

Конкурсна робота «Новий метод синтезу 3,4- і 3,6-дигідро-2Н-тіопіран-1,1-діоксидів»

ЗМІСТ

Вступ.....	3
1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД.....	4
1.1. Хімічні властивості β -кетосульфонів	4
1.2. Мультикомпонентні реакції β -кетосульфонів	4
1.3. Біологічні властивості β -кетосульфонів.....	10
2. ОБГОВОРЕННЯ.....	11
3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	11
4. ВИСНОВКИ	15
5. ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ.....	16
6. ДОДАДКИ	18

Вступ

Сульфони належать до відомого класу органічних сірковмісних сполук, які знайшли різноманітне застосування в органічному синтезі. Серед інших похідних сульфонів, особлива увага синтетиків звертається на сульфони, що містять функціональну групу. Зокрема, 2-оксо-сульфони (β -кетосульфони), які мають карбонільну групу в β -положенні до сульфонільної групи є універсальними синтетичними інтермедіатами, які використовують для приготування різноманітних класів органічних сполук [1]. Через перетворення β -кетосульфонового фрагменту, як структурного елементу цільового субстрата, часто здійснюється синтез натуральних продуктів. Крім того, деякі похідні β -кетосульфонів, як відомо, мають біологічну активність. З іншого боку, будучи активними метиленовими субстратами, β -кетосульфони часто використовуються як моделі для вивчення фундаментальних аспектів реакційної здатності. Хімія β -кетосульфонів досягла суттєвого піку інтересу в останні десятиліття і нині являє собою цілу галузь сіркоорганічної хімії. На відміну від циклічних кетосульфонів, приготування і синтетичне використання, яких, розглядаються в гляндовій статті [2] методи синтезу та хімічних властивостей ациклічних β -кетосульфонів ще не були систематизовані в літературі. Метою цього огляду було охопити літературні дані, які стосуються хімічних властивостей β -кетосульфонів, що несуть алкіл, арил або гетеро групи в карбонільному або сульфонільному фрагменті, в яких функціональні групи CO і SO₂ відокремлені незаміщеною CH₂ групою. У цьому огляді розглядаються хімічні властивості β -кетосульфонів, які з'явилися в літературі в основному протягом останніх 20 років. Їх хімічні властивості класифікуються за реакціями на двох ключових реакційних центрах - метиленова група і карбонільна група - разом з розглядом синтетичних процедур, що включають усунення сульфонільної групи і деяких інших реакцій. У багатьох випадках, подальше синтетичне застосування продуктів, отриманих з реакцій β -кетосульфонів також враховуються і зображується на схемах, роблячи наголос на β -кетосульфонах як напівпродуктах, що використовуються в різних перетвореннях.

1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

1.1. Хімічні властивості β -кетосульфонів

Синтетична корисність β -кетосульфонів визначається наявністю двох реакційних центрів - карбонільної групи і метиленової групи. У зв'язку з цим, β -кетосульфони можна розглядати як аналоги β -дикарбонільних сполук, що несуть сульфонільну групу замість кето- або карбоксигрупи. З іншого боку, доступна сульфонільна група збільшує синтетичну різносторонність β -кетосульфонів, маючи на увазі можливість її подальшого усунення за допомогою методів десульфонування. Із-за присутності двох реакційноздатних фрагментів, реакції β -кетосульфонів можуть протікати або по метиленовій групі, або по карбонільній групі або об'єднуючи обидві функціональності одночасно. У цьому розділі, різні методи класифікуються залежно від функціональності β -кетосульфона, що бере участь в перетворенні, а також від типу реагенту і продуктів, що утворюються. Реакції, які передбачають участь інших реакційних центрів на відстані від карбонільних або метиленових фрагментів β -кетосульфового субстрата, які в головних випадках представляються реакціями β -кетогетерилсульфонів на гетероциклічному фрагменті в сульфонільній групі, нехтують.

1.2. Мультикомпонентні реакції β -кетосульфонів

Мультикомпонентний синтез широко вивчений для β -дикарбонільних сполук [3] та було знайдено, що вони можуть бути надзвичайно корисними для швидкого отримання потенційно біологічно активних гетероциклічних сполук. β -кетосульфони також використовуються як сульфоніл-вмісні замісники у ряді мультикомпонентних реакцій.

Фенілсульфонілацетофенони реагують із сумішшю сірки та малононітрилу в присутності основи (реакція Гевальда) з утворенням відповідних похідних тіофену (схема 1) [4].

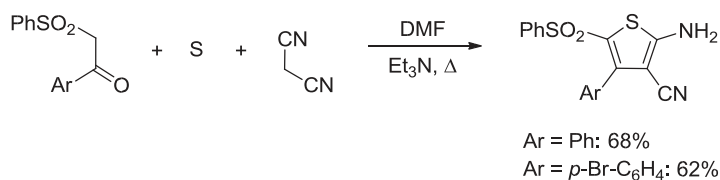


Схема 1. Синтез тіофенів реакцією Гевальда з β-кетосульфонами.

β-кетосульфони були випробувані як субстрати у трикомпонентній реакції Біджинеллі, що забезпечує легкий шлях до дигідропіримідинонів. Тим не менш, було повідомлено, що спроби піддати фенілсульфоніл ацетофенон, бензальдегід та сечовину кислотокаталітичній реакції Біджинеллі для отримання піримідинового каркасу не вдалося [5]. β-кетосульфони, що містять фторалкільну групу ($R_F = (CF_2)_4Cl$) в сульфонільному фрагменті у конденсації з бензальдегідом та сечовиною за умовами реакції Біджинеллі несподівано дає тетразаміщену похідну 2,3-дигідрофурану, що формується через продукт нормальної конденсації Кневенагеля на стадії отримання бажаного поліфторалканзаміщеного дигідропіримідону Біджинеллі (схема 2)[6].

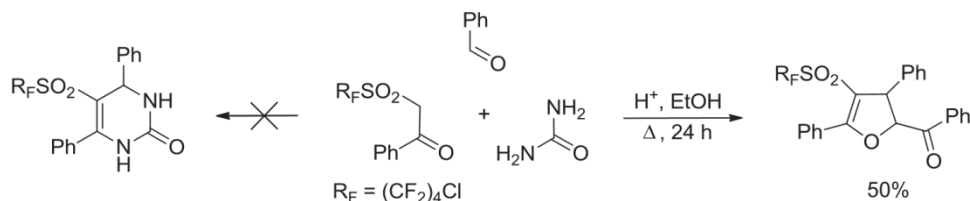


Схема 2. Утворення 2,3-дигідрофуранового похідного реакцією Біджинеллі β-кетосульфону, що містить фторалкільну групу в сульфонільному фрагменті.

З використанням мікрохвиль трикомпонентна реакція циклоконденсації метилсульфонілацетону, ароматичного альдегіду та сечовини дає незвичайні дигідропіридини Ганча замість очікуваних продуктів Біджинеллі (схема 3). Очікувані в реакції дигідропіридини були отримані після усунення аміаку з сечовини з подальшою участю метильної групи у якості СН-кислоти замість більш активної метиленової. Однак, виходи в цих реакціях були незначними, а точний механізм даного перетворення встановлений не був [7].

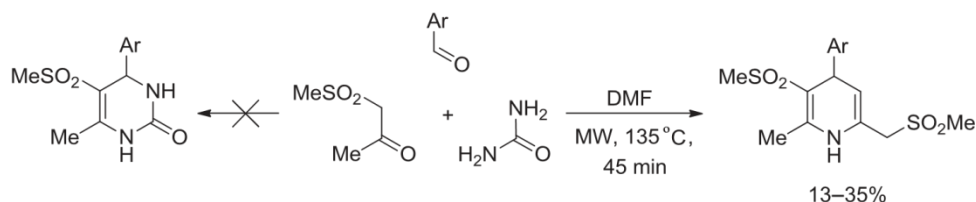


Схема 3. Утворення дигідропіридинів Ганча за реакцією Біджинеллі з використанням мікрохвиль.

В той же час, мультикомпонентна конденсація типу Біджинеллі метилсульфонілацетону (або α -метилсульфонілацетофенону) з ароматичним альдегідом та аміноазолами (2-амінобензімідазол, 3-аміно-1,2,4-триазол) замість сечовини під впливом мікрохвильового випромінювання у DMF призводить до 5,8-дигідроімідазо[1,2-*a*]піримідинів та 4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів, відповідно (схема 4) [7].

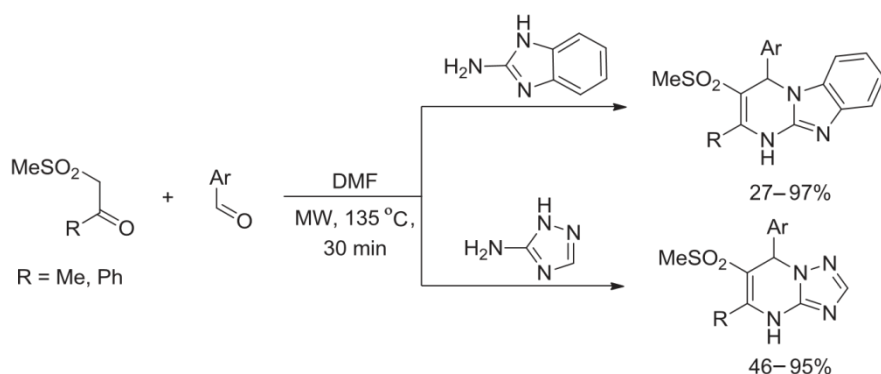


Схема 4. Конденсація типу Біджинеллі β -кетосульфонів з арил альдегідами та аміноазолами.

Трикомпонентна конденсація фенілсульфонілацетофенону, арил альдегідів та ацетату амонію була знайдена як спосіб отримання ациклічних 3-арил-3-арилметиламіно-1-феніл-2-фенілсульфонілпропан-1-онів [8], однак раніше було виявлено, що у цій реакції були отримані похідні 3,4-дигідро-2*H*-1,3-оксазіну за використання 1-феніл-2-фенілсульфоніл-етан-1-ону [9] (схема 5).

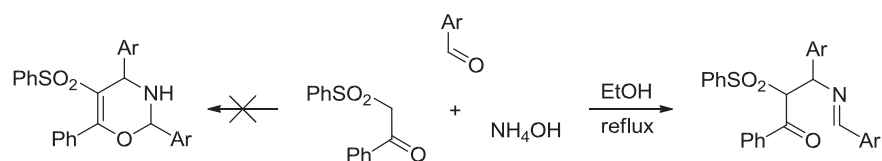


Схема 5. Трикомпонентна конденсація β -кетосульфонів, арил альдегідів та ацетату амонію.

Трикомпонентна реакція похідних 1-арил-2-(фенілсульфоніл)етанону з відповідним гетероциклічним аміном (5-аміно піразоли, 2-аміно бензімідазол, 3-аміно-1,2,4-тріазол) та триетилортоформіатом – простий шлях до піразоло[1,5-*a*]піримідинових, триазоло[1,5-*a*]піримідинових та піримідино[1,2-*a*]бензімідазольних кільцевих систем (схема 6). Отримані сульфоніл вмісні конденсовані гетероциклічні сполуки оцінюють як інгібітори Auroга-А кінази та анти агентів пухлин кишечника [10].

Трикомпонентна конденсація 2-(трифторметилсульфоніл)-1-фенілестанону з 1,2-диметил-1*H*-індолом та параформальдегідом в присутності оцтової кислоти призводить до утворення відповідного заміщеного індолу (схема 7) [11]. послідовність реакції включає конденсацію Кневенагеля β-кетосульфону з параформальдегідом, що супроводжується захватом вінілового продукту з 1,2-диметил-1*H*-індолом за типом реакції Міхаеля.

В якості представника α-заміщених кетонів, β-кетосульфони піддавалися мультикомпонентним реакціям Пассеріні та Югі з ізонітрильною основою, що призвели до відповідних продуктів ациклічної конденсації (схема 8) [12].

З допомогою тетрахлориду титану в реакції Пассеріні (пара-фторфеніл)сульфоніл ацетон реагує з 4-ціано-3-(трифторметил)феніл ізоціанідом з утворенням (*R,S*)-“бікалутаміда” – відомого комерційного протиракового препарату (схема 9). На першому етапі ізоціанід додається до $TiCl_4$ для отримання ініційованого аддукту, що супроводжується додаванням карбонільної компоненти та утворенням рацемічного продукту з чистотою 68% [13].

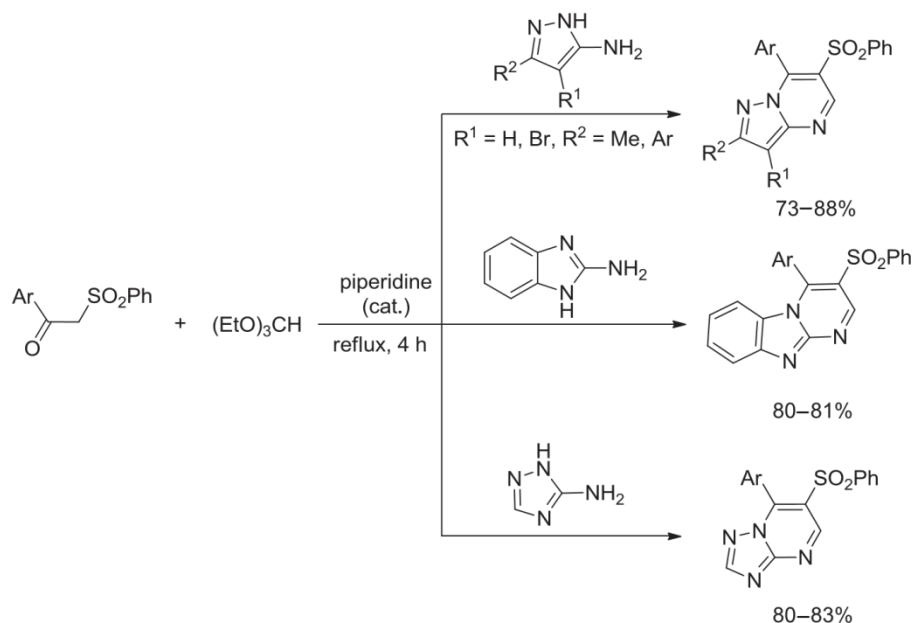


Схема 6. Трикомпонентна реакція β -кетосульфонів з аміноазолами та триетилортоформіатом.

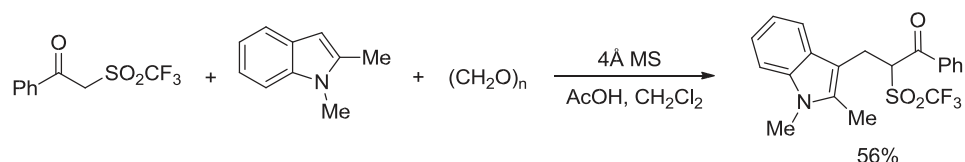


Схема 7. Трикомпонентна конденсація 2-(трифторметилсульфоніл)-1-фенілестанону з 1,2-диметил-1*H*-індолом та параформальдегідом.

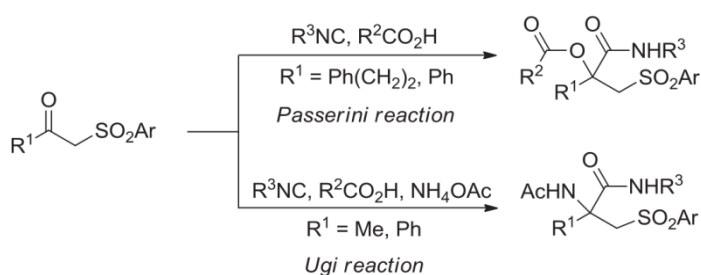


Схема 8. β -кетосульфони в мультикомпонентних реакціях Пассеріні та Югі з ізонітрильною основою.

Трикомпонентна реакція β -кетосульфонів, формаліну та тіолу або тіофенолу у воді за відсутності каталізатора призводить до утворення тіоестерів типу Манніка з хорошими виходами (схема 10). Конденсація проходить через ряд стадій, що включають реакцію Кневенагеля між β -кетосульфоном та формальдегідом, яка забезпечує утворення α -метилена β -кетосульфону та додавання тіолу за Міхаелем в якості проміжної стадії.

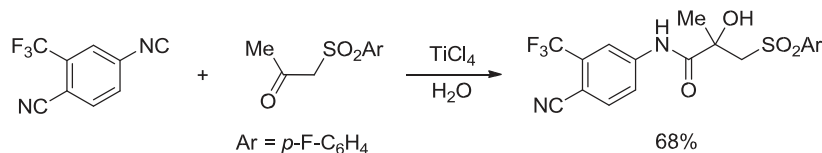


Схема 9. Синтез (*R,S*)-“бікалутаміда” реакцією Пассеріні з пара-фторфенілсульфоніл ацетону.

Ця реакція була знайдена, щоб бути суміщеною з синтезом β-кетосульфонів з бензенсульфанатів та α-бромкетонів (схема 10) [14].

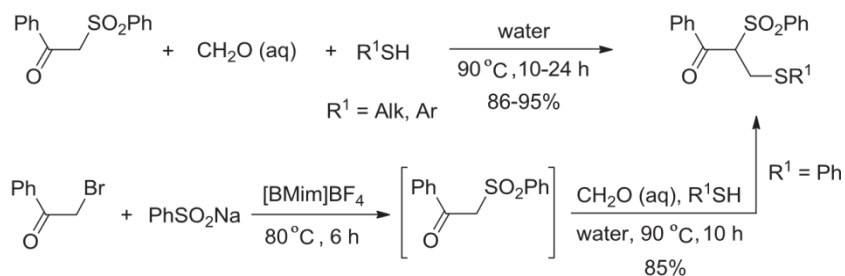


Схема 10. Мультикомпонентні реакції β-кетосульфонів, формаліну та меркаптанів.

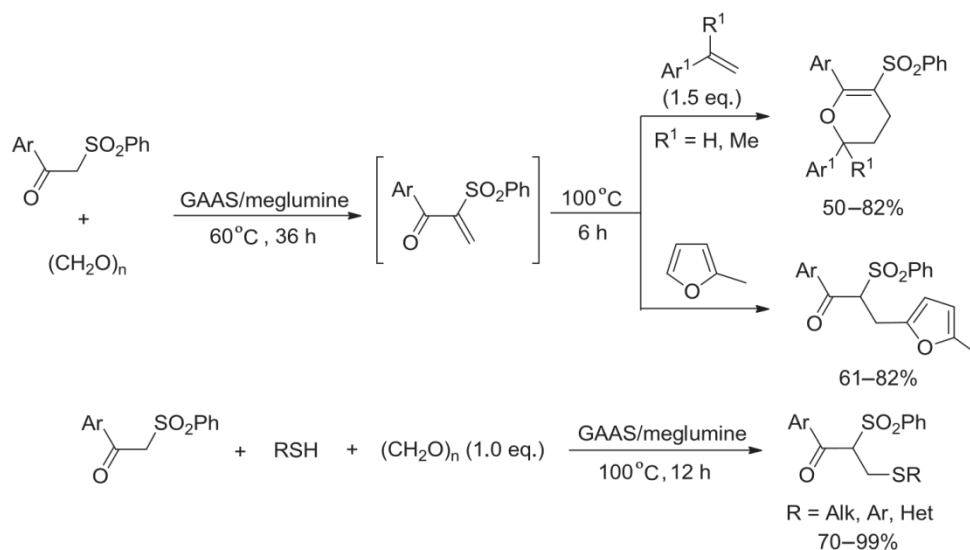


Схема 11. Трикомпонентна реакція β-кетосульфонів з формальдегідом в меглуміновій/GAAS біо-основній системі розчинника.

Біо-основна система розчинника меглуміну/GAAS має переваги в гідроксиметилюванні β-кетосульфонів з формальдегідом. Було відкрито ряд мультикомпонентних реакцій β-кетосульфонів з формальдегідом (схема 11)[15]. Отримані α-метилен β-кетосульфони були захоплені стиrolами за реакцією Дільса-Альдера з утворенням піранів, в той час як додавання Міхаеля до

2-метил фурану призводить до відповідного аддукту Міхаеля як однієї із стадій мультикомпонентної реакції. Реакції проміжних α -метилен β -кетосульфонів з тіолами в одну стадію дають продукти алкілювання за Фріделем-Крафтсом.

Отже, двостадійна чотирикомпонентна реакція α -бромкетонів, бензенсульфанату натрію, тіофенолу та формальдегіду також була проведена (схема 12)[15].

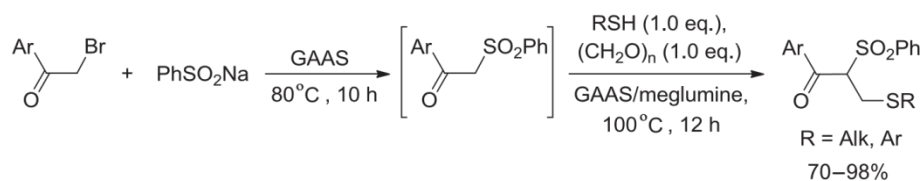


Схема 12. Чотирикомпонентна реакція α -бромкетонів, бензенсульфанату натрію, тіофенолу та формальдегіду.

1.3. Біологічні властивості β -кетосульфонів

β -кетосульфони проявляють кілька типів біологічної активності. α -сульфоніл кетони, що мають арильні групи в карбонільних та сульфонільних фрагментах є потужними селективними інгібіторами 11β -гідроксистероїддегідрогенази типу 1 (11β -HSD1). SAR вивчає ряд сульфоніл вмісних кетонів. Показано, що кето- та сульфонілові залишки є важливими елементами фармакофору. Заміна кето- або сульфонілової групи призводить або до зниження активності, або до неактивних сполук[16]. Деякі β -кетосульфони виявляють антибактеріальну активність [17]. Окремі β -кетосульфони виявляють фунгіцидну активність [18].

2. ОБГОВОРЕННЯ

Поставлена мета досягається чотирьохстадійним перетворенням (схема 3) 3,4- і 3,6-дигідро-2*H*-тіопіран-1,1-діоксидів **1** та **2** виходячи з дигідро-2*H*-тіопіран-3(4*H*)-ону **8**. Згідно способу спочатку проводять окиснення гідроген пероксидом, потім **11** відновлюють кетогрупу борогідридом натрію з наступним мезилуванням **12** і відщепленням метан-сульфоїкислоти **13** (в середньому виходи на кожній стадії від 90%) в основних умовах, що приводить до цільових продуктів **1**, **2**. Важливим уточненням є те, що сила основ грає ключову роль у регіохімії елімінування метансульфоїкислоти.

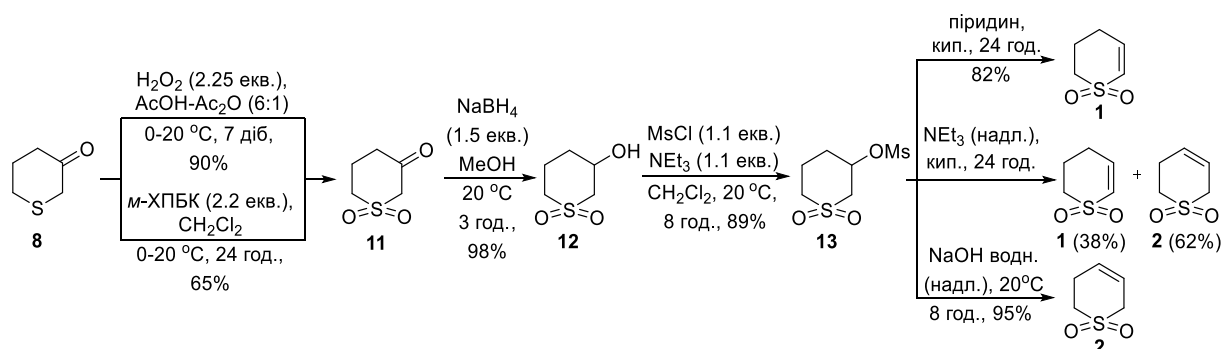


Схема 13. Новий метод синтезу 3,4- і 3,6-дигідро-2*H*-тіопіран-1,1-діоксидів **1**, **2**

3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Стадія 1. Дигідро-2*H*-тіопіран-3(4*H*)-он-1,1-діоксид **11.** До розчину 71.30 г (0.614 моль) дигідро-2*H*-тіопіран-3(4*H*)-ону **8** в 250 мл суміші оцтової кислоти та оцтового ангідриду (6:1) при охолодженні в льодяній бані повільно додавали по краплях 156.41 г (1.380 моль) 30%-го водного розчину гідроген пероксиду протягом 6 годин. Під час додавання слідкували щоб температура реакційної маси не перевищувала 20°C! Реакційну масу продовжували перемішувати в льодяній бані 1 добу, а потім при 18-22 °C протягом ще 6 дів. Розчинник видаляли у вакуумі (температура бані не вище 30°C!) до густої прозорої маси, продукт очищували перекристалізацією із етанолу при переохолодженні розчину до мінус 30°C. Вихід продукту 81.90 г (90%), т.пл. 140-142°C, R_f (етилацетат : гексан, 1:1) 0.21. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 400 МГц), δ , м.ч.: 2.00 м (2*H*, H^5), 2.54 м (2*H*, H^4), 3.44 м (2*H*, H^6), 4.28 с (2*H*, H^2). Спектр ЯМР ^{13}C

(DMSO- d_6 , 100 МГц), δ , м.ч.: 26.11 (C^5), 46.87 (C^4), 57.09 (C^6), 76.51 (C^2), 221.03 ($C=O$). Фізико-хімічні властивості та параметри ЯМР і ІЧ спектрів, особливості кристалічної будови (метод РСТА) кетосульфону **11** описано в [8].

Стадія 2. 3-Гідрокситетрагідро-2H-тіопіран-1,1-діоксид 12. До суміші 40.10 г (0.271 моль) кетосульфону **11** в 700 мл метанолу при перемішуванні і охолодженні в льодяній бані порційно додавали 15.36 г (0.406 моль) борогідриду натрію протягом 1 години (реакція сильно екзотермічна!). Далі перемішували реакційну масу протягом 2 годин при 20°C, упарювали у вакуумі до сухого залишку, додавали 150 мл насиченого водного розчину натрій гідрокарбонату (продукт розчинний у воді!) та 250 мл етилацетату, після інтенсивного струшування шари розділяли, водний шар додатково екстрагували етилацетатом (4×250 мл). Об'єднаний органічний шар висушували сульфатом натрію, розчинник видаляли у вакуумі до сухого залишку. Вихід продукту 39.89 г (98%), т.пл. 85-88°C (82-86°C [9]), R_f (етилацетат) 0.50. Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6 , 500 МГц), δ , м.ч.: 1.38 м (1H, H^{4a}), 1.65 д.д (1H, H^{4b} , J 25.6, 12.9 Гц), 1.90 д (1H, H^{5a} , J 12.9 Гц), 1.98 м (1H, H^{5b}), 2.86-3.05 м (3H, $H^{6a,b,2a}$), 3.17 д (1H, H^{2b} , J 13.1 Гц), 3.80 д (1H, H^3 , J 4.4 Гц), 5.34 д (1H, OH, J 4.4 Гц). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, 500 МГц), δ , м.ч.: 1.71 м (1H, H^{4a}), 1.90 м (1H, H^{4b}), 2.05 м (1H, H^{5a}), 2.28 м (1H, H^{5b}), 2.82 д (1H, H^{6a} , J 6.8 Гц), 2.92-3.06 м (3H, OH+ $H^{6b,2a}$), 3.30 д (1H, H^{2b} , J 8.9 Гц), 4.30 м (1H, H^3). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 125 МГц), δ , м.ч.: 19.32 (C^5), 32.37 (C^4), 50.73 (C^6), 57.89 (C^2), 66.53 (C^3).

Стадія 3. 1,1-Діоксидотетрагідро-2H-тіопіран-3-іл метансульфонат 13. До розчину 39.80 г (0.265 моль) 3-гідрокситіопірандіоксиду **12** в 400 мл сухого хлористого метилену при 0°C додавали 29.50 г (0.291 моль) триетиламіну та 33.40 г (0.291 моль) мезилхлориду. Реакційну суміш перемішували 8 год. при кімнатній температурі і далі промивали насиченим водним розчином натрій хлориду (2×100 мл). Органічний шар висушували сульфатом натрію та видаляли розчинник у вакуумі. Вихід продукту 54.10 г (89%), т.пл. 102-103°C, R_f (етилацетат) 0.70. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, 500 МГц), δ , м.ч.: 1.76 м (1H, H^{4a}),

2.05 м (1H, H^{4b}), 2.25 м (1H, H^{5a}), 2.32 д (1H, H^{5b}, ²J_{5a,5b} 8.0 Гц), 2.92 м (1H, H^{6a}), 3.05 м (1H, H^{6b}), 3.08 с (3H, CH₃), 3.18 м (1H, H^{2a}), 3.54 д (1H, H^{2b}, ²J_{2a,2b} 13.6 Гц), 5.05 м (1H, H³). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 125 МГц), δ, м.ч.: 19.21 (C⁵), 31.11 (C⁴), 38.87 (CH₃), 50.68 (C⁶), 56.42 (C²), 74.24 (C³).

Стадія 4а. 3,4-Дигідро-2H-тіопіран-1,1-діоксид 1. До 27.00 г (0.118 моль) мезилату **13** додавали 100 мл сухого піридину. Реакційну масу перемішували при температурі 120°C на масляній бані протягом 24 годин. Після охолодження до реакційної маси додавали 200 мл води та повільно при охолодженні у льодяній бані ~95 мл концентрованої хлоридної кислоти до кислої реакції (pH~2). Продукт екстрагували хлористим метиленом (4×200 мл). Водний шар насичували кристалічним натрій хлоридом та екстрагували продукт етилацетатом (3×100 мл). Об'єднаний органічний шар висушували сульфатом натрію і концентрували у вакуумі до маслоподібного залишку, який переганяли у вакуумі при температурі 123-126°C (1.5 мм.рт.ст.). Вихід продукту 12.80 г (82%, чистота за ГРХ 89.3%). Продукт далі очищали перекристалізацією із 400 мл суміші гептан-етилацетат (3:1) при переохолодженні розчину до мінус 30°C. Вихід очищеного продукту 11.03 г (прозорі довгі голки), т.пл. 46-46.5°C (чистота за ГРХ 98.0%), R_f (етилацетат : гексан, 1:1) 0.21. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц), δ, м.ч.: 2.33 м (4H, H^{4,5}), 3.17 м (2H, H⁶), 6.38 д (1H, H³, ³J_{2,3} 11.2 Гц), 6.43 д (1H, H², ³J_{2,3} 11.2 Гц).

Стадія 4б. 3,6-Дигідро-2H-тіопіран-1,1-діоксид 2. До 27.00 г (0.118 моль) мезилату **13** додавали 200 мл 5%-го водного розчину гідроксиду натрію. Реакційну масу перемішували при температурі 20°C протягом 8 годин. Продукт екстрагували хлористим метиленом (4×200 мл). Органічний шар висушували сульфатом натрію і концентрували у вакуумі до маслоподібного залишку, який перекристалізовували з метилтретбутилового етеру. Вихід продукту 14.81 г (95%, чистота за ГРХ 94.5%), R_f (етилацетат : гексан, 1:1) 0.29, т.пл. 67-69°C (68-72°C(циклогексан)**[6]**). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц), δ, м.ч.: 2.77

м (2H, H⁵), 3.08 м (2H, H⁶), 3.63 с (2H, H²), 5.65 д (1H, H⁴, ³J_{3,4} 10.7 Гц), 5.88 д (1H, H³, ³J_{3,4} 10.7 Гц).

Спектри ЯМР ¹H та ¹³C вимірювали на радіоспектрометрах Bruker (робочі частоти генератора 400 та 500 МГц) для розчинів сполук у дейтерохлороформі та дейтеродиметилсульфоксиді. Проходження реакцій та чистоту синтезованих сполук контролювали методом ТШХ на пластинах Silufol UV-254 в етилацетаті та його сумішах із гексаном, проявник – розчин марганцевокислого калію.

4. ВИСНОВКИ

1) Розроблено новий чотирьохстадійний метод синтезу 3,4- і 3,6-дигідро-2*H*-тіопіран-1,1-діоксидів виходячи з дигідро-2*H*-тіопіран-3(4*H*)-ону.

2) У порівнянні з відомими способами, наш метод є простішим, включає більш дешеві та доступні реагенти і приводить до цільових сульфонів з загальними виходами 64% та 74% відповідно.

3) Запропонований спосіб розширяє можливості синтетичних підходів до аналогічних функціоналізованих циклічних сульфонів.

5. ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Simpkins N.S. Sulfones in organic synthesis / N.S. Simpkins // *Tetrahedron Org. Chem.* – 1993. – Vol.10. – P.60-61.
2. Synthesis and chemical properties of cyclic β -keto sulfones. / O. O. Shyshkina, K. S. Popov, O. O. Gordivska // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2011. – Vol.47, №8. – P. 923–945.
3. Yang J. Multicomponent reactions of β -ketosulfones and formaldehyde in a bio-based binary mixture solvent system composed of meglumine and gluconic acid aqueous solution / J. Yang, H. Li, M. Li, J. Peng, Y. Gu // *Adv Synth Catal.* – 2012. – Vol.354, №4. – P.688–700.
4. Simon C. Utilisation of 1,3-dicarbonyl derivatives in multicomponent reactions / C. Simon, T. Constantieux, J. Rodriguez // *Eur. J. Org. Chem.* – 2004. – P.4957–4980.
5. Sherif S. Syntheses with heterocyclic β -enaminonitriles: an expeditious synthetic approach to polyfunctionally substituted 5-phenylsulfonylthiophenes and their fused derivatives / S. Sherif, A. Hussein // *Monatsh Chem.* – 1997. – Vol.128. – P.687–696.
6. Abelman MM. Cyclic ketones and substituted α -keto acids as alternative substrates for novel Biginelli-like scaffold syntheses / MM. Abelman, SC. Smith, DR. James // *Tetrahedron Lett.* – 2003. – Vol.44, №24. – P.4559–4562.
7. Gladkov ES. Multicomponent cyclocondensations of β -Ketosulfones with aldehydes and aminoazole building blocks / ES. Gladkov, VA. Chebanov, SM Desenko, OV. Shishkin, SV Shishkina, D. Dallinger, CO. Kappe // *Heterocycles.* – 2007. – Vol.73. – P.469–480.
8. Brian T. The reaction of aldehydes and ammonium acetate with some acetonyl and phenacyl derivatives: a correction / T. Brian // *Synthesis.* – 1993. – P.755–757.
9. Pandiarajan K. One step synthesis of 3,4-dihydro-2H-1,3-oxazines / K. Pandiarajan, JCN Benny // *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* – 1992. – Vol.1. – P.2055–2056.

10. Shaaban MR. Single step synthesis of new fused pyrimidine derivatives and their evaluation as potent Aurora-A kinase inhibitors / MR. Shaaban, TS. Saleh, AS. Mayhoub, AM. Farag // *Eur. J. Med. Chem.*-2011.-Vol.46, №9.- P.3690–3695.
11. Pang W. Unexpected formation of fluorine-containing tetrahydrocarbazole during the reaction of indole, paraformaldehyde, and fluorine-containing β -ketoesters / W. Pang, Y. Xin, S. Zhu, H. Jiang, S. Zhu // *Tetrahedron*. – 2011. - Vol.67, №34.- P.6334–6339.
12. Fan L. Studies on the chemistry and reactivity of α -substituted ketones in isonitrile-based multicomponent reactions / L. Fan, AM. Adams, JG. Polisar, B. Ganem // *J. Org. Chem.*-2008.-Vol.73, №24.- P.9720–9726.
13. Kalinski C. Multicomponent reactions as a powerful tool for generic drug synthesis / C. Kalinski, H. Lemoine, J. Schmidt, C. Burdack, J. Kolb, M. Umkehrer // *Synthesis*.-2008.- P.4007–4011.
14. Du Y. Three-component reaction of β -ketosulfone, formaldehyde, and thiol or thiophenol in water / Y. Du, F. Tian, L. Han, N. Zhu // *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem.*-2012.-Vol.187.- P.1011–1016.
15. Wolf WM. The fungicidal activity of β -keto sulfones. Molecular conformation of α -phenylhydrazono- β ketosulfones as determined by an X-ray analysis / WM. Wolf // *J. Mol. Struct.*-1999.-Vol.474, №2.- P.113–124.
16. Xiang J. β -Keto sulfones as inhibitors of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type I and the mechanism of action / J. Xiang, M. Ipek, V. Suri, M. Tam, Y. Xing, N. Huang, Y. Zhang // *Bioorg. Med. Chem.*-2007.-Vol.15, №13.- P.4396–4405.
17. Xing C. Unexpected formation of tetrasubstituted 2,3-dihydrofurans from the reactions of β -keto polyfluoroalkanesulfones with aldehydes / C. Xing, S. Zhu // *J. Org. Chem.*-2004.-Vol.69, №19.- P.6486–6488.
18. Curti C. Rapid synthesis of sulfone derivatives as potential anti-infectious agents / C. Curti, M. Laget, AO. Carle, A. Gellis, P. Vanelle // *Eur. J. Med. Chem.*-2007.-Vol.42, №6.- P.880–884.

6. ДОДАДКИ

SYNTHETIC COMMUNICATIONS®
2018, VOL. 48, NO. 17, 2198–2205
<https://doi.org/10.1080/00397911.2018.1486427>



Multigram scale synthesis of 3,4- and 3,6-dihydro-2H-thiopyran 1,1-dioxides and features of their NMR spectral behavior

шифр «Тіопіран»

ABSTRACT

A new four-step synthesis of 3,4- and 3,6-dihydro-2H-thiopyran-1,1-dioxides from dihydro-2H-thiopyran-3(4H)-one is reported. The title compounds are synthesized starting with oxidation of the ketone with a 30% aqueous solution of hydrogen peroxide in a mixture of AcOH-Ac₂O. The keto group is then reduced by sodium borohydride followed by mesylation and elimination of methanesulfonic acid under basic conditions (pyridine for 3,4-isomer and aqueous NaOH for 3,6-isomer). This sequence is simpler, than previously known methods, uses cheaper and more readily available reagents, and leads to 2H-thiopyran-1,1-dioxides on multigram scale with 64% and 74% total yields, respectively. The structure and purity of the compounds were confirmed by 2D NMR and GCMS methods. The proposed method expands the means to access functionalized cyclic sulfones as building blocks in the synthesis of combinatorial libraries of new biologically active compounds.

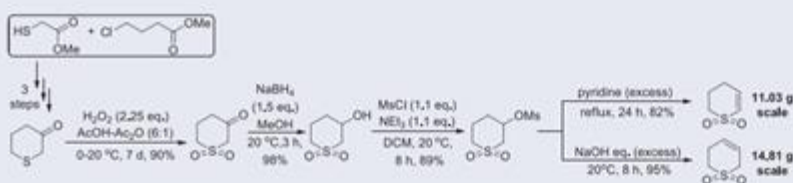
ARTICLE HISTORY

Received 19 May 2018

KEYWORDS

2D NMR; cyclic sulfones; oxidation; reduction; thiopyrans

GRAPHICAL ABSTRACT



Introduction

The cyclic sulfone motif is present in a large number of bioactive molecules and found broad application in organic synthesis.^[1–4] The aim of this paper is the development of more practical method for the synthesis of 3,4- and 3,6-dihydro-2H-thiopyran-1,1-dioxides **1** and **2**, which can be used as building blocks for the synthesis of plant growth regulators, herbicides, pesticides, pharmaceutical products, and drug-like compounds.



МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) UA

(11) 128474

(13) U

(51) МПК

C07D 335/02 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

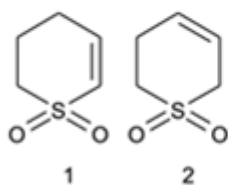
(21) Номер заявки: **u 2018 00280**
 (22) Дата подання заявки: **10.01.2018**
 (24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **25.09.2018**
 (46) Публікація відомостей про видачу патенту: **25.09.2018, Бюл.№ 18**

шифр «Тіопіран»

(54) СПОСІБ СИНТЕЗУ 3,4- І 3,6-ДИГІДРО-2Н-ТІОПІРАН-1,1-ДІОКСИДІВ

(57) Реферат:

Спосіб синтезу 3,4- і 3,6-дигідро-2Н-тіопіран-1,1-діоксидів 1 та 2, загальної формули $C_5H_8O_2S$



проводять у чотири стадії виходячи з дигідро-2Н-тіопіран-3(4Н)-ону. Спочатку проводять окиснення гідроген пероксидом, потім відновлюють кетогрупу борогідридом натрію з наступним мезилуванням і відщепленням метансульфокислоти в основних умовах.

UA 128474 U

XVI всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії, Дніпро, 21-24 травня 2018 р.

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ОЛЕСЯ ГОНЧАРА**

**Інститут органічної хімії
НАН України**

Шифр "Тіопіран"

XVI ВСЕУКРАЇНСЬКА КОНФЕРЕНЦІЯ
молодих вчених та студентів
з актуальних питань сучасної хімії

*До 100-річчя Дніпровського національного університету
імені Олеса Гончара*



МАТЕРІАЛИ КОНФЕРЕНЦІЇ

Дніпро
21-24 травня 2018 р.

НОВИЙ МЕТОД СИНТЕЗУ 3,4- І 3,6-ДИГІДРО-2Н-ТІОПІРАН-1,1-ДІОКСИДІВ

Шифр "Тіопіран"

Метою роботи є розробка нового способу синтезу 3,4- і 3,6-дигідро-2Н-тіопіран-1,1-діоксидів **1** і **2**. На сьогодні серед речовин, що включають дигідро-2Н-тіопіран-1,1-діоксидний фрагмент, є такі відомі лікарські засоби, як антиглаукомний препарат Дорзоламід **3** та діуретик Метікран **4** [1]. У стадії розробки знаходяться протизапальний та противірусний препарати **5**, **6** [2, 3], а також потенційний активатор калієвих каналів **7** (схема 1) [4].

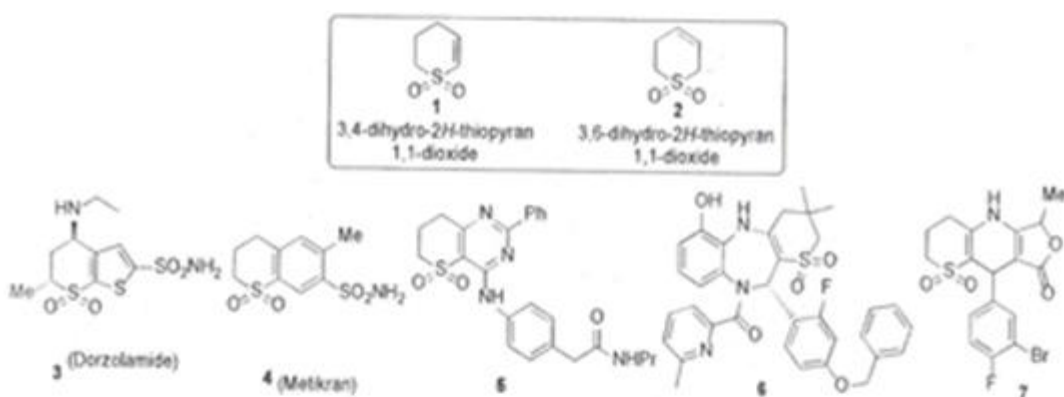


Схема 1. Структури 3,4- і 3,6-дигідро-2Н-тіопіран-1,1-діоксидів **1**, **2** та деякі біологічно важливі сполуки **3-7** з тіопірановим фрагментом.

Дигідротіопірандіоксиди **1** і **2** отримували раніше з дигідро-2Н-тіопіран-3(4Н)-ону **8** в чотири стадії з загальними виходами 35 та 40% відповідно (схема 2) [5]. Також було показано, що сульфен **1** може ізомеризуватись в **2** в лужному середовищі. За цим методом [5] кетон **8** спочатку відновлюють великим надлишком триізопропокси алюмінію, потім бромують отриманий спирт трибромідом фосфору. Тіопірановий цикл далі окиснюють до тіопірандіоксидного пероксибензойною кислотою (використання більш дешевого перекису водню дає лише 49%-й вихід) з наступним відщепленням бромоводню у лужному середовищі. Головним недоліком є досить низький загальний вихід цільових сульфенів **1**, **2** на рівні 35-40%, відтворюваність окремих стадій, а також використання їдких, дорогих та високотоксичних реагентів (PBr_3 , PhCO_3H).