

2,1-Бензотиазин-2,2-диоксиды

10*. Реакция алкил-1-*R*-4-гидрокси-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксилатов с 1*H*-1,2,4-триазол-5-амином

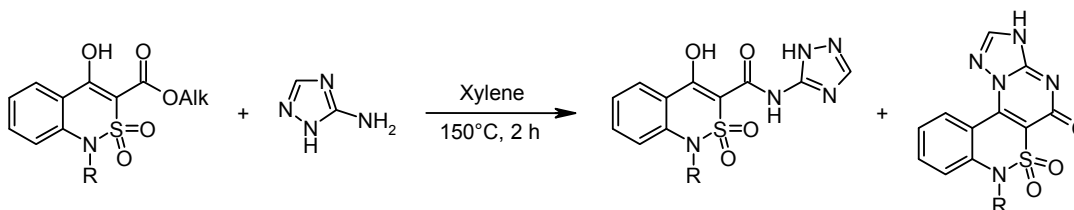
Игорь В. Украинец^{1*}, Лидия А. Петрушова¹, Галина Сим², Наталя Л. Березнякова¹

¹ Национальный фармацевтический университет,
ул. Пушкинская, 53, Харьков 61002, Украина; e-mail: uiv-2@mail.ru

² Дальневосточный государственный медицинский университет,
ул. Муравьев-Амурского, 35, Хабаровск 680000, Россия; e-mail: sim.hab@mail.ru

Поступило 21.11.2014

Принято 18.12.2014



При взаимодействии алкил-1-*R*-4-гидрокси-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксилатов с 1*H*-1,2,4-триазол-5-амином в кипящем ксилоле наряду с 1-*R*-4-гидрокси-2,2-диоксо-*N*-(1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамидами образуются 6,6-диоксиды 7-*R*-3*H*-[1,2,4]триазоло[5',1':2,3]пиримидо[5,4-*c*][2,1]бензотиазин-5(7*H*)-онов.

Ключевые слова: алкил-4-гидрокси-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксилаты, 1*H*-1,2,4-триазол-5-амин, амидирование, гетероциклизация.

Для фармацевтической химии 1*H*-1,2,4-триазол-5-амин (амитрол) представляет интерес прежде всего как исходный продукт получения биологически активных веществ широкого спектра действия.^{2,3} Пристальное внимание со стороны химиков-органиков этот амин привлекает возможностью формирования на его основе многочисленных новых гетероциклических структур^{3,4} и особенно своим неоднозначным, а порой и совершенно непредсказуемым поведением в реакциях с различными электрофильными реагентами.⁵ Уникальность амитрола как объекта исследования состоит в том, что все входящие в его состав четыре атома азота являются потенциальными реакционными центрами и, например, *N*-ацильные производные в принципе могут быть синтезированы по каждому из них.⁶ Направление таких реакций во многом определяется условиями их проведения и свойствами ацилирующих агентов.⁷ Тем не менее предугадывать истинное строение образующегося продукта пока удаётся далеко не всегда, и ответ в каждом конкретном случае может быть найден только после проведения эксперимента. Не следует также забывать и о выраженной склонности 5-амино-1,2,4-триазольных систем к аминиминной таутомерии^{6,8} и прототропии,^{7,9} зачастую существенно осложняющих интерпретацию полученных результатов (по крайней мере, с помощью косвенных методов анализа – спектроскопии ИК, ЯМР и т. д.).

Целью настоящего исследования является изучение особенностей протекания реакции 1*H*-1,2,4-триазол-5-амин (1) с алкил-1-*R*-4-гидрокси-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксилатами 2*a–e* с привлечением для установления строения образующихся продуктов не только спектроскопии ЯМР и масс-спектрометрии, но и по возможности прямого метода – РСА.

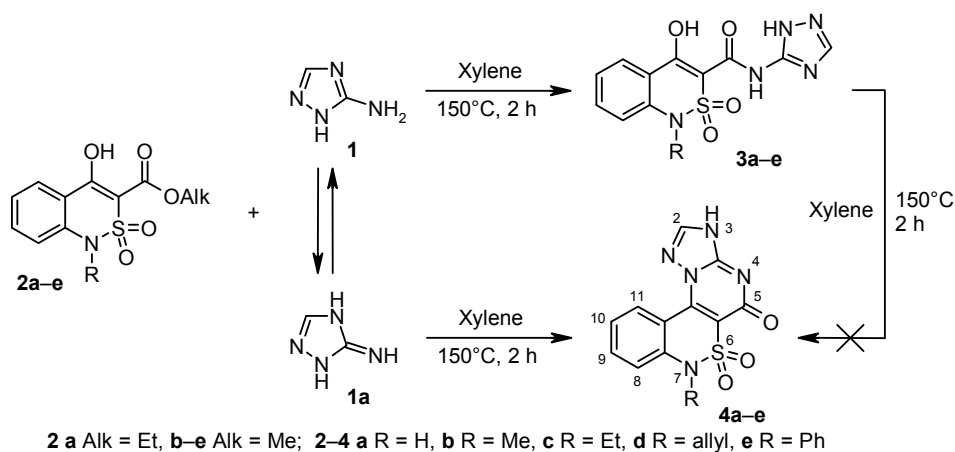
Все синтезы проведены по общей методике, хорошо зарекомендовавшей себя при получении анилидов¹⁰ и гетариламидов¹¹ 4-гидрокси-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоновых кислот, т. е. взаимодействием эквимольных количеств соответствующего эфира 2*a–e* и 1*H*-1,2,4-триазол-5-амин (1) в небольшом объёме кипящего абсолютного ксилола (схема 1).

По данным спектров ЯМР ¹H, все полученные таким образом неочищенные продукты фактически представляют собой смесь двух соединений, содержание основного компонента в которых достигает 57–65%. Различная растворимость основного и минорного продуктов в горячем этилацетате позволила их довольно просто разделить. Тщательный анализ спектральных характеристик выделенных в индивидуальном виде продуктов реакции обнаружил существенные отличия в их строении, при этом отмечено, что в структуре каждого из них присутствуют фрагменты как исходного эфира 2, так и 1*H*-1,2,4-триазол-5-амин (1).

Иными словами, алкил-1-*R*-4-гидрокси-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксилаты 2*a–e* в реакции с

* Сообщение 9 см.¹

Схема 1



1*H*-1,2,4-триазол-5-амином (**1**) образуют два типа продуктов, причём в обоих случаях в реакциях принимают участие сложэфирные группы. Судя по данным спектров ЯМР ^1H , ^{13}C и масс-спектров, преобладают всегда триазолиламида. Однако для более точного установления их строения этой информации оказалось явно недостаточно – как и предполагалось, сыграла свою роль отмеченная выше специфика изучаемых объектов. К тому же сигналы протонов NH, в данном случае важных для структурных отнесений, в спектрах ЯМР ^1H не проявляются вовсе (очевидно, вследствие быстрого дейтерообмена). В результате не удаётся убедительно доказать даже расположение *N*-ацильного остатка, поскольку амитрол способен ацилироваться по любому атому азота^{6,8} как в аминокформе **1**, так и в иминоформе **1a**.

Однозначное решение этой непростой аналитической задачи найдено с помощью РСА. Так, на примере этильного производного показано, что в условиях изучаемой нами реакции ацилированию подвергается экзоциклическая аминогруппа амитрола, а основными продуктами являются 1-*R*-4-гидрокси-2,2-диоксо-*N*-(1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамиды **3a–e**.

Дигидротиазиновый гетероцикл 1-этилзамещённого триазолиламида **3c** (рис. 1) находится в конформации "твист-ванна" (параметры складчатости¹²: S 0.61, Θ 45.4°, Ψ 15.0°). Отклонения атомов S(1) и C(8) от среднеквадратичной плоскости остальных атомов цикла составляют –0.78 и –0.15 Å соответственно. Атом N(1) имеет пирамидальную конфигурацию с невысокой степенью пирамидальности (сумма центрированных на нем валентных углов составляет 356°).

Все атомы триазолокарбамоильного заместителя при атоме C(8) лежат в одной плоскости в пределах 0.02 Å, чему способствует образование внутримолекулярной водородной связи N(4)–H⋯O(2) (H⋯O 2.11 Å, N–H⋯O 111°), а заместитель в целом копланарен эндоциклической двойной связи C(7)–C(8) (торсионный угол C(7)–C(8)–C(9)–O(2) –4.3(5)°, что, вероятно, обусловлено образованием сильной внутримолекулярной водородной связи O(1)–H⋯O(2) (H⋯O 1.57 Å, O–H⋯O 159°) и более слабой водородной связи N(2)–H⋯O(4) (H⋯O 2.20 Å, N–H⋯O 136°). Образование водородной связи O–H⋯O приводит к перераспределению электронной плотности во фрагменте O(1)–C(7)–C(8)–C(9)–O(2), что проявляется в удлинении

связей C(9)–O(2) до 1.259(4) Å и C(7)–C(8) до 1.379(4) Å по сравнению с их средними значениями¹³ 1.210 и 1.326 Å соответственно и в укорочении связи C(7)–O(1) до 1.331(5) Å (среднее значение 1.362 Å).

Этильный заместитель расположен практически ортогонально плоскости бицикла (торсионный угол C(1)–N(1)–C(12)–C(13) 82.6(5)°, а стерическое отталкивание между ним и атомами бициклического фрагмента (укороченные внутримолекулярные контакты H(2)⋯C(12) 2.56 Å (сумма ван-дер-Ваальсовых радиусов¹⁴ 2.87 Å), H(12b)⋯C(2) 2.63 Å (2.87 Å), H(2)⋯H(12b) 2.11 Å (2.34 Å) и H(12a)⋯O(4) 2.41 Å (2.46 Å) обуславливают удлинение связи C(1)–N(1) до 1.405 Å (среднее значение 1.371 Å).

В кристалле молекулы триазолиламида **3c** образуют бесконечные плоские цепочки вдоль кристаллографического направления [0 1 0] за счет межмолекулярных водородных связей N(2)–H⋯N(5') (0.5 – x , –0.5 + y , –0.5 – z) H⋯N 2.29 Å, N–H⋯N 148° и N(4)–H⋯N(3') (0.5 – x , 0.5 + y , –0.5 – z) H⋯N 1.95 Å, N–H⋯N 142°.

В спектрах ЯМР ^1H минорных продуктов в первую очередь обращает на себя внимание парамагнитное смещение резонансных сигналов всех ароматических протонов бензотиазинового фрагмента по сравнению с таковыми в триазолиламидах **3a–e**. При этом особенно существенный сдвиг – более 1 м. д. – претерпевает протон, находящийся в положении 5 бензотиазинового цикла. Такой эффект может возникать при соседстве с атомами азота пиридинового типа¹⁵ или же вследствие сильного пространственного взаимодействия с очень близко расположенным протоном, как это часто наблю-

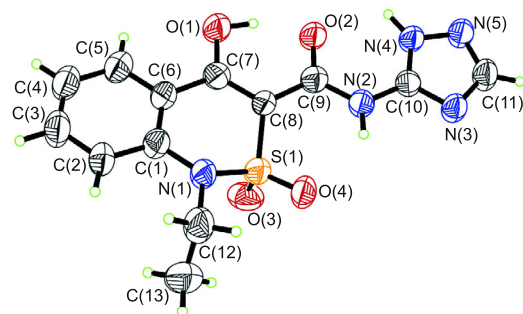


Рисунок 1. Строение молекулы триазолиламида **3c** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

дается в фенантреноподобных структурах.¹⁶ В нашем случае в слабом поле находится сигнал только одного протона, следовательно, в реакции была задействована не только сложнэфирная группа, но и группа ОН. Косвенно этот вывод согласуется и с масс-спектрами минорных продуктов, в которых чётко фиксируется снижение их молекулярной массы по сравнению с основными триазиламидами **3** на 18 а. е. м.

Проведенный нами РСА полностью подтвердил это предположение, показав, что минорный продукт реакции *N*-метилзамещённого эфира **2b** с 1*H*-1,2,4-триазол-5-амином (**1**) представляет собой 6,6-диоксид 7-метил-3*H*-[1,2,4]триазоло[5',1':2,3]пиримидо[5,4-*c*][2,1]бензотиазин-5(7*H*)-она (**4b**).

Дигидротиазиновый фрагмент молекулы этого соединения находится в конформации, промежуточной между "твист-ванна" и "софа", (параметры складчатости¹²: S 0.60, Θ 47.0°, Ψ 25.8°). Отклонения атомов S(1) и C(10) от среднеквадратичной плоскости остальных атомов цикла составляют -0.81 и -0.24 Å соответственно (рис. 2). Между бензольной и триазольной частями полициклической молекулы обнаружена внутримолекулярная водородная связь C(5)–H...N(3) (H...N 2.17 Å, C–H...N 126°), которая, очевидно, и стала причиной наблюдаемого в спектре ЯМР ¹H сильного сдвига сигнала участвующего в ней протона в слабое поле. Заметное стерическое отталкивание между метильной группой и атомами ароматического цикла (укороченные внутримолекулярные контакты H(2)...C(11) 2.48 Å (сумма ван-дер-ваальсовых радиусов¹⁴ 2.87 Å), H(2)...H(11b) 2.25 Å (2.34 Å), H(2)...H(11a) 2.28 Å (2.34 Å), H(11a)...C(2) 2.83 Å (2.87 Å) и H(11b)...C(2) 2.69 Å (2.87 Å)) приводят к пирамидализации атома N(1) (сумма центрированных на нем валентных углов составляет 354.5°). Между *N*-метильным заместителем и сульфогруппой обнаружена слабая внутримолекулярная водородная связь C(11)–H(11a)...O(3) (H...O 2.38 Å, C–H...O 111.4°).

В кристалле молекулы триазолопиримидобензотиазина **4b** образуют зигзагообразные цепочки вдоль кристаллографического направления [0 1 0] за счет бифуркатных межмолекулярных водородных связей N(4)–H...O(1') ($1 - x, 0.5 + y, 0.5 - z$) H...O 1.76 Å, N–H...O 169° и N(4)–H...N(5') ($1 - x, 0.5 + y, 0.5 - z$) H...N 2.38 Å, N–H...N 127°. Образование водородной связи приводит также к удлинению связи O(1)–C(9) до 1.235 Å (среднее значение¹³ 1.210 Å).

Сопоставляя строение основных и минорных продуктов реакции алкил-1-*R*-4-гидрокси-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксилатов **2a–e** с 1*H*-1,2,4-триазол-5-амином (**1**), формирование триазолопиримидобензотиазинов **4a–e** логично было бы представить как конечный результат циклодегидратации первоначально образующихся соответствующих триазиламидами **3a–e**. Однако попытки подвергнуть такой трансформации как выделенные в чистом виде триазиламиды **3a–e**, так и их смеси с амином **1** (его влияние на ход изучаемой реакции не исключено) успехом не увенчались. Скорее всего, триазолопиримидобензотиазины **4a–e** образуются иным путём – возможно, здесь ключевую роль играет иминоформа **1a**. По крайней мере, строение триазолопиримидиноновых фрагментов соединений **4a–e** с данным предположением вполне согласуется.

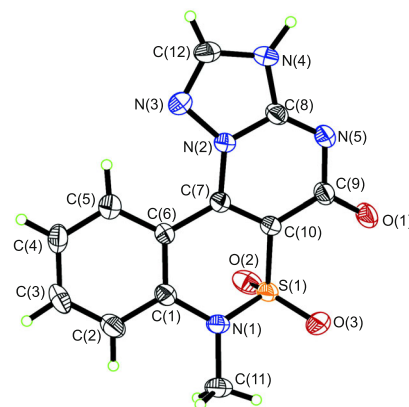


Рисунок 2. Строение молекулы триазолопиримидобензотиазина **4b** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

Таким образом, проведенное нами исследование показывает возможность получения в реакции 1*H*-1,2,4-триазол-5-амина с алкил-1-*R*-4-гидрокси-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксилатами не только обычных триазиламидами, но и новых гетероциклических систем – триазолопиримидобензотиазинов.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на приборе Varian Mercury-400 (400 и 100 МГц соответственно) в ДМСO-*d*₆, внутренний стандарт TMS. Масс-спектры зарегистрированы на приборе Varian 1200L в режиме полного сканирования в диапазоне 35–700 *m/z*, ионизация ЭУ (70 эВ) при прямом вводе образца. Элементный анализ выполнен на микроанализаторе EuroVector EA-3000. Температуры плавления определены в капилляре на цифровом анализаторе точки плавления SMP10 Stuart. В работе использован 1*H*-1,2,4-триазол-5-амин (**1**) фирмы Sigma. Исходные алкил-1-*R*-4-гидрокси-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксилаты **2a–e** синтезированы по литературной методике.¹⁷

Реакция 1*H*-1,2,4-триазол-5-амина (1**) с алкил-1-*R*-4-гидрокси-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксилатами **2a–e** (общая методика).** Смесь 0.84 г (0.01 моль) 1*H*-1,2,4-триазол-5-амина (**1**), 0.01 моль эфира **2a–e** и 2–3 мл абс. ксилола выдерживают на металлической бане при 150 °C в течение 2 ч. К остывшей до ~50 °C реакционной смеси добавляют 10 мл MeOH и тщательно размешивают. Осадок отфильтровывают и сушат. Полученную смесь триазиламидами **3a–e** и триазолопиримидобензотиазинов **4a–e** обрабатывают кипящим EtOAc (3 × 10 мл). Экстракты объединяют, очищают углем, упаривают до объема 10–15 мл и оставляют при температуре –5 °C на 10–12 ч. Выделившиеся бесцветные кристаллы триазиламидами **3a–e** отфильтровывают и сушат. Не растворившийся в EtOAc остаток перекристаллизовывают из ДМФА и получают триазолопиримидобензотиазины **4a–e** в виде белых с желтоватым оттенком кристаллов.

4-Гидрокси-2,2-диоксо-*N*-(1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамид (3a**).** Выход 54%, т. пл. 261–263 °C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 15.31 (1H, уш. с, 4-OH); 8.57 (1H, с, Н-3 триазол); 7.91 (1H, д, *J* = 7.6, Н-5); 7.42 (1H, т, *J* = 7.4, Н-7); 7.09 (1H,

т, $J = 7.0$, Н-6); 6.98 (1H, д, $J = 7.9$, Н-8). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 173.8; 162.6; 146.9; 140.5; 139.5; 133.3; 127.4; 122.1; 121.8; 117.7; 105.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 307 $[\text{M}]^+$ (2), 243 $[\text{M}-\text{SO}_2]^+$ (3), 197 (42), 119 (19), 104 (22), 86 (47), 84 (83), 49 (100). Найдено, %: С 42.92; Н 3.07; N 22.68; S 10.36. $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 43.00; Н 2.95; N 22.79; S 10.43.

4-Гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-*N*-(1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-2 λ^6 ,1-бензотиазин-3-карбоксамид (3b). Выход 58%, т. пл. 254–256 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 15.04 (1H, уш. с, 4-OH); 8.54 (1H, с, Н-3 триазол); 7.98 (1H, д, $J = 7.7$, $J = 1.8$, Н-5); 7.54 (1H, т, д, $J = 7.8$, $J = 1.8$, Н-7); 7.24–7.15 (2H, м, Н-6,8); 3.21 (3H, с, NCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 173.4; 162.4; 146.5; 140.9; 140.2; 133.8; 127.6; 125.2; 122.9; 119.3; 104.0; 32.2 (NCH_3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 321 $[\text{M}]^+$ (31), 257 $[\text{M}-\text{SO}_2]^+$ (7), 238 (40), 222 (17), 196 (11), 119 (14), 104 (26), 84 (100), 77 (32). Найдено, %: С 44.75; Н 3.52; N 21.73; S 9.87. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 44.86; Н 3.45; N 21.80; S 9.98.

4-Гидрокси-2,2-диоксо-*N*-(1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1-этил-1H-2 λ^6 ,1-бензотиазин-3-карбоксамид (3c). Выход 55%, т. пл. 227–229 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 14.99 (1H, уш. с, 4-OH); 8.55 (1H, с, Н-3 триазол); 7.99 (1H, д, $J = 7.6$, Н-5); 7.54 (1H, т, $J = 7.4$, Н-7); 7.30 (1H, д, $J = 8.0$, Н-8); 7.22 (1H, т, $J = 7.2$, Н-6); 3.89 (2H, к, $J = 6.4$, NCH_2CH_3); 1.15 (3H, т, $J = 6.4$, NCH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 174.2; 161.6; 146.8; 140.9; 139.9; 133.0; 127.8; 125.9; 123.2; 119.1; 105.5; 41.6 (NCH_2CH_3); 14.2 (NCH_2CH_3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 335 $[\text{M}]^+$ (27), 252 (11), 236 (20), 172 (12), 146 (51), 132 (35), 119 (16), 113 (52), 104 (35), 84 (100), 77 (39). Найдено, %: С 46.46; Н 3.98; N 20.78; S 9.47. $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 46.56; Н 3.91; N 20.88; S 9.56.

1-Аллил-4-гидрокси-2,2-диоксо-*N*-(1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1H-2 λ^6 ,1-бензотиазин-3-карбоксамид (3d). Выход 59%, т. пл. 232–234 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 14.98 (1H, с, 4-OH); 8.52 (1H, с, Н-3 триазол); 7.97 (1H, д, $J = 7.6$, $J = 1.8$, Н-5); 7.50 (1H, т, д, $J = 7.6$, $J = 1.8$, Н-7); 7.23–7.13 (2H, м, Н-6,8); 5.96–5.76 (1H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.24 (1H, д, $J = 17.3$, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{транс}$); 5.13 (1H, д, $J = 10.4$, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{цис}$); 4.45 (2H, д, $J = 5.0$, NCH_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 174.2; 161.5; 146.6; 140.5; 140.1; 134.2; 132.9; 127.7; 125.5; 123.2; 118.9; 118.0; 105.5; 48.4 (NCH_2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 347 $[\text{M}]^+$ (25), 283 $[\text{M}-\text{SO}_2]^+$ (4), 256 (26), 228 (13), 198 (35), 132 (65), 130 (47), 104 (59), 103 (100), 76 (42). Найдено, %: С 48.46; Н 3.82; N 20.11; S 9.18. $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 48.41; Н 3.77; N 20.16; S 9.23.

4-Гидрокси-2,2-диоксо-*N*-(1H-1,2,4-триазол-5-ил)-1-фенил-1H-2 λ^6 ,1-бензотиазин-3-карбоксамид (3e). Выход 61%, т. пл. 273–275 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 14.76 (1H, с, 4-OH); 8.48 (1H, с, Н-3 триазол); 8.04 (1H, д, $J = 7.6$, Н-5); 7.52–7.21 (7H, м, Н-6,7, Н Ph); 6.61 (1H, д, $J = 8.0$, Н-8). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 174.6; 161.6; 146.9; 141.6; 141.4; 138.7; 132.9; 130.6; 130.2; 129.9; 129.7; 128.6; 127.8; 126.2; 123.9; 120.7; 104.8. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 383 $[\text{M}]^+$ (19), 319 $[\text{M}-\text{SO}_2]^+$ (5), 299 (14), 273 (32), 234 (11), 195 (20), 180 (100), 167 (24), 152 (26), 149 (19), 84 (19), 77 (27). Найдено, %: С 53.34; Н 3.50; N 18.16; S 8.29. $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 53.26; Н 3.42; N 18.27; S 8.36.

6,6-Диоксид 3H-[1,2,4]триазоло[5',1':2,3]пиримидо[5,4-с][2,1]бензотиазин-5(7H)-она (4a). Выход 32%, т. пл. > 305 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 9.17 (1H, д, $J = 8.1$, Н-11); 8.26 (1H, с, Н-2); 7.38 (1H, т, $J = 7.6$, Н-9); 6.97–6.82 (2H, м, Н-8,10). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 155.9; 154.0; 151.9; 143.4; 141.3; 135.5; 131.6; 124.4; 120.6; 116.2; 115.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 289 $[\text{M}]^+$ (8), 225 $[\text{M}-\text{SO}_2]^+$ (3), 119 (12), 98 (100), 97 (28), 84 (85), 64 (69). Найдено, %: С 45.61; Н 2.53; N 24.15; S 10.97. $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 45.67; Н 2.44; N 24.21; S 11.08.

6,6-Диоксид 7-метил-3H-[1,2,4]триазоло[5',1':2,3]пиримидо[5,4-с][2,1]бензотиазин-5(7H)-она (4b). Выход 29%, т. пл. 296–298 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 13.51 (1H, уш. с, NH); 9.06 (1H, д, $J = 8.2$, Н-11); 8.37 (1H, с, Н-2); 7.83 (1H, т, $J = 7.5$, Н-9); 7.62 (1H, д, $J = 8.4$, Н-8); 7.50 (1H, т, $J = 7.6$, Н-10); 3.45 (3H, с, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 155.6; 154.1; 151.7; 143.1; 141.7; 135.3; 131.5; 124.5; 120.3; 115.7; 114.5; 33.3 (NCH_3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 303 $[\text{M}]^+$ (12), 239 $[\text{M}-\text{SO}_2]^+$ (13), 129 (11), 86 (34), 84 (54), 49 (100). Найдено, %: С 47.61; Н 3.06; N 23.17; S 10.48. $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 47.52; Н 2.99; N 23.09; S 10.57.

6,6-Диоксид 7-этил-3H-[1,2,4]триазоло[5',1':2,3]пиримидо[5,4-с][2,1]бензотиазин-5(7H)-она (4c). Выход 30%, т. пл. 278–280 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 13.27 (1H, уш. с, NH); 9.05 (1H, д, $J = 8.0$, Н-11); 8.36 (1H, с, Н-2); 7.82 (1H, т, $J = 7.4$, Н-9); 7.70 (1H, д, $J = 8.4$, Н-8); 7.50 (1H, т, $J = 7.6$, Н-10); 4.05 (2H, к, $J = 7.0$, NCH_2CH_3); 1.23 (3H, т, $J = 7.0$, NCH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 155.2; 153.9; 151.5; 142.9; 140.5; 135.1; 131.5; 124.6; 121.3; 116.5; 115.5; 43.8 (NCH_2CH_3); 14.8 (NCH_2CH_3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 317 $[\text{M}]^+$ (100), 253 $[\text{M}-\text{SO}_2]^+$ (7), 238 (21), 225 (26), 196 (22), 128 (17), 102 (14). Найдено, %: С 49.13; Н 3.55; N 21.96; S 10.02. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 49.21; Н 3.49; N 22.07; S 10.10.

6,6-Диоксид 7-аллил-3H-[1,2,4]триазоло[5',1':2,3]пиримидо[5,4-с][2,1]бензотиазин-5(7H)-она (4d). Выход 26%, т. пл. 289–291 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 13.34 (1H, уш. с, NH); 9.05 (1H, д, $J = 8.0$, Н-11); 8.37 (1H, с, Н-2); 7.78 (1H, т, $J = 7.5$, Н-9); 7.59 (1H, д, $J = 8.4$, Н-8); 7.50 (1H, т, $J = 7.6$, Н-10); 5.96–5.83 (1H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.32 (1H, д, $J = 17.2$, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{транс}$); 5.21 (1H, д, $J = 12.0$, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{цис}$); 4.63 (2H, д, $J = 4.0$, NCH_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 155.2; 153.9; 151.5; 143.0; 140.6; 140.4; 135.0; 133.5; 131.4; 124.6; 121.2; 118.9; 116.3; 50.8 (NCH_2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 329 $[\text{M}]^+$ (3), 265 $[\text{M}-\text{SO}_2]^+$ (3), 237 (12), 173 (46), 172 (47), 146 (18), 130 (13), 118 (16), 111 (63), 84 (100). Найдено, %: С 51.14; Н 3.44; N 21.17; S 9.66. $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 51.06; Н 3.37; N 21.26; S 9.74.

6,6-Диоксид 7-фенил-3H-[1,2,4]триазоло[5',1':2,3]пиримидо[5,4-с][2,1]бензотиазин-5(7H)-она (4e). Выход 33%, т. пл. > 305 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 13.37 (1H, уш. с, NH); 9.12 (1H, д, $J = 8.0$, Н-11); 8.38 (1H, с, Н-2); 7.71–7.18 (7H, м, Н-9,10, Н Ph); 6.94 (1H, д, $J = 8.2$, Н-8). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 162.5; 156.3; 148.9; 145.0; 143.6; 139.1; 132.1; 130.5; 130.0; 129.9; 129.7; 128.4; 127.9; 124.2; 123.6; 121.6; 120.4. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 365 $[\text{M}]^+$ (2), 301 $[\text{M}-\text{SO}_2]^+$ (2), 273 (56), 180 (100), 152 (10), 110 (15), 84 (18), 77 (19). Найдено, %: С 55.78; Н 2.95; N 19.24; S 8.71. $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 55.89; Н 3.03; N 19.17; S 8.78.

Рентгеноструктурное исследование соединения 3c. Кристаллы соединения **3c** ($C_{13}H_{13}N_5O_4S$, M 335.34) моноклинные (EtOAc), при 20 °C: a 25.621(3), b 9.502(1), c 11.668(2) Å; β 93.98(1)°; V 2833.8(7) Å³; Z 8; пространственная группа $C2/c$; $d_{\text{выч}}$ 1.572 г/см³; $\mu(\text{MoK}\alpha)$ 0.259 мм⁻¹; $F(000)$ 1392. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 9717 отражений (2490 независимых, R_{int} 0.080) измерены на дифрактометре Xcalibur-3 (MoK α -излучение, CCD-детектор, графитовый монохроматор, ω -сканирование, $2\theta_{\text{max}}$ 50°). Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELXTL.¹⁸ Положения атомов водорода выявлены из разностного синтеза электронной плотности и уточнены по модели "наездник" с $U_{\text{iso}} = nU_{\text{eq}}$ неводородного атома, связанного с данным водородным ($n = 1.5$ для метильной группы, $n = 1.2$ для остальных атомов водорода). Атомы водорода, участвующие в образовании водородных связей, уточнены в изотропном приближении. Структура уточнена по F^2 полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до wR_2 0.102 по 2471 отражению (R_1 0.052 по 1312 отражениям с $F > 4\sigma(F)$, S 0.917). Полная кристаллографическая информация по триазолиламиду **3c** депонирована в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1019006).

Рентгеноструктурное исследование соединения 4b. Кристаллы соединения **4b** ($C_{12}H_9N_5O_3S$, M 303.30) моноклинные (DMFA), при 20 °C: a 12.929(2), b 9.058(1), c 11.016(1) Å; β 113.09(2)°; V 1186.7(3) Å³; Z 4; пространственная группа $P2_1/c$; $d_{\text{выч}}$ 1.698 г/см³; $\mu(\text{MoK}\alpha)$ 0.294 мм⁻¹; $F(000)$ 624. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 9217 отражений (5558 независимых, R_{int} 0.074) измерены на дифрактометре Xcalibur-3 (MoK α -излучение, CCD-детектор, графитовый монохроматор, ω -сканирование, $2\theta_{\text{max}}$ 60°). Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELXTL.¹⁸ Положения атомов водорода выявлены из разностного синтеза электронной плотности и уточнены в изотропном приближении. Структура уточнена по F^2 полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до wR_2 0.150 по 5476 отражениям (R_1 0.066 по 3694 отражениям с $F > 4\sigma(F)$, S 1.063). Полная кристаллографическая информация по триазолопиримидобензотиазину **4b** депонирована в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1010030).

Список литературы

- Ukrainets, I. V.; Petrushova, L. A.; Shishkina, S. V.; Sim, G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, *50*, 1741. [Химия гетероцикл. соединений **2014**, 1892.]
- (a) Abdel-Megeed, A. M.; Abdel-Rahman, H. M.; Alkaramany, G. E.; El-Gendy, M. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 117. (b) Furukawa, A.; Oikawa, S.; Harada, K.; Sugiyama, H.; Hiraku, Y.; Murata, M.; Shimada, A.; Kawanishi, S. *Mutat. Res.* **2010**, *694*, 7. (c) Chilumuri, A.; Odell, M.; Milton, N. G. N. *ACS Chem. Neurosci.* **2013**, *4*, 1501. (d) Paul, K. B.; Hedge, J. M.; Rotroff, D. M.; Homung, M. W.; Crofton, K. M.; Simmons, S. O. *Chem. Res. Toxicol.* **2014**, *27*, 387. (e) Valenti, V. E.; de Abreu, L. C.; Fonseca, F. L. A.; Figueiredo, J.-L.; Adami, F.; Ferreira, C. *Int. J. Health. Sci. (Qassim)* **2013**, *7*, 200. (f) Jeong, J. S.; Suh, J. K.; Cho, E. S.; Kim, D. W.; Jeong, M. A. *Korean J. Anesthesiol.* **2013**, *65*, 552.
- (a) Huang, L. H.; Zheng, Y. F.; Song, C. J.; Wang, Y. G.; Xie, Z. Y.; Lai, Y. W.; Lu, Y. Z.; Liu, H. M. *Steroids* **2012**, *77*, 367. (b) Huang, L. H.; Zheng, Y. F.; Lu, Y. Z.; Song, C. J.; Wang, Y. G.; Yu, B.; Liu, H. M. *Steroids* **2012**, *77*, 710.
- (a) Ablajan, K.; Kamil, W.; Tuoheti, A.; Wan-Fu, S. *Molecules* **2012**, *17*, 1860. (b) Колосов, М. А.; Кулык, О. Г.; Чепелева, Л. В.; Орлов, В. Д. *Вісн. Харків. нац. ун-ту* **2013**, № 1085. Хімія, Вип. 22(45), 39. (c) Lipson, V. V.; Desenko, S. M.; Orlov, V. D.; Shishkin, O. V.; Shirobokova, M. G.; Chermenko, V. N.; Zinov'eva, L. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2000**, *36*, 1329. [Химия гетероцикл. соединений **2000**, 1542.]
- (a) Крыльський, Д. В.; Шихалиев, Х. С.; Фалалеев, А. В.; Ковыгин, Ю. А. *Вестн. Воронеж. гос. ун-та. Серия: Химия. Биология. Фармация* **2005**, (1), 58. (b) Lipson, V. V.; Orlov, V. D.; Desenko, S. M.; Karnozhitskaya, T. M.; Shirobokova, M. G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1999**, *35*, 595. [Химия гетероцикл. соединений **1999**, 664.] (c) Voronkov, M. G.; Shagun, L. G.; Dorofeev, I. A.; Zhilitskaya, L. V.; Yarosh, N. O.; Larina, L. I. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2013**, *62*, 2554. [Изв. АН, Сер. хим. **2013**, 2554.]
- Fidler, Zh. N.; Shibanova, E. F.; Makerov, P. V.; Kalikhman, I. D.; Shulunova, A. M.; Sarapulova, G. I.; Klyba, L. V.; Vitkovskii, V. Yu.; Chipanina, N. N.; Lopyrev, V. A.; Voronkov, M. G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1980**, *16*, 1079. [Химия гетероцикл. соединений **1980**, 1414.]
- Бобошко, Л. Г.; Зубрицкий, М. Ю.; Коваленко, В. В.; Попов, А. Ф.; Рыбаков, В. Б.; Савелова, В. А.; Михайлов, В. А. *Журн. орг. та фарм. хімії* **2011**, *9* (4), 42.
- (a) Бармин, М. И.; Мельников, А. А.; Картавых, В. П.; Мельников, В. В. *Изв. вузов. Химия и хим. технология* **2005**, *48* (9), 103. (b) Sorescu, D. C.; Bennett, C. M.; Thompson, D. L. *J. Phys. Chem.* **1998**, *102A*, 10348. (c) Fuentes, J. J.; Lenoir, J. A. *Can. J. Chem.* **1976**, *54*, 3620. (d) Chang, H.; Kim, K.; Ree, M.; Lee, K.-W. *Macromol. Chem. Phys.* **1999**, *200*, 422.
- (a) Elguero, J.; Katritzky, A. R.; Denisko, O. V. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Katritzky, A. R., Ed.; Elsevier: New York, 2000, vol. 76, p. 1. (b) Minkin, V. I.; Garnovskii, A. D.; Elguero, J.; Katritzky, A. R.; Denisko, O. V. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Katritzky, A. R., Ed.; Elsevier: New York, 2000, vol. 76, p. 157.
- Украинец, И. В.; Петрушова, Л. А.; Дзюбенко, С. П. *Журнал орган. та фарм. хімії* **2014**, *12* (2), 53.
- (a) Ukrainets, I. V.; Petrushova, L. A.; Dzyubenko, S. P.; Sim, G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, *50*, 103. [Химия гетероцикл. соединений **2014**, 114.] (b) Ukrainets, I. V.; Petrushova, L. A.; Dzyubenko, S. P.; Yangyang, L. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, *50*, 564. [Химия гетероцикл. соединений **2014**, 614.]
- Zefirov, N. S.; Palyulin, V. A.; Dashevskaya, E. E. *J. Phys. Org. Chem.* **1990**, *3*, 147.
- Orpen, A. G.; Brammer, L.; Allen, F. H.; Kennard, O.; Watson, D. G.; Taylor, R. In *Structure Correlation*, Burgi, H.-B.; Dunitz, J. D., Eds.; VCH: Weinheim, 1994, vol. 2, p. 741.
- Zefirov, Yu. V. *Crystallogr. Rep.* **1997**, *42*, 865. [Кристаллография **1997**, *42*, 936.]
- Ukrainets, I. V.; Sidorenko, L. V.; Gorokhova, O. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2005**, *41*, 896. [Химия гетероцикл. соединений **2005**, 1060.]
- Günther, H. *NMR Spectroscopy: Basic Principles, Concepts, and Applications in Chemistry*, Wiley-VCH: Weinheim, 2013, p. 114.
- Ukrainets, I. V.; Petrushova, L. A.; Dzyubenko, S. P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, *49*, 1378. [Химия гетероцикл. соединений **2013**, 1479.]
- Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, *A64*, 112.