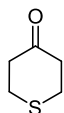


Синтез тетрагидро-4*H*-тиопиран-4-онов (микрообзор)

Лариса А. Баева^{1*}, Ляйсан Ф. Бикташева¹

¹ Уфимский институт химии РАН,
пр. Октября, 71, Уфа 450054, Россия; e-mail: sulfur@anrb.ru

Поступило 9.11.2018
Принято 28.12.2018



В микрообзоре представлены методы синтеза тетрагидро-4*H*-тиопиран-4-онов, опубликованные за последние 7 лет.

Введение

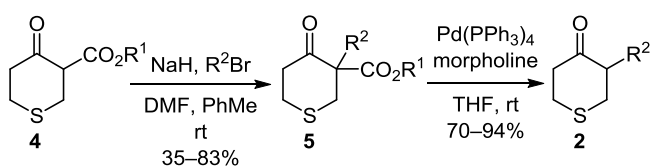
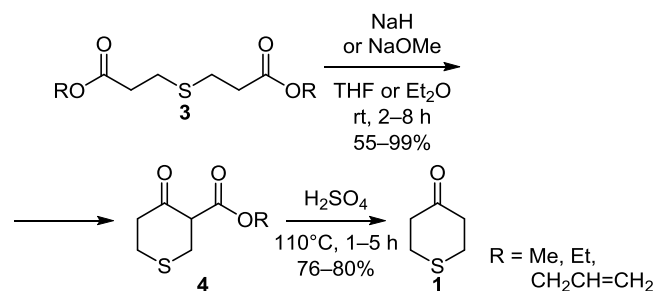
Тетрагидро-4*H*-тиопиран-4-оны являются ценными реагентами для получения стабильных свободных нитроксильных радикалов,¹ фотополупроводников и электрохромных материалов,² синтетических ювенильных гормонов и феромонов,³ а также полипропионатных фрагментов – предшественников аналогов при-

родных веществ.⁴ Среди производных тетрагидро-4*H*-тиопиран-4-онов найдены соединения, обладающие противоопухолевой,⁵ антибактериальной,⁶ антипаразитарной,⁷ противогрибковой^{6a,c} активностью, а также проявляющие свойства ингибиторов фосфодиэстеразы⁸ и β-секретазы BACE1.⁹

Внутримолекулярная конденсация Дикмана

Чаще всего тетрагидро-4*H*-тиопиран-4-оны **1** и **2** получают из 3,3'-тиодипропаноатов **3** внутримолекулярной конденсацией Дикмана¹⁰ в присутствии NaOMe^{4,6c,9a} или NaH.^{5f-h,11,12} Образующиеся при этом 3-(алкоксикарбонил)-4-оксотетрагидротиопираны **4** гидролизуют и декарбоксилируют при нагревании в 10–15% H₂SO₄.^{4,6c} Исходные 3,3'-тиодипропаноаты **3** получают из 3,3'-тиодипропионовой кислоты¹¹ или взаимодействием метилакрилата с гидросульфидом натрия.⁴

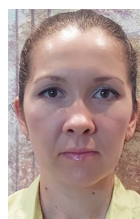
Алкил(арил, алкенил)ирование тетрагидротиопиранов **4** по атому С-3 проводят с помощью соответствующих галогенидов в присутствии NaH,¹³ а деаллилокси-карбонилирование осуществляют действием Pd(PPh₃)₄ в присутствии морфолина.^{10b}



R¹ = CH₂CH=CH₂, CH₂CH(Me)=CH₂; R² = Me, Et, Bn, CH₂CH=CH₂, CH₂CO₂Et, *p*-TolCH₂, 4-BrC₆H₄CH₂, 4-FC₆H₄CH₂, 4-CF₃C₆H₄CH₂, CH₂CH=C(Me)₂, CH₂C(Br)=CH₂, CH₂C(CO₂Et)=CH₂



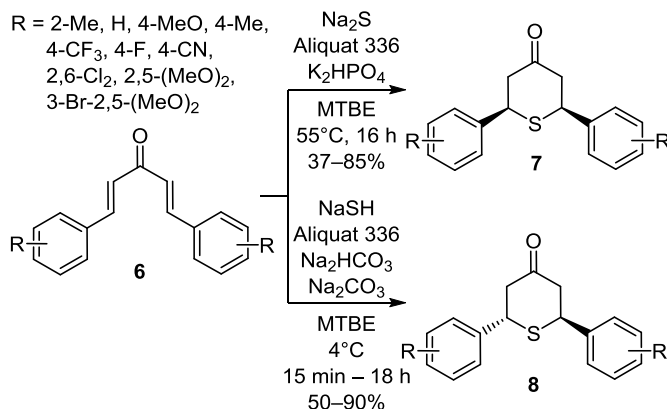
Баева Лариса Асхатовна родилась в 1967 г. в Уфе, Россия. Окончила химический факультет Башкирского государственного университета (Уфа, Республика Башкортостан, Россия). Кандидат химических наук с 1997 г., доцент с 2007 г. Научная работа связана с химией органических соединений серы, синтезом функционализированных сульфидов и их производных.



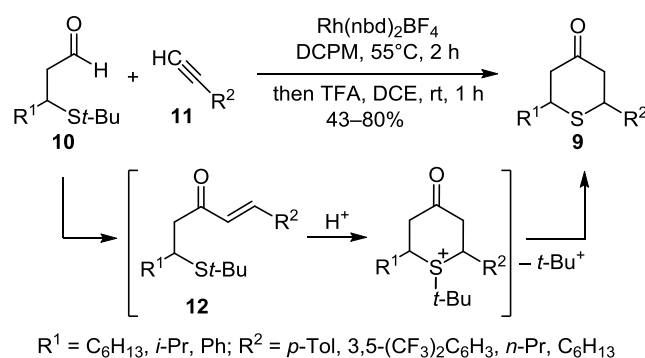
Бикташева Ляйсан Фаритовна родилась в 1986 г. В 2009 г. окончила Уфимскую государственную академию экономики и сервиса. В настоящее время работает над диссертацией в Уфимском институте химии РАН. Научные интересы: синтез серосодержащих соединений с использованием доступных природных тиолов и сероводорода.

Присоединение сероводорода и его производных к дивинилкетонам

Другим весьма эффективным методом получения тетрагидро-4*H*-тиопиран-4-онов является двойное присоединение сероводорода,^{2b,14,15} гидросульфида^{2b,7a,16} или сульфида^{16a} натрия к дивинилкетонам. При взаимодействии дивинилкетонов **6** с Na₂S в среде трет-бутилметилового эфира в присутствии хлорида трикаприлметиламмония (Аликвот 336) и гидрофосфата калия стереоселективно образуются (2*R*,6*S*)-2,6-диарилтетрагидро-4*H*-тиопиран-4-оны **7**.^{16a} При использовании в качестве циклизующего агента NaSH в карбонатном буферном растворе (pH 8.9) образуются (2*S*,6*S*)-2,6-диарилпроизводные **8** (*de* > 96%).^{16a}

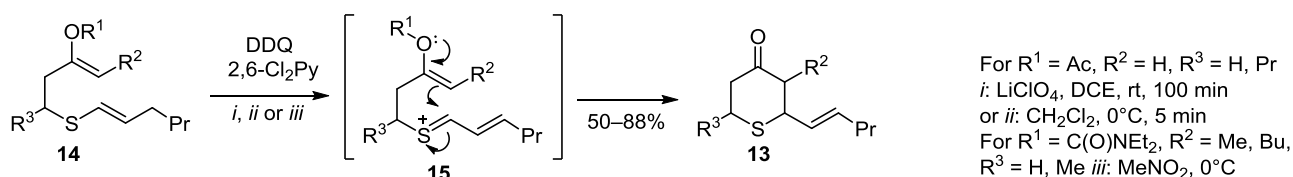
**Катализируемая Rh(I) реакция β-(трет-бутилсульфанил)замещенных альдегидов с алкинами**

Разработан¹⁷ одnoreакторный метод получения тетрагидро-4*H*-тиопиран-4-онов **9** путем взаимодействия β-(трет-бутилсульфанил)замещенных альдегидов **10** с алкинами **11** в присутствии тетрафторбората бис(норборнадиен)родия(I) и бис(дициклогексилфосфино)метана (DCPM) в дихлорэтане. Реакция протекает через стадии контролируемого хелатирования гидроацилирования алкинов **11** с образованием β'-сульфанилзамещенных енонов **12** и последующего внутримолекулярного сопряженного нуклеофильного присоединения алкилтиогруппы по двойной связи в присутствии трифторуксусной кислоты.

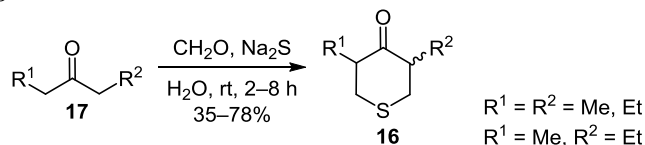
**Циклизация винилсульфидов**

Для получения тетрагидро-4*H*-тиопиран-4-онов **13** используют винилсульфиды **14**.¹⁸ Соединения **14** быстро и эффективно окисляют 2,3-дихлор-5,6-

дициано-1,4-бензохиноном (DDQ) до α,β-ненасыщенных тиокарбениевых ионов **15**, которые далее циклизируются.

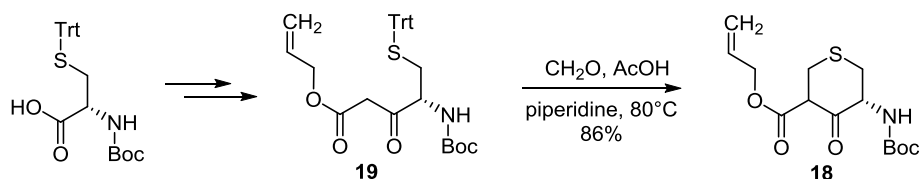
**Конденсация диалкилкетонов с формальдегидом и Na₂S**

Описан¹⁹ синтез 3,5-диалкилтетрагидро-4*H*-тиопиран-4-онов **16** взаимодействием Na₂S и формальдегида с диалкилкетонами **17**, содержащими два α-метиленовых звена при карбонильной группе.

**Конденсация аллил[4-(*N*-Вос-амино)-3-оксо-5-(третилсульфанил)]пентаноата с формальдегидом**

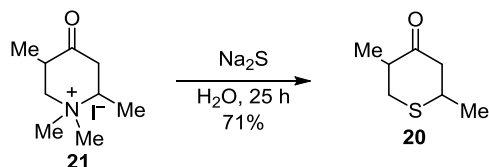
Формальдегид является циклизующим агентом также при получении тетрагидро-4*H*-тиопиран-4-она **18** из 3-оксо-

5-(третилсульфанил)пентаноата **19**.^{9b} Реакция протекает в присутствии AcOH в среде пиперидина при 80 °C.



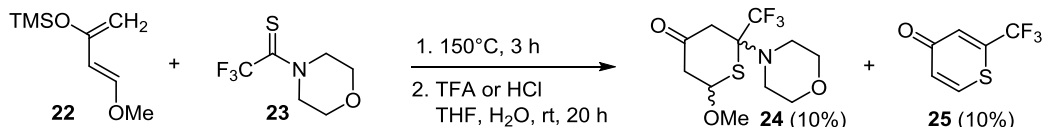
Реакция иодида 1,1,2,5-тетраметил-4-оксопиперидиния с Na₂S

Получен²⁰ 2,5-диметилтетрагидро-4H-тиопиран-4-он **20** рециклизацией иодида 1,1,2,5-тетраметил-4-оксопиперидиния **21** в водном растворе Na₂S.

**Реакция Дильса–Альдера диена и тиоамида**

Найдено, что реакция Дильса–Альдера между диеном Данишевского **22** и 2,2,2-трифтор-1-морфолиноэтан-тионом **23** при нагревании до 150 °С с последующим

гидролизом в присутствии TFA или HCl приводит к смеси тиопиран-4-онов **24** и **25** с общим выходом 20% в соотношении 1:1.²¹

**Список литературы**

- (a) Yamasaki, T.; Mito, F.; Ito, Y.; Pandian, S.; Kinoshita, Y.; Nakano, K.; Murugesan, R.; Sakai, K.; Utsumi, H.; Yamada, K.-I. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 435. (b) Paletta, J. T.; Pink, M.; Foley, B.; Rajca, S.; Rajca, A. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5322. (c) Haugland, M. M.; Anderson, E. A.; Lovett, J. E. *Electron Paramagn. Reson.* **2017**, *25*, 1.
- (a) Detty, M. R.; Sinicropi, J. A. EP Patent 0691579 B1. (b) Lenhard, J. R.; Shukla, D. US Patent 7471437.
- Rentner, J.; Kljajic, M.; Offner, L.; Breinbauer, R. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 8983.
- (a) Ward, D. E. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 11375. (b) Ward, D. E.; Zahedi, M. M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6246. (c) Becerril-Jiménez, F.; Ward, D. E. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1648.
- (a) Wei, X.; Du, Z.-Y.; Zheng, X.; Cui, X.-X.; Conney, A. H.; Zhang, K. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *53*, 235. (b) Wei, X.; Zhou, D.; Wang, H.; Ding, N.; Cui, X.-X.; Wang, H.; Verano, M.; Zhang, K.; Conney, A. H.; Zheng, X.; Du, Z.-Y. *Anticancer Res.* **2013**, *33*, 1343. (c) Li, W.; Pung, D.; Su, Z.-Y.; Guo, Y.; Zhang, C.; Yang, A. Y.; Zheng, X.; Du, Z.-Y.; Zhang, K.; Kong, A.-N. *Chem. Res. Toxicol.* **2016**, *29*, 694. (d) Li, W.; Su, Z.-Y.; Guo, Y.; Zhang, C.; Wu, R.; Gao, L.; Zheng, X.; Du, Z.-Y.; Zhang, K.; Kong, A.-N. *Chem. Res. Toxicol.* **2018**, *31*, 88. (e) Hegab, M. I.; Morsy, E. M. H.; Abd El-Mageed, A. E.; Ali, M. M.; El-Senousy, W. M.; Tolan, H. E. M.; Gad, F. A.; Abdel-Megeid, F. M. E. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2015**, *190*, 1901. (f) Wufu, Z.; Shan, X.; Qin, W.; Pengwu, Z.; Xiaobo, L.; Bingbing, Z.; Wensheng, Z.; Henua, X. CN Patent 107266468A. (g) Lei, F.; Sun, C.; Xu, S.; Wang, Q.; Ouyang, Y.; Chen, C.; Xia, H.; Wang, L.; Zheng, P.; Zhu, W. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *116*, 27. (h) Zhu, W.; Sun, C.; Xu, S.; Wu, C.; Wu, J.; Xu, M.; Zhao, H.; Chen, L.; Zeng, W.; Zheng, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 6746.
- (a) Łączkowski, K. Z.; Biernasiuk, A.; Baranowska-Łączkowska, A.; Zielińska, S.; Sałat, K.; Furgała, A.; Misiura, K.; Malm, A. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2016**, *31*, 24. (b) Муканова, М. С.; Ержанов, К. Б.; Ратникова, И. А. KZ Патент 27899. (c) Pasha, G. F.; Asghari, S.; Tajbakhsh, M.; Mohseni, M. *Res. Chem. Intermed.* **2017**, *43*, 7291.
- (a) Davioud-Charvet, E.; Wenzel, I. N.; Müller, T. J. J.; Hanquet, G.; Lanfranchi, D. A.; Leroux, F.; Gendron, T.; US Patent 9174960 B2. (b) Gendron, T.; Lanfranchi, D. A.; Davioud-Charvet, E. In *Trypanosomatid Diseases: Molecular Routes to Drug Discovery*; Jäger, T.; Koch, O.; Flohé, L., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2013, p. 405.
- Фелдинг, Я.; Нильсен, С. Ф.; Ларсен, Й. Х. Х.; Бабу, Б. Р. RU Патент 2495043.
- (a) Rueeger, H.; Rondeau, J.-M.; McCarthy, C.; Möbitz, H.; Tintelnot-Blomley, M.; Neumann, U.; Desrayaud, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 1942. (b) Rueeger, H.; Lueoend, R.; Rogel, O.; Rondeau, J.-M.; Möbitz, H.; Machauer, R.; Jacobson, L.; Staufenbeil, M.; Desrayaud, S.; Neumann, U. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 3364.
- (a) Barkenbus, C.; Midkiff, V. C.; Newman, R. M. *J. Org. Chem.* **1951**, *16*, 232. (b) Casy, G.; Sutherland, A. G.; Taylor, R. J. K.; Urban, P. G. *Synthesis* **1989**, 767.
- Cross, R. M.; Maignan, J. R.; Mutka, T. S.; Luong, L.; Sargent, J.; Kyle, D. E.; Manetsch, R. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 4399.
- Xu, S.; Sun, C.; Lei, F.; Tu, Y. B.; Zeng, W. P.; Xia, H.; Zheng, P. W.; Zhu, W. F. *Appl. Mech. Mater.* **2014**, *651-653*, 111.
- Alexy, E. J.; Virgil, S. C.; Bartberger, M. D.; Stoltz, B. M. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5007.
- Vimalraj, V.; Vijayalakshmi, S.; Umayaparvathi, S. *Spectrochim. Acta, Part A* **2013**, *101*, 8.
- Sankar, C.; Umamatheswari, S.; Pandiarajan, K. *J. Mol. Struct.* **2014**, *1076*, 554.
- (a) Gendron, T.; Kessedjian, H.; Davioud-Charvet, E.; Lanfranchi, D. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *5*, 1790. (b) Gendron, T. PhD Thesis; Strasbourg University: Strasbourg, 2012.
- Bouisseau, A.; Glancy, J.; Willis, M. C. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5676.
- Cui, Y.; Floreancig, P. E. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1720.
- Baeva, L. A.; Biktasheva, L. F.; Fatykhov, A. A.; Lyapina, N. K. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, *51*, 969. [Химия гетероцикл. соединений **2015**, *51*, 969.]
- Mukanova, M. S.; Yerzhanov, K. B. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2014**, *63*, 130. [Иzv. AH, Ser. khim. **2014**, 131.]
- Kanishchev, O. S.; Sanselme, M.; Bouillon, J.-P. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 1322.