

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Ярославский государственный технический университет»

*На правах рукописи*

Меркулова Екатерина Андреевна

**СИНТЕЗ, СТРУКТУРА И СВОЙСТВА СОЕДИНЕНИЙ  
РЯДА 3,4-ДИГИДРО-2*H*-ТИОПИРАНА**

1.4.3. Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Научный руководитель:  
д.х.н., профессор Колобов А. В.

Ярославль

2022

## Содержание

Список сокращений .....	4
Введение .....	5
1. Литературный обзор .....	9
1.1 Синтез 3,4-дигидро-2 <i>H</i> -тиопиранов и их производных .....	9
1.1.1 Области применения тиопиранов .....	9
1.1.2 Получение 3,4-дигидро-2 <i>H</i> -тиопиранов.....	10
1.1.3 Гетеро-реакция Дильса-Альдера в синтезе дигидротиопиранов .....	13
1. 2 Свойства 3,4-дигидро-2 <i>H</i> -тиопиранов и их производных .....	21
1.2.1    Электрофильное присоединение .....	21
1.2.2    Электрофильная атака по атому серы .....	23
1.2.3    Нуклеофильное присоединение по двойной связи .....	24
1.2.4    Окисление 3,4-дигидро-2 <i>H</i> -тиопиранов.....	25
1.2.5    Другие реакции.....	27
2. Обсуждение результатов.....	30
2.1 Исследование взаимодействия генерируемых <i>in situ</i> $\alpha$ , $\beta$ -ненасыщенных тиокетонов в реакции Дильса-Альдера с модельными диенофилами .....	30
2.1.1    Взаимодействие $\alpha$ , $\beta$ -ненасыщенных тиокетонов с производными малеиновой кислоты .....	32
2.1.2    Взаимодействие $\alpha$ , $\beta$ -ненасыщенных тиокетонов с циклическими диенофилами .....	36
2.1.3    Взаимодействие $\alpha$ , $\beta$ -ненасыщенных тиокетонов с непредельными кислотами .....	39
2.1.4    Взаимодействие $\alpha$ , $\beta$ -ненасыщенных тиокетонов с акрилонитрилом, стиролом, бензальдегидом и их аналогами.....	43
2.1.5    Варьирование структуры диенов.....	46

2.2 Свойства соединений, содержащих 3,4-дигидро-2 <i>H</i> -тиопирановый фрагмент .....	50
2.2.1 Взаимодействие 3,4-дигидро-2 <i>H</i> -тиопиранов с электрофильными агентами .....	50
2.2.2 Окисление 3,4-дигидро-2 <i>H</i> -тиопиранов.....	55
2.2.3 Окислительное присоединение <i>N</i> -аминофталимида к 3,4-дигидро-2 <i>H</i> -тиопиранам и их оксидам .....	58
2.2.4 Исследование реакции ацилирования с использованием ангидридов, содержащих 3,4-дигидро-2 <i>H</i> -тиопирановый фрагмент .....	63
2.3 Исследование <i>in vitro</i> антимикробной активности избранных соединений .	69
3. Экспериментальная часть .....	72
3.1 Общая информация .....	72
3.2 Методики синтеза и физико-химические характеристики полученных соединений .....	73
3.3 Исследование <i>in vitro</i> антимикробной активности избранных соединений	113
4. Выводы .....	116
Список литературы .....	117
Приложения .....	131
Приложение 1. Спектры ЯМР избранных соединений .....	131
Приложение 2. Результаты исследований <i>in vitro</i> антимикробной активности избранных соединений.....	141

**Список сокращений**

Ac	Ацил
Ar	Арил
Alk	Алкил
CAD	Карбо реакция Дильса-Альдера
DAD	Диэтил азодикарбоксилат
DMAD	Диметил ацетилендикарбоксилат
DME	Диметоксиэтан
dpppNiCl <sub>2</sub>	[1,3-бис(дифенилфосфино)-пропил]дихлорида никеля
EWG	Электроноакцепторная группа
HAD	Гетеро реакция Дильса-Альдера
HRMS	Масс-спектрометрия высокого разрешения
LR	Реагент Лавессона
<i>m</i> CPBA	<i>m</i> -Хлорнадбензойная кислота
Me	Метил
MW	Микроволновое излучение
NBS	<i>N</i> -бромсукцинимид
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Бутил
Pu	Пиридин
quant	Количественный
Ph	Фенил
PhMe	Толуол
T	Температура
Tol	Толил
Ts	<i>n</i> -Метилбензолсульфонил (Ts)
DMFA	Диметилформамид
ТЭА	Триэтиламин
Экв.	Эквивалент
Δ	кипячение

## Введение

**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 (противоопухолевая, антибактериальная, антигипертензивная активность). 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 трансформаций. В связи с этим, исследования, посвящённые новым методам синтеза и дальнейшей трансформации соединений ряда 3,4-дигидро-2*H*-тиопирана, являются актуальными.

**Цель работы:** разработка однореакторного 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 однореакторного 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 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 аминоазиридинования. 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.

### **Положения, выносимые на защиту.**

1. Закономерности взаимодействия  $\alpha$ ,  $\beta$ -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.

**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 РФ и тезисы 8 докладов на всероссийских и международных научных конференциях.

**Личный вклад автора** состоит в подборе и 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 приложений; содержит 70 схем, 6 таблиц и 14 рисунков.



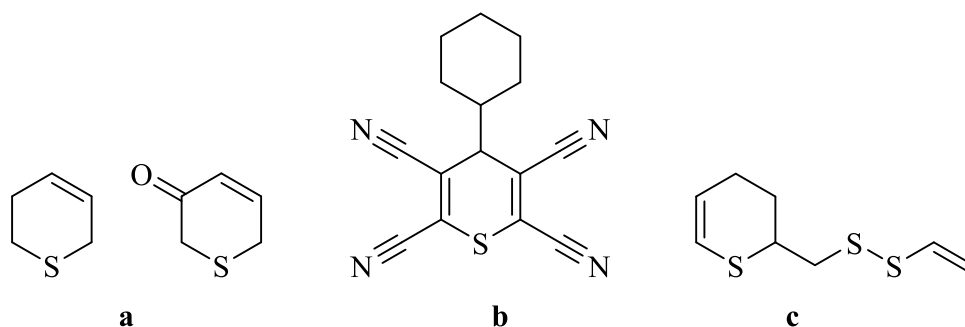
## 1. Литературный обзор

### 1.1 Синтез 3,4-дигидро-2H-тиопиранов и их производных

#### 1.1.1 Области применения тиопиранов

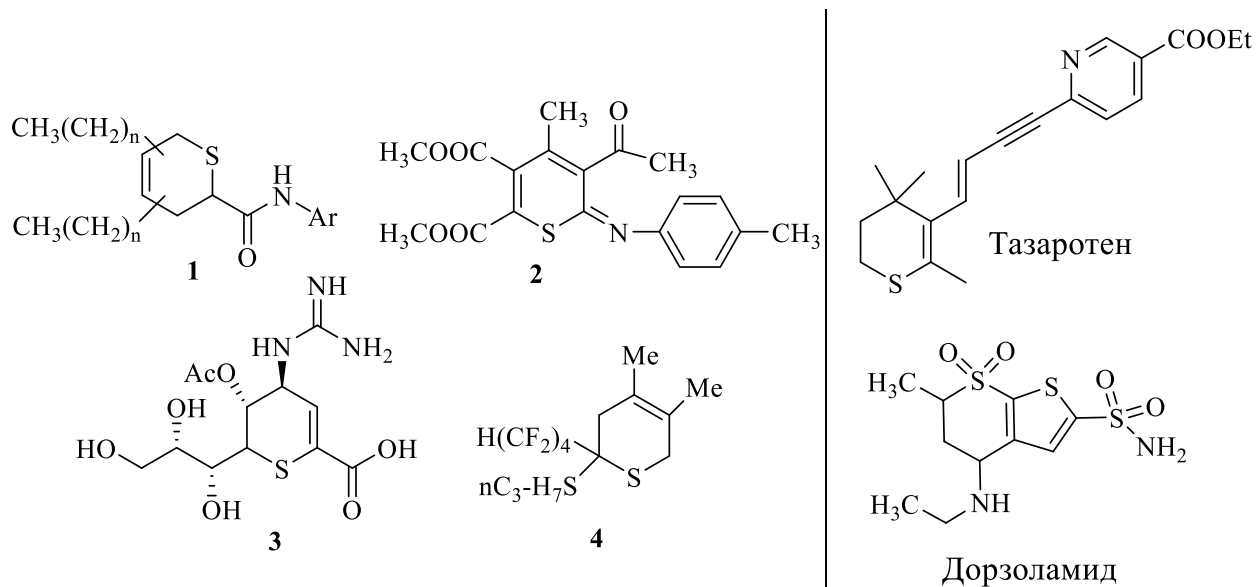
Тиопираны являются серосодержащими аналогами пиранов. В природе они практически не встречаются из-за своей нестабильности. Содержатся в незначительных количествах в гималайском луке [1] (схема 1.1, **a**), валериане (схема 1.1, **b**) и чесноке [2] (схема 1.1, **c**).

*Схема 1.1*



Соединения с тиопирановым фрагментом применяются в качестве ингибиторов ацетилкофермента А: холестерин-ацилтрансферазы **1** (противоатеросклеротической действие) [3], проявляют противоопухолевый (к примеру, соединение **2**, схема 1.2) [4, 5], антибактериальный [6] и противовирусный **3** [7] эффект.

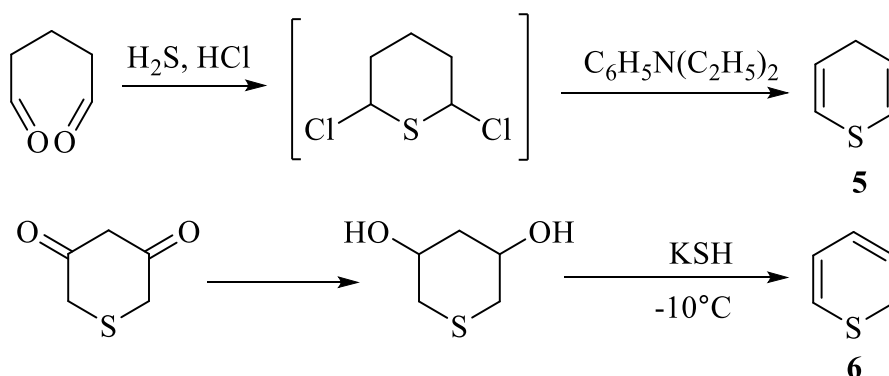
Полифторалкил замещенный тиопиран **4** обладает низкой токсичностью и проявляет положительную инотропную активность, что показывает перспективность использования соединения в качестве кардио-препарата [8]. Известно несколько лекарственных препаратов на основе тиопирана: тазаротен (основной компонент крема от псориаза и угревой сыпи) и антиглаукомный агент дорзоламид.



Более того, было обнаружено увеличение антимикробной [9], проивоопухоловой [10], противоатеросклеротической [3] активностей при использовании тиоаналогов биологически активных соединений на основе пирана. Одной из причин отсутствия дальнейших исследований потенциально биологически активных молекул на основе дигидротиопиранов является сложность их получения.

### 1.1.2 Получение 3,4-дигидро-2*H*-тиопиранов

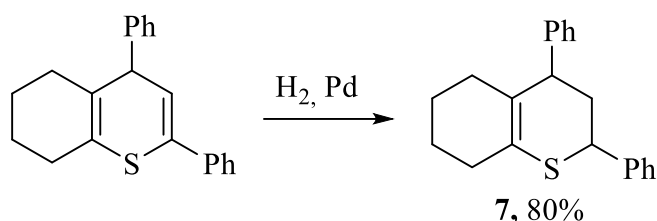
Впервые простейший 4*H*-тиопиран **5** был синтезирован в 1962 году при действии на глутаровый альдегид сероводорода и хлористого водорода при пониженной температуре и последующем нагревании в вакууме с диэтиланилином [11] (схема 1.3). Для получения 2*H*-тиопиранов **6** использовались реакции восстановления тиациклогександионов с последующей дегидратацией диолов [11]:



Основные работы по синтезу гидрированных тиопиранов относятся к 1990-м годам.

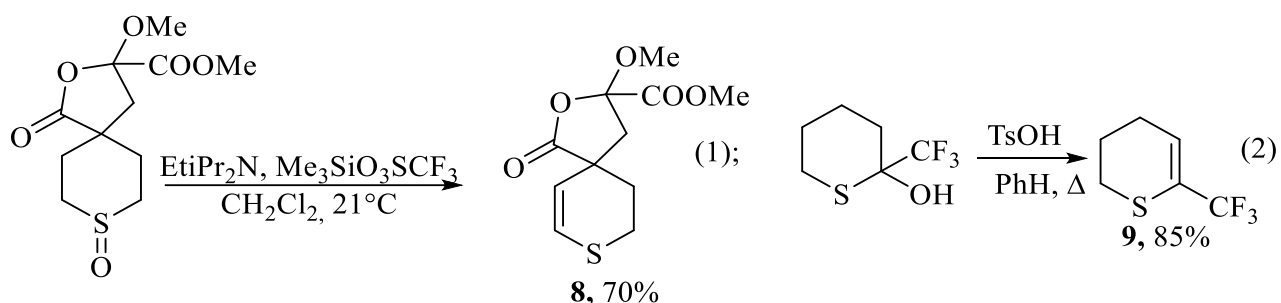
Очевидным путем синтеза производных 3,4-дигидро-2*H*-тиопирана является восстановление кратной связи в молекуле 4*H*-тиопирана. Описан процесс гидрогенизации на 10% палладии на угле при 100°C и давлении водорода 50 атм [12], приводящий к продукту неполного восстановления циклогекса[*b*]тиопирана **7** (схема 1.4).

Схема 1.4



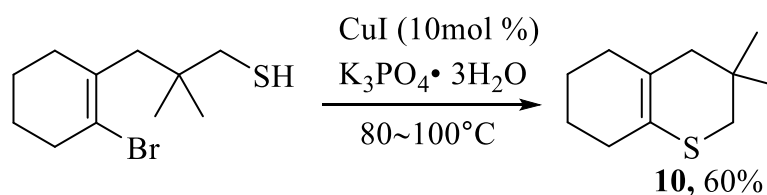
Получение 3,4-дигидро-2*H*-тиопиранового фрагмента возможно в результате реакции деоксигенирования соответствующего S-оксида [13], (схема 1.5, (1)) или в результате элиминирования гидроксильной группы [14], (схема 1.5, (2)).

Схема 1.5



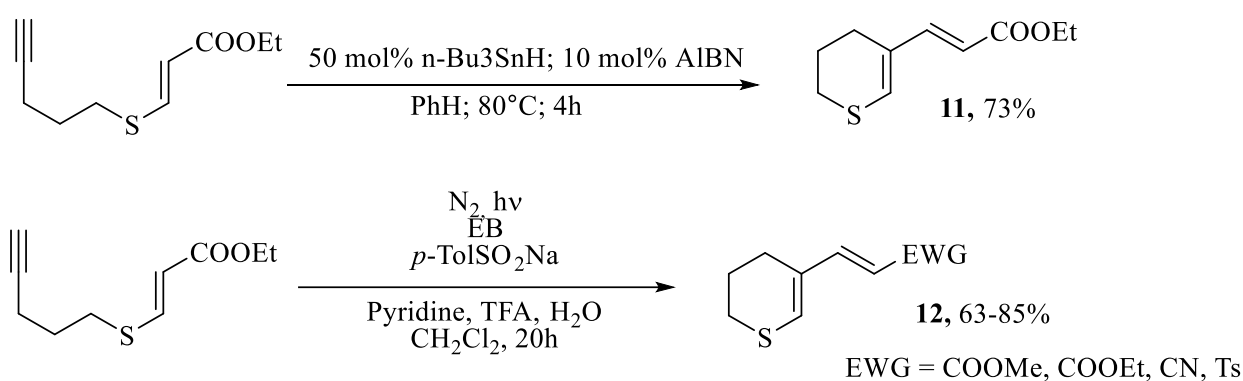
Известен синтез конденсированного 3,4-дигидро-2*H*-тиопирана **10** Cu(I)-катализируемой внутримолекулярной циклизацией тиолов с винил-галогенидами (схема 1.6), катализируемой солями Cu(I) [15].

Схема 1.6



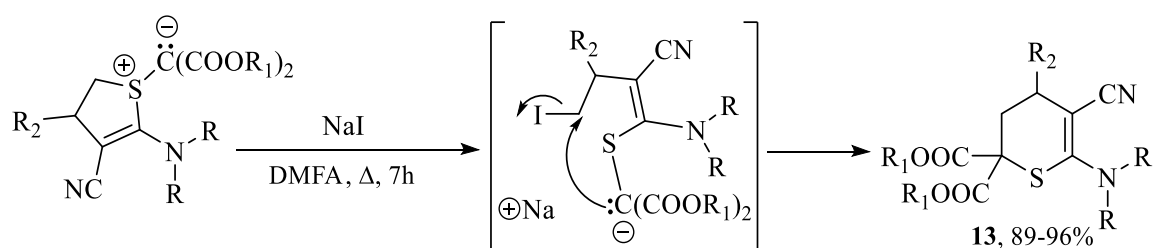
Двойная радикальная циклизация/ $\beta$ -фрагментация ациклического  $\omega$ -инвинилсульфида позволяет получать дигидротиопираны с системой сопряженных связей [16]. Существенными недостатками этого метода являются применение токсичного оловоорганического соединения в качестве катализатора и ограниченный размер подложки. Коллективом ученых под руководством Fujiya [17] было предложено значительное упрощение процесса для синтеза соединений **11** и **12** (схема 1.7) с применением ультрафиолета и фотохимического катализатора эритрозина Б, а также *n*-толуолсульфоната натрия в качестве источника радикалов.

Схема 1.7

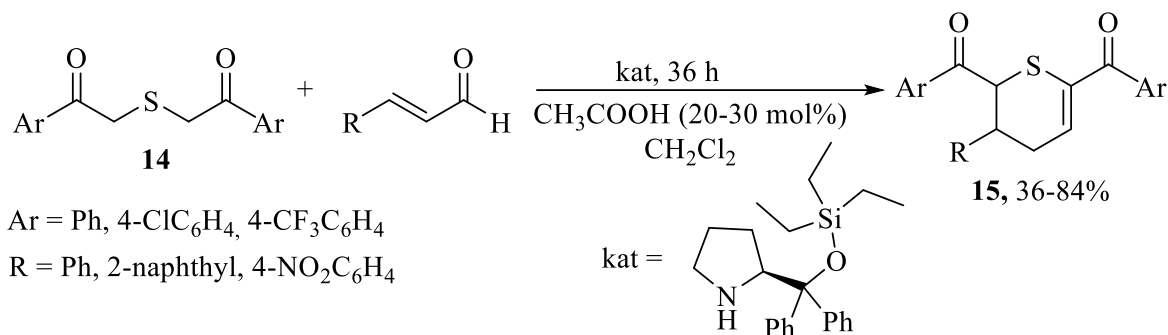


3,4-дигидро-2*H*-тиопираны **13** получают рециклизацией сульфониевых илидов из 4,5-дигидро-3-тиофенкарбонитрилов (схема 1.8) в присутствии основания йодида натрия в диметилформамиде [18].

Схема 1.8



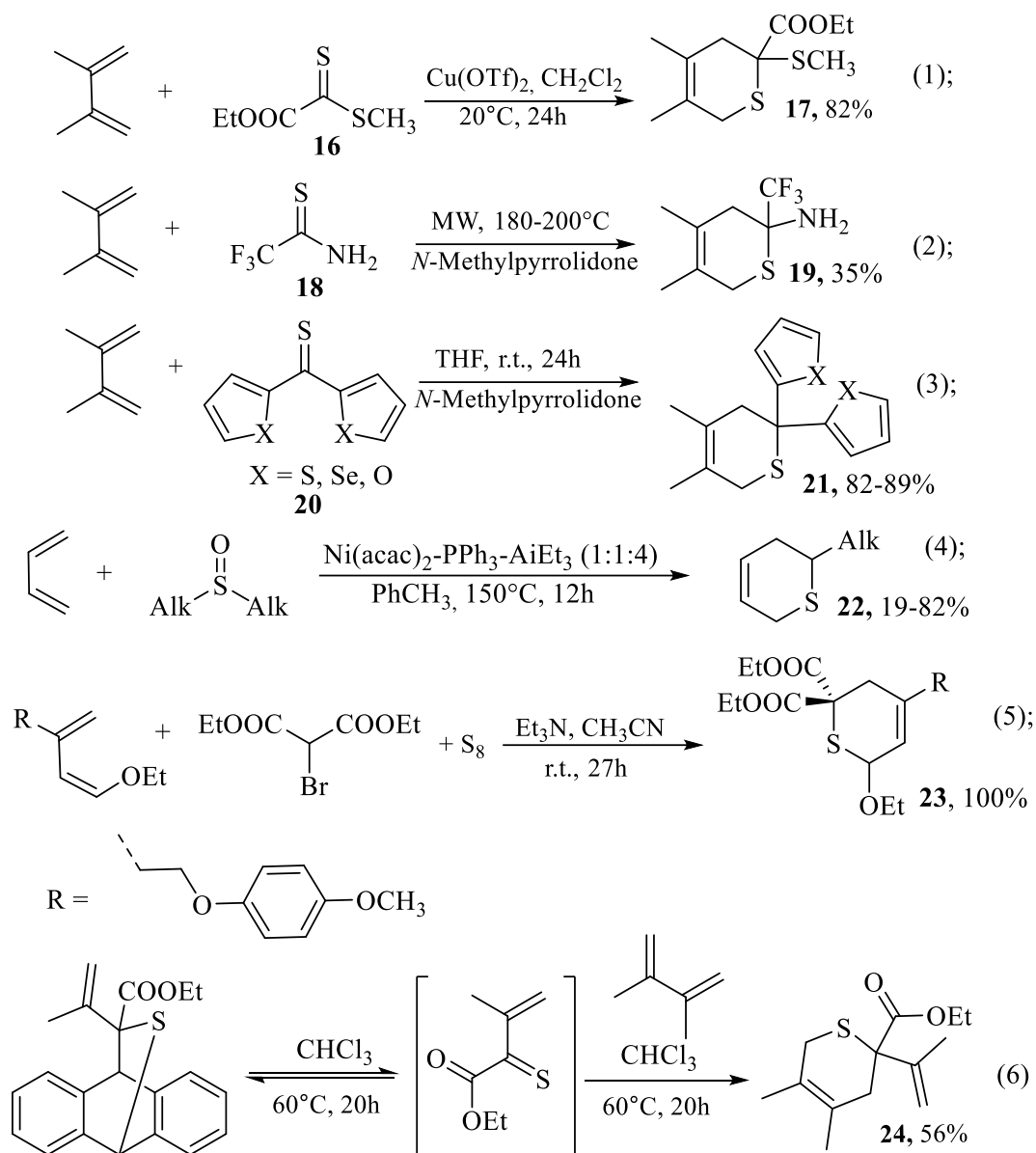
Известен способ синтеза гидрированных производных тиопирана **15**, включающий реакцию катализируемого [3+3] циклоприсоединения [19] (схема 1.9). Предположительный механизм реакции включает в себя присоединение по Михаэлю и последующую альдольную конденсацию. Направление реакции определяется радикалами в бискетоне **14**, оказывающих влияние на реакционную способность кислых «-CH<sub>2</sub>-» групп.



### 1.1.3 Гетеро-реакция Дильса-Альдера в синтезе дигидротиопиранов

Большой блок способов синтеза дигидротиопиранов включает использование реакции Дильса-Альдера с тиокетонами или тиоальдегидами. Неустойчивость C-S-π-связи приводит к повышенной активности серосодержащих соединений в сравнении с кислородными аналогами [20]. Поэтому тиоальдегиды и тиокетоны легко вступают в реакции циклоприсоединения, а если нет электронной (тиоамиды, тиоэфиры, тиокислоты) или стерической стабилизации, например [21]) проявляют склонность к спонтанной димеризации.

Наиболее широко распространенным способом получения 3,6-дигидро-2H-тиопиранов является реакция Дильса-Альдера с серосодержащими диенофилами. В качестве последних могут использоваться дитиоэфиры **16** [22] (Схема 1.10, (1)), тиоамиды **18** [23] (схема 1.10, (2)), гетарил тиокетоны **20** (схема 1.10, (3)). Тиокарбонил-содержащий диенофил также может генерироваться *in situ* из диалкилсульфоксида под действием трёхкомпонентного металлсодержащего катализатора [24] (схема 1.10, (4)), диэтилбромомалоата и серы [25] (схема 1.10, (5)), образовываться в результате ретродиенового распада аддукта [26] (схема 1.10, (6)).

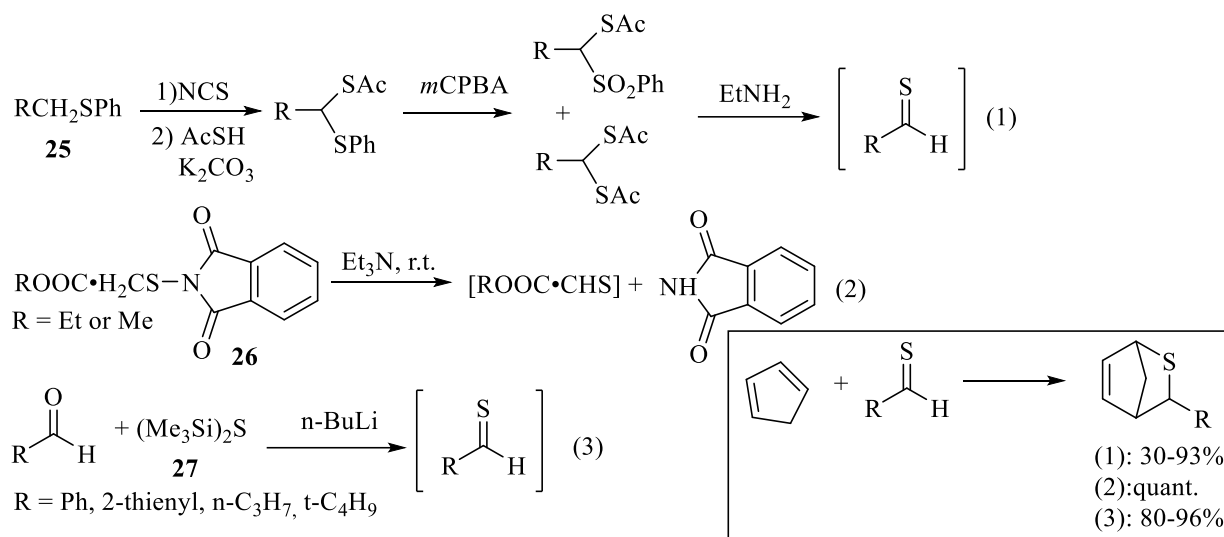


Использование тиоальдегидов в диеновом синтезе 3,6-дигидро-2H-тиопиранов осложняется их высокой склонностью к полимеризации. Поэтому единственным возможным вариантом является непосредственное генерирование тиоальдегида *in situ* в присутствии диенофила.

Авторами [27] описано стереоселективное присоединение циклопентадиена к молекуле тиоальдегида, генерируемого из S-ацетил тиоацетала **25** (схема 1.11, (1)). Реакция подчиняется кинетическому контролю. Наблюдалось образование эндо-изомера в большинстве случаев. Другой способ получения тиоальдегида заключается в расщеплении N-(метоксикарбонилметилтио)-фталимида **26** под действием триэтиламина [28] (схема 1.11, (2)). Также отмечена возможность

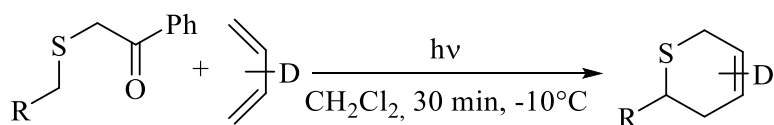
ретродиенового синтеза аддуктов с циклопентадиеном при температуре 111°C и введение тиоальдегида в новый диеновый синтез с 2,3-диметилбетадтиеном-1,3 или антраценом. Описано генерирование тиоальдегидов из дисилил сульфидов **27** под действием *n*-BuLi [29] (схема 1.11, (3)), где в реакции с ЦПД снова наблюдается высокая эндо-селективность реакции.

Схема 1.11



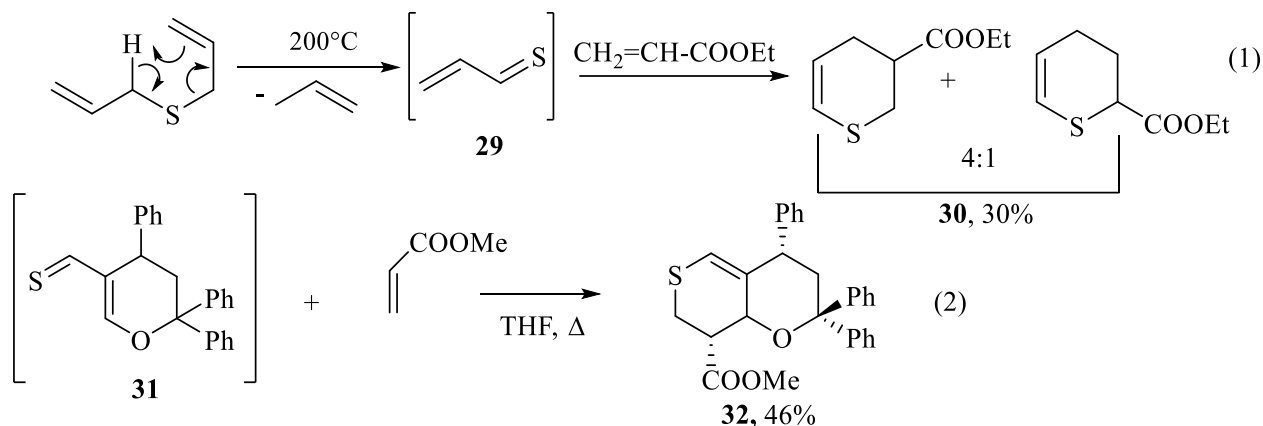
Использование фотохимической генерации тиоальдегидов из фенацилсульфидов позволило значительно упростить процесс и облегчить его масштабирование для использования в органическом синтезе тиопиранов **28** [30] (схема 1.12).

Схема 1.12

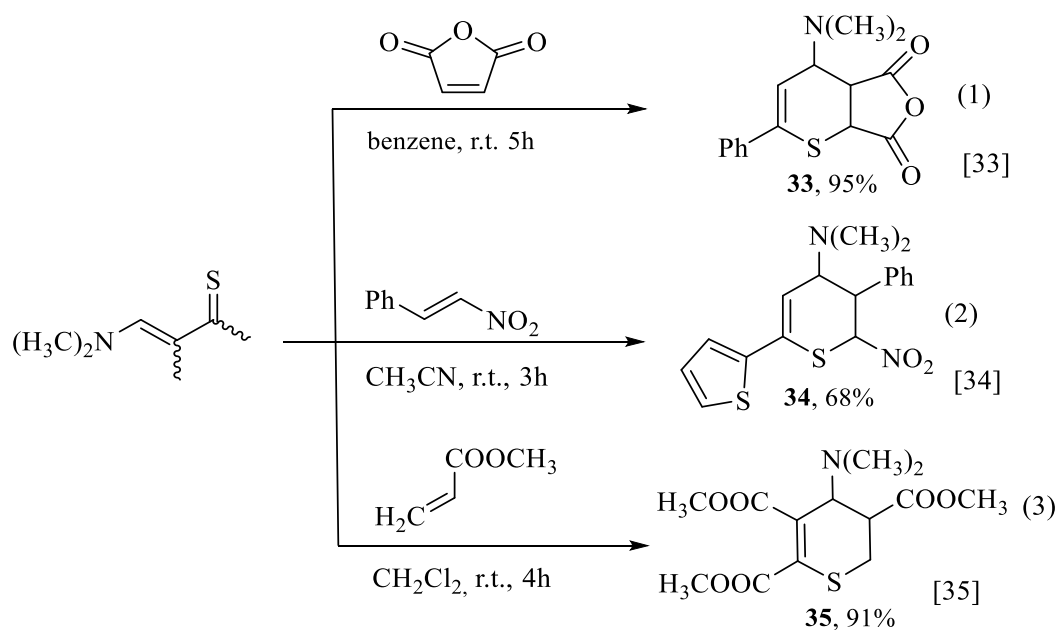


R = COOEt, CN, PhC(O), CH<sub>2</sub>OAc et al  
**28**, 16-99%

Известно ещё несколько способов получения 3,4-дигидро-2*H*-тиопиранов по реакции Дильса-Альдера (схема 1.13), с использованием тиоальдегидов в качестве диенофилов. Улавливание тиоакролеина **29** активными диенофилами приводит к образованию производных 3,4-дигидро-2*H*-тиопирана **30** с небольшими выходами [31]. Тиодиен **31** реагирует с метилакрилатом, образуя с высокой селективностью эндо-аддукт **32** [32], (схема 1.13, (2)).



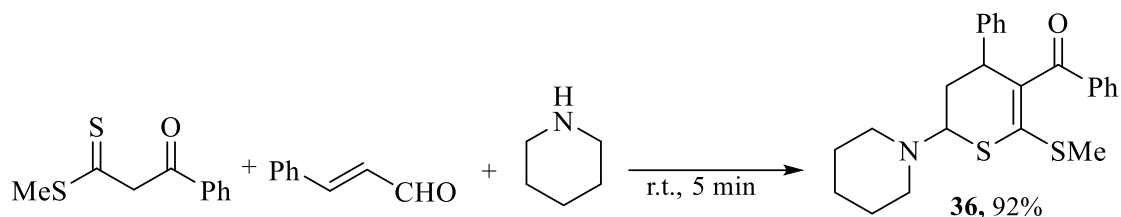
Для использования ненасыщенных тиокетонов в диеновом синтезе 3,4-дигидро-2*H*-тиопиранов используют их стабилизацию азотсодержащими заместителями. На схеме 1.14 представлены примеры реакций с использованием диметиламино β-винилтиокетонов различного строения в качестве диенов [33-35].



Известно получение 3,4-дигидро-2*H*-тиопирана **36** одnoreакторным взаимодействием β-оксодитиоэфиров, α,β-ненасыщенных альдегидов и циклических алифатических вторичных аминов при комнатной температуре [36] (схема 1.15).



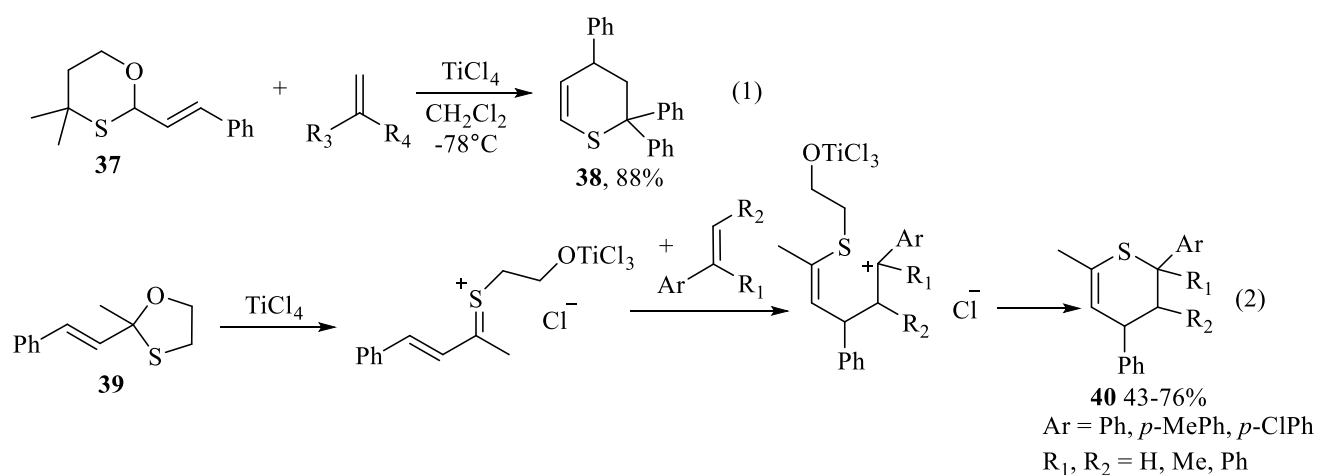
Схема 1.15



Популярность получили различные подходы к генерированию диена *in situ* для избегания его димеризации. Так, предшественниками для синтеза 3,4-дигидро-2*H*-тиопиранов могут служить 1,3-оксатианы **37** [37] (схема 1.16, (1)) и  $\alpha, \beta$ -ненасыщенные оксатиоланы **39** [38] (схема 1.16, (2)). Под действием жесткой кислоты Льюиса происходит расщепление цикла и образование тиокатиона, в дальнейшем вступающего в реакцию циклоприсоединения. Этими же авторами [39] показано, что реакция оксатиолана с циклогексадиеном (диенофил) приводит к образованию 3,4-дигидро-2*H*-тиопирана, а 2,3-диметилбутадиев реагирует как диен, давая аддукт реакции Дильса-Альдера.

Ретродиеновый распад аддукта с антраценом также может давать серосодержащий диен, который способен вступать в диеновый синтез [26] (схема 1.10, (6)).

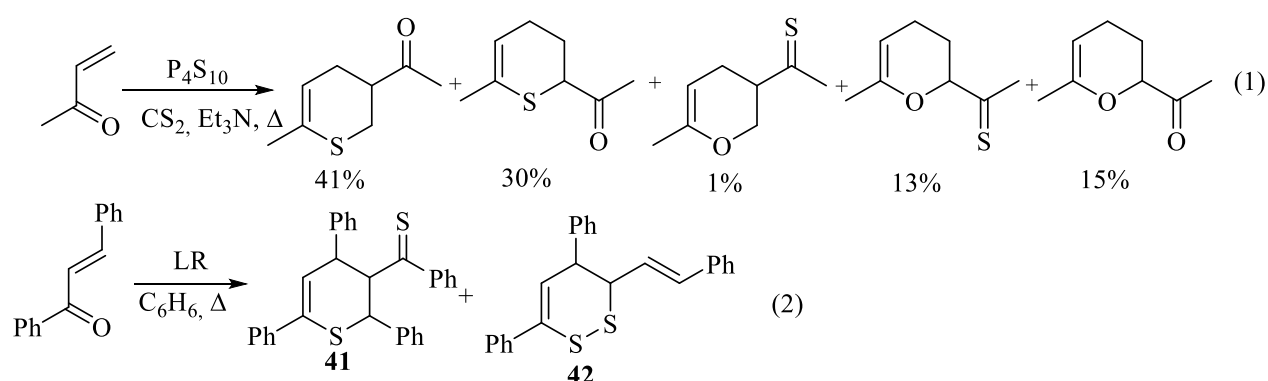
Схема 1.16



Для получения 3,4-дигидро-2*H*-тиопиранов реакцией Дильса-Альдера  $\alpha, \beta$ -ненасыщенных тиокетонных без стерической или электронной стабилизации применяют двухстадийный подход. Сначала получают димер тионированием соответствующих непредельных кетонных. В качестве осерняющего агента обычно

используют либо  $P_4S_{10}$  с ТЭА в сероуглероде (схема 1.17, (1)) [40], либо реактив Лавессона (схема 1.17, (2)) [41, 42] при температурах 66-80°C. Осернение реактивом Лавессона  $\alpha$ ,  $\beta$ -ненасыщенных кетонов приводит к преимущественному образованию исключительно серосодержащих продуктов реакции. При этом могут образоваться 2 димерные формы (схема 1.17), в зависимости от того, какая именно связь C=C или C=S будет выступать в качестве диенофила. Димер **41** является продуктом термодинамического контроля и медленнее подвергается диссоциации, чем дитиин **42** [43].

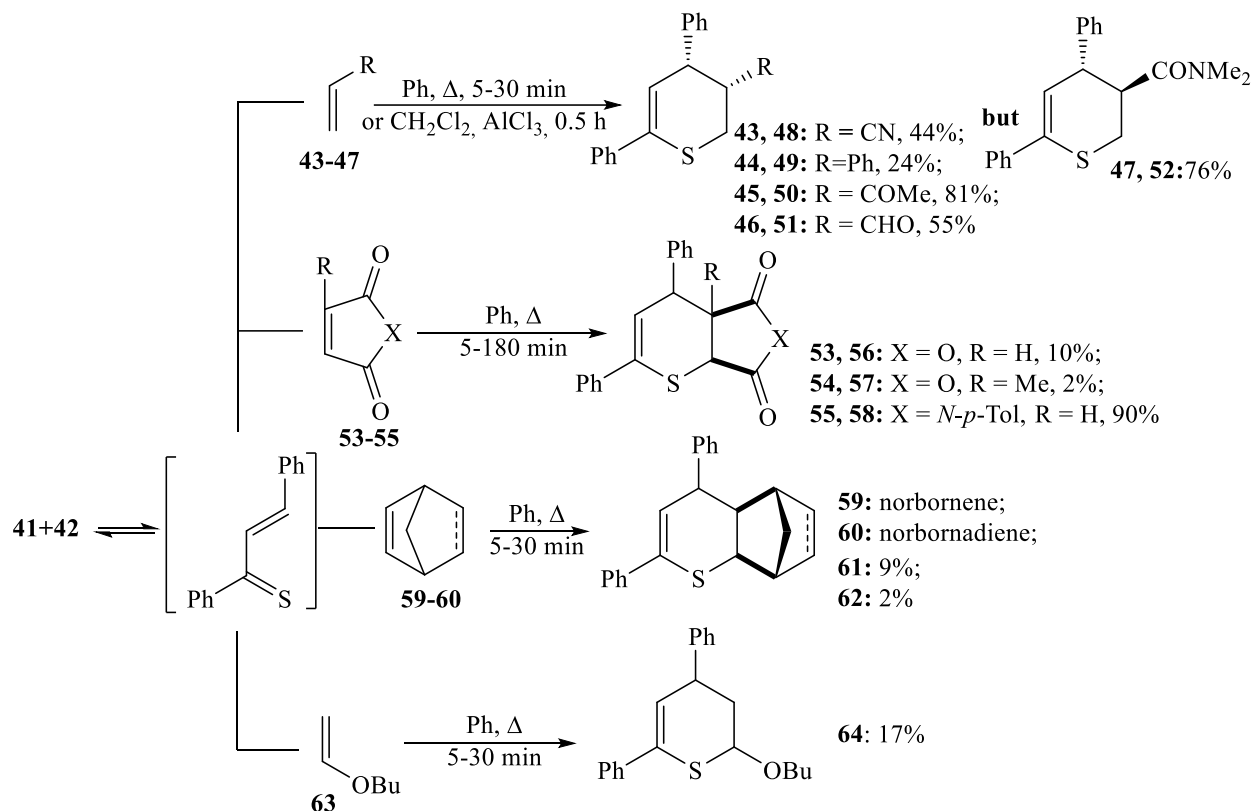
Схема 1.17



Затем димер, который подвергается ретродиеновому распаду в условиях реакции, вводят во взаимодействие с требуемым диенофилом. При этом на каждой стадии производится очистка колоночной хроматографией.

Описаны примеры диенового синтеза 3,4-дигидро-2H-тиопиранов (схема 1.18) с использованием в качестве диенофилов акрилонитрила **43**, стирола **44**, метилвинилкетона **45**, акролеина **46**, *N,N*-диметилакриламида **47** [40], малеинового **53** и цитраконового **54** ангидридов, имида **55**, норборнена **59**, норборнадиена **60** [44]. Стереохимический результат реакции с диенофилами **43-46** преимущественно приводит к цис(эндо)-присоединению, тогда как *N,N*-диметилакриламид **47** образует транс (экзо) аддукт **52**

Введение производных малеиновой кислоты **53** и **55** приводит к селективному образованию эндо-продуктов. При использовании в диеновом синтезе с тиобензальацетофеноном цитраконового ангидрида **54** показано образование примеси региоизомера.



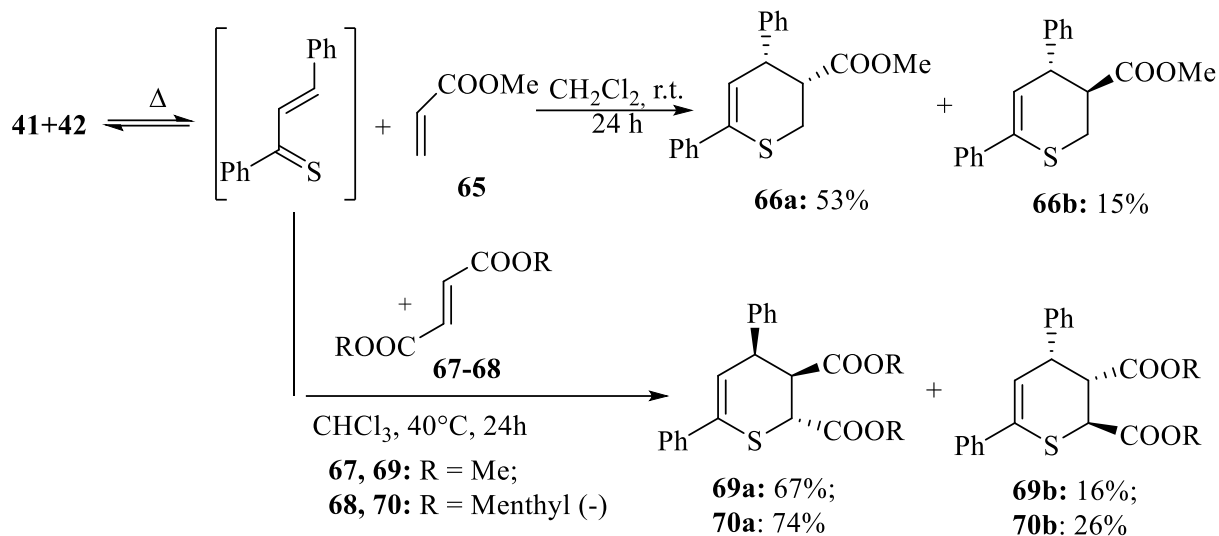
Бутил виниловый эфир **63** как диенофил Дильса-Альдера, приводит к сложной смеси продуктов, в которой было зафиксировано небольшое количество целевого тиопирана.

В литературе описано большое количество примеров введения в реакцию различных сложных эфиров – метилакрилата **36**, диметилфумарата **38** [45], диментилфумарата **39** [46]. Для метилакрилата наблюдается преимущественное образования цис(эндо)- стереоизомера (схема 1.19). Попытка введения в диеновый синтез кислот Льюиса оказала незначительный эффект на увеличение выхода продукта реакции и стереоселективность. Авторы подчеркивают, что термическая активация реакции (бензол, 80°C) приводит к аддуктам циклоприсоединения как с электрофильными, так и с нуклеофильными диенофилами. В то время как проведение реакции при комнатной температуре с активацией кислотами Льюиса не приводит к образованию продуктов взаимодействия неактивированных диенофилов (стирол) или электронно-богатых диенофилов (виниловые эфиры).

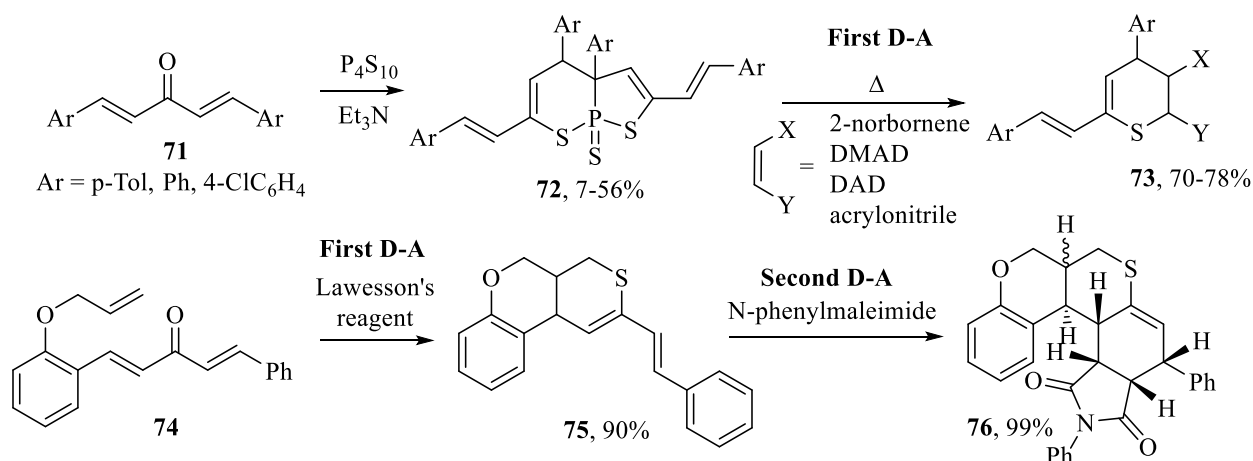
Для эфиров вицинальных дикарбоновых кислот (схема 1.19) характерна высокая эндо-селективность присоединения, что также сохраняется при

использовании диенов и диенофилов более сложного строения [47, 48]. Авторы отмечают, что селективность реакции при высоких и низких температурах (20-40°C, катализ кислотами Льюиса) близка.

Схема 1.19



Применение ароматических дивинилтиокетонов **71** приводит к протеканию диен-переходной гетеро-реакции Дильса-Альдера [49]. Тиокетон генерируется из димера **72**, полученного осернением тионированием исходного соединения избытком  $\text{P}_4\text{S}_{10}$  в присутствии триэтиламина (схема 1.20). Гетеро-реакция Дильса-Альдера (HDA) тиокетона с 2-норборненом, диметил ацетилендикарбоксилатом (DMAD), диэтил азодикарбоксилатом (DAD) или акрилонитрилом дает моноаддукт первой реакции **73** с системой сопряженных двойных связей. Отмечается возможность использования этих соединений в дальнейшем для повторной реакции циклоприсоединения. Развитие этой работы [43] привело к успешной попытке внутримолекулярной реакции HDA *in situ* кетона **74** под действием реагента Лавессона. Добавление более активного диенофила - тетрацианоэтилена или *N*-фенилмалеимида – на следующей стадии приводит к образованию замещенного полициклического тетрагидротиопирана **76**

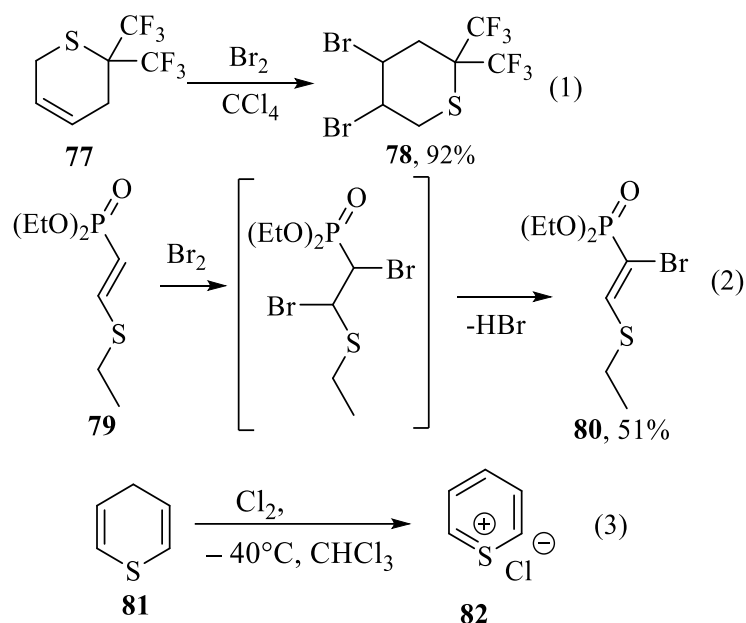


## 1. 2 Свойства 3,4-дигидро-2*H*-тиопиранов и их производных

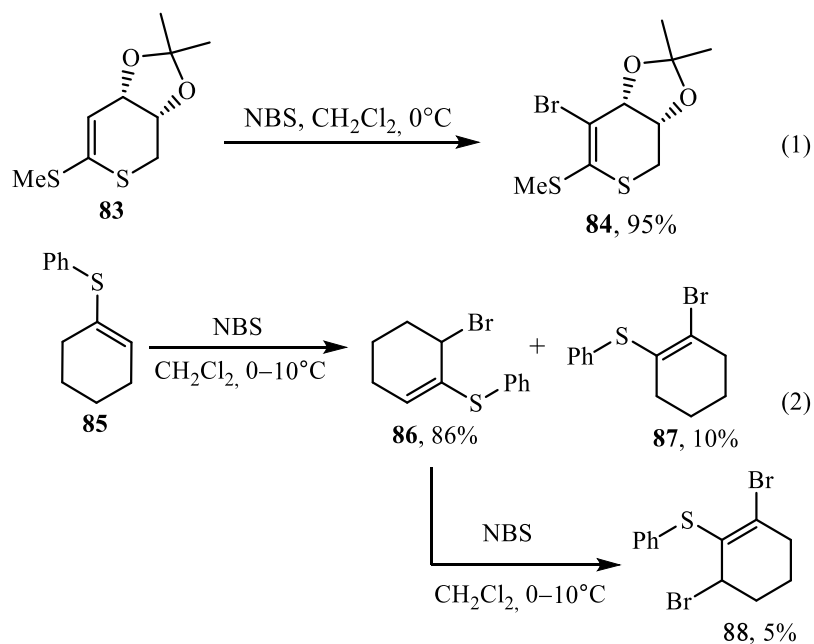
Основные работы по исследованию реакционной способности 2*H*- и 4*H*-тиопиранов (электрофильные и нуклеофильные атаки по атому углерода, окисление атома серы, раскрытие цикла и др.) приведены в обзоре [50], тогда как свойства 3,4-дигидро-2*H*-тиопиранов практически не изучены. В этой связи представляет интерес рассмотрение свойств родственных соединений серы с открытой цепью – алкил-виниловых тиоэфиров.

### 1.2.1 Электрофильное присоединение

Галогенирование тиопиранов может давать различные типы продуктов. В литературе имеются примеры галогенирования 3,6-дигидро-2*H*-тиопирана **77** [8] приводящего к присоединению галогена по двойной связи (схема 1.21, (1)). Для ближайшей аналогичной структуры с открытой цепью (фосфорсодержащий виниловый тиоэфир **79** [51]) описана способность к спонтанному дегидрогалогенированию до монобромпроизводного (схема 1.21 (2)). 4*H*-тиопираны **81** при взаимодействии с галогенами могут образовывать соли тиопирилия **82** [11] (схема 1.21 (3)).

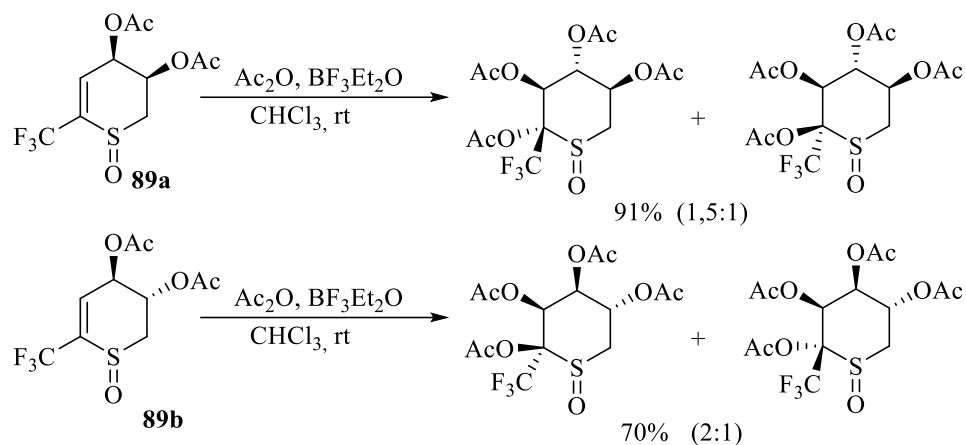


Бромирование соединений с дигидротиопирановым фрагментом (к примеру, **83**) может протекать с сохранением двойных связей [52, 53] (схема 1.22 (1)). Под действием *N*-бромсукцинимиды (NBS) на винил-фенил сульфид **85** образуются монобром-производные **86** и **87**. При избытке NBS есть вероятность образования дибромидов **88** [54] (схема 1.22 (2)). Данные о введении тиоцианато-группы в тиопирановое кольцо и винил-алкиловые тиоэферы отсутствуют.



Авторами [55] была изучена реакция Пуммерера для сульфоксидов **89**. В диапазоне температур 25-56°C перегруппировка не происходит, атака идет по двойной связи тиопиранового кольца (схема 1.23).

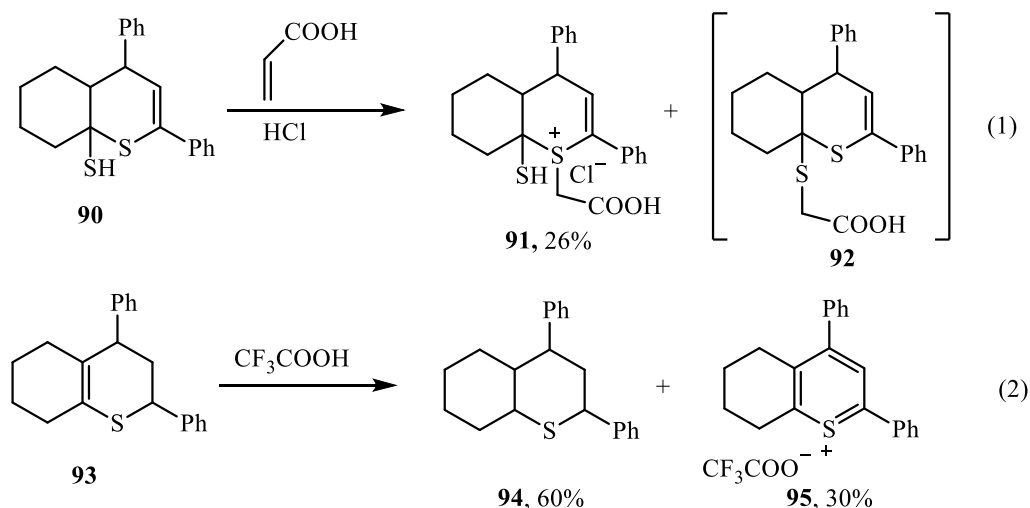
Схема 1.23



### 1.2.2 Электрофильная атака по атому серы

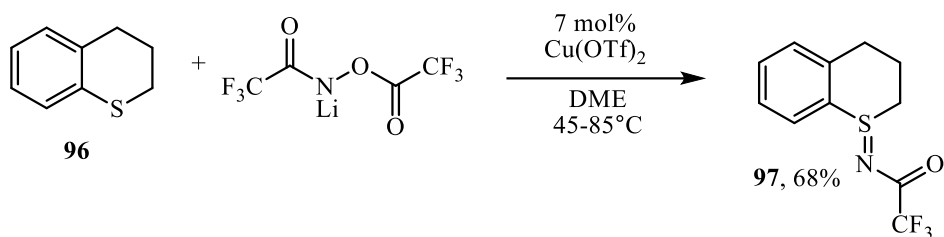
Обычно алкилирование тиопиранов приводит к тиопирилий-ионам. Описан единственный пример алкилирования 3,4-дигидро-2*H*-тиопирана по атому серы. Взаимодействие 1-меркапто-3,5-дифенил-2-тиабицикло[4.4.0]дец-3-ена **90** с акриловой кислотой в присутствии хлороводорода приводит к образованию целевого продукта **91** с небольшими выходами из-за побочной реакции по меркапто-группе (образование соединения **92**, схема 1.24) [56]. Действие трифторуксусной кислоты на тиопиран **93** приводит к диспропорционированию до сульфида **94** и соли **95** в соотношении 2:1 [57].

Схема 1.24



Взаимодействие тиохромана с литиевой солью ангидрида гидроксамовой кислоты (схема 1.25) приводит к соответствующему сульфилимину [58].

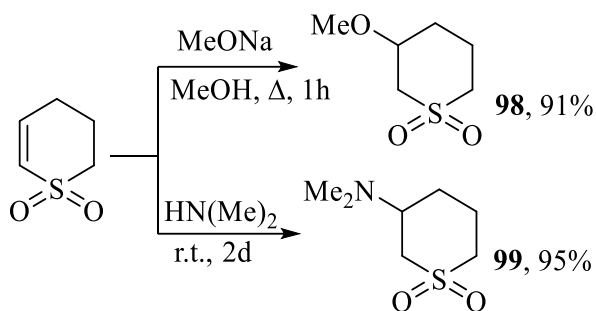
Схема 1.25



### 1.2.3 Нуклеофильное присоединение по двойной связи

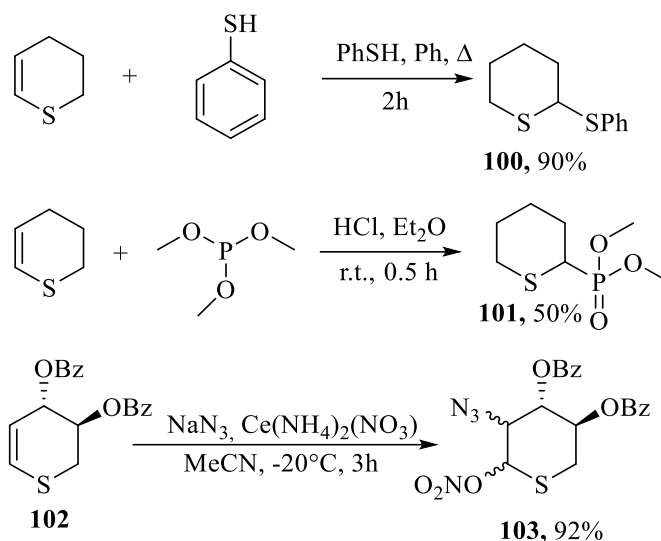
Описано несколько примеров нуклеофильного присоединения по двойной связи *S,S*-диоксида 3,4-дигидро-2*H*-тиопирана [59, 60] (схема 1.26), которые приводят к образованию 3-замещенных *S,S*-диоксидов тетрагидро-2*H*-тиопирана **98** и **99**.

Схема 1.26



Реакция 3,4-дигидро-2*H*-тиопирана с тиофенолом в бензоле [61] и триметил фосфитом в эфире [62] приводит к образованию соответствующих 2-замещенных соединений **100** и **101** (схема 1.27). Азидонитрование тиопирана **102** приводит к соответствующим 2-азидо-1-О-нитропроизводным **103** в виде смеси двух стереоизомеров [63].

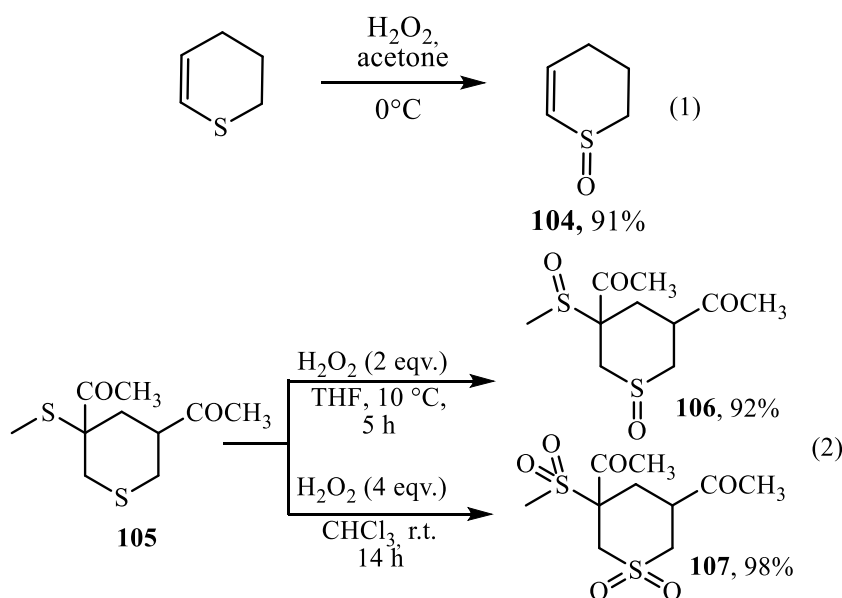




### 1.2.4 Окисление 3,4-дигидро-2H-тиопиранов

Реакция незамещённого 3,4-дигидро-2H-тиопирана с перекисью водорода в ацетоне при 0 °С приводит к образованию 3,4-дигидро-2H-тиопиран-1-оксида **104** (схема 1.28, (1)) [64]. В зависимости от количества H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> окисление тиопирана **105** может приводить как к сульфоксиду **106**, так и к сульфону **107** (схема 1.28) [65].

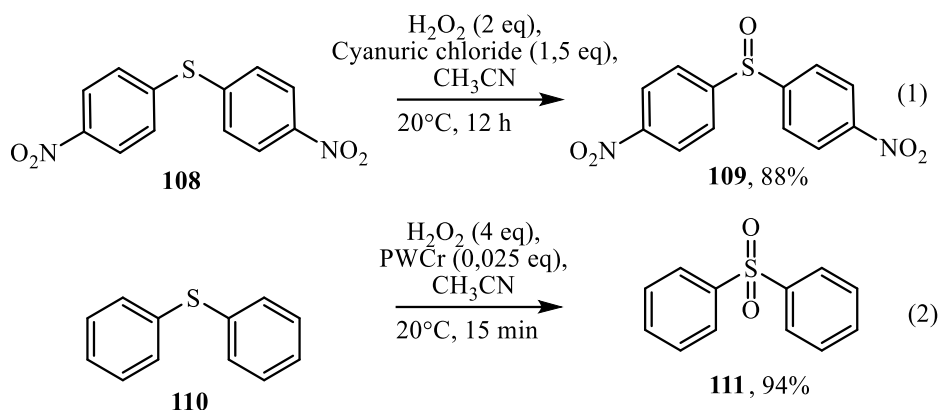
Схема 1.28



Перекись водорода вступает в реакцию с тиоэфирами медленно, поэтому необходимы активаторы реакции –металлокомплексные соединения. Окисление бис(4-нитрофенил)сульфана **108** перекисью водорода в присутствии 1,5 эквивалентов цианурхлорида дает сульфоксид **109** с выходом 5% (Схема 1.29, (1))

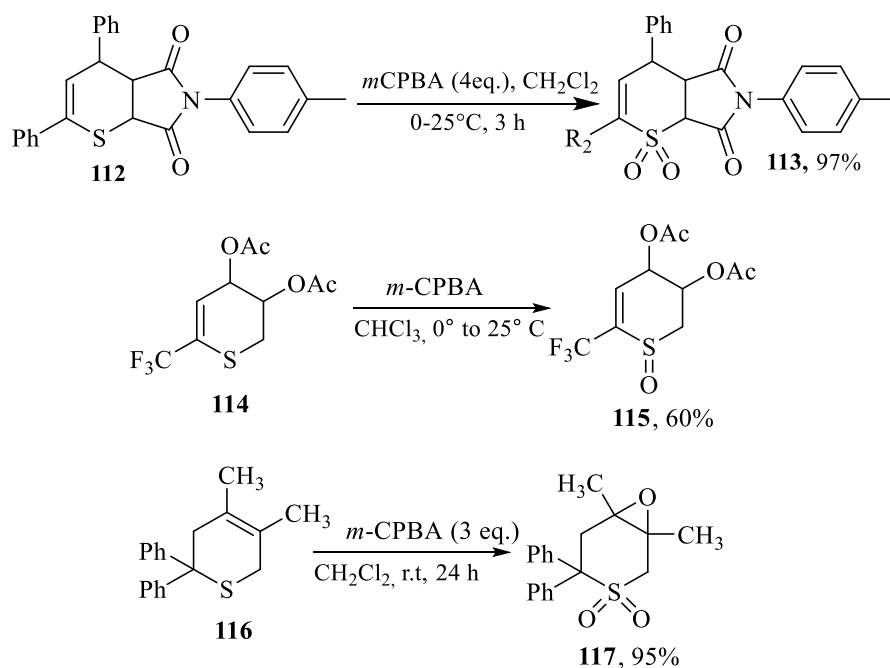
[66]. Тогда как использование в качестве катализатора окисления дифенилсульфана монозамещённого полиоксометаллата Кеггин-типа  $[(n\text{-C}_4\text{H}_9)_4\text{N}]_4[\text{PW}_{11}\text{CrO}_{39}] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  (PWCr) приводит к сульфону **111** (Схема 1.29, (2)) [67].

Схема 1.29



Окисление *N-n*-толил имида 3,4-дигидро-2*H*-тиопиран-2,3-дикарбоновой кислоты **112** четырехкратным избытком *m*CPBA (*m*-хлорнадбензойной кислоты) приводит к образованию соответствующего *S,S*-диоксида **113** [45] (схема 1.30). Тиопиран **114** под действием *m*CPBA в хлороформе образует соответствующий *S*-оксид **115** [55]. Наличие нескольких реакционноспособных центров приводит к тому, что продуктом окисления тиопирана **116** *m*CPBA является эпоксид **117** [68].

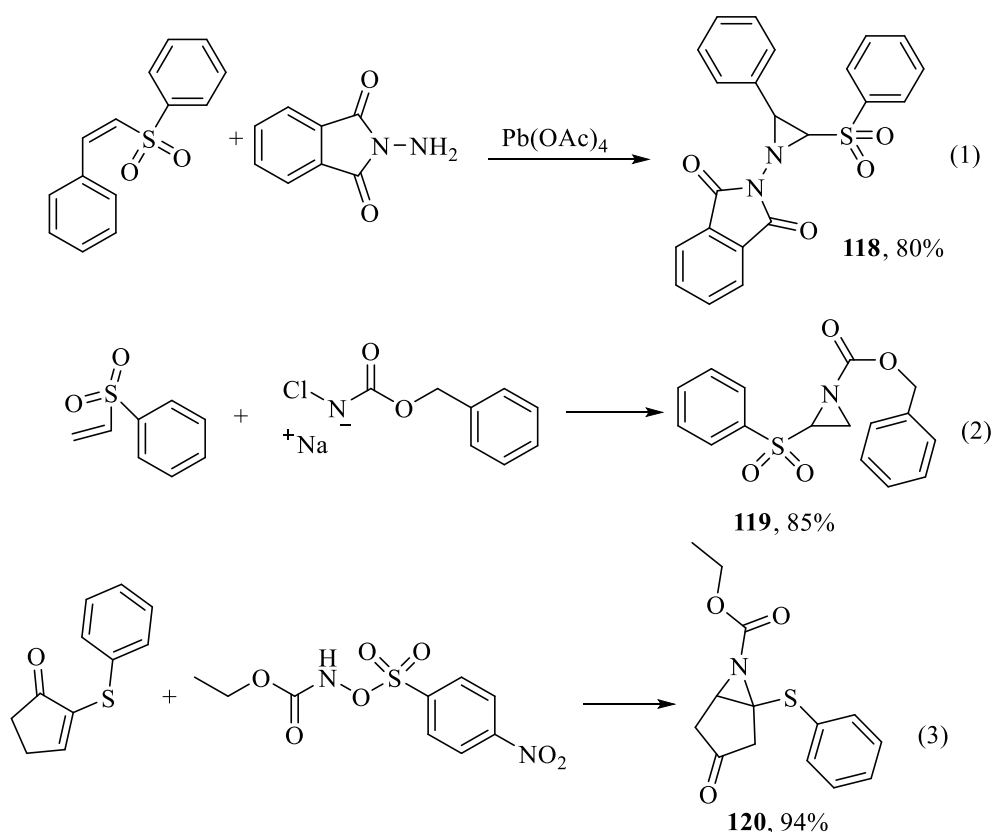
Схема 1.30



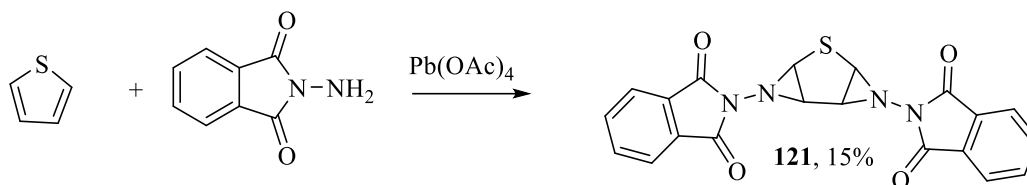
### 1.2.5 Другие реакции

Наличие двойных углерод-углеродных связей в структуре тиопиранов предполагает возможность построения азиридинового цикла путём окислительного присоединения *N*-аминосоединений, поскольку данный подход обладает достаточной универсальностью по отношению к алкенам различного рода [69]. При этом на сегодняшний день описано лишь несколько примеров азиридинования тиовиниловых эфиров, сульфонов и сульфоксидов - простейших аналогов рассматриваемых тиопирановых субстратов. В качестве азиридилирующих реагентов были использованы *N*-аминофталимид (схема 1.31, (1)) (в присутствии окислителя) [70], натриевые соли *N*-хлороалкилкарбаматов (схема 1.31, (2)) [71], арилсульфонилоксикарбаматы (схема 1.31, (3)) [72, 73], *N*-гидрокси-*N*-пивалоиланилины [74].

Схема 1.31

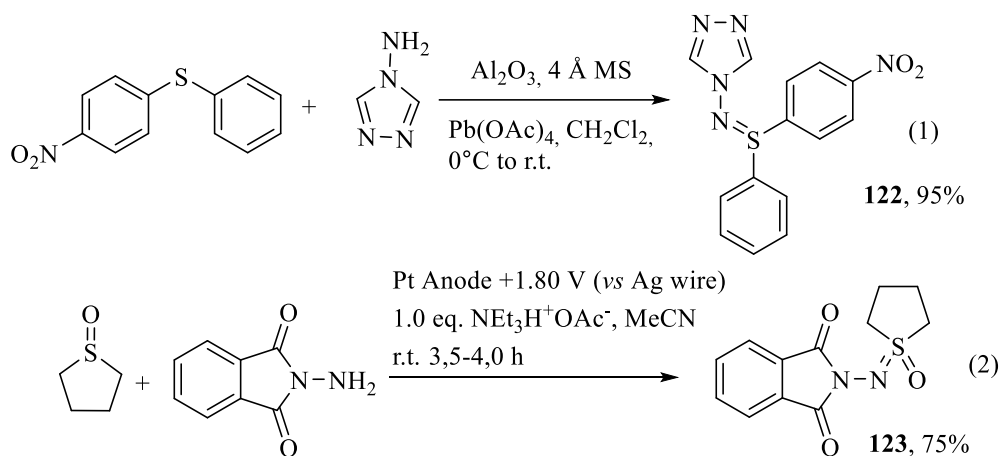


Принципиально возможно азиридинование даже тиофена с образованием производного 5-тиа-3,7-диазабицикло[4.1.0.0<sup>2,4</sup>]гептана **121** – трициклического бисазиридина (схема 1.32) [75].



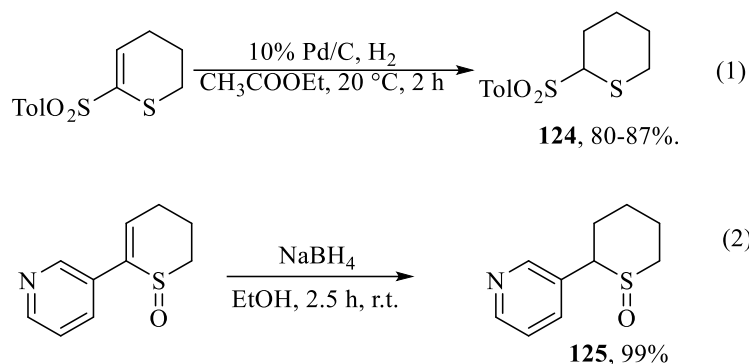
В целом, соединения, включающие азиридиновый цикл с серосодержащим заместителем при атоме углерода, достаточно стабильны, и известны некоторые другие пути их синтеза [76-82].

С другой стороны, окисление *N*-аминогетероциклов (*N*-аминофталимид [83-84], 4*H*-1,2,4-триазол-4-амин [84] в присутствии сульфидов дает продукты присоединения нитрена по атому серы – сульфимины **122** (схема 1.33, (1)). Сходным образом аминонитрены могут быть «пойманы» классической "ловушкой" секстетных частиц - диметилсульфоксидом и другими сульфоксидами, при этом образуются весьма устойчивые сульфоксимины **123** (схема 1.33, (2)) [85-90].

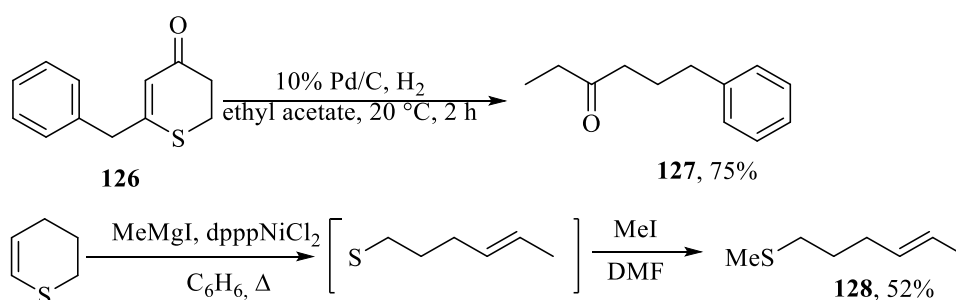


Таким образом, теоретически нитрены могут взаимодействовать с соединениями ряда 3,4-дигидро-2*H*-тиопирана по двойной связи и/или по атому серы.

Гидрирование двойной связи в 3,4-дигидро-2*H*-тиопирановом кольце легко протекает под действием различных восстанавливающих систем, например водород на палладиевом катализаторе (схема 1.34, (1)) [91] или борогидрид натрия [92] (схема 1.34, (2)).



Раскрытие цикла и десульфуризация тиопирана **126** под действием скелетного никеля приводит к преимущественному образованию кетона **127** (схема 1.35) [93]. Реакция 2,3-дигидротиопирана с реагентом Гриньяра в присутствии [1,3-бис(дифенилфосфино)-пропил]дихлорида никеля ( $\text{dpppNiCl}_2$ ) дает цис-алкен **128** [94].



В представленной главе приведен краткий обзор литературы, посвященной синтезу 3,4-дигидро-2*H*-тиопиранов различными путями. Наибольшее распространение получила реакция Дильса-Альдера в различных вариациях с использованием серосодержащих диенов или диенофилов. Из обзора видно, что сложность для диенового синтеза представляет нестабильность тиокарбонильных соединений и их склонность к образованию димеров или тримеров. Трудоемкость синтеза, необходимость использования дорогих или труднодоступных реагентов в некоторых случаях, сравнительно невысокие выходы продуктов существенно повлияли на развитие исследований в области дигидротиопиранов: стоит отметить небольшое количество работ, посвященных изучению их свойств. По этим причинам представлялось перспективным упрощение процедуры синтеза 3,4-дигидро-2*H*-тиопиранов и исследование их химических превращений.

## 2. Обсуждение результатов

Наиболее удобным из известных способов синтеза 3,4-дигидро-2*H*-тиопиранов является реакция Дильса-Альдера с использованием серосодержащих гетеродиенов (см. литобзор). Методика включает получение продуктов в две стадии: осернение соответствующего  $\alpha$ ,  $\beta$ -непредельного кетона с образованием димера тиокетона и его термолиз в присутствии диенофила (гетеро-реакция Дильса-Альдера). Очевидно, что все стадии могут быть объединены в одну при соблюдении определенных требований к участникам реакции. Однореакторный метод будет иметь ряд преимуществ перед двухстадийным: из-за отсутствия необходимости выделения и очистки промежуточных продуктов появляется возможность существенно повысить выход продукта реакции, сократить время и ресурсы на его получение.

### 2.1 Исследование взаимодействия генерируемых *in situ* $\alpha$ , $\beta$ -ненасыщенных тиокетонов в реакции Дильса-Альдера с модельными диенофилами


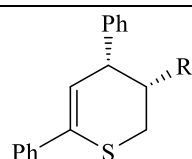
В качестве вещества, которое будет тионировать ненасыщенный кетон в условиях однореакторного синтеза, нами был выбран реагент Лавессона - легкодоступный, обладающий хорошей растворимостью в органических растворителях и работающий в мягких температурных условиях.

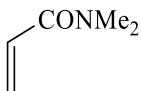
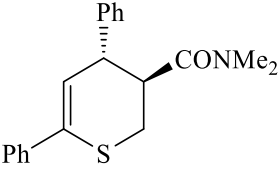
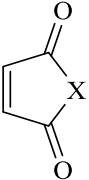
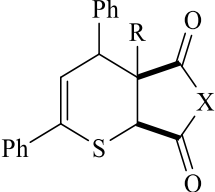

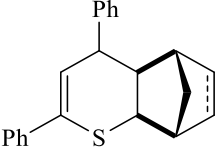

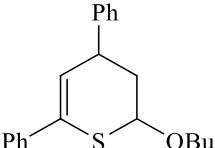
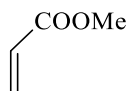
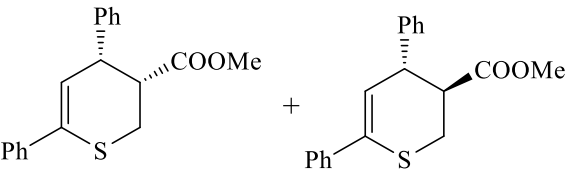
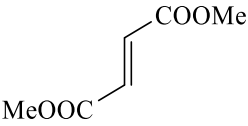
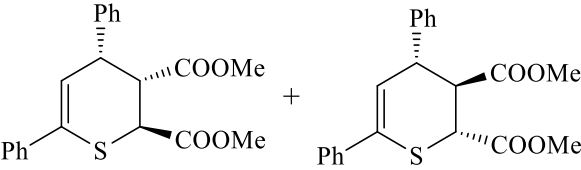
Для реакции с прямыми электронными требованиями хорошо известно, что наиболее активными диенофилами являются алкены с акцепторными группами при кратной связи, в том числе кислородсодержащие – альдегиды, кетоны, карбоновые кислоты и др. Возможность побочной реакции тионирования диенофила из-за наличия тионирующего агента в реакционной смеси подводит к необходимости тщательного подбора условий однореакторного синтеза. И первым важным фактором является температура осернения диена и диенофила. Здесь и далее приводятся данные с использованием реагента Лавессона в качестве тионирующего агента. Целенаправленно ангидриды и имиды тионировали при температуре 130°C [95] и 110°C [96] соответственно, тогда как карбонильная группа в халконах, сопряженная с двойной связью, превращается в

тиокарбонильную уже при 60-80°C [97]. И хотя никто специально не изучал температурные условия их осернения, имеющиеся в литературе данные позволяют предположить, что температурный интервал реакции получения  $\alpha, \beta$ -ненасыщенных тиокетонов находится гораздо ниже, что позволяет вводить диенофил на стадии осернения и открывает путь к одnoreакторному синтезу. В ходе эксперимента нами был подобран температурный режим: 70-75°C, позволяющий избежать образования большого количества побочных продуктов и осмоления реакционной смеси.

Вторым фактором, оказывающим влияние на возможность тионирования реагентом Лавессона диена и диенофила, является отсутствие в молекуле нуклеофильных центров: гидроксильных, тиольных и амино-групп, способных образовывать нереакционноспособные 5 и 6-ти членные S, P – содержащие гетероциклы с реагентом Лавессона [45]. В таблице 2.1 приведена краткая сводка по диенофилам, которые были использованы в двухстадийном синтезе производных 3,4-дигидро-2*H*-тиопирана. На основе этих данных нами были выбраны модельные диенофилы для проверки возможности осуществления одnoreакторного синтеза с их участием.

**Таблица 2.1.** Обзор 3,4-дигидро-2*H*-тиопиранов, полученных двухстадийным методом [40, 44-48]

Номер	Диенофил	Продукт	Выход
	 R = CN, Ph, COMe, CHO		
1		R = CN	44%
2		R=Ph	24%
3		R = COMe	81%;
4		R = CHO	55%

5			76%
			
6	X = O, R = H		10%
7	X = O, R = Me		2%
8	X = N-p-Tol, R = H		90%
9			9%
10			2%
11			17%
12			53%+15%
13			76%+22%

### 2.1.1 Взаимодействие $\alpha$ , $\beta$ -ненасыщенных тиокетонов с производными малеиновой кислоты

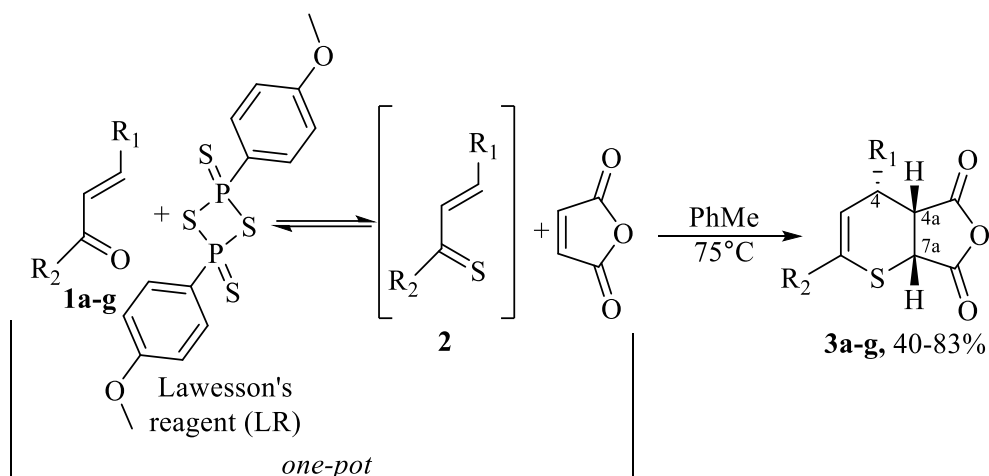
Наиболее интересными диенофилами из таблицы 1 для нас оказались производные малеиновой кислоты: выход аддукта с малеиновым ангидридом составлял всего 10%, тогда как выход имида близок к количественному.

Эксперименты показали, что реакция халкона, реагента Лавессона и малеинового ангидрида в течении 2-4 часов приводит к образованию ангидрида



3,4-дигидро-2*H*-тиопирановой кислоты **3** с хорошими выходами (схема 2.1, таблица 2.2).

Схема 2.1



**Таблица 2.2.** Выходы ангидридов 3,4-дигидро-2*H*-тиопиран-2,3-дикарбоновой кислоты **3** (толуол, 75°C, 1:реагент Лавессона:диенофил = 1:0,5:1, 4 ч)

Номер соединения	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Выход, %
<b>3a*</b> , **	Ph	Ph	83
<b>3b**</b>		Me	58
<b>3c</b>		<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	55
<b>3d</b>		<i>p</i> -Br C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	64
<b>3e</b>		<i>p</i> -Tol	40
<b>3f**</b>		<i>m</i> -NO <sub>2</sub> - C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph
<b>3g</b>	Furyl	Ph	40

\*лит. [44], выход <10%, масло

\*\*контроль ТСХ, время реакции 2 часа

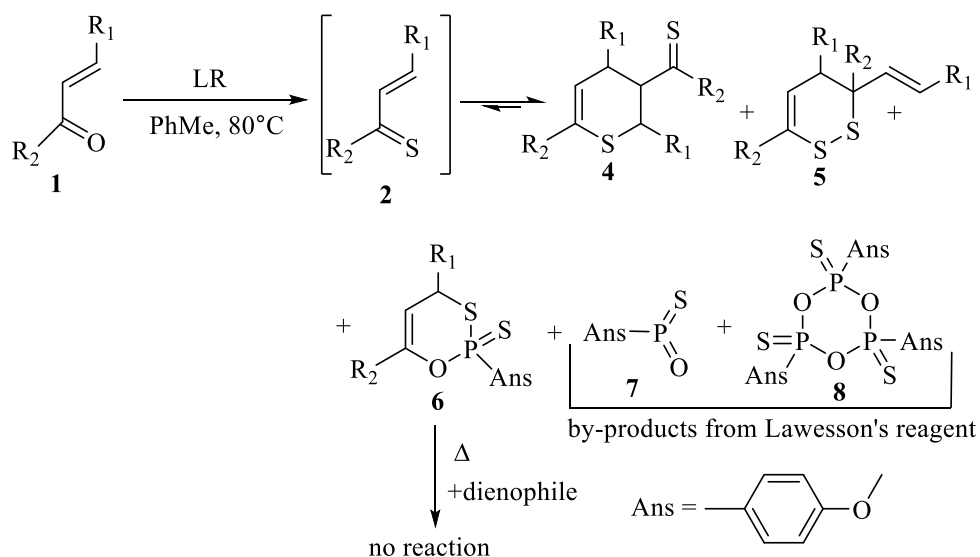
В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H характеристичным сигналом является сигнал протона Н-3 при двойной связи тиопиранового цикла, сдвинутый в область слабого поля из-за эффекта сопряжения и представляющий собой дублет в области 6.8-7.1 м.д. с константой *J* = 5.3 Гц. В спектрах ЯМР <sup>13</sup>C характеристичными являются сигналы,

отвечающие алифатическим атомам углерода тиопирана: три третичных атома углерода СН-4а, 4, 7а на 52.6, 46.2 и 45.2 м.д. соответственно.

Образование цис-аддукта подтверждается величиной КССВ между протонами Н-4а и Н-7а ( $J = 9.6 - 9.9$  Гц). Стереохимический результат реакции обусловлен образованием энергетически более выгодного эндо-переходного состояния в соответствии с правилом «накопления ненасыщенности». Мягкие условия одnoreакторного синтеза приводят к селективному образованию кинетически контролируемого «эндо»-аддукта. Аналогично ведут себя 1-фенилбутadiен [98] и метил 2-бутендитиоат [99] в реакции с малеиновым ангидридом, приводя к соответствующим аддуктам цис-присоединения. Значение КССВ протонов Н-4а и Н-4 ( $J = 5.2-5.4$  Гц) указывает на их цис-расположение [45].

Стоит отметить, что использование избытка тионирующего агента (более 0.6 экв. по отношению к диену) приводит к осмолению реакционной смеси и увеличению побочных продуктов (схема 2.2): димеров тиохалкона **4** и **5** [40], оксатиафосфина **6** [97], не способного к термолизу и реакции с диенофилами. Оксид (4-метоксифенил)(тиооксо)фосфина **7** также осложняет выделение продукта реакции, образуя тример **8** [100].

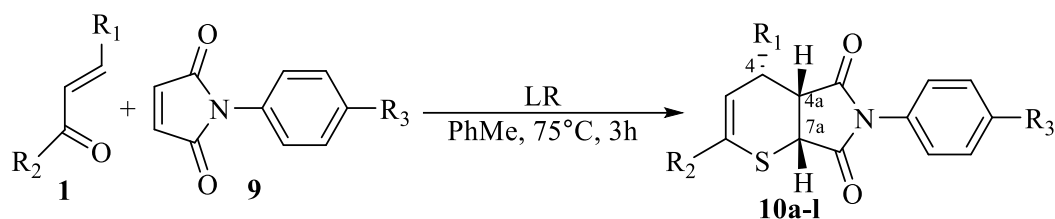
Схема 2.2



Реакция  $\alpha$ ,  $\beta$ -ненасыщенных тиокетоноров с *N*-арил малеимидами **9** приводит к образованию аддуктов **10** (схема 2.3, таблица 2.3). Результаты этого исследования представлены в статье [101]. Мы не видим ожидаемой зависимости между

радикалами и выходом соединений, так как низкие выходы некоторых аддуктов связаны с потерями на стадии выделения.

Схема 2.3



**Таблица 2.3.** Выходы *N*-арилимидов 3,4-дигидро-2*H*-тиопиран-2,3-дикарбоновой кислоты **10** (толуол, 75°C, **1**:реагент Лавессона:диенофил = 1:0,5:1, 3 ч)

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

\*лит. [45], 90%

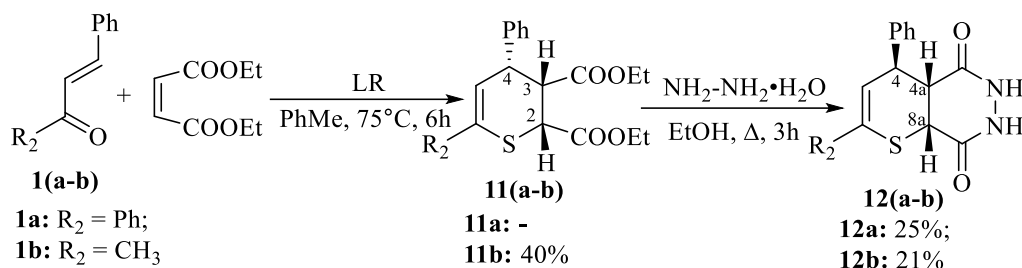
\*\*контроль ТСХ, время реакции 1 час

В ЯМР <sup>1</sup>H спектре сигнал протона Н-4 выходит триплетом с центром 3.8-4.0 м. д. с константой около 5 Гц. Сигналы протонов Н-4а и Н-7а выходят дублетом дублетов в диапазоне 3.91-4.26 м.д. и дублетом на 4.65-4.81 м.д. соответственно.

Стереохимия соединений (цис-присоединение) аналогична описанной выше для соединений **3a-g**.

Однореакторный синтез  $\alpha$ ,  $\beta$ -ненасыщенного кетона, реагента Лавессона и диэтилового эфира малеиновой кислоты дает продукта реакции (схема 2.4), однако его отделение от димеров тиохалкона представляет серьезную проблему. Анализ соединения **11a** осуществляли превращением его в циклический гидразид **12** (схема 2.4), стоит отметить что соединения содержащие 4a,5,6,7,8,8a-гексагидро-4H-тиопирано[2,3-d]пиридазиновый фрагмент получены нами впервые. Примечательно, что в эфире **11b** протоны H-4 и H-4a находятся в цис-положении ( $J = 5.2$  Гц), а в гидразиде **12b** в транс-положении ( $J = 10.7$  Гц).

Схема 2.4



Можно предположить, что изменение стереоконфигурации протонов H-4 и H-4a происходит под действием гидразина с участием наиболее кислого протона H-2. В ЯМР <sup>1</sup>H спектре эфира хим. сдвиги протонов H-4 и H-2 находятся на 4.0 и 3.9 м.д. соответственно, в значительно более кислой области в сравнении с протоном H-3.

### 2.1.2 Взаимодействие $\alpha$ , $\beta$ -ненасыщенных тиокетонов с циклическими диенофилами

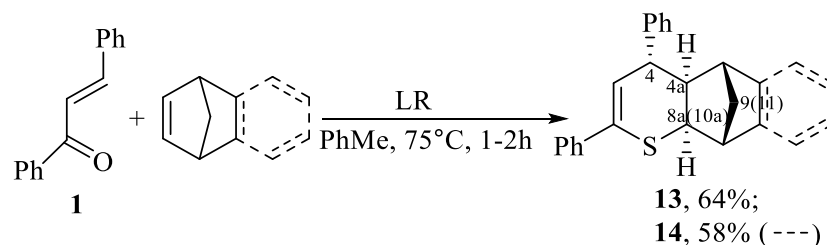
Продуктом взаимодействия халкона **1** с норборненом и реагентом Лавессона является аддукт **13** (схема 2.5). Применение разработанного однореакторного метода синтеза позволило значительно увеличить выход целевого тиопирана с 9% (лит. [44]) до 64%, спектральные характеристики совпали с приведенными в литературе. В структуре **13** наличие дальнего W-образного взаимодействия между протонами H-4a и H-9 ( $J = 1.4$  Гц) и H-8a и H-9 ( $J = 1.9$  Гц) указывает на селективное образование экзо-аддукта реакции Дильса-Альдера, что совпадает с

литературными данными по анализу продукта, полученного из димера тиохалкона. Значение КССВ  $J_{4,4a} = 10.6$  Гц отвечает транс-расположению этих протонов.

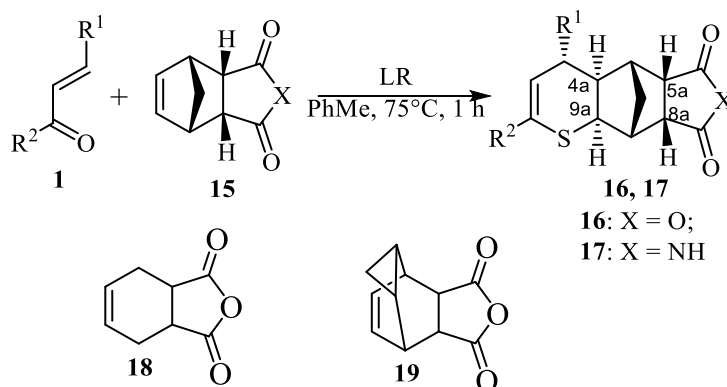
Реакция халкона, реагента Лавессона с 1,4-дигидро-1,4-метанофталином приводит к образованию продукта **14** с выходом 58% (схема 2.5). Стереохимия соединения (экзо-аддукт, транс-расположение протона Н-4) совпадает с описанной выше для соединения **13** ( $J_{4a,9} = 1.4$  Гц и  $J_{8a,9} = 1.9$  Гц,  $J_{4,4a} = 10.9$  Гц), что указывает на высокую стереоселективность процесса.

Для диенового синтеза характерно, как правило, *эндо*-переходное состояние. Однако в данном случае наблюдается селективное образование *экзо*-аддукта. Наблюдаемый стереохимический эффект обусловлен меньшей энергией активации и соответственно меньшей деформацией для молекулы, необходимой для достижения *экзо*-переходного состояния, и неоднократно был изучен в том числе для реакций диенового синтеза [102]. Реакция подчиняется кинетическому контролю.

Схема 2.5



Использование ангидрида 5-норборнен-2,3-дикарбоновой кислоты **15** с  $\alpha,\beta$ -ненасыщенным кетоном **1** и реагентом Лавессона позволяет получить тетрациклические ангидриды **16a–c** (схема 2.6, таблица 2.4). Результаты этого исследования представлены в статье [103]. В аналогичных условиях были получены и соответствующие имиды **17**.



**Таблица 2.4.** Выходы производных 4а,5,6,7,8,8а-гексагидро-4Н-5,8-матенотиохромен-6,7-дикарбоновой кислоты **16**, **17** (толуол, 75°C, 1:реагент Лавессона:диенофил = 1:0,5:1, 1 ч)

Номер соединения	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	X	Выход, %
<b>16a</b>	Ph	Ph	O	90
<b>17a</b>			NH	55
<b>16b</b>	Ph	Me	O	60
<b>16c</b>	Furyl	Ph	O	70
<b>17c</b>			NH	40

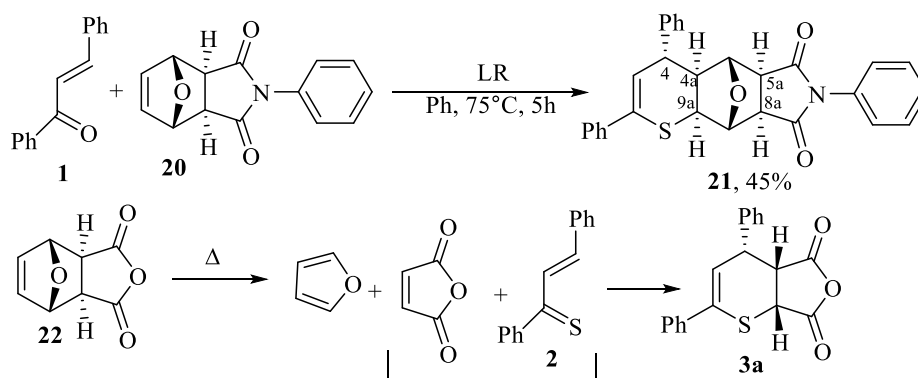
Отнесение сигналов в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H и ЯМР <sup>13</sup>C ангидрида **16a** было установлено методами двумерной спектроскопии <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY, <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H NOESY, <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC. Наличие дальнего W-образного взаимодействия между протонами Н-4а и Н-10 ( $J = 1.0$  Гц) и Н-9а и Н-10 ( $J = 0.9$  Гц) указывает на селективное образование *экзо*-аддукта реакции Дильса-Альдера, КССВ между протонами Н-5а и Н-8а  $J = 9.9$  Гц подтверждает сохранение *эндо*-ориентации ангидридного цикла. Значение КССВ  $J_{4,4a} = 10.5$  Гц отвечает транс-расположению этих протонов.

Аналогичная реакция ангидридов 4-циклогексен-1,2-дикарбоновой кислоты **18** и трицикло[3.2.2.0<sub>2,4</sub>]нон-8-ен-6,7-дикарбоновой кислоты **19** не приводит к образованию ожидаемых тиопиранов даже при повышении температуры до 110°C. Основным продуктом реакции в этом случае является 4Н-оксатиафосфинин **6**.

Взаимодействие халкона, реагента Лавессона и имида 7-оксабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой кислоты **20** дает аддукт **21** с выходом 45%, тогда как реакция тиохалкона и ангидрида 7-оксабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой кислоты **22** приводит к ангидриду **3a** из-за ретродиенового распада диенофила даже при понижении температуры реакции до 50°C (схема 2.7).

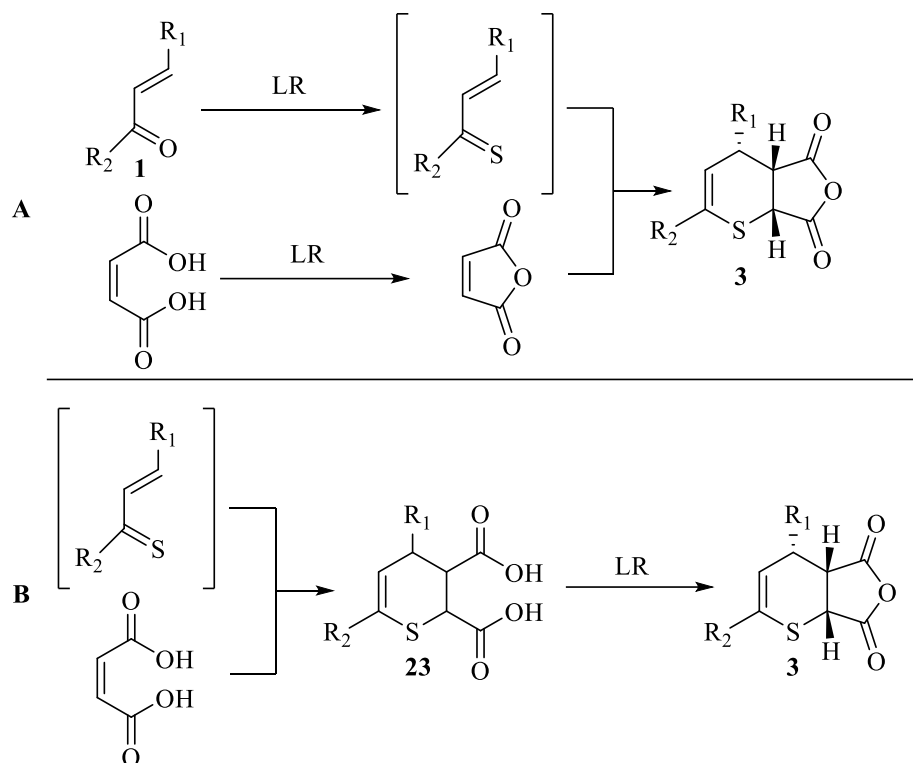
Стереоструктура имида **21** представлена на схеме 2.7. КССВ между протонами Н-4а и Н-9а составляет  $J = 7.9$  Гц, что указывает на селективное экзo-присоединение, КССВ между протонами Н-5а и Н-8а  $J = 7.1$  Гц подтверждает сохранение экзo-ориентации имидного цикла под влиянием мостикового кислорода. Значение КССВ  $J_{4,4a} = 10.6$  Гц отвечает транс-расположению этих протонов.

Схема 2.7



### 2.1.3 Взаимодействие $\alpha$ , $\beta$ -ненасыщенных тиокетонов с непредельными кислотами

Нами показано [103], что трёхкомпонентная реакция халконов **1**, реагента Лавессона и малеиновой кислоты приводит к ангидридам 2,4-диарил-3,4-дигидро-2H-тиопиран-2,3-дикарбоновой кислоты **3**. Их образование возможно двумя путями (схема 2.8): циклизация малеиновой кислоты в ангидрид с последующей реакцией Дильса-Альдера (путь **A**); или же циклоприсоединение с образованием 3,4-дигидро-2H-тиопиран-2,3-дикарбоновой кислоты **2** и внутримолекулярная дегидратация под действием реактива Лавессона (путь **B**).



В контрольном эксперименте мы выдерживали реагент Лавессона с малеиновой кислотой 8 ч при 80°C. Следов малеинового ангидрида не было обнаружено, тогда как 3,4-дигидро-2*H*-тиопиран-2,3-дикарбоновая кислота **23** превращается в ангидрид под действием реактива Лавессона уже при комнатной температуре в течение 30 минут. Таким образом, путь **B** представляется более вероятным для образования ангидрида **3**. Реакция с различными непредельными кетонами приводит к образованию целевых бициклов **3** с выходами 22-54% (таблица 2.5).

**Таблица 2.5.** Выходы ангидридов **3**, полученных одnoreакторным синтезом с использованием малеиновой кислоты

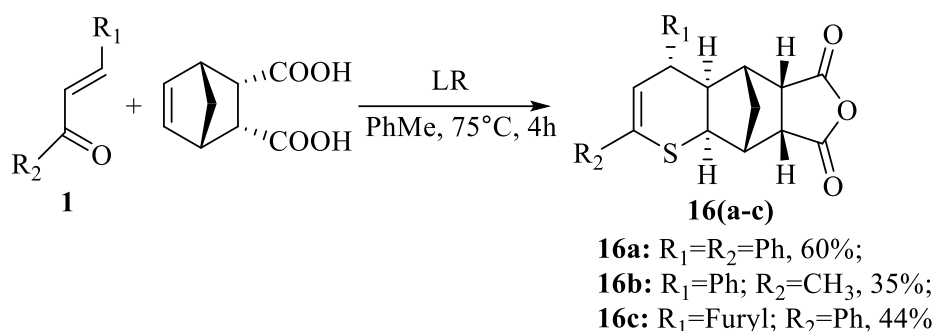
Номер соединения	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Выход, %
<b>3a</b>	Ph	Ph	27
<b>3b</b>		Me	22
<b>3c</b>		<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	45
<b>3d</b>		<i>p</i> -BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	54



<b>3e</b>		<i>p</i> -Tol	22
<b>3f</b>	<i>m</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	31

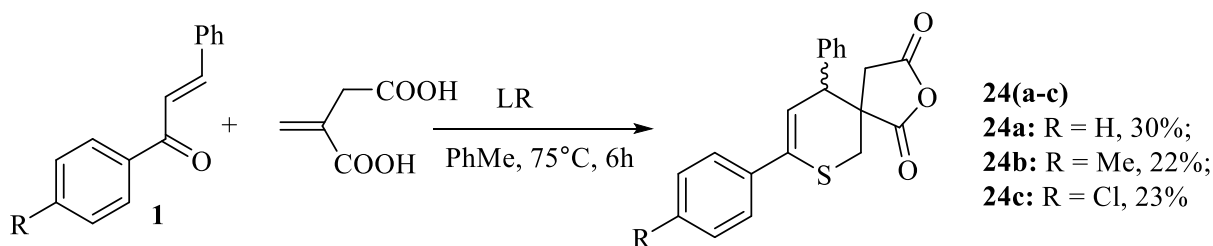
В данном превращении могут быть использованы и другие непредельные кислоты. Продуктом взаимодействия 5-норборнен-2,3-дикарбоновой кислоты с ненасыщенным кетоном **1** и реагентом Лавессона является тетрациклический ангидрид **16** (схема 2.9). В этом случае могут реализоваться оба механизма, т.к. исходная кислота превращается [104] в ангидрид уже при 70°C.

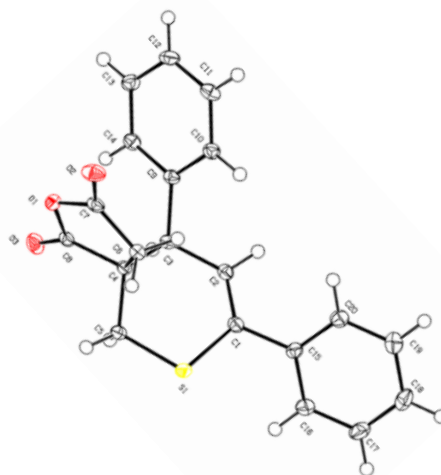
Схема 2.9



Трехкомпонентная реакция халкона **1**, реагента Лавессона с итаконовой кислотой позволяет получить спироциклические ангидриды, содержащие дигидротиопирановый фрагмент **24(a-c)** (схема 2.10). В области сильного поля ЯМР <sup>1</sup>H спектра соединения **24a** хорошо видно 2 группы сигналов: дублеты на 3.78 м.д. и 2.96 м.д. с общей константой *J* = 13.1 Гц и мультиплет интенсивностью в 2 протона на 2.95-3.13 м.д., что соответствует двум вторичным атомам углерода – Н-4 и Н-6. Удалось выделить один стереоизомер **24a**, строение которого подтверждено РСА (рисунок 1).

Схема 2.10

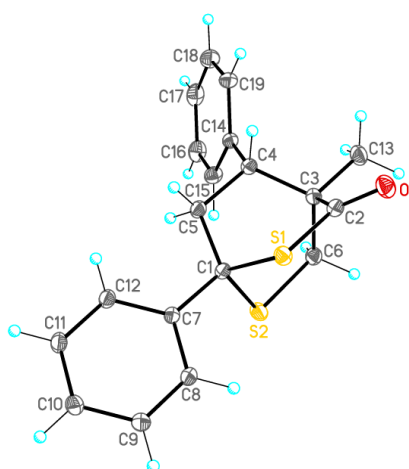
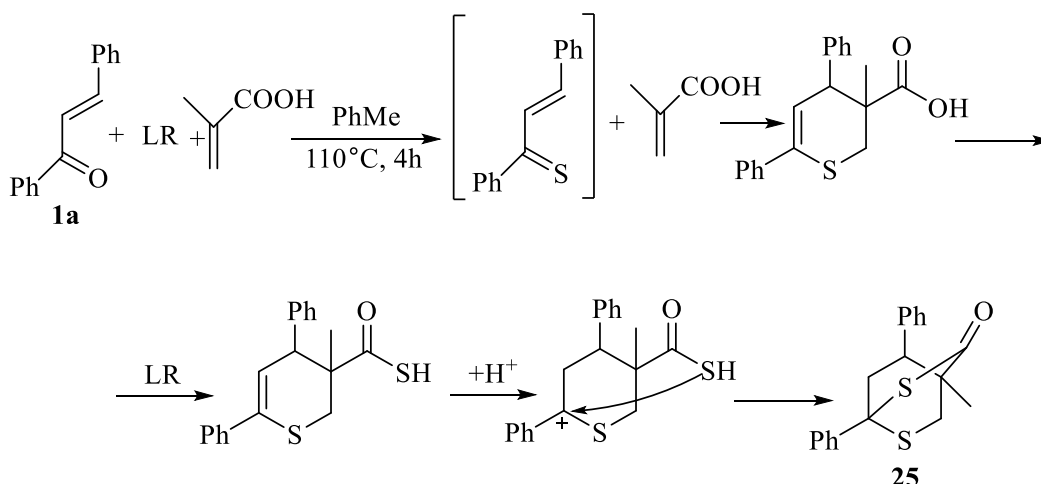




**Рисунок 1.** Молекулярная структура соединения **24a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

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 2.1).

В то время как использование акриловой кислоты приводит к образованию смеси сложноразделимых продуктов, метакриловая кислота реагирует с дифенилхалконом **1a** и реагентом Лавессона при  $110^\circ\text{C}$  и приводит к производному дитиабицикло[2.2.2]октан-3-она **25** (схема 2.11, рисунок 2). В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  этого тиолактона отсутствует сигнал олефинового протона около 6 м.д., а в его ИК спектре присутствует новая характеристическая полоса  $1668\text{ cm}^{-1}$ , отвечающая группировке  $\text{S}-\text{C}=\text{O}$ . Образование продукта **25** представлено на схеме 2.11 и включает в себя осернение кетона, последующий диеновый синтез, завершающийся образованием кислоты, которая в условиях реакции, взаимодействуя с реагентом Лавессона, тионируется и вступает во внутримолекулярную циклизацию. Мы предполагаем, что протонирование происходит под действием побочных продуктов от реакции осернения реагентом Лавессона.



**Рисунок 2.** Молекулярная структура соединения **25** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

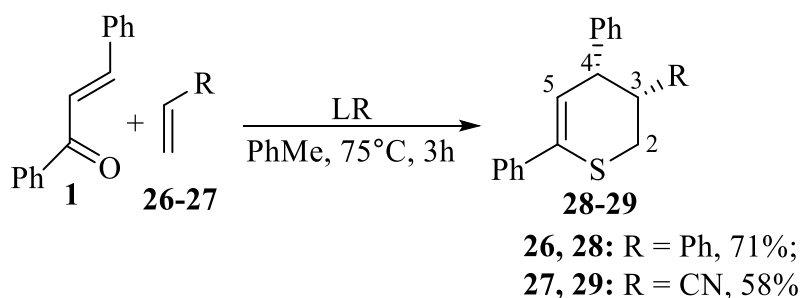
#### 2.1.4 Взаимодействие $\alpha$ , $\beta$ -ненасыщенных тиокетонов с акрилонитрилом, стиролом, бензальдегидом и их аналогами

Описаны производные 3,4-дигидро-2*H*-тиопирана, полученные взаимодействием димера тиохалкона с акрилонитрилом (выход 44%, [44]) или стиролом (выход 24%, [45]). Применение разработанного нами одnoreакторного метода позволило увеличить выходы продуктов до 58% и 71% соответственно (схема 2.12). При этом была значительно упрощена процедура очистки целевого соединения с применением перекристаллизации из этанола вместо трудоемкой колоночной хроматографии.

На направление присоединения молекулы стирола в соединении **28** указывает мультиплетность сигналов протонов (дублет и триплет) у С-2 в ЯМР  $^1\text{H}$

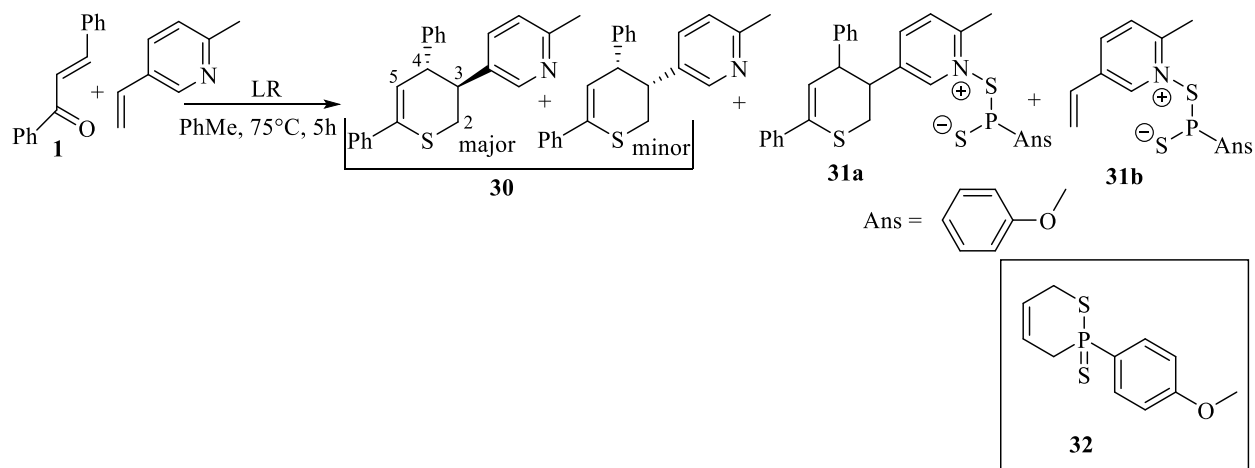
спектре. Значение КССВ протонов Н-3 и Н-4 ( $J = 4.8$  Гц в соединении **28** и  $J = 4.9$  Гц в соединении **29**) указывает на их цис-расположение.

Схема 2.12



Описано лишь несколько тиопиранов, содержащих пиридиновый фрагмент [105] Введение в одnoreакторный синтез 5-винил-2-метил-пиридина осложняется образованием побочных продуктов – бетаинов **31** (схема 2.13) [106], поэтому выход целевого тиопирана составил всего 15 %. В ЯМР  $^1\text{H}$  спектре 3,4-дигидро-2H-тиопирана **30** присутствуют два сигнала протона при Н-5 на 6.27 м.д. ( $J = 6.0$  Гц, около 20%) и 6.17 м.д. ( $J = 3.3$  Гц, основной), что указывает на образование смеси двух эпимеров. Значение КССВ между протонами Н-3 и Н-4 ( $J = 8.9$  Гц) в основном эпимере указывает на их транс-расположение, тогда как в другом стереоизомере цис-расположение ( $J_{3,4} = 4.6$  Гц). В обоих соединениях присутствует геминальная КССВ протонов у С-2 ( $J = 12.6$  или 12.2 Гц), а также одинаковая мультиплетность протонов Н-2 (дублет и триплет), что доказывает наличие примеси эпимера, а не структурного изомера.

Схема 2.13



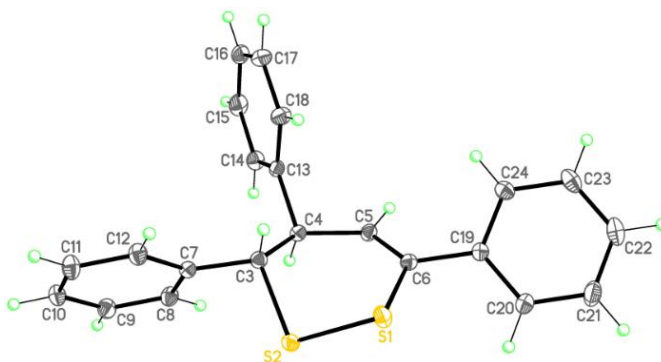
Алкены, не содержащие акцепторных групп (гексен-1, гептен-2) не реагируют с тиобензальдегидом (толуол, 75-110°C, 10ч). Из реакционной смеси были выделены димеры тиохалкона и оксид (4-метоксифенил)(тиооксо)фосфина **7**. Образование последнего объясняется увеличением температуры и продолжительности реакции.

Попытка использования дивинила в одnoreакторном синтезе в качестве диенофила привела к образованию не описанного ранее 2-(4-метоксифенил)-3,6-дигидро-1,2-тиафосфин 2-сульфида **32** с выходом 70%.

Введение транс-стильбена в реакцию с тиохалконом не дает аддукта реакции 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 [107].

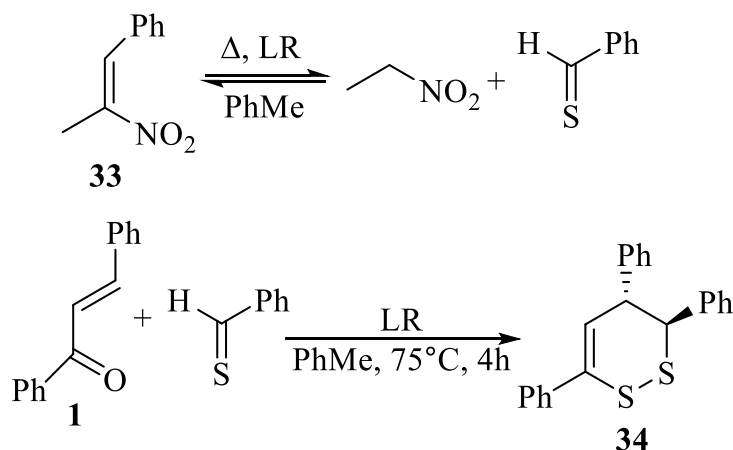
Диеновый синтез тиохалкона и тиобензальдегида, где оба компонента генерируются *in situ*, осложняется большим количеством побочных продуктов димеризации, из-за чего целевой 3,4,6-трифенил-3,4-дигидро-1,2-дитиин **33** (рисунок 3) был выделен с выходом 6% (толуол, 75°C, 6ч).

Стоит отметить, что нами впервые продемонстрировано образование 3,4-дигидро-1,2-дитиинового фрагмента реакцией двух различных  $\alpha$ ,  $\beta$ -тиокетонов, тогда как описанные соединения были получены только в результате димеризации.



**Рисунок 3.** Молекулярная структура соединения **34** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

Реакция между халконом, реагентом Лавессона и 1-фенил-2-нитропропеном **33** также приводит к образованию соединения **34** (схема 2.14).



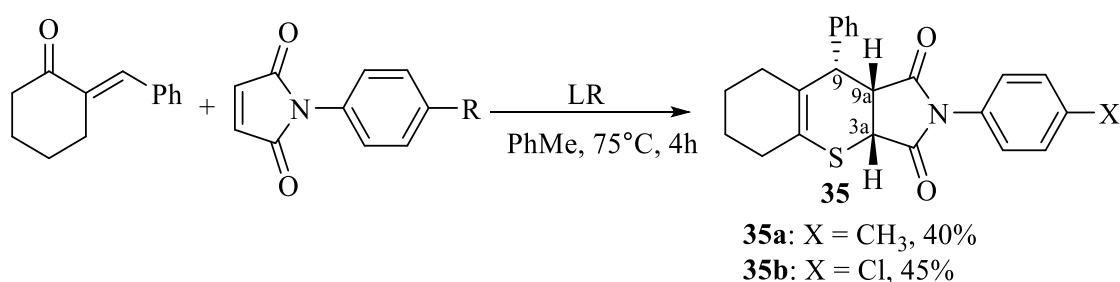
Экспериментально показано, что распад **33** под действием реагента Лавессона (или  $\text{P}_4\text{S}_{10}$ ) в отсутствие бензальацетофенона не протекает. Основываясь на этом, можно предположить что в качестве катализатора выступает побочный продукт осернения реагентом Лавессона – оксид (4-метоксифенил)(тиооксо)фосфина **7**.

### 2.1.5 Варьирование структуры диенов

Высокая реакционная способность непредельных тиоальдегидов препятствует их выделению в мономерной форме, в частности, осложняет их использование в диеновом синтезе. Попытка использования коричневого альдегида (тиоальдегид – диен) в одnoreакторном синтезе с реагентом Лавессона и *n*-толилмалеимидом привела к сложной смеси веществ (ТСХ).

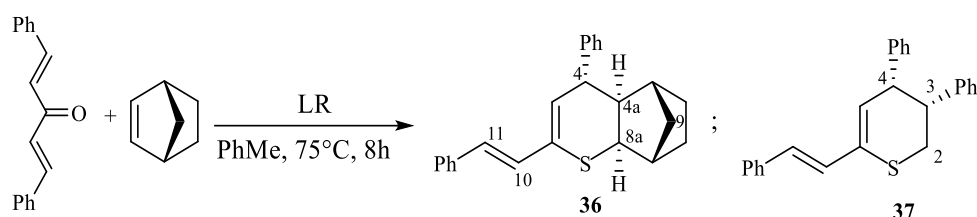
Использование 2-бензилиденциклогексан-1-она, реагента Лавессона и *N*-арил малеимидов позволяет получить соответствующие аддукты **35**, содержащие 3,4-дигидро-2*H*-тиопирановый фрагмент (схема 2.15). Стереохимия аддуктов совпадает с соединениями **3** и **10** ( $J_{3a,9a} = 8.7$  Гц,  $J_{9,9a} = 5.4$  Гц).

Схема 2.15

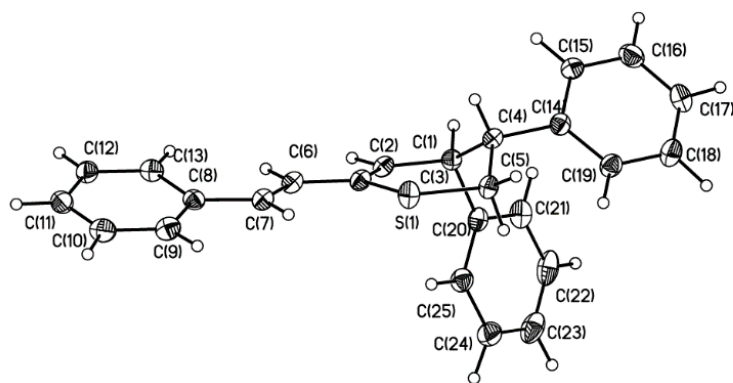


Реакция дибензилиденацетона, реагента Лавессона и норборнена дает аддукт **36** с сохранением системы кратных связей даже при использовании двойного избытка диенофила. Результаты этого исследования представлены в статье [108]. Аналогично протекает и реакция со стиролом с образованием продукта **37** (схема 2.16). Полное отнесение сигналов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **36** и **37** установлено методами  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC спектроскопии (см. приложение 1).

Схема 2.16



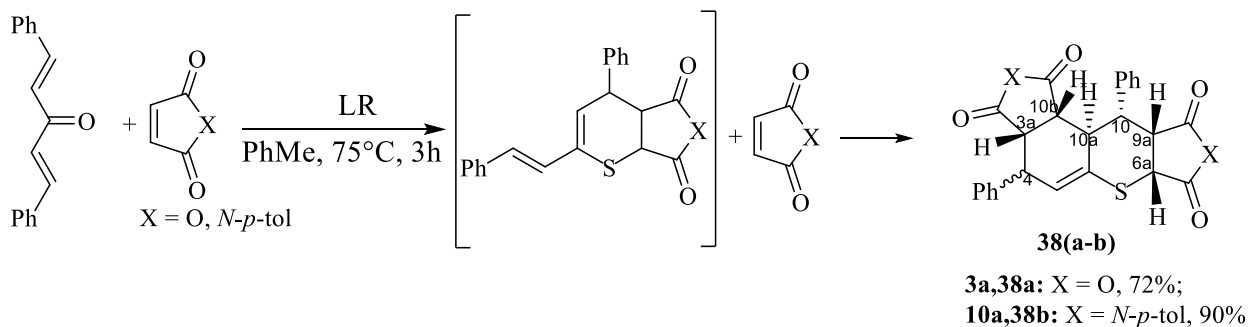
Критерием установления стереохимии молекул служили величины констант спин-спинового взаимодействия (КССВ). В структуре **36** наличие дальнего W-образного взаимодействия между протонами Н-4а и Н-9 ( $J = 1.4$  Гц) и Н-8а-Н-9 ( $J = 1.5$  Гц) указывает [109] на селективное образование экзо-аддукта реакции Дильса-Альдера, что совпадает с литературными данными [49]. Значение КССВ  $J_{4,4a} = 10.8$  Гц отвечает транс-расположению этих протонов, а величина  $J_{10,11} = 15.7$  Гц отвечает транс-расположению протонов двойной связи. Направление присоединения молекулы стирола и местоположение фенильного кольца по отношению к атому серы в соединении **37** доказывается наличием в ЯМР  $^1\text{H}$  спектре метиленовых протонов 2- $\text{CH}_2$ , имеющих кросспики с атомом углерода на 142.3 м.д. в  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC спектре. Значение КССВ  $J_{3,4} = 4.7$  Гц указывает на цис-расположение этих протонов. Дополнительно строение молекулы подтверждено РСА, представленным на рисунке 4.



**Рисунок 4.** Молекулярная структура соединения **37** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

С малеиновым ангидридом и *N*-(*n*-толил)малеинимидом реакция протекает до образования продуктов двойной реакции Дильса-Альдера (схема 2.17).

Схема 2.17



Трёхстадийная домино-реакция включает в себя стадии тионирования, гетеро- (HAD) и карбо- (CAD) реакции Дильса-Альдера. Стереохимический результат (спектры ЯМР соединения **38** представлены в приложении 1) присоединения первой молекулы диенофила (образование цис-аддукта, см. схему 2.14) подтверждается величиной КССВ протонов Н-9а и Н-6а ( $J = 10.2$  Гц для соединения **38a** и  $J = 9.3$  Гц для соединения **38b**). Значение КССВ протонов Н-9а и Н-10 ( $J = 3.8$  Гц для соединения **38a** и  $J = 3.3$  Гц для соединения **38b**) указывает на их цис-расположение [45], а КССВ протонов Н-10 и Н-10а ( $J = 12.8$  Гц для соединения **38a** и  $J = 12.0$  Гц для соединения **38b**) подтверждает их транс-расположение. Сигналы протонов Н-10b и Н-4 в ЯМР  $^1\text{H}$  спектре имеют вид мультиплетов, что не позволяет говорить о стереоселективности второй реакции диенового синтеза. Однако, учитывая стереохимический результат подобной реакции диенового синтеза с такой же системой связей (см. схема 1.19, получение

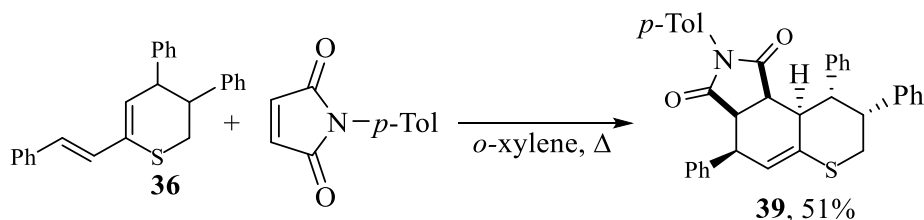


соединения **51**) можно предположить, что диенофил ориентируется на манер «эндо»-атаки по отношению к менее замещенной части молекулы.

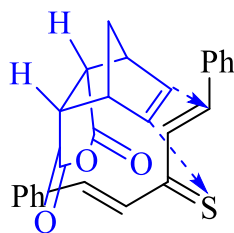
Интересен наблюдаемый феномен. Если продукты домино-реакции Дильса-Альдера **38** были выделены в качестве основных и при эквимолярном соотношении реагентов при температуре реакции 75°C, то реакция с участием норборнена и стирола заканчивается образованием карбодиеновой системы, а диеновый синтез *N*-(*n*-толил)малеинимида с **36** протекает лишь при температуре около 140°C (кипение ксилола), т.е. в гораздо более жестких условиях (схема 2.18).

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 **36** приводит к необходимости увеличения температуры реакции.

Схема 2.18



Реакция производных 5-норборнен-2,3-дикарбоновой кислоты – ангидрида и имидов с дибензилиденацетоном не образует 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 (рисунок 5).



**Рисунок 5.** Стерические препятствия при образовании продукта в домино-реакции дибензилиденацетона, реагента Лавессона и эндикового ангидрида

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

Изучив возможность применения разработанных условий для одnoreакторного синтеза широкого ряда производных 3,4-дигидро-2*H*-тиопирана, далее мы сфокусировались на исследовании химических свойств полученных соединений.

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.

Целью этого раздела является изучение свойств тиопиранового кольца (реакции по двойной связи, окисление атома серы и др.), а также определение влияния атома серы на протекание реакций гидролиза и ацилирования ангидридов, содержащих 3,4-дигидро-2*H*-тиопирановый фрагмент.

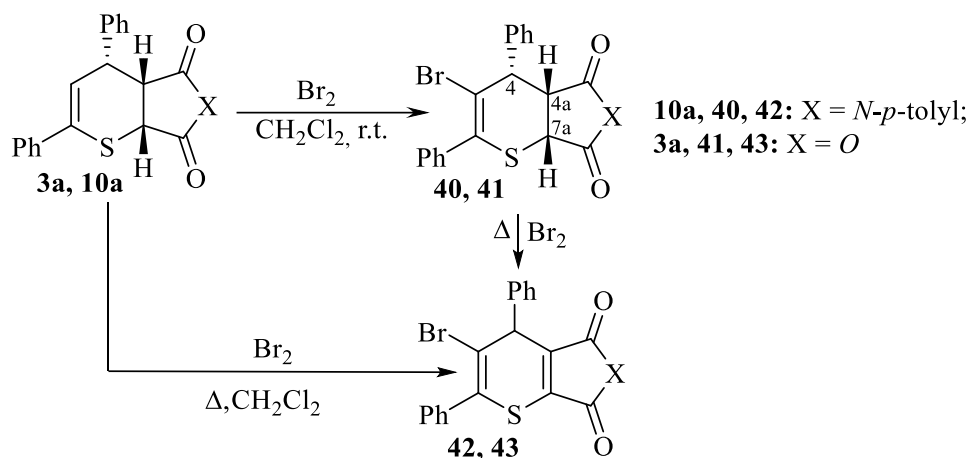
### 2.2.1 Взаимодействие 3,4-дигидро-2*H*-тиопиранов с электрофильными агентами

Изучение свойств синтезированных 3,4-дигидро-2*H*-тиопиранов мы начали с наиболее очевидного реакционного центра – двойной связи, сопряженной с атомом серы. Результаты этого исследования представлены в статье [110].

Бромирование имида **10a** бромом при комнатной температуре привело к образованию монобромида **40** с выходом 64 % при проведении реакции в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и 77 % в  $\text{AcOH}$  (схема 2.19). При реакции *N*-бромсукцинимидом в дихлорметане с

имидам **10a** при 0 °С образуется более сложная смесь продуктов, из которой бромид **40** удастся выделить с выходом 30 %.

Схема 2.19



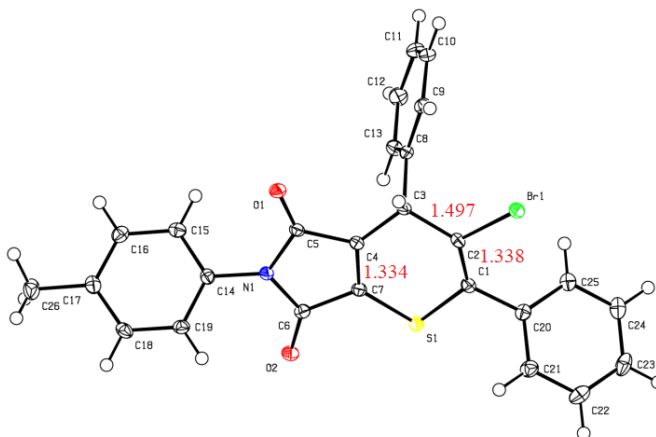
В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  **40** сигнал протона в положении 4 дигидротиопирана проявляется в виде дублета при 4.46 м.д. ( $J = 6.0$  Гц); в спектре также присутствуют дублет H-7a при 5.23 м.д. ( $J = 8.7$  Гц) и дублет дублетов H-4a при 4.19 м.д. ( $J = 8.7, 6.0$  Гц), что подтверждает сохранение стереохимической конфигурации в продукте реакции бромирования. Аналогично протекает при комнатной температуре бромирование ангидрида **3a** бромом в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  давая монобромпроизводное **41** (спектры ЯМР соединения **41** представлены в приложении 1) с выходом 54%.

Оказалось, что реакция очень чувствительна к температуре [110]. При повышении температуры до 40°C бромирование приводит к образованию 4*H*-тиопирана **42**, строение которого однозначно подтверждено РСА (рисунок 6). В случае ангидрида **3a** нагревание реакционной смеси до 40°C приводит к образованию смеси продуктов **41** и **43**. Только дополнительное барботирование бромоводорода реакционной смеси позволяет выделить чистый 4*H*-тиопиран **43** с выходом 23% (спектры ЯМР соединения **43** представлены в приложении 1).

Тиопирановый цикл структуры **42** имеет практически плоское строение с незначительным выходом атомов S1 и C3 из базальной плоскости C1-C2-C4-C7 в сторону фенильного кольца C8-C13 на 0.121 Å и 0.164 Å соответственно. Вероятно, это связано со стерическим влиянием кольца C8-C13. Тем не менее, тиопирановый цикл можно считать ненапряженным: валентные углы  $\text{sp}^3$ -гибридизированного

углерода C3 находятся в диапазоне 108.02-112.17°, sp<sup>2</sup>-гибридизированных углеродов C1 – 109.26-127.02°, C2 – 112.32-129.69°, C4 – 107.67-127.53°, C7 – 110.26-128.43°, атома серы S1 – 99.05°.

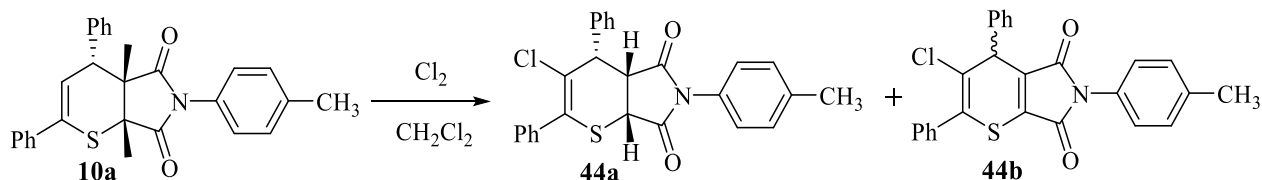
Угол между базальными плоскостями тиопиранового и фенильного C14-C19 колец составляет 46.56°, тиопиранового и фенильного C20-C25 колец – 49.59°.



**Рисунок 6.** Молекулярная структура соединения **42** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

Взаимодействие *N-n*-толилимиды 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 продуктов, состоящей из трех веществ, два из которых удалось выделить и идентифицировать как вещества с молекулярной массой 445 и 443, соответствующие структурам **44a** и **44b** (схема 2.20).

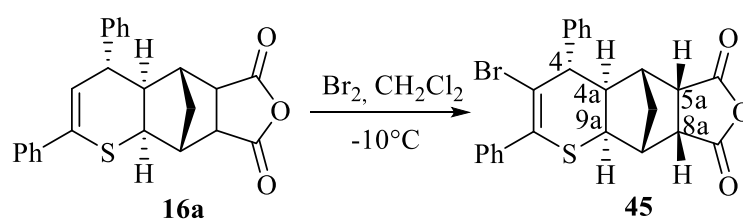
Схема 2.20



Бромирование ангидрида **16a** раствором брома в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> как при нагревании, так и при комнатной температуре привело к образованию смеси неидентифицированных продуктов. Снижение температуры реакции до –10 °С позволило получить 3-бромпроизводное **45** с выходом 30 % (схема 2.21). Точное строение подтверждено корреляционной <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY, <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC

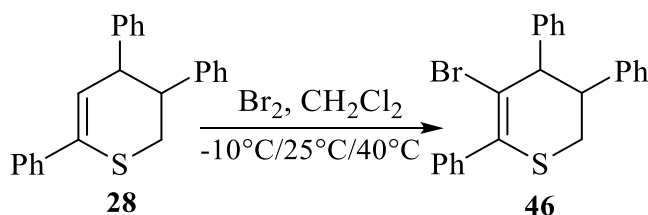
спектроскопией. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  сигнал протона Н-4 выходит в виде дублета на 4.01 м.д. ( $J = 10.3$  Гц), сигнал протона Н-4а сливается с сигналом от протона норборнанового цикла и выходит в виде мультиплета на 3.56 м.д., протон Н-9а выходит на 2.55 м.д. в виде мультиплета (сливается с сигналом ДМСО и мостиковым протоном Н-10). Большие величины КССВ узловых протонов Н-5 и Н-9 с протонами Н-5а и Н-8а указывают на эндо-ориентацию ангидридного цикла.

Схема 2.21

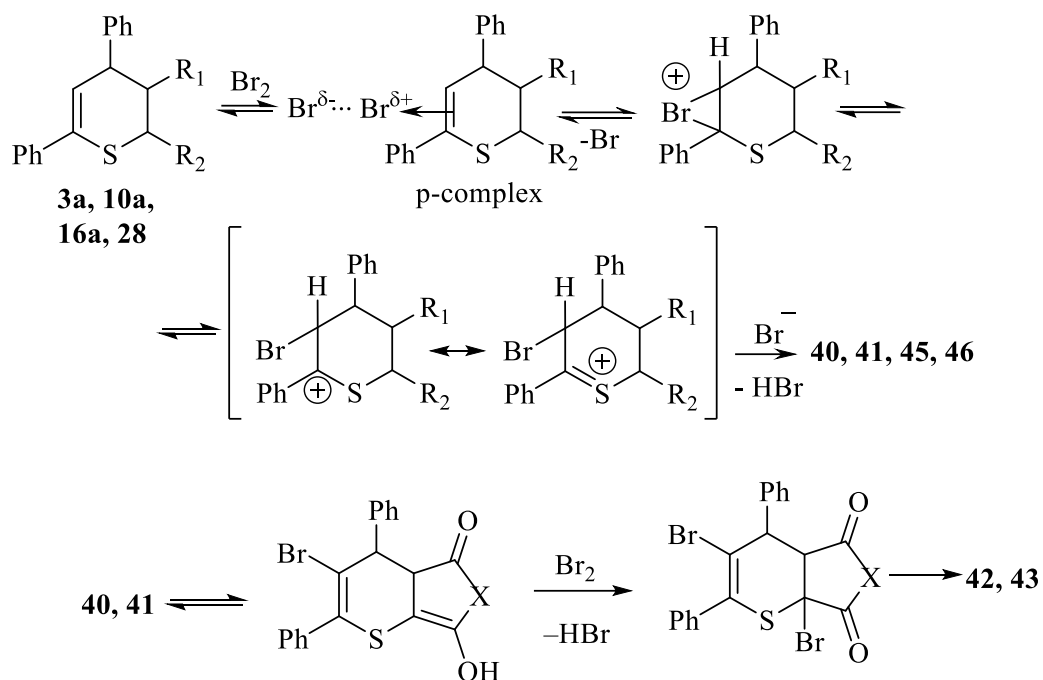


Стоит отметить, что бромирование 3,4,6-трифенил-3,4-дигидро-2H-тиопирана **28** в хлористом метиле при температуре от  $-10^\circ\text{C}$  до  $40^\circ\text{C}$  дает исключительно монобромпроизводное **46** (схема 2.22).

Схема 2.22

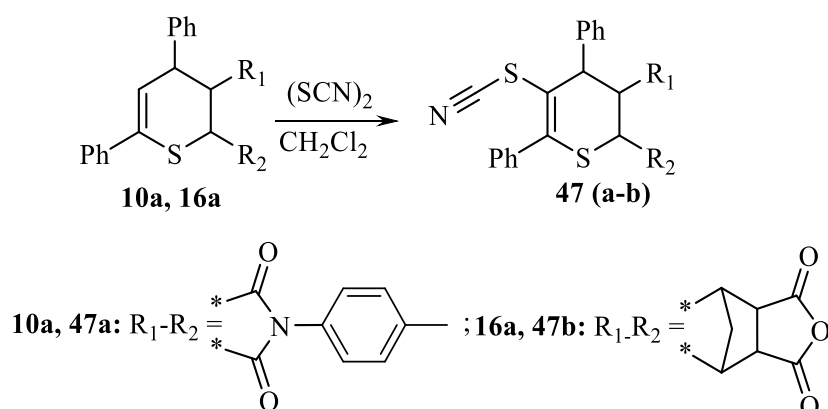


Вероятный механизм реакции 3,4-дигидро-2H-тиопиранов с  $\text{Br}_2$  (схема 2.23) включает в себя образование  $\pi$ -комплекса, который может перегруппировываться в сравнительно стабильные катионы. Последующая реакция с бромид анионом протекает с отщеплением  $\text{HBr}$ , давая дигидротиопираны **40**, **41**, **44a**, **46**, **47**. Вероятно присоединение  $\text{Br}^-$  затруднено по стерическим причинам. Образование производных 2H-тиопиран-2,3-дикарбоновой кислоты можно объяснить бромированием енольной формы соответствующего карбонильного соединения (Схема 2.23).



Бромирование иминов, содержащих метильную группу в 6 положении тиопиранового кольца в диапазоне температур от  $-10^{\circ}\text{C}$  до  $40^{\circ}\text{C}$  приводит к образованию сложной смеси веществ. Причиной такого различия в поведении соединений может являться отсутствие стабилизации образующегося катиона фенильным ядром.

Использование в качестве электрофильного агента свободного дитиодана в реакциях с имидом **10a** и ангидридом **16a** привело к получению аналогичных моно-тиоцианато производных **47** (схема 2.24). Наличие тиоциано-группы подтверждено ИК-спектроскопией:  $2149\text{ см}^{-1}$  (**47a**) и  $2150\text{ см}^{-1}$  (**47b**).



### 2.2.2 Окисление 3,4-дигидро-2*H*-тиопиранов

В качестве окислителей были использованы *m*-хлорнадбензойная кислота (*m*CPBA) и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Окисление 3,4,6-трифенил-3,4-дигидро-2*H*-тиопирана эквимолекулярным количеством окислителя приводит к селективному образованию сульфоксида с выходом 85% (*m*CPBA) и 78% (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) (схема 2.25). Для получения *S,S*-диоксида 3,4,6-трифенил-3,4-дигидро-2*H*-тиопирана пришлось увеличить мольный избыток H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> до 6 раз и увеличить время реакции до 2 суток, выход продукта составил 78%.

Смещение сигналов в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H оксидов тиопиранов по сравнению с исходным соединением продемонстрировано в таблице 2.5. Характеристические полосы в ИК спектрах: S=O – 1020 см<sup>-1</sup>, -SO<sub>2</sub>- 1350, 1160 см<sup>-1</sup>.

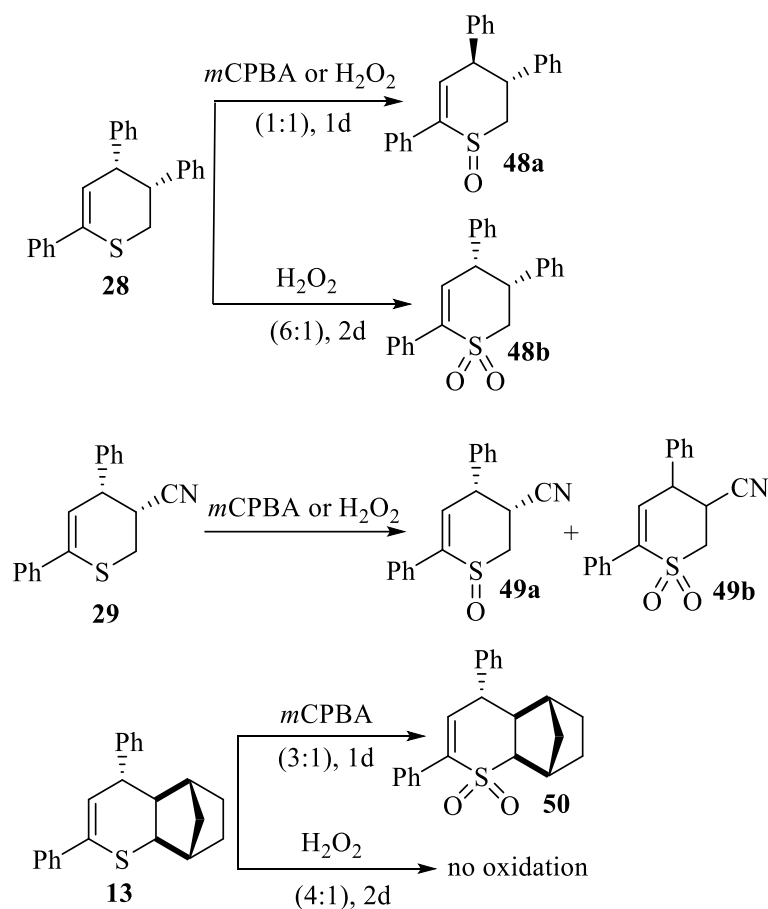
**Таблица 2.5.** ЯМР <sup>1</sup>H характеристики протонов тиопиранового кольца 3,4,6-трифенил-3,4-дигидро-2*H*-тиопирана **28**, его *S*-оксида **48a** и *S,S*-диоксида **48b** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц, δ, м.д)

Соединение	H <sup>2</sup>	H <sup>3</sup>	H <sup>4</sup>	H <sup>5</sup>
<b>28</b>	3.01 (д, <i>J</i> =12.2 Гц) 3.37 (т, <i>J</i> =12.2 Гц)	3.57 (д.д.д., <i>J</i> =12.2, 5.0, 2.5 Гц)	3.96 (д.д., <i>J</i> =5.0, 6.0 Гц)	6.31 (д, <i>J</i> =6.1 Гц)
<b>48a</b>	3.22 (д, <i>J</i> =12.9 Гц) 3.47-3.68 м	3.47 – 3.68 м	4.02 (д.д., <i>J</i> =10.7, 2.5 Гц)	6.58 (д, <i>J</i> =2.5 Гц)
<b>48b</b>	3.57 (д, <i>J</i> =13.8 Гц) 3.73 (т, <i>J</i> =13.8 Гц)	4.27 (д.д.д., <i>J</i> = 13.7, 4.6, 1.9 Гц)	4.21 (д.д., <i>J</i> =5.7. 4.6 Гц)	6.73 (д, <i>J</i> =5.7 Гц)

При окислении эквивалентным количеством *m*CPBA 4,6-дифенил-3,4-дигидро-2*H*-тиопиран-3-карбонитрила **29** выпадает смесь *S*-оксида **49a** и *S,S*-диоксида **49b** (схема 2.25). Тогда как при использовании эквивалентного количества  $H_2O_2$  в уксусной кислоте, **49b** (34%) выпадает в осадок, а **49a** (49%) можно извлечь из фильтрата. Трехкратное увеличение мольного количества  $H_2O_2$  приводит к *S*-сульфону **49a** с выходом 72%. Stereoхимическое строение соединения **49b** определить не удалось из-за сложной мультиплетности сигналов.

2,4-дифенил-4а,5,6,7,8,8а-гексагидро-4*H*-5,8-метанотиохромен **13** не поддается окислению  $H_2O_2$  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 **50** с выходом 75%.

Схема 2.25

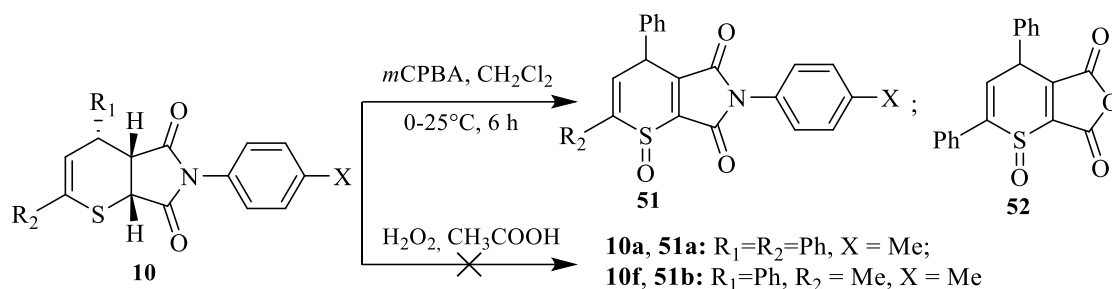


Окисление *N*-*n*-толил-малеимида 3,4-дигидро-2*H*-тиопирановой кислоты **10a**  $H_2O_2$  в уксусной кислоте привело к смеси трудноразделимых веществ. Замена



окислителя на *m*CPBA в хлористом метиле неожиданно привело к образованию сульфоксида 4*H*-тиопирана **51** (схема 2.26). Стоит отметить, что сведения о подобном протекании реакции окисления как для замещённых 3,4-дигидро-2*H*-тиопиранов, так и для аналогичных соединений с открытой цепью, отсутствуют. Также нами была предпринята попытка получения сульфона тиопирана **10a**, однако ни увеличение количества окислителя, ни повышение температуры реакции не привели к этому.

Схема 2.26



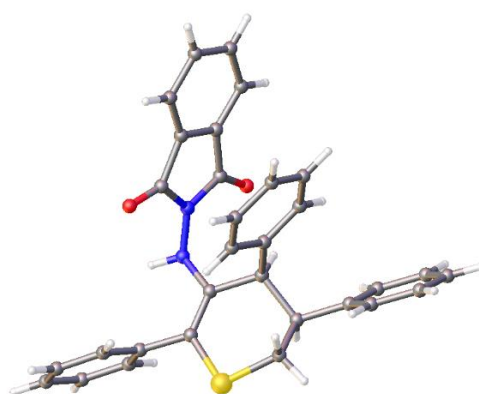
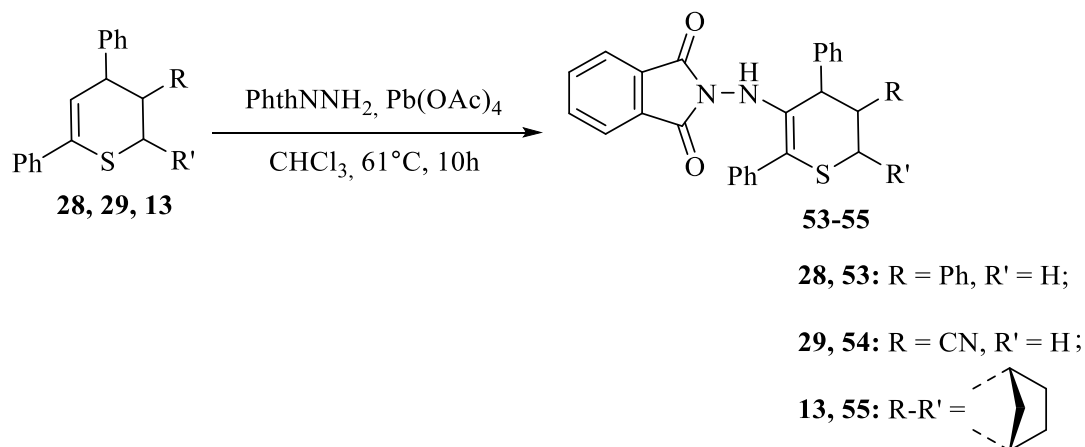
В ЯМР  $^1\text{H}$  спектре имида **51a** сигнал протона Н-4 выходит в виде дублета на 5.02 м.д. ( $J = 5.1$  Гц), у соединения **51b** этот протон выходит дублетом на 4.76 м.д. ( $J = 4.8$  Гц). Мультиплетность сигнала подтверждает образование 4*H*-тиопирана в качестве продукта реакции. Дополнительно расположение двойной связи подтверждено ИК спектроскопией – в спектре присутствуют характеристические полосы 4*H*-тиопиранового кольца 1600 и 1648  $\text{cm}^{-1}$  (лит. 4*H*-тиопиран 1600 и 1640  $\text{cm}^{-1}$ , 2*H*-тиопиран 1535 и 1565  $\text{cm}^{-1}$  [11]).

Окисление ангидрида **3a** *m*CPBA в хлористом метиле приводит к образованию аналогичного 4*H*-тиопирана **52** (спектры ЯМР соединения **52** представлены в приложении 1) в виде двух эпимеров в равных долях. На спектре ЯМР  $^1\text{H}$  сигнал протона Н-4 выходит в виде дублетов на 4.92 м.д. ( $J = 6.5$  Гц, 0.5H) и 5.0 ( $J = 4.8$  Гц, 0.5H). Ангидрид **3b**, содержащий метильную группу в 6 положении кольца, при окислении дает смесь сложноразделимых продуктов.

### 2.2.3 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 [111] (*N*-аминофталимид (1.1 экв.), Pb(OAc)<sub>4</sub> (1.1 экв.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 20-50 °C) дигидротиопиран **28** не вступает с ним в реакцию. Изменение соотношения реагентов и повышение температуры до 40 °C не повлияло на результат. В отсутствие окислителя реакция дигидротиопирана **28** с *N*-аминофталимидом также не протекает. Однако при проведении реакции в хлороформе при 61 °C (*N*-аминофталимид (1.8 экв.), Pb(OAc)<sub>4</sub> (2.5 экв.)) было получено соединение **53** (схема 2.27) с выходом 30% при низкой конверсии исходного тиопирана по данным ТСХ. По величине точной молекулярной массы продукт соответствует ожидаемому бициклическому фталимидоазиридиону, а по данным спектроскопии ЯМР он содержит как фрагменты исходного тиопирана, так и фталимидную группу. Однако в его спектре ЯМР <sup>1</sup>H отсутствует ожидавшийся в области 3-5 м.д. дублет азиридинового протона, а в углеродном спектре – сигналы двух азиридиновых атомов углерода. С помощью РСА (рисунок 7) установлено, что соединение **53** имеет не типичную для продуктов реакции окислительного аминоазиридинирования структуру енгидразина. Результаты этого исследования представлены в статье [112]. (схема 2.27).



**Рисунок 7.** Молекулярная структура соединения **53** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

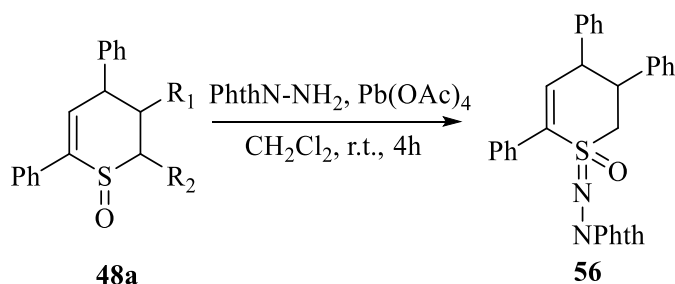
Аналогично, в реакции с 4,6-дифенил-3-карбонитрил-3,4-дигидро-2*H*-тиопираном **29** было получено соединение **54**. Для протекания реакции окислительного присоединения с карбоциклическим тиопираном **13** потребовалось увеличение количества аминфталимида до 2,5 экв.,  $\text{Pb(OAc)}_4$  до 3,5 экв..

При замене *N*-аминофталимида на 3-амино-2-этилхиназолин-4(3*H*)-он [112] реакция с тиопираном **28** не протекала в исследуемом диапазоне температур (-10 – 61 °С). Известным фактом является то, что атакующие частицы - *N*-ацетоксиаминохиназолиноны стабильны только при низких температурах [113]. Поэтому можно предположить, что при повышенной температуре образуются другие, неактивные интермедиаты.

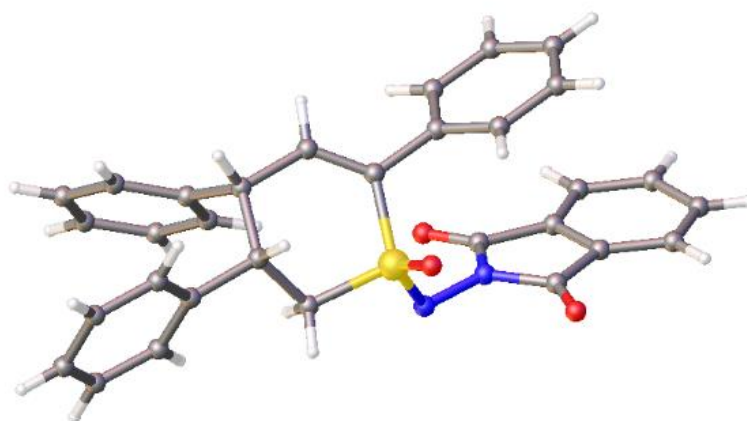
Варьируя условия окислительного фталимидазиридинирования оксида тиопирана **48a**, мы обнаружили образование нового продукта **56** уже при 0 °С

(схема 2.28). Наилучший выход (20%) был достигнут при комнатной температуре (исследовался диапазон 0-61 °С).

Схема 2.28



Установление структуры аддукта на основе спектров ЯМР <sup>1</sup>H было неоднозначным, так как в спектрах имелись характерные мультиплеты фталоильных протонов, сигналы протонов трёх фенильных колец и 4 алифатических протонов, однако в них снова не оказалось дублета протона, соответствующего азиридиновому циклу. В углеродном спектре отлично видны сигналы трех алифатических атомов углерода, но отсутствует сигнал четвертичного атома около 110 м.д., характерный для энгидразина, а вот в ароматической области наблюдается сигнал углерода -CH= на 138 м.д. Точная структура соединения **56** была установлена с помощью РСА (рисунок 8).

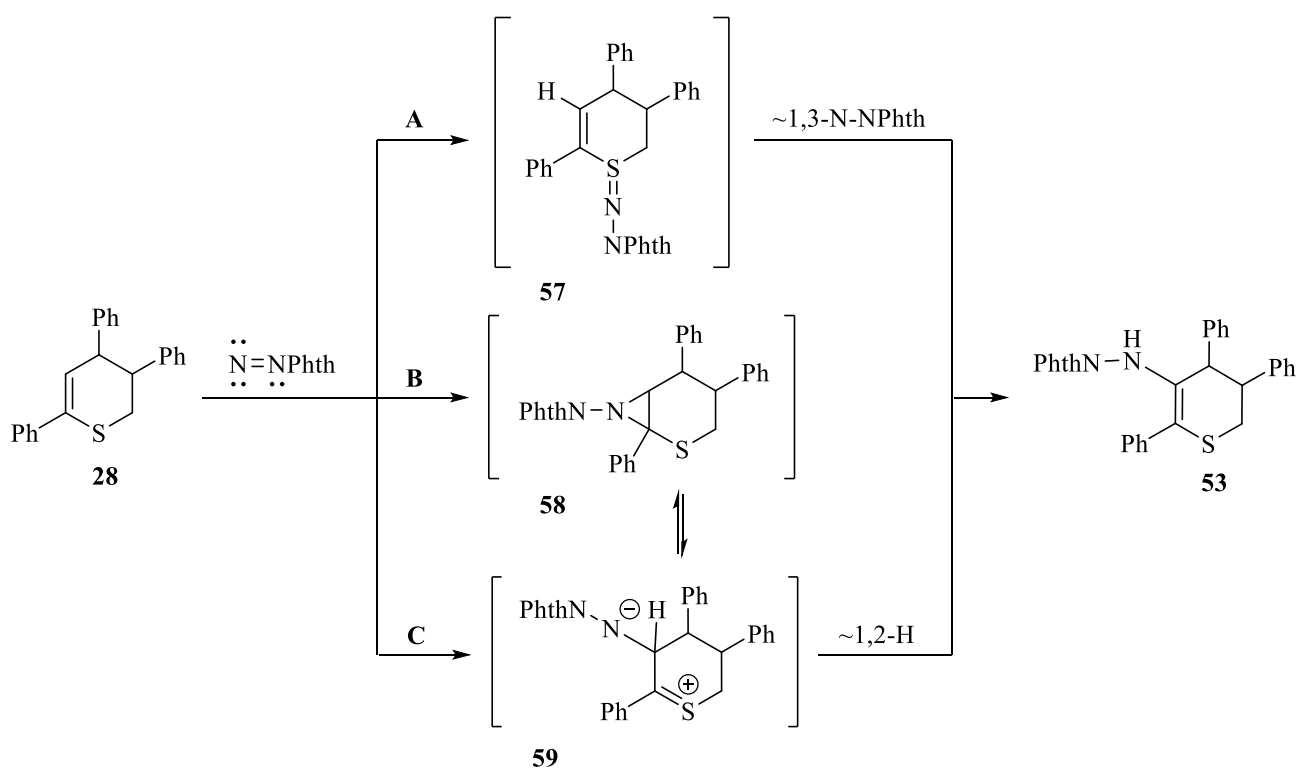


**Рисунок 8.** Молекулярная структура соединения **56** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

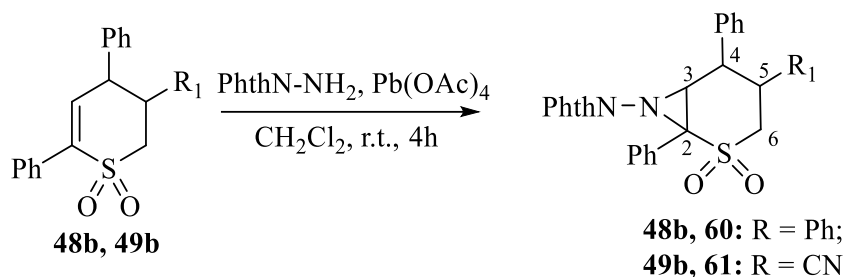
Образование сульфоксимины можно трактовать как результат присоединения фталимидонитрена к атому серы сульфоксида с сохранением двойной связи.

Вероятно, аналогично начинается взаимодействие и неокисленного тиопирана **28** с аминонитреном (Схема 2.29, путь А), и тогда образующийся сульфимид **57** изомеризуется в енгидразин **53** путём миграции фрагмента N-NPhth. Однако нельзя исключать из рассмотрения и возможность образования азиридина **58** (путь В) с последующим его раскрытием по связи С-Н в **28** либо изначальное присоединение нитрена к атому углерода двойной связи, наиболее удалённому от атома серы (путь С).

Схема 2.29



Возможность образования азиридинового цикла стала очевидна в реакции с *S,S*-диоксидом **48b** (схема 2.30). При любой температуре в диапазоне 0-61 °С происходило выпадение смеси продукта **60** с исходным тиопираном **48b** даже при увеличении количества аминофталимида до 3 экв. и  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  до 5 экв. Выделить индивидуальный продукт **60** удалось лишь при повторном азиридиновании этой смеси. Для очистки аддукта **61** (выход 25%) от примеси исходного вещества была дважды использована флеш-хроматография.



Большую сложность представляло установление точной структуры соединения **60** (спектры ЯМР соединения **60** представлены в приложении 1), так как сделать РСА для данного соединения не удалось. Молекулярная масса соединения **60** отвечает аддукту 1:1 исходного диоксида с фрагментом PhthN-N. В спектрах ЯМР имеются характерные сигналы фталоильных протонов, трёх фенильных колец, группы CH<sub>2</sub> и трёх алифатических групп CH. С помощью <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC мы установили, что сигнал протона H-3 в виде синглета на 5.28 м.д. из ПМР не является протоном NH, так как он соответствует атому углерода на 50.4 м.д., а спектр <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C НМВС показал, что этот протон находится через 2 связи от четвертичного атома углерода C-2 при 70.1 м.д.. Тогда у нас возникло предположение, что структура соединения **60** содержит фрагмент имида: PhthN-N=C(CH)-CH. Для окончательного установления строения молекулы был снят гетероядерный спектр <sup>15</sup>N-<sup>1</sup>H НМВС, в котором атом азота дает сильный кросспик только с 1 протоном, что противоречит нашему предположению. На основании выше приведенных рассуждений мы установили, что в аддукт **60** имеет структуру азиридина с бициклическим ядром 2-тиа-7-азабицикло[4.1.0]гептан-2,2-диоксида (схема 2.27).

В итоге можно констатировать, что окислительное аминоазиридинование производных 3,4-дигидро-2*H*-тиопирана резко отличается от обычного протекания этой реакции по связи C=C. Очевидно, что соседство двойной связи с атомом серы резко понижает её относительную реакционную способность в обычно гладко протекающей реакции азиридинования. Группа S=O служит ловушкой для нитрена, и это направление его присоединения становится доминирующим для S-оксида. Для неокисленного тиопирана наиболее вероятно, что реакция также

начинается с присоединения нитрена по атому серы, но сопровождается последующей перегруппировкой с образованием энгидразина. Это невозможно для диоксида. Соответствующий азиридин стабилен и может быть выделен в чистом виде.

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

Исследовано поведение синтезированных ангидридов в реакции ацилирования аминов (схема 2.31). В качестве растворителя использовались толуол, выходы соединений представлены в таблице 2.6.

Схема 2.31

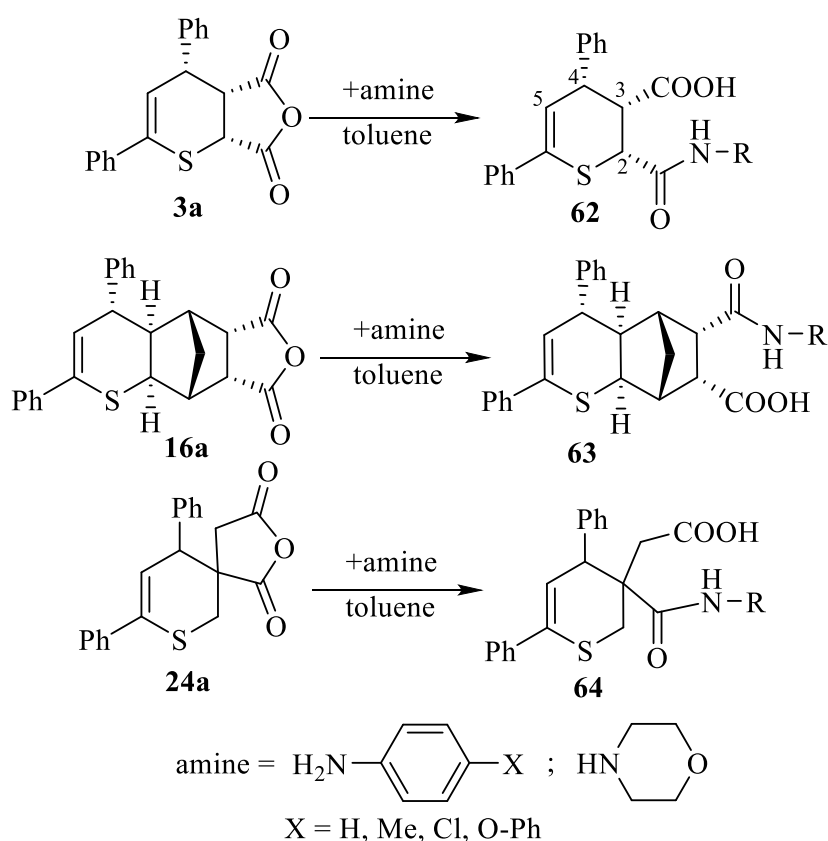


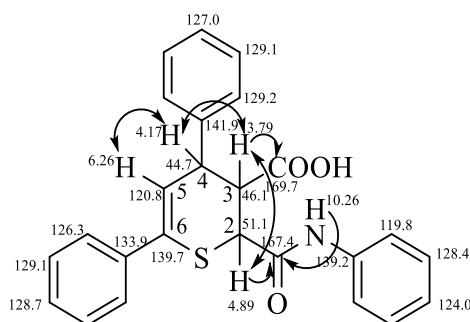
Таблица 2.6 Выходы продуктов ацилирования 62-64

Исходный ангидрид	R	Продукт	Выход, %
<b>3a</b>	Ph	<b>62a</b>	73
	<i>p</i> -Tol	<b>62b</b>	61
	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -O-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>62c</b>	67

	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -O-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -	<b>62d</b>	68
<b>16a</b>	<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>63a</b>	51
	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -O-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -	<b>63b</b>	86*
<b>24a</b>	Ph	<b>64a</b>	88
	<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>64b</b>	73

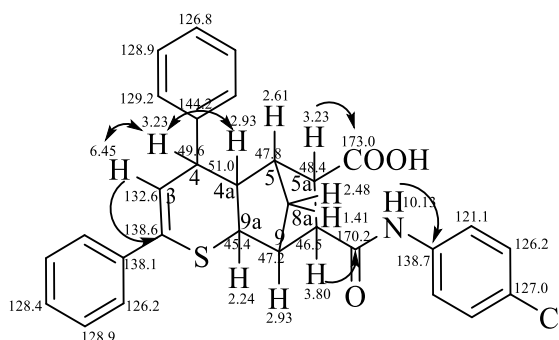
\*включая примесь изомерного амида 25%

Строение полученных амидов определено спектральными методами: ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C, <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY, <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC и <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMBC. В соединении **62** (рисунок 7) амидная группа располагается у С-2, связанного с атомом серы, что доказывается кросспиком Н-2 и карбонильной группы С(О)NH амида в спектре <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMBC. Значение КССВ протонов Н-3 и Н-4 ( $J = 5.6$  Гц) указывает на их цис-расположение.



**Рисунок 7.** Основные корреляции и значения химических сдвигов ( $\delta$ , м.д.) в спектрах <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC и <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMBC соединения **62a**

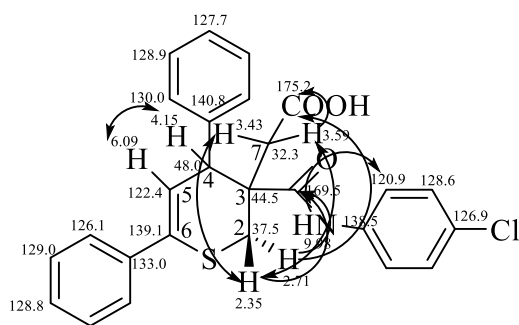
В случае каркасного амида **63** (рисунок 8) влияние атома серы уже не так сильно сказывается на ангидридном фрагменте, поэтому образуется смесь изомеров. В чистом виде удалось выделить амид **63a**, в котором амидная группа расположена у С-6.





**Рисунок 8.** Основные корреляции и значения химических сдвигов ( $\delta$ , м.д.) в спектрах  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC и  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC соединения **63a**

В амиде **64** (рисунок 9) высокий выход продукта и один набор сигналов указывают на селективное образование только одного продукта. Реакция прошла по карбонильной группе, связанной со спиро-атомом С-3, что доказывается С-Н кросспиками карбонильного атома COOH и протонов 7-CH<sub>2</sub>, а также карбонильного атома C(O)NH и протонов 2-CH<sub>2</sub> в спектре HMBC.



**Рисунок 9.** Основные корреляции и значения химических сдвигов ( $\delta$ , м.д.) в спектрах  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC и  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC соединения **64b**

Интересные результаты были получены при попытке ацилирования аминов ангидридом 6-метил-4-фенил-3,4-дигидро-2*H*-дикарбоновой кислоты **3b** (схема 2.32, таблица 2.7). Обнаружено, что для получения амидов **65** необходимо использовать апротонный растворитель, к примеру толуол или ацетон. А проведение реакции в полярном растворителе, уксусной кислоте, приводит к образованию 1-метил-2-окса-6-тиабицикло[2.2.2]октан-3-онов **66**.

При использовании вторичных аминов необходимо понижение температуры до 0°C. Амид **65** превращается в лактон **66** в слабокислой среде или уже при нагревании до 60° в течении 10 минут.

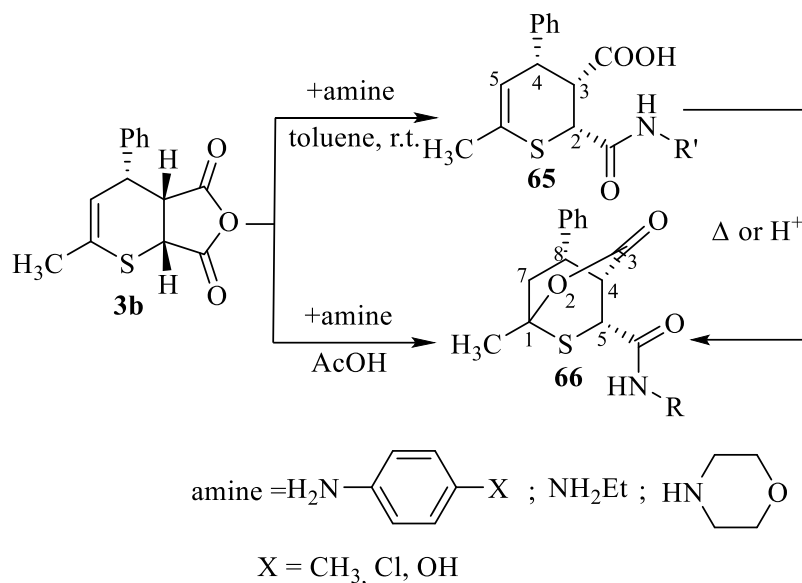
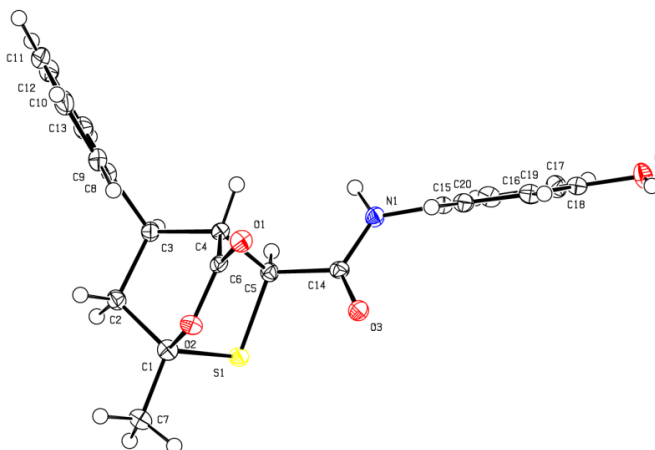


Таблица 2.7 Выходы продуктов ацилирования 65-66

Тип	Номер соединения	R	Выход, %
амид	65a	<i>p</i> -Tol	40
	65b	<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	56
	65c	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	35
	65d	<i>p</i> -OHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	20
лактон	66a	<i>p</i> -Tol	20
	66b	<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	45
	66c	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	60
	66d	<i>p</i> -OHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> *	55
	66e	NH <sub>2</sub> Et	15
	66d	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -O-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -	36

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

Точное строение полученных амидов определено спектральными методами: ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C, <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY, <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC и <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMBC. Направление реакции лактонизации подтверждено PCA (рисунок 10).

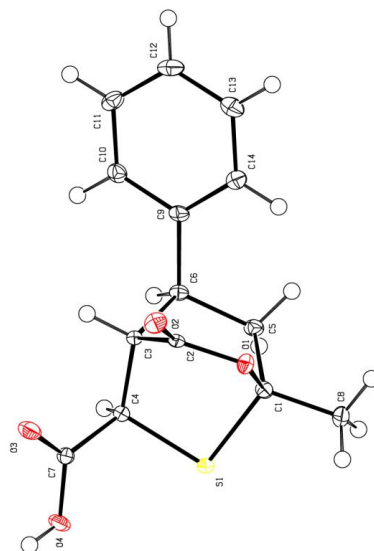
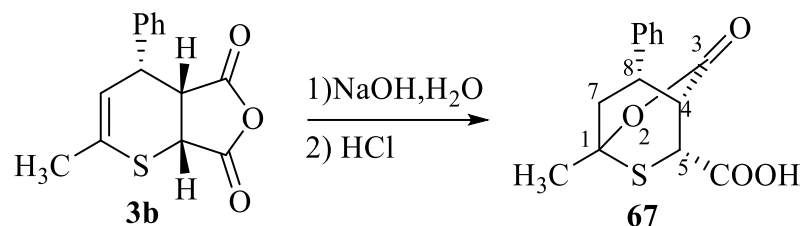


**Рисунок 10.** Молекулярная структура соединения **66d** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

В ЯМР  $^1\text{H}$  спектре амида **65** карбоксильная группа располагается у С-3, что доказывается кросспиком Н-3 и карбоксильной группы  $\text{COOH}$  в спектре  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  НМВС. Значение КССВ протонов Н-3 и Н-4 ( $J = 5.5$  Гц) указывает на их цис-расположение. Характеристические полосы амидного фрагмента в ИК спектре – 3328, 3300, 1661 (I), 1544 (II).

В ЯМР  $^1\text{H}$  спектре лактона **66** дублет с небольшой константой на 4.5 м.д. соответствует протону Н-5 при амидной группе ( $J=2.8$  Гц), дублет дублетов около 3.24 м.д. ( $J \approx 2.8, 1.3$  Гц) – протону Н-4 при карбонильной группе, мультиплет около 3.6 м.д. – протону Н-8 и дублеты дублетов с общей КССВ  $J=14$  Гц на 2.8 и 2.2 м.д., принадлежащие протонам Н-7 и Н-7'. Характеристическая полоса лактона в ИК спектре находится около  $1750 \text{ см}^{-1}$ .

Стоит отметить образование лактона **67** (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 2.33). Характеристическая полоса для 1-метил-2-окса-6-тиабицикло[2.2.2]октан-3-она в ИК спектре –  $1758 \text{ см}^{-1}$ . Дополнительно строение лактона подтверждено РСА (рисунок 11).



**Рисунок 11.** Молекулярная структура соединения **67** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

Мы предполагаем, что при подкислении продукта щелочного гидролиза ангидрида **3b** происходит протонирование двойной связи в молекуле дикарбоновой кислоты и последующее образование карбокатиона, стабилизированного атомом серы (схема 2.34). Внутримолекулярная атака катиона карбоксильной группой при С-3 приводит к лактону **67**.

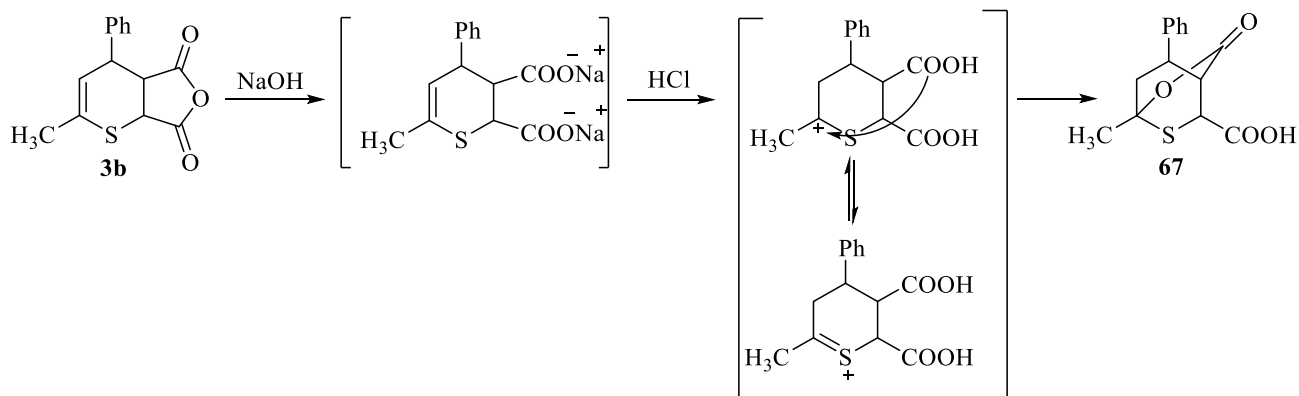
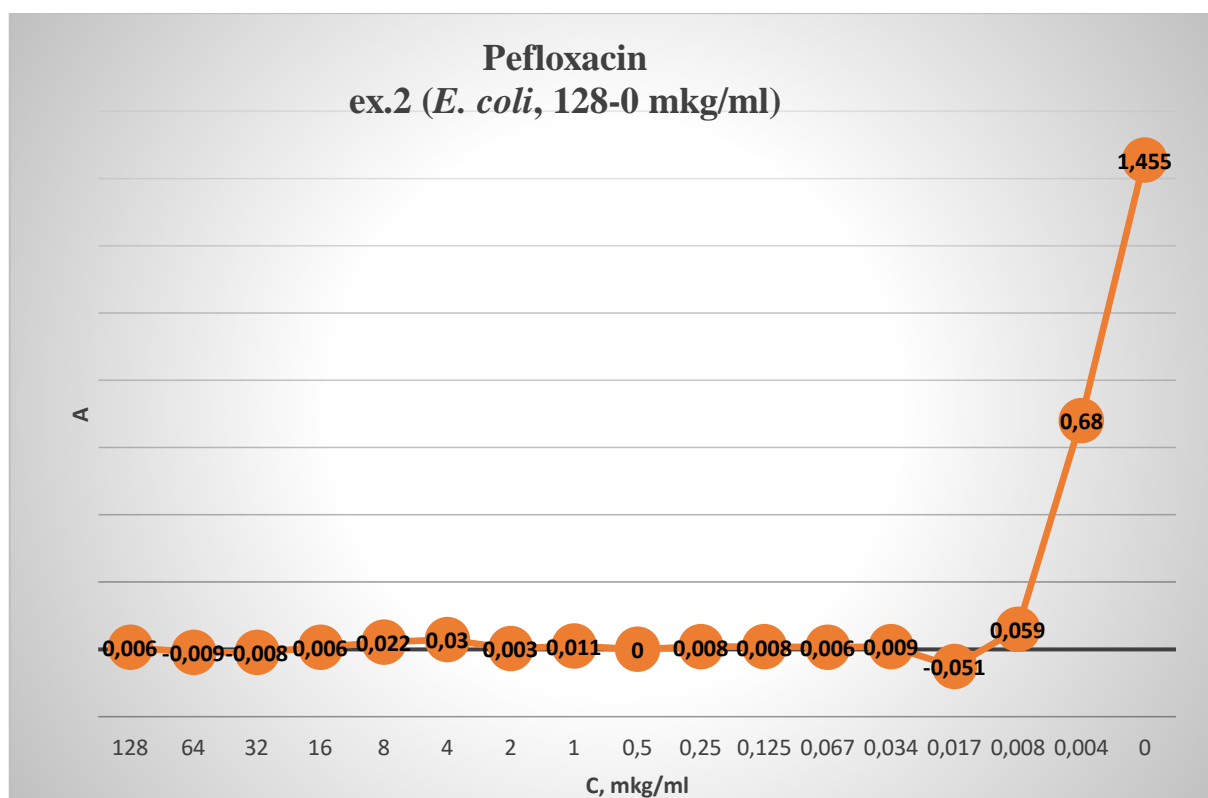


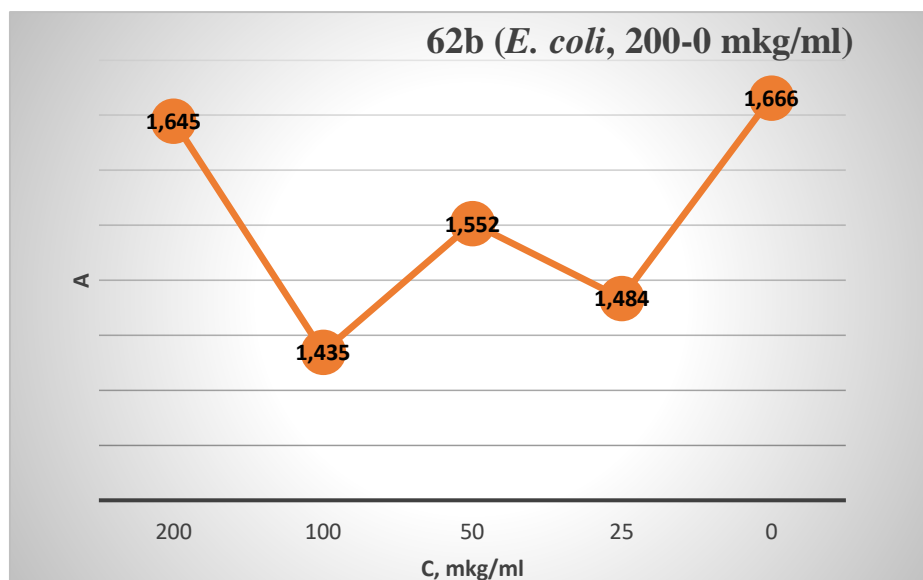
Схема 2.34

### 2.3 Исследование *in vitro* антимикробной активности избранных соединений

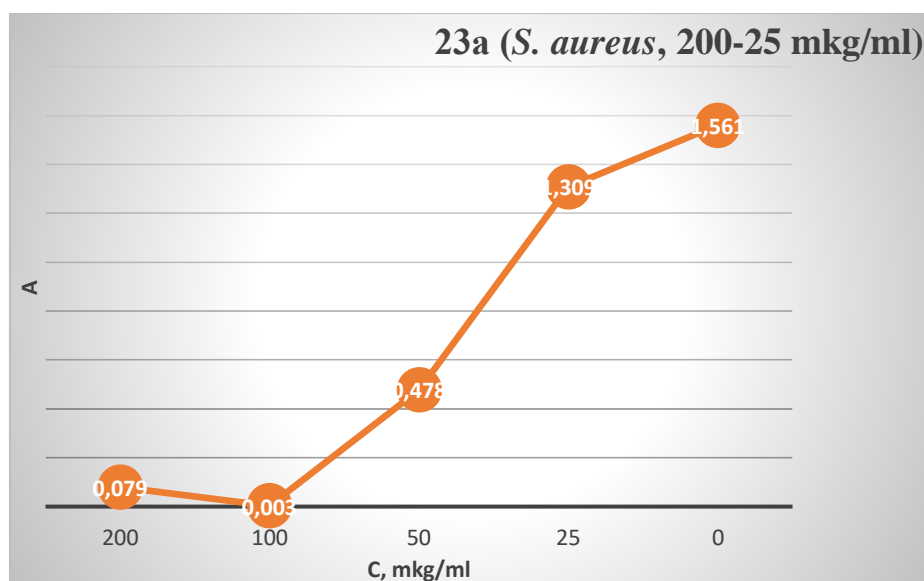
В литературе описано несколько исследований антимикробной активности тиопиранов [6, 9]. Совместно с сотрудниками «Центр трансфера фармацевтических технологий имени М.В. Дорогова» были исследованы некоторые полученные соединения на антибактериальную активность в отношении чувствительных штаммов грамм-отрицательных бактерий *Escherichia coli* (С600) и грамм-положительных бактерий *Staphylococcus aureus* (АТСС-25923) методом двойных серийных разведений с использованием турбидиметрического контроля роста микроорганизмов. Ниже приведены репрезентативные примеры по определению минимальной ингибирующей концентрации (МИК) для контрольного соединения (Пефлоксацин), неактивного и активного соединений.



**Рисунок 12.** Изменение интенсивности светопропускания при воздействии пефлоксацина в виде раствора в 0,5 % ДМСО на штамм *Escherichia coli* С600 в диапазоне концентраций 0-128 мкг/мл.



**Рисунок 13.** Пример неактивного соединения. Изменение интенсивности светопропускания при воздействии соединения **62b** в виде 0,5 % раствора в ДМСО на штамм *Escherichia coli* C600 в диапазоне концентраций 0-200 мкг/мл.



**Рисунок 14.** Пример активного соединения. Изменение интенсивности светопропускания при воздействии соединения **23a** в виде раствора в 0,5 % ДМСО на штамм *Staphylococcus aureus* ATCC-25923 в диапазоне концентраций 0-200 мкг/мл

11 соединений класса каркасных серосодержащих циклоалифатических дикарбоновых кислот и их производные были протестированы на антибактериальную активность в отношении чувствительных штаммов грамм-отрицательных бактерий *E. coli* (C600) и грамм-положительных бактерий *S. aureus*

(АТСС-25923). Активность исследованных соединений оказалась существенно ниже, чем контрольное соединение (антибиотик Пефлоксацин). Одно соединение (**23a**) показало умеренную способность угнетать рост бактерий (уровень МИК 100 мкг/мл) в отношении чувствительных штаммов *E. coli* (С600) и *S. aureus* (АТСС-25923). Два соединения (**67** и **64b**) проявили избирательную активность в отношении *S. aureus* (штамм АТСС-25923) в высокой концентрации (уровень МИК 200 мкг/мл). Таблица с результатами исследования биологической активности избранных соединений представлена в приложении 2.

### 3. Экспериментальная часть

#### 3.1 Общая информация

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  (400.14 МГц) и  $^{13}\text{C}$  (100.60 МГц) получены на приборе Bruker Avance III 400 с сигналами  $\text{CDCl}_3/\text{DMCO-}d_6$  в качестве внутреннего стандарта. Сигналы протонов растворителя:  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta = 7.26$  м.д.,  $\text{DMCO-}d_6$ ,  $\delta = 2.50$  м.д.; сигналы атомов углерода растворителей:  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta = 77.16$  м.д.,  $\text{DMCO-}d_6$ ,  $\delta = 39.50$  м.д.. Мультиплетность сигналов: с – синглет; уш.с. – уширенный синглет; д – дублет; т – триплет; к – квартет; д.д. – дублет дублетов; д.т. – дублет триплетов; д.к. – дублет квартетов; м – мультиплет. Значения констант спин-спинового взаимодействия ( $J$ ) приведены в герцах (Гц).

Масс-спектры высокого разрешения с ионизацией методом электрораспыления (ESI) снимали на спектрометрах Bruker Maxis HRMS-ESI-qTOF и TripleTOF 5600+.

Температуры плавления измеряли на приборе Electrothermal IA 9300 Series. ИК спектры записаны на приборе ИК-Фурье “Spectrum RX1” на пластинах KBr в вазелиновом масле. Математическая обработка спектров проводилась при помощи программы ‘Spektrum v.5.0.1’.

Тонкослойная хроматография (ТСХ) выполнялась на пластинках “Sulifol 201S”, элюент петролейный эфир: этилацетат = 3:1. Для амидов и лактонов **62-66** использовался элюент петролейный эфир: этилацетат = 1:1.

Рентгеноструктурный анализ выполнен при температуре 100К на дифрактометрах Agilent Technologies «SuperNova» и «Xcalibur» с монохромным излучением  $\text{CuK}\alpha$  и  $\text{MoK}\alpha$  по стандартной методике. Кристаллы, пригодные для РСА, получены медленным упариванием растворов соединений в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

В работе использовались коммерчески доступные реактивы без дополнительной очистки. По методикам осуществляли синтез реагента Лавессона [114], имидов малеиновой кислоты [115], халконов [116]. Все растворители были перегнаны перед использованием. Хлористый метилен перед перегонкой осушали над  $\text{CaH}_2$ , диэтиловый эфир использовали без перегонки.



### 3.2 Методики синтеза и физико-химические характеристики полученных соединений

#### Общая методика получения производных 3,4-дигидро-2H-тиопирана

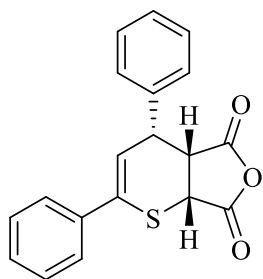
4.8 ммоль  $\alpha$ ,  $\beta$ -ненасыщенного кетона **1**, 4.8 ммоль соответствующего диенофила, 2,64 ммоль реактива Лавессона и 20 мл осушенного толуола, перемешивали при температуре 75°C в течение нескольких часов (см. схемы реакций 2.1, 2.3-2.7, 2.9-2.13, 2.15-2.17). По окончании реакции (ТСХ) реакционную смесь охлаждали, производили выделение продукта и очистку. В зависимости от структуры целевого соединения возможно несколько вариантов:

**Очистка А.** Продукт реакции не выпадает в осадок. Растворитель отгоняли при пониженном давлении, чистили с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, элюируя осушенным хлористым метиленом (20 мл). После удаления растворителя остаток обрабатывали эфиром (10-20 мл) и получали чистый кристаллический продукт.

**Очистка В.** Продукт реакции выпадает в осадок при охлаждении реакционной смеси. Осадок отфильтровывали и промывали толуолом (10 мл). Очистку проводили перекристаллизацией из подходящего растворителя.

*Для всех ангидридов 3,4-дигидро-2H-тиопирановой кислоты 3(a-g) использовалась очистка А.*

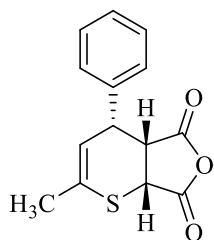
#### **(4R\*,4aR\*,7aR\*)-2,4-Дифенил-4a,7a-дигидро-4H-тиопирано[2,3-с]фуран-5,7-дион (3a).**



Выход 1.28 г (83%), светло-жёлтый порошок, т. пл. 143-144°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.92 (1H, т,  $J = 5.3$  Гц), 4.32 (1H, д.д.,  $J = 9.6, 5.3$  Гц), 5.00 (1H, д,  $J = 9.6$  Гц), 7.05 (1H, д,  $J = 5.3$  Гц), 7.22 – 7.77 (10H, м). ИК-спектр,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1855, 1783 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1589, 1485 (Ar), 1236, 1171, 954, 919 ( $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ ), 755

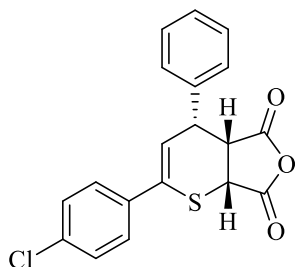
(монозамещение Ar). Найдено,  $m/z$ : 323.0730  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено,  $m/z$ : 323.0737.

**(4*R*\*,4*aR*\*,7*aR*\*)-2-Метил-4-фенил-4*a*,7*a*-дигидро-4*H*-тиопирано[2,3-*c*]фуран-5,7-дион (3b).**



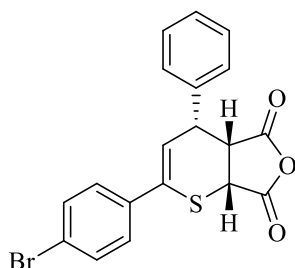
Выход 0.72 г (58%), белый порошок, т. пл. 127-128°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.03 (3H, с), 3.61-3.70 (1H, м), 4.23 (1H, д.д.д.,  $J=9.5, 4.8, 1.4$  Гц), 4.81 (1H, д.д.,  $J=9.5, 1.4$  Гц), 6.49 (1H, д.т.,  $J=4.9, 1.4$  Гц), 7.23 – 7.51 (5H, м). ИК-спектр,  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 1853, 1782 ( $\text{C=O}$ ), 1599 (Ar), 1204, 1183, 947, 920 ( $\text{C-O-C}$ ), 758 (монозамещение Ar). Найдено,  $m/z$ : 261.0577  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено,  $m/z$ : 261.0580.

**(4*R*\*,4*aR*\*,7*aR*\*)-4-Фенил-2-(4-хлорофенил)-4*a*,7*a*-дигидро-4*H*-тиопирано[2,3-*c*]фуран-5,7-дион (3c).**



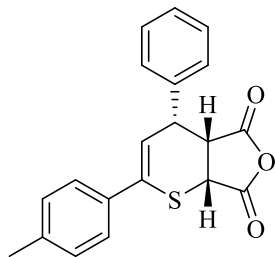
Выход 0.77 г (45%), желтый порошок, т. пл. 164-165°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.91 (1H, т,  $J=5.3$  Гц), 4.06 (1H, д.д.,  $J=9.8, 5.3$  Гц), 4.47 (1H, д,  $J=9.8$  Гц), 6.82 (1H, д,  $J=5.3$  Гц), 7.32 – 7.38 (2H, м, HAr), 7.38 – 7.42 (1H, м, HAr), 7.42-7.44 (4H, д.м.,  $J=3.8$  Гц, HAr), 7.49 – 7.56 (2H, м, HAr). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 45.5 (CH), 46.1 (CH), 52.6 (CH), 127.6 (CH), 127.7 (CH), 128.0 (2CH), 128.5 (4CH), 128.6 (2CH), 135.0 ( $\text{C}+\text{C}-\text{Cl}$ ), 136.5 (C), 139.0 (C), 168.3 ( $\text{C=O}$ ), 169.7 ( $\text{C=O}$ ). Найдено,  $m/z$ : 357.0359  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{ClO}_3\text{S}$ . Вычислено,  $m/z$ : 357.0347.

**(4*R*\*,4*aR*\*,7*aR*\*)-2-(4-Бромфенил)-4-фенил-4*a*,7*a*-дигидро-4*H*-тиопирано[2,3-*c*]фуран-5,7-дион (3d).**



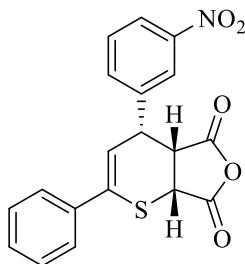
Выход 1.04 г (54%), желтый порошок, т. пл. 167-168°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.90 (1H, т,  $J=5.4$  Гц), 4.06 (1H, д.д.,  $J=9.8, 5.4$  Гц), 4.48 (1H, д,  $J=9.8$  Гц), 6.83 (1H, д,  $J=5.4$  Гц), 7.34 – 7.42 (1H, м, HAr), 7.43 – 7.48 (м, 6H, HAr), 7.48 – 7.54 (м, 2H, HAr). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 45.5 (CH), 46.2 (CH), 52.6 (CH), 123.3 ( $\text{C-Br}$ ), 127.6 (CH), 127.8 (CH), 128.2 (2CH), 128.5 (4CH), 131.6 (2CH), 135.5 (C), 136.5 (C), 139.0 (C), 168.2 ( $\text{C=O}$ ), 169.7 ( $\text{C=O}$ ). Найдено,  $m/z$ : 400.9850  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{BrO}_3\text{S}$ . Вычислено,  $m/z$ : 400.9842.

**(4*R*\*,4*aR*\*,7*aR*\*)-2-(*n*-Толил)-4-фенил-4*a*,7*a*-дигидро-4*H*-тиопирано[2,3-с]фуран-5,7-дион (3e).**



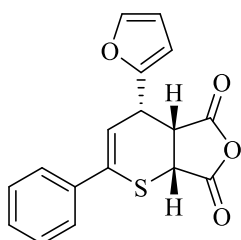
Выход 0.48 г (30%), светло-желтый порошок, т. пл. 164-165°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.38 (3H, с), 3.92 (1H, т,  $J = 5.3$  Гц), 4.05 (1H, д.д.,  $J = 9.8, 5.3$  Гц), 4.44 (1H, д,  $J = 9.8$  Гц), 6.79 (1H, д,  $J = 5.3$  Гц), 7.20 (2H, д,  $J = 7.9$  Гц, HAr), 7.4 – 7.5 (5H, м, HAr), 7.5 – 7.5 (2H, м, HAr). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 20.8 ( $\text{CH}_3$ ), 45.3 (CH), 46.0 (CH), 52.7 (CH), 126.2 (CH), 126.6 (2CH), 127.5 (CH), 128.4 (2CH), 128.5 (2CH), 129.1 (2CH), 133.8 (CH), 136.9 (C), 139.2 (C), 139.8 (C), 168.5 (C=O), 169.9 (C=O). Найдено,  $m/z$ : 337.0904  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено,  $m/z$ : 337.0893.

**(4*R*\*,4*aR*\*,7*aR*\*)-4-(3-Нитрофенил)-2-фенил-4*a*,7*a*-дигидро-4*H*-тиопирано[2,3-с]фуран-5,7-дион (3f).**



Выход 0, 55 г (31%), коричневые кристаллы, т. пл. = 138-140°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 4.04 (1H, т,  $J = 5.1$  Гц), 4.18 (1H, д.д.,  $J = 9.9, 5.1$  Гц), 4.56 (1H, д,  $J = 9.9$  Гц), 6.79 (1H, д,  $J = 5.1$  Гц), 7.32 – 7.47 (3H, м, HAr), 7.56 – 7.61 (2H, м, HAr), 7.64 (1H, т,  $J = 8.0$  Гц, HAr), 7.84 (1H, д,  $J = 7.9$  Гц, HAr), 8.24 (1H, д,  $J = 8.2$  Гц, HAr), 8.36 (1H, т,  $J = 2.0$  Гц, HAr). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 45.1 (CH), 45.4 (CH), 52.5 (CH), 122.6 (CH), 123.6 (CH), 125.4 (CH), 126.8 (2CH), 128.5 (2CH), 129.4 (2CH), 134.7 (CH), 136.1 (C), 139.0 (C), 141.2 (C), 148.0 (C-NO<sub>2</sub>), 168.5 (C=O), 169.4 (C=O). Найдено,  $m/z$ : 368.0595  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{NO}_5\text{S}$ . Вычислено,  $m/z$ : 368.0587.

**(4*R*\*,4*aR*\*,7*aR*\*)-4-(Фуран-2-ил)-2-фенил-4*a*,7*a*-дигидро-4*H*-тиопирано[2,3-с]фуран-5,7-дион (3g).**

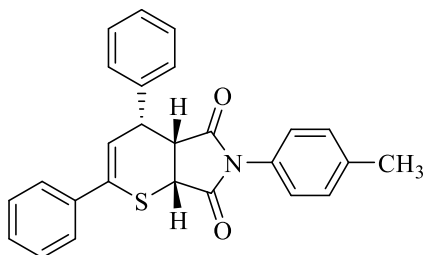


Выход 0.15 г (10%), зеленый порошок, т. пл. = 207 - 209°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.97 (1H, т,  $J=5.3$  Гц), 4.46 (1H, д.д.д.,  $J=9.7, 5.3, 1.2$  Гц), 5.01 (1H, д.д.,  $J=9.7, 1.3$  Гц), 6.48-6.52 (1H, м), 6.69-6.73 (1H, м), 6.97 (1H, д.д.,  $J=5.2, 1.2$  Гц), 7.36-7.53 (3H, м), 7.59-7.67 (2H, м), 7.68 – 7.71 (1H, м). ИК-спектр,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3160 (=CH), 1755, 1711

(C=O), 1588 (Ar), 1204, 1188, 1174, 1161, 1010 (=C-O-C), 832 (1,4-дизамещение Ar), 711 (монозамещение Ar). Найдено,  $m/z$ : 313.0533  $[M+H]^+$ .  $C_{17}H_{12}NO_4S$ . Вычислено,  $m/z$ : 313.0529.

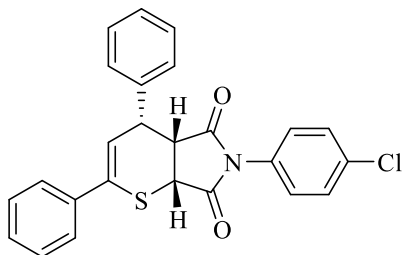
Для всех имидов 3,4-дигидро-2H-тиопирановой кислоты **6(a-l)** использовалась очистка *B* и перекристаллизация из  $CH_3COOH$  (**10a-e**, **10i-l**) или  $EtOH$  (**10f-h**).

**(4R\*,4aR\*,7aR\*)-2,4-Дифенил-6-(*n*-толил)-4а,7а-дигидротиопирано[2,3-с]пиррол-5,7(4H,6H)-дион (10a).**



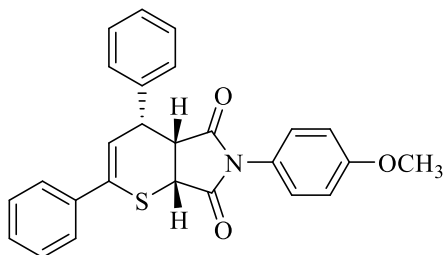
Выход 1.38 г (70%), белый порошок, т. пл. = 226-227°C. Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $DMSO-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.25 (3H, с), 3.93 (1H, т,  $J = 5.2$  Гц), 4.07 – 4.17 (1H, м), 4.76 (1H, д.д.,  $J = 9.0, 1.1$  Гц), 6.82 (2H, д,  $J = 7.4$  Гц), 6.96 (1H, д,  $J = 5.2$  Гц), 7.17 (2H, д,  $J = 8.0$  Гц), 7.21 – 7.42 (6H, м), 7.48 – 7.63 (4H, м). ИК-спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 1718, 1708 (C=O), 1515 (Ar), 1177 (1,4-дизамещение Ar), 753 (монозамещение Ar). Найдено:  $m/z$  411.1287  $[M]^+$ .  $C_{26}H_{21}NO_2S$ . Вычислено:  $M = 411.1293$ .

**(4R\*,4aR\*,7aR\*)-6-(4-Хлорофенил)-2,4-дифенил-6-(*n*-толил)-4а,7а-дигидротиопирано[2,3-с]пиррол-5,7(4H,6H)-дион (10b).**



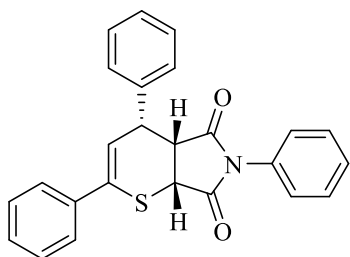
Выход 0.89 г (43%), светло-желтый порошок, т. пл. = 214-215°C. Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $DMSO-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.95 (1H, т,  $J = 5.3$  Гц), 4.13 (1H, д.д.,  $J = 9.0, 5.3$  Гц), 4.79 (1H, д,  $J = 9.0$  Гц), 6.92-7.07 (3H, м), 7.20 – 7.71 (12H, м). ИК-спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 1784, 1709 (C=O), 1495 (Ar), 833 (1,4-дизамещение Ar), 752 (монозамещение Ar). Найдено:  $m/z$  431.0741  $[M]^+$ .  $C_{25}H_{18}ClNO_2S$ . Вычислено:  $M = 431.0747$ .

**(4*R*\*,4*aR*\*,7*aR*\*)-6-(4-Метоксифенил)-2,4-дифенил-4*a*,7*a*-дигидротиопирано[2,3-с]пиррол-5,7(4*H*,6*H*)-дион (10с).**



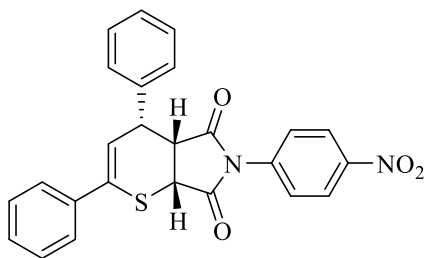
Выход 1.33 г (65%), белый порошок, т. пл. = 216-217°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.74 (3H, д,  $J = 1.3$  Гц), 3.97 (1H, т,  $J = 5.2$  Гц), 4.14 (1H, д.д.,  $J=9.4, 5.2$  Гц), 4.79 (1H, д.д.,  $J = 9.4, 1.3$  Гц), 6.82 – 7.05 (4H, м.), 7.11 (1H, д,  $J=5.2$  Гц), 7.23 – 7.48 (6H, м), 7.51 – 7.68 (4H, м). ИК-спектр,  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 1710 (C=O), 1525 (Ar), 1240, 1025 (C-O-C), 1030 (OCH<sub>3</sub>), 1178 (1,4-дизамещение Ar), 726 (монозамещение Ar). Найдено:  $m/z$  427.1237 [M]<sup>+</sup>. C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>S. Вычислено: M = 427.1242.

**(4*R*\*,4*aR*\*,7*aR*\*)-2,4,6-Трифенил-4*a*,7*a*-дигидротиопирано[2,3-с]пиррол-5,7(4*H*,6*H*)-дион (10d).**



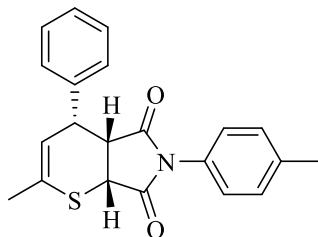
Выход 1.24 г (69%), белый порошок, т. пл. = 221-222°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.97 (1H, т,  $J=5.3$  Гц), 4.16 (1H, д.д.,  $J=9.0, 5.0$  Гц), 4.81 (1H, д,  $J=9.0$  Гц), 6.85 – 7.06 (3H, м), 7.22 – 7.49 (8H, м), 7.50 – 7.67 (4H, м). Найдено:  $m/z$  398.1207 [M]<sup>+</sup>. C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>S. Вычислено: M = 398.1209.

**(4*R*\*,4*aR*\*,7*aR*\*)-6-(4-Нитрофенил)-2,4-дифенил-4*a*,7*a*-дигидротиопирано[2,3-с]пиррол-5,7(4*H*,6*H*)-дион (10е).**



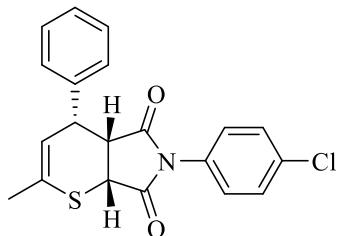
Выход 0.72 г (34%), светло-оранжевый порошок, т. пл. = 194-195°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 4.00 (1H, т,  $J=5.4$  Гц), 4.20 (1H, д.д.д,  $J=9.1, 5.1, 1.3$  Гц), 4.87 (1H, д.д.,  $J=9.1, 1.3$  Гц), 7.02 (1H, д,  $J=5.4$  Гц), 7.23 – 7.49 (8H, м), 7.52 – 7.74 (4H, м), 8.20 – 8.39 (2H, м). ИК-спектр,  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 1791, 1714 (C=O), 1597 (Ar), 1524, 1350 (NO<sub>2</sub>), 829 (1,4-дизамещение Ar), 698 (монозамещение Ar). Найдено:  $m/z$  442.0982 [M]<sup>+</sup>. C<sub>25</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено: M = 442.0987.

**(4*R*\*,4*aR*\*,7*aR*\*)-2-Метил-4-фенил-6-(*n*-толил)-4*a*,7*a*-  
дигидротиопирано[2,3-*c*]пиррол-5,7(4*H*,6*H*)-дион (10f).**



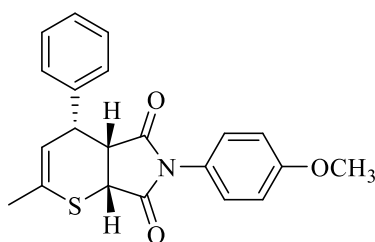
Выход 0.83 г (50%), белый порошок, т. пл. = 134-135°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.02 (3H, д,  $J = 1.5$  Гц), 2.27 (3H, с), 3.74 (1H, т,  $J = 5.3$  Гц), 3.89 (1H, д.д.д.,  $J = 8.9, 5.3, 1.1$  Гц), 4.65 (1H, д.д.,  $J = 8.9, 1.1$  Гц), 6.36 (1H, д.т.,  $J = 5.3, 1.3$  Гц), 6.75 (1H, д,  $J = 8.2$  Гц), 7.13 – 7.46 (7H, м). ИК-спектр,  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 1715, 1710 (C=O), 1514 (Ar), 1179 (1,4-дизамещение Ar), 764 (монозамещение Ar). Найдено:  $m/z$  349.1131  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$ . Вычислено:  $M = 349.1136$ .

**(4*R*\*,4*aR*\*,7*aR*\*)-6-(4-Хлорофенил)-2-метил-4-фенил-4*a*,7*a*-  
дигидротиопирано[2,3-*c*]пиррол-5,7(4*H*,6*H*)-дион (10g)**



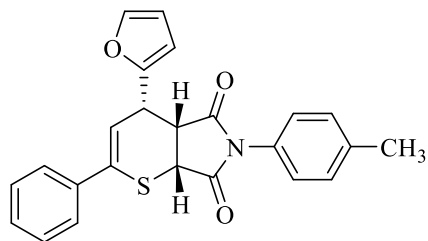
Выход 19%, белый порошок, т. пл. = 129-132°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.12 (3H, т,  $J = 1.6$  Гц), 3.75 (1H, д.д.,  $J = 9.0, 5.1$  Гц), 3.84 – 3.98 (1H, м), 4.38 (1H, д,  $J = 9.0$  Гц), 6.30 (1H, д.д.,  $J = 5.1, 1.5$  Hz), 6.75 – 6.98 (2H, м), 7.18 – 7.50 (8H, м). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 23.3, 43.3, 43.5, 47.6, 123.7, 127.1, 127.2, 128.2, 128.7, 128.8, 129.2, 132.4, 134.1, 137.9, 173.7, 173.9.

**(4*R*\*,4*aR*\*,7*aR*\*)-6-(4-Метоксифенил)-2-метил-4-фенил-6-4*a*,7*a*-  
дигидротиопирано[2,3-*c*]пиррол-5,7(4*H*,6*H*)-дион (10h).**



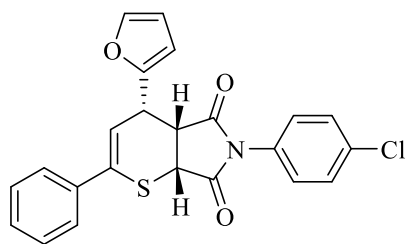
Выход 0.45 г (26%), белый порошок, т. пл. = 169-171°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.05 (3H, с), 3.70 – 3.78 (4H, м), 3.88 – 3.99 (1H, м), 4.68 (1H, д.д.,  $J = 9.0, 1.0$  Гц), 6.39 (1H, д.т.,  $J = 5.6, 1.3$  Гц), 6.73 – 6.86 (2H, м), 6.89 – 7.04 (2H, м), 7.18 – 7.38 (3H, м), 7.38 – 7.60 (2H, м). ИК-спектр,  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 1777, 1707 (C=O), 1513 (Ar), 1250, 1165 (C-O-C), 1031 ( $\text{OCH}_3$ ); 798 (1,4-дизамещение Ar), 762 (монозамещение Ar). Найдено:  $m/z$  365.1080  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$ . Вычислено:  $M = 365.1086$ .

**(4*R*\*,4*aR*\*,7*aR*\*)-4-(Фуран-2-ил)-2-фенил-6-(*n*-толил)-4*a*,7*a*-дигидротиопирано[2,3-с]пиррол-5,7(4*H*,6*H*)-дион (10i).**



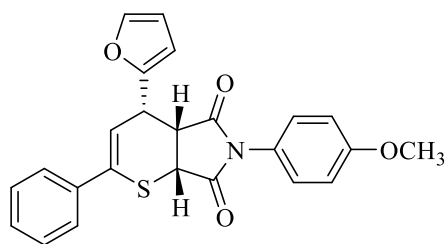
Выход 0.48 г (25%), темно-зеленый порошок, т. пл. = 207-209°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.25 (3H, с), 3.97 (1H, т,  $J=4.9$  Гц), 4.26 (1H, д.д.,  $J=9.1, 4.9$  Гц), 4.73 (1H, д,  $J=9.1$  Гц), 6.30 – 6.48 (1H, м), 6.61 (1H, д,  $J=3.4$  Гц), 6.76 – 6.94 (3H, м), 7.17 (2H, д,  $J=8.0$  Гц), 7.37 (3H, т,  $J=7.3$  Гц), 7.52 – 7.70 (3H, м). ИК-спектр,  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3160 (=CH), 1755, 1711 (C=O), 1588 (Ar), 1204, 1188, 1174, 1161, 1010 (=C-O-C), 832 (1,4-дизамещение Ar), 711 (монозамещение Ar). Найдено:  $m/z$  401.1080  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$ . Вычислено:  $M = 401.1086$ .

**(4*R*\*,4*aR*\*,7*aR*\*)-6-(4-Хлорофенил)-4-(фуран-2-ил)-2-фенил-6-(*n*-толил)-4*a*,7*a*-дигидротиопирано[2,3-с]пиррол-5,7(4*H*,6*H*)-дион (10j).**



Выход 0.67 г (33%), коричневый порошок, т. пл. = 213-214°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 4.01 (1H, т,  $J=5.2$  Гц), 4.29 (1H, д.д.,  $J=9.0, 5.2$  Гц), 4.80 (1H, д,  $J=9.0$  Гц), 6.43 – 6.50 (1H, м), 6.60 – 6.69 (1H, м), 6.93 (1H, д,  $J=5.2$  Hz), 6.96 – 7.08 (2H, м), 7.34 – 7.46 (2H, м), 7.47 – 7.56 (2H, м), 7.57 – 7.76 (3H, м). ИК-спектр,  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3160 (=CH), 1755, 1711 (C=O), 1588 (Ar), 1204, 1188, 1174, 1161, 1010 (=C-O-C), 832 (1,4-дизамещение Ar), 711 (монозамещение Ar). Найдено:  $m/z$  421.0533  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{ClNO}_3\text{S}$ . Вычислено:  $M = 421.0539$ .

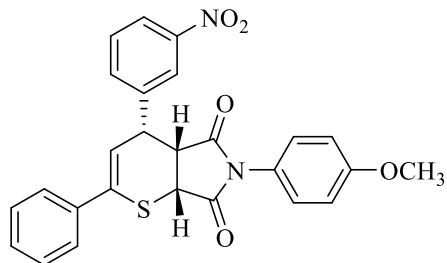
**(4*R*\*,4*aR*\*,7*aR*\*)-4-(Фуран-2-ил)-6-(4-метоксифенил)-2-фенил-6-(*n*-толил)-4*a*,7*a*-дигидротиопирано[2,3-с]пиррол-5,7(4*H*,6*H*)-дион (10k).**



Выход 0.48 г (24%), т. пл. = 205-206°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.73 (3H, с), 3.96-4.02 (1H, м), 4.28 (1H, д.д.,  $J=9.2, 5.1$  Гц), 4.75 (1H, д,  $J=9.2$  Гц), 6.46 (1H, д.д.,  $J=3.3, 1.8$  Гц), 6.64 (1H, д,  $J=3.3$  Гц), 6.82 – 7.00 (5H, м), 7.26 – 7.49 (3H, м), 7.57 – 7.71 (3H, м). ИК-спектр,  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3058 (=CH), 1782, 1713 (C=O), 1607, 1512 (Ar), 1249, 1026 (C-O-C), 834 (1,4-дизамещение

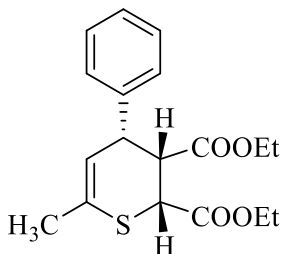
Ar), 736 (монозамещение Ar). Найдено:  $m/z$  417.1030  $[M]^+$ .  $C_{24}H_{19}NO_4S$ . Вычислено:  $M = 417.1035$ .

**(4R\*,4aR\*,7aR\*)-6-(4-Метоксифенил)-4-(3-нитрофенил)-2-фенил-4a,7a-дигидропирано[2,3-с]пиррол-5,7(4H,6H)-дион (10l).**



Выход 0.57 г (25%), белый порошок, т. пл. =198-199°C. ЯМР  $^1H$  (400 МГц, DMSO-*d*6),  $\delta$ , м.д.: 3.73 (3H, д,  $J=1.3$  Гц), 4.15 (1H, т,  $J=5.1$  Гц), 4.27 (1H, д.д.,  $J=9.1, 5.1$  Гц), 4.75 (1H, д.д.,  $J=9.1, 1.5$  Гц), 6.83 – 7.05 (4H, м), 7.11 (1H, д,  $J=5.1$  Гц), 7.26 – 7.52 (3H, м), 7.59 – 7.75 (3H, м), 8.04 – 8.27 (2H, м), 8.45 – 8.57 (1H, м). ИК-спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 1779, 1711 (C=O), 1605 (Ar), 1529, 1351 (NO<sub>2</sub>), 1214, 1025 (OCH<sub>3</sub>), 833 (1,4-дизамещение Ar), 697 (монозамещение Ar). Найдено:  $m/z$  472.1088  $[M]^+$ .  $C_{26}H_{20}N_2O_5S$ . Вычислено:  $M = 472.1093$ .

**Диэтиловый эфир (2R\*,3R\*,4R\*)-6-метил-4-фенил-3,4-дигидро-2H-тиопиран-2,3-дикарбоновой кислоты (11b).**



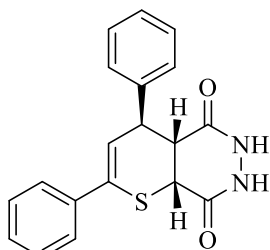
*Очистка А.* Для кристаллизации осадка раствор в диэтиловом эфире охлаждали до температуры  $-10^\circ C$ . Выход 0.64 г (40%), прозрачные кристаллы, т. пл. =55-56°C. ЯМР  $^1H$  (400 МГц, DMSO-*d*6),  $\delta$ , м.д.: 1.08 (6H, т,  $J=7.1$  Гц), 1.14 (3H, т,  $J=7.1$  Гц), 1.97 (2H, с), 3.10 (1H, д.д.,  $J=11.7, 4.7$  Гц), 3.91 (1H, д.,  $J = 11.6$  Гц), 3.88-3.97 (2H, м), 4.00 (1H, д.д.,  $J=6.6, 4.7$  Гц), 4.03-4.13 (2H, м), 5.77 – 5.90 (1H, м), 6.93 – 7.11 (2H, м), 7.19 – 7.37 (3H, м). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 13.8, 38.9, 41.5, 45.4, 60.5, 61.4, 118.8, 127.4, 127.7, 128.4, 128.6, 139.4, 169.6, 170.9. ИК-спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 1737 (COOEt), 1596 (Ar), 698 (монозамещение Ar).

**(4S\*,4aR\*,8aR\*)-2,4-Дифенил-4a,6,7,8a-тетрагидро-4H-тиопирано[2,3-d]пиридазин-5,8-дион (12a).**

0.5 г (2.4 ммоль) халкона **1a**, 0.41 г (2.4 ммоль) диэтилового эфира малеиновой кислоты, 0.53 г (1.3 ммоль) реактива Лавессона и 10 мл осушенного толуола, перемешивали при температуре  $75^\circ C$  в течение 6 часов (см. схемы реакций). По окончании реакции (ТСХ) реакционную смесь охлаждали, отгоняли



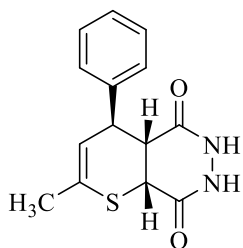
растворитель при пониженном давлении, чистили с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, элюируя осушенным хлористым метиленом (10 мл). После удаления растворителя смолистый остаток растворяли в 10 мл EtOH, добавляли к нему 0.5 мл 64%-ного раствора  $\text{NH}_2\text{-NH}_2$  и кипятили 3 часа. При охлаждении реакционной смеси до комнатной температуры выпадал чистый



(1H, c).

осадок целевого продукта. Выход 0.21 г (25%), белый порошок, т. пл. =200-201°C. ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.93 (1H, т,  $J=10.7$  Гц), 3.87 (1H, д.д.,  $J=10.7, 2.8$  Гц), 4.18 (1H, д,  $J=10.4$  Гц), 6.02 (1H, д,  $J=2.8$  Гц), 7.12 – 7.60 (10H, м), 8.73 (1H, с), 9.42

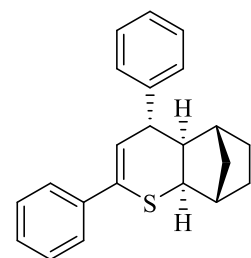
**(4S\*,4aR\*,8aR\*)-2-Метил-4-фенил-4а,6,7,8а-тетрагидро-4H-тиопирано[2,3-d]пиридазин-5,8-дион (12b).**



7.32 (3H, м), 8.64 (1H, с), 9.31 (1H, с).

Делали по аналогичной методике с использованием в качестве диена халкона **1b**. Выход 0.14 г (21%), белый порошок, т. пл. =185-186°C. ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.86 (3H, т,  $J=1.8$  Гц), 2.81 (1H, т,  $J=10.7$  Гц), 3.64 (1H, д.т.,  $J=10.7, 2.0$  Гц), 4.05 (1H, д,  $J=10.7$  Гц), 5.44 (1H, т,  $J=2.0$  Гц), 7.04 – 7.14 (2H, м), 7.15 –

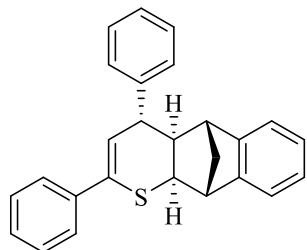
**(4R\*,4aR\*,5R\*,8S\*,8aR\*)-2,4-Дифенил-4а,5,6,7,8,8а-гексагидро-4H-5,8-метанохромен (13).**



Очистка В, перекристаллизация из  $\text{CH}_3\text{COOH}$ . Выход 0.98 г (64%), белый порошок, т. пл. =141-142°C. ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.05 – 1.18 (1H, м), 1.24 (1H, д.т.,  $J=10.1, 1.4$  Гц), 1.28 – 1.40 (1H, м), 1.44 – 1.55 (1H, м), 1.69 (1H, т.т.,  $J=12.2, 4.4$  Гц), 2.02 (1H, д.д.д.,  $J=10.6, 7.8, 1.4$  Гц), 2.14 (1H, д,  $J=4.2$  Гц), 2.34 (1H, д.т.,  $J=10.6, 1.9$  Гц), 2.39 (1H, д,  $J=4.5$  Гц), 3.19 (1H, д.д.,  $J=10.6, 4.2$  Гц), 3.23 (1H, д.д.,  $J=7.8, 1.9$  Гц), 6.53 (1H, д,  $J=4.2$  Гц), 7.30 – 7.46 (7H, м), 7.58 – 7.69 (2H, м). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 29.2, 29.9, 34.1, 41.3, 43.6, 49.7, 51.8, 59.2, 126.3, 126.5, 127.9, 128.3, 128.6, 128.7, 132.0, 138.5, 139.2, 145.1. ИК-спектр ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2950-2995, 2885, 1450 ( $\text{CH}_2$ ), 1600, 1493 (Ar), 765, 710 (монозамещение Ar).

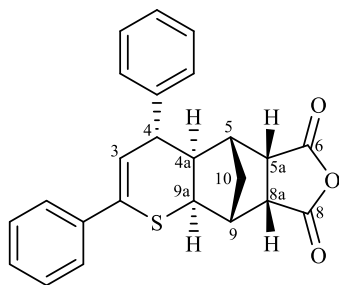
Масс-спектр (ESI, 4500V;  $m/z$  50-3000): найдено,  $m/z$ : 318.14366  $[M]^+$ .  $C_{22}H_{22}S$   
 Вычислено,  $m/z$ : 318.1437.

**(4*R*\*,4*aR*\*,5*R*\*,10*R*\*,10*aS*\*)-2,4-Дифенил-4*a*,5,10,10*a*-тетрагидро-4*H*-5,10-метанобензо[*g*]тихромен (14).**



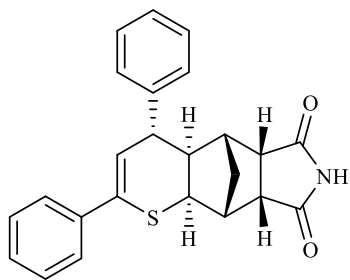
*Очистка В, перекристаллизация из EtOH.* Выход 0.51 г (58%), белый порошок, т. пл. =177-179°C. ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.94 (1H, д,  $J=9.5$  Гц), 2.12 – 2.32 (1H, м), 2.89 (1H, д.д.,  $J=9.5$ , 1.4 Гц), 3.11 (1H, с), 3.37 (1H, д.д.,  $J=7.3$ , 1.9 Гц), 3.43 (1H, с), 3.50 (1H, д.д.,  $J=10.9$ , 4.0 Гц), 6.55 (1H, д,  $J=4.1$  Гц), 6.93 (1H, д,  $J=7.0$  Гц), 6.98 – 7.16 (2H, м), 7.16 – 7.51 (10H, м), 7.60 (2H, д,  $J=7.0$  Гц).

**(4*R*\*,4*aR*\*,5*S*\*,5*aS*\*,8*aS*\*,9*R*\*,9*aR*\*)-2,4-Дифенил-4*a*,5,5*a*,8*a*,9,9*a*-гексагидро-4*H*-5,9-метанотихромено[6,7-*c*]фуран-6,8-дион (16*a*).**



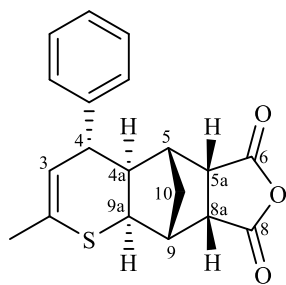
*Очистка В, перекристаллизация из смеси растворителей  $CH_3COOH:(CH_3COO)_2O = 10:1$ .* Выход 1.67 г (90%), белый порошок, т. пл. 258-259°C. Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.66 (1H, д,  $J=10.6$ , 1.0 Гц, 10- $CH_2$  экзо), 2.05 (1H, м, 4*a*-CH эндо), 2.41 (1H, д.м.,  $J=5.1$  Гц, 5-CH), 2.60 (1H, д.д.,  $J=10.6$ , 0.9 Гц, 10- $CH_2$  эндо), 2.80 (1H, д,  $J=5.1$  Гц, 9-CH), 3.20 (1H, д.д.,  $J=7.9$ , 0.9 Гц, 9*a*-CH эндо), 3.24 (1H, д.д.  $J=10.5$ , 4.2 Гц, 4-CH), 3.52 (1H, д.д.  $J=9.9$ , 5.5 Гц, 5*a*-CH экзо), 3.68 (1H, д.д.  $J=9.9$ , 5.6 Гц, 8*a*-CH экзо), 6.49 (1H, д,  $J=4.2$  Гц, 3-CH), 7.28-7.40 (8H, м, H-2,3,4,5,6 Ph), 7.58 (2H, д.м.,  $J=8$  Гц, H-2,6 Ph). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 37.5 ( $CH_2$ , C-10), 44.3 (CH, C-5), 45.6 (CH, C-9), 46.7 (CH, C-9*a*), 48.5 (CH, C-4), 49.7 (2CH, C-5*a* и C-8*a*), 53.6 (CH, C-4*a*), 126.0 (2CH, C-2,6 Ph), 126.8 (CH, C-4 Ph), 128.3 (CH, C-4 Ph), 128.5 (4CH, C-3,5 Ph), 128.6 (2CH, C-2,6 Ph), 131.6 (CH, C-3), 137.2 (C), 137.9 (C), 143.1 (C), 171.9 (C=O), 172.2 (C=O).  
 Найдено,  $m/z$ : 389.1206  $[M+H]^+$ .  $C_{24}H_{20}O_3S$ . Вычислено,  $m/z$ : 389.1206.

**(4R\*,4aR\*,5S\*,5aS\*,8aS\*,9R\*,9aR\*)-2,4-Дифенил-4a,5,5a,8a,9,9a-гексагидро-5,9-метанотиопирано[2,3-f]изоиндол-6,8(4H,7H)-дион (17a).**



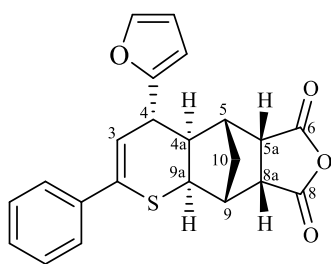
*Очистка В, перекристаллизация из EtOH.* Выход 1.02 г (55%), белый порошок, т. пл. 260-261°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, DMSO-*d*6),  $\delta$ , м.д.: 1.57 (1H, д,  $J=10.4$  Гц), 2.01 (1H, д.д.,  $J=10.5, 8.1$  Гц), 2.26 – 2.39 (1H, м), 2.54 (1H, д,  $J=10.8$  Гц), 2.67 (1H, д,  $J=5.4$  Гц), 3.05 – 3.18 (2H, м), 3.18 – 3.37 (2H, м), 6.49 (1H, д,  $J=4.2$  Гц), 7.20 – 7.47 (8H, м), 7.50 – 7.77 (2H, м), 11.05 (1H, с).

**(4R\*,4aR\*,5S\*,5aS\*,8aS\*,9R\*,9aR\*)-2-Метил-4-фенил-4a,5,5a,8a,9,9a-гексагидро-4H-5,9-метанотиохромено[6,7-с]фуран-6,8-дион (16b).**



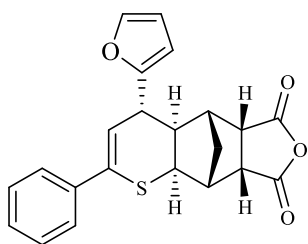
*Очистка А, перекристаллизация из смеси растворителей  $\text{CH}_3\text{COOH}:(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{O} = 10:1$ .* Выход 0.94 г (60%), белый порошок, т. пл. 270-271°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.59 (1H, д.м.,  $J = 10.9$  Гц, 10- $\text{CH}_2$ ), 1.96-2.01 (3H, м,  $\text{CH}_3$ ) 2.06-2.13 (1H, м, 4a-CH), 2.63 (1H, д,  $J = 5.5$  Гц, 5-CH), 2.67 (1H, д,  $J = 10.9$  Гц, 10- $\text{CH}_2$ ), 2.82 (1H, д.д.,  $J = 5.6, 1.5$  Гц, 9-CH), 2.94 – 3.05 (1H, д.м.,  $J = 8.7$  Гц, 9a-CH), 3.00 (1H, д.д.,  $J = 8.1, 1.8$  Гц, 4-CH), 3.29 (1H, д.д.,  $J = 10.1, 5.4$  Гц, 5a-CH), 3.49 (1H, д.д.,  $J = 10.1, 5.6$  Гц, 8a-CH), 5.87 (1H, д.кв.,  $J = 3.3, 1.5$  Гц), 7.12 – 7.21 (2H, м, H-2,6 Ph), 7.27 – 7.31 (1H, м, H-4 Ph), 7.31 – 7.43 (2H, м, H-3,5 Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 23.5 (Me), 38.0 ( $\text{CH}_2$ ), 44.5 (CH), 45.7 (CH), 46.1 (CH), 47.8 (CH), 49.2 (CH), 49.5 (CH), 51.8 (CH), 126.6 (CH), 127.8 (2CH), 128.4 (2CH), 129.6 (C), 134.0 (CH), 142.5 (C), 170.3 (2 C=O). Найдено,  $m/z$ : 327.1064  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено,  $m/z$ : 327.1050.

**(4R\*,4aR\*,5S\*,5aS\*,8aS\*,9R\*,9aR\*)-2-фенил-4-(фуран-2-ил)-4a,5,5a,8a,9,9a-гексагидро-4H-5,9-метанотиохромено[6,7-с]фуран-6,8-дион (16с).** *Очистка В, перекристаллизация из смеси растворителей  $\text{CH}_3\text{COOH}:(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{O} = 10:1$ .* Выход 1.27 г (70%), коричневый порошок, т. пл. 182-184°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.67 (1H, д,  $J = 11.1$  Гц, 10- $\text{CH}_2$ ), 2.23-2.40 (1H, м, 4a-CH), 2.73 (1H, д,  $J = 11.1$  Гц, 10- $\text{CH}_2$ ), 2.79 – 2.96 (2H, м,



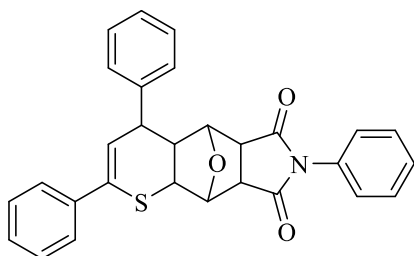
5-CH и 9-CH), 3.38 – 3.43 (2H, м, 9a-CH и 4-CH), 3.43 – 3.52 (1H, м, 5a-CH), 3.57 (1H, д.д.,  $J = 10.1, 5.5$  Гц, 8a-CH), 6.22 (1H, д,  $J = 3.3$  Гц, H-3 Furyl), 6.39 (1H, д.д.,  $J = 3.3, 1.9$  Гц, H-4 Furyl), 6.45 (1H, д,  $J = 4.2$  Гц, 3-CH), 7.28 – 7.36 (3H, м, H-2,4,6 Ph), 7.42 (1H, д,  $J = 1.9$  Гц, H-5 Furyl), 7.49 – 7.65 (2H, м, H-3,5 Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 38.3 (CH), 41.8 (CH), 45.2 (CH), 45.9 (CH), 46.3 (CH), 49.2 (CH), 49.5 (CH), 50.0 (CH), 105.9 (CH), 110.0 (CH), 126.0 (2CH), 127.6 (CH), 128.0 (2CH), 128.1 (C), 137.6 (C), 138.3 (C), 141.7 (CH), 154.9 (C), 170.3 (2 C=O). Найдено,  $m/z$ : 379.1009  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{S}$ . Вычислено,  $m/z$ : 379.0999.

**(4R\*,4aR\*,5S\*,5aS\*,8aS\*,9R\*,9aR\*)-4-(Фуран-2-ил)-2-фенил-4a,5,5a,8a,9,9a-гексагидро-4H-5,9-метанотиохромено[6,7-с]фуран-6,8-дион (17c).**



Очистка В, перекристаллизация из  $\text{CH}_3\text{COOH}$ . Выход 0.72 г (40%), коричневый порошок, т. пл. 207-209°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.62 (1H, д,  $J=10.9$  Гц), 2.28 (1H, т,  $J=9.4$  Гц), 2.66 (1H, д,  $J=10.8$  Гц), 2.86 (2H, д,  $J=5.2$  Гц), 3.16 – 3.51 (4H, м), 6.23 (1H, д,  $J=3.2$  Гц), 6.34 – 6.40 (1H, м), 6.43 (1H, д,  $J=4.2$  Гц), 7.26 – 7.36 (3H, м), 7.41 (1H, д,  $J=1.9$  Гц), 7.52 – 7.65 (2H, м), 8.25 (1H, с).

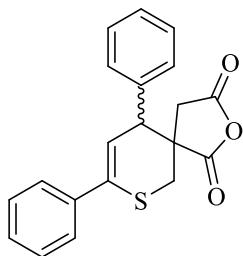
**2,4,7-Трифенил-4a,5,5a,8a,9,9a-гексагидро-5,9-эпокситиопирано[2,3-f]изоиндол-6,8(4H,7H)-дион (21).**



Очистка В, перекристаллизация из  $\text{CH}_3\text{COOH}$ . Выход 1.00 г (45%), белый порошок, т. пл. 277-278°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: : 2.70 (1H, д.д.,  $J=10.6, 7.9$  Гц), 3.18 – 3.30 (1H, м), 3.49 (1H, д,  $J=7.1$  Гц), 3.79 – 3.90 (2H, м), 4.42 (1H, с), 4.80 (1H, с), 6.56 (1H, д,  $J=4.3$  Гц), 7.18 (2H, д,  $J=7.5$  Гц), 7.24 – 7.54 (11H, м), 7.62 (2H, д,  $J=7.2$  Гц). Найдено,  $m/z$ : 465.1393  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$ . Вычислено,  $m/z$ : 465.1393.

**8,10-Дифенил-2-окса-7-тиаспиро[4.5]дец-8-ен-1,3-дион (24a).** *Очистка А.*

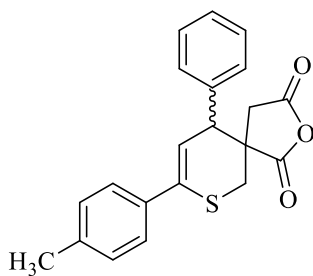
Для кристаллизации осадка раствор в диэтиловом эфире охлаждали до температуры  $-10^{\circ}\text{C}$ .



Выход 0,48 г (30%). Белый порошок, т. пл.  $205-206^{\circ}\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.76 – 3.22 (3H, м, 6- $\text{CH}_2$ , 4- $\text{CH}_2$ ), 3.78 (1H, д,  $J = 13.1$  Гц, 6- $\text{CH}_2$ ), 4.34 (1H, д,  $J = 2.5$  Гц, 10-CH), 6.12 (1H, д,  $J = 2.4$  Гц, 9-CH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 34.9 (2 $\text{CH}_2$ ), 46.5 (CH), 47.2 (C), 120.2 (CH), 125.9 (2CH), 128.3 (2CH), 128.3 (CH), 128.4 (2CH), 128.6 (CH), 129.0 (2CH), 135.0 (C), 136.9 (C), 137.9 (C), 167.6 (C=O), 175.1 (C=O). Найдено,  $m/z$ : 337.0905  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено,  $m/z$ : 337.0893.

**8-(*n*-Толил)-10-фенил-2-окса-7-тиаспиро[4.5]дец-8-ен-1,3-дион (24b).**

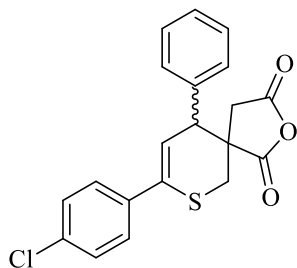
*Очистка А.* Для кристаллизации осадка раствор в диэтиловом эфире охлаждали до температуры  $-10^{\circ}\text{C}$ .



Выход 0,37 г (22%). Светло-желтый порошок, т. пл.  $168-169^{\circ}\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.39 (3H, с, Me), 2.82 – 3.17 (3H, м, 4- $\text{CH}_2$ , 6- $\text{CH}_2$ ), 3.77 (1H, д,  $J = 13.1$  Гц, 6- $\text{CH}_2$ ), 4.32 (1H, д,  $J = 2.4$  Гц, 10-CH), 6.08 (1H, д,  $J = 2.4$  Гц, 9-CH), 7.21 (2H, д,  $J = 8.0$  Гц, H-2,6 Ph), 7.23 – 7.28 (2H, м, H-2,6 Ph), 7.34 – 7.48 (5H, м, H-3,4,5). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 20.8 ( $\text{CH}_3$ ), 34.9 (2 $\text{CH}_2$ ), 46.5 (CH), 47.3 (CH), 119.4 (CH), 125.7 (2CH), 128.3 (CH), 128.4 (2CH), 128.9 (2CH), 129.0 (2CH), 134.8 (C), 135.0 (C), 137.0 (C), 138.7 (C), 167.6 (C=O), 175.2 (C=O). Найдено,  $m/z$ : 337.0905  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено,  $m/z$ : 351.0893.

**10-Фенил-8-(*n*-хлорофенил)-2-окса-7-тиаспиро[4.5]дец-8-ен-1,3-дион (24с).**

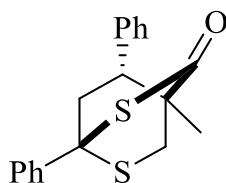
*Очистка А.* Для кристаллизации осадка раствор в диэтиловом эфире охлаждали до температуры  $-10^{\circ}\text{C}$ .



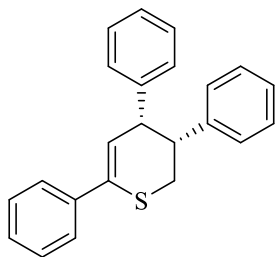
Выход 0,41 г (23%). Светло-желтый порошок, т. пл.  $191-192^{\circ}\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.88 – 3.15 (3H, м, 4- $\text{CH}_2$ , 6- $\text{CH}_2$ ), 3.77 (1H, д,  $J = 13.1$  Гц, 6- $\text{CH}_2$ ), 4.32 (1H, д,  $J = 2.5$  Гц, 10-CH), 6.09 (1H, д,  $J = 2.5$  Гц, 9-CH), 7.19 – 7.25 (2H, м, H-2,6 Ph), 7.32 – 7.43 (5H, м, H-3,4,5 Ph), 7.43 – 7.52 (2H, м, H-2,6 Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 34.9 (2 $\text{CH}_2$ ), 46.5 (CH), 47.1 (CH), 120.7 (CH), 127.2 (2CH), 128.3 (2CH), 128.4 (CH), 128.5 (2CH), 129.0 (2CH), 133.9 (C), 134.5 (C), 136.3 (C), 136.7 (C), 167.4 (C=O), 175.0 (C=O). Найдено,  $m/z$ : 371.0511  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClO}_3\text{S}$ . Вычислено,  $m/z$ : 371.0508.

**(1*R*\*,4*R*\*,8*R*\*)-4-Метил-1,8-дифенил-2-окса-6-тиабицикло[2.2.2]октан-3-тион (25).**

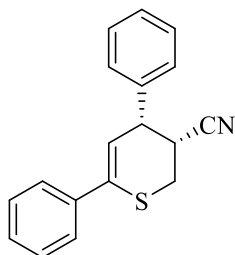
*Очистка А.* Для кристаллизации осадка раствор в диэтиловом эфире охлаждали до температуры  $-10^{\circ}\text{C}$ . Перекристаллизация из EtOH.



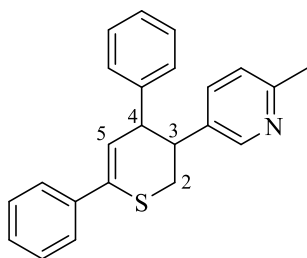
Выход 0,24 г (15%). Белый порошок, т. пл.  $170-171^{\circ}\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.99 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ), 3.05 (1H, д.д.,  $J = 12.2, 1.5$  Гц, 5- $\text{CH}_2$ ), 3.12 (1H, д.д.,  $J = 13.1, 4.8$  Гц, 7- $\text{CH}_2$ ), 3.22 (1H, д,  $J = 12.2$  Гц, 5- $\text{CH}_2$ ), 3.25 – 3.36 (1H, м, 7- $\text{CH}_2$ ), 3.38 (1H, д.д.д.,  $J = 11.5, 4.8, 1.5$  Гц, 8-CH), 7.30 – 7.48 (6H, м, H-3,4,5 Ph), 7.54 (2H, д,  $J = 7.8$  Гц, H-2,6 Ph), 7.66 – 7.76 (2H, м, H-2,6 Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 21.1 ( $\text{CH}_3$ ), 31.7 ( $\text{CH}_2$ ), 44.9 ( $\text{CH}_2$ ), 45.9 (CH), 46.9 (C), 60.5 (C), 126.4 (2CH), 127.2 (2CH), 128.5 (2CH), 128.6 (4CH), 138.5 (C), 139.6 (C), 204.5 (C=O). Найдено,  $m/z$ : 327.0869  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{OS}_2$ . Вычислено,  $m/z$ : 327.0872.

**(3*R*\*,4*R*\*)-3,4,6-Трифенил-3,4-дигидро-2*H*-тиопиран (28). [44]***Очистка А, перекристаллизация из EtOH.*

Выход 1.11 г (71%). Светло-желтый порошок, т. пл. 128-129°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.01 (1H, д,  $J=12.2$  Гц), 3.37 (1H, т,  $J=12.2$  Гц), 3.57 (1H, д.д.д.,  $J=12.2, 5.0, 2.5$  Гц), 3.96 (1H, д.д.,  $J=5.0, 6.0$  Гц), 6.31 (1H, д,  $J=6.1$  Гц), 6.72 (2H, д.д.,  $J=6.7, 2.9$  Гц), 6.84 (2H, д.д.,  $J=6.6, 2.9$  Гц), 7.06 – 7.20 (6H, м), 7.33 – 7.47 (3H, м), 7.53 – 7.64 (2H, м).

**(3*R*\*,4*R*\*)-4,6-Дифенил-3,4-дигидро-2*H*-тиопиран-3-карбонитрил (29). [44]***Очистка А, перекристаллизация из EtOH.*

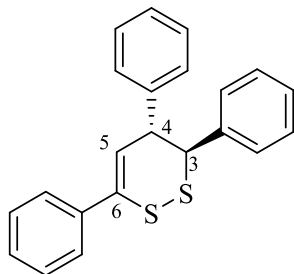
Выход 0.77 г (58%). Белый порошок, т. пл. 133-134°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.16 – 3.32 (2H, м), 3.48 (1H, д.т.,  $J=7.5, 4.9$  Гц), 4.02 (1H, т,  $J=4.9$  Гц), 6.12 (1H, д,  $J=4.9$  Гц), 7.35 – 7.47 (8H, м), 7.52 – 7.60 (2H, м).

**5-(4,6-Дифенил-3,4-дигидро-2*H*-тиопиран-3-ил)-2-метилпиридин (30).***Очистка А. Для кристаллизации осадка раствор в диэтиловом эфире охлаждали до температуры -10°C. Перекристаллизация из EtOH.*

Выход 0.25 г (15%). Белый порошок, т. пл. 151-152°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.50 (3H, с), 2.85 (0.2H, д.т.,  $J=12.5, 2.0$  Гц, поб.), 3.07 (1H, д.д.,  $J=12.6, 2.6$  Гц, осн.), 3.22 (1H, т.д.,  $J=10.2, 8.9, 2.5$  Гц, осн.), 3.36 (1H, д.д.,  $J=12.6, 10.2$  Гц, осн.), 3.46 (0.2H, т,  $J=12.2$  Гц, поб.), 3.61 (0.2H, д.д.д.,  $J=12.2, 4.6, 2.5$  Гц, поб.), 3.79 (1H, д.д.,  $J=8.9, 3.3$  Гц, осн), 3.86 (0.2H, д.д.,  $J=5.4, 4.6$  Гц, поб.), 6.17 (0.2H, д,  $J=3.3$  Гц), 6.27 (1H, д,  $J=6.0$  Гц), 7.00 – 7.10 (3H, м), 7.13 – 7.42 (11H, м), 7.50 – 7.60 (2H, м), 8.19 (1H, д,  $J=2.4$  Гц).

**(3S\*,4R\*)-3,4,6-Трифенил-3,4-дигидро-1,2-дитиин (33).**

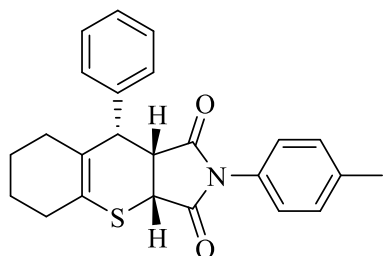
Очистка А. Для кристаллизации осадка раствор в диэтиловом эфире охлаждали до температуры  $-10^{\circ}\text{C}$ . Перекристаллизация из EtOH.



Выход 0.24 г (15%). Белый порошок, т. пл.  $170-171^{\circ}\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.99 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ), 3.05 (1H, д.д.,  $J = 12.2, 1.5$  Гц, 5- $\text{CH}_2$ ), 3.12 (1H, д.д.,  $J = 13.1, 4.8$  Гц, 7- $\text{CH}_2$ ), 3.22 (1H, д,  $J = 12.2$  Гц, 5- $\text{CH}_2$ ), 3.25 – 3.36 (1H, м, 7- $\text{CH}_2$ ), 3.38 (1H, д.д.д.,  $J = 11.5, 4.8, 1.5$  Гц, 8-CH), 7.30 – 7.48 (6H, м, H-3,4,5 Ph), 7.54 (2H, д,  $J = 7.8$  Гц, H-2,6 Ph), 7.66 – 7.76 (2H, м, H-2,6 Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 21.1 ( $\text{CH}_3$ ), 31.7 ( $\text{CH}_2$ ), 44.9 ( $\text{CH}_2$ ), 45.9 (CH), 46.9 (C), 60.5 (C), 126.4 (2CH), 127.2 (2CH), 128.5 (2CH), 128.6 (4CH), 138.5 (C), 139.6 (C), 204.5 (C=O). Найдено, m/z: 327.0869  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{OS}_2$ . Вычислено, m/z: 327.0872.

**(3aR\*,9S\*,9aR\*)-9-Фенил-2-(*n*-толил)-5,6,7,8,9,9a-гексагидротиохромено[2,3-с]пиррол-1,3(2H,3aH)-дион (34a).**

Очистка А, перекристаллизация из EtOH.

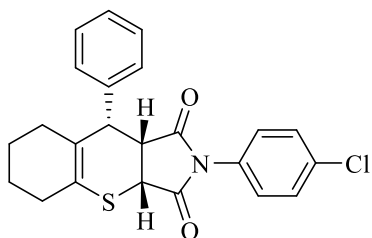


Выход 0.75 г (40%). Белый порошок, т. пл.  $215-216^{\circ}\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.34 – 1.52 (1H, м), 1.51 – 1.71 (3H, м), 1.80 (1H, д.д.,  $J=17.2, 5.7$  Гц), 1.92 – 2.09 (1H, м), 2.11 – 2.25 (2H, м), 2.27 (3H, с), 3.70 – 3.83 (2H, м), 4.84 (1H, д,  $J=8.7$  Гц), 6.46 (2H, д,  $J=8.2$  Гц), 7.14 (2H, д,  $J=8.1$  Гц), 7.23 – 7.33 (3H, м), 7.33 – 7.41 (2H, м). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 20.6, 22.5, 22.8, 30.1, 30.3, 41.4, 45.3, 46.7, 123.7, 126.3, 127.2, 128.2, 129.0, 129.2, 129.5, 130.6, 138.0, 138.3, 174.9, 175.3.



**(3aR\*,9S\*,9aR\*)-2-(4-Хлорофенил)-9-фенил-5,6,7,8,9,9а-гексагидротиохромено[2,3-с]пиррол-1,3(2H,3aH)-дион (34b).**

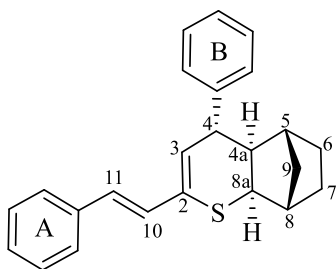
*Очистка А, перекристаллизация из EtOH.*



Выход 0.88 г (45%). Желтый порошок, т. пл. 195-195,5°C.  
Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.50 – 1.60 (1H, м), 1.59 – 1.81 (3H, м), 1.91 – 2.05 (2H, м), 2.21 – 2.38 (2H, м), 3.62 (1H, д.д.,  $J=8.7, 5.5$  Гц), 3.82 (1H, д,  $J=5.5$  Гц), 4.46 (1H, д,  $J=8.7$  Гц), 6.43 – 6.61 (2H, м), 7.17 – 7.35 (5H, м), 7.38 – 7.55 (2H, м).

**(4R\*,4aR\*,5R\*,8S\*,8aR\*)-4-Фенил-2-стирил-4а,5,6,7,8,8а-гексагидро-4H-5,8-метано-тиохромен (35) [49].**

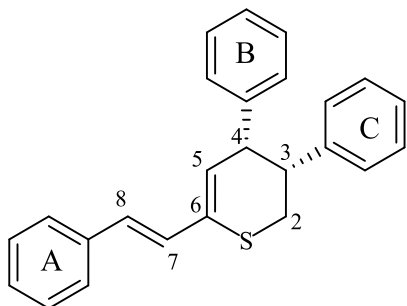
*Очистка В, перекристаллизация из EtOH.*



Выход: 0.59 г (40%). Белый порошок, т. пл. = 119-119,5°C.  
Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.14 – 0.99 (1H, м, 6- $\text{CH}_2$ ), 1.25 – 1.15 (1H, м, 9- $\text{CH}_2$ ), 1.35 – 1.23 (1H, м, 7- $\text{CH}_2$ ), 1.46 (1H, т.т.,  $J=12.0, 4.4$  Гц, 6- $\text{CH}_2$ ), 1.65 (1H, т.т.,  $J=12.0, 4.4$  Гц, 7- $\text{CH}_2$ ), 1.97 (1H, д.д.д.,  $J = 10.8, 7.3, 1.4$  Гц, 4a-CH), 2.10 (1H, д,  $J=4.5$  Гц, 8-CH), 2.43 – 2.22 (1H, м, 9- $\text{CH}_2$ ), 2.35 (1H, д,  $J=4.5$  Гц, 5-CH), 3.11 (1H, д.д.,  $J=7.3, 1.5$  Гц, 8a-CH), 3.11 (1H, д.д.,  $J=7.3, 1.5$  Гц, 8a-CH), 3.19 (1H, д.д.,  $J=10.8, 4.3$  Гц, 4-CH), 6.30 (1H, д,  $J=4.3$  Гц, 3-CH), 6.81 (1H, д,  $J=15.7$  Гц, 10-CH), 6.98 (1H, д,  $J=15.7$  Гц, 11-CH), 7.51 – 7.12 (10H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 29.2 ( $\text{CH}_2$ , 7-C), 29.8 ( $\text{CH}_2$ , 6-C), 34.1 ( $\text{CH}_2$ , 9-C), 41.3 (CH, 8-C), 43.7 (CH, 5-C), 49.0 (CH, 4-C), 50.8 (CH, 8a-C), 58.7 (CH, 4a-C), 126.5 (CH, C-4 Ph<sub>B</sub>), 126.6 (2CH, C-2,6 Ph<sub>A</sub>), 127.5 (CH, C-4 Ph<sub>A</sub>), 128.5 (3CH, 10-C, 2CH, C-3,5 Ph<sub>B</sub>), 128.6 (CH, 11-C), 128.7 (2CH, C-2,6 Ph<sub>B</sub>), 129.0 (2CH, C-3,5 Ph<sub>A</sub>), 136.1 (CH, 3-C), 137.0 (C, C-1 Ph<sub>B</sub>), 137.1 (C, C-1 Ph<sub>A</sub>), 144.9 (C, 2-C). Найдено,  $m/z$ : 345.1671.  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{S}$ . Вычислено,  $m/z$ : 345.1672.

**(3R\*,4R\*)-3,4-Дифенил-6-стирил-3,4-дигидро-2H-тиопиран (36).**

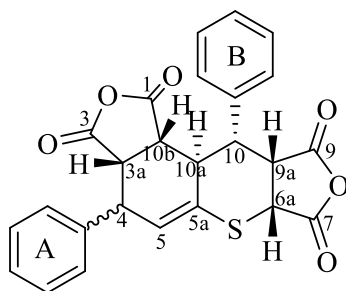
Очистка А. Для кристаллизации осадка раствор в диэтиловом эфире охлаждали до температуры  $-10^{\circ}\text{C}$ . Перекристаллизация из EtOH.



Выход: 0.71г (47%). Желтый порошок, т. пл. =  $155-156^{\circ}\text{C}$ .

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.85 (1H, д.т.,  $J = 12.3$ , 1.9 Гц, 2- $\text{CH}_2$ ), 3.43 (1H, т,  $J = 12.3$  Гц, 2- $\text{CH}_2$ ), 3.61 (1H, д.д.д.,  $J = 12.3$ , 4.7, 2.4 Гц, 3-CH), 3.87 (1H, д.д.,  $J = 6.4$ , 4.7 Гц, 4-CH), 6.22 (1H, д,  $J = 6.4$  Гц, 5-CH), 6.68 – 6.77

(4H, м, H-2,6 Ph<sub>C</sub>, H-3,5 Ph<sub>B</sub>), 6.79 – 6.96 (2H, м, 7-CH, 8-CH), 7.07 – 7.22 (6H, м, H-2,4,6 Ph<sub>B</sub>, H-3,4,5 Ph<sub>C</sub>), 7.22 – 7.30 (1H, м, H-4, Ph<sub>A</sub>), 7.32 – 7.38 (2H, м, H-2,6 Ph<sub>A</sub>), 7.44 – 7.53 (2H, м, H-3,5 Ph<sub>A</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 25.3 ( $\text{CH}_2$ , 2-C), 44.3 (CH, 4-C), 47.3 (CH, 4-C), 126.6 (3CH, C-4 Ph<sub>B</sub>, C-3,5 Ph<sub>A</sub>), 126.8 (2CH, 5-C, C-4 Ph<sub>B</sub>), 127.5 (2CH, C-2,6 Ph<sub>B</sub>), 127.7 (CH, C-4 Ph<sub>A</sub>), 127.9 (4CH, C-2,3,5,6 Ph<sub>C</sub>), 128.5 (CH, 7-C), 128.7 (2CH, C-2,6 Ph<sub>A</sub>), 129.0 (CH, 8-C), 130.3 (2CH, C-3,5 Ph<sub>B</sub>), 131.9 (CH, 6-C), 137.0 (C, C-1 Ph<sub>A</sub>), 139.5 (C, C-1 Ph<sub>B</sub>), 142.3 (C, C-1 Ph<sub>C</sub>). Найдено,  $m/z$ : 355.1514.  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{S}$ . Вычислено,  $m/z$ : 355.1515.

**(3aS\*,6aR\*,9aR\*,10R\*,10aR\*,10bS\*)-4,10-Дифенил-3а,6а,9а,10,10а,10b-гексагидро-3H-тиохромено[2,3-с:5,6-с']дифуран-1,3,7,9(4H)-тетраон (38a)**

Очистка А, перекристаллизация из смеси растворителей

$\text{CH}_3\text{COOH}:(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{O} = 10:1$ . Выход: 1.37 г (72 %).

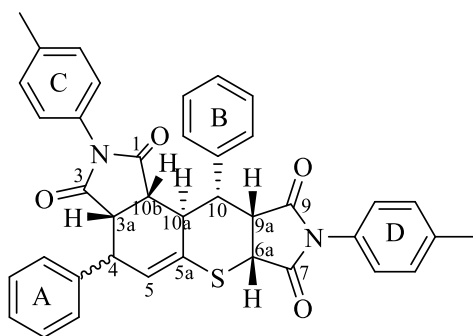
Белый порошок, т. пл. =  $251-252^{\circ}\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.25 – 3.35 (1H, м, 10a-CH), 3.52 – 3.80 (2H, м, 3a-CH, 10b-CH), 4.02 (д.д.,  $J = 10.2$ , 3.8 Гц, 1H, 9a-CH), 4.15-4.21 (1H, м, 4-CH), 4.25 (1H, д.д.,  $J = 12.8$ , 3.8 Гц, 10-CH), 4.75 (1H, д,  $J = 10.2$  Гц, 6a-CH), 6.75 (1H, д.д.,  $J = 4.6$ , 2.3 Гц, 5-CH), 7.20 – 7.35 (6H, м, H-2,3,4,5,6 Ph<sub>A</sub>, H-4 Ph<sub>B</sub>), 7.41 (2H, т,  $J = 7.6$  Гц, 2H, H-3,5 Ph<sub>B</sub>), 7.58 – 7.66 (2H, м, H-2,6 Ph<sub>B</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 37.7 (CH, 10a-C), 40.7 (CH, 4-C), 42.2 (CH, 4-C), 44.1 (CH, 10b-C), 45.6 (CH, 6a-C), 47.2 (CH, 9a-C), 48.7 (CH, 3a-C), 127.4 (CH, C-4 Ph<sub>A</sub>), 127.8 (CH, C-4 Ph<sub>B</sub>), 128.6 (2CH, C-3,5 Ph<sub>A</sub>), 128.7 (2CH, C-3,5 Ph<sub>B</sub>), 128.9 (2CH, C-2,6 Ph<sub>A</sub>), 130.1 (2CH, C-2,6 Ph<sub>B</sub>), 132.0 (CH, 5-C), 132.3 (C,

1H, 9a-CH), 4.15-4.21 (1H, м, 4-CH), 4.25 (1H, д.д.,  $J = 12.8$ , 3.8 Гц, 10-CH), 4.75 (1H, д,  $J = 10.2$  Гц, 6a-CH), 6.75 (1H, д.д.,  $J = 4.6$ , 2.3 Гц, 5-CH), 7.20 – 7.35 (6H, м, H-2,3,4,5,6 Ph<sub>A</sub>, H-4 Ph<sub>B</sub>), 7.41 (2H, т,  $J = 7.6$  Гц, 2H, H-3,5 Ph<sub>B</sub>), 7.58 – 7.66 (2H, м, H-2,6 Ph<sub>B</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 37.7 (CH, 10a-C), 40.7 (CH, 4-C), 42.2 (CH, 4-C), 44.1 (CH, 10b-C), 45.6 (CH, 6a-C), 47.2 (CH, 9a-C), 48.7 (CH, 3a-C), 127.4 (CH, C-4 Ph<sub>A</sub>), 127.8 (CH, C-4 Ph<sub>B</sub>), 128.6 (2CH, C-3,5 Ph<sub>A</sub>), 128.7 (2CH, C-3,5 Ph<sub>B</sub>), 128.9 (2CH, C-2,6 Ph<sub>A</sub>), 130.1 (2CH, C-2,6 Ph<sub>B</sub>), 132.0 (CH, 5-C), 132.3 (C,

5a-C), 138.0 (C, C-1 Ph<sub>B</sub>), 138.1 (C, C-1 Ph<sub>A</sub>), 170.8 (3-C=O, 9-C=O), 171.5 (1-C=O), 172.3 (7-C=O). Найдено, m/z: 447.0888. [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>25</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>S Вычислено, m/z: 447.0897.

**(3aS\*,6aR\*,9aR\*,10R\*,10aR\*,10bS\*)-4,10-Дифенил-2,8-ди-*n*-толил-3a,6a,9a,10,10a,10b-гексагидро-1*H*-пирроло[3',4':5,6]тиопирано[3,2-*e*]изоиндол-1,3,7,9(2*H*,4*H*,8*H*)-тетраон (38b).**

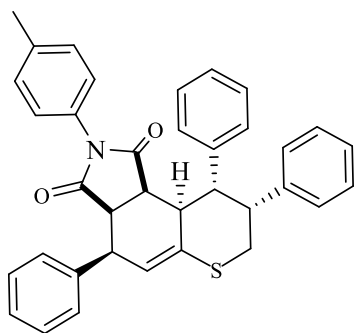
Очистка *A*, перекристаллизация из CH<sub>3</sub>COOH.



Выход: 2.40 г (90 %). Белый порошок, т. пл. = 290-291°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 3.34 – 3.47 (2H, м, 10a-CH, 10b-CH), 3.51 (1H, т, *J*=7.4 Гц, 3a-CH), 3.84 (1H, д.д., *J*=9.3, 3.3 Гц, 9a-CH), 4.10-4.18 (1H, м, 4-CH), 4.41 (1H, д.д., *J*=12.0, 3.3 Гц, 10-CH), 4.49 (1H, д, *J*=9.3 Гц, 6a-CH), 6.75

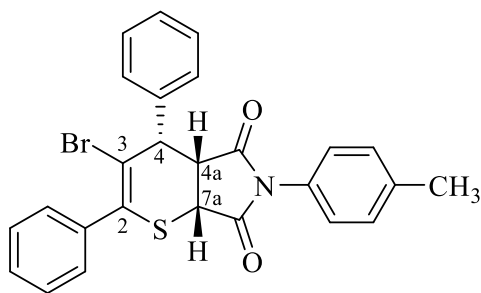
(1H, д.д., *J*=4.8, 1.9 Гц, 5-CH), 6.85 – 7.10(8H, м, H-2,3,5,6 Ph<sub>C</sub>, H-2,3,5,6 Ph<sub>D</sub>), 7.12 – 7.43 (8H, м, H-2,3,4,5,6 Ph<sub>A</sub>, H-3,4,5 Ph<sub>B</sub>), 7.68 (1H, д, *J*=7.8 Гц, H-2,6 Ph<sub>B</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 38.8 (CH, 10a-C), 41.2 (CH, 10-C), 42.4 (CH, 10b-C), 42.8 (CH, 4-C), 45.7 (CH, 6a-C), 46.2 (CH, 9a-C), 47.8 (CH, 3a-C), 55.8 (2CH<sub>3</sub>), 114.5 (2CH, C-3,5 Ph<sub>D</sub>), 114.7 (2CH, C-3,5 Ph<sub>C</sub>), 125.0 (C, N-C Ph<sub>D</sub>), 125.2 (C, N-C Ph<sub>C</sub>), 126.8 (CH, C-4 Ph<sub>B</sub>), 127.1 (CH, C-4 Ph<sub>A</sub>), 128.3 (4CH, C-3,5 Ph<sub>A</sub>, C-3,5 Ph<sub>B</sub>), 128.6 (2CH, C-2,6 Ph<sub>D</sub>), 128.7 (2CH, C-2,6 Ph<sub>C</sub>), 129.1 (2CH, C-2,6 Ph<sub>B</sub>), 130.5 (2CH, C-2,6 Ph<sub>A</sub>), 131.0 (CH, 5-C), 132.5 (C, 5a-C), 139.5 (C, C-1 Ph<sub>A</sub>), 139.8 (C, C-1 Ph<sub>B</sub>), 159.4 (2C, C-CH<sub>3</sub> Ph<sub>C</sub>, C-CH<sub>3</sub> Ph<sub>D</sub>), 175.4 (3-C=O, 9-C=O), 176.1 (7-C=O), 175.5 (1-C=O). Найдено, m/z: 625.2150. [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>39</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S Вычислено, m/z: 625.2156.

**(3aR\*,4S\*,8R\*,9R\*,9aR\*,9bR\*)-2,4,8,9-Тетрафенил-3a,7,8,9,9a,9b-гексагидропирано[3,2-*e*]изоиндол-1,3(2*H*,4*H*)-дион (39).** К аддукту реакции со стиролом **36** (1.0 г, 2.8 ммоль) добавляли раствор *N*-(*n*-толил)малеимида **37b** (0.52 г, 2.8 ммоль) в ксилоле (20 мл). Реакционную смесь кипятили 12 ч (контроль ТСХ). После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры, отгоняли растворитель при пониженном давлении, остаток обрабатывали эфиром (10 мл) и получали чистый кристаллический продукт.



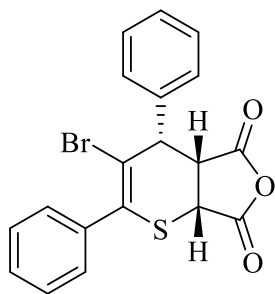
Выход: 0.78 г (51 %). Желтый осадок, т. пл. = 233-234°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.26 (3H, с), 2.49 – 2.58 (1H, м), 2.75 (2H, д.д.,  $J=16.3, 4.2$  Гц), 2.87 (1H, д,  $J=12.3$  Гц), 3.25 – 3.34 (1H, м), 3.46 (1H, к,  $J=5.8, 5.7$  Гц), 3.64 – 3.52 (2H, м), 4.63 (1H, д,  $J=3.9$  Гц), 6.57 (2H, д,  $J=8.0$  Гц, 2H), 6.68 – 6.80 (4H, м), 7.06– 7.39 (14H, м). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 20.7, 25.0, 32.8, 43.3, 44.3, 44.4, 47.5, 120.9, 126.6, 175.6, 126.7, 126.8, 127.0, 127.5, 127.8, 127.9, 128.2, 128.3, 129.1, 129.3, 129.8, 137.7, 138.7, 140.9, 142.2, 175.3. Найдено,  $m/z$ : 542.2143.  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{36}\text{H}_{31}\text{NO}_2\text{S}$  Вычислено,  $m/z$ : 542.2148.

**(4S\*,4aR\*,7aR\*)-3-Бromo-2,4-дифенил-6-(*n*-толил)-4a,7a-дигидропиано[2,3-с]пиррол-5,7(4H,6H)-дион (40).**



1.0 г (2.4 ммоль) тиопирана **10a** растворяли в 20 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (или  $\text{AcOH}$ ). К раствору при комнатной температуре и перемешивании добавляли по каплям 10%-ный раствор брома (примерно 3.6 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (или  $\text{AcOH}$ ). Выпавший на следующий день осадок отфильтровывали, перекристаллизовывают из  $\text{AcOH}$ . Выход из  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  0.75 г (64%), выход из  $\text{AcOH}$  0.90 г (77%). Белый порошок, т. пл. 224-225°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.27 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ), 4.18 (1H, д.д.,  $J = 8.7, 6.0$  Гц, 3-CH), 4.46 (1H, д,  $J = 5.9$  Гц, 4-CH), 5.23 (1H, д,  $J = 8.7$  Гц, 2-CH), 7.14 (д,  $J = 8.1$  Гц, 2H, H Ar), 7.58 – 7.31 (10H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{dmsO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 42.4 ( $\text{CH}_3$ ), 46.2 (CH), 51.3 (CH), 113.0 (C), 126.2 (2CH), 128.1 (CH), 128.7 (4CH), 128.9 (2CH), 129.0 (CH), 129.2 (2CH), 129.4 (2CH), 130.6 (C), 136.6 (C), 138.0 (C), 138.2 (C), 173.8 (C=O), 173.9 (C=O). Найдено,  $m/z$ : 490.0462  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{BrNO}_2\text{S}$ . Вычислено,  $m/z$ : 490.0470.

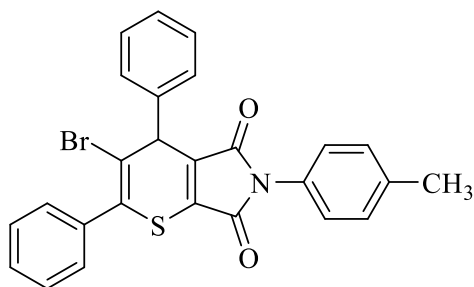
**(4*S*\*,4*aR*\*,7*aR*\*)-3-Бromo-2,4-дифенил-4*a*,7*a*-дигидро-4*H*-тиопирано[2,3-*c*]фуран-5,7-дион (41).**



1.0 г (3.1 ммоль) тиопирана **3a** растворяли в 20 мл осуш.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . К раствору при комнатной температуре и перемешивании добавляли по каплям 10%-ный раствор брома (примерно 3.6 ммоль) в осуш.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , оставляли на ночь. Затем отгоняли растворитель при пониженном давлении, остаток заливали эфиром (20 мл) и оставляли на ночь при  $-10^\circ\text{C}$ . На следующий день выпавший осадок отфильтровывали и получали чистый продукт. Выход: Выход 0.65 г (54%). Светло-желтый порошок, т. пл.  $145-146^\circ\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 4.04 (1H, д.д.,  $J = 9.3, 5.6$  Гц, 3-CH), 4.48 (1H, д,  $J = 5.5$  Гц, 4-CH), 4.65 (1H, д,  $J = 9.3$  Гц, 2-CH), 7.35 – 7.55 (10H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 41.9 (CH), 47.2 (CH), 50.7 (CH), 111.6 (C), 128.2 (2CH), 128.7 (2CH), 128.9 (д, 5CH), 129.0 (CH), 130.9 (C), 133.7 (C), 136.7 (C), 167.8 (C=O), 168.0 (C=O). Найдено,  $m/z$ : 400.9837  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{BrO}_3\text{S}$ . Вычислено,  $m/z$ : 400.9842.

**3-Бromo-2,4-дифенил-6-(*n*-толил)тиопирано[2,3-*c*]пиррол-5,7(4*H*,6*H*)-дион (42).**

1.0 г (2.4 ммоль) имида **10a** растворяли в 20 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (или  $\text{AcOH}$ ). К раствору при кипячении и перемешивании добавляли по каплям 10%-ный раствор брома (примерно 3.5 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (или  $\text{AcOH}$ ). По окончании реакции (ТСХ) отгоняли растворитель при пониженном давлении, смолистый остаток растирали с диэтиловым эфиром до кристаллизации. Выпавший осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из  $\text{EtOH}$ .

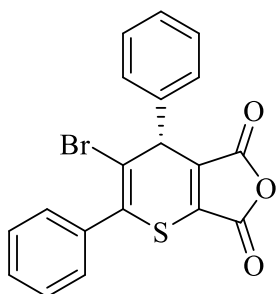


Выход из  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  0.46 г (40%), выход из  $\text{AcOH}$  0.78 г (67%). Желтый порошок, т. пл.  $205-206^\circ\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.32 (с, 1H,  $\text{CH}_3$ ), 5.15 (с, 1H, 4-CH), 7.19 (д,  $J = 8.3$  Гц, 2H, H Ar), 7.26 (д,  $J = 8.3$  Гц, 2H, H Ar), 7.33 – 7.59 (м, 10H, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 20.6 ( $\text{CH}_3$ ), 48.5 (CH), 115.4 (C), 126.2 (C), 126.6 (2CH), 128.2 (CH), 128.4 (2CH),

128.6 (C), 128.8 (2CH), 129.1 (2CH), 129.1 (2CH), 129.4 (2CH), 129.6 (CH), 130.2 (C), 134.9 (C), 137.1 (C), 137.6 (C), 140.1 (C), 164.8 (C=O), 166.2 (C=O). Найдено, m/z: 488.0298 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>26</sub>H<sub>18</sub>BrNO<sub>2</sub>S. Вычислено, m/z: 488.0314.

### 3-Бromo-2,4-дифенил-4H-тиопирано[2,3-с]фуран-5,7-дион (43).

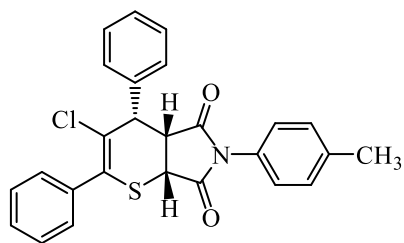
1.0 г (3.1 ммоль) ангидрида **3a** растворяли в 20 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. К раствору при кипячении и перемешивании добавляли по каплям 10%-ный раствор брома (примерно 3.5 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Через час добавляли раствор бромоводорода в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (примерно 1 ммоль). По окончании реакции (ТСХ) отгоняли растворитель при пониженном давлении, смолистый остаток растирали с диэтиловым эфиром до кристаллизации и отфильтровывали выпавший осадок.



Выход 0.38 г (31%). Ярко-желтый порошок, т. пл. 154-155°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 5.06 (1H, с, 4-CH), 7.25 – 7.59 (10H, м). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, DMSO -*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 53.4 (CH), 112.3 (C), 126.8 (C), 127.7 (2CH), 128.2 (CH+C), 129.0 (2CH), 129.1 (4CH+C), 129.5 (CH), 136.3 (C), 139.9 (C), 164.7 (C=O), 165.4 (C=O). Найдено, m/z: 398.9682 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>19</sub>H<sub>11</sub>BrO<sub>3</sub>S. Вычислено, m/z: 398.9685.

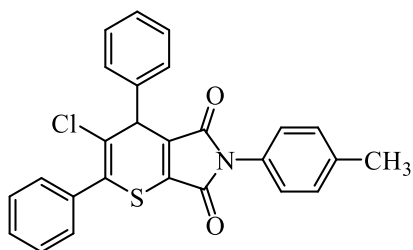
### (4S\*,4aR\*,7aR\*)-3-Хлоро-2,4-дифенил-6-(*n*-толил)-4а,7а-дигидротиопирано[2,3-с]пиррол-5,7(4H,6H)-дион (44a).

0.5 г (1.5 ммоль) имида **10a** растворяли в 15 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Через раствор при комнатной температуре и перемешивании барботировали газообразный хлор, генерируемый *in situ* из KMnO<sub>4</sub> и HCl до ярко-желтого окрашивания. Через час добавляли раствор бромоводорода в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (примерно 1 ммоль). По окончании реакции (ТСХ) отгоняли растворитель при пониженном давлении, и разделяли вещества на пластинке ТСХ (элюент петролейный эфир:этилацетат = 4:1). ТСХ: R<sub>f</sub>\* = 0,42.



Выход 0.067 г (10%). Белый порошок, т. пл. 211-212°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.28 (3H, с), 3.75-3.77 (1H, м), 4.14 – 4.29 (1H, м), 4.32 – 4.44 (1H, м), 5.08 – 5.28 (1H, м), 6.36 – 6.52 (2H, м), 7.09 – 7.23 (2H, м), 7.30 – 7.66 (10H, м). Найдено,  $m/z$ : 445.0897  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{ClNO}_2\text{S}$ . Вычислено,  $m/z$ : 445.0897.

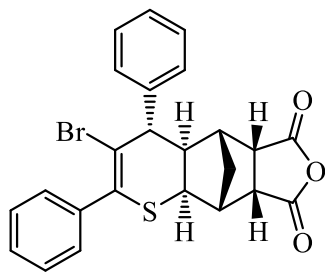
**3-Хлоро-2,4-дифенил-6-(*p*-толил)тиопирано[2,3-*c*]пиррол-5,7(4*H*,6*H*)-дион (44b).** ТСХ:  $R_f^* = 0,64$



Выход 0.067 г (10%). Светло-желтый порошок, т. пл. 218-220°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.33 (3H, с), 5.07 (1H, с), 7.15 – 7.35 (4H, м), 7.38 – 7.62 (10H, м). Найдено,  $m/z$ : 443.07413  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2\text{S}$ . Вычислено,  $m/z$ : 443.07415.

**(4*S*\*,4*aR*\*,5*S*\*,5*aS*\*,8*aS*\*,9*R*\*,9*aR*\*)-3-Бromo-2,4-дифенил-4*a*,5,5*a*,8*a*,9,9*a*-гексагидро-4*H*-тиохромено[6,7-*c*]фуран-6,8-дион (45).**

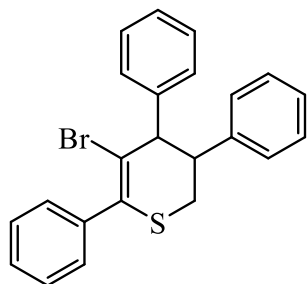
1.0 г (2.6 ммоль) ангидрида **16** растворяли в 20 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . К охлажденному раствору при температуре  $-10^\circ\text{C}$  и перемешивании добавляли по каплям 10%-ный раствор брома (примерно 3.5 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Оставляли на ночь. На следующий день отгоняли растворитель при пониженном давлении, смолистый остаток заливали диэтиловым эфиром (15 мл) и охлаждали до  $-10^\circ\text{C}$ , выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси  $\text{CH}_3\text{COOH}:(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O} = 10:1$ .



Выход 0.42 г (30%). Белый порошок, т. пл. = 175-176°. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.58 (1H, д,  $J = 10.8$  Гц, 10- $\text{CH}_2$ ), 2.31 (1H, д,  $J = 5.5$  Гц, 9-CH), 2.47-2.59 (2H, м, 4*a*-CH, 10- $\text{CH}_2$ ), 2.75 (1H, д,  $J = 5.5$  Гц, 5-CH), 3.53 (2H, д.д.,  $J = 10.1$ , 4.6 Гц, 8*a*-CH, 9*a*-CH), 3.65 (1H, д.д.,  $J = 10.1$ , 5.5 Гц, 5*a*-CH), 3.98 (1H, д,  $J = 10.4$  Гц, 4-CH), 7.23 – 7.43 (10H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 37.4 (10- $\text{CH}_2$ ), 45.5 (д, 5-CH, 9-CH), 47.7 (9*a*-CH), 49.5 (5*a*-CH), 49.7 (8*a*-CH), 52.2 (4*a*-CH), 54.0 (4-CH), 121.2 (C), 127.4 (CH Ar), 128.2 (5CH Ar), 129.2 (2CH Ar), 129.8 (2CH Ar), 134.8 (C), 139.4 (C Ar), 140.4 (C Ar),

171.9 (C=O), 172.2 (C=O). Найдено,  $m/z$ : 467.0303  $[M+H]^+$ .  $C_{24}H_{19}BrO_3S$ . Вычислено,  $m/z$ : 467.0311.

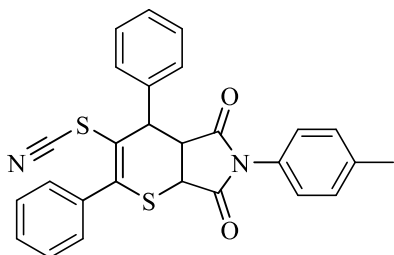
**5-Бром-3,4,6-трифенил-3,4-дигидро-2H-тиопиран (46).**



Выход 0.76 г (62%). Белый порошок, т. пл. 179-180°C. Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $DMSO-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.93 – 3.08 (1H, м, 2- $CH_2$ ), 3.51 (1H, т,  $J = 12.8$  Гц, 2- $CH_2$ ), 3.83 – 3.98 (1H, м, 3-CH), 4.12 (1H, д,  $J = 4.2$  Гц, 4-CH), 6.71-6.80 (2H, м, H Ar), 6.80-6.90 (м., 2H, H Ar), 7.12 – 7.26 (м, 6H, H Ar), 7.37 – 7.51 (5H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц,  $DMSO-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 26.3 ( $CH_2$ ), 44.7 (CH), 56.1 (CH), 110.4 (C), 126.7 (CH), 127.1 (CH), 127.6 (5CH), 127.8 (2CH), 128.5 (2CH), 128.9 (2CH), 129.4 (2CH), 131.2 (C), 137.9 (C), 139.2 (C), 141.0 (C). Найдено,  $m/z$ : 407.0460  $[M+H]^+$ .  $C_{23}H_{19}BrS$ . Вычислено,  $m/z$ : 407.0464.

**2,4-Дифенил-3-тиоционато-6-(*n*-толил)-4а,7а-дигидротиопирано[2,3-*c*]пиррол-5,7(4H,6H)-дион (47а).**

0.5 г (1.2 ммоль) имида **10а** растворяли в 10 мл  $CH_2Cl_2$ . К раствору при перемешивании добавляли по каплям 0.14 г (1.2 ммоль) раствора свободного диродана (генерировали из  $Pb(SCN)_2$  в  $CH_2Cl_2$  до оранжевого окрашивания. Через 2 часа (контроль окончания реакции по ТСХ) отгоняли растворитель при пониженном давлении, смолистый остаток растирали с диэтиловым эфиром до кристаллизации. Выпавший осадок отфильтровывали.

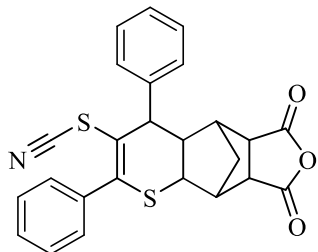


Выход 0.22 г (40%). Оранжевый порошок, т. пл. 378-380°C. Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $DMSO-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.26 (3H, с), 4.01 – 4.16 (1H, м), 4.47 (1H, д,  $J=6.3$  Гц), 5.33 (1H, д,  $J=8.6$  Гц), 6.30 (2H, д,  $J=8.3$  Гц), 7.11 (2H, д,  $J=8.0$  Гц), 7.33 – 7.47 (8H, м), 7.53 (2H, д,  $J=6.8$  Гц). ИК-спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 2149 (SCN), 1722, 1713 (C=O), 1600, 1584, 1511 (Ph), 804 (дизамещение). 764, 713 (монозамещение Ar).



**2,4-Дифенил-3-тиоционато-4а,5,5а,8а,9,9а-гексагидро-4H-5,9-метанотиохромено[6,7-с]фуран-6,8-дион (47b).**

Синтезировали по методике, аналогичной описанной выше, в качестве исходного тиопирана был ангидрид **16a**.

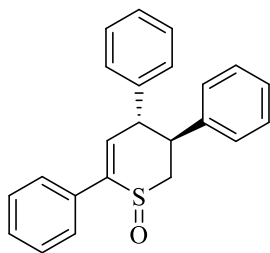


Выход 0.31 г (54%). Светло-желтый порошок, т. пл. 277-278°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.63 (1H, д,  $J=10.8$  Гц), 2.35 (1H, д,  $J=5.5$  Гц), 2.51 – 2.59 (1H, м), 2.73 (1H, т,  $J=9.1$  Гц), 2.82 (1H, д,  $J=5.5$  Гц), 3.47 – 3.63 (2H, м), 3.69 (1H, д.д.,  $J=10.0, 5.5$  Гц), 3.90 (1H, д,  $J=10.2$  Гц), 7.27 – 7.55 (10H, м). ИК-спектр,  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 2150 (SCN), 1850, 1783 (C=O), 1600, 1531 (Ph), 1236, 1218 (C-O-C), 701(монозамещение Ar).

**S-Оксид (3S\*,4R\*)-3,4,6-трифенил-3,4-дигидро-2H-тиопирана (48a).**

*Окисление mCPBA.* К раствору 0.4 г (1.2 ммоль) 3,4,6-трифенил-3,4-дигидро-2H-тиопирана **28** в 10 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при перемешивании на ледяной бане (0°C) добавляли по каплям охлажденный раствор 0.2 г (1.2 ммоль) *mCPBA* в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , оставляли на ночь. На следующий день реакционную смесь промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  до слабощелочной реакции, дважды промывали водой и сушили  $\text{MgSO}_4$ . Затем отделяли органический слой и отгоняли растворитель при пониженном давлении. Остаток растирали с эфиром до кристаллизации, образовавшийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из EtOH.

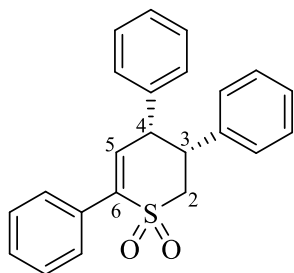
*Окисление  $\text{H}_2\text{O}_2$ .* К замерзшему раствору 0.4 г (1.2 ммоль) 3,4,6-трифенил-3,4-дигидро-2H-тиопирана **28** в 10 мл  $\text{CH}_3\text{COOH}$  на ледяной бане (0°C) медленно по каплям добавляли 0,26 г 30%-го раствора  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Оставляли постепенно нагреваться до комнатной температуры и перемешивали еще 24ч. Затем реакционную смесь разбавляли водой, промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  до слабощелочной реакции, дважды промывали водой, и сушили  $\text{MgSO}_4$ . Затем отделяли органический слой, отгоняли растворитель при пониженном давлении, растирали с минимальным количеством эфира и получали чистый продукт.



Выход окисление *m*CPBA: 0.36 г (85%), окисление H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 0.32 г (78%). Белый порошок, т.пл. = 166-167 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 3.14 – 3.30 (1H, м), 3.44 (1H, д.д., *J*=13.9, 2.2 Гц), 3.68 – 3.92 (2H, м), 6.60 (1H, д, *J*=2.6 Гц), 7.08 (4H, д.д., *J*=7.5, 2.1 Гц), 7.13 – 7.29 (6H, м), 7.36 – 7.53 (3H, м), 7.56 – 7.74 (2H, м). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 36.4, 50.9, 51.3, 127.0, 127.2, 127.3, 128.0, 128.6, 128.6, 128.9, 129.0, 136.3, 140.1, 140.6, 141.3. ИК (ν, см<sup>-1</sup>): 1619, 1598, 1451 (Ar), 1031 (S=O), 759, 698 (монозамещение Ar). Найдено, *m/z*: 367.1120 [M+Na]<sup>+</sup>. C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>NaOS. Вычислено, *m/z*: 367.1127.

### **S,S-Диоксид (3*R*\*,4*R*\*)-3,4,6-трифенил-3,4-дигидро-2*H*-тиопирана (48b).**

Получали по аналогичной методике окисления H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Увеличивали избыток пероксида водорода (до 7.2 ммоль) и время реакции до 4 сут. *S,S*-Диоксид, который выпадает в осадок из реакционной смеси, отфильтровывали и перекристаллизовывали из CH<sub>3</sub>COOH.

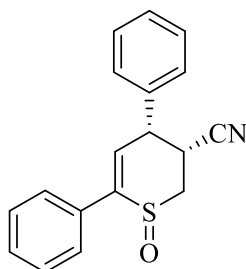


Выход 0.33 г (78%). Прозрачные иглы, т. пл. = 178-179°С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 3.57 (1H, д, *J* = 13.8 Гц, 2-CH<sub>2</sub>), 3.73 (1H, т, *J* = 13.8 Гц, 2-CH<sub>2</sub>), 4.21 (1H, д.д., *J* = 5.7, 4.6 Гц, 4-CH), 4.27 (1H, д.д.д., *J* = 13.7, 4.9, 1.9 Гц, 3-CH), 6.63 – 6.70 (2H, м, H-2,6 Ph), 6.73 (1H, д, *J* = 5.7 Гц, 5-CH), 6.86-6.94 (2H, м, H-2,6 Ph), 7.13 – 7.27 (6H, м, H-3,5 Ph), 7.44 – 7.55 (3H, м, H-4 Ph), 7.64-7.68 (2H, д, *J* = 6.7 Гц, H-2,6 Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 41.3 (CH), 47.6 (CH), 51.0 (CH<sub>2</sub>), 127.6 (CH), 127.9 (CH), 128.1 (2CH), 128.5 (2CH+2CH), 128.9 (2CH), 129.2 (2CH), 129.7 (CH), 130.2 (2CH), 131.8 (C), 134.8 (C), 137.6 (CH), 139.8 (C), 141.3 (C). ИК спектр (тонкий слой), ν, см<sup>-1</sup>: 1600, 1485 (Ar), 1350, 1160 (SO<sub>2</sub>), 758, 700 (монозамещение Ar). Найдено, *m/z*: 383.1071 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>NaO<sub>2</sub>S. Вычислено, *m/z*: 383.1076.

### **S-Оксид (3*R*\*,4*R*\*)-4,6-Дифенил-3,4-дигидро-2*H*-тиопиран-3-карбонитрила (49а).**

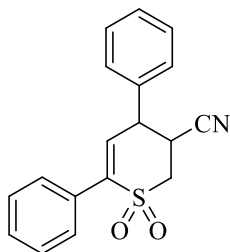
Получали по аналогичной методике окисления H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. *S,S*-Диоксид **49b**, который выпадает в осадок из реакционной смеси, отфильтровывали и

перекристаллизовывали из  $\text{CH}_3\text{COOH}$ . Фильтрат разбавляли водой, промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  до слабощелочной реакции, дважды промывали водой, и сушили  $\text{MgSO}_4$ . Затем отделяли органический слой, отгоняли растворитель при пониженном давлении, растирали с минимальным количеством эфира и получали S-оксид **49a**, перекристаллизовывали из  $\text{EtOH}$ .



Выход 0.17 г (49%). Белый порошок, т.пл. = 181-182 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.24 – 3.39 (2H, м), 3.46 (1H, д.д.,  $J=14.1, 2.2$  Гц), 4.14 (1H, д.д.д.,  $J=12.4, 5.6, 2.2$  Гц), 4.38 (1H, т,  $J=5.4$  Гц), 6.64 (1H, д,  $J=5.3$  Гц), 7.32 – 7.56 (8H, м), 7.57 – 7.75 (2H, м). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 22.6, 41.2, 42.3, 119.5, 126.9, 128.2, 128.6, 128.9, 129.0, 129.8, 132.1, 135.5, 136.2, 141.0. ИК-спектр ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2245 (CN), 1622, 1495 (Ph), 1035 (SO), 758, 691 (монозамещение Ar).

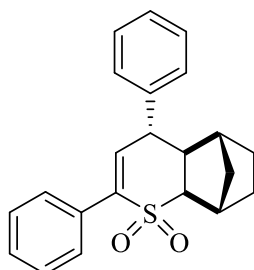
**S,S-Диоксид 4,6-Дифенил-3,4-дигидро-2H-тиопиран-3-карбонитрила (49b).**



Выход 0.12 г (34%). Белый порошок, т.пл. = 190-191 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.78 (1H, д.д.,  $J=14.1, 7.9$  Гц), 4.04 (1H, д.д.,  $J=14.1, 3.2$  Гц), 4.25 – 4.36 (1H, м), 4.41 – 4.55 (1H, м), 6.68 (1H, д,  $J=3.5$  Гц), 7.31 – 7.52 (8H, м), 7.59 – 7.70 (2H, м). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 31.8, 41.8, 49.7, 117.1, 128.2, 128.4, 128.7, 128.8, 128.9, 129.5, 130.8, 135.3, 136.9, 141.4. ИК-спектр ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2245 (CN), 1598, 1482 (Ph), 1311, 1139 (SO), 749, 711 (монозамещение Ar).

**S,S-Диоксид (4R\*,4aR\*,5R\*,8S,8aR\*)-2,4-Дифенил-4a,5,6,7,8,8a-гексагидро-4H-5,8-метанотиохромена (50).**

Получали по аналогичной методике окисления *m*CPBA. Увеличивали избыток *m*CPBA (до 2.4 ммоль) и время реакции до 2 суток.

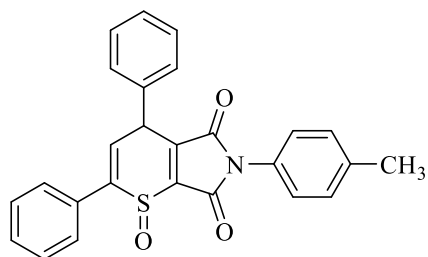


Выход 0.31 г (75%). Белый порошок, т.пл. = 197-198 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.05-1.17 (1H, м), 1.21 – 1.38 (2H, м), 1.46 – 1.64 (1H, м), 1.72 (1H, д,  $J=12.4$  Гц), 2.04 (1H, д,  $J=4.1$  Гц), 2.40 (1H, д,  $J=10.7$  Гц), 2.54 (1H, т,  $J=10.3$  Гц), 3.14-3.20 (2H, м), 3.68 (1H, д.д.,  $J=11.6, 3.6$  Гц), 6.68 (1H, д,  $J=3.6$  Гц), 7.17

– 7.70 (10H, m) Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 28.9, 29.3, 34.6, 38.5, 38.9, 42.6, 55.7, 67.1, 127.5, 128.3, 128.6, 128.7, 129.2 (д,  $J=1.8$  Гц), 131.7, 143.1, 143.7, 144.5. ИК-спектр ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1600, 1493 (Ph), 1315, 1127 ( $\text{SO}_2$ ), 765, 709 (монозамещение Ar).

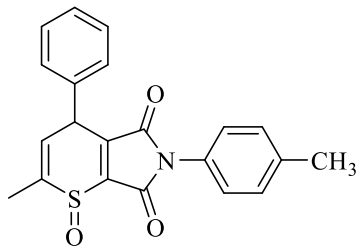
**S-Оксид 2,4-Дифенил-6-(*n*-толил)тиопирано[2,3-с]пиррол-5,7(4*H*,6*H*)-диона (51a).**

К раствору 0,3 г исходного имида в 10 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при перемешивании на ледяной бане ( $0^\circ\text{C}$ ) добавляли по каплям охлажденный раствор 1 эквивалента *m*CPBA в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , оставляли на ночь. На следующий день отгоняли растворитель при пониженном давлении, остаток растирали с эфиром до кристаллизации, отфильтровывали осадок и перекристаллизовывали его из *i*PrOH.



Выход 0.37 г (73%). Желтый порошок, т.пл. = 155-156  $^\circ\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.31 (3H, с), 5.00 (1H, д,  $J=5.1$  Гц), 6.40 (1H, д,  $J=5.2$  Гц), 7.11 – 7.31 (5H, м), 7.31 – 7.48 (7H, м), 7.48 – 7.61 (2H, м). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 20.7, 122.7, 126.0, 126.7, 127.0, 127.5, 127.6, 127.9, 128.2, 128.4, 128.8, 129.1, 129.2, 129.4, 129.8, 130.4, 136.7, 137.0, 137.5, 142.0, 165.6, 167.3. ИК-спектр ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1783, 1716, 1707 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1650 ( $\text{C}=\text{C}$ ), 1515, 1492 (Ph), 1209 (SO), 840 (дизамещение Ar), 763, 757 (монозамещение Ar). HR\*MS (ESI-) Найдено,  $m/z$ : 424.1009 [M-H].  $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$ . Вычислено,  $m/z$ : 424.1007.

**S-Оксид 2-метил-4-фенил-6-(*n*-толил)тиопирано[2,3-с]пиррол-5,7(4*H*,6*H*)-диона (51b).**

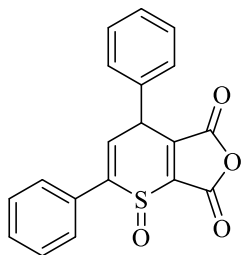


Выход 0.11 г (36%). Белый порошок, т.пл. = 134-135  $^\circ\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.04 (3H, с), 2.30 (3H, с), 4.77 (1H, д,  $J=4.8$  Гц), 5.84 (1H, д,  $J=4.9$  Гц), 7.04 – 7.56 (9H, м). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 20.7, 22.0, 38.6, 121.1, 123.3, 126.7, 127.3, 128.0, 128.8, 128.9, 129.4, 130.3, 137.5 (д,  $J=6.6$  Гц), 142.5, 165.6, 167.4. ИК-спектр ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1771, 1715 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1648

(C=C), 1615, 1597 (Ph), 1115 (SO), 859 (дизамещение Ar), 737, 700 (монозамещение Ar). HR\*MS (ESI-): Найдено,  $m/z$ : 362.0858 [M-H].  $C_{21}H_{17}NO_3S$ . Вычислено,  $m/z$ : 362.0856.

**S-Оксид 2,4-дифенил-4H-тиопирано[2,3-с]фуран-5,7-диона (52).**

Перекристаллизовывали продукт из смеси растворителей  $CH_3COOH:(CH_3COO)_2O = 10:1$ .

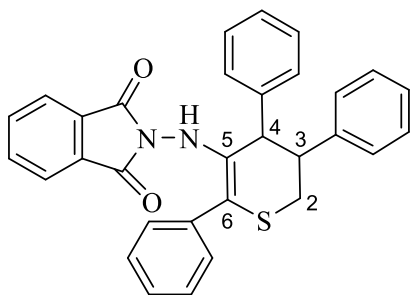


Выход 0.15 г (61%). Белый порошок, т.пл. = 134-135 °С. Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $DMSO-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 4.92 (0.5H, д,  $J=6.5$  Гц), 5.00 (0.5H, д,  $J=4.9$  Гц), 6.35 (0.5H, д,  $J=4.9$  Гц), 6.42 (0.5H, д,  $J=6.5$  Гц), 7.15 – 7.61 (10H, м). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц,  $DMSO-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 43.4, 121.6, 126.0, 127.1, 127.3, 127.5, 128.9, 129.1 (д,  $J=7.0$  Гц),

129.8, 133.7, 136.2, 141.6, 165.7, 166.5. HR\*MS (ESI-): Найдено,  $m/z$ : 335.0382 [M-H].  $C_{19}H_{12}O_4S$ . Вычислено,  $m/z$ : 335.0378.

**2-((3,4,6-Трифенил-3,4-дигидро-2H-тиопиран-5-ил)амино)изоиндолин-1,3-дион (53).**

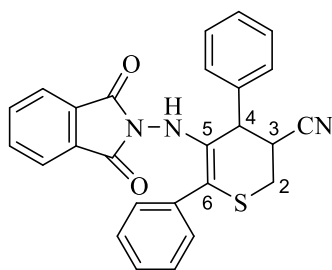
К перемешиваемой суспензии поташа (0.75 г, 5.4 ммоль) в растворе 3,4,6-трифенил-3,4-дигидро-2H-тиопирана **28** (0.3 г, 0.9 ммоль) в сухом хлороформе (10 мл) при температуре кипения добавляли *N*-аминофталимид (0.27 г, 1.7 ммоль), а затем в течение 15 мин небольшими порциями тетраацетат свинца (1.15 г, 2.6 ммоль). После этого продолжали кипячение еще 10 часов. Затем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой силикагеля (1 см), промывая хлороформом. Фильтрат упаривали в вакууме, смолистый остаток растворяли в диэтиловом эфире (5 мл), охлаждали и отфильтровывали выпавший осадок. Для очистки продукт перекристаллизовывали из EtOH.



Выход 0.13 г (30%). Ярко-желтый порошок, т. пл. 171–173 °С. Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.71–2.75 (1H, м, H-2), 3.46–3.52 (1H, м, H-2), 3.72–3.77 (1H, м, H-3), 3.80–3.81 (1H, м, H-4), 5.99 (1H, уш. С., NH), 6.60–6.72 (7H, м, Ph), 7.08–7.11 (3H, м, Ph), 7.36–7.51 (7H, м, Ph, PhthN), 7.76 (2H, д,  $J = 7.2$  Гц, *орто*-H C-6 Ph). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц,

CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 26.5 (C-2), 44.1 (C-3), 47.2 (C-4), 114.6 (C-6), 122.8 (CH PhthN), 126.4 (CH), 126.7 (CH), 127.2 (CH), 128.01 (CH), 128.04 (CH), 128.8 (CH), 129.2 (CH), 129.5 (CH), 130.3 (CH), 131.2 (C), 133.8 (CH PhthN), 135.9 (C), 138.0 (C), 141.6 (C), 166.8 (CO). Полное отнесение сигналов было проведено с помощью <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY, NOESY, <sup>13</sup>C-<sup>1</sup>H HSQC, <sup>13</sup>C-<sup>1</sup>H HMBC, <sup>15</sup>N-<sup>1</sup>H HMBC спектроскопии. Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 25.4 (CH), 43.2 (CH), 47.1 (CH), 108.4 (C), 122.5 (CH), 126.3 (CH), 126.6 (CH), 126.8 (CH), 127.6 (CH), 127.7 (CH), 127.8 (CH), 128.7 (CH), 128.9 (CH), 129.0 (C), 129.6 (CH), 131.6 (C), 134.1 (CH), 136.6 (C), 137.8 (C), 141.5 (C), 166.2 (C). ИК-спектр,  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 704, 749 (монозамещение Ar), 1489, 1601 (Ar), 1727, 1783 (C=O имидный фрагмент), 3323 (NH)  $\text{см}^{-1}$ . HR\*MS (ESI): Найдено,  $m/z$ : 511.1440 [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>31</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub>S. Вычислено,  $m/z$ : 511.1451.

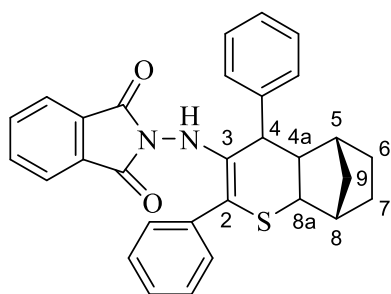
**5-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)амино)-4,6-дифенил-3,4-дигидро-2H-тиопиран-3-карбонитрил (54).**



Выход 0.07 г (19%). Светло-желтый порошок, т. пл. 168–169 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 2.96 (1H, д.д.,  $J=14.4, 2.8$  Гц), 3.65 – 3.72 (1H, м), 4.98 (1H, д.д.,  $J=10.4, 5.7$  Гц), 5.13 (1H, д.д.,  $J=11.0, 6.2$  Гц), 6.55 – 6.72 (1H, м), 6.89 – 7.05 (2H, м), 7.14 – 7.30 (2H, м), 7.29 – 7.42 (2H, м), 7.36 – 7.48 (3H, м), 7.55 – 7.77 (4H, м).

**2-((2,4-Дифенил-4а,5,6,7,8,8а-гексагидро-4H-5,8-метанотиохромен-3-ил)амино)-изоиндолин-1,3-дион (55).**

Для синтеза соединения **54** увеличивали мольное соотношение реагентов до 3:АФИ:ТАС = 0,9:2,4:3,3 (ммоль).

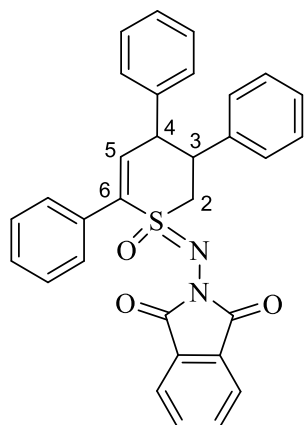


Выход 0,1 г (23%). Оранжевый порошок, т. пл. = 183–184°С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.04–1.09 (1H, м), 1.23–1.36 (2H, м), 1.42–1.47 (1H, м), 1.54–1.61 (1H, м), 1.93 (1H, д,  $J = 2.6$  Гц), 2.20–2.22 (2H, м), 2.67–2.70 (1H, м), 3.25 (1H, д,  $J = 8.1$  Гц), 3.80 (1H, д,  $J = 8.9$  Гц), 6.26 (1H, уш.с., NH), 6.67–6.71 (1H, м, Ph), 6.86–6.90 (2H, м, Ph), 7.04 (2H, д,  $J = 7.2$  Гц, Ph), 7.27–7.30 (1H, м, Ph), 7.37–7.41 (2H, м, Ph), 7.52–7.55 (4H, м, Ph and

PhthN), 7.65–7.68 (2H, м, PhthN). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 28.3 ( $\text{CH}_2$ ), 29.6 ( $\text{CH}_2$ ), 33.7 (CH), 42.0 (CH), 44.1 (CH), 49.7 (CH), 51.8 (CH), 54.6 (CH), 105.4 (C), 122.6 (CH), 125.8 (CH), 127.1 (CH), 127.6 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 129.3 (C), 129.6 (CH), 134.2 (CH), 138.6 (C), 139.1 (C), 139.2 (C), 165.3 (C). ИК-спектр,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 700, 755(монозамещение Ar), 1485, 1600(Ar), 1727, 1780( $\text{C}=\text{O}$  имидный фрагмент), 3330 (NH)  $\text{cm}^{-1}$ . HR\*MS (ESI): Найдено,  $m/z$ : 479.1797  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  м. Вычислено,  $m/z$ : 479.1788.

**2-((1-Оксида-3,4,6-трифенил-3,4-дигидро-2H-1 $\lambda^6$ -тиопиран-1-илиден)амино)изоиндолин-1,3-дион (56).**

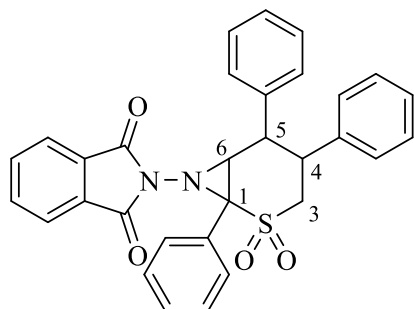
К перемешиваемой суспензии поташа (0.75 г, 5.4 ммоль) в растворе S-оксида 3,4,6-трифенил-3,4-дигидро-2H-тиопирана **48a** (0.3 г, 0.9 ммоль) в сухом дихлорметане (15 мл) при комнатной температуре добавляли N-аминофталимид (0.28 г, 1.7 ммоль), а затем в течение 15 мин небольшими порциями раствор тетраацетата свинца (1.2 г, 2.7 ммоль) в дихлорметане (10 мл). После этого продолжали перемешивание еще 4 часа. Затем фильтровали через слой силикагеля (1 см), промывая дихлорметаном. Фильтрат упаривали в вакууме, смолистый остаток растирали в диэтиловом эфире (5 мл) и отфильтровывали выпавший продукт.



Выход 0.091 г (20%). Желтый порошок, т.пл. 173–174 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.75 (1H, д,  $J = 10.7$  Гц, H-2), 4.09-4.11 (1H, м, H-4), 4.25-4.34 (2H, м, H-2, H-3), 6.65 (1H, д,  $J = 6.3$  Гц, H-5), 6.74 (2H, д,  $J = 6.8$  Гц, *орто*-H C-3 Ph), 6.98-7.00 (2H, м, *орто*-H C-4 Ph), 7.07-7.10 (1H, м, Ph), 7.17-7.29 (8H, м, Ph), 7.59-7.64 (4H, м, PhthN), 7.72 (2H, д,  $J = 7.3$  Гц, *орто*-H C-6 Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 40.3 (C-3), 48.7 (C-4), 52.1 (C-2), 122.8 (CH PhthN), 127.8 (CH), 127.9 (CH), 128.2 (CH), 128.4 (CH), 128.60 (CH), 128.65 (CH), 128.7 (CH), 129.1 (CH), 130.6 (CH), 130.7 (C), 132.6 (C), 133.2 (C), 133.7 (CH PhthN), 137.2 (C-5), 138.5 (C), 140.0 (C-6), 166.7 (CO) ppm. Полное отнесение сигналов было проведено с помощью  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY,

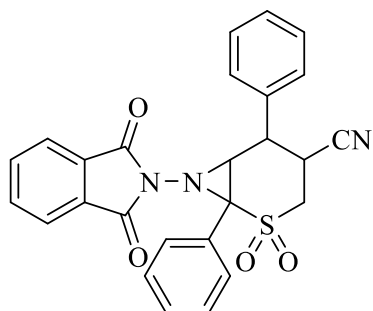
NOESY,  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  HSQC,  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  HMBC,  $^{15}\text{N}$ - $^1\text{H}$  HMBC спектроскопии. HR\*MS (ESI): Найдено,  $m/z$ : 527.1405  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{NaN}_2\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено,  $m/z$ : 527.1400.

**2-(2,2-Диоксидо-1,4,5-трифенил-2-тиа-7-азабицикло[4.1.0]гептан-7-ил)изоиндолин-1,3-дион (60).** Соединение **60** синтезировали по описанной выше методике с увеличением мольного соотношения реагентов до **48b**:*N*-АФИ:ТАС = 0.8:2.8:4.0 (ммоль). Выделенную смесь продукта с исходным диоксидом **48b** подвергали повторному взаимодействию с *N*-аминофталимидом по той же методике. Перекристаллизовывали из  $\text{CH}_3\text{COOH}$ .



Выход 0.094 г (22%). Прозрачные кристаллы, т. пл. 271–272 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.33 (1H, д.д.,  $J=13.5, 2.1$  Гц,  $\text{CH}_2$ ), 3.58-3.65 (1H, м,  $\text{CH}_2$ ), 4.15 (1H, м, H-5), 4.34-4.38 (1 H, м, H-4), 5.27 (1H, д,  $J = 2.2$  Гц, H-6), 6.68 (2H, д,  $J = 6.8$  Гц, *ortho*-H C-4 Ph), 6.95 (2H, д,  $J = 7.0$  Гц, *ortho*-H C-5 Ph), 7.18-7.39 (9H, м, Ph), 7.63-7.70 (4H, м, PhthN), 7.77 (2H, м, *ortho*-H C-1 Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 38.2 (C-4), 46.0 (C-5), 51.4 (C-6), 53.9 (C-3), 71.0 (C-1), 123.4 (CH PhthN), 125.6 (C), 127.6 (CH), 127.8 (*ortho*-C C-4 Ph), 128.1 (CH), 128.5 (CH), 128.6 (CH), 128.9 (CH), 130.0 (C PhthN), 130.05 (*ortho*-C C-5 Ph), 131.0 (CH), 131.6 (*ortho*-C C-1 Ph), 134.5 (CH PhthN), 135.1 (*unco*-C C-5 Ph), 138.8 (*unco*-C C-4 Ph), 165.3 (C=O). Полное отнесение сигналов было проведено с помощью  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY, NOESY,  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  HSQC,  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  HMBC, 1-1-ADEQUATE, INADEQUATE,  $^{15}\text{N}$ - $^1\text{H}$  HMBC спектроскопии. HR\*MS (ESI): Найдено,  $m/z$ : 543.1346  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{NaN}_2\text{O}_4\text{S}$ . Вычислено,  $m/z$ : 543.1349.

**1,1-диоксид (1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)имино)-4,6-дифенилтетрагидпро-2H-тиопиран-3-карбонитрила (61).**



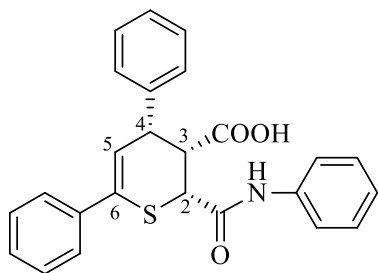
Выход 0.081 г (18%). Светло-желтый порошок, т. пл. 240–242 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.57 (1H, д.д.,  $J=14.4, 8.2$  Гц), 3.92 (1H, д.д.,  $J=14.4, 3.2$  Гц), 4.15 (2H, д.д.д.,  $J=8.4, 5.4, 3.3$  Гц), 4.33 (1H, д.д.,



$J=5.3, 1.8$  Гц), 5.27 (1H, д,  $J=1.8$  Гц), 7.31 – 7.52 (5H, м), 7.52 – 7.62 (4H, м), 7.62 – 7.84 (5H, м).

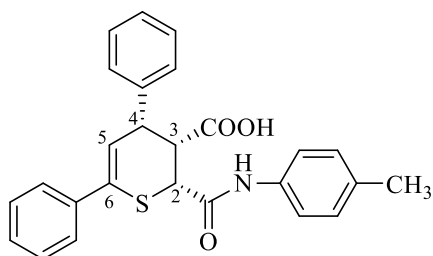
**Получение амидов 62-64** (общая методика). К раствору 0.5 ммоль амина в 10 мл осушенного толуола при перемешивании добавляли раствор ангидрида той же концентрации и оставляли на ночь. На следующий день выпавший осадок отфильтровывали и сушили на воздухе.

**(2*R*\*,3*R*\*,4*R*\*)-4,6-Дифенил-2-(фенилкарбомойл)-3,4-дигидро-2*H*-тиопиран-3-карбоновая кислота (62a).**



Выход 0.15 г (73%). Белый порошок, т. пл. 120-126°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.79 (1H, д.д.,  $J = 5.6, 2.9$  Гц, 3-CH), 4.17 (1H, д.д.,  $J = 5.7, 2.6$  Гц, 4-CH), 4.89 (1H, д,  $J = 2.9$  Гц, 2-CH), 6.26 (1H, д,  $J = 2.5$  Гц, 5-CH), 7.07 (1H, т,  $J = 7.4$  Гц, H-4 Ph), 7.23 (1H, т,  $J = 7.3$  Гц, H-4 Ph), 7.29 – 7.45 (10H, м, H-2,3,4,5,6 Ph), 7.51-7.66 (4H, д.м.,  $J = 8.6$  Гц, H-2,6 Ph), 10.35 (1H, с, NH), 11.89 (1H, с, COOH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 44.7 (4-CH), 46.1 (3-CH), 51.1 (2-CH), 119.7 (2CH-2,6 Ph), 120.8 (5-CH), 124.1 (CH-4 Ph), 126.3 (2CH-2,6 Ph), 127.0 (CH-4 Ph), 128.4 (2CH-3,5 Ph), 128.6 (CH-4 Ph), 129.1 (4CH-3,5 Ph), 129.2 (2CH-2,6 Ph), 133.9 ( $\text{C}_{\text{ипсо}}$ ), 139.2 ( $\text{C}_{\text{ипсо}}$ ), 139.7 (6-C), 141.9 ( $\text{C}_{\text{ипсо}}$ ), 167.4 (C-NH), 169.7 (COOH). Найдено,  $m/z$ : 416.1330  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$ . Вычислено,  $m/z$ : 416.1315.

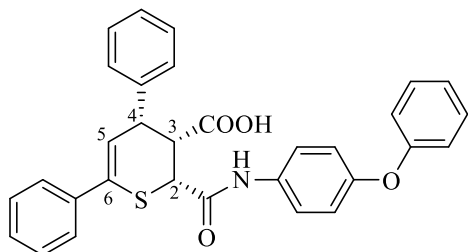
**(2*R*\*,3*R*\*,4*R*\*)-4,6-Дифенил-2-(*n*-толилкарбомойл)-3,4-дигидро-2*H*-тиопиран-3-карбоновая кислота (62b).**



Выход 0,13 г (61%). Белый порошок, т. пл. 160-162°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.25 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ), 3.77 (1H, д.д.,  $J = 5.6, 2.9$  Гц, 3-CH), 4.17 (1H, д.д.,  $J = 5.6, 2.6$  Гц, 4-CH), 4.86 (1H, д,  $J = 2.8$  Гц, 2-CH), 6.25 (д,  $J = 2.5$  Гц, 1H, 5-CH), 7.12 (2H, д,  $J = 8.1$  Гц, H-2,6 Ph), 7.21 (1H, т,  $J = 7.3$  Гц, H-4 Ph), 7.27 – 7.38 (3H, м, H-2,4,6 Ph), 7.38 – 7.51 (6H, м, H-3,5 Ph), 7.54 – 7.62 (2H, м, H-2,6 Ph), 10.34 (1H, с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 20.5 ( $\text{CH}_3$ ), 44.2 (CH), 45.9 (CH), 50.6 (CH), 119.5

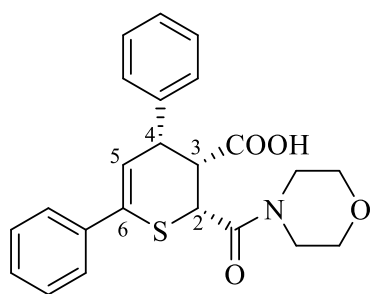
(2CH), 120.5 (CH), 125.9 (2CH), 126.5 (CH), 128.0 (2CH), 128.2 (CH), 128.7 (4CH), 129.2 (2CH), 133.6 (C), 136.3 (C), 139.4 (C), 141.5 (C), 166.7 (C-NH), 169.5 (C=O).  
Найдено,  $m/z$ : 430.1471  $[M+H]^+$ .  $C_{26}H_{23}NO_3S$ . Вычислено,  $m/z$ : 430.1472.

**(2*R*\*,3*R*\*,4*R*\*)-2-((4-Феноксифенил)карбамоил)-4,6-дифенил-3,4-дигидро-2*H*-тиопиран-3-карбоновая кислота (62с).**



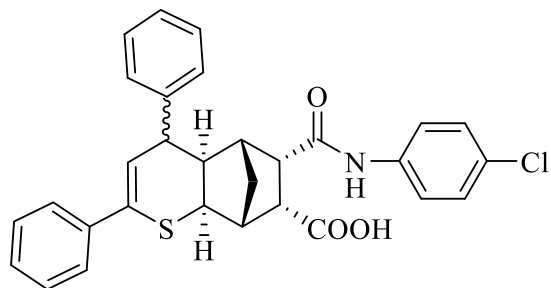
Выход 0,17 г (67%). Белый порошок, т. пл. 102-107 °С. Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $DMSO-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.81 (1H, д.д.,  $J = 5.6, 2.9$  Гц, 3-CH), 4.19 (1H, д.д.,  $J = 5.6, 2.6$  Гц, 4-CH), 4.91 (1H, д,  $J = 2.8$  Гц, 2-CH), 6.27 (1H, д,  $J = 2.5$  Гц, 5-CH), 6.94 – 7.05 (4H, м, H-2,6 Ph), 7.10 (1H, т,  $J = 7.3$  Гц, H-4 Ph), 7.24 (1H, т,  $J = 7.3$  Гц, H-4 Ph), 7.29 – 7.48 (10H, м, H-3,4,5), 7.55 – 7.67 (4H, м, H-2,6 Ph), 10.37 (1H, с, NH), 11.89 (1H, с, COOH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц,  $DMSO-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 44.3 (CH), 45.8 (CH), 50.7 (CH), 118.0 (2CH), 119.5 (2CH), 120.4 (CH), 121.2 (2CH), 123.1 (2CH), 125.9 (2CH), 126.6 (CH), 128.1 (CH), 128.2 (CH), 128.7 (4CH), 130.0 (2CH), 133.6(C), 134.7(C), 139.3(C), 141.5(C), 152.1(C), 157.3 (C), 166.8 (C-NH), 169.3 (COOH). Найдено,  $m/z$ : 508.1588  $[M+H]^+$ .  $C_{31}H_{25}NO_4S$ . Вычислено,  $m/z$ : 508.1577.

**(2*R*\*,3*R*\*,4*R*\*)-2-(Морфолин-4-карбонил)-4,6-дифенил-3,4-дигидро-2*H*-тиопиран-3-карбоновая кислота (62d).**



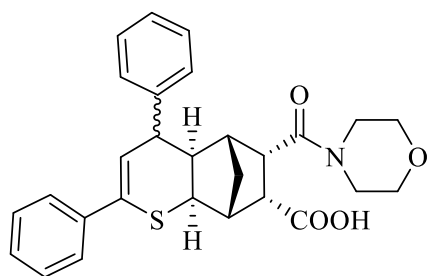
Выход 0,14 г (68%). Белый порошок, т.пл. 126-130°С. Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.54 (1H, т,  $J = 8.4$  Гц,  $CH_2$ -mph), 2.92 (1H, д,  $J = 14.2$  Гц,  $CH_2$ -mph), 2.99 – 3.08 (1H, м,  $CH_2$ -mph), 3.12-3.14 (1H, м,  $CH_2$ -mph), 3.16 – 3.27 (1H, м,  $CH_2$ -mph), 3.30 – 3.51 (3H, м,  $CH_2$ -mph), 3.91 – 4.17 (2H, м, 2-CH и 3-CH), 4.55 (1H, т,  $J = 2.0$  Гц, 4-CH), 6.02 (1H, д,  $J = 2.0$  Гц, 5-CH), 7.14 – 7.42 (8H, м, H-2,3,4,5,6 Ph), 7.48 – 7.66 2H, (м, H-2,6 Ph). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 37.5 ( $CH_2$ ), 41.1 ( $CH_2$ ), 45.9 (CH), 46.1 (CH), 50.1 (CH), 65.6 ( $CH_2$ ), 65.9 ( $CH_2$ ), 119.0 (CH), 125.9 (2CH), 126.9 (CH), 127.7 (CH), 128.0 (2CH), 128.2 (4CH), 135.9 (C), 139.6 (C), 141.8 (C), 168.7 (C-NH), 174.0 (COOH). Найдено,  $m/z$ : 410.1434  $[M+H]^+$ .  $C_{23}H_{23}NO_4S$ . Вычислено,  $m/z$ : 410.1421.

**7-((4-Хлорофенил)карбомоил)-2,4-дифенил-4а,5,6,7,8,8а-гексагидро-4Н-5,8-метанотиохромен-6-карбоновая кислота (63а).**



Выход 0,13 г (51%). Белый порошок, т.пл. 180-181°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.43 (1H, д,  $J = 10.1$  Гц, 10- $\text{CH}_2$ ), 2.21 – 2.26 (1H, м, 9а-CH), 2.41-2.47 (1H, м, 10- $\text{CH}_2$ ), 2.61 (1H, д,  $J = 4.4$  Гц, 5-CH), 2.84 – 2.99 (2H, м, 4а-CH, 9-CH), 3.19-3.28 (2H, м, 4-CH, 5а-CH), 3.78 (1H, д,  $J = 7.8$  Гц, 8а-CH), 6.48 (1H, д,  $J = 4.3$  Гц, 3-CH), 7.25 – 7.38 (8H, м, H-3, 4, 5 Ph), 7.38 – 7.44 (2H, д,  $J = 6.9$  Гц), 7.51 – 7.57 (2H, д,  $J = 6.6$  Гц, H-2, 6 Ph), 7.56 – 7.62 (2H, д,  $J = 8.9$  Гц, H-2, 6 Ph). 10.12 (1H, с, NH), 11.70 (1H, с, COOH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 21.1 (10- $\text{CH}_2$ ), 45.4 (9а-CH), 46.5 (8а-CH), 47.2 (9-CH), 47.8 (5-CH), 48.4 (5а-CH), 49.6 (4-CH), 51.0 (4а-CH), 120.7 (2CH-2,6 Ph), 125.8 (2CH-2,6 Ph), 126.8 (CH-4 Ph), 127.1 (C-Cl), 128.2 (CH-4 Ph), 128.3 (2CH-3,5 Ph), 128.5 (2CH-3,5 Ph), 128.6 (2CH-3,5 Ph), 128.9 (2CH-2,6 Ph), 132.2 (3-CH), 137.6 ( $\text{C}_{\text{ипсо}}$ ), 138.6 (2-C), 138.7 ( $\text{C}_{\text{ипсо}}$ ), 144.2 ( $\text{C}_{\text{ипсо}}$ ), 170.0 (C-NH), 173.6 (COOH). Найдено,  $m/z$ : 516.1404  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{ClNO}_3\text{S}$ . Вычислено,  $m/z$ : 516.1395.

**7-(морфолин-4-карбонил)-2,4-дифенил-4а,5,6,7,8,8а-гексагидро-4Н-5,8-метанотиохромен-6-карбоновая кислота (63b).**

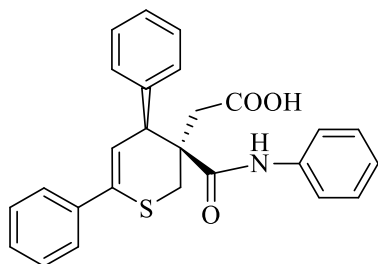


Выход 0,20 г (86%). Белый порошок, т.пл. 140-160°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}^*$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.41 (1H, д,  $J = 10.1$  Гц, 10- $\text{CH}_2$ ), 2.05 (1H, д.д.,  $J = 10.6, 8.3$  Гц,  $\text{CH}_2\text{-mph}$ ), 2.16 (1H, д.д.,  $J = 9.5, 3.5$  Гц, 5-CH), 2.21 (1H, д,  $J = 12.0$  Гц,  $\text{CH}_2\text{-mph}$ ), 2.35 – 2.42 (3H, м, 4а-CH, 9-CH, 10- $\text{CH}_2$ ), 2.40 – 2.44 (1H, м,  $\text{CH}_2\text{-mph}$ ), 2.72 (2H, т,  $J = 4.7$  Гц, 9-CH, 9а-CH), 2.77 (1H, д.д.,  $J = 11.0, 3.6$  Гц, 4-CH), 2.88 – 3.26 (5H, м,  $\text{CH}_2\text{-mph}$ ), 3.40 – 3.49 (1H, м, 5а-CH), 4.01 (1H, д,  $J = 8.1$  Гц, 8а-CH), 6.51 (1H, д,  $J = 4.0$  Гц, 3-CH), 7.15 – 7.40 (8H, м, H-2,3,4,5,6 Ph), 7.52 – 7.63 (2H, м, H-2,6 Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}^*$  (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 34.3 ( $\text{CH}_2$ ), 41.5 (CH), 44.4 (CH), 45.0 (CH), 45.2 (CH), 45.5 (CH), 46.6 (CH), 48.2 (CH), 51.6 ( $\text{CH}_2$ ), 53.2 ( $\text{CH}_2$ ), 66.2 ( $\text{CH}_2$ ), 66.4 ( $\text{CH}_2$ ), 125.9 (2CH),

128.1 (CH), 128.6 (4CH), 128.7 (2CH), 128.8 (CH), 131.2 (CH), 137.6 (C), 138.6 (C), 144.3 (C), 168.6 (C-NH), 173.4 (COOH). Найдено,  $m/z$ : 476.1890  $[M+H]^+$ .  $C_{28}H_{29}NO_4S$ . Вычислено,  $m/z$ : 476.1899.

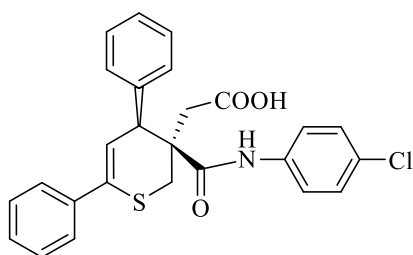
\*основной изомер

**2-((3S\*,4S\*)-4,6-Дифенил-3-(фенилкарбомойл)-3,4-дигидро-2H-тиопиран-3-ил)уксусная кислота (64a).**



Выход 0,19 г (88%). Белый порошок, т.пл. 177-178°C. Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.35 (1H, д,  $J = 16.5$  Гц, 2- $CH_2$ ), 2.71 (1H, д,  $J = 16.5$  Гц, 2- $CH_2$ ), 3.43 (1H, д,  $J = 13.0$  Гц,  $CH_2COOH$ ), 3.59 (1H, д,  $J = 13.0$  Гц,  $CH_2COOH$ ), 4.16 (1H, д,  $J = 3.8$  Гц, 4-CH), 6.12 (1H, д,  $J = 3.8$  Гц, 5-CH), 6.99 (1H, т.м.,  $J = 7.3$  Гц, H-4 Ph), 7.17 – 7.44 (10H, м, H-2,3,4,5,6 Ph), 7.47-7.54 (м, 4H, H-2,6 Ph), 9.86 (1H, с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 31.9 ( $CH_2$ ), 37.3 ( $CH_2$ ), 44.1 (CH), 47.5 (C), 118.9 (2CH), 122.0 (CH), 122.9 (CH), 125.7 (2CH), 127.3 (CH), 128.2 (2CH), 128.3 (CH), 128.7 (4CH), 129.6 (2CH), 132.5 (C), 138.7 (C), 139.2 (C), 140.5 (C), 168.9 (C-NH), 174.8 (COOH). Найдено,  $m/z$ : 430.1484  $[M+H]^+$ .  $C_{26}H_{23}NO_3S$ . Вычислено,  $m/z$ : 430.1472.

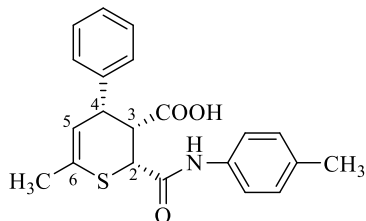
**2-((3S\*,4S\*)-3-((4-Хлорофенил)карбомойл)-3,4-дигидро-2H-тиопиран-3-ил)уксусная кислота (64b).**



Выход 0,17 г (73%). Белый порошок, т.пл. 163-165°C. Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.35 (1H, д,  $J = 16.5$  Гц, 2- $CH_2$ ), 2.71 (1H, д,  $J = 16.5$  Гц, 2- $CH_2$ ), 3.43 (1H, д,  $J = 13.0$  Гц,  $CH_2COOH$ ), 3.59 (1H, д,  $J = 13.0$  Гц,  $CH_2COOH$ ), 4.15 (1H, д,  $J = 3.7$  Гц, 4-CH), 6.09 (1H, д,  $J = 3.7$  Гц, 5-CH), 7.13 – 7.23 (2H, м, H-2,6 Ph), 7.23 – 7.48 (8H, м, H-3,4,5), 7.46 – 7.51 (2H, д,  $J = 6.7$  Гц, H-2,6 Ph), 7.48 – 7.56 (2H, д,  $J = 8.9$  Гц, H-2,6 Ph), 10.05 (1H, с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 32.3 (7- $CH_2$ ), 37.5 (2- $CH_2$ ), 44.5 (3-CH), 48.0 (4-C), 120.9 (2CH-2,6 Ph), 122.4 (5-CH), 126.1 (2CH-2,6 Ph), 126.9 (C-Cl), 127.7 (CH-4 Ph), 128.6 (2CH-3,5 Ph), 128.7 (CH-4 Ph), 128.9 (2CH-3,5 Ph), 129.0 (2CH-3,5 Ph), 130.0 (2CH-2,6 Ph), 133.0 ( $C_{ипсо}$ ), 138.5 ( $C_{ипсо}$ ), 139.1 (6-C), 140.8

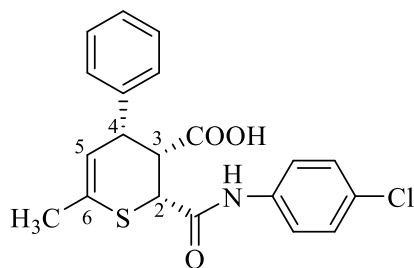
(C<sub>ипсо</sub>), 169.5 (C-NH), 175.2 (C=O). Найдено,  $m/z$ : 464.1087 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>ClNO<sub>3</sub>S. Вычислено,  $m/z$ : 464.1082.

**(2R\*,3R\*,4R\*)-6-Метил-4-фенил-2-(*n*-толилкарбамоил)-3,4-дигидро-2H-тиопиран-3-карбоновая кислота (65a).**



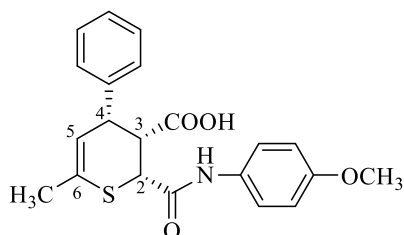
Выход 0,17 г (40%). Белый порошок, т.пл.- (лактонизируется при нагревании). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.91 (3H, д.д.,  $J=2.5$ , 1.4 Гц, C-6-CH<sub>3</sub>), 2.22 (3H, с, CH<sub>3</sub>-Ar), 3.62 (1H, д.д.,  $J=5.5$ , 3.1 Гц, H-3), 3.94 (1H, д.т.,  $J=5.2$ , 2.5 Гц, H-4), 4.70 (1H, д,  $J=3.0$  Гц, H-2), 5.66 (1H, т,  $J=1.8$  Гц, H-5), 7.03 – 7.13 (2H, м, H-2,6 NH-Ar), 7.14 – 7.22 (1H, м, H-4 C-4 Ph), 7.23 – 7.33 (4H, м, H-2,3,5,6 C-4 Ph), 7.36 – 7.48 (2H, м, H-2,6 NH-Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 20.9 (CH<sub>3</sub>-Ar), 23.7 (C-6-CH<sub>3</sub>), 44.1 (CH-4), 45.8 (CH-3), 50.5 (CH-2), 118.2 (CH-5), 119.8 (CH-2,6 NH-Ar), 126.9 (CH-4 C-4 Ph), 128.3 (CH-3,5 C-4 Ph), 128.9 (CH-2,6 C-4 Ph), 129.5 (CH-1,3,5 NH-Ar), 132.9 (Ar C-CH<sub>3</sub>), 136.6 (NH-C), 142.2 (C-6), 167.1 (C(O)NH), 169.7 (COOH). Найдено,  $m/z$ : 367.1240 [M]<sup>+</sup>. C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>S. Вычислено,  $m/z$ : 367.1242.

**(2R\*,3R\*,4R\*)-2-((4-Хлорофенил)карбамоил)-6-метил-4-фенил-3,4-дигидро-2H-тиопиран-3-карбоновая кислота (65b).**



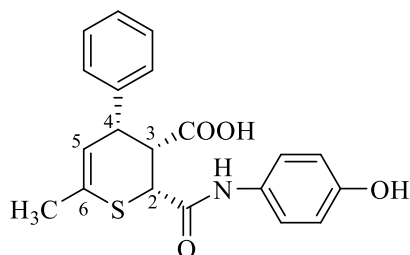
Выход 0,25 г (56%). Белый порошок, т.пл.- (лактонизируется при нагревании). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.94 (3H, д.д.,  $J=2.5$ , 1.3 Гц), 3.67 (1H, д.д.  $J=5.6$ , 3.0 Гц), 3.96 (1H, д.т.,  $J=5.6$ , 2.6 Гц), 4.75 (1H, д,  $J=3.0$  Гц), 5.70 (1H, т,  $J=2.6$  Гц), 7.04 – 7.48 (7H, м), 7.49 – 7.74 (2H, м), 10.36 (1H, с), 11.73 (1H, с). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 23.3, 43.6, 45.4, 50.2, 115.1, 117.9, 121.2, 126.5, 127.9, 128.5, 128.9, 131.6, 138.1, 141.7, 167.1, 169.3. Найдено,  $m/z$ : 388.0774 [M]<sup>+</sup>. C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>3</sub>S. Вычислено,  $m/z$ : 388.0769.

**(2*R*\*,3*R*\*,4*R*\*)-2-((4-Метоксифенил)карбамоил)-6-метил-4-фенил-3,4-дигидро-2*H*-тиопиран-3-карбоновая кислота (65с).**



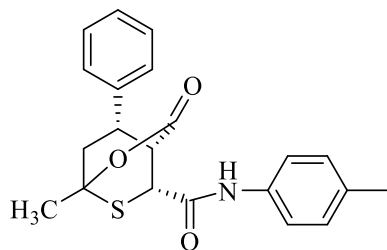
Выход 0,15 г (35%). Белый порошок, т.пл.- (лактонизируется при нагревании). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.14 (3H, т,  $J=1.6$  Гц), 3.81 (3H, с), 3.90 (1H, д.д.,  $J=5.1, 3.1$  Гц), 4.21 (1H, д,  $J=3.1$  Гц), 5.87 (1H, д.д.,  $J=5.3, 1.5$  Гц), 6.79 – 6.96 (2H, м), 7.02 – 7.14 (2H, м), 7.13 – 7.22 (5H, м), 9.15 (1H, с). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 22.9, 40.9, 45.5, 50.4, 55.1, 113.7, 121.1, 121.9, 122.5, 127.0, 127.9, 128.3, 128.6, 137.6, 157.1, 168.2, 172.5. Найдено,  $m/z$ : 384.1268  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$ . Вычислено,  $m/z$ : 384.1264.

**(2*R*\*,3*R*\*,4*R*\*)-2-((4-Гидроксифенил)карбамоил)-6-метил-4-фенил-3,4-дигидро-2*H*-тиопиран-3-карбоновая кислота (65d).**



Выход 0,09 г (20%). Белый порошок, т.пл.- (лактонизируется при нагревании). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.92 (3H, д.д.,  $J=2.4, 1.4$  Гц), 3.60 (1H, д.д.,  $J=5.6, 3.1$  Гц), 3.94 (1H, д.т.,  $J=5.6, 2.5$  Гц), 4.67 (1H, д,  $J=3.0$  Гц), 5.66 (1H, т,  $J=1.9$  Гц), 6.65 – 6.79 (2H, м), 7.06 – 7.44 (7H, м). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 23.3, 43.7, 45.4, 50.0, 115.0, 117.8, 121.2, 126.5, 127.9, 128.5, 129.2, 130.3, 141.8, 153.4, 166.2, 169.3.

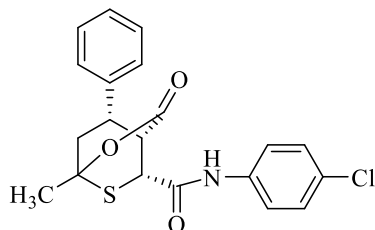
**(4*R*\*,5*R*\*,8*S*\*)-1-Метил-3-оксо-8-фенил-*N*-(*n*-толил)-2-окса-6-тиабицикло[2.2.2]октан-5-карбоксамид (66а).**



Выход 0,09 г (20%). Белый порошок, т.пл. 203-203.5°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.75 (3H, с), 2.16 – 2.23 (1H, м), 2.24 (3H, с), 2.77 (1H, д.д.,  $J=14.2, 10.3$  Гц), 3.20-3.24 (1H, м), 3.60 (1H, д.д.,  $J=10.4, 7.3$  Гц), 4.54 (1H, д,  $J=2.8$  Гц), 7.10 (2H, д,  $J=8.1$  Гц), 7.21-7.30 (3H, м,  $J=7.5$  Гц), 7.31-7.39 (2H, м), 7.42 (2H, д,  $J=8.2$  Гц), 10.07 (1H, с). Найдено,  $m/z$ : 367.12363  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$ . Вычислено,  $m/z$ : 367.12365. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 20.6,

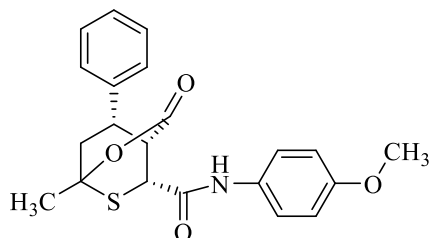
25.1, 40.1, 44.3, 49.3, 55.6, 86.5, 114.0, 121.8, 128.0, 128.2, 129.2, 129.7, 141.9, 142.7, 167.5, 170.1. Найдено,  $m/z$ : 384.1319  $[M]^+$ .  $C_{21}H_{21}NO_3S$ . Вычислено,  $m/z$ : 368.1315.

**(4*R*\*,5*R*\*,8*S*\*)-*N*-(4-Хлорофенил)-1-метил-3-оксо-8-фенил-*N*-(*n*-толил)-2-окса-6-тиабицикло[2.2.2]октан-5-карбоксамид (66b).**



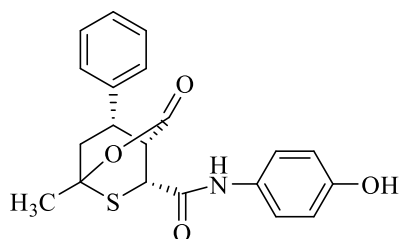
Выход 0,20 г (45%). Белый порошок, т.пл. 201-203°C. Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, DMSO-*d*6),  $\delta$ , м.д.: 1.75 (3H, с), 2.22 (1H, д.д.,  $J=14.2$ , 7.1 Гц), 2.78 (1H, д.д.,  $J=14.2$ , 10.3 Гц), 3.24 (1H, д.д.,  $J=2.8$ , 1.3 Гц), 3.54 – 3.73 (1H, м), 4.55 (1H, д,  $J=2.7$  Гц), 7.15 – 7.44 (6H, м), 7.46 – 7.70 (2H, м), 10.31 (1H, с). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц, DMSO-*d*6),  $\delta$ , м.д.: 25.0, 44.1, 44.6, 48.6, 86.6, 115.4, 121.2, 127.1, 127.2, 128.7, 131.7, 137.9, 142.7, 168.1 Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц, DMSO-*d*6),  $\delta$ , м.д.: 25.0, 40.1, 44.1, 44.6, 48.6, 86.6, 115.4, 121.2, 127.1, 127.2, 128.7, 131.7, 137.9, 142.7, 168.1, 170.0. Найдено,  $m/z$ : 388.0772  $[M]^+$ .  $C_{20}H_{18}ClNO_3S$ . Вычислено,  $m/z$ : 388.0769.

**(4*R*\*,5*R*\*,8*S*\*)-*N*-(4-Метоксифенил)-1-метил-3-оксо-8-фенил-*N*-(*n*-толил)-2-окса-6-тиабицикло[2.2.2]октан-5-карбоксамид (66с).**



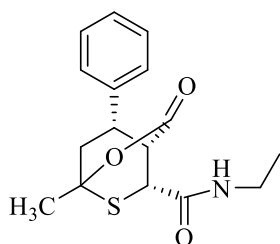
Выход 0,26 г (60%). Белый порошок, т.пл. 203-204°C. Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, DMSO-*d*6),  $\delta$ , м.д.: 1.75 (3H, с), 2.22 (1H, д.д.,  $J=14.1$ , 7.0 Гц), 2.78 (1H, д.д.,  $J=14.0$ , 10.3 Гц), 3.21 (1H, д,  $J=2.8$  Гц), 3.54 – 3.67 (1H, м), 3.66 – 3.83 (3H, м), 4.53 (1H, д,  $J=2.8$  Гц), 6.88 (2H, д.д.,  $J=9.6$ , 3.0 Гц), 7.17 – 7.56 (8H, м), 10.02 (1H, с). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (101 МГц, DMSO-*d*6),  $\delta$ , м.д.: 25.1, 40.3, 44.3, 48.6, 55.2, 55.4, 86.5, 113.9, 120.8, 127.0, 127.2, 128.3, 128.7, 141.9, 142.8, 167.4, 170.0. Найдено,  $m/z$ : 384.1267  $[M]^+$ .  $C_{21}H_{21}NO_4S$ . Вычислено,  $m/z$ : 384.1264.

**(4*R*\*,5*R*\*,8*S*\*)-*N*-(4-Гидроксифенил)-1-метил-3-оксо-8-фенил-*N*-(*n*-толил)-2-окса-6-тиабицикло[2.2.2]октан-5-карбоксамид (66d).**



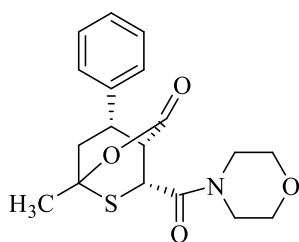
Выход 0,23 г (55%). Белый порошок, т.пл. 201-204°C. Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, DMSO-*d*6),  $\delta$ , м.д.: 1.75 (3H, с), 2.21 (1H, д.д.,  $J=14.2$ , 7.1 Гц), 2.77 (1H, д.д.,  $J=14.1$ , 10.4 Гц), 3.18-3.21 (1H, м), 3.51 – 3.67 (1H, м), 4.51 (1H, д,  $J=2.8$  Гц), 6.64-6.70 (2H, м), 7.16 – 7.28 (7H, м), 9.91 (1H, с).

**(4*R*\*,5*R*\*,8*S*\*)-N-Этил-1-метил-3-оксо-8-фенил-2-окса-6-тиабицикло[2.2.2]октан-5-карбоксамид (66e).**



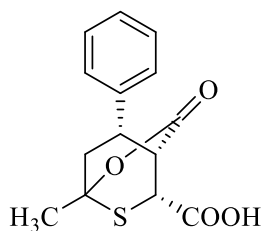
Выход 0,05 г (15%). Белый порошок, т.пл. 181-183°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, DMSO-*d*6),  $\delta$ , м.д.: 0.96 (3H, т,  $J=6.9$  Гц), 1.70 (3H, с), 2.16 (1H, д.д.,  $J=14.0, 6.9$  Гц), 2.63 – 2.78 (1H, м), 2.92-3.07 (3H, м), 3.56 (1H, т,  $J=8.9$  Гц), 4.26-4.34 (1H, м), 7.15 – 7.40 (5H, м), 8.04 (1H, с).

**(4*R*\*,5*R*\*,8*S*\*)-1-Метил-5-(морфолин-4-карбонил)-8-фенил-2-окса-6-тиабицикло[2.2.2]октан-3-он (66f).**



Выход 0,14 г (36%). Белый порошок, т.пл. 185-187°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, DMSO-*d*6),  $\delta$ , м.д.: 1.69 (3H, с), 2.20 (1H, д.д.,  $J=14.2, 7.0$  Гц), 2.71 (1H, д.д.,  $J=14.2, 10.4$  Гц), 3.02 (1H, д,  $J=2.8$  Гц), 3.23 – 3.64 (8H, м), 3.68 (1H, д.д.,  $J=10.2, 7.4$  Гц), 4.83 – 4.95 (1H, м), 7.14 – 7.41 (5H, м).

**(4*R*\*,5*R*\*,8*S*\*)-1-Метил-3-оксо-8-фенил-2-окса-6-тиабицикло[2.2.2]октан-5-карбоновая кислота (67).**



1.0 г (3.0 ммоль) ангидрида **3b** растворяют в 10 мл ДМФА, при перемешивании выливают в 30 мл насыщенного раствора соды. Затем подкисляют 5%-ным раствором HCl до слабокислого pH, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой несколько раз. Выход 0,75 г (90%). Серый порошок, т.пл. 173-174°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, DMSO-*d*6),  $\delta$ , м.д.: 1.75 (3H, д,  $J=1.4$  Гц), 2.24 (1H, д.д.,  $J=14.2, 6.9$  Гц), 2.76 (1H, dd,  $J=14.2, 10.5$  Гц), 3.21 (1H, д.д.,  $J=2.7, 1.3$  Гц), 3.59 – 3.84 (1H, м), 4.59 (1H, д.д.,  $J=2.6, 1.3$  Гц), 7.13 – 7.53 (5H, м), 13.40 (1H, уш.с.). ИК-спектр,  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 1758 (C=O), 1697 (COOH), 1598, 1494 (Ph), 1258 (C-O-C), 699 (монозамещение Ar). Найдено,  $m/z$ : 278.06073  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{S}$ . Вычислено,  $m/z$ : 278.06075.



### 3.3 Исследование *in vitro* антимикробной активности избранных соединений

Исследование антимикробной активности субстанций выполнено методом двойных серийных разведений с использованием турбидиметрического метода - контроля роста микроорганизмов в соответствии с рекомендациями [117-119].

*Оборудование и расходные материалы:*

Спектрофотометр 512 UV/VIS spectrophotometer, Bibby Scientific Jenway 6715

Пластиковые кюветы объемом 4 мл

Пластиковые кюветы объемом 0,5-2 мл

*Материалы и методы:*

Исследуемые соединения:

Отрицательный контроль: субстанция Пефлоксацин мезилат дигидрат, производства Qingdao Dacon Trading Co., Ltd.

Библиотека из 11 соединений класса каркасных серосодержащих циклоалифатических дикарбоновых кислот и их производных

Исследуемые Штаммы:

1) *Escherichia coli* штамм С600

2) *Staphylococcus aureus* ATCC-25923

Питательные среды:

- ЛБ Бульон (Леннокс) производства ДИАЭМ (Обнинск)
- ЛБ агар (Леннокс) производства ДИАЭМ (Обнинск)

*Методика приготовления питательных сред:*

На магнитную мешалку поместить 2 литровую колбу, снабженную магнитным мешальником. В колбу загрузить 20 г питательного бульона и 1 л свежедистиллированной воды, растворить бульон при нагревании и интенсивном перемешивании. Кипятить суспензию в течение одной минуты до полного растворения. Разлить полученный раствор в чистые контейнеры подходящего размера и стерилизовать в автоклаве при 121 °С в течение 15 минут. Готовая среда, прозрачно-янтарного цвета хранится при температуре 2-8 °С. В случае каких-либо физических изменений следует отказаться использования от среды.

*Методика культивирования микроорганизмов:*

Для культивации штаммов тест-культур во всех случаях был использован LB-бульон. Культивацию проводили в стерильных пробирках и колбах с ватно-марлевыми пробками, чашках Петри с аэрацией при температуре 37 °С.

Методика: снять бактериологической петлей одиночную бактериальную колонию с чашки с LB-агаром, инкубированной при 37 °С в течение 16—20 ч, и переносят ее в пламени горелки в стерильную колбу, содержащую 10 мл LB-бульона. Полученный раствор инкубируют при 37 °С и сильной аэрации (200 об/мин) (либо в ее отсутствие) в течение ночи.

*Приготовление разведений препаратов.*

## Метод 1. (водный раствор)

5,0 мг Препарата растворяли в 100 мкл дистиллированной воды, отбирали 10 мкл полученного раствора и довели концентрацию препарата до 200 мкг/мл стерильным бульоном LB. Раствор исследуемого соединения вносили в 4 мл одноразовые кюветы для спектрофотометра и производили последовательное двукратное разведение стерильным раствором LB. Полученные разведения препарата: 0,8-1,6-3,1-6,2-12,5-25-50-100-200 мкг/мл.

## Метод 2. (Раствор в ДМСО)

5,0 мг препарата растворяли в 100 мкл диметилсульфоксида (ДМСО), отбирали 10 мкл полученного раствора и довели концентрацию препарата до 200 мкг/мл стерильным бульоном LB. Наблюдали образование гомогенного раствора. Раствор исследуемого соединения вносили в 4 мл одноразовые кюветы для спектрофотометра и производили последовательное двукратное разведение. Полученные разведения препарата: 0,8-1,6-3,1-6,2-12,5-25-50-100-200 мкг/мл.

Готовили стерильные кюветы с контролем питательной среды / «бланк» и помещали в холодильник, а кюветы с контролем роста рабочей суспензии (1% контроль) помещали в инкубатор при 37 С.

*Инокуляция бактериальной суспензии.* Рабочую суспензию культуры микроорганизмов (0.5 ед. по McFarland) в объеме 100 мкл вносили в кюветы, за исключением контроля, в который вносили разведение суспензии 1:100 (контроль

1 % популяции). Конечный объем внесенной жидкости во всех кюветах – 1 мл. После внесения всех компонентов кюветы запечатывали стерильной лентой и фиксировали оптическую плотность полученной суспензии на спектрофотометре. Кюветы инкубировали в течение 16-20 ч в термостате при температуре +35 °С.

*Регистрация роста МБТ.* По окончании инкубации рост бактерий регистрировали турбидиметрическим методом по изменению оптической плотности суспензии с помощью спектрофотометра (длина волны излучения – 600 нм).

*Расчет МИК.* Вычисляли средние значения показателя оптической плотности суспензии за вычетом величины исходного светопропускания раствора (до инкубации) в каждой тестовой кювете: 1) отрицательного контроля роста рабочей суспензии, содержащего референсный антибиотик в концентрации, равной минимальной концентрации исследуемых веществ 2) 1 % контроля (рабочая суспензия, разведенная в 100 раз), 3) каждой концентрации исследуемого вещества. По полученным данным оптической плотности строили график зависимости  $A$  от концентрации препарата. Минимальной ингибирующей концентрацией считали концентрацию препарата, в которой среднее значение светопропускания суспензии значимо не превышало 1 % среднего значения контроля роста и/или точку выхода кривой на «плато».

#### 4. 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  $\alpha$ ,  $\beta$ -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 **65** (PhMe), так и ранее неизвестных 1-метил-2-окса-6-тиабицикло[2.2.2]октан-3-онов **66** (CH<sub>3</sub>COOH).

## Список литературы

1. Kattel, A. Volatile compounds from dried Jimbu (*Allium wallichii*) / A. Kattel, J. A. Maga // Food flavors: generation, analysis and process influence.– 1995.– V. 37B.– P. 919-928.
2. Block, E. Lipoxygenase inhibitors from the essential oil of garlic. Markovnikov addition of the allyldithio radical to olefins / E. Block, I. Rajeshwari, S. Grisoni, C. Saha, S. Belman, F.P. Lossing // J. Am. Chem. Soc.– 1988.– V. 110.– P. 7813-7827.
3. Wilde, R. G. ACAT inhibitors derived from hetero-Diels-Alder cycloadducts of thioaldehydes / R. G. Wilde, J. T. Billheimer, S. J. Germain, E. A. Hausner, P. C. Meunier, D. A. Muzner, J. K. Stoltenborg, P. J. Jillies, D. L. Burcham, S-M. Huang, J. D. Klaczkiwicz, S. S. Ko, R. R. Wexler // Bioorg. Med. Chem.– 1996.– V. 4, № 9.– P. 1493-1513.
4. Tavakolinia, F. Antiproliferative activity of novel thiopyran analogs on MCF-7 breast and HCT-15 colon cancer cells: synthesis, cytotoxicity, cell cycle analysis, and DNA-binding / F. Tavakolinia, T. Baghipour, T. Baghipour, Z. Hossaini, D. Zareyee, M. A. Khalilzadeh, M. Rajabicorresponding // Nucleic Acid Ther. – 2012.– V. 22, № 4.– P. 265–270.
5. Chen, L. A. thiopyran derivative with low murine toxicity with therapeutic potential on lung cancer acting through a NF- $\kappa$ B mediated apoptosis-to-pyroptosis switch / L. A. Chen, B. Weng, H. Li, H. Wang, Q. Li, X. Wei, H. Deng, S. Wang, C. Jiang, R. Lin, J. Wu // Apoptosis –2019.– V. 1. – P. 74-82.
6. Brown, M. J. The antimicrobial natural product chuangxinmycin and some synthetic analogues are potent and selective inhibitors of bacterial tryptophanyl tRNA synthetase / M. J. Brown, P. S. Carter et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett.– 2002.– V. 12, № 21.– P. 3171-3174.
7. Pat. WO9604265 2,6-dideoxy-2,3-didehydro-6-thio derivatives of  $\alpha$ -D-neuraminic acid / M. L. Von Itzstein, G. B. Kok, M. Campbell; Appicant. Biota Scient management (AU) it is published 15.02.1996.

8. Siry, S. A. Synthesis of polyfluoroalkyl containing thiopyran derivatives and their applications in fluoroorganic chemistry / S. A. Siry, V. M. Timoshenko, J-P. Bouillon // *J. Fluorine Chem.* – 2012. – V. 137. – P. 6-21.
9. Kharchenko, V.G. Synthesis and antimicrobial and antiphagic activity of pyrylium salts and their condensed analogs / V.G. Kharchenko, N.I. Kozhevnikova, L. K.Kulikova // *J. Pharm. Chem.* – 1990. – V. 24. – P. 638–641.
10. Hollick, J. J. Pyranone, thiopyranone, and pyridone inhibitors of phosphatidylinositol 3-kinase related kinases. Structure-activity relationships for DNA-dependent protein kinase inhibition, and identification of the first potent and selective inhibitor of the ataxia telangiectasia mutated kinase / J. J. Holick, L. J. Rigoreau, C. Cano-Soumillac et al. // *J. Med. Chem.* – 2007. – V. 8, № 50. – P. 1958-1972.
11. Харченко, В.Г. Тиопираны, соли тиопирилия и родственные соединения / В. Г. Харченко, С.Н. Чалая // Саратов: изд-во Саратов. ун-та, 1987. – 60 с.
12. Клименко, С. К. О стереохимической направленности катализируемой палладием гидрогенизации циклогекса[*b*]тиопиранов и их производных / С. К. Клименко, Т. И. Тырина, Н. Н. Сорокин // *Хим. Гетероцикл. Соед.* – 1987. – № 5. – С. 614—619.
13. Bushweller, J. H. Sulfoxide analogs of dihydro- and tetrahydroprephenate as inhibitors of prephenate dehydratase / J. H. Bushweller, P. A. Bartlett // *J. Org. Chem.* – 1989. – V. 54, № 10. – P. 2404–2409.
14. Сирый, С. А. Синтез монофторметилзамещенных производных 2*H*-тиета, дигидротиофена и 2*H*-тиопирана / С. А. Сирый, В. М. Тимошенко, Т. В. Руденко, Ю. Н. Маркитанов, Э. Б. Русанов, Ю. Г. Шермолович // *Хим. Гетероцикл. Соед.* – 2022. – Т. 58, № 2/3. – С. 106–115.
15. Zhao, Q. “Ligand-Free” CuI-Catalyzed Highly Efficient Intramolecular S-Vinylation of Thiols with Vinyl Chlorides and Bromides / Q. Zhao, L. Li, Y. Fang // *J. Org. Chem.* – 2009. – V. 74. – P. 459–462.
16. Journet, M. Double Radical Cyclization/ $\beta$ -Fragmentation of Acyclic  $\omega$ -Yne Vinyl Sulfides. Synthesis of 3-Vinyldihydrothiophene and Dihydrothiopyran Derivatives. A

- New Example of a 5-endo-trig Radical Cyclization / M. Journet, A. Rouillard, D. Cai, R. D. Larsen // *J. Org. Chem.* – 1997. – V. 62, № 25. – P. 8630–8631.
17. Fujiya, A. A Radical Reaction for the Synthesis of 3-Substituted Dihydrothiopyrans under Photosensitized Conditions / A. Fujiya, E. Yamaguchi, N. Tada et al. // *Asian J. Org. Chem.* – 2018. – V. 7, №6. – P. 1061-1065.
18. Maruoka, H. Synthesis of 3,4-dihydro-2*H*-thiopyrans by the reaction of 4,5-dihydrothiophenium-1-bis[ethoxy(and methoxy)carbonyl]methylides with sodium iodide / H. Maruoka, K. Yamagata, M. Yamazaki // *J. Heterocyclic Chem.* – 2002. – V. 39, №1. – P. 217-220.
19. Wang, S. Asymmetric synthesis of chiral dihydrothiopyrans via an organocatalytic enantioselective formal thio [3 + 3] cycloaddition reaction with binucleophilic diketone thioethers / S. Wang, Y. Zhang // *Org. Lett.* – 2013. – Vol. 15, № 21. – P. 5570–5573
20. Duus, F. The Synthesis and Reactions of Organic Compounds / F. Duus, D. Barton, W. D. Ollis // *Comprehensive Organic Chemistry.* – Oxford, 197. – 373 p.
21. Zayed, S. E. Oxoketene Dithiols: Synthesis of Some Heterocycles as Antimicrobials Utilizing Shrimp Chitin as a Natural Catalyst // S. E. Zayed, A. M. El-Maghraby, E. A. Hassan // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 2014. – V. 189, № 11. – 1682-1698.
22. Dentel, H. First catalytic enantioselective version of a thia hetero-Diels–Alder reaction with dithioesters / H. Dentel, I. Chataigner, F. L. Cavelier et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2010. – V. 51, №46. – P. 6014-6017.
23. Mikhailichenko, S. S. First synthesis of 2-amino-substituted-2-perfluoroalkyl-3,6-dihydro-2*H*-thiopyrans by hetero-Diels–Alder reactions of fluorinated thioamides under microwave heating / S. S. Mikhailichenko, J.-P. Boiillon, T. Besson et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2010. – V. 51, №6. – P. 990-993.
24. Джемилев, У. М. Синтез циклических 1,4-дисульфидов и алкилтиофенов каталитической триакилизацией ацетиленов с серой / У. М. Джемилев, Н.З. Байбулатова, Т.К. Ткаченко, Р.В. Кунакова, Л.М. Халилов, А.А. Берг. // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* – 1989. –Т. 3. – С.655-661.

25. Hong, F. T. Heteroatomic Effects on the Reducibility of C-2 Carbinol Centers in 6-Ethoxy-3,6-dihydropyrans and thiopyrans / F.T. Hong, L. A. Paquette // *J. Org. Chem.* – 1999. – V. 64, № 10. – P. 3783-3786.
26. Capozzi, G. Generation and Trapping of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Thioketones. Synthesis of 5,6-Dihydrothiopyranes / G. Capozzi, S. Giacomelli, S. Menichetti, // *Synthesis.* – 2001. – V. 2001, №3. – P. 409-412.
27. Vedejs, E. Diastereoselectivity in the Diels-Alder reactions of thio aldehydes // E. Vedejs, J. S. Stults, R. G. Wilde // *J. Am. Chem. Soc.* – 1988. – V. 110, № 16. – 5452–5460.
28. Kirby, G. W. Dienophilic thioaldehydes and dithioesters formed by base-catalysed cleavage of alkyl phthalimidodisulfanylacetates / G. W. Kirby, A. W. Lohead, S. Williamson // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1996. – №10. – P. 977-984.
29. Segi, M. Direct conversion of aldehydes to seleno- and thioaldehydes / M. Segi, T. Nakajima, S. Suga, S. Murai, I. Ryu, A. Ogawa, N. Sonoda // *J. Am. Chem. Soc.* – 1988. – V. 110, № 6. – 1976–1978.
30. Florian, S. Continuous Flow Synthesis of 2*H*-Thiopyrans via thia-Diels–Alder Reactions of Photochemically Generated Thioaldehydes // S. Florian, G. Konrad, S. Christoph // *Eur. J. Org. Chem.* – 2021. – V. 1. – P. 64 – 71.
31. Block, E. Lipxygenase inhibitors from the essential oil of garlic. Markovnikov addition of the allyldithio radical to olefins / E. Block, R. Iyer, S. Grisoni et al // *J. Am. Chem. Soc.* – 1988. – V. 110, № 23. – P. 7813–7827.
32. Saito, T. Diene-Transmissive Hetero-Diels-Alder Cycloaddition Using Cross-Conjugated Dioxatrienes: A Novel Synthesis of Tetrahydropyran-Fused Aza- and Thia-heterocycles / S. Kobayashi, T. Otani, I. Hideoki, S. Takayuki // *Heterocycles.* – 2008. – V. 76, № 1. – P. 227 – 235.
33. Nishio, T. Photochemical reactions of  $\beta$ -aminovinyl aryl thioketones / T. Nishio, N. Nakajima, Y. Omote // *J. Heterocyclic Chem.* – 1980. – V. 17, № 2. – P. 405-406.
34. Bogdanowicz-Szwed, K. Efficient synthesis of functionalized 2*H* thiopyrans via hetero-Diels-Alder reactions of an enaminothione with electrophilic olefins / K.



- Bogdanowicz-Szwed, A. Budzowski // *Chemical Monthly*. – 2001. – V.132, №8. – P. 947-957.
35. Harrison-Marchand, A. Highly diastereoselective cycloaddition reactions of variously substituted 1-thia- and 1-thia-3-aza-but-1,3-dienes. Synthesis of enantiomerically pure 5,6-dihydro-4H-[1,3]thiazines and 3,4-dihydro-2H-thiopyrans / A. Harrison-Marchand, S. Collet, A. Guingant et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2004. – V. 60, №8. – P. 1827-1839.
36. Koley, S. Diversity oriented catalyst-free and solvent-free one-pot MCR at room temperature: rapid and regioselective convergent approach to highly functionalized dihydro-4H-thiopyrans / S. Koley, S. Chowdhury, T. Chanda et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2013. – Vol. 69, №37. – P. 8013-8018.
37. Ohsugi, S. A novel tandem [4<sup>+</sup>+2] cycloaddition–elimination reaction: 2-alkenyl-4,4-dimethyl-1,3-oxathianes as synthetic equivalents for  $\alpha,\beta$ -unsaturated thioaldehydes / S. Ohsugi, K. Nishide, M. Node // *Tetrahedron*. – 2003. – V. 59, № 11. – P.1859-1871.
38. Kerverdo, S. Regioselective synthesis of substituted 3,4-dihydro-2H-thiines from  $\alpha,\beta$ -unsaturated oxathiolanes and styrene derivatives / S. Kerverdo, M. Loiseau, L. Lizzani-Cuvelier, E. Dunach // *Chem. Commun.* – 2001. – P. 2284–2285.
39. Kerverdo, S. Thio Diels–Alder reactions of  $\alpha,\beta$ -unsaturated 1,3-oxathiolanes with aliphatic olefins and 1,3-dienes / S. Kerverdo, L. Lizzani-Cuvelier, E. Duñach // *Tetrahedron Lett.* – 2003. – V. 144, № 49. – P. 8841-8844.
40. Karakasa, T. Chemistry of  $\alpha,\beta$ -unsaturated thione dimers. 1. Preparation of  $\alpha,\beta$ -unsaturated thione dimers and thermolysis of these dimers in the presence of acrylonitrile or acrylamide / T. Karakasa, S. Motoki // *J. Org. Chem.* – 1978. – V. 43, № 21 – P. 4147–4150.
41. Moriyama, S. Syntheses and Reactions of Conjugated Dienic thioketones. / S. Moriyama, Karakasa T., et al. // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1990. – V. 63. – P. 2540-2548.
42. Kametani, S. Reaction of Chalcones With 2,4-Bis(4-Methoxyphenyl)-1,3,2,4-Dithiadiphosphetane-2,4-Disulfide / S. Kametani, H. Ohmura, H. Tanaka, S. Motoki // *Chem. Lett.* – 1982. – V. 11, № 6. – P. 793-796.

43. Saito, T. Intermolecular diene-transmissive hetero Diels–Alder reactions of divinyl thioketones / T. Saito, H. Kimura, K. Sakamaki, T. Karakasa, S. Moriyama // *Chem. Commun.* – 1996. – P. 811-812.
44. Karakasa, T. Chemistry of  $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated thione dimers. 2. Reactions of Thiochalcones and 2-Arylidene-1-thiotetralones with Some Olefins and the Parent Ketones of the Thiones / T. Karakasa, S. Motoki // *J. Org. Chem.* – 1979. – V. 44, № 23 – P. 4151–4155.
45. Motoki, S. Lewis acid-promoted hetero Diels-Alder reaction of  $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated thioketones / S. Motoki, T. Saito, T. Karakasa et al. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* – 1992. – V. 21 – P. 2943–2948.
46. Motoki, S. Thermal and Lewis acid-promoted novel asymmetric hetero Diels–Alder reactions of a 1-thiabuta-1,3-diene system (thiochalcones) with (–)-dimenthyl fumarate / S. Motoki, T. Saito, T. Karakasa, H. Kato, T. Matsushita, S. Hayashibe // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1991. – P. 2281-2283.
47. Saito, T. Thermal and Lewis acid-promoted asymmetric hetero Diels–Alder reaction of a 1-thiabuta-1,3-diene system (thiochalcone) with chiral acrylic esters and N-acryloyl- and N-crotonyl-carboximides / T. Saito, T. Karakasa, H. Fujii, E. Furuno, H. Suda, K. Kobayashi // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1994. – P. 1359-1362.
48. Saito, T. Asymmetric hetero Diels-Alder reaction of homochiral thiabutadienes, 3-(arylmethylene)thiocamphors / T. Saito, J. Nishimura, D. Akiba, H. Kusuoku, K. Kobayashi // *Tetrahedron Lett.* – 1999. – V. 40, № 48. – P. 8383-8386.
49. Motoki, S. Generation and Reactions of Bis(arylmethylene)propanethione / S. Motoki, Y. Terauchi, S. Kametani // *Chem. Lett.* – 1988. – V. 17. – P. 717-720.
50. Hepworth, J. D. Thiopyrans and their Benzo Derivatives / J. D. Hepworth, B. M. Heron, A. R. Katritzky, Ed. // *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III.* – Elsevier: Oxford, 2008. – P. 728-939.
51. Mikolajczyk, M. Organosulphur compounds—XXIX : Synthesis and pummerer rearrangement of  $\beta$ -phosphoryl sulphoxides / M. Mikolajczyk, B. Costisella, S. Grzejszczak // *Tetrahedron.* – 1983. – V. 39. – P. 1189-1193.

52. Merieux, G. Synthesis of 2-Substituted Thioglycals from Carbohydrate-Derived Ketene Dithioacetals / G. Merieux, M. Buchotte, M. Muzard, R. Plantier-Royon // *Eur. J. Org. Chem.* – 2020. – V. 2020, № 20. – 3063-3070.
53. Šebek, P. Reactions of 2, 4, 4, 6-Tetraaryl-4*H*-thiopyrans with Chlorine: An Unusual Reaction Route/ P. Šebek, J. Kroulík, P. Sedmera et al. // *Collect. Czech. Chem. Commun.* – 1994. – V. 59, №10. – P. 2269-2281.
54. Meyers, J. D. Economical and Environmentally Friendly Syntheses of 2-(Phenylsulfonyl)-1,3-cyclohexadien and 2-(Phenylsulfonyl)-1,3-cycloheptadiene / J. D. Meyers, P. L. Fuchs // *J. Org. Chem.* – 2002. – Vol. 67, №1. – P. 200 – 204.
55. Siry, S. A. Oxidative transformations of 6-trifluoromethyl-2*H*-thiopyran as a route to fluoro-containing thiopyranosides / S. A. Siry, V. M. Timoshenko // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – V. 52, №. 47. – P. 6260-6262
56. Klimenko, S.K. Synthesis and antimicrobial activity of S-R-sulfonium salts of bicyclic hemidithioacetals / S. K. Klimenko, L.K. Kulikova, T.V. Stolbova et al. // *J. Pharm. Chem.* – 1983. – V. 17. – P. 113–116.
57. Klimenko, S.K. Configurationally and conformationally homogeneous aryl-cis-1-thiadecalins / S. K. Klimenko, T.V. Stolbova, T. I. Tyrina et al. // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 1984. – V. 20. – P. 728–733.
58. Tomooka, C. S. N,O-Bis(trifluoroacetyl)hydroxylamine as a Useful Electrophilic Nitrogen Source: Catalytic Synthesis of N-(Trifluoroacetyl)sulfilimines / C. S. Tomooka, D. D. LeCloux, H. Sasaki, E. M. Carreira // *Org. Lett.* – 1999. – V. 1, № 1. – P. 149–152.
59. Fehnel, E. A. Thiapyran Derivatives. II. The Preparation, Properties, and Reactions of  $\Delta^3$ -Dihydrothiapyran 1,1-Dioxide / E. A. Fehnel, P. A. Lackey // *J. Am. Chem. Soc.* – 1951. – V. 73, № 6. – P. 2473–2479.
60. King, G. F. Variation of the ease of -sulfonyl carbanion formation with the orientation of different - substituents: Experimental evidence for the generality of negative hyperconjugation as an important substituent effect / J. F. King, M. Li, A. Z. Cheng, V. Dave, N. C. Payne // *Can. J. Chem.* – V. 81, № 6. – P. 10308-10324.

61. Briggs, M. S. J. Synthesis of thiospiroacetals. X-Ray crystal structure determinations for (7RS,11RS)-1,4,8-trioxa-13-thiadispiro[4.1.5.3]pentadecan-11-ol and (4RS,6SR)-4-p-nitrobenzoyloxy-1,7-dithiaspiro[5.5]undecane / M. S. J. Briggs, M. Helliwell, D. Moorcroft, E. J. Thomas / *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1992. – №17. – P. 2223 – 2234.
62. Garossian, M. High yield synthesis of  $\alpha$ -phosphonyl organosulfur compounds / M. Garossian // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 1994. – V. 88, № 1-4. – P. 279 – 282.
63. Bozo, E. Synthesis of 4-cyanophenyl and 4-nitrophenyl 2-azido-2-deoxy-1,5-dithio- $\beta$ -d-arabino- and - $\beta$ -d-lyxopyranosides possessing antithrombotic activity / E. Bozo, J. Kuzmann // *Carbohydr. Res.* – 2000. – V. 325, № 2. – P. 143-149.
64. Crumbie, R. L. Stereoselectivity in the Reactions between the Anion of 4-Phenyl-5,6-dihydro-2*H*-thiopyran 1-Oxide and Electrophiles / R. L. Crumbie, D. D. Ridley, P. J. Steel // *Aust. J. Chem.* – 1985. – V. 38, №. 1. – P. 119-132.
65. Baeva, L. A. Oxidation and reduction of 1, 1'-[3-(methylsulfanylmethyl) tetrahydro-2*H*-thiopyran-3,5-diyl] diethanone / L. A. Baeva, T. S. Nikitina, A. A. Fatykhov et al. // *Russ. J. Org. Chem.* – 2012. – V. 48, №. 1. – P. 94-98.
66. Jeon, H. B. Selective oxidation of sulfides to sulfoxides with cyanuric chloride and urea–hydrogen peroxide adduct / H. B. Jeon, K. T. Kim, S. H. Kim // *Tetrahedron Lett.* – 2014. – V. 55, №. 29. – P. 3905-3908.
67. Afrasiabi, R. Highly selective and efficient oxidation of sulfides with hydrogen peroxide catalyzed by a chromium substituted Keggin type polyoxometalate / R. Afrasiabi, M. R. Farsani, B. Yadollahi // *Tetrahedron Lett.* – 2014. – V. 55, №. 29. – P. 3923-3925.
68. Młostoń, G. Thia-Diels–Alder reactions of hetaryl thioketones with nonactivated 1, 3-dienes leading to 3,6-dihydro-2*H*-pyrans: evidence for a diradical mechanism / G. Młostoń, P. Grzelak, A. Linden et al. // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2017. – V. 53, №. 5. – P. 518-525.

69. Kuznetsov, M. A. Oxidative aminoaziridination: past, present and future / M. A. Kuznetsov, L. M. Kuznetsova, A. S. Pankova // *Tetrahedron Lett.* – 2016. – V. 57. – P. 3575–3585.
70. Carlier, P. Chiral Aziridination of Olefins Using a Chiral Sulfinamide as the Nitrogen Source / P. Carlier, Y. Gelas-Mialhe, and R. Vessiere // *Can. J. Chem.* – 1977. – V. 55. – P. 3190 – 3201.
71. Minakata, S. Catalytic aziridination of electron-deficient olefins with an N-chloro-N-sodio carbamate and application of this novel method to asymmetric synthesis / S. Minakata, Y. Murakami, R. Tsuruoka, S. Kitanaka, M. Komatsu // *Chem. Commun.* – 2008. – P. 6363-6365.
72. Fioravanti, S. Aziridination of 2-(Phenylsulfinyl)-2-cycloalkenones with Arylsulfonyloxycarbamates / S. Fioravanti, M. G. Mascia, A. Morreale, L. Pellacani, P. A. Tardella // *Eur. J. Org. Chem.* – 2002. – P. 4071–4074.
73. Fioravanti, S. *Cinchona* alkaloids in the asymmetric synthesis of 2-(phenylsulfonyl)aziridines / S. Fioravanti, M. G. Mascia, L. Pellacani, P. A. Tardella // *Tetrahedron.* – 2004. – V. 60. – P. 8073-8077.
74. Pereira, M. M. *N*-hydroxy-*N*-pivaloylanilines: a new aziridinating agent / M. M. Pereira, P. P. O. Santos, L. V. Reis, A. M. Lobo, S. Prabhakar // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* – 1993. – P. 38-40.
75. Pankova, A. S. Oxidative addition of *N*-aminophthalimide to thiophene and selenophene: the first example of a 5-thia(seleno)-3,7-diazatricyclo[4.1.0.0(2,4)]heptane system / A.S. Pankova, A.N. Blandov, M.K. Bulanova, S.I. Selivanov, I.V. Ananyev, M.A. Kuznetsov // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – V. 52. – P. 4048-4050.
76. Satoh, T.  $\alpha,\beta$ -Epoxy sulfoxides as useful intermediates in organic synthesis. 22. Stereospecific desulfinylation of sulfinylaziridines with alkylmetals: a novel synthesis including asymmetric synthesis of (*Z*)-*N*-arylaziridines and some mechanistic studies / T. Sato, T. Oohara, K. Yamakawa // *J. Org. Chem.* – 1989. – V. 54. – P. 3973–3978.
77. Satoh, T. A synthesis, including asymmetric synthesis, of  $\alpha$ -quaternary  $\alpha$ -amino aldehydes from ketones and chloromethyl *p*-tolyl sulfoxide via sulfinylaziridines / T.

- A. Satoh, J. Endo, H. Ota, T. Chyouma // *Tetrahedron*. – 2007. – V. 63. – P. 4806-4813.
78. Midura, W. H. Highly stereoselective aziridination of imines with (*S*)-dimethylsulfonium-(*p*-tolylsulfinyl)methylide / W. H. Midura // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – V. 48. – P. 3907-3910.
79. Bew, S. P. Stereoselective synthesis of *N*-alkylaziridines from *N*-chloroamines // S. P. Bew, D. L. Hughes, N. J. Palmer, V. Savic, K. M. Soapi, M. A. Wilson // *Chem. Commun.* – 2006. – P. 4338–4340.
80. Li, Y. Stereoselective synthesis of C-sulfonylated aziridines from halomethyl phenyl sulfone and *N*-tert-butanesulfinyl imines / Y. Li, H. Huang, Z. Wang, F. Yang, D. Li, B. Qin, X. Ren // *RSC Adv.* – 2014. – V. 4. – P. 969–973.
81. Viso, A. An Approach to the Stereoselective Synthesis of Enantiopure Dihydropyrroles and Aziridines from a Common Sulfinyl-Sulfinamide Intermediate / A. Viso, R. F. de la Pradilla, M. Ureña, R. H. Bates, M. A. del Águila, I. Colomer // *J. Org. Chem.* – V. 2012. – V. 77. – P. 525–542.
82. Reutrakul, V. A new method for the synthesis of 2-phenylsulfonylaziridines via the reaction of  $\alpha$ -halosulfonyl carbanion to imines / V. A. Reutrakul, V. Prapansiri, C. Panyachotipun // *Tetrahedron Lett.* – 1984. – V. 25. – P. 1949-1952.
83. Edwards, M. Evidence for phthalimidonitrene as a common intermediate in several extrusion reactions / M. Edwards, T. L. Gilchrist, C. J. Harris, C. W. Rees // *J. Chem. Res. (M)*. – 1979. – P. 1687-1695.
84. Ma, W. B. Sulfur–Nitrogen and Carbon–Nitrogen Bond Formation by Intermolecular Imination and Amidation without Catalyst / W. B. Ma, S. N. Li, Z. H. Zhou, H. S. Shen, X. Li, Q. Sun, L. He, Y. Xue // *Eur. J. Org. Chem.* – 2012. – V. 2012, № 8. – P. 1554-1562.
85. Barraclough, P. Reaction of sulphimides with electrophilic acetylenes / P. Barraclough, M. Edwards, T. L. Gilchrist, C. J. Harris // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*. – 1976. – P. 716–719.
86. Siu, T. Electrochemical imination of sulfoxides using *N*-aminophthalimide / T. Siu, A. K. Yudin // *Org. Lett.* – 2002. – V. 4, № 1. – P. 1839–1842.

87. Yan, T.-H. Imination of sulfoxides mediated by IBX with Sc(OTf)<sub>3</sub> as catalyst / T.-H. Yan, A. Bakthavachalam // *Synth. Commun.* – 2018. – V. 48, № 8. – P. 946-953.
88. Gawroński, J. The First Nonempirical Circular Dichroism Determination of the Absolute Configuration of N-Phthalimidulosulfoximines Based on Exciton Coupling Mechanism and a Correlation with the Absolute Configuration of Chiral Sulfoxides / J. Gawroński, J. Grajewski, J. Drabowicz, M. Mikołajczyk // *J. Org. Chem.* – 2003. – V. 68. – P. 9821–9822.
89. Kim, M.-G. Olefins from thermal decomposition of N-sulfoximino-2-oxazolidones. A novel synthesis of bicyclo[3.3.1]non-1-ene / M.-G. Kim, J. D. White // *J. Am. Chem. Soc.* – 1977. – V. 99, № 4. – P. 1172–1180.
90. Gould, K. J. Benzocyclobutenes. Part 4. Synthesis of benzocyclobutene-1,2-diones by pyrolytic methods / K. J. Gould, N. P. Hacker, J. F. W. McOmie, D. H. Perry // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1980. – P. 1834-1840.
91. Gallos, J. K. Concise synthesis of 6-sulfonylated 3,4-dihydro-2H-thiopyrans and 7-sulfonylated 3,4,5,6-tetrahydrothiepinines from lactols / J. K. Gallos, C. C. Dellios // *J. Heterocycl. Chem.* – V. 38, № 3, P. 579-584.
92. Pat. US 5780636. Process for thiopyrans / P. Pitchen; D. M. Thompson // Applicant. Rhone-Poulenc Rorer Limited. Eastbourne. England, it is published 5.01.1996.
93. Kansal, V. K. Substituted thian-4-ones. Part 3. Synthesis and reactions of 2-alkyl-5,6-dihydrothian-4-ones / V. K. Kansal, R. J. K. Taylor // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1984. – P. 703-708.
94. Tiecco, M. Regiochemistry and stereochemistry of nickel-promoted, carbon-carbon bond-forming reactions of cyclic sulfur compounds / M. Tiecco, M. Tingoli // *J. Org. Chem.* – 1985. – V. 50, № 20. – P. 3828–3831.
95. Lakshmikantham, M. V. Thioanhydrides. 3. Synthesis, properties, and Diels-Alder reactions of sulfur analogues of 1,8-naphthalic anhydride / M. V. Lakshmikantham, W. Chen, M. P. Cava // *J. Org. Chem.* – 1989. – V. 54. – P. 4746-4750.
96. Milewska, M. J. Synthesis of Lactams by Regioselective Reduction of Cyclic Dicarboximides / M. J. Milewska, T. Bytner, T. Połoński // *Synthesis.* – 1996. – V. 12. – P. 1485-1488.

97. Scheibye, S. Studies on organophosphorus compounds—XL: Reactions of ketones with 2, 4-bis (4-methoxyphenyl)-1,3,2,4-dithiadiphosphetane 2, 4-disulfide / S. Scheibye, R. Shabana, S. Lawesson.— *Tetrahedron*.— 1982.— V. 38, № 7.— P. 993-1001.
98. Meador, M. A. B. Reevaluation of Tetrahydrophthalic Anhydride as an End Cap for Improved Oxidation Resistance in Addition Polyimides / M. A. B. Meador, A. A. Frimer, J. C. Johnston // *Macromolecules*. — 2004. — V. 37, № 4. — P. 1289–1296.
99. Lawson, K. R. Preparation and cycloaddition reactions of some  $\alpha\beta$ -unsaturated dithioesters / K. R. Lawson, A. Singleton, G. H. Whitham // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. — 1984. — P. 859-864.
100. Przychodzeń, W. Mechanism of the Reaction of Lawesson's Reagent with N-Alkylhydroxamic Acids // *Eur. J. Org. Chem.* — 2005. — P. 2002-2014.
101. Merkulova, E. A. A convenient synthesis of 3,4-dihydro-2H-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.]
102. Koga, N. Origin of exo selectivity in norbornene. An ab initio MO study / N. Koga, T. Ozawa, K. Morokumakoga // *J. Phys. Org. Chem.* — 1990. — V. 3, № 8. — P. 519-533.
103. Merkulova, E. A. Unsaturated carboxylic acids in the one-pot synthesis of novel derivatives of 3,4-dihydro-2H-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.]
104. Колобов, Алексей Владиславович. Вицинальные дикарбоновые кислоты: синтез, структура, свойства: дис. доктора химических наук: 02.00.03 / Колобов Алексей Владиславович; [Место защиты: Ярослав. гос. техн. ун-т (ЯГТУ)]. - Ярославль, 2007. — 281 с.
105. Yamamura, O. H. [5C + 1S] Annulation: A Facile and Efficient Synthetic Route toward Functionalized 2,3-Dihydrothiopyran-4-ones / O. H. Yamamura, X. Bi, D.



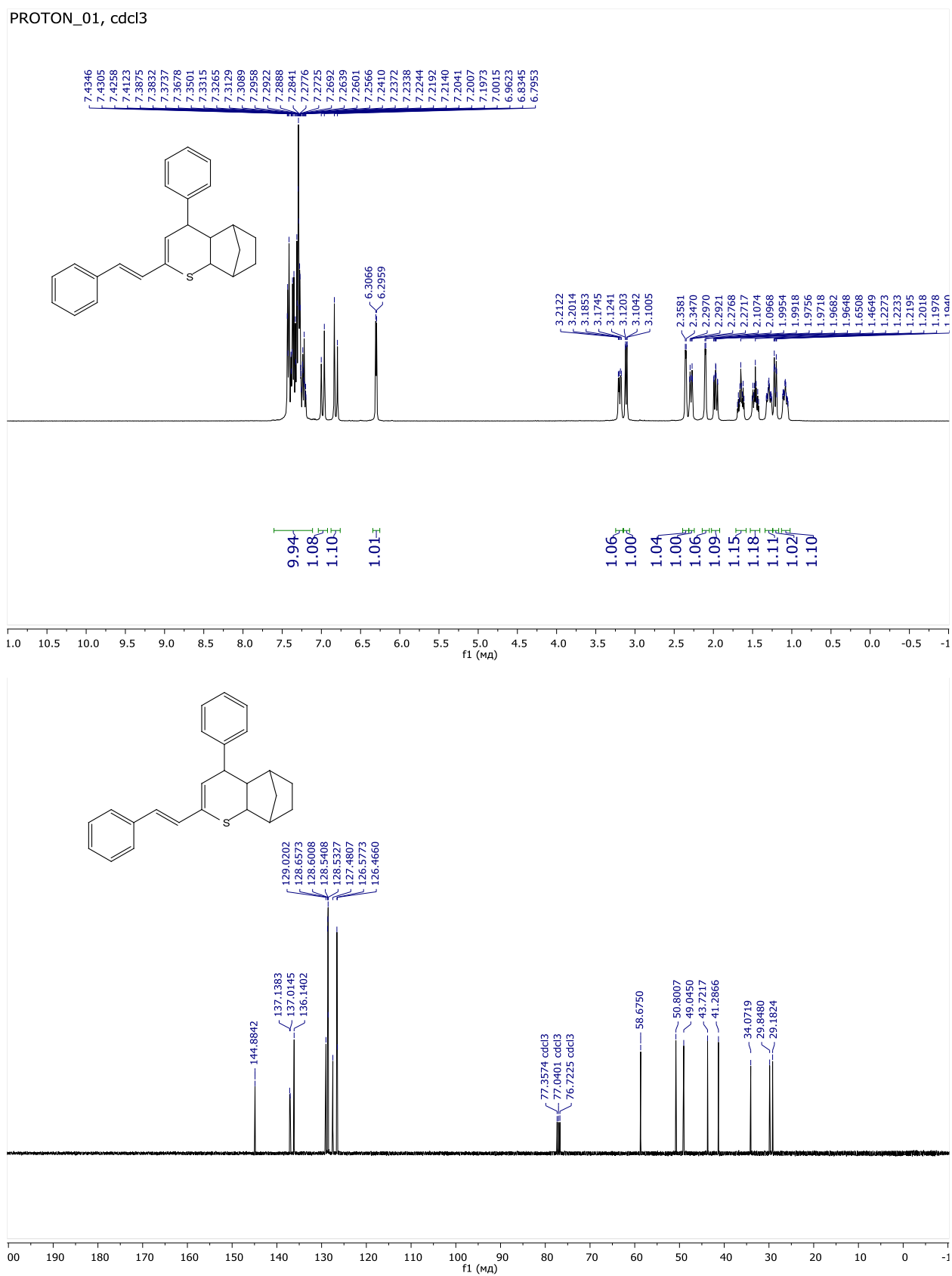
- Dong, Y. Li, Q. Liu, Q. Zhang, Q. // *Justus Liebigs Ann. Chem.*. – 2005. – V. 70, № 26, P. 1500.
106. Predersen, B. S. Studies on organophosphorus compounds XX. Syntheses of thioketones / B. S. Predersen, S. Sheibye, N. H. Nillson et al. // *Bull. Soc. Chim. Belg.* – 1978. – V. 87, №3. – P. 223-228.
107. Коулсон, Ч. А. Химия алкенов / Ч. А. Коулсон; под ред. С. Патая; пер. с англ. Г. М. Боголюбов, А. И. Вильдова и др., под ред. чл.- корр. АН СССР, проф. А. А. Петрова. - Ленинград: Химия, Ленинградское отделение, 1969. - 755 с.
108. 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.
109. Li, G.M. On the Behavior of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Thioaldehydes and Thioketones in the Diels–Alder Reaction / G. M. Li, S. Niu, M. Segi, K. Tanaka, T. Nakajima, R. A. Zingaro, J. H. Reibenspies, M. B. Hall // *J. Org. Chem.* – 2000. – V. 65, № 20. – P. 6601-6612.
110. 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.]
111. Kuznetsov, M. A. Oxidative aminoaziridination: past, present, and future / M. A. Kuznetsov, L. M. Kuznetsova, A. S. Pankova // *Tetrahedron Lett.* – 2016. – V. 57, № 32. P. 3575-3585.
112. 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.
113. Atkinson, R. S. Aziridination by oxidative addition of *N*-aminoquinazolones to alkenes: evidence for non-involvement of *n*-nitrenes / R. S. Atkinson, M. J. Grimshire, B. J. Kelly // *Tetrahedron.* – 1989. – V. 45, № 10. – P. 2875-2886.

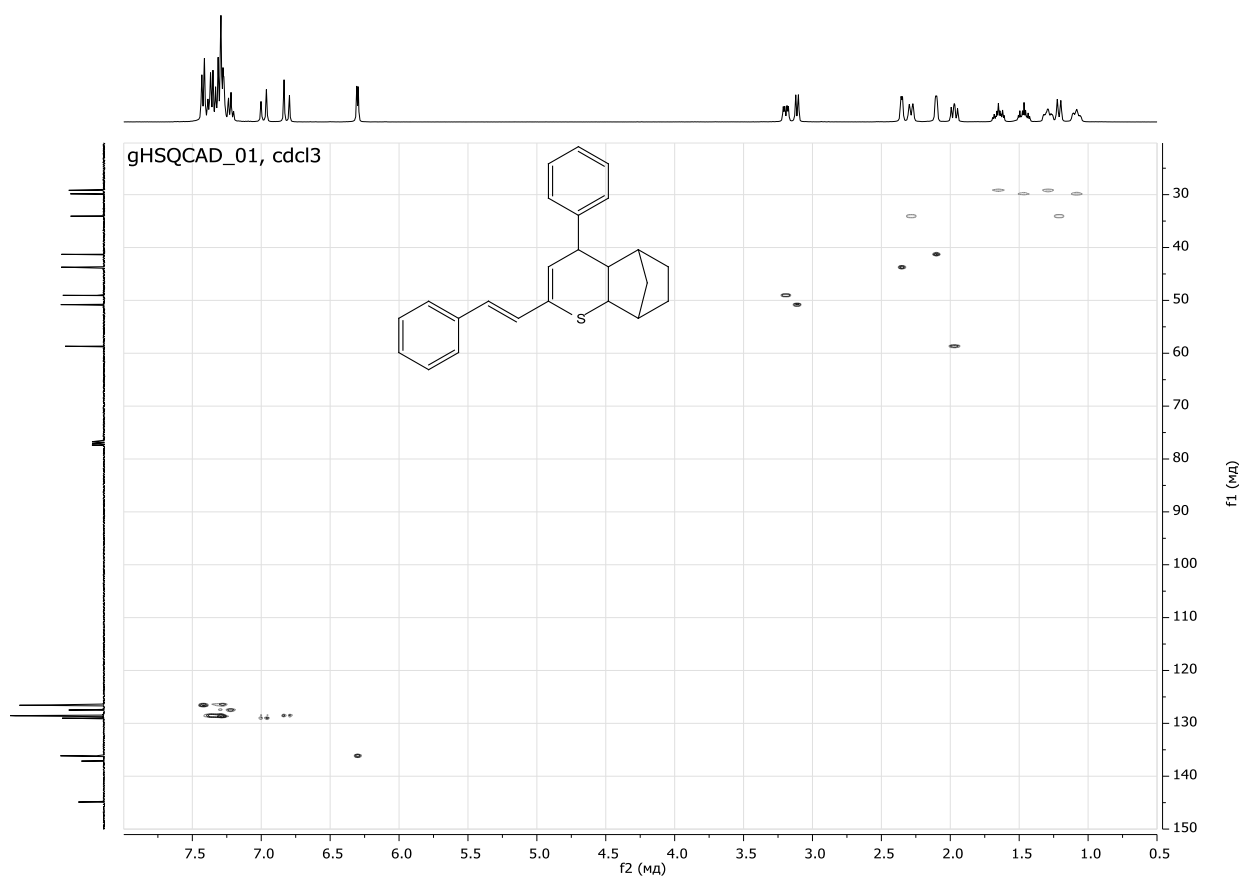
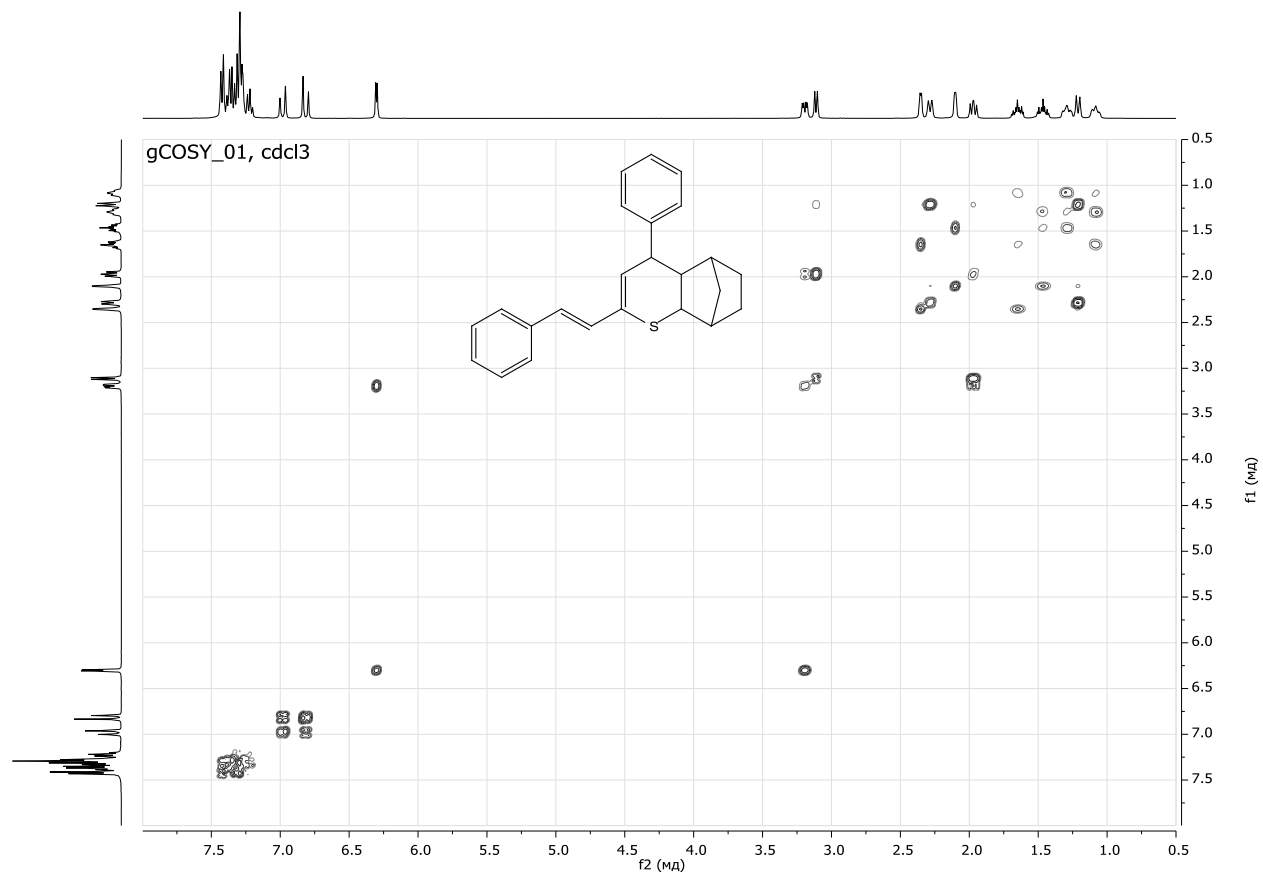
114. Cava, M. P. Thionation reactions of Lawesson's reagents / M. P. Cava, M. I. Levinson // *Tetrahedron*. – 1985.– V. 41, № 22.– P. 5061-5087
115. Рожков, С. С. Синтез и реакции азотсодержащих производных малеиновой кислоты и гетероциклических соединений на их основе: дис. доктора химических наук: 02.00.03 / Рожков Сергей Сергеевич; [Место защиты: Ярослав. гос. техн. ун-т (ЯГТУ)]. - Ярославль, 2014. – 133 с.
116. Органикум: Практикум по орган. химии В 2-х т. / Г. Беккер, В. Бергер, Г. Домшке и др.// Перевод с нем. В.М. Потапова, С.В. Пономарева. –Москва : Мир, 1979. – 992 с.
117. Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам МУК 4.2.1890-04
118. CLSI M07-A9 Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically, Approved Standard, 9th ed. – Clinical and Laboratory Standards Institute, USA, 2012. – 13 p.
119. CLSI M38-A2 Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing Filamentous Fungi, Approved Standard, 2nd ed. – Clinical and Laboratory Standards Institute, USA, 2008. – 14 p.

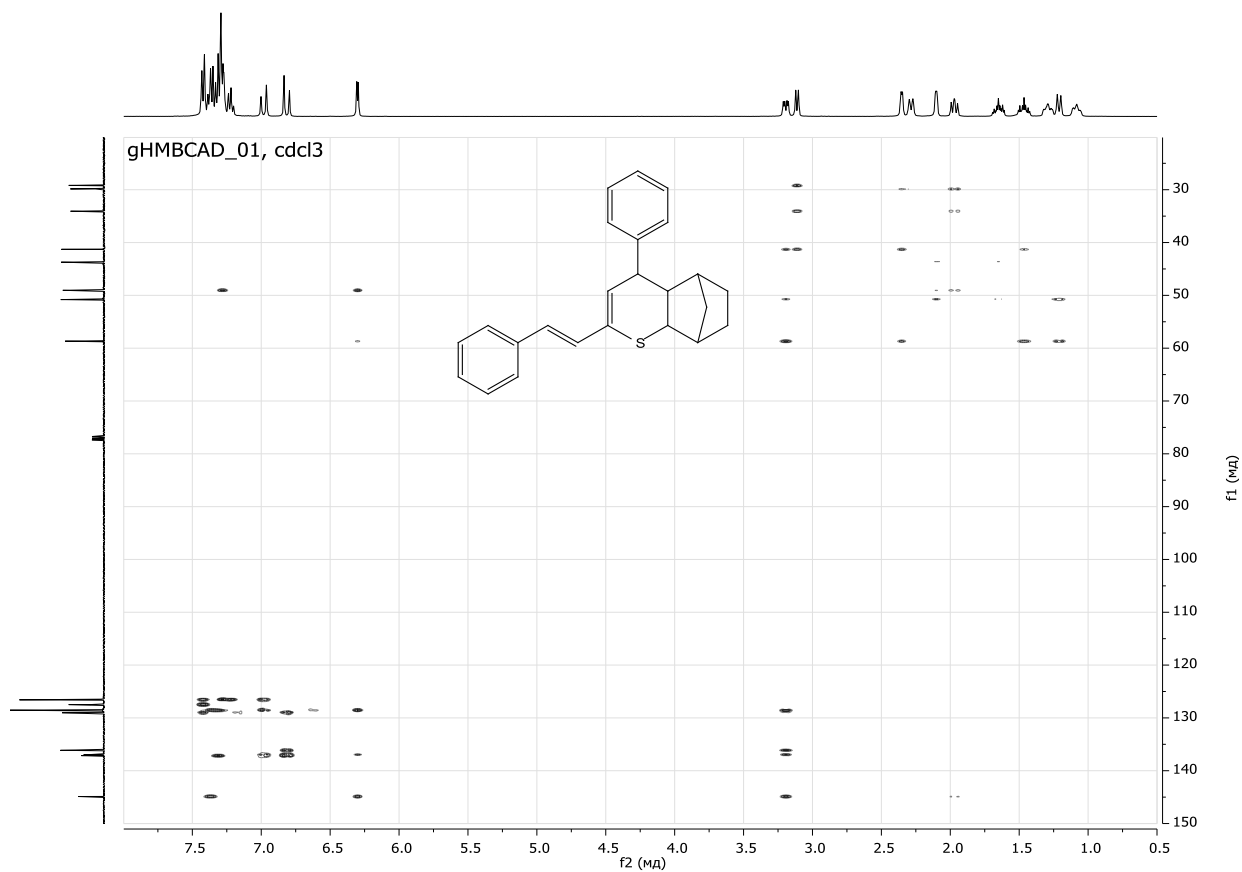
## Приложения

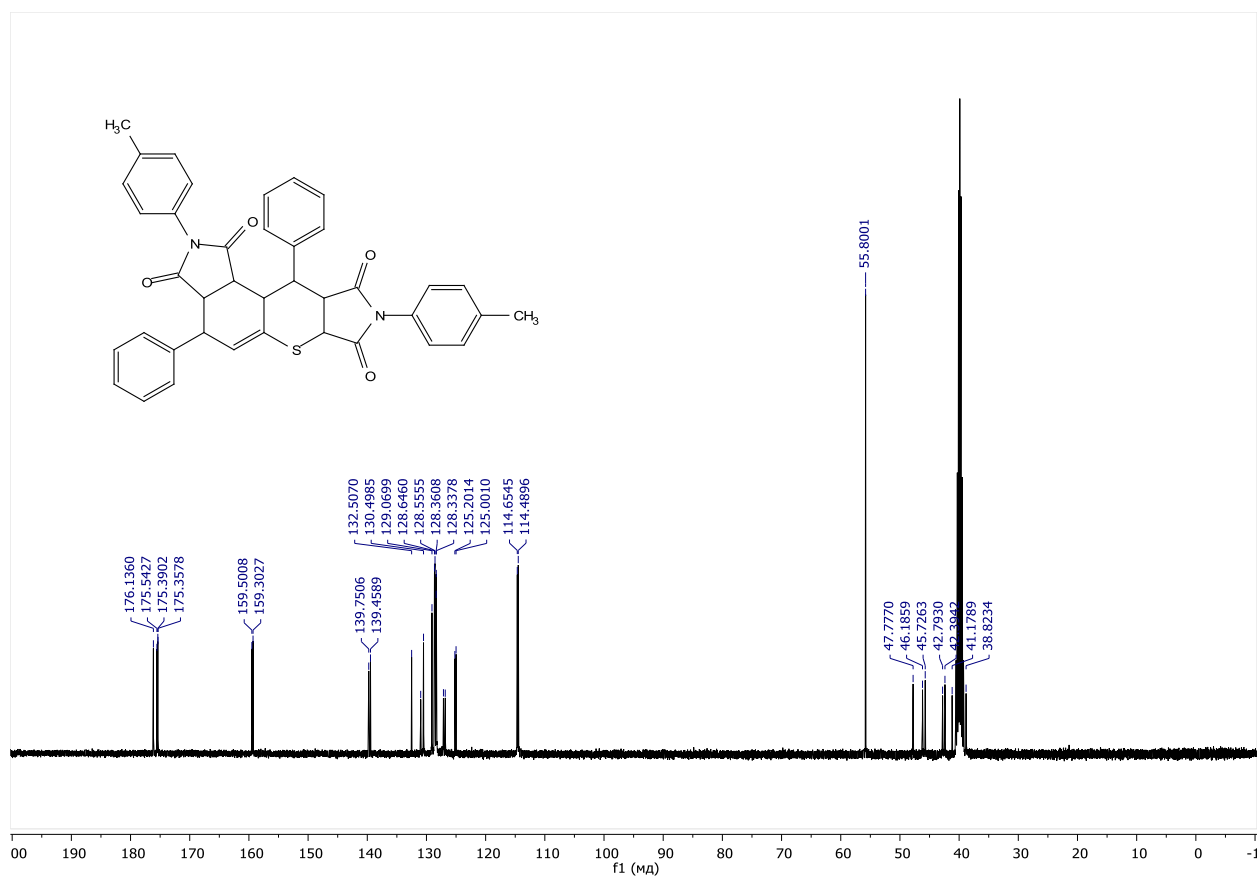
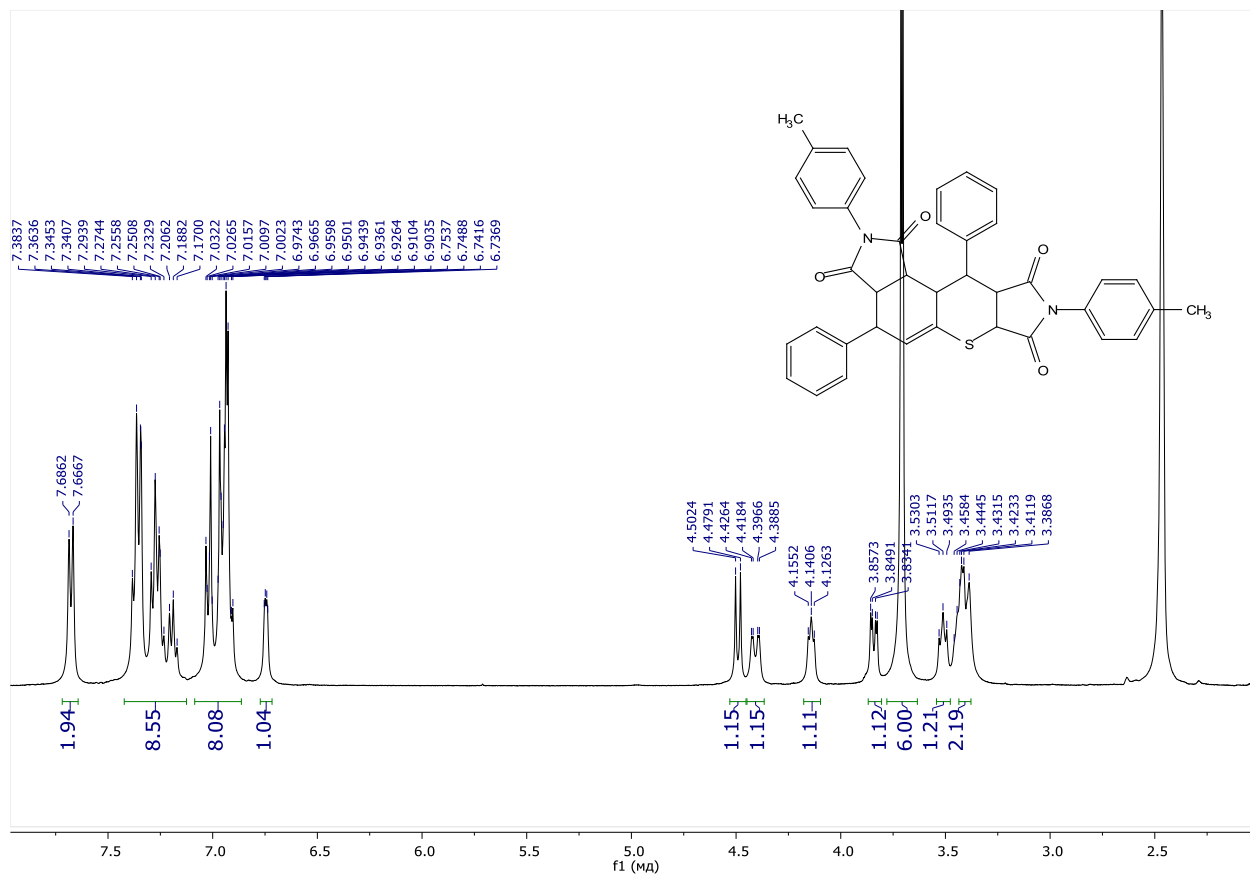
### Приложение 1. Спектры ЯМР избранных соединений

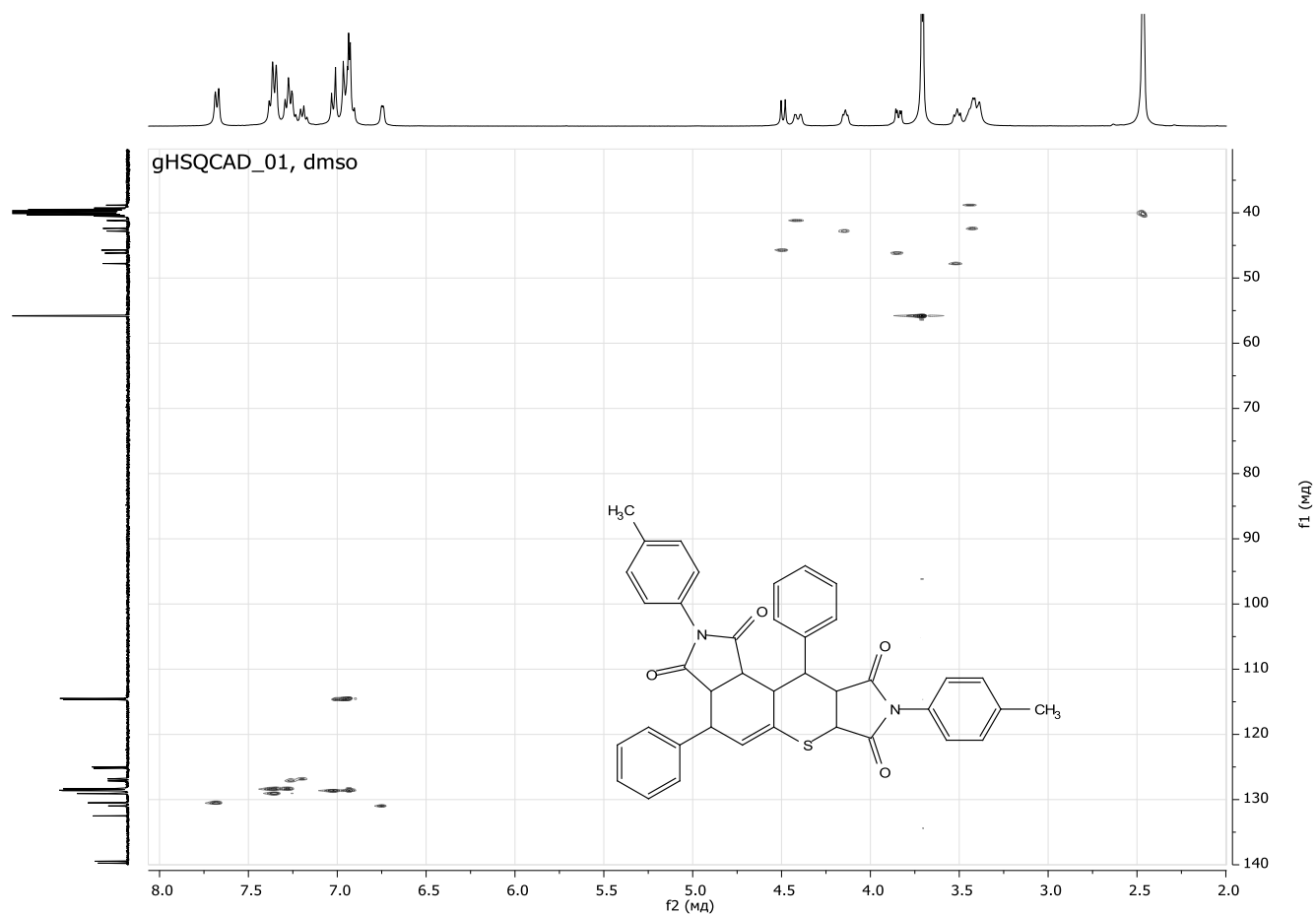
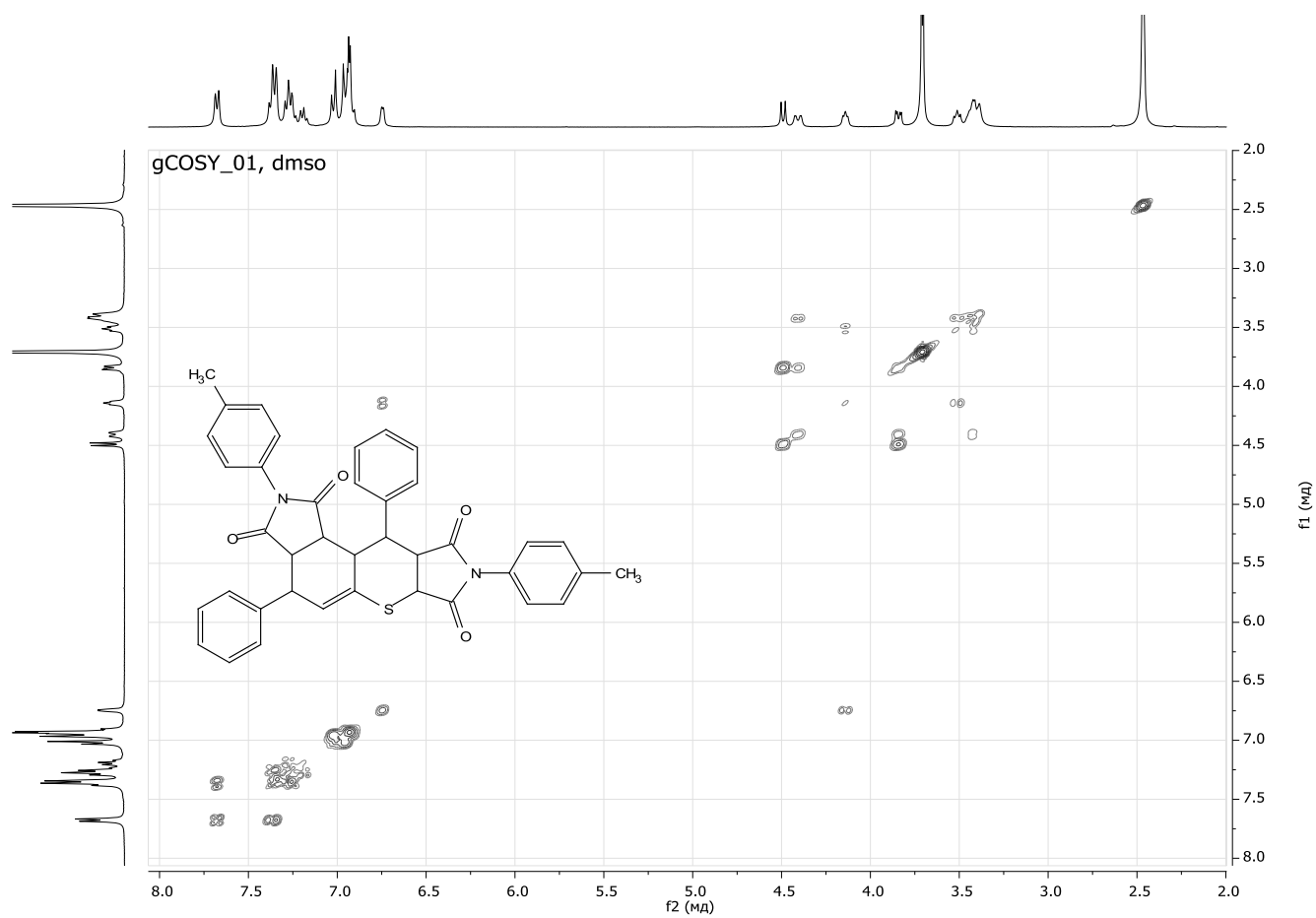
#### Спектры ЯМР $^1\text{H}$ и $^{13}\text{C}$ спектры соединения **36**

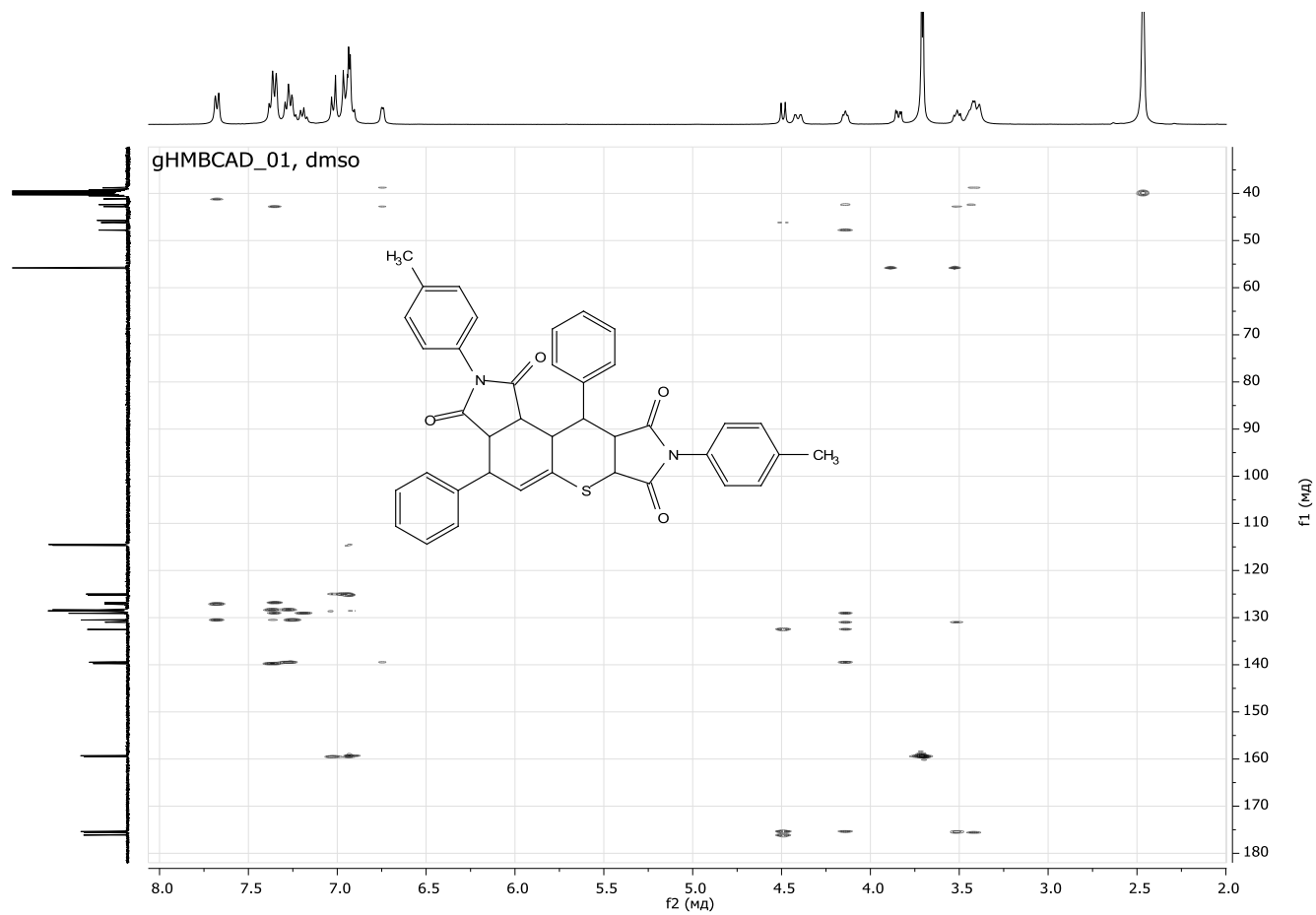


$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY и  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC спектры соединения **36**

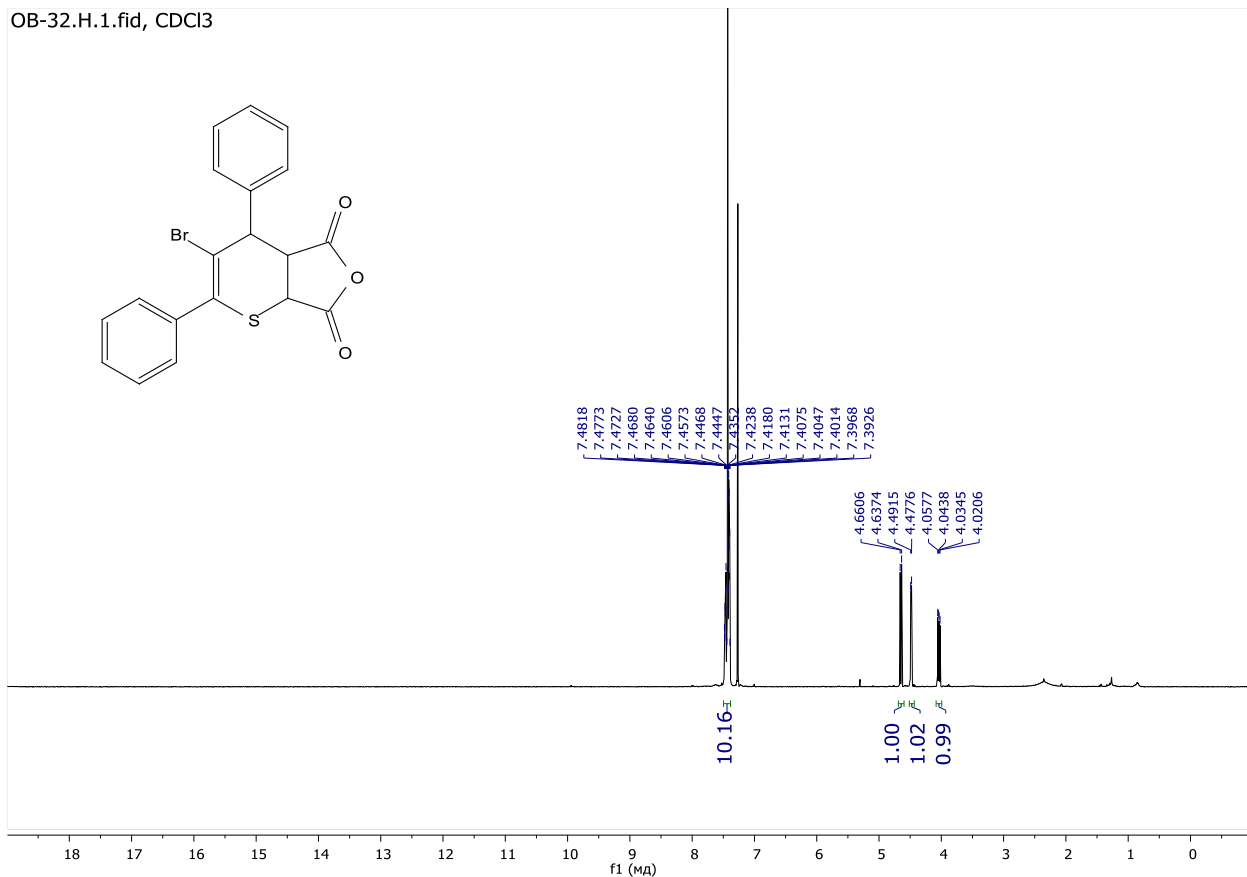
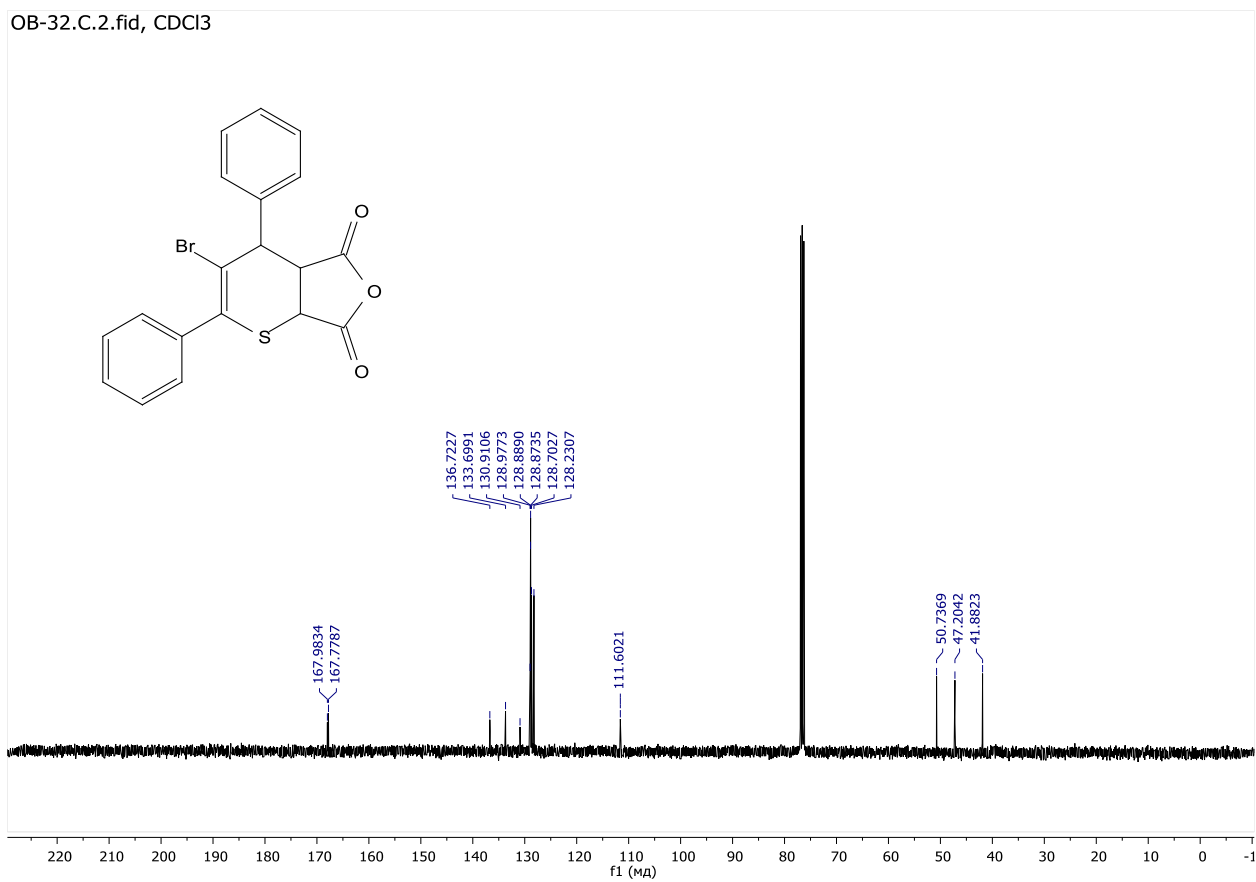
$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC спектр соединения **36**

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  соединения **38**

$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY и  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC спектры соединения **38**

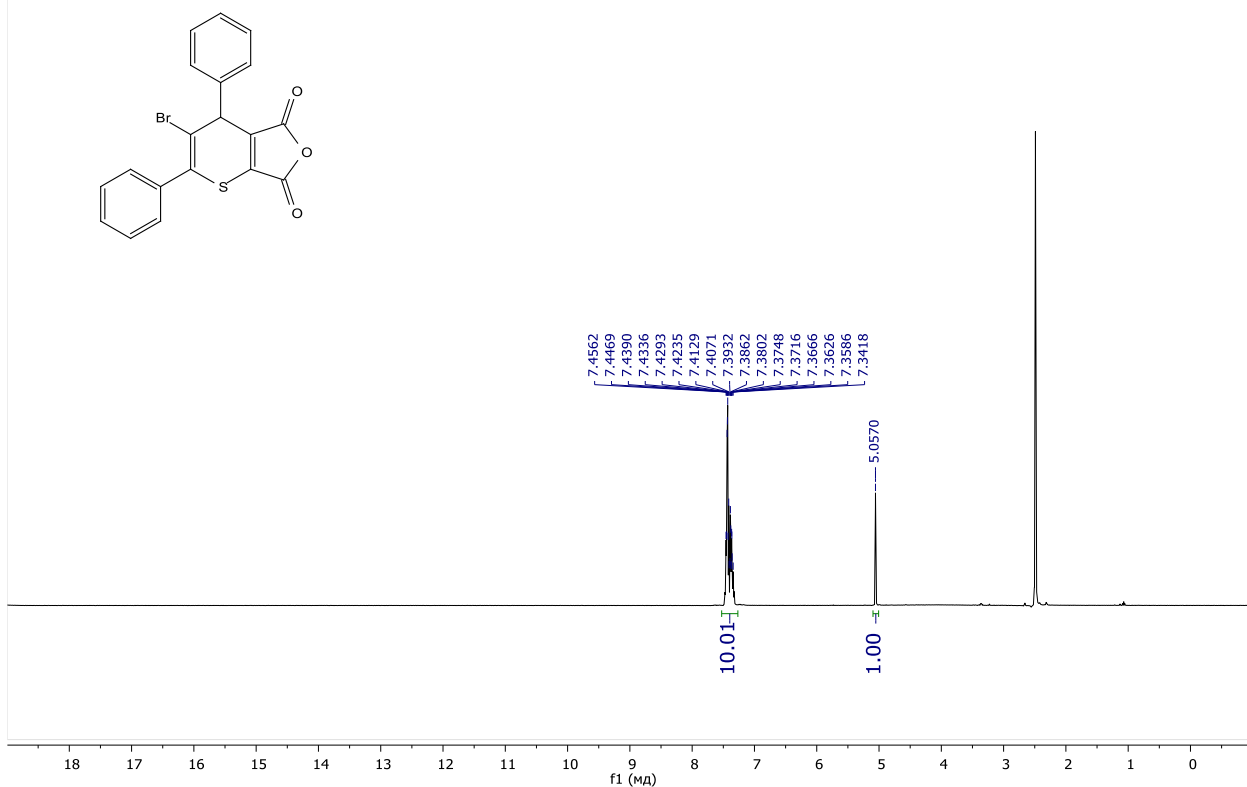
$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC спектр соединения **38**



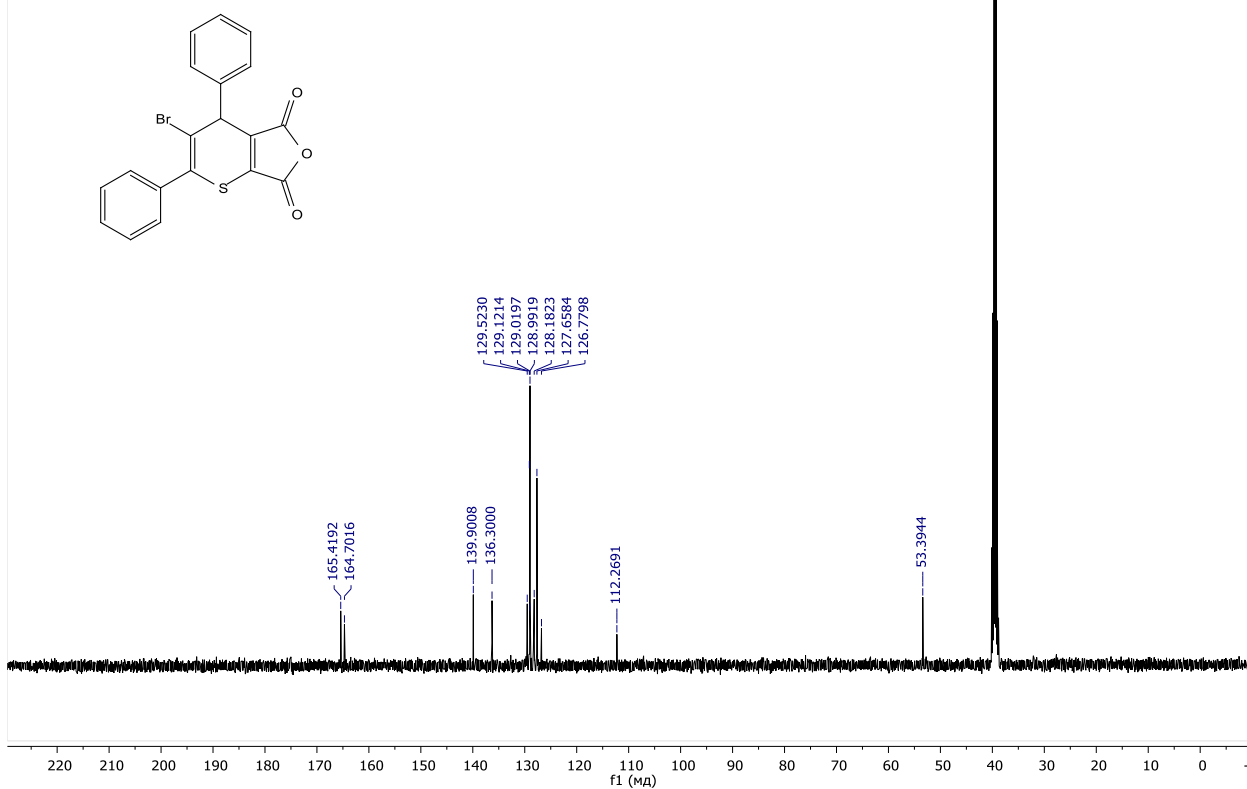
Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  соединения 41OB-32.H.1.fid, CDCl<sub>3</sub>OB-32.C.2.fid, CDCl<sub>3</sub>

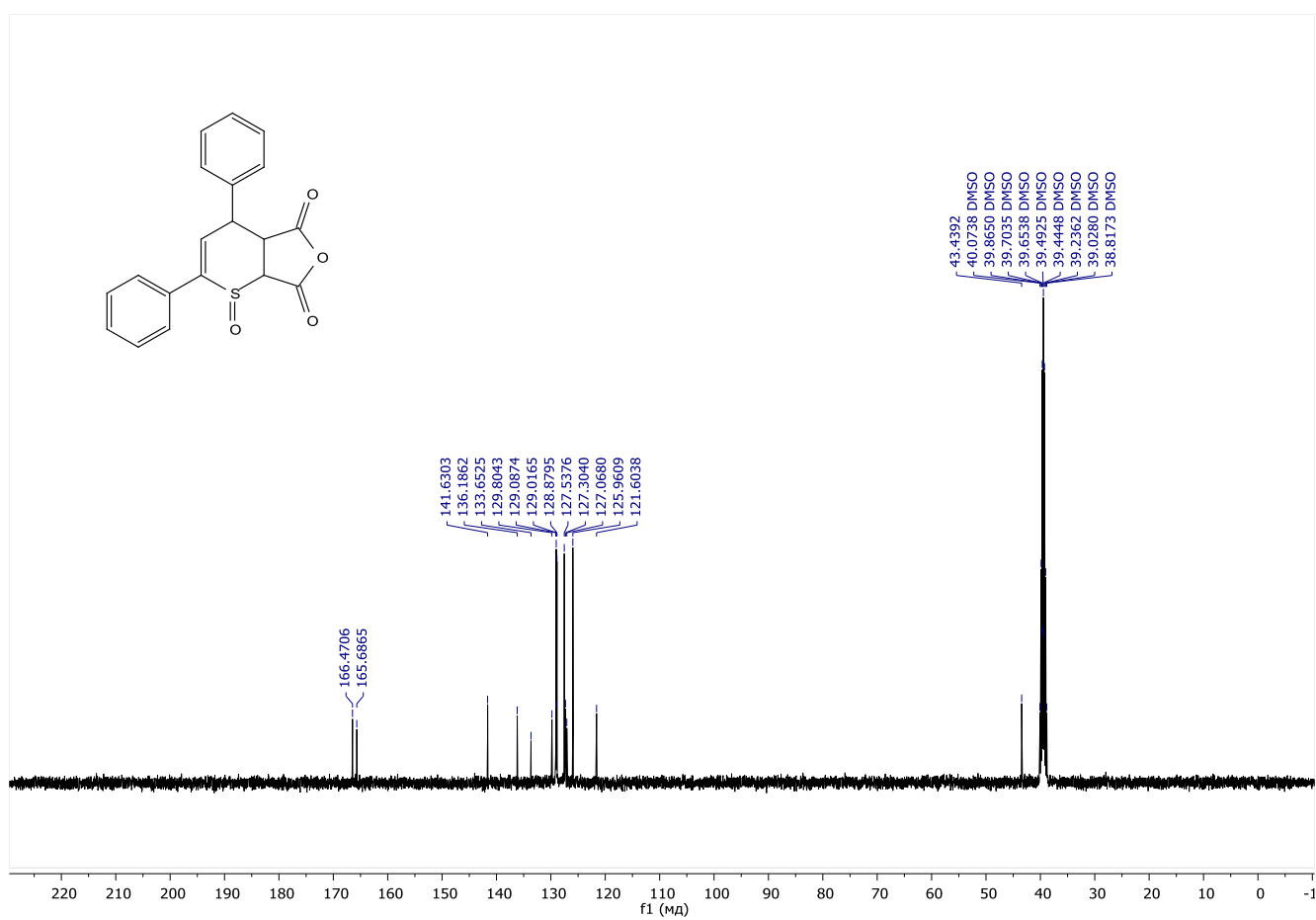
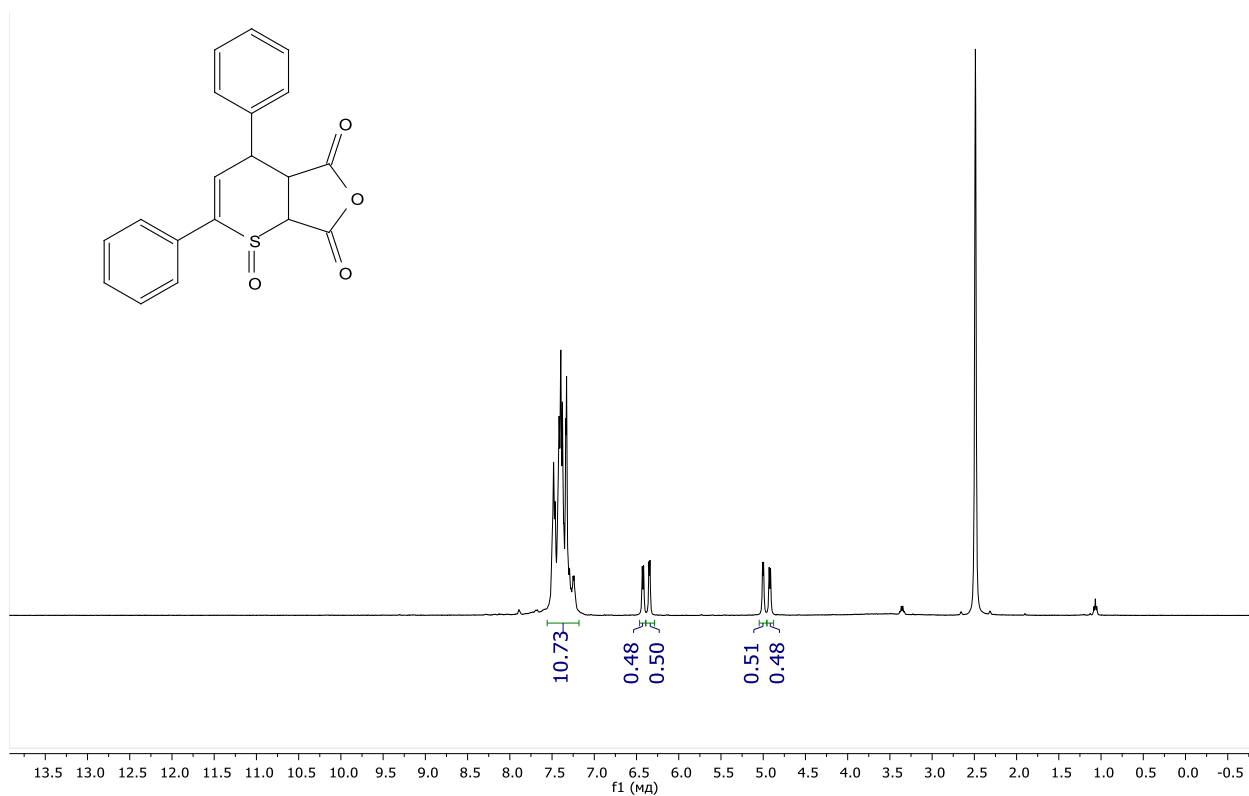
Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  соединения 43

OB-66(2).H.1.fid, DMSO



OB-66.C.2.fid, DMSO



Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектры соединения **52**

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  соединения **60**