

Київський національний університет імені Тараса Шевченка

ВУЗ або наукова установа, де виконана робота

Міністерство освіти і науки України

Орган, до сфери управління якого належить установа

Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Назва установи, де проводився захист дисертації

Міністерство освіти і науки України

Орган, до сфери управління якого належить установа

Кваліфікаційна наукова

праця на правах рукопису

ЖЕРШ СЕРГІЙ АНАТОЛІЙОВИЧ

УДК 577.112.34

ДИСЕРТАЦІЯ

**ПОХІДНІ КОНФОРМАЦІЙНО ОБМЕЖЕНИХ
АМІНОСУЛЬФОНОВИХ КИСЛОТ**

02.00.03 – органічна хімія

Подається на здобуття наукового ступеня *кандидата* хімічних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Жерш С. А.

Науковий керівник *Толмачов А. О., д.х.н., професор*

Київ – 2018

АНОТАЦІЯ

Жерш С. А. Похідні конформаційно обмежених аміноссульфоновоїх кислот. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 «Органічна хімія». – Київський національний університет імені Тараса Шевченка МОН України, Київський національний університет імені Тараса Шевченка МОН України, Київ, 2018.

Дисертацію присвячено синтезу похідних конформаційно обмежених аміноссульфоновоїх кислот та дослідженню конформаційної поведінки модельних пептидів, що містять залишки циклічних аміноссульфоновоїх кислот.

Розроблено підхід до синтезу конформаційно обмежених насичених гетероциклічних сульфохлоридів. Синтезовано міні-бібліотеку з дев'яти насичених гетероциклічних сульфохлоридів, які є похідними азетидину, піролідину та піперидину. Сульфохлориди одержані з загальними виходами 19–88% у мультиграмових кількостях, виходячи з відповідних Cbz-захищених аміноспиртів.

Розроблено зручний спосіб одержання 1-(піролідин-2-іл)-1*H*-азолів, 1-(піперидин-2-іл)-1*H*-азолів та 1-(піперидин-3-іл)-1*H*-1,2,4-триазолів шляхом алкілювання азолів (а саме піразолів, імідазолів та триазолів) дією *N*-Cbz-пролінол мезилатом або його аналогами та подальшим зняттям захисту. Двостадійна реакційна послідовність дозволила отримати бажані сполуки з виходами 16–65%. Практична цінність методу була продемонстрована одержанням мультиграмових кількостей міні-бібліотеки будівельних блоків з 15 представників. Ці будівельні блоки ідеально відповідають визначенню низькомолекулярних гідрофільних тривимірних темплатів, що створюють значні перспективи для лідер-орієнтованого синтезу складних бібліотек сполук.

Досліджено конформаційну поведінку модельних пептидів, що містять фрагмент 2-піролідинметансульфонової кислоти (2PyMS) як в кристалічному

стані за допомогою рентгеноструктурного дослідження, так і в розчині з використанням ІЧ- та ЯМР спектроскопії. Встановлено, що в кристалічному стані дипептид PhC(O)-2PyMS-Phe-NHiPr набуває конформації β -вигину, яка не стабілізована внутрішньомолекулярним водневим зв'язком і може бути класифікована як β -вигин IV типу. У кристалічному стані для трипептиду PhC(O)-Ala-2PyMS-Phe-NHiPr характерний α -вигин з рідкісною *cis*-конформацією амідного зв'язку, утвореного атомом Нітрогену піролідинового залишку 2PyMS, для якого немає жодного близького аналога серед вигинів, описаних до сьогодні. Дослідження у розчинах з використанням вимірювань доступності NH протонів для розчинника шляхом реєстрації спектрів ^1H ЯМР у сумішах з різним співвідношенням $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$, NOESY-експериментів, аналізу констант $^3J_{\text{NH}-\alpha\text{CH}}$ у спектрах ^1H ЯМР та концентраційної залежності смуг коливань N-H зв'язків в ІЧ-спектрах показало, що конформації, які спостерігаються у кристалічному стані не повною мірою зберігаються у розчинах. Незважаючи на те, що тенденція до скручення конформації була лише частково збережена в розчині, 2-PyMS можна розглядати як перспективну структурну одиницю для дизайну фолдамерів і пептидоміметиків з незвичайними конформаційними властивостями.

Було досліджено конформаційну поведінку чотирьох модельних пептидів PhC(O)-3AzeS-Phe-NHiPr, PhC(O)-4PiMS-Phe-NHiPr, PhC(O)-Ala-3AzeS-Phe-NHiPr та PhC(O)-Ala-4PiMS-Phe-NHiPr, що містять залишки 3-азетидинсульфонової (3AzeS) та 4-піперидинметансульфонової (4PiMS) кислот, як в кристалічному стані за допомогою рентгеноструктурного дослідження, так і у розчині, використовуючи ІЧ- та ЯМР спектроскопію. Встановлено, що в кристалічному стані обидва модельні ди- та трипептиди набувають розгорнутих конформацій та демонструють значну конформаційну гнучкість. Найбільш імовірно, що у розчині існує гнучкий ансамбль конформацій, що включає розгорнуті структури та більш компактні конформації без стійких водневих зв'язків. Однією з найбільш цікавих особливостей пептидів є аксіальна хіральність, яка спостерігається за рахунок повільного обертання навколо

амідного зв'язку, утвореного ендоциклічними атомами Нітрогену нехіральних залишків 3AzeS та 4PiMS. Для однієї з похідних було показано, що конфігурація хіральної осі впливає на конформацію сусіднього амінокислотного залишку.

Ключові слова: сульфохлориди; сульфаміди; сульфопептиди; насичені нітрогеновмісні гетероцикли; молекулярна жорсткість; конформаційне обмеження; конформаційна поведінка; лідер-орієнтований синтез.

SUMMARY

Zherzh S. A. Derivatives of conformationally restricted amino sulfonic acids. – Qualifying scientific work in form of manuscript.

Thesis for the scientific degree of Candidate of Chemical Science in speciality 02.00.03 “Organic chemistry”. – Taras Shevchenko National University of Kyiv MES of Ukraine, Taras Shevchenko National University of Kyiv MES of Ukraine, Kyiv, 2018.

The thesis is devoted to the synthesis of derivatives of conformationally restricted amino sulfonic acids and investigation of conformational behaviour of model peptides containing the cyclic aminosulfonic acids residues.

An approach to the synthesis of conformationally restricted saturated heterocyclic sulfochlorides was developed. A mini-library of saturated heterocyclic sulfochlorides was designed and synthesized. The library consisted of 9 members which are derivatives of azetidine, pyrrolidine and piperidine. The title compounds were prepared in 19–88% total yields at multigram scale starting from the corresponding Cbz-protected amino alcohols.

A convenient method for preparation of 1-(pyrrolidin-2-yl)-1*H*-azoles, 1-(piperidin-2-yl)-1*H*-azoles, and 1-(piperidin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazoles by alkylation of azoles (*i. e.* pyrazoles, imidazoles, and triazoles) with *N*-Cbz-prolinol mesylate or its analogues and subsequent deprotection was developed. The two-step sequence allowed

for the obtaining of the title compounds in 16–65% yields. The utility of the procedure was demonstrated by multigram preparation of a 15-member building block mini-library. These building blocks perfectly fit the definition of low-molecular-weight hydrophilic three-dimensional templates, which leave much room for the lead-oriented synthesis of the compound libraries.

Conformational behaviour of model peptides containing 2-pyrrolidine-methanesulfonic acid residue (2PyMS) was studied in both crystalline state and in solution using X-Ray, NMR and IR experiments. It was found that in crystals dipeptide PhC(O)–2PyMS–Phe–NH*i*Pr adopted β -turn conformation, which was not stabilized by intramolecular hydrogen bond and could be classified as a type IV β -turn. In the crystalline state tripeptide PhC(O)–Ala–2PyMS–Phe–NH*i*Pr existed as an α -turn with uncommon *cis*-conformation of the amide bond formed by the pyrrolidine nitrogen atom of the 2PyMS residue, for which no close analogue can be envisaged among the tight turns identified so far. The solution studies using measurements of NH protons solvent accessibility by recording ^1H NMR spectra in CDCl_3 – $\text{DMSO-}d_6$ mixtures with varied solvent ratio, NOESY experiments, analysis of $^3J_{\text{NH}-\alpha\text{-CH}}$ constants in ^1H NMR spectra and N–H stretch band concentration dependence in IR spectra showed that the conformations observed in the crystalline state are not fully kept in chloroform, although some at least partial folding could be observed. Although the tendency to adopt folded conformations was only partially retained in solution, 2-PyMS could be considered as a promising structural unit for the design of foldamers and peptidomimetics with unusual conformational properties.

The conformational behavior of four model peptides PhC(O)–3AzeS–Phe–NH*i*Pr, PhC(O)–4PiMS–Phe–NH*i*Pr, PhC(O)–Ala–3AzeS–Phe–NH*i*Pr and PhC(O)–Ala–4PiMS–Phe–NH*i*Pr, containing residues of 3-azetidinesulfonic (3AzeS) and 4-piperidinemethane sulfonic (4PiMS) acids was studied in both a crystalline state and in solution using X-ray, NMR, and IR experiments. It was found that in the crystalline state, both of the models di- and tripeptides studied adopted extended conformations and demonstrated considerable conformational flexibility. In solution, it is likely that a flexible ensemble of conformations is adopted, including extended structures and more

compact ones without persistent hydrogen bonds. One of the most interesting features of the peptides was the axial chirality observed due to the slow rotation around the amide bond formed by the endocyclic nitrogen atoms of the non-chiral 3AzeS and 4PiMS residues. It was shown for one of the derivatives that the configuration of the chiral axis had an impact on the conformation of the neighboring amino acid residue.

Keywords: sulfochlorides; sulfonamides; sulfopeptides; saturated nitrogen heterocycles; molecular rigidity; conformational restriction; conformational behavior; lead-oriented synthesis.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Zherish, S.; Buryanov, V. V.; Karpenko, O. V.; Grygorenko, O. O.; Tolmachev, A. A. “A library of conformationally restricted saturated heterocyclic sulfonyl chlorides”. *Synthesis*, **2011**, 22, 3669–3674. (*Особистий внесок здобувача: хімічний синтез, аналіз спектральних даних, підготовка публікації*).
2. Grygorenko, O. O.; Zherish, S.; Oliinyk, B. V.; Shishkin, O. V.; Tolmachev, A. A. “Conformational behaviour of peptides containing a 2-pyrrolidine-methanesulfonic acid (2PyMS) residue”. *Organic and Biomolecular Chemistry*, **2013**, 11(6), 975–983. (*Особистий внесок здобувача: хімічний синтез, аналіз спектральних даних, підготовка публікації*).
3. Zherish, S.; Karpenko, O. V.; Ripenko, V.; Tolmachev, A. A.; Grygorenko, O. O. “Synthesis of 1-(pyrrolidin-2-ylmethyl)-1*H*-azoles and their piperidine-derived homologues”. *Central European Journal of Chemistry*, **2014**, 12(1), 67–73. (*Особистий внесок здобувача: хімічний синтез, аналіз спектральних даних, підготовка публікації*).
4. Grygorenko, O. O.; Zherish, S.; Oliinyk, B. V.; Shishkin, O. V.; Tolmachev, A. A. “Conformational behavior of peptides containing residues of 3-azetidinesulfonic (3AzeS) and 4-piperidinemethanesulfonic (4PiMS) acids”. *Tetrahedron Asymmetry*, **2014**, 25(3), 229–237. (*Особистий внесок здобувача: хімічний синтез, аналіз спектральних даних, підготовка публікації*).

5. Grygorenko, O. O.; Biitseva A. V.; Zherish S. "Amino sulfonic acids, peptido-sulfonamides and other related compounds". *Tetrahedron*, **2018**, 74(13), 1355–1421. (*Особистий внесок здобувача: проведення літературного пошуку, аналіз даних, написання окремих розділів статті*).
6. Grygorenko, O.; Zherish, S. 2-Pyrrolidinmethanesulfonic acid (2PyMS) – an inducer of uncommon turns in model peptides. 11th German peptide symposium, 18–21 March 2013. – Garching bei München, **2013**. – P. 128. (*Особистий внесок здобувача: хімічний синтез, аналіз спектральних даних, підготовка доповіді*).
7. Жерш, С. А., Григоренко, О. О., Толмачов, А. О. Синтез конформаційно обмежених насичених аміносольфохлоридів. I Міжнародна (XI Українська) наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених «Хімічні проблеми сьогодення», 27–29 березня 2018 р. – Вінниця, **2018**. – С. 144. (*Особистий внесок здобувача: хімічний синтез, аналіз спектральних даних, підготовка доповіді*).
8. Жерш, С. А., Григоренко, О. О., Толмачов, А. О. Синтез та вивчення вторинної структури пептидоміметиків на основі 2-піролідинметансульфонової кислоти. XIX Міжнародна конференція студентів та аспірантів "Сучасні проблеми хімії", 22–24 травня 2018, – Київ, **2018**. – С. 111. (*Особистий внесок здобувача: хімічний синтез, аналіз спектральних даних, підготовка доповіді*).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	10
ВСТУП	12
РОЗДІЛ 1. СИНТЕЗ НАСИЧЕНИХ АМІНОСУЛЬФОНОВИХ КИСЛОТ ТА ЇХ ПОХІДНИХ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	16
1.1. Вступ	16
1.2. Синтез α -аміносульфонових кислот та їх похідних	17
1.3. Синтез β -аміносульфонових кислот та їх похідних	20
1.3.1. Синтез ациклічних β -аміносульфонових кислот та їх похідних	20
1.3.1.1. Нуклеофільне заміщення	20
1.3.1.2. Розкриття тричленного циклу	24
1.3.1.3. Приєднання за Міхаелем	25
1.3.1.4. З тiazолінів та тiazолідинів	27
1.3.1.5. Взаємодія сульфур-стабілізованих карбаніонів з електрофілами	28
1.3.1.6. Приєднання до неактивованих C=C зв'язків	30
1.3.1.7. [2+2]циклоприєднання	30
1.3.1.8. Інші методи	31
1.3.2. Синтез циклічних β -аміносульфонових кислот та їх похідних	32
1.3.2.1. θ -Обмежені β -аміносульфонові кислоти	32
1.3.2.2. ϕ -Обмежені β -аміносульфонові кислоти	34
1.3.2.3. ϕ, θ -Обмежені β -аміносульфонові кислоти	36
1.3.2.4. Інші циклічні β -аміносульфонові кислоти	36
1.4. Синтез γ/δ -аміносульфонових кислот та їх похідних	39
1.4.1. Нуклеофільне заміщення	39
1.4.1.1. Заміщення з S-нуклеофілами	39
1.4.1.2. Заміщення з N-нуклеофілами	42
1.4.1.3. Розкриття сультонового кільця	42
1.4.2. Відновлення нітрогеновмісних груп	44
1.4.3. Радикальне приєднання до C=C зв'язків	46

1.4.4. Реакція олефінування	47
1.4.5. Інші методи	48
РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ ПОХІДНИХ КОНФОРМАЦІЙНО ОБМЕЖЕНИХ АМІНОСУЛЬФОНОВИХ КИСЛОТ	51
2.1. Конформаційно обмежені насичені гетероциклічні сульфохлориди	51
2.2. Синтез 1-(піролідин-2-ілметил)-1 <i>H</i> -азолів та їх піперидиновмісних гомологів	56
РОЗДІЛ 3. ПЕПТИДИ НА ОСНОВІ КОНФОРМАЦІЙНО ОБМЕЖЕНИХ АМІНОСУЛЬФОНОВИХ КИСЛОТ	62
3.1. Вступ	62
3.2. Синтез і конформаційна поведінка пептидів на основі 2-піролідинметансульфонової кислоти	70
3.3. Синтез і конформаційна поведінка пептидів на основі 3-азетидинсульфонової та 4-піперидинметансульфонової кислот	83
РОЗДІЛ 4. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	97
4.1. Експериментальна частина до РОЗДІЛУ 2	97
4.2. Експериментальна частина до РОЗДІЛУ 3	117
ВИСНОВКИ	134
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	135

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

AIBN	2,2'-азобіс(2-метилпропіонітрил) (2,2'-azobis(2-methylpropionitrile))
aq	водний (aqueous)
cat	каталізатор (catalist)
DABCO	1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane)
DAST	діетиламіносульфуртрифлуорид (diethylaminosulfur trifluoride)
de	діастереомерний надлишок (diastereomeric excess)
DEAD	діетилазодикарбоксилат (diethyl azodicarboxylate)
DIAD	діізопропілазодикарбоксилат (diisopropyl azodicarboxylate)
DIPEA	<i>N,N</i> -діізопропілетиламін (<i>N,N</i> -diisopropylethylamine)
DMADMF	диметилацеталь <i>N,N</i> -диметилформаїду (<i>N,N</i> -dimethylformamide dimethyl acetal)
DPPA	дифенілфосфорилазид (diphenylphosphoryl azide)
EDC	1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіїмід (1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide)
HMPA	гексаметилфосфораїд (hexamethylphosphoramide)
HOBT	1-гідроксibenзотриазол (1-hydroxybenzotriazole)
LiHMDS	літій гексаметилдисилазан (lithium hexamethyldisilazane)
MAO	моноаміноксидаза
MCPBA	<i>meta</i> -хлоропероксибензоатна кислота (<i>meta</i> -chloroperoxybenzoic acid)
MS	молекулярні сита (molecular sieves)
NMM	<i>N</i> -метилморфолін (<i>N</i> -methylmorpholine)
NMO	<i>N</i> -метилморфолін- <i>N</i> -оксид (<i>N</i> -methylmorpholine- <i>N</i> -oxide)
PMB	<i>p</i> -метоксибензил (<i>p</i> -methoxybenzyl)

py	піридин (pyridine)
RT	кімнатна температура (room temperature)
TBAF	тетра- <i>n</i> -бутиламоній флуорид (tetra- <i>n</i> -butylammonium fluoride)
TBAI	тетрабутиламоній йодид (tetrabutylammonium iodide)
TBDMS	<i>tert</i> -бутилдиметилсиліл (<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)
TBDPS	<i>tert</i> -бутилдифенілсиліл (<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl)
TFA	трифлуороацетатна кислота (trifluoroacetic acid)
DMCO, DMSO	диметилсульфоксид
DMFA, DMF	диметилформамід
ІЧ	інфрачервоний
м. ч.	мільйонна частка
РСД	рентгеноструктурне дослідження
ТГФ, THF	тетрагідрофуран
ТШХ	тонкошарова хроматографія
ЯМР	ядерний магнітний резонанс

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Аміноссульфонові кислоти відомі з початку XIX століття; вони привертали значну увагу вчених впродовж майже двох століть і до сьогодні залишаються у центрі наукових досліджень. Ці кислоти та їх похідні широко поширені серед природних сполук – від таурину, що вважається "умовно незамінною" амінокислотою до жовчних кислот і сульфоліпідів. Аміноссульфонові кислоти знаходять застосування у багатьох хімічних та суміжних галузях, включаючи розробку каталізаторів, хіральних допоміжних речовин, синтетичних інтермедіатів, барвників, сенсорів, зондів, реагентів для створення зображень, координаційних сполук, полімерів, буферів, іонних рідин, поверхнево-активних речовин, сполук для нано- та супрамолекулярної хімії та органічних парамагнітних матеріалів. На фармацевтичному ринку наявні декілька лікарських препаратів на основі похідних аміноссульфонових кислот і ще багато інших знаходяться на різних етапах клінічних досліджень.

Не зважаючи на ці численні успішні приклади застосування, поле аміноссульфонових кислот вивчено далеко не в повному обсязі. Особлива роль при цьому належить β -сульфопептидам, адже структурна модифікація пептидних ланцюгів є цінним підходом до дизайну пептидоміметиків та інших біологічно важливих молекул. Ізостерна заміна пептидного зв'язку на сульфамідний фрагмент приводить до підвищення стійкості до протеолітичної деградації поряд зі структурною подібністю до тетраедричного перехідного стану, характерного для ферментативного гідролізу амідних зв'язків. Крім того утворення водневих зв'язків через наявність додаткового акцептора протонів (групи S=O) сприяє створенню молекулами сульфопептидів специфічних вторинних структур.

На сьогодні β -сульфопептиди використовують при дизайні потенційних засобів для радіонуклідної терапії, РРІ інгібіторів, хемотактичних пептидів, HIV-1 нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази, інгібіторів фактора Ха, інгібіторів адгезії лейкоцитів тощо; проте в більшості цих досліджень застосовують похідні найпростішої β -аміноссульфонові кислоти, тобто таурину.

Отже, дизайн, синтез та вивчення конформаційних властивостей сульфопептидів на основі аміносульфонових кислот, структурно більш складних, ніж таурин та його гомологи, і особливо конформаційно обмежених β -аміносульфонових кислот, безумовно є перспективним та актуальним завданням.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана на кафедрі органічної хімії хімічного факультету Київського національного університету імені Тараса Шевченка в рамках наукової теми кафедри (бюджетна тема № 01БФ037–03).

Мета і завдання дослідження. Дизайн та розробка препаративних методів синтезу похідних конформаційно обмежених аміносульфонових кислот, а також синтез та дослідження конформаційної поведінки пептидів на їх основі.

Для досягнення поставленої мети було необхідно розв'язати наступні завдання:

- провести дизайн нових похідних конформаційно обмежених аміносульфонових кислот;
- розробити препаративні методи синтезу похідних конформаційно обмежених аміносульфонових кислот;
- синтезувати модельні пептиди на основі конформаційно обмежених аміносульфонових кислот;
- дослідити конформаційні особливості одержаних пептидів.

Об'єкти дослідження – похідні конформаційно обмежених аміносульфонових кислот; пептиди, що містять залишки циклічних аміносульфонових кислот.

Предмет дослідження – синтетичні підходи до одержання похідних конформаційно обмежених аміносульфонових кислот, конформаційні особливості пептидів, що містять залишки циклічних аміносульфонових кислот.

Методи дослідження – органічний синтез, хроматографія, спектроскопія ЯМР на ядрах ^1H та ^{13}C , двомірна спектроскопія ЯМР, ІЧ–спектроскопія, мас–спектрометрія, рентгеноструктурні дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів. Показано, що легкодоступні Cbz-захищені аміноспирти можуть бути зручними вихідними реагентами для препаративного синтезу міні-бібліотеки конформаційно обмежених насичених чотирьох-, п'яти та шестичленних гетероциклічних сульфохлоридів.

Знайдено, що алкілювання піразолів, імідазолів та триазолів *N*-Cbz-пролінол мезилатом або його аналогами з наступним зняттям захисту є зручним методом мультиграмового одержання низькомолекулярних гідрофільних тривимірних темплатів ряду піролідин- та піперидиназолів.

Показано, що для модельних пептидів на основі 2-піролідинметансульфонової кислоти характерне утворення α - та β -вигинів у кристалічному стані, що частково зберігаються у розчинах. Для модельних пептидів, що містять залишки 3-азетидинсульфонової та 4-піперидинметансульфонової кислот, як у кристалічному стані, так і у розчині характерні розгорнуті конформації без стійких водневих зв'язків та зі значною конформаційною гнучкістю.

Встановлено, що для модельних пептидів на основі 3-азетидинсульфонової та 4-піперидинметансульфонової кислот характерна аксіальна хіральність через повільне обертання навколо амідного зв'язку, утвореного ендоциклічними атомами Нітрогену.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено препаративний метод синтезу ряду конформаційно обмежених насичених гетероциклічних сульфохлоридів на основі азетидину, піролідину та піперидину.

Розроблено зручний спосіб одержання мультиграмових кількостей міні-бібліотеки будівельних блоків ряду 1-(піролідин-2-іл)-1*H*-азолів, 1-(піперидин-2-іл)-1*H*-азолів та 1-(піперидин-3-іл)-1*H*-1,2,4-триазолів.

В результаті дослідження конформаційної поведінки модельних пептидів на основі 2-піролідинметансульфонової, 3-азетидинсульфонової та 4-піперидинметансульфонової кислот показано, що через тенденцію до утворення специфічних конформацій ці кислоти можна розглядати як перспективні структурні одиниці для дизайну фолдамерів та пептидоміметиків з незвичайними конформаційними властивостями.

Особистий внесок здобувача. Основний обсяг експериментальної роботи, аналіз спектральних даних та доведення будови одержаних сполук було здійснено особисто здобувачем. Систематизацію літературних даних та підготовку публікацій проведено разом з к. х. н., доц. Григоренком О. О., на окремих етапах роботи – разом з к. х. н. Бійцевою А. В. Постановка завдання дослідження, обговорення, узагальнення та оформлення результатів проведено разом з к. х. н., доц. Григоренком О. О. та науковим керівником, д. х. н., проф. Толмачовим А. О. Синтез частини сполук проведено за участі Бур'янова В. В., Ріпенка В. та Карпенка О. В. Рентгеноструктурні дослідження здійснено у співробітництві з групою д. х. н. Шишкіна О. В. ІЧ спектральні дослідження проведено у співробітництві з Олійником Б. В.

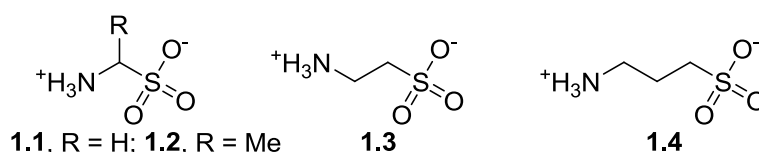
Апробація матеріалів дисертації. Результати дисертації було представлено на міжнародних конференціях: 1th German peptide symposium (18–21 March 2013, Garching bei München, Germany), I Міжнародна (XI Українська) наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених «Хімічні проблеми сьогодення» (27–29 березня 2018 р., Вінниця, Україна), XIX Міжнародна конференція студентів та аспірантів "Сучасні проблеми хімії" (22–24 травня 2018 р., Київ, Україна).

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 153 сторінках і складається зі вступу, чотирьох розділів, висновків та переліку використаних джерел (319 найменувань), містить 28 рисунків та 12 таблиць.

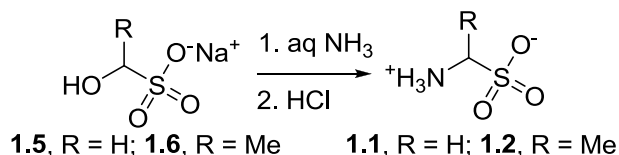
РОЗДІЛ 1. СИНТЕЗ НАСИЧЕНИХ АМІНОСУЛЬФОНОВИХ КИСЛОТ ТА ЇХ ПОХІДНИХ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Вступ

Серед найпростіших представників насичених аміносульфонових кислот (АСК), які відомі понад століття, можна навести α -амінометансульфонову (**1.1**) та α -аміоетансульфонову (**1.2**) кислоти, β -аміоетансульфонову кислоту, відому як таурин (**1.3**), а також γ -аміопропансульфонову кислоту або гомотаурин (**1.4**). Зокрема, таурин (**1.3**) був виділений з волової жовчі (*Bos Taurus*) ще у 1827 р. [1]. Хоча таурин не має класичної структури α -амінокислот і не входить до складу білкових молекул його відносять до "умовно незамінних" амінокислот [2]. Таурин міститься у складі більшості тканин ссавців і відіграє важливу роль у багатьох фізіологічних процесах, зокрема осморегуляції, імуномодуляції та утворенні жовчних кислот [3]; знаходить застосування при лікуванні різних патологій центральної нервової системи [4, 5], діабету і інших порушень метаболізму [6, 7], захворювань сітківки ока [2]. Варто також згадати, що таурин є основним інгредієнтом популярних енергетичних напоїв [8, 9].

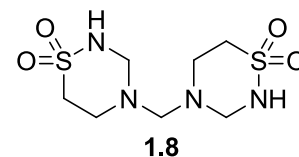
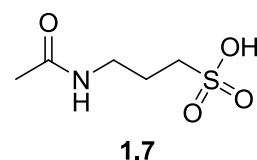


На відміну від таурину, кислоти **1.1** та **1.2** були одержані синтетичним шляхом з відповідних бісульфитних похідних **1.5** та **1.6** [10, 11]. Структура продуктів цих реакцій була предметом дискусій аж до 1930-х рр., коли було остаточно доведено їх належність до α -АСК [12].

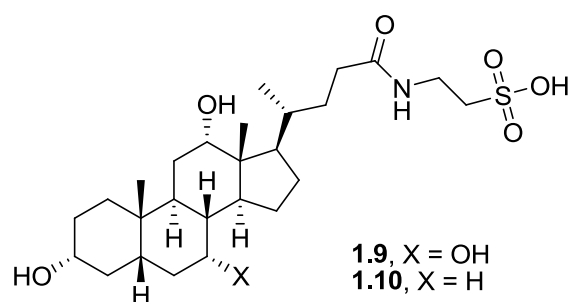


γ -АСК (**1.4**) також відома з XIX ст. [13] і є близьким аналогом нейротрансмітера γ -амінобутанової кислоти (GABA). Гомотаурин (**1.4**) був випробуваний у III фазі клінічних досліджень під назвою траміпросат для лікування хвороби Альцгеймера, але виявився неефективним [14]. *N*-Ацетильна похідна сполуки **1.4**,

відома як акампросат (**1.7**), є препаратом для лікування алкогольної залежності [15]. Також можна згадати ще одну похідну таурину – тауролідин (**1.8**), що знаходить використання як протимікробний агент [16].



Незважаючи на те, що залишок сульфанонової кислоти є досить близькою ізостерною заміною для карбоксильної функції, між ними є певні суттєві відмінності. Перш за все, сульфонатний фрагмент має значно нижче значення pK_a і, отже, майже повністю іонізується при фізіологічному рівні рН (наприклад, для таурину $pK_1 \sim 1,5-1,7$, $pK_2 = 9,0$) [17, 18]. Іонізація у водному середовищі похідних АСК за аміногрупою сприяє підвищенню розчинності цих молекул у воді. Ідея поєднання біологічно

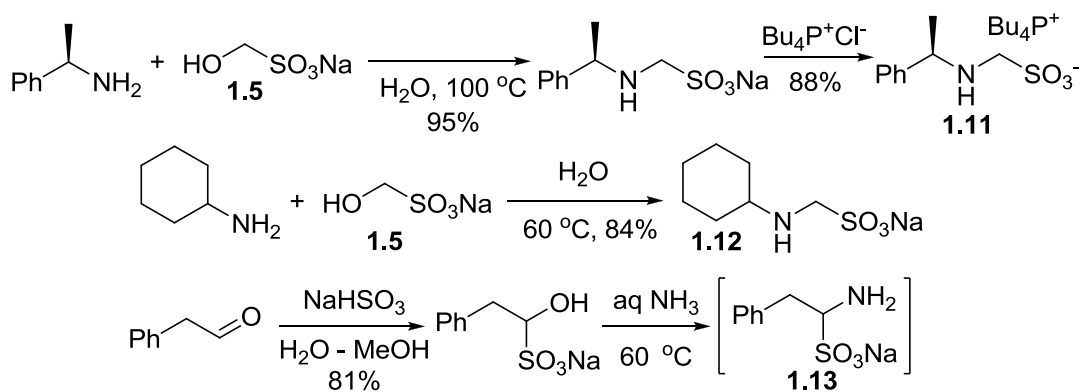


перспективних сполук з АСК для поліпшення їх розчинності у фізіологічних умовах походить від самої природи: похідні жовчних кислот – таурохолевої (**1.9**) або тауро-деоксихолевої (**1.10**), відомі впродовж багатьох десятиліть [19].

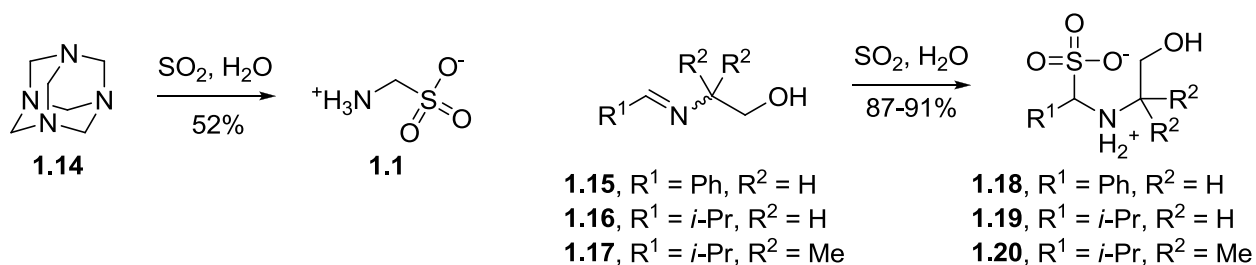
На сьогодні в літературі можна знайти декілька оглядів, присвячених α - та β -АСК, опублікованих у середині 2000-х рр., де головну увагу приділено їх синтезу [20], біологічним властивостям та ролі у розробці лікарських препаратів [21–23]. У ряді оглядів також описані різні біологічні та хімічні аспекти таурину [2-9, 24–26]. Даний огляд узагальнює літературу з синтезу α - β - γ - та δ -АСК та їх похідних, опубліковану головним чином за останні двадцять років.

1.2. Синтез α -аміносульфоновоїх кислот та їх похідних

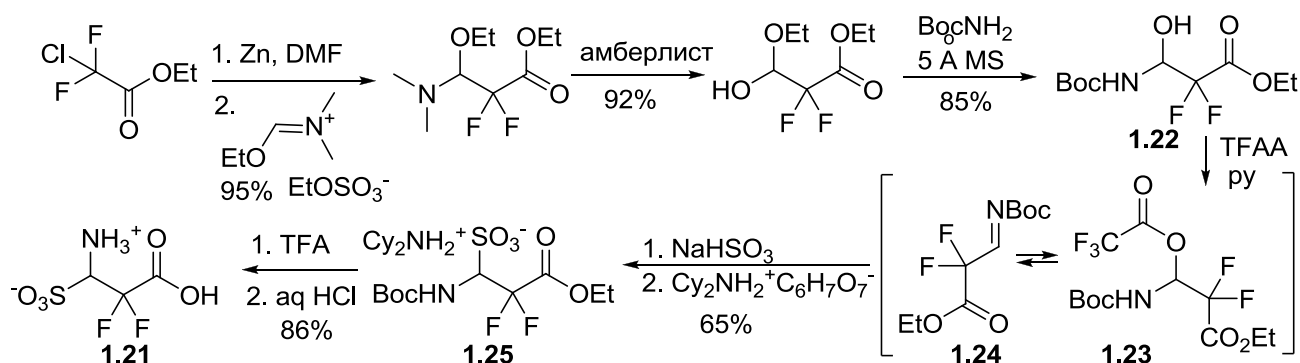
Найстаріший підхід до α -АСК, наведений для сполук **1.1** та **1.2**, є одним з найбільш вживаних і сьогодні. Сучасними прикладами застосування цього методу є синтези хіральної іонної рідини **1.11** [27], циклогексиламінометансульфонату (**1.12**) [28] та 1-аміно-2-фенілетансульфонату (**1.13**) – нестабільної проміжної сполуки у синтезі ^{11}C -міченого фенілаланіну [29].



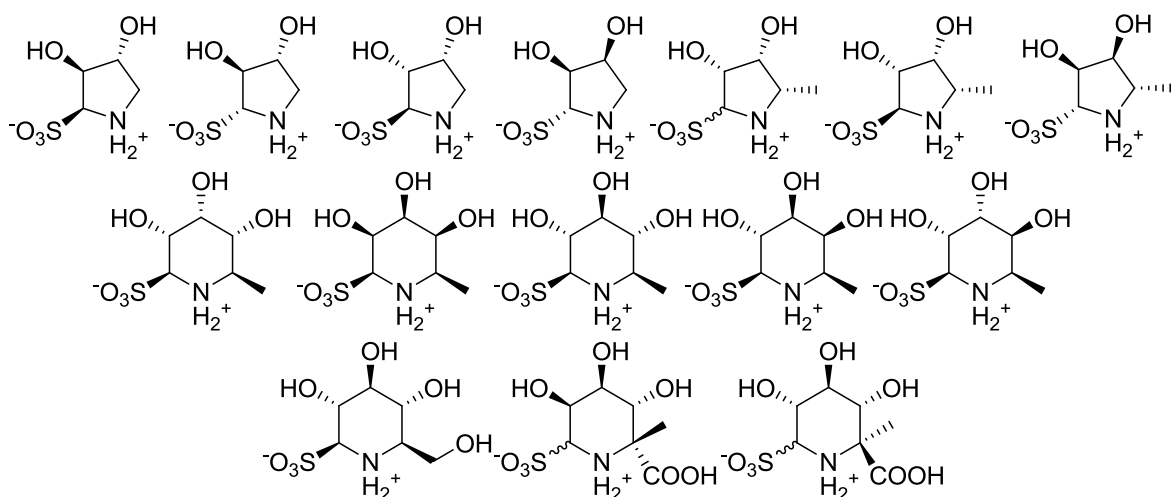
Іншим відомим підходом до одержання α -АСК є реакція альдмінів (або схожих сполук) з $\text{SO}_2 - \text{H}_2\text{O}$, NaHSO_3 або Na_2SO_3 . Так, кислота **1.1** була одержана взаємодією уротропіну (**1.14**) з SO_2 [30], а, виходячи з амінів **1.15–1.17** були з високими виходами отримані α -АСК **1.18–1.20** [31].



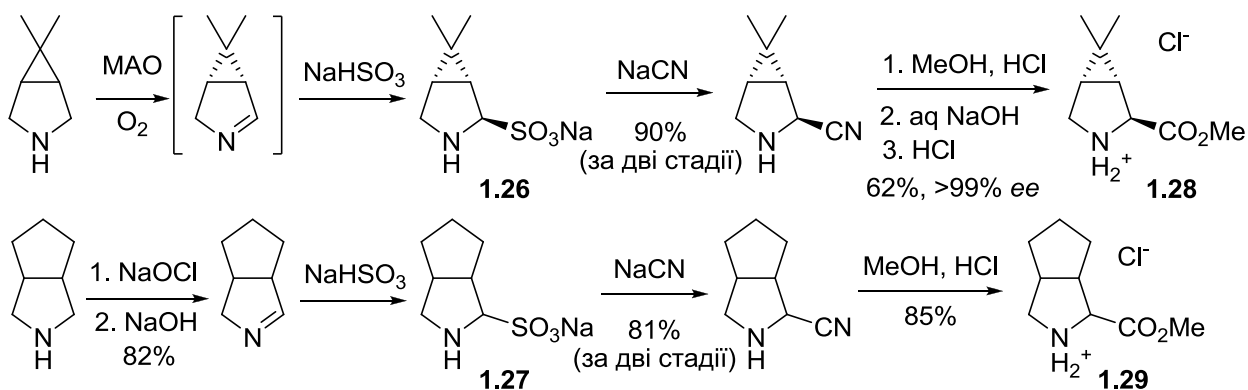
Модифікація цього методу була застосована для одержання флуоровмісної α -АСК **1.21** [32]. При цьому з геміамінальної похідної **1.22** генерували трифлуороацетат **1.23**, який можна розглядати як *in situ* джерело аміну **1.24**. Взаємодія **1.24** з NaHSO_3 з наступною обробкою дициклогексиламоній цитратом давала Вос-похідну **1.25**, що далі була претворена на кислоту **1.21**.



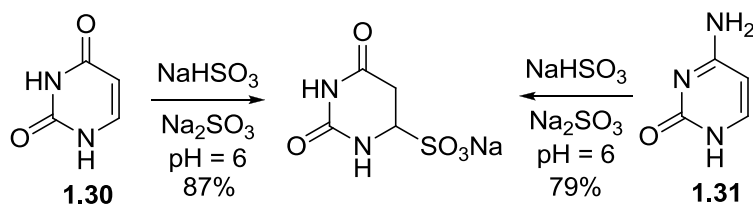
Реакція імінів з відповідними джерелами гідросульфитів є особливо ефективною для синтезу циклічних α -АСК. Так, нижченаведені сполуки, одержані за цим методом, були важливими проміжними речовинами в синтезі п'яти- та шестичленних аміносахарів [33–41]:



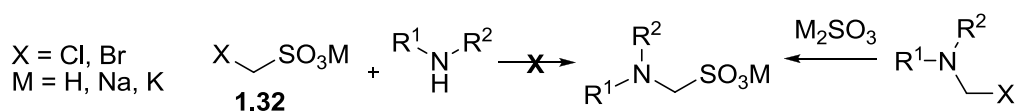
Утворення натрієвих солей біциклічних АСК **1.26** та **1.27** було використано для одержання біциклічних аналогів проліну **1.28** та **1.29** – ключових будівельних блоків у синтезі протівірусних препаратів боцепревіру та теллапревіру [42, 43].



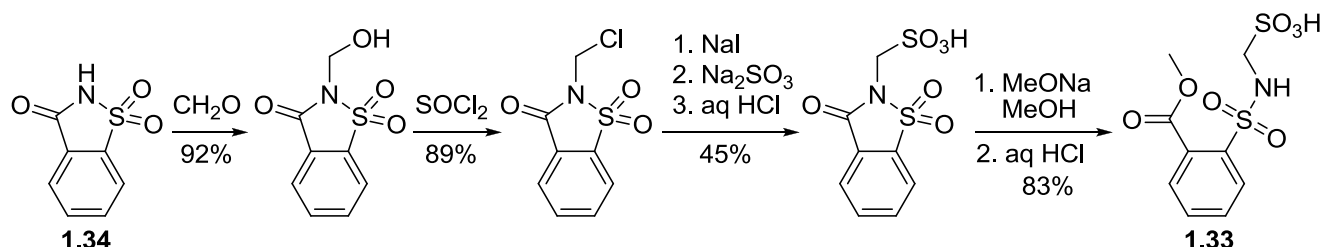
Деякі сполуки, що містять енамідний фрагмент (який може бути частиною гетероциклу) також реагують з гідросульфитами. Наприклад, урацил (**1.30**) та цитозин (**1.31**) [44], а також піримідиновмісні нуклеозиди [45] і навіть залишки цитозину (але не 5-метилцитозину) в одноланцюгових молекулах ДНК [46] здатні реагувати з бісульфітом у буферному розчині. Остання реакція та її модифікації [47] є основою так званої “бісульфітної конверсії” – техніки, що використовується для вивчення метилювання ДНК [46].



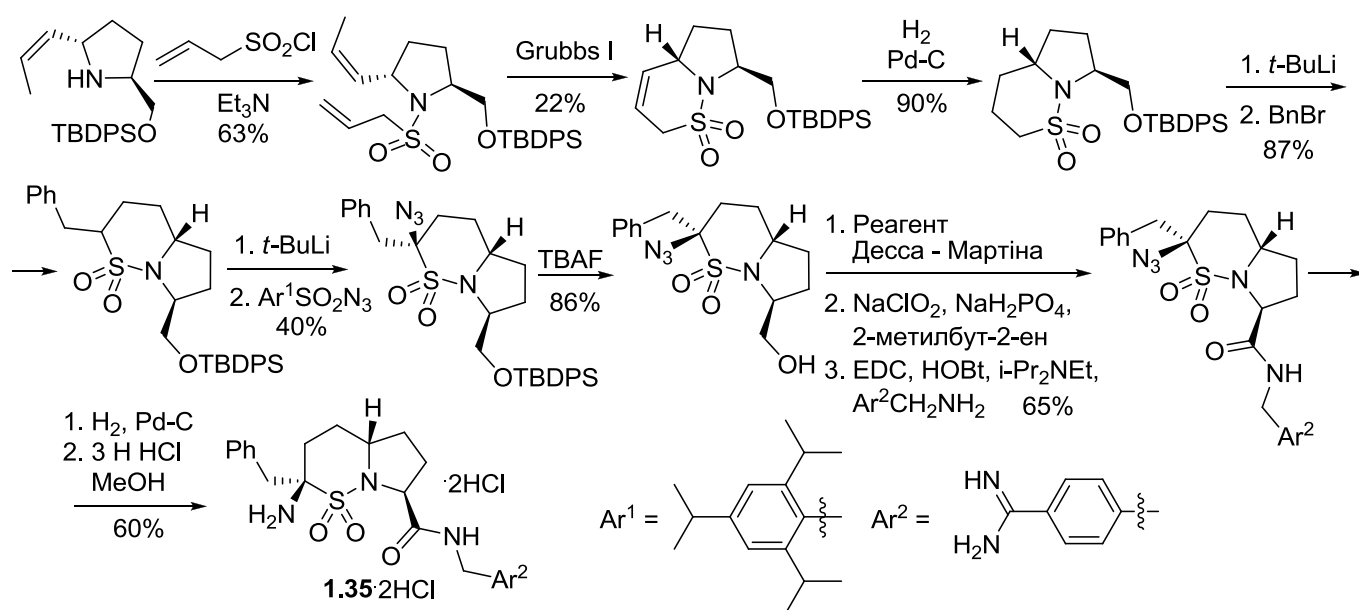
Нуклеофільне заміщення в молекулах α-галогеносульфонових кислот та їх солей (**1.32**) амоніаком або амінами виявилось малорезультативним [11, 28, 48].



У той же час заміщені α -АСК можуть бути одержані взаємодією похідних *N*-хлорометиламіну та сульфатів. Цей підхід було використано для синтезу похідних амінометансульфонової кислоти **1.33**, виходячи з сахарину (**1.34**) [49].



Електрофільне амінування карбаніонів, генерованих з сульфамідів за α -положенням, є іншим підходом до одержання похідних α -АСК. Ця ідея була втілена в синтезі потенційного інгібітора тромбіну **1.35** – біциклічного міметика трипептиду Phe-Pro-Arg [50].

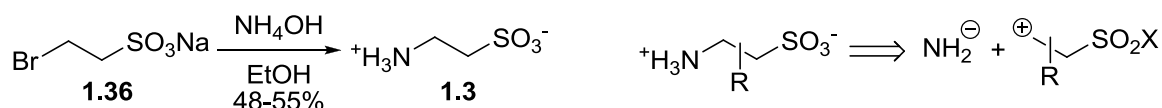


1.3. Синтез β -аміносульфонової кислоти та їх похідних

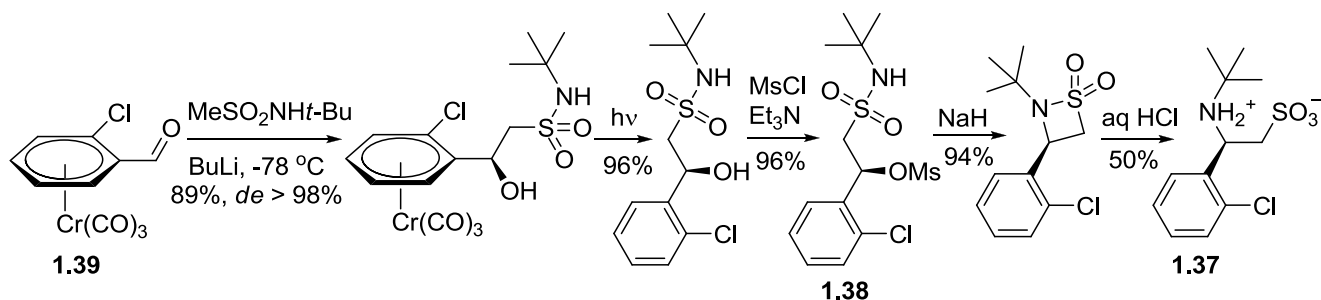
1.3.1. Синтез ациклічних β -аміносульфонової кислоти та їх похідних

1.3.1.1. Нуклеофільне заміщення

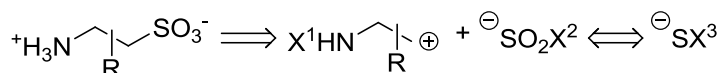
Хоча виділення з природної сировини майже століття було основним методом добування таурину (**1.3**) [51], його перший синтез був описаний Кольбе ще у 1860-х рр. [52] і базувався на реакції β -хлороетилсульфонової кислоти з амоніаком. Модифікація цього методу дозволяє отримати таурин з натрій 2-бромоетансульфонату (**1.36**) [51, 53].



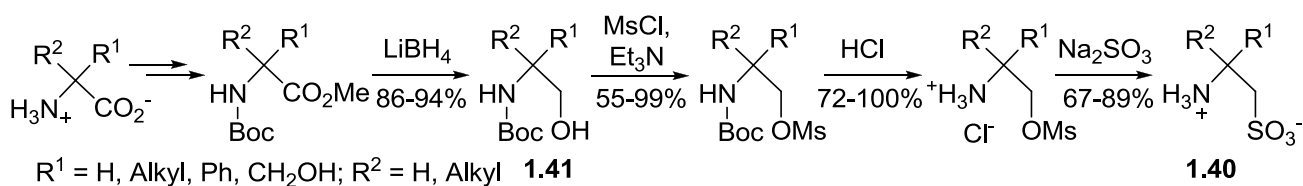
Подібну ретросинтетичну схему досить рідко використовують для одержання інших ациклічних β -АСК або їх похідних. Зокрема, оптично чиста β -АСК **1.37** була отримана шляхом внутрішньомолекулярного нуклеофільного заміщення в мезилаті **1.38**, в свою чергу одержаного з комплексу (η^6 -арен)трикарбонілхрому **1.39**, що має планарну хіральність [54].



У той же час альтернативний ретросинтетичний підхід, що вимагає розриву зв'язку C-S є одним з найбільш розповсюджених методів одержання β -АСК.

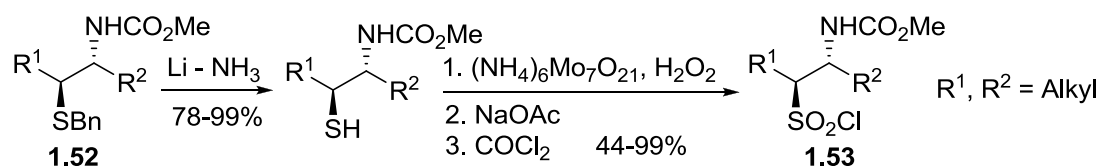


Перший приклад стосується синтезу таурину з β -бромоетиламіну та амоній бісульфіту [55]. Більш пізні публікації описують подібний метод для одержання β -заміщених та β,β -дизаміщених- β -АСК **1.40**. Вихідними сполуками в цих синтезах є α -амінокислоти або їх похідні, які перетворюють на Вос-аміноспирти **1.41** [56–59].

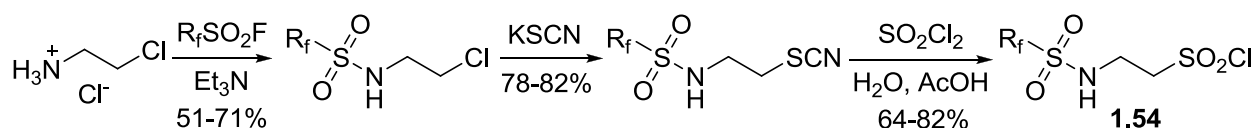


Останнім часом для нуклеофільного заміщення частіше використовують більш активні $\text{S}^{(-2)}$ нуклеофіли замість $\text{S}^{(+4)}$ похідних з наступним окисненням Сульфуру. Перетворення β -аміноспиртів типу **1.42** на тіоацетати **1.43** можливе за допомогою тіоацетатної кислоти та її солей, мезилатів або за реакцією Міцунобу [60–70]. У більшості випадків ці методи дають подібні результати, але для β,β -дизаміщених субстратів лише реакція Міцунобу ($\text{AcSH, Ph}_3\text{P, DEAD, THF}$) придатна для отримання продуктів **1.43** [63]. Наступне окиснення **1.43** перфор-

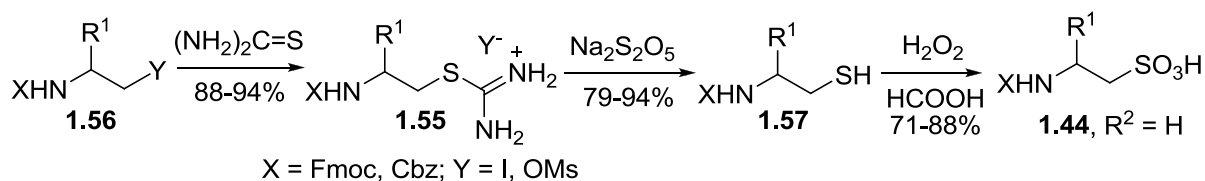
Також описане дебензилювання похідних **1.52** з наступним окисненням дією $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{21} - \text{H}_2\text{O}_2$ і виділенням відповідних сульфонілхлоридів **1.53** [81].



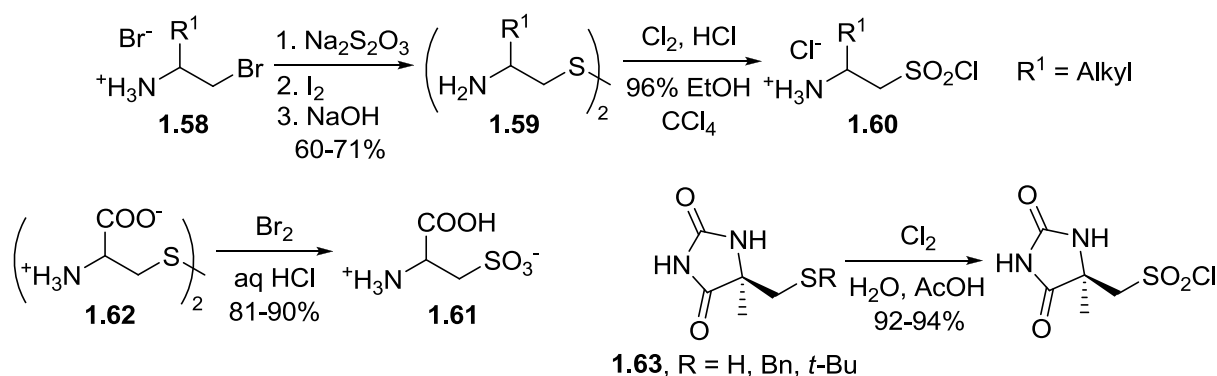
Перфлуороалкілсульфонілзаміщені похідні таурину **1.54** ($\text{R}_f = \text{C}_6\text{F}_{13}, \text{C}_8\text{F}_{17}$) були одержані з хлороетиламіну шляхом *N*-сульфонілювання, наступної реакції з KSCN та окиснення в системі $\text{SO}_2\text{Cl}_2 - \text{H}_2\text{O} - \text{AcOH}$ [82].



Тіосечовина також може бути *S*-нуклеофілом в синтезі β -АСК. Так, тіуронієві солі **1.55**, одержані алкілюванням тіосечовини похідними **1.56**, були перетворені на відповідні тіоли **1.57** і далі окиснені перформіатною кислотою [78].



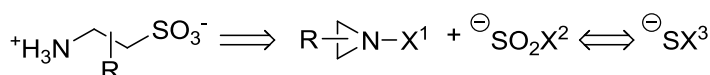
При використанні бромідів **1.58** як субстратів реакція з тіосечовиною відбувається з помірними виходами (32–41%) амініотіолів **1.57** ($\text{X} = \text{H}$) [83]. У той же час взаємодією **1.58** з $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, I_2 і далі з NaOH можна отримати дисульфіди **1.59**, хлорування яких дає бажані сульфонілхлориди **1.60** [83, 84]. Описаний також подібний синтез цистеїнової кислоти (**1.61**) окисненням цистину (**1.62**) [85].



Хлорування субстратів типу **1.63** було навіть здійснено у кількості 100 кг [86]. Окисненням цистеаміну ($\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{SH}$) або відповідного дисульфіді дією $\text{Cl}_2 - \text{Ac}_2\text{O}$ [258, 87], $\text{Cl}_2 - \text{EtOH} - \text{CCl}_4$ [88] або перформіатною кислотою [89] були одержані похідні таурину.

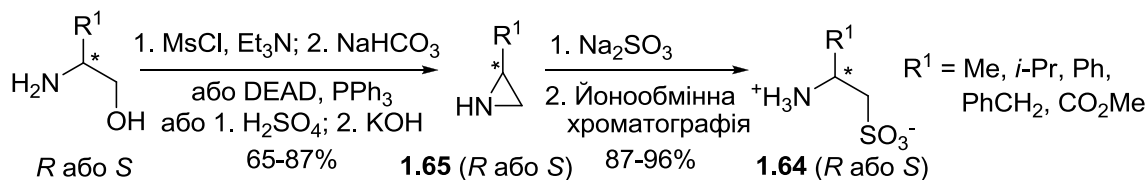
1.3.1.2. Розкриття тричленного циклу

Синтез β -АСК, що відбувається через розкриття азиридиново циклу під дією S -нуклеofilів є досить близьким до описаного в попередньому підрозділі.

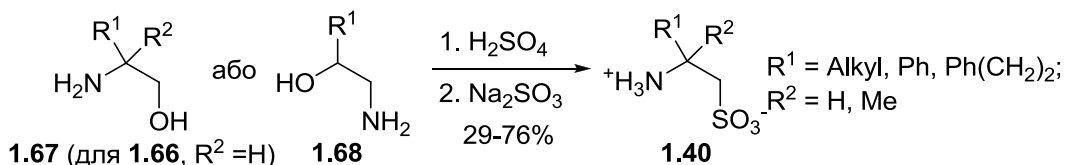


Цей метод вперше застосував Габріель [90], синтезувавши «вініламін» (що пізніше виявився азиридином) з β -бромоетиламіну дією Ag_2O , і отримавши таурин взаємодією розчину одержаного продукту з H_2SO_3 . Пізніше Габріель і Гірш одержали подібним чином β -метилтаурин з «ізоаліламіну» (2-метилазиридину) [91].

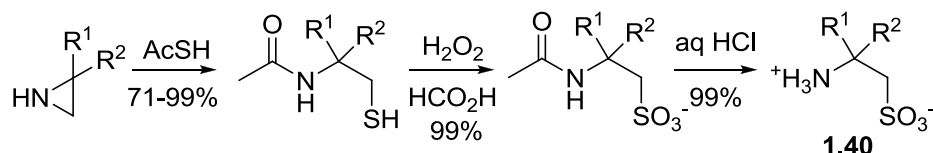
Також цей підхід був застосований для синтезу енантіочистих β -заміщених тауринів **1.64** через хіральні азиридины **1.65** [92]. Очікувано, що використання ізомерних 2-амінопропан-1-олу або 1-амінопропан-2-олу приводить до утворення одного продукту – оптично чистого β -метилтаурину [92, 93].



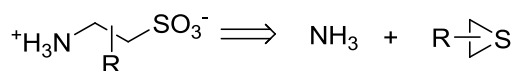
При взаємодії β -аміноспиртів **1.66–1.68** з H_2SO_4 і далі з Na_2SO_3 був реалізований одноколбовий варіант цього методу [94].



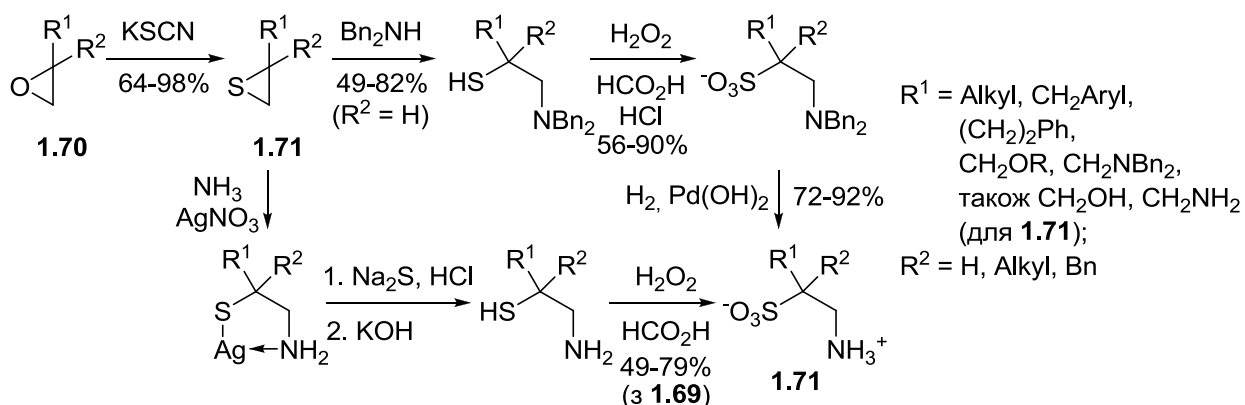
Для одержання β -АСК **1.40** також може бути використане розкриття азиридиново циклу під дією $S^{(-2)}$ -нуклеofilів [95].



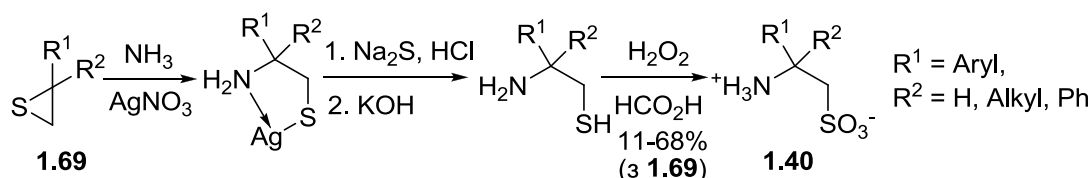
Іншими напруженими циклічними субстратами для синтезу β -АСК є тїїрани. Цей метод відкриває шлях до α -заміщених β -АСК, які важко отримати більшістю вищезгаданих методів.



Тїїрани **1.69** можуть бути легко отримані з епоксидів **1.70**. Спершу розкриття циклу молекул **1.69** проводили дибензиламином [96], у той час як більш пізні версії включали реакцію **1.69** з NH_3-AgNO_3 в MeOH [97, 98]. Після подальшого окиснення отримували β -АСК типу **1.71**.

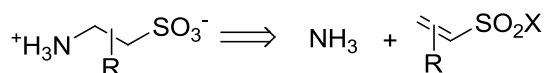


Варто зауважити, що у випадку Ag-заміщених субстратів **1.69** розкриття циклу супроводжувалось утворенням альтернативного регіоізомеру, який зрештою давав як продукт β -АСК **1.40** [98].

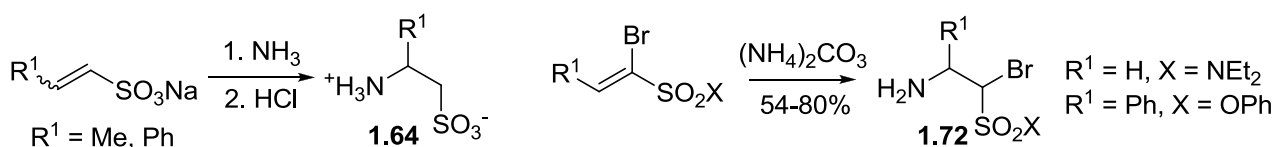


1.3.1.3. Приєднання за Міхаелем

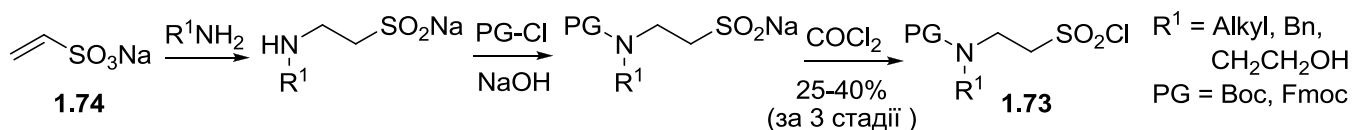
Приєднання за Міхаелем, тобто реакція α,β -ненасичених сульфонових кислот або їх похідних з *N*-нуклеофілами відома впродовж багатьох років:



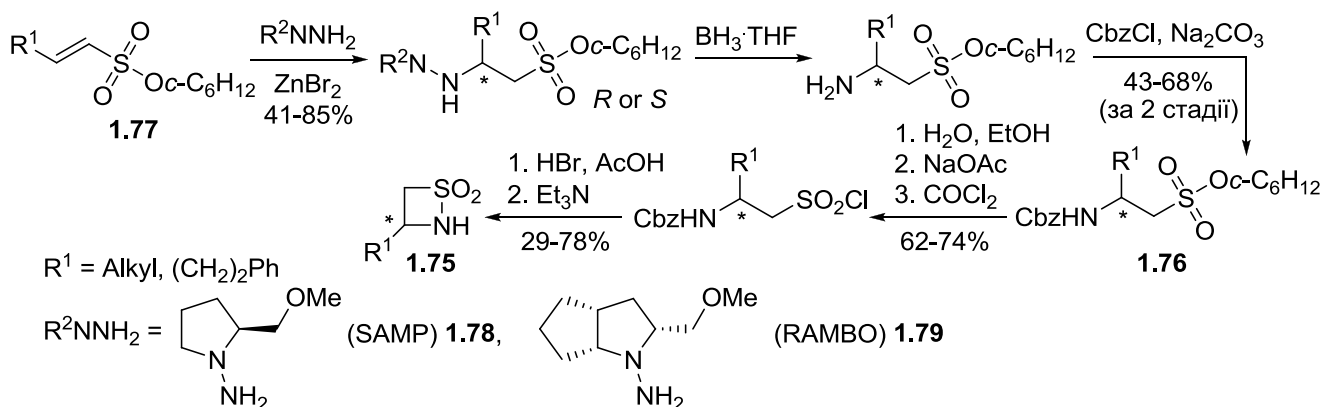
Синтез β -заміщеної β -АСК **1.64** ($R^1 = Me, Ph$) описаний ще у 1949 р. [99], проте на сьогодні цей метод досить рідко застосовують для синтезу β -АСК або їх похідних. Наприклад, за цим методом були отримані похідні α -бромо- β -АСК **1.72** – проміжні сполуки в синтезі оксазолів [100].



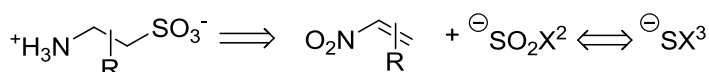
Наступна схема ілюструє одержання похідних *N*-алкілтаурину **1.73** за реакцією первинних амінів та натрій етенсульфонату (**1.74**) [101].



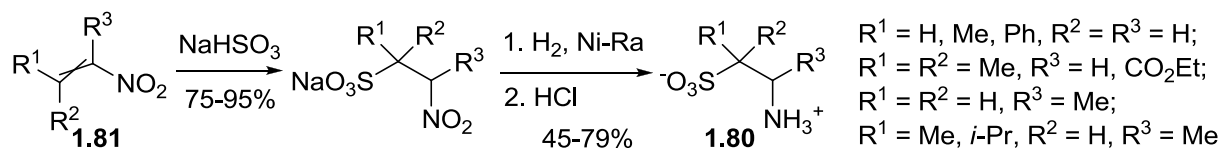
Приєднання за Міхаелем також було використано для синтезу енантіочистих сульфамів **1.75** [102–104]. При цьому проміжні сульфонати **1.76** одержували реакцією похідних **1.77** та оптично чистих гідразинів (SAMP **1.78** та RAMBO **1.79**).



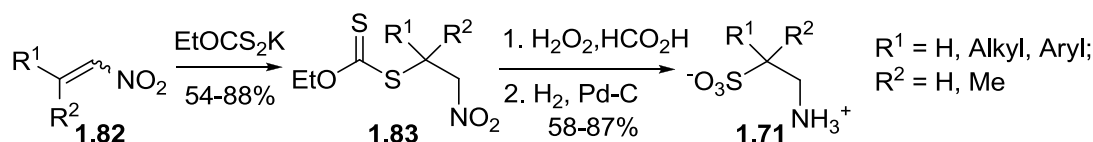
Також можливе і альтернативне приєднання за Міхаелем, що включає реакцію *S*-нуклеofilів з нітроалкенами з наступним відновленням нітрогрупи.



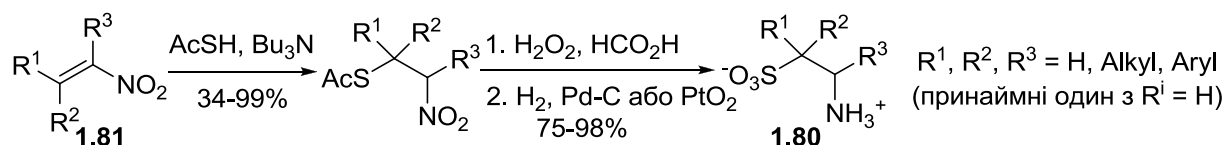
За цим підходом ще у 1947 р. було синтезовано ряд β -АСК **1.80** (включаючи таурин (**1.3**)), виходячи з нітроалкенів **1.81** [105].



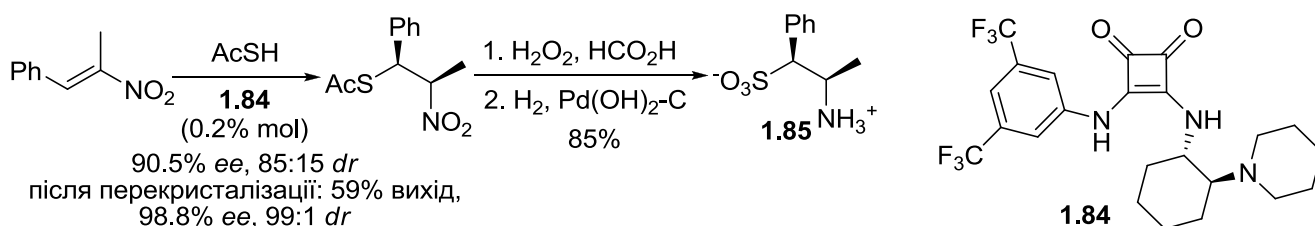
У більш пізніх дослідженнях α -заміщені та α,α -дизаміщені β -АСК **1.71** були одержані з нітроалкенів **1.82** та натрій етилдитіокарбонату [106] з наступним окисненням похідних **1.83** перформіатною кислотою.



Покращений варіант цього методу базувався на реакції субстратів **1.81** з тіоацетатною кислотою і дозволив отримати α - та β -заміщені, а також α,α -, *син*- та *анти*- α,β -дизаміщені β -АСК з високими виходами [107].

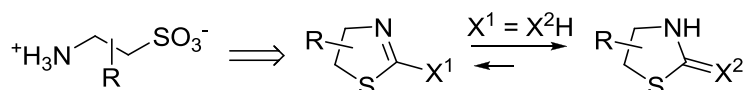


Проведення вищеописаної реакції у присутності хірального каталізатора **1.84** було застосовано для одержання грамових кількостей енантіочистої (1*S*,2*R*)-2-аміно-1-фенілпропансульфонової кислоти (**1.85**) [108].

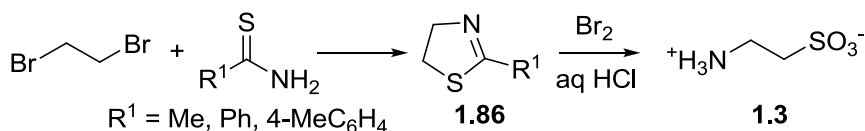


1.3.1.4. З тіазолінів та тіазолідинів

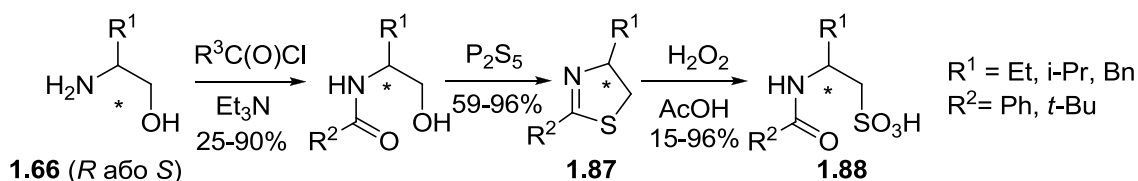
Інший підхід до одержання β -АСК базується на окиснювальному розщепленні тіазолінів або таутомерних тіазолідинів.



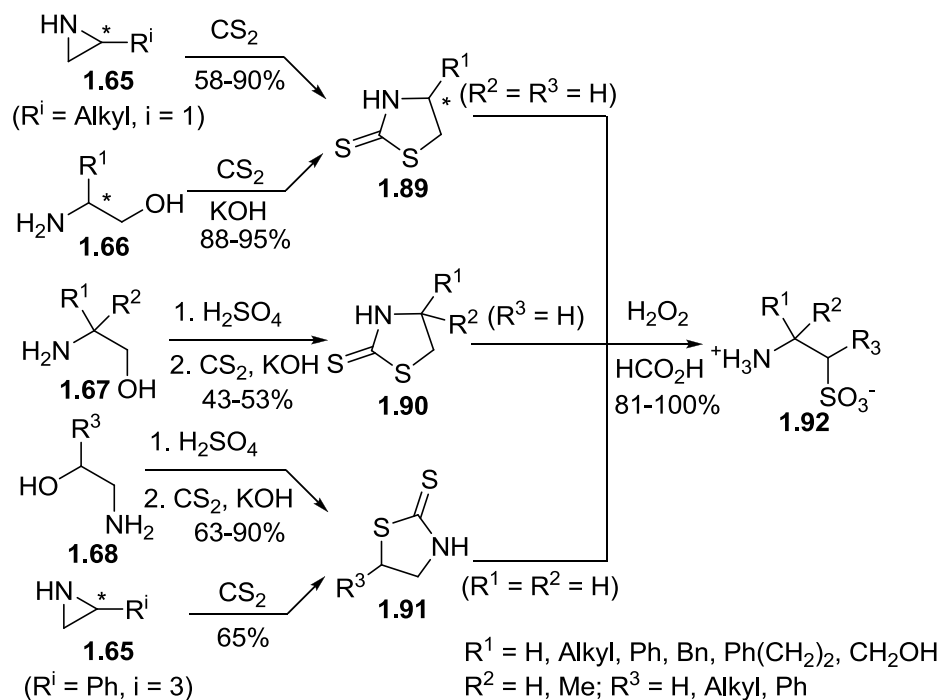
Цей метод відомий з XIX ст., коли Габріелем був описаний синтез таурину (**1.3**) шляхом розщеплення тіазолінів **1.86** [109, 110]. Пізніше подібним чином Габріель зі співробітниками отримали і інші β -АСК (β -метилтаурин, β -(бромометил)таурин тощо) [111, 112].



Окисненням хіральних 2-тіазолінів **1.87**, отриманих *N*-ацилюванням з наступною циклізацією β -аміноспиртів **1.66**, одержано *N*-захищені β -АСК **1.88** [113].

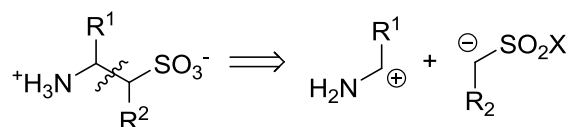


Інша версія цього методу базується на застосуванні проміжних тiazолідин-2-тіонів **1.89–1.91** [114], які одержують з β -аміноспиртів **1.66–1.68** або азиридинів **1.65**. В останньому випадку напрям реакції визначають стеричні ($R^i = \text{Alkyl}$) або електронні ($R^i = \text{Ph}$) ефекти. Окиснення **1.89–1.91** перформіатною кислотою дає бажані α - або β -заміщені, або β,β -дизаміщені β -АСК **1.92**.

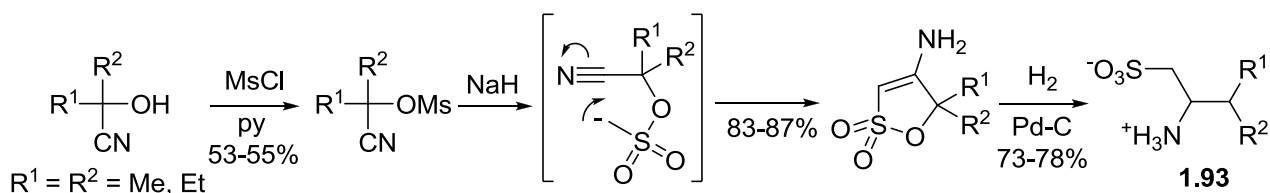


1.3.1.5. Взаємодія Сульфур-стабілізованих карбаніонів з електрофілами

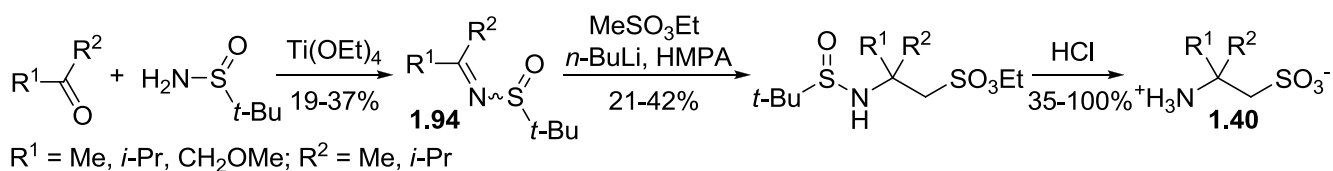
Дещо незвичний ретросинтетичний підхід до β -АСК базується на розщепленні зв'язку $\text{C}^1\text{--C}^2$, що приводить до Сульфур-стабілізованих карбаніонів та електрофілів, що містять $\text{C}=\text{N}$ або $\text{C}\equiv\text{N}$ зв'язки.



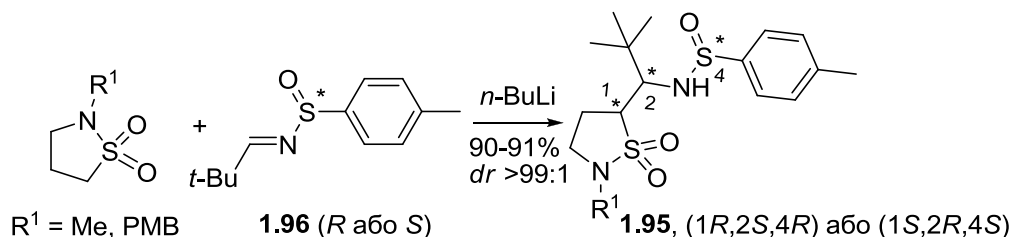
Застосування такого підходу ілюструє синтез β -заміщених β -АСК **1.93** [115].



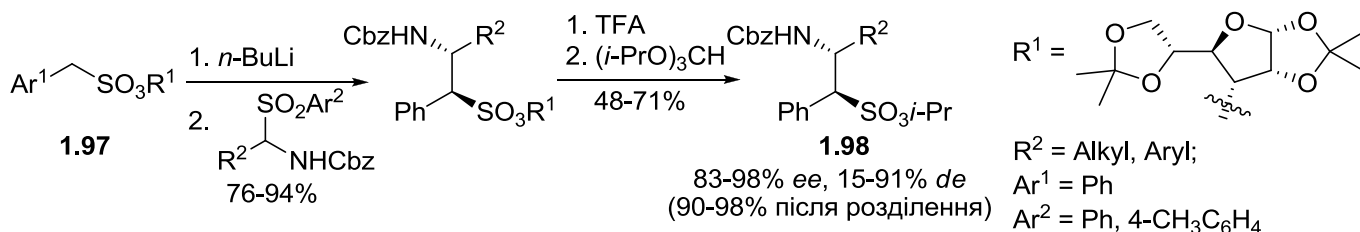
В міжмолекулярній версії цього методу як електрофіли були використані *N*-сульфініліміни **1.94**, реакція яких з карбаніоном етилмесилату з наступним гідролізом дає β,β -дизаміщені β -АСК **1.40** [59].



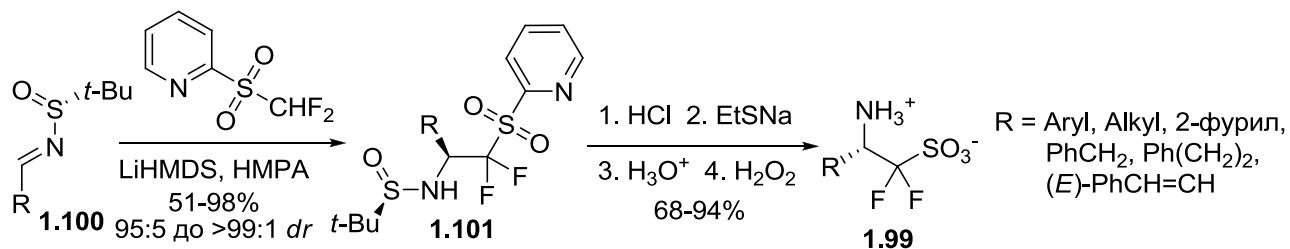
В асиметричному синтезі α,β -дизаміщених β -аміносольфамідів **1.95** були застосовані хіральні *N*-сульфініліміни **1.96** [116].



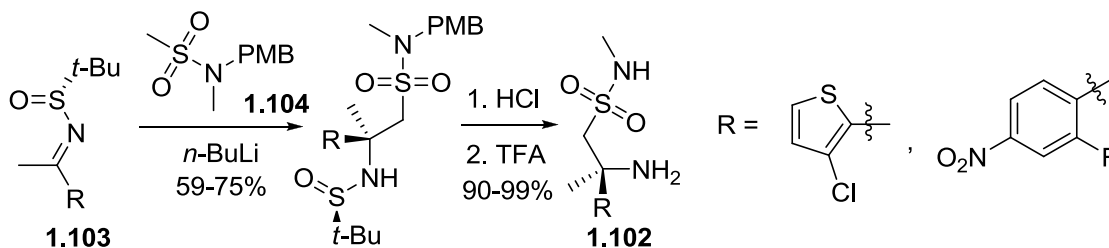
Використання хірального сульфонату **1.97** дає високі виходи та діастереоселективність для α,β -дизаміщених похідних β -АСК **1.98** [117].



В іншій роботі було здійснено стереоселективний синтез дифлуоровмісних β -АСК **1.99** з хіральних *N*-сульфінілімінів **1.100** [118]. Перетворення проміжних **1.101** на бажані **1.99** у більшості випадків може бути проведено одноколбовим способом.

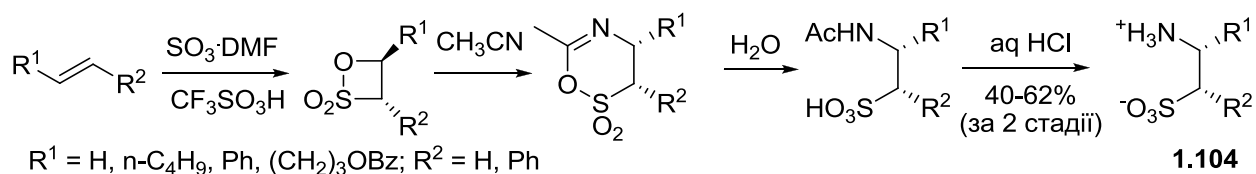


У синтезі β -аміносольфамідів **1.102**, які є прекурсорами потенційних інгібіторів ВАСЕ1, була використана взаємодія хіральних *N*-сульфінілімінів **1.103** з лігйованим сульфамідом **1.104** [119].

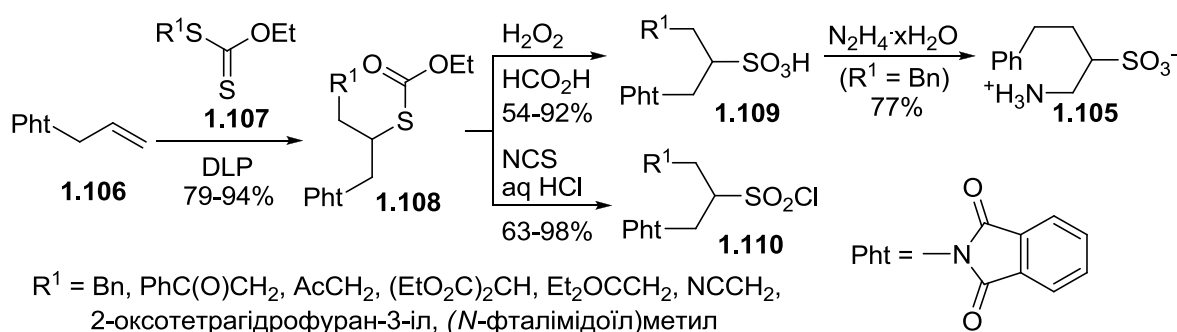


1.3.1.6. Приєднання до неактивованих C=C зв'язків

Окрім описаної вище реакції Міхаеля для синтезу β -АСК застосовують і інші типи приєднання до зв'язків C=C. Наприклад, трьохкомпонентною реакцією алкенів, комплексу $\text{SO}_3 \cdot \text{DMF}$ та ацетонітрилу з наступним гідролізом були отримані β -АСК **1.104** (наведено відносні конфігурації).

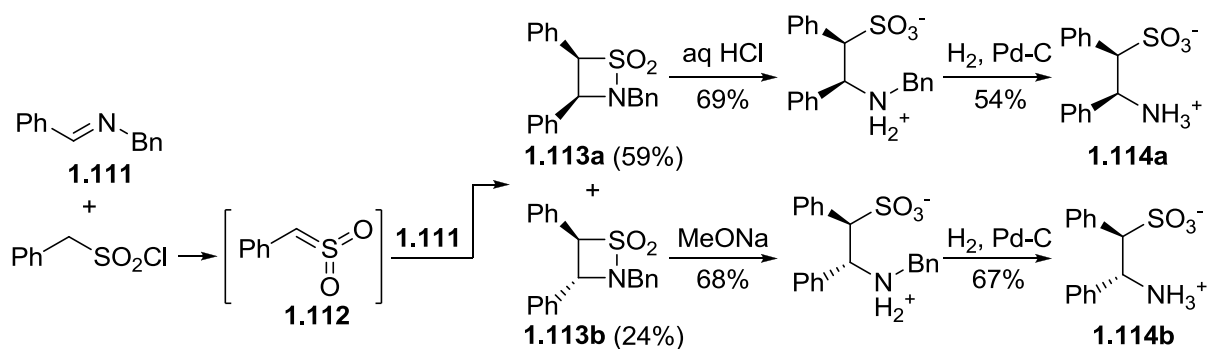


Одержання β -АСК та їх похідних також можливе шляхом радикального приєднання до неактивованих C=C зв'язків. Цей метод був застосований для синтезу α -заміщених β -АСК **1.105** [120]. Так, *N*-алілфталімід (**1.106**) реагував з різними дитіокарбонатами **1.107** у присутності дилауроїлпероксиду (DLP) з утворенням аддуктів **1.108**, окисненням яких перформіатною кислотою були одержані *N*-захищені β -АСК **1.109**. Альтернативним окисненням **1.108** дією *N*-хлоросукцинімиду були одержані сульфонілхлориди **1.110** [121].

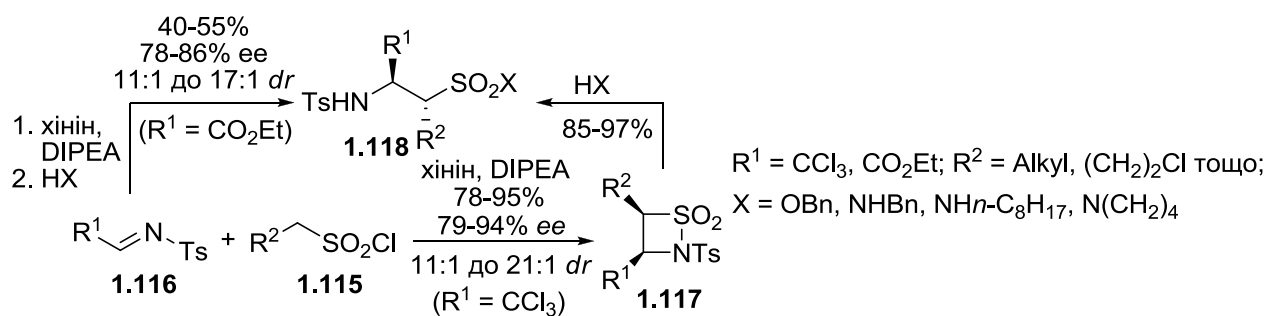


1.3.1.7. [2+2]циклоприєднання

Циклоприєднання імінів та сульфенів – ізостерів кетенів, генерованих з сульфонілхлоридів дією основи, приводить до сульфамів, які можна розглядати як прекурсори β -АСК. Так, взаємодією іміну **1.111** з фенілсульфеном (**1.112**), генерованим з бензилсульфонілхлориду під дією другого еквівалента **1.111**, були отримані сультами **113a** та **113b** [122]. Після розділення суміші, гідролізу та дебензилування індивідуальних стереоізомерів були одержані *еритро*- та *трео*-1,2-дифенілтаурини **114a,b**.

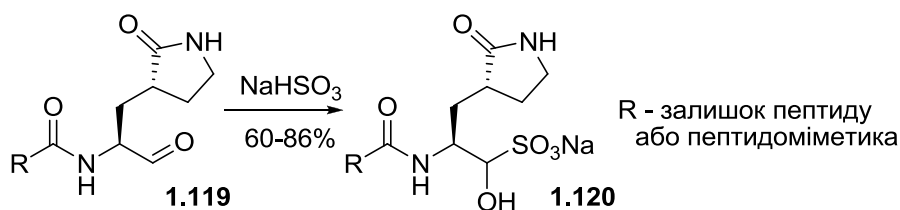


В асиметричній версії цього методу хінін каталізував реакцію сульфохлориду **1.115** та активованих *N*-тозилімінів **1.116** [123, 124]. Спочатку утворювався аддукт **1.116** з хініном, який далі реагував з **1.115** та основою, потім відщеплював хінін з утворенням сультаму **1.117**. У випадку **1.116** ($R^1 = \text{CO}_2\text{Et}$), циклоприєднання та наступне розриття циклу було проведено одноколбовим методом з утворенням похідних **1.118**.

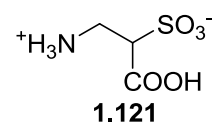


1.3.1.8. Інші методи

Фрагмент β -АСК може бути генерований у реакції *N*-модифікованих аміноальдегідів **1.119** і натрій бісульфіту [125–127]. Бісульфітні аддукти **1.120** досліджені як відносно стабільні прекурсори **1.119** у фізіологічних умовах.

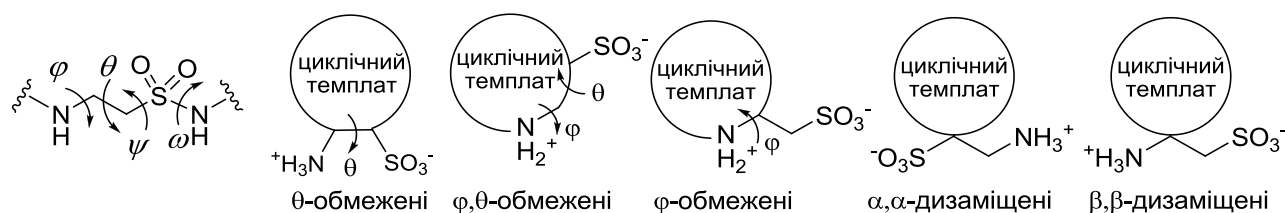


Взаємодією β -аланіну та олеуму можна з високим виходом (82–97%) отримати α -сульфо- β -аланін (“ізоцистеїнову кислоту”, **1.121**) [128]. Подібним чином, а саме сульфохлоруванням етиламіну, раніше був одержаний таурин (**1.3**) [129].



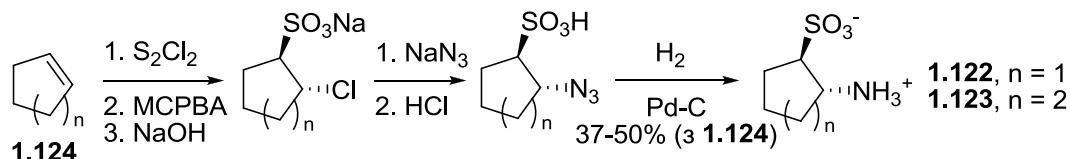
1.3.2. Синтез циклічних β -аміносульфоновоїх кислот та їх похідних

Шляхом конформаційних обмежень торсійних кутів у молекулі таурину (1.3) можна отримати три типи циклічних β -АСК. Застосовуючи стандартну номенклатуру для торсійних кутів β -амінокислот [130], можна виділити θ -, φ -, та φ, θ -обмежені β -АСК. Також можливе існування α, α - та β, β -дизаміщених циклічних аналогів таурину.

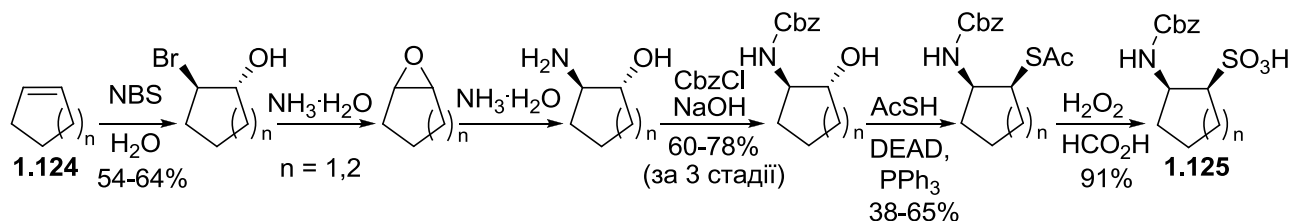


1.3.2.1. θ -Обмежені β -аміносульфоновоїх кислоти

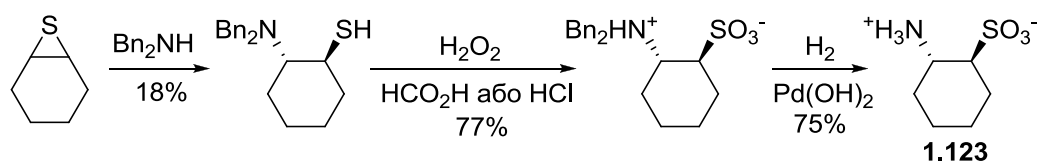
Більшість методів, описаних в розділі 1.3.1 можуть бути використані і для синтезу θ -обмежених β -АСК. Так, прикладом застосування нуклеофільного заміщення є синтез *транс*-2-аміноциклоалкансульфоновоїх кислот **1.122** та **1.123** з відповідних циклоалкенів **1.124** (наведені відносні конфігурації) [131].



Підхід, наведений для сполук **1.44** був застосований для синтезу Cbz-захисених похідних *цис*-ізомерів **1.122** та **1.123** – сполук **1.125** [61].

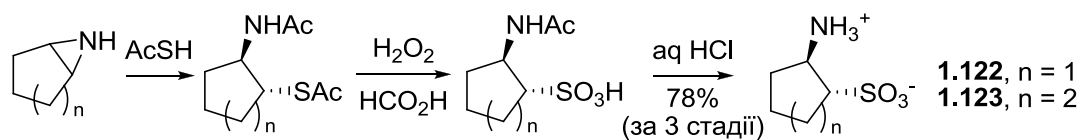


Розкриття тіранового циклу було ключовою стадією в синтезі *транс*-2-аміноциклогексансульфонокислоти (**1.123**) [96].

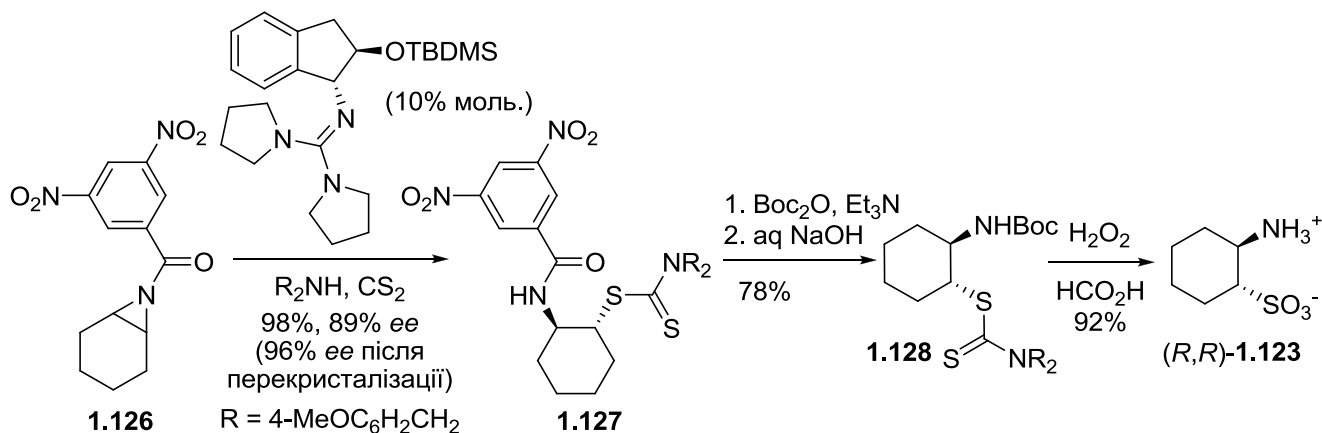


Аналогічним чином обидві *транс*-2-аміноциклопентан- та -гексансульфонокислоти **1.122** та **1.123** були одержані шляхом розкриття азиридинового циклу

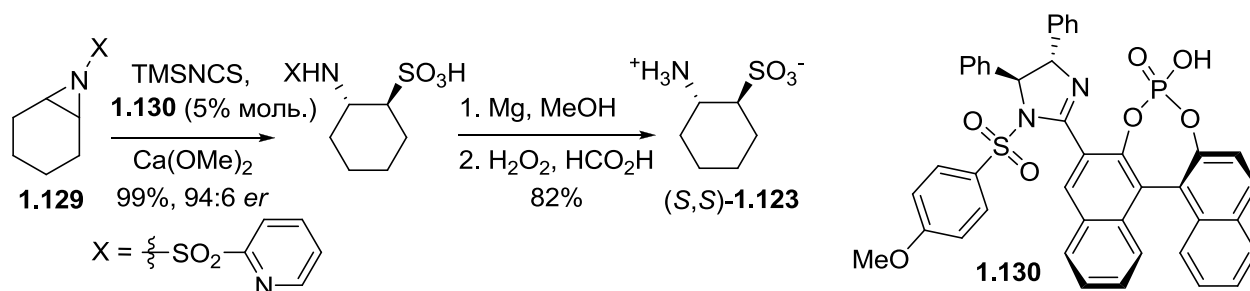
[95] (наведені відносні конфігурації). Амінокислота **1.122** також була одержана з виходом 75% безпосередньо з *транс*-2-аміноциклогексанолу [94].



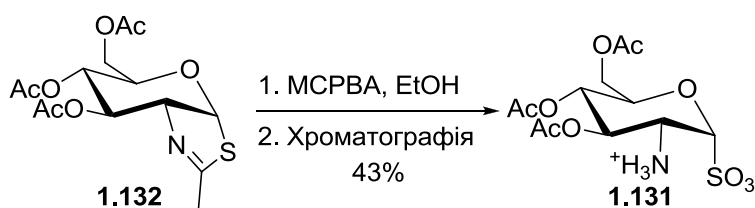
Описане і енантіоселективне розкриття азиридинового циклу для синтезу (*R,R*)-ізомеру АСК **1.123** [132]. Так, органокаталітична десиметризація азиридину **1.126** дією вторинного аміну та CS₂ дала аддукт **1.127**, який далі був перетворений на Вос-похідну **1.128** та окиснений перформіатною кислотою.



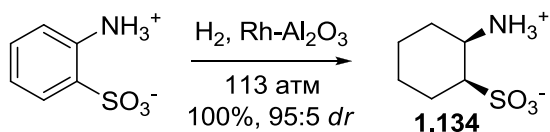
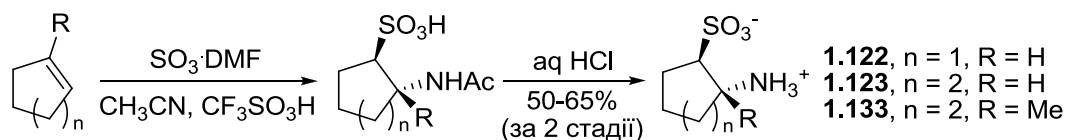
В іншому методі для синтезу (*S,S*)-енантіомеру **1.123** було застосовано десиметризацію азиридину **1.129** під дією TMSNCS, каталізовану сіллю кальцію та хіральною імідазолінфосфатною кислотою **1.130** [133].



Циклічна β-АСК на основі D-глюкози **1.131** була синтезована на окиснювальним розщепленням тiazоліну **1.132** [134, 135].



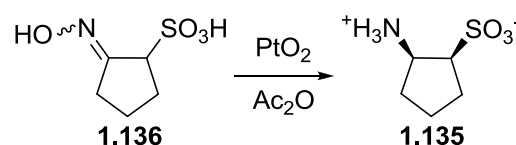
Аміносультфонілювання неактивованих алкенів було застосовано для одержання θ-обмежених β-АСК **1.122**, **1.123** та **1.133** [136].



Декілька специфічних методів одержання циклічних β -АСК не були згадані раніше. Так, *цис*-2-аміноциклогексансульфо-

кислота (**1.134**) була одержана з кількісним виходом за допомогою каталітичного гідрування (*цис* : *транс* = 95:5, наведені відносні конфігурації) [137].

У літературі також згадується синтез *цис*-2-аміноциклопентансульфо-кислоти (**1.135**) каталітичним відновленням відповідного оксиму **1.136**, але деталі експерименту автори не наводять [138].

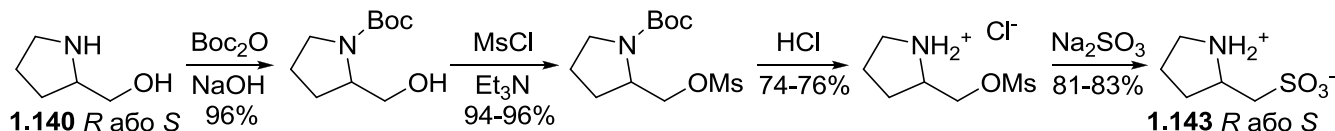


1.3.2.2. ϕ -Обмежені β -аміноссульфонові кислоти

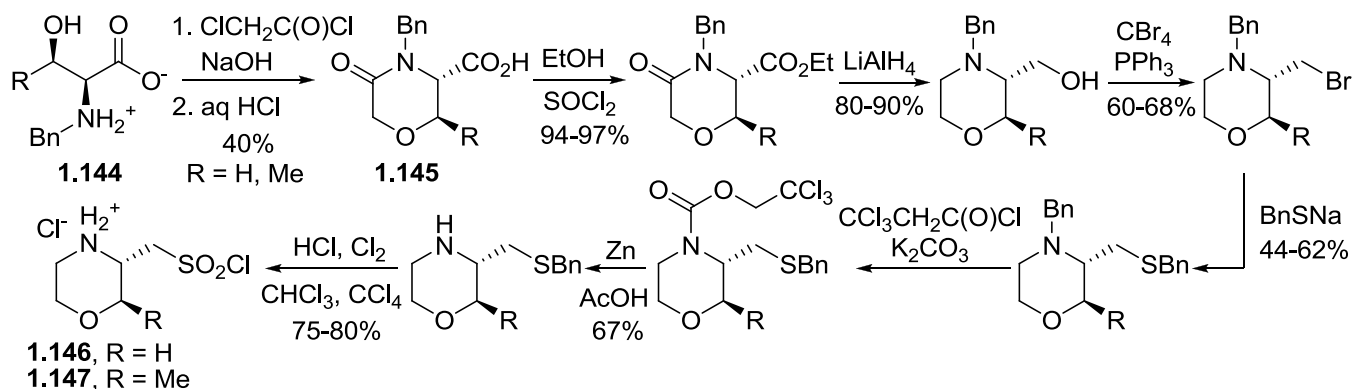
Для конструювання ϕ -обмежених β -АСК або їх похідних найчастіше застосовують нуклеофільне заміщення за участю *S*-нуклеофілів. Наприклад, сульфохлориди **1.137–1.139** були одержані з β -аміноспиртів **1.140–1.142** за реакцією відповідних бромідів та тіосечовини з наступними обробкою тетраетиленпентааміном та окиснювальним хлоруванням [139, 140].



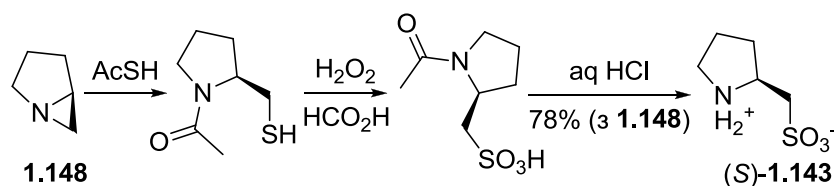
Виходячи з (*R*)- або (*S*)-пролінолу (**1.140**) були отримані обидва енантіомери 2-піролідинметансульфо-кислоти (**1.143**) [141, 142].



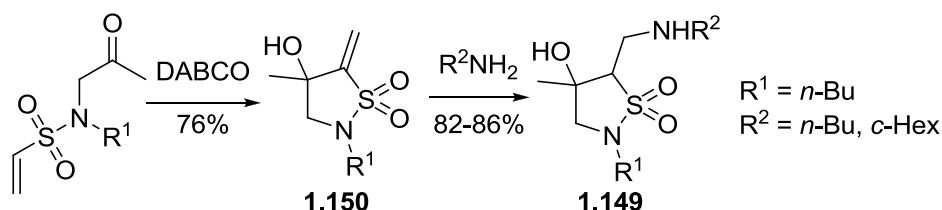
Реакція похідних серину/треоніну **1.144** з хлороацетилхлоридом дає кислоти **1.145**, які шляхом низки послідовних перетворень були перетворені на β -аміно-сульфохлориди **1.146** та **1.147** [83].



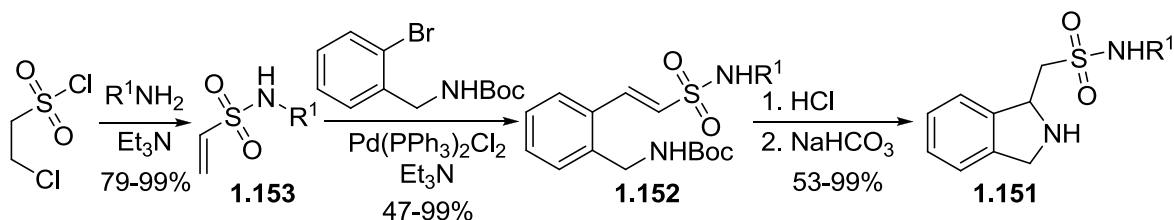
Для синтезу (*S*)-**1.143** було застосовано розкриття азиридинового циклу біциклічної сполуки **1.148** за методом Ху та співробітників [95].



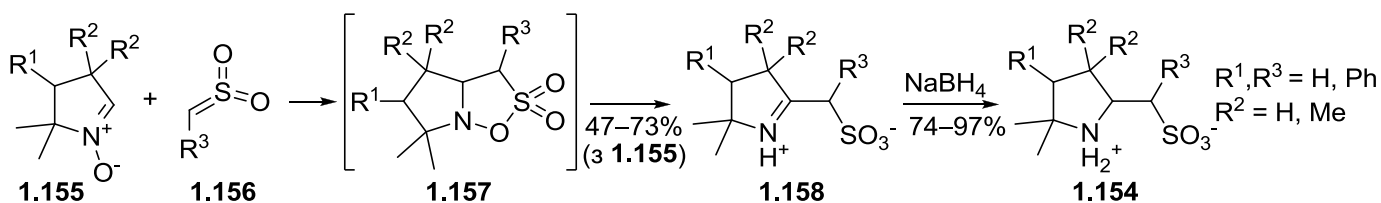
Похідні β-аміносольфаміду **1.149** були одержані шляхом міжмолекулярного приєднання за Міхаелем первинних амінів до α,β-ненасичених сольтамів **1.150**, одержаних в свою чергу за внутрішньомолекулярною реакцією Бейліза – Гілмана [143].



Внутрішньомолекулярна реакція Міхаеля була ключовою стадією в синтезі сольфамідів **1.151** [144]. Необхідний для цієї реакції α,β-ненасичений сольфамід **1.152** одержували за реакцією Гека з вінілсульфамідів **1.153**.

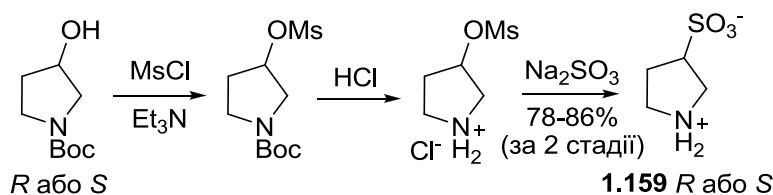


Нетривіальний метод було застосовано для синтезу ряду (2-піролідиніл)-метансульфонокислот **1.154** [145]. Реакційна послідовність починалась з [3+2]циклоприєднання нітронів **1.155** та сульфенів **1.156** (генерованих *in situ* з відповідних сульфохлоридів), а нестабільні аддукти **1.157** спонтанно перегрупувались в іміносольфонової кислоти **1.158**.

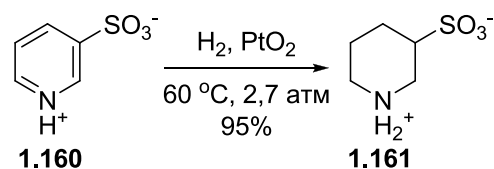


1.3.2.3. φ,θ -Обмежені β -аміноссульфонові кислоти

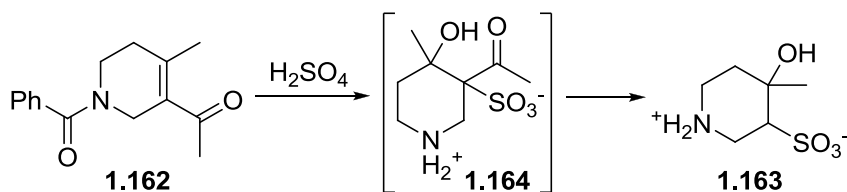
Циклічні *N*-захищені β -аміноспирти є розповсюдженими прекурсорами в синтезі φ,θ -обмежених β -аміноссульфонових кислот. Так, (*R*)- та (*S*)-ізомери АСК **1.159** були отримані з використанням Na_2SO_3 як джерела *S*-нуклеофілу [142].



Серед особливих підходів до конструювання φ,θ -обмежених β -АСК можна навести каталітичне гідруванням піридину **1.160** з утворенням сполуки **1.161** [146].



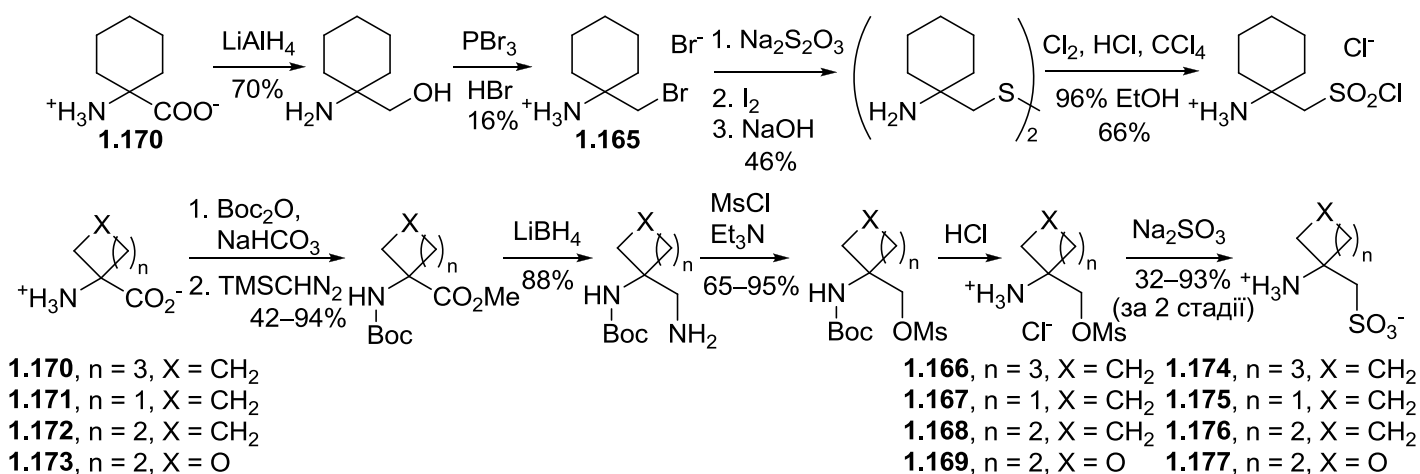
У 1947 р. було описано гідроліз похідної **1.162**, що супроводжувався утворенням кристалічного побічного продукту, для якого автори запропонували структуру β -АСК **1.163** [147]. Механізм реакції до кінця нез'ясований, але ймовірно може включати утворення інтермедіату **1.164** шляхом приєднання H_2SO_4 до подвійного зв'язку.



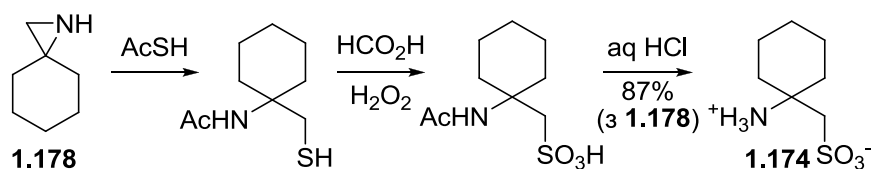
1.3.2.4. Інші циклічні β -аміноссульфонові кислоти

Більшість методів синтезу α,α - та β,β -дизаміщених аналогів таурину вже згадувались у розділі 1.3.1. Найбільш розповсюджені підходи включають реакції *S*-нуклеофілів з відповідними субстратами. Прикладами можуть бути взаємодії броміду **1.165** та $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ [83] або мезилатів **1.166–1.169** та Na_2SO_3 [59] – ключові

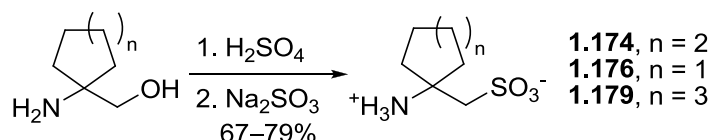
стадії в перетворенні α -амінокислот **1.170–1.173** на β -АСК **1.174–1.177** (або їх похідні).



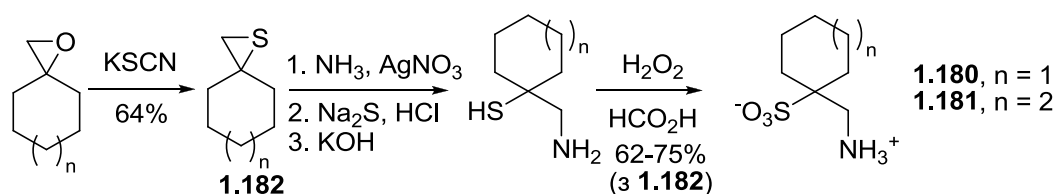
Азиридин **1.178** та AcSH є іншим прикладом реагентів на ключовій стадії в синтезі β, β -дизаміщеного аналога таурину **1.174** [95].



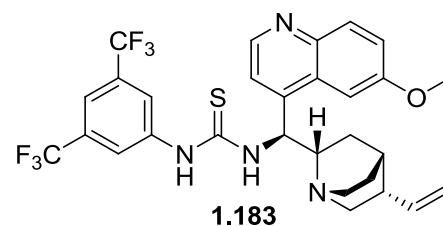
Генерування *in situ* азиридинового інтермедіату з відповідного β -аміноспирту було застосовано для синтезу β -АСК **1.174**, **1.176** та **1.179** [95].



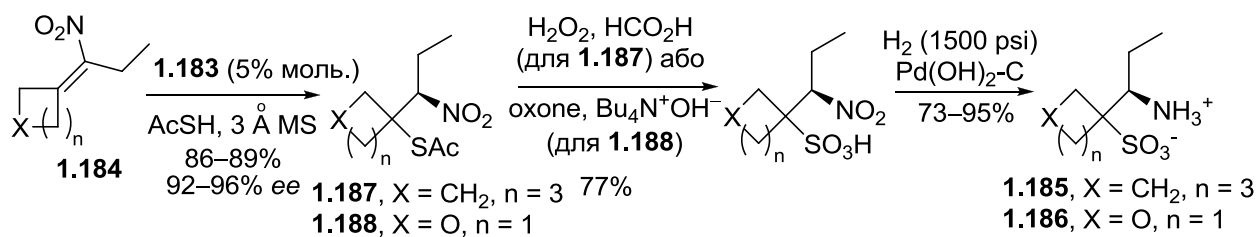
Ізомерні α, α -дизаміщені аналоги таурину **1.180** та **1.181** були отримані за реакційною послідовністю з використанням розкриття тіранового циклу **1.182** на ключовій стадії [97].



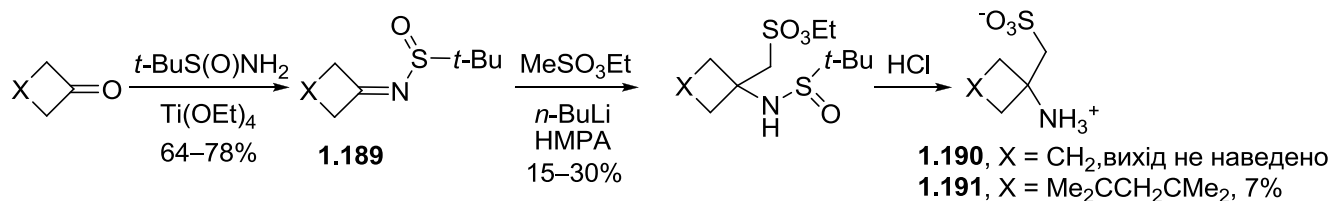
Використання хінін-вмісного каталізатора **1.183** в органокаталітичному приєднанні за Міхаелем AcSH та нітроалканів **1.184** дозволило отримати енантіочисті α, α, β -тризаміщені аналоги таурину



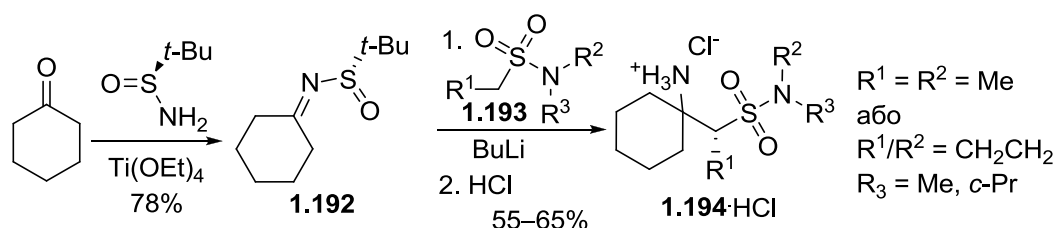
1.185 та **1.186** [148]. Одержані аддукти **1.187** та **1.188** далі в дві стадії перетворювали на сульфокислоти **1.185** та **1.186**.



Реакція *N*-сульфінлімінів **1.189** з карбаніоном етилмезилату була використана в синтезі β-АСК **1.190** та **1.191** [59], але загальні виходи продуктів були дуже низькими.

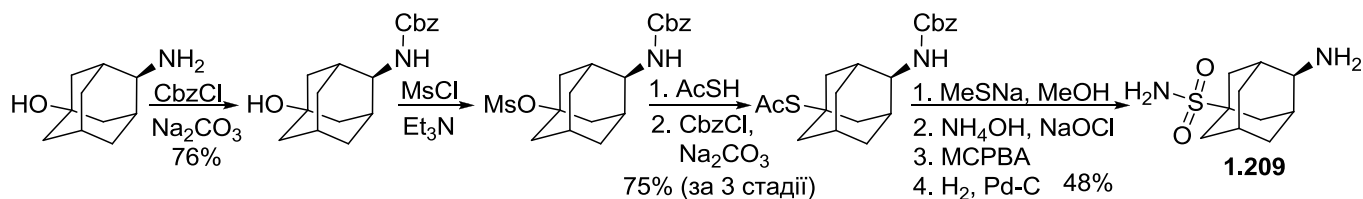


Подібним чином шляхом взаємодії *N*-сульфінліміну **1.192** та літійованих похідних **1.193** були отримані як (*R*)-, так і (*S*)-енантіомери β-аміносульфамідів **1.194** [149].

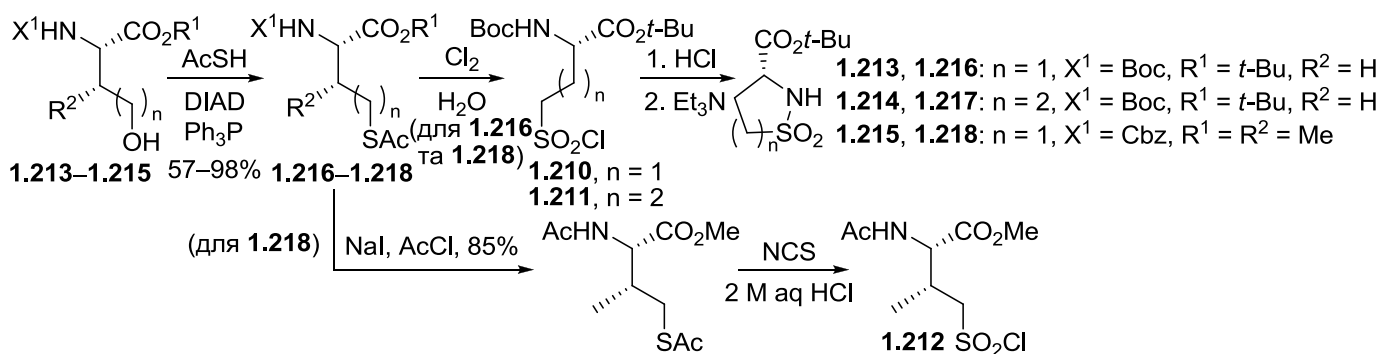


Особливий метод був застосований для одержання ізоціанатів **1.195** – інтермедіатів у синтезі відповідних похідних сечовини [149]. Реакційну послідовність починали з алкілювання естеру **1.196** дийдометаном. Одержаний йодид **1.197** піддавали S_N2-взаємодії з AcSK з утворенням похідної **1.198**, окиснювальне хлорування якої дало сульфохлорид **1.199**. Далі отримували сульфаміди **1.200**, гідроліз яких з наступним модифікованим перегрупованням Курціуса приводив до бажаних сполук **1.195**. Були отримані обидва (*R*)- та (*S*)-енантіомери **1.195**.

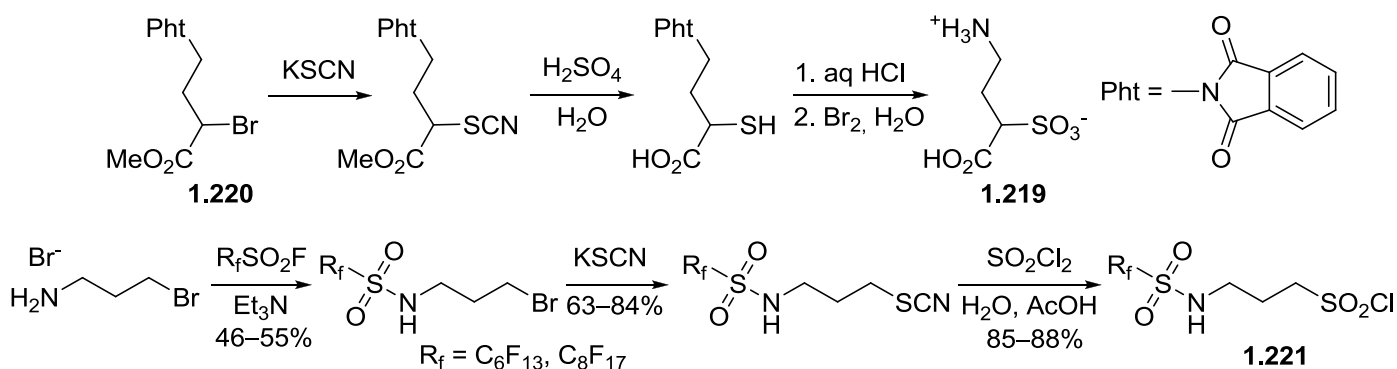
Подібна реакційна послідовність була застосована для одержання похідної адамантану **1.209** [155].



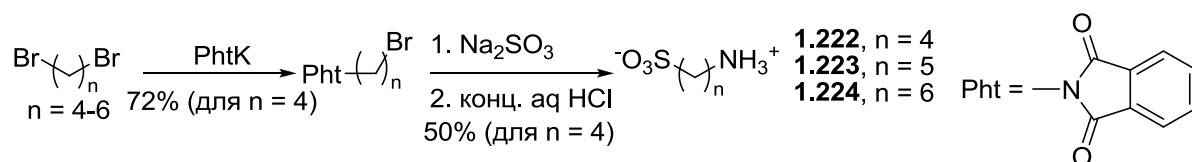
У синтезі похідних **1.210–1.212** на ключовій стадії була використана реакція Міцунобу [156, 157] для перетворення спиртів **1.213–1.215** на тїоацетати **1.216–1.218**.



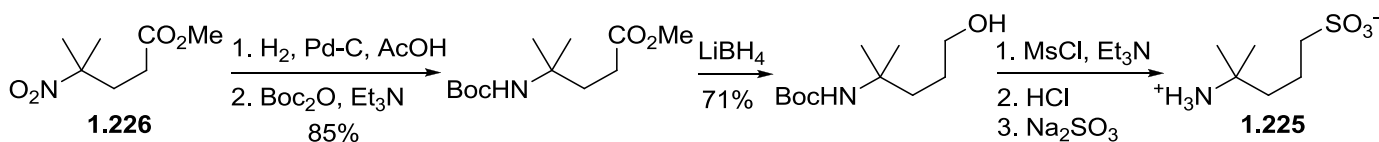
Іншими *S*-нуклеофілами для одержання γ - та δ -АСК або їх похідних можуть бути KSCN , $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, та Na_2SO_3 . Наприклад, у 1908 р. Габріелем був описаний синтез γ -аміно- α -сульфобутанової кислоти (**1.219**), виходячи з метил α -бромо- γ -фталімідобутаноату (**1.220**) та KSCN [158]. Подібним чином можна отримати і флуоровмісні похідні гомотаурину **1.221** [82].



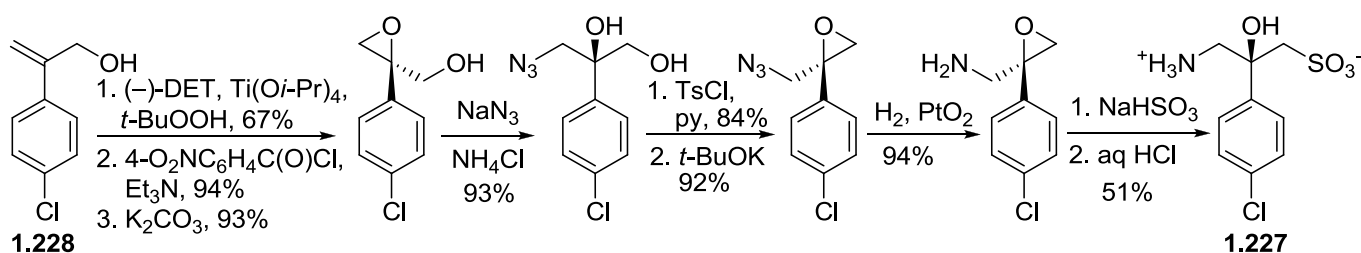
Ряд ω -АСК **1.222–1.224** був отриманий з відповідних α,ω -дибромоалканів шляхом двох послідовних нуклеофільних заміщень: з калій фталімідом (*N*-нуклеофіл) і Na_2SO_3 (*S*-нуклеофіл) [159]. Звичайно, що за цим методом може бути отриманий і гомотаурин (**1.4**) [160]. Сполуки **1.4** та **1.222** також були синтезовані подібним чином з використанням як *S*-нуклеофілу тіосечовини [161].



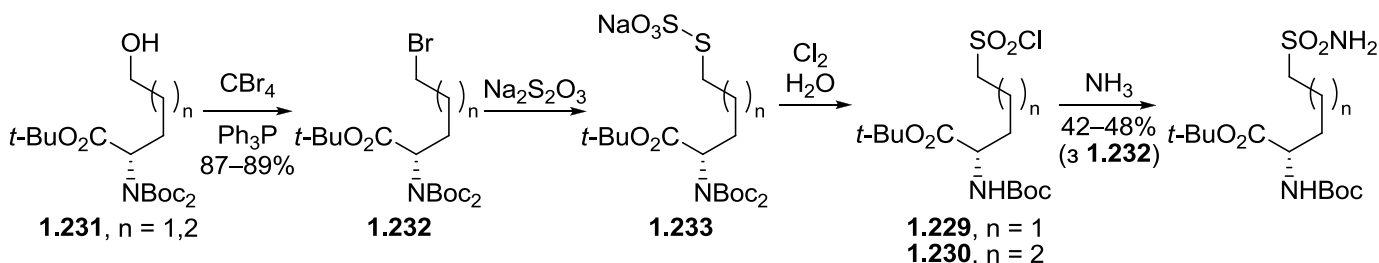
Ще одним прикладом може бути синтез похідної δ -АСК **1.225**, виходячи з нітроестеру **1.226** [74, 162].



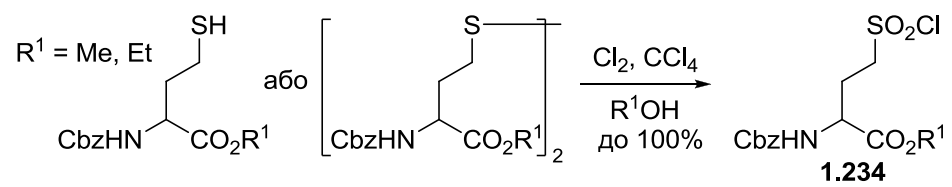
Один із синтезів селективного антагоніста GABA_B рецептора гідрокси-саклофену **1.227** оснований на дії гідросульфїту як S -нуклеофілу на епоксидний цикл [163]. Синтез розпочинали з епоксидування за Шарплесом спирту **1.228**, використовуючи (+) або (–)-діетилтарtrat (DET) як хірільний ліганд. Значення *ee* було покращене шляхом перекристалізації відповідних n -нітробензоїльних похідних. Були одержані обидва (R) та (S)-етантиомери **1.227**.



Використання як S -електрофілу $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ дозволило одержати похідні як γ -, так і δ -АСК **1.229** та **1.230** [164]. Реакційна послідовність включала перетворення спиртів **1.231** на броміди **1.232**, які далі реагували з $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ з утворенням солей Бунте **1.233**. δ -АСК **1.222** також була одержана за подібний методом [165, 166].

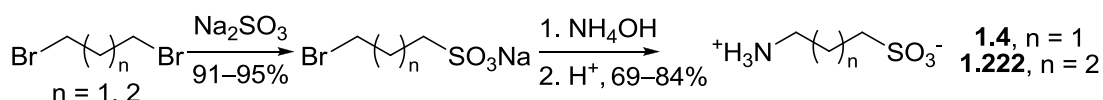


У ряді статей описано лише стадію окиснення Сульфуру для одержання γ - та δ -АСК через доступність відповідних субстратів. Так, гомоцистеїнова кислота та її похідні **1.234** були одержані з заміщених гомоцистеїну або гомоцистину [167–171].

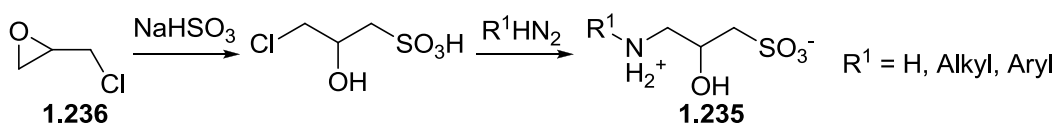


1.4.1.2. Заміщення з *N*-нуклеофілами

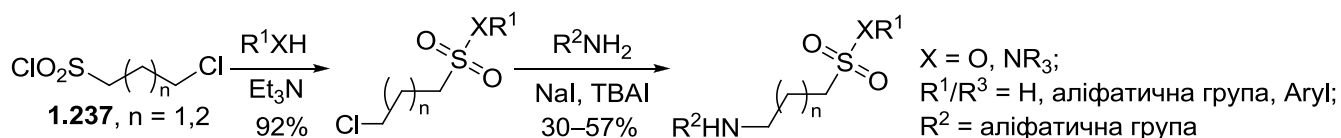
Більшість статей, що описують синтез γ - та δ -АСК або їх похідних через заміщення з *N*-нуклеофілами присвячені синтезу найпростіших представників. В ранніх роботах часто можна зустріти послідовні реакції біселектрофілів з *S*- і потім з *N*-нуклеофілом. Наприклад, взаємодією дибромоалканів з Na_2SO_3 і далі з NH_4OH були одержані як гомотаурин (**1.4**), так і **1.222** [172].



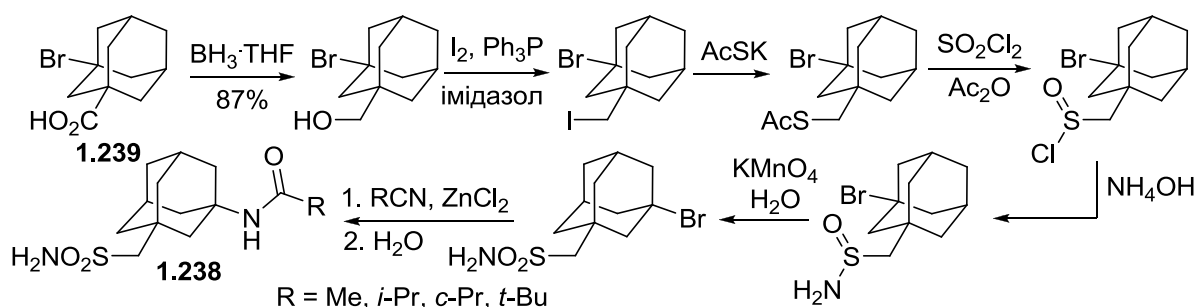
Ще у 1935 р. описано синтез β -гідроксигомотаурину та його *N*-заміщених похідних **1.235** з епіхлоргідрину (**1.236**) з використанням послідовної взаємодії з NaHSO_3 та амоніаком або амінами [173, 174].



Декілька сучасних публікацій описують синтез похідних **1.4** та **1.222**, виходячи з комерційно доступних хлорсульфонілхлоридів **1.237** [175–178].



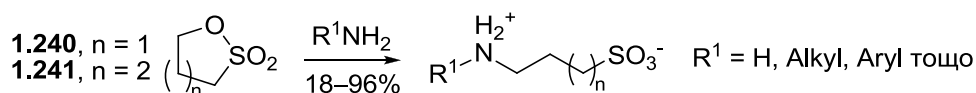
Адамантановмісний сульфамід **1.238** був одержаний низкою перетворень, виходячи γ -бромокарбонової кислоти **1.239** з використанням модифікованої реакції Ріттера на останній стадії синтезу, де *N*-нуклеофілами є нітрили [179].



1.4.1.3. Розкриття сультонового кільця

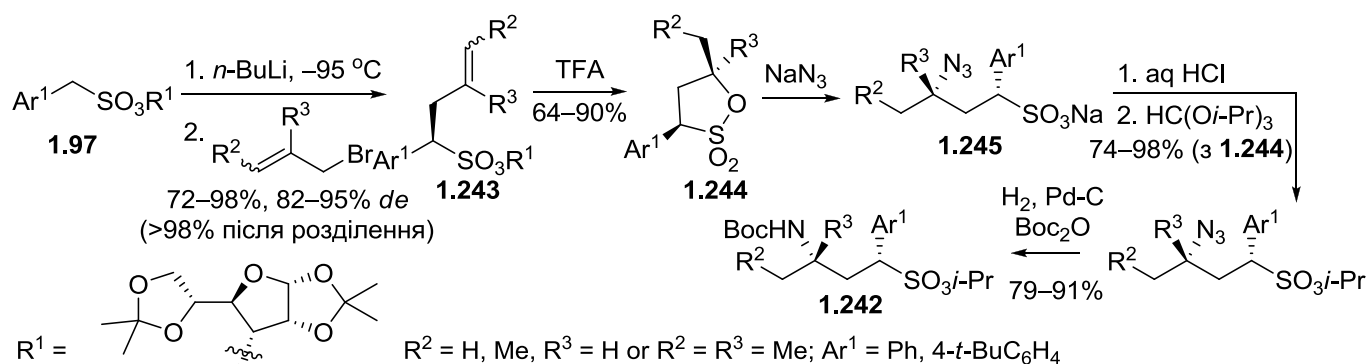
Одержання γ - та δ -АСК або їх похідних розкриттям сультонового циклу **1.201** при взаємодії з *N*-нуклеофілами є окремим випадком нуклеофільного

заміщення і має певні переваги над вищеописаними методами, адже базується на принципах економії атомів, що полегшує виділення і очищення продуктів реакції. Для сполук **1.240** і **1.241** ця реакція відома ще з середини ХХ ст. [180–182].



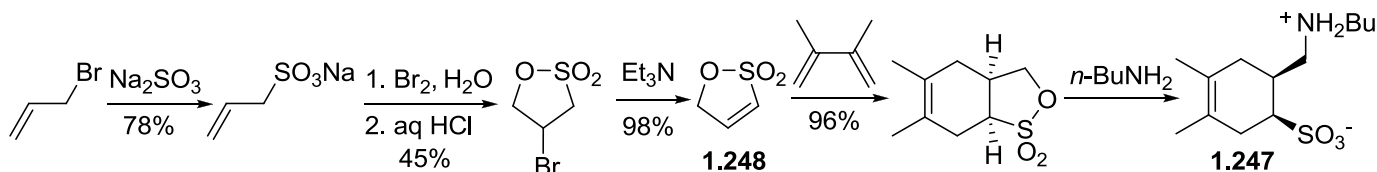
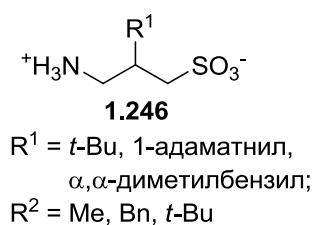
Подібні перетворення описані і в більш сучасних дослідженнях, присвячених одержанню іонних рідин [183], водорозчинних фосфінових лігандів [184], ПАР [185], потенційних GABA_B агоністів [186], синтетичних інтермедіатів [187] або використанню більш складних амінів як субстратів для покращення розчинності продуктів [188, 189].

В основі синтезу енантіочистої α,γ -дизаміщеної похідної гомотаурину **1.242** було застосування хірального сульфонату **1.97**, лігювання з наступним алілюванням якого дає сульфонати **1.243** [190–192]. Видалення хірального допоміжного залишку супроводжувалось циклізацією з утворенням хіральних сультонів **1.244**. Реакція **1.244** з NaN₃ відбувалась з інверсією конфігурації електрофільного центру з утворенням азидів **1.245**, які далі були перетворені на бажані похідні **1.242**.

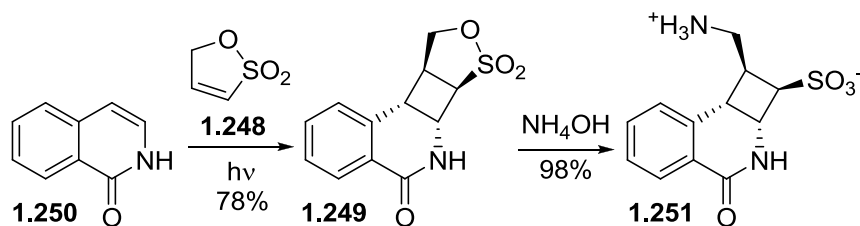


Подібний синтетичний підхід було застосовано для синтезу β -заміщеної похідної гомотаурину **1.246** [193].

Циклічна γ -АСК **1.247** була отримана за реакцією Дільса – Альдера з α,β -ненасиченого сультону **1.248** [194].

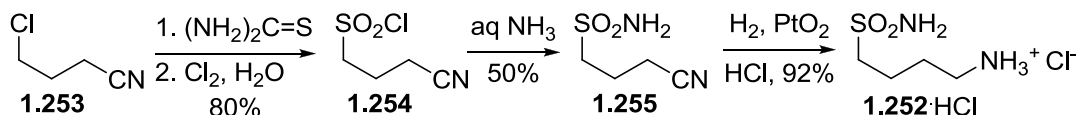


В іншому дослідженні тетрациклічний сультон **1.249**, одержаний фотохімічним [2+2]циклоприсоединенням сполуки **1.248** та ізохінолону (**1.250**), був перетворений на трициклічну АСК **1.251** шляхом амонілізу [195].

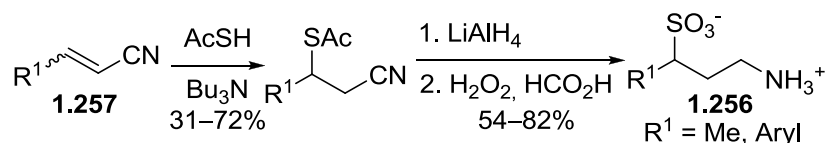


1.4.2. Відновлення нітрогеновмісних груп

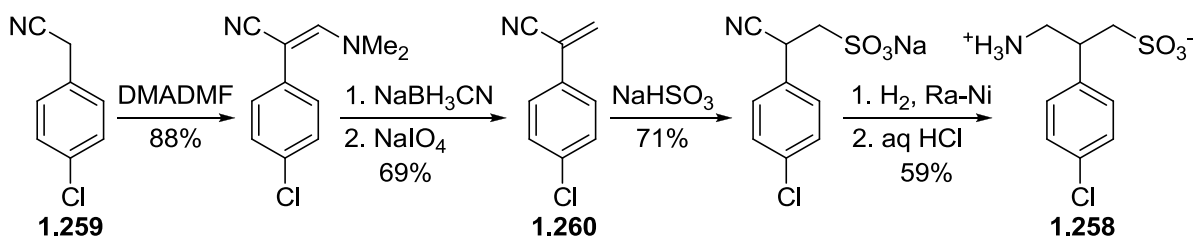
Відновлення нірилів, нітропохідних, амідів, імінів або оксимів, яке майже не використовують для синтезу β -АСК, описано в ряді прикладів для одержання похідних γ - та δ -АСК, вочевидь через більшу доступність відповідних субстратів. У 1940 р. опубліковано синтез δ -аміносульфаміду **1.252** за реакцією нітрилу **1.253** та тіосечовини з наступним окиснювальним хлоруванням, взаємодією сульфо-хлориду **1.254** з амоніаком та каталітичним гідруванням **1.255** [196]. У більш пізній роботі досліджено електрохімічне відновлення **1.255** до **1.252** [197].



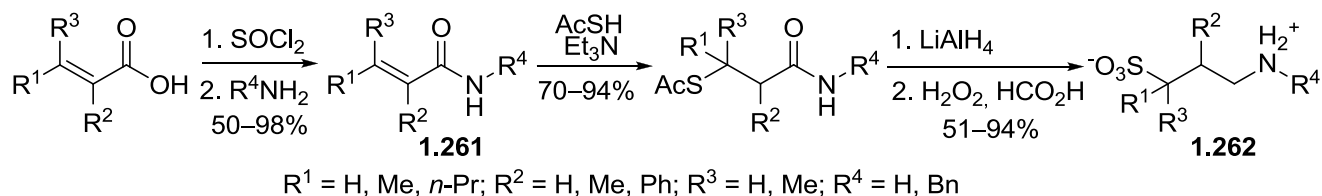
α -Заміщені γ -АСК **1.256** були отримані приєднанням за Міхаелем AcSH та α, β -ненасичених нітрilів **1.257** з наступними відновленням та окисненням [198].



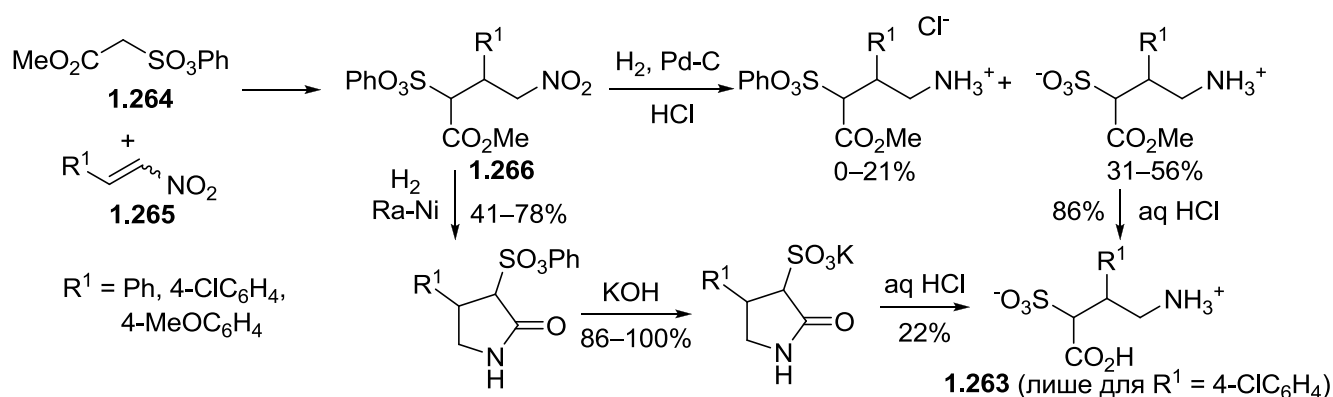
Аналогічний підхід був застосований для одержання селективного GABA_B антагоніста – саклофену (**1.258**) [199], виходячи з 4-(хлорофеніл)ацетонітрилу (**1.259**). Бажаний продукт **1.258** отримували приєднанням за Міхаелем гідросульфиту до молекули **1.260** з наступним каталітичним гідруванням.



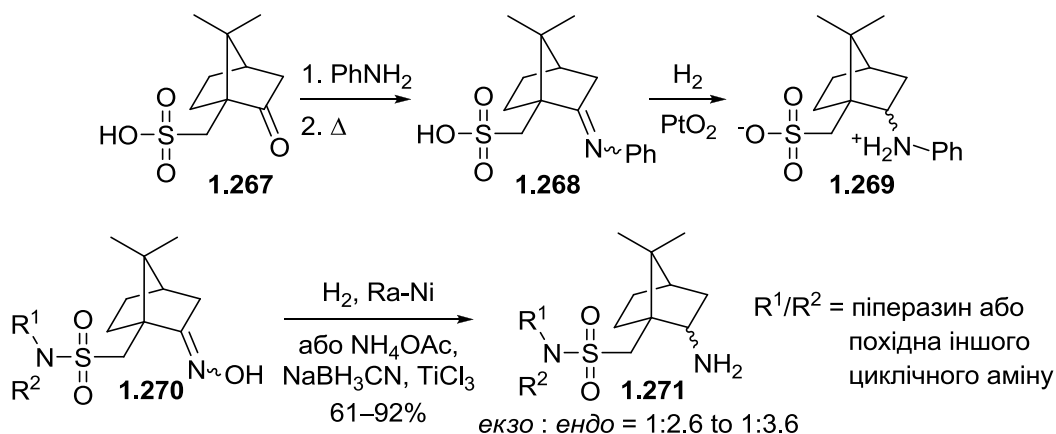
Межі застосування цього методу були розширені при використанні α,β -ненасичених акриламідів **1.261** замість нітрилів **1.257** [200], що дозволило одержати α,β -заміщені, α,α - та α,β -дизаміщені аналоги гомотаурину **1.262**.



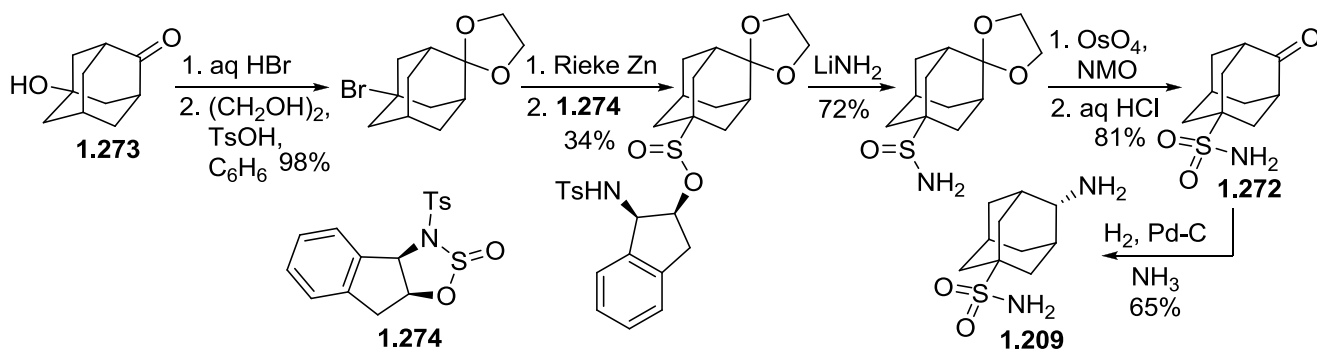
Приєднання за Міхаелем також було однією з ключових стадій синтезу β -арилзаміщених γ -АСК **1.263** [201]. При цьому з естеру **1.264** та β -нітростиренів **1.265** отримували аддукти **1.266**, які далі піддавали каталітичному гідруванню.



Ряд публікацій присвячений одержанню γ -АСК або їх похідних відновленням сполук, що містять $\text{C}=\text{N}$ зв'язок; найчастіше як субстрати використовують D- або L-10-камфорсульфоїкислоту (**1.267**) або відповідні сульфаміди. Так, відновлення імінів **1.268** з утворенням суміші стереоізомерів **1.269** було здійснено ще у 1935 р. [202]. Інші роботи описують синтез та відновлення оксимів **1.270** каталітичним гідруванням [203–205] або дією системи $\text{NH}_4\text{OAc-NaBH}_3\text{CN-TiCl}_3$ з утворенням сульфамідів **1.271** [206, 207].

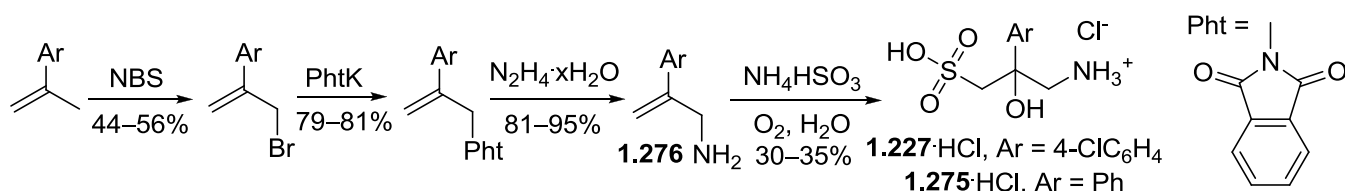


Аміносульфамід **1.209** був одержаний відновним амінуванням кетону **1.272** [155], синтезованого шляхом низки перетворень з 5-гідроксиадамтан-2-ону (**1.273**).

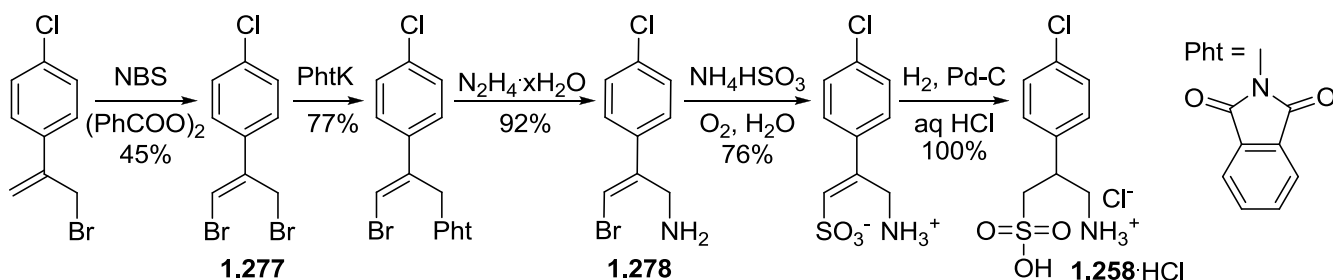


1.4.3. Радикальне приєднання до С=С зв'язків

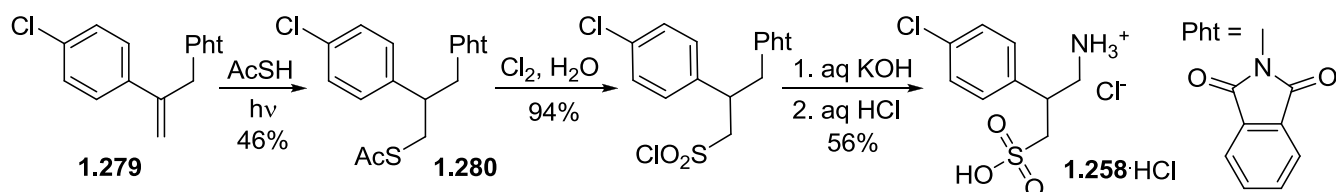
Прикладом приєднання радикалів до зв'язків С=С на ключовій синтетичній стадії може бути одержання гідрокисаклофену **1.227** та його аналога **1.275**, що включає радикальну реакцію системи $\text{NH}_4\text{HSO}_3\text{-O}_2$ з аліламіном **1.276** [208, 209].



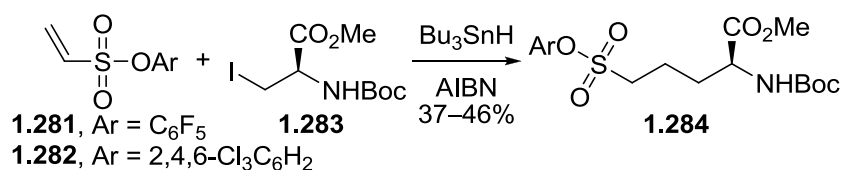
Цими ж авторами також був одержаний саклофен (**1.258**) з вінілброміду **1.277** шляхом його перетворення за методом Габріеля на аліламін **1.278**, наступною радикальною реакцією з $\text{NH}_4\text{HSO}_3\text{-O}_2$ та гідруванням [210].



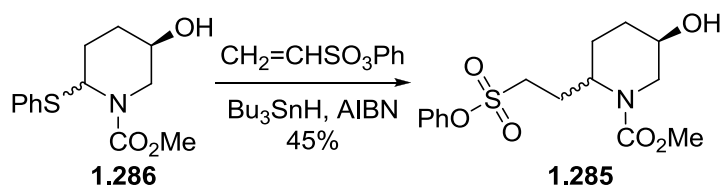
Альтернативним чином фталімідна похідна **1.279** реагувала з AcSH з утворенням продукту радикального приєднання **1.280** [210], а наступне окиснювальне хлорування і двостадійний гідроліз приводив до утворення саклофену (**1.258**).



Пентафлуорофеніл- (**1.281**) [211] або 2,4,6-трихлорофеніл- (**1.282**) [212] сульфонати були використані як субстрати для відновного радикального приєднання заміщеного β-йодоаланіну **1.283** у синтезі похідних δ-АСК **1.284**.

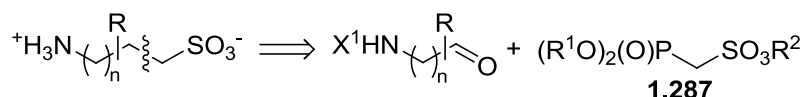


У подібному перетворенні конформаційно обмежена похідна γ-АСК **1.285** була отримана у вигляді діастереомерної суміші шляхом приєднання радикалу, генерованого з *N,S*-ацеталю **1.286**, до фенілвінілсульфонату [213].

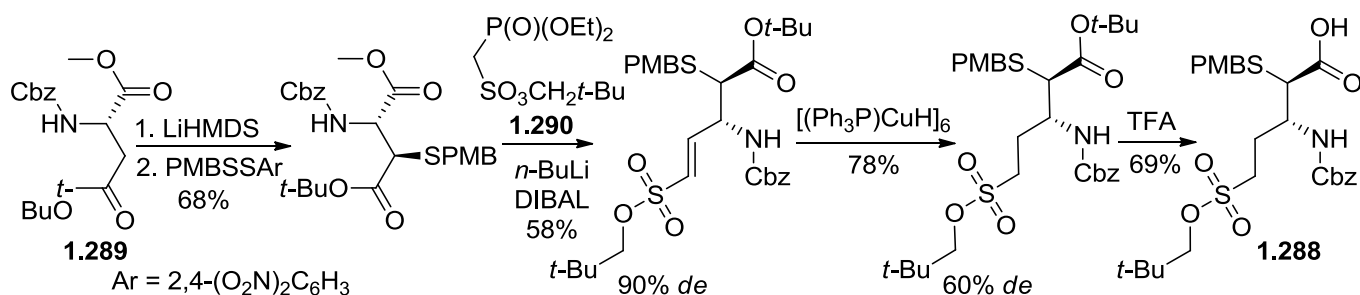


1.4.4. Реакція олефінування

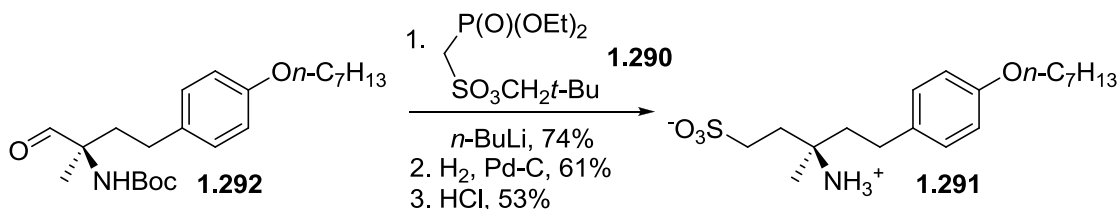
Ряд публікацій описує синтез похідних γ- та δ-АСК з використанням олефінування *N*-захисених аміноальдегідів або їх синтетичних еквівалентів з реагентами Хорнера – Вадсворта – Еммонза **1.287**.



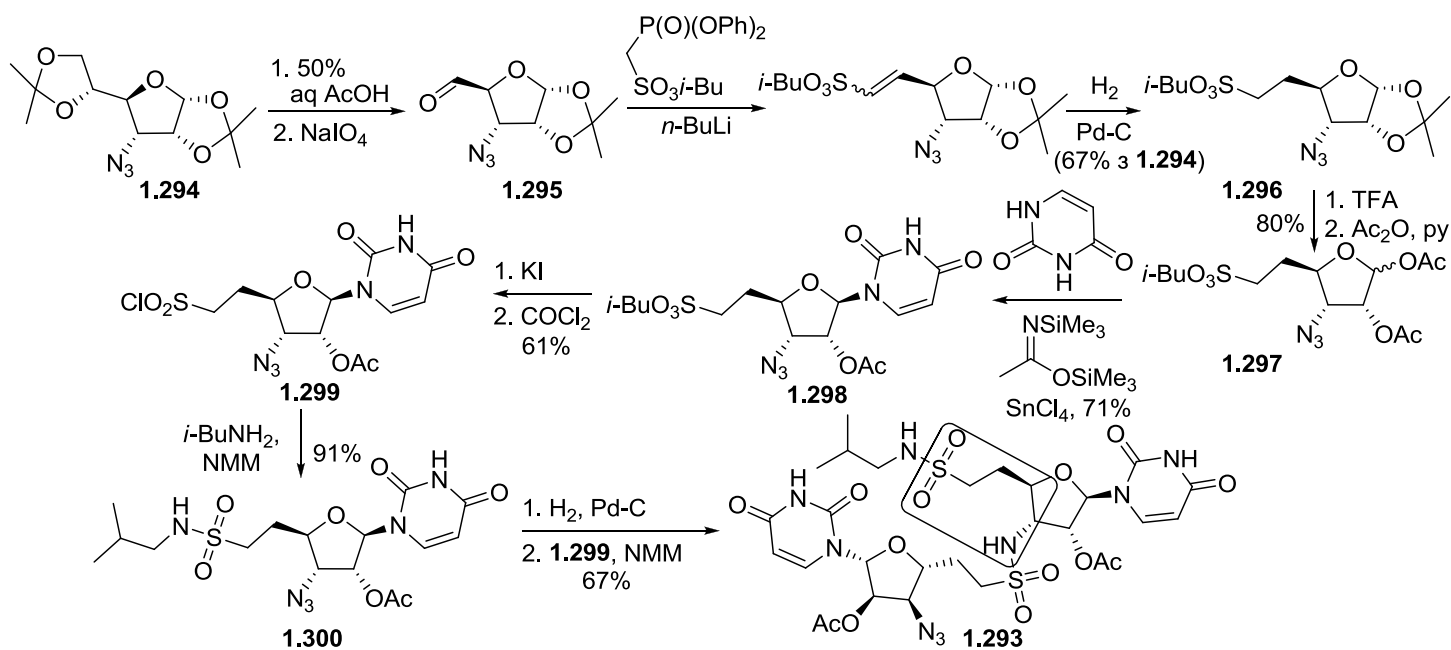
Наприклад, заміщена амінокислота **1.288** була одержана з похідної аспарагінової кислоти **1.289** шляхом послідовних стадій літіювання, сульфенілювання, відновлення DIBAL та синхронної реакції з фосфонатом **1.290**, відновлення [(Ph₃P)CuH]₆ та зняття захисту [214].



Реакція Хорнера – Вадсворта – Еммонза також була застосована для одержання потенційного антагоніста S₁P рецептора – γ-АСК **1.291**, яку було синтезовано, виходячи з **1.290** та альдегіду **1.292** [215].

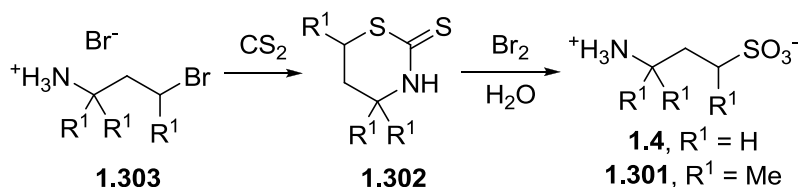


Методологія, заснована на олефінуванні була використана для одержання сульфамідовмісних міметиків РНК, наприклад, сполуки **1.293** [216]. Азид **1.294** піддавали селективному зняттю захисної групи та наступному окиснювальному розщепленню з утворенням альдегіду **1.295**. Реакція Хорнера – Вадсворта – Еммонса з подальшим гідруванням дала сульфонат **1.296**. Після заміни захисної групи продукт **1.297** конденсували з урацилом з утворенням сульфонату **1.298**, який далі перетворювали на сульфохлорид **1.299** і потім – на сульфамід **1.300**. Каталітичним гідруванням **1.300** з наступною конденсацією з сульфохлоридом **1.299** отримували бажаний продукт **1.293**.

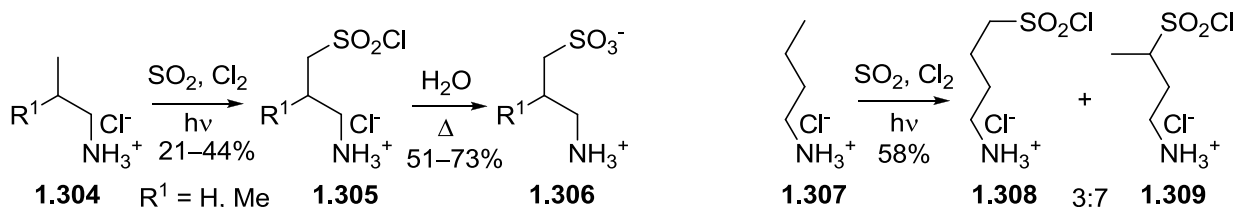


1.4.5. Інші методи

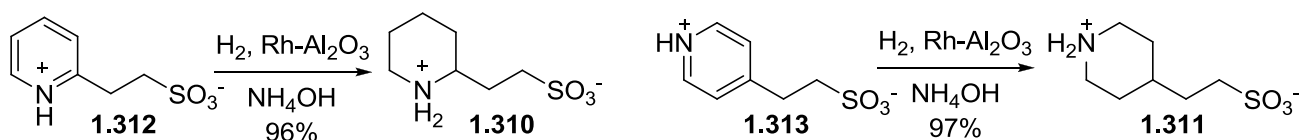
У 1890 р. було описано синтез γ -АСК **1.4** та **1.301** окисненням похідних тіазину **1.302**, одержаних з γ -бромоамінів **1.303** [13, 217].



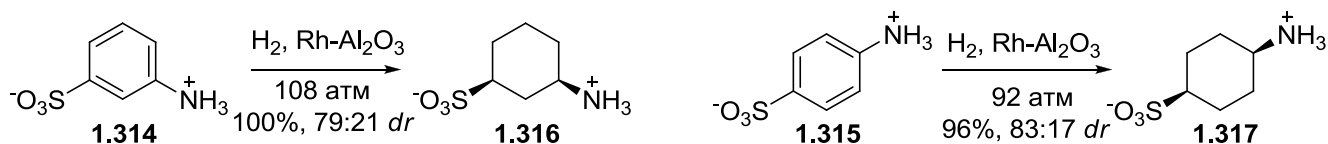
Фотохімічне сульфохлорування первинних амінів **1.304** дією суміші $\text{SO}_2 - \text{Cl}_2$ приводило до утворення сульфохлоридів **1.305**, які гідролізували до відповідних γ -АСК **1.306** [129]; при цьому у випадку вищого гомолога **1.307** реакція проходила не регіоселективно з утворенням суміші сульфохлоридів **1.308** та **1.309**.



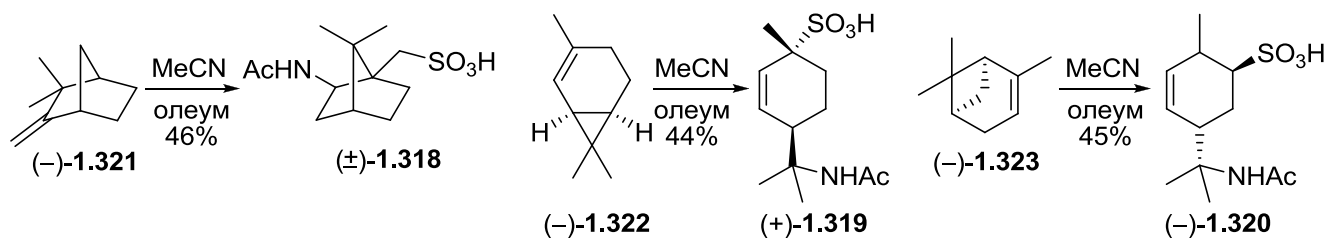
Ізомерні конформаційно обмежені АСК **1.310** та **1.311** були одержані каталітичним гідруванням відповідних похідних піридину **1.312** та **1.313** [146].



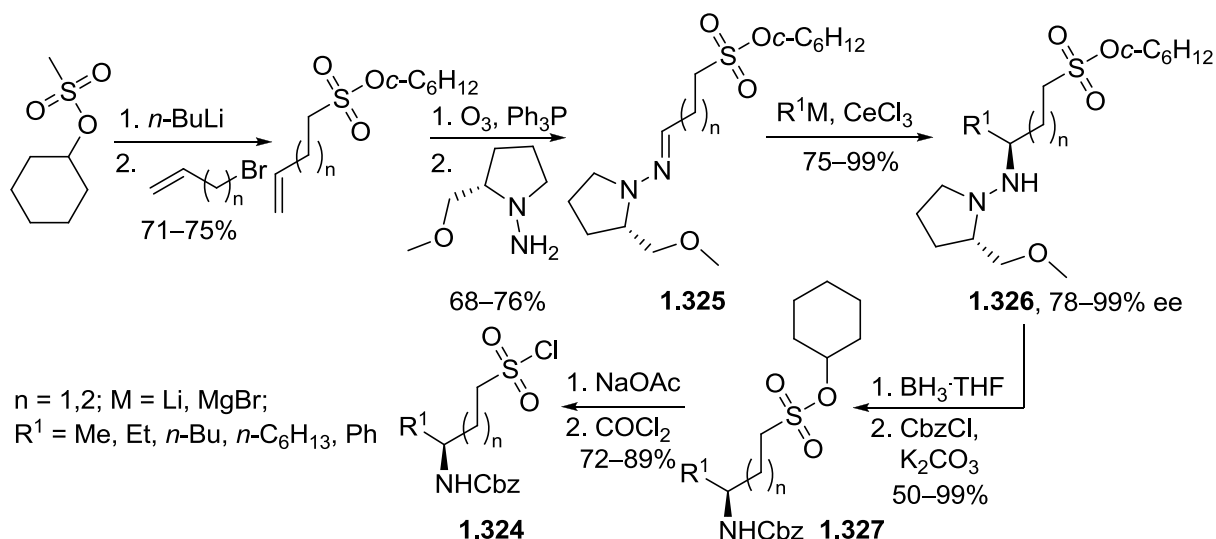
Аналогічним чином гідрування 3- та 4-амінобензенсульфонокислот (**1.314** та **1.315**) дозволило отримати циклічні γ - та δ -АСК **1.316** та **1.317**, відповідно [137].



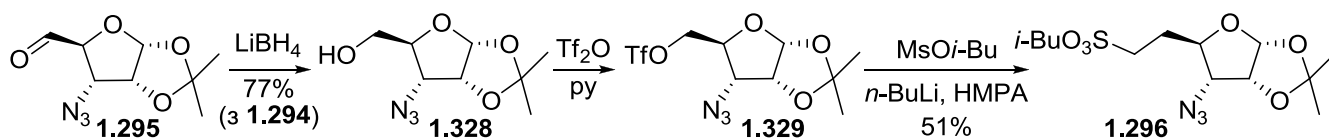
N-Ацетил-АСК **1.318–1.320** були одержані з ненасичених монотерпенів **1.321–1.323**, відповідно, за реакцією амідування-сульфування [218].



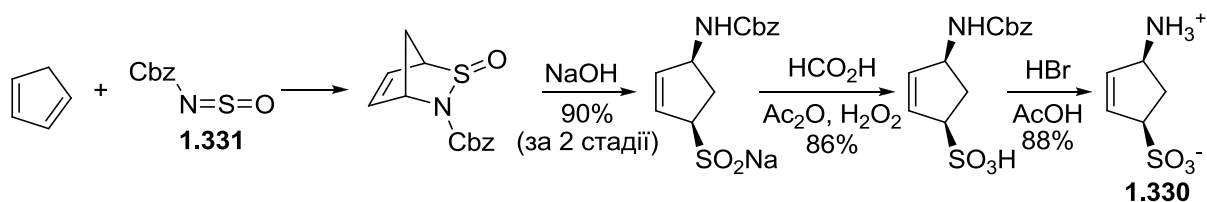
Енантіоселективний підхід до синтезу *N*-Cbz-захищених γ - та δ -аміносульфохлоридів **1.324** [219] базується на застосуванні SAMP гідразонів **1.325**, реакція яких з органіцерієвими реагентами приводить до утворення гідразинів **1.326**. Далі проводили відновне розщеплення, захист аміногрупи і перетворення сульфонатів **1.327** на бажані сульфохлориди **1.324**.



Для одержання вищеписаної сполуки **1.296** може бути застосована і альтернативна послідовність реакцій [216]. Так, альдегід **1.295** відновлювали до спирту **1.328**, який далі перетворювали на відповідний трифлат **1.329**. Останній використовували для алкілювання лігієвої похідної ізобутилсульфонату з утворенням бажаної сполуки **1.296**.



Нетривіальний підхід до синтезу сульфокислоти **1.330** базується на [4+2]циклопрієднанні циклопентадієну та *N*-сульфінілкарбамату **1.331** [220].



Отже, наведений літературний огляд ілюструє значний синтетичний здобуток у методах одержання різноманітних за будовою аміносурьонових кислот і свідчить про незгасаючу зацікавленість до сполук цього класу серед наукової спільноти. Огляд був опублікований після доповнення інформацією про сурьопептиди, природні та синтетичні біологічно активні похідні аміносурьонових кислот та їх застосування [221].

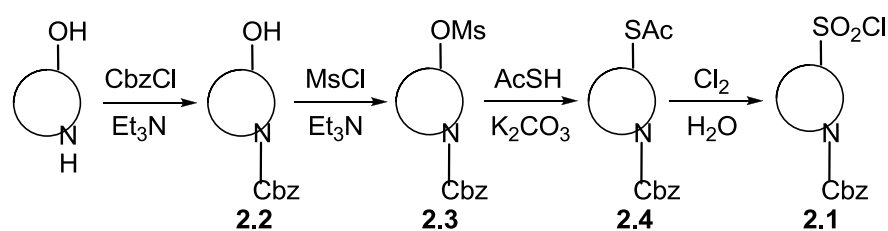
РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ ПОХІДНИХ КОНФОРМАЦІЙНО ОБМЕЖЕНИХ АМІНОСУЛЬФОКИСЛОТ

2.1. Конформаційно обмежені насичені гетероциклічні сульфохлориди

Сульфаміди є важливим класом хімічних сполук, які здавна і дотепер широко вживають для розробки лікарських препаратів. Окрім найбільш відомих антибактеріальних препаратів (“sulfa drugs”) можна згадати використання сульфамідів як діуретиків, офтальмологічних засобів, антиконвульсантів або COX-2 інгібіторів. Більшість наявних на ринку сульфамідів є похідними бензену і лише 5 з 82 сульфамідних препаратів, зареєстрованих у базі MDDR [222] є похідними аліфатичних сульфокислот (крім метансульфокислоти). Значною мірою це спричинено обмеженою доступністю відповідних вихідних сполук, таких як аліфатичні сульфохлориди. Особливо це стосується циклічних функціоналізованих насичених сульфохлоридів. У той же час сполуки цього типу мають важливу особливість, а саме так звану “3D-форму”, для якої характерне переважання насичених атомів, обмежена кількість обертових зв’язків та хіральність молекули [223]. Ці характеристики є визначальними як для молекул лікарських препаратів, так і для природних об’єктів.

Ще однією важливою особливістю циклічних насичених молекул є їхня обмежена конформаційна рухливість – властивість, яка, як вважають, також покращує біологічну дію сполук [224]. Для досягнення оптимальної взаємодії з біологічними мішенями можуть бути корисними бібліотеки конформаційно обмежених аналогів (тобто ізомерів та/або гомологів), які дозволяють всебічне дослідження конформаційного простору. Цей підхід для дизайну біологічно важливих молекул має назву конформаційне обмеження, орієнтоване на різноманіття (*diversity-oriented conformational restriction*) [225]. Ця ідея широко зостосовується в дизайні конформаційно обмежених амінокислот та діамінів [226–229], в той час як конформаційно обмеженим аміносульфохлоридам приділено набагато менше уваги. Однією з причин цьому може бути невисока стійкість цих сполук та їх похідних. Тим часом ациклічні аміносульфохлориди вже

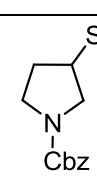
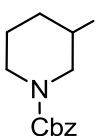
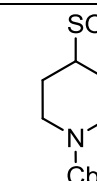
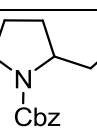
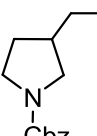
2.4, які далі були окиснені до сульфохлоридів **2.1**. Варто зазначити, що аналогічна реакційна послідовність згадується в патентній літературі для синтезу похідних **2.1a** та **2.1c** [234–237], але дослідження не мають систематизованого характеру.

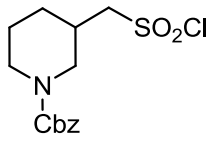
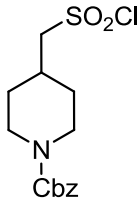
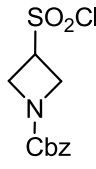


Отже, метод дав чудові результати у випадку первинних спиртів **2.2d**, **2.2e**, **2.2g** та **2.2h**: відповідні сульфохлориди **2.1d**, **2.1e**, **2.1g** та **2.1h** були отримані з загальними виходами 51%, 88%, 77% та 41%, відповідно (табл. 2.1). Успішним був навіть синтез досить напруженого азетидинового сульфохлориду **2.1i** (вихід 36%, виходячи з **2.2i**).

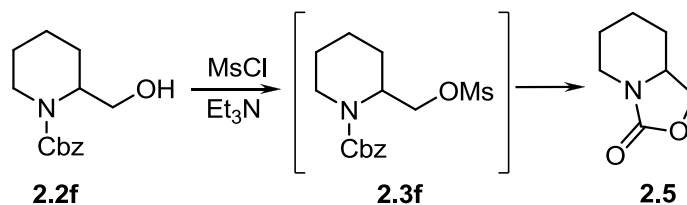
Таблиця 2.1.

Синтез сульфохлоридів **2.1a–2.1i**

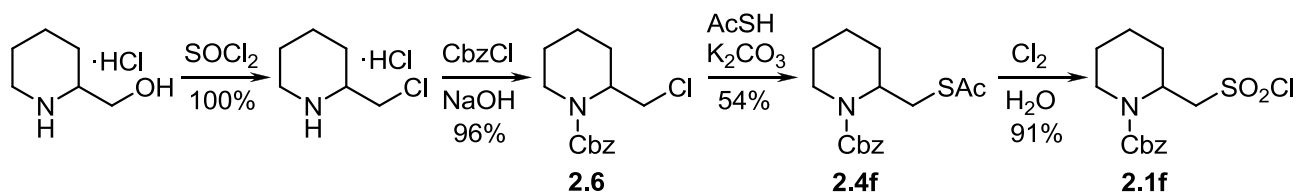
Сульфохлорид	Вихід (%) стадії			Загальний вихід, виходячи з 2.2 , %
	2.2 → 2.3	2.3 → 2.4	2.4 → 2.1	
 2.1a	96	60	75	43
 2.1b	86	28	80	19
 2.1c	90	56	81	41
 2.1d	100	90	57	51
 2.1e	100	95	93	88

Сульфохлорид	Вихід (%) стадії			Загальний вихід, виходячи з 2.2 , %
	2.2 → 2.3	2.3 → 2.4	2.4 → 2.1	
 2.1g	90	97	88	77
 2.1h	73	91	62	41
 2.1i	90	64	62	36

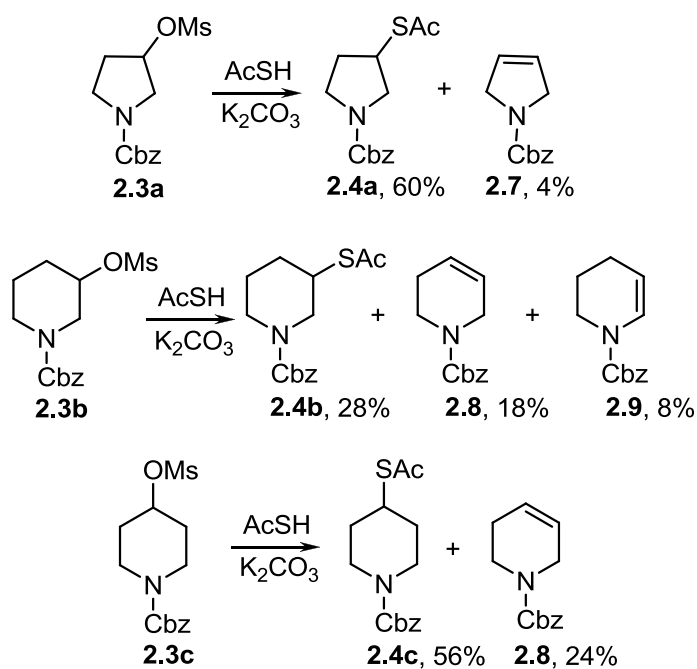
Застосування розробленого методу для синтезу похідної **2.1f** виявилось невдалим. Мезилат **2.3f**, одержаний зі спирту **2.2f** зазнавав внутрішньомолекулярної циклізації з утворенням оксазолідинону **2.5** [241]. Примітно, що відповідна піролідинова похідна **2.3d** не демонструвала тенденції до аналогічних перетворень, тобто стереоелектронний фактор є визначальним у цій реакції. Ми спробували використати для наступної стадії свіжоприготований розчин **2.3f**. І в цьому випадку основним продуктом також була сполука **2.5**; не було зафіксовано утворення жодних слідів сполуки **2.4f**.



Нам вдалося отримати похідну **2.4f** лише через Cbz-захищений хлорид **2.6**. Хлорування **2.4f** відбувалось легко з утворенням бажаного сульфохлориду **2.1f** з виходом 91%.



У випадку вторинних спиртів **2.2a–2.2c** відповідні мезилати **2.3a–2.3c** були отримані з високими виходами. Однак, реакція сполук **2.3a–2.3c** з тіоацетатом у вищенаведених умовах супроводжувалась елімінуванням з утворенням відповідних алкенів **2.7–2.9** як побічних продуктів. Хоча ці побічні продукти легко відділялись колонковою хроматографією, їх утворення зменшило виходи сполук **2.4a–2.4c**, особливо у випадку похідної 3-заміщеного піперидину **2.4b** (28%). Наступним хлоруванням тіоацетатів **2.4a–2.4c** були отримані бажані сульфохлориди **2.1a–2.1c** (43%, 19% та 41%, відповідно, виходячи з **2.2**).



Отже, було здійснено дизайн та розроблено препаративний підхід до синтезу міні-бібліотеки конформаційно обмежених насичених гетероциклічних сульфохлоридів, виходячи легкодоступних Cbz-захисених аміноспиртів з загальними виходами 19–88% [242].

2.2. Синтез 1-(піролідин-2-ілметил)-1*H*-азолів та їх піперидиновмісних гомологів

Важливим аспектом розробки лікарських препаратів є ретельний вибір відправної точки для дизайну та синтезу бібліотек сполук. Одним з сучасних інструментів медичної хімії, що допомагає зорієнтуватись у нескінченному хімічному просторі є лідер-орієнтований синтез [243]. Серед численних можливих способів дизайну структур-лідерів важливе місце належить методології, в якій високополярний ароматичний гетероцикл монтується до тривимірного насиченого темплату, що містить функціональну групу, яку легко модифікувати (наприклад, аміно-). Цей підхід реалізований у молекулах як природних (наприклад, алкалоїдів нікотину **2.10** та анабазину **2.11**), так і синтетичних біологічно активних сполук, наприклад, інгібіторів деацетилаз **2.12** [244], тирозин кіназ **2.13** [245] або тромбін-активованого фібринолізу **2.14** (рис. 2.2) [246].

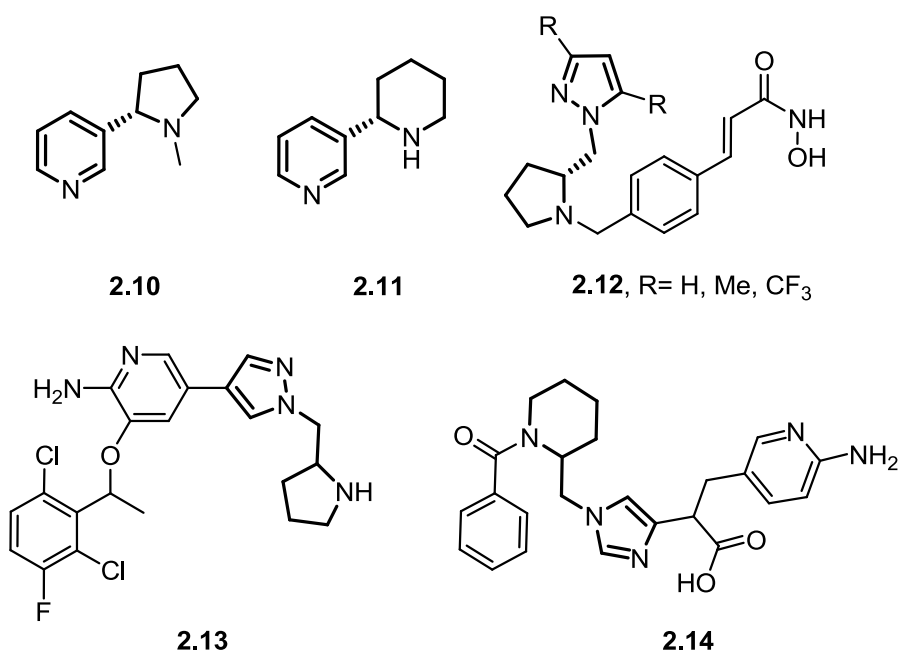


Рис. 2.2. Біологічно активні похідні з тривимірними насиченими каркасами

У даному розділі ми зосередили зусилля на синтезі каркасів **2.15–2.20**, у структурі яких піролідинове (або піперидинове) насичене гетероциклічне кільце сполучене однією метиленовою ланкою з фрагментом азолу як біоізоферу сульфатного залишку (рис. 2.3). Деякі приклади біологічно важливих сполук, отриманих на основі цих темплатів наведені на рис. 2.2. Також варто зазначити,

що нещодавно похідні структури **2.16** привернули увагу як енантіоселективні каталізатори [247, 248] та хіральні іонні рідини [249, 250].

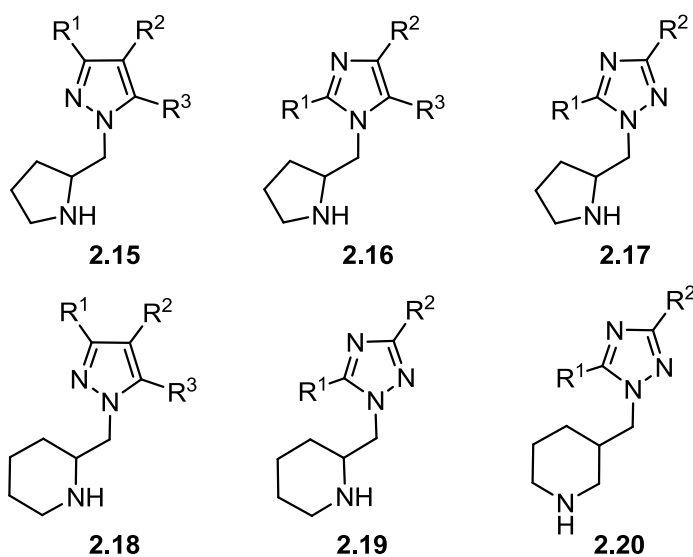
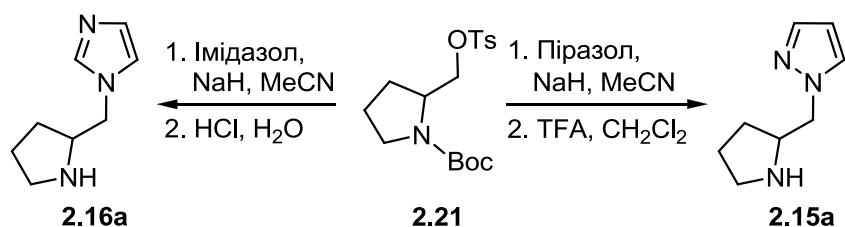


Рис. 2.3. 1-(Піролідинілметил)-1*H*-азоли та їх піперидинові гомологи **2.15–2.20**

У літературі описано лише одержання сполук **2.15a** [251] та **2.16a** [252, 253]. Обидві похідні були отримані алкілюванням відповідних азолових аніонів *N*-Boc-пролінолтозилатом (**2.21**).



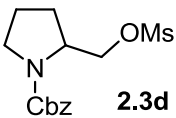
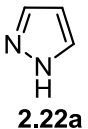
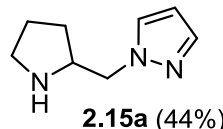
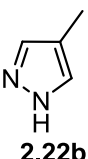
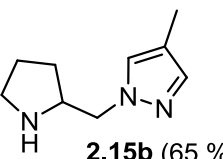
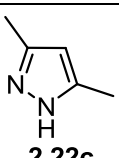
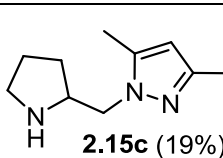
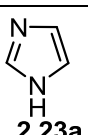
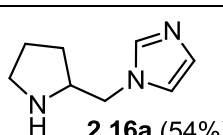
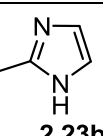
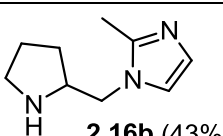
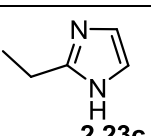
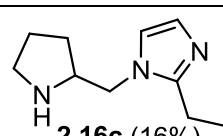
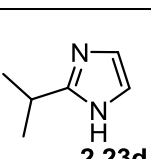
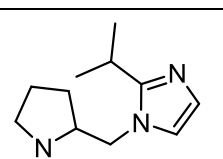
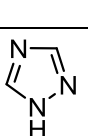
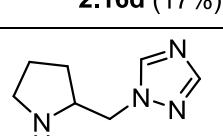
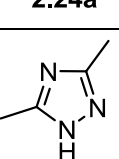
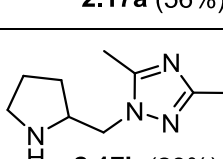
Для синтезу сполук **2.15–2.17** ми використали аналогічний метод, але виходили з *N*-Cbz-пролінолмезилату (**2.3d**), що є більш реакційноздатним, більш стабільним та може бути легко отриманий у кількості ста грамів.

На першій стадії дією NaH (1,2 екв) у ДМФА генерували аніон з відповідних азолів **2.22–2.24**, після закінчення виділення водню додавали сполуку **2.3d**. Аніони піразолів **2.22** виявились більш реакційноздатними, ніж аніони імідазолів **2.23** або 1,2,4-триазолів **2.24**: в той час як мезилат **2.3d** та аніони **2.22** реагували плавно в ДМФА за температури 60 °С, у випадку **2.23** або **2.24** реакція була вдалою лише при підвищенні температури до 100 °С. Варто відмітити, що у випадку **2.24** алкілювання відбувалось регіоселективно за атомом N-1

гетероциклу. Відповідні Cbz-похідні не були охарактеризовані, а піддані каталітичному гідруванню (10% Pd-C, MeOH, 1 атм) з утворенням чистих **2.15–2.17** з загальними виходами 16–65% (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Синтез піролідинілметилвмісних-1H-азолів 2.15–2.17

№	Субстрат	Азол	Продукт (вихід, %)
1	 2.3d	 2.22a	 2.15a (44%)
2		 2.22b	 2.15b (65 %)
3		 2.22c	 2.15c (19%)
4		 2.23a	 2.16a (54%)
5		 2.23b	 2.16b (43%)
6		 2.23c	 2.16c (16%)
7		 2.23d	 2.16d (17%)
8		 2.24a	 2.17a (56%)
9		 2.24b	 2.17b (23%)

Як було описано у попередньому розділі, мезилат бензил-2-(гідроксиметил)-піперидин-1-карбоксилату (**2.3f**) є недостатньо стабільним, щоб бути виділеним, а отже в реакції з аніонами азолів було використано відповідний хлорид **2.6** (табл. 2.3, № 1–4). Ця заміна не вплинула значною мірою на вихід вищенаведеної реакційної послідовності: відповідні продукти **2.18** та **2.19** були отримані з виходами 22–60%. Метод також був ефективним для одержання 1-(піролідин-2-іл)-1*H*-1,2,4-триазолів **2.20** (виходи 45–52%), виходячи з мезилату **2.3g** та аніонів **2.24** (табл. 2.3, № 5 та 6).

Таблиця 2.3

Синтез піперидиновмісних-1*H*-азолів 2.18–2.20.

№	Субстрат	Азол	Продукт (вихід, %)
1	<p>2.6</p>	<p>2.22a</p>	<p>2.18a (22%)</p>
2		<p>2.22c</p>	<p>2.18b (26%)</p>
3		<p>2.24a</p>	<p>2.19a (22%)</p>
4		<p>2.24b</p>	<p>2.19b (60%)</p>
5	<p>2.3g</p>	<p>2.24a</p>	<p>2.20a (52%)</p>
6		<p>2.24b</p>	<p>2.20b (45%)</p>

Сполуки **2.15–2.20** є досить гігроскопічними рідинами або олієподібними речовинами; отже, при їх виділенні або очищенні необхідно уникати будь-яких контактів з водними розчинами. У деяких випадках сполуки були виділені у вигляді дигідрохлоридів при використанні обробки 10% HCl у діоксані. Варто зазначити, що незважаючи на необхідність хроматографічного очищення, продукти можуть бути отримані у кількості 100 г за один синтетичний підхід.

Для прогнозування фізико-хімічних параметрів найпростіших (*N*-метильних) похідних сполук **2.15–2.20** було застосовано програму Instant JChem (версія 3.0, 2009, ChemAxon). Проведений аналіз демонструє, що ці будівельні блоки чудово відповідають визначенню низькомолекулярних гідрофільних тривимірних темплатів (табл. 2.4) і створюють багато можливостей для лідер-орієнтованого синтезу бібліотек сполук (рис. 2.4).

Таблиця 2.4

Фізико-хімічні параметри *N*-метильних похідних амінів **2.15–2.20**

Параметр	Діапазон значень
Молекулярна маса (MW)	165...207
Розрахований логарифм коефіцієнту розподілення у системі октанол-вода (cLogP)	0.20...1.93
Кількість донорів водневих зв'язків	0
Кількість акцепторів водневих зв'язків	2...3
Частка sp^3 -гібридизованих атомів Карбону (F_{sp^3})	0.67...0.82
Кількість обертових зв'язків (RotB)	2...3
Загальна площа полярної поверхні (TPSA), Å ²	21.0...34.0

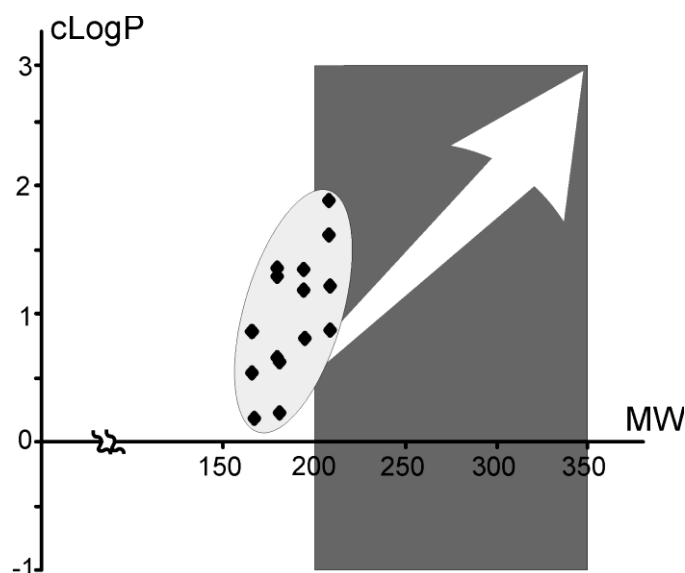


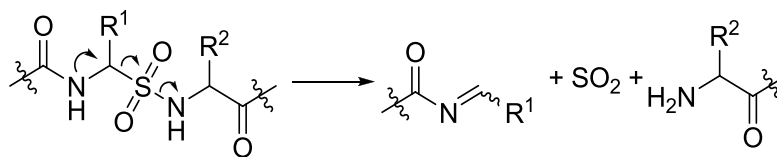
Рис. 2.4. Фізико-хімічні параметри *N*-метильних похідних амінів **2.15–2.20** (чорні крапки всередині еліпсу) наведені разом з критеріями подібності до структури-лідера, визначеними в роботі [243] (темно-сірий прямокутник; біла стрілка показує, що є багато можливостей для дизайну бібліотек сполук).

Отже, розроблено зручний метод одержання 1-(піролідин-2-іл)-1*H*-азолів, 1-(піперидин-2-іл)-1*H*-азолів та 1-(піперидин-3-іл)-1*H*-1,2,4-триазолів алкілюванням азолів (а саме піразолів, імідазолів та триазолів) *N*-Cbz-пролінол мезилатом або його аналогами та наступним зняттям захисту [254]. Двостадійний метод дозволяє отримувати бажані сполуки з виходами 16–65%. Практичність розробленої процедури підтверджено мультиграмовим одержанням ряду будівельних блоків, які чудово відповідають визначенню низькомолекулярних гідрофільних тривимірних темплатів і створюють багато можливостей для лідер-орієнтованого синтезу бібліотек сполук.

РОЗДІЛ 3. ПЕПТИДИ НА ОСНОВІ КОНФОРМАЦІЙНО ОБМЕЖЕНИХ АМІНОСУЛЬФОНОВИХ КИСЛОТ

3.1. Вступ

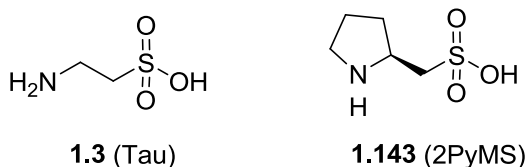
Структурна модифікація пептидних ланцюгів є цінним підходом до дизайну пептидоміметиків, пептидних моделей та інших молекул, важливих як з теоретичного, так і з біологічного аспекту [255–257]. При введенні аміносульфонових кислот до складу молекул пептидів (так звані "сульфопептиди") виявляються важливі особливості АСК. Це пов'язано зі специфічними електронними та конформаційними властивостями сульфамідних зв'язків у порівнянні з класичними пептидними зв'язками. Слід зазначити, що аналоги пептидів, отримані з α -АСК (тобто прямі ізостери класичних пептидів) є нестабільними через фрагментацію [258–263].



Отже, не дивно, що більшість досліджених на сьогодні сульфопептидів є похідними β -АСК, особливо таурину. Цей напрямок був значною мірою розвинутий кількома дослідницькими групами [264–266], які і запропонували розглядати сульфамідний фрагмент як ізостерну заміну пептидного зв'язку.

На сьогодні сульфамідо- β -пептиди привертають значну увагу вчених, наприклад, при дизайні потенційних засобів для радіонуклідної терапії [267], РРІ інгібіторів [268], хемотактичних пептидів [269], HIV-1 нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази [270], інгібіторів фактора Ха [271], інгібіторів адгезії лейкоцитів [272] та каркасів для МС4 фармакофорних груп [273]. Варто зауважити, що в більшості цих досліджень застосовують похідні найпростішої β -аміносульфонової кислоти, тобто таурину (**1.3**). Однак, було знайдено, що пептиди, які містять сульфамідний фрагмент демонструють значну гнучкість [274], в той час як саме обмеження цієї властивості є бажаним як для біологічних

так і для конформаційних досліджень [227]. З цієї точки зору похідні конформаційно обмежених β -аміносульфонових кислот є більш перспективними. Зокрема, пептиди на основі (*S*)-2-піролідинметансульфоїкислоти (**1.143**) були синтезовані як аналоги селективних агоністів μ -опіоїдних рецепторів ендоморфіну-2 та морфіцентину [142], інгібітори фіброгенезу [233], а також були використані в дизайні хірльних лігандів для енантіоселективного каталізу [239].



У той час як біологічні властивості сульфопептидів викликають значний інтерес, вивчення їх конформаційної поведінки привертає набагато менше уваги. На сьогодні в літературі подібні дослідження описані лише для тауриновмісних пептидів. Конформаційні особливості пептидів, що містять залишок молекули **1.143** (для якої ми пропонуємо скорочення “2PyMS”) досі не досліджувались.

Варто зазначити, що конформаційні властивості сульфопептидів є одними з найбільш цікавих їх ознак, насамперед завдяки специфічній геометрії сульфамідного зв'язку. У більшості конформаційних досліджень обговорення геометрії молекул здійснюється з використанням стандартних позначень торсійних кутів основного пептидного ланцюга та бічних ланцюгів (φ , ψ , ω , θ_i , та χ_i), що широко застосовується для класичних пептидів (рис. 3.1) [130].

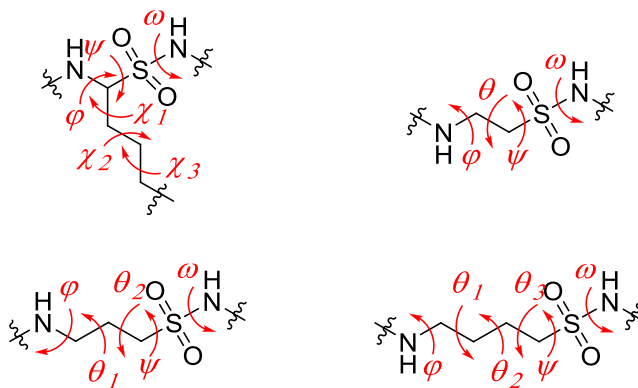


Рис. 3.1. Позначення торсійних кутів у молекулах сульфопептидів

Через нестабільність та схильність до фрагментації α -сульфопептидів на сьогодні не існує експериментальних досліджень їх конформаційної поведінки. Тим не менш, описане ґрунтовне теоретичне дослідження з використанням розрахунків *ab initio* для аналізу конформацій модельних сполук, що містять до семи залишків α -АСК [274]. Найбільш важливим результатом цієї роботи є детальний систематичний аналіз сульфамідних зв'язків модельних молекул, наприклад, метилсульфон-*N*-метиламіду (**3.1**). Авторами було знайдено три важливі відмінності між сульфамідними та класичними пептидними зв'язками.

По-перше, сульфамідний зв'язок не є планарним: значення кутів ω для двох конформерів складає $\sim \pm 100^\circ$ та $\pm 60^\circ$, у той час як для класичних пептидів $\omega = 180^\circ$ або 0° . Для найпростіших модельних похідних (метансульфаміду та метилсульфон-*N*-метиламіду антиклінальні конформери з $\omega \sim \pm 100^\circ$ на 6–12 кДж/моль більш стабільні ніж синклінальні ($\omega \sim \pm 60^\circ$); ці значення подібні до тих, що спостерігаються для різниці між *транс*- та *цис*-ізомерами *N*-метилацетаміду (~ 10 кДж/моль [275]).

По-друге, в той час як для пептидних зв'язків характерна планарність, сульфамідний атом Нітрогену є пірамідальним і може стати хіральним центром; отже, для молекули **3.1** можливі чотири стабільні конформери, що утворюють дві діастереомерні пари (рис. 3.2). Ці результати суперечать попереднім даним Хоука та колег, які заявили про планарну конфігурацію атома Нітрогену для **3.1**, використовуючи інший базис для розрахунків [276]. Тим не менш, експериментальні дані, отримані за допомогою рентгеноструктурних досліджень вказують на значну пірамідалізацію сульфамідного атома Нітрогену [277].

І нарешті, бар'єри обертання навколо зв'язку S–N є нижчими (31–40 кДж/моль), ніж для пептидних зв'язків (65–90 кДж/моль). Більш того, бар'єри інверсії атома Нітрогену мають ще нижчі значення (7–12 кДж/моль). Це означає, що, наприклад, відповідні конформери не спостерігаються в спектрах ЯМР за стандартних експериментальних умов.

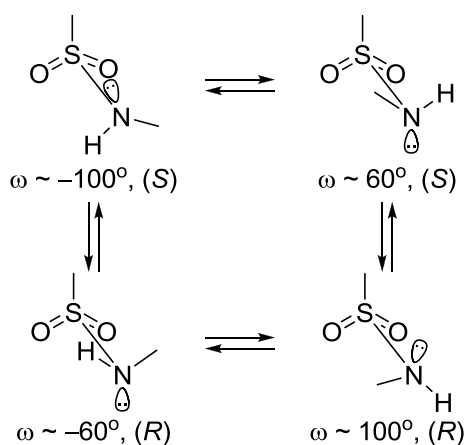


Рис. 3.2. Стабільні конформери метилсульфон-*N*-метиламіду (3.1)

Оскільки обидва атоми Оксигену сульфамідного зв'язку можуть брати участь в утворенні водневих зв'язків, для сульфопептидів можливе існування значно більшої кількості конформацій у порівнянні з класичними пептидами. Наприклад, *N*-мезил-*N'*-метилсульфамідна похідна α -аміноетансульфонової кислоти (1.2) демонструє тринадцять енергетичних мінімумів на мапі Рамачандрана, в той час як для *N*-ацетил-*N*-метиламіду аланіну виявлено лише шість [274]. Навіть мінімальна кількість конформацій цих мономерів може бути джерелом численних елементів вторинної структури, які здатні імітувати типові вторинні структури пептидів. Зокрема, було передбачено, що олігомери сполуки 1.2 можуть утворювати спіралі, що є подібними до α -спіралі, але з абсолютно відмінними значеннями кутів ланцюга.

Набагато краще вивчені конформаційні властивості β -сульфопептидів. Так, у кількох роботах описано кристалічну структуру ди- та трипептидів на основі таурину (табл. 3.1). Майже у всіх них залишки таурину (Tau) не беруть участі у жодних особливих елементах вторинної структури та демонструють розгорнуту конформацію; єдиним винятком є десятичленний циклічний пептид 3.2 [275]. Також у структурі трипептиду Cbz-Tau-Pro-Phe-NHi-Pr (3.3), що має традиційний β -вигин I типу, утворений залишками проліну та фенілалану, група SO₂ залишку таурину бере участь у внутрішньомолекулярному водневому зв'язку (рис. 3.3) [278]. Примітно, що діастереомер 3.3 – Cbz-Tau-Pro-D-Phe-NHi-Pr (3.4) має розгорнуту структуру у твердому стані [279]. Структура тауринового ланцюга

широко варіюється у похідних **3.2–3.7**; сиклінальні, антиклінальні та антиперипланарні стереохімічні конформації зустрічаються для зв'язків, які характеризують трьома двограними кутами φ , θ та ψ . Варто зазначити, що за єдиним винятком для сполук **3.2–3.7** спостерігались синклінальні конформери сульфамідного зв'язку ($|\omega| = 65\text{--}72^\circ$). Це суперечить вищенаведеним результатам Гоффмана для модельної сполуки **3.1** [274], де було передбачено більшу стійкість відповідних антиклінальних конформерів. Для майже усіх тауриновмісних сульфопептидів, де були доступні необхідні дані (крім сполуки **3.5**) характерна значна пірамідалізація сульфамідного атома Нітрогену у кристалічному стані (сума валентних кутів при цьому атомі $\omega_N = 344\text{--}352^\circ$). Можливо, що у випадку **3.5** спостерігається усереднене положення відповідного NH протона, що приводить до планарності фрагмента ($\omega_N = 360^\circ$).

Таблиця 3.1

Обрані структурні параметри залишків таурину (Tau) в молекулах сульфопептидів **3.2–3.7** за даними рентгеноструктурних досліджень

#	Пептид	$\varphi, ^\circ$	$\theta, ^\circ$	$\psi, ^\circ$	$\omega, ^\circ$	$\omega_N, ^\circ$ ^a
1	цикло-[-(N-Me)Tau-Phe-D-Pro-] (3.2) [264]	-109.6	145.4	-87.4	70.7	343.7
2	Ac-Tau-Phe-OMe (3.6) [265]	-126.5	-172.3	172.0	65.4	
3	Ac-Tau-Pro-NHMe (3.5) [280]	-80.0	-69.6	-173.2	-103.3	360.0
4	Cbz-Tau-Pro-Phe-NHi-Pr (3.3) [278]	141.4	-168.5	-175.0	-68.6	350.4
5	Cbz-Tau-Pro-D-Phe-NHi-Pr (3.4) [279]	71	102	-177	-72	352
6	PhC(O)-Phe-Tau-Leu-OMe (3.7) [281]	-135.6	83.1	69.3	67.5	

^aСума валентних кутів при сульфамідному атомі Нітрогену

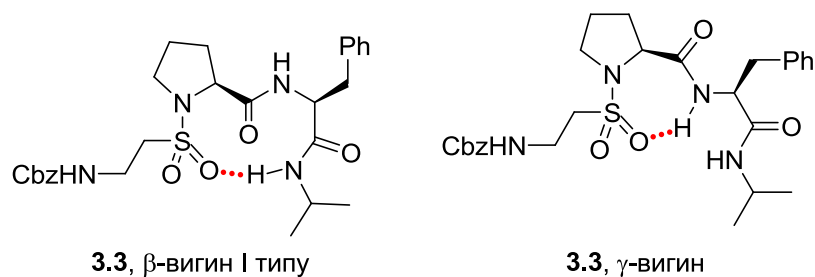


Рис. 3.3. Схематичне зображення конформацій трипептиду **3.3**

Структура різних тауриновмісних та інших ациклічних β -сульфопептидів також була досліджена у розчинах з використанням ^1H ЯМР та ІЧ спектроскопії. При цьому особливо інформативними виявились наступні методи:

- аналіз хімічних зсувів NH протонів в спектрах ^1H ЯМР за різних співвідношень $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}[D_6]$ [278, 279, 282–284];
- вимірювання температурної залежності хімічних зсувів NH протонів у спектрах ^1H ЯМР [58, 278, 285, 286].
- ЯМР-експерименти з використанням ЯЕО [58, 285];
- вимірювання парамагнітного радикал-індукованого розширення ліній для NH сигналів [278, 279];
- аналіз коливань N–H зв'язків за ІЧ спектрами (ділянка $3100\text{--}3500\text{ см}^{-1}$), особливо їх концентраційна залежність [278, 279, 282, 286].

На жаль, більшість з цих методів забезпечують лише ідентифікацію NH груп, що потенційно беруть участь в утворенні водневих зв'язків, не даючи при цьому інформацію про природу акцепторів. Зокрема, низька доступність для молекул розчинника характерна для сульфамідних NH груп трипептидів $\text{Woc-Met-Tau-Phe-OMe}$ [282], $\text{HC(O)-Met-Tau-Phe-OMe}$ [282], $\text{HC(O)-Ala-Tau-Phe-OMe}$ [269], $\text{HC(O)-Met-Tau-Ala-OMe}$ [269] та $\text{HC(O)-Phe-Tau-Met-OMe}$ [269], що можна пояснити утворенням певних скручених структур, стабілізованих внутрішньомолекулярними водневими зв'язками. Відповідно, оскільки для трипептидів $\text{HC(O)-Met-Tau-(N-Me)Phe-OMe}$ [269], $\text{HC(O)-Met-(N-Me)Tau-Phe-OMe}$ [269], $\text{HC(O)-Met-NH(CH}_2)_3\text{SO}_2\text{-Phe-OMe}$ [269], $\text{HC(O)-Nle-}\psi[\text{CH}_2\text{SO}_2]\text{-Leu-Phe-OMe}$ [283] та $\text{HC(O)-Met-Leu-}\psi[\text{CH}_2\text{SO}_2]\text{-Phe-OMe}$ [283] (де $\psi[X]$

NH₂) були вивчені дальньою УФ КД та ІЧ-Фур'є спектроскопією; зокрема, було проведено аналіз ділянок амід I та амід II (1400–1700 см⁻¹) для смуг, характерних для певних типів вторинних структур [233]. Було знайдено, що для обох пептидів **3.10** та **3.11**, полі-Pro II смуга відсутня, і спостерігається зменшення вмісту смуги неупорядкованої петлі у порівнянні з модельним пептидом іАβ5р. Більш того, відносний вміст смуги β-вигину був більший для пептиду **3.11**.

Для встановлення тенденції до набуття чітко визначених скручених структур для пептидів **3.12–3.14** (рис. 3.5) [58, 285] було використано комбінацію температурно-залежної ¹H ЯМР спектроскопії, ІЧ-Фур'є спектроскопії та експериментів ЯЕО з комп'ютерним моделюванням. На жаль, у відповідних роботах наведено дуже мало даних про ці експерименти, зокрема, відсутні геометричні параметри отриманих структур.

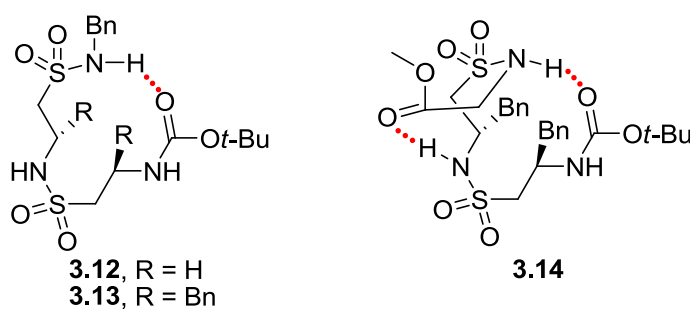


Рис. 3.5. Структури пептидів **3.12–3.14**

Також було проведено дослідження гібридних β-сульфопептидів/пептидів з шістьма або дев'ятьма залишками за допомогою кругового дихроїзму та ¹H ЯМР спектроскопії у розчині [287]. Було знайдено, що на відміну від відповідних β-пептидних фолдамерів β-сульфопептиди не утворювали жодних спіральних структур; крім того, наявність у молекулі навіть одного залишку β-АСК приводила до зникнення спіральної структури.

Отже, усі вищенаведені приклади β-сульфопептидів є похідними таурину або інших ациклічних β-АСК. До 2010-х рр. опубліковано лише одну роботу, що присвячена дослідженню конформації сульфопептидів із залишками циклічних конформаційно обмежених АСК (сполука **3.10**) [233].

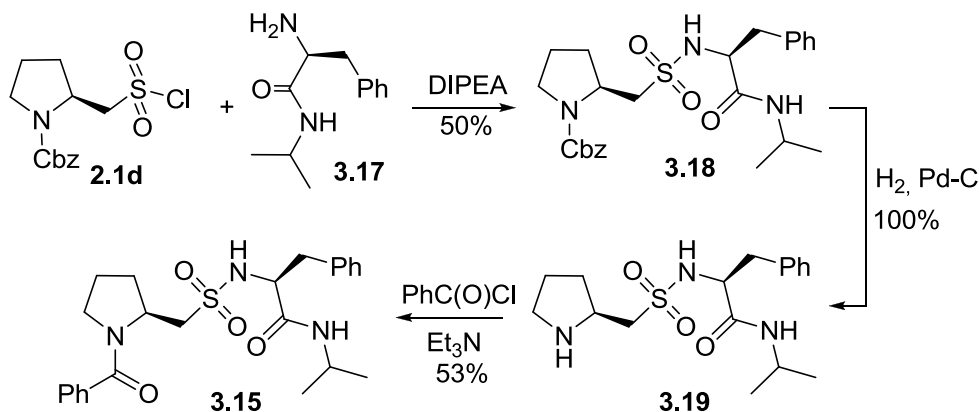
3.2. Синтез і конформаційна поведінка пептидів на основі

2-піролідинметансульфонової кислоти

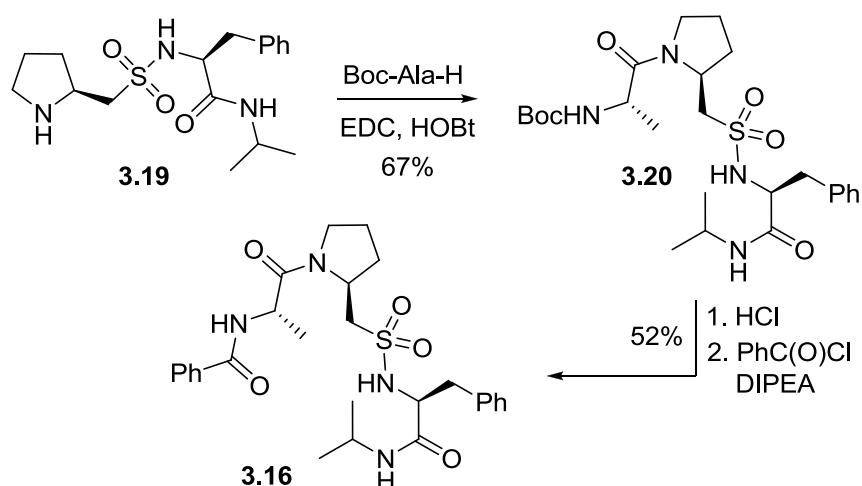
Даний розділ присвячений експериментальному дослідженню конформаційних властивостей модельних пептидів, що містять залишки (*S*)-2-піролідинметансульфонової кислоти **1.143** та фенілаланіну. Ці пептиди можна розглядати як аналоги Pro–Phe послідовності, яка привертає багато уваги як мішень в дослідженнях останнього десятиліття [288–291].

Модельні пептиди **3.15** (PhC(O)–2PyMS–Phe–NH*i*Pr) та **3.16** (PhC(O)–Ala–2PyMS–Phe–NH*i*Pr) були одержані з вищеописаної похідної (*S*)-2-піролідинметансульфонілхлориду **2.1d** з використанням стандартних методик.

Так, взаємодією сполуки **2.1d** з ізопропіламідом (*S*)-фенілаланіну **3.17** у присутності етилдїізопропіламіну (DIPEA) був отриманий дипептид **3.18** з виходом 50%. Після зняття Cbz-захисної групи каталітичним гідруванням **3.18** був одержаний з кількісним виходом амін **3.19**. Реакція сполуки **3.19** з бензоїлхлоридом у присутності триетиламіну дала дипептид **3.15** з виходом 53%.



Конденсація аміну **3.19** з (*S*)-*N*-бензоїлаланіном супроводжувалась частковою епімеризацією. Тому було використано реакцію з відповідною Вос-похідною у присутності 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімїду (EDC) та 1-гідроксибензотриазолу (HOBT) з наступною заміною Вос-захисної групи сполуки **3.20** з утворенням трипептиду **3.16**.



Кристали пептидів **3.15** та **3.16** для рентгеноструктурного дослідження були отримані повільним випаровуванням їх розчинів в суміші гексан/етилацетат. Як сполука **3.15**, так і **3.16** кристалізується в нецентросиметричних просторових групах; що вказує на наявність у кристалах окремих енантіомерів. Одинична комірка пептиду **3.15** містить шість однакових молекул (рис. 3.6), у той час як у випадку **3.16** в одиничній комірці наявні дві молекули з досить подібними конформаціями (значення середньоквадратичного відхилення (RMSD) складає 0.192 Å) (рис. 3.7). Параметри решітки **3.15** та **3.16** узагальнені в табл. 3.2.

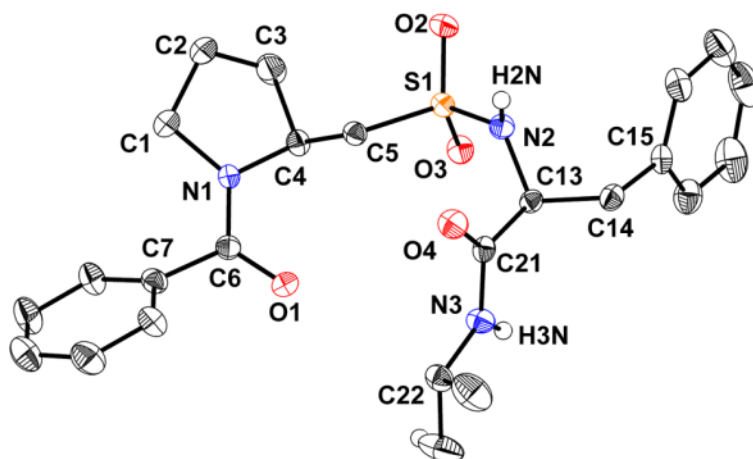


Рис. 3.6. ORTEP діаграма сполуки **3.15**

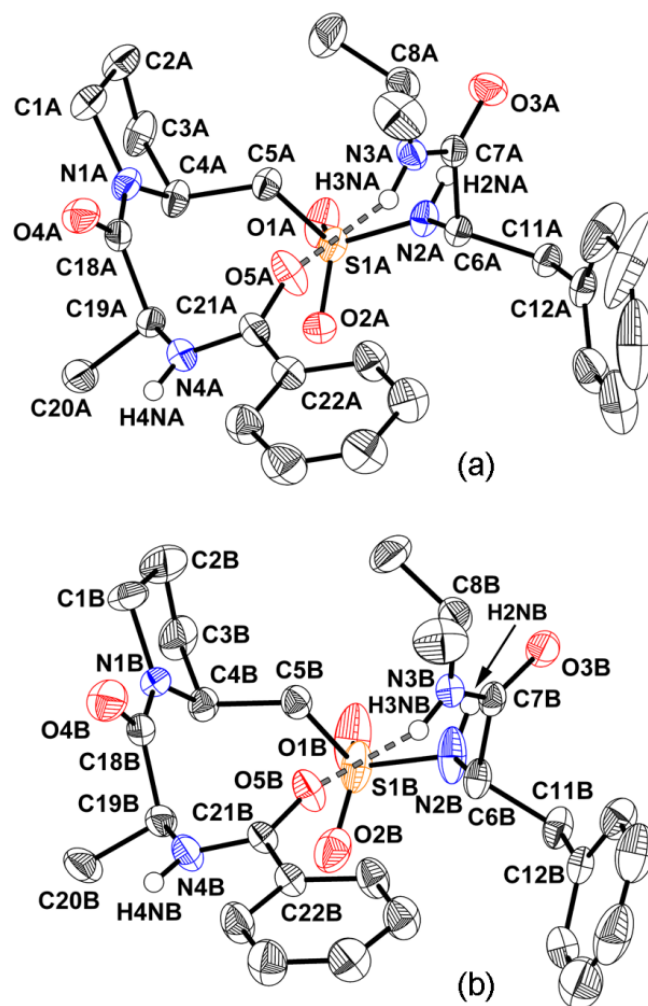


Рис. 3.7. ORTEP діаграма сполуки **3.16**: (a) молекула А; (b) молекула В.

Конформація ланцюга 2PyMS–Phe в молекулах **3.15** та **3.16** є досить подібною (табл. 3.2, див. також рис. 3.8 для позначень торсійних кутів). Піролідінове кільце обмежує значення φ_{i+1} до $-67.7(3) - -77.4(4)^\circ$, що відповідає скрученій *gou*⁻ (*-sc*) конформації. І навпаки, значення кутів θ_{i+1} та ψ_{i+1} ($150.0(3) - 172.1(2)^\circ$ та $-159.2(2) - -178.8(3)^\circ$, відповідно) є характерними для розгорнутої *trans* (*ap*) конформації. Конформація залишку Phe (так як і залишку Ala в молекулі **3.16**) відповідає β ділянці мапи Рамачандрана ($\varphi = -75.3(4)^\circ - -106.9(3)^\circ$; $\psi = 122.0(3)^\circ - 147.5(3)^\circ$).¹⁹

Як правило, така комбінація кутів ψ та θ дозволяє очікувати на розгорнуту конформацію для пептидної молекули [277], беручи до уваги, що значення є близькими до 180° , що більш характерне для кутів ω . У випадку **3.15** та **3.16** ситуація відрізняється через особливості сульфамідного зв'язку [274]. Значення

ω_{i+2} становлять $63.0(4) - 80.0(2)^\circ$ (*gou*⁺ (+*sc*) конформація). Це відображає *анти* орієнтацію неподіленої пари електронів атома Нітрогену та зв'язку S–C. Така ситуація найчастіше зустрічається у кристалах сульфонамідних похідних [277–279]. Крім того рідше зустрічається *цис* конфігурація [275] амідного зв'язку, утвореного піролідіновим атомом Нітрогену в молекулі **3.16** ($\omega_{i+1} = -11.2(6) - -12.0(6)^\circ$). Це основна відмінність конформацій пептидних ланцюгів **3.15** та **3.16**: у випадку **3.15** відповідний амідний зв'язок (як і всі інші амідні зв'язки в молекулах **3.15** та **3.16**) має *транс* конфігурацію ($\omega_i, \omega_{i+1}, \text{ та } \omega_{i+3} = \pm 172.1(2)^\circ - \pm 180.0(3)^\circ$).

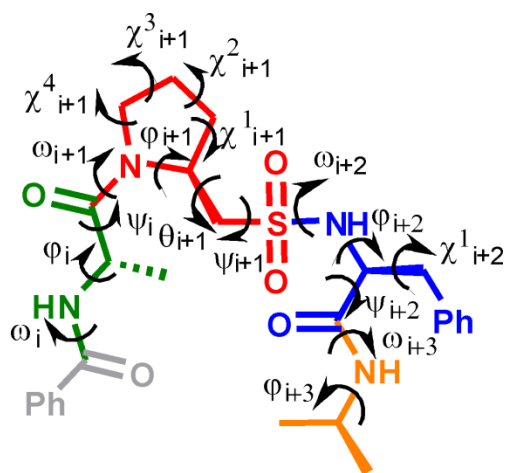


Рис. 3.8. Позначення торсійних кутів у модельних дипептидах на прикладі молекули **3.16**

Таблиця 3.2.

Торсійні кути ($^\circ$) в молекулах **3.15 та **3.16****

Позначення кутів		3.15	3.16 (A)	3.16 (B)
ω_i	C19–N4–C21–C2	–	$-172.2(3)$	$-173.2(3)$
ϕ_i	C18–C19–N4–C21	–	$-75.3(4)$	$-76.0(4)$
ψ_i	N1–C18–C19–N4	–	$147.5(3)$	$147.2(3)$
ω_{i+1}	C4–N1–C6–C7 (3.15), C4–N1–C18–C19 (3.16)	$-174.8(3)$	$-11.2(6)$	$-12.0(6)$
ϕ_{i+1}	C6–N1–C4–C5 (3.15), C18–N1–C4–C5 (3.16)	$-67.7(3)$	$-77.4(4)$	$-75.8(4)$

Позначення кутів		3.15	3.16 (A)	3.16 (B)
θ_{i+1}	N1–C4–C5–S1	172.1(2)	150.0(3)	154.0(3)
ψ_{i+1}	C4–C5–S1–N2	–159.2(2)	177.6(3)	178.8(3)
ω_{i+2}	C5–S1–N2–C13 (3.15), C5–S1–N2–C6 (3.16)	80.0(2)	63.6(3)	63.0(4)
φ_{i+2}	S1–N2–C13–C21 (3.15), S1–N2–C6–C7 (3.16)	–88.8(3)	–99.3(3)	–106.9(3)
ψ_{t+2}	N2–C13–C21–N3 (3.15), N2–C6–C7–N3 (3.16)	144.8(2)	122.0(3)	124.2(4)
ω_{i+3}	C13–C21–N3–C22 (3.15), C6–C7–N3–C8 (3.16)	180.0(3)	178.2(3)	–177.1(3)
φ_{i+3}	C24–C22–N3–C21 (3.15), S1–N2–C6–C7 (3.16)	–66.9(4)	–146.3(4)	–149.9(4)

Вищенаведені торсійні кути ланцюга приводять до утворення скрученої конформації молекул як **3.15**, так і **3.16**, які можна класифікувати як жорсткі вигини. Ключовим критерієм для такого віднесення є відстань між C^α атомами кінцевих залишків, які мають знаходитись в межах 7 Å [3.24]. У випадку **3.15** відстань між *ipso*-C фенільного кільця (C^α_i) та СН ізопропільного залишку (C^α_{i+3}) становить 5.706 Å, що чітко вказує на присутність β -вигину. Оскільки в молекулі немає внутрішньомолекулярного водневого зв'язку, ця конформація може бути віднесена до типу IV (змішаному) β -вигину [292]. Псевдодіедральний кут, утворений чотирма послідовними C^α атомами в молекулі **3.15** складає 9.7°; аналогічна геометрія, тобто з'єднання пептидних ланцюгів, що наближаються з майже антипаралельних напрямків, належить до типу II β -вигину [293].

У молекулі **3.16** відстань між C^α атомами кінцевих залишків ($C^\alpha_{i-1} - C^\alpha_{i+3}$) становить 5.206 Å для конформера А та 5.181 Å для конформера В, і є характерною для α -вигину. У цьому випадку серед охарактеризованих на сьогодні жорстких вигинів немає близького аналога: описаний α -вигин, що має *цис*-

конфігурацію центрального залишку (вигин типу I- α_C), має занадто відмінні значення торсійних кутів ланцюга [292, 294]. Псевдоторсійний кут $C^{\alpha}_{i-1} - C^{\alpha}_i - C^{\alpha}_{i+2} - C^{\alpha}_{i+3}$, утворений C^{α} атомами бензоїльного залишку фрагментів Ala та Phe і iPr замісником молекули **3.16** становить -66.4° (конформер А) та -64.8° (конформер В). Вигнута конформація молекули **3.16** стабілізована внутрішньомолекулярним водневим зв'язком $C=O_{i-1} \leftarrow NH_{i+3}$ (Н...О 2.01 Å; N–Н...О 152° (конформер А) та Н...О 2.03 Å; N–Н...О 152° (конформер В)) (рис. 3.7). Додаткова стабілізація забезпечується взаємодією між $C=O$ групою бензоїльного залишку та CH_2 ланкою 2PyMS залишку (Н...О 2.44 Å; С–Н...О 160° Å (конформер А) та Н...О 2.39 Å; С–Н...О 165° (конформер В)).

Амідний атом Нітрогену молекул **3.15** та **3.16** має планарну конфігурацію (відхилення від площини менше 0.1°). У випадку сульфамідних атомів Нітрогену пірамідалізація є більш вираженою (суми кутів з центрами на них становлять $342^\circ - 355^\circ$), що є типовим для сульфамідних похідних [274].

У конформаціях бічних ланцюгів амінокислотних залишків в молекулах **3.15** та **3.16** наявні деякі суттєві відмінності. Зокрема, піролідінове кільце молекули **3.15** набуває твіст-конформації з відхиленнями атомів С-3 та С-4 від площини, утвореної рештою атомів кільця на 0.33 Å та -0.26 Å, відповідно. У випадку **3.16** цей п'ятичленний цикл набуває конформації конверта; атом С-3 відхиляється від площини, утвореної рештою атомів на -0.53 Å (конформер А) та 0.59 Å (конформер В). В обох випадках спостерігається від'ємна складчастість піролідінового кільця (табл. 3.3.) [295]. Конформації бічного ланцюга Phe залишку є абсолютно різними для обох досліджених модельних пептидів. У випадку **3.15** фенільний замісник набуває *gauche*⁻ (*-sc*) орієнтації відносно зв'язку C^{α} -N пептидного ланцюга ($\chi^1_{i+2} = -62.8(3)^\circ$), в той час як у молекулі **3.16** значення кута χ^1_{i+2} становить $-171.0(3)^\circ$ (молекула А) або $-170.9(3)^\circ$ (молекула В), що відповідає *транс* (*ap*) конформації.

**Параметри складчастості піролідинового кільця
в молекулах 3.15 та 3.16 [295]**

Параметр	3.15	3.16 (A)	3.16 (B)
Ступінь складчастості	0.52	0.54	0.49
Полярний кут, °	92.6	78.5	76.6

Можна також зазначити, що молекули **3.15** та **3.16** відрізняються відносною орієнтацією ізопропільних замісників. Екстрапольований торсійний кут ϕ_{i+3} складає $-66.9(4)^\circ$ для **3.15**, в той час як для **3.16** відповідне значення становить $-146.3(4)^\circ$ (конформер А) та $-149.9(4)^\circ$ (конформер В) (табл. 3.2).

У кристалічній ґратці молекули **3.15** зв'язані міжмолекулярними водневими зв'язками, утвореними С=О групою залишку Phe та групою *i*PrNH іншої молекули ($((x-y+1, x+1, z-1/6); \text{H}\dots\text{O} 2.18 \text{ \AA}; \text{N-H}\dots\text{O} 164^\circ)$), групою NH амінокислоти Phe та групою SO₂ іншої молекули ($((y-1, -x+y, z+1/6); \text{H}\dots\text{O} 2.22 \text{ \AA}; \text{N-H}\dots\text{O} 153^\circ)$), а також фрагментом CH₂ залишку 2PyMS та групою С=О бензоїльного замісника іншої молекули ($((y-1, -x+y, 1/6+z); \text{H}\dots\text{O} 2.39 \text{ \AA}; \text{C-H}\dots\text{O} 160^\circ)$), що приводить до утворення ланцюгів вздовж осі *c* (рис. 3.9a). Сусідні молекули в ланцюзі повернені на 120° таким чином, що їхні атоми Сульфуру утворюють спіраль (рис. 3.9b).

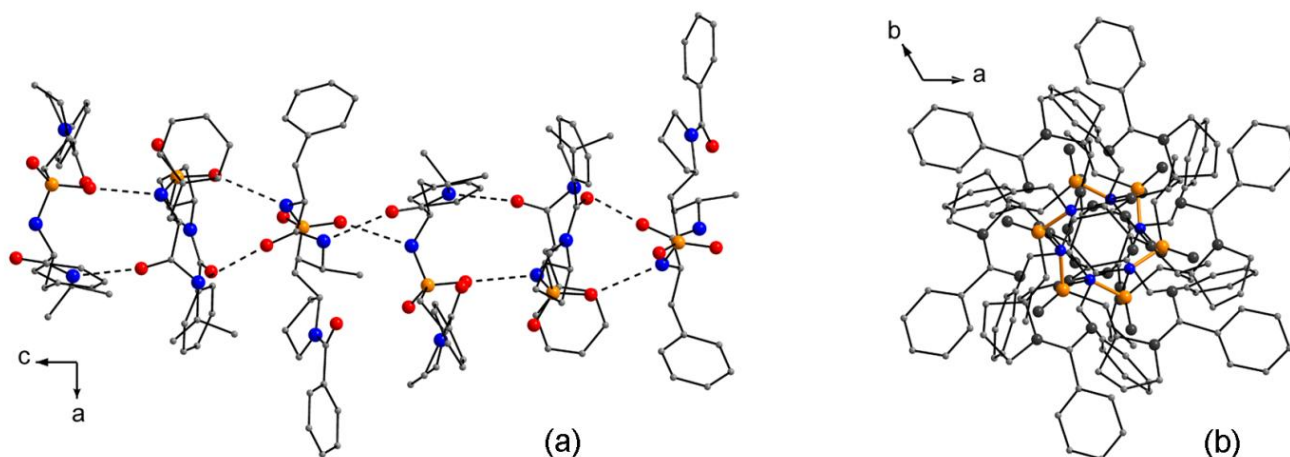


Рис. 3.9. Пакування молекул **3.15** у кристалах: (а) вздовж осі *b*; (б) вздовж осі *c*

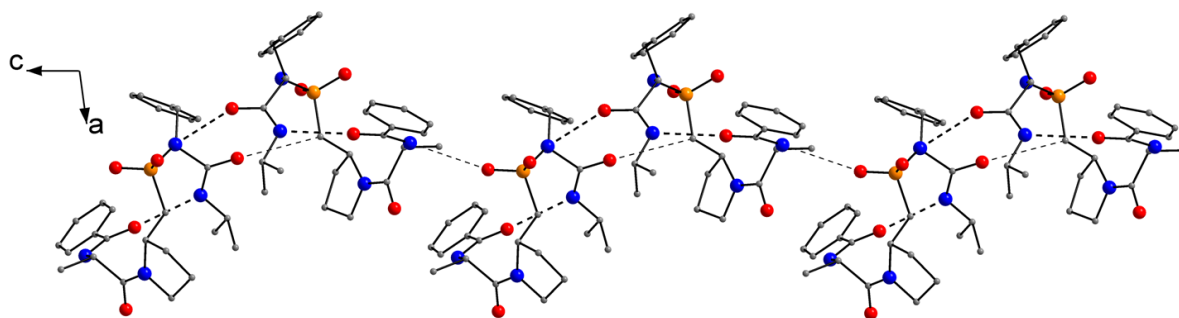


Рис. 3.10. Пакування молекул **3.16** у кристалах вздовж осі *b*

У кристалах молекули А та В сполуки **3.16** утворюють димери, зв'язані міжмолекулярними водневими зв'язками, утвореними NH групою залишку Phe молекули А та групою C=O залишку Phe молекули В (Н...О 1.96 Å; N–Н...О 163°), а також групою CH₂ залишку 2PyMS молекули В та групою C=O залишку Phe молекули А (Н...О 2.38 Å; C–Н...О 158°) (рис. 3.10). Ці димери зв'язані слабкими міжмолекулярними водневими зв'язками, утвореними групою NH Ala молекули В та фрагментом SO₂ молекули А іншого димеру ((*x*, *y*, *z*–1); Н...О 2.43 Å; N–Н...О 163°), в ланцюги, що проходять вздовж осі *c* і зв'язані рядом слабких міжмолекулярних контактів.

Конформаційні дослідження у розчині

Конформація пептидів **3.15** та **3.16** у розчині була досліджена за допомогою експериментів ЯМР та ІЧ-спектроскопії. Було знайдено, що у розчині CDCl₃ обидва пептиди **3.15** та **3.16** існують у вигляді одного ротамеру відносно амідних зв'язків, демонструючи один набір сигналів у спектрах ¹H та ¹³C ЯМР.

Додавання DMSO-*d*⁶ до розчину CDCl₃ сполуки **3.15** спричиняє значний зсув сигналів NH протонів як Phe, так і *i*Pr залишків у слабе поле (на 0.84 та 0.99 м.ч. при 10% v/v DMSO-*d*⁶, відповідно) (рис. 3.11).

У випадку молекули **3.16** доступність NH протонів для розчинника знижується у серії: Phe NH >> *i*Pr NH > Ala NH; при 10% v/v DMSO-*d*⁶ сигнали зміщуються на 0.87, 0.49 та 0.31 м.ч., відповідно. Усі ці результати вказують на те, що NH протони молекул **3.15** та **3.16** не беруть участь в утворенні міцних

внутрішньомолекулярних водневих зв'язків, а конформація молекули **3.16**, характерна для кристалічного стану, не зберігається у розчині.

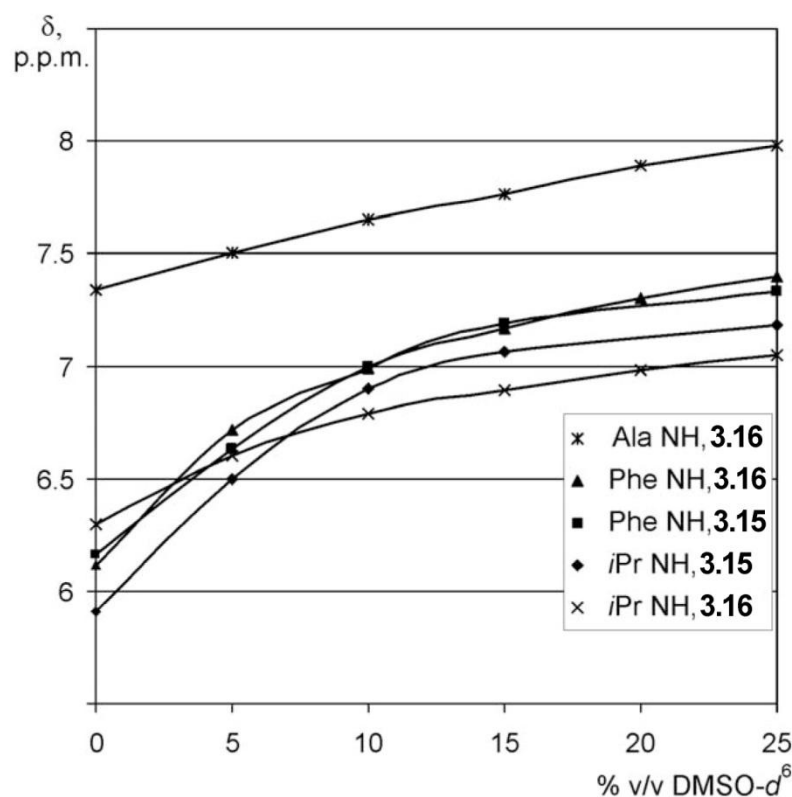


Рис. 3.11. Залежність хімічних зсувів сигналів NH молекул **3.15** та **3.16** від вмісту DMSO- d^6 (% v/v) у $CDCl_3$.

Концентрації пептидів 0.062 М (**3.15**) та 0.054 М (**3.16**)

Аналіз констант спінової взаємодії $^3J_{NH}$ Phe NH – C_α H з використанням модифікованого рівняння Карплуса показав, що у випадку сполуки **3.15** зв'язки Phe N–H та C_α –H є майже антиперипланарними (розраховане значення торсійного кута N–N– C_α –H становить 151°), що узгоджується з конформацією, яка спостерігається у кристалах (де значення відповідного торсійного кута становить 174.5°). У випадку сполуки **3.16** відповідна константа є менш інформативною, оскільки рівняння Карплуса має два корені для значень J , що спостерігаються (табл. 3.4).

Аналіз констант спін-спінової взаємодії Phe NH – C α H для сполук 3.15 та 3.16

Фрагмент молекули	$^3J_{\text{NH}}$, Гц	$\angle \text{H-N-C}_\alpha\text{-H}$, °	
		Розрахований ^a	Дані РСД
Phe NH – C α H сполуки 3.15	8.3	151	174.5
Phe NH – C α H сполуки 3.16	7.3	143 or 3	144.9

^aЗначення торсійних кутів, рзрахованих за модифікованим рівнянням Карплуса ($J = 6.98 \cos^2\theta - 1.38 \cos\theta + 1.72$).

Найбільш інтенсивні кореляції, наявні у спектрі NOESY сполуки **3.15** наведені на рис. 3.12. Сильна кореляція між *орто*-протонами бензоїльного замісника групи 5-CH₂ залишку 2PyMS, так як і *i*PrNH та протонів фрагмента CHCH₂ залишку Phe, характерні для *транс* конформації обох амідних зв'язків молекули **3.15**. Кореляції між C α H залишку Phe та протонами CHCH₂ фрагмента 2PyMS характерні для *гош* (але не *транс*) конформації сульфамідного зв'язку. І нарешті, слабка кореляція між *орто*-протонами бензоїльного замісника та метильними групами ізопропільного замісника вказує на те, що принаймні для деякої частини молекул характерна скручена конформація.

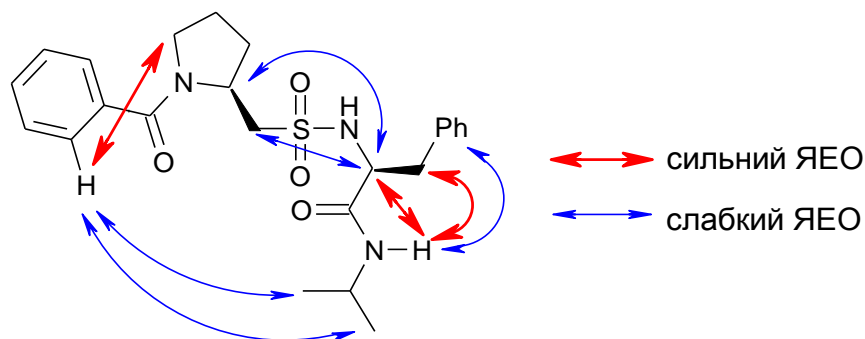


Рис. 3.12. Кореляції у спектрі NOESY сполуки **3.15** (розчин у CDCl₃)

Подібні кореляції спостерігаються у спектрі NOESY молекули **3.16** (рис. 3.13). Зокрема, кореляції між *орто*-протонами бензоїльної групи та Ala NH, фрагментом Ala CH(CH₃) та групою 5-CH₂ залишку 2PyMS, а також *i*PrNH та протонами CHCH₂ фрагмента Phe є характерними для *транс* конфігурації відповідного амідного зв'язку. Як і у випадку молекули **3.15** кореляції між Phe C_αH та NH з протонами CHCH₂ фрагмента 2PyMS є характерними для *гош* (але не *транс*) конформації сульфамідного зв'язку. Кореляції між *орто*-протонами бензоїльного замісника та Ala NH з протонами ізопропільної групи вказують на значний вміст згорнутої конформації (що відрізняється від знайденої у кристалах). На нашу думку, головною причиною відмінностей у конформаційній поведінці молекули **3.16**, що спостерігаються у кристалічному стані та у розчині, є те, що *цис*-конфігурація амідного зв'язку, знайдена у кристалах **3.16**, є термодинамічно не вигідною, а отже, стабілізація за рахунок внутрішньомолекулярного водневого зв'язку є недостатньою для збереження конформації α -вигину у розчині. На це можна вплинути стабілізуючи конформер, що містить *цис*-амідний зв'язок, зокрема шляхом введення об'ємного замісника у положення С-5 залишку 2PyMS, як це було описано для похідних проліну [296].

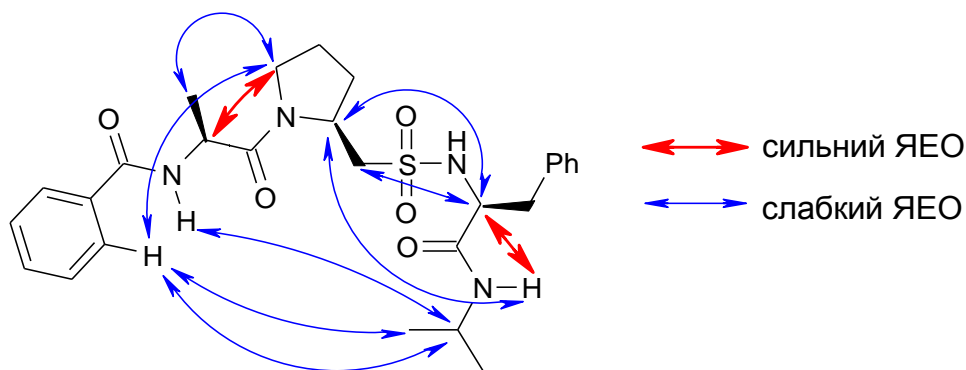


Рис. 3.13. Кореляції у спектрі NOESY сполуки **3.16** (розчин у CDCl₃)

В ІЧ-спектрах обох молекул **3.15** та **3.16** у CHCl₃ наявні три смуги у ділянці коливань NH-зв'язків, які можна віднести до вільної та водневозв'язаної C(O)NH і SO₂NH (табл. 3.5). Оскільки відносна інтенсивність смуг, що спостерігались при ~3350 см⁻¹ та ~3190 см⁻¹ зменшувалась при розведенні розчинів (рис. 3.14),

водневі зв'язки, утворені відповідними NH фрагментами є міжмолекулярними. Ці дані узгоджуються з вищенаведеними результатами експериментів ЯМР. Смуги при 1670 см^{-1} (**3.15**) та 1662 см^{-1} (**3.16**) в ділянці амід I характерні для конформацій вигнутого типу [296], що також узгоджується з даними досліджень ЯМР.

Таблиця 3.5.

**Основні смуги поглинання в ІЧ-спектрах сполук 3.15 та 3.16
(CHCl₃, 30 мМ (3.15) та 20 мМ (3.16))**

Смуги, см^{-1}		Коливання зв'язків
3.15	3.16	
3423	3419	$\nu(\text{NH})$ вільний $\text{C}(\text{O})\text{NH}$
3346	3365	$\nu(\text{NH})$ водневозв'язаний $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ та вільний SO_2NH
3186	3186	$\nu(\text{NH})$ водневозв'язаний SO_2NH
1670	1662	амід I
1622	1654	
1616	1637	
1338	1338	$\nu_{\text{асим}}(\text{SO}_2)$
1327	1325	
1313	1313	
1151	1153	$\nu_{\text{сим}}(\text{SO}_2)$
1134	1148	
	1136	

^aВіднесення смуг здійснено з використанням літературних даних для структурно подібних систем [286, 296].

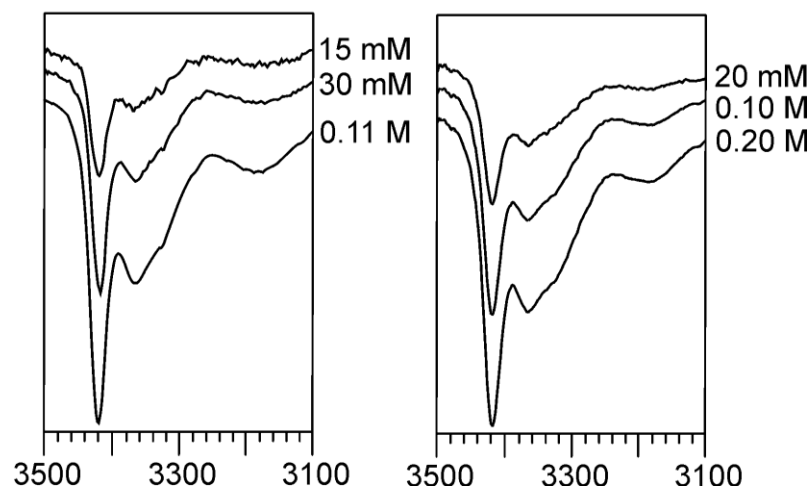


Рис. 3.14. Ділянка NH коливань в ІЧ-спектрах сполук **3.15** та **3.16** (CHCl_3)

Аналіз ділянок коливань $\nu(\text{SO}_2)$ ($\sim 1300 \text{ cm}^{-1}$ та $\sim 1150 \text{ cm}^{-1}$) в ІЧ-спектрах показав наявність декількох конформаційних станів у розчинах як **3.15**, так і **3.16**. Цей ефект не можна пояснити виключно утворенням міжмолекулярних водневих зв'язків, оскільки ряд піків у вищезгаданій ділянці не реагує на розведення розчинів. Ми пояснюємо існування кількох смуг $\nu(\text{SO}_2)$ відносно високим бар'єрами обертання відносно сульфамідних зв'язків (30–40 кДж/моль) [297], що можна спостерігати в ІЧ шкалі часу, але не в шкалі часу ЯМР.

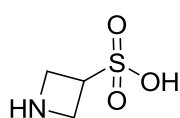
Отже, конформаційна поведінка модельних пептидів, що містять залишок 2-піролідинметансульфонової кислоти була вивчена як в кристалічному стані з використанням рентгеноструктурного дослідження, так і в розчині за допомогою ІЧ- та ЯМР спектроскопії [298]. Було знайдено, що у кристалічному стані дипептид $\text{PhC(O)-2PyMS-Phe-NH}i\text{Pr}$ набуває конформації β -вигину, що не стабілізована внутрішньомолекулярним водневим зв'язком і може бути класифікована як β -вигин IV типу. У кристалічному стані для трипептиду $\text{PhC(O)-Ala-2PyMS-Phe-NH}i\text{Pr}$ характерний α -вигин з незвичною *cis*-конформацією амідного зв'язку, утворений піролідиновим атомом Нітрогену залишку 2PyMS, для якого немає жодних близьких аналогів серед вигинів, визначених до сьогодні. Незважаючи на те, що тенденція до уворення скручених конформацій лише частково збережена у розчині, 2-піролідинметансульфову кислоту можна

розглядати як перспективну структурну одиницю для дизайну фолдамерів та пептидоміметиків з незвичайними конформаційними властивостями.

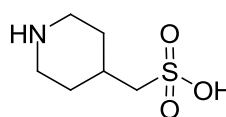
3.3. Синтез і конформаційна поведінка пептидів на основі

3-азетидинсульфонової та 4-піперидинметансульфонової кислот

Даний розділ присвячений експериментальному дослідженню конформаційних властивостей модельних пептидів, що містять залишки 3-азетидинсульфонової кислоти (**3.21**) та 4-піперидинметансульфонової кислоти (**3.22**), для яких ми пропонуємо скорочення “3AzeS” та “4PiMS”, відповідно.



3.21 (3AzeS)

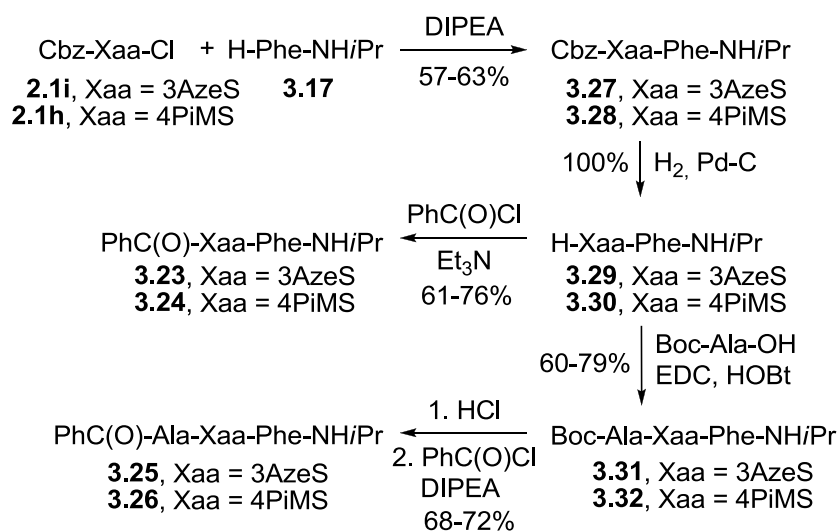


3.22 (4PiMS)

Наскільки нам відомо до сьогодні обидві сполуки не були використані в дизайні модельних пептидів та пептидоміметиків. Похідні **3.21** та **3.22**, придатні для пептидного синтезу, описані у попередніх розділах. Варто зазначити, що обидві аміносульфонової кислоти **3.21** та **3.22** мають спільну особливість: при конформаційному обмеженні їх молекули мають площину симетрії, а отже є нехіральними. Як було показано раніше для α -амінокислот, пептиди, утворені з таких молекул демонструють незвичну конформаційну поведінку [299, 300].

Отже, нами було синтезовано чотири модельні пептиди **3.23** (PhC(O)–3AzeS–Phe–NH*i*Pr), **3.24** (PhC(O)–4PiMS–Phe–NH*i*Pr), **3.25** (PhC(O)–Ala–3AzeS–Phe–NH*i*Pr) та **3.26** (PhC(O)–Ala–4PiMS–Phe–NH*i*Pr), виходячи з сульфохлоридів **2.1i** та **2.1h** з використанням стандартних методик пептидного синтезу. Реакції **2.1i** та **2.1h** з (*S*)-фенілаланінізопропіламідом (**3.17**) у присутності DIPEA дають дипептиди **3.27** та **3.28** з виходами 57% та 63%, відповідно. Після зняття захисту з молекул **3.27** та **3.28** каталітичним гідруванням з кількісними виходами були отримані аміни **3.29** та **3.30**. Реакція сполук **3.29** та **3.30** з бензоїлхлоридом у присутності триетиламіну дає дипептиди **3.23** (76%) та **3.24** (61%). Конденсація **3.29** та **3.30** з (*S*)-*N*-Вос-аланіном у присутності 1-етил-3-(3-

диметиламінопропіл)карбодііміду та 1-гідроксибензотриазолу дає Вос-пептиди **3.31** (60%) та **3.32** (79%). Зняття захисту з наступним бензоїлюванням приводить до одержання трипептидів **3.25** та **3.26** (виходи 72% та 68%, відповідно).



Рентгеноструктурні дослідження

Кристали пептидів **3.23** та **3.24** для рентгеноструктурних досліджень були одержані повільним випарюванням їх розчинів в етанолі та гексані, відповідно (у випадку сполуки **3.24** з різних розчинників було одержано однаковий тип кристалів). Як **3.23**, так і **3.24** кристалізуються у нецентросиметричних просторових групах ($P2_12_12_1$ (**3.23**) та $P2_1$ (**3.24**)); що вказує на присутність єдиного енантіомера у кристалах. Сполука **3.23** кристалізується як 1 : 1 сольват з етанолом. Асиметрична частина елементарної комірки містить дві молекули (А та В) дипептиду та дві сольватовані молекули для **3.23** і дві молекули дипептиду для **3.24** (рис. 3.15 та 3.16). Молекули А та В сполуки **3.24** мають подібні конформації (середнє квадратичне відхилення (RMSD) [301] становить 0.652 Å).

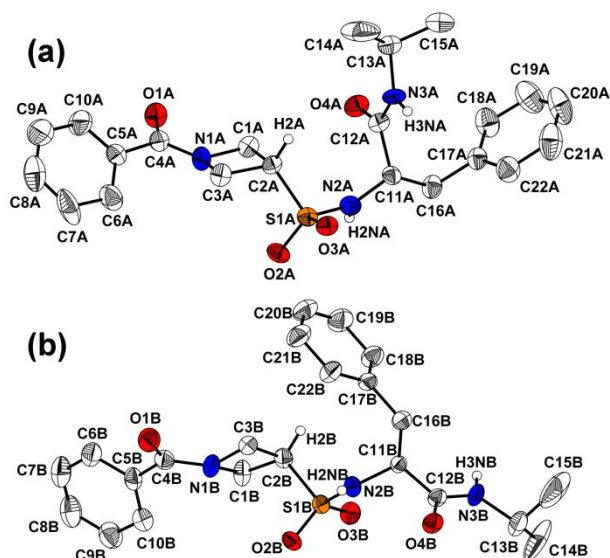


Рис. 3.15. Діаграма ORTEP сполуки 3.23: (а) молекула А; (b) молекула В.

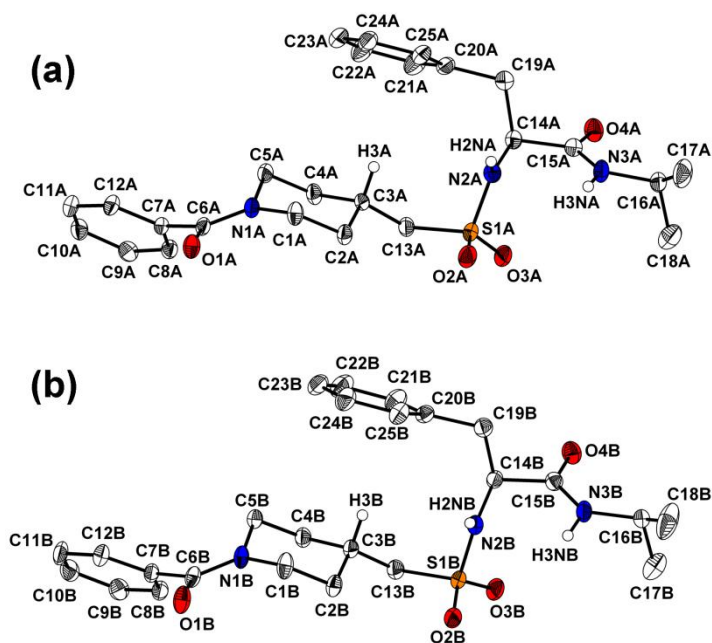


Рис. 3.16. Діаграма ORTEP сполуки 3.24: (а) молекула А; (b) молекула В.

Для опису конформації пептидного ланцюга молекул 3.23 та 3.24 були використані загальноприйняті торсійні кути (φ , ψ , θ_i та ω) (рис. 3.17) [302]. Однак для порівняння конформаційної поведінки окремих пептидних залишків різного типу (наприклад, β - та δ -аміноссульфових кислот) більш зручним є комплексний підхід, оснований на вихідних векторах. Цей метод був розроблений для програми SAVEAT для порівняння молекулярних каркасів [303] і нещодавно був

застосований для опису молекулярної геометрії біциклічних конформаційно обмежених діамінів та подібних молекул [228, 304, 305]. Для обговорення конформації пептидного залишку, можна ввести два вихідні вектори n_1 та n_2 для N - та $S(C)$ -кінців фрагмента. Відносна орієнтація цих векторів може бути описана чотирма параметрами r , φ_1 , φ_2 та θ , зображеними на рис. 3.18.

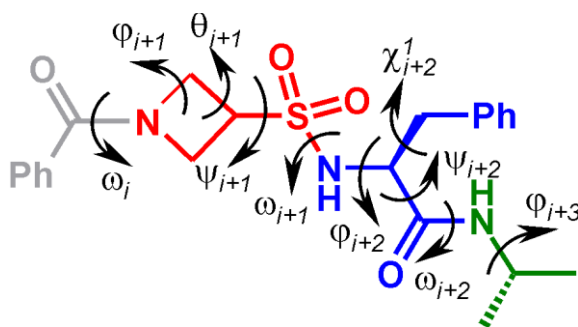


Рис. 3.17. Торсійні кути головного ланцюга та бічних груп у модельному дипептиді **3.23**

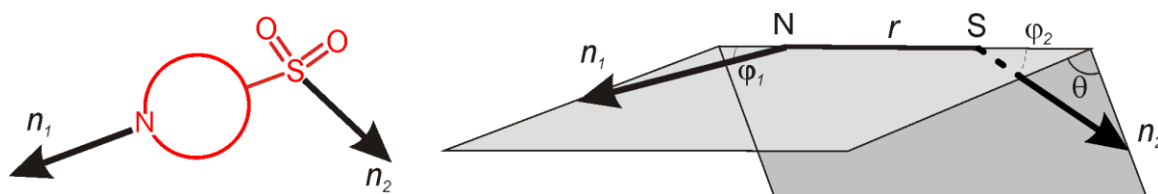


Рис. 3.18. Визначення параметрів r , φ_1 , φ_2 та θ

У таблиці 3.6. систематизовані геометричні параметри r , φ_1 , φ_2 та θ для модельних дипептидів **3.23** та **3.24**, а також для сполуки **3.15** (PhC(O)–**2PyMS**–Phe–NH*i*Pr), що була описана у попередньому розділі. Досить очікувано, що значення відстаней між атомами Нірогену та Сульфуру є більшими для похідної δ-аміносульфонової кислоти **3.24** ($r = 5.580(3) - 5.625(3) \text{ \AA}$). Варто відмітити, що у випадку **3.23** значення r ($3.313(4) - 3.419(4) \text{ \AA}$) значно менше, ніж для **3.15** ($4.053(2) \text{ \AA}$), хоча обидві сполуки є похідними β-аміносульфонової кислот. Це може бути пояснене меншим значенням торсійного кута θ_{i+1} у випадку **3.23** ($108.4(3) - 113.6(3)^\circ$ на відміну від $172.1(2)^\circ$ для **3.15**).

**Параметри головного пептидного ланцюга та бічних груп у молекулах
модельних дипептидів 3.23, 3.24 та 3.15^a**

Параметр ^a	Зображення ^b	3.23, А	3.23, В	3.24, А	3.24, В	3.15
$r, \text{Å}$	N1-S1	3.419(4)	3.313(4)	5.625(3)	5.580(3)	4.053(2)
φ_1	180 – $\angle(\text{C4-N1-S1})$ (3.23) 180 – $\angle(\text{C6-N1-S1})$ (3.24)	9.0(3)	15.1(3)	26.9(2)	27.8(2)	72.2(2)
φ_2	180 – $\angle(\text{N2-S1-N1})$	63.4(2)	61.8(2)	78.2(1)	85.0(1)	55.9(1)
θ	C4-N1-S1-N2 (3.23) C6-N1-S1-N2 (3.24)	77(2)	-85(1)	-164.3(4)	-150.4(4)	-37.9(2)
ω_i	C5-C4-N1-C1 (3.23) C7-C6-N1-C1 (3.24) ^c	-174.8(4)	25.0(9)	-172.1(3)	-172.5(3)	-174.8(3)
φ_{i+1}	C4-N1-C1-C2 (3.23) C6-N1-C1-C2 (3.24) ^c	159.1(5)	161.7(5)	131.9(3)	130.6(3)	-67.7(3)
θ_{i+1}	N1-C1-C2-S1 (3.23) ^c	113.6(3)	108.4(3)	–	–	172.1(2)
ψ_{i+1}	C1-C2-S1-N2 (3.23) C3-C13-S1-N2 (3.24) ^c	61.3(4)	-165.7(3)	-65.0(3)	-54.6(3)	-159.2(2)
ω_{i+1}	C2-S1-N2-C11 (3.23) C13-S1-N2-C14 (3.24)	73.5(4)	-91.5(4)	-78.2(3)	-75.6(3)	80.0(2)
φ_{i+2}	S1-N2-C11-C12 (3.23) S1-N2-C14-C15 (3.24)	-79.5(4)	-105.7(4)	-87.3(3)	-83.9(3)	-88.8(3)
ψ_{i+2}	N2-C11-C12-N3 (3.23) N2-C14-C15-N3 (3.24)	135.7(4)	143.3(4)	-17.8(4)	-22.8(4)	144.8(2)
χ_{i+2}^j	N2A-C11-C16-C17 (3.23) N2-C14-C19-C20 (3.24)	178.3(4)	-63.3(5)	-63.5(4)	-67.4(4)	-62.8(3)
ω_{i+2}	C11-C12-N3-C13 (3.23) C14-C15B-N3-C16 (3.24)	174.5(4)	176.8(4)	179.8(3)	178.8(3)	180.0(3)
φ_{i+3}	C12-N3-C13-C15 (3.23) C15-N3-C16-C17 (3.24)	-121.3(5)	-107.8(6)	-93.8(5)	-94.0(5)	-66.9(4)

^aУсі площини та торсійні кути наведені у градусах; ^bВизначення усіх параметрів наведено для дипептидів 3.23 та 3.24; ^cВибір С1 як головного атома ланцюга для визначення кута ω_i був не випадковим; значне абсолютне значення ω_i (близьке до 180°) було віднесено до (*aS*)-діастереомеру; визначення кутів φ_{i+1} , ψ_{i+1} та θ_{i+1} відповідало цьому вибору

Відносні взаємні орієнтації векторів n_1 та n_2 молекул А та В для **3.23** є майже енантіоморфними: $\theta = 77(2)^\circ$ для А та $-85(1)^\circ$ для В. Окрім скручування залишку 3AzeS, визначеного цими параметрами, також наявний вигин цього молекулярного фрагмента, який переважно пов'язаний з кутом φ_2 ($61.8(2) - 63.4(2)^\circ$). Конформацію залишку 4PiMS сполуки **3.24** характеризує майже антиперипланарна орієнтація векторів n_1 та n_2 ($\theta = -150.4(4) - -164.3(4)^\circ$). Знову ж таки, вигнуту форму залишку 4PiMS визначає переважно кут φ_2 ($78.2(1) - 85.0(1)^\circ$). Взаємні орієнтації векторів n_1 та n_2 в обох залишках 3AzeS та 4PiMS повністю відрізняються від векторів залишку 2PuMS молекули **3.15**. В останньому випадку спостерігається згорнута конформація, для якої характерні більші значення обох кутів φ_1 та φ_2 ($72.2(2)^\circ$ та $55.9(1)^\circ$, відповідно), а також відносно низьке значення θ ($-37.9(2)^\circ$).

На нашу думку, найцікавіша конформаційна особливість дипептидів **3.23** та **3.24** властива амідним зв'язкам, утвореним ендоциклічними атомами Нітрогену залишків аміноссульфонової кислоти, які можна охарактеризувати кутом ω_i . Через високий бар'єр обертання навколо амідного зв'язку у випадку *N*-ацильних похідних залишків 3AzeS та 4PiMS можливі два стереоізмери (ротамери). Однак, це не є випадком класичної *цис-транс* ізомерії, яка є досить поширеним явищем серед пептидів. Ротамери найпростіших *N*-ацильних похідних залишків 3AzeS та 4PiMS є енантіомерами через аксіальну хіральність їх молекул (рис. 3.19). У випадку дипептидів **3.23** та **3.24** ротамери є діастереомерами. Для сполуки **3.23** вони спостерігаються як дві різні молекули (А та В), у той час як для **3.24** у кристалі було виявлено лише (*aS*)-ізомер. Оскільки вибір головного ланцюга в залишках 3AzeS та 4PiMS є не випадковим, було проведено відповідність більших абсолютних значень кута ω_i ($-171.3(3) - -174.8(4)^\circ$) (*aS*)-ізомерам (тобто молекулам А для **3.23** та обох молекулам для **3.24**), та менших значень кута ω_i ($25.0(9)^\circ$) – (*aR*)-ізомеру (тобто молекулі В для **3.23**).

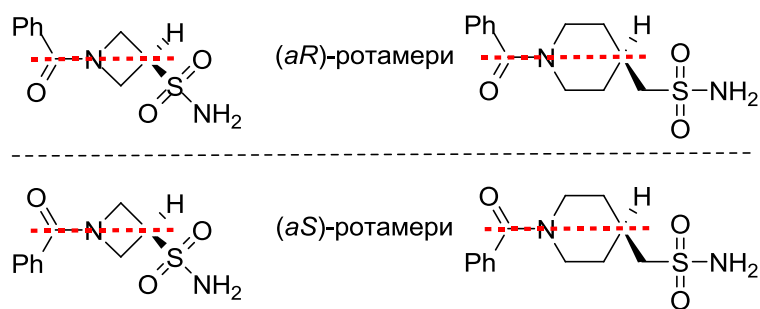


Рис. 3.19. Аксиальна хіральність ротамерів простіших *N*-бензоїльних похідних залишків 3AzeS та 4PiMS (хіральна вісь зображена пунктирною лінією)

Різниця конфігурацій хіральних осей молекул А та В сполуки **3.23** впливає на конформацію решти молекули. Як було зазначено вище, значення кута θ є близьким для молекул А та В сполуки **3.24**, але має протилежні знаки у випадку **3.23**. Подібні тенденції характерні і для значень кутів ω_{i+1} . У молекулі **3.24** конформація головного ланцюга навколо сульфамідного зв'язку відповідає (–)-*gosh* (–*sc*) ($\omega_{i+1} = -78.2(3) - -75.6(3)^\circ$). У випадку пептиду **3.23** для молекул А та В спостерігаються (+)-*gosh* (+*sc*) та гранична (–)-антиклінальна (–*ac*) конформації, відповідно ($\omega_{i+1} = 73.5(4)$ та $-91.5(4)^\circ$). Такі абсолютні значення торсійного кута ω_{i+1} є типовими для сульфамідних зв'язків [277, 306], зокрема для дипептиду **3.15** $\omega_{i+1} = 80.0(2)^\circ$.

Амідний зв'язок, утворений карбоксильної групою залишку Phe має *транс*-конфігурацію для обох сполук **3.23** та **3.24** ($\omega_{i+2} = 174.5(4)^\circ - 179.8(3)^\circ$).

Конформація залишку Phe молекул **3.23** відповідає β ділянці мапи Рамачандрана ($\varphi = -79.5(4)^\circ - 105.7(4)^\circ$; $\psi = 135.7(4)^\circ - 143.3(4)^\circ$) [307]. Така конформація є типовою для розгорнутих структур. Не дивно, що загальну конформацію пептидного ланцюга сполуки **3.23** можна описати як розгорнуту з невеликою петлею у сульфамідній ділянці. Навпаки, у випадку **3.24** конформація залишку Phe характерна для α ділянки мапи Рамачандрана ($\varphi = -87.3(3)^\circ - -83.9(3)^\circ$, $\psi = -17.8(4)^\circ - -22.8(4)^\circ$). Незважаючи на те, що загальна конформація пептидного ланцюга **3.23** все ще залишається розгорнутою, спостерігається

виражене скручення, визначене конформаціями як сульфамідного зв'язку, так і залишку Phe.

Атоми Нітрогену обох молекул **3.23** та **3.24** мають майже планарну конфігурацію. Невелика пірамідалізація спостерігається для азетидинового атома Нітрогену сполуки **3.23** (сума валентних кутів з центрами на цьому атомі становить 355°).

Певні відмінності спостерігаються в конформаціях бічних амінокислотних ланцюгів молекули **3.23**. Так, у молекулі А сполуки **3.23** азетидинове кільце планарне з відхиленням 0.01 \AA , в той час як у молекулі В воно набуває сплющеної згорнутої конформації з кутом складчастості 11° . Піперидинове кільце молекули **3.24** знаходиться у конформації крісла (значення параметрів складчастості: $S = 1.12 - 1.14$, $\Theta = 2.4^\circ - 2.7^\circ$, $\Psi = 2.9^\circ - 6.8^\circ$) [295]. Значення кута χ'_{i+2} ($178.3(4)^\circ$) в молекулі А сполуки **3.23** відповідає антиперипланарній орієнтації фенільної та аміногруп залишку Phe. Для молекули В сполуки **3.23** та обох молекул сполуки **3.24** значення кута χ'_{i+2} ($-63.3(5)^\circ - 67.4(4)^\circ$) є характеристичним для $(-)$ -*gauche* ($-sc$) орієнтації відповідних фрагментів. Знову ж таки особливі конформації **3.23** можуть бути пов'язані з відмінностями в конфігурації хіральної осі, яка наявна в молекулах А та В.

Елементарна комірка **3.23** містить дві молекули (А та В) та дві молекули розчинника (EtOH, А та В). У кристалічній ґратці молекули **3.23** та EtOH зв'язані низкою міжмолекулярних водневих зв'язків (таблиця 3.7), при цьому всі NH та OH групи залучені в утворення водневих зв'язків. Також спостерігається короткий контакт між Phe α CH молекули В та бензоїльного фрагмента молекули А з сусідньої елементарної комірки (C(11B)–H(11B)...O(1A)', (2–x, 0.5+y, 1.5–z), H...O 2.39 \AA , C–H...O 140°). Одна молекула етанолу (А) діє як міст між молекулою А та молекулою В сполуки **3.23** з сусідньої елементарної комірки, тоді як інша молекула розчинника (етанол В) зв'язана лише з молекулою В сполуки **3.23**. Повторюючись, одиниці елементарної комірки (молекула В · EtOH – молекула А – EtOH) формують ланцюги вздовж осі *b* (рис. 3.20). Сусідні одиниці в ланцюзі повертаються на 180° . Крім того, спостерігаються два типи ланцюгів з різним

напрямок; тому в елементарній комірці є $2 \times 2 \times 2 = 8$ молекул сполуки **3.23** в елементарній комірці. Ланцюги крім того тримаються разом за рахунок ряду слабких міжмолекулярних контактів. Найважливіші з них включають бензоїльну групу молекул А (Н7А–Н9А' та Н9А–Н7А', ($\pm 0.5+x, 0.5-y, 1-z$), Н...Н 2.263 Å) та етанол В (Н9А–О1SB', ($0.5+x, 0.5-y, 1-z$), Н...О 2.647 Å).

Таблиця 3.7.

Міжмолекулярні водневі зв'язки в кристалічній ґратці сполуки **3.23**

Атоми	Н-донор	Н-акцептор	Н...О, Å	X–Н...О, °
N(2A)–H(2NA)...O(1SA)	Phe NH, A	O етанолу А	2.06	151
N(3A)–H(3NA)...O(4B)	<i>i</i> PrNH, А	Phe C=O, В	2.09	175
N(2B)–H(2NB)...O(3A)	Phe NH, В	SO ₂ , А	2.07	173
N(3B)–H(3NB)...O(1A)'	<i>i</i> PrNH, В	PhC=O, далі молекула А	2.03	166
O(1SA)–H(1OA)...O(3B)'	ОН етанолу А	SO ₂ , далі молекула В	2.13	155
O(1SB)–H(1OB)...O(1B)	ОН етанолу В	PhC=O, В	1.97	166

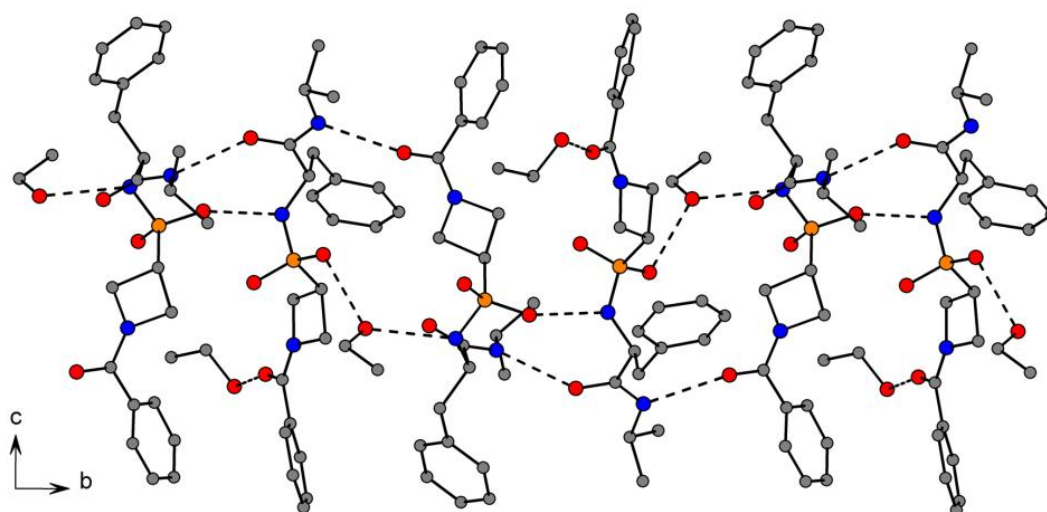


Рис. 3.20. Пакування молекул **3.23** у кристалах, вид уздовж осі *a*

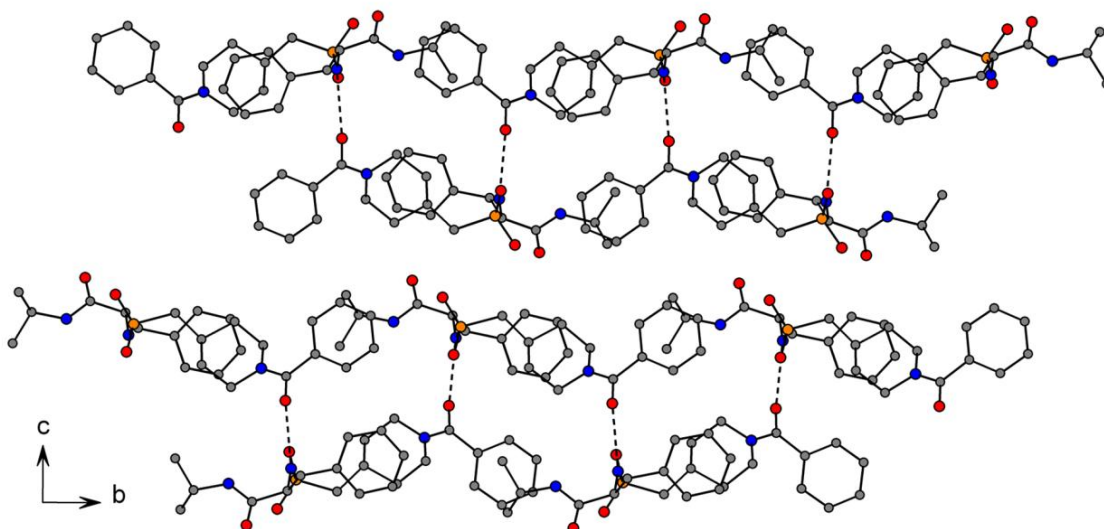


Рис. 3.21. Пакування молекул **3.24** у кристалах, вид уздовж осі *a*

У кристалах сполуки **3.24** молекули зв'язані водневими зв'язками, утвореними Phe NH та бензоїльним C=O наступної молекули (для молекул А: N(2A)–H...O(1A)', (1–*x*, –0.5+*y*, 1–*z*), H...O 2.10 Å, N–H...O 173°; для молекул В: N(2B)–H...O(2B)', (2–*x*, 0.5+*y*, 2–*z*), H...O 2.02 Å, N–H...O 165°) (рис. 3.21). Примітно, що фрагмент *i*PrNH не бере участі в утворенні водневих зв'язків. Крім того, наявні міжмолекулярні C–H... π контакти між ізопропільним СН та бензоїльним замісником сполуки **3.24** (для молекул А: C(16A)–H...C(9A)', (*x*–1, *y*–1, *z*), H...C (π) 2.84 Å, C–H...C (π) 148°; для молекул В: C(16B)–H...C(9B)', (*x*–1, *y*+1, *z*), H...C (π) 2.85 Å, C–H...C (π) 154°). Усі ці міжмолекулярні контакти приводять до утворення двох типів ланцюгів вздовж осі *b*: один утворений молекулами А сполуки **3.24** та інший – молекулами В. Обидва ланцюги мають спіралеподібну конфігурацію з двома молекулами **3.24** на один поворот спіралі.

Конформаційні дослідження у розчині

Конформації пептидів **3.23–3.26** у розчині були досліджені з використанням ЯМР та ІЧ-спектроскопії. Було знайдено, що у розчині CDCl₃ сполуки **3.23**, **3.25** та **3.26** існують у вигляді двох ротамерів відносно амідного зв'язку, демонструючи подвійний набір сигналів у спектрах ЯМР ¹H та ¹³C

(співвідношення ротamerів $\sim 1 : 1$ (**3.23** та **3.25**) і $2 : 1$ (**3.26**)). У випадку сполуки **3.24** у спектрах наявний один набір сигналів, не зважаючи на те, що сигнали, що відповідають піперидиновим групам CH_2 значно уширені як у спектрах ^1H , так і ^{13}C ЯМР.

Додавання $\text{DMSO-}d^6$ до розчинів CDCl_3 сполук **3.23–3.26** викликає значні зміни в їх ЯМР спектрах. По-перше, змінюється загальний вигляд спектрів **3.23**, **3.25** та **3.26**, що вказує на зменшення відмінностей між сигналами ротamerних пар – ефект спостерігається вже при 5% v/v $\text{DMSO-}d^6$. Більш того, у випадку сполуки **3.26** співвідношення ротamerів змінюється на $1 : 1$ при цій концентрації $\text{DMSO-}d^6$. Ці дані вказують на значні зміни у конформаціях модельних пептидів при додаванні $\text{DMSO-}d^6$ до їх розчинів у CDCl_3 .

З іншого боку, спостерігається значне зміщення у слабке поле сигналів, що відповідають усім протонам Phe та *i*Pr NH сполук **3.23–3.25** (на 0.63 – 1.15 м.ч. при 10% v/v $\text{DMSO-}d^6$), так як і для протона Ala NH сполуки **3.25** (на 0.36 м.ч.) (рис. 3.22). Отже, ці протони навряд чи залучені до внутрішньомолекулярних водневих зв'язків, хоча такі висновки слід робити обережно через ефекти, що були обговорені вище. Інтерпретація даних для NH протонів сполуки **3.26** ускладнена, оскільки хімічні зсуви їх сигналів залежать від концентрації $\text{DMSO-}d^6$ немонотонно.

Спектри NOESY сполук **3.23–3.26** у CDCl_3 були неінформативними, значною мірою через перекривання сигналів. Зокрема, ми не спостегали жодних значних крос-пиків, які можна було б використати як доказ розгорнутих конформацій модельних пептидів, досліджених у розчині.

Були отримані докази *транс*-конформації амідних зв'язків, утворених наступними атомами Нітрогену: NH*i*Pr сполуки **3.24**, Ala NH та NH*i*Pr сполуки **3.25**, та Ala NH сполуки **3.26**. Спектр NOESY сполуки **3.24** містить також крос-піки, що вказують на *гош*- (але не *транс*-) конформацію сульфамідного зв'язку (рис. 3.23), зокрема, сильна кореляція між сигналами, що відповідають фрагменту CH_2SO_2 залишку 4PiMS та сигналом протона Phe αCH . Аналогічні (хоча і слабкі)

кореляції, які можна використати як доказ *gost* конформації відповідного сульфамідного зв'язку, були знайдені і у спектрі NOESY сполуки **3.23**.

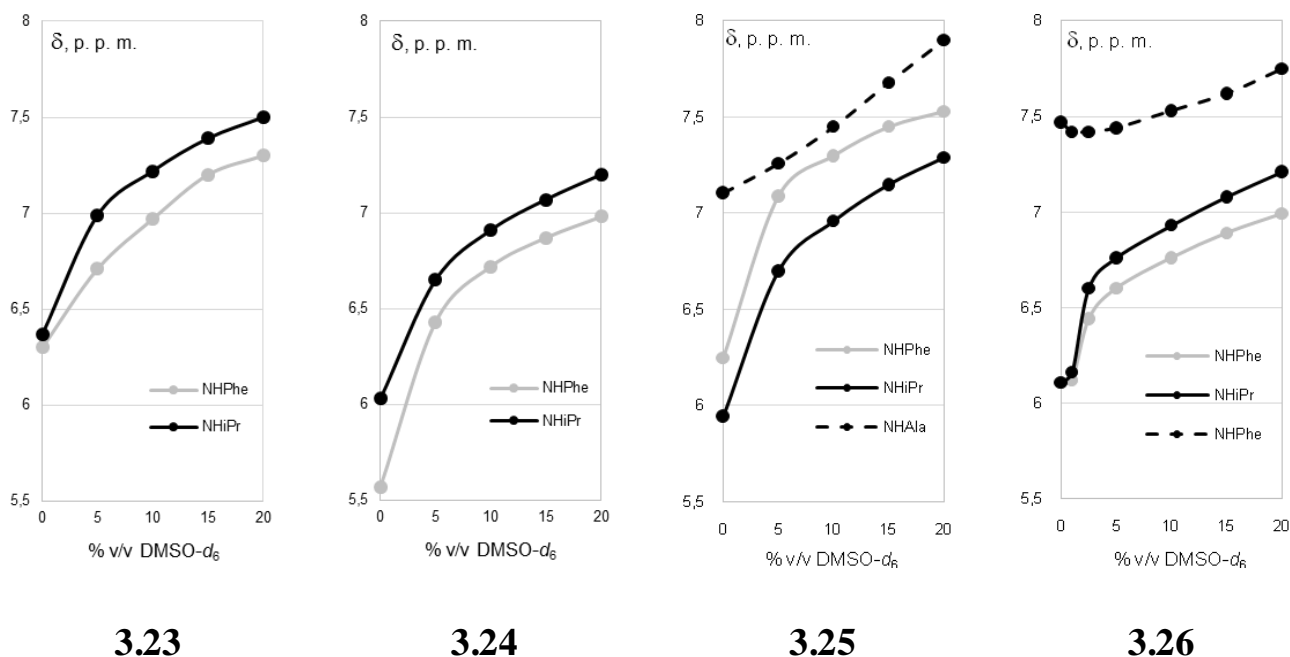


Рис. 3.22. Залежність хімічних зсувів протонів NH **3.23–3.26** від концентрації DMSO- d^6 (% v/v) у $CDCl_3$. Концентрація пептиду 14 г/л (~ 30 мМ).

Враховувались усереднені значення хімічних зсувів для двох ротamerів

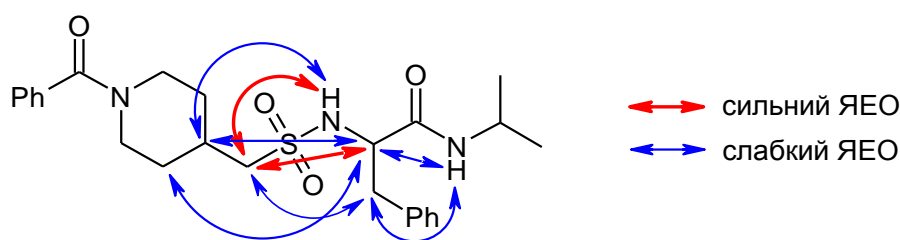


Рис. 3.23. Найважливіші кореляції, наявні у спектрі NOESY сполуки **3.24** (розчин у $CDCl_3$)

ІЧ-спектри модельних дипептидів у $CHCl_3$ демонструють три смуги у ділянці коливань, які можуть бути віднесені до вільних і водневозв'язаних $C(O)NH$ та SO_2NH (таблиця 3.8, у випадку сполуки **3.26** смуга при $\sim 3380\text{ cm}^{-1}$ видна нечітко). Варто зазначити, що відносна інтенсивність смуг, що спостерігаються при $\sim 3370\text{ cm}^{-1}$ та $\sim 3160\text{ cm}^{-1}$ лише незначною мірою зменшується при розведенні розчинів (рис. 3.24). Крім того, майже ніяких змін не

відбувається і у загальному вигляді ІЧ-спектра. Це не збігається з поведінкою відповідних похідних 2PyMS, описаних у попередньому розділі. Ці дані вказують на те, що конформаційна поведінка та агрегація модельних пептидів **3.23–3.26** мало змінюється в дослідженому діапазоні концентрацій, що може бути пояснене тенденцією до прийняття розгорнутих конформацій за цих умов.

У ділянці амід I ($\sim 1650 \text{ см}^{-1}$) та $\nu(\text{SO}_2)$ ($\sim 1300 \text{ см}^{-1}$ та $\sim 1150 \text{ см}^{-1}$) в ІЧ-спектрах модельних пептидів **3.24**, **3.25** та **3.26** спостерігаються численні смуги – особливість, яка може бути наслідком конформаційної гручкості у розчині. У випадку сполуки **3.23** висновок про існування кількох конформацій (що очевидно з даних ЯМР) не може бути зроблений з даних ІЧ-спектроскопії.

Таблиця 3.8

Основні смуги поглинання в ІЧ-спектрі сполук 3.23–3.26
(CHCl_3 , концентрація пептиду 18 г/л ($\sim 35 \text{ мМ}$))

Смуги, см^{-1}				Зв'язки
3.23	3.24	3.25	3.26	
3423	3422	3424	3422	$\nu(\text{NH})$ вільний $\text{C}(\text{O})\text{NH}$
3350	3371	3368	~ 3380 (нечітка)	$\nu(\text{NH})$ водневозв'язаний $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ та вільний SO_2NH
3169	3160	3163	3157	$\nu(\text{NH})$ водневозв'язаний SO_2NH
1673 1636	1676 1673 1667 1624 1620 1615 1602	1670 1666 1657 1649 1644	1671 1667 1659 1649 1636 1633	амід I
1343	1341 1333 1324	1342 1327 1307	1339 1336 1322	$\nu_{\text{асим}}(\text{SO}_2)$

Смуги, cm^{-1}				Зв'язки
3.23	3.24	3.25	3.26	
1152	1150 1132	1150	1159 1146 1143	$\nu_{\text{сим}}(\text{SO}_2)$

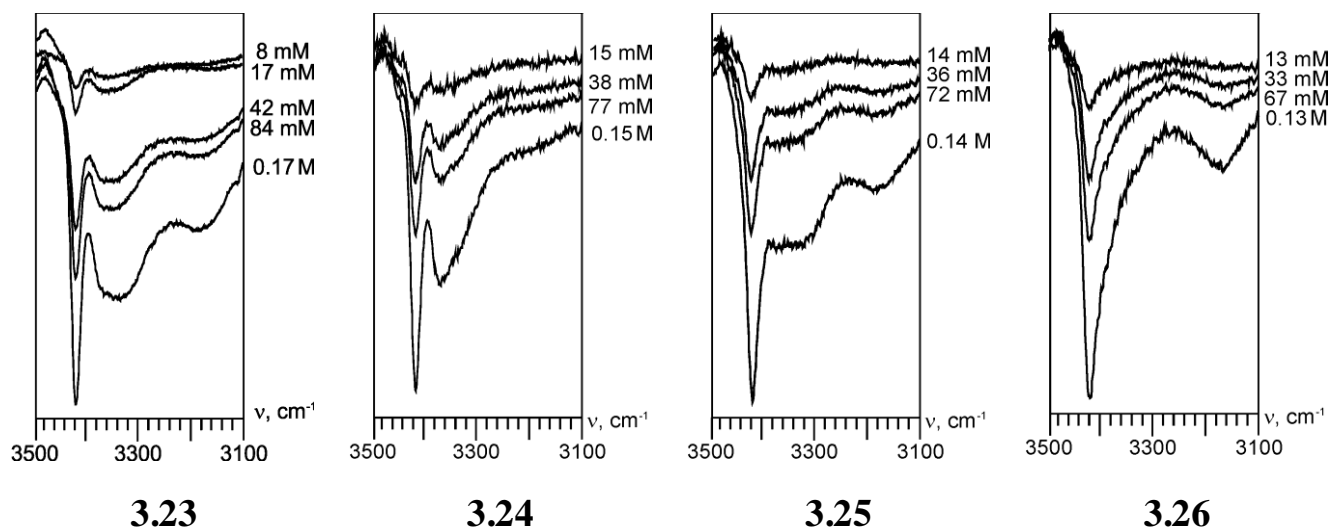


Рис. 3.24. Ділянка NH коливань в ІЧ-спектрах сполук **3.23–3.26** (CHCl_3)

Отже, було досліджено конформаційну поведінку чотирьох модельних пептидів, що містять залишки 3-азетидинсульфонової та 4-піперидинметансульфонової кислот як у кристалічному стані з використанням рентгено-структурних досліджень, так і у розчині за допомогою ІЧ- та ЯМР спектроскопії [308]. Знайдено, що у кристалічному стані модельні ди- та трипептиди набувають розгорнутих конформацій та демонструють значну конформаційну гнучкість. У розчині, ймовірно, наявний ансамбль конформацій, що включає розгорнуту структуру та більш компактні структури без стійких водневих зв'язків. Однією з особливостей досліджених пептидів є аксіальна хіральність, що спостерігається через повільне обертання навколо амідного зв'язку, утвореного ендациклічними атомами Нітрогену нехіральних залишків 3AzeS та 4PiMS. На прикладі однієї з похідних було показано, що конфігурація хіральної осі має вплив на конформацію сусіднього амінокислотного залишку.

РОЗДІЛ 4. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Загальна частина

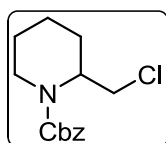
Розчинники були очищені за стандартними процедурами. Вихідні реагенти для синтезів є комерційно доступними (Acros, Merck, Fluka, UkrOrgSyntez). Для аналітичної ТШХ використовували пластини Polychrom SI F254. Колонкову хроматографію проводили з використанням як стаціонарної фази Kieselgel Merck 60 (230–400 меш). ^1H , ^{13}C та двомірні ЯМР спектри реєстрували на спектрометрі Bruker 170 Avance 500 (499.9 МГц для ^1H та 124.9 МГц для ^{13}C). Хімічні зсуви наведені у м. ч. відносно ТМС (^1H , ^{13}C) як внутрішнього стандарту. Елементний аналіз проведено у лабораторії органічного аналізу на базі хімічного факультету Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Мас-спектри отримані на приладах Agilent 1100 LCMSD SL instrument (хімічна іонізація (APCI)) або Agilent 5890 Series II 5972 GCMS instrument (іонізація електронним ударом (EI)). ІЧ-спектри одержані на спектрометрі Perkin Elmer BX II FT-IR. Значення ν_{max} (cm^{-1}) в ІЧ-спектрах наведені для основних смуг поглинання. Мас-спектри високої роздільної здатності (HRMS) зареєстровані на спектрометрі LTQ Orbitrap.

4.1. Експериментальна частина до РОЗДІЛУ 2

Експериментальна частина до підрозділу 2.1.

Сполуки **2.2a–i** [309–312] та 2-(хлорометил)піперидин гідрохлорид [313, 314] отримували за методиками, описаними в літературі.

Бензил-2-(хлорометил)піперидин-1-карбоксилат (2.6)



До суспензії 2-(хлорометил)піперидингідрохлориду (0.1 моль) у суміші 1 M водн. NaOH (300 мл) та Et₂O (200 мл) по краплинах при перемішуванні додавали бензилхлороформіат (0.1 моль) та залишали перемішування на ніч. Органічну

фазу відділяли, промивали насиченим водн. розчином NaCl (50 мл), висушували над Na₂SO₄ та випарювали.

Вихід 96%. Жовтувата олієподібна речовина.

¹H ЯМР (CDCl₃), δ 7.35–7.37 (м, 4H), 7.29–7.34 (м, 1H), 5.15 (с, 2H), 4.50 (ушир. с, 1H), 4.11 (ушир. с, 1H), 3.57–3.67 (м, 2H), 2.79–2.86 (м, 1H), 1.93 (ушир. с, 0.5H), 1.90 (ушир. с, 0.5H), 1.61–1.68 (м, 3H), 1.41–1.53 (м, 2H).

¹³C ЯМР (CDCl₃), δ 155.6, 136.7, 128.5, 128.0, 127.9, 67.3, 51.8, 42.3, 39.7, 25.4, 25.0, 18.7.

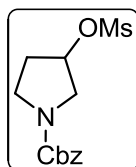
Розраховано для C₁₄H₁₈ClNO₂ С 62.80, Н 6.78, Cl 13.24, N 5.23. Знайдено С 63.04, Н 6.51, Cl 13.08, N 4.96.

MS (APCI): 268 (MH⁺), 226, 142.

Загальна методика синтезу сполук (2.3a–і).

Сполуку **2.2** (1 моль) розчиняли у CH₂Cl₂ (1 л) та додавали по краплинах за температури 0 °С метансульфонілхлорид (1.05 моль). Отриману суміш перемішували впродовж 0.5 год, потім промивали насиченим водн. NaHCO₃ (2×300 мл), насиченим водн. розчином NaCl (300 мл), висушували над Na₂SO₄ та випарювали. Сирий продукт очищували колонковою хроматографією (гексан – EtOAc (3 : 2) як елюент).

Бензил-3-[(метилсульфоніл)окси]піролідин-1-карбоксилат (2.3a)



Вихід 100 г (96%). Жовтувата олієподібна речовина.

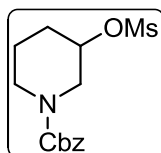
¹H ЯМР (CDCl₃), δ 7.34 (м, 5H), 5.25 (м, 1H), 5.12 (с, 2H), 3.76 (д, J = 13.0 Гц, 0.5H), 3.72 (д, J = 13.0 Гц, 0.5H), 3.63 (дд, J = 13.0 Гц та 4.2 Гц, 1H), 3.47–3.62 (м, 2H), 3.00 (с, 3H), 2.23–2.32 (м, 1H), 2.06–2.18 (м, 1H).

¹³C ЯМР (CDCl₃), δ 154.6 та 154.5, 136.6 та 136.5, 128.5, 128.0, 127.93 та 127.89, 79.7 та 79.2, 67.0, 52.3 та 52.0, 43.8 та 43.5, 38.6, 32.5 та 31.6.

Розраховано для $C_{13}H_{17}NO_5S$ C 52.16, H 5.72, N 4.68, S 10.71. Знайдено C 52.53, H 5.48, N 4.91, S 11.05.

MS (APCI): 300 (MH^+), 256, 158, 91 ($C_7H_7^+$).

Бензил-3-[(метилсульфоніл)окси]піперидин-1-карбоксилат (2.3b)



Вихід 86%. Жовтувата олієподібна речовина.

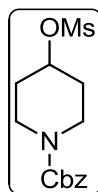
1H ЯМР ($CDCl_3$), δ 7.34–7.39 (м, 4H), 7.29–7.33 (м, 1H), 5.13 (ушир. с, 2H), 4.74 (ушир. с, 1H), 3.77 (дд, $J = 13.6$ Гц та 5.2 Гц, 1H), 3.57–3.63 (м, 2H), 3.31–3.36 (м, 1H), 2.98 (ушир. с, 1.5H), 2.90 (ушир. с, 1.5H), 1.91–1.96 (м, 2H), 1.79–1.87 (м, 1H), 1.50–1.59 (м, 1H).

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$), δ 155.2, 136.6, 128.5, 128.1, 127.9, 75.1 та 74.8, 67.3, 60.3, 41.2 та 47.8, 43.8, 38.6, 30.2, 21.4.

Розраховано для $C_{14}H_{19}NO_5S$ C 53.66, H 6.11, N 4.47, S 10.23. Знайдено C 53.91, H 5.84, N 4.51, S 10.09.

MS (APCI): 314 (MH^+), 270.

Бензил-4-[(метилсульфоніл)окси]піперидин-1-карбоксилат (2.3c)



Вихід 90%. Жовтувата олієподібна речовина.

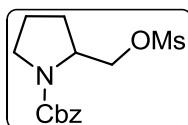
1H ЯМР ($CDCl_3$), δ 7.31–7.41 (м, 5H), 5.13 (с, 2H), (гепт, $J = 3.7$ Гц, 1H), 3.72–3.77 (м, 2H), 3.34–3.44 (м, 2H), 3.01 (с, 3H), 1.96 (ушир. с, 2H), 1.83 (м, 2H).

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$), δ 155.1, 136.6, 128.5, 128.1, 127.9, 77.2, 67.3, 40.6, 38.8, 31.6.

Розраховано для $C_{14}H_{19}NO_5S$ C 53.66, H 6.11, N 4.47, S 10.23. Знайдено C 53.28, H 5.90, N 4.25, S 9.97.

MS (APCI): 314 (MH^+), 270, 91 ($C_7H_7^+$).

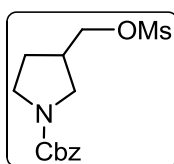
Бензил-2-{{(метилсульфоніл)окси}метил}піролідин-1-карбоксилат (2.3d)



Вихід 100%. Жовтувата олієподібна речовина.

Спектральні та фізичні характеристики наведені в публікації [315].

Бензил-3-{{(метилсульфоніл)окси}метил}піролідин-1-карбоксилат (2.3e)



Вихід 100%. Жовтувата олієподібна речовина.

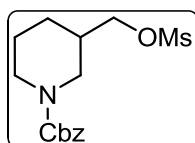
^1H ЯМР (CDCl_3), δ 7.27–7.39 (м, 5H), 5.12 (с, 2H), 4.18 (дд, $J = 9.3$ Гц та 6.6 Гц, 1H), 4.08–4.16 (м, 1H), 3.58–3.64 (м, 1H), 3.49–3.57 (м, 1H), 3.38–3.46 (м, 1H), 3.18–3.24 (м, 1H), 2.98 (с, 3H), 2.58–2.67 (м, 1H), 2.00–2.09 (м, 1H), 1.66–1.80 (м, 1H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ 154.6, 136.7, 128.4, 127.9, 127.8, 127.8, 70.0, 66.7, 48.3, 48.0, 45.3, 44.8, 38.3, 37.3, 37.2, 27.9, 27.0.

Розраховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S}$ С 53.66, Н 6.11, N 4.47, S 10.23. Знайдено С 53.37, Н 6.33, N 4.60, S 9.92.

MS (APCI): 314 (MH^+), 270, 91 (C_7H_7^+).

Бензил-3-{{(метилсульфоніл)окси}метил}піперидин-1-карбоксилат (2.3g)



Вихід 90%. Жовтувата олієподібна речовина.

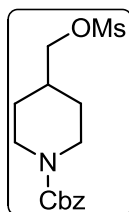
^1H ЯМР (CDCl_3), δ 7.34–7.36 (м, 4H), 7.27–7.32 (м, 1H), 5.12 (с, 2H), 4.09–4.12 (м, 1H), 3.97–4.06 (м, 2H), 3.89 (ушир. д, $J = 11.2$ Гц, 1H), 2.96 (ушир. с, 3H), 2.89–3.00 (м, 1H), 2.78–2.89 (м, 1H), 1.95 (ушир. с, 1H), 1.80–1.83 (м, 1H), 1.66 (ушир. с, 1H), 1.49 (ушир. с, 1H), 1.29–1.36 (м, 1H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ 155.2, 136.7, 128.4, 127.9, 127.8, 70.9, 67.0, 46.2, 44.4, 37.2, 35.4, 26.5, 23.8.

Розраховано для $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{S}$ С 55.03, Н 6.47, N 4.28, S 9.79. Знайдено С 54.71, Н 6.42, N 4.45, S 9.93.

MS (APCI): 328 (MH^+), 284, 188, 91 (C_7H_7^+).

Бензил-4-[[метилсульфоніл)окси]метил]піперидин-1-карбоксилат (2.3h)



Вихід 73%. Біла тверда речовина. Т. пл. 73–74°C (CCl_4).

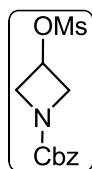
^1H ЯМР (CDCl_3), δ 7.35–7.38 (м, 4H), 7.30–7.33 (м, 1H), 5.13 (с, 2H), 4.25 (ушир. с, 2H), 4.07 (д, $J = 6.4$ Гц, 2H), 3.01 (с, 3H), 2.80 (ушир. с, 2H), 1.90–1.99 (м, 1H), 1.77 (д, $J = 12.5$ Гц, 2H), 1.22–1.28 (м, 2H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ 155.2, 136.8, 128.6, 128.1, 128.0, 73.3, 67.2, 43.6, 37.4, 36.0, 28.3.

Розраховано для $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{S}$ С 55.03, Н 6.47, N 4.28, S 9.79. Знайдено С 55.16, Н 6.63, N 4.08, S 10.04.

MS (EI): 327(M^+), 282, 220, 192, 91 (C_7H_7^+).

Бензил-3-[[метилсульфоніл)окси]азетидин-1-карбоксилат (2.3i)



Вихід 90%. Біла тверда речовина. Т. пл. 51–52 °С.

^1H ЯМР (CDCl_3), δ 7.32–7.39 (м, 5H), 5.21–5.26 (м, 1H), 5.11 (с, 2H), 4.35–4.38 (м, 2H), 4.19 (дд, $J = 10.2$ Гц та 3.8 Гц, 2H), 3.06 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ 156.1, 136.3, 128.6, 128.3, 128.1, 67.4, 67.1, 56.8, 38.4.

Розраховано для $C_{12}H_{15}NO_5S$ С 50.52, Н 5.30, N 4.91, S 11.24. Знайдено С 50.35, Н 5.02, N 5.16, S 11.07.

MS (APCI): 286 (MH^+), 242, 91 ($C_7H_7^+$).

Загальна методика синтезу сполук 2.4a–i.

Етансульфонову кислоту (1.5 моль) додавали по краплинах до суспензії K_2CO_3 (1.5 моль) у ДМФА (1 л) за температури 10–20 °С, далі додавали сполуку **2.3** (для **2.4a–e** та **2.4g–i**) або **2.6** (для **2.4f**) (1 моль). Отриману суміш витримували за температури 55–80 °С упродовж 5–10 год (моніторинг за ТШХ), потім охолоджували, розбавляли водою (3 л) та екстрагували EtOAc (3×500 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водн. розчином NaCl (3×300 мл), висушували над Na_2SO_4 та випарювали. Сирий продукт очищували колонковою хроматографією (гексан – EtOAc (4 : 1) як елюент).

Бензил-3-(ацетилтіо)піролідин-1-карбоксилат (2.4a)



Вихід 25 г (60%). Жовтувата олієподібна речовина.

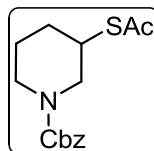
1H ЯМР ($CDCl_3$), δ 7.33–7.38 (м, 4H), 7.30–7.33 (м, 1H), 5.13 (с, 2H), 3.98 (квінт, $J = 6.1$ Гц, 1H), 3.84 (дд, $J = 11.4$ Гц та 6.8 Гц, 1H), 3.46–3.58 (м, 2H), 3.38 (дд, $J = 11.8$ Гц та 5.2 Гц, 0.5H), 3.31 (дд, $J = 11.2$ Гц та 5.7 Гц, 0.5H), 2.32 (с, 3H), 2.25–2.37 (м, 1H), 1.85–1.94 (м, 1H).

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$), δ 195.2 та 195.0, 154.6, 136.84 та 136.78, 128.5, 128.03, 127.95, 66.9, 51.8 та 51.6, 45.2 та 44.8, 41.2 та 40.6, 32.1 та 31.0, 30.7.

Розраховано для $C_{14}H_{17}NO_3S$ С 60.19, Н 6.13, N 5.01, S 11.48. Знайдено С 59.87, Н 6.41, N 5.03, S 11.36.

MS (APCI): 280 (MH^+), 236, 91 ($C_7H_7^+$).

Бензил-3-(ацетилтіо)піперидин-1-карбоксилат (2.4b)



Вихід 28%. Жовтувата олієподібна речовина.

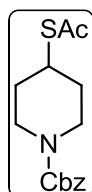
^1H ЯМР (CDCl_3), δ 7.32–7.37 (м, 4H), 7.30–7.32 (м, 1H), 5.06–5.20 (м, 2H), 3.86 (ушир. д, $J = 12.8$ Гц, 1H), 3.55–3.65 (м, 2H), 3.30 (ушир. с, 2H), 2.27 (ушир. с, 3H), 1.95–2.03 (м, 1H), 1.54–1.73 (м, 3H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ 194.6, 155.2, 136.9, 128.5, 128.0, 127.9, 67.2, 49.0, 44.2, 40.2, 30.8, 30.3, 24.4.

Розраховано для $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$ С 61.41, Н 6.53, N 4.77, S 10.93. Знайдено С 61.27, Н 6.64, N 4.83, S 11.14.

MS (APCI): 294 (MH^+), 250, 235, 208, 160, 91 (C_7H_7^+).

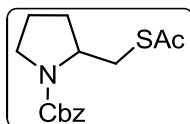
Бензил-4-(ацетилтіо)піперидин-1-карбоксилат (2.4c)



Вихід 56%. Жовтувата олієподібна речовина.

Спектральні та фізичні характеристики наведені в публікації [316].

Бензил-2-[(ацетилтіо)метил]піролідин-1-карбоксилат (2.4d)



Вихід 264 г (90%). Жовтувата олієподібна речовина.

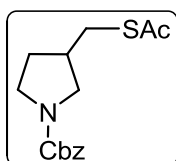
^1H ЯМР (CDCl_3), δ 7.34–7.41 (м, 4H), 7.28–7.32 (м, 1H), 5.10–5.20 (м, 2H), 4.02 (ушир. с, 1H), 3.42–3.52 (м, 2H), 3.27 (д, $J = 12.0$ Гц, 0.5H), 3.15–3.20 (м, 1H), 3.01–3.05 (м, 0.5H), 2.32–2.34 (2×с, 3H), 1.88–2.00 (м, 2H), 1.78–1.84 (м, 1H), 1.67–1.75 (м, 1H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ 195.2 та 194.8, 154.8, 136.8 та 136.9, 128.5, 128.0, 127.9 та 127.8, 67.0 та 66.7, 56.6 та 57.4, 47.2 та 46.9, 32.3 та 31.4, 30.5, 30.2 та 29.2, 23.7 та 22.9.

Розраховано для $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$ С 61.41, Н 6.53, N 4.77, S 10.93. Знайдено С 61.48, Н 6.40, N 4.59, S 10.93.

MS (APCI): 294 (MH^+), 235, 208, 160, 91 (C_7H_7^+).

Бензил-3-[(ацетилтіо)метил]піролідин-1-карбоксилат (2.4e)



Вихід 95%. Жовтувата олієподібна речовина.

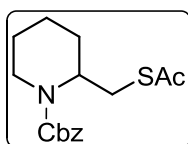
^1H ЯМР (CDCl_3), δ 7.31–7.36 (м, 4H), 7.26–7.30 (м, 1H), 5.07–5.13 (AB система, 2H), 3.47–3.62 (м, 2H), 3.31–3.38 (м, 1H), 3.01–3.09 (м, 1H), 2.85–2.98 (м, 2H), 2.28–2.41 (м, 1H), 2.31 (с, 3H), 1.98–2.04 (м, 1H), 1.55–1.66 (м, 1H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ 195.2, 154.7, 137.0, 128.4, 127.9, 127.8, 66.7, 50.9 та 50.5, 45.7 та 45.2, 39.0 та 38.2, 31.5, 31.0 та 30.3, 30.6.

Розраховано для $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$ С 61.41, Н 6.53, N 4.77, S 10.93. Знайдено С 61.07, Н 6.81, N 4.93, S 10.62.

MS (APCI): 294 (MH^+), 250 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{CO}$), 91 (C_7H_7^+).

Бензил-2-[(ацетилтіо)метил]піперидин-1-карбоксилат (2.4f)



Вихід 54%. Жовтувата олієподібна речовина.

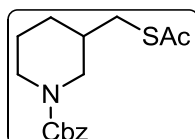
^1H ЯМР (CDCl_3), δ 7.34–7.37 (м, 4H), 7.29–7.32 (м, 1H), 5.10–5.16 (м, 2H), 4.43 (ушир. с, 1H), 4.05–4.10 (м, 1H), 3.18–3.22 (м, 1H), 3.08–3.12 (м, 1H), 2.86 (м, 1H), 2.25 (с, 3H), 1.61–1.69 (м, 5H), 1.41 (ушир. с, 1H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ 195.3, 155.5, 136.9, 128.4, 127.9, 127.8, 67.1, 50.0, 39.4, 30.5, 29.1, 27.6, 25.3, 18.8.

Розраховано для $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$ С 62.51, Н 6.89, N 4.56, S 10.43. Знайдено С 62.74, Н 7.16, N 4.39, S 10.60.

MS (APCI): 308 (MH^+), 264, 222, 91 (C_7H_7^+).

Бензил-3-[(ацетилтіо)метил]піперидин-1-карбоксилат (2.4g)



Вихід 61 г (97%). Жовтувата олієподібна речовина.

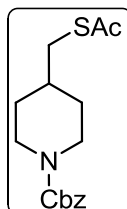
^1H ЯМР (CDCl_3), δ 7.30–7.35 (м, 4H), 7.23–7.28 (м, 1H), 5.09 (с, 2H), 3.90–4.13 (м, 2H), 2.76–2.87 (м, 2H), 2.73 (дд, $J = 13.6$ та 7.4 Гц, 1H), 2.55 (ушир. с, 0.5H), 2.66 (ушир. с, 0.5H), 2.27 (с, 3H), 1.80–1.85 (м, 1H), 1.63 (ушир. с, 2H), 1.41 (ушир. с, 1H), 1.14–1.24 (м, 1H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ 194.9, 154.9, 136.7, 128.2, 127.7, 127.5, 66.8, 48.5, 44.2, 36.0, 31.9, 30.4, 29.9, 24.1 та 24.6.

Розраховано для $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$ С 62.51, Н 6.89, N 4.56, S 10.43. Знайдено С 62.36, Н 7.02, N 4.74, S 10.09.

MS (APCI): 308 (MH^+), 264, 222.

Бензил-4-[(ацетилтіо)метил]піперидин-1-карбоксилат (2.4h)



Вихід 170 г (91%). Жовтувата олієподібна речовина.

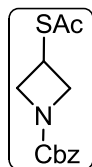
^1H ЯМР (CDCl_3), δ 7.31–7.34 (м, 4H), 7.26–7.30 (м, 1H), 5.10 (с, 2H), 4.16 (ушир. с, 2H), 2.80 (д, $J = 6.6$ Гц, 2H), 2.72 (ушир. с, 2H), 2.30 (с, 3H), 1.67–1.76 (м, 2H), 1.56–1.65 (м, 1H), 1.09–1.20 (м, 2H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ 195.4, 155.1, 136.9, 128.5, 127.9, 127.8, 67.0, 43.9, 36.4, 34.9, 31.2, 30.6.

Розраховано для $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$ С 62.51, Н 6.89, N 4.56, S 10.43. Знайдено С 62.69, Н 7.11, N 4.46, S 10.47.

MS (APCI): 308 (MH^+), 264, 222.

Бензил-3-(ацетилтіо)азетидин-1-карбоксилат (2.4і)



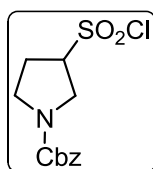
Вихід 64%. Бежева тверда речовина. Т. пл. 86–87°C.

Спектральні та фізичні характеристики наведені в публікації [316].

Загальна методика синтезу сполук 2.1a–i

Сполуку **2.4** (1 моль) розчиняли у CH_2Cl_2 (2000 мл), додавали H_2O (500 мл), отриману суміш охолоджували льодяною банею, за температури 0–10°C при перемішуванні пропускали крізь реакційну суміш струмінь хлору впродовж 4–6 год (моніторинг за ТШХ). Органічну фазу відділяли, промивали водою (2×500 мл), насиченим водн. NaHCO_3 (2×500 мл) та насиченим водн. розчином NaCl (300 мл), висушували над Na_2SO_4 та випарювали. Сирий продукт очищували колонковою хроматографією (гексан – EtOAc (1 : 1) як елюент).

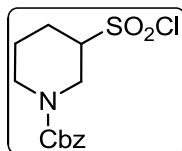
Бензил-3-(хлоросульфоніл)піролідин-1-карбоксилат (2.1a)



Вихід 16 г (75%). Жовтувата олієподібна речовина.

Спектральні та фізичні характеристики наведені в публікації [317].

Бензил-3-(хлорсульфоніл)піперидин-1-карбоксилат (2.1b)



Вихід 12.6 г (80%). Жовтувата олієподібна речовина.

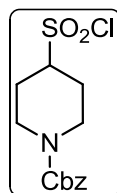
^1H ЯМР (CDCl_3), δ 7.32–7.39 (м, 5H), 5.16 (с, 2H), 4.75 (ушир. с, 0.5H), 4.64 (ушир. с, 0.5H), 4.08 (д, $J = 13.4$ Гц, 1H), 3.64 (ушир. с, 1H), 3.37 (ушир. с, 0.5H), 3.24 (ушир. с, 0.5H), 2.91 (ддд, $J = 14.0$ Гц, 11.3 Гц та 2.7 Гц, 1H), 2.47 (д, $J = 10.8$ Гц, 1H), 2.00 (д, $J = 9.6$ Гц, 1H), 1.93 (д, $J = 11.7$ Гц, 1H), 1.60 (ушир. с, 1H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ 154.8, 136.2, 128.6, 128.3, 128.0, 70.5, 67.8, 44.3, 43.8, 25.6, 24.0.

Розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClNO}_4\text{S}$ С 49.13, Н 5.07, Cl 11.16, N 4.41, S 10.09.
Знайдено С 48.93, Н 4.87, Cl 11.04, N 4.60, S 9.75.

MS (APCI, зареєстровано відповідну сульфокислоту): 300 (MH^+).

Бензил-4-(хлорсульфоніл)піперидин-1-карбоксилат (2.1c)



Вихід 16.9 г (81%). Біла тверда речовина. Т. пл. 73–74°C.

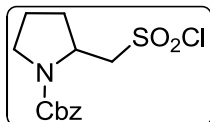
^1H ЯМР (CDCl_3), δ 7.32–7.39 (м, 5H), 5.15 (с, 2H), 4.41 (ушир. с, 2H), 3.66 (тт, $J = 11.7$ Гц та 3.8 Гц, 1H), 2.90 (ушир. с, 2H), 2.35 (ушир. д, $J = 9.7$ Гц, 2H), 1.95 (ушир. д, $J = 9.7$ Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ 155.0, 136.4, 128.7, 128.4, 128.2, 72.3, 67.8, 42.7, 26.7.

Розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClNO}_4\text{S}$ С 49.13, Н 5.07, Cl 11.16, N 4.41, S 10.09.
Знайдено С 49.17, Н 5.36, Cl 11.38, N 4.29, S 10.18.

MS (APCI, зареєстровано відповідну сульфокислоту): 300 (MH^+).

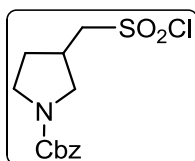
Бензил-2-[(хлорсульфоніл)метил]піролідин-1-карбоксилат (2.1d)



Вихід 86 г (57%). Жовтувата олієподібна речовина.

Спектральні та фізичні характеристики наведені в публікації [318].

Бензил-3-[(хлорсульфоніл)метил]піролідин-1-карбоксилат (2.1e)



Вихід 93%. Жовтувата олієподібна речовина.

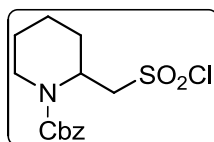
^1H ЯМР (CDCl_3), δ 7.29–7.37 (м, 5H), 5.13 (с, 2H), 3.84 (дд, $J = 10.9$ Гц та 7.2 Гц, 1H), 3.71–3.80 (м, 2H), 3.56–3.62 (м, 1H), 3.38–3.44 (м, 1H), 3.22 (дд, $J = 10.9$ Гц та 8.5 Гц, 1H), 2.86–2.95 (м, 1H), 2.24–2.30 (м, 1H), 1.75–1.83 (м, 1H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ 154.6, 136.6, 128.6, 128.1, 128.0, 67.9, 67.1, 50.3, 45.1, 34.5, 30.7.

Розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClNO}_4\text{S}$ С 49.13, Н 5.07, Cl 11.16, N 4.41, S 10.09.
Знайдено С 48.99, Н 5.31, Cl 11.47, N 4.27, S 10.36.

MS (APCI, зареєстровано відповідну сульфокислоту): 300 (MH^+).

Бензил-2-[(хлорсульфоніл)метил]піперидин-1-карбоксилат (2.1f)



Вихід 91%. Жовтувата олієподібна речовина. Повільно розкладається при зберіганні за кімнатної температури.

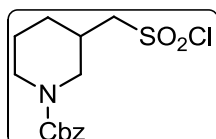
^1H ЯМР (CDCl_3), δ 7.36–7.39 (м, 4H), 7.30–7.35 (м, 1H), 5.13–5.18 (м, 3H), 4.17 (ушир. с, 1H), 3.99 (м, 1H), 3.87 (м, 1H), 2.82 (ушир. с, 1H), 1.90 (ушир. с, 1H), 1.76–1.83 (м, 2H), 1.70 (ушир. с, 1H), 1.46–1.52 (м, 2H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ 154.9, 136.2, 128.6, 128.2, 128.2, 67.8, 65.0, 47.4, 40.0, 28.1, 24.8, 18.9.

Розраховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClNO}_4\text{S}$ С 50.68, Н 5.47, Cl 10.68, N 4.22, S 9.66.
Знайдено С 50.78, Н 5.71, Cl 10.75, N 4.38, S 9.37.

MS (APCI, зареєстровано відповідну сульфокислоту): 314 (MH^+).

Бензил-3-[(хлорсульфоніл)метил]піперидин-1-карбоксилат (2.1g)



Вихід 106 г (88%). Біла тверда речовина. Т. пл. 81–82°C.

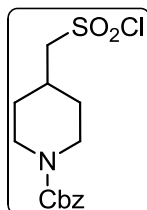
^1H ЯМР (CDCl_3), δ 7.39–7.41 (м, 4H), 7.32–7.37 (м, 1H), 5.28 (с, 2H), 4.10 (дд, $J = 13.1$ Гц та 2.3 Гц, 1H), 3.84 (дт, $J = 13.1$ Гц та 4.4 Гц, 1H), 3.71 (ушир. с, 1H), 3.65 (дд, $J = 14.2$ Гц та 6.1 Гц, 1H), 3.15 (ддд, $J = 12.8$ Гц, 9.7 Гц та 3.2 Гц, 1H), 3.07 (ушир. с, 1H), 2.44 (ушир. с, 1H), 2.07 (м, 1H), 1.70 (м, 1H), 1.48–1.62 (м, 2H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ 155.0, 136.5, 128.4, 127.9, 127.7, 68.1, 67.1, 48.0, 44.0, 32.4, 29.5, 23.5.

Розраховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClNO}_4\text{S}$ С 50.68, Н 5.47, Cl 10.68, N 4.22, S 9.66.
Знайдено С 50.36, Н 5.42, Cl 10.53, N 4.08, S 9.87.

MS (APCI, зареєстровано відповідну сульфокислоту): 314 (MH^+).

Бензил-4-[(хлорсульфоніл)метил]піперидин-1-карбоксилат (2.1h)



Вихід 32 г (62%). Біла тверда речовина. Т. пл. 86–87°C.

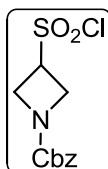
^1H ЯМР (CDCl_3), δ 7.30–7.38 (м, 5H), 5.12 (с, 2H), 4.23 (ушир. с, 2H), 3.65 (д, $J = 6.4$ Гц, 2H), 2.86 (м, 2H), 2.32–2.41 (м, 1H), 1.97 (д, $J = 12.5$ Гц, 2H), 1.31–1.41 (м, 2H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ 155.1, 136.6, 128.6, 128.1, 128.0, 71.2, 67.3, 43.5, 33.0, 31.2.

Розраховано для $C_{14}H_{18}ClNO_4S$ C 50.68, H 5.47, Cl 10.68, N 4.22, S 9.66.
Знайдено C 50.74, H 5.60, Cl 10.77, N 4.35, S 9.30.

MS (APCI, зареєстровано відповідну сульфокислоту): 314 (MH^+).

Бензил-3-(хлорсульфоніл)азетидин-1-карбоксилат (2.1i)



Вихід 62%. Біла тверда речовина. Т. пл. 53–54°C.

1H ЯМР ($CDCl_3$), δ 7.35 (ушир. с, 5H), 5.13 (с, 2H), 4.53 (ушир. с, 1H), 4.39–4.50 (м, 4H).

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$), δ 155.8, 135.8, 128.6, 128.5, 128.2, 67.6, 60.8, 51.4.

Розраховано для $C_{11}H_{12}ClNO_4S$ C 45.60, H 4.17, Cl 12.24, N 4.83, S 11.07.
Знайдено C 45.79, H 3.95, Cl 12.56, N 5.01, S 11.08.

MS (APCI, зареєстровано відповідну сульфокислоту): 286 (MH^+).

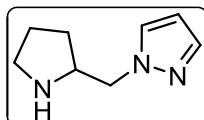
Експериментальна частина до підрозділу 2.2.

Загальна методика синтезу сполук 2.15–2.20

До суспензії NaH (0.12 моль) у ДМФА (200 мл) додавали розчини сполуки **2.22**, **2.23** або **2.24** (0.1 моль) у ДМФА (100 мл). Після закінчення виділення водню додавали сполуки **2.3d**, **2.6** або **2.3g** та отриману суміш витримували за температури 60 °C (**2.22**) або 100 °C (**2.23** або **2.24**) впродовж 8 год, потім охолоджували та випарювали розчинник у вакуумі. Залишок обробляли водою (1000 мл) та EtOAc (300 мл). Органічну фазу відділяли, водну фазу екстрагували EtOAc (2×300 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водн. розчином NaCl (2×400 мл), висушували над Na_2SO_4 , та випарювали. Залишок очищували колонковою хроматографією (гексан – EtOAc (1 : 1) як елюент), потім розчиняли у MeOH (400 мл). Додавали 10% Pd-C (2–3 г) та піддавали суміш гідруванню за тиску 1 бар до закінчення реакції (ЯМР моніторинг, зазвичай

1 день). Каталізатор відфільтровували, фільтрат випарювали, сирий продукт очищували колонковою хроматографією ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH} - \text{Et}_3\text{N}$ (9 : 1 : 0.1)) з отриманням **2.15–2.20**. Для перетворення одержаних сполук на гідрохлориди похідні **2.15–2.20** (0.05 моль) обробляли 10% HCl у діоксані (50 мл) та випарювали розчинник.

1-(Піролідин-2-ілметил)-1*H*-піразол (2.15a)



Вихід 58 г (44%). Жовтувата рідина.

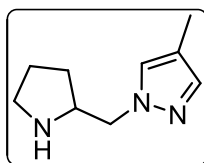
^1H ЯМР (CDCl_3), δ 7.47 (с, 1H), 7.42 (с, 1H), 6.20 (с, 1H), 4.15 (дд, $J = 13.6$ Гц та 4.8 Гц, 1H), 3.99 (дд, $J = 13.6$ Гц та 7.9 Гц, 1H), 3.49–3.56 (м, 1H), 2.91–2.96 (м, 1H), 2.83–2.89 (м, 1H), 2.14 (с, 1H), 1.79–1.90 (м, 1H), 1.64–1.79 (м, 2H), 1.36–1.44 (м, 1H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ 139.5, 129.7, 105.3, 58.6, 57.1, 46.4, 29.0, 25.2.

Розраховано для $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_3$ С 63.55, Н 8.67, N 27.79. Знайдено С 63.94, Н 8.30, N 27.96.

MS (APCI): 152 (MH^+).

4-Метил-1-(піролідин-2-ілметил)-1*H*-піразол (2.15b)



Вихід 106 г (65%). Жовтувата рідина.

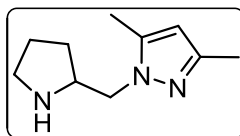
^1H ЯМР (CDCl_3), δ 7.22 (с, 1H), 7.14 (с, 1H), 4.03 (дд, $J = 13.6$ Гц та 4.4 Гц, 1H), 3.87 (дд, $J = 13.6$ Гц та 7.7 Гц, 1H), 3.42–3.48 (м, 1H), 2.87–2.92 (м, 1H), 2.78–2.84 (м, 1H), 2.28 (с, 1H), 1.99 (с, 3H), 1.75–1.84 (м, 1H), 1.62–1.73 (м, 2H), 1.30–1.39 (м, 1H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ 139.7, 128.5, 115.7, 58.5, 56.8, 46.3, 28.9, 25.1, 8.8.

Розраховано для $C_9H_{15}N_3$ С 65.42, Н 9.15, N 25.43. Знайдено С 65.63, Н 8.94, N 25.11.

MS (APCI): 166 (MH^+).

3,5-Диметил-1-(піролідин-2-ілметил)-1H-піразол дигідрохлорид (2.15с)



Вихід 29 г (19%). Біла тверда речовина. Т. пл. 178–179 °С.

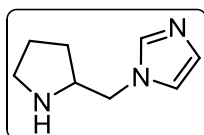
1H ЯМР (DMSO- d^6), δ 10.59 (ушир. с, 1H), 9.93 (ушир. с, 1H), 9.83 (ушир. с, 1H), 6.12 (с, 1H), 4.58 (дд, $J = 14.7$ Гц та 7.5 Гц, 1H), 4.44 (дд, $J = 14.7$ Гц та 5.7 Гц, 1H), 3.86–3.95 (м, 1H), 3.21–3.28 (м, 1H), 3.07–3.14 (м, 1H), 2.35 (с, 3H), 2.20 (с, 3H), 1.91–2.04 (м, 2H), 1.80–1.89 (м, 1H), 1.64–1.72 (м, 1H).

^{13}C ЯМР (DMSO- d^6), δ 146.4, 143.2, 106.7, 58.9, 47.9, 44.9, 28.0, 22.8, 12.6, 11.3.

Розраховано для $C_{10}H_{19}Cl_2N_3$ С 47.63, Н 7.59, Cl 28.12, N 16.66. Знайдено С 47.50, Н 7.74, Cl 27.89, N 16.38.

MS (APCI): 180 (MH^+).

1-(Піролідин-2-ілметил)-1H-імідазол (2.16а)



Вихід 82 г (54%). Біла аморфна тверда речовина.

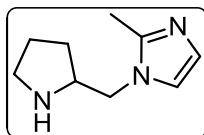
1H ЯМР (D_2O), δ 7.83 (с, 1H), 7.29 (с, 1H), 7.14 (с, 1H), 4.49 (дд, $J = 14.7$ Гц та 4.5 Гц, 1H), 4.41 (дд, $J = 14.7$ Гц та 8.9 Гц, 1H), 4.00–4.07 (м, 1H), 3.41–3.46 (м, 1H), 3.32–3.38 (м, 1H), 2.24–2.30 (м, 1H), 2.03–2.18 (м, 2H), 1.79–1.87 (м, 1H).

^{13}C ЯМР (D_2O), δ 138.0, 128.5, 120.1, 60.4, 47.3, 45.9, 27.6, 22.8.

Розраховано для $C_8H_{13}N_3$ С 63.55, Н 8.67, N 27.79. Знайдено С 63.42, Н 8.76, N 27.65.

MS (APCI): 152 (MH^+).

2-Метил-1-(піролідин-2-ілметил)-1*H*-імідазол (2.16b)



Вихід 71 г (43%). Жовтувата рідина.

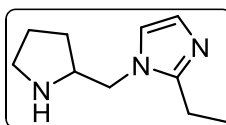
^1H ЯМР (DMSO- d^6), δ 7.05 (с, 1H), 6.70 (с, 1H), 3.71–3.80 (м, 2H), 3.28 (квінт, $J = 6.7$ Гц, 1H), 3.09 (ушир. с, 1H), 2.79 (т, $J = 6.7$ Гц, 2H), 2.29 (с, 3H), 1.65–1.77 (м, 2H), 1.55–1.64 (м, 1H), 1.28–1.36 (м, 1H).

^{13}C ЯМР (DMSO- d^6), δ 144.3, 126.4, 120.4, 58.9, 50.8, 46.4, 29.5, 25.6, 13.4.

Розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_3$ С 65.42, Н 9.15, N 25.43. Знайдено С 65.17, Н 9.49, N 25.36.

MS (EI): 165 (M^+), 96, 70.

2-Етил-1-(піролідин-2-ілметил)-1*H*-імідазол (2.16c)



Вихід 23.5 г (16%). Біла аморфна тверда речовина.

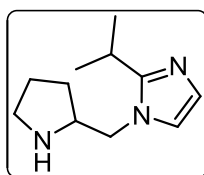
^1H ЯМР (D_2O), δ 7.18 (с, 1H), 7.02 (с, 1H), 4.29–4.38 (м, 2H), 3.91 (квінт, $J = 7.4$ Гц, 1H), 3.39–3.44 (м, 1H), 3.27–3.33 (м, 1H), 2.77 (кв, $J = 7.3$ Гц, 2H), 2.19–2.25 (м, 1H), 2.00–2.17 (м, 2H), 1.74–1.82 (м, 1H), 1.28 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (D_2O), δ 150.6, 125.6, 120.4, 59.8, 46.3, 45.8, 27.7, 22.6, 19.2, 11.2.

Розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_3$ С 67.00, Н 9.56, N 23.44. Знайдено С 67.32, Н 9.47, N 23.15.

MS (APCI): 180 (MH^+).

2-Ізопропіл-1-(піролідин-2-ілметил)-1*H*-імідазол (2.16d)



Вихід 14.5 г (17%). Жовтувата рідина.

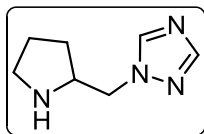
^1H ЯМР (CDCl_3), δ 6.93 (с, 1H), 6.86 (с, 1H), 3.86 (дд, $J = 13.8$ Гц та 5.4 Гц, 1H), 3.77 (дд, $J = 13.8$ Гц та 7.8 Гц, 1H), 3.34 (квінт, $J = 6.4$ Гц, 1H), 2.94–3.06 (м, 2H), 2.87–2.95 (м, 1H), 1.94 (ушир. с, 1H), 1.77–1.92 (м, 2H), 1.69–1.77 (м, 1H), 1.36–1.44 (м, 1H), 1.31 (д, $J = 7.0$ Гц, 3H). 1.29 (д, $J = 7.0$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ 153.1, 127.2, 119.0, 59.1, 50.9, 46.4, 29.3, 26.0, 25.1, 22.1, 22.0.

Розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{N}_3$ С 68.35, Н 9.91, N 21.74. Знайдено С 68.07, Н 10.02, N 21.70.

MS (APCI): 194 (MH^+).

1-(Піролідин-2-ілметил)-1H-1,2,4-триазол (2.17a)



Вихід 56.6 г (56%). Жовтувата рідина.

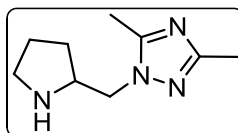
^1H ЯМР (CDCl_3), δ 8.15 (с, 1H), 7.90 (с, 1H), 4.17 (дд, $J = 13.8$ Гц та 3.6 Гц, 1H), 4.05 (дд, $J = 13.8$ Гц та 8.0 Гц, 1H), 3.37 (квінт, $J = 6.6$ Гц, 1H), 2.92 (тд, $J = 6.6$ Гц та 1.0 Гц, 2H), 2.34 (ушир. с, 1H), 1.88–1.94 (м, 1H), 1.67–1.80 (м, 2H), 1.40–1.47 (м, 1H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ 151.7, 143.5, 57.4, 54.7, 46.4, 28.9, 25.3.

Розраховано для $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_4$ С 55.24, Н 7.95, N 36.81. Знайдено С 54.99, Н 8.17, N 36.52.

MS (APCI): 153 (MH^+).

3,5-Диметил-1-(піролідин-2-ілметил)-1H-1,2,4-триазол (2.17b)



Вихід 35 г (23%). Жовтувата рідина.

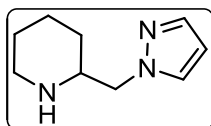
^1H ЯМР (CDCl_3), δ 3.89 (дд, $J = 13.7$ Гц та 4.9 Гц, 1H), 3.79 (дд, $J = 13.7$ Гц та 7.8 Гц, 1H), 3.49 (квінт, $J = 6.8$ Гц, 1H), 2.81–2.90 (м, 2H), 2.34 (с, 3H), 2.23 (с, 3H), 2.18 (ушир. с, 1H), 1.78–1.85 (м, 1H), 1.61–1.77 (м, 2H), 1.32–1.40 (м, 1H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ 159.4, 152.6, 58.0, 53.1, 46.4, 29.1, 25.3, 13.9, 12.1.

Розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_4$ С 59.97, Н 8.95, N 31.08. Знайдено С 59.96, Н 8.61, N 31.33.

MS (EI): 180 (M^+), 111, 70.

2-(1*H*-Піразол-1-ілметил)піперидин (2.18a)



Вихід 24.4 г (22%). Жовтувата рідина.

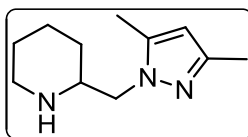
^1H ЯМР (CDCl_3), δ 7.51 (с, 1H), 7.40 (с, 1H), 6.22 (с, 1H), 4.10 (дд, $J = 13.6$ Гц та 4.1 Гц, 1H), 3.94 (дд, $J = 13.6$ Гц та 8.7 Гц, 1H), 2.97–3.04 (м, 2H), 2.55 (тд, $J = 11.5$ Гц та 2.5 Гц, 1H), 2.04 (ушир. с, 1H), 1.79 (д, $J = 11.5$ Гц, 1H), 1.60 (т, $J = 14.0$ Гц, 2H), 1.27–1.46 (м, 2H), 1.14 (квд, $J = 11.8$ Гц та 3.4 Гц, 1H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ 139.8, 130.1, 105.2, 58.1, 56.5, 46.6, 30.1, 26.0, 24.3.

Розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_3$ С 65.42, Н 9.15, N 25.43. Знайдено С 65.73, Н 9.06, N 25.62.

MS (APCI): 166 (MH^+).

2-[(3,5-Диметил-1*H*-піразол-1-іл)метил]піперидин (2.18b)



Вихід 12 г (26%). Жовтувата рідина.

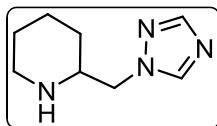
^1H ЯМР (CDCl_3), δ 5.73 (с, 1H), 3.78–3.88 (м, 2H), 2.97–3.06 (м, 2H), 2.56 (тд, $J = 11.8$ Гц та 2.5 Гц, 1H), 2.48 (ушир. с, 1H), 2.20 (с, 3H), 2.18 (с, 3H), 1.72–1.80 (м, 1H), 1.53–1.60 (м, 2H), 1.25–1.47 (м, 2H), 1.10–1.20 (м, 1H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ 147.7, 139.5, 104.7, 56.7, 54.1, 46.6, 30.2, 26.0, 24.4, 13.5, 11.2.

Розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{N}_3$ С 68.35, Н 9.91, N 21.74. Знайдено С 68.26, Н 10.15, N 21.51.

MS (APCI): 194 (MH^+).

2-(1*H*-1,2,4-Триазол-1-ілметил)піперидин (2.19а)



Вихід 24.7 г (22%). Жовтувата рідина.

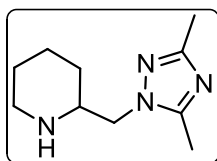
¹H ЯМР (CDCl₃), δ 8.04 (с, 1H), 7.89 (с, 1H), 4.08 (дд, $J = 13.6$ Гц та 4.2 Гц, 1H), 3.99 (дд, $J = 13.6$ Гц та 8.3 Гц, 1H), 2.93–3.00 (м, 2H), 2.52 (тд, $J = 11.7$ Гц та 2.6 Гц, 1H), 1.75–1.79 (м, 2H), 1.52–1.61 (м, 2H), 1.24–1.40 (м, 2H), 1.06–1.16 (м, 1H).

¹³C ЯМР (CDCl₃), δ 152.3, 143.7, 55.8, 55.5, 46.5, 30.0, 25.9, 24.2.

Розраховано для C₈H₁₄N₄ С 57.81, Н 8.49, N 33.70. Знайдено С 58.06, Н 8.49, N 34.01.

MS (APCI): 167 (MH⁺).

2-[(3,5-Диметил-1*H*-1,2,4-триазол-1-іл)метил]піперидин (2.19b)



Вихід 19 г (60%). Жовтувата рідина.

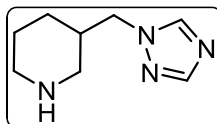
¹H ЯМР (CDCl₃), δ 3.81–3.90 (м, 2H), 2.98–3.04 (м, 2H), 2.57 (тд, $J = 11.6$ Гц та 1.7 Гц, 1H), 2.38 (с, 3H), 2.29 (с, 3H), 2.03 (ушир. с, 1H), 1.79 (д, $J = 13.5$ Гц, 1H), 1.56–1.62 (м, 2H), 1.28–1.46 (м, 2H), 1.11–1.21 (м, 1H).

¹³C ЯМР (CDCl₃), δ 159.5, 152.6, 56.1, 53.7, 46.5, 30.0, 25.8, 24.1, 13.7, 11.9.

Розраховано для C₁₀H₁₈N₄ С 61.82, Н 9.34, N 28.84. Знайдено С 61.89, Н 9.07, N 29.10.

MS (APCI): 195 (MH⁺).

3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ілметил)піперидин дигідрохлорид (2.20а)



Вихід 150 г (52%). Біла тверда речовина. Т. пл. 198–200 °С.

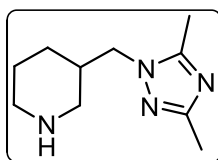
^1H ЯМР (D_2O), δ 9.65 (с, 1H), 8.69 (с, 1H), 4.48–4.52 (м, 2H), 3.46 (т, $J = 11.7$ Гц, 2H), 2.91–3.00 (м, 2H), 2.52–2.59 (м, 1H), 2.01 (д, $J = 14.8$ Гц, 1H), 1.89 (д, $J = 12.5$ Гц, 1H), 1.72–1.81 (м, 1H), 1.41 (квд, $J = 12.5$ Гц та 3.5 Гц, 1H).

^{13}C ЯМР (D_2O), δ 144.6, 142.1, 53.6, 45.9, 44.1, 33.5, 25.2, 21.3.

Розраховано для $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_4$ С 40.18, Н 6.74, Cl 29.65, N 23.43. Знайдено С 39.87, Н 6.51, Cl 30.75, N 23.62.

MS (APCI): 167 (MH^+).

3-[(3,5-Диметил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил]піперидин (2.20b)



Вихід 87.6 г (45%). Жовтувата рідина.

^1H ЯМР (CDCl_3), δ 3.70–3.82 (м, 2H), 2.86 (т, $J = 13.6$ Гц, 2H), 2.50 (тд, $J = 11.8$ Гц та 2.1 Гц), 2.30 (с, 3H), 2.22 (с, 3H), 1.97 (ушир. с, 1H), 1.56–1.71 (м, 3H), 1.31–1.40 (м, 1H), 1.04–1.13 (м, 1H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ 159.2, 152.1, 51.4, 50.2, 46.8, 37.6, 28.8, 25.5, 13.7, 11.9.

Розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_4$ С 61.82, Н 9.34, N 28.84. Знайдено С 61.64, Н 9.48, N 29.08.

MS (APCI): 195 (MH^+).

4.2. Експериментальна частина до РОЗДІЛУ 3

Експериментальна частина до підрозділу 2.3.

Сполуку **6** отримували за літературною методикою [274].

BnOC(O)–2PyMS–Phe–NHPr (3.18)

Амін **3.17** (11.0 г, 53 ммоль) розчиняли у CH_2Cl_2 (200 мл) та додавали DIPEA (12.9 г, 0.1 моль). Суміш охолоджували до температури 0 °С та додавали по краплинах при перемішуванні сполуку **2.1d** (16.9 г, 53 ммоль) у CH_2Cl_2 (100 мл).

Отриману суміш перемішували за температури 0 °С впродовж 30 хв та за кімнатної температури впродовж ще 1 год, потім промивали насиченим водн. NaHCO_3 (100 мл), 1 М водн. KHSO_4 (100 мл), насиченим водн. розчином NaCl (100 мл), висушували над Na_2SO_4 та випарювали у вакуумі. Залишок очищували колонковою хроматографією (гексан – EtOAc (3 : 2) як елюент) з отриманням **3.18** (7.13 г, 50%) у вигляді білої аморфної твердої речовини.

$[\alpha]_D -1.2$ (*c* 1.42, MeOH).

^1H ЯМР (CDCl_3), δ (мажорний ротамер) 7.22–7.39 (м, 10H), 5.92 (д, $J = 6.0$ Гц, 1H), 5.53 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H), 5.13 (с, 2H), 5.04–5.22 (м, 1H), 4.30 (ушир. с, 1H), 3.77–4.00 (м, 2H), 3.37–3.41 (м, 3H), 3.22 (дд, $J = 12.7$ Гц та 5.3 Гц, 1H), 3.11 (дд, $J = 12.7$ Гц та 7.2 Гц, 1H), 2.97 (ушир. с, 1H), 2.71 (дд, $J = 13.1$ Гц та 8.7 Гц, 1H), 1.82–1.92 (м, 2H), 1.06 (д, $J = 6.8$ Гц, 3H), 0.96 (д, $J = 6.8$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ (мажорний ротамер) 169.6, 154.9, 136.64, 136.55, 129.8, 128.8, 128.6, 128.2, 127.9, 127.2, 67.1, 58.8, 55.4, 53.8, 46.2, 41.7, 39.5, 30.4, 23.6, 22.4, 22.3.

Розраховано для $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ С 61.58, Н 6.82, N 8.62, S 6.58. Знайдено С 61.75, Н 6.57, N 8.64, S 6.31.

MS (APCI) m/z 488 (MH^+) або 486 ($\text{M}-\text{H}^+$). HRMS (ESI) m/z розраховано для $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5\text{SNa}$ 510.2033. Знайдено 510.2031.

H-2PyMS-Phe-NHPr (3.19)

Сполуку **3.18** (13.0 г, 26.7 ммоль) розчиняли у MeOH (200 мл) та додавали 10% Pd-C (2 г). Крізь реакційну суміш повільно пропускали струмінь водню за кімнатної температури при перемішуванні до повного зникнення вихідної речовини (моніторинг за ТШХ). Каталізатор відфільтровували, фільтрат випарювали з отриманням **3.19** (9.4 г, 100%) у вигляді білої аморфної твердої речовини. Продукт має достатню чистоту для використання у наступній стадії синтезу. Аналітичний зразок отримували очищенням колонковою хроматографією (гексан – EtOAc (2 : 3) як елюент).

$[\alpha]_D -6.4$ (*c* 0.38, MeOH).

^1H ЯМР (CDCl_3), δ 7.25–7.31 (м, 4H), 7.20–7.24 (м, 1H), 6.47 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H), 5.32 (ушир. с, 2H), 4.18 (т, $J = 7.2$ Гц, 1H), 3.91–4.00 (м, 1H), 3.51–3.57 (м, 1H), 3.13 (дд, $J = 14.0$ Гц та 6.4 Гц, 1H), 2.99–3.05 (м, 2H), 2.97 (т, $J = 7.0$ Гц, 2H), 2.88 (дд, $J = 14.0$ Гц та 3.1 Гц, 1H), 1.89–1.96 (м, 1H), 1.73–1.82 (м, 1H), 1.64–1.74 (м, 1H), 1.35–1.42 (м, 1H), 1.09 (д, $J = 6.9$ Гц, 3H), 1.01 (д, $J = 6.9$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ 170.2, 136.8, 129.7, 128.7, 127.1, 58.7, 56.8, 53.9, 46.0, 41.7, 39.3, 31.2, 24.4, 22.5, 22.3.

Розраховано для $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ С 57.76, Н 7.70, N 11.89, S 9.07. Знайдено С 57.63, Н 7.96, N 12.02, S 8.80.

MS (APCI) m/z 354 (MH^+) або 352 (M-H^+). HRMS (ESI) m/z розраховано для $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3\text{SH}$ 354.1846. Знайдено 354.1848.

PhC(O)–2PyMS–Phe–NH*i*Pr (3.15)

Сполуку **3.19** (0.97 г, 2.7 ммоль) розчиняли у CH_2Cl_2 (50 мл) та додавали Et_3N (0.5 г, 4.9 ммоль). Отриману суміш охолоджували до температури 0°C та додавали по краплинах бензоїлхлорид (0.38 г, 2.7 ммоль). Отриману суміш перемішували за кімнатної температури впродовж 2 год, потім промивали 1 М водн. KHSO_4 (15 мл), насиченим водн. розчином NaCl (15 мл), висушували над Na_2SO_4 та випарювали у вакуумі. Залишок очищували колонковою хроматографією (гексан – EtOAc (1 : 1) як елюент) з отриманням **3.15** (0.65 г, 53%) у вигляді білих кристалів.

Т. пл. $135\text{--}137^\circ\text{C}$ (гексан – EtOAc).

$[\alpha]_{\text{D}} -37.7$ (с0.27, MeOH).

ІЧ (CHCl_3 , cm^{-1}): 3423, 3346, 3186 ($\nu(\text{NH})$); 1670, 1622, 1616 (Амід I); 1338, 1327, 1313 ($\nu_{\text{асим}}(\text{SO}_2)$); 1151, 1134 ($\nu_{\text{сим}}(\text{SO}_2)$).

^1H ЯМР (CDCl_3), δ 7.42 (д, $J = 7.1$ Гц, 2H, 2'-CH, PhC(O)), 7.31–7.38 (м, 3H, 3'- та 4'-CH, PhC(O)), 7.18–7.22 (м, 4H, Phe 2'- та 3'- C_6H_5), 7.13 (т, $J = 6.9$ Гц, 1H, Phe 4'- C_6H_5), 6.19 (д, $J = 6.8$ Гц, 1H, *i*PrNH), 5.94 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H, PheNH), 4.58 (ушир. с, 1H, 2PyMSC $^\alpha$ H), 4.08 (кв, $J = 7.1$ Гц, 1H, PheC $^\alpha$ H), 3.92 (окт, $J = 6.6$ Гц, 1H, CH, *i*Pr), 3.45 (дд, $J = 13.6$ Гц та 3.2 Гц, 1H, 2PyMSC $^\alpha$ HCHH), 3.30–3.39 (м, 2H,

2PyMS 5-CH₂), 3.04–3.12 (м, 2H, PheC^αHCH₂), 2.66 (дд, *J* = 13.6 Гц та 8.4 Гц, 1H, 2PyMSC^αHCHH), 2.12–2.20 (м, 1H, 2PyMS 3-CHH), 1.89–1.96 (м, 1H, 2PyMS 3-CHH), 1.77–1.84 (м, 1H, 2PyMS 4-CHH), 1.67–1.76 (м, 1H, 2PyMS 4-CHH), 0.98 (д, *J* = 6.6 Гц, 1H, CH₃, *i*Pr), 0.91 (д, *J* = 6.6 Гц, 1H, CH₃, *i*Pr).

¹³СЯМР (CDCl₃), δ 170.4 (C=O), 169.6 (C=O), 136.7 (1'-C, C₆H₅), 136.6 (1'-C, C₆H₅), 130.4 (4'-CH, PhC(O)), 130.0 (2'- або 3'-CH, Phe), 128.8 (2'- або 3'-CH, Phe), 128.5 (3'-CH, PhC(O)), 127.3 (2'-CH, PhC(O)), 127.1 (4'-CH, Phe), 59.1 (PheC^αH), 55.1 (2PyMSC^αHCH₂), 53.4 (2PyMSC^αH), 49.9 (2PyMS 5-CH₂), 41.8 (CH, *i*Pr), 39.4 (PheC^αHCH₂), 30.6 (2PyMS 3-CH₂), 24.9(2PyMS 4-CH₂), 22.5 (CH₃, *i*Pr), 22.3 (CH₃, *i*Pr).

Розраховано для C₂₄H₃₁N₃O₄SC 63.00, H 6.83, N 9.18, S 7.01. Знайдено C 62.75, H 6.68, N 8.99, S 7.07.

MS (APCI)*m/z* 458 (MH⁺) або 456 (M-H⁺). HRMS (ESI) *m/z* розраховано для C₂₄H₃₁N₃O₄SNa 480.1927. Знайдено 480.1928.

Woc-Ala-2PyMS-Phe-NH*i*Pr (3.20)

Сполуку **3.19** (1.00 г, 2.8 ммоль), Woc-Ala-OH (0.53 г, 2.8 ммоль), HO*B*t (0.40 г, 3.0 ммоль) та DIPEA (0.77 г, 6.0 ммоль) розчиняли у ДМФА (100 мл). Суміш охолоджували до температури -10 °C та додавали EDC (0.47 г, 3.0 ммоль). Отриману суміш перемішували за температури -10 °C впродовж 1 год, потім залишали нагріватись до кімнатної температури впродовж 2 год, виливали у воду (300 мл) та екстрагували EtOAc (3×50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали 1 М водн. KHSO₄ (50 мл), насиченим водн. NaHCO₃ (50 мл), насиченим водн. розчином NaCl (50 мл), висушували над Na₂SO₄ та випарювали у вакуумі. Залишок очищували колонковою хроматографією (гексан – EtOAc (3 : 2) як елюент) з отриманням **3.20** (1.00 г, 67%) у вигляді жовтуватої аморфної твердої речовини.

[α]_D -26.3 (*c* 1.14, MeOH).

^1H ЯМР (CDCl_3), δ 7.28–7.31 (м, 4H), 7.22–7.25 (м, 1H), 6.33 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H), 6.06 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H), 5.52 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H), 4.41 (квінт, $J = 6.6$ Гц, 1H), 4.12–4.18 (м, 1H), 4.06–4.10 (м, 1H), 3.98–4.05 (м, 1H), 3.59–3.63 (м, 1H), 3.35–3.42 (м, 2H), 3.22 (дд, $J = 13.2$ Гц та 6.6 Гц, 1H), 3.10 (дд, $J = 13.2$ Гц та 7.0 Гц, 1H), 2.63 (дд, $J = 13.5$ Гц та 8.4 Гц, 1H), 1.91–2.00 (м, 4H), 1.46 (с, 9H), 1.28 (д, $J = 6.6$ Гц, 3H), 1.10 (д, $J = 6.2$ Гц, 3H), 1.04 (д, $J = 6.2$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ 171.8, 169.4, 155.2, 136.8, 129.8, 128.7, 127.0, 79.8, 59.0, 54.0, 53.4, 48.1, 46.3, 41.7, 39.4, 29.8, 28.5, 23.8, 22.4, 22.4, 18.3.

Розраховано для $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ С 57.23, Н 7.68, N 10.68, S 6.11. Знайдено С 57.01, Н 7.73, N 10.80, S 5.92.

MS (APCI) m/z 425 ($\text{MH}^+ - \text{CO}_2 - \text{C}_4\text{H}_8$) або 523 (M-H^+). HRMS (ESI) m/z розраховано для $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_6\text{SNa}$ 547.2561. Знайдено 547.2560.

PhC(O)–Ala–2PyMS–Phe–NH_iPr (3.16)

Сполуку **3.20** (1.00 г, 1.9 ммоль) розчиняли у 10% розчині HCl у діоксані (10 мл). Отриману суміш перемішували впродовж 2 год та випарювали. До отриманого залишку додавали CH_2Cl_2 (50 мл), DIPEA (0.65 г, 5.0 ммоль) та перемішували отриману суміш впродовж 30 хв, потім охолоджували до температури -10 °C та додавали по краплинах бензоїлхлорид (0.27 г, 1.9 ммоль). Суміш нагрівали до кімнатної температури при перемішуванні впродовж 1 год, потім виливали у воду (200 мл). Органічну фазу відділяли, промивали 1 М KHSO_4 (50 мл), насиченим водн. розчином NaCl (50 мл), висушували над Na_2SO_4 та випарювали у вакуумі. Залишок перекристалізовували з суміші гексан – EtOAc з отриманням **3.16** (0.52 г, 52%) у вигляді сіруватих кристалів.

Т. пл. 148–149 °C (гексан – EtOAc).

$[\alpha]_{\text{D}}$ -50.9 (c 0.62, MeOH).

ІЧ (CHCl_3 , cm^{-1}): 3419, 3365, 3186 ($\nu(\text{NH})$); 1662, 1654, 1637 (Амід I); 1338, 1325, 1313 ($\nu_{\text{асим}}(\text{SO}_2)$); 1153, 1148, 1136 ($\nu_{\text{сим}}(\text{SO}_2)$).

^1H ЯМР (CDCl_3), δ 7.79 (д, $J = 7.0$ Гц, 2H, 2'- C_6H_5 , PhC(O)), 7.43 (т, $J = 7.0$ Гц, 1H, 4'- C_6H_5 , PhC(O)), 7.33–7.37 (м, 3H, 3'- C_6H_5 , PhC(O) та AlaNH), 7.18–7.20 (м,

4H, Phe 2'- та 3'-C₆H₅), 7.12–7.16 (м, 1H, Phe 4'-C₆H₅), 6.30 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H, PheNH), 6.13 (д, $J = 6.0$ Гц, 1H, *i*PrNH), 4.85 (квінт, $J = 6.0$ Гц, 1H, AlaC^αH), 4.18 (ушир.с, 2PyMSC^αH), 4.02 (кв, $J = 6.4$ Гц, PheC^αH), 3.84–3.90 (м, 1H, CH(CH₃)₂), 3.50 (ушир.с, 1H, 2PyMS 5-CHH), 3.38–3.43 (м, 1H, 2PyMS 5-CHH), 3.09–3.16 (м, 2H, 2PyMSC^αHCHH та PheC^αHCHH), 2.97 (дд, $J = 13.1$ Гц та 7.4 Гц, 1H, PheC^αHCHH), 2.60 (дд, $J = 13.0$ Гц та 6.0 Гц, 1H, 2PyMSC^αHCHH), 1.77–1.88 (м, 4H, 2PyMS 3- та 4-CH₂), 1.34 (д, $J = 5.7$ Гц, 3H, AlaCH₃), 0.98 (д, $J = 5.7$ Гц, 3H, CH₃, *i*Pr), 0.90 (д, $J = 5.7$ Гц, 3H, CH₃, *i*Pr).

¹³СЯМР (CDCl₃), δ 171.7 (C=O), 169.6 (C=O), 166.5 (C=O), 136.8 (1'-C, C₆H₅), 133.9 (1'-C, C₆H₅), 131.9 (4'-CH, PhC(O)), 129.7 (2'- або 3'-CH, PheC₆H₅), 128.8 (2'- або 3'-CH, PheC₆H₅), 128.6 (3'-CH, PhC(O)), 127.3 (2'-CH, PhC(O)), 127.2 (4'-CH, PheC₆H₅), 59.2 (PheC^αH), 55.0 (2PyMSC^αHCH₂), 53.2 (2PyMSC^αHCH₂), 47.5 (AlaC^αH), 46.3 (2PyMS 5-CH₂), 41.7 (CH, *i*Pr), 39.4 (PheC^αHCH₂), 30.2 (2PyMS 3- або 4-CH₂), 23.8 (2PyMS 3- або 4-CH₂), 22.5 (CH₃, *i*Pr), 22.4 (CH₃, *i*Pr), 17.8 (AlaCH₃).

Розраховано для C₂₇H₃₆N₄O₅S С 61.34, Н 6.86, N 10.60, S 6.06. Знайдено С 61.29, Н 7.00, N 10.51, S 5.84.

MS (APCI) m/z 529 (MH⁺) або 527 (M–H⁺). HRMS (ESI) m/z розраховано для C₂₇H₃₆N₄O₅SNa 551.2299. Знайдено 551.2299.

Рентгеноструктурні дослідження

Кристали сполук **3.15** та **3.16** для рентгеноструктурних досліджень були отримані шляхом повільного випарювання їх розчинів у суміші гексан – EtOAc.

Безбарвні кристали сполуки **3.15** (C₂₄H₃₁N₃O₄S) гексагональні. За температури 293 К, $a = b = 12.342(1)$ Å, $c = 28.361(5)$ Å, $V = 3741.1(8)$ Å³, $M_r = 457.58$, $Z = 6$, просторова група P6₅, $d_{calc} = 1.219$ г/см³, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.163$ мм⁻¹, $F(000) = 1464$.

Безбарвні кристали сполуки **3.16** (C₂₇H₃₆N₄O₅S) триклинні. За температури 293 К, $a = 8.9964(4)$ Å, $b = 11.1739(4)$ Å, $c = 14.3314(6)$ Å, $\alpha = 98.212(3)^\circ$,

$\beta = 97.800(4)^\circ$, $\gamma = 91.098(4)^\circ$, $V = 1411.6(1) \text{ \AA}^3$, $M_r = 528.66$, $Z = 2$, просторова група P1, $d_{calc} = 1.244 \text{ г/см}^3$, $\mu(\text{MoK}_\alpha) = 0.157 \text{ мм}^{-1}$, $F(000) = 564$.

Інтенсивності 18252 відбиттів (7218 незалежні, $R_{int} = 0.072$) для сполуки **3.15** та 13651 відбиття (10282 незалежні, $R_{int} = 0.023$) для сполуки **3.16** виміряні на дифрактометрі Xcalibur 3 (MoK $_\alpha$ випромінення, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω -сканування, $2\theta_{max} = 60^\circ$).

Структури розшифровано прямим методом за комплексом програм [319]. Положення атомів Гідрогену виявлені з різницевого синтезу електронної густини та уточнені за моделлю «наїзника» з $U_{iso} = nU_{eq}$ ($n = 1.5$ для метильної групи та 1.2 для інших атомів Гідрогену), окрім атомів, залучених до утворення водневих зв'язків N–H...O, що були уточнені за допомогою ізотропної моделі. У випадку сполуки **3.16** уточнення було застосовано до довжин зв'язків C(12)...C(17) ароматичного кільця (1.38 Å). Структура уточнена за F^2 повноматричним МНК в анізотропному наближенні для негідрогенових атомів до $wR_2 = 0.086$ для 7189 відбиттів ($R_I = 0.053$ для 3338 відбиттів з $F > 4\sigma(F)$, $S = 0.885$) у випадку сполуки **3.15**, та $wR_2 = 0.138$ для 10181 відбиття ($R_I = 0.053$ для 5727 відбиттів з $F > 4\sigma(F)$, $S = 0.932$) у випадку сполуки **3.16**.

Остаточні координати атомів, геометричні параметри та кристалографічні дані задепоновані у Cambridge Crystallographic Data Centre з депозитними номерами 901480 (сполука **3.15**) та 901481 (сполука **3.16**).

Експериментальна частина до підрозділу 2.4.

Cbz–3AzeS–Phe–NHPr (3.27)

Амін **3.17** (7.84 г, 38 ммоль) розчиняли у CH_2Cl_2 (100 мл) та додавали DIPEA (5.01 г, 50 ммоль). Суміш охолоджували до температури 0°C та додавали по краплинах при перемішуванні розчин сполуки **2.1i** (11.0 г, 38 ммоль) у CH_2Cl_2 (100 мл). Отриману суміш перемішували за температури 0°C впродовж 30 хв та за кімнатної температури ще впродовж 1 год, потім промивали насиченим водн. NaHCO_3 (100 мл), 1 М водн. KHSO_4 (100 мл), насиченим водн. розчином NaCl

(100 мл), висушували над Na_2SO_4 та випарювали у вакуумі. Залишок очищували колонковою хроматографією (CH_2Cl_2 – MeOH (39 : 1) як елюент) з отриманням **3.27**. Вихід 10.0 г (57%). Біла аморфна тверда речовина.

Т. пл. 61–64 °С.

$[\alpha]_{\text{D}}$ –4.8 (*c* 1.84, MeOH).

MS (CI, *m/z*): 460 (MH^+), 416 ($\text{MH}^+ - \text{CO}_2$).

Розраховано для $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ С 60.11, Н 6.36, N 9.14, S 6.98. Знайдено С 60.47, Н 5.98, N 9.35, S 6.72.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.40–7.25 (м, 8H), 7.22 (д, $J = 7.4$ Гц, 2H), 5.84 (с, 1H), 5.76 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H), 5.07 (с, 2H), 4.18–4.11 (м, 1H), 4.11–4.05 (м, 1H), 4.05–3.93 (м, 3H), 3.86 (с, 1H), 3.50 (с, 1H), 3.07 (с, 1H), 3.01–2.91 (м, 1H), 1.11 (д, $J = 6.0$ Гц, 3H), 1.03 (д, $J = 6.1$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 169.5, 156.0, 136.3, 136.1, 129.4, 129.0, 128.5, 128.2, 128.0, 127.5, 67.1, 59.1, 50.8, 49.7, 41.9, 39.7, 22.4, 22.3.

Cbz–4PiMS–Phe–NHPr (3.28)

Сполуку **3.28** отримували, виходячи з сульфохлориду **2.1h** за аналогією до **3.27**. Вихід 11.6 г (63%). Біла тверда речовина.

Т. пл. 75–76 °С.

$[\alpha]_{\text{D}}$ +5.3 (*c* 1.03, MeOH).

MS (CI, *m/z*): 502 (MH^+).

Розраховано для $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ С 62.25, Н 7.03, N 8.38, S 6.39. Знайдено С 61.87, Н 7.09, N 8.21, S 6.48.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.52–7.29 (м, 7H), 7.29–7.20 (м, 3H), 6.08–5.80 (м, 1H), 5.66–5.30 (м, 1H), 5.12 (с, 2H), 4.10 (с, 2H), 4.04–3.91 (м, 2H), 3.21–3.11 (м, 1H), 3.04–2.93 (м, 1H), 2.75 (с, 2H), 2.53–2.37 (м, 2H), 2.03–1.87 (м, 1H), 1.83–1.65 (м, 2H), 1.12 (д, $J = 6.0$ Гц, 3H), 1.12–1.04 (м, 2H), 1.04 (д, $J = 6.1$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 169.6, 155.1, 136.7, 136.6, 129.6, 128.9, 128.5, 128.0, 127.8, 127.4, 67.1, 59.0, 58.6, 43.6, 41.8, 39.4, 31.7, 31.5, 22.5, 22.3.

H-3AzeS-Phe-NHPr (3.29)

Сполуку **3.27** (10.0 г, 21.8 ммоль) розчиняли у MeOH (150 мл) та додавали 10% Pd-C (1 г). Крізь реакційну суміш повільно пропускали струмінь водню за кімнатної температури при перемішуванні до повного зникнення вихідної речовини (моніторинг за ТШХ). Каталізатор відфільтровували, фільтрат випарювали з отриманням **3.29** у вигляді білої аморфної твердої речовини. Продукт використовували у наступній стадії без додаткового очищення. Аналітичний зразок отримували очищенням колонковою хроматографією (гексан – EtOAc (2 : 3) як елюент). Вихід 7.08 г (100%). Біла тверда речовина.

Т. пл. 94–95 °С.

$[\alpha]_D +8.1$ (с 0.84, MeOH).

MS (CI, m/z): 326 (MH⁺).

Розраховано для C₁₅H₂₃N₃O₃S С 55.36, Н 7.12, N 12.91, S 9.85. Знайдено С 55.14, Н 7.40, N 13.11, S 9.66.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.40–7.12 (м, 6H), 6.54 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H), 4.19 (ушир. с, 1H), 4.08 (т, $J = 6.9$ Гц, 1H), 4.04–3.91 (м, 1H), 3.83–3.69 (м, 3H), 3.67 (с, 1H), 3.55 (с, 1H), 3.11–2.98 (м, 2H), 1.11 (д, $J = 6.4$ Гц, 3H), 1.04 (д, $J = 6.5$ Гц, 3H).

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 170.0, 136.5, 129.6, 128.8, 127.3, 59.0, 54.8, 48.0, 47.8, 41.8, 39.5, 22.4, 22.3.

H-4PiMS-Phe-NHPr (3.30)

Сполуку **3.30** отримували, виходячи з **3.28** за аналогією до похідної **3.29**. Вихід 8.54 г (%). Біла аморфна тверда речовина.

Т. пл. 80–81 °С.

$[\alpha]_D 6.4$ (с 1.84, MeOH).

MS (CI, m/z): 368 (MH⁺).

Розраховано для C₁₈H₂₉N₃O₃S С 58.83, Н 7.95, N 11.43, S 8.72. Знайдено С 58.89, Н 8.36, N 11.08, S 8.51.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.35–7.28 (м, 2H), 7.28–7.18 (м, 4H), 6.16 (с, 1H), 4.06 (ушир. с, 1H), 3.99 (с, 2H), 3.16–3.07 (м, 1H), 3.18–3.07 (м, 1H), 3.07–2.89 (м, 3H),

2.57 (м, 1H), 2.50–2.35 (м, 2H), 1.88 (с, 1H), 1.74 (м, 2H), 1.20–1.05 (м, 2H), 1.08 (д, $J = 26.9$ Гц, 3H), 1.02 (д, $J = 6.4$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 169.9, 136.8, 129.6, 128.8, 127.3, 59.2, 59.0, 45.7, 41.7, 39.4, 32.3, 31.8, 22.5, 22.3.

PhC(O)–3AzeS–Phe–NH*i*Pr (3.23)

Сполуку **3.29** (1.20 г, 3.7 ммоль) розчиняли у CH_2Cl_2 (100 мл), та додавали DIPEA (0.57 г, 4.4 ммоль). Суміш охолоджували до температури 0 °C та додавали по краплинах бензоїлхлорид (0.51 г, 3.7 ммоль). Отриману суміш перемішували за кімнатної температури впродовж 2 год, промивали 1 М водн. KHSO_4 (15 мл), насиченим водн. розчином NaCl (15 мл), висушували над Na_2SO_4 та випарювали у вакуумі. Залишок очищували колонковою хроматографією (гексан – EtOAc (60 : 40) як елюент) з отриманням **3.23**. Вихід 1.20 г (76%). Біла тверда речовина.

Т. пл. 102–103 °C (EtOH).

$[\alpha]_D$ 22.4 (с 0.24, MeOH).

MS (CI, m/z): 430 (MH^+).

Розраховано для $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4\text{S} \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ С 60.61, Н 6.99, N 8.83, S 6.74.
Знайдено С 60.92, Н 7.35, N 8.61, S 6.27.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.55 (д, $J = 7.1$ Гц, 2H, 2'-CH, PhCO), 7.48 (т, $J = 7.1$ Гц, 1H, 4'-CH, PhCO), 7.40 (т, $J = 7.1$ Гц, 2H, 3'-CH, PhCO), 7.35–7.17 (м, 5H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 6.42 (ушир. с, 0.5H, NH, Phe), 6.32 (ушир. с, 1H, NH, Phe та NH*i*Pr), 6.29 (ушир. с, 0.5H, NH*i*Pr), 4.37–4.27 (м, 2H, CH_2 , 3AzeS), 4.27–4.20 (м, 0.5H, CH_2 , 3AzeS), 4.20–4.14 (м, 0.5H, CH_2 , 3AzeS), 4.10 (ушир. с, 1H, αCH , Phe), 4.07–4.02 (м, 0.5H, CH_2 , 3AzeS), 4.02–3.90 (м, 0.5H, CH_2 , 3AzeS, та 1H, CH, *i*Pr), 3.64 (ушир. с, 0.5H, CH, 3AzeS), 3.48 (ушир. с, 0.5H, CH, 3AzeS), 3.20–3.12 (м, 0.5H, CH_2 , Phe), 3.12–3.04 (м, 0.5H, CH_2 , Phe), 2.98–2.86 (м, 1H, CH_2 , Phe), 1.08 (д, $J = 6.4$ Гц, 3H, CH_3), 1.02 (д, $J = 6.5$ Гц, 3H, CH_3).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 170.6 (C=O), 169.8 (C=O), 136.7 та 136.5 (1'-C, PhCO), 132.1 (1'-C, PhCH_2), 131.6 (4'-CH, PhCO), 129.5 (CH, Ph), 128.9 (CH, Ph), 128.6

(CH, Ph), 127.8 (CH, Ph), 127.3 (CH, Ph), 59.4 та 59.2 (α CH, Phe), 54.2 та 54.1 (CH₂, 3AzeS), 50.4 та 50.2 (CH₂, 3AzeS), 49.9 (CH, 3AzeS), 41.9 (CH, *i*Pr), 39.63 та 39.55 (CH₂, Phe), 22.4 (CH₃), 22.3 (CH₃).

PhC(O)–4PiMS–Phe–NH*i*Pr (3.24)

Сполуку **3.24** отримували, виходячи з **3.30** за аналогією до похідної **3.23**. Вихід 1.20 г (61%). Біла тверда речовина.

Т. пл. 98–99 °С.

$[\alpha]_D$ 21.1 (*c* 0.28, MeOH).

MS (CI, *m/z*): 472 (MH⁺).

Розраховано для C₂₅H₃₃N₃O₄S С 63.67, Н 7.05, N 8.91, S 6.80. Знайдено С 63.29, Н 7.26, N 9.03, S 6.65.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7.44–7.39 (м, 3H, CH, Ph), 7.38–7.34 (м, 2H, CH, Ph), 7.34–7.29 (м, 2H, CH, Ph), 7.27–7.21 (м, 3H, CH, Ph), 6.11 (ушир. с, 1H, NH*i*Pr), 5.64 (ушир. с, 1H, NH, Phe), 4.63 (ушир. с, 1H, 2- або 6-CHH, 4PiMS), 4.06–3.93 (м, 2H, CH, *i*Pr та α CH, Phe), 3.68 (ушир. с, 1H, 2- або 6-CHH, 4PiMS), 3.15 (дд, *J* = 13.6, 5.9 Гц, 1H, CHH, Phe), 3.03–2.89 (ушир. с, 1H, 2- або 6-CHH, 4PiMS), 2.94 (дд, *J* = 13.5, 8.7 Гц, 1H, CHH, Phe), 2.75 (ушир. с, 1H, 2- або 6-CHH, 4PiMS), 2.53–2.45 (м, 1H, CHHSO₂, 4PiMS), 2.41 (дд, *J* = 14.0, 6.2 Гц, 1H, CHHSO₂, 4PiMS), 2.06–1.96 (м, 1H, CH, 4PiMS), 1.79 (ушир. с, 2H, 3- та/або 5-CH₂, 4PiMS), 1.20 (ушир. с, 2H, 3- та/або 5-CH₂, 4PiMS), 1.08 (д, *J* = 6.5 Гц, 3H, CH₃), 1.02 (д, *J* = 6.5 Гц, 3H, CH₃).

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 170.3 (C=O), 169.6 (C=O), 136.8 (1'-C, Ph), 135.9 (1'-C, Ph), 129.7 (CH, Ph), 129.6 (CH, Ph), 128.9 (CH, Ph), 128.5 (CH, Ph), 127.4 (CH, Ph), 126.8 (CH, Ph), 59.0 (α CH, Phe), 58.5 (CH₂SO₂, 4PiMS), 47.2 та 41.8 (ушир. с, 2- та 6-CH₂, 4PiMS), 41.7 (CH, *i*Pr), 39.5 (CH₂, Phe), 32.0 (CH, 4PiMS), 31.6 (ушир. с, 2C, 3- та 5-CH₂, 4PiMS), 22.4 (CH₃), 22.3 (CH₃).

Woc–Ala–3AzeS–Phe–NH*i*Pr (3.31)

Суміш сполуки **3.29** (2.00 г, 6.1 ммоль), Woc–Ala–OH (1.15 г, 6.1 ммоль), NOVt (0.88 г, 6.5 ммоль) та DIPEA (1.81 г, 14 ммоль) розчиняли у ДМФА (100 мл),

охолоджували до температури $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ та додавали EDC·HCl (1.24 г, 6.5 ммоль). Отриману суміш перемішували за температури $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ впродовж 1 год, потім нагрівали до кімнатної температури впродовж 2 год, виливали у воду (250 мл) та екстрагували EtOAc (2×100 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали 1 М водн. KHSO_4 (50 мл), насиченим водн. NaHCO_3 (50 мл), насиченим водн. розчином NaCl (50 мл), висушували над Na_2SO_4 та випарювали у вакуумі з отриманням **3.31**. Вихід 1.80 г (60%). Біла тверда речовина.

Т. пл. $87\text{--}88\text{ }^{\circ}\text{C}$.

$[\alpha]_{\text{D}} -8.1$ (c 0.21, MeOH).

MS (CI, m/z): 397 ($\text{MH}^+ - \text{CO}_2 - \text{C}_4\text{H}_8$).

Розраховано для $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ C 55.63, H 7.31, N 11.28, S 6.46. Знайдено C 55.38, H 7.03, N 11.00, S 6.53.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.38–7.33 (м, 2H), 7.33–7.29 (м, 1H), 7.27–7.21 (м, 2H), 6.26–6.20 (м, 0.5H), 6.17–6.11 (м, 0.5H), 6.07–6.02 (м, 0.5H), 5.99–5.95 (м, 0.5H), 5.41 (д, $J = 7.2$ Гц, 0.5H), 5.23 (д, $J = 8.0$ Гц, 0.5H), 4.39 (с, 0.5H), 4.29–4.16 (м, 1.5H), 4.15–4.08 (м, 1.5H), 4.08–3.93 (м, 3H), 3.81 (т, $J = 9.6$ Гц, 0.5H), 3.55–3.44 (м, 1H), 3.14–3.06 (м, 1H), 2.99–2.94 (м, 1H), 2.02 (с, 1H), 1.44 (с, 9H), 1.26 (д, $J = 6.5$ Гц, 1.5H), 1.25 (д, $J = 6.3$ Гц, 1.5H), 1.13 (д, $J = 3.6$ Гц, 1.5H), 1.12 (д, $J = 3.7$ Гц, 1.5H), 1.04 (д, $J = 5.8$ Гц, 1.5H), 1.03 (д, $J = 6.1$ Гц, 1.5H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 172.6, 169.7 та 169.6, 155.1 та 155.0, 136.6 та 136.4, 129.5, 128.9, 127.5 та 127.4, 79.8, 59.3 та 59.2, 51.7 та 51.6, 49.8 та 49.6, 49.5, 45.8 та 45.5, 41.9, 39.7 та 39.5, 28.3, 22.7, 22.3, 18.5, 18.1.

Вос–Ala–4PiMS–Phe–NHPr (3.32)

Сполуку **3.32** отримували, виходячи з **3.30** за аналогією до пептиду **3.31**. Вихід 2.30 г (79%). Біла тверда речовина.

Т. пл. $105\text{--}106\text{ }^{\circ}\text{C}$.

$[\alpha]_{\text{D}} +6.1$ (c 0.8, MeOH).

MS (CI, m/z): 439 ($\text{MH}^+ - \text{CO}_2 - \text{C}_4\text{H}_8$) або 537 ($\text{M} - \text{H}^+$).

Розраховано для $C_{26}H_{42}N_4O_6S$ C 57.97, H 7.86, N 10.40, S 5.95. Знайдено $C_{26}H_{42}N_4O_6S$ C 57.82, H 7.76, N 10.17, S 5.94.

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7.36–7.30 (м, 2H), 7.30–7.23 (м, 3H), 6.02 (д, $J = 7.1$ Гц, 0.5H), 5.95 (д, $J = 7.2$ Гц, 0.5H), 5.77 (ушир. с, 0.5H), 5.64 (ушир. с, 0.5H), 5.64 (д, $J = 7.5$ Гц, 0.5H), 5.56 (д, $J = 7.6$ Гц, 0.5H), 4.63–4.55 (м, 1H), 4.48 (т, $J = 15.0$ Гц, 1H), 4.05–3.93 (м, 2H), 3.85 (д, $J = 12.8$ Гц, 0.5H), 3.79 (д, $J = 14.0$ Гц, 0.5H), 3.23–3.12 (м, 1H), 3.05–2.90 (м, 2H), 2.56 (т, $J = 12.6$ Гц, 1H), 2.49 (дд, $J = 14.0, 5.4$ Гц, 0.5H), 2.42 (дд, $J = 14.0, 6.7$ Гц, 0.5H), 2.36 (дд, $J = 14.0, 7.5$ Гц, 0.5H), 2.29 (дд, $J = 13.9, 5.2$ Гц, 0.5H), 2.03–1.91 (м, 1.5H), 1.86 (д, $J = 12.0$ Гц, 0.5H), 1.72 (ушир. с, 1H), 1.45 (с, 4.5H), 1.43 (с, 4.5H), 1.28 (д, $J = 5.6$ Гц, 1.5H), 1.27 (д, $J = 5.6$ Гц, 1.5H), 1.11 (д, $J = 6.5$ Гц, 3H), 1.08–1.00 (м, 5H).

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ 171.0 та 170.8, 169.6, 155.1, 137.0 та 136.8, 129.63 та 129.58, 128.9, 127.4, 79.5, 59.2 та 59.1, 58.3, 46.2 та 46.1, 45.1 та 44.8, 42.0 та 41.7, 41.8, 39.4 та 39.2, 32.1 та 31.9, 31.8 та 31.8, 31.4 та 31.3, 28.41 та 28.38, 22.5, 22.3, 19.74 та 19.31.

PhC(O)–Ala–3AzeS–Phe–NHPr (3.25)

Сполуку **3.31** (1.80 г, 3.60 ммоль) розчиняли у 10% розчині HCl у діоксані (50 мл). Отриману суміш перемішували впродовж 2 год та випарювали, до залишку додавали CH_2Cl_2 (50 мл) та DIPEA (0.65 г, 5.0 ммоль), суміш перемішували 30 хв, потім охолоджували до температури -10 °C, та додавали по краплинах бензоїлхлорид (0.46 г, 3.1 ммоль). Суміш нагрівали до кімнатної температури при перемішуванні впродовж 1 год, потім виливали у воду (200 мл). Органічну фазу відділяли, промивали 1 М $KHSO_4$ (50 мл), насиченим водн. розчином NaCl (50 мл), висушували над Na_2SO_4 та випарювали у вакуумі. Залишок очищували колонковою хроматографією (гексан – EtOAc (50 : 50) з отриманням **3.25**. Вихід 1.30 г (72%). Біла тверда речовина.

Т. пл. 107–108 °C.

$[\alpha]_D$ 44.8 (с 0.19, MeOH).

MS (CI, m/z): 501 (MH^+).

Розраховано для $C_{25}H_{32}N_4O_5S$ С 59.98, Н 6.44, N 11.19, S 6.40. Знайдено С 60.17, Н 6.34, N 11.45, S 6.69.

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7.81 (д, $J = 7.3$ Гц, 2H, 2'-CH, PhCO), 7.54–7.47 (м, 1H, CH, Ph), 7.46–7.38 (м, 2H, CH, Ph), 7.37–7.31 (м, 2H, CH, Ph), 7.31–7.26 (м, 1H, CH, Ph та 0.5H, NH, Ala), 7.26–7.20 (м, 2H, CH, Ph), 7.09 (д, $J = 7.3$ Гц, 0.5H, NH, Ala), 6.42 (д, $J = 8.3$ Гц, 0.5H, NH, Phe), 6.23 (д, $J = 8.3$ Гц, 0.5H, NH, Phe), 6.08 (д, $J = 7.0$ Гц, 0.5H, NH*i*Pr), 5.97 (д, $J = 7.4$ Гц, 0.5H, NH*i*Pr), 4.75–4.67 (м, 0.5H, α CH, Ala), 4.67–4.60 (м, 0.5H, α CH, Ala), 4.43 (дд, $J = 9.8, 5.2$ Гц, 0.5H, CH_2 , 3AzeS), 4.32–4.23 (м, 1H, CH_2 , 3AzeS), 4.18–4.11 (м, 1H, CH_2 , 3AzeS), 4.11–4.01 (м, 2H, CH_2 , 3AzeS та α CH, Phe), 4.01–3.92 (м, 1H, CH, *i*Pr), 3.82 (т, $J = 9.6$ Гц, 0.5H, CH_2 , 3AzeS), 3.55–3.43 (м, 1H, CH, 3AzeS), 3.15–3.06 (м, 1H, CHH, Phe), 2.99–2.87 (м, 1H, CHH, Phe), 1.39 (д, $J = 6.2$ Гц, 3H, CH_3 , Ala), 1.11 (д, $J = 6.5$ Гц, 1.5H, CH_3 , *i*Pr), 1.07 (д, $J = 6.5$ Гц, 1.5H, CH_3 , *i*Pr), 1.03 (д, $J = 5.7$ Гц, 1.5H, CH_3 , *i*Pr), 1.01 (д, $J = 5.7$ Гц, 1.5H, CH_3 , *i*Pr).

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ 172.3 та 172.1 (C=O), 169.7 та 169.4 (C=O), 166.8 (C=O), 136.7 та 136.4 (1'-C, Ph), 133.8 та 133.7 (1'-C, Ph), 131.8 та 131.7 (CH, Ph), 129.5 та 129.4 (CH, Ph), 129.0 та 128.9 (CH, Ph), 128.6 та 128.5 (CH, Ph), 127.5 та 127.4 (CH, Ph), 127.2 та 127.1 (2'-CH, PhCO), 59.4 та 59.2 (α CH, Phe), 51.9 та 51.8 (CH_2 , 3AzeS), 49.9 та 49.72 (CH_2 , 3AzeS), 49.66 та 49.5 (CH, 3AzeS), 45.0 та 44.9 (α CH, Ala), 41.9 та 41.8 (CH, *i*Pr), 39.7 та 39.5 (CH_2 , Phe), 22.44 та 22.37 (CH_3 , *i*Pr), 22.3 (CH_3 , *i*Pr), 18.2 та 18.0 (CH_3 , Ala).

PhC(O)–Ala–4PiMS–Phe–NH*i*Pr (3.26)

Сполуку **3.26** отримували, виходячи з **3.32** за аналогією до пептиду **3.25**. Вихід 1.03 г (68%). Біла тверда речовина.

Т. пл. 119–120 °С.

$[\alpha]_D$ 45.2 (c 0.21, MeOH).

MS (CI, m/z): 543 (MH⁺).

Розраховано для C₂₈H₃₈N₄O₅S С 61.97, Н 7.06, N 10.32, S 5.91. Знайдено С 61.64, Н 7.10, N 10.41, S 6.08.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ, мажорний ротамер: 7.85 (д, *J* = 7.5 Гц, 2H, 2'-CH, PhCO), 7.61 (д, *J* = 6.7 Гц, 1H, NH, Ala), 7.53 (т, *J* = 7.3 Гц, 1H, 4'-CH, PhCO), 7.45 (т, *J* = 7.8 Гц, 2H, 3'-CH, PhCO), 7.37–7.21 (м, 5H, CH, PhCH₂), 6.44 (д, *J* = 8.6 Гц, 1H, NH, Phe), 6.29 (д, *J* = 7.8 Гц, 1H, NH*i*Pr), 5.12–5.03 (м, 1H, αCH, Ala), 4.54 (д, *J* = 12.9 Гц, 1H, 2- або 6-CH₂, 4PiMS), 4.07–3.99 (м, 2H, CH, *i*Pr та 2- або 6-CH₂, 4PiMS), 3.98–3.94 (м, 1H, αCH, Phe), 3.31 (дд, *J* = 13.7, 4.9 Гц, 1H, CHH, Phe), 3.01 (д, *J* = 10.6 Гц, 1H, 2- або 6-CH₂, 4PiMS), 3.00–2.92 (м, 1H, CHH, Phe), 2.61 (д, *J* = 12.1 Гц, 1H, 2- або 6-CH₂, 4PiMS), 2.21 (дд, *J* = 13.7, 8.5 Гц, 1H, CHHSO₂, 4PiMS), 2.12 (дд, *J* = 13.8, 3.3 Гц, 1H, CHHSO₂, 4PiMS), 2.07–1.94 (м, 2H, 3- або 5-CH₂, 4PiMS та CH, PiMS), 1.60 (д, *J* = 12.8 Гц, 1H, 3- або 5-CH₂, 4PiMS), 1.41 (д, *J* = 6.3 Гц, 3H, CH₃, Ala), 1.09 (д, *J* = 7.5 Гц, 3H, CH₃, *i*Pr), 1.18–1.04 (м, 1H, 3- або 5-CH₂, 4PiMS), 1.08 (д, *J* = 7.5 Гц, 3H, CH₃, *i*Pr), 1.03–0.92 (м, 1H, 3- або 5-CH₂, 4PiMS); мінорний ротамер: 7.82 (д, *J* = 7.6 Гц, 2H, 2'-CH, PhCO), 7.53 (т, *J* = 7.3 Гц, 2H, 3'-CH, PhCO), 7.45 (т, *J* = 7.8 Гц, 1H, 4'-CH, PhCO), 7.43 (д, *J* = 8.2 Гц, 1H, NH, Ala), 7.37–7.21 (м, 5H, CH, PhCH₂), 5.98 (д, *J* = 7.7 Гц, 1H, NH*i*Pr), 5.68 (д, *J* = 8.4 Гц, 1H, NH, Phe), 5.12–5.03 (м, 1H, αCH, Ala), 4.49 (д, *J* = 13.3 Гц, 1H, 2- або 6-CH₂, 4PiMS), 4.07–3.99 (м, 2H, CH, *i*Pr та αCH, Phe), 3.90 (д, *J* = 13.3 Гц, 1H, 2- або 6-CH₂, 4PiMS), 3.18 (дд, *J* = 13.6, 6.1 Гц, 1H, CHH, Phe), 3.07 (д, *J* = 12.8 Гц, 1H, 2- або 6-CH₂, 4PiMS), 3.02–2.94 (м, 1H, CHH, Phe), 2.63 (д, *J* = 11.8 Гц, 1H, 2- або 6-CH₂, 4PiMS), 2.52 (дд, *J* = 14.0, 5.5 Гц, 1H, CHHSO₂, 4PiMS), 2.46 (дд, *J* = 13.9, 6.7 Гц, 1H, CHHSO₂, 4PiMS), 2.07–1.94 (м, 2H, 3- або 5-CH₂, 4PiMS та CH, PiMS), 1.74 (д, *J* = 13.3 Гц, 1H, 3- або 5-CH₂, 4PiMS), 1.42 (д, *J* = 5.5 Гц, 3H, CH₃, Ala), 1.11 (д, *J* = 7.8 Гц, 3H, CH₃, *i*Pr), 1.05 (д, *J* = 6.6 Гц, 3H, CH₃, *i*Pr), 1.18–1.04 (м, 1H, 3- або 5-CH₂, 4PiMS), 1.11–1.01 (м, 1H, 3- або 5-CH₂, 4PiMS).

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ, мажорний ротамер: 170.5 (C=O), 169.8 (C=O), 166.3 (C=O), 137.5 (1'-C, Ph), 133.9 (1'-C, Ph), 131.8 (4'-CH, PhCO), 129.8 (CH, PhCH₂), 128.8 (CH, PhCH₂), 128.6 (3'-CH, PhCO), 127.2 (CH, PhCH₂), 127.0 (2'-CH, PhCO),

59.6 (αCH , Phe), 58.1 (CH_2SO_2 , 4PiMS), 45.9 (αCH , Ala), 45.0 (2- або 6- CH_2 , 4PiMS), 42.2 (2- або 6- CH_2 , 4PiMS), 41.7 (CH , *i*Pr), 38.9 (CH_2 , Phe), 32.0 (3- або 5- CH_2 , 4PiMS), 31.8 (CH , 4PiMS), 31.5 (3- або 5- CH_2 , 4PiMS), 22.5 (CH_3 , *i*Pr), 22.4 (CH_3 , *i*Pr), 19.1 (CH_3 , Ala); мінорний ротамер: 170.8 ($\text{C}=\text{O}$), 169.6 ($\text{C}=\text{O}$), 166.3 ($\text{C}=\text{O}$), 136.9 (1'- C , Ph), 134.1 (1'- C , Ph), 131.6 (4'- CH , PhCO), 129.6 (CH , Ph CH_2), 128.9 (CH , Ph CH_2), 128.5 (3'- CH , PhCO), 127.4 (CH , Ph CH_2), 127.0 (2'- CH , PhCO), 59.1 (αCH , Phe), 58.3 (CH_2SO_2 , 4PiMS), 45.6 (αCH , Ala), 44.8 (2- або 6- CH_2 , 4PiMS), 41.8 (2- або 6- CH_2 , 4PiMS), 41.8 (CH , *i*Pr), 39.5 (CH_2 , Phe), 31.9 (3- або 5- CH_2 , 4PiMS), 31.8 (CH , 4PiMS), 31.3 (3- або 5- CH_2 , 4PiMS), 22.5 (CH_3 , *i*Pr), 22.3 (CH_3 , *i*Pr), 19.5 (CH_3 , Ala).

Рентгеноструктурні дослідження

Кристали сполук **3.23**· $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ та **3.24** для рентгеноструктурного дослідження отримували повільним випарюванням їх розчинів у EtOH та гексані, відповідно. Варто зауважити, що у випадку сполуки **3.24** ідентичні кристали були отримані з кількох різних розчинників, у тому числі EtOH.

Кристал сполуки **3.23**· $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ($\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}\cdot\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$) орторомбічний. За температури 293 К, $a = 9.5196(4)$ Å, $b = 20.119(1)$ Å, $c = 27.744(1)$ Å, $V = 5313.6(4)$ Å³, $M_r = 475.59$, $Z = 8$, просторова група $\text{P}2_12_12_1$, $d_{\text{calc}} = 1.189$ г/см³, $\mu(\text{MoK}_\alpha) = 0.158$ мм⁻¹, $F(000) = 2032$.

Кристал сполуки **3.24** ($\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$) моноклінний. За температури 293 К, $a = 8.4812(4)$ Å, $b = 13.3697(3)$ Å, $c = 22.4426(9)$ Å, $\beta = 100.115(4)^\circ$, $V = 2505.2(2)$ Å³, $M_r = 471.60$, $Z = 4$, просторова група $\text{P}2_1$, $d_{\text{calc}} = 1.250$ г/см³, $\mu(\text{MoK}_\alpha) = 0.164$ мм⁻¹, $F(000) = 1008$.

Інтенсивності 55463 відбиттів (15496 незалежні, $R_{\text{int}}=0.175$) для сполуки **3.23** та 24585 відбиттів (11011 незалежні, $R_{\text{int}}=0.049$) для сполуки **3.24** виміряні на дифрактометрі Xcalibur 3 3 (MoK_α випромінення, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω -сканування, $2\theta_{\text{макс}} = 60^\circ$).

Структури розшифровано прямим методом за комплексом програм [319]. Положення атомів Гідрогену виявлені з різницевого синтезу електронної густини та уточнені за моделлю «наїзника» з $U_{\text{iso}} = nU_{\text{eq}}$ ($n = 1.5$ для метильної групи та 1.2 для інших атомів Гідрогену), окрім атомів сполуки **3.23**, залучених до утворення водневих зв'язків, що були уточнені за допомогою ізотропного наближення. У випадку сполуки **3.24** обмеження були накладені на довжини зв'язків ізопропільного замісника та молекул EtOH (C–C 1.54 \AA , C–O 1.43 \AA). Структуру уточнено за F^2 повноматричним МНК в анізотропному наближенні для негідрогенових атомів до $wR_2=0.138$ для 10900 відбиттів ($R_1 = 0.058$ для 6119 відбиттів з $F > 4\sigma(F)$, $S = 0.941$) у випадку сполуки **3.23**, та $wR_2=0.178$ для 15413 відбиттів ($R_1 = 0.082$ для 4608 відбиттів з $F > 4\sigma(F)$, $S = 0.852$) у випадку сполуки **3.24**.

Остаточні координати атомів, геометричні параметри та кристалографічні дані задепоновані у Cambridge Crystallographic Data Centre з депозитними номерами 967608 (сполука **3.23**) та 967609 (сполука **3.24**).

ВИСНОВКИ

У роботі наведено шляхи вирішення наукової проблеми розробки стратегій синтезу нових похідних конформаційно обмежених аміноссульфонових кислот і пептидів на їх основі, а також дослідження їх конформаційних особливостей.

1. Показано, що конформаційно обмежені *N*-карбоксибензоїламіноссульфохлориди можуть бути одержані з препаративними виходами з циклічних аміноспиртів через стадію нуклеофільного заміщення у відповідних мезилатах або хлоридах з калій тїоацетатом.
2. *N*-Карбоксибензоїльні похідні гетероаліфатичних мезилатів або хлоридів є ефективними алкілюючими агентами у реакції з аніонами азолів. Закономірності щодо реакційної здатності цих електрофілів при взаємодії з *S*- та *N*-нуклеофілами є подібними.
3. *N*-Карбоксибензоїламіноссульфохлориди є зручними синтетичними еквівалентами гетероаліфатичних аміноссульфонових кислот для одержання пептидоміметиків.
4. Модельні пептидоміметики на основі 2-піролідинметансульфонові кислоти утворюють згорнуті структури (а саме, α - та β -вигини) у кристалічному стані.
5. Модельні пептидоміметики на основі 3-азетидинсульфонові та 4-піперидинметаноссульфонові кислот у розчині та у кристалічному стані утворюють розгорнуті структури.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Tiedmann, F.; Gmelin L. *Ann. Phys. Chem.* **1827**, 9, 326–337.
2. Froger, N.; Moutsimilli, L.; Cadetti, L.; Jammoul, F.; Wang, Q. P.; Fan, Y.; Gaucher, D.; Rosolen, S. G.; Neveux, N.; Cynober, L.; Sahel, J. A.; Picaud, S. *Prog. Retin. Eye Res.* **2014**, 41, 44–63.
3. Bouckennooghe, T.; Remacle, C.; Reusens, B. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* **2006**, 9, 728–733.
4. Menzie, J.; Pan, C.; Prentice, H.; Wu, J.-Y. *Amino Acids* **2014**, 46, 31–46.
5. Murakami, S. *Amino Acids* **2014**, 46, 73–80.
6. Chen, W.; Guo, J.; Zhang, Y.; Zhang, J. *Food Funct.* **2016**, 7, 1849–1863.
7. Ito, T.; Schaffer, S. W.; Azuma, J. *Amino Acids* **2012**, 42, 1529–1539.
8. Caine, J. J.; Geraciotti, T. D. *Cleve Clin. J. Med.* **2016**, 83, 895–904.
9. Clauson, K. A.; Shields, K. M.; McQueen, C. E.; Persad, N. *J. Am. Pharm. Assoc.* **2008**, 48, e55–e67.
10. Bunte, H. *Lieb. Ann. Chem.* **1873**, 170, 305–330.
11. Raschig, F.; Prahl, W. *Lieb. Ann. Chem.* **1926**, 448, 265–312
12. McIlwain, H. *J. Chem. Soc.* **1941**, 75–77.
13. Gabriel, S.; Lauer, W. E. *Chem. Ber.* **1890**, 23, 87–95.
14. Caltagirone, C.; Ferrannini, L.; Marchionni, N.; Nappi, G.; Scapagnini, G.; Trabucchi, M. *Aging Clin Exp Res.* **2012**, 24, 580–587.
15. Plosker, G. L. *Drugs* **2015**, 75, 1255–1268.
16. Knight, B. I.; Skellern, G. G.; Smail, G. A.; Browne, M. K.; Pfirrmann, R. W. *J. Pharm. Sci.* **1983**, 72, 705–707.
17. Petrova, Yu. S.; Neudachina, L. K. *Russ. J. Inorg. Chem.* **2013**, 58, 617–620.
18. Khalil, M. M.; Mahmoud, R. K.; Babiker, S. E. *J. Chem. Sci. Technol.* **2014**, 3, 49–57.
19. Stamp, D.; Jenkins, G. J. In: *Bile acids: toxicology and bioactivity* Jenkins, G. J.; Hardie, L., Eds.; The Royal Society of Chemistry; **2008**, pp. 1–13.
20. Xu, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2003**, 23, 1–9.

21. Gupta, R. C.; Win, T.; Bittner, S. *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 2021–2039.
22. Obreza, A.; Gobec, S. *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 3263–3278.
23. Gupta, R. C.; Win, T.; Bittner, S. *Frontiers Med. Chem.* **2009**, *4*, 183–213.
24. Huxtable, R. J., Franconi, F., Giotti, A. *Adv Exp Med Biol.* **1987**, *217*, 1–404.
25. Shaffer, S. W.; Ito, T.; Azuma, J. *Amino Acids* **2014**, *46*, 1–5.
26. Ripps, H.; She, W. *Mol. Vision* **2012**, *18*, 2673–2686.
27. Winkel, A. Wilhelm, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5817–5824.
28. Long, R. D.; Hilliard, N. P., Jr.; Chhatre, S. A.; Timofeeva, T. V.; Yakovenko, A. A.; Dei, D. K.; Mensah, E. A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*(31), DOI: 10.3762/bjoc.6.31.
29. Studenov, A. R.; Szalda, D. E.; Ding, Y.-S. *Nuclear Med. Biol.* **2003**, *30*, 39–44.
30. Khoma, R. E.; Shestaka, A. A.; Shishkin, O. V.; Brusilovskii, Yu. E., Koroeva, L. V.; Ennan, A. A.; and Gel'mbol'd, V. O. *Russ. J. Gen. Chem.* **2011**, *81*, 620–621.
31. Gryaznov, P. I.; Kataeva, O. N.; Naumova, O. E.; Musin, R. Z.; Al'fonsov, V. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, *80*, 761–764.
32. Bijeire, L.; Denier, C.; Mulliez, M.; De Lima, W. T. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2007**, *182*, 881–891.
33. Chevrier, C.; Defoin, A.; Tarnus, C. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 4125–4135.
34. Koós, M.; Steiner, B.; Micová, J.; Langer, V.; Durík, M.; Gyepesová, D. *Carbohydr. Res.* **2001**, *332*, 351–361.
35. Chevrier, C.; Le Nouën, D.; Defoin, A.; Tarnus, C. *Carbohydr. Res.* **2011**, *346*, 1202–1211.
36. Moutel, S.; Shipman, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 1403–1406.
37. Joubert, M.; Defoin, A.; Tarnus, C.; Streith, J. *Synlett* **2000**, 1366–1368.
38. Defoin, A.; Sarazin, H.; Streith, J. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 13769–13782.
39. Defoin, A.; Sarazin, H.; Streith, J. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 13783–13796.
40. Behr, J.-B.; Chevrier, C.; Defoin, A.; Tarnus, C.; Streith, J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 543–553.
41. Chevrier, C.; LeNouen, D.; Neuburger, M.; Defoin, A.; Tarnus, C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5363–5366.

42. Li, T.; Liang, J.; Ambrogelly, A.; Brennan, T.; Gloor, G.; Huisman, G.; Lalonde, J.; Lekhal, A.; Mijts, B.; Muley, S.; Newman, L.; Tobin, M.; Wong, G.; Zaks, A.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6467–6472.
43. Liu, L. W.; Wang, F.-Y.; Tian, F.; Peng, L.; Wang, L.-X. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 320–324.
44. Hayatsu, H.; Wataya, Y.; Kai, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 724–726.
45. Klika, K. D.; Schüler, P.; Miller, A. K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25*, 1355–1359
46. Frommer, M.; McDonald, L. E.; Millar, D. S.; Collis, C. M.; Watt, F.; Grigg, G. W.; Molloy, P. L.; Paul, C. L. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1992**, *89*, 1827–1831.
47. Oka, Y.; Takei F.; Kazuhiko Nakatani *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 3378–3380.
48. Johnson, T. B.; Douglass, I. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 1571–1572.
49. Siddiqui, W. A.; Ahmad, S.; Khan, I. U.; Siddiqui, H. F.; Weaver, G. W. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 767–773.
50. Hanessian, S.; Sailes, H.; Therrien, E. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7047–7056.
51. Marvel, C. S.; Bailey, C. F.; Sparberg, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1927**, *49*, 1833–1837.
52. Kolbe, H. *Lieb. Ann.* **1862**, *122*, 33–47.
53. Marvel, C. S.; Bailey, C. F. *Org. Synth.* **1938**, *18*, 77–78.
54. Baldoli, C.; Del Buttero, P.; Perdicchi, D.; Pilati, T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14089–14096.
55. Reyckler, A. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1923**, *32*, 247–250.
56. Higashiura, K.; Morino, H.; Matsuura, H.; Toyomaki, Y.; Ienaga, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1989**, 1479–1481.
57. Braghiroli, D.; Di Bella, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2145–2150.
58. Gude, M.; Piarulli, U.; Potenza, D.; Salom, B.; Gennari, C. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8589–8592.
59. Shiau, T. P.; Houchin, A.; Nair, S.; Xu, P. Low, E.; Najafi, R.; Jain, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1110–1114.

60. Higashiura, K.; Ienaga, K. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 764–766.
61. Xu, J.; Xu, S. *Synthesis* **2004**, 276–282.
62. Xu, J.; Xu, S.; Zhang, Q. *Heteroatom Chem.* **2005**, *16*, 466–471.
63. Wang, B.; Zhang, W.; Zhang, L.; Du, D.-M. Liu, G.; Xu, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 350–355.
64. Brouwer, A. J.; Monnee, M. C. F.; Liskamp, R. M. J. *Synthesis* **2000**, 1579–1584.
65. Monnee, M. C. F.; Marijne, M. F.; Brouwer, A. J.; Liskamp, R. M. J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7991–7995.
66. Brouwer, A. J.; Ceylan, T.; van der Linden, T.; Liskamp, R. M. J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3391–3393.
67. Brouwer, A. J.; Ceylan, Jonker, A. M.; T.; van der Linden, T.; Liskamp, R. M. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 2397–2406.
68. Gilfillan, L.; Artschwager, R.; Harkiss, A. H.; Liskamp, R. M. J.; Sutherland, A. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 4514–4523.
69. Humljan, J.; Gobec, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4069–4072.
70. Kirkland, T. A.; Adler, M.; Bauman, J. G.; Chen, M.; Haeggström, J. Z.; King, B.; Kochanny, M. J.; Liang, A. M.; Mendoza, L.; Phillips, G. B.; Thunnissen, M.; Trinh, L.; Whitlow, M.; Ye, B.; Ye, H.; Parkinson, J.; Guilford, W. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 4963–4983.
71. Hua, M. F.; Ning, C.; Xi, X. J. *Sci. Chin. Chem.* **2012**, *55*, 2548–2553.
72. Addie, M.; Ballard, P.; Buttar, D.; Crafter, C.; Currie, G.; Davies, B. R.; Debreczeni, J.; Dry, H.; Dudley, P.; Greenwood, R.; Johnson, P. D.; Kettle, J. G.; Lane, C.; Lamont, G.; Leach, A.; Luke, R. W.; Morris, J.; Ogilvie, D.; Page, K.; Pass, M.; Pearson, S.; Ruston, L. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 2059–2073.
73. Yan, S.; Appleby, T.; Larson, G.; Wu, J. Z.; Hamatake, R. K.; Hong, Z.; Yao, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1991–1995.
74. Low, E.; Nair, S.; Shiau, T.; Belisle, B.; Debabov, D.; Celeri, C.; Zuck, M.; Najafi, R.; Georgopapadakou, N.; Jain, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 196–198.

75. Moree, W. J.; van der Marel, G. A.; Liskamp, R. M. J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5157–5169.
76. Lowik, D. W. P. M.; Liskamp, R. M. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1219–1228.
77. Brouwer, A. J.; Merkx, R.; Dabrowska, K.; Rijkers, D. T. S.; Liskamp, R. M. J. *Synthesis* **2006**, 455–460.
78. Sureshababu, V. V.; Vishwanatha, T. M.; VACKntha, B. *Synlett* **2010**, 1037–1042.
79. Brouwer, A. J.; Liskamp, R. M. J. *Synlett* **2011**, 2228–2230.
80. Röhrich, T.; Thaher, B. A.; Manicone, N.; Otto, H.-H. *Monatsh. Chem.* **2004**, *135*, 979–999.
81. Enders, D.; Moll, A. *Synthesis* **2005**, 1807–1816.
82. Benfodda, Z.; Guillen, F.; Blancou, H. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2010**, *185*, 1905–1914.
83. Meinzer, A.; Breckel, A.; Thaher, B. A.; Manicone, N.; Otto, H.-H. *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 90–105.
84. Koller, W.; Linkies, A.; Reeling, H.; Heuschling, D. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2131–2134.
85. Clarke, H. T. *Org. Synth.* **1940**, *20*, 23.
86. Barnwell, N.; Cornwall, P.; Horner, D.; Knott, J.; Liddon, J. *Org. Proc. Res. Dev.* **2010**, *14*, 278–288.
87. Moree, W. J.; van der Mare, G. A.; Liskamp, R. M. J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 409–412.
88. Kolb, R.; Bach, N. C.; Sieber, S. A. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 427–429.
89. Furtmann, N.; Gilberg, E.; Spütz, N.; Gütschow, M. *Synthesis* **2015**, *47*, 2609–2616.
90. Gabriel, S. *Chem. Ber.* **1888**, *21*, 2664–2669.
91. Gabriel, S.; Hirsh, C. F. *Chem. Ber.* **1896**, *29*, 2747–2751.
92. Xu, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1129–1134.
93. Braghiroli, D.; Mussati, E.; Di Bella, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *7*, 831–836.

94. Zhang, W.; Wang, B.; Chen, N.; Du, D.-M.; Xu, J. *Synthesis* **2008**, 197–200.
95. Hu, L.; Zhu, H.; Du, D.-M.; Xu, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4543–4546.
96. Huang, S.; Wang, F.; Du, D.-M.; Xu, J. *Synthesis* **2005**, 2122–2128.
97. Huang, J.; Du, D.-M.; Xu, J. *Synthesis* **2006**, 315–319.
98. Yu, H.; Cao, S.; Zhang, L.; Liu, G.; Xu, J. *Synthesis* **2009**, 2205–2209.
99. Lambert, A.; Rose, J. D. *J. Chem. Soc.* **1949**, 46–49.
100. ChudACKma, V.; Wilden, J. D. *Chem. Commun.* **2008**, 3768–3770.
101. Liskamp, R. M. J.; Ameijde, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1103–1106.
102. Enders, D.; Wallert, S. *Synlett* **2002**, 304–306.
103. Enders, D.; Wallert, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5109–5111.
104. Enders, D.; Wallert, S.; Runsink, J. *Synthesis* **2003**, 1856–1868.
105. Heath, R. L.; Piggott, H. A. *J. Chem. Soc.* **1947**, 1481–1485.
106. Xu, C.; Xu, J. *Amino Acids* **2011**, *41*, 195–203.
107. Chen, N.; Xu, J. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 2513–2522.
108. Yang, W.; Du, D.-M. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 6876–6884.
109. Gabriel, S.; Heymann, P. *Chem. Ber.* **1890**, *23*, 157–160.
110. Gabriel, S. *Chem. Ber.* **1891**, *24*, 1110–1121.
111. Gabriel, S. *Chem. Ber.* **1889**, *22*, 2984–2991.
112. Gabriel, S.; Colman, J. *Chem. Ber.* **1906**, *39*, 2889–2892.
113. Aitken, R. A.; Armstrong, D. P.; Galt, R. H. B.; Mesher, S. T. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 935–943.
114. Chen, N.; Jia, W.; Xu, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5841–5846.
115. Poszavacz, L.; Simig, G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7021–7023.
116. Velazquez, F.; ArACKppan, A.; Chen, K.; Sannigrahi, M.; Venkatraman, S.; McPhail, A. T.; Chan, T.-M.; Shih, N.-Y.; Njoroge, F. G. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 789–792.
117. Enders, D.; Iffland, D.; Raabe, G. *Synthesis* **2009**, 1683–1688.
118. Prakash, G. K. S.; Ni, C.; Wang, F.; Zhang, Z.; Haiges, R.; Olah, G. A. *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 11035–11039.

119. Scott, J. D.; Li, S. W.; Brunskill, A. P.; Chen, X.; Cox, K.; Cumming, J. N.; Forman, M.; Gilbert, E. J.; Hodgson, R. A.; Hyde, L. A.; Jiang, Q.; Iserloh, U.; Kazakevich, I.; Kuvelkar, R.; Mei, H.; Meredith, J.; Misiaszek, J.; Orth, P.; Rossiter, L. M.; Slater, M.; Stone, J.; Strickland, C. O.; Voigt, J. H.; Wang, G.; Wang, H.; Wu, Y.; Greenlee, W. J.; Parker, E. M.; Kennedy, M. E.; Stamford, A. W. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 10435–10450.
120. Kakaiei, S.; Chen, N.; Xu, J. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 302–309.
121. Kakaiei, S.; Xu, J. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 9068–9075.
122. Grunder, E.; Leelere, G. *Synthesis* **1989**, 135–137.
123. Zajac, M.; Peters, R. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2007–2010.
124. Zajac, M.; Peters, R. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8204–8222.
125. Mandadapu, S. R.; Gunnam, M. R.; Tiew, K. C.; Uy, R. A.; Prior, A. M.; Alliston, K. R.; Hua, D. H.; Kim, Y.; Chang, K. O.; Groutas, W. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 62–65.
126. Galasiti Kankanamalage, A. C.; Kim, Y.; Weerawarna, P. M.; Uy, R. A.; Damalanka, V. C.; Mandadapu, S. R.; Alliston, K. R.; Mehzabeen, N.; Battaile, K. P.; Lovell, S.; Chang, K. O.; Groutas, W. C. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 3144–3155.
127. Galasiti Kankanamalage, A. C.; Kim, Y.; Rathnayake, A. D.; Damalanka, V. C.; Weerawarna, P. M.; Doyle, S. T.; Alsoudi, A. F.; Dissanayake, D. M.; Lushington, G. H.; Mehzabeen, N.; Battaile, K. P.; Lovell, S.; Chang, K. O.; Groutas, W. C. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *126*, 502–516.
128. Wagner, D.; Gertner, D.; Zilkha, A. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 4479–4480.
129. Feichtinger, H. *Chem. Ber.* **1963**, *96*, 3068–3075.
130. Banerjee, A.; Balaram, P. *Curr. Sci.* **1997**, *73*, 1067–1077.
131. Machetti, F.; Cacciarini, M.; Catrambone, F.; Cordero, F. M.; Romoli, S.; De Sarlo, F. *J. Chem. Research (S)*, **2000**, 120–121.
132. Zhang, Y.; Kee, C. W.; Lee, R.; Fu, X.; Soh, J. Y.-T.; Loh, E. M. F.; Huang, K.-W.; Tan, C.-H. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 3897–3899.

133. Nakamura, S.; Ohara, M.; Koyari, M.; Hayashi, M.; Hyodo, K.; Nabisaheb, N. R.; Funahashi, Y. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4452–4455.
134. Knapp, S.; Darout, E. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6075–6078.
135. Knapp, S.; Darout, E.; Amorelli, B. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1380–1389.
136. Cordero, F. M.; Cacciarini, M.; Machetti, F.; De Sarlo, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1407–1411.
137. Egli, R.; Eugster, C. H. *Helv. Chim. Acta* **1975**, *58*, 2321–2346.
138. Mittendorf, J.; Kunisch, F.; Matzke, M.; Militzer, H. C.; Schmidt, A.; Schönfeld, W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 433–436.
139. Otto, H.-H.; Schwenkkraus, P. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5389–5390.
140. Schwenkkraus, P.; Otto, H.-H. *Arch. Pharm.* **1990**, *323*, 93–97.
141. Braghiroli, D.; Avallone, R.; Di Bella, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2209–2213.
142. Giordano, C.; Sansone, A.; Masi, A.; Lucente, G.; Punzi, P.; Mollica, A.; Pinnen, F.; Feliciani, F.; Cacciatore, I.; Davis, P.; Lai, J.; Ma, S. W.; Porreca, F.; Hruby, V. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 4594–4600.
143. Tong, K.; Tu, J.; Qi, X.; Wang, M.; Wang, Y.; Fu, H.; Pittman, C. U., Jr.; Zhou, A. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 2369–2375.
144. Zang, Q.; Javed, S.; Porubsky, P.; Ullah, F.; Neuenswander, B.; Lushington, G. H.; Basha, F. Z.; Organ, M. G.; Hanson, P. R. *ACS Comb. Sci.* **2012**, *14*, 211–217.
145. Black, D. St. C.; Davis, V. C. *Aust. J. Chem.* **1977**, *30*, 1573–1581.
146. Freifelder, M.; Wright, H. B. *J. Med. Chem.* **1964**, *7*, 664–665.
147. Wichterle, O.; Hudlický, M. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1947**, *12*, 101–128.
148. Phelan, J. P.; Patel, E. J.; Ellman, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11329–11332.
149. Bogen, S. L.; ArACKppan, A.; Velazquez, F.; Blackman, M.; Huelgas, R.; Pan, W.; Siegel, E.; Nair, L. G.; Venkatraman, S.; Guo, Z.; Doll, R.; Shih, N. Y.; Njoroge, F. G. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 1854–1865.

150. Marsham, P. R.; Wardleworth, J. M.; Boyle, F. T.; Hennequin, L. F.; Kimbell, R.; Brown, M.; Jackman, A. L. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3809–3820.
151. Zheng, Y.; Xu, J. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 5197–5206.
152. Lehmann, A.; Holmberg, A. A.; Bhatt, U.; Bremner-Danielsen, M.; Brändén, L.; Elg, S.; Elebring, T.; Fitzpatrick, K.; Geiss, W. B.; Guzzo, P.; Jensen, J.; Jerndal, G.; Mattsson, J. P.; Nilsson, K.; Olsson, B.-M. *Br. J. Pharmacol.* **2005**, *146*, 89–97.
153. Fernández-Bolanõs, J. G.; García, S.; Fernández-Bolanõs, J.; Diáñez, M. J.; Estrada, M. D.; López-Castro, A.; Pérez-Garrido, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3761–3768.
154. Paquet, V.; Volmer, A. A.; Carreira, E. M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2465–2481.
155. Sorensen, B.; Winn, M.; Rohde, J.; Shuai, Q.; Wang, J.; Fung, S.; Monzon, K.; Chiou, W.; Stolarik, D.; Imade, H.; Pan, L.; Deng, X.; Chovan, L.; Longenecker, K.; Judge, R.; Qin, W.; Brune, M.; Camp, H.; Frevert, E. U.; Jacobson, P.; Link, J. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 527–532.
156. Cherney, R. J.; Mo, R.; Meyer, D. T.; Hardman, K. D.; Liu, R. Q.; Covington, M. B.; Qian, M.; Wasserman, Z. R.; Christ, D. D.; Trzaskos, J. M.; Newton, R. C.; Decicco, C. P. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2981–2983.
157. Qian, W.; Park, J. E.; Liu, F.; Lee, K. S.; Burke, T. R. Jr. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 3996–4003.
158. Gabriel, S.; Colman, J. *Chem. Ber.* **1908**, *41*, 513–521.
159. Deng, H.; Liu, X.; Xie, J.; Yin, R.; Huang, N.; Gu, Y.; Zhao J. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 1910–1919.
160. Rumpf, P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1938**, *5*, 871–888.
161. Griffin, J. W.; Hey, D. H. *J. Chem. Soc.* **1952**, 3334–3337.
162. Shiau, T. P.; Low, E.; Kim, B.; Turtle, E. D.; Francavilla, C.; O'Mahony, D. J.; Friedman, L.; D'Lima, L.; Jekle, A.; Debabov, D.; Zuck, M.; Alvarez, N. J.; Anderson, M.; Najafi, R. R.; Jain, R. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 5650–5653.

163. Prager, R. H.; Schafer, K.; Hamon, D. P. G.; Massy-Westropp, R. A. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11465–11472.
164. Cama, E.; Shin, H.; Christianson, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13052–13057.
165. Dirscherl, W.; Weingarten, P. W. *Lieb. Ann. Chem.* **1951**, *574*, 131–139.
166. Dirscherl, W.; Otto, K. *Chem. Ber.* **1956**, *89*, 393–395.
167. Luisi, G.; Calcagni, A.; Pinnen, F. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2391–2392.
168. Watkins, J. C. *J. Med. Chem.* **1962**, *5*, 1187–1199.
169. Martin, L.; Cornille, F.; Coric, P.; Roques, B. P.; Fournié-Zaluski, M. C. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3450–3460.
170. David, C.; Bischoff, L.; Meudal, H.; Mothé, A.; De Mota, N.; DaNascimento, S.; Llorens-Cortes, C.; Fournié-Zaluski, M. C.; Roques, B. P. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 5197–5211.
171. Bischoff, L. David, C.; Roques, B. P.; Fournié-Zaluski, M.-C. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1420–1423.
172. Fujii, A.; Cook, E. S. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 502–505.
173. Tsunoo, S. *Chem. Ber.* **1935**, *68*, 1334–1338.
174. Tsunoo, S. *J. Biochem.* **1937**, *25*, 375–391.
175. Yoshino, H.; Sato, H.; Tachibana, K.; Shiraishi, T.; Nakamura, M.; Ohta, M.; Ishikura, N.; Nagamuta, M.; Onuma, E.; Nakagawa, T.; Arai, S.; Ahn, K. H.; Jung, K. Y.; Kawata, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 3159–3168.
176. Bag, S.; Tulsan, R.; Sood, A.; Cho, H.; Redjeb, H.; Zhou, W.; LeVine, H. 3rd; Török, B.; Török, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 626–630.
177. Van Dort, M. E.; Hong, H.; Wang, H.; Nino, C. A.; Lombardi, R. L.; Blanks, A. E.; Galbán, S.; Ross, B. D. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 2512–2522.
178. Hanaya, K.; Yoshioka, S.; Ariyasu, S.; Aoki, S.; Shoji, M.; Sugai, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 545–550.
179. Yusuff, N.; Doré, M.; Joud, C.; Visser, M.; Springer, C.; Xie, X.; Herlihy, K.; Porter, D.; Touré, B. B. *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, *3*, 579–583.

180. Helberger, J. H.; Manecke, G.; Heyden, R. *Lieb. Ann. Chem.* **1949**, 565, 22–31.
181. Erman, W. F.; Kretschmar, H. C. *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 4841–4850.
182. Helberger, J. H.; Lantermann, H. *Lieb. Ann. Chem.* **1954**, 586, 158–163.
183. Meng, Y.; Liu, J.; Li, Z.; Wei, H. *J. Chem. Eng. Data* **2014**, 59, 2186–2195.
184. Krauter, J. G. E.; Beller, M. *Tetrahedron* **2000**, 56, 771–774.
185. Brunel, S.; Chevalier, Y.; Le Perchec, P. *Tetrahedron* **1989**, 45, 3363–3370.
186. Shue, H.-J.; Chen, X.; Blythin, D. J.; Carruthers, N. I.; Spitler, J. M.; Wong, S.-C.; Chapman, R. W.; Rizzo, C.; West, R.; She, H. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 1709–1714.
187. Valente, C.; Guedes, R. C.; Moreira, R.; Iley, J.; Gut, J.; Rosenthal, P. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 4115–4119.
188. Bouyssou, T.; Rudolf, K.; Hoenke, C.; Lustenberger, P.; Schnapp, A.; Konetzki, I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 5237–5240.
189. Yuan, L.; Gui, L.; Wang, Y.; Zhang, Q.; Zhou, L.; Wei, S. *Spectrochim. Acta Mol. Biomol. Spectrosc.* **2016**, 158, 1–8.
190. Enders, D.; Harnying, W.; Vignola, N. *Synlett* **2002**, 1727–1730.
191. Enders, D.; Harnying, W.; Vignola, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 20, 3939–3947.
192. Enders, D.; Harnying, W. *Synthesis* **2004**, 2910–2918.
193. Bachand, B.; Atfani, M.; Samim, B.; Lévesque, S.; Simard, D.; Kong, X. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 8587–8589.
194. Lee, A. W. M.; Chan, W. H.; Jiang, L. S.; Poon, K. W. *Chem. Commun.* **1997**, 611–612.
195. Coote, S. C.; Pöthig, A.; Bach, T. *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 6906–6912.
196. Miller, E.; Sprague, J. M.; Kissinger, L. W.; McBurney, L. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, 62, 2099–2101.
197. Lateef, S.; Mohan, S. R. K.; Rameshraj, R.; Reddy, S. R. J. *Helv. Chim. Acta* **2006**, 89, 1254–1257.
198. Ma, Y.; Xu, J. *Synthesis* **2012**, 44, 2225–2230.
199. Li, C. S.; Howson, W.; Dolle, R. E. *Synthesis* **1991**, 244.

200. Nai, Y.; Xu, J. *Helv. Chim. Acta* **2013**, *96*, 1355–1365.
201. Lipina, E. S.; Bodina, R. I.; Efimova, T. P.; Novikova, T. A.; Perekalin, V. V. *Pharm. Chem. J.* **1998**, *32*, 266–268.
202. Schreiber, R. S.; Shriner, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, *57*, 1896–1898.
203. Evans, B. E.; Lundell, G. F.; Gilbert, K. F.; Bock, M. G.; Rittle, K. E.; Carroll, L. A.; Williams, P. D.; Pawluczyk, J. M.; Leighton, J. L.; Young, M. B.; Erb, J. M.; Hobbs, D. W.; Gould, N. P.; DiPardo, R. M.; Hoffman, J. B.; Perlow, D. S.; Whitter, W. L.; Veber, D. F.; Pettibone, D. J.; Clineschmidt, B. V.; Anderson, P. S.; Freidinger, R. M. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3993–4005.
204. Williams, P. D.; Anderson, P. S.; Ball, R. G.; Bock, M. G.; Carroll, L.; Chiu, S. H.; Clineschmidt, B. V.; Culberson, J. C.; Erb, J. M.; Evans, B. E.; Fitzpatrick, S.L.; Freidinger, R. M.; Kaufman, M. J.; Lundell, G. F.; Murphy, J. S.; Pawluczyk, J. M.; Perlow, D. S.; Pettibone, D. S.; Pitzenberger, S. M.; Thompson, K. L.; Vebert, D. F. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 565–571.
205. Nargund, R. P.; Barakat, K. H.; Cheng, K.; Chan, W. W.-S.; Butler, B. R.; Smith, R. G.; Patchett, A. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1265–1270.
206. Wang, Y.; Busch-Petersen, J.; Wang, F.; Kiesow, T. J.; Graybill, T. L.; Jin, J.; Yang, Z.; Foley, J. J.; Hunsberger, G. E.; Schmidt, D. B.; Sarau, H. M.; Capper-Spudich, E. A.; Wu, Z.; Fisher, L. S.; McQueney, M. S.; Rivero, R. A.; Widdowson, K. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 114–118.
207. Prieto, O.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1629–1644.
208. Abbenante, G.; Prager, R. H. *Aust. J. Chem.* **1990**, *43*, 213–214.
209. Abbenante, G.; Prager, R. H. *Aust. J. Chem.* **1992**, *45*, 1791–1800.
210. Abbenante, G.; Prager, R. H. *Aust. J. Chem.* **1992**, *45*, 1801–1810.
211. Caddick, S.; Wilden, J. D.; Bush, H. D.; Wadman, S. N.; Judd, D. B. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2549–2551.
212. Edetanlen-Elliot, O.; Fitzmaurice, R. J.; Wilden, J. D.; Caddick, S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8926–8929.
213. Bartels, M.; Zapico, J.; Gallagher, T. *Synlett* **2004**, 2636–2638.

214. David, D.; Bischoff, L.; Roques, B. P.; Fournié-Zaluski, M.-C. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 209–215.
215. Högenauer, K.; Hinterding, K.; Nussbaumer, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 1485–1487.
216. van Ameijde, J.; Slot, T. K.; Liskamp, R. M. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 469–475.
217. Kahan, M. *Chem. Ber.* **1897**, *30*, 1319–1326.
218. Welniak, M. *Pol. J. Chem.* **2003**, *77*(2), 203–210.
219. Enders, D.; Moll, A.; Bats, J. W. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1271–1284.
220. Fusi, S.; Papandrea, G.; Ponticelli, F. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1749–1752.
221. Grygorenko, O. O.; Biitseva A. V.; Zherish S. Amino sulfonic acids, peptidosulfonamides and other related compounds. *Tetrahedron*, **2018**, *74*(13), 1355–1421.
222. MDL Drug Data Report, Elsevier MDL, версія **2010.2/32.08**.
223. Kingwell, K. *Nature Rev. Drug Discovery*, **2009**, *8*, 931.
224. Mann, A. In: Practice of Medicinal Chemistry (3rd Ed.); Wermuth, C. G., Ed.; Academic Press/Elsevier: Amsterdam, **2008**; pp. 363–379.
225. Watanabe, M.; Kazuta, Y.; Hayashi, H.; Yamada, S.; Matsuda, A.; Shuto, S. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 5587–5596.
226. Cowell, S. M.; Lee, Y. S.; Cain, J. P.; Hruby, V. J. *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 2785–2798.
227. Komarov, I. V.; Grigorenko, A. O.; Turov, A. V.; Khilya, V. P. *Russ. Chem. Rev.* **2004**, *73*, 785–810.
228. Radchenko, D. S.; Pavlenko, S. O.; Grygorenko, O. O.; Volochnyuk, D. M.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Komarov, I. V. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5941–5952.
229. Grygorenko, O. O.; Radchenko, D. S.; Volochnyuk, D. M.; Tolmachev, A. A.; Komarov, I. V. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 5506–5568.

230. Bogen, S. L.; Arasappan, A.; Velazquez, F.; Blackman, M.; Huelgas, R.; Pan, W.; Siegel, E.; Nair, L. G.; Venkatraman, S.; Doll, R.; Shih, N.-Y.; George Njoroge, F.; Guo, Z. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 1854–1865.
231. Lowik, D. W. P. M.; Liskamp, R. M. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *7*, 1219–1228.
232. Wels, B.; Kruijtzter, J. A. W.; Garner, K. M.; Adan, R. A. H.; Liskamp, R. M. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 287–290.
233. Giordano, C.; Masi, A.; Pizzini, A.; Sansone, A.; Lucente, G.; Consalvi, V.; Chiaraluce, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 179–189.
234. Miner, J. N.; Chapman, M. S.; Quart, B.; Adjei, A.; Yu, C. PCT Int. Pat. WO2009038974, **2009**.
235. Carlson, S. PCT Int. Pat. WO 2008075070, **2008**.
236. Ting, P. C.; Aslanian, R. G.; Berlin, M. Y.; Boyce, C. W.; Cao, J.; Mangiaracina, P.; McCormick, K. D.; Mutahi, M. W.; Rosenblum, S. B.; Shih, N.-Y.; Solomon, D. M. Tom, W. C.; Zeng, Q. PCT Int. Pat. WO 20030103669, **2003**.
237. Imazaki, N.; Kitano, M.; Ohashi, N.; Matsui, K. Eur. Pat. EP 1403255, **2004**.
238. Bull, D. J.; Maguire, R. J.; Palmer, M. J.; Wythes, M. J. Pat. US 6610707, **2003**.
239. Genari, C.; Ceccarelli, S.; Piarulli, U.; Montalbetti, C. A. G. N.; Jackson, R. F. W. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5312–5313.
240. Gruetter, C.; Alonso, E.; Chougnet, A.; Woggon, W.-D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1126–1130.
241. Michael, F. E.; Sibbald, P. A.; Cochran, B. M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 793–796.
242. Zherish, S.; Buryanov, V. V.; Karpenko, O. V.; Grygorenko, O. O.; Tolmachev, A. A. “A library of conformationally restricted saturated heterocyclic sulfonyl chlorides”. *Synthesis*, **2011**, *22*, 3669–3674.
243. Nadin, A.; Hattotuwigama, C.; Churcher, I. *Angewandte Chemie International Edition* **2012**, *51(5)*, 1114–1122.
244. Brooks, C. A.; Chen, C. H.-T.; Cho, Y. S.; Jiang, L.; Liu, G.; Shultz, M. PCT Int. Pat. WO 20120025164, **2012**.

245. Cui, J. J.; Funk, L. A.; Jia, L.; Kung, P.-P.; Meng, J. J.; Nambu, M. D.; Pairish, M. A.; Shen, H.; Tran-Dube, M. B. *PCT Int. Pat. WO 20060021881*, **2006**.
246. Kallus, C.; Heitsch, H.; Lindenschmidt, A.; Grueneberg, S.; Szillat, H. *PCT Int. Pat. WO 20050105781*, **2005**.
247. Chandrasekhar, S.; Kumar, T. P.; Haribabu, K.; Reddy, C. R.; Kumar, C. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 697–702.
248. Dang, D.; Wu, P.; He, C.; Xie, Z.; Duan, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14321–14323.
249. Zhang, L.; Cheng, J.-P.; Luo, S.; Mi, X.; Liu, S.; Qiao, Y.; Xu, H. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 567–576.
250. Abe, Y.; Hirakawa, T.; Nakajima, S.; Okano, N.; Hayase, S.; Kawatsura, M.; Itoh, T.; Hirose, Y. *Adv. Synth. Cat.* **2008**, *350*, 1954–1958.
251. Chandrasekhar, S.; Kumar, T.P.; Haribabu, K.; Reddy, C.R.; Kumar, C.R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 697–702.
252. Dang, D.; Wu, P.; He, C.; Xie, Z.; Duan, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14321–14323.
253. Zhang, L.; Cheng, J.-P.; Luo, S.; Mi, X.; Liu, S.; Qiao, Y.; Xu, H. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 567–576.
254. Zherish, S.; Karpenko, O. V.; Ripenko, V.; Tolmachev, A. A.; Grygorenko, O. O. “Synthesis of 1-(pyrrolidin-2-ylmethyl)-1*H*-azoles and their piperidine-derived homologues”. *Central European Journal of Chemistry*, **2014**, *12*(1), 67–73.
255. Grauer, A.; König, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *30*, 5099–5111
256. Vagner, J.; Qu, H.; Hruby, V. J. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, *12*, 292–296.
257. Ko, E.; Liu, J.; Burgess, K. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4411–4421
258. Moree, W. J.; van Gent, L. C.; van der Marel, G. A.; Liskamp, R. M. J. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1133–1150.
259. Neelakantan, L.; Hartung, W.H. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 1943–1948.
260. Frankel, M.; Moses, P. *Tetrahedron* **1960**, *9*, 289–294.
261. Gilmore, W. F.; Lin, H-J. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4535–4537.

262. Moe, G. R.; Sayre, L. M.; Portoqhesse, P. S. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 537–540.
263. Paik, S.; White, E. W. *Tetrahedron* **1996**, 5305–5318.
264. Calcagni, A.; Gavuzzo, E.; Lucente, G.; Mazza, F.; Pinnen, F.; Pochetti, G.; Rossi, D. *Int. J. Pept. Protein Res.* **1989**, 34, 471–479.
265. Calcagni, A.; Gavuzzo, E.; Lucente, G.; Mazza, F.; Pochetti, G.; Rossi, D. *Int. J. Pept. Protein Res.* **1989**, 34, 319–324.
266. Moree, W. J.; van der Marel, G. A.; Liskamp, R. M. J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 42, 6389–6392.
267. Yim, C.-B.; Dijkgraaf, I.; Merkx, R.; Versluis, C.; Eek, A.; Mulder, G. E.; Rijkers, D. T. S.; Boerman, O. C.; Liskamp, R. M. J. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 3944–3953
268. Hara, T.; Durell, S. R.; Myers, M. C.; Appella, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1995–2004.
269. Giordano, C.; Lucente, G.; Masi, A.; Paradisi, M. P.; Sansone, A.; Spisani, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 2642–2652.
270. Piscitelli, F.; Coluccia, A.; Brancale, A.; La Regina, G.; Sansone A, Giordano, C; Balzarini, J.; Maga, G.; Zanolli, S.; Samuele, A.; Cirilli, R.; La Torre, F.; Lavecchia, A.; Novellino, E.; Silvestri, R. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 1922–1934
271. Young, R. J.; Campbell, M.; Borthwick, A. D.; Brown, D.; Burns-Kurtis, C. L.; Chan, C.; Convery, M. A.; Crowe, M. C.; Dayal, S.; Diallo, H.; Kelly, H. A.; King, N. P.; Kleanthous, S.; Mason, A. M.; Mordaunt, J. E.; Patel, C.; Pateman, A. J.; Senger, S.; Shah, G. P.; Smith, P. W.; Watson, N. S.; Weston, H. E.; Zhou, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 5953–5957.
272. Carson, K. G.; Schwender, C. F.; Shroff, H. N.; Cochran, N. A.; Gallant, D. L.; Briskin, M. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 711–714.
273. Wels, B.; Kruijtzter, J. A.; Garner, K. M.; Adan, R. A.; Liskamp, R. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 287–290.
274. Baldauf, C.; Günther, R.; Hofmann, H.-J. *J. Mol. Struct.* **2004**, 675, 19–28
275. Pal, D.; Chakrabarti, P. *J. Mol. Biol.* **1999**, 294, 271–288.

276. Radkiewicz, J. L.; McAllister, M. A.; Goldstein, E.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1419–1428.
277. Brameld, K. A.; Kuhn, B.; Reuter, D. C.; Stahl, M. *J. Chem. Inf. Model.* **2008**, *48*, 1–24.
278. Calcagni, A.; Rossi, D.; Paglialunga Paradisi, M.; Lucente, G.; Luisi, G.; Gavuzzo, E.; Mazza, F.; Pochetti, G.; Paci, M. *Biopolymers* **1997**, *41*, 555–567.
279. Calcagni, A.; Gavuzzo, E.; Lucente, G.; Mazza, F.; Morera, E.; Paglialunga Paradisi, M.; Rossi, D. *Biopolymers* **2000**, *44*, 379–387.
280. Moree, W. J.; Schouten, A.; Kroon, J.; Liskamp, R. M. J.; *Int. J. Pept. Protein Res.* **1995**, *45*, 501–507.
281. Calcagni, A.; Gavuzzo, E.; Mazza, F.; Pinnen, F.; Pochetti, G.; Rossi, D. *Gazz. Chim. Ital.* **1992**, *122*, 17–23.
282. Giordano, C.; Lucente, G.; Nalli, M.; Zecchini, G. P.; Paglialunga Paradisi, M.; Varani, K.; Spisani, S. *Farmaco* **2003**, *58*, 1121–1130.
283. Giordano, C.; Nalli, M.; Paglialunga Paradisi, M.; Sansone, A.; Lucente, G.; Spisani, S. *Farmaco* **2004**, *59*, 953–963.
284. Giordano, C.; Lucente, G.; Masi, A.; Paglialunga Paradisi, M.; Sansone, A.; Spisani, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 2642–2652.
285. Gennari, C.; Salom, B.; Potenza, D.; Williams, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 2067–2069.
286. Gennari, C.; Gude, M.; Potenza, D.; Piarulli, U. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1924–1931.
287. de Jong, R.; Rijkers, D. T. S.; Liskamp, R. M. J. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 4230–4243.
288. Revilla-López, G.; Rodríguez-Ropero, F.; Curcó, D.; Torras, J.; Calaza, M. I.; Zanuy, D.; Jiménez, A. I.; Cativiela, C.; Nussinov, R.; Alemán, C. *Proteins: Struct., Funct., Bioinf.* **2011**, *79*, 1841–1852.
289. Revilla-López, G.; Torras, J.; Jiménez, A. I.; Cativiela, C.; Nussinov, R.; Alemán, C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2403–2412.

290. Lasa, M.; Jiménez, A. I.; Zurbano, M. M. Cativiela, C. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8377–8380.
291. Cativiela, C.; Díaz-de-Villegas, M. D.; Gálveza, J. A.; Su, G. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11923–11932.
292. Chou, K.-C. *Anal. Biochem.* **2000**, *286*, 1–16.
293. Oldfield, T. J.; Hubbard, R. E. *Proteins* **1994**, 18324–18337.
294. Pavone, V., Gaeta, G., Lombardi, A., Nastri, F., Maglio, O. *Biopolymers* **1996**, *38*, 705–721.
295. Zefirov, N. S.; Palyulin, V. A.; Dashevskaya, E. E. *J. Phys. Org. Chem.* **1990**, *3*, 147–154.
296. Halab, L.; Lubell, W. D.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 2474–2484.
297. Haris, P. I.; Chapman, D. *Biopolymers (Peptide Sci.)* **1995**, *37*, 251–263.
298. Grygorenko, O. O.; Zherish, S.; Oliinyk, B. V.; Shishkin, O. V.; Tolmachev, A.A. "Conformational behaviour of peptides containing a 2-pyrrolidinemethanesulfonic acid (2PyMS) residue". *Organic and Biomolecular Chemistry*, **2013**, *11(6)*, 975–983.
299. Montelione, G. T.; Hughes, P.; Clardy, J.; Scheraga, H. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6765–6773.
300. Avenoz, A.; Busto, J. H.; Peregrina, J. M.; Rodríguez, F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4241–4249.
301. VMD для WIN32, версія 1.9. Humphrey, W.; Dalke, A.; Schulten, K. *J. Molec. Graphics* **1996**, *14*, 33–38.
302. Chatterjee, S.; Roy, R. S.; Balaram, P. *J. R. Soc. Interface* **2007**, *4*, 587–606.
303. Lauri, G.; Bartlett, P. A. *J. Comp. Aided Mol. Design* **1994**, *8*, 51–66.
304. Grygorenko, O. O.; Prytulyak, R.; Volochnyuk, D. M.; Kudrya, V.; Khavryuchenko, O. V.; Komarov, I. V. *Mol. Divers.* **2012**, *16*, 477–487.
305. Yarmolchuk, V. S., Mukan, I. L., Grygorenko, O. O., Tolmachev, A. A., Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V., Komarov, I. V. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7010–7016.

306. Kalman, A.; Parkanyi, L. Kucsman, Á. *Acta Cryst. B* **1980**, *36*, 1440–1443.
307. Hollingsworth, S. A.; Karplus, P. A. *Biomol. Concepts* **2010**, *1*, 271–283.
308. Grygorenko, O. O.; Zherish, S.; Oliinyk, B. V.; Shishkin, O. V.; Tolmachev, A. A. “Conformational behavior of peptides containing residues of 3-azetidinesulfonic (3AzeS) and 4-piperidinemethanesulfonic (4PiMS) acids”. *Tetrahedron Asymmetry*, **2014**, *25*(3), 229–237.
309. Chang, D.; Feiten, H.-J.; Engesser, K.-H.; van Beilen, J. B.; Witholt, B.; Li, Z. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1859–1862.
310. Abreu, A. R.; Costa, I.; Rosa, C.; Ferreira, L. M.; Lourenco, A.; Santos, P. P. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11986–11990.
311. Boyer, N.; Jubault, P.; Quirion, J.-C.; Gloanec, P.; De Nanteuil, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4277–4295.
312. Hanselmann, R.; Johnson, G.; Reeve, M. M.; Huang, S.-T. *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 54–59.
- 313 Back, T. G.; Nakajima, K. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 261–264.
314. Norton, T. R.; Seibert, R. A.; Benson, A. A.; Bergstrom, F. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 1572–1576.
315. Jones, C. A.; Jones, I. G.; Mulla, M.; North, M.; Sartori, L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 2891–2896.
316. Rosenberg, S. H.; Spina, K. P.; Condon, S. L.; Polakowski, J.; Yao, Z.; Kovar, P.; Stein, H. H.; Cohen, J.; Barlow, J. L.; Klinghofer, V.; Egan, D. A.; Tricarico, K. A.; Perun, T. J.; Baker, W. R.; Kleinert, H. D. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 460–467.
317. Giordano, C.; Sansone, A.; Masi, A.; Lucente, G.; Punzi, P.; Mollica, A.; Pinnen, F.; Feliciani, F.; Cacciatore, I.; Davis, P.; Lai, J.; Ma, S.-W.; Porreca, F.; Hruby, V. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 4594–4600.
318. Giordano, C.; Masi, A.; Pizzini, A.; Sansone, A.; Lucente, G.; Consalvi, V.; Chiaraluce, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 179–189.
319. Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A* **2008**, *A64*, 112–122.

ДОДАТКИ

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗДОБУВАЧА

(5 статей у фахових виданнях, 3 тез доповідей):

1. Zherish, S.; Buryanov, V. V.; Karpenko, O. V.; Grygorenko, O. O.; Tolmachev, A. A. “A library of conformationally restricted saturated heterocyclic sulfonyl chlorides”. *Synthesis*, **2011**, 22, 3669–3674. (Особистий внесок здобувача: хімічний синтез, аналіз спектральних даних, підготовка публікації).
2. Grygorenko, O. O.; Zherish, S.; Oliinyk, B. V.; Shishkin, O. V.; Tolmachev, A.A. ”Conformational behaviour of peptides containing a 2-pyrrolidine-methanesulfonic acid (2PyMS) residue”. *Organic and Biomolecular Chemistry*, **2013**, 11(6), 975–983. (Особистий внесок здобувача: хімічний синтез, аналіз спектральних даних, підготовка публікації).
3. Zherish, S.; Karpenko, O. V.; Ripenko, V.; Tolmachev, A. A.; Grygorenko, O. O. “Synthesis of 1-(pyrrolidin-2-ylmethyl)-1*H*-azoles and their piperidine-derived homologues”. *Central European Journal of Chemistry*, **2014**, 12(1), 67–73. (Особистий внесок здобувача: хімічний синтез, аналіз спектральних даних, підготовка публікації).
4. Grygorenko, O. O.; Zherish, S.; Oliinyk, B. V.; Shishkin, O. V.; Tolmachev, A. A. “Conformational behavior of peptides containing residues of 3-azetidinesulfonic (3AzeS) and 4-piperidinemethanesulfonic (4PiMS) acids”. *Tetrahedron Asymmetry*, **2014**, 25(3), 229–237. (Особистий внесок здобувача: хімічний синтез, аналіз спектральних даних, підготовка публікації).
5. Grygorenko, O. O.; Biitseva A. V.; Zherish S. “Amino sulfonic acids, peptido-sulfonamides and other related compounds”. *Tetrahedron*, **2018**, 74(13), 1355–1421. (Особистий внесок здобувача: проведення літературного пошуку, аналіз даних, написання окремих розділів статті).
6. Grygorenko, O.; Zherish, S. 2-Pyrrolidinemethanesulfonic acid (2PyMS) – an inducer of uncommon turns in model peptides. 11th German peptide symposium,

18–21 March 2013. – Garching bei München, **2013**. – P. 128. (*Особистий внесок здобувача: хімічний синтез, аналіз спектральних даних, підготовка доповіді*).

7. Жерш, С. А., Григоренко, О. О., Толмачов, А. О. Синтез конформаційно обмежених насичених аміносурфохлоридів. I Міжнародна (XI Українська) наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених «Хімічні проблеми сьогодення», 27–29 березня 2018 р. – Вінниця, **2018**. – С. 144. (*Особистий внесок здобувача: хімічний синтез, аналіз спектральних даних, підготовка доповіді*).
8. Жерш, С. А., Григоренко, О. О., Толмачов, А. О. Синтез та вивчення вторинної структури пептидоміметиків на основі 2-піролідинметансульфонової кислоти. XIX Міжнародна конференція студентів та аспірантів "Сучасні проблеми хімії", 22–24 травня 2018, – Київ, **2018**. – С. 111. (*Особистий внесок здобувача: хімічний синтез, аналіз спектральних даних, підготовка доповіді*).

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. 11th German peptide symposium, 18–21 March 2013. – Garching bei München, Germany, 18-21 march, **2013**. (стендова доповідь).
2. I Міжнародна (XI Українська) наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених «Хімічні проблеми сьогодення». Вінниця, Україна, 27–29 березня, **2018**.(заочна).
3. XIX Міжнародна конференція студентів та аспірантів "Сучасні проблеми хімії". Київ, Україна, 22–24 травня, **2018**.(заочна).