

СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 5-АЦЕТИЛ-4-ГИДРОКСИ-2*H*-1,3-ТИАЗИН-2,6(3*H*)-ДИОНА

© 2019 г. А. В. Великородов^а, * А. С. Зухайраева^а, В. П. Осипова^б, М. А. Половинкина^с

^а ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет», 414000, Россия, г. Астрахань, пл. Шаумяна 1
*e-mail: avelikorodov@mail.ru

^б ФГБУН «ФИЦ Южный научный центр РАН», 344006, Россия, г. Ростов-на-Дону, пр. Чехова 41

^с ФГБОУ ВО «Астраханский государственный технический университет»,
414056, Россия, г. Астрахань, ул. Татищева 16

Поступила в редакцию 03 июля 2019 г.

После доработки 10 ноября 2019 г.

Принята к публикации 19 ноября 2019 г.

Взаимодействием 5-ацетил-4-гидрокси-2*H*-1,3-тиазин-2,6(3*H*)-диона с циклогексил- и бензил-*N*-(4-аминофенил)карбаматами при кипячении в этаноле в присутствии каталитического количества ледяной уксусной кислоты получены соответствующие циклогексил (бензил) *N*-(4-{{(E)-1-(4-гидрокси-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2*H*-1,3-тиазин-5-ил)этилиден}амино}фенил)карбаматы. Кипячение полученных оснований Шиффа в диметилформамиде в течение двух часов сопровождается выделением СОС и образованием бензил (циклогексил) *N*-{4-[6-метил-2,4-диоксо-3,4-дигидро-1(2*H*)-пиримидинил]фенил}карбамагов. Конденсация 5-ацетил-4-гидрокси-2*H*-1,3-тиазин-2,6(3*H*)-диона с 1,2-фенилендиамином в 2-пропанол с последующим добавлением 5-[4-бром(нитро)-фенил]-2-фуранкарбальдегидов и трифторуксусной кислоты приводит к получению 5-(2-{{5-[4-бром(нитро)фенил]-2-фурил}}-2,3-дигидро-1*H*-1,5-бензодиазепин-4-ил)-4-гидрокси-2*H*-1,3-тиазин-2,6(3*H*)-дионов. Конденсацией 5-ацетил-4-гидрокси-2*H*-1,3-тиазин-2,6(3*H*)-диона с 5-[4-бром(нитро)фенил]-2-фуранкарбальдегидами в хлороформе в присутствии каталитических количеств пиридина и пиперидина получены 5-((E)-3-{{5-[4-бром(нитро)фенил]-2-фурил}}-2-пропеноил)-4-гидрокси-2*H*-1,3-тиазин-2,6(3*H*)-дионы.

Ключевые слова: 5-ацетил-4-гидрокси-2*H*-1,3-тиазин-2,6(3*H*)-дион, алкил *N*-(4-аминофенил)карбаматы, алкил *N*-(4-{{(E)-1-(4-гидрокси-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2*H*-1,3-тиазин-5-ил)этилиден}амино}фенил)карбаматы, алкил *N*-{4-[6-метил-2,4-диоксо-3,4-дигидро-1(2*H*)-пиримидинил]фенил}карбаматы, 5-(2-{{5-[4-бром(нитро)фенил]-2-фурил}}-2,3-дигидро-1*H*-1,5-бензодиазепин-4-ил)-4-гидрокси-2*H*-1,3-тиазин-2,6(3*H*)-дионы, 5-((E)-3-{{5-[4-бром(нитро)фенил]-2-фурил}}-2-пропеноил)-4-гидрокси-2*H*-1,3-тиазин-2,6(3*H*)-дионы.

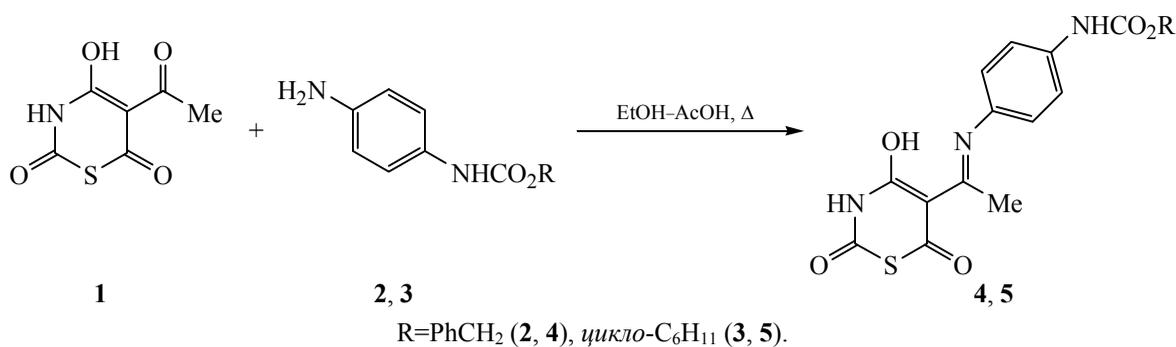
DOI: 10.1134/S0514749219120127

Ранее был разработан простой и эффективный способ получения 5-ацетил-4-гидрокси-2*H*-1,3-тиазин-2,6(3*H*)-диона (**1**) конденсацией малоновой кислоты, тиоцианата калия и уксусного ангидрида в ледяной уксусной кислоте [1], изучены его реакции с *N*-нуклеофилами и исследована биологическая активность полученных продуктов. Среди иминотиазинов и замещенных 1,5-бензодиазепинов найдены вещества, обладающие противоопухолевой, противосудорожной и анальгезирующей активностью [2]. В этой связи синтез новых производных 5-ацетил-4-гидрокси-2*H*-1,3-тиазин-2,6(3*H*)-диона представляет значительный практический интерес.

Нами изучены реакции конденсации тиазина **1** с бензил- и циклогексил *N*-(4-аминофенил)карбаматами (**2**, **3**) [3] в этаноле в присутствии каталитического количества ледяной АсОН, осуществляя мониторинг за ходом реакции методом тонкослойной хроматографии. Установлено, что реакция завершается через 7 ч и приводит к образованию бензил (циклогексил) *N*-(4-{{(E)-1-(4-гидрокси-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2*H*-1,3-тиазин-5-ил)этилиден}амино}фенил)карбамагов (**4**, **5**) с выходами 94–95% (схема 1).

Строение иминотиазинов **4**, **5** подтверждено методами ИК, ЯМР ¹H, ¹³C спектроскопии, а их состав – данными элементного анализа.

Схема 1.



В спектрах ЯМР ¹H иминотиазинов **4**, **5** присутствуют синглетные сигналы протонов группы OH (δ 12.53–12.59 м.д.), группы NH (δ 11.52–11.54 м.д.), атомов водорода метильной группы (δ 1.95–1.96 м.д.), а также сигналы протонов алкоксикарбониламинофенильного заместителя у иминного атома азота.

В спектрах ЯМР ¹³C соединений **4**, **5** помимо сигналов атомов углерода алкоксикарбониламинофенильного фрагмента наблюдаются сигналы атома углерода группы C=N (δ 179.9–180.0 м.д.), атома C⁵ (δ 98.5–98.6 м.д.), атомов углерода групп C=O тиазина (δ 173.5–173.7, 163.1–163.5 м.д.), а также атома C⁴, связанного с группой OH (δ 168.3–168.6 м.д.).

Известно, что иминотиазины при нагревании в диметилформамиде способны отщеплять COS с образованием 1-замещенных урацилов [4].

Как и ожидалось, нагревание иминотиазинов **4**, **5** в диметилформамиде сопровождалось интенсивным выделением оксида-сульфида углерода и образованием бензил (циклогексил) *N*-{4-[6-метил-2,4-диоксо-3,4-дигидро-1(2*H*)-пиримидинил]фенил}-карбаматов (**6**, **7**) с выходами 89–90% (схема 2).

Образование соединений **6**, **7**, вероятно, происходит в результате циклизации интермедиата **Б**, образующегося, в свою очередь, из интермедиата **А** (схема 3).

Строение 1-замещенных урацилов **6**, **7** подтверждено методами ИК, ЯМР ¹H, ¹³C спектроскопии, масс-спектрометрии, а их состав – данными элементного анализа.

В спектрах ЯМР ¹H соединений **6**, **7** помимо сигналов других протонов присутствуют синглетные сигналы протона NH группы пиримидинового

Схема 2.

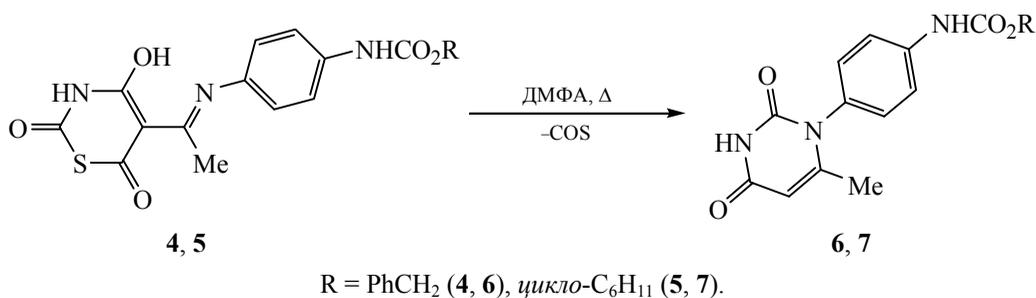
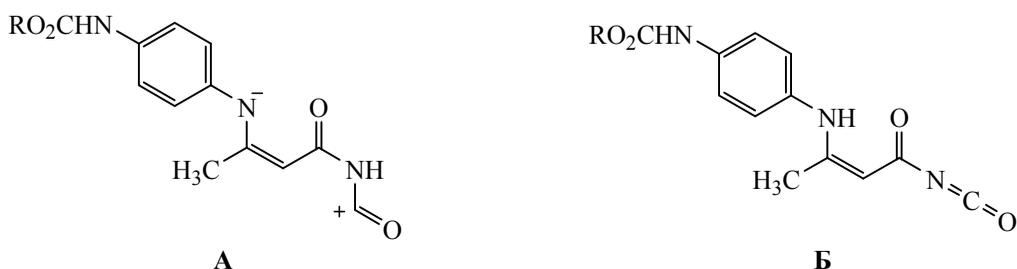


Схема 3.



кольца (δ 11.27 м.д.), протона при атоме C^5 (δ 5.60–5.63 м.д.), а также метильной группы при атоме C^6 (δ 1.76–1.77 м.д.).

В спектрах ЯМР ^{13}C этих соединений наблюдаются характерные сигналы атомов углерода C^5 (δ 100.8–100.9 м.д.), C^2 (δ 154.2–154.3 м.д.), C^4 (δ 162.7–162.9 м.д.), C^6 (δ 152.1–152.4 м.д.), а также метильной группы при атоме C^6 (δ 20.5 м.д.) [5].

Известно, что 5-ацетил-4-гидрокси-2*H*-1,3-тиазин-2,6(3*H*)-дион (**1**) вступает в реакцию трехкомпонентной конденсации с 1,2-фенилендиамином и альдегидами или кетонами в присутствии каталитического количества трифторуксусной кислоты при нагревании в 2-пропанол с образованием замещенных 1,5-бензодиазепинов [4]. В качестве альдегидов были использованы насыщенные и ненасыщенные алифатические, ароматические и гетероциклические альдегиды. Из кетонов в данное превращение были введены только ацетон и циклогексанон.

С целью получения других замещенных 1,5-бензодиазепинов и изучения границ применения данной реакции нами изучена трехкомпонентная конденсация 5-ацетил-4-гидрокси-2*H*-1,3-тиазин-2,6(3*H*)-диона (**1**) с 1,2-фенилендиамином и кетонами – ацетофеноном, метил *N*-(4-ацетилфенил)-карбаматом, альдегидами – 5-[4-бром(нитро)фенил]-2-фуранкарбальдегидами в 2-пропанол в присутствии трифторуксусной кислоты.

Установлено, что в случае применения ацетофенонов реакция останавливается на стадии образования иминотиазина **8**, образующегося с выходом 96% (схема 4).

Параметры ИК, ЯМР 1H , масс-спектров и температура плавления 5-[(2-аминофенил)этанамидоил]-4-гидрокси-2*H*-1,3-тиазин-2,6(3*H*)-диона (**8**) не противоречат литературным данным [2, 4].

Такой результат реакции, вероятно, обусловлен значительными стерическими препятствиями кар-

бонильной группы ацетофенонов по сравнению с альдегидами, алифатическими, и алициклическими кетонами.

В то же время трехкомпонентная конденсация тиазина **1**, 1,2-фенилендиамина и 5-[4-бром(нитро)фенил]-2-фуранкарбальдегидов (**9**, **10**) в аналогичных условиях приводит к получению 5-(2-{5-[4-бром(4-нитро)фенил]-2-фурил}-2,3-дигидро-1*H*-1,5-бензодиазепин-4-ил)-4-гидрокси-2*H*-1,3-тиазин-2,6(3*H*)-дионов (**11**, **12**) с выходами 85–86% (схема 5).

Реакция, вероятно, протекает через образование 5-[(2-аминофенил)этанамидоил]-4-гидрокси-2*H*-1,3-тиазин-2,6(3*H*)-диона (**8**), который далее вступает в конденсацию с 5-арилфуран-2-карбальдегидами (**9**, **10**) с образованием продуктов реакции **11**, **12**.

Строение бензодиазепинов **11**, **12** подтверждено методами ИК, ЯМР 1H , ^{13}C спектроскопии и масс-спектрометрии.

В спектре ЯМР 1H 5-{2-[5-(4-бромфенил)-2-фурил]-2,3-дигидро-1*H*-1,5-бензодиазепин-4-ил}-4-гидрокси-2*H*-1,3-тиазин-2,6(3*H*)-диона (**11**) отсутствует характерный для исходного тиазина **1** синглетный сигнал ацетильной группы при 2.38 м.д. [1]. Помимо сигналов десяти протонов бензольного кольца и 5-(4-бромфенил)-фуран-2-ильного заместителя при атоме C^2 бензодиазепинового цикла имеются дублеты дублетов АВХ системы бензодиазепинового цикла при 2.98, 3.75, 5.15 м.д., а также синглетные сигналы протонов ОН и NH групп тиазинового кольца и NH группы бензодиазепина соответственно при 13.83, 11.82 и 6.25 м.д.

В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **11**, **12** наряду с сигналами атомов углерода заместителя при C^2 и бензольного кольца присутствуют сигналы с δ 34.9–35.1, 64.5–66.0, 181.3 м.д., обусловленные соответственно атомами углерода C^3 , C^2 и C^4 бензодиазепина, а также сигналы (δ 169.7, 162.7 м.д.) атомов углерода карбонильных групп ($C^{2'}$, $C^{6'}$) и сигналы (δ 97.2, 167.7–167.8 м.д.) атомов углерода $C^{5'}$, $C^{4'}$ тиазинового кольца.

В масс-спектре бензодиазепина **11** наряду с пиком молекулярного иона (m/z 510), присутствует сигнал фрагмента [$M^+ - 60$], обусловленный экстраузией молекулы COS из молекулярного иона.

Наличие ацильной группы в положении 5 1,3-тиазин-2,6(3*H*)-диона (**1**) обуславливает возможность вступать в реакции конденсации с аромати-

Схема 4.

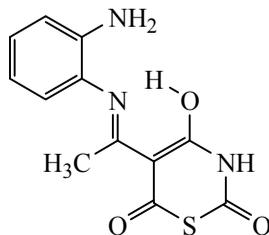
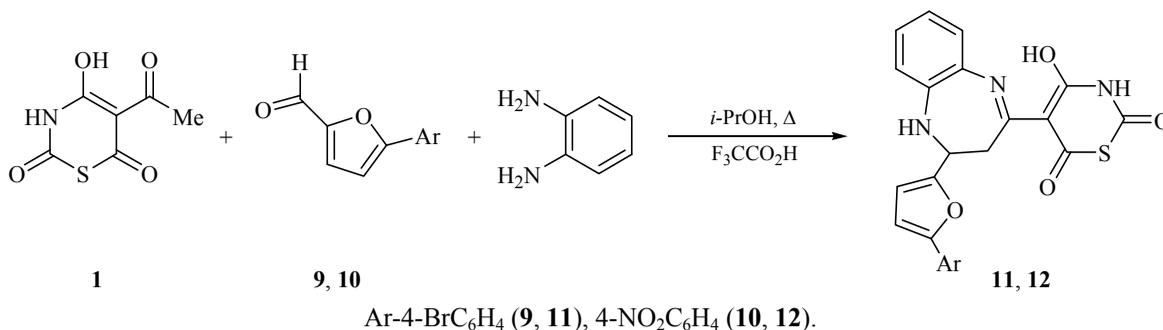
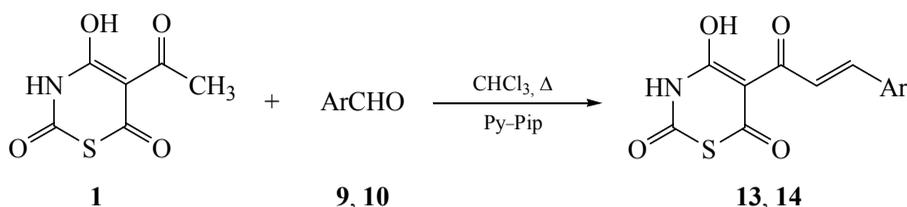
**8**

Схема 5.



Ar-4-BrC₆H₄ (9, 11), 4-NO₂C₆H₄ (10, 12).

Схема 6.



Ar = 5-(4-бромфенил)-2-фурил (9, 13), 5-(4-нитрофенил)-2-фурил (10, 14).

ческими альдегидами с образованием соответствующих гибридных халконов, обладающих значительным потенциалом биологической активности. В то же время в литературе такие реакции практически не исследованы за исключением конденсации с коричным альдегидом в присутствии катализатора основного характера, приводящей к получению 4-гидрокси-5-[(2*E*,4*E*)-5-фенилпента-2,4-диеноил]-2*H*-1,3-тиазин-2,6-диона [2].

В этой связи представлялось важным изучить возможность введения в конденсацию соединения 1 с другими альдегидами.

Установлено, что конденсация 5-ацетил-4-гидрокси-2*H*-1,3-тиазин-2,6(3*H*)-диона (1) с 5-(4-бромфенил)- и 5-(4-нитрофенил)-2-фуранкарбальдегидами (9, 10) в диоксане в присутствии эфирата трехфтористого бора и при перемешивании реакционной массы при комнатной температуре в течение 8 ч не приводит к желаемому результату, были выделены исходные соединения. В то же время кипячение эквимольной смеси реагентов в хлороформе в присутствии каталитических количеств пиперидина и пиридина в течение 2 ч сопровождается образованием соответствующих халконов 14, 15 с хорошими выходами (схема 6).

Строение соединений 13, 14 подтверждено методами ИК, ЯМР ¹H спектроскопии.

В спектрах ЯМР ¹H халконоидов 13, 14 протоны olefinовой связи, сопряженной с карбонильной

группой, наблюдаются в виде двух дублетных сигналов 6.81–6.84 м.д. и 7.72–7.75 м.д. Величина константы спин-спинового взаимодействия, равная 15.7–15.8 Гц, свидетельствует о *E*-конфигурации полученных соединений [6].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H получены на спектрометре Bruker DRX-500 (500.13 МГц). Спектры ЯМР ¹³C регистрировали на приборе Bruker WM-400 (100 МГц) при полном подавлении спин-спинового взаимодействия C–H, растворитель ДМСО-*d*₆. ИК спектры измерены на ИК Фурье-спектрофотометре InfraLUMFT-02 в интервале 4000–400 см⁻¹ в KBr. Масс-спектры соединений записаны на приборе Finigan MAT INCOS 50 при энергии ионизирующих электронов 70 эВ. Чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254, проявление в парах иода. Соединение 1 получено по методике, приведенной в работе [1].

Бензил *N*-(4-[(*E*)-1-(4-гидрокси-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2*H*-1,3-тиазин-5-ил)этилиден]амино}фенил)карбамат (4). Смесь 0.374 г (2 ммоль) соединения (1) и 0.48 г (2 ммоль) бензил *N*-(4-аминофенил)карбамата (2) в 10 мл этанола кипятили 7 ч в присутствии 3 капель ледяной уксусной кислоты, охлаждали, выливали в 50 мл ледяной воды, выпавший продукт отфильтровывали, промывали

на фильтре водой (20 мл), сушили на воздухе и перекристаллизовывали из хлороформа. Выход 0.77 г (94%), кристаллы светло-желтого цвета, т.пл. 220–222°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3100–3500 (NH, OH), 1710, 1700 (C=O), 1650 (C=N), 1610, 1565 (C–C_{аром}). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.95 с (3H, CH₃), 5.22 с (2H, OCH₂Ph), 7.13 д (2H_{аром}, *J* 8.7 Гц), 7.23 д (2H_{аром}, *J* 8.7 Гц), 7.28–7.32 м (5H_{аром}), 9.87 уш.с (1H, NHCO₂CH₂Ph), 11.52 с (1H, NH тиазина), 12.59 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 18.7 (CH₃), 67.0 (OCH₂Ph), 98.5 (C⁵), 118.2, 126.1, 127.7, 136.6, 141.3 (C_{аром}), 152.9 (NHCO₂CH₂Ph), 163.5 (C⁶), 168.6 (C⁴), 173.7 (C²), 179.9 (C=N). Найдено, %: C 58.08; H 4.01; N 10.05. C₂₀H₁₇N₃O₅S. Вычислено, %: C 58.39; H 4.14; N 10.22.

Циклогексил *N*-(4-((*E*)-1-(4-гидрокси-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2*H*-1,3-тиазин-5-ил)этилиден)-амино)фенил)карбамат (5) получили по приведенной выше методике взаимодействием 0.374 г (2 ммоль) 5-ацетил-4-гидрокси-2*H*-1,3-тиазин-2,6-(3*H*)диона (1) и 0.467 г (2 ммоль) циклогексил *N*-(4-аминофенил)карбамата (2). Выход 0.77 г (95%), кристаллы светло-желтого цвета, т.пл. 239–242°C (хлороформ–метанол, 5:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3100–3500 (NH, OH), 1712, 1700 (C=O), 1650 (C=N), 1610, 1565 (C–C_{аром}). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.12–1.48 м (6H, циклогексил), 1.96 с (3H, CH₃), 2.20–2.27 м (2H, циклогексил), 2.37–2.40 м (2H, циклогексил), 4.94–4.97 м (1H, циклогексил), 7.16 д (2H_{аром}, *J* 8.7 Гц), 7.21 д (2H_{аром}, *J* 8.7 Гц), 9.65 уш.с (1H, NHCO₂C₆H₁₁-цикло), 11.54 (1H, NH тиазина), 12.53 (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 18.7 (CH₃), 23.4, 25.3, 31.8 (CH₂, циклогексил), 68.3 (CH, циклогексил), 98.6 (C⁵), 118.6, 126.2, 135.8, 141.4 (C_{аром}), 154.2 (NHCO₂C₆H₁₁-цикло), 163.1 (C⁶), 168.3 (C⁴), 173.5 (C²), 180.0 (C=N). Найдено, %: C 56.37; H 4.95; N 10.15. C₁₉H₂₁N₃O₅S. Вычислено, %: C 56.58; H 5.21; N 10.42.

Бензил *N*-(4-[6-метил-2,4-диоксо-3,4-дигидро-1(2*H*)-пиримидинил]фенил)карбамат (6). Иминотиазин (4) массой 0.49 г (1.19 ммоль) в 5 мл диметилфорида кипятили в течение 2 ч, растворитель удаляли в вакууме (10 мм рт.ст.), остаток перекристаллизовывали из бутанола-1. Выход 0.38 г (90%), бесцветные кристаллы, т.пл. 235–237°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3310, 3280 (NH), 3150 (OH), 1710, 1670 (C=O), 1610, 1575 (C–C_{аром}). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.77 с (3H, CH₃), 5.17 с (2H, OCH₂Ph), 5.60 с (1H, H⁵), 7.25 д (2H_{аром}, *J* 8.4 Гц), 7.33–7.46 м (5H_{аром}), 7.58 д (2H_{аром}, *J* 8.4 Гц), 9.90 уш.с (1H, NHCO₂CH₂Ph), 11.27 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 20.5

(CH₃), 66.0 (OCH₂Ph), 100.9 (C⁵), 118.6, 128.1, 128.2, 128.5, 129.4, 130.9, 136.5, 139.5 (C_{аром}), 152.4 (C⁶), 154.2 (C²), 162.9 (C⁴). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 351 (10.5) [M]⁺, 307 (3), 207 (7.5), 174 (9), 133 (6), 92 (9.5), 91 (100), 65 (10.5), 44 (7.8). *M* 351. Найдено, %: C 64.80; H 4.68; N 12.01. C₁₉H₁₇N₃O₄. Вычислено, %: C 64.96; H 4.84; N 11.97.

Циклогексил *N*-(4-[6-метил-2,4-диоксо-3,4-дигидро-1(2*H*)-пиримидинил]фенил)карбамат (7) получали по приведенной выше методике кипячением 0.48 г (1.19 ммоль) иминотиазина (5) в диметилфорида. Выход 0.36 г (89%), бесцветные кристаллы, т.пл. 266–268°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3310, 3280 (NH), 3150 (OH), 1670, 1710 (C=O), 1612, 1570 (C–C_{аром}). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.12–1.47 м (6H, циклогексил), 1.76 с (3H, CH₃), 2.20–2.27 м (2H, циклогексил), 2.37–2.40 м (2H, циклогексил), 4.94–4.98 м (1H, циклогексил), 5.63 с (1H, H⁵), 7.26 д (2H_{аром}, *J* 8.5 Гц), 7.56 д (2H_{аром}, *J* 8.5 Гц), 9.75 уш.с (1H, NHCO₂C₆H₁₁-цикло), 11.27 (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 20.5 (CH₃), 23.4, 25.0, 31.6 (CH₂), 72.6 (CH), 100.8 (C⁵), 118.5, 129.3, 130.6, 139.7 (C_{аром}), 152.1 (C⁶), 154.3 (C²), 162.7 (C⁴). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 343 (100) [M]⁺, 261 (40), 218 (30.8), 174 (17.5), 133 (5), 83 (19), 55 (22.6). *M* 343. Найдено, %: C 62.91; H 5.98; N 12.04. C₁₈H₂₁N₃O₄. Вычислено, %: C 62.97; H 6.12; N 12.25.

5-[(2-Аминофенил)этанамидоил]-4-гидрокси-2*H*-1,3-тиазин-2,6(3*H*)-дион (8). Смесь 0.5 г (2.67 ммоль) 5-ацетил-4-гидрокси-1,3-тиазин-2,6-диона (1) и 0.288 г (2.67 ммоль) 1,2-фенилендиамин в 10 мл 2-пропанола кипятили 5 мин, смесь охлаждали, добавляли 0.62 мл (5.34 ммоль) ацетофенона или 1.03 г (5.34 ммоль) метил *N*-(4-(ацетилфенил)карбамата, 7 капель трифторуксусной кислоты, смесь кипятили 2 ч, охлаждали, кристаллический продукт отфильтровывали, промывали на фильтре 25 мл 2-пропанола, сушили на воздухе и перекристаллизовывали из этанола. Выход 0.72 г (96%), бесцветные кристаллы, т.пл. 197–198°C, лит. т.пл. 197–198°C [4]. Найдено, %: C 52.11; H 3.88; N 15.28. C₁₂H₁₁N₃O₃S. Вычислено, %: C 51.99; H 3.97; N 15.16.

5-{2-[5-(4-Бромфенил)-2-фурил]-2,3-дигидро-1*H*-1,5-бензодиазепин-4-ил}-4-гидрокси-2*H*-1,3-тиазин-2,6(3*H*)-дион (11) получали по приведенной выше методике взаимодействием 0.5 г (2.67 ммоль) 5-ацетил-4-гидрокси-1,3-тиазин-2,6-диона (1), 0.288 г (2.67 ммоль) 1,2-фенилендиамин и 1.34 г (5.34 ммоль) 5-(4-бромфенил)-фуран-2-карбальде-

гида (**9**). Получили 1.2 г (85%), бесцветные кристаллы, т.пл. 223–226°C (из диоксана с последующей сушкой в пистолете под вакуумом в течение 6 ч). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3360 (NH), 3250 (OH), 1668 (C=O), 1632 (C=N), 1591, 1567 (C–C_{аром}). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.98 д.д (1H бензодиазепина, J_{AB} 12.5, J_{AX} 10.4 Гц), 3.75 д.д (1H бензодиазепина, J_{AB} 12.5, J_{BX} 2.4 Гц), 5.15 д.д (1H бензодиазепина, J_{AX} 10.5, J_{BX} 2.4 Гц), 5.52 д (1H_{фурил}, J 4.0 Гц), 6.07 д (1H_{аром}, J 8.0 Гц), 6.19 д (1H_{фурил}, J 4.0 Гц), 6.25 с (1H, NH), 6.47–7.60 м (3H_{аром}), 8.17 д (2H_{аром}, J 9.0 Гц), 7.65 д (2H_{аром}, J 9.0 Гц), 11.82 с (1H, NH), 13.83 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 35.1 (C³), 64.5 (C²), 97.2 (C⁵), 115.9, 120.5, 121.2, 123.2, 123.5, 125.0, 126.0, 128.7, 132.8, 139.3, 141.0, 141.2, 141.9 (C_{аром}), 162.7, 169.7 (C^{6'}, C^{2'}), 167.7 (C^{4'}), 181.3 (C⁴). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 511 (78.9) [$M + 1$]⁺, 510 (84.5), 478 (11), 451 (34), 450 (24), 367 (38), 363 (22.5), 340 (77.5), 262 (48.6), 248 (54), 235 (33.8), 193 (33), 182 (47), 144 (30), 133 (64.8), 128 (33), 103 (30), 77 (21.8), 60 (57), 44 (70), 32 (100). M 510. Найдено, %: С 54.10; Н 3.00; N 7.99. C₂₃H₁₆BrN₃O₄S. Вычислено, %: С 54.12; Н 3.14; N 8.24.

5-{2-[5-(4-Нитрофенил)-2-фурил]-2,3-дигидро-1H-1,5-бензодиазепин-4-ил}-4-гидрокси-2H-1,3-тиазин-2,6(3H)-дион (12**)** получали по приведенной выше методике взаимодействием 0.5 г (2.67 ммоль) 5-ацетил-4-гидрокси-1,3-тиазин-2,6-диона (**1**), 0.288 г (2.67 ммоль) 1,2-фенилендиамина и 1.16 г (5.34 ммоль) 5-(4-нитрофенил)-фуран-2-карбальдегида (**10**). Выход 1.1 г (86%), желтые кристаллы, т.пл. 231–233°C (из этанола). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3368 (NH), 3252 (OH), 1680 (C=O), 1635 (C=N), 1590, 1565 (C–C_{аром}), 1515, 1350 (NO₂). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.97 д.д (1H бензодиазепина, J_{AB} 12.5, J_{AX} 10.4 Гц), 3.73 д.д (1H бензодиазепина, J_{AB} 12.4, J_{BX} 2.4 Гц), 5.15 д.д (1H бензодиазепина, J_{AX} 10.5, J_{BX} 2.4 Гц), 5.55 д (1H_{фурил}, J 4 Гц), 6.05 д (1H_{аром}, J 8.0 Гц), 6.20 д (1H_{фурил}, J 4.0 Гц), 6.28 с (1H, NH), 6.47–7.60 м (3H_{аром}), 8.21 д (2H_{аром}, J 8.7 Гц), 7.90 д (2H_{аром}, J 8.7 Гц), 11.82 с (1H, NH), 13.83 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 34.9 (C³), 66.0 (C²), 97.2 (C⁵), 115.9, 120.5, 121.2, 123.2, 123.5, 125.5, 125.9, 128.7, 132.8, 139.3, 147.1, 141.2, 147.3 (C_{аром}), 162.7, 169.7 (C^{6'}, C^{2'}), 167.8 (C^{4'}), 181.3 (C⁴). Найдено, %: С 58.11; Н 3.18; N 11.54. C₂₃H₁₆N₄O₆S. Вычислено, %: С 57.98; Н 3.36; N 11.77.

5-{(E)-3-[5-(4-бромфенил)-2-фурил]-2-пропеноил}-4-гидрокси-2H-1,3-тиазин-2,6(3H)-дион (13**)**. Смесь 0.5 г (2.67 ммоль) 5-ацетил-4-гидрокси-

1,3-тиазин-2,6-диона (**1**), 0.65 г (2.78 ммоль) 5-(4-бромфенил)-2-фуранкарбальдегида (**9**) в 15 мл хлороформа кипятили в присутствии 5 капель пиридина и 5 капель пиперидина в течение 2 ч, охлаждали, образовавшийся осадок красного цвета отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром, сушили на воздухе и перекристаллизовывали из этанола. Выход 1 г (90%), кристаллы красного цвета, т.пл. 210–212°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3280 (NH), 3148 (OH), 1680 (C=O), 1610, 1570 (C–C_{аром}). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 6.49 д (1H_{фурил}, J 3.6 Гц), 6.60 д (1H_{фурил}, J 3.6 Гц), 6.81 д (1H, HC=CH, J 15.7 Гц), 7.32 д (2H_{аром}, J 8.5 Гц), 7.43 д (2H_{аром}, J 8.5 Гц), 7.75 д (1H, HC=CH, J 15.7 Гц), 11.52 (NH), 12.54 (OH). Найдено, %: С 48.21; Н 2.15; N 3.09. C₁₇H₁₀BrNO₅S. Вычислено, %: С 48.57; Н 2.38; N 3.33.

5-{(E)-3-[5-(4-нитрофенил)-2-фурил]-2-пропеноил}-4-гидрокси-2H-1,3-тиазин-2,6(3H)-дион (14**)** получали по приведенной выше методике взаимодействием 0.5 г (2.67 ммоль) тиазина (**1**), 0.288 г (2.67 ммоль) 1,2-фенилендиамина и 1.159 г (5.34 ммоль) 5-(4-нитрофенил)-2-фуранкарбальдегида (**10**). Выход 0.9 г (87%), кристаллы желто-оранжевого цвета, т.пл. 254–256°C (из этанола). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3287 (NH), 3152 (OH), 1680 (C=O), 1610, 1570 (C–C_{аром}), 1525 ($\nu_{\text{ас}}$ NO₂), 1340 ($\nu_{\text{с}}$ NO₂). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 6.54 д (1H_{фурил}, J 3.7 Гц), 6.77 д (1H, HC=CH, J 15.8 Гц), 6.84 д (1H_{фурил}, J 3.7 Гц), 7.62 д (1H, HC=CH, J 15.8 Гц), 7.80 д (2H_{аром}, J 8.6 Гц), 8.08 д (2H_{аром}, J 8.6 Гц), 11.22 (NH), 12.62 (OH). Найдено, %: С 52.59; Н 2.34; N 6.95. C₁₇H₁₀N₂O₇S. Вычислено, %: С 52.85; Н 2.59; N 7.25.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ, грант № 4.9288.2017БЧ и гранта РФФИ № 19-03-00006 А.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Юсковец В.Н., Москвин А.В., Михайлов Л.Е., Ивин Б.А. *ЖОХ*. **2005**, *75*, 146. [Yuskovets V.N., Moskvina A.V., Mikhailov L.E., Ivin B.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2005**, *75*, 134.] doi 10.1007/s11176-005-0185-2

- Юсковец В.Н. Дисс. ... канд. хим. наук. СПб, **2008**.
- Великородов А.В., Ионова В.А., Темирбулатова С.И., Суворова М.А. *ЖОрХ*. **2013**, *49*, 1020. [Velikorodov A.V., Ionova V.A., Temirbulatova S.I., Suvorova M.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, *49*, 1004.] doi 10.1134/S1070428013070087
- Юсковец В.Н., Берже Уанкпо, Ивин Б.А. *ЖОХ*. **2006**, *76*, 839. [Yuskovets V.N., Uankpo B., Ivin B.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2006**, *76*, 801.] doi 10.1134/S1070363206050240
- Saghier A.A. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2004**, *179*, 1237. doi 10.1080/10426500490468065
- Великородов А.В., Ионова В.А., Темирбулатова С.И., Титова О.Л., Степкина Н.Н. *ЖОрХ*. **2013**, *49*, 1631. [Velikorodov A.V., Ionova V.A., Temirbulatova S.I., Titova O.L., Stepkina N.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, *49*, 1610.] doi 10.1134/S1070428013110080

Synthesis of New Derivatives of 5-Acetyl-4-hydroxy-2*H*-1,3-thiazin-2,6(3*H*)-dione

A. V. Velikorodov^{a,*}, A. C. Zukhayrayeva^a, V. P. Osipova^b, and M. A. Polovinkina^c

^a Astrakhan State University, 414000, Russia, Astrakhan, pl. Shahumyan 1

*e-mail: avelikorodov@mail.ru

^b South Scientific Center of RAS, 344006, Russia, Rostov-on-Don, pr. Chekhova 41

^c Astrakhan State Technical University, 414056, Russia, Astrakhan, ul. Tatishcheva 16

Received July 3, 2019; revised November 10, 2019; accepted November 19, 2019

The interaction of 5-acetyl-4-hydroxy-2*H*-1,3-thiazin-2,6(3*H*)-dione with cyclohexyl- and benzyl-*N*-(4-aminophenyl)carbamates when boiling in ethanol in the presence of a catalytic amount of glacial acetic acid the corresponding cyclohexyl (benzyl) *N*-(4-{{(*E*)-1-(4-hydroxy-2,6-dioxo-3,6-dihydro-2*H*-1,3-thiazin-5-yl)ethylidene}amino}phenyl)carbamates were obtained. Boiling the resulting Schiff bases in DMF for two hours is accompanied by release of COS and the formation of benzyl (cyclohexyl) *N*-{4-[6-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydro-1(2*H*)-pyrimidinyl]phenyl}carbamates. Condensation of 5-acetyl-4-hydroxy-2*H*-1,3-thiazin-2,6(3*H*)-dione with 1,2-phenylenediamine in 2-propanol followed by the addition of 5-[4-bromo(nitro)phenyl]-2-furancarbaldehyde and trifluoroacetic acid results in 5-(2-(5-[4-bromo(nitro)phenyl]-2-furyl)-2,3-dihydro-1*H*-1,5-benzodiazepin-4-yl)-4-hydroxy-2*H*-1,3-thiazin-2,6(3*H*)-diones. Condensation of 5-acetyl-4-hydroxy-2*H*-1,3-thiazin-2,6(3*H*)-dione with 5-[4-bromo(nitro)phenyl]-2-furancarbaldehyde in chloroform in the presence of catalytic amounts of pyridine and piperidine 5-{{(*E*)-3-(5-[4-bromo(nitro)phenyl]-2-furyl)-2-propenoyl}-4-hydroxy-2*H*-1,3-thiazin-2,6(3*H*)-diones were obtained.

Keywords: 5-acetyl-4-hydroxy-2*H*-1,3-thiazin-2,6(3*H*)-dione, alkyl *N*-(4-aminophenyl)carbamates, alkyl *N*-(4-{{(*E*)-1-(4-hydroxy-2,6-dioxo-3,6-dihydro-2*H*-1,3-thiazin-5-yl)ethylidene}amino}phenyl)carbamates, alkyl *N*-{4-[6-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydro-1(2*H*)-pyrimidinyl]phenyl}carbamates, 5-(2-(5-[4-bromo(nitro)phenyl]-2-furyl)-2,3-dihydro-1*H*-1,5-benzodiazepin-4-yl)-4-hydroxy-2*H*-1,3-thiazin-2,6(3*H*)-diones, 5-((*E*)-3-(5-[4-bromo(nitro)phenyl]-2-furyl)-2-propenoyl)-4-hydroxy-2*H*-1,3-thiazin-2,6(3*H*)-diones