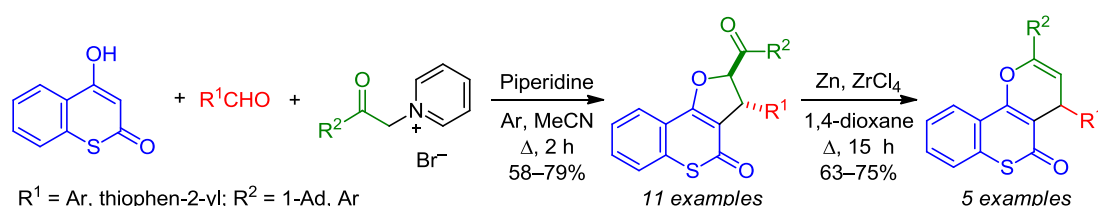


Трехкомпонентный синтез 2-ацил-2,3-дигидро-4*H*-тиохромено[4,3-*b*]фуран-4-онов и их восстановительная перегруппировка в 4*H*,5*H*-тиохромено[4,3-*b*]пиран-5-оны

Максим Р. Демидов¹, Анастасия Н. Доброквашина¹, Дмитрий В. Осипов¹,
Виталий А. Осянин^{1*}, Юрий Н. Климочкин¹

¹ Самарский государственный технический университет,
ул. Молодогвардейская, 244, Самара 443100, Россия; e-mail: VOsyarin@mail.ru

Поступило 31.12.2020
Принято после доработки 17.03.2021



Трехкомпонентной конденсацией генерируемых *in situ* ацилметилидов пиридиния с ароматическими альдегидами и 4-гидрокситиокумарином получена серия 2-ацил-2,3-дигидро-4*H*-тиохромено[4,3-*b*]фуран-4-онов. Реакция протекает диастереоселективно с образованием *транс*-изомеров и представляет собой каскадный процесс, включающий конденсацию Кнёвенагеля, карбо-реакцию Михаэля и внутримолекулярное нуклеофильное замещение. Последующая редокс-перегруппировка 2-ацил-2,3-дигидро-4*H*-тиохромено[4,3-*b*]фуран-4-онов под действием Zn и ZrCl₄ обеспечивает доступ к 4*H*,5*H*-тиохромено[4,3-*b*]пиран-5-онам.

Ключевые слова: 2-ацил-2,3-дигидро-4*H*-тиохромено[4,3-*b*]фуран-4-оны, 4-гидрокситиокумарин, илidy пиридиния, карбены, 4*H*,5*H*-тиохромено[4,3-*b*]пиран-5-оны, хлорид циркония(IV), цинк, цинковые карбеноиды, восстановительная перегруппировка, многокомпонентные реакции.

Пиранокумарины и родственные им гетероциклы широко представлены как среди природных, так и синтетических соединений, проявляющих широкий спектр биологического действия. В качестве примеров можно привести выделенные из растительного сырья изоэтулиакумарин С (1)¹ и обладающий сильной фунгицидной активностью фрутинон А (2).² Среди конденсированных β-аминонитрилов выявлены пиранокумарины 3а–с с противораковой активностью,³ пиранокумарин 3d с антибактериальной активностью⁴ и эффективное в отношении вируса весенней вирусемии карпов (spring viremia of carp virus) соединение 3e.⁵ 2,4-Диарилзамещенный пирано[3,2-*c*]хромен-5(4*H*)-он 4а активен по отношению к вирусу гепатита С,⁶ а соединение 4b является непуринным ингибитором ксантиноксидазы⁷ (рис. 1). Что касается тиоаналогов пиранокумаринов, то в природе они не встречаются, и существует лишь несколько примеров их синтеза из ненасыщенных нитрилов и 4-гидрокситиокумарина,⁸

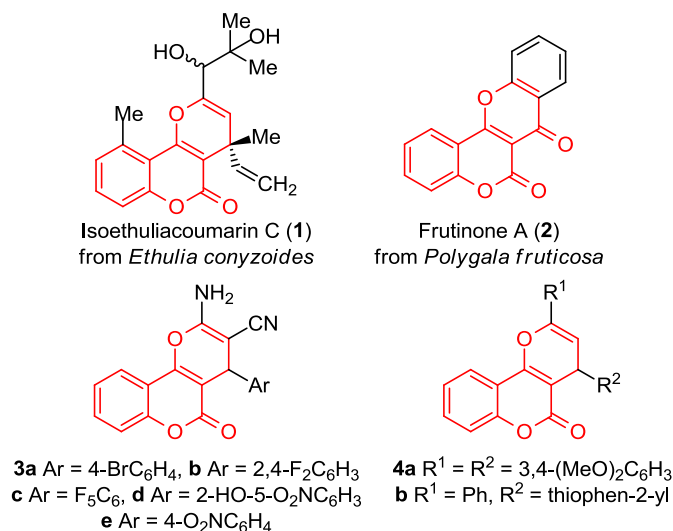
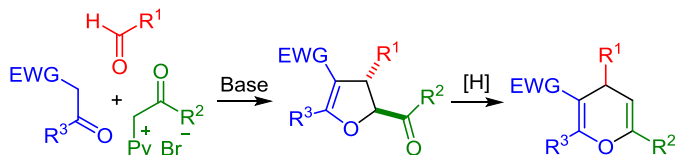


Рисунок 1. Природные и синтетические биологически активные пиранокумарины.

в связи с чем представляет интерес разработка новых методов получения подобных конденсированных гетероциклов.

Двустадийный синтез, основанный на многокомпонентной конденсации альдегидов, предшественников илидов пиридиния и метиленактивных карбонильных соединений с образованием *trans*-2-ацил-2,3-дигидрофуранов и их перегруппировке в замещенные 4*H*-пирановые системы, представляет собой новый подход к получению карбо- и гетероаннелированных 4*H*-пиранов⁹ (схема 1).

Схема 1



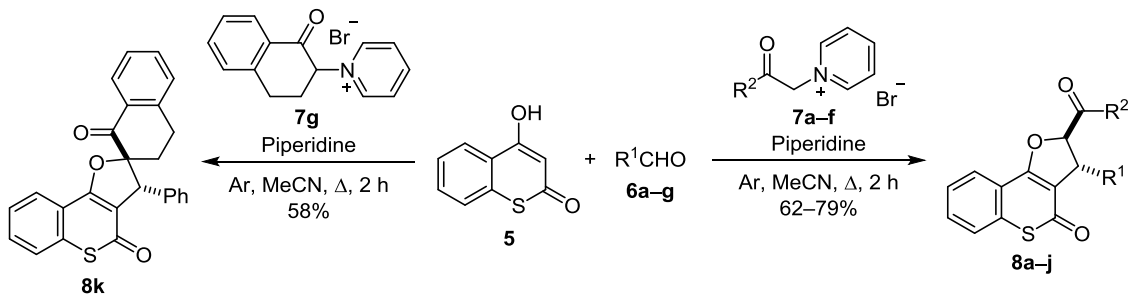
Мы показали, что трехкомпонентная конденсация эквимольных количеств 4-гидрокситиокумарина (**5**), ароматических альдегидов **6a–g** и солей пиридиния **7a–f** в присутствии пиперидина (1.2 экв.) приводит к образованию 3-арил-2-ацил-2,3-дигидро-4*H*-тиохромено[4,3-*b*]фуран-4-онов **8a–j** в виде индивидуальных *trans*-изомеров с выходами 62–79%. Реакции проводили в кипящем MeCN в атмосфере аргона в течение 2 ч. Пиперидин необходим как для генерирования илида из соли пиридиния **7a–f**, так и для катализа реакции Кнёвенагеля между 4-гидрокситиокумарином (**5**) и ароматическими альдегидами **6a–g**. В конденсацию могут быть введены тиофен-2-карбальдегид и нафталин-2-карбальдегид, бензальдегиды, содержащие как электронодонорные, так и электроноакцепторные заместители, в том числе и в *ortho*-положении. Соли фенацилпиридиния **7b–e** также могут содержать в бензольном цикле электронодонорные или электроноакцепторные

заместители. На примере бромиды 1-[2-(адамантан-1-ил)-2-оксоэтил]пиридиния (**7f**) показано, что в данную каскадную реакцию могут быть введены и производные алифатического ряда (продукт **8j**). В случае соли пиридиния на основе 2-бром-1-тетралона **7g** был синтезирован 2,3-дигидро-4*H*-тиохромено[4,3-*b*]фуран-4-он **8k** спироциклического строения с выходом 58% (схема 2).

В спектрах ЯМР ¹H соединений **8a–j** два дублета в интервалах 4.59–5.24 и 5.92–6.71 м. д. с вицинальными КССВ 3.9–4.8 Гц соответствуют атомам 3,2-СН дигидрофуранового цикла в *trans*-положении относительно друг друга.¹⁰ В спектре ЯМР ¹H спироциклического 2,3-дигидро-4*H*-тиохромено[4,3-*b*]фуранона **8k** присутствует один синглетный сигнал при 5.05 м. д., отвечающий метиновому атому водорода 3'-СН. В спектрах ЯМР ¹³C 2,3-дигидро-4*H*-тиохромено[4,3-*b*]фуранонов **8a–j** характеристичными являются сигналы в интервалах 43.6–50.5, 89.0–91.2, 166.6–167.3 и 178.4–179.6 м. д., которые относятся к атомам углерода C-3,2,9b,4 соответственно. Карбонильный атом углерода ацильной группы резонирует при 191.3–193.8 м. д. (при 207.6 м. д. в случае адамантаноильного производного **8j**).

Механизм образования продуктов **8**, по-видимому, включает конденсацию Кнёвенагеля между 4-гидрокситиокумарином (**5**) и альдегидами **6** с последующим присоединением по Михаэлю карбонилстабилизированных илидов пиридиния, генерируемых *in situ* из соответствующих солей **7**. Образующиеся цвиттер-ионные интермедиаты **A** в результате 5-экзо-*тет*-циклизации трансформируются в конденсированные 2,3-дигидрофураноны **8**. Внутримолекулярное нуклеофильное замещение пиридина происходит из конформации, в которой большие по размеру ацильная и арильная группы занимают антиперипланарное положение, что приводит к термодинамически более стабильным *trans*-изомерам (схема 2).

Схема 2



8a R¹ = R² = Ph; **b** R¹ = 2,3-(MeO)₂C₆H₃, R² = Ph; **c** R¹ = 3-O₂NC₆H₄, R² = Ph; **d** R¹ = naphthalen-2-yl, R² = 4-MeC₆H₄
e R¹ = Ph, R² = 4-O₂NC₆H₄; **f** R¹ = 2-BrC₆H₄, R² = 4-MeOC₆H₄; **g** R¹ = 2-FC₆H₄, R² = 4-MeOC₆H₄
h R¹ = thiophen-2-yl, R² = 4-MeOC₆H₄; **i** R¹ = thiophen-2-yl, R² = 3,4,5-(MeO)₃C₆H₂; **j** R¹ = Ph, R² = adamantan-1-yl

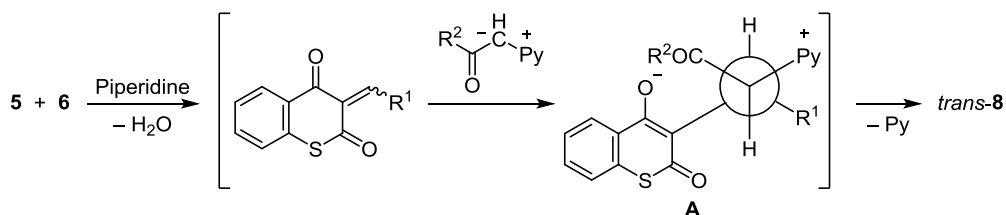
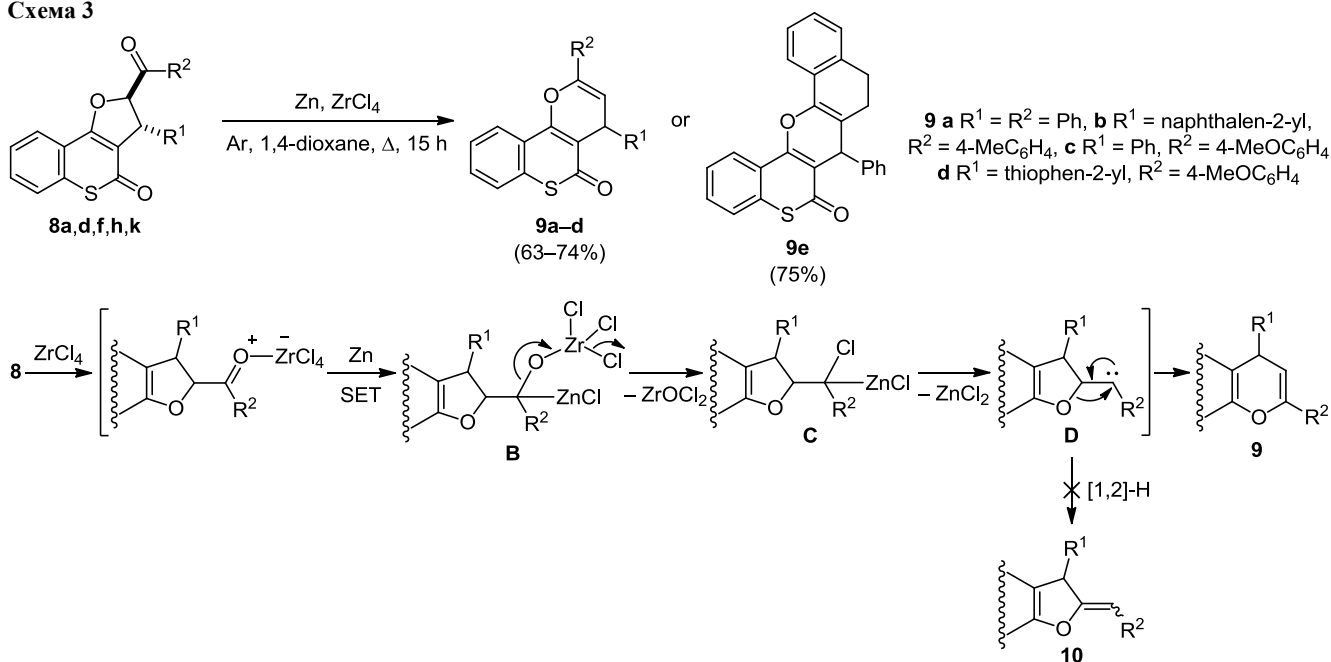


Схема 3



Восстановительную перегруппировку 2,3-дигидро-4*H*-тиохромено[4,3-*b*]фуранонов **8a,d,f,h,k** в 4*H*,5*H*-тиохромено[4,3-*b*]пиран-5-оны **9a–e** осуществляли под действием цинкового порошка и ZrCl_4 в качестве кислоты Льюиса¹¹ в кипящем 1,4-диоксане. Выходы конденсированных пиранов **9a–e** составили 63–75%. Реакция фуранона **8f** ($R^1 = 2\text{-BrC}_6\text{H}_4$, $R^2 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$) с Zn сопровождается также дебромированием, которое, по-видимому, протекает через цинкорганическое соединение, разлагающееся при обработке реакционной смеси. В то же время тиофен-2-ильный заместитель в ходе перегруппировки не затрагивается (продукт **9d**). В случае спироциклического производного **8k** происходит расширение пятичленного гетероцикла до пиранового с образованием новой гетероциклической системы 8,9-дигидро-6*H*,7*H*-бензо[*h*]тиохромено[4,3-*b*]хромена **9e** (схема 3). Ранее на отдельных примерах нами была показана возможность перегруппировки 2-ацил-2,3-дигидробензофуранов в 2-арил-4*H*-хромены под действием Zn в AcOH .¹² Однако в случае производных тиокумарина **8** данная восстановительная система приводила к образованию сложной смеси продуктов.

Характеристичными сигналами в спектрах ЯМР ^1H 4*H*,5*H*-тиохромено[4,3-*b*]пиран-5-онов **9a–d** являются дублет в области 4.78–5.22 м. д. с КССВ $^3J = 5.3\text{--}5.5$ Гц, отвечающий протону 4-СН пиранового фрагмента, и дублет взаимодействующего с ним протона 3-СН, резонирующего в области 5.75–6.17 м. д., с аналогичной вицинальной константой. В случае соединения **9e** протон 7-СН обнаруживается в виде синглетного сигнала при 4.71 м. д. Спектры ЯМР ^{13}C соединений **9a–d** характеризуются наличием сигналов атомов углерода С-4,3 пиранового фрагмента при 31.0–37.0 и 101.5–104.9 м. д. соответственно. Карбонильный атом углерода 4*H*,5*H*-тиохромено[4,3-*b*]пиран-5-онов **9a–e** резонирует в области 182.8–183.8 м. д., а атом углерода,

связанный с атомом кислорода тиокумаринового фрагмента, – при 156.6–157.3 м. д.

Что касается механизма редокс-перегруппировки, то можно предположить, что сначала происходит двукратное одноэлектронное восстановление карбонильной группы, связанной в комплекс с кислотой Льюиса, с образованием интермедиата **B**. Благодаря высокой оксофильности циркония¹³ далее протекает дезоксигенирование цинкорганического интермедиата **B**, что приводит к металлокарбеноиду **C** и далее карбену **D** в результате α -элиминирования ZnCl_2 . Образование цирконилхлорида, содержащего очень прочную связь $\text{Zr}=\text{O}$, облегчает превращение промежуточного соединения **B** в цинковый карбеноид **C**. Конденсированные 4*H*-пираны **9** являются результатом 1,2-сигматропного сдвига, включающего миграцию атома кислорода к координационно ненасыщенному атому углерода и одновременное образование двойной связи. При этом [1,2]-гидридный сдвиг с образованием метилendigидрофурана **10** не наблюдается (схема 3). По-видимому, предпочтительное протекание 1,2-кислородного сдвига, представляющего собой более редкий процесс, по сравнению с миграцией атома водорода из β -положения,¹⁵ обусловлено большей термодинамической устойчивостью шестичленного цикла.

Таким образом, мы показали, что анионная домино-реакция между ацилметилидами пиридиния, ароматическими альдегидами и 4-гидрокситиокумарином протекает диастереоселективно и приводит к образованию 2-ацил-2,3-дигидро-4*H*-тиохромено[4,3-*b*]фуран-4-онов, которые под действием Zn и ZrCl_4 перегруппировываются в 4*H*,5*H*-тиохромено[4,3-*b*]пиран-5-оны. При этом, насколько нам известно, редокс-система на основе Zn и ZrCl_4 в 1,4-диоксане или каком-либо другом растворителе ранее в органическом синтезе не использовалась.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{19}F (400, 100 и 376 МГц соответственно), а также спектры DEPT-135 зарегистрированы на спектрометре JEOL JNM-ECX400 в ДМСО- d_6 (соединения **8b–j** и **9a**) или CDCl_3 (соединения **8a,k** и **9b–e**), внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителей (ДМСО- d_6 : 2.50 м. д. для ядер ^1H , 39.5 м. д. для ядер ^{13}C ; CDCl_3 : 7.26 м. д. для ядер ^1H , 77.2 м. д. для ядер ^{13}C) или CFCl_3 (0.0 м. д. для ядер ^{19}F). Элементный анализ выполнен на автоматическом CHNS-анализаторе EuroVector EA-3000. Температуры плавления определены капиллярным методом на приборе SRS OptiMelt MPA100. Контроль за протеканием реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Merck Silica gel 60 F₂₅₄, проявление в УФ свете и парах I_2 . Для колоночной хроматографии использован Merck Silica gel 60, фракция 0.04–0.063 мм.

Получение тioxромено[4,3-*b*]фуранонов 8a–k (общая методика). К смеси 0.18 г (1.0 ммоль) 4-гидрокситиокумарина (**5**), 1.0 ммоль альдегида **6a–g** и 1.0 ммоль соли пиридиния **7a–g** в 5 мл MeCN добавляют 0.12 мл (1.2 ммоль) пиперидина, и полученный раствор кипятят в атмосфере аргона в течение 2 ч. Растворитель упаривают при пониженном давлении, остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент CHCl_3) с последующей перекристаллизацией из подходящего растворителя.

транс-2-Бензоил-3-фенил-2,3-дигидро-4H-тиохромено[4,3-*b*]фуран-4-он (8a). Выход 260 мг (68%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 157–159°C (EtOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.84 (1H, д, $J = 4.4$, 3-CH); 6.10 (1H, д, $J = 4.4$, 2-CH); 7.28–7.38 (5H, м, H Ar); 7.42–7.55 (5H, м, H Ar); 7.61–7.68 (1H, м, H Ar); 7.90 (2H, д, д, $J = 8.0$, $J = 1.1$, H Ar); 8.14 (1H, д, $J = 8.0$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 50.5 (CH); 91.1 (CH); 115.3; 120.1; 125.6 (CH); 126.5 (2CH); 127.6 (2CH); 128.1 (CH); 129.1 (4CH); 129.3 (2CH); 131.0 (CH); 133.2; 134.4 (CH); 140.3; 140.4; 166.6; 179.6; 192.5. Найдено, %: C 75.09; H 4.14; S 8.25. $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 74.98; H 4.20; S 8.34.

транс-2-Бензоил-3-(2,3-диметоксифенил)-2,3-дигидро-4H-тиохромено[4,3-*b*]фуран-4-он (8b). Выход 342 мг (77%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 185–186°C (MeOH– CHCl_3 , 2:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.50 (3H, с, OCH_3); 3.77 (3H, с, OCH_3); 4.98 (1H, д, $J = 4.4$, 3-CH); 6.43 (1H, д, $J = 4.4$, 2-CH); 6.65 (1H, д, д, $J = 7.1$, $J = 2.1$, H Ar); 6.95–7.02 (2H, м, H Ar); 7.50–7.58 (3H, м, H Ar); 7.66–7.74 (3H, м, H Ar); 7.89 (2H, д, $J = 7.3$, H Ar); 8.04 (1H, д, $J = 7.8$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 44.4 (CH); 56.2 (CH_3); 60.3 (CH_3); 90.2 (CH); 112.9 (CH); 114.9; 119.9; 120.7 (CH); 124.8 (CH); 126.3 (CH); 126.5 (CH); 127.7 (CH); 129.4 (2CH); 129.6 (2CH); 132.2 (CH); 133.7 (2C); 134.8 (CH); 139.3; 146.8; 153.0; 167.2; 178.5; 193.8. Найдено, %: C 70.35; H 4.48; S 7.10. $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 70.26; H 4.54; S 7.21.

транс-2-Бензоил-3-(3-нитрофенил)-2,3-дигидро-4H-тиохромено[4,3-*b*]фуран-4-он (8c). Выход 275 мг

(64%), желтые кристаллы, т. пл. 181–182°C (MeOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 5.02 (1H, д, $J = 4.8$, 3-CH); 6.68 (1H, д, $J = 4.8$, 2-CH); 7.51–7.60 (3H, м, H Ar); 7.64 (1H, т, $J = 7.9$, H Ar); 7.67–7.76 (4H, м, H Ar); 7.91 (2H, д, $J = 7.6$, H Ar); 8.05–8.09 (2H, м, H Ar); 8.15 (1H, д, д, $J = 8.2$, $J = 1.2$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 49.1 (CH); 90.1 (CH); 114.6; 119.8; 123.1 (CH); 123.2 (CH); 126.4 (CH); 126.7 (CH); 127.8 (CH); 129.5 (2CH); 129.7 (2CH); 131.0 (CH); 132.5 (CH); 133.8; 134.9 (CH); 135.2 (CH); 139.5; 142.6; 148.5; 167.3; 178.7; 193.4. Найдено, %: C 67.02; H 3.59; N 3.15; S 7.34. $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 67.12; H 3.52; N 3.26; S 7.47.

транс-2-(4-Метилбензоил)-3-(нафталин-2-ил)-2,3-дигидро-4H-тиохромено[4,3-*b*]фуран-4-он (8d). Выход 290 мг (65%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 203–204°C (MeCN). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.36 (3H, с, CH_3); 4.82 (1H, д, $J = 4.4$, 3-CH); 6.66 (1H, д, $J = 4.4$, 2-CH); 7.32–7.38 (3H, м, H Ar); 7.47–7.50 (2H, м, H Ar); 7.58–7.62 (1H, м, H Ar); 7.68–7.76 (3H, м, H Ar); 7.79 (2H, д, $J = 8.2$, H Ar); 7.87–7.91 (3H, м, H Ar); 8.11 (1H, д, $J = 7.6$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.8 (CH_3); 50.5 (CH); 90.6 (CH); 115.2; 120.0; 126.1 (CH); 126.4 (CH); 126.7 (CH); 126.8 (CH); 126.9 (CH); 127.0 (CH); 127.7 (CH); 128.1 (CH); 128.4 (CH); 129.3 (CH); 129.7 (2CH); 130.1 (2CH); 131.0; 132.3 (CH); 133.0; 133.5; 138.0; 139.5; 145.7; 167.2; 178.6; 193.2. Найдено, %: C 77.57; H 4.40; S 7.22. $\text{C}_{29}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 77.66; H 4.49; S 7.15.

транс-2-(4-Нитробензоил)-3-фенил-2,3-дигидро-4H-тиохромено[4,3-*b*]фуран-4-он (8e). Выход 300 мг (70%), желтые кристаллы, т. пл. 234–236°C (MeOH– CHCl_3 , 2:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.82 (1H, д, $J = 4.3$, 3-CH); 6.59 (1H, д, $J = 4.3$, 2-CH); 7.21–7.37 (5H, м, H Ar); 7.56 (1H, д, д, д, $J = 8.2$, $J = 7.0$, $J = 1.4$, H Ar); 7.68 (1H, д, д, д, $J = 8.4$, $J = 7.0$, $J = 1.4$, H Ar); 7.73 (1H, д, д, $J = 8.2$, $J = 1.3$, H Ar); 8.04 (1H, д, д, $J = 7.9$, $J = 1.1$, H Ar); 8.14 (2H, д, $J = 8.9$, H Ar); 8.36 (2H, д, $J = 8.9$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 49.3 (CH); 91.2 (CH); 115.4; 119.8; 124.4 (2CH); 126.4 (CH); 126.6 (CH); 127.7 (CH); 128.1 (2CH); 128.2 (CH); 129.5 (2CH); 131.1 (2CH); 132.3 (CH); 138.8; 139.4; 140.5; 150.9; 166.6; 178.6; 193.2. Найдено, %: C 67.07; H 3.44; N 3.34; S 7.35. $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 67.12; H 3.52; N 3.26; S 7.47.

транс-3-(2-Бромфенил)-2-(4-метоксибензоил)-2,3-дигидро-4H-тиохромено[4,3-*b*]фуран-4-он (8f). Выход 370 мг (75%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 235–236°C (MeOH– CHCl_3 , 2:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.83 (3H, с, OCH_3); 5.24 (1H, д, $J = 4.4$, 3-CH); 6.47 (1H, д, $J = 4.4$, 2-CH); 7.05 (2H, д, $J = 8.7$, H-3,5); 7.20–7.24 (2H, м, H Ar); 7.35 (1H, т, $J = 7.3$, H Ar); 7.54 (1H, т, $J = 7.4$, H Ar); 7.61 (1H, д, $J = 8.0$, H Ar); 7.69 (1H, т, $J = 7.3$, H Ar); 7.74 (1H, д, $J = 7.8$, H Ar); 7.95 (2H, д, $J = 8.7$, H-2,6); 7.99 (1H, д, $J = 7.8$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 48.8 (CH); 56.3 (CH_3); 89.5 (CH); 114.9 (2CH, C); 119.8; 123.9; 126.4 (CH); 126.6 (CH, C); 127.7 (CH); 129.1 (CH); 129.9 (CH, уш. сигнал); 130.2 (CH); 132.3 (2CH); 132.4 (CH); 133.4 (CH); 139.5 (2C); 164.7;

167.3; 178.5; 191.3. Найдено, %: С 60.91; Н 3.44; S 6.39. $C_{25}H_{17}BrO_4S$. Вычислено, %: С 60.86; Н 3.47; S 6.50.

транс-2-(4-Метоксибензоил)-3-(2-фторфенил)-2,3-дигидро-4H-тиохромено[4,3-*b*]фуран-4-он (8g). Выход 295 мг (68%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 251–253°C (MeOH–CHCl₃, 3:1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 3.83 (3H, с, OCH₃); 4.95 (1H, д, *J* = 4.6, 3-CH); 6.57 (1H, д, *J* = 4.6, 2-CH); 7.05 (2H, д, *J* = 8.9, H-3,5); 7.14–7.26 (3H, м, H Ar); 7.31–7.37 (1H, м, H Ar); 7.55–7.59 (1H, м, H Ar); 7.68–7.76 (2H, м, H Ar); 7.90 (2H, д, *J* = 8.9, H-2,6); 8.04 (1H, д, *J* = 7.8, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 43.6 (CH); 56.3 (CH₃); 89.4 (CH); 114.0; 114.8 (2CH); 116.2 (д, ²*J*_{CF} = 21.0, CH); 119.8; 125.5 (CH); 126.3; 126.4 (CH); 126.6 (CH); 127.2 (д, ²*J*_{CF} = 14.3, C); 127.7 (CH); 130.2 (2CH); 132.1 (2CH); 132.4 (CH); 139.4; 160.5 (д, ¹*J*_{CF} = 244.1, C); 164.6; 167.3; 178.5; 191.7. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д.: –118.1. Найдено, %: С 69.50; Н 3.94; S 7.30. $C_{25}H_{17}FO_4S$. Вычислено, %: С 69.43; Н 3.96; S 7.41.

транс-2-(4-Метоксибензоил)-3-(тиофен-2-ил)-2,3-дигидро-4H-тиохромено[4,3-*b*]фуран-4-он (8h). Выход 332 мг (79%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 175–177°C (MeCN). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 3.84 (3H, с, OCH₃); 5.00 (1H, д, *J* = 3.9, 3-CH); 6.56 (1H, д, *J* = 3.9, 2-CH); 6.98–7.03 (2H, м, H тиофен); 7.09 (2H, д, *J* = 8.9, H-3,5); 7.45 (1H, д, *J* = 5.0, *J* = 0.9, H тиофен); 7.54–7.58 (1H, м, H Ar); 7.67–7.75 (2H, м, H Ar); 7.94 (2H, д, *J* = 8.9, H-2,6); 8.05 (1H, д, *J* = 7.8, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 45.2 (CH); 56.3 (CH₃); 90.4 (CH); 114.7; 114.9 (2CH); 119.7; 126.1; 126.2 (2CH); 126.4 (CH); 126.7 (CH); 127.7 (CH); 127.9 (CH); 132.1 (2CH); 132.5 (CH); 139.4; 143.6; 164.7; 167.0; 178.5; 191.6. Найдено, %: С 65.81; Н 3.80; S 15.17. $C_{23}H_{16}O_4S_2$. Вычислено, %: С 65.70; Н 3.84; S 15.25.

транс-3-(Тиофен-2-ил)-2-(3,4,5-триметоксибензоил)-2,3-дигидро-4H-тиохромено[4,3-*b*]фуран-4-он (8i). Выход 300 мг (62%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 174–175°C (EtOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 3.75 (9H, с, 3OCH₃); 4.97 (1H, д, *J* = 4.1, 3-CH); 6.71 (1H, д, *J* = 4.1, 2-CH); 7.00 (1H, д, *J* = 5.0, *J* = 3.4, H тиофен); 7.05 (1H, д, *J* = 3.4, H тиофен); 7.23 (2H, с, H-2,6); 7.46 (1H, д, *J* = 5.0, *J* = 0.9, H тиофен); 7.57–7.61 (1H, м, H Ar); 7.69–7.77 (2H, м, H Ar); 8.09 (1H, д, *J* = 8.7, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 45.5 (CH); 56.5 (2CH₃); 60.8 (CH₃); 90.4 (CH); 107.1 (2CH); 114.5; 119.7; 126.3 (CH); 126.5 (2CH); 126.8 (CH); 127.8 (2CH); 128.4; 132.5 (CH); 139.4; 143.3; 143.4; 153.5; 167.1; 178.5; 192.2. Найдено, %: С 62.41; Н 4.14; S 13.25. $C_{25}H_{20}O_6S_2$. Вычислено, %: С 62.49; Н 4.20; S 13.34.

транс-2-(Адамантан-1-карбонил)-3-фенил-2,3-дигидро-4H-тиохромено[4,3-*b*]фуран-4-он (8j). Выход 290 мг (66%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 204–206°C (MeOH–CHCl₃, 4:1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.62–1.72 (9H, м, 3CH₂ Ad, 3CH Ad); 1.93 (6H, уш. с, 3CH₂ Ad); 4.59 (1H, д, *J* = 3.9, 3-CH); 5.92 (1H, д, *J* = 3.9, 2-CH); 7.21–7.35 (5H, м, H Ar); 7.56 (1H, т, *J* = 7.3, H Ar); 7.66–7.73 (2H, м, H Ar); 8.04 (1H, д, *J* = 8.0, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 27.6 (3CH); 36.3 (3CH₂); 37.2 (3CH₂); 45.6 (C); 49.7 (CH); 89.0 (CH);

115.6; 119.9; 126.3 (CH); 126.7 (CH); 127.7 (CH); 128.0 (CH); 128.2 (2CH); 129.3 (2CH); 132.2 (CH); 139.4; 140.9; 167.1; 178.4; 207.6. Найдено, %: С 76.10; Н 5.85; S 7.13. $C_{28}H_{26}O_3S$. Вычислено, %: С 75.99; Н 5.92; S 7.24.

(2*R,3'*R*')-3'-Фенил-3,4-дигидро-1*H*,3'*H*,4'*H*-спиро[нафталин-2,2'-тиохромено[4,3-*b*]фуран]-1,4'-дион (8k).** Выход 240 мг (58%), бесцветные кристаллы, т. пл. 195–196°C (MeCN). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.08–2.15 (1H, м), 2.33–2.39 (1H, м), 2.75–2.83 (1H, м) и 2.98–3.06 (1H, м, 2CH₂); 5.05 (1H, с, 3'-CH); 7.17 (2H, д, *J* = 7.1, H Ar); 7.22 (1H, д, *J* = 7.8, H Ar); 7.28–7.34 (3H, м, H Ar); 7.35–7.44 (2H, м, H Ar); 7.50–7.58 (3H, м, H Ar); 8.03 (1H, д, *J* = 8.0, H Ar); 8.08 (1H, д, *J* = 7.8, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 25.4 (CH₂); 30.1 (CH₂); 50.7 (CH); 92.4; 116.3; 120.2; 125.6 (CH); 126.3 (2CH); 127.3 (CH); 128.0 (CH); 128.7 (4CH); 128.8 (CH); 129.1 (CH); 130.0; 130.8 (CH); 134.4 (CH); 136.8; 140.3; 143.1; 166.1; 179.6; 191.6. Найдено, %: С 75.98; Н 4.45; S 7.72. $C_{26}H_{18}O_3S$. Вычислено, %: С 76.08; Н 4.42; S 7.81.

Получение тioxхромено[4,3-*b*]хроменонов 9а–е (общая методика). Смесь 0.5 ммоль тioxхромено[4,3-*b*]фуранона **8a,d,f,h,k**, 195 мг (3.0 ммоль) цинкового порошка и 350 мг (1.5 ммоль) ZrCl₄ суспендируют в 10 мл безводного 1,4-диоксана и кипятят при интенсивном перемешивании в атмосфере аргона в течение 15 ч. Ход реакции контролируют методом ТСХ (элюент CH₂Cl₂–CCl₄, 1:1). По окончании реакции смесь охлаждают до комнатной температуры, выливают в 40 мл H₂O. Продукт экстрагируют EtOAc (2 × 10 мл), органическую фазу промывают 5 мл H₂O, 5 мл насыщенного водного раствора NaCl и сушат безводным Na₂SO₄. Растворитель упаривают при пониженном давлении, остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент CH₂Cl₂–CCl₄, 1:1) и далее перекристаллизовывают из подходящего растворителя.

2,4-Дифенил-4*H*,5*H*-тиохромено[4,3-*b*]пиран-5-он (9а). Выход 130 мг (71%), бесцветные кристаллы, т. пл. 199–201°C (EtOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 4.78 (1H, д, *J* = 5.5, 4-CH); 6.17 (1H, д, *J* = 5.5, 3-CH); 7.13–7.19 (1H, м, H Ar); 7.23–7.30 (4H, м, H Ar); 7.38–7.49 (3H, м, H Ar); 7.60–7.70 (3H, м, H Ar); 7.81 (2H, д, *J* = 7.1, H Ar); 8.41 (1H, д, *J* = 7.1, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 36.6 (CH); 104.9 (CH); 113.9; 122.3; 125.0 (2CH); 126.4 (2CH); 127.4 (CH); 127.9 (CH); 128.4 (2CH); 129.1 (2CH); 129.4 (2CH); 129.7 (CH); 131.5 (CH); 132.5; 134.8; 144.8; 146.5; 157.3; 182.8. Найдено, %: С 78.31; Н 4.34; S 8.61. $C_{24}H_{16}O_2S$. Вычислено, %: С 78.24; Н 4.38; S 8.70.

4-(Нафталин-2-ил)-2-(*n*-толил)-4*H*,5*H*-тиохромено[4,3-*b*]пиран-5-он (9b). Выход 160 мг (74%), бесцветные кристаллы, т. пл. 221–223°C (EtOH–EtOAc, 5:1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.41 (3H, с, CH₃); 5.06 (1H, д, *J* = 5.3, 4-CH); 5.88 (1H, д, *J* = 5.3, 3-CH); 7.27 (2H, д, *J* = 8.0, H Ar); 7.39–7.46 (3H, м, H Ar); 7.50–7.56 (3H, м, H Ar); 7.65 (2H, д, *J* = 8.0, H Ar); 7.75–7.80 (3H, м, H Ar); 7.83 (1H, с, H Ar); 8.40–8.45 (1H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 21.4 (CH₃); 37.0 (CH); 103.3 (CH); 114.3; 122.8; 124.9 (2CH); 125.7 (CH); 125.8 (CH);

126.0 (CH); 126.1 (CH); 126.6 (CH); 126.7 (CH); 127.1 (CH); 127.7 (CH); 128.0 (CH); 128.4 (CH); 129.5 (2CH); 130.1 (CH); 130.2; 132.7; 133.6; 135.8; 139.3; 141.7; 147.5; 157.1; 183.7. Найдено, %: С 80.43; Н 4.71; S 7.34. C₂₉H₂₀O₂S. Вычислено, %: С 80.53; Н 4.66; S 7.41.

2-(4-Метоксифенил)-4-фенил-4H,5H-тиохромено-[4,3-*b*]пиран-5-он (9c). Выход 125 мг (63%), бесцветные кристаллы, т. пл. 202–204°C (EtOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 3.86 (3H, с, OCH₃); 4.88 (1H, д, *J* = 5.5, 4-CH); 5.75 (1H, д, *J* = 5.5, 3-CH); 6.97 (2H, д, *J* = 8.9, H-3,5); 7.16–7.21 (1H, м, H Ar); 7.26–7.30 (2H, м, H Ar); 7.37–7.41 (2H, м, H Ar); 7.42–7.46 (1H, м, H Ar); 7.47–7.54 (2H, м, H Ar); 7.67 (2H, д, *J* = 8.9, H-2,6); 8.35–8.39 (1H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 36.8 (CH); 55.5 (CH₃); 102.5 (CH); 114.1 (2CH); 114.4; 122.8; 125.6 (CH, C); 125.9 (CH); 126.3 (2CH); 126.5 (CH); 127.0 (CH); 128.5 (2CH); 128.6 (2CH); 130.1 (CH); 135.8; 144.4; 147.2; 157.0; 160.4; 183.7. Найдено, %: С 75.44; Н 4.50; S 7.96. C₂₅H₁₈O₃S. Вычислено, %: С 75.36; Н 4.55; S 8.05.

2-(4-Метоксифенил)-4-(тиофен-2-ил)-4H,5H-тиохромено-[4,3-*b*]пиран-5-он (9d). Выход 135 мг (67%), бесцветные кристаллы, т. пл. 195–197°C (EtOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 3.86 (3H, с, OCH₃); 5.22 (1H, д, *J* = 5.5, 4-CH); 5.85 (1H, д, *J* = 5.5, 3-CH); 6.89–6.92 (1H, м, H тиофен); 6.99 (2H, д, *J* = 8.7, H-3,5); 7.04 (1H, д, *J* = 2.8, H тиофен); 7.14 (1H, д, *J* = 4.8, H тиофен); 7.42–7.53 (3H, м, H Ar); 7.69 (2H, д, *J* = 8.7, H-2,6); 8.33 (1H, д, *J* = 7.6, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 31.0 (CH); 55.5 (CH₃); 101.5 (CH); 114.2 (2CH, C); 122.8; 124.7 (CH); 125.3 (CH); 125.5; 125.6 (CH); 125.9 (CH); 126.6 (3CH); 127.0 (CH); 130.2 (CH); 135.6; 148.3; 148.4; 156.9; 160.6; 183.8. Найдено, %: С 68.20; Н 3.91; S 15.74. C₂₃H₁₆O₃S₂. Вычислено, %: С 68.30; Н 3.99; S 15.85.

7-Фенил-8,9-дигидро-6H,7H-бензо[*h*]тиохромено-[4,3-*b*]хромен-6-он (9e). Выход 148 мг (75%), бесцветные кристаллы, т. пл. 250–252°C (EtOH–EtOAc, 5:1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.21–2.40 (2H, м, CH₂); 2.72–2.91 (2H, м, CH₂); 4.71 (1H, с, 7-CH); 7.15–7.20 (2H, м, H Ar); 7.24–7.28 (3H, м, H Ar); 7.34–7.44 (4H, м, H Ar); 7.49–7.53 (2H, м, H Ar); 7.79 (1H, д, *J* = 7.6, H Ar); 8.43–8.46 (1H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 25.2 (CH₂); 27.8 (CH₂); 41.0 (CH); 114.5; 114.7; 121.0 (CH); 122.9; 125.6 (CH); 125.9 (CH); 126.5 (CH); 126.7 (CH); 127.2 (CH); 127.8 (CH); 128.2 (CH); 128.5 (2CH); 128.8 (2CH); 129.2; 130.1 (CH); 135.7; 135.8; 141.4; 143.1; 156.6; 183.7. Найдено, %: С 79.10; Н 4.55; S 8.01. C₂₆H₁₈O₂S. Вычислено, %: С 79.16; Н 4.60; S 8.13.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ (проект 19-03-01024).

Список литературы

- Balboa, S. I.; Halim, A. F.; Halaweish, F. T.; Bohlmann, F. *Phytochemistry* **1980**, *19*, 1519.
- Di Paolo, E. R.; Hamburger, M. O.; Stoeckli-Evans, H.; Rogers, C.; Hostettmann, K. *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 1455.
- El-Agrody, A. M.; Fouda, A. M.; Assiri, M. A.; Mora, A.; Ali, T. E.; Alam, M. M.; Alfaifi, M. Y. *Med. Chem. Res.* **2020**, *29*, 617.
- Mhiri, C.; Boubakri, L.; Ternane, R.; Mansour, L.; Harrath, A. H.; Al-Tamimi, J.; Baklouti, L.; Hamdi, N. *J. Heterocycl. Chem.* **2020**, *57*, 291.
- Liu, L.; Qiu, T.-X.; Song, D.-W.; Shan, L.-P.; Chen, J. *Antivir. Res.* **2020**, *174*, 104672.
- Al Olaby, R. R.; Cocquerel, L.; Zemla, A.; Saas, L.; Dubuisson, J.; Vielmetter, J.; Marcotrigiano, J.; Khan, A. G.; Catalan, F. V.; Perryman, A. L.; Freundlich, J. S.; Forli, S.; Levy, S.; Balhorn, R.; Azzazy, H. M. *PLoS One* **2014**, *9*, e111333.
- Virdi, H. S.; Sharma, S.; Mehndiratta, S.; Bedi, P. M. S.; Nepali, K. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2015**, *30*, 730.
- (a) Mortikov, V. Yu.; Rodinovskaya, L. A.; Fedorov, A. E.; Shestopalov, A. M.; Belyakov, P. A. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2014**, *63*, 443. [Иzv. AH, Ser. khim. **2014**, 443.] (b) Kislyi, V. P.; Nesterov, V. N.; Shestopalov, A. M.; Semenov, V. V. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **1999**, *48*, 1135. [Иzv. AH, Ser. khim. **1999**, 1146.]
- Демидов, М. Р. Дисс. канд. хим. наук; Самара, 2019. http://d21221705.samgtu.ru/sites/d21221705.samgtu.ru/files/dissertaciya_demidov.pdf
- (a) Osyanin, V. A.; Osipov, D. V.; Klimochkin, Yu. N. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5505. (b) Tangella, Y.; Manasa, K. L.; Nayak, V. L.; Sathish, M.; Sridhar, B.; Alarifi, A.; Nagesh, N.; Kamal, A. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 6837. (c) Indumathi, S.; Perumal, S.; Anbananthan, N. *Green Chem.* **2012**, *14*, 3361.
- (a) Mo, L.-P.; Zhang, Z.-H. *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 3800. (b) Firouzabadi, H.; Jafarpour, M. *J. Iran. Chem. Soc.* **2008**, *5*, 159. (c) Smitha, G.; Chandrasekhar, S.; Reddy, C. S. *Synthesis* **2008**, 829. (d) Nikoofar, K.; Khademi, Z. *Res. Chem. Intermed.* **2016**, *42*, 3929. (e) Gundersen, L.-L.; Rise, F.; Undheim, K.; Huérou, Y. L. In *e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; Wiley: Weinheim, 2006. DOI: 10.1002/047084289X.rz025.pub2.
- (a) Spasov, A. A.; Babkov, D. A.; Osipov, D. V.; Klochkov, V. G.; Prilepskaya, D. R.; Demidov, M. R.; Osyanin, V. A.; Klimochkin, Yu. N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, *29*, 119. (b) Осянин, В. А.; Демидов, М. Р.; Осипов, Д. В.; Климошкин, Ю. Н. Патент РФ 2597363. (c) Осянин, В. А. Дисс. докт. хим. наук; Самара, 2014. <http://d21221705.samgtu.ru/sites/d21221705.samgtu.ru/files/osyaninv.pdf>
- Kepp, K. P. *Inorg. Chem.* **2016**, *55*, 9461.
- (a) Motherwell, W. B.; Nutley, C. J. *Contemp. Org. Synth.* **1994**, *1*, 219. (b) Motherwell, W. B. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 41.
- (a) Robson, J. H.; Shechter, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7112. (b) Dkhar, P. G. S.; Lyngdoh, R. H. D. *Indian J. Chem., Sect. B* **2005**, *44B*, 2138.