

## КОНДЕНСАЦИЯ 3,5-ДИАЛКИЛТЕТРАГИДРО-4Н-ТИОПИРАН-4-ОНОВ С ФОРМАЛЬДЕГИДОМ

© 2022 г. Л. А. Баева<sup>а,\*</sup>, Л. Ф. Бикташева<sup>а</sup>, Р. Р. Гагауллин<sup>а</sup>, А. А. Фатыхов<sup>а</sup>

<sup>а</sup> Уфимский Институт химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, пр. Октября 71, Уфа, 450054 Россия  
\*e-mail: sulfur@anrb.ru

Поступило в редакцию 31 марта 2022 г.

После доработки 31 марта 2022 г.

Принято к печати 21 апреля 2022 г.

При взаимодействии 3,5-диметил- и 5-метил-3-(2-пропил)тетрагидро-4Н-тиопиран-4-онов с формальдегидом в отсутствие или в присутствии 0.1–0.5 экв. гидроксида натрия образуются 3,5-диалкил-3-(гидроксиметил)тетрагидро-4Н-тиопиран-4-оны. При увеличении количества основания до 1 экв. 3,5-диметилтетрагидро-4Н-тиопиран-4-он превращается в 3,5-бис(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-тиопиран-4-ол, а 5-метил-3-(2-пропил)тетрагидро-4Н-тиопиран-4-он – в 3-гидроксиметилтетрагидро-2Н-тиопиран-4-ол, который циклизуется в 7-окса-3-тиабицикло[4.2.0]октан.

**Ключевые слова:** альдольная конденсация, реакция Канниццаро, тетрагидро-4Н-тиопиран-4-он, 3-тиабицикло[4.2.0]октан, формальдегид

DOI: 10.31857/S0044460X22090098, EDN: JOMGKS

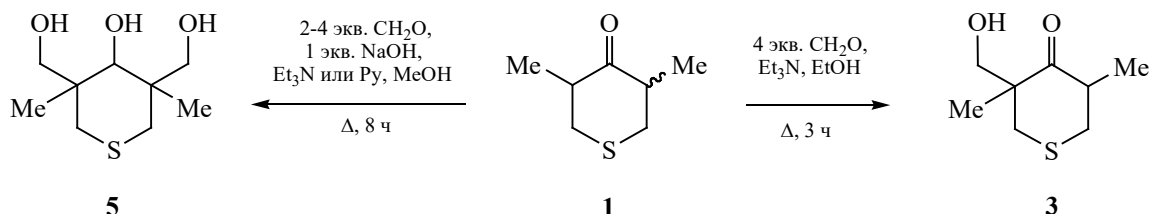
Функционализированные тетрагидро- и дигидро-2Н-тиопираны и -4Н-тиопираны привлекают внимание в связи с широким спектром их практических свойств [1–7]. 3,3'-(3-Метил-4-оксотетрагидро-2Н-тиопиран-3,5-диил)дипропанонитрил обнаружен в экстрактах листьев алжирской каламинты *Calamintha baborensis* Batt. [8] и обыкновенного дурмана *Datura stramonium* L. [9], а производные терпенов с тиопирановым фрагментом – в ферментационной жидкости эпифитных грибов *Pseudallescheria boydii*, обитающих у коралловых рифов атоллового архипелага Дунша в Южно-Китайском море [10]. Тетрагидро-4Н-тиопиран-4-он является прекурсором для получения нового анальгетика тапентадола [11], а также полипропионатных фрагментов, необходимых в синтезе аналогов природных соединений [12–16] и лекарственных средств [17]. Среди производных тетрагидро-4Н-тиопиран-4-онов найдены вещества с противоопухолевой [1, 18–23], противовирусной [23–25] и противомикробной [26, 27]

активностью. Гетероциклы с тиопирановым фрагментом обладают также другими фармакологическими [2, 27–31] и полезными свойствами [18, 32].

Целью настоящей работы является изучение возможности синтеза ранее неизвестных (гидроксиметил)замещенных тиопиранов конденсацией формальдегида с 3,5-диметил- или 3-(2-пропил)-5-метилтетрагидро-4Н-тиопиран-4-онами **1** и **2**, легко доступными трехкомпонентной реакцией пентан-3-она или 5-метилгексан-3-она с формальдегидом и сульфидом натрия [33]. Известно, что гидроксипроизводные тиопиранов и тиопиранолов проявляют активность в отношении вирусов ВИЧ [24, 25] и являются ценными реагентами [12–16].

В синтезе исходных соединений **1** и **2** перспективными источниками сульфида натрия могут быть сульфидно-щелочные растворы нефтеперерабатывающих предприятий, образующиеся при поглощении сероводорода растворами гидроксида натрия [33].

Схема 1.



Взаимодействие 3,5-диметилтетрагидро-4H-тиопиран-4-она **1** с 4 молями формальдегида в этаноле в присутствии эквимольных количеств триэтиламина (75–78°C, 3 ч) приводит к образованию 3-(гидроксиметил)-3,5-диметилтетрагидро-4H-тиопиран-4-она **3** с выходом 69% (схема 1).

При кипячении в метаноле выход α-гидроксиметилкетона **2** не превышает 55% из-за неполного превращения исходного соединения (табл. 1, оп. № 2). При увеличении содержания формальдегида или в присутствии гидроксида натрия (табл. 1, оп. № 4, 5 и 3, 6 соответственно) выходы α-гидроксиметилкетона **2** уменьшаются за счет образования 3,5-бис(гидроксиметил)замещенных тиопиран-4-она **4** и/или тиопиран-4-ола **5** – продукта одновременной двойной альдольной конденсации и восстановления карбонильной группы по перекрестной реакции Канницаро. При повышении количества NaOH до 1 экв. образование триола **5** становится преобладающим (схема 1, табл. 1,

оп. № 6–9). Отметим, что образование продукта **5** наблюдается в реакции тиопиран-4-она **1** с формальдегидом в присутствии бензиламина, однако выход его не превышает 45% [33]. Аналогичные превращения циклогексанона и циклопентанона в полиоксисоединения при взаимодействии с избытком формальдегида в присутствии гашеной извести описаны в [34].

Триол **5** с хорошими выходами образуется также при конденсации α-гидроксиметилкетона **3** с формальдегидом в присутствии гидроксида натрия или этилата натрия (схема 2, табл. 2, оп. № 6–8).

Во всех изученных условиях выходы α,α'-ди(гидроксиметил)кетона **4** не превышают 30% (табл. 1). И только в реакции α-гидроксиметилкетона **2** с 8-кратным избытком формальдегида в присутствии триэтиламина и 0.1 экв. гидроксида натрия (1%-ный раствор) в кипящем этаноле в те-

Таблица 1. Параметры конденсации 3,5-диметилтетрагидро-4H-тиопиран-4-она **1** с формальдегидом при кипячении в метаноле<sup>a</sup>

№ опыта	Мольное соотношение 1:CH <sub>2</sub> O:Et <sub>3</sub> N:NaOH	Время, ч	Выход соединения, %		
			<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
1 <sup>b</sup>	1:4:1:0	3	69	1	5
2	1:4:1:0	17	55	1	–
3	1:4:1:0.1	8	66	12	–
4	1:8:1:0.1	3	59	18	–
5	1:16:1:0.1	8	45	30	1
6	1:4:1:1	8	–	1	96
7	1:2:1:1	8	–	–	98
8	1:4:0:1	8	–	2	87
9	1:4:1 <sup>b</sup> :1	8	–	1	92

<sup>a</sup> В опытах № 1–5 и 6–9 использованы 1%- и 10%-ный растворы NaOH соответственно.

<sup>b</sup> В этаноле.

<sup>c</sup> В присутствии 1 экв. пиридина.

**Таблица 2.** Параметры конденсации 3-(гидроксиметил)-3,5-диметилтетрагидро-4*H*-тиопиран-4-она **3** с формальдегидом (кипячение, 1%-ный раствор NaOH)

№ опыта	Мольное соотношение 3:CH <sub>2</sub> O:Et <sub>3</sub> N:NaOH	Растворитель	Время, ч	Выход соединения, %		
				3	4	5
1	1:4:1:0.1	MeOH	3	67	16	9
2	1:16:1:0.1	MeOH	0.5	39	11	34
3	1:4:1:0.1	EtOH	0.5	59	5	13
4	1:8:1:0.1	EtOH	8	12	52	34
5	1:8:5:0.1	EtOH	0.5	27	15	45
6	1:16:8:0.2	EtOH	1	10	10	69
7	1:4:1:1.5 <sup>б</sup>	EtOH	2	1	1	90
8 <sup>а</sup>	1:8:0:0	MeOH	0.8	9	6	74

<sup>а</sup> В 1%-ном растворе MeONa.

<sup>б</sup> Использовали 4%-ный раствор NaOH.

чение 8 ч получается  $\alpha,\alpha'$ -ди(гидроксиметил)кетон **4** с выходом 52% (схема 2, табл. 2, оп. № 4).

В отличие от тиопиран-4-она **1** 5-метил-3-(2-пропил)тетрагидро-4*H*-тиопиран-4-он **2** не взаимодействует с формальдегидом без гидроксида натрия.  $\alpha$ -Гидроксиметилкетон **6** с выходами 66 и 58% образуется при кипячении исходного соединения **2** с 4-х кратным избытком формальдегида в среде метанол–триэтиламин в присутствии 0.5 экв. гидроксида натрия или в 0.5%-ном растворе метилата натрия соответственно (схема 3). Увеличение количества гидроксида натрия, формальдегида или EtONa приводит к смеси  $\alpha$ -гидроксиметилкетона **6**, диола **7** и продукта его внутримолекулярной дегидратации – 1-метил-5-(2-пропил)-7-окса-3-тиабицикло[4.2.0]октана **8** – в различных соотношениях (табл. 3).

Смесь диола **7** и 7-окса-3-тиабицикло[4.2.0]октана **8** в соотношении 1:2.6 с выходом 81% по-

лучается также при кипячении  $\alpha$ -гидроксиметилкетона **6** с 8 экв. формальдегида (MeOH–Et<sub>3</sub>N, 0.5 экв. NaOH, 6 ч). Ранее диол **7** был обнаружен нами среди продуктов трехкомпонентной конденсации 5-метилгексан-3-она с формальдегидом и сульфидом натрия в присутствии метиламина [33]. Замечено, что при хранении диол **7** полностью превращается в 7-окса-3-тиабицикло[4.2.0]октан **8**.

Строение соединений **3**, **4**, **6** и **8** подтверждено спектральными характеристиками, а тиопиран-4-олов **5** и **7** – сравнением с известными данными [33]. В ИК спектрах (гидроксиметил)замещенных тиопиран-4-онов **3**, **4** и **6** наряду с полосой поглощения карбонильной группы при 1702–1705 см<sup>-1</sup> появляются полосы, характерные для поглощения гидроксильной группы (3437–3390 см<sup>-1</sup>) и связи C–O (1048–1040 см<sup>-1</sup>). В ИК спектре 7-окса-3-тиабицикло[4.2.0]октана **8** имеются полосы скелетных колебаний связи C–O при 1045 и 1023 см<sup>-1</sup>.

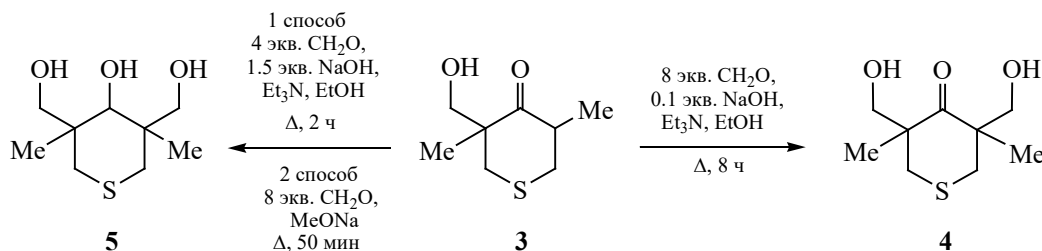
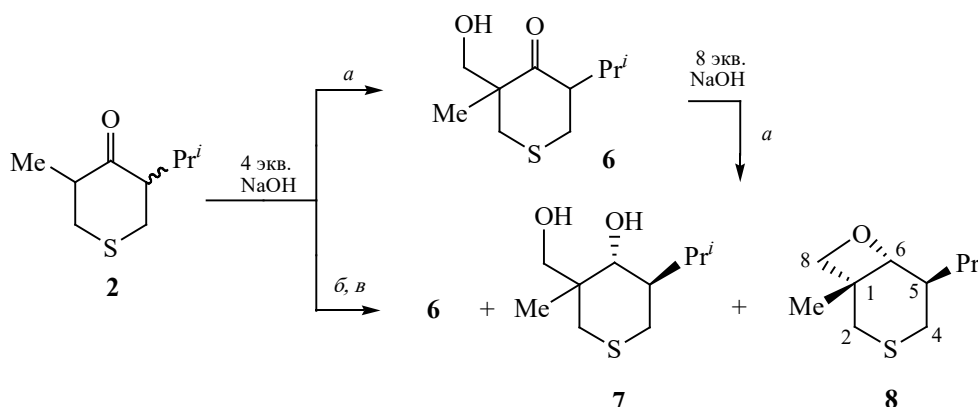
**Схема 2.**

Схема 3.



*a*, 0.5 экв. NaOH, Et<sub>3</sub>N, MeOH; *b*, 1–2 экв. NaOH, Et<sub>3</sub>N, MeOH; *v*, 0.5–5% MeONa или EtONa.

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H (гидроксиметил)замещенных тиопиран-4-онов **3**, **4** и **6** присутствуют характерные дублетные сигналы протонов гидроксиметиленовых групп при 3.30–3.86 и 3.72–4.04 м. д. и уширенные синглеты гидроксильных протонов в области 1.70–3.18 м. д. В спектрах ЯМР <sup>13</sup>C кетоспиртов **3**, **4** и **6** атомам углерода метиленовых групп, связанных с гидроксилом, соответствуют сигналы в области 68.4–68.8 м. д.

В отличие от 3-(гидроксиметил)тиопиран-4-ола **7**, в спектре ЯМР <sup>1</sup>H 7-окса-3-тиабicyclo[4.2.0]октана **8** отсутствуют сигналы протонов гидроксиметиленовой группы при 3.26 и 3.39 м. д. [33], но наблюдаются двухпротонный синглетный ( $\delta$  3.57 м.д.) и однопротонный дублетный (3.48 м. д.) сигналы протонов групп C<sup>8</sup>H<sub>2</sub>O и C<sup>6</sup>H. В спектре

ЯМР <sup>13</sup>C углеродным атомам C<sup>8</sup> и C<sup>6</sup> отвечают характеристичные сигналы при 73.6 и 76.8 м. д. соответственно.

Как и в спектре ЯМР <sup>1</sup>H исходного тиопиран-4-она **2**, в спектрах соединений **6** и **8** присутствуют два дублетных сигнала протонов двух метильных групп в изопропильном заместителе. Диастереотопность указанных групп, вероятно, связано с затрудненностью вращения вокруг связи C<sup>5</sup>–C<sup>1'</sup>.

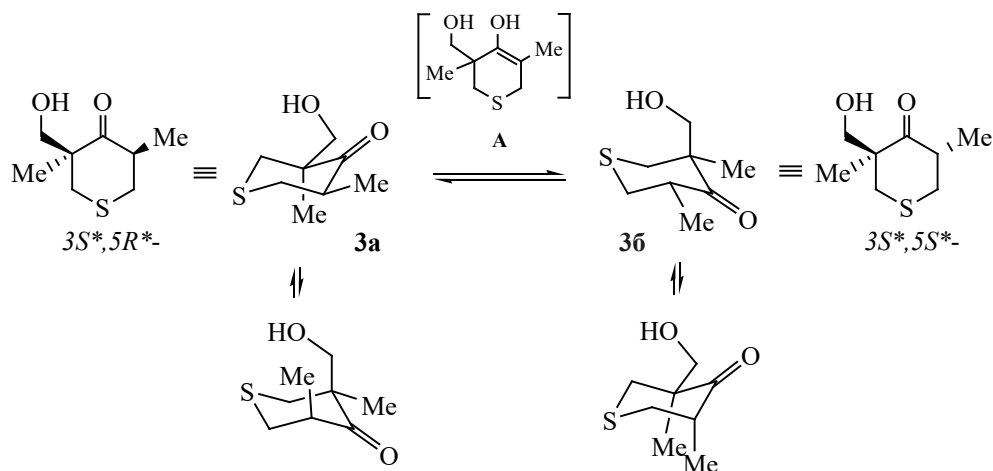
Согласно данным спектров ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C  $\alpha$ -гидроксиметилкетон **3** образуется в виде смеси 3*S*\*,5*R*\*- и 3*S*\*,5*S*\*-диастереомеров **3a** и **3b** (в соотношении 1:1), которые были выделены методом колоночной хроматографии на силикагеле в систе-

**Таблица 3.** Параметры конденсации 3-метил-5-(2-пропил)тетрагидро-4H-тиопиран-4-она **2** с формальдегидом при кипячении в метаноле

№ опыта	Мольное соотношение 2:CH <sub>2</sub> O:Et <sub>3</sub> N	Основание	Время, ч	Выход соединения, %			
				<b>2</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>
1	1:4:1	NaOH (0.5 экв.)	3	14	66	2	4
2	1:8:1	NaOH (1 экв.)	8	9	13	30	28
3	1:4:1	NaOH (2 экв.)	8	отс.	4	22	65
4	1:4:1	MeONa (0.5%)	0.5	26	58	14	1
5 <sup>a</sup>	1:8:1	EtONa (5%)	1	отс.	2	37	54

<sup>a</sup> В этаноле.

Схема 4.



ме EtOAc–гексан. Замечено, что изомер **3a** через 7 месяцев превращается в смесь соединений **3a** и **3b** в соотношении 1:0.8, а второй изомер **3b** – уже через 2 сут (в соотношении 0.4:1). Отмечено влияние полярности растворителя и изменения температуры на соотношение изомеров. При переходе от  $\text{CDCl}_3$  к  $\text{CD}_3\text{CN}$  и при повышении температуры в равновесной смеси изомеров увеличивается доля более устойчивого изомера **3a**. Исходя из выше сказанного, предположено, что взаимопревращение диастереомеров **3a** и **3b** протекает за счет енолизации карбонильной группы [35] в тиопирановом цикле с образованием промежуточного енола **A** (схема 4).

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  изомера **3a** для экваториальных протонов  $\text{C}^2\text{H}^{\text{eq}}$  наблюдается дальняя КССВ ( $^4J$ ) 2.9 Гц с экваториальными протонами  $\text{C}^6\text{H}^{\text{eq}}$ , что указывает на W-расположение протонов  $\text{C}^2\text{H}^{\text{eq}}$  и  $\text{C}^6\text{H}^{\text{eq}}$ , а также на смещение конформационного равновесия в сторону преобладания формы *кресло*. Как и в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  исходного соединения **1** [33], в спектрах изомеров **3a** и **3b** наблюдаются триплетные сигналы при 2.67 и 2.63 м. д., отвечающие аксиально-ориентированным протонам  $\text{C}^6\text{H}^{\text{ax}}$ , с геминальной КССВ ( $^2J_{6-\text{CHax},6-\text{CHeq}}$ ) 12.8 Гц. Значение вицинальной КССВ ( $^3J_{6-\text{CH},5-\text{CH}} \approx ^2J_{6-\text{CHax},6-\text{CHeq}}$ ) 12.8 Гц соответствует аксиально-аксиальному взаимодействию и указывает на аксиальную ориентацию протонов  $\text{C}^5\text{H}^{\text{ax}}$  и эква-

ториальное расположение метильных групп при этом же атоме  $\text{C}^5$ . Наличие эффекта Оверхаузера у протонов метильной группы при атоме  $\text{C}^3$  с протонами  $\text{C}^2\text{H}^{\text{eq}}$  и  $\text{C}^5\text{H}^{\text{ax}}$  позволяет предположить, что метильная группа занимает аксиальное, а гидроксиметиленовый заместитель – экваториальное расположение при углеродном атоме  $\text{C}^3$  в изомере **3a** (схема 4). В другом изомере **3b** эффект Оверхаузера у протонов метильной группы при атоме  $\text{C}^3$  с протонами  $\text{C}^2\text{H}^{\text{eq}}$  и  $\text{C}^2\text{H}^{\text{ax}}$  является следствием экваториальной и аксиальной ориентации метильной и гидроксиметиленовой групп соответственно при атоме  $\text{C}^3$ . Полученные результаты согласуются с литературными данными [36, 37].

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  7-окса-3-тиабицикло[4.2.0]-октана **8** наблюдаемая дальняя константа  $^4J$  3.0 Гц экваториального протона  $\text{C}^2\text{H}^{\text{eq}}$  с экваториальным протоном  $\text{C}^4\text{H}^{\text{eq}}$  свидетельствует об W-расположении данных протонов и сдвиге конформационного равновесия в сторону кресла для тиопиранового цикла. Протонам  $\text{C}^5\text{H}$  и  $\text{C}^6\text{H}$  отвечают триплет-триплетный и дублетный сигналы с КССВ ( $^3J_{5-\text{CHax},6-\text{CHax}}$ ) 10.7 Гц, значение которой соответствует аксиальной ориентации атомов водорода при углеродных атомах  $\text{C}^6$ ,  $\text{C}^5$  и экваториальному расположению изопропильного заместителя, как и в исходном диоле **7** [33]. Корреляционные пики  $\text{C}^5\text{H}/\text{C}^8\text{H}_2\text{O}$  при отсутствии взаимодействия между протонами заместителей  $\text{CH}_3$  и  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$

в спектрах NOESY ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **8**, а также эффект Оверхаузера у протонов  $\text{C}_2\text{H}^{\text{ax}}$  и  $\text{C}_2\text{H}^{\text{eq}}$  с протонами метильной и оксаметиленовой групп соответственно, подтверждают экваториальную ориентацию метильной группы. Исходя из полученных данных узловым атомам  $\text{C}^1$ ,  $\text{C}^5$  и  $\text{C}^6$  в соединении **8** приписана  $1R^*,5R^*,6R^*$ -конфигурация.

Таким образом, взаимодействие 3,5-диметил-, 3-метил-5-(2-пропил)тетрагидро-4*H*-тиопиран-4-онов и 3-(гидроксиметил)-3,5-диметилтетрагидро-4*H*-тиопиран-4-она с формальдегидом в зависимости от условий реакции (в присутствии гидроксида натрия или без него, концентрация основания) приводит к образованию не только ожидаемых моно- и ди(гидроксиметил)замещенных тиопиран-4-онов, но и продуктов одновременной альдольной конденсации и восстановления карбонильной группы – моно- и 3,5-ди(гидроксиметил)тиопиран-4-олов, а также внутримолекулярной циклизации с участием гидроксильных групп – 1-метил-5-(2-пропил)-7-окса-3-тиабицикло[4.2.0]-октана. Полученные соединения перспективны для создания веществ с полезными свойствами.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрометре Shimadzu JR Prestige-21 в тонком слое или в вазелиновом масле. Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  и  $^1\text{H}$  получены на спектрометре Bruker AM-300 (300 и 75 МГц) и Bruker Avance III (125 и 500 МГц соответственно) в  $\text{CDCl}_3$ , внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя. Отнесение сигналов в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  и  $^1\text{H}$  соединений **3** и **8** выполнено с помощью двумерных гомо- ( $^1\text{H}$ – $^1\text{H}$  NOESY, COSY) и гетероядерных экспериментов ( $^1\text{H}$ – $^{13}\text{C}$  HSQC, HMBC). Масс-спектры зарегистрированы на хроматомасс-спектрометре Shimadzu LCMS-2010 EV в режиме регистрации положительных ионов при потенциале капилляра 4.5 кВ, ионизация пробы электрораспылением, элюент  $\text{MeCN}$ – $\text{H}_2\text{O}$  (95:5). Анализ соединений и контроль протекания реакций методом ГЖХ проведен на хроматографе Хромос 1000, колонка 1.2 м × 3 мм, неподвижная фаза SE-30 (5%) на носителе хроматон N-AW-DMCS (0.16–0.20 мм), рабочая температура рабочая 50–300°C, детектор пламенно-ионизационный, газ-носитель – гелий. Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе HEKAtech Euro EA

3000. Хроматографическое разделение осуществлено на колонках с силикагелем MN Kieselgel 60 (0.063–0.2 мкм). Температуры плавления определены на приборе Voëtius.

Соединения **1**, **2** синтезированы по методикам, описанным в работе [33]. Растворители очищены по известным методикам [38]. Формалин (31%-ный водный раствор, ГОСТ 1625-2016, Россия) и триэтиламин (99.7%, CAS 121.44.8) производства фирмы «Acros Organics» использовали без очистки.

**3-(Гидроксиметил)-3,5-диметилтетрагидро-4*H*-тиопиран-4-он (3).** К раствору 1.44 г (0.01 моль) соединения **1** в 9 мл  $\text{EtOH}$  прибавляли 3.69 мл (0.04 моль) 30% раствора формальдегида и 1.39 мл (0.01 моль)  $\text{Et}_3\text{N}$ . Реакционную смесь перемешивали при кипячении в течение 3 ч, упаривали, добавляли 20 мл воды, продукты реакции экстрагировали хлороформом (3 × 8 мл). Экстракты промывали водой и сушили  $\text{MgSO}_4$ . После удаления растворителя получали 1.70 г (99%) смеси соединений **1**, **3**, **4** и **5** в соотношении 0.2:1:0.02:0.1, из которой с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент  $\text{EtOAc}$ –гексан, 1:6) последовательно выделяли аналитические образцы изомеров **3a** и **3b**.

**3*S*\*-5*R*\*-3-(Гидроксиметил)-3,5-диметилтетрагидро-4*H*-тиопиран-4-он (3a).** Выход 37%. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3437 ш (OH), 1702 с (C=O), 1454 ср, 1376 ср, 1046 с (C–O), 1003 ср. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.08 д (3H,  $\text{C}^5$ - $\text{CH}_3$ ,  $^3J$  6.5 Гц), 1.39 с (3H,  $\text{C}^3$ - $\text{CH}_3$ ), 2.12 уш. с (1H, OH), 2.48 д.д (1H,  $\text{C}^2\text{H}^{\text{eq}}$ ,  $^2J$  13.8,  $^4J$  2.9 Гц), 2.67 т (1H,  $\text{C}^6\text{H}^{\text{ax}}$ ,  $^3J$  12.8 Гц), 2.82 д.т (1H,  $\text{C}^6\text{H}^{\text{eq}}$ ,  $^2J$  13.3,  $^3J$   $^4J$  2.9 Гц), 3.00–3.08 м (1H,  $\text{C}^5\text{H}$ ), 3.25 д (1H,  $\text{C}^2\text{H}^{\text{ax}}$ ,  $^2J$  13.8 Гц), 3.45 д (1H,  $^3J$  11.6 Гц) и 3.77 д (1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $^2J$  11.6 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 14.5 ( $\text{CH}_3$ - $\text{C}^5$ ), 20.0 ( $\text{CH}_3$ - $\text{C}^3$ ), 37.7 ( $\text{C}^2$ ), 39.0 ( $\text{C}^6$ ), 43.7 ( $\text{C}^5$ ), 51.8 ( $\text{C}^3$ ), 68.6 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 216.0 ( $\text{C}^4$ ). Найдено, %: C 55.04; H 8.00; S 18.55.  $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: C 55.14; H 8.10; S 18.40.

**3*S*\*-5*S*\*-3-(Гидроксиметил)-3,5-диметилтетрагидро-4*H*-тиопиран-4-он (3b).** Выход 32%. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3429 ш (OH), 1702 с (C=O), 1454 ср, 1376 ср, 1048 с (C–O), 1003 ср. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.12 д (3H,  $\text{C}^5$ - $\text{CH}_3$ ,  $^3J$  6.5 Гц), 1.19 с (3H,  $\text{C}^3$ - $\text{CH}_3$ ), 1.97 уш.с (1H, OH), 2.63 т (1H,  $\text{C}^6\text{H}^{\text{ax}}$ ,  $^3J$  12.8), 2.65–2.75 м (1H,  $\text{C}^2\text{H}^{\text{eq}}$ ),

2.88–2.98 м (2H, C<sup>6</sup>H<sup>eq</sup>, C<sup>2</sup>H<sup>ax</sup>), 2.96–3.04 м (1H, C<sup>5</sup>H), 3.86 д (1H, <sup>3</sup>J 10.8 Гц) и 4.04 д (1H, CH<sub>2</sub>OH, <sup>2</sup>J 10.8 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 15.5 (CH<sub>3</sub>-C<sup>5</sup>), 20.3 (CH<sub>3</sub>-C<sup>3</sup>), 36.7 (C<sup>2</sup>), 38.4 (C<sup>6</sup>), 44.3 (C<sup>5</sup>), 52.3 (C<sup>3</sup>), 68.4 (CH<sub>2</sub>OH), 213.1 (C<sup>4</sup>). Найдено, %: С 55.08; Н 8.05; S 18.51. C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 55.14; Н 8.10; S 18.40.

**3-(Гидроксиметил)-3-метил-5-(2-пропил)-тетрагидро-4H-тиопиран-4-он (6).** К раствору 0.86 г (5 ммоль) соединения **1** в 9 мл EtOH прибавляли 1.85 мл (20 ммоль) 30%-ного раствора формальдегида, 0.70 мл (5 ммоль) Et<sub>3</sub>N и 9.89 мл (2.5 ммоль) 1%-ного раствора NaOH. Реакционную смесь перемешивали при кипячении в течение 3 ч, затем упаривали, добавляли 20 мл воды, продукты реакции экстрагировали хлороформом (3 × 8 мл). Экстракт промывали водой и сушили MgSO<sub>4</sub>. После удаления растворителя получали 0.97 г (99%) смеси соединений **2**, **6**, **8** и **9** в соотношении 0.22:1:0.06:0.1, из которой с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент EtOAc–гексан, 1:6) последовательно выделяли аналитические образцы изомеров **6a** и **6b**.

**Изомер 6a.** Выход 34%. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3398 (OH), 1705 (C=O), 1463 ср, 1369 ср, 1041 с (C–O), 1020 ср. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 0.87 д (3H, <sup>3</sup>J 6.9 Гц) и 0.91 д [3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH, <sup>3</sup>J 6.9 Гц], 1.33 с (3H, C<sup>3</sup>-CH<sub>3</sub>), 1.70 уш. с (1H, OH), 2.16 октет [1H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH, <sup>3</sup>J 6.9 Гц], 2.46 д. д (1H, C<sup>2</sup>H<sup>eq</sup>, <sup>2</sup>J 13.8, <sup>4</sup>J 3.1 Гц), 2.63 т (1H, C<sup>6</sup>H<sup>ax</sup>, <sup>3</sup>J 12.6 Гц), 2.66–2.73 м (1H, C<sup>5</sup>H), 2.88 д. т (1H, C<sup>6</sup>H<sup>eq</sup>, <sup>2</sup>J 12.6, <sup>4</sup>J <sup>3</sup>J 3.1 Гц), 3.17 д (2H, C<sup>2</sup>H<sup>ax</sup>, <sup>2</sup>J 13.8 Гц), 3.45 д. д (1H, <sup>2</sup>J 11.6, <sup>3</sup>J 7.0 Гц) и 3.72 д. д (1H, CH<sub>2</sub>OH, <sup>2</sup>J 11.6, <sup>3</sup>J 7.0 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 19.2 (CH<sub>3</sub>-C<sup>3</sup>), 20.1, 21.2 [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH], 26.3 [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH], 31.5, 38.9 (C<sup>2,6</sup>), 52.6 (C<sup>3</sup>), 55.0 (C<sup>5</sup>), 68.7 (CH<sub>2</sub>OH), 215.9 (C<sup>4</sup>). Найдено, %: С 59.33; Н 9.00; S 15.81. C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 59.37; Н 8.97; S 15.85.

**Изомер 6b.** Выход 32%. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3390 (OH), 1705 (C=O), 1463 ср, 1371 ср, 1045 с (C–O), 1020 ср. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 0.90 д (3H, <sup>3</sup>J 6.8 Гц) и 0.91 [3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH, <sup>3</sup>J 6.8 Гц], 1.20 с (3H, C<sup>3</sup>-CH<sub>3</sub>), 2.05 уш. с (1H, OH), 2.26 октет [1H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH, <sup>3</sup>J 6.8 Гц], 2.54–2.75 м (3H) и 2.92–3.00 м (2H, C<sup>2</sup>H<sub>2</sub>, C<sup>6</sup>H<sub>2</sub>, C<sup>5</sup>H), 3.80 д. д (1H, <sup>2</sup>J 10.8, <sup>3</sup>J 2.4 Гц) и 3.92 д. д (1H, CH<sub>2</sub>OH, <sup>2</sup>J 10.8, <sup>3</sup>J 2.4 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 18.5 (CH<sub>3</sub>-C<sup>3</sup>), 20.1, 21.1 [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH], 27.0

[(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH], 32.5, 38.2 (C<sup>2,6</sup>), 52.2 (C<sup>3</sup>), 56.2 (C<sup>5</sup>), 68.6 (CH<sub>2</sub>OH), 213.4 (C<sup>4</sup>). Найдено, %: С 59.41; Н 8.99; S 15.82. C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 59.37; Н 8.97; S 15.85.

**3,5-Бис(гидроксиметил)-3,5-диметилтетрагидро-4H-тиопиран-4-он (4).** К раствору 0.58 г (3.3 ммоль) соединения **3** в 9 мл EtOH прибавляли 2.44 мл (26.4 ммоль) 30%-ного раствора формальдегида, 0.46 мл (3.3 ммоль) Et<sub>3</sub>N и 1.31 мл (0.33 ммоль) 1%-ного раствора NaOH. Реакционную смесь перемешивали при кипячении в течение 8 ч. После завершения реакции добавляли 15 мл воды, продукты реакции экстрагировали хлороформом (3×10 мл). Экстракт промывали водой и сушили MgSO<sub>4</sub>. После удаления растворителя получали 0.66 г (98%) смеси соединений **3**, **4** и **5** в соотношении 0.2:1:0.7, из которой с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюенты петролейный эфир–EtOAc, градиент от 4:1 до 3:1, петролейный эфир–EtOAc–MeOH, 3:1:0.3) последовательно выделяли аналитические образцы изомеров **4a** и **4b**.

**Изомер 4a.** Выход 25%. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3391 ш (OH), 1702 с (C=O), 1458 ср, 1377 ср, 1045 с (C–O), 1017 с. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 1.19 с (6H, C<sup>3,5</sup>-CH<sub>3</sub>), 2.37 д (2H, <sup>2</sup>J 13.5 Гц) и 3.27 д (2H, C<sup>2,6</sup>H<sub>2</sub>, <sup>2</sup>J 13.5 Гц), 3.18 уш. с (2H, OH); 3.30 д (2H, <sup>2</sup>J 11.2 Гц) и 3.92 д (2H, CH<sub>2</sub>OH, <sup>2</sup>J 11.2 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 22.6 (CH<sub>3</sub>-C<sup>3,5</sup>), 37.6 (C<sup>2,6</sup>), 51.9 (C<sup>3,5</sup>), 68.4 (CH<sub>2</sub>OH), 218.9 (C<sup>4</sup>). Найдено, %: С 52.40; Н 7.84; S 15.81. C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 52.91; Н 7.89; S 15.70.

**Изомер 4b.** Выход 24%. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3404 ш (OH), 1702 с (C=O), 1459 ср, 1371 ср, 1040 с (C–O), 1016 с. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 1.23 с (6H, CH<sub>3</sub>-C<sup>3,5</sup>), 2.41 уш. с (2H, OH), 2.59 д (2H, <sup>2</sup>J 13.9 Гц) и 3.08 д (2H, C<sup>2,6</sup>H<sub>2</sub>, <sup>2</sup>J 13.9 Гц), 3.57 д (2H, <sup>2</sup>J 11.0 Гц) и 3.85 д (2H, CH<sub>2</sub>OH, <sup>2</sup>J 11.0 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 21.2 (CH<sub>3</sub>-C<sup>3,5</sup>), 36.8 (C<sup>2,6</sup>), 51.8 (C<sup>3,5</sup>), 68.8 (CH<sub>2</sub>OH), 217.0 (C<sup>4</sup>). Найдено, %: С 51.98; Н 7.82; S 15.97. C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 52.91; Н 7.89; S 15.70.

**3,5-Бис(гидроксиметил)-3,5-диметилтетрагидро-2H-тиопиран-4-ол (5).** а. К раствору 1.44 г (0.01 моль) соединения **1** в 9 мл EtOH последовательно прибавляли 1.85 мл (0.02 моль) 30%-ного раствора формальдегида, 1.39 мл (0.01 моль) Et<sub>3</sub>N

и 3.61 мл (0.01 моль) 10% раствора NaOH. Реакционную смесь перемешивали при кипячении в течение 8 ч, затем упаривали. Осадок отфильтровывали, промывали водой (3×10 мл), диэтиловым эфиром и сушили на воздухе. Выход 98%, т. пл. 165–167°C. ИК, ЯМР спектры соединения **4** идентичны опубликованным в работе [33].

**б.** К раствору 0.172 г (1 ммоль) соединения **2** в 9 мл EtOH последовательно прибавляли 0.37 мл (4 ммоль) 30%-ного раствора формальдегида, 0.14 мл (1 ммоль) Et<sub>3</sub>N и 1.44 мл (1.5 ммоль) 4%-ного раствора NaOH. Реакционную смесь перемешивали при кипячении в течение 2 ч, затем упаривали. Осадок отфильтровывали, промывали водой (3×5 мл), диэтиловым эфиром и сушили на воздухе. Выход 90%, т. пл. 165–167°C. ИК, ЯМР спектры соединения **4** идентичны опубликованным в работе [33].

**1-метил-5-(2-пропил)-7-окса-3-тиабицикло[4.2.0]октан (8).** К раствору 0.86 г (0.005 моль) соединения **1** в 9 мл EtOH прибавляли 1.85 мл (0.02 моль) 30%-ного раствора формальдегида, 1.40 мл (0.01 моль) Et<sub>3</sub>N и 3.61 мл (0.01 моль) 10%-ного раствора NaOH. Реакционную смесь перемешивали при кипячении в течение 8 ч, упаривали, добавляли 20 мл воды, продукты реакции экстрагировали хлороформом (3×8 мл). Экстракт промывали 10%-ной HCl, водой и сушили MgSO<sub>4</sub>. После удаления растворителя получали 0.94 г смеси соединений **6**, **7** и **8** в соотношении 0.07:0.4:1, из которой с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент EtOAc–гексан, градиент от 1:6 до 1:2) последовательно выделяли аналитические образцы соединений **7** и **8**.

**3-Гидроксиметил-3-метил-5-(2-пропил)-тетрагидро-2H-тиопиран-4-ол (7).** Выход 22%. ИК спектры, спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C соединения **7** идентичны опубликованным ранее [33].

**1R\*,5R\*,6R\*-1-Метил-5-(2-пропил)-7-окса-3-тиабицикло[4.2.0]октан (8).** Выход 65%, т. пл. 115–118°C (EtOAc–гексан). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1464 ср, 1377 ср, 1045 ср (C–O), 1023 ср (C–O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 0.83 д (3H, <sup>3</sup>J 7.0 Гц) и 0.97 д [3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH, <sup>3</sup>J 7.0 Гц], 1.21 с (3H, C<sup>3</sup>-CH<sub>3</sub>), 1.78 т. т (1H, C<sup>5</sup>H, <sup>3</sup>J 10.7, <sup>3</sup>J 3.0 Гц), 2.09 д. д (1H, C<sup>2</sup>H<sup>eq</sup>, <sup>2</sup>J 13.6, <sup>3</sup>J<sup>4</sup>J 3.0 Гц), 2.20–2.30 м [1H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH], 2.30–2.40 м (1H, C<sup>4</sup>H<sup>ax</sup>), 2.45 д. т

(1H, C<sup>4</sup>H<sup>eq</sup>, <sup>2</sup>J 13.5, <sup>3</sup>J 3.0 Гц), 2.54–2.60 м (1H, C<sup>2</sup>H<sup>ax</sup>), 3.48 д (1H, C<sup>6</sup>H, <sup>2</sup>J 10.7), 3.57 с (2H, C<sup>8</sup>H<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 14.0 (CH<sub>3</sub>-C<sup>3</sup>), 15.4, 20.9 [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH], 25.7 [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH], 26.9 (C<sup>4</sup>), 36.5 (C<sup>2</sup>), 45.2 (C<sup>5</sup>), 73.6 (C<sup>8</sup>), 76.8 (C<sup>6</sup>). Масс-спектр, m/z (I<sub>отн</sub>, %): 187 (100) [M + H]<sup>+</sup>, 228 (15) [M + H + MeCN]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 64.33; H 9.80; S 17.31. C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>OS. Вычислено, %: C 64.46; H 9.74; S 17.21.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Баева Лариса Асхатовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4475-8556>

Бикташева Ляйсан Фаритовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1242-4858>

Гатауллин Раил Рафкатович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3269-2729>

Фатыхов Ахнэф Амирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7839-7402>

## БЛАГОДАРНОСТЬ

Спектральные и аналитические результаты получены с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Химия» Уфимского института химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН.

## ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания (тема № 122031400274-4).

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Leong S.W., Chia S.L., Abas F., Yusoff K. // *Molecules*. 2020. Vol. 25. P. 3877. doi 10.3390/molecules25173877
2. Kerns J.K., Busch-Petersen J., Fu W., Boehm J.C., Nie H., Muratore M., Bullion A., Lin G., Li H., Davis R.S., Lin X., Lakdawala A.S., Cousins R., Field R., Payne J., Miller D.D., Bamborough P., Christopher J.A., Baldwin I., Osborn R.R., Yonchuk J., Webb E., Rumsey W.L. // *ACS Med. Chem. Lett.* 2018. Vol. 9. N 12. P. 1164. doi 10.1021/acsmchemlett.8b00291



3. Mizojiri R., Takami K., Ito T., Maeda H., Yamano M., Kawamoto T. // *Org. Process Res. Dev.* 2017. Vol. 21. N 7. P. 1034. doi 10.1021/acs.oprd.7b00147
4. Palchykov V.A., Chabanenko R.M., Konshin V.V., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Chigorina E.A., Horak Y.L., Lytvyn R.Z., Vakhula A.A., Obushak M.D., Mazepa A.V. // *New J. Chem.* 2018. Vol. 42. P. 1403. doi 10.1039/c7nj03846a
5. Муканова М.С., Ержанов К.Б. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2014. Т. 63. № 1. С. 130; Mukanova M.S., Yerzhanov K.B. // *Russ. Chem. Bull.* 2014. Vol. 63. P. 130. doi 10.1007/s11172-014-0406-0
6. Дяченко И.В., Карпов Е.Н., Дяченко В.Д. // *ЖОХ.* 2015. Т. 85. Вып. 5. С. 765; Dyachenko I.V., Karpov E.N., Dyachenko V.D. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2014. Vol. 85. P. 1063. doi 10.1134/S1070363215050102
7. Желдакова Т.А., Будникова М.В., Рубинов Д.Б. // *ЖОрХ.* 2003. Т. 39. Вып. 11. С. 258; Zheldakova T.A., Budnikova M.V., Rubinov D.B. // *Russ. J. Org. Chem.* 2003. Vol. 39. N 2. P. 235. doi 10.1023/A:1025544404200
8. Seraoui R., Benkinouar R., Akkal S., Ros G., Nieto G. // *Pharm. Chem. J.* 2018. Vol. 52. N 4. P 347. doi 10.1007/s11094-018-1820-7
9. Ademiluyi A.O., Ogunsuyi O.B., Oboh G. // *NeuroToxicology.* 2016. Vol. 56. P. 107. doi 10.1016/j.neuro.2016.06.012
10. Zhang W., Tang H., Liu D., Sun Y., Zhuang C. Pat. 109970687 (2019). China // *C.A.* 2019. Vol. 172. P. 83149.
11. Srivari C., Prathama S.M., Ramagonolla K.K., Genji S. Pat. WO 2020/194326 A1 (2020) // *C. A.* 2020. Vol. 173. P. 656962.
12. Ward D.E. // *Chem. Commun.* 2011. Vol. 47. P. 11375. doi 10.1039/c1cc13323c
13. Ward D. E., Kazemeini A. // *J. Org. Chem.* 2012. Vol. 77. P. 10789. doi 10.1021/jo302142v
14. Karagiannis A., Diddi N., Ward D.E. // *Org. Lett.* 2016. Vol. 18. N 15. P. 3794. doi 10.1021/acs.orglett.6b01798
15. Beye G.E., Becerril-Jiménez F., Ward D.E. // *Strategies and Tactics in Organic Synthesis.* 2019. Vol. 14. P. 61. doi 10.1016/B978-0-12-814805-1.00003-X
16. Diddi N., Ward D.E. // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2021. Vol. 60. N 51. P. 26777. doi 10.1002/anie.202111895
17. Karisalmi K., Koskinen A. M. P., Nissinen M., Rissanen K. // *Tetrahedron.* 2003. Vol. 59. P. 1421. doi 10.1016/S0040-4020(03)00070-X
18. Баева Л.А., Бикташева Л.Ф. // *ХГС.* 2019. Т. 55. № 1. С. 25; Baeva L.A., Biktasheva L.F. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2019. Vol. 55. N 1. P. 25. doi 10.1007/s10593-019-02413-9
19. Khazaei A., Sarmasti N., Seyf J.Y. // *J. Mol. Struct.* 2016. Vol. 1108. P. 168. doi 10.1016/j.molstruc.2015.11.072
20. Zhou X.-T., Lin K.-L., Ma X., Chui W.-K., Zhou W.-C. // *Eur. J. Med. Chem.* 2017. Vol. 125. P. 1279. doi 10.1016/j.ejmech.2016.11.010
21. Patel H., Mothia B., Patel J., Fasanya O., Sooda K., Javid F., Wyatt P.B. // *Med. Chem. Res.* 2020. Vol. 29. P. 935. doi 10.1007/s00044-020-02532-5
22. Tan K.-L., Ali A., Du Y., Fu H., Jin H.-X., Chin T.-M., Khan M., Go M.-L. // *J. Med. Chem.* 2014. Vol. 57. P. 5904. doi 10.1021/jm401352a
23. 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. Vol. 190. N 11. P. 1901. doi 10.1080/10426507.2015.1032410
24. Chenera B., DesJarlais R.L., Dreyer G.B. Pat. WO 92/21647 (1992) // *C. A.* 1993. Vol. 118. P. 254446.
25. Chenera B., DesJarlais R.L., Finkelstein J.A., Eggleston D.S., Meek T.D., Tomaszek T.A., Jr., Dreyer G.B. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1993. Vol. 3. N 12. P. 2717. doi 10.1016/S0960-894X(01)80749-6
26. Pasha G.F., Asghari S., Tajbakhsh M., Mohseni M. // *Res. Chem. Intermed.* 2017. Vol. 43. N 12. P. 7291. doi 10.1007/s11164-017-3075-4
27. Łączkowski K.Z., Biernasiuk A., Baranowska-Łączkowska A., Zielińska S., Salat K., Furgala A., Misiura K., Malm A. // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2016. Vol. 31. N 2. P. 24. doi 10.1080/14756366.2016.1186020
28. Gill A.L., Buckl A., Koltun E.S., Aay N., Tamboong A.A., Thompson S., Gliedt M.J., Knox J.E., Cregg J., Edwards A.V., Liu Y., Burnett G.L. Pat. 2021/0139517 (2021). US // *C. A.* 2021. Vol. 175. P. 27596.
29. Klar U., Ketschau G., Sülzle D., Pühler F., Kosemund D., Lienau P., Bömer U. Pat. WO 2013/174743 (2013) // *C. A.* 2013. Vol. 160. P. 33897.
30. Klar U., Bohlmann R., Schäcke H., Sülzle D., Menz S., Panknin O. Pat. WO 2018/134148 (2018) // *C. A.* 2018. Vol. 169. P. 211677.
31. Zhao X., Zhou Z., He C., Li Z., Rong Y., Tan R., Zhang H., Liu H., Zhang W., Tan H., Chen Z., Jiang L., Liu Y., Lin M., Sun J., Wang W. Pat. WO 2018/127130 (2018) // *C. A.* 2018. Vol. 169. P. 168493.
32. Баева Л.А. // *ХГС.* 2018. Т. 54. № 12. С. 1108; Baeva L.A. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2018. Vol. 54. N 12. P. 1108. doi 10.1007/S10593-019-02399-4

33. Баева Л.А., Бикташева Л.Ф., Фатыхов А.А., Ляпина Н.К. // ХГС. 2015. Т. 51. № 11–12. С. 969; Baeva L.A., Biktasheva L.F., Fatykhov A.A., Lyapina N.K. Chem. Heterocycl. Compd. 2015. Vol. 51. N 11–12. P. 969. doi 10.1007/s10593-016-1806-x
34. Уокер Д.Ф. Формальдегид. М.: ГНТИХЛ, 1957. С. 261.
35. Потапов В.М. Стереохимия. М.: Химия, 1976. С. 114.
36. Илиел Э., Аллинджер Н., Энжиаал С., Моррисон Г. Конформационный анализ. М.: Мир, 1969. 592 с.
37. Зефирова Н.С., Казимирчик И.В. // Усп. хим. 1974. Т. 43. № 2. С. 252; Zefirov N.S., Kazimirchik I.V. // Russ. Chem. Rev. 1974. Vol. 43. N 2. P. 107. doi 10.1070/RC1974v043n02ABEH001793
38. Кейл Б., Героут В., Гудлицкий М., Эрнест И., Протива М., Комерс Р., Моравек И. Лабораторная техника органической химии. М.: Мир, 1966. С. 592.

## Condensation of 3,5-Dimethyltetrahydro-4H-thiopyran-4-ones with Formaldehyde

L. A. Baeva<sup>a,\*</sup>, L. F. Biktasheva<sup>a</sup>, R. R. Gataullin<sup>a</sup>, and A. A. Fatykhov<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Researcher Centre of the Russian Academy of Sciences, Ufa, 450054 Russia  
\*e-mail: sulfur@anrb.ru

Received March 31, 2022; revised March 31, 2022; accepted April 21, 2022

The reaction of 3,5-dimethyl- and 3-(2-propyl)-5-methyltetrahydro-4H-thiopyran-4-ones with formaldehyde without or in the presence of 0.1–0.5 equiv. sodium hydroxide produces 3,5-dialkyl-3-(hydroxymethyl)tetrahydro-4H-thiopyran-4-ones. 3,5-Dimethyltetrahydro-4H-thiopyran-4-one converted into 3,5-bis(hydroxymethyl)-tetrahydro-2H-thiopyran-4-ol when the amount of base to 1 equiv increase. Under similar conditions 3-(2-propyl)-5-methyltetrahydro-4H-thiopyran-4-one form 3-hydroxymethyltetrahydro-2H-thiopyran-4-ol, which cyclization to 7-oxa-3-thiabicyclo[4.2.0]octane.

**Keywords:** aldol condensation reaction, Cannizzaro reaction, tetrahydro-4H-thiopyran-4-one, formaldehyde