

И. В. Украинаец¹, Л. А. Петрушова¹, Г. Сим², Л. А. Гриневич¹

СИНТЕЗ И ПРОСТРАНСТВЕННОЕ СТРОЕНИЕ ЭТИЛ-4-ГИДРОКСИ-1-ФЕНИЛ-2,2-ДИОКСО-1*H*-2λ⁶,1- БЕНЗОТИАЗИН-3-КАРБОКСИЛАТА

¹ Национальный фармацевтический университет, Украина, Харьков.² Дальневосточный государственный медицинский университет, Россия, Хабаровск.

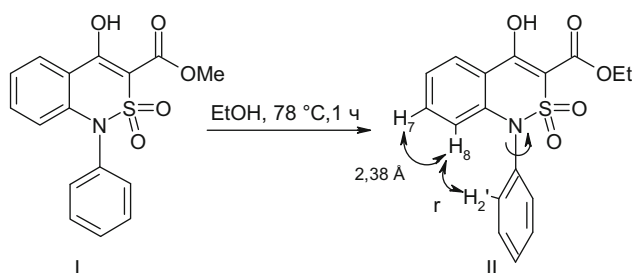
Обнаружено, что метил-4-гидрокси-1-фенил-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксилат способен вступать в реакцию переэтерификации уже при кристаллизации из этилового спирта, превращаясь при этом в соответствующий этиловый эфир. Изучены особенности пространственного строения полученного соединения. В частности, с помощью спектроскопии ЯМР ¹H и рентгеноструктурного анализа установлено, что в растворе 1-*N*-фенильный заместитель расположен под углом около 60° к плоскости, образованной аминофенилкарбинольным фрагментом 2,1-бензотиазина, тогда как в кристалле за счет эффектов упаковки этот угол возрастает до 80°.

Ключевые слова: 4-гидрокси-2,1-бензотиазины; переэтерификация; сложные эфиры; рентгеноструктурный анализ.

Сложные эфиры 4-гидрокси-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоновых кислот представляют интерес не только как высокоэффективные анальгетики [1], но и как основа синтеза разнообразных амидированных производных с широким спектром биологических свойств [2–4]. При разработке препаративного способа получения этих соединений отмечалось, что доступные алкил-2-(2-алкоксикарбонилфенилсульфамойл)ацетаты для успешного замыкания в соответствующие 2,1-бензотиазины требуют применения достаточно мощных оснований типа алкоголятов натрия и, кроме того, проявляют повышенную склонность к переэтерификации, о чём не следует забывать, выбирая спирт для приготовления катализатора [1]. В противном случае гетероциклизация приведёт к образованию смеси алкиловых эфиров той или иной 4-гидрокси-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоновой кислоты, что далеко не всегда приемлемо.

В процессе дальнейших исследований выяснилось, что обмену алкоксильными группами подвержены не только промежуточные алкил-2-(2-алкоксикарбонилфенилсульфамойл)ацетаты, но и получаемые из них конечные алкил-4-гидрокси-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксилаты. Причем, если в случае первых переэтерификация проходит в избытке спирта и в присутствии сильных оснований (т.е. в классических для этого типа реакций условиях [5] и, следовательно, вполне закономерно), то для вторых данное превращение неожиданно легко стало возможным при обычной кристаллизации из спирта без добавления каких-либо катализаторов. Так, в частности, метил-4-гидрокси-1-фенил-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксилат (I) примерно на 30 % (по данным спектра ЯМР ¹H образующегося продукта) превращается в свой этиловый аналог (II) уже после кратковременного (3–5 мин) кипячения в этаноле. После увеличения продолжительности обработки кипящим этанолом до 1 ч

трансформация метилового эфира в этиловый проходит полностью.



Интересно, что в химии очень близких по строению сложных эфиров 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот, отличающихся только лишь наличием в положении 2 бицикла карбонильной группы вместо сульфонильной, данное свойство не наблюдалось, несмотря на гораздо более высокую реакционную способность их алкоксикарбонильных фрагментов [2, 6]. Это обстоятельство позволяет предположить, что склонность к относительно легкой переэтерификации, по крайней мере, у метиловых эфиров 4-гидрокси-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоновых кислот обусловлена присутствием именно сульфонильных групп. Очевидно, их мощное акцидифицирующее влияние [7] настолько сильно повышает 4-ОН-кислотность, что появляется способность протонировать атом кислорода карбонила, увеличивать тем самым эффективный положительный заряд на его углеродном атоме и, как результат, запускать обычный механизм переэтерификации [5]. Другими словами, в рассматриваемом нами примере, скорее всего, имеет место один из вариантов автокатализа, когда исходный реагент одновременно является и катализатором протекающей реакции.

В принципе, теоретически нельзя исключать и возможность переэтерификация эфира (I) в таутомерной 4-оксоформе — у кетоэфиров, как известно [8], обмен спиртовых групп происходит количественно в сход-

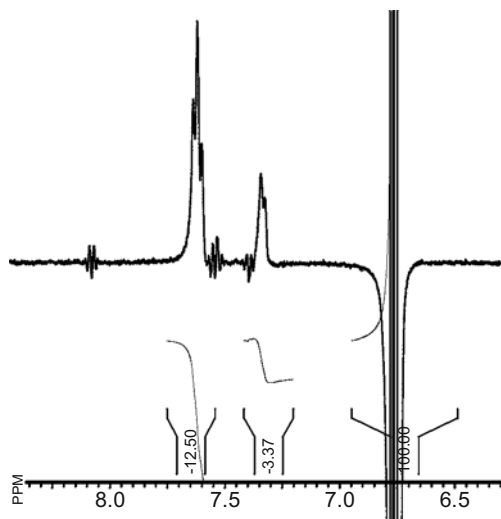


Рис. 1. Эффекты стационарного гомоядерного ЯЭО, возникающие в спектре ЯМР ^1H эфира (II) при дополнительном облучении сигнала протона Н-8 (6,77 м.д.).

ных условиях и также не требует катализаторов. Однако существование 2,1-бензотиазинов в 4-оксоформе было однозначно подтверждено только в случае незамещённых в положении 3 [1, 9 – 11], 3-алкил-, 3-арил- [10] или 3-хлор- [12] производных. Для сложных эфиров 4-гидрокси-2,2-диоксо-1*H*-2*λ*⁶,1-бензотиазин-3-карбоновых кислот, находящихся как в растворе, так и в кристаллическом состоянии, пока удалось зафиксировать исключительно 4-ОН-формы [1, 13, 14]. Поэтому рассмотренный выше механизм переэтерификации посредством автокатализа всё же представляется более вероятным.

В спектре ЯМР ^1H эфира (II) обращает на себя внимание тот факт, что сигнал одного из ароматических протонов расположен в существенно более сильном поле, чем сигналы остальных ароматических протонов. Вполне очевидно, что данный сильнополюсный сигнал отвечает протону Н-8 бензотиазинового фрагмента молекулы, который попадает в область экрани-

Таблица 1
Длины связей (Å) в структуре этилового эфира II

Связь	<i>l</i> , Å	Связь	<i>l</i> , Å
S(1)-O(4)	1,420(2)	S(1)-O(5)	1,424(2)
S(1)-N(1)	1,649(2)	S(1)-C(8)	1,738(2)
N(1)-C(1)	1,418(2)	N(1)-C(12)	1,446(2)
O(1)-C(7)	1,331(2)	O(2)-C(9)	1,221(2)
O(3)-C(9)	1,320(3)	O(3)-C(10)	1,441(3)
C(1)-C(2)	1,382(3)	C(1)-C(6)	1,405(3)
C(2)-C(3)	1,383(3)	C(3)-C(4)	1,376(3)
C(4)-C(5)	1,364(3)	C(5)-C(6)	1,409(3)
C(6)-C(7)	1,437(3)	C(7)-C(8)	1,376(3)
C(8)-C(9)	1,454(3)	C(10)-C(11A)	1,513(4)
C(10)-C(11B)	1,524(4)	C(12)-C(13)	1,375(3)
C(12)-C(17)	1,375(3)	C(13)-C(14)	1,384(3)
C(14)-C(15)	1,366(3)	C(15)-C(16)	1,372(3)
C(16)-C(17)	1,381(3)		

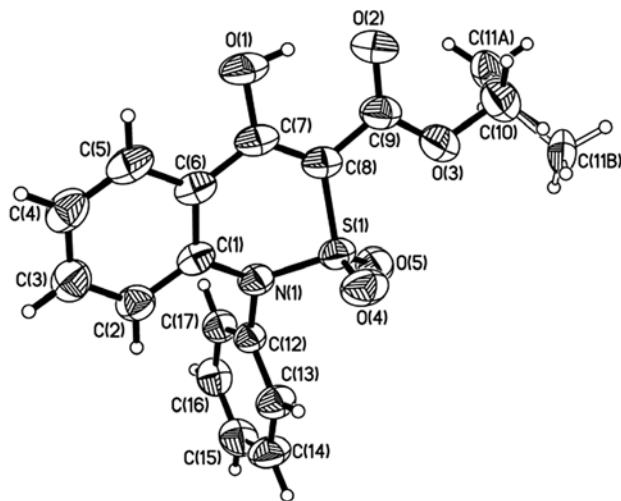


Рис. 2. Строение молекулы эфира (II) в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50 % вероятностью.

рования кольцевыми токами *N*-фенильного заместителя. Испытывая пространственные помехи со стороны протона Н-8, *N*-фенильное ядро должно находиться под достаточно большим углом к плоскости гетероциклического фрагмента молекулы. Для установления его более точной ориентации мы произвели эксперимент по ядерному эффекту Оверхаузера (ЯЭО) с дополнительным облучением сигнала протона Н-8, имеющего химический сдвиг 6,77 м.д. В результате этого эксперимента наблюдается возрастание интенсивностей сигналов соседнего с насыщаемым протоном Н-7 и *орто*-протонов *N*-фенильного заместителя (рис. 1).

Величина стационарного ЯЭО, как известно, в основном определяется расстоянием между протоном,

Таблица 2
Валентные углы (град.) в структуре этилового эфира II

Валентный угол	ω , град.	Валентный угол	ω , град.
O(4)-S(1)-O(5)	117,49(9)	O(4)-S(1)-N(1)	110,50(9)
O(5)-S(1)-N(1)	106,20(9)	O(4)-S(1)-C(8)	108,64(9)
O(5)-S(1)-C(8)	112,68(9)	N(1)-S(1)-C(8)	99,86(9)
C(1)-N(1)-C(12)	119,9(2)	C(1)-N(1)-S(1)	120,7(1)
C(12)-N(1)-S(1)	116,9(1)	C(9)-O(3)-C(10)	119,3(2)
C(2)-C(1)-C(6)	119,9(2)	C(2)-C(1)-N(1)	120,7(2)
C(6)-C(1)-N(1)	119,4(2)	C(1)-C(2)-C(3)	120,2(2)
C(4)-C(3)-C(2)	120,7(2)	C(5)-C(4)-C(3)	119,7(2)
C(4)-C(5)-C(6)	121,3(2)	C(1)-C(6)-C(5)	118,1(2)
C(1)-C(6)-C(7)	120,4(2)	C(5)-C(6)-C(7)	121,4(2)
O(1)-C(7)-C(8)	121,2(2)	O(1)-C(7)-C(6)	114,6(2)
C(8)-C(7)-C(6)	124,2(2)	C(7)-C(8)-C(9)	120,8(2)
C(7)-C(8)-S(1)	119,1(2)	C(9)-C(8)-S(1)	119,3(2)
O(2)-C(9)-O(3)	123,5(2)	O(2)-C(9)-C(8)	122,6(2)
O(3)-C(9)-C(8)	113,9(2)	O(3)-C(10)-C(11A)	107,6(2)
O(3)-C(10)-C(11B)	103,7(2)	C(13)-C(12)-C(17)	121,3(2)
C(13)-C(12)-N(1)	120,0(2)	C(17)-C(12)-N(1)	118,7(2)
C(12)-C(13)-C(14)	118,9(2)	C(15)-C(14)-C(13)	120,1(2)
C(14)-C(15)-C(16)	120,8(2)	C(15)-C(16)-C(17)	119,8(2)
C(12)-C(17)-C(16)	119,1(2)		

для которого этот эффект наблюдается, и насыщаемым протоном. Если в молекуле присутствуют протоны, расстояние между которыми известно, и для них определена величина ЯЭО ($\eta_{\text{ст}}$), то можно рассчитать расстояние между другими протонами, для которых известна только величина ЯЭО ($\eta_{\text{х}}$). Для приблизительного расчета можно воспользоваться тем, что зависимость величины ЯЭО от расстояния между протонами обратно пропорциональна шестой степени расстояния между ними:

$$\eta = k/r^6,$$

где k — коэффициент пропорциональности, r — расстояние между протонами, для которых наблюдается ЯЭО.

Если в молекуле одно из межпротонных расстояний известно, то для расчета величины неизвестного межпротонного расстояния можно воспользоваться формулой:

$$\frac{\eta_{\text{ст}}}{\eta_{\text{х}}} = \frac{r_{\text{х}}^6}{r_{\text{ст}}^6}.$$

Несложный расчет показывает, что, исходя из наблюдаемых нами в эксперименте величин ЯЭО ($\eta_{\text{ст}} = 12,50\%$ и $\eta_{\text{х}} = 3,37\%$), а также из того, что типичное расстояние между *орто*-протонами бензольного ядра ($r_{\text{ст}}$) составляет $2,38 \text{ \AA}$, расстояние между протоном Н-2' *N*-фенильного заместителя и протоном Н-8 гетероцикла должно быть близким к 3 \AA . Такому расстоянию отвечает угол между плоскостями *N*-фенильного и аминифенилкарбинольного фрагментов 2,1-бензотиазина, близкий к 60° .

Понятно, что *N*-фенильный заместитель не статичен и находится в движении вокруг связи *N*-С. В кристалле его разворот относительно бицикла за счет эффектов упаковки наверняка будет даже больше, чем в растворе. Что это действительно так, полностью подтвердило проведенное нами рентгеноструктурное исследование (рис. 2, табл. 1 и 2). При этом установлено, что фенильный заместитель при атоме азота эфира (II) заметно развернут относительно эндоциклической связи С(1)-N(1) [торсионный угол С(1)-N(1)-С(12)-С(17) достигает $80,1(2)^\circ$]. Стерическое отталкивание между атомами *N*-фенильного и бициклического фрагментов (укороченный внутримолекулярный контакт Н(2)···С(12) $2,53 \text{ \AA}$ при сумме вандерваальсовых радиусов [15] $2,87 \text{ \AA}$) способствует, по-видимому, удлинению связей С(1)-N(1) до $1,418(2) \text{ \AA}$ и N(1)-С(12) до $1,446(2) \text{ \AA}$ по сравнению с их средними значениями $1,375$ и $1,426 \text{ \AA}$ соответственно.

Кроме того, найдено, что дигидротиазиновый гетероцикл эфира (II) находится в конформации, промежуточной между "твист-ванной" и "софой" (параметры складчатости [16]: $S = 0,57$, $\Theta = 51,2^\circ$, $\Psi = 26,3^\circ$). Отклонения атомов S(1) и C(8) от среднеквадратичной плоскости остальных атомов цикла составляют $0,79$ и $0,26 \text{ \AA}$ соответственно. СОО-фрагмент этоксикарбинольного заместителя при атоме С(8) практически ко-

планарен эндоциклической двойной связи [торсионный угол С(7)-С(8)-С(9)-О(2) составляет $-6,9(3)^\circ$], что, очевидно, стабилизировано внутримолекулярной водородной связью О(1)-Н···О(2): Н···О $1,73 \text{ \AA}$, О-Н···О 157° . Образование О-Н···О водородной связи приводит к удлинению связей О(2)-С(9) до $1,221(2) \text{ \AA}$ и С(7)-С(8) до $1,376(3) \text{ \AA}$ по сравнению с их средними значениями [17] $1,210$ и $1,326 \text{ \AA}$ соответственно. Этильная группа сложноэфирного заместителя находится в *ар*-конформации относительно связи С(8)-С(9) [торсионный угол С(10)-О(3)-С(9)-С(8) составляет $-178,4(2)^\circ$] и разупорядочена по 2 положениям (А и В) с равновероятной заселенностью вследствие вращения вокруг связи О(3)-С(10). В конформере А этильная группа расположена практически ортогонально плоскости карбоксильного фрагмента, а в конформере В находится в конформации, промежуточной между *гас* и *ар*-относительно связи С(9)-О(3) [торсионный угол С(9)-О(3)-С(10)-С(11) составляет $-81,9(3)^\circ$ в конформере А и $156,7(3)^\circ$ в В]. Атом азота гетероцикла имеет пирамидальную конфигурацию, сумма центрированных на нем валентных углов составляет 357° .

Экспериментальная химическая часть

Спектр ЯМР ^1H регистрировали на спектрометре Varian Mercury-400 (США), рабочая частота 400 МГц , растворитель ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. Эксперименты по ЯЭО проводили на том же приборе при дополнительном облучении сигнала выбранного протона в течение 4 с перед подачей возбуждающего импульса. Интенсивность ЯЭО определяли относительно интенсивности подавляемого сигнала. Элементный анализ проводили на микроанализаторе EuroVector EA-3000 (Великобритания). Данные элементного анализа соответствуют вычисленным. Температуру плавления определяли в капилляре на цифровом анализаторе точки плавления SMP10 Stuart (Великобритания). Исходный метиловый эфир (I) получали по известной методике [1].

Этил-4-гидрокси-1-фенил-2,2-диоксо-1H-2 λ^6 ,1-бензотиазин-3-карбоксилат (II). Раствор $3,31 \text{ г}$ ($0,01$ моль) метилового эфира (I) в 15 мл этанола кипятят 1 ч , после чего охлаждают и помещают в морозильный шкаф при температуре -20°C на 5 ч . Выделившиеся бесцветные кристаллы этилового эфира (II) отфильтровывают, сушат. Выход $3,21 \text{ г}$ (93%). $T_{\text{пл}}$ $160 - 162^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J, Гц): $13,29$ (с, 1H, 4-OH); $8,11$ (д, J $7,6 \text{ Гц}$, 1H, H-5); $7,60 - 7,68$ (4H, м, H-7,3',4',5'); $7,35 - 7,30$ (3H, м, H-6,2',6'); $6,77$ (д, J $8,1 \text{ Гц}$, 1H, H-8); $4,42$ (к, J $7,0 \text{ Гц}$, 2H, ОСН $_2$); $1,30$ (т, J $7,0 \text{ Гц}$, 3H, СН $_3$).

Рентгеноструктурное исследование этил-4-гидрокси-1-фенил-2,2-диоксо-1H-2 λ^6 ,1-бензотиазин-3-карбоксилата (II). Кристаллы этилового эфира II (С $_{17}$ Н $_{15}$ NO $_5$ S, M $345,36$) моноклинные (этанол), при 20°C $a = 11,505(2)$; $b = 9,4125(9)$; $c = 16,543(2) \text{ \AA}$; $\beta = 107,86(1)^\circ$; $V = 1705,0(3) \text{ \AA}^3$; $Z = 4$; пространствен-

ная группа $P2_1/n$; $d_{\text{выч}} = 1,345 \text{ г/см}^3$; $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0,216 \text{ мм}^{-1}$; $F(000) = 720$. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 16555 отражений (4937 независимых, $R_{\text{int}} = 0,040$) измерены на дифрактометре Xcalibur-3 (MoK α излучение, CCD-детектор, графитовый монохроматор, ω -сканирование, $2\theta_{\text{макс}} = 60^\circ$).

Структура расфигурована прямым методом по комплексу программ SHELXTL [18]. При уточнении структуры налагались ограничения на длину связи разупорядоченной этильной группы (1,54 Å). Положения атомов водорода выявлены из разностного синтеза электронной плотности и уточнены по модели “наездника” с $U_{\text{изо}} = nU_{\text{эКВ}}$ неводородного атома, связанного с данным водородным ($n = 1,5$ для метильной группы и $n = 1,2$ для остальных атомов водорода). Атом водорода, участвующий в образовании O-H...O водородной связи, уточнен в изотропном приближении. Структура уточнена по F^2 полноматричным методом наименьших квадратов в анизотропном приближении для неводородных атомов до $wR_2 = 0,146$ по 4867 отражениям ($R_1 = 0,055$ по 2957 отражениям с $F > 4\sigma(F)$, $S = 0,961$). Межатомные расстояния и валентные углы представлены в табл. 1 и 2 соответственно. Полная кристаллографическая информация по этиловому эфиру (II) депонирована в Кембриджском банке структурных данных, депонент № CCDC 1027751.

ЛИТЕРАТУРА

1. I. V. Ukrainets, L. A. Petrushova and S. P. Dzyubenko, *Chem. Heterocycl. Compounds*, **49**(9), 1378 – 1383 (2013).
2. I. V. Ukrainets, L. A. Petrushova, S. P. Dzyubenko and G. Sim, *Chem. Heterocycl. Compounds*, **50**(1), 103 – 110 (2014).
3. И. В. Украинец, Л. А. Петрушова, С. П. Дзюбенко, *Журн. орган. фарм. химии*, **12**(2), 53 – 58 (2014).
4. I. V. Ukrainets, L. A. Petrushova, S. P. Dzyubenko and Liu Yangyang, *Chem. Heterocycl. Compounds*, **50**(4), 564 – 572 (2014).
5. П. Сайкс, *Механизмы реакций в органической химии*, Химия, Москва (1991), сс. 266 – 268.
6. I. V. Ukrainets, L. V. Sidorenko, E. N. Svechnikova and O. V. Shishkin, *Chem. Heterocycl. Compounds*, **43**(10), 1275 – 1279 (2007).
7. Х. Беккер, Г. Домшке, Э. Фангхенель и др., *Органикум*, Т. 2, Мир, Москва (1992), сс. 294 – 295.
8. К. Бюлер, Д. Пирсон, *Органические синтезы*, Ч. 2, Мир, Москва (1973), сс. 297 – 298.
9. I. V. Ukrainets, L. A. Petrushova, S. P. Dzyubenko and Liu Yangyang, *Chem. Heterocycl. Compounds*, **50**(7), 1047 – 1052 (2014).
10. Moon-Kook Jeon, Myung-Su Kim, Jeong-Jin Kwon, et al., *Tetrahedron*, **64**(38), 9060 – 9072 (2008).
11. M. Shafiq, M. Zia-ur-Rehman, I. U. Khan, et al., *J. Chil. Chem. Soc.*, **56**(1), 527 – 531 (2011).
12. M. Shafiq, M. N. Tahir, W. T. A. Harrison, et al., *Acta Crystallogr.*, **E69**, o165 (2013).
13. S. V. Shishkina, I. V. Ukrainets, and L. A. Petrushova, *Acta Crystallogr.*, **E69**, o1698 (2013).
14. И. В. Украинец, Л. А. Петрушова, Н. Л. Березнякова, *Хим.-фарм. журн.*, **49**(8), 25 – 28 (2015); *Chem. Pharm. J.*, **49**(8), 519 – 522 (2015).
15. Ю. В. Зефилов, *Кристаллография*, **42**(5), 936 – 958 (1997).
16. N. S. Zefirov, V. A. Palyulin, and E. E. Dashevskaya, *J. Phys. Org. Chem.*, **3**(3), 147 – 154 (1990).
17. H.-B. Burgi and J. D. Dunitz, *Structure correlation*, Vol. 2, VCH, Weinheim (1994), pp. 741 – 784.
18. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, **A64**, 112 – 122 (2008).

Поступила 13.10.14

SYNTHESIS AND SPATIAL STRUCTURE OF ETHYL-4-HYDROXY-1-PHENYL-2,2-DIOXO-1H-2λ₆,1-BENZOTHIAZINE-3-CARBOXYLATE

I. V. Ukrainets¹, L. A. Petrushova¹, G. Sim², and L. A. Grinevich¹

¹ National University of Pharmacy, 61000 Kharkiv, Ukraine

² Far East State Medical University, Khabarovsk, 680000 Russia

It has been found that methyl 4-hydroxy-1-phenyl-2,2-dioxo-1H-2λ₆,1-benzothiazine-3-carboxylate can undergo the reaction of trans-esterification already when crystallizing from ethyl alcohol, with transformation into the corresponding ethyl ester. Peculiarities of the spatial structure of the obtained compound were studied. In particular, it was determined with the help of ¹H NMR spectroscopy and x-ray diffraction analysis that 1-N-phenyl substituent in solution is arranged at an angle of about 60° to the plane formed by the aminophenylcarbinol fragment of 2,1-benzothiazine, whereas in the crystal this angle increases to 80° due to the effects of packing.

Keywords: 4-hydroxy-2,1-benzothiazines; trans-esterification; esters; x-ray diffraction analysis.