

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА



КАФЕДРА ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА НА ЗДОБУТТЯ ОСВІТНЬОГО СТУПЕНЯ
МАГІСТРА
на тему:

**СИНТЕЗ СТЕРЕОІЗОМЕРНО ЧИСТИХ
ВТОРИННИХ АЛІФАТИЧНИХ СУЛЬФОНАМІДІВ**

студента II року ОР «магістр»
кафедри органічної хімії
спеціалізації «органічна хімія»

Андріашвілі Владислава Альбертовича

Науковий керівник:

д. х. н., доцент

Григоренко Олександр Олегович

Допустити до захисту:
зав. кафедри, д. х. н., професор

“ ____ ” _____ 2020 р.

Хиля В. П.

Київ – 2020

ЗМІСТ

1. Літературний огляд	6
1.1 Синтез сульфоніламідів через активовані похідні сульфокислот	7
1.1.1 Синтези на основі сульфохлоридів	7
1.1.2 Синтези на основі сульфотригідів	8
1.1.3 Синтези на основі інших активованих похідних сульфокислот	9
1.1.4 Механізм утворення сульфонамідів	10
1.2 Синтези з використанням сульфеніл та сульфініламідів	11
1.2.1 Механізм утворення сульфінамідів	12
1.3 Електрофільне амінування сульфінатів	13
1.4 Синтези сульфонамідів з радикальним механізмом	15
2. Обговорення експериментальних даних	16
3. Експериментальна частина	23

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

Ac	ацетил
aq.	водний
<i>base</i>	основа
Bn	бензил
Bz	бензоїл
Bu	бутил
DCM	дихлорметан
DEAD	диетилазодикарбоксилат
DIAD	диізопропілазодикарбоксилат
DMF, ДМФА	диметилформамід
DMSO, ДМСО	диметилсульфоксид
<i>J</i>	константа спін-спінової взаємодії, Гц
<i>in situ</i>	без виділення
<i>in vivo</i>	в живому організмі
LC-MS	хромато-мас-спектрометрія
Me	метил
Ph	феніл
Mes	мезитил, 2,4,6-триметилфеніл
Pr	пропіл
Pu	піридин
r.t.	кімнатна температура
TEA	триетиламін
TMS	тетраметилсилан
екв.	еквівалент
cat.	каталізатор, каталітичний
ЯМР	ядерний магнітний резонанс
Δ , reflux	нагрівання при температурі кипіння
δ	хімічний зсув, м.ч. (ЯМР-спектроскопія)
MTBE	метилтретбутиловий етер
PG	захисна група
Ns	нозил (4-нітробензолсульфоніл)
Cbz	карбоксибензил
Boc	трет-бутоксикарбоніл
Ms	мезил
Ts	тозилат
Tf	трифлат
Fmoc	флуоренілметилоксикарбоніл

HMDS

гексаметилдисалазан

HPLC

високоєфективна рідинна хроматографія

NCS

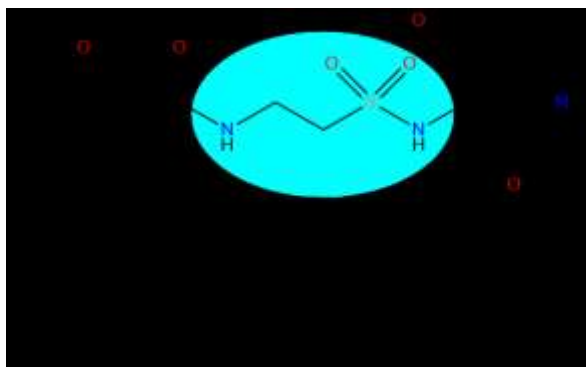
N-хлоросукцинімід

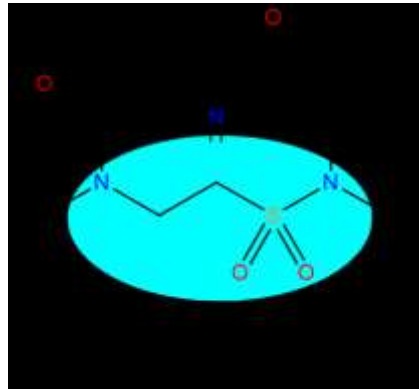
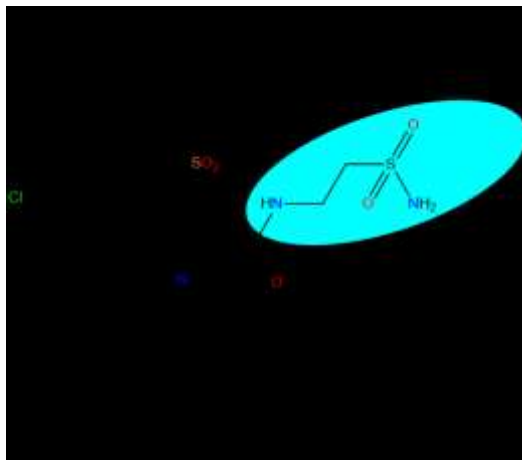
ВСТУП

Сульфонаміди є важливим класом органічних сполук, які широко застосовують в дизайні лікарських засобів. Сульфонаміди є важливими неklasичними ізостерами амідного зв'язку, вони добре імітують перехідний стан при гідролізі амиду, але при цьому не піддаються дії ензимів в клітині. Такі характеристики сполук на їх основі зумовлюють їх більшу стійкість *in vivo*. У той же час сульфонаміди, як і амиди, здатні до утворення водневих зв'язків. Такі їх характеристики призвели до широкого використання сполук на основі сульфонамідів у дизайні лікарських засобів.

Сульфонамідний зв'язок стійкіший до гідролізу, група SO_2NH_2 більш кисла, ніж амідна ($\text{pK}_a=11-12$), тому вона набагато менш схильна до протонування, що є першою стадією гідролізу природних пептидів. Цим пояснюється і збільшення полярності і утворення сильніших водневих зв'язків для молекул на її основі. Сульфонамідний зв'язок також за рахунок тетраедричної форми має більшу кількість конформацій, на відміну від лише 2 (цис- і транс-) для природних пептидів [1].

Сульфонаміди дуже широко застосовуються як протимікробні засоби. Пептиди на їх основі можуть використовуватися для візуалізації пухлин та радіонуклідної терапії, як РРІ-інгібітори, хемотактичні пептиди, інгібітори нуклеозидної зворотньої транскриптази ВІЛ-1, інгібітори фактора Ха, інгібітори адгезії лейкоцитів і каркаси для МС4 фармакофорних груп:





Цікавим є синтез хіральних сульфонамідів, зважаючи на те, що такі сполуки використовуються в пептидоміметиках і такі енантіомери будуть по різному поводитися в живих системах.

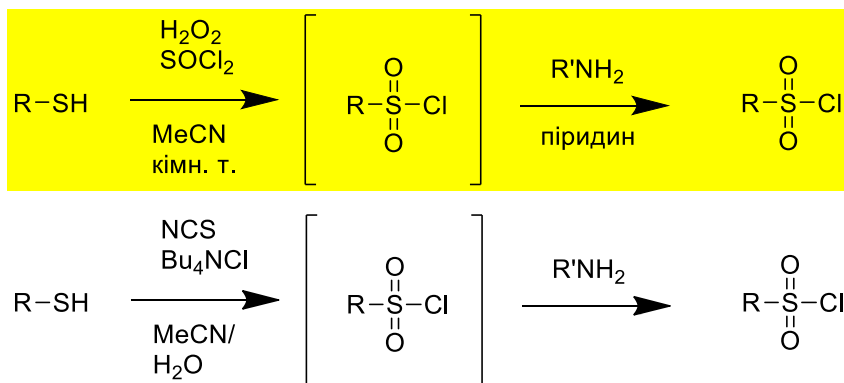
1. Літературний огляд

Сульфонаміди можна синтезувати досить великою кількістю способів, які можна класифікувати на декілька категорій. Найбільш розповсюджений спосіб їх синтезу полягає у взаємодії активованих похідних сульфокислот (зазвичай різноманітних сульфонілгалогенідів) з відповідними амінами. Іншим методом є обернення поляризації реагентів, тобто використовують нуклеофільні сірковмісні сполуки (похідні сульфінкових кислот) та електрофільні амінуючі агенти. З інших методів можна виділити отримання сульфонамідів через сполуки сірки в нижчих ступенях окиснення та їх подальше окиснення та методи з використанням сульфінатів та амінів у присутності різних окисників, які протікають за радикальним механізмом.

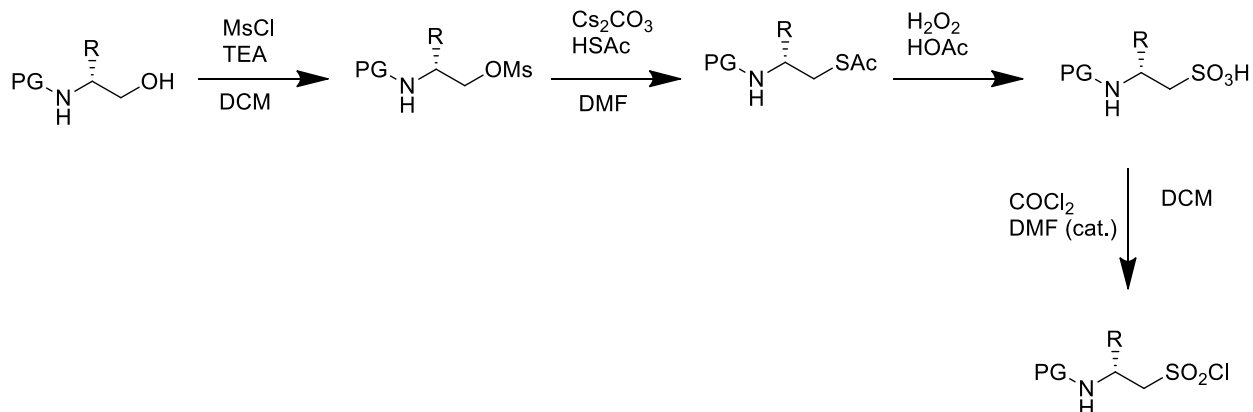
1.1 Синтез сульфоніламідів через активовані похідні сульфокислот

1.1.1 Синтези на основі сульфохлоридів

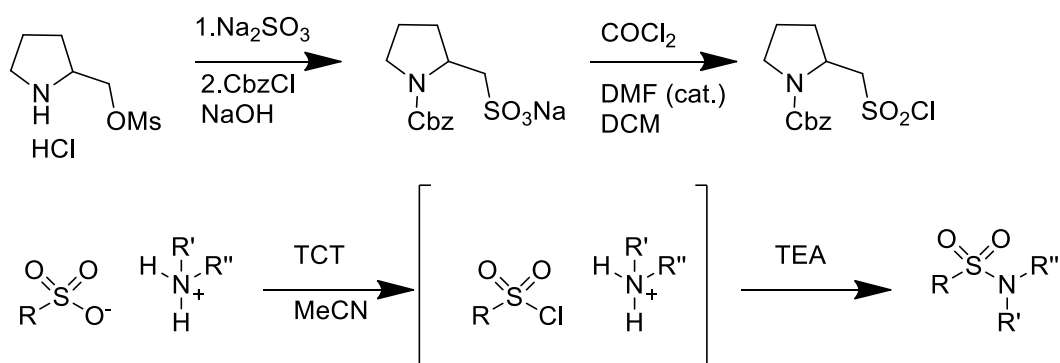
Найбільш простим та історично першим методом синтезу сульфоніламідів була взаємодія сульфонілхлоридів з амінами. Можна отримувати сульфонілхлориди і окремо проводити реакцію з амінами або проводити ці реакції послідовно не виділяючи проміжний сульфонілхлорид, що важливо, якщо сульфохлорид нестабільний. Як субстрати використовують в основному тіоли та їх похідні – тіоацетати та тіобензилати[2][3]:



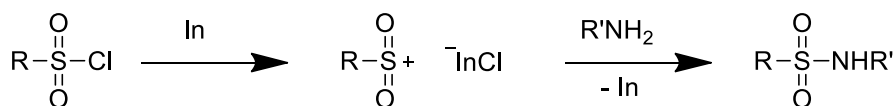
Якщо доступною є відповідна сульфокислота або її сіль, то її можна активувати, перетворивши в сульфохлорид та потім провести реакцію з аміном[4]:



Можна використовувати як солі металів та третинних амінів, так і відразу сіль сульфокислоти з відповідним аміном, тоді сульфонамід утворюється після додавання основи[6][7][8]:

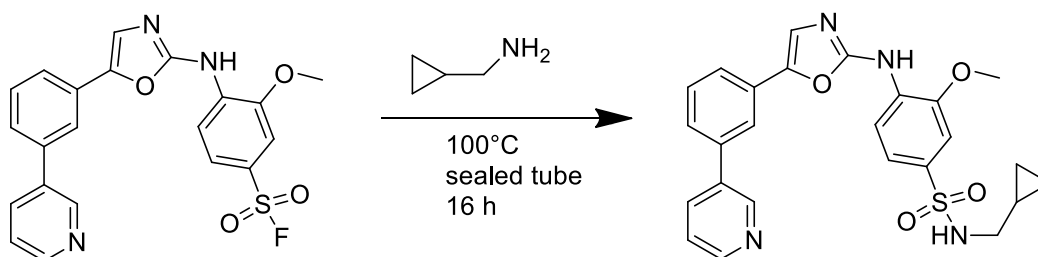


Сульфохлориди досить легко реагують з амінами, проте якщо потрібно провести реакцію з стерично утрудненим чи не сильно нуклеофільним аміном в м'яких умовах, то можна використати каталіз металічним індієм[9]:

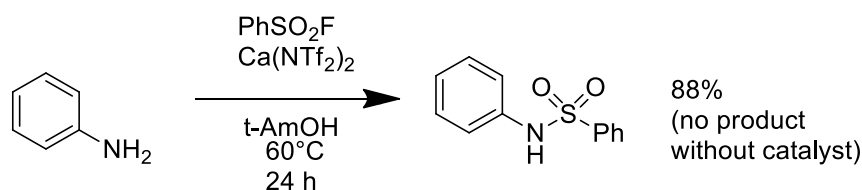


1.1.2 Синтези на основі сульфотригідів

Сульфотригідри набули дуже широко застосування перш за все за рахунок своєї більшої стабільності в порівнянні з сульфохлоридами (зв'язок S-F в середньому сильніший на 40 ккал/моль), що, однак, зумовлює і важче протікання реакції заміщення фтору на різні нуклеофіли. Низькоелектрофільні сульфотригідри досить важко вступають в реакцію з амінами, потребуючи використання сильних основ, великого надлишку аміну та тривалого нагрівання[10]::

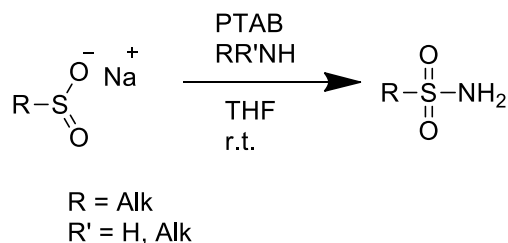


При застосуванні трифлімиду кальцію, який додатково активує сульфофторид, для низькоелектрофільних сульфофторидів вдалося досягти значного покращення виходів у м'яких умовах[11]:

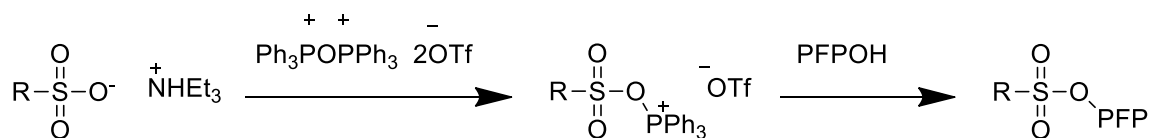


1.1.3 Синтези на основі інших активованих похідних сульфофторидів

Сульфоброміди та сульфоїодиди для утворення сульфамідів практично не використовують через важкість отримання, нестабільність та загалом по більшості достатню активність сульфофторидів. В деяких випадках сульфоброміди можна отримати *in situ* при дії окисників на суміш сульфінату та аміну, зокрема використовують NBS та фенілтриметиламоній бромід (РТАВ) [12]:



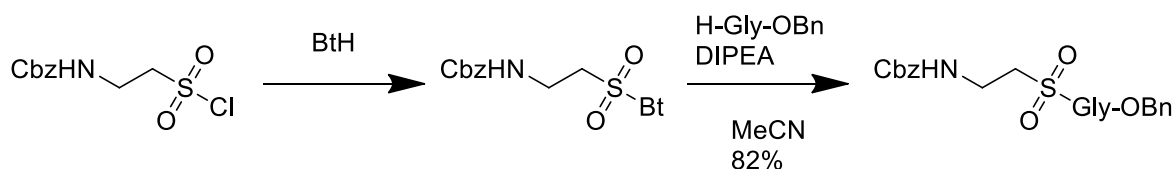
Серед інших активованих похідних можна виділити PFP-сульфонати[13]:



Для синтезу PFP-сульфонатів використовують триетиламінові або піридинові солі сульфофторидів, які є порівняно малогігроскопічними та розчинними в органічних розчинниках. Якщо такі солі малорозчинні, то можна використати тетрабутиламонієві солі.

Інтермедіат можна напряму ввести в реакцію з амінами або синтезувати стабільний PFP-сульфонат і використовувати вже його. Було також розроблено варіант активації з трифенілфосфіном, закріпленим на полімерній підкладці, що дозволило уникнути хроматографічної очистки від трифенілфосфін оксиду. Після реакції полімер можна використовувати знову, він не втрачає своєї активності після 5 використань

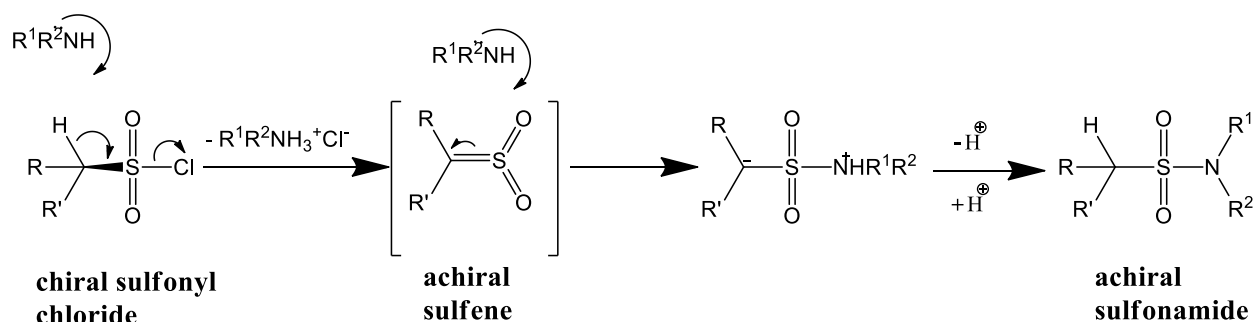
З нестабільних сульфохлоридів також можна отримати бензотриазольне похідне [14], яке є набагато стабільнішим. Воно досить легко реагує з амінами, як основу в цій реакції використовують різні третинні аміни такі як диізопропілетиламін, триетиламін та N-метилморфолін:



1.1.4 Механізм утворення сульфонамідів

Для стереоселективного синтезу сульфонамідів важливо запобігти рацемізації. Якщо при атомі вуглецю в α -положенні до сульфоніламідної групи є водень він може оборотно депротонуватися. В умовах реакції основності амінів зазвичай, однак, не вистачає для депротонування сульфонамідів.

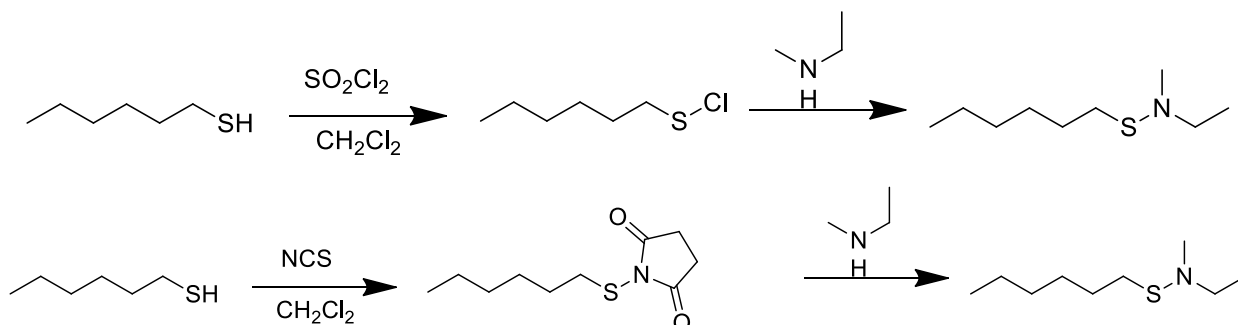
Було давно помічено, що аліфатичні сульфохлориди є більш активними в різноманітних реакціях нуклеофільного заміщення. Дослідження з дейтерованими нуклеофілами показали, що в результаті реакції утворені похідні містять один атом дейтерію при атомі вуглецю в α -положенні. Всі ці факти, а також в подальшому і доказ існування інтермедіату шляхом інших реакцій, зокрема циклоприєднань, показали, що аліфатичні сульфохлориди та інші активовані похідні сульфокислот з атомом водню при α -атомі вуглецю сульфонільної групи групи взаємодіють з нуклеофілами в основному середовищі через проміжне утворення сульфену[15]:



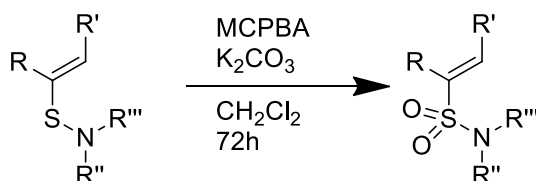
1.2 Синтези з використанням сульфеніл та сульфініламідів

Для синтезу сульфонамідів можна використати їх аналоги в нижчих ступенях окиснення – сульфеніл та сульфінілхлориди і в подальшому їх окиснити.

Сульфенаміди можна синтезувати з нестабільних сульфенхлоридів або переамінування фталоїльних або сукцинімідних похідних, у свою чергу сульфенхлориди отримують окисненням тіолів або дисульфідів хлором або сульфурил дихлоридом при співвідношенні 1:1 [16]::



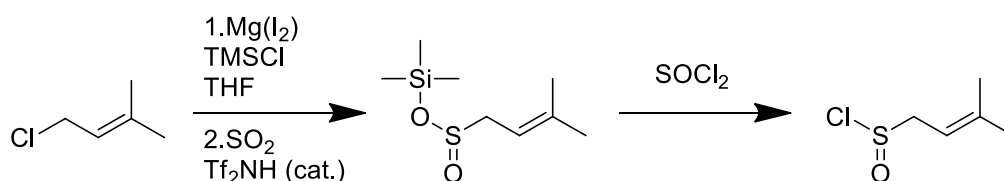
Окиснення зазвичай проводять надкислотами, зокрема MCPBA в безводних умовах:



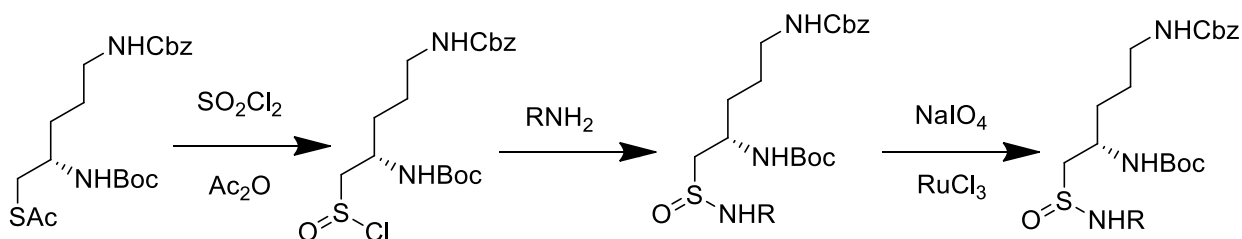
Прості сульфенаміди досить стійкі в безводних умовах проте розкладаються в протонних розчинниках та дуже швидко в присутності

кислот, їх вдається хроматографічно очистити лише на оксиді алюмінію, хоча й з великою втратою маси. Крім того, в літературі описані майже виключно похідні вторинних амінів.

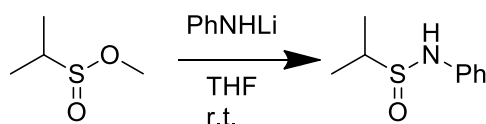
Сульфінілхлориди також не є дуже стійкими, хоча найпростіші представники навіть можна перегнати (хоча вони при цьому можуть розкладатися з вибухом). При цьому вони досить повільно реагують з водою. Їх отримують або обережним окисненням тіолів, дисульфідів та їх похідних або реакцією сульфінатів чи силільних ефірів сульфінних кислот з тіоніл хлоридом[17]::



Тіоацетати також можна перетворити у сульфінілхлорид окиснення сульфурил хлоридом чи хлором. Сульфінаміди досить легко утворюється при дії різноманітних амінів. Доокиснення до сульфонаміду проводять періодатом натрію і реній (III) хлоридом як каталізатором чи МСРВА із загальним виходом від 57 до 63% [18] [19]:



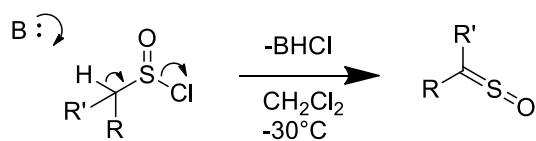
Можливо також синтезувати сульфінаміди з метилсульфінатів, проте для цього потрібно попередньо депротонувати амін [20]:



1.2.1 Механізм утворення сульфінамідів

Сульфінаміди на відміну від сульфонамідів утворюються в основному при прямій атаці нуклеофілу на атом сірки. Є приклади утворення сульфінів

(продуктів відщеплення HCl від сульфінілхлориду) при реакції сульфінілхлоридів з триетиламіном та піридином[21]:

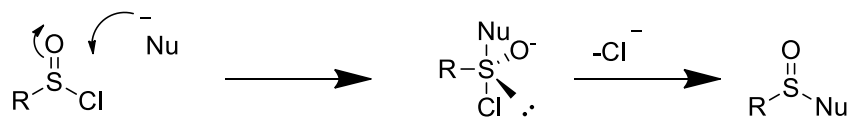


B= py, TEA

При цьому швидкість цієї реакції є набагато меншою ніж атака нуклеофілом атому сірки з декількох причин:

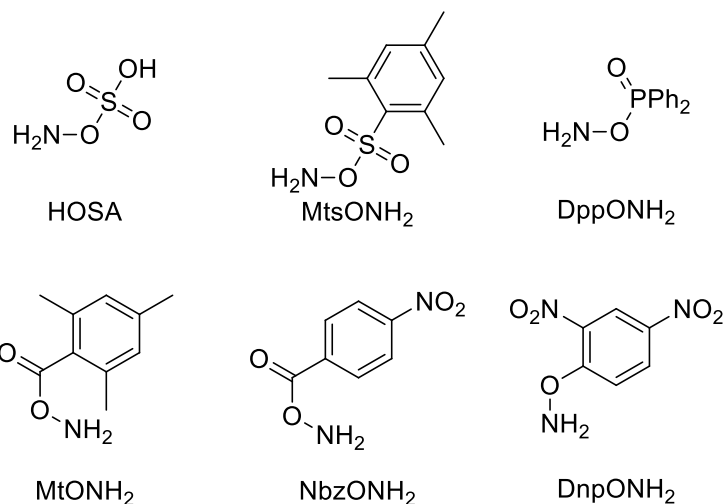
1. сульфінільний сульфур є набагато слабшим акцептором, тому кислотність водню при α -вуглеці є набагато нижчою, ніж в сульфонілхлоридах (pK_a приблизно на 4 вище)
2. швидкість заміщення при сульфінільному сульфурі в 10^4 - 10^6 разів більша за швидкість заміщення при сульфонільному

Механізм реакції включає утворення тригонально біпірадалного комплексу:



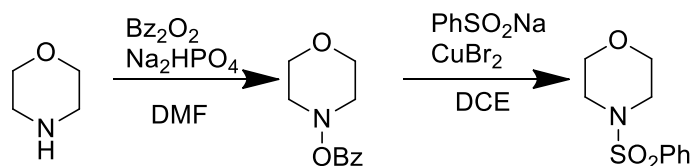
1.3 Електрофільне амінування сульфінатів

Електрофільне амінування сульфінатів є альтернативним методом, у якому електрофілом виступає азотвмісна сполука а нуклеофілом виступають сульфінати. Ці реакції мають перевагу над іншими методами синтезу сульфонамідів, адже при цьому відбувається атака нуклеофільним атомом сірки електрофільного азоту, що виключає можливість депротонування вуглецю та утворення рацемату чи суміші діастереомерів. Найбільш розповсюджені електрофільні амінуючі агенти представлені нижче[22]:

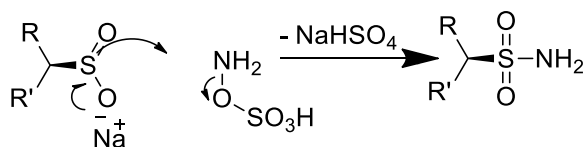


N-хлораміни є сильними окисниками, при цьому в реакціях вони є часто є джерелами електрофільного хлору, тому в реакціях з сульфінатами вони спочатку окиснюють їх до сульфохлоридів. Отож, для електрофільного амінування використовують різноманітні похідні гідроксиламінів з акцепторними та гарними відхідними групами. Історично першою почали використовувати гідроксиламін *O*-сульфонову кислоту, для електрофільного амінування карбаніонів використовуються інші похідні наведені вище.

Переважає більшість статей по електрофільному амінуванню присвячена ароматичним сульфінатам. Наприклад, описана реакція арилсульфінатів з бензоїлгідроксиламінами з каталізом дибромідом міді[23]:

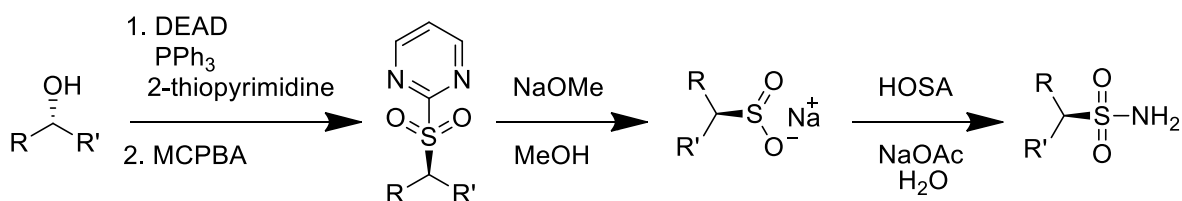


Сульфінати легко реагують з HOSA та MtsONH₂ у воді в присутності ацетату натрію за кімнатної температури, причому конфігурація при вуглеці зберігається, що підтверджує механізм[24][25]:

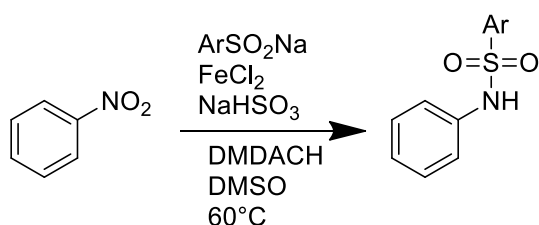


Хіральні сульфінати отримували реакцією Міцунобу з відповідними спиртами та тіопіримідином, після цього продукт обробляли МСРВА або перекисом водню в присутності вольфрамату натрію. Подальше розщеплення

сульфону метилатом в метанолі дозволяло отримати сульфінати. Їх можна використовувати в реакції з HOSA без додаткової очистки від метокси піримідину або попередньо перекристалізувати з реакційної суміші:



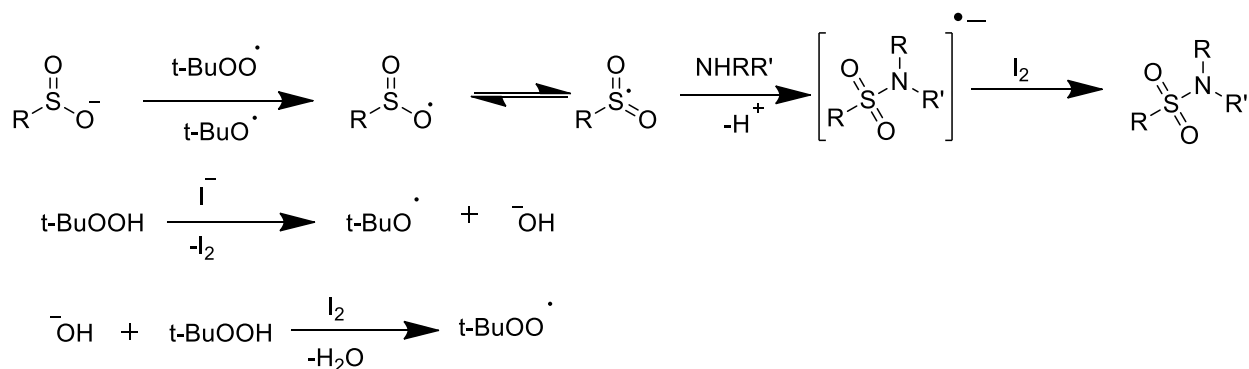
Сульфаміди з ароматичними амінами можна отримати реакцією нітроаренів з сульфінатами в присутності гідросульфїту натрію, ферум (II) хлориду та транс *N,N'*-диметиламіноциклогексану[27]:



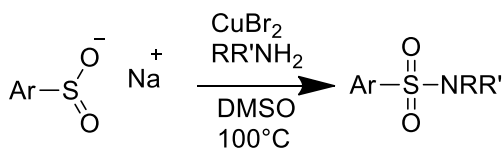
Пізніше аналогічно реакцію було проведено лише з гідросульфїтом при нагріванні у воді[28].

1.4 Синтези сульфонамідів з радикальним механізмом

Ще одна категорія синтезів сульфонамідів проходить через одноелектронне окиснення сульфінатів. Утворений радикал взаємодіє з аміном з утворенням аніон радикалу, який через SET утворює кінцевий сульфонамід. Такий механізм запропонований для синтезу сульфонамідів з використання тетрабутиламоній йодиду та трет-бутил гідропероксиду[29]:

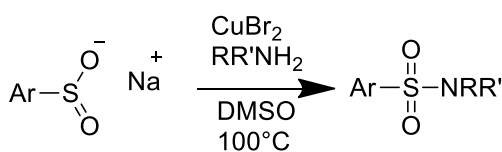


При нагріванні аміну в ДМСО з сульфінатом та купрум (II) бромідом також вважається, що утворюється аналогічний радикал [30]:



R=Alk, Ar
R'=H, Alk

Описаний також метод синтезу сульфонамідів з використання йоду у воді при кімнатній температурі. Вважається, що утворюється сульфойодид, який гомолітично розпадається на два радикали[31]:



R=Alk, Ar
R'=H, Alk

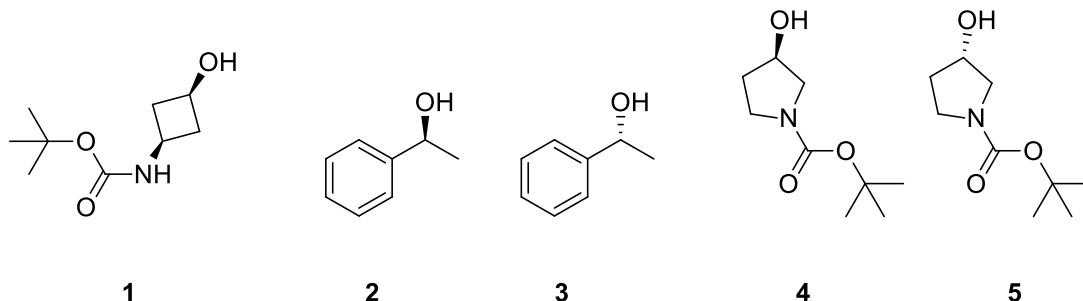
2. Обговорення експериментальних даних

Для синтезу стереоізомерно чистих вторинних аліфатичних сульфонамідів було вирішено синтезувати енантіо- чи діастереомерно чисті сульфінати, випробувати на них різні методики синтезу сульфонамідів та перевірити їх стереоселективність.

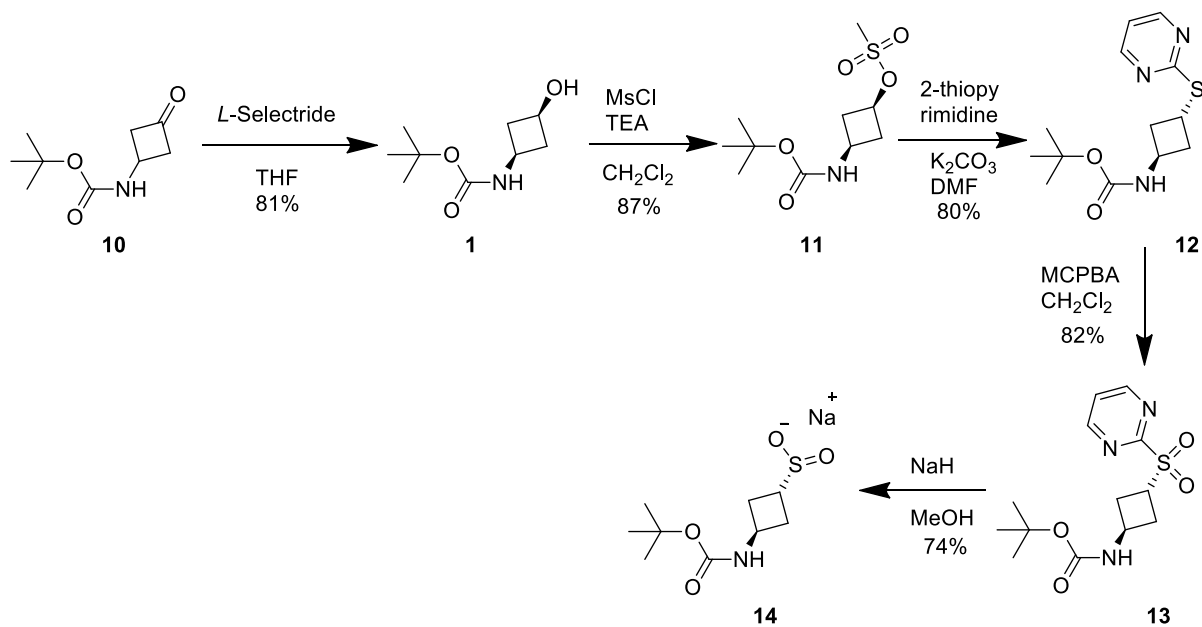
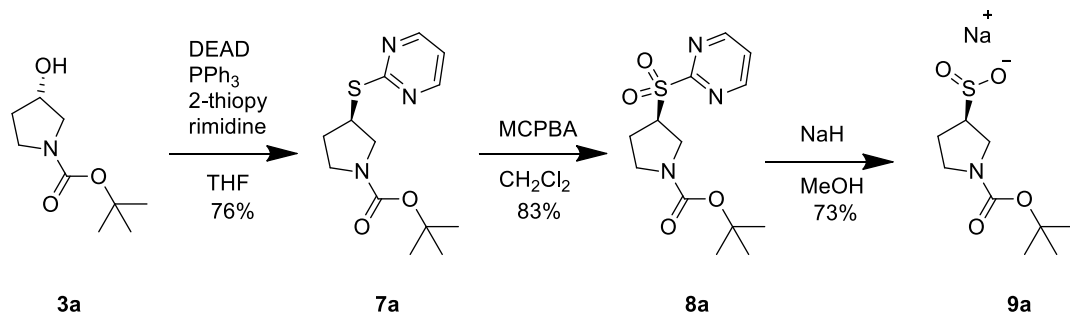
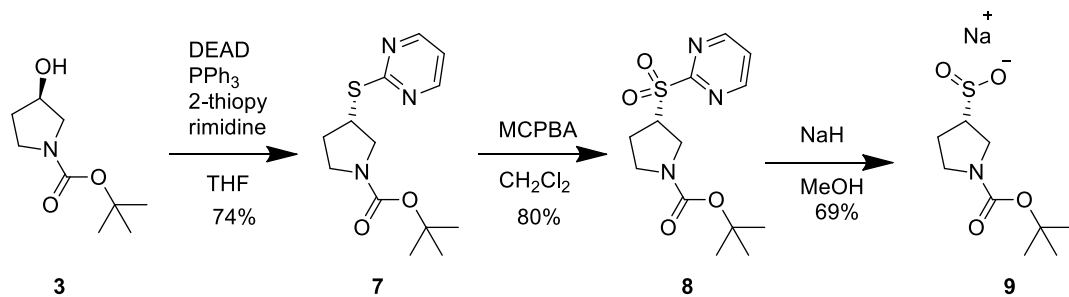
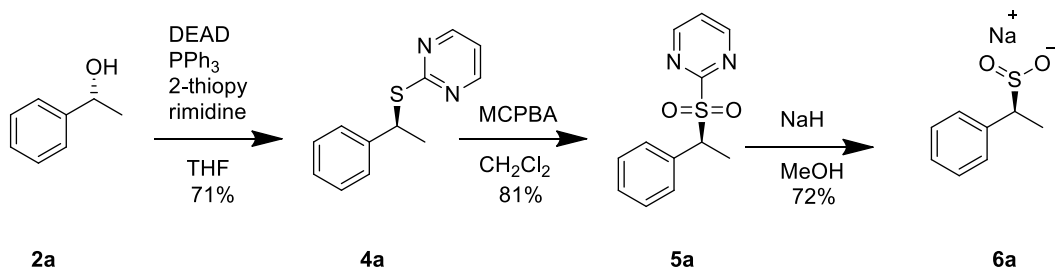
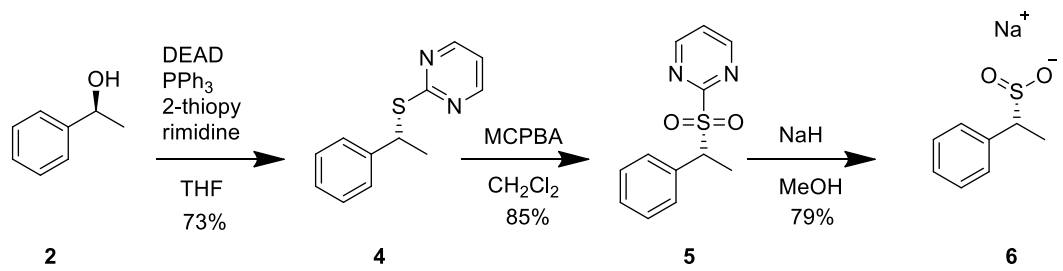
Спершу синтезувавши чисті Вос-захищені ізомери цис- і транс-ізомерів 3-аміноциклобутансульфонілхлориду було проведено реакцію з аміаком у суміші вода/тгф. У результаті реакції обох діастереомерів утворювалася суміш діастереомерів відповідного сульфонаміду у співвідношенні приблизно 1:1. Аналогічні результати були отримані при використанні диметиламіну як нуклеофілу, крім того отримана суміш не розділялася хроматографічно ні на звичайній колонці, ні методом HPLC.

Отож, було вирішено спробувати різноманітні методики електрофільного амінування та синтезів з використанням різноманітних окисників, які проходять через радикальний механізм. Як субстрати були

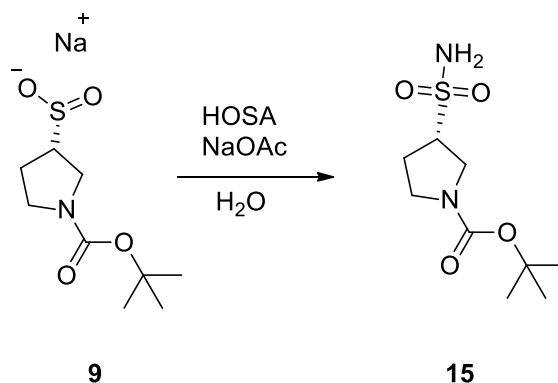
вибрані по два енантіомери 1-фенілетанолу та Вос захищеного 3-гідроксипроліну і Вос захищений цис-3-аміноциклобутан-1-ол (отриманий відновленням *L*-селектридом [32]).



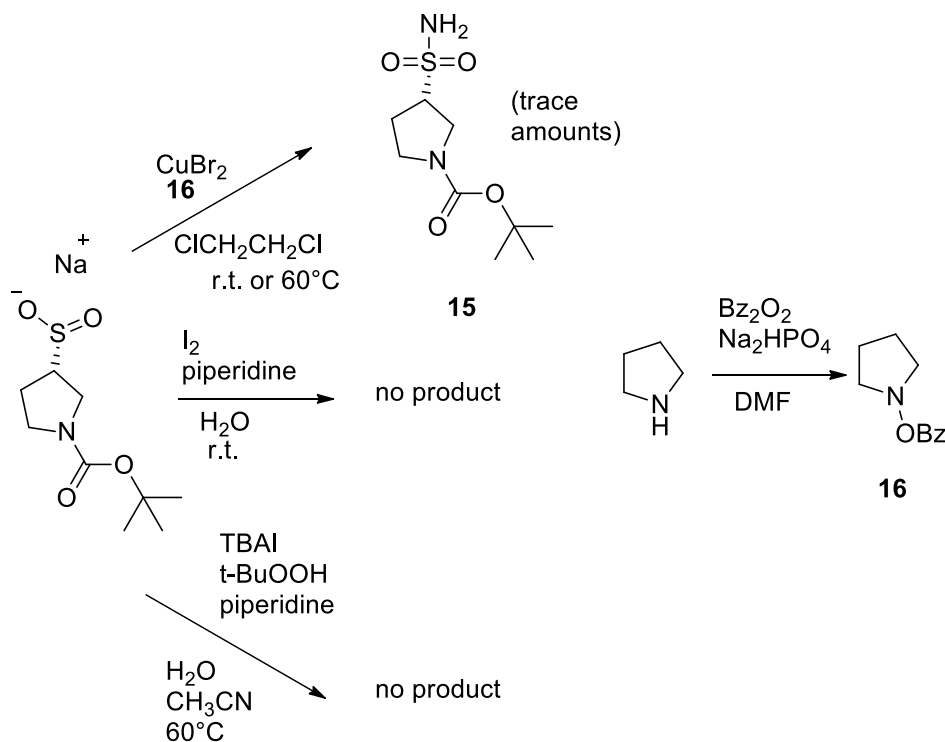
Стереоізомери **2**, **3**, **4** та **5** за реакцією Міцунобу було перетворено на тіопіримідинові похідні. Після хроматографічної очистки ці субстрати були окиснені МСРВА і введені в реакцію з метилатом натрію в метанолі. Сполуку **1** було перетворено на мезилат і введено в реакцію з тіопіримідином в ДМФ з карбонатом калію як основою. S_N2 -заміщення пройшло з повним оберненням конфігурації. У подальшому аналогічно було проведено окиснення та розщеплення з метилатом:



Після цього було вирішено спробувати отримати сульфонаміди за відомими методиками. Реакція з HOSA дійсно легко проходила з утворенням єдиного стереоізомеру з хорошими виходами у воді з ацетатом натрію. Енантімерний надлишок був перевірений, використовуючи наявну рацемічну сполуку:

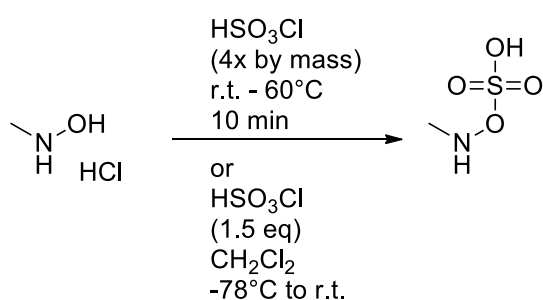


В подальшому було вирішено випробувати методики з каталітичною кількістю йоду, системою ТБАІ (тетрабутиламоній йодид)-трет-бутилгідропероксид. Було також синтезовано бензоїлгідроксиламін **16** за реакцією піролідину з бензоїлпероксидом в диметилформаїді. Проведення даних реакцій в різних умовах, на жаль, не дало результату, хоча несподівано в реакції з **16** було виділено слідові кількості сульфонаміду **15**:



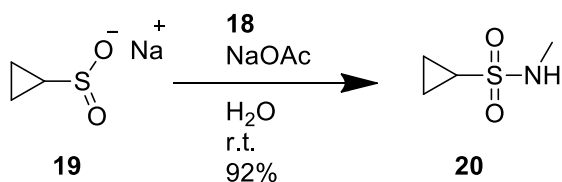
Імовірно, цей факт може бути пояснено невеликою домішкою аміаку в піролідині, який прореагував з бензоїлпероксидом та вступив у реакцію сульфінатом.

В подальшому було вирішено перевірити утворення сульфонамідів з різноманітними гідроксиламін *O*-сульфоновими кислотами та *O*-мезитиленсульфонатами. В літературі були описані прості похідні простих гідроксиламін *O*-сульфоновими кислот. Найпростіша алкільна похідна, *N*-метилгідроксиламін *O*-сульфонова кислота **18** була легко отримана за двома методиками з *N*-метилгідроксиламіну **17**[33,34,35]:

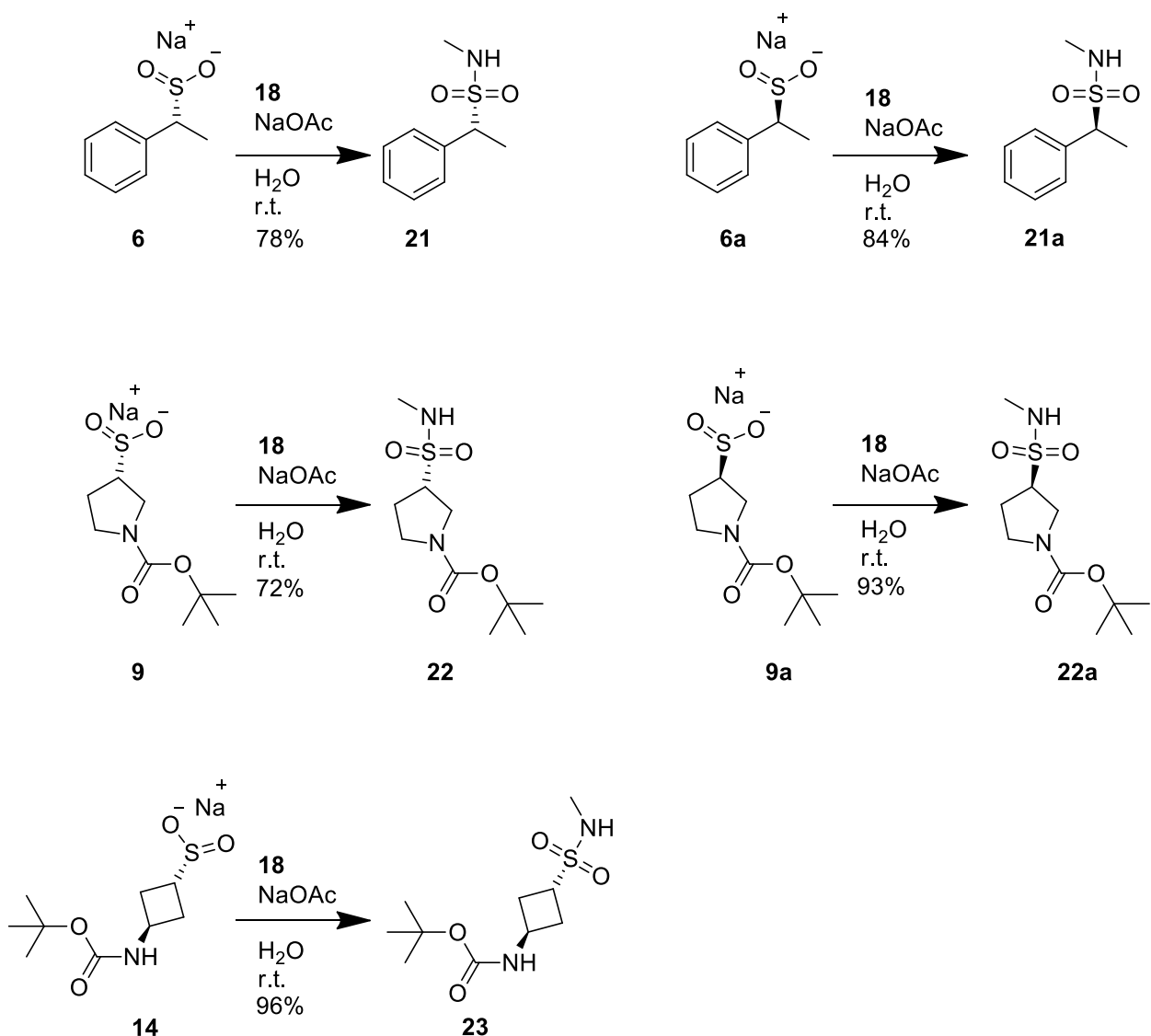


В подальшому використовувалася друга методика, яка була зручнішою та не потребувала використання великого надлишку хлорсульфонової кислоти. Сполука **18** випадала з реакційної суміші та була легко відділена від надлишку хлорсульфонової кислоти промиванням холодним тетрагідрофураном. При потребі вона може бути перекристалізована з метанолу та може зберігатися при -4°C без розкладу.

Реакція гідроксиламін *O*-сульфонової кислоти **18** з сульфінатами легко проходить у воді в умовах аналогічних до описаних з НОСА. Виходи отриманих сульфінатів становлять 70-90%. Спершу методика була випробувана на доступному сульфінаті **19**:

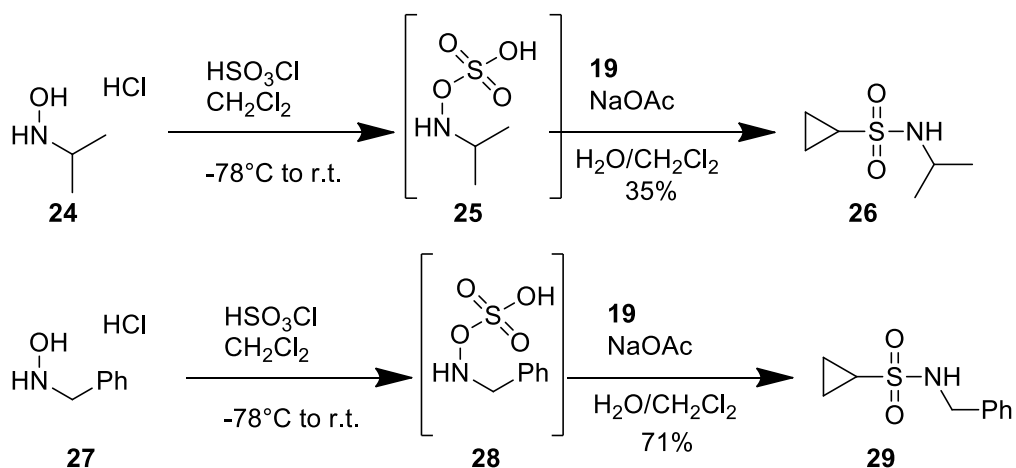


Після цього цю реакцію було повторено на хіральных сульфінатах:

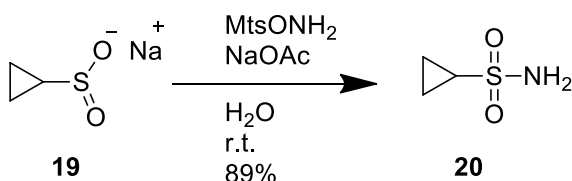


Енантіомерний надлишок отриманих *N*-метилсульфонамідів **21**, **21a**, **22** та **22a** був проаналізований за допомогою хіральної хроматографії і виявилось, що дана реакція, як і реакція з HOSA є повністю стереоселективною і ці сполуки є чистими енантіомерами. Сполука **23a** була проаналізована методом ^1H ЯМР, він також був отриманий у вигляді одного діастереомеру.

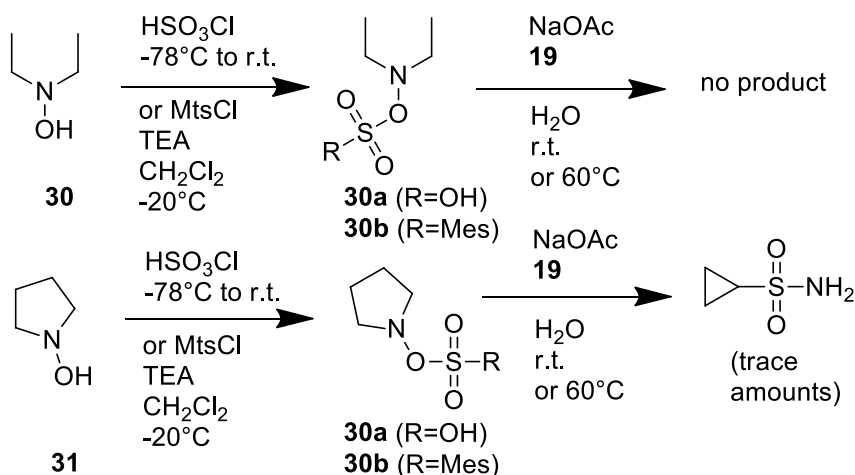
Аналогічні дослідження були проведені на інших доступних гідроксиламінах та доступних сульфінатах. Гідроксиламін *O*-сульфонової кислоти **25** і **26** не виділялися, до них відразу були додані водний розчин сульфінату з ацетатом натрію:



Після цього аналогічні досліди були проведені з *O*-мезитиленсульфоновими похідними, сульфонамід **20** був отриманий з близькими виходами в аналогічних умовах:



Циклічні та ациклічні *N,N*-диалкілгідроксиламіни, зокрема **30** і **31** були також переведені в *O*-мезитиленсульфонові та *O*-сульфофосфати за відомими методиками [36], проте реакція з ними не проходила ні при кімнатній температурі, ні при нагріванні (у випадку **31** було виділено незаміщений сульфонамід через наявність домішки незаміщеного гідроксиламіну):



3. Експериментальна частина

Температури плавлення виміряні на малогабаритному нагрівальному столі типу Боеціус зі спостережним пристроєм РНМК 05 фірми VEB Analytik. Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C виміряні на 500 МГц ЯМР спектрометрі (при 499.9 МГц для протонів, та 124.9 МГц для карбону-13) та 400 МГц ЯМР спектрометрі (при 400.4 МГц для протонів, 100.7 МГц для вуглецю-13). Хімічні зсуви наведено в мільйонних частках відносно тетраметилсилану в якості внутрішнього еталону.

Методика синтезу трет-бутил-(цис-3-гідроксициклобутил)карбамату 1

Розчин **2** (112 г) в THF (1 л) під аргоном охолоджують до -78°C і повільно прикапують *L*-селектрид (1 М в THF, 570 мл, 1,2 екв.) впродовж години. Перемішування продовжують ще годину, потім повільно при охолодженні прикапують послідовно розчин гідроксиду натрію (36 г в 400 мл води, 1,5 екв.), потім 35% розчин пероксиду водню (350 мл). Після нагрівання до кімнатної температури розчин екстрагують етилацетатом, промивають насиченим розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію і упарюють.

Методика синтезу мезилату 11

До охолодженого до 0°C розчину **3 a** або **b** (65 г) і триетиламіну (91,3 г, 2,6 екв.) прикапують мезилхлорид (55,9 г, 1,4 екв.) і залишають суміш перемішуватися при кімнатній температурі протягом 12 годин. Розчин послідовно промивають розчином лимонної кислоти, насиченим розчином хлориду натрію і гідрокарбонату натрію, сушать над сульфатом натрію і упарюють.

Методика синтезу тіопіримідинового похідного 12

11 (10 г) розчиняють в ДМФ (100 мл), додають тіоацетат калію (12,9 г, 3 екв.), нагрівають до 60°C і залишають при цій температурі на 48 годин. Розчин виливають на насичений розчин хлориду натрію, екстрагують

етилацетатом, промивають 5 разів розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію і упарюють.

Загальна методика синтезу сульфонів 13, 8, 8а, 5, 5а

Відповідне тіопіримідинове похідне розчиняють в дихлорметані (20х мл) і повільно присипають МСРВА (2,3 екв., 70% чистоти). Після закінчення екзотермічної реакції суміш залишають перемішуватися на 12 годин. Після цього суміш фільтрують і промивають три рази насиченим розчином сульфату натрію. Органічну фазу промивають насиченим розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію і упарюють.

Загальна методика синтезу сульфінатів 14, 9, 9а, 6, 6а

Гідрид натрію (1.1 екв., 60%) повільно додають до метанолу. Після закінчення виділення водню розчин охолоджують до 0°C (під аргоном). До реакційної суміші додають сульфон і залишають грітися до кімнатної температури. Після 12 годин розчин упарюють, залишок затирають в суміші гексану і МТВЕ.

Методика синтезу тіопіримідинового похідних 7, 7а, 4, 4а

До розчину спирту в THF (15х за об'ємом) додають тіопіримідин (1,2 екв.) і трифенілфосфін (1,2 екв.), охолоджують до 0°C і прикапують DEAD (1,2 екв.), залишають перемішуватися при кімнатній температурі протягом 12 годин. Отриману суспензію упарюють і хроматографують (в системі гексан-етилацетат 1:1 для 7 і 7а та 7:3 для 4 і 4а).

Загальна методика синтезу гідроксиламін *O*-сульфонових кислот (А)

Гідрохлорид гідроксиламіну повільно присипають до хлорсульфонової кислоти (4х за масою) і отриманий розчин нагрівають до 60°C. Після 10 хвилин при цій температурі розчин охолоджують, додають охолоджений тетрагідрофуран і фільтрують.

Загальна методика синтезу гідроксиламін *O*-сульфонових кислот (Б)

Гідрохлорид гідроксиламіну чи сам гідроксиламін розчиняють в дихлорметані і охолоджують до -78°C. До реакційної суміші повільно прикапують розчин хлорсульфонової кислоти в дихлорметані (1:4) і

отриманий розчин чи суспензію повільно вигрівають до кімнатної температури. Після півгодини при цій температурі до суспензії додають охолоджений МТВЕ, фільтрують і промивають МТВЕ. Розчин в дихорметані також можна використовувати без виділення.

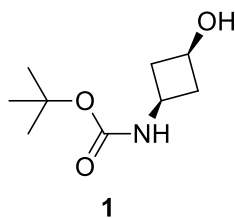
Загальна методика гідроксиламін *O*-мезитилсульфонових похідних *N,N*-дизаміщених гідроксиламінів

Гідрохлорид гідроксиламіну чи сам гідроксиламін розчиняють в дихлорметані, додають 2,5 екв. (гідрохлорид) чи 1,5 екв. (основа) і охолоджують до -20°C . До реакційної суміші повільно додають розчин мезитилсульфонілхлориду (1.05 екв.) в дихлорметані (10х) і вимішують при цій температурі 30 хвилин і повільно вигрівають до 0°C . Після цього розчин промивають ропою, сушать над сульфатом натрію і упарюють.

Загальна методика синтезу сульфонамідів

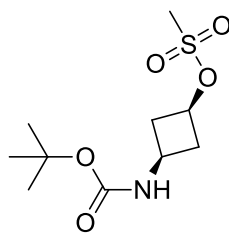
Сульфінат (1 екв.), ацетат натрію (2 екв.) і гідроксиламін *O*-сульфонову кислоту (2 екв.) або *O*-мезитилсульфоніл гідроксиламін розчиняють у воді і розчин вимішують 12 годин. Якщо гідроксиламін *O*-сульфонову кислоту не виділяють, то розчин сульфінату та ацетату натрію додають до суспензії гідроксиламін *O*-сульфонову кислоту в дихлорметані. Після цього розчин екстрагують етилацетатом, промивають насиченим розчином гідрокарбонату натрію і ропою, сушать над сульфатом натрію і упарюють.

Трет-бутил-(цис-3-гідроксициклобутил)карбамат 1



Вихід 81%. Білий порошок. $T_{\text{пл.}} = 117^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1.42 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.79 (br s, 2H, 2- і 4-CHH), 2.43 (br s, 1H, OH), 2.73 (br s, 2H, 2- і 4-CHH), 3.63 (br s, 1H, 1-CH), 3.99 (quint, $J=6.9\text{Hz}$, 1H, 3-CH), 4.72 (br s, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 28.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 37.3 (CH_2), 41.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 60.9 (CH), 79.7 (CH), 155.1 ($\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$).

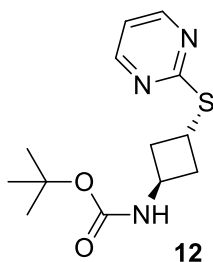
Цис-3-((трет-бутоксикарбоніл)аміноциклобутил) метансульфонат 11



11

Вихід 87%. Жовтуватий порошок. $T_{пл.} = 155^{\circ}\text{C}$ ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1.43 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.64 (br s, 1H, NH), 2.19 (m, 2H, 2- і 4-CHH), 2.91 (br s, 2H, 2- і 4-CHH), 2.99 (s, 3H, CH_3SO_2), 3.83 (br s, 1H, 3-CH), 4.70 (quint, $J = 7.1$ Hz, 1H, 1-CH). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 28.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 37.9 (3-CH), 38.2 (CH_2), 39.7 (CH_3SO_2), 67.9 (1-CH), 79.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 155.4 ($\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$).

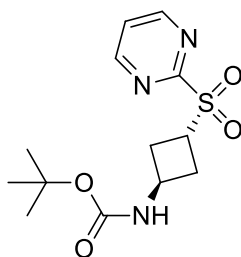
Трет-бутил ((1*r*,3*r*)-3-(піримідин-2-ілтіо)циклобутил)карбамат 12



12

Вихід 80%. Коричневий порошок. $T_{пл.} = 97^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.48 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H), 6.94 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.83 (bs, 1H), 4.40 (bs, 1H), 4.21 – 4.13 (m, 1H), 2.49 (dq, $J = 15.6, 7.8$ Hz, 4H), 1.43 (s, 9H). ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 157.44, 157.20, 116.94, 116.44, 44.33, 37.28, 33.35, 28.37.

Трет-бутил ((1*r*,3*r*)-3-(піримідин-2-ілсульфоніл)циклобутил)карбамат 13

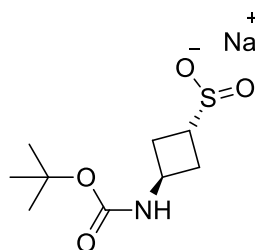


13

Вихід 82%. Білий порошок. $T_{пл.} = 115^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.93 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 7.55 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.83 (bs, 1H), 4.41 (tt, $J = 9.6, 4.8$ Hz, 1H), 4.32 (h, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.02 – 2.92 (m, 2H), 2.59 (s, 2H), 1.43 (s, 9H).

Натрій (1*r*,3*r*)-3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклобутан-1-сульфінат

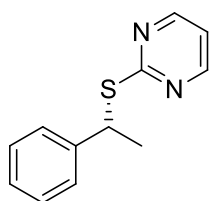
14



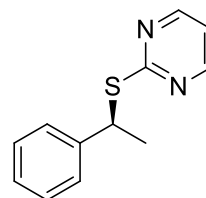
14

Жовтий порошок. Вихід 74%. $T_{пл.} = 196^{\circ}C$. 1H ЯМР 1H NMR (D_2O) δ 3.97 – 3.87 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.42 (m, 2H), 2.14 – 2.03 (m, 2H), 1.35 – 1.29 (s, 9H).

(*R*)- та (*S*)-2-((1-фенілетил)тіо)піримідин 4 та 4а



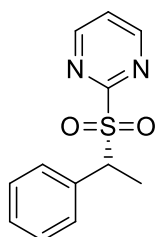
4



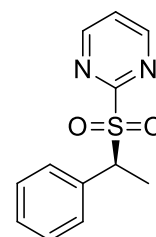
4a

Жовте масло. Вихід 71%. 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ = 8.51 (d, $J = 4.9$ Hz, 2 H), 7.51 - 7.46 (m, 2 H), 7.36 - 7.30 (m, 2 H), 7.28 - 7.22 (m, 1 H), 6.94 (t, $J = 4.8$ Hz, 1 H), 5.09 (q, $J = 7.0$ Hz, 1 H), 1.79 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H) ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ = 172.2, 157.2, 142.9, 128.4, 127.5, 127.2, 116.4, 44.1, 22.3

(*R*)- та (*S*)-2-((1-фенілетил)сульфоніл)піримідин 5 та 5а



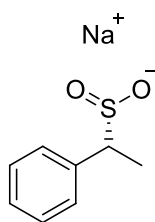
5



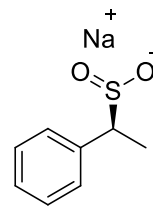
5a

Вихід 85%. Білий порошок. $T_{пл.} = 115^{\circ}C$. 1H ЯМР ($CDCl_3$) 8.90 (d, $J = 4.7$ Hz, 2 H), 7.50 (t, $J = 4.9$ Hz, 1 H), 7.41 - 7.34 (m, 2 H), 7.32 - 7.25 (m, 3 H), 5.04 (q, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 1.86 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ = 165.0, 158.3, 132.5, 129.7, 128.9, 128.6, 123.4, 61.8, 14.0.

Напрію (*R*)- та (*S*)-1-фенілетансульфінати 5 та 5а



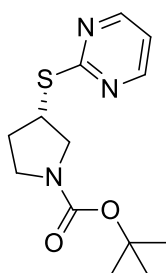
6



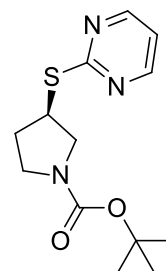
6a

Жовтий порошок. Вихід 74%. $T_{пл.} = 192^{\circ}C$. 1H ЯМР (D_2O) δ 7.91 – 7.84 (m, 0H), 7.44 (d, $J = 7.7$ Hz, 0H), 7.33 – 7.20 (m, 2H), 7.19 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.89 – 3.83 (m, 0H), 3.21 (pd, $J = 8.0, 3.3$ Hz, 1H), 2.57 – 2.51 (m, 0H), 1.48 (d, $J = 7.1$ Hz, 0H), 1.40 – 1.30 (m, 2H).

(*R*)- та (*S*)-трет-бутил 3-(піримідин-2-ілтію)піролідин-1-карбоксилат 7 і 7а



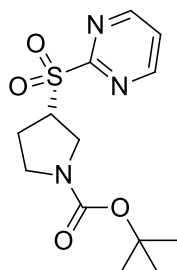
7



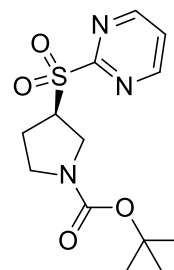
7a

Жовте масло. Вихід 73%. 1H ЯМР ($CDCl_3$) $\delta = 8.51$ (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.94 (dt, $J = 34.2, 9.7$ Hz, 1H), 3.29–3.62 (m, 2H), 2.39 (dq, $J = 13.2, 6.7$ Hz, 1H), 1.97–2.06 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

(*R*)- та (*S*)-трет-бутил 3-(піримідин-2-ілсульфоніл)піролідин-1-карбоксилати 8 і 8а



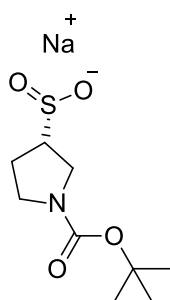
8



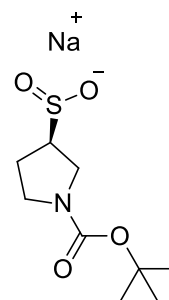
8a

Білий порошок.. Вихід 83%. $T_{пл.} = 119^{\circ}C$. 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8.97 (J = 6.3 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.83 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 3.71 – 3.60 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 2.37-2.63 (m, 2H), 1.46 (d, J = 1.4 Hz, 9H).

Натрій (*R*)- та (*S*)-1-(трет-бутилоксикарбоніл)піролідин-3-сульфіати 9 і 9a



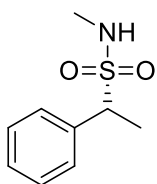
9



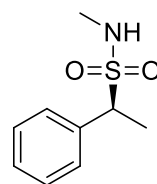
9a

Жовтий порошок. Вихід 73%. $T_{пл.} = 169^{\circ}C$. 1H ЯМР (D_2O) δ 4.19 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.30-3.61 (m, 3H), , 2.85 – 2.77 (m, 1H), 2.13 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H).

(*R*)- та (*S*)-*N*-метил-1-фенілетансульфонамід



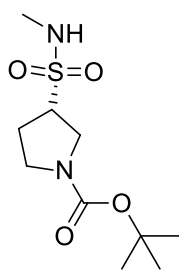
21



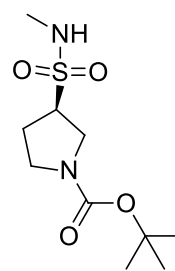
21a

Білий порошок. Вихід 78%. $T_{пл.} = 159^{\circ}C$. 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7.47 – 7.40 (m, 2H), 7.42 – 7.33 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.80 (s, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.78 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

(*R*)- та (*S*)-трет-бутил 3-(*N*-метилсульфамойл)піролідин-1-карбоксилат



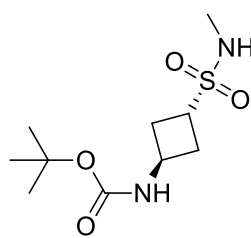
22



22a

Білий порошок. Вихід 72%. $T_{пл.} = 179^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (CDCl_3) (CDCl_3) δ 4.39 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.71 (d, $J = 11.6$ Hz, 5H), 3.64 (s, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.41 (s, 1H), 2.84 (d, $J = 5.0$ Hz, 3H), 2.38 (s, 1H), 2.28 (s, 2H), 1.45 (s, 9H).

трет-бутил ((1*s*,3*s*)-3-(*N*-метилсульфамойл)циклобутил)карбамат



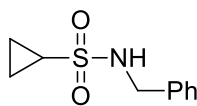
23

Білі кристали. Вихід 96%. $T_{пл.} = 189^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 7.24 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.10 (q, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.66 (s, 1H), 2.54 – 2.48 (m, 3H), 2.46 – 2.38 (m, 2H), 2.24 (q, $J = 10.0$ Hz, 2H), 1.33 (s, 9H).

^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 154.95, 78.32, 48.25, 43.20, 40.61, 40.52, 40.44, 40.35, 40.27, 40.18, 40.01, 39.85, 39.68, 39.51, 31.91, 29.18, 28.68.

***N*-бензилциклопропілсульфонамід**

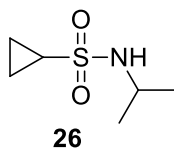


29

Жовте масло. Вихід 71%.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7.53 (s, 1H), 7.50 – 7.34 (m, 6H), 7.34 (d, $J = 4.2$ Hz, 3H), 7.34 – 7.22 (m, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.32 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.31 (tt, $J = 8.0, 4.9$ Hz, 1H), 1.19 – 1.08 (m, 2H), 0.97 – 0.83 (m, 2H).

N-ізопропілциклопропілсульфонамід



Жовте масло. Вихід 35%.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 4.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.65 – 3.50 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 1.19 (dd, $J = 6.6, 1.5$ Hz, 8H), 1.10 (dt, $J = 5.1, 1.7$ Hz, 2H), 0.98 – 0.89 (m, 2H).

ВИСНОВКИ

- Стереізомерно чисті вторинні аліфатичні сульфохлориди при утворенні сульфонамідів повністю рацемізуються через утворення ахірального сульфену
- Електрофільне амінування сульфінатів позбавлено цього недоліку, адже механізм реакції не включає депротонування, при цьому сірка атакує електрофільну частинку
- Гідроксиламін *O*-сульфонової кислоти можна досить легко синтезувати реакцією гідроксиламіну з хлорсульфоновою кислотою, проте ефективність електрофільного амінування сильно залежить від стеричних факторів – *HOSA* та *N*-метилгідроксиламін *O*-сульфонова кислота реагують майже кількісно, в той час як *N*-взопропільна похідна реагує набагато гірше, а *N,N*-диалкільні взагалі не вступають в реакцію за даних умов.
- Було розроблено повністю стереоселективний синтез стереізомерно чистих вторинних аліфатичних *N*-алкілсульфонамідів, ключова стадія електрофільного амінування якого легко проходить у воді в присутності ацетату натрію за кімнатної температури
- Отримані хіральні сульфонаміди з захищеною аміногрупою можна в подальшому використати для введення в модельні пептиди

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Moree, W.; van der Marel, G. & Liskamp, R. Peptides containing a sulfonamide or a sulfonamide moiety: New transition-state analogues *Tetrahedron Letters* , 1991, 32, 409 - 412
2. K. Bahrami, M. M. Khodaei, M. Soheilzad, *J. Org. Chem.*, 2009, 74, 9287-9291
3. H. Veisi, R. Ghorbani-Vaghei, S. Hemmati, J. Mahmoodi, *Synlett*, 2011, 2315-2320.
4. Arwin J. Brouwer, Menno C. F. Monnee, Rob M. J. Liskamp. An Efficient
5. Synthesis of N-Protected β -Aminoethanesulfonyl Chlorides: Versatile Building Blocks for the Synthesis of Oligopeptidosulfonamides. *Synthesis*2000; 2000(11): 1579-1584
6. 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. Synthesis i activity of endomorphin-2 i morphiceptin analogues with proline surrogates in position 2 *European Journal of Medicinal Chemistry* , 2010, 45, 4594 – 4600
7. L. De Luca, G. Giacomelli, *J. Org. Chem.*, 2008, 73, 3967-3969
8. M. N. S. Rad, A. Khalafi-Nezhad, Z. Asrari, S. Behrouz, Z. Amini, M. Behrouz, *Synthesis*, 2009, 3983-3988.
9. J. Yan, J. Li, D. Cheng, *Synlett*, 2007, 2501-2504.