

УДК 547.281.1 + 547.822.1 + 547.823 + 547.825 + 547.828.3 + 547.869.4

СИНТЕЗ 5-АРИЛ-4-ТИОКСО-2,3,4,5,6,8-ГЕКСАГИДРО-7*H*-ПИРИДО[3,2-*e*][1,3]ТИАЗИН-7-ОНОВ

© 2024 г. К. А. Фролов^а, Б. С. Кривоколыско^а, В. В. Доценко^б, Н. А. Аксенов^с,
С. Г. Кривоколыско^а, *

^аЛаборатория “Химэкс”, Луганский государственный университет имени Владимира Даля,
Россия, 291034 Луганск, кв. Молодёжный 20-А, корп. 7

^бКубанский государственный университет, Россия, 350040 Краснодар, ул. Ставропольская, 149

^сСеверо-Кавказский федеральный университет, Россия, 355009 Ставрополь, ул. Пушкина, 1-А

*e-mail: ksg-group-lugansk@mail.ru

Поступила в редакцию 29.03.2024 г.

После доработки 11.04.2024 г.

Принята к публикации 13.04.2024 г.

При взаимодействии *N*-метилморфолина 4-арил-2-оксо-5-циано-1,2,3,4-тетрагидропиридин-6-тиолатов с сероводородом и формальдегидом в этаноле получены 5-арил-4-тиоксо-2,3,4,5,6,8-гексагидро-7*H*-пиридо[3,2-*e*][1,3]тиазин-7-оны. Молекулярная и кристаллическая структуры *N*-метилморфолина 4-(3,4,5-триметоксифенил)-2-оксо-5-циано-1,2,3,4-тетрагидропиридин-6-тиолатов изучены с помощью метода РСА.

Ключевые слова: 1,2,3,4-тетрагидропиридин-6-тиолат, пиридо[3,2-*e*][1,3]тиазин-4-тион, сероводород, формальдегид, рентгеноструктурный анализ

DOI: 10.31857/S0514749224090051, **EDN:** QNRREI

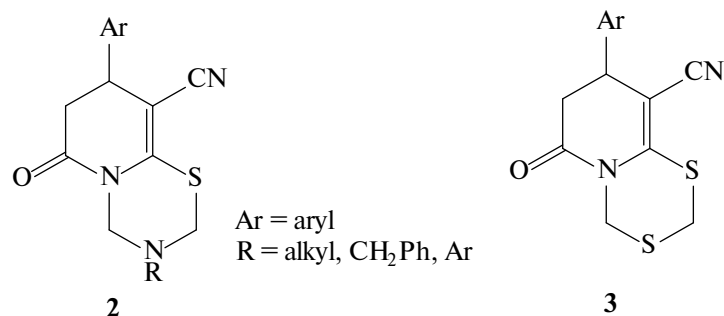
ВВЕДЕНИЕ

Среди производных пиридо[3,2-*e*][1,3]тиазин-4-она [1–9] обнаружены соединения с выраженной биологической активностью в отношении кинетопластного паразита *Trypanosoma brucei*, бактерии *Mycobacterium tuberculosis*. Соединения этого класса гетероциклов способны оказывать противосудорожное действие, выступать эффективными ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ (HIV-RT). Известны 3 соединения с частично гидрированным пиридиновым циклом [4, 10]. Пиридо[3,2-*e*][1,3]тиазин-4-тионы представлены всего лишь одним соединением, полученным реакцией 3*H*-[1,2]дитиоло[3,4-*b*]пиридин-3-тиона с 3,4-дигидропирроло[1,2-*a*]пирaziном [7]. Целью данной работы явля-

лось изучение реакции тиометилирования ряда 1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-тиолатов и возможности получения гетероциклических продуктов ряда пиридо[3,2-*e*][1,3]тиазина.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее нами было показано, что взаимодействие *N*-метилморфолина 4-арил-6-оксо-3-циано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-тиолатов **1a–f** в условиях реакции Манниха с первичными аминами и избытком формальдегида протекает с образованием производных пиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазина **2** [11]. Предполагалось, что замена в этой реакции аминов на сероводород в результате процессов циклотииометилирования [12] может привести к получению пиридо[2,1-*d*][1,3,5]дитиазинов **3**.



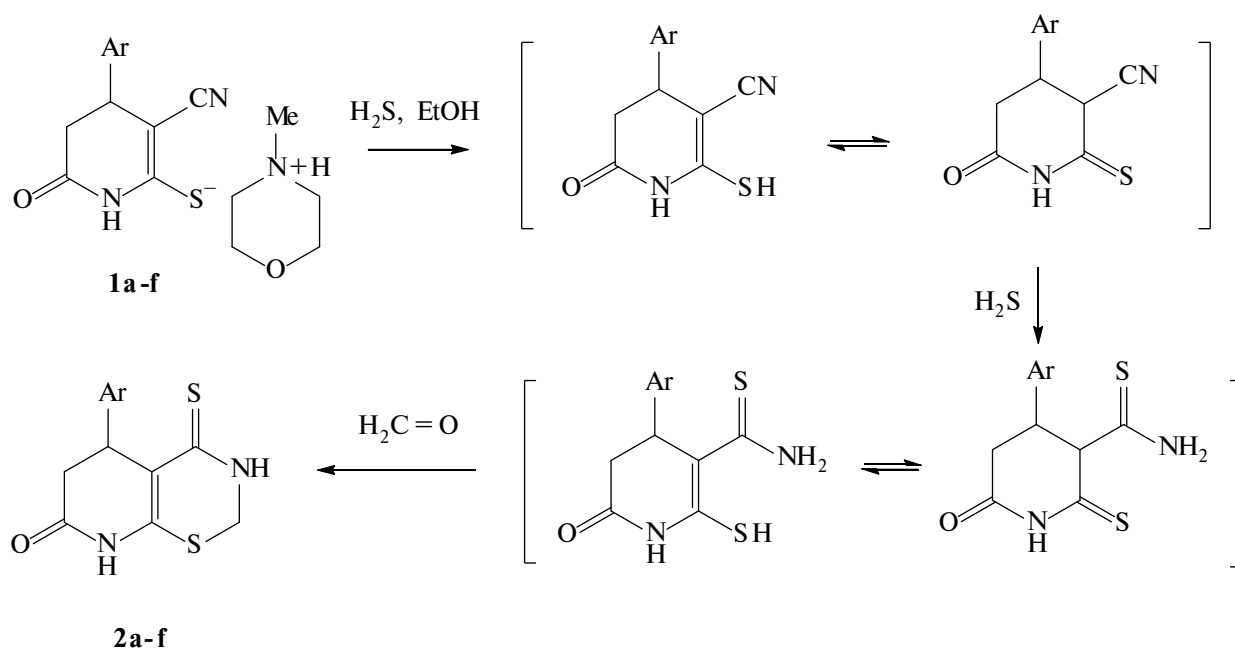
Оказалось, что добавление к солям **1b,c** избытка формалина при перемешивании в этаноле и последующее барботирование через реакционную смесь сероводорода при 20 °С приводят к образованию сложной осмолившейся смеси продуктов, которую не удалось разделить на отдельные компоненты. В случае соли **1a** выделенный продукт перекристаллизовывали из этанола, в результате было получено индивидуальное соединение, идентифицированное нами как пиридо[3,2-е][1,3]тиазин-4-тион (**2a**), с выходом 30%. Строение соединения **2a** в растворе ДМСО- d_6 дополнительно изучено с помощью комплекса методов двумерной спектроскопии ЯМР (^1H – ^{13}C HSQC и HMBC,

^1H – ^{15}N HSQC) (таблица), в спектрах HMBC корреляции ^1H – ^{15}N отсутствуют.

Вероятная схема этой реакции включает преобразование нитрильной группы под действием сероводорода в тиокарбамоильную, присоединение формальдегида к образовавшемуся аддукту с последующим формированием цикла 2,3-дигидро-4H-1,3-тиазин-4-тиона.

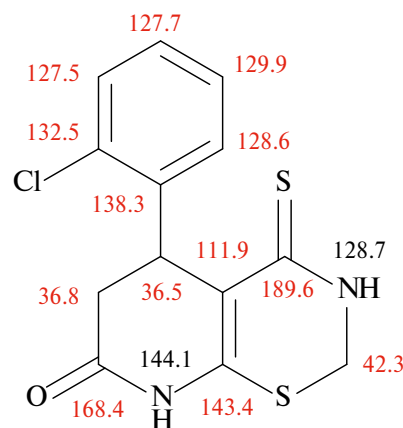
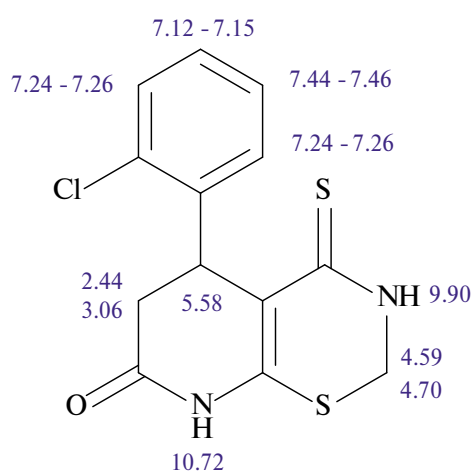
С целью оптимизации подход к изучаемой реакции был изменен, растворы солей **1a–f** в 70%-ном этаноле при 20 °С насыщали сероводородом до начала помутнения, добавляли избыток формалина, реакционную смесь нагревали до кипения, получали производные пиридо[3,2-е][1,3]тиазин-4-тиона **2a–f** с выходами 67–79% (схема).

Схема



1a–f, 2a–f: Ar = 2-ClC₆H₄ (**a**), 4-MeOC₆H₄ (**b**), 2-MeC₆H₄ (**c**), 2-EtOC₆H₄ (**d**), 2,5-(MeO)₂C₆H₃ (**e**), 3,4,5-(MeO)₃C₆H₂ (**f**)

Таблица. Основные корреляции в двумерных спектрах ЯМР соединения **2a** (химические сдвиги ^1H выделены синим цветом, ^{13}C — красным, ^{15}N — черным)



δ_{H} , м. д.	δ , м. д.		
	$^1\text{H}-^{13}\text{C}$ HSQC	$^1\text{H}-^{13}\text{C}$ HMBC	$^1\text{H}-^{15}\text{N}$ HSQC
2.44 уш.д (1H, C(O)CH)	36.8 (CC=O)	36.5* (C ⁵ H), 138.3 (C ¹ Ar), 168.4 (C=O)	—
3.06 д.д (1H, C(O)CH)	36.8 (CC=O)	36.5* (C ⁵ H), 111.9 (CC=S), 138.3 (C ¹ Ar), 168.4 (C=O)	—
4.59 д.д (1H, NHCH)	42.3 (SCH ₂)	143.4 (NHCS), 189.6 (C=S)	—
4.70 д.д (1H, NHCH)	42.3 (SCH ₂)	143.4 (NHCS), 189.6 (C=S)	—
5.58 уш.д (1H, C ⁵ H)	36.5* (C ⁵ H)	36.8 (CC=O), 111.9 (CC=S), 128.6* (C ⁶ H Ar), 138.3 (C ¹ Ar), 143.4 (NHCS), 168.4 (C=O), 189.6 (C=S)	—
7.12–7.15 м (1H, C ⁴ H, Ar)	127.7* (C ⁴ H Ar)	128.6* (C ⁶ H Ar), 132.5 (CCl)	—
7.24–7.26 м (2H, C ³ H Ar и C ⁶ H Ar)	127.5* (C ³ H Ar), 128.6* (C ⁶ H Ar)	127.7* (C ⁴ H Ar), 129.9* (C ⁵ H Ar), 132.5 (CCl), 138.3 (C ¹ Ar)	—
7.44–7.46 м (1H, C ⁵ H Ar)	129.9* (C ⁵ H Ar)	127.5* (C ³ H Ar), 127.7* (C ⁴ H Ar), 128.6* (C ⁶ H Ar), 138.3 (C ¹ Ar)	—
9.90 уш.д.д (1H, C(S)NH)	—	—	128.7 (C(S)NH)
10.72 с (1H, C(O)NH)	—	36.8 (CC=O), 111.9 (CC=S)	144.1 (C(O)NH)

* Сигналы — в противофазе.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Регистрацию спектров ЯМР соединений **1f**, **2a**, а также двумерные эксперименты (HSQC, HMBC) проводили на спектрометре Bruker DPX-400 [^1H], 100.63 (^{13}C), 40.55 МГц (^{15}N)] (Bruker, Германия), соединений **2b–f** — на спектрометре Bruker Avance AV600 [600.13 (^1H), 150.90 МГц (^{13}C)] (Bruker, Германия) в $\text{DMSO}-d_6$. В качестве стандарта использовали остаточные сигналы растворителя. ИК спектры соединений регистрировали на ИК спектрометре с Фурье-преобразованием Perkin Elmer Spectrum 65 FT-IR Spectrometer (PerkinElmer, Inc., США) методом нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО) в интервале частот 400–4000 см^{-1} . Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) были записаны на приборе Bruker maXis Impact quadrupole TOF mass spectrometer (Bruker, Германия) в системе MeCN –вода, калибровка — по $\text{HCO}_2\text{Na}/\text{HCO}_2\text{H}$, метод ионизации — ESI-TOF. Элементный анализ проводили на приборе Elementar vario Micro cube (Elementar, Германия). Индивидуальность полученных образцов и контроль чистоты осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV254 (ООО Имид, Краснодар, Россия), элюент — ацетон–гексан (1:1), проявитель — пары йода, УФ детектор. Температуру плавления определяли на блоке Кофлера и не корректировали.

Тиолаты **1a–e** получали по методикам, описанным в литературе [13–18]. Остальные реактивы коммерчески доступны (Macklin) и использовались без дополнительной очистки.

N-Метилморфолиния 4-(3,4,5-триметоксифенил)-2-оксо-5-циано-1,2,3,4-тетрагидропиридин-6-тиолат (1f) синтезировали по методике [14], приведены уточненные данные ЯМР-спектроскопии. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.37 д.д (1H, C(O)CH, $^2J_{\text{HH}}$ 16.0 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 5.3 Гц); 2.65 д.д (1H, C(O)CH, $^2J_{\text{HH}}$ 16.0 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 7.0 Гц); 2.78 с (3H, NMe); 3.17 уш.с (4H, CH_2NCH_2); 3.35 уш.с (4H, CH_2OCH_2); 3.59 д.д (1H, C^4H , $^3J_{\text{HH}}$ 5.3 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 7.0 Гц); 3.61 с (3H, OMe); 3.72 уш.с (6H, 2OMe); 6.48 уш.с (2H, Ar); 8.64 уш.с (1H, NH). N^+H не проявляется, вероятно, вследствие дейтерообмена. Спектр ЯМР ^{13}C (DEPTQ),

δ , м.д.: 38.9* ($\text{CC}=\text{O}$), 40.2 (C^4H), 42.7 (NMe), 52.7* (CH_2NCH_2), 55.8 (2OMe), 60.0 (OMe), 63.5* (CH_2OCH_2), 79.3* ($\text{CC}\equiv\text{N}$), 104.3 (2CH Ar), 125.0* ($\text{C}\equiv\text{N}$), 136.1* (NCS или C^1Ar), 139.7* (C^4Ar , C^1Ar или NCS), 152.7* (C^3Ar и C^5Ar), 167.8* ($\text{C}=\text{O}$). * Сигналы — в противофазе.

Молекулярная и кристаллическая структура соединения **1f** изучена методом PCA (рисунок). Экспериментальный материал для кристалла **1f** ($\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$) получен на автоматическом четырехкружном дифрактометре Agilent Super Nova, Dual, Cu at zero, Atlas S2 при 293(2) К. Структура расшифрована прямым методом в комплексе программ Olex2 [19] и ShelXD [20] и уточнена с помощью пакета SHELXL [21]. Структура уточнена полноматричным методом наименьших квадратов в анизотропном приближении для неводородных атомов по F^2 . Основные характеристики эксперимента и параметры элементарной ячейки соединения **1f**: размер, мм: $0.602 \times 0.265 \times 0.191$; кристаллическая система триклинная, пространственная группа P-1; $M = 421.50$; параметры ячейки: $a = 8.5210(2) \text{ \AA}$, $b = 10.6466(3) \text{ \AA}$, $c = 13.1385(4) \text{ \AA}$, $\alpha = 108.998(3)^\circ$, $\beta = 99.183(2)^\circ$, $\gamma = 99.555(2)^\circ$, $V = 1081.80(6) \text{ \AA}^3$, $Z = 2$; $\rho_{(\text{выч.})} = 1.294 \text{ г/см}^3$; $\mu(\text{CuK}\alpha) = 1.631 \text{ мм}^{-1}$; $F(000) = 448.0$; область углов съемки (θ): $7.31\text{--}153.226^\circ$; интервалы индексов отражений: $-8 \leq h \leq 10$, $-13 \leq k \leq 13$, $-16 \leq l \leq 16$; число измеренных отражений — 22931; число независимых отражений — 4530 ($R_{\text{int}} = 0.0364$, $R_{\text{sigma}} = 0.0221$); число отражений с $I > 2\sigma(I)$ — 4530; число уточняемых параметров — 275; GOOF по F^2 — 0.984; Cu K α ($\lambda = 1.54184$). Результаты PCA соединения **1f** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (CCDC 2090567; deposit@ccdc.cam.ac.uk или http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).

Соединения 2a–e. Общая методика. Через раствор 5 ммоль соответствующей соли **1a–f** в 20 мл 70%-ного этанола при 20 °С барботировали сероводород, полученный при взаимодействии сульфида алюминия и воды, после появления первых признаков помутнения добавляли 3 мл формалина (ГОСТ 1625-2016, плотность 1,1 г/см^3).

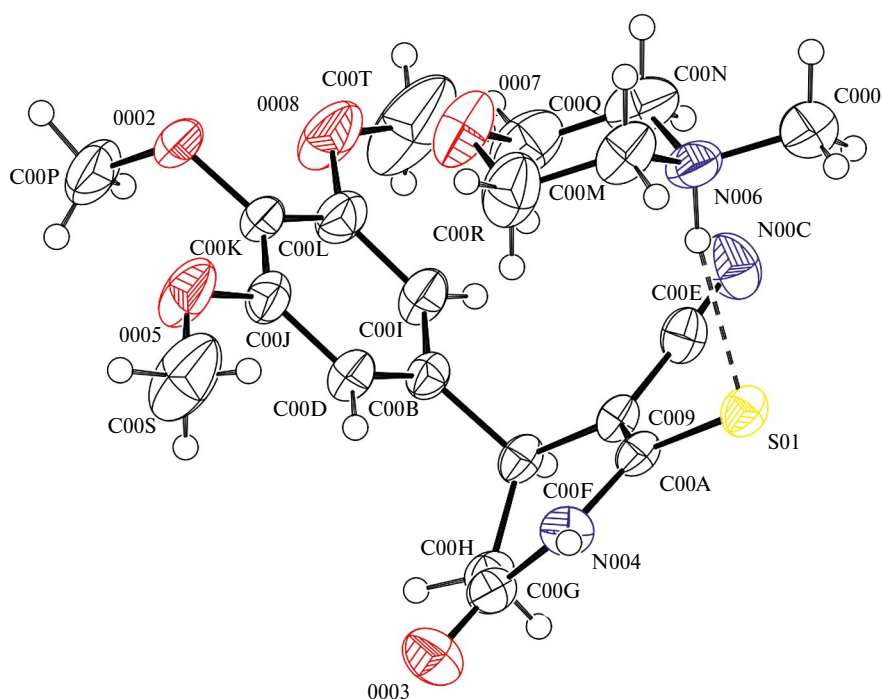


Рис. Атомно-молекулярная структура соединения **1f**. Тепловые эллипсоиды неводородных атомов показаны на уровне 50% вероятности нахождения атома.

Смесь доводили до кипения, отфильтровывали через бумажный складчатый фильтр и оставляли на 12 ч. Образовавшийся осадок отделяли, промывали этанолом и сушили при 60 °С в течение 3 ч.

4-Тиоксо-5-(2-хлорфенил)-2,3,4,5,6,8-гексагидро-7H-пиридо[3,2-*e*][1,3]тиазин-7-он (2a). Выход 1.119 г (72%), желтый мелкокристаллический порошок, т.пл. 225 °С (нач. разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3118 ш (2NH), 1695 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.44 уш.д (1H, C(O)CH, ²*J*_{HH} 16.4 Гц); 3.06 д.д (1H, C(O)CH, ²*J*_{HH} 16.4 Гц, ³*J*_{HH} 8.0 Гц); 4.59 д.д (1H, NHCH, ²*J*_{HH} 12.5 Гц, ³*J*_{HH} 5.9 Гц); 4.70 д.д (1H, NHCH, ²*J*_{HH} 12.5 Гц, ³*J*_{HH} 3.3 Гц); 5.58 уш.д (1H, C⁵H, ³*J*_{HH} 8.0 Гц); 7.12–7.15 м (1H, C⁴H Ar); 7.24–7.26 м (2H, C³H Ar и C⁶H Ar); 7.44–7.46 м (1H, C⁵H Ar); 9.90 уш.д.д (1H, C(S)NH, ³*J*_{HH} 3.3 Гц, ³*J*_{HH} 5.9 Гц); 10.72 с (1H, C(O)NH). Спектр ЯМР ¹³C (DEPTQ), δ , м.д.: 36.5* (C⁵H), 36.8 (CC=O), 42.3 (SCH₂), 111.9 (CC=S), 127.5* (C³H, Ar), 127.7* (C⁴H, Ar), 128.6* (C⁶H, Ar), 129.9* (C⁵H, Ar), 132.5 (CCl), 138.3 (C¹, Ar), 143.4 (NHCS), 168.4 (C=O), 189.6 (C=S). * Сигналы — в противофазе.

Масс-спектр (HRMS, ESI-TOF), *m/z*: 332.9616 [*M* — H + Na]⁺, 354.9461 [*M* — 2H + 2Na]⁺ C₁₃H₁₁ClN₂OS₂. *M* — H + Na 332.8041, *M* — 2H + 2Na 354.7859.

5-(4-Метоксифенил)-4-тиоксо-2,3,4,5,6,8-гексагидро-7H-пиридо[3,2-*e*][1,3]тиазин-7-он (2b). Выход 1.027 г (67%), желтый мелкокристаллический порошок, т.пл. 224–226 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3249, 3190 (2NH), 1687 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.42 д.д (1H, C(O)CH, ²*J*_{HH} 16.1 Гц, ³*J*_{HH} 3.9 Гц); 2.98 д.д (1H, C(O)CH, ²*J*_{HH} 16.1 Гц, ³*J*_{HH} 7.2 Гц); 3.73 с (3H, MeO); 4.56 д.д (1H, NHCH, ²*J*_{HH} 12.8 Гц, ³*J*_{HH} 6.1 Гц); 4.69 д.д (1H, NHCH, ²*J*_{HH} 12.8 Гц, ³*J*_{HH} 3.5 Гц); 5.49 уш.д (1H, C⁵H, ³*J*_{HH} 7.2 Гц); 6.84 д (2H, Ar, ³*J*_{HH} 8.3 Гц); 7.08 д (2H, Ar, ³*J*_{HH} 8.3 Гц); 9.93 уш.д.д (1H, C(S)NH, ³*J*_{HH} 3.5 Гц, ³*J*_{HH} 6.1 Гц); 10.69 с (1H, C(O)NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 36.4 (C⁵H), 37.1 (CC=O), 43.3 (SCH₂), 55.6 (MeO), 112.1 (CC=S), 114.5 (2CH Ar), 127.8 (2CH Ar), 140.7 (C¹ Ar), 143.9 (NHCS), 155.4 (C⁴ Ar), 169.3 (C=O), 189.7 (C=S). Найдено, %: C 54.79; H 4.66; N 9.07. C₁₄H₁₄N₂O₂S₂. Вычислено, %: C 54.88; H 4.61; N 9.14. *M* 306.41.

5-(2-Метилфенил)-4-тиоксо-2,3,4,5,6,8-гексагидро-7Н-пиридо[3,2-е][1,3]тиазин-7-он (2с). Выход 1.147 г (79%), светло-желтый мелкокристаллический порошок, т.пл. 241–243 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3256, 3202 (2NH), 1683 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.29 с (3H, Me); 2.44 д.д (1H, C(O)CH, ²J_{HH} 16.3 Гц, ³J_{HH} 3.8 Гц); 3.05 д.д (1H, C(O)CH, ²J_{HH} 16.3 Гц, ³J_{HH} 7.4 Гц); 4.63 д.д (1H, NHCH, ²J_{HH} 12.7 Гц, ³J_{HH} 5.8 Гц); 4.71 д.д (1H, NHCH, ²J_{HH} 12.7 Гц, ³J_{HH} 3.4 Гц); 5.53 уш.д (1H, C⁵H, ³J_{HH} 7.4 Гц); 7.07–7.15 м (4H, Ar); 9.89–9.92 уш.м (1H, C(S)NH); 10.75 с (1H, C(O)NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 18.9 (Me), 36.3 (C⁵H), 37.2 (CC=O), 42.8 (SCH₂), 114.2 (CC=S), 125.8, 126.2, 126.3, 126.5 (4CH, Ar), 130.5 (C², Ar), 134.9 (C¹, Ar), 143.6 (NHCS), 168.3 (C=O), 189.7 (C=S). Найдено, %: C 57.82; H 4.95; N 9.76. C₁₄H₁₄N₂O₂S₂. Вычислено, %: C 57.90; H 4.86; N 9.65. *M* 290.41.

4-Тиоксо-5-(2-этоксифенил)-2,3,4,5,6,8-гексагидро-7Н-пиридо[3,2-е][1,3]тиазин-7-он (2d). Выход 1.138 г (71%), бежевый мелкокристаллический порошок, т.пл. 237–239 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3125 ш (2NH), 1693 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.33 т (3H, Me, ³J_{HH} 6.9 Гц); 2.45 уш.д (1H, C(O)CH, ²J_{HH} 16.4 Гц); 3.02 д.д (1H, C(O)CH, ²J_{HH} 16.4 Гц, ³J_{HH} 8.2 Гц); 4.07 к (2H, OCH₂, ³J_{HH} 6.9 Гц); 4.59 д.д (1H, NHCH, ²J_{HH} 12.8 Гц, ³J_{HH} 6.1 Гц); 4.70 д.д (1H, NHCH, ²J_{HH} 12.8 Гц, ³J_{HH} 3.4 Гц); 5.62 уш.д (1H, C⁵H, ³J_{HH} 8.2 Гц); 7.08 д.д (1H, Ar, ³J_{HH} 7.5 Гц, ³J_{HH} 7.6 Гц); 7.15 д (1H, Ar, ³J_{HH} 8.3 Гц); 7.54 д.д (1H, Ar, ³J_{HH} 7.5 Гц, ³J_{HH} 8.3 Гц); 7.96 д (1H, Ar, ³J_{HH} 7.6 Гц); 10.08–10.12 уш.м (1H, C(S)NH); 10.93 с (1H, C(O)NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 14.6 (Me), 36.6 (C⁵H), 37.3 (CC=O), 42.8 (SCH₂), 64.3 (OCH₂), 112.1 (CC=S), 112.8, 120.7 (2CH, Ar), 120.8 (C¹, Ar), 128.7, 134.2 (2CH, Ar), 143.6 (NHCS), 157.7 (C², Ar), 168.7 (C=O), 189.5 (C=S). Найдено, %: C 56.28; H 5.12; N 8.64. C₁₅H₁₆N₂O₂S₂. Вычислено, %: C 56.22; H 5.03; N 8.74. *M* 320.43.

5-(2,5-Диметоксифенил)-4-тиоксо-2,3,4,5,6,8-гексагидро-7Н-пиридо[3,2-е][1,3]тиазин-7-он (2е). Выход 1.295 г (77%), светло-желтый мелкокристаллический порошок, т.пл. 213 °С (нач. разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3110–3134 ш (2NH), 1698 (C=O). Спектр ЯМР ¹H,

δ , м.д.: 2.43 уш.д (1H, C(O)CH, ²J_{HH} 16.3 Гц); 3.03 д.д (1H, C(O)CH, ²J_{HH} 16.3 Гц, ³J_{HH} 8.3 Гц); 3.75 с (3H, MeO); 3.84 с (3H, MeO); 4.57 д.д (1H, NHCH, ²J_{HH} 12.6 Гц, ³J_{HH} 6.4 Гц); 4.68 д.д (1H, NHCH, ²J_{HH} 12.6 Гц, ³J_{HH} 3.6 Гц); 5.59 уш.д (1H, C⁵H, ³J_{HH} 8.3 Гц); 7.13 д (1H, Ar, ³J_{HH} 9.0 Гц); 7.18 д.д (1H, Ar, ³J_{HH} 9.0 Гц, ⁴J_{HH} 2.9 Гц); 7.58 д (1H, Ar, ⁴J_{HH} 2.9 Гц); 9.94–9.96 уш.м (1H, C(S)NH); 10.81 с (1H, C(O)NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 36.5 (C⁵H), 36.9 (CC=O), 42.4 (SCH₂), 55.6, 56.3 (2MeO), 112.1 (CC=S), 112.9, 113.2, 119.8 (3CH, Ar), 120.9 (C¹, Ar), 143.8 (NHCS), 152.8, 153.1 (2COMe), 168.6 (C=O), 189.4 (C=S). Найдено, %: C 53.51; H 4.78; N 8.40. C₁₅H₁₆N₂O₃S₂. Вычислено, %: C 53.55; H 4.79; N 8.33. *M* 336.43.

5-(3,4,5-Триметоксифенил)-4-тиоксо-2,3,4,5,6,8-гексагидро-7Н-пиридо[3,2-е][1,3]тиазин-7-он (2f). Выход 1.264 г (69%), светло-желтый мелкокристаллический порошок, т.пл. 252–254 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3241, 3193 (2NH), 1694 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.40 д.д (1H, C(O)CH, ²J_{HH} 16.2 Гц, ³J_{HH} 4.5 Гц); 2.68 д.д (1H, C(O)CH, ²J_{HH} 16.2 Гц, ³J_{HH} 7.1 Гц); 3.62 с (3H, MeO); 3.73 уш.с (6H, 2MeO); 4.58 д.д (1H, NHCH, ²J_{HH} 12.9 Гц, ³J_{HH} 6.4 Гц); 4.72 д.д (1H, NHCH, ²J_{HH} 12.9 Гц, ³J_{HH} 3.8 Гц); 5.52 уш.д (1H, C⁵H, ³J_{HH} 7.1 Гц); 6.49 уш.с (2H, Ar); 9.96 уш.д.д (1H, C(S)NH, ³J_{HH} 3.8, 6.4 Гц); 10.73 с (1H, C(O)NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 36.9 (C⁵H), 37.3 (CC=O), 43.7 (SCH₂), 55.7 (2MeO), 59.9 (MeO), 113.1 (CC=S), 104.2 (2CH, Ar), 136.5, 140.7, 141.3 (C¹ Ar, C⁴ Ar, NHCS), 152.7 (C³, Ar; C⁵, Ar), 169.1 (C=O), 189.9 (C=S). Найдено, %: C 52.38; H 4.91; N 7.72. C₁₆H₁₈N₂O₄S₂. Вычислено, %: C 52.44; H 4.95; N 7.64. *M* 366.46.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При последовательном взаимодействии *N*-метилморфолина 4-арил-2-оксо-5-циано-1,2,3,4-тетрагидропиридин-6-тиолатов с сероводородом и формальдегидом в этаноле получены 5-арил-4-тиоксо-2,3,4,5,6,8-гексагидро-7Н-пиридо[3,2-е][1,3]тиазин-7-оны с выходами 67–79%. Молекулярная и кристаллическая структура *N*-метилморфолина 4-(3,4,5-триметоксифенил)-2-оксо-5-циано-1,2,3,4-тетрагидропиридин-6-тиолата изучены с помощью метода РСА.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность С. Ю. Савельевой (Лаборатория магнитной томографии и спектроскопии факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова) за помощь в регистрации спектров ЯМР ^1H , ^{13}C синтезированных соединений.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России в рамках государственного задания Луганского государственного университета им. Владимира Даля (рег. номер — 1023030900103-8-1.4.1, код научной темы — FREE-2023-0002).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Фролов Константин Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8045-7582>

Кривоколыско Богдан Сергеевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3181-7609>

Доценко Виктор Викторович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7163-0497>

Аксенов Николай Александрович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7125-9066>

Кривоколыско Сергей Геннадиевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9879-9217>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hua C., Le H., Mo Z., Tianyu Y., Sinan W., Zhanbin Q., Pingzhu Z., Xiaoliu L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24, 3426–3429. doi 10.1016/j.bmcl.2014.05.079
- Silverberg L.J., Mal T.K., Pacheco C.N., Povelones M.L., Malfara M.F., Lagalante A.F., Olsen M.A., Yennawar H.P., Sobhi H.F., Baney K.R., Bozeman R.L., Eroh C.S., Fleming M.J., Garcia T.L., Gregory C.L., Hahn J.E., Hatter A.M., Johns L.L., Klinger T.L., Li J.J. *Molecules*. **2021**, 26, 6099. doi 10.3390/molecules26206099
- Hiroshi I., Jun-Ichi Sh., Tomoyuki Y., Kazushige O., Hiroshi Y., Kota K., Shuichi S. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, 23, 1788–1799. doi 10.1016/j.bmc.2015.02.033
- Hamed E.O., Assy M.G., Shalaby A.M., Sayed R.E. *ЖОрХ*. **2020**, 11, 2005–2013. [Hamed E.O., Assy M.G., Shalaby A.M., Sayed R.E. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, 56, 2005–2013.] doi 10.1134/S1070428020110159
- Kapil A., Pooja T., Jyoti S. *RSC Adv.* **2014**, 4, 3060–3064. doi 10.1039/C3RA43908A
- Hamama W.S., Waly M.A., El-Hawary I.I., Zoorob H.H. *J. Heterocycl. Chem.* **2016**, 53, 953–957. doi 10.1002/jhet.1631
- Ogurtsov V.A., Karpychev Yu.V., Nelyubina Yu.V., Primakov P.V., Koutentis P.A., Rakitin O.A. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 26, 4149–4158. doi 10.1002/ejoc.201900142
- Shengzheng W., Kun F., Guoqiang D., Shuqiang Ch., Na L., Zhenyuan M., Jianzhong Y., Jian L., Wannian Zh., Chunquan Sh. *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 6678–6696. doi 10.1021/acs.jmedchem.5b00910
- Silverberg L. J. Пат. WO2020/237063 (2020). США.
- Краузе А., Дубурс Г. *ХГС*. **2001**, 3, 404–405. [Krauze A., Duburs G. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2001**, 37, 378–379.] doi 10.1023/A:1017535922740
- Dotsenko V.V., Frolov K.A., Pekhtereva T.M., Papaianina O.S., Suykov S.Yu., Krivokolysko S.G. *ACS Comb. Sci.* **2014**, 16, 543–550. doi 10.1021/co5000807
- Ахметова В.Р., Рахимова Е.Б. *ЖОрХ*. **2014**, 50, 1727–1749. [Akhmetova V.R., Rakhimova E.B. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, 50, 1711–1731.] doi 10.1134/S107042801412001X
- Нестеров В.Н., Кривоколыско С.Г., Дяченко В.Д., Доценко В.В., Литвинов В.П. *Изв. АН. Сер. хим.* **1997**, 5, 1029–1034. [Nesterov V.N., Krivokolysko S.G., Dyachenko V.D., Dotsenko V.V., Litvinov V.P. *Russ. Chem. Bull.* **1997**, 46, 990–996.] doi 10.1007/BF02496132
- Dotsenko V.V., Frolov K.A., Pekhtereva T.M., Papaianina O.S., Suykov S.Yu., Krivokolysko S.G. *ACS Comb. Sci.* **2014**, 16, 543–550. doi 10.1021/co5000807
- Дяченко В.Д., Кривоколыско С.Г., Литвинов В.П. *Изв. АН. Сер. хим.* **1997**, 10, 1852–1856. [Dyachenko V.D., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P. *Russ. Chem. Bull.* **1997**, 46, 1758–1762.] doi 10.1007/BF02495131

16. Dotsenko V.V., Bushmarinov I.S., Goloveshkin A.S., Chigorina E.A., Frolov K.A., Krivokolysko S.G. *Phosph., Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2017**, *192*, 47–52. doi 10.1080/10426507.2016.1224877
17. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Чернега А.Н., Литвинов В.П. *Докл. АН.* **2003**, *389*, 763–767. [Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Chernega A.N., Litvinov V.P. *Doklady Chem.* **2003**, *389*, 92–96.] doi 10.1023/A:1023492608275
18. Доценко В.В., Лебедева И.А., Кривоколыско С.Г., Повстяной М.В., Повстяной В.М., Костирко Е.О. *ХТС.* **2012**, *48*, 492–499. [Dotsenko V.V., Lebedeva I.A., Krivokolysko S.G., Povstyanoi M.V., Povstyanoi V.M., Kostyrko E.O. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2012**, *48*, 462–469.] doi 10.1007/s10593-012-1016-0
19. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. *J. Appl. Cryst.* **2009**, *42*, 339–341. doi 10.1107/S0021889808042726
20. Sheldrick G.M. *Acta Cryst.* **2008**, *A64*, 112–122. doi 10.1107/S0108767307043930
21. Sheldrick G. M. *Acta Cryst.* **2015**, *C71*, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218

Synthesis of 5-Aryl-4-thioxo-2,3,4,5,6,8-hexahydro-7H-pyrido[3,2-e][1,3]thiazine-7-ones

K. A. Frolov^a, B. S. Krivokolysko^a, V. V. Dotsenko^b, N. A. Aksenov^c, and S. G. Krivokolysko^{a,*}

^a*Chemex Lab, V. Dahl Lugansk State University, kv. Molodyozhny 20-A/7, Lugansk, 291034 Russia*

^b*Kuban State University, ul. Stavropolskaya, 149, Krasnodar, 350040 Russia*

^c*North Caucasus Federal University, ul. Pushkina, 1-A, Stavropol, 355009, Russia*

*e-mail: ksg-group-lugansk@mail.ru

Received March 29, 2024; revised April 11, 2024; accepted April 13, 2024

Upon interaction of *N*-methylmorpholinium 4-aryl-5-cyano-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine-6-thiolates with hydrogen sulfide and formaldehyde in ethanol 5-aryl-4-thioxo-2,3,4,5,6,8-hexahydro-7H-pyrido[3,2-e][1,3]thiazine-7-ones were obtained. The molecular and crystal structures of *N*-methylmorpholinium 5-cyano-4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine-6-thiolate were studied using X-ray diffraction analysis.

Keywords: 1,2,3,4-tetrahydropyridine-6-thiolate, pyrido[3,2-e][1,3]thiazine-4-thion, hydrogen sulfide, formaldehyde, X-ray diffraction analysis