

УДК 547.233.3'313

СИНТЕЗ 2-(1H-ПИРАЗОЛ-4-ИЛ)- 2H-1,4-БЕНЗОТИАЗИН-3-ОНОВ

К.Г.Назаренко, Н.А.Штиль, **М.О.Лозинский**, А.А.Толмачев*Институт органической химии НАН Украины
02094, г. Киев, ул. Мурманская, 5. E-mail: shnataliya@ukr.net

* Научно-производственный химико-биологический центр

Ключевые слова: 1,4-бензотиазин-3-оны; гидразины; 1,3-дикарбонильные соединения; пиразолы

Разработан метод синтеза ранее неизвестных 2-(1H-пиразол-4-ил)-2H-1,4-бензотиазин-3-онов на основе циклоконденсации гидразинов с продуктами гетерилирования 1,3-дикарбонильных соединений 2-хлор-2H-1,4-бензотиазин-3-онами.

THE SYNTHESIS OF 2-(1H-PYRAZOL-4-YL)-2H-1,4-BENZOTHIAZIN-3-ONES

K.G.Nazarenko, N.A.Shtil, **M.O.Loziński**, A.O.Tolmachov

The method for synthesis of new 2-(1H-pyrazol-4-yl)-2H-1,4-benzothiazines based on the cyclocondensation of hydrazines with heteroarylation products of 1,3-dicarbonyl compounds with 2-chloro-2H-1,4-benzothiazin-3-ones has been developed.

СИНТЕЗ 2-(1H-ПИРАЗОЛ-4-ИЛ)-2H-1,4-БЕНЗОТИАЗИН-3-ОНІВ

К.Г.Назаренко, Н.А.Штиль, **М.О.Лозинський**, А.О.Толмачов

Розроблено метод синтезу раніше невідомих 2-(1H-піразол-4-іл)-2H-1,4-бензотіазин-3-онів на основі циклоконденсації гидразинів з продуктами гетерилування 1,3-дикарбонільних сполук 2-хлоро-2H-1,4-бензотіазин-3-онами.

Для получения сердечно-сосудистых препаратов, антагонистов кальциевых каналов и ингибиторов агрегации тромбоцитов широко применяются 2-арил-2H-1,4-бензотиазин-3-оны [1,2]. На основе взаимодействия 2-хлор-2H-1,4-бензотиазин-3-онов 1 с некоторыми гетероциклами нами были получены и первые представители их 2-гетарильных аналогов 2 [3]. Однако этот метод синтеза ограничивается довольно узким набором π-электроноизбыточных и активированных аминогруппой гетероциклов, которые пригодны для прямого замещения атома хлора в соединениях 1. Для получения новых соединений строения 2 требуется разработка альтернативных подходов, простейшим из которых может быть гетероциклизация производных 1,4-бензотиазин-3-она 3, содержащих в положении 2 остаток 1,3-дикетона или β-кетозфира (схема 1).

Первые представители соединений 3 были недавно синтезированы нами реакцией 1 с пушпульными енаминами и последующим гидролизом образовавшихся продуктов [4]. В настоящей

работе соединения типа 3 мы получили по более удобной одностадийной схеме и использовали для синтеза ранее неизвестных 1,4-бензотиазинонов 2, содержащих при атоме С(2) 4-пиразолильный заместитель.

Нами найдено, что взаимодействие 2-хлор-2H-1,4-бензотиазин-3-онов 1а,б с ацетилацетоном, бензоилацетоном и ацетоуксусным эфиром протекает как С-гетерилирование с образованием мезозамещенных 1,3-дикарбонильных соединений 3а-д (схема 2).

Избирательность этой реакции зависит от природы основания, используемого для генерирования карбаниона из 1,3-дикарбонильных соединений. Так, при использовании метилата натрия, карбоната цезия или гидроксида калия в различных растворителях процесс осложняется значительным осмолением с образованием смеси неидентифицируемых продуктов. В присутствии триэтиламина бензоилацетон гладко гетерилируется в кипящем диоксане, образуя продукты 3а,б с выходами 82 и 85%. Ацетилацетон и ацетоуксус-

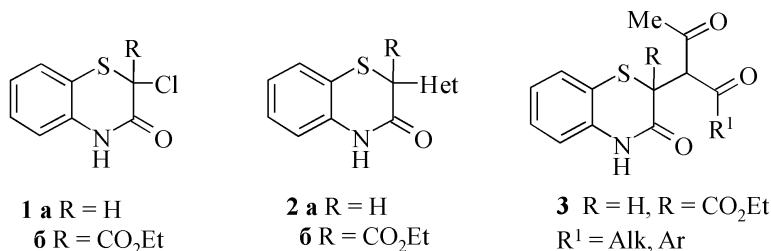


Схема 1

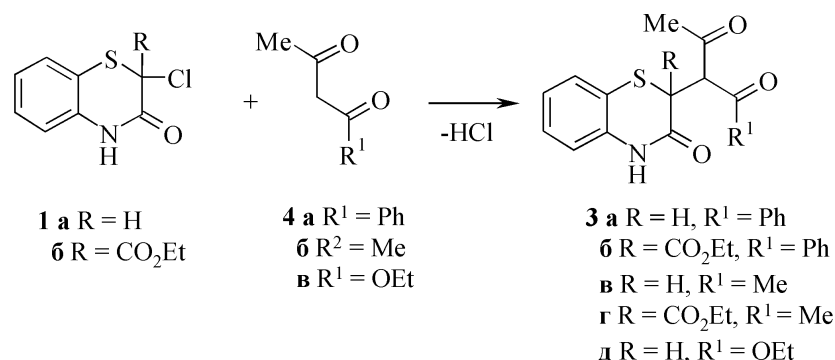


Схема 2

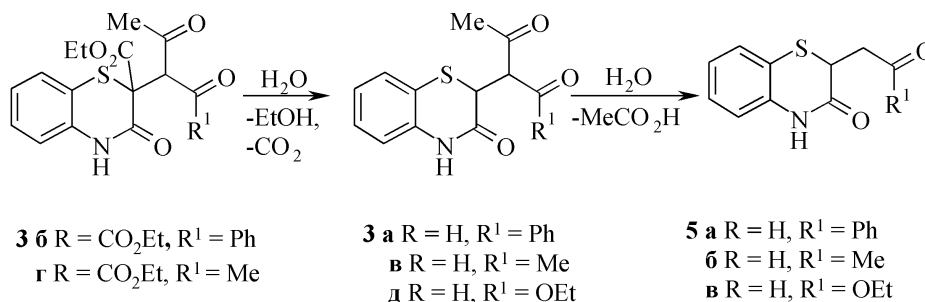


Схема 3

ный эфир в таких условиях с 1а,б не взаимодействуют. Более успешным в этом случае оказалось применение в качестве основания гидроксида натрия в тетрагидрофуране (ТГФ), позволившее синтезировать ряд производных 3в-д с умеренными выходами (54-74%). Следует отметить, что наличие даже небольшого избытка гидроксида натрия приводит к резкому снижению выхода целевых продуктов 3а-д, по-видимому, за счет отщепления ацетильной группы.

Нами выявлено, что все соединения типа 3 под действием оснований легко превращаются в продукты 5 (схема 3). При этом в случае соединений 3б,г, содержащих у атома С(2) группу CO₂Et, такой процесс протекает в две стадии: в первую очередь происходит отщепление карбоксильной группы, а затем и ацетильной. Так, при обработке производного 3б эквимолярным количеством щелочи при комнатной температуре был выделен дикетон 3а, уже полученный нами из соединения 1а и бензоилацетона. Дальнейшее взаимодействие дикетона 3а с основанием сопровождается отщеплением ацетильной группы и образованием кетона 5а.

Неустойчивость соединений типа 3в присутствии оснований предполагает проблематичность

получения из них целевых соединений по классическому методу, основанному на циклоконденсации 1,3-дикарбонильных соединений с гидразинами [5-7]. Тем не менее, как нами установлено, 1,3-дикетоны 3 легко взаимодействуют в кипящем спирте с гидразином или фенилгидразином, образуя 2-пиразолилзамещенные 1,4-бензотиазин-3-оны (6а-г) с выходами 56-74% (схема 4). Взаимодействие соединения 3д с фенилгидразином протекает аналогично и дает 2-(5-метил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразолил-4-ил)-2H-1,4-бензотиазин-3(4H)-он (7) с выходом 72%. И лишь взаимодействие соединения 3д с гидразином протекает малоизбирательно и приводит к смеси неидентифицированных соединений.

Состав и строение синтезированных соединений подтверждены данными элементного анализа, ЯМР ¹H, ¹³C и хромато-масс-спектрами (табл. 1, 2). В частности, в спектре ЯМР ¹H соединения 7 выявлены синглеты метильной группы и протона SCH при 2.18 и 4.82 м.д., мультиплеты ароматических протонов в интервале 6.80-7.73 м.д., а также синглеты эндоциклических групп NH обоих гетероколец при 10.64 и 11.17 м.д. (табл. 2).

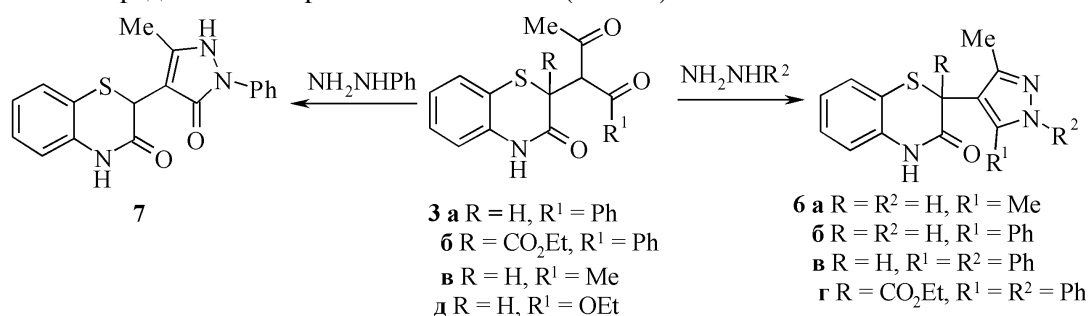


Схема 4

Таблица 1

Характеристика синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, %/Вычислено			Т.пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
5а	C ₁₆ H ₁₃ NO ₂ S	67,84/67,82	4,64/4,62	4,96/4,94	178-179	89
5б	C ₁₁ H ₁₁ NO ₂ S	59,73/59,71	5,03/5,01	6,35/6,33	156-157	85
5в	C ₁₂ H ₁₄ NO ₃ S	55,67/55,68	4,65/4,67	5,89/5,90	132-133	78
6а	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ OS	60,23/60,21	5,07/5,05	16,23/16,20	156-157	67
6б	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ OS	64,25/64,27	4,68/4,70	13,05/13,07	145-146	72
6в	C ₂₄ H ₁₉ N ₃ OS	72,54/72,52	4,84/4,82	10,59/10,57	182-183	56
6г	C ₂₇ H ₂₃ N ₃ O ₃ S	69,08/69,06	4,96/4,94	8,97/8,95	167-168	74
7	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ O ₂ S	64,07/64,08	4,46/4,48	12,42/12,45	149-150	72

Экспериментальная часть

ТГФ для реакций был высушен и перегнан стандартным методом. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C (500 и 125 МГц, соответственно) были измерены на спектрометре Bruker Avance dxh 500 с использованием ДМСО-d₆ в качестве растворителя и ТМС как внутреннего стандарта. Хромато-масс-спектры были измерены на приборе Agilent 1100 Series LC/MSD System.

2-(3-Оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензотиазин-2-ил)-1-фенилбутан-1,3-дион (3а)

Метод А: К раствору бензоилацетона (0,81 г, 5 ммоль) и триэтиламина (0,71 мл, 5,1 ммоль) в

сухом дихлорметане (30 мл) при перемешивании добавляют хлорпроизводное 1а (1,00 г, 5 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при нагревании (40°С) 4 ч, затем охлаждают и промывают водой (2×15 мл). Растворитель упаривают в вакууме, остаток перекристаллизовывают из EtOH. Т.пл. — 207- 208°С [4]. Выход — 92%.

Соединение 3б было получено аналогично из соединений 1б и 4а. Т.пл. — 157-158°С [4]. Выход — 94%.

Метод Б: К раствору соединения 3б (1,99 г, 5 ммоль) в этаноле (30 мл) прибавляют триэтиламин (1,40 мл, 10 ммоль) и нагревают при температуре 50°С в течении 2 ч. Этанол упаривают,

Таблица 2

Параметры хромато-масс-спектров, ЯМР ¹H и ¹³C синтезированных соединений

Соединение	[M+1] ⁺	Спектр ЯМР, δ, м.д., J, (Гц)	
		¹ H	¹³ C
5а	284	2,52 (дд, 1H, J = 6,6, J = 17,4, <u>CH₂</u>), 3,17 (дд, 1H, J = 6,9, J = 17,4, <u>CH₂</u>), 4,08 (т, 1H, J = 6,9, <u>SCH</u>), 6,95-7,04 (м, 2H, Ar), 7,22 (т, 1H, J = 7,7, <u>CH</u>), 7,31 (д, 1H, J = 7,7, <u>CH</u>), 7,53 (т, 2H, J = 7,7, Ar), 7,66 (т, 1H, J = 7,4, <u>CH</u>), 7,98 (д, 2H, J = 7,2, Ar), 10,72 (с, 1H, <u>CONH</u>)	36,6, 37,1, 117,1, 118,7, 122,9, 127,1, 127,4, 128,0, 128,6, 133,3, 136,1, 136,9, 165,9, 195,9
5б	222	2,16 (с, 3H, <u>COCH₃</u>), 2,63 (дд, 1H, J = 6,6, J = 17,1, <u>CH₂</u>), 3,05 (дд, 1H, J = 6,6, J = 17,1, <u>CH₂</u>), 3,84 (т, 1H, J = 6,6, <u>SCH</u>), 6,96-6,99 (м, 2H, Ar), 7,16 (т, 1H, J = 8,1, <u>CH</u>), 7,26 (д, 1H, J = 7,5, <u>CH</u>), 10,59 (с, 1H, <u>CONH</u>)	29,8, 36,2, 41,6, 117,1, 118,6, 123,0, 127,2, 127,5, 136,9, 166,0, 204,4
5в	252	0,97 (т, 3H, J = 7,2, <u>OCH₂CH₃</u>), 2,52 (дд, 1H, J = 6,6, J = 16,2, <u>CH₂</u>), 2,91 (дд, 1H, J = 6,6, J = 16,2, <u>CH₂</u>), 3,66 (к, 2H, J = 7,2, <u>OCH₂CH₃</u>), 3,81 (т, 1H, J = 6,6, <u>SCH</u>), 6,95-7,23 (м, 4H, Ar), 10,68 (с, 1H, <u>CONH</u>)	25,4, 33,5, 37,3, 51,7, 117,2, 118,1, 123,1, 127,3, 127,5, 136,8, 165,5, 170,2
6а	260	2,12 (с, 6H, <u>CH₃+CH₃</u>), 4,75 (с, 1H, <u>SCH</u>), 6,93 (т, 1H, J = 7,5, <u>CH</u>), 6,99 (д, 1H, J = 7,8, <u>CH</u>), 7,14 (т, 1H, J = 7,8, <u>CH</u>), 7,21 (д, 1H, J = 7,5, <u>CH</u>), 10,60 (с, 1H, <u>CONH</u>), 11,97 (уш.с, 1H, <u>NH</u>)	36,5, 107,9, 116,8, 120,3, 122,6, 126,8, 137,4, 165,88
6б	322	2,26 (с, 3H, <u>CH₃</u>), 4,88 (с, 1H, <u>SCH</u>), 6,90-6,99 (м, 2H, Ar), 7,14 (т, 1H, J = 8,2, <u>CH</u>), 7,22 (д, 1H, J = 7,8, <u>CH</u>), 7,32-7,48 (м, 5H, Ar), 10,60 (с, 1H, <u>CONH</u>), 12,85 (с, 1H, <u>NH</u>)	25,5, 36,8, 62,0, 107,20, 117,0, 120,1, 122,8, 126,7, 127,0, 127,5, 127,7, 128,4, 128,9, 133,8, 137,3, 139,4, 150,6, 165,8
6в	398	2,32 (с, 3H, <u>CH₃</u>), 4,65 (с, 1H, <u>SCH</u>), 6,91-6,98 (м, 2H, Ar), 7,15-7,40 (м, 11 H, Ar), 10,76 (с, 1H, <u>CONH</u>)	12,8, 36,7, 112,1, 117,0, 119,6, 122,9, 124,5, 126,7, 127,1, 128,9, 129,0, 129,6, 137,1, 139,3, 142,1, 148,2, 165,4
6г	470	0,97 (т, 3H, J = 7,2, <u>OCH₂CH₃</u>), 2,32 (с, 3H, <u>CH₃</u>), 3,66 (к, 2H, J = 7,2, <u>OCH₂CH₃</u>), 6,82-7,40 (м, 14 H, Ar), 10,61 (с, 1H, <u>CONH</u>)	12,4, 25,5, 35,7, 62,0, 112,0, 117,2, 119,9, 123,2, 125,3, 126,9, 127,4, 129,0, 129,5, 129,2, 137,2, 139,8, 142,0, 148,5, 165,9
7	338	2,18 (с, 3H, <u>CH₃</u>), 4,82 (с, 1H, <u>SCH</u>), 6,80-7,73 (м, 9 H, Ar), 10,64 (с, 1H, <u>CONH</u>), 11,17 (уш.с, 1H, <u>NH</u>)	35,5, 117,0, 120,5, 122,9, 125,2, 127,0, 129,0, 137,3, 165,7

остаток затирають водою (2×15 мл). Осадок офільтровують і перекристалізовують із етанолу. Вихід — 95%.

3-(3-Оксо-3,4-дигідро-2H-1,4-бензотіазин-2-іл)пентан-2,4-дион (Зв). К суспензії NaH (0,12 г, 5 ммоль) і ацетилацетону (0,5 г, 5 ммоль) в сухому ТГФ (30 мл) при перемішуванні додають хлорпроизводне 1а (1,00 г, 5 ммоль). Реакційну суміш перемішують 4 ч, додають воду (15 мл) і нейтралізують HCl до pH ≈ 7,0. Випавший осадок офільтровують і перекристалізовують із 2-PrOH. Т.пл. — 123-124°C [4]. Вихід — 74%.

Соединение 3г было получено аналогично из соединений 1б и 4б. Т.пл. — 154-155°C [4]. Выход — 68%.

Соединение 3д также было получено аналогично из соединений 1а и 4в. Т.пл. — 159-160°C [4]. Выход — 54%.

2-(2-Оксо-2-фенилэтил)-2H-1,4-бензотіазин-3(4H)-он (5а). К раствору соединения 3а (1,63 г, 5 ммоль) в этаноле (30 мл) прибавляют триэтиламин (1,40 мл, 10 ммоль) и нагревают при температуре 50°C в течение 2 ч. Этанол упаривают, остаток затирают водою (2×15 мл). Осадок офільтровують і перекристалізовують із метанолу. Т.пл. — 153-154°C. Вихід — 94%.

Соединения 5б,в были получены аналогично из соединений 3в,д.

2-(3,5-Диметил-1H-пиразол-4-іл)-2H-1,4-бензотіазин-3(4H)-он (6а). К раствору соединения 3а

(1,63 г, 5 ммоль) в этаноле (30 мл) прибавляют гидразингидрат (1 мл). Реакційну суміш кип'ятять 6 ч (контроль по ТСХ), розчинитель упаривають в вакуумі, залишок перекристалізовують із 2-PrOH.

Соединение 6б было получено аналогично из соединения 3а и гидразингидрата.

2-(3-Метил-1,5-дифенил-1H-пиразол-4-іл)-2H-1,4-бензотіазин-3(4H)-он (6в). К раствору соответствующего 1,3-карбонильного соединения 3а (1,63 г, 5 ммоль), 3б (1,99 г, 5 ммоль) или 3д (1,47 г, 5 ммоль) в этаноле (30 мл) прибавляют фенилгидразин (0,54 г, 5 ммоль). Реакційну суміш кип'ятять 4-6 ч (контроль по ТСХ), розчинитель упаривають в вакуумі, залишок перекристалізовують із MeOH.

Соединения 6г, 7 были получены аналогично из соединений 3б,д и фенилгидразина.

Выводы

1. Гетерилирование 1,3-дикарбонильных соединений 2-хлор-1,4-бензотіазин-3-онами является препаративно удобным способом получения 1,3-дикетонів или кетозэфиров с 3-оксо-1,4-бензотіазин-2-ильным заместителем в мезоположении.

2. 2-(1,4-Бензотіазин)-2-іл-1,3-дикарбонильные соединения являются достаточно эффективными реагентами для синтеза ранее неизвестных 2-(пиразол-4-іл)-2H-1,4-бензотіазин-3-онов.

Литература

1. Fujita M., Ota A., Ito S. et al. // *Synthesis*. — 1988. — Vol. 4. — P. 599-604.
2. Пат. JP 60,166,674 (Япония) // С. А. — 1986. — Vol. 104.
3. Nazarenko K.G., Shtil N.A., Chernega A.N. et al. // *Synthesis*. — 2004. — Vol. 8. — P. 1195-1202.
4. Nazarenko K.G., Shtil N.A., Buth S.A. et al. // *Tetrahedron*. — 2008. — Vol. 64. — P. 4478-4485.
5. Gosselin F., O'Shea P., Webster R. et al. // *Synlett*. — 2006. — №19. — P. 3267-3270.
6. Genin M., Biles C., Keiser B. et al. // *J. Med. Chem.* — 2000. — Vol. 43. — P. 1034-1040.
7. Zelenin K., Alekseyev V., Tygysheva A., Yakimovitch S. // *Tetrahedron*. — 1995. — Vol. 51. — P. 11251-11256.

Надійшла до редакції 05.11.2010 р.