

Синтез антиароматических тиазиноиндолизинов на основе электрофильных циклизаций индолизин-5-тиона

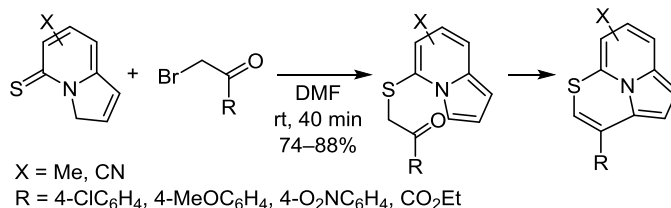
Евгений В. Бабаев^{1,2*}, Александра А. Невская¹,
Илья В. Длинных¹, Виктор Б. Рыбаков¹

¹ Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова,
Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Москва 119992, Россия; e-mail: babaev@org.chem.msu.ru

² Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН,
Ленинский пр., 47, Москва 119991, Россия

Поступило 13.05.2020

Принято после доработки 20.07.2020



Алкилирование индолизинтиона по атому серы действием RCOCH₂Br (R = Me, Ar, CO₂Me, OEt) приводит к тиоэфирам, последующим замыканием тиазинового цикла в которых и образуются стабильные антиароматические тиазино[4,3,2-*cd*]-индолизины.

Ключевые слова: тиазино[4,3,2-*cd*]индолизин, 5-тиоксо-3,5-дигидроиндолизин, тиоэфиры, алкилирование, PCA, циклизация.

Индолизины, аннелированные по *peri*-положениям 3 и 5 с тиазиновым циклом (рис. 1), весьма интересны теоретически. Хотя они не удовлетворяют критериям ароматичности по причине *peri*-строения всей π-системы,¹ тем не менее эти гетероциклы должны быть антиароматическими "по периметру", распадаясь на 12π-электронный тиопентадиеновый фрагмент и неподеленную пару узлового атома азота, несопряженную с периметром.

В литературе описаны два примера синтеза этих трициклов,² причем оба подхода включали путь *a* (рис. 1) построения системы 5+6+6, то есть надстройку пятичленного фрагмента. Сравнительно недавно нами был предложен простой способ синтеза индолизин-5-тиолов, которые оказались стабильными в форме 3*H*-индолизил-5-тионов.³ Такие тионы были способны

к реакции *S*-алкилирования под действием MeI. Указанный тип таутомерии позволял ожидать проявления бинуклеофильных свойств этими тионами в реакциях с α-галогенкарбонильными соединениями (за счет атома S и положения C-3), а следовательно, позволял предположить возможность альтернативной циклизации системы тиазиноиндолизинов с замыканием шестичленного цикла – путь *b* (рис. 1). Настоящее сообщение посвящено исследованию этого подхода.

Целевой 7-метил-5-тиоксо-3,5-дигидроиндолизин-6-карбонитрил был синтезирован в три стадии из доступного *N*-фенацилпроизводного пиридин-2-она, легко получаемого фенацилированием пиридона Гуарески (схема 1). Все стадии – замыкание цикла 7-метил-5-оксо-3,5-дигидроиндолизин-6-карбонитрила, его конверсия под действием POCl₃ в 5-хлор-7-метилиндолизин-6-карбонитрил и превращение последнего под действием тиомочевины в 7-метил-5-тиоксо-3,5-дигидроиндолизин-6-карбонитрил с выходом 98% – гладко протекали по описанной методике.³ Для изучения последующих реакций 7-метил-5-тиоксо-3,5-дигидроиндолизин-6-карбонитрил был превращен в натриевую соль **1**.

Оказалось, что в реакции натриевой соли тиона **1** с 4-хлор- и 4-метоксифенацилбромидами образуются

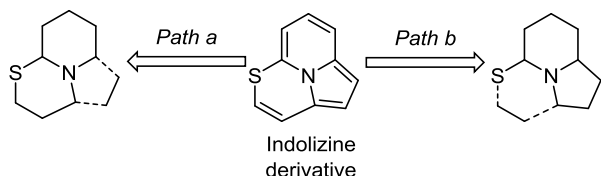
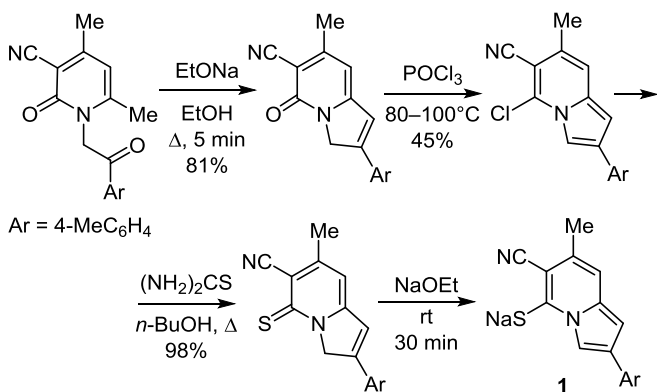


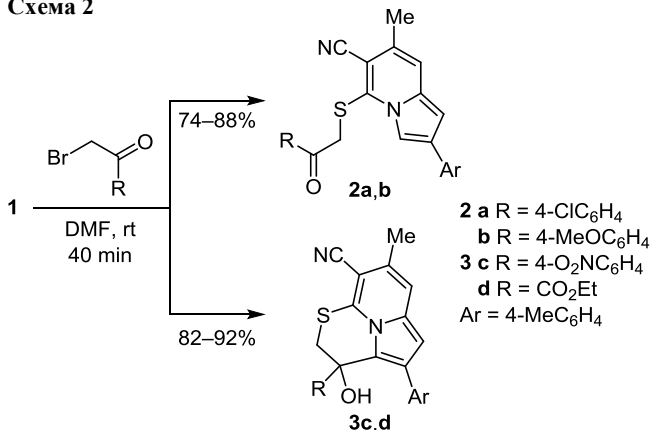
Рисунок 1. Возможные пути синтеза индолизинов, аннелированных по *peri*-положениям 3 и 5 с тиазиновым циклом.

Схема 1



ожидаемые продукты *S*-алкилирования **2a,b** соответственно (схема 2). В их спектрах ЯМР ¹H присутствуют синглеты групп SCH₂ при 4.44 и 4.47 м. д. соответственно, а в ИК спектрах есть полоса поглощения группы CO при 1680 см⁻¹. Реакция соли **1** с 4-нитрофенилбромидом протекала необычно. В тех же условиях было выделено новое вещество **3c**, не являющееся аналогом соединений **2a,b**. Спектр ЯМР ¹H соединения **3c** содержал лишь два сигнала протонов индолизинового цикла. Фрагменту присоединившегося фенилбромид соответствовали протоны 4-нитрофенильного цикла и сигнал группы CH₂ при 3.17 м. д., который, однако, являлся не синглетом, а дублетом дублетов. Кроме того, при 3.49 м. д. наблюдался новый сигнал интенсивностью 1H. В ИК спектре соединения **3c** отсутствовала полоса поглощения карбонильной группы и наблюдалась полоса поглощения при 3460 см⁻¹, которая соответствовала группе OH. На основании полученных данных мы сделали вывод, что строение этого соединения соответствует структуре трициклического гидрата **3c** (схема 2). Реакция соли **1** с этилбромпируватом в аналогичных условиях привела к образованию аддукта **3d**.

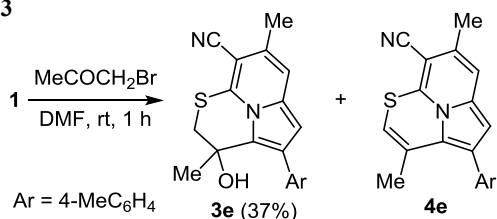
Схема 2



Взаимодействие соли **1** с бромацетоном протекало довольно неожиданно – уже через 30 мин в реакционной смеси, по данным ТСХ, присутствовали два новых соединения, дающих синюю окраску с реактивом Эрлиха (что характерно для 1- и/или 3-незамещенных

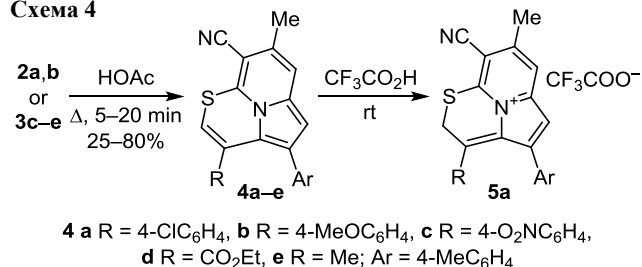
индолизинов). Продукты были разделены методом колоночной хроматографии. Их спектры ЯМР ¹H и ИК однозначно доказывают структуру гидроксиаддукта **3e**. Минорный компонент смеси не удалось выделить в индивидуальном виде. По данным ЖХ/МС выделенный образец содержит 78% соединения с массой молекулярного иона равной 316, что соответствует соединению **4e**, то есть продукту дегидратации молекулы **3e** (схема 3).

Схема 3



Мы обнаружили, что при действии на соединения **2a,b** уксусной кислотой происходила циклодегидратация (схема 4), которая полностью завершалась в течение 5 мин нагревания, и образовавшиеся продукты **4a,b** выпадали в осадок. Дальнейшая очистка не требовалась, выходы полученных соединений составляли 75–80%. Полученные продукты **4a,b** являлись устойчивыми кристаллами ярко-красного цвета. Циклоаддукты **3c–e** легко дегидратировались в тех же условиях, приводя к аналогичным соединениям **4c–e**. Лишь в случае карбэтоксипроизводного **3d** потребовалось более длительное нагревание (20 мин) и хроматографическая очистка продукта **4d**, его выход оказался низким (25%).

Схема 4



В спектрах ЯМР ¹H полученных соединений **4a–e** наблюдалось необычное положение сигналов протонов. Оба сигнала протонов индолизинового цикла смещены в область более сильного поля при 5.91–6.28 м. д., а сигнал протона 2-CH новой трициклической системы находился в области 4.71–5.76 м. д., что совсем не характерно для ароматических систем. Такое положение сигналов согласуется с данными, полученными ранее для гомолога этих систем.² Объяснение этому явлению можно найти и в литературе.⁴ Применительно к исследуемым нами системам оно сводится к следующему: структура нового класса тиазиноиндолизинов содержит 12 π-электронов по периметру, следовательно должна быть антиароматической. Вследствие малой энергетической разницы между ВЗМО и НСМО триплетный уровень антиароматических соединений

расположен весьма низко, что приводит к возникновению сильного парамагнитного тока и смещению сигналов в область более сильного поля. Тем же, вероятно, объясняется и яркая окраска, обычно присущая антиароматическим соединениям. С другой стороны, полученные нами тиазиноиндолизины проявляли высокую стабильность, что не характерно для антиароматических соединений (хотя известны и исключения, например, цикл[3.3.3]азин).⁵ Для тиазиноиндолизинов **4a–e** нами были зарегистрированы спектры ЯМР ¹³C. Чистота всех соединений была доказана элементным анализом.

Структура соединения **4a** была исследована методом рентгеноструктурного анализа (рис. 2). Все три цикла молекулы расположены в одной плоскости, что характерно для всего класса циклазинов. Длина связи C(11)–C(12) составляет 1.34 Å, что указывает на ее ярко выраженный "двойной" характер.

Протонирование тиазиноиндолизинов было изучено нами на примере соединения **4a** в растворе CDCl₃ под действием CF₃CO₂H (схема 4, рис. 3). В спектре ЯМР ¹H полученного продукта при 4.64 м. д. появился синглет с интенсивностью 2H, соответствующий, по-видимому, возникшей при протонировании группе 2-CH₂ в катионе **5a**. Сигналы протонов H-5 и H-6, по сравнению со спектром исходного соединения **4a**, сместились в область более слабого поля и имели обычные для ароматических индолизинов значения. Наиболее

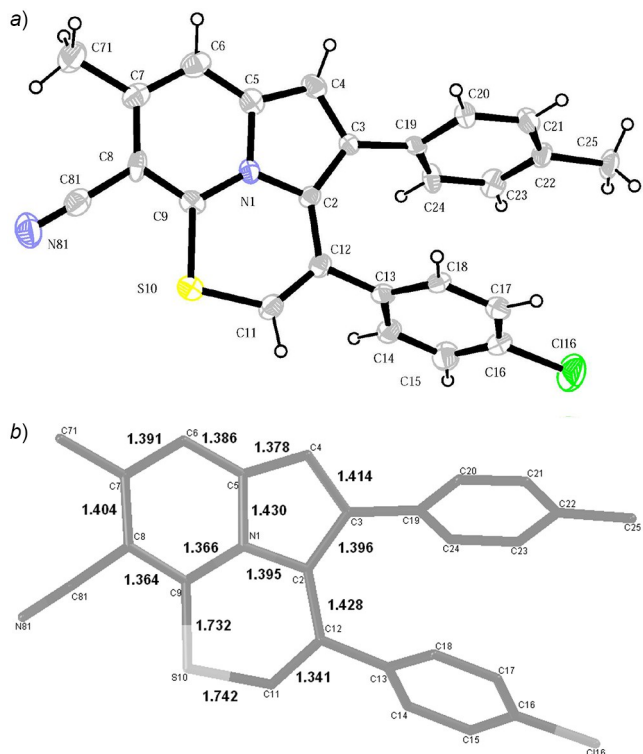


Рисунок 2. a) Молекулярная структура соединения **4a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью. b) Избранные длины связей в структуре соединения **4a** (указаны в Å).

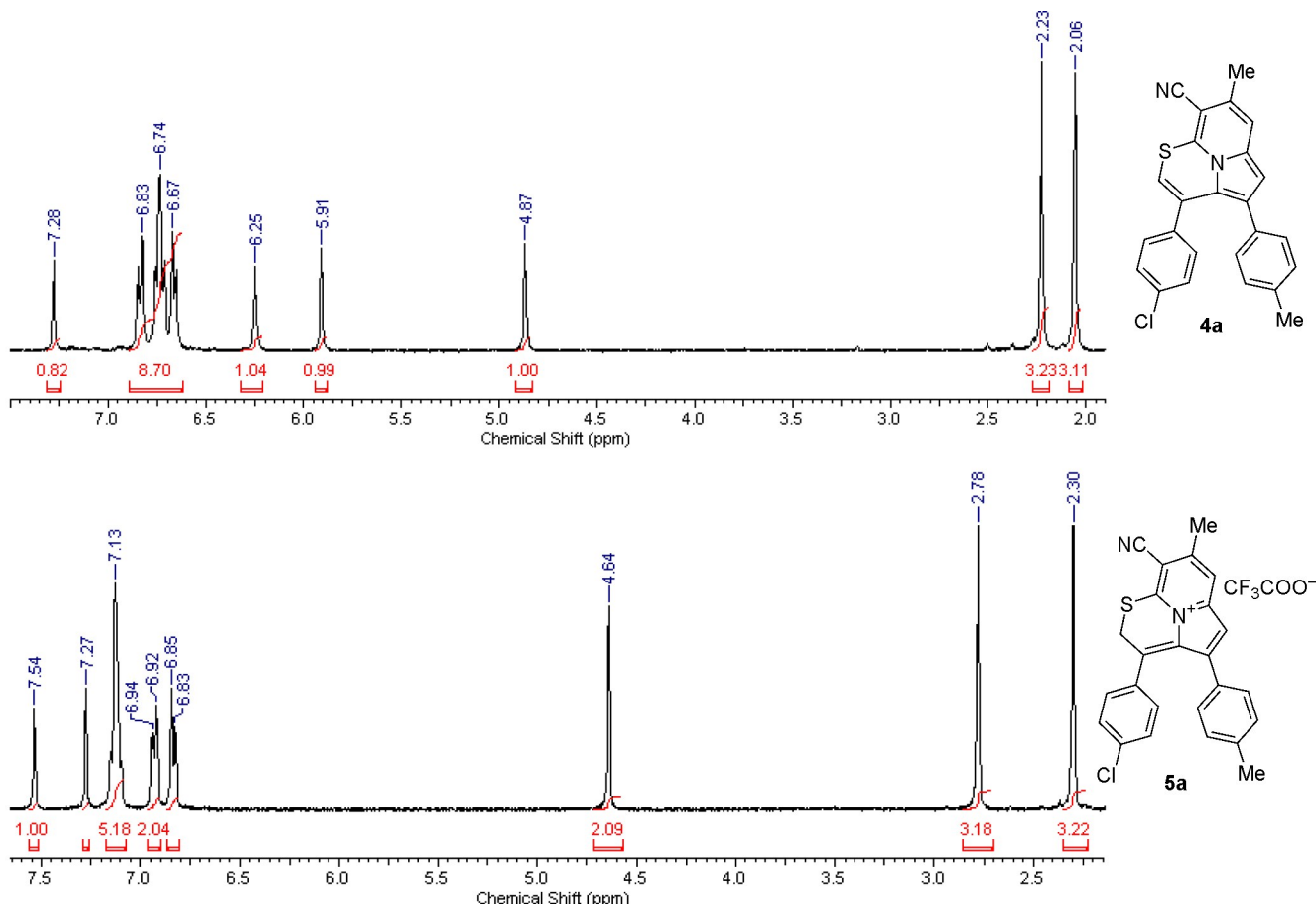
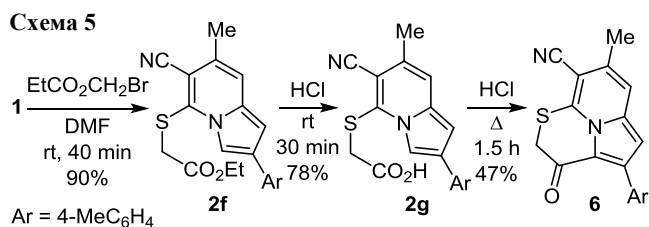


Рисунок 3. Спектр ЯМР ¹H исходного соединения **4a** в CDCl₃ (вверху); спектр соединения **5a** в CF₃CO₂H (внизу).

вероятное строение полученного катиона отвечает структуре **5a**. Заметим, что ранее полученные нами азааналоги соли **5a** были весьма нестабильными катионами.⁶ По-видимому, атом серы вносит дополнительную стабилизацию в антиароматическую систему.

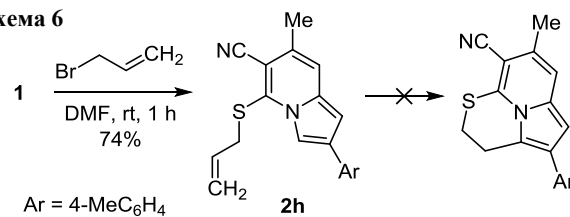
С целью расширить круг биелектрофилов в реакцию с солью **1** был введен этиловый эфир бромуксусной кислоты. Реакцию проводили при комнатной температуре в ДМФА. Через 30 мин с выходом 90% образовался осадок – соединение **2f**, которое является продуктом алкилирования (схема 5). В спектре ЯМР ¹H полученного продукта наблюдались все сигналы протонов индолизинового фрагмента, а также группы CH₂ (при 3.75 м. д.) и карбоксигруппы.



Кислотную циклизацию этилмеркаптоацетата **2f** проводили в HCl. При комнатной температуре образовалось новое соединение **2g**, спектр ЯМР ¹H которого отличается от спектра соединения **2f** только отсутствием сигналов протонов сложноэфирной группы. В ИК спектре присутствовали полосы поглощения карбоксильной группы (1720 см⁻¹) и группы OH (3200 см⁻¹). Полоса поглощения цианогруппы осталась неизменной (2235 см⁻¹). Очевидно, произошел гидролиз сложноэфирной группы до кислоты **2g**. Дальнейшая обработка этого соединения концентрированной HCl при кипячении привела к его циклизации в соответствующий оксотиазиноиндолизин **6**. Его строение однозначно установлено методами спектроскопии ИК и ЯМР ¹H. В спектре ЯМР ¹H этого соединения имеются лишь два сигнала индолизина (7.27 и 6.67 м. д.), сигнал протона Н-3 (самый слабopольный) отсутствует. В ИК спектре соединения **6** присутствует полоса поглощения карбонильной группы в области 1650 см⁻¹. Даже при таком длительном кипячении в HCl гидролиз цианогруппы не протекал, что следует из данных ИК спектра соединения **6** (ν_{CN} 2230 см⁻¹). Следует отметить, что внутримолекулярное ацилирование в меркаптоуксусном производном индолизина **2g** протекает легко и не требует предварительной активации кислотной группы в молекуле (например, превращением в соответствующий ангидрид или хлорангидрид). Гидролиза нитрильного заместителя при этом не происходит.

С целью получения насыщенного аналога тиазиноиндолизина был осуществлен синтез 5-аллилтиопроизводного индолизина **2h** (схема 6). Между тем осуществить его последующую циклизацию нам не удалось. При действии различных кислотных агентов (HCl, H₂SO₄, BF₃·Et₂O, TfOH, HCl в диоксане, TiCl₄) либо отсутствовала конверсия соединения **2h** (при

Схема 6



низких температурах), либо происходило разложение соединения **2h** (при нагревании).

Нами был разработан простой и удобный метод алкилирования соли индолизинтиона, с помощью которого были получены 5-алкилтиопроизводные индолизина, содержащие карбонильную, карбоксильную и аллильную группы в боковой цепи. В случае некоторых α-галогенкетонov алкилирование сопровождалось спонтанной циклизацией карбонильной группы по положению 3 индолизина с образованием гидроксиаддуктов. Действием уксусной кислоты на продукты алкилирования 7-метил-2-(4-метилфенил)-5-сульфанил-индолизин-6-карбонитрила успешно получены представители класса тиазиноиндолизинов, в том числе содержащие функциональную группу (карбоксиэтильную). Строение тиазиноиндолизинов было изучено методом рентгеноструктурного анализа, а их протонирование – методом спектроскопии ЯМР ¹H. Мы обнаружили, что циклизация этил{[7-метил-2-(4-метилфенил)-6-цианоиндолизин-5-ил]сульфанил}ацетата в оксопроизводное тиазиноиндолизина происходит при кипячении в водном растворе минеральной кислоты и включает стадию гидролиза сложноэфирной группы.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре UR-20 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на спектрометре Bruker AM 400 (400 и 100 МГц соответственно) в CDCl₃ или DMSO-*d*₆, внутренний стандарт TMC. Жидкостной хромато-масс-спектральный (ЖХ/МС) анализ выполнен методом химической ионизации на хромато-масс-спектрометре 11000 LCMSD Agilent Technologies с детектором масс ELSD (PL-ELS-1000). Элементный анализ выполнен на приборе Elementar vario MICRO cube CHN-analyzer. Температуры плавления определены на аппарате Electrothermal IA910. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254. Проявление в УФ свете (длины волн 254 и 365 нм), в некоторых случаях также реактивом Эрлиха, нингидрином, парами иода или сернокислым раствором перманганата калия. Хроматографическое разделение проведено на колонках, используя силикагель Merck (размер частиц 40–60, 60–100 мкм). В некоторых случаях для разделения использован препаративный хроматограф Sercog фирмы Büchi.

Все использованные в работе растворители очищены перегонкой.

4,6-Диметил-1-[2-(4-метилфенил)-2-оксоэтил]-2-оксо-1,2-дигидропирдин-3-карбонитрил (42%),⁷ 7-метил-2-(4-метилфенил)-5-оксо-3,2-дигидроиндолизин-6-карбо-

нитрил (81%), 7-метил-2-(4-метилфенил)индолизин-5-хлоро-6-карбонитрил (45%), 7-метил-2-(4-метилфенил)-5-тиоксо-3,5-дигидроиндолизин-6-карбонитрил (98%) получены по известным методикам.³

Получение натриевой соли 7-метил-2-(4-метилфенил)-5-тиоксо-3,5-дигидроиндолизин-6-карбонитрила (1). К раствору EtONa, приготовленному из 1 экв. NaN в EtOH, добавляют 7-метил-5-тиоксо-3,5-дигидроиндолизин-6-карбонитрил. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Растворитель упаривают при пониженном давлении, получают сухую натриевую соль **1**, которую используют для дальнейших превращений без очистки.

Получение соединений 2a,b, 3c (общая методика). К натриевой соли **1** добавляют 10 мл абсолютного ДМФА и 1.1 экв. (0.79 ммоль) фенацилбромида. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 40 мин, затем выливают в H₂O, оставляют на ночь. Выпавший на следующий день желтый осадок отфильтровывают, промывают небольшим количеством петролейного эфира, сушат на воздухе.

7-Метил-2-(4-метилфенил)-5-{[2-(4-хлорфенил)-2-оксоэтил]сульфанил}индолизин-6-карбонитрил (2a). Выход 0.23 г (74%). Т. пл. 143–144 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2235 (CN), 1680 (CO), 1615 (Ar). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 8.00 (1H, с, Н-3); 7.79–7.77 (2H, м, Н Ar); 7.53–7.51 (2H, м, Н Ar); 7.40–7.38 (2H, м, Н Ar); 7.22–7.24 (3H, м, Н Ar, Н-8); 6.78 (1H, с, Н-1); 4.44 (2H, с, SCH₂); 2.42 (3H, с, CH₃); 2.40 (3H, с, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 20.2; 21.2; 39.3; 96.3; 106.9; 110.2; 113.0; 114.3; 118.0; 127.5; 127.8; 128.1; 129.9; 130.9; 132.5; 133.2; 135.5; 137.8; 141.9; 158.3; 193.0. Найдено, %: С 69.45; Н 4.38; N 6.70. C₂₅H₁₉ClN₂O₅S. Вычислено, %: С 69.68; Н 4.44; N 6.50.

7-Метил-2-(4-метилфенил)-5-{[2-(4-метоксифенил)-2-оксоэтил]сульфанил}индолизин-6-карбонитрил (2b). Выход 0.45 г (88%). Т. пл. 149–150 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2235 (CN), 1680 (CO), 1600 (Ar). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 8.04 (1H, с, Н-3); 7.87–7.85 (2H, м, Н Ar); 7.54–7.52 (2H, м, Н Ar); 7.22–7.24 (3H, м, Н Ar, Н-8); 6.91–6.89 (2H, м, Н Ar); 6.78 (1H, с, Н-1); 4.47 (2H, с, SCH₂); 3.86 (3H, с, OCH₃); 2.43 (3H, с, CH₃); 2.39 (3H, с, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 20.2; 21.2; 39.8; 55.6; 99.6; 107.4; 110.5; 114.0; 116.6; 118.9; 126.3; 127.9; 129.6; 130.9; 131.1; 132.3; 133.6; 135.2; 137.3; 157.1; 164.2; 191.4. Найдено, %: С 73.40; Н 5.17; N 6.75. C₂₆H₂₂N₂O₅S. Вычислено, %: С 73.21; Н 5.20; N 6.57.

3-Гидрокси-7-метил-4-(4-метилфенил)-3-(4-нитрофенил)-2,3-дигидро[1,3]тиазино[4,3,2-*cd*]индолизин-8-карбонитрил (3c). Выход 0.49 г (92%). Т. пл. 139–140 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3460 (OH), 2240 (CN), 1620, 1535, 1360. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 7.91–7.89 (2H, м, Н Ar); 7.43–7.41 (2H, м, Н Ar); 7.22 (1H, с, Н-6); 7.12–7.10 (2H, м, Н Ar); 6.89–6.87 (2H, м, Н Ar); 6.59 (1H, с, Н-5); 3.49 (1H, с, OH); 3.17 (2H, д, *J* = 13.1, *J* = 11.3, SCH₂); 2.51 (3H, с, CH₃); 2.20 (3H, с, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 20.3; 21.2; 39.6; 63.8; 90.4; 96.5; 105.4; 111.7; 114.5; 123.6; 125.4; 127.6;

128.3; 133.8; 134.4; 135.0; 138.7; 148.2; 151.9; 155.8. Найдено, %: С 68.13; Н 4.39; N 9.52. C₂₅H₁₉N₃O₃S. Вычислено, %: С 68.01; Н 4.34; N 9.52.

Этил-3-гидрокси-7-метил-4-(4-метилфенил)-8-циано-2,3-дигидро[1,3]тиазино[4,3,2-*cd*]индолизин-3-карбонитрат (3d). К соли **1**, приготовленной из 0.33 г (1.2 ммоль) 7-метил-5-тиоксо-3,5-дигидроиндолизин-6-карбонитрила, добавляют 10 мл ДМФА и 0.3 мл (2.4 ммоль) этилбромпирувата. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем выливают в H₂O, образовавшийся желтый осадок отфильтровывают, промывают H₂O, небольшим количеством петролейного эфира, высушивают на воздухе. Выход 0.39 г (82%). Т. пл. 111–112 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3465 (OH), 2230, 1720, 1620. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 7.43–7.41 (2H, м, Н Ar); 7.23–7.21 (2H, м, Н Ar); 7.16 (1H, с, Н-6); 6.57 (1H, с, Н-5); 4.38 (1H, с, OH); 3.76–3.78 (1H, м, CH₂CH₃); 3.40–3.42 (1H, м, CH₂CH₃); 3.29 (1H, д, *J* = 13.1, SCH₂); 3.05 (1H, д, *J* = 13.1, SCH₂); 2.48 (3H, с, CH₃); 2.40 (3H, с, CH₃); 0.86–0.88 (3H, м, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 14.4; 20.0; 21.2; 38.9; 61.5; 65.7; 90.7; 96.5; 106.8; 111.6; 114.3; 125.2; 128.7; 130.98; 132.0; 133.9; 135.4; 138.8; 155.5; 169.2. Найдено, %: С 67.22; Н 5.32; N 7.25. C₂₂H₂₀N₂O₃S. Вычислено, %: С 67.33; Н 5.14; N 7.14.

3-Гидрокси-3,7-диметил-4-(4-метилфенил)-2,3-дигидро[1,3]тиазино[4,3,2-*cd*]индолизин-8-карбонитрил (3e). К соли **1**, приготовленной из 0.5 г (1.8 ммоль) 7-метил-5-тиоксо-3,5-дигидроиндолизин-6-карбонитрила, добавляют 15 мл абсолютного ДМФА и 0.3 мл (3.6 ммоль) бромацетона. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч, затем выливают в H₂O, выпавший желтый осадок отфильтровывают, промывают H₂O, высушивают на воздухе. Продукт выделяют методом колоночной хроматографии на силикагеле, применяя градиентное элюирование, элюент петролейный эфир – EtOAc. Выход 0.22 г (37%). Т. пл. 135–136 °С (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3380 (OH), 2225 (CN), 1620 (Ar). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 7.55–7.53 (2H, м, Н Ar); 7.11 (1H, с, Н-6); 7.28–7.26 (2H, м, Н Ar); 6.48 (1H, с, Н-5); 3.06–3.08 (2H, м, SCH₂); 2.87 (1H, с, OH); 2.47 (3H, с, CH₃); 2.45 (3H, с, CH₃); 1.60 (3H, с, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 19.9; 21.3; 26.7; 38.3; 67.1; 103.0; 103.7; 114.6; 121.6; 126.5; 129.0; 129.9; 131.1; 133.5; 132.9; 137.3; 137.4; 144.5. Найдено, %: С 72.00; Н 5.30; N 8.18. C₂₀H₁₈N₂O₅S. Вычислено, %: С 71.83; Н 5.43; N 8.38.

Получение соединений 4a–e (общая методика). К соединению **2a,b** или **3c–e** добавляют 3 мл AcOH. Смесь нагревают до кипения. После охлаждения до комнатной температуры выпавший красный осадок отфильтровывают, промывают H₂O, высушивают на воздухе.

7-Метил-4-(4-метилфенил)-3-(4-хлорфенил)[1,3]тиазино[4,3,2-*cd*]индолизин-8-карбонитрил (4a) получают из 50 мг (0.12 ммоль) соединения **2a**. Выход 40 мг (80%). Т. пл. 254–255 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 6.84–6.82 (2H, м, Н Ar); 6.72–6.76 (4H, м, Н Ar); 6.66–6.64 (2H, м, Н Ar); 6.25 (1H, с, Н-6); 5.91 (1H, с, Н-5);

4.87 (1H, с, 2-CH); 2.23 (3H, с, CH₃); 2.05 (3H, с, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 18.8; 21.2; 92.6; 102.8; 113.8; 114.4; 115.4; 121.2; 127.9; 128.8; 129.1; 129.7; 130.1; 131.4; 132.9; 135.0; 136.0; 138.4; 141.0. Найдено, %: С 72.58; Н 3.99; N 6.82. C₂₅H₁₇ClN₂S. Вычислено, %: С 72.72; Н 4.15; N 6.78.

7-Метил-4-(4-метилфенил)-3-(4-метоксифенил)[1,3]-тиазино[4,3,2-*cd*]индолизин-8-карбонитрил (4b) получают из 300 мг (0.7 ммоль) соединения **2b**. Выход 0.21 г (75%). Т. пл. 190 °С (с разл.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 6.72–6.70 (6H, м, H Ar); 6.35–6.33 (2H, м, H Ar); 6.24 (1H, с, H-6); 5.92 (1H, с, H-5); 4.83 (1H, с, 2-CH); 3.65 (3H, с, OCH₃); 2.19 (3H, с, CH₃); 2.05 (3H, с, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 19.7; 21.0; 55.3; 92.5; 102.9; 104.3; 113.1; 114.8; 115.5; 120.4; 127.9; 128.9; 131.6; 132.2; 134.7; 135.9; 143.5; 159.3. Найдено, %: С 76.50; Н 4.99; N 6.70. C₂₆H₂₀N₂OS. Вычислено, %: С 76.44; Н 4.93; N 6.86.

7-Метил-4-(4-метилфенил)-3-(4-нитрофенил)[1,3]-тиазино[4,3,2-*cd*]индолизин-8-карбонитрил (4c) получают из 0.3 г (0.7 ммоль) соединения **3c**. Выход 0.23 г (76%). Т. пл. 235–236 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 7.74–7.72 (2H, м, H Ar); 6.98–6.97 (2H, м, H Ar); 6.71–6.69 (4H, м, H Ar); 6.28 (1H, с, H-6); 5.93 (1H, с, H-5); 5.00 (1H, с, 2-CH); 2.14 (3H, с, CH₃); 2.10 (3H, с, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 18.9; 21.3; 92.7; 102.8; 113.9; 114.4; 115.1; 122.4; 123.5; 127.9; 129.0; 130.4; 130.1; 131.8; 135.9; 136.2; 138.2; 138.6; 141.1; 143.6; 147.6. Найдено, %: С 70.83; Н 4.02; N 9.80. C₂₅H₁₇N₃O₂S. Вычислено, %: С 70.90; Н 4.05; N 9.92.

Этил-7-метил-4-(4-метилфенил)-8-циано[1,3]тиазино[4,3,2-*cd*]индолизин-3-карбоксилат (4d) получают из 0.25 г (0.64 ммоль) соединения **3d** (кипячение в течение 20 мин, очистка методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюент петролейный эфир – EtOAc, 10:1). Выход 60 мг (25%). Т. пл. 116–117 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.16–7.14 (2H, м, H Ar); 7.11–7.09 (2H, м, H Ar); 6.25 (1H, с, H-6); 5.97 (1H, с, H-5); 5.76 (1H, с, 2-CH); 3.49 (2H, к, *J* = 7.0, CH₂); 2.35 (3H, с, CH₃); 2.04 (3H, с, CH₃); 0.83 (3H, т, *J* = 7.2, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 14.1; 17.6; 21.2; 60.5; 92.4; 102.9; 113.5; 114.9; 116.9; 121.9; 127.7; 128.7; 129.3; 131.8; 135.1; 136.8; 137.0; 139.6; 161.9. Найдено, %: С 70.38; Н 4.91; N 7.35. C₂₂H₁₈N₂O₂S. Вычислено, %: С 70.57; Н 4.85; N 7.48.

3,7-Диметил-4-(4-метилфенил)[1,3]тиазино[4,3,2-*cd*]индолизин-8-карбонитрил (4e) получают из 0.1 г (0.3 ммоль) соединения **3e**. Выход 62 мг (69%). Т. пл. 183–184 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 7.16–7.14 (4H, м, H Ar); 6.16 (1H, с, H-6); 5.77 (1H, с, H-5); 4.71 (1H, с, 2-CH); 2.38 (3H, с, CH₃); 2.00 (3H, с, CH₃); 1.39 (3H, с, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 17.9; 17.8; 21.2; 92.0; 101.7; 113.6; 113.9; 114.5; 122.9; 127.8; 129.3; 131.4; 134.9; 135.3; 136.0; 136.0; 137.2; 138.7. Найдено, %: С 75.95; Н 5.02; N 8.70. C₂₀H₁₆N₂S. Вычислено, %: С 75.92; Н 5.10; N 8.85.

Трифторацетат 7-метил-4-(4-метилфенил)-3-(4-хлорфенил)-8-циано-2H-[1,3]тиазино[4,3,2-*cd*]индолизин-9-ия (5a). В ампуле ЯМР растворяют 9 мг соединения

4a в CDCl₃, добавляют каплю CF₃CO₂H. Оранжевая окраска раствора сменяется на ярко-красную. Спектр ЯМР ¹H (CF₃CO₂H), δ, м. д.: 7.54 (1H, с, H-6); 7.14–7.12 (5H, м, H Ar, H-5); 6.93–6.91 (2H, м, H Ar); 6.85–6.83 (2H, м, H Ar); 4.64 (2H, с, SCH₂); 2.78 (3H, с, CH₃); 2.30 (3H, с, CH₃).

Полугидрат этил{[7-метил-2-(4-метилфенил)-6-цианоиндолизин-5-ил]сульфанил}ацетата (2f). К соли **1**, приготовленной из 0.4 г (1.4 ммоль) 7-метил-5-тиоксо-3,5-дигидроиндолизин-6-карбонитрила, добавляют 10 мл абсолютного ДМФА и 0.32 мл (2.9 ммоль) этилового эфира бромуксусной кислоты. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 40 мин. Затем выливают в H₂O, выпавший желтый осадок отфильтровывают, промывают H₂O и небольшим количеством петролейного эфира, высушивают на воздухе. Выход 0.46 г (90%). Т. пл. 115–116 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.07 (1H, с, H-3); 7.59–7.57 (2H, м, H Ar); 7.27 (1H, с, H-8); 7.25–7.23 (2H, м, H Ar); 6.80 (1H, с, H-1); 4.10 (2H, к, *J* = 7.1, CH₂CH₃); 3.75 (2H, с, SCH₂); 2.46 (3H, с, CH₃); 2.41 (3H, с, CH₃); 1.14 (3H, т, *J* = 7.2, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 14.0; 18.4; 21.2; 36.2; 61.2; 93.7; 105.8; 112.5; 114.5; 118.6; 127.5; 129.8; 129.9; 133.1; 135.4; 137.7; 157.1; 169.4. Найдено, %: С 67.50; Н 5.69; N 7.45. C₂₁H₂₀N₂O₂S·0.5H₂O. Вычислено, %: 67.54; Н 5.67; N 7.50.

{[7-Метил-2-(4-метилфенил)-6-цианоиндолизин-5-ил]сульфанил}уксусная кислота (2g). К 0.1 г (0.3 ммоль) соединения **2f** добавляют 2 мл HCl. Перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Соединение **2f** постепенно растворяется, выпадает осадок. Смесь выливают в H₂O. Образовавшийся желтый осадок отфильтровывают, промывают H₂O, высушивают на воздухе. Выход 70 мг (78%). Т. пл. 145–146 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3200 (OH), 2235 (CN), 1720, 1620. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 8.26 (1H, с, H-3); 7.50 (1H, с, H-8); 7.12–7.10 (2H, м, H Ar); 7.10–7.08 (2H, м, H Ar); 6.99 (1H, с, H-1); 3.92 (2H, с, CH₂); 2.52 (3H, с, CH₃); 2.36 (3H, с, CH₃). Найдено, %: С 68.10; Н 4.95; N 8.44. C₁₉H₁₆N₂O₂S. Вычислено, %: С 67.84; Н 4.79; N 8.33.

Гидрат 7-метил-4-(4-метилфенил)-3-оксо-2,3-дигидро[1,3]тиазино[4,3,2-*cd*]индолизин-8-карбонитрила (6). К 0.2 г (0.5 ммоль) индолизина **2g** добавляют 5 мл HCl, кипятят в течение 1.5 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры, выливают в H₂O. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают H₂O, высушивают на воздухе. Продукт дважды хроматографируют на силикагеле, элюент петролейный эфир – EtOAc, 1:1. Выход 80 мг (47%). Т. пл. 175–176 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1615, 1650, 2230. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 7.69–7.67 (2H, м, H Ar); 7.28–7.26 (3H, м, H Ar, H-6); 6.67 (1H, с, H-5); 3.71 (2H, с, CH₂); 2.55 (3H, с, CH₃); 2.43 (3H, с, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 19.1; 21.2; 40.0; 97.9; 113.0; 114.8; 119.2; 123.3; 126.8; 127.2; 131.9; 136.6; 153.0; 181.4. Найдено, %: С 67.81; Н 4.69; N 8.35. C₁₉H₁₄N₂O₂S·H₂O. Вычислено, %: 67.84; Н 4.79; N 8.33.

7-Метил-2-(4-метилфенил)-5-(проп-2-ен-1-ил-сульфанил)индолизин-6-карбонитрил (2h). К соли **1**,

приготовленной из 0.2 г (0.7 ммоль) 7-метил-5-тиоксо-3,5-дигидроиндолизин-6-карбонитрила, добавляют 10 мл ДМФА и 0.12 мл (1.4 ммоль) аллилбромид. Смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре, далее обрабатывают, как в случае соединения **2f**. Выход 0.17 г (74%). Желтый порошок. Т. пл. 115–116 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.13 (1H, с, Н-3); 7.65–7.64 (2H, м, Н Ar); 7.31–7.29 (3H, м, Н Ar, Н-8); 6.83 (1H, с, Н-1); 5.97–5.95 (1H, м, СН); 5.01–4.99 (2H, м, СН₂); 3.77 (2H, д, *J* = 7.2, СН₂); 2.50 (3H, с, СН₃); 2.45 (3H, с, СН₃). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 19.1; 21.2; 40.0; 97.9 (2C); 113.0; 114.8; 119.2; 123.3; 126.8; 127.2; 131.9; 132.5; 136.6; 153.0; 181.4. По данным элементного анализа содержит диметилформаид. Найдено, %: С 73.60; Н 6.00; N 9.50. 3C₂₀H₁₈N₂S·C₃H₇NO. Вычислено, %: С 73.58; Н 5.98; N 9.53.

Рентгеноструктурное исследование соединения 4a. Монокристаллы соединения **4a**, выращенные из MeCN, отобраны с помощью микроскопа. Экспериментальные интенсивности дифракционных отражений получены при комнатной температуре на автоматическом дифрактометре CAD-4 (CuKα-излучение, графитовый монохроматор, ω-сканирование). Параметры элементарной ячейки определены и уточнены по 25 отражениям в интервале углов θ 30–35°. Первичная обработка массива экспериментальных данных проведена по комплексу программ WinGX,^{8a} все последующие расчеты выполнены в рамках комплекса программ

SHELX.^{8b} Кристаллическая структура расшифрована прямыми методами с последующим уточнением позиционных и тепловых параметров в анизотропном приближении для всех неводородных атомов. Полные кристаллографические данные соединения **4a** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1988864).

Список литературы

1. (a) Taurins, A. *Chemistry of Heterocyclic Compounds: Special Topics In Heterocyclic Chemistry*; Wiley, 1976, vol. 30, p. 245. (b) Windgassen, R. J., Jr.; Saunders, W. H.; Boekelheide, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 1459.
2. (a) Kanemasa, S.; Nakamura, S.; Kajigaeshi, S. *Chem. Lett.* **1980**, 9, 947. (b) Kanemasa, S.; Kobira, S.; Kajigaeshi, S. *Chem. Lett.* **1980**, 9, 951. (c) Padwa, A.; Austin, D. J.; Precedo, L.; Zhi, L. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1140.
3. Babaev, E. V.; Vasilevich, N. I.; Ivushkina, A. S. *Beilstein J. Org. Chem.* **2005**, 1. DOI:10.1186/1860-5397-1-9.
4. Пожарский, А. Ф. В кн. *Теоретические основы химии гетероциклов*; Химия: Москва, 1985, с. 36.
5. Kurata, K.; Awaya, H.; Gotou, H.; Tominaga, Y.; Matsuda, Y.; Kobayashi, G. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 33, 3034.
6. Babaev, E. V.; Nevskaya, A. A.; Dlynnikh, I. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, 51, 269. [*Химия гетероцикл. соединений* **2015**, 51, 269.]
7. Gevald, K.; Jansch, H. J. *J. Prakt. Chem.* **1976**, 318, 313.
8. (a) Farrugia, L. J. *J. Appl. Crystallogr.* **1999**, 32, 837. (b) Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, C71, 3.