

Е. О. Шишкина*, К. С. Попов, О. А. Гордивская, Т. М. Ткачук,
Н. В. Коваленко, Т. А. Воловненко, Ю. М. Воловенко

СИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЦИКЛИЧЕСКИХ β -КЕТОСУЛЬФОНОВ

(ОБЗОР)

Обобщены литературные данные по синтезу и химическим свойствам 1,1-диоксида дигидротиофен-3(2*H*)-она, 1,1-диоксида дигидро-2*H*-тиопиран-3(4*H*)-она, 1,1-диоксида 1-бензотиофен-3(2*H*)-она и 2,2-диоксида 1*H*-изотиохромен-4(3*H*)-она. Выбор объектов обусловлен наличием одинаковых структурных фрагментов – карбонильной, активной метиленовой и сульфонильной групп.

Ключевые слова: 1,1-диоксид 1-бензотиофен-3(2*H*)-она, 1,1-диоксид дигидро-2*H*-тиопиран-3(4*H*)-она, 1,1-диоксид дигидротиофен-3(2*H*)-она, 2,2-диоксид 1*H*-изо-тиохромен-4(3*H*)-она, биологическая активность.

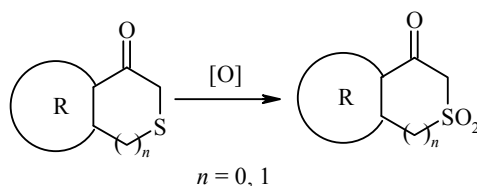
Одним из интенсивно развивающихся направлений современной органической химии является разработка методов синтеза и функционализация соединений, имеющих значимые фармакологические свойства и перспективу последующего использования в качестве активных фармацевтических субстратов. Циклические β -кетосульфоны – это класс новых химических объектов с широким спектром биологического действия. Среди них обнаружены вещества с антибактериальными [1], противовирусными [2, 3], противовоспалительными [4], противоопухолевыми [5] и бронходилататорными [6] свойствами, антагонисты кальциевых [7] и агонисты калиевых [8–13] каналов, ингибиторы ДНК-гиразы [1], а также соединения эффективные при лечении остеопороза [14]. В то же время, прогресс в медицинской химии во многом зависит от доступности для фармакологических испытаний большого количества новых структур. Это обеспечивается, главным образом, за счёт разработки эффективных способов модификации уже существующих соединений. С другой стороны, циклические β -кетосульфоны являются удобными модельными соединениями для изучения таких фундаментальных вопросов, как реакционная способность, конформационный анализ.

1. Методы синтеза циклических β -кетосульфонов

Самым распространённым способом синтеза рассматриваемых соединений является окисление атома серы, входящего в состав тиофенового, тиопиранового, бензотиофенового или изотиохроманового

* Здесь и далее в номере фамилия автора, с которым следует вести переписку, отмечена звёздочкой.

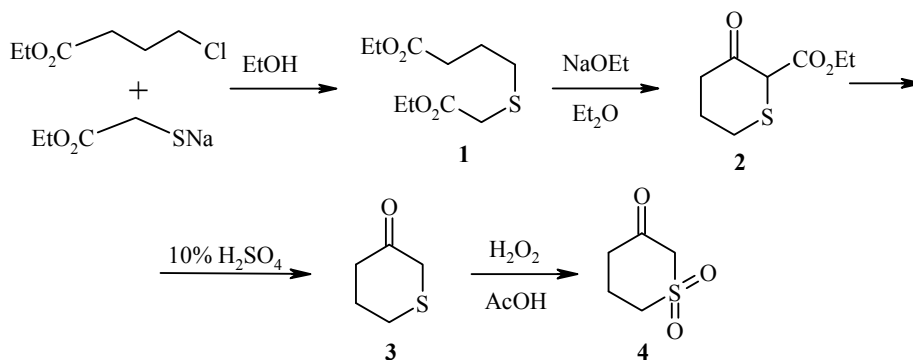
кольца. В качестве окислителя в основном используют перекиси, выход целевого продукта при этом колеблется от 10 до 86% [2, 6, 7, 15–22].



Широко распространены и методы получения циклических β -кетосульфонов, в которых стадия окисления серы предшествует циклизации.

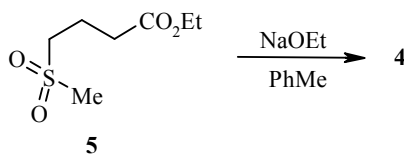
1.1. Синтез 1,1-диоксидов дигидро-2*H*-тиопиран-3(4*H*)-она и 2,2-диоксидов 1*H*-изотиохромен-4(3*H*)-она

При взаимодействии этилового эфира γ -хлорбутановой кислоты с натриевой солью этилового эфира тиогликолевой кислоты в четыре стадии синтезирован 1,1-диоксид дигидро-2*H*-тиопиран-3(4*H*)-она (**4**) с общим выходом 72% [15].

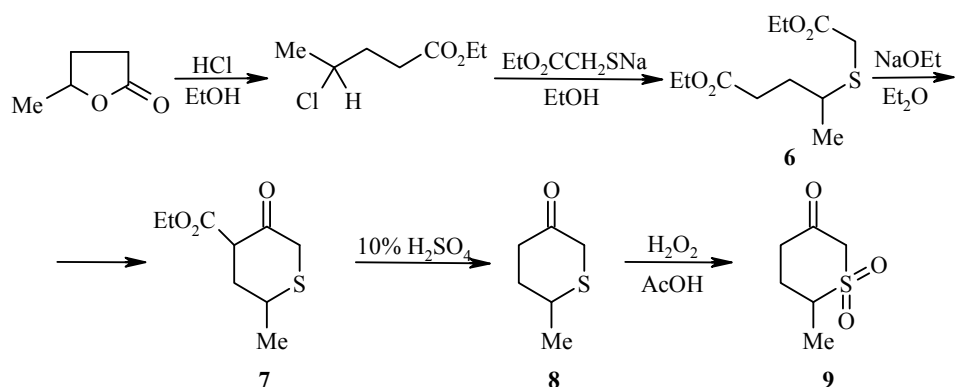


Окисление тетрагидротиопиран-3-она (**3**) перманганатом бензилтриэтиламмония в мягких условиях (CH_2Cl_2 –AcOH, -10°C) также приводит к 1,1-диоксиду дигидротиопиранона **4** [23, 24]. 1,1-Диоксиды тиопиран-3-онов могут быть получены и окислением соответствующих спиртов [25].

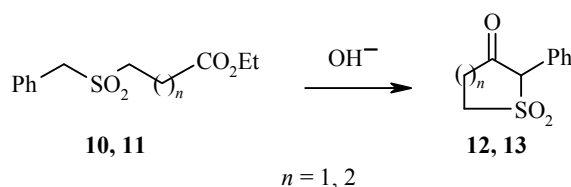
Циклизация этил- γ -метилсульфонилбутирата (**5**) в присутствии этилата натрия приводит к образованию 1,1-диоксида дигидротиопиранона **4** с выходом 51% [26].



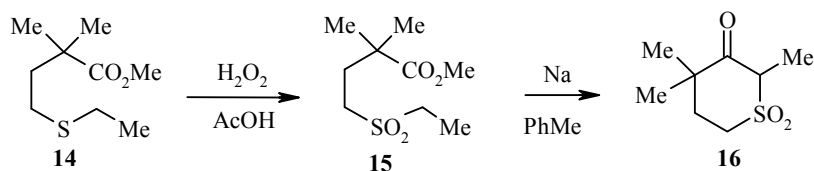
Замещённый 1,1-диоксид тиопиранона **9** был синтезирован в пять стадий из 5-метилдигидрофуран-2-она в микроколичествах [27]. Для окисления авторы использовали пероксид водорода в уксусной кислоте.



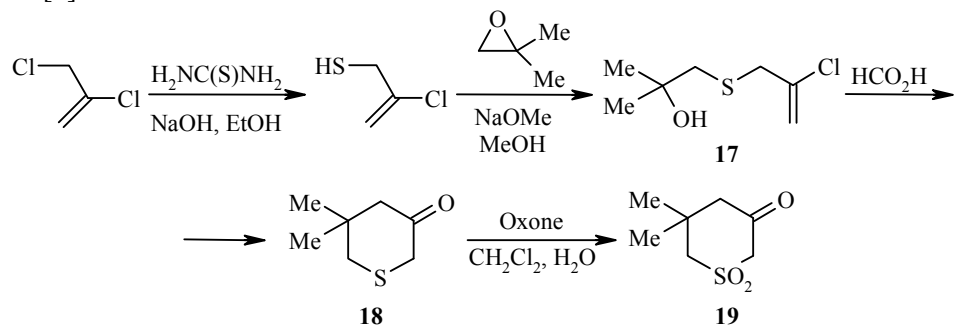
1,1-Диоксид дигидротиопиранона **12** и 1,1-диоксид дигидротиофен-3-она **13** с фенильным заместителем во втором положении получены циклизацией бензилсульфоновых производных **10** и **11** в водном растворе гидроксида натрия [28].



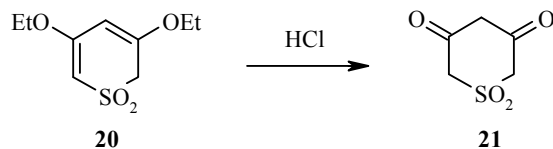
Метилвый эфир 2,2-диметил-4-этилсульфанилбутановой кислоты (**14**) был превращён в соответствующий сульфон **15** окислением с помощью пероксида водорода и далее циклизован в замещённый 1,1-диоксид дигидротиопиран-3-она **16** [29].



Ещё один способ получения диметилзамещённого тиопиранонового кольца, включающий стадию окисления атома серы в цикле с помощью Охоне (2KHSO₅·K₂SO₄·KHSO₄), можно реализовать из 2,3-дихлорпроп-1-ена [2].

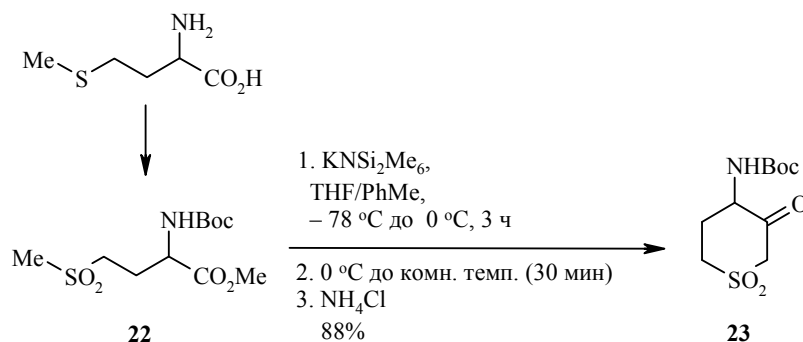


Синтезированный многокомпонентной реакцией этоксизамещённый циклический сульфон **20** действием концентрированной соляной кислоты превращён в 1,1-диоксид тиопиран-3,5-диона (**21**) [30].

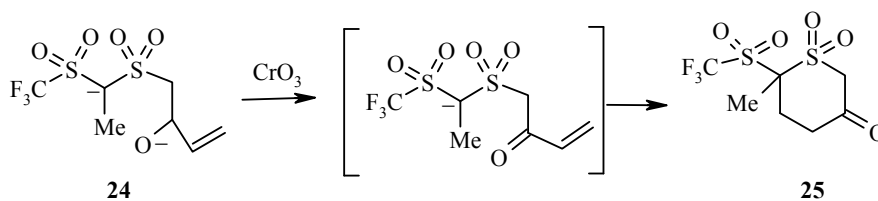


1,1-Диоксиды тиопиранонов были получены окислением 1-оксида тиопиранонов в различных условиях [31, 32].

Известен синтез замещённого 1,1-диоксида тиопиранона **23** из L-метионина и его производных [33].

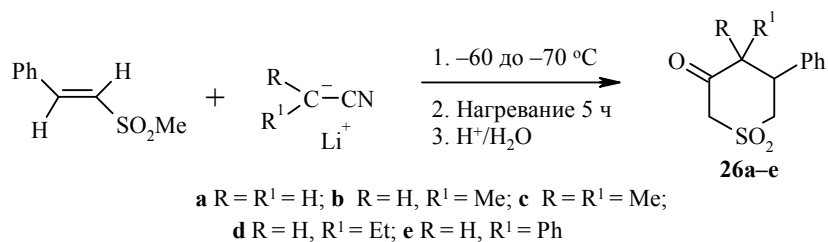


Необычным способом получения замещённого 1,1-диоксида дигидротиопиранона **25** является спонтанная циклизация *O*,1-дианиона 1-({1-[(трифторметил)сульфонил]этил}сульфонил)бут-3-ен-2-ола (**24**), описанная в работе [34].

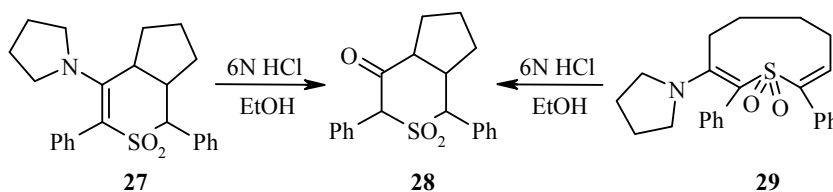


В публикации [35] приведён ещё один пример формирования диоксидов дигидротиопиранонов на основе подобных трифторсульфонил-производных.

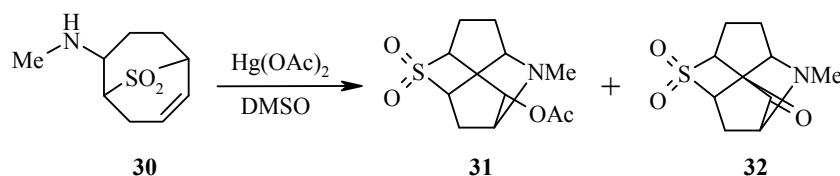
Исходя из метилстирилсульфона и литийорганических соединений получены диоксиды тиопиранона **26a–e** [36].



Соединения **27** и **29** под действием соляной кислоты в спирте дают 1,1-диоксид дигидротиопиранона **28**, аннелированный пентановым кольцом по связи [с] [37].

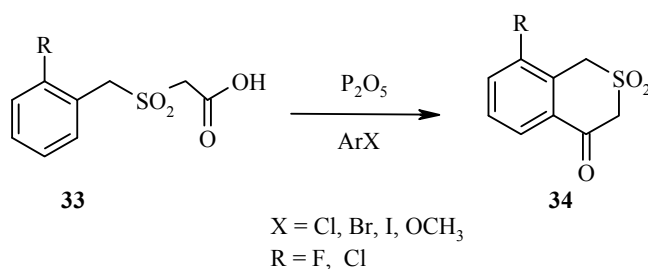


При действии ацетата ртути(II) 9,9-диоксид *N*-метил-9-тиабицикло-[3.3.1]нон-6-ен-2-амин **30** превращается в смесь веществ **31** и **32**, имеющих в своих структурах тиопирановый цикл [38].

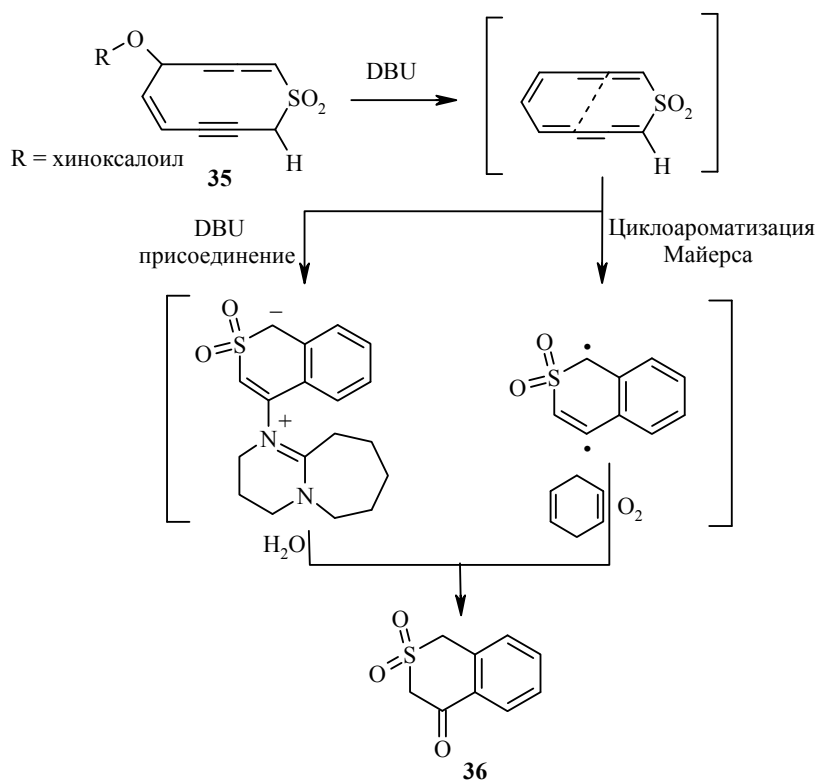


1,1-Диоксид изотиохроманона может быть получен в две стадии с выходом 60%. Первая – циклизация 2-бензилтиоуксусной кислоты по Фриделю–Крафтсу, а вторая – окисление серы изотиохроманового кольца с помощью *m*-хлорпербензойной кислоты в дихлорметане [16].

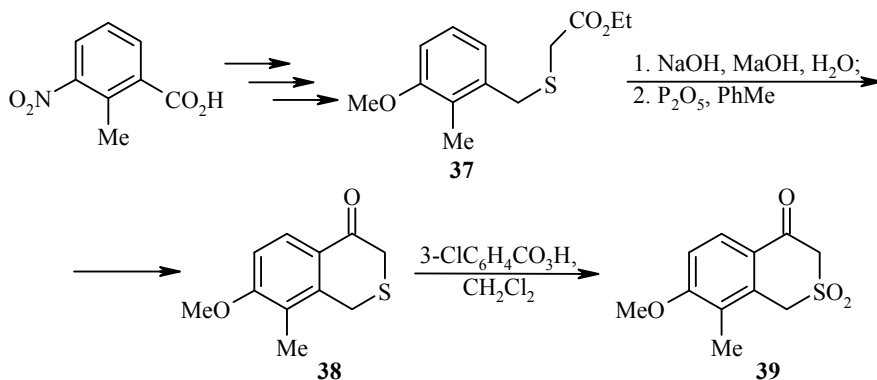
2,2-Диоксиды изотиохромен-4(3*H*)-она **34a,b** образуются из бензилсульфонилюксусных кислот в присутствии пентоксида фосфора [39].



При воздействии 1,8-диазацикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU) на сложный эфир хиноксалинкарбоновой кислоты **35** выделен 2,2-диоксид изотиохромен-4-она **36**, который образуется через аллененкумуленовый интермедиат [5].

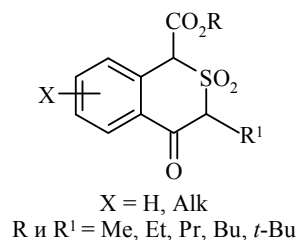


Замещённый по фенильному кольцу диоксид изотиохромен-4-она **39** получен из 2-метил-3-нитробензойной кислоты многостадийным синтезом с общим выходом 60% [1].



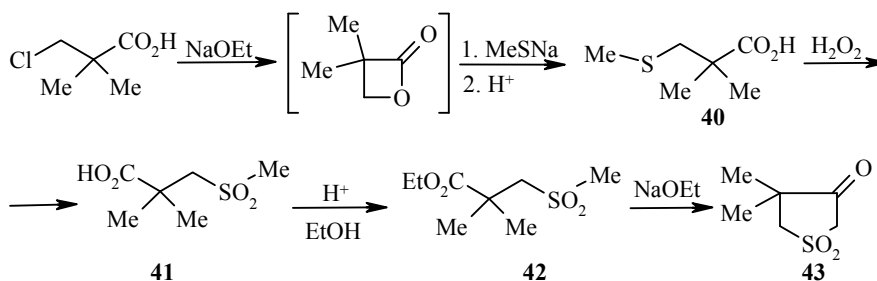
Из 1-фенилзамещённого пропандиона под действием света и диоксида серы синтезирован гидроксизамещённый 2,2-диоксид изотиохромен-4-она [40, 41].

Диоксиды изотиохромен-4-она, используемые для лечения остеопороза, синтезировали из тиогликолевой кислоты и замещённого галогенбензила через стадии галогенирования, окисления и циклизации [14].

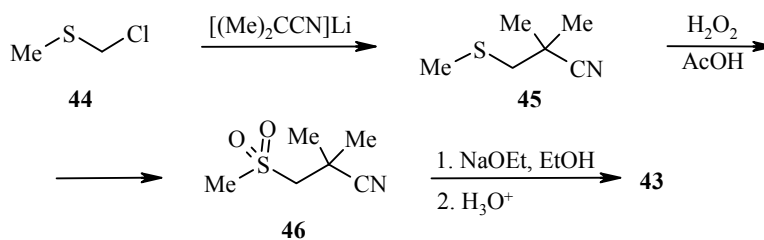


1.2. Синтез 1,1-диоксидов дигидротиофен-3(2*H*)-она и 1-бензотиофен-3(2*H*)-она

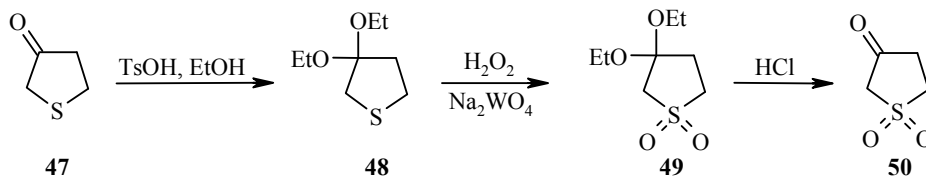
Из 2,2-диметил-3-хлорпропановой кислоты в пять стадий получен 1,1-диоксид 4,4-диметилдигидротиофен-3-она (**43**) [23].



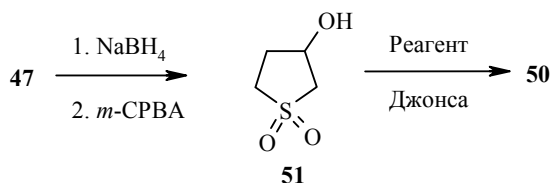
Соединение **43** также синтезировано в три стадии из метилсульфамилхлорметана **44** и литийорганического реагента с выходом 93% [28].



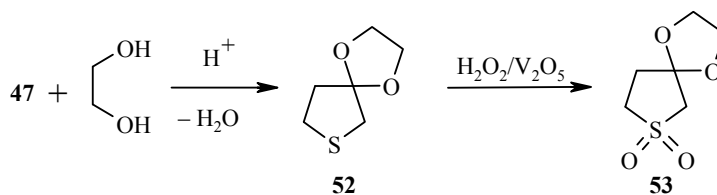
Авторы работ [7, 17] отмечают, что прямое окисление серы в тиофеновом цикле (*m*-хлорпербензойной кислотой (*m*-CPBA), пероксидом водорода в уксусной кислоте и т. д.) провести не удастся. Это может быть связано с активностью образующегося сульфона в реакциях самоконденсации. С учётом вышеизложенного, были разработаны методы синтеза, которые предусматривают введение защитных групп. Так, способ получения 1,1-диоксида тиофен-3-она **50** включает следующие стадии: катализируемая окисление (в присутствии натрия вольфрамата в качестве катализатора) и снятие защитной группы [17].



Альтернативный подход заключается в предварительном восстановлении дигидротиофен-3-она **47** до соответствующего спирта, окисление серы и спирта **51** вновь до кетона с помощью реагента Джонса [7].

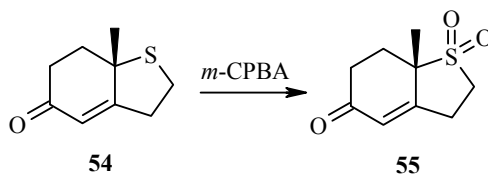


В качестве катализатора окисления может быть использован оксид ванадия(V) [42].

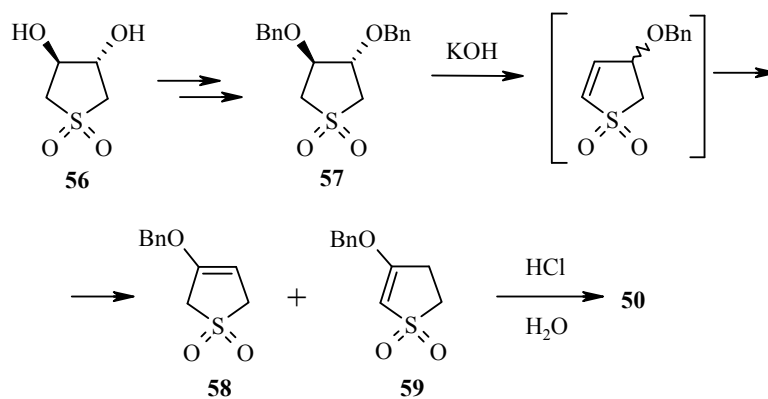


В качестве окислителя также может быть использован тионилхлорид или элементный хлор [43].

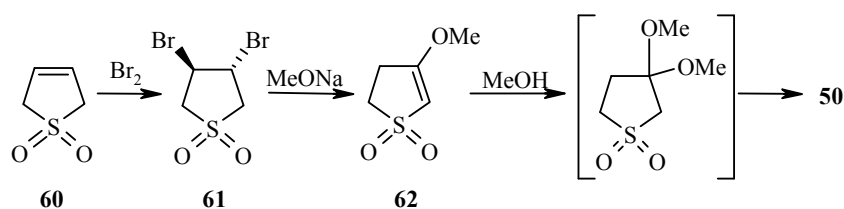
Исходные соединения, используемые в синтезе аналогов стероидов [44], получают окисляя сульфид **54** до сульфона **55** *m*-хлорпероксибензойной кислотой (при этом не затрагивается хиральный центр).



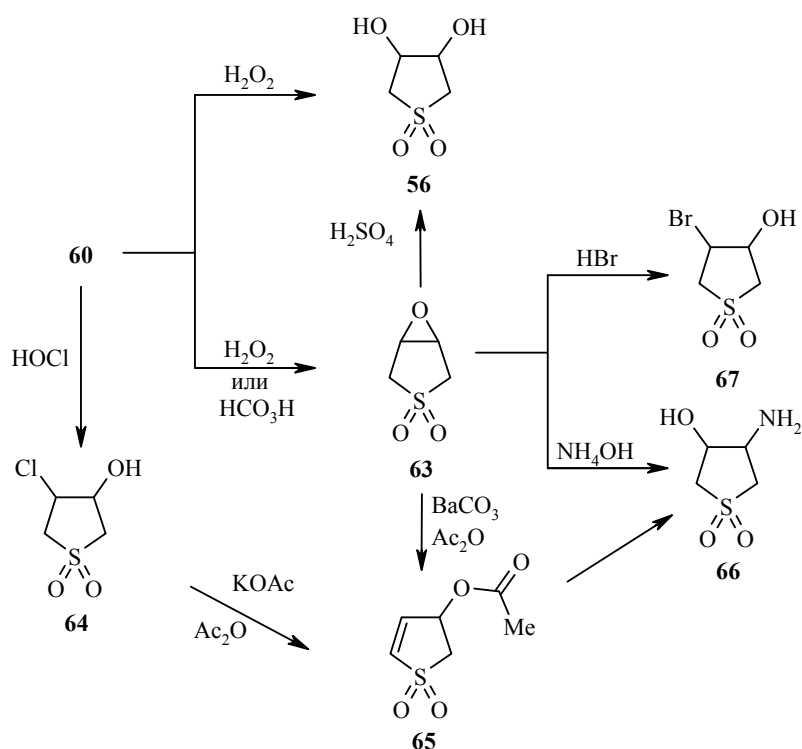
1,1-Диоксид тиофен-3-она **50** синтезирован из 3,4-*транс*-диолов **56** [45]. При обработке дибензилированного производного **57** гидроксидом калия происходит элиминирование бензильного спирта. Таким образом получают смесь эфиров енолов **58** и **59**, которая не нуждается в разделении. Кислый гидролиз приводит к целевому продукту **50**.



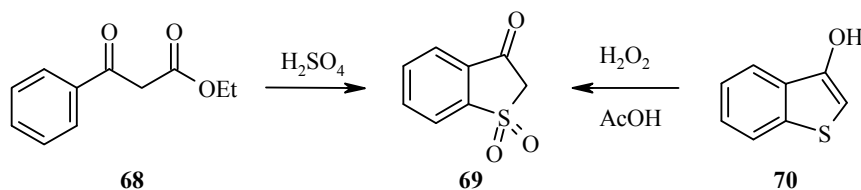
Сульфолан **60** может быть превращен в 3-кетосульфолан **50** присоединением брома по двойной связи, с последующим элиминированием под действием алкоголята натрия [46].



Используя стадию окисления сульфолена **60** до оксирана **63**, можно синтезировать разнообразные 3,4-дизамещенные 1,1-диоксиды сульфоланов **56**, **64–67** [47].

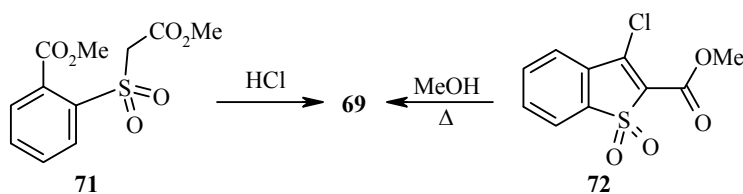


Бензотиофеновая система **69** формируется циклизацией фенил-ацетоуксусного эфира **68** под действием концентрированной серной кислоты [48].



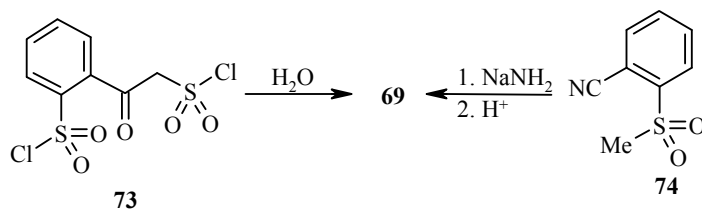
Легкодоступный 3-гидроксibenзотиофен **70** может быть окислен до диоксида бензотиофен-3(2*H*)-она **69** в условиях реакции Прилежаева [48].

Внутримолекулярной конденсацией Дикмана с последующей циклизацией сложного эфира бензойной кислоты **71** синтезируют диоксид **69** [48].



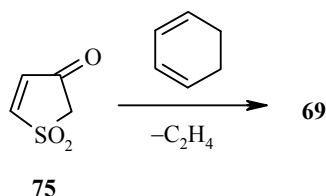
Известен метод получения бензоаналога сульфолана **69** из 1,1-диоксида метил-3-хлорбензотиофен-2-карбоксилата (**72**) [49].

Для гетероциклизации можно использовать также бис(сульфохлорид) **73** [50].



Удобный метод синтеза 3-окобензосульфолана **69** основан на взаимодействии *o*-метилсульфонилбензонитрила (**74**) с амидом натрия [28].

Авторами [51] показана высокая активность 1,1-диоксида 2-тиолена (**75**) в качестве диенофила в реакции диенового синтеза с 1,3-циклогексадиеном с образованием 3-кетобензосульфолана **69**.



Основным методом получения циклических β -кетосульфонов является окисление тиоэфирного фрагмента в сульфоновый до стадии циклизации, что значительно увеличивает выход целевых продуктов, но сопряжено с большим количеством стадий.

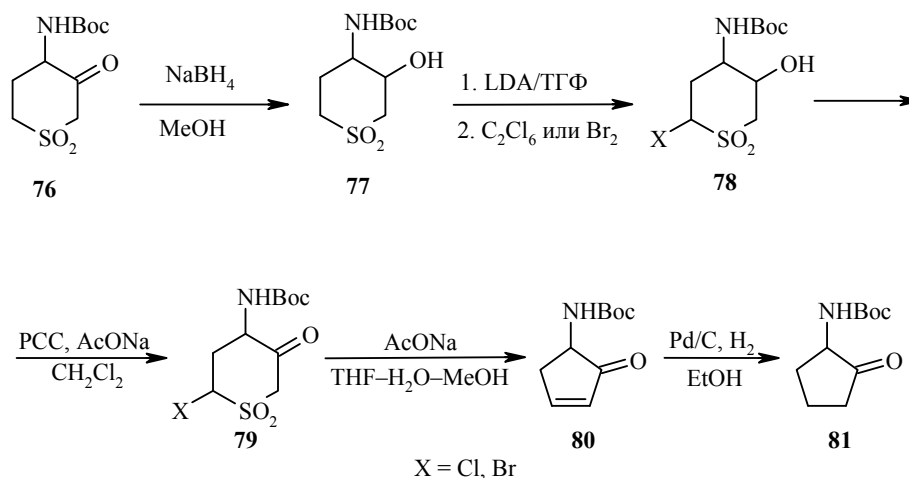
2. Химические превращения β -кетосульфонов

Реакционная способность β -кетосульфонов определяется наличием кетометиленсульфонового фрагмента. Все реакции с их участием можно классифицировать как 1) реакции, протекающие по карбонильной группе; 2) реакции, протекающие по метиленовой группе; 3) реакции, протекающие по обоим фрагментам.

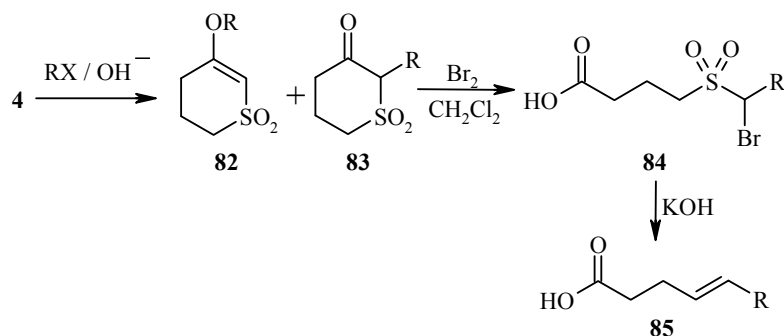
2.1. Химические превращения 1,1-диоксида дигидро-2*H*-тиопиран-3(4*H*)-она и 2,2-диоксида 1*H*-изотиохромен-4(3*H*)-она

1,1-Диоксид дигидро-2*H*-тиопиран-3(4*H*)-она и 2,2-диоксид 1*H*-изотиохромен-4(3*H*)-она представляют собой бесцветные кристаллические вещества с т. пл. 141–142 и 157–158 °С, соответственно.

Восстановление 1,1-диоксидов дигидротиопиран-3-она приводит к соответствующему спирту [1]. Например, карбонильная группа в 1,1-диоксиде тиопиран-3-она **76** легко восстанавливается боргидридом натрия, а из гидроксипроизводного **77** в четыре стадии может быть получен замещённый циклопентанон **81** [33].

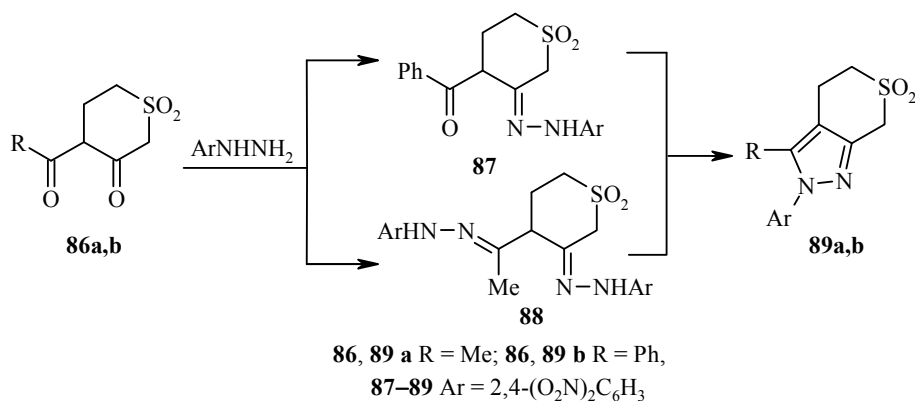


Алкилирование 1,1-диоксида тиопиран-3-она **4** приводит к *O*- и *C*-алкильным производным **82** и **83**. При попытке бромирования *C*-алкилпроизводного **83** наблюдается раскрытие кольца, а последующее отщепление HBr при действии щёлочи ведет к образованию алкенов **85** [24].

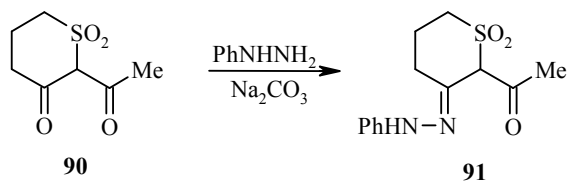


После взаимодействия 2-алкиламещённого 1,1-диоксида тиопиран-3-она с морфолином или пирролидином было проведено алкилирование по положению 4 тиопиран-3-онового кольца [52].

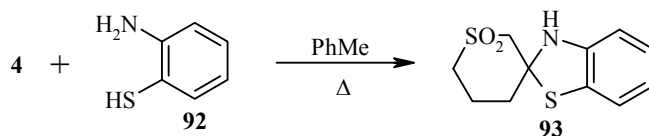
1,1-Диоксиды тиопиран-3-она **86a,b** с ацильной группой в положении 4 при взаимодействии с 2,4-динитрофенилгидразином дают в две стадии бициклические продукты **89a,b** [53].



Из 2-ацетилкетосульфона **90** был получен гидразон **91**, аналогичный соединению **87** [53].

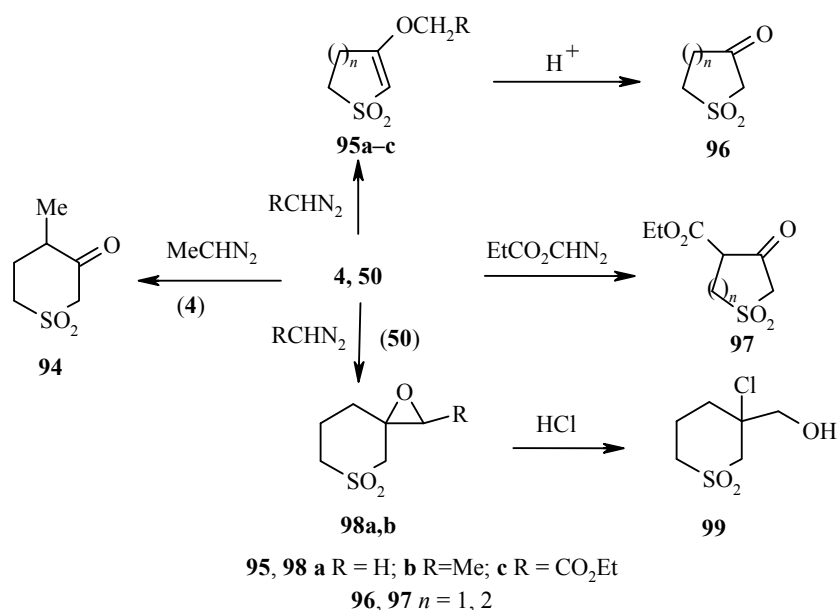


При взаимодействии 1,1-диоксида тиопиран-3-она **4** с 2-аминотиофенолом **92** образуется спиросоединение **93** [54].

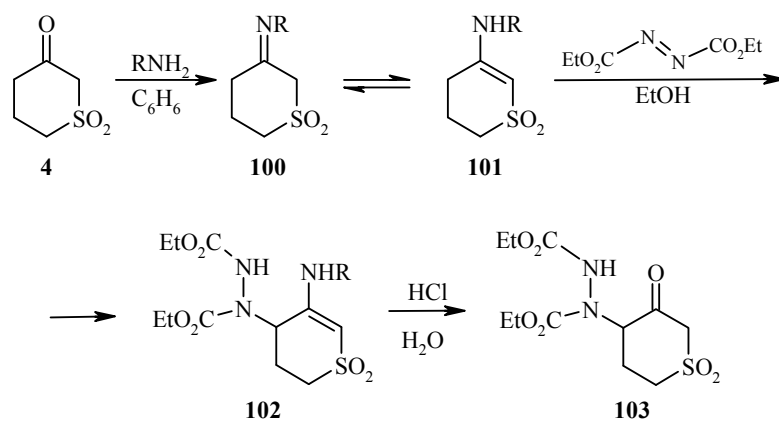


Интересны реакции кетосульфонов с диазосоединениями. Образующиеся в них продукты в результате дальнейших химических превращений формируют структуры **94–99**, используемые в синтезе биологически

активных соединений с фармакологическими свойствами (антибактериальными, противовоспалительными, противоопухолевыми и т. д.) [18].

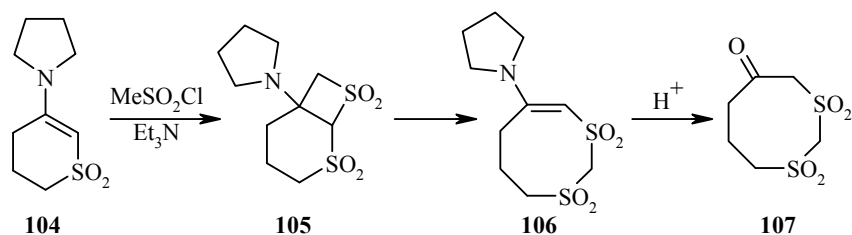


1,1-Диоксид тиопиран-3-она **4** легко реагирует с различными ароматическими аминами. Синтезированные енамины взаимодействуют с диэтил-азокарбоксилатом и некоторыми α,β -ненасыщенными кетонами (метилвинилкетон, фенилвинилкетон, фенилстирилкетон) с образованием циклических (затрагиваются кетогруппа и положение 2 цикла) и нециклических продуктов (реакция идёт по положениям 2 или по 2 и 4 тиопиранового цикла) [26, 55, 56].

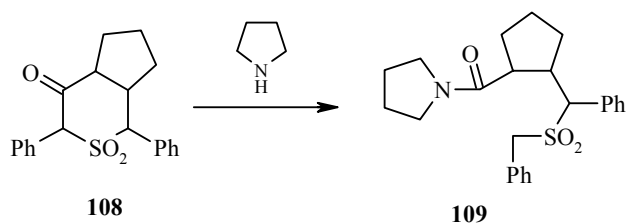


Енамины **100** могут быть легко проалкилированы и проацилированы по положению 2 и 4 [57].

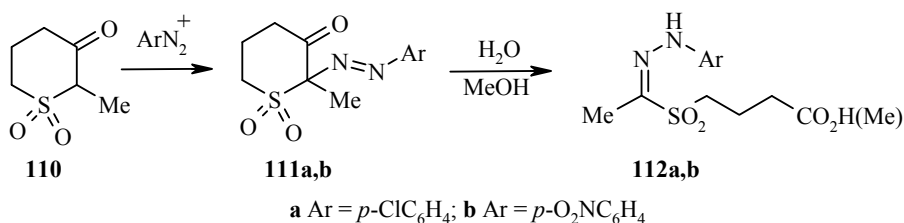
Расширение цикла кетосульфона на один углеродный атом можно осуществить, используя систему этилдиазоацетат–кислота Льюиса [17]. Еще один способ расширения цикла описан в работе [52]. Причём авторам удалось ввести дополнительную сульфоновую группу в цикл соединения **104** и получить тетраоксид **107**.



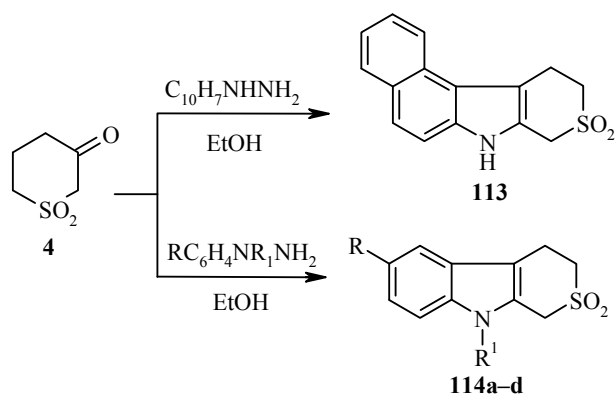
При действии пирролидина на производное 1,1-диоксида тиопиран-3-она **108** наблюдается раскрытие тиопиранового кольца [37].



Реакции азосочетания для 2-метилзамещённого 1,1-диоксида тиопиран-3-она **110** происходят по второму положению. Гидролиз образовавшихся продуктов **111a,b** сопровождается раскрытием тиопиранового цикла [58].

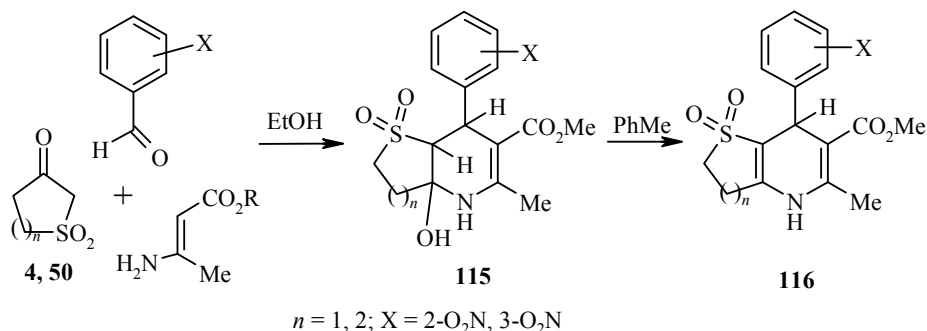


Взаимодействием 1,1-диоксида тиопиран-3-она **4** с арил- и нафтилгидразинами синтезированы конденсированные три- и тетрациклические системы **113** и **114a-d** [59], которые также можно рассматривать как продукты [3+2]-циклоприсоединения.



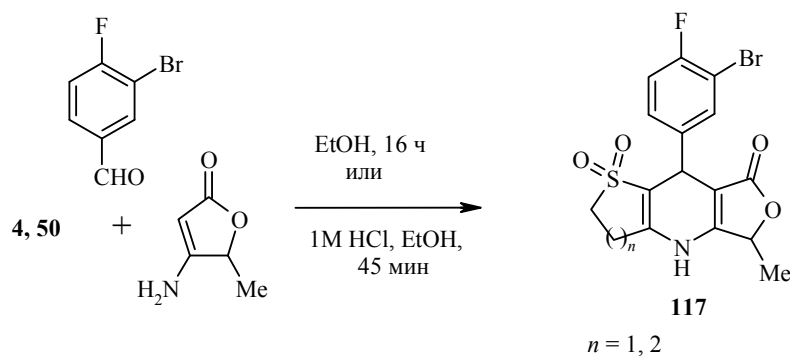
a R = R¹ = H; **b** R = Me, R¹ = H; **c** R = H, R¹ = Me; **d** R = H, R¹ = CH₂Ph

Подобно реакции Ганча, трёхкомпонентные конденсации 1,1-диоксида тиопиран-3-она **4** или 1,1-диоксида тиофен-3-она **50** с эфирами 3-аминобут-2-еновой кислоты и замещёнными бензальдегидами приводят к гидрокситетрагидропиридинам **115**, которые легко подвергаются дегидратации, образуя соответствующие дигидропиридины **116** [7].



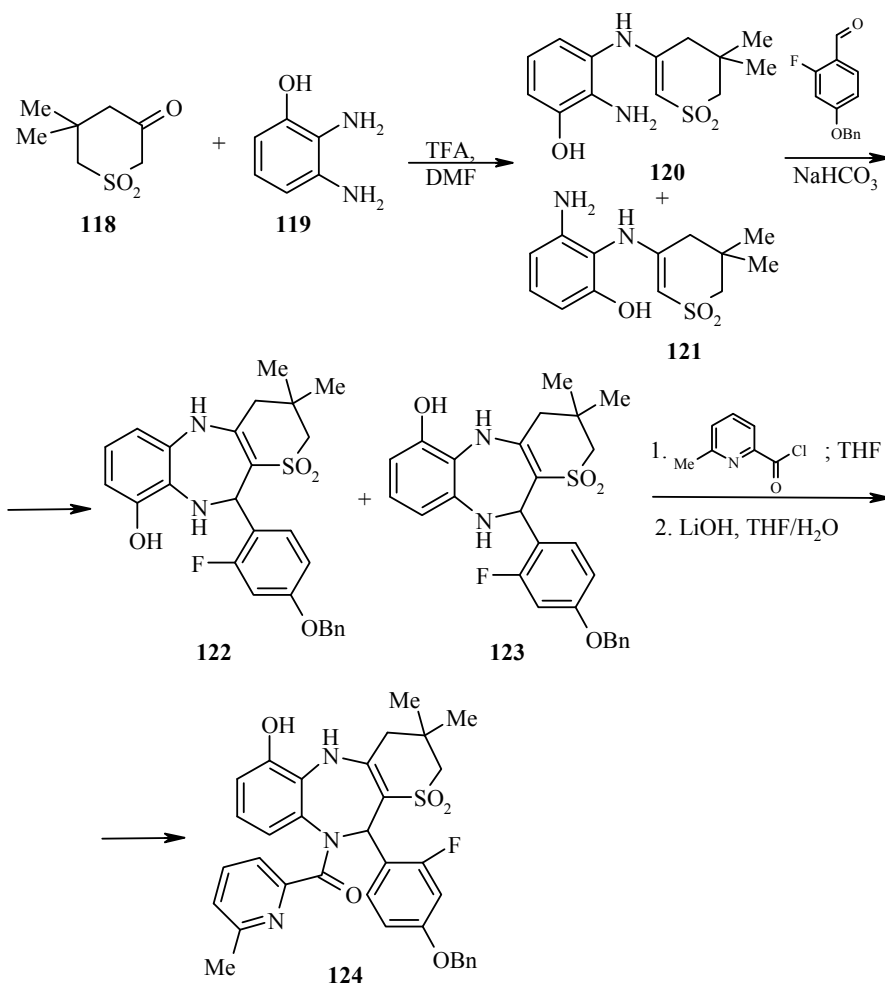
В рассматриваемой конденсации исследован широкий набор альдегидов и энаминоэфиров [6, 60, 61]. Показано также, что вместо альдегидных компонентов можно использовать α,β -ненасыщенные кетоны с CF_3 -группой у карбонила [62].

Предложенный авторами работы [8] синтез дигидропиридинов **117** можно рассматривать в качестве ещё одного примера реакции Ганча. Полученные **117** соединения выступают модуляторами АТФ-зависимых каналов калия.

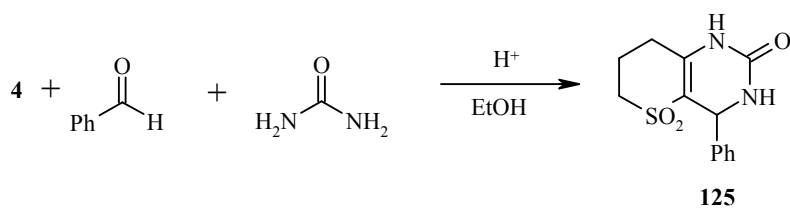


Аналогичный способ получения дигидропиридинов, но с использованием аммиака и двукратного избытка кетосульфона описан в публикациях [9–13].

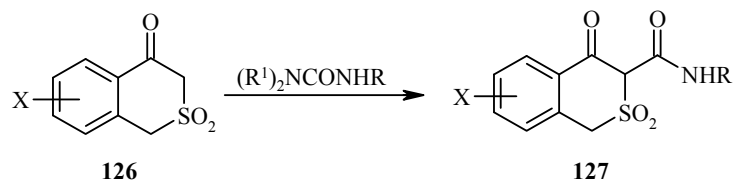
Соединение **124**, обладающее противовирусной активностью, синтезировано из 2,3-диаминофенола (**119**) и 1,1-диоксида 5,5-диметилтиопиран-3-она **118** в четыре стадии [2].



В стандартных условиях реакции Биджинелли 1,1-диоксид тиопиран-3-она **4** даёт с хорошим выходом (64%) 5,5-диоксид тиопирано[3,2-*d*]пиримидин-2-она **125** [19].



В патенте [4] описано взаимодействие замещённых 2,2-диоксидов изотиохромен-4-она **126** с 1,1,3-тризамещёнными мочевиными в полярном растворителе – ДМФА, диметилацетамид, диэтилформамид, диэтилацетамид, ДМСО.

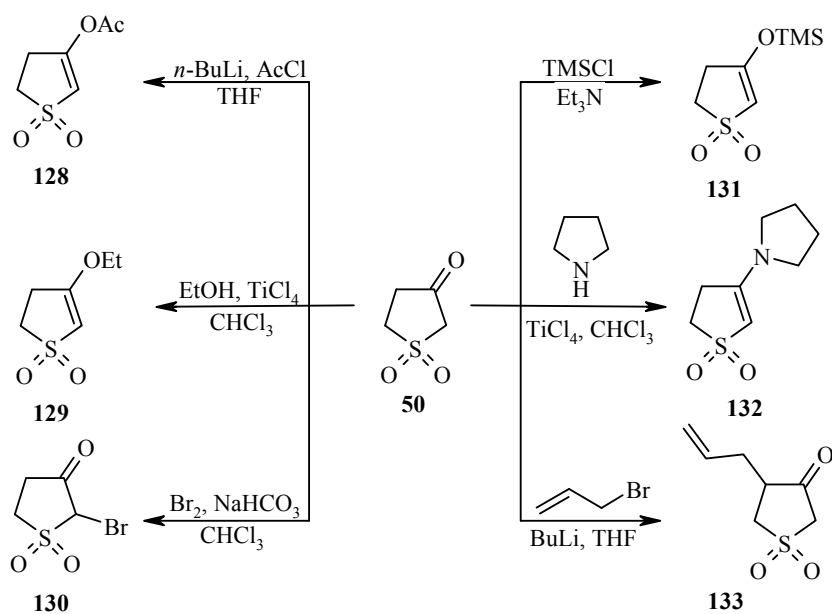


X = H, F, Cl, Br, Alk, AlkO; R = Ph, нафтил; R¹ = Ph, *p*-ClC₆H₄, *p*-BrC₆H₄, *p*-O₂NC₆H₄

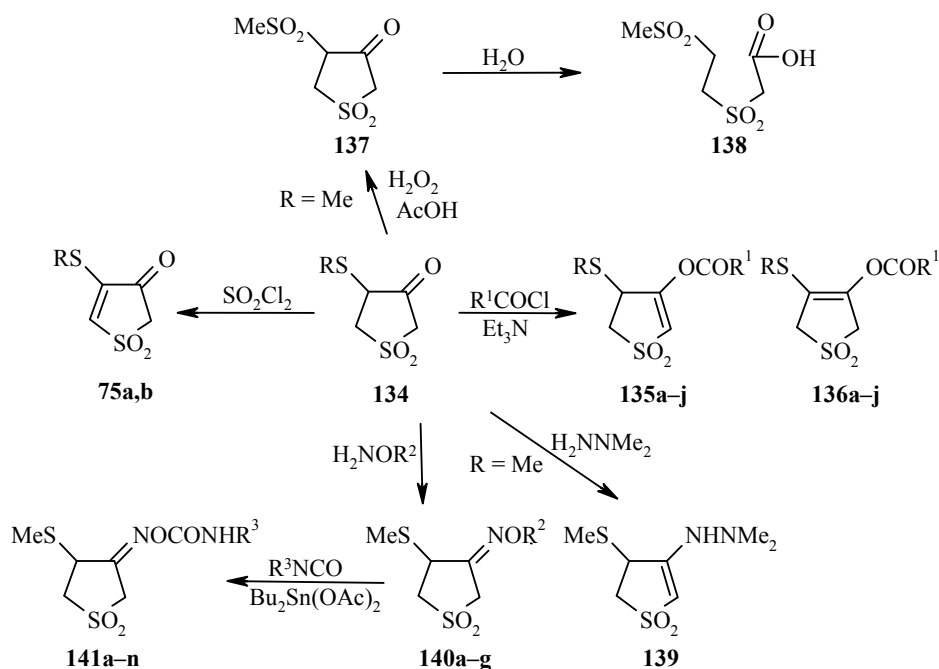
Трансаннулярные эффекты, конформационный анализ и спектральные характеристики 1,1-диоксида дигидротиофен-3(2*H*)-она (**50**) и 1,1-диоксида дигидро-2*H*-тиопиран-3(4*H*)-она (**4**) были исследованы в работах [63, 64].

2.2. Химические превращения 1,1-диоксида дигидротиофен-3(2*H*)-она и 1,1-диоксида 1-бензотиофен-3(2*H*)-она

В работе [46] описано получение *O*-ацилпроизводных **128**, алкильных **129** и силильных **131** эфиров енолов, енаминов **132**, а также 2-бром- **130** и 4-алкилпроизводных **133**.



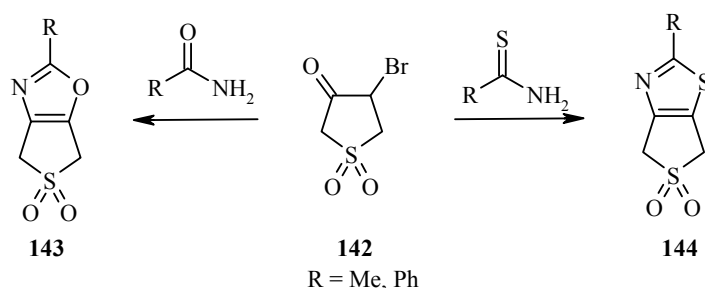
Реакции карбонильной группы 1,1-диоксида дигидротиофен-3-она были исследованы и авторами работы [43]. Для замещённого по четвёртому положению 1,1-диоксида дигидротиофен-3-она **134** изучены реакции *O*-ацилирования с образованием продуктов **135**, **136**, дегидрирования – продукта **75**, раскрытия тиофенового цикла – продукта **138**, а также реакции с азотсодержащими нуклеофилами с образованием продуктов **139**, **140**.



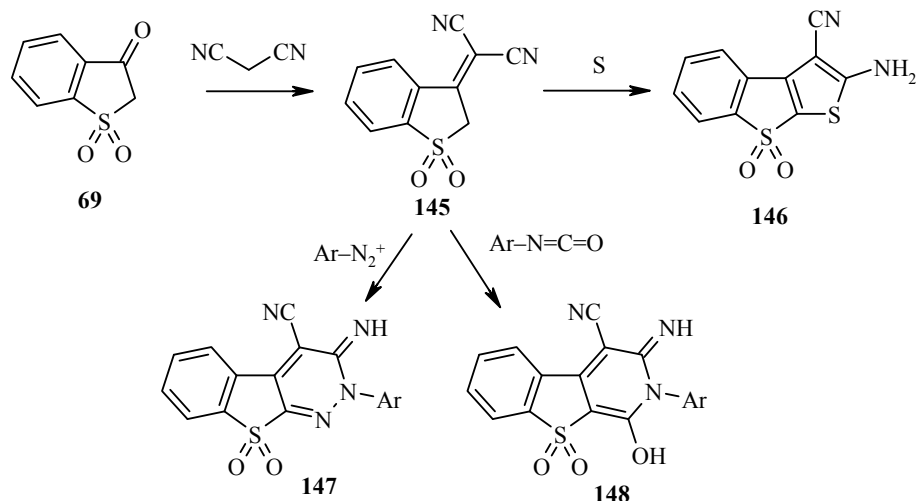
75a R = Me, b R = Ph; 135, 136 a-e R = Me, f-i R = Et, j R = p-BrC₆H₄; a, f, j R¹ = Me, b R¹ = Et, c, g R¹ = Pr, d, h R¹ = Ph, e, i R¹ = C₂H₄COOMe; 140a R² = H, b R² = Me, c R² = Et, d R² = Pr, e R² = Bu, f R² = CH₂CH=CH₂, g R² = Bn; 141a R³ = Me, b R³ = Et, c R³ = Pr, d R³ = *i*-Pr, e R³ = *sec*-Bu, f R³ = *cyclo*-C₆H₁₁, g R³ = Bn, h R³ = Ph, i R³ = *p*-ClC₆H₄, j R³ = *p*-MeC₆H₄, k R³ = *o*-ClC₆H₄, l R³ = *m*-FC₆H₄, m R³ = *p*-NO₂C₆H₄, n R³ = *m*-NO₂C₆H₄

Положение двойной связи в *O*-ацильных производных 135 и 136 было доказано данными ИК спектроскопии [43].

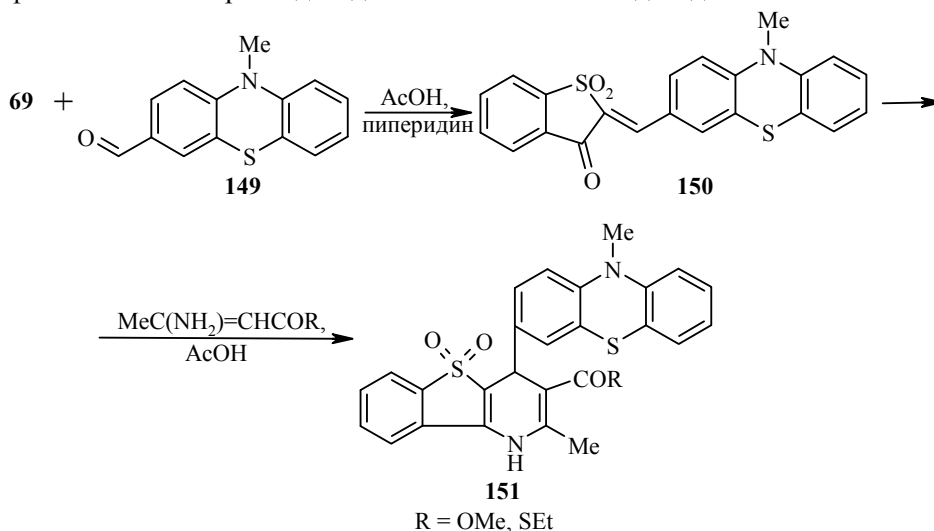
Аннелированные оксазольным или тиазольным циклами по связи [c] сульфоланового цикла производные 143, 144 получены из 4-бромпроизводного 142 и соответствующих амидов или тиаомидов [65].



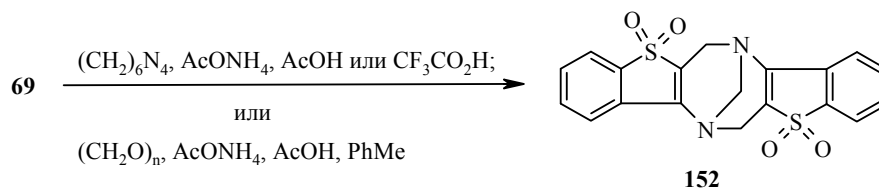
Перспективными являются методы синтеза бензосульфоланов, аннелированных различными гетероциклами. Конденсация Кневенагеля с динитрилом малоновой кислоты открывает возможность проведения реакции Гевальда с образованием нитрилов 146. Конденсация с арилдиазониевыми солями и арилизоцианатами приводит к пиразино- 147 и пиридо- 148 производным [66].



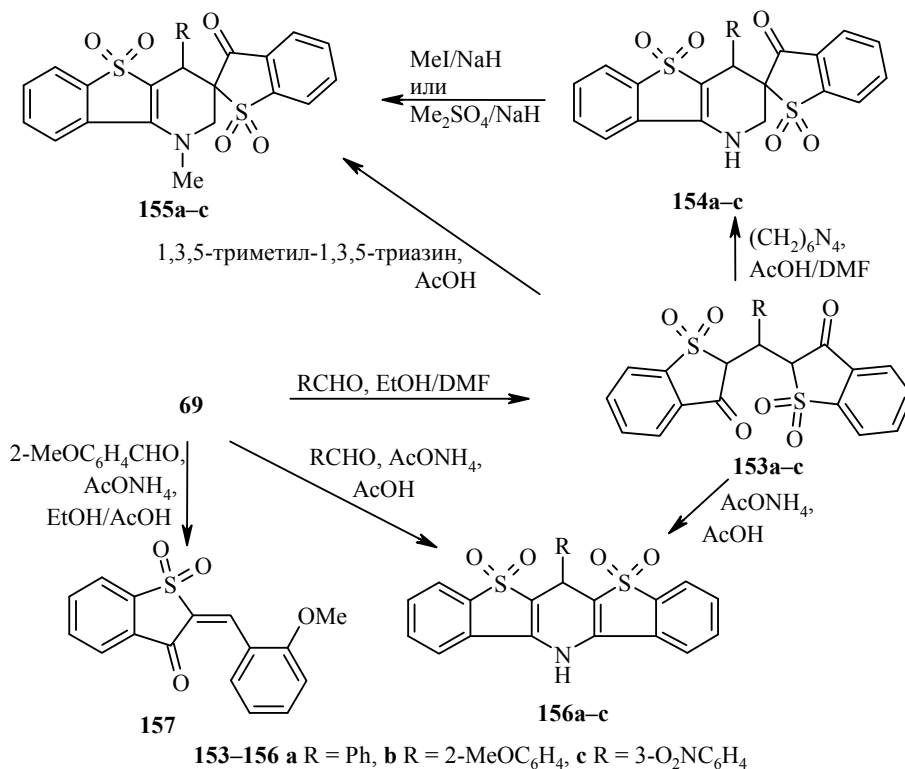
Подтверждением потенциальной биологической активности производных диоксида **69** может служить работа [67]. Для получения новой серии 5,5-диоксидов 1,4-дигидробензотиено[3,2-*b*]пиридина **151** авторы использовали различные модификации синтеза Ганча с 10-метил-10Н-фенотиа-зин-3-карбальдегидом **149** в качестве альдегидной компоненты.



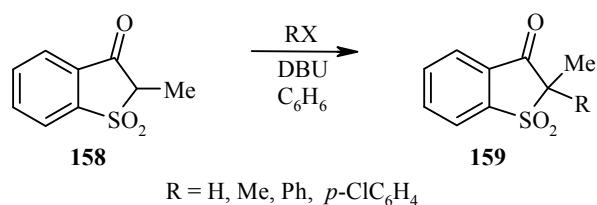
Авторами [68] была отмечена необычная циклизация диоксида **69** с образованием аналога основания Трегера **152**.



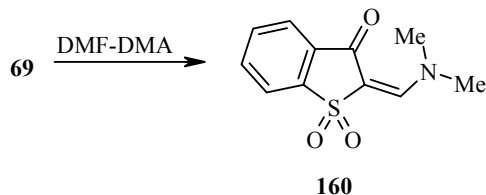
Авторы статьи [69] описывают создание подобных циклических систем **156** и синтез спиропроизводных 1,1-диоксида бензотиофен-3-онов **154** и **155**.



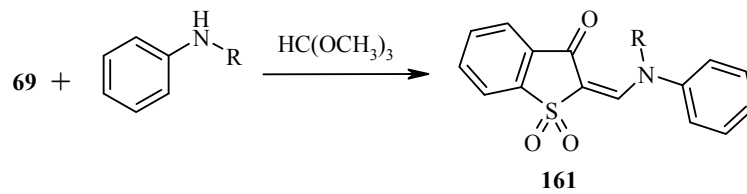
В присутствии ДБУ алкилирование по положению 2 1,1-диоксида бензотиофен-3(2H)-она **158** протекает легко и с высокими выходами продуктов **159** (91–100%) [70].



При взаимодействии 1,1-диоксида бензотиофен-3(2H)-она **69** с ацеталем диметилформаида (DMF-DMA) был получен енаминокетон **160** [66].

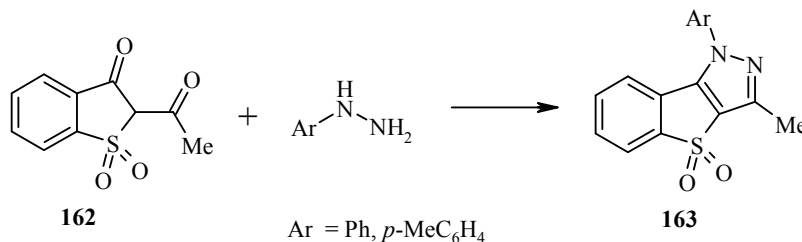


К аналогичным енаминокетонам **161** приводят и реакции бензосульфонов с *орто*-эфирами в присутствии ароматических аминов. Процесс проходит через стадию формилирования и последующее нуклеофильное замещение [66].

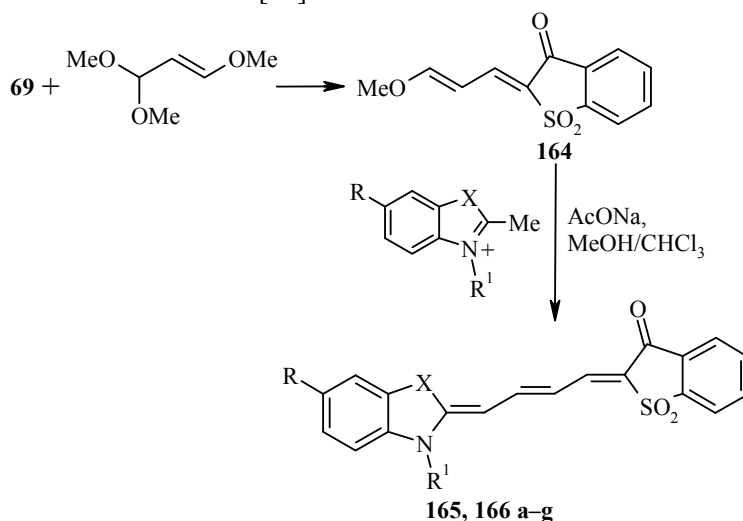


R = H, Alk

Образование пиразолобензотиофенонов **163** происходит при взаимодействии β -дикетона ряда бензотиофен-3(2*H*)-она **162** с арилгидразинами [71].



Серии флуоресцентных красителей **165** и **166** были получены на основе 1,1-диоксида бензотиофен-3(2*H*)-она **69**, которые дают возможность количественного определения конформационных изменений белка в отдельных живых клетках [72].

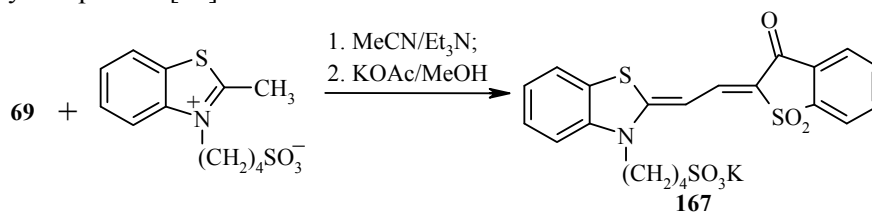


165a-c, X = S, **166a-c** X = CMe₂; **165, 166 a** R = H, R¹ = Et; **b-g** R¹ = (CH₂)₃SO₃⁻,

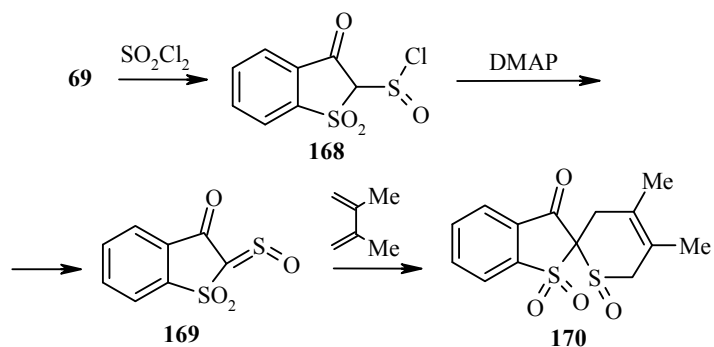
b R = H; **c** R = FmocNH; **d** R = NH₂; **e** R = ICH₂CONH;

f R = SuOCOCH₂OCH₂CON(Me); **g** R = HO(CH₂)₂SCH₂CONH

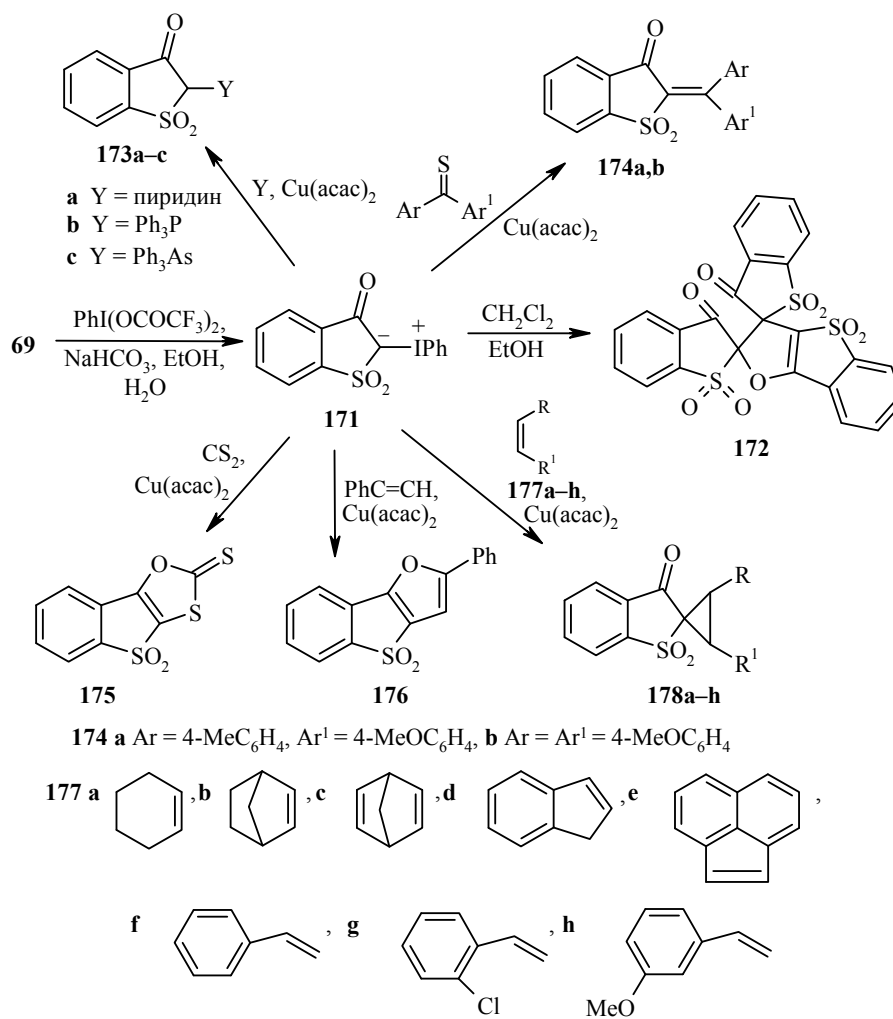
Ещё одним подобным примером реакции метиленовой группы 1,1-диоксида бензотиофен-3(2*H*)-она **69** с образованием красителей **167** служит работа [73].



Для диоксида **69** известны спиропроизводные **170**, которые были получены в условиях реакции Дильса–Альдера [74].



Очень интересным и важным является образование иодониевого илида 1,1-диоксида бензотиофен-3(2*H*)-она **171**, на основании которого было получено большое количество новых производных как циклической, так и нециклической структур **172–176**, **178** [75].

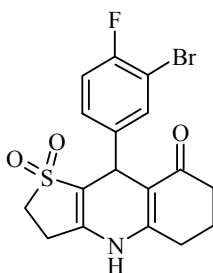


Проведя анализ литературных данных, можно сделать вывод, что химические превращения циклических β -кетосульфонов исследованы недостаточно. Интерес к синтезу, химическим и биологическим свойствам этих соединений возник недавно и постепенно нарастает, что видно из количества публикаций, посвящённых данной теме, за последние 10 лет.

3. Биологическая активность β -кетосульфонов

Эти вещества широко используются в синтезе новых биологически активных соединений.

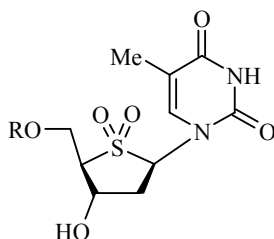
Производные 1,1-диоксидов тиопиран-3-она и дигидротиофен-3-она являются антагонистами кальциевых каналов, что обуславливает наличие у них коронаро- и бронходилататорной активности [6, 60, 61]. Интересно, что среди этих соединений есть и модуляторы калиевых каналов [62]. В работе [8] проанализирована связь строения 1,1-диоксидов тиопиран-3-она с их способностью выступать в качестве агонистов указанных каналов. Одним из наиболее мощных модуляторов АТФ-зависимых каналов калия является соединение А-27863, находящееся в настоящее время на стадии доклинических испытаний [9–12].



А-278637

Для ряда аналогов А-278637 указанные выше виды активности подтверждены *in vitro* [13].

Модификация сульфоланового цикла по положению 2 остатком тимина приводит к весьма перспективным соединениям с высокой противовирусной активностью [3].



В 2009 г. появилось сообщение [2] о синтезе трициклических производных 1,1-диоксида тиопиран-3-она с противовирусной активностью в отношении гепатита С (ингибиторы HCV NS5B).

В патентах [76, 77] описаны соединения на основе 1,1-диоксида тиопиран-3-она и 2,2-диоксида изотиохромен-4-она, обладающие широким спектром биологического действия, которые могут быть исполь-

зованы для лечения церебральной эмболии, при кровоизлияниях в мозг или легкие, инфаркта миокарда, стенокардии, заболевания Бюргера, тромбоза, ДВС-синдрома, а также при заболеваниях, связанных с аномальным отложением А-бета белка.

Заключение

Значительное количество публикаций посвящено биологической активности циклических β -кетосульфонов, что свидетельствует также о большом интересе к химии этих соединений. Такой выбор объектов обусловлен наличием схожих структурных фрагментов (карбонильной группы, активной метиленовой и сульфонильной групп). Самым распространённым способом синтеза названных соединений является окисление атома серы, входящего в состав тиюфенового, тиопиранового, бензотиюфенового или изотиохроманового циклов. Все реакции с участием β -кетосульфонов можно разделить на три группы – протекающие по карбонильной и метиленовой группам или по обоим фрагментам одновременно.

Дальнейшая разработка методов синтеза и исследование свойств циклических β -кетосульфонов, на наш взгляд, предполагают прогресс не только в данной области органической химии, но и в области медицинской химии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ch. Peixoto, P. Laurin, M. Klich, C. Dupuis-Hamelin, P. Mauvais, P. Lassaigne, A. Bonnefoy, B. Musicki, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 1741 (2000).
2. K. Vandyck, M. D. Cummings, O. Nyanguile, C. W. Boutton, S. Vendeville, D. McGowan, B. Devogelaere, K. Amssoms, S. Last, K. Rombauts, A. Tahri, P. Lory, L. Hu, D. A. Beauchamp, K. Simmen, P. Raboisson, *J. Med. Chem.*, **52**, 4099 (2009).
3. E. L. Hancox, T. A. Hamor, R. T. Walker, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 1291 (1994).
4. Pfizer Incorporation, US Pat. Appl. 19721259415.
5. K. Toshima, K. Ohta, A. Ohtsuka, Sh. Matsumura, M. Nakata, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1406 (1993).
6. Ch. F. Schwender, J. H. Dodd, US Pat. Appl. 19884777167.
7. J. H. Dodd, Ch. F. Schwender, Y. Grey-Nunez, *J. Heterocycl. Chem.*, **27**, 1453 (1990).
8. R. J. Altenbach, M. E. Brune, S. A. Buckner, M. J. Coghlan, A. V. Daza, A. Fabiyi, M. Gopalakrishnan, R. F. Henry, A. Khilevich, M. E. Kort, I. Milicic, V. E. Scott, J. C. Smith, K. L. Whiteaker, W. A. Carroll, *J. Med. Chem.*, **49**, 6869 (2006).
9. W. A. Carroll, R. J. Altenbach, H. Bai, J. D. Brioni, M. E. Brune, S. A. Buckner, Ch. Cassidy, Y. Chen, M. J. Coghlan, A. V. Daza, I. Drizin, T. A. Fey, M. Fitzgerald, M. Gopalakrishnan, R. J. Gregg, R. F. Henry, M. W. Holladay, L. L. King, M. E. Kort, Ph. R. Kym, I. Milicic, R. Tang, S. C. Turner, K. L. Whiteaker, L. Yi, H. Zhang, J. P. Sullivan, *J. Med. Chem.*, **47**, 3163 (2004).
10. W. A. Carroll, I. Drizin, M. W. Holladay, J. P. Sullivan, H. Q. Zhang, US Pat. Appl. 20016265417.

11. I. Drizin, R. J. Altenbach, S. A. Buckner, K. L. Whiteaker, V. E. Scott, J. F. Darbyshire, V. Jayanti, R. F. Henry, M. J. Coghlan, M. Gopalakrishnan, W. A. Carroll, *Bioorg. Med. Chem.*, **12**, 1895 (2004).
12. I. Drizin, M. W. Holladay, L. Yi, H. Q. Zhang, S. Gopalakrishnan, M. Gopalakrishnan, K. L. Whiteaker, S. A. Buckner, J. P. Sullivan, W. A. Carroll, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **12**, 1481 (2002).
13. W. A. Carroll, K. A. Agrios, R. J. Altenbach, S. A. Buckner, Y. Chen, M. J. Coghlan, A. V. Daza, I. Drizin, M. Gopalakrishnan, R. F. Henry, M. E. Kort, Ph. R. Kym, I. Milicic, J. C. Smith, R. Tang, S. C. Turner, K. L. Whiteaker, L. Yi, H. Zhang, J. P. Sullivan, *J. Med. Chem.*, **47**, 3180 (2004).
14. T. Sohda, M. Tsuda, I. Yamazaki, US Pat. Appl. 19915071841.
15. E. A. Fehnel, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 1569 (1952).
16. W. J. Still, D. K. T. Wilson, *Can. J. Chem.*, **70**, 964 (1992).
17. R. J. Altenbach, L. Kalvoda, W. A. Carroll, *Synth. Commun.*, **34**, 567 (2004).
18. B. Eistert, P. Küffner, T. J. Arackal, *Chem. Ber.*, **110**, 1069 (1977).
19. M. M. Abelman, S. C. Smith, D. R. James, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 4559 (2003).
20. T. Terasawa, T. Okada, *J. Org. Chem.*, **42**, 1163 (1977).
21. D. A. Pulman, D. A. Whiting, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 410 (1973).
22. T. Terasawa, T. Okada, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 990 (1979).
23. D. Scholz, *Chem. Ber.*, **114**, 909 (1981).
24. D. Scholz, *Monatsh. Chem.*, **112**, 241 (1981).
25. W. Kirmse, U. Mrotzeck, *Chem. Ber.*, **121**, 909 (1988).
26. W. E. Truce, R. H. Knospe, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 5063 (1955).
27. M. M. Cook, C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 3678 (1973).
28. W. E. Truce, W. W. Bannister, R. H. Knospe, *J. Org. Chem.*, **27**, 2821 (1962).
29. M. F. El-Zohry, A. M. El-Khawaga, A.-M. A. Abdel-Wahab, *Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem.*, **59**, 149 (1991).
30. W. E. Truce, D. J. Abraham, P. S. Radhakrishnamurti, *Tetrahedron Lett.*, **4**, 1051 (1963).
31. J. B. M. Rewinkel, B. Zwanenburg, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, **109**, 190 (1990).
32. E. A. Fehnel, A. P. Paul, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 4241 (1955).
33. M. P. Gamble, G. M. P. Giblin, J. G. Montana, P. O'Brien, T. P. Ockendon, R. J. K. Taylor, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 7457 (1996).
34. J. B. Hendrickson, G. J. Boudreaux, P. S. Palumbo, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 2358 (1986).
35. J. B. Hendrickson, P. S. Palumbo, *J. Org. Chem.*, **50**, 2110 (1985).
36. T. Agawa, Y. Yoshida, M. Komatsu, Y. Ohshiro, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 751 (1981).
37. M. H. Rosen, G. Bonet, *J. Org. Chem.*, **39**, 3805 (1974).
38. H. Szczepanski, C. Ganter, *Helv. Chim. Acta*, **59**, 2947 (1976).
39. N. S. Reddy, E. P. Reddy, M. V. R. Reddy, *Synth. Commun.*, **34**, 2691 (2004).
40. N. K. Hamer, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 557 (1975).
41. N. K. Hamer, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 508 (1979).
42. P. Miklos, A. Senning, *Tetrahedron*, **43**, 249 (1987).
43. S. N. Gaydamaka, O. A. Shantaliy, I. A. Raltshuk, *Chem. Heterocycl. Comp.*, **41**, 7, 820 (2005).
44. M. Danet, G. Morgant, A. Tomas, D. Desmaële, *Tetrahedron*, **63**, 7172 (2007).
45. Г. А. Толстиков, Н. Н. Новицкая, Э. Э. Шульц, *ЖОрХ*, **18**, 1301 (1982).
46. J. L. Belletire, E. G. Spletzer, *Synth. Commun.*, **13**, 269 (1983).
47. W. R. Sorenson, *J. Org. Chem.*, **24**, 1796 (1959).
48. F. Arndt, A. Kirsch, P. Nachtwey, *Ber.*, **59**, 1074 (1926).
49. W. Ried, G. Oremek, *Liebigs Ann. Chem.*, **4**, 619 (1981).
50. A. W. Weston, C. M. Suter, *J. Am. Chem. Soc.*, **61**, 389 (1939).

51. Г. А. Толстиков, В. П. Казаков, Э. Э. Шульц, Р. Г. Булгаков, Р. Г. Кантюкова, *ЖОрХ*, **20**, 313 (1984).
52. S. Fatutta, G. Pitacco, E. Valentin, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2735 (1983).
53. S. Fatutta, P. Nitti, G. Pitacco, E. Valentin, *J. Heterocycl. Chem.*, **26**, 183 (1989).
54. F. Sauter, P. Stanetty, A. Blaschke, *J. Chem. Res., Miniprint*, **4**, 1027 (1981).
55. S. Fatutta, G. Pitacco, E. Valentin, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2111 (1986).
56. F. Benedetti, S. Bozzini, S. Fatutta, M. Forchiassin, P. Nitti, *Gazz. Chim. Ital.*, **121**, 401 (1991).
57. S. Fatutta, G. Pitacco, C. Russo, E. Valentin, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2045 (1982).
58. B. Eistert, M. Regitz, *Chem. Ber.*, **96**, 2290 (1963).
59. Л. А. Аксанова, Л. М. Шаркова, Н. Ф. Кучерова, *ХТС*, 931 (1970). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **6**, 864 (1970)].
60. Ch. F. Schwender, J. H. Dodd, US Pat. Appl. 19874705785.
61. Ch. F. Schwender, J. H. Dodd, US Pat. Appl. 19894879384.
62. W. A. Carroll, Y. Chen, M. W. Holladay, M. E. Kort, Ph. R. Kym, J. P. Sullivan, R. Tang, L. Yi, H. Zhang, I. Drizin, US Pat. Appl. 20036593335.
63. J. A. Hirsch, A. A. Jarmas, *J. Org. Chem.*, **43**, 4106 (1978).
64. R. Borsdorf, H. Remane, *J. Prakt. Chem.*, **322**, 152 (1980).
65. T. Chou, H.-Ch. Chen, Ch.-Y. Tsai, *J. Org. Chem.*, **59**, 2241 (1994).
66. C. Tauber, M. Klade, H. Sterk, H. Junek, *Monatsh. Chem.*, **121**, 299 (1990).
67. Б. Виганте, Г. Тирзитис, Д. Тирзите, Б. Чекавичус, Я. Улдрикус, А. Соболев, Г. Дубурс, *ХТС*, 280 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 225 (2007)].
68. B. Čekavičius, E. Liepinsh, B. Vīgante, A. Sobolevs, J. Ozols, G. Duburs, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 4239 (2001).
69. B. Čekavičius, B. Vīgante, E. Liepinsh, R. Vilskersts, A. Sobolev, S. Belyakov, A. Plotniece, K. Mekss, G. Duburs, *Tetrahedron*, **64**, 9947 (2008).
70. Y. Tamura, S. M. M. Bayomi, Ch. Mukai, M. Ikeda, M. Kise, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2830 (1980).
71. A. Cohen, S. Smiles, *J. Chem. Soc.*, 406 (1930).
72. A. Tourchkine, V. Kraynov, K. Hahn, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 132 (2003).
73. M. Kussler, H. Balli, *Helv. Chim. Acta*, **72**, 295 (1989).
74. G. Lenz, H. Regeling, H. L. M. van Rozendaal, B. Zwanenburg, *J. Org. Chem.*, **50**, 2930 (1985).
75. L. P. Hadjiarapoglou, K. Schank, *Tetrahedron*, **53**, 9365 (1997).
76. T. Ohta, S. Komoriya, T. Yoshino, K. Uoto, Y. Nokomoto, H. Naito, A. Mochizuki, T. Nagata, H. Kanno, N. Haginoya, K. Yoshikawa, M. Nagamochi, S. Kobayashi, M. Ono, EP Pat. Appl. 20021405852.
77. V. John, M. Maillard, L. Fang, J. Tucker, L. Brogley, J. Aquino, S. Bowers, G. Probst, J. Tung, WO Pat. Appl. 2005087714.
78. G. Pagani, S. Maiorana, *Chimica e l'Industria*, **49**, 1347 (1967).
79. G. Leandri, *Gazz. Chim. Ital.*, **79**, 50 (1949).

Киевский национальный университет
им. Тараса Шевченко,
ул. Владимирская, 64, Киев 01033, Украина
e-mail: shishkina_lo@mail.ru

Поступило 13.04.2011