

На правах рукописи



Меркулова Екатерина Андреевна

**Синтез, структура и свойства
соединений ряда 3,4-дигидро-2*H*-тиопирана**

1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва
2022

Работа выполнена на кафедре «Органическая и аналитическая химия» в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ярославский государственный технический университет».

Научный руководитель:

Колобов Алексей Владиславович

доктор химических наук, профессор кафедры органической и аналитической химии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный технический университет»

Официальные оппоненты:

Белоглазкина Елена Кимовна

Доктор химических наук, профессор кафедры органической химии Химического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»

Цховребов Александр Георгиевич

Кандидат химических наук, Первый заместитель директора Объединенного института химических исследований РУДН

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Кавказский федеральный университет»

Защита диссертации состоится «13» декабря 2022 г. в 17 час. 00 мин. на заседании Совета по защите докторских и кандидатских диссертаций ПДС 0200.002 «Химические науки» при Российском университете дружбы народов по адресу: 117923, Москва, ул. Орджоникидзе, д. 3, зал №2.

С диссертацией можно ознакомиться в Учебно-научном информационном библиографическом центре Российского университета дружбы народов по адресу: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

Автореферат разослан « » ноября 2022 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
ПДС 0200.002 «Химические науки»
кандидат химических наук



Е. Б. Маркова

Общая характеристика работы

Актуальность темы. Одним из наиболее перспективных направлений развития синтетической химии является разработка новых подходов к синтезу малодоступных гетероциклических соединений, интересных как для исследования их биологической активности, так и возможностью использования в качестве «строительных блоков». К таким соединениям можно отнести и дигидротиопираны. Они обладают высокой вероятностью проявления биологической активности, по крайней мере той же, что и у кислородсодержащих аналогов. Известно несколько лекарственных препаратов на основе тиопирана: тазаротен (основной компонент крема от псориаза и угревой сыпи) и антиглаукомный агент дорзоламид. В последнее время особое внимание уделяется изучению противоопухолевых свойств тиопирановых соединений, кислородсодержащие аналоги которых являются активными антипролиферативными агентами.

В то же время полифункциональность этих структур, а следовательно, и широкий набор возможных трансформаций позволяют использовать их в качестве строительных блоков для органического синтеза.

Существующие способы получения производных 3,4-дигидро-2*H*-тиопирана трудоемки и обычно не позволяют получать их в количествах, достаточных для дальнейших превращений. В связи с этим, исследования, посвящённые новым методам синтеза и дальнейшей трансформации соединений ряда 3,4-дигидро-2*H*-тиопирана, являются актуальными.

Степень разработанности темы исследования.

3,4-дигидро-2*H*-тиопираны являются сравнительно мало исследованными соединениями. Основные работы по их синтезу относятся к 1990-м годам. Известные способы получения дигидротиопиранов основаны на различных вариантах гетеро-реакции Дильса-Альдера, зачастую многостадийны и трудоемки, что значительно ограничивает дальнейшие исследования.

Цель работы: разработка одnoreакторного метода синтеза 3,4-дигидро-2*H*-тиопиранов и условий их дальнейшей функционализации.

Для достижения поставленной цели было необходимо решить следующие задачи:

- исследование условий проведения и ограничений одnoreакторного синтеза соединений ряда 3,4-дигидро-2*H*-тиопирана;
- исследование условий и состава продуктов реакций, проходящих по 3,4-дигидро-2*H*-тиопирановому циклу;
- исследование условий и состава продуктов реакций, проходящих с участием периферийных групп замещённых 3,4-дигидро-2*H*-тиопиранов.

Научная новизна.

Продемонстрирована возможность одnoreакторного подхода к синтезу 3,4-дигидро-2*H*-тиопиранов и их конденсированных аналогов, включающего в себя тионирование и гетеро-реакцию Дильса-Альдера.

Впервые синтезированы оригинальные мостиковые лактоны и тиолактоны, содержащие структуру тетрагидро-2*H*-тиопирана.

Впервые установлено, что галогенирование и окисление производных 3,4-дигидро-2*H*-тиопиран-2,3-дикарбоновой кислоты приводит к продуктам дегидрирования тиопиранового фрагмента.

Установлены особенности поведения тиопиранов, их S-оксидов и S, S-диоксидов в условиях реакции окислительного аминазиридинирования. Обнаружено, что в зависимости от степени окисления серы образуются принципиально различные продукты: «енамин», «сульфоксиимин», «азиридин».

Теоретическая и практическая значимость.

Выполнены и систематизированы исследования методов синтеза замещённых 3,4-дигидро-2*H*-тиопиранов их производных. Разработаны подходы, значительно облегчающие синтез 3,4-дигидро-2*H*-тиопиранов и обеспечивающие более высокий выход в сравнении с известными методами.

Изучены возможности функционализации 3,4-дигидро-2*H*-тиопиранов. Получены оригинальные соединения на их основе: лактоны, кислоты, амиды, пиридазины, галогенпроизводные, азиридины, енамины, различные сульфоны и сульфоксиды. Синтезировано более 80 новых соединений, представляющих интерес для поиска новых биологически активных молекул. Осуществлен первичный скрининг избранных структур: обнаружено 3 соединения, обладающих умеренной антибактериальной активностью.

Методология и методы.

Методология исследования заключается в постановке и проведении химических экспериментов с использованием классических методов синтетической органической химии и современных физико-химических методов анализа.

Положения, выносимые на защиту.

1. Закономерности взаимодействия α , β -ненасыщенного кетона, реагента Лавессона, и диенофила в условиях одnoreакторного синтеза.
2. Закономерности взаимодействия 3,4-дигидро-2*H*-тиопиранов с электрофильными агентами, окислителями и *N*-аминофталимидом.
3. Закономерности взаимодействия ангидридов, содержащих 3,4-дигидро-2*H*-тиопирановый фрагмент, с аминами.

Достоверность результатов подтверждается использованием современных физико-химических методов установления структуры

синтезированных соединений: ИК-спектроскопии, одномерной и двумерной спектроскопии ЯМР, масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа.

Апробация работы. Основные результаты диссертации были доложены на российских и международных конференциях: V Всероссийская с международным участием конференция по органической химии (Владикавказ, 2018); Медицинский профессорский форум «Межотраслевая интеграция и передовые технологии в здравоохранении» (Ярославль, 2018); Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов – 2019» (Москва, 2019); Семьдесят вторая Всероссийская научно-техническая конференция студентов, магистрантов и аспирантов высших учебных заведений с международным участием, посвященная 75-летию ЯГТУ (Ярославль, 2019); XI Международная конференция по химии для молодых ученых «Менделеев 2019» (Санкт-Петербург, 2019); Всероссийская Школа-конференция молодых ученых «Фундаментальные науки – специалисту нового века» с международным участием (Иваново, 2020); Международная конференция «Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии» (Екатеринбург, 2020); Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений «KOST-2021» (Сочи, 2021), VI Северо-Кавказская конференция по органической химии «NCOCS-2022» (Ставрополь, 2022). Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 19-33-50119).

Публикации. По материалам диссертационной работы опубликовано 15 печатных работ: 5 статей в международных рецензируемых научных изданиях, индексируемых международными базами данных (Web of Science, Scopus), рекомендованных для защиты в диссертационных советах ВАК, 1 патент Российской Федерации и тезисы 9 докладов на российских и международных научных конференциях.

Личный вклад автора состоит в анализе литературы, планировании и проведении синтетических процедур, анализе полученных результатов спектральных исследований, подготовке материалов к публикации в научных журналах, представлении ключевых результатов работы на конференциях различного уровня.

Объем и структура работы. Диссертационная работа изложена на 141 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературных данных, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы, включающего 119 наименований и приложения; содержит 70 схем, 6 таблиц и 14 рисунков.

Основное содержание работы

Настоящая работа посвящена разработке синтетического подхода к конструированию 3,4-дигидро-2*H*-тиопиранового кольца путем гетеро-реакции Дильса-Альдера между генерируемыми *in situ* α , β -ненасыщенными тиокетонами и разнообразными диенофилами, а также изучению химических свойств полученных соединений.

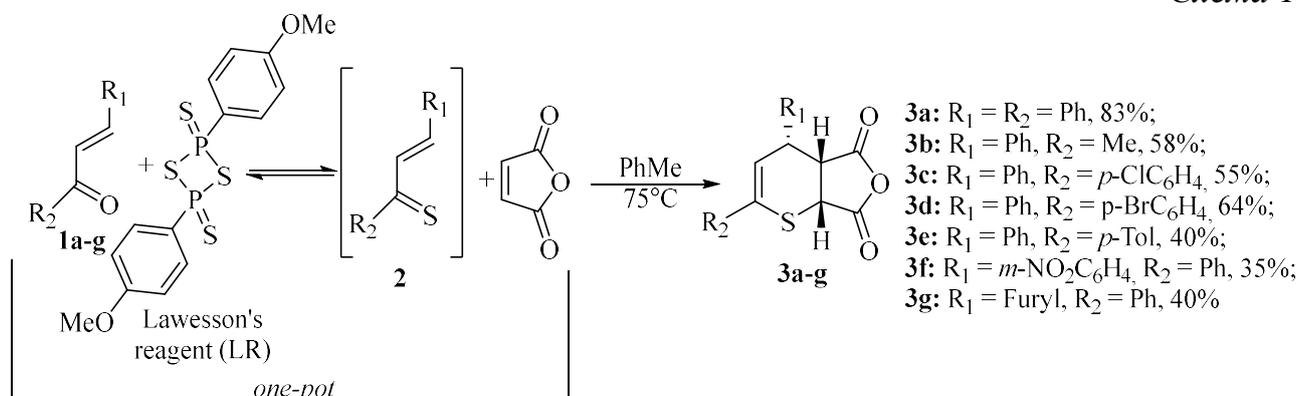
1. Исследование взаимодействия генерируемых *in situ* α , β -ненасыщенных тиокетонов в реакции Дильса-Альдера с модельными диенофилами

В качестве вещества, которое будет тионировать ненасыщенный кетон в условиях одnoreакторного синтеза, нами был выбран реагент Лавессона - легкодоступный, обладающий хорошей растворимостью в органических растворителях и работающий в мягких температурных условиях. В ходе эксперимента был подобран температурный режим: 70-75°C, позволяющий избежать осернения диенофила, образования большого количества побочных продуктов и осмоления реакционной смеси. Ограничением метода является отсутствие в молекулах диена и диенофила нуклеофильных центров: гидроксильных, тиольных и амино-групп, способных образовывать 5 и 6-ти членные S, P – содержащие гетероциклы с реагентом Лавессона.

1.1 Взаимодействие α , β -ненасыщенных тиокетонов с производными малеиновой кислоты

Реакция халкона, реагента Лавессона и малеинового ангидрида в течение 2-4 часов приводит к образованию ангидрида 3,4-дигидро-2*H*-тиопирановой кислоты **3** с хорошими выходами (схема 1). Мягкие условия синтеза способствуют селективному образованию кинетически контролируемого «эндо»-аддукта.

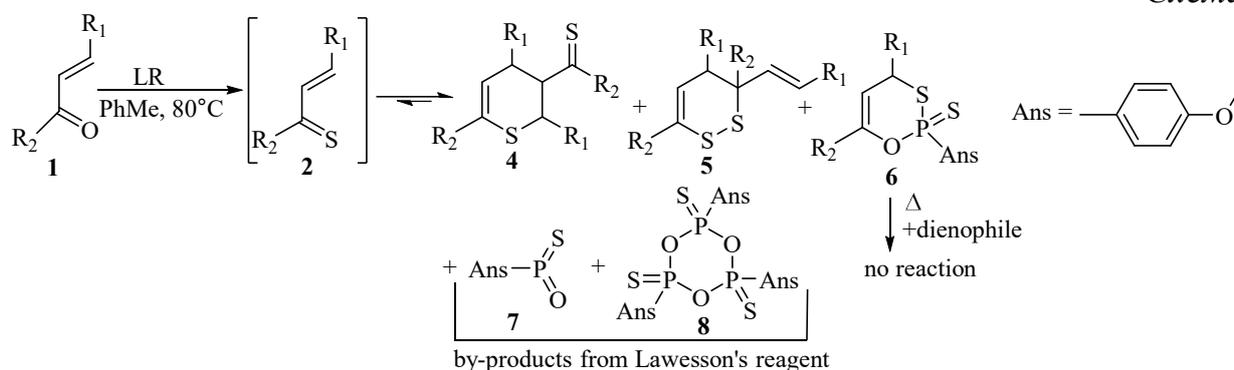
Схема 1



Стоит отметить, что использование избытка тионирующего агента (более 0.6 экв. по отношению к диену) приводит к осмолению реакционной смеси и увеличению количества побочных продуктов (схема 2): димеров тиохалкона **4** и

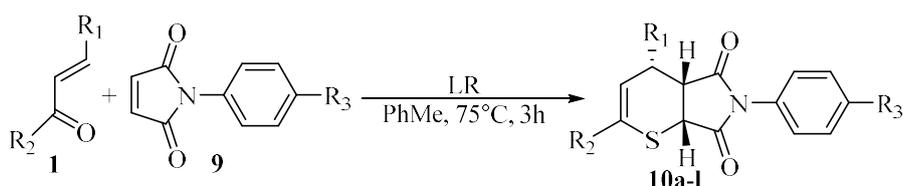
5, оксатиафосфина **6**, не способного к термоллизу и реакции с диенофилами. Оксид (4-метоксифенил)(тиооксо)фосфина **7** также осложняет выделение продукта реакции, образуя тример **8**.

Схема 2



Продуктами взаимодействия α , β -ненасыщенных тиокетонов с *N*-арил малеимидами **9** являются аддукты **10** (схема 3). Мы не видим ожидаемой зависимости между радикалами и выходом соединений, так как низкие выходы некоторых аддуктов связаны с потерями на стадии выделения.

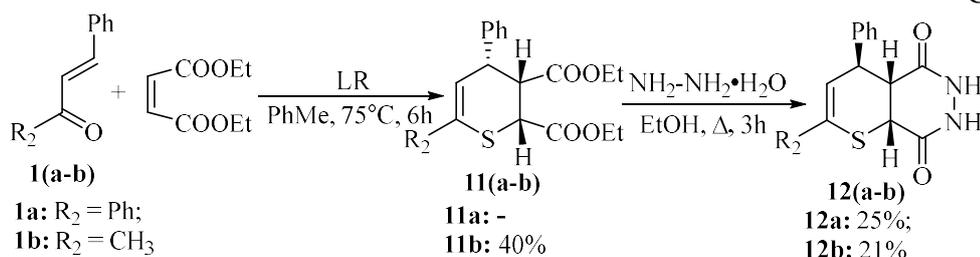
Схема 3



- | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 10a: R ₁ = R ₂ = Ph, R ₃ = Me, 70%; | 10b: R ₁ = R ₂ = Ph, R ₃ = Cl, 43%; |
| 10c: R ₁ = R ₂ = Ph, R ₃ = OMe, 65%; | 10d: R ₁ = R ₂ = Ph, R ₃ = H, 69%; |
| 10e: R ₁ = R ₂ = Ph, R ₃ = NO ₂ , 34%; | 10f: R ₁ = Ph, R ₂ = Me, R ₃ = Me, 50%; |
| 10g: R ₁ = Ph, R ₂ = Me, R ₃ = Cl, 19%; | 10h: R ₁ = Ph, R ₂ = Me, R ₃ = OMe, 26%; |
| 10i: R ₁ = Furyl, R ₂ = Ph, R ₃ = Me, 25%; | 10j: R ₁ = Furyl, R ₂ = Ph, R ₃ = Cl, 33%; |
| 10k: R ₁ = Furyl, R ₂ = Ph, R ₃ = OMe, 24%; | 10l: R ₁ = <i>m</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ , R ₂ = Ph, R ₃ = OMe, 25% |

Однореакторное взаимодействие α , β -ненасыщенного кетона, реагента Лавессона и диэтилового эфира малеиновой кислоты приводит к ожидаемому продукту, однако его отделение от димеров тиохалкона представляет серьезную проблему. Анализ соединения **11a** осуществляли превращением его в циклический гидразид **12** (схема 4). Стоит отметить, что соединения, содержащие 4а,5,6,7,8,8а-гексагидро-4*H*-тиопирано[2,3-*d*]пиридазиновый фрагмент получены впервые.

Схема 4

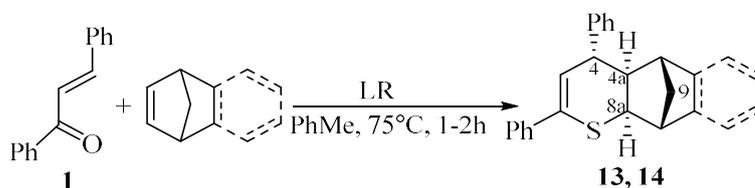


1.2 Взаимодействие α , β -ненасыщенных тиокетонов с циклическими диенофилами

Продуктом взаимодействия халкона **1** с норборненом и реагентом Лавессона является аддукт **13** (выход 64%). В спектре ЯМР ^1H соединения **13** наличие дальнего W-образного взаимодействия между протонами Н-4а и Н-9 ($J = 1.4$ Гц) и Н-8а и Н-9 ($J = 1.9$ Гц) указывает на селективное образование экзо-аддукта реакции Дильса-Альдера, что совпадает с литературными данными. Наблюдаемый стереохимический эффект обусловлен меньшей энергией активации и соответственно меньшей деформацией для норборненового фрагмента, необходимой для достижения экзо-переходного состояния, и неоднократно был изучен в том числе для реакций диенового синтеза.

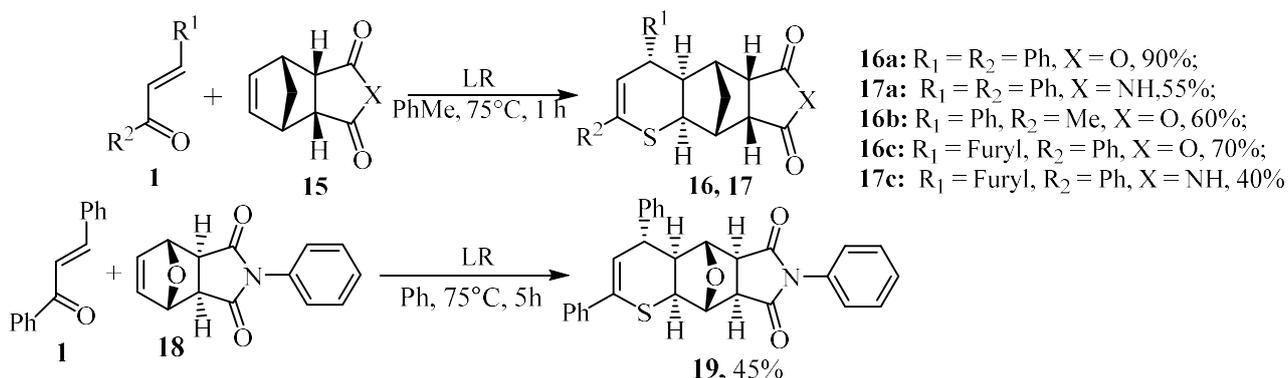
Реакция халкона, реагента Лавессона с 1,4-дигидро-1,4-метанонафталином приводит к образованию продукта **14** с выходом 58% (схема 5).

Схема 5



Использование ангидрида 5-норборнен-2,3-дикарбоновой кислоты **15** в реакции с α,β -ненасыщенным кетоном **1** и реагентом Лавессона позволяет получить тетрациклические ангидриды **16а-с** (схема 6). В аналогичных условиях были получены и соответствующие имиды **17**. Использование имида 7-оксабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой кислоты **18** в качестве диенофила также приводит к селективному образованию экзо-аддукта диенового синтеза **19**.

Схема 6

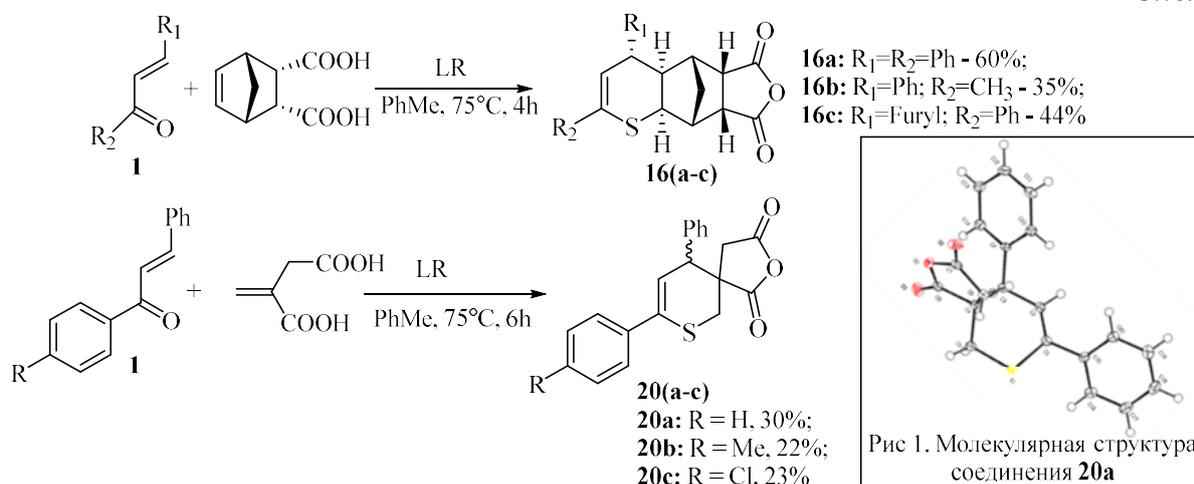


1.3 Взаимодействие α , β -ненасыщенных тиокетонов с непредельными кислотами

Продуктами взаимодействия халконов **1**, реагента Лавессона и малеиновой кислоты являются ангидриды 2,4-диарил-3,4-дигидро-2*H*-тиопиран-2,3-дикарбоновой кислоты **3** с выходами 22-54%. Мы предполагаем, что сначала протекает циклоприсоединение с образованием 3,4-дигидро-2*H*-тиопиран-2,3-

дикарбоновой кислоты, затем внутримолекулярная дегидратация под действием реактива Лавессона. Использование 5-норборнен-2,3-дикарбоновой и итаконовой кислот позволяет получить ангидриды **16** и **20** (схема 7). Удалось выделить один стереоизомер **20a**, строение которого подтверждено РСА (рисунок 1).

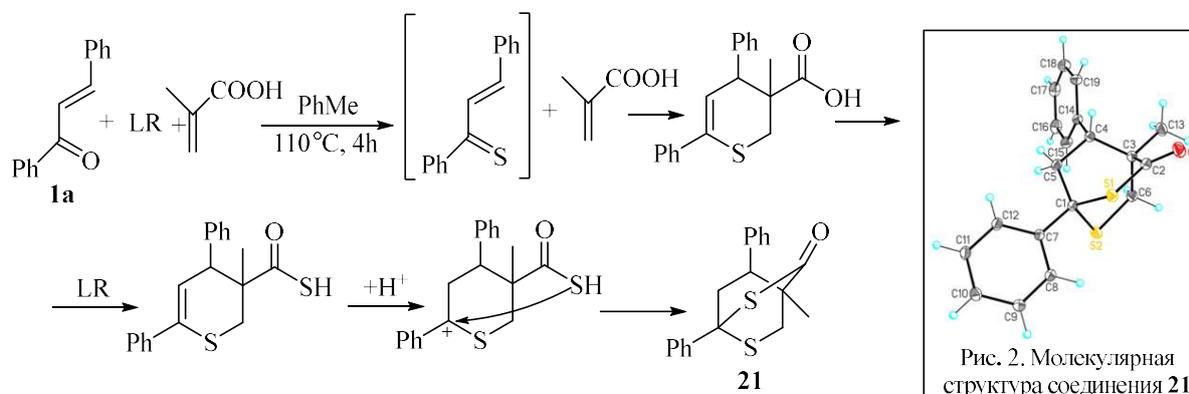
Схема 7



Следует отметить, что изменение количества реагента Лавессона в диапазоне от **1:LR** = 2:1 до **1:LR** = 1:1,5 не оказывает влияния на выход ангидрида для всех исследованных диенофилов. Использование избытка тионирующего агента приводит к осмолению реакционной смеси и увеличению побочных продуктов (схема 2).

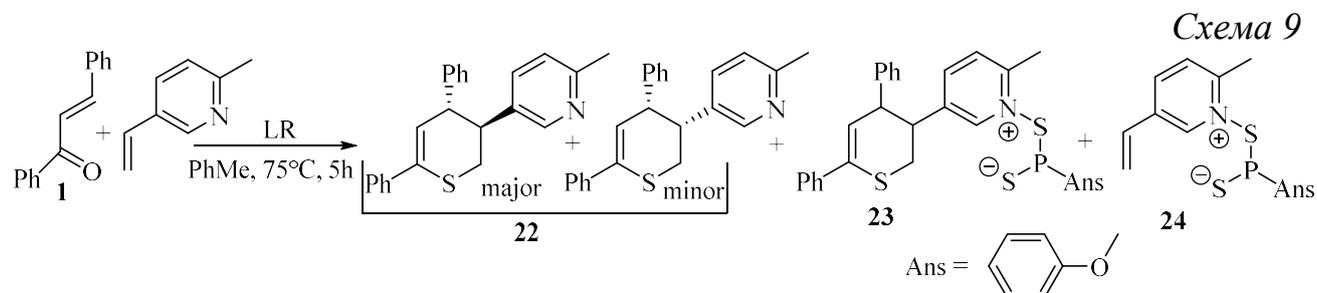
Необычные результаты были получены с метакриловой кислотой, реакция с которой привела к выделению дитиабицикло[2.2.2]октан-3-она **21**. Образование продукта **21** (рисунок 2) представлено на схеме 8 и включает в себя тионирование кетона, последующий диеновый синтез, завершающийся образованием кислоты, которая в условиях реакции, взаимодействуя с реагентом Лавессона, осерняется и вступает во внутримолекулярную циклизацию.

Схема 8



1.4 Взаимодействие α , β -ненасыщенных тиокетонов с акрилонитрилом, стиролом, бензальдегидом и их аналогами

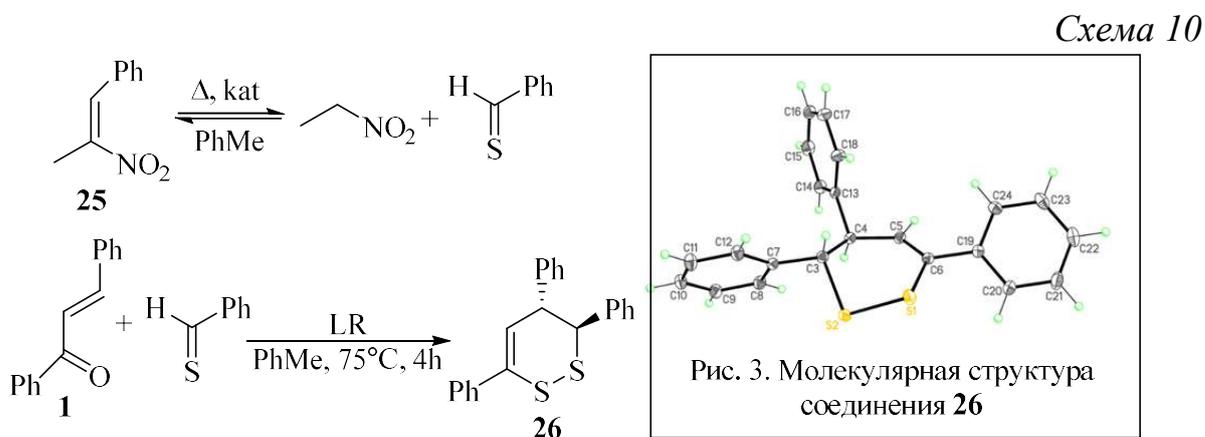
Получены аддукты с использованием стирола, акрилонитрила и 5-винил-2-метил-пиридина в качестве диенофилов, в последнем случае реакция осложняется образованием побочных продуктов – бетаинов **23** и **24** (схема 9), поэтому выход целевого тиопирана составил всего 15 %.



Алкены, не содержащие акцепторных групп (гексен-1, гептен-2) не вступают в одnoreакторный синтез с бензальацетофеноном и реагентом Лавессона (толуол, 75-110°C, 10 ч). Из реакционной смеси были выделены димеры тиохалкона и оксид (4-метоксифенил)(тиооксо)фосфина **7**, что связано с увеличением температуры и продолжительности реакции.

Использование транс-стильбена в реакции с тиохалконом не привело к образованию продукта даже при повышении температуры до 140°C. Возможной причиной этого может являться пониженная реакционная способность стильбена по сравнению со стиролом из-за ингибирующего пространственного эффекта второго фенильного кольца.

Диеновый синтез с применением тиохалкона и тиобензальдегида, где оба компонента реакции генерируются *in situ*, осложняется большим количеством побочных продуктов димеризации, из-за чего целевой 3,4,6-трифенил-3,4-дигидро-1,2-дитиин **26** (рисунок 3) был выделен с выходом 6% (толуол, 75°C, 6 ч). Интересно, что реакция халкона, реагента Лавессона и 1-фенил-2-нитропропена **25** также приводит к образованию соединения **26** (схема 10).



Экспериментально показано, что распад нитроалкена **25** под действием реагента Лавессона (или P_4S_{10}) в отсутствие бензальацетофенона не протекает.

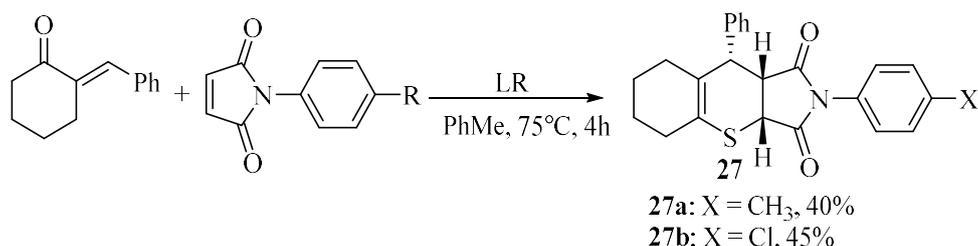
Основываясь на этом, можно предположить, что в качестве катализатора выступает – соединение **7**, побочный продукт осернения реагентом Лавессона.

1.5 Варьирование структуры диенов

Высокая реакционная способность непредельных тиоальдегидов (к примеру, коричневого) препятствует их выделению в мономерной форме и осложняет использование в одnoreакторном синтезе в качестве диенов.

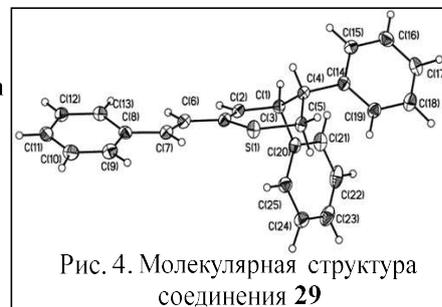
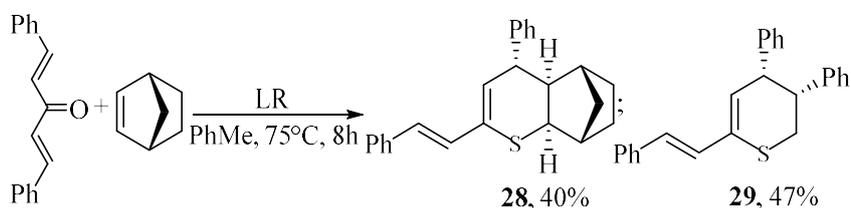
Трехкомпонентная реакция 2-бензилиденциклогексан-1-она, реагента Лавессона и *N*-арил малеимидов позволяет получать соответствующие аддукты **27**, содержащие 3,4-дигидро-2*H*-тиопирановый фрагмент (схема 11).

Схема 11



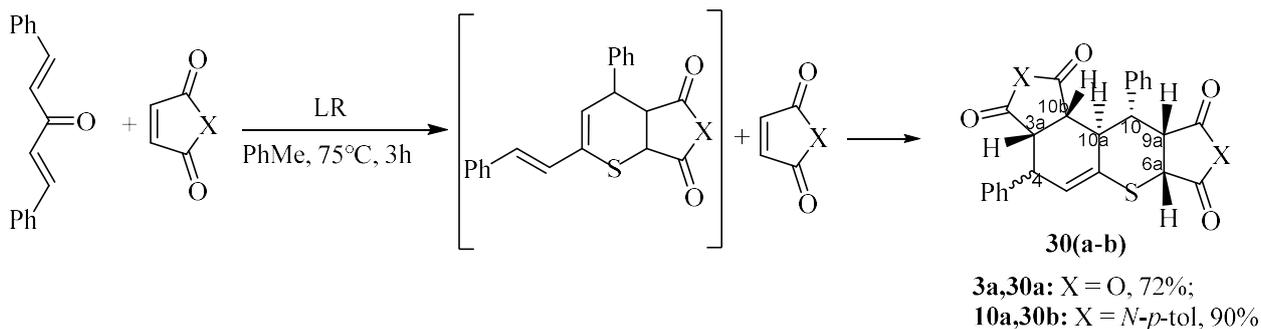
Взаимодействие дибензальацетона, реагента Лавессона и норборнена дает аддукт **28** с сохранением системы кратных связей даже при использовании двойного избытка диенофила. Аналогично протекает и реакция со стиролом с образованием продукта **29** (схема 12).

Схема 12



С малеиновым ангидридом и *N*-(*n*-толил)малеимидом реакция протекает до образования продуктов двойной реакции Дильса-Альдера (схема 13). Трёхстадийная домино-реакция включает в себя стадии тионирования, гетеро- (HAD) и карбо- (CAD) реакции Дильса-Альдера.

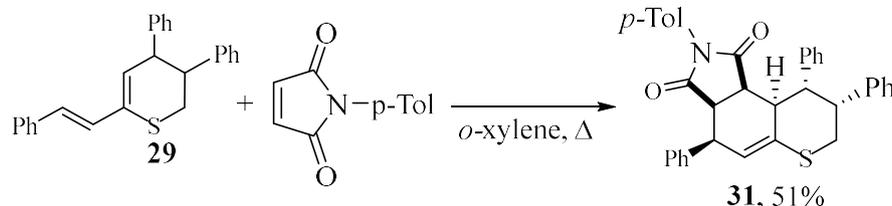
Схема 13



Интересен наблюдаемый феномен. Если продукты домино-реакции Дильса-Альдера **30** были выделены в качестве основных и при эквимолярном соотношении реагентов при температуре реакции 75°C, то реакция с участием норборнена и стирола заканчивается образованием карбодиеновой системы, а диеновый синтез *N*-(*n*-толил)малеимида с **29** протекает лишь при температуре около 140°C (кипение ксилола), т.е. в гораздо более жестких условиях (схема 14).

Мы предполагаем, что повышенная реакционная способность производных малеиновой кислоты по сравнению со стиролом и норборненом связана с активацией карбонилсодержащего диенофила кислотой Льюиса, в качестве которой вполне способны выступать продукты, образующиеся из реагента Лавессона (оксиды оксогетероатомов). Отсутствие катализатора при взаимодействии имида с **29** приводит к необходимости увеличения температуры реакции.

Схема 14



Реакция производных 5-норборнен-2,3-дикарбоновой кислоты – ангидрида и имидов с дибензальацетоном не приводит к образованию ожидаемых аддуктов даже при температуре 140°C, в то время как продукты диенового синтеза с другим непредельным кетоном образуются при температуре 75°C с выходами порядка 60-90%. Возможной причиной могут служить стерические препятствия при образовании экзо-ориентированного промежуточного комплекса.

2. Свойства соединений, содержащих 3,4-дигидро-2*H*-тиопирановый фрагмент

Из-за сложности получения свойства соединений на основе 3,4-дигидро-2*H*-тиопирана практически не изучены. Разработанный нами одnoreакторный метод синтеза таких веществ позволил впервые получить их в количествах, достаточных для исследования дальнейших превращений.

2.1 Взаимодействие 3,4-дигидро-2*H*-тиопиранов с электрофильными агентами

Изучение свойств синтезированных 3,4-дигидро-2*H*-тиопиранов мы начали с наиболее очевидного реакционного центра – двойной связи, сопряженной с атомом серы.

Галогенирование имида **10a** бромом при комнатной температуре привело к образованию монобромиды **32** с выходом 64 % при проведении реакции в CH₂Cl₂ и 77 % в AcOH (схема 15). При реакции *N*-бромсукцинимиды в

дихлорметане с имидом **10a** при 0 °С образуется более сложная смесь продуктов, из которой бромид **32** удается выделить с выходом 30 %. Аналогично протекает при комнатной температуре галогенирование ангидрида **3a** бромом в CH₂Cl₂ давая монобромпроизводное **33** с выходом 54%.

Оказалось, что реакция чувствительна к температуре. При повышении температуры до 40°С галогенирование бромом в CH₂Cl₂ приводит к образованию 4*H*-тиопирана **34**, строение которого однозначно подтверждено РСА (рисунок 5). В случае ангидрида **3a** нагревание реакционной смеси до 40°С приводит к образованию смеси продуктов **34** и **35**. Только дополнительное барботирование бромоводородом реакционной смеси позволяет выделить чистый 4*H*-тиопиран **35** с выходом 23%.

Схема 15

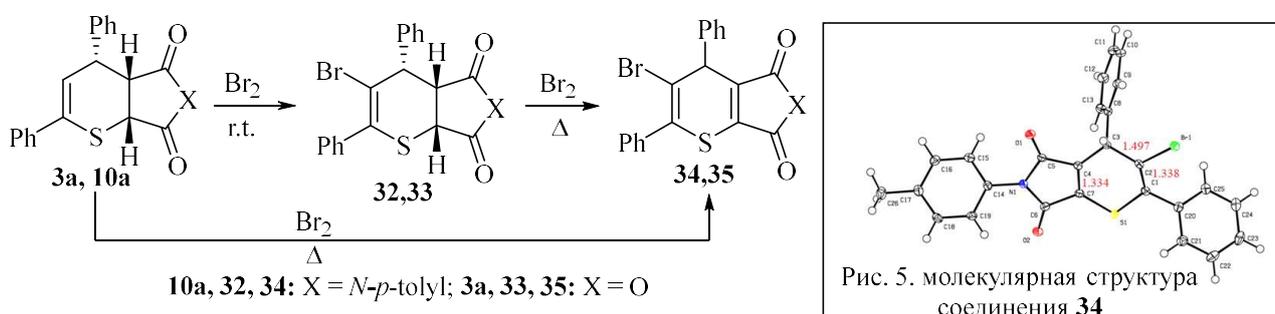
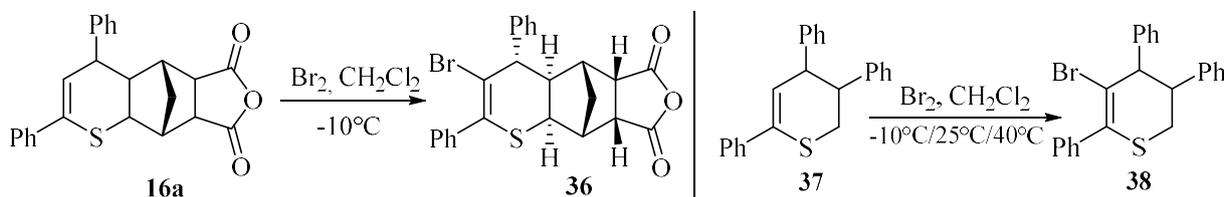


Рис. 5. молекулярная структура соединения **34**

Взаимодействие *N-p*-толилимида 3,4-дигидро-2*H*-тиопиран-2,3-дикарбоновой кислоты **10a** с хлором в хлористом метиле как при комнатной температуре, так и при нагревании приводит к смеси монохлор-производных дигидро-2*H*- и 4*H*-тиопирана.

Для бромирования ангидрида **16a** раствором брома в CH₂Cl₂ понадобилось снижение температуры реакции до -10 °С (схема 16). Стоит отметить, что бромирование 3,4,6-трифенил-3,4-дигидро-2*H*-тиопирана **37** в хлористом метиле при температуре от -10°С до 40°С дает исключительно монобромпроизводное **38** (схема 16).

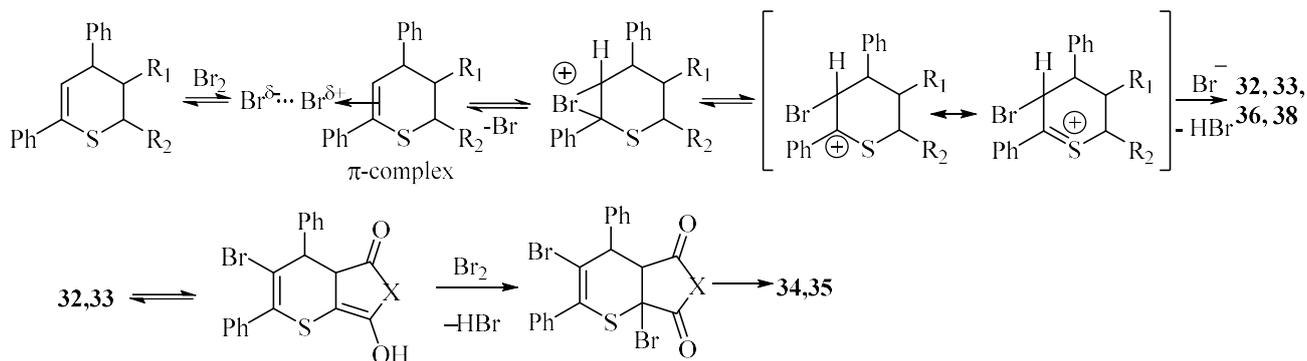
Схема 16



Вероятный механизм реакции 3,4-дигидро-2*H*-тиопиранов с Br₂ (схема 17) включает в себя образование π-комплекса, который может перегруппировываться в сравнительно стабильные катионы. Последующая реакция с бромид анионом протекает с отщеплением HBr, давая дигидротиопираны. Вероятно, присоединение Br⁻ затруднено по стерическим

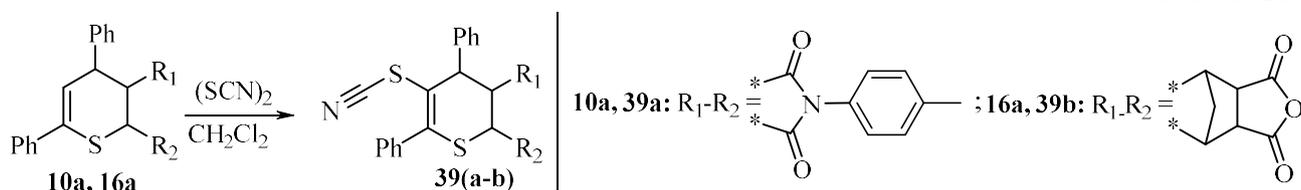
причинам. Образование производных 4*H*-тиопирана можно объяснить бромированием енольной формы соответствующего карбонильного соединения.

Схема 17



Использование в качестве электрофильного агента диородана в реакциях с имидом **10a** и ангидридом **16a** привело к получению аналогичных моно-тиоционато производных **39** (схема 18).

Схема 18



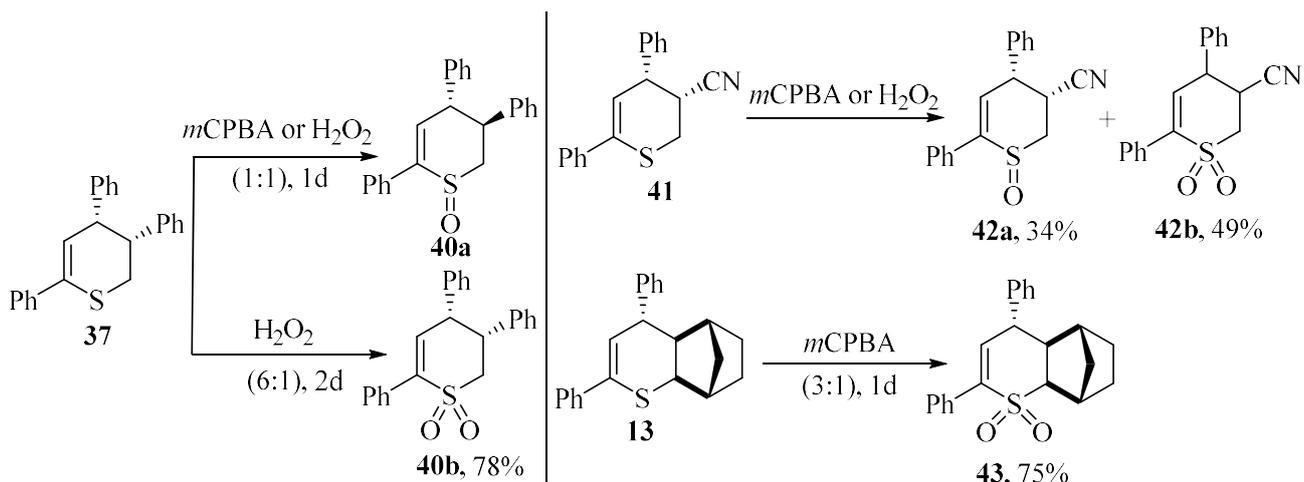
2.2 Окисление 3,4-дигидро-2*H*-тиопиранов

Окисление дигидротиопирана **37** эквимолекулярным количеством окислителя приводит к селективному образованию сульфоксида с выходом 85% (*m*CPBA) и 78% (H₂O₂) (схема 19). Для получения S,S-диоксида **40b** пришлось увеличить мольный избыток H₂O₂ до 6 раз.

При окислении эквивалентным количеством *m*CPBA 4,6-дифенил-3,4-дигидро-2*H*-тиопиран-3-карбонитрила **41** выпадает смесь S-оксида **42a** и S,S-диоксида **42b**. Тогда как при использовании эквивалентного количества H₂O₂ в уксусной кислоте, **42b** (34%) выпадает в осадок, а **42a** (49%) можно извлечь из фильтрата. Трехкратное увеличение мольного количества H₂O₂ приводит к сульфону **42b** с выходом 72%.

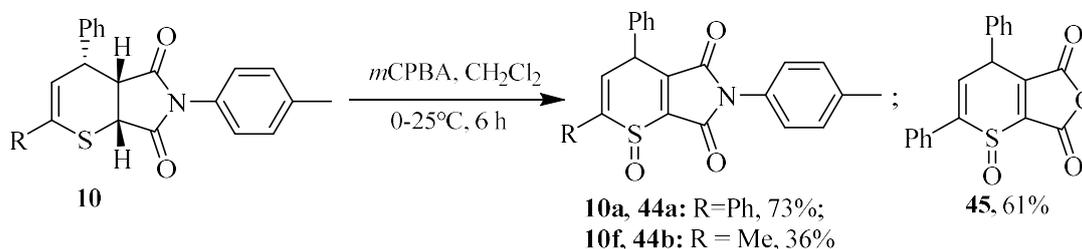
Метанотиохромен **13** не поддается окислению H₂O₂ даже при увеличении мольного избытка до 5 раз, тогда как реакция с эквимолекулярным количеством *m*CPBA приводит к смеси S-оксида и S,S-диоксида. Использование трехкратного избытка окислителя дает соединение **43** с выходом 75%.

Схема 19



Окисление *N*-*n*-толил-малеимида 3,4-дигидро-2*H*-тиопирановой кислоты **10a** *m*CPBA в хлористом метиле неожиданно привело к образованию сульфоксида 4*H*-тиопирана **44** (схема 20). Стоит отметить, что сведения о подобном протекании реакции окисления как для замещённых 3,4-дигидро-2*H*-тиопиранов, так и для аналогичных 1,3-дикарбонильных соединений с открытой цепью, отсутствуют. Попытка получения сульфона тиопирана **10a** не увенчалась успехом: ни увеличение количества окислителя, ни повышение температуры реакции не привели к образованию S,S-диоксида.

Схема 20



Окисление ангидрида **3a** *m*CPBA в хлористом метиле приводит к образованию аналогичного 4*H*-тиопирана **45** в виде двух эимеров в равных долях. На спектре ЯМР ^1H сигнал протона Н-4 выходит в виде дублетов на 4.92 м.д. ($J = 6.5$ Гц, 0.5Н) и 5.0 ($J = 4.8$ Гц, 0.5Н).

2.3 Окислительное присоединение *N*-аминофталимида к 3,4-дигидро-2*H*-тиопиранам и их оксидам

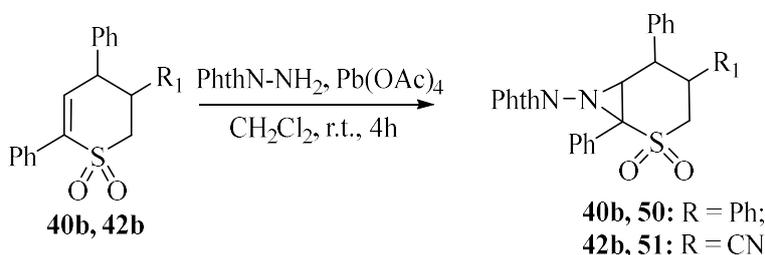
Одним из наиболее широко распространенных реагентов, используемых для реакции окислительного присоединения, является *N*-аминофталимид, который координируется по двойной связи и образует устойчивые азиридиновые циклы. В случае серосодержащих соединений реакция может протекать неоднозначно, давая, например, продукты присоединения нитрена по атому серы – сульфимиды.

В классических условиях окислительного генерирования фталимидонитрена (*N*-аминофталимид (1.1 экв.), $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (1.1 экв.), CH_2Cl_2 , 20-

алифатических протонов, однако в них снова не оказалось дублета протона, соответствующего азиридиновому циклу. Точная структура соединения **49** была установлена с помощью РСА.

Возможность образования азиридинового цикла стала очевидна в реакции с *S,S*-диоксидом **40b** (схема 23). При любой температуре в диапазоне 0-61 °С происходило выпадение смеси продукта **50** с исходным тиопираном **40b** даже при увеличении количества аминфталимида до 3 экв. и $Pb(OAc)_4$ до 5 экв. Выделить индивидуальный продукт **50** (выход 22%) удалось лишь при повторном азиридиновании этой смеси. Для очистки аддукта **51** (выход 25%) от примеси исходного вещества была дважды использована флеш-хроматография.

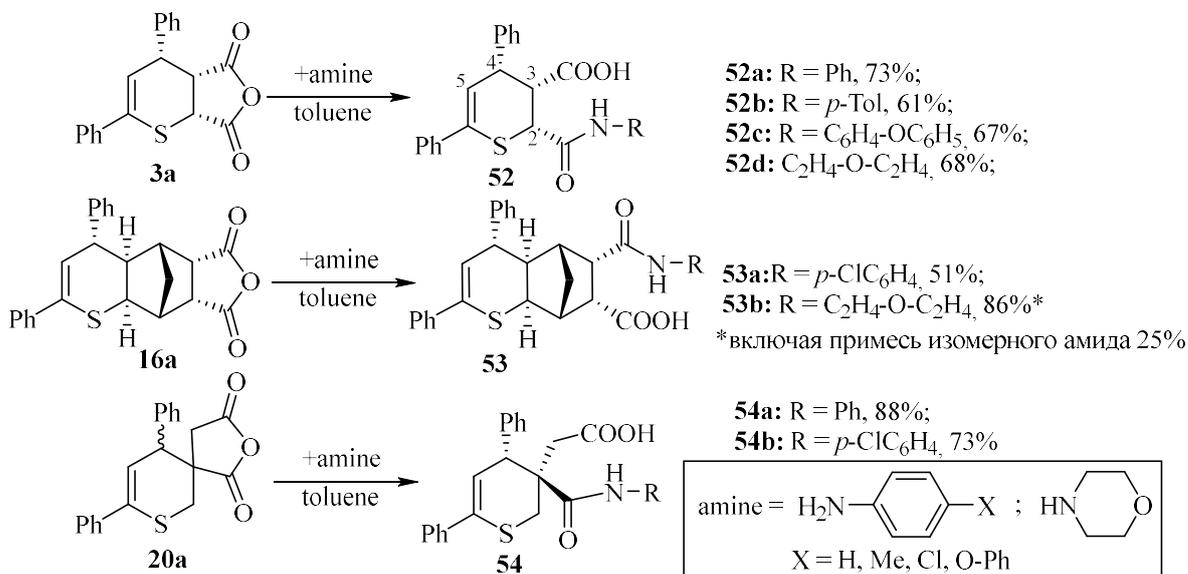
Схема 23



2.4 Исследование реакции ацилирования с использованием ангидридов, содержащих 3,4-дигидро-2*H*-тиопирановый фрагмент

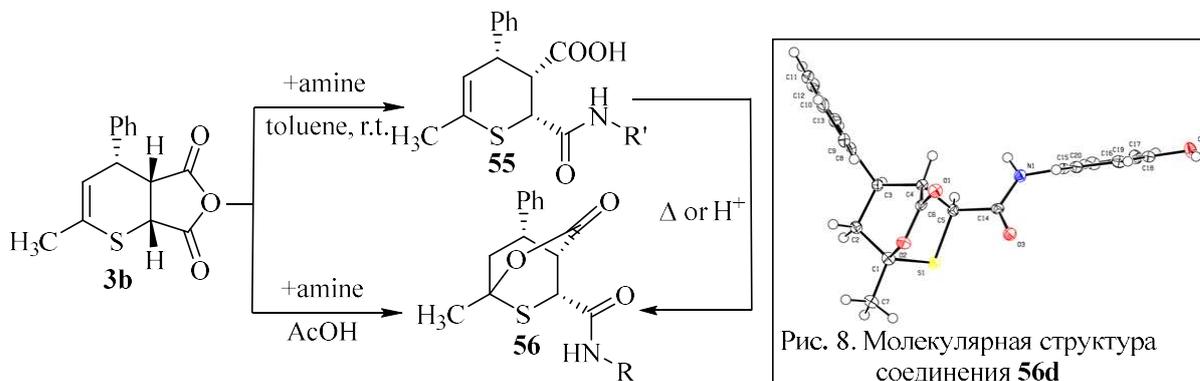
Исследовано поведение синтезированных ангидридов в реакции ацилирования аминов (схема 24). Обнаружена высокая региоселективность реакции: преимущественно образуется изомер, у которого амидная группа располагается при С-2, связанного с атомом серы. В случае каркасного амида **53** влияние атома серы уже не так сильно сказывается на ангидридном фрагменте, поэтому образуется смесь изомеров.

Схема 24



Интересные результаты были получены при попытке ацилирования аминов ангидридом 6-метил-4-фенил-3,4-дигидро-2*H*-дикарбоновой кислоты **3b** (схема 25). Обнаружено, что для получения амидов **55** необходимо использовать апротонный растворитель, к примеру толуол или ацетон. А проведение реакции в уксусной кислоте, приводит к образованию 1-метил-2-окса-6-тиабицикло[2.2.2]октан-3-онов **56** (схема 25).

Схема 25



- | | |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 55a: R = <i>p</i> -Tol, 40%; | 56a: R = <i>p</i> -Tol, 20%; |
| 55b: R = <i>p</i> -ClC ₆ H ₄ , 56%; | 56b: R = <i>p</i> -ClC ₆ H ₄ , 45%; |
| 55c: R = <i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ , 35%; | 56c: R = <i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ , 60%; |
| 55d: R = <i>p</i> -ONC ₆ H ₄ , 20% | 56d: R = <i>p</i> -ONC ₆ H ₄ *, 55%; |
| | 56e: R = NH ₂ Et, 15%; |
| | 56f: R = C ₂ H ₄ -O-C ₂ H ₄ , 36 % |

*при комнатной температуре выпадает смесь лактона и амида 2:1.

При использовании алифатических аминов необходимо понижение температуры до 0°C. Амид **55** превращается в лактон **56** в слабокислой среде или уже при нагревании до 60° в течении 10 минут.

Точное строение полученных амидов определено спектральными методами: ЯМР ¹H и ¹³C, ¹H-¹H COSY, ¹H-¹³C HSQC и ¹H-¹³C HMBC. Направление реакции лактонизации подтверждено PCA (рисунок 8).

Стоит отметить образование лактона **57** (1-метил-3-оксо-8-фенил-2-окса-6-тиабицикло[2.2.2]октан-5-карбоновой кислоты) и в случае подкисления продукта щелочного гидролиза ангидрида **3b**, содержащего метильную группу в 6-м положении кольца (схема 26, рисунок 9).

Схема 26

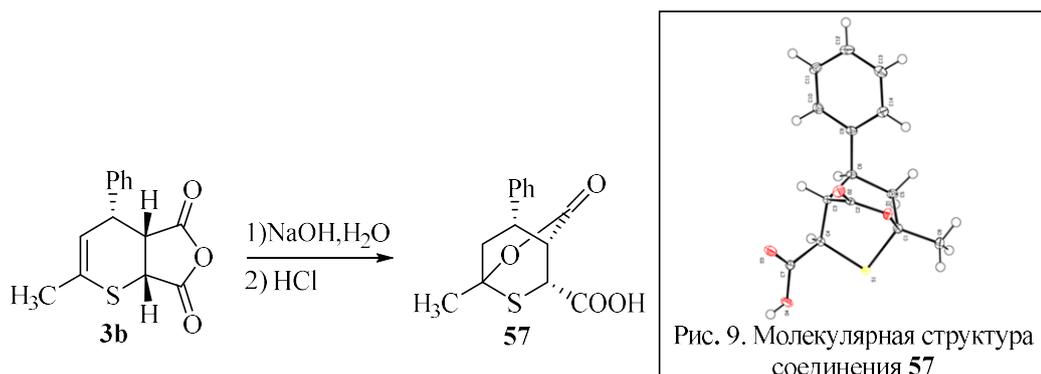


Рис. 9. Молекулярная структура соединения **57**

Выводы

1. Разработан подход к синтезу 2,4-замещенных производных ряда 3,4-дигидро-2*H*-тиопирана, основанный на реакции Дильса-Альдера генерируемых *in situ* серосодержащих α , β -ненасыщенных гетеродиенов.

2. Взаимодействие замещённых 3,4-дигидро-2*H*-тиопиранов, не имеющих карбонильных групп во втором и третьем положении гетероцикла, с электрофильными агентами (бромом, хлором, NBS, диоданом) приводит к образованию 5-монопроизводных 3,4-дигидро-2*H*-тиопирана. Галогенирование имидов и ангидридов 3,4-дигидро-2*H*-тиопирана может давать как моногалогенпроизводные 3,4-дигидро-2*H*-тиопирана при комнатной температуре, так и 5-галоген 4*H*-тиопираны при нагревании.

3. Продемонстрировано образование 4*H*-тиопиранового фрагмента в результате окисления 3,4-дигидро-2*H*-тиопиран-2,3-дикарбоновой кислоты.

4. Окислительное фталимидазиридиновое соединение ряда 3,4-дигидро-2*H*-тиопирана, их S-оксидов и S,S-диоксидов приводит к образованию продуктов типа «енамин», «сульфоксиимин», «азиридин» соответственно.

5. В зависимости от условий реакции ацилирования аминов ангидридом 6-метил-4-фенил-3,4-дигидро-2*H*-дикарбоновой кислоты **3b** возможно как селективное образование соответствующих амидов 2-карбамоил-6-метил-4-фенил-3,4-дигидро-2*H*-тиопиран-3-карбоновой кислоты **55** (PhMe), так и ранее неизвестных 1-метил-2-окса-6-тиабицикло[2.2.2]октан-3-онов **56** (CH₃COOH).

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. Merkulova, E. A. A convenient synthesis of 3,4-dihydro-2*H*-thiopyran-2,3-dicarboxylic acid derivatives / E.A. Merkulova, A. V. Kolobov, K. L. Ovchinnikov // Russ. Chem. Bull. – 2019. – V. 68, № 3. – P. 606-609. [Изв. АН, Сер. Хим. – 2019. – Т. 68. – С. 606-609.]
2. Merkulova, E. A. Unsaturated carboxylic acids in the one-pot synthesis of novel derivatives of 3,4-dihydro-2*H*-thiopyran / E.A. Merkulova, A. V. Kolobov, K. L. Ovchinnikov, V. N. Khrustalev, V. G. Nenajdenko // Chem. Heterocycl. Compd. – 2021. – V. 57. – P. 245-252. [Хим. Гетероцикл. Соед. – 2021. – Т. 57. – С. 245-252.]
3. Merkulova, E. A. Bromination of 3,4-dihydro-2*H*-thiopyran derivatives / E. A. Merkulova, A. V. Kolobov, K. L. Ovchinnikov, O. A. Belyaeva, V. V. Plakhtinskii, V. G. Nenajdenko // Chem. Heterocycl. Compd. – 2021. – V. 57. – P. 837. [Хим. Гетероцикл. Соед. – 2021. – Т. 57. – С. 837-840.]
4. Merkulova, E. A. Oxidative addition of *N*-aminophthalimide to 3,4-dihydro-2*H*-thiopyrans, their *S*-oxides, and *S,S*-dioxides / E.A. Merkulova, A. V. Kolobov, M.A. Kuznetsov, D.V. Spiridonova, A.S. Pankova // Tetrahedron Lett. – 2022. – V. 94. – P.153715-153718.
5. Merkulova, E. A. Diene-transmissive hetero-Diels–Alder reaction of distyryl thioketone / E.A. Merkulova, A. V. Kolobov, K. L. Lyssenko, V. G. Nenajdenko // Mendeleev Commun. – 2022. – V. 32. – P. 384-385.
6. Патент № 2670977 РФ. Способ получения производных 3,4-дигидро-2*H*-тиопирана / Е. А. Меркулова, А. В. Колобов, К. Л. Овчинников // ФГБОУ ВО «ЯГТУ». – Заявл. 09.04.2018. Опубликовано: 26.10.2018 Бюл. № 30.
7. Меркулова, Е. А. Удобный метод синтеза соединений ряда 3,4-дигидро-2*H*-тиопирана / Е. А. Меркулова, А. В. Колобов // V Всероссийская конференция с международным участием по органической химии. Тезисы докладов. – Владикавказ, 10-14 сентября 2018 – С. 354.
8. Меркулова, Е. А. Перспективы использования соединений ряда пирана и тиопирана для создания лекарств / Е. А. Меркулова, А. В. Колобов // Медицинский профессорский форум «Межотраслевая интеграция и передовые технологии в здравоохранении». Тезисы докладов. – Ярославль, 5-6 декабря 2018 – С. 90-91.
9. Меркулова, Е. А. One-pot синтез 3,4-дигидро-2*H*-тиопиранов / Е. А. Меркулова // XXVI Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов – 2019». Материалы конференции – Москва, 8-12 апреля 2019. – С. 307.
10. Меркулова, Е. А. Domino-reaction in one-pot synthesis of the 3,4-dihydro-2*H*-thiopyrans / Е. А. Меркулова, А. В. Колобов // XI международная конференция по

- химии для молодых учёных «Менделеев 2019». Материалы конференции. – Санкт-Петербург, 9-13 сентября 2019. – С.300.
11. Меркулова, Е. А. Синтез и свойства соединений ряда 3,4-дигидро-2*H*-тиопирана / Е. А. Меркулова, А. В. Колобов // Всероссийская школа-конференция молодых ученых «Фундаментальные науки – специалисту нового века». Материалы конференции. – Иваново, 20-24 апреля 2020. – С. 39.
 12. Беляева, О. А. Синтез и свойства галогенпроизводных 3,4-дигидро-2*H*-тиопирана / О. А. Беляева, Е. А. Меркулова, А. В. Колобов // Семьдесят третья всероссийская научно-техническая конференция студентов, магистрантов и аспирантов высших учебных заведений с международным участием (ЯГТУ). Материалы конференции. – Ярославль, 20 апреля 2020. – С. 109.
 13. Беляева, О. А. Исследование реакции окисления в ряду замещенных 3,4-дигидро-2*H*-тиопиранов / О. А. Беляева, Е. А. Меркулова, А. В. Колобов // Семьдесят четвертая всероссийская научно-техническая конференция студентов, магистрантов и аспирантов высших учебных заведений с международным участием (ЯГТУ). – Ярославль, 21 апреля 2021. – С. 42.
 14. Колобов, А. В. Синтез и дальнейшие превращения 3,4-дигидро-2*H*-тиопиранов / А. В. Колобов, Е. А. Меркулова, М. В. Старостин, К. Л. Овчинников // Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений «KOST-2021». Тезисы докладов. – Сочи, 12-16 октября 2021. – С. 568.
 15. Kolobov, A. V. Stereochemical aspects of the synthesis of substituted 3,4-dihydro-2*H*-thiopyran and their transformations / A. V. Kolobov, E. A. Merkulova, M. V. Starostin // North Caucasus Organic Chemistry Symposium 2022 «NCOCS-2022». Book of abstracts. – Stavropol, 18-22 April 2022. – P. 177.

Меркулова Екатерина Андреевна (Россия)

Синтез, структура и свойства соединений ряда 3,4-дигидро-2*H*-тиопирана

В работе разработан подход к синтезу 2,4-замещенных производных 3,4-дигидро-2*H*-тиопирана гетеро-реакцией Дильса-Альдера с использованием генерируемых *in situ* α , β -ненасыщенных тиокетонов. Исследованы пути дальнейшей модификации полученных соединений. Установлено, что в реакции окислительного аминоазиридинирования 3,4-дигидро-2*H*-тиопиранов в зависимости от степени окисления серы образуются принципиально различные продукты: «енамин», «сульфоксиимин», «азиридин». Показано, что в зависимости от условий ацилирование аминов ангидридом 6-метил-4-фенил-3,4-дигидро-2*H*-дикарбоновой кислоты приводит как к селективному образованию соответствующих амидов, так и новых мостиковых лактонов, содержащих структуру тетрагидро-2*H*-тиопирана.

Merkulova Ekaterina Andreevna (Russia)

Synthesis, structure and properties of 3,4-dihydro-2*H*-thiopyran derivatives

The approach to the preparation of 2,4-substituted derivatives of the 3,4-dihydro-2*H*-thiopyrans by hetero Diels-Alder reaction using *in situ* generated α , β -unsaturated thioketones has been studied. The transformations of the synthesized compounds were studied. It has been established, that in the reaction of oxidative aminoaziridination of 3,4-dihydro-2*H*-thiopyrans, depending on the oxidation state for sulfur, fundamentally different products are formed: "enamine", "sulfoxyimine", "aziridine". It has been shown, that depending on the conditions of acylation reaction of amines with 6-methyl-4-phenyl-3,4-dihydro-2*H*-dicarboxylic acid anhydride both the selective formation of the corresponding amides and new bridging lactones, containing the tetrahydro-2*H*-thiopyran structure, is possible.