11)–COOEt проявляется в спектрах ЯМР ¹H соединений **4a,c** наличием дублирующих сигналов протонов ОСН₂.

Рис. 1. Пространственное строение молекулы эфира **4c**

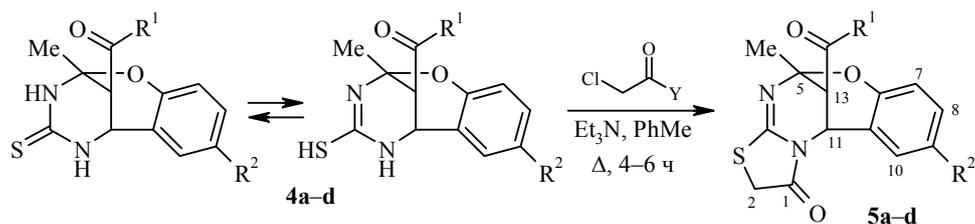
Спектральные характеристики соединений 4a–d, 5a–d

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1}	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц)	Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %)
4a	3364, 3167, 3085, 1728, 1564, 1491	1.22 (3H, т, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 1.77 (3H, с, 2- CH_3); 3.30 (1H, д, $J = 2.8$, 11-CH); 4.14 (2H, д. к, $J = 3.2$, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 4.58 (1H, д. д, $J = 5.0$, $J = 2.7$, 6-CH); 6.82 (1H, д, $J = 8.2$, H-10); 6.93 (1H, т. д, $J = 7.6$, $J = 0.9$, H-9); 7.17–7.23 (2H, м, H-7,8); 9.12 (2H, уш. с, 2NH)	–
4b	3228, 3148, 2957, 1715, 1566, 1513	1.68 (3H, с, 2- CH_3); 2.27 (3H, с, COCH_3); 3.42 (1H, уш. с, 11-CH); 4.74 (1H, д. д, $J = 5.2$, $J = 2.4$, 6-CH); 6.82 (1H, д, $J = 8.0$, H-10); 6.93 (1H, т. д, $J = 7.4$, $J = 1.0$, H-9); 7.19–7.23 (2H, м, H-7,8); 8.99 (1H, д, $J = 4.9$, 5-NH); 9.04 (1H, с, 3-NH)	–
4c	3370, 3273, 3172, 1721, 1613, 1468	1.23 (3H, т, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 1.78 (3H, с, 2- CH_3); 3.36 (1H, д, $J = 2.7$, 11-CH); 4.16 (2H, д. к, $J = 1.6$, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 4.63 (1H, д. д, $J = 5.0$, $J = 2.6$, 6-CH); 6.82 (1H, д, $J = 8.5$, H-10); 7.35–7.40 (2H, м, H-7,9); 9.09 (1H, д, $J = 4.7$, 5-NH); 9.18 (1H, с, 3-NH)	372 [M (^{81}Br)] ⁺ (27), 370 [M (^{79}Br)] ⁺ (27), 325 (21), 200 (17), 199 (100), 198 (16), 171 (37), 89 (28), 84 (18), 42 (75)
4d	3388, 3216, 2940, 1714, 1535, 1485	1.68 (3H, с, 2- CH_3); 2.27 (3H, с, COCH_3); 3.44 (1H, уш. с, 11-CH); 4.80 (1H, д. д, $J = 5.1$, $J = 2.4$, 6-CH); 6.82 (1H, д, $J = 8.5$, H-10); 7.36–7.40 (2H, м, H-7,9); 8.97 (1H, д, $J = 4.3$, 5-NH); 9.16 (1H, с, 3-NH)	342 [M (^{81}Br)] ⁺ (4), 340 [M (^{79}Br)] ⁺ (4), 325 (2), 323 (2), 63 (11), 43 (100), 42 (40), 39 (10)
5a	3000, 1720, 1605, 1484, 1371	1.18 (3H, т, $J = 7.0$, OCH_2CH_3); 1.71 (3H, с, 5- CH_3); 3.43 (1H, д, $J = 2.3$, 13-CH); 4.08 (2H, уш. с, 2- CH_2); 4.14 (2H, к, $J = 7.0$, OCH_2CH_3); 5.58 (1H, д, $J = 2.0$, 11-CH); 6.87 (1H, д, $J = 8.3$, H-7); 6.92 (1H, т. д, $J = 7.5$, $J = 1.1$, H-9); 7.22–7.28 (2H, м, H-8,10)	–
5b	2990, 1711, 1618, 1486, 1367	1.63 (3H, с, 5- CH_3); 2.29 (3H, с, COCH_3); 3.66 (1H, д, $J = 2.1$, 13-CH); 3.96 (1H, д, $J = 17.4$) и 4.02 (1H, д, $J = 17.4$, 2- CH_2); 5.58 (1H, д, $J = 2.0$, 11-CH); 6.84 (1H, д, $J = 8.1$, H-7); 6.90 (1H, т. д, $J = 7.4$, $J = 0.9$, H-9); 7.20–7.27 (2H, м, H-8,10)	–
5c	2970, 1726, 1610, 1474, 1367	1.18 (3H, т, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 1.70 (3H, с, 5- CH_3); 3.45 (1H, д, $J = 2.2$, 13-CH); 4.11 (1H, д, $J = 17.4$) и 4.15 (1H, д, $J = 17.4$, 2- CH_2); 4.14 (2H, к, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 5.62 (1H, д, $J = 2.2$, 11-CH); 6.87 (1H, д, $J = 8.7$, H-7); 7.34 (1H, д, $J = 2.5$, H-10); 7.43 (1H, д. д, $J = 8.7$, $J = 2.5$, H-8)	412 [M (^{81}Br)] ⁺ (5), 410 [M (^{79}Br)] ⁺ (5), 239 (13), 211 (17), 115 (27), 89 (38), 72 (65), 67 (31), 63 (54), 46 (100), 45 (78), 43 (42), 42 (96), 39 (33)
5d	2960, 1721, 1620, 1478, 1369	1.65 (3H, с, 5- CH_3); 2.31 (3H, с, COCH_3); 3.67 (1H, д, $J = 2.1$, 13-CH); 3.95 (1H, д, $J = 17.5$) и 4.01 (1H, д, $J = 17.5$, 2- CH_2); 5.60 (1H, д, $J = 2.0$, 11-CH); 6.87 (1H, д, $J = 8.5$, H-7); 7.35 (1H, д, $J = 2.3$, H-10); 7.43 (1H, д. д, $J = 8.5$, $J = 2.3$, H-8)	–

Проведение указанной конденсации, на наш взгляд, осложняется рядом других параллельных реакций – возможной трёхкомпонентной конденсацией Биджинелли исходных реагентов в этиловый эфир 4-(5-бром-2-гидрокси-фенил)-6-метил-2-тиоксо-3,4-дигидропиримидин-5-карбоновой кислоты, а также сопутствующей реакцией конденсации 2-гидроксибензальдегида и ацетоуксусного эфира. Так, при проведении реакции 5-бром-2-гидрокси-бензальдегида с тиомочевинной и ацетоуксусным эфиром в ДМФА из реакционной среды с выходом около 5% был выделен 3-ацетил-6-бром-2*H*-хромен-2-он.

3,4-Дигидропиримидин-2-тионы **2** привлекают внимание многих ученых-химиков наличием нескольких реакционных нуклеофильных центров, позволяющих проводить разнообразные реакции моно- и диалкилирования и ацилирования [22, 23].

Ранее нами был показан удобный метод циклизации 4-арил-3,4-дигидропиримидин-2-тионов в 3,5-дигидро-2*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидины [24], обнаружены некоторые особенности внутримолекулярной циклизации [25]. В продолжение этих исследований мы попытались провести аналогичную гетероциклизацию с производными [1,3,5]бензоксадиазоцина **4a–d**. Оказалось, что соединения **4a–d** при кипячении в толуоле или бензоле с небольшим избытком метилового или этилового эфира хлоруксусной кислоты в присутствии триэтиламина довольно легко циклизуются в не описанные ранее первые производные трициклического метано[1,3]тиазоло[2,3-*d*][1,3,5]бензоксадиазоцина **5a–d**.



a $R^1 = \text{OEt}$, $R^2 = \text{H}$; **b** $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{H}$; **c** $R^1 = \text{OEt}$, $R^2 = \text{Br}$; **d** $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Br}$, $Y = \text{OMe}$, OEt , NH_2

Показано также, что применение в реакции α -хлорацетамида вместо метилового эфира хлоруксусной кислоты, приводит не только к более высоким выходам и чистоте целевых продуктов, но и облегчает их выделение из реакционной смеси. Образование производных метано[1,3]тиазоло[2,3-*d*]-[1,3,5]бензоксадиазоцина **5a–d** доказано отсутствием в их ИК спектрах полос поглощения групп NH и тиогруппы, а в спектрах ЯМР ^1H – сигналов протонов NH. Метиленовые протоны тиазольного цикла в соединениях **5b–d** неэквивалентны и проявляются двумя дублетами с КССВ 17.4–17.5 Гц. В спектрах ЯМР ^1H продуктов реакции соединений **4a–d** с эфирами или амидом хлоруксусной кислоты не проявляются дополнительные сигналы сложно-эфирной или амидной групп, что указывает на то, что реакция не останавливается на стадии алкилирования, но ведет к внутримолекулярной циклизации с образованием тиазольного цикла.

Представляло особый интерес изучить также пространственное строение продуктов реакции [1,3,5]бензоксадиазоцинов **4a–d** с производными хлоруксусной кислоты и их отличие от описанных ранее тиазолопиримидинов [24], поскольку, в зависимости от участия в тион–тиольной таутомерии протонов 3-NH или 5-NH, возможно образование соответственно метано[1,3]-

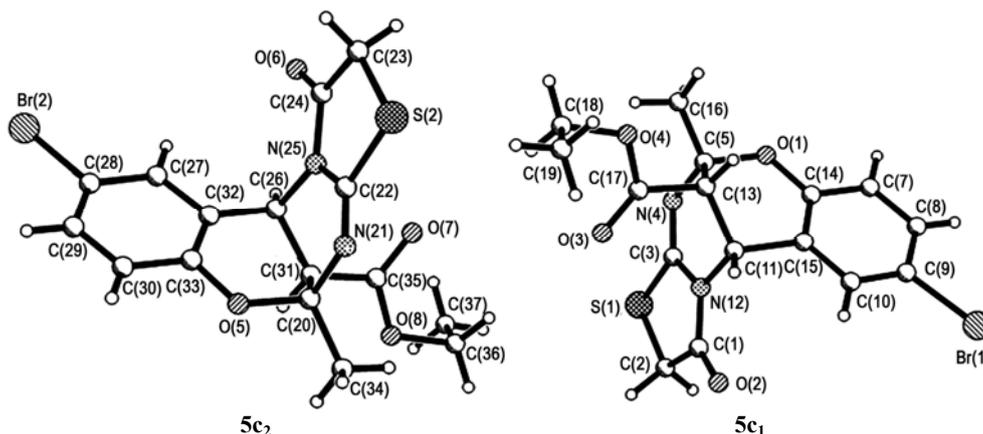


Рис. 2. Пространственное строение эфира **5c**
(показаны две независимые молекулы без учёта взаимного расположения)

тиазоло[3,2-*c*][1,3,5]бензоксадиазоцина либо метано[1,3]тиазоло[2,3-*d*]-[1,3,5]бензоксадиазоцина. С этой целью мы провели рентгеноструктурное исследование соединения **5c**, строение которого представлено на рис. 2.

Установлено, что структура соединения **5c**, также как и ранее изученная структура 5-(2,4-диметоксифенил)-7-метил-3-оксо-3,5-дигидро-2*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоновой кислоты [24], состоит из двух геометрически независимых молекул **5c₁** и **5c₂** (соответственно двух энантиомеров (5*R*,11*R*,13*S*) и (5*S*,11*S*,13*R*)), расположенных в одной независимой ячейке. Длины связей и валентные углы в структуре близки к стандартным значениям [26]. Структура **5c₁** состоит из центрального восьмичленного оксадиазоцинового цикла O(1)C(5)N(4)C(3)N(12)C(11)C(15)C(14), соединённого метановым мостиком с эфирной группой, образуя при этом два сочленённых цикла – пиримидиновый N(4)C(3)N(12)C(11)C(13)C(5) и пирановый O(1)C(5)C(13)C(11)C(15)C(14) – с общим мостиковым атомом C(13). Оксадиазоциновый цикл с одной стороны сочленён с бензольным циклом, а с другой – с тиазолидиновым циклом.

Также, как и в ранее полученной нами родственной структуре [24], тиазолидиновый цикл в каждой молекуле почти плоский с выходом атома серы из плоскости остальных атомов на 0.09 Å, карбонильные атомы O(2) и O(6) лежат в этой плоскости. Пиримидиновый цикл принимает конформацию почти идеальная "софа" $\Delta C_s^{13} = 1.14$ Å и $\Delta C_s^{31} = 4.37$ Å с выходом мостиковых атомов C(13) и C(31) в молекулах **5c₁** и **5c₂** на 0.70 и 0.74 Å соответственно, этот цикл также может принимать конформацию искажённая "ванна", как в структуре 5-нитро-4-(2-нитрофенил)-6-фенил-3,4-дигидро-1*H*-пиримидин-2-она [27]. Пирановые гетероциклы в молекулах **5c₁** и **5c₂** также принимают конформацию "софа". В обеих молекулах атом брома ориентирован экваториально и лежит в плоскости фенильного цикла (торсионные углы C(7)–C(8)–C(9)–Br(1) –178.95°, C(30)–C(29)–C(28)–Br(2) –177.61°).

В продолжение исследований [28] по поиску новых классов соединений, обладающих антиоксидантной активностью, были проведены испытания некоторых из полученных соединений на наличие антирадикального действия в отношении катион-радикала 2,2'-азинобис(3-этилбензотиазолин-6-сульфоновой кислоты) (ABTS⁺). В работе сравнивали скорость "тушения" ABTS⁺ исследуемыми веществами и стандартом, в качестве которого

использовали полусинтетический водорастворимый аналог витамина Е – (\pm)-6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-карбоновую кислоту (коммерческое название Тролокс). Использование Тролокса позволяет оценить эффективность антирадикального действия через так называемый тролоксовый эквивалент антиоксидантной эффективности – ТЕАС (Trolox Equivalent Antioxidant Capacity). Значения ТЕАС указывают, какое количество Тролокса в ммоль/л (мМ) "тушит" АВТS⁺ с той же эффективностью, что и 1 мМ анализируемого соединения.

В результате проведённых исследований установлено, что исходные соединения **4a–c** проявляют антирадикальную активность в отношении радикала АВТS⁺, значение ТЕАС которых составляет соответственно 0.62 \pm 0.04 (62% активности Тролокса), 0.75 \pm 0.03 (75% активности Тролокса) и 1.27 \pm 0.11 (активность в 1.27 раза выше таковой Тролокса). Соединения **5a–c** в условиях данного теста антирадикальную активность не проявили.

Таким образом, на основе производных 2-метил-4-тиоксо-3,4,5,6-тетрагидро-2*H*-2,6-метано[1,3,5]бензоксадиазоцина получены не описанные ранее трициклические производные 5-метил-1-оксо-1,2,5,11-тетрагидро-5,11-метано[1,3]тиазоло[2,3-*d*][1,3,5]бензоксадиазоцина, строение которых доказано спектроскопией ЯМР ¹H и данными рентгеноструктурного анализа. Показано, что синтезированные метано[1,3]тиазоло[2,3-*d*][1,3,5]бензоксадиазоцины, в отличие от исходных 2,6-метано[1,3,5]бензоксадиазоцинов, не проявляют антирадикальной активности, что, вероятно, связано с отсутствием в их структуре активных протонов NH.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре Infracum FT-801. Спектры ЯМР ¹H зарегистрированы на приборах Bruker DRX-400 (400 МГц, соединения **4, 5 a,b**) и Bruker DRX-500 (500 МГц, соединения **4, 5 c,d**) в ДМСO-*d*₆, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры записаны на приборе Finnigan MAT.INCOS 50 с прямым вводом образца (ионизация ЭУ, 70 эВ). Элементный анализ проведён на приборе Carlo Erba 1106 CHN. Температуры плавления определены на приборе Voetius. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений проведён методом ТСХ на пластинках Sorbfil, проявление парами иода или УФ светом.

Синтез этилового эфира 2-метил-4-тиоксо-3,4,5,6-тетрагидро-2*H*-2,6-метано[1,3,5]бензоксадиазоцин-11-карбоновой кислоты (4a), 1-(2-метил-4-тиоксо-3,4,5,6-тетрагидро-2*H*-2,6-метано[1,3,5]бензоксадиазоцин-11-ил)этанона (4b) и их 8-бромпроизводных 4c,d (общая методика). Метод А. Смесь 24 ммоль ацетоуксусного эфира или ацетилацетона, 1.5 г (20 ммоль) тонкоизмельчённой тиомочевины, 20 ммоль 2-гидроксибензальдегида или 5-бром-2-гидроксибензальдегида и 0.3 мл CF₃COOH в 30 мл 2-PrOH перемешивают при 45–55 °С до полного растворения тиомочевины (1–2 ч), после чего раствор перемешивают при комнатной температуре ещё 6–10 ч. Затем реакционную смесь с выпавшим осадком продукта охлаждают, отфильтровывают, промывают холодным 2-PrOH и высушивают. Упариванием фильтрата выделяют ещё дополнительно 10–20% продукта. Полученные соединения перекристаллизовывают несколько раз из 2-PrOH или EtOH до постоянной температуры плавления.

Этиловый эфир 8-бром-2-метил-4-тиоксо-3,4,5,6-тетрагидро-2*H*-2,6-метано[1,3,5]бензоксадиазоцин-11-карбоновой кислоты (4c). Метод Б. Смесь 2.60 г (20 ммоль) ацетоуксусного эфира, 1.60 г (21 ммоль) тиомочевины, 4.02 г (20 ммоль) 5-бром-2-гидроксибензальдегида и 3–5 капель AcOH в 5 мл ДМФА нагревают при 110–130 °С в колбе с обратным холодильником в течение 3 ч, затем добавляют 5 мл EtOH и кипятят ещё 3 ч. Выпавшие кристаллы 3-ацетил-6-бром-2*H*-хромен-2-она

отфильтровывают, промывают EtOH. Фильтрат разбавляют 100 мл ледяной воды. С выпавшего тёмно-красного масла сливают воду, промывают ещё несколько раз водой и перекристаллизовывают несколько раз из смеси 2-PrOH–гексан, 1:1. Выход 35%, бесцветные прозрачные кристаллы.

Метод В. Смесь 2.60 г (20 ммоль) ацетоуксусного эфира, 1.60 г (21 ммоль) тиомочевины, 4.02 г (20 ммоль) 5-бром-2-гидроксibenзальдегида и 3.20 г (20 ммоль) $MnCl_2 \cdot 2H_2O$ в 15 мл EtOH нагревают в колбе с обратным холодильником в течение 6 ч. Раствор выливают в смесь 300 мл ледяной воды и 100 г льда. Выпавший светло-жёлтый осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси 2-PrOH–гексан, 1:1. Выход 40%.

Синтез этилового эфира 5-метил-1-оксо-1,2,5,11-тетрагидро-5,11-метано[1,3]-тиазоло[2,3-*d*][1,3,5]бензоксадиазоцин-13-карбоновой кислоты (5a), 13-ацетил-5-метил-5,11-дигидро-5,11-метано[1,3]тиазоло[2,3-*d*][1,3,5]бензоксадиазоцин-1(2*H*)-она (5b) и их 9-бромпроизводных 5c,d (общая методика). Смесь 2.0 ммоль метано[1,3,5]бензоксадиазоцина **4a–d**, 2.2 ммоль метилового эфира хлоруксусной кислоты или хлорацетамида и 0.4 г (4.0 ммоль) Et_3N в 10 мл абс. PhMe (или PhH в реакции с хлорацетамидом) кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 4–6 ч. Выпавшие кристаллы $Et_3N \cdot HCl$ отфильтровывают, промывают небольшим количеством PhH, который затем объединяют с фильтратом и упаривают. Остаток растирают с гексаном до порошкообразного состояния. После нескольких перекристаллизаций сначала из смеси 2-PrOH–гексан, 1:1, затем из чистого 2-PrOH получают кристаллы светло-жёлтого цвета.

Рентгеноструктурное исследование соединения 4c. Кристаллы соединения **4c** ($C_{14}H_{15}BrN_2O_3S$, M 371.26) выращены в течение 3 сут из EtOH. Для исследований был отобран бесцветный призматический кристалл $0.25 \times 0.40 \times 0.60$ мм. Рентгеноструктурное исследование проведено при комнатной температуре на дифрактометре Xcalibur Oxford Diffraction с CCD-детектором (CuK α -излучение, λ 1.5418 Å, острофокусная трубка Enhance (Cu) X-ray Source, графитовый монохроматор). Кристаллы моноклинные; a 17.104(2), b 8.660(12), c 20.544(3) Å; α 90.0, β 94.206(1), γ 90.0°; V 3034.8(2) Å³; Z 8; пространственная группа $C2/c$. Сбор экспериментальных данных осуществлён с использованием программы CrysAlisPro [29]. Интегральные интенсивности измерены методом ω -сканирования, монохроматизированного отражением от графитового кристалла. После усреднения эквивалентных и удаления слабых отражений с $I < 2\sigma(I)$ получен рабочий массив, состоящий из 2640 отражений. Поправку на поглощение производили методом multi-scan в пакете программ CrysAlisPro [29]. Структура расшифрована прямым методом с использованием комплекса программ SHELXS-97 [30] и уточнена полноматричным МНК программой SHELXL-97 [31]. Все неводородные атомы уточнены анизотропно. Положения атомов водорода рассчитаны на основе стереохимических критериев и уточнены по модели "наездник". Фактор расходимости после окончательного этапа уточнения позиционных и анизотропных тепловых параметров R_1 0.0384. Построение молекулярной графики осуществлено программой XP в пакете программ SHELXTL-Plus [32]. Полный набор рентгеноструктурных данных для соединения **4c** депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1024097).

Рентгеноструктурное исследование соединения 5c. Параметры ячейки и интенсивности 6672 независимых отражений соединения **5c** ($C_{16}H_{15}BrN_2O_4S$, M 411.28) определены на дифрактометре Xcalibur Oxford Diffraction с CCD-детектором (CuK α -излучение, λ 1.5418 Å, острофокусная трубка Enhance (Cu) X-ray Source, графитовый монохроматор, $\theta/2\theta$ -сканирование, $2\theta < 38^\circ$) при 20 °С. Кристаллы моноклинные; a 9.6212(3), b 21.1372(4), c 8.40730(10) Å; α 90.0, β 102.992(2), γ 90.0°; V 1665.99(6) Å³; $d_{\text{выч}}$ 1.456 г/см³; Z 4; пространственная группа $P2_1$. В расчётах использовано 4497 отражений с интенсивностью $I > 2\sigma(I)$. Структура расшифрована прямым методом по программе SIR-2002 [33] и уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов. Положения атомов водорода рассчитаны геометрически и уточнены по модели "наездник". Окончательные факторы расхо-

димости R_1 0.0451, wR_2 0.1179. Уточнение геометрии проведено по программе SHELXL-97 [31]. Полный набор рентгеноструктурных данных для соединения **5c** депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 773784).

Биологические исследования. Антирадикальное действие образцов соединений **4a–c**, **5a–c** исследовали в отношении катион-радикала 2,2'-азинобис(3-этилбензотиазолин-6-сульфоновой кислоты) (ABTS⁺), используя набор Antioxidant Assay Kit (Sigma) в соответствии с инструкцией производителя. Принцип метода заключается в образовании радикала феррилмиоглобина из метмиоглобина и пероксида водорода, который окисляет ABTS с образованием катион-радикала – ABTS⁺. Внесение в раствор различных антирадикальных агентов приводит к их взаимодействию с ABTS⁺ и быстрому расходованию ("тушению") последнего. Расходование ABTS⁺ сопровождается характерными спектральными изменениями, позволяющими регистрировать скорость реакции [34].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. P. Wipf, V. Cunningham, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 7819 (1995).
2. R. Gupta, A. K. Gupta, S. Paul, P. L. Kachroo, *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.*, **34B**, 151 (1995).
3. G. J. Grover, S. Dzwonczyk, D. M. McMulltn, C. S. Normadinam, S. J. Moreland, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **26**, 289 (1995).
4. S. V. Vdovina, V. A. Mamedov, *Russ. Chem. Rev.*, **77**, 1017 (2008). [*Успехи химии*, **77**, 1091 (2008).]
5. M. B. Deshmukh, P. V. Anbhule, S. D. Jadhav, A. R. Mali, S. S. Jagtap, S. A. Deshmukh, *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.*, **46B**, 1545 (2007).
6. A. Saini, S. Kumar, J. S. Sandhu, *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.*, **46B**, 1690 (2007).
7. A. Saini, S. Kumar, J. S. Sandhu, *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.*, **46B**, 1886 (2007).
8. J. J. Ma, X. H. Zang, X. Zhou, C. Wang, J. C. Li, Q. Li, *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.*, **46B**, 2045 (2007).
9. F. Makaev, E. Styngach, V. Muntyanu, S. Pogrebnoi, Z. Rybkovskaya, A. Barba, *Russ. J. Org. Chem.*, **43**, 1512 (2007). [*Журн. орган. химии*, **43**, 1518 (2007).]
10. V. N. Pathak, R. Gupta, B. Varshney, *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.*, **47B**, 434 (2008).
11. S. K. Kundu, A. Majee, A. Hajra, *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.*, **48B**, 408 (2009).
12. N. Ramatchandiran, S. Sumathi, G. Buvanewari, *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.*, **48B**, 865 (2009).
13. C. O. Kappe, *Tetrahedron*, **49**, 6937 (1993).
14. T. U. Mayer, T. M. Kapoor, S. J. Haggarty, R. W. King, S. L. Schreiber, T. J. Mitchison, *Science*, **286**, 971 (1999).
15. D. S. Bose, R. K. Kumar, L. Fatima, *Synlett*, 279 (2004).
16. A. Dondoni, A. Massi, S. Sabbatini, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 5913 (2002).
17. Р. Эльдерфилд, *Гетероциклические соединения*, Изд-во иностр. лит., Москва, 1954, т. 2, 437 с.
18. R. Rehani, A. C. Shah, V. P. Arya, *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.*, **33B**, 775 (1994).
19. О. В. Заремба, С. Н. Коваленко, В. М. Никитченко, Т. А. Кондрачук, в кн. *Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений*, под ред. В. Г. Карцева, IBS PRESS, Москва, 2003, т. 2, с. 93.
20. М. М. Kurbanova, *Russ. J. Org. Chem.*, **46**, 599 (2010). [*Журн. орган. химии*, **46**, 606 (2010).]

21. Q. Cheng, Q. Wang, T. Tan, N. Chen, M. Shuai, *J. Heterocycl. Chem.*, **49**, 1352 (2012).
22. М. А. Колосов, В. Д. Орлов, Ю. М. Васильева, *Вестн. Харьк. нац. ун-та. Химия*, **731**, 69 (2006).
23. М. А. Kolosov, V. D. Orlov, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **41**, 260 (2005). [*Химия гетероцикл. соединений*, 292 (2005).]
24. I. V. Kulakov, D. M. Turdybekov, O. A. Nurkenov, G. M. Issabaeva, A. S. Makhmudova, K. M. Turdybekov, S. D. Fazylov, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **45**, 1117 (2009). [*Химия гетероцикл. соединений*, 1395 (2009).]
25. I. V. Kulakov, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **45**, 1019 (2009). [*Химия гетероцикл. соединений*, 1274 (2009).]
26. F. H. Allen, O. Kennard, D. G. Watson, L. Brammer, A. G. Orpen, R. Taylor, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, S1 (1987).
27. Т. В. Rybalova, V. F. Sedova, Yu. V. Gatilov, O. P. Shkurko, *J. Struct. Chem.*, **43**, 539 (2002). [*Журн. структур. химии*, **43**, 580 (2002).]
28. I. V. Kulakov, O. S. Nikitina, A. S. Fisyuk, D. S. Goncharov, Z. T. Shul'gau, A. E. Gulyaev, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **50**, 670 (2014). [*Химия гетероцикл. соединений*, 729 (2014).]
29. *CrysAlisPro*, Oxford Diffraction. 2007. Version 1.171.33.40.
30. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, **A46**, 467 (1990).
31. G. M. Sheldrick, *SHELXL-97*. Program for the Refinement of Crystal Structures. University of Göttingen, 1997.
32. *XP. Molecular Graphics Program. Version 5.03*, Siemens Analytical X-Ray Instruments, Inc., Madison, 1994.
33. M. C. Burla, M. Camalli, B. Carrozzini, G. L. Casciarano, C. Giacovazzo, G. Polidori, R. Spagna, *SIR2002: the program, J. Appl. Crystallogr.*, **36**, pt. 4, 1103 (2003).
34. N. J. Miller, C. Rice-Evans, M. J. Davies, V. Gopinathan, A. Milner, *Clin. Sci.*, **84**, 407 (1993).

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

Поступило 15.08.2014

² Институт биоорганической химии,
ул. Мирзо-Улугбека, 83, Ташкент 100125, Узбекистан
e-mail: samat_talipov@yahoo.com

³ ЧУ "Центр наук о жизни",
пр. Кабанбай батыра, 53, Астана 010000, Казахстан
e-mail: zarina.shulgau@nu.edu.kz

⁴ Кошетауский государственный
университет им. Ш. Уалиханова,
ул. Абая, 76, Кошетау 020000, Казахстан
e-mail: tseilkhanov@mail.ru