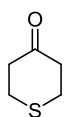


Тетрагидро-4*H*-тиопиран-4-он в многокомпонентных реакциях (микрообзор)

Лариса А. Баева^{1*}

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

Поступило 9.11.2018
Принято 4.12.2018



В настоящей работе обобщены опубликованные за последние 7 лет многокомпонентные реакции с участием тетрагидро-4*H*-тиопиран-4-она, завершающиеся преимущественно образованием серо- и азотсодержащих полигетероциклических систем.

Введение

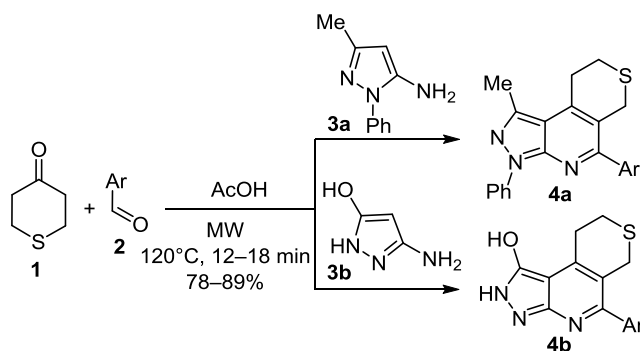
Тетрагидро-4*H*-тиопиран-4-оны успешно используются в органическом синтезе для получения стабильных свободных спироциклических нитроксильных радикалов,¹ фотополупроводников и электрохромных материалов,² синтетических аналогов природных соединений³ и биологически активных веществ.⁴ Синтезы с участием тетра-

гидро-4*H*-тиопиран-4-онов, как правило, основаны на реакциях замещения по α-положению к карбонильной группе^{3,5} и превращениях с участием карбонильной группы^{1–3,6} или атома серы.^{4c} В последнее время тетрагидро-4*H*-тиопиран-4-он широко вовлекается в многокомпонентные реакции, отвечающие принципам зеленой химии.⁷

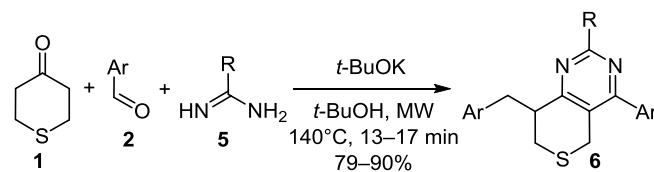
Конденсации с карбонильными и аминосодержащими соединениями

Активированная микроволновым излучением трехкомпонентная конденсация тетрагидро-4*H*-тиопиран-4-она (**1**) с ароматическими альдегидами **2** и 5-аминопиразолами **3a,b** в присутствии AcOH позволяет получить пиразоло[3,4-*b*]пиридины **4a,b** с выходами 78–89%.⁸ В основе получения гетероциклов **4a,b** лежит реакция циклоприсоединения енольной формы кетона **1** и иминов, образующихся из соединений **2** и **3a,b**.

При замене аминопиразолов на ариламидины **5** в присутствии *t*-BuOK и при воздействии микроволнового излучения в результате реакции образуются тиопирано-[4,3-*d*]пиримидины **6**.⁹ При данном методе построение гетероциклов **6** начинается как [3+3]-циклизация между амидином **5** и продуктами альдольной конденсации тетрагидро-4*H*-тиопиран-4-она (**1**) с альдегидами **2**.



Ar = *p*-Tol, 4-ClC₆H₄, 2,4-Cl₂C₆H₃, 4-FC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 3,4-(MeO)₂C₆H₃, 2,3-(MeO)₂C₆H₃, 3,4,5-(MeO)₃C₆H₂, 4-HO-3-MeOC₆H₃, 4-Me₂NC₆H₄, 4-HO-3-NO₂C₆H₃, 2-thienyl



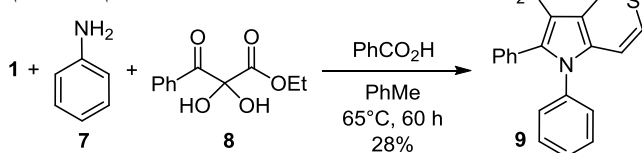
Ar = *p*-Tol, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-FC₆H₄, 3,4-(MeO)₂C₆H₃, 3,4,5-(MeO)₃C₆H₂, 4-MeOC₆H₄, 2-thienyl
R = 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, Ph



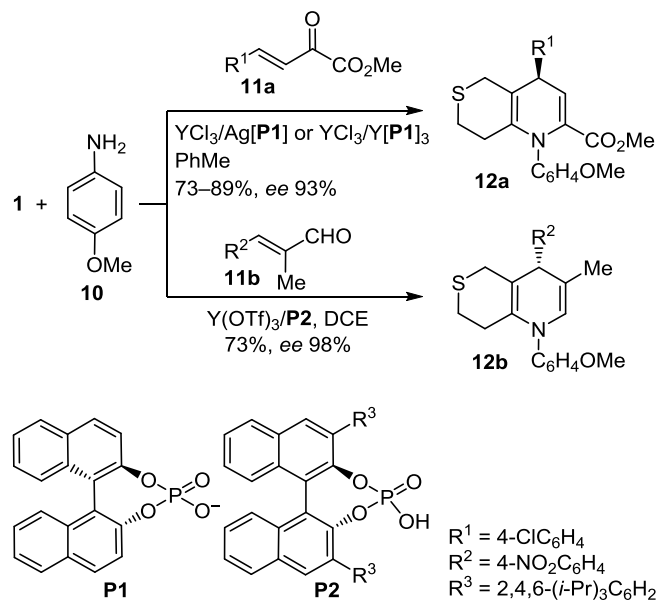
Баева Лариса Асхатовна родилась в 1967 г. в Уфе, Россия. Окончила химический факультет Башкирского государственного университета. Кандидат химических наук с 1997 г., доцент с 2007 г. Научная работа связана с химией органических соединений серы, синтезом функционализированных сульфидов и их производных.

Конденсации с карбонильными и аминоксодержащими соединениями (окончание)

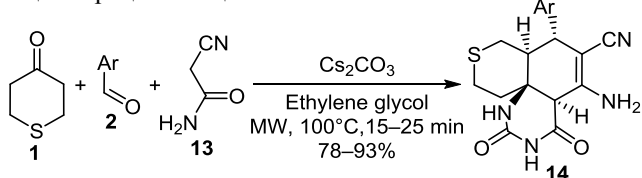
Трехкомпонентная реакция тетрагидро-4*H*-тиопиран-4-она (**1**) с анилином **7** и 2,2-дигидрокси-3-оксо-3-фенилпропаноатом (**8**) в присутствии бензойной кислоты приводит к образованию тиопирано[4,3-*b*]пиррола **9**.¹⁰ Превращение включает конденсацию соединений **1** и **7**, атаку образующегося енамина по атому С-2 дегидратированной молекулы **8** и последующую гетероциклизацию.



Асимметричную аза-реакцию Дильса–Альдера с участием тетрагидро-4*H*-тиопиран-4-она (**1**), *n*-анилина (**10**) и ненасыщенного эфира **11a**^{11a-d} или альдегида **11b**^{11e} в присутствии кислоты Льюиса и хирального катализатора (YCl₃/Ag[P**1**],^{11a-c} YCl₃/Y[P**1**]₃^{11d} или Y(OTf)₃/P**2**^{11e}) используют для получения тиопирано[4,3-*b*]пиридинов **12a,b**.

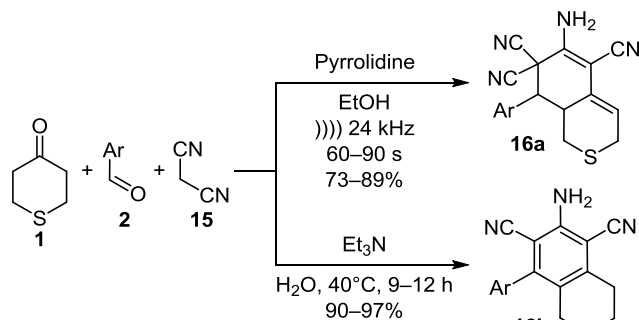
**Реакции с альдегидами и нитрилами**

Микроволновое облучение смеси тетрагидро-4*H*-тиопиран-4-она (**1**) с ароматическими альдегидами **2** и 2-цианацетамидом (**13**) в присутствии Cs₂CO₃ приводит к тиопирано[3,4-*i*]хиназолинам **14**.¹² Предполагается, что эта домино-трансформация включает конденсацию Кнёвенагеля между компонентами **1**, **13** и **2**, [4+2]-циклизацию образующихся интермедиатов и несколько последующих внутримолекулярных реакций циклизации и рециклизации.



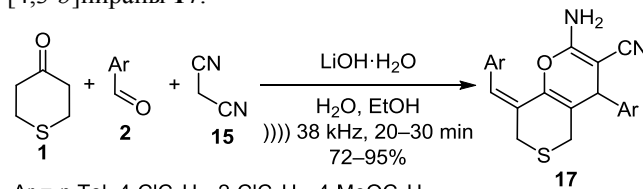
Ar = 4-ClC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 2,4-Cl₂C₆H₃, 2-ClC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, Ph, 2-thienyl, 2-furyl

Первоначальное взаимодействие по Кнёвенагелю лежит и в основе трехкомпонентных реакций тетрагидро-4*H*-тиопиран-4-она (**1**) с альдегидами **2** и 2 экв. малонитрила **15**, протекающих в условиях ультразвукового излучения в присутствии пиридина^{13a} и при нагревании с Et₃N.^{13b} Продуктами реакций являются изотиохромонитрилы **16a** и изотиохромандикарбонитрилы **16b** соответственно.



Ar = *p*-Tol, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 3,4,5-(MeO)₃C₆H₂, 4-NO₂C₆H₄, 4-NCC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, Ph, 2-thienyl, 2-furyl

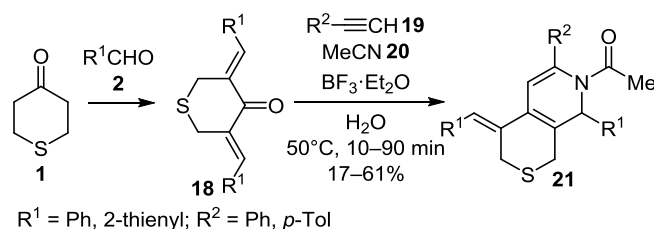
При изменении соотношения реагентов (тиопиранон–альдегид–малонитрил, 1:2:1), использовании каталитических количеств LiOH в качестве основания и ультразвуковой активации образуются тиопирано[4,3-*b*]пиранины **17**.¹⁴



Ar = *p*-Tol, 4-ClC₆H₄, 2-ClC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-MeSC₆H₄, Ph, 2-thienyl, 2-furyl

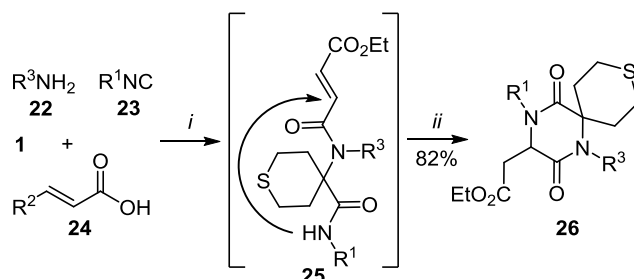
Реакция с альдегидами, алкнами и ацетонитрилом

Конденсация тетрагидро-4*H*-тиопиран-4-она (**1**) с альдегидами **2** приводит к (3*Z*,5*Z*)-3,5-диарилидендигидро-2*H*-тиопиран-4(3*H*)-онам **18**, трехкомпонентное взаимодействие которых с алкнами **19** и ацетонитрилом (**20**) в присутствии BF₃·Et₂O в водной среде при 50 °C позволяет получить тиопирано[3,4-*c*]пиридины **21**.¹⁵



Реакция с 3,4-диметоксибензиламином, бензилизонитрилом и этилфумаратом

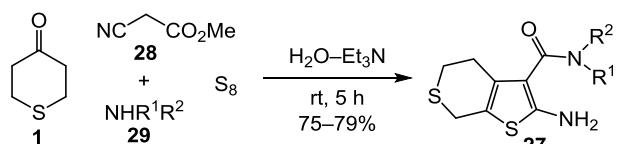
Описана¹⁶ четырехкомпонентная реакция тетрагидро-4H-тиопиран-4-она (**1**) с 3,4-диметоксибензиламином (**22**), бензилизонитрилом (**23**) и моноэтиловым эфиром фумаровой кислоты (**24**) в водной среде в условиях микроволнового излучения, продуктом которой является спиро-2,5-дикетопиперазин **26**. Домино-процесс включает четырехкомпонентную конденсацию Уги (*i*) и гетероциклизацию образующегося при этом интермедиата **25** (*ii*).



i: H₂O, 300 W, 10 bar, 70°C, 1 h; *ii*: 300 W, 200°C, 18.5 bar, 1 h
R¹ = PhCH₂, R² = CO₂Et, R³ = 3,4-(MeO)₂C₆H₃CH₂

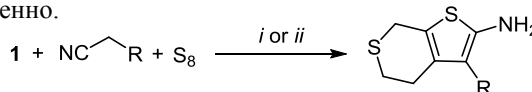
Реакции с элементарной серой и нитрилами

Разработана методика синтеза тиено[2,3-*c*]тиопиран-3-карбоксамидов **27** на основе четырехкомпонентной реакции Гевальда между тиопираноном **1**, метилциан-ацетатом (**28**), аминами **29** и серой в системе H₂O–Et₃N.¹⁷



R¹ = H, R² = Ph, PhCH₂; NR¹R² = 4-Ph-piperazin-1-yl

Трехкомпонентный вариант реакции Гевальда¹⁸ использован для получения тиено[2,3-*c*]тиопиранов **30a**^{18b} и **30b**^{18c} с целью изучения ингибирующих свойств их производных по отношению к передаче сигналов по механизму Hedgehog (Hh) и эндонуклеазе API соответственно.



For **30a** *i*: Et₃N, EtOH, rt, 16 h; R = CO₂Me
For **30b** *ii*: morpholine, EtOH, Δ, 2 h; R =

Список литературы

- Haugland, M. M.; Anderson, E. A.; Lovett, J. E. *Electron Paramagn. Reson.* **2017**, 25, 1.
- (a) Rule, N. G.; Kung, T.-M. US Patent 5039585. (b) Lenhard, J. R.; Shukla, D. US Patent 7471437.
- (a) Rentner, J.; Kljajic, M.; Offner, L.; Breinbauer, R. *Tetrahedron* **2014**, 70, 8983. (b) Ward, D. E. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 11375. (c) Becerril-Jiménez, F.; Ward, D. E. *Org. Lett.* **2012**, 14, 1648.
- (a) Zhou, D.-Y.; Zhao, S.-Q.; Du, Z.-Y.; Zheng, X.-I.; Zhang, K. *Oncol. Lett.* **2016**, 11, 4160. (b) Lei, F.; Sun, C.; Xu, S.; Wang, Q.; OuYang, Y.; Chen, C.; Xia, H.; Wang, L.; Zheng, P.; Zhu, W. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 116, 27. (c) Hegab, M. I.; Morsy, E. M. H.; Abd El-Mageed, A. E.; Ali, M. M.; El-Senousy, W. M.; Tolan, H. E. M.; Gad, F. A.; Abdel-Megeid, F. M. E. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2015**, 190, 1901. (d) Gable, J. E.; Acker, T. M.; Craik, C. S. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 11382. (e) Pasha, G. F.; Asghari, S.; Tajbakhsh, M.; Mohseni, M. *Res. Chem. Intermed.* **2017**, 43, 7291.
- (a) Ward, D. E.; Kazemeini, A. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 10789. (b) Tsakos, M.; Kokotos, C. G. *Tetrahedron* **2013**, 69, 10199. (c) Mo, L.; Tang, H.; Yao, Z.-J. *Tetrahedron* **2013**, 69, 6897. (d) Guan, Z.; Luo, Y.; Zhang, B.-Q.; Heinen, K.; Yang, D.-C.; He, Y.-H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, 25, 802. (e) Mostinski, Y.; Valerio, V.; Lankri, D.; Tselikhovsky, D. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 10464. (f) Yang, C.; Zhang, K.; Wu, Z.; Yao, H.; Lin, A. *Org. Lett.* **2016**, 18, 5332. (g) Stivanin, M. L.; Duarte, M.; Sartori, C.; Capreti, N. M. R.; Angolini, C. F. F.; Jurberg, I. D. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 10319. (h) Borst, M. L. G.; Ouairy, C. M. J.; Fokkema, S. C.; Cecchi, A.; Kerckhoffs, J. M. C. A.; de Boer, V. L.; van den Boogaard, P. J.; Bus, R. F.; Ebens, R.; van der Hulst, R.; Knol, J.; Libbers, R.; Lion, Z. M.; Settels, B. W.; de Wever, E.; Attia, K. A.; Sinnema, P.-J.; de Gooijer, J. M.; Harkema, K.; Hazewinkel, M.; Snijder, S.; Pouwer, K. *ACS Comb. Sci.* **2018**, 20, 335.
- (a) Ordóñez, M.; Sayago, F. J.; Cativiela, C. *Tetrahedron* **2012**, 68, 6369. (b) van Walree, C. A.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Jenneskens, L. W.; Havenith, R. W. A. *J. Mol. Struct.* **2013**, 1036, 115. (c) Allwood, D. M.; Blakemore, D. C.; Brown, A. D.; Ley, S. V. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 328. (d) Ghoshang, M.; Mansoor, S. S.; Shafice, M. R. M.; Kargar, M.; Biregan, M. N.; Azimi, F.; Taghrir, H. *J. Sulfur Chem.* **2016**, 37, 377. (e) Nomiyama, S.; Ogura, T.; Ishida, H.; Aoki, K.; Tsuchimoto, T. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 5178.
- (a) Guan, Z.; Song, J.; Xue, Y.; Yang, D.-C.; He, Y.-H. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2015**, 111, 16. (b) Abaee, M. S.; Mojtahedi, M. M.; Akbari, A.; Mehraki, E.; Mesbah, A. W.; Harms, K. *J. Heterocycl. Chem.* **2012**, 49, 1346.
- Wang, S.-L.; Liu, Y.-P.; Xu, B.-H.; Wang, X.-H.; Jiang, B.; Tu, S.-J. *Tetrahedron* **2011**, 67, 9417.
- Jiang, B.; Xue, L.-Y.; Wang, X.-H.; Tu, M.-S.; Liu, Y.-P.; Tu, S.-J. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 1261.
- Sha, Q.; Arman, H.; Doyle, M. P. *Org. Lett.* **2015**, 17, 3876.
- (a) Deng, Y.; Liu, L.; Sarkisian, R. G.; Wheeler, K.; Wang, H.; Xu, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 3663. (b) Deng, Y.; Kumar, S.; Wang, H. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 4272. (c) Eftekhari-Sis, B.; Zirak, M. *Chem. Rev.* **2015**, 115, 151. (d) Deng, Y.; Karunaratne, C. V.; Csatory, E.; Tierney, D. L.; Wheeler, K.; Wang, H. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 7984. (e) Deng, Y.; Kumar, S.; Wheeler, K.; Wang, H. *Chem.-Eur. J.* **2015**, 21, 7874.
- Jiang, B.; Zhang, T.-S.; Fu, R.; Hao, W.-J.; Wang, S.-L.; Tu, S.-J. *Tetrahedron* **2016**, 72, 5652.
- (a) Mojtahedi, M. M.; Pourabdi, L.; Abaee, M. S.; Jami, H.; Dini, M.; Halvagar, M. R. *Tetrahedron* **2016**, 72, 1699. (b) Abaee, M. S.; Forghani, S.; Mojtahedi, M. M.; Harms, K. *J. Sulfur Chem.* **2016**, 37, 683.
- Pourabdi, L.; Osati, F.; Mojtahedi, M. M.; Abaee, M. S. *J. Sulfur Chem.* **2017**, 38, 34.
- Ashitha, K. T.; Kumar, V. P.; Salfeena, C. T. F.; Sasidhar, B. S. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 113.
- Santra, S.; Andreana, P. R. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 2261.
- Abaee, M. S.; Cheraghi, S. *ARKIVOC* **2014**, (iv), 1.
- (a) Huang, Y.; Dömling, A. *Mol. Diversity* **2011**, 11, 3. (b) Hempel, J. E.; Cadar, A. G.; Hong, C. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, 26, 1947. (c) Rai, G.; Vyjayanti, V. N.; Dorjsuren, D.; Simeonov, A.; Jadhav, A.; Wilson, D. M.; Maloney, D. J. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 3101.