

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

імені ТАРАСА ШЕВЧЕНКА



Хімічний факультет
Кафедра органічної хімії
Кваліфікаційна робота

Кочеткова Артема Олександровича

**δ-СУЛЬТАМИ: СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ
ПОХІДНИХ 1,2-ТІАЗИНАН-5-ОН-1,1-ДІОКСИДІВ**

На здобуття освітнього ступеня «магістр»

Спеціальність 102 «Хімія»

Спеціалізація «Хімія природних сполук»

Галузь знань 10 «Природничі науки»

Науковий керівник: к.х.н., асистент

Мілохов Демид Сергійович

Допустити до захисту:

“ _____ ” _____ 2021 р.

зав. кафедри орг. хімії

д.х.н., професор Хиля В.П.

2021

ЗМІСТ

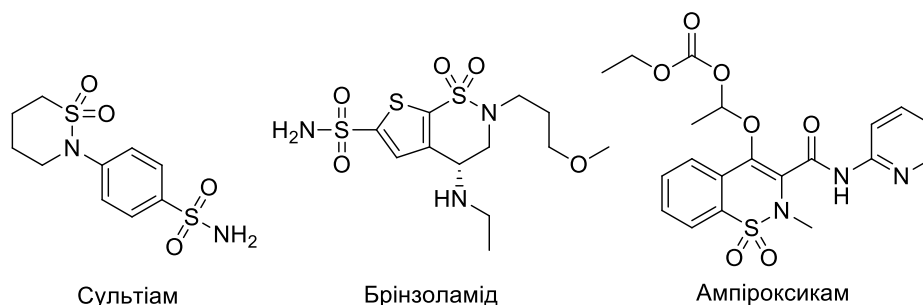
ЗМІСТ	2
СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	3
ВСТУП.....	4
1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД.....	5
1.1. Синтез п'ятиланкових циклічних сульфамідів – сультамів.....	5
1.2. Синтез шестиланкових циклічних сульфамідів – сультамів.	8
1.3. Синтез семиланкових циклічних сульфамідів – сультамів.....	19
1.4. Синтез спіроциклічних сультамів.....	22
2. ОБГОВОРЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДАНИХ.....	26
2.1. Ретросинтетичний аналіз	26
2.2 Синтез 1,2-тіазинан-5-он-1,1-діоксидів	28
2.2.1 Синтез <i>NH</i> -сульфамідів	29
2.2.2 Синтез <i>N</i> -алкілсульфамідів	30
2.2.3 Синтез циклічних сульфамідів – шестиланкових сультамів	31
2.2.4 Синтез <i>NH</i> шестиланкових сультамів	34
2.3 Дослідження хімічних властивостей сультамів	35
2.3.1 Реакції з амінами	35
2.3.2 Взаємодія з гідроксиламіном	36
2.3.3 Взаємодія з гідразином	38
2.3.4 Відновлення за допомогою NaBH_4	39
2.3.5 Синтез енамінокетону.....	41
2.4 Синтез гетероциклічних похідних.....	42
2.4.1 Синтез анельованих сультамів на основі піразолу	43
2.4.2 Синтез анельованих сультамів на основі піримідину	44
ВИСНОВКИ	46
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	47
ДОДАТКИ.....	51

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

Ac	ацетил
Bn	бензил
Boc	трет-бутоксикарбоніл
Bs	брозил
Bu	бутил
DBU	діазобіциклоундецен
д	дублет
DCM	дихлорметан (хлористий метилен)
DIAD	діізопропіл азодикарбоксилат
DMAP	4-диметиламінопіридин
DMF, ДМФА	диметилформамід
DMFDMA	диметилформамід диметилацеталь
DMSO, ДМСО	диметилсульфоксид
DOS	орієнтований синтез
Et	етил
EtOAc	етилацетат
h	год (hour – година)
Hz	Гц (Герц)
<i>J</i>	константа спін-спінової взаємодії, Гц
LCMS	хромато-мас-спектрометрія
LDA	літій діізопропіламід
к	квартет
м	мультиплет
Me	метил
MS	мас-спектр
Ms	мезил (метансульфоніл)
Ph	феніл
Pu	піридин
RCM	кільцеутворювальний метатезис
с	синглет
т	триплет
t-BuOK	трет-бутилат калію
TEA, Et ₃ N	триетиламін
Tf	трифлат
THF	тетрагідрофуран
TMS	тетраметилсилан
Toluene	толуол
екв.	еквівалент
ЯМР	ядерний магнітний резонанс
δ	хімічний зсув, м.ч. (ЯМР-спектроскопія)

ВСТУП

Сультами – це циклічні аналоги сульфамідних сполук, які мають широке застосування у різних сферах, таких як синтетична органічна хімія, медична хімія, агрохімія та ін. Дані сполуки використовуються в якості хіральных каталізаторів [1] для стереоселективного перетворення в асиметричному синтезі. Крім їх синтетичних характеристик сультами мають широкий спектр біологічної дії. Вони володіють антимікробними, антибактеріальними, протипухлинними, протигрибковими властивостями [2]. Деякі похідні циклічних сульфамідів використовують як гербіциди в сільському господарстві [3]. Перспективною є розробка антидіабетичних препаратів [4]. Як приклад можна навести такі біоактивні сультами: протизапальний *ампіроксикам* [5], проепілептичний *сультіам* [6], *брінзоламід*, який використовується у лікуванні глаукоми.



Традиційно синтез сультамів спирається на класичні методи циклізації: Пікте-Шпенглера [7], Фріделя-Крафтса [8], циклізація діаніону [9], 3 + 2 циклоприєднання [10] і реакція Дільса-Альдера [11]. Науковою групою проф. Воловенко Ю.В. був розроблений ефективний метод створення циклічних сульфамідів на основі конденсації *сульфа*-Дікмана. На його основі були синтезовані та модифіковані насичені шестиланкові сультами.

Ми поставили собі за мету синтезувати спіроциклічні та гетероциклічні аналоги шестиланкових сультамів, що містять фрагмент 1,2-тіазинан-5-он-1,1-діоксиду. Робота виконана у співпраці з аспірантом Дяченко М.С. та науковим співробітником, к.х.н. Добриденєвим О.В. За результатами наукової роботи

опубліковано статтю: Maksim S. Dyachenko, **Artem O. Kochetkov**, Alexey V. Dobrydnev, Demyd S. Milokhov, Svitlana V. Shishkina, Irina S. Konovalova, Irina V. Omelchenko, and Yulian M. Volovenko. Synthesis of 4,4-Disubstituted 1,2-Thiazinane-5-one 1,1-dioxides via the CSIC Reaction Strategy // ChemistrySelect. – 2020.– Vol. 5, № 19.– P. 5573–5576.

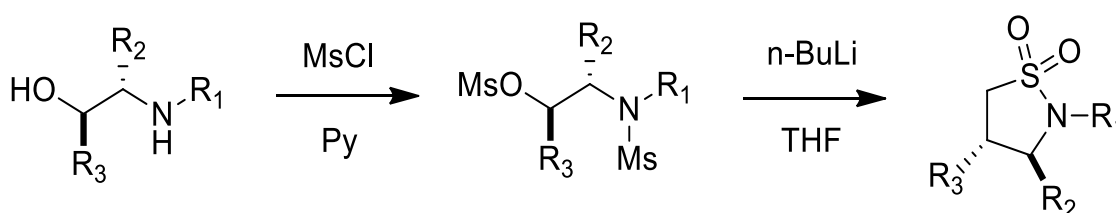
1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

1.1. Синтез п'ятиланкових циклічних сульфамідів – сультамів

1.1.1. Синтез п'ятиланкових сультамів з вихідних β -аміноспиртів

Даний підхід до синтезу п'ятиланкових сультамів заснований на використанні β -аміноспиртів, які є легкодоступними, часто в енантіомерно чистій формі [12]. Метод передбачає мезилування гідроксильної та аміногрупи з подальшою внутрішньомолекулярною циклізацією у присутності n -BuLi – THF. Важливо зазначити, що N -мезильна група є прихованим C -нуклеофілом.

Схема 1.1

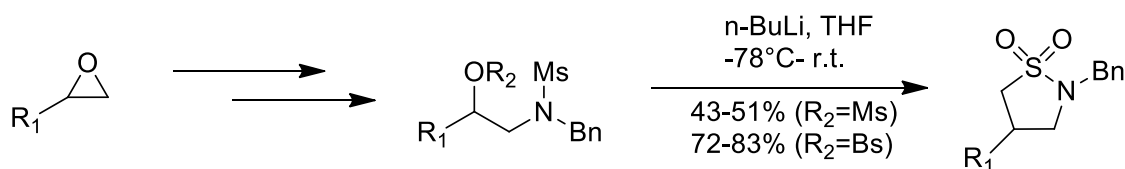


1.1.2. Синтез п'ятиланкових сультамів з вихідних оксиранив.

Заміщені оксирани можуть безпосередньо розкриватися N -бензилметансульфамідами в киплячому діоксані. Утворені спирти потім реагують з мезил- чи 4-бромбензенсульфоніл (брозил, Bs) хлоридом в піридині. У випадку отримання димезил похідних ($R_2 = Ms$) подальша циклізація відбувається з помірними виходами із-за утворення вихідних спиртів через руйнування зв'язку S-O. Цей результат пояснюється авторами

через проходження конкурентного депротонування *O*-мезильної групи і наступного елімінування сульфену. При використанні брозилхлориду конкурентна реакція неможлива, тому було отримано відповідні сультами з кращими виходами [13].

Схема 1.2

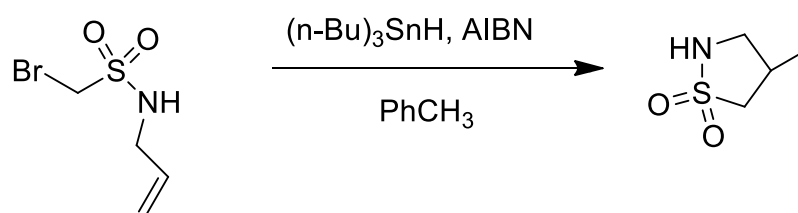


1.1.2. Синтез п'ятиланкових сультамів на основі радикальної циклізації

Радикальні циклізації є важливим методом утворення циклічних систем. Декілька прикладів є відомими щодо їх використання для синтезу сультамів. Вихідними сполуками в основному є галогенметан сульфамідні похідні, які синтезують з відповідних сульфонілгалогенідів та алкенамінів. Циклізації проходять у присутності $(n\text{-Bu})_3\text{SnH-AIBN}$.

Наприклад, радикал, згенерований з *N*-алілбромометан сульфаміду, легко бере участь у 5-екзоциклізації утворюючи при цьому п'ятиланковий сультам [14].

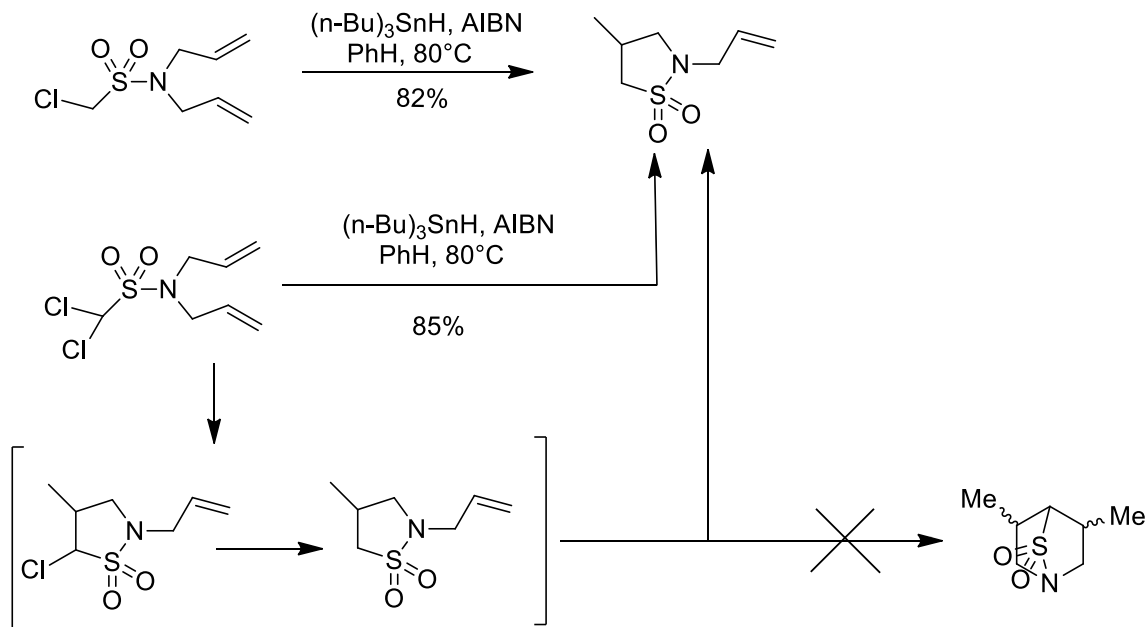
Схема 1.3



N,N-діаліл похідні теж утворюють п'ятиланкові сультами, оскільки утворений на першій стадії радикал не реагує з другим подвійним зв'язком і таким чином біциклічний продукт не утворюється. Спроби змінити ситуацію використовуючи дихлорид похідне також були неуспішними, оскільки другий

атом хлору в ході реакції обмінюється на гідроген, що знов призводить до утворення п'ятиланкового сультаму [14].

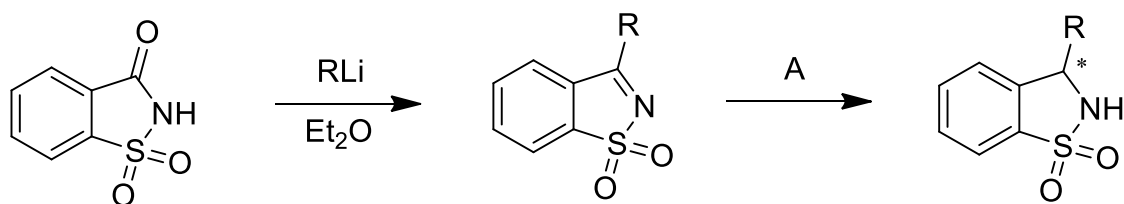
Схема 1.4



1.1.3. Синтез п'ятиланкових сультамів на основі відновлення циклічних сульфонілімінів

Таким методом можливо отримати хіральні сультами завдяки асиметричному гідруванню циклічних сульфонілімінів. [15] При відновленні використовують каталізатори на основі рутенію. Вихідний сульфонілімін синтезують через реакцію сахарину з літійорганічною сполукою.

Схема 1.5



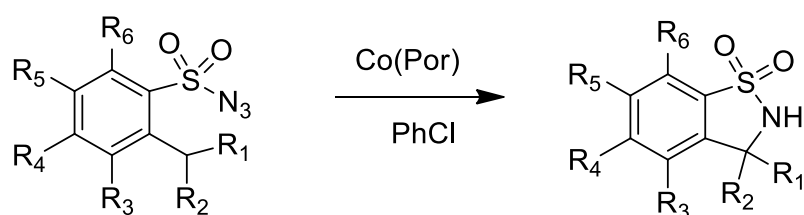
A: $\text{Ru}_2\text{Cl}_4((\text{R})\text{-BINAP})_2(\text{Et}_3\text{N})$, 4 atm. H_2 , CH_2Cl_2 , EtOH

Таким чином, використовуючи відносно недорогий сахарин як стартову речовину, через 2 прості реакції ми можемо отримати оптично активний сульфамід з виходом 53%.

1.1.4. Синтез п'ятиланкових сультамів з використанням нітренив

Внутрішньомолекулярне введення сульфонілнітренив по С–Н зв'язку є ефективним методом утворення циклічних сульфамідів. Таким чином *O*-алкілсульфоніл азиди плавно циклізуються у відповідні сультами у присутності металопорфіринових каталізаторів.

Схема 1.6



Було з'ясовано, що найбільш ефективними каталізаторами є порфіринові комплекси $\text{Co}(\text{II})$ [16]. Процес, каталізований кобальтом, може ефективно проходити в м'яких і нейтральних умовах при невеликій кількості каталізатору без необхідності інших реагентів або добавок, утворюючи при цьому азот як єдиний побічний продукт. Каталітична система може застосовуватися до первинних, вторинних та третинних зв'язків С–Н і підходить для широкого спектра арилсульфонілазидів, що призводить до високопродуктивних синтезів різних бензосультамів.

1.2. Синтез шестиланкових циклічних сульфамідів – сультамів.

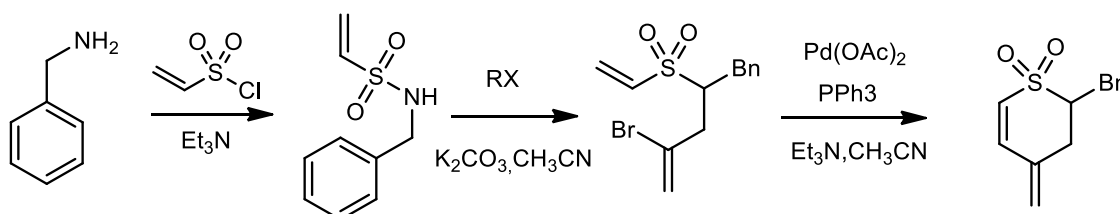
1.2.1. Синтез шестиланкових сультамів на основі (DOS) стратегії з використанням вінілсульфамідного похідного

Даний підхід до синтезу шестиланкових сультамів передбачає трьохстадійний процес [17]. За основу взято вініл сульфамідний реагент, який

в ході синтезу перетворюється на цільовий продукт через такі послідовні етапи:

- 1) Приєднання захисної групи до атому азоту.
- 2) Добудова скелету при взаємодії з електрофільними реагентами.
- 3) Циклізація за допомоги металовмісних каталізаторів.

Схема 1.7

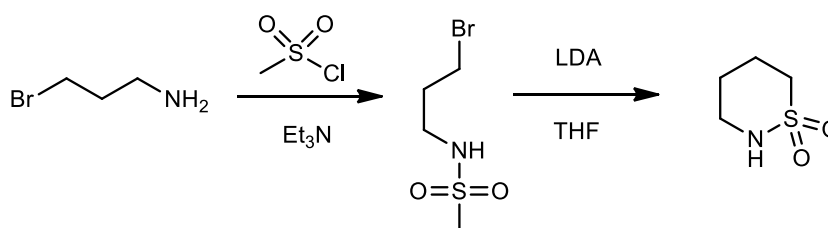


Таким чином можна синтезувати не тільки шестиланкові сультами, а й п'яти-, семи-, восьми- та дев'ятиланкові аналоги.

1.2.2 Синтез шестиланкових сульфамідів через сульфамід діаніон алкілювання

Даний підхід передбачає утворення ациклічного сульфаміду, який при взаємодії з LDA генерує діаніон, що приймає участь в наступній реакції алкілювання [18]. Вихідним реагентом для створення ациклічного сульфаміду є галоген пропіламін, який взаємодіє з алкілсульфохлоридом.

Схема 1.8

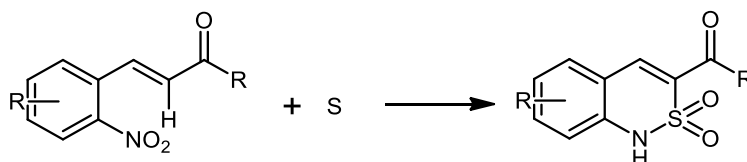


Перевагою цього методу є можливість не вводити захисну групу на атом азоту відповідного ациклічного сульфаміду. Реакція проходить з високими виходами.

1.2.3 . Синтез шестиланкових сультамів з використанням сірки

Цікавою особливістю даної реакції є «повна економія атомів», як це пояснюють автори статті [19]. І це дійсно так, усі атоми, які присутні в реакційній суміші, перетворилися на потрібний нам сультам.

Схема 1.9

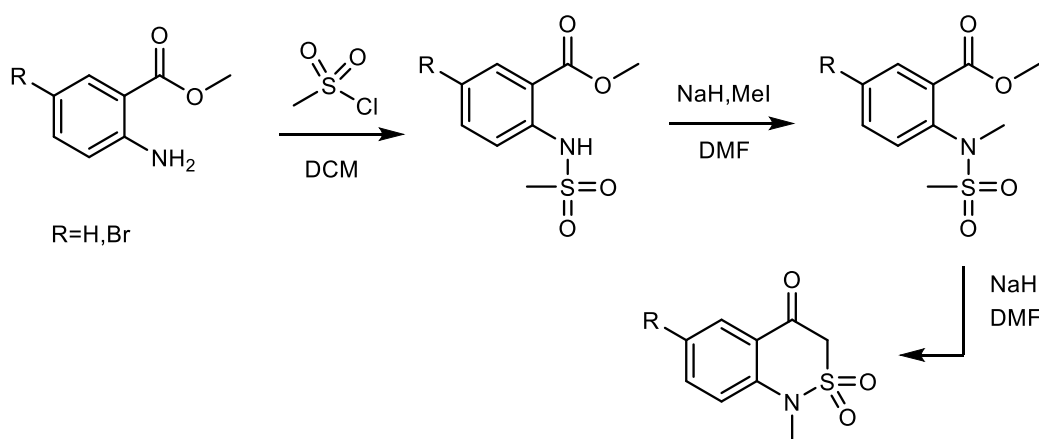


Ця реакція проходить на дуже багатьох похідних, а виходи коливаються в межах 70–95%. Як розчинник використовують *N*-метилморфолін або 3-піколін, і це також має вплив на вихід при використанні різних субстратів

1.2.4. Синтез шестиланкових сультамів з вихідних β -аміноєфірів

Даний метод є зручним та ефективним шляхом утворення шестиланкових циклічних сульфамідів [20]. Перша та друга стадії є відповідно мезилування аміногрупи та алкілювання сульфамідної групи. Циклізація відбувається за механізмом конденсації *сульфа*-Дікмана. Реакцію проводять за кімнатної температури, як основу використовують NaH.

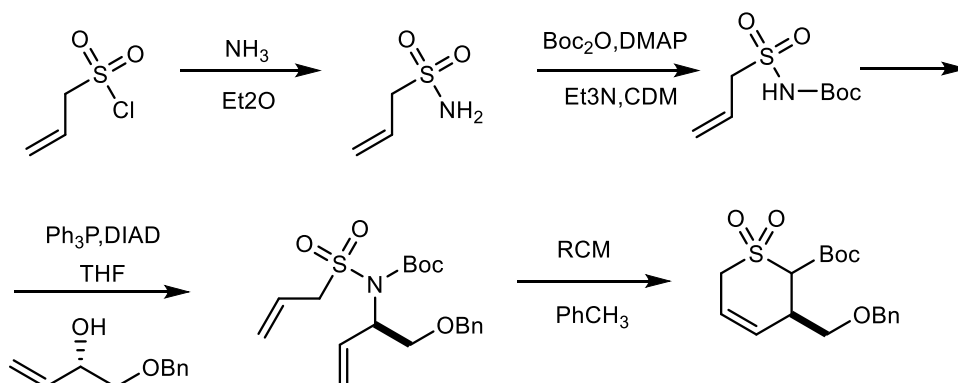
Схема 1.10



1.2.5. Синтез хіральних шестиланкових сульфамів

Цікавий підхід до синтезу шестиланкових сульфамів з використанням RCM дозволив отримати цільові хіральні циклічні сульфаміди з виходами, що перевищують 85% [21]. За основу взято алкілсульфамідний реагент, який через низку стадій перетворюється на бажаний сульфам. Ключовою реакцією є реакція Міцунобу, що утворює стереогенний центр (C₃).

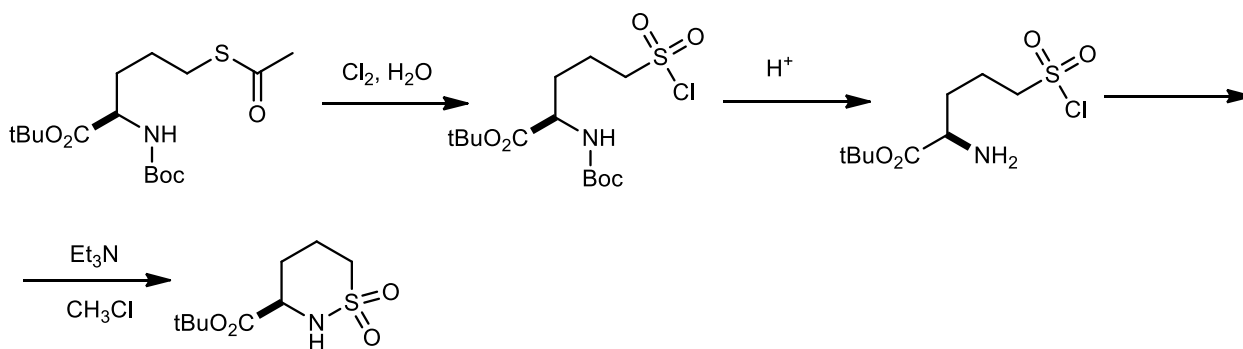
Схема 1.11



1.2.6. Синтез монохіральних шестиланкових сульфамів

Шестиланкові циклічні сульфаміди отримують через низку перетворень з вихідного тіоацетату [22]. За допомогою реакції окиснення ми отримуємо сульфохлорид. Зняття Boc-захисної групи здійснюється за допомогою соляної кислоти в діоксані. Циклізація відбувається у присутності Et₃N, як розчинник використовують хлороформ. Вихід цільового продукту становить 65%.

Схема 1.12

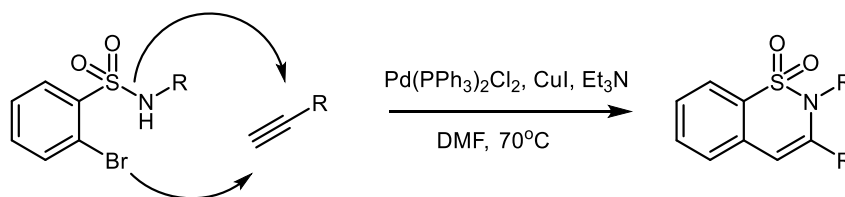


1.2.7. Синтез шестиланкових сультамів з використанням реакції каплінгу (Соногашира)

Використання реакції Соногашира в органічному синтезі надзвичайно розповсюджене, тож і не дивно, що її спробували використовувати для синтезу сультамів.

Дана циклізація відбувалася настільки вдало (виходи складали 90–98%), що авторами статті були синтезовані 35 похідних [23], що знову ж таки доводить доречність використання реакцій каплінгу (Схема 1.7).

Схема 1.13



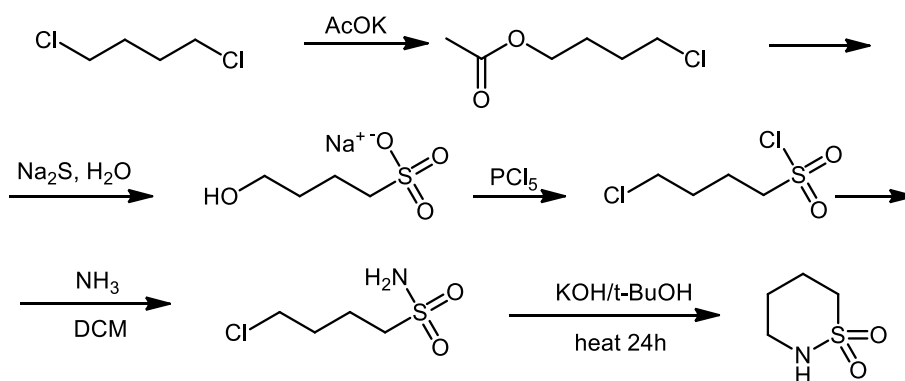
Реакція проходить при нагріванні до 70 °С у DMF з використанням каталізаторів для реакції Соногашира.

1.2.8. Синтез шестиланкових сультамів виходячи з 1,4 – дихлорбутану

Хоча сучасні методи синтезу дають гарні результати, проте використання каталізаторів Граббса чи паладієвих каталізаторів досить не

дешеве, тому актуальними залишаються більш історичні способи синтезу сульфамідів [24]. Одержання шестиланкового сульфаміду без замісників було зроблене за таким ланцюжком перетворень (Схема 1.8):

Схема 1.14

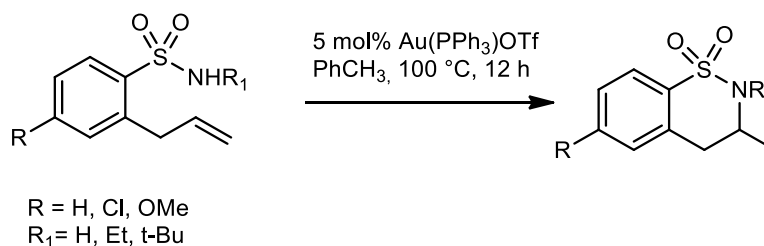


Перевага даного методу полягає у використанні доступних реактивів і досить задовільних виходах на кожній стадії.

1.2.9. Синтез шестиланкових сульфамідів використовуючи каталізатори на основі золота (Au)

Групою вчених було синтезовано низку циклічних сульфамідів використовуючи каталізатори на основі золота. Вихідні реагенти у своєму складі мали термінальний алкеновий фрагмент, який при взаємодії з каталізатором брав участь у реакції циклоізомеризації. Вчені в ході реакції використовували мікрохвильові хвилі для пришвидшення процесу утворення цільового продукту [25].

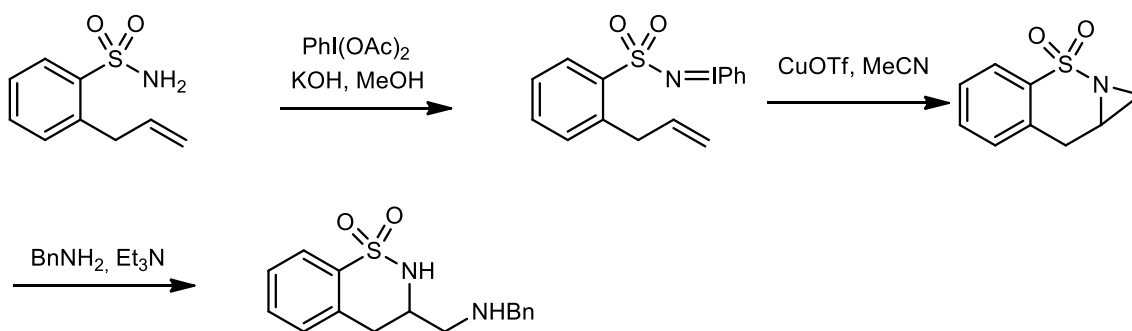
Схема 1.15



1.2.10. Синтез шестиланкових сульфамідів на основі утворення азиридинових похідних

У 2000 році вченими була описана нова методика утворення шестиланкових циклічних сульфамідів з використанням каталізаторів на основі купруму з утворенням азиридинових похідних [26]. Олефіновий первинний сульфамід обробляють йодбензолдіацетатом і гідроксидом калію в метанолі з отриманням проміжного імінодіана, який негайно обробляють каталітичною кількістю трифлату міді з утворенням азиридину. Азиридилини були розкриті при взаємодії з різними нуклеофільними агентами. Таким чином утворювались бажані сульфами.

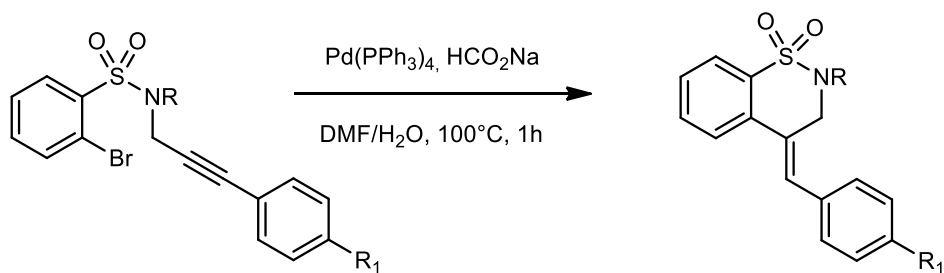
Схема 1.16



1.2.11. Синтез шестиланкових сульфамідів на основі реакції Хека

Внутрішньомолекулярна реакція Хека активно використовується для синтезу циклічних сульфамідів різної розмірності [27]. Кросс-каплінг між арил чи вініл галогенідами та алкенами чи алкінами в присутності паладієвих каталізаторів зробили синтез сульфамідів більш швидким і ефективним. Єдиний недолік може стати лише вартість використовуваних каталізаторів.

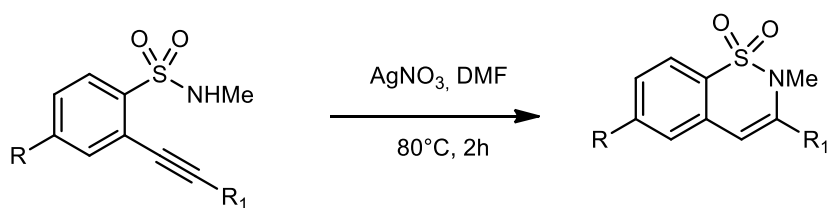
Схема 1.17



1.2.12. Синтез шестиланкових сульфамів амінолізом у присутності солей срібла (Ag)

Аміноліз відбувається у присутності солей срібла, які активують ненасичені зв'язки шляхом координації π електронів з іоном Ag^+ . Важливу роль в даній реакції відіграє розчинник (DMF), який виконує також роль основи Льюїса. Утворюється водневий зв'язок $\text{S}-\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}=\text{C}$, що призводить до збільшення нуклеофільності сульфамідного нітрогену. Потім відбувається нуклеофільна атака на аргентум координований комплекс. Після протонування інтермедіату ми отримуємо бажаний продукт [28].

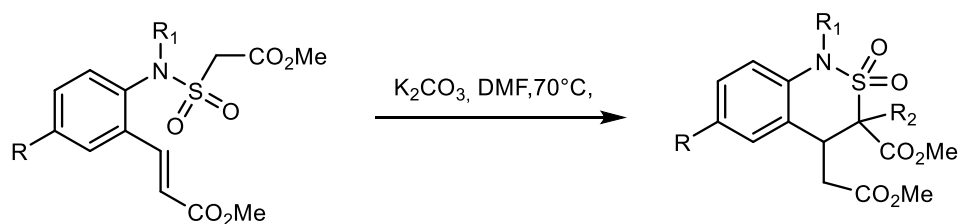
Схема 1.18



1.2.13. Синтез шестиланкових сульфамів за внутрішньомолекулярною реакцією Міхаеля

Зручним методом утворення циклічних сульфамідів є внутрішньомолекулярна циклізація за Міхаелем [29]. Вихідну сполуку розчиняють у абсолютизованому DMF і додають по краплинам у суспензію поташу. Реакцію проводять при 70°C .

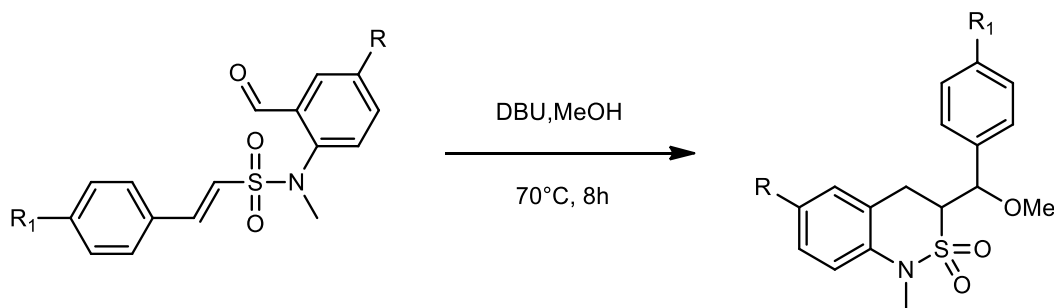
Схема 1.19



1.2.14. Синтез шестиланкових сульфамів через ВН каплінг

Зручним методом створення циклічних сульфамідів є використання внутрішньомолекулярних ВН каплінгів [30]. Вибір розчинника відіграє особливу роль, оскільки він бере безпосередню участь у формуванні сульфаму. При взаємодії основи з метанолом утворюється метоксианіон, який провокує наступну ВН реакцію.

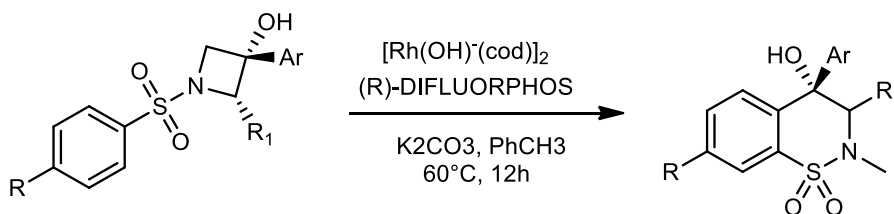
Схема 1.20



1.2.15. Синтез шестиланкових сульфамів при використанні родієвих каталізаторів

Даний метод передбачає перегрупування вихідних речовин у цільові сульфами при ініціюванні родієвими каталізаторами [31]. Вихідними речовинами є N -арилсульфонілазидитидини. Реакція проводиться в толуолі при $60^\circ C$. За основу беруть поташ.

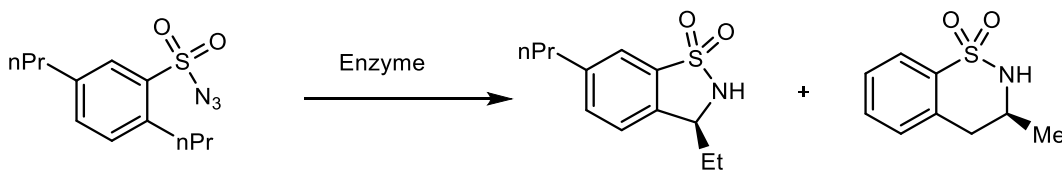
Схема 1.21



1.2.16. Синтез шестиланкових сульфамів ензиматичним способом

Регіоселективний С-Н аміноліз відбувається при взаємодії ензимів на вихідний сульфонілазид. Таким чином отримується два циклічних сульфамідів. Співвідношення продуктів та енантіомерний вихід залежить від підбору відповідного ензиму [32].

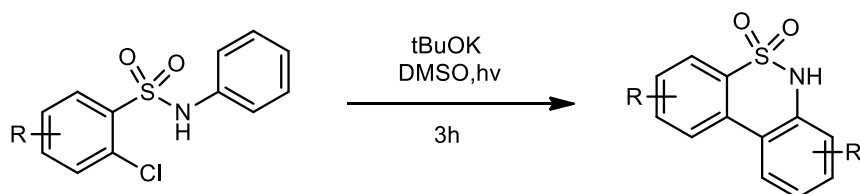
Схема 1.22



1.2.17. Утворення шестиланкових реакцій за допомогою внутрішньо молекулярного арилювання

Цікавий метод утворення шестиланкових сульфамів завдяки фотохімічних процесів [33]. Важливу роль відіграє підбір основи (*t*-BuOK), яка після ініціювання утворює радикал дианіон, що потім при взаємодії з галогенідом провокує його дисоціацію. Утворений радикал аніон потім бере участь в реакції циклізації при чому утворює новий радикал і цільовий продукт.

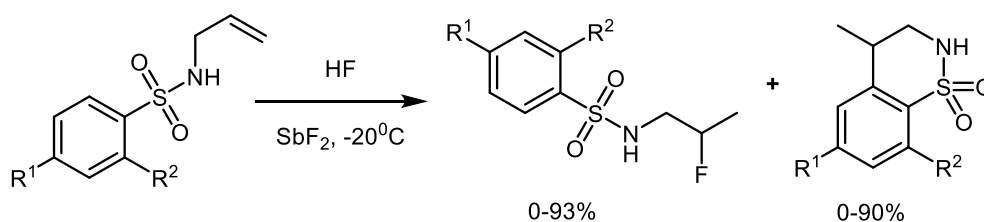
Схема 1.23



1.2.18. Синтез шестиланкових сультамів на основі інших реакцій циклізації

Внутрішньомолекулярна циклізація *N*-аллілбензолсульфонамідів в суперкислотному середовищі (HF-SbF₅) дозволяє отримувати шестичленні сультами [34, 35] (Схема 1.18).

Схема 1.24



R¹ = H, Me, OMe, NHAc, COMe, NO₂, F, Cl, Br, I, CF₃; R² = H, Me, CF₃, CN

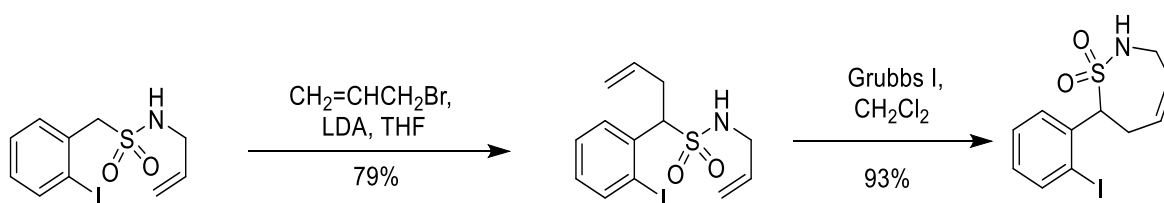
Основна проблема полягає в утворенні продуктів приєднання HF до зв'язку C=C – алілсульфамідних похідних, які є інтермедіатами в синтезі сультамів. Однак було встановлено, що в концентрованому розчині і при використанні великої кількості SbF₅ їх вихід вдається мінімізувати [34]. Крім того, вирішальну роль тут відіграють електронні чинники, оскільки в разі аренів, заміщених акцепторними групами, досягти їх повної конверсії не вдається.

1.3. Синтез семиланкових циклічних сульфамідів – сультамів.

1.3.1. Синтез семиланкових сультамів на основі реакцій метатезису

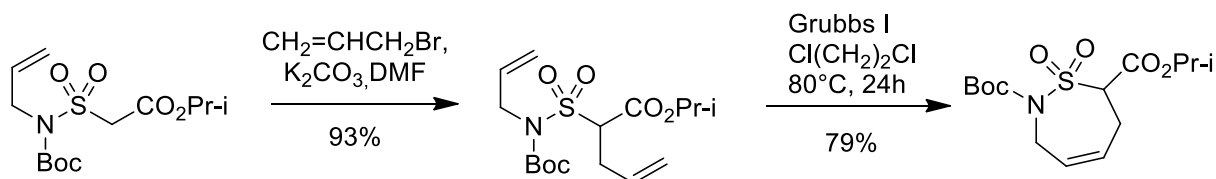
Семиланкові сульфаміди можна синтезувати за допомогою реакції метатезису. Вихідними речовинами для цього методу є *C,N*-діаліл сульфаміди. Перша стадія – алкілювання активованою метиленою компоненти *N*-алільного сульфаміду за допомогою алілброміду. Наступна стадія є відповідно реакція метатезису. Так вторинний сульфамід селективно алкілується по атому карбону перед цим утворюючи діаніон [35].

Схема 1.25



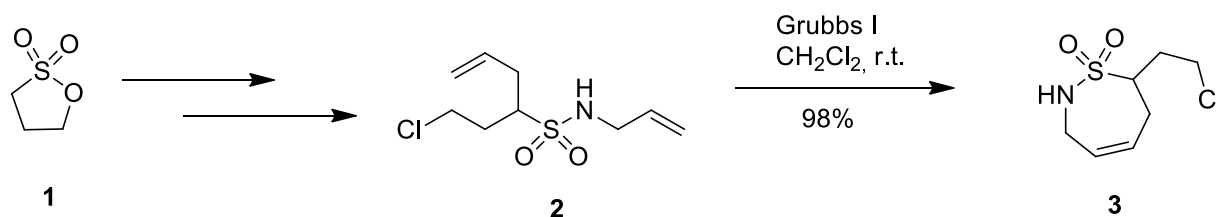
Третинний сульфамід алкілується легко навіть в умовах K_2CO_3 –ДМФ [36].

Схема 1.26



Сполука (2) синтезується завдяки алкілюванню 1,3-пропансульфону алілбромідом з подальшим розкриттям п'ятиланкового циклу за допомогою аліламіну.

Схема 1.27

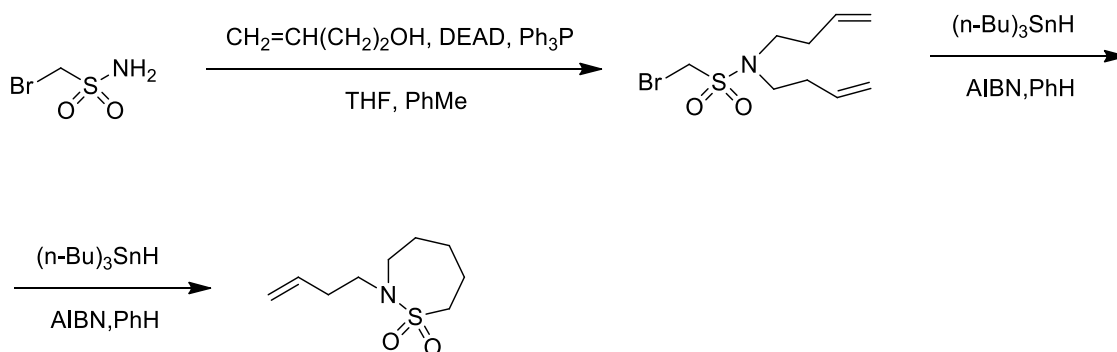


Усі перелічені *C,N*-діаліл похідні беруть участь у RCM реакції використовуючи каталізатори Грабса першого покоління і формують при цьому семи ланкові сультами з високими виходами.

1.3.2. Синтез семиланкових сульфамідів на основі радикальної циклізації

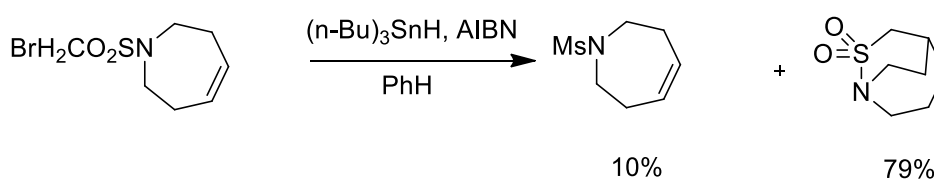
Розглянутий метод передбачає синтез *N*-дибутенсульфамідів з вихідного галогензаміщеного сульфаміду за допомогою реакції Міцунобу. Наступною стадією є радикальна циклізація з використанням системи $(n\text{-Bu})_3\text{SnH}$ – AIBN [14].

Схема 1.28



Певного успіху було досягнуто у створенні біциклічних семиланкових сульфамідів із циклічних ненасичених сульфамідів [37].

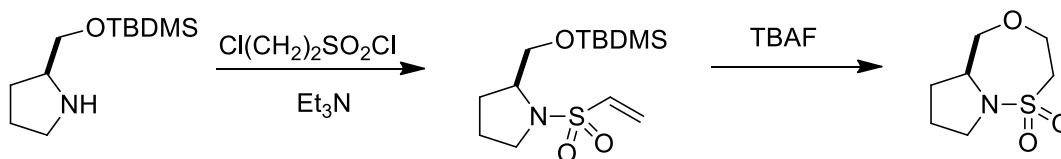
Схема 1.29



1.3.3. Синтез семиланкових сультамів на основі реакції Міхаеля

Внутрішньомолекулярна циклізація на основі реакції Міхаеля є ключовою стадією для утворення біциклічних тіоксепанових похідних. Наведений тут приклад зображує утворення аліциклічного сульфаміду з вихідного *O*-захищеного пролінолу. Наступна стадія є відповідно циклізацією на основі реакції *окса*-Міхаеля [38].

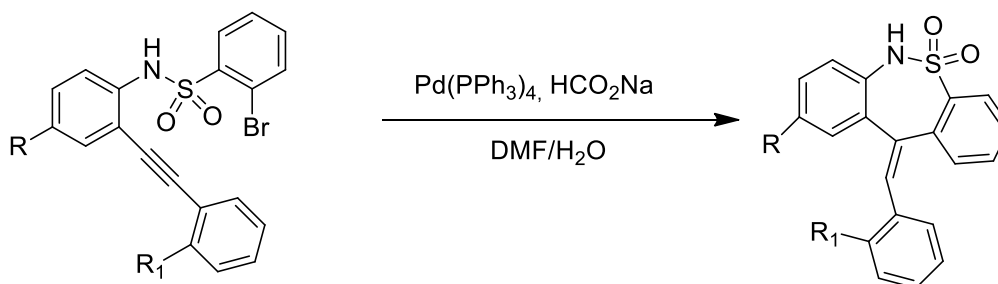
Схема 1.30



1.3.4. Синтез семиланкових сультамів на основі реакції Хека

Синтез на основі відновлюваної циклізації Хека є зручним та ефективним методом утворення сультамів. Реакція є регіо- та стереоселективною. Утворений продукт має екзоциклічний подвійний зв'язок із *Z*-конфігурацією [27].

Схема 1.31

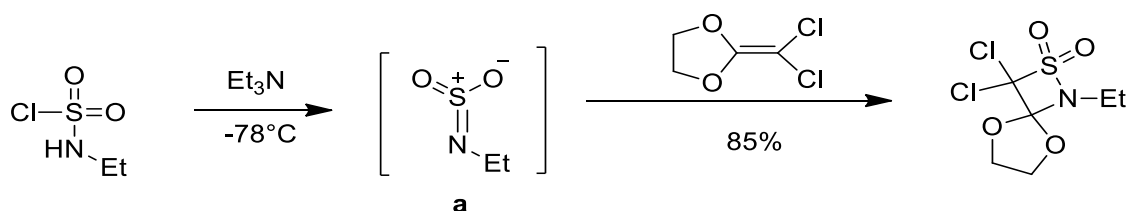


1.4. Синтез спіроциклічних сульфамідів

1.4.1. Синтез спіроциклічних β -сультамів

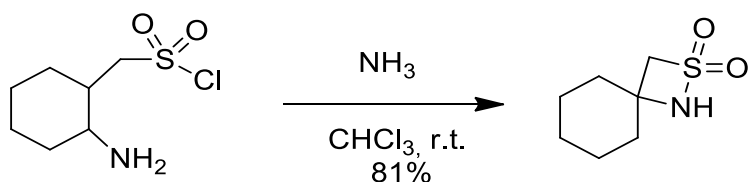
Міжмолекулярне [2+2] циклоприєднання 1,3-діоксалану з інтермедіатом (**a**), утвореного з етилсульфамоіл хлориду, утворює спіроциклічний β -сультам, який містить кетальний фрагмент з виходом 85% [39].

Схема 1.32



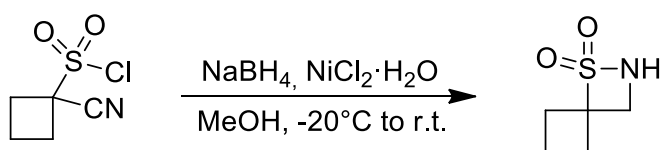
Інший метод синтезу спіроциклічних β -сультамів заснований на внутрішньомолекулярному утворенні сульфамідного зв'язку. Зокрема, циклізація моноциклічного β -аміноетилсульфоніл хлориду призводить до утворення спіроциклічного сульфаму з виходом 81% [40].

Схема 1.33



Спіроциклічні β -сультами можна отримувати з α -ціаноалкілсульфоніл фторидів за допомогою внутрішньомолекулярної циклізації. При відновленні нітрильної групи до аміногрупи використовують $\text{NaBH}_4 \cdot \text{NiCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ [41].

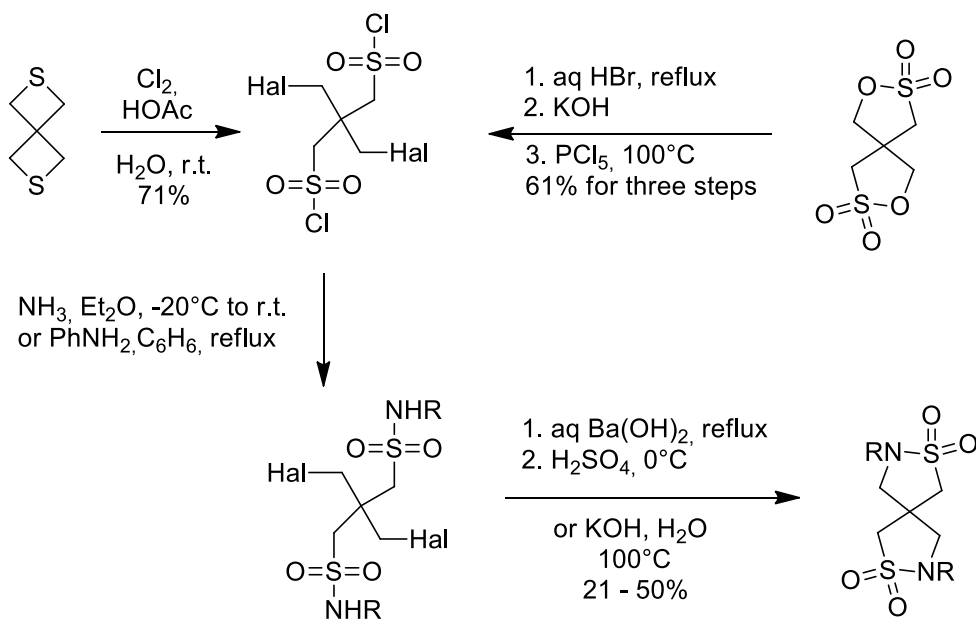
Схема 1.34



1.4.2. Синтез γ -спіроциклічних сульфамідів

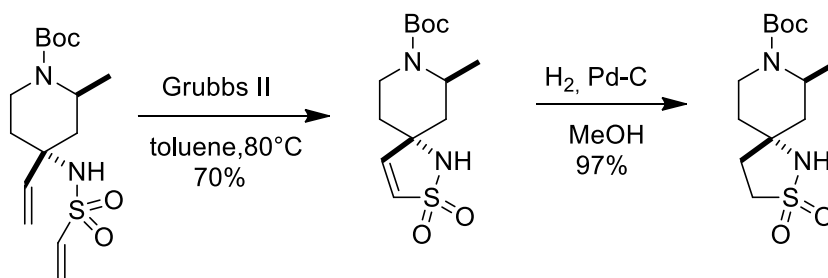
Внутрішньомолекулярне подвійне *N*-алкілювання біс- γ -галогенпропансульфамідів використовується для синтезу спіроциклічних сульфамідів з 21–50% виходами. Ациклічні сульфаміди утворюють з дисульфонів або через окислювальне хлорування 2,6-дитіаспіро[3.3]гептанів з подальшим амінуванням[42].

Схема 1.35



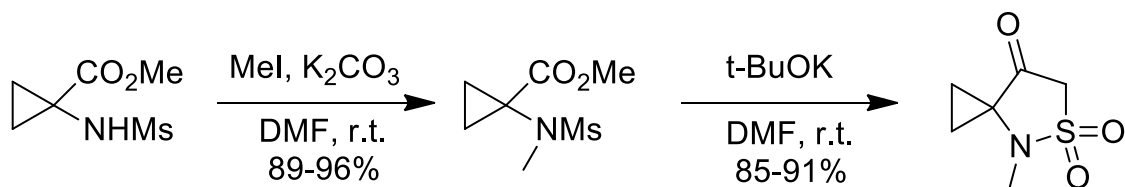
Реакція метатезису також використовується для синтезу спіроциклічних сульфамідів. *N*-аліл вініл сульфаміди при метатезисі утворюють ненасичені сульфами, які потім відновлюють на паладієвому каталізаторі. Таким чином ми отримуємо γ -сультам з виходом 91% [43].

Схема 1.36



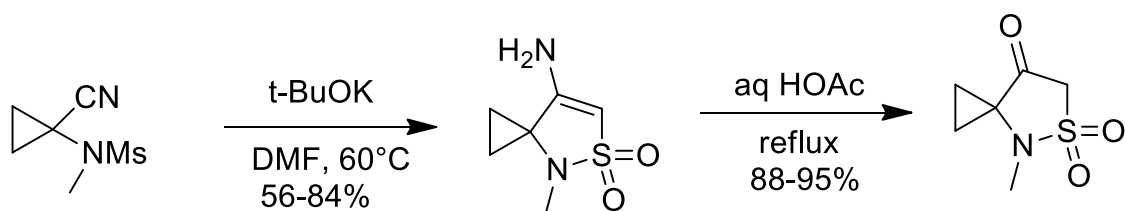
C_{α} - C_{β} утворення звязку через Кляйзен CSIC реакцію з *N*-метильованого аміноестеру – ефективний метод синтезу гомологів спіроциклічних сульфамідів з виходами 85-91% [44-45].

Схема 1.37



Альтернативним шляхом синтезу спіроциклічних сульфамідів є Торп CSIC реакція з вихідних *N*-метил амініонітрilів. Спершу утворюється енамін, який потім гідролізує до відповідного кетосульфаміду з хорошими виходами 89–95% [46–49].

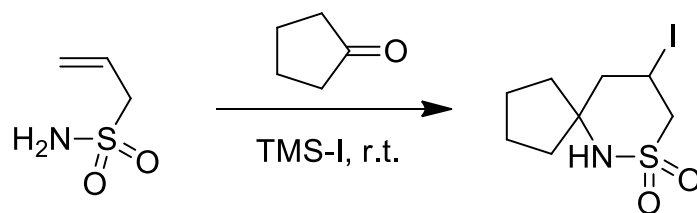
Схема 1.38



1.4.3. Синтез δ -спіроциклічних сульфамідів

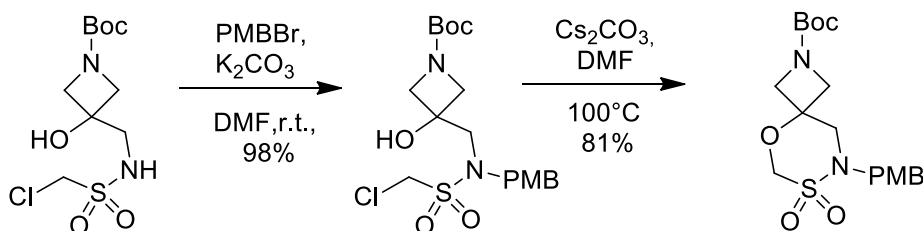
Міжмолекулярна *аза*-Прінс реакція між алілсульфамідом та циклоалканом є ще одним прикладом синтезу спіроциклічних сульфамідів. В даному прикладі ми отримуємо β -іодосульфамід з помірними виходами 48–58% [50].

Схема 1.39



Наступний метод потребує наявності додаткового гетероатома у біциклічній системі для забезпечення внутрішньомолекулярної циклізації вихідного прекурсор. Таким чином α -хлорсульфамід, який містить N - β -гідроксиетильний фрагмент, що трансформується в 1,3,4-оксагіазінан похідну з виходом 81% [51].

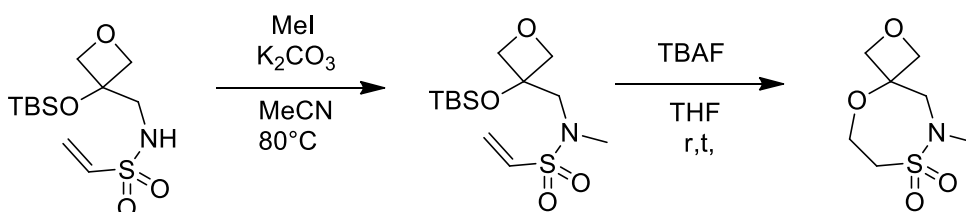
Схема 1.40



1.4.4. Синтез ϵ -спіроциклічних сульфамідів

Одним із методів утворення ϵ -спіроциклічних сульфамідів є внутрішньомолекулярна *окса*-Міхаель реакція, де вихідною сполукою є вінілсульфамід із захищеною гідроксильною групою. При циклізації у нас відбувається десилювання і утворення відповідного продукту з виходом 88% [51].

Схема 1.41



2. ОБГОВОРЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДАНИХ

1,2-Тіазинан-5-он-1,1-діоксиди є перспективними сполуками. Вони потенційно мають біологічну активність, що дає змогу використовувати їх для розробки нових медичних препаратів. Дані сполуки цікаві ще й тим, що вони є структурною основою для створення спіроциклічних та нових гетероциклічних систем, які можуть володіти цікавими властивостями. Підхід до синтезу був розроблений на основі ретросинтетичного аналізу.

2.1. Ретросинтетичний аналіз

В ході аналізу нами було запропоновано два синтетичні методи для створення цільового продукту (Рис. 1). Так утворення стратегічного зв'язку (А) відбувається з вихідного ациклічного сульфаміду. Даний синтон можна отримати двома шляхами:

- 1) За реакцією Міхаеля – утворення зв'язку (В)
- 2) Або шляхом послідовних перетворень із вихідного β -аміноестера – зв'язок (С).

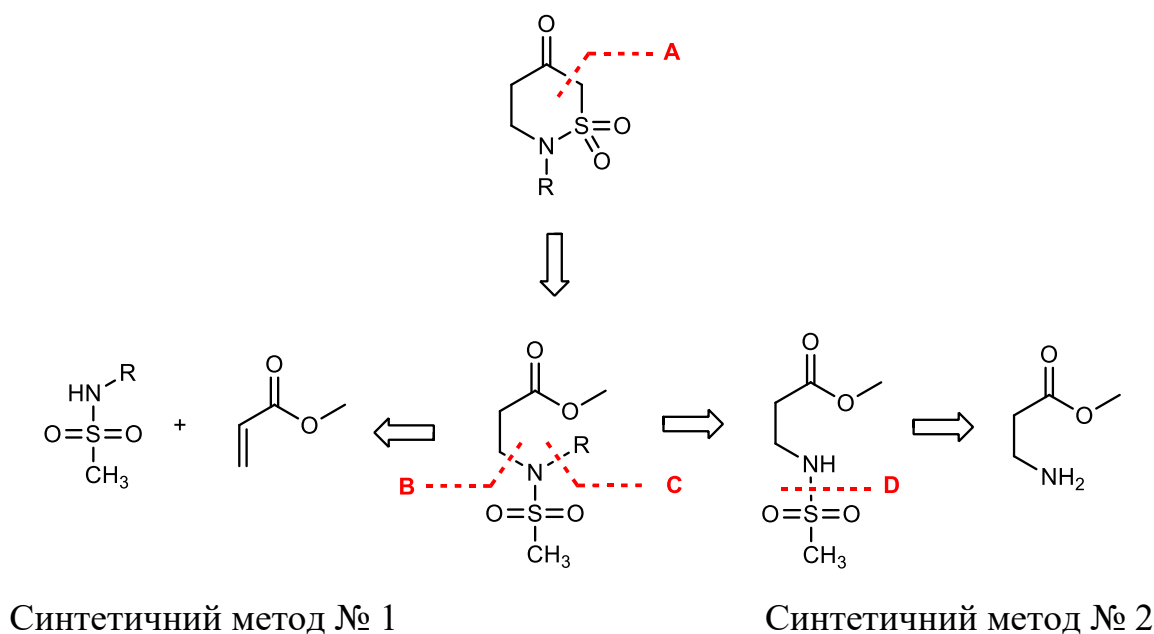
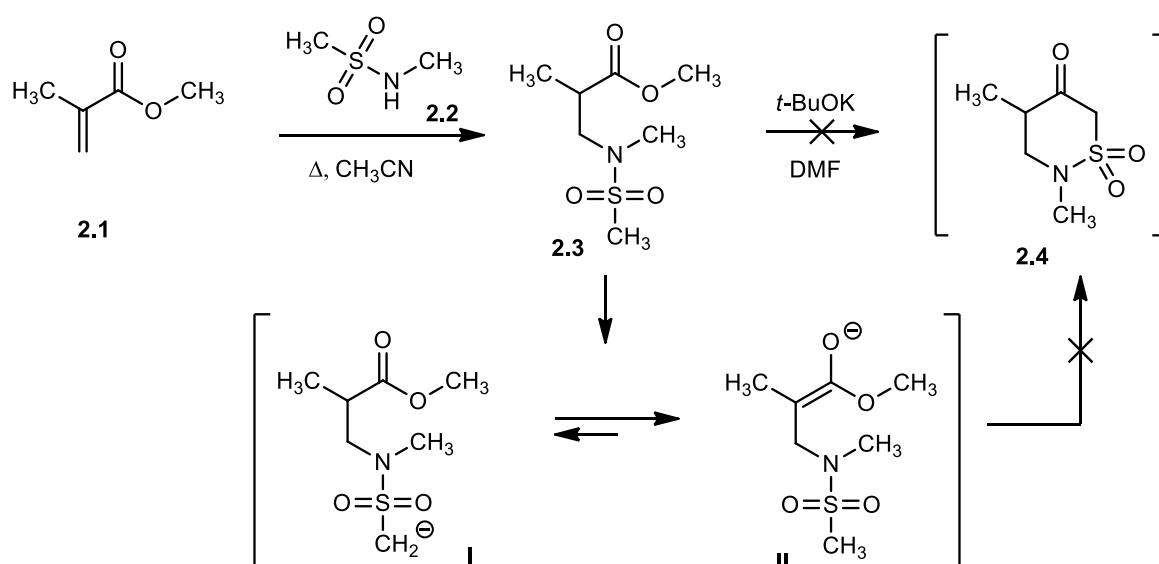


Рис. 1. Ретросинтетичний аналіз

Синтетичний метод № 1. Запропонований метод синтезу є дуже привабливим, оскільки включає в себе двостадійний процес (Схема 2.1). Чим менша кількість стадій, тим кращий вихід кінцевого продукту. Перша стадія – це нуклеофільне приєднання сполуки **2.2** по подвійному зв'язку метил метакрилату. Утворений ациклічний сульфамід **2.3** при взаємодії з основою (*t*-BuOK) не приводив до утворення циклічного сультаму. Причиною цього є наявність протона у α -положенні до карбонільної групи. Тому, при дії основи сульфамід **2.3** може перетворюватися на енолят **II**, що унеможливорює подальшу циклізацію.

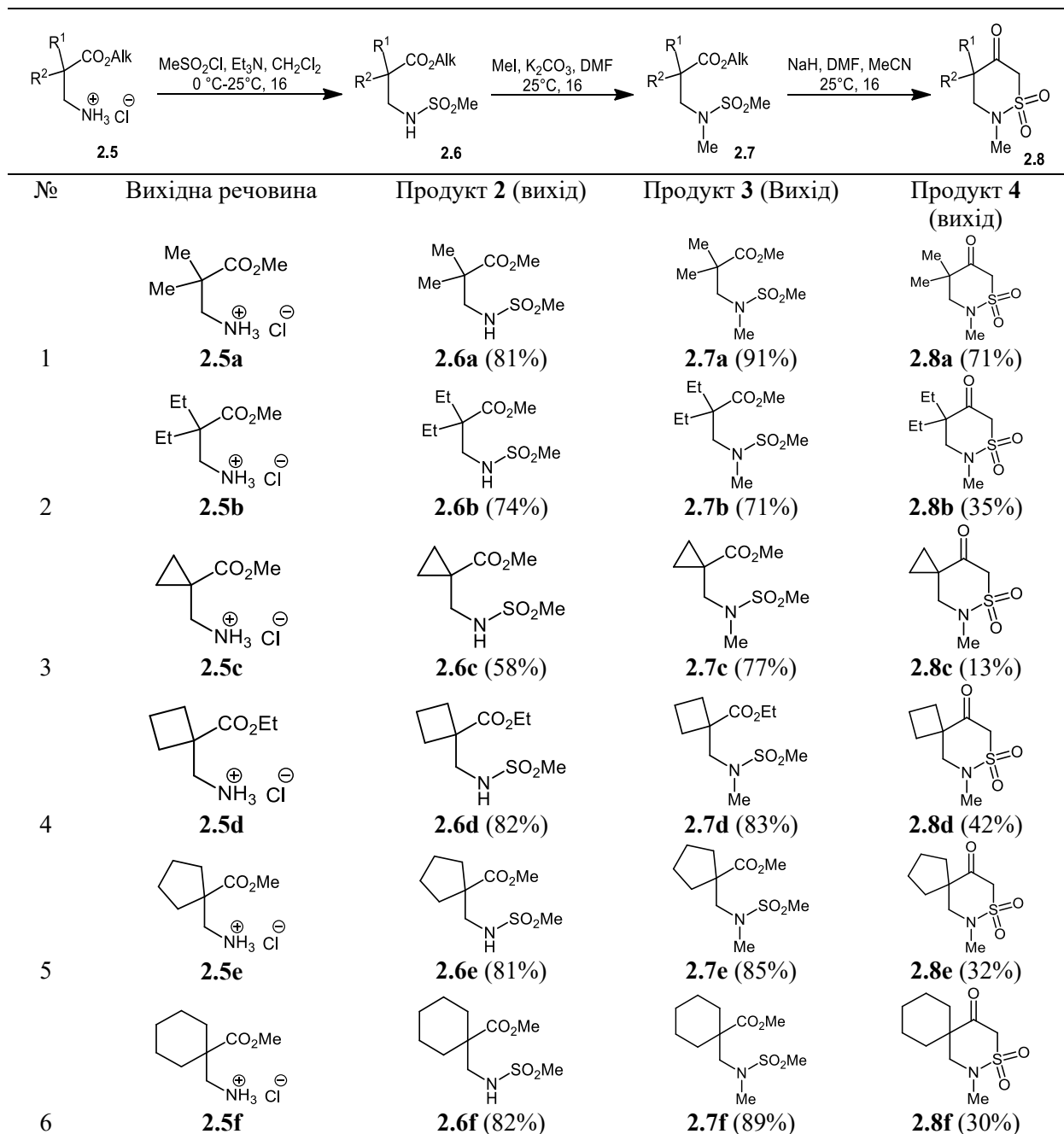
Схема 2.1



Синтетичний метод № 2. Ми скористались попереднім досвідом, і вирішили замістити протони в α -положенні до карбонільної групи різними замісниками. Схема 2.2 ілюструє утворення сультаму через низку перетворень з вихідного β -аміноестеру. Перша і друга стадії являють собою послідовні реакції мезилування та алкілювання аміногрупи. Потім утворений ациклічний сульфамід вступає в реакцію конденсації. В результаті чого ми отримали

циклічні та спіроциклічні сульфаміди, які відрізняються замісниками в α -положенні.

Схема 2.2



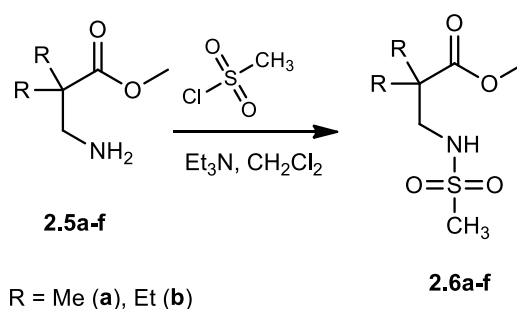
2.2 Синтез 1,2-тіазинан-5-он-1,1-діоксидів

Розроблений нами підхід до синтезу шестиланкових сульфамідів є зручним та ефективним. Трьохстадійний процес дає можливість швидко синтезувати бажані сполуки у короткі терміни.

2.2.1 Синтез *NH*-сульфамідів

Для синтезу сполуки **2.6** ми використовували комерційно-доступні β -аміноестери. При додаванні мезилхлориду були підібрані оптимальні температурні умови, що становлять $-10\text{ }^\circ\text{C}$ (Схема 2.3).

Схема 2.3



В абсолютизований дихлорметан вносять триетиламін (Et_3N), реакційну суміш охолоджують до $-10\text{ }^\circ\text{C}$ і обережно додають по краплинах розбавлений розчин мезилхлориду (MsCl) в дихлорметані. Синтез залишають на одну годину перемішуватись при кімнатній температурі. Через годину синтез заливають водою і екстрагують дихлорметаном. Органічний шар сушать над сульфатом натрію, розчинник упарюють.

Утворення продукту підтвердили за допомогою ^1H ЯМР спектроскопії (Рис. 2). Характерним сигналом на спектрі є пік в районі 3.7 м.ч. що вказую на метильну групу, яка є частиною мезильного фрагменту. Даний сигнал підтверджує утворення сполуки **2.6** (синглет № 6).

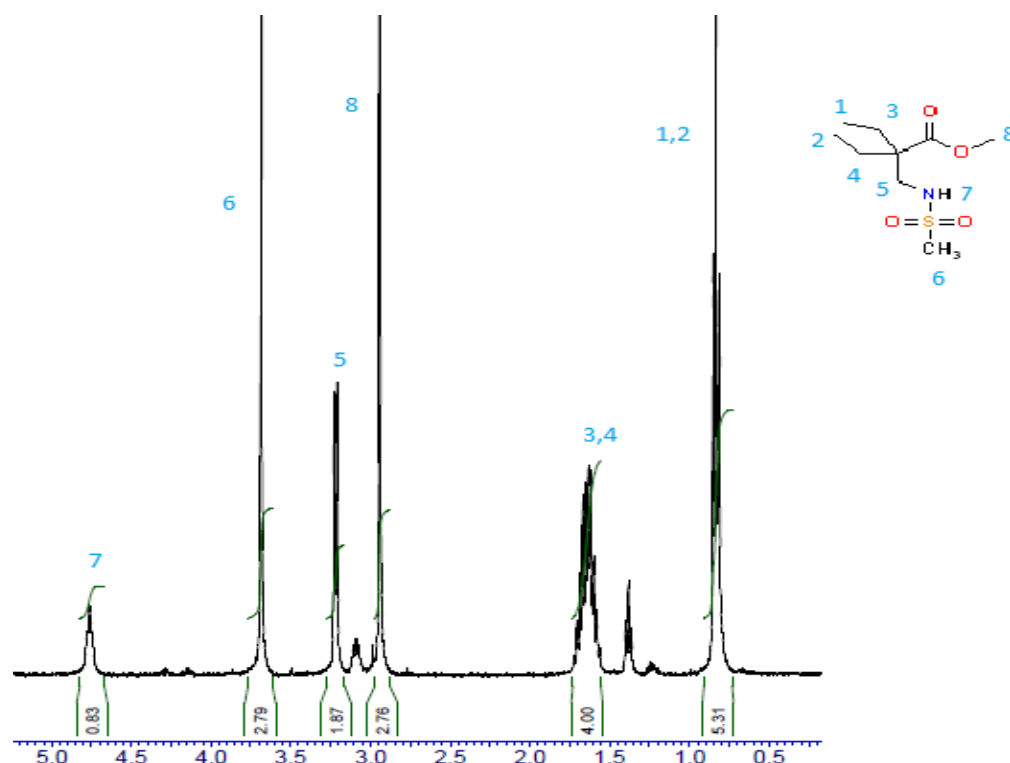
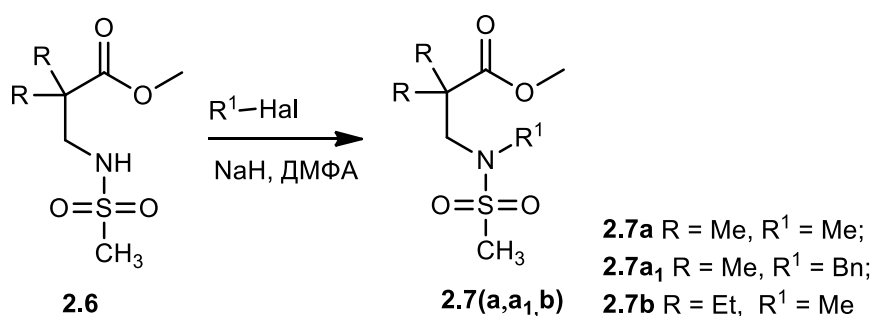


Рис. 2. Фрагмент спектру сполуки **2.6b**

2.2.2 Синтез *N*-алкілсульфамідів

Для запобігання утворення побічних продуктів під час циклізації сполуки **2.6** було вирішено замінити *NH*-протон біля атому азоту на відповідні алкільні чи бензильні замісники. В ході експериментів було встановлене оптимальне стехіометричне співвідношення реагентів для утворення сполуки **2.7(a,a₁,b)** з високими виходами (Схема 2.4).

Схема 2.4



Сполуку **2.6** розчиняють у абсолютному ДМФА, охолоджують до 0 °С та обережно додають NaH. Реакційну суміш перемішують впродовж півгодини до повного виділення водню. При 5 °С починають додавати по краплях розбавлений розчин алкілгалогеніду (MeI або BnCl) в ДМФА. Реакційну суміш залишають перемішуватись на ніч.

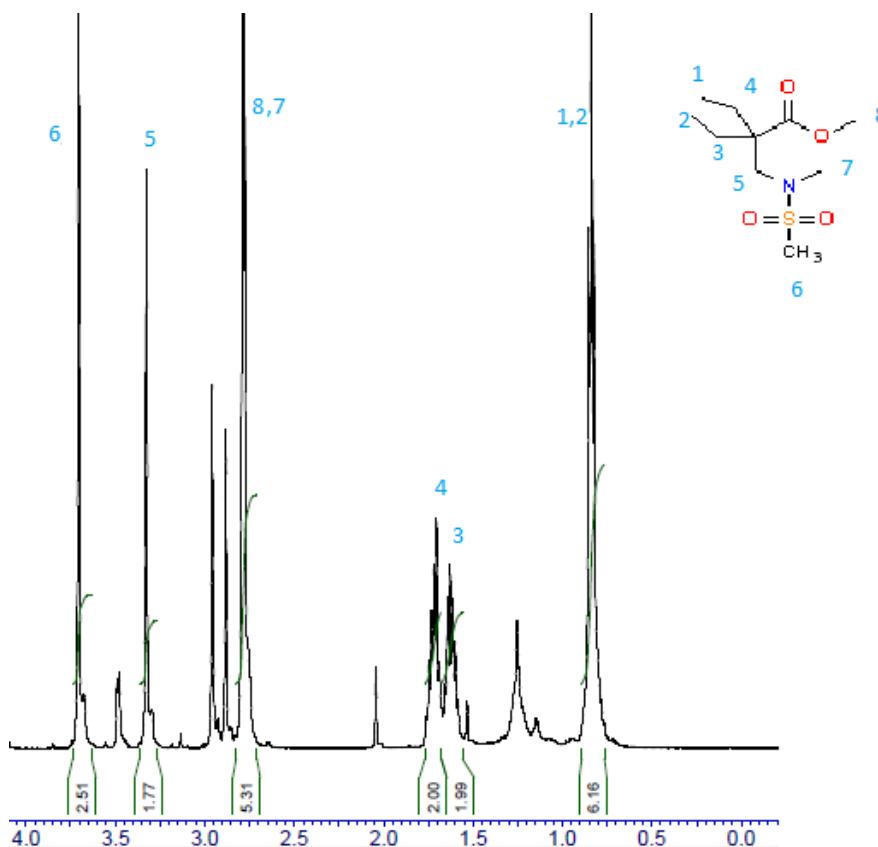


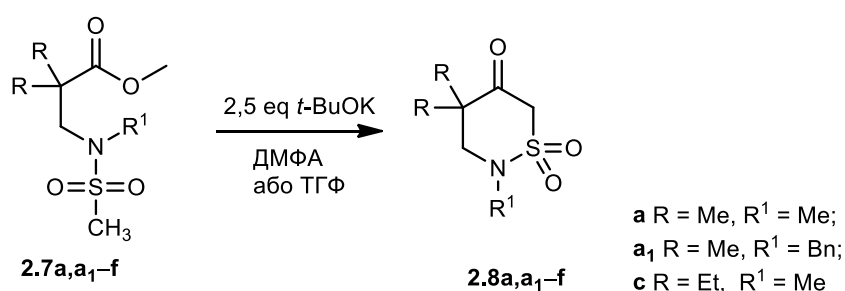
Рис. 3. Фрагмент спектру сполуки **2.7b**

Порівнюючи спектри ¹H ЯМР сполук **2.6b** і **2.7b** ми спостерігаємо зникнення сигналу сульфамідного NH-протону в районі 4.77 м.ч., а також появу синглету з інтенсивністю 3 в районі 2.7 м.ч., який відповідає N-метильній групі. ¹³C ЯМР спектр вказує на появу ще одного карбонового піку. Ці факти доводять нам утворення сполуки **2.7**.

2.2.3 Синтез циклічних сульфамідів – шестиланкових сультамів

Сулфами 2.8 отримують за допомоги сульфа-конденсації Дікмана (Схема 2.5). Важливою задачею є підбір оптимальних умов та реагентів, які б сприяли внутрішньомолекулярній циклізації. Реакцію проводили, застосовуючи різні основи: NaN, K₂CO₃, *t*-BuOK. Експериментально доведено, що найкращою основою є *t*-BuOK, який береться у кількості 2,5 еквівалентів. Такий надлишок реагенту є принципово важливим для зсуву рівновагу у бік продукту реакції. Конденсацію можна проводити як у THF, так у ДМФА.

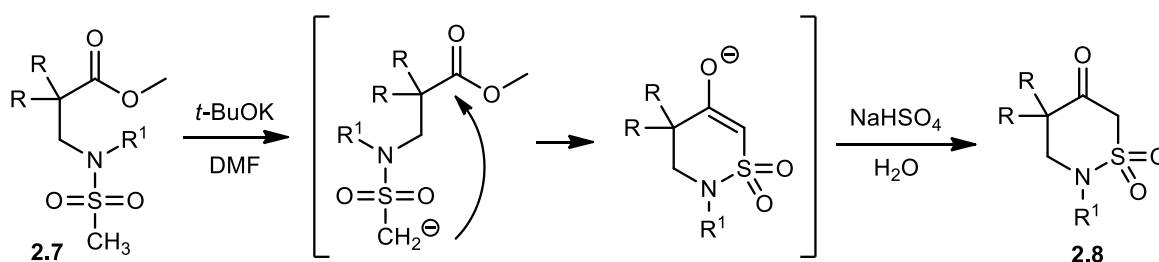
Схема 2.5



t-BuOK додають у абсолютизований ДМФА. До утвореної суспензії починають додавати по краплям сполуку 2.7 при кімнатній температурі. Реакційну суміш залишають перемішуватись на ніч. Потім до реакції додають по краплям водний розчин NaHSO₄. Водний шар екстрагують EtOAc, сушать над сульфатом, упарюють.

Механізм конденсації розглянуто на схемі 2.6. Так вихідна сполука 2.7 при взаємодії з основою утворює карбоаніон, який атакує карбонільну групу утворюючи відповідний енолят. Даний енолят при взаємодії з NaHSO₄ перетворюється у циклічний сульфамід 2.8.

Схема 2.6



Виходи циклічних та спіроциклічних сульфамів вар'юються в межах 13-71%. Такі значення є наслідком стеричних факторів, зокрема конформаційних обмежень циклічних замісників в α -положенні.

В спектрі ^1H ЯМР сполуки **2.8a** не спостерігаємо сигнал метоксигрупи в області 2,9 м.ч., натомість з'являється синглет метиленової ланки CH_2SO_2 -групи при 3,9 м.ч. В спектрі ^{13}C ЯМР кетогрупа проявляється в області 199 м.ч. (Рис. 4). Також будову сульфаму **2.8a** підтверджено даними рентгеноструктурного дослідження (РСД) (Рис. 5).

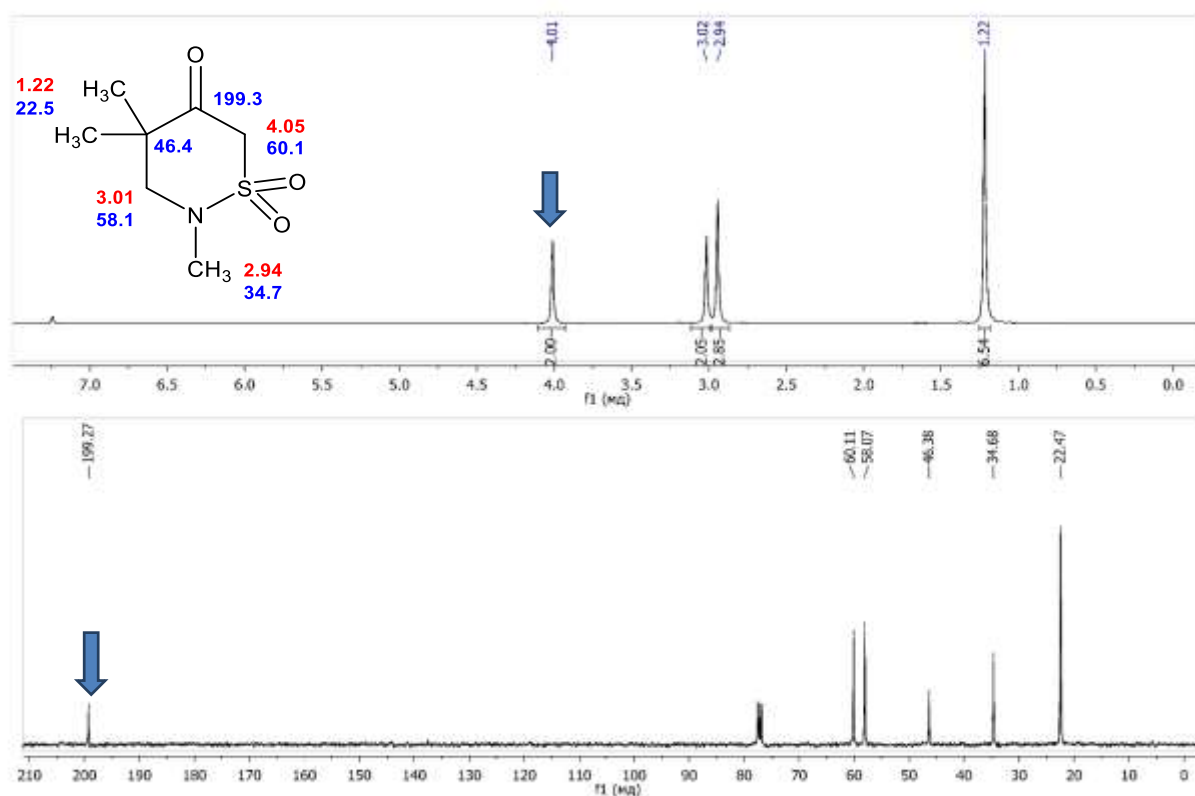


Рис. 4. Спектри ^1H та ^{13}C ЯМР сполуки **2.8a**

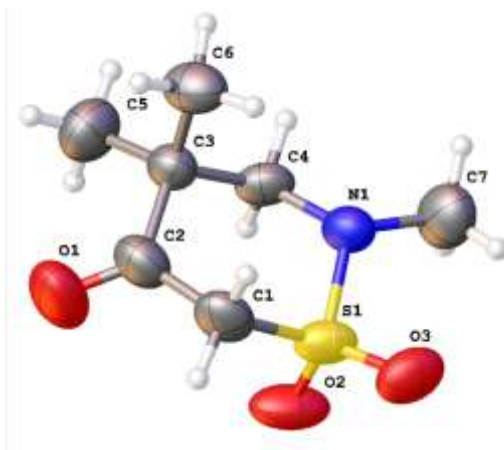
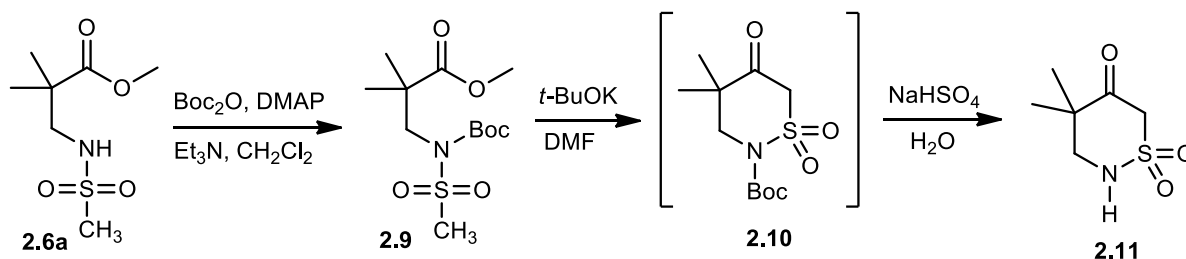


Рис. 5. Структура сульфаму **2.8a** за даними РСД

2.2.4 Синтез *NH* шестиланкових сульфамів

Нашою метою було синтезувати циклічний сульфамід з вільною *NH*-групою. Для захисту атому азоту ми використали *Boc*-захисну групу. Ретросинтетичний аналіз передбачає процес в чотири стадії, однак в ході синтезу нам вдалося скоротити шлях на одну стадію. Після реакції конденсації нам не вдалося виділити сполуку **2.10**, ми відразу отримали *NH*-сультам **2.11**. Причиною цього могло стати відхід *Boc*-захисної групи під час взаємодії субстрату з NaHSO_4 , який використовується для нейтралізації надлишку основи (*t*-BuOK).

Схема 2.7



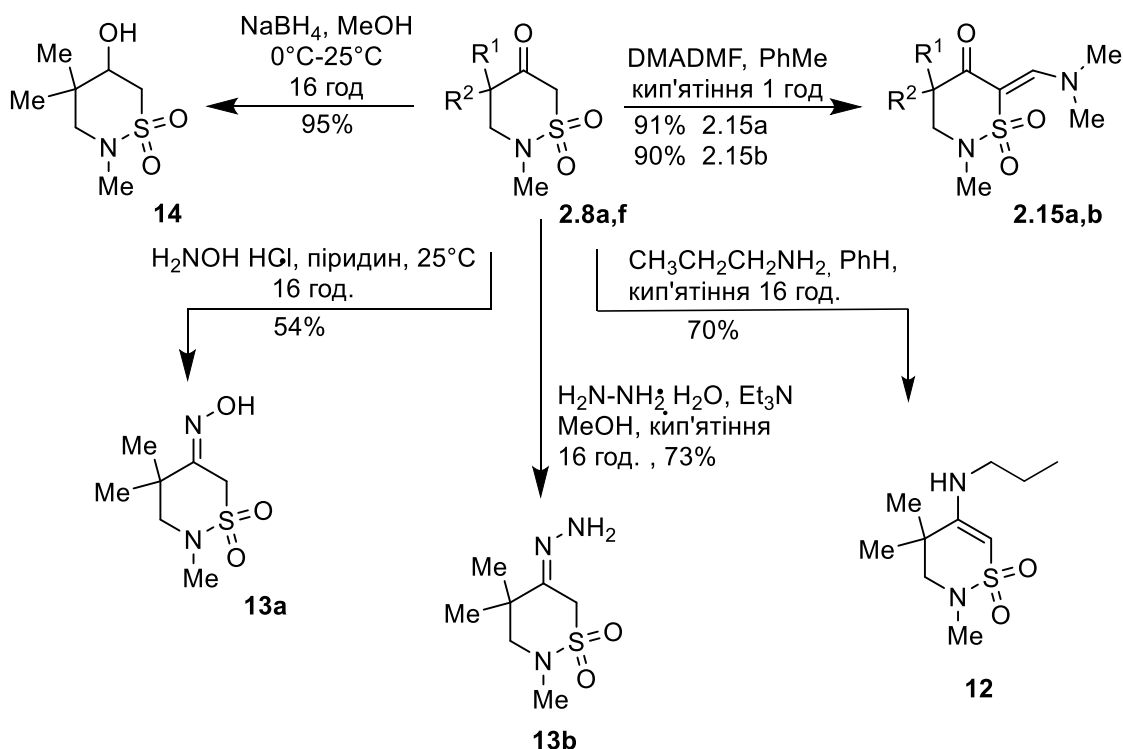
Утворення продукту **2.11** встановили за допомогою ^1H ЯМР спектроскопії. На спектрі спостерігаємо відсутність сигналу *tert*-бутильної

групи в районі 1.51 м.ч. та появу сигналу сульфамідного NH-протону в районі 6.5 м.ч.

2.3 Дослідження хімічних властивостей сультамів

На основі сультаму **2.8a** нами було досліджено β -кетосульфоновий фрагмент в реакціях з нуклеофільними та електрофільними реагентами. При взаємодії сультаму **2.8a** з нуклеофілами різної природи було синтезовано низку похідних: оксим, гідразон, спирт, енамін. Особливий інтерес викликає можливість добудови циклічного сульфаміду гетероциклічними фрагментами, що дає змогу створювати нові молекулярні системи.

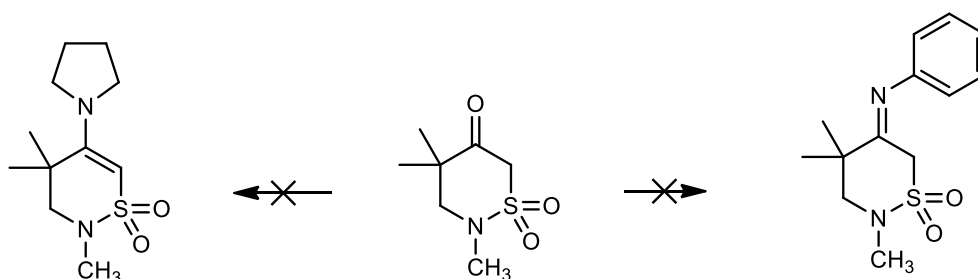
Схема 2.8



2.3.1 Реакції з амінами

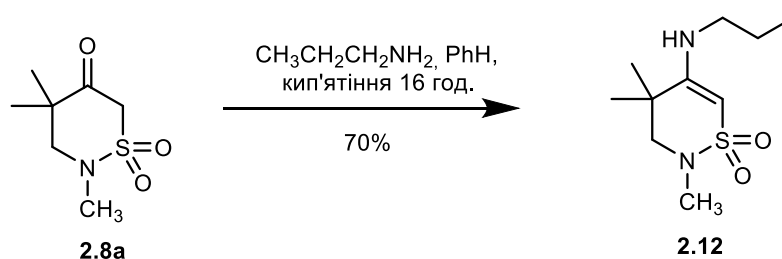
Однією із поставлених перед нами цілей було дослідити взаємодію карбонільного фрагменту з первинними та вторинними амінами з утворенням відповідних похідних (енамінів або основ Шифа). При взаємодії сполуки **2.8a** з піролідином та аніліном ми не змогли отримати бажаних сполук. Причиною цього могли стати стеричні утруднення, що заважали проходженню реакцій.

Схема 2.9



При взаємодії сполуки **2.8a** з пропіламіном нам вдалося синтезувати енамін **2.12**. Сполуку **2.8a** розчиняють в абсолютизованому бензолі потім при кімнатній температурі приливають надлишок пропіламіну. Реакційну суміш кип'ятять і залишають на ніч. Після чого розчин упарюють, утворену речовину сушать під вакуумом.

Схема 2.10



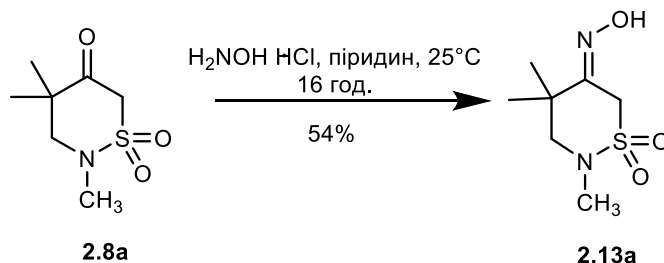
^1H ЯМР спектр підтверджує утворення енаміну. Характерний сигнал в області 6.05 м.ч. вказує на СН протон біля SO_2 групи. Триплет в районі 0.85 м.ч., кватет в області 1.49 м.ч. та мультиплет із хімічним зсувом 2.79 м.ч. вказують на наявність пропільного фрагменту.

2.3.2 Взаємодія з гідроксиламіном

Досліджуючи карбонільну групу було вирішено синтезувати оксим, який є проміжною сполукою у створенні відповідного аміну. В абсолютизований піридин додають сполуку **2.8a** і при кімнатній температурі приливають гідрохлорид гідроксиламіну. Реакційну суміш залишають перемішуватись на ніч. Після чого реакційну суміш підкислюють NaHSO_4 і

водний шар екстрагують EtOAc. Органічний шар упарюють, виділену речовину кристалізують.

Схема 2.11



Утворення оксиму засвідчує ^1H ЯМР спектр. Характерним є сигнал, який знаходиться в області 8.56 з інтенсивністю 1H. Цей протон відповідає NOH групі.

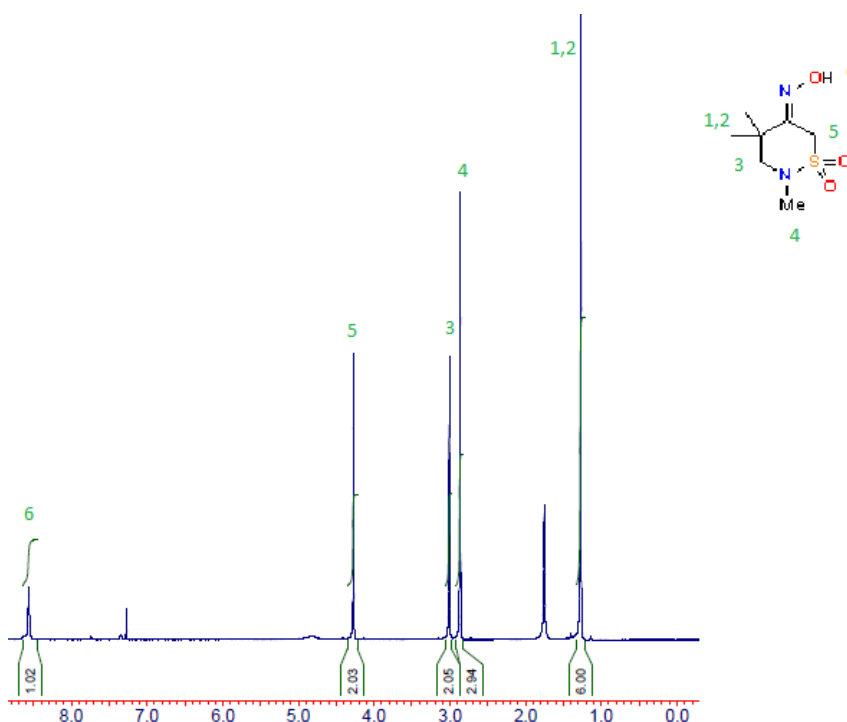


Рис. 6. Фрагмент спектру оксиму **2.13a**

Орієнтацію гідроксилу у сполуці **2.13a** було доведено за допомогою методу NOESY (Рис.7). Протон гідроксильної групи знаходиться біля метиленової групи. Його взаємодія з металними групами відсутня.

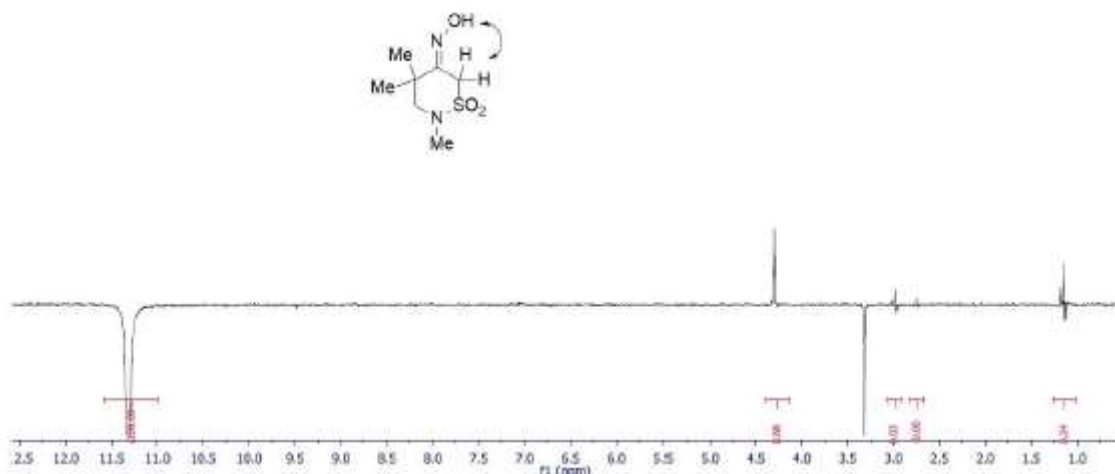
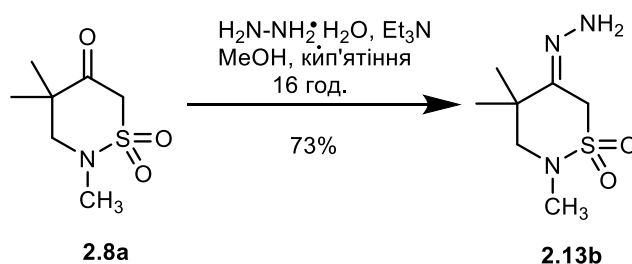


Рис.7. Спектр ^1H NOESY сполуки **2.13** з насиченням сигналу гідроксилу

2.3.3 Взаємодія з гідразином

Синтез гідразону проводять за стандартною схемою. Сполуку **2.8a** розчиняють в абсолютизованому метанолі, при кімнатній температурі додають Et_3N і приливають надлишок гідразин гідрату. Реакційну суміш кип'ячать і залишають перемішуватись на ніч. Потім реакційну суміш заливають водою і екстрагують дихлорметаном. Органічний шар сушать над сульфатом, упарюють. Отриману речовину кристалізують.

Схема 2.12



Доказ будови речовини здійснюють за допомогою ^1H ЯМР спектроскопії. Характерним сигналом, який засвідчує утворення гідразону є сигнал в області 5.19 м.ч. з інтенсивністю 2H, який відповідає NNH_2 фрагменту.

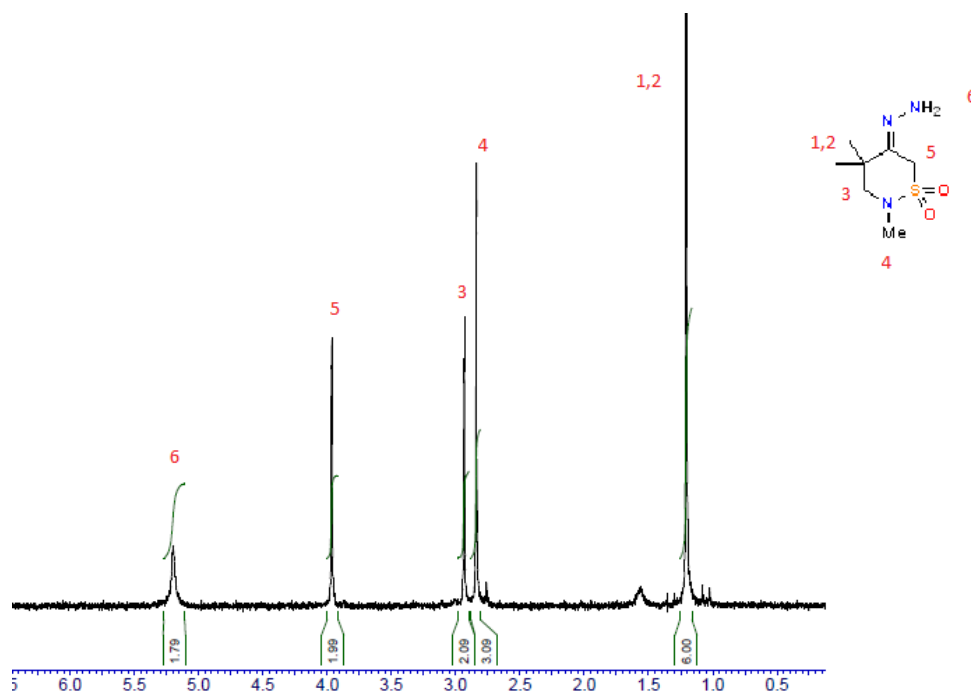


Рис. 8а. Фрагмент спектру сполуки **2.13b**

Рентгеноструктурний аналіз кристалу сполуки **2.13b** доводить орієнтацію аміногрупи в сторону метиленової компоненти (Рис. 8b).

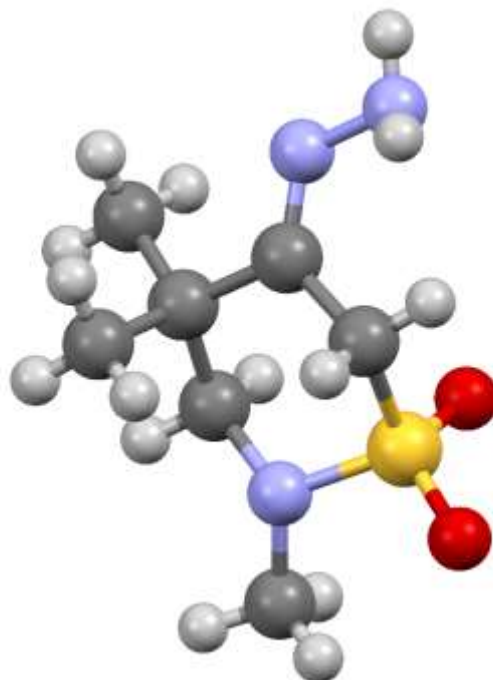
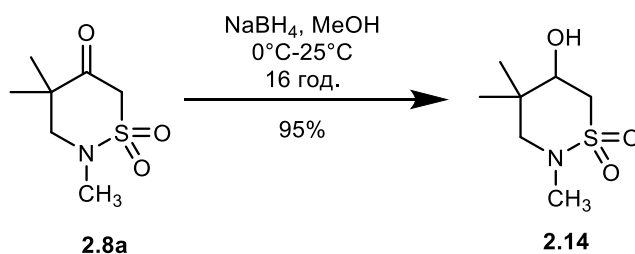


Рис. 8b. Рентгеноструктурний аналіз сполуки **2.13b**

2.3.4 Відновлення за допомогою NaBH_4

Відновлюючи карбонільну групу до спирту, ми отримуємо хіральний атом карбону. Таким чином ми можемо отримати оптично активні ізомери. Кетогрупу відновлюють за допомогою NaBH_4 . Сполуку **2.8a** розчиняють в абсолютизованому метанолі. Реакційну суміш охолоджують до 0°C і обережно присипають NaBH_4 . Реакцію залишають на ніч перемішуватися при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш заливають водою та екстрагують дихлорметаном. Органічний шар сушать над сульфатом натрію, упарюють на ротаційному випарювачі. Отриману речовину перекристалізують.

Схема 2.13



Характерним сигналом в ^1H ЯМР спектрі є сигнал в області 3.87 м.ч. інтенсивністю 1H. Цей протон відповідає СН групі, що безпосередньо з'єднана з гідроксильною групою.

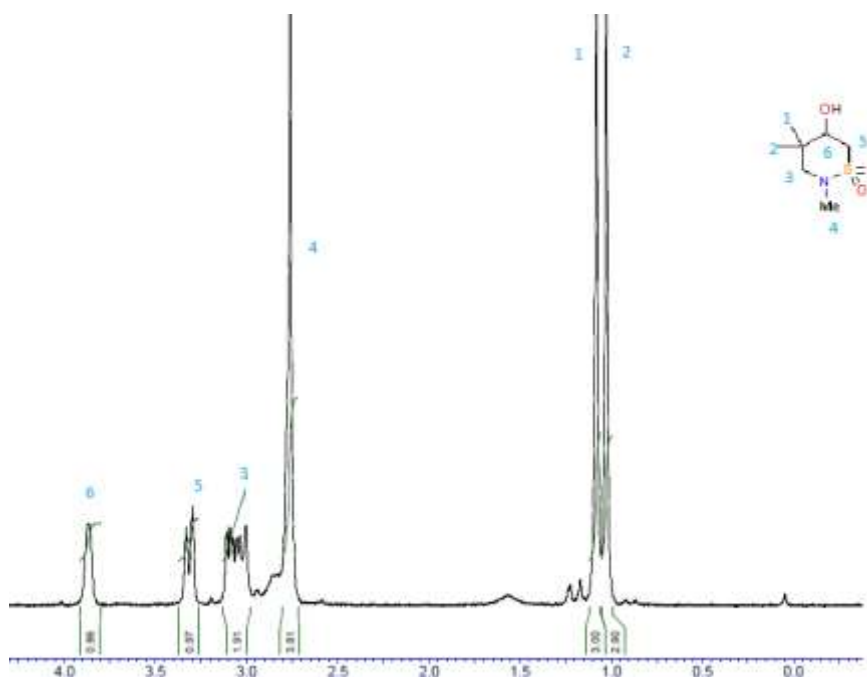
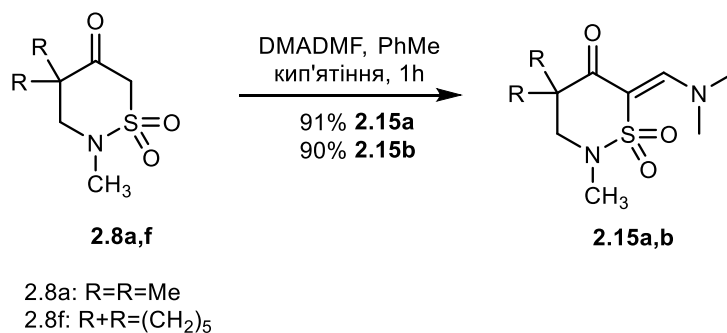


Рис. 9. Фрагмент спектру сполуки 2.14

2.3.5 Синтез енамінокетону

Досліджуючи активну метиленову ланку було вирішено створити енамінокетони, які є проміжними сполуками для подальшої циклізації з утворенням гетероциклічних системи. Сполуку **2.8a** додають в абсолютизований розчин толуолу, потім до реакційної суміші приливають деметилацеталь демитилформаміду (DMADMF). Реакційну суміш кип'ять протягом години, після чого реакційну суміш упарюють на ротаційному випарювачі, виділений продукт кристалізують.

Схема 2.14



Будова сполуки **2.15a** було доведена за допомогою ¹H ЯМР спектроскопії. Синглети в області 3.21 м.ч. та 3.29 м.ч. відповідають метальним групами N, N-диметильного фрагменту. Характерним сигналом є синглет в області 7.8 м.ч. інтенсивністю 1H, що відповідає СН протону утвореного енаміну.

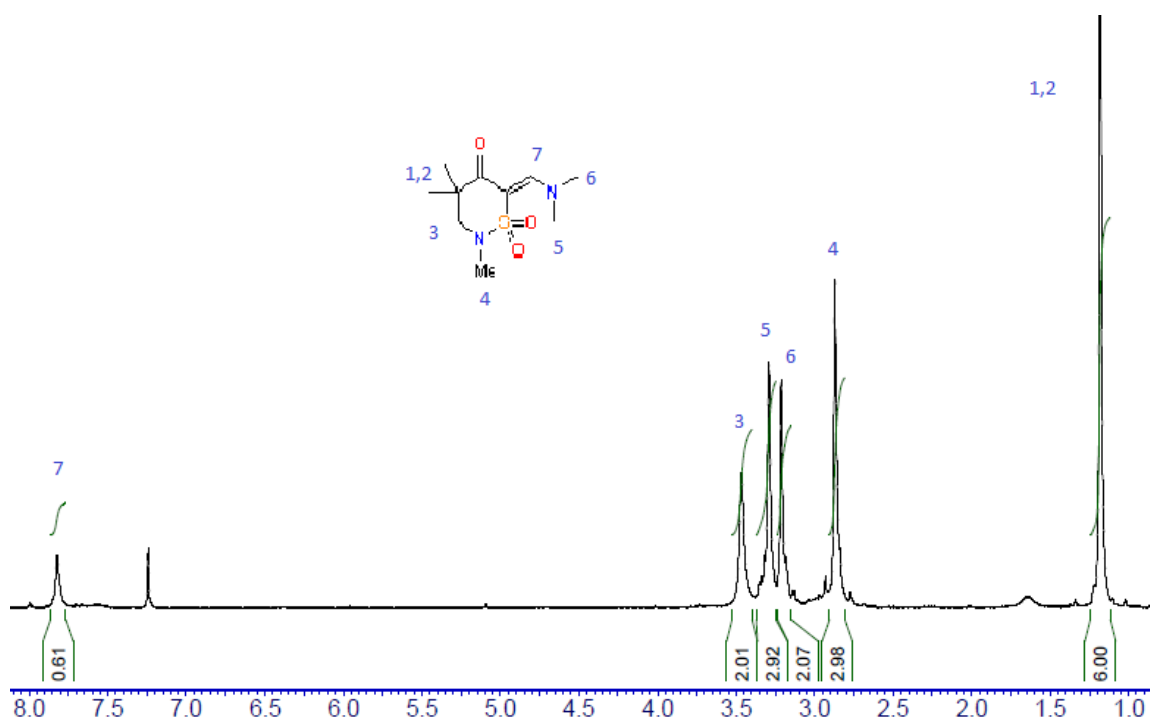


Рис. 10. Фрагмент спектру сполуки **2.15a**

Рентгеноструктурний аналіз отриманого кристалу сполуки **2.15b** показує Z-конфігурацію наявного екзоциклічного подвійного зв'язку (Рис.12).

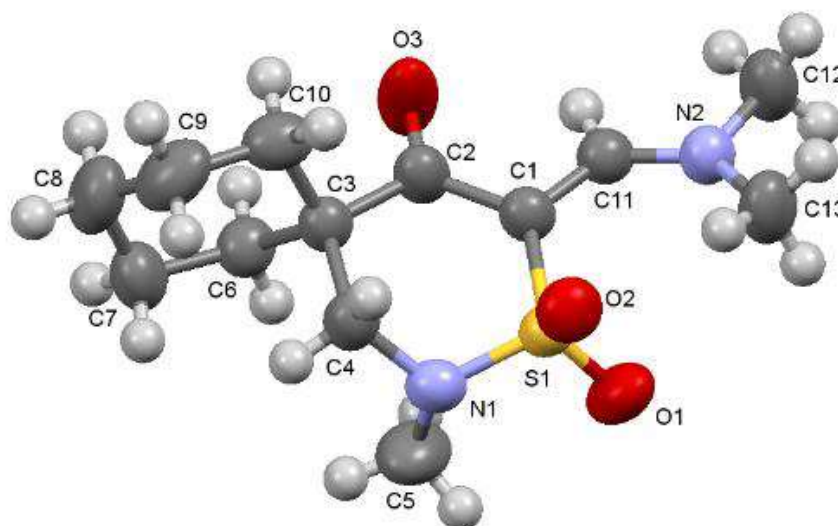


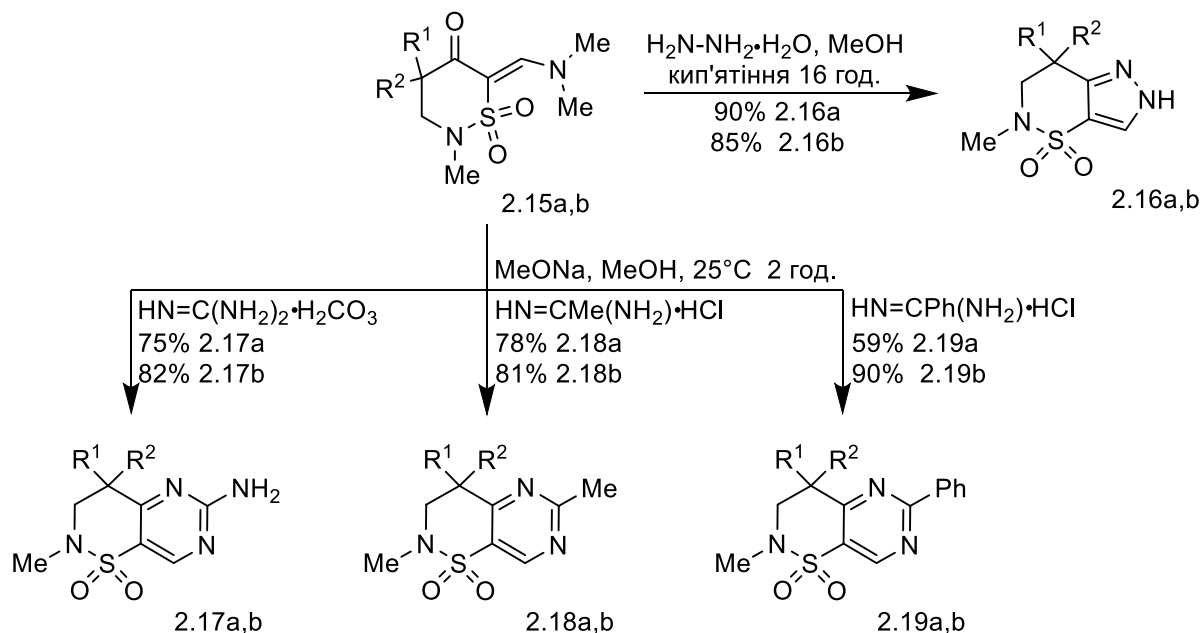
Рис.12. Рентгеноструктурний аналіз сполуки **2.15b**

2.4 Синтез гетероциклічних похідних

Суміжні карбоніл та диметиламінометиліденова групи сполуки **2.15** розглядаються як прихований 1,3-дикарбонільний аналог, тому нами були

вирішено синтезувати гетероциклічні сульфаміди за допомогою *N,N*-бінуклеofilів.

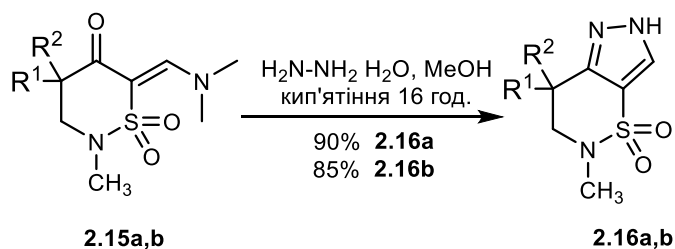
Схема 2.15



2.4.1 Синтез анельованих сульфамів на основі піразолу

Реакцію проводили в абсолютному метанолі. Продукти **2.15a,b** розчиняють в метанолі, потім в реакційну суміш приливають надлишок гідазин гідрату. Реакційну суміш кип'ятять впродовж двох годин та залишають на ніч.

Схема 2.16



- a** $\text{R}_1 = \text{CH}_3, \text{R}_2 = \text{CH}_3$;
b $\text{R}_1 + \text{R}_2 = (\text{CH}_2)_5$

Характерним сигналом, що доводить будову піразольної похідної є сигнал у області 7.93 м.ч. Даний сигнал відповідає NH протону сполуки **2.16a**.

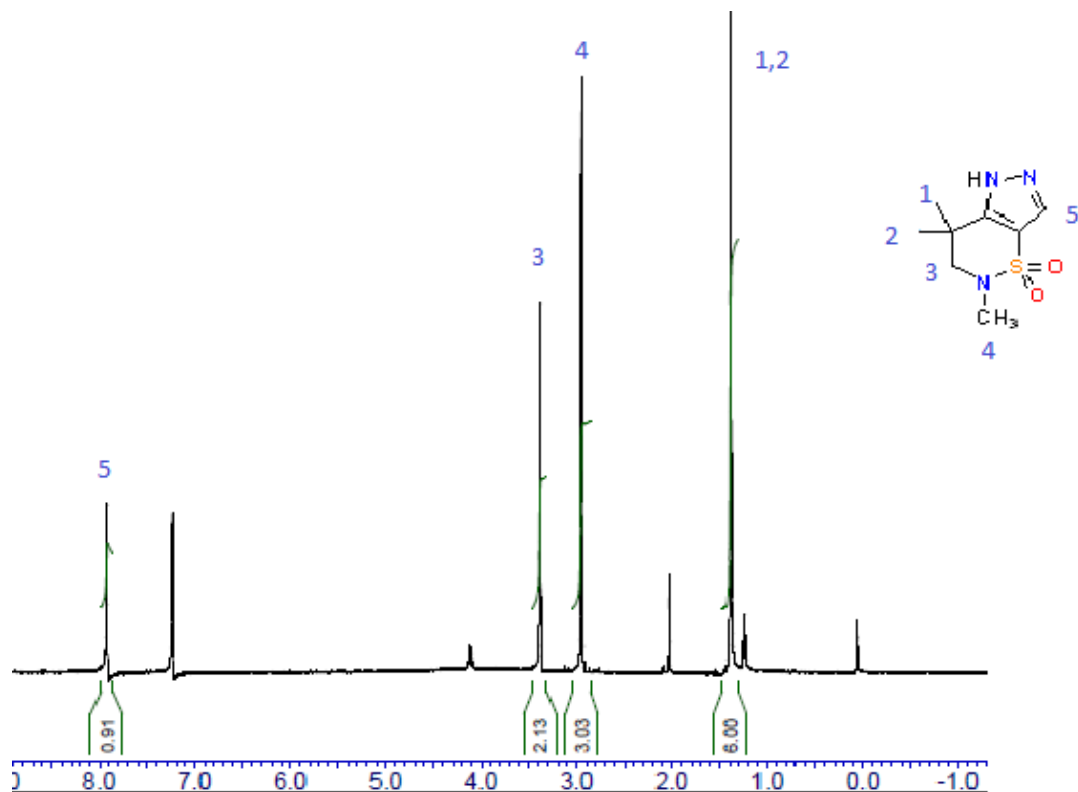
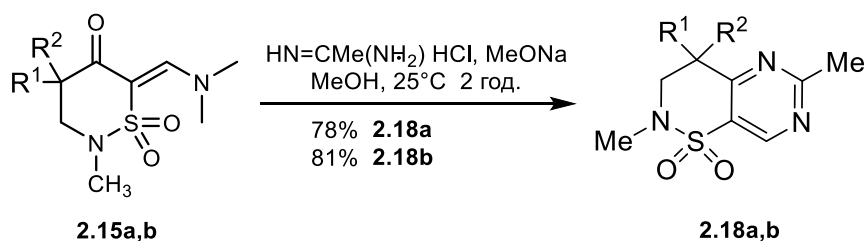


Рис. 13. Фрагмент спектру сполуки **2.16a**

2.4.2 Синтез анельованих сультамів на основі піримідину

Для отримання піримідинів ми в абсолютизований метанол додаємо натрій і отриманий розчин додаємо в суспензію сполуки **2.15a,b** та відповідної солі амідину. Отриману суміш залишаємо перемішуватися протягом двох годин за кімнатної температури.

Схема 2.17



a $\text{R}_1 = \text{CH}_3, \text{R}_2 = \text{CH}_3$;

b $\text{R}_1 + \text{R}_2 = (\text{CH}_2)_5$

Характерним сигналом в ^1H ЯМР спектрі є сигнал в області 9.08 м.ч. інтенсивністю 1H. Цей протон відповідає СН групі піримідинового фрагменту. Також можемо спостерігати появу метальної групи в області 2.69 м.ч. інтенсивністю 3H сполуки **2.18a**.

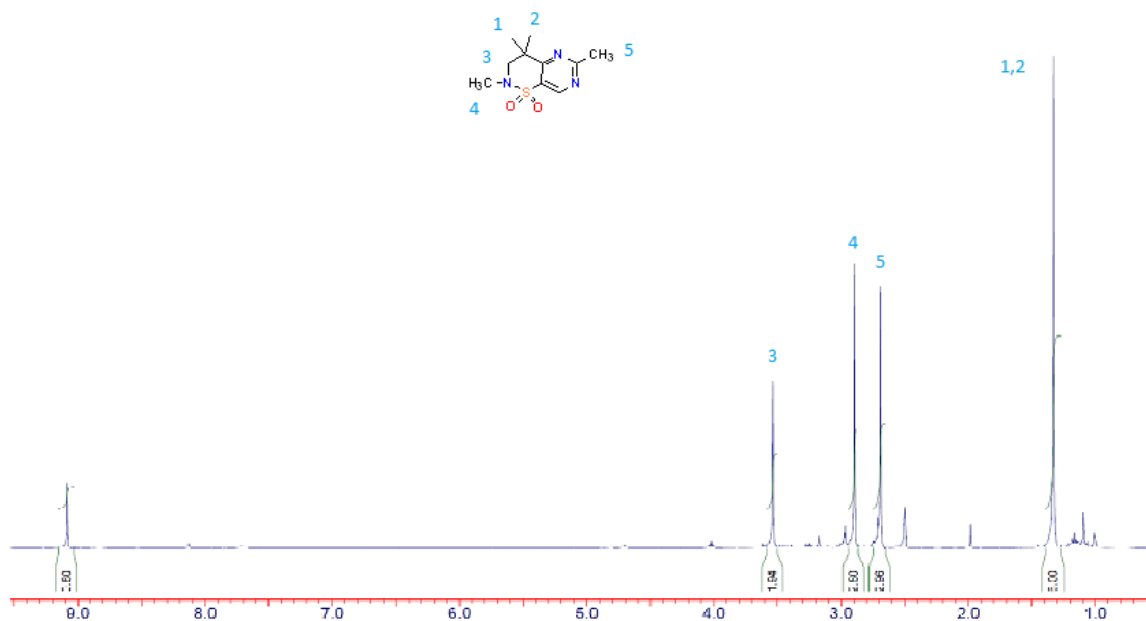


Рис.14. Фрагмент спектру сполуки **2.18a**

Таким чином на основі сульфаконденсації Дікмана з вихідних β -аміноестерів були синтезовані шестиланкові циклічні, спіроциклічні та анелювані сультами з хорошими виходами. Було досліджено активність карбонільної та активованої метиленової групи електрофільними та нуклеофільними замісниками.

ВИСНОВКИ

1. Розроблено синтетичний метод отримання 1,2-тіазинан-5-он-1,1-діоксидів.
2. Було досліджено реакційну здатність β -кетосульфонового фрагмента синтезованих нами сультамів.
3. Досліджено рухливість протонів метиленової ланки $-\text{CH}_2\text{SO}_2$ фрагменту.
4. Створено нові спіроциклічні та гетероциклічні сультами.
5. Нами були синтезовані нові сполуки, які потенційно мають біологічну активність і можуть бути застосовані як фармпрепарати.
6. Синтез сполук проходив з використанням комерційно-доступних реактивів, що дозволяє проводити реакції в мультиграмових кількостях.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. L. Zhang, L. Zhu, J. Yang, J. Luo, R. Hong, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 3890–3900.
2. N. Ahmad, Md. Z. Rehman, H. L. Siddiqui, M. F. Ullah, M. Parvez, *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 2368–2377.
3. C. Patel, J. P. Bassin, M. Scott, J. Flye, A. P. Hunter, L. Martin, M. Goyal, *Molecules* **2016**, *21*, 861–879; b) K. Lei, X. Hua, Y. Tao, Y. Liu, N. Liu, Y. Maa, Y. Li, X. Xu, C. Kong, *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 92–103. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 933–956 www.eurjoc.org 955 © 2018 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim
4. C. M. G. Azevedo, K. R. Watterson, E. T. Wargent, S. V. F. Hansen, B. D. Hudson, M. A. Kępczyńska, J. Dunlop, B. Shimpukade, E. Christiansen, G. Milligan, C. J. Stocker, T. Ulven, *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 8868–8878.
5. Carty TJ, Marfat A, Moore PF, Falkner FC, Twomey TM, Weissman A (July 1993). "Ampiroxicam, an anti-inflammatory agent which is a prodrug of piroxicam". *Agents Actions*. 39 (3-4): 157–65.
6. Green JR et al. Sulthiame: Evaluation as an anticonvulsant. *Epilepsia* 1974;15:329-49.
7. Wroblewski, T.; Graul, A.; Castaner, J. *Drugs Future* **1998**, *23*, 365–369.
8. Silvestri, R.; Marfe, G.; Artico, M.; La Regina, G.; Lavecchia, A.; Novellino, E.; Morgante, M.; Di Stefano, C.; Catalano, G.; Filomeni, G.; Abruzzese, E.; Ciriolo, M. R.; Russo, M. A.; Amadori, S.; Cirilli, R.; La Torre, F.; Salimei, P. S. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 5840–5844.
9. Bravo, R. D.; Ca'nepa, A. S. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 3675–3680. (b) Orazi, O. O.; Corral, R. A.; Bravo, R. *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, *23*, 1701–1708. (c) Katritzky, A. R.; Wu, J.; Rachwal, S.; Rachwal, B.; Macomber, D. W.; Smith, T. *P. Org. Prep. Proced. Int.* **1992**, *24*, 463–467.
10. Lee, J.; Zhong, Y.-L.; Reamer, R. A.; Askin, D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4175–4177.
11. Chiacchio, U.; Corsaro, A.; Rescifina, A.; Bkaithan, M.; Grassi, G.; Piperno, A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3425–3433.
12. G. F. Cooper, *Synthesis*, 859 (1991).

13. E. Cleator, F. J. Sheen, M. M. Bio, K. M. J. Brands, A. J. Davies, and U.-H. Dolling, *Tetrahedron Lett.*, **47**, 4245 (2006).
14. S. M. Leit and L. A. Paquette, *J. Org. Chem.*, **64**, 9225 (1999).
15. W. Oppolzer, M. Wills, C. Starkemann, and G. Bernardinelli, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 4117 (1990).
16. J. V. Ruppel, R. M. Kamble, and X. P. Zhang, *Org. Lett.*, **9**, 4889 (2007).
17. Metz, P.; Seng, D.; Frohlich, R. *Synlett* **1996**, 741–742. (b) Plietker, B.; Seng, D.; Frohlich, R.; Metz, P. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 873–879. (c) Rogatchov, V. O.; Bernsmann, H.; Schwab, P.; Frohlich, R.; Wibbeling, B.; Metz, P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4753–4756. (d) Greig, I. R.; Trozer, M. J.; Wright, P. T. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 369–371. (e) Wanner, J.; Harned, A. M.; Probst, D. A.; Poon, K. W. C.; Klein, T. A.; Snelgrove, K. A.; Hanson, P. R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 917–921.
18. Aihua Zhou, Dinesh Rayabarapu, Paul R. Hanson, *Org. Lett.* **2009**, *3*, 531–534.
19. Jaemoon Lee, Yong-Li Zhong, Robert A. Reamer, David Askin, *Org. Lett.* **2003**, *22*, 4175–4177.
20. Nguyen, Thanh Binh; Retailleau, Pascal – [Organic Letters 2017, vol. 19, # 14, p. 3879 – 3882]
21. M. Shafiq, M. Zia-ur-Rehman, *J. Chil. Chem. Soc.*, *56*, N° 1 (**2011**)
22. María Jiménez-Hopkins, Paul R. Hanson *Org. Lett.* **2008**, *11*, 2223–2226.
23. Robert J. Cherney, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2981–2983.
24. Debnath, Sudarshan; Mondal, Shovan – [Journal of Organic Chemistry, 2015, vol. 80, # 8, p. 3940 – 3948]
25. White, Emil H.; Lim, Hyung M. – [Journal of Organic Chemistry, 1987, vol. 52, # 11, p. 2162 – 2166]
26. Liu, X. Y.; Li, C. H.; Che, C. M. *Org. Lett.* 2006, *8*, 2707
27. a) Dauban, P.; Dodd, R. H. *Org. Lett.* 2000, *2*, 2327. b) Jeong, J. U.; Tao, B.; Sagasser, I.; Henniges, H.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* 1998, *120*, 6844.
28. S. Debnath, S. Mondal, *Synthesis* **2016**, *48*, 710–722.
29. D. Rambabu, P. V. N. S. Murthy, K. R. S. Prasad, A. Kandale, G. S. Deora, M. V. B. Rao, M. Pal, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6577–6583.

30. D. S. Grosheva, V. A. Rassadin, V. V. Sokolov, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 1355–1363.
31. a) M. Ghandi, S. Feizi, F. Ziaie, B. Notash, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 2563–2569; b) M. Ghandi, S. H. Nazari, A. H. Bozcheloei, M. Sadeghzadeh, R. Kia, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6613–6615.
32. N. Ishida, Y. Shimamoto, T. Yano, M. Murakami, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 19103–19106.
33. T. K. Hyster, C. C. Farwell, A. R. Buller, J. A. McIntosh, F. H. Arnold, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15505–15508.
34. W. D. Guerra, R. A. Rossi, A. B. Pierini, S. M. Barolo, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4965–4973.
35. A. J. Preston and L. A. Paquette, *Heterocycles*, **70**, 41 (2006).
36. D. D. Long and A. P. Termin, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 6743 (2000).
37. L. A. Paquette, C. S. Ra, J. D. Schloss, S. M. Leit, and J. C. Gallucci, *J. Org. Chem.*, **66**, 3564 (2001).
38. N. Asad, T. B. Samarakoon, Q. Zang, J. K. Loh, S. Javed, P. R. Hanson, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 82–85.
39. G. M. Atkins, E. M. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2502–2503.
40. A. Meinzer, A. Breckel, B. A. Thaher, N. Manicone, H.-H. Otto, *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 90–105.
41. K. O. Stepannikova, B. V. Vashchenko, O. O. Grygorenko, M. V. Gorichko, A. Y. Cherepakha, Y. S. Moroz, Y. M. Volovenko, S. Zherish, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, DOI 10.1002/ejoc.202000351.
42. E. Goethals, *Bull. Soc. Chim. Belges* **1963**, *72*, 750–760.
43. L. A. Martinez-Alsina, J. C. Murray, L. M. Buzon, M. W. Bundesmann, J. M. Young, B. T. O'Neill, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 12246–12256.
44. M. V. Popova, A. V. Dobrydnev, M. S. Dyachenko, C. Duhayon, D. Listunov, Y. M. Volovenko, *Monatsh. Chem.* **2017**, *148*, 939–946.
45. A. V. Dobrydnev, M. V. Popova, N. Saffon-Merceron, D. Listunov, Y. M. Volovenko, *Synthesis* **2015**, *47*, 2523–2528.

46. A. V. Dobrydnev, B. V. Vashchenko, I. S. Konovalova, K. O. Bisikalo, Y. M. Volovenko, *Monatsh. Chem.* **2018**, *149*, 1827–1833.
47. D. Postel, A. Nguyen Van Nhien, P. Villa, G. Ronco, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 593–595.
48. A. V. Dobrydnev, B. V. Vashchenko, Y. M. Volovenko, *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 1581–1582.
49. J. L. Marco, S. T. Ingate, C. Jaime, I. Beá, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2523–2531.
50. D. Clarisse, B. Pelotier, F. Fache, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 857–860.
51. S. Haftchenary, S. D. Nelson, L. Furst, S. Dandapani, S. J. Ferrara, Ž. V. Bošković, S. Figueroa Lazú, A. M. Guerrero, J. C. Serrano, D. K. Crews, C. Brackeen, J. Mowat, T. Brumby, M. Bauser, S. L. Schreiber, A. J. Phillips, *ACS Comb. Sci.* **2016**, *18*, 569–574.

ДОДАТКИ

