

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА  
НАВЧАЛЬНО-НАУКОВИЙ ІНСТИТУТ ВИСОКИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Завідувач кафедри супрамолекулярної хімії

проф. Рябухін Сергій Вікторович

Протокол №\_\_\_ засідання кафедри

від «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 р.

**ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ ТА МЕЖІ ВИКОРИСТАННЯ  
РЕАКЦІЇ ТІО-ПРИНСА**

Випускна кваліфікаційна робота магістра

студентки спеціальності 102 Хімія

ОП «Хемоінформатика»

**Бабченка Ігоря Євгеновича**

Науковий керівник

завідувач кафедри супрамолекулярної хімії

Інституту Високих Технологій КНУ імені Тараса Шевченка

**д.х.н. Рябухін Сергій Вікторович**

Оцінка захисту роботи

---

Робота виконана у лабораторії органічного синтезу ТОВ НВП

«Єнамін» під керівництвом зав. лаб. **Граната Д.С.**

**Київ - 2023р.**

## АНОТАЦІЯ

У цій роботі представлений новий підхід - реакція тіо-Прінса, яка відкриває шлях до синтезу нових функціоналізованих тіопіранів. Розроблено умови для препаративного проведення реакції та її масштабування до великих кількостей. Досліджено межі застосування реакції з різними карбонільними компонентами. Робота виявила проблеми, пов'язані з очищенням цільових сполук, і запропонувала методи їх вирішення. Синтезовано ряд важкодоступних функціоналізованих тіопіранів та розвинуто ефективні методи їх очищення. Отримані результати демонструють потенціал реакції тіо-Прінса для синтезу нових сполук та вказують на перспективи подальшого розширення кола субстратів. Ця робота вносить важливий внесок у розвиток синтетичної хімії та відкриває можливості для розробки нових лікарських засобів та матеріалів.

This work presents a new variation of the classical Prins reaction - the thio-Prins reaction, which opens up a pathway for synthesizing new functionalized thiopyrans. Conditions for preparative-scale reaction and its application with various carbonyl components were developed. The study identified and addressed issues related to the purification of target compounds by proposing effective purification methods. A range of challenging functionalized thiopyrans were synthesized, and efficient purification methods were developed. The results demonstrate the potential of the thio-Prins reaction for synthesizing novel compounds and indicate prospects for expanding the range of substrates. This work makes an important contribution to the development of synthetic chemistry and opens possibilities for the development of new pharmaceuticals and materials.

# ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ВСТУП	4
Розділ 1. Літературний огляд	6
Розділ 2. Експериментальна частина	16
2.1 Оптимізація класичної реакції Прінса гомоаллілтіолу з різними карбонільними компонентами.	16
2.2 Розробка низки похідних класичної реакції Прінса гомоаллілтіолу з аліфатичними карбонільними компонентами.	19
2.3 Розробка низки похідних класичної реакції Прінса гомоаллілтіолу з аліфатичними циклічними карбонільними компонентами	21
2.4 Розробка низки похідних класичної реакції Прінса гомоаллілтіолу з ароматичними карбонільними компонентами.	22
2.5 Розробка низки похідних класичної реакції Прінса гомоаллілтіолу з гетероароматичними карбонільними компонентами.	25
2.6 Застосування проміжних продуктів в клік реакціях і сполуки які не вступають в реакцію тіо-Прінса	27
Методи синтезу	29
Висновки	40
Додаток	41
Література	46

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Розробка нових методів синтезу функціоналізованих тіопіранів є важливою для хімічного синтезу, фармацевтичної промисловості та розвитку нових матеріалів. Існуючі методи отримання похідних тетрагідротіопірану є складними і обмежені доступом до початкових реагентів, що призводить до високої ціни на ці продукти. Розроблені підходи в даній роботі спрощують процес отримання тіопіранових сполук, забезпечуючи легкий та швидкий доступ до великих кількостей функціоналізованих похідних, що сприяє подальшому розвитку цих сполук у різних галузях науки та технологій.

**Мета дослідження:** вивчення тіо-варіанту класичної реакції Прінца, оптимізація умов її синтезу та демонстрація ефективності для отримання нових функціоналізованих тіопіранів. Розробка ефективних методів очищення та ізоляції цільових сполук. Розширення спектра субстратів і дослідження потенційних застосувань тіопіранів у різних галузях.

*Об'єкт дослідження:* 2-заміщені-4-функціоналізовані тетрагідротіопірани.

*Методи дослідження:* спектроскопія ЯМР, мас-спектрометрія, органічний синтез, хроматографія, високоефективна хроматографія

**Особистий внесок здобувача.** Основний обсяг експериментальної роботи, обробку літературних даних; узагальнення, оформлення отриманих результатів, аналіз результатів спектральних досліджень та встановлення будови одержаних сполук було проведено здобувачем особисто. Постановка завдання дослідження та обговорення результатів проводились разом з науковим керівником, д. х. н., проф. Рябухіним С.В.

**Структура та обсяг роботи.** Дипломна робота викладена на 51 сторінці і складається із анотації, вступу, літературного огляду, експериментальної частини, методів синтезу, висновків, переліку літературних джерел. Літературний огляд присвячений доступності тіопіранових гетероциклів і

оксо- аза- та тіо- реакції Прінса, загальній схемі отримання заміщених тіопіранів . У експериментальній частині розглядаються виконані перетворення та описується процес, який стояв за отриманням тих чи інших похідних. Методи синтезу ж присвячені описанню реагентів, які використовувалися для реакцій.

## Розділ 1. Літературний огляд

Циклічні сульфідні є великим класом хімічних сполук, які мають широке застосування у різних галузях хімії. Проте, серед них лише тетрагідро-4Н-тіопіран-4-он є доступним для комерційного використання. Отримання тіопіранів у промисловості пов'язано в значній частині з реакцією Дікмана[1-3]. На Рис 1.1 зображено схему перетворень, по якій в промисловості синтезують тіопіранон(1.1c). В цього методу є основний недолік, пов'язаний з важкістю модифікації подібних сполук, а точніше з отриманням 2-заміщених тетрагідропіранів. Окрім робіт дікмана, синтез функціоналізованих тіопіранів в великих кількостях описаний в декількох інших статтях[1,4]

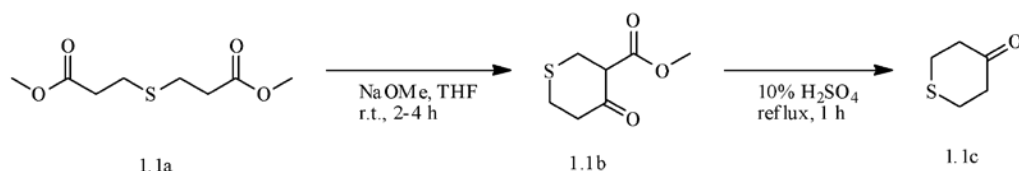


Рис1.1 Схема отримання тетрагідротіопіранів по реакції Дікмана.

На перевагу від реакції Дікмана реакція Прінса стала однією з найстаріших та найвпливовіших трансформацій в органічній хімії. Після її відкриття голландським хіміком Гендріком Якобусом Прінсом в 1919 році[5,6], реакція здобула популярність та визнання як дуже універсальний та потужний синтетичний інструмент для побудови широкого спектру молекулярних платформ.

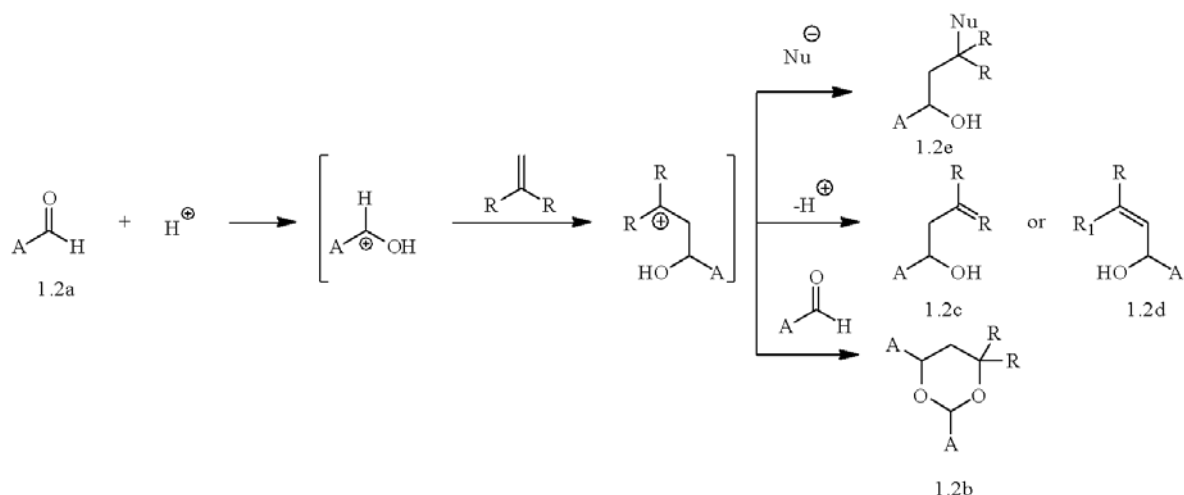


Рис.1.2 Схема класичної реакції Прінса

На Рис.1.2 можна побачити те, що вважається класичною реакцією Прінса, але можна зауважити, що продуктами реакції є не тетрагідропірани. У 1955 році методика Прінса здійснила значний прорив завдяки піонерській роботі Ганшке, який повідомив про кислотно-каталізовану взаємодію 3-бутен-1-олу з різними альдегідами та кетонами[7-9]. Це призвело до утворення 2-заміщених та спіро-зв'язаних тетрагідропіранів та встановило його як "батька" Прінс-циклізацій. Подальні дослідження, проведені Степпом[10-13], надали більш детальне розуміння механізму реакції та вирішили проблеми вибірконості з більшою точністю.

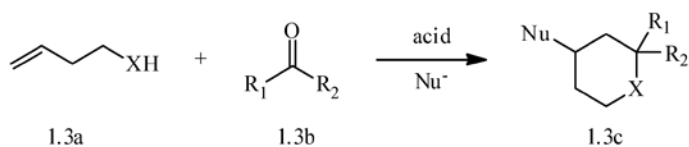


Рис. 1.3 Схема "сучасної" реакції Прінса

Подальші дослідження показали, що гомоалілові спирти виступають як основні проміжні речовини у формуванні тетрагідропіранів. Подальші дослідження дозволили замінити гомоалілові спирти циклопропілкарбінолами[14], а діапазон карбонільних компонентів був розширений за рахунок включення ацеталів, кеталів,  $\alpha$ -ацетоксиетерів, ортоформілатів[15] та епоксидів[16]. Заміна 3-бутен-1-олу подібними

алкінолами відкрила шлях до утворення п'ятичленних тетрагідрофуранів замість звичайних шестикутникових[17]. Загалом, механізм реакції передбачає бронстедівський або льюїсівський каталізатор, що сприяє утворенню оксокарбенію через конденсацію гомоалілового спирту з карбонільним компонентом (або його еквівалентом), який інтрамолекулярно утримується  $\pi$ -нуклеофілом, а потім карбокатионом затримується нуклеофілом.

На Рис. 1.3 показано, що метод передбачає взаємодію оксокарбенію-іону з алкеновою  $\pi$ -електронною системою та був широко використовуваний для підготовки нуклеофільних алкоголів, ненасичених алкоголів та 1,3-діоксанів, залежно від точної природи та ретельного контролю умов реакції. Протягом понад 100 років свого існування, реакція Прінса стала ключовим кроком у побудові структур природних сполук. У цій реакції оксокарбеніум-іон зазвичай утворюється з альдегіду або кетону, а алкен може бути простим або ускладненим ненасиченим боковим ланцюгом. Завдяки універсальності реакції, вона була використана в синтезі широкого спектру природних продуктів, таких як терпени, стероїди та алкалоїди. Незважаючи на свою довгу історію, реакція Прінса продовжує привертати значну увагу від синтетичних хіміків. Дослідники постійно розробляють нові модифікації та варіації реакції, щоб покращити її ефективність, селективність та застосовність до ширшого спектру субстратів

Принсова циклізація довела свою ефективність у синтезі органічних сполук, і було неминучим, що аналогічні реакції будуть розроблені з використанням азоту та сірки. Версія аза-Прінса[18], яка використовує гомоалільні аміни, була описана в літературі, і свого часу відкрила швидкий і стереоселективний спосіб доступу до піперидинового скелету, який є поширеною компонентою в лікарських препаратах та природних сполуках[19].



З іншого боку, тіо-Прінсова циклізація, яка використовує гомоалільні тіоли, була менш досліджена. Хоча є безліч прикладів окса- та аза-циклізацій, кількість опублікованих тіо-циклізацій дуже мала. Фактично, перший описаний приклад тіо-Прінсової циклізації відноситься до 1953 року, що є ще раніше, ніж відкриття оригінальної циклізації[20].

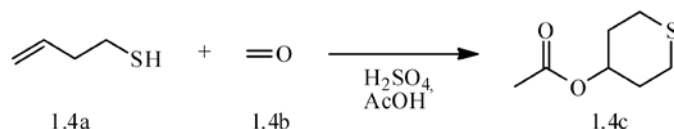


Рис 1.4 Схема першого описаного прикладу тіо-Прінсової реакції. На Рис 1.4 показаний перший отриманий тіопіран по методу Прінса. Цікаво відзначити, що робота Ольсена дуже сприяла відкриттю Прінсової реакції за чотири роки до Ханшке. В цілому, тіо-Прінсова циклізація може стати цінним синтетичним інструментом, і потрібно провести більше досліджень для дослідження її можливостей та обмежень.

В літературі можна знайти декілька більш сучасних прикладів реакції тіо-Прінса. В 2000му році Янг[21, 22] провів дослідження по отриманню тіопіранових продуктів. На Рис 1.5 зображено схему проведення реакції тіо-прінса, що була каталізована InCl<sub>3</sub>.

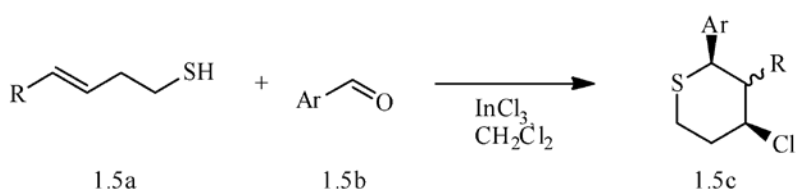


Рис 1.5 Схема проведення реакції тіо-Прінса з каталізатором InCl<sub>3</sub>.

В цьому дослідженні гомоалілітіольна похідна отримувалася методом заміни спирту на тіоацетат використовуючи реагент Міцуноби з подальшим відновленням алюмогідридом літію. В таблиці 1.1 показані продукти, які були отримані в результаті реакції, а також діастереоселективність цих продуктів в залежності від карбонільних компонент, які використовувались.


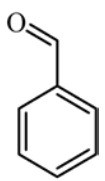
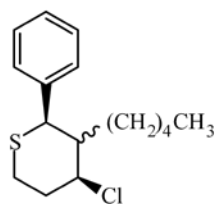
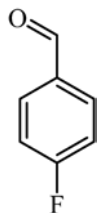
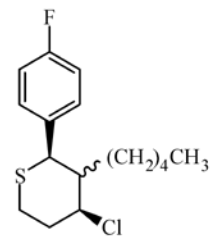
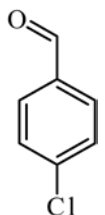
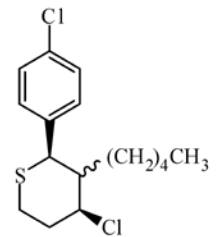
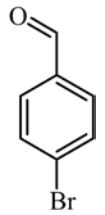
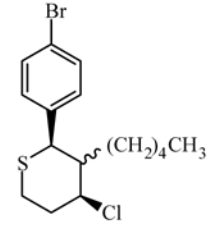
№	Тиол	Карбонільна компонента	Продукт	Відношення діастеріомерів	Вихід, %
1				7:1	78
2				8:1	69
3				6:1	82
4				6.5:1	72

Табл 1.1 Отримані Тіопірани, каталізовані InCl<sub>3</sub>[21,22].

У 2008 році Кіши[23,24] зі своєю науковою групою дослідив використання Et<sub>4</sub>NF\*HF в реакції Прінса. В своєму дослідженні крім фтортіопіранів він

також отримав фтор похідні піранів та піридинів. На Рис 1.6 показано схему утворення аліфатичних шестичленних гетероциклів, з використанням реакції Прінса, що була каталізована  $\text{Et}_4\text{NF}^*\text{HF}$ .

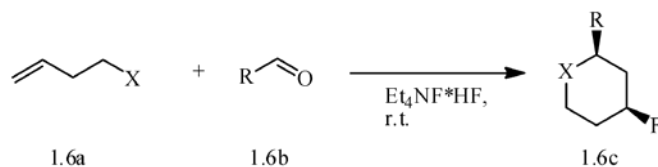


Рис 1.6 Схема проведення реакції тіо-Прінса з каталізатором  $\text{Et}_4\text{NF}^*\text{HF}$ .

Продукти цього перетворення мають виключну стереохімію, що дозволяє отримувати чисті діастеріомери фтор-тіопіранового ряду. В Табл 1.2 можна побачити продукти, отримані внаслідок перетворення а також відношення діастеріомерів отриманих продуктів.

№	Тіол	Карбонільна компонента	Продукт	Вихід,% (цис\транс)
1				98(92:8)
2				98(95:5)
3		$\text{C}_7\text{H}_{15}\text{CHO}$		100(96:4)

Табл 1.2 Отримані Тіопірани, каталізовані  $\text{Et}_4\text{NF}^*\text{HF}$  [23,24].

Розвиток використання  $\text{InCl}_3$  призвів до дослідження Доббса і його команди[25]. У 2003 році було проведено дослідження реакції сіліл-тіо-

Прінсу. Замість раніше описаних сполук зі замісниками в різних положеннях, було вирішено використовувати триметилсілільний замісник у термінальному положенні гомоалілітіолу, що призвело до утворення окремого класу гомологів дигідротіопіранів. Варто відзначити, що на Рис. 1.7 замісники R1 і R2 на відповідних сполуках 1.7a та 1.7b утворюють продукт з однаковою діастереоселективною чистотою. В Таблиці 1.3 представлено синтезовані дигідротіопірани та виходи, отримані при цій перетворенні.

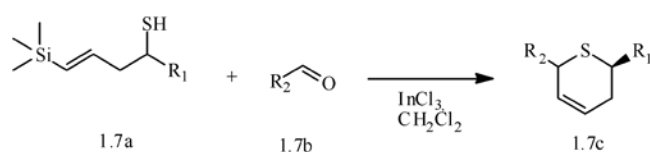


Рис 1.7 Схема проведення реакції сілліл-тіо-Прінса.

№	Тіол	R <sub>1</sub>	Карбонільна компонента	Продукт	Вихід,%
1		H			51
2		Me			53
3		H	$n\text{-C}_5\text{H}_{11}\text{---CHO}$		68
4		Me			54

Табл 1.3 Отримані Дигідротіопірани, каталізовані InCl<sub>3</sub>[25]

У 2010 році Редді[26] провів дослідження щодо використання реакції Прінса в поєднанні з реакцією Фріделя-Крафтса. На Рис. 1.8 показано, що

це перетворення може бути каталізоване за участю  $\text{Sc}(\text{OTf})_3/\text{TsOH}$  в співвідношенні 3:1. Цікавою особливістю є те, що продукти, утворені в результаті цього перетворення, мають однакову конфігурацію з карбонільною частиною молекули, проте діастереомерична конфігурація відновленої сполуки залежить від цис або транс ізомерії тіольної компоненти. Дану залежність можна побачити у Таблиці 1.4.

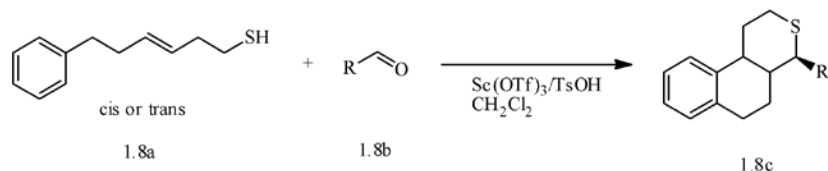


Рис 1.8 Схема проведення тандем реакції Прінс\Фрідель-Крафтса

№	Тіол	Карбонільна компонента	Продукт	Вихід,%
1				92
2				86
3				88
4				84

Табл 1.4 Отримані сполуки внаслідок тандем реакції Прінс\Фідель-Крафтса

В бакалаврській роботі було досліджено отримання 2-заміщених-4-функціоналізованих тетрагідротіопіранів. На Рис 1.9 показано схему отримання цих сполук. Характерним моментом для цих сполук є можливість їх отримання без очищення інтермедіатів.

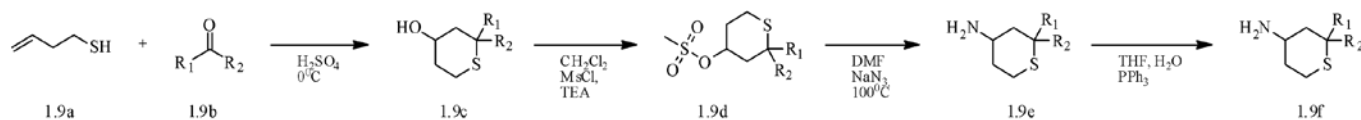


Рис 1.9 Схема отримання функціоналізованих тетрагідротіопіранів

Домішки які утворюються під час реакції тіо-Прінса не заважають проведенню подальших стадій, а також, через особливості цільового продукту, відділяються на очистці кислотно-основним методом. На Табл. 1.5 показано сполуки, які було синтезовано, а також виходи цих продуктів.

№	Карбонільна компонента	Тіол	Продукт	Вихід,%
1				19%
2				21%
3				18%

Табл 1.5 Отримані функціоналізовані тетрагідротіопірани.

Крім того, через обмежений масштаб попередньо звітуваних прикладів, що були досліджені до 1 ммоль початкових реагентів, попит на похідні тіопірану в дослідженнях, спрямованих на медицину та промисловість, значно зростає. Цей попит стрімко зріс з середини 1990-х років, коли було

небагато продуктів на основі тіопірану в комерційному використанні. Недавні дослідження біохімічних шляхів, властивостей інгібування ферментів та механізмів клітинного запобігання тіопіранів привели до розробки торговельних похідних, і багато сполук зараз перебуває на дослідженні.

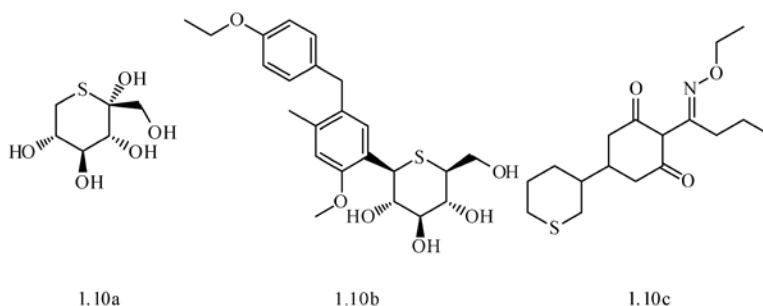


Рис 1.10 Речовини з антилейкемічними (1.10a) властивостями , протидіабетними (1.10b) властивостями, гербіцидні (1.10c) похідні

На рисунку 1 показано деякі приклади таких похідних, включаючи антиракову (1.10a), антидіабетичні(1.10b) [28,29] та гербіцидні(1.10c)[30-32] похідні. Крім того, недавнє твердження, що заміщення кисню сіркою в тетрагідропіранах може мати позитивний вплив на їх біоактивність, подальше збільшило інтерес до цієї області[33].

## Розділ 2. Експериментальна частина

### 2.1 Оптимізація класичної реакції Прінса гомоалілтіолу з різними карбонільними компонентами.

У тіо-Прінсовій циклізації для отримання ядра тетрагідротіопірану важливу роль відіграє гомоалілтіол як вихідний матеріал. Це дослідження спрямовується на розробку методу виготовлення тетрагідротіопірану у мультиграмових кількостях, тому першою задачею було знайти зручний спосіб отримання достатньої кількості гомоалілтіолу. 4-бромбут-1-ен(1) є доступною хімічною речовиною, яку легко перетворити на бажаний тіол за допомогою звичайних методів. S-ацетилгомоалілтіол, ймовірно, може бути іншим посередником, і редуктивний розклад його за допомогою  $\text{LiAlH}_4$  призводить до отримання гомоалілтіолу.

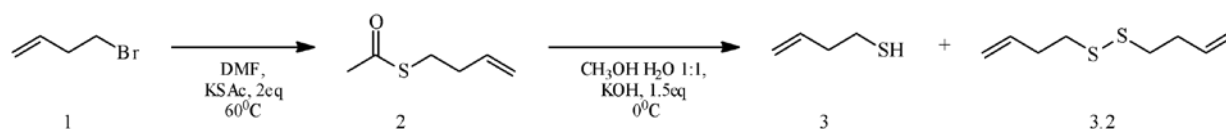


Схема 2.1.1 Отримання гомоалілтіолу(3)

Ми модифікували цей підхід, масштабували його і використали для одноразового отримання до 8 молів (700 г) гомоалілтіолу, виключивши з схеми синтезу вибухонебезпечний алюмогідрид літію (Схема 2.1.1). Таким чином, взаємодія 4-бромбут-1-ену (1) з тіоацетатом калію дозволяє отримати S-ацетилгомоалілтіол (2) з виходом 98%. Подальший гідроліз тіоестера призводить до необхідного тіолу 3 з виходом у 89%. Слід зауважити, що, незважаючи на те, що компоненти реакції були максимально ізольовані від атмосферного кисню, сировинний продукт був забруднений димером 3.2 (15-20%), утвореним внаслідок окиснення гомоалілтіолу(3). Компоненти можна легко відокремити шляхом простої дистиляції. Однак, слід підкреслити, що димер 3.2 не заважає наступному етапу тіо-Прінсової



циклізації. Крім того, неприємний запах сполуки 3 робить процес очищення небажаним, особливо при роботі з великими кількостями тіолу.

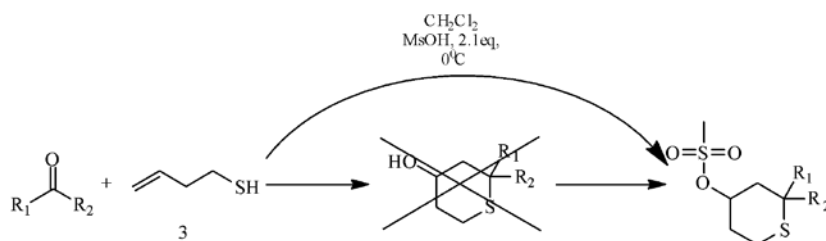


Схема 2.1.2 Загальна схема оптимізації реакції тіо-Прінса

На схемі 2.1.2 зображена загальна схема перетворення реакції тіо-Прінса після оптимізації. Оптимізація реакції тіо-Прінса була проведена, використовуючи меншу кількість реагентів та кислоти з метою зниження витрат та спрощення схеми реакції. Таким чином, було уникнуто багатьох етапів, пов'язаних з обробкою токсичними реагентами та розчинниками, що покращило безпеку роботи та зменшило небезпеку для довкілля. В результаті оптимізації, речовина (5) була отримана без проміжної речовини (4), як це було передбачено оригінальною методикою. Замість першої стадії, яка полягала в перетворенні гомоаллілтіолу (3) з використанням концентрованої сульфатної кислоти ( $H_2SO_4$ ), було використано ацетальдегід та метансульфо кислоту для прямого перетворення гомоаллілтіолу (3) в цільовий метансульфонат.

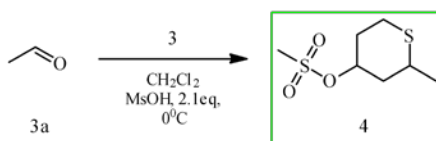


Схема 2.1.3 Отримання 2,2-диметилтетрагідро-2H-тіопіран-4-іл метансульфонату(4)

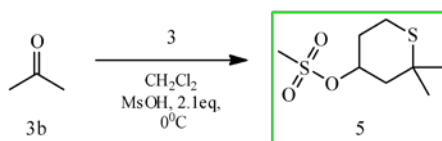


Схема 2.1.4 Отримання 2-метилтетрагідро-2H-тіопіран-4-іл метансульфонату(5)

Для перевірки ефективності оптимізації було проведено повторні реакції гомоаллілтіолу(3) з використанням карбонільних компонентів, таких як ацетальдегід(3a) і ацетон(3b), що зображені на схемах 2.1.3 та 2.1.4. Відповідно було отримано суміші 4 і 5 з вмістом продукту ~40%. Ми випробували різні методи очищення, але не змогли отримати чисті продукти 4 та 5 на даній стадії.

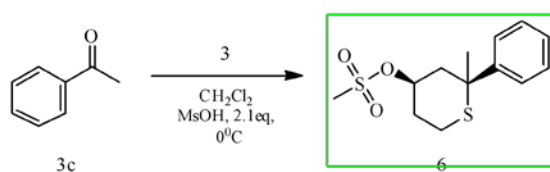


Схема 2.1.5 Отримання (2S,4R)-2-метил-2-фенілтетрагідро-2H-тіопіран-4-іл метансульфонату(6)

На схемі 2.1.5 зображена схема отримання з гомоаллілтіолу(3) та ацетофеноном(3c) продукту 6, який успішно синтезовано і отримано в чистому вигляді. Для очищення продукту від домішок ми використали метод перекристалізації з суміші гексану та МТВЕ в співвідношенні 10:1. Чисту речовину 6 ми отримали з виходом в 33%. Діастеріоселективність співпадає з тою, що була описана в літературі. Цікаво зауважити, що характерні сигнали метансульфонату в крутовому продукті показали, що був наявний мінорний продукт (2S,4S)-2-метил-2-фенілтетрагідро-2H-тіопіран-4-іл метансульфонат. Отримати його у чистому вигляді виявилось неможливим. В додатку представлені спектральні дані про продукт 6.

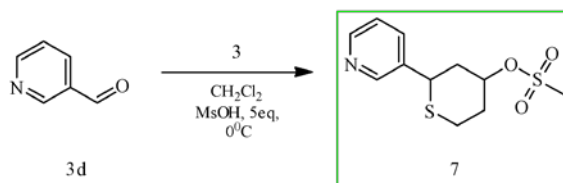


Схема 2.1.6 Отримання 2-(піридин-3-іл)тетрагідро-2H-тіопіран-4-іл метансульфонату(7)

На схемі 2.1.6 зображена схема отримання з гомоаллілтіолу(3) та піридин-3-карбальдегідом(3d) продукту 7, який було успішно синтезовано і отримано в чистому вигляді. Замість стандартних 2.1 еквівалентни метансульфоїкислоти використовувався надлишок у 5 еквівалентів. Для очищення продукту від домішок ми використали метод перекристалізації з суміші метанолу та МТВЕ в співвідношенні 1:5. Чисту речовину 7 ми отримали з виходом в 34.12%. Продукт 7 є сумішшю діастеріомерів, з відношенням (2S,4R)-2-(піридин-3-іл)тетрагідро-2H-тиопіран-4-іл метансульфонату і (2S,4R)-2-(піридин-3-іл)тетрагідро-2H-тиопіран-4-іл метансульфонату як 7:3 відповідно. В додатку представлені спектральні дані про продукт 7.

Виділення речовин 6 та 7 підтверджує гіпотезу про можливість оптимізації, хоча отримання спектрально чистих мезилатів з іншими карбонільними компонентами було неможливим. Оскільки метод отримання цільових сполук, амінів, в чистому вигляді було розроблено, було вирішено не продовжувати отримання інших метансульфонатів у чистому вигляді.

## **2.2 Розробка низки похідних класичної реакції Прінса гомоаллілтіолу з аліфатичними карбонільними компонентами.**

На схемах 2.2.1, 2.2.2 описано синтез гомологічних амінів з карбонільними компонентами аліфатичного ряду: ізобутиральдегід(3e) та напівальдегід(3f). У зв'язку з тим, що процес отримання речовини 4 був масштабований до 400 грамів, було прийнято рішення, що можливість отримання чистого продукту буде досліджена на наступних етапах.

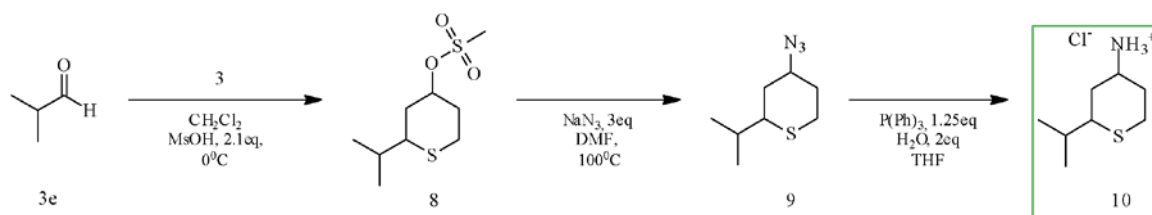


Схема 2.2.1 Отримання 2-ізопропілтетрагідро-2Н-тіопіран-4-амоній хлориду(10)

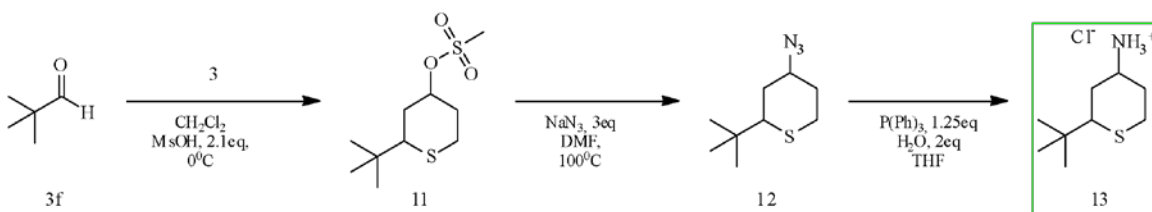


Схема 2.2.2 Отримання 2-(терт-бутил)тетрагідро-2Н-тіопіран-4-амоній хлориду(13)

Речовини 8, 11 були отримані внаслідок взаємодії відповідних карбонільних компонент 3с та 3f з гомоаліллтіолом(3). При отриманні цих речовин використовувалось 2.1 еквіваленти метансульфокислоти. Речовини 8, 11 було неможливо очистити стандартними способами, але через можливість масштабування ~10 грам, було вирішено очистити їх на подальших стадіях.

Речовини 9, 12 були синтезовані нуклеофільним заміщенням азидом натрію з речовин 8, 9, і використовувалися в наступній стадії без додаткової очистки через вибухонебезпечність.

Речовини 10 та 13 були отримані з речовин 9 та 12 відновленням азидів за допомогою методу Штаудінгера з подальшою очісткою.

Це дослідження підтверджує можливість використання аліфатичних карбонільних компонентів в цьому методі. В цьому ряді сполук очищення речовин відбувалось кислотно-основним методом. Виходи речовин 10 і 13 19.71% і 13.05 % відповідно

Спектральні дані речовин 10, 13 в додатку.

### 2.3 Розробка низки похідних класичної реакції Прінса гомоалілітіолу з аліфатичними циклічними карбонільними компонентами.

На схемах 2.3.1, 2.3.2, 2.3.3 описано синтез гомологічних амінів з циклічними карбонільними компонентами аліфатичного ряду: циклопентанон(3g), циклогексанон(3h) та дигідро-2H-піран-4(3H)-он(3i).

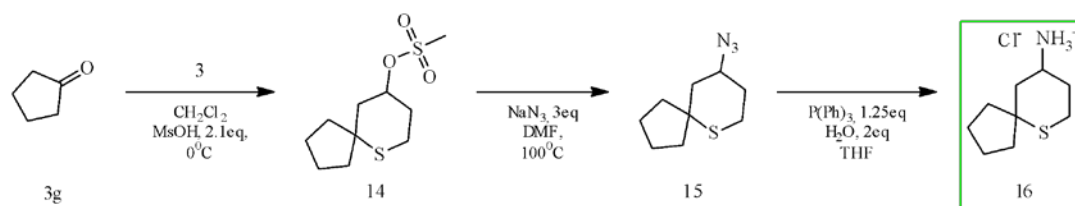


Схема 2.3.1 Отримання 6-тиаспіро[4.5]декан-9-аміоній хлориду(16)

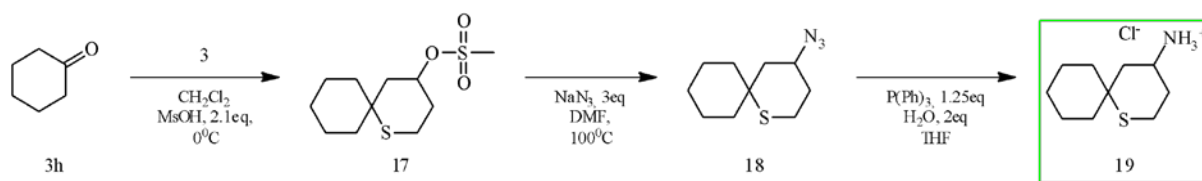


Схема 2.3.2 Отримання 1-тиаспіро[5.5]ундекан-4-аміоній хлориду(19)

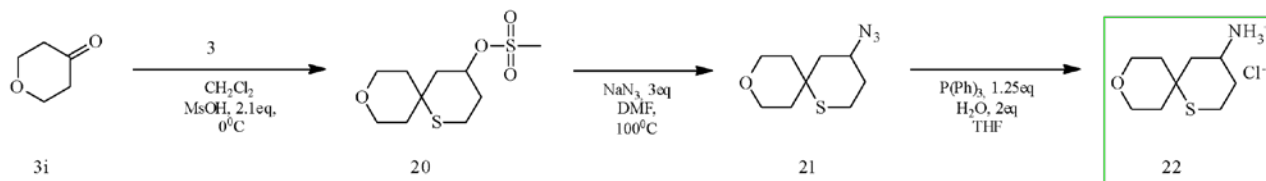


Схема 2.3.3 Отримання 9-окса-1-тиаспіро[5.5]ундекан-4-аміоній хлориду(22)

Речовини 14, 17, 20 були отримані внаслідок взаємодії відповідних карбонільних компонент 3g, 3h, 3i з гомоалілітіолом(3). При отриманні цих речовин використовувалось 2.1 еквіваленти метансульфоїкислоти. Речовини 14, 17, 20 було неможливо очистити стандартними способами, але через

можливість масштабування ~10 грам, було вирішено очистити їх на подальших стадіях.

Речовини 15, 18, 21 були синтезовані нуклеофільним заміщенням з речовин 14, 17, 18 азидом натрію, і використовувалася в наступній стадії без додаткової очистки через вибухонебезпечність.

З речовин 15, 18, 21 методом відновлення азидів по Штаудінгеру, було отримано сполуки 16, 19, 22 які було очищено.

В цьому ряді сполук очищення речовин відбувалось кислотно-основним методом. Для речовин 16, 19, 22 виходи дорівнюють 12.9%, 12.48% ,11.42% відповідно

Спектральні дані речовин 16, 19, 22 в додатку.

Характерним було очищення сполуки 22. При обробці реакційної суміші що утворилась внаслідок перетворення 21→22, утворився осад, що не розчиняється ні в воді ні в органічному розчиннику. Після фільтрування та промивки осаду водою та органічним розчинником, було отримано чисту сполуку 22 з характерно високими виходами.

#### **2.4 Розробка низки похідних класичної реакції Прінса гомоаллілтіолу з ароматичними карбонільними компонентами.**

На схемах 2.2.1, 2.2.2 описано синтез гомологічних амінів з карбонільними компонентами ароматичного ряду: ацетофеноном(3с), бензальдегідом(3j), 4-метоксибензальдегідом(3k), 4-нітробензальдегідом(3l), та 4-(2-(диметиламіно)етокси)бензальдегідом(3m).

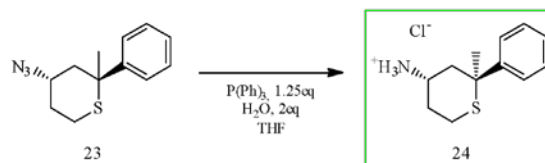


Схема 2.4.1 Отримання (2S,4S)-2-метил-2-фенілтетрагідро-2H-тіопіран-4-амоній хлориду(24)

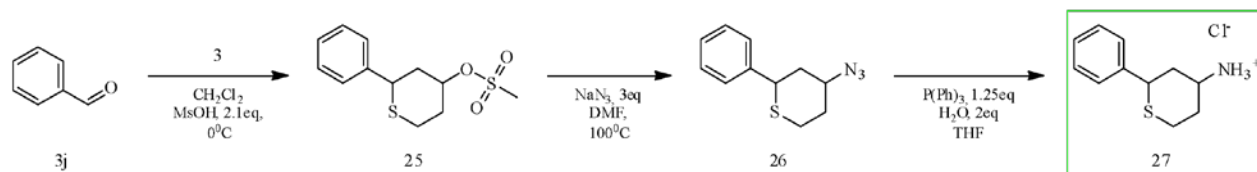


Схема 2.4.2 Отримання 2-(4-метоксифеніл)тетрагідро-2H-тіопіран-4-амоній хлориду(27)

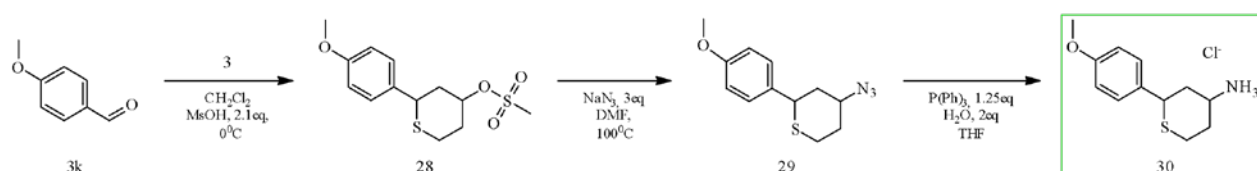


Схема 2.4.3 Отримання 2-(4-метоксифеніл)тетрагідро-2H-тіопіран-4-амоній хлориду(30)

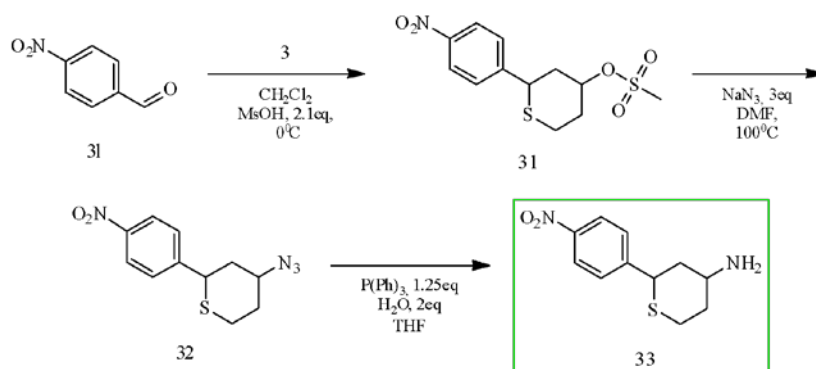


Схема 2.4.4 Отримання 2-(4-нітрофеніл)тетрагідро-2H-тіопіран-4-амоній хлориду(33)

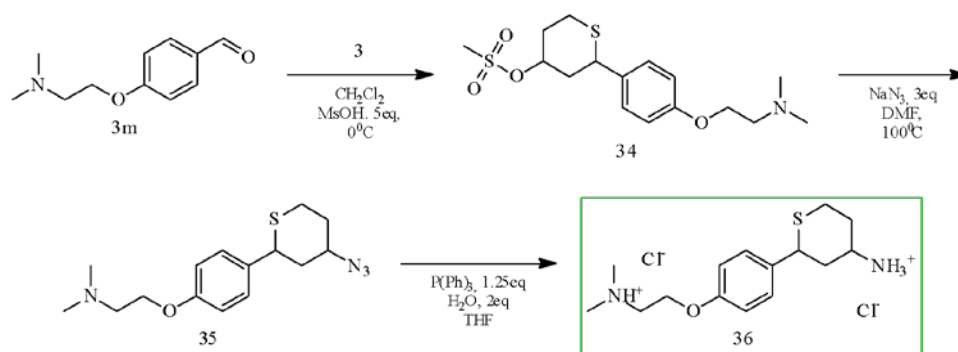


Схема 2.4.5 Отримання 2-(4-(2-(диметиламоніо)етоксі)феніл)тетрагідро-2Н-тіопіран-4-амоній дигідрохлориду(36)

Речовини 6, 25, 28, 31 були отримані внаслідок взаємодії відповідних карбонільних компонент 3с, 3j, 3к, 3l з гомоаліллтіолом(3). При отриманні цих речовин використовувалось 2.1 еквіваленти метансульфоїкислоти. Речовини 25, 28, 31 було неможливо очистити стандартними способами, але через можливість масштабування ~30 грам, було вирішено очистити їх на подальших стадіях.

Сполука 34 була отримана внаслідок взаємодії карбонільної компоненти 3m з гомоаліллтіолом(3). При отриманні цієї сполуки використовувалось 5 еквівалентів метансульфоїкислоти, і цю речовину також було неможливо очистити.

Речовини 23, 26, 29, 32, 35 були синтезовані нуклеофільним заміщенням з речовин 6, 23, 25, 28, 31, 34 азидом натрію, і використовувалася в наступній стадії без додаткової очистки через вибухонебезпечність.

Речовини 24, 27, 30, 33, 36 були отримані з речовин 23, 26, 29, 32, 35 відновленням азидів за допомогою методу Штаудінгера з подальшою очисткою.

Для речовин 24, 27, 30, 33, 36 виходи дорівнюють 8.93 %, 3.77 %, 3.31 %, 1.6 %, 8.52 % відповідно

Спектральні дані речовин 24, 27, 30, 33, 36 в додатку.

Окрім сполуки 24 всі інші сполуки вимагали додаткової очистки. Сполуки 27, 30, 33, 36 були додатково очищені хроматографією. Також виходи на сполуках 24, 27, 30, 33 значно нижче ніж з гомологами аліфатичного ряду, що може свідчити про погану водорозчинність цих сполук. Сполука 36 була отримана з більшим виходом через наявність другого основного центру.



Через те, що вихідна карбонільна компонента також має основний центр, було неможливо розділити вихідний альдегід з продуктом реакції кислотньо-основним методом.

## 2.5 Розробка низки похідних класичної реакції Прінса гомоаллілтіолу з гетероароматичними карбонільними компонентами.

На схемах 2.5.1, 2.5.2, 2.5.3 описано синтез гомологічних амінів з карбонільними компонентами гетероароматичного ряду. В якості гетероароматичних карбонільних сполук було вибрано: тіофен-2-карбальдегід(3n), нікотинальдегід(3d) та 1-метил-1Н-піразол-5-карбальдегід(3o).

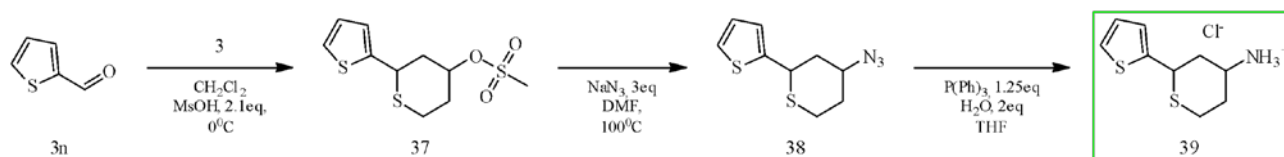


Схема 2.5.1 Отримання 2-(тіофен-2-іл)тетрагідро-2Н-тіопіран-4-амоній хлориду(39)

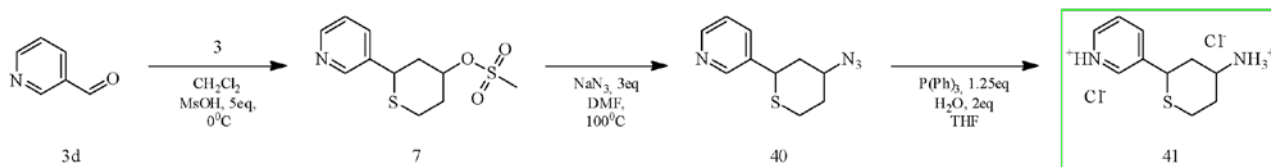


Схема 2.5.2 Отримання 3-(4-амоніотетрагідро-2Н-тіопіран-2-іл)піридин-1-іум дигідрохлориду(41)

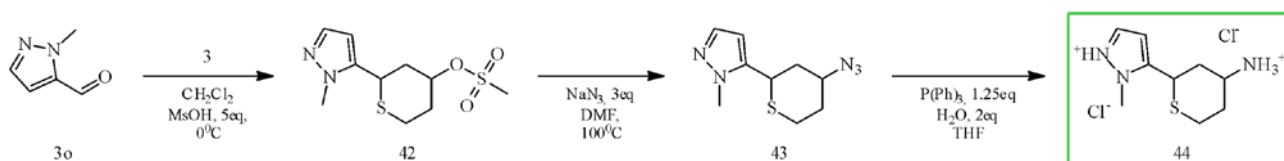


Схема 2.5.3 Отримання 5-(4-амоніотетрагідро-2Н-тіопіран-2-іл)-1-метил-1Н-піразол-2-іум дигідрохлориду(44)

Сполука 37 була отримана внаслідок взаємодії карбонільної компоненти 3n з гомоаллілтіолом(3). При отриманні цієї сполуки використовувалось 2.1

еквівалентів метансульфакидкислоти, і цю речовину також було неможливо очистити.

Речовини 7, 42 були отримані внаслідок взаємодії відповідних карбонільних компонент 3d та 3o з гомоаліллтіолом(3). При отриманні цих речовин використовувалось 5 еквівалентів метансульфокидкислоти. Речовину 42 було неможливо очистити стандартними способами, але через можливість масштабування ~25 грам, було вирішено очистити їх на подальших стадіях.

Речовини 38, 40, 43 були синтезовані нуклеофільним заміщенням з речовин 37, 7, 42 азидом натрію, і використовувалася в наступній стадії без додаткової очистки через вибухонебезпечність.

Речовини 39, 41, 44 були отримані з речовин 38, 40, 43 відновленням азидів за допомогою методу Штаудінгера з подальшою очисткою.

На відміну від похідних ароматичного ряду, сполуки гетероароматичного ряду з наявним основним центром показали значно кращі виходи, через що можна припустити, що значною мірою виходи на останній стадії залежать від водорозчинності та ліпофільності амінів.

Для речовин 39, 41, 44 виходи дорівнюють 5.98%, 12.53% , 52.59% відповідно

Спектральні дані речовин 16, 19, 22 в додатку

## 2.6 Застосування проміжних продуктів в клік реакціях і сполуки які не вступають в реакцію тіо-Прінса

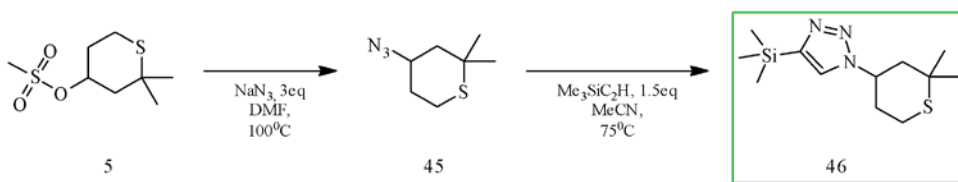


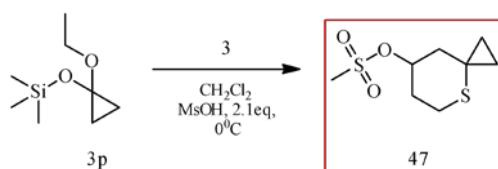
Схема 2.6.1 Отримання 1-(2,2-диметилтетрагідро-2H-тиопіран-4-іл)-4-(триметилсіліл)-1H-1,2,3-триазолу (46)

На схемі 2.6.1 зображено отримання сполуки 46 за рахунок перетворень зі сполуки 5. Хоча речовина 5 не була отримана в чистому вигляді, через можливість її масштабування, чистий продукт було вирішено почитити та виділити на наступних стадіях

Речовина 45 була синтезована нуклеофільним заміщенням азидом натрію з речовини 5 і використовувалася в наступній стадії без додаткової очистки через вибухонебезпечність.

Речовина 46 була синтезована додаванням до розчину речовини 45 в ацетонітрилі триметилсиліл ацетилену, з подальшим нагріванням. Очистка речовини 46 відбувалася кислотно-основною екстракцією з подальшою перекристалізацією.

Отримання речовини 46 показує, що на стадії реакції тіо-Прінса домішки, які утворюються, не заважають проведенню наступних реакцій і дають можливість використовувати проміжні продукти реакції в медичних цілях.



### Схема 2.6.2 Отримання 4-тиаспіро[2.5]октан-7-іл метансульфонат(47)

На схемі 2.6.2 показано запропонований метод отримання сполуки 47, з гомоаллілтіолу(3) та карбонільної компоненти 3p, як гомолога аліфатичного циклічного ряду. В ході дослідження були спроби додати інші каталізатори(тетрабутиламмоний фторид, CsF), використовуючи за основний каталізатор і реагент метансульфоїкислоту. Жодна з різних спроб не дала можливість отримати сполуку 47, що було підтверджено відсутністю характерних для сполук цього ряду піків на спектрі <sup>1</sup>H NMR.

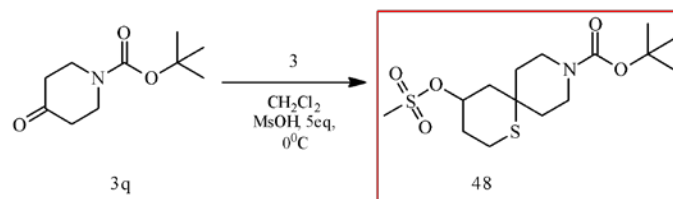


Схема 2.6.3 Отримання трет-бутил 4-((метилсульфоніл)оксі)-1-тіа-9-азаспіро[5.5]ундекан-9-карбоксилату

На схемі 2.6.3 показано запропонований метод отримання сполуки 47, з гомоаллілтіолу(3) та карбонільної компоненти 3р. В ході дослідження були спроби змінювати кількість метансульфоїкислоти, через те, що карбоксилатна захисна група руйнується в кислих умовах. Виділена суміш в результаті цього перетворення характеризувалась відсутністю характерних для сполук цього ряду піків на спектрі  $^1\text{H}$  NMR.

З цих досліджень зроблено висновок, що нестабільні сполуки за наявності кислот Бренстеда або Льюїса не можуть вступати в реакцію тіо-Прінса.

## Методи синтезу

### Синтез гомоаллілтіоацетату(2)

У круглодонну колбу, розміщену на магнітному перемішувачі, було додано DMF (600 мл) та тіоацетат калію (171 г, 1,50 моль). Суміш почала перемішуватися, і гомоалліловий бромід (1) (118 г, 0,88 моль) було додано краплями при кімнатній температурі. Після завершення додавання, температура нагрівальної плити була встановлена на рівні 50 °С, і реакційну суміш залишено на ніч. Отриманий розчин розбавлено водою (1200 мл) та екстраговано двічі з МТВЕ (200 мл кожного разу). Органічний шар

відділено, двічі промито водою (200 мл кожного разу), висушено над сульфатом натрію і випаровано під вакуумом.

Отримали сполуку 2 (112 г , 98% вміст продукту)

### **Синтез гомоаллілтіолу(3)**

КОН (65,52 г, 1,17 моль) розчинено в суміші води/метанолу (1:1, 500 мл), отриманий розчин піддано вакуумній дегазації, а через дегазований розчин був пропущений через аргон. Речовину 2 (112,7 г, 0,867 моль) повільно додано до розчину під час перемішування (екзотермічна реакція), і отриману суміш залишено при кімнатній температурі на ніч. Потім до реакційної суміші додано близько 500 г криги та концентрованої HCl (до рН 1), після чого проведено екстракцію двічі з CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 мл кожного разу). Органічний шар відділено, висушено над сульфатом натрію, а розчинник випарено під зниженим тиском, отримуючи 67,3 г жовтуватої рідини, що містить приблизно 85-90% тіолу 3.

Отримали сполуку 3 (67,3г , 87% вміст продукту)

**Синтез 2-метилтетрагідро-2Н-тіопіран-4-іл метансульфонату(4), 2-2-диметилтетрагідро-2Н-тіопіран-4-іл метансульфонату(5), (2S,4R)-2-метил-2-фенілтетрагідро-2Н-тіопіран-4-іл метансульфонату(6), 2-ізопропілтетрагідро-2Н-тіопіран-4-іл метансульфонату(8), 2-(tert-бутил)тетрагідро-2Н-тіопіран-4-іл метансульфонату(11), 6-тіаспіро[4.5]декан-9-іл метансульфонату(14), 1-тиаспіро[5.5]ундекан-4-іл метансульфонату(17), 9-окса-1-тиаспіро[5.5]ундекан-4-іл метансульфонату(20), 2-фенілтетрагідро-2Н-тіопіран-4-іл метансульфонату(25), 2-(4-метоксифеніл)тетрагідро-2Н-тіопіран-4-іл метансульфонату(28), 2-(4-нітрофеніл)тетрагідро-2Н-тіопіран-4-іл метансульфонату(31), 2-(тіофен-2-іл)тетрагідро-2Н-тіопіран-4-іл**

### метансульфонату(37).

У двогорлій колбі з округлим дном розчинено гомоаллілтіол (3, 1.0 еквівалент) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . До колби за перемішування додано відповідний карбонільний компонент (1.0 еквівалент). Після цього колбу охолоджено в льодяній ванні, а метансульфонову кислоту (2.1 еквіваленти) додано прикапуючи, зберігаючи температуру реакційної суміші у діапазоні 15-20°C. Реакційну суміш залишено на ніч, після чого її було перенесено в розчин гідрокарбонату натрію. Органічний шар відокремлено, а водний шар подальше екстраговано  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Об'єднаний органічний екстракт проходив через тонкий шар сілікагелю і фільтрат висушено над сульфатом натрію. Розчинник випарено під зниженим тиском.

*Отримали сполуку 4 (17.3гр., 31% вміст продукту)*

*Отримали сполуку 5 (20.2гр., 34% вміст продукту)*

*Отримали сполуку 6 (23гр., 95% вміст продукту)*

(2S,4R)-2-метил-2-фенілтетрагідро-2H-тіопіран-4-іл метансульфонат(6)

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.58 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.36 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.30 – 7.22 (m, 1H), 5.08 – 4.95 (m, 1H), 3.01 – 2.76 (m, 5H), 2.51 – 2.39 (m, 3H), 1.96 (ddd,  $J = 24.0, 11.7, 3.8$  Hz, 1H), 1.76 (s, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  145.60, 128.49, 127.21, 125.68, 77.69, 47.96, 46.15, 38.80, 33.73, 27.65, 25.05.

MS ( $m/z$ ): 304.2 ( $\text{MH}^+$ )

*Отримано сполуку 8(9.1гр., 30% вміст продукту)*

*Отримано сполуку 11 (9.8гр., 33% вміст продукту)*

*Отримано сполуку 14 (10.1гр., 36% вміст продукту)*

*Отримано сполуку 17 (10.5гр., 34% вміст продукту)*

*Отримано сполуку 20 (10.2гр., 33% вміст продукту)*

*Отримано сполуку 25 (15.5гр., 27% вміст продукту)*

*Отримано сполуку 28 (35.5гр., 28% вміст продукту)*

*Отримано сполуку 31 (41.2гр., 26% вміст продукту)*

*Отримано сполуку 37 (26.5гр., 31% вміст продукту)*

**Синтез 2-(піридин-3-іл)тетрагідро-2Н-тіопіран-4-іл метансульфонату(7), 2-(4-(2-(диметиламіно)етоксі)феніл)тетрагідро-2Н-тіопіран-4-іл метансульфонату(34), 2-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)тетрагідро-2Н-тіопіран-4-іл метансульфонату(42).**

У двогорлій колбі з округлим дном розчинено гомоаллілтіол (3, 1.0 еквівалент) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . До колби за перемішування додано відповідний карбонільний компонент (1.0 еквівалент). Після цього колбу охолоджено в льодяній ванні, а метансульфонову кислоту (5 еквівалентів) додано прикапуючи, зберігаючи температуру реакційної суміші у діапазоні 15-20°C. Реакційну суміш залишено на ніч, після чого її було перенесено в розчин гідрокарбонату натрію. Органічний шар відокремлено, а водний шар подальше екстраговано  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Об'єднаний органічний екстракт проходив через тонкий шар сілікагелю і фільтрат висушено над сульфатом натрію. Розчинник випарено під зниженим тиском.

*Отримано сполуку 7 (5,5гр., 95% вміст продукту)*

**2-(піридин-3-іл)тетрагідро-2Н-тіопіран-4-іл метансульфонат(7)**

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.66 – 8.45 (m, 2H), 7.71 – 7.61 (m, 1H), 7.36 – 7.20 (m, 1H), 5.29 – 4.64 (m, 1H), 4.35 – 3.93 (m, 1H), 3.32 – 2.89 (m, 4H), 2.82 (dt,  $J = 14.2, 3.9$  Hz, 1H), 2.63 – 2.36 (m, 2H), 2.28 – 2.11 (m, 1H), 2.06 – 1.88 (m, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  149.08, 148.86, 148.82, 148.79, 136.02, 135.19, 134.96, 123.75, 79.45, 77.04, 43.60, 41.28, 38.97, 38.90, 38.74, 37.67, 33.55, 31.26, 28.35, 24.18.

MS ( $m/z$ ): 274.0 ( $\text{MH}^+$ )

*Отримано сполуку 34 (9.1гр., 28% вміст продукту)*

*Отримано сполуку 42 (65.5гр., 42% вміст продукту)*

**Синтез 4-азидо-2-ізопропілтетрагідро-2Н-тіопірану(9), 4-азидо-2-(терт-бутил)тетрагідро-2Н-тіопірану(12), 9-азидо-6-тіаспіро[4.5]декан(15), 4-азидо-1-тиаспіро[5.5]ундекан(18), 4-азидо-9-окса-1-тиаспіро[5.5]ундекану(21), (2S,4S)-4-азидо-2-метил-2-фенілтетрагідро-2Н-тіопірану(23), 4-азидо-2-фенілтетрагідро-2Н-тіопірану(26), 4-азидо-2-(4-метоксифеніл)тетрагідро-2Н-тіопірану(29), 4-азидо-2-(4-нітрофеніл)тетрагідро-2Н-тіопірану(32), 2-(4-(4-азидотетрагідро-2Н-тіопіран-2-іл)феноксі)-N,N-диметилетанаміну(35), 4-азидо-2-(тіофен-2-іл)тетрагідро-2Н-тіопірану(38), 3-(4-азидотетрагідро-2Н-тіопіран-2-іл)піридину(40), 5-(4-азидотетрагідро-2Н-тіопіран-2-іл)-1-метил-1Н-піразол(43), 4-азидо-2-2-диметилтетрагідро-2Н-тіопірану(45).**

Залишки з попереднього етапу було розчинено в 7 об'ємах N,N-диметилформаміду (DMF). Потім до розчину було додано азид натрію (2 еквіваленти), і суміш нагріто на водяній бані при 100 °С. Спостереження зникнення піку протонів мезилату в 1Н ЯМР-спектрах було використано як сигнал для зупинки реакції (зазвичай це займає близько 2 днів). Реакційну суміш перелито в воду, проведено екстрагування 3 рази з МТВЕ. Об'єднані органічні екстракти промито 2 рази водою, висушено над сульфатом натрію, а розчинник випарено під зниженим тиском до об'єму, що становить 6 разів менше початкового об'єму.

*Отримано сполуку 9 (10.1гр., 20% вміст продукту)*

*Отримано сполуку 12 (10.7гр., 23% вміст продукту)*

*Отримано сполуку 15 (11.2гр., 23% вміст продукту)*

*Отримано сполуку 18 (11.7гр., 24% вміст продукту)*



*Отримано сполуку 21 (11.1гр., 23% вміст продукту)*

*Отримано сполуку 23 (11.1гр., 23% вміст продукту)*

*Отримано сполуку 26 (16.0гр., 20% вміст продукту)*

*Отримано сполуку 29 (38.1гр., 20% вміст продукту)*

*Отримано сполуку 32 (43.3гр., 21% вміст продукту)*

*Отримано сполуку 35 (9.4гр., 22% вміст продукту)*

*Отримано сполуку 38 (28.5гр., 21% вміст продукту)*

*Отримано сполуку 40 (40.1гр., 22% вміст продукту)*

*Отримано сполуку 42 (75.5гр., 36% вміст продукту)*

*Отримано сполуку 45 (5.5гр., 36% вміст продукту)*

**Синтез 2-ізопропілтетрагідро-2Н-тіопіран-4-амоній хлориду(10), 2-(терт-бутил)тетрагідро-2Н-тіопіран-4-амоній хлорид(13), 6-тіаспіро[4.5]декан-9-аміноній хлориду(16), 1-тиаспіро[5.5]ундекан-4-амоній хлориду(19), 9-окса-1-тиаспіро[5.5]ундекан-4-амоній хлориду(22), (2S,4S)-2-метил-2-фенілтетрагідро-2Н-тіопіран-4-амоній хлориду(24), 2-фенілтетрагідро-2Н-тіопіран-4-амоній хлориду(27), 3-(4-амоніотетрагідро-2Н-тіопіран-2-іл)піридин-1-іум дигідрохлориду(41), 5-(4-амоніотетрагідро-2Н-тіопіран-2-іл)-1-метил-1Н-піразол-2-іум дигідрохлориду(44)**

Розчин з попереднього етапу повільно додано (з виділенням газу) до розчину  $PPh_3$  (1,2 екв.) у THF під постійним перемішуванням. Температура на нагрівній плитці була встановлена на рівні 50 °C, і реакційну суміш залишено на ніч. Наступного дня розчинник видалено під вакуумом, а отриманий залишок розчинено в  $CH_2Cl_2$ . Отриманий розчин двічі екстраговано 2М HCl. Об'єднаний водний екстракт промито  $CH_2Cl_2$  двічі і випарено під зниженим тиском, отримуючи цільові гідрохлориди.

Сполуку 27 було очищено хроматографією.

Сполуку 41 було перекристалізовано в метанолі.

*Отримано сполуку 10 (4.09гр., 95% вміст продукту)*

2-ізопропілтетрагідро-2Н-тіопіран-4-амоній хлорид(10)

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.30 (s, 3H), 3.40 – 3.08 (m, 2H), 2.93 – 2.52 (m, 2H), 2.24 – 1.70 (m, 4H), 1.23 – 1.03 (m, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  49.55, 45.77, 40.65, 37.87, 35.91, 31.57, 31.20, 30.53, 27.05, 22.18, 21.58, 21.14.

MS ( $m/z$ ): 160.0 ( $\text{MH}^+$ )

*Отримано сполуку 13(3.17гр., 95% вміст продукту)*

2-(терт-бутил)тетрагідро-2Н-тіопіран-4-амоній хлорид(13)

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.45 – 8.12 (m, 3H), 3.61 – 3.52 (m, 1H), 3.05 – 2.91 (m, 2H), 2.76 – 2.59 (m, 1H), 2.36 – 2.14 (m, 1H), 2.08 – 1.97 (m, 1H), 1.84 – 1.34 (m, 2H), 0.97 – 0.86 (m, 9H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  52.88, 50.44, 46.93, 46.13, 34.07, 34.05, 31.38, 29.19, 27.73, 27.70, 26.60, 22.25.

MS ( $m/z$ ): 174.0 ( $\text{MH}^+$ )

*Отримано сполуку 16 (2.92гр., 95% вміст продукту)*

6-тіаспіро[4.5]декан-9-аміноній хлорид(16)

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.30 – 7.98 (m, 3H), 3.14 – 3.03 (m, 1H), 2.72 (td,  $J = 13.5, 12.7, 2.6$  Hz, 1H), 2.65 – 2.55 (m, 1H), 2.22 (dd,  $J = 13.0, 3.5$  Hz, 1H), 2.02 – 1.92 (m, 2H), 1.80 – 1.42 (m, 9H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (126 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  52.21, 48.10, 44.13, 41.44, 37.45, 31.63, 25.43, 24.55, 23.61.

MS ( $m/z$ ): 172.0 ( $\text{MH}^+$ )

*Отримано сполуку 19 (3.71гр., 95% вміст продукту)*

1-тиаспіро[5.5]ундекан-4-амоній хлорид(19)

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.11 (s, 3H), 3.24 – 3.13 (m, 1H), 2.71 (td,  $J = 13.5, 2.6$  Hz, 1H), 2.53 (t,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 2.22 (dd,  $J = 12.7, 3.4$  Hz, 1H), 2.06 (dd,  $J = 12.7, 3.4$  Hz, 1H), 1.87 (dt,  $J = 14.0, 4.3$  Hz, 1H), 1.67 – 1.17 (m, 11H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  45.92, 45.57, 44.37, 33.48, 32.24, 26.11, 23.42, 22.00, 21.75.

MS ( $m/z$ ): 186.0 ( $\text{MH}^+$ )

*Отримано сполуку 22 (3.97гр., 95% вміст продукту)*

9-окса-1-тиаспіро[5.5]ундекан-4-амоній хлорид(22)

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.31 – 8.01 (m, 3H), 3.71 – 3.57 (m, 4H), 3.49 (td,  $J = 11.2, 2.6$  Hz, 1H), 3.27 – 3.17 (m, 1H), 2.75 (td,  $J = 13.7, 13.1, 2.7$  Hz, 1H), 2.56 (dt,  $J = 14.2, 3.7$  Hz, 1H), 2.23 (dd,  $J = 12.7, 3.4$  Hz, 1H), 2.06 (dd,  $J = 12.7, 3.3$  Hz, 1H), 1.88 (dq,  $J = 14.0, 2.8$  Hz, 1H), 1.71 – 1.45 (m, 5H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  63.06, 62.32, 45.09, 44.27, 44.22, 42.76, 33.37, 31.52, 22.80.

MS ( $m/z$ ): 189.0 ( $\text{MH}^+$ )

*Отримано сполуку 24 (1.72гр., 95% вміст продукту)*

2-метил-2-фенілтетрагідро-2H-тіопіран-4-амоній хлорид(24)

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.24 (s, 3H), 7.70 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.40 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.27 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 3.02 (d,  $J = 13.3$  Hz, 1H), 2.88 – 2.74 (m, 1H), 2.63 (dt,  $J = 14.4, 4.0$  Hz, 1H), 2.33 (td,  $J = 13.5, 2.7$  Hz, 1H), 2.23 – 2.11 (m, 1H), 1.98 (t,  $J = 12.7$  Hz, 1H), 1.63 (qd,  $J = 13.1, 12.7, 3.7$  Hz, 1H), 1.41 (s, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (126 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  25.11, 30.61, 34.16, 42.52, 46.50, 48.91, 126.60, 128.73, 143.61. Anal. calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{ClNS}$ : C, 59.12; H, 7.44; N, 5.75; S, 13.15.

MS ( $m/z$ ): 208.2 ( $\text{MH}^+$ )

*Отримано сполуку 27 (0.49 гр., 95% вміст продукту)*

2-фенілтетрагідро-2H-тіопіран-4-амоній хлорид(27)

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.25(c, 3H), 7.45(m, 2H), 7.37(m, 2H), 7.28(m, 1H), 4.22-4.08 (dd, 1H), 3.61(m, 1H), 3.05(m, 1H), 2.69(m, 1H), 2.55(m, 1H), 2.21-2.03(m, 3H)

MS ( $m/z$ ): 194.0 ( $\text{MH}^+$ )

*Отримано сполуку 41 (8.21гр., 95% вміст продукту)*

3-(4-амоніотетрагідро-2H-тіопіран-2-іл)піридин-1-іум дигідрохлорид(41)

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.91(s, 1H), 8.88(m, 2H), 8.55-8.43(m, 4H), 7.98-7.85(m, 1H), 4.71- 4.32 (m, 1H), 3.32(m, 1H), 3.11- 2.85(m, 2H), 2.65(m, 2H), 2.47-2.35(m, 2H), 2.09-1.90(m, 2H)

MS ( $m/z$ ): 195.0 ( $\text{MH}^+$ )

*Отримано сполуку 7 (36.12гр., 95% вміст продукту)*

5-(4-амоніотетрагідро-2H-тіопіран-2-іл)-1-метил-1H-піразол-2-іум дигідрохлориду(44)

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.90 (s, 1H), 8.84 – 8.75 (m, 1H), 8.64 – 8.27 (m, 4H), 8.01 – 7.85 (m, 1H), 4.77 – 4.32 (m, 1H), 3.29 – 2.81 (m, 2H), 2.71 – 2.56 (m, 2H), 2.39 – 1.61 (m, 4H), піридиновий NH обмінний.

MS ( $m/z$ ): 198.0 ( $\text{MH}^+$ )

**Синтез 2-(4-метоксифеніл)тетрагідро-2Н-тіопіран-4-амоній хлориду(30), 2-(4-нітрофеніл)тетрагідро-2Н-тіопіран-4-аміну(33), 2-(4-(2-(диметиламоніо)етоксі)феніл)тетрагідро-2Н-тіопіран-4-амоній дигідрохлориду(36), 2-(тіофен-2-іл)тетрагідро-2Н-тіопіран-4-амоній хлориду(39).**

Розчин з попереднього етапу повільно додано (з виділенням газу) до розчину PPh<sub>3</sub> (1,2 екв.) у THF під постійним перемішуванням. Температура на нагрівній плитці була встановлена на рівні 50 °С, і реакційну суміш залишено на ніч. Наступного дня розчинник видалено під вакуумом, а отриманий залишок розчинено в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Отриманий розчин двічі екстраговано 2М HCl. Об'єднаний водний екстракт промито CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> двічі і випарено під зниженим тиском, отримуючи цільові гідрохлориди.

Отримані осадки було очищено методом HPLC.

*Отримано сполуку 30 (1.68гр., 95% вміст продукту)*

2-(4-метоксифеніл)тетрагідро-2Н-тіопіран-4-амоній хлорид(30)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.21(s, 3H), 7.11 (d, 2H), 6.91(d, 2H), 4.02(m, 1H), 3.72(s, 3H), 3.15(m, 1H), 2.97(m, 1H), 2.69(m, 1H), 2.28(m, 2H), 1.83(m, 1H), 1.59(m,1H)

MS (*m/z*): 214.0 (MH<sup>+</sup>)

*Отримано сполуку 33 (1.02гр., 95% вміст продукту)*

2-(4-нітрофеніл)тетрагідро-2Н-тіопіран-4-аміну(33)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.67(m, 1H), 4.58,4.24(dm, 1H), 3.48,3.22(dm, 1H), 3.10,2.95(dm, 1H), 2.82,2.59(dm, 1H), 2.38-2.20(m, 2H), 2.01(m, 1H), 1.92,1.69(dm,1H)

MS (*m/z*): 239.0 (MH<sup>+</sup>)

*Отримано сполуку 36 (2.1гр., 95% вміст продукту)*

2-(4-(2-(диметиламоніо)етоксі)феніл)тетрагідро-2H-тіопіран-4-амоній дигідрохлорид(36)

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.41(m, 4H), 7.51(m, 2H), 6.93(m, 2H), 4.41-4.20 (m, 2H), 4.02(m, 1H), 3.51(m, 2H) 3.15(m, 1H), 2.75(s, 6H), 2.25(m, 2H), 1.93(m, 1H), 1.59(m, 1H)

*Отримано сполуку 39 (3.12гр., 95% вміст продукту)*

2-(тіофен-2-іл)тетрагідро-2H-тіопіран-4-амоній хлорид(39)

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.31(s, 3H), 7.46(m, 1H), 7.09(m, 1H), 6.98(m, 1H), 4.56(m, 1H), 3.48-3.39(m, 1H), 2.94-2.60(m, 3H), 2.24-2.11(m, 2H), 2.01-1.75(m, 2H)

MS ( $m/z$ ): 200.0 (MH<sup>+</sup>)

**Синтез 1-(2,2-диметилтетрагідро-2H-тіопіран-4-іл)-4-(триметилсіліл) -1H-1,2,3-триазолу (46).**

Залишки з попереднього етапу було розчинено в 7 об'ємах ацетонітрилу. Потім до розчину було додано мідь(I) йодид (0.05 еквіваленти). Потім до розчину було додано триметилсіلیل ацетилен(1.5 еквіваленти) і суміш нагріто на водяній бані при 85 °C. Реакційну суміш залишено на ніч, після чого реакційну суміш випарено під зниженим тиском. До отриманого осаду було додано 100 мл етил ацетату, і після цього ця суміш проходила через тонкий шар сілікагелю. Фільтрат двічі екстраговано 1M HCl, потім об'єднаний водний екстракт промито етил ацетатом двічі. У водний екстракт додано карбонат натрію до рН=12 після чого промито етил ацетатом двічі. Об'єднані органічні екстракти висушено над сульфатом натрію, а розчинник випаровано під зниженим тиском.

*Отримано сполуку 46 (1.12гр., 95% вміст продукту)*

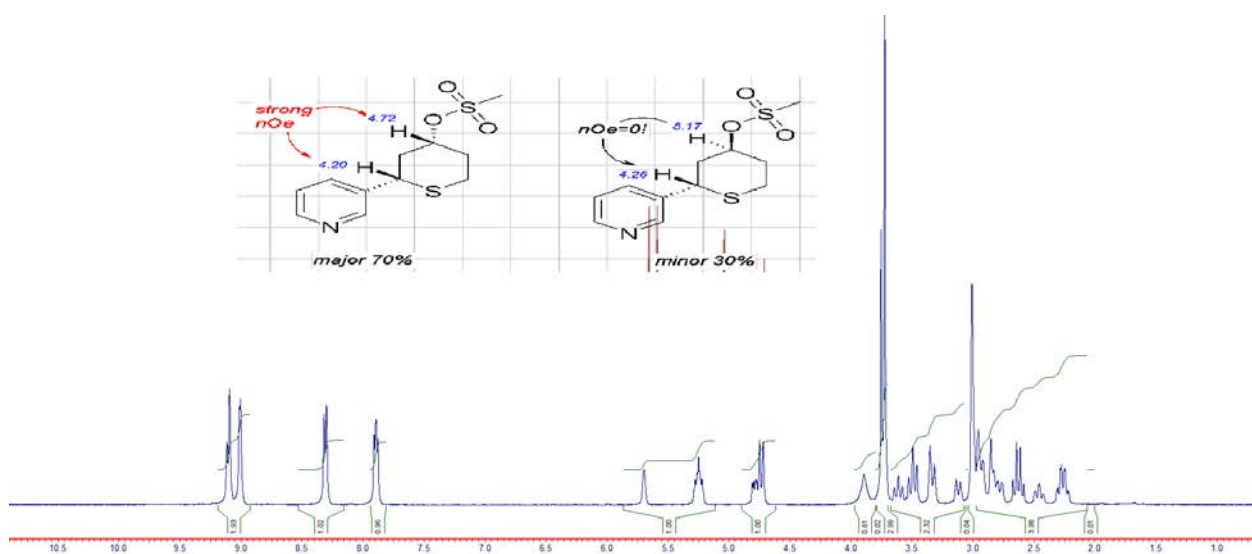
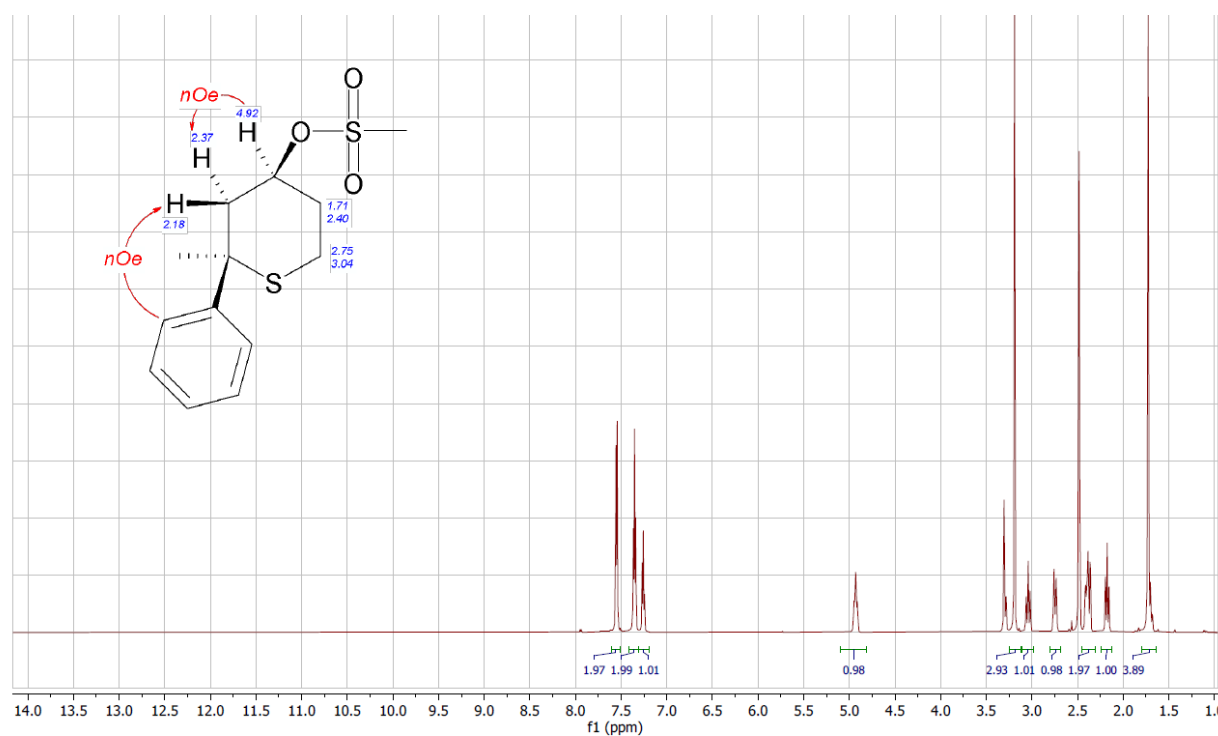
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.51(s, 1H), 4.58(m, 1H), 2.96(t, 1H), 2.68(d, 1H), 2.49(d, 1H), 2.18 – 1.98(m, 3H), 1.48(s, 3H), 1.39(s, 3H), 0.32 (s, 9H).

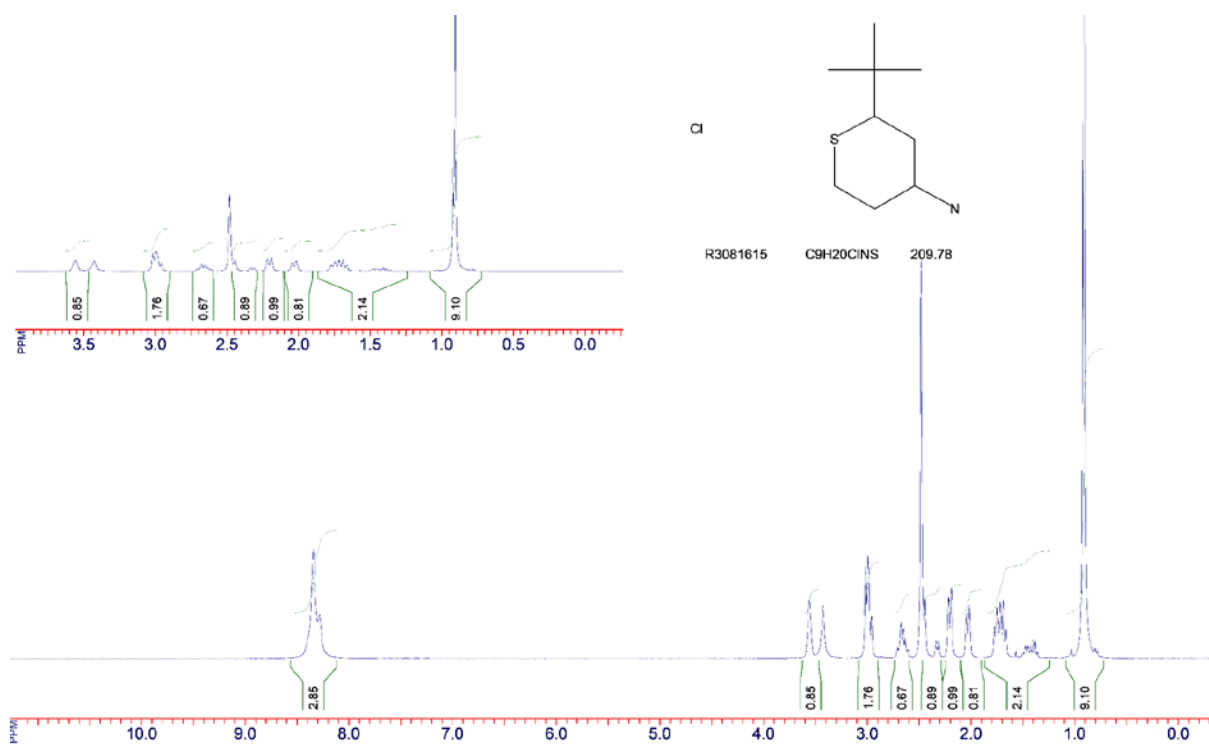
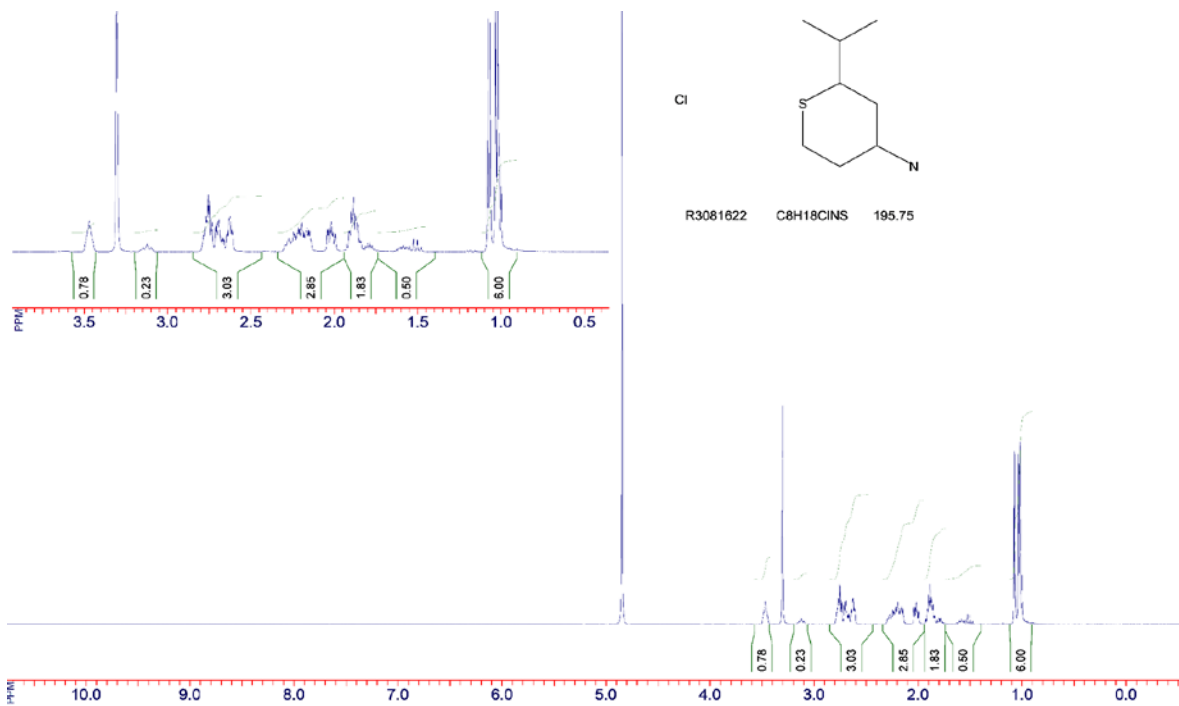
## Висновки

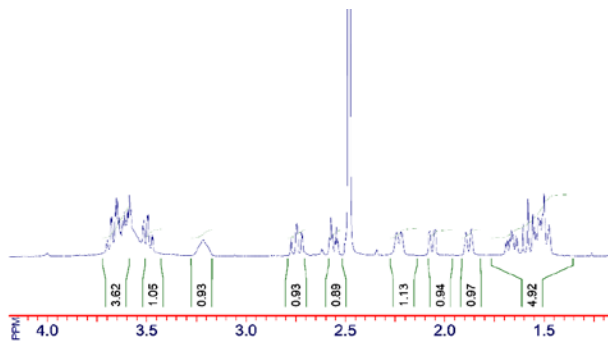
- Розроблено умови для препаративного проведення реакції тіо-Прінса, а також масштабування до мультиграмових кількостей. В ході дослідження були синтезовані нові функціоналізовані тіопірани, включаючи тіопірани з важко доступними функціональними групами.
- Досліджено межі використання реакції з різними карбонільними компонентами, а також виявлено препаративні проблеми, пов'язані з очисткою цільових сполук. Були запропоновані методи вирішення цих проблем, що дозволяють ефективно очищати і виділяти кінцеві сполуки.
- Результати дослідження підтвердили потужність реакції тіо-Прінса для синтезу нових, раніше не описаних речовин, а також продемонстрували перспективи подальшого розширення кола субстратів для отримання цільових продуктів.
- Виявлені умови препаративного проведення, методи очистки та виділення продуктів, які розширюють можливості застосування цієї реакції і відкривають шлях до синтезу нових сполук з цікавими функціональними властивостями.



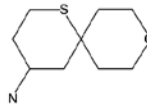
# Додаток



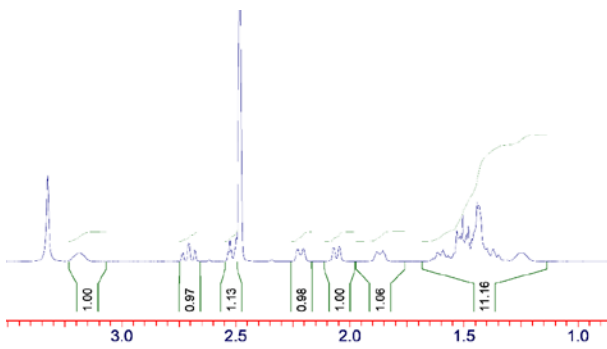
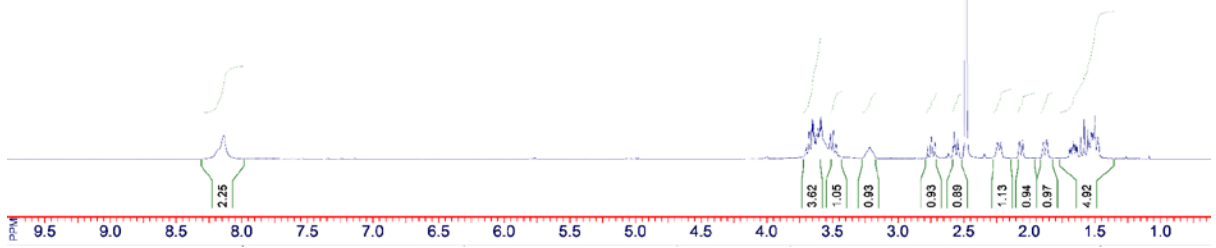




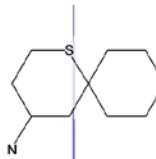
Cl



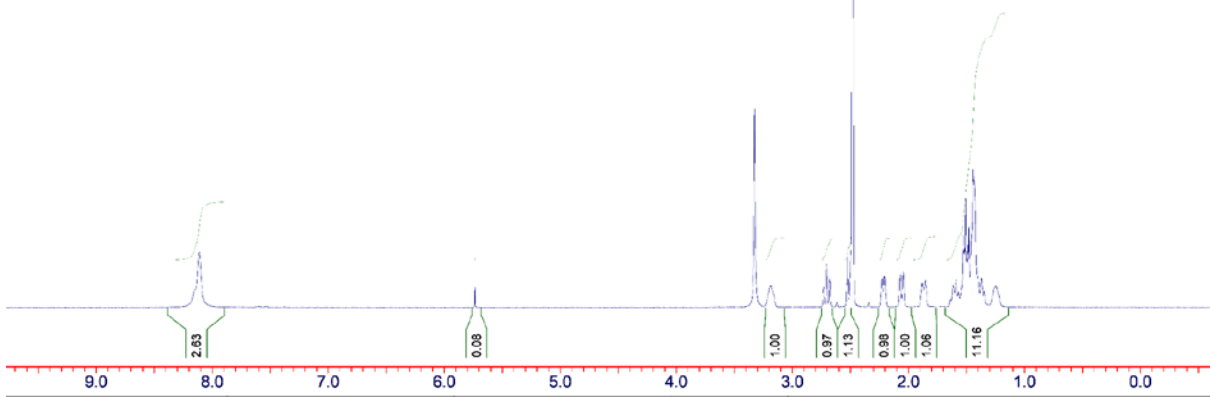
R3106331 C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>ClNOS 223.76

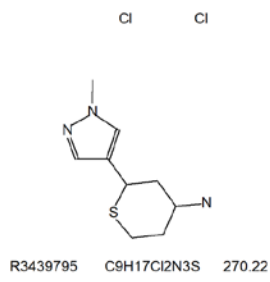
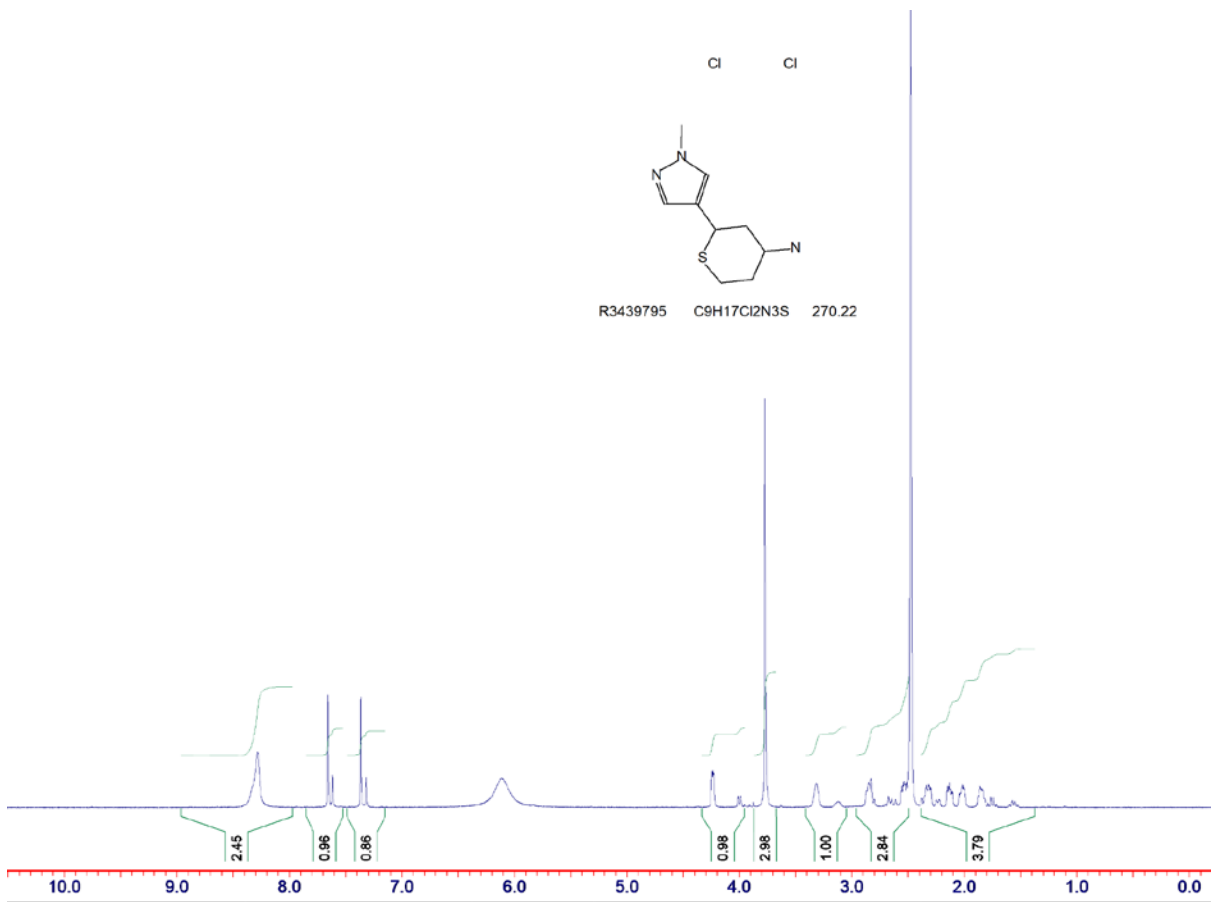
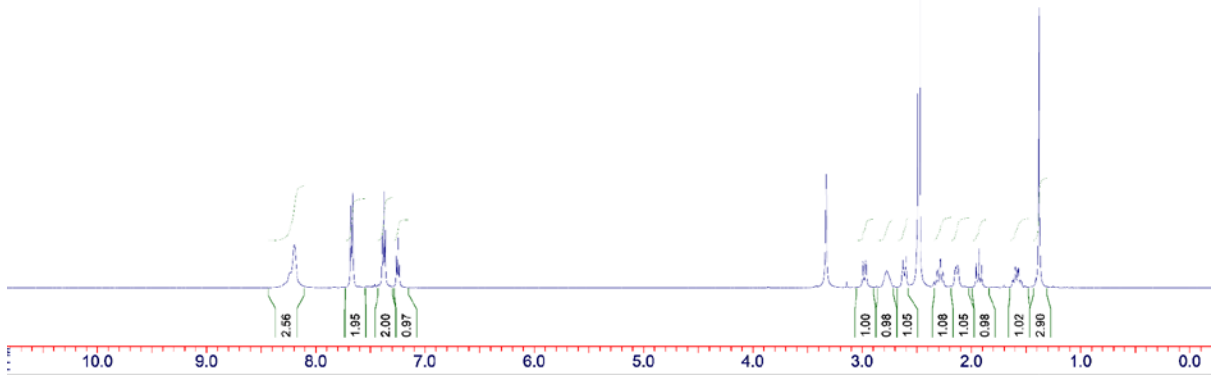
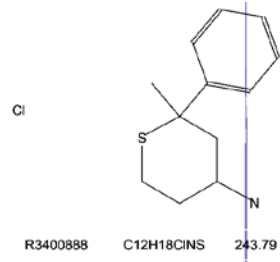
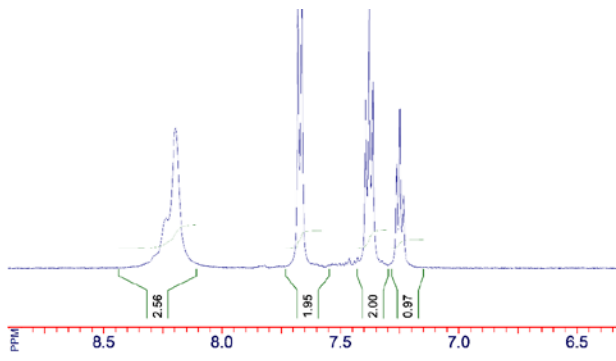


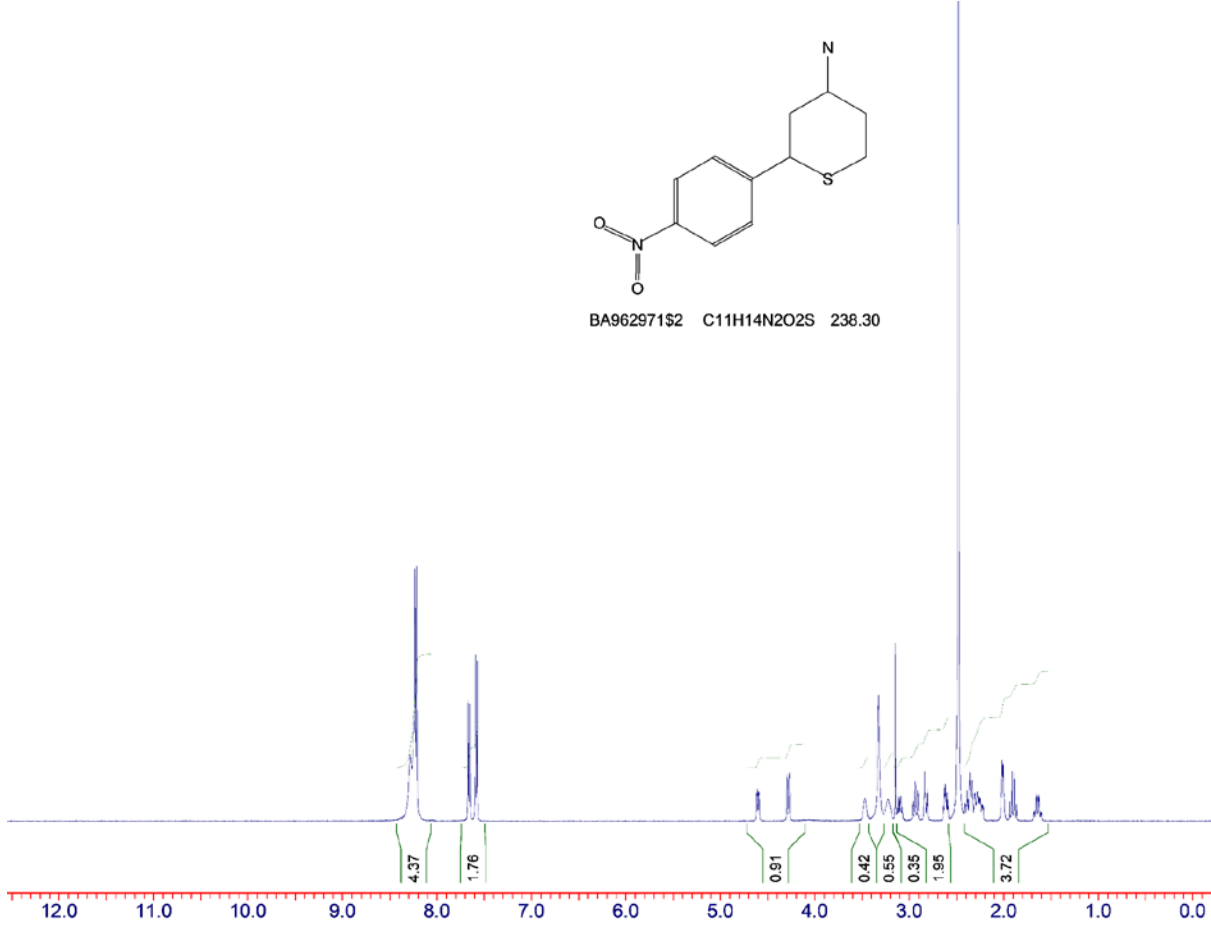
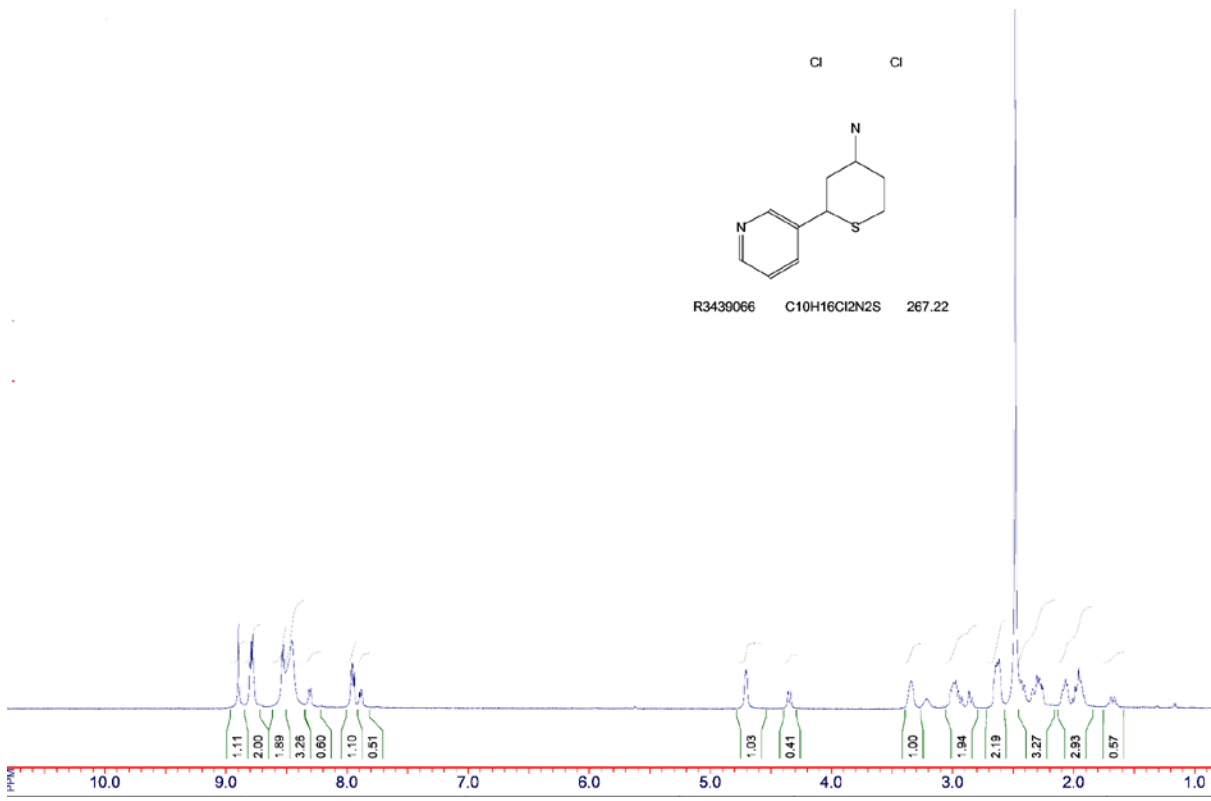
Cl



R3119738 C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>ClNS 221.79







## Література

1. Ward, D. E.; Rasheed, M. A.; Gillis, H. M.; Beye, G. E.; Jheengut, V.; Achonduh, G. T. Simple and Efficient Preparation of Reagents for Thiopyran Introduction: Methyl Tetrahydro-4-oxo-2H-thiopyran-3-carboxylate, Tetrahydro-4H-thiopyran-4-one, and 3,6-Dihydro-4-trimethylsilyloxy-2H-thiopyran. *Synthesis* **2007**, 2007 (10), 1584-1586. 10.1055/s-2007-965954
2. WO2013007765A1 FUSED TRICYCLIC COMPOUNDS FOR USE AS INHIBITORS OF JANUS KINASES
3. WO2008118724A1 INDOLE CARBOXAMIDES AS IKK2 INHIBITORS
4. Unterhalt, B.; Möllers, M. Kurzmitteilungen: Methylsubstituierte thia-analoge cyclamate: Methyl Substituted Thia-Analogous Cyclamates. *Arch. Pharm.* **1991**, 324 (8), 525-526. <https://doi.org/10.1002/ardp.2503240812>
5. H. J. Prins *Chemisch Weekblad* 1919, Vol. 16 (32), 1072-1074.
6. H. J. Prins The reciprocal condensation of unsaturated organic compounds, *Chemisch Weekblad* 1919, Vol. 16 (50), 1510-1526.
7. Hanschke, E. Zur Kenntnis der Prinsschen Reaktion, I. Mittel.: Über die Umsetzung von Butadien mit Formaldehyd. *Chem. Ber.* 1955, 88 (7), 1043-1048. 10.1002/cber.19550880716
8. Hanschke, E. Zur Kenntnis der Prinsschen Reaktion, II. Mittel.1): Über die Umsetzung von Butylen mit Formaldehyd. *Chem. Ber.* **1955**, 88 (7), 1048-1053. <https://doi.org/10.1002/cber.19550880717>;
9. Hanschke, E. Zur Kenntnis der Prinsschen Reaktion, III. Mittel.1): Über die Reaktion von Allylcarbinol mit Aldehyden und Ketonen. *Chem. Ber.* **1955**, 88 (7), 1053-1061. <https://doi.org/10.1002/cber.19550880718>
10. Stapp, P. R. Reaction of .alpha.-olefins with paraformaldehyde and hydrogen halides. Novel tetrahydropyran synthesis. *J. Org. Chem.* **1969**, 34 (3), 479-485. 10.1021/jo01255a001;
11. Stapp, P. R. Reaction of .alpha.-olefins with aqueous formaldehyde [yielding dioxanes and tetrahydropyrans]. *J. Org. Chem.* **1970**, 35 (7), 2419-2420. 10.1021/jo00832a073;
12. Stapp, P. R.; Randall, J. C. Condensation of cyclic olefins with paraformaldehyde and hydrogen chloride. *J. Org. Chem.* **1970**, 35 (9), 2948-2955. 10.1021/jo00834a021;
13. Stapp, P. R. Condensation of .alpha.-olefins with paraformaldehyde, acetylating agents, and hydrogen chloride. *J. Org. Chem.* **1971**, 36 (17), 2505-2507. 10.1021/jo00816a026.

14. Yadav, V. K.; Vijaya Kumar, N. Highly Stereoselective Prins Cyclization of Silylmethyl-Substituted Cyclopropyl Carbinols to 2,4,6-Trisubstituted Tetrahydropyrans. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (28), 8652-8653. 10.1021/ja048000c
15. Gesinski, M. R.; Van Orden, L. J.; Rychnovsky, S. D. Lewis Acid Promoted Mukaiyama Aldol-Prins (MAP) Cyclizations of Acetals, Ketals,  $\alpha$ -Acetoxy Ethers, and Orthoformates. *Synlett* **2008**, *2008* (03), 363-366. 10.1055/s-2008-1032053
16. Yadav, J. S.; Borkar, P.; Chakravarthy, P. P.; Subba Reddy, B. V.; Sarma, A. V. S.; Basha, S. J.; Sridhar, B.; Grée, R. Versatile Intramolecular Aza-Prins and Prins Cyclization of Aryl Epoxides: A Facile Synthesis of Diaza-, Oxa-aza-, and Dioxa-bicycles. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (6), 2081-2084. 10.1021/jo902683p
17. Chavre, S. N.; Choo, H.; Lee, J. K.; Pae, A. N.; Kim, Y.; Cho, Y. S. 5- and 6-Exocyclic Products, cis-2,3,5-Trisubstituted Tetrahydrofurans, and cis-2,3,6-Trisubstituted Tetrahydropyrans via Prins-Type Cyclization. *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (19), 7467-7471. 10.1021/jo800967p;
18. Cuprova, L.; Dobbs, A. P. Chapter Five - Cascade aza-Prins reactions. In *Adv. Heterocycl. Chem.*, Scriven, E. F. V.; Ramsden, C. A., Eds. Academic Press: 2020; Vol. 130, pp 251-278. <https://doi.org/10.1016/bs.aihch.2019.10.006>
19. Subba Reddy, B. V.; Nair, P. N.; Antony, A.; Lalli, C.; Grée, R. The Aza-Prins Reaction in the Synthesis of Natural Products and Analogues. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017* (14), 1805-1819. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201601411>
20. Olsen, Sigurd, Über die Umsetzung von Formaldehyd mit Erythrol. Eine neue Synthese des 3,4-Dioxy-tetrahydropyrans; 1326-1338. *Acta Chemica Scandinavica*, 10.3891/acta.chem.scand.05-1339
21. Yang, X.-F.; Li, C.-J. Diastereoselective synthesis of multisubstituted thiacyclohexanes via cation-olefin cyclizations. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41* (9), 1321-1325. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(99\)02299-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(99)02299-6);
22. Yang, X.-F.; Mague, J. T.; Li, C.-J. Diastereoselective Synthesis of Polysubstituted Tetrahydropyrans and Thiacyclohexanes via Indium Trichloride Mediated Cyclizations1. *J. Org. Chem.* **2001**, *66* (3), 739-747. 10.1021/jo001136i
23. Kishi, Y.; Nagura, H.; Inagi, S.; Fuchigami, T. Facile and highly efficient synthesis of fluorinated heterocycles via Prins cyclization in ionic liquid hydrogen fluoride salts. *Chem. Commun.* **2008**, (33), 3876-3878. 10.1039/B806389C;
24. Kishi, Y.; Inagi, S.; Fuchigami, T. Prins Cyclization in Ionic Liquid Hydrogen Fluoride Salts: Facile and Highly Efficient Synthesis of 4-Fluorinated Tetrahydropyrans,

Thiacyclohexanes, and Piperidines. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2009 (1), 103-109. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200800872>

25. Dobbs, A. P.; Guesné, S. J. J.; Martinović, S.; Coles, S. J.; Hursthouse, M. B. A Versatile Indium Trichloride Mediated Prins-Type Reaction to Unsaturated Heterocycles. *J. Org. Chem.* **2003**, 68 (20), 7880-7883. 10.1021/jo034981k

26. Reddy, B. V. S.; Borkar, P.; Yadav, J. S.; Sridhar, B.; Grée, R. Tandem Prins/Friedel–Crafts Cyclization for Stereoselective Synthesis of Heterotricyclic Systems. *J. Org. Chem.* **2011**, 76 (19), 7677-7690. 10.1021/jo201027u

27. Zbigniew J. Witczak, Tomasz Poplawski, Anna Czubatka, Joanna Sarnik, Pawel Tokarz, Adam L. VanWert, Roman Bielski, A potential CARB-pharmacophore for antineoplastic activity: Part 1, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, Volume 24, Issue 7, 2014, Pages 1752-1757, ISSN 0960-894X, 10.1016/j.bmcl.2014.02.036.

28. Sawako Nakachi, Shiki Okamoto, Keita Tamaki, Ikumi Nomura, Mamiko Tomihama, Yukiko Nishi, Takuya Fukushima, Yuetsu Tanaka, Satoko Morishima, Minako Imamura, Shiro Maeda, Masato Tsutsui, Masayuki Matsushita, Hiroaki Masuzaki, Impact of anti-diabetic sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on tumor growth of intractable hematological malignancy in humans, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, Volume 149, 2022, 112864, ISSN 0753-3322, 10.1016/j.biopha.2022.112864.

29. Kakinuma, H.; Oi, T.; Hashimoto-Tsuchiya, Y.; Arai, M.; Kawakita, Y.; Fukasawa, Y.; Iida, I.; Hagima, N.; Takeuchi, H.; Chino, Y.; Asami, J.; Okumura-Kitajima, L.; Io, F.; Yamamoto, D.; Miyata, N.; Takahashi, T.; Uchida, S.; Yamamoto, K., (1S)-1,5-Anhydro-1-[5-(4-ethoxybenzyl)-2-methoxy-4-methylphenyl]-1-thio-D-glucitol (TS-071) is a Potent, Selective Sodium-Dependent Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitor for Type 2 Diabetes Treatment. *J. Med. Chem.* **2010**, 53 (8), 3247-3261. 10.1021/jm901893x

30. Tsochatzis, E. D.; Tzimou-Tsitouridou, R.; Menkissoglu-Spiroudi, U.; Karpouzas, D. G.; Katsantonis, D. Laboratory and field dissipation of penoxsulam, tricyclazole and profoxydim in rice paddy systems. *Chemosphere* **2013**, 91 (7), 1049-1057. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2013.01.067>

31. Willoughby, I. H.; Forster, J. The herbicide cycloxydim is an effective alternative to propyzamide or glyphosate for the control of the forest grass weeds *Molinia caerulea*, *Calamagrostis epigejos*, *Deschampsia flexuosa* and *Holcus lanatus*. *Forestry: An International Journal of Forest Research* **2021**, 95 (2), 274-286. 10.1093/forestry/cpab035

32. Panico, S. C.; van Gestel, C. A. M.; Verweij, R. A.; Rault, M.; Bertrand, C.; Menacho Barriga, C. A.; Coeurdassier, M.; Fritsch, C.; Gimbert, F.; Pelosi, C. Field mixtures of



currently used pesticides in agricultural soil pose a risk to soil invertebrates. *Environ. Pollut.* **2022**, *305*, 119290. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2022.119290>

33. Saito–Tarashima, N.; Kinoshita, M.; Igata, Y.; Kashiwabara, Y.; Minakawa, N., Replacement of oxygen with sulfur on the furanose ring of cyclic dinucleotides enhances the immunostimulatory effect via STING activation. *RSC Medicinal Chemistry* **2021**, *12* (9), 1519–1524. 10.1039/D1MD00114K

34. Candeias, N. R.; Efimov, A., 7.10 - Thiopyrans and Their Benzo Derivatives. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry IV*, Black, D. S.; Cossy, J.; Stevens, C. V., Eds. Elsevier: Oxford, 2022; pp 512-670. 10.1016/B978-0-12-818655-8.00020-2

35. Abdul-Rashed, S.; Holt, C.; Frontier, A. J. Alkynyl Prins and Alkynyl Aza-Prins Annulations: Scope and Synthetic Applications. *Synthesis* **2020**, *52* (14), 1991–2007. 10.1055/s-0039-1690869

36. Reyes, E.; Prieto, L.; Uria, U.; Carrillo, L.; Vicario, J. L. Recent Advances in the Prins Reaction. *ACS Omega* **2022**, *7* (36), 31621–31627. 10.1021/acsomega.2c04765; (b) Budakoti, A.; Mondal, P. K.; Verma, P.; Khamrai, J. Prins cyclization-mediated stereoselective synthesis of tetrahydropyrans and dihydropyrans: an inspection of twenty years. *Beilstein J. Org. Chem.* **2021**, *17*, 932–963. [doi:10.3762/bjoc.17.77](https://doi.org/10.3762/bjoc.17.77);

37. Snider, B. B. 2.03 Prins Reactions and Carbonyl, Imine, and Thiocarbonyl Ene Reactions. In *Comprehensive Organic Synthesis (Second Edition)*, Knochel, P., Ed. Elsevier: Amsterdam, 2014; pp 148-191. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-097742-3.00203-2>; (c) Isidro M. Pastor and Miguel Yus , The Prins Reaction: Advances and Applications, *Current Organic Chemistry* 2007; *11*(10). <https://dx.doi.org/10.2174/138527207781024067>;

38. M. Pastor Isidro and Yus Miguel, Focused Update on the Prins Reaction and the Prins Cyclization, *Current Organic Chemistry* 2012; *16*(10) . <https://dx.doi.org/10.2174/138527212800564196>;

39. Subba Reddy, B. V.; Nair, P. N.; Antony, A.; Srivastava, N. Recent Advances in Prins Spirocyclization. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017* (37), 5484–5496. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201700633>

40. Kopecky, D. J.; Rychnovsky, S. D. Mukaiyama Aldol–Prins Cyclization Cascade Reaction: A Formal Total Synthesis of Leucascandrolide A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123* (34), 8420–8421. 10.1021/ja011377n;

41. Dalgard, J. E.; Rychnovsky, S. D. Oxonia-Cope Prins Cyclizations: A Facile Method for the Synthesis of Tetrahydropyranones Bearing Quaternary Centers. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (48), 15662–15663. 10.1021/ja044736y;

42. Epstein, O. L.; Rovis, T. A Sakurai–Prins–Ritter Sequence for the Three-Component Diastereoselective Synthesis of 4-Amino Tetrahydropyrans. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (51), 16480-16481. 10.1021/ja066794k;
43. Padmaja, P.; Reddy, P. N.; Subba Reddy, B. V. Tandem Prins cyclizations for the construction of oxygen containing heterocycles. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18* (38), 7514-7532. 10.1039/D0OB00960A
44. Crane, E. A.; Scheidt, K. A. Prins-type macrocyclizations as an efficient ring-closing strategy in natural product synthesis. *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **2010**, *49* (45), 8316-26. 10.1002/anie.201002809;
45. Yadav, J. S.; Pattanayak, M. R.; Das, P. P.; Mohapatra, D. K. Iodocyclization and Prins-Type Macrocyclization: An Efficient Formal Synthesis of Leucascandrolide A. *Org. Lett.* **2011**, *13* (7), 1710-1713. 10.1021/ol200223q
46. Saget, R.; Jaunky, P.; Duñach, E., Bi(OTf)<sub>3</sub>-catalysed intramolecular cyclisation of unsaturated acetals. *RSC Adv.* **2021**, *11* (34), 21066-21072. 10.1039/D1RA03686F
47. Han, X.; Peh, G.; Floreancig, P. E. Prins-Type Cyclization Reactions in Natural Product Synthesis. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013* (7), 1193-1208. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201201557>;
48. Tadiparthi, K.; Roy, A.; Sakirolla, R.; Subba Reddy, B. V.; Singh Yadav, J. Synthetic Applications of Prins Cyclization in Natural Product Syntheses. *The Chemical Record* **2022**, *22* (8), e202200044. <https://doi.org/10.1002/tcr.202200044>
49. Arundale, E.; Mikeska, L. A. The Olefin-Aldehyde Condensation. The Prins Reaction. *Chem. Rev.* **1952**, *51* (3), 505-555. 10.1021/cr60160a004;
50. Adams, D. R.; Bhatnagar, S. P. The Prins Reaction. *Synthesis* **1977**, *1977* (10), 661-672. 10.1055/s-1977-24523;
51. Snider, B. B. 2.1 - The Prins and Carbonyl Ene Reactions. In *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M.; Fleming, I., Eds. Pergamon: Oxford, 1991; pp 527-561. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-052349-1.00040-8>;
52. The Prins Reaction in the Fragrance Industry: 100th Anniversary (1919–2019) <https://doi.org/10.1002/ange.201814470>