



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 45359

(13) U

(51) МПК (2009)

C07D 279/00

C07B 53/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ S(+)-2-R-4-АРИЛ-4-ТРИФТОРОМЕТИЛ-6-МЕТИЛ-4Н-1,3-ТІАЗИНІВ

1

2

(21) u200904746

(22) 14.05.2009

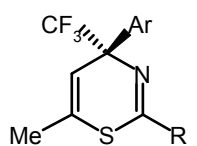
(24) 10.11.2009

(46) 10.11.2009, Бюл. № 21, 2009 р.

(72) ВОВК МИХАЙЛО ВОЛОДИМИРОВИЧ, ГОЛОВАЧ НАТАЛІЯ МИХАЙЛІВНА, СУКАЧ ВОЛОДИМИР АНДРІЙОВИЧ

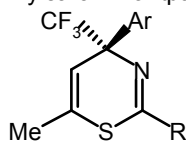
(73) ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ НАН УКРАЇНИ

(57) Спосіб одержання S(+)-2-R-4-арил-4-трифторометил-6-метил-4Н-1,3-тіазинів загальної формули:

де Ar=Ph, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-FC₆H₄,R=Me, Ph, 4-NO₂C₆H₄, 4-BrC₆H₄,

який відрізняється тим, що S(-)-4-N-ациламіно-4-арил-5,5,5-трифторопентан-2-они піддають взаємодії з пентасульфідом фосфору в киплячому ксилолі (індивідуальні ізомери або їх суміш) з наступним виділенням цільових продуктів звичайними методами.

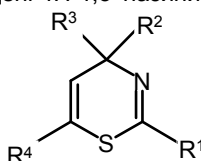
Корисна модель відноситься до органічної хімії, а саме до способу одержання нових оптично активних похідних гетероциклічної системи 4Н-1,3-тіазину загальної формули:

де Ar=Ph, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-FC₆H₄R=Me, Ph, 4-NO₂C₆H₄, 4-BrC₆H₄

Сполуки даного типу можуть знайти застосування як вихідні для синтезу біологічно активних речовин та дизайну нових енантімерно чистих медичних препаратів.

Названі сполуки, їх властивості і застосування в науковій літературі та патентних виданнях не описані.

Найближчими структурними аналогами сполук, які заявляються є оптично не активні полізаміщені 4Н-1,3-тіазини загальної формули:

де R¹=Me, трет.-Bu, Ar, адамантил, фурил, тієніл;R²=H, CF₃; R³=Me, CF₃, Ar; R⁴=H, Me, CH₂Ph, Ar

Похідні гетероциклічної системи 1,3-тіазину є сполуками із широким спектром біологічної дії [1]. Серед них знайдені речовини з бактерицидною [2, 3], седативною і протівірусною [4], депресивною [5], протизапальною [6], фунгіцидною та інсектицидною [7, 8] активностями. Для одержання 2,4,6-тризаміщених та 2,4,4,6-тетразаміщених 4Н-1,3-тіадіазинів використовують два синтетичних методи. Основу першого складає тіонування 3-N-ациламінокетонів реагентом Лоуссона (2,4-біс(4-метоксифеніл)-1,3,2,4-дитіадифосфетан-2,4-дисульфід) [8, 9]. Другий базується на циклоконденсації 4,4-біс(трифторометил)-1-тіа-3-азабута-1,3-дієнів з арилацетиленами [10] або циклотіоамідоалкілюванні дизаміщених ацетиленів сумішшю тіоамідів з альдегідами [11, 12].

Суттєвим недоліком першого способу є утворення поруч із цільовими 4Н-1,3-тіазинами частково тіонованих ациклічних продуктів - 3-N-тіоациламінокетонів. Окрім цього певне обмеження накладає використання більш дорогого порівняно з пентасульфідом фосфору реагента Лоуссона. Циклоконденсації похідних 3-N-тіоацилімінів з ацетиленами (другий підхід), як правило, відзнача-

(13) U

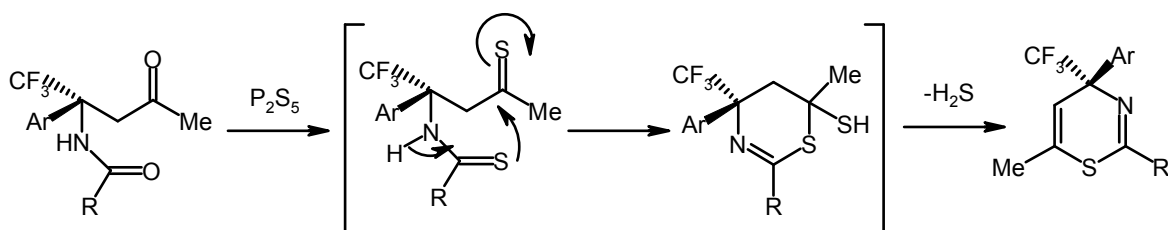
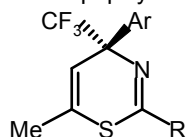
(11) 45359

(19) UA

ються невисокою селективністю, результатом чого є утворення поруч із цільовими продуктами регіоізомерних 1,3-тіазинів або 4,5-дигідро-тіазолів.

Описані методи не дають можливості здійснювати синтез оптично активних 4Н-1,3-тіазинів, що є досить суттєвим в новітніх підходах до дизайну лікарських препаратів.

Задачею корисної моделі є спосіб отримання нових оптично активних похідних 2-заміщених 4-арил-4-трифторометил-6-метил-4Н-1,3-тіазинів загальної формули:



де Ar=Ph, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-FC₆H₄

R=Me, Ph, 4-NO₂C₆H₄, 4-BrC₆H₄

Запропонований спосіб є втіленням ефективного варіанту синтезу нових 4-трифторометилвмісних 4Н-1,3-тіазинів високої оптичної чистоти на основі доступних хіральних синтонів - S(-)-4-N-ациламіно-4-арил-5,5,5-трифторо-пентан-2-онів. Одержані сполуки можуть знайти застосування як вихідні для дизайну нових біоактивних сполук. Зокрема, наявність екзоциклічного C=N зв'язку може бути успішно використана для легкого анелювання азетового циклу і отримання раніше невідомих конденсованих β-лактамів.

Отриманий результат важко було заздалегідь передбачити базуючись на літературних даних. Авторами праці [9] було встановлено, що при тіонуванні 3-N-ациламінокетонів пентасульфідом фосфору відповідні 4Н-1,3-тіазини утворюються тільки в слідових кількостях. Зазначимо також, що реагент Лоуссона виявився не продуктивним для перетворення S(-)-4-N-ациламіно-4-арил-5,5,5-трифторопентан-2-онів у відповідні цільові тіазини, оскільки їх вміст в реакційній суміші за даними спектроскопії ЯМР ¹⁹F не перевищував 15-25%.

Процес утворення S(+)-2-R-4-арил-4-трифторометил-6-метил-4Н-1,3-тіазинів є багато-стадійним і включає етапи тіонування карбонільних груп, подальшу термічну циклоконденсацію за рахунок нуклеофільної атаки тіокарбамоїльної групи на тіокетонну та завершальне елімінування сірководню. Такі типи перетворень здійснюються без участі хірального вуглецевого центра, що сприяє незмінності абсолютної конфігурації кінцевих продуктів. Методом спектроскопії ЯМР ¹⁹F з використанням хіральних зсуваючих реагентів

де Ar=Ph, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-FC₆H₄

R=Me, Ph, 4-NO₂C₆H₄, 4-BrC₆H₄

Спосіб одержання сполук, які заявляються, полягає в тому, що S(-)-4-N-ациламіно-4-арил-5,5,5-трифторопентан-2-они, які одержуються ацилюванням відповідних S(-)-4-аміно-4-арил-5,5,5-трифторопентан-2-онів, піддають взаємодії з пентасульфідом фосфору в киплячому ксилолі (індивідуальні ізомери або їх суміш) з наступним виділенням цільових продуктів стандартними методами. Виходи складають 78-98%, оптична чистота 74-84%.

встановлено, що при цьому практично не знижується їх оптична чистота.

Індивідуальність та склад синтезованих вихідних і цільових продуктів доведені результатами хроматомас-спектрометрії, будова - ІЧ, ЯМР ¹H, ¹⁹F та ¹³C спектрами, а оптичні властивості - вимірюванням кутів питомого обертання.

Корисна модель ілюструється загальним способом отримання S(-)-4-N-ацил-аміно-4-арил-5,5,5-трифторопентан-2-онів та S(+)-2-R-4-арил-4-трифторо-метил-6-метил-4Н-1,3-тіазинів і фізико-хімічними характеристиками всіх синтезованих сполук.

Загальний спосіб одержання N-[1-арил-3-оксо-1-(трифторо-метил)бутил]ацетамідів

До розчину 0.5г (0.00216моль) 4-аміно-4-арил-5,5,5-трифторопентан-2-ону в 6мл сухого толуолу додавали 0.44г (0.00432моль) оцтового ангідриду і кип'ятили впродовж 4 год. Розчинник упарювали, олієподібний темно-коричневий залишок кристалізували із гексану.

Приклад 1

S(-)-N-[3-Оксо-1-феніл-1-(трифторометил)бутил]ацетамід.

Вихід 85%, т.пл. 127-130°C, [α]_D²⁰ - 45.98 (с=0.47; MeOH). ІЧ-спектр, KBr, ν, см⁻¹: 1695, 1755 (C=O), 3315 (N-H). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2.07 с (3H, CH₃), 2.18 с (3H, CH₃), 3.44 д (1H, J 17.0Гц, CH₂), 3.82 д (1H, J 17.0Гц, CH₂), 6.58 с (1H, NH), 7.37-7.46 м (5H_{аром.}). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м.ч.: -75.29. Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.ч.: 24.14 (CH₃), 31.51 (CH₃), 43.45 (CH₂), 63.07 кв (J 27.6Гц), 126.02, 128.64, 128.68, 135.92 (C_{аром.}), 127.52 кв (J 286.7Гц), 170.25 (C=O), 203.89 (C=O). Знайдено, %: С 67.96; Н 5.24; N 5.28. C₁₃H₁₄F₃NO₂. Вирахуваного: С 67.14; Н 5.16; N 5.13.

Приклад 2

S(-)-N-[1-(4-Фторофеніл)-3-оксо-1-(трифторометил)бутил]ацетамід.

Вихід 84 %, т.пл. 130-132°C, $[\alpha]_D^{20} = -9.90$ (с=1.01; MeOH). ІЧ-спектр, KBr, ν , см⁻¹: 1695, 1750 (C=O), 3315 (N-H). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 2.09 с (3H, CH₃), 2.19 с (3H, CH₃), 3.41 д (1H, J 16.8 Гц, CH₂), 3.71 д (1H, J 16.8 Гц, CH₂), 6.64 с (1H, NH), 7.05-7.11 м (2H_{аром.}), 7.40-7.44 м (2H_{аром.}). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ , м.ч.: -75.59, -114.54. Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.ч.: 24.03 (CH₃), 31.57 (CH₃), 43.44 (CH₂), 62.94 кв (J 27.6 Гц), 115.55 д (J 21.3 Гц), 125.12 кв (J 286.7 Гц), 128.07 д (J 7.5 Гц), 131.78, 162.6 д (C-F, J 247.9 Гц) (C_{аром.}), 170.35 (C=O), 203.73 (C=O). Знайдено, %: C 53.98; H 5.07; N 4.97. C₁₃H₁₃F₄NO₂. Вираховано, %: C 53.61; H 4.50; N 4.81.

Приклад 3

S(-)-N-[1-(4-Метилфеніл)-3-оксо-1-(трифторометил)бутил]ацетамід.

Вихід 80%, т.пл. 115-117°C, $[\alpha]_D^{20} = -25.00$ (с=1.0; MeOH). ІЧ-спектр, KBr, ν , см⁻¹: 1715, 1745 (C=O), 3430 (N-H). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 2.07 с (3H, CH₃), 2.17 с (3H, CH₃), 2.34 с (3H, CH₃), 3.42 д (1H, J 16.8 Гц, CH₂), 3.81 д (1H, J 16.8 Гц, CH₂), 6.42 с (1H, NH), 7.21 д (2H_{аром.}, J 8.1 Гц), 7.30 д (2H_{аром.}, J 8.1 Гц). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ , м.ч.: -75.59. Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.ч.: 20.96 (CH₃), 24.14 (CH₃), 31.44 (CH₃), 43.31 (CH₂), 63.08 кв (J 27.6 Гц), 125.91, 129.36, 132.94, 138.56 (C_{аром.}), 125.27 кв (J 286.7 Гц), 170.28 (C=O), 203.86 (CO). Знайдено, %: C 58.82; H 5.97; N 5.06. C₁₄H₁₆F₃NO₂. Вираховано: C 58.53; H 5.61; N 4.88.

Приклад 4.

S(-)-N-[1-(4-Метоксифеніл)-3-оксо-1-(трифторометил)бутил]ацетамід. Вихід 85%, т.пл. 110-112°C, $[\alpha]_D^{20} = -16.12$ (с=0.62; MeOH). ІЧ-спектр, KBr, ν , см⁻¹: 1710, 1721 (CO), 3365 (N=H). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 2.10 с (3H, CH₃), 2.19 с (3H, CH₃), 3.43 д (1H, J 16.5 Гц, CH₂), 3.83-3.86 м (4H, CH₂, CH₂O), 6.38 с (1H, NH), 6.94 д (2H_{аром.}, J 8.5 Гц), 7.36 д (2H_{аром.}, J 8.1 Гц). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ , м.ч.: -75.81. Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.ч.: 24.19 (CH₃), 31.48 (CH₃), 43.26 (CH₂), 55.27 (CH₃O), 62.91 кв (J 27.6 Гц), 113.99, 127.35, 127.78, 159.65 (C_{аром.}), 125.28 кв (J 286.7 Гц), 170.27 (CO), 203.87 (CO). Знайдено, %: C 56.92; H 5.77; N 4.81. C₁₄H₁₆F₃NO₃. Вираховано, %: C 55.44; H 5.32; N 4.62.

Загальний спосіб одержання N-[1-арил-3-оксо-1-(трифторо-метил)бутил]бензамідів.

До розчину 0.5г (0.00216моль) 4-аміно-4-арил-5,5,5-трифторопентан-2-ону в 6мл сухого толуолу додавали 0.34мл (0.0024моль) триетиламіну, 0.00216моль хлорангідриду відповідної бензойної кислоти і кип'ятити впродовж 4год. Відфільтровували осад гідрохлориду триетиламіну, фільтрат упарювали, залишок промивали концентрованим розчином карбонату калію, екстрагували хлористим метиленом (2х10мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і випарювали. Залишок кристалізували із 60 %-ного водного етанолу.

Приклад 5

S(-)-N-[3-Оксо-1-феніл-1-(трифторометил)бутил]бензамід.

Вихід 96%, т.пл. 121-123°C, $[\alpha]_D^{20} = -39.36$ (с=0.65; MeOH). ІЧ-спектр, KBr, ν , см⁻¹: 1675, 1718

(CO), 3375 (N-H). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 2.20 с (3H, CH₃), 3.45 д (1H, J 16.5 Гц, CH₂), 3.75 д (1H, J 16.5 Гц, CH₂), 7.38-7.57 м (9H_{аром.}), 7.85-7.87м (2H_{аром.}, NH). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ , м.ч.: -73.55. Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.ч.: 31.84 (CH₃), 44.71 (CH₂), 63.87 кв (J 27.6 Гц), 125.88, 127.18, 128.69, 128.78, 128.80, 132.01, 134.37, 136.00 (C_{аром.}), 125.44 кв (J 287.9 Гц), 166.88 (C=O), 204.84 (C=O). Знайдено, %: C 64.63; H 5.13; N 4.45. C₁₈H₁₆F₃NO₂. Вираховано: C 64.47; H 4.81; N 4.18.

Приклад 6

S(-)-N-[1-(4-Фторофеніл)-3-оксо-1-(трифторометил)бутил]бензамід.

Вихід 95%, т.пл. 110-112°C, $[\alpha]_D^{20} = -55.56$ (с=0.45; MeOH). ІЧ-спектр, KBr, ν , см⁻¹: 1715, 1735 (C=O), 3365 (N=H). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 2.22 с (3H, CH₃), 3.42 д (1H, J 16.5 Гц, CH₂), 3.67 д (1H, J 16.5 Гц, CH₂), 7.07-7.12 м (2H_{аром.}), 7.45-7.56 м (6H_{аром.}), 7.85-7.87 м (2H_{аром.}, NH). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ , м.ч.: -73.84, -114.49. Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.ч.: 31.91 (CH₃), 44.74 (CH₂), 63.56 кв (J 27.6 Гц), 125.34 кв (J 286.7 Гц), 115.75 д (J 22.6 Гц), 127.18, 127.89, 127.95, 128.79, 132.15, 134.12, 162.60 д (J 248.9 Гц) (C_{аром.}), 166.93 (C=O), 204.76 (C=O). Знайдено, %: C 61.97; H 4.85; N 4.04. C₁₈H₁₅F₄NO₂. Вираховано: C 61.19; H 4.28; N 3.96.

Приклад 7

S(-)-N-[1-(4-Метилфеніл)-3-оксо-1-(трифторометил)бутил]-4-нітро-бензамід.

Вихід 97%, т.пл. 132-134°C, $[\alpha]_D^{20} = -44.55$ (с=1.01; MeOH). ІЧ-спектр, KBr, ν , см⁻¹: 1705, 1720 (C=O), 3345 (N=H). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 2.21 с (3H, CH₃), 2.35 с (3H, CH₃), 3.39 д (1H, J 17.0 Гц, CH₂), 3.72 д (1H, J 17.0 Гц, CH₂), 7.22 д (2H_{аром.}, J 7.0 Гц), 7.36 д (2H_{аром.}, J 7.0 Гц), 7.50 с (1H, NH), 7.60 д (2H_{аром.}, J 6.5 Гц), 7.72 д (2H_{аром.}, J 6.5 Гц). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ , м.ч.: -73.74. Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.ч.: 21.02 (CH₃), 32.05 (CH₃), 44.46 (CH₂), 64.02 кв (J 27.6 Гц), 125.32 кв (J 287.9 Гц), 123.97, 125.59, 128.43, 129.67, 132.43, 138.88, 139.91, 149.89 (C_{аром.}), 164.83 (C=O), 205.51 (C=O). Знайдено, %: C 58.04; H 4.85; N 7.62. C₁₉H₁₇F₃N₂O₄. Вираховано, %: C 57.87; H 4.35; N 7.10.

Загальний спосіб одержання S(+)-2-R-4-арил-4-трифторометил-6-метил-4Н-1,3-тіазинів.

До розчину 0.5г (0.0014моль) N-[1-арил-3-оксо-1-(трифторо-метил)бутил]ацет(бенз)аміду в 15мл сухого ксилолу (індивідуальні ізомери або їх суміш) додавали 3.14г (0.014моль) пентасульфиду фосфору і нагрівали при кип'ятінні та інтенсивному перемішуванні впродовж 18-20 год. Реакційну суміш охолоджували, органічний шар декантували, розчинник упарювали, отримували олієподібні аналітично чисті цільові продукти.

Приклад 8

S(+)-2,6-Диметил-4-феніл-4-(трифторометил)-4Н-1,3-тіазин.

Вихід 78%, $[\alpha]_D^{20} = +20.62$ (с=0.97; MeOH). ІЧ-спектр, KBr, ν , см⁻¹: 1690 (C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 2.12 с (3H, CH₃), 2.55 с (3H, CH₃), 6.01 с (1H, CH), 7.33-7.46 м (5H_{аром.}). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ , м.ч.: -77.88. Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.ч.: 21.87 (CH₃), 26.70 (CH₃), 69.58 кв (C⁴, J 28.8 Гц), 113.26 (C⁵), 127.81, 127.53, 128.24, 128.97 (C_{аром.}), 124.73 кв (CF₃, J 284.1 Гц), 131.43 (C⁶), 136.81 (C²). Знайдено, %: C

58.02; H 4.97; N 5.34, S 11.98. $C_{13}H_{12}F_3NS$. Вирахувано, %: C 57.55; H 4.46; N 5.16, S 11.82.

Приклад 9

S(+)-2-(4-Бромфеніл)-6-метил-4-феніл-4-(трифторометил)-4H-1,3-тіазин.

Вихід 83%, $[\alpha]_D^{20} +40.93$ ($c=0.50$; MeOH). ІЧ-спектр, KBr, ν , cm^{-1} : 1690 (C=N). Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 2.22 с (3H, CH_3), 6.17 с (1H, CH), 7.32-7.34 м (3H_{аром.}), 7.50-7.51 м (2H_{аром.}), 7.62 д (2H_{аром.}, J 8 Гц), 7.93 д (2H_{аром.}, J 8 Гц). ЯМР ^{19}F , δ , м.ч.: -78.47. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 22.16 (CH_3), 69.71 кв (C^4 , J 27.6 Гц), 114.25 (C^5), 126.63, 127.98, 128.78, 129.20, 131.05, 131.93, 132.28, 135.33 ($C_{аром.}$), 127.50 кв (CF_3 , J 284.2 Гц), 137.36 (C^6), 160.54 (C^2). Знайдено, %: C 52.87; H 4.97; N 3.58, S 7.97. $C_{18}H_{13}BrF_3NS$. Вирахувано, %: C 52.44; H 3.18; N 3.40, S 7.78.

Приклад 10

S(+)-6-Метил-2,4-дифеніл-4-(трифторометил)-4H-1,3-тіазин.

Вихід 92%, $[\alpha]_D^{20} +23.48$ ($c=0.75$; MeOH). ІЧ-спектр, KBr, ν , cm^{-1} : 1695 (C=N). Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 2.24 с (3H, CH_3), 2.30 с (3H, CH_3), 6.15 с (1H, CH), 7.32-7.34 м (3H_{аром.}), 7.47-7.60 м (5H_{аром.}), 8.02 д (2H_{аром.}, J 7.0 Гц). ЯМР ^{19}F , δ , м.ч. ($CDCl_3$, м.д.): -78.63. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 21.98 (CH_3), 70.13 кв (C^4 , J 27.6 Гц), 114.87 (C^5), 127.99, 128.22, 128.32, 128.93, 129.01, 129.11, 132.11, 133.07 ($C_{аром.}$), 124.98 кв (CF_3 , J 282.9 Гц), 134.91 (C^6), 136.62 (C^2). Знайдено, %: C 64.98; H 4.83; N 4.66, S 9.77. $C_{18}H_{14}F_3NS$. Вирахувано, %: C 64.85; H 4.23; N 4.20, S 9.62.

Приклад 11

S(+)-4-(4-Фторофеніл)-2,6-диметил-4-(трифторометил)-4H-1,3-тіазин.

Вихід 90%, $[\alpha]_D^{20} +10.03$ ($c=0.50$; MeOH). ІЧ-спектр, KBr, ν , cm^{-1} : 1690 (ON). Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 2.18 с (3H, CH_3), 2.73 с (3H, CH_3), 5.98 с (1H, CH), 7.00-7.10 м (2H_{аром.}), 7.43-7.51 м (2H_{аром.}). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м.ч.: -76.75, -112.19. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 21.68 (CH_3), 26.26 (CH_3), 68.50 кв (C^4 , J 28.9 Гц), 113.63 (C^5), 115.72, 115.90, 128.92, 129.80, 129.87 ($C_{аром.}$), 126.72 кв (CF_3 , J 284.2 Гц), 130.79 (C^6), 131.32 (C^2), 163.12 (C-F_{аром.}, J 250.2 Гц). Знайдено, %: C 54.12; H 4.03; N 4.93, S 11.23. $C_{13}H_{11}F_4NS$. Вирахувано: C 53.97; H 3.83; N 4.84, S 11.08.

Приклад 12

S(+)-4-(4-Фторофеніл)-6-метил-2-феніл-4-(трифторометил)-4H-1,3-тіазин.

Вихід 87 %, $[\alpha]_D^{20} +34.03$ ($c=0.89$; MeOH). ІЧ-спектр, KBr, ν , cm^{-1} : 1690 (C=N). Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 2.28 с (3H, CH_3), 6.16 с (1H, CH), 7.04-7.11 м (2H_{аром.}), 7.54-7.62 м (5H_{аром.}), 8.05 д (2H_{аром.}, J 8 Гц). ЯМР ^{19}F , δ , м.ч.: -78.34, -113.73. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 22.01 (CH_3), 69.65 кв (C^4 , J 27.6 Гц), 114.57 (C^5), 115.24 д (J 21.4 Гц) 128.25, 129.04, 129.92, 132.40, 132.60, 133.10 ($C_{аром.}$), 123.91 кв (CF_3 , J 282.9 Гц), 134.88 (C^6), 134.60 (C^2), 162.94 д (C-F_{аром.}, J 248.9 Гц). Знайдено, %: C 61.94; H 4.14; N 4.17, S 9.54. $C_{18}H_{13}F_4NS$. Вирахувано: C 61.53; H 3.73; N 3.99, S 9.13.

Приклад 13

S(+)-2,6-Диметил-4-(4-метилфеніл)-4-(трифторометил)-4H-1,3-тіазин.

Вихід 93%, $[\alpha]_D^{20} +28.76$ ($c=1.0$; MeOH). ІЧ-спектр, KBr, ν , cm^{-1} : 1695 (C=N). Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 2.15 с (3H, CH_3), 2.33 с (3H, CH_3), 2.67 (CH_3), 5.99 с (1H, CH), 7.19 д (2H_{аром.}, J 7.8 Гц), 7.34 д (2H_{аром.}, J 7.8 Гц). ЯМР ^{19}F , δ , м.ч.: -77.06. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , мл.: 21.19 (CH_3), 21.70 (CH_3), 26.37 (CH_3O), 68.78 кв (C^4 , J 27.6 Гц), 113.88 (C^5), 123.23, 127.58, 129.31, 132.79 ($C_{аром.}$), 126.51 кв (CF_3 , J 284.2 Гц), 190.05 (C^6), 201.20 (C^2). Знайдено, %: C 59.17; H 5.43; N 4.98, S 11.76. $C_{14}H_{14}F_3NS$. Вирахуваного: C 58.93; H 4.95; N 4.91, S 11.24.

Приклад 14

S(+)-6-Метил-4-(4-метилфеніл)-2-(4-нітрофеніл)-4-(трифторометил)-4H-1,3-тіазин.

Вихід 98%, $[\alpha]_D^{20} +34.40$ ($c=1.0$; MeOH). ІЧ-спектр, KBr, ν , cm^{-1} : 1690 (C=N). Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 2.20 с (3H, CH_3), 2.31 с (3H, CH_3), 6.13 с (1H, CH), 7.11 д (2H_{аром.}, J 7.8 Гц), 7.34 д (2H_{аром.}, J 7.8 Гц), 7.61 д (2H_{аром.}, J 8.7 Гц), 7.89 д (2H_{аром.}, J 8.7 Гц). ЯМР ^{19}F , δ , м.ч.: -78.61. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 21.15 (CH_3), 22.14 (CH_3), 70.38 кв (C^4 , J 27.6 Гц), 114.29 (C^5), 127.80, 128.65, 129.11, 131.84, 132.08, 134.68, 135.51, 138.57 ($C_{аром.}$), 126.73 кв (CF_3 , J 284.2 Гц), 134.32 (C^6), 159.86 (C^2). Знайдено, %: C 58.73; H 4.02; N 7.56, S 8.75. $C_{19}H_{15}F_3N_2O_2S$. Вирахувано, %: C 58.16; H 3.85; N 7.14, S 8.17.

Приклад 15

S(+)-4-(4-Метоксифеніл)-2,6-диметил-4-(трифторометил)-4H-1,3-тіазин.

Вихід 87%, $[\alpha]_D^{20} +14.86$ ($c=0.95$; MeOH). ІЧ-спектр, KBr, ν , cm^{-1} : 1695 (C=N). Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 2.19 с (3H, CH_3), 2.91 с (3H, CH_3), 3.81 (CH_3O), 5.98 с (1H, CH), 6.98 д (2H_{аром.}, J 8.7 Гц), 7.43 д (2H_{аром.}, J 8.7 Гц). ЯМР ^{19}F , δ , м.ч.: -76.79. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 21.60 (CH_3), 29.72 (CH_3), 55.45 (CH_3O), 68.58 кв (C^4 , J 27.6 Гц), 114.26 (C^5), 126.92, 128.94, 129.10, 160.40 ($C_{аром.}$), 126.38 кв (CF_3 , J 284.2 Гц), 132.15 (C^6), 143.70 (C^2). Знайдено, %: C 55.99; H 4.97; N 4.77, S 10.92. $C_{14}H_{14}F_3NOS$. Вирахуваного: C 55.80; H 4.68; N 4.65, S 10.65.

Література:

1. Quinion H., Guilloton H. 1,3-Triazines // *Advances in Heterocyclic Chemistry*. - Vol.50, A.R. Katritzky, ed. Academic Press, San Diego, California, 1990. - P. 85-156.
2. Akerblom E.B. Synthesis, Structure-Activity Relationships of a series of Antibacterially Activity 5-(5-Nitro-2-furylidene) thiazolones, 5-(5-Nitro-2-furylpropenylidene) thiazolones, 5-(5-Nitro-2-furyl)-4H-1,3-thiazolones // *J. Med. Chem.* - 1974. - Vol.17, №6. - P.609-615.
3. Pat. Japan 7493,534. 06 Jan. 1973. - Thiazolidenecarboxylic acid derivatives as antimicrobial agents / Misato T., Ko K., Houma Y., Shida T., Kusumoto J., Sano S., Iwashita Y. *Chem. Abstr.* - 1975. - Vol.82, 165873.
4. Pat. Japan 6906820. 11 Nov. 1964. - 1,3-Thiazine derivatives / Takamizawa A., Hirai U. *Chem. Abstr.* - 1969. - Vol.71, 3393.
5. Pat. US 3,098,071. 09 Nov. 1961. - Thiacycles / Blatter H.H., De Stevens G. *Chem. Abstr.* - 1964. - Vol.60, 1766.
6. Pat. Germany WO 94/14784. 07 Jul. 1994. - (Phenylmethyl)thiazolidinone antiinflammatory and

antiulcer agents / Szabadkai I, Harsanyi K., Csala E., Szantay C, Bihari M., Hegedus B., Gzer E., Matus I., Saghy K. Chem. Abstr. - 1994. - Vol.121, 179575h.

7. Pat. US 2,483,416. 04 Oct. 1949. - β -(Heterocyclicmerkapto)carboxylic acid compounds / Jansen J.E., Mathes R.A. Chem. Abstr. - 1950. - Vol.44, 1544.

8. Ori M., Nishio T. Sulfur-containing heterocycles: facile synthesis of 4H-1,3-thiazolones by the reaction of 3-N-acylaminoketones with Lawesson's reagent // Heterocycles. - 2000. - Vol.52, № 1. - P.111-116.

9. Nishio T., Ori M. Thionation of ω -Acylamino ketones with Lawesson's reagent: convenient

synthesis of 1,3-thiazoles and 4H-1,3-thiazines, A. Hev. Chim. Acta. - 2001. - Vol.84. - P.2347-2351.

10. Burgen K., Huber E., Schontag W., Ottlinger R. 4H-1,3-oxazines, 4,5-dihydro-oxazoles, and thia analogues from Hetero-1,3-dienes and 1-Alkynes // J. Chem. Soc. Chem. Commun. - 1983. - P.945-947.

11. Giordano C. α -Thioamidoalkylation of arylacetylenes: 4H-1,3-thiazines // Gazz. Chim. Ital. - 1974. - Vol.104. - P.849-855.

12. Giordano C. Formation of a thiazole ring in the α -thioamidoalkylation of acetylenes // Gazz. Chim. Ital. - 1975. - Vol.105. - P.1265-1271.