

## Однореакторный синтез 3-нитро-2*H*-тиопиранов и их селективное восстановление до 3-нитро-3,4-дигидро-2*H*-тиопиранов

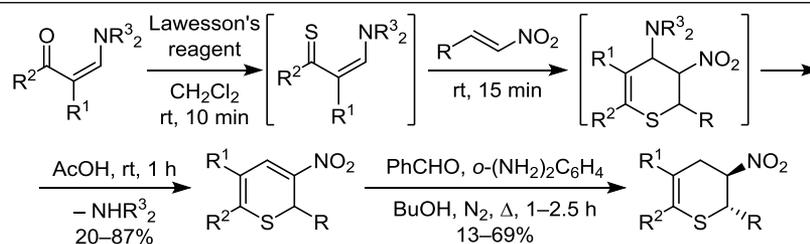
Иван Д. Карпов<sup>1\*</sup>, Алексей В. Колобов<sup>1,2</sup>, Илья П. Филиппов<sup>3</sup>,  
Николай В. Ростовский<sup>3</sup>, Константин Л. Овчинников<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ярославский государственный технический университет,  
Московский пр., 88, Ярославль 150023, Россия; e-mail: karpovid@ystu.ru

<sup>2</sup> Национальный исследовательский университет ИТМО,  
Кронверкский пр., д. 49, лит. А, Санкт-Петербург 197104, Россия; e-mail: avkolobov@itmo.ru

<sup>3</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Институт химии,  
Университетская наб., 7/9, Санкт-Петербург 199034, Россия; e-mail: spbu@spbu.ru

Поступило 13.06.2024  
Приято после доработки 17.07.2024



R = Ph, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-*t*-BuC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, β-styryl; R<sup>1</sup> = H, Me; R<sup>2</sup> = Ph, 4-Py; NR<sup>3</sup><sub>2</sub> = NMe<sub>2</sub>, *N*-pyrrolidiny!

Разработан однореакторный метод синтеза 3-нитро-2*H*-тиопиранов на основе енаминов-3-онов. Восстановление полученных 3-нитро-2*H*-тиопиранов системой бензальдегид/*орто*-фенилендиамин в бутаноле приводит к 3-нитро-3,4-дигидро-2*H*-тиопиранам.

**Ключевые слова:** β-нитростиролы, реагент Лавессона, 2-фенилбензимидазол, восстановление 2*H*-тиопиранов, синтез 2*H*-тиопиранов, однореакторный синтез.

2*H*-Тиопираны и 3,4-дигидро-2*H*-тиопираны представляют интерес как потенциальные биологически активные вещества. В недавних обзорах представлен спектр биологической активности, свойственной тиопиранам.<sup>1</sup> В частности, аннелированные 3-нитротииопираны проявляют антибактериальную и противогрибковую активность,<sup>2</sup> а также служат прекурсорами для синтеза 3-аминотиопиранов, выступающих в качестве агонистов дофаминовых рецепторов D1.<sup>3</sup>

Общим методом синтеза аннелированных 3-нитро-2*H*-тиопиранов является реакция нитроалкенов с 2-меркаптоарилальдегидами<sup>3a</sup> или их синтетическими аналогами, такими как *орто*-меркаптоарилимины<sup>4</sup> или *S*-карбамоил-2-меркаптоарилальдегиды.<sup>3b</sup> Сюда же можно отнести однореакторное взаимодействие нитроалкенов, 2-галогенарилальдегидов и NaHS.<sup>5</sup> Тема восстановления 3-нитро-2*H*-тиопиранов до 3-нитро-3,4-дигидро-2*H*-тиопиранов в литературе представлена крайне незначительно и ограничивается лишь двумя источниками. Так, известно, что аннелированные 3-нитротииопираны

восстанавливаются NaBH<sub>4</sub> до 3,4-дигидропроизводных с выходами 15–30%.<sup>6</sup> Сравнительно малоизученной остается и химия неаннелированных 3-нитро-2*H*-тиопиранов. Известно, что 3-нитро-2*H*-тиопираны могут быть получены гетерореакцией Дильса–Альдера енаминов-3-тионов с непредельными нитросоединениями.<sup>7</sup>

В продолжение исследования синтетического потенциала недавно разработанного нами однореакторного метода синтеза 2*H*-тиопиранов гетерореакцией Дильса–Альдера енаминов-3-тионов с электронно-дефицитными диенофилами<sup>8</sup> в настоящей работе была показана возможность использования нитроалкенов как диенофилов в рамках однореакторной процедуры (схема 1). Тионированием енаминов-3-онов **1a,b** реагентом Лавессона с последующим введением полученных тионов **2a,b** в гетерореакцию Дильса–Альдера с β-нитростиролами **3a–c** нами были получены 3-нитро-2*H*-тиопираны **5a–d** с выходами 20–87% (табл. 1).

Все стадии процесса проводились при комнатной температуре. Стадия циклоприсоединения проходила

Схема 1

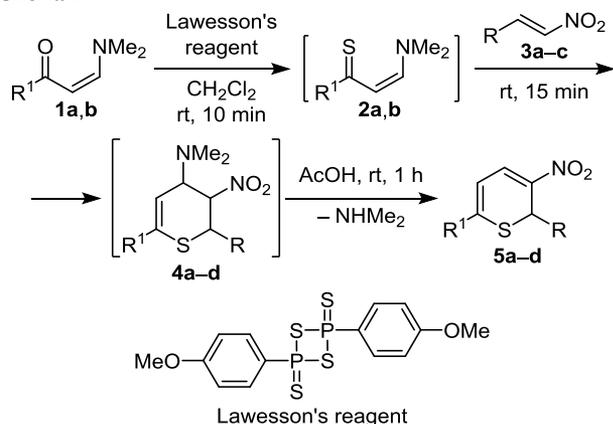


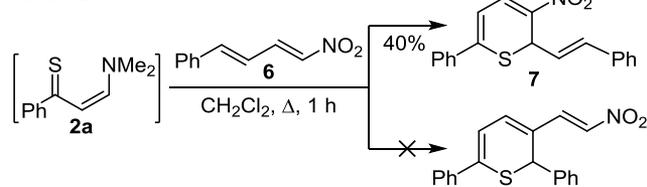
Таблица 1. Выходы 3-нитро-2H-тиопиранов 5a–d

Продукт	R	R <sup>1</sup>	Выход, %
5a	Ph	Ph	87
5b	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	71
5c	4- <i>t</i> -BuC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	77
5d	Ph	4-Py	20

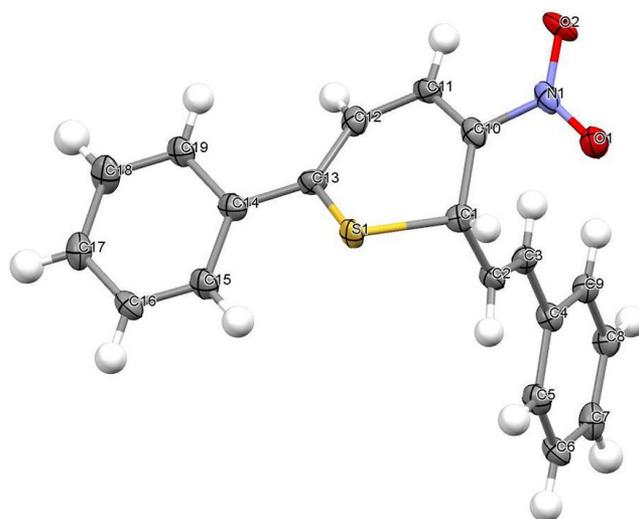
до конца за 10 мин (контроль методом ТСХ), однако попытки выделения относительно малоустойчивых аддуктов **4a–d** осложнялись медленно протекающей реакцией дезаминирования с образованием конечных тиопиранов **5a–d**. Полное дезаминирование интермедиатов **4a–d** происходило после подкисления реакционной смеси AcOH.

В случае использования циннамилиденнитрометана (**6**) в качестве диенофила циклоприсоединение с тионом **2a** не протекало при комнатной температуре, при кипячении смеси реакция шла селективно по положению 1 или 2 нитродиена, в результате продукт **7** был выделен с выходом 40% (схема 2). В данных условиях дезаминирование происходило самопроизвольно без применения кислотного катализа.

Схема 2



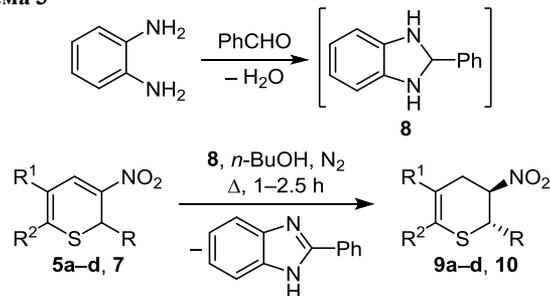
Строение соединений **5a–d**, **7** устанавливали с помощью данных спектров ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C, отнесение сигналов осуществляли на основании двумерных спектров <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C HSQC и <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C HMBC. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H в диапазонах 6.69–6.84 и 7.90–8.05 м. д. присутствуют дублеты, относящиеся к протонам при атомах С-5 и С-4 тиопиранового цикла соответственно ( $J = 7.3–7.4$  Гц). Сигнал протона при атоме С-2 в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **5a–d** наблюдается в области 5.70–5.76 м. д. (для соединения **7** – при 5.31 м. д.).

Рисунок 1. Молекулярная структура соединения **7** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

В спектрах ЯМР <sup>13</sup>C сигналы атомов углерода С-2, С-3, С-4, С-5 и С-6 находятся соответственно в диапазонах 38.5–40.0, 136.0–139.1, 130.1–131.1, 113.6–116.2 и 147.0–150.4 м. д. Пространственное строение продукта **7** подтверждено методом РСА (рис. 1).

Свойства неаннелированных 3-нитро-2H-тиопиранов практически не исследованы. Нами было установлено, что эти соединения могут быть селективно восстановлены до 3-нитро-3,4-дигидро-2H-тиопиранов **9a–e**, **10** с помощью системы бензальдегид/*орто*-фенилендиамин с выходами 13–69% (схема 3).

Схема 3

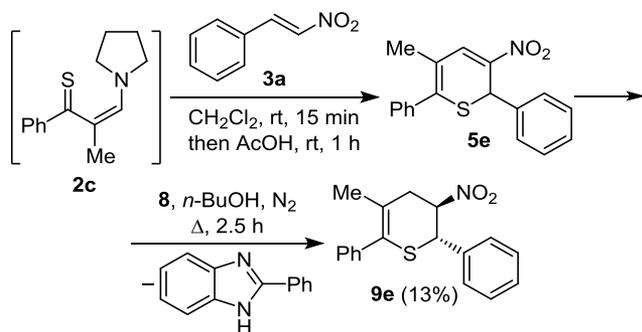


Непосредственным восстанавливающим агентом в данном случае является 2-фенилбензимидазолин (**8**), образующийся *in situ* в результате реакции бензальдегида с *орто*-фенилендиамином.<sup>9</sup> Гидрированию селективно подвергалась двойная связь в  $\alpha,\beta$ -положениях к нитрогруппе, что согласуется с литературными данными.<sup>10</sup>

В связи с трудностью очистки 5-метилсодержащего тиопирана **5e** он был введен в реакцию восстановления без проведения анализов (схема 4). Выходы продуктов **9a–e**, **10** представлены в табл. 2.

Предполагаемый на основании литературных сведений<sup>10</sup> механизм восстановления 3-нитро-2H-тиопиранов с помощью 2-фенилбензимидазолина (**8**) (схема 5) включает в себя перенос гидрид-иона от 2-фенил-

Схема 4

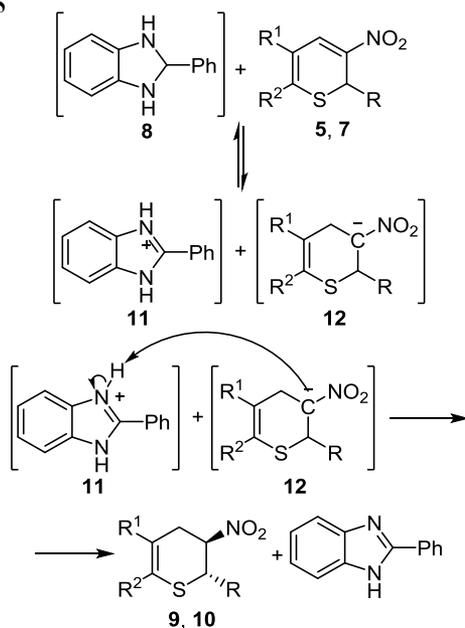
Таблица 2. Выходы 3-нитро-3,4-дигидро-2H-тиопиранов **9a–e**, **10**

Продукт	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Выход, %
<b>9a</b>	Ph	H	Ph	69
<b>9b</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Ph	29
<b>9c</b>	4- <i>t</i> -BuC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Ph	61
<b>9d</b>	Ph	H	4-Py	23
<b>9e</b>	Ph	Me	Ph	13*
<b>10</b>	$\beta$ -Стирил	H	Ph	45

\* Выход в расчете на исходный енамион **1c**.

бензимидазолина (**8**) к субстрату с образованием интермедиата **11** и последующим переносом протона от него к интермедиату **12**, карбанионный центр которого стабилизирован нитрогруппой, с образованием конечного дигидротиопирана.

Схема 5



Наличие сильной электроноакцепторной группы является необходимым условием для прохождения реакции.<sup>10</sup> Так, нами показано, что имиды 2H-тиопиран-2,3-дикарбоновой кислоты в тех же условиях не подвергаются гидрированию, по-видимому, из-за недоста-

точного электроноакцепторного влияния имидной группы. Следует отметить, что это первый пример применения 2-фенилбензимидазолина (**8**) для восстановления тиопиранов, однако известно его использование для гидрирования  $\alpha,\beta$ -непредельных динитрилов,<sup>11</sup> нитроалкенов,<sup>12</sup> кумаринов<sup>13</sup> и 4-(арилметил)-1,2-азол-5-онов.<sup>14</sup>

Строение соединений **9a–e**, **10** устанавливали с помощью данных спектров ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C, а также двумерных спектров <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C HSQC и <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C HMQC. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H в области 4.79–4.82 м. д. присутствует дублет (в случае соединения **10** – триплет при 4.46 м. д.), относящийся к протону при атоме 2-СН тиопиранового цикла ( $J = 9.9$ – $10.2$  Гц). Сигнал протона 3-СН при  $\sim 5.2$ – $5.4$  м. д. представляет собой триплет дублетов ( $J = 9.9$ – $10.5$  и  $5.1$ – $5.5$  Гц). Псевдоаксиальный (акс.) и псевдоэкваториальный (эkv.) протоны при атоме 4-СН<sub>2</sub> проявляются в виде дублета дублета дублетов ( $J = 17.9$ – $18.4$ ,  $10.2$  и  $3.3$ – $3.5$  Гц) и дублета триплетов ( $J = 17.9$ – $18.4$  и  $5.5$ – $5.6$  Гц) соответственно. Значения вицинальных КССВ  $\sim 10$  Гц соответствуют *транс*-расположению протонов 2-СН и 3-СН, относительно друг друга,<sup>7c,d</sup> таким образом, соединения **9a–e**, **10** представляют собой (2*R*\*,3*S*\*)-изомеры. В спектрах ЯМР <sup>13</sup>C соединений **9a–e**, **10** сигналы атомов углерода С-2, С-3, С-4, С-5 и С-6 находятся соответственно в диапазонах 43.3–48.7, 85.2–87.4, 30.1–37.3, 114.9–122.2 и 137.4–145.0 м. д.

Таким образом, нами разработан метод одnoreакторного синтеза 3-нитро-2H-тиопиранов и их восстановления системой бензальдегид/*орто*-фенилендиамин, в результате которого селективно образуются ранее неопианные неаннелированные 4-незамещенные 3-нитро-3,4-дигидро-2H-тиопираны. Использование такой последовательности реакций существенно дополняет ранее разработанный нами метод синтеза 3,4-дигидро-2H-тиопиранов, основанный на одnoreакторном взаимодействии  $\alpha,\beta$ -непредельных кетонов, реагента Лавессона и диенофилов,<sup>15</sup> и позволяет получить нитропродукты, недоступные этим методом.<sup>16</sup>

### Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на фурье-спектрометре PerkinElmer Spectrum Two FT-IR с приставкой НПВО. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C записаны на приборе Bruker Avance 400 (400 и 100 МГц соответственно) в CDCl<sub>3</sub>, внутренний стандарт – сигналы растворителя. Масс-спектры высокого разрешения зарегистрированы на приборе Bruker maXis, ионизация электрораспылением, напряжение на капилляре 4.5 кВ, в режиме регистрации положительных ионов, диапазон сканирования масс 100–1000 Да. Температуры плавления определены на приборе Electrothermal IA 9300 Series. ТСХ проведена на пластинах Sorbfil ПТСХ-П-В-УФ. Для препаративной колоночной хроматографии использован силикагель Macherey-Nagel Kieselgel 60 0.063–0.2 мм.

Реагент Лавессона получен по известной методике.<sup>17</sup>

**Получение 2-метил-3-(пирролидин-1-ил)-1-фенилпроп-2-ен-1-она (1c).** В 10 мл PhMe растворяют 0.5 г

(3 ммоль)  $\alpha$ -формилпропиофенона, добавляют 0.15 мл (2.68 ммоль) АсОН и 0.25 мл (3 ммоль) пирролидина. Смесь кипятят в колбе с насадкой Дина–Старка до прекращения отделения  $H_2O$  (в течение 1.5 ч). Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, промывают насыщенным раствором  $Na_2CO_3$  ( $2 \times 25$  мл). Органический слой сушат  $MgSO_4$ , растворитель удаляют при пониженном давлении. Продукт охлаждают до  $-10^\circ C$ . Выход 605 мг (90%), коричневые кристаллы, т. пл. 36–38 $^\circ C$ . ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1628 (C=O), 1578 (Ar), 1557, 1378, 1302. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.81–1.94 (4H, м,  $CH_2CH_2NCH_2CH_2$ ); 2.13 (3H, с,  $CH_3$ ); 3.47–3.55 (4H, м,  $CH_2CH_2NCH_2CH_2$ ); 7.07 (1H, с, NCH=); 7.29–7.38 (3H, м, H Ar); 7.38–7.45 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 10.6 ( $CH_3$ ); 25.0 ( $CH_2CH_2NCH_2CH_2$ ); 51.2 ( $CH_2CH_2NCH_2CH_2$ ); 106.2 ( $CCH_3$ ); 127.4 (C-3,5); 127.8 (C-2,6); 128.4 (C-6); 141.8 (C-1); 152.7 (NCH=); 196.3 (C=O). Найдено,  $m/z$ : 238.1204  $[M+Na]^+$ .  $C_{14}H_{17}NNaO$ . Вычислено,  $m/z$ : 238.1202.

**Получение 3-нитро-2H-тиопиранов 5a–d** (общая методика). К раствору 0.67 ммоль енаминона **1a–c** в 3.2 мл  $CH_2Cl_2$  при перемешивании добавляют 0.135 г (0.336 ммоль) реагента Лавессона. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин, затем добавляют 0.67 ммоль  $\beta$ -нитростирола **3a–c**, перемешивают при комнатной температуре в течение 15 мин, добавляют 2 мл АсОН, перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч (контроль методом ТСХ), затем растворитель испаряют. Остаток растворяют в  $CH_2Cl_2$ , продукт выделяют колоночной хроматографией на силикагеле, элюент  $CH_2Cl_2$ . Маслянистый продукт растирают с горячим петролейным эфиром до кристаллизации (в случае тиопирана **5d** продукт растворяют в минимальном количестве  $n$ -BuOH, охлаждают до  $-10^\circ C$ , выпавший осадок отфильтровывают).

**3-Нитро-2,6-дифенил-2H-тиопиран (5a)**. Выход 172 мг (87%), красный порошок, т. пл. 93–95 $^\circ C$  (т. пл. 85 $^\circ C^{7a}$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1623 (C=C), 1520 ( $\nu$  асимм.  $NO_2$ ), 1490, 1303 ( $\nu$  симм.  $NO_2$ ), 766, 698 ( $\delta$  CH Ar монозамещение). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 5.76 (1H, с, 2-CH); 6.71 (1H, д,  $J = 7.4$ , 5-CH); 7.36–7.50 (8H, м, H Ph); 7.56–7.64 (2H, м, H Ph); 8.05 (1H, д,  $J = 7.4$ , 4-CH). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 40.0 (2-CH); 114.2 (5-CH); 126.6 (2CH); 128.2 (2CH); 128.6 (CH); 128.9 (4CH); 130.9 (CH); 131.1 (4-CH); 136.0 (C-3); 137.3 (C); 139.7 (C); 147.4 (C-6). Найдено,  $m/z$ : 318.0562  $[M+Na]^+$ .  $C_{17}H_{13}NNaO_2S$ . Вычислено,  $m/z$ : 318.0559.

**3-Нитро-6-фенил-2-(4-хлорфенил)-2H-тиопиран (5b)**. Выход 157 мг (71%), красный порошок, т. пл. 110–112 $^\circ C$ . ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1624 (C=C), 1545 ( $\nu$  асимм.  $NO_2$ ), 1489, 1307 ( $\nu$  симм.  $NO_2$ ), 1088 (C–Cl), 824 ( $\delta$  CH Ar 1,4-дизамещение), 766, 700 ( $\delta$  CH Ar монозамещение). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 5.70 (1H, с, 2-CH); 6.70 (1H, д,  $J = 7.3$ , 5-CH); 7.25–7.37 (4H, м, H Ar); 7.37–7.51 (3H, м, H Ar); 7.54–7.61 (2H, м, H Ar); 8.03 (1H, д,  $J = 7.3$ , 4-CH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 39.0 (2-CH); 113.7 (5-CH); 127.5 (2CH); 127.8 (2CH); 128.5 (2CH); 128.7 (2CH); 130.6 (CH); 130.9 (4-CH); 134.1 (C); 135.4

(C); 136.5 (C-3); 137.8 (C); 146.9 (C-6). Найдено,  $m/z$ : 352.0177  $[M+Na]^+$ .  $C_{17}H_{12}ClNNaO_2S$ . Вычислено,  $m/z$ : 352.0169.

**2-(4-Трет-бутилфенил)-3-нитро-6-фенил-2H-тиопиран (5c)**. Выход 181 мг (77%), красный порошок, т. пл. 120–121 $^\circ C$ . ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2967 ( $\nu$   $CH_3$ ), 1629 (C=C), 1524 ( $\nu$  асимм.  $NO_2$ ), 1505, 1487, 1309 ( $\nu$  симм.  $NO_2$ ), 732, 688 (монозамещение Ar). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.29 (9H, с,  $C(CH_3)_3$ ); 5.72 (1H, с, 2-CH); 6.69 (1H, д,  $J = 7.4$ , 5-CH); 7.25–7.36 (4H, м, H Ar); 7.36–7.51 (3H, м, H Ar); 7.55–7.65 (2H, м, H Ar); 8.01 (1H, д,  $J = 7.4$ , 4-CH). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 30.8 ( $C(CH_3)_3$ ); 34.2 ( $C(CH_3)_3$ ); 39.2 (2-CH); 113.6 (5-CH); 125.4 (2CH); 125.9 (2CH); 127.8 (2CH); 128.5 (2CH); 130.4 (CH); 130.5 (4-CH); 135.7 (C); 136.3 (C-3); 137.0 (C); 147.1 (C-6); 151.2 (C-*t*-Bu). Найдено,  $m/z$ : 374.1189  $[M+Na]^+$ .  $C_{21}H_{21}NNaO_2S$ . Вычислено,  $m/z$ : 374.1185.

**3-Нитро-6-(пиридин-4-ил)-2-фенил-2H-тиопиран (5d)**. Выход 39.7 мг (20%), красный порошок, т. пл. 116–118 $^\circ C$ . ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1627 (C=C), 1489 ( $\nu$  асимм.  $NO_2$ ), 1407, 1311 ( $\nu$  симм.  $NO_2$ ), 1294, 801, 712 ( $\delta$  CH Ar монозамещение). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 5.76 (1H, с, 2-CH); 6.84 (1H, д,  $J = 7.2$ , 5-CH); 7.30–7.40 (5H, м, H Ar); 7.45 (2H, д,  $J = 5.2$ , H-3,5 Py); 8.03 (1H, д,  $J = 7.2$ , 4-CH); 8.67 (2H, д,  $J = 5.2$ , H-2,6 Py). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 39.5 (2-CH); 116.2 (5-CH); 121.6 (2CH); 126.5 (2CH); 128.9 (CH); 129.1 (2CH); 130.1 (4-CH); 138.8 (C); 139.1 (C-3); 143.1 (C); 143.6 (C-6); 150.4 (2CH). Найдено,  $m/z$ : 297.0695  $[M+H]^+$ .  $C_{16}H_{13}N_2O_2S$ . Вычислено,  $m/z$ : 297.0698.

**Получение 3-нитро-2-( $\beta$ -стирил)-6-фенил-2H-тиопирана (7)**. К раствору 0.5 г (2.8 ммоль)  $N,N$ -диметиламино-1-фенилпроп-2-ен-1-она (**1a**) в 14 мл  $CH_2Cl_2$  при перемешивании добавляют 0.577 г (1.4 ммоль) реагента Лавессона. Смесь перемешивают в течение 10 мин, затем добавляют 0.6 г (2.8 ммоль) циннамилиденнитрометана (**6**), смесь кипятят в течение 1 ч в колбе с обратным холодильником, охлаждают до комнатной температуры, растворитель испаряют. Остаток растворяют в  $CH_2Cl_2$ , продукт выделяют колоночной хроматографией на силикагеле, элюент  $CH_2Cl_2$ . После испарения элюента остаток обрабатывают  $Et_2O$ . Выход 367 мг (40%), красный порошок, т. пл. 152–153 $^\circ C$ . ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1625 (C=C), 1490 ( $\nu$  асимм.  $NO_2$ ), 1443, 1296 ( $\nu$  симм.  $NO_2$ ), 960 ( $\delta$  CH HC=CH *транс*), 745 ( $\delta$  CH Ar монозамещение). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 5.31 (1H, д,  $J = 7.6$ , 2-CH); 6.22 (1H, д,  $J = 15.7$ ,  $J = 7.6$ ,  $CH=CHPh$ ); 6.57 (1H, д,  $J = 15.7$ ,  $CH=CHPh$ ); 6.73 (1H, д,  $J = 7.3$ , 5-CH); 7.22–7.39 (6H, м, H Ph); 7.41–7.53 (3H, м, H Ph); 7.65–7.72 (2H, м, H Ph); 7.90 (1H, д,  $J = 7.3$ , 4-CH). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 38.5 (2-CH); 114.4 (5-CH); 123.3 ( $PhCH=CH$ ); 126.8 (C-2,6  $PhCH=CH$ ); 128.3 (3C); 128.6 (C-3,5  $PhCH=CH$ ); 128.9 (3,5-CH 6-Ph); 130.5 (4-CH); 130.9 (6-CH 6-Ph); 132.3 ( $PhCH=CH$ ); 135.8 ( $CCH=CH$ ); 136.2 (C–C-6); 136.3 (C-3); 147.0 (C-6). Найдено,  $m/z$ : 344.0719  $[M+Na]^+$ .  $C_{19}H_{15}NNaO_2S$ . Вычислено,  $m/z$ : 344.0716.

**Получение 3-нитро-3,4-дигидро-2H-тиопиранов 9a–d, 10** (общая методика). К смеси 0.34 ммоль тиопирана **5a–d**, 2 мл  $n$ -BuOH и 0.1 мл (0.91 ммоль)

бензальдегида в атмосфере азота добавляют 0.1 г (0.907 ммоль) орто-фенилендиамин. Смесь кипятят в атмосфере азота в течение 2.5 ч (в случае продукта **9d** – 1 ч, контроль методом ТСХ), охлаждают до комнатной температуры, выпавший осадок отфильтровывают.

**(2R\*,3S\*)-3-Нитро-2,6-дифенил-3,4-дигидро-2H-тиопиран (9a)**. Выход: 61.4 мг (69%), белый порошок, т. пл. 128–130°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1630 (C=C), 1545 (в асимм.  $\text{NO}_2$ ), 1436 ( $\delta$   $\text{CH}_2$ ), 1370 (в симм.  $\text{NO}_2$ ), 1337, 754, 742, 696 ( $\delta$   $\text{CH}$   $\text{Ar}$  монозамещение). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.06 (1H, д. т.,  $J = 18.0$ ,  $J = 5.6$ , 4-CH экв.); 3.15 (1H, д. д. д.,  $J = 18.0$ ,  $J = 10.2$ ,  $J = 3.3$ , 4-CH акс.); 4.80 (1H, д.,  $J = 10.2$ , 2-CH); 5.30 (1H, т. д.,  $J = 10.2$ ,  $J = 5.4$ , 3-CH); 6.06 (1H, д. д.,  $J = 5.7$ ,  $J = 3.3$ , 5-CH); 7.30–7.54 (10H, м, H Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 31.7 (4- $\text{CH}_2$ ); 47.6 (2-CH); 86.2 (3-CH); 115.0 (5-CH); 126.0 (2CH); 127.9 (2CH); 128.2 (2CH); 128.4 (CH); 128.7 (3CH); 134.5 (C); 134.9 (C); 137.4 (C-6). Найдено,  $m/z$ : 320.0719  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NNO}_2\text{S}$ . Вычислено,  $m/z$ : 320.0716.

**(2R\*,3S\*)-3-Нитро-6-фенил-2-(4-хлорфенил)-3,4-дигидро-2H-тиопиран (9b)**. Выход 32.6 мг (29%), белый порошок, т. пл. 127–128.5°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1620 (C=C), 1552, 1541 (в асимм.  $\text{NO}_2$ ), 1492, 1444 ( $\delta$   $\text{CH}_2$ ), 1372 (в симм.  $\text{NO}_2$ ), 1092 (CCl), 854 ( $\delta$   $\text{CH}$   $\text{Ar}$  1,4-дизамещение), 754, 697 ( $\delta$   $\text{CH}$   $\text{Ar}$  монозамещение). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.03–3.22 (2H, м,  $\text{CH}_2$ ); 4.79 (1H, д.,  $J = 10.2$ , 2-CH); 5.25 (1H, т. д.,  $J = 10.2$ ,  $J = 5.6$ , 3-CH); 6.08 (1H, д. д.,  $J = 5.6$ ,  $J = 3.3$ , 5-CH); 7.33–7.43 (7H, м, H Ar); 7.44–7.52 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 32.0 (4- $\text{CH}_2$ ); 47.3 (2-CH); 86.5 (3-CH); 115.5 (5-CH); 126.5 (2CH); 128.7 (2CH); 128.9 (4-CH Ar); 129.4 (2CH); 129.7 (2CH); 133.5 (C); 135.1 (2C); 137.7 (C-6). Найдено,  $m/z$ : 332.0504  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClNO}_2\text{S}$ . Вычислено,  $m/z$ : 332.0507.

**(2R\*,3S\*)-2-(4-Трет-бутилфенил)-3-нитро-6-фенил-3,4-дигидро-2H-тиопиран (9c)**. Выход 74.6 мг (61%), белый порошок, т. пл. 159–161°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 2964 (в  $\text{CH}_3$ ), 1632 (C=C), 1549 (в асимм.  $\text{NO}_2$ ), 1370 (в симм.  $\text{NO}_2$ ), 1338, 752, 703 ( $\delta$   $\text{CH}$   $\text{Ar}$  монозамещение). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.31 (9H, с,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 3.06 (1H, д. т.,  $J = 17.9$ ,  $J = 5.5$ , 4-CH экв.); 3.14 (1H, д. д. д.,  $J = 17.9$ ,  $J = 10.2$ ,  $J = 3.3$ , 4-CH акс.); 4.79 (1H, д.,  $J = 10.2$ , 2-CH); 5.30 (1H, т. д.,  $J = 10.2$ ,  $J = 5.5$ , 3-CH); 6.06 (1H, д. д.,  $J = 5.5$ ,  $J = 3.3$ , 5-CH); 7.29–7.42 (7H, м, H Ar); 7.43–7.52 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 30.8 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 31.8 (4- $\text{CH}_2$ ); 34.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 47.2 (2-CH); 86.2 (3-CH); 115.0 (5-CH); 125.7 (2CH); 126.0 (2CH); 127.6 (2CH); 128.2 (2CH); 128.3 (4-CH Ar); 131.3 (C); 135.0 (C); 137.5 (C-6); 151.7 ( $\text{C}-t\text{-Bu}$ ). Найдено,  $m/z$ : 376.1345  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NNO}_2\text{S}$ . Вычислено,  $m/z$ : 376.1342.

**(2R\*,3S\*)-3-Нитро-6-(пиридин-4-ил)-2-фенил-3,4-дигидро-2H-тиопиран (9d)**. Выход 23.2 мг (23%), белый порошок, т. пл. 146–147°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1624 (C=C), 1594, 1547 (в асимм.  $\text{NO}_2$ ), 1408, 1371 (в симм.  $\text{NO}_2$ ), 744, 696 ( $\delta$   $\text{CH}$   $\text{Ar}$  монозамещение). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.11 (1H, д. т.,  $J = 18.4$ ,  $J = 5.5$ , 4-CH экв.); 3.20 (1H, д. д. д.,  $J = 18.4$ ,  $J = 10.0$ ,

$J = 3.5$ , 4-CH акс.); 4.81 (1H, д.,  $J = 10.0$ , 2-CH); 5.30 (1H, т. д.,  $J = 10.0$ ,  $J = 5.5$ , 3-CH); 6.30 (1H, д. д.,  $J = 5.5$ ,  $J = 3.5$ , 5-CH); 7.38–7.45 (7H, м, H Ar); 8.62 (2H, д.,  $J = 5.3$ , H-2,6 Py). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 31.8 (4- $\text{CH}_2$ ); 47.7 (2-CH); 85.9 (3-CH); 118.4 (5-CH); 120.6 (2CH); 128.3 (2CH); 129.2 (2CH); 129.3 (4-CH Ar); 133.2 (C); 134.5 (C); 145.0 (C-6); 150.2 (2,6-CH Py). Найдено,  $m/z$ : 299.0848  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено,  $m/z$ : 299.0849.

**(2R\*,3S\*)-3-Нитро-2-( $\beta$ -стирил)-6-фенил-3,4-дигидро-2H-тиопиран (10)**. Выход 49.5 мг (45%), белый порошок, т. пл. 138–139°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1621 (C=C), 1552 (в асимм.  $\text{NO}_2$ ), 1491, 1443 ( $\delta$   $\text{CH}_2$ ), 1370 (в симм.  $\text{NO}_2$ ), 966 ( $\text{CH}=\text{CH}$  транс), 746 ( $\delta$   $\text{CH}$   $\text{Ar}$  монозамещение), 688. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.98 (1H, д. т.,  $J = 18.1$ ,  $J = 5.5$ , 4-CH экв.); 3.11 (1H, д. д. д.,  $J = 18.1$ ,  $J = 9.9$ , 3.3, 4-CH акс.); 4.46 (1H, т.,  $J = 9.4$ , 2-CH); 4.98 (1H, т. д.,  $J = 9.9$ ,  $J = 5.5$ , 3-CH); 6.02 (1H, д. д.,  $J = 5.5$ ,  $J = 3.3$ , 5-CH); 6.12 (1H, д. д.,  $J = 15.6$ ,  $J = 9.4$ ,  $\text{CH}=\text{CHPh}$ ); 6.77 (1H, д.,  $J = 15.6$ ,  $\text{CH}=\text{CHPh}$ ); 7.24–7.42 (8H, м, H Ph); 7.44–7.51 (2H, м, H Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 30.1 (4- $\text{CH}_2$ ); 45.9 (2-CH); 85.2 (3-CH); 114.9 (5-CH); 121.4 ( $\text{PhCH}=\text{CH}$ ); 126.1 (2CH); 126.5 (2CH); 128.2 (3CH); 128.3 (3CH); 133.7 (C); 135.1 ( $\text{CCH}=\text{CH}$ ); 136.2 ( $\text{PhCH}=\text{CH}$ ); 137.6 (C-6). Найдено,  $m/z$ : 346.0882  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NNO}_2\text{S}$ . Вычислено,  $m/z$ : 346.0872.

**Получение (2R\*,3S\*)-5-метил-3-нитро-2,6-дифенил-3,4-дигидро-2H-тиопирана (9e)**. К раствору 0.145 г (0.67 ммоль) енаминона **1c** в 3.2 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при перемешивании добавляют 135 мг (0.336 ммоль) реагента Лавессона. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин, затем добавляют 0.125 г (0.67 ммоль)  $\beta$ -нитростирола (**3a**), перемешивают при комнатной температуре в течение 15 мин, добавляют 2 мл  $\text{AcOH}$ , перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч (контроль методом ТСХ), затем растворитель испаряют. Остаток растворяют в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , продукт выделяют колоночной хроматографией на силикагеле, элюент  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Растворитель испаряют, к остатку в атмосфере азота добавляют 2 мл  $n\text{-BuOH}$ , 0.1 мл (0.91 ммоль) бензальдегида и 0.1 г (0.907 ммоль) орто-фенилендиамин. Смесь кипятят в атмосфере азота в течение 2.5 ч, охлаждают до комнатной температуры, выпавший осадок отфильтровывают. Выход 20.9 мг (13%), белый порошок, т. пл. 139.5–141.5°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 2909 (в  $\text{CH}_3$ ), 1636 (C=C), 1550, 1535 (в асимм.  $\text{NO}_2$ ), 1489, 1441 ( $\delta$   $\text{CH}_2$ ), 1374 (в симм.  $\text{NO}_2$ ), 1344, 731, 697 ( $\delta$   $\text{CH}$   $\text{Ar}$  монозамещение). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.78 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.93 (1H, д. д.,  $J = 17.4$ ,  $J = 5.1$ , 4-CH экв.); 3.09 (1H, д. д.,  $J = 17.4$ ,  $J = 10.5$ , 4-CH акс.); 4.82 (1H, д.,  $J = 10.5$ , 2-CH); 5.38 (1H, т. д.,  $J = 10.5$ ,  $J = 5.1$ , 3-CH); 7.32–7.45 (10H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 21.3 ( $\text{CH}_3$ ); 37.3 (4- $\text{CH}_2$ ); 48.7 (2-CH); 87.4 (3-CH); 122.2 (C-5); 127.8 (C); 128.1 (CH); 128.3 (2CH); 128.4 (2CH); 129.0 (3CH); 129.4 (2CH); 134.9 (C); 137.5 (C-6). Найдено,  $m/z$ : 312.1052  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{S}$ . Вычислено,  $m/z$ : 312.1053.

**Рентгеноструктурное исследование соединения 7**. Монокристаллы соединения **7** выращены из раствора в  $\text{Me}_2\text{CO}$  путем его медленного испарения. Рентгено-

структурное исследование монокристаллов проведено на дифрактометре SuperNova, Single source at offset/far, HyPix3000. Используя пакет программ Olex2,<sup>18</sup> структура была расшифрована прямым методом в программе SHELXS<sup>19</sup> и уточнена МНК в программе SHELXL.<sup>20</sup> Основные кристаллографические данные соединения **7** представлены в файле сопроводительных материалов. Полный набор рентгеноструктурных параметров депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2310879).

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C и масс-спектры высокого разрешения соединений **1c**, **5a–d**, **7**, **9a–e**, **10**, а также спектры <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C HSQC и <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C HMBC соединений **7**, **10** и данные PCA соединения **7**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Анализ синтезированных соединений выполнен с использованием ресурсных центров Санкт-Петербургского государственного университета "Магнитно-резонансные методы исследования", "Рентгенодифракционные методы исследования" и "Методы анализа состава вещества".

#### Список литературы

- (a) Laxmikeshav, K.; Kumari, P.; Shankaraiah, N. *Med. Res. Rev.* **2022**, *42*, 513. (b) Pathania, S.; Narang, R. K.; Rawal, R. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *180*, 486.
- Kassab, N.; Abdallah, S.; Ead, H. A. R.; Zaki, D. Z. *Naturforsch., B: J. Chem. Sci.* **1976**, *31*, 376.
- (a) Clark, A. H.; McCorvy, J. D.; Watts, V. J.; Nichols, D. E. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 5420. (b) Cueva, J. P.; Chemel, B. R.; Juncosa, J. I., Jr.; Lill, M. A.; Watts, V. J.; Nichols, D. E. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *48*, 97.
- Weißenfels, M.; Pulst, M.; Greif, D. *J. Prakt. Chem./Chem.-Ztg.* **1992**, *334*, 147.
- (a) Singh, S.; Samanta, S. *Chin. J. Chem.* **2015**, *33*, 1244. (b) Le, T. T. H.; Youhei, C.; Le, Q. H.; Nguyen, T. B.; Mac, D. H. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 6355.
- (a) Luo, N.; Fang, X.; Su, M.; Zhang, X.; Li, D.; Li, H.; Li, S.; Zhao, Z. *Chin. J. Chem.* **2021**, *39*, 115. (b) Li, J.; Zhao, W.; Zhao, Z.; Li, D.; Fang, X. CN Patent 110372663A.
- (a) Baruah, P. D.; Mukherjee, S.; Mahajan, M. P. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1951. (b) Dietrich, U.; Feindt, A.; Pulst, M.; Weißenfels, M.; Greif, D.; Cao, W. *J. Prakt. Chem./Chem.-Ztg.* **1994**, *336*, 434. (c) Bogdanowicz-Szwed, K.; Budzowski, A. *Monatsh. Chem.* **2001**, *132*, 947. (d) Bogdanowicz-Szwed, K.; Budzowski, A. *Z. Naturforsch., B: J. Chem. Sci.* **2002**, *57*, 637.
- Karpov, I. D.; Ovchinnikov, K. L.; Kolobov, A. V. *Russ. Chem. Bull.* **2023**, *72*, 1279.
- Chikashita, H.; Nishida, S.; Miyazaki, M.; Morita, Y.; Itoh, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 737.
- Chikashita, H.; Miyazaki, M.; Itoh, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1987**, 699.
- Bobal, P.; Bobalova, J. *Molecules* **2013**, *18*, 2212.
- Chikashita, H.; Morita, Y.; Itoh, K. *Synth. Commun.* **1985**, *15*, 527.
- Risitano, F.; Grassi, G.; Foti, F.; Bilardo, C. *Heterocycles* **2001**, *55*, 1311.
- Risitano, F.; Grassi, G.; Caruso, F.; Foti, F. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1443.
- (a) Меркулова, Е. А.; Колобов, А. В.; Овчинников, К. Л. Патент РФ 2670977. *Бюл. изобрет.* **2018**, (30). (b) Merkulova, E. A.; Kolobov, A. V.; Ovchinnikov, K. L. *Russ. Chem. Bull.* **2019**, *68*, 606. (c) Merkulova, E. A.; Kolobov, A. V.; Ovchinnikov, K. L.; Khrustalev, V. N.; Nenajdenko, V. G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, *57*, 245. (d) Merkulova, E. A.; Kolobov, A. V.; Ovchinnikov, K. L.; Belyaeva O. A.; Plakhtinskii, V. V.; Nenajdenko, V. G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, *57*, 837.
- Меркулова, Е. А. *Автореф. дисс. канд. хим. наук*; Москва, 2023. [https://www.rudn.ru/storage/media/science\\_dissertation/052186ac-d744-4f18-ae28-e9eb3aa077bd/merkulova\\_avtoreferat\\_final3.pdf](https://www.rudn.ru/storage/media/science_dissertation/052186ac-d744-4f18-ae28-e9eb3aa077bd/merkulova_avtoreferat_final3.pdf)
- Cava, M. P.; Levinson, M. I. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5061.
- Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, *42*, 339.
- Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Adv.* **2008**, *A64*, 112.
- Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, *C71*, 3.