

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

Завідувач кафедри супрамолекулярної хімії

проф. Сергій Вікторович Рябухін

Протокол №____ засідання кафедри

від “____” _____ 2023 р.

**СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ
ГЕТЕРОАРОМАТИЧНИХ СУЛЬФОНІЛХЛОРИДІВ ТА ФЛУОРИДІВ**

Випускна кваліфікаційна робота

магістра студента спеціальності

10.102 Хімія

ОП «Високі технології (Хімія та

наноматеріали)»

Шевчука Олександра Івановича

Науковий керівник

доцент кафедри супрамолекулярної хімії

к.х.н. Грабчук Галина Петрівна

Оцінка захисту роботи

Робота виконана на базі компанії

ТОВ «НВП «СНАМІН»

під керівництвом

д.х.н. Олександра Олеговича Григоренка

Київ – 2023 р.

АНОТАЦІЯ

Шевчук О. І. Синтез та дослідження стабільності гетероароматичних сульфонілхлоридів та флуоридів. — Випускна кваліфікаційна робота магістра за спеціальністю 10.102 Високі технології ОП «Хімія та наноматеріали».

У роботі описано оптимізовані підходи до отримання гетероароматичних сульфонілхлоридів та флуоридів у мультиграмових кількостях, які, зокрема, включають: металювання, окисне хлорування, діазотування та сульфохлорування. Отримані результати показують, що підібрані умови реакцій дозволяють синтезувати цільові сполуки з кращими виходами та більшими можливостями до масштабування, ніж раніше описані в літературі. Було показано принципову можливість отримання, зберігання та подальшого використання в якості стабільних будівельних блоків гетероароматичних сульфонілхлоридів, які в науковій спільноті вважаються надто нестійкими та, зазвичай, застосовуються відразу після генерації.

Додатково було досліджено вплив природи гетероароматичного циклу та замісників, які мають різні електронні та просторові властивості, на стабільність сульфонілгалогенідів у бібліотеці з більш ніж 250 отриманих цільових сполук. Представлені результати вказують на те, що всі проаналізовані класи сульфонілфлуоридів та практично всі хлориди є стабільними в індивідуальному вигляді. Водночас значна частина можуть успішно зберігатися в розчині протягом довгих періодів часу.

Для піридин-2-сульфонілхлоридів, які серед досліджених сполук проявляють найменшу стабільність, розкладаючись, як було показано, до відповідних хлоридів внаслідок екструзії SO_2 , було запропоновано ймовірний механізм такої реакції. Останній узгоджується зі всіма експериментальними фактами та пояснює більшість закономірностей.

Ключові слова: гетероциклічні сполуки, сульфонілхлориди, сульфонілфлуориди, стабільність, механізм розкладу.

This work describes optimized approaches for preparation of heteroaromatic sulfonyl chlorides and fluorides in multigram quantities, which include: metalation, oxidative chlorination, diazotation, and sulfochlorination. The obtained results show that optimized reaction conditions allow the synthesis of the target compounds with better yields and greater possibilities for scaling than previously described in the literature. The principle possibility of preparing, storing and further use as stable building blocks of heteroaromatic sulfonyl chlorides, which are considered too unstable in the scientific community and, in most cases, used immediately after generation, was shown.

In addition, the influence of the nature of the heteroaromatic ring and substituents with different electronic and dimensional properties on the stability of sulfonyl halides was investigated in a library of more than 250 obtained target compounds. The presented results show that all analyzed classes of sulfonyl fluorides and almost all chlorides are stable in individual form. At the same time, a significant part can be successfully stored in solution for long periods of time.

The probable mechanism was proposed for decomposition of pyridine-2-sulfonyl chlorides, which among the compounds examined were found to show the least stability, to the corresponding chlorides due to SO₂ extrusion. It is agreed with all experimental facts and explains a large number of regularities.

Key words: heterocyclic compounds, sulfonyl chlorides, sulfonyl fluorides, stability, decomposition mechanism.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	5
ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1	8
ОТРИМАННЯ ТА СТАБІЛЬНІСТЬ ГЕТЕРОАРОМАТИЧНИХ СУЛЬФОНІЛ ГАЛОГЕНІДІВ.....	8
1.1 Методи синтезу та стабільність гетероароматичних сульфонілхлоридів	8
1.2 Методи синтезу та стабільність гетероароматичних сульфонілфлуоридів	25
1.3 Порівняння реакційної здатності та стабільності сульфонілхлоридів та флуоридів	29
1.4 Зв'язок стабільності ароматичних сульфоніл галогенідів з електронною та просторовою структурою молекули	33
РОЗДІЛ 2	39
ОБГОВОРЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДАНИХ	39
2.1 Отримання гетероциклічних сульфонілхлоридів та флуоридів	39
2.1.1 Отримання піридинсульфонілхлоридів та флуоридів.	39
2.1.2 Отримання (ізо)хінолінсульфонілхлоридів та флуоридів.	55
2.1.3 Отримання діазинсульфонілхлоридів та флуоридів.	58
2.1.4 Отримання п'ятичленних гетероароматичних сульфонілхлоридів та флуоридів.	63
2.2 Дослідження пролонгованої стабільності гетероароматичних сульфонілхлоридів та флуоридів.....	69
2.2.1 Дослідження пролонгованої стабільності гетероароматичних сульфонілхлоридів та флуоридів в індивідуальному вигляді.....	70
2.2.2 Дослідження пролонгованої стабільності гетероароматичних сульфонілхлоридів та флуоридів в розчинах.	72
2.2.3 Запропонований механізм розкладу піридин-2-сульфонілхлоридів.	77
ВИСНОВКИ.....	79
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	80

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

Boc	<i>трет</i> -Бутоксикарбоніл, захисна група
Dbu	Дибензиліденацетон
DCM	Дихлорметан
DIPEA	N,N-діізопропілетиламін
DPPA	Дифенілфосфорилазид
LDA	Діізопропіламід літію
LR	Реагент Ловессона
NCS	N-бромсукцинімід
<i>n</i> BuLi	<i>n</i> -Бутиллітій
Py	Піридин
Selectfluor	Дитетрафлуорборат 1-(хлорметил)-4-флуор-1,4-діазабіцикло[2.2.2]октану
SEM	2-(триметилсиліл)етоксиметиліл, захисна група
TBAF	Тетра- <i>n</i> -бутиламоній фторид
TFA	Трифтороцтова кислота
TFAA	Трифтороцтовий ангідрид
TMS	Триметилсіліл
Xantphos	(9,9-диметил-9 <i>H</i> -ксантен-4,5-дііл)біс(дифенілфосфан)
ДМФА	Диметилформамід
ДМСО- <i>d</i> ₆	Диметилсульфоксид- <i>d</i> ₆
МТБЕ	Метил <i>трет</i> -бутиловий етер
ТГФ	Тетрагідрофуран
ЯМР	Ядерний магнітний резонанс

ВСТУП

Сірковмісні сполуки мають важливі застосування в різних галузях. Певні класи цих речовин особливо важливі як для органічної, так і для медичної хімії з огляду на їх потенційні фармакологічні властивості [1]. Так сульфонаміди знаходять широке застосування в складі антибактеріальних, протизапальних та протипухлинних препаратів [2-4]. Інший клас сірковмісних сполук – сульфони проявляють, зокрема, протиепілептичну активність та можуть використовуватися для лікування малярії [5-6].

Будівельними блоками для отримання згаданих класів сполук зазвичай слугують сульфонілгалогеніди, головним чином сульфонілфлуориди та сульфонілхлориди (рис. 1).

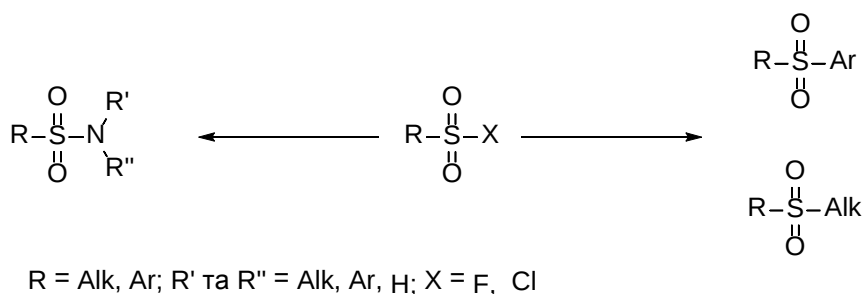


Рис. 1 Використання сульфоніл галогенідів як будівельних блоків

Окрім того, можлива наявність сульфонілфлуоридної групи, яка має знижену реакційну здатність порівняно з сульфоніл хлоридною, в структурах біологічно активних речовин. Так сполука **1** досліджувалася як потенційний інгібітор білку DCPS при лікуванні спінальної м'язової атрофії, а сполука **2** виявляє активність при протеосомному інгібуванні [7,8] (рис.2).

Водночас значний інтерес для медичної хімії становлять будівельні блоки з гетероароматичними фрагментами, оскільки їх введення в молекулу дозволяє легко модифікувати ліпофільність, розчинність та полярність біологічно активних речовин, що необхідно для оптимізації їх ADME/Tox (абсорбція, розподіл, метаболізм та виведення / токсичні властивості речовини) властивостей. Так гетероциклічні фрагменти присутні в

абсолютній більшості затверджених FDA (Управління з продовольства і медикаментів США) препаратів [9].

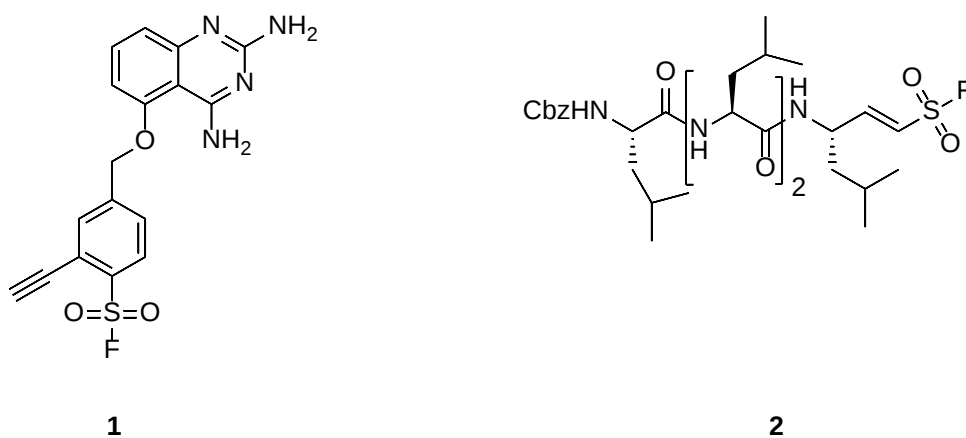


Рис. 2 Сульфоніл флуоридна група в структурах біологічно активних речовин

З огляду на це гетероароматичні сульфоніл галогеніди є надзвичайно важливим класом органічних сполук. Проте існує беззаперечний факт, що сульфонілхлориди мають обмежену стабільність, що обмежує їх синтетичну доступність. Стандартним підходом стало їх використання відразу після отримання, щоб запобігти розкладанню. Як наслідок, гетарил-сульфонілгалогеніди не стали популярними комерційно доступними сполуками, попри те що насправді значна їх частина може зберігатися на полиці протягом багатьох років. Тому актуальними та важливими є дослідження загального впливу молекулярної структури гетарилсульфонілхлоридів на їх стабільність, зберігання та подальше використання.

На відміну від SO₂Cl-заміщених аналогів, сульфонілфлуориди добре вивчені та широко використовуються як стабільні сульфонуючі реагенти. Натомість значна кількість важливих питань і аспектів тенденцій стабільності сульфонілфлуоридів не були висвітлені у літературі та потребують додаткового вивчення.

Також існує значна потреба в розробці ефективних методів синтезу гетероароматичних сульфонілгалогенідів, які б дозволяли отримувати цільові продукти в мультиграмових кількостях і з високими виходами.

РОЗДІЛ 1

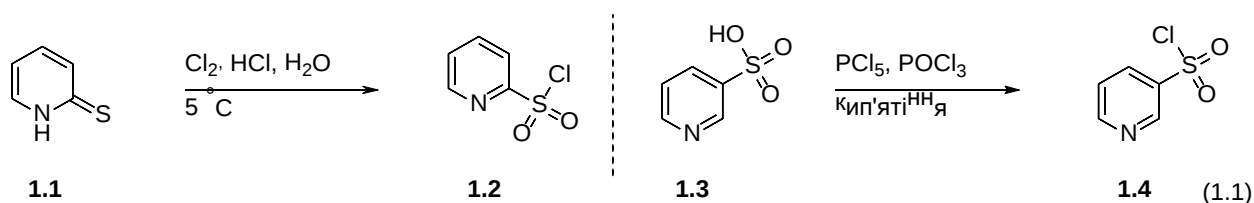
ОТРИМАННЯ ТА СТАБІЛЬНІСТЬ ГЕТЕРОАРОМАТИЧНИХ СУЛЬФОНІЛ ГАЛОГЕНІДІВ

У першій частині даного розділу проаналізовані наявні в літературі дані, що стосуються методів синтезу та стабільності гетероароматичних сульфонілхлоридів та механізмів їх розкладу. В другій частині проведено аналіз інформації щодо отримання та стабільності сульфонілфлуоридів. В третій частині наведений літературний огляд щодо порівняння стабільності SO_2Cl та SO_2F похідних, а у четвертій щодо впливу замісників на стабільність ароматичних сульфонілгалогенідів.

1.1 Методи синтезу та стабільність гетероароматичних сульфонілхлоридів

Методи синтезу та стабільність шестичленних гетероароматичних сульфонілхлоридів.

Одними з перших прикладів отримання найпростіших незаміщених піридинсульфонілхлоридів **1.2** та **1.4** були окисне хлорування відповідного 2-меркаптопіридину **1.1** в соляній кислоті та отримання ангідриду сульфо кислоти **1.3**. Отримані сульфонілхлориди використовували одразу після виділення та первинної спектральної характеристики, без подальшого зберігання, даних про їх стабільність/нестабільність не наведено [10]. Піридин-3-сульфонілхлорид **1.4** може бути переведений у відповідний гідрохлорид, що дозволяє проводити його ефективну очистку [11] (схема 1.1).



Зазначається, що α - та γ -ізомерні піридинсульфонілхлориди неможливо отримати аналогічно до сполуки **1.4** з відповідних сульфо кислот, через їх надзвичайну нестабільність і жорсткі умови реакції. Пізніше було показано,

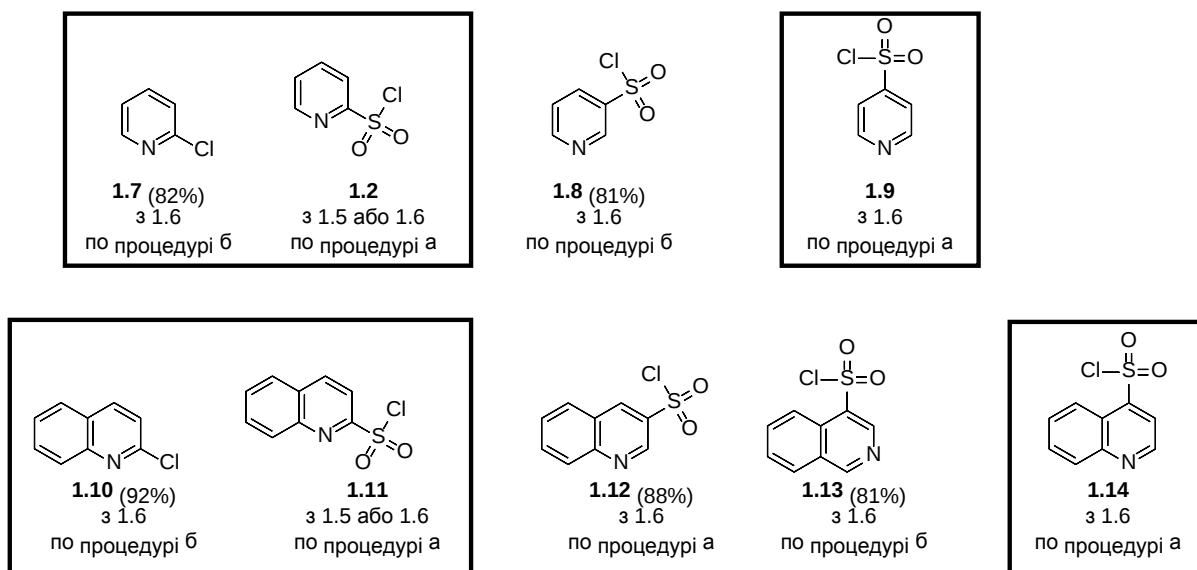
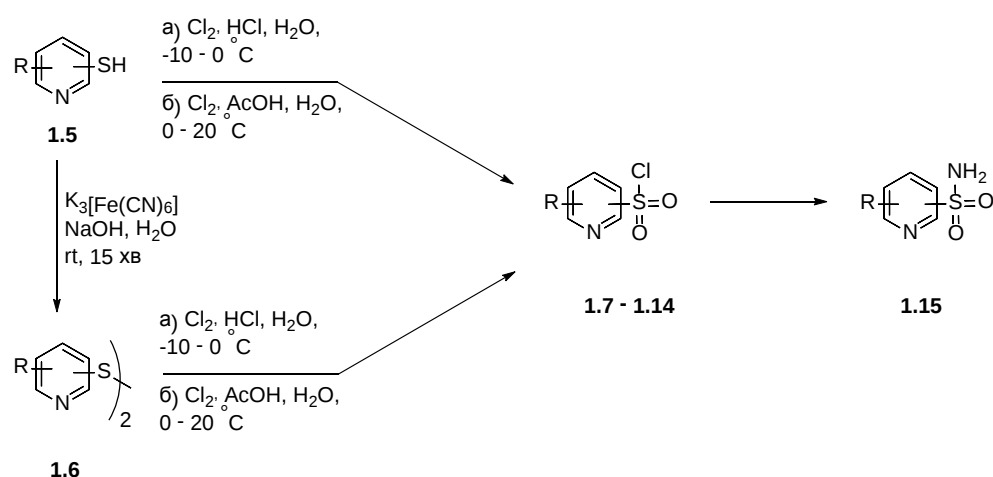
що окисним хлоруванням меркаптанів (або дисульфідів) можна отримати всі ізомерні піридинсульфонілхлориди, а також відповідні хіноліни.

Так у випадку піридин-2-сульфохлориду **1.2** отримання можна проводити як хлоруванням дисульфиду, так і хлоруванням меркаптану в концентрованій соляній кислоті, тоді як при проведенні реакції в оцтовій кислоті спостерігали лише хлорид **1.7**, який утворювався внаслідок екструзії SO_2 . Аналогічно повільним хлоруванням при низьких температурах отримували піридин-4-сульфонілхлорид **1.9** та відповідні α,γ -хіноліни **1.11** та **1.14**, які виявилися нестійкими за умов реакції в оцтовій кислоті. Тоді як сполука **1.2** може бути виділена і деякий час стабільна при -70°C , її склад було доведено елементним аналізом, а також охарактеризовано методами ^1H та ^{13}C ЯМР в CDCl_3 при 0°C , зазначається, що піридин-2-сульфонілхлорид стабільний в розчині дейтерохлороформу за цих умов близько 1 год. Водночас хінолін-2-сульфонілхлорид **1.11** та γ -ізомерні піридин **1.9** та хінолін **1.13** виявилися настільки нестабільними, що їх виділення повністю не проводили, а відразу перетворювали у відповідні сульфонаміди **1.15**, які є абсолютно стабільними. Аналіз останніх слугував додатковим доказом структури сульфонілхлоридів, окрім ЯМР аналізу реакційних сумішей сполук **1.9**, **1.11** та **1.13**.

Проте ізомерні піридин-3-сульфонілхлорид **1.81**, хінолін-3-сульфонілхлорид **1.12** та ізохінолін-4-сульфонілхлорид **1.13**, в яких SO_2Cl група знаходиться в β -положенні відносно азинового атома нітрогену, є стабільними та можуть зберігатися в індивідуальному вигляді довгий час, окрім сполуки **1.13**, яка з часом розкладається з виділенням SO_2 , навіть при 5°C . Для окиснення вихідних β -ізомерних дисульфідів синтези проводили в AcOH , оскільки це неактивоване нітрогеном положення і необхідні вищі температури реакції [12] (схема 1.2).

Окрім меркаптанів як попередники для отримання піридинсульфонілхлоридів можна використовувати сульфіді, зокрема SBn -похідні. Останні були синтезовані шляхом нуклеофільного заміщення або Pd -

каталізованої реакції Бухвальда. Реакції заміщення в присутності основи проходять відносно легко у випадку 2-флуорпіридинів, та дещо жорсткіші умови необхідні для взаємодії менш активних до ароматичного нуклеофільного заміщення хлоридів. 2-бромопіридини потребують каталітичних реакцій, а β -заміщені сульфіді отримували лише таким способом, зважаючи на значно меншу активність відповідних флуоридів та хлоридів.

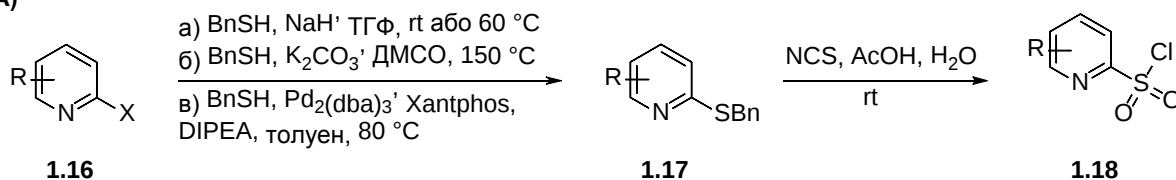


(1.2)

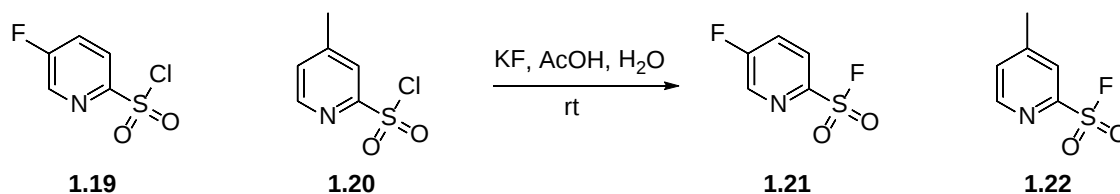
Шляхом окиснення NCS, який є альтернативою Cl_2 , проте значно легше дозується, було отримано ряд піридин-2-сульфонілхлоридів **1.18** та піридин-3-сульфонілхлоридів **1.25**, які містять як електродонорні, так і електроноакцепторні замісники. Зазначається, що сульфонілхлориди **1.19** та **1.20** є надзвичайно нестабільними і їх не вдалося виділити в чистому

вигляді, тому проводили *in situ* перетворення з KF у відповідні сульфонілфлуориди **1.21** та **1.22**. Всі отримані SO_2Cl та SO_2F заміщені піридини використовували одразу після виділення та очистки в реакціях сульфування [13] (схема 1.3).

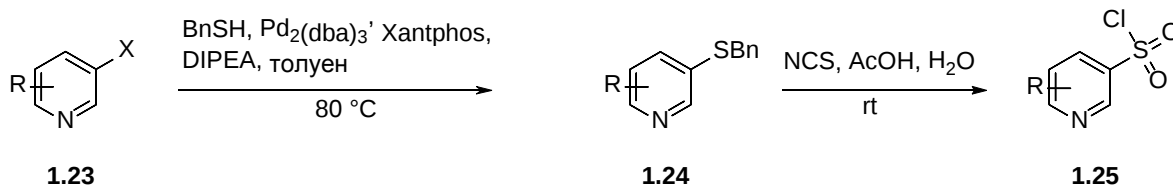
A)



R = 5-F, 6-F, 3-Me, 4-Me, 6-Me, 4-MeO, 5-MeO, 6-MeO
X = F, Cl, Br



B)



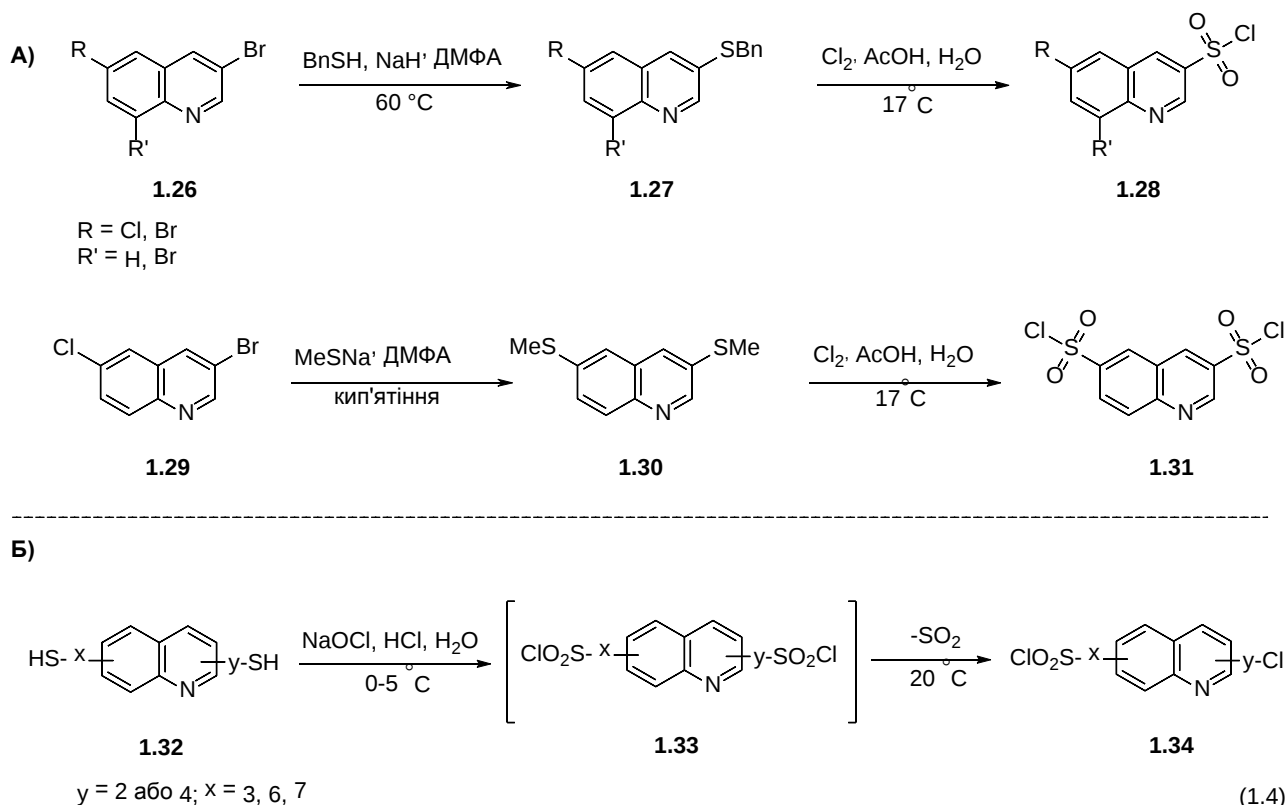
R = 5-Cl, 5-F, 2-Me, 4-Me, 5-Me
X = Br, OTf

(1.3)

Можливість окиснення SBn-похідних описано і у випадку хінолін-3-сульфонілхлоридів **1.28**. Оптимальна температура реакції становить 17°C у випадку окиснення хлором в оцтовій кислоті та $<5^\circ\text{C}$ при використанні NaOCl як окисника в концентрованій соляній кислоті. Отримані сульфонілхлориди **1.28** та **1.31** були стабільними при зберіганні протягом кількох діб за кімнатної температури. Окрім того було показано, що сполука **1.31** стабільна при нагріванні до 110°C . Водночас отримані таким же способом α - та γ -ізомерні сульфонілхлориди **1.33** нестабільні навіть при 0°C , розкладаючись до відповідних хлоридів **1.34** [14] (схема 1.4).

Альтернативним підходом до отримання піридинсульфонілхлоридів є реакції металювання відповідних бромідів або йодидів з наступною

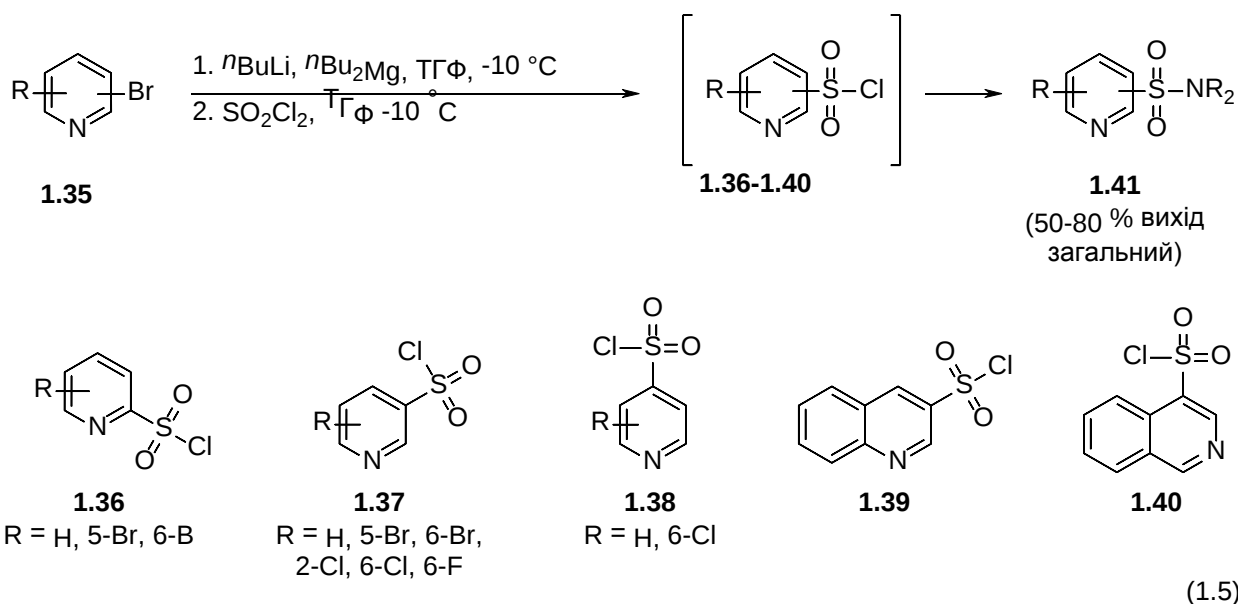
взаємодією з SO_2Cl_2 як електрофілом. Автори зазначають, що серед різних систем з реагентами Грин'єра найкраще працює підхід з додаванням $n\text{BuLi}$ та $n\text{Bu}_2\text{Mg}$, забезпечуючи найкращий вихід цільових сульфонілхлоридів і мінімізуючи кількість відповідних хлоридів як побічних продуктів реакції.



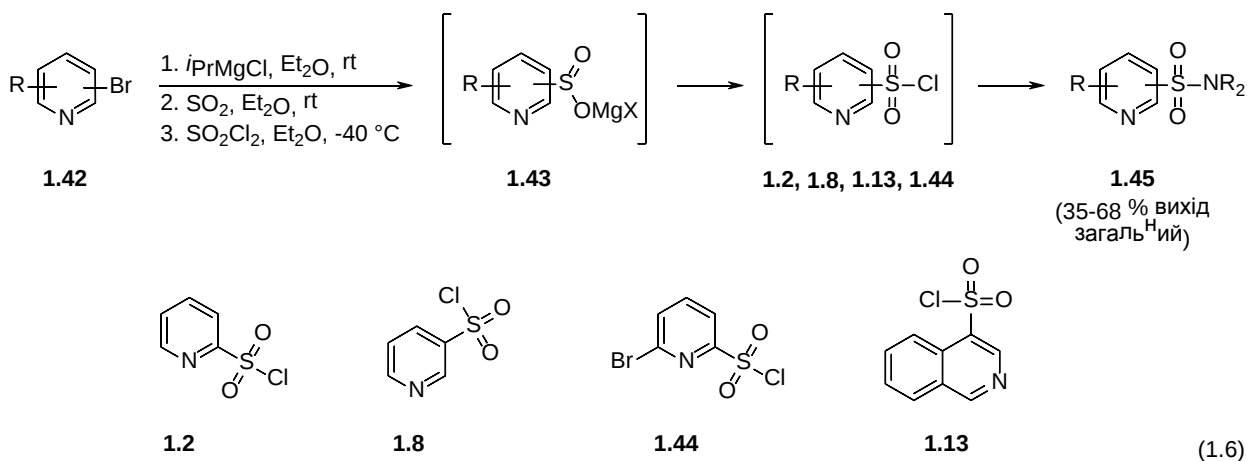
Таким чином отримували ізомерні піридинсульфонілхлориди **1.36** – **1.38**, а також хінолін-3-сульфонілхлорид **1.39** та ізохінолін-4-сульфонілхлорид **1.40**. Отримані сполуки **1.36** – **1.40**, припускаючи їх нестабільність, без повного виділення неочищеними перетворювали у відповідні сульфонаміди **1.41**. Такий однореакторний підхід дозволив отримувати високі виходи з масштабуванням на сотні грам [15] (схема 1.5).

Дещо модифікованим підходом є взаємодія згенерованих *in situ* металорганічних сполук з SO_2 як електрофілом з утворенням відповідних сульфінатів **1.43**, які утворюються з високими виходами, на відміну від прямої взаємодії металорганічних сполук з SO_2Cl_2 , та можуть бути виділені та очищені, проявляючи значну стабільність. Проте в даному підході їх

окиснювали *in situ* SO₂Cl₂, а сульфонілхлориди **1.2**, **1.8**, **1.13**, **1.44**, що утворювалися відразу переводили в сульфонаміди без будь-якої попередньої обробки.

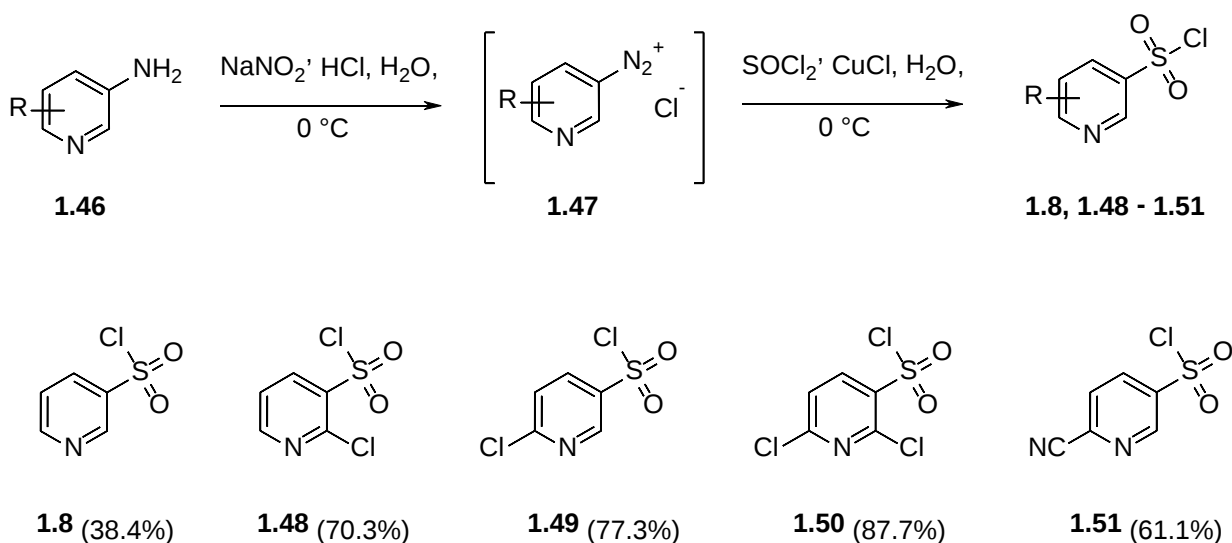


Фактично цей однореакторний підхід дозволяє отримувати сульфонаміди з високими виходами, оминаючи таким чином проблему незначної стабільності сульфонілхлоридів **1.2** та **1.44** [16] (схема 1.6).

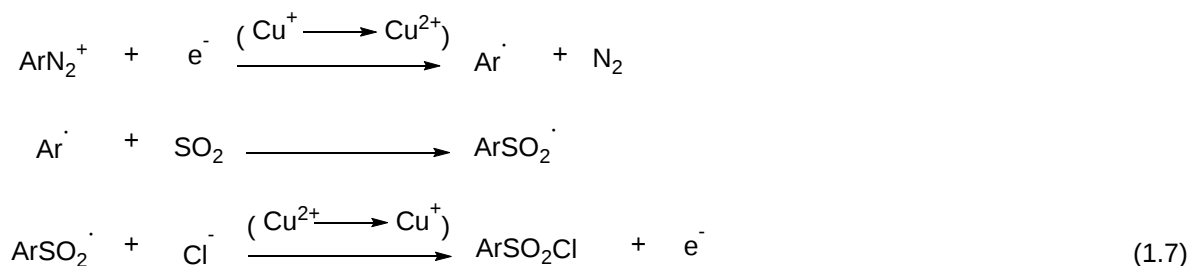


Для піридин-3-сульфонілхлоридів описане отримання модифікованою реакцією Зандмеєра, що передбачає взаємодію згенерованої *in situ* діазонієвої солі, опосередковану Cu-каталізованим переносом електрону, з SO₂, та подальшу відновну рекомбінацію утвореного радикалу з хлорид аніоном. В даному методі SO₂ генерували безпосередньо в реакційній суміші, прикапуючи тіоніл хлорид до водного розчину. Піридин-3-сульфонілхлориди

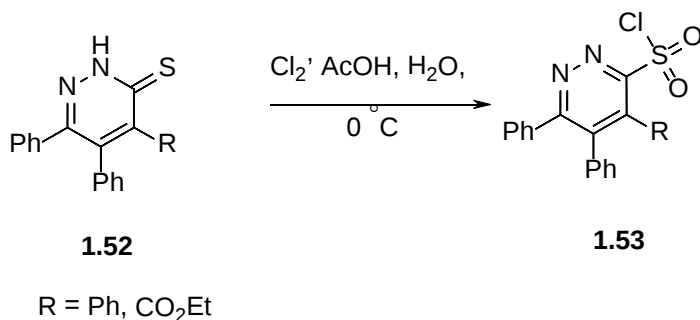
1.48 – 1.51, що містять електроноакцепторні замісники в α -положенні, утворювалися з високими виходами, на відміну від незаміщеного аналога **1.8** [17] (схема 1.7).



Запропонований механізм реакції

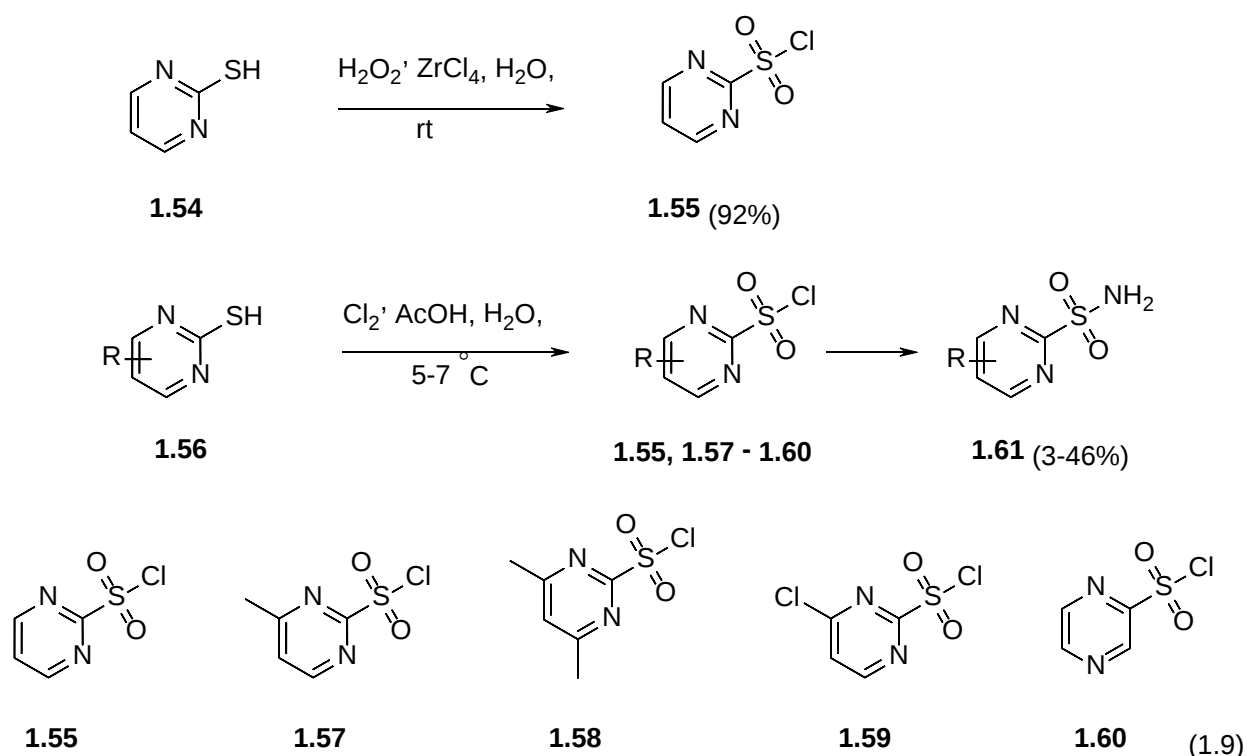


Серед діазинових сульфонілхлоридів описані представники отримували окисненням відповідних сульфідів. У випадку піридазинового гетероциклу були синтезовані та описані лише α -SO₂Cl-заміщені похідні **1.53**. Останні були виділені та охарактеризовані, проте через їх нестабільність без попередньої очистки переводилися у відповідні сульфонаміди [18] (схема 1.8).

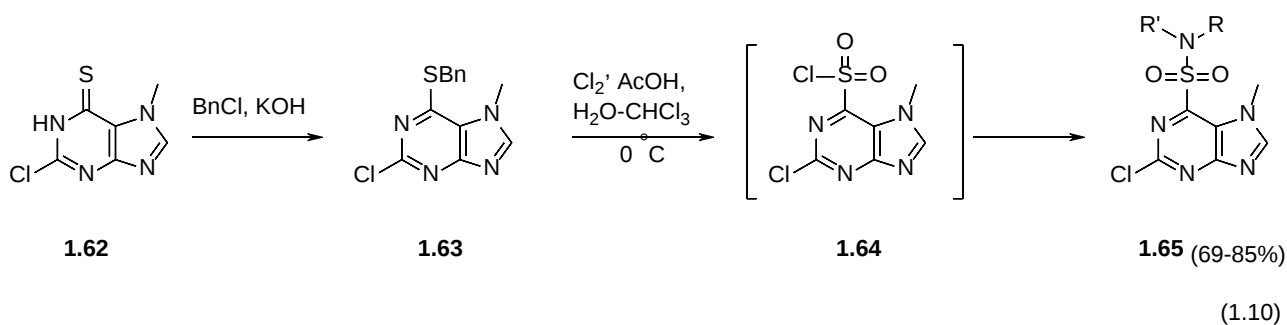


(1.8)

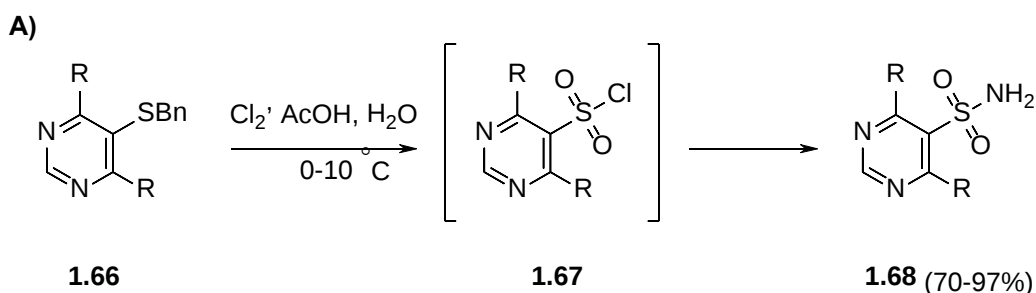
Так піримідин-2-сульфонілхлорид **1.55** отримували окисненням відповідного меркаптану **1.54** оптимізованою системою $\text{H}_2\text{O}_2/\text{ZrCl}_4$ [19] або хлором в оцтовій кислоті. Останнім методом також було отримано заміщені піримідини **1.57** – **1.59**. Через нестабільність, яка проявлялася виділенням SO_2 і перетворенням у відповідні хлориди всі сульфонілхлориди, включно з піразином **1.60**, який також отримували цим методом, відразу після отримання перетворювали в сульфонаміди взаємодією з рідким аміаком. Найвищі загальні виходи спостерігалися для 4,6-диметилпіримідину, тоді як найнижчі були у випадку 5-Cl піримідину [20] (схема 1.9).



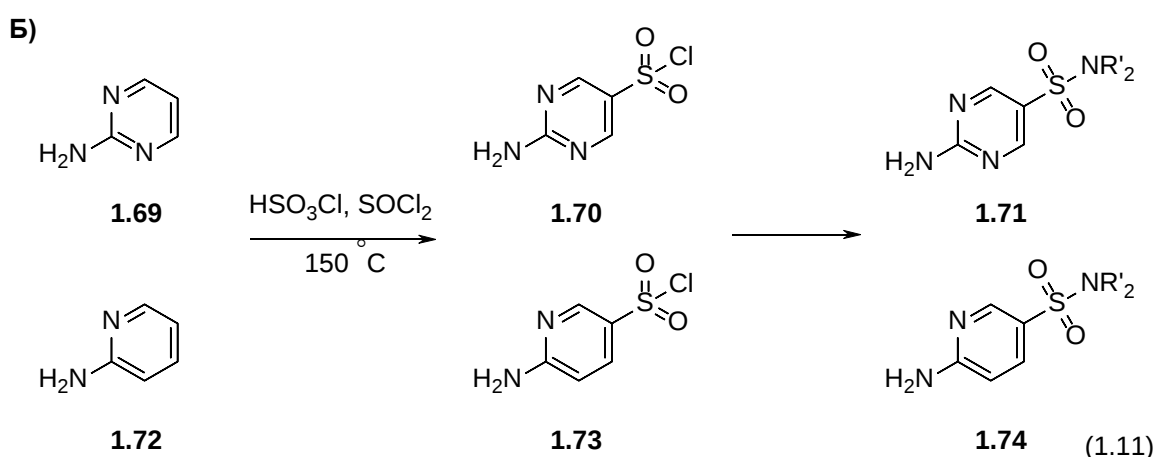
У випадку 4- SO_2Cl ізомерних піридинів був описаний лише приклад, де піримідинове кільце є в структурі пуринової похідної **1.64**, зазначається, що остання є також недостатньо стабільною, тому без повного виділення та очистки відразу отримували сульфонаміди [21] (схема 1.10).



Описано два підходи до отримання піримідин-5-сульфонілхлоридів. Перший з них полягає в окисненні бензилсульфідів хлором в оцтовій кислоті. Сульфонілхлориди **1.67** відразу після отримання перетворювали у сульфонаміди **1.68** [22] (схема 1.11A). Іншим підходом є сульfoxлорування амінопіримідинів в системі $\text{HSO}_3\text{Cl}/\text{SOCl}_2$. Таким же методом був отриманий 6-амінопіридин-3-сульфонілхлорид **1.74**. SO_2Cl похідні відразу переводили у відповідні сульфонаміди [23] (схема 1.11).



R = Cl, CH_2CF_3 , Et

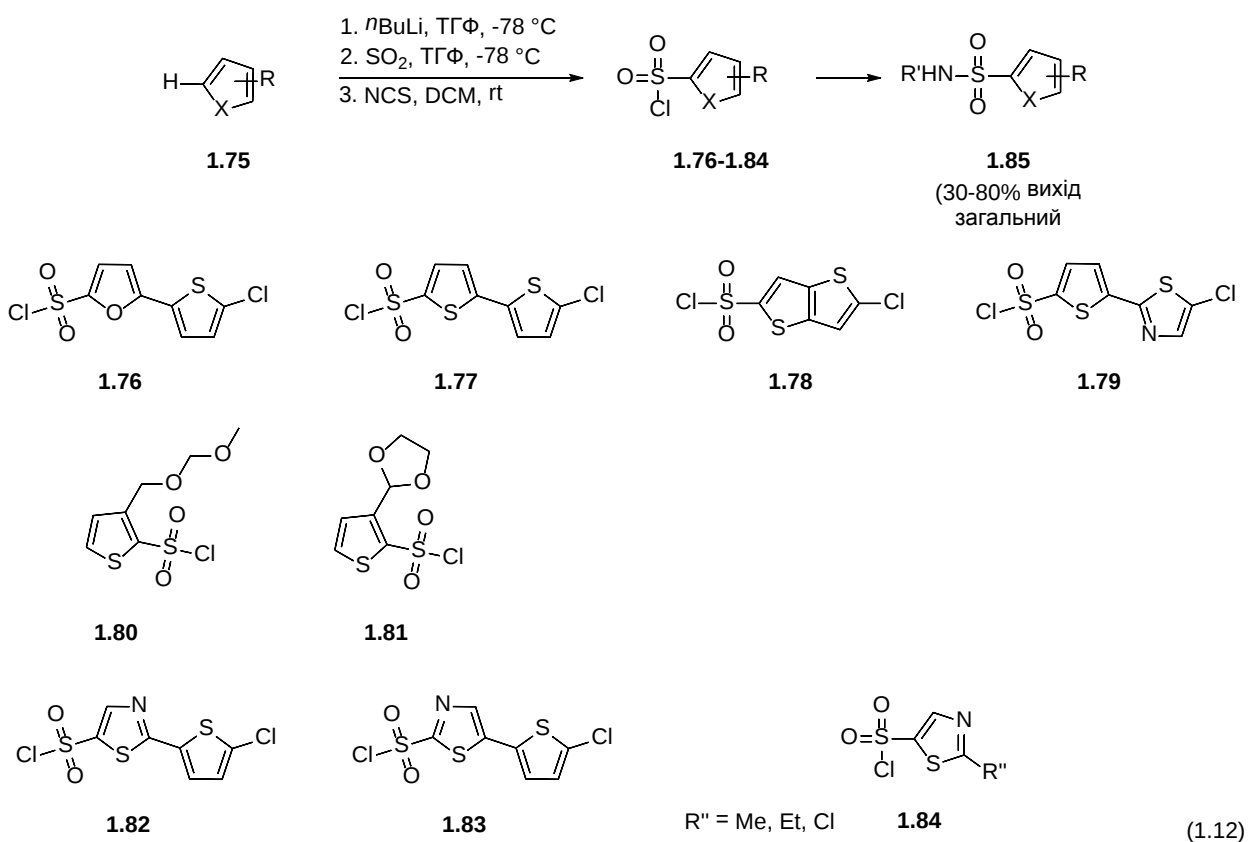


Методи синтезу та стабільність п'ятичленних гетероароматичних сульфонілхлоридів.

Для отримання п'ятичленних гетероароматичних сульфонілхлоридів використовується весь спектр методів, які були згадані при аналізі літератури

щодо синтезу шестичленних аналогів, включно з металюванням (літіюванням/магnezіюванням), окисним хлоруванням, діазотуванням та сульфохлоруванням.

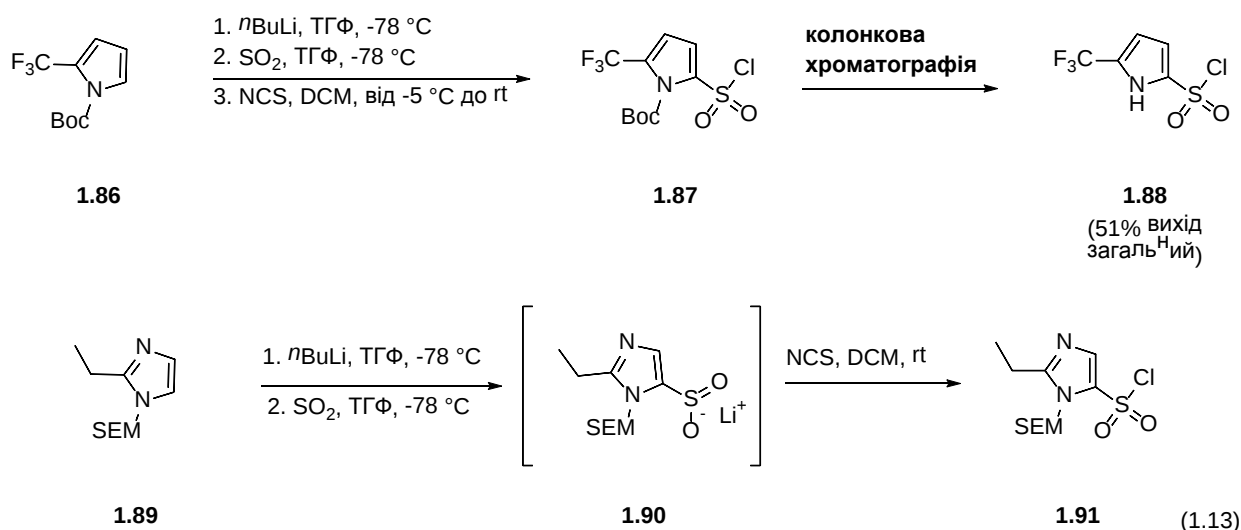
Літіювання є ефективним підходом для отримання сульфонілхлоридів у випадку п'ятичленних циклів тоді, коли необхідно ввести SO_2Cl замісник в 2ге або 5те положення циклу. Так були отримані фуран **1.76**, тіофени **1.77** – **1.81** та тіазоли **1.82** – **1.84**. Повну очистку усіх згаданих сполуки не проводили, а використовували одразу після виділення для отримання відповідних сульфонамідів [24 - 26] (схема 1.12).



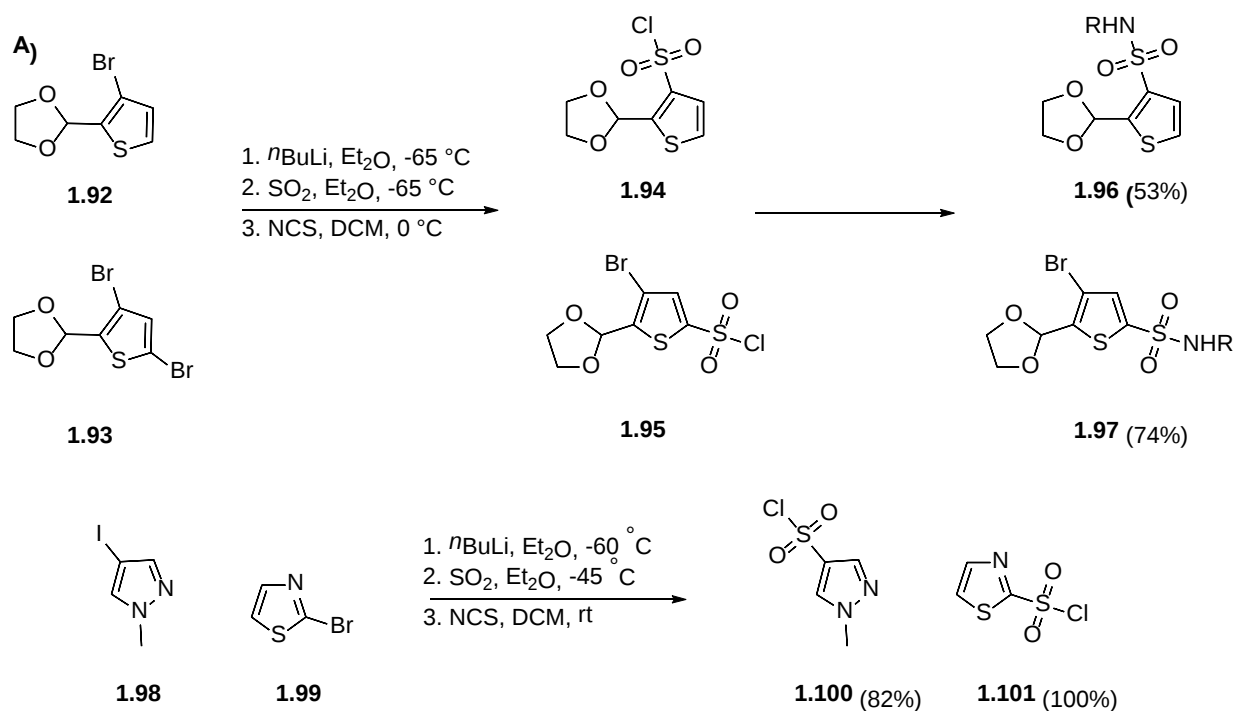
Для металювання гетероциклічних сполук, що містять атоми нітрогену азольного типу необхідно проводити попередній захист NH компоненти. Так у випадку 2-(трифлуорметил)-1H-піролу літіювали Вос-захищений аналог **1.86**. Отриманий сульфонілхлорид **1.87** при спробі хроматографічної очистки розкладався до незахищеного аналога **1.88**. Як зазначається, останній в чистому вигляді є досить стійкою сполукою і може успішно зберігатися протягом певного часу. Також можна використовувати N-алкільовані

субстрати, або SEM-захищені як у випадку імідазолу **1.89** [26, 29] (схема 1.13).

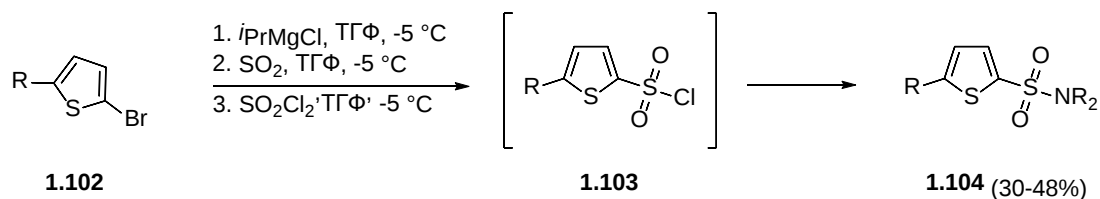
При металюванні бромідів можна використовувати як літійорганічні, так і магнійорганічні реагенти. Цей підхід особливо важливий при отриманні ізомерних сульфонілхлоридів, які не завжди можна отримати депротонуванням, водночас α -ізомери також можна отримувати згаданим способом. Так, для прикладу, сполуки **1.94** та **1.95** утворюються з високими виходами, однак їх без повного виділення перетворювали у сульфонаміди, як і сульфонілхлориди **1.103**, які дають дещо гірші виходи. Проте сполуки **1.100**



та **1.101**, як зазначається є стійкими і можуть певний час зберігатися у чистому вигляді, тіазол **1.101** був успішно очищений методом колонкової хроматографії [16, 28, 29] (схема 1.14).

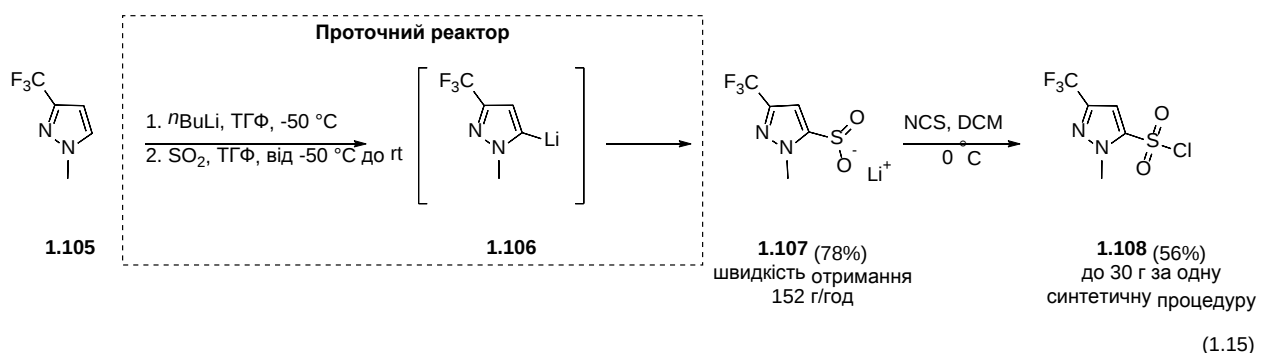


Б)

R = Br, CO_2Et

(1.14)

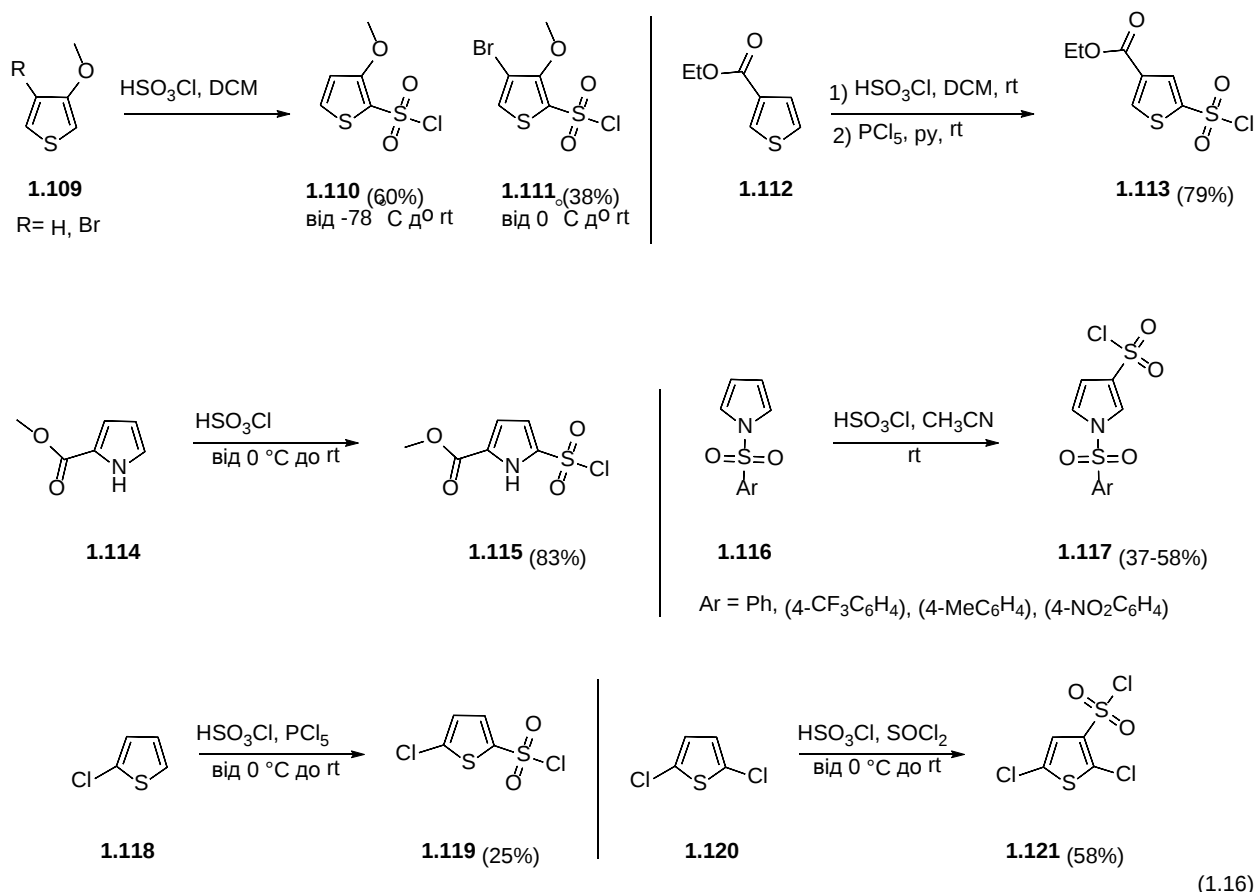
Отримання сульфонілхлоридів шляхом літіювання, з подальшим утворенням сульфінатів та їх окисненням може бути успішно змасштабоване в тому разі якщо кінцевий сульфонілхлорид проявляє достатню стабільність. Так описаний синтез піразолу **1.108**, якого можна отримувати до 30 г за одну синтетичну процедуру. Як ефективний підхід до отримання препаративних кількостей сульфінату **1.107** було використано літіювання в проточному реакторі [30] (схема 1.15).



Для п'ятичленних гетероароматичних сполук, які є більш активними в реакціях електрофільного ароматичного заміщення, порівняно з представниками азинового ряду, реакції сульфування та сульфохлорування є поширеним методом отримання сульфонілхлоридів.

Цикли з одним гетероатомом сульфохлоруватимуться в α -положення, за умови, що воно не зайняте. При цьому умови реакції можуть бути кардинально різними, залежно від властивостей наявних замісників. Так тіофен **1.109**, який додатково активований метоксигрупою, можна сульфохлорувати при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, тоді як дезактивований бромом аналог не реагує при менше ніж $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, утворюючи цільовий продукт **1.111** з меншим виходом, що зумовлене більшим осмоленням реакційної суміші при підвищенні температури. У випадку піролу (незаміщений пірол неможливо засульфохлорувати через практично повну полімеризацію за умов реакції) введення естерної групи в α -положення навпаки дозволяє проводити реакцію сульфохлорування **1.114** з високими виходами, при цьому сульфонілхлорид **1.115** проявляє значну стабільність.

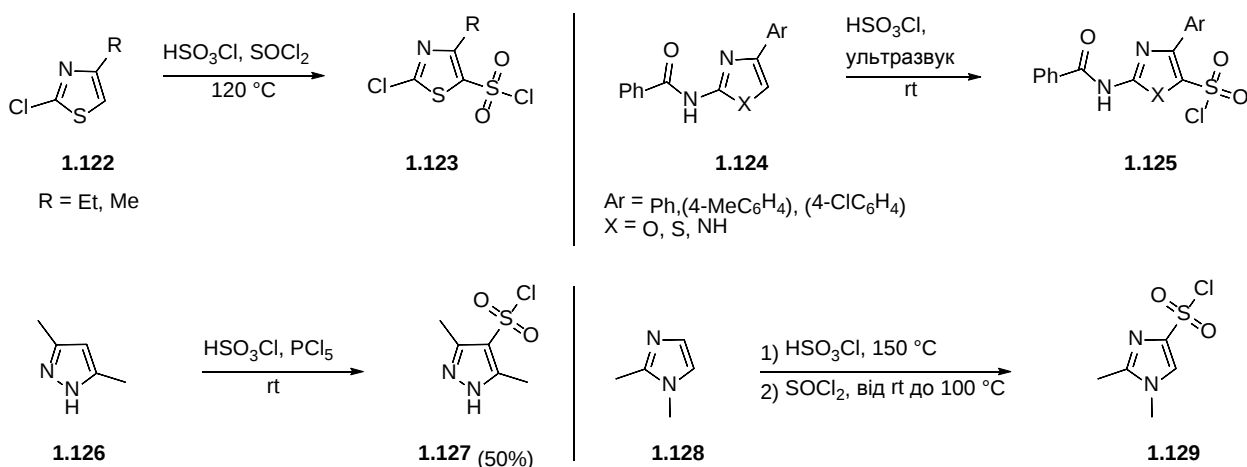
Коли в положеннях 2 та 5 циклу знаходяться замісники, можливо ввести SO_2Cl групу в β -положення. Проте в деяких випадках, як для тіофену **1.120**, потрібно використовувати жорсткіші умови реакції, зокрема додавання SOCl_2 або PCl_5 . Для піролів, які містять об'ємні замісники біля атома нітрогену, реакція сульфохлорування також даватиме β -сульфонілхлориди, як у випадку сполук **1.117** [31-36] (схема 1.16).



Як відомо п'ятичленні гетероароматичні сполуки, що містять атом нітрогену азинового типу, є менш активними в реакціях електрофільного ароматичного заміщення. Так сульфохлорування тіазолів **1.122** необхідно проводити в суміші $\text{HSO}_3\text{Cl}/\text{SOCl}_2$ при 120 °C, а сульфонілхлорид **1.129**, отримували з вихідного імідазолу **1.128** почерговим кип'ятінням в HSO_3Cl , а потім в $\text{HSO}_3\text{Cl}/\text{SOCl}_2$. Описано також використання ультразвуку як додаткового джерела енергії при взаємодії ряду сполук **1.124** з хлорсульфоною кислотою. Важливо відмітити, що сульфонілхлориди **1.125** та **1.129** використовувалися без повного виділення, через їх недостатню стабільність, для наступного отримання відповідних заміщених та незаміщених сульфонамідів, тоді як піразол **1.127** отримували та зберігали в індивідуальному вигляді, а сполуки **1.123** навіть очищали шляхом перегонки під вакуумом [37-40] (схема 1.17).

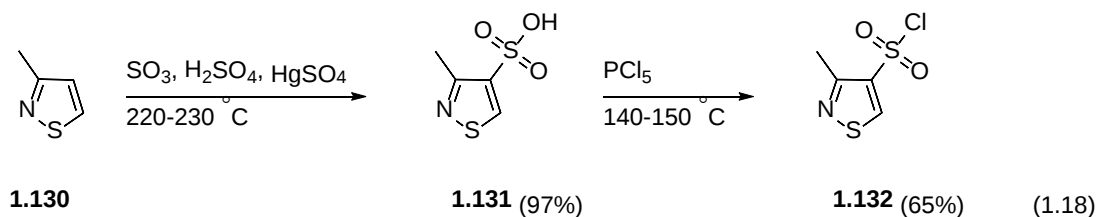
Для 3-метилізотіазолу **1.130** описане отримання сульфонілхлориду **1.132** шляхом почергового сульфування та отримання ангідриду

сульфо кислоти **1.131**. Зазначається, що сполука **1.132** темніла при зберіганні, а спроби



(1.17)

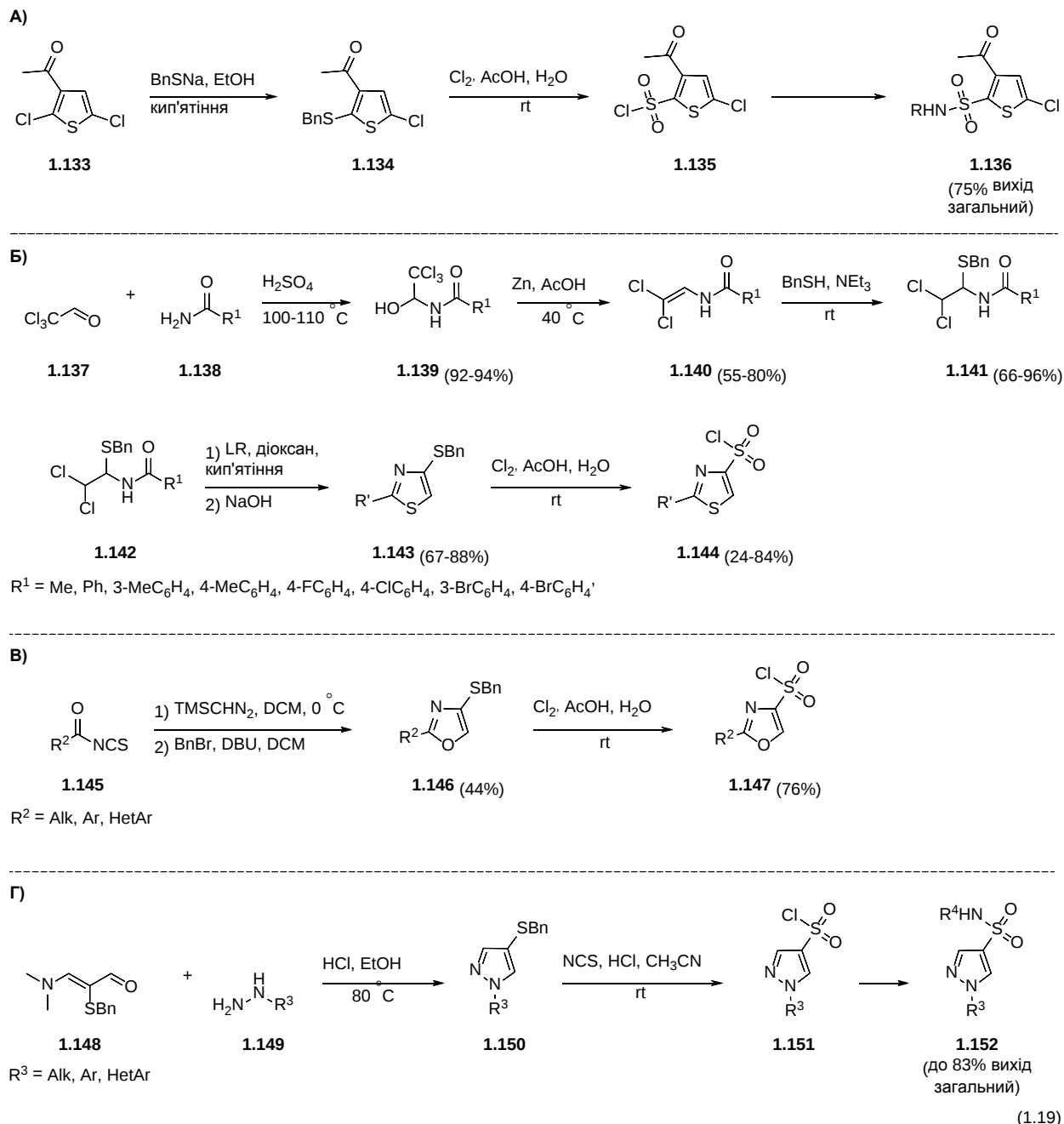
масштабувати синтезу на дециграмові кількості давали майже вдвічі менші виходи реакції [41] (схема 1.18).



Синтез п'ятичленних гетероциклічних сульфонілхлоридів можна здійснювати і окисним хлоруванням відповідних сульфідів. Так з SBn похідних були отримані тіофен **1.135**, тіазоли **1.144**, оксазоли **1.147** та піразоли **1.152**. Вихідні сульфідів отримують безпосередньо з галогенідів як у випадку сполуки **1.134**, меркаптанів шляхом алкілування, зокрема сполуки **1.146**, або збіркою гетероциклів які уже міститимуть необхідний замісник. Останнім методом було отримано ряд тіазолів **1.143** та піразолів **1.150**. Окисне хлорування можна здійснювати безпосередньо хлором або NCS, щоб запобігти небажаному хлоруванню замісників.

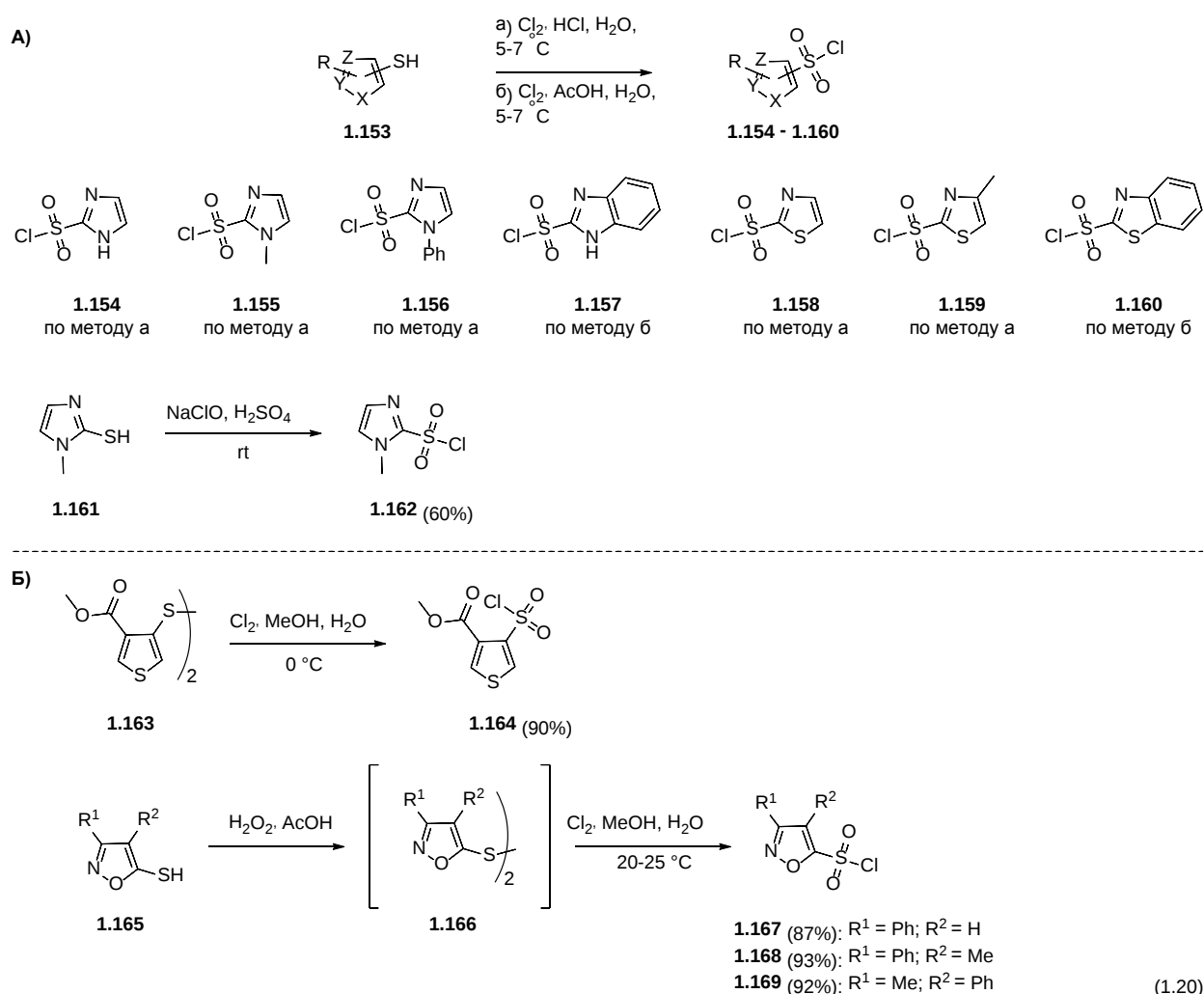
Зазначається, що тіазоли **1.144** утворюються з хорошими виходами, можуть бути успішно очищені та зберігатися в індивідуальному вигляді, тоді як сполуки **1.135**, **1.147** та **1.151** повністю не виділяли та в неочищеному вигляді використовували для отримання сульфонамідів, проте фактів їх нестабільності не наводиться. Варто також зазначити, що методи наведені на

схемі 1.19В та схемі 1.17 є єдиними описаними підходами отримання обмеженого кола ізомерних оксазолсульфонілхлоридів (тоді як флуориди не описані взагалі), які водночас є найменш дослідженими серед п'ятичленних гетероароматичних сульфонілхлоридів [42-45] (схема 1.19).



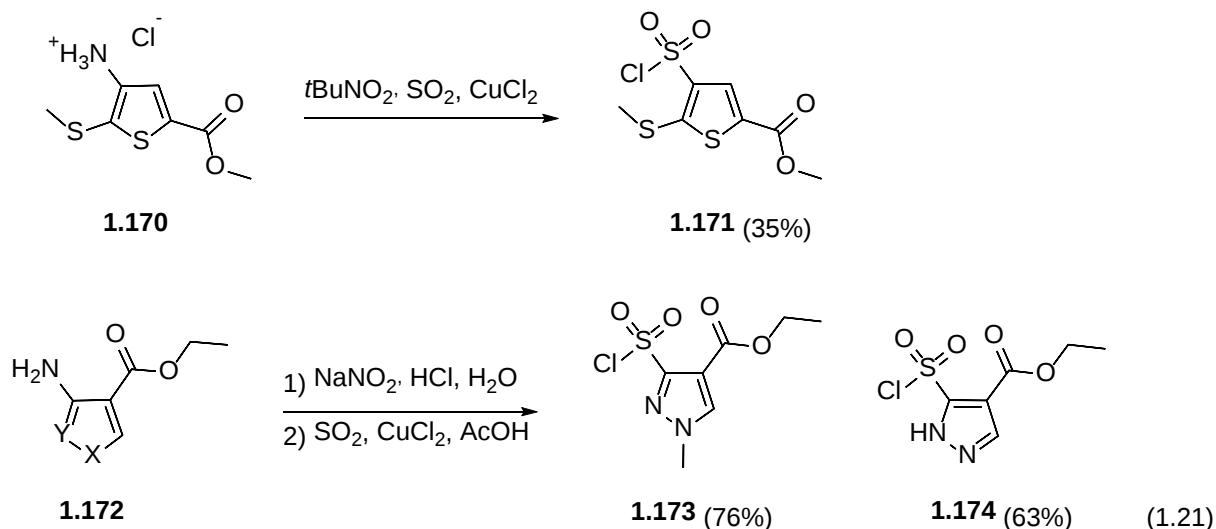
Також в реакціях окисного хлорування, як і у випадку шестичленних гетероароматичних сульфонілхлоридів, можна використовувати меркаптани та дисульфіди. Усі SO_2Cl похідні **1.154** – **1.160** проявляли низьку стабільність, було показано, що сполука **1.160** розкладається саме до

хлориду, який є основним продуктом при довготривалій реакції. Сульфонілхлорид **1.162** отримували окисненням гіпохлоритом натрію в кислому середовищі, зазначається, що він також нестабільний, тому використовувався одразу після отримання. Для отримання ізооксазолів **1.167** – **1.169**, вихідні меркаптани **1.165** окисляли спочатку до дисульфідів, а вже потім до сульфонілхлоридів. Останні проявляють певну стабільність, були очищені та отримані в індивідуальному вигляді, після чого використовувалися через деякий час як будівельні блоки при отриманні сульфонамідів [20, 46-48] (схема 1.20).



Існує невелика кількість прикладів використання реакції діазотування для отримання п'ятичленних гетероароматичних сульфонілхлоридів. Попри це піразоли **1.173**, **1.174** і тіофен **1.171** утворюються з високими виходами та є певний час стійкими за умов реакції та при зберіганні в індивідуальному вигляді. Сполуку **1.171** отримували реакцією з *t*BuNO₂, коли діазонієва сіль,

що утворюється в реакційній суміші, відразу розкладається, а радикал перехоплюється SO_2 , тоді як у випадку аміну **1.172** спочатку генерували діазонієву сіль, яку потім додавали до розчину SO_2 та CuCl_2 [49-50] (схема 1.21).

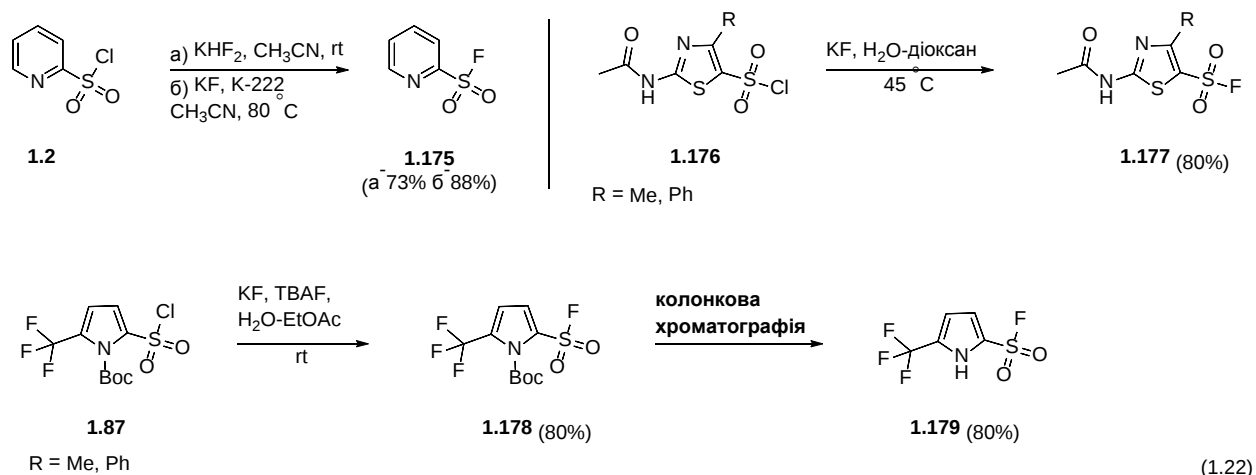


1.2 Методи синтезу та стабільність гетероароматичних сульфонілфлуоридів

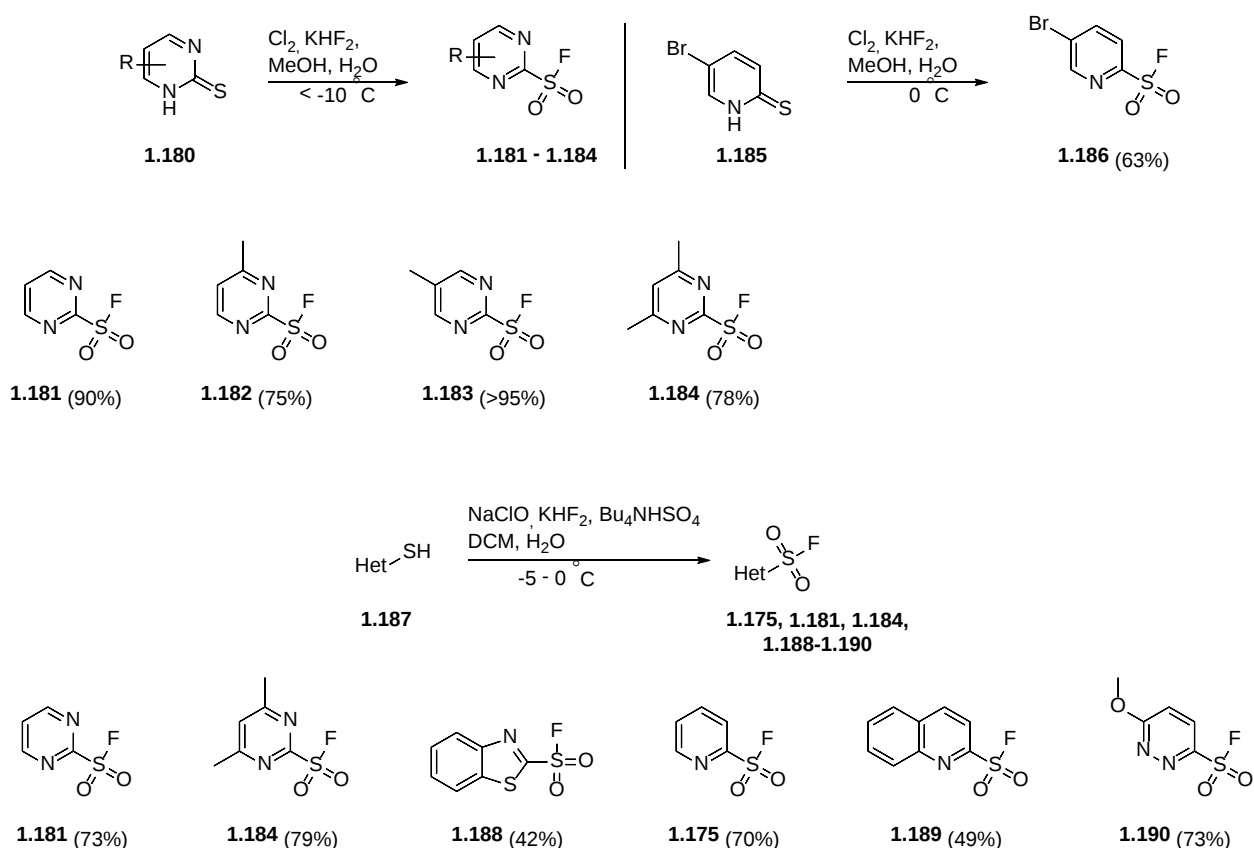
Отримання шестичленних та п'ятичленних гетероароматичних сульфонілфлуоридів слід розглядати комплексно, оскільки в обох випадках застосовується однаковий спектр методів, окрім деяких винятків, які буде розглянуто пізніше.

Найбільш універсальним підходом, який дозволяє за потреби перетворювати сульфонілхлориди у стабільні флуоридні аналоги, є взаємодія отриманих будь-яким ефективним способом SO_2Cl похідних зі сполуками, які можуть виступати донорами флуорид-аніонів, які вступають в реакцію нуклеофільного заміщення біля атома сульфуру (VI). Зазвичай використовують неорганічні солі, у випадку KF реакцію проводять у системі вода – органічний розчинник, що добре розчиняє сульфонілхлорид. Якщо розчинники погано змішуються, то необхідно додавати міжфазний переносник флуорид-аніонів, наприклад TBAF , як для сполуки **1.178**. Описано проведення реакції без води для сульфонілхлориду **1.2**, проте з використанням хелатуючого агенту, окрім того при заміні KF на KHF_2 синтез

можна проводити в органічному розчиннику без додаткових реагентів. У випадку нестабільних сульфонілхлоридів, як **1.87**, отримання флуориду можна проводити, для прикладу, додавши водний розчин неорганічного флуориду до свіжоотриманого екстракту, що дозволяє отримувати стабільні аналоги з високими виходами [27, 51, 52] (схема 1.22).



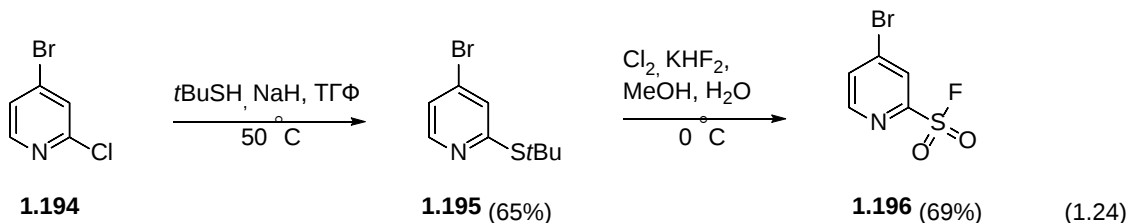
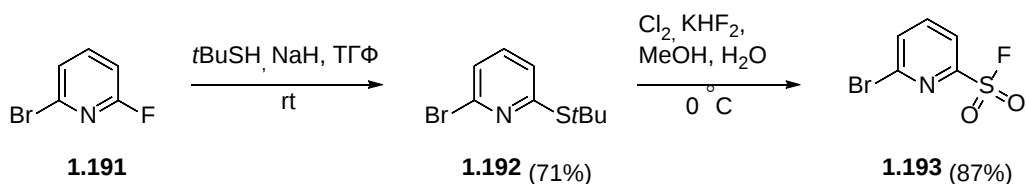
Альтернативним підходом є отримання сульфонілфлуоридів безпосередньо окисним хлоруванням тіолів в присутності KHF_2 , в якому сульфонілхлорид, що утворюється *in situ* відразу перехоплюється флуорид-



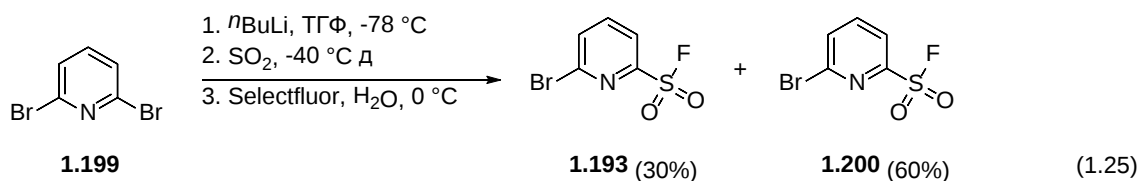
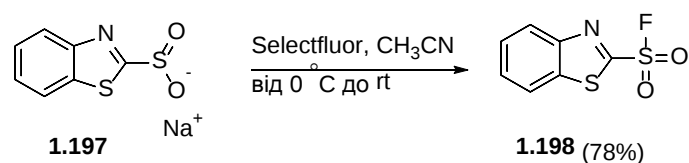
(1.23)

аніоном. З одного боку це дозволяє отримувати SO_2F похідні, які не можуть бути отримані з хлоридів через їх нестабільність, як у випадку сполуки **1.190**, а з іншого отримувати цільові продукти з кращими виходами, ніж в разі виділення проміжних хлоридів. Цей метод є однаково ефективним для п'ятичленних та шестичленних гетероароматичних сполук [53-55] (схема 1.23).

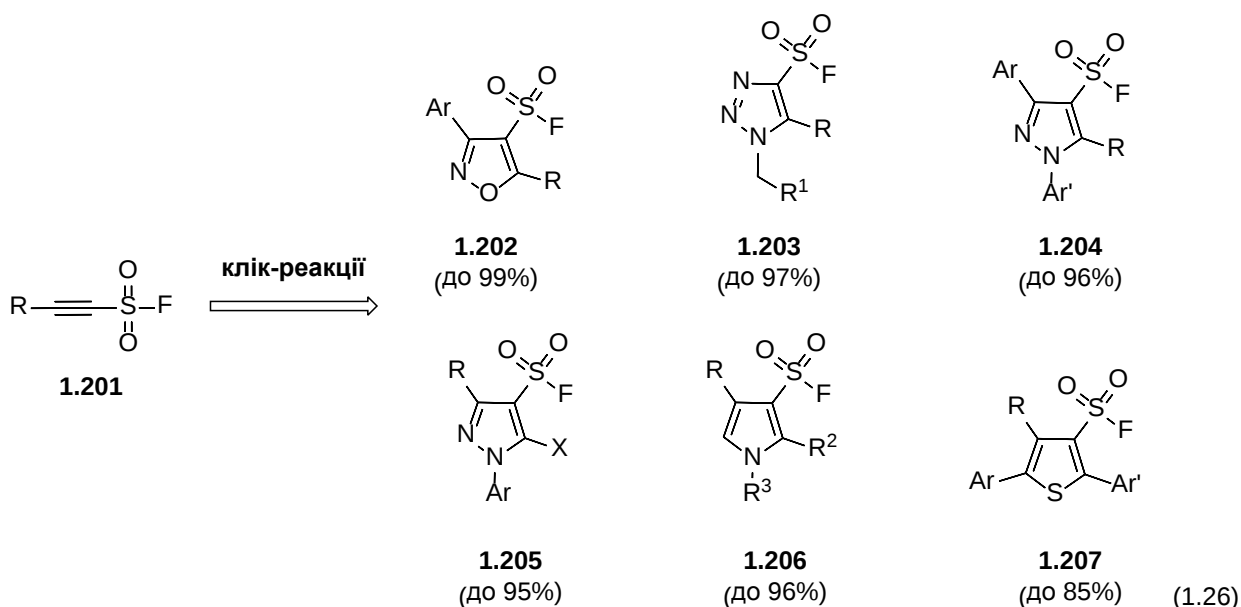
Отримувати сульфонілфлуориди окисним хлоруванням можна і з відповідних сульфідів. Так у випадку піридину **1.193** відповідний тіол був синтетично недоступним, а отримана *StBu* похідна була окиснена з високим виходом. Автори зазначають, що *SBn* заміщені гетероциклічні сполуки за умов даної реакції не зазнають розриву зв'язку $\text{S-CH}_2\text{Ph}$ і утворюють сульфони [54] (схема 1.24).



Дещо відмінним, проте перспективним методом є окиснення сульфінатів такими реагентами як Selectfluor до відповідних сульфонілфлуоридів. Були описані як окиснення готових сульфінатів, так і однореакторні синтези з послідовним металюванням – утворенням сульфінату – окисненням Selectfluor. Останнє дає зазвичай вищі виходи, ніж ті яких можна досягнути у випадку сульфонілхлоридів [54, 56] (схема 1.25).



П'ятичленні гетероциклічні сульфонілфлуориди можна отримувати реакціями циклізації типу [2+3], які в даному випадку є клік-реакціями. Як попередники використовують ацетиленсульфонілфлуориди **1.201**. Залежно від реагенту можна отримувати ізооксазоли **1.202**, триазили **1.203**, піразоли **1.204** і **1.205**, піроли **1.206** та тіюфени **1.207**. Більшість синтезів були проведені з отриманням мультиграмових кількостей продуктів [57] (схема 1.26).



1.3 Порівняння реакційної здатності та стабільності сульфонілхлоридів та флуоридів

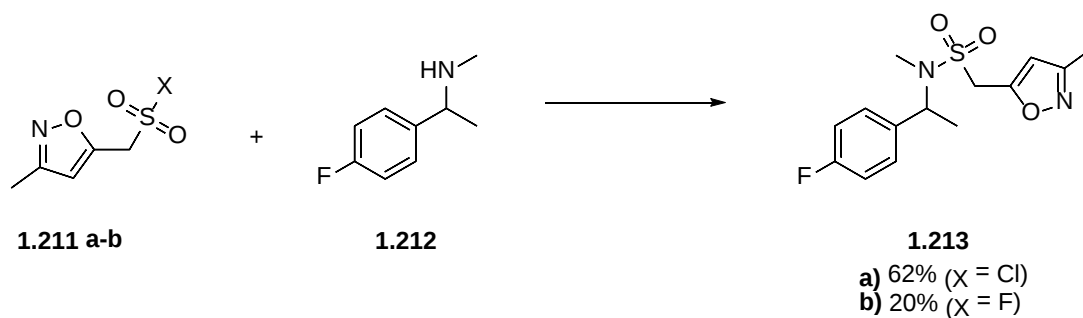
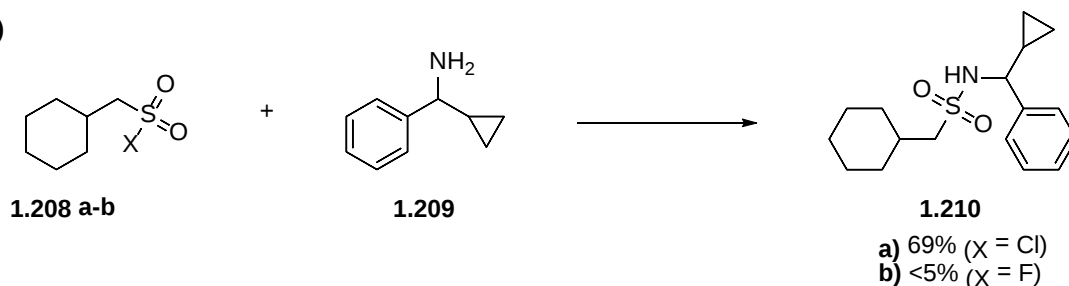
В ряду сульфонілгалогенідів при збільшенні атомного номеру галогену послаблюється зв'язок S-X і відповідно зростає реакційна здатність сульфонільної групи. Так, для прикладу, у випадку сульфонілбромідів та йодидів можливий гомолітичний розрив зв'язку термолізом та фотолізом [58]. У випадку хлорпохідних гомолітичний розрив зв'язку можливий лише при наявності радикальних ініціаторів, ефективність яких можна підвищити додаванням галогензв'язуючих реагентів, таких як триетилсилан. Гомолітичний розрив зв'язку для сульфоніл флуоридів взагалі не характерний і спостерігався лише за допомогою лазерного флеш фотолізу при кінетичних дослідженнях [59]. Тому розрив зв'язку S-F практично завжди має гетеролітичний характер. Водночас сульфоніл флуориди є найменш реакційноздатними у порівнянні з рештою сульфонілгалогенідів [60].

З іншого боку стабільність зростає в ряду $\text{RSO}_2\text{I} \rightarrow \text{RSO}_2\text{F}$, так сульфоніл флуориди зазвичай не чутливі до значних температур, хлориди та броміди розкладаються при нетривалому нагріванні, а йодиди зазвичай

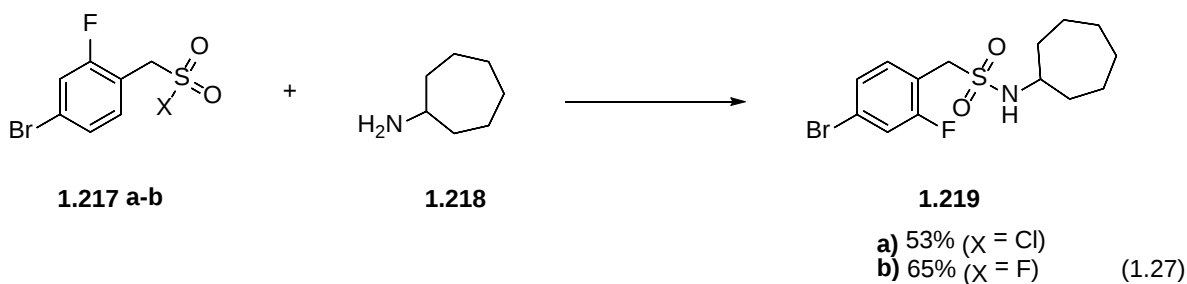
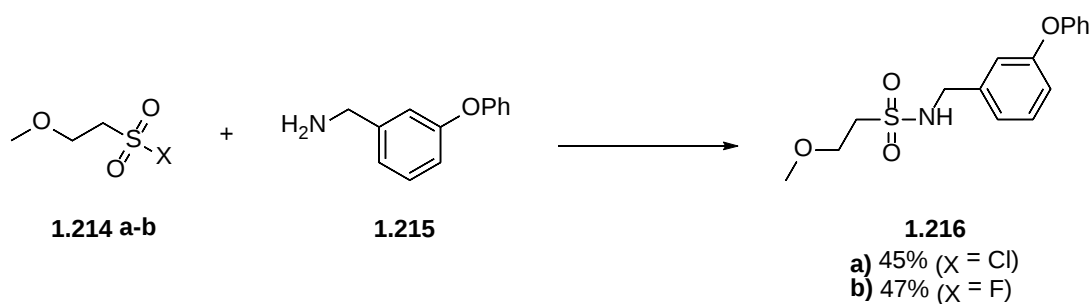
отримують *in situ* через неможливість довготривалого зберігання в індивідуальному вигляді [61,62].

Як відомо сульфонілхлориди володіють більшою активністю та здатністю до взаємодії з нуклеофілами різної сили та при значно м'якших

A)



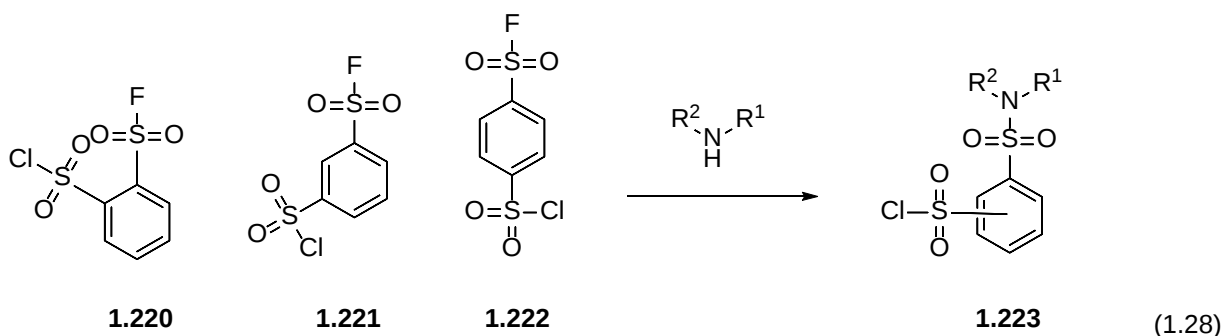
B)



умовах порівняно зі сульфонілфлуоридами. Наочним прикладом може слугувати взаємодія аліфатичних сульфоніл галогенідів **1.208**, **1.211** з просторово затрудненими амінами **1.209**, **1.212**. Виходи таких реакцій є задовільними при використанні хлоридів **1.208a** та **1.211a** (69% та 62% відповідно), при цьому флуориди **1.208b** та **1.211b** є недостатньо реакційноздатними і продукти **1.210** та **1.213** утворюються в незначних

кількостях. Проте різниця в реакційній здатності сульфоніл галогенідів нівелюється у разі взаємодії з субстратами, що містять просторово доступну аміногрупу. Так сульфонаміди **1.216** та **1.219** утворюються з задовільними виходами, які не суттєво відрізняються при використанні хлоридів **1.214a**, **1.217a** та флуоридів **1.214b**, **1.217b** [63] (схема 1.27).

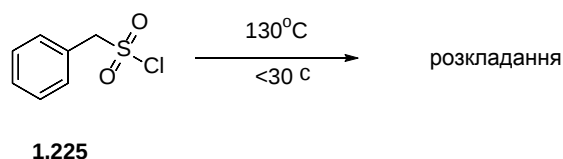
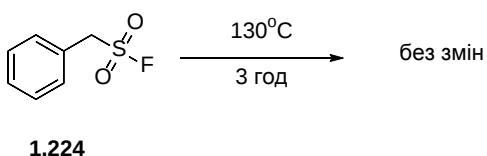
Окрім того була показана можливість препаративної вибіркової функціоналізації (хлоросульфоніл)бензенсульфонілфлуоридів, використовуючи різну реакційну здатність сульфонілгалогенідних груп. Так виходячи зі сполук **1.220-1.222** було синтезовано бібліотеку зі 62 сульфоніл флуоридів, що містять сульфонамідну компоненту [64] (схема 1.28).



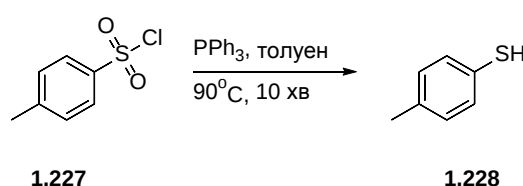
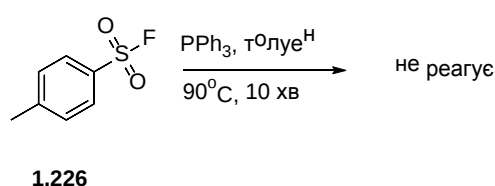
Водночас SO_2F похідні, порівняно з хлоридами, проявляють значно вищу стабільність як при зберіганні, так і до дії різних чинників. Так при нагріванні фенілметилсульфонілхлориду **1.225** при температурі 130°C відбувається швидкий розклад менше ніж за 30 с, при цьому утворюється полімерна суміш, яку важко ідентифікувати. За таких же умов сульфонілфлуорид **1.224** не зазнає жодних змін навіть при тривалому нагріванні (до 3 год). При дії відновників, таких як PPh_3 , сульфонілхлориди легко і з хорошими виходами перетворюються у відповідні тіоли (**1.227** в **1.228**). У випадку флуоридів ступінь окиснення +6 для сульфуру виявляється значно стабільнішим і відновники помірної сили з ними не взаємодіють. Водночас сульфонілфлуоридна та хлоридна функціональні групи залишаються незмінними при дії окисників, наприклад у сполуках **1.229** та **1.231** за класичних умов окиснення метильної групи до карбоксильної [64] (схема 1.29).

СТІЙКІСТЬ ДО

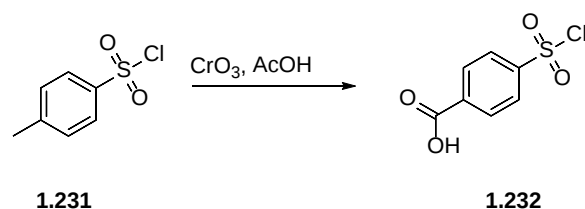
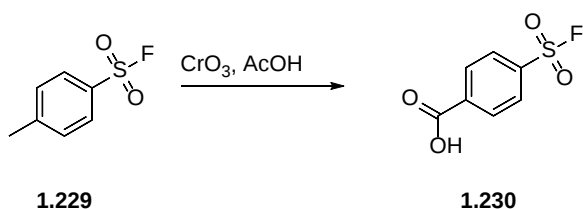
Нагрівання



Дії відновників



Дії окисників

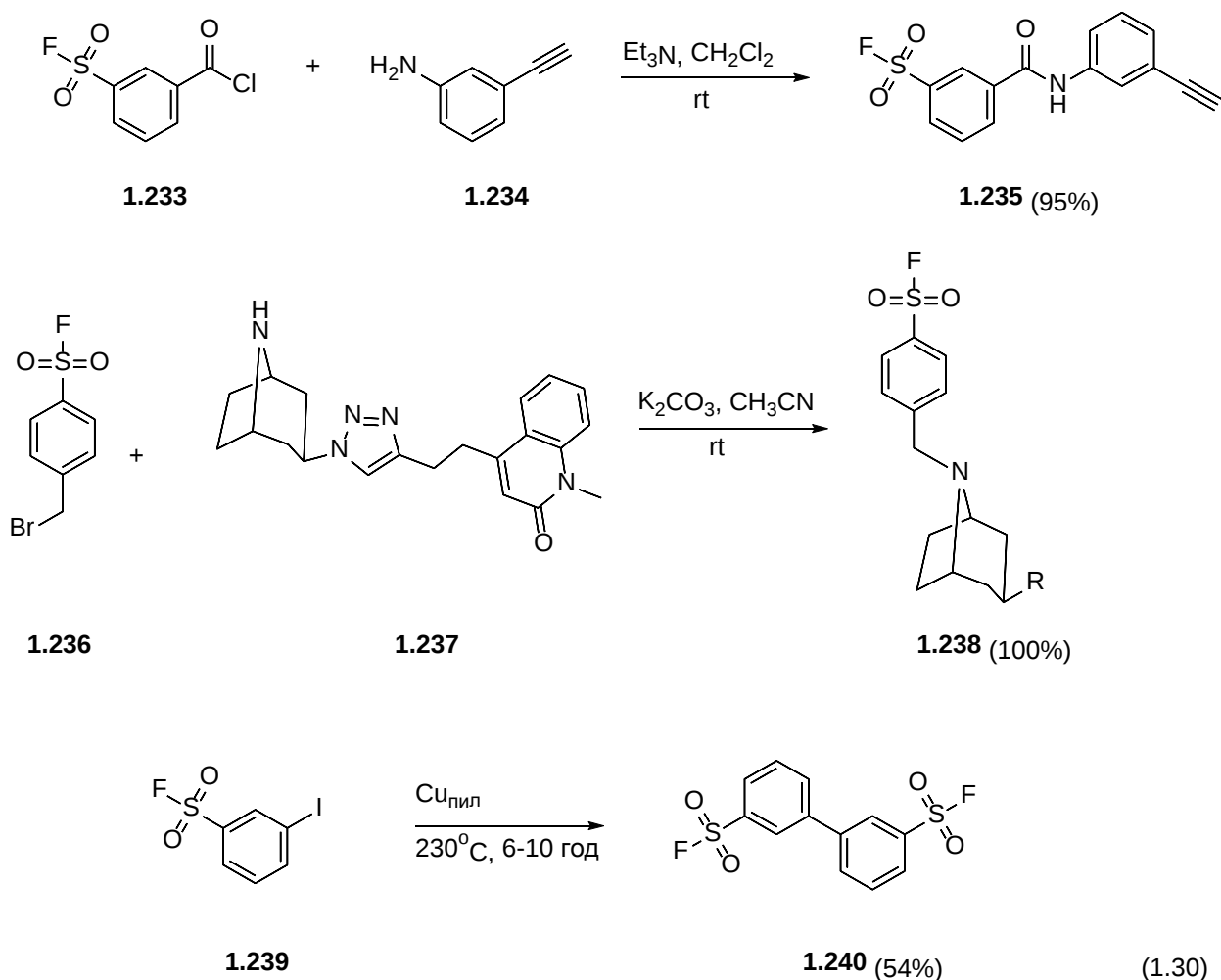


(1.29)

Тому саме флуорпохідні є незамінними для широкого спектру перетворень інших функціональних груп молекули, які б не зачіпали сульфонільну компоненту. Для прикладу можна проводити реакції ацилювання ацилхлоридом **1.233** або алкілювання бромідом **1.236**, в яких присутня SO_2F група. Відомий також приклад реакції Ульмана для сполуки **1.239** при досить жорстких умовах [65] (схема 1.30).

Тому важливими й перспективними будівельними блоками є як сульфонілхлориди, так і сульфонілфлуориди, зважаючи на те, що їх можна вибірково використовувати залежно від поставленої синтетичної задачі. При цьому існують обмежені дані в літературі стосовно впливу природи замісників на стабільність сульфонілхлоридів та флуоридів, які будуть розглянуті в наступній частині цього розділу. Також враховуючи той факт, що для гетероароматичних сульфонілгалогенідів описано дуже мало даних про закономірності стабільності та реакційної здатності, розглянуті джерела

описують ситуацію на бензенових аналогах, що може бути частково використано у наших дослідженнях.



1.43в'язок стабільності ароматичних сульфоніл галогенідів з електронною та просторовою структурою молекули

Природа нуклеофільного заміщення в ароматичних сульфонілгалогенідах.

Перші ґрунтовні дослідження реакційної здатності, на основі яких можна робити висновки про стабільність, стосувалися гідролізу заміщених бензенсульфонілхлоридів. Було висунуте припущення, виходячи з наявних експериментальних даних, що сульфур в сульфонілгалогенідах є чимось середнім між насиченим і ненасиченим карбоном. З одного боку це дозволило вести дискусії про реалізацію $\text{S}_{\text{N}}1$ чи $\text{S}_{\text{N}}2$ механізмів реакцій, а з іншого провести паралелі з реакційною здатністю ацил хлоридів та ацил

флуоридів. Той факт, що у водному або ацетоновому розчинах швидкості гідролізу дуже малі порівняно зі швидкостями взаємодії з сильними нуклеофілами, гарно пояснюється різними моделями перехідного стану.

Запропонована концепція передбачає, що в перехідному стані, де ще повністю не розірвався зв'язок S-X і вже частково утворився зв'язок S-Nu внесок цих зв'язків різний і може змінюватися залежно від природи атома галогену X та сили нуклеофілу Nu. У випадку сульфонілфлуоридів значно важчим є розрив зв'язку S-F, оскільки останній є сильнішим за S-Cl, а F⁻ є поганою відхідною групою. Тому існує принципова різниця в швидкостях взаємодії з зарядженим гідроксид аніоном HO⁻ та нейтральними незарядженими амінами, $k_{\text{н-бутиламін}} = 1 \cdot 10^{-2}$ л/(моль*с), $k_{\text{OH}^-} = 3.5$ л/(моль*с) за однакових умов та концентрацій. Для сульфонілхлоридів, де сила зв'язку S-Cl значно менша і хлорид аніон є гарною відхідною групою, зміна сили нуклеофіла не має суттєвого впливу на швидкість реакції, $k_{\text{н-бутиламін}} = 43$ л/(моль*с), $k_{\text{OH}^-} = 15.3$ л/(моль*с) [66,67] (рис. 1.1).

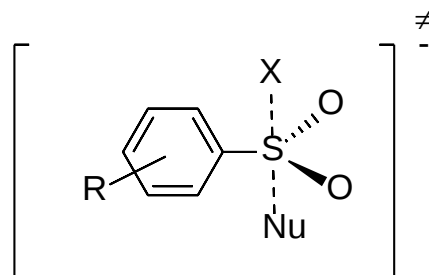


Рис. 1.1 Перехідний стан для реакцій нуклеофільного заміщення в ароматичних сульфонілгалогенідах

Подальші дослідження чітко показали, що в реакціях заміщення біля атому сульфуру в сульфонілгалогенідах в більшості випадків реалізується саме S_N2 механізм. Підтвердженням цьому слугують наступні фактори:

- швидкість реакції залежить від сили нуклеофілу;
- при дослідженнях не виявлено впливу сольового ефекту;
- у випадку заміщених бензенсульфонілхлоридів швидкість гідролізу в малополярному середовищі зменшується в наступному ряду *n*-нітробензенсульфоніл хлорид > *n*-бромобензенсульфоніл хлорид >

бензенсульфоніл хлорид $>$ *n*-метилбензенсульфоніл хлорид, що є передбачуваним порядком для реалізації S_N2 механізму.

Вплив електронної природи замісників на реакції нуклеофільного заміщення в сульфоніл галогенідах.

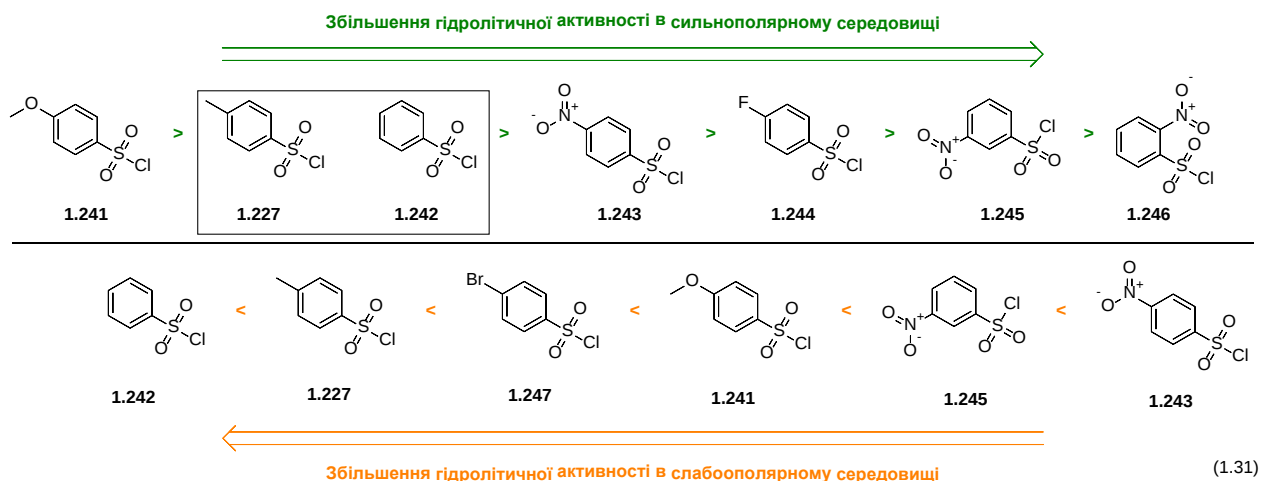
У випадку гідролізу сульфоніл хлоридів в малополярному середовищі при реалізації S_N2 механізму вирішальною є атака нуклеофілу. Тому електроноакцепторні замісники будуть знижувати енергію активації, полегшуючи атаку нуклеофілу та підвищуючи частку новоутвореного зв'язку S-Nu в перехідному стані. Проте цей вплив зменшується і може зовсім нівелюватися при збільшенні полярності середовища, коли хлорид-аніон Cl^- , який виступає нуклеофугом, ефективно сольватується і вирішальним стає розрив зв'язку S-Cl. Донорні замісники, в свою чергу, сприяють розриву зв'язку між сульфуром і хлором та пришвидшують реакцію в полярному середовищі [68-70].

Тому очікувано, що у водному середовищі активність в реакції гідролізу заміщених бензенсульфонілхлоридів буде зменшуватися в наступному ряду $n-OMe > n-Me \sim H > n-F$. Дещо інша ситуація спостерігається у випадку NO_2 -заміщених аналогів. Оскільки нітро група є дуже сильним акцептором, то навіть в полярному середовищі вона сприяє утворенню зв'язку S-Nu і перехідний стан є іншим, ніж у випадку з рештою замісників. Проте, оскільки Cl^- є гарним нуклеофугом в полярному середовищі, швидкість гідролізу для незаміщеного бензенсульфонілхлориду є більшою, ніж NO_2 -заміщених похідних. Водночас ефективний вплив нітро групи можливий в *орто*- та *пара*- положеннях (акцептор за мезомерним ефектом), тому для *m*-нітробензенсульфоніл хлориду перехідний стан не змінюється і вирішальним є розрив зв'язку S-Cl. Вплив *n*- NO_2 замісника є суттєвим і швидкість буде більшою порівняно з *n*-флуор та *m*-нітро, а у випадку *o*-нітробензенсульфонілхлориду NO_2 -група створює стеричні перешкоди і знижує швидкість реакції, яка є найменшою в даному ряду. Таким чином, повний ряд активності бензенсульфонілхлоридів в реакціях

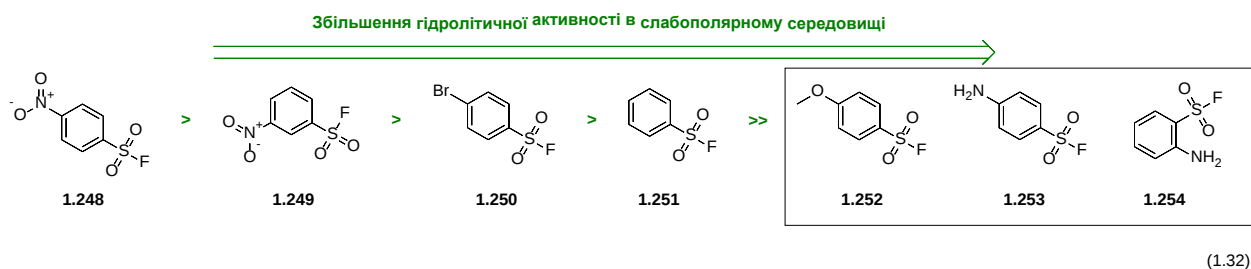
гідролізу у водному середовищі є наступним - $n\text{-OMe} > n\text{-Me} \sim \text{H} > n\text{-NO}_2 > n\text{-F} > m\text{-NO}_2 > o\text{-NO}_2$ [71].

При зменшенні частки води в реакційній суміші (розведення органічними розчинниками) ефект замісників інвертується, але не повністю. Як і можна очікувати, 4-нітробензенсульфонілхлорид гідролізується значно швидше ніж 3-нітробензенсульфоніл хлорид і 4-бромобензенсульфоніл хлорид, така закономірність зберігається у всьому діапазоні вмісту води в системі розчинників. При певному вмісті води, залежно від природи розчинника, що використовується, як донорні так і акцепторні замісники даватимуть приблизно однакову константу гідролізу. Це пояснюється тим, що за певної полярності середовища можлива достатня сольватація Cl^- як нуклеофуга, проте вона не є ефективною настільки як у чистій воді і в перехідному стані можуть реалізуватися обидві ситуації залежно від природи замісників в ароматичному кільці. Для прикладу у системі вода/діоксан ($x_{\text{H}_2\text{O}} = 0,956$) при 25°C , n -нітро та n -метокси заміщені бензенсульфоніл хлориди мають більшу швидкість гідролізу у порівнянні з незаміщеним аналогом. Тому в менш полярних середовищах (вміст води $< 70\%$) константа реакції гідролізу зменшуватиметься в такому ряду $n\text{-NO}_2 > m\text{-NO}_2 > n\text{-OMe} > n\text{-Br} > n\text{-Me} > \text{H}$ [72, 73] (схема 1.31).

Для гідролізу бензенсульфонілфлуоридів в малополярних середовищах та у випадку електроноакцепторних замісників зберігатиметься така ж залежність як і для хлоридів. Однак для SO_2F -похідних рушійною силою є саме атака нуклеофілу через те, що F^- є поганим нуклеофугом і, відповідно, донорні замісники сильно затруднятимуть таку взаємодію. Тому константи гідролізу у випадку останніх є настільки незначними, що їх важко виміряти і



зазвичай просто зазначається, що цей процес дуже повільний. Таким чином активність бензенсульфонілфлуоридів зменшуватиметься в такому ряду $n\text{-NO}_2 > m\text{-NO}_2 > n\text{-Br} > \text{H} \gg n\text{-OMe} \sim n\text{-NH}_2 \sim o\text{-NH}_2$ [74] (схема 1.32).

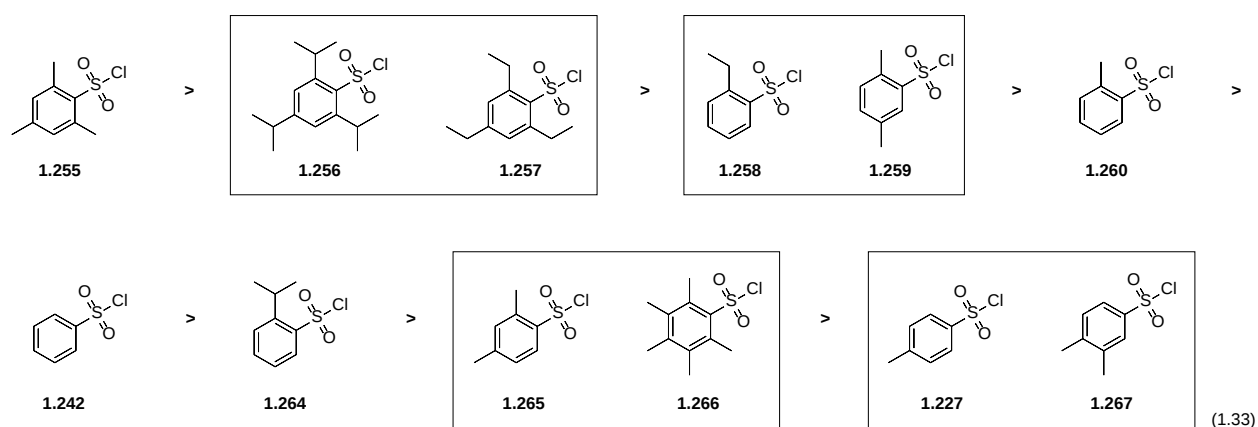


Вплив стеричних ефектів на реакційну здатність сульфоніл галогенідів.

Багатьма авторами неодноразово було показано підвищення активності бензенсульфонілгалогенідів в реакціях нуклеофільного заміщення в разі наявності замісників в *орто*-положенні. Так 2,4,6-триметилбензенсульфонілхлорид **1.255** проявляє в малополярному середовищі неочікувано високу активність, більшу ніж у випадку наявності акцепторних замісників. Окрім того, при дослідженні реакцій ізотопного хлорид-хлоридного обміну, було визначено ряд активності *о*-заміщених бензенсульфонілхлоридів, який не повністю вкладається в концепцію S_N2 механізму, а саме $2,4,6\text{-Me}_3 > 2,4,6\text{-i-Pr}_3 \sim 2,4,6\text{-Et} > 2\text{-Et} > 2,5\text{-Me} > 2\text{-Me} > 2\text{-H} > 2\text{-i-Pr} > 2,4\text{-Me} \sim 2,3,4,5,6\text{-Me} > 4\text{-Me} \sim 3,4\text{-Me}$ [75, 76] (схема 1.33).

Очевидно, що стеричні фактори відіграють значну роль і саме вони зумовлюють більшу активність сполуки **1.255** порівняно зі сполуками **1.256**

та **1.257** і сполуки **1.260** порівняно зі сполукою **1.264**. Проте просторові утруднення не пояснюють та навіть вступають у протиріччя з більшою активністю сполук **1.256** та **1.257** порівняно з **1.258** та **1.59**; **1.260** порівняно з **1.242**; **1.264** порівняно з **1.265** та **1.266**; **1.265** та **1.266** порівняно з **1.227** та **1.267**. Електронні властивості наведених алкільних замісників не сильно відрізняються і індуктивним ефектом також не можна повністю пояснити залежність, що спостерігається.



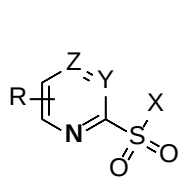
Проте вважається, що такий ряд активності повністю узгоджується з S_N2 механізмом, який є основним для реакцій нуклеофільного заміщення в ароматичних сульфоніл галогенідах. Додаткове стеричне навантаження в орто-положеннях, яке з однієї сторони дещо ускладнює атаку молекули нуклеофілу, з іншої сторони прискорює реакцію шляхом «виштовхування» молекули з тетраедричного стану в перехідний тригонально-біпірамідальний, що супроводжується частковим зниженням просторового напруження [77].

РОЗДІЛ 2

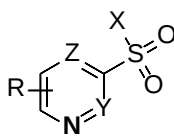
ОБГОВОРЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДАНИХ

У межах цієї роботи було оптимізовано та успішно застосовано серію ефективних синтетичних підходів до SO_2Cl - і SO_2F -заміщених гетероциклічних сполук в мультиграмових кількостях, виходячи з комерційно доступних вихідних субстратів. Здебільшого, синтетичні перетворення полягали у реакції окисного хлорування (зокрема у присутності флуорид-аінону) S(II)-вмісних попередників, а також реакції металювання, реакції з SO_2 , що супроводжувалось подальшим хлоруванням утворених сульфінатів. Було проаналізовано вплив молекулярної структури (положення гетероатома, наявність електродонорних та акцепторних груп, стерично об'ємних замісників) на стабільність сульфонілхлоридів та флуоридів у бібліотеці з 250 гетероароматичних сполук, п'яти- і шестичленних електронозбагачених і електронodefіцитних гетероциклів (схема 2.1).

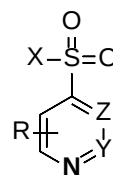
A)



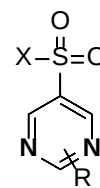
2.1



2.2



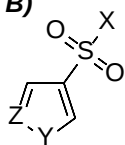
2.3



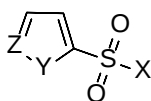
2.4

X = Cl, F; R = EDG, EWG; Y, Z = N, CH

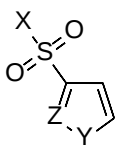
B)



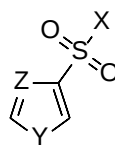
2.5



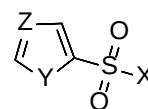
2.6



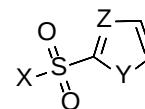
2.7



2.8



2.9



2.10

X = Cl, F; Y = NH, NMe, S, O; Z = N, CH

(2.1)

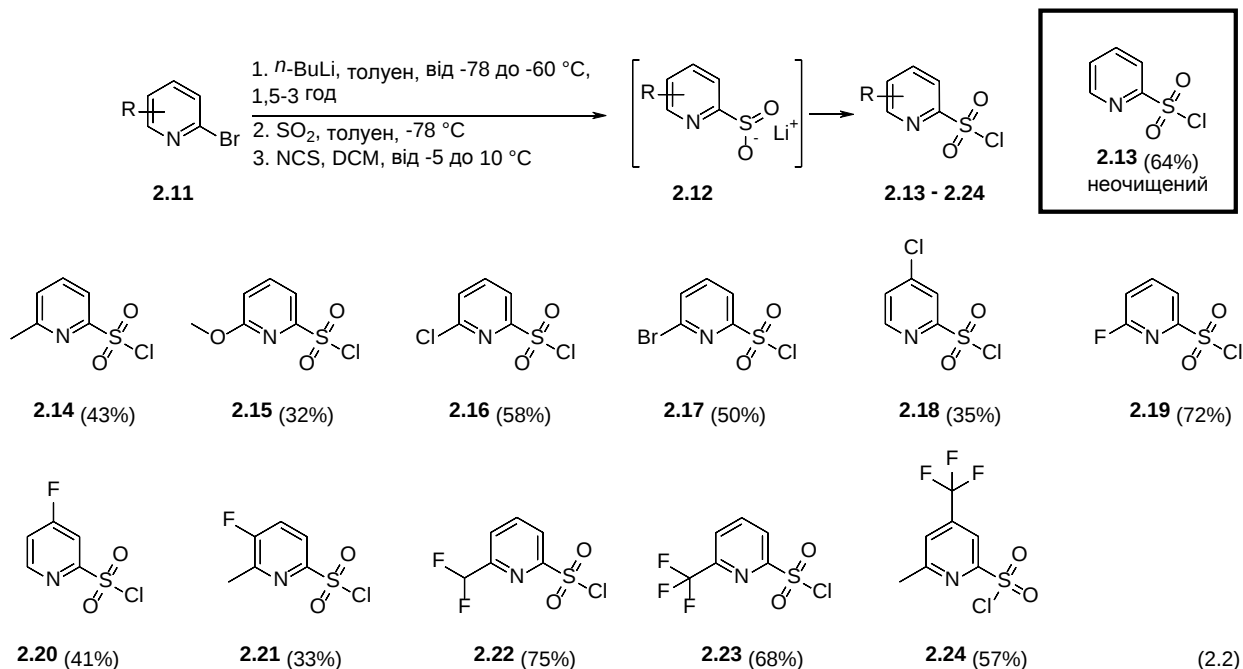
2.1 Отримання гетероциклічних сульфонілхлоридів та флуоридів

2.1.1 Отримання піридинсульфонілхлоридів та флуоридів.

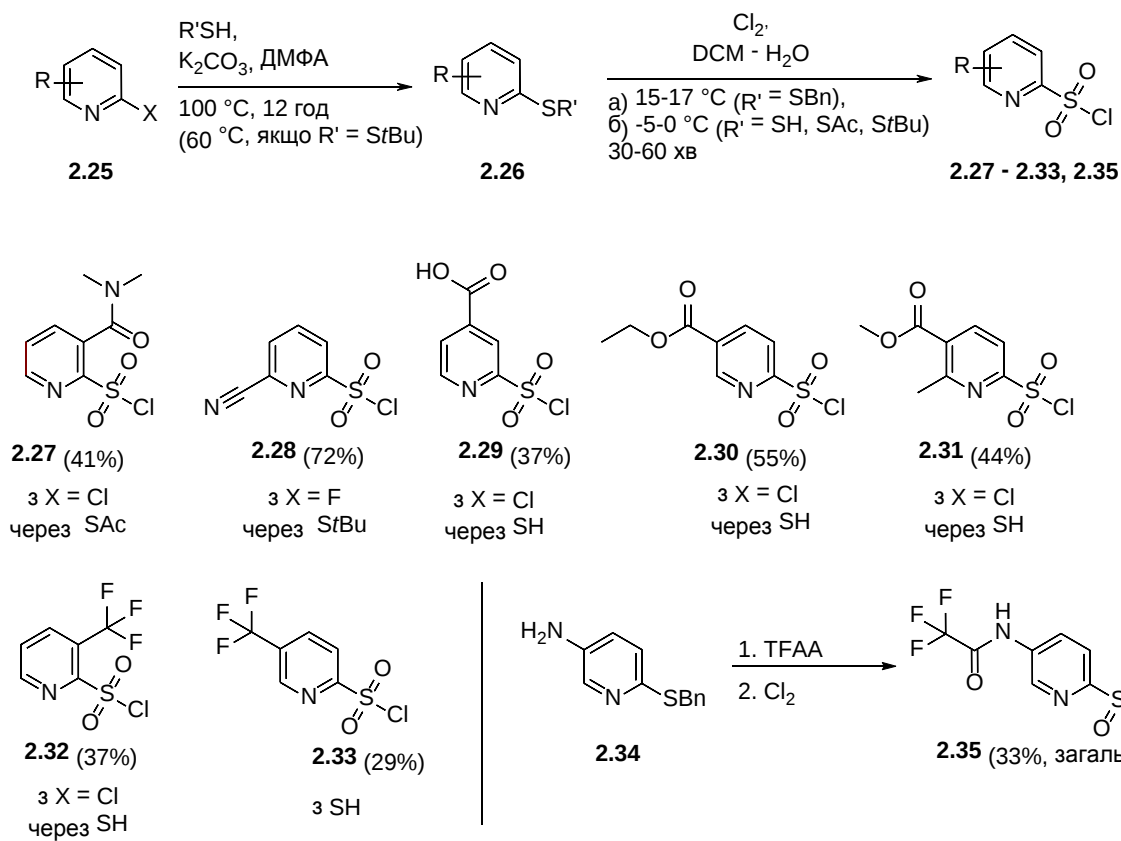
Синтез α -ізомерних піридинсульфонілхлоридів та флуоридів.

Одержання α - і β -ізомерних піридинсульфонілхлоридів проводили шляхом літіювання відповідних бромопіридинів з подальшою взаємодією органолітієвого інтермедіату з SO_2 . Реакцію металювання можна проводити в ефірах, ТГФ, МТБЕ або Et_2O , проте найкращі виходи спостерігаються при використанні толуєну. Оскільки літіювання в останньому мають більш гетерогенну природу, то при -78°C конверсія часто була неповною, однак підняття температури до -60°C дозволяло вирішити цю проблему. Час реакції також є важливим фактором, при використанні вихідних бромідів в кількості 50-100 г електрофіл слід додавати не раніше ніж через 1,5 год (інакше залишається частина 2-бромопіридинів, які не дореагували) та не пізніше ніж через 3 год (при довших часах реакції відбувається осмолення реакційної суміші) – така закономірність була підтверджена і у випадку 3-бромопіридинів. Згенеровані *in situ* сульфінати обробляли NCS, щоб отримати цільові SO_2Cl -заміщені піридини. Цей метод був успішно реалізований щодо α -заміщених піридин-2-сульфонілхлоридів **2.13-2.24**, попри те, що в літературі факт їх надзвичайної нестабільності вважається беззаперечним. При цьому кращі виходи спостерігалися в випадку наявності електроноакцепторних замісників в кільці, особливо коли вони знаходяться саме в α -положенні, максимально знижуючи нуклеофільність піридинового атома нітрогену, для сполук **2.16-2.17**, **2.19** та **2.22-2.23**. В той час коли згадані представники можна ефективно очистити хроматографією, сульфонілхлориди **2.14** та **2.15** розкладаються при цьому до відповідних хлоридів, тому їх очистку проводили лише перекристалізацією. Водночас наявність замісників, хоч і донорних, біля атома нітрогену також дещо понижує його нуклеофільність, створюючи стеричні перешкоди, що зумовлює більшу стабільність сполук **2.14** та **2.15** порівняно з незаміщеним ізомером **2.13**. Останній не вдалося ефективно очистити, окрім того спостерігалось його повне розкладання протягом кількох годин після отримання внаслідок екструзії SO_2 з утворенням відповідного хлориду (схема 2.2).

Частину піридини-2-сульфонілхлоридів, що містять електроноакцепторні замісники в α - або β -положеннях, **2.27-2.33** та **2.35** отримували окисним хлоруванням тіолів, сульфідів і тіоацетатів, які були синтезовані шляхом нуклеофільного заміщення з відповідних галогенідів.

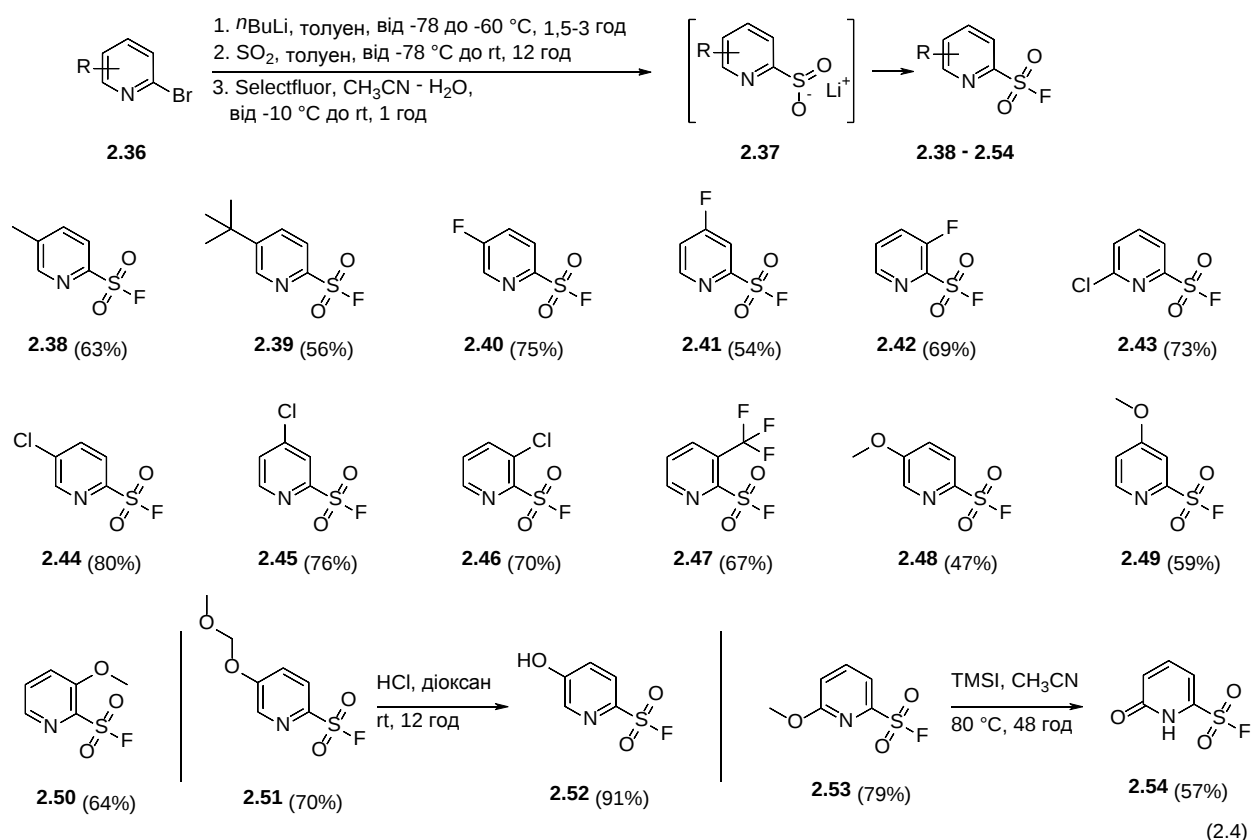


Швидкість подачі хлору шляхом барботування регулювали таким чином, щоб екзотерма реакції компенсувалася охолодженням льодяною банею



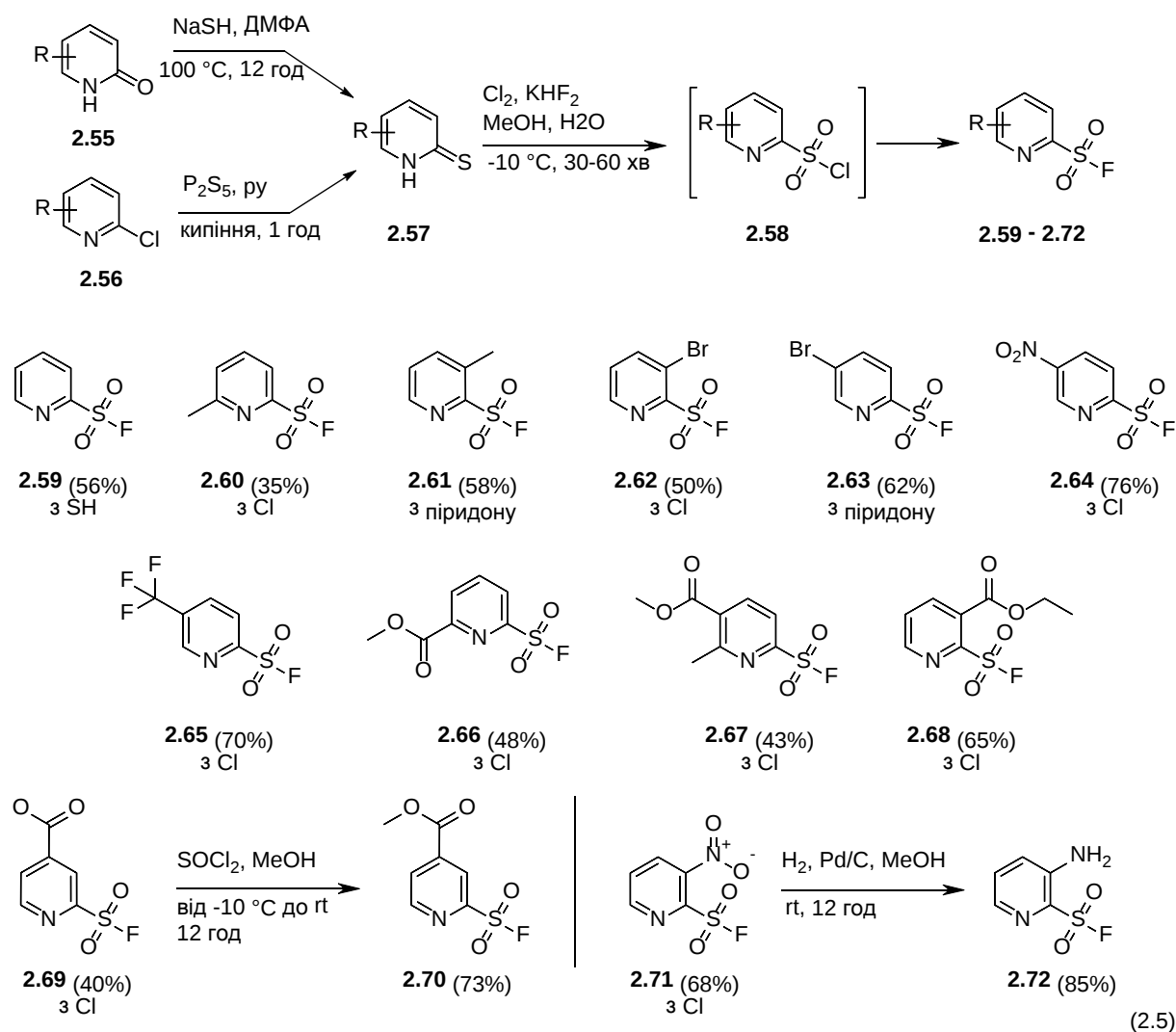
в необхідному температурному діапазоні, і припиняли тоді, коли надлишок хлору починав виділятися з реакційної суміші. Виділення проводили відразу після закінчення подачі Cl_2 через реакційну суміш, щоб запобігти розкладанню піридин-2-сульфонілхлоридів. Використання *StBu*, *SH* та *SAc* похідних є більш бажаним, оскільки температура реакції окиснення значно нижча, що дозволяє зменшити кількість побічних продуктів реакції та підвищити загальний вихід (схема 2.3).

Закономірно, що нижча стабільність та, відповідно, нижчі виходи спостерігалися у випадку α -незаміщених похідних. Також β - та γ -флуорзаміщені представники з часом розкладаються, помітно швидше ніж інші піридин-2-сульфонілхлориди. У свою чергу, відповідні сульфонілфлуориди, отримані або з сульфонілхлоридів, або безпосередньо з тіопіридинів (або сульфідів), є стабільними.



Незважаючи на те, що α - SO_2F -заміщені піридини можуть бути отримані шляхом заміни атому хлору на флуор у вихідних сульфонілхлоридах, значна частина останніх є недостатньо стабільною. Тому цільові сполуки були отримані безпосередньо з 2-бромопіридинів шляхом

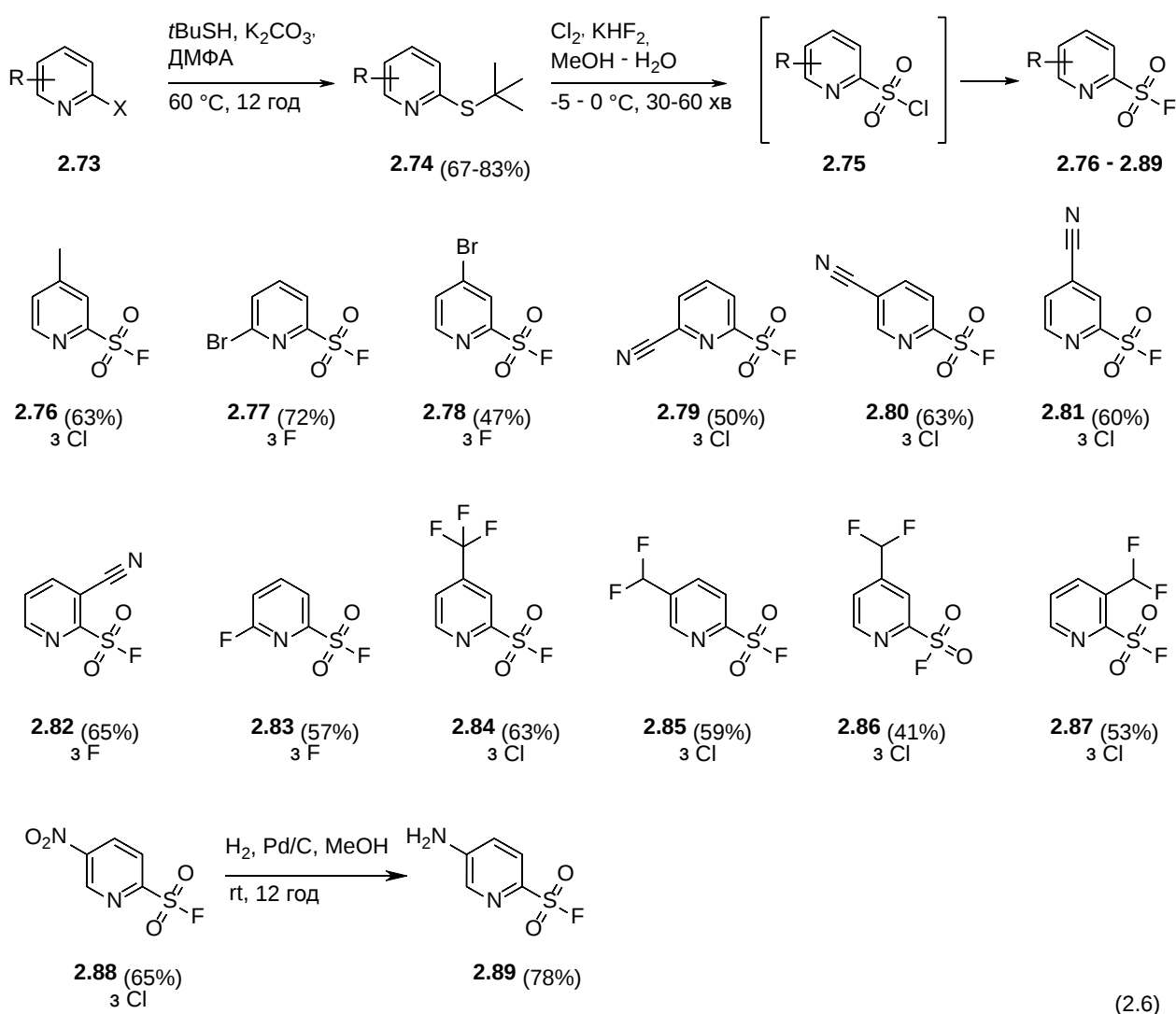
літіювання з подальшою реакцією з SO_2 і окиснення Selectfluor, з утворенням ізомерних піридин-2-сульфонілфлуоридів **2.38-2.54**, що містять як донорні, так і акцепторні замісники. Важливо зазначити, що виходи для сполук **2.41**, **2.43** та **2.53** є значно вищими, ніж для відповідних хлоридів **2.20**, **2.16** та **2.15**, що відображає принципову різницю у їх стабільності. Окрім того, було синтезовано 5-гідроксипіридин-2-сульфонілфлуорид **2.52** та 6-оксо-1,6-дигідропіридин-2-сульфонілфлуорид **2.54** через O-MOM- та OMe-захищені похідні **2.51** та **2.53** з подальшим зняттям захисту (схема 2.4).



Більшість найпростіших піколінів було отримано окисним хлоруванням піридин-2(1H)-тіонів або відповідних трет-бутилсульфідів у присутності KHF_2 . Останні можуть бути легко отримані з α -флуор- або α -хлорпіридинів шляхом нуклеофільного заміщення $t\text{-BuSH}$ у присутності K_2CO_3 в якості основи. Слід зазначити, що проміжні сульфіді не

потребували повного виділення та очистки і використовувалися відразу після отримання.

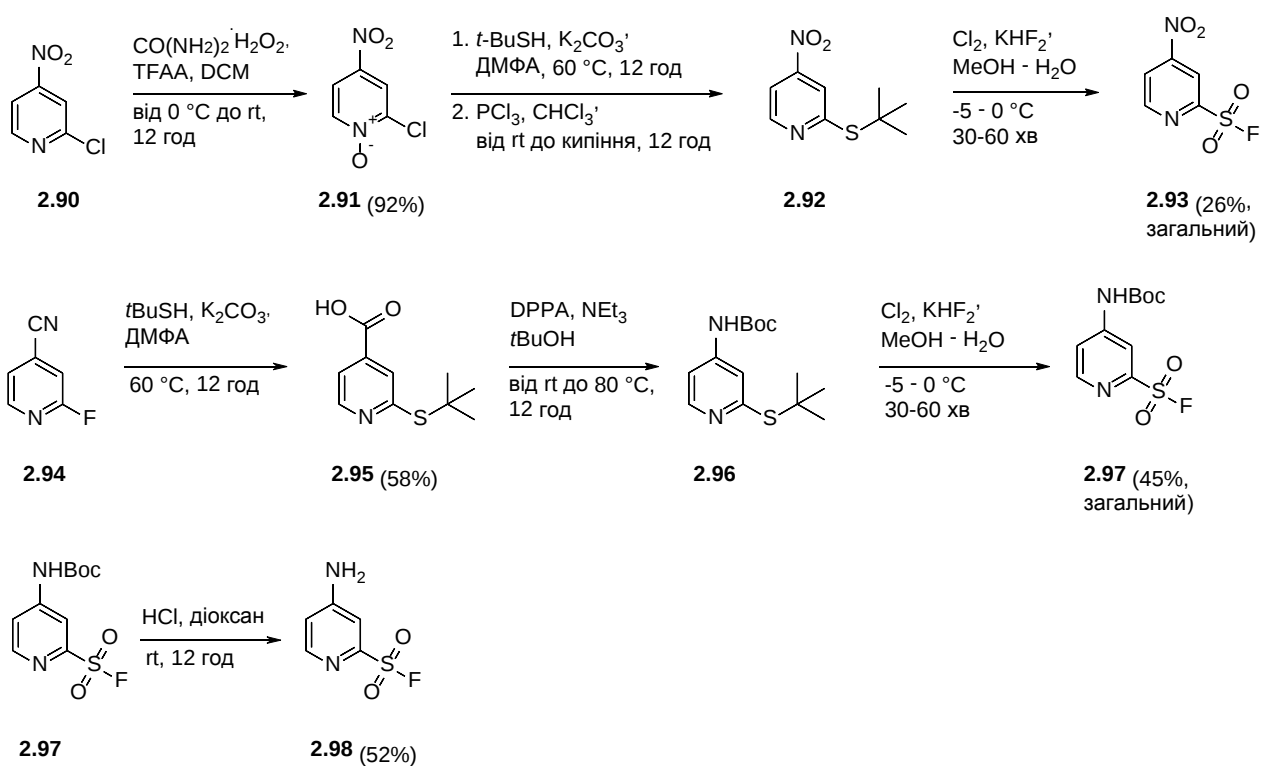
Сульфонілхлориди, які генеруються *in situ* при взаємодії з Cl_2 , відразу взаємодіють з флуорид аніонами, які знаходяться в реакційній суміші в надлишку, з утворенням SO_2F похідних. Тому нестабільність $\alpha\text{-SO}_2\text{Cl}$ -заміщених піридинів не має значного впливу на результат реакції, так, попри те, що піридин-2-сульфонілхлорид **2.13** розкладався за дуже короткий проміжок часу, сульфонілфлуорид **2.59** утворюється з високими виходами (схеми 2.5, 2.6).



Дещо модифіковані підходи було застосовано у випадку 4-нітропіридин- та 4-амінопіридин-2-сульфонілфлуоридів **2.93** та **2.98**, які включали нуклеофільну заміну атома хлору у піридин-N-оксиді **2.91** та

реакцію Курціуса для 2-(трет-бутилтіо)ізонікотинової кислоти **2.95** (схема 2.7).

Ще одним підтвердженням стабільності α -SO₂F-заміщених піридинів є те, що сульфонілфлуоридна група залишається незмінною при реакціях естерифікації **2.69** в кислих умовах та паладій каталізованого відновлення **2.71** та **2.88**, тоді як виходи цих процесів близькі до кількісних. Згадані підходи дозволяють розширити бібліотеку піридин-2-сульфонілгалогенідних будівельних блоків, що особливо важливо у тих випадках, коли сульфонілхлориди є нестабільними.

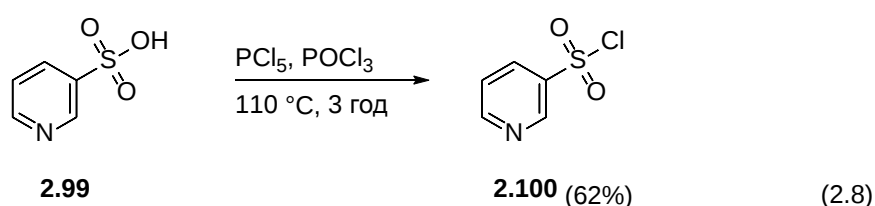


(2.7)

Синтез β -ізомерних піридинсульфонілхлоридів та флуоридів.

Наступним етапом дослідження було отримання піридин-3-сульфонілгалогенідів. Слід зазначити, що β -SO₂Cl-заміщені піридини утворюють найпоширеніший клас гетероароматичних сульфонілхлоридів. Цей факт можна пояснити високою стабільністю цього хемотипу. Було застосовано уже згадані загальні синтетичні підходи для отримання цільових сполук, зокрема хлорування сульфінатів, отриманих *in situ* з 3-бромопіридинів, окисне хлорування піридин-3-сульфідів та модифіковану

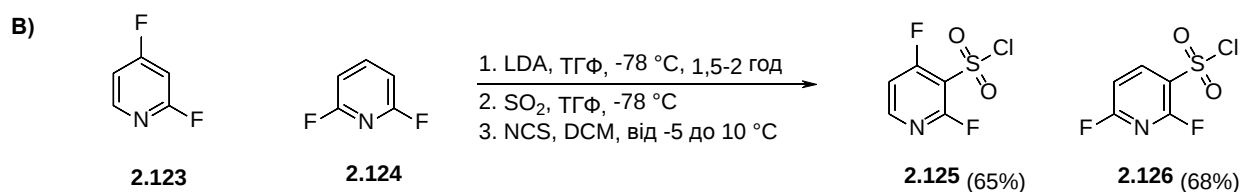
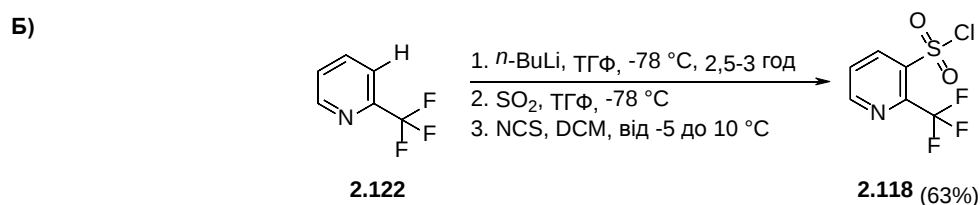
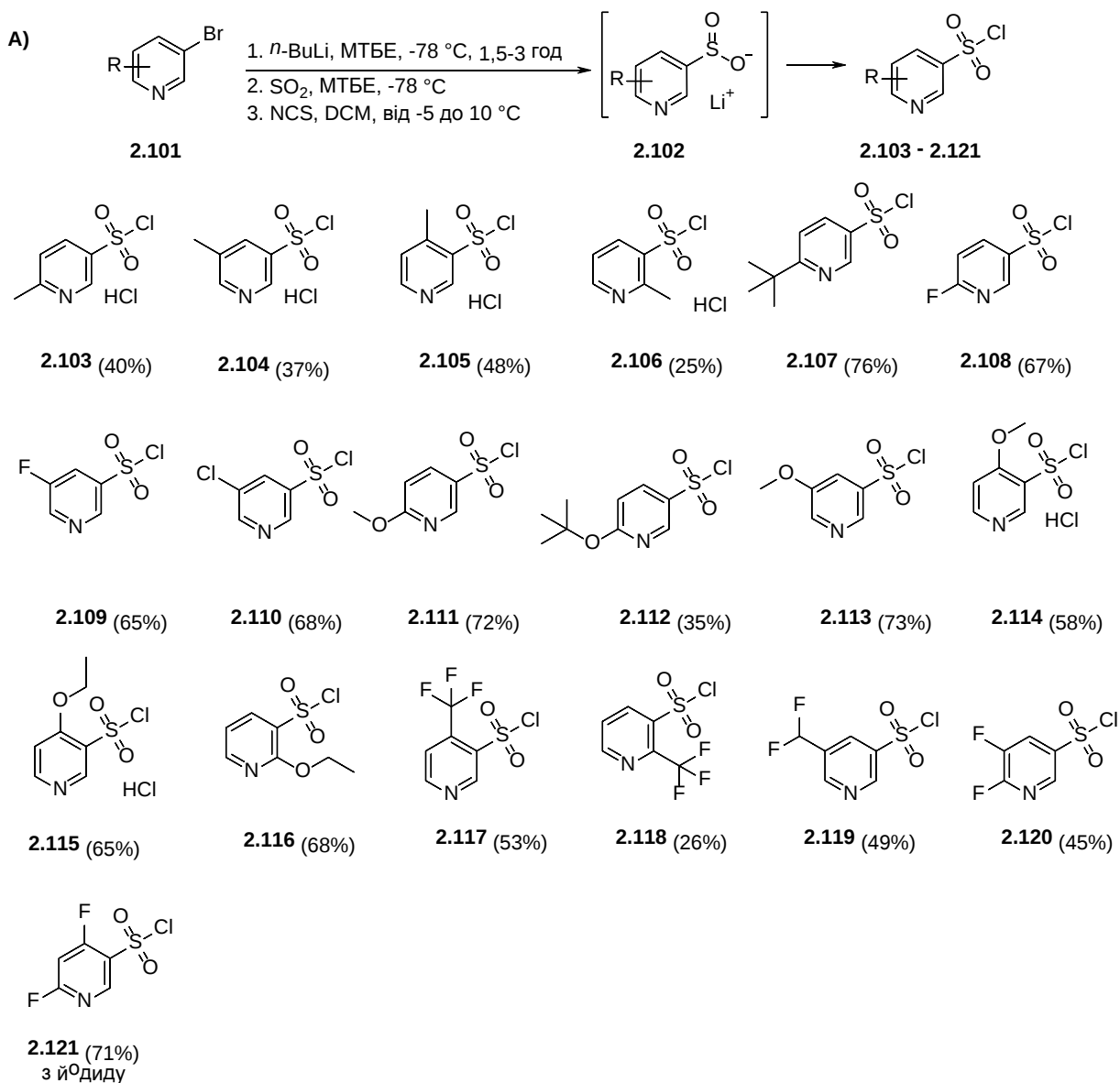
реакцію Зандмеєра. Кожна зі згаданих методологій дозволяє отримувати цільові піридин-3-сульфонілхлориди з хорошим або високим виходом з масштабуванням до 100 г за одну реакцію. Важливими критеріями при виборі стратегії були синтетична або комерційна доступність вихідних матеріалів, а також особисті переваги та вміння в деяких синтетичних процедурах. Так, зважаючи на широкодоступність піридин-3-сульфонової кислоти **2.99**, вона була використана для отримання незаміщеного сульфонілхлориду **2.100**. Найкращі виходи реакції давало нагрівання в суміші $\text{POCl}_3/\text{PCl}_5$ до закінчення виділення газу (схема 2.8).



Однак найбільш універсальним методом, що дозволяє отримувати сульфонілхлориди, які містять різноманітні електронодонорні та електроноакцепторні групи, є синтез та хлорування піридин-3-сульфінатів. У випадку 3-бромопіридинів, або 3-йодопіридинів, як для **2.121**, реакції літіювання проходять з найкращими виходами в МТБЕ. 2-(трифлуорметил)піридин-3-сульфонілхлорид **2.118** утворювався з низьким виходом, значно ефективнішим виявилось депротонування 2-(трифлуорметил)піридину **2.122**. Важливо відзначити, що конверсія в даній реакції сильно залежала від часу реакції, тому електрофіл слід додавати через 2,5-3 год при масштабуванні на 50 г вихідної сполуки. Для дифлуорпіридинів **2.123** та **2.124** проводили DOM-реакції з використанням LDA як основи.

Слід зазначити, що піколінсульфонілхлориди мають обмежену стабільність: 6- та 5-метилпіридини **2.103** та **2.104** розкладаються протягом двох років зберігання, стабільність можна покращити шляхом їх перетворення у відповідні гідрохлоридні форми. Отримання 4-метилпіридин-3-сульфонілхлориду **2.105** в кількостях понад 1 г було складним через низькі виходи, пов'язані з частковим розкладанням продукту в умовах синтезу та

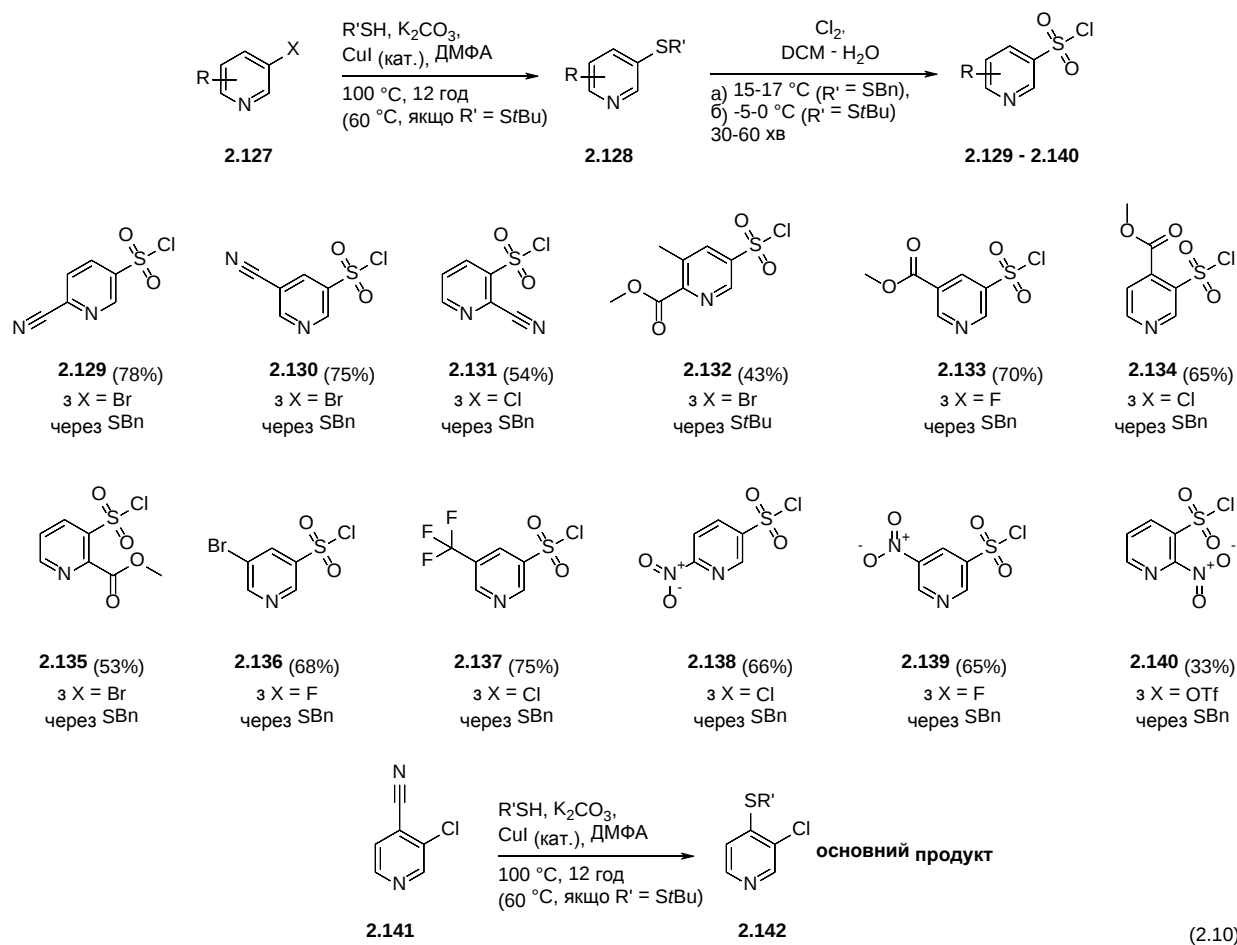
очищення. Всі спроби здійснити масштабування були безуспішними, проте негайне переведення в гідрохлоридну форму одразу після отримання з наступною очисткою перекристалізацією дозволило отримати 45 г продукту за одну синтетичну процедуру. Такий же підхід спрацював у випадку сполук **2.114**, **2.115**, та ізомерного 2-піколіну **2.106**, який розкладався під час колонкової хроматографії. Так, попри стабільність піридин-3-сульфонілхлоридів, представники з донорними замісниками (окрім випадків,



(2.9)

коли вони знаходяться в α -положенні) розкладаються значно швидше, що можна пояснити вищою нуклеофільністю піридинового атома нітрогену (схема 2.9).

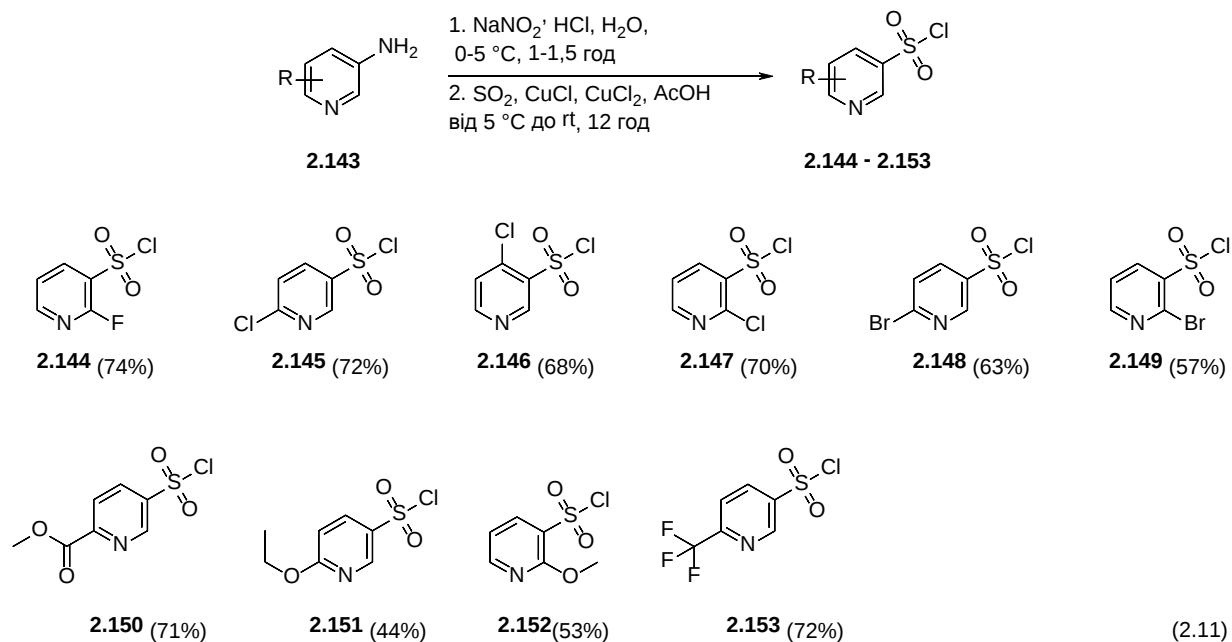
Тоді як 2-галогенпіридини взаємодіяли з сірковмісними сполуками шляхом звичайного ароматичного нуклеофільного заміщення, реакція з 3-галоген піридинами потребує каталізу солями CuI, оскільки β -положення піридину є значно менше активованим для прямої атаки нуклеофілами. Водночас це дозволяє розширити коло субстратів, уможливллюючи використанні не лише хлоридів та флуоридів, а й бромідів та навіть трифлатів, як у випадку сполуки **2.140**. Всі отримані сульфонілхлориди **2.129-2.140** є стабільними протягом тривалого зберігання (більше 2 років).



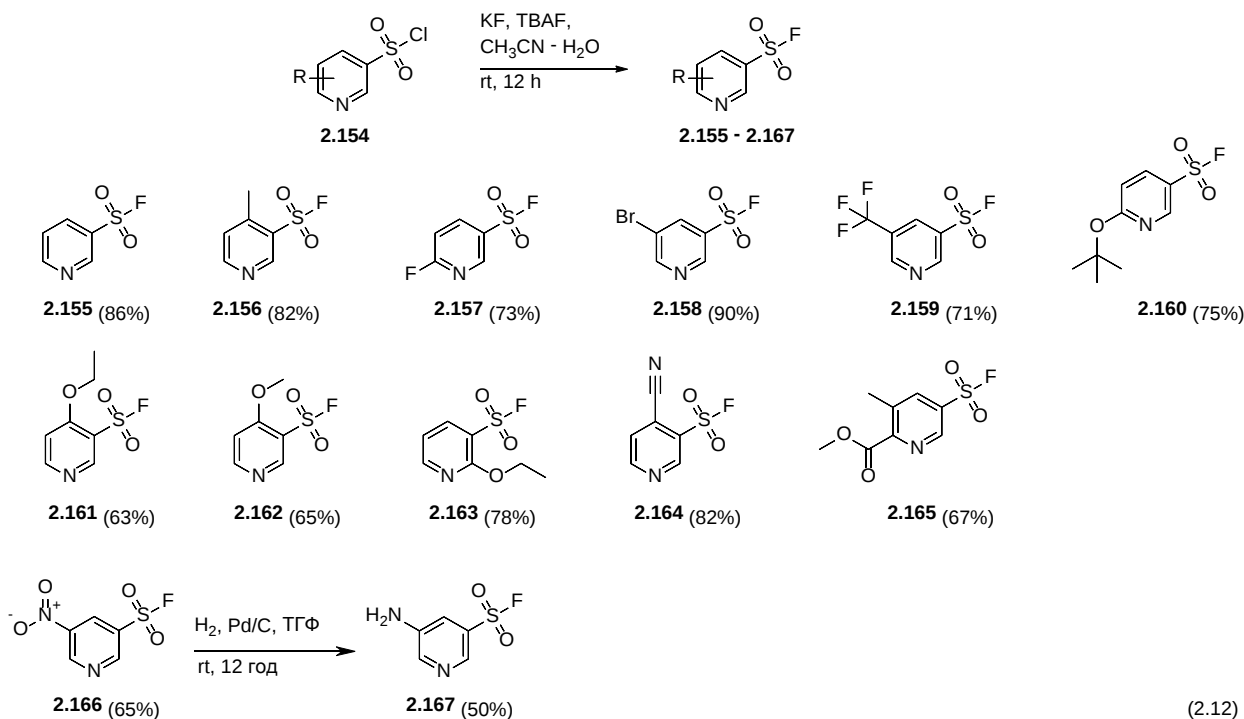
При використанні як вихідної сполуки нітрилу **2.141** не вдалося отримати цільовий сульфід, оскільки основним продуктом був хлорид **2.142**, що утворювався внаслідок заміщення в більш активному 4 положенні (схема 2.10).

Завдяки відносній стабільності піридин-3-сульфонілхлоридів їх можна отримувати модифікованою реакцією Зандмеєра, на відміну від альфа та гамма ізомерів, які розкладаються за умов реакції. Згенеровану за

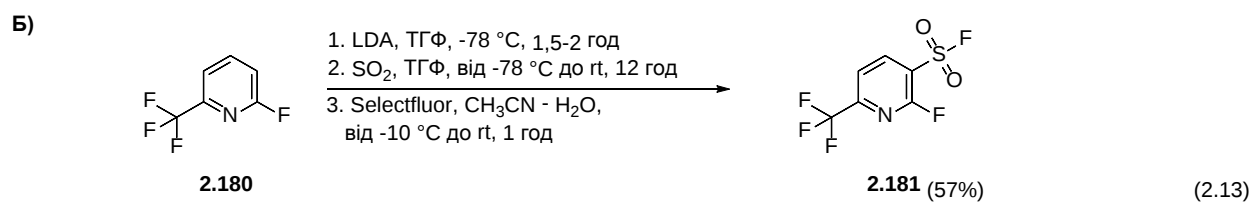
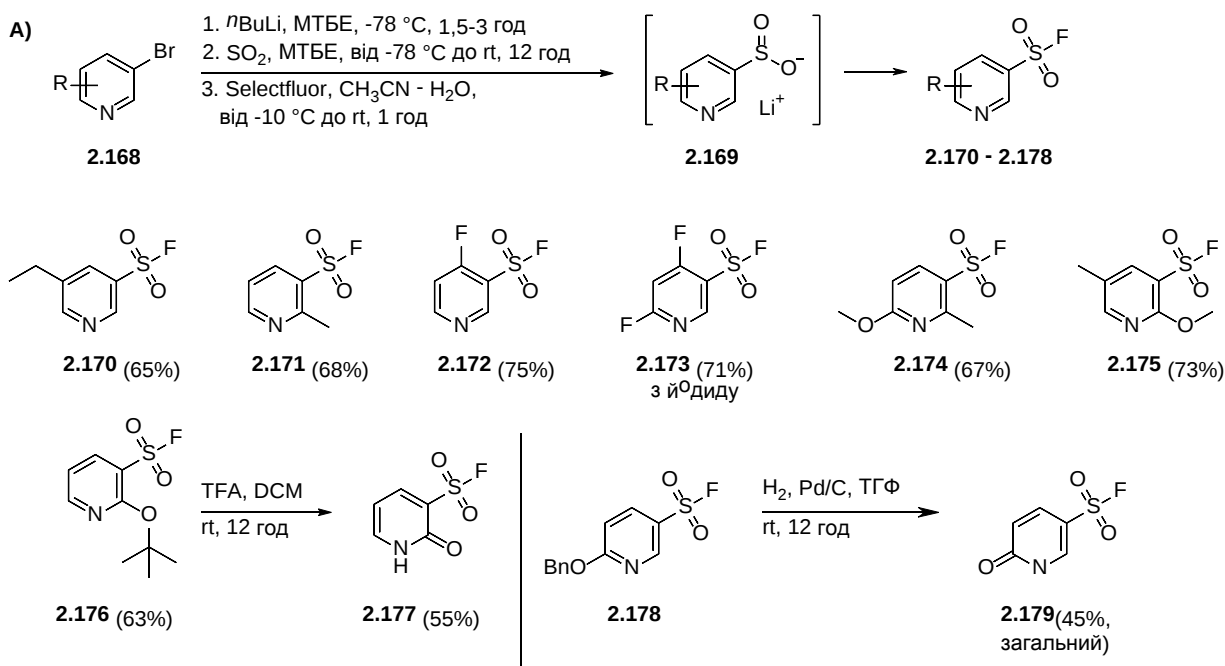
стандартною методикою діазонієву сіль (розчин в розведеній HCl) порційно додавали до суспензії CuCl, CuCl₂ та SO₂ в оцтовій кислоті, після чого отриману реакційну суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі на 12 год. Найнижчі виходи спостерігалися для алкокси заміщених піридинсульфонілхлоридів **2.151** та **2.152** (схема 2.11).



Незважаючи на надзвичайно високу стабільність більшості піридин-3-сульфонілхлоридів, відповідні сульфонілфлуориди були отримані для перевірки довгострокової стабільності. Зокрема, β-SO₂F заміщені піридини були синтезовані безпосередньо з вихідних сульфонілхлоридів з використанням реакції SuFEx (флуоридний обмін біля атома сульфуру), зважаючи на різноманітність доступних хлоридів. Класичним, найбільше описаним в літературі, методом є використання краун-етерів (у випадку KF – 18-crown-6) як міжфазного переносника в системі ацетонітрил-вода, проте було виявлено, що флуорид тетра-*n*-бутиламонію дає кращі виходи реакції, окрім того від нього значно легше відділятися звичайним промиванням водою (схема 2.12).



Декілька репрезентативних прикладів були отримані з 3-бромо(йодо)піридинів послідовним літіюванням – окисним флуоруванням.

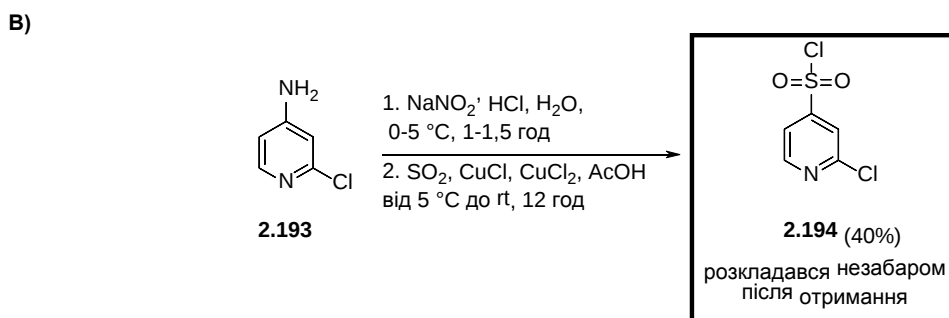
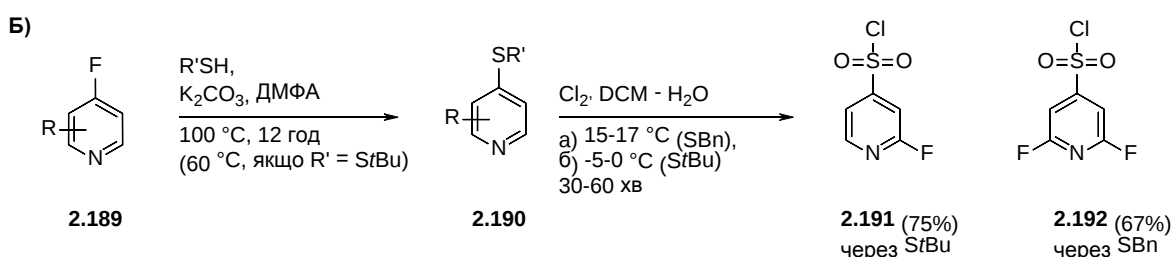
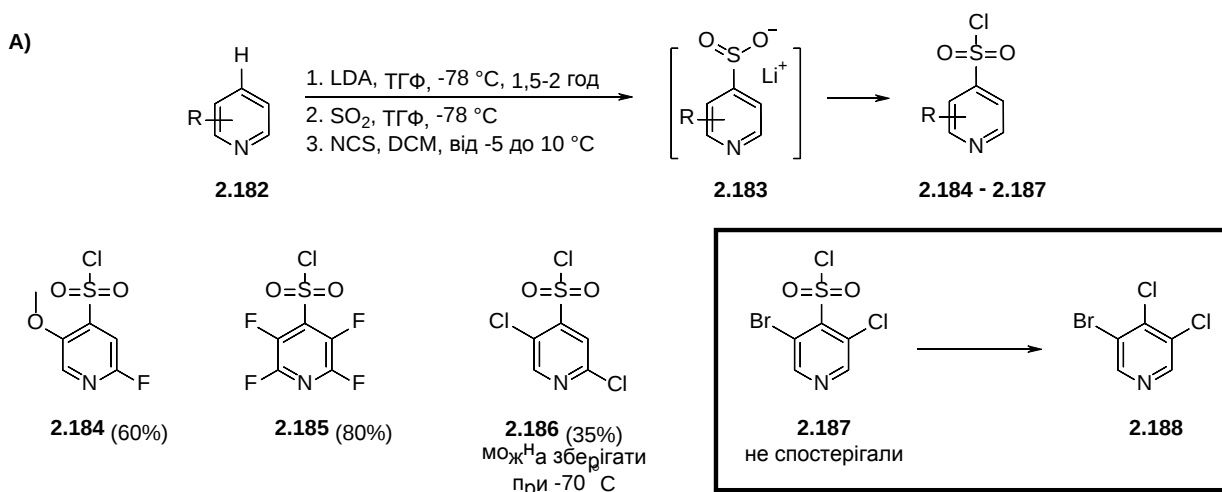


Для отримання піридонів **2.177** та **2.179** використовували третбутильний та

бензильний захист, які потім знімали елімінуванням в кислому середовищі та каталітичним відновленням відповідно. Сульфонілфлуорид **2.181** був отриманий з високим виходом шляхом депротонування з LDA (схема 2.13).

Синтез γ -ізомерних піридинсульфонілхлоридів та флуоридів.

Найменш вивченими серед піридинсульфонілхлоридів є γ -ізомери. Це ймовірно пов'язано з їх обмеженою стабільністю. Після численних спроб синтезувати та очистити найпростіші ізомерні піридин-4-сульфонілхлориди, що містять алкільні замісники та стандартні електронодонорні та електроноакцепторні групи, не було отримано жодних позитивних та

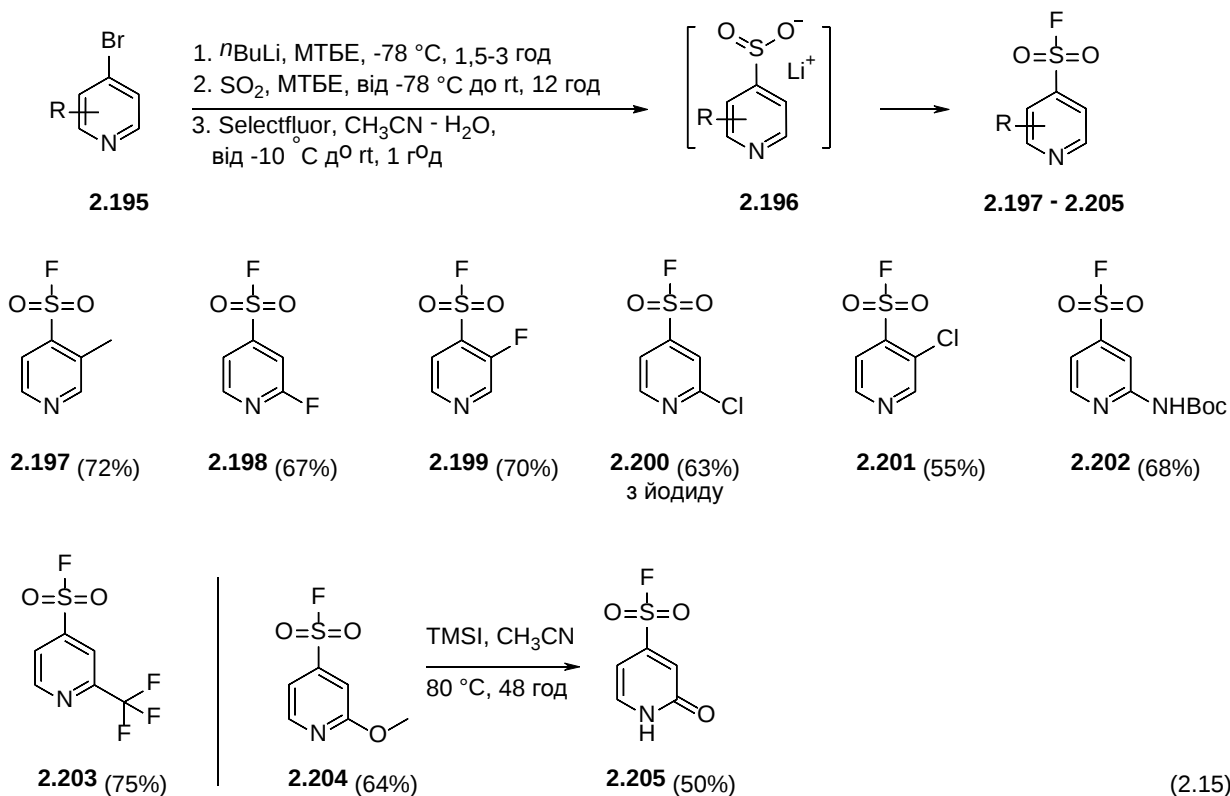


(2.14)

повторюваних результатів. Наприклад, 2-хлоропіридин-4-сульфонілхлорид

2.194 був успішно отриманий модифікованою реакцією Зандмеєра 2-хлоропіридин-4-аміну **2.193**, але розкладався незабаром після очищення та первинного спектрального аналізу.

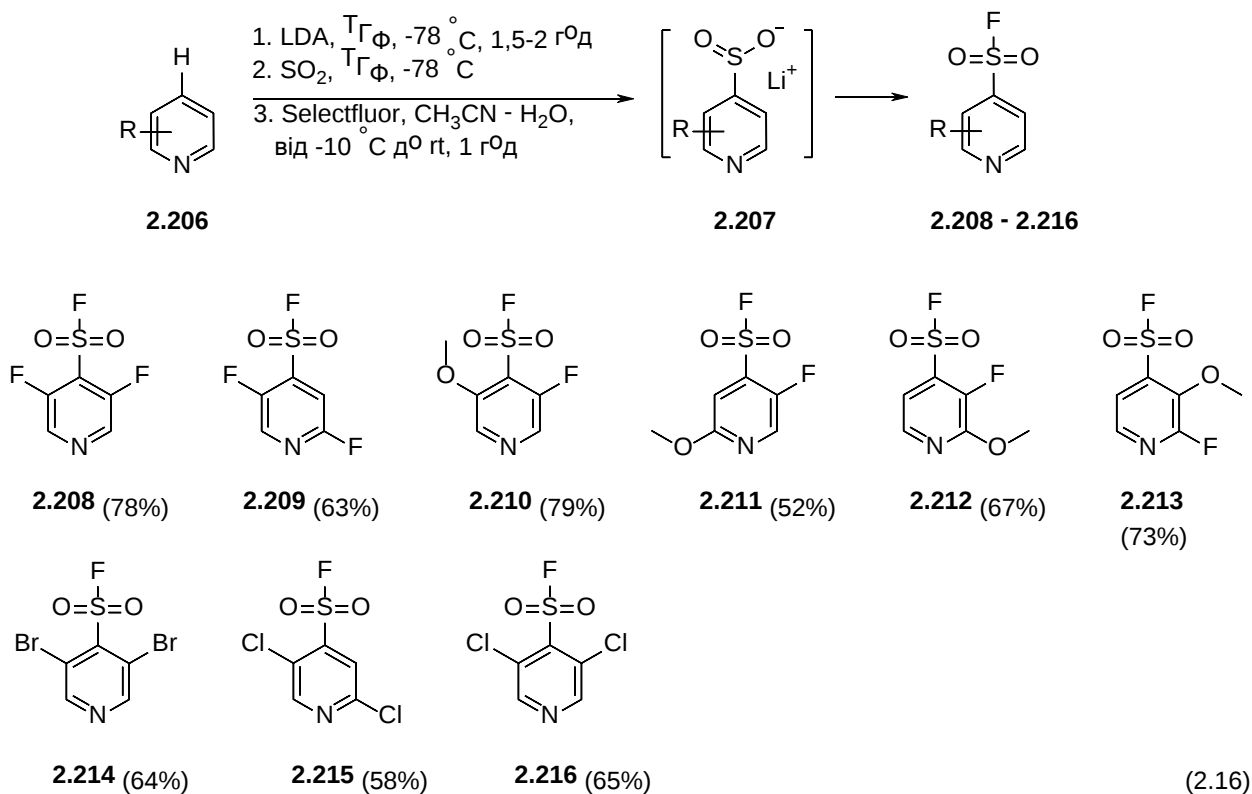
Загалом було успішно отримано лише п'ять прикладів піридин-4-сульфонілхлоридів в чистому вигляді, які також показали пролонговану стабільність. Перший підхід полягав у *орто*-металюванні піридинів, що містять атом флуору, хлору або алкоксигрупу в β -положенні з подальшою реакцією з SO_2 і наступним окисним хлоруванням. Однак 2,5-дихлоропіридин-4-сульфонілхлорид **2.186** розкладався під час зберігання, цю проблему вдалося вирішити шляхом зберігання при -70°C (за три роки зберігання чистота сполуки **2.186** не змінилася). У випадку 3-бромо-5-хлоропіридин-4-сульфонілхлориду **2.187** після виділення спостерігали лише 4,5-дихлорпохідну **2.188**, утворену внаслідок екструзії SO_2 . Проте сульфідна стратегія була успішно застосована для отримання 2(,6-ди)флуоропіридин-4-сульфонілхлоридів **2.191** та **2.192** (схема 2.14).



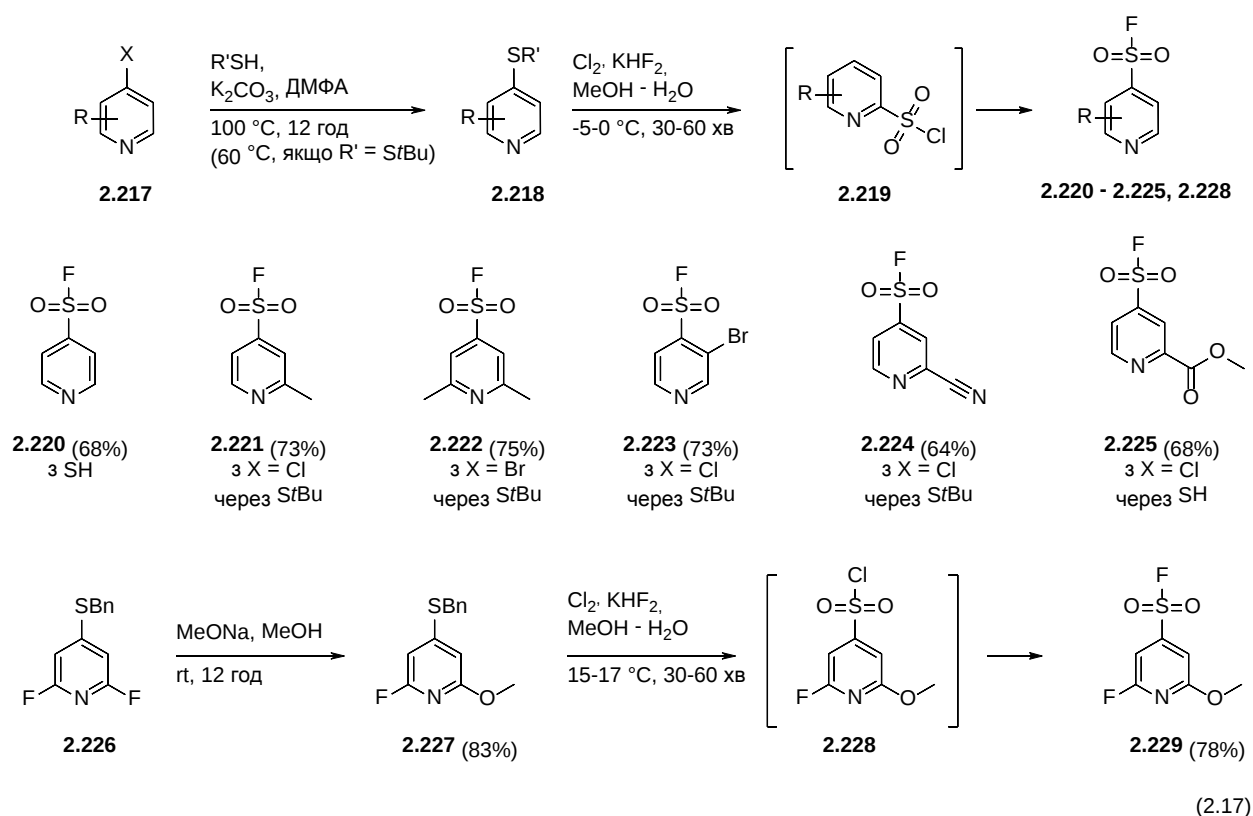
(2.15)

Водночас різноманітність піридин-4-сульфонілгалогенідних будівельних блоків можна забезпечити отриманням відповідних

сульфонілфлуоридів, які виявилися стабільними. Останні були отримані з високими виходами окисним флуоруванням піридин-4-сульфінатів, як продуктів літіювання 4-бромопіридинів (схема 2.15) або *орто*-металювання C(4)-незаміщених 3-галогено- та 3-алкоксипіридинів (схема 2.16).



Окисне хлорування γ-піридилсульфідів у присутності KHF₂ було успішно застосоване для синтезу незаміненого піридин-4-сульфонілфлуориду



та решти 2-заміщених і 2,6-дизаміщених піридинів з високими виходами виходячи з комерційно доступних субстратів **2.217** (схема 2.17).

2.1.2 Отримання (ізо)хінолінсульфонілхлоридів та флуоридів.

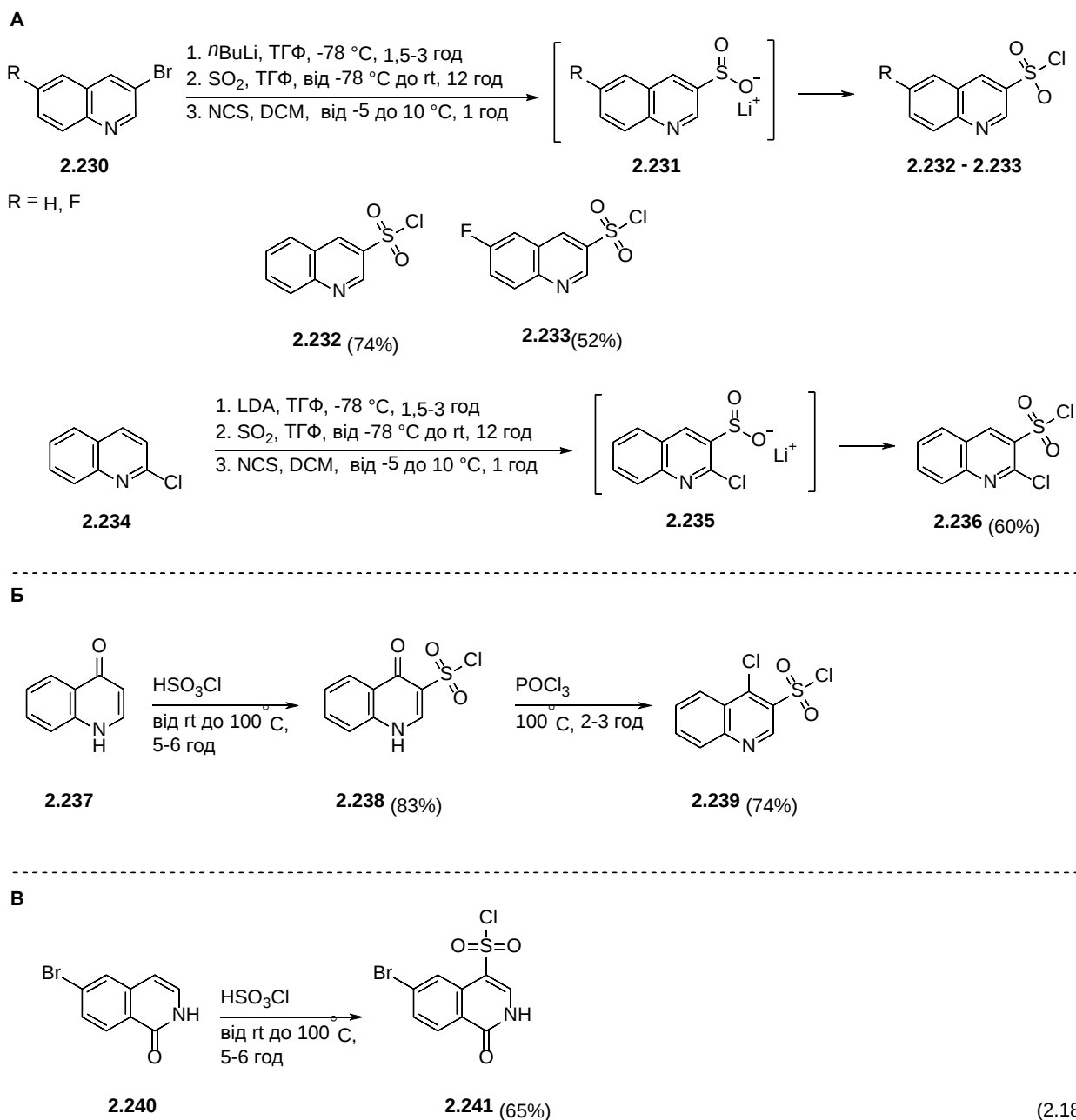
Наступним етапом були синтез та оцінка стабільності (ізо)хінолінів. З огляду на низьку стабільність піридин-2-сульфонілхлоридів та невдалі спроби синтезу хінолін-2-сульфонілхлоридів, останні не отримували, перевага була надана відповідним флуоридам.

Синтез хінолін-3-сульфонілхлоридів **2.232**, **2.233** та **2.236** проводили шляхом літіювання бромідів або *орто*-металювання, з наступною взаємодією з SO₂ і окисним хлоруванням отриманих сульфінатів. Як розчинник для реакції було вибрано ТГФ, оскільки він значно краще розчиняв вихідні броміди **2.230**, ніж МТБЕ (схема 2.18А).

Іншим підходом було пряме сульфохлорування хінолін-4(1*H*)-ону **2.237** з подальшим перетворенням у хлорид **2.239**. Реакцію з HSO₃Cl проводили шляхом порційного додавання субстрату при кімнатній температурі,

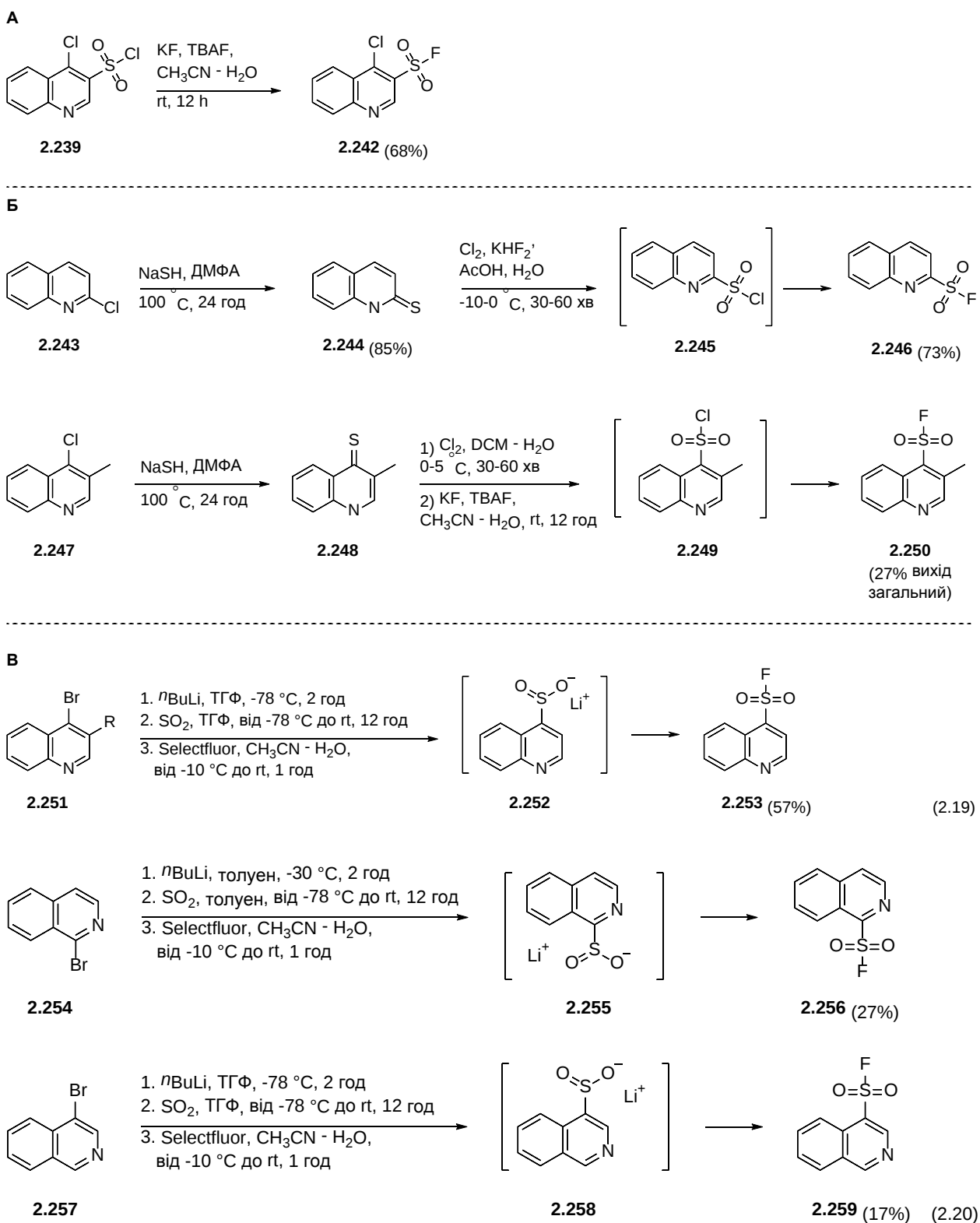
контролюючи виділення газу, з подальшим вигріванням отриманої суміші до 100 °C та проведенням реакції до закінчення виділення газу (схема 2.18Б). У випадку похідної ізокарбостирилу також проводили реакцію сульфохлорування (схема 2.18В).

β -ізомерний сульфонілфлуорид **2.242** отримували з хлориду **2.239** з очікувано високим виходом (схема 2.19А). Через нестабільність α та γ ізомерів їх отримували реакціями окисного хлорування та літіювання. Незаміщений хінолін-2-сульфонілфлуорид **2.246** отримували з тіолу **2.244** з високим виходом. У випадку ж ізомерного заміщеного флуориду **2.250** був випробуваний двостадійний процес, що передбачав окисне хлорування тіолу з отриманням сульфонілхлориду, який після екстракції перетворювали у продукт галогенним обміном. Такий підхід дає незадовільні виходи реакції, чим було показано перевагу одноколбового методу. Варто зазначити, що сульфонілфлуорид **2.250** проявляв обмежену пролонговану стабільність і розкладався після двох років зберігання (схема 2.19Б).



Отримання незаміщеного хінолін-4-сульфонілфлуориду **2.253** шляхом літіювання було успішно реалізоване з високим виходом з отриманням продукту в дециграмових кількостях (схема 2.19В).

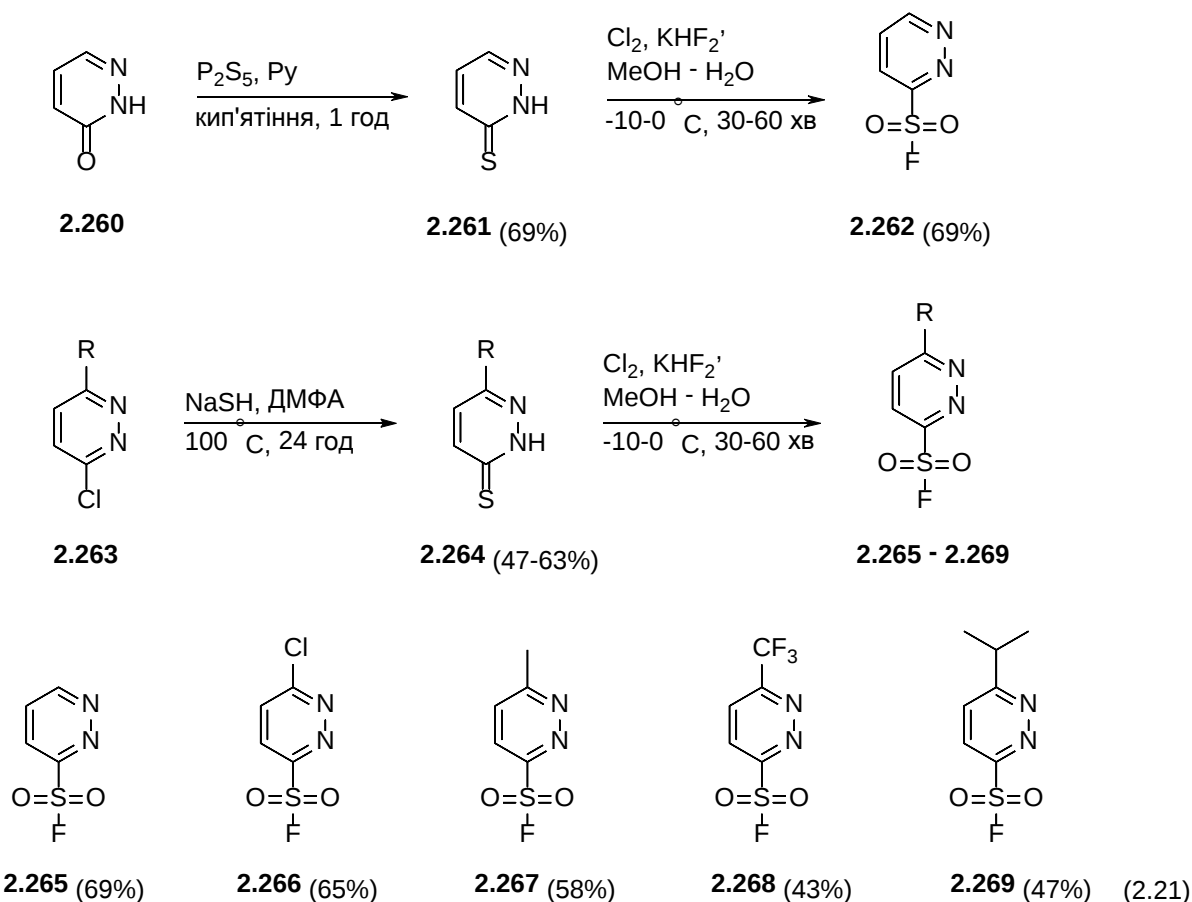
Ізомерні незаміщені ізохінолін-1- та -4-сульфонілфлуориди **2.256** та **2.259** були отримані шляхом літіювання вихідних бромідів **2.254**, **2.257** з наступним окисненням сульфінатів з Selectfluor (схема 2.20).



2.1.3 Отримання діазинсульфонілхлоридів та флуоридів.

Наступним етапом було отримання діазинсульфонілгалогенідів за допомогою тих самих синтетичних підходів, щоб перевірити їх стабільність. У випадку піридазину вдалося отримати та очистити лише 3-

сульфонілфлуориди **2.262**, **2.265** – **2.269**. Усі аналоги отримували окисним хлоруванням тіолів в присутності флуорид-аніонів. Заміщені тіоли **2.264** отримували нуклеофільним заміщенням з хлоридів **2.263**, тоді як піриазин-3(2H)-тіон **2.261** отримували заміною кисню на сульфур.

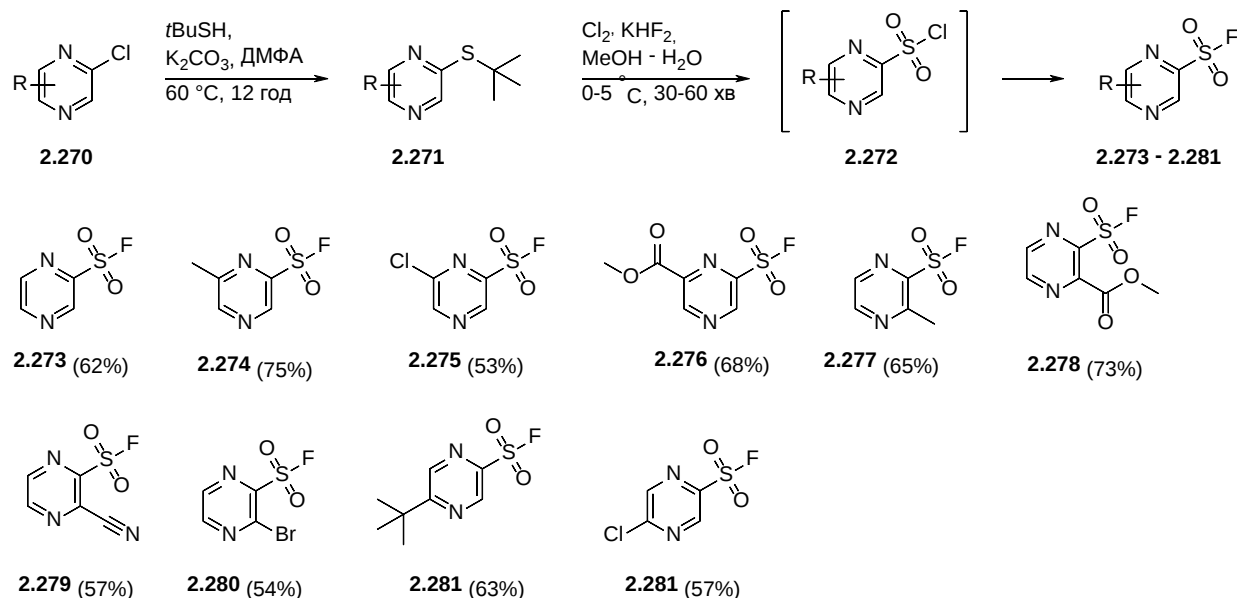


Піриазинсульфонілхлориди також виявилися досить нестійкими сполуками, проте було успішно отримано ряд заміщених сульфонілфлуоридів **2.273** – **2.281**, **2.284**, **2.285**, що містять як електродонорні, так і електроноакцепторні замісники. При цьому застосовували два підходи, перший з яких передбачав окисне хлорування сульфідів **2.271**. Сульфонілфлуориди **2.273** – **2.281** утворювалися з високими виходами, проте слід зазначити, що вони можуть проявляти обмежену стабільність – тому очистку краще проводити відразу після отримання, адже в індивідуальному вигляді цільові продукти зберігаються при -10 °C або 4 °C протягом багатьох років. Сполуки **2.284**, **2.285** отримували *орто*-металюванням з задовільними виходами в мультиграмових кількостях (схема

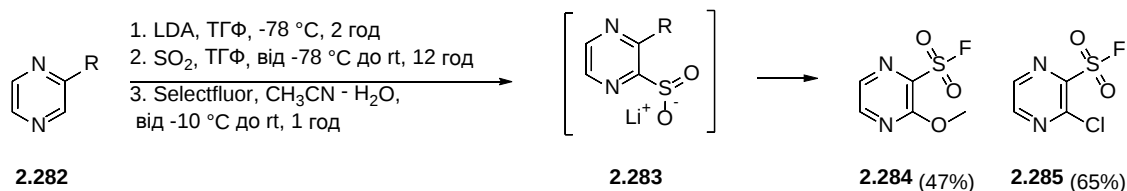
2.22).

Лише незаміщений хіноксалін-2-сульфонілфлуорид **2.288** був отриманий окисним хлоруванням тіолу **2.287** з задовільним виходом. Варто зазначити, що анельований аналог проявляє дещо більшу стійкість порівняно з незаміщеним піразин-2-сульфонілфлуоридом **2.273** (схема 2.23).

А

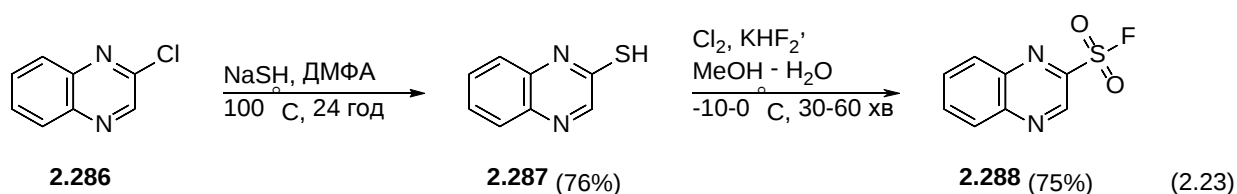


Б



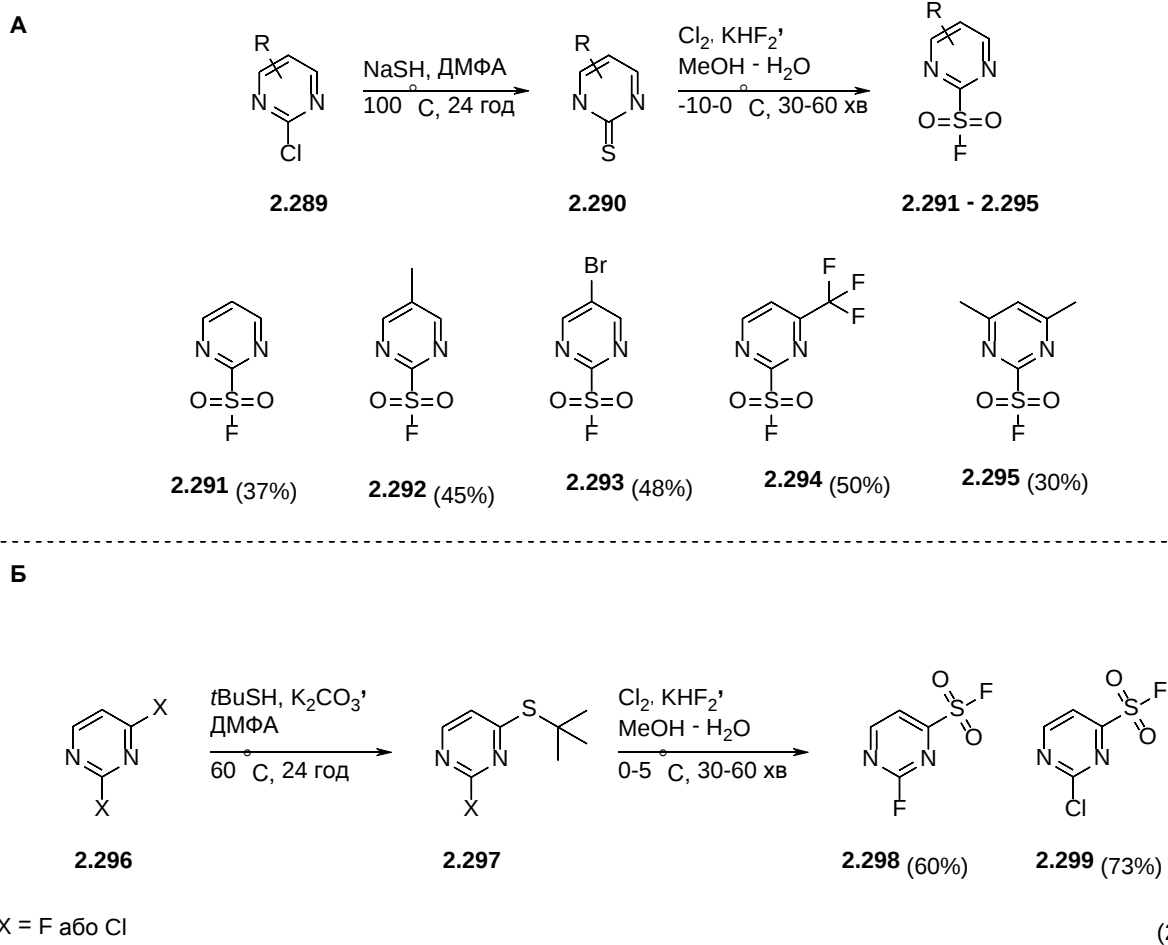
(2.22)

Всі спроби синтезу та очищення ізомерних піримідинів, що містять сульфонілхлоридну групу в α -положенні від атома нітрогену не увінчалися успіхом, ймовірно, через їх обмежену стабільність. Тому були отримані піримідин-2- і -4-сульфонілфлуориди та їх заміщені аналоги шляхом окисного хлорування у присутності KHF_2 . 2- SO_2F заміщені аналоги **2.291** – **2.295** отримували окисним хлоруванням тіолів **2.290**, які в даному випадку



утворюються дуже легко з відповідних хлоридів. Піримідин-4-

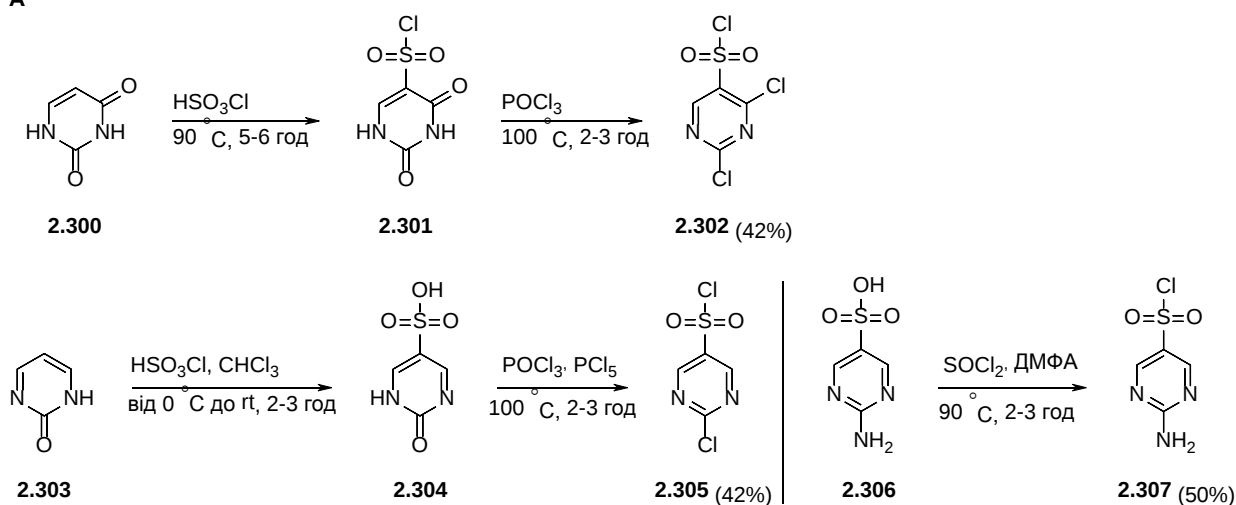
сульфонілфлуориди **2.298** та **2.299** отримували окисненням StBu похідних. Вибір *t*BuSH як нуклеофілу є компромісним рішенням, оскільки при використанні NaSH, останній розкладається за умов реакції і тому зазвичай використовується кількакратний надлишок, що у випадку дигалогенпохідних **2.296** призводить до домішки дизаміщеного продукту. Якщо ж використовувати як дозований аналог BnSH, то отримані сульфіді потребуватимуть значно вищих температур окиснення, що може призводити до часткового розкладу цільових сульфонілфлуоридів (схема 2.24).



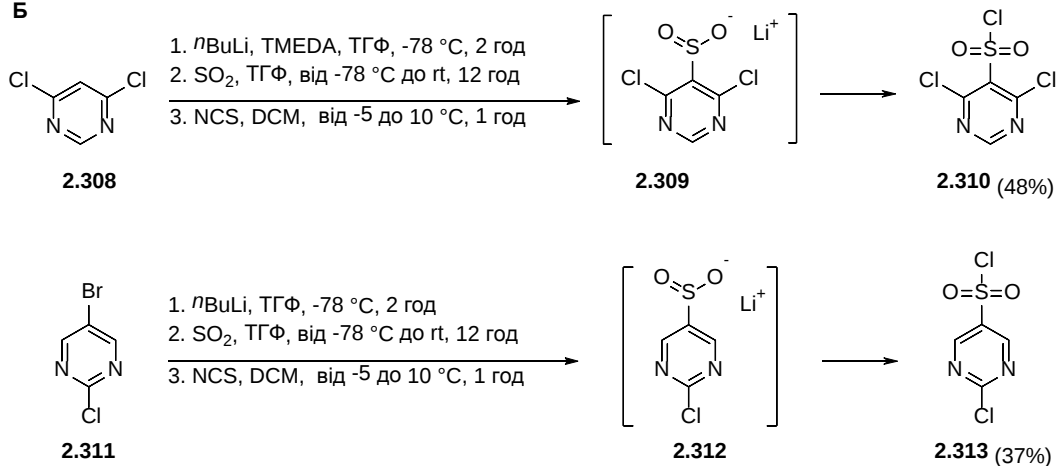
Водночас піримідин-5-сульфонілхлориди проявляють деяку стабільність і можуть бути отримані багатьма зі згаданих способів. Так сульфохлоруванням з подальшою заміною атомів кисню на хлор був отриманий піримідин **2.302**. У випадку сульфонілхлоридів **2.305** та **2.307** взаємодія в чистій HSO_3Cl супроводжувалася низькими виходами та значним осмоленням реакційної суміші, тому успішно був реалізований підхід з почерговим сульфуванням – отриманням хлорангідриду (схема 2.25А).

Отримання сульфонілхлориду **2.305** лігіюванням проходило з дещо гіршими виходами ніж шляхом сульфування, тоді як *орто*-металювання дихлориду **2.308** також дозволяло отримувати піримідин **2.309** з помірними виходами (схема 2.25Б). 2-фенілпіримідин-5-сульфонілхлорид **2.314** був отриманий окисним хлоруванням сульфідного попереднику **2.313**. Останній отримували циклізацією відповідного диальдегіду **2.311** та амідину **2.312** (схема 2.25В).

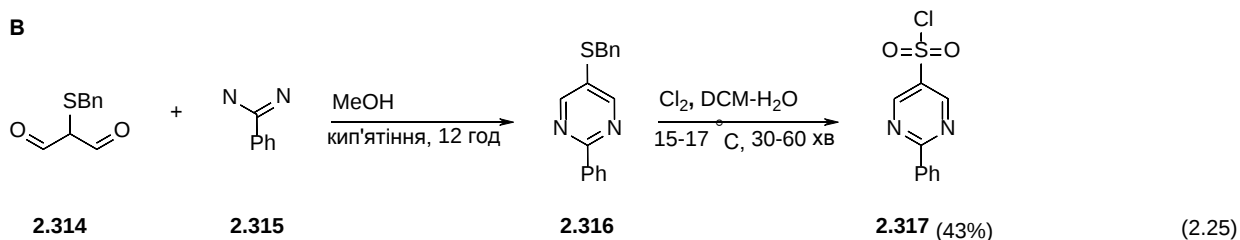
А



Б

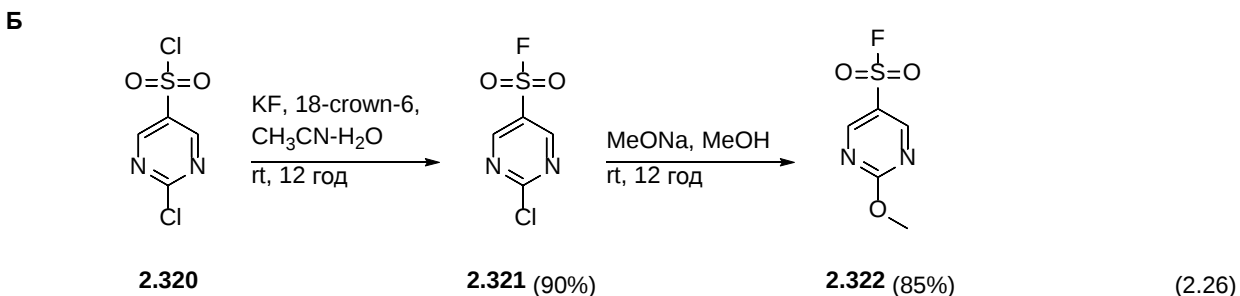
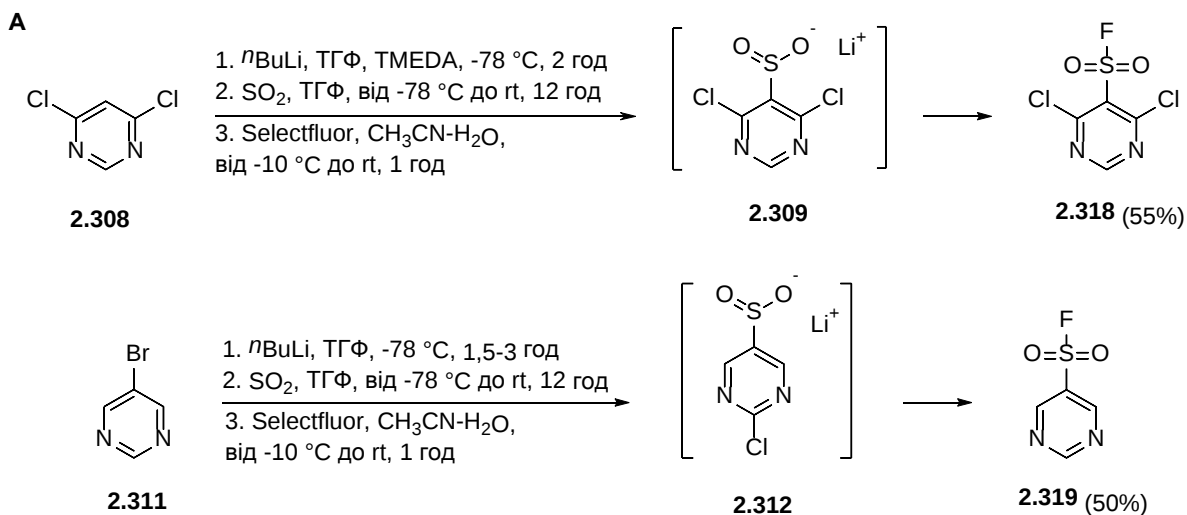


В



(2.25)

Відповідні сульфонілфлуориди були отримані шляхом окиснення сульфінату селектфлуором та галогенного обміну. Очікувано, що сульфонілфлуориди **2.318**, **2.319** утворювалися з дещо кращими виходами ніж відповідні хлориди **2.310**, **2.313**. Також була показана можливість функціоналізації сульфонілфлуориду **2.321** шляхом нуклеофільного заміщення в положенні 2 піримідинового циклу (схема 2.26).



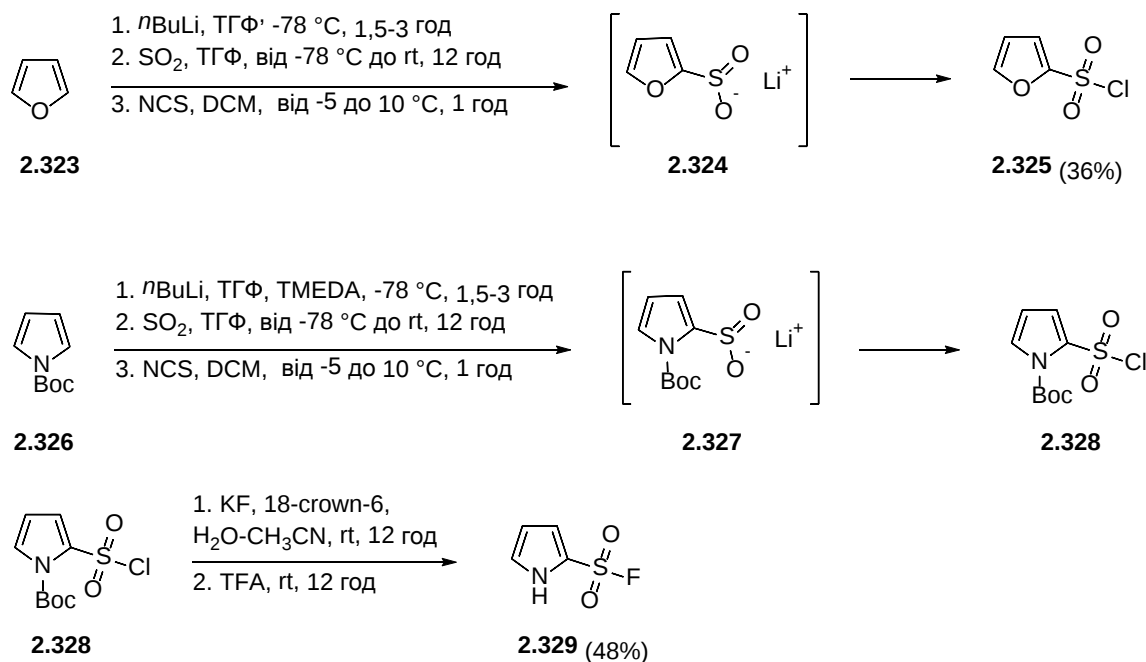
2.1.4 Отримання п'ятичленних гетероароматичних сульфонілхлоридів та флуоридів.

Для додаткового дослідження впливу природи гетероцикла на стабільність сульфонілгалогенідів серед п'ятичленних аналогів були отримані лише незаміщені сульфонілхлориди, і лише у випадку їх нестабільності відповідні флуориди.

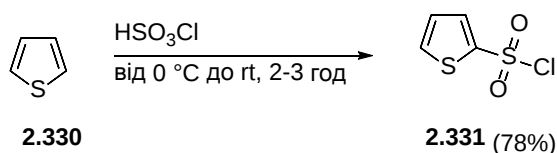
Спочатку були синтезовані сульфонілхлориди, що містять цикли з одним гетероатомом. Серед α -SO₂Cl похідних нестабільним виявився не

лише пірол-2-сульфонілхлорид, а і його N-Вос заміщений аналог **2.328**. З огляду на це був отриманий відповідний флуорид **2.329** з високим загальним виходом. Незаміщені фуран **2.325** та тіофен **2.331** були стабільними в індивідуальному вигляді, проте вихід першого значно знижувався під час виділення та очистки (схема 2.27).

А

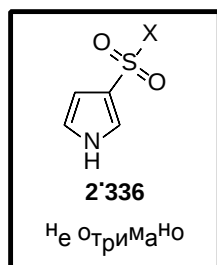
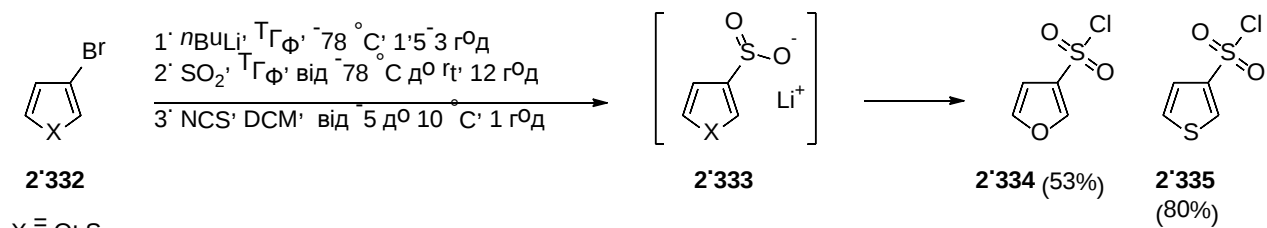


Б



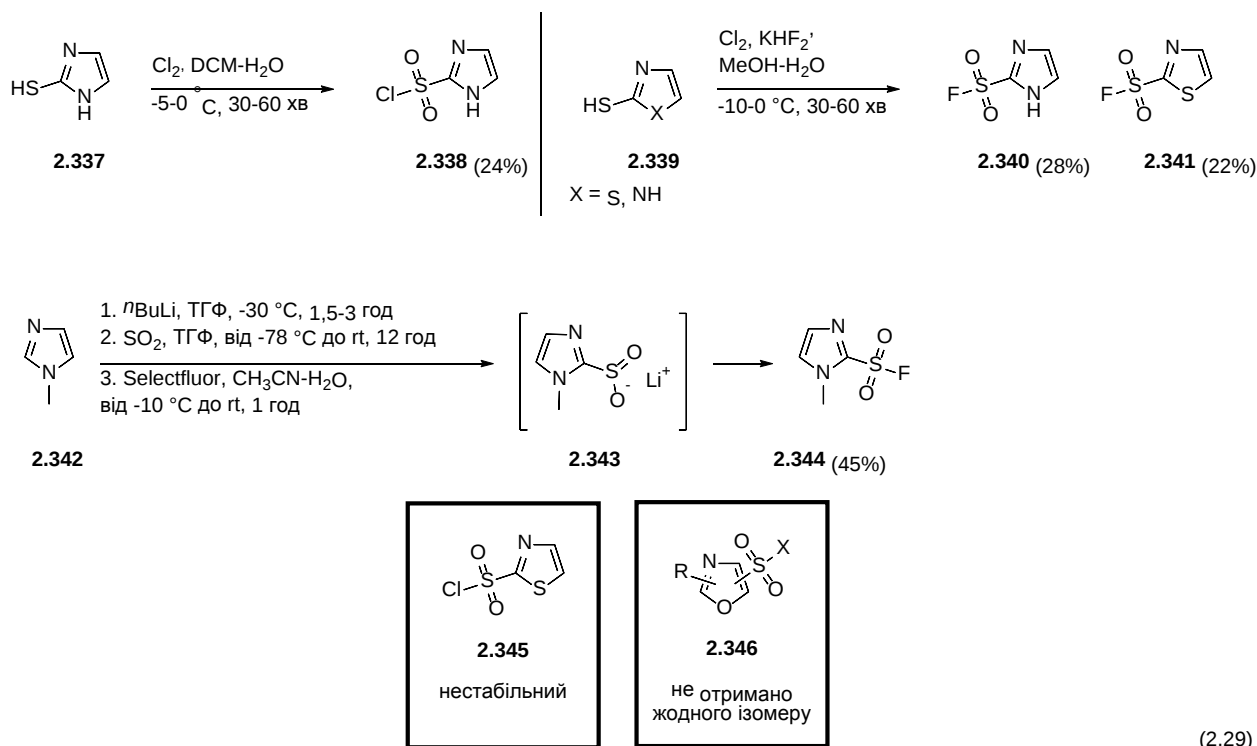
(2.27)

β-ізомерні сульфонілхлориди у випадку фурану та тіофену **2.334** та **2.335** отримували літіюванням відповідних бромідів **2.332**. У випадку фурану вихід також знижувався на етапі виділення та очистки. Пірол-3-сульфонілгалогеніди **2.336** виявилися синтетично недоступними (схема 2.28).

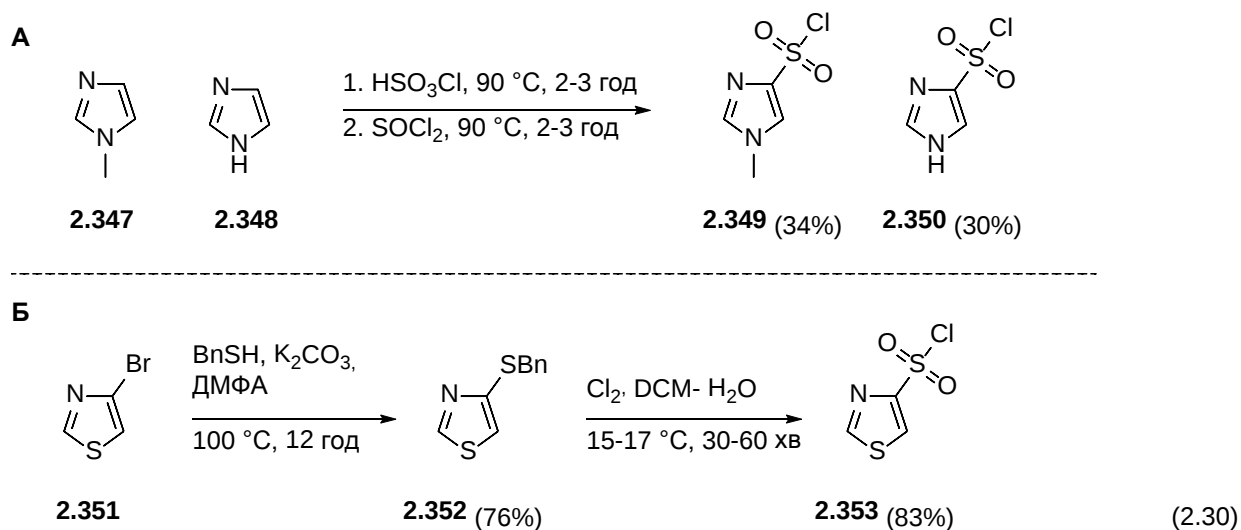


(2'28)

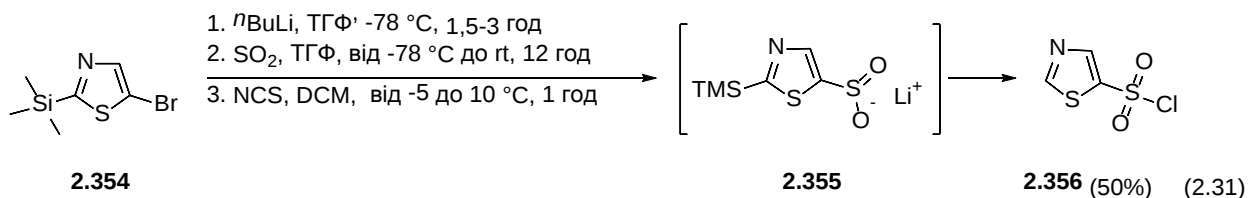
Для імідазолу та тіазолу були отримані всі ізомерні сульфонілхлориди або флуориди, тоді як у випадку оксазолу **2.346** не вдалося синтезувати жодного заміщеного чи незаміщеного аналога. Такий результат цілком узгоджується з літературними даними, адже даний хемотип практично недосліджений і описано всього декілька заміщених аналогів. Для імідазолу були синтезовані 2-сульфонілфхлорид **2.338** та 2-сульфонілфлуорид **2.340**. Отримані сполуки в індивідуальному вигляді можуть зберігатися більше 2 років, а низькі виходи зумовлені побічними процесами, які відбуваються за умов реакції. З тих самих причин сульфонілфлуорид **2.341** також утворювався з невисокими виходами, а відповідний хлорид **2.345** виявився дуже нестабільним (схема 2.29).



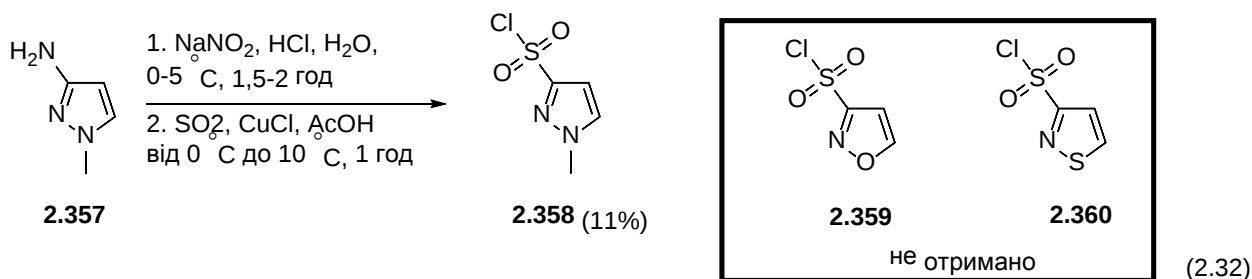
1-метил-1*H*-імідазол-4-сульфонілхлорид **2.349** та незаміщений аналог **2.350** були отримані шляхом сульфохлорування, проте виходи таких перетворень є низькими. Тіазол-4-сульфонілхлорид в свою чергу був отриманий з високим виходом окисним хлорування SBn похідної **2.352** (схема 2.30).



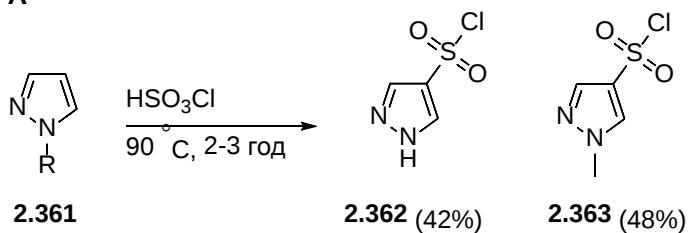
Тіазол-5-сульфонілхлорид **2.356** отримували літіюванням TMS-заміщеного броміду **2.354**, при цьому триметилсилільна група елімінувалася на стадії окиснення згенерованого сульфінату NCS (схема 2.31).



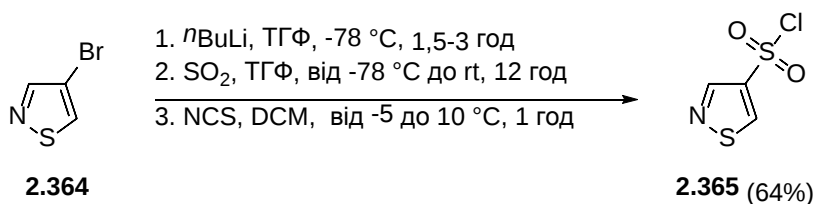
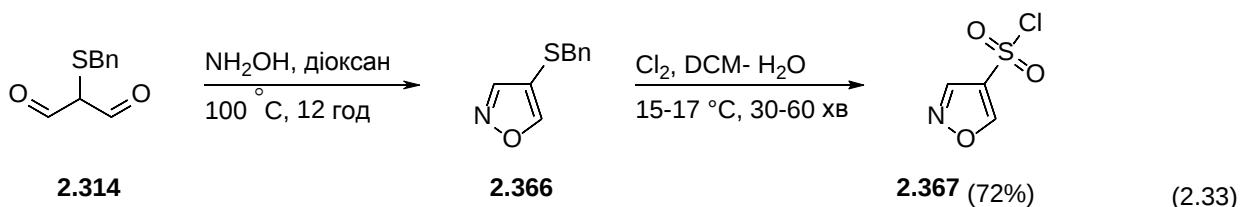
1-метил-1*H*-піразол-3-сульфонілхлорид **2.358** був синтезований модифікованою реакцією Зандмеєра, проте з дуже низьким виходом, що зумовлено значним осмоленням реакційної суміші. На відміну від подібного підходу до синтезу піридин-3-сульфонілхлоридів, в якому реакційна суміш, після додавання згенерованої діазонієвої солі до розчину SO₂ та CuCl в оцтовій кислоті, перемішувалася при кімнатній температурі довгий період часу, у випадку піразолу необхідно проводити виділення відразу після того, як температура підніметься до 10 °C, щоб спостерігати хоч якісь кількості продукту. Ізооксазол- та ізотіазол-2-сульфонілхлориди **2.359**, **2.360** виявилися синтетично недоступними з використанням оптимізованих нами методів (схема 2.32).



Незаміщений та алкільований піразоли **2.362** та **2.363** були отримані з задовільними виходами реакцією сульфохлорування, тоді як тіазол-4-сульфонілхлорид **2.365** був синтезований літіюванням з високим виходом, а масштабування процесу обмежується доступністю вихідної речовини **2.364**. Ізооксазол-4-сульфонілхлорид **2.367** отримували окисним хлоруванням сульфідного попереднику **2.366**, отриманого циклізацією диальдегіду **2.314** з гідроксиламіном (схема 2.33).

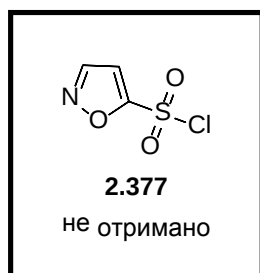
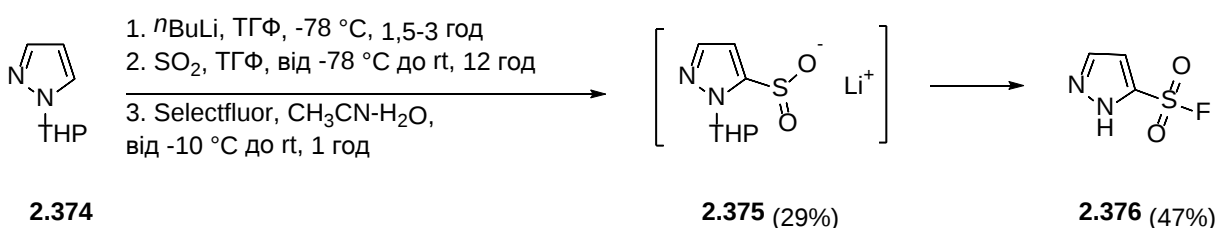
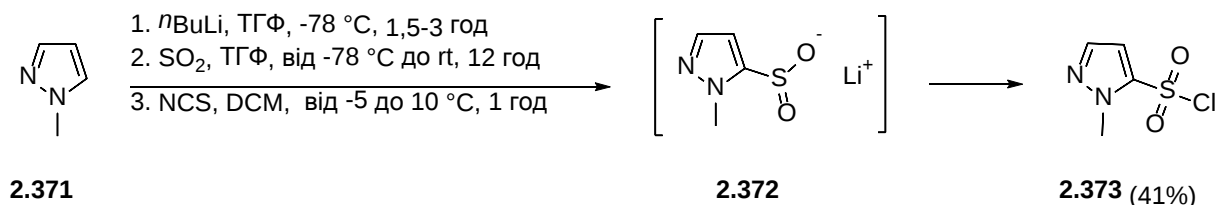
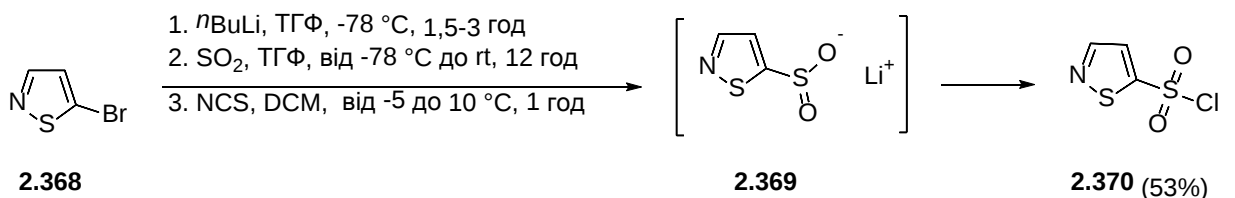
A

R = H, Me

Б**В**

Ізотіазол-5-сульфонілхлорид **2.370**, 1-метил-1*H*-піразол-5-сульфонілхлорид **2.373** та 1*H*-піразол-5-сульфонілілуорид **2.376** були отримані літіюванням бромідів та *орто*-металюванням з хорошими виходами (схема 2.34).

Таким чином було синтезовано сульфонілхлориди та відповідні флуориди, котрі містять у своїй структурі практично всі найпоширеніші класи гетероароматичних сполук, та показано, що більшість з них можна виділяти в індивідуальному вигляді та ефективно очищати.



(2.34)

2.2 Дослідження пролонгованої стабільності гетероароматичних сульфонілхлоридів та флуоридів

Щоб підтвердити наші припущення про те, що гетероароматичні сульфонілхлориди мають достатній потенціал, щоб стати широкоживаними комерційно доступними будівельними блоками, та виявити додаткові закономірності впливу природи гетероцикла та замісників на стійкість сульфонілгалогенідів було проведено додатковий моніторинг стабільності отриманих цільових сполук у часі.

Для досягнення поставленої мети було використано два дещо різні підходи. Перший з них полягав у моніторингу чистоти сполук, що зберігалися в індивідуальному вигляді, через визначені проміжки часу, використовуючи метод ЯМР спектроскопії. Проте більшість речовин були

стійкими протягом довгих проміжків часу, більше 2 років. З огляду на це до вужчої вибірки сполук був застосований інший підхід – моніторинг стабільності речовин в розчинах дейтерованого ТГФ, які зберігалися в ампулах для зйомки спектрів. Така методика дозволяла зменшити час стабільності сполук порівняно з індивідуальною формою і, відповідно, скоротити час необхідний для встановлення додаткових закономірностей.

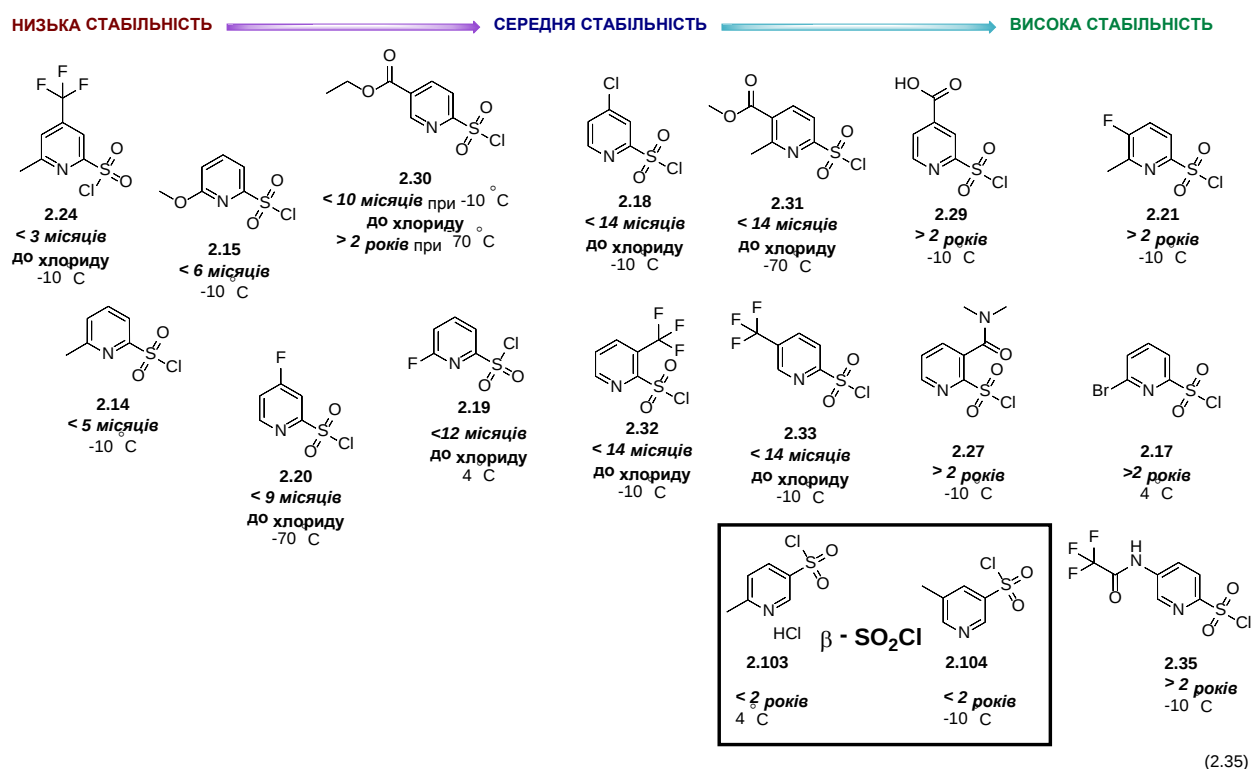
2.2.1 Дослідження пролонгованої стабільності гетероароматичних сульфонілхлоридів та флуоридів в індивідуальному вигляді.

При зберіганні в індивідуальному вигляді більшість отриманих сульфонілхлоридів та практично всі сульфонілфлуориди залишаються стабільними досить довго (> 2 років, загального часу спостереження). Єдиними дещо менш стабільними представниками є піридинсульфонілхлориди. Як вже зазначалося, серед останніх найменш стабільними є γ ізомери, яких було отримано всього п'ять стабільних представників (при цьому сполука **2.186** мала обмежену стабільність, а решта не розкладалися за 2 роки спостережень). α -ізомерні піридинсульфонілхлориди проявляють проміжну стабільність, а найбільш стабільними є β ізомери, які утворюють найпоширеніший клас SO_2Cl -заміщених гетероароматичних сполук.

Тому очікувано, що за час дослідження практично всі сполуки, для яких спостерігався розклад, були заміщеними піридин-2-сульфонілхлоридами. Найшвидше розкладалися речовини **2.14**, **2.15** та **2.24**, в яких нуклеофільність атома нітрогену піридинового циклу понижується лише незначними стеричними перешкодами, які створюють алкільні та алкоксильні замісники. Сульфонілхлориди, які містять електроноакцепторні замісники в гетероароматичному кільці володіють значно більшою стабільністю. Так, для прикладу, у випадку сполук **2.17** та **2.21** не спостерігалось жодних продуктів розкладу за весь час спостереження. Проте флуорпіридини **2.19** та **2.20** проявляли досить обмежену стабільність, розкладаючись значно швидше, ніж це можна було б очікувати. Розкладання

також спостерігалось у випадку піридин-2-сульфонілхлоридів, що містять сильні електроноакцепторні замісники в *орто*- або *пара*-положеннях відносно SO₂-групи, як у випадку сполук **2.30**, **2.32**, **2.33**. Варто зазначити, що час зберігання можна збільшити шляхом зміни умов. Так сульфонілхлорид **2.30** за температури зберігання -10 °C починав розкладатися менше, ніж за 10 місяців, тоді як за умов -70 °C протягом двох років не спостерігалось жодних змін в якісному складі.

Більшість сульфонілхлоридів, для яких спостерігалась обмежена стабільність в індивідуальному вигляді, розкладалися з утворенням відповідних хлоридів внаслідок екструзії SO₂. Це може свідчити про реалізацію механізму, який є спільним для цього хемотипу. Дещо інша ситуація спостерігалась для 6-метилпіридин-2-сульфонілхлориду **2.14** та 6-метоксипіридин-2-сульфонілхлориду **2.15**, які при розкладанні давали єдині продукти, проте відмінні від хлоридів, які не були ідентифіковані.



(2.35)

Окрім α-ізомерів обмежена стабільність спостерігалась для двох представників піридин-3-сульфонілхлоридів. Так піколін **2.104** розкладався менше ніж за 2 роки зберігання, проте переведення у відповідну гідрохлоридну форму дозволило значно підвищити стійкість. У випадку ж

піридину **2.103** навіть відповідний гідрохлорид є недостатньо стабільним, а несольова форма деградує протягом відносно короткого часу після виділення та очистки. Для речовин **2.103** та **2.104** також не були ідентифіковані продукти розкладу (схема 2.35).

2.2.2 Дослідження пролонгованої стабільності гетероароматичних сульфонілхлоридів та флуоридів в розчинах.

Для ефективного вивчення впливу природи гетероароматичного циклу та замісників на стабільність сульфонілгалогенідів та скорочення таким чином часу життя стабільніших представників, щоб не обмежуватись вибіркою з α -ізомерних піридинів, було проведено додаткове дослідження розчинів отриманих сполук. Останні готували в дейтерованому ТГФ, що дозволяло проводити моніторинг чистоти та концентрації речовин через певні проміжки часу методом ЯМР. ТГФ- d_8 був обраний серед спектру доступних дейтерованих розчинників з огляду на поєднання високої розчинної здатності (порівняно з широкоживаним CDCl_3), відносної інертності (порівняно з MeOD та D_2O , які можуть взаємодіяти з сульфонілгалогенідами) та низької гідрофільності (на відміну від $\text{DMSO}-d_6$, який важко повністю очистити від залишків води). Для кожної речовини готували два розчини, один з яких в проміжках між проведенням ЯМР досліджень зберігали при кімнатній температурі, а інший в холодильнику при 4 °C. Така стратегія була обрана, щоб додатково дослідити вплив температури на швидкість розкладання сульфонілгалогенідів. Зйомку, яка займала небагато часу (кілька хвилин проти інтервалів між аналізами тривалістю 1 місяць), проводили за нормальних умов роботи приладу.

Такий підхід допоміг отримати важливі результати та встановити додаткові закономірності. Так, як і у випадку індивідуальних сполук, піридин-2-сульфонілхлориди є найменш стабільними сполуками, тоді як піридин-3-сульфонілхлорид **2.100** може бути стійким у розчині до 6 місяців при кімнатній температурі та більше 13 місяців при зберіганні в холодильнику. Практично всі сульфонілфлуориди проявили високу

стабільність, не почавши розкладатися за умов експерименту, окрім діазин сульфонілфлуоридів, як у

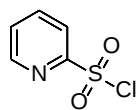
НИЗЬКА СТАБІЛЬНІСТЬ

↓

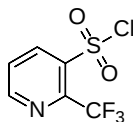
СЕРЕДНЯ СТАБІЛЬНІСТЬ

↓

ВИСОКА СТАБІЛЬНІСТЬ



2.13
розкладався
за 12 год

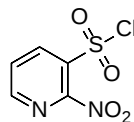


2.118

4 °C:

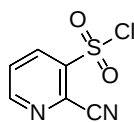
до 1.5% розкладався
за 1 місяць;
до 3% розкладався
за 2 місяці;
до 4.5% розкладався
за 3 місяці
rt:

до 1% розкладався
відразу;
до 7% за 1 місяць



2.140

до 20% розкладався
при 4 °C за 1 місяць;
до 80% розкладався
при rt за 1 місяць

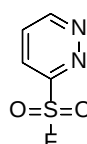


2.131

4 °C:

до 1% розкладався
за 1 місяць;
rt:

до 1.5% розкладався
відразу;
до 6% розкладався
за 1 місяць



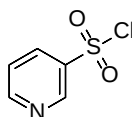
2.262

4 °C: стабільний
до 6 Місяців;

до 1% розкладався
за 7 Місяців;

до 5% розкладався
за 8 Місяців

rt: до 1% розкладався
за 1 Місяць;
до 2.5% за 2 Місяців;
до 16% за 6 Місяців



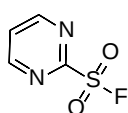
2.100

стабільний

при 4 °C

rt: стабільний

до 2 Місяців;
до 12% розкладався
за 6 Місяців;



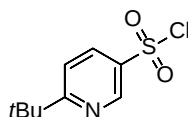
2.291

стабільний

при 4 °C

rt: стабільний

до 6 Місяців;
до 10% розкладався
за 7 Місяців;



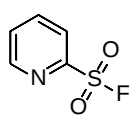
2.107

стабільний

при 4 °C

rt: стабільний

до 7 Місяців;
до 9% розкладався
за 8 Місяців;

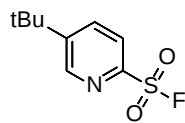


2.59

стабільний

4 °C rt

13 Місяців

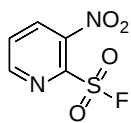


2.39

стабільний

4 °C rt

13 Місяців

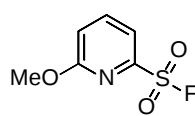


2.71

стабільний

4 °C rt

13 Місяців

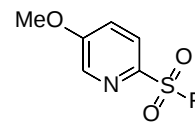


2.53

стабільний

4 °C rt

13 Місяців

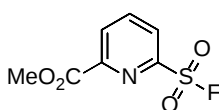


2.48

стабільний

4 °C rt

13 Місяців

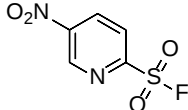


2.66

стабільний

4 °C rt

13 Місяців

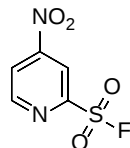


2.64

стабільний

4 °C rt

13 Місяців

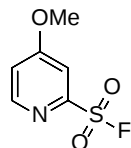


2.93

стабільний

4 °C rt

13 Місяців

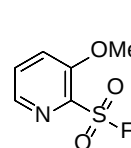


2.49

стабільний

4 °C rt

13 Місяців

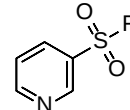


2.50

стабільний

4 °C rt

13 Місяців



2.155

стабільний

4 °C rt

13 Місяців

випадку **2.262** та **2.291**. Проте у випадку піримідину **2.291** розчин, котрий зберігався при 4 °С без змін протягом усього часу дослідження, тоді як для піридазин-3-сульфонілфлуориду **2.262** це дозволило незначно збільшити стійкість. Цікавим є той факт, що піридин-3-сульфонілхлориди **2.118**, **2.131** та **2.140**, які містять електроноакцепторну групу в положенні 2 циклу, є значно менш стабільними, ніж незаміщений піридин **2.100**. Водночас останній поступається за стійкістю *t*Bu-заміщеному аналогу **2.107**. Всі нестабільні речовини розкладалися з утворенням одного продукту, які поки що не були ідентифіковані (схема 2.36).

У випадку п'ятичленних гетероароматичних сульфонілгалогенідів спостерігалася дещо гірша стійкість – сульфонілхлориди проявляли стабільність від помірної до низької, тоді як флуориди від високої до помірної. Так навіть деякі сульфонілфлуориди, як **2.344** та **2.376**, починали розкладатися за час спостереження у випадку зберігання зразків при кімнатній температурі, проте залишалися незмінними при 4 °С. Серед хлоридів жоден не проявляв стабільності довше, ніж 9 місяців, проте охолоджені зразки зберігалися без побічних процесів значно довше. Серед речовин, що розкладалися, у випадку фуран та тіофен сульфонілхлоридів **2.325**, **2.331**, **2.334** та **2.335** спостерігалася утворення лише одного продукту. Для ізомерних імідазолів і піразолів, окрім сполук **2.340**, **2.344** та **2.376**, відбувалося зменшення концентрації та випадання нерозчинного залишку через різний час від початку дослідження. У свою чергу ізотіазол **2.370** та ізооксазол **2.367**, циклічні фрагменти яких є найменш стійкими серед використаних класів гетероароматичних сполук, розкладалися з деградацією ізотіазольного та ізооксазольного кільця відповідно та з частковим осмоленням. Продукти деградації у всіх випадках не були ідентифіковані.

Незважаючи на те, що більшість сульфонілфлуоридів були оцінені як значно більш стабільні порівняно з відповідними хлоридами, деякі з сульфонілхлоридів можуть бути стабільними в розчині при кімнатній температурі протягом тривалого часу. А враховуючи те, що

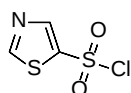
сульфонілхлоридна група є більш реакційноздатною, дослідник може обирати

необхідний хемотип залежно від поставленої задачі, оскільки, як було показано, багато гетероароматичних сульфонілхлоридів можуть бути використані як стабільні та доступні будівельні блоки (схема 2.37).

НИЗЬКА СТАБІЛЬНІСТЬ

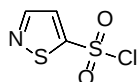
СЕРЕДНЯ СТАБІЛЬНІСТЬ

ВИСОКА СТАБІЛЬНІСТЬ



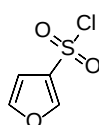
2.356

до 14% розкладалося
при 4 °C за 1 місяць;
до 90% розкладалося
при rt за 1 місяць



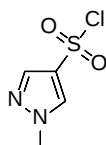
2.370

до 5% розкладалося
при 4 °C за 1 місяць;
до 9% розкладалося
при rt за 1 місяць



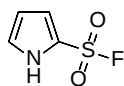
2.334

4 °C: стабільний
до 1 місяця;
до 6% розкладалося
за 2 місяці;
rt:
до 16% розкладалося
за 1 місяць



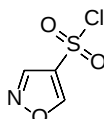
2.363

4 °C: стабільний
до 6 місяців;
до 5% розкладалося
за 7 місяців;
rt: стабільний
до 2 місяців;
до 15% розкладалося
за 6 місяців



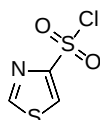
2.329

стабільний
4 °C rt
13 місяців



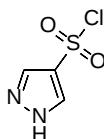
2.367

до 11% розкладалося
при 4 °C за 1 місяць;
до 25% розкладалося
при rt за 1 місяць



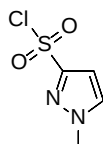
2.353

4 °C: стабільний
до 1 місяця;
до 8% розкладалося
за 2 місяці;
rt:
до 10% розкладалося
за 1 місяць



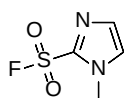
2.362

4 °C: стабільний
до 3 місяців;
до 7% розкладалося
за 4 місяці;
rt: стабільний
до 2 місяців;
до 9% розкладалося
за 3 місяці



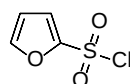
2.358

4 °C: стабільний
до 8 місяців;
до 5% розкладалося
за 9 місяців;
rt: стабільний
до 5 місяців;
до 15% розкладалося
за 6 місяців



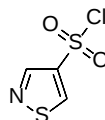
2.344

стабільний
4 °C, 13 місяців
< 6 місяців
rt



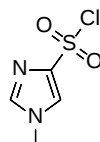
2.325

до 7% розкладалося
при 4 °C за 1 місяць;
до 9% розкладалося
при rt за 1 місяць



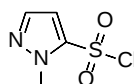
2.365

4 °C: стабільний
до 1 місяця;
до 1.5% розкладалося
за 2 місяці;
до 6% розкладалося
за 6 місяців;
до 29% розкладалося
за 8 місяців;
rt: до 68% розкладалося
за 1 місяць



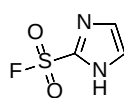
2.349

4 °C: стабільний
до 4 місяців;
до 7% розкладалося
за 5 місяців;
rt: стабільний
до 5 місяців;
до 2% розкладалося
за 6 місяців;
до 3% розкладалося
за 7 місяців



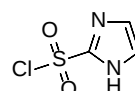
2.373

4 °C: стабільний
до 8 місяців;
до 6% розкладалося
за 9 місяців;
rt: стабільний
до 6 місяців;
до 11% розкладалося
за 7 місяців



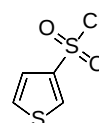
2.340

стабільний
4 °C rt
13 місяців



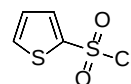
2.338

4 °C:
до 10% розкладалося
за 1 місяць;
до 12% розкладалося
за 3 місяці;
до 18% розкладалося
за 4 місяці;
до 30% розкладалося
за 6 місяців;
rt:
до 13% розкладалося
за 1 місяць



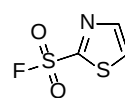
2.335

4 °C: стабільний
до 2 місяців;
до 5% розкладалося
за 6 місяців;
rt: до 1% розкладалося
за 2 місяці;
до 18% розкладалося
за 6 місяців



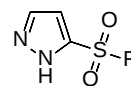
2.331

4 °C: стабільний
до 2 місяців;
до 7% розкладалося
за 6 місяців;
rt: стабільний
до 5 місяців;
до 2% розкладалося
за 2 місяці;
до 10% розкладалося
за 6 місяців



2.341

стабільний
4 °C rt
13 місяців



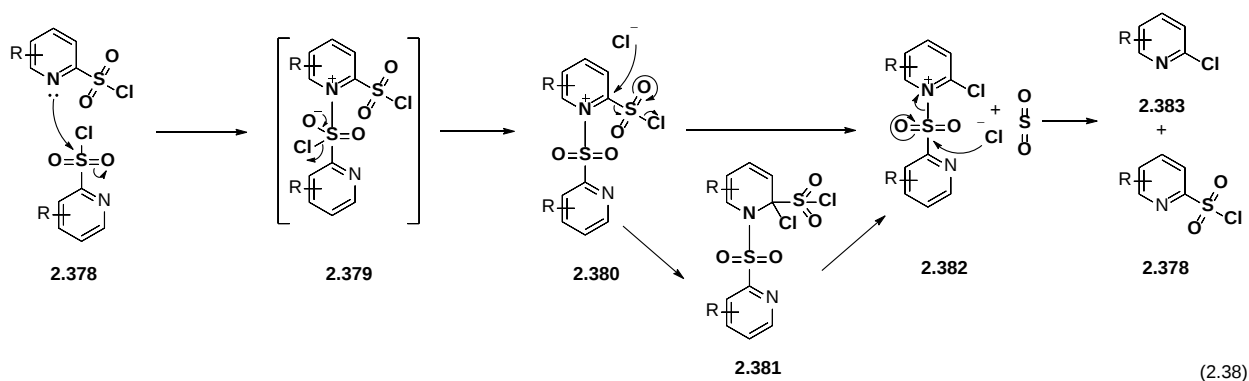
2.376

стабільний
4 °C, 13 місяців
< 8 місяців
rt

2.2.3 Запропонований механізм розкладу піридин-2-сульфонілхлоридів.

Для розкладу піридин-2-сульфонілхлоридів, які виявилися найменш стійкими при зберіганні в індивідуальному вигляді та для більшості яких продукти розкладу були ідентифіковані як хлориди, було запропоновано ймовірний механізм такої деградації.

Ключовою, як ми вважаємо, є нуклеофільність піридинового атома нітрогену. Так процес розпочинається з атаки останнього на електрофільний атом сульфуру сульфонілхлоридної компоненти. З перехідного стану **2.379**, в якому, ймовірно, сульфур є п'ятикоординаним, відбувається відхід хлорид-аніону як нуклеофуга. Останній може атакувати сильно активоване електрофільне положення піридинового кільця в аддукті **2.380**. Потім утворення продукту нуклеофільного заміщення **2.382** може відбуватися як одностадійний процес, так і через проміжне утворення незарядженої молекули **2.381**. Аддукт **2.382**, при взаємодії з новозгенерованим хлорид-аніоном, розкладається до вихідного сульфонілхлориду **2.378** та продукту деградації – хлориду **2.383** (схема 2.38).



Запропонований механізм узгоджується з багатьма експериментальними фактами та пояснює більшість зі спостережуваних закономірностей. Так підтвердженням реалізації міжмолекулярної взаємодії може слугувати зменшення часу життя деяких сульфонілхлоридів в розчинах порівняно з індивідуальною формою. Окрім того, як зазначалося, замісники, які тим чи іншим шляхом зменшують нуклеофільність піридинового атома нітрогену, підвищують стабільність, що свідчить про його ключову роль в даному механізмі. В свою чергу групи з сильними електроноакцепторними

властивостями, які знаходяться в *орто*- або *пара*-положенні до SO_2Cl компоненти, пришвидшують розклад, що підтверджує міжмолекулярну природу вивільнення SO_2 . Водночас найбільша стійкість β -ізомерів та найменша для γ ізомерів у випадку піридинсульфонілхлоридів може свідчити про реалізацію схожого механізму у всіх випадках, коли нестабільність корелює з активованістю відповідного положення до нуклеофільної атаки.

Таким чином, наведений механізм був запропонований, ґрунтуючись на виявлених фактах та отриманих закономірностях, проте потребує додаткового вивчення та уточнення.

ВИСНОВКИ

- 1) Було оптимізовано описані раніше методи отримання гетероароматичних сульфонілхлоридів та флуоридів, включаючи: металювання, окисне хлорування, діазотування та хлорування. Розроблені підходи дозволяють отримувати цільові сполуки в мультиграмових кількостях з високими виходами
- 2) Було показано принципову стійкість даних сполук, факт нестабільності яких в літературі вважається беззаперечним. Це доводить перспективність використання гетероароматичних сульфонілхлоридів як комерційно доступних будівельних блоків.
- 3) Виявлено межі стабільності синтезованих сульфонілгалогенів, показано неможливість отримання частини представників цього класу сполук, проведено порівняння стійкості відповідних хлоридів та флуоридів.
- 4) Досліджено вплив природи гетероароматичного циклу та замісників на стабільність сульфонілгалогенідів у бібліотеці з більш ніж 250 отриманих цільових сполук. Встановлено закономірності та ідентифіковано продукти розпаду для піридин-2-сульфонілхлоридів — найбільш нестабільних серед синтезованих речовин.
- 5) Додатково проведено аналіз стійкості незаміщених гетероциклічних сульфонілгалогенідів в розчині та виявлено додаткові тенденції.
- 6) Запропоновано механізм розкладу для піридин-2-сульфонілхлоридів до відповідних хлоридів, який узгоджується з усіма експериментальними фактами та пояснює спостережувані закономірності.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Scott KA, Njardarson JT. Analysis of US FDA-Approved Drugs Containing Sulfur Atoms. *Topics in Current Chemistry*. **2018**;376(1).
2. Mengelers MJB, Hougee PE, Janssen LHM, Van Miert ASJPAM. Structure-activity relationships between antibacterial activities and physicochemical properties of sulfonamides. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. **1997**;20(4):276–283.
3. Haruki H, Pedersen MG, Gorska KI, Pojer F, Johnsson K. Tetrahydrobiopterin Biosynthesis as an Off-Target of Sulfa Drugs. *Science*. **2013**;340(6135):987–991.
4. Natarajan A, Guo Y, Harbinski F, et al. Novel Arylsulfoanilide–Oxindole Hybrid as an Anticancer Agent That Inhibits Translation Initiation. *Journal of Medicinal Chemistry*. **2004**;47(21):4979–4982.
5. Chatterjie N, Stables JP, Wang H, Alexander GJ. Anti-Narcoleptic Agent Modafinil and Its Sulfone: A Novel Facile Synthesis and Potential Anti-Epileptic Activity. *Neurochemical Research*. **2004**;29(8):1481–1486.
6. Richards WHG. The Combined Action of Pyrimidines and Sulfonamides or Sulfones in the Chemotherapy of Malaria and Other Protozoal Infections. *Advances in Pharmacology*. **1971**;121–147.
7. Hett EC, Xu H, Geoghegan KF, et al. Rational Targeting of Active-Site Tyrosine Residues Using Sulfonyl Fluoride Probes. *ACS Chemical Biology*. **2015**;10(4):1094–1098.
8. Brouwer AJ, Herrero Álvarez N, Ciaffoni A, van de Langemheen H, Liskamp RMJ. Proteasome inhibition by new dual warhead containing peptido vinyl sulfonyl fluorides. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **2016**;24(16):3429–3435.

9. Bhutani P, Joshi G, Raja N, et al. U.S. FDA Approved Drugs from 2015–June 2020: A Perspective. *Journal of Medicinal Chemistry*. **2021**;64(5):2339–2381.
10. Corey EJ, Posner GH, Atkinson RF, et al. Formation of olefins via pyrolysis of sulfonate esters. *The Journal of Organic Chemistry*. **1989**;54(2):389–393.
11. Panchaud P, Renaud P. 3-Pyridinesulfonyl Azide: A Useful Reagent for Radical Azidation. *Advanced Synthesis & Catalysis*. **2004**;346(8):925–928.
12. Maślankiewicz A, Marciniak K, Pawłowski M, Zajdel P. From Haloquinolines and Halopyridines to Quinoline- and Pyridinesulfonyl Chlorides and Sulfonamides. *HETEROCYCLES*. **2007**;71(9):1975.
13. Nishida H, Fujimori I, Arikawa Y, et al. Exploration of pyrrole derivatives to find an effective potassium-competitive acid blocker with moderately long-lasting suppression of gastric acid secretion. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **2017**;25(13):3447–3460.
14. Marciniak K, Maślankiewicz A, Maślankiewicz MJ. Synthesis of 6- and 8-Halogenosubstituted 3-Quinoline-Sulfonic Acid Derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. **2014**;52(4):1019–1025.
15. Emura T, Yoshino H, Tachibana K, et al. Efficient and Scalable Synthesis of Pyridine Sulfonamides. *Synlett*. **2011**;2011(08):1117–1120.
16. Pandya R, Murashima T, Tedeschi L, Barrett AGM. Facile One-Pot Synthesis of Aromatic and Heteroaromatic Sulfonamides. *The Journal of Organic Chemistry*. **2003**;68(21):8274–8276.
17. Hogan PJ, Cox BG. Aqueous Process Chemistry: The Preparation of Aryl Sulfonyl Chlorides. *Organic Process Research & Development*. **2009**;13(5):875–879.
18. Deeb A, El-Eraky W, El-Awdan S, Mahgoub S. Pyridazine and its related compounds. Part 34. Hypoglycemic and hypolipidemic activity of some novel condensed pyridazine sulfonamides. *Medicinal Chemistry Research*. **2013**;23(1):34–41.

19. Bahrami K, Khodaei M, Soheilzad M. A Novel, Practical Synthesis of Sulfonyl Chlorides from Thiol and Disulfide Derivatives. *Synlett*. **2009**;2009(17):2773–2776.
20. Roblin RO, Clapp JW. The Preparation of Heterocyclic Sulfonamides 1. *Journal of the American Chemical Society*. **1950**;72(11):4890–4892.
21. Kowalska A, Latocha M, Pluta K. Synthesis and anticancer activity of thiosubstituted purines. *Medicinal Chemistry Research*. **2015**;24(7):3107–3116.
22. Best WM, Fam M-AM, Gregory MJ, et al. Preparation of 4,6-Disubstituted 5-Pyrimidinesulfonamides. *Synthesis*. **1998**;1998(01):36–38.
23. Prime ME, Andersen OA, Barker JJ, et al. Discovery and Structure–Activity Relationship of Potent and Selective Covalent Inhibitors of Transglutaminase 2 for Huntington’s Disease. *Journal of Medicinal Chemistry*. **2012**;55(3):1021–1046.
24. Chan C, Borthwick AD, Brown D, et al. Factor Xa Inhibitors: S1 Binding Interactions of a Series of N-{(3S)-1-[(1S)-1-Methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl}sulfonamides. *Journal of Medicinal Chemistry*. **2007**;50(7):1546–1557.
25. Dantanarayana AP, Dupre B, May JA, Lynch VM. A convenient synthesis of the novel 5H-thieno[2,3-e]-4,1,2-oxathiazepine ring system via an alkoxy-carbenium ion intermediate. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. **1999**;36(1):65–73.
26. Mader MM, Shih C, Considine E, et al. Acyl sulfonamide anti-proliferatives. Part 2: Activity of heterocyclic sulfonamide derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **2005**;15(3):617–620.
27. Hys VYu, Shevchuk OI, Vashchenko BV, Karpenko OV, Gorlova AO, Grygorenko OO. Functionalization of 2-Trifluoromethyl-1H-pyrrole: A Convenient Entry into Advanced Fluorinated Building Blocks Including all Isomeric 2-(Trifluoromethyl)prolines. *European Journal of Organic Chemistry*. **2020**;2020(25):3896–3905.

28. Naganawa A, Matsui T, Saito T, et al. Discovery of heteroaryl sulfonamides as new EP1 receptor selective antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **2006**;14(19):6628–6639.
29. Chen H-H, Gross S, Liao J, et al. 2 H -Thieno[3,2- e]- and [2,3- e]-1,2-thiazine-6-sulfonamide 1,1-dioxides as ocular hypotensive agents: synthesis, carbonic anhydrase inhibition and evaluation in the rabbit. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **2000**;8(5):957–975.
30. Tairov MA, Levchenko V, Stadniy IA, et al. Practical Synthetic Method for Functionalized 1-Methyl-3/5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazoles. *Organic Process Research & Development*. **2020**;24(11):2619–2632.
31. Chao J, Taveras AG, Aki CJ. Synthesis of functionalized hydroxy-thiophene motifs as amido- and sulfonamido-phenol bioisosteres. *Tetrahedron Letters*. **2009**;50(35):5005–5008.
32. Salla M, Butler MS, Massey NL, Reid JC, Cooper MA, Robertson AAB. Synthesis of deuterium-labelled analogues of NLRP3 inflammasome inhibitor MCC950. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **2018**;28(4):793–795.
33. Lan T, Wang L, Rao Y. Regioselective Annulation of Aryl Sulfonamides with Allenes through Cobalt-Promoted C–H Functionalization. *Organic Letters*. **2017**;19(5):972–975.
34. Janosik T, Shirani H, Wahlström N, Malky I, Stensland B, Bergman J. Efficient sulfonation of 1-phenylsulfonyl-1H-pyrroles and 1-phenylsulfonyl-1H-indoles using chlorosulfonic acid in acetonitrile. *Tetrahedron*. **2006**;62(8):1699–1707.
35. Hunt CA, Mallorga PJ, Michelson SR, et al. 3-Substituted thieno[2,3-b][1,4]thiazine-6-sulfonamides. A novel class of topically active carbonic anhydrase inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*. **1994**;37(2):240–247.
36. Lazer ES, Miao CK, Cywin CL, et al. Effect of Structural Modification of

Enol–Carboxamide-Type Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs on COX-2/COX-1 Selectivity. *Journal of Medicinal Chemistry*. **1997**;40(6):980–989.

37. Carta F, Birkmann A, Pfaff T, et al. Lead Development of Thiazolysulfonamides with Carbonic Anhydrase Inhibitory Action. *Journal of Medicinal Chemistry*. **2017**;60(7):3154–3164.

38. P S sankar, K N babu, Rekha T, Padmaja A, Padmavathi V. Molecular properties prediction, synthesis, and antimicrobial activity of bis(azolyl)sulfonamidoacetamides. *Archiv der Pharmazie*. **2021**.

39. Cremlyn RJ, Swinbourne FJ, Yung K-M. Some heterocyclic sulfonyl chlorides and derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. **1981**;18(5):997–1006.

40. Shafiee A, Rastkary N, Foroumadi A. Syntheses of 2-(2-arylethyl)imidazoles. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. **1998**;35(3):607–610.

41. Pain DL, Parnell EW. 1338. Isothiazoles. Part X. Some sulphonic acid derivatives. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*. **1965**;7283.

42. Conrow RE, Dean WD, Zinke PW, et al. Enantioselective Synthesis of Brinzolamide (AL-4862), a New Topical Carbonic Anhydrase Inhibitor. The “DCAT Route” to Thiophenesulfonamides. *Organic Process Research & Development*. **1999**;3(2):114–120.

43. Demydchuk BA, Kondratyuk KM, Korniyenko AN, et al. A Facile Synthesis of 1,3-Thiazole-4-sulfonyl Chlorides. *Synthetic Communications*. **2012**;42(19):2866–2875.

44. Trujillo J, Arnold E, Kortum S, Robinson R. Facile Synthesis of 2,4-Disubstituted Thiooxazoles and 2,4-Disubstituted Oxazole Sulfonyl Chlorides via Acyl Isothiocyanates and TMS-Diazomethane. *Synlett*. **2015**;26(12):1764–1768.

45. Tucker JW, Chenard L, Young JM. Selective Access to Heterocyclic Sulfonamides and Sulfonyl Fluorides via a Parallel Medicinal Chemistry Enabled Method. *ACS Combinatorial Science*. **2015**;17(11):653–657.

46. Diltz S, Aguirre G, Ortega F, Walsh PJ. Synthesis of chiral heteroaromatic

tetradentate sulfonamide based ligands. *Tetrahedron: Asymmetry*. **1997**;8(21):3559–3562.

47. Rossy PA, Hoffmann W, Mueller N. Aromatization of dihydrothiophenes. Thiophenesaccharin: a sweet surprise. *The Journal of Organic Chemistry*. **1980**;45(4):617–620.

48. Adembri G, Nesi R. Oxidation products of 5-isoxazolethiols and 5-ethylthioisoxazoles: Sulfoxides, sulfones, sulfonic acids, and derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. **1972**;9(3):695–697.

49. Subasinghe NL, Travins JM, Ali F, et al. A novel series of arylsulfonylthiophene-2-carboxamide inhibitors of the complement component C1s. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **2006**;16(8):2200–2204.

50. Diaz JA, Vega S. Synthesis of 1H- and 2H-pyrazolo[3,4-c][2,1]benzothiazepines. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. **1994**;31(1):93–96.

51. Nielsen MK, Ugaz CR, Li W, Doyle AG. PyFluor: A Low-Cost, Stable, and Selective Deoxyfluorination Reagent. *Journal of the American Chemical Society*. **2015**;137(30):9571–9574.

52. Cat AD, Poucke RV, Verbrugghe M. Sulfonyl Fluorides as Intermediates in Organic Synthesis. II. Synthesis and Alkaline Hydrolysis of 2-(Acylacetyl)aminothiazoles Containing Fluorosulfonyl Substituents. *The Journal of Organic Chemistry*. **1965**;30(5):1498–1502.

53. Brown DJ, Hoskins JA. Simple pyrimidines. Part XIV. The formation and reactions of some derivatives of simple pyrimidinesulphonic acids. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. **1972**;522.

54. Cherepakha AY, Stepannikova KO, Vashchenko BV, Gorichko MV, Tolmachev AA, Grygorenko OO. Hetaryl Bromides Bearing the SO₂F Group - Versatile Substrates for Palladium-Catalyzed C-C Coupling Reactions. *European Journal of Organic Chemistry*. **2018**;2018(47):6682–6692.

55. Wright, S. W., & Hallstrom, K. N. A Convenient Preparation of

Heteroaryl Sulfonamides and Sulfonyl Fluorides from Heteroaryl Thiols. *The Journal of Organic Chemistry*. **2006**; 1080-4.

56. Zálešák F, Kováč O, Lachetová E, Št'astná N, Pospíšil J. Unified Approach to Benzo[d]thiazol-2-yl-Sulfonamides. *The Journal of Organic Chemistry*. **2021**;86(17):11291–11309.

57. Smedley CJ, Li G, Barrow AS, et al. Diversity Oriented Clicking (DOC): Divergent Synthesis of SuFExable Pharmacophores from 2-Substituted-Alkynyl-1-Sulfonyl Fluoride (SASF) Hubs. *Angewandte Chemie International Edition*. **2020**;59(30):12460–12469.

58. Bertrand MP. RECENT PROGRESS IN THE USE OF SULFONYL RADICALS IN ORGANIC SYNTHESIS. A REVIEW. *Organic Preparations and Procedures International*. **1994**;26(3):257–290.

59. Chatgililoglu C, Lunazzi L, Ingold KU. Kinetic studies on the formation and decay of some sulfonium radicals. *The Journal of Organic Chemistry*. **1983**;48(20):3588–3589.

60. Kice JL, Lunney EA. Catalysis of the hydrolysis of aryl sulfonyl fluorides by acetate ion and triethylamine. *The Journal of Organic Chemistry*. **1975**;40(14):2125–2127.

61. King MD, Sue RE, White RH, Young DJ. The thermal desulfination of allylic sulfonyl halides. *Tetrahedron Letters*. **1997**;38(25):4493–4496.

62. Wei W, Liu C, Yang D, Wen J, You J, Wang H. Metal-Free Direct Construction of Sulfonamides via Iodine-Mediated Coupling Reaction of Sodium Sulfinates and Amines at Room Temperature. *Advanced Synthesis & Catalysis*. **2015**;357(5):987–992.

63. Bogolubsky AV, Moroz YS, Mykhailiuk PK, et al. Sulfonyl Fluorides as Alternative to Sulfonyl Chlorides in Parallel Synthesis of Aliphatic Sulfonamides. *ACS Combinatorial Science*. **2014**;16(4):192–197.

64. Tolmachova KA, Moroz YS, Konovets A, et al.

(Chlorosulfonyl)benzenesulfonyl Fluorides—Versatile Building Blocks for Combinatorial Chemistry: Design, Synthesis and Evaluation of a Covalent Inhibitor Library. *ACS Combinatorial Science*. **2018**;20(11):672–680.

65.Dong J, Krasnova L, Finn MG, Sharpless KB. Sulfur(VI) Fluoride Exchange (SuFEx): Another Good Reaction for Click Chemistry. *Angewandte Chemie International Edition*. **2014**;53(36):9430–9448.

66.Ciuffarin E, Senatore L, Isola M. Nucleophilic substitution at four-coordinate sulphur. Mobility of the leaving group. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*. **1972**;(4):468.

67.Swain CG, Scott CB. Rates of Solvolysis of Some Alkyl Fluorides and Chlorides¹. *Journal of the American Chemical Society*. **1953**;75(1):246–248.

68.Jenkins F, Hambly A. Solvolysis of Sulphonyl Halides. I. The Hydrolysis of Aromatic Sulphonyl Chlorides in Aqueous Dioxan and Aqueous Acetone. *Australian Journal of Chemistry*. **1961**;14(2):190.

69. Jenkins F, Hambly A. Solvolysis of Sulphonyl Halides. II. The Alcoholysis of Aromatic Sulphonyl Chlorides in Ethanol-Acetone and Methanol-Acetone. *Australian Journal of Chemistry*. **1961**;14(2):205.

70.Forbes RM, Maskill H. Sulphonyl transfer reactions: solvolysis of arenesulphonyl chlorides in aqueous trifluoroethanol. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*. **1991**;(13):854.

71.Rogne O. Kinetics of the neutral and alkaline hydrolysis of aromatic sulphonyl chlorides in water. *Journal of the Chemical Society B: Physical Organic*. **1968**;1294.

72.Tonnet M, Hambly A. Solvolysis of sulphonyl halides. VII. Hydrolysis of some aromatic sulphonyl chlorides in aqueous dioxan. *Australian Journal of Chemistry*. **1971**;24(4):703.

73.D'Souza MJ, Kevill DN. Mechanistic studies of the solvolysis of alkanesulfonyl and arenesulfonyl halides. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. **2022**;18:120–132.

74.Aberlin ME, Bunton CA. Spontaneous hydrolysis of sulfonyl fluorides.
The

Journal of Organic Chemistry. **1970**;35(6):1825–1828.

75.Koo IS, Bentley TW, Kang DH, Lee I. Limitations of the transition state variation model. Part 2. Dual reaction channels for solvolyses of 2,4,6-trimethylbenzenesulphonyl chloride. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*. **1991**;(2):175.

76.Bentley T. Calculated Third Order Rate Constants for Interpreting the Mechanisms of Hydrolyses of Chloroformates, Carboxylic Acid Halides, Sulfonyl Chlorides and Phosphorochloridates. *International Journal of Molecular Sciences*. **2015**;16(12):10601–10623.

77.Mikołajczyk M. NUCLEOPHILIC SUBSTITUTION AT SULFINYL
AND
SULFONYL CENTRES: STEREOCHEMICAL AND KINETIC STUDIES.
Phosphorous and Sulfur and the Related Elements. **1986**;27(1–2):31–42.