

ВЗАЄМОДІЯ СУЛЬФУРИЛФТОРИДУ З НУКЛЕОФІЛЬНИМИ АГЕНТАМИ

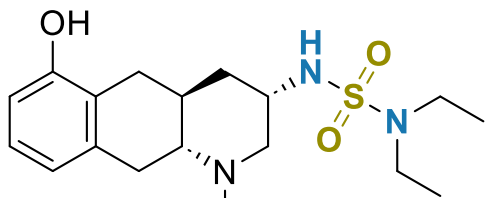
Александренко Сергій

Aleksandrenko Serhii

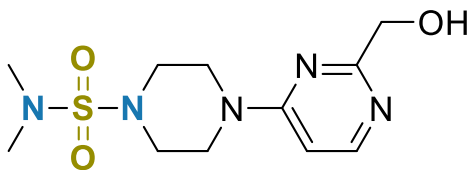
Науковий керівник
ГРИГОРЕНКО ОЛЕКСАНДР ОЛЕГОВИЧ
доктор хімічних наук, професор



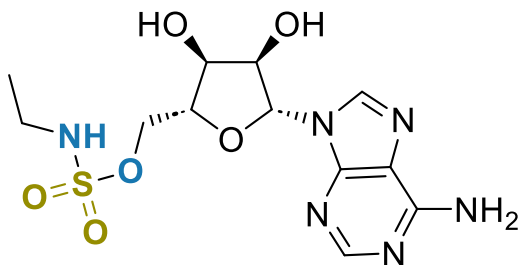
Роль флуоросульфатів і сульфаматів у медичній та прикладній хімії



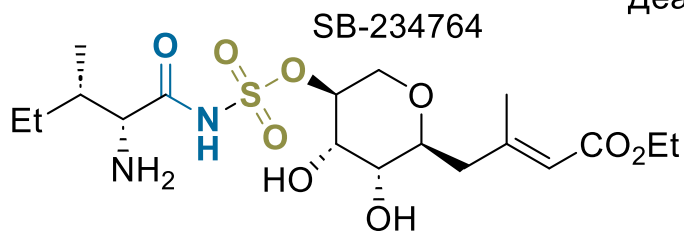
Квінаглід
агоніст дофамінових рецепторів D2



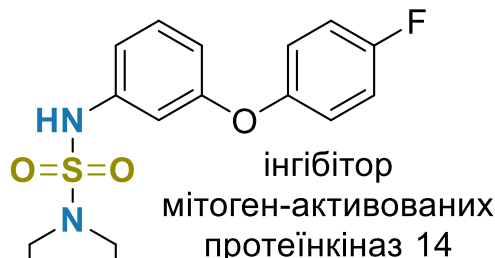
інгібітор сорбітолдегідрогенази



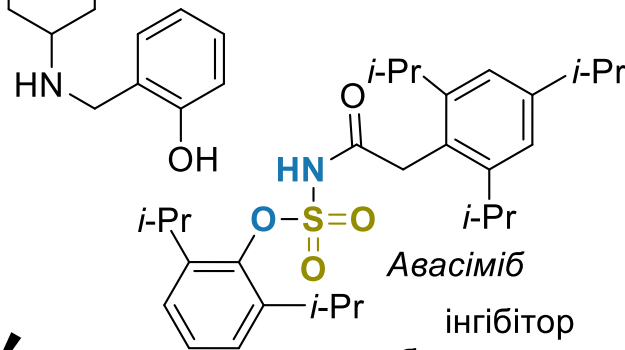
інгібітор білка 1, що зв'язує нуклеотиди гістидинової тріади



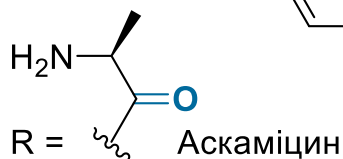
SB-234764



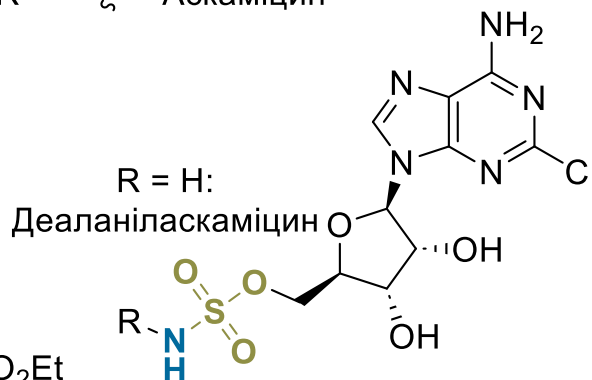
інгібітор
мітоген-активованих
протеїнкіназ 14



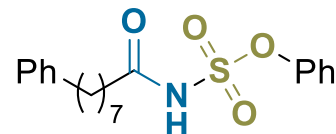
інгібітор
карбоксилестерази
печінки 1



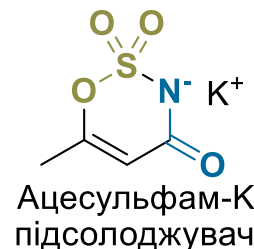
Аскаміцин



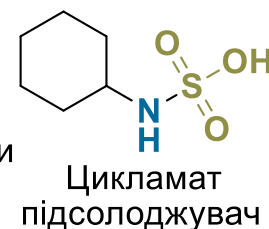
R = H:
Деаланіласкаміцин



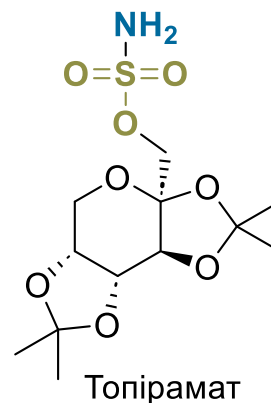
Феніл (8-фенілоктаноїл)
сульфамат



Ацесульфам-К
підсолоджувач



Цикламат
підсолоджувач

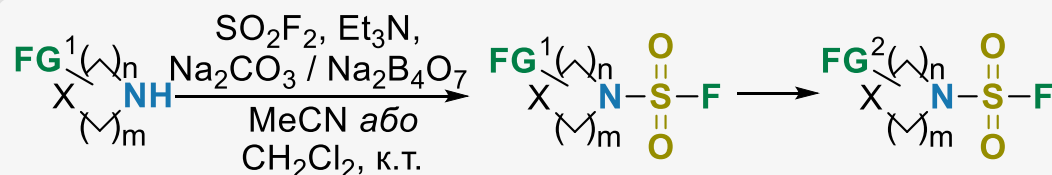
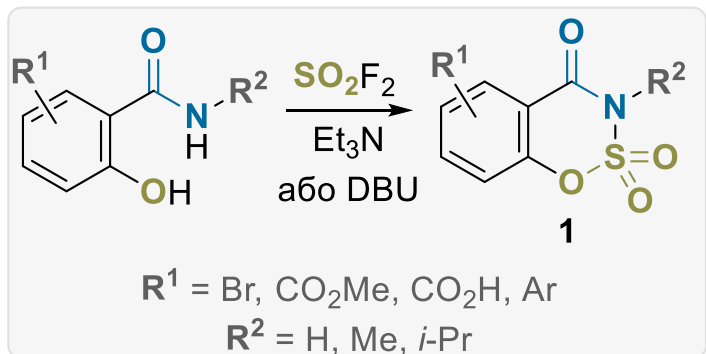


Топірамат

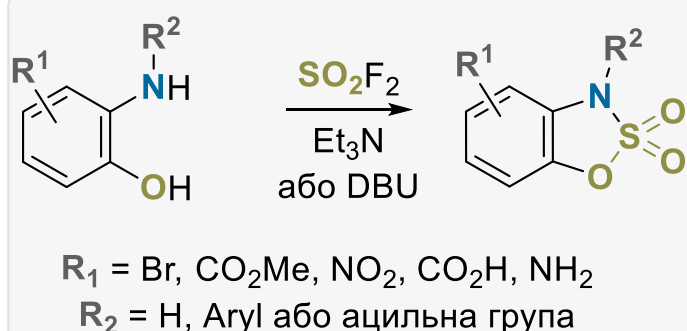


Мета і задачі дослідження

Мета: розроблення ефективних, препаративно зручних і масштабованих методів синтезу нових сульфурвмісних органічних будівельних блоків, зокрема насичених гетероциклічних сульфоаміоїлфлуоридів, алкенілфлуоросульфатів і циклічних сульфаматів, а також дослідження їхньої реакційної здатності та перспективності для застосування в сучасному органічному синтезі й медичній хімії.



заміщені азетидини, піролідини, піперидини, піперазини,
1,4-діазепани, морфоліни, тіоморфоліни
та карбо/гетероконденсовані аналоги: $X = \text{CH}_2, \text{NBoc}, \text{O}, \text{S}$
 $\text{FG}^1, \text{FG}^2 = \text{CO}_2\text{Me}, \text{CO}_2\text{H}, \text{NHBoc}, \text{NHFmoc}, \text{NH}_2, \text{OH}, \text{Br}$, тощо



$R^1, R^2 = \text{H}$, алкіл або циклічний циклічний фрагмент
 $R^3 = \text{H}$, алкіл або циклічний циклічний фрагмент

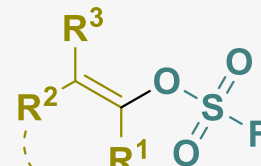
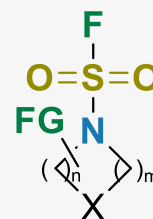
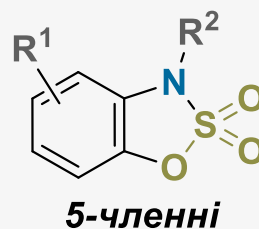
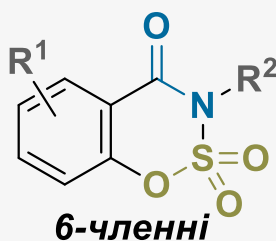


Мета і задачі дослідження

Задачі:

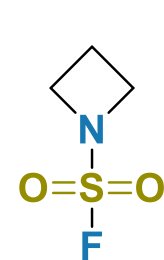
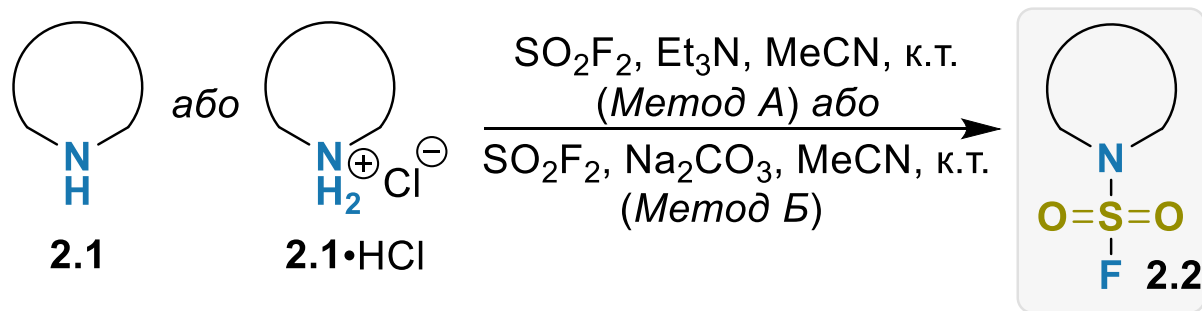
- Розробити прямий метод *N*-флуоросульфонілювання амінів із використанням SO_2F_2 ; двостадійними підходами із застосуванням SO_2Cl_2 ;
- Дослідити синтетичну корисність одержаних сульфоаміоїлфлуоридів у подальших перетвореннях, сумісних із групою SO_2F , а також у реакціях безпосередньо по атому сульфуру;
- Розробити підхід до синтезу алкенілфлуоросульфатів із карбонільних сполук та дослідити їхню придатність як електрофільних партнерів у паладій-каталізованих реакціях Сузукі, Соногашири, Хека, Стілле, Бухвальда–Гартвіга та борилування за Міяурою;
- Порівняти реакційну здатність модельних алкенілфлуоросульфатів із відповідними алкенілтрифлатами;
- Розробити SO_2F_2 -опосередкований підхід до циклічних сульфаматів на основі [5+1]-циклізації саліцилових амідів та [4+1]-циклізації амінофенолів;
- Здійснити подальшу функціоналізацію синтезованих циклічних сульфаматів та оцінити їхню перспективність як нових хемотипів для медичної хімії;
- Проаналізувати фізико-хімічну релевантність синтезованих будівельних блоків із використанням модельних віртуальних бібліотек та критеріїв лідерподібності.

- масштабовані та відтворювані методи
- підхід універсальний для широкого кола субстратів
- функціональні групи придатні для подальшої модифікації

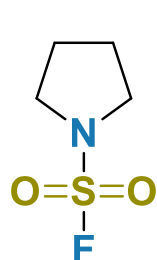




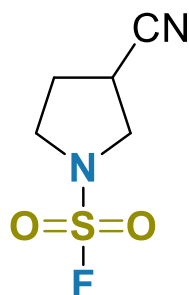
Валідаційні дослідження реакції сульфоїлювання насичених гетероциклічних амінів із використанням SO_2F_2



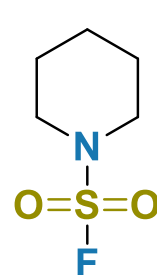
2.2a
86% (B)



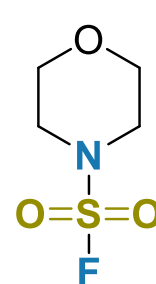
2.2b
69% (A)



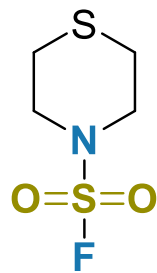
2.2c
63% (A)



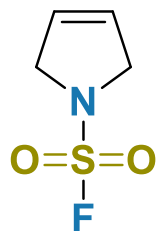
2.2d
76% (A)



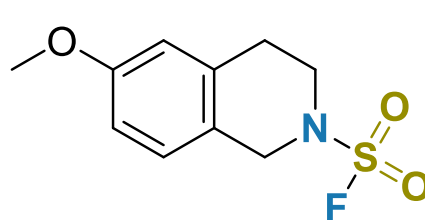
2.2e
44% (A)



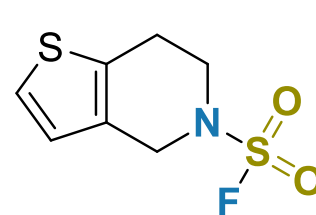
2.2f
72% (A)



2.2g
95% (B)



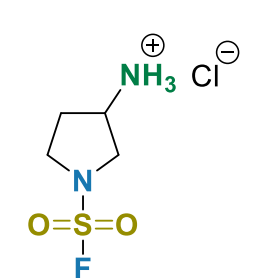
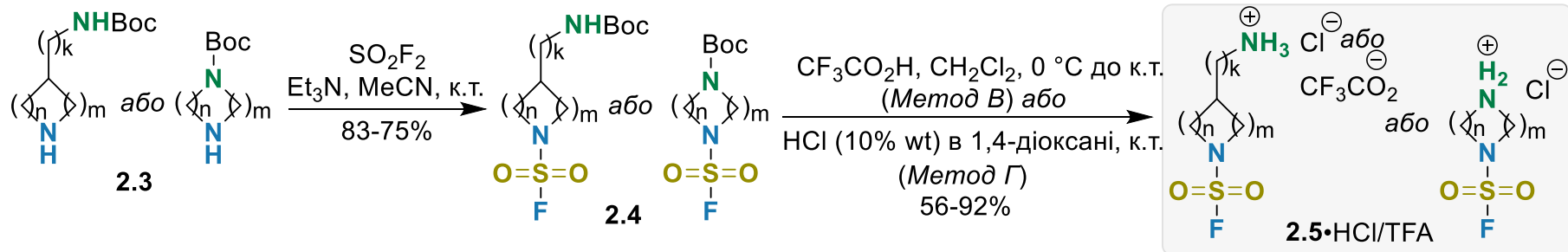
2.2h
98% (A)



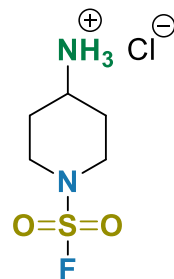
2.2i
92% (A)



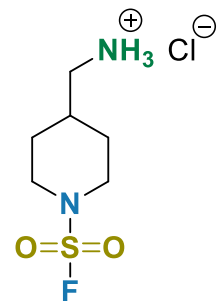
Синтез насичених гетероциклічних моно-*N*-флуоросульфоїлдіамінів



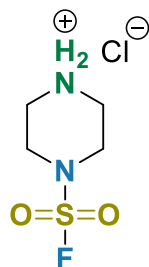
2.5a•HCl, 66% (Γ)



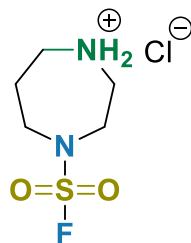
2.5b•HCl, 57% (Γ)



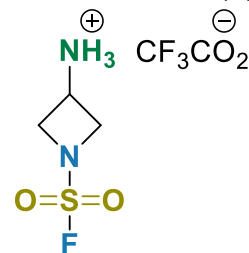
2.5c•HCl, 50% (Γ)



2.5d•HCl, 66% (Γ)



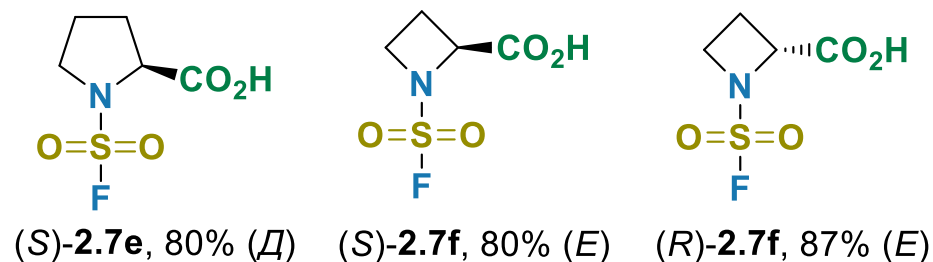
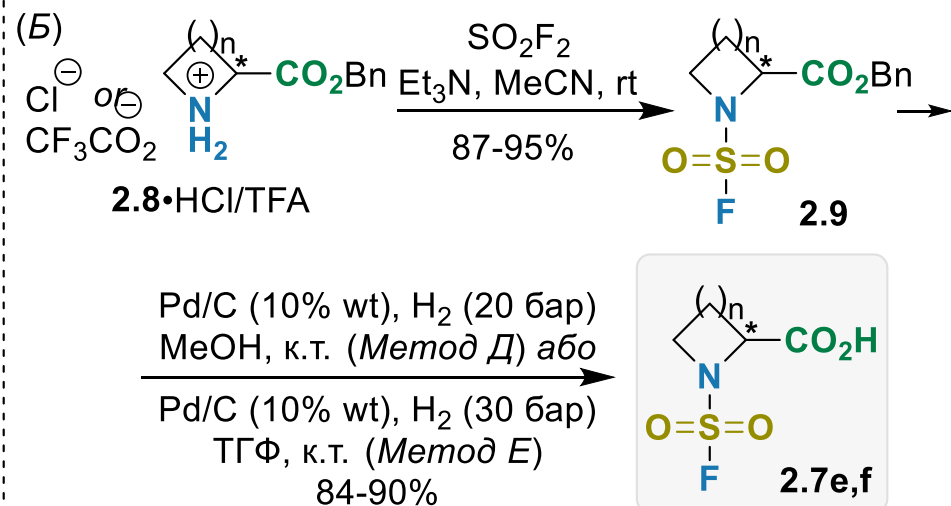
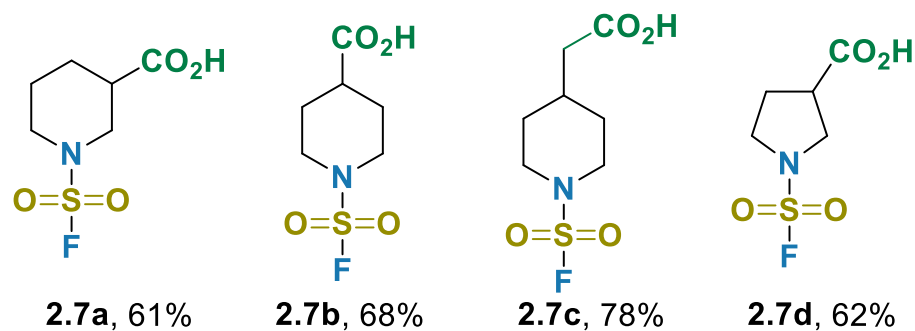
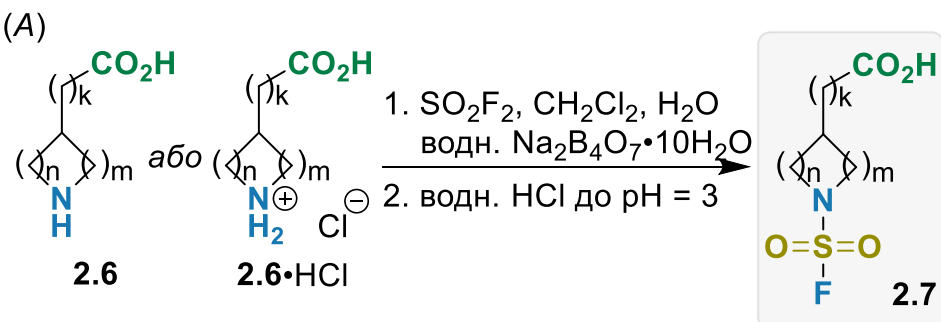
2.5e•HCl, 82% (Γ)



2.5f•TFA, 53% (B)

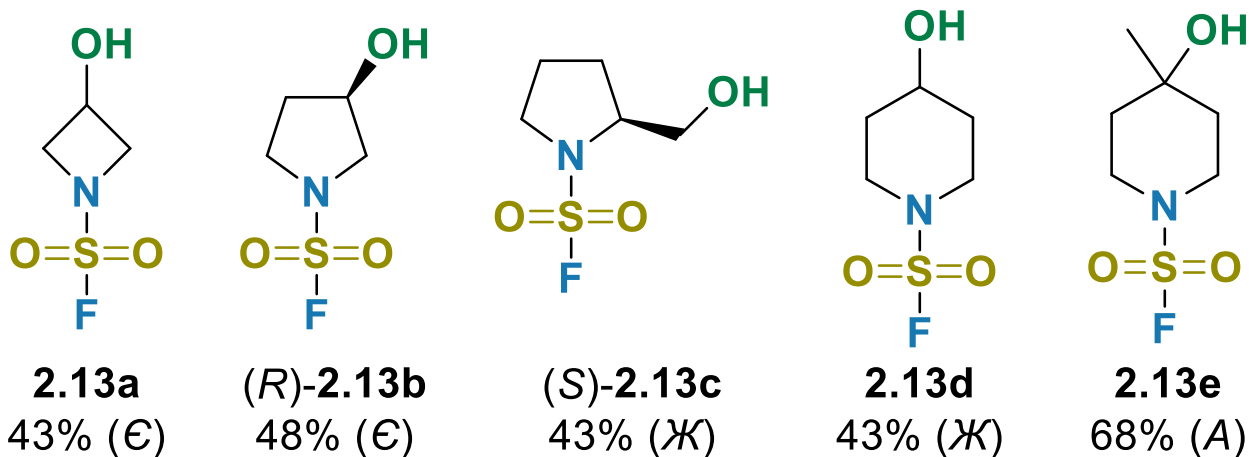
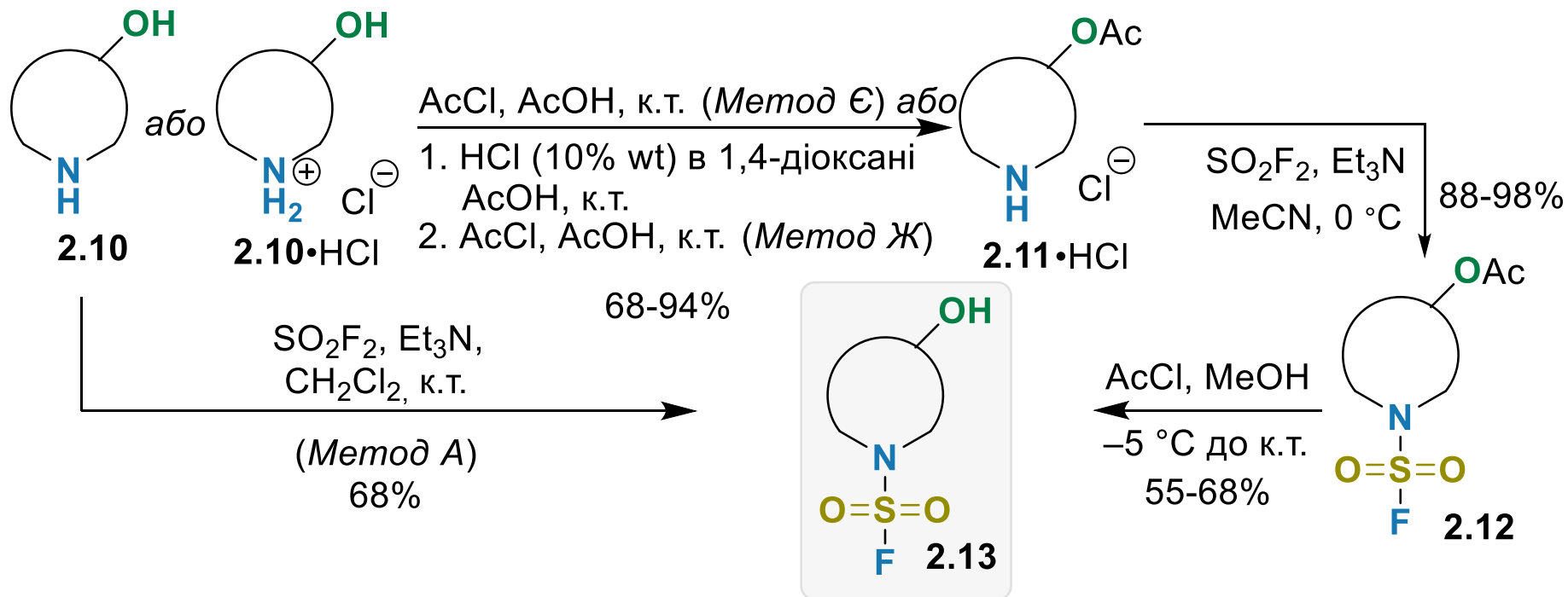


Синтез *N*-флуоросульфамойл амінокислота та α -амінокислот



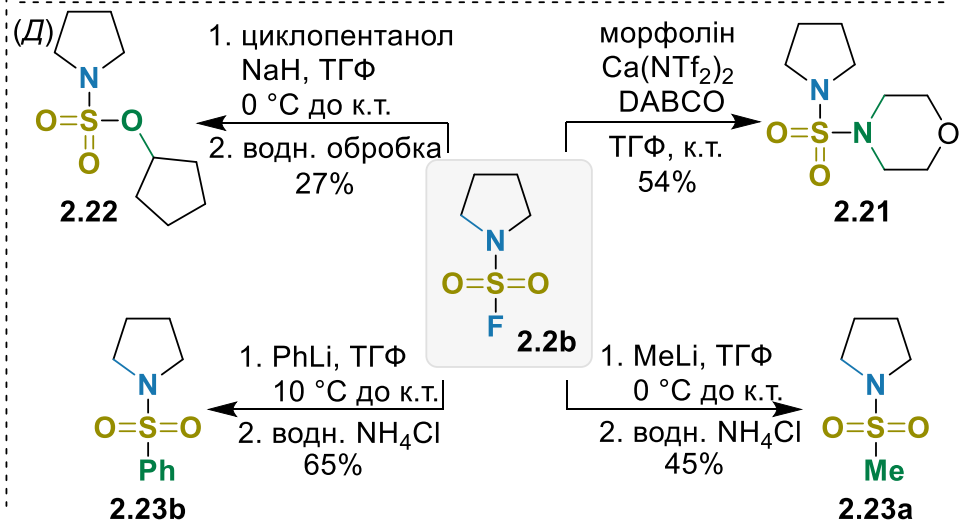
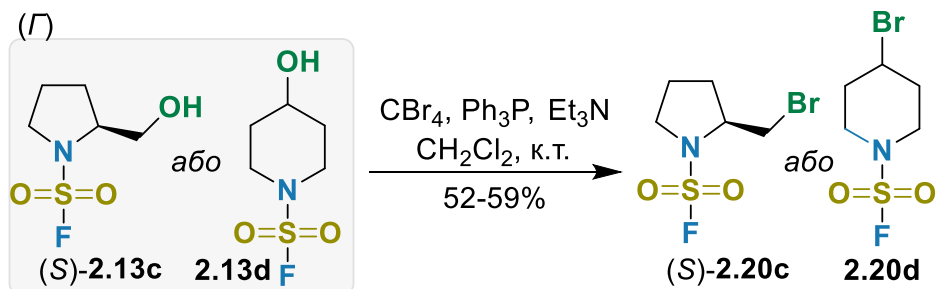
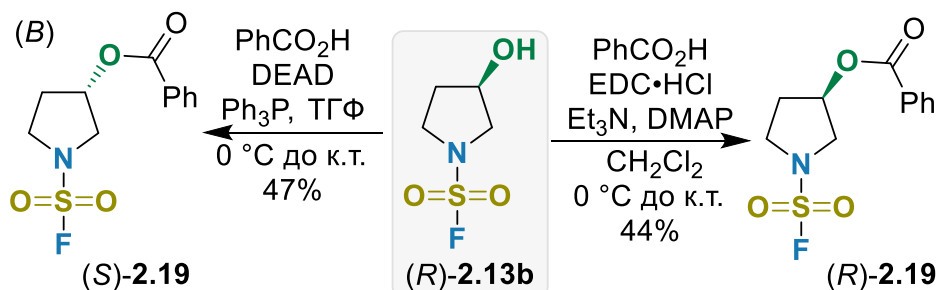
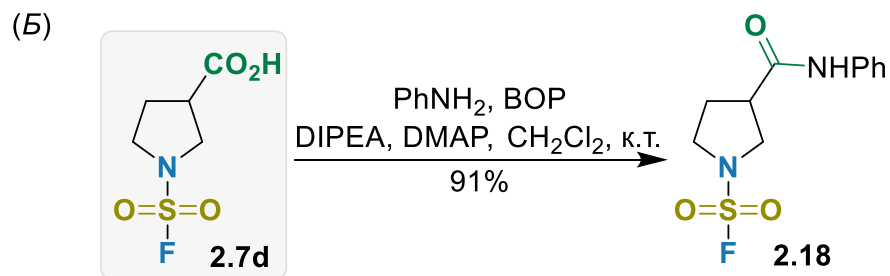
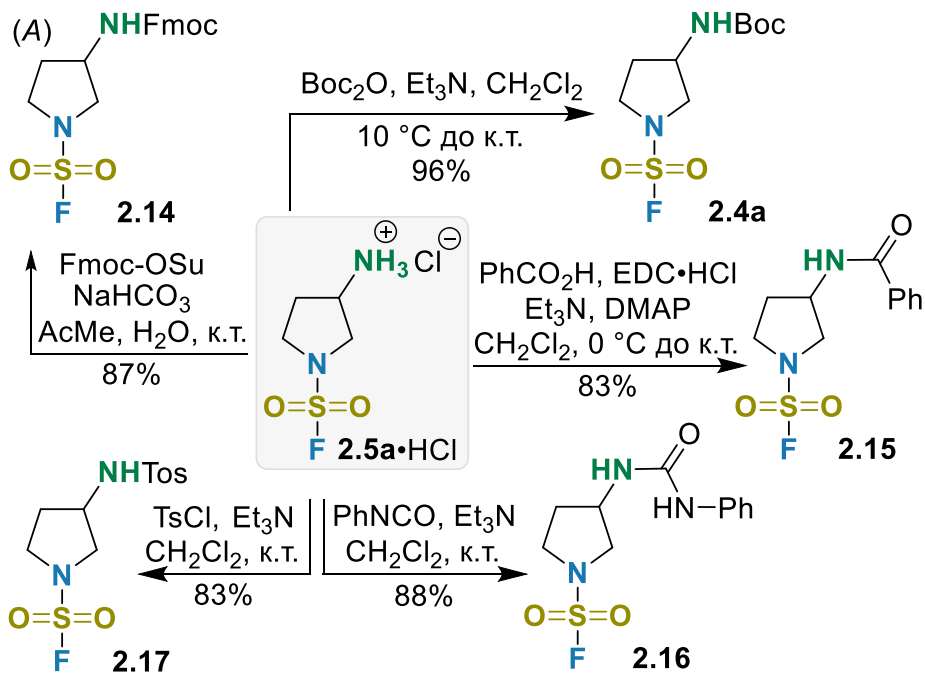


Синтез N-флуоросульфамойл аміноспиртів



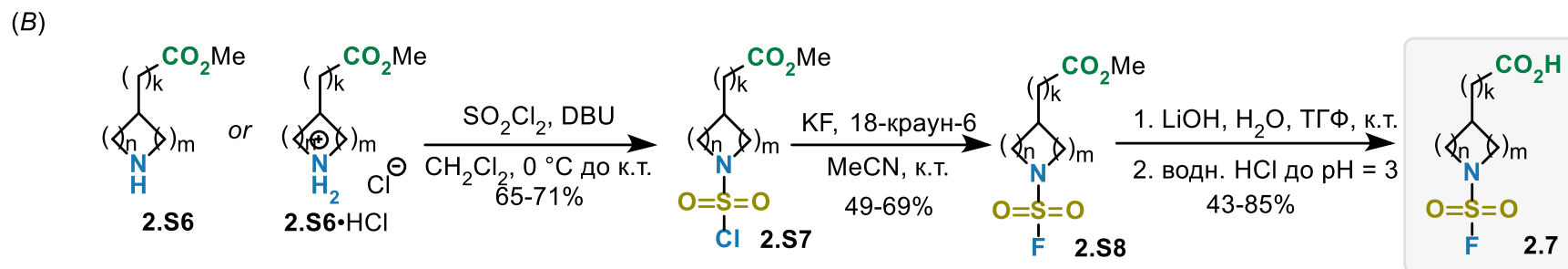
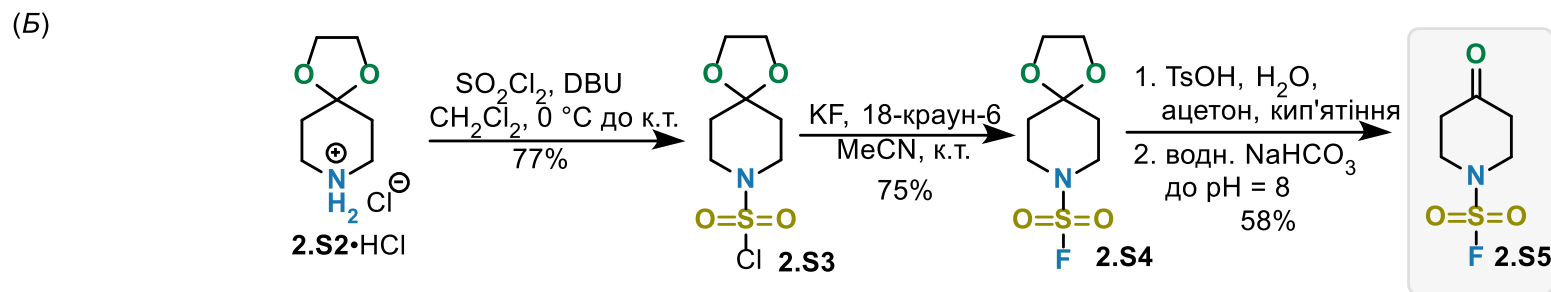
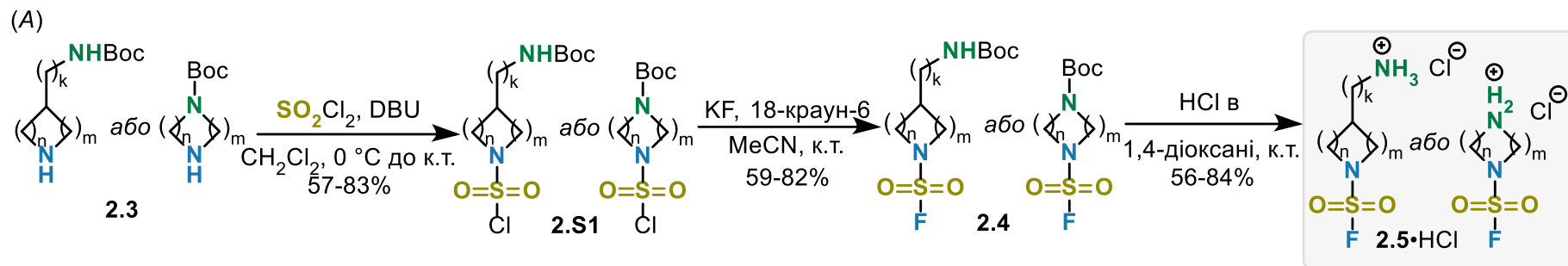


Синтетична корисність сульфоїлфлуоридів у подальших перетвореннях



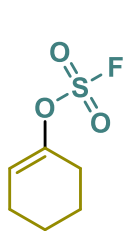
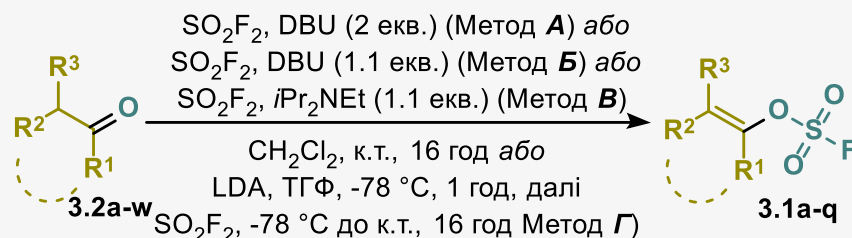


Оцінка синтетичних переваг порівняно з двоохстадійним підходом

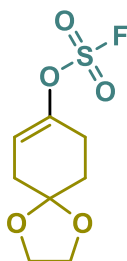




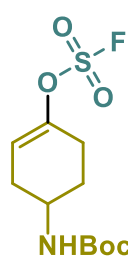
Синтез алкенілфлуоросульфатів



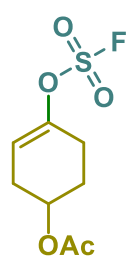
3.1a, 63% (A)



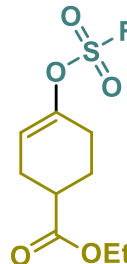
3.1b, 75% (A)



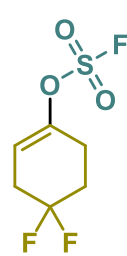
3.1c, 81% (A)



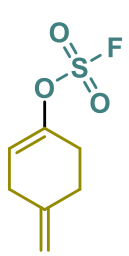
3.1d, 79% (A)



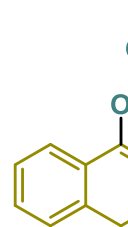
3.1e, 80% (A)



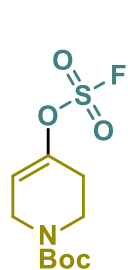
3.1f, 67% (A)



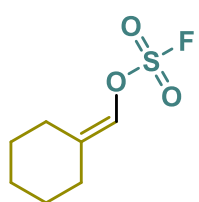
3.1g, 68% (A)



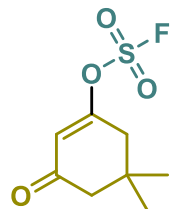
3.1h, 60% (A)



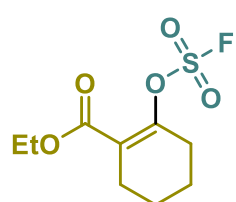
3.1i, 91% (A)



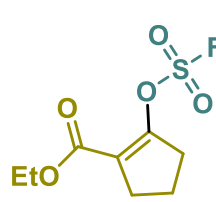
3.1j, 66% (B)



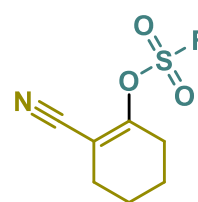
3.1k, 50% (B)



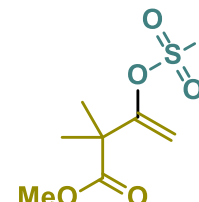
3.1l, 55% (B)



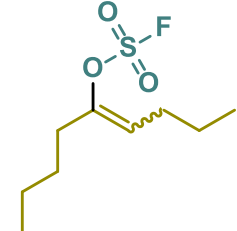
3.1m, 64% (B)



3.1n, 70% (B)



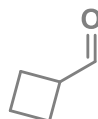
3.1o, 67% (Г)



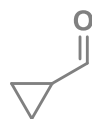
3.1p, 50% (Г)



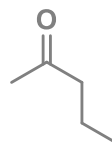
3.2r



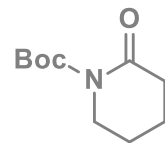
3.2s



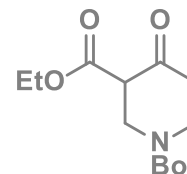
3.2t



3.2u



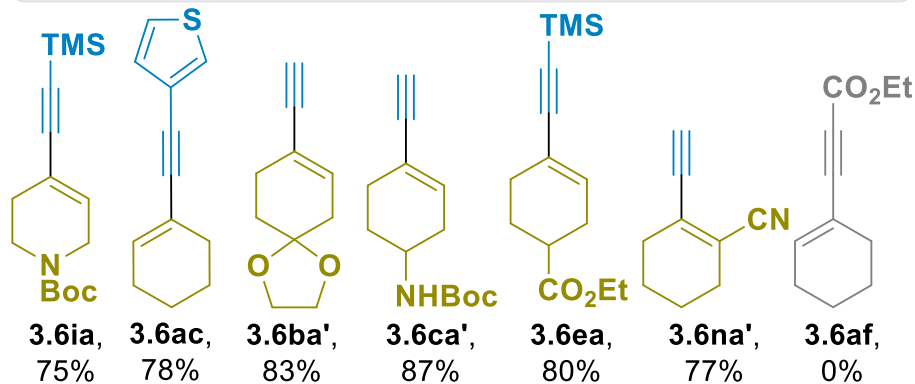
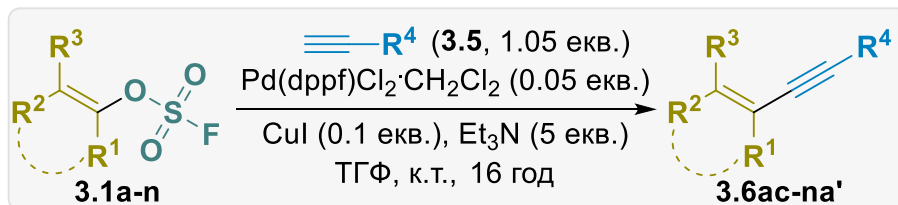
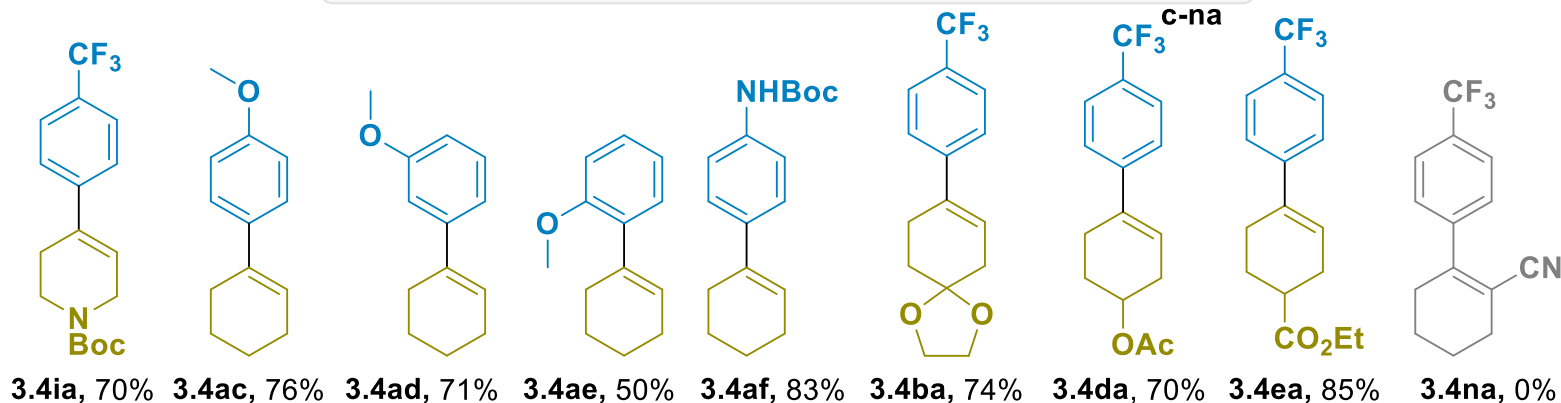
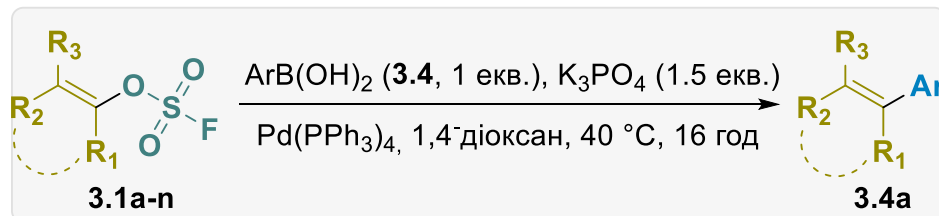
3.2v



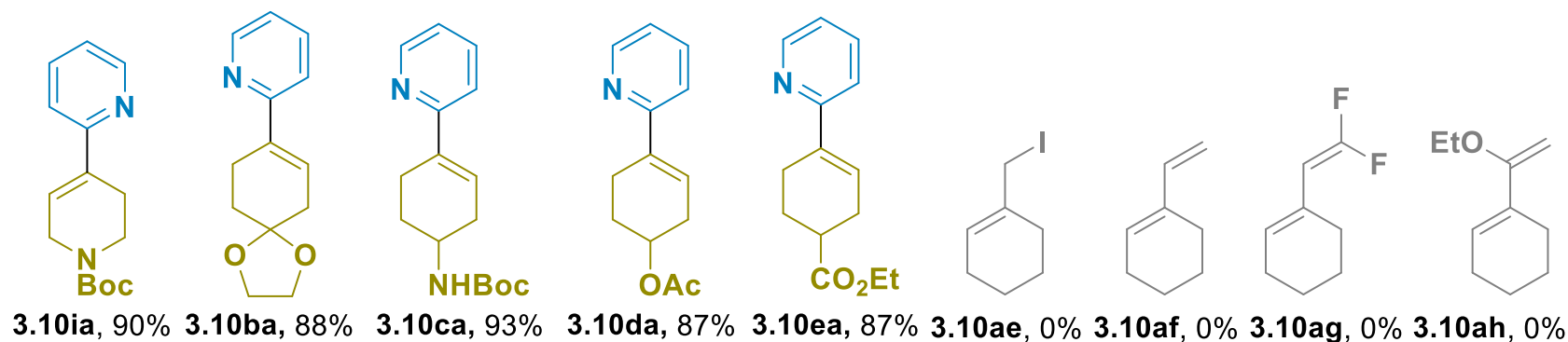
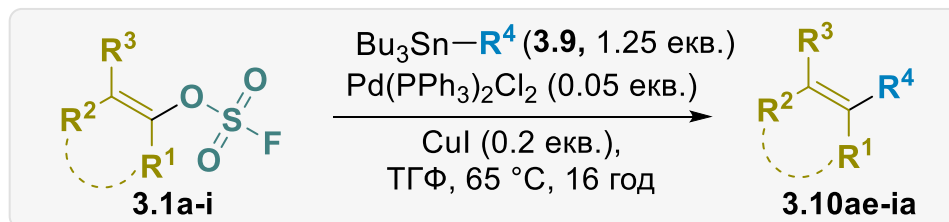
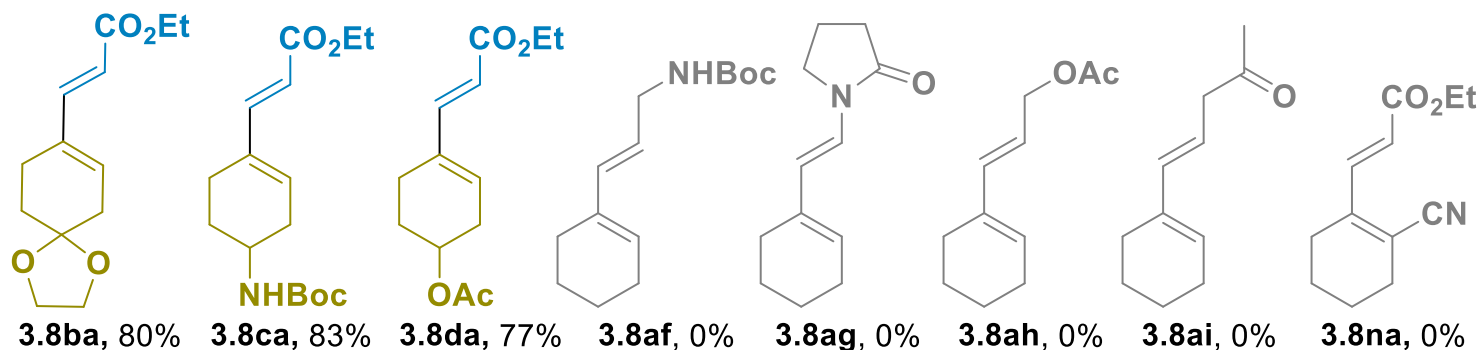
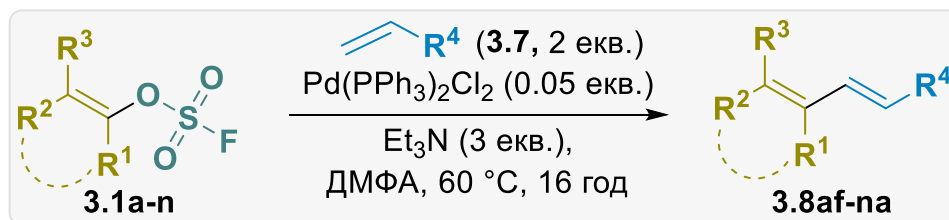
3.2w



Реакції Сузукі та Соногашири алкенілфлуоросульфатів

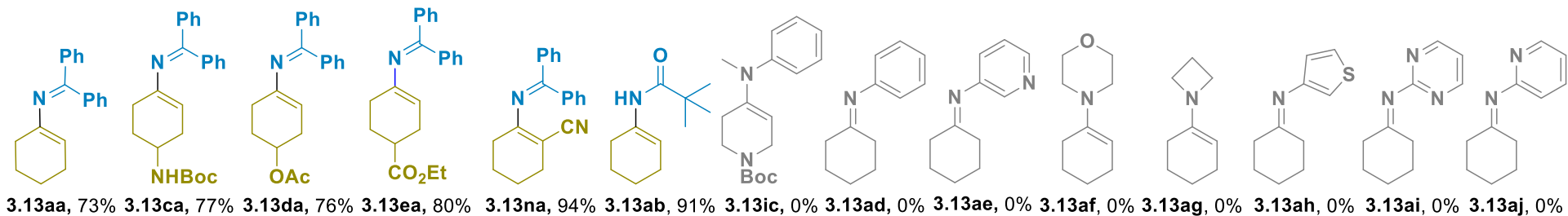
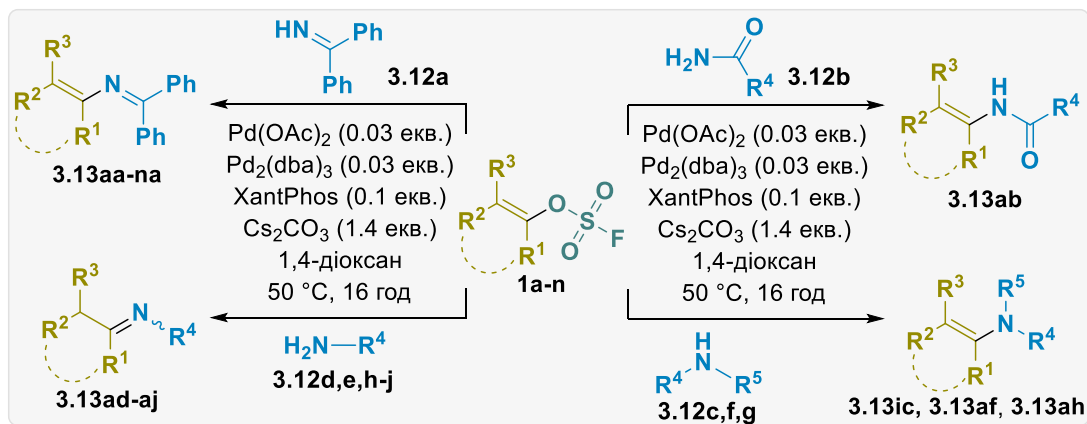
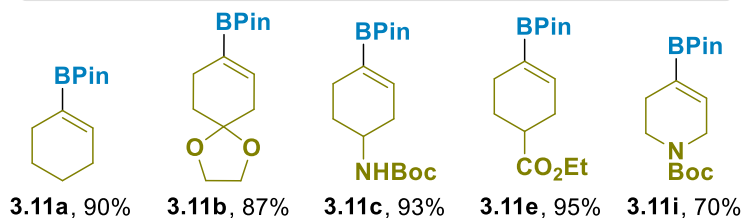
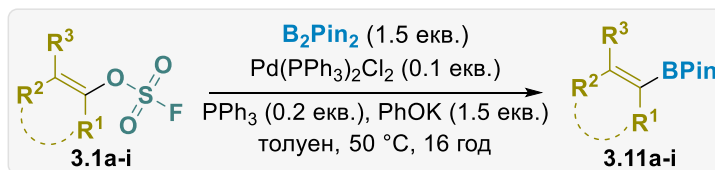


Реакції Хека та Стілле алкенілфлуоросульфатів





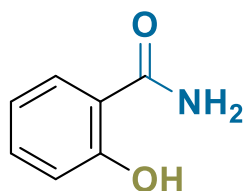
Борилювання за Міяурою та реакція Бухвальда–Гартвіга алкенілфлуоросульфатів





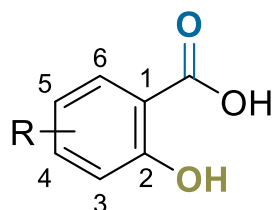
Синтез (*N*-заміщених) саліцилових амідів

(A)

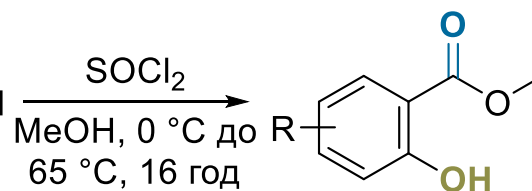


4.2a

промислово
доступний
реагент



4.3b-d



4.4b, 90%

4.4c, 87%

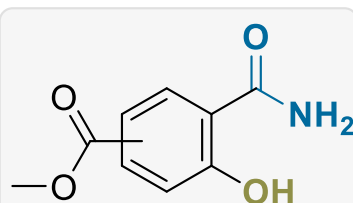
4.4d, 89%

b: R = 4-Br

c: R = 5-Br

d: R = 4-OMe

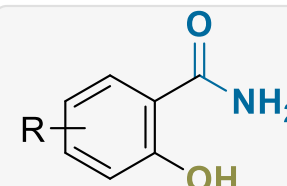
MeOH, NH₃
70 °C,
5 атм, 16 год



4.2e, 4-ізомер,
65% (з **4.1b**)

2.2f, 5-ізомер,
64% (з **2.1c**)

CO, MeOH,
Pd(dppf)Cl₂
20 атм,
16 год, к.т.
(R = Br)

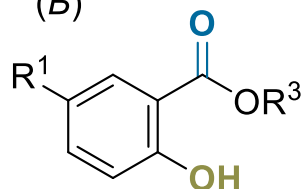


4.2b, 70%

4.2c, 78%

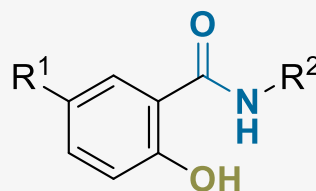
4.2d, 91%

(Б)



R³ = H or Me

R²NH₂



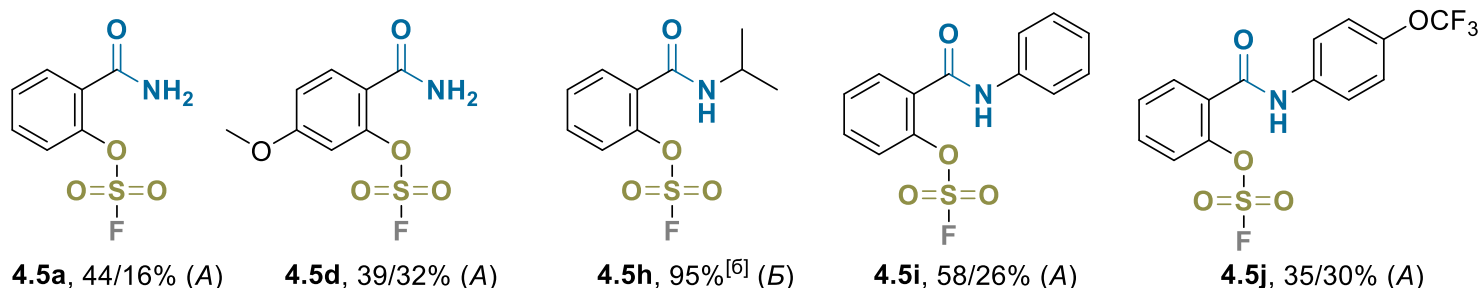
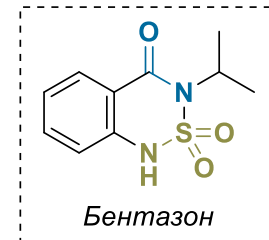
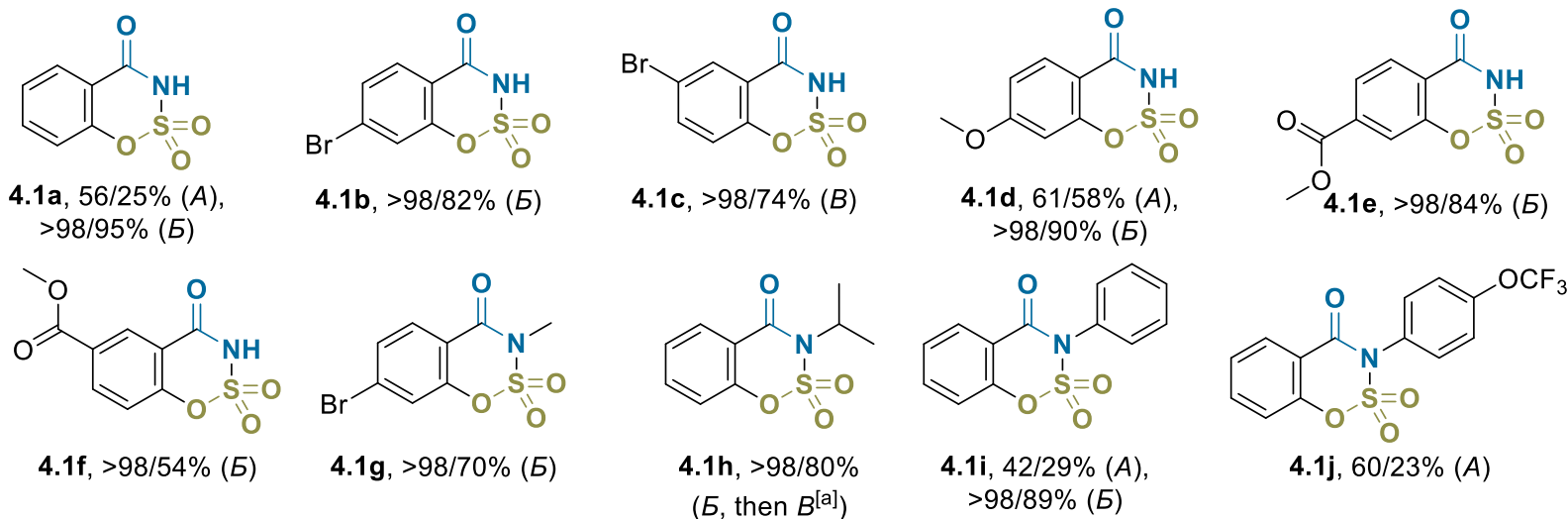
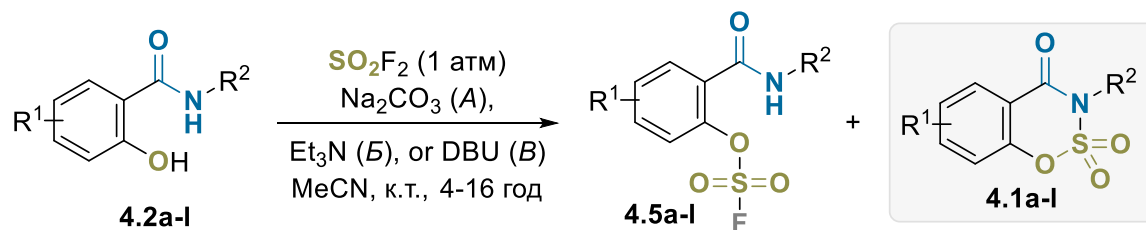
4.2g, R¹ = Br, R² = Me, 74%

4.2h, R¹ = H, R² = *i*-Pr, 80%

4.2i, R¹ = H, R² = Ph, 79%

4.2j, R¹ = H, R² = 4'-CF₃OC₆H₄, 63%

Синтез циклічних сульфаматів та флуоросульфатів

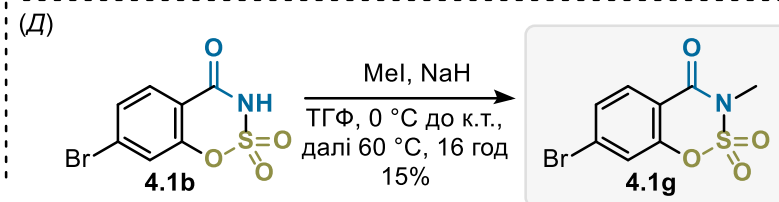
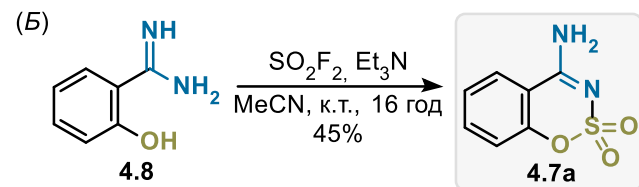
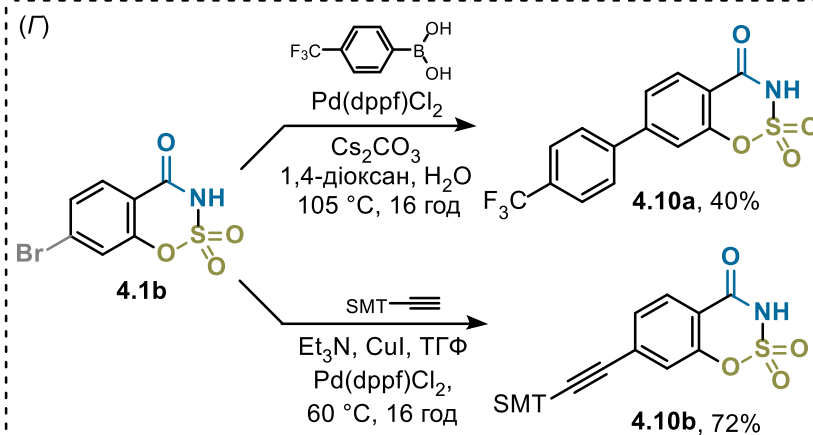
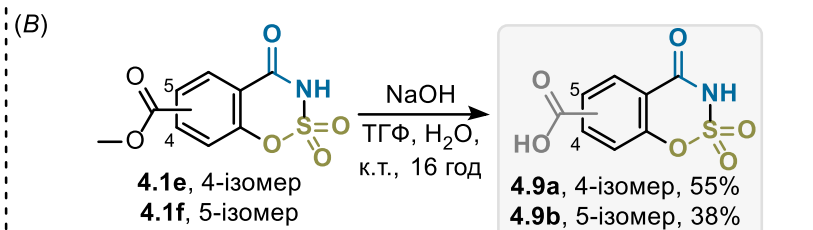
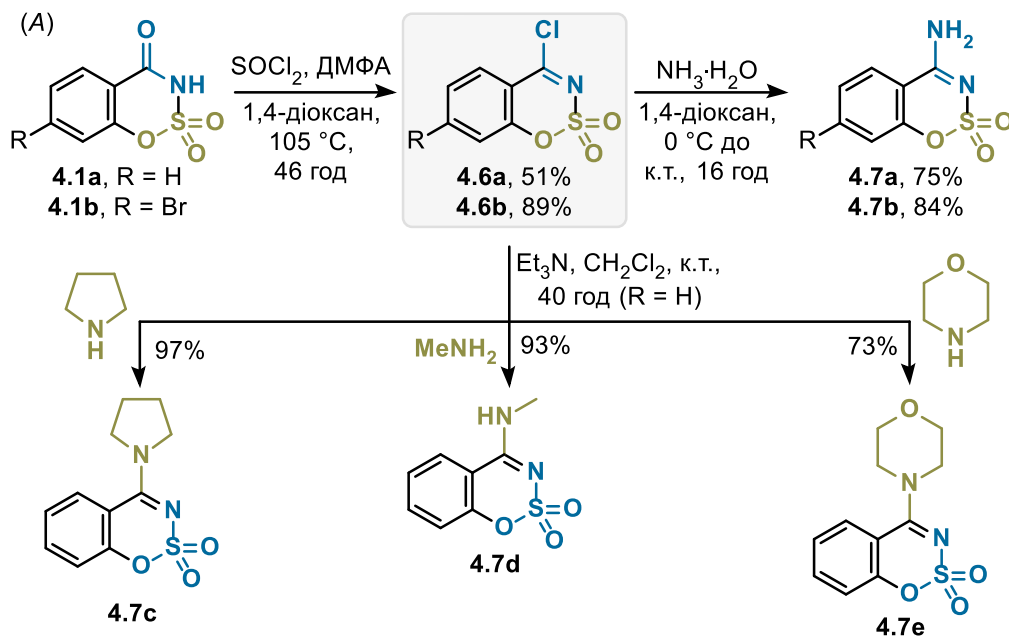


[a] Повне перетворення було досягнуто при 50 °С.

[6] Вихід за даними РХ-МС. Зразок використовували безпосередньо у наступному експерименті з DBU для одержання **4.1h**.



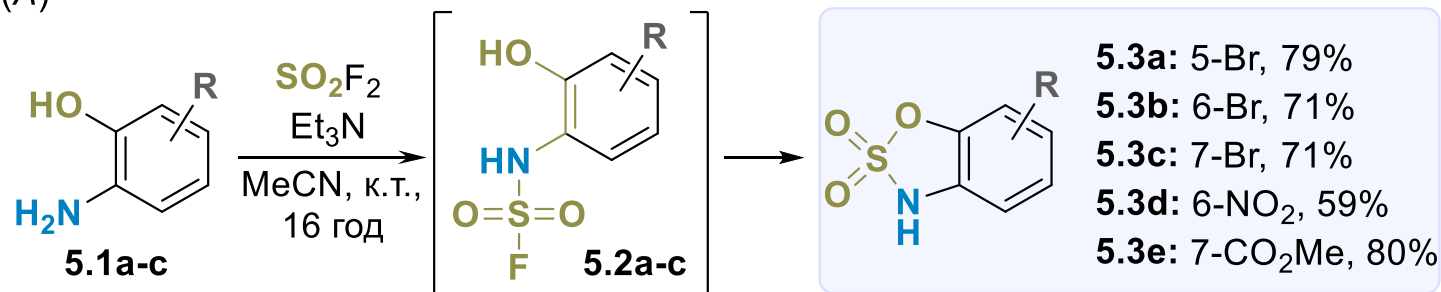
Хімічні перетворення бензо[*e*][1,2,3]оксатіазин-4(3*H*)-он-2,2-діоксидів



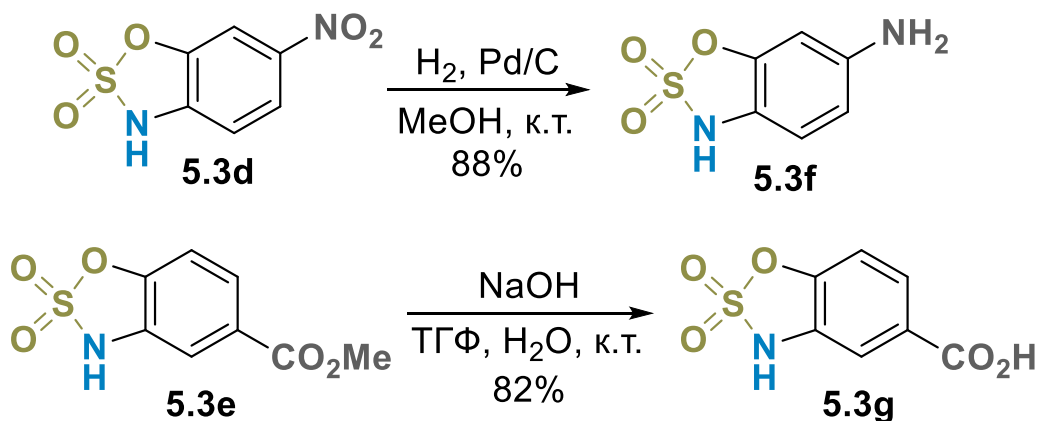


Синтез п'ятичленних циклічних сульфаматів

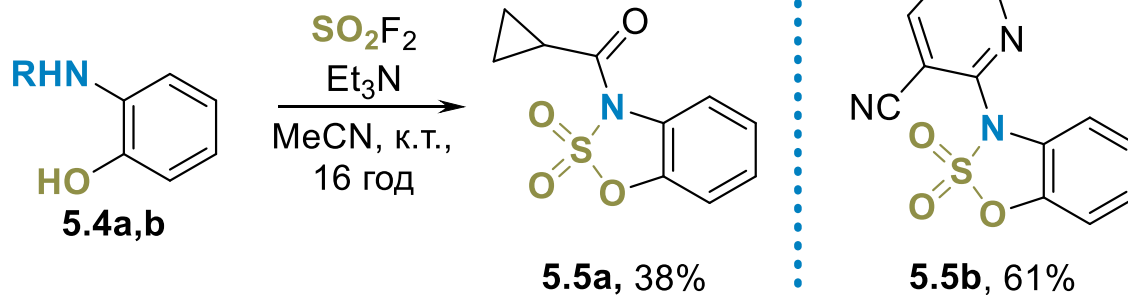
(A)



(B)



(B)





У дисертаційній роботі розв'язано актуальне наукове завдання, що полягало в розробленні ефективних, препаративно зручних і масштабованих підходів до нових сульфурвмісних органічних будівельних блоків – насичених гетероциклічних сульфоаміоїлфлуоридів, алкенілфлуоросульфатів і циклічних сульфаматів – та у встановленні особливостей їхньої реакційної здатності в реакціях SuFEx , паладій-каталізованих крос-сполученнях і подальших функціональних перетвореннях.

- Розроблено зручну та економічно ефективну методику одержання насичених гетероциклічних сульфоаміоїлфлуоридів, що ґрунтується на прямому N -флуоросульфонілюванні (гетеро)циклічних і функціоналізованих амінів із використанням SO_2F_2 у лужному середовищі. Показано, що цей підхід є придатним для широкого кола субстратів, зокрема сполук із вільними аміногрупами, карбоксильними та гідроксильними функціями, і забезпечує багатограмівий синтез цільових продуктів (до 122 г за один підхід). Встановлено, що прямий протокол на основі SO_2F_2 має переваги над альтернативними методами з використанням SO_2Cl_2 завдяки вищим сумарним виходам, меншій кількості стадій і кращій придатності до масштабування;
- Установлено, що синтезовані сульфоаміоїлфлуориди є синтетично цінними інтермедіатами, які беруть участь як у реакціях, сумісних із функціональністю SO_2F , так і у перетвореннях по атому сульфуру з O -, N - та C -нуклеофілами. Це дозволяє розглядати їх як нове покоління будівельних блоків для SuFEx -хімії, придатних для подальшого конструювання структурно різноманітних сульфамідів, сульфаматів і сульфонамідів;
- Розроблено підхід до синтезу алкенілфлуоросульфатів із карбонільних сполук за допомогою SO_2F_2 у присутності м'яких основ. Показано, що одержані сполуки є легкодоступними, стабільними при зберіганні та перспективними електрофільними партнерами для паладій-каталізованих реакцій крос-сполучення. Для них розроблено та оптимізовано умови реакцій Сузукі, Соногашири, Хека, Стілле, Бухвальда–Гартвіга, а також борилування за Міяурою;
- Доведено, що алкенілфлуоросульфати можуть розглядатися як повноцінна альтернатива широко застосовуваним алкенілтрифлатам. У модельних експериментах їхня реакційна здатність виявилася подібною або навіть вищою порівняно з відповідними трифлатами, тоді як після реакцій крос-сполучення утворюються переважно неорганічні побічні продукти, що є додатковою практичною перевагою цього класу електрофілів;
- Розроблено практичну методику синтезу бензо[e][1,2,3]оксатіазин-4(3*H*)-он-2,2-діоксидів шляхом одностадійної [5+1]-циклізації саліцилових амідів із SO_2F_2 у присутності основи. Встановлено, що селективність процесу визначається природою основи: у присутності Et_3N переважає безпосередня циклізація, тоді як при використанні Na_2CO_3 можливе виділення проміжних флуоросульфатів. Метод є операційно простим і придатним до масштабування, що дало змогу одержувати до 100 г цільових гетероциклів за один синтетичний цикл;
- Показано високу синтетичну гнучкість одержаних циклічних сульфаматів. Їхню корисність продемонстровано в реакціях деоксихлорування з утворенням 4-хлорозаміщених похідних, у подальшому $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ -амінуванні з одержанням первинних, вторинних і третинних аміносульфаматів, а також у лужному гідролізі естерної функції та паладій-каталізованих реакціях крос-сполучення;
- На основі підходу LLAMA сформовано модельну віртуальну бібліотеку похідних циклічних сульфаматів і встановлено, що всі її представники відповідають правилу «п'яти» Ліпінського, правилам Вебера та критерію Егана, а також правилу «чотирьох» GSK. Найсуворішим критеріям Черчера відповідали 58 із 60 сполук, що свідчить про високу перспективність синтезованих будівельних блоків для створення лідер-подібних молекулярних бібліотек.



Статті в іноземних фахових періодичних виданнях за темою дисертації

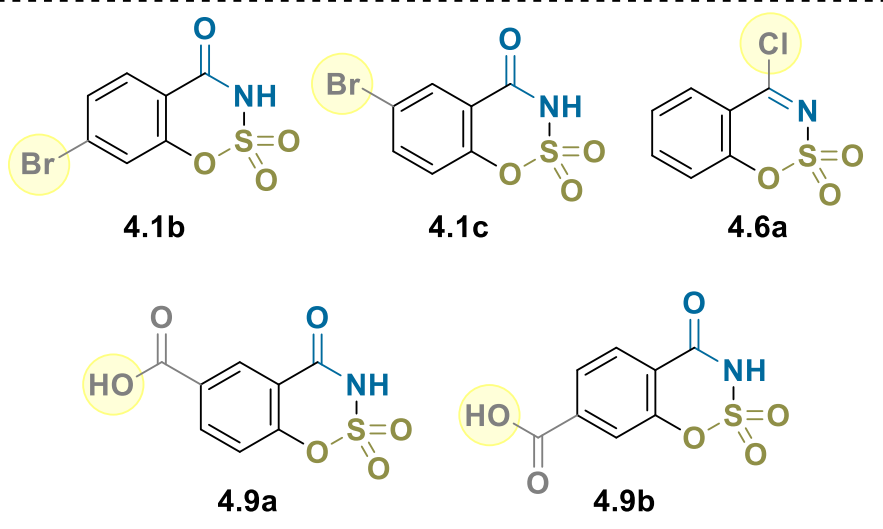
1. S. H. Aleksandrenko, A. V. Dobrydnev, S. A. Zherish, O. O. Grygorenko, Eur. J. Org. Chem. 2024, 27. DOI 10.1002/ejoc.202400611.
2. V. S. Sidorska, S. H. Aleksandrenko, I. O. Doroshenko, B. V. Vashchenko, S. A. Zherish, O. O. Grygorenko, 2026, in press. DOI 10.26434/chemrxiv.15000251/v1.
3. V. M. Hnativ, S. H. Aleksandrenko, S. A. Zherish, O. O. Grygorenko, 2026, Chem. – A Eur. J. in press. DOI 10.1002/chem.71098.
4. S. H. Aleksandrenko, B. V. Vashchenko, J. Org. Pharm. Chem. 2026, 38-45. DOI: 10.24959/ophcj.26.358460

Тези наукових доповідей за темою дисертації:

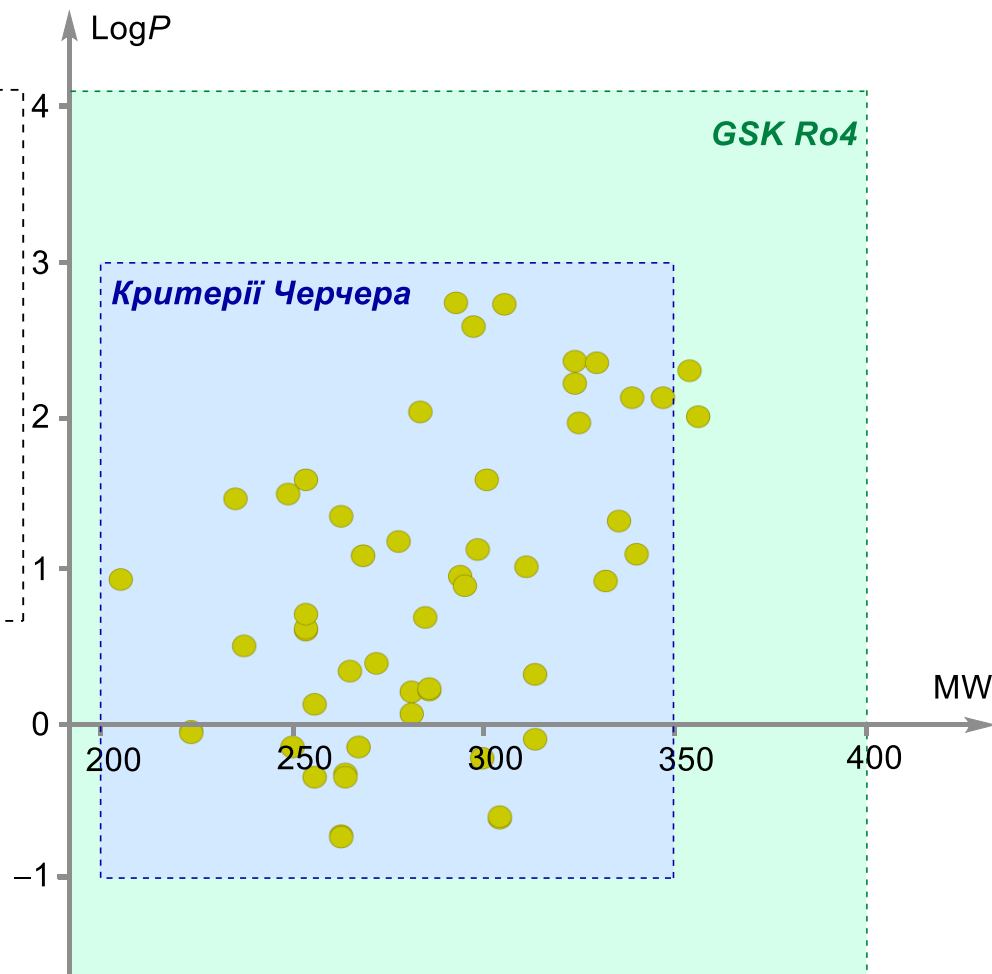
1. S. H. Aleksandrenko, O. V. Dobrydnev, O. O. Grygorenko. Synthesis and reactions of sp^3 -enriched sulfamoyl fluorides. III Міжнародна наукова конференція “Теоретичні та експериментальні аспекти сучасної хімії та матеріалів”, 20 травня 2024 р., м. Дніпро, с. 137.
2. В. С. Сідорська, С. Г. Александренко, О. В. Гордієнко. Синтез та модифікації циклічних N-ацилсульфаматів. XXVI Міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Сучасні проблеми хімії», 14–16 травня 2025 р., м. Київ, с. 92.
3. А. Р. Крук, О. М. Парминська, С. Г. Александренко, Б. В. Ващенко. Синтез та реакційна здатність sp^3 -збагачених сульфоамілазидів. XXVI Міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Сучасні проблеми хімії», 14–16 травня 2025 р., м. Київ, с. 73.
4. В. М. Гнатів, С. Г. Александренко, О. О. Григоренко. Паладій-каталізовані реакції крос-сполучення алкенілсульфофлуоридатів. XXVI Міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Сучасні проблеми хімії», 14–16 травня 2025 р., м. Київ, с. 63.
5. S. G. Aleksandrenko, O. V. Dobrydnev, O. O. Grygorenko. Formation and reactivity of sp^3 -enriched sulfamoyl fluorides. XXV Міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Сучасні проблеми хімії», 15–17 травня 2024 р., м. Київ, с. 109–110.



ДОДАТКИ. Фізико-хімічні властивості синтезованих бензо[*e*][1,2,3]оксатіазин-4(3*H*)-он-2,2-діоксидів

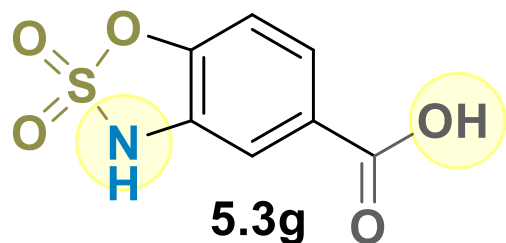
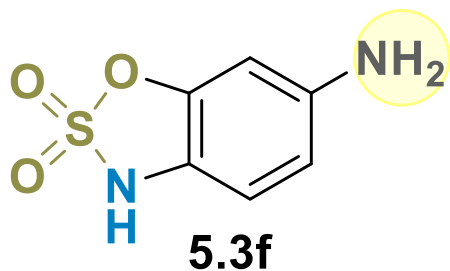


Будівельні блоки, використані як каркаси для формування віртуальної бібліотеки за підходом Нельсона (LLAMA).





ДОДАТКИ. Фізико-хімічні властивості синтезованих п'ятичленних циклічних сульфаматів



Будівельні блоки,
використані як каркаси для
формування віртуальної
бібліотеки за підходом
Нельсона (LLAMA).

