

Київський національний університет імені Тараса Шевченка
Міністерство освіти і науки України
Київський національний університет імені Тараса Шевченка
Міністерство освіти і науки України

Кваліфікаційна наукова
робота на правах рукопису

ЧУЧВЕРА ЯРОСЛАВ ОЛЕГОВИЧ

УДК 547.788+547.86

ДИСЕРТАЦІЯ
“ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНІ ЦИКЛІЧНІ СУЛЬФІНАМІДИ,
СУЛЬФОНАМІДИ ТА СУЛЬФОКСИМІНИ”

102 – хімія

Подається на здобуття наукового ступеня
доктора філософії в галузі хімії

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

_____ (Я. О. Чучвера)

Науковий керівник
ВОЛОВЕНКО ЮЛІАН МИХАЙЛОВИЧ
декан хімічного факультету, доктор хімічних наук, професор

Київ – 2025

АНОТАЦІЯ

Чучвера Я.О. **Функціоналізовані циклічні сульфінаміди, сульфонаміди та сульфоксиміни.** – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 – «Хімія». – Київський національний університет імені Тараса Шевченка МОН України, Київ, 2025.

Дисертаційна робота присвячена синтезу і дослідженню трьох класів сірковмісних гетероциклічних сполук, а саме: циклічних сульфінамідів (сультімів), циклічних сульфонамідів (сультамів) та ендациклічних сульфоксимінів.

Для отримання бажаних циклічних сполук використано метод CSIC (Carbanion mediated Sulfonate (Sulfonamido) Intramolecular Cyclization) (Внутрішньомолекулярна циклізація сульфонатів (сульфонамідів) через проміжне утворення карбаніонів) за типом внутрішньомолекулярної конденсації *сульфа-Торпа*.

Розроблено метод синтезу 4-аміно-2-метил-3,3-діалкіл-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-1-оксидів. Установлено, що важливою є чистота сульфінілюючого агента – бензилсульфінілхлориду, оскільки залишкові домішки зменшували виходи ациклічного лінійного сульфінаміду. Також визначено оптимальну кількість основи для проходження реакції CSIC, оскільки частина LiHMDS, яка використовувалась для реакції, утворювала комплекс із цвітеріонною формою подвійного зв'язку S=O. У результаті отримано ряд α -феніл β -енаміно- γ -сультімів, структура яких підтверджена фізичними методами дослідження та PCA. Проведені *in silico* дослідження показали їхню ймовірну біологічну активність.

Проведено реакцію 2-метил-2-(метиламіно)пропанонітрилу та 1-(метиламіно)циклобутан-1-карбонітрилу з α -функціоналізованими сульфонілхлоридами. α -Незаміщені β -енаміно- γ -сультами, а також ті, що містять електродонорні замісники або фенільну групу, отримують двостадійним методом; такі сполуки є схильними до кислотного гідролізу. Наявність у

α -положенні сильно електроноакцепторних груп дозволяє синтезувати відповідні β -енаміно- γ -сультами одноколбовим методом і робить їх стійкими до кислотного гідролізу.

Аналіз результатів комплексного дослідження, що включає фізичні методи (^1H , ^{13}C ЯМР- та ІЧ-спектроскопію, рентгеноструктурний аналіз) і DFT-розрахунки, дозволив обґрунтувати та сформулювати правила взаємозв'язку між структурою та реакційною здатністю розглянутих сульфамів. Установлено, що найпростішим методом передбачення реакційної здатності α -функціоналізованих β -енаміно- γ -сультамів є ^1H ЯМР-спектроскопія: якщо NH_2 -група у спектрі спостерігається як двопротонний синглет, то існує висока ймовірність подальшої модифікації сполуки, тоді як поява двох окремих однопротонних синглетів свідчить про низьку реакційну здатність β -енаміно- γ -сультамів.

Розширено синтетичний простір анельованих похідних 5-аміно-2-метил-2*H*-1,2-тіазин-1,1-діоксидів. Даний клас сполук розроблено як ізомерний аналог відомих фармакологічних шаблонів – конденсованих δ -сультамів, анельованих за *гранню e* (зв'язок 5,6), відповідно до принципів біоізостерної заміни. Їхню синтетичну цінність продемонстровано у реакціях з карбо- та гетероелектрофілами.

Також розроблено ефективну стратегію синтезу 5-функціоналізованих 1-(гет)арил-1,2-тіазин-1-оксидів (або ж 5-функціоналізованих шестичленних ендоциклічних сульфоксимінів) на основі реакції CSIC.

Вихідними сполуками є доступні 2,2-дизаміщені 3-бромпропанонітрили та іміно(метил)(гет/арил)- λ^6 -сульфанони. Реакцію можна проводити як одноколбовим методом (*one-pot*) так і двостадійним способом (із виділенням проміжних продуктів). Методи виявились ефективними і дозволили отримати раніше неописані спіроциклічні та *S*-гетарил-1,2-тіазин-1-оксиди.

Проведене *in silico* дослідження продемонструвало високу афінність *S*-гетарил 1,2-тіазин-1-оксидів до рецепторів, які є молекулярними мішенями у терапії раку та нейродегенеративних захворювань.

Ключові слова: сульфінаміди, сульфіми, сульфонаміди, сультами, сульфоксиміни, азотвмісні гетероцикли, органічні сірковмісні сполуки,

біоізостери, енаміни, CSIC реакція, гетероциклізація, гетероцикли, циклізація, DFT-розрахунки, молекулярний докінг.

SUMMARY

Chuchvera Y.O. **Functionalized cyclic sulfinamides, sulfonamides, and sulfoximines.** – Manuscript.

A Thesis for the Academic Degree of Doctor of Philosophy, Specialty 102 “Chemistry”. – Taras Shevchenko National University of Kyiv of MES of Ukraine, Kyiv, 2025.

The dissertation is devoted to the synthesis and study of three classes of sulfur-containing heterocyclic compounds: cyclic sulfinamides (sultims), cyclic sulfonamides (sultams), and endocyclic sulfoximines.

The CSIC method (Carbanion-mediated Sulfonate (Sulfonamido) Intramolecular Cyclization) was employed to obtain the desired cyclic compounds, following the mechanism of *Sulfa*-Thorpe intramolecular condensation.

A method for the synthesis of 4-amino-2-methyl-3,3-dialkyl-5-phenyl-2,3-dihydroisothiazole 1-oxides has been developed. It has been established that the purity of the sulfinylating agent, benzylsulfinyl chloride, is crucial, as residual impurities were found to reduce the yields of the acyclic linear sulfinamide. The optimal amount of base required for the CSIC reaction has also been determined, since part of the LiHMDS used in the reaction was found to form a complex with the zwitterionic species of the S=O moiety. As a result, a series of α -phenyl β -enamino γ -sultims were obtained, and their structures were confirmed by various physicochemical methods and X-ray crystallographic analysis (XRD). *In silico* studies suggested their potential biological activity.

The reaction of 2-methyl-2-(methylamino)propanenitrile and 1-(methylamino)cyclobutan-1-carbonitrile with α -functionalized sulfonyl chlorides was carried out. α -Unsubstituted β -enamino γ -sultams, as well as those containing electron-donating substituents or a phenyl group, were obtained using a two-step method; such compounds are prone to acid hydrolysis. The presence of strong electron-withdrawing

groups in the α -position facilitates the synthesis of the corresponding β -enamino γ -sultams in a one-pot manner and makes them resistant to acid hydrolysis.

The analysis of the results of a comprehensive study, including physical methods (^1H , ^{13}C NMR and IR spectroscopy, X-ray structural analysis) and DFT calculations, provided a basis for justifying and formulating rules regarding the relationship between structure and reactivity of the investigated sultams. It was established that the simplest method for predicting the reactivity of α -functionalized β -enamino γ -sultams is ^1H NMR spectroscopy: if the NH_2 group appears as a two-proton singlet in the spectrum, the compound is highly likely to undergo further modification, whereas the appearance of two separate one-proton singlets indicates low reactivity of the β -enamino γ -sultams.

The scope of annelated derivatives of 5-amino-2-methyl-2H-1,2-thiazine 1,1-dioxides has been expanded. This class of compounds was developed as an isomeric analog of known pharmacological scaffolds—condensed δ -sultams fused at the *face e* (5,6-bond), following the principles of bioisosteric substitution. Their synthetic potential was demonstrated through reactions with carbo- and heteroelectrophiles.

An efficient strategy based on the CSIC reaction has also been developed for the synthesis of 5-functionalized 1-(het)aryl-1,2-thiazine-1-oxides (or 5-functionalized six-membered endocyclic sulfoximines).

The starting materials include readily available 2,2-disubstituted 3-bromopropanonitriles and imino(methyl)(het/aryl)- λ^6 -sulfanones. The reaction can be performed either as a one-pot process or via a two-step approach involving intermediate isolation. These methods proved to be effective, enabling the synthesis of previously unreported spirocyclic and *S*-hetaryl 1,2-thiazine-1-oxides.

In silico studies demonstrated a high affinity of *S*-hetaryl 1,2-thiazine-1-oxides for molecular targets in cancer therapy and neurodegenerative disease treatment.

Keywords: sulfinamides, sultims, sulfonamides, sultams, sulfoximines, nitrogen heterocycles, organosulfur compounds, bioisosteres, enamines, CSIC reaction, heterocyclization, heterocycles, cyclization, DFT calculations, molecular docking.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Статті в іноземних та вітчизняних фахових періодичних виданнях

1. A.V. Dobrydnev, M.V. Popova, A.V. Yatsymyrskiy, S.V. Shishkina, Y.O. Chuchvera, Y.M. Volovenko. A rationalization for the structure–activity relationship of α -functionalized β -enamino γ -sultams. *Journal of Molecular Structure* **2024**, Volume 1295, Part 1. DOI: 10.1016/j.molstruc.2023.136745.

Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, участь у написанні статті.

2. Я.О. Чучвера, О.В. Добриднєв. Синтез та *in silico* дослідження 4-аміно-2,3,3,5-тетразаміщених-2,3-дигідроізотіазол-1-оксидів. *Допов. Нац. акад. наук Укр.* **2024**, 2, С. 60–67. DOI: 10.15407/dopovidi2024.02.060.

Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, участь у написанні статті.

3. M.S. Dyachenko, Y.O. Chuchvera, A.V. Dobrydnev, I. Frolov, E.N. Ostapchuk, M.V. Popova, Y. M. Volovenko. Synthesis of carbo- and heterofused 5-amino-2H-1,2-thiazine 1,1-dioxides via the CSIC reaction strategy. *Tetrahedron* **2022**, 109, 132685. DOI: 10.1016/j.tet.2022.132685.

Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, участь у написанні статті.

4. Y.O. Chuchvera, Valentyna Tararina, I.O. Chuchvera, E.N. Ostapchuk, M.V. Popova, S.V. Shishkina, Y.M. Volovenko, A.V. Dobrydnev. Synthesis of α -phenyl β -enamino γ -sultams: the new horizon of the CSIC reaction. *Synlett* **2025**, 36, 92–96, DOI: 10.1055/s-0043-1763751.

Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, участь у написанні статті.

Тези наукових доповідей

5. Чучвера Я.О., Добриднєв О.В. Синтез та реакційна здатність β -енаміно γ -сультамів. Міжнародна наукова конференція «Chemistry and Ecology Nexus:

Igniting Innovation and Sustainability for Future Generation», 18-20 вересня 2024 р., м. Ужгород, с. 32-33.

6. Чучвера Я.О., Добриднєв О.В., Остапчук Є.М., Воловенко Ю.М. Синтез шестиланкових ендциклічних сульфоксиминів. XXVI Українська конференція з органічної та біоорганічної хімії, 16-20 вересня 2024 р., м. Ужгород, с. 27.
7. Коробка О.П., Чучвера Я.О., Добриднєв О.В., Воловенко Ю.М. Синтез α -феніл β -енаміно γ -сультімів. XXV Міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Сучасні проблеми хімії», 15–17 травня 2024 р., м. Київ, с. 128.

ЗМІСТ

Анотація.....	2
Список публікацій здобувача.....	7
Зміст.....	9
Перелік умовних скорочень та позначень.....	12
Вступ.....	14
Розділ 1. Методи синтезу циклічних сульфінамідів, сульфонамідів та ендоциклічних сульфоксимінів.....	20
1.1. Синтез циклічних сульфінамідів (сультімів).....	20
1.1.1. Методи основані на окисненні.....	20
1.1.2. Методи внутрішньомолекулярного сульфінілювання.....	23
1.1.3. Методи внутрішньомолекулярного гомолітичного заміщення.....	24
1.1.4. Методи з перетворенням ендоциклічних сульфоксимінів.....	25
1.1.5. Реакції [3+2]- та [4+2]-циклопрієднання.....	29
1.1.6. Методи фотоізомеризації.....	31
1.1.7. Інші методи отримання.....	33
1.2. Синтез циклічних сульфонамідів (сультамів).....	36
1.2.1. Синтез 5-членних сультамів методом CSIC.....	36
1.2.2. Синтез 6-членних сультамів.....	39
1.3. Синтез ендоциклічних сульфоксимінів.....	44
1.3.1. Циклізації ненасичених сульфоксимінів.....	44
1.3.2. Методи внутрішньомолекулярного нуклеофільного заміщення.....	45
1.3.3. Реакції сигматропного перегрупування.....	46
1.3.4. Метал-каталізовані циклізації.....	47
1.3.5. Методи внутрішньомолекулярного приєднання.....	47
1.4. Висновок з літературного огляду.....	48
Розділ 2. Синтез та <i>in silico</i> дослідження 4-аміно-2-метил-3,3-діалкіл-5-феніл-2,3- дигідроізотіазол-1-оксидів.....	50
2.1. Літературна довідка.....	50

2.2. Синтез 4-аміно-2-метил-3,3-діалкіл-5-феніл-2,3-дигідроізазол-1-оксидів ..	51
2.3. <i>in silico</i> дослідження сультіму та його біозостерів	58
2.4. Висновки.....	62
Розділ 3. α -Функціоналізовані β -енаміно- γ -сультами та дослідження взаємозв'язку структура–хімічна активність	63
3.1. Літературна довідка.....	63
3.2. Теоретичні аспекти структури β -енаміно- γ -сультамового каркасу.....	65
3.3. Синтез та дослідження α -функціоналізованих β -енаміно- γ -сультамів.....	67
3.3.1. Синтез α -функціоналізованих β -енаміно- γ -сультамів	67
3.3.2. Кислотний гідроліз α -функціоналізованих β -енаміно- γ -сультамів	71
3.3.3. DFT розрахунки: вибір рівня теорії та аналіз результатів.....	75
3.3.4. Аналіз спектрів ЯМР	76
3.3.5. Аналіз ІЧ-спектрів.....	80
3.3.6. Рентгеноструктурний аналіз.....	82
3.3.7. Термодинамічний аналіз.....	84
3.3.8. Аналіз граничних молекулярних орбіталей.....	85
3.4. Висновки.....	89
Розділ 4. Синтез та дослідження 5-аміно-2 <i>H</i> -1,2-тіазин-1,1-діоксидів анельованих по <i>грані с</i> до гетероциклів.....	91
4.1. Літературна довідка.....	91
4.2. Синтез 6-членних β -енаміно- δ -сультамів.....	92
4.3. Дослідження хімічних властивостей β -енаміно- δ -сультамів.....	97
4.4. Висновки.....	105
Розділ 5. Синтез та дослідження 5-функціоналізованих 1-(гетеро)арил-1,2-тіазин-1-оксидів.....	106
5.1. Літературна довідка.....	106
5.2. Синтез 5-функціоналізованих 1-(гетеро)арил-1,2-тіазин-1-оксидів	107
5.3. <i>in silico</i> дослідження ендоциклічних сульфоксимінів	114
5.4. Висновки.....	115
Розділ 6. Експериментальна частина.....	116

Висновки.....	153
Список використаних джерел.....	154
Додатки.....	164

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ПОЗНАЧЕНЬ

ADMET	absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicity; абсорбція, розподіл, метаболізм, виведення та токсичність
ALDH1A1	альдегіддегідрогеназа 1 член родини A1
Ar	арильний замісник
Bn	бензил
Boc	<i>трет</i> -бутоксикарбоніл
CAN	Амоній церій (IV) нітрат Carbon mediated Sulfonamide (Sulfonate) Intermolecular (Intramolecular) Coupling;
CSIC	Внутрішньо- або міжмолекулярний каплінг за участі карбаніонів, утворених із сульфамідів або сульфонатів
DBI	1,3-дибромо-1,3,5-триазин-2,4,6-тріон
<i>de</i>	діастереомерний надлишок
DFT	теорія функціонала густини
<i>dr</i>	діастереомерне відношення
<i>ee</i>	енантіомерний надлишок
Et	етил
EWG	електроноакцепторна група
iBRB	внутрішній гемато-ретинальний бар'єр
<i>i</i> -Pr	ізопропіл
<i>J</i>	константа спін-спінової взаємодії, Гц
LiHMDS	Літій біс(триметилсиліл)амід
<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -хлоропербензойна кислота
Me	метил
NBS	N-бромсукцинімід
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -бутил
<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -пропіл
<i>p</i> -, <i>n</i> -	<i>пара</i> -
Ph	феніл
PIDA	діацетоксифодобензол
PPO	фталоїлпероксид
SEM	2-(Триметилсиліл)етоксиметил
<i>t</i> -Bu	<i>трет</i> -бутил
TMS	триметилсиліл
Tol	толіл
δ	хімічний зсув, м.ч. (ЯМР-спектроскопія)
ν	частота, cm^{-1} (ІЧ-спектроскопія)

ВЕРХ	високоєфективна рідинна хроматографія
ВЗМО	вища зайнята молекулярна орбіталь
водн.	водний
г	гексет
д	дублет
ДБУ	1,8-діазабіцікло[5.4.0]ундец-7-ен
ДШЕА	<i>N,N</i> -диізопропілетиламін
дкв	дублет кватретів
ДМСО	диметилсульфоксид
ДМСО- <i>d</i> ₆	дейтерований диметилсульфоксид
ДМФА	<i>N,N</i> -диметилформамід
ДМФ-ДМА	диметилацеталь <i>N,N</i> -диметилформаміду
дп	дублет пентетів
дт	дублет триплетів
ІЧ	інфрачервоний
кв	кватрет
м	мультиплет
<i>м</i> -	<i>мета</i> -
м.ч.	мільйонна частка
МО	молекулярна орбіталь
МТБЕ	метил <i>трет</i> -бутиловий етер
НВМО	найнижча вакантна молекулярна орбіталь
<i>о</i> -	<i>орто</i> -
РСА	рентгеноструктурний аналіз
РХМС	рідинна хроматографія з тандемною мас-спектрометрією
с	синглет
т	триплет
ТГФ	тетрагідрофуран
ТЕА, Et ₃ N	триетиламін
T _{топл.}	температура топлення
ТШХ	тонкошарова хроматографія
уш. с	уширений синглет
ЯМР	ядерний магнітний резонанс

ВСТУП

Актуальність теми. Сучасна медична хімія та фармацевтична промисловість активно зосереджуються на розробці нових біоактивних сполук з покращеними фізико-хімічними властивостями. Одним із ключових підходів до оптимізації молекул є біоізостерна заміна фрагментів, що сприяє покращенню фармакофорних характеристик і ADMET-параметрів (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicity).

Серед перспективних класів біоізостерів амідної групи особливу увагу привертають циклічні сульфонаміди (сультами), які проявили значний потенціал у медичній хімії. Однак, попри досягнутий прогрес у їхньому синтезі, існуючі методи мають обмеження щодо отримання функціоналізованих похідних. Тому важливим завданням є розробка нових синтетичних підходів до їхнього отримання та дослідження їхньої хімічної поведінки. Це дозволить розширити наявні бібліотеки структур і систематизувати знання, що так само сприятиме подальшим дослідженням.

Крім того, перспективними об'єктами дослідження є циклічні сульфінаміди (сультіми) та сульфоксиміни, особливо їхні ендочиклічні представники. Наявність хірального атома сірки у цих сполуках відіграє ключову роль у їхній біологічній активності, фармакокінетиці та метаболічній стабільності. Окрім медичних застосувань, функціоналізовані сульфінаміди та сульфоксиміни використовуються у створенні каталізаторів і матеріалів із заданими властивостями, що відкриває нові можливості в органічному синтезі. Ці класи сполук є відносно новими і їхнє активне дослідження розпочалося впродовж останніх десятиліть.

Розвиток інноваційних методів отримання функціоналізованих похідних дозволяє отримувати нові молекулярні структури з покращеною ефективністю та вибірковістю.

Отже, дослідження функціоналізованих циклічних сульфінамідів, сульфонамідів та сульфоксимінів є важливим і перспективним напрямом сучасної органічної хімії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана на кафедрі органічної хімії хімічного факультету Київського національного університету імені Тараса Шевченка та в рамках бюджетної теми «Молекулярний дизайн біоізостерів природних сполук та мультикомпонентних матеріалів для цільової доставки лікарських препаратів», № 22БФ037-07, 2022–2024 рр.

Мета і задачі дослідження. Метою роботи є розробка методів синтезу функціоналізованих циклічних сульфінамідів, сульфонамідів та ендоециклічних сульфоксимінів. Розширення бібліотеки та хімічного простору досліджуваних сполук. Вивчення їхньої реакційної здатності та встановлення взаємозв'язку структура-активність.

Для досягнення поставленої мети необхідним було вирішення наступних завдань:

- розробка та оптимізація методу синтезу сульфамідів, а саме 4-аміно-2-метил-3,3-діалкіл-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-1-оксидів, що полягає у CSIC-реакції сульфінільованих *N*-метилзаміщених α -амінонітрилів (схожих методів отримання сульфамідів не описано у літературі);

- встановлення закономірностей взаємозв'язку «структура-активність» α -функціоналізованих β -енаміно- γ -сультамідів отриманих методом сульфонілювання та карбаніонної циклізації амінонітрилів, базуючись на двох точках варіації структури (два замісники тетраедричного спіроциклічного атома Карбону та сім замісників у положенні C-5);

- синтез бібліотеки сполук 5-аміно-2*H*-1,2-тіазин-1,1-діоксидів анельованих по *грані с* до гетероциклів та вивчення їхніх хімічних властивостей;

- розробка підходу для отримання функціоналізованих 1-(гетеро)арил-1,2-тіазин-1-оксидів, що базується на внутрішньомолекулярній аніонній циклізації.

Об'єкт дослідження – функціоналізовані п'ятичленні циклічні сульфінаміди (γ -сультими) та сульфонаміди (γ -сультами); конденсовані та функціоналізовані

шестичленні циклічні сульфонаміди (δ -сультами); функціоналізовані 1-(гетеро)арил-1,2-тіазин-1-оксиди (шестичленні ендоциклічні сульфоксиміни).

Предмет дослідження – методи синтезу та функціоналізації п'ятичленних і шестичленних циклічних сульфінамідів, сульфонамідів та ендоциклічних сульфоксимінів. Реакційна здатність досліджуваних сполук та взаємозв'язок «структура-активність».

Методи дослідження – органічний синтез, спектроскопія ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C , двомірна спектроскопія ЯМР, ІЧ-спектроскопія, мас-спектрометрія, тонкошарова, колонкова хроматографія та ВЕРХ, рентгеноструктурний аналіз, хроматографія.

Наукова новизна одержаних результатів. Розроблено та оптимізовано метод синтезу раніше неописаних у літературі 4-аміно-2-метил-3,3-діалкіл-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-1-оксидів, що полягає в *N*-сульфінілюванні та подальшій карбаніонній циклізації шляхом CSIC-реакції амінонітрилів при дії надлишку LiHMDS у ТГФ з виходами 52–80%. Проведені DFT-розрахунки показали, що сульфтіми є кращими міметиками карбоксиамідної групи у порівнянні з сульфонамідною групою.

Проведено комплексне дослідження α -функціоналізованих β -енаміно- γ -сультамів з двома точками варіації (вплив замісника у 3-му положенні та функціональної групи у 5-му положенні). Виявлено, що синтез цільових сполук йде одностадійно для речовин із сильно електроноакцепторними групами та двоетапно – з H, Me, Ph групами у 5-му положенні. Останні піддаються кислотному гідролізу та у спектрах ^1H ЯМР аміногрупа виглядає як двопротонний синглет. Натомість із сильно електроноакцепторними групами реакція кислотного гідролізу не відбувається, а у спектрі ^1H ЯМР спостерігається два однопротонні сигнали. Рентгеноструктурний аналіз показав коротший зв'язок *N-C* у сполуках з акцепторними замісниками (1.33 Å або менше), що додатково пояснює їхню реакційну здатність.

Розширено бібліотеку 5-аміно-2*H*-1,2-тіазин-1,1-діоксидів анельованих по *грані с* до гетероциклів. Виявлено, що ряд побічних процесів, які впливають на стабільність і реакційну здатність інтермедіатів ускладнюють синтез цільових сполук. Досліджено умови для гідролізу енамінового фрагменту та реакційну здатність при взаємодії з карбо- та гетероелектрофілами. Установлено, що взаємодії можуть відбуватись, як α -*CH*-фрагментом сультамового скелета, так і за NH₂-групою. Установлено за допомогою DFT-розрахунків та серії спектрів ¹H ЯМР, що таутомер в імінній формі є переважаючим у рівноважній суміші нітрованого сультаму.

Розроблено та оптимізовано новий метод синтезу ряду 5-функціоналізованих 1-(гетеро)арил-1,2-тіазин-1-оксидів. Установлено можливість отримання сполук двома методами (з виділенням проміжної сполуки так і без неї). Під час спроби отримання кето-похідних спостерігається проходження реакції *ретро*-Кляйзена, що приводить до утворення 2,2-дизаміщених-3-((метил(гетеро/арил)(оксо)- λ^6 -сульфанейліден)аміно)пропанових кислот.

Проведені *is silico* дослідження показали, що сультіми є мультитаргетними малими молекулами з потенційною біологічною активністю.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблений метод отримання сультімів продемонстрував гарну відтворюваність. Він може використовуватися для отримання фрагментів лікарських засобів, підтвердженням того є результати молекулярного докінгу, які показали гарну зв'язуваність сультіму в активному центрі ALDH1A1.

Розуміння природи вихідних сполук дозволяє прогнозувати умови реакції для отримання α -функціоналізованих β -енаміно- γ -сультамів. Виявлені спектроскопічні характеристики дозволяють швидко передбачати стабільність та реакційну здатність структурно подібних сполук без додаткових складних експериментів.

Отримані результати під час синтезу δ -сультамів дозволяють прогнозувати проблеми при майбутньому синтезі подібних речовин та покращити методики їх

отримання. Результати досліджень реакційної здатності можуть бути корисними для подальшого дизайну нових функціональних матеріалів або біоактивних сполук.

Одноколбовий метод синтезу функціоналізованих ендоециклічних сульфоксимінів демонструє кращі виходи цільових продуктів у порівнянні з двостадійним методом. Досліджений побічний процес (*retro*-Кляйзен) дозволяє розробити стратегії модифікації сполук з його уникненням або використовувати цей процес у синтезі інших сполук. Продемонстрована афінність до білків за допомогою докінг-дослідження, пов'язаних із раком та хворобою Альцгеймера, відкриває можливості для створення нових лікарських засобів.

Особистий внесок здобувача. Основний обсяг експериментальної роботи, узагальнення результатів, проведення, аналіз та інтерпретація спектральних досліджень та встановлення структури синтезованих сполук здійснено здобувачем особисто. Постановку завдання дослідження, обговорення, узагальнення та оформлення результатів виконано спільно з науковим керівником, д.х.н., проф. Воловенком Ю.М., к.х.н. Добридневим О.В. Написання статей проведено спільно з к.х.н. Добридневим О.В. Синтез вихідних сполук, аналіз результатів спектральних досліджень та встановлення будови одержаних сполук проведено разом із PhD Дяченком М.С., к.х.н. Поповою М.В., Коробкою О.П. та Горбаточкіним Ю.О. Докінг-дослідження проведено у співпраці з Татаріною В. ЯМР-експерименти проведені у співпраці з Козицьким А.В. DFT-розрахунки проведені спільно з Яцимирським А.В. Рентгеноструктурні дослідження проведено у співпраці з к.х.н. Коноваловою І.С. та д.х.н. Шишкіною С.В.

Апробація результатів дисертації. Результати роботи представлені й обговорені на трьох українських та міжнародних конференціях.

Публікації. За результатами дисертаційної роботи опубліковано: три статті у провідних міжнародних фахових журналах, одну статтю у вітчизняному фаховому журналі, три тези доповідей на конференціях.

Структура та обсяг роботи. Дисертація викладена на 162 сторінках і складається зі вступу, 6 розділів, висновків, переліку використаних джерел (184 найменування), містить 42 рисунки, 78 схем та 15 таблиць. Перший розділ

(літературний огляд) присвячено описаним методам синтезу сультамів, сультамінів та ендоеиклічних сульфоксимінів. У другому розділі розглядається метод синтезу 4-аміно-2-метил-3,3-діалкіл-5-феніл-2,3-дигідроізоіазол-1-оксидів та їхньому *in silico* дослідженню. У третьому розділі продемонстровано комплексне дослідження α -функціоналізованих β -енаміно- γ -сультамів та пояснення взаємозв'язку «структура–хімічна активність». У четвертому розділі продемонстровано отримання 5-аміно-2*H*-1,2-тіазин-1,1-діоксидів анельованих по *грані с* до гетероциклів та їхню реакційну здатність. У п'ятому розділі описано синтез та дослідження 5-функціоналізованих 1-(гетеро)арил-1,2-тіазин-1-оксидів. У шостому розділі розміщено опис експериментальної частини дисертаційної роботи.

РОЗДІЛ 1.

МЕТОДИ СИНТЕЗУ ЦИКЛІЧНИХ СУЛЬФІНАМІДІВ, СУЛЬФОНАМІДІВ ТА ЕНДОЦИКЛІЧНИХ СУЛЬФОКСИМІНІВ

Важливість циклічних сульфінамідів (сультімів), сульфонамідів (сультамів) та сульfoxимінів у сучасній органічній та фармацевтичній хімії важко переоцінити. Дані класи сполук привертають свою увагу завдяки унікальним хімічним властивостям, а також широкому спектру біологічної активності. Зокрема, здатність їхніх функціональних фрагментів слугувати структурними аналогами та біоізостерами функціональних груп робить їх перспективними для створення нових лікарських засобів.

У даному розділі можна коротко ознайомитись із відомими методами синтезу вищезазначених сполук.

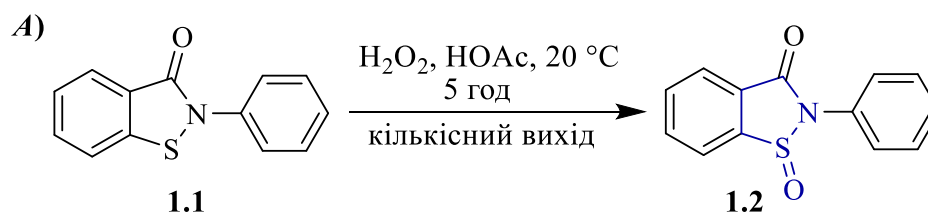
1.1. Синтез циклічних сульфінамідів (сультімів)

1.1.1. Методи основані на окисненні

Одними з перших і найпоширеніших методів синтезу сультімів є реакції, що ґрунтуються на окисному перетворенні тіогідроксиламінового фрагмента ($R^1S-NR^2R^3$) на сульфінамідний ($R^1S(O)-NR^2R^3$).

Д. Хе й З. Ванг успішно окиснили бензоанельований ізотіазолінон **1.1** перексидом водню у середовищі оцтової кислоти при кімнатній температурі, отримавши γ -сультім **1.2** з кількісним виходом (Схема 1.1, А) [1].

Аналогічний підхід застосували Б. Керстінг та М. Де Ліон, синтезувавши γ -сультім **1.4** (Схема 1.1, Б) [2].



Б)

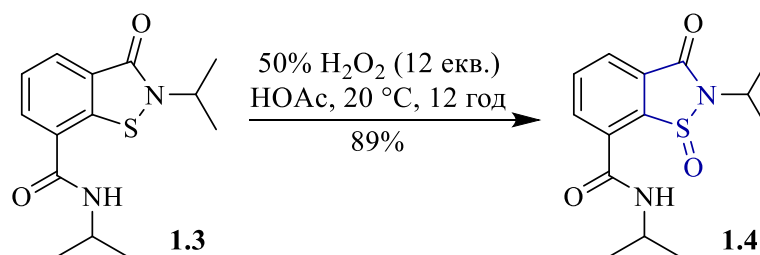


Схема 1.1. Окиснення ізотіазолінонів **1.1** та **1.3** перекисом водню.

Окиснення з використанням *m*-CPBA можна здійснювати як у присутності NaHCO₃ так і без. Обидва варіанти успішно застосовувалися до ізотіазолінонів **1.5** (Схема 1.2) [3,4]. При цьому γ -сультім **1.6** з наявним хіральним (*S*)- α -метилбензильним замісником розділено на два індивідуальних діастереоізомери.

Аналогічно К. Фішвік отримав γ -сультім **1.7**, який у подальшому використовував для реакцій Pd-каталізованого каплінгу [5].

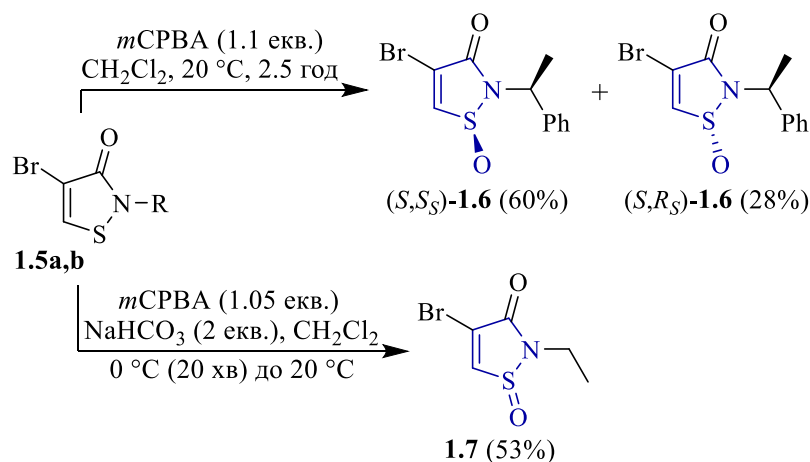
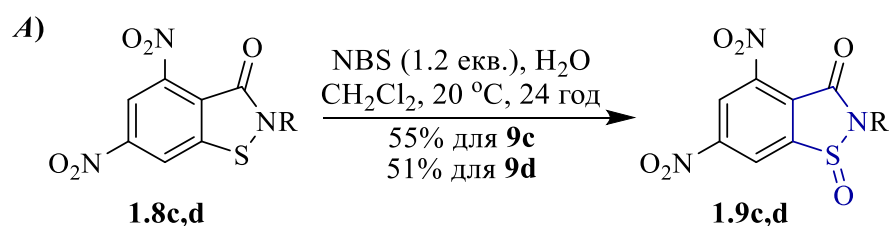


Схема 1.2. Окиснення ізотіазолінонів **1.5** за допомогою *m*-CPBA.

Для успішного окиснення бензоконденсованих ізотіазолінонів **1.8** у γ -сультими **1.9** застосовували такі бромуючі агенти, як *N*-бромсукцинімід (NBS) або 1,3-дибромо-1,3,5-триазин-2,4,6-тріон (DBI) (Схема 1.3) [6].



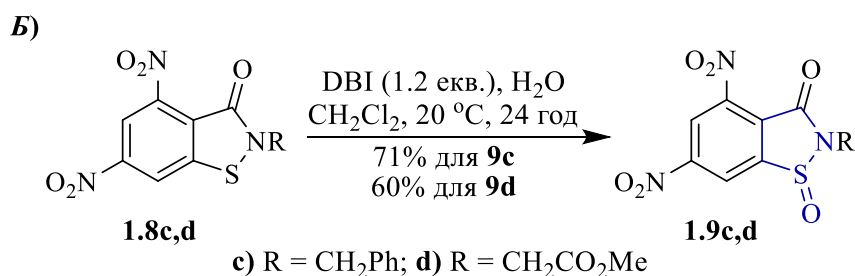


Схема 1.3. Окиснення ізотіазолінонів **1.8** за допомогою NBS та DBI.

Застосування йоду для окиснення вторинних аміносульфідів **1.10** та дисульфідів **1.12** у водному (нейтральному чи основному) середовищі за кімнатних умов використали Т. Дой і К. Маскер для отримання γ -сультімів **1.11**, **1.13a,b** та δ -сультіму **1.13c** (Схема 1.4) [7].

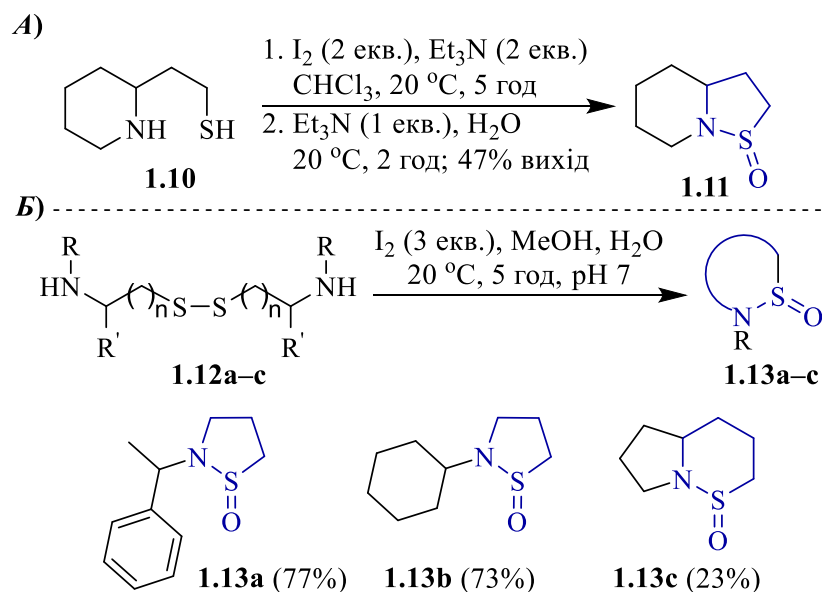


Схема 1.4. Окиснювальна циклізація аміносульфіду **1.10** та амінодисульфідів **1.12** під дією I₂.

Із огляду на важливу роль асиметричного синтезу, варто відмітити роботу групи Л. Ші, де показано окиснення фталоїлпероксидом (РРО) хірального ізотіазолідину **1.14**. Даним підходом проведено стереоселективний синтез γ -сультіму **1.15** з гарним виходом та діастереомерним співвідношенням (*dr*) (Схема 1.5) [8].

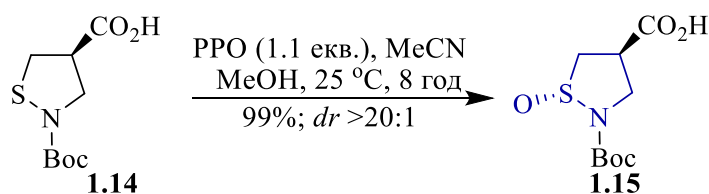


Схема 1.5. Діастереоселективне окиснення ізотіазолідину **1.14** за допомогою PPO.

1.1.2. Методи внутрішньомолекулярного сульфінілювання

Науковці, що працюють у колективі В. Оппользера, здійснили внутрішньомолекулярне сульфінілювання амідної функціональної групи в хіральній сульфіновій кислоті **1.17**, отриманій заздалегідь з амиду **1.16**. Цей процес складався з двох етапів: спочатку проводили активацію за допомогою SOCl_2 , а згодом — циклізацію під дією NaN . Унаслідок таких перетворень одержано цільовий γ -сультім **1.18**, виділений із середнім виходом і водночас високим діастереомерним надлишком (Схема 1.6) [9].

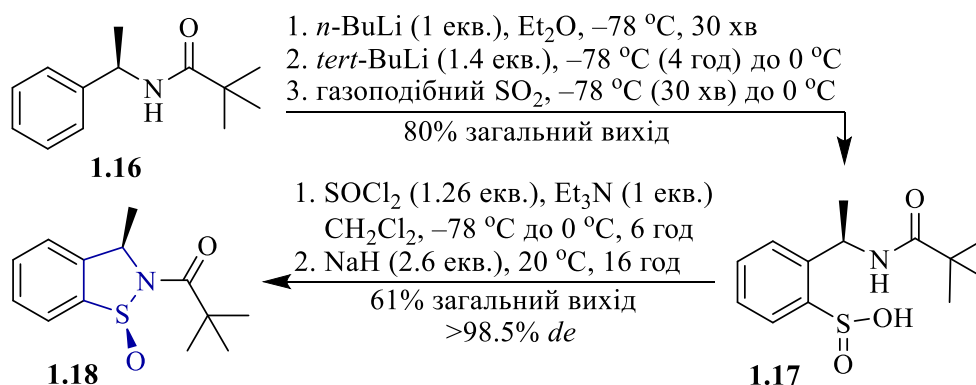


Схема 1.6. Одержання сульфінової кислоти **1.17** та γ -сультіму **1.18**.

К. Манабе та співавтори у своєму дослідженні в якості вихідних сполук брали йодо(гетеро)арени **1.19**, які містили в *орто*-положенні алкіламінний фрагмент. Реакцію проводили у середовищі ДМСО у присутності $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_5$ і каталізували $\text{Pd}(\text{OAc})_2$. Установлено, що ключову роль, яка впливала на хемоселективність процесу, відіграла природа ліганду та кількість основи. Завдяки варіюванню умов реакції, використовуючи одній і ті ж вихідні сполуки, можна отримувати або

сульфатами **1.20**, або сульфїтами **1.21** (Схема 1.7) [10]. Цей метод дає змогу синтезувати 5- або 6-членні сульфїтами із широким спектром замісників і функціональних груп у (гет)ароматичному ядрі.

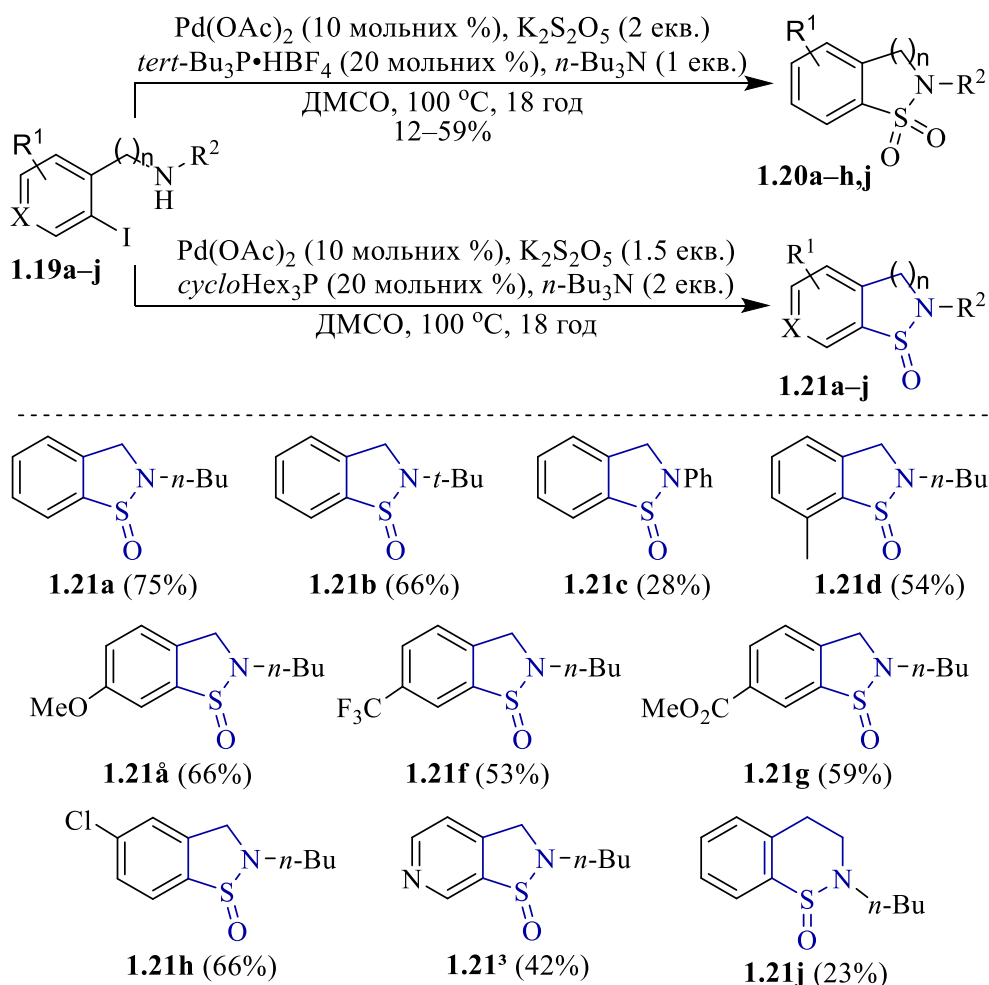
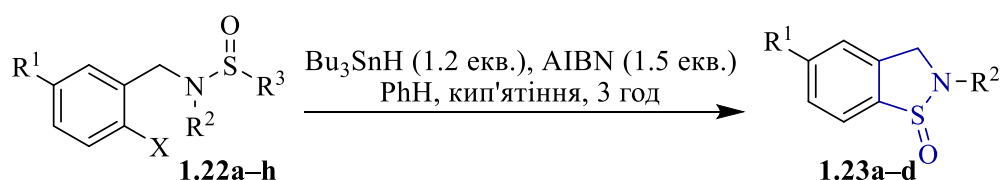


Схема 1.7. Pd-каталізований синтез сульфамів **1.20** та сульфїтів **1.21**.

1.1.3. Методи внутрішньомолекулярного гомолітичного заміщення

Л. Фенстербанк з колегами одержали серію бензоконденсованих γ -сульфїтів **1.23** з високими виходами. Для цього вони використовували легкодоступні *орто*-галогенвмісні бензилсульфїнаміди **1.22**, які піддавали класичній радикальній процедурі: Bu_3SnH , AIBN, нагрівання у середовищі бензолу. Гомолітичне заміщення на атомі сірки супроводжується утворенням радикалу *p*-Tol• чи стабільнішого *t*-Bu• (Схема 1.8) [11,12].



- 1.22a)** $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{H}, R^3 = p\text{-Tol}, X = \text{I} \rightarrow \mathbf{1.23a}$ (58%)
1.22b) $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{H}, R^3 = t\text{-Bu}, X = \text{I} \rightarrow \mathbf{1.23a}$ (85%)
1.22c) $R^1 = \text{OMe}, R^2 = \text{H}, R^3 = p\text{-Tol}, X = \text{Br} \rightarrow \mathbf{1.23b}$ (66%)
1.22d) $R^1 = \text{OMe}, R^2 = \text{H}, R^3 = t\text{-Bu}, X = \text{Br} \rightarrow \mathbf{1.23b}$ (86%)
1.22e) $R^1 = \text{F}, R^2 = \text{H}, R^3 = p\text{-Tol}, X = \text{Br} \rightarrow \mathbf{1.23c}$ (63%)
1.22f) $R^1 = \text{F}, R^2 = \text{H}, R^3 = t\text{-Bu}, X = \text{Br} \rightarrow \mathbf{1.23c}$ (85%)
1.22g) $R^1 = \text{OMe}, R^2 = \text{Me}, R^3 = p\text{-Tol}, X = \text{Br} \rightarrow \mathbf{1.23d}$ (36%)
1.22h) $R^1 = \text{OMe}, R^2 = \text{Me}, R^3 = t\text{-Bu}, X = \text{Br} \rightarrow \mathbf{1.23d}$ (31%)

Схема 1.8. Синтез γ -сультімів **1.23** за допомогою гомолітичного заміщення.

Дослідження К. Зенга зосереджені на розробці сультім-олефіновмісного хірального ліганду (S_S)-**1.26**, який згодом застосували у реакції Rh-каталізованого асиметричного каплінгу. Для цього вихідну сполуку (R_S)-**1.24** піддали схожій радикальній процедурі, що привело до утворення сультіму (S_S)-**1.25** з високим *ee* (Схема 1.9) [13].

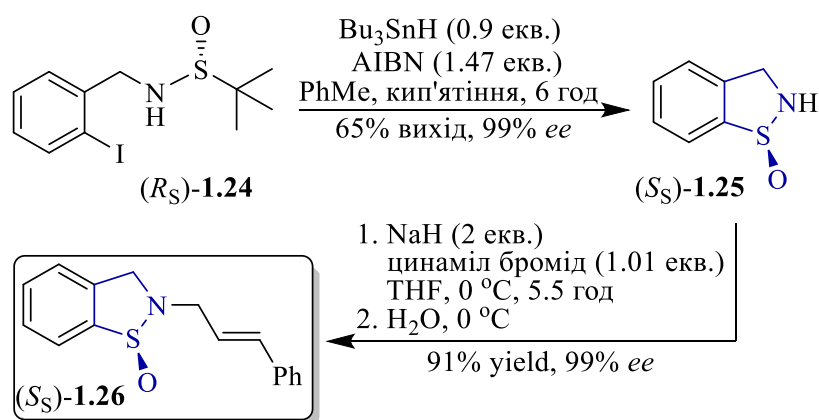


Схема 1.9. Синтез сультімівого хірального ліганду (S_S)-**1.26**.

1.1.4. Методи з перетворенням ендациклічних сульфоксимінів

Групою Ж. Ф. Пуасона представлено одноколбовий підхід до отримання γ -сультімів, заснований на AgNO_3 -каталізованій циклоізомеризації пропаргільних сульфінамідів **1.27**. У результаті реакції утворюються ендациклічні сульфоксиміни **1.28**, які без попереднього виділення піддають обробці $\text{Et}_2\text{O}^*\text{BF}_3$ з метою депротонувати.

Метод дає можливість отримувати ненасичені γ -сультіми **1.29** з помірними виходами, проте зі стереоконтролем і без втрати оптичної чистоти (Схема 1.10) [14].

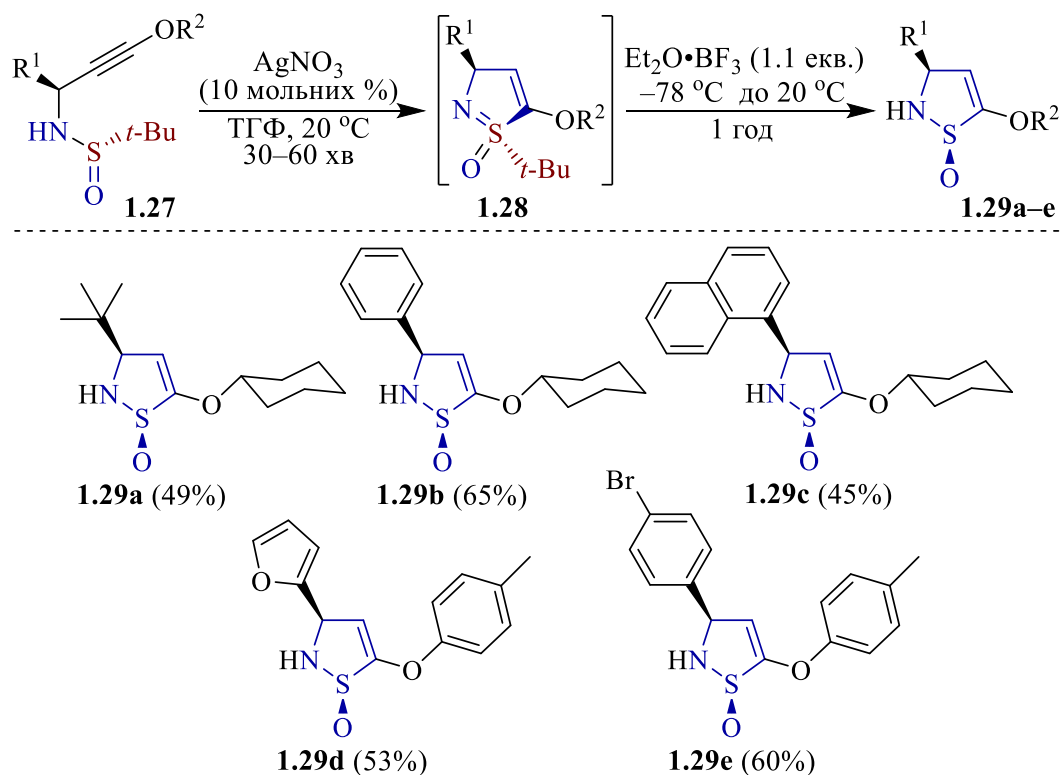


Схема 1.10. Двостадійний однокольбовий метод синтезу γ -сультімів **1.29**.

Т. Кано та К. Маруока розробили альтернативний метод циклоізомеризації пропаргільних сульфінамідів. Відповідно до їхньої методики, процес ініціюється сильними неорганічними основами у розчині спирту. Для цього сульфінамід **1.30** обробляли безводним *n*-пропанольним розчином KOH при $90\text{ }^\circ\text{C}$, це сприяло утворенню ендоциклічного сульфоксими́ну **1.31**. Наступним етапом було *де*трет-бутилювання, однак, за стандартних умов з використанням метанольного HCl при кімнатній температурі призвело до суттєвого зниження оптичної чистоти. Тоді як використання $\text{Et}_2\text{O}\cdot\text{BF}_3$ у ТГФ при $50\text{ }^\circ\text{C}$ дозволило отримати цільовий γ -сультім **1.32**, не втрачаючи оптичну чистоту, і з виходом, наближеним до кількісного (Схема 1.11) [15].

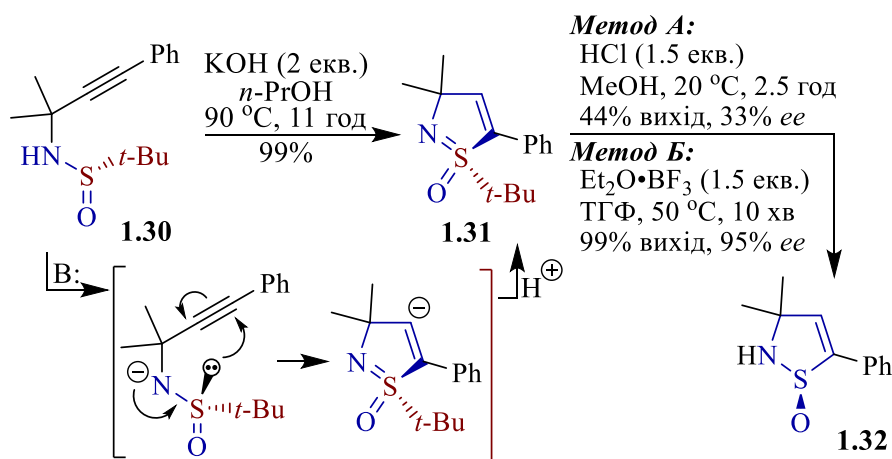


Схема 1.11. Синтез γ -сультіму **1.32** із сульфінаміду **1.30**.

Дослідницька група представила стереоселективний підхід для отримання циклічних сульфоксимінів, який заснований на [3+2]-циклоприєднанні сульфінілімінів **1.34**, попередньо синтезованих із сульфінаміду Еллмана, та аринів, генерованих *in situ*. Для одержання дегідробензену використовували *o*-TMS-фенілтрифлат **1.33** з додаванням CsF. Реакція циклоприєднання проходила з високими виходами та значною стереоселективністю (*dr* >99:1 і *er* >99:1), із збереженням конфігурації при атомі сірки. Також фрагмент (Het)ArSO₂CF₂ відіграє значну роль у забезпеченні стереоселективного [3+2]-циклоприєднання.

Наступна взаємодія сульфоксимінів **1.35** з розчином HCl у 1,4-діоксані при охолодженні до -78 °C сприяла *депрет*-бутилюванню, утворюючи відповідні γ -сультіми **1.36** з високими виходами та стереоселективністю (*dr* >99:1). Конфігурація при атомі сірки залишалася без змін (Схема 1.12) [16,17].

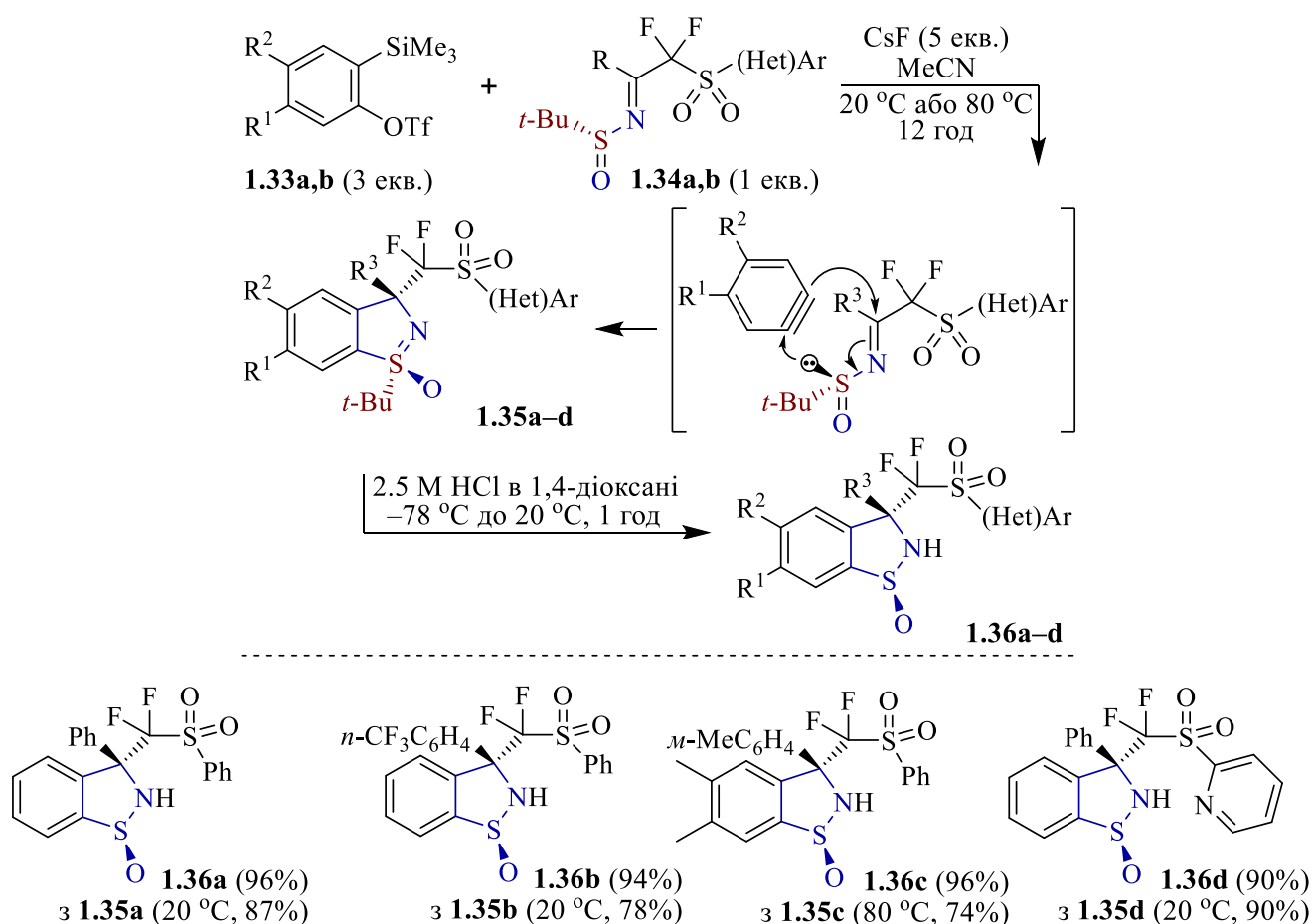


Схема 1.12. Синтез γ -сультімів **1.36** через проміжне утворення сульфоксимінів **1.35**.

М. Хармата та П. Женг у ході тотального синтезу *секо*-псевдоптероксазолу [18], природної сполуки, яка проявляє протитуберкульозну активність, розробили стереоспецифічний метод отримання хіральних ендосиклічних сульфоксимінів **1.42** та δ -сультімів **1.43**. Для цього вони отримали ациклічний сульфоксимін **1.39** за допомогою Pd-каталізованого каплінгу з бром-похідної **1.37** та сульфоксиміну **1.38**, а далі провели внутрішньомолекулярну реакцію Міхаеля, одержуючи ендосиклічний сульфоксимін **1.40**. Під час оптимізації умов реакції для збільшення виходу сульфоксиміну **1.42** вони виявили, що $\text{Li}[\text{Et}_3\text{VN}]$ не тільки приводить до відновного дегалогенування **1.41**, але й ініціює дефенілювання ендосиклічного сульфоксиміну **1.42**, що у підсумку приводить до утворення δ -сультіму **1.43**. Останній виділено з малим виходом, але з високою оптичною чистотою (Схема 1.13) [19].

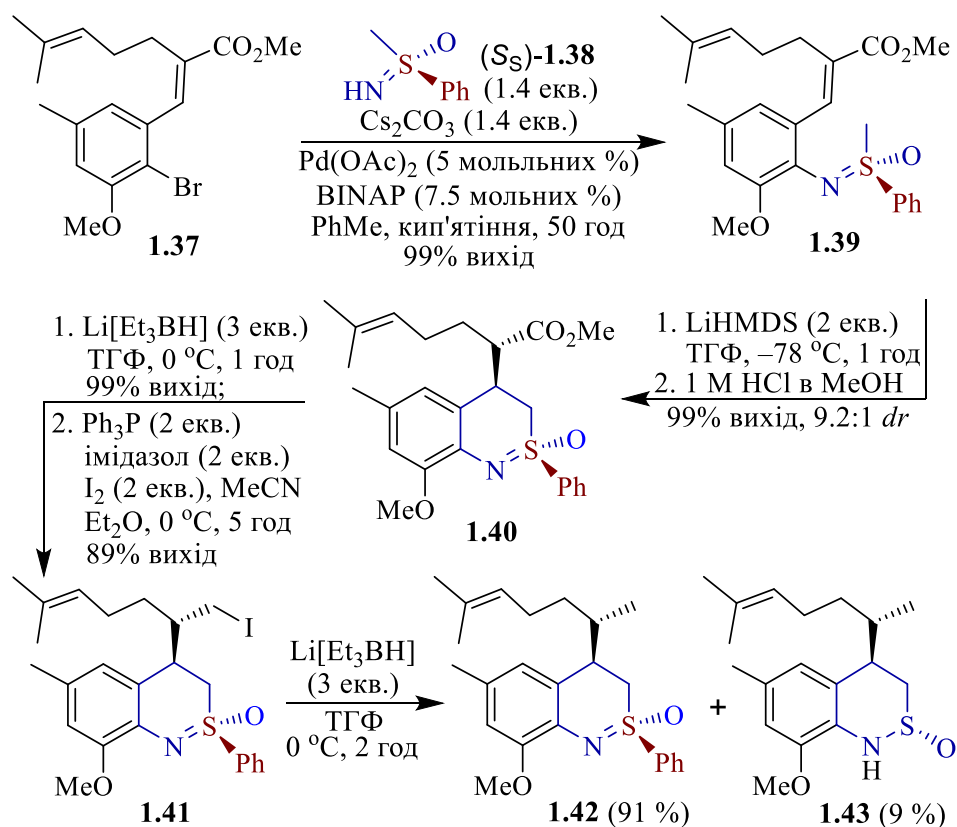


Схема 1.13. Синтез ендоциклічних сульфоксимінів **1.42** та δ -сультімів **1.43**.

1.1.5. Реакції [3+2]- та [4+2]-циклоприсєднання.

Д. Верц та співавтори запропонували метод синтезу γ - і δ -сультімів, заснований на реакції [3+2]- та [4+2]-циклоприсєднання. Для цього використовують донор-акцепторні циклопропани **1.44** і циклобутани **1.45** та *N*-сульфініламіни **1.46**. Подвійний зв'язок $\text{S}=\text{N}$ у сульфініламінах виконував роль 2π -компоненти, а реакція відбувалася за участю кислот Льюїса. Найефективнішим каталізатором був GaCl_3 , а найкращі виходи спостерігалися при охолодженні, за температури -20°C . Використовуючи цей підхід, вдалося отримати широкий набір γ -сультімів **1.47**, які виділені з високими виходами та значним рівнем оптичної чистоти. Варто зауважити, що основним продуктом [3+2]-циклоприсєднання є *цис*-діастереомер (Схема 1.14, *A*) [20].

Розроблена методика також є ефективною для синтезу δ -сультімів **1.48**, що утворюються внаслідок взаємодії циклобутанів **1.45** з *N*-сульфініламінами **1.46** реакцією [4+2]-циклоприсєднання. Головною особливістю цього процесу є те, що

кінцеві продукти формуються переважно у вигляді *транс*-ізомерів (Схема 1.14, Б) [20].

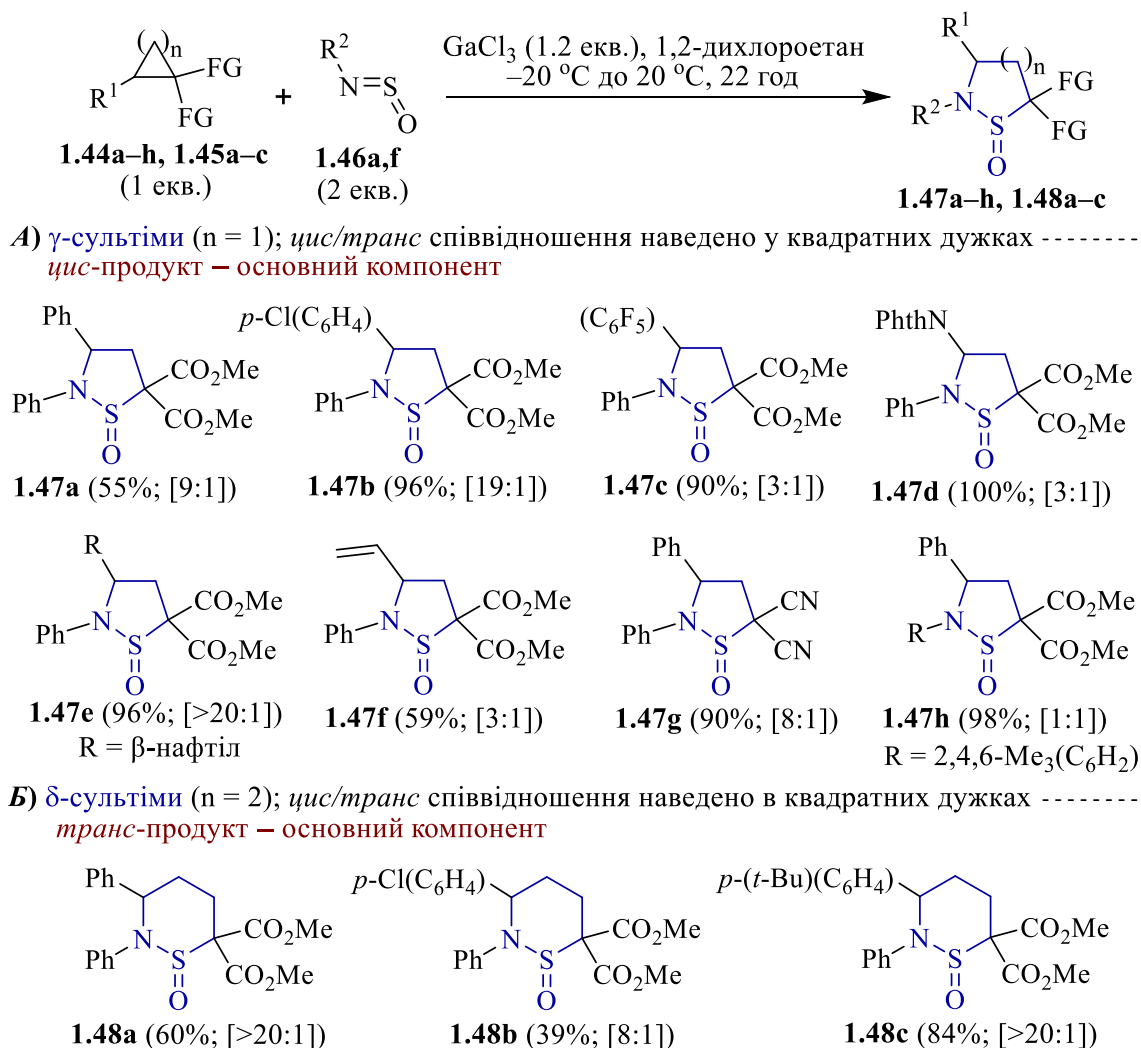


Схема 1.14. Одержання γ -сультімів **1.47** та δ -сультімів **1.48** за допомогою реакції [3+2]- та [4+2]-циклоприєднання.

Один із прикладів реакції *гетеро*-Дільса-Альдера представлений дослідницькою групою Г. Мейера. Відповідно до запропонованої ними методики, заміщені нітрозобензени **1.50** були як дієнофіли, тоді як бензотієт **1.49** застосовували для генерації *in situ* тіодієну **1.51**. У процесі реакції спостерігалось утворення двох регіоізомерних продуктів — **1.52** і **1.53**. Другий ізомер виявився нестабільним і швидко перегрупувався з утворенням бензоконденсованих γ -сультімів **1.54** (Схема 1.15) [21]. У ході дослідження проаналізовано вплив

молярного співвідношення реагентів на перебіг реакції і встановлено, що найкращі результати досягалися при співвідношенні 1:10 (**1.49:1.50**).

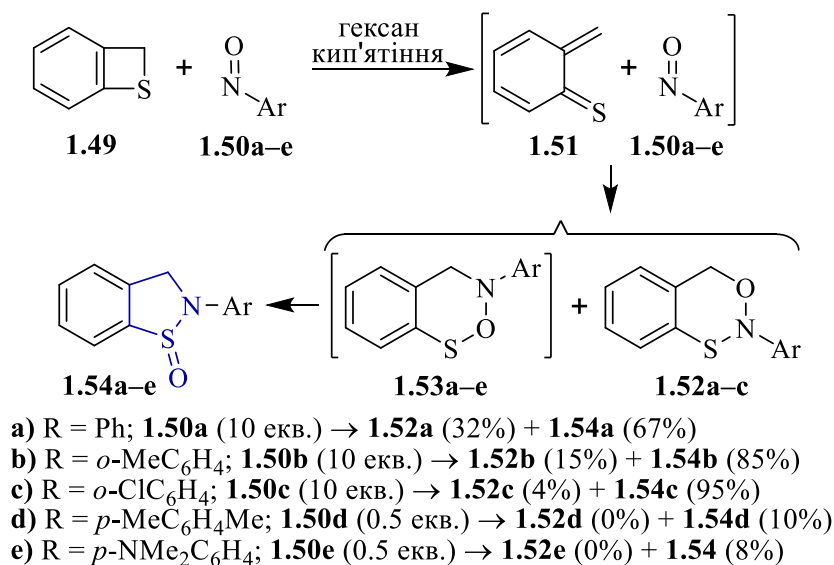


Схема 1.15. Синтез сульфамідів **1.54** з нітробензенів **1.50** та тїодієну **1.51**.

1.1.6. Методи фотоізомеризації

Описано УФ-індуковану фотоізомеризацію бензоконденсованих ізотіазол-1,1-діоксидів **1.55** у *N*-гідрокисульфінаміди **1.58**, що супроводжується перенесенням атома кисню від сірки до нітрогену. Автори висунули припущення про утворення проміжних сполук **1.56** або **1.57** унаслідок гомолітичного розриву зв'язку S–N.

Зазначено, що реакція протікає лише за наявності субстратів із принаймні одним алкільним або арильним замісником у положенні С-3, а також із незаміщеною *NH*-групою або *NH*-групою, заміщеною на CH₂OMe або CH₂O*i*-Pr. Установлено, що субстрати з дизаміщеним С-3 положенням приводять до утворення продуктів із вищими виходами. Крім того, 3-монозаміщені γ -сульфаміди **1.58e,f** утворювалися як суміш *цис*- і *транс*-ізомерів (відносно атома сірки) у співвідношенні 3:7.

Бензоанельовані γ -сульфаміди **1.58** виділені у вигляді кристалічних сполук і є стабільними, проте у розчині ізомеризуються у термодинамічно вигідні γ -сульфаміди **1.55**. Також обернену реакцію можна спостерігати при обробці сульфамідів **1.58** мінеральними кислотами (Схема 1.16) [22–24].

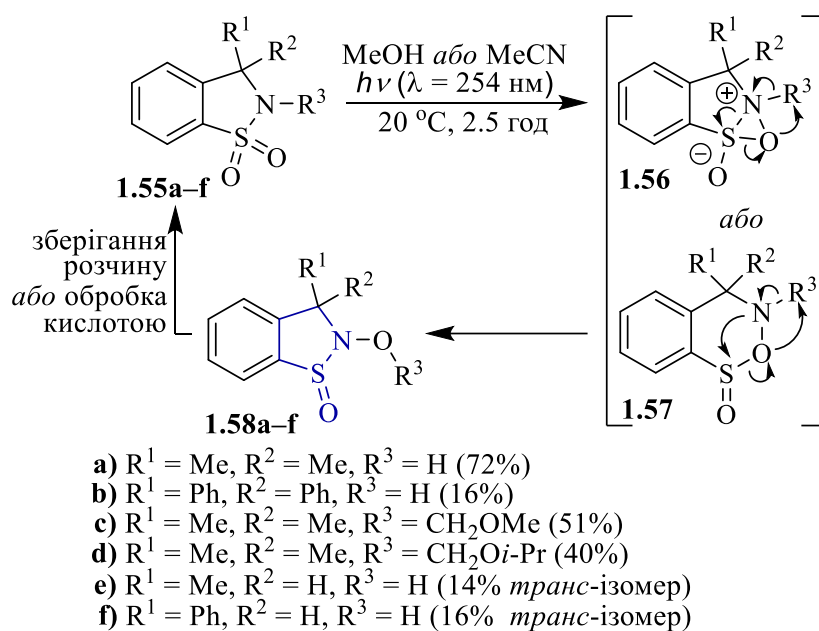


Схема 1.16. Фотоізомеризація γ -сультамів **1.55**.

Г. Того з колегами ввели новий термін для модифікованої реакції фотоізомеризації — фотодеоксигенаційна циклізація. Сам метод передбачає обробку (*o*-метил)бензолсульфонамідів **1.59** сумішшю діацетоксидобензолу (PIDA) та йоду з подальшим опроміненням ртутною лампою високого тиску. У результаті реакції утворюється суміш бензоконденсованих γ -сультамів **1.60** та γ -сультамів **1.61**.

Під час опромінення ртутною лампою низького тиску чи вольфрамовою лампою розжарювання утворення γ -сультамів **1.60** не спостерігалось. Однак, за цих умов утворюються виключно похідні γ -сультамів **1.61** (Схема 1.17) [25]. Механізм реакції даного перетворення залишається малозрозумілим.

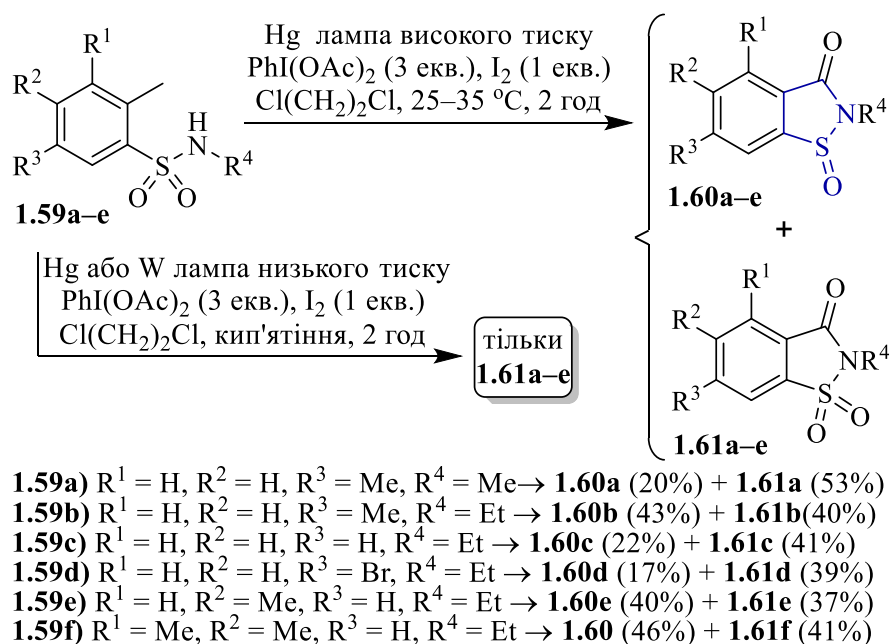


Схема 1.17. Синтез сульфінамідів **1.60** шляхом фотодеоxygenаційної циклізації.

1.1.7. Інші методи отримання

П. Станетті та Т. Емершітц представили метод синтезу 3-гідрокси-заміщеного γ -сультіму **1.63**, заснований на *o*-металюванні *N*-*трет*-бутилбензолсульфінамиду **1.62**. Завдяки тому, що сульфінамідний фрагмент виступає сильною *орто*-орієнтуючою групою, літійування сполуки **1.62** сприяло утворенню *орто*-карбаніону. Подальша його обробка ДМФА як електрофілом приводила до утворення γ -сультіму **1.63** з високим виходом (Схема 1.18) [26].

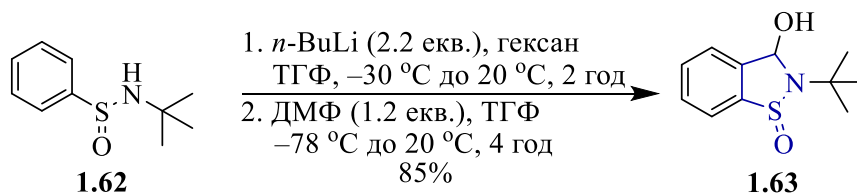


Схема 1.18. Синтез γ -сультіму **1.63** *орто*-металюванням.

У роботі К.-Д. Лу описується циклізація *трет*-бутилсульфінамиду **1.64** в γ -сультім **1.66**. Для цього здійснюють обробку вихідного ациклічного сульфінаміду **1.64** за допомогою TMSOTf, що спричиняє внутрішньомолекулярну нуклеофільну

атаку SPh-групи по атому карбону з TosNH-фрагментом, із подальшим його заміщенням. Це спричиняє утворення тричленного епісульфонієвого інтермедіату **1.65**, який далі під дією основи перегрупується з розкриттям тїранового циклу та утворенням нового γ -сультімового циклу. Даний процес супроводжувався з інверсією конфігурації атома сірки (IV). *sp*³-збагачений γ -сультім **1.66** отримано з гарним виходом, в якого налічується три хіральні центри (Схема 1.19) [27].

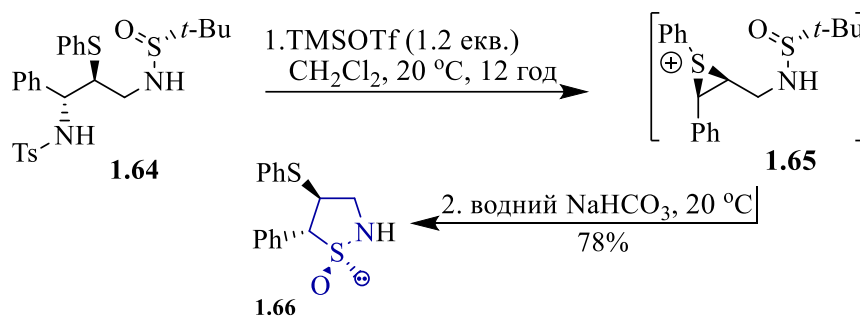


Схема 1.19. Синтез γ -сультіму **1.66** через утворення проміжного тїранового фрагмента **1.65**.

Сульфонаміди, як відомо, мають високу стійкість до дії відновників. Утім, є приклад, коли на перебіг реакції впливає близьке стеричне розташування функціональних груп, а саме їхня сприятлива орієнтація щодо реакційних центрів.

Ф. Карвальхо та Р. Герман дослідили синхронну ізомеризацію камфорсультамів **1.67** під дією комплексу Pt (II), у результаті чого синтезовано трициклічні каркасні сультіми **1.69**.

Авторами запропонований механізм із утворенням проміжного інтермедіату **1.68**, у ході якого каталізатор [PtCl₂(PhCN)₂] слугував ініціатором циклізації для алкінових фрагментів гідроксикамфорсультаму **1.67**, із подальшим розривом місткового С–С зв'язку, що зі свого боку привело до збільшення карбоциклічного фрагмента. Під час зазначених процесів заодно й відбувається відновлення сульфонамідного фрагмента до сульфінамідного, а стерично наближений алкіновий атом карбону – окиснюється до карбонільної групи. (Схема 1.20) [28-30].

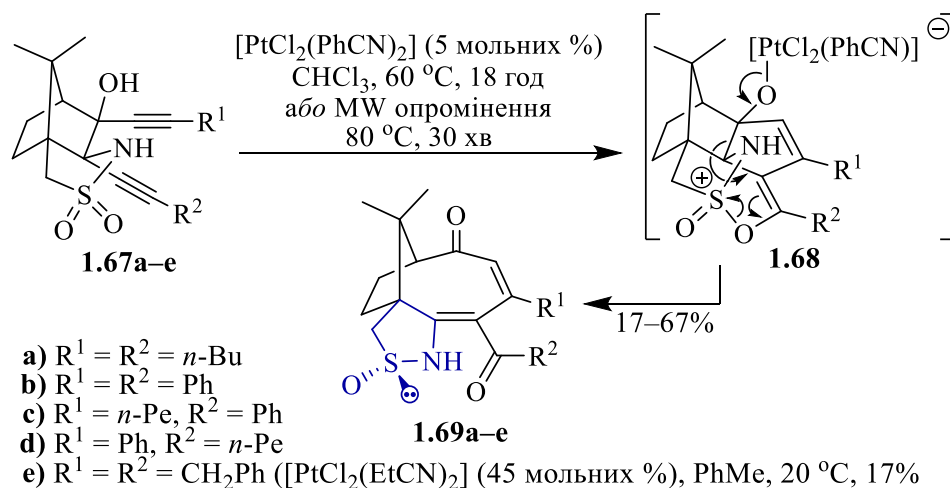


Схема 1.20. Pt (II)-каталізований синтез γ -сультіму **1.69**.

Група Ф. Девіса запропонувала підхід для отримання γ -сультімів **1.71** і **1.72**, що ґрунтується на іміно-еновій реакції, ініційованій SnCl_4 , між оптично чистим *N*-сульфініліміноестером (*R*)-(-)-**1.70** та алілбензолом (Схема 1.21) [31]. Для встановлення відносної конфігурації мажорного ізомеру **1.71** застосовано рентгеноструктурне дослідження. Також запропоновано можливий механізм реакції, відповідно з яким γ -сультім **1.71** утворюється внаслідок перегрупування інтермедіату **1.73**. Інтермедіат ідентифікується у реакційній суміші, проте не був виділений в індивідуальному стані.

Важливим зауваженням є те, що використання кислот Льюїса таких як: $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$, ZnCl_2 , $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ та YtF_3 – не викликали ініціювання реакції; а Me_3Al , Me_2AlCl – спричиняли повне розкладання вихідних реагентів.

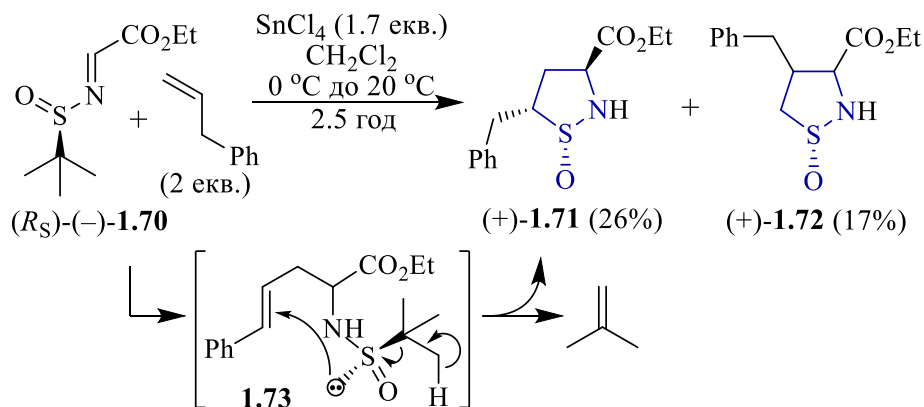


Схема 1.21. Синтез γ -сультімів **1.71** і **1.72** іміно-еновою реакцією.

1.2. Синтез циклічних сульфонамідів (сультамів)

1.2.1. Синтез 5-членних сультамів методом CSIC

К. Войцеховський продемонстрував відносно простий синтез дигідробензо[*c*]ізотіазол-2,2-діоксидів. Вони отримані шляхом внутрішньомолекулярної реакції CSIC (Carbanion mediated Sulfonate (Sulfonamido) Intramolecular Cyclization), як вихідний субстрат взято *N*-3-нітрофеніл)сульфонамід **1.74**, а основою NaOH у середовищі ДМСО. Карбаніон, що утворювався, взаємодіяв із бензольним кільцем за механізмом S_NAr і перетворювався на продукти циклізації **1.75** та **1.76** впродовж 30 хв за двома можливими положеннями, утворюючи відповідні регіоізомери (Схема 1.22) [32].

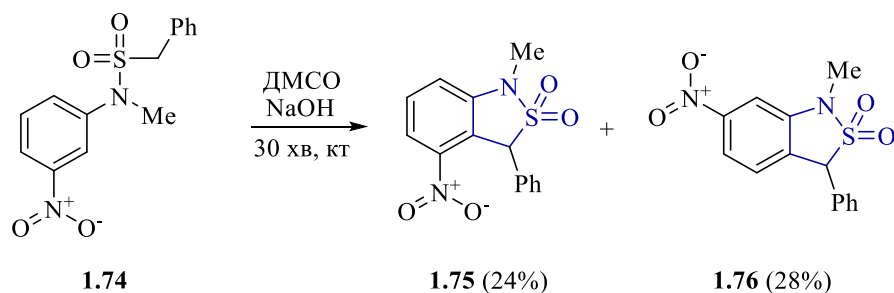


Схема 1.22. Синтез сультамів **1.75** та **1.76** за механізмом S_NAr

З. Вробель провів дослідження із синтезу трициклічної сультамової системи з анельованим піридиновим фрагментом **1.80**. Для цього він зробив ряд модифікацій по метильній групі метилсульфамідного фрагмента **1.77**: літіювання з одержанням фосфорильованої похідної **1.78** та реакцію Хорнера-Водсворта-Еммонса, отримуючи алкени **1.79**. Циклізація проходила під дією ДБУ з каталітичною кількістю $MgCl_2$ у середовищі ДМСО. Як домішка утворювався *N*-оксид хіноліну (Схема 1.23) [33].

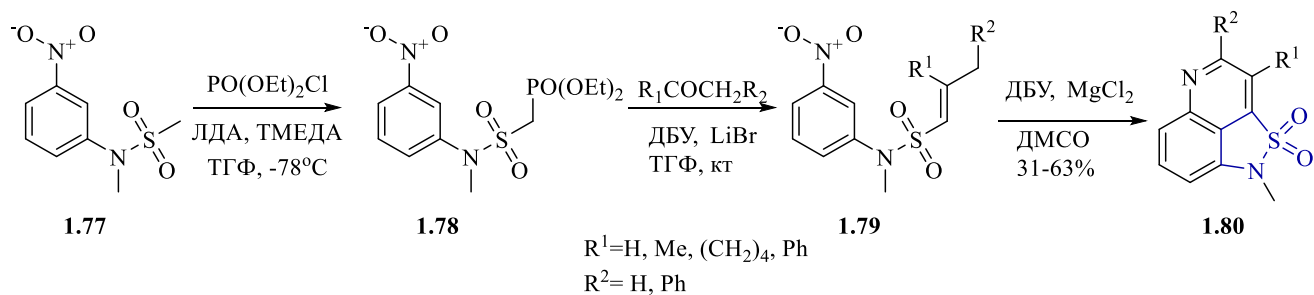


Схема 1.23. Синтез трициклічних сульфамів **1.80**.

Продемонстровано вдалий приклад отримання сульфамів **1.82** із спіроциклозамісником у 3-му положенні. Як основу для циклізації використовували Cs_2CO_3 у розчині ацетонітрилу. Виходи варіювались від середніх до майже кількісних. Варто відмітити, що отримані сульфами **1.82** одержані з різними алкільними замісниками у 2-му та 5-му положеннях (Схема 1.24) [34].

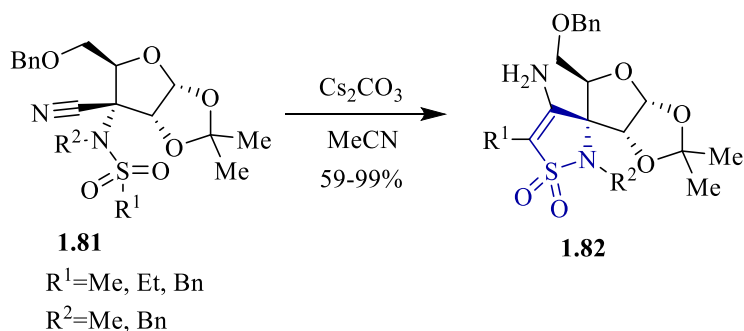


Схема 1.24. Синтез спіроциклічних сульфамів **1.82**.

Ще одним прикладом є одержання сульфаму **1.86**, для якого використовували стратегію сульфонування – алкілювання – циклізація. Дана стратегія досить часто використовується для одержання сульфамів.

Вихідною сполукою був комерційно доступний амініонітрил **1.83**, далі його сульфонували, отримуючи мономезильований продукт **1.84**, алкілювали за допомогою етильодиду та K_2CO_3 у ДМФА. Синтезовану алкільовану похідну **1.85** обробляли *t*-BuOK у розчині ДМФА, отримуючи бажаний сульфам **1.86** (Схема 1.25) [35].

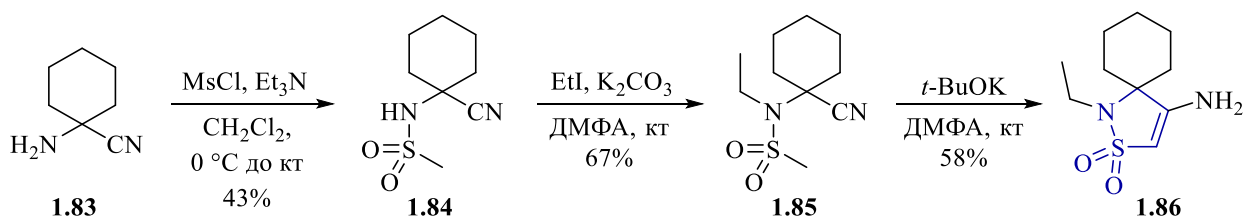


Схема 1.25. Синтез *N*-етилзаміщеного сультаму **1.86**.

Дж. Марко з командою описали синтез сультаму зі спіроциклічним фрагментом піперидину, використовуючи схожий підхід. Етапи синтезу включали реакцію Штрекера, мезилування, алкілювання сульфонаміду **1.89** за допомогою бензилброміду (BnBr) у розчині ДМФА з використанням NaH, як основи, одержуючи **1.90**, що далі піддавали умовам CSIC-реакції дією NaH у MeCN за кімнатної температури, утворюючи енаміносультам **1.91**. При спробі видалення карбаматного захисту дією триметилсилілхлориду (TMSCl) із додаванням NaI в ацетонітрилі неочікувано одержано β-кето-γ-сультам **1.92** з відмінним виходом (Схема 1.26) [36].

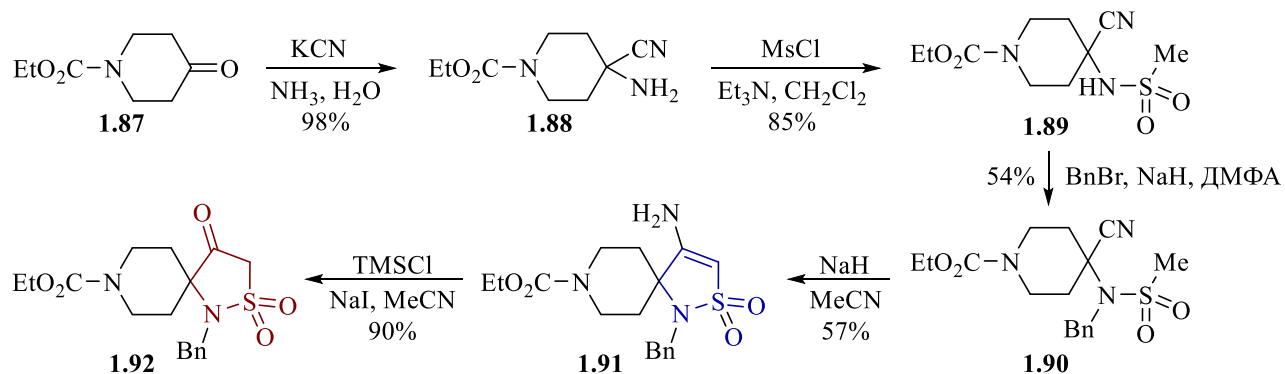


Схема 1.26. Синтез спіроциклічних похідних із піперидиновим фрагментом **1.91** та **1.92**.

Х. Марко та С. Інгейт намагались синтезувати *NH*-незаміщені сультаму **1.95a-c**, однак, зазнали невдачі. Лімітуючою стадією виявилась стадія циклізації. Автори припускають, що це обумовлено малою розчинністю натрієвої солі в ацетонітрилі. Оскільки, коли вони отримали *N*-бензильовані похідні **1.97a-c**, то їм вдалось отримати відповідні сультаму із середніми виходами. (Схема 1.27) [37,38].

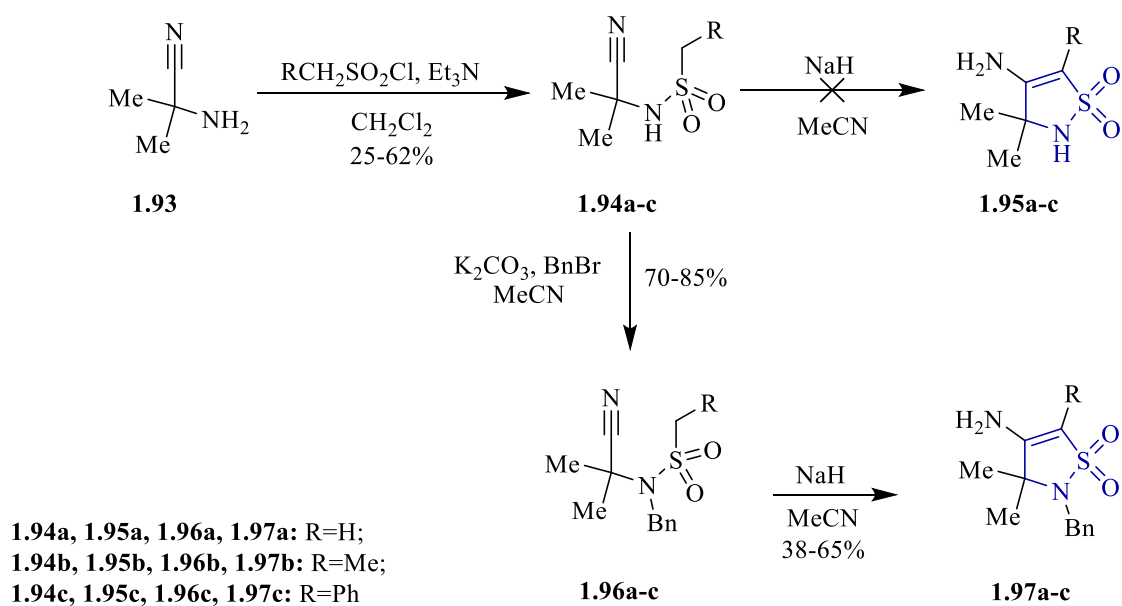


Схема 1.27. Синтез дигідроізотіазол-1,1-діоксидів **1.97a-c**.

Під час сульфонування алкіламінітрилів **1.98** сульфонілхлоридом **1.99**, що містять α -електроноакцепторну групу, спостерігається утворення сульфонамідів **1.100**, метиленова ланка яких здатна депротонуватися навіть під дією слабких основ, зокрема TEA. Це сприяє перебігу CSIC-реакції та дозволяє синтезувати одноколбовим методом аміносультамкарбоксилати **1.101**. Однак, для повної конверсії додатково реакційну суміш підігрівають. Варто відмітити, коли замісник біля азоту - феніл чи бензил, циклізація проходить із малим виходом або ж її взагалі не відбувається (Схема 1.28) [39].

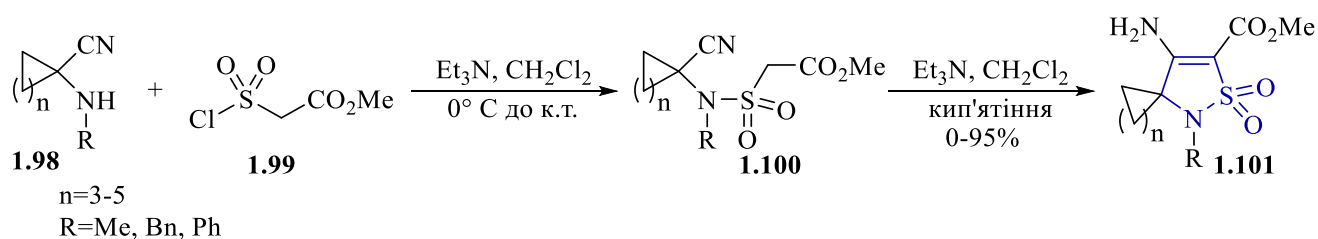


Схема 1.28. Синтез дигідроізотіазол-1,1-діоксидів **1.101**.

1.2.2. Синтез 6-членних сультамів

М. Мата з командою описали одержання бензанельованих тіазинів **1.103**, у ході побічного процесу, досліджуючи реакцію вільнорадикального *inco*-заміщення

з утворенням біфенілів **1.104**. Ними зроблено висновок, що вирішальним фактором напрямку утворення продукту є замісник, який знаходиться в *орто*-положенні ароматичного ядра відносно SO₂ фрагмента. Якщо там знаходиться H, то спостерігається одержання тіазинів, а якщо інший, то переважно утворюються біфеніли (Схема 1.29) [40].

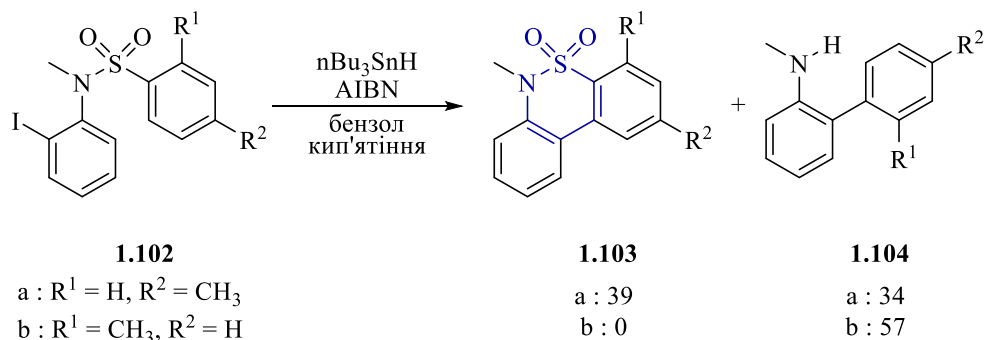


Схема 1.29. Радикальний метод синтезу тіазинів **1.103**.

Арилсульфоніл-*о*-аліланіліни **1.105** вступають у реакцію окиснювальної циклізації під дією 3 еквівалентів Cu(OAc)₂ і Cs₂CO₃ в ацетонітрилі при 120°C з утворенням тетрациклічного сультаму **1.106**. Коли до реакційної суміші додавали каталітичну кількість Pd(OAc)₂, то спостерігали утворення виключно індольного продукту **1.107**, він утворюється внаслідок амінопаладіювання та подальшого β-гідридного елімінування (Схема 1.30) [41].

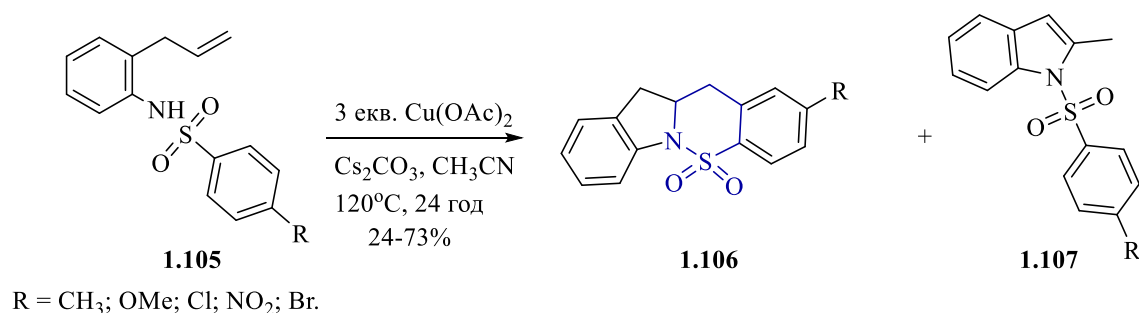


Схема 1.30. Одержання сультамів **1.106** з арилсульфоніл-*о*-аліланілінів **1.107**.

При повільному пропусканні струменю NH₃ через розбавлений розчин сульфохлориду **1.108** у CH₂Cl₂ з хорошим виходом отримують гексагідробензотіазин-2,2-діоксид **1.109**, який у подальшому відновлюють за

допомогою LiAlH_4 до діастереомерної суміші октагідробензотіазин-2,2-діоксидів **1.110a** та **1.110b** (Схема 1.31) [42].

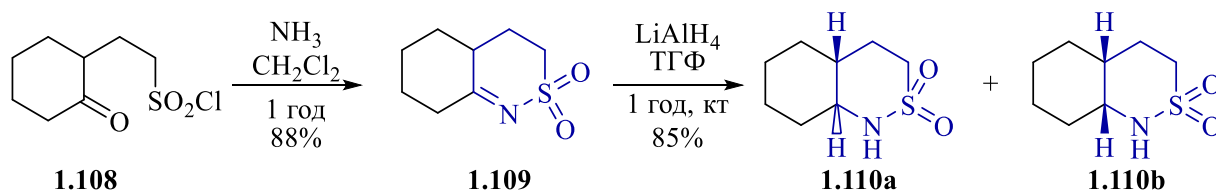


Схема 1.31. Синтез октагідро-1*H*-2,1-бензотіазин-2,2-діоксидів **1.110**.

Ще одним методом одержання насичених 1,2-тіазинів є внутрішньомолекулярна взаємодія аміногрупи та сульфохлориду. Прикладом слугує синтез фрагмента **1.112** інгібітора матричної металопротеїнази. Отримання сультамового фрагмента представлено як триетапний процес, у ході якого спостерігається утворення сульфонілхлориду шляхом окиснення тіоацетату **1.111** з наступним зняттям захисту з аміну та внутрішньомолекулярною циклізацією під дією основи. (Схема 1.32) [43].

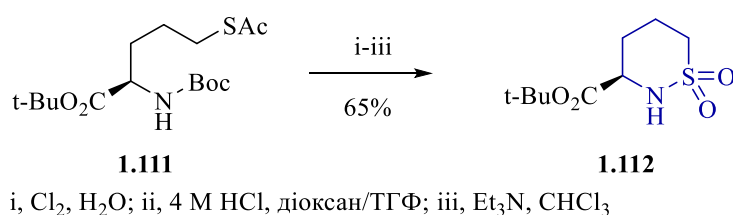
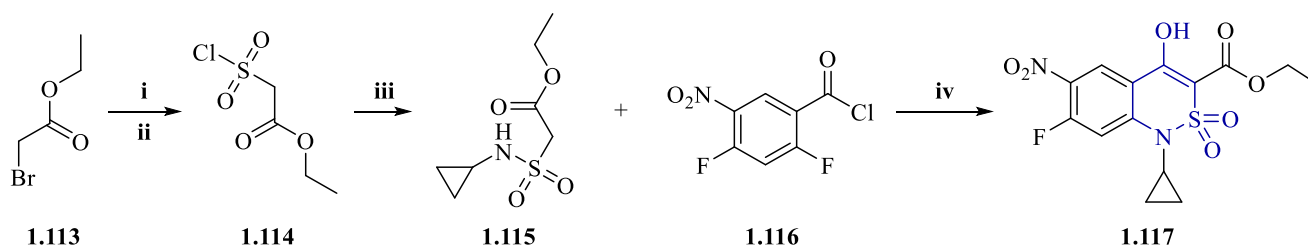


Схема 1.32. Синтез сультаму **1.112** шляхом внутрішньомолекулярного сульфонування.

У дослідженні представлено синтез бензоанельованого сультаму **1.117**. Для цього у два етапи модифікували етилбромацетат **1.113** з утворенням сульфонілхлориду **1.114**, який далі взаємодіяв із *N*-циклопропіламіном у CH_2Cl_2 при охолодженні, що приводило до утворення сульфонаміду **1.115**. Останній етап синтезу базується на гетероанелюванні отриманого проміжного продукту **1.115** до комерційно доступного хлорангідриду дифторнітробензойної кислоти **1.116** під дією NaN у ТГФ (Схема 1.33) [44].



(i) Na_2SO_3 , $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$, 3 год, 34%; (ii) PCl_5 , кип'ятіння, 62%; (iii) циклопропіламін, CH_2Cl_2 , -5°C до кімн., 59%; (iv) NaN , ТГФ, -5°C до кімн., 23%

Схема 1.33. Синтез бензоанельованого сультаму **1.117** з хлорангідриду **1.116**.

Автори застосували стратегію CSIC-реакції для синтезу сультаму **1.121**. Для цього з *орто*-метильного замісника щодо сульфонамідного фрагмента **1.118** автори отримали хлорметильну похідну **1.120** у 3 стадії. Далі під дією NaN у ДМФА синтезовано кінцевий продукт **1.121** (Схема 1.34) [45].

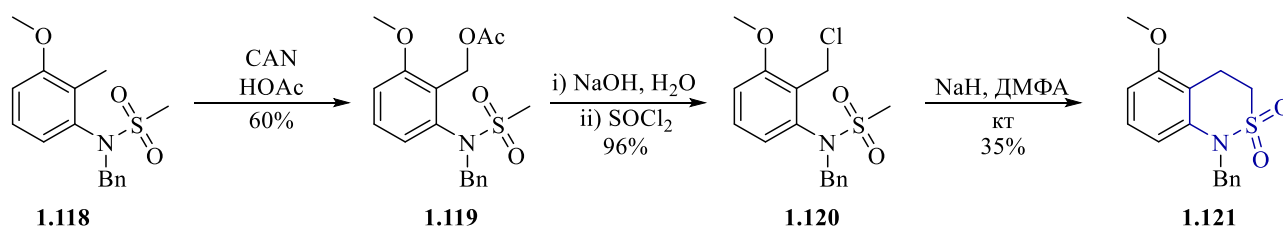


Схема 1.34. Синтез сультаму **1.121** із хлорметильної похідної **1.120**.

Схожим підходом отримано сультам **1.123**. На першій стадії метильну групу окиснювали до альдегиду **1.122**. Далі обробляли NaN у ДМФА. Після виділення продукту встановлено, що відбулась дегідратація (Схема 1.35) [45].

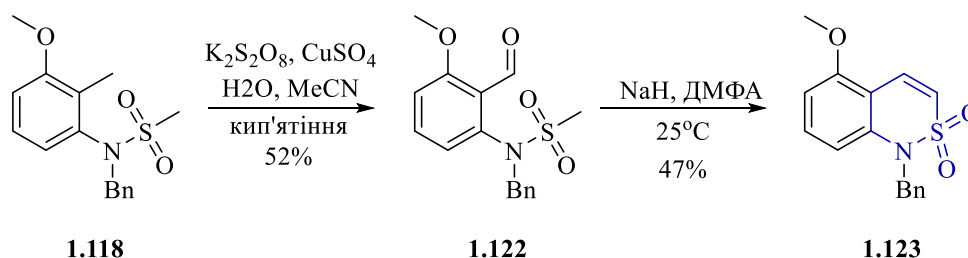


Схема 1.35. Синтез сультаму **1.123** з альдегідної похідної **1.122**.

Як реакційний центр для CSIC-реакції можуть виступати й ацетильні похідні **1.124**. Згідно з даними авторів, мезилування відбувалось під впливом ультразвуку

на реакційну суміш. Алкілювання, як і циклізація, відбувались обробкою NaH у ДМФА. Утворення сультамів **1.127** проходило з відмінними виходами (Схема 1.36) [46].

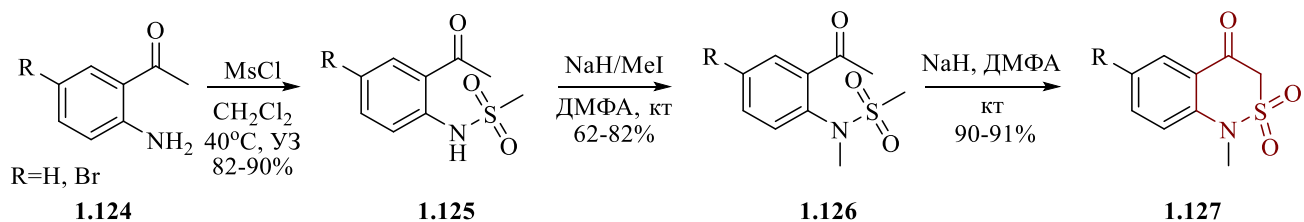


Схема 1.36. Синтез сультамів **1.127** з ацетильних похідних **1.126**.

Схожий підхід використано й для карбоксильних похідних **1.128**. Однак для алкілювання **1.129** застосовано м'якші умови реакції, використовуючи поташ як основу. Циклізація **1.130** відбувалась за аналогічних умов, що й для карбонільних сполук **1.122** та **1.126**. Виходи на останньому етапі варіювались від 66% до 98% (Схема 1.37) [47].

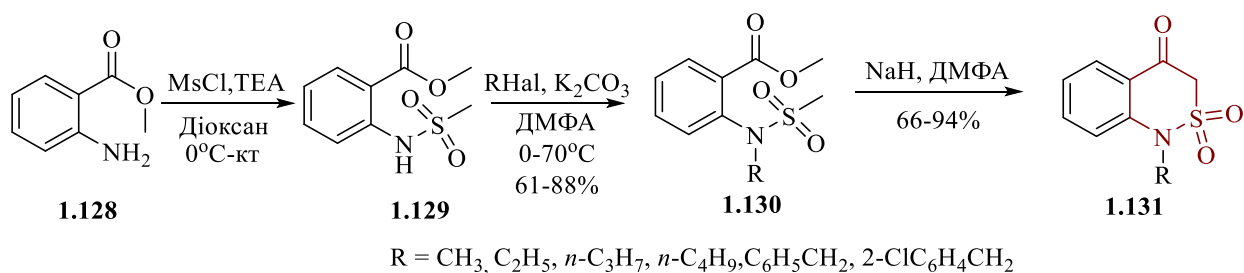


Схема 1.37. Синтез сультамів **1.131** із карбоксильних похідних **1.130**.

Хоча нітрильна група часто використовується для CSIC реакцій, однак, у літературі є лише один приклад її застосування для синтезу анельованих по *грані с* [1,2]тіазин-2,2-діоксидів.

Автори отримують попередник сультаму **1.133** шляхом взаємодії α -хлорпіридину **1.132** з *N*-метилмезиламіном, як основу використовують NaH. Далі циклізацію проводять з NaH у розчині ТГФ (Схема 1.38) [48].

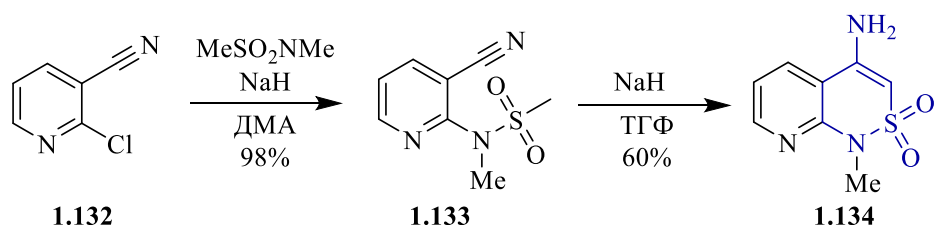


Схема 1.38. Синтез сультаму **1.134** з нітрилу **1.133**.

1.3. Синтез ендоциклічних сульфоксимінів

Частину літературного пошуку присвячену ендоциклічним сульфоксимінам можна знайти в розділі **1.1.4. Методи з перетворенням ендоциклічних сульфоксимінів**, де розглядались загальні підходи до отримання сультімів.

1.3.1. Циклізації ненасичених сульфоксимінів

Г. Вангом та командою показано синтез п'яти- та шестичленних ендоциклічних сульфоксимінів **1.138**, **1.139** за допомогою реакції галоциклізації. Для цього вони використовували тіоли **1.135**, які піддавали реакції алкілювання алкенілбромідом **1.136**. Далі утворений продукт послідовно окиснювали і отримували лінійний *N*-незаміщений сульфоксимін з алкенільним фрагментом **1.137**. Подальша його обробка PIDA та KI у розчині CH₂Cl₂ приводила до утворення бажаних циклічних продуктів **1.138**, **1.139**, з помірними та високими виходами, однак з низькою діастереоселективністю (Схема 1.39) [49].

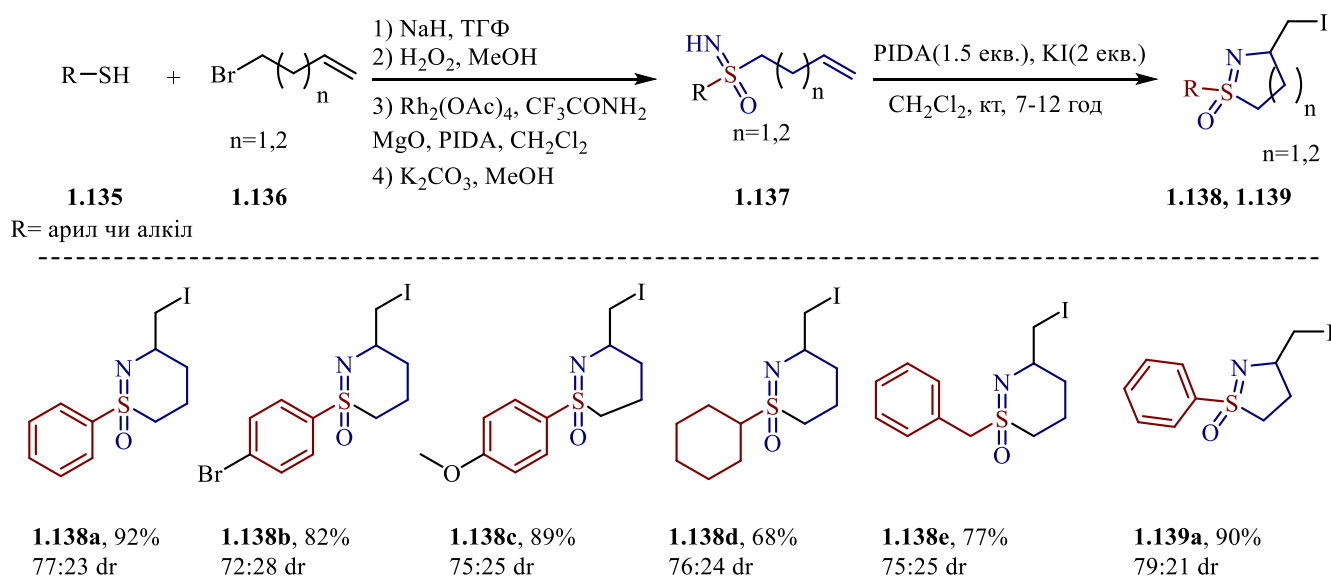


Схема 1.39. Галоциклізація ненасичених сульфоксимінів **1.137**.

Дж. Янгу зі співавторами вдалось розробити електрохімічно каталізовану тандемну реакцію циклізації ненасичених сульфоксимінів **1.140** із диселенідами **1.141**, що дозволяє отримувати п'яти-, шести- та семичленні ендоциклічні сульфоксиміни **1.142-1.144**, які містять атоми селену, без додаткового використання металів і зовнішніх окисників, з виходами від помірних до високих. Однак, спостерігалась низька діастереоселективність даного процесу.

Реакція проходить у суміші вода/ацетонітрил із додаванням *n*-Bu₄NBr (тетрабутиламоній бромід), який виступає каталізатором та електролітом у цьому процесі. Підхід демонструє широкий спектр придатних субстратів і високу толерантність до функціональних груп за м'яких умов (Схема 1.40) [50].

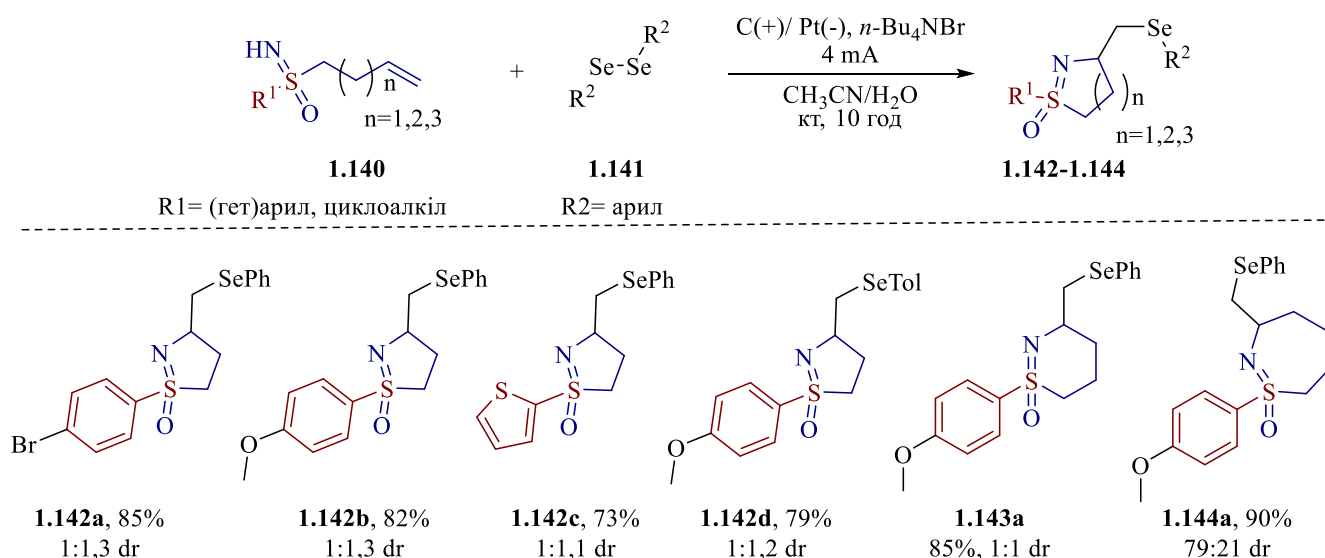


Схема 1.40. Циклізація ненасичених сульфоксимінів **1.140** із диселенідами **1.141**.

1.3.2. Методи внутрішньомолекулярного нуклеофільного заміщення

Дослідниками описано досить простий, але ефективний синтетичний підхід для одержання п'яти- **1.149**, шести- **1.150** та семичленних **1.151** ендоциклічних сульфоксимінів усього за три етапи, починаючи з доступних тіофенолів **1.145**. Бажані продукти отримані шляхом послідовного *S*-алкілювання і однокольбовим утворенням ациклічного сульфоксиміну **1.148**. Останній етап включав внутрішньомолекулярне нуклеофільне заміщення.

У результаті синтезовано сімнадцять структурно-різноманітних циклічних сульфоксимінів із високими сумарними виходами (Схема 1.41) [51].

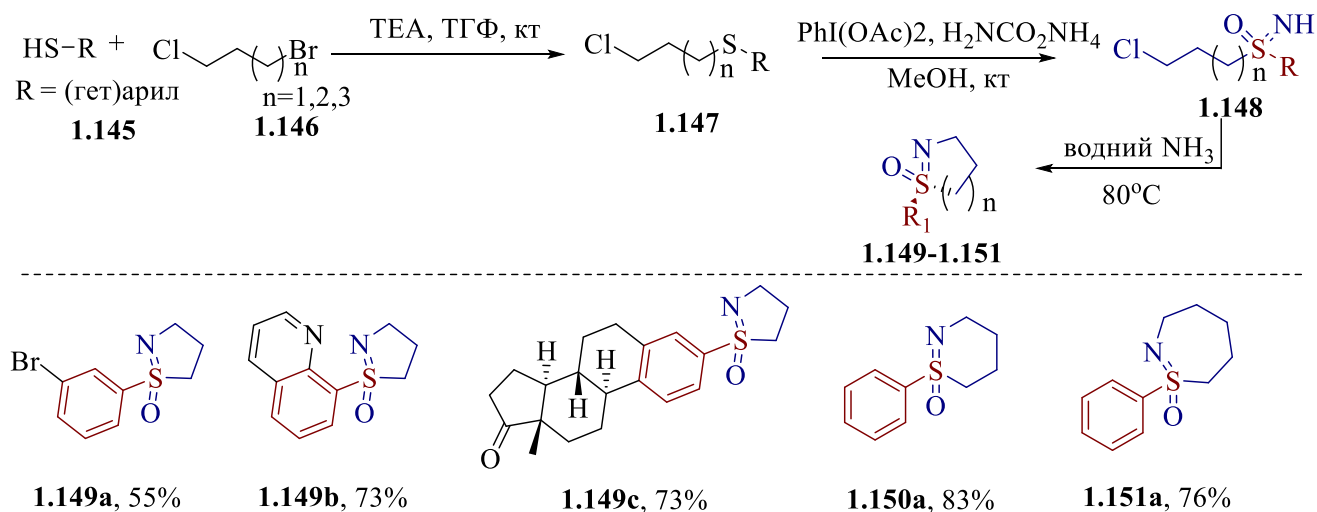


Схема 1.41. Синтез сульфоксимінів **1.149-1.151** із галогенідів.

1.3.3. Реакції сигматропного перегрупування

Цікавим є випадок сигматропного перегрупування 2-вініл-азирідин-2-карбоксилатів у хіральні циклічні сульфоксиміни **1.154**. Даний метод дозволяє синтезувати заміщені ендоциклічні сульфоксиміни з високими виходами та повним стереоконтролем.

У ході дослідження реакції *аза*-Дарзана, ацетальдегід похідні *S*-мезетилсульфініміну **1.152** обробляли LiHMDS у ТГФ при охолодженні. Після виділення азиридины **1.153** неочікувано при стоянні у розчиннику зазнавали перегрупування. Установлено, що найкращими умовами для повного проходження сигматропного перегрупування є використання бензолу при нагріванні до 40°C (Схема 1.42) [52].

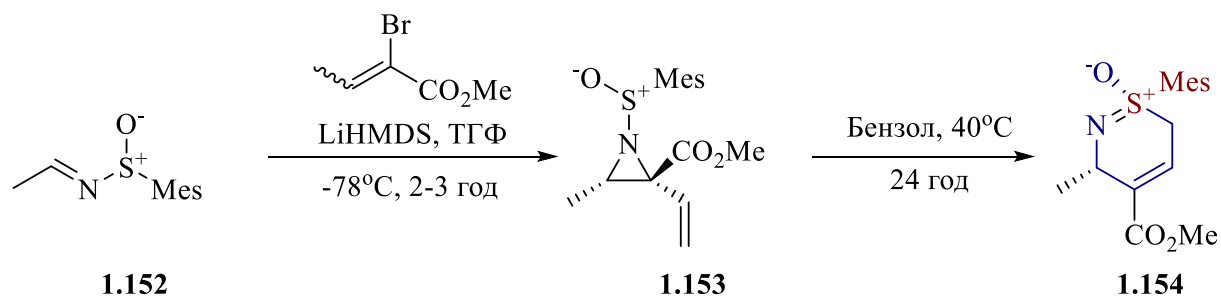


Схема 1.42. Сигматропне перегрупування азиридинів **1.153**.

1.3.4. Метал-каталізовані циклізації

Гон Ко у своїй роботі описав синтез індоло-1,2-бензотіазинів, що оснований на взаємодії сульфоксимінів **1.155** із 3-дізоіндолін-2-імінами **1.156** у присутності родієвого каталізатора. Запропонований підхід базується на активації зв'язків *N-H/C-H* у *S*-арилсульфоксимінах **1.155**. У ході реакції відбувається одночасне виділення молекулярного азоту та *n*-толуолсульфонаміду. Метод можна застосувати до широкого кола субстратів, що дозволяє синтезувати значну кількість індоло-1,2-бензотіазинів **1.157** (Схема 1.43) [53].

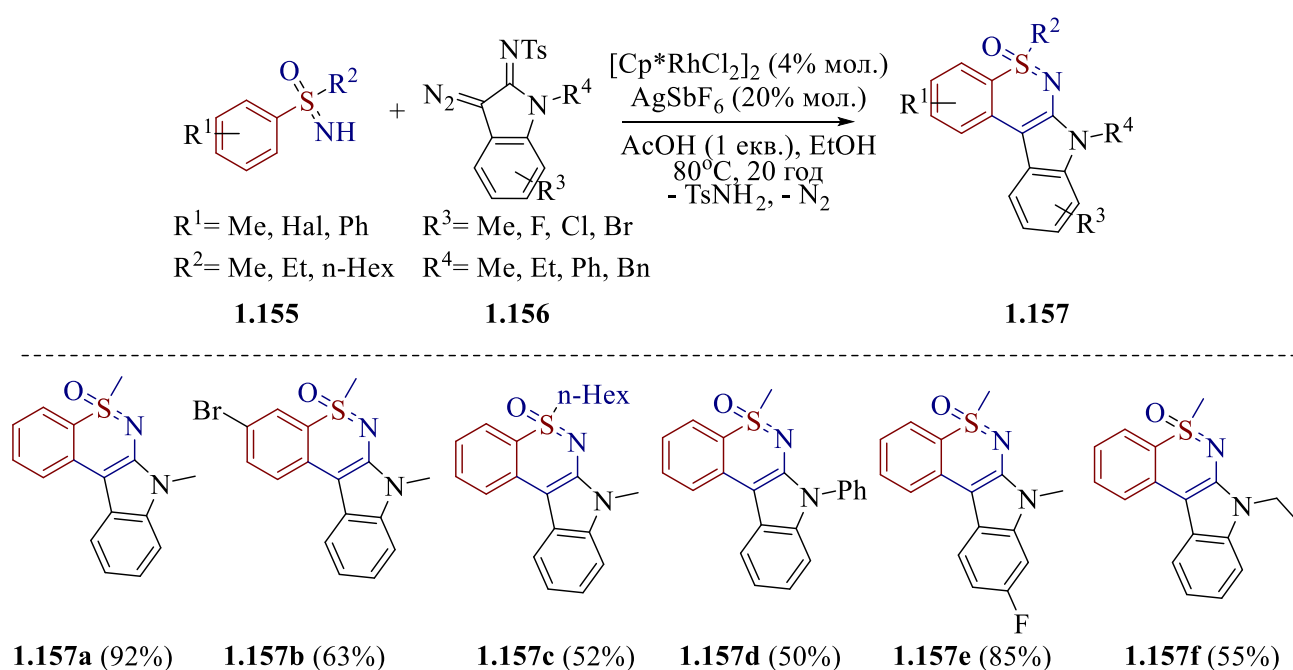


Схема 1.43. Родій-каталізований синтез сульфоксимінів **1.157**.

1.3.5. Методи внутрішньомолекулярного приєднання

Хармата представив нову стратегію, яка стала відомою і почала носити його ім'я: *синтез бензотіазинів за Харматою*. Вона полягає у послідовних взаємодіях, що включає Pd-каталізоване *N*-арилування *NH*-сульфоксиміну **1.159** 2-функціональованими бромобензолами **1.158**, за яким слідує циклізація **1.160**, ініційована КН або ж іншими сильними основами, що приводить до отримання 2-функціональованих феніліміно- λ^6 -сульфанонів **1.161** (Схема 1.44) [54].

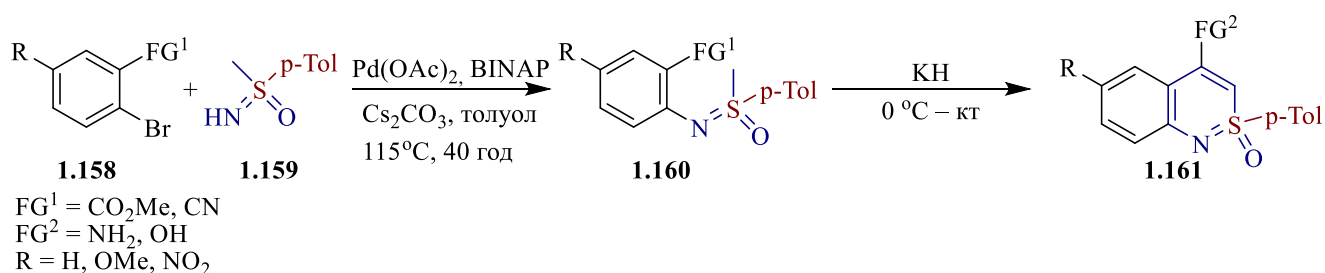


Схема 1.44. Синтез бензотіазинів за Харматою **1.161**.

Недавня робота описує *модифікований синтез Хармати*. Завдяки Pd-каталізованому *N*-арилуванню *NH*-сульфоксиміну **1.163** ароматичними *N*-захищеними бромальдімінами **1.162** отримують проміжний інтермедіат **1.164**, який у подальшому зазнає внутрішньомолекулярну циклізацію, ініційовану LiHMDS. Відбувається 1,2-приєднання сульфоксимінового карбаніону до сульфінімінового фрагмента. Після депротектування *трет*-бутилсульфінілової групи сполука **1.165** отримана у вигляді суміші двох енантіомерів. Авторами відмічено, що інші стереоізомери не утворювалися за даних реакційних умов, а це свідчить про діастереоселективність внутрішньомолекулярного 1,2-приєднання (Схема 1.45) [55].

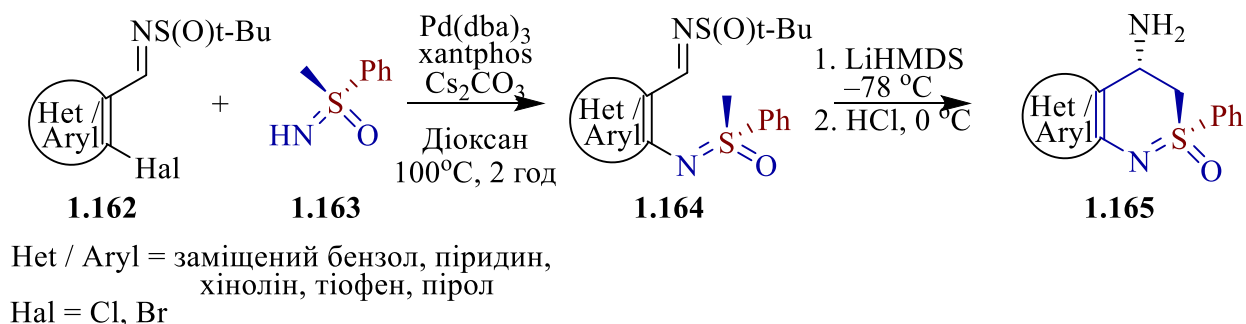


Схема 1.45. Синтез бензотіазинів **1.165** модифікованим методом Хармати.

1.4. Висновок з літературного огляду

Аналіз літературних даних показав, що оглянуті класи сполук в останні роки все більше привертають увагу, про що свідчить кількість робіт, де про них згадують. Насамперед це зумовлено їхніми структурними і реакційними властивостями. Вони є головними об'єктами досліджень у багатьох біологічних, каталітичних та хімічних процесах.

Найбільш досліджені та описані γ - та δ -сультами. Найпопулярніший спосіб їхнього отримання є метод CSIC [32-39, 44-48], що дозволяє отримувати функціоналізовані сультами (з кетонним та енаміновим фрагментом). Існують також інші, менш популярні методи. До прикладу, реакції внутрішньомолекулярного гомолітичного [40] та нуклеофільного заміщення [42,43]. Варто підкреслити, що у літературі немає жодних даних по реакційній здатності δ -сультамів з енаміновим фрагментом із електрофілами.

Синтез сультамів є менш дослідженим, однак, на даний момент відомо про застосування таких методів: окиснення [1-8] тіазолідинів та тіазолінонів (один із перших методів отримання), внутрішньомолекулярне сульфінілювання [9,10] та гомолітичне заміщення [11-13], перетворення ендоциклічних сульфоксимінів [14-19], реакції [3+2]- та [4+2]-циклоприєднання [20,21], фотоізомеризації [22-24] та іміно-енової [31] реакції.

Сьогодні найменш дослідженим і найбільш перспективним є клас сульфоксимінів. Отже, на даний момент існують такі методи синтезу ендоциклічних сульфоксимінів: циклоізомеризація пропаргільних сульфінамідів [14,15], [3+2]-циклоприєднання, галоциклізація [49] ненасичених сульфоксимінів, внутрішньомолекулярне нуклеофільне заміщення [51] чи приєднання [54,55], перегрупування 2-вініл-азирідин-2-карбоксилатів [52] та метал-каталізовані циклізації [53].

Значну увагу приділено розробці нових селективних методів, що дозволяють отримувати сполуки з високою діастерео- та енантіоселективністю. Це стосується як і сультамів, так і ендоциклічних сульфоксимінів [55].

Однак, разом із цим існують певні обмеження щодо відомих підходів до отримання даних структур. Отже, подальший розвиток цієї галузі хімії потребує нових ефективних методів синтезу та дослідження їхньої реакційної здатності.

РОЗДІЛ 2.

СИНТЕЗ ТА *IN SILICO* ДОСЛІДЖЕННЯ 4-АМІНО-2-МЕТИЛ-3,3-ДІАЛКІЛ-5-ФЕНІЛ-2,3-ДИГІДРОІЗОТІАЗОЛ-1-ОКСИДІВ

2.1. Літературна довідка

Застосування нових і незвичних структурних мотивів у лід-орієнтованому синтезі відкриває нові можливості для розробки інноваційних фармацевтичних препаратів. Унікальні структурні каркаси дозволяють створювати нові хімічні речовини для боротьби з хворобами, які раніше не піддавалися лікуванню, і патогенами, стійкими до ліків. У зв'язку з цим сульфінаміди [56-58] та їхні циклічні аналоги, що розглядаються як окремий клас - *сультіми* [59], є, по суті, хіральними біоізостерами карбоксиамідів і лактамів відповідно [60-63].

Незважаючи на те, що γ -сультіми відомі з початку 1920-х років [64], вони привернули увагу, як нові фармакологічні шаблони, лише в останні десятиліття. Особливо це характерно для (ен)амінопохідних. Прикладами можуть бути антибактеріальний кандидат [65] та інгібітори шлункової секреції [66] (Рис. 2.1).

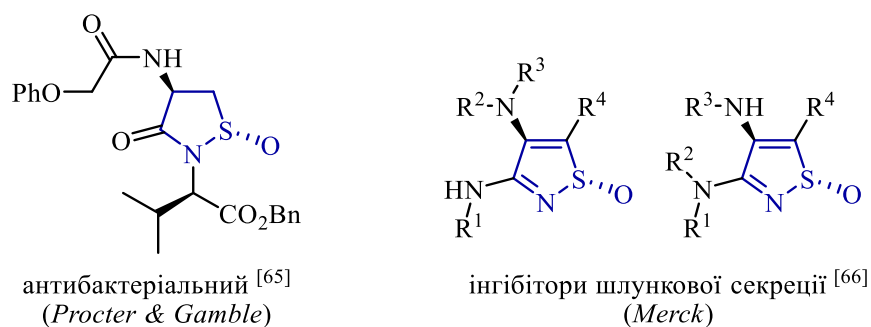


Рис. 2.1. Біологічно активні β -(ен)аміно γ -сультіми.

Хоча синтез сультамів (циклічних сульфонамідів) є відносно поширеним [67-69], сультами все ще залишаються недостатньо дослідженим класом сполук, доступ до якого можна отримати через досить обмежений набір синтетичних стратегій (Розділ 1.1.) [59,70]. Досить неочікувано, але на сьогоднішній день повідомлено лише про два підходи до побудови структури β -енаміно- γ -сультіму. Перший з них ґрунтується на основно-опосередкованому перегрупованні сульфоксидів пеніциліну **2.1** (Схема 2.1, А) [71,72]. Однак, ця стратегія виявилася синтетично

непрактичною, оскільки призводила до утворення складної суміші продуктів, і бажані сультіми **2.2** виділені з низькими виходами через складні процедури очищення. Другий підхід виглядає більш надійним, оскільки передбачає окиснення заміщених ізотіазолонів **2.3** за допомогою *m*-CPBA до відповідних сультімів **2.4** (Схема 2.1, Б) [71-73].

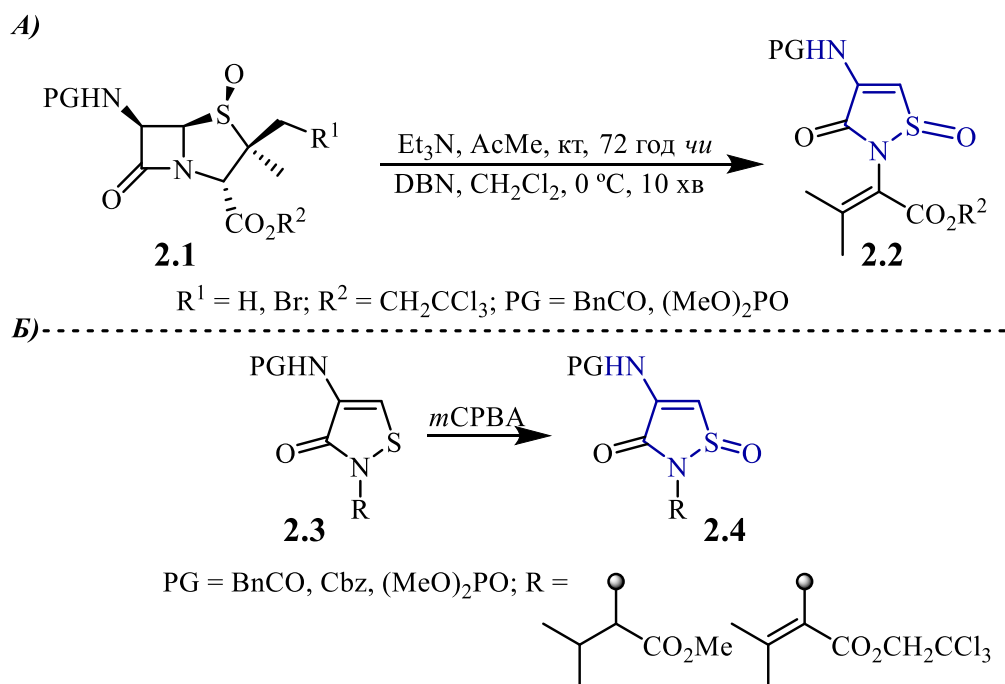


Схема 2.1. Синтетичні підходи для отримання β-енаміно-γ-сультімів

2.2. Синтез 4-аміно-2-метил-3,3-діалкіл-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-1-оксидів

Для досягнення бажаного результату проведено ретросинтетичний аналіз цільової сполуки **2.5**, щоб умовно її розділити на більш прості структури **2.6-2.8** (синтони) (Схема 2.2).

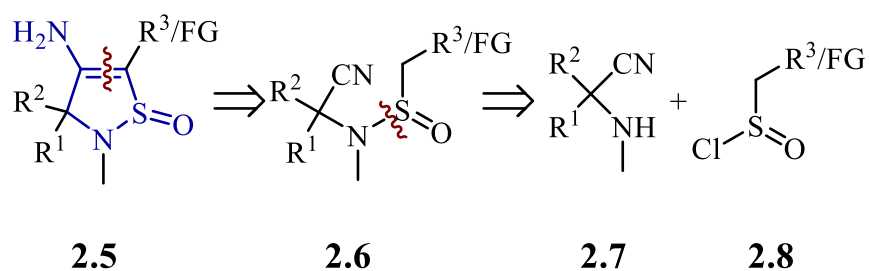


Схема 2.2. Ретросинтетичний аналіз сультімів **2.5**.

Установлено, що прямі попередники **2.6** для циклізації *сульфа*-Торпа можна одержати простим сульфінілюванням легко доступних *N*-монозаміщених α -амінонітрилів **2.7**, продуктів реакції Штрекера.

Наступним етапом був синтез модельного сульфінілюючого агента – бензилсульфінілхлориду **2.10**, використовуючи літературний метод окиснення 1,2-добензилдисульфана **2.9** за допомогою SO_2Cl_2 (Схема 2.3) [74]. Утворений сульфінілхлорид **2.10** використовувався відразу для реакції, оскільки з часом, при зберіганні у холодильнику спостерігалось його часткове розкладання.

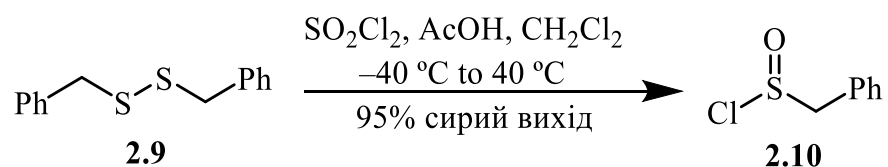


Схема 2.3 Синтез бензилсульфінілхлориду **2.10**.

Слід взяти до уваги, що залишки як SO_2Cl_2 , так і SOCl_2 , після виділення реакційної суміші, призводять до значної втрати виходу на наступній стадії сульфінілювання. Тому дуже важливо якомога ретельніше очистити сульфінілхлорид **2.10** від цих домішок. Головним методом очистки була вакуумна відгонка домішок при кімнатній температурі на масляному насосі.

Маючи на руках свіжоприготований та очищений бензилсульфінілхлорид **2.10**, його використали у стадії сульфінілювання α -амінонітрилів **2.7**, в якості основи використовували ДПЕА. Додавання сульфінілхлориду **2.10** до розчину основи та α -амінонітрилу **2.7** у CH_2Cl_2 здійснювалось при -20°C , оскільки при додаванні сульфінілюючого агента спостерігався сильний екзотермічний ефект. У результаті чого отримані відповідні лінійні *N*-метилсульфінаміди **2.6** з хорошим виходом (Таблиця 2.1).

Наступним кроком було проведення реакції *сульфа*-Торпа. Однак, відразу зіткнулися із синтетично неприйнятними виходами (не більше 10%) при використанні незначного надлишку (до 15%) основи. Тому вирішено оптимізувати умови реакції. Після розлогих досліджень умов реакції, вдалося встановити, що використання 4,5 еквівалентів LiHDMS приводить до різкого покращення виходу

цільових β -енаміно- γ -сультімів **2.5** (Таблиця 2.1). Імовірно, це виникає через цвітеріонну форму подвійного зв'язку S=O, яка утворює комплекс 1:1 з LiHMDS, дезактивуючи його так, що для генерації карбаніону потрібні додаткові еквіваленти основи. Це означає, що стехіометрична кількість LiHMDS залишається скоординованою із сульфінільною групою після того, як відбулася реакція циклізації (Схема 2.4).

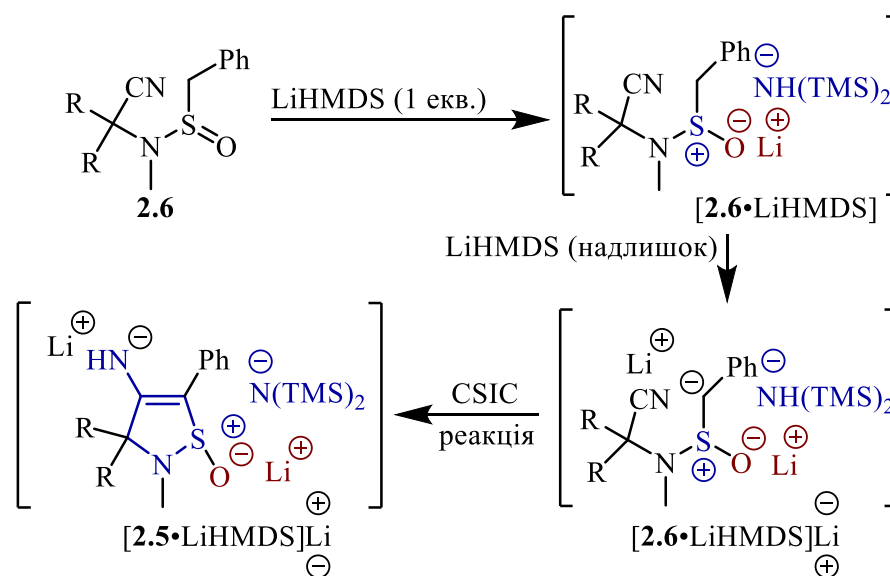


Схема 2.4. Координація LiHMDS із сульфінільною групою сполуки **2.6**, проміжним карбаніоном та цільовим β -енаміно- γ -сультімом **2.5**

Оптимізовані умови реакції дозволили перетворити лінійні сульфінаміди **2.6** на потрібні циклічні α -феніл- β -енаміно- γ -сультими **2.5** із хорошими виходами (Таблиця 2.1).

Фінальну схему синтезу можна представити як двоетапний процес (не включаючи описаний метод отримання сульфінілхлориду), який складається зі стадій: 1) сульфінілювання амініонітрилу **2.7** та 2) циклізації лінійного сульфінаміду **2.6** (Схема 2.5).

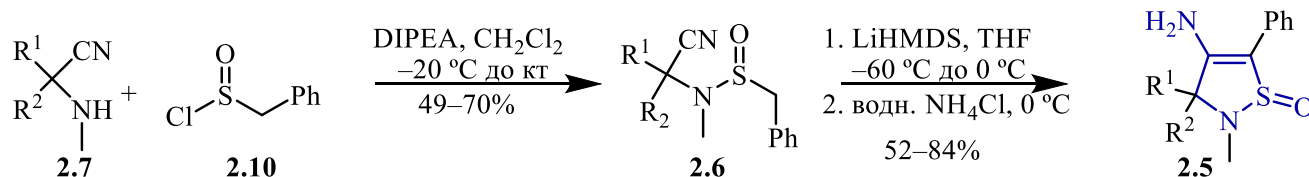
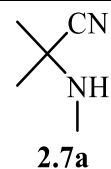
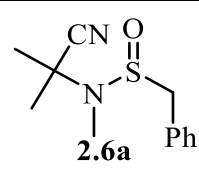
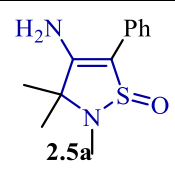

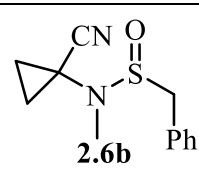
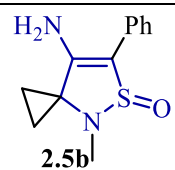

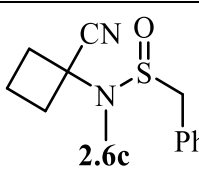
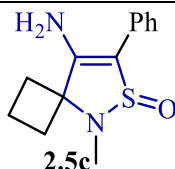

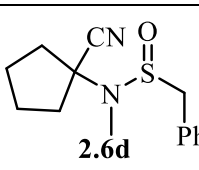
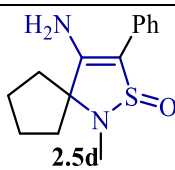
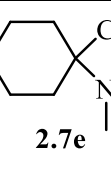
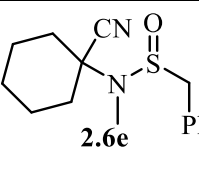
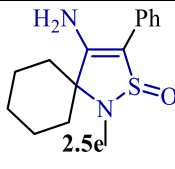


Схема 2.5. Фінальна схема синтезу α -феніл- β -енаміно- γ -сультімів **2.5**

Виявилося, що природа замісника в α -положенні α -аміонітрилів **2.7** мала певний вплив на вихід, як лінійних сульфінамідів **2.6**, так і цільових продуктів 4-аміно-2-метил-3,3-діалкіл-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-1-оксидів **2.5**. Отже, сульфіми **2.5b,c**, що містять напружений 3- та 4-членний спіроциклічний замісник, виділені з нижчими виходами, ніж їхні ненапружені аналоги **2.5a,d,e** (Таблиця 2.1).

Таблиця 2.1. Синтез 4-аміно-2-метил-3,3-діалкіл-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-1-оксидів **2.5a-e**.

№	Вихідний α -аміонітрил 2.7	Ациклічний сульфінамід 2.6	Вихід, (%)	Циклічний β -енаміно- γ -сульфім 2.5	Вихід (%)
1	 2.7a	 2.6a	70	 2.5a	80
2	 2.7b	 2.6b	49	 2.5b	52
3	 2.7c	 2.6c	55	 2.5c	65
4	 2.7d	 2.6d	53	 2.5d	73
5	 2.7e	 2.6e	62	 2.5e	84

Установлено, що сигнали сульфімів **2.5a-e** у спектрі ^1H ЯМР характеризуються трипротонним синглетом NCH_3 групи при 2,67–3,06 м.ч.,

двопротонним синглетом NH₂-групи при 3,92–4.38 м.ч. та характерним набором сигналів для монозаміщеного фенільного замісника при 7,18–7,50 м.ч.

Наявність атома сірки (IV) наділила ациклічні сульфінаміди **2.6** і β-енаміно-γ-сульфіми **2.5** хіральністю – це спричинило анізотропний хімічний зсув сигналів (спіро)алкільного замісника та метиленової ланки у бензильному фрагменті (для ациклічних **2.6**). Це добре спостерігається у спектрах ЯМР (обумовлено ефектом дезекранування S=O, а також ефектом екранування неподіленої пари електронів). Наприклад, дві метильні групи у 3-му положенні сульфіму **2.5a** проявили помірний хімічний анізотропний зсув як у спектрах ¹H ЯМР (Δδ = 0,22 м.ч.), так і у спектрах ¹³C ЯМР (Δδ = 2,9 м.ч.) (Рис. 2.2. та Рис. 2.3).

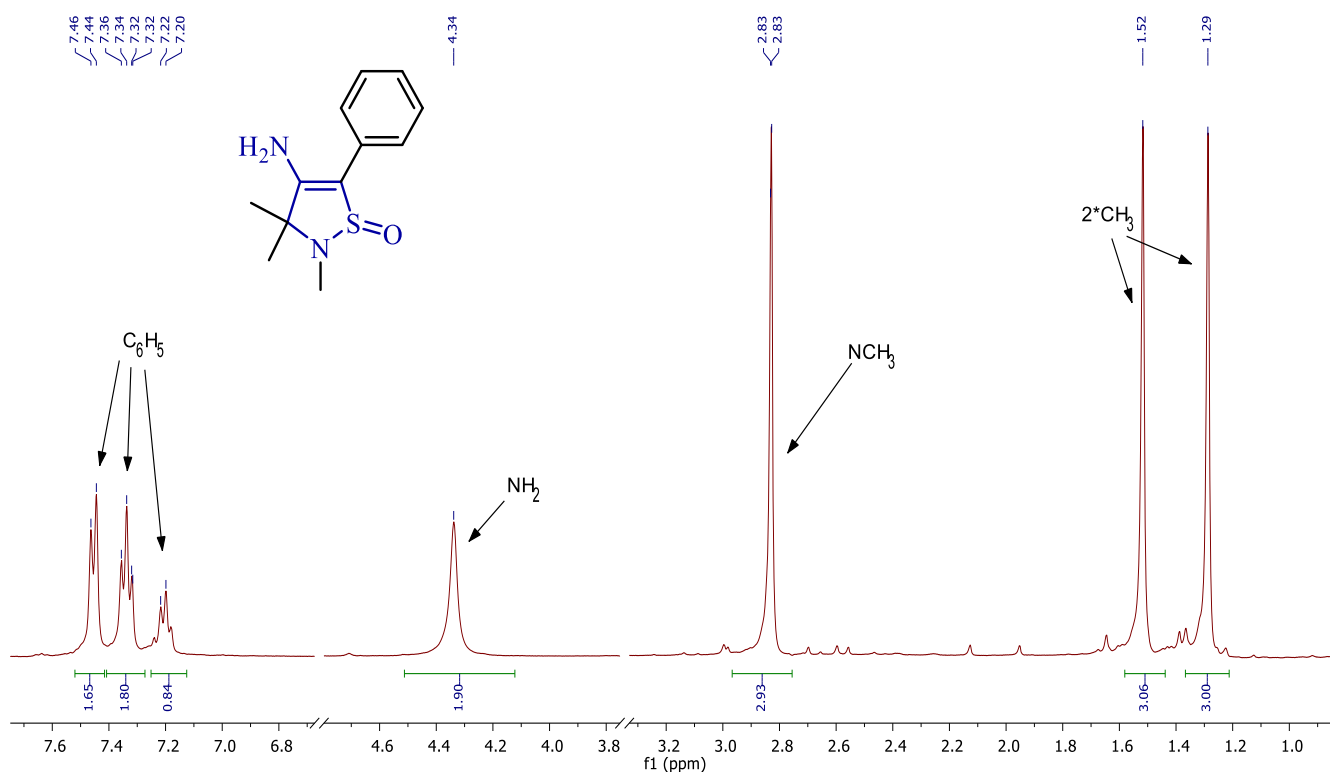


Рис. 2.2. Спектр ¹H ЯМР сполуки **2.5a**

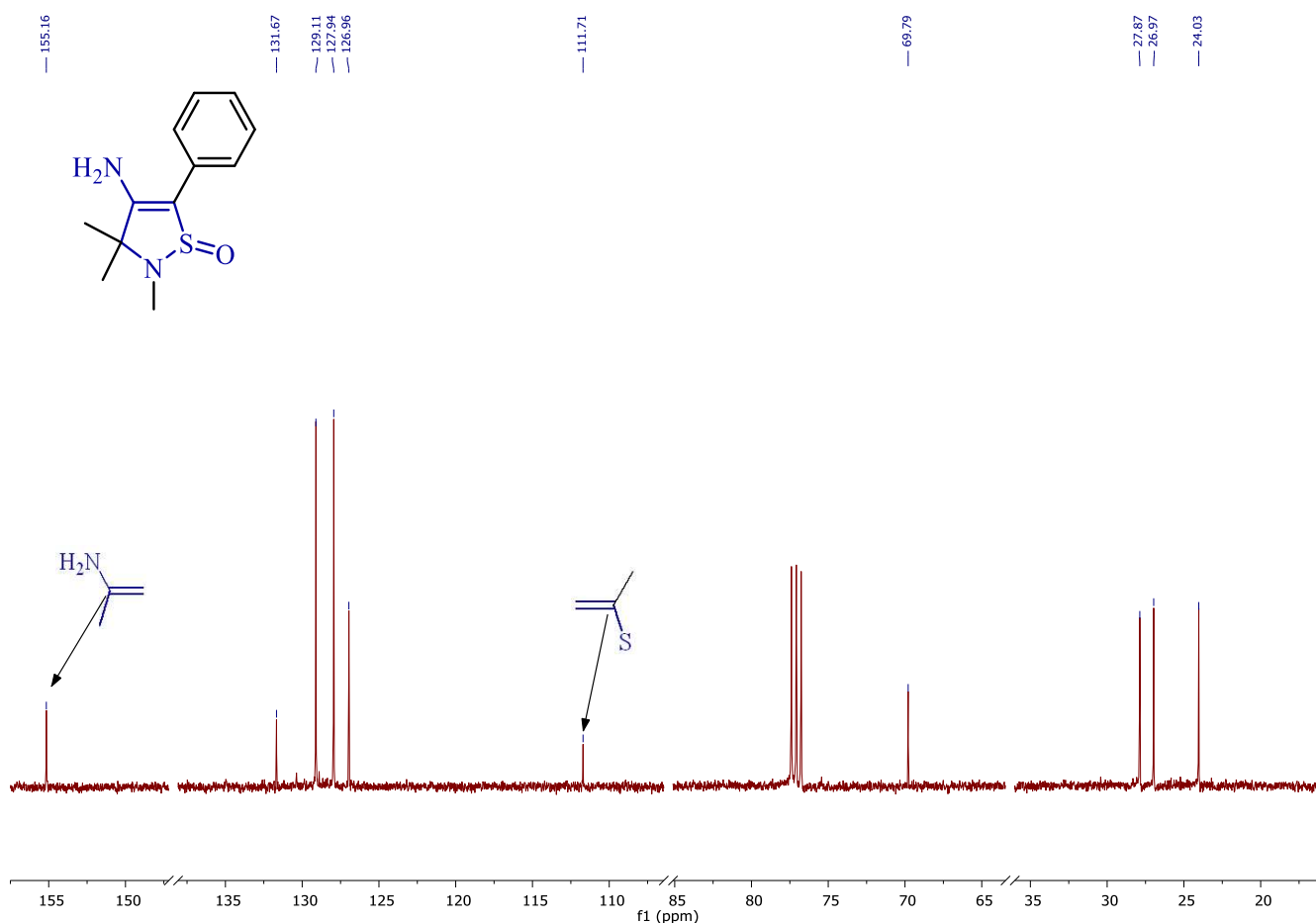


Рис. 2.3. Спектр ¹³C ЯМР сполуки **2.5a**

Для порівняння на ІЧ-спектрах (Рис. 2.4) для нециклічного сульфінаміду **2.6c** спостерігається смуга поглинання нітрильної групи при 2224 cm^{-1} , а S=O при 1085 cm^{-1} і 1063 cm^{-1} , що досить характерно для сульфінамідів такої будови у наслідок резонансу Фермі [75]. А для сультіму **2.5c** S=O група спостерігається як одна смуга поглинання при 1007 cm^{-1} , що є досить типовим для циклічних сульфінамідів. Також є характерні смуги валентних коливань для NH₂ при 3422-3210 cm^{-1} та деформаційних коливань для NH₂ при 1594 cm^{-1} , які з'явилися замість сигналу CN-групи.

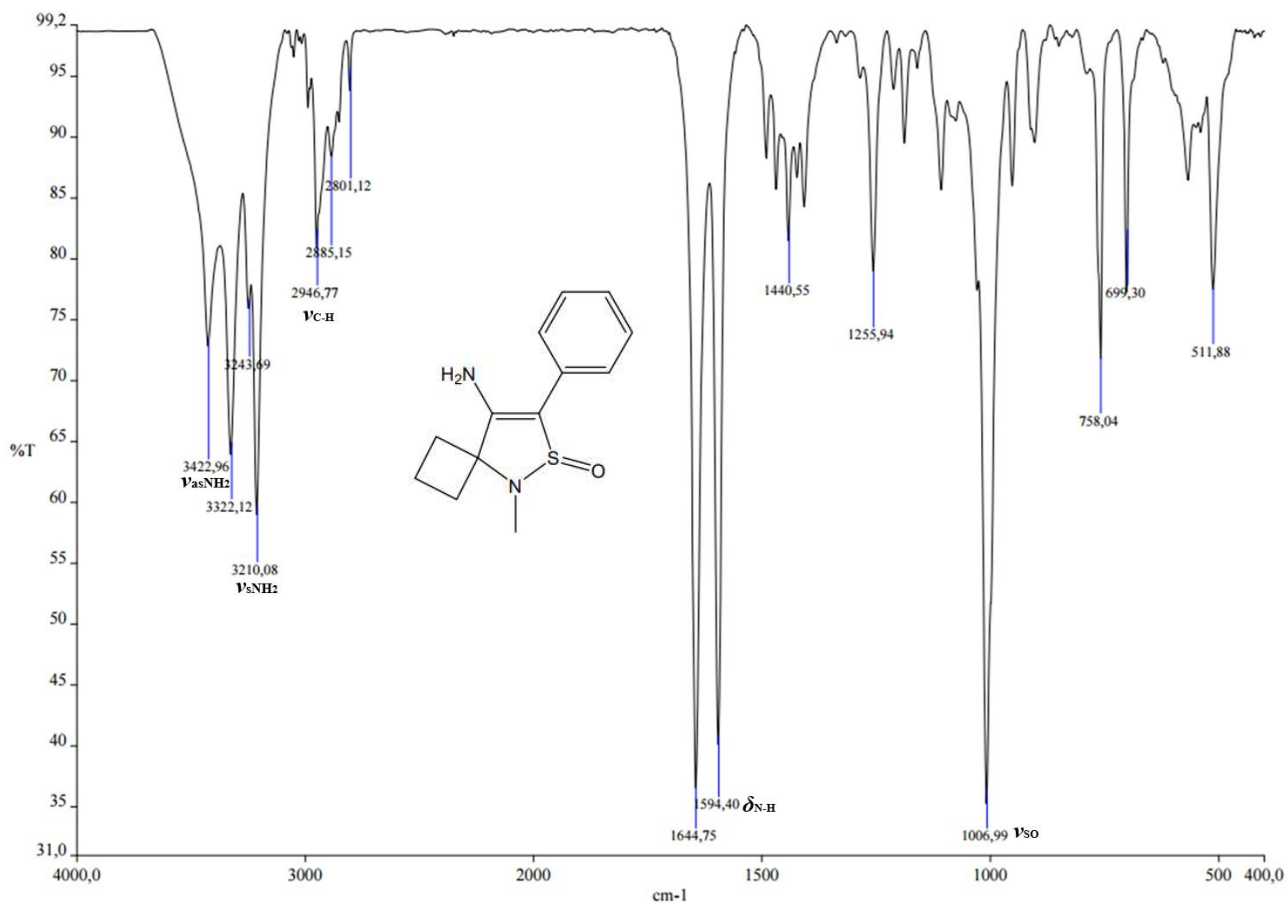
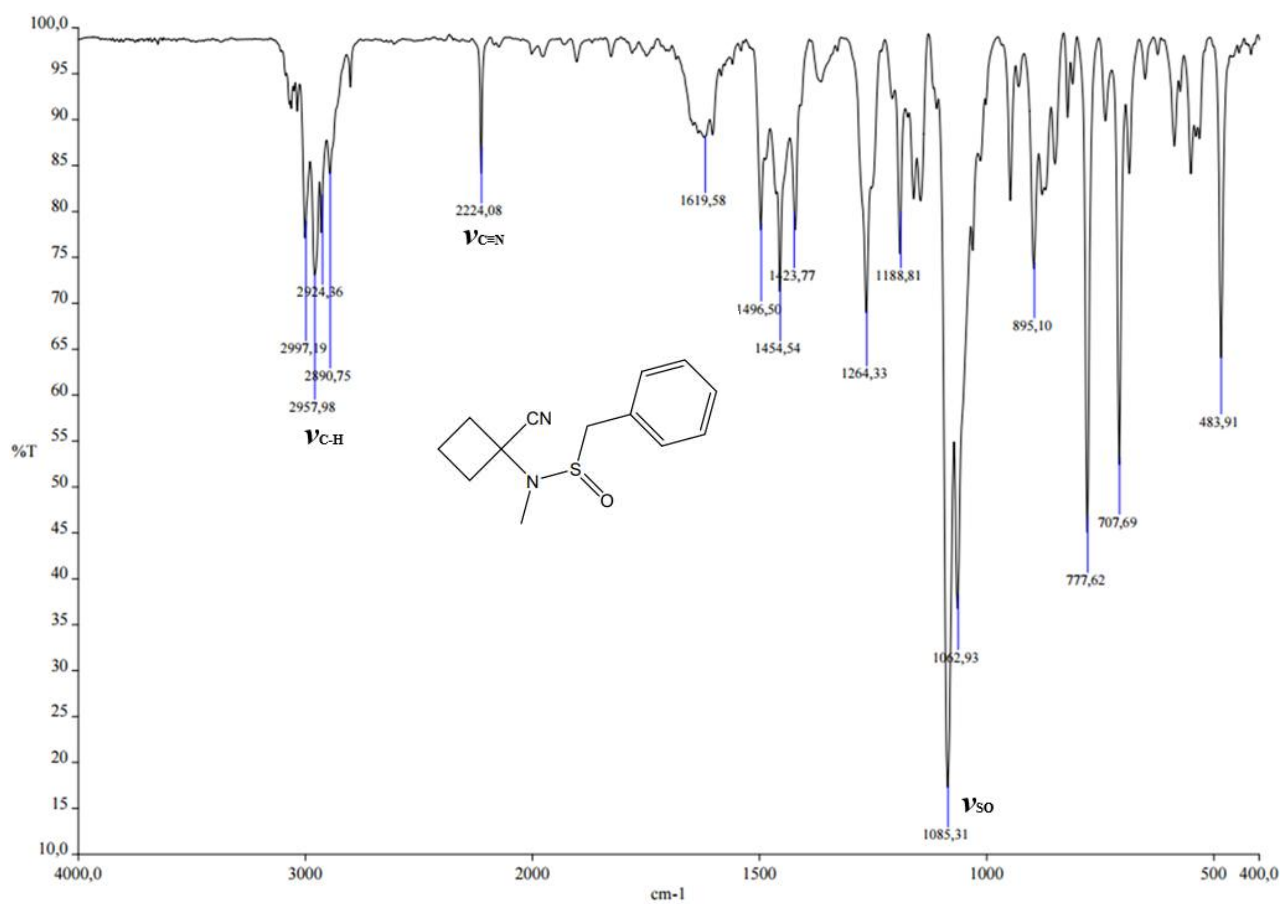


Рис. 2.4. Порівняння спектрів поглинання в ІЧ області сполук 2.5с і 2.6с

Остаточне підтвердження структури α -феніл- β -енаміно- γ -сультіму **2.5c** зроблено за допомогою рентгеноструктурного аналізу (РСА) кристалів цієї сполуки (Рис. 2.5).

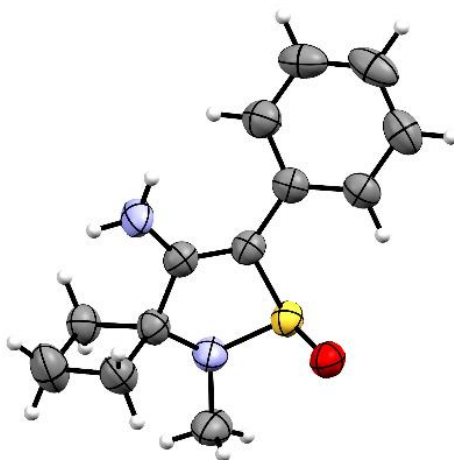


Рис. 2.5 Молекулярна структура 8-аміно-5-метил-7-феніл-6-тіа-5-азаспіро[3.4]окт-7-ен-6-оксиду **2.5c** за даними РСА.

Варто відмітити, що ациклічні сульфінаміди **2.6** є нестабільними сполуками, які при зберіганні як у чистому вигляді, так і у розчині досить швидко псуються. Натомість, сультіми **2.5** є досить стабільними сполуками, які залишаються без змін при тривалому зберіганні.

2.3. *in silico* дослідження сультіму та його біозостерів

Проведено *in silico* дослідження сультіму та його біозостерів - лактаму **2.11a** та сультаму **2.12a**, щоб порівняти їхній безпосередній біозостерний ефект. (Рис. 2.6).

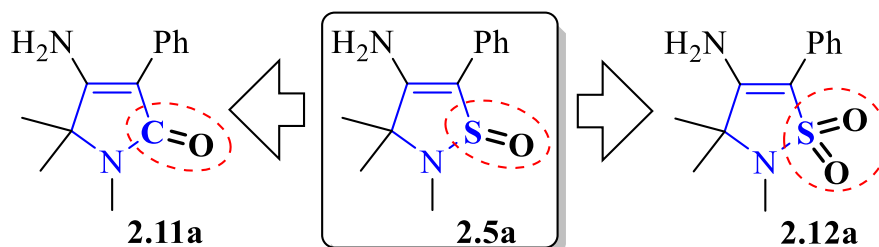


Рис. 2.6. 4-Аміно-2,3,3-триметил-5-феніл-2,3-дигідрізотіазол-1-оксид **2.5a** та його біозостери **2.11a**, **2.12a**.

Оскільки у літературі немає жодних даних на рахунок лактаму **2.11a**, то було проведено квантово-механічні розрахунки у рамках формалізму теорії функціоналу густини (DFT (*density functional theory*)) у наближенні PBE0 з базисними функціями QVZP у програмному пакеті ORCA 5.0.3 [76] та подальшою візуалізацією результатів у програмі Avogadro 1.2.0 [77].

Порівнюючи просторовий об'єм та аналізуючи геометрії молекул **2.5a**, **2.11a**, **2.12a** встановлено, що наявний у сультімах сульфінамідний фрагмент є ближчим міметиком карбоксамідної групи, аніж наявний у сультамах сульфонамідний. (Рис. 2.7А).

Аналізуючи поверхню молекулярних електростатичних потенціалів із частковими зарядами на атомах, установлено, що більшу схожість мають сультім **2.5a** та лактам **2.11a**, а не сультам **2.12a** (Рис. 2.7Б).

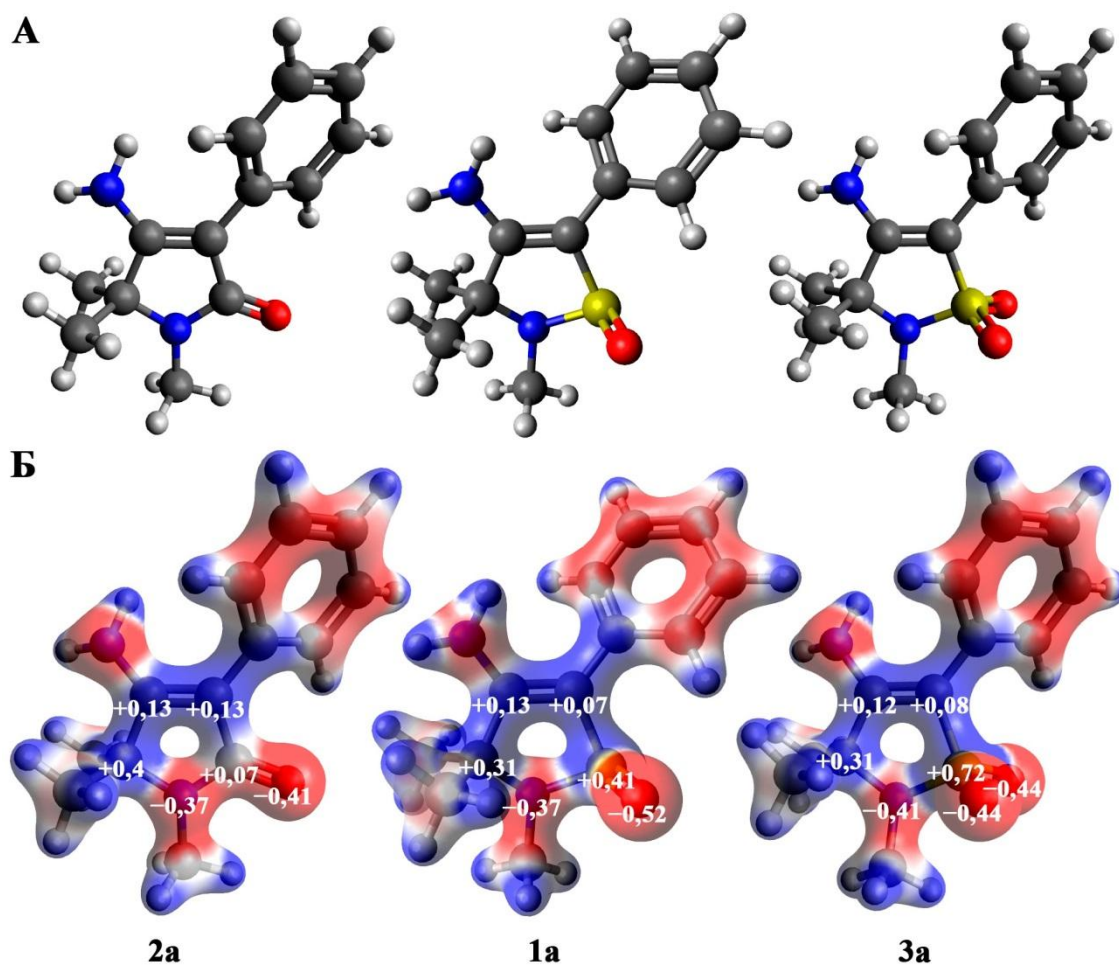


Рис. 2.7. Оптимізовані геометрії (А) та розраховані поверхні молекулярних електростатичних потенціалів із частковими зарядами на атомах сультіму **2.5a**, лактаму **2.11a** і сультаму **2.12a** (Б).

Наступним етапом була оцінка параметрів лікоподібності та ADMET (*absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicity*) для сполук **2.5a**, **2.11a**, **2.12a**, використовуючи інструмент ADMETlab 2.0 [78].

У результаті досліджень встановлено, що сполуки повністю відповідають цим параметрам та підпорядковуються правилам Ліпінського [79], як результат це демонструє їхню подальшу перспективу для функціоналізації та вдосконалення біологічної активності.

Як приклад, розрахований параметр ліпофільності ($\log P_{o/w}$) для лактаму **2.11a** – 1,81. Його величина має однакову різницю з біоізостерами **2.5a** та **2.12a** і відрізняється на 0,19 одиниці, але головною відмінністю є те, що у сультіма **2.5a** ліпофільність є меншою – 1,62, а це зі свого боку вказує на те, що сполука краще розчиняється у воді та у подальшому може мати більш широкі можливості для зміни параметра розчинності (Таблиця 2.2).

Аналізуючи розрахункові значення енергій МО ВЗМО, НВМО (вища зайнята та найнижча вакантна молекулярна орбіталь) та ΔE для сполук **2.5a**, **2.11a**, **2.12a**, підтверджено більшу подібність сультіму **2.5a** та лактаму **2.11a**, аніж сультаму **2.12a** та лактаму **2.11a** (Таблиця 2.2 та Рис. 2.8), оскільки у сполук, які мають близькі значення енергії граничних орбіталей та величини ΔE спостерігається найбільший біоізостерний ефект.

Таблиця 2.2. Розрахункові значення ліпофільності ($\log P_{o/w}$), енергій граничних МО (ВЗМО та НВМО) та величини енергетичного бар'єру між ними (ΔE).

Сполука	2.11a	2.5a	2.12a
Біоізостерний фрагмент	CO	SO	SO2
$\log P_{o/w}$	1,81	1,62	2,0
$E^{\text{НВМО}}$ (eV)	-0,65	-0,74	-0,89
$E^{\text{ВЗМО}}$ (eV)	-5,91	-6,06	-6,35
ΔE (eV)	5,26	5,32	5,46

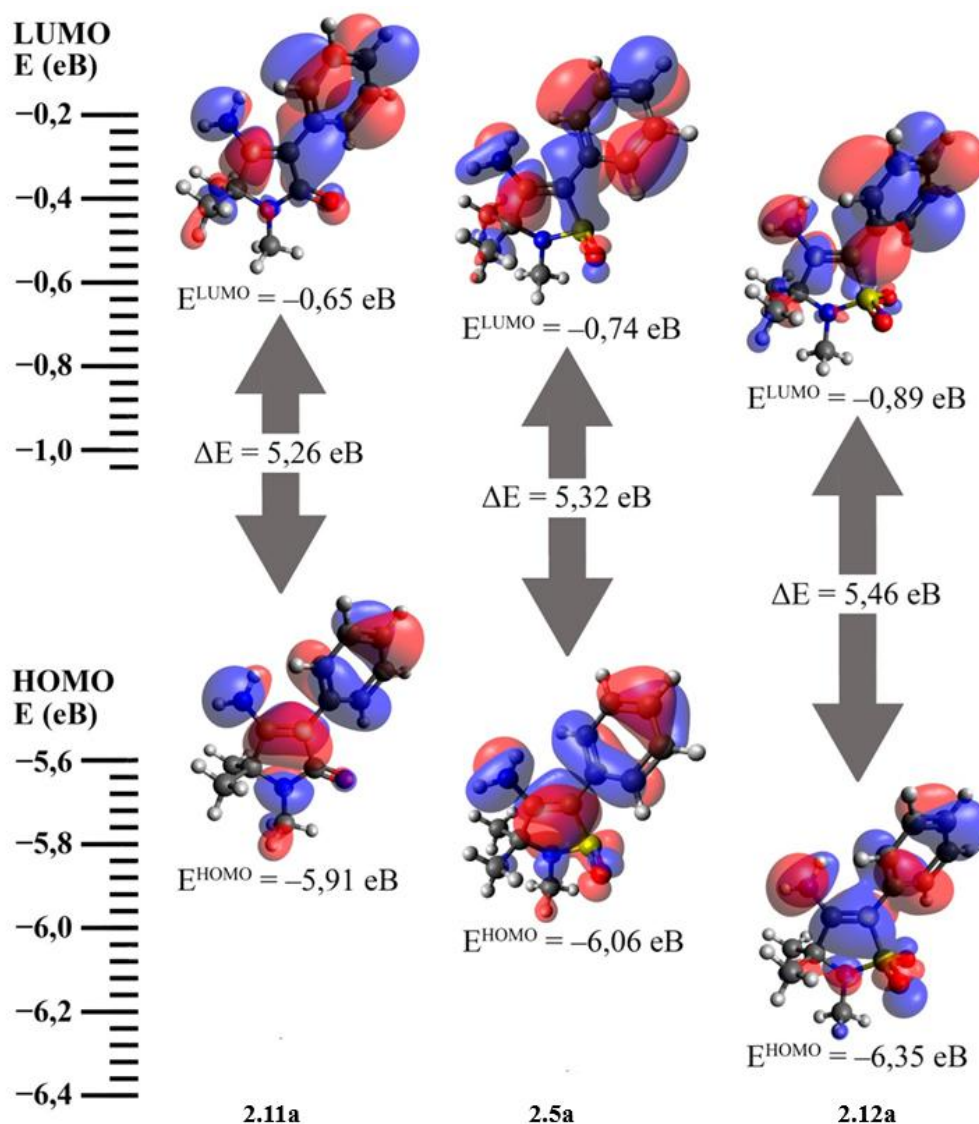


Рис. 2.8. Графічне представлення граничних МО ВЗМО та НВМО сполук **2.5a**, **2.11a** та **2.12a**

Для подальшої демонстрації потенціального застосування α -феніл β -енаміно- γ -сультімowego скаффолду оцінено їхню ймовірну біологічну активність за допомогою молекулярного докінгу сультіму **2.5c** з активним центром ALDH1A1 (альдегіддегідрогенази 1 члена родини A1). Нещодавні дослідження показали, що ALDH1A1 діє як супресор пухлини при певних видах раку, і тому терапія спрямована на ALDH1A1 стала поширеною у лікуванні раку [80]. Крім того, зниження рівня ALDH1A1 у клітинах Мюллера (сітківки) може сприяти руйнуванню іBRB (внутрішнього гемато-ретинального бар'єра) під час діабетичної ретинопатії, основної причини втрати зору при цьому захворюванні [81,82].

Отримані результати показали, що **2.5c** має передбачувану афінність до ALDH1A1, енергія зв'язування складає -13,3 ккал/моль (Рис. 2.9).

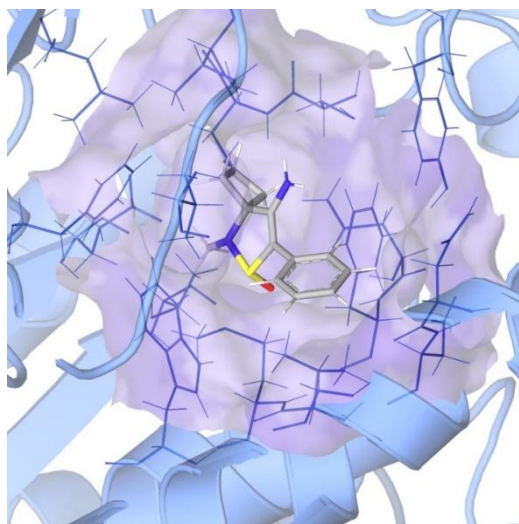


Рис. 2.9. Тривимірний моделювання зв'язування сульфідом **2.5c** в активному центрі ALDH1A1

2.4. Висновки

Стратегія реакції CSIC виявилася гарним та ефективним методом для синтезу 4-аміно-2-метил-3,3-діалкіл-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-1-оксидів. Метод допускає наявність просторово напружених 3- та 4-членних спіроциклічних замісників. Структура продуктів підтверджена різними фізичними методами дослідження та методом PCA. Проведені *in silico* дослідження показали, що сульфінамідна група (SO–N) є найближчим еквівалентом карбоксиамідної групи (CO–N) і може розглядатись як біоізостерний еквівалент нового покоління. Завдяки малій молекулярній масі, sp^3 -збагаченню та конформаційному обмеженню β-енаміно-γ-сульфіми відповідають критеріям лід-орієнтованого синтезу і можуть бути корисними для ранніх програм з відкриття ліків.

РОЗДІЛ 3.

α -ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНІ β -ЕНАМІНО- γ -СУЛЬТАМИ ТА

ДОСЛІДЖЕННЯ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ СТРУКТУРА–ХІМІЧНА АКТИВНІСТЬ

3.1. Літературна довідка

Циклічні сульфонаміди становлять особливий інтерес [83-85] і за останні два десятиліття досягнуто значного прогресу в їхньому синтезі [68, 86-88, 90, 91]. Завдяки цьому β -енаміно- γ -сультамовий каркас зарекомендував себе як ключовий фрагмент у деяких сполуках із противірусною активністю. Прикладом цього є інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ-1 (Рис. 3.1) [37]. Особливий інтерес становить **ATSAO-T** [34,93] – *аза*-аналог **TSAO-T** [94,95].

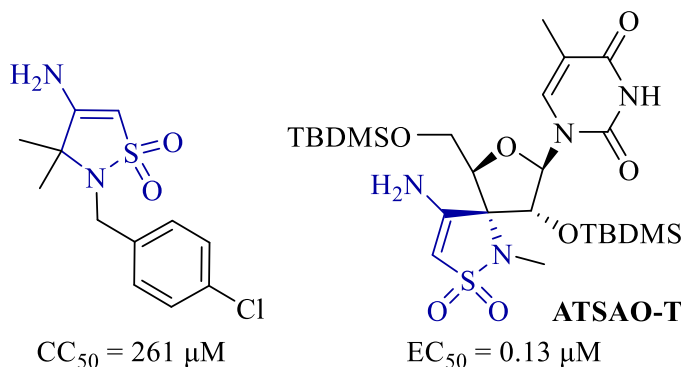


Рис. 3.1. Інгібітори зворотної транскриптази, специфічні до ВІЛ-1, що містять β -енаміно- γ -сультамовий фрагмент

На кафедрі органічної хімії Київського національного університету імені Тараса Шевченка отримано серію сульфоналогів тетрамінової кислоти [96]. Згодом, вивчаючи їхні хімічні властивості та демонструючи синтетичну корисність, синтезовано низку похідних сполук. Показано, що обидва реакційно здатні центри енамінового фрагмента (атом С-5 та С-4-NH₂) (Рис. 3.2) здатні взаємодіяти з електрофілами [97]. Це також стосується їхніх 6-членних аналогів (Розділ 4).

Крім того, розроблено одноколбовий метод синтезу α -карбометокси- β -енаміно- γ -сультамів [39]. Ці сполуки містять дві універсальні функціональні групи

– аміногрупу та естер, однак, вони виявилися досить стійкими до дії електрофілів і нуклеофілів (Рис. 3.2).

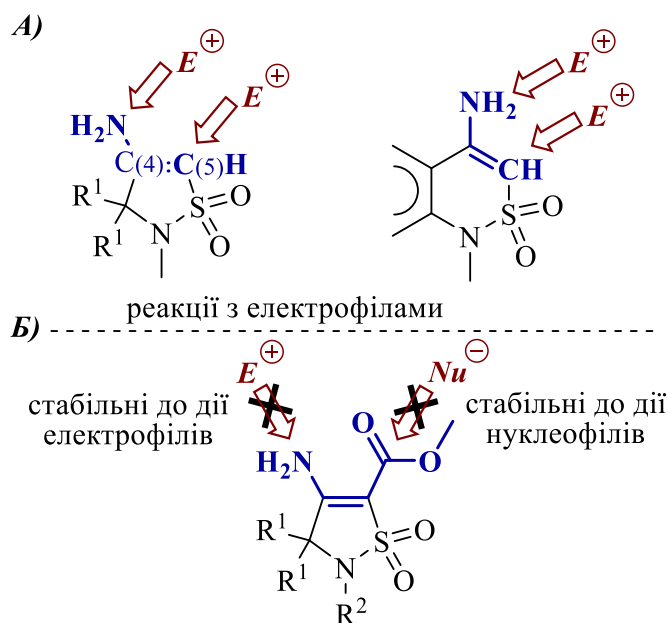


Рис. 3.2. Хімічна поведінка енаміносультамів

Та ж тенденція спостерігалася і у серії β -енаміно- γ -сультонів. Так, α -незаміщені β -енаміно- γ -сультони легко взаємодіяли як з електрофілами, так і з нуклеофілами [98]. Натомість α -карбометокси- β -енаміно- γ -сультони [99], а також інші β -енаміно- γ -сультони, що містять α -електроноакцепторні групи (α -EWG), майже не проявляли жодної активності за обома функціональними групами [100].

Ця різка відмінність у хімічній поведінці виявилась досить цікавою, тому було вирішено дослідити взаємозв'язок між структурою та реакційною здатністю α -функціоналізованих β -енаміно- γ -сультамів. Це сприятиме їхній розробці як потенційних лікарських кандидатів.

3.2. Теоретичні аспекти структури β -енаміно- γ -сультамового каркасу

Перед початком дослідження визначено дві точки варіації у структурі β -енаміно- γ -сультамового каркасу. Перша – функціональна група у положенні С-5, друга – алкільний замісник у положенні С-3.

У результаті ми зосередилися на семи замісниках у положенні С-5, що відрізняються за індуктивним (I) та мезомерним (M) ефектами, та на двох варіантах замісників у положенні С-3 (Рис. 3.3).



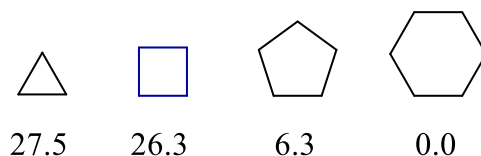
Рис. 3.3. Точки варіації у серії досліджуваних α -функціоналізованих β -енаміно- γ -сультамів

Для цього обрали серію 3,3-диметилзаміщених сульфамів, оскільки вони мають менші стеричні обмеження і можуть слугувати модельними сполуками. Водночас представник **3.1a** без замісників у положенні С-5 обраний як контрольна сполука для подальших порівняльних оцінок.

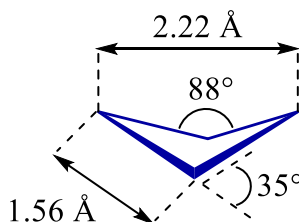
Ще одна серія сполук містить спіроциклобутановий фрагмент. Уведення спіроциклобутильного замісника обумовлене його структурними особливостями. Зокрема, циклобутан є другим за ступенем напруженості насиченим карбоциклом після циклопропану (Рис. 3.4, А) [101,102]. Більша довжина С–С зв'язку (1,56 Å проти 1,54 Å у циклогексані) обумовлена незв'язними взаємодіями 1,3- $\text{C}\cdots\text{C}$ [103], які також змушують циклобутан приймати енергетично вигідну непланарну конформацію з дещо меншим кутом зв'язку $\angle\text{CCC} = 88^\circ$ (Рис. 3.4, Б, В) [104]. Ще однією особливістю цієї геометрії є те, що метиленові ланки повернуті всередину, хоча очікується, що їхній поворот назовні міг би зменшити незв'язні взаємодії між атомами $\text{H}\cdots\text{H}$ [105]. Тому введений спіроциклобутильний замісник може мати найбільший вплив на сусідню аміногрупу β -енаміно- γ -сультамового ядра через

трансanelярну взаємодію, порівняно з іншими алкільними або ненапруженими спіроциклоалкільними замісниками.

А) Енергія деформації циклоалканів (ккал/моль)



Б) Геометричні параметри циклобутану



В) Проекція Ньюмена вздовж зв'язку С-С

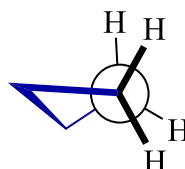


Рис. 3.4. Характерні параметри циклобутану та інших циклоалканів

Окрім цього, С–С зв'язки у циклобутановому кільці мають підвищений *p*-характер, а С–Н зв'язки – збільшений *s*-характер [106]. Отже, реакційна здатність циклобутанів [107] більше нагадує реакційну здатність конформаційно гнучких вищих гомологів, ніж жорстких циклопропанів, які чутливі до деяких реакцій (відновлення, приєднання тощо) [108-114]. Загалом, серед *sp*³-збагачених каркасів циклобутан є найменшим структурним мотивом, що поєднує конформаційне обмеження та стабільність.

Крім того, циклобутановий фрагмент має особливе значення для фармацевтичної та медичної хімії [115–117] і стає дедалі поширенішим у сучасних будівельних блоках [118–121].

3.3. Синтез та дослідження α -функціоналізованих β -енаміно- γ -сультамів

3.3.1. Синтез α -функціоналізованих β -енаміно- γ -сультамів

Першим етапом був синтез α -функціоналізованих β -енаміно- γ -сультамів. Для цього використано гарно працюючий метод CSIC [34,36,122–124]. Вихідними сполуками для дослідження були легкодоступні амініонітрили, продукти реакції Штрекера **3.3a,b** і відповідні сульфонілхлориди **3.4a–f** (Рис. 3.5).

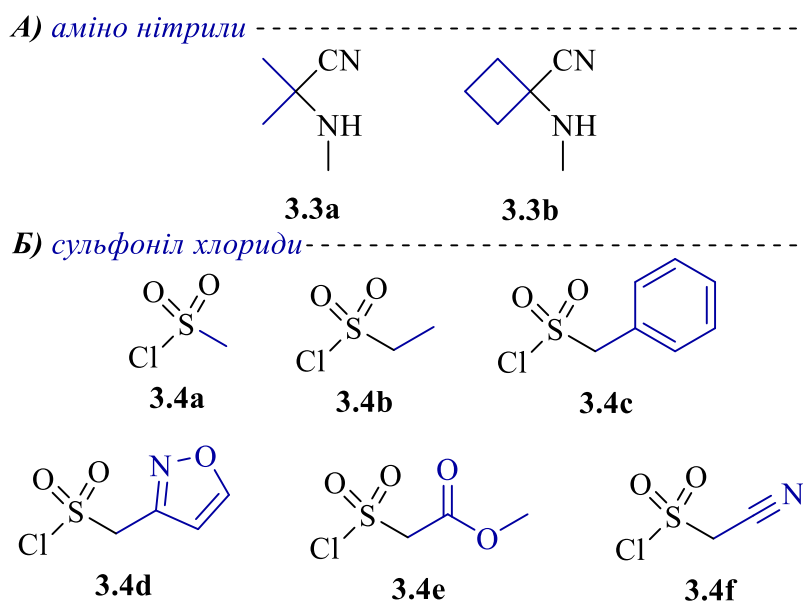


Рис. 3.5. Вихідні сполуки для синтезу досліджуваних α -функціоналізованих β -енаміно- γ -сультамів

Існують два методи синтезу цільових β -енаміно- γ -сультамів **3.1** і **3.2**, які розроблені та оптимізовані залежно від хімічної природи вихідних сульфонілхлоридів **3.4**. Зокрема, вирішальну роль відіграє електронноакцепторний ефект функціональної групи або замісника в α -положенні сульфонілхлоридів **3.4**.

Незаміщені β -енаміно- γ -сультами або їхні аналоги з алкільним замісником у 5-му положенні отримані за допомогою двоетапної процедури. Для цього амініонітрили **3.3a,b** реагували з **3.4a–c** при 0 °C у середовищі CH_2Cl_2 з використанням Et_3N як основи. Реакційну суміш залишали при кімнатній температурі на ніч, щоб забезпечити повне сульонування. Після цього неочищені сульфонаміди **3.5a,c** і **3.6a–c** використовували у реакції CSIC за каталізу $t\text{-BuOK}$,

що приводило до утворення цільових β -енаміно- γ -сультамів **3.1a,c** і **3.2a-c** (Схема 3.1).

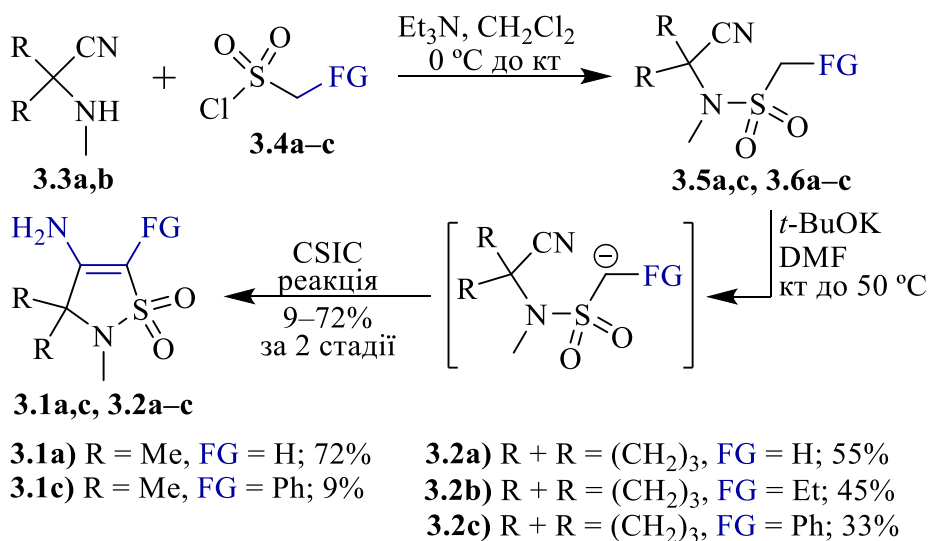


Схема 3.1. Двоетапна процедура для синтезу α -функціоналізованих β -енаміно- γ -сультамів **3.1a,c** та **3.2a-c**

Слід зазначити, що сульфонування **3.3a** з **3.4b** виявилось неуспішним. Випробувано різні умови реакції із застосуванням різних основ (NaH, *t*-BuOK, TEA), температурних режимів (кімнатна температура та нагрівання) і розчинників (CH₂Cl₂, ТГФ, ДМФА). Однак, жодна з цих комбінацій не забезпечила прийняттого виходу сульфонуваного амінітрилу **3.5b**. Унаслідок цього, відповідний β -енаміно- γ -сультам **3.1b** не був синтезований і, відповідно, не підлягав подальшому дослідженню (Схема 3.2).

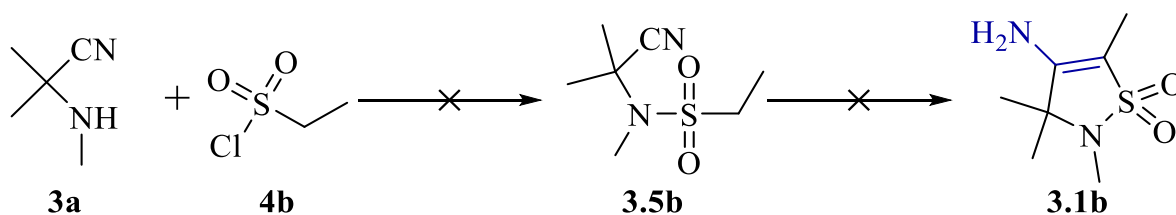


Схема 3.2. Невдалий синтез β -енаміно- γ -сультаму **3.1b**

У випадку сульфонілхлоридів із сильним EWG (таких як **3.4e** і **3.4f**), двостадійну реакцію можна провести в одній колбі. Отже, стадію сульфонування проводили подібно до вищезгаданої методики, проте проміжні сульфонаміди **3.5e**, **3.5f** та **3.6e**, **3.6f** не виділяли, а відразу використовували у наступній стадії циклізації. Для цього отриману реакційну суміш кип'ятили зі зворотним

холодильником. Активний метиленовий фрагмент у **3.5e,f** і **3.6e,f** має достатню кислотність, щоб бути депротонованим за допомогою Et_3N , що дає змогу здійснити реакцію CSIC, яка приводить до утворення цільових β -енаміно- γ -сультамів **3.1e,f** і **3.2e,f** (Схема 3.3).

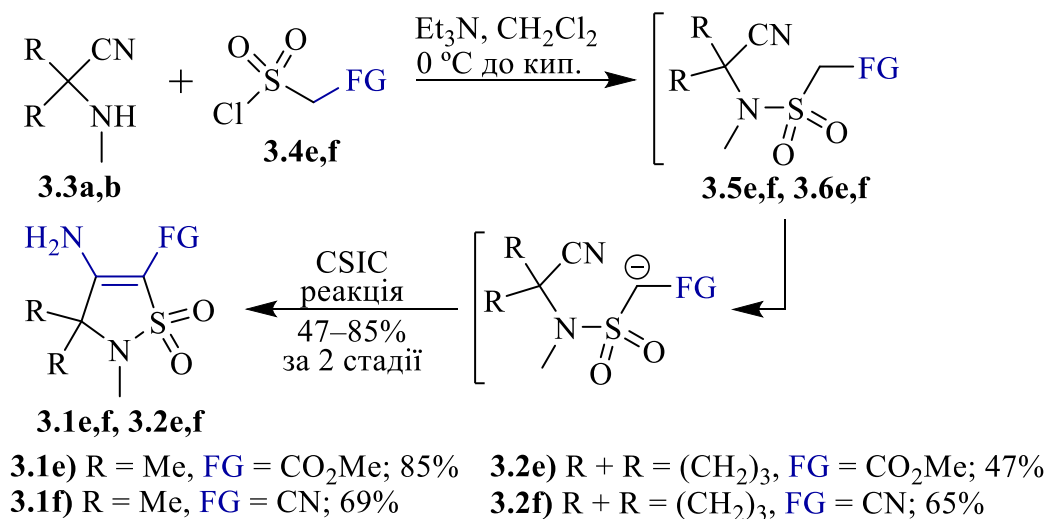


Схема 3.3. Одноколбовий синтез α -функціоналізованих β -енаміно- γ -сультамів **3.1e**, **3.1f** та **3.2e**, **3.2f**

У цьому контексті хімічна поведінка похідної ізоксазолсульфонілхлориду **3.4d** є досить цікавою, оскільки вона демонструє подвійну реакційну природу. З одного боку, реакція з **3.3a** проходила за одноколбовим методом, утворюючи відповідний β -енаміно- γ -сультам **3.1d** (Схема 3.4).

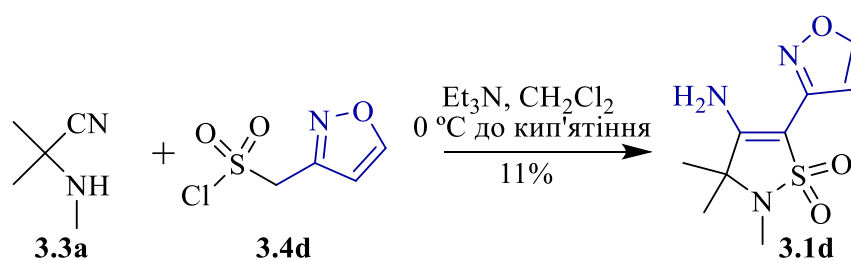


Схема 3.4. Реакція амініонітрилу **3.3a** із сульфонілхлоридом **3.4d**

З іншого боку, застосування тих самих умов реакції (нагрівання зі зворотним холодильником у CH_2Cl_2 за присутності Et_3N до похідної циклобутану – амініонітрилу **3.3b** – привело до утворення ациклического сульфонаміду **3.6d** (Схема 3.5). Це можна пояснити вирішальним впливом циклобутанового каркаса

на напрямок реакції з реагентом, що має функціональну групу з граничним електроноакцепторним ефектом.

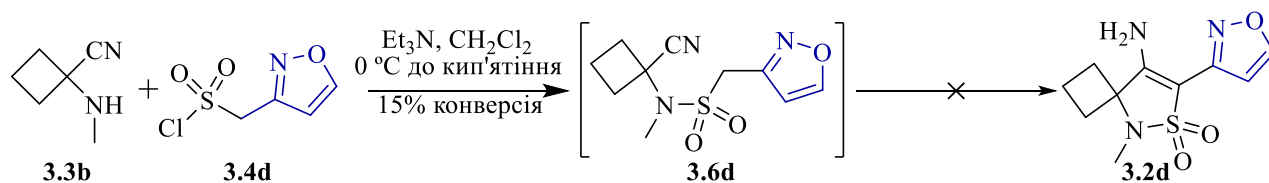


Схема 3.5. Реакція амінітрилу **3.3b** із сульфонілхлоридом **3.4d**

Хоча протокол реакції CSIC з використанням *t*-BuOK зазвичай є ефективним, цей метод виявився невдалим при застосуванні до **3.6d**. Відповідний β -енаміно- γ -сультам **3.2d** також не був отриманий (Схема 3.5).

Цікавою також була побічна реакція, що спостерігалась під час сульфонілювання амінітрилів (гетеро)арилметансульфонілхлоридами **3.4c** і **3.4d**. Таким чином, окрім бажаних продуктів **3.1d** (для одноколбового процесу) та **3.5c**, **3.6c,d** (для двоетапного процесу), у значних кількостях утворювалися неочікувані побічні продукти **3.7c,d** (Схема 3.6).

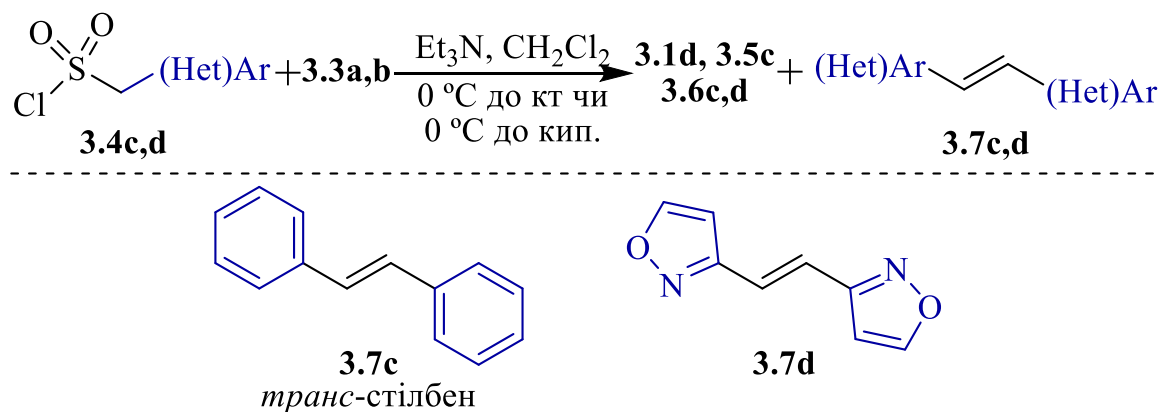


Схема 3.6. Побічна реакція та побічні продукти **3.7c,d**, що утворились при сульфонілюванні амінітрилів **3.3a,b** за допомогою **3.4c,d**

У спектрі ^1H ЯМР спостерігаються три характерних сигнали: при 8,93 м.ч. (у 5-му положенні), 7,54 м.ч. (алкеновий фрагмент) та 7,19 м.ч. (у 4-му положенні). Інтенсивності сигналів співвідносяться між собою як ціле число (Рис. 3.6).

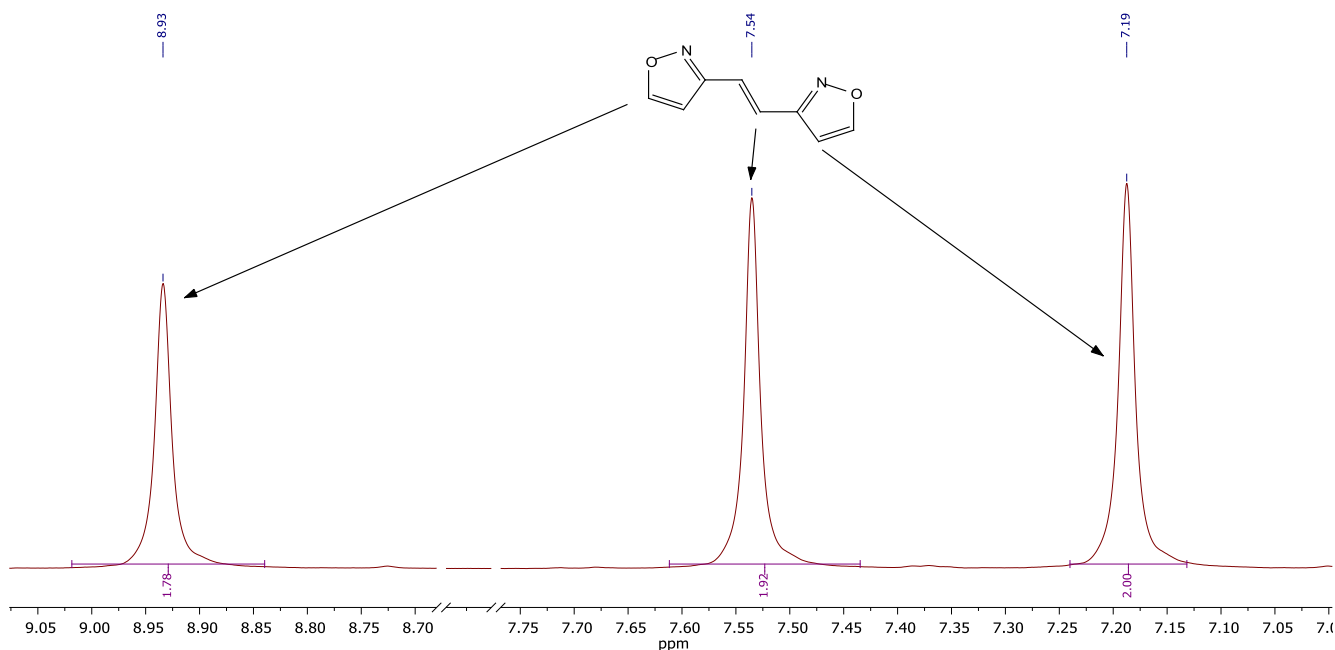


Рис. 3.6. Спектр сполуки **3.7d**

Рациональне пояснення цьому явищу дав Г. Опіц, який досліджував утворення симетричних 1,2-дизаміщених етиленів із первинних сульфонілхлоридів за основних умов (Схема 3.7) [125–127].

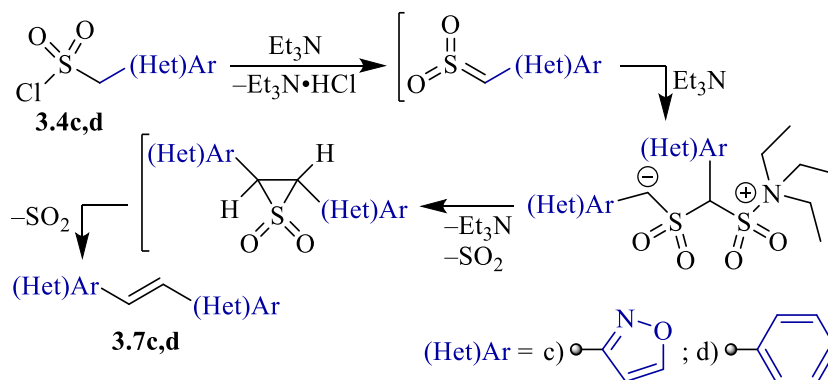


Схема 3.7. Ймовірний механізм утворення **3.7c,d**, запропонований Г. Опіцем

3.3.2. Кислотний гідроліз α -функціоналізованих β -енаміно- γ -сультамів

Наступним етапом була оцінка реакційної здатності синтезованих α -функціоналізованих β -енаміно- γ -сультамів **3.1** і **3.2**. У зв'язку з цим вирішено зосередитися на кислотному гідролізі як найпростішій хімічній трансформації, що включає найменші реагенти — сольватований протон і молекулу води.

Це дало змогу оцінити реакційну здатність енамінового фрагмента без урахування стеричних факторів, спричинених сусідніми вуглеводневими замісниками (у γ -положенні) та іншими замісниками або функціональними групами (в α -положенні).

Кислотний гідроліз α -функціоналізованих β -енаміно- γ -сультамів **3.1** і **3.2**, як очікувалося, мав привести до утворення відповідних β -кето- γ -сультамів **3.8** і **3.9**.

Для цього відповідні пари заміщених сультамів, що мають подібні функціональні групи (або замісник у положенні С-5), але різні у положенні С-3 (тобто диметильний та спіроциклобутильний замісники), піддавали обробці розрахованою кількістю $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (3 екв.) та води (1.25 екв.) у середовищі CH_2Cl_2 .

Ці експерименти дали змогу оцінити вплив як функціональних груп, так і введеного спіроциклобутильного замісника.

З'ясувалося, що природа функціональної групи у положенні С-5 мала вирішальний вплив на реакційну здатність β -енаміно- γ -сультамів **3.1** і **3.2**, тоді як зміна замісників у положенні С-3 не мала помітного ефекту. Отже, β -енаміно- γ -сультами **3.1a** та **3.2a** без замісника в положенні С-5 повністю гідролізували при 10°C впродовж 5 хвилин (Схема 3.8).

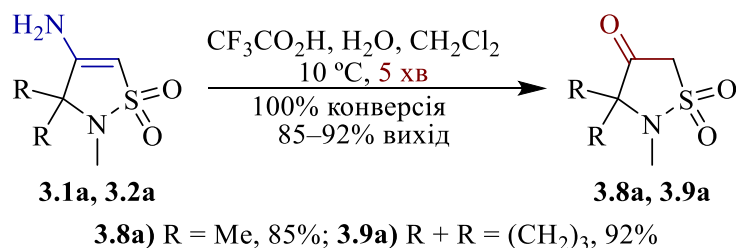


Схема 3.8. Кислотний гідроліз α -функціоналізованих β -енаміно- γ -сультамів

Уведення фенільного замісника у положення С-5 значно уповільнило гідроліз і повна конверсія β -енаміно- γ -сультамів **3.1c** та **3.2c** у відповідні β -кето- γ -сультами **3.8c**, **3.9c** тривала 36 годин (Схема 3.9).

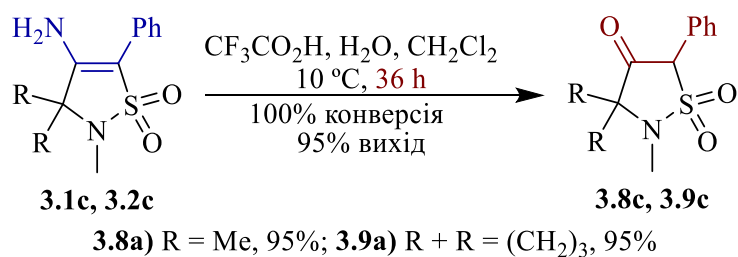


Схема 3.9. Кислотний гідроліз α -функціоналізованих β -енаміно- γ -сультамів

Зміни, пов'язані з гідролізом, можна чітко спостерігати на спектрах ^1H та ^{13}C ЯМР. Наприклад, для сполуки **3.2c** (вихідного енаміну) спостерігається характерний двопротонний сигнал при 6,51 м.ч. (Рис. 3.7, нижня частина), тоді як для сполуки **3.9** чітко видно однопротонний сигнал при 4,83 м.ч. (Рис. 3.7, верхня частина).

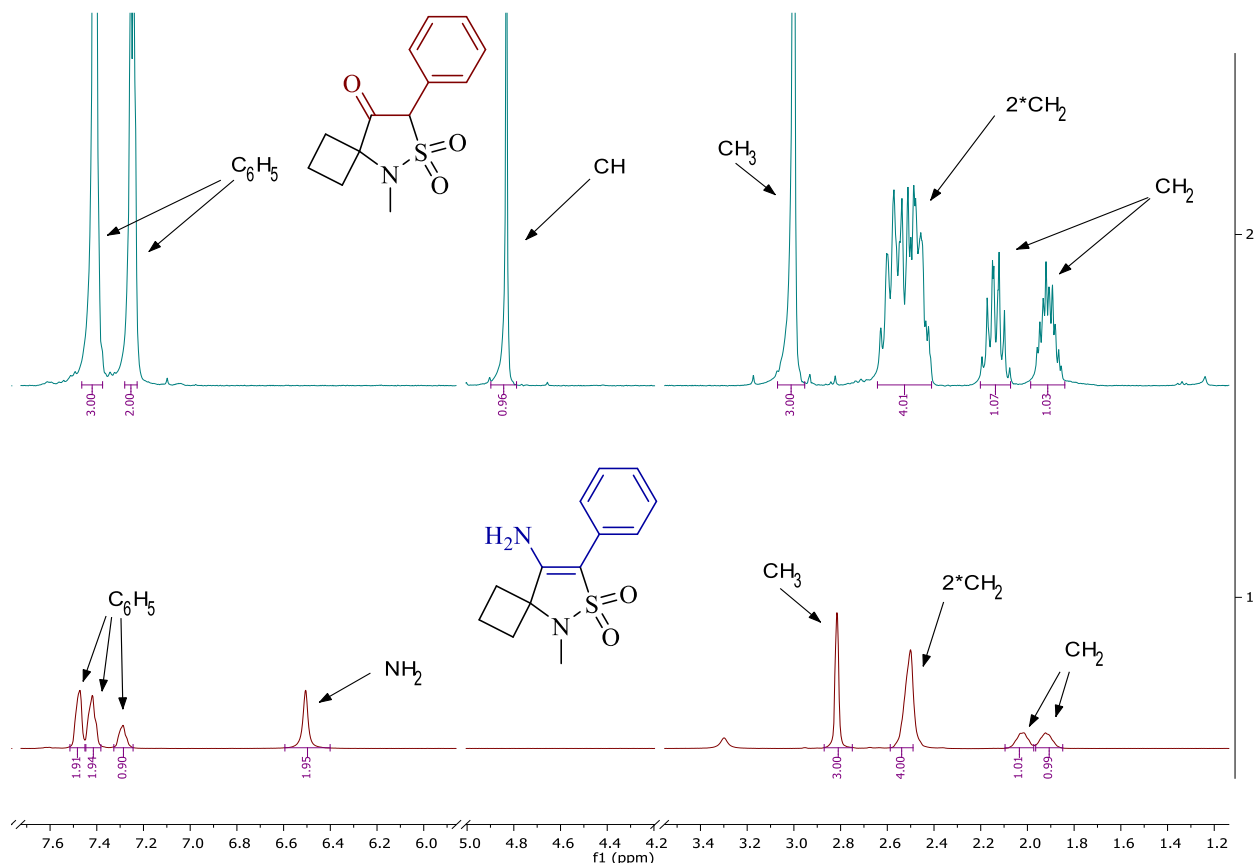


Рис. 3.7. Порівняння сигналів ^1H ЯМР кетону **3.9** та енаміну **3.2c**

На спектрі ^{13}C ЯМР для продукту гідролізу **3.9** можна побачити появу сигналів при 202,78 м.ч., що є характерним для карбонільних сполук, а також при 70,67 м.ч., а у вихідної сполуки **3.2c** сигнали енамінового фрагмента спостерігались при 152,88 м.ч. (атом C-4) та при 98,98 м.ч. (атом C-5) (Рис. 3.8)

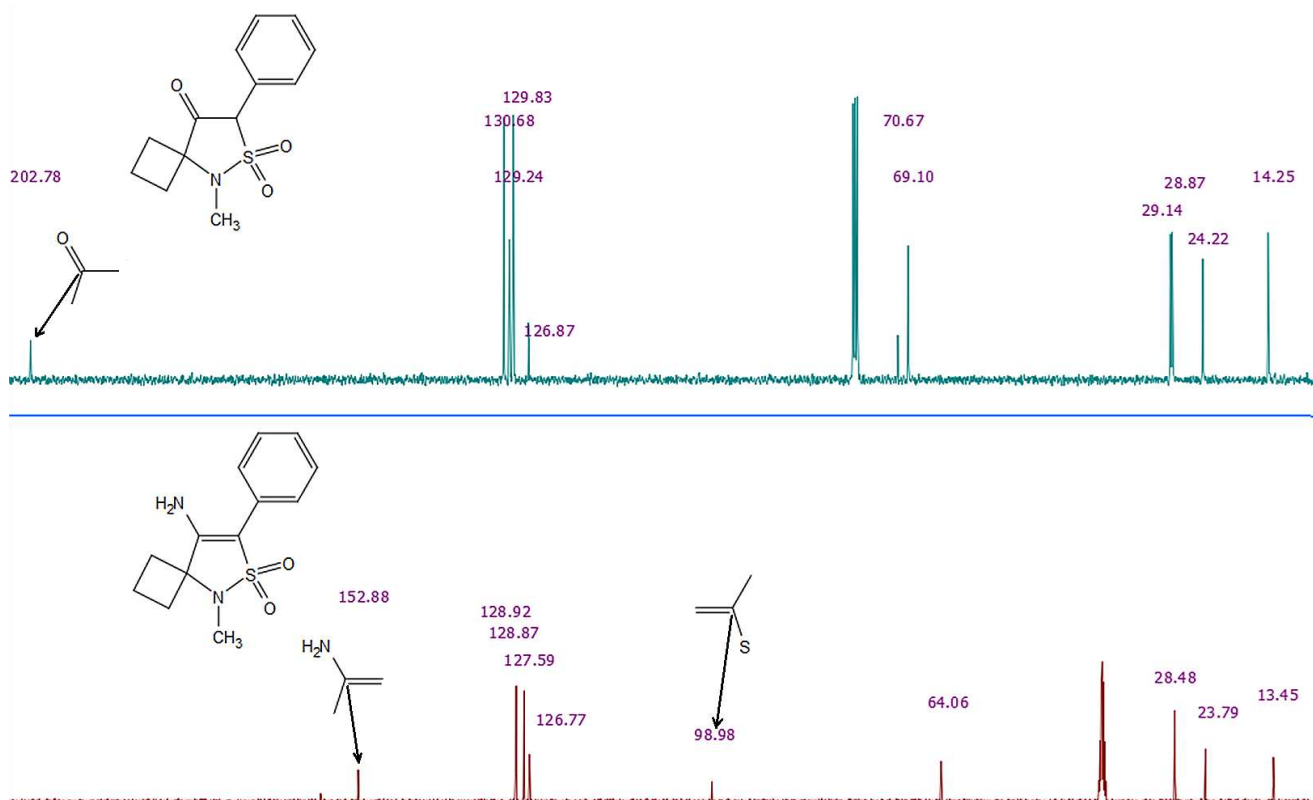


Рис. 3.8. Порівняння сигналів ^{13}C ЯМР для кетону **3.9** та енаміну **3.2c**

Водночас, уведення функціональних груп із сильними $-I$ та $-M$ ефектами (CO_2Me та CN) повністю запобігло гідролізу: відповідні β -енаміно- γ -сультами **3.1e,f** та **3.2e,f** залишилися незмінними навіть після тижневої обробки вищезазначеним реакційним середовищем (Схема 3.10).

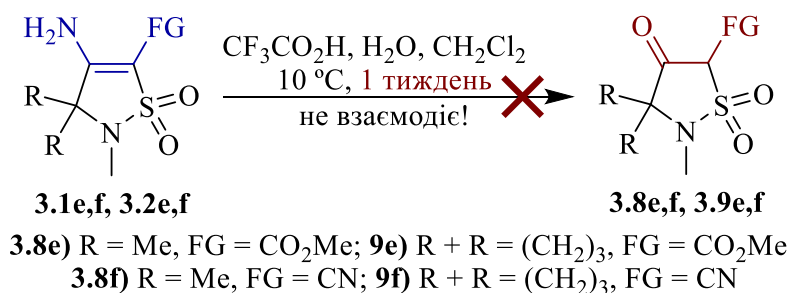


Схема 3.10. Кислотний гідроліз α -функціоналізованих β -енаміно- γ -сультамів

3.3.3. DFT розрахунки: вибір рівня теорії та аналіз результатів

У літературних джерелах повідомляється про синтез α -метил- β -енаміно- γ -сультаму **3.1g**, який узгоджується з концепцією цієї роботи. Тому було вирішено проаналізувати також його спектроскопічні дані.

Підсумовуючи, у нашому дослідженні представлено одинадцять β -енаміно- γ -сультамів: шість 3,3-диметилзаміщених і п'ять 3,3-спіроциклобутилзаміщених (Рис. 3.9).

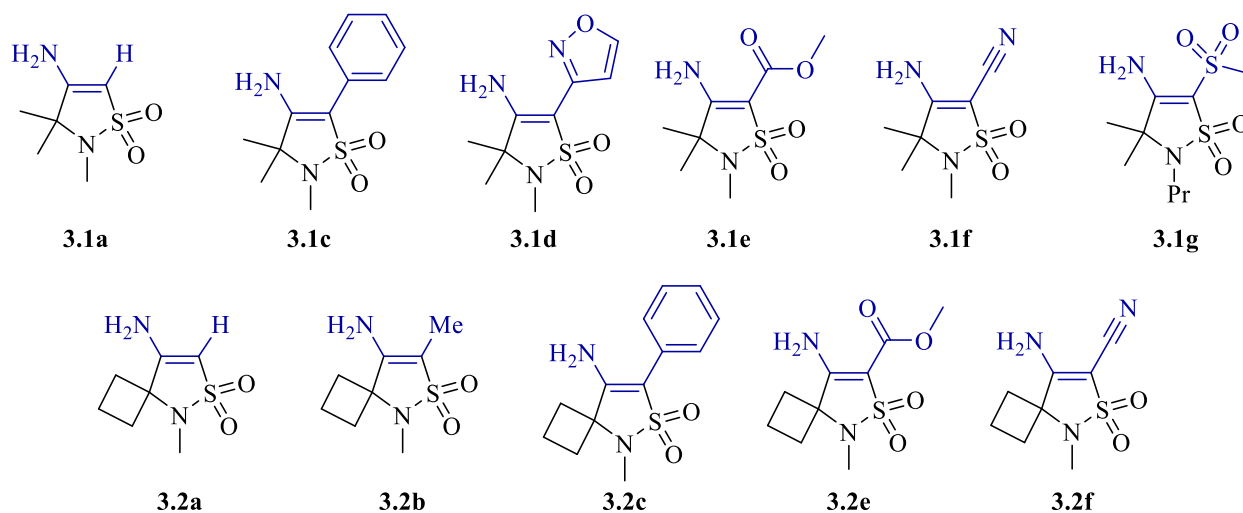


Рис. 3.9. α -Функціоналізовані β -енаміно- γ -сультами, що досліджувались

Рівень теорії для обчислень DFT обрано після порівняльної оцінки розрахованих геометричних параметрів модельного β -енаміно- γ -сультаму **3.1e** та експериментальних даних, отриманих за допомогою рентгенівського дифракційного аналізу монокристалу цієї сполуки. Оскільки метод PBE0 QZVP розраховував значення, найближчі до експериментальних (Додаток 2, Таблиці Д2.1 та Д2.2), його використано для оптимізації молекулярної структури всіх інших β -енаміно- γ -сультамів та подальших обчислень DFT.

Для кращого розуміння подальші обговорення будуть зосереджені на схемі нумерації атомів, зображеної на **Рисунку 3.10**. Прийнята номенклатура зберігає нумерацію, спільну для всіх обговорюваних продуктів і табличних значень.

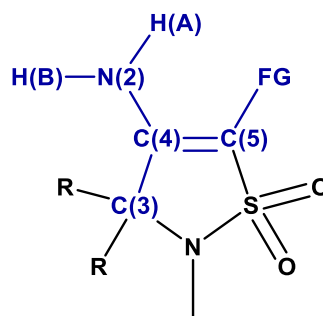


Рис. 3.10. Схема нумерації атомів для β -енаміно- γ -сультамів **3.1** і **3.2**

3.3.4. Аналіз спектрів ЯМР

Наступним етапом був аналіз і моделювання спектрів ЯМР досліджуваних β -енаміно- γ -сультамів. Оскільки значення хімічних зсувів для спектрів ^1H та ^{13}C ЯМР визначені експериментально у ДМСО- d_6 , розраховані значення хімічних зсувів ЯМР змодельовані у середовищі ДМСО з використанням теоретичного рівня РВЕ0 QZVP і показали гарну відповідність з експериментальними даними.

Цікаво, що NH_2 -група у спектрі ^1H ЯМР може з'являтися або як один двопротонний синглет, або як два окремі однопротонні синглети залежно від природи функціональної групи чи замісника в положенні С-5. Зокрема, аміногрупа β -енаміно- γ -сультамів з електронодонорними замісниками (**3.1a** та **3.2a,b**) або слабкими електроноакцепторними замісниками (**3.1c** та **3.2c**) у положенні С-5, з'являється у спектрі як двопротонний синглет у діапазоні 4.84-6.51 м.ч.

Водночас аміногрупа β -енаміно- γ -сультамів **3.1e-g** та **3.2e,f** (із сильно електроноакцепторними групами у положенні С-5) з'являється як два окремі однопротонні синглети, значно зміщені у слабке поле — діапазонах 7.29-8.48 м.ч. та 7.56–8.73 м.ч. відповідно. Ці однопротонні синглети можуть відрізнитися між собою на 0.66 м.ч. (для **3.1g**) (Рис. 3.11, Таблиця 3.1 і 3.2).

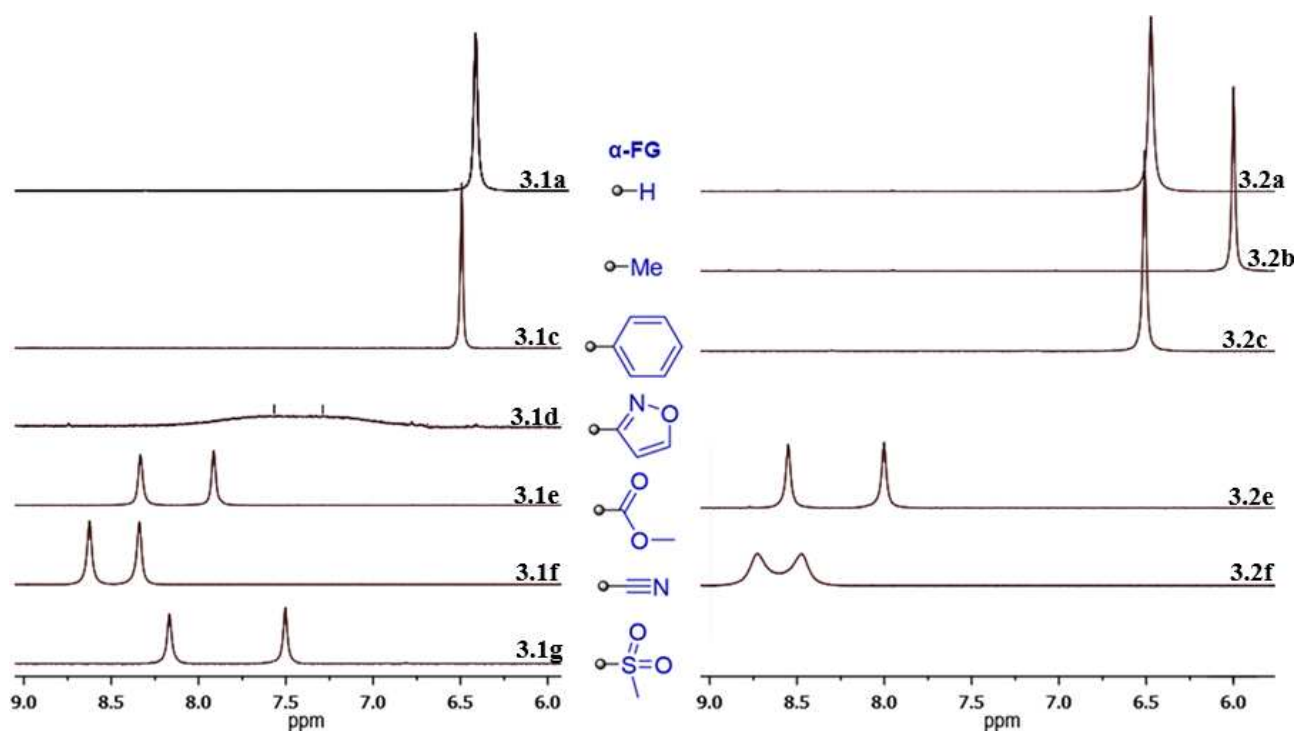


Рис. 3.11. Розташування та форма сигналів NH_2 -групи у спектрах ^1H ЯМР α -функціоналізованих β -енаміно- γ -сультамів (сигнали (гетеро)арильних ядер видалені програмно)

Спектри ^1H ЯМР **3.1e–g** і **3.2e,f** чітко показали, що атом $\text{N}(2)$, який несе високий ступінь позитивного заряду, значно дезекранує протони $\text{H}(\text{A})$ і $\text{H}(\text{B})$ (див. Рис. 3.10), тим самим зсуваючи їхні сигнали у слабке поле до 8.73 м.ч. Збільшення кратності зв'язку $\text{N}(2)\text{--C}(4)$ перешкоджає обертанню навколо нього. Це пояснює появи NH_2 -групи у вигляді двох окремих однопротонних синглетів. Саме тому зазначені β -енаміно- γ -сультами витримують умови кислотного гідролізу, запобігаючи протонуванню аміногрупи [128].

Схожа тенденція, хоча менш виражена, спостерігалася в ^{13}C спектрах ЯМР. Атоми $\text{C}(4)$ у сполуках **3.1a,c** і **3.2a–c** резонували в діапазоні 152,1–160,6 м.ч., тоді як атоми $\text{C}(4)$ їхніх аналогів **3.1e–g** та **3.2e,f** резонували при 159,1–169,2 м.ч. Водночас атоми $\text{C}(3)$ усіх досліджуваних β -енаміно- γ -сультамів резонували в діапазоні 60,9–65,2 м.ч.

Зсуви атомів $\text{C}(5)$ значною мірою залежать від природи сусідніх функціональних груп або замісників і не є показовими (Таблиця 3.1 і 3.2).

У цьому контексті особливий інтерес становлять спектри ЯМР похідної ізоксазолу β -енаміно- γ -сультаму **3.1d**. З одного боку, його спектр ^1H ЯМР продемонстрував для NH_2 -групи дуже широкий сигнал (розтягнутий на 1,5 м.ч.), що мав проміжне значення хімічного зсуву (у порівнянні зі сполуками **3.1a,c**, **3.2a-c** та **3.1e-g**, **3.2e,f**). З іншого боку, атом $\text{C}(4)$ у спектрі ^{13}C ЯМР резонував при 159,1 м.ч, що також є проміжним значенням хімічного зсуву (Рис. 3.11, Таблиця 3.1).

Це ще один приклад, що свідчить про граничний електронноакцепторний ефект ядра ізоксазолу. Загалом ці дані повністю корелюють із методами, застосованими для синтезу β -енаміно- γ -сультамів, та їхньою реакційною здатністю.

Зокрема, сполуки **3.1a,c** і **3.2a-c**, отримані за допомогою двостадійного процесу (Схема 3.1) і схильні до кислотного гідролізу (Схема 3.8, 3.9), мають NH_2 -групу, що з'являється у спектрі ^1H ЯМР як двопротонний синглет у діапазоні 4.84–6.51 м.ч.

На відміну від цього, β -енаміно- γ -сультами **3.1e-g** і **3.2e,f**, отримані одноколбовим методом (Схема 3.3), витримують умови кислотного гідролізу (Схема 3.10) і мають NH_2 -групу, яка проявляється у спектрі ^1H ЯМР як два окремі однопротонні синглети у діапазонах 7.29–8.48 м.ч. і 7.56–8.73 м.ч. відповідно.

Слід також підкреслити, що спіроциклобутановий замісник спричиняє зміщення сигналів NH_2 -групи у слабке поле у спектрах ^1H ЯМР, що повністю корелює з розрахунками DFT (Таблиця 3.1 і 3.2). Навпаки, спіроциклопентанові та спіроциклогексанові замісники викликають зміщення у сильне поле (Рис. 3.12) [39,96].

Це ще один доказ стереоелектронних ефектів, зумовлених циклобутановим каркасом.

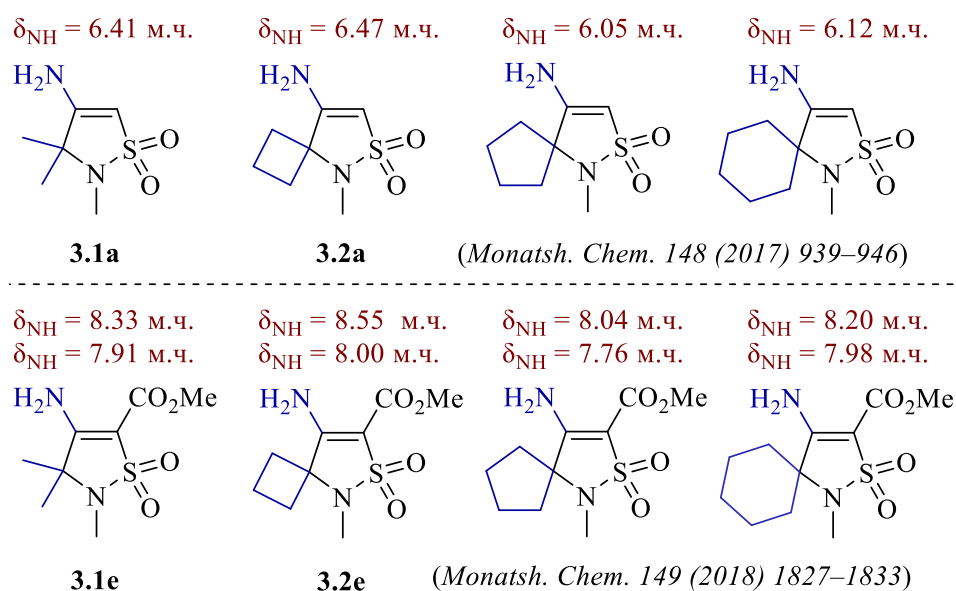


Рис. 3.12. Значення хімічних зсувів ^1H ЯМР (м.ч.) NH_2 -групи у гомологічному ряду β -енаміно- γ -сультамів

Таблиця 3.1. Експериментальні та розрахункові значення хімічних зсувів ^1H та ^{13}C ЯМР (м.ч.) α -функціоналізованих β -енаміно- γ -сультамів **3.1a**, **3.1c–g**

Атом	3.1a		3.1c		3.1d		3.1e		3.1f		3.1g	
	Експ.	DFT	Експ.	DFT	Експ.	DFT	Експ.	DFT	Експ.	DFT	Експ.	DFT
H(A) ^[a]					7.56	7.56	8.33	8.27	8.62	6.12	8.16	10.21
H(B) ^[a]	6.41	4.84 ^[d]	6.49	5.13 ^[d]	7.29	5.99	7.91	6.08	8.34	6.11	7.50	9.29
C(3) ^[b]	62.3	69.40	60.9	67.4	61.6	68.2	61.1	67.8	62.7	70.0	62.6	72.9
C(4) ^[b]	160.6	171.3	154.6	165.9	159.1	170.5	168.6	180.6	169.2	182.1	165.1	190.0
C(5) ^[b]	86.0	91.5	98.3	106.5	89.6	97.7	92.3	100.6	74.0	80.6	97.1	160.3
FG ^[c]	5.11 ^[a]	5.25 ^[a]	129.2 ^[b]	141.1 ^[b]	152.8 ^[b]	164.8 ^[b]	162.4 ^[b]	174.9 ^[b]	111.7 ^[b]	124.7 ^[b]	–	–

^[a] Значення хімічного зсуву ^1H ЯМР; ^[b] значення хімічного зсуву ^{13}C ЯМР; ^[c] значення атома функціональної групи, що приєднаний до С-5 сультамового ядра (надається значення хімічного зсуву ^1H або ^{13}C ЯМР); ^[d] середній хімічний зсув еквівалентних протонів у ^1H ЯМР

Таблиця 3.2. Експериментальні та розрахункові значення хімічних зсувів ^1H та ^{13}C ЯМР (м.ч.) α -функціоналізованих β -енаміно- γ -сультамів **3.2a–c**, **3.2e** та **3.2f**

Атом	3.2a		3.2b		3.2c		3.2e		3.2f	
	Експ.	DFT	Експ.	DFT	Експ.	DFT	Експ.	DFT	Експ.	DFT
H(A) ^[a]	6.47	5.05 ^[d]	6.00	4.72 ^[d]	6.51	5.29 ^[d]	8.55	8.55	8.73	6.56
H(B) ^[a]							8.00	6.58	8.48	6.25
C(3) ^[b]	65.1	70.9	64.1	69.7	64.1	69.2	63.9	69.5	65.2	72.4
C(4) ^[b]	159.2	171.3	152.1	164.1	152.9	165.5	167.2	180.5	167.9	185.0
C(5) ^[b]	86.6	92.7	92.8	101.6	99.0	107.9	92.4	100.2	74.0	79.5
FG ^[c]	5.14 ^[a]	5.29 ^[a]	5.1 ^[b]	6.5 ^[b]	128.9 ^[b]	140.4 ^[b]	162.3 ^[b]	174.8 ^[b]	111.7 ^[b]	125.5 ^[b]

^[a]Значення хімічного зсуву ^1H ЯМР; ^[b]значення хімічного зсуву ^{13}C ЯМР; ^[c]значення атома функціональної групи, що приєднаний до C-5 сультамового ядра (надається значення хімічного зсуву ^1H або ^{13}C ЯМР); ^[d]середній хімічний зсув еквівалентних протонів у ^1H ЯМР

3.3.5. Аналіз ІЧ-спектрів

Далі проаналізовано та змодельовано ІЧ-спектри досліджуваних β -енаміно- γ -сультамів. Спектри розраховані з використанням теоретичного рівня PBE0 QZVP у газовій фазі та показали гарну відповідність з експериментальними даними.

Крім того, розраховані частоти коливань масштабовані із застосуванням коефіцієнта масштабування 0,9942 для усунення ефектів ангармонічності [129].

ІЧ-спектр β -енаміно- γ -сультамів демонструє наявність сильної смуги поглинання для валентних коливань N–N–N у діапазоні 3446–3358 cm^{-1} (асиметричні) та 3354–3204 cm^{-1} (симетричні), а також інтенсивної смуги поглинання валентних коливань C=C у діапазоні 1684–1647 cm^{-1} (Таблиця 3.3 і 3.4).

Також β -енаміно- γ -сультами містять сильну смугу поглинання у діапазоні 1641–1599 cm^{-1} , що відповідає деформаційним коливанням N–N–N.

Нетипові частоти валентних коливань групи CO_2Me у β -енаміно- γ -сультамів **3.1e** та **3.2e** ($\nu(\text{C}=\text{O}) = 1557$ та 1555 cm^{-1} відповідно) вказують на значний рівень спряження та внесок амідоподібної структури в енаміновому каркасі (Таблиця 3.3

і 3.4). Це ще один доказ наявності позитивного заряду на атомі N(2), що було попередньо доведено аналізом спектрів ЯМР (Розділ 3.3.4).

Таблиця 3.3. Експериментальні та розрахункові частоти (cm^{-1}) коливань α -функціоналізованих β -енаміно-сультамів **3.1a, 3.1c–f**

Коливання	3.1a		3.1c		3.1d		3.1e		3.1f	
	Експ.	DFT масшт.	Експ.	DFT масшт.	Експ.	DFT масшт.	Експ.	DFT масшт.	Експ.	DFT масшт.
$\nu(\text{ac}) \text{NH}_2$	3402	3700	3437	3680	3415	3709	3402	3713	3358	3728
$\nu(\text{c}) \text{NH}_2$	3226	3596	3354	3569	3332	3503	3235	3494	3204	3599
$\nu \text{C}=\text{C}$	1654	1705	1654	1711	1652	1699	1684	1734	1671	1691
δNH_2	1601	1632	1619	1657	1603	1611	1641	1674	1599	1624
$\nu(\text{ac}) \text{SO}_2$	1250	1351	1255	1347	1255	1348	1303	1349	1263	1374
$\nu(\text{c}) \text{SO}_2$	1099	1165	1138	1262	1121	1220	1112	1228	1143	1226
$\nu \text{FG}^{[a]}$	–	–	1599 ^[b]	1630 ^[b]	1557 ^[c]	1609 ^[c]	1557 ^[d]	1571 ^[d]	2224 ^[e]	2326 ^[e]

^[a] Характеристичні коливання α -функціональної групи або α -замісника;
^[b] валентні коливання Ph ($\nu \text{C}=\text{C}$); ^[c] валентні коливання 3-Ізоксазолу ($\nu \text{C}=\text{C}$);
^[d] валентні коливання CO_2Me ($\nu \text{C}=\text{O}$); ^[e] валентні коливання $\text{C}\equiv\text{N}$ ($\nu \text{C}\equiv\text{N}$).

Таблиця 3.4. Експериментальні та розрахункові частоти (cm^{-1}) коливань α -функціоналізованих β -енаміно-сультамів **3.2a–c,e,f**

Коливання	3.2a		3.2b		3.2c		3.1e		3.1f	
	Експ.	DFT масшт.	Експ.	DFT масшт.	Експ.	DFT масшт.	Експ.	DFT масшт.	Експ.	DFT масшт.
$\nu(\text{ac}) \text{NH}_2$	3433	3708	3437	3690	3446	3675	3398	3709	3367	3720
$\nu(\text{c}) \text{NH}_2$	3354	3602	3354	3589	3354	3565	3235	3491	3209	3592
$\nu \text{C}=\text{C}$	1654	1700	1667	1742	1647	1707	1680	1732	1669	1680
δNH_2	1599	1637	1636	1641	1619	1656	1641	1670	1599	1616
$\nu(\text{ac}) \text{SO}_2$	1237	1354	1237	1345	1257	1349	1314	1354	1279	1406
$\nu(\text{c}) \text{SO}_2$	1093	1173	1104	1223	1147	1244	1161	1173	1154	1223
$\nu \text{FG}^{[a]}$	–	–	3240 ^[b]	3129 ^[b]	1602 ^[c]	1630 ^[c]	1555 ^[d]	1569 ^[d]	2220 ^[e]	2320 ^[e]

^[a] Характеристичні коливання α -функціональної групи або α -замісника;
^[b] валентні коливання CH_3 ($\nu \text{C}-\text{H}$); ^[c] валентні коливання Ph ($\nu \text{C}=\text{C}$); ^[d] валентні коливання CO_2Me ($\nu \text{C}=\text{O}$); ^[e] валентні коливання $\text{C}\equiv\text{N}$ ($\nu \text{C}\equiv\text{N}$).

3.3.6. Рентгеноструктурний аналіз

Маючи літературні дані щодо двох молекулярних структур β -енаміно- γ -сультамів **3.1e** [39] та **3.1g** [35], отриманих на основі рентгеноструктурного аналізу, додатково отримано монокристали ще двох β -енаміно- γ -сультамів, а саме **3.1c** та **3.1d** (Рис. 3.13).

Отримані експериментальні геометричні параметри проаналізовані та порівняні з геометріями всіх досліджуваних β -енаміно- γ -сультамів, оптимізованими за допомогою теорії PBE0 QZVP (Таблиця 3.5 і 3.6). Це дозволило нам сформулювати емпіричне правило для взаємозв'язку «структура-активність».

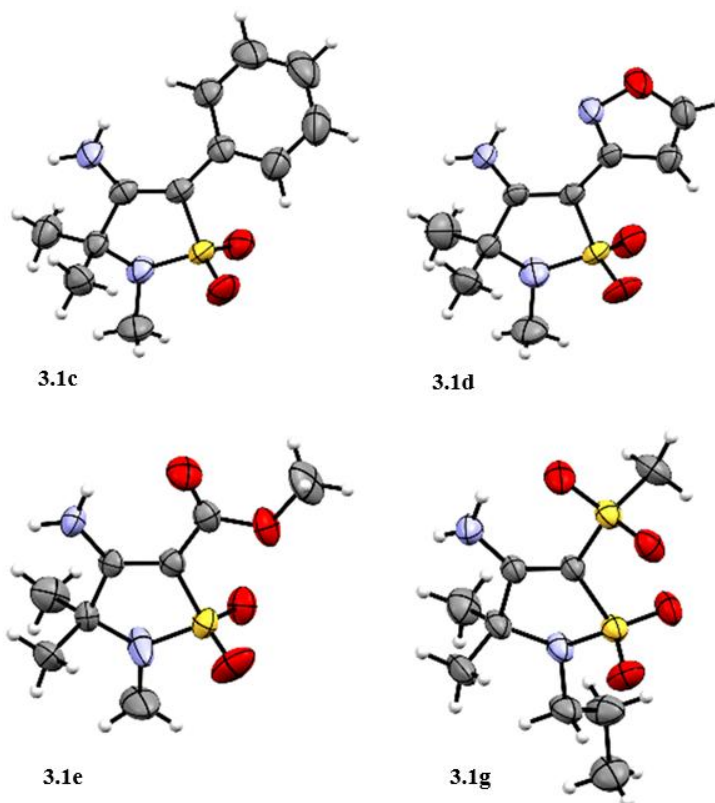


Рис. 3.13. Молекулярна структура сполук **3.1c**, **3.1d**, **3.1e**, **3.1g** за даними рентгеноструктурного аналізу

Таблиця 3.5. Обчислені та експериментальні атомні відстані у структурах β -енаміно- γ -сультамів **3.1a, c–g**

Молекула	Довжина зв'язку, Å			
	N(2)–C(4)	C(4)–C(5)	C(3)–C(4)	C(5)–FG
3.1a	1.362 ^[a]	1.336 ^[a]	1.519 ^[a]	1.078 ^[a,c]
3.1c	1.363 ^[a]	1.344 ^[a]	1.516 ^[a]	1.465 ^[a]
	1.343(3) ^[b]	1.356(3) ^[b]	1.530(3) ^[b]	1.474(3) ^[b]
3.1d	1.338 ^[a]	1.353 ^[a]	1.516 ^[a]	1.439 ^[a]
	1.334(4) ^[b]	1.354(4) ^[b]	1.520(5) ^[b]	1.445(5) ^[b]
3.1e	1.330 ^[a]	1.360 ^[a]	1.514 ^[a]	1.445 ^[a]
	1.328(9) ^[b]	1.352(9) ^[b]	1.539(8) ^[b]	1.436(9) ^[b]
3.1f	1.337 ^[a]	1.354 ^[a]	1.515 ^[a]	1.402 ^[a]
3.1g	1.330 ^[a]	1.358 ^[a]	1.534 ^[a]	1.733 ^[a,d]
	1.328(8) ^[b]	1.359(7) ^[b]	1.519(7) ^[b]	1.726(4) ^[b]

^[a] Обчислене значення; ^[b] Експериментальне значення, отримане за допомогою рентгенівської дифракції; ^[c] Довжина зв'язку C–H; ^[d] Довжина зв'язку C–S.

Таблиця 3.6. Розраховані атомні відстані у структурі β -енаміно- γ -сультамів **3.2a–c, e, f**

Молекула	Довжина зв'язку, Å			
	N(2)–C(4)	C(4)–C(5)	C(3)–C(4)	C(5)–FG
3.2a	1.361	1.337	1.509	1.078 ^[a]
3.2b	1.370	1.338	1.508	1.486
3.2c	1.365	1.345	1.506	1.465
3.2e	1.330	1.362	1.505	1.445
3.2f	1.336	1.358	1.519	1.400

^[a] Довжина зв'язку C–H

Загалом, спостерігалася добра узгодженість між розрахованими та експериментальними даними, за винятком α -фенільних β -енаміно- γ -сультамів **3.1c** та **3.2c**. Тим не менш, існує чітка кореляція між довжиною зв'язку N(2)–C(4) та реакційною здатністю обговорюваних β -енаміно- γ -сультамів. Зокрема, ті представники, що отримані двоетапним методом (Схема 3.1) і схильні до кислотного гідролізу (Схема 3.8, 3.9), мають довжину зв'язку N(2)–C(4), рівну або

більшу за 1,34 Å. З іншого боку, довжина зв'язку N(2)–C(4), менша за 1,33 Å є характерною для β-енаміно-γ-сультамів, отриманих одноколбовим методом (Схема 3.3), які є стійкими до кислотного гідролізу (Схема 3.10). При цьому довжина зв'язку N(2)–C(4) у β-енаміно-γ-сультамі **3.1d**, отриманому з ізоксазолу, мала проміжне значення 1,334 Å (Таблиця 3.5 і 3.6).

3.3.7. Термодинамічний аналіз

Стандартні термодинамічні функції, засновані на аналізі коливань і статистичній термодинаміці, отримані з використанням теорії PBE0 QZVP у газовій фазі при 298 К. Вільна енергія Гіббса для реакції утворення β-енаміно-γ-сультамів **3.1** і **3.2** розрахована відповідно до **Схеми 3.11**.

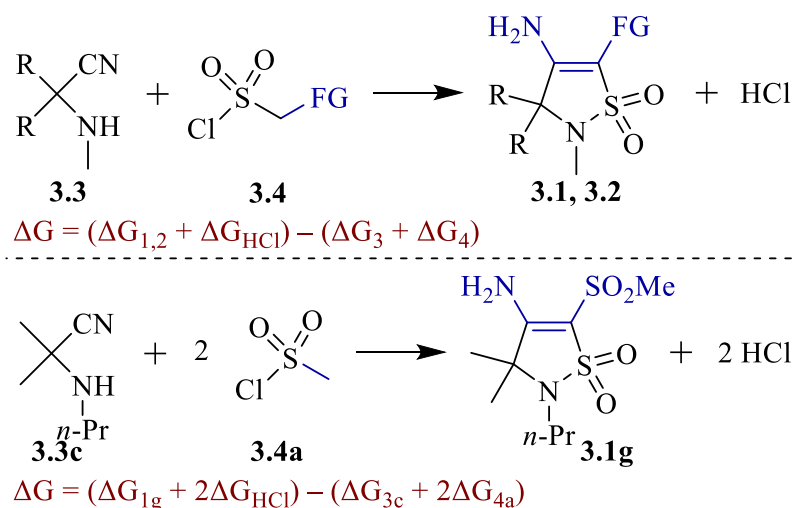


Схема 3.11. Розрахунок вільної енергії Гіббса для хімічних реакцій

Отримані дані (Таблиця 3.7) дозволили припустити, що значення вільної енергії Гіббса корелюють із реакційною здатністю досліджуваних сполук. У ряді β-енаміно-γ-сультамів значення ΔG для реакції утворення сполук **3.1a,c** і **3.2a–c**, отриманих двоетапним методом (Схема 3.1) та схильних до кислотного гідролізу (Схема 3.8, 3.9), було до 7 разів меншим, ніж ΔG для утворення **3.1e,f** і **3.2e,f**, синтезованих одноколбовим методом (Схема 3.3) і стійких до кислотного гідролізу (Схема 3.10).

Знову ж таки, значення ΔG для реакції утворення ізоксазолпохідної β-енаміно-γ-сультаму **3.1d** було проміжним (Таблиця 3.7).

Окрім того, було розраховано зміну вільної енергії Гіббса для гіпотетичної ізодезмичної реакції (Схема 3.12) на тому ж рівні теорії (PBE0 QZVP). Отримані значення ($\Delta G \leq 2,5$ ккал/моль) показали, що напруження, спричинене спіроциклобутановим замісником, не впливає на хімічну поведінку β -енаміно- γ -сультамів **3.2** порівняно з їх ненапруженими аналогами **3.1** (Таблиця 3.7). Що дійсно було підтверджено експериментами з кислотним гідролізом (Розділ 3.3.2, Схема 3.8, 3.9, 3.10).

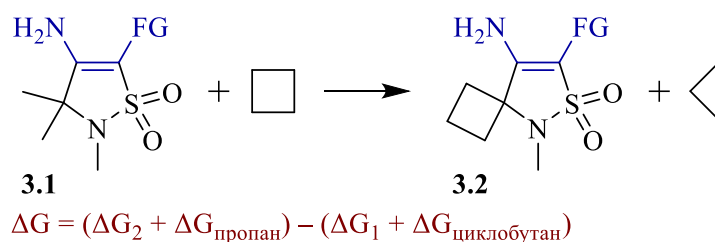


Схема 3.12. Розрахунок вільної енергії Гіббса для гіпотетичної ізодезмичної реакції

Таблиця 3.7. Розрахункові значення вільної енергії Гіббса для реакції утворення β -енаміно- γ -сультаму та гіпотетичної ізодезмичної реакції

Замісник або функціональна група в 5-му положенні	ΔG хімічної реакції (ккал/моль)		ΔG ізодезмичної реакції (ккал/моль)
	Сультам 3.1 (3,3- Me_2)	Сультам 3.2 (3,3-(CH_2) $_3$)	
H (a)	-8.71	-4.49	-2.22
Me (b)	-	-7.02	-
Ph (c)	-13.2	-8.99	-2.25
ізоксазол-3-іл (d)	-20.9	-	-
CO_2Me (e)	-32.3	-28.3	-2.38
CN (f)	-21.3	-15.3	-0.42
SO_2Me (g)	-8.06	-	-

3.3.8. Аналіз граничних молекулярних орбіталей

Граничні молекулярні орбіталі є важливими характеристиками сполук, оскільки їхня стабільність і реакційна здатність тісно пов'язані зі значеннями вищої

зайнятої молекулярної орбіталі та нижчої вакантної молекулярної орбіталі. ВЗМО відповідає за донорні електронні стани, які беруть участь у взаємодії з електрофілами, тоді як НВМО є акцепторною орбіталлю, що взаємодіє з нуклеофілами. Крім того, молекули з високою хімічною реакційною здатністю, як правило, характеризуються малим енергетичним розривом між граничними орбіталями ($\Delta E = E_{\text{НВМО}} - E_{\text{ВЗМО}}$).

Розраховані енергетичні рівні ВЗМО та НВМО, а також відповідні енергетичні бар'єри ΔE у газовій фазі наведені в **Таблицях 3.8 і 3.9** та зображені на **Рисунках 3.14 і 3.15**.

Електронна густина ВЗМО β -енаміно- γ -сультамів головним чином зосереджена на атомах N(2), C(4) і C(5).

Реакційна здатність цих сполук відносно електрофілів, зокрема H_3O^+ під час кислотного гідролізу, може бути оцінена за енергією ВЗМО: вища енергія ВЗМО субстратів означає вищу реакційну здатність щодо електрофілів. Дійсно, розраховані значення енергії ВЗМО для **3.1a** (–6.815 eV) та **3.2a** (–6.772 eV), які схильні до гідролізу, були вищими, ніж для **3.1e** (–6.918 eV), **3.1f** (–7.228 eV), **3.2e** (–6.916 eV) та **3.2f** (–7.180 eV), які залишалися стабільними у кислотному середовищі.

Розбіжність між розрахованими значеннями енергії ВЗМО для α -феніл β -енаміно- γ -сультамів **3.1c** (–6.354 eV) та **3.2c** (–6.363 eV) і їхньою реакційною здатністю (Схема 3.9) у порівнянні з **3.1a** та **3.2a** може бути пояснена неточністю розрахунків DFT на обраному рівні теорії, що раніше спостерігалось при аналізі результатів рентгеноструктурного дослідження (Розділ 3.3.6, Таблиця 3.5).

Цікаво, що швидкість гідролізу досліджуваних сполук повністю корелює з розрахованими енергетичними рівнями НВМО: β -енаміно- γ -сультами з вищою реакційною здатністю мають більш високі значення енергії НВМО (Таблиця 3.8 і 3.9; Рис. 3.14, 3.15).

Розраховані значення енергетичного бар'єру для всіх розглянутих сполук ($\Delta E = 5.461\text{--}6.674$ eV) свідчать про те, що β -енаміно- γ -сультами є стабільними та малореакційними сполуками.

Таблиця 3.8. Розрахункові значення енергій граничних молекулярних орбіталей ВЗМО–НВМО та величини енергетичного бар'єру між ними для β -енаміно- γ -сультамів **3.1a**, **3.1c–g**

Орбіталь	Енергія (eV)					
	3.1a	3.1c	3.1d	3.1e	3.1f	3.1g
НВМО	-0.141	-0.893	-1.011	-1.050	-1.275	-0.839
ВЗМО	-6.815	-6.354	-6.507	-6.918	-7.228	-7.147
ΔE	6.674	5.461	5.496	5.868	5.953	6.308

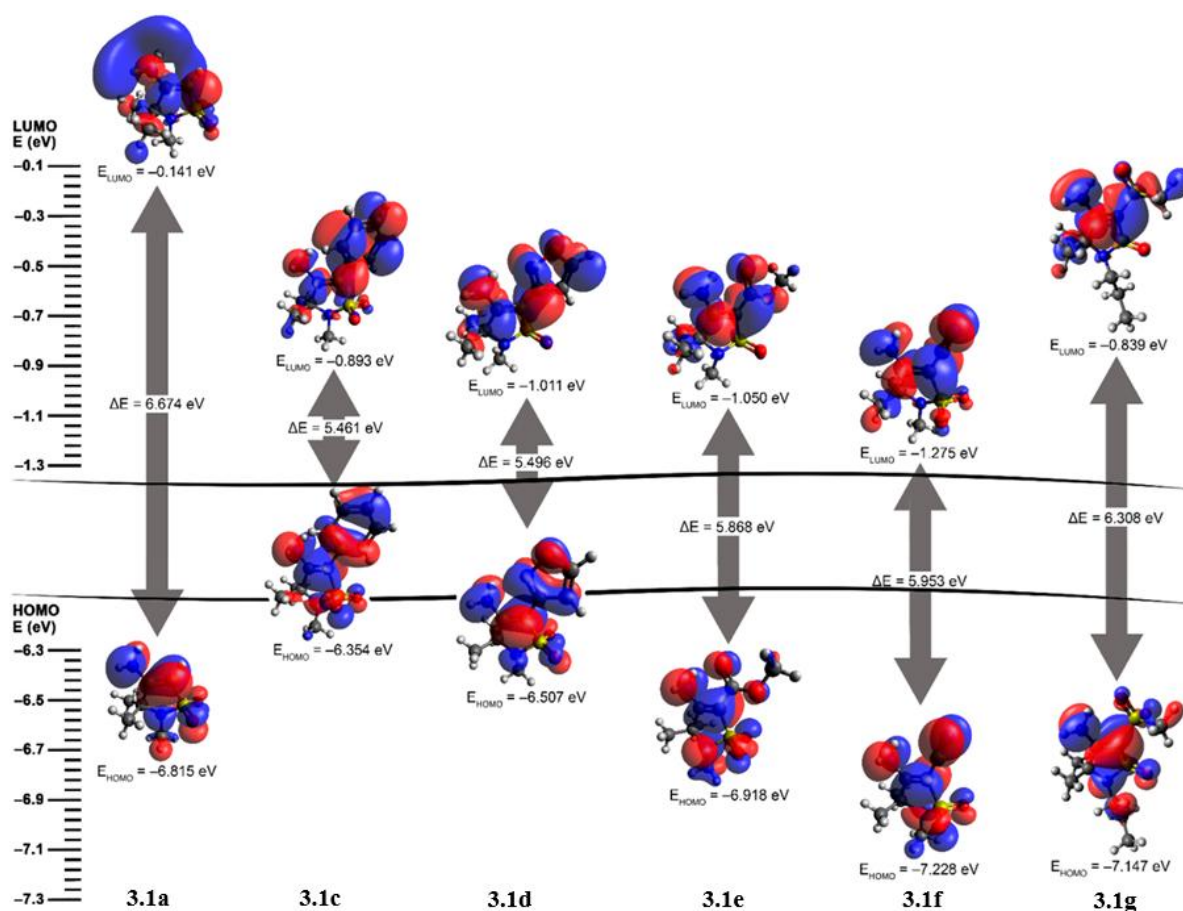


Рисунок 3.14. Графічне представлення енергій граничних молекулярних орбіталей ВЗМО–НВМО та величини енергетичного бар'єру між ними для β -енаміно- γ -сультамів **3.1a**, **3.1c–g**

Таблиця 3.9. Розрахункові значення енергій граничних молекулярних орбіталей ВЗМО–НВМО та величини енергетичного бар'єру між ними для β -енаміно- γ -сультамів **3.2a–c**, **3.2e**, **3.2f**

Орбіталь	Енергія (eV)				
	3.2a	3.2b	3.2c	3.2e	3.2f
НВМО	-0.214	-0.100	-0.901	-1.093	-1.326
ВЗМО	-6.772	-6.521	-6.363	-6.916	-7.180
ΔE	6.558	6.421	5.462	5.823	5.854

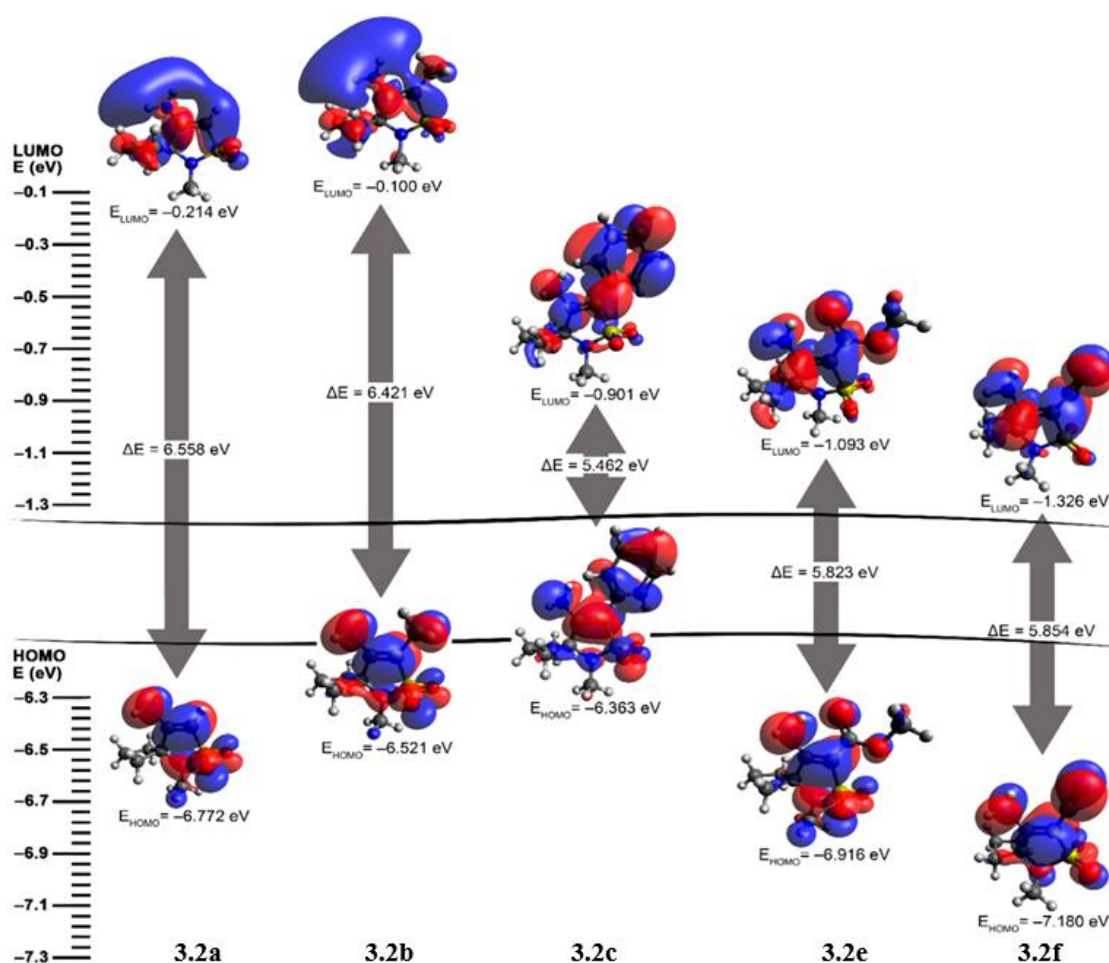


Рисунок 3.15. Графічне представлення енергій граничних молекулярних орбіталей ВЗМО–НВМО та величини енергетичного бар'єру між ними для β -енаміно- γ -сультамів **3.2a–c**, **3.2e**, **3.2f**

3.4. Висновки

Виявилося, що природа замісника або функціональної групи у положенні С-5 має вирішальний вплив на реакційну здатність β -енаміно- γ -сультамів.

Отже, β -енаміно- γ -сультами *типу 1* (**3.1a,c** та **3.2a–c**) (Рис. 3.16) отримані за допомогою двоетапної процедури (Схема 3.1) і схильні до кислотного гідролізу (Схема 3.8, 3.9). Їхня NH_2 -група у спектрі ^1H ЯМР спостерігається у вигляді двопротонного синглету в діапазоні 4.84–6.51 м.ч., а довжина зв'язку N(2)–C(4) становить 1.34 Å або більше. Розраховане значення вільної енергії Гіббса для реакції їхнього утворення становить –13.2 ккал/моль або вище, тоді як енергія їхньої ВЗМО –6.8 еВ або вище.

Навпаки, β -енаміно- γ -сультами *типу 2* (**3.1e–g** та **3.2e,f**) (Рис. 3.16), отримані одноколбовим методом (Схема 3.3), є стійкими до кислотного гідролізу (Схема 3.10). Їхня NH_2 -група у спектрі ^1H ЯМР спостерігається як два окремі однопротонні синглети у діапазоні 7.29–8.48 м.ч. та 7.56–8.73 м.ч. відповідно, а довжина зв'язку N(2)–C(4) становить 1.33 Å або менше. Розраховане значення вільної енергії Гіббса для реакції їхнього утворення становить –15.3 ккал/моль або нижче, тоді як енергія їхньої ВЗМО –6.9 еВ або нижче.

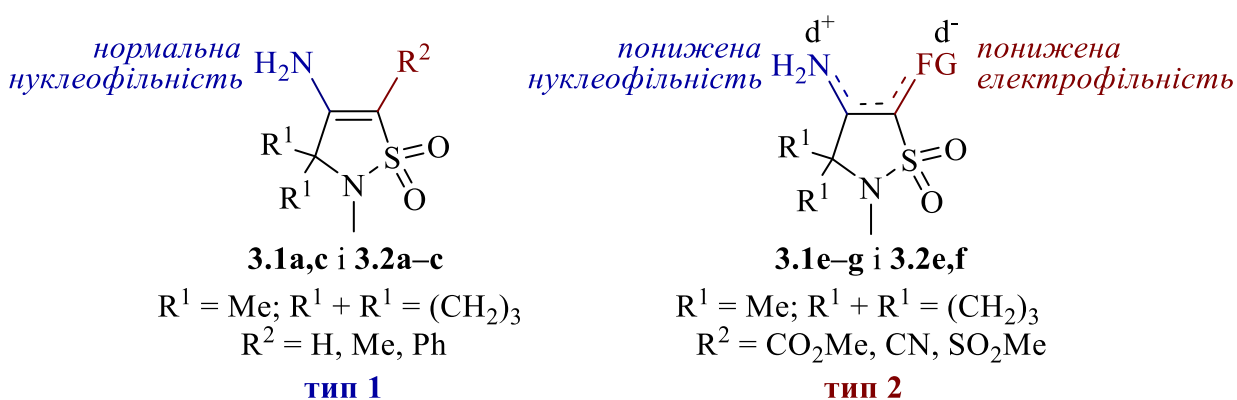


Рис. 3.16. Два типи обговорюваних β -енаміно- γ -сультамів

Водночас деякі замісники або функціональні групи, такі як ізоксазольне кільце, мають специфічні стереоелектронні характеристики, що зумовлюють їхню проміжну хімічну поведінку та фізичні властивості.

Розрахунки DFT підтвердили та доповнили експериментальні дані. При цьому розбіжності між розрахованими та експериментальними значеннями можуть бути зумовлені як різними агрегатними станами (зокрема, експериментальні дані отримані для структур у твердій фазі або у розчині, тоді як розрахунки DFT стосуються виключно газової фази), так і обмеженнями обраного рівня теорії.

Загалом, найпростіший спосіб передбачити реакційну здатність α -функціоналізованих β -енаміно- γ -сультамів – це використання спектроскопії ^1H ЯМР: якщо NH_2 -група спостерігається у спектрі як двопротонний синглет, то ця сполука, ймовірно, може бути додатково модифікована.

РОЗДІЛ 4.

СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ 5-АМІНО-2*H*-1,2-ТІАЗИН-1,1-ДИОКСИДІВ АНЕЛЬОВАНИХ ПО ГРАНІ С ДО ГЕТЕРОЦИКЛІВ

4.1. Літературна довідка

У безперервному пошуку нових хімічних речовин і структурних мотивів, що проявляють фармакологічну активність, сульфонамідний фрагмент [130-132] часто слугує логічною відправною точкою. Завдяки цьому створено понад 120 сульфонамідовмісних препаратів, які затверджені та застосовуються у всьому світі.

Циклічні сульфонаміди, або ж сультами [69,91], розглядаються як окремий клас сполук. Вони не зустрічаються у природі, проте завдяки своїм унікальним властивостям, таким як метаболічна стабільність і стереоелектронні ефекти, можуть слугувати біоізостерними еквівалентами циклічних карбоксиамідів. Це робить їх медично привілейованими структурами [83,84].

Шестичленні сультами (так звані δ -сультами) є найбільш поширеними структурними шаблонами і абсолютна більшість відомих карбо- та гетероконденсованих каркасів анельовані саме через *грань e* (5,6-зв'язок) δ -сультамового ядра (Рис. 4.2, А).

На основі цих сполук розроблені лікарські засоби з групи оксикамів [133-137] (Рис. 4.1) – нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), а також споріднені досліджувані сполуки [138].

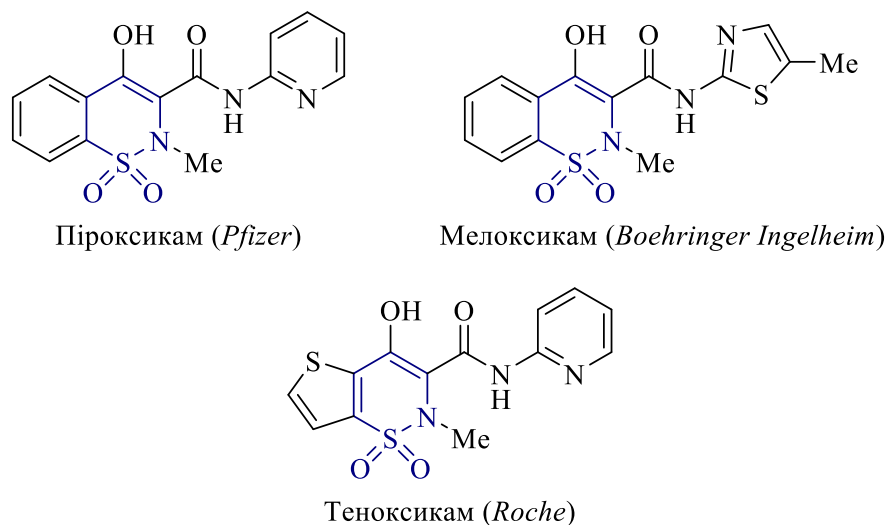


Рис. 4.1. Протизапальні препарати класу оксикамів.

Ураховуючи важливість анельованих δ -сультамових фрагментів у медичній хімії, а також керуючись принципами біоізостерної заміни [60, 61, 63, 139] при створенні та оптимізації ліків, ми, зосередилися на розробці ізомерних аналогів відомих фармакологічних шаблонів **А**. Зокрема, у центрі цього дослідження конденсовані δ -сультами **Б**, анельовані по *грані с* (3,4-зв'язок) (Рис. 4 2).

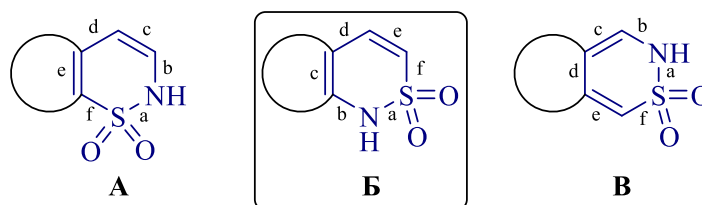


Рис. 4.2. Ізомери карбо- та гетероанельованих δ -сультамів.

4.2. Синтез 6-членних β -енаміно- δ -сультамів

На кафедрі органічної хімії Київського національного університету розроблено методику отримання β -енаміно- δ -сультамів конденсованих по *грані с* (3,4-зв'язок), і синтезовано декілька сполук. Наше дослідження присвячене розширенню хімічного простору карбо- та гетероконденсованих 5-аміно-2*H*-1,2-тіазинів-1,1-діоксидів **4.1**, анельованих по *грані с*, з віцинальних амініонітрилів **4.2** за допомогою стратегії реакції CSIC (Схема 4.2) та дослідженню їхньої хімічної поведінки.

попередня робота

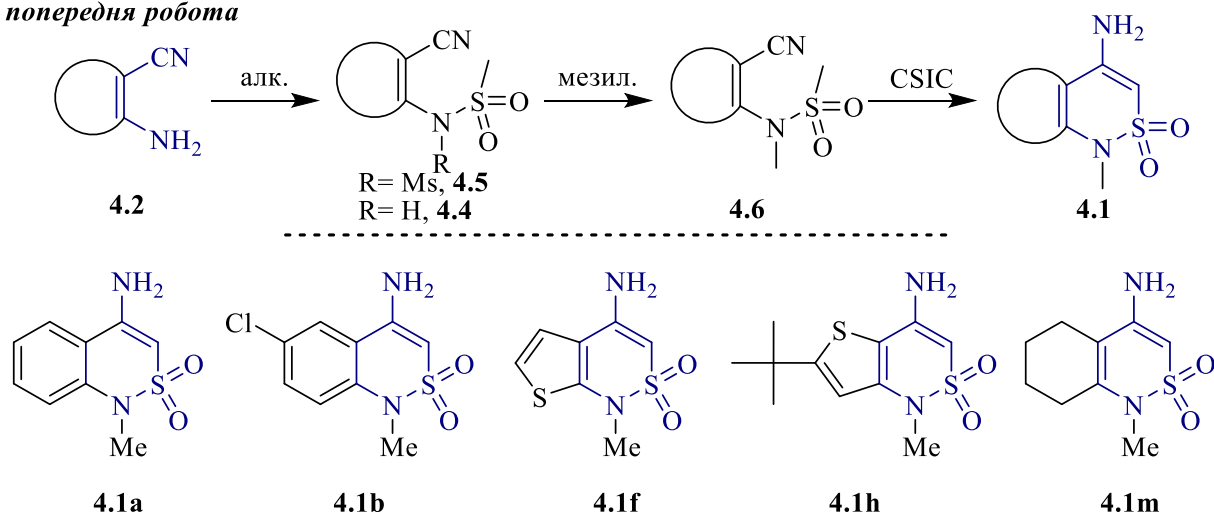


Схема 4.1. Раніше отримані карбо- та гетероконденсовані 5-аміно-2*H*-1,2-тіазин-1,1-діоксиди.

Стратегія застосована до віцинальних циклічних амініонітрилів, зокрема до β -амінонітрилів (Рис. 4.3), полягала у послідовній модифікації: сульфонування–алкілювання–циклізація (Схема 4.1).

Окрім комерційно доступних гетероароматичних (**4.2c,d,i–k, o-r, 4.3l**) амініонітрилів, діапазон субстратів розширено циклічним sp^3 -збагаченим енамініонітрилом **4.2n** (Рисунок 4.3). Цей клас сполук легко отримується шляхом внутрішньомолекулярної конденсації Торпа термінальних динітрилів [92,140].

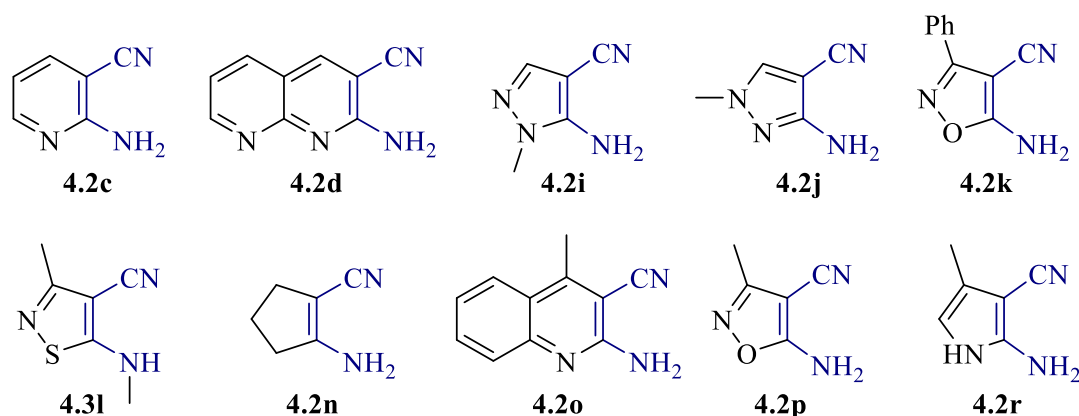
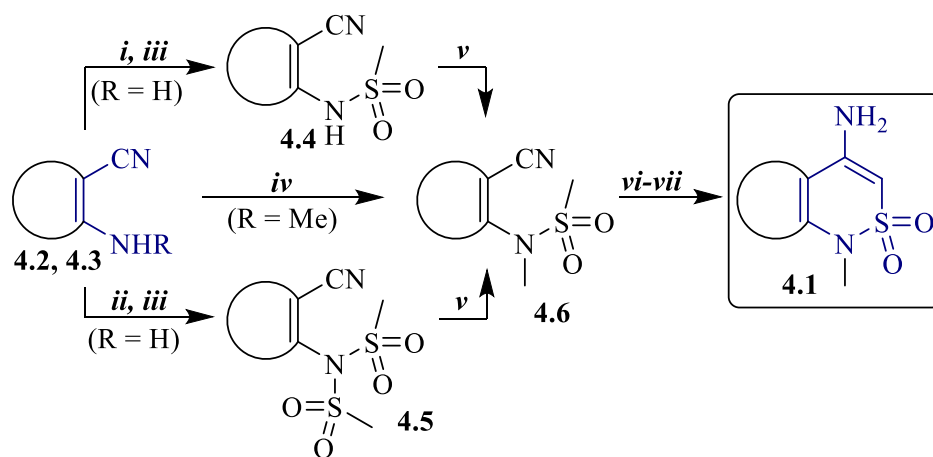


Рис. 4.3. Циклічні β -амінонітрили **4.2a–k,m-r** та **4.3l** – вихідні сполуки для цього дослідження.

Однак, через специфічні особливості, різну хімічну природу та властивості вихідних амініонітрилів **4.2, 4.3** та прямого попередника **4.6** розроблено декілька методів отримання цільових β -енаміно- δ -сультамів **4.1** (Схема 4.2).

Дослідження продовжили з мезильовання вихідних β -амінонітрилів **4.2** за загальним *Методом А* та *Методом В* (Схема 4.2). Однак, за цих умов проведення реакції, амініонітрили або залишалися незмінними (**4.2d,k,o,p**) або утворювали суміш вихідної сполуки, моно- та димезильованих продуктів (**4.2c,i,j**), або утворювалась складна суміш із побічних продуктів (**4.2n,r**).

Це спонукало розробити додаткові методи сульфонування циклічних β -амінонітрилів.



- i*) MsCl (1.2 екв.), Et₃N, CH₂Cl₂, 0°C-кт, на ніч (Метод А);
ii) MsCl (2.5 екв.), Et₃N, CH₂Cl₂, 0°C-кт, на ніч (Метод Б);
iii) MsCl (4 екв.), піридин, 0°C-кт, на ніч (Метод В);
iv) MsCl (4 екв.), Et₃N, CH₂Cl₂, 0°C-кт, 1 тиждень (Метод Г);
v) MeI, K₂CO₃, ДМФ, 40°C;
vi) *t*-BuOK, ДМФ, кт-60 °С (Метод Д);
vii) LiHMDS, PhMe, ТГФ, -60°C (Метод Е);

Схема 4.2. Синтез карбо- та гетероанельованих 5-аміно-2H-1,2-тіазин-1,1-діоксидів 4.1.

Таблиця 4.1. Вихідні, інтермедіати та кінцеві сполуки отримані за Схемою 4.2.

№	Вихідна сполука	Продукт мезилування	Вихід, %	Продукт алкілювання	Вихід, %	Кінцева сполука	Вихід, %
1			85 (B)		82 (40 °C)		85 (E)
2			31 (B)		55 (40 °C)	Розкладання	0
3			86 (B)		73 (40 °C)		95 (E)
4			80 (B)		75 (40 °C)		90 (E)
5			79 (B)		71 (40 °C)		43 (Д)



Сульфонування амінітрилів, що містять піридинове (4.2с), нафтиридинове (4.2d), піразольне (4.2i,j) та ізоксазольне (4.2k) ядра, проводили з використанням 4 еквівалентів MsCl у середовищі піридину при 0 °С–кімнатна температура (Метод В). Це дозволило отримати відповідні димезильовані продукти 4.5с,d,i,j, а також монomezильований продукт 4.4k з виходами 31–86% (Таблиця 4.1, Записи 1–5).

Сульфонування похідної ізотіазолу *N*-Me-амінонітрилу 4.31 успішно відбувалося у присутності 4 еквівалентів MsCl у середовищі CH₂Cl₂ та Et₃N. Реакцію проводили при кімнатній температурі впродовж 7 днів, що зрештою привело до утворення цільового *N*-метилметансульфонаміду 4.61 з виходом 35% (Таблиця 4.1, Запис 6).

Показово, що на відміну від 2-аміноциклогекс-1-ен-1-карбонітрилу, гомологічний п'ятичленний аналог 2n (Рисунок 4.3; не показано в Таблиці 4.1) повністю розкладається під час реакції з MsCl за будь-яких умов.

Водночас, мезильовання 4.2o та 4.2p не призвело до отримання позитивних результатів, після спроб їхнього синтезу виділено вихідні речовини без жодних змін.

Ще одна невдача сталась при отриманні похідної 4.2r, оскільки спостерігалось утворення складної суміші продуктів. Удалось ідентифікувати продукти мезильовання за аміногрупою та пірольним атомом азоту. Однак, розділити та виділити їх у чистому вигляді не вдалось. Ймовірно, бажаний продукт можна отримати за допомогою додаткових модифікацій вихідного субстрату, використовуючи захисні групи (SEM, Boc).

Стадія алкілювання відбувалася гладко і обидва типи субстратів – моно- (4.4) і димезильовані (4.5) – успішно перетворювалися на відповідні *N*-метилметансульфонаміди (4.6) за загальним методом (MeI, K₂CO₃, ДМФА). Однак, для досягнення оптимального результату необхідно було точно

відкоригувати температурні умови. У результаті всі продукти отримані з виходом 55-82% (Таблиця 4.1, Записи 1-5).

Маючи у розпорядженні набір *N*-метилметансульфонамідів **4.6**, було розпочато етап циклізації, який виконували кількома способами: *Методи E, Д* та з використанням раніше розроблених методик із використанням NaH і *t*-BuOK.

Циклізація похідної піридину **4.6c** із застосуванням NaH, за літературним методом, призвела до формування продукту, однак, після виділення спостерігалось отримання забрудненого сультаму **4.1c** з виходом 56%, що є нижчим за літературні дані. Тому було прийнято рішення щодо додаткової оптимізації процесу циклізації. Для цього проведено декілька реакції з використанням різних основ: *n*-BuLi, LiHMDS та *t*-BuOK.

Експериментальним шляхом встановлено, що виходи сягають високих, коли циклізація відбулась із застосуванням LiHMDS, як основи. Для інших випадків реакція проходила, але виходи були задовільні.

У подальшому циклізація піразолів **4.6i, j** та ізотіазолу **4.6l** досягнута шляхом їхньої обробки LiHMDS у середовищі ТГФ при $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ (*Метод E*). Відповідні β -енаміно- δ -сультами **4.1c, i, j, l** були виділені з виходом 32-95% (Таблиця 4.1, Записи 1, 3-4, 6).

Водночас похідна нафтирідину **4.6d** зазнала розкладу після циклізації (Таблиця 4.1, Запис 2).

Крім того, ізоксазоліл-*N*-метилметансульфонамід **4.6k** не зазнавав циклізації під дією LiHMDS та BuLi, було виділено вихідну речовину, а при застосуванні *Методу Д* піддавався демезилюванню, утворюючи продукт **4.3k** з виходом 43% (Таблиця 4.1, Запис 5).

Проведені додаткові дослідження для уточнення та обґрунтування структури сполуки **4.1m**, одержаної раніше.

На основі спектральних даних та інших фізичних властивостей (зокрема, низької температури плавлення) є припущення, що продукт **4.1m** існує у формі іміна, а не енаміна.

Із метою додаткового підтвердження виконано DFT-розрахунки на рівні функціонала PBE0 із базисним набором QZVP для обчислення значень вільної енергії Гіббса синтезованих сультамів **4.1a** та **4.1m** у двох таутомерних формах (Рис. 4.4).

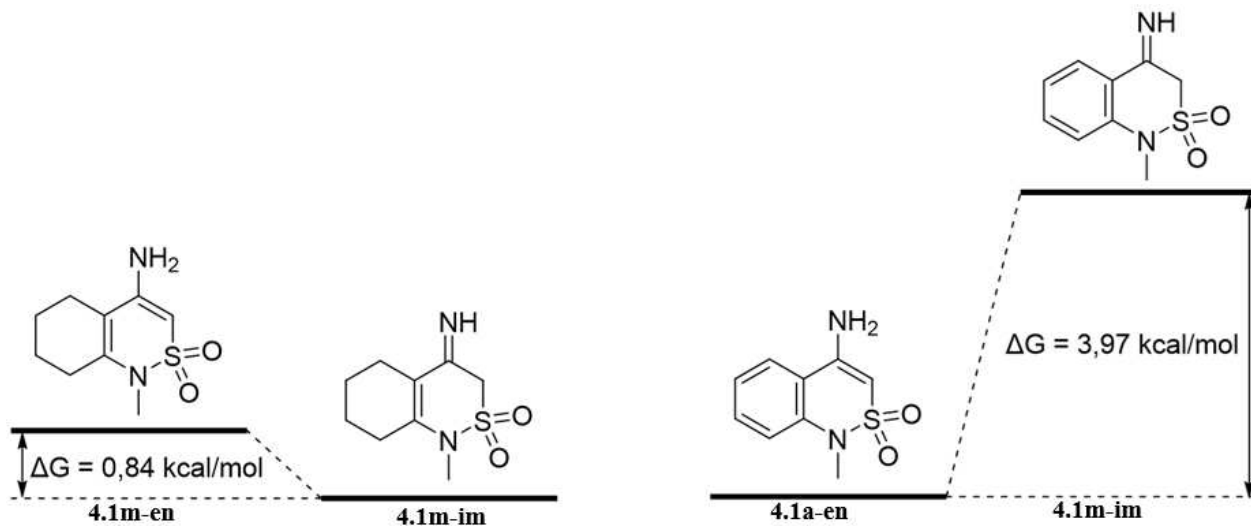


Рис. 4.4. Різниця значень вільної енергії Гіббса між таутомерними формами сультамів **4.1a** та **4.1m**.

Розрахунки продемонстрували, що для сполуки **4.1m** імінна форма є енергетично вигіднішою на 0,84 ккал/моль. Водночас для сполуки **4.1a** енамінна форма є більш стабільною порівняно з імінною, що характеризується значною енергетичною перевагою у 3,97 ккал/моль (Рис. 4.4).

4.3. Дослідження хімічних властивостей β -енаміно- δ -сультамів

Структура β -енаміно- δ -сультаму містить два нуклеофільні центри: α -*CH*-фрагмент та NH_2 -групу, що відкриває можливості для подальших модифікацій.

Щоб продемонструвати синтетичну корисність цільових сультамів **4.1**, досліджено кілька реакцій з використанням сполуки **4.1j** та **4.1i**.

Однією із найважливіших модифікацій є гідроліз енамінового фрагмента, який відкриває шлях до іншого, значущого класу сполук – β -кето- δ -сультамів [47,89]. Із цієї причини проаналізовано літературні дані і в якості першого підходу вирішено провести гідроліз у льодяній оцтовій кислоті спочатку за кімнатної

температури. Однак, у результаті реакції виявлено лише вихідну сполуку, тому дослід продовжили при 100 °С. Проте, після виділення спостерігалась суміш продуктів із повною конверсією вихідної сполуки, водночас вміст цільового продукту виявився незначним.

Далі здійснено кислотний гідроліз в етанольному розчині 2N HCl при 60 °С впродовж 3 годин, що привело до утворення відповідного β-кето-δ-сультаму **4.7**. Для додаткового очищення отриманий продукт був перекристалізований з EtOAc, у результаті чого загальний вихід склав 80% (Схема 4.3).

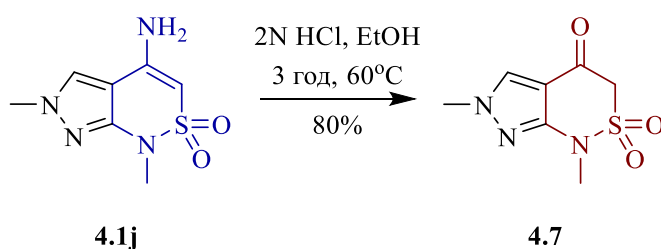


Схема 4.3. Синтез β-кето-δ-сультаму **4.7**.

Потім досліджено взаємодію з електрофілами. Із цією метою проведено реакцію алкілювання із застосуванням VnBr як алкілюючого агента. Реакцію здійснювали у розчині ДМФА у присутності ДІПЕА, що слугував основою. Установлено, що алкілятор взаємодіяв з α-СН-фрагментом сультамового скелета, утворюючи продукт С-алкілювання **4.8** (вихід 32%) (Схема 4.4).

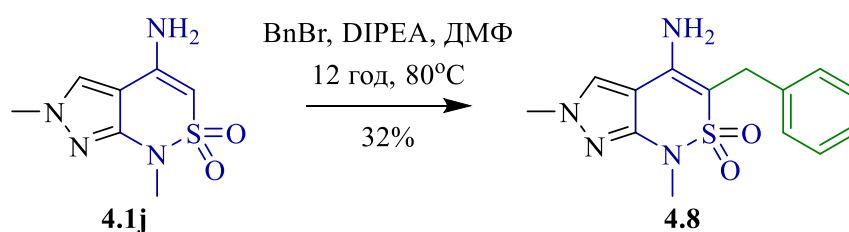


Схема 4.4. Алкілювання β-енаміно-δ-сультаму **4.1j**.

Це додатково підтверджується DFT-розрахунками: атом карбону, за яким проходить взаємодія з електрофілами - єдиний атом карбону зі значним негативним зарядом (-0.15, червоний колір) (Рис. 4.5, А).

Аналіз розподілу ВЗМО показав, що найбільша електронна щільність у структурі енаміносультаму **4.1j** зосереджена на енаміновому подвійному зв'язку

(C=C) з переважанням на атомі карбону C, який знаходиться у β -положенні відносно NH₂-групи.

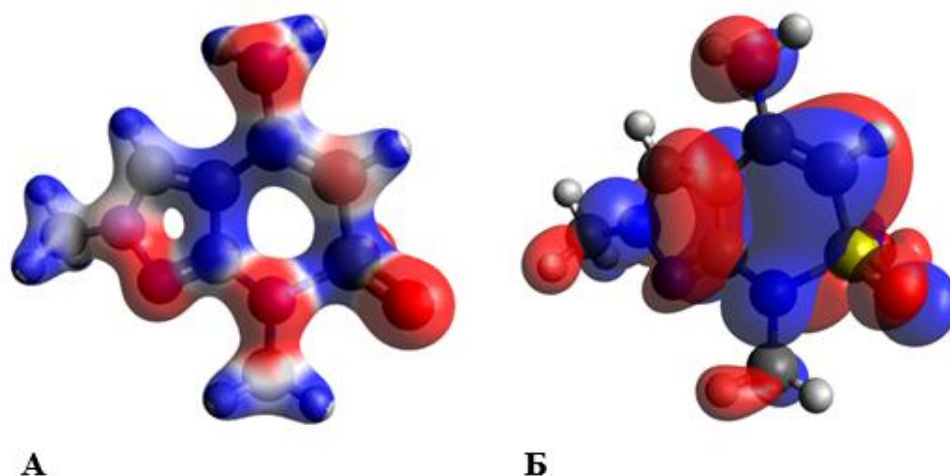


Рис. 4.5. Графічне представлення розрахованих методом PBE0 QVZP у молекулі β -енаміно- δ -сультаму **4.1j**: А) розподілу зарядів; Б) розподілу ВЗМО

Водночас реакція ацилювання з використанням Ac₂O у піридині проходила при кімнатній температурі і приводила до утворення очікуваного продукту *N*-ацилювання **4.9** (вихід 43%) (Схема 4.5).

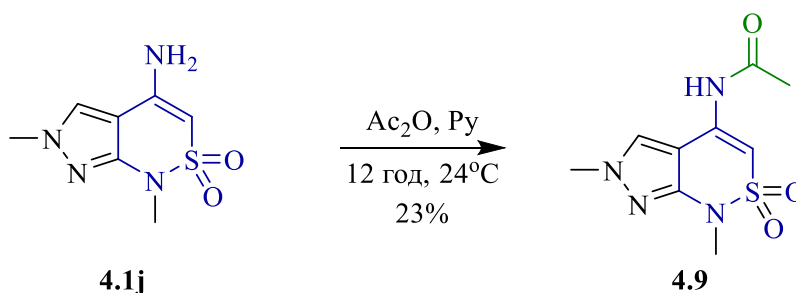


Схема 4.5. Ацилювання β -енаміно- δ -сультаму **4.1j**.

Наразі досліджено реакцію нітрузування сполуки **4.1j** за різних умов. Реакція з NaNO₂ у водному HOAc привела до утворення продукту *C*-нітрузування з виходом 73%, який отримано у вигляді двох таутомерних форм внаслідок внутрішньомолекулярної таутомеризації. Таутомерну рівновагу підтверджено за допомогою спектрів ¹H ЯМР, у слабкому полі яких спостерігаються характерні уширені сигнали при 10.11 м.ч. та 12.11 м.ч. (Рис. 4.6). А у спектрі ¹³C ЯМР спостерігається подвійний набір сигналів. Спектри записані у розчині ДМСО-*d*₆.

На жаль, не вдалося розчинити отриманий зразок у CDCl_3 з метою порівняння хімічних зсувів.

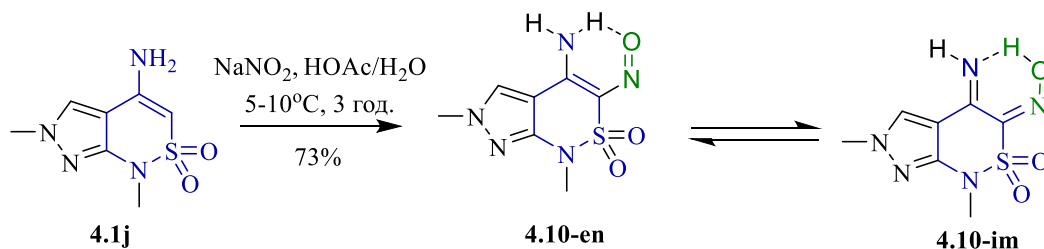
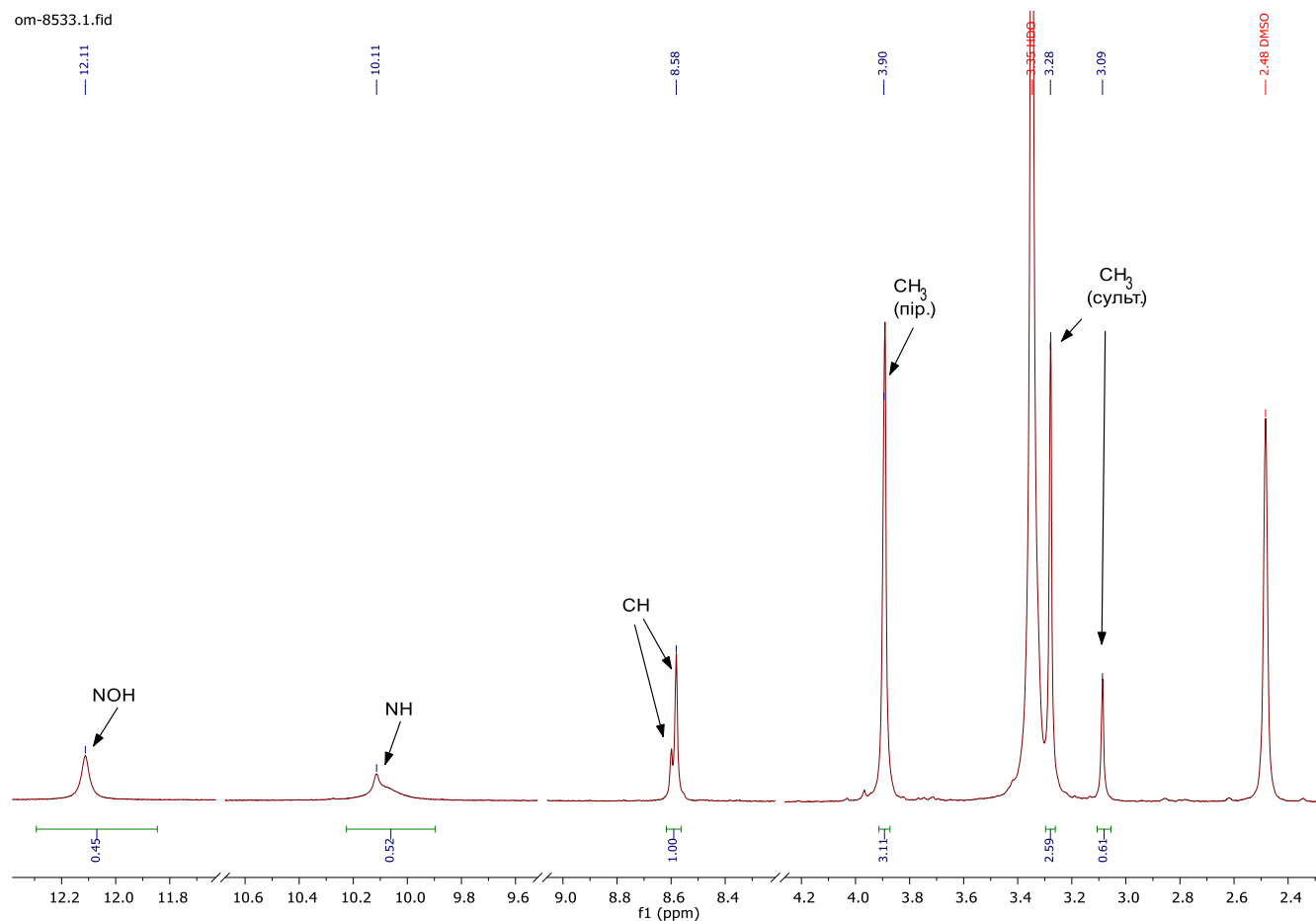


Схема 4.6. Нітрузування **4.1j** у водних умовах.

Однак, проведено серію ^1H ЯМР експериментів у $\text{DMSO-}d_6$ при різній температурі (Рис. 4.7), що додатково підтвердило наявність двох таутомерних форм сполуки **4.10**. При збільшенні температури спостерігається таутомеризація з утворенням більш термодинамічно вигідної форми.



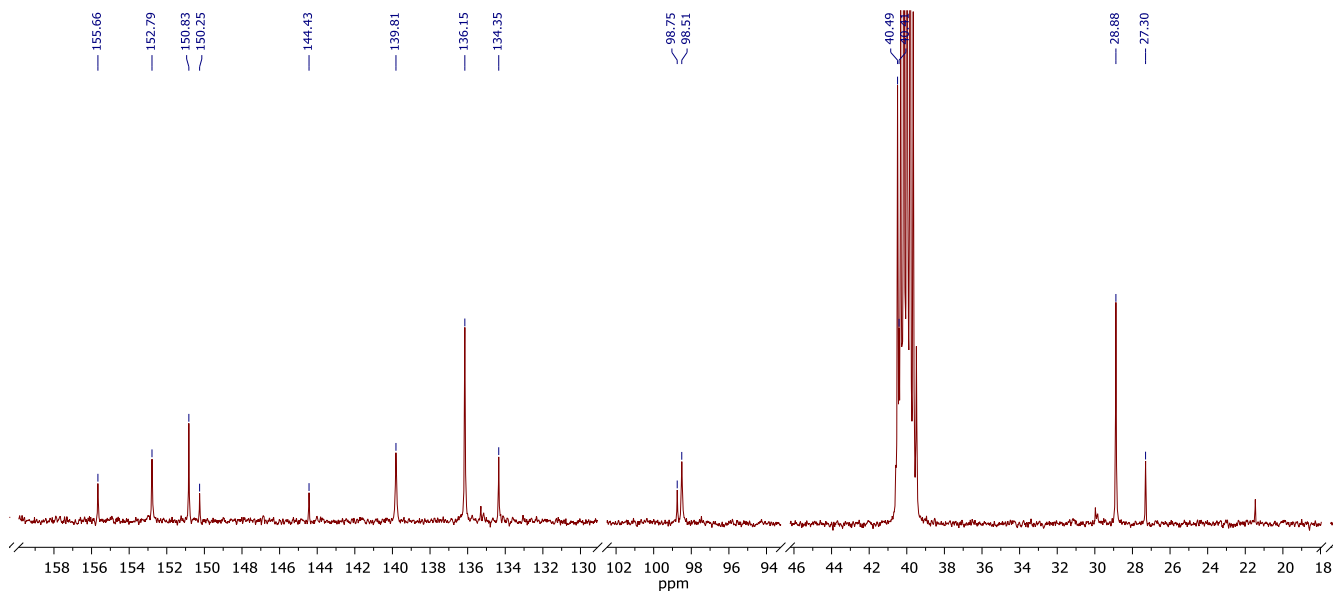


Рис. 4.6. Спектри ^1H та ^{13}C для сполуки **4.10**.

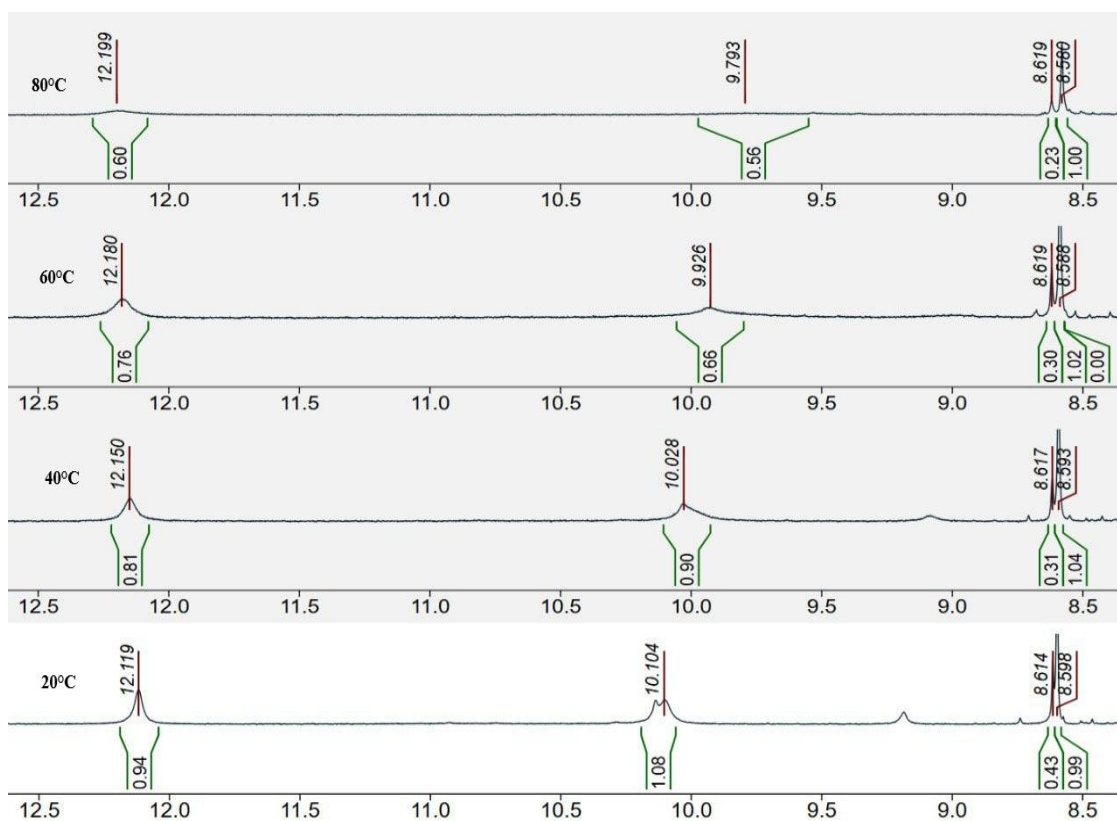


Рис. 4.7. Спектри ^1H ЯМР при різній температурі для сполуки **4.10**.

Додатково здійснено DFT-розрахунки для визначення вільної енергії Гіббса двох таутомерних форм **4.10-im** та **4.10-en** продукту нітрузування (Рис. 4.8), щоб установити, який із таутомерів є термодинамічно стабільнішим.

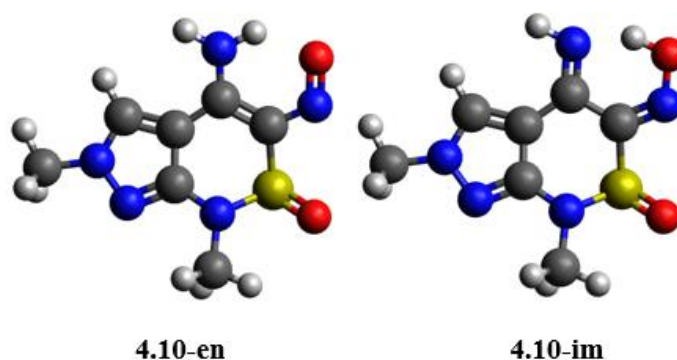


Рис. 4.8. Оптимізовані структури таутомерних форм нітросо-сультаму **4.10**.

Розрахунки продемонстрували, що імінна форма є енергетично менш вигідною на 0,67 ккал/моль порівняно з нітросо-формою (Рис. 4.9). Різниця в енергії є незначною, що пояснює їхнє одночасне існування у двох формах.

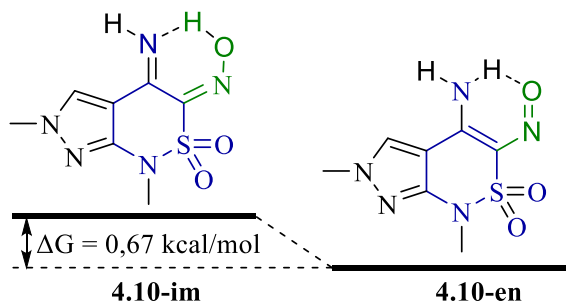


Рис. 4.9. Різниця значень вільної енергії Гіббса між таутомерними формами **4.10-im** та **4.10-en** нітросованого сультаму **4.1j**.

Робимо висновки, що у рівноважній суміші у розчині ДМСО за кімнатної температури переважаючою формою є імінна **4.10-im**.

Водночас здійснена ще спроба провести реакцію у безводних умовах. Для цього здійснювали взаємодією **4.1j** з *t*-BuONO за присутності CuBr у ацетонітрилі, що привело до утворення сполуки **4.11** з анельованим 1,2,5-оксадіазольним фрагментом (вихід 85%, Схема 4.7). Отримана сполука є новою гетероциклічною системою.

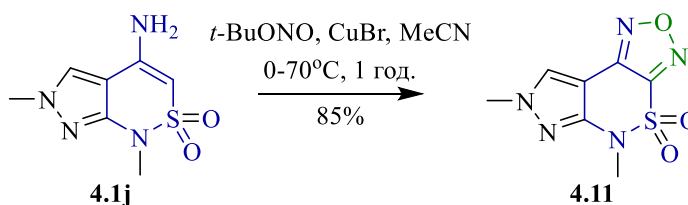


Схема 4.7. Нітросування **4.1j** у безводних умовах.

Нарешті, 4-(диметиламінометилден)аміносультам **4.12** (Схема 4.8) легко отримано реакцією конденсації з *N,N*-диметилформаїд диметилацеталем (ДМФ-ДМА) з виходом 87%. Для цього вихідну сполуку обробляли 4 еквівалентами ДМФ-ДМА у ДМФА і нагрівали впродовж 2 годин при 40°C. Отриману реакційну суміш упарювали, а потім кристалізували з МТБЕ (метил-*трет*-бутиловий етер).

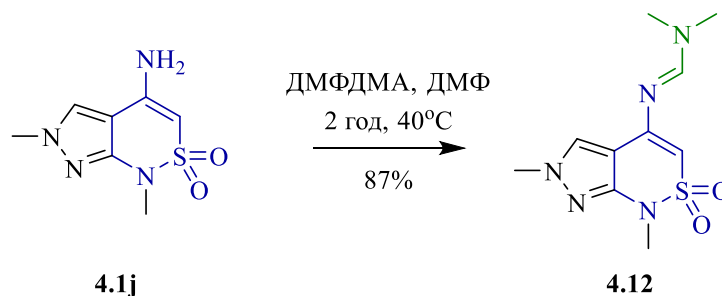


Схема 4.8. Взаємодія β-енаміно-δ-сультаму **4.1j** з ДМФ-ДМА.

E-конфігурація подвійного зв'язку C=N підтверджена 1D-експериментом ЯОЕ (Рис. 4.10) та 2D HMBC і HSQC експериментами.

Варто зазначити, що такі похідні мають значний синтетичний потенціал, оскільки диметиламінометиліденова група розглядається не лише як захисна група для аміногрупи, але й як функціональна група для Pd-каталізованого окисного сполучення з електронодефіцитними алкенами [87, 97].

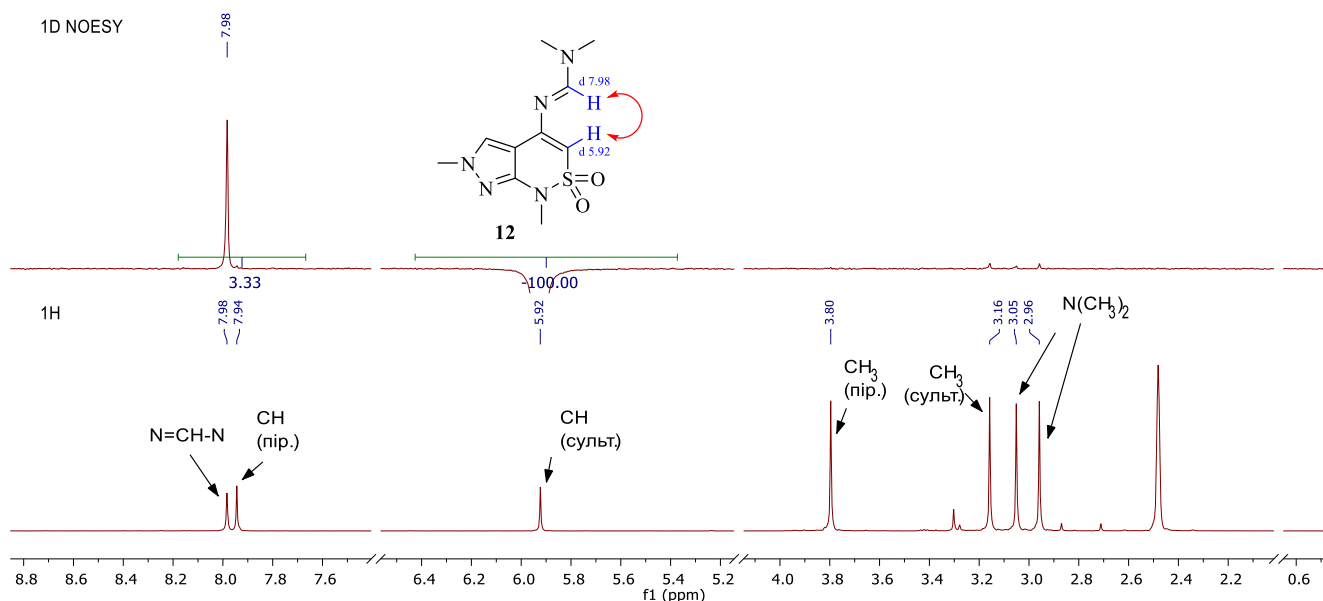


Рис. 4.10. Сильний ЯОЕ протонів у сполуці **4.12**.

Дві спроби синтезу бромпохідної **4.13** не дали бажаного результату (Схема 4.9). У першому випадку використано Br_2 у метанолі, однак реакція характеризувалась низькою регіоселективністю, що спричинило утворення суміші продуктів.

Друга спроба із застосуванням NBS виявилась більш успішною, оскільки спостерігалось утворення цільового регіоізомеру (за енаміновим фрагментом) (Рис. 4.11), однак під час очищення сполука зазнала деструкції. У зв'язку з цим подальші спроби були припинені.

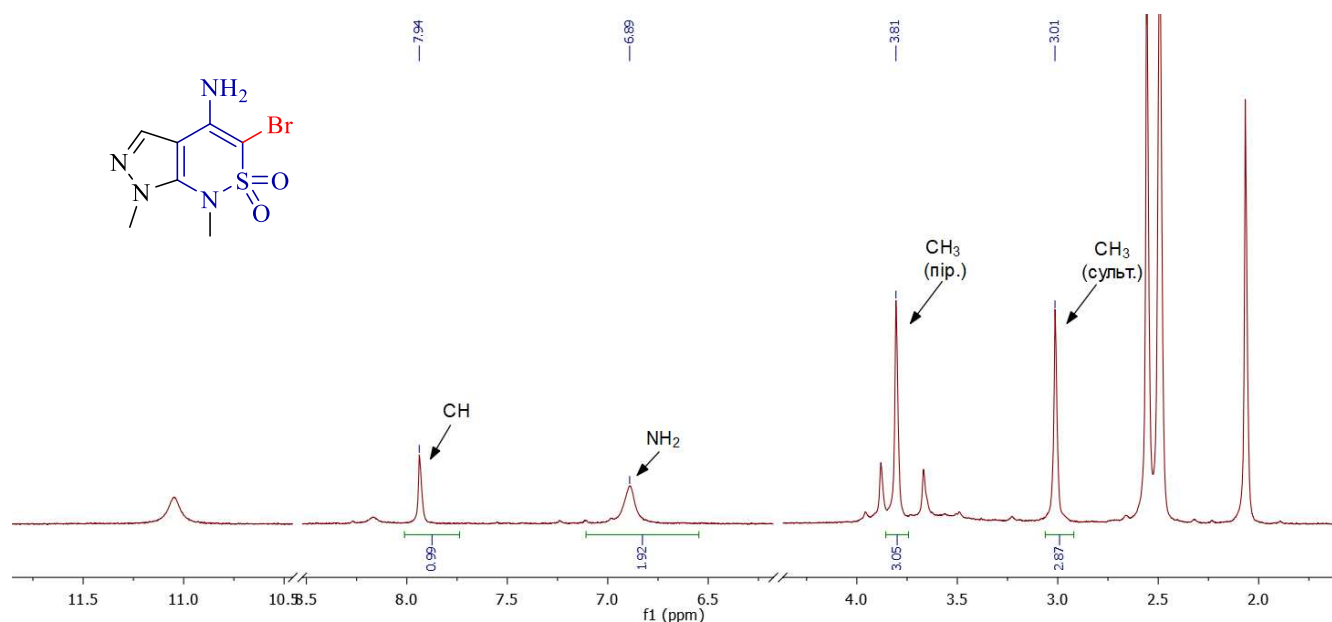


Рис. 4.11. Спектр ^1H ЯМР бромпохідної **4.13** перед очищенням.

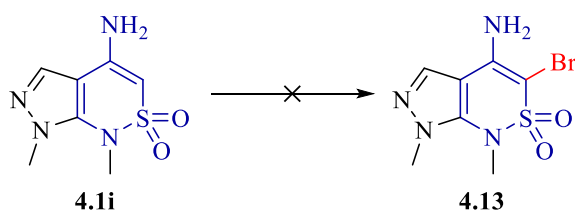


Схема 4.9. Спроби синтезу бромпохідної **4.13**.

Спроба синтезу аміну **4.14** шляхом відновлення енамінового фрагмента виявилась невдалою (Схема 4.10). Для цього використано NaBH_3CN у розчині метанолу за наявності оцтової кислоти. Однак, після виділення реакційної суміші спостерігалась складна суміш продуктів.

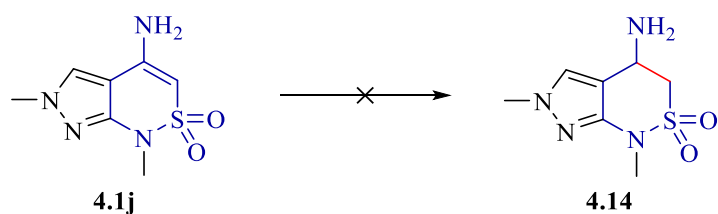


Схема 4.10. Спроба отримання аміну 4.14.

4.4. Висновки

Зазначений клас сполук є перспективним у контексті біоізомерної заміни для створення біологічно активних речовин та потенційних лікарських засобів.

Розроблено препаративний метод синтезу гетероконденсованих β -енаміно- δ -сультамів, анельованих по *грані с* (зв'язок 3,4), виходячи із широкого набору циклічних віцинальних амініонітрilів, що відрізняються хімічною природою та реакційною активністю.

Скелет β -енаміно- δ -сультаму має два нуклеофільні центри, а саме α -*СН*-фрагмент і β -аміногрупу, які є основними точками варіації для подальших структурних модифікацій. Їхня реакційна здатність продемонстрована взаємодією з карбо- та гетероелектрофілами.

РОЗДІЛ 5.

СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ 5-ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ

1-(ГЕТЕРО)АРИЛ-1,2-ТІАЗИН-1-ОКСИДІВ

5.1. Літературна довідка

Хоча сульфоксиміни є відносно новим класом сполук, вони вже здобули визнання хіміками та розробниками лікарських засобів як перспективні структурні шаблони [141-144]. Показовим є зростання кількості опублікованих робіт, які містять ключове слово «сульфоксимін», яке демонструє зростання за останні десятиліття (Рис. 5.1).

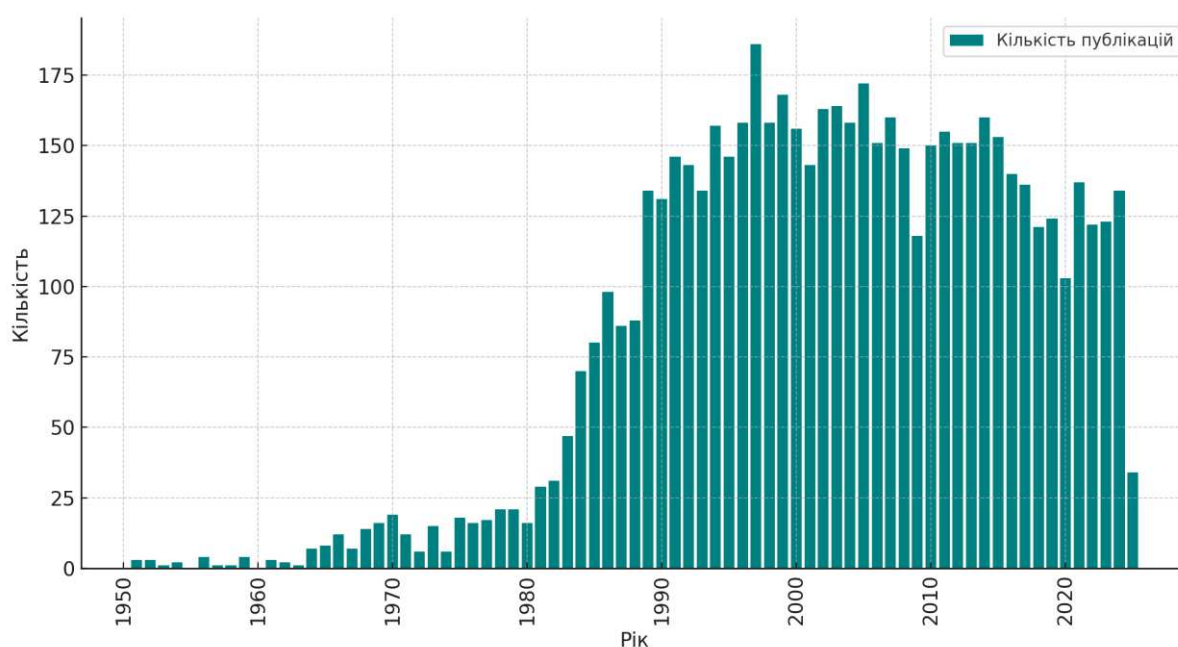


Рис. 5.1. Кількість опублікованих статей із ключовим словом «сульфоксимін», за даними сервісу PubMed [145].

Завдяки своїм унікальним структурним та електронним характеристикам [146, 147] функціональна група сульфоксиміну широко використовується у різних програмах розробки ліків та інтегрована у структуру численних лігандних сполук та кандидатів у лікарські засоби.

Прикладом є експериментальний препарат *метіонін сульфоксимін* [148, 149], який подовжує тривалість життя мишей з хворобою Лу Геріга. Протиракові

препарати *Ceralasertib* [150,151] та *Enitociclib* [152,153] продемонстрували потенційну ефективність у лікуванні гематологічних злоякісних новоутворень та солідних пухлин відповідно. Обидва препарати наразі проходять другу фазу клінічних випробувань (Рис. 5.2).

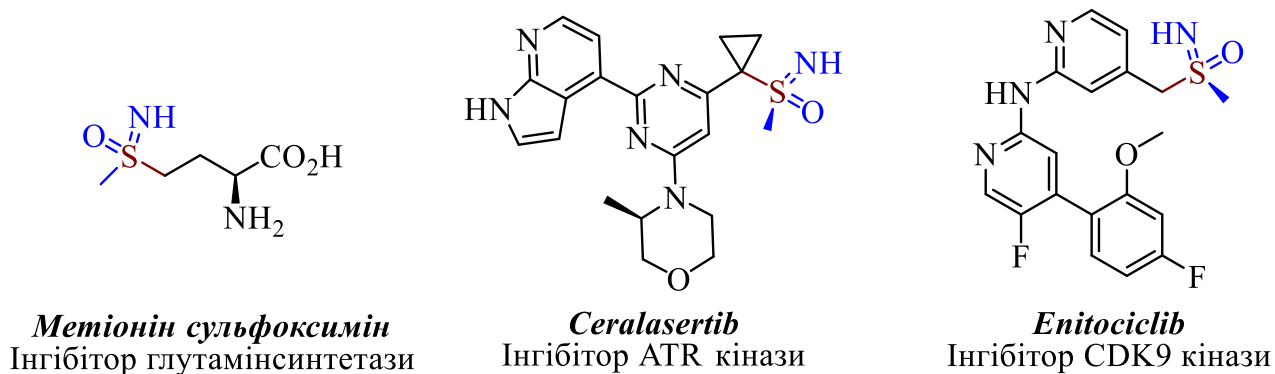


Рис. 5.2. Лікарські засоби на основі сульфоксимінів.

Ураховуючи ключову роль гетероциклічних сполук у розробці лікарських засобів [154-158] та органокаталізі [159] закономірно, що циклічні сульфоксиміни стали об'єктом значного інтересу в сучасній медичній та синтетичній хімії. Попри певні досягнення у методах їхнього отримання [14-19, 49-55, 160-162], хімічний простір залишається досить обмеженим.

5.2. Синтез 5-функціоналізованих 1-(гетеро)арил-1,2-тіазин-1-оксидів

Передбачається, що цільові енаміносульфоксиміни **5.1** можна отримати через карбаніону циклізацію CSIC сульфанейліденаміно-пропанонітрилів **5.2**. Припускається, останні можуть бути синтезовані шляхом алкілювання відповідних іміно-сульфанонів **5.4** 3-бромпропанонітрилами **5.3** (Схема 5.1)

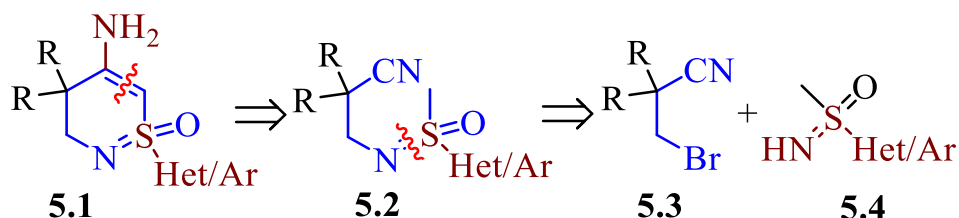
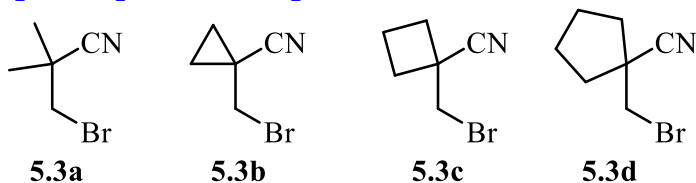


Схема 5.1. Ретросинтетичний аналіз для отримання ендоциклічних 5-енаміносульфоксимінів **5.1**.

Відповідно до запланованої стратегії, обрано вихідні сполуки для дослідження. Ними стали легкодоступні 2,2-заміщені 3-бромпропанонітрили **5.3a–d** та відповідні іміно(метил)(гетеро/арил)- λ^6 -сульфанони **5.4a–c** (Рис. 5.3).

3-бромпропанонітрили:



гетеро/арилсульфоксиміни:

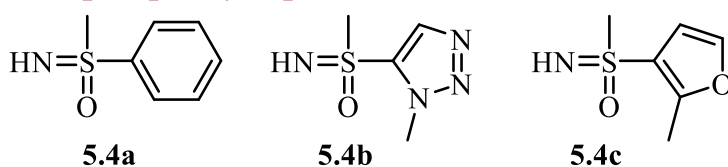


Рис. 5.3. Вихідні сполуки для синтезу цільових 5-функціоналізованих 1-(гетеро)арил-1,2-тіазин-1-оксидів.

Вирішено розпочати синтетичну частину дослідження з експериментів для визначення оптимальних умов алкілювання *NH*-сульфоксимінів. Для цього випробували кілька розчинників та основ при різних температурних умовах. Найкращий результат отримано при використанні півтора еквівалента *t*-BuOK у ДМФА за помірного нагрівання. За 48 годин спостерігалась повна конверсія вихідної сполуки у алкільований продукт **5.2d** (Таблиця 5.1, запис 1). Для решти випадків, навіть при додатковому нагріванні до 80 °С, реакція майже не відбувалась (Таблиця 5.1, записи 2-4).

Таблиця 5.1. Підбір умов для стадії алкілювання.

№	Умови	Час, години	Вихід, %
1	<i>t</i>-BuOK, ДМФА, 0°С до 40°С	48	73
2	NaN, ДМФА, 0°С до 80°С	96	23
3	KOH, ДМСО, кт-80°С	96	0
4	Cs ₂ CO ₃ , ДМФА, кт-80°С	96	0

Отже, було отримано три алкільовані продукти **5.2c–e** з хорошим виходом (Схема 5.2).

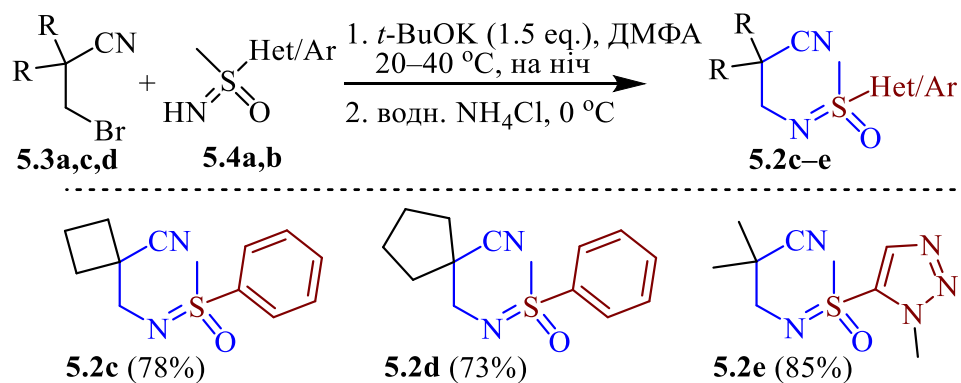


Схема 5.2. Синтез 2,2-дизаміщених-3-((метил(гетеро/арил)(оксо)- λ^6 -сульфанейліден)аміно)пропанонітрилів (**5.2c–e**)

Наступним кроком, було отримання ендациклічних сульфоксимінів. Із цією метою вирішено спробувати умови циклізації, як для успішного отримання сульфтімів (Розділ 2). Однак, після виділення реакційної суміші отримано вихідну сполуку, що спонукало перевірити й інші умови (Таблиця 5.2).

Таблиця 5.2. Підбір умов для CSIS реакції.

№	Умови	Час, години	Конверсія, %	Вихід, %
1	LiHMDS, ТГФ, -60°C до кт	2	0	0
2	BuLi, ТГФ, -78°C до кт	4	0	0
3	<i>t</i> -BuOK, ДМФА, кт	12	0	0
4	NaN, ДМФА, 80°C	12	сліди	0
5	<i>t</i>-BuOK, ДМФА, 60°C	12	100	45
6	<i>t</i> -BuOK, ДМА, 60°C	12	30	22
7	<i>t</i> -BuOK, NMP, 60°C	12	26	17

Подальшу циклізацію лінійних сульфоксимінів **5.2c,e** в ендациклічні здійснювали за допомогою обробки надлишком *t*-BuOK у ДМФА. Оптимальна температура для повного перетворення вихідної сполуки становила 60 °C (Таблиця

5.2, запис 5). Це дозволило отримати енамінсульфоксиміни **5.1c,e** з помірним виходом (Схема 5.3).

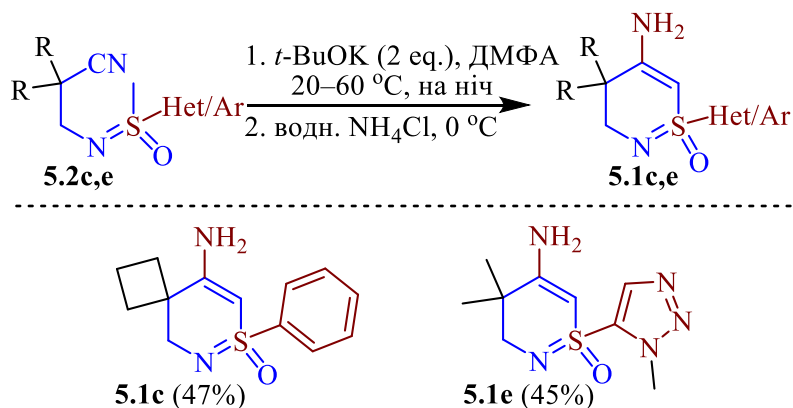


Схема 5.3. Синтез 5-енаміно-1-(гетеро)арил-1,2-тіазин-1-оксидів (**5.1c,e**) (двоетапний метод).

Оскільки попередні перетворення відбувалися у тому ж розчиннику та з тією ж основою, досліджено можливість застосування одноколбового методу синтезу цільових сполук.

Після завершення реакції алкілювання, що підтверджувалося методом ТШХ, з утворенням алкільованого сульфоксиміну **5.2**, у реакційну суміш додавали ще 1,5 еквівалента *t*-BuOK перед фінальним нагріванням при 60 °С.

Варто зазначити, що одноколбова процедура продемонструвала дещо вищі виходи порівняно з двоетапним методом. Зокрема, ендоциклічні сульфоксиміни **5.1c,e** виділені з виходом 37% і 38% відповідно у ході двоетапної процедури (Схема 5.3). Натомість одноколбовий метод забезпечив вихід 42% і 41% (Таблиця 5.3, записи 3, 5).

Після визначення оптимальних умов реакції досліджено діапазон субстратів, використовуючи вихідні матеріали, зображені на Рисунку 5.3. Одноколбовий метод продемонстрував свою ефективність, у результаті чого вдалось отримати відповідні енаміносульфоксиміни **5.1a–c,e–g** з помірними виходами (Таблиця 5.3, записи 1–3 та 5–7).

Єдина проблема, яку виявлено, пов'язана з парами субстратів **5.3d + 5.4a** і **5.3c + 5.4c**. Замість очікуваних енаміносульфоксимінів виділені відповідні

кетосульфоксиміни **5.5d** і **5.5h**, причому зі значно нижчими виходами (Таблиця 5.3, записи 4 і 8).

Таблиця 5.3. Синтез 5-функціоналізованих 1-(гетеро)арил-1,2-тіазин-1-оксидів (**5.1a–c,e–g, 5.5d,h**) (одноколбовий метод)

№	Вихідний бромід 5.3	Вихідний сульфоксимін 5.4	Кінцевий ендоциклічний сульфоксимін 5.1	Вихід (%) ^a
1				34
2				39
3				42
4				25
5				41
6				48
7				44
8				27

^a Загальний вихід після очистки за допомогою ВЕРХ (високоєфективної рідинної хроматографії).

Структуру синтезованих сполук надійно підтверджено серією спектроскопічних аналізів (Рис. 5.3, 5.4).

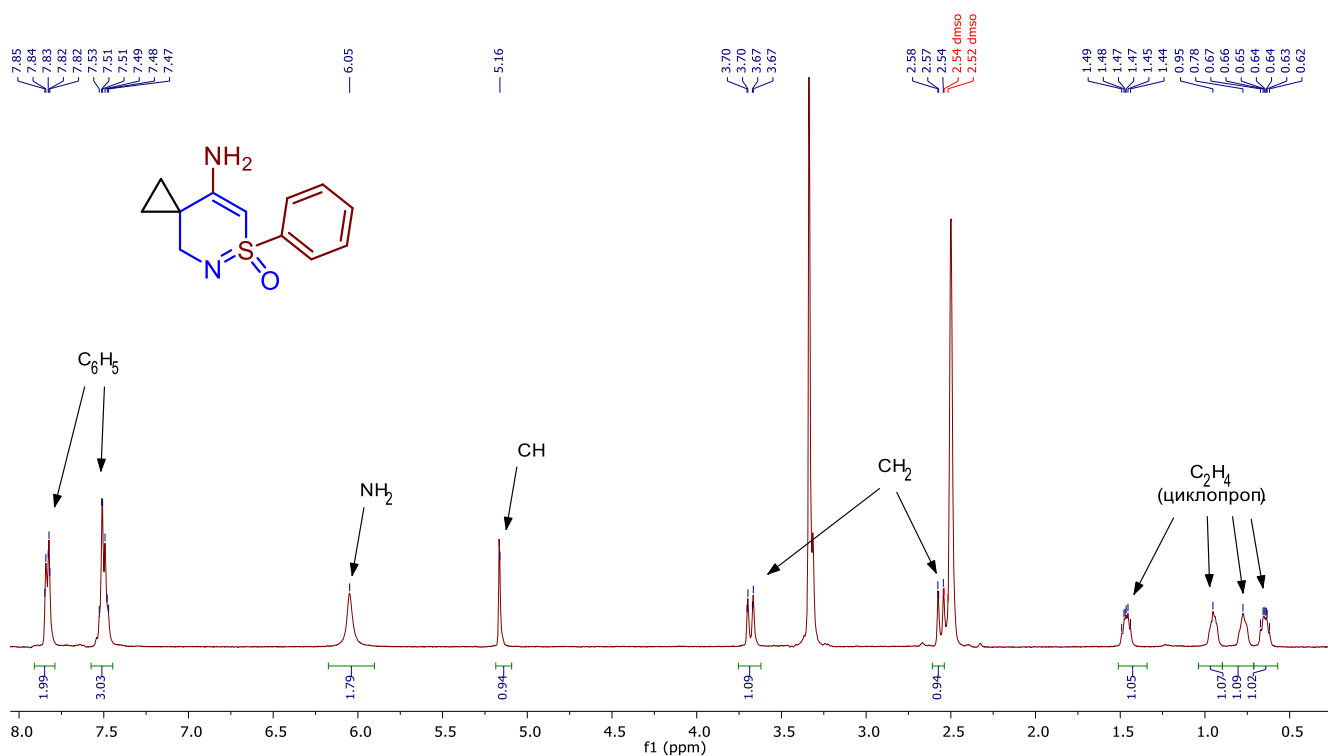


Рис. 5.3. Спектр ^1H ЯМР сполуки 5.1b.

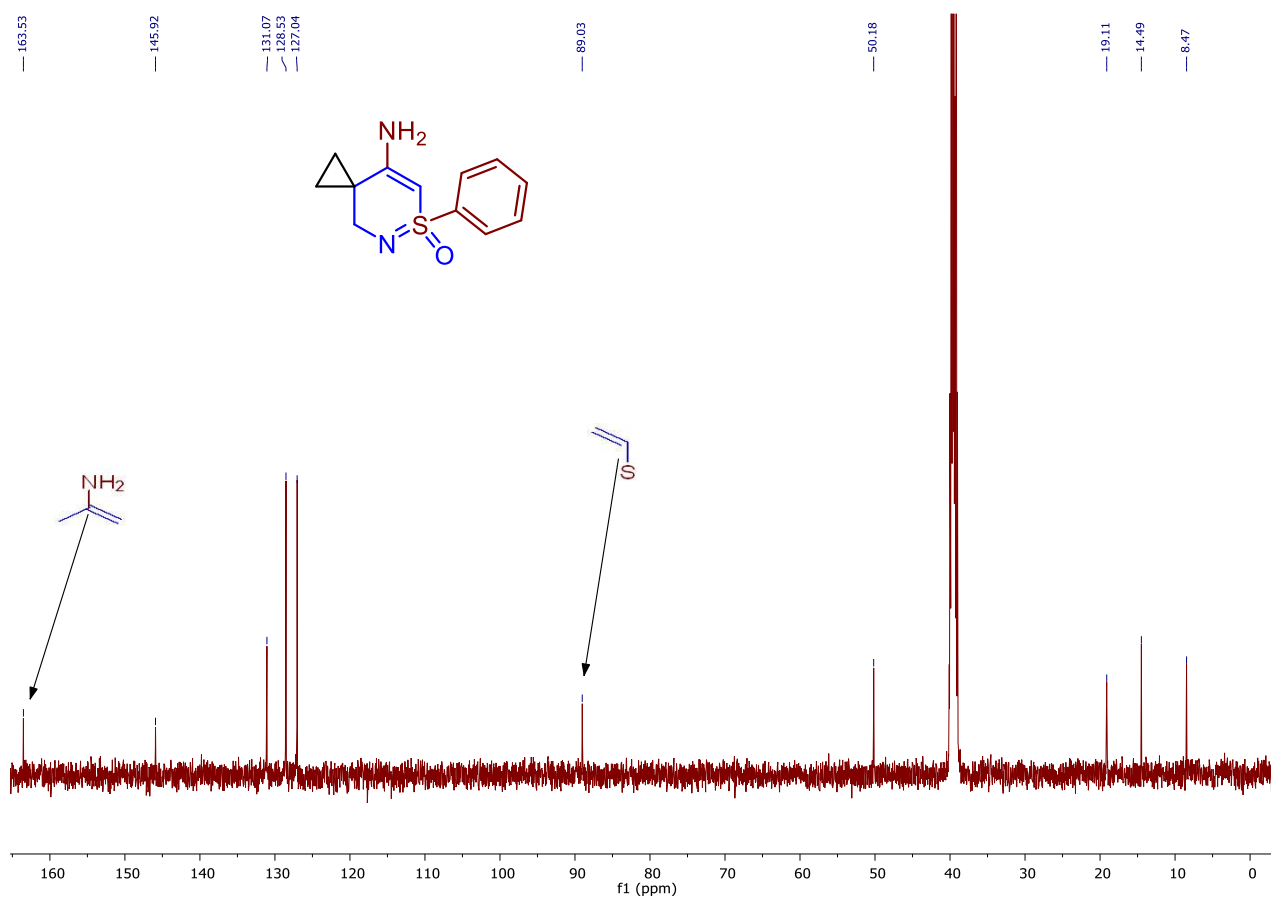


Рис. 5.4. Спектр ^{13}C ЯМР сполуки 5.1b.

Додатково структуру енаміносультфоксими́ну **5.1g** доведено за допомогою РСА (Рис. 5.5).

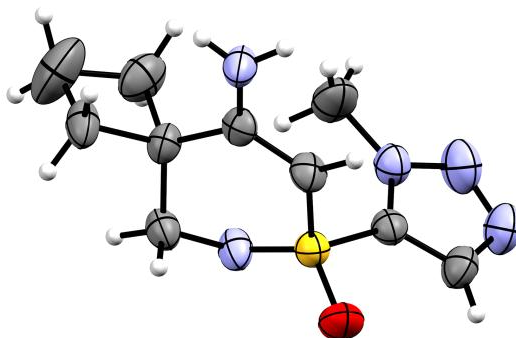


Рис. 5.5. Молекулярна структура еноциклического сульфоксими́ну **5.1g** згідно РСА.

Маючи припущення, що гідроліз енамінового фрагмента утворених кетосульфоксими́нів **5.5d** і **5.5h** відбувся під час очищення за допомогою ВЕРХ, проведено кислотний гідроліз інших енаміносультфоксими́нів **5.1**.

На жаль, гідроліз енаміносультфоксими́нів **5.1c**, **e–g**, навіть за м'яких умов, не зупинявся на стадії утворення відповідних кетопохідних **5.5**, а супроводжувався розкриттям сульфоксими́нового кільця та утворення кислот **5.6c**, **e–g** (Схема 5.4).

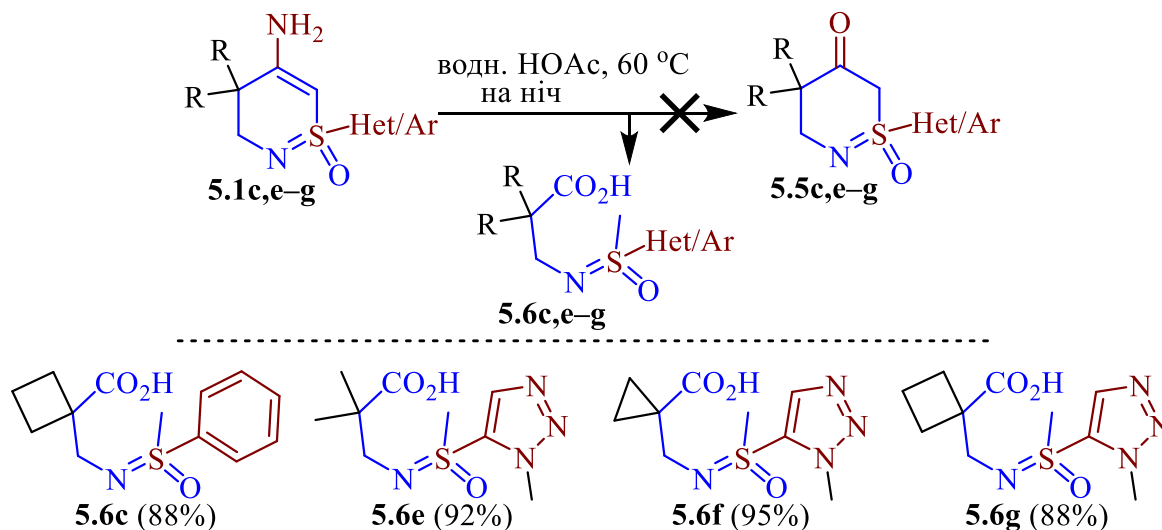


Схема 5.4. Кислотний гідроліз енаміносультфоксими́нів **5.1c**, **e–g**.

Додатковим підтвердженням цього був гідроліз кетосульфоксими́ну **5.5h** в аналогічних умовах, що також привів до утворення відповідної карбонової кислоти **5.6h** (Схема 5.5).

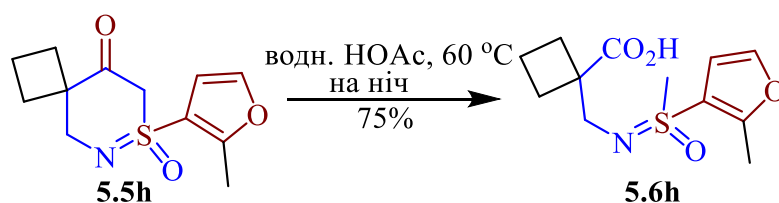


Схема 5.5. Кислотний гідроліз кетосульфоксиміну **5.5h**.

Установлено, що NH₂-група енамінового фрагмента бере участь у взаємодії з ДМФ-ДМА, утворюючи відповідний сульфоксимін **5.7f** з хорошим виходом (Схема 5.6).

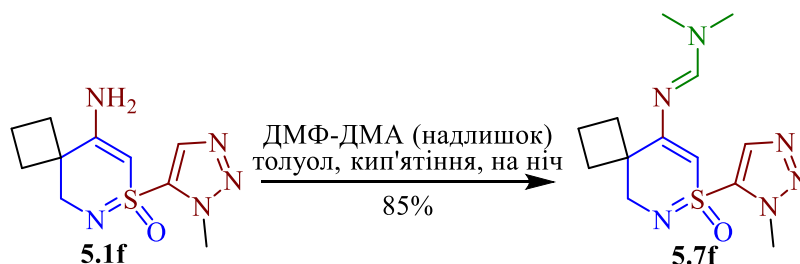


Схема 5.6. Взаємодія **5.1f** з ДМФ-ДМА.

5.3. *in silico* дослідження ендоциклічних сульфоксимінів

Щоб продемонструвати потенціал 5-функціоналізованих 1-(гетеро)арил-1,2-тіазин-1-оксидів **5.5** як перспективного фармакологічного шаблону, проведено молекулярне докінг-дослідження. Серед найбільших проблем зі здоров'ям у 2024 році виділяють рак [163] та нейродегенеративні захворювання [164,165]. У зв'язку з цим для *in silico* моделювання обрано дві ключові мішені: CDC-подібна кіназа 4 (CLK4) [166-168], яка бере участь у прогресуванні пухлин та метастазуванні, та Моноаміноксидаза В (МАО В) [169-171], яка асоційована з розвитком хвороби Альцгеймера та Паркінсона. Як модельний ліганд використана структура сполуки **5.1g**.

За результатами докінгу встановлено, що енаміносульфоксимін **5.1g** демонструє високу афінність до обох білків. Передбачені значення енергії зв'язування складають -8,67 ккал/моль та -7,45 ккал/моль, а константи інгібування 0.44 μM та 3.48 μM відповідно.

Отримані дані свідчать, що **5.1g** є перспективним інгібітором як CLK4 так і МАО В (Рис. 5.6).

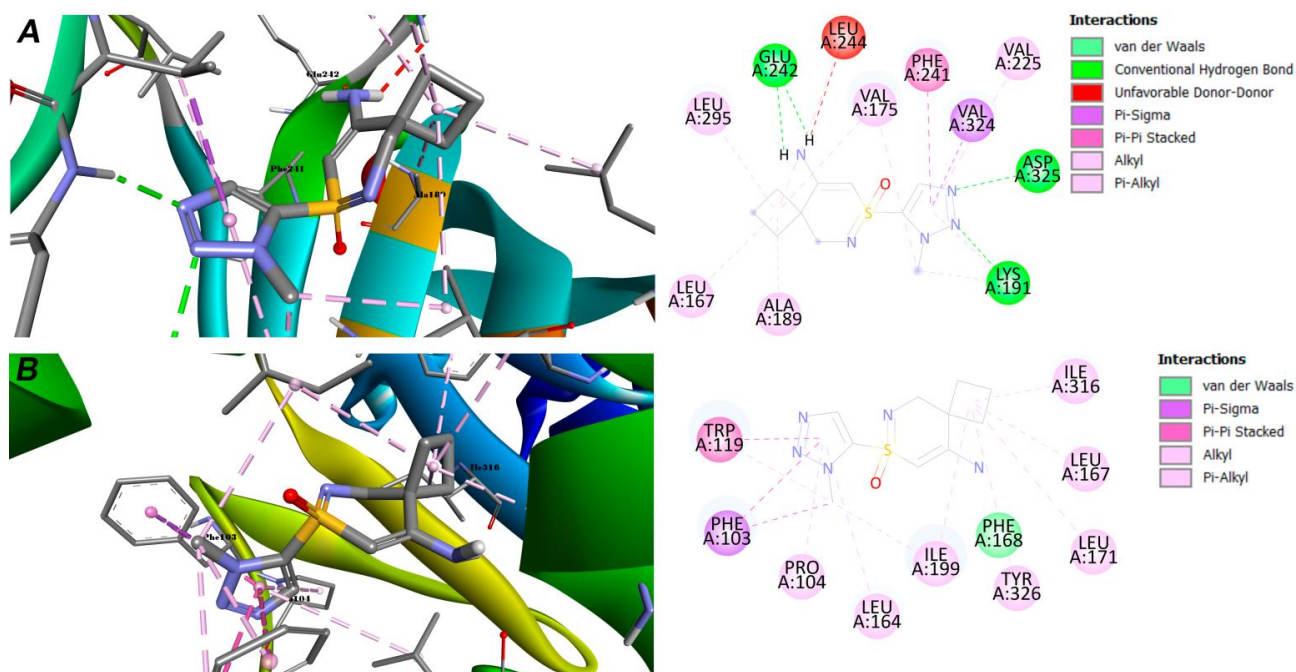


Рис. 5.6. Схематична 3D візуалізація та 2D діаграма міжмолекулярних взаємодій **5.1g** з CDC-подібною кіназою 4 (CLK4) (A) та Моноаміноксидазою В (MAO B) (B).

5.4. Висновки

Розроблено простий та ефективний метод синтезу 5-функціоналізованих 1-(гетеро)арил-1,2-тіазин-1-оксидів оснований на CSIC-реакції з використанням доступних реагентів. Реакція може здійснюватися як із виділенням лінійного *N*-алкільованого сульфоксими́ну (двоетапна процедура), так і одноколбовим методом. Останній підхід має переваги у простоті та більшому виході цільових продуктів.

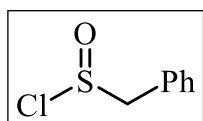
Ендоциклічні сульфоксими́ни спроектовані як мультитаргетні малі молекули [172-175], які становлять значний інтерес для медичної хімії. Попереднє *in silico* дослідження показало, що енаміносульфоксими́ни здатні одночасно інгібувати такі білки, як CLK4 та MAO B – мішені, які пов'язані з актуальними захворюваннями сучасного суспільства.

РОЗДІЛ 6.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Розчинники очищувалися згідно зі стандартними процедурами [176]. Усі вихідні матеріали та реагенти отримані з комерційних джерел. Температури плавлення визначали за допомогою автоматизованої системи визначення точки плавлення MPA100 OptiMelt. Аналітичну тонкошарову хроматографію (ТШХ) проводили з використанням пластин Polychrom SI F254. Спектри ^1H і ^{13}C ЯМР записували на спектрометрі Agilent ProPulse 600 (при 600 МГц для ^1H ЯМР і 151 МГц для ^{13}C ЯМР), спектрометрі Bruker 170 Avance 500 (при 500 МГц для ^1H і 126 МГц для ^{13}C) або спектрометрі Varian Unity Plus 400 (при 400 МГц для ^1H і 101 МГц для ^{13}C). Хімічні зсуви наведено у м.ч. (мільйонних частках) відносно TMS як внутрішнього стандарту. ІЧ-спектри реєстрували на спектрометрі Perkin Elmer BX II у гранулах KBr і подані у cm^{-1} . Мас-спектри записували на приладі Agilent 1100 LCMSD SL (хімічна іонізація). Елементний аналіз виконували на аналізаторі CHNOS Elementar Vario MICRO Cube. Очистка сполук за допомогою ВЕРХ зроблена на приладі Agilent Infinity 1260. DFT-розрахунки виконувалися з використанням програмного забезпечення ORCA 5.0.3, а для візуалізації використовувалася програма Avogadro 1.2.0.

Синтез бензилсульфінілхлориду (2.10)



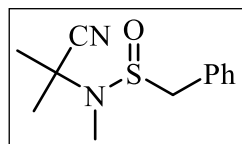
Розчин 1,2-добензилдисульфїду (**2.9**) (24,6 г, 100 ммоль) та AcOH (12,6 г, 12 мл, 210 ммоль) у CH_2Cl_2 (250 мл) охолоджували до $-40\text{ }^\circ\text{C}$, після чого по краплях додавали свіжоперегнаний SO_2Cl_2 (43,2 г, 25.9 мл, 320 ммоль), підтримуючи зазначену температуру. Отриману суміш перемішували при $-40\text{ }^\circ\text{C}$ впродовж 30 хвилин, після чого нагрівали до кімнатної температури та продовжували перемішувати ще 30 хвилин. Далі реакційну суміш поступово нагрівали до $35\text{--}40\text{ }^\circ\text{C}$ (Увага! Бурхливе виділення газу). Після припинення газовиділення суміш випаровували при зниженому тиску, підтримуючи внутрішню температуру нижче $35\text{ }^\circ\text{C}$, а потім сушили у вакуумі (0,5 мм рт. ст.) при кімнатній температурі впродовж 2 годин.

Отриманий сульфінілхлорид **2.10** (33 г, 95% вихід сирової речовини) використовували на стадії сульфінілювання без додаткового очищення, а залишок зберігали при 4 °С. Аналітичні та спектральні дані відповідали літературним значенням [74].

Загальна методика синтезу сульфінамідів **2.6a–e**

PhCH₂SOCl (**2.10**) (9,6 г, 55 ммоль, 1,1 екв.) додавали по краплях при перемішуванні до охолодженого (–20 °С) розчину α-амінонітрилу **2.7a–e** (50 ммоль, 1 екв.) і ДПЕА (14,2 г, 19,2 ммоль, 110 ммоль, 2,2 екв.) у безводному CH₂Cl₂ (100 мл). Після додавання реагенту реакційну суміш перемішували при –20 °С впродовж 30 хвилин, після чого залишали при кімнатній температурі на ніч для досягнення рівноваги. Отриману реакційну суміш фільтрували, фільтрат упарювали при зниженому тиску та повторно розчиняли в EtOAc (100 мл). Органічний шар послідовно промивали насиченим NaHCO₃ (1 × 10 мл) і сольовим розчином (1 × 10 мл), сушили над Na₂SO₄ і випаровували при зниженому тиску, отримуючи відповідний продукт **2.6a–e**. Отримані у такий спосіб сульфінаміди були достатньо чистими для використання у наступній стадії циклізації без додаткового очищення. За необхідності сульфінаміди **2.6a–e** можна очищати флеш-хроматографією на силікагелі (градієнтне елюювання: від гексан–MTBE (1:1) MTBE).

N-(2-Ціанопропан-2-іл)-*N*-метил-1-фенілметансульфінамід (**2.6a**)



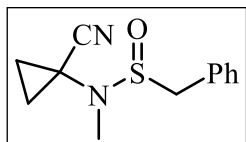
Отримано зі сполуки **2.7a** (4.9 г). Вихід 8.27 г (35 ммоль, 70%); жовте масло.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ = 7.35–7.23 (м, 3H), 7.18 (д, *J* = 7.6 Гц, 2H), 3.94 (дд, *J* = 13.0, 9.6 Гц, 2H), 2.81 (с, 3H), 1.40 (с, 3H), 1.32 (с, 3H) м.ч.

¹³C ЯМР (126 Гц, CDCl₃): δ = 130.1, 130.0, 128.9, 128.3, 120.5, 60.2, 55.8, 27.1, 26.5, 25.5 м.ч.

РХМС *m/z* = 237 [M + H]⁺.

N-(1-Ціаноциклопропіл)-*N*-метил-1-фенілметансульфінамід (2.6b)



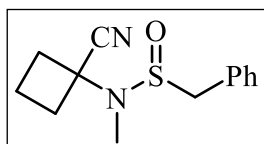
Отримано зі сполуки **2.7b** (4.81 г). Вихід 5.74 г (25 ммоль, 49%); жовте масло.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): $\delta = 7.38\text{--}7.28$ (м, 3H), 7.22–7.14 (м, 2H), 3.97 (дд, $J = 13.0, 11.6$ Гц, 2H), 2.88 (с, 3H), 1.33–1.23 (м, 2H), 0.98–0.86 (м, 1H), 0.68–0.56 (м, 1H) м.ч.

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3): $\delta = 130.0, 129.9, 129.0, 128.5, 119.2, 59.9, 32.3, 29.0, 18.1, 17.1$ м.ч.

РХМС $m/z = 235$ [M + H] $^+$.

N-(1-Ціаноциклобутил)-*N*-метил-1-фенілметансульфінамід (2.6c)



Отримано зі сполуки **2.7c** (5.51 г). Вихід 6.83 г (27.5 ммоль, 55%); жовте масло.

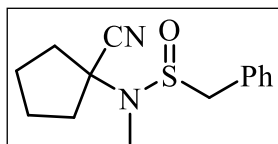
^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 7.42\text{--}7.28$ (м, 5H), 4.15 (с, 2H), 2.62 (с, 3H), 2.38–2.32 (м, 2H), 2.05 (кв, $J = 10.9$ Гц, 1H), 1.85 (дт, $J = 10.9, 8.6$ Гц, 1H), 1.77 (дкв, $J = 10.9, 8.6$ Гц, 1H), 1.60–1.50 (м, 1H) м.ч.

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3): $\delta = 129.2, 129.0, 128.6, 128.3, 119.5, 58.2, 34.4, 31.8, 25.6, 14.9$ м.ч.

ІЧ (KBr): 2224 ($\nu \text{C}\equiv\text{N}$), 1085 (νSO), 1063 (νSO) cm^{-1} .

РХМС $m/z = 249$ [M + H] $^+$.

N-(1-Ціаноциклопентил)-*N*-метил-1-фенілметансульфінамід (2.6d)



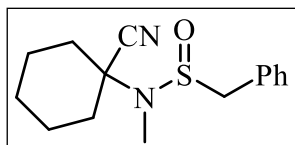
Отримано зі сполуки **2.7d** (6.21 г). Вихід 6.95 г (26.5 ммоль, 53%); жовте масло.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): $\delta = 7.39\text{--}7.28$ (м, 3H), 7.25–7.17 (м, 2H), 4.01 (с, 2H), 2.87 (с, 3H), 2.19 (д, $J = 13.1$ Гц, 1H), 2.07–1.95 (м, 1H), 1.88–1.81 (м, 1H), 1.62–1.55 (м, 2H), 1.50–1.40 (м, 3H), 1.36–1.28 (м, 1H), 1.10–0.96 (м, 1H) м.ч.

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3): $\delta = 130.3, 130.2, 129.0, 128.4, 119.5, 61.4, 60.2, 35.3, 35.1, 25.4, 24.6, 22.6, 22.5$ м.ч.

РХМС $m/z = 263$ [M + H] $^+$.

N-(1-Ціаноциклогексил)-*N*-метил-1-фенілметансульфінамід (2.6e)



Отримано зі сполуки **2.7e** (6.91 г). Вихід 8.57 г (31 ммоль, 62%); жовте масло.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): $\delta = 7.39\text{--}7.28$ (м, 3H), 7.25–7.17 (м, 2H), 4.01 (с, 2H), 2.87 (с, 3H), 2.19 (д, $J = 13.1$ Гц, 1H), 2.07–1.95 (м, 1H), 1.88–1.81 (м, 1H), 1.62–1.55 (м, 2H), 1.50–1.40 (м, 3H), 1.36–1.28 (м, 1H), 1.10–0.96 (м, 1H) м.ч.

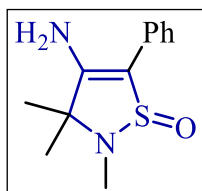
^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3): $\delta = 130.3, 130.2, 129.0, 128.4, 119.5, 61.4, 60.2, 35.3, 35.1, 25.4, 24.6, 22.6, 22.5$ м.ч.

РХМС $m/z = 277$ [M + H] $^+$.

Загальна методика синтезу β -енаміно- γ -сультімів 2.5a–e.

Розчин LiHMDS (15 г, 90 ммоль, 4,5 екв.) у ТГФ (85 мл) додавали по краплях при перемішуванні до охолодженого (-60 °C) розчину сульфінаміду **2.6a–e** (20 ммоль) у ТГФ (40 мл) в атмосфері Ar. Після додавання реагенту реакційну суміш перемішували при -60 °C впродовж 30 хвилин, а потім нагрівали до 0 °C впродовж 90 хвилин. Після цього реакційну суміш гасили, вливаючи її у холодний (0 °C) насичений водний розчин NH_4Cl (100 мл) з подальшою екстракцією МТБЕ (3×50 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над Na_2SO_4 і випаровували при зниженому тиску, отримуючи цільовий продукт **2.5a–e**. Отримані у такий спосіб β -енаміно- γ -сультими були достатньо чистими, а за необхідності додатково очищалися флеш-хроматографією на силікагелі (градієнтне елюювання: від гексан–МТБЕ (1:1) до МТБЕ).

4-Аміно-2,3,3-триметил-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-1-оксид (2.5a)



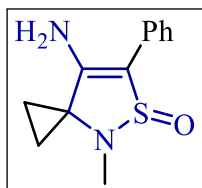
Отримано зі сполуки **2.6a** (4.73 г). Вихід 3.78 г (16 ммоль, 80%); білий осад; $T_{\text{топл}}$ 92–94 °C.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): $\delta = 7.47$ (д, $J = 7.5$ Гц, 2H), 7.36 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H), 7.22 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H), 4.36 (с, 2H), 2.85 (с, 3H), 1.54 (с, 3H), 1.31 (с, 3H) м.ч.

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): $\delta = 155.2, 131.8, 129.2, 128.0, 127.0, 111.8, 69.9, 28.0, 27.0, 24.1$ м.ч.

РХМС $m/z = 237 [M + H]^+$.

7-Аміно-4-метил-6-феніл-5-тіа-4-азаспіро[2.4]гепт-6-ен-5-оксид (2.5b)



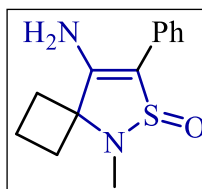
Отримано зі сполуки **2.6b** (4.69 г). Вихід 2.44 г (10.4 ммоль, 52%); білий осад; $T_{\text{топл}}$ 115–117 °С.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): $\delta = 7.50$ (д, $J = 7.5$ Гц, 2H), 7.39 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H), 7.26 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H), 3.92 (с, 2H), 2.67 (с, 3H), 1.39–1.31 (м, 2H), 1.16 (дд, $J = 11.6, 5.4$ Гц, 1H), 0.99 (дд, $J = 11.6, 5.4$ Гц, 1H) м.ч.

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3): $\delta = 150.6, 131.9, 129.3, 128.1, 127.3, 113.8, 51.1, 30.0, 11.0, 6.5$ м.ч.

РХМС $m/z = 235 [M + H]^+$.

8-Аміно-5-метил-7-феніл-6-тіа-5-азаспіро[3.4]окт-7-ен-6-оксид (2.5c)



Отримано зі сполуки **2.6c** (4.97 г). Вихід 3.23 г (13 ммоль, 65%); білий осад; $T_{\text{топл}}$ 173–174 °С.

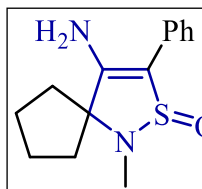
^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 7.40$ (д, $J = 7.7$ Гц, 2H), 7.36 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H), 7.18 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H), 6.22 (с, 2H), 2.91 (с, 3H), 2.57–2.53 (м, 1H), 2.46–2.35 (м, 3H), 2.06–1.96 (м, 1H), 1.95–1.85 (м, 1H) м.ч.

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3): $\delta = 153.6, 131.4, 129.3, 128.3, 127.4, 113.3, 73.0, 31.4, 29.5, 28.8, 14.5$ м.ч.

ІЧ (KBr): 3422 ($\nu_{\text{ac}} \text{NH}_2$), 3210 ($\nu_{\text{c}} \text{NH}_2$), 1644 ($\nu \text{C}=\text{C}$), 1594 (δNH_2), 1007 (νSO) cm^{-1} .

РХМС $m/z = 249 [M + H]^+$.

4-Аміно-1-метил-3-феніл-2-тіа-1-азаспіро[4.4]нон-3-ен-2-оксид (2.5d)



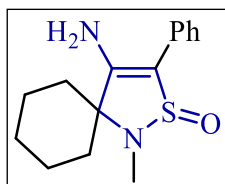
Отримано зі сполуки **2.6d** (5.24 г). Вихід 3.83 г (14.6 ммоль, 73%); білий осад; $T_{\text{топл}}$ 151–153 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): $\delta = 7.48$ (д, $J = 7.8$ Гц, 2H), 7.37 (т, $J = 7.8$ Гц, 2H), 7.24 (т, $J = 7.8$ Гц, 1H), 4.12 (с, 2H), 2.87 (с, 3H), 2.29 (дт, $J = 13.9, 6.2$ Гц, 1H), 2.10 (дт, $J = 13.9, 8.3$ Гц, 1H), 2.04–1.99 (м, 2H), 1.93 (дт, $J = 12.1, 6.2$ Гц, 1H), 1.83–1.76 (м, 2H), 1.60 (дп, $J = 12.1, 8.3$ Гц, 1H) м.ч.

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): $\delta = 155.8, 131.6, 129.2, 128.1, 127.2, 112.8, 79.2, 37.6, 35.2, 28.7, 27.6, 27.3$ м.ч.

РХМС $m/z = 263$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

4-Аміно-1-метил-3-феніл-2-тіа-1-азаспіро[4.5]дек-3-ен-2-оксид (2.5e)



Отримано зі сполуки **2.6e** (5.23 г). Вихід 4.64 г (16.8 ммоль, 84%); білий осад; $T_{\text{топл}}$ 168–169 °С.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): $\delta = 7.50$ (д, $J = 7.7$ Гц, 2H), 7.39 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H), 7.26 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H), 4.30 (с, 2H), 2.94 (с, 3H), 2.10 (дд, $J = 7.9, 4.9$ Гц, 2H), 1.97–1.82 (м, 3H), 1.77–1.69 (м, 3H), 1.65 (дт, $J = 14.5, 3.9$ Гц, 1H), 1.49–1.38 (м, 1H) м.ч.

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3): $\delta = 156.8, 131.7, 129.3, 128.5, 127.3, 113.1, 70.6, 36.6, 31.9, 30.2, 24.2, 23.4, 22.7$ м.ч.

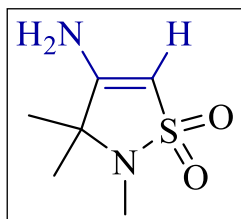
РХМС $m/z = 277$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Загальна методика отримання β -енаміно- γ -сультамів **3.1a** та **3.2a** (двоетапний метод).

Розчин сульфонілхлориду **3.4a** (5 ммоль) у CH_2Cl_2 (5 мл) додавали по краплях при перемішуванні до охолодженого на льодяній бані розчину амініонітрилу **3.3a,b** (5 ммоль) та Et_3N (1,01 г, 1,39 мл, 10 ммоль) у CH_2Cl_2 (15 мл). Реакційну суміш нагрівали до 10 °С і перемішували при цій температурі впродовж ночі, після чого випаровували насухо при зниженому тиску та розбавляли водою (5 мл). Утворений неочищений продукт **3.5a, 3.6a** фільтрували, промивали водою (2 мл) і сушили на повітрі. Твердий залишок розчиняли у ДМФА (5 мл) і додавали по краплях при перемішуванні до розчину *t*-BuOK (842 мг, 7,5 ммоль) у ДМФА (8 мл). Реакційну суміш перемішували при 10 °С впродовж 30 хвилин, після чого нагрівали до 50 °С (внутрішня температура) і перемішували при цій температурі впродовж 2 годин. Після зазначеного періоду часу суміш випаровували насухо при зниженому тиску, розтирали з водою (5 мл), фільтрували та повторно промивали водою (2 мл),

отримуючи неочищений β -енаміно- γ -сультам **3.1a**, **3.2a**, який перекристалізували з *i*-PrOH.

4-Аміно-2,3,3-триметил-2,3-дигідроізотіазол-1,1-діоксид (**3.1a**)



Отримано зі сполуки **3.3a** (491 мг) та **3.4a** (573 мг). Вихід 634 мг (3.6 ммоль, 72%); білий осад, $T_{\text{топл.}}$ 241–242 °С.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*6): δ = 6.41 (с, 2H, NH₂), 5.11 (с, 1H, CH), 2.47 (с, 3H, NCH₃), 1.25 (с, 6H, 2×CH₃) м.ч.

^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*6): δ = 160.6 (C-4), 86.0 (C-5), 62.3 (C-3), 22.8 (NCH₃), 22.6 (2×CH₃) м.ч.

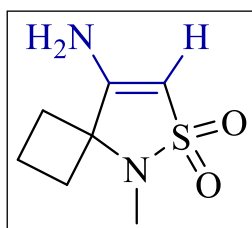
ІЧ (KBr): 3402 (ν_{ac} NH₂), 3226 (ν_{c} NH₂), 1654 (ν C=C), 1601 (δ NH₂), 1250 (ν_{ac} SO₂), 1099 (ν_{c} SO₂) см⁻¹.

РХМС m/z = 177 [M+H]⁺.

Розраховано для C₆H₁₂N₂O₂S: С 40.89; Н 6.86; N 15.90; S 18.19; знайдено: С 40.81; Н 7.00; N 15.52; S 18.52.

Фізичні властивості та спектральні дані виявилися ідентичними там, які описані раніше [97].

8-Аміно-5-метил-6-тіа-5-азаспіро[3.4]окт-7-ен-6,6-діоксид (**3.2a**)



Отримано зі сполуки **3.3b** (551 мг) та **3.4a** (573 мг). Вихід 518 мг (2.75 ммоль, 55%); білий порошок, $T_{\text{топл.}}$ 231–232 °С.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*6): δ = 6.47 (с, 2H, NH₂), 5.14 (с, 1H, CH), 2.68 (с, 3H, NCH₃), 2.51–2.43 (м, 2H, CH₂'-2,4 циклобутил), 2.31 (тд, J = 10.3, 5.8 Гц, 2H, CH₂'-2,4 циклобутил), 2.00–1.88 (м, 1H, CH₂'-3 циклобутил), 1.84 (дт, J = 12.8, 5.8 Гц, 1H, CH₂'-3 циклобутил) м.ч.

^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*6): δ = 159.2 (C-4), 86.6 (C-5), 65.1 (C-3), 28.4 (NCH₃), 23.6 (2×CH₂, C'-2,4 циклобутил), 13.2 (CH₂, C'-3 циклобутил) м.ч.

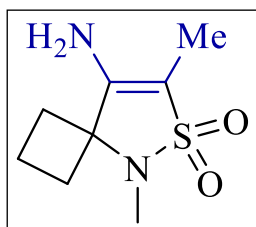
ІЧ (KBr): 3433 (ν_{ac} NH₂), 3354 (ν_{c} NH₂), 1654 (ν C=C), 1599 (δ NH₂), 1237 (ν_{ac} SO₂), 1093 (ν_{c} SO₂) см⁻¹.

РХМС m/z = 187 [M-H]⁻.

Розраховано для C₇H₁₂N₂O₂S: C 44.66; H 6.43; N 14.88; S 17.03; знайдено: C 44.27; H 6.76; N 14.51; S 17.30.

8-Аміно-5,7-диметил-6-тіа-5-азаспіро[3.4]окт-7-ен-6,6-діоксид (3.2b)

(двоетапний метод)



Розчин сульфонілхлориду **3.4b** (643 мг, 5 ммоль) у CH₂Cl₂ (5 мл) додавали по краплях при перемішуванні до охолодженого на льодяній бані розчину амінітрилу **3.3b** (551 мг, 5 ммоль) та Et₃N (1,01 г, 1,39 мл, 10 ммоль) у CH₂Cl₂ (15 мл). Реакційну суміш вигрівали до 10 °С і перемішували при цій температурі впродовж ночі, після чого випаровували насухо при зниженому тиску, розбавляли водою (5 мл) і екстрагували EtOAc (2×5 мл). Органічний шар сушили над Na₂SO₄ і випаровували при зниженому тиску. Отриманий неочищений продукт **3.6b** розчиняли у ДМФА (5 мл) і додавали по краплях при перемішуванні до розчину *t*-BuOK (842 мг, 7,5 ммоль) у ДМФА (8 мл). Реакційну суміш перемішували при 10 °С впродовж 30 хвилин, після чого нагрівали до 50 °С (внутрішня температура) і перемішували при цій температурі впродовж 2 годин. Після зазначеного періоду часу суміш випаровували насухо при зниженому тиску, розтирали з водою (5 мл), фільтрували та повторно промивали водою (2 мл), отримуючи неочищений β-енаміно-γ-сультам **3.2b**, який перекристалізували з *i*-PrOH.

Вихід 455 мг (2,25 ммоль, 45%); білий порошок, T_{топл.} 207–208 °С.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆): δ = 6.00 (с, 2H, NH₂), 2.71 (с, 3H, NCH₃), 2.48–2.39 (м, 2H, CH₂'-2,4 циклобутил), 2.31 (дт, *J* = 13.5, 7.7 Гц, 2H, CH₂'-2,4 циклобутил), 1.94 (г, *J* = 9.5, 8.3 Гц, 1H, CH₂'-3 циклобутил), 1.87–1.77 (м, 1H, CH₂'-3 циклобутил), 1.70 (с, 3H, CH₃) м.ч.

¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆): δ = 152.1 (C-4), 92.8 (C-5), 64.1 (C-3), 28.4 (NCH₃), 23.8 (2×CH₂, C'-2,4 циклобутил), 13.3 (CH₂, C'-3 циклобутил), 5.1 (CH₃) м.ч.

ІЧ (KBr): 3437 (ν_{ac} NH₂), 3354 (ν_c NH₂), 3240 (ν C–H), 1667 (ν C=C), 1636 (δ NH₂), 1237 (ν_{ac} SO₂), 1104 (ν_c SO₂) см⁻¹

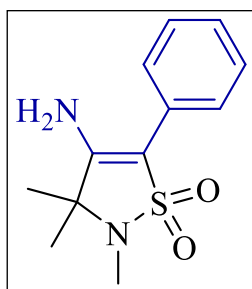
РХМС *m/z* = 203 [M+H]⁺.

Розраховано для $C_8H_{14}N_2O_2S$: C 47.50; H 6.98; N 13.85; S 15.85; знайдено: C 47.66; H 7.32; N 13.62; S 15.57.

Загальна методика отримання α -феніл- β -енаміно- γ -сультамів **3.1с** та **3.2с** (двоетапний метод)

Попередньо охолоджений ($0\text{ }^\circ\text{C}$) розчин сульфонілхлориду **3.4с** (953 мг, 5 ммоль) у CH_2Cl_2 (15 мл) додавали по краплях до охолодженого льодом розчину амініонітрилу **3.3а,б** (5 ммоль) у CH_2Cl_2 (15 мл). Реакційну суміш залишали при $0\text{ }^\circ\text{C}$ впродовж 2 годин, після чого по краплях додавали розчин Et_3N (1,01 г, 1,39 мл, 10 ммоль) у CH_2Cl_2 (5 мл). Потім реакційну суміш нагрівали до $10\text{ }^\circ\text{C}$, перемішували при цій температурі впродовж ночі, після чого випаровували насухо при зниженому тиску та розбавляли водою (5 мл). Отриманий неочищений продукт **3.5с**, **3.6с** фільтрували, послідовно промивали водою (2 мл) та гексаном (3×3 мл) і сушили на повітрі. Осад розчиняли у ДМФА (5 мл) і по краплях додавали при перемішуванні до розчину *t*-BuOK (842 мг, 7,5 ммоль) у ДМФА (8 мл). Реакційну суміш перемішували при $10\text{ }^\circ\text{C}$ впродовж 30 хвилин, після чого нагрівали до $50\text{ }^\circ\text{C}$ (внутрішня температура) і перемішували при цій температурі впродовж 2 годин. Після зазначеного періоду часу суміш випаровували насухо при зниженому тиску, розтирали з водою (5 мл), фільтрували та повторно промивали водою (2 мл), отримуючи неочищений α -феніл- β -енаміно- γ -сультам **3.1с**, **3.2с**, який перекристалізували з *i*-PrOH.

4-Аміно-2,3,3-триметил-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-1,1-діоксид (**3.1с**)



Отримано зі сполуки **3.3а** (491 мг). Вихід 114 мг (0.45 ммоль, 9%); коричневі кристали, $T_{\text{топл.}}$ $177\text{--}178\text{ }^\circ\text{C}$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*6): $\delta = 7.49$ (д, $J = 7.4$ Гц, 2H, CH'-2,6 Ph), 7.42 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H, CH'-3,5 Ph), 7.28 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, CH'-4 Ph), 6.49 (с, 2H, NH_2), 2.59 (с, 3H, NCH_3), 1.37 (с, 6H, $2 \times CH_3$) м.ч.

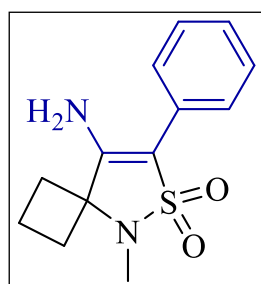
^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*6): $\delta = 154.6$ (C-4), 129.2 (C''-1 Ph), 128.8 (2 \times CH, C''-2,6 Ph), 127.5 (2 \times CH, C''-3,5 Ph), 126.6 (CH, C''-4 Ph), 98.3 (C-5), 60.9 (C-3), 23.0 (NCH₃), 22.7 (2 \times CH₃) м.ч.

ІЧ (KBr): 3437 (ν_{ac} NH₂), 3354 (ν_{c} NH₂), 1654 (ν C=C), 1619 (δ NH₂), 1599 (ν C=C), 1255 (ν_{ac} SO₂), 1138 (ν_{c} SO₂) см⁻¹.

РХМС $m/z = 253$ [M+H]⁺.

Розраховано для C₁₂H₁₆N₂O₂S: C 57.12; H 6.39; N 11.10; S 12.71; знайдено: C 56.90; H 6.49; N 11.03; S 12.55.

8-Аміно-5-метил-7-феніл-6-тіа-5-азаспіро[3.4]окт-7-ен-6,6-діоксид (3.2с)



Отримано зі сполуки **3.3b** (551 мг). Вихід 436 мг (1.65 ммоль, 33%); білий осад, $T_{\text{топл.}}$ 156–157 °С.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*6): $\delta = 7.48$ (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, CH''-2,6 Ph), 7.43 (т, $J = 8.1$ Гц, 2H, CH''-3,5 Ph), 7.28 (т, $J = 8.1$ Гц, 1H, CH''-4 Ph), 6.51 (с, 2H, NH₂), 2.82 (с, 3H, NCH₃), 2.59–2.49 (м, 4H, 2 \times CH₂'-2,4 циклобутил), 2.02 (кв, $J = 9.4$ Гц, 1H, CH₂'-3 циклобутил), 1.92 (кв, $J = 9.4$ Гц, 1H, CH₂'-3 циклобутил) м.ч.

^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*6): $\delta = 152.9$ (C-4), 128.9 (C''-1 Ph), 128.8 (2 \times CH, C''-2,6 Ph), 127.6 (2 \times CH, C''-3,5 Ph), 126.8 (CH, C''-4 Ph), 99.0 (C-5), 64.1 (C-3), 28.5 (NCH₃), 23.8 (2 \times CH₂, C'-2,4 циклобутил), 13.5 (CH₂, C'-3 циклобутил) м.ч.

ІЧ (KBr): 3446 (ν_{ac} NH₂), 3354 (ν_{c} NH₂), 1647 (ν C=C), 1619 (δ NH₂), 1602 (ν C=C), 1257 (ν_{ac} SO₂), 1147 (ν_{c} SO₂) см⁻¹.

РХМС $m/z = 265$ [M+H]⁺.

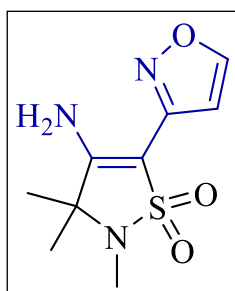
Розраховано для C₁₃H₁₆N₂O₂S: C 59.07; H 6.10; N 10.60; S 12.13; знайдено: C 59.38; H 5.81; N 10.53; S 12.24.

Синтез β -енаміно- γ -сультаму **3.1d** та алкену **3.7d** (одноколбовий метод)

Розчин сульфонілхлориду **3.4d** (908 мг, 5 ммоль) у CH₂Cl₂ (5 мл) додавали по краплях до охолодженого на льодяній бані розчину амініонітрилу **3.3a** (491 мг, 5 ммоль) і Et₃N (1,01 г, 1,39 мл, 10 ммоль) в CH₂Cl₂ (15 мл). Реакційну суміш нагрівали до 10 °С і перемішували при цій температурі впродовж ночі, після чого

кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж 4 годин. Потім суміш випаровували насухо при зниженому тиску, залишок розтирали з водою (5 мл), фільтрували та промивали водою (2×2 мл), отримуючи сполуку **3.7d**. Фільтрат залишали при 10 °С на ніч, після чого утворені кристали фільтрували, отримуючи цільовий β-енаміно-γ-сультам **3.1d**.

4-Аміно-5-(ізоксазол-3-іл)-2,3,3-триметил-2,3-дигідроізоксазол-1,1-діоксид (**3.1d**)



Вихід 134 мг (0.55 ммоль, 11%); жовтуваті кристали, $T_{\text{топл.}}$ 188–189 °С.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*6): δ = 8.95 (с, 1H, СН'-5 ізоксазоліл), 7.56 (уш.с, 1H, NH₂), 7.29 (уш.с, 1H, NH₂), 6.59 (с, 1H, СН'-4 ізоксазоліл), 2.61 (с, 3H, NCH₃), 1.40 (с, 6H, 2×CH₃) м.ч.

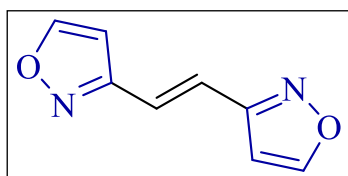
^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*6): δ = 159.4 (C'-5, ізоксазоліл), 159.1 (C-4), 152.8 (C'-3, ізоксазоліл), 100.9 (C'-4, ізоксазоліл), 89.6 (C-5), 61.6 (C-3), 22.7 (2×CH₃ та NCH₃) м.ч.

ІЧ (KBr): 3415 (ν_{ac} NH₂), 3332 (ν_{c} NH₂), 1652 (ν C=C), 1603 (δ NH₂), 1557 (ν C=C), 1255 (ν_{ac} SO₂), 1121 (ν_{c} SO₂) см⁻¹.

РХМС m/z = 242 [M-H]⁻.

Розраховано для C₉H₁₃N₃O₃S: С 44.43; Н 5.39; N 17.27; S 13.18; знайдено: С 44.37; Н 5.17; N 16.91; S 13.39.

(*E*)-1,2-Ді(ізоксазол-3-іл)етан (**3.7d**)



Вихід 158 мг (0.98 ммоль, 39%); білий порошок, $T_{\text{топл.}}$ 183–185 °С (розкл.).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*6): δ = 8.93 (с, 2H, 2×CH-5, ізоксазоліл), 7.54 (с, 2H, -CH=CH-), 7.19 (с, 2H, 2×CH-4, ізоксазоліл) м.ч.

^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*6): δ = 160.3 (C-5, ізоксазоліл), 160.0 (C-4, ізоксазоліл), 123.7 (CH), 102.4 (C-4, ізоксазоліл) м.ч.

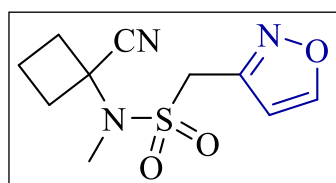
РХМС m/z = 163 [M+H]⁺.

Розраховано для C₈H₆N₂O₂: С 59.26; Н 3.73; N 17.28; знайдено: С 58.88; Н 3.97; N 17.34.

Приблизно 1:1,3 суміш *N*-(1-ціаноциклобутил)-1-(ізоксазол-3-іл)-*N*-метилметансульфонамід (3.6d) та (*E*)-1,2-ді(ізоксазол-3-іл)етан (3.7d)

Розчин сульфонілхлориду **3.4d** (908 мг, 5 ммоль) у CH₂Cl₂ (5 мл) додавали по краплях до охолодженого на льодяній бані розчину амінітрилу **3.3b** (551 мг, 5 ммоль) і Et₃N (1,01 г, 1,39 мл, 10 ммоль) у CH₂Cl₂ (15 мл). Реакційну суміш нагрівали до 10 °С і перемішували при цій температурі протягом ночі, після чого кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Потім суміш випаровували насухо при зниженому тиску, залишок розтирали з водою (5 мл), фільтрували та промивали водою (2×2 мл), отримуючи вказану в заголовку суміш. Вихід 349 мг.

***N*-(1-Ціаноциклобутил)-1-(ізоксазол-3-іл)-*N*-метилметансульфонамід (3.6d)**



¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆): δ = 9.00 (с, 1H, CH'-5 ізоксазоліл), 6.70 (с, 1H, CH'-4 ізоксазоліл), 4.83 (с, 2H, CH₂SO₂), 2.73 (с, 3H, NCH₃), 2.45 (т, J = 9.4 Гц, 2H, CH₂'-2,4 циклобутил), 2.37 (кв, J = 10.6 Гц, 2H, CH₂'-2,4 циклобутил), 1.94 (г, J = 10.6 Гц, 1H, CH₂'-3 циклобутил), 1.79 (кв, J = 9.4 Гц, 1H, CH₂'-3 циклобутил) м.ч.

¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆): δ = 160.0 (С-5, ізоксазоліл), 153.1 (С-4, ізоксазоліл), 120.8 (C≡N), 106.2 (С-4, ізоксазоліл), 54.8 (С), 48.5 (CH₂SO₂), 33.6 (2×CH₂, С'-2,4 циклобутил), 31.8 (NCH₃), 14.1 (CH₂, С'-3 циклобутил) м.ч.

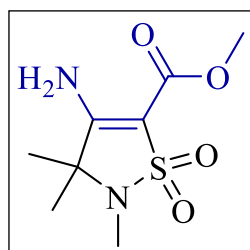
РХМС *m/z* = 163 [M+H]⁺.

Загальна методика отримання α-функціоналізованих β-енаміно-γ-сультамів 3.1e,f та 3.2e,f (одноколбовий метод)

Розчин сульфонілхлориду **3.4e,f** (5 ммоль) у CH₂Cl₂ (5 мл) додавали по краплях до охолодженого на льодяній бані розчину амінітрилу **3.3a,b** (5 ммоль) та Et₃N (1,01 г, 1,39 мл, 10 ммоль) у CH₂Cl₂ (15 мл) при постійному перемішуванні. Реакційну суміш нагрівали до 10 °С і перемішували при цій температурі впродовж

ночі, після чого кип'ятили впродовж 4 годин. Потім суміш випаровували насухо при зниженому тиску та розбавляли водою (5 мл). Отриманий осад фільтрували та промивали водою (2×2 мл), отримуючи цільові β-енаміно-γ-сульфами **3.1e,f** та **3.2e,f**. За необхідності продукт можна перекристалізувати з *i*-PrOH (**3.1e,f**) та *n*-BuOH (**3.2e,f**).

Метил 4-аміно-2,3,3-триметил-2,3-дигідроізотіазол-5-карбоксилат-1,1-діоксид (3.1e)



Отримано зі сполуки **3.3a** (491 мг) та **3.4e** (863 мг). Вихід 996 мг (4.25 ммоль, 85%); білий порошок, $T_{\text{топл.}}$ 250–251 °С.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*6): δ = 8.33 (с, 1H, NH₂), 7.91 (с, 1H, NH₂), 3.72 (с, 3H, OCH₃), 2.53 (с, 3H, NCH₃), 1.35 (с, 6H, 2×CH₃)

м.ч.

^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*6): δ = 168.6 (C-4), 162.4 (C=O), 92.3 (C-5), 61.1 (C-3), 51.0 (OCH₃), 22.4 (2×CH₃ та NCH₃) м.ч.

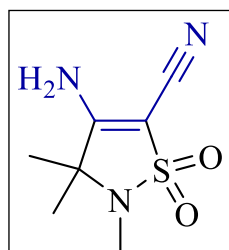
ІЧ (KBr): 3402 (ν_{ac} NH₂), 3235 (ν_{c} NH₂), 1684 (ν C=C), 1641 (δ NH₂), 1557 (ν C=O), 1303 (ν_{ac} SO₂), 1112 (ν_{c} SO₂) см⁻¹.

РХМС m/z = 233 [M-H]⁻.

Розраховано для C₈H₁₄N₂O₄S: C 41.02; H 6.02; N 11.96; S 13.69; знайдено: C 41.24; H 6.05; N 11.74; S 13.80.

Фізичні властивості та спектральні дані виявилися ідентичними тим, які описані раніше [39].

4-Аміно-2,3,3-триметил-2,3-дигідроізотіазол-5-карбонітрил-1,1-діоксид (3.1f)



Отримано зі сполуки **3.3a** (491 мг) та **3.4f** (698 мг). Вихід 694 мг (3.45 ммоль, 69%); білий осад, $T_{\text{топл.}}$ 268–269 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6): δ = 8.62 (с, 1H, NH₂), 8.34 (с, 1H, NH₂), 2.56 (с, 3H, NCH₃), 1.35 (с, 6H, 2×CH₃) м.ч.

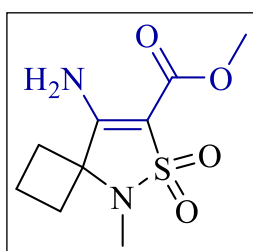
^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*6): δ = 169.2 (C-4), 111.7 (C≡N), 74.0 (C-5), 62.7 (C-3), 23.1 (NCH₃), 22.4 (2×CH₃) м.ч.

ІЧ (KBr): 3358 (ν_{ac} NH₂), 3204 (ν_c NH₂), 2224 (ν C≡N), 1671 (ν C=C), 1599 (δ NH₂), 1263 (ν_{ac} SO₂), 1143 (ν_c SO₂) см⁻¹.

РХМС $m/z = 200$ [M-H]⁻.

Розраховано для C₇H₁₁N₃O₂S: C 41.78; H 5.51; N 20.88; S 15.93; знайдено: C 41.87; H 5.24; N 21.04; S 16.29.

Метил 8-аміно-5-метил-6-тіа-5-азаспіро[3.4]окт-7-ен-7-карбоксилат-6,6-діоксид (3.2e)



Отримано зі сполуки **3.3b** (551 мг) та **3.4e** (863 мг). Вихід 579 мг (2.35 ммоль, 47%); білий осад, $T_{\text{топл.}}$ 223–224 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6): $\delta = 8.55$ (с, 1H, NH₂), 8.00 (с, 1H, NH₂), 3.71 (с, 3H, OCH₃), 2.74 (с, 3H, NCH₃), 2.59–2.51 (м, 2H, CH₂'-2,4 циклобутил), 2.45–2.36 (м, 2H, CH₂'-2,4 циклобутил), 2.07–1.97

(м, 1H, CH₂'-3 циклобутил), 1.96–1.84 (м, 1H, CH₂'-3 циклобутил) м.ч.

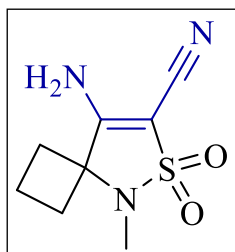
¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*6): $\delta = 167.2$ (C-4), 162.3 (C=O), 92.4 (C-5), 63.9 (C-3), 51.0 (OCH₃), 28.5 (NCH₃), 23.3 (2×CH₂, C'-2,4 циклобутил), 13.3 (CH₂, C'-3 циклобутил) м.ч.

ІЧ (KBr): 3398 (ν_{ac} NH₂), 3235 (ν_c NH₂), 1680 (ν C=C), 1641 (δ NH₂), 1555 (ν C=O), 1314 (ν_{ac} SO₂), 1161 (ν_c SO₂) см⁻¹.

РХМС $m/z = 245$ [M-H]⁻.

Розраховано для C₉H₁₄N₂O₄S: C 43.89; H 5.73; N 11.37; S 13.02; знайдено: C 43.85; H 5.77; N 11.21; S, 12.82.

8-Аміно-5-метил-6-тіа-5-азаспіро[3.4]окт-7-ен-7-карбонітрил-6,6-діоксид (3.2f)



Отримано зі сполуки **3.3b** (551 мг) та **3.4f** (698 мг). Вихід 693 мг (3.25 ммоль, 65%); білий осад, $T_{\text{топл.}}$ 254–255 °С (розкл.).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6): $\delta = 8.73$ (с, 1H, NH₂), 8.48 (с, 1H, NH₂), 2.77 (с, 3H, NCH₃), 2.61–2.52 (м, 2H, CH₂'-2,4 циклобутил), 2.38 (дкв, $J = 14.3, 7.0$ Гц, 2H, CH₂'-2,4 циклобутил), 2.06–1.95 (м,

1H, CH₂'-3 циклобутил), 1.95–1.83 (м, 1H, CH₂'-3 циклобутил) м.ч.

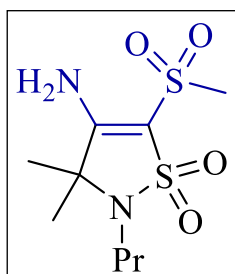
^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*6): $\delta = 167.9$ (C-4), 111.7 (C \equiv N), 74.0 (C-5), 65.2 (C-3), 28.6 (NCH₃), 24.1 (2 \times CH₂, C'-2,4 циклобутил), 13.1 (CH₂, C'-3 циклобутил) м.ч.

ІЧ (KBr): 3367 (ν_{ac} NH₂), 3209 (ν_{c} NH₂), 2220 (ν C \equiv N), 1669 (ν C=C), 1599 (δ NH₂), 1279 (ν_{ac} SO₂), 1154 (ν_{c} SO₂) см⁻¹.

РХМС $m/z = 212$ [M-H]⁻.

Розраховано для C₈H₁₁N₃O₂S: C 45.06; H 5.20; N 19.70; S 15.03; знайдено: C 44.74; H 4.85; N 19.92; S 15.35.

4-Аміно-3,3-диметил-5-(метилсульфоніл)-2-пропіл-2,3-дигідроізотіазол-1,1-діоксид (3.1g)



Отримано за допомогою літературного методу [35].

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6): $\delta = 8.16$ (с, 1H, NH₂), 7.50 (с, 1H, NH₂), 3.11 (с, 3H, SO₂CH₃), 2.97 (т, $J = 7.2$ Гц, 2H, NCH₂), 1.62 (г), $J = 7.2$ Гц, 2H, NCH₂CH₂), 1.37 (с, 6H, 2 \times CH₃), 0.90 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, CH₂CH₃) м.ч.

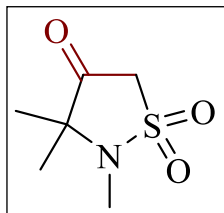
^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*6): $\delta = 165.1$ (C-4), 97.1 (C-5), 62.6 (C-3), 44.4 (SO₂CH₃), 40.9 (NCH₂), 23.2 (2 \times CH₃), 22.5 (NCH₂CH₂), 11.2 (CH₂CH₃) м.ч.

РХМС $m/z = 283$ [M+H]⁺.

Загальна методика гідролізу β -енаміно- γ -сультамів 3.1а,с та 3.2а,с у присутності трифтороцтової кислоти (ТФА)

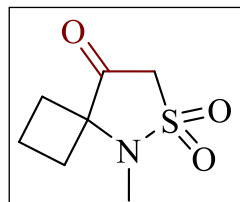
β -Енаміно- γ -сультам 3.1а,с, 3.2а,с (0,4 ммоль) розчиняли у CH₂Cl₂ (5 мл), після чого додавали суміш трифтороцтової кислоти (CF₃CO₂H) (137 мг, 92 мкл, 1,2 ммоль) і води (9 мг, 9 мкл, 0,5 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували при 10 °С до повного перетворення вихідного матеріалу (контроль за ТШХ). Потім суміш випаровували насухо при зниженому тиску, осад розтирали з водою (1 мл) і екстрагували CH₂Cl₂ (2 \times 5 мл). Органічний шар сушили над Na₂SO₄ і випаровували при зниженому тиску, отримуючи чистий β -кето γ -сультам 3.8а,с, 3.9а,с.

2,3,3-Триметилізотіазолідін-4-он-1,1-діоксид (3.8a)



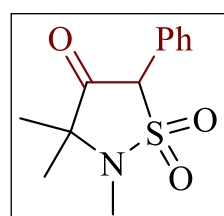
Отримано зі сполуки **3.1a** (70 мг); час реакції 5 хв. Вихід 60 мг (0.34 ммоль, 85%). Фізичні властивості та спектральні дані виявилися ідентичними тим, які описані раніше [177,178].

5-Метил-6-тіа-5-азаспіро[3.4]октан-8-он-6,6-діоксид (3.9a)



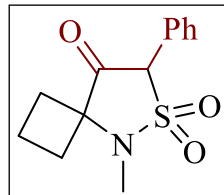
Отримано зі сполуки **3.2a** (75 мг); час реакції 5 хв. Вихід 70 мг (0.37 ммоль, 92%). Фізичні властивості та спектральні дані виявилися ідентичними тим, які описані раніше [178].

2,3,3-Триметил-5-фенілізотіазолідін-4-он-1,1-діоксид (3.8c)



Отримано зі сполуки **3.1c** (101 мг); час реакції 36 год. Вихід 96 мг (0.38 ммоль, 95%). Фізичні властивості та спектральні дані виявилися ідентичними тим, які описані раніше [178].

5-Метил-7-феніл-6-тіа-5-азаспіро[3.4]октан-8-он-6,6-діоксид (3.9c)



Отримано зі сполуки **3.2c** (106 мг); час реакції 36 год. Вихід 101 мг (0.38 ммоль, 95%); білий порошок, $T_{\text{топл.}}$ 150–151 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ = 7.46–7.38 (м, 3H, CH'' -3,4,5 Ph), 7.28–7.23 (м, 2H, CH'' -2,6 Ph), 4.83 (с, 1H, CH), 3.00 (с, 3H, NCH_3), 2.64–2.41 (м, 4H, $2 \times \text{CH}_2'$ -2,4 циклобутил), 2.14 (дп, J = 11.6, 9.0 Гц, 1H, CH_2' -3 циклобутил), 1.99–1.84 (м, 1H, CH_2' -3 циклобутил) м.ч.

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ = 202.8 (CO), 130.7 ($2 \times \text{CH}$, C'' -2,6 Ph), 129.8 (C'' -1 Ph), 129.2 ($2 \times \text{CH}$, C'' -3,5 Ph), 126.9 (CH, C'' -4 Ph), 70.7 (C), 69.1 (CH), 29.1 (CH_2 , C' -2 циклобутил), 28.9 (CH_2 , C' -4 циклобутил), 24.2 (NCH_3), 14.3 (CH_2 , C' -3 циклобутил) м.ч.

ІЧ (KBr): 2905 (ν CH), 1756 (ν C=O), 1454 (ν C=C), 1320 (ν_{ac} SO_2), 1147 (ν_{c} SO_2) cm^{-1} .

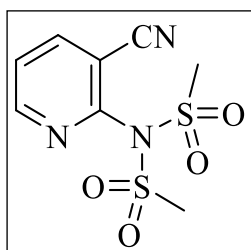
РХМС m/z = 264 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$: С 58.85; Н 5.70; N 5.28; S 12.08; знайдено: С 58.59; Н 5.63; N 4.96; S 12.42.

Загальна методика мезильовання амінітрилів 4.2с,d,i-k (Метод В)

MeSO₂Cl (22,9 г, 15,4 мл, 200 ммоль) додавали по краплях до охолодженого (0 °С) розчину амінітрилу 4.2с, d, i-k (50 ммоль) у піридині (200 мл). Отриману реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі, після чого випаровували при зниженому тиску. Залишок розтирали з водою (100 мл) і фільтрували, отримуючи чисті мезильовані продукти 4.5с, i, j та 4.4к або сирий продукт 4.5d, який очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи градієнтне елюювання від 0 до 100% СНCl₃-ДМФА.

N-(3-Ціанопіридин-2-іл)-*N*-(метилсульфоніл)метансульфонамід (4.5с)



Отримано зі сполуки 4.2с (5.97 г, 50 ммоль). Вихід 11.7 г (42.5 ммоль, 85%), коричневий порошок, $T_{\text{топл.}}$ 186–187 °С.

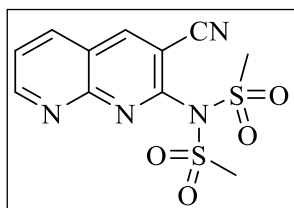
¹H ЯМР (500, МГц ДМСО-*d*6): δ = 8.91 (дд, J = 4.7, 2.4 Гц, 1H), 8.65 (д, J = 7.8 Гц, 1H), 7.89–7.82 (м, 1H), 3.73 (с, 6H) м.ч.

¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*6): δ = 153.9, 149.5, 144.4, 126.4, 115.6, 111.5, 44.3 м.ч.

РХМС m/z = 275 [M]⁺.

Розраховано для C₈H₉N₃O₄S₂: С 34.90; Н 3.30; N 15.26; S 23.29; знайдено: С 34.51; Н 3.56; N 15.50; S 23.26.

N-(3-Ціано-1,8-нафтиридин-2-іл)-*N*-(метилсульфоніл)метансульфонамід(4.5d)



Отримано зі сполуки 4.2d (8.51 г, 50 ммоль). Вихід 5.06 г (15.5 ммоль, 31%), помаранчевий порошок, $T_{\text{топл.}}$ 219-220 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6): δ = 9.53 (д, J = 2.4 Гц, 1H), 9.37 (дт, J = 4.6, 2.4 Гц, 1H), 8.69 (дт, J = 7.8, 2.4 Гц, 1H), 7.95 (дт,

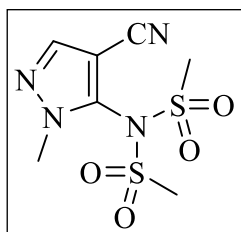
J = 7.8, 2.4 Гц, 1H), 3.85 (с, 6H) м.ч.

¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*6): δ = 158.9, 154.6, 149.3, 148.7, 139.0, 126.1, 122.4, 115.7, 108.6, 44.3 м.ч.

РХМС m/z = 327 [M+H]⁺.

Розраховано для C₁₁H₁₀N₄O₄S₂: С 40.48; Н 3.09; N 17.17; S 19.65; знайдено: С 40.62; Н 3.16; N 17.21; S 19.72.

***N*-(4-Ціано-1-метил-1*H*-піразол-5-іл)-*N*-(метилсульфоніл)метансульфонамід
(4.5i)**



Отримано зі сполуки **4.2i** (6.11 г, 50 ммоль). Вихід 12.0 г (43 ммоль, 86%), коричневий порошок, $T_{\text{топл.}}$ 183–184 °С.

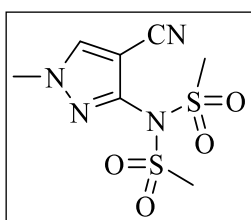
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*6): δ = 8.27 (с, 1H), 3.90 (с, 3H), 3.72 (с, 6H) м.ч.

^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*6): δ = 142.4, 135.2, 112.6, 93.7, 44.1, 37.5 м.ч.

РХМС m/z = 279 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Розраховано для $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$: С 30.21; Н 3.62; N 20.13; S,23.04; знайдено: С 30.43; Н 3.97; N 20.00; S 23.17.

***N*-(4-Ціано-1-метил-1*H*-піразол-3-іл)-*N*-(метилсульфоніл)метансульфонамід
(4.5j)**



Отримано зі сполуки **4.2j** (6.11 г, 50 ммоль). Вихід 11.1 г (40 ммоль, 80%), коричневий порошок, $T_{\text{топл.}}$ 180–182 °С.

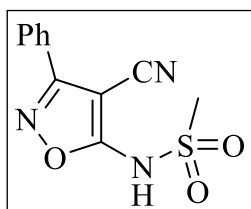
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*6): δ = 8.63 (с, 1H), 3.95 (с, 3H), 3.60 (с, 6H) м.ч.

^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*6): δ = 143.5, 139.4, 112.4, 92.1, 43.9, 40.7 м.ч.

РХМС m/z = 278 $[\text{M}]^+$.

Розраховано для $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$: С 30.21; Н 3.62; N 20.13; S 23.04; знайдено: С 30.47; Н 3.96; N 20.45; S 23.07.

***N*-(4-Ціано-3-фенілізоксазол-5-іл)метансульфонамід (4.4k)**



Отримано зі сполуки **4.2k** (9.62 г, 50 ммоль). Вихід 10.4 г (39.5 ммоль, 79%), коричневий порошок, $T_{\text{топл.}}$ 176–178 °С.

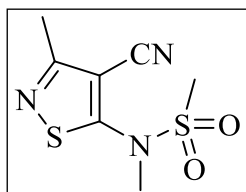
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*6): δ = 9.31 (уш.с, 1H), 7.83–7.71 (м, 2H), 7.60–7.46 (м, 3H), 3.00 (с, 3H) м.ч.

^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*6): δ = 172.0, 161.4, 131.0, 129.5, 128.5, 127.1, 115.3, 68.0, 42.5 м.ч.

РХМС m/z = 262 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Розраховано для C₁₁H₉N₃O₃S: C 50.18; H 3.45; N 15.96; S 12.18; знайдено: C 49.90; H 3.15; N 15.86; S 12.07.

***N*-(4-ціано-3-метилізотіазол-5-іл)-*N*-метилметансульфонамід (4.6l) (Метод Г)**



Розчин MeSO₂Cl (22,9 г, 15,4 мл, 200 ммоль) у CH₂Cl₂ (250 мл) додавали по краплях до охолодженого (0 °С) розчину амінітрилу **4.3l** (7,66 г, 50 ммоль) та Et₃N (25,3 г, 34,7 мл, 250 ммоль) у CH₂Cl₂ (700 мл), підтримуючи температуру нижче 5 °С. Отриману реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж тижня. Далі реакційну суміш випаровували насухо при зниженому тиску, осад розтирали з водою (300 мл), підкислювали 2М HCl до рН 3 та екстрагували EtOAc (4×200 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над Na₂SO₄ та випаровували при зниженому тиску, отримуючи сирий продукт, який очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи градієнтне елюювання від 0 до 100% CHCl₃-MeCN.

Вихід 4.05 г (17.5 г, 35%), жовтий порошок, T_{топл.} 119–120 °С.

¹H ЯМР (500, МГц, ДМСО-*d*6): δ = 3.67 (с, 3H), 3.38 (с, 3H), 2.43 (с, 3H) м.ч.

¹³C ЯМР (151 МГц, ДМСО-*d*6): δ = 172.2, 166.1, 114.6, 96.6, 38.3, 38.1, 18.9 м.ч.

РХМС *m/z* = 231 [M]⁺.

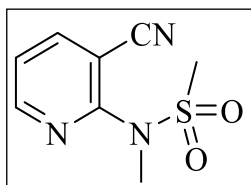
Розраховано для C₇H₉N₃O₂S₂: C 36.35; H 3.92; N 18.17; S 27.72; знайдено: C 35.97; H 4.04; N 18.54; S 27.62.

Загальна методика отримання *N*-метилметансульфонамідів 4.6с,d,i,j

До розчину *N*-метансульфонаміду **4.4k** або *N*-(метилсульфоніл)метансульфонаміду **4.5с, d, i, j** (20 ммоль) у ДМФА (175 мл) додавали K₂CO₃ (13,8 г, 100 ммоль). За 5 хв додавали MeI (8,52 г, 3,74 мл, 60 ммоль), після чого реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі або 40 °С впродовж ночі чи кількох днів. Якщо реакція не завершувалася (контроль здійснювали за допомогою ТШХ або ¹H ЯМР), щодня додавали додаткову порцію MeI (2,84 г, 1,24 мл, 20 ммоль). Потім реакційну суміш послідовно розбавляли

EtOAc (250 мл) і водою (250 мл). Водний шар відокремлювали та додатково екстрагували EtOAc (3×100 мл). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином (5×250 мл), сушили над Na₂SO₄ та випаровували при зниженому тиску, отримуючи чистий цільовий продукт.

***N*-(3-Ціанопіридин-2-іл)-*N*-метилметансульфонамід (4.6c)**



Отримано зі сполуки **4.5c** (5.5 г, 20 ммоль). Реакцію проводили при 40°C. Вихід 3.46 г (16.4 ммоль, 82%), коричневі кристали, T_{топл.} 95–96 °C.

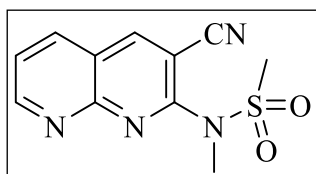
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆): δ = 8.76 (дд, *J* = 4.9, 1.9 Гц, 1H), 8.43 (дд, *J* = 7.9, 1.9 Гц, 1H), 7.61 (дд, *J* = 7.9, 4.9 Гц, 1H), 3.27 (с, 3H), 3.20 (с, 3H) м.ч.

¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆): δ = 156.0, 153.1, 143.7, 123.9, 116.1, 109.5, 37.4, 37.3 м.ч.

РХМС *m/z* = 212 [M+H]⁺.

Розраховано для C₈H₉N₃O₂S: C 45.49; H 4.29; N 19.89; S 15.18; знайдено: C 45.80; H 4.53; N 20.07; S 14.85.

***N*-(3-Ціано-1,8-нафтиридин-2-іл)-*N*-метилметансульфонамід (4.6d)**



Отримано зі сполуки **4.5d** (6.52 г, 20 ммоль). Реакцію проводили при 40°C. Вихід 2.88 г (11 ммоль, 55%), помаранчевий порошок, T_{топл.} >300 °C.

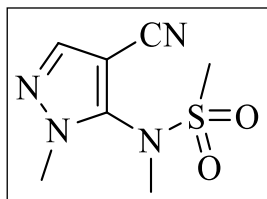
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆): δ = 9.06–8.80 (м, 1H), 8.79–8.66 (м, 1H), 8.66–8.47 (м, 1H), 7.43 (с, 1H), 4.20 (с, 3H), 3.13 (с, 3H) м.ч.

¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆): δ = 160.2, 149.4, 148.2, 145.2, 145.0, 117.8, 116.0, 115.7, 107.3, 41.3, 39.9 м.ч.

РХМС *m/z* = 263 [M+H]⁺.

Розраховано для C₁₁H₁₀N₄O₂S: C 50.37; H 3.84; N 21.36; S 12.22; знайдено: C 50.20; H 3.91; N 21.76; S 11.83.

***N*-(4-Ціано-1-метил-1*H*-піразол-5-іл)-*N*-метилметансульфонамід (4.6i)**



Отримано зі сполуки **4.5i** (5.56 г, 20 ммоль). Реакцію проводили при 40°C. Вихід 3.12 г (14.6 ммоль, 73%), бежевий порошок, $T_{\text{топл}}$ 91–93 °C.

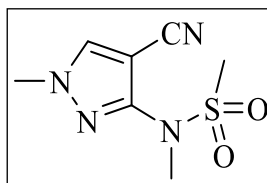
^1H ЯМР (500, МГц, ДМСО-*d*6): δ = 8.11 (с, 1H), 3.79 (с, 3H), 3.31 (с, 3H), 3.30 (с, 3H) м.ч.

^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*6): δ = 143.4, 142.0, 113.2, 88.8, 38.4, 37.9, 37.0 м.ч.

РХМС m/z = 214 $[\text{M}]^+$.

Розраховано для $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: С 39.24; Н 4.71; N 26.15; S 14.96; знайдено: С 39.52; Н 4.58; N 26.05; S 15.31.

***N*-(4-Ціано-1-метил-1*H*-піразол-3-іл)-*N*-метилметансульфонамід (4.6j)**



Отримано зі сполуки **4.5j** (5.56 г, 20 ммоль). Реакцію проводили при 40°C. Вихід 3.22 г (15 ммоль, 75%), жовтий порошок, $T_{\text{топл}}$ 149–150 °C.

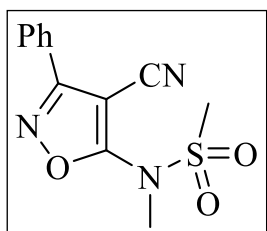
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*6): δ = 8.50 (с, 1H), 3.87 (с, 3H), 3.21 (с, 3H), 3.12 (с, 3H) м.ч.

^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*6): δ = 151.1, 138.4, 113.2, 89.4, 40.2, 38.3, 36.6 м.ч.

РХМС m/z = 214 $[\text{M}]^+$.

Розраховано для $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: С 39.24; Н 4.71; N 26.15; S 14.96; знайдено: С 39.36; Н 4.48; N 26.28; S 14.78.

***N*-(4-Ціано-3-фенілізоксазол-5-іл)-*N*-метилметансульфонамід (4.6k)**



Отримано зі сполуки **4.4k** (5.26 г, 20 ммоль). Реакцію проводили при 40°C. Вихід 3.94 г (14.2 ммоль, 71%), безбарвні кристали, $T_{\text{топл}}$ 151–152 °C.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*6): δ = 7.88–7.80 (м, 2H), 7.68–7.60 (м, 3H), 3.53 (с, 3H), 3.51 (с, 3H) м.ч.

^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*6): $\delta = 168.6, 162.7, 132.1, 129.9, 127.6, 126.3, 112.1, 80.0, 40.4, 36.8$ м.ч.

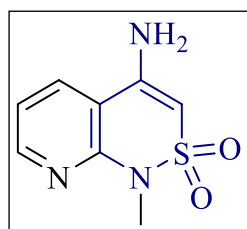
РХМС $m/z = 198$ $[\text{M}-\text{CH}_3\text{SO}_2]^-$.

Розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: С 51.98; Н 4.00; N 15.15; S 11.56; знайдено: С 52.33; Н 4.29; N 15.01; S 11.42.

Загальна методика для отримання β -енаміно- δ -сультамів **4.1c, i, j, l** (Метод Е)

LiHMDS (1 М розчин у PhMe, 10 мл, 4 ммоль) додавали по краплях до охолодженого (-60°C) розчину *N*-метилметансульфонамідів **4.6c, i, j, l** (5 ммоль) у ТГФ (50 мл) в атмосфері Ar, підтримуючи зазначену температуру. Реакційну суміш перемішували при -60°C впродовж 2 годин, після чого доводили до кімнатної температури. Потім до реакційної суміші додавали насичений водний розчин NH_4Cl (25 мл) та розбавляли EtOAc (100 мл). Органічний шар відокремлювали, сушили над Na_2SO_4 та випаровували при зниженому тиску. Залишок розтирали з МТБЕ (15 мл) і фільтрували, отримуючи вказану в заголовку сполуку **4.1c, i, j, l**.

4-Аміно-1-метил-1*H*-піридо[2,3-*c*][1,2]тіазин-2,2-діоксид (**4.1c**)



Отримано зі сполуки **4.6c** (1.06 г, 5 ммоль). Вихід 900 мг (4.25 ммоль, 85%), коричневий порошок, $T_{\text{топл.}}$ 184–186 $^\circ\text{C}$.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6): $\delta = 8.52$ (дд, $J = 4.8, 1.7$ Гц, 1H), 8.22 (дд, $J = 7.9, 1.7$ Гц, 1H), 7.27 (дд, $J = 7.9, 4.8$ Гц, 1H), 6.66 (с, 2H),

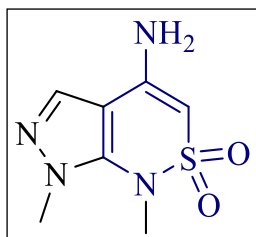
5.88 (с, 1H), 3.34 (с, 3H) м.ч.

^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*6): $\delta = 150.1, 149.8, 147.6, 133.6, 117.3, 111.9, 90.9, 26.2$ м.ч.

РХМС $m/z = 212$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Розраховано для $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: С 45.49; Н 4.29; N 19.89; S 15.18; знайдено: С 45.49; Н 4.04; N 19.8; S 15.33.

4-Аміно-1,7-диметил-1,7-дигідропіразоло[3,4-с][1,2]тіазин-2,2-діоксид (4.1i)



Отримано зі сполуки **4.6i** (1.07 г, 5 ммоль). Вихід 836 мг (3.9 ммоль, 78%), коричневий порошок, $T_{\text{топл.}}$ 177–178 °С.

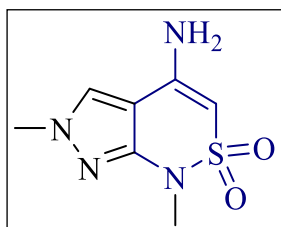
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6): δ = 7.87 (с, 1H), 6.72 (с, 2H), 5.08 (с, 1H), 3.80 (с, 3H), 2.95 (с, 3H) м.ч.

^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*6): δ = 148.2, 143.3, 134.2, 104.6, 81.6, 37.3, 35.4 м.ч.

РХМС m/z = 214 $[\text{M}]^+$.

Розраховано для $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: С 39.24; Н 4.71; N 26.15; S 14.96; знайдено: С 39.35; Н 5.06; N 26.36; S 15.33.

4-Аміно-1,6-диметил-1,6-дигідропіразоло[3,4-с][1,2]тіазин-2,2-діоксид (4.1j)



Отримано зі сполуки **4.6j** (2.14 г, 10 ммоль). Вихід 1.93 г (9 ммоль, 90%), жовтий порошок, $T_{\text{топл.}}$ 218–219 °С.

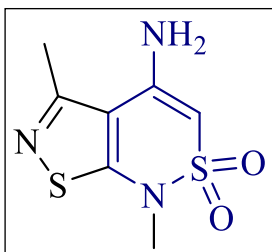
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6): δ = 8.01 (с, 1H), 6.47 (с, 2H), 5.25 (с, 1H), 3.83 (с, 3H), 3.10 (с, 3H) м.ч.

^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*6): δ = 149.4, 146.3, 128.7, 100.6, 85.2, 39.2, 26.8 м.ч.

РХМС m/z = 214 $[\text{M}]^+$.

Розраховано для $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: С 39.24; Н 4.71; N 26.15; S 14.96; знайдено: С 39.05; Н 5.10; N 25.95; S 14.57.

4-Аміно-3,7-диметил-7H-ізотіазоло[5,4-с][1,2]тіазин-6,6-діоксид (4.1l)



Отримано зі сполуки **4.6l** (1.16 г, 5 ммоль). Вихід 370 мг (1.6 ммоль, 32%), бежевий порошок, $T_{\text{топл.}}$ 189–190 °С.

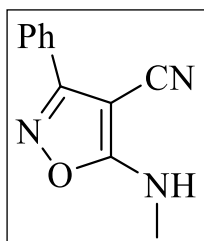
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6): δ = 6.39 (с, 2H), 5.64 (с, 1H), 3.29 (с, 3H), 2.62 (с, 3H) м.ч.

^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*6): δ = 167.2, 163.6, 148.7, 111.6, 85.9, 31.3, 20.7 м.ч.

РХМС m/z = 231 $[\text{M}]^+$.

Розраховано для $C_7H_9N_3O_2S_2$: C 36.35; H 3.92; N 18.17; S 27.72; знайдено: C 36.18; H 4.25; N 18.5; S 27.72.

5-(Метиламіно)-3-фенілізоксазол-4-карбонітрил (4.3k) (Метод Д)



Розчин *N*-метилметансульфонаміду **4.6k** (10 ммоль) у ДМФА (10 мл) додавали по краплях до розчину *t*-BuOK (2,47 г, 22 ммоль) у ДМФА (40 мл) при кімнатній температурі. Отриману реакційну суміш нагрівали при 60 °C впродовж 1 години, після чого залишали перемішуватися при кімнатній температурі впродовж ночі. Потім суміш випаровували при зниженому тиску, підтримуючи температуру нижче 60 °C. Залишок розтирали з водою (20 мл) і залишали на ніч. Осад, що утворився, відфільтровували та перекристалізовували з *i*-PrOH, отримуючи вказану сполуку **4.3k**. Вихід 428 мг (2.15 ммоль, 43%), бежевий порошок.

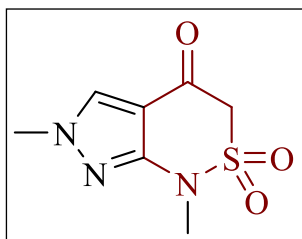
1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6): δ = 8.96 (с, 1H), 7.83–7.71 (м, 2H), 7.62–7.53 (м, 3H), 2.99 (с, 3H) м.ч.

^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*6): δ = 174.1, 161.6, 131.4, 129.6, 127.7, 127.2, 114.2, 63.6, 24.5 м.ч.

РХМС m/z = 198 [M–H][–].

Розраховано для $C_{11}H_9N_3O$: C 66.32; H 4.55; N 21.09; знайдено: C 66.05; H 4.81; N 20.74.

1,6-Диметил-1,6-дигідропіразоло[3,4-с][1,2]тіазин-4(3H)-он-2,2-діоксид (4.7)



β -Енаміно- δ -сультам **4.1j** (300 мг, 1,4 ммоль) розчиняли в EtOH (15 мл), після чого додавали 2М водний розчин HCl (10 мл). Отриману реакційну суміш нагрівали до 60 °C впродовж 3 год, а потім випаровували при зниженому тиску. Залишок розтирали з гарячим EtOAc (5 мл), охолоджували та фільтрували. Фільтрат випаровували при зниженому тиску, отримуючи цільову сполуку **4.7**.

Вихід 240 мг (1.12 ммоль, 80%), білий порошок, $T_{\text{топл}}$ 169–170 °C.

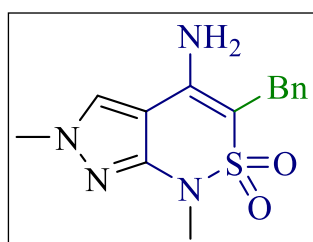
1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*6): δ = 8.45 (с, 1H), 4.71 (с, 2H), 3.85 (с, 3H), 3.22 (с, 3H) м.ч.

^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆): $\delta = 178.7, 153.0, 134.0, 108.7, 60.6, 39.9, 29.0$ м.ч.

РХМС $m/z = 215$ [M]⁺.

Розраховано для C₇H₉N₃O₃S: С 39.06; Н 4.22; N 19.52; S 14.90; знайдено: С 39.34; Н 4.08; N 19.44; S 15.14.

4-Аміно-3-бензил-1,6-диметил-1,6-дигідропіразоло[3,4-*c*][1,2]тіазин-2,2-діоксид (4.8)



β -Енаміно- δ -сультам **4.1j** (140 мг, 0,65 ммоль) розчиняли у ДМФА (7 мл), після чого послідовно додавали ДПЕА (130 мг, 1 ммоль) та ВnBr (171 мг, 0,65 ммоль). Отриману реакційну суміш нагрівали до 80 °С впродовж ночі, а потім випаровували при зниженому тиску. Залишок розтирали з водою (10 мл), фільтрували, сушили та перекристалізовували з МТБЕ, отримуючи цільову сполуку **4.8**.

Вихід 95 мг (0,31 ммоль, 48%), коричневий порошок, $T_{\text{топл.}}$ 205–205 °С.

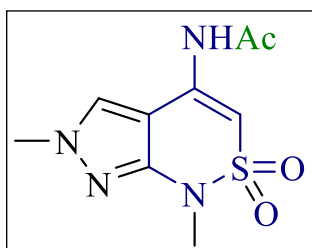
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆): $\delta = 8.03$ (с, 1H), 7.30 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H), 7.25 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H), 7.15 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H), 6.15 (с, 2H), 3.83 (с, 3H), 3.32 (с, 2H), 3.13 (с, 3H) м.ч.

^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆): $\delta = 149.0, 142.5, 140.1, 128.9, 128.5, 128.4, 126.2, 102.0, 97.2, 39.6, 29.2, 28.3$ м.ч.

РХМС $m/z = 305$ [M+H]⁺.

Розраховано для C₁₄H₁₆N₄O₂S: С 55.25; Н 5.30; N 18.41; S 10.53; знайдено: С 55.21; Н 5.37; N 18.08; S 10.77.

N-(1,6-диметил-2,2-діоксидо-1,6-дигідропіразоло[3,4-*c*][1,2]тіазин-4-іл) ацетамід (4.9)



До розчину β -енаміно- δ -сультаму **4.1j** (167 мг, 0,78 ммоль) у піридині (4 мл) додавали Ac₂O (2,16 г, 2 мл, 21,2 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 12 годин, після чого випаровували при

зниженому тиску. Залишок розтирали з насиченим водним розчином NaHCO_3 (5 мл), фільтрували, сушили та перекристалізували з МТБЕ, отримуючи цільову сполуку **4.9**.

Вихід 86 мг (0,34 ммоль, 43%), коричневі кристали, $T_{\text{топл.}}$ 168–169 °С.

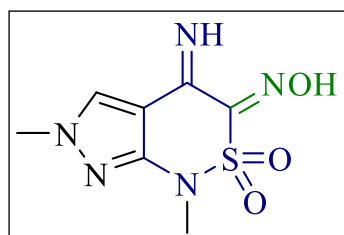
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6): δ = 9.99 (с, 1H), 8.28 (с, 1H), 7.31 (с, 1H), 3.88 (с, 3H), 3.21 (с, 3H), 2.14 (с, 3H) м.ч.

^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*6): δ = 170.8, 148.6, 136.4, 129.2, 100.5, 99.7, 39.4, 27.3, 24.1 м.ч.

РХМС m/z = 257 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: С 42.18; Н 4.72; N 21.86; S 12.51; знайдено: С 42.01; Н 4.79; N 22.24; S 12.78.

3-(Гідроксиіміно)-4-іміно-1,6-диметил-1,3,4,6-тетрагідропіразоло[3,4-с][1,2]тіазин-2,2-діоксид (4.10)



Водний розчин NaNO_2 (260 мг, 3,77 ммоль) (6 мл) додавали по краплях до розчину β -енаміно- δ -сультаму **4.1j** (300 мг, 1,4 ммоль) у водній 95% HOAc (20 мл), підтримуючи температуру нижче 5 °С. Отриману реакційну суміш перемішували при 10 °С впродовж 3 годин, після чого випаровували при зниженому тиску. Залишок розтирали з насиченим водним розчином NaHCO_3 і фільтрували. Осад послідовно промивали водою (2 мл) і гексаном (2×2 мл), отримуючи цільову сполуку **4.10**.

Вихід 243 мг (1 ммоль, 73%), рожевий осад, $T_{\text{топл.}}$ 207–209 °С.

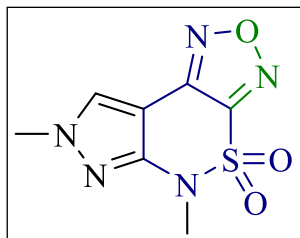
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*6): δ = 12.13 (с, 1H), 10.13 (уш.с, 1H), 8.60 (с, 1H), 3.91 (с, 3H), 3.29 (с, 3H) м.ч.

^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*6; Сполука існує у вигляді суміші таутомерів): δ = 155.7 та 150.3, 152.8 та 150.8, 144.4 та 139.8, 136.1 та 134.3, 98.7 та 98.5, 40.5 та 40.4, 28.9 та 27.3 м.ч.

РХМС m/z = 244 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Розраховано для C₇H₉N₅O₃S: С 34.57; Н 3.73; N 28.79; S 13.18; знайдено: С 34.80; Н 3.47; N 28.42; S 13.52.

5,7-Диметил-5,7-дигідро-[1,2,5]оксадіазоло[3,4-*e*]піразоло[3,4-*c*][1,2]тіазин-4,4-діоксид (4.11)



t-BuONO₂ (926 мг, 1,1 мл, 9 ммоль) по краплях додавали до охолодженого (0°C) розчину β-енаміно-δ-сультаму **4.1j** (770 мг, 3,6 ммоль) та CuBr (775 мг, 5,4 ммоль) у MeCN (50 мл). Отриману реакційну суміш нагрівали при 70 °С впродовж 1 години, після чого охолоджували до кімнатної температури. Потім її розбавляли водою (40 мл), підкислювали 1М водним розчином HCl (10 мл) та екстрагували EtOAc (3×40 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над Na₂SO₄ і випаровували при зниженому тиску, отримуючи цільову сполуку **4.11**.

Вихід 738 мг (3,06 ммоль, 85%), темно-жовтий осад, T_{топл.} 98 °С.

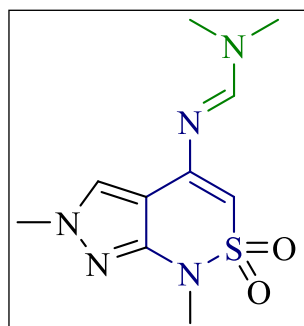
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ = 7.95 (с, 1H), 3.97 (с, 3H), 3.47 (с, 3H) м.ч.

¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃): δ = 149.2, 149.0, 143.1, 129.1, 94.1, 39.7, 30.9 м.ч.

РХМС *m/z* = 241 [M]⁺.

Розраховано для C₇H₇N₅O₃S: С 34.85; Н 2.93; N 29.03; S 13.29; знайдено: С 35.08; Н 2.80; N 29.16; S 13.57.

(*E*)-*N'*-(1,6-диметил-2,2-діоксидо-1,6-дигідропіразоло[3,4-*c*][1,2]тіазин-4-іл)-*N,N*-диметилформідамід (4.12)



До розчину β-енаміно-δ-сультаму **1j** (240 мг, 1,12 ммоль) у ДМФА (10 мл) додавали ДМФ-ДМА (530 мг, 0,6 мл, 4,46 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували при 40 °С протягом 2 годин, після чого випаровували при зниженому тиску. Залишок розтирали з МТБЕ (10 мл) і фільтрували, отримуючи цільову сполуку **4.12**.

Вихід 260 мг (0,97 ммоль, 87%), помаранчевий порошок, T_{топл.} 167–168 °С.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆): δ = 8.00 (с, 1H), 7.96 (с, 1H), 5.95 (с, 1H), 3.82 (с, 3H), 3.18 (с, 3H), 3.07 (с, 3H), 2.98 (с, 3H) м.ч.

^{13}C ЯМР (151 МГц, ДМСО-*d*6): $\delta = 156.0, 152.0, 149.3, 130.0, 105.6, 95.9, 40.5, 39.4, 34.6, 27.5$ м.ч.

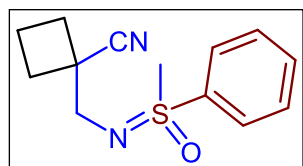
РХМС $m/z = 269$ $[\text{M}]^+$.

Розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: С 44.60; Н 5.61; N 26.00; S 11.90; знайдено: С 44.27; Н 5.51; N 25.66; S 11.51.

Загальна методика для отримання 2,2-дизаміщених-3- ((метил(гет/арил)(оксо)- λ^6 -сульфанейліден)аміно)пропанонітрилів (5.2с–е)

Іміно(метил)(гет/арил)- λ^6 -сульфанон **5.4a,b** (2,5 ммоль, 1 екв.) розчиняли у ДМФА (3 мл), після чого додавали *t*-BuOK (421 мг, 3,75 ммоль, 1,5 екв.) однією порцією. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Потім 2,2-дизаміщений 3-бромпропанонітрил **5.3a,c,d** (3,75 ммоль, 1,5 екв.) додавали по краплях і отриману суміш перемішували при 40 °С впродовж ночі (хід реакції контролювали за допомогою ТШХ). Далі її виливали в охолоджений насичений водний розчин NH_4Cl (15 мл) і екстрагували EtOAc (3×5 мл). Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , випаровували при зниженому тиску, отримуючи сирий продукт, який очищували методом ВЕРХ (використовуючи градієнтне елюювання ацетонітрил-вода).

1-(((Метил(оксо)(феніл)- λ^6 -сульфанейліден)аміно)метил)циклобутан-1- карбонітрил (5.2с)



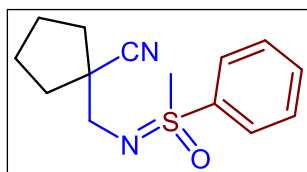
Отримано зі сполуки **5.3c** (653 мг) та **5.4a** (388 мг). Вихід 484 мг (1.95 ммоль, 78%); жовтий аморфний осад.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): $\delta = 7.90$ (д, $J = 7.9$ Гц, 2H), 7.60–7.50 (м, 3H), 3.16 (д, $J = 12.2$ Гц, 1H), 3.07 (с, 3H), 2.96 (д, $J = 12.2$ Гц, 1H), 2.46–2.35 (м, 2H), 2.28–2.24 (м, 1H), 2.04–1.88 (м, 3H) м.ч.

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3): $\delta = 139.0, 133.2, 129.6, 128.7, 49.3, 45.1, 37.4, 29.6, 29.5, 16.6$ м.ч.

РХМС $m/z = 249$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1-(((Метил(оксо)(феніл)-λ⁶-сульфанейліден)аміно)метил)циклопентан-1-карбонітрил (5.2d)



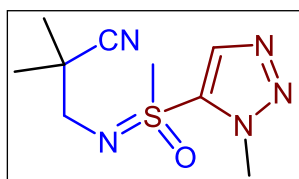
Отримано зі сполуки **5.3d** (705 мг) та **5.4a** (388 мг). Вихід 480 мг (1.83 ммоль, 73%); жовтий аморфний осад.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ = 7.90 (д, *J* = 7.6 Гц, 2H), 7.74–7.60 (м, 3H), 3.20 (с, 3H), 2.94 (д, *J* = 12.0 Гц, 1H), 2.77 (д, *J* = 12.0 Гц, 1H), 1.98–1.87 (м, 2H), 1.85–1.78 (м, 1H), 1.74–1.56 (м, 5H) м.ч.

¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆): δ = 139.3, 132.9, 129.4, 128.1, 125.4, 49.2, 44.6, 43.7, 35.2, 24.0 м.ч.

РХМС *m/z* = 263 [M + H]⁺.

2,2-Диметил-3-((метил(1-метил-1*H*-1,2,3-тріазол-5-іл)(оксо)-λ⁶-сульфанейліден)аміно)пропанонітрил (5.2e)



Отримано зі сполуки **5.3a** (608 мг) та **5.4b** (400 мг). Вихід 513 мг (2.13 ммоль, 85%); помаранчевий осад, *T*_{топл} 90–105 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ = 8.18 (с, 1H), 4.23 (с, 3H), 3.47 (с, 3H), 2.95 (д, *J* = 12.0 Гц, 1H), 2.84 (д, *J* = 12.0 Гц, 1H), 1.29 (с, 3H), 1.28 (с, 3H) м.ч.

¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆): δ = 137.7, 135.5, 124.8, 51.6, 44.6, 36.4, 34.2, 23.7 м.ч.

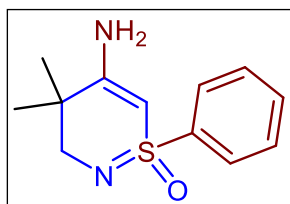
РХМС *m/z* = 242 [M+H]⁺.

Загальна методика для отримання 5-функціоналізованих 1-(гетеро)арил-1,2-тіазин-1-оксидів (5.1a–c, e–g, 5.5d, h)

Іміно(метил)(гет/арил)-λ⁶-сульфанон **5.4a–c** (2,5 ммоль, 1 екв.) розчиняли у ДМФА (3 мл), після чого додавали *t*-BuOK (421 мг, 3,75 ммоль, 1,5 екв.) однією порцією. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Потім по краплях додавали 2,2-дизаміщений 3-бромпропанонітрил **5.3a–d** (3,75 ммоль, 1,5 екв.), суміш перемішували при 40 °С впродовж ночі (хід реакції контролювали за допомогою ТШХ). Коли спостерігали повну конверсію

вихідних матеріалів, реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали іншу порцію *t*-BuOK (421 мг, 3,75 ммоль, 1,5 екв.). Отриману реакційну масу перемішували при 60 °С впродовж ночі. Далі виливали в охолоджений насичений водний розчин NH₄Cl (15 мл) і екстрагували EtOAc (3×5 мл). Органічний шар сушили над Na₂SO₄, випаровували при зниженому тиску, отримуючи сирий продукт, який очищували методом ВЕРХ (використовуючи градієнтне елюювання ацетонітрил-вода).

5-Аміно-4,4-диметил-1-феніл-3,4-дигідро-1,2-тіазин-1-оксид (5.1a)



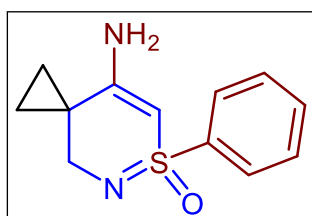
Отримано зі сполуки **5.3a** (608 мг) та **5.4a** (388 мг). Вихід 201 мг (0.85 ммоль, 34%); білий осад.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆): δ = 7.78 (д, *J* = 7.3 Гц, 2H), 7.43 (т, *J* = 7.3 Гц, 1H), 7.38 (т, *J* = 7.3 Гц, 2H), 4.92 (с, 1H), 4.70 (с, 2H), 3.32 (д, *J* = 13.0 Гц, 1H), 2.92 (д, *J* = 13.0 Гц, 1H), 1.15 (с, 3H), 1.02 (с, 3H) м.ч.

¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆): δ = 167.1, 144.9, 131.2, 128.7, 126.7, 86.3, 54.0, 32.8, 23.6, 23.0 м.ч.

РХМС *m/z* = 237 [M+H]⁺.

8-Аміно-6-феніл-6-тіа-5-азаспіро[2.5]окта-5,7-дієн-6-оксид (5.1b)



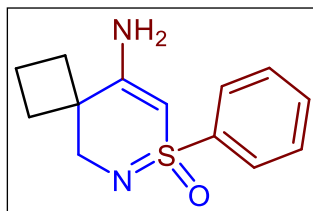
Отримано зі сполуки **5.3b** (600 мг) та **5.4a** (388 мг). Вихід 228 мг (0.97 ммоль, 39%), безбарвні кристали.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ = 7.83 (д, *J* = 7.1 Гц, 2H), 7.54–7.46 (м, 3H), 6.05 (с, 2H), 5.17 (с, 1H), 3.68 (д, *J* = 12.8 Гц, 1H), 2.56 (д, *J* = 12.8 Гц, 1H), 1.51–1.41 (м, 1H), 1.00–0.88 (м, 1H), 0.83–0.71 (м, 1H), 0.70–0.59 (м, 1H) м.ч.

¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆): δ = 163.5, 145.9, 131.1, 128.5, 127.1, 89.0, 50.2, 19.1, 14.5, 8.5 м.ч.

РХМС *m/z* = 235 [M+H]⁺.

9-Аміно-7-феніл-7-тіа-6-азаспіро[3.5]нона-6,8-дієн-7-оксид (5.1c)



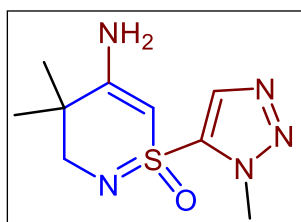
Отримано зі сполуки **5.3c** (653 мг) та **5.4a** (388 мг). Вихід 248 мг (1.05 ммоль, 42%); бежевий порошок.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): $\delta = 7.83$ (д, $J = 7.2$ Гц, 2H), 7.41 (т, $J = 7.2$ Гц, 1H), 7.35 (т, $J = 7.2$ Гц, 2H), 5.08 (с, 1H), 4.99 (с, 2H), 3.59 (с, 2H), 2.44–2.36 (м, 1H), 2.29–2.21 (м, 1H), 2.12–2.01 (м, 2H), 1.92–1.85 (м, 1H), 1.73–1.64 (м, 1H) м.ч.

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3): $\delta = 163.5$, 143.8, 131.7, 128.6, 127.9, 88.9, 51.2, 39.0, 29.6, 25.6, 15.9 м.ч.

РХМС $m/z = 249$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5-Аміно-4,4-диметил-1-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-іл)-3,4-дигідро-1,2-тіазин-1-оксид (5.1e)



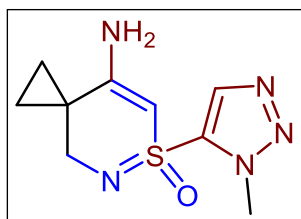
Отримано зі сполуки **5.3a** (608 мг) та **5.4b** (400 мг). Вихід 247 мг (1.02 ммоль, 41%); жовті кристали.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 7.85$ (с, 1H), 6.94 (уш.с, 2H), 5.21 (с, 1H), 4.14 (с, 3H), 3.14 (д, $J = 12.8$ Гц, 1H), 2.99 (д, $J = 12.8$ Гц, 1H), 1.14 (с, 3H), 1.05 (с, 3H) м.ч.

^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 171.2$, 141.6, 133.9, 82.5, 54.7, 36.0, 33.4, 23.5, 22.9 м.ч.

РХМС $m/z = 242$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

8-Аміно-6-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-іл)-6-тіа-5-азаспіро[2.5]окта-5,7-дієн-6-оксид (5.1f)



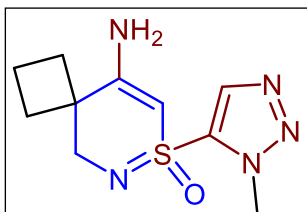
Отримано зі сполуки **5.3b** (600 мг) та **5.4b** (400 мг). Вихід 287 мг (1.2 ммоль, 48%); безбарвні кристали.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 7.98$ (с, 1H), 6.58 (уш.с, 2H), 5.28 (с, 1H), 4.09 (с, 3H), 3.59 (д, $J = 13.1$ Гц, 1H), 2.66 (д, $J = 13.1$ Гц, 1H), 1.50 (дт, $J = 9.8$, 6.0 Гц, 1H), 1.01 (ддд, $J = 9.8$, 6.0, 4.0 Гц, 1H), 0.87 (ддд, $J = 9.8$, 6.0, 4.0 Гц, 1H), 0.73 (дт, $J = 9.8$, 6.0 Гц, 1H) м.ч.

^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 167.2, 140.5, 136.3, 85.4, 49.7, 35.5, 18.7, 15.5, 9.6$ м.ч.

РХМС $m/z = 240$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

9-Аміно-7-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-іл)-7-тіа-6-азаспіро[3.5]нона-6,8-дієн-7-оксид (5.1g)



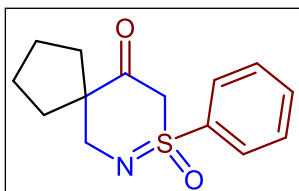
Отримано зі сполуки **5.3c** (653 мг) та **5.4b** (400 мг). Вихід 278 мг (1.1 ммоль, 44%); бежевий порошок.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): $\delta = 7.87$ (с, 1H), 5.31 (с, 1H), 4.89 (с, 2H), 4.22 (с, 3H), 3.66 (д, $J = 13.2$ Гц, 1H), 3.59 (д, $J = 13.2$ Гц, 1H), 2.28–2.24 (м, 1H), 2.20–2.13 (м, 2H), 2.03–1.99 (м, 1H), 1.28–1.25 (м, 1H), 0.87–0.79 (м, 1H) м.ч.

^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 168.5, 141.3, 135.1, 82.9, 79.1, 51.2, 35.9, 27.7, 26.5, 15.0$ м.ч.

РХМС $m/z = 254$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

8-Феніл-8λ⁶-тіа-7-азаспіро[4.5]дек-7-єн-10-он-8-оксид (5.5d)



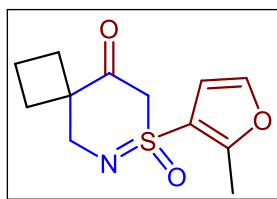
Отримано зі сполуки **5.3d** (705 мг) та **5.4a** (388 мг). Вихід 163 мг (0.62 ммоль, 25%); білий осад.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): $\delta = 8.08$ (д, $J = 7.6$ Гц, 2H), 7.69 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.60 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H), 4.05 (д, $J = 13.3$ Гц, 1H), 3.98 (д, $J = 13.3$ Гц, 1H), 3.70 (д, $J = 13.1$ Гц, 1H), 3.57 (д, $J = 13.1$ Гц, 1H), 2.43 (дт, $J = 12.7, 4.8$ Гц, 1H), 2.32–2.23 (м, 1H), 1.78–1.60 (м, 5H), 1.24 (дт, $J = 13.5, 7.1$ Гц, 1H) м.ч.

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3): $\delta = 201.2, 138.8, 134.2, 129.6, 128.6, 63.7, 58.9, 53.6, 36.1, 30.9, 25.6, 25.4$ м.ч.

РХМС $m/z = 264$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

7-(2-Метилфуран-3-ін)-7λ⁶-тіа-6-азаспіро[3.5]нон-6-ен-9-он-7-оксид (5.5h)



Отримано зі сполуки **5.3с** (653 мг) та **5.4с** (398 мг). Вихід 172 мг (0.68 ммоль, 27%); коричневий порошок, $T_{\text{топл}}$ 115–120 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ = 7.32 (д, J = 2.0 Гц, 1H), 6.60 (д, J = 2.0 Гц, 1H), 4.00 (д, J = 12.9 Гц, 1H), 3.95 (д, J = 12.9 Гц, 1H), 3.83 (д, J = 13.7 Гц, 1H), 3.69 (д, J = 13.7 Гц, 1H), 2.74 (дт, J = 11.7, 8.9 Гц, 1H), 2.60 (с, 3H), 2.37–2.31 (м, 1H), 2.25–2.18 (м, 1H), 2.12–2.04 (м, 1H), 1.95–1.86 (м, 1H), 1.69–1.63 (м, 1H) м.ч.

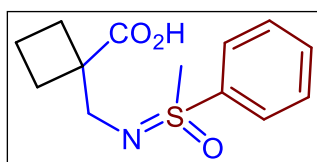
¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃): δ = 199.8, 158.8, 141.3, 120.1, 110.6, 63.3, 52.5, 52.0, 30.9, 24.2, 15.2, 13.2 м.ч.

РХМС m/z = 254 [M+H]⁺.

Загальна методика для отримання 2,2-дизаміщених-3-((метил(гетеро/арил)(оксо)-λ⁶-сульфанейліден)аміно)пропанових кислот (5.6с, е–h)

Розчин 5-функціоналізованого 1-(гетеро)арил-1,2-тіазин 1-оксиду **5.6с, е–g, 5.5h** (0,2 ммоль) у суміші НОАс (1 мл) і води (1 мл) нагрівали при 60 °С впродовж ночі. Потім розчин випаровували при зниженому тиску, розтирали з гексаном (5 мл), фільтрували та двічі промивали кількома краплями води, отримуючи цільову сполуку.

1-(((Метил(оксо)(феніл)-λ⁶-сульфанейліден)аміно)-метил)циклобутан-1-карбонова кислота (5.6с)



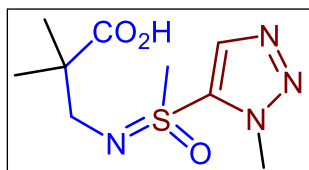
Отримано зі сполуки **5.1с** (50 мг). Вихід 47 мг (0.176 ммоль, 88%); жовтий осад.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ = 7.93 (д, J = 7.2 Гц, 2H), 7.66 (т, J = 7.2 Гц, 1H), 7.60 (т, J = 7.2 Гц, 2H), 3.25 (д, J = 11.9 Гц, 1H), 3.21 (с, 3H), 3.05 (д, J = 11.9 Гц, 1H), 2.43 (дт, J = 19.9, 9.7 Гц, 2H), 2.02–1.97 (м, 1H), 1.88 (дт, J = 19.9, 9.7 Гц, 2H), 1.79–1.69 (м, 1H) м.ч.

¹³C ЯМР (151 МГц, CDCl₃): δ = 176.6, 138.0, 133.6, 129.8, 128.6, 48.7, 44.7, 28.2, 27.7, 21.1, 15.2 м.ч.

РХМС $m/z = 266 [M-H]^-$.

2,2-Диметил-3-((метил(1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-5-іл)(оксо)- λ^6 -сульфанейліден)аміно)пропанова кислота (5.6e)



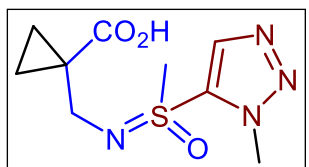
Отримано зі сполуки **5.1e** (48 мг). Вихід 48 мг (0.184 ммоль, 92%); жовтий аморфний осад.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): $\delta = 8.08$ (с, 1H), 4.28 (с, 3H), 3.27 (с, 3H), 3.07 (д, $J = 11.6$ Гц, 1H), 2.97 (д, $J = 11.8$ Гц, 1H), 1.25 (с, 3H), 1.24 (с, 3H) м.ч.

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): $\delta = 184.1, 138.4, 135.5, 52.4, 46.0, 36.8, 29.9, 24.0, 23.2$ м.ч.

РХМС $m/z = 259 [M-H]^-$.

1-(((Метил(1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-5-іл)(оксо)- λ^6 -сульфанейліден)аміно)метил)циклопропан-1-карбонова кислота (5.6f)



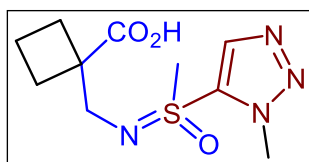
Отримано зі сполуки **5.1f** (48 мг). Вихід 49 мг (0.19 ммоль, 95%); світло-жовтий осад.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 8.19$ (с, 1H), 4.21 (с, 3H), 3.36 (с, 3H), 3.18 (д, $J = 12.8$ Гц, 1H), 2.94 (д, $J = 12.8$ Гц, 1H), 0.90 (т, $J = 7.9$ Гц, 1H), 0.81 (т, $J = 7.9$ Гц, 1H), 0.63 (т, $J = 7.9$ Гц, 1H), 0.54 (т, $J = 7.9$ Гц, 1H) м.ч.

^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 174.6, 137.8, 136.1, 45.9, 44.4, 36.1, 22.8, 12.2, 11.4$ м.ч.

РХМС $m/z = 257 [M-H]^-$.

1-(((Метил(1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-5-іл)(оксо)- λ^6 -сульфанейліден)аміно)метил)циклобутан-1-карбонова кислота (5.6g)



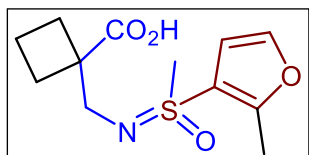
Отримано зі сполуки **5.1g** (51 мг). Вихід 48 мг (0.176 ммоль, 88%); білий аморфний осад.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): $\delta = 8.16$ (с, 1H), 8.09 (с, 1H), 4.28 (с, 3H), 3.36 (д, $J = 12.0$ Гц, 1H), 3.27 (с, 3H), 3.19 (д, $J = 12.0$ Гц, 1H), 2.54–2.42 (м, 1H), 2.42–2.31 (м, 1H), 2.03–1.97 (м, 1H), 1.95–1.80 (м, 3H) м.ч.

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3): $\delta = 180.7, 138.3, 135.8, 49.9, 46.0, 36.8, 28.5, 27.6, 21.3, 15.4$ м.ч.

РХМС $m/z = 271$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

1-(((Метил(2-метилфуран-3-іл)(оксо)- λ^6 -сульфанейліден)аміно)метил)циклобутан-1-карбонова кислота (5.6h)



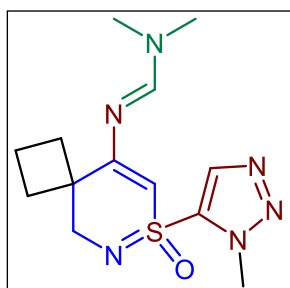
Отримано зі сполуки **5.5h** (51 мг). Вихід 41 мг (0.15 ммоль, 75%); світло-коричневий порошок.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 7.63$ (д, $J = 2.0$ Гц, 1H), 6.58 (д, $J = 2.0$ Гц, 1H), 3.06 (с, 3H), 3.00 (д, $J = 11.8$ Гц, 1H), 2.84 (д, $J = 11.8$ Гц, 1H), 2.44 (с, 3H), 2.17–2.03 (м, 2H), 1.88–1.80 (м, 1H), 1.81–1.57 (м, 3H) м.ч.

^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 178.1, 155.9, 141.6, 112.4, 111.0, 49.8, 48.9, 44.6, 27.6, 27.2, 15.0, 12.4$ м.ч.

РХМС $m/z = 270$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

(E)-N,N-Диметил-N'-(7-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-іл)-7-оксидо-7 λ^6 -тіа-6-азаспіро[3.5]нона-6,8-дієн-9-іл)формімідамід (5.7f)



Надлишок ДМФ-ДМА (894 мг, 1 мл, 7,5 ммоль) додавали до розчину енаміносульфоксими́ну **5.1f** (63 мг, 0,25 ммоль) у толуолі (5 мл), після чого отриману суміш кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж ночі. Потім розчин випаровували при зниженому тиску і розтирали з гексаном (5 мл). Утворений осад фільтрували та промивали гексаном (5 мл), отримуючи цільову сполуку. Вихід 66 мг (0.21 ммоль, 85%), бежевий осад.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 8.03$ (д, $J = 3.2$ Гц, 1H), 7.85 (с, 1H), 5.76 (д, $J = 3.2$ Гц, 1H), 4.11 (с, 3H), 3.55 (д, $J = 13.0$ Гц, 1H), 3.43 (д, $J = 13.0$ Гц, 1H), 3.07 (с, 3H), 3.00 (с, 3H), 2.65–2.57 (м, 1H), 2.14–2.05 (м, 1H), 2.01–1.91 (м, 2H), 1.86–1.75 (м, 1H), 1.67–1.57 (м, 1H) м.ч.

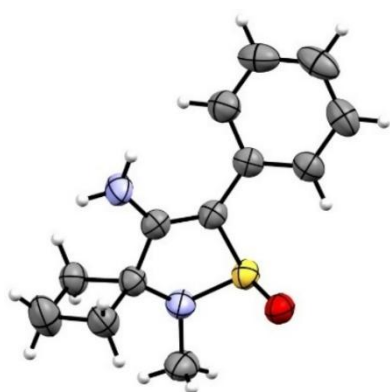
^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 173.2, 154.3, 139.4, 136.4, 96.2, 51.5, 40.3, 36.0, 34.3, 27.8, 26.5, 15.2$ м.ч.

РХМС $m/z = 309$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

РСА сполук

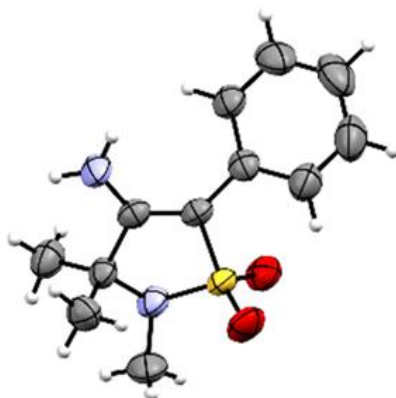
Інтенсивності відбитих променів виміряні на дифрактометрі Bruker APEX II (графітовий монохроматор, випромінювання $\text{MoK}\alpha$, CCD-детектор, φ - та ω -сканування, $2\Theta_{\text{макс}} = 50^\circ$). Структури встановлені прямим методом із використанням пакету SHELXTL [179] та співвіднесено методом найменших квадратів. Положення атомів водню визначені з карт різниці електронної щільності та уточнені за допомогою моделі $U_{\text{iso}} = nU_{\text{eq}}$ ($n=1.5$ для метильних груп і $n=1.2$ для інших атомів водню) відносно атома-носія. Остаточні координати атомів, геометричні параметри та кристалографічні дані передані до Cambridge Crystallographic Data Centre і доступні за запитом із зазначенням номеру депонування: **2.5c** CCDC 2332756, **1c** CCDC 2284597, **1d** CCDC 2284598, **5.1g** CCDC 2416330.

8-Аміно-5-метил-7-феніл-6-тіа-5-азаспіро[3.4]окт-7-ен-6-оксид (**2.5c**).



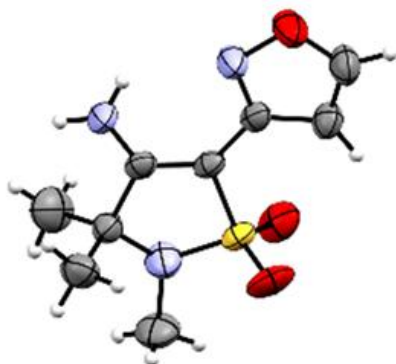
Безбарвні моноклінні кристали **2.5c** ($\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS}$, $M_r = 248.34$) при -100.5°C , $a = 10.2048(3) \text{ \AA}$, $b = 11.1928(3) \text{ \AA}$, $c = 21.5297(6) \text{ \AA}$, $V = 2419.55(12) \text{ \AA}^3$, $Z = 8$, просторова група $P2_1/n$, $d_{\text{calc}} = 1.363 \text{ г/см}^3$, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.252 \text{ мм}^{-1}$, $F(000) = 1056$. Вимірювали інтенсивності 32776 відбиттів (4256 незалежних, $R_{\text{int}}=0.044$), $wR_2 = 0.121$, $R_1 = 0.045$, $S = 1.058$.

4-Аміно-2,3,3-триметил-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-1,1-діоксид (**3.1c**).



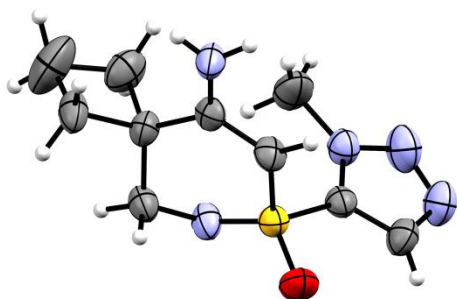
Безбарвні орторомбичні кристали **3.1c** ($\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, $M_r = 252.33$) при -100.5°C , $a = 8.5918(3) \text{ \AA}$, $b = 11.2983(5) \text{ \AA}$, $c = 13.2714(5) \text{ \AA}$, $V = 1288.29(9) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, просторова група $P2_12_12_1$, $d_{\text{calc}} = 1.301 \text{ г/см}^3$, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.243 \text{ мм}^{-1}$, $F(000) = 536$. Вимірювали інтенсивності 17892 відбиття (2962 незалежних, $R_{\text{int}} = 0.032$), $wR_2 = 0.078$, $R_1 = 0.032$, $S = 1.060$.

4-Аміно-5-(ізоксазол-3-іл)-2,3,3-триметил-2,3-дигідроізотіазол-1,1-діоксид (**1d**).



Безбарвні орторомбічні кристали **3.1d** ($C_9H_{13}N_3O_3S$, $M_r = 243.28$) при $-100.5\text{ }^\circ\text{C}$, $a = 7.2932(2)\text{ \AA}$, $b = 10.7480(3)\text{ \AA}$, $c = 29.6174(10)\text{ \AA}$, $V = 2311.84(12)\text{ \AA}^3$, $Z = 8$, просторова група $P2_1/n$, $d_{\text{calc}} = 1.398\text{ г/см}^3$, $\mu(\text{MoK}_\alpha) = 0.277\text{ мм}^{-1}$, $F(000) = 1024$. Вимірювали інтенсивності 32656 відбиттів (5315 незалежних, $R_{\text{int}} = 0.037$), $wR_2 = 0.133$, $R_1 = 0.068$, $S = 1.141$.

9-Аміно-7-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-іл)-7-тіа-6-азаспіро[3.5]нона-6,8-дієн-7-оксид (**5.1g**).



Безбарвні орторомбічні кристали **5.1g** ($C_{10}H_{15}N_5OS$, $M_r = 253.33$) при $-100.5\text{ }^\circ\text{C}$, $a = 8.6900(5)\text{ \AA}$, $b = 11.0153(5)\text{ \AA}$, $c = 12.8325(6)\text{ \AA}$, $V = 1228.36(11)\text{ \AA}^3$, $Z = 4$, просторова група $P2_12_12_1$, $d_{\text{calc}} = 1.370\text{ г/см}^3$, $\mu(\text{MoK}_\alpha) = 0.256\text{ мм}^{-1}$, $F(000) = 536$. Вимірювали інтенсивності 17424 відбиття (2168 незалежних, $R_{\text{int}} = 0.0835$), $wR_2 = 0.0873$, $R_1 = 0.0429$, $S = 1.047$.

ВИСНОВКИ

У результаті виконання дисертаційного дослідження:

1. Вивчено можливість синтезу функціоналізованих циклічних сульфінамідів, сульфонамідів та ендочиклічних сульфоксимінів на основі CSIC реакції (карбаніонної циклізації) [182-184].
2. Циклізація *N*-(ціанометил)-*N*-метил-1-фенілметансульфінамідів у 4-аміно-2-метил-3,3-діалкіл-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-1-оксиди відбувається у присутності надлишку основи LiHMDS (до 4,5 екв.) через утворення комплексу з цвітеріонною формою сульфінамідної групи.
3. Установлено, що сульфінамідна група (SO–N) є найближчим еквівалентом карбоксамідної групи (CO–N) і може розглядатись як біоізостерний еквівалент нового покоління.
4. Досліджено залежність взаємозв'язку структура–реакційна здатність α -функціоналізованих β -енаміно- γ -сультамів. Природа замісника у положенні *C*-5 відіграє вирішальний вплив на їхню реакційну здатність.
5. Аналіз спектрів ^1H ЯМР β -енаміно- γ -сультамів дозволяє встановити превалюючу мезомерну структуру і передбачити можливу реакційну здатність сполук.
6. Розроблено препаративний метод синтезу конденсованих 5-аміно-2-метил-2*H*-1,2-тіазин-1,1-діоксидів та досліджено взаємодію з електрофілами. Як наслідок одержано дві нові гетероциклічні системи: 7*H*-ізотіазоло[5,4-*c*][1,2]тіазин-6,6-діоксид та 5,7-дигідро-[1,2,5]оксадіазоло[3,4-*e*]піразоло[3,4-*c*][1,2]тіазин-4,4-діоксид.
7. Розроблено метод синтезу 5-функціоналізованих 1-(гетеро)арил-1,2-тіазин-1-оксидів, виходячи з 2,2-дизаміщених 3-бромопропанонітрилів та іміно(метил)(гет/арил)- λ^6 -сульфанонів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

- [1] T.-Q. Yu, Y.-S. Hou, Y. Jiang, W.-X. Xu, T. Shi, X. Wu, J.-C. Zhang, D. He, Z. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 2084–2087.
- [2] B. Kersting, M. DeLion, *Z. Naturforsch. B.* **1999**, *54*, 1042–1047.
- [3] A.S. Bell, C.W.G. Fishwick, J.E. Reed, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12313–12330.
- [4] A.S. Bell, C.W.G. Fishwick, J. E.Reed, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7713–7716.
- [5] J.K. Stille, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 508–524.
- [6] E.A. Serebryakov, P.G. Kislitsin, V.V. Semenov, S.G. Zlotin, *Synthesis.* **2001**, 1659–1664.
- [7] B.J. Wagner, J.T. Doi, W.K. Musker, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4156–4162.
- [8] S. Gan, J. Yin, Y. Yao, Y. Liu, D. Chang, D. Zhu, L. Shi, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 2647–2654.
- [9] W. Oppolzer, M. Wills, C. Starkemann, G. Bernardinelli, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4117–4120.
- [10] H. Konishi, H. Tanaka, K. Manabe, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1578–1581.
- [11] J. Coulomb, V. Certal, L. Fensterbank, E. Lacôte, M. Malacria, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 633–637.
- [12] J. Coulomb, V. Certal, M.-H. Larraufie, C. Ollivier, J.-P. Corbet, G. Mignani, L. Fensterbank, E. Lacôte, M. Malacria, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10225–10232.
- [13] Q. Wen, L. Zhang, J. Xiong, Q. Zeng, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *32*, 5360–5364.
- [14] P. Cividino, C. Verrier, C. Philouze, S. Carret, J. Poisson, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 1236–1240.
- [15] Y. Aota, Y. Maeda, T. Kano, K. Maruoka, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 15755–15758.
- [16] W. Ye, L. Zhang, C. Ni, J. Rong, J. Hu, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 10596–10599.
- [17] J. Rong, C. Ni, Y. Gu, J. Hu, *Helv. Chim. Acta.* **2021**, *104*, e2100019.
- [18] A.D. Rodríguez, C. Ramírez, I.I. Rodríguez, E. González, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 527–530.
- [19] M. Harmata, P. Zheng, *Heterocycles* **2009**, *77*, 279–291.

- [20] G.A. Oliver, M.N. Loch, A.U. Augustin, P. Steinbach, M. Sharique, U.K. Tambar, P.G. Jones, C. Bannwarth, D.B. Werz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 25825–25831.
- [21] K. Saul, H. Eckes, D. Jacob, H. Meier, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 775–778.
- [22] D. Döpp, P. Lauterfeld, M. Schneider, D. Schneider, U. Seidel, *Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem.* **1994**, *95*, 481–482.
- [23] D. Döpp, C. Krüger, P. Lauterfeld, E. Raabe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, *26*, 146–147.
- [24] D. Döpp, P. Lauterfeld, M. Schneider, D. Schneider, G. Henkel, Y. Abd el Sayed Issac, I. Elghamry, *Synthesis.* **2001**, *8*, 1228–1235.
- [25] M. Katohgi, H. Togo, K. Yamaguchi, M. Yokoyama, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14885–14900.
- [26] P. Stanetty, T. Emerschitz, *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 961–968.
- [27] J. Feng, H. Liu, Y. Yao, C.-D. Lu, *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 3049–3058.
- [28] M.F.N.N. Carvalho, R. Herrmann, G. Wagner, *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 1230–1238.
- [29] M.F.N.N. Carvalho, A.J.L. Pombeiro, G. Wagner, B. Pedersen, R. Herrmann, *Z. Naturforsch. B.* **1999**, *54*, 725–733.
- [30] M.F.N.N. Carvalho, A.S.D. Ferreira, R. Herrmann, *Synth. Commun.* **2013**, *43*, 2305–2313.
- [31] F.A. Davis, J. Qu, V. Srirajan, R. Joseph, D.D. Titus, *Heterocycles* **2002**, *58*, 251–258.
- [32] K. Wojciechowski, **1997**, *Synth. Commun.* *27*, 135–144.
- [33] Z. Wróbel, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7899–7907.
- [34] L. Domínguez, A.N. Van Nhien, C. Tomassi, C. Len, D. Postel, J. Marco-Contelles, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 843–856.
- [35] M.S. Dyachenko, A.V. Dobrydnev, Y.O. Chuchvera, S.V. Shishkina, Y.M. Volovenko, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 386–391.
- [36] J. Marco, S. Ingate, P. Chinchón, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7625–7644.
- [37] S.T. Ingate, J.L. Marco, M. Witvrouw, C. Pannecouque, E. De Clercq, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 17795–17814.

- [38] J.L. Marco, S. Ingate, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *27*, 4835–4836.
- [39] A.V. Dobrydnev, B.V. Vashchenko, I.S. Konovalova, K.O. Bisikalo, Y.M. Volovenko, *Monatsh. Chem.* **2018**, *149*, 1827–1833.
- [40] M.L.E.N. da Mata, W. B. Motherwell, F. Ujjainwalla, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 137–140.
- [41] R. Grigg, M. Kordes, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *4*, 707–712.
- [42] J.F. King, G. Yuyitung, M.S. Gill, J.C. Stewart, N.C. Payne, *Can. J. Chem.* **1998**, *76*, 164–170.
- [43] R.J. Cherney, R. Mo, D.T. Meyer, K.D. Hardman, R.-Q. Liu, M.B. Covington, M. Qian, Z.R. Wasserman, D.D. Christ, J.M. Trzaskos, R.C. Newton, C.P. Decicco, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2981–2983.
- [44] M. Pieroni, S. Sabatini, S. Massari, G. W. Kaatz, V. Cecchetti, O. Tabarrini, *Med. Chem. Comm.* **2012**, *3*, 1092–1097.
- [45] D. Blondet, J.-C. Pascal, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2911–2912.
- [46] M. Shafiq, M. Zia-ur-Rehman, I. Ullah Khan, M. Nadeem Arshad, S. Ahmed Khan, *J. Chil. Chem. Soc.* **2011**, *56*, 527–531.
- [47] Y. Volovenko, T. Volovnenko, K. Popov, *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 1413–1419.
- [48] G.M. Coppola, G.E. Hardtmann, *J. Heterocycl. Chem.* **1979**, *16*, 1361–1363.
- [49] H. Wang, M. Frings, C. Bolm, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2431–2434.
- [50] J. Yang, W. Gao, Y. Teng, L. Yu, K. Huang, Q. Li, H. Xie, T. Li, *Eur. J. Org. Chem.* **2024**, *27*, e202300927.
- [51] E. Boulard, V. Zibulski, L. Oertel, P. Lienau, M. Schäfer, U. Ganzer, U. Lücking, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 4378–4388.
- [52] T. Moragas, R.M. Liffey, D. Regentová, J.-P. S. Ward, J. Dutton, W. Lewis, R.A. Stockman, *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 10201–10205.
- [53] G.H. Ko, J.-Y. Son, H. Kim, C. Maeng, Y. Baek, B. Seo, K. Um, P.H. Lee, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 3362–3370.
- [54] M. Harmata, N. Pavri, *Angew. Chemie Int. Ed.* **1999**, *38*, 2419–2421.

- [55] S.R.K. Battula, G.V. Subbareddy, I.E. Chakravarthy, V. Saravanan, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 55710–55714.
- [56] Q. Zhang, J. Xi, H. Ze, Z. Qingle, *Synthesis* **2021**, *53*, 2570–2582.
- [57] E. Wojaczyńska, J. Wojaczyński, *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 4578–4611.
- [58] C. Achuenu, S. Carret, J. Poisson, F. Berthiol, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020*, 5901–5916.
- [59] A.V. Dobrydnev, M.V. Popova, Y.M. Volovenko, *Chem. Rec.* **2024**, *24*, e202300221.
- [60] G.A. Patani, , E.J. LaVoie, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3147–3176.
- [61] S.R. Langdon, P. Ertl, N. Brown, *Mol. Inform.* **2010**, *29*, 366–385.
- [62] H. Kubinyi, *J. Braz. Chem. Soc.* **2002**, *13*, 717–726.
- [63] A.M. Wassermann, J. Bajorath, *Future Med. Chem.* **2011**, *3*, 425–436.
- [64] A. Reißert, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1922**, *55*, 858.
- [65] Z. Chen, T.P. Demuth, F.C. Wireko, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2111–2115.
- [66] Britcher, S. F.; Lumma, W. C. J. US Patent 5171860A, **1992**.
- [67] V.A. Rassadin, D.S. Grosheva, A.A. Tomashevskii, V.V. Sokolov, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, *49*, 39–65.
- [68] M.V. Popova, A.V. Dobrydnev, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, *53*, 492–494.
- [69] S. Debnath, S. Mondal, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 933–956.
- [70] D.C. Dittmer, M.D. Hoey, *The Chemistry of Sulphinic Acids, Esters and Derivatives*, John Wiley & Sons, **1990**.
- [71] T. Kamiya, T. Teraji, M. Hashimoto, O. Nakaguchi, T. Oku, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5020–5021.
- [72] M. Fukumura, N. Hamma, T. Nakagome, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4123–4126.
- [73] R.B. Morin, E.M. Gordon, J.R. Lake, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 5213–5216.
- [74] J.-H. Youn, R. Herrmann, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1493–1494.
- [75] T. Cairns, G. Eglinton, D.T. Gibson, *Spectrochimica Acta* **1964**, *20*, 31–43.
- [76] F. Neese, *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2022**, *12*, e1606.

- [77] M.D. Hanwell, D.E. Curtis, D.C. Lonie, T. Vandermeersch, E. Zurek, G.R. Hutchison, *J. Cheminform.* **2012**, *4*, 17.
- [78] G. Xiong, Z. Wu, J. Yi, L. Fu, Z. Yang, C. Hsieh, M. Yin, X. Zeng, C. Wu, A. Lu, X. Chen, T. Hou, D. Cao, *Nucleic Acids Res.* **2021**, *49*, 5–14.
- [79] C.A. Lipinski, F. Lombardo, B.W. Dominy, P.J. Feeney, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1997**, *23*, 3–25.
- [80] H. Yue, Z. Hu, R. Hu, Z. Guo, Y. Zheng, Y. Wang, Y. Zhou, *Front. Oncol.* **2022**, *12*, 918778.
- [81] R.E. McDowell, M.K. McGahon, J. Augustine, M. Chen, J.G. McGeown, T.M. Curtis, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2016**, *57*, 4762–4771.
- [82] B.M. Karan, K. Little, J. Augustine, A.W. Stitt, T.M. Curtis, *Antioxidants* **2023**, *12*, 1466.
- [83] J. Moeker, T.S. Peat, L.F. Bornaghi, D. Vullo, C.T. Supuran, S.A. Poulsen, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 3522–3531.
- [84] P.M. Okwuchukwu, D. Bandyopadhyay, *Mini-Reviews Med. Chem.* **2020**, *20*, 2193–2206.
- [85] S. Zimmermann, M. Akbarzadeh, F. Otte, C. Strohmann, M.G. Sankar, S. Ziegler, A. Pahl, S. Sievers, K. Kumar, *Chem. – A Eur. J.*, **2019**, *25*, 15498–15503.
- [86] K.C. Majumdar, S. Mondal, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7749–7773.
- [87] K. Hirota, H. Kuki, Y. Maki, *Heterocycles* **1994**; *37*: 563–570.
- [88] V.A. Rassadin, D.S. Grosheva, A.A. Tomashevskii, V.V. Sokolov, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, *49*, 39–65.
- [89] M.S. Dyachenko, A.O. Kochetkov, A.V. Dobrydnev, D.S. Milokhov, S.V. Shishkina, I.S. Konovalova, I.V. Omelchenko, Y.M. Volovenko, *ChemistrySelect.* **2020**, *5*, 5573–5576.
- [90] A.V. Dodrydnev, T.V. Omelian, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, *57*, 630–632.
- [91] O.O. Grygorenko, B.V. Vashchenko, O.P. Blahun, S. Zherish, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020*, 5787–5800.
- [92] M. Ma, G. Hou, J. Wang, X. Zhang, *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 506–511.

- [93] A. Nguyen Van Nhien, C. Tomassi, C. Len, J.L. Marco-Contelles, J. Balzarini, C. Pannecouque, E. De Clercq, D. Postel, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 4276–4284.
- [94] M.J. Camarasa, A. San-Félix, M.J. Pérez-Pérez, S. Velázquez, R. Alvarez, C. Chamorro, M.L. Jimeno, C. Pérez, F. Gago, E. De Clercq, J. Balzarini, *J. Carbohydr. Chem.* **2000**, *19*, 451–469.
- [95] E. Lobatón, F. Rodríguez-Barrios, F. Gago, M.-J. Pérez-Pérez, E. De Clercq, J. Balzarini, M.-J. Camarasa, S. Velázquez, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3934–3945.
- [96] M.V. Popova, A.V. Dobrydnev, M.S. Dyachenko, C. Duhayon, D. Listunov, Y.M. Volovenko, *Monatshefte Für Chemie - Chem. Mon.* **2017**, *148*, 939–946.
- [97] M.S. Dyachenko, A.V. Dobrydnev, Y.M. Volovenko, *Mol. Divers.* **2018**, *22*, 919–927.
- [98] S. De Castro, M. Teresa Peromingo, A.E. Lozano, M.J. Camarasa, S. Velázquez, *Chem. - A Eur. J.* **2008**, *14*, 9620–9632.
- [99] A.V. Dobrydnev, B.V. Vashchenko, Y.M. Volovenko, *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 1581–1582.
- [100] A.V. Dobrydnev, B.V. Vashchenko, M.V. Popova, Y.M. Volovenko, *ChemistrySelect.* **2022**, *7*, e202202401.
- [101] J.W. Knowlton, F.D. Rossini, *J. Res. Natl. Bur. Stand.* **1949**, *43*, 113–115.
- [102] S. Kaarsemaker, J. Coops, *Recl. Des Trav. Chim. Des Pays-Bas.* **2010**, *71*, 261–276.
- [103] K.B. Wiberg, *Angew. Chemie Int. Ed.* **1986**, *25*, 312–322.
- [104] T. Egawa, T. Fukuyama, S. Yamamoto, F. Takabayashi, H. Kambara, T. Ueda, K. Kuchitsu, *J. Chem. Phys.* **1987**, *86*, 6018–6026.
- [105] L.S. Bartell, B. Andersen, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1973**, 786–787.
- [106] K.B. Wiberg, *The Chemistry of Cyclobutanes, John Wiley & Sons Ltd*, **2005**, 1–15.
- [107] M. Charton, *The Chemistry of Cyclobutanes, John Wiley & Sons Ltd*, **2005**, 441–495.
- [108] V.S. Aksenov, G.A. Terent'eva, Y. V Savinykh, *Russ. Chem. Rev.* **1980**, *49*, 549–557.
- [109] H.-U. Reissig, R. Zimmer, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1151–1196.

- [110] E. Budynina, K. Ivanov, I. Sorokin, M. Melnikov, *Synthesis* **2017**, *49*, 3035–3068.
- [111] Y. Liu, Q.-L. Wang, Z. Chen, C.-S. Zhou, B.-Q. Xiong, P.-L. Zhang, C.-A. Yang, Q. Zhou, *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, *15*, 256–278.
- [112] K. Ghosh, S. Das, *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 965–982.
- [113] S.T. Sivanandan, R. Bharath Krishna, T. V. Baiju, C. Mohan, *European J. Org. Chem.* **2021**, 6781–6805.
- [114] V. Pirenne, B. Muriel, J. Waser, *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 227–263.
- [115] C.M. Marson, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5514–5533.
- [116] M.R. Kolk, M.A.C.H. Janssen, F.P.J.T. Rutjes, D. Blanco-Ania, *ChemMedChem*. **2022**, *17*, 1–22.
- [117] A. Malashchuk, A.V. Chernykh, V.V. Hurmach, M.O. Platonov, O. Onopchenko, S. Zozulya, C.G. Daniliuc, A. V. Dobrydnev, I.S. Kondratov, Y.S. Moroz, O.O. Grygorenko, *J. Mol. Struct.* **2020**, *1210*, 128025.
- [118] F. Secci, A. Frongia, P. Piras, *Molecules*. **2013**, *18*, 15541–15572.
- [119] S. Poplata, A. Tröster, Y.-Q. Zou, T. Bach, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 9748–9815.
- [120] A. Fawcett, *Pure Appl. Chem.* **2020**, *92*, 751–765.
- [121] A.V. Chernykh, O.V. Kudryk, O.S. Olifir, A.V. Dobrydnev, E. Rusanov, V.S. Moskvina, D.M. Volochnyuk, O.O. Grygorenko, *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 3109–3131.
- [122] D. Postel, A.N. Van Nhien, J.L. Marco, *European J. Org. Chem.* **2003**, 3713–3726.
- [123] A.V. Dobrydnev, J. Marco-Contelles, *European J. Org. Chem.* **2021**, 1229–1248.
- [124] J.L. Marco, S.T. Ingate, C. Jaime, I. Beá, *Tetrahedron*. **2000**, *56*, 2523–2531.
- [125] G. Opitz, T. Ehliis, K. Rieth, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3131–3132.
- [126] G. Opitz, K. Rieth, T. Ehliis, *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 1563–1570.
- [127] G. Opitz, T. Ehliis, K. Rieth, *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 1989–1998.
- [128] P.Y. Sollenberger, R.B. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 4261–4270.
- [129] M.K. Kesharwani, B. Brauer, J.M.L. Martin, *J. Phys. Chem. A*. **2015**, *119*, 1701–1714.
- [130] N. Anand, *Inhibition of Folate Metabolism in Chemotherapy*, Springer Berlin Heidelberg, **1983**.
- [131] F. Carta, A. Scozzafava, C.T. Supuran, *Expert Opin Ther Pat.* **2012**, *22*, 747–758.

- [132] A.S. Kalgutkar, R. Jones, A. Sawant, *Metabolism, Pharmacokinetics and Toxicity of Functional Groups: Impact of the Building Blocks of Medicinal Chemistry on ADMET*, The Royal Society of Chemistry, **2010**.
- [133] S. Xu, C.A. Rouzer, L.J. Marnett, *IUBMB Life* **2014**, *66*, 803–811.
- [134] K. Czapla, B. Korchowicz, E. Rogalska, *Langmuir* **2010**, *26*, 3485–3492.
- [135] A. Majumdar, D. Kundu, M. Sarkar, *J Phys Chem B*. **2015**; *119*: 9627–9639.
- [136] K.T. Olkkola, A.V. Brunetto, M.J. Mattila, *Clin Pharmacokinet.* **1994**, *26*, 107–120.
- [137] M.A. Gouda, B.H.M. Hussein, Y. El-Said Sherif, *Synth Commun.* **2017**, *47*, 1709–1736.
- [138] E.S. Lazer, C.K. Miao, C.L. Cywin, R. Sorcek, H.C. Wong, Z. Meng, I. Potocki, M.A. Hoermann, R.J. Snow, M.A. Tschantz, T.A. Kelly, D.W. McNeil, S.J. Coutts, L. Churchill, A.G. Graham, E. David, P.M. Grob, W. Engel, H. Meier, G. Trummlitz, *J Med Chem.* **1997**, *40*, 980–989.
- [139] A. Dick, S. Cocklin, *Pharmaceuticals* **2020**, *13*, 36.
- [140] L. Rodríguez-Hahn, M. Parra, M. Martínez, *Synth Commun.* **1984**, *14*, 967–972.
- [141] Y. Han, K. Xing, J. Zhang, T. Tong, Y. Shi, H. Cao, H. Yu, Y. Zhang, D. Liu, L. Zhao, *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *209*, 112885.
- [142] U. Lücking, *Chem. Eur. J.* **2022**, *28*, e202201993.
- [143] J.A. Sirvent, U. Lücking, *ChemMedChem* **2017**, *12*, 487–501.
- [144] P. Mäder, L. Kattner, *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 14243–14275.
- [145] PubMed. (2025). Database of medical and biological publications. Retrieved February 13, 2025, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=sulfoximine&filter=years.2025-2025&timeline=expanded>.
- [146] P. Senthil Kumar, P.V. Bharatam, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5633–5639.
- [147] M. Reggelin, C. Zur, *Synthesis* **2000**, *2000*, 1–64.
- [148] P. Carroll, S.J. Waddell, P.D. Butcher, T. Parish, *Microb. Drug Resist.* **2011**, *17*, 351–355.
- [149] M. Bame, P.A. Pentiak, R. Needleman, W.S.A. Brusilow, *Gend. Med.* **2012**, *9*, 524–534.

- [150] M. Kwon, G. Kim, R. Kim, K.-T. Kim, S.T. Kim, S. Smith, P.G.S. Mortimer, J.Y. Hong, A.-B. Loembé, I. Irurzun-Arana, L. Koulai, K.-M. Kim, W.K. Kang, E. Dean, W.-Y. Park, J. Lee, *J. Immunother. Cancer* **2022**, *10*, e005041.
- [151] D. Mavroeidi, A. Georganta, E. Panagiotou, K. Syrigos, V. L. Souliotis, *Int. J. Mol. Sci.* **2024**, *25*, 2767.
- [152] D. Morillo, G. Vega, V. Moreno, *Oncotarget* **2023**, *14*, 749–752.
- [153] M.M. Frigault, A. Mithal, H. Wong, B. Stelte-Ludwig, V. Mandava, X. Huang, J. Birkett, A.J. Johnson, R. Izumi, A. Hamdy, *Cancer Res. Commun.* **2023**, *3*, 2268–2279.
- [154] A.P. Taylor, R.P. Robinson, Y.M. Fobian, D.C. Blakemore, L.H. Jones, O. Fadeyi, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 6611–6637.
- [155] M.M. Heravi, V. Zadsirjan, *RSC Adv.* **2020**, *10*, 44247–44311.
- [156] E. Kabir, M. Uzzaman, *Results Chem.* **2022**, *4*, 100606.
- [157] T. Qadir, A. Amin, P.K. Sharma, I. Jeelani, H. Abe, *Open Med. Chem. J.* **2022**, *16*, e187410452202280.
- [158] J. Shearer, J.L. Castro, A.D.G. Lawson, M. MacCoss, R.D. Taylor, *J. Med. Chem.* **2022**, *65*, 8699–8712.
- [159] C. Bolm, O. Simic, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3830–3831.
- [160] Z. P. Shultz, J. M. Lopchuk, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Elsevier Inc. **2022**, *138*.
- [161] B. Wang, X. Liang, Q. Zeng, *Molecules* **2023**, *28*, 1367–1389.
- [162] M. Andresini, A. Tota, L. Degennaro, J. A. Bull, R. Luisi, *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 17293–17321.
- [163] R.L. Siegel, A.N. Giaquinto, A. Jemal, *CA. Cancer J. Clin.* **2024**, *74*, 12–49.
- [164] Alzheimer’s Association, *Alzheimer’s Dement.* **2024**, *20*, 3708–3821.
- [165] J. Zhu, Y. Cui, J. Zhang, R. Yan, D. Su, D. Zhao, A. Wang, T. Feng, *Lancet Heal. Longev.* **2024**, *5*, e464–e479.
- [166] A. Fassl, Y. Geng, P. Sicinski, *Science* **2022**, *375*, eabc1495.
- [167] S. Goel, J.S. Bergholz, J.J. Zhao, *Nat. Rev. Cancer* **2022**, *22*, 356–372.
- [168] S.J. Baker, P.I. Poulidakos, H.Y. Irie, S. Parekh, E.P. Reddy, *Genes Cancer* **2022**, *13*, 21–45.

- [169] J. Saura, J.M. Luque, A.M. Cesura, M. Da Prada, V. Chan-Palay, G. Huber, J. Löffler, J.G. Richards, *Neuroscience* **1994**, *62*, 15–30.
- [170] J.K. Mallajosyula, S.J. Chinta, S. Rajagopalan, D.G. Nicholls, J. K. Andersen, *Neurotox. Res.* **2009**, *16*, 186–193.
- [171] Y.-Y. Tan, P. Jenner, S.-D. Chen, *J. Parkinsons. Dis.* **2022**, *12*, 477–493.
- [172] M. J. Oset-Gasque, J. Marco-Contelles, *ACS Chem. Neurosci.* **2018**, *9*, 401–403.
- [173] A. Kabir, A. Muth, *Pharmacol. Res.* **2022**, *176*, 106055.
- [174] Y. Tabana, D. Babu, R. Fahlman, A.G. Siraki, K. Barakat, *BMC Biotechnol.* **2023**, *23*, 44.
- [175] B.P. Munson, M. Chen, A. Bogosian, J.F. Kreisberg, K. Licon, R. Abagyan, B.M. Kuenzi, T. Ideker, *Nat. Commun.* **2024**, *15*, 3636.
- [176] W.L.F. Armarego, *Purification of laboratory chemicals*, Butterworth-Heinemann, **2017**.
- [177] H. Stachel, G. Drasch, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1985**, *318*, 304–311.
- [178] A. Dobrydnev, M. Popova, N. Saffon-Merceron, D. Listunov, Y. Volovenko, *Synthesis (Stuttg)* **2015**, *47*, 2523–2528.
- [179] G.M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. A Found. Crystallogr.* **2008**, *64*, 112–122.
- [180] C.D. Buchman, T.D. Hurley, *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 2439–2455.
- [181] G.M. Morris, R. Huey, W. Lindstrom, M.F. Sanner, R.K. Belew, D.S. Goodsell, A.J. Olson, *J. Comput. Chem.* **2009**, *30*, 2785–2791.
- [182] A.V. Dobrydnev, M.V. Popova, A.V. Yatsymyrskiy, S.V. Shishkina, Y.O. Chuchvera, Y.M. Volovenko, *J. Mol. Struct.* **2024**, 1295, Part 1.
- [183] M.S. Dyachenko, Y.O. Chuchvera, A.V. Dobrydnev, I. Frolov, E.N. Ostapchuk, M.V. Popova, Y.M. Volovenko, *Tetrahedron* **2022**, *109*, 132685.
- [184] Y.O. Chuchvera, V. Tararina, I.O. Chuchvera, E.N. Ostapchuk, M.V. Popova, S.V. Shishkina, Y.M. Volovenko, A.V. Dobrydnev, *Synlett* **2025**, *36*, 92–96.

ДОДАТКИ

Додаток 1

Статті в іноземних та вітчизняних фахових періодичних виданнях

1. A.V. Dobrydnev, M.V. Popova, A.V. Yatsymyrskyi, S.V. Shishkina, Y.O. Chuchvera, Y.M. Volovenko. A rationalization for the structure–activity relationship of α -functionalized β -enamino γ -sultams. *Journal of Molecular Structure* **2024**, Volume 1295, Part 1. DOI: 10.1016/j.molstruc.2023.136745.
Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, участь в написанні статті.
2. Я.О. Чучвера, О.В. Добриднєв. Синтез та *in silico* дослідження 4-аміно-2,3,3,5-тетразаміщених-2,3-дигідроізотіазол-1-оксидів. *Допов. Нац. акад. наук Укр.* **2024**, (2), С. 60–67. DOI: 10.15407/dopovidi2024.02.060.
Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, участь в написанні статті.
3. M.S. Dyachenko, Y.O. Chuchvera, A.V. Dobrydnev, I. Frolov, E.N. Ostapchuk, M.V. Popova, Y. M. Volovenko. Synthesis of carbo- and heterofused 5-amino-2H-1,2-thiazine 1,1-dioxides via the CSIC reaction strategy, *Tetrahedron* **2022**, 109, 132685. DOI: 10.1016/j.tet.2022.132685.
Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, участь в написанні статті.
4. Y.O. Chuchvera, Valentyna Tararina, I.O. Chuchvera, E.N. Ostapchuk, M.V. Popova, S.V. Shishkina, Y.M. Volovenko, A.V. Dobrydnev. Synthesis of α -phenyl β -enamino γ -sultams: the new horizon of the CSIC reaction, *Synlett* **2025**, 36, 92–96, DOI: 10.1055/s-0043-1763751.
Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, участь в написанні статті.

Тези наукових доповідей

1. Чучвера Я.О., Добриднєв О.В. Синтез та реакційна здатність β -енаміно γ -сультамів. Міжнародна наукова конференція «Chemistry and Ecology Nexus: Igniting Innovation and Sustainability for Future Generation», 18-20 вересня 2024 р., м. Ужгород, с. 32-33.
2. Чучвера Я.О., Добриднєв О.В., Остапчук Є.М., Воловенко Ю.М. Синтез шестиланкових ендциклічних сульфоксимінів. XXVI Українська конференція з органічної та біоорганічної хімії, 16-20 вересня 2024 р., м. Ужгород, с. 27.
3. Коробка О.П., Чучвера Я.О., Добриднєв О.В., Воловенко Ю.М. Синтез α -феніл β -енаміно γ -сультамів. XXV Міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Сучасні проблеми хімії», 15–17 травня 2024 р., м. Київ, с. 128.

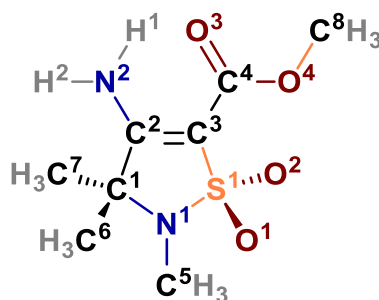


Рис. Д2.1. Схема нумерації атомів β-енаміно-γ-сультаму 3.1e

Таблиця Д2.1. Порівняння експериментальних і розрахованих міжатомних відстаней (Å) для структури β-енаміно-γ-сультаму 3.1e (схема нумерації атомів наведена на Рис. Д2.1.).

№	Зв'язок	РСА	Рівень теорії					
			B3LYP			OLYP	PBE0	
			31G(d)	TZVP	TZVPP	QZVP	QZVP	QZVP
1	C ³ –S ¹	1.722	1.766	1.778	1.762	1.753	1.757	1.737
2	S ¹ –N ¹	1.610	1.721	1.727	1.698	1.681	1.691	1.666
3	N ¹ –C ¹	1.469	1.481	1.478	1.474	1.474	1.474	1.463
4	C ¹ –C ²	1.539	1.529	1.528	1.524	1.524	1.531	1.514
5	C ² –C ³	1.352	1.370	1.363	1.363	1.362	1.371	1.360
6	C ² –N ²	1.328	1.342	1.338	1.337	1.337	1.342	1.330
7	C ³ –C ⁴	1.436	1.453	1.450	1.450	1.451	1.458	1.445
8	C ⁴ –O ³	1.221	1.230	1.224	1.223	1.222	1.229	1.218
9	C ⁴ –O ⁴	1.331	1.342	1.338	1.337	1.336	1.349	1.328
10	O ⁴ –C ⁸	1.448	1.436	1.439	1.435	1.435	1.437	1.422
11	C ¹ –C ⁶	1.506	1.541	1.537	1.537	1.537	1.545	1.527
12	C ¹ –C ⁷	1.520	1.549	1.545	1.544	1.544	1.551	1.534
13	N ¹ –C ⁵	1.432	1.464	1.460	1.458	1.458	1.458	1.448
14	S ¹ –O ¹	1.409	1.464	1.471	1.451	1.436	1.445	1.429
15	S ¹ –O ²	1.440	1.473	1.480	1.460	1.444	1.452	1.437
16	N ² –H ¹	0.861	1.018	1.014	1.012	1.012	1.013	1.012
17	N ² –H ²	0.860	1.008	1.004	1.002	1.002	1.004	1.001
18	H ¹ …O ³	2.219	1.998	2.017	2.013	2.012	2.024	1.980

Таблиця Д2.2. Порівняння експериментальних і розрахованих значень кутів ($^{\circ}$) у структурі β -енаміно- γ -сультаму **3.1e** (схема нумерації атомів наведена на Рис. Д2.1.).

№	Кут	РСА	Рівень теорії					
			31G(d)	B3LYP			OLYP	PBE0
				TZVP	TZVPP	QZVP	QZVP	QZVP
1	C ³ -S ¹ -N ¹	94.61	91.8	91.6	92.0	92.3	92.2	92.3
2	S ¹ -N ¹ -C ¹	116.07	111.9	112.0	112.9	113.4	113.5	113.3
3	N ¹ -C ¹ -C ²	103.76	104.0	104.2	104.0	103.8	103.5	103.7
4	C ¹ -C ² -C ³	114.17	115.1	115.5	115.2	115.0	115.2	114.6
5	C ² -C ³ -S ¹	111.19	110.7	110.6	110.6	110.8	110.4	110.7
6	C ¹ -C ² -N ²	119.67	120.5	120.1	120.2	120.3	120.4	120.6
7	N ² -C ² -C ³	126.12	124.3	124.4	124.5	124.7	124.4	124.7
8	C ² -C ³ -C ⁴	125.20	123.8	124.3	124.0	123.8	124.0	123.4
9	C ³ -C ⁴ -O ³	123.54	123.3	123.0	123.2	123.3	123.5	123.2
10	C ³ -C ⁴ -O ⁴	112.69	113.2	113.3	113.2	113.1	112.9	113.1
11	O ³ -C ⁴ -O ⁴	123.77	123.5	123.7	123.6	123.6	123.7	123.6
12	C ⁴ -O ⁴ -C ⁸	116.83	116.1	116.8	116.7	116.8	116.7	116.2
13	S ¹ -C ³ -C ⁴	123.61	125.3	125.0	125.2	125.2	125.4	125.7
14	O ¹ -S ¹ -O ²	112.44	117.8	117.5	117.0	116.9	117.0	116.9
15	S ¹ -N ¹ -C ⁵	119.30	112.9	113.4	114.3	115.0	114.9	114.5
16	C ¹ -N ¹ -C ⁵	123.22	119.2	119.6	120.2	120.4	121.3	119.9
17	C ⁶ -C ¹ -C ⁷	111.05	111.1	111.0	111.0	110.9	110.8	111.0
18	H ¹ -N ² -C ²	120.00	116.8	117.6	117.5	117.4	117.3	116.9
19	H ² -N ² -C ²	120.05	121.7	121.6	121.7	121.7	121.9	121.6
20	H ¹ -N ² -H ²	119.95	120.7	120.6	120.8	120.7	120.4	121.3

Молекулярний докінг сультіму 2.5с

3D кристалічна структура ALDH1A1 (pdb id: 5L2M) була отримана з Protein Data Bank і опрацьована за допомогою MolSoft ICM-Pro. І білок, і ліганд були оптимізовані з використанням MMFF94 силового поля. Сітка енергетичних значень була встановлена з центром на ко-кристалізованому ліганді (BUC11) [180], а докінг проводили з використанням інструменту від MolSoft. Сітка була налаштована на центроїд кожного ліганда. Для інших налаштувань використовувалися параметри за замовчуванням.

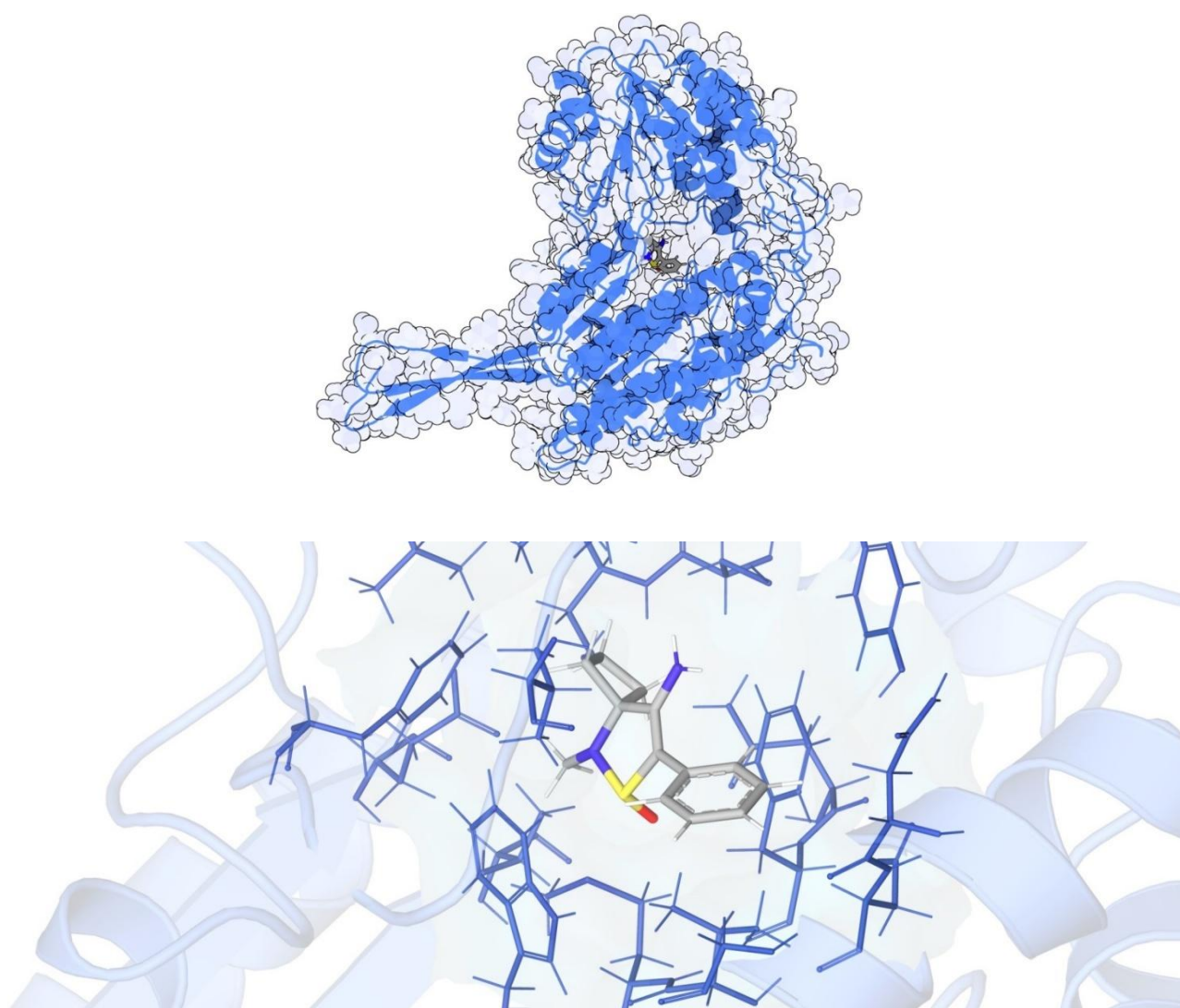


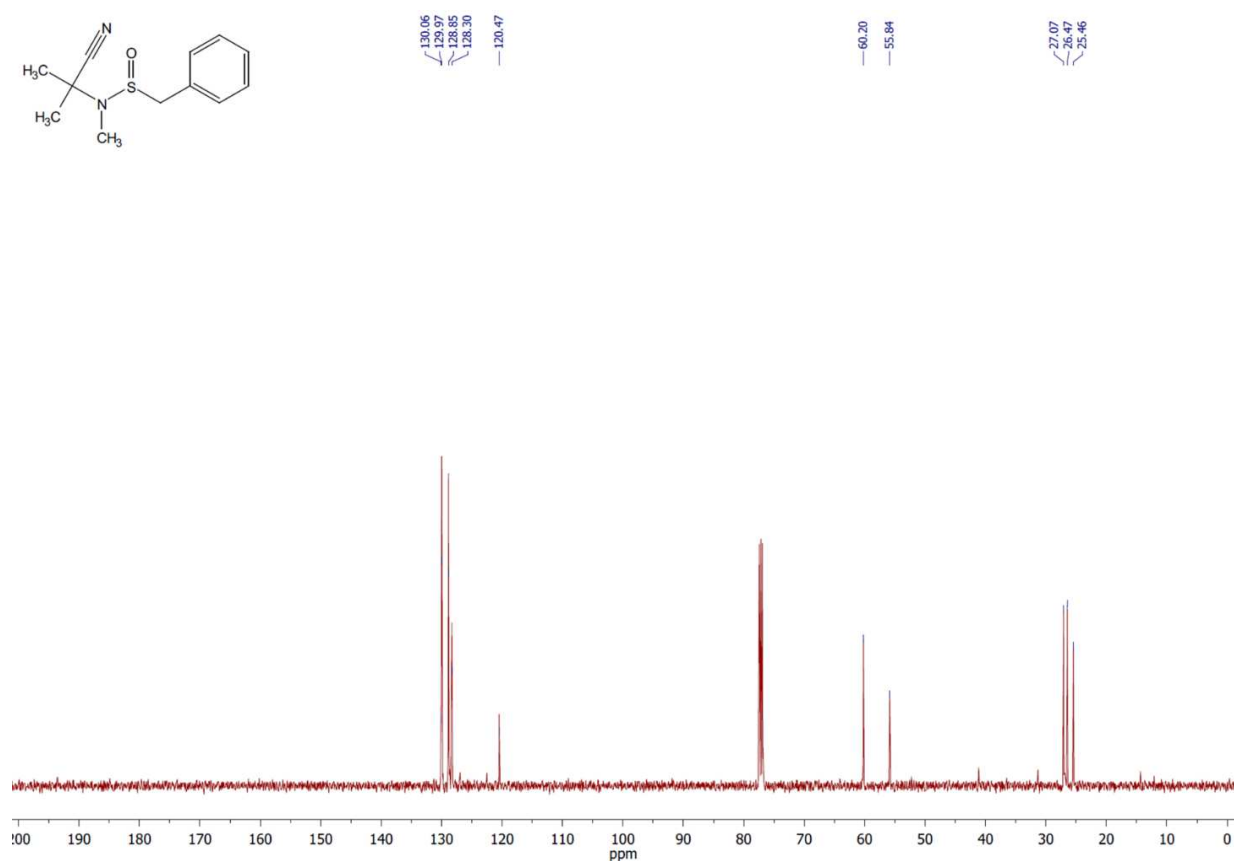
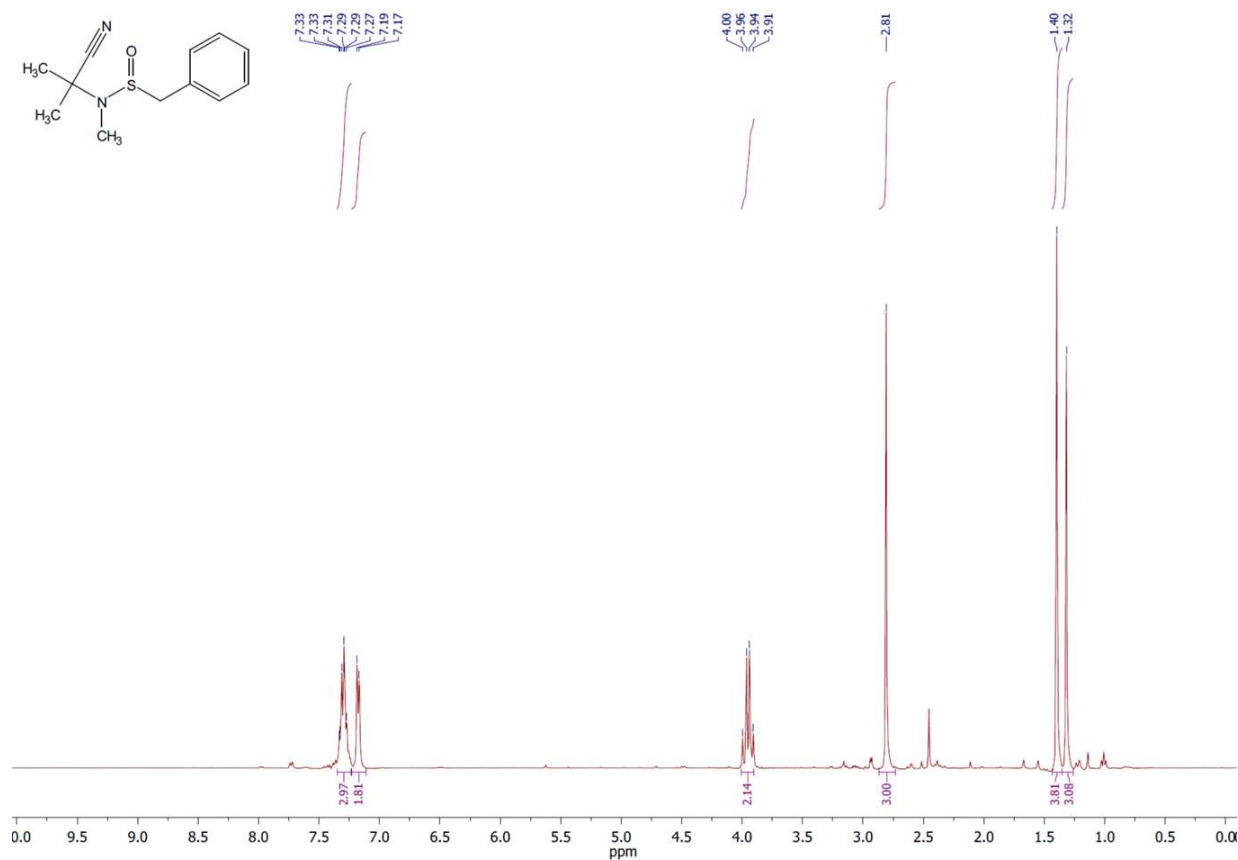
Рис. Д3.1. Схематична 3D візуалізація зв'язування сультіму 2.5с в активному центрі ALDH1A1.

Молекулярний докінг ендоциклічного сульфоксиміну **5.1g**

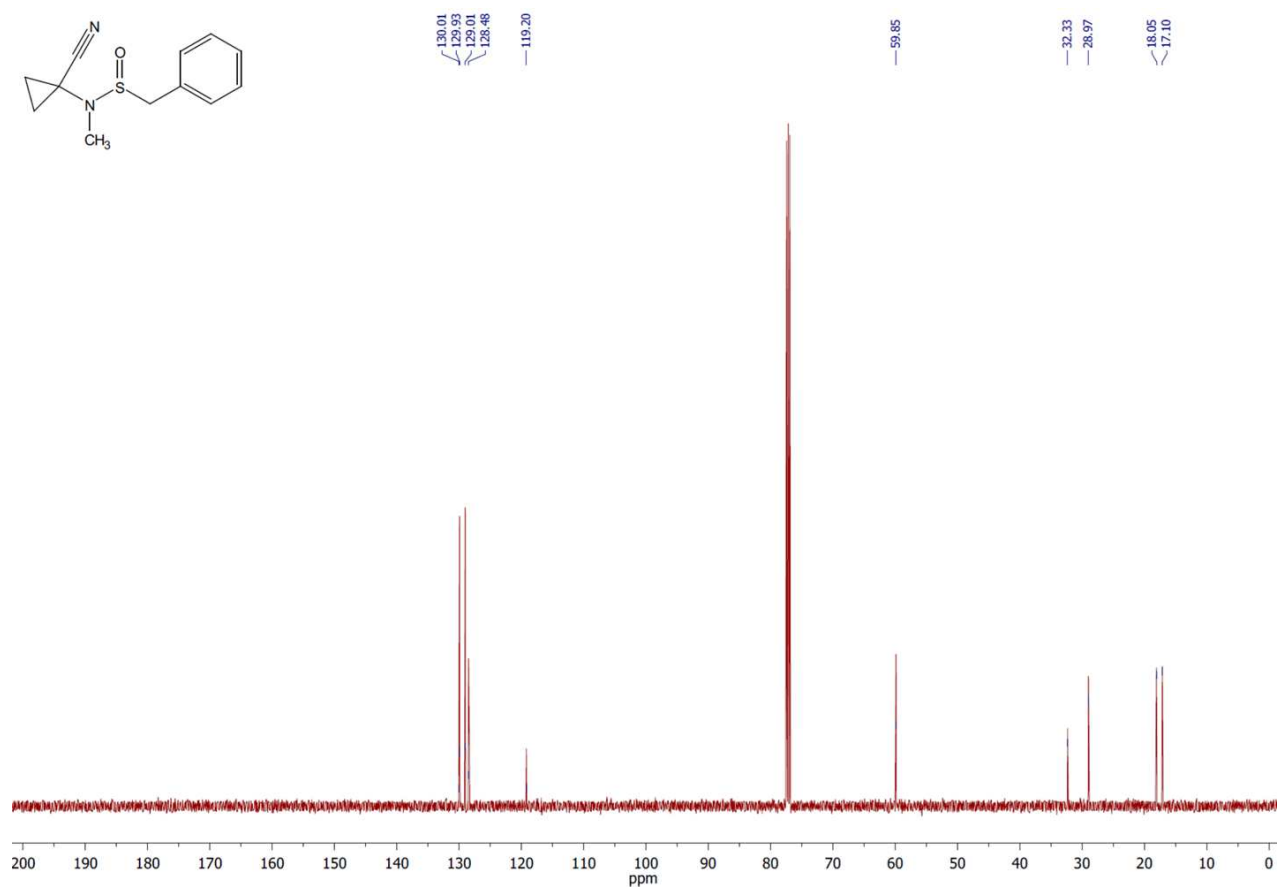
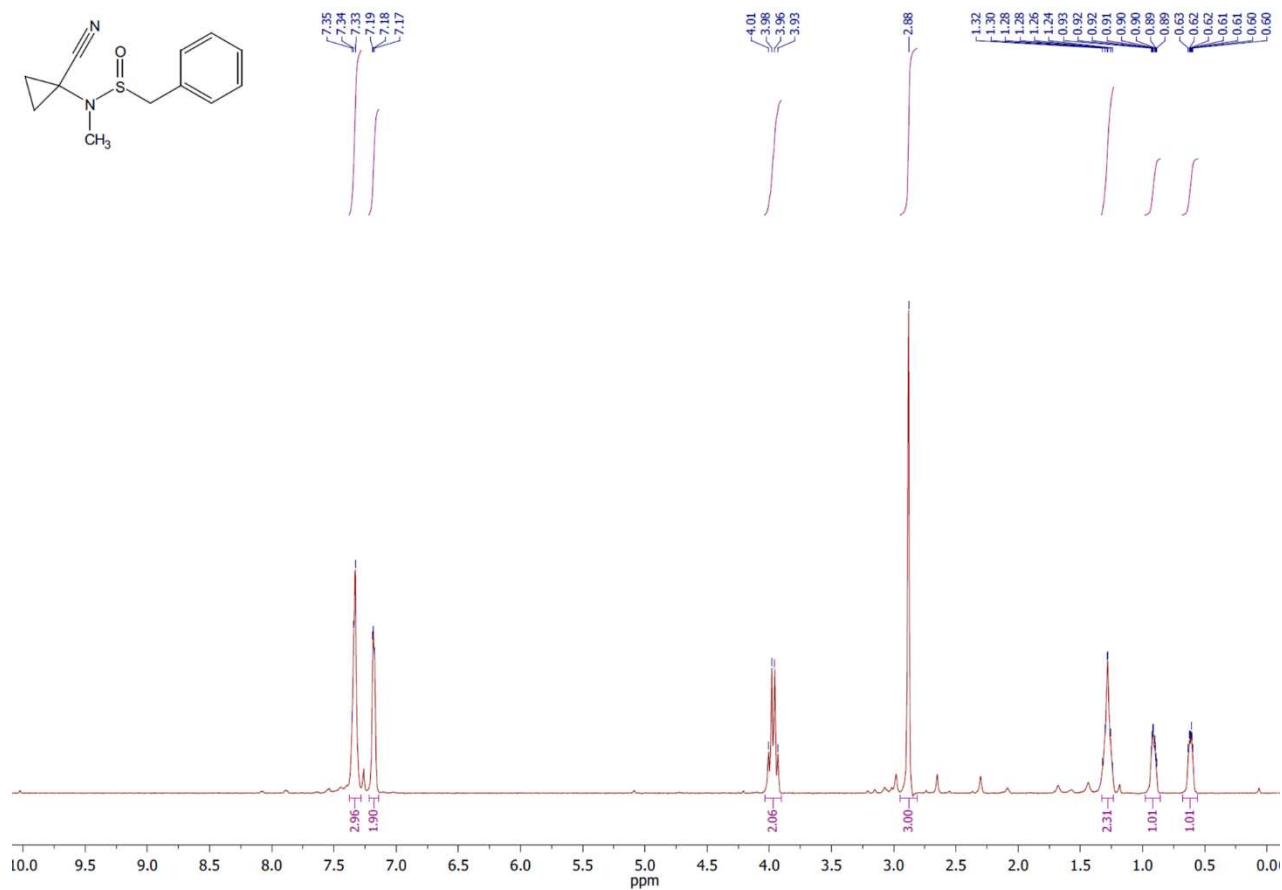
3D-кристалічні структури CDC-подібної кінази 4 (CLK4) (PDB: 6FYV) та моноаміноксидази В (MAO B) (PDB ID: 2XFU) були отримані з RCSB Protein Data Bank. Попередньо визначена ко-кристалізована структура використовувалася для розрахунку сайту зв'язування білків та визначення розмірів сітки зв'язування для подальшого докінгу. Завантажені структури були підготовлені шляхом видалення малих молекул і молекул води, після чого було проведено розподіл зарядів по всій білковій молекулі.

Підготовлені білкові структури конвертували у формат AutoDock macromolecule за допомогою OpenBabel. Докінг проводився за допомогою AutoDock v.4.2.63 [181] з використанням Lamarckian Genetic Algorithm (LGA). Для аналізу результатів використовувався AutoDockTools 1.4.43. Взаємодії докованої полуки сполук **5.1g** з цільовими білками були візуалізовані за допомогою BIOVIA Discovery Studio.

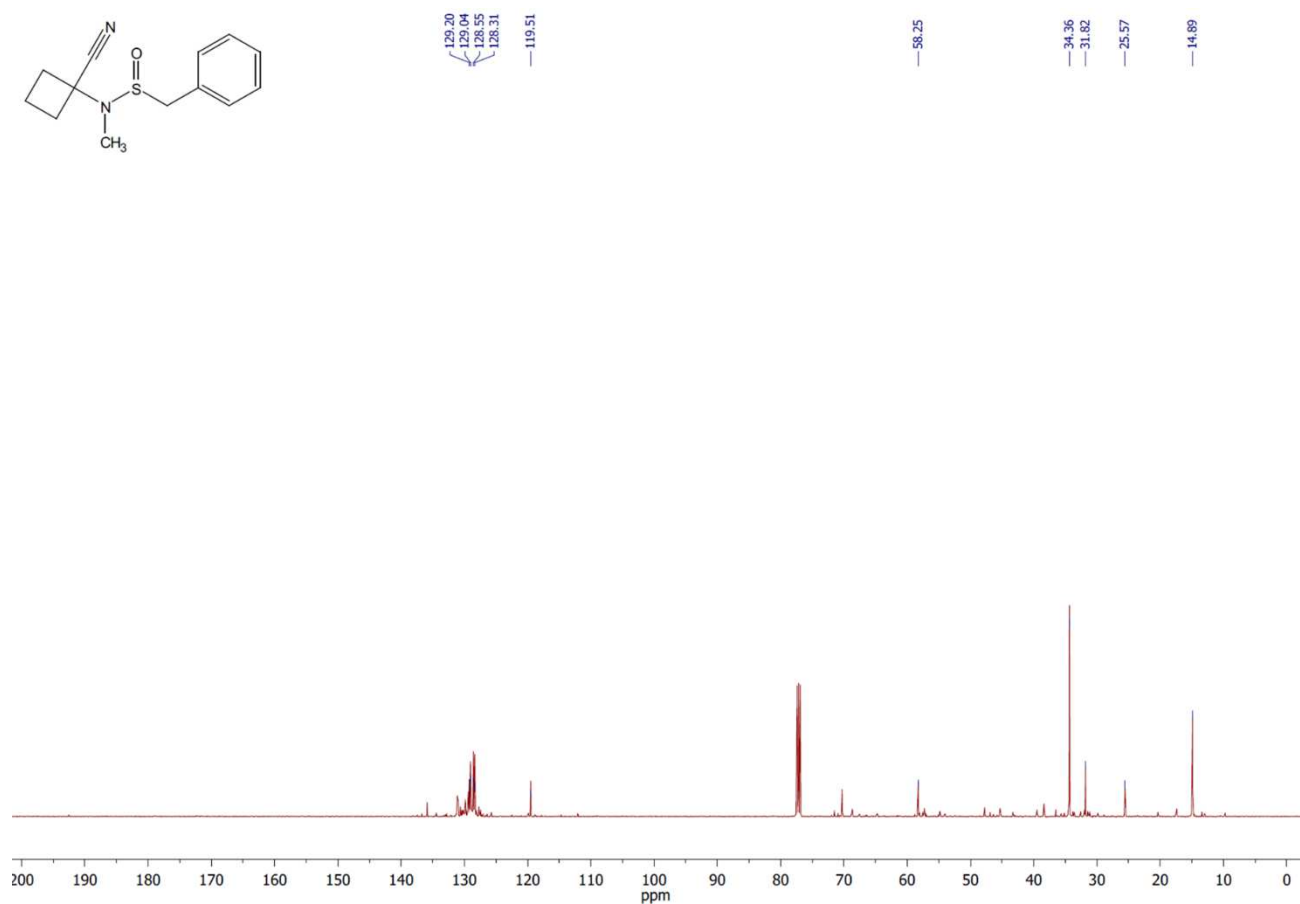
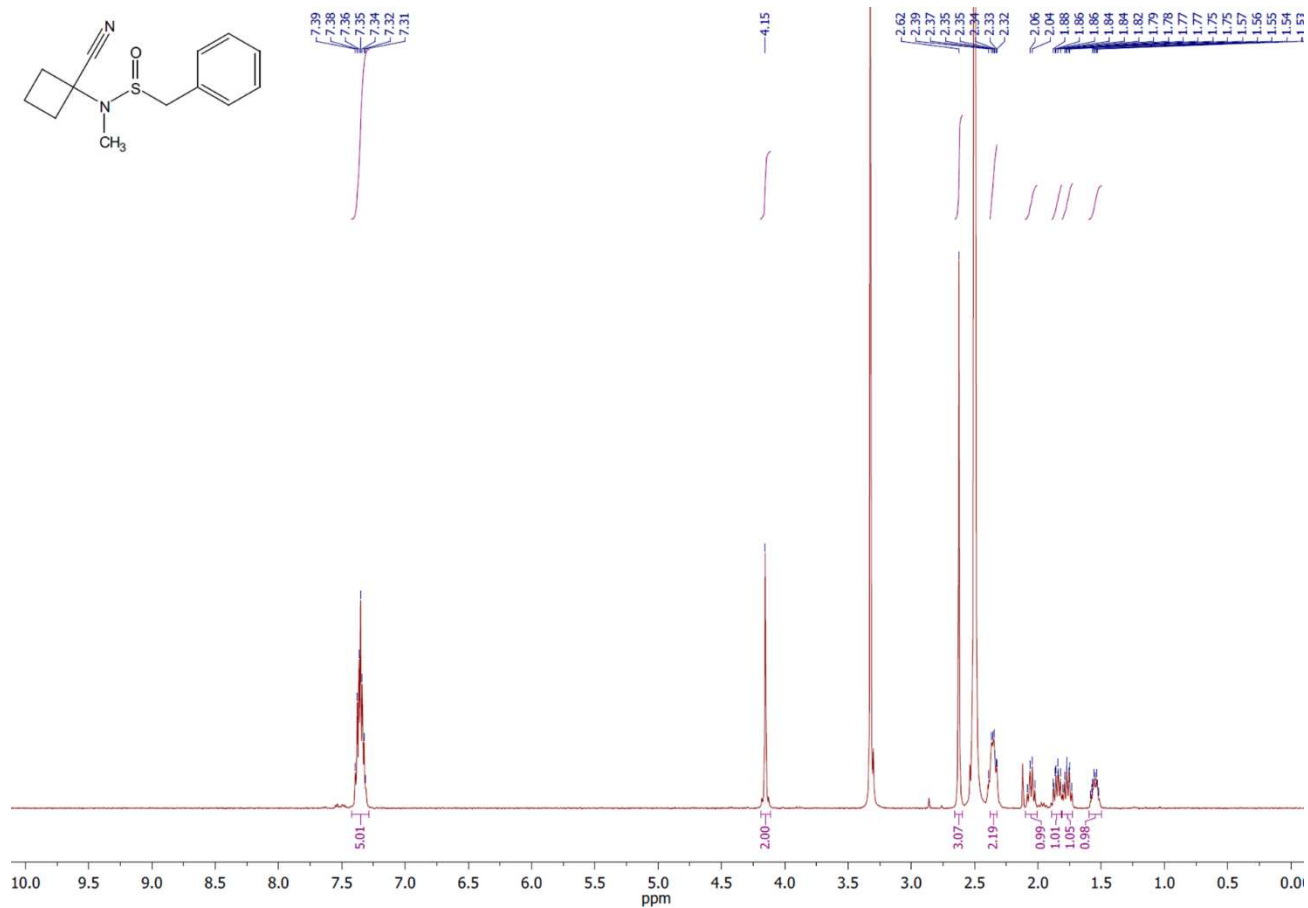
^1H , ^{13}C ЯМР та ІЧ спектри
N-(2-Ціанопропан-2-іл)-*N*-метил-1-фенілметансульфінамід (2.6a).

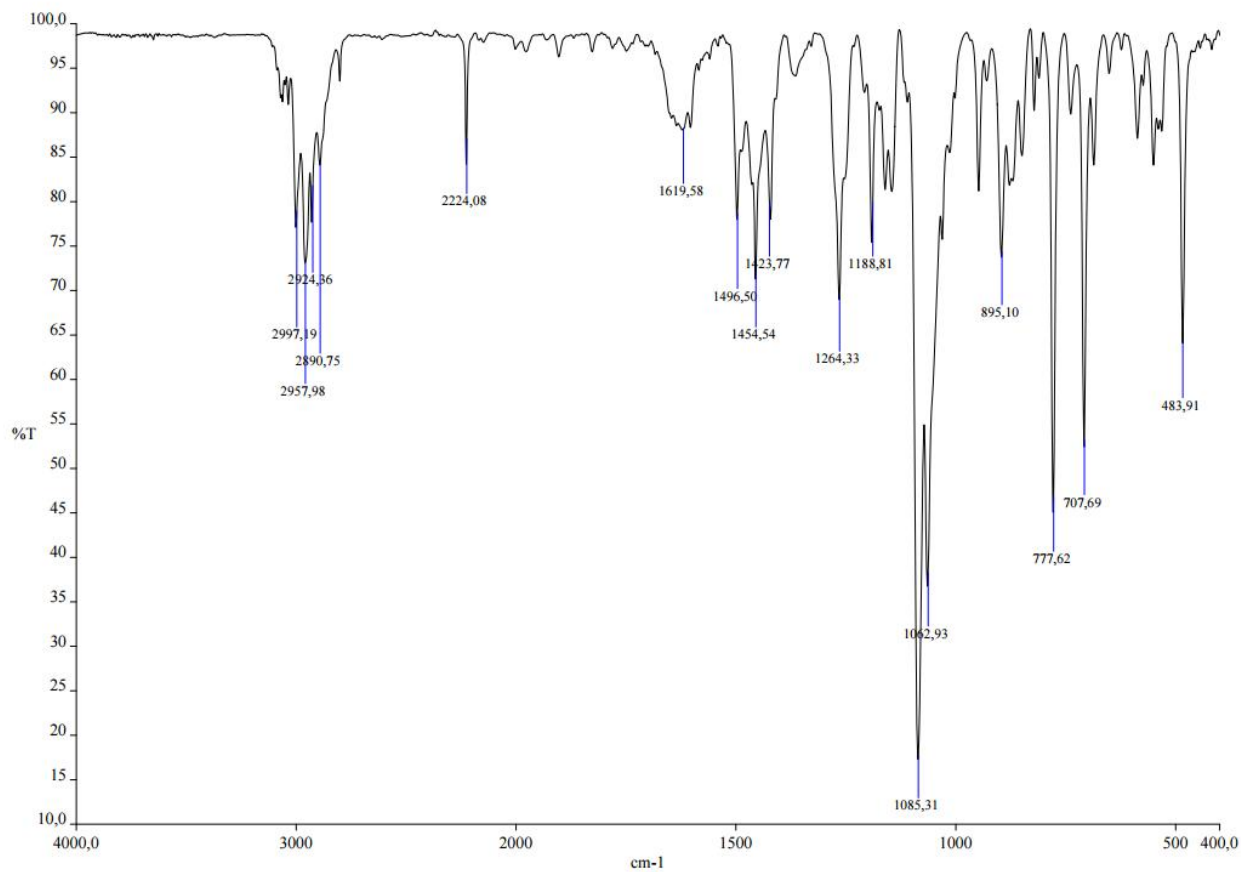


N-(1-Ціаноциклопропіл)-*N*-метил-1-фенілметансульфінамід (2.6b).

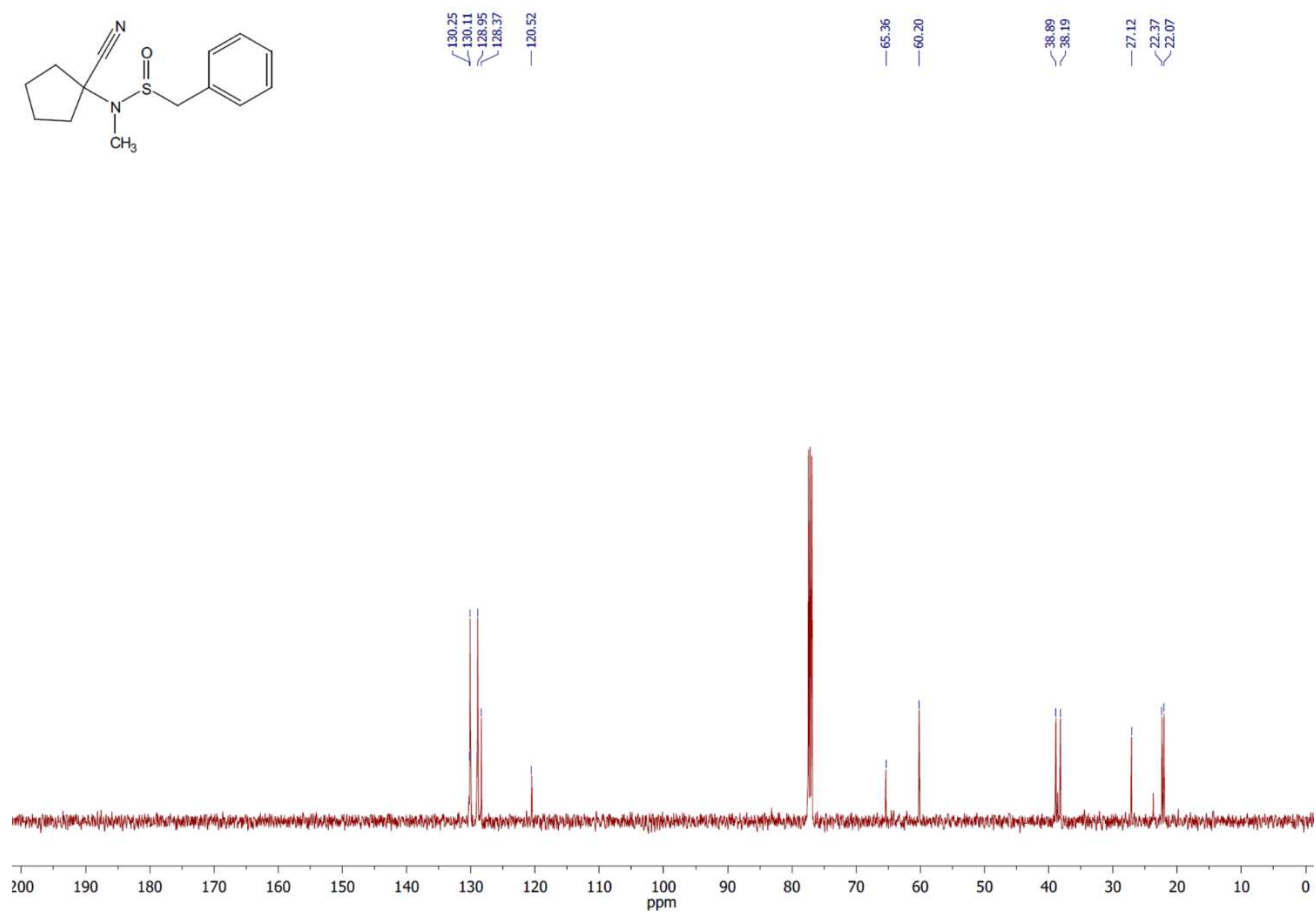
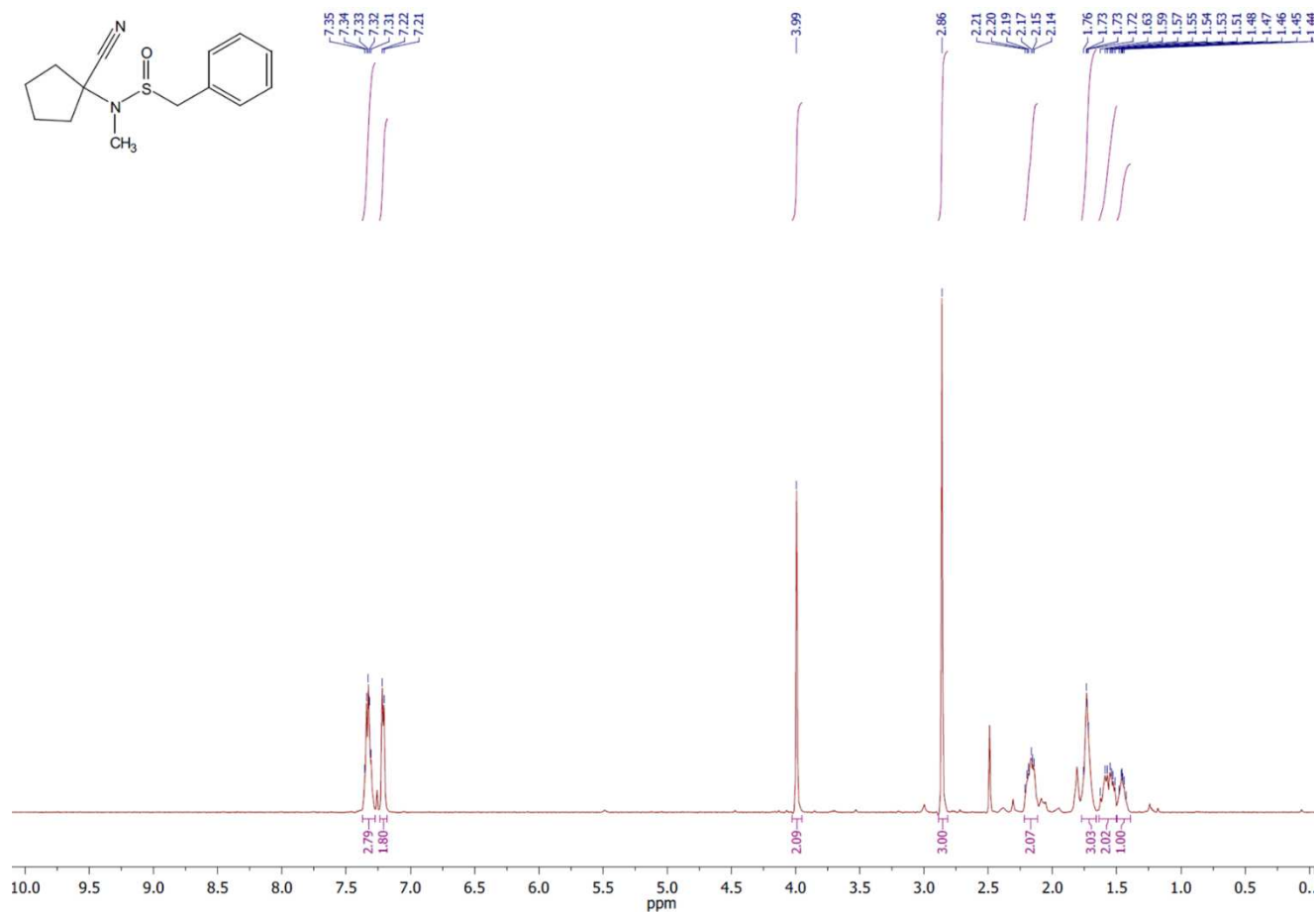


N-(1-Ціаноциклобутил)-*N*-метил-1-фенілметансульфінамід (2.6с)

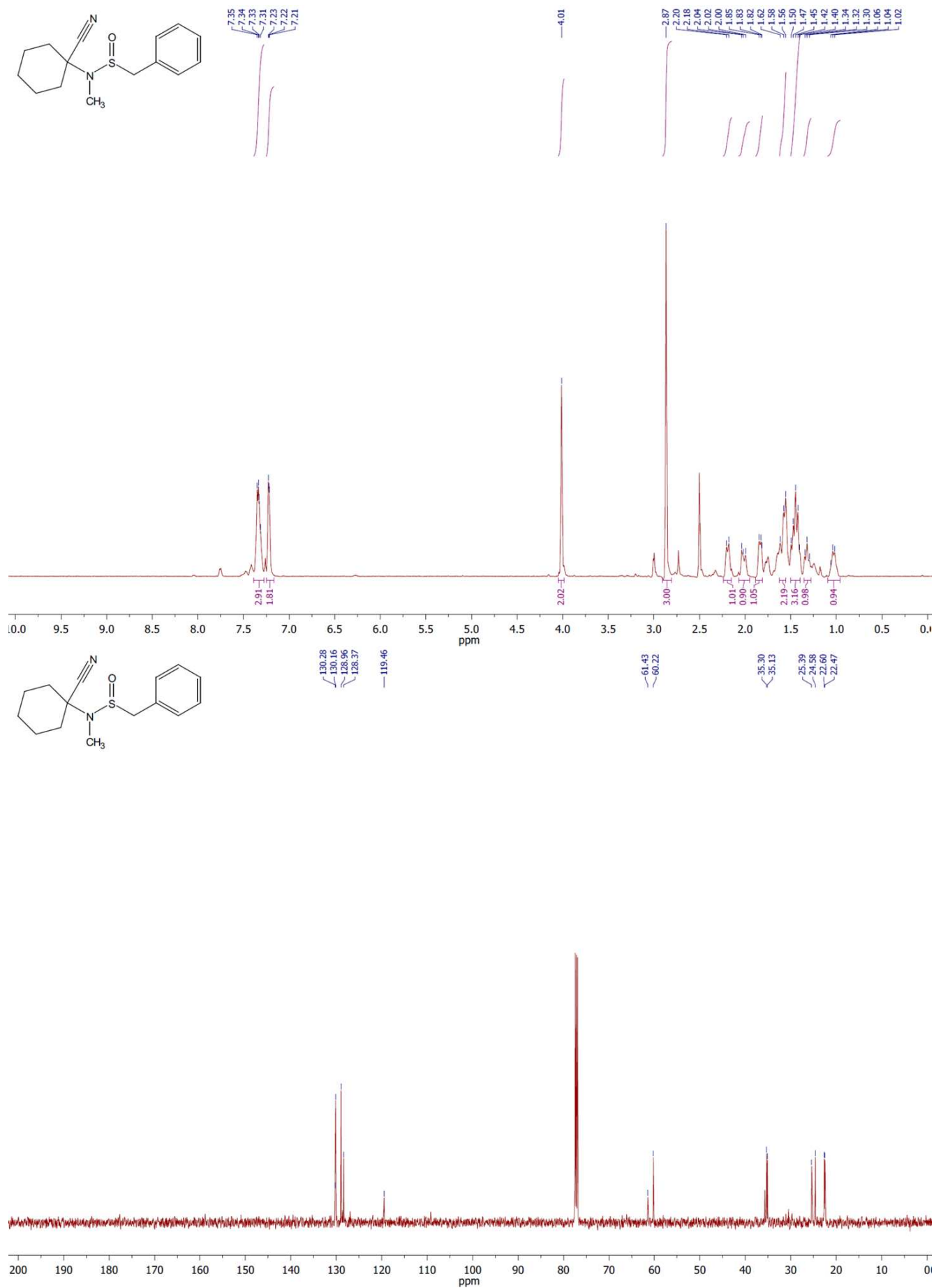




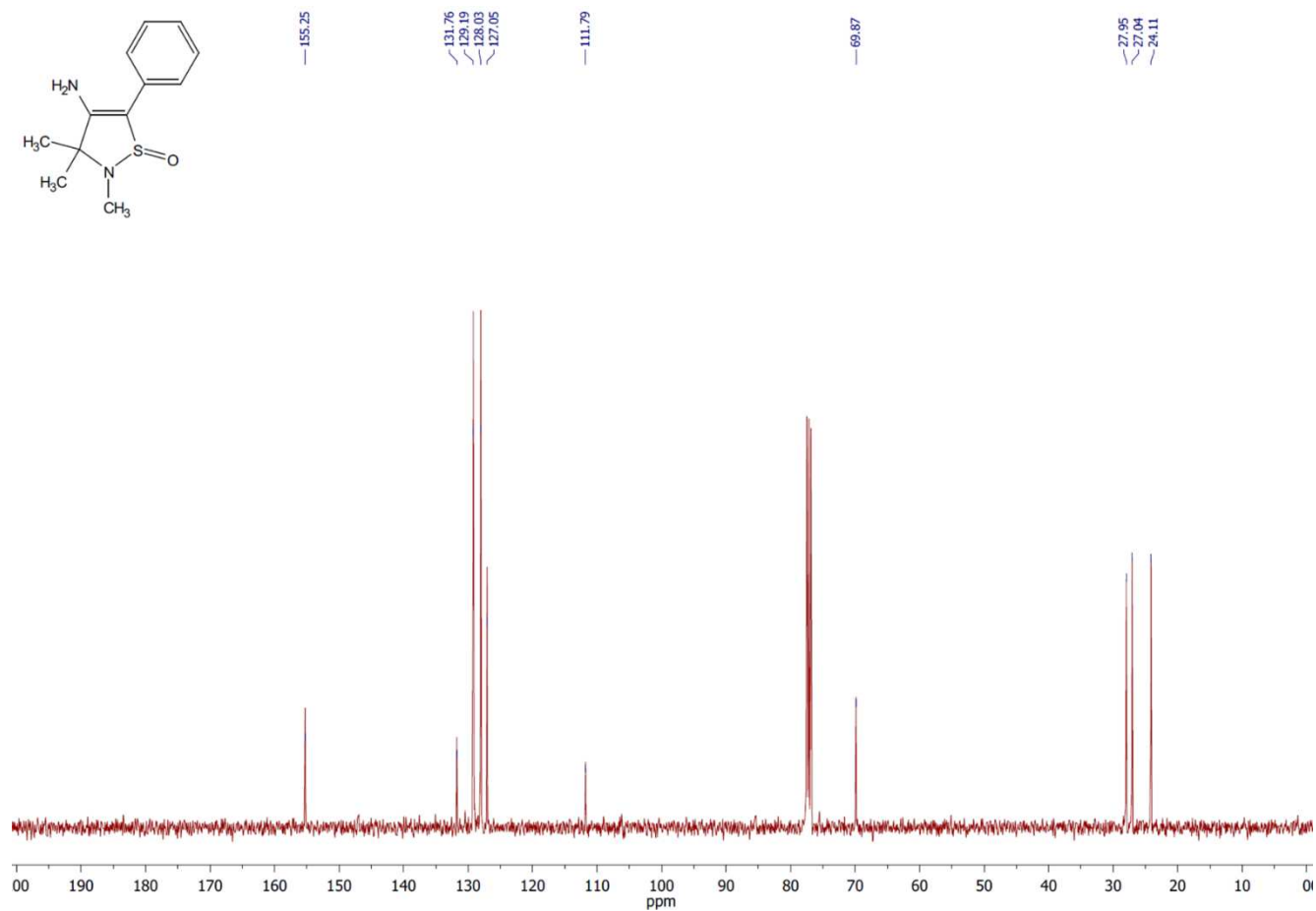
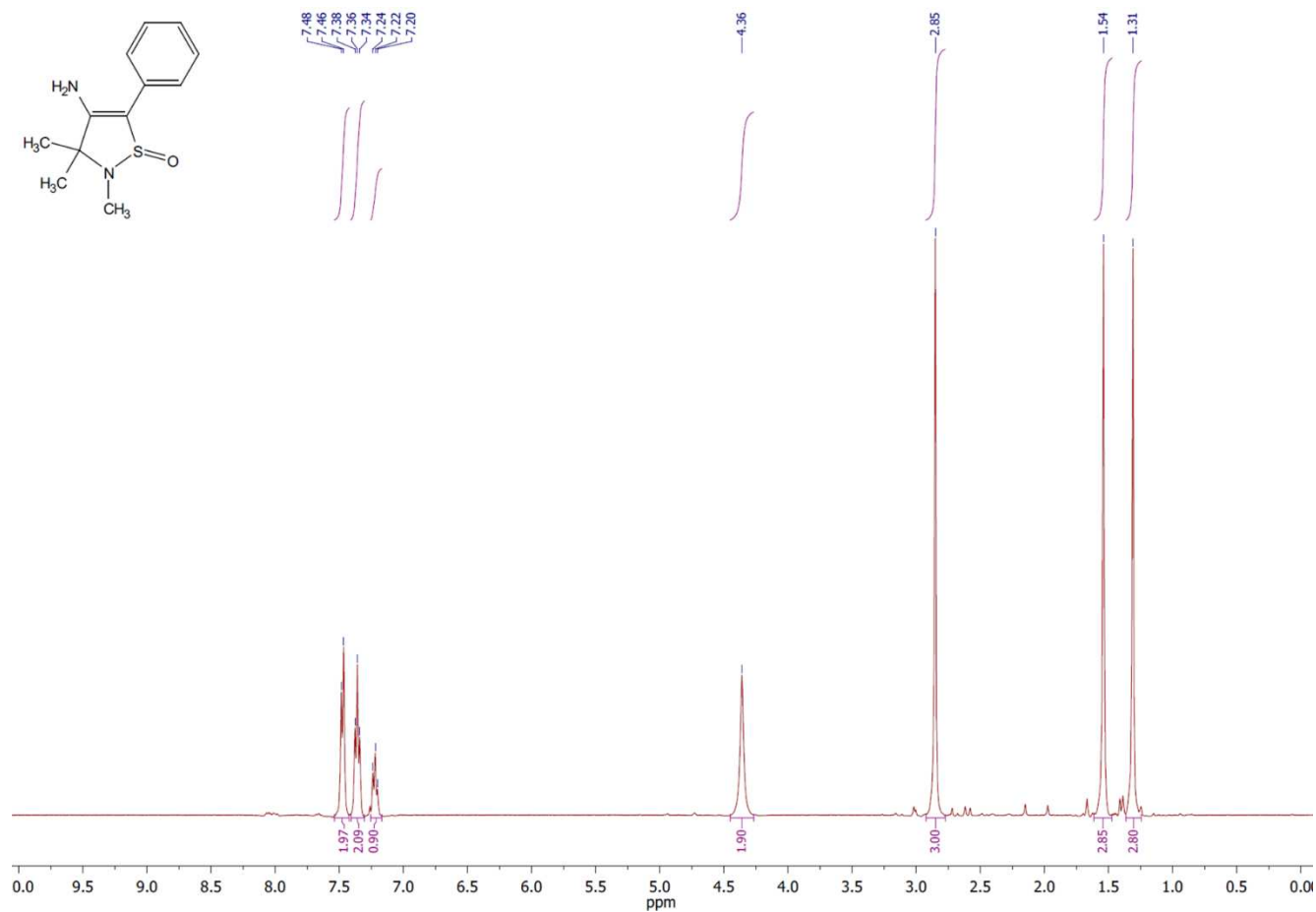
N-(1-Ціаноциклопентил)-*N*-метил-1-фенілметансульфінамід (2.6d)



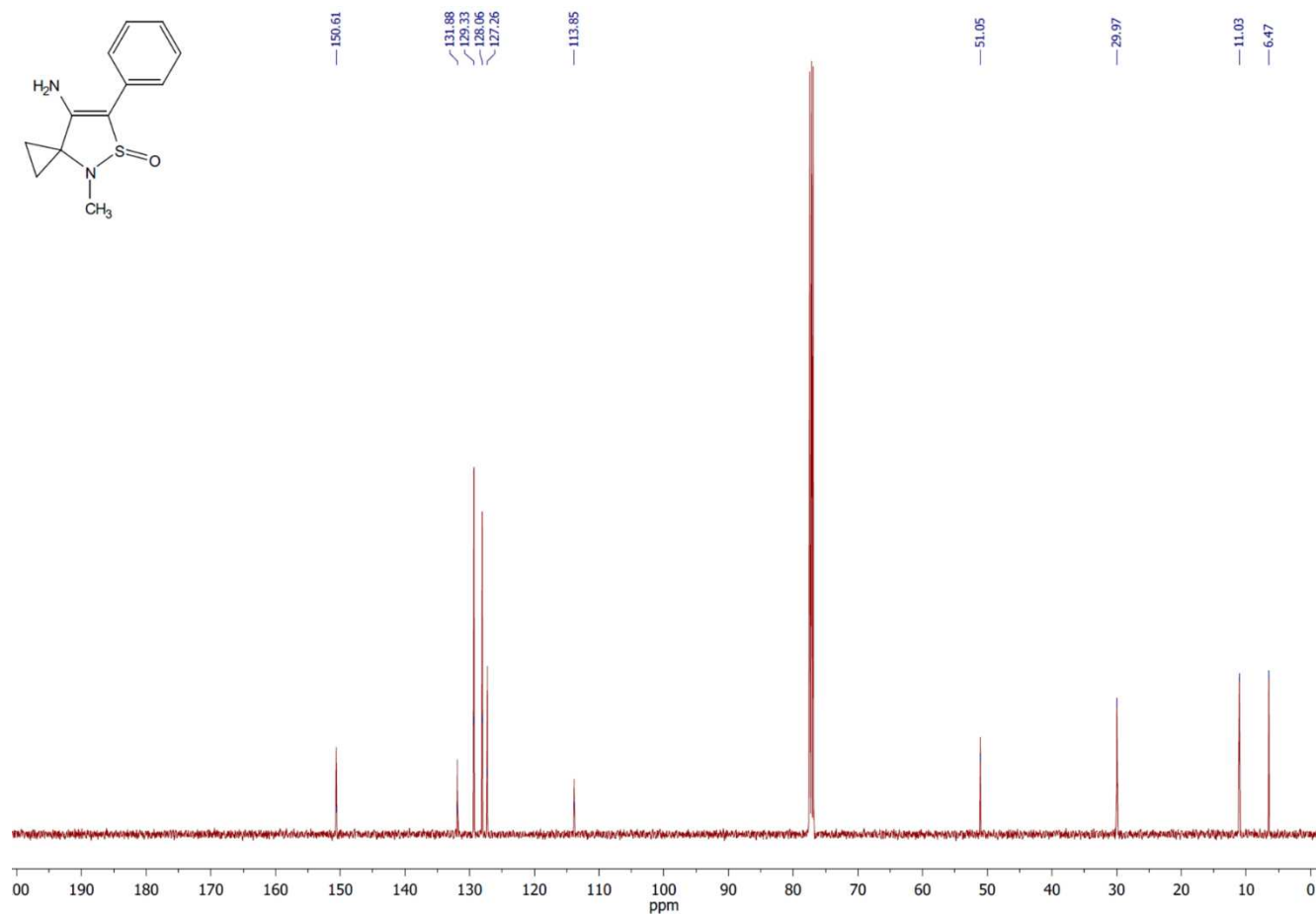
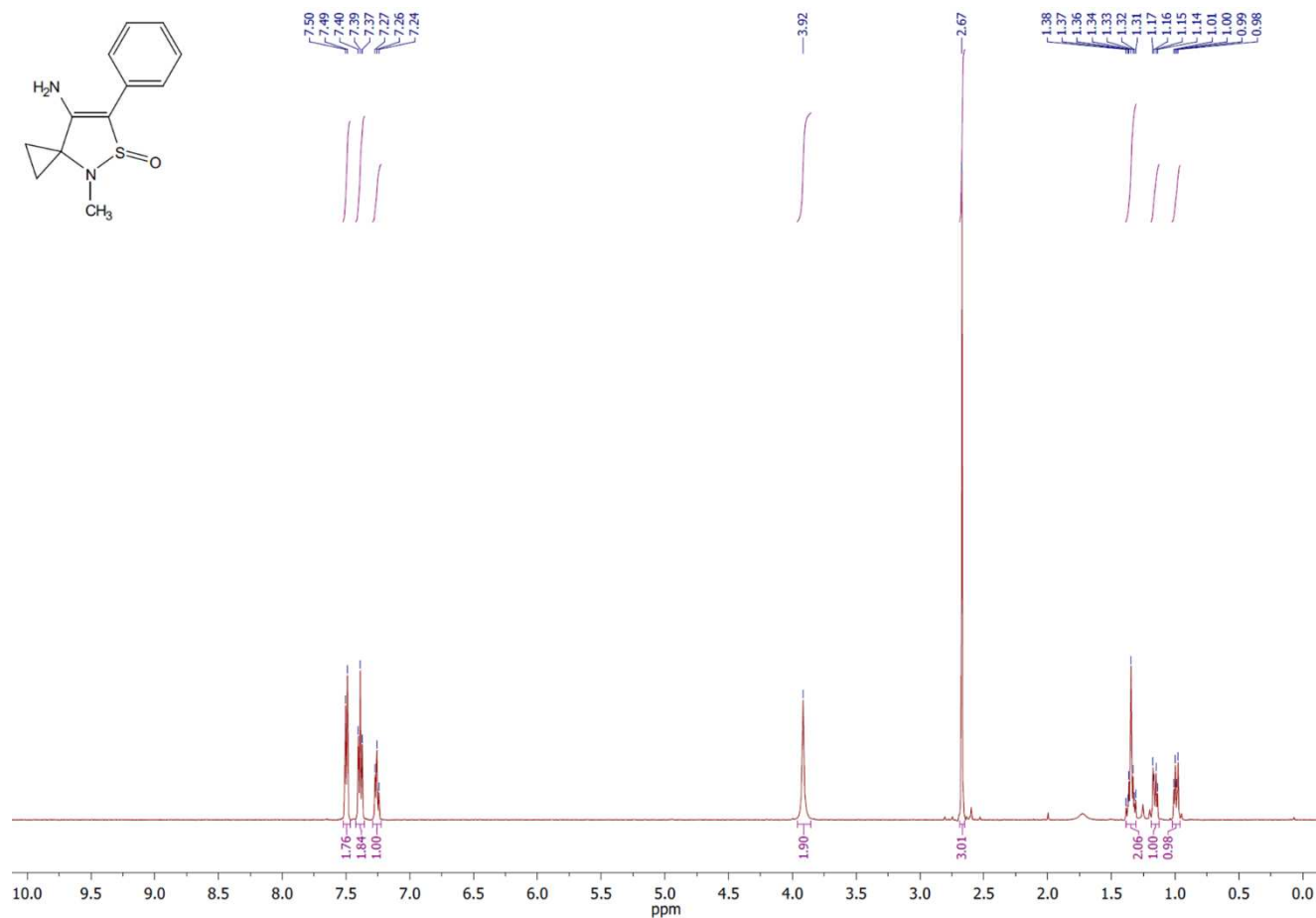
N-(1-Ціаноциклогексил)-*N*-метил-1-фенілметансульфінамід (2.6e)



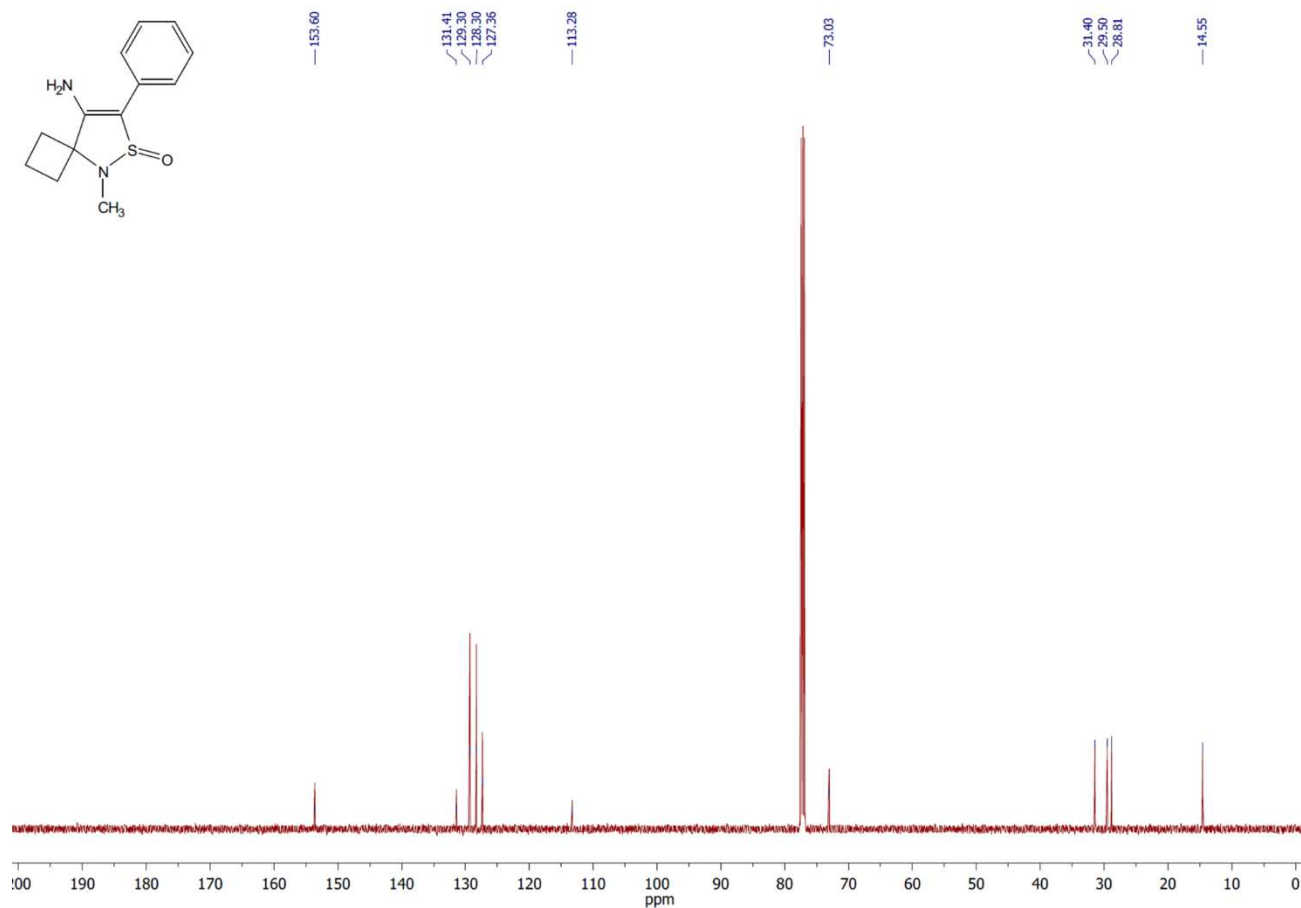
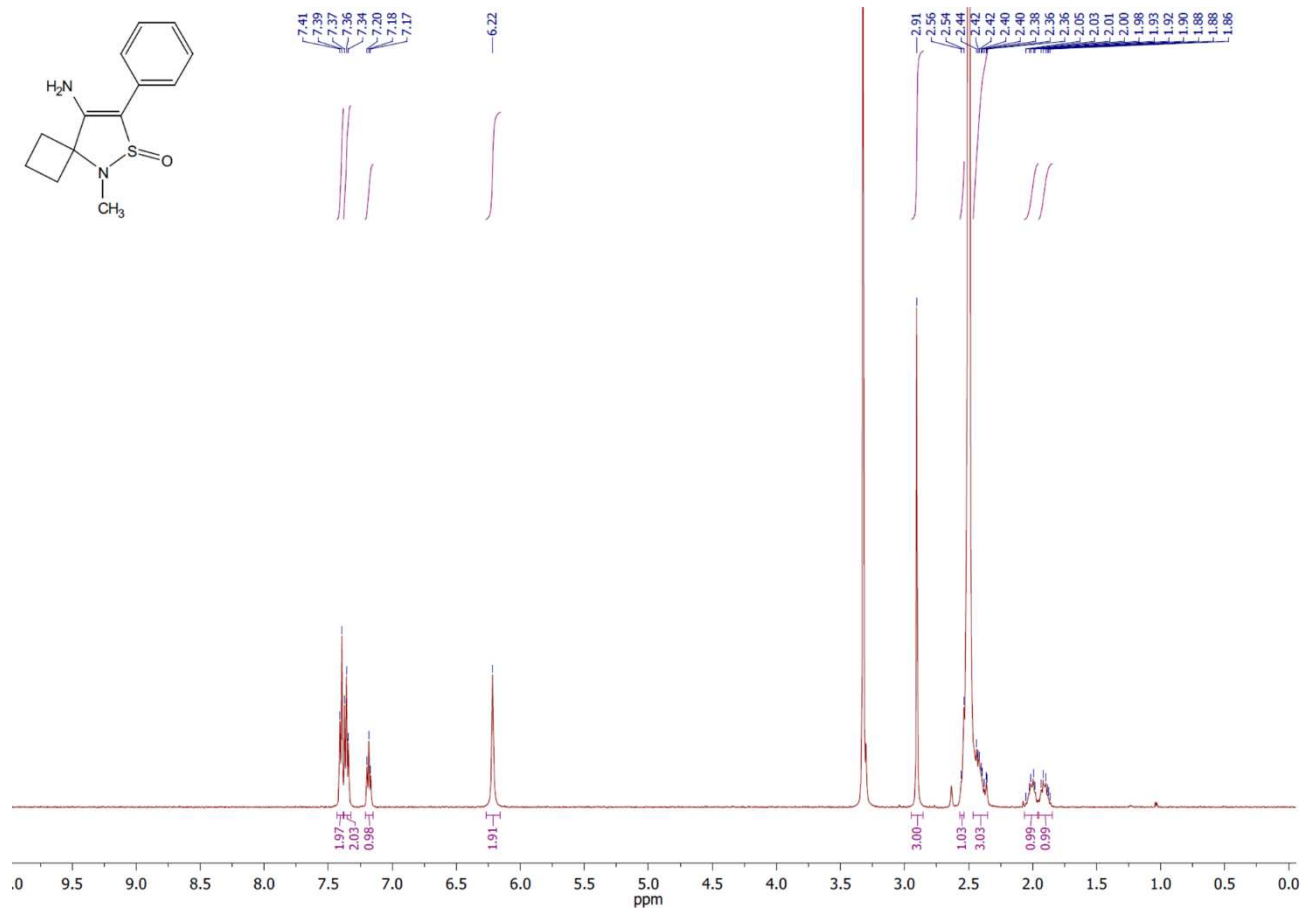
4-Аміно-2,3,3-триметил-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-1-оксид (2.5a)

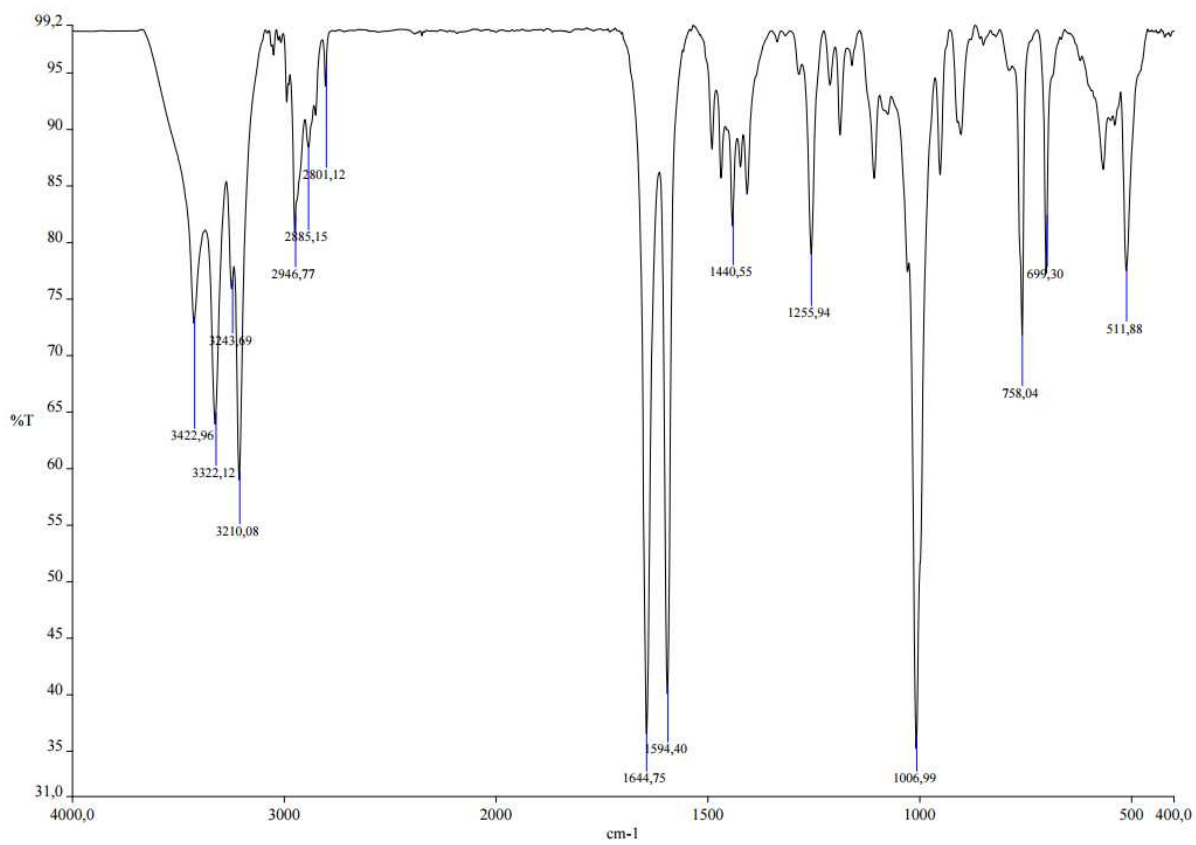


7-Аміно-4-метил-6-феніл-5-тіа-4-азаспіро[2.4]гепт-6-ен-5-оксид (2.5b)

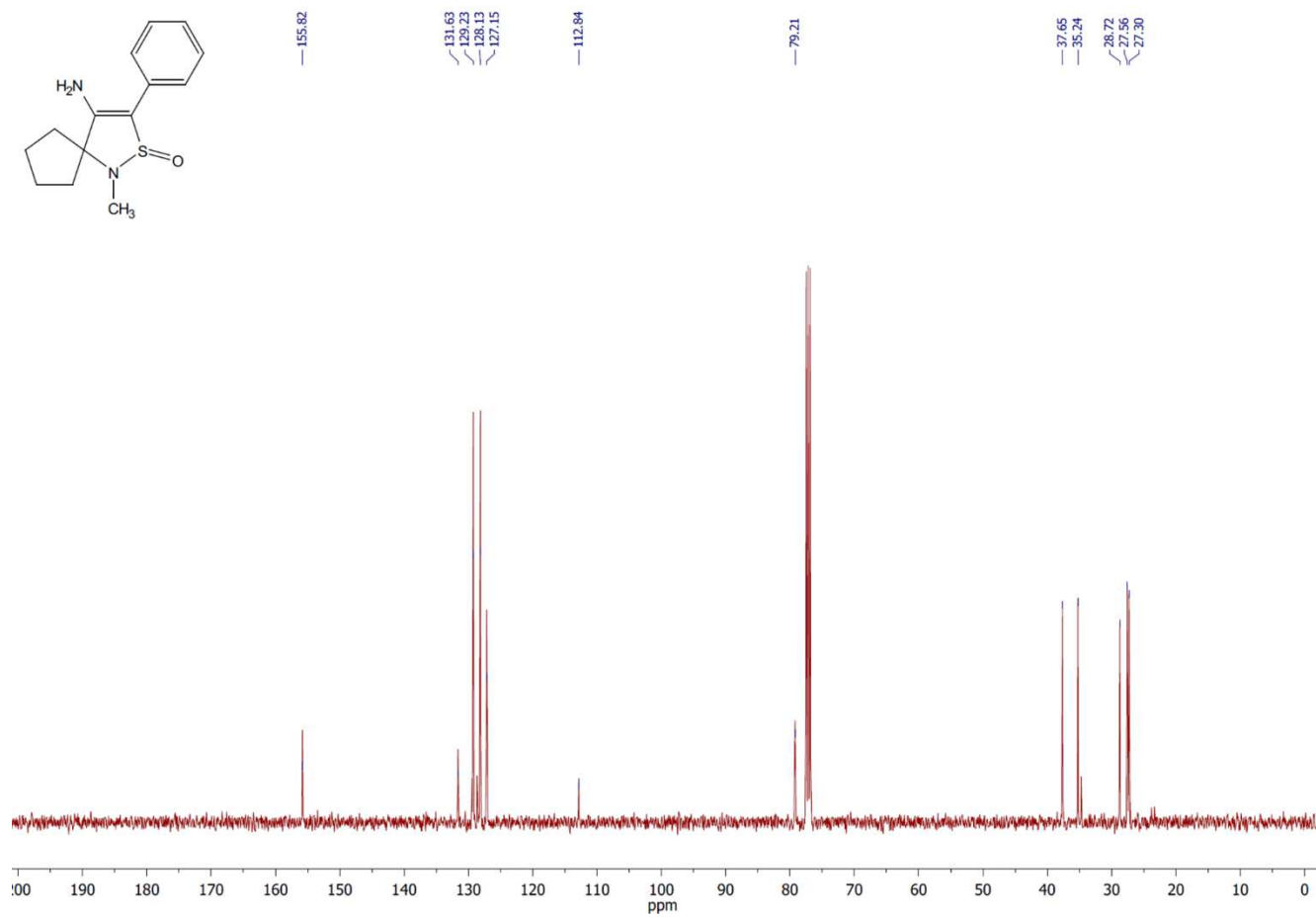
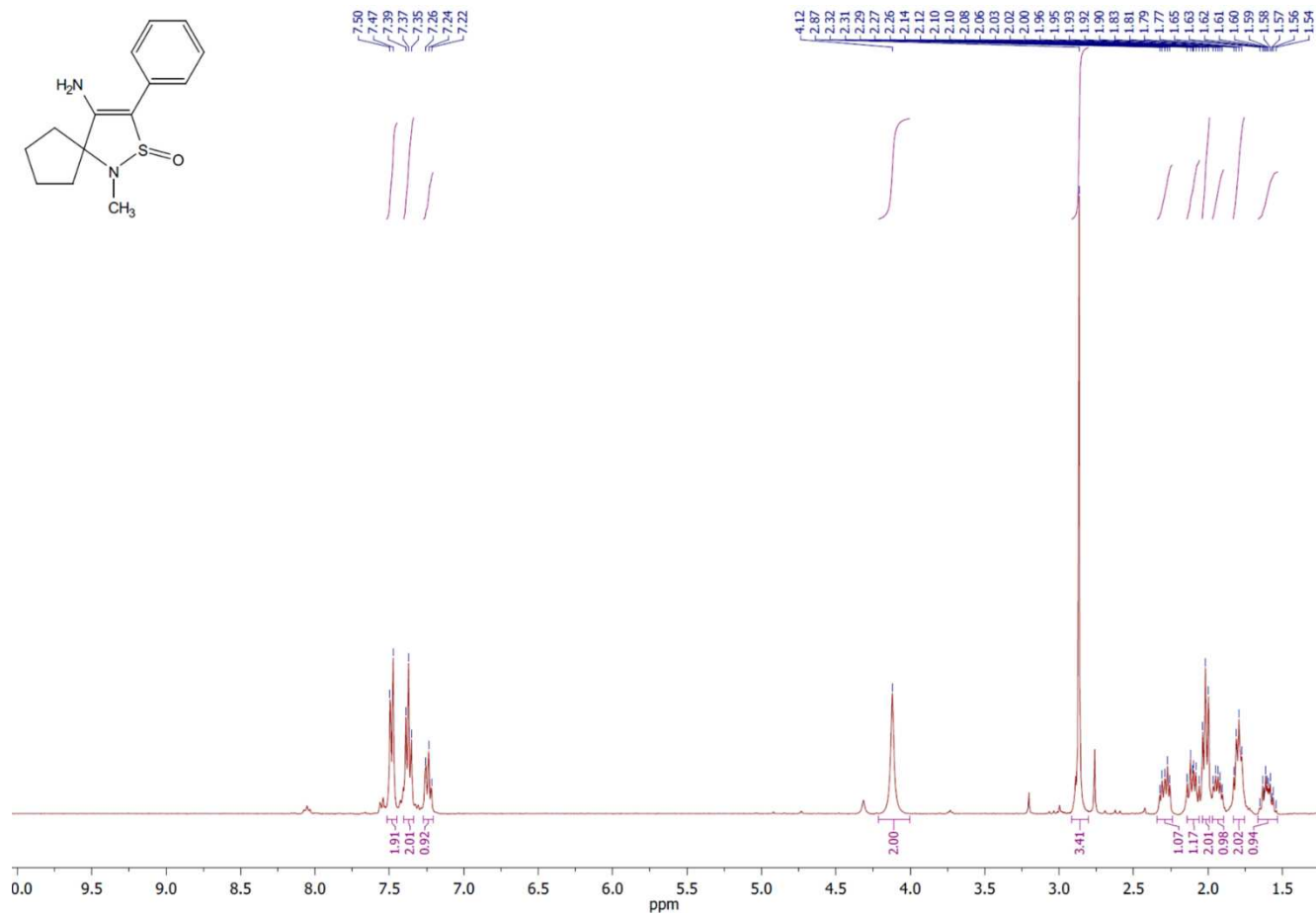


8-Аміно-5-метил-7-феніл-6-тіа-5-азаспіро[3.4]окт-7-ен-6-оксид (2.5с)

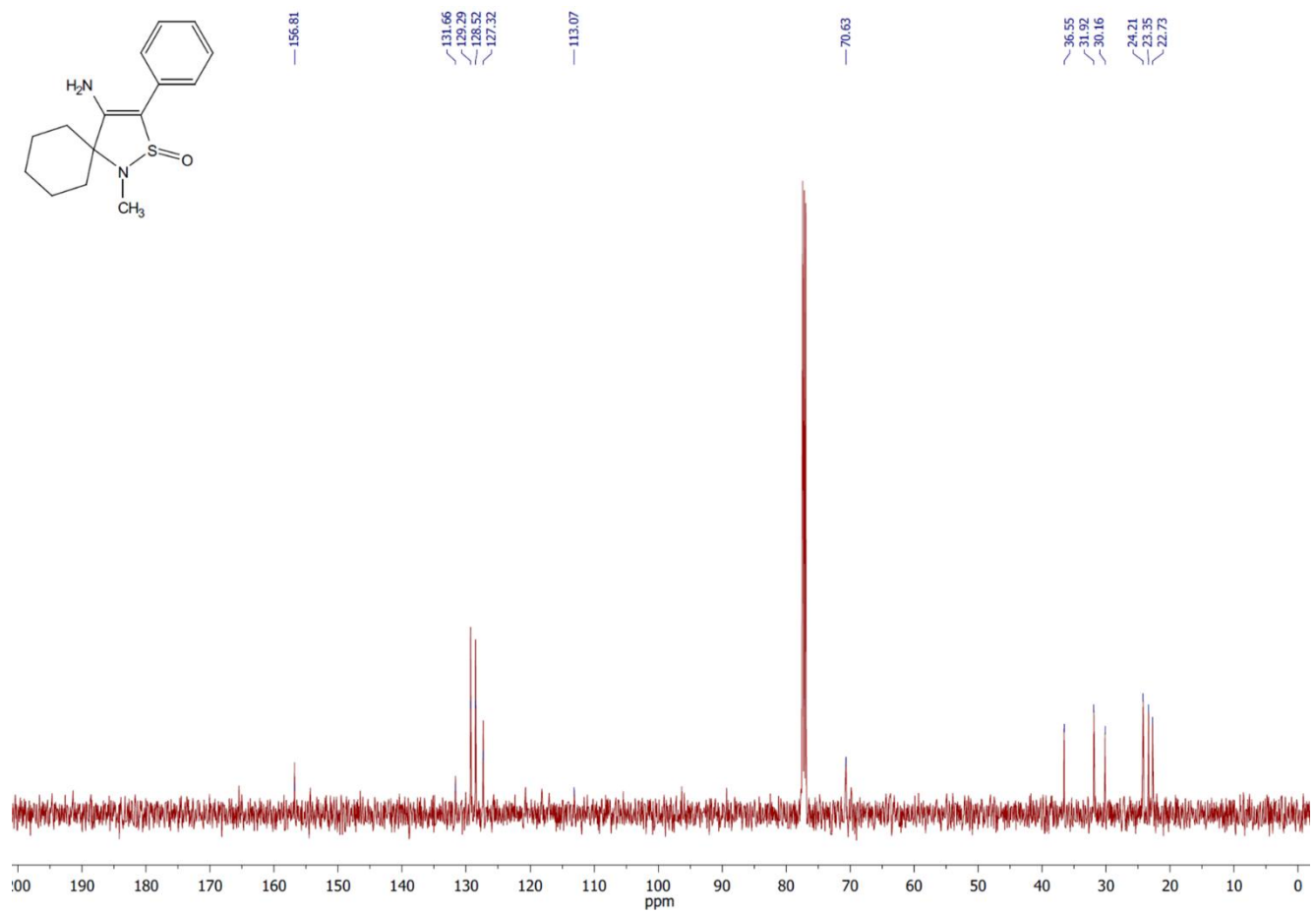
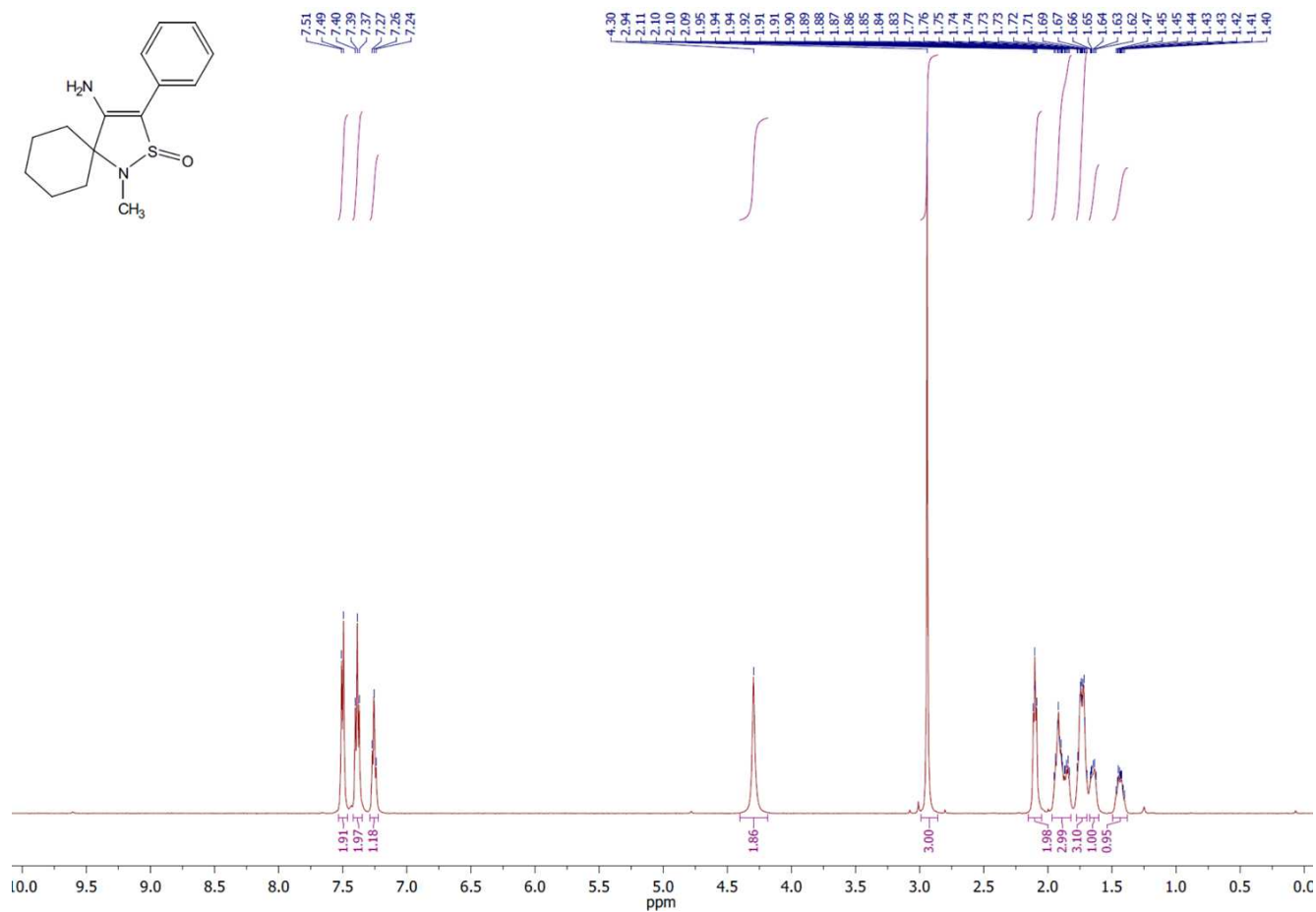




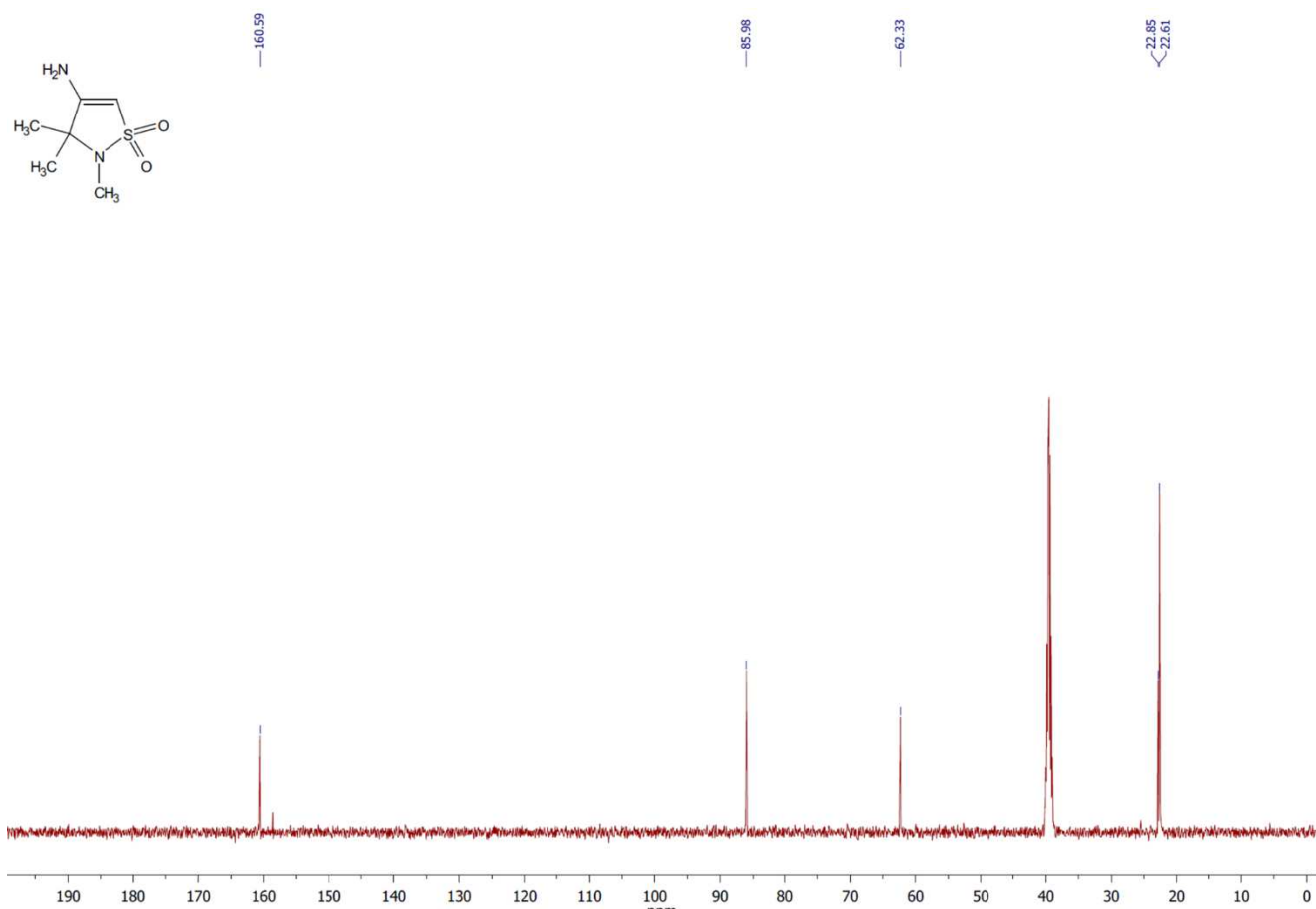
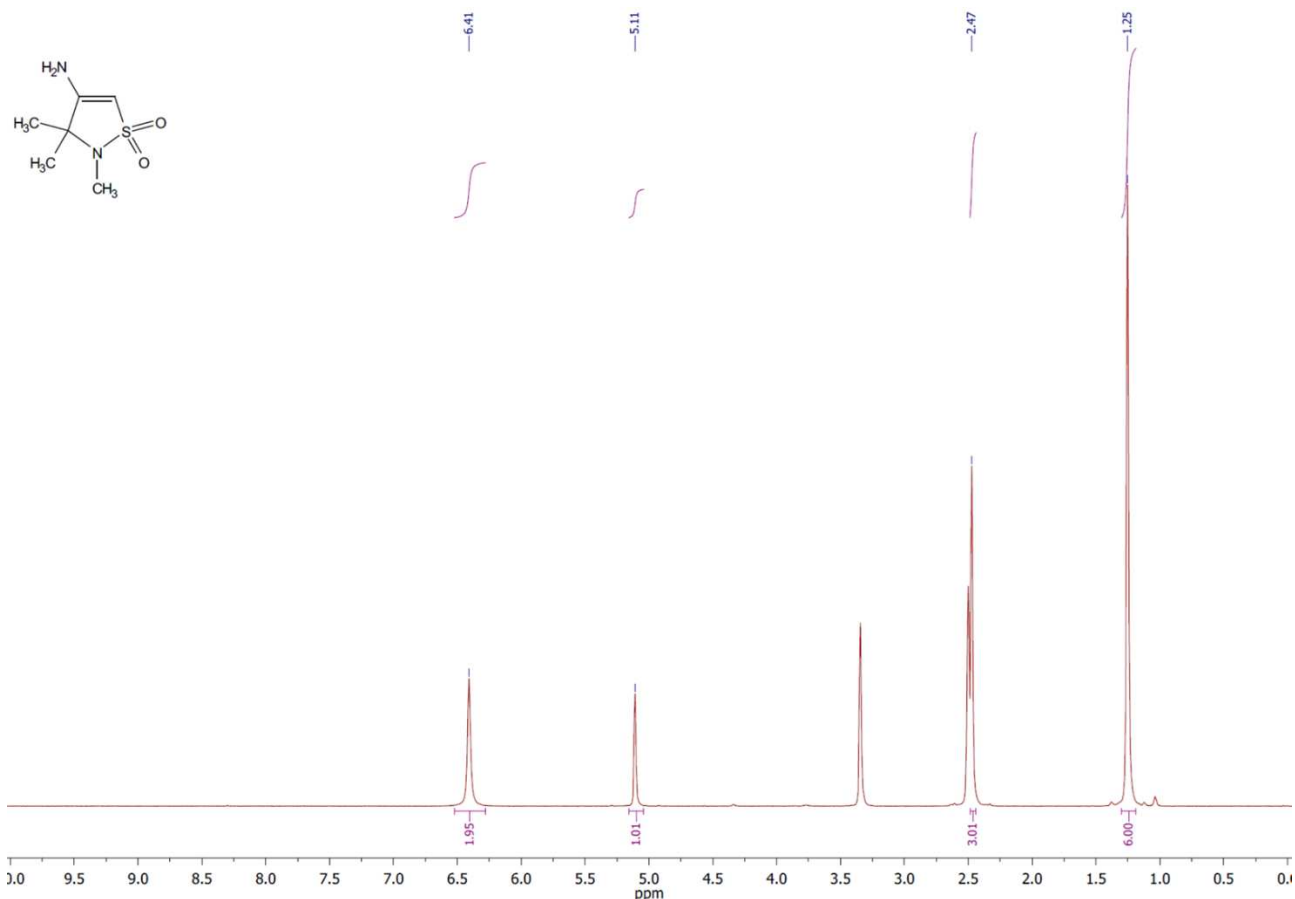
4-Аміно-1-метил-3-феніл-2-тіа-1-азаспіро[4.4]нон-3-ен-2-оксид (2.5d)

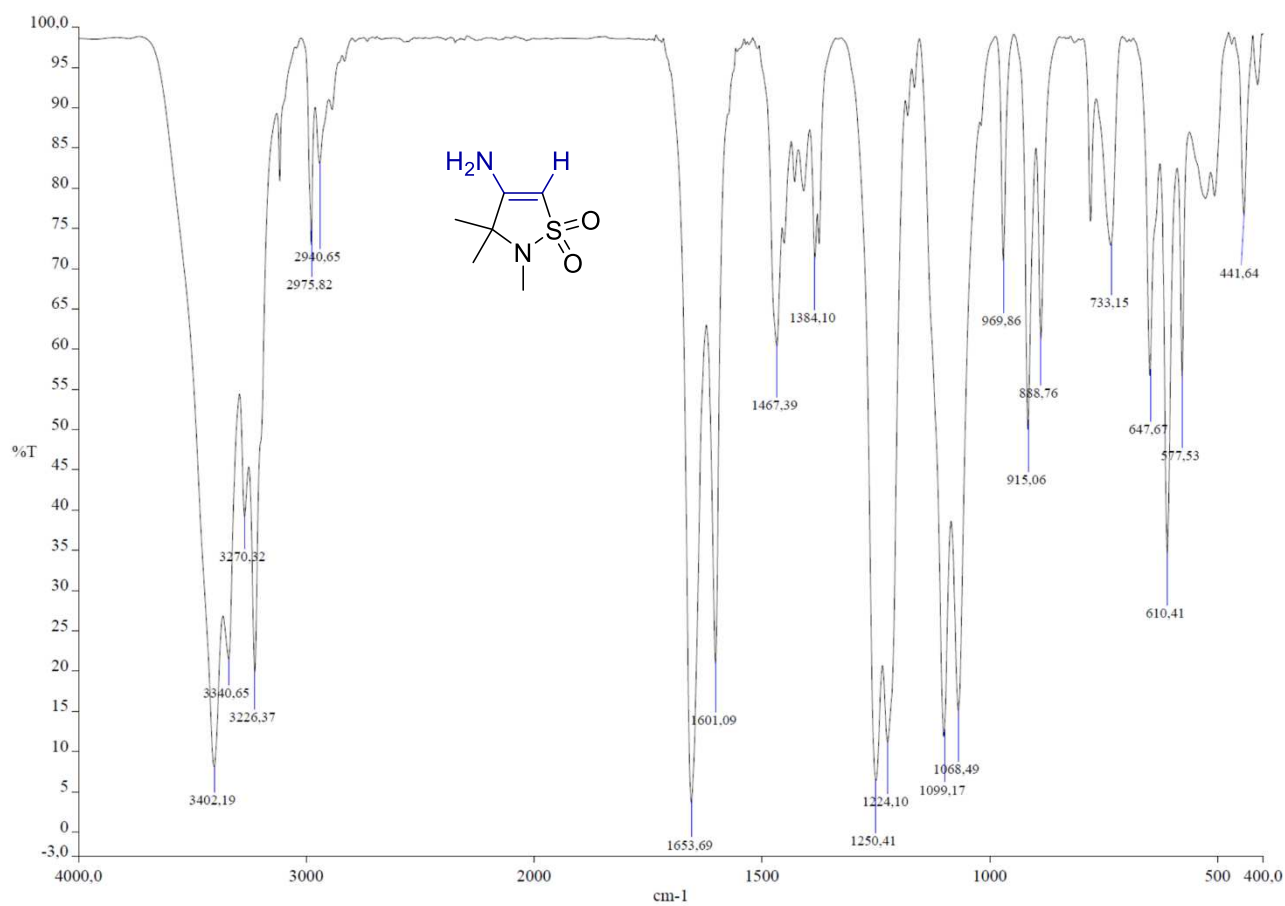


4-Аміно-1-метил-3-феніл-2-тіа-1-азаспіро[4.5]дек-3-ен-2-оксид (2.5e)



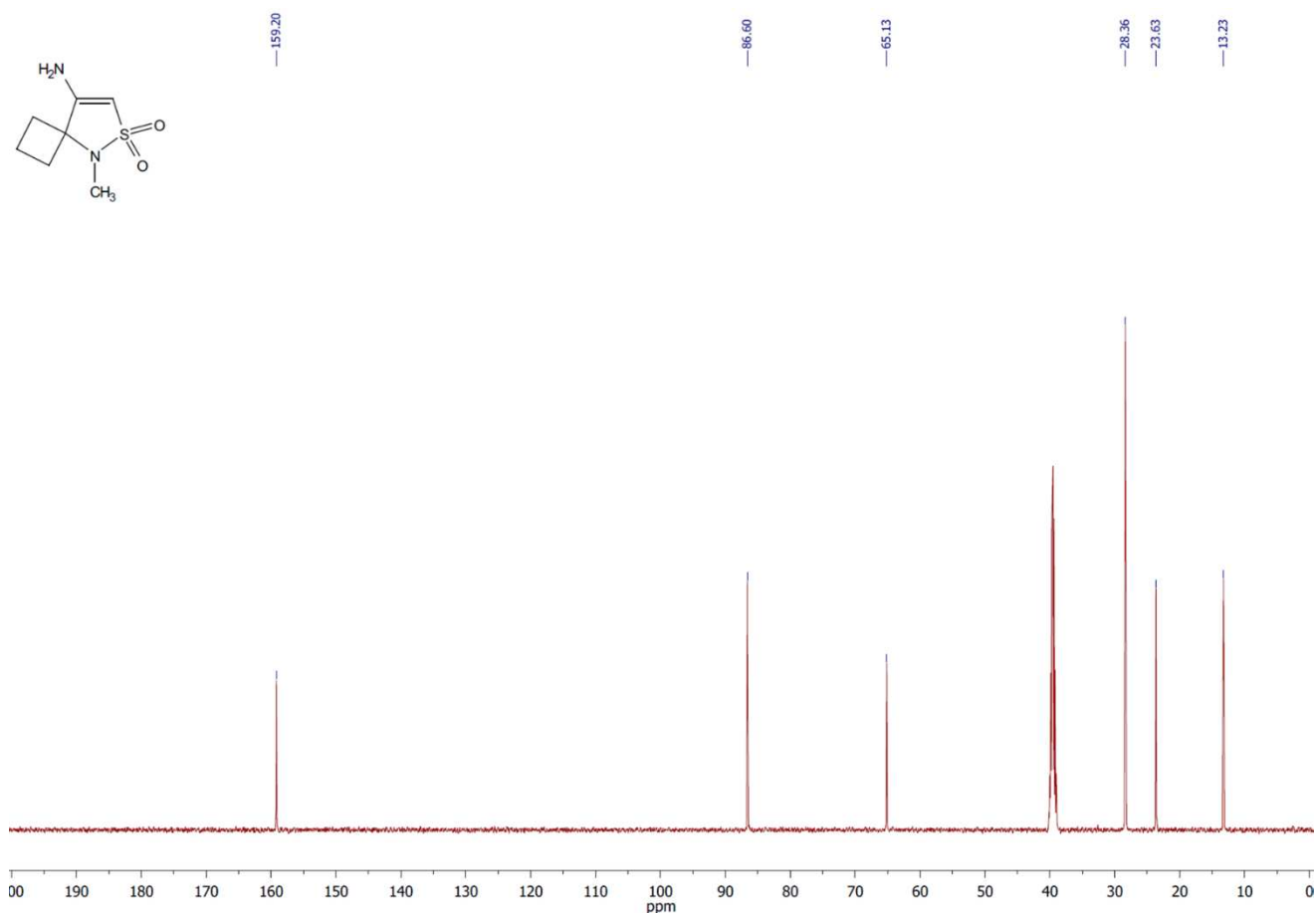
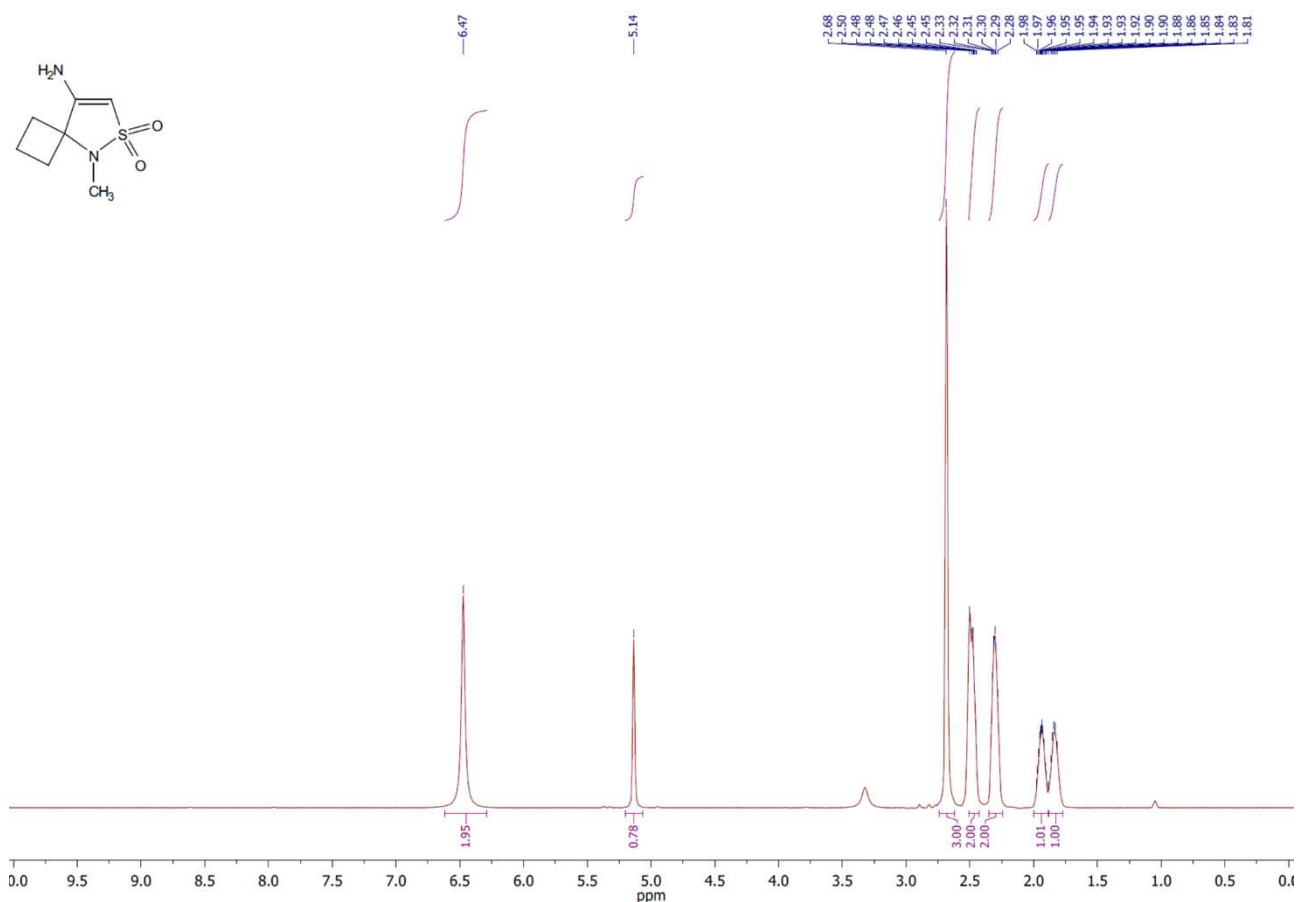
4-Аміно-2,3,3-триметил-2,3-дигідроізотіазол-1,1-діоксид (3.1a)

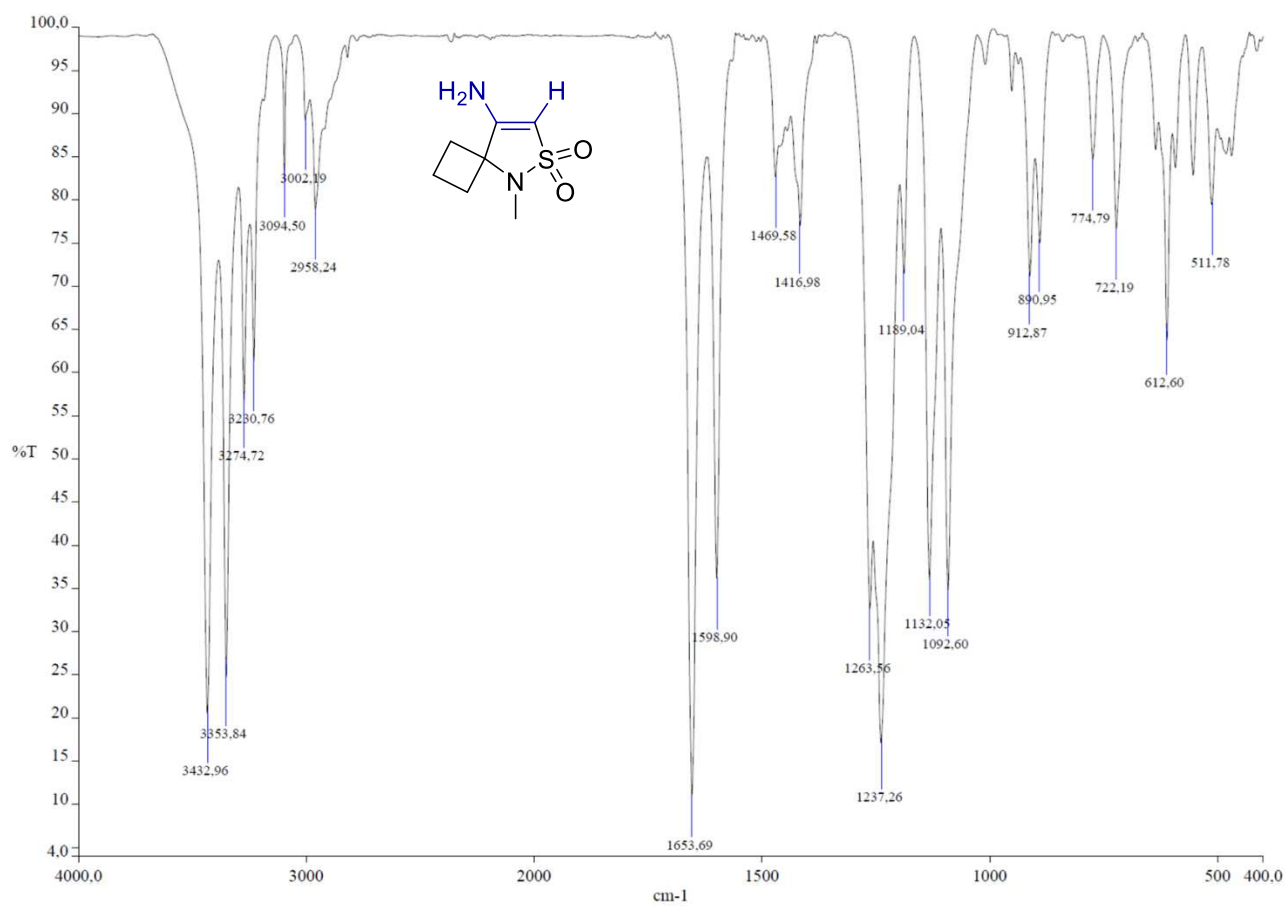




c:\documents and settings\admin\l\l\l\downloads\l1_mod_2.sp

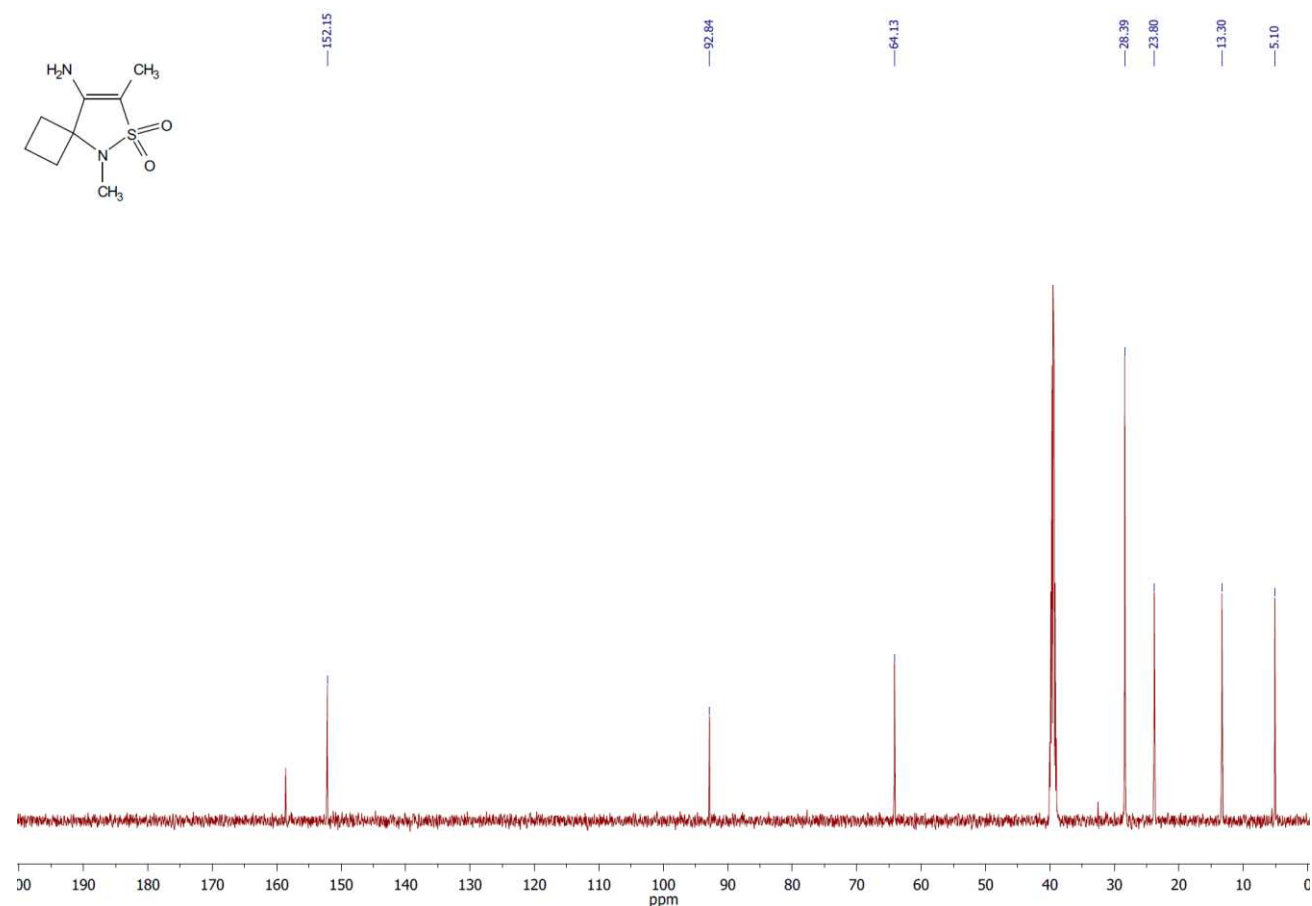
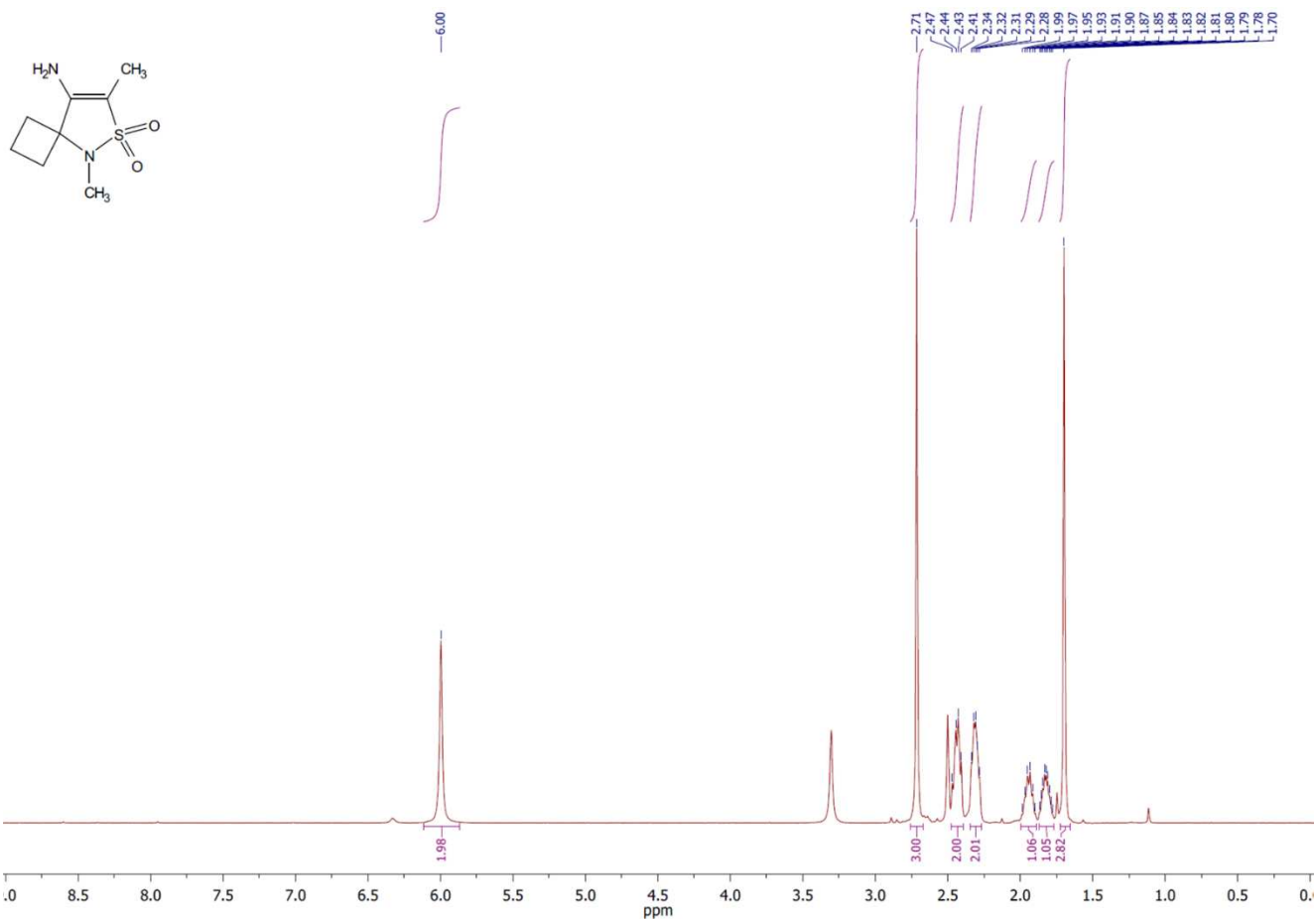
8-Аміно-5-метил-6-тіа-5-азаспіро[3.4]окт-7-ен-6,6-діоксид (3.2a)

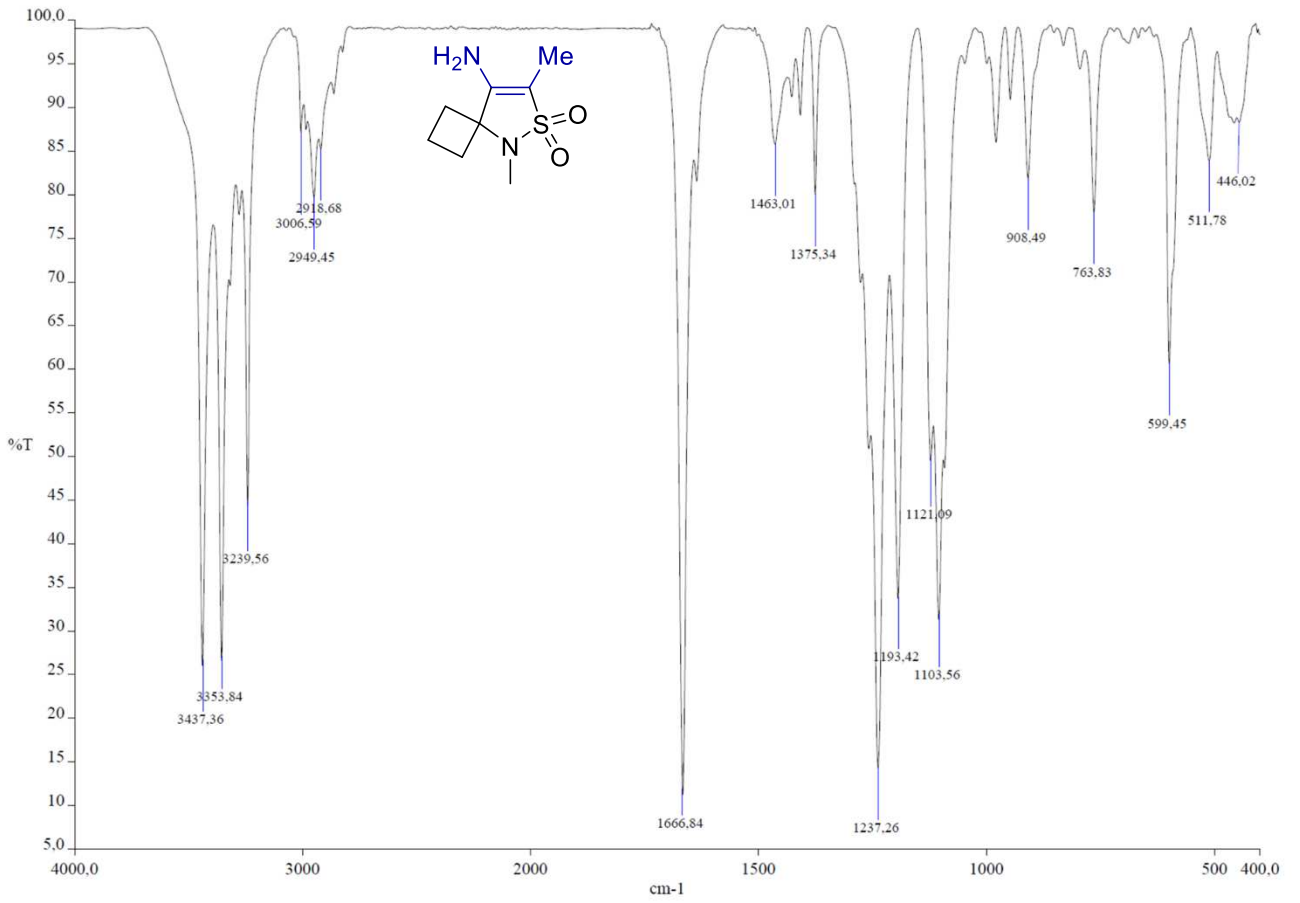




c:\documents and settings\admin\iife äiëóläiöü\downloads\b1_mod_2.sp

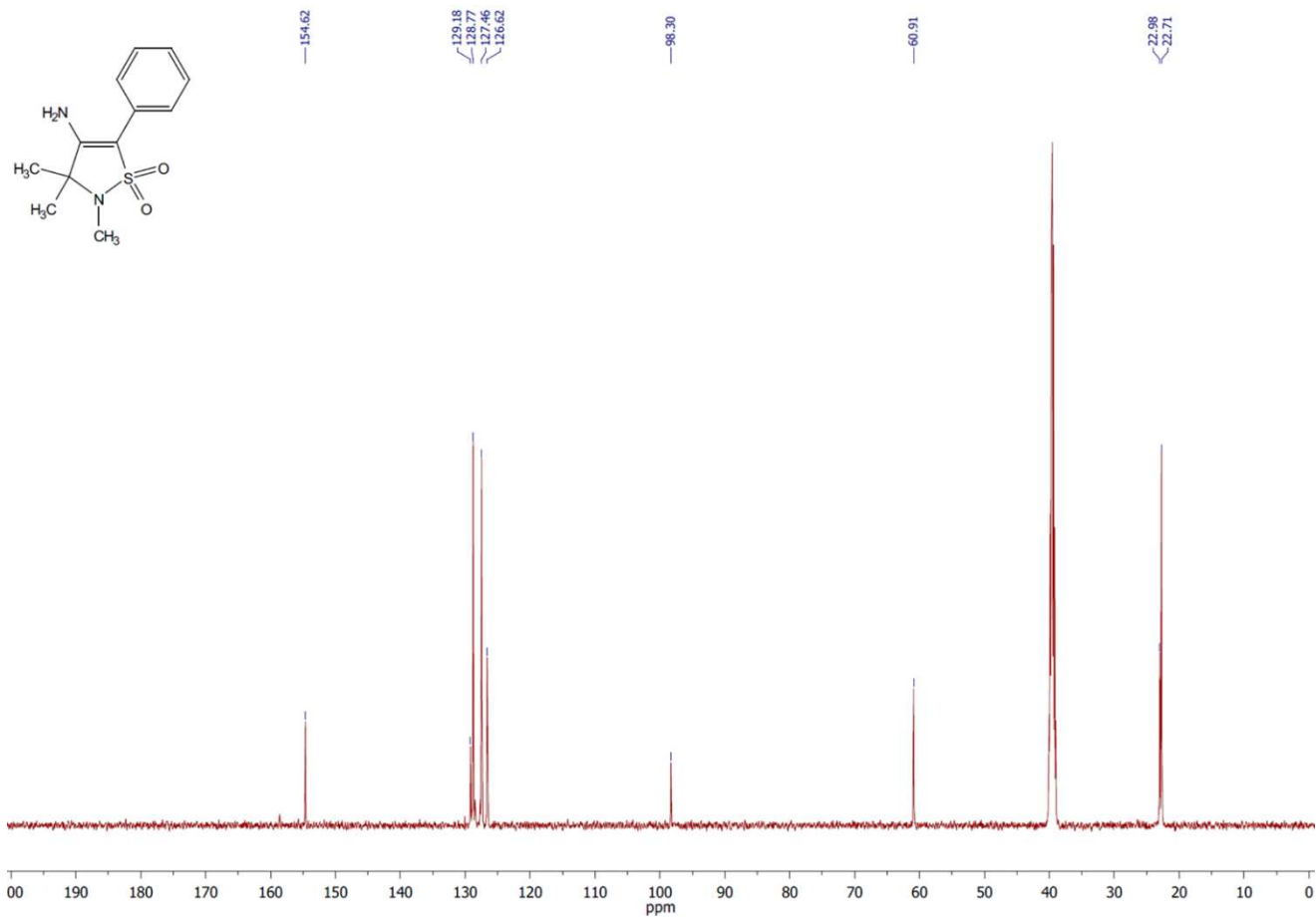
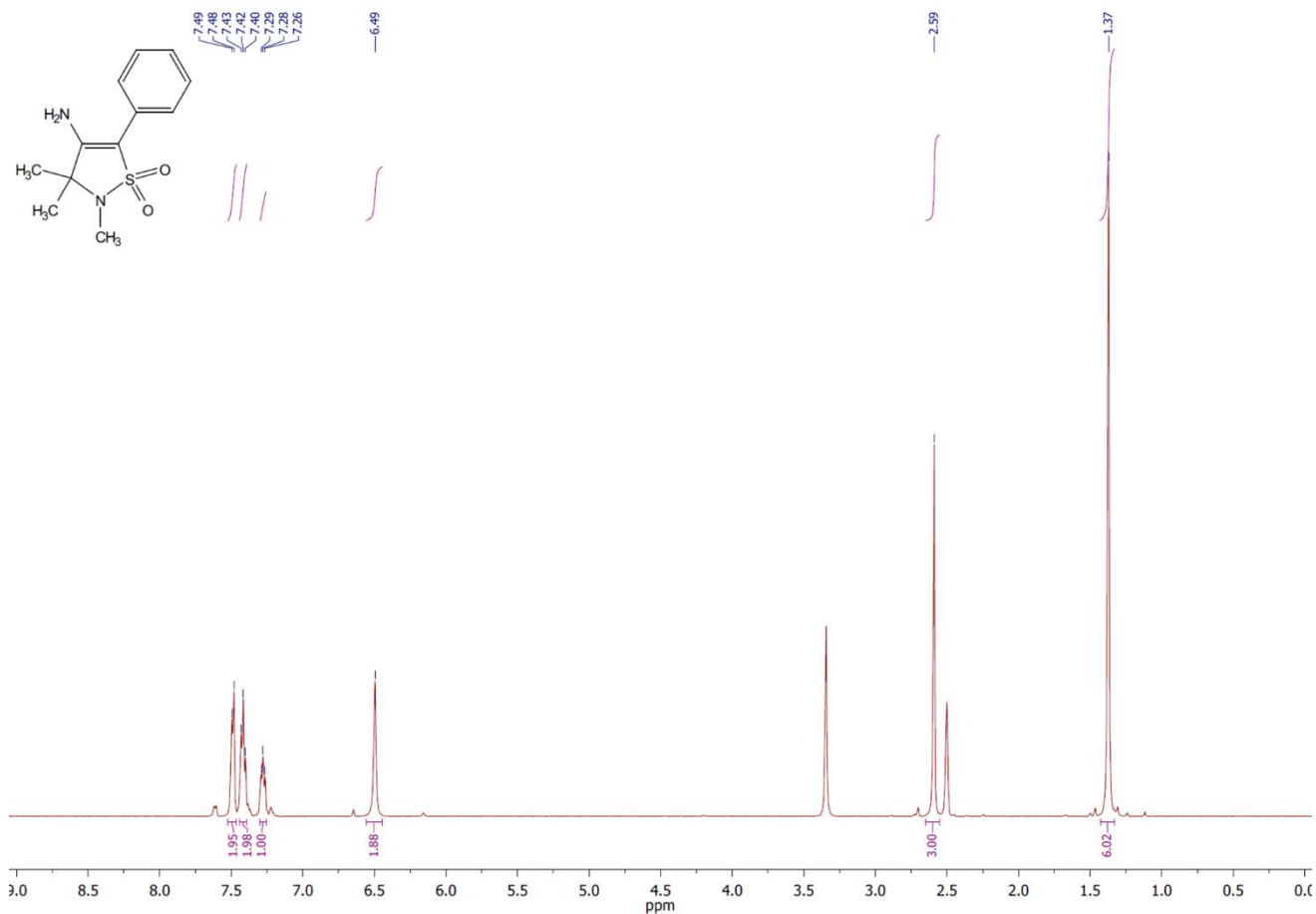
8-Аміно-5,7-диметил-6-тіа-5-азаспіро[3.4]окт-7-ен-6,6-діоксид (3.2b)

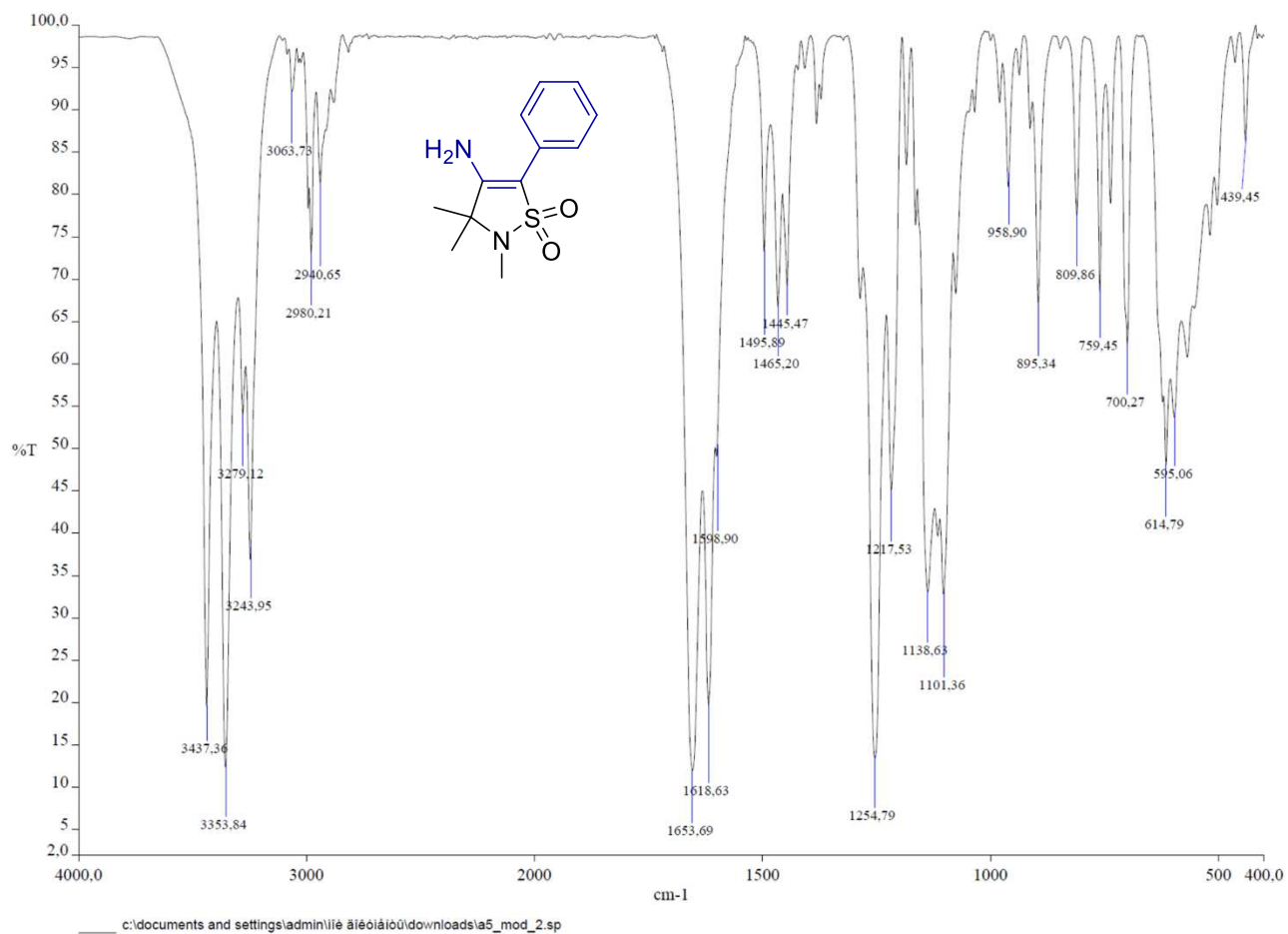




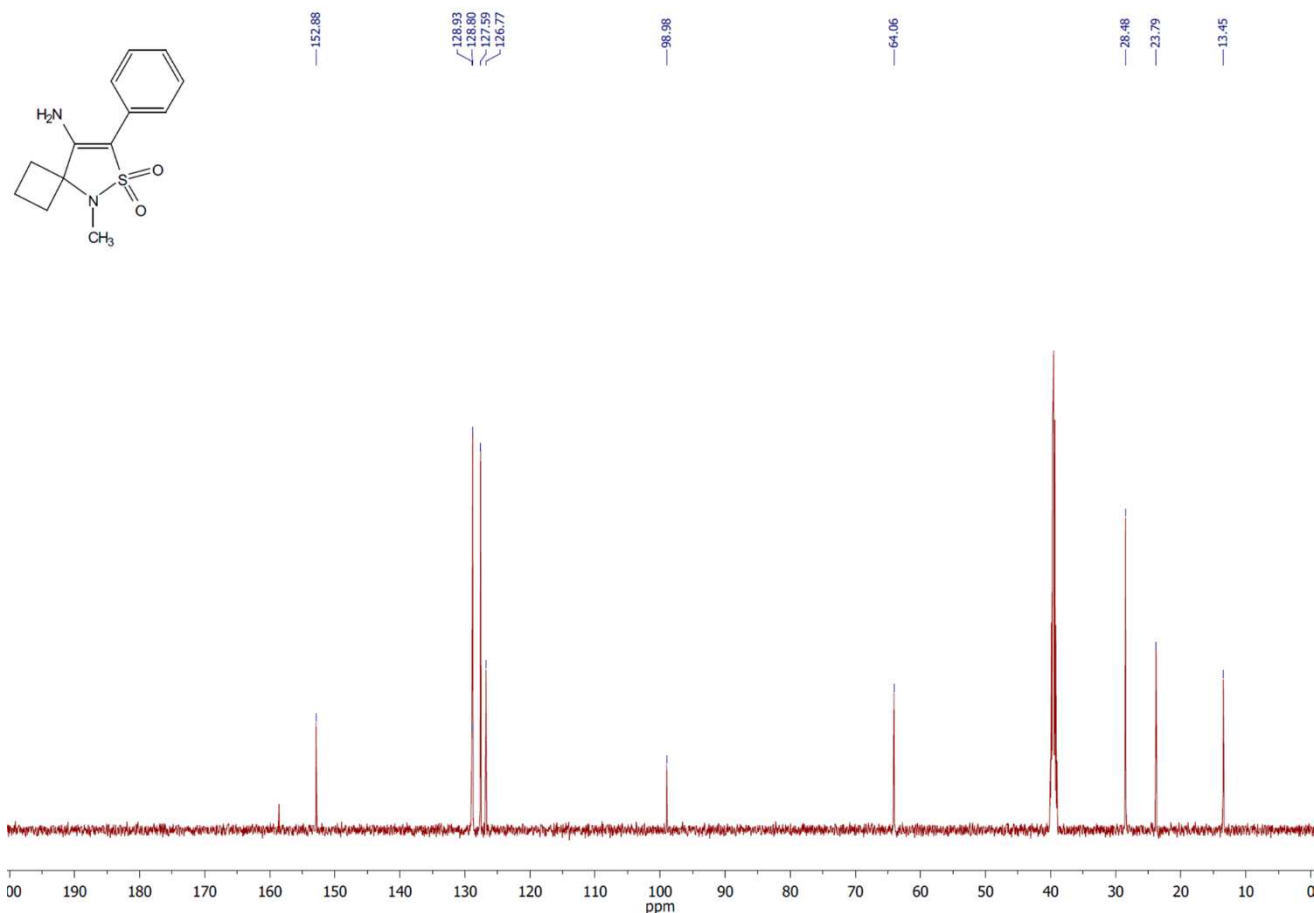
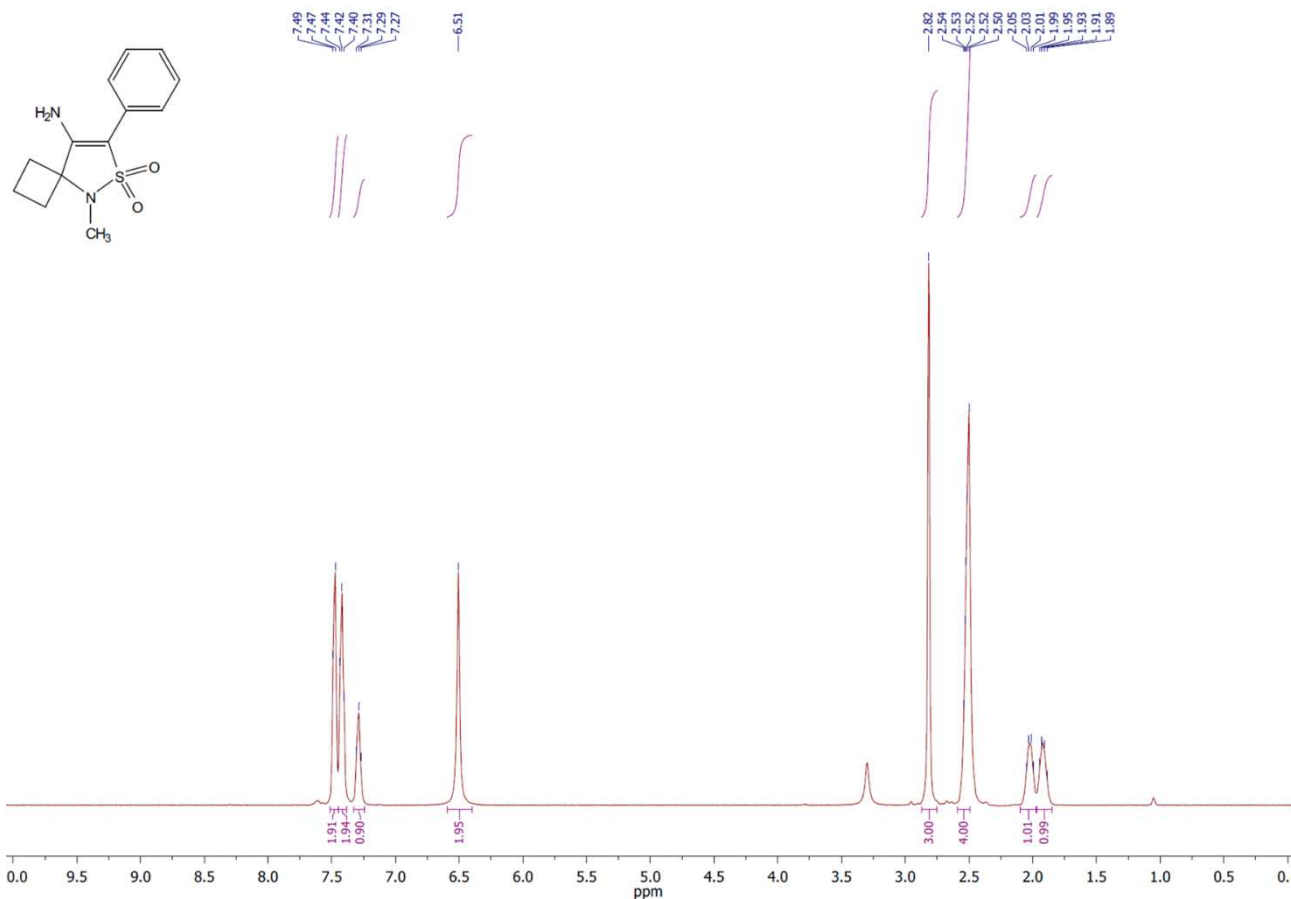
c:\documents and settings\admin\l\ie äiëöiäiöü\downloads\b2_mod_2.sp

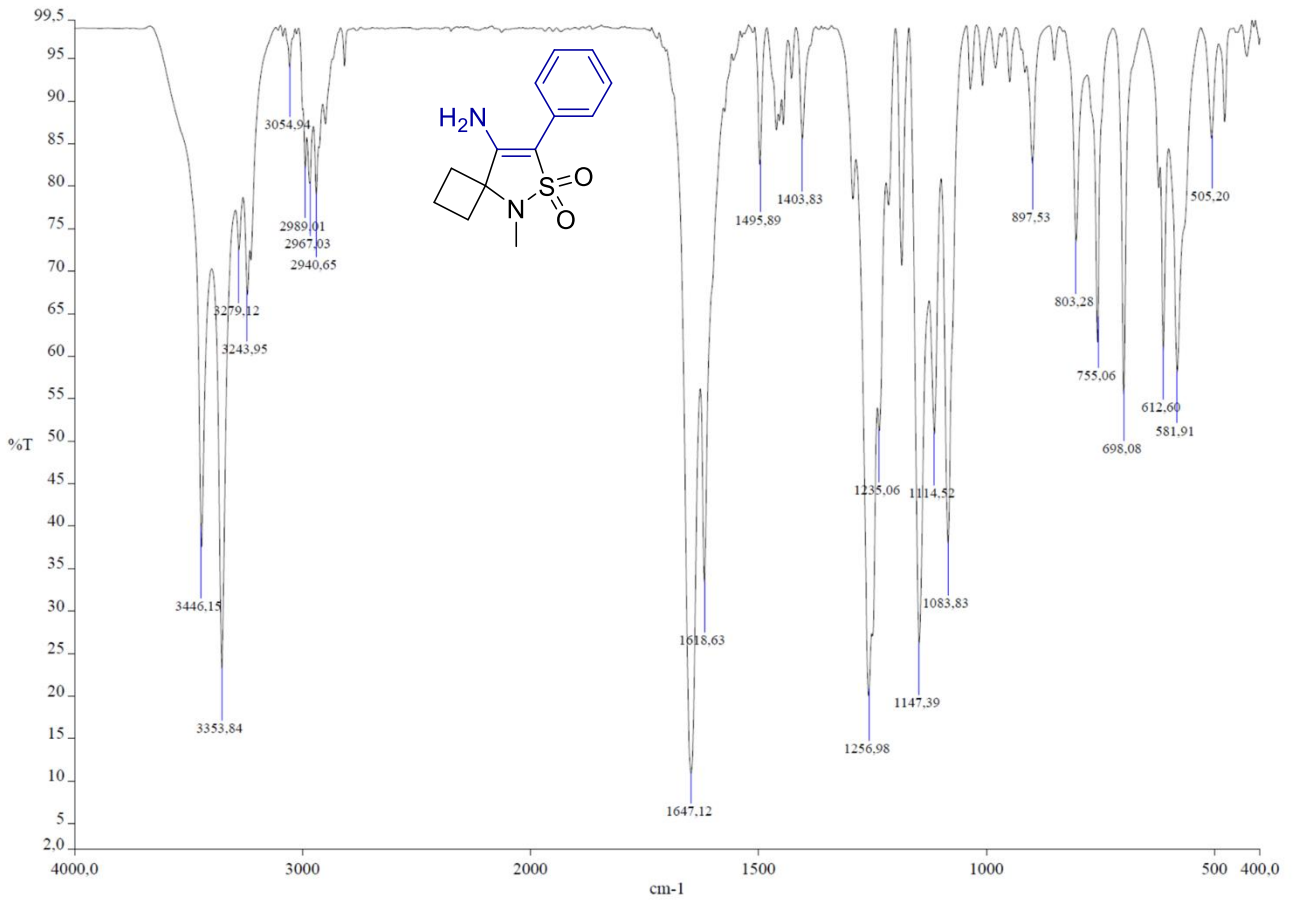
4-Аміно-2,3,3-триметил-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-1,1-діоксид (3.1с)





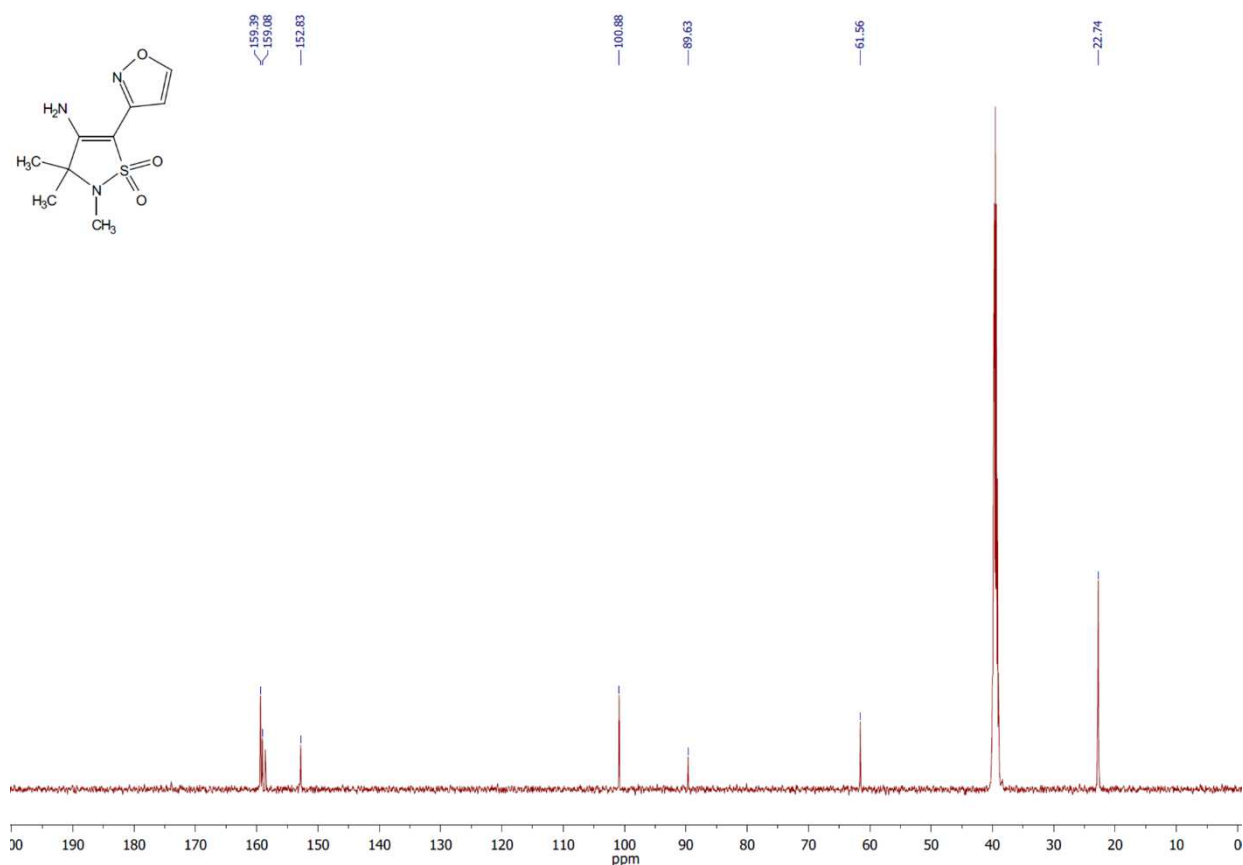
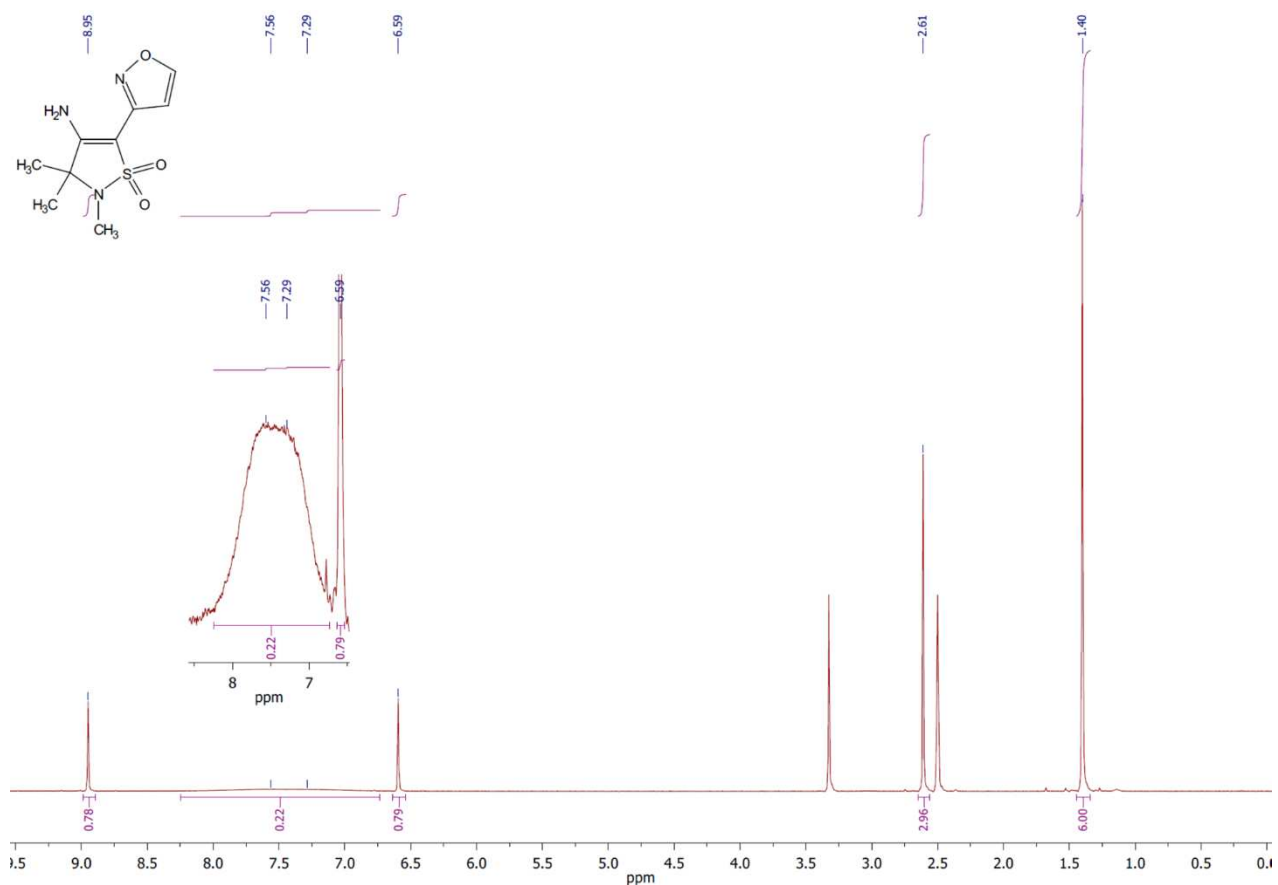
8-Аміно-5-метил-7-феніл-6-тіа-5-азаспіро[3.4]окт-7-ен-6,6-діоксид (3.2с)

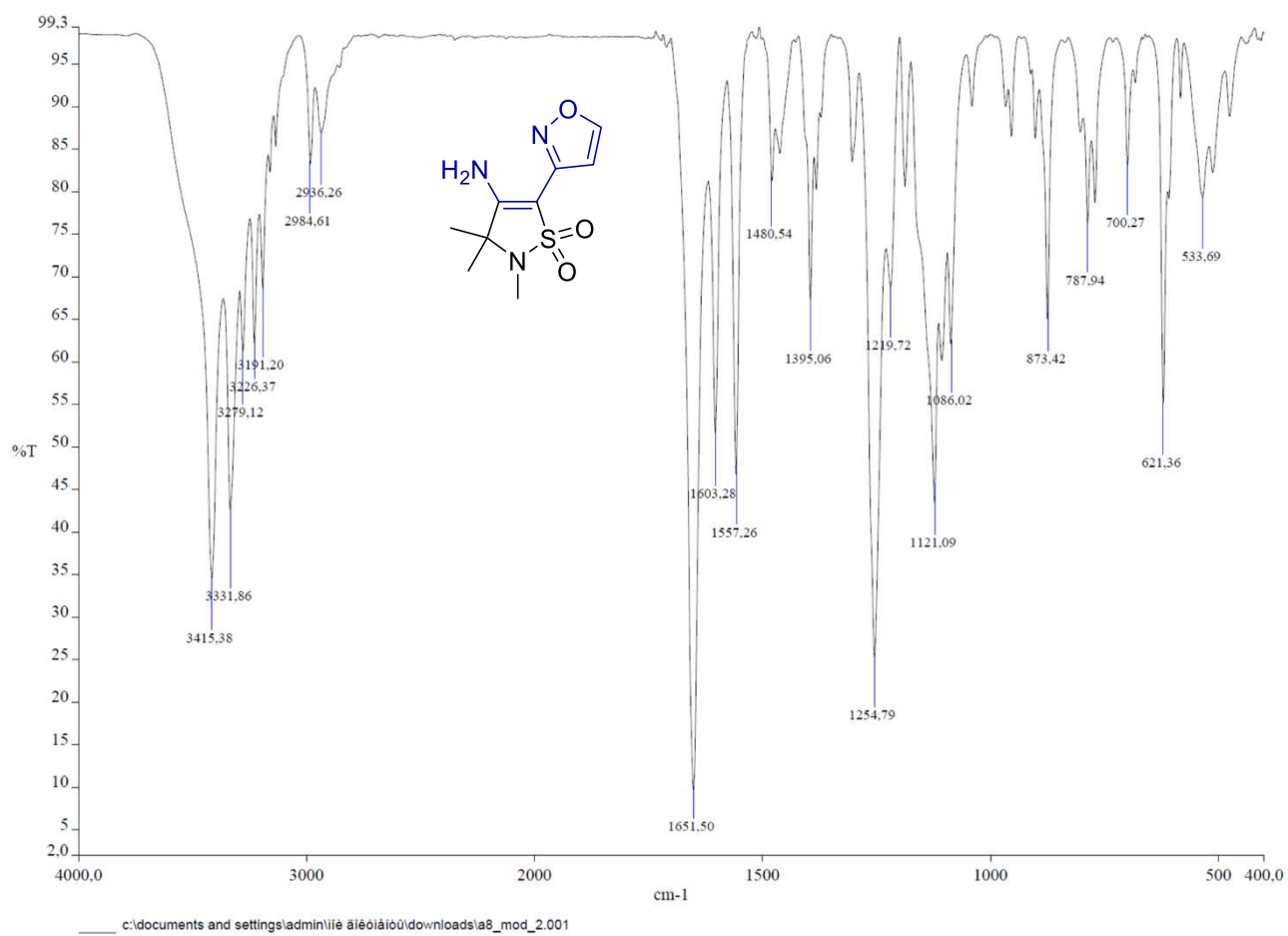




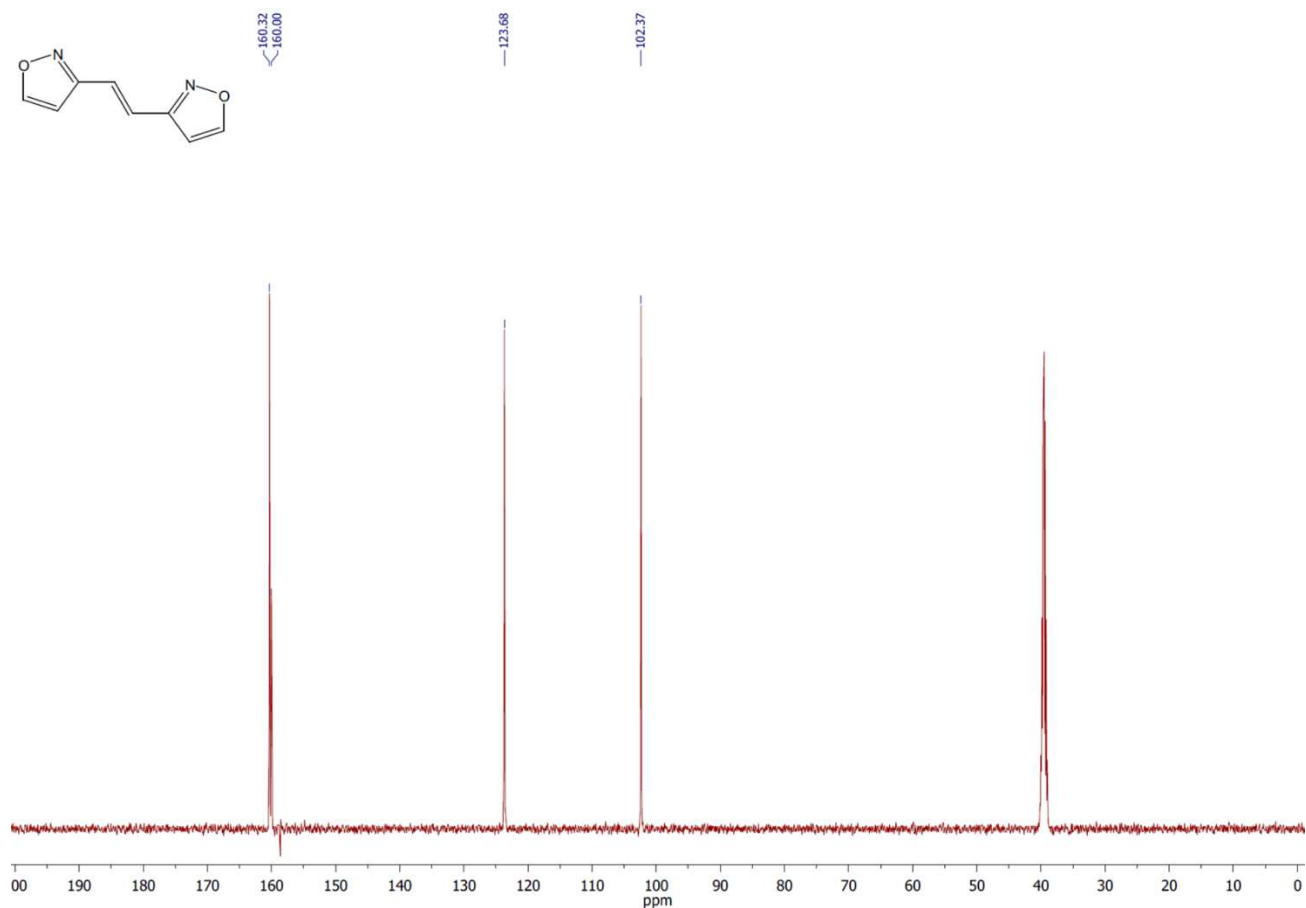
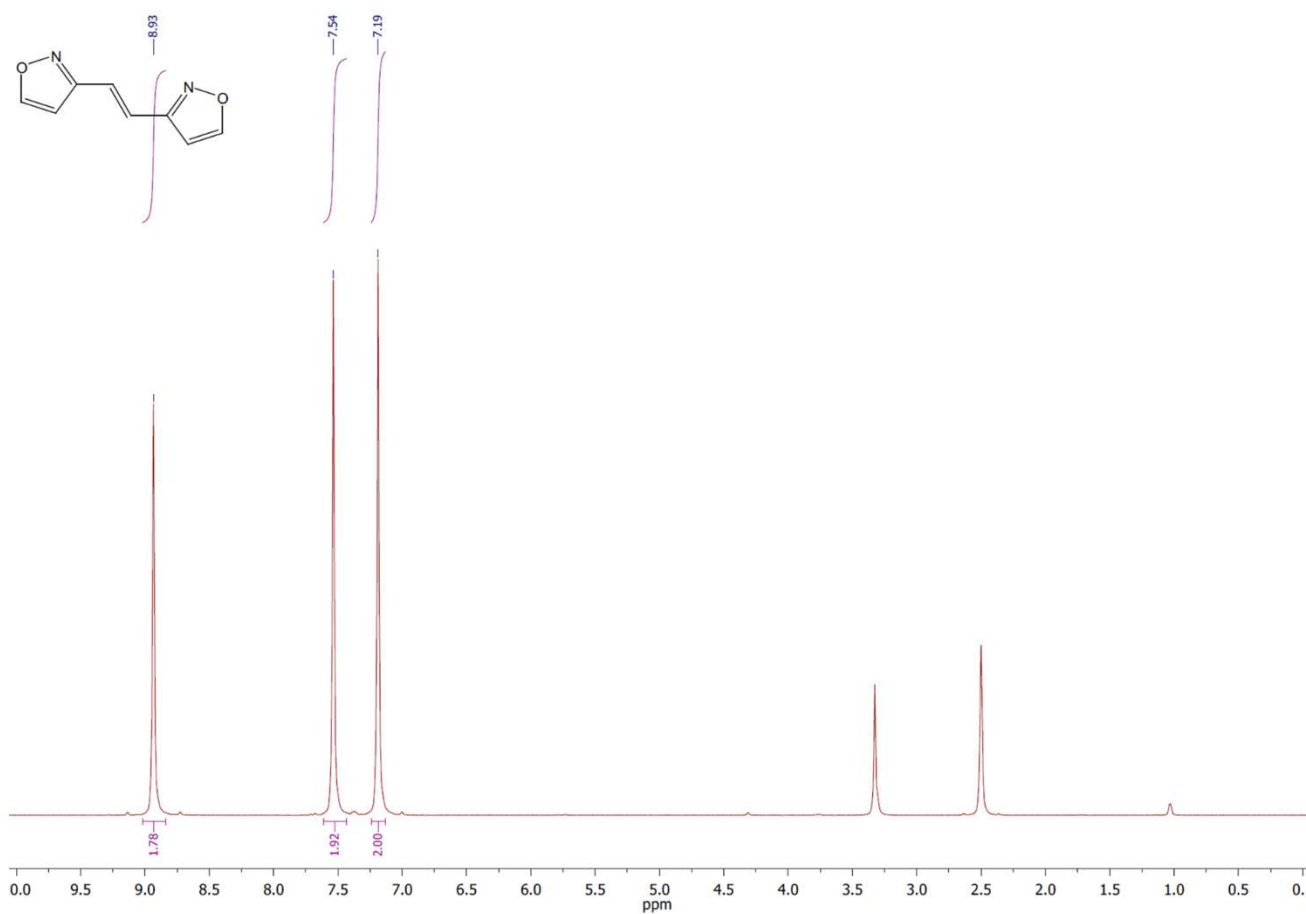
c:\documents and settings\admin\l\é äíéóíäíóú\downloads\b5_mod_2.sp

**4-Аміно-5-(ізоксазол-3-іл)-2,3,3-триметил-2,3-дигідроізотіазол-
1,1-діоксид (3.1d)**

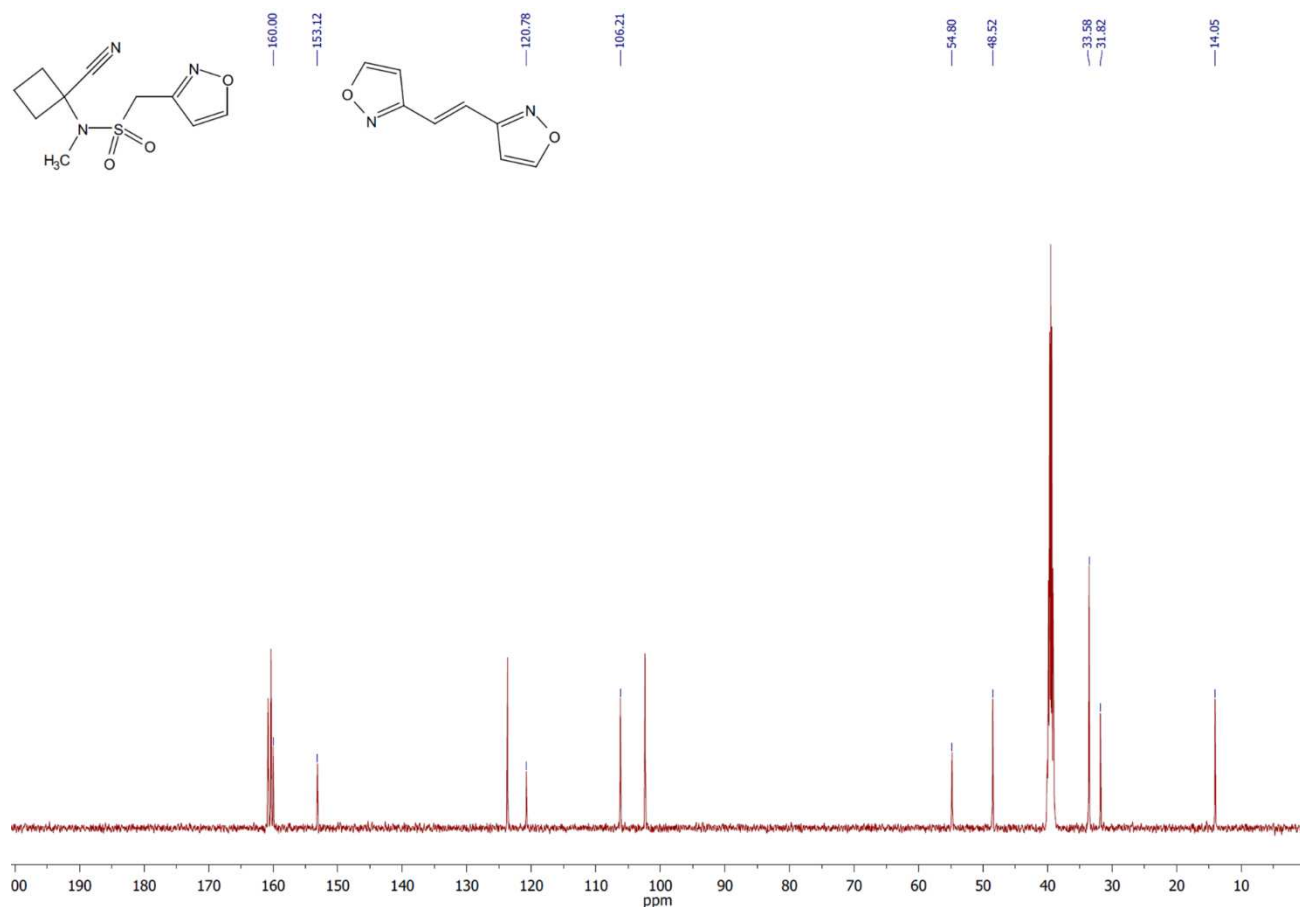
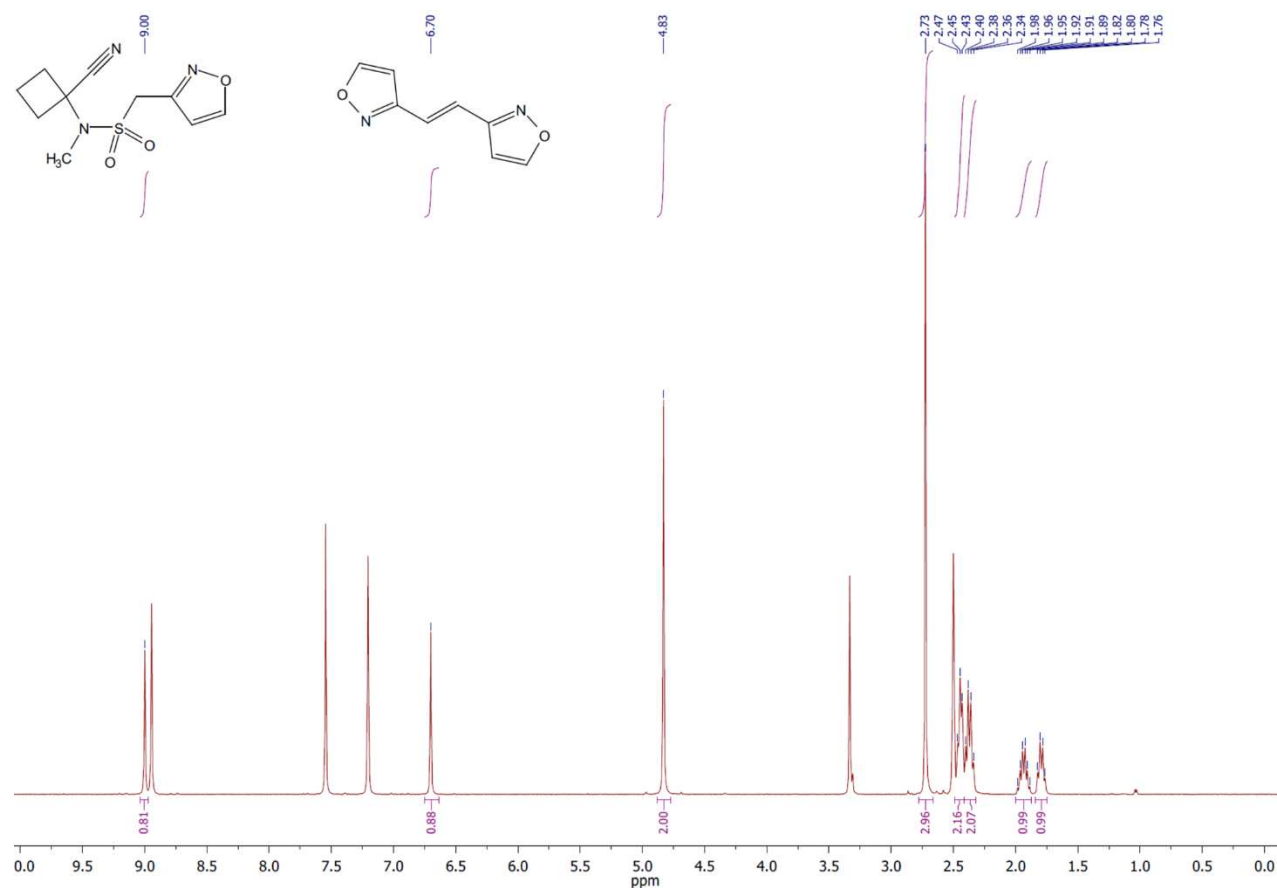




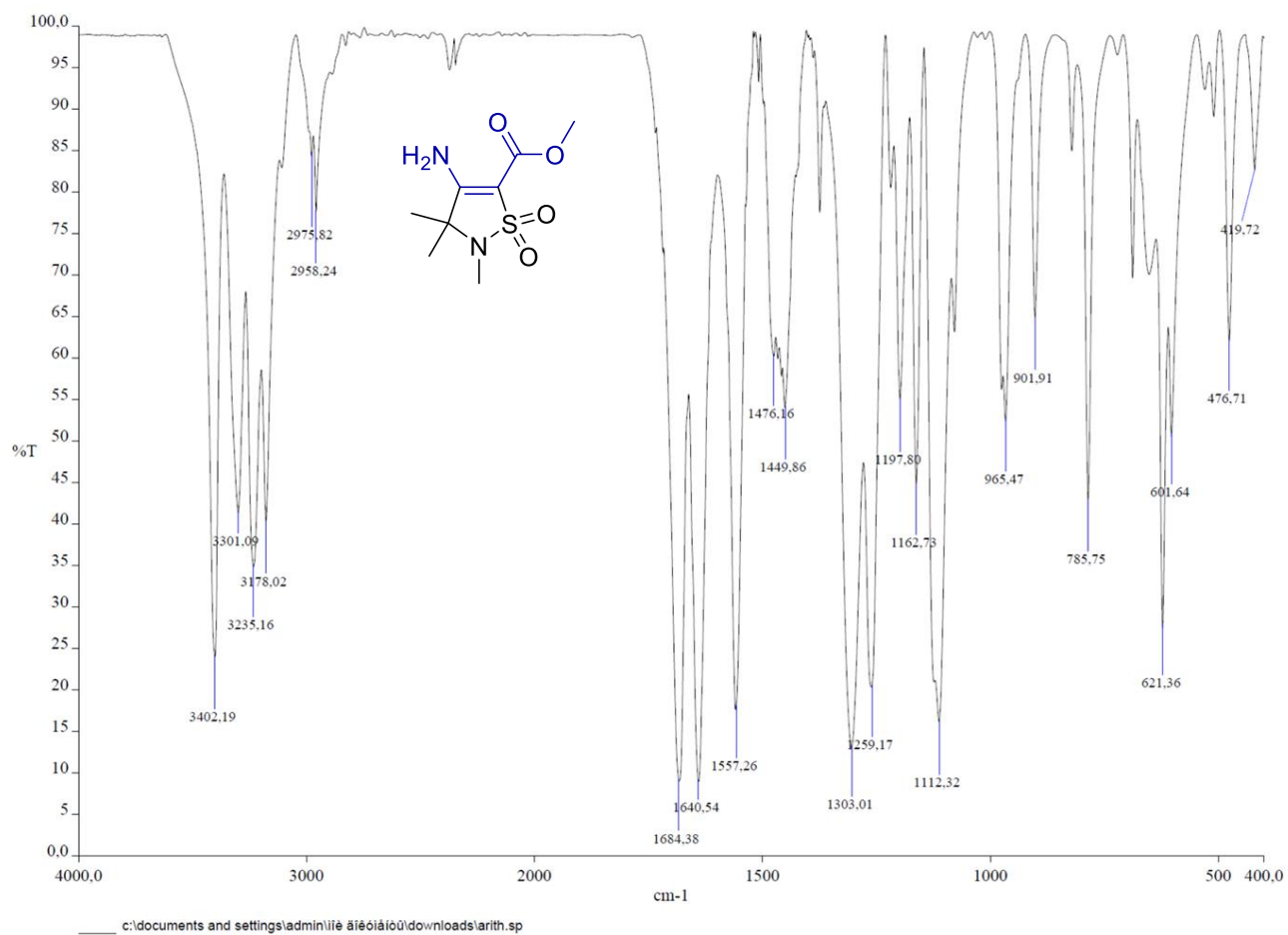
(E)-1,2-Ді(ізоксазол-3-іл)етан (3.7d)



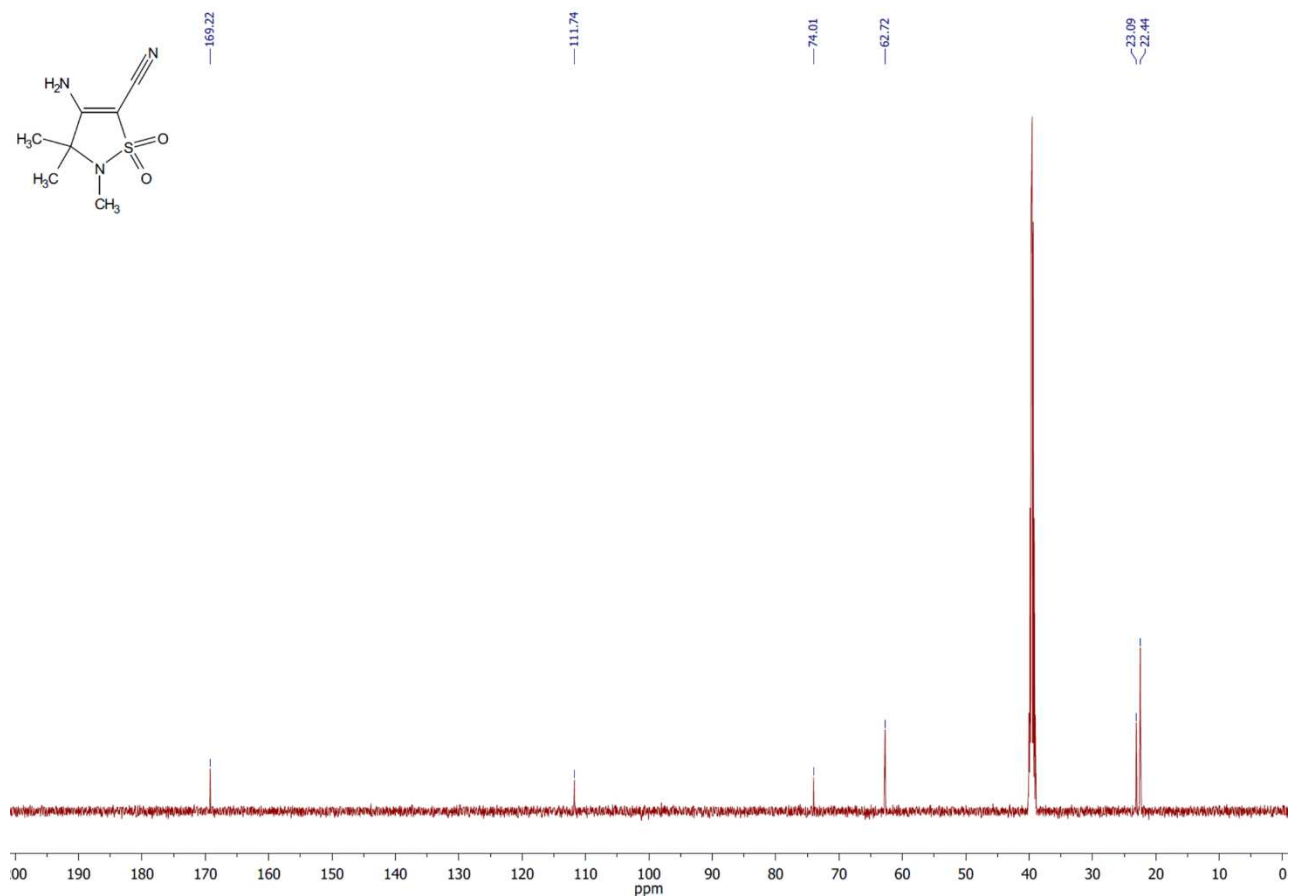
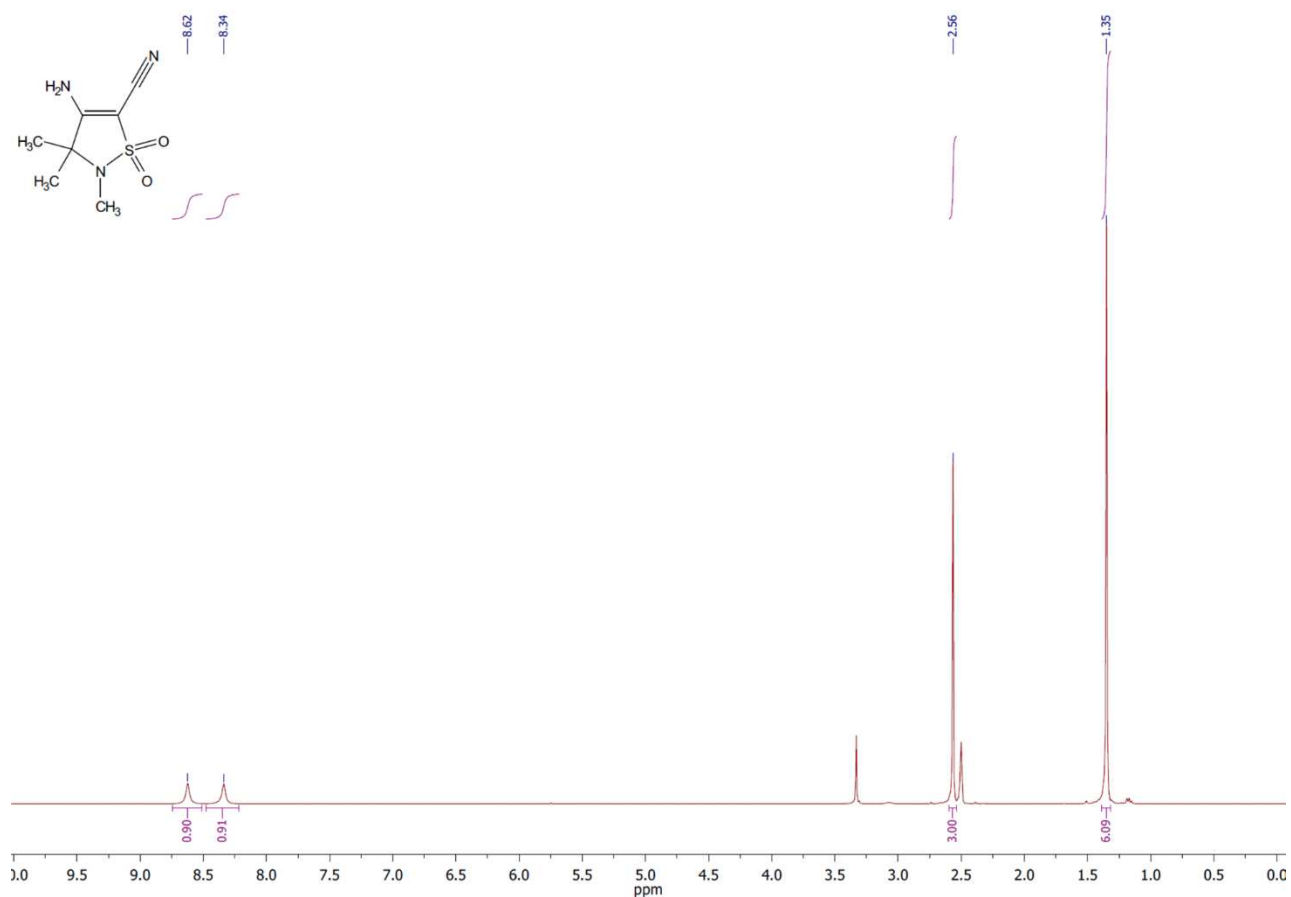
N-(1-Ціаноциклобутил)-1-(ізоксазол-3-іл)-*N*-метилметансульфонамід (3.6d)

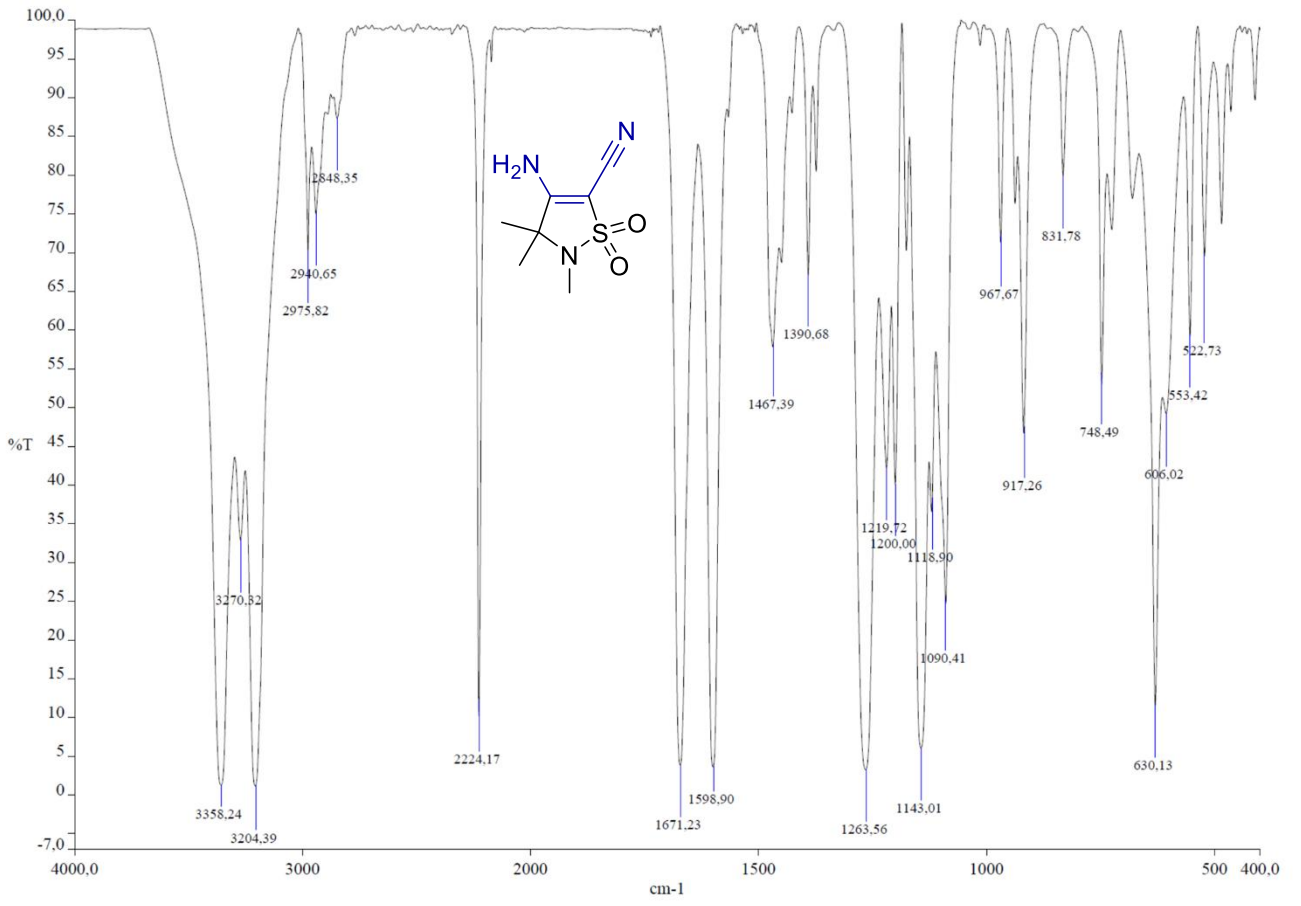


**Метил 4-аміно-2,3,3-триметил-2,3-дигідроізотіазол-5-карбоксилат-1,1-діоксид
(3.1e)**



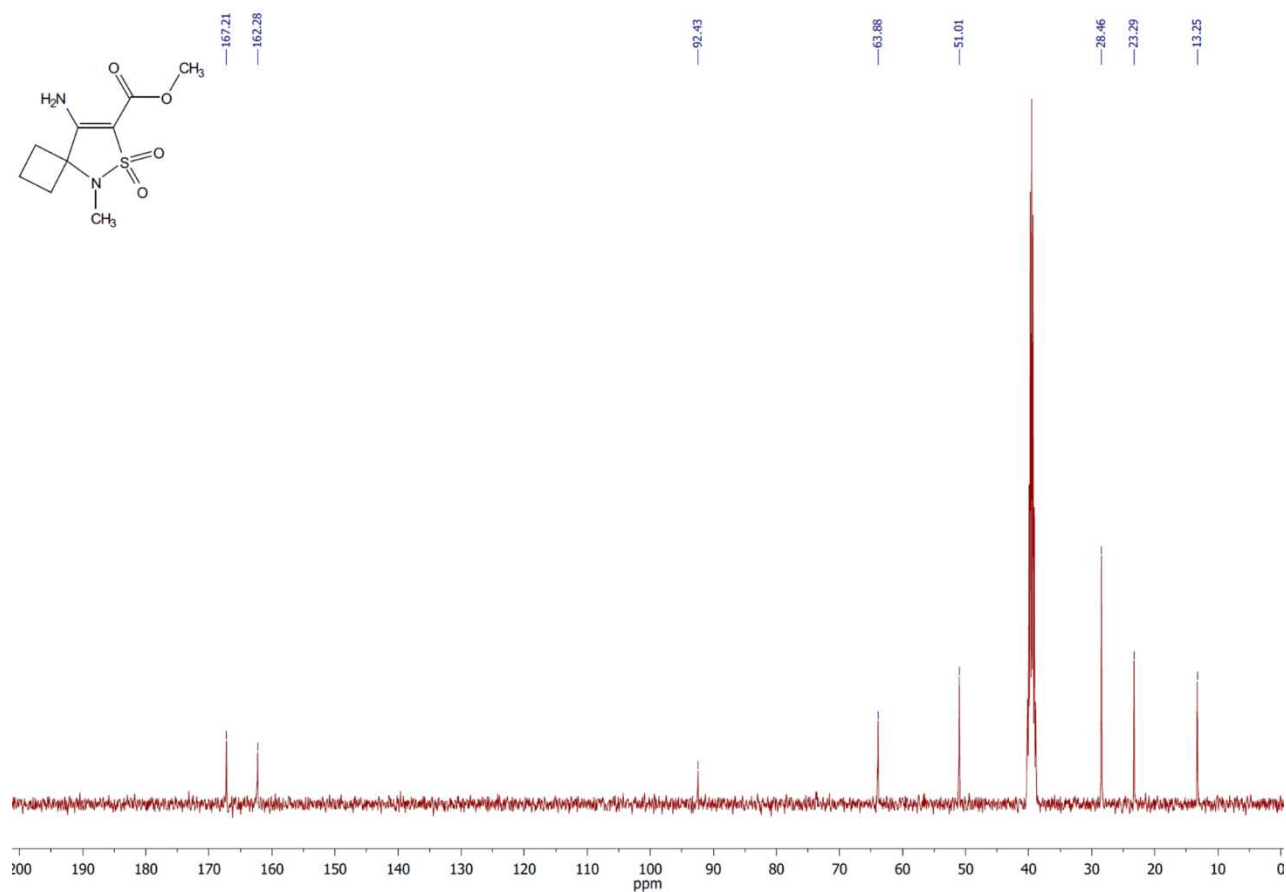
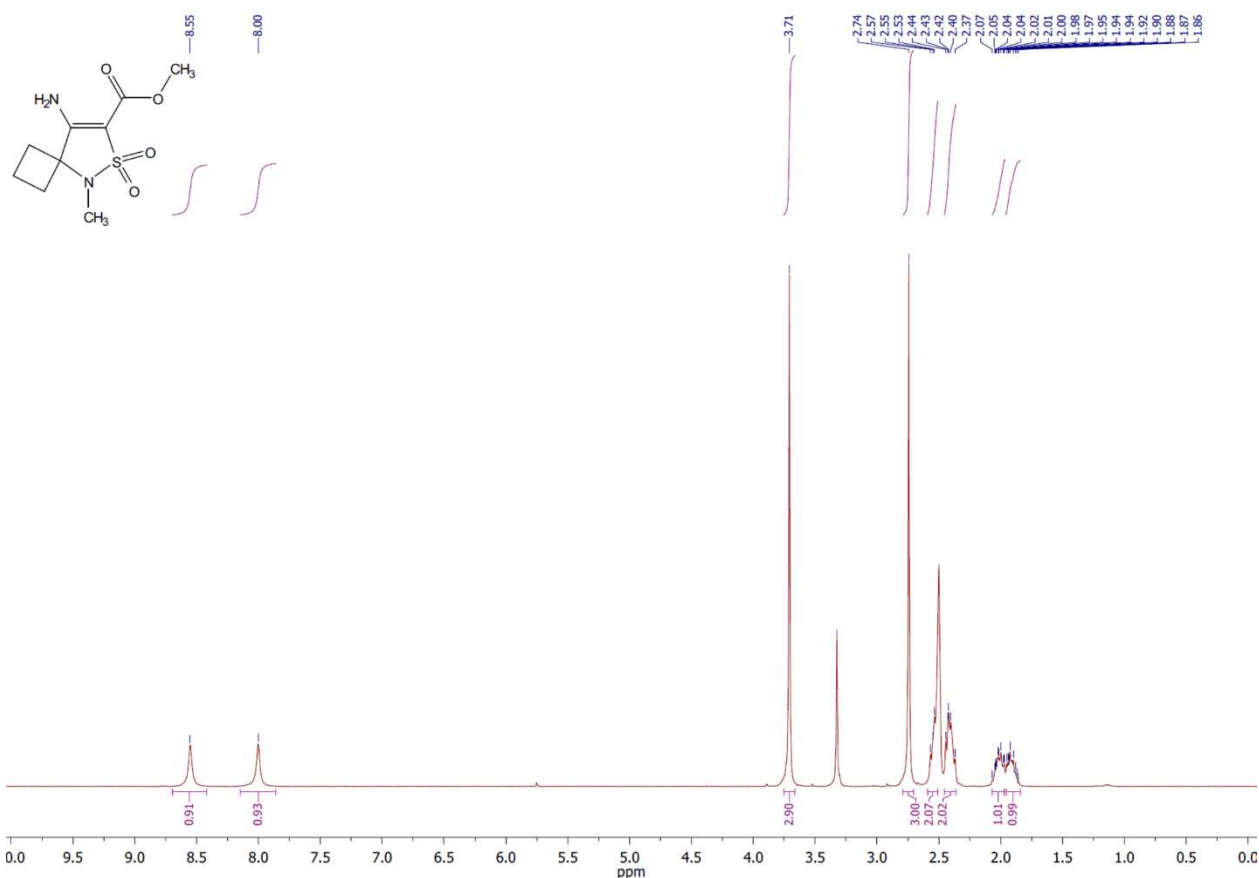
4-Аміно-2,3,3-триметил-2,3-дигідроізотіазол-5-карбонітрил-1,1-діоксид (3.1f)

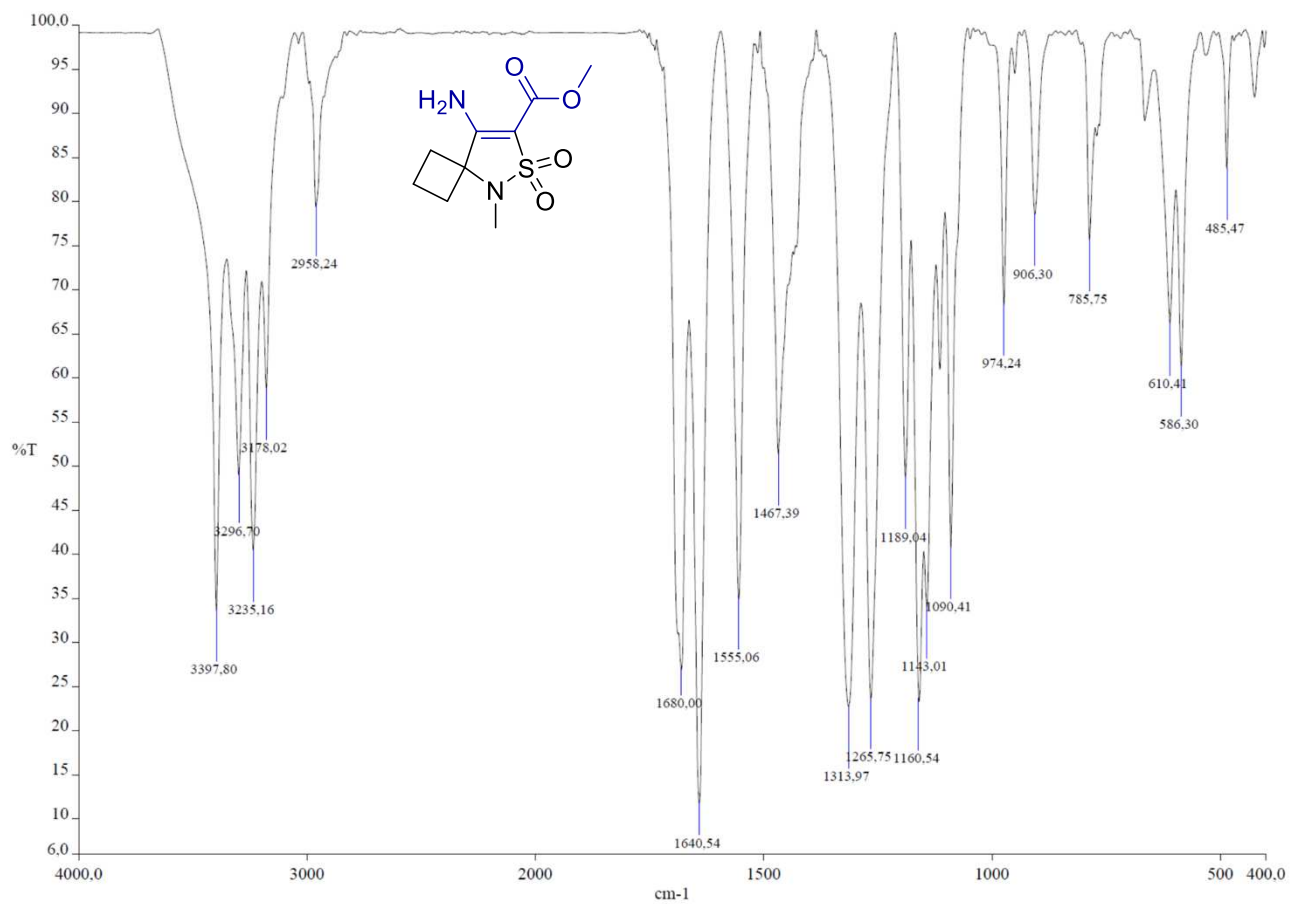




c:\documents and settings\admin\liré\áiréoiáiréoi\downloads\ia7_mod_2.sp

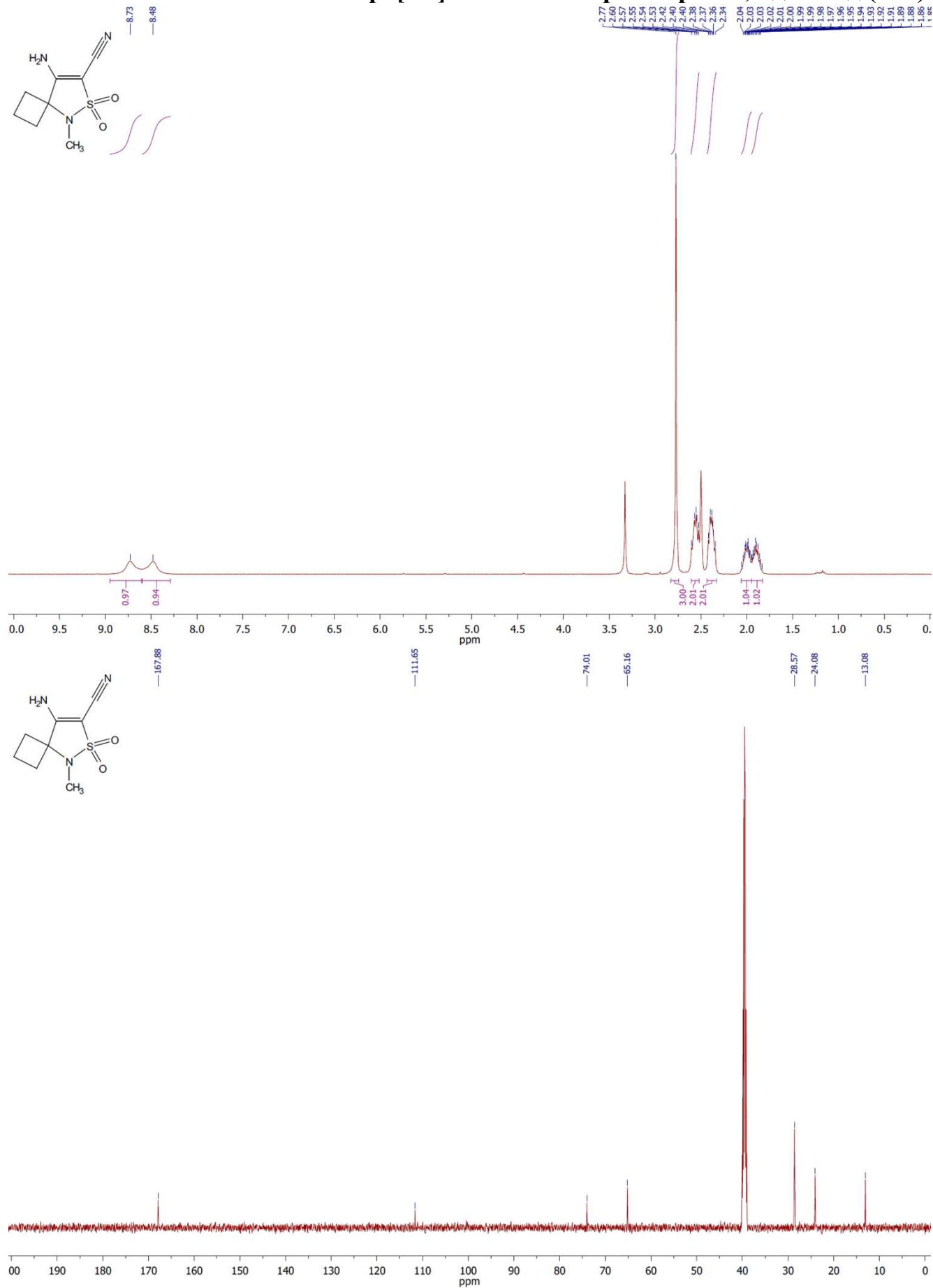
Метил 8-аміно-5-метил-6-тіа-5-азаспіро[3.4]окт-7-ен-7-карбоксилат-6,6-діоксид (3.2e)

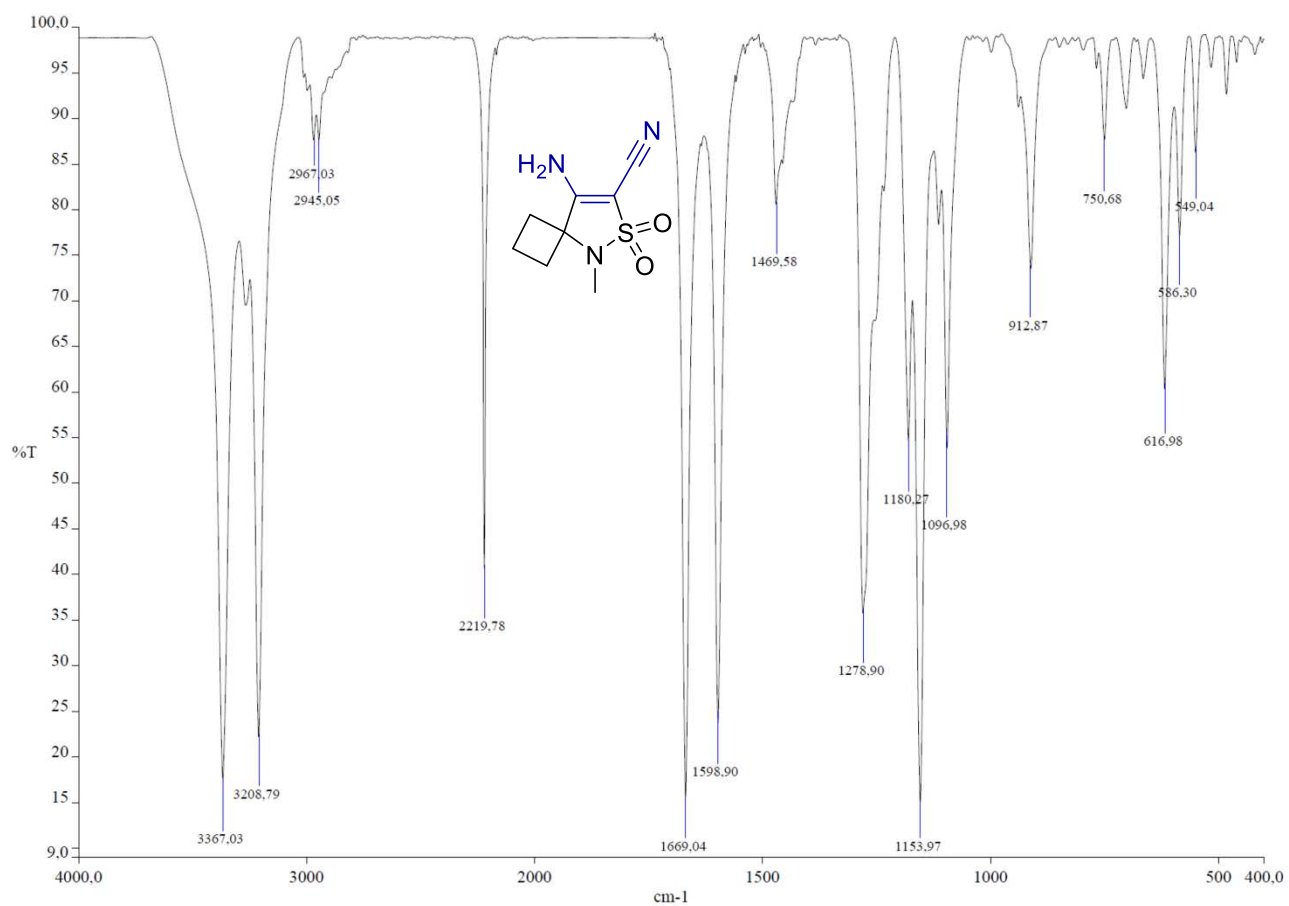




c:\documents and settings\admin\l\ie äiëöiäiöü\downloads\b6_mod_2.sp

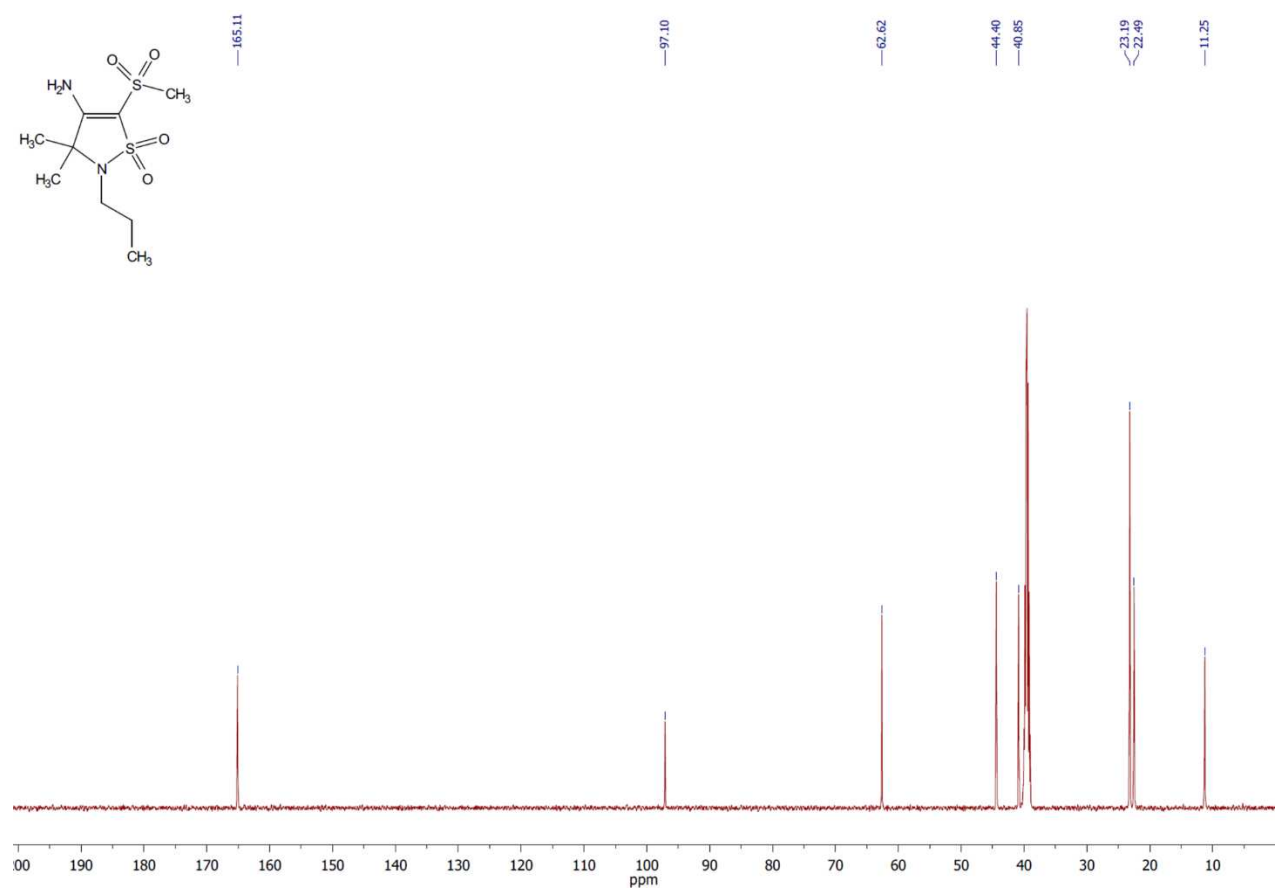
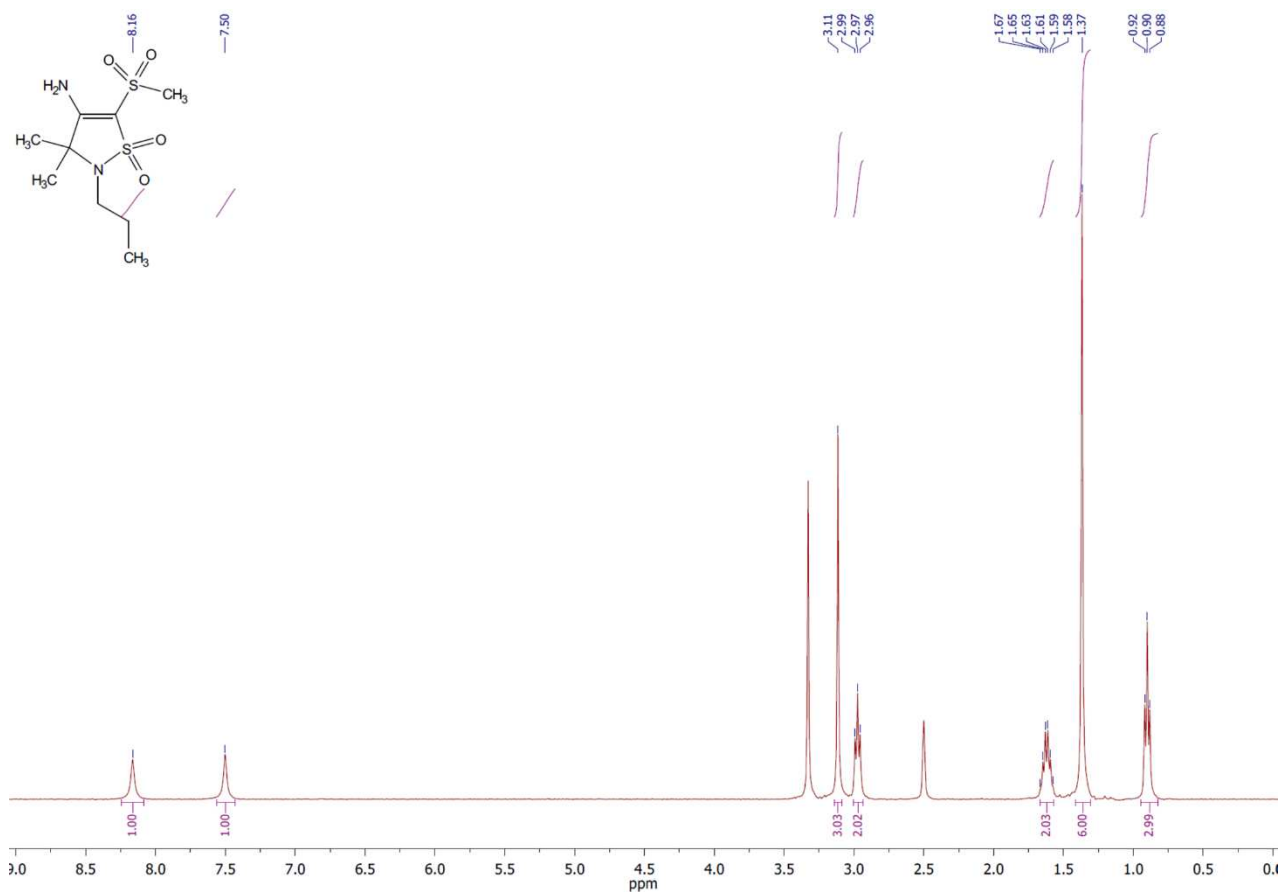
8-Аміно-5-метил-6-тіа-5-азаспіро[3.4]окт-7-ен-7-карбонітрил-6,6-діоксид (3.2f)



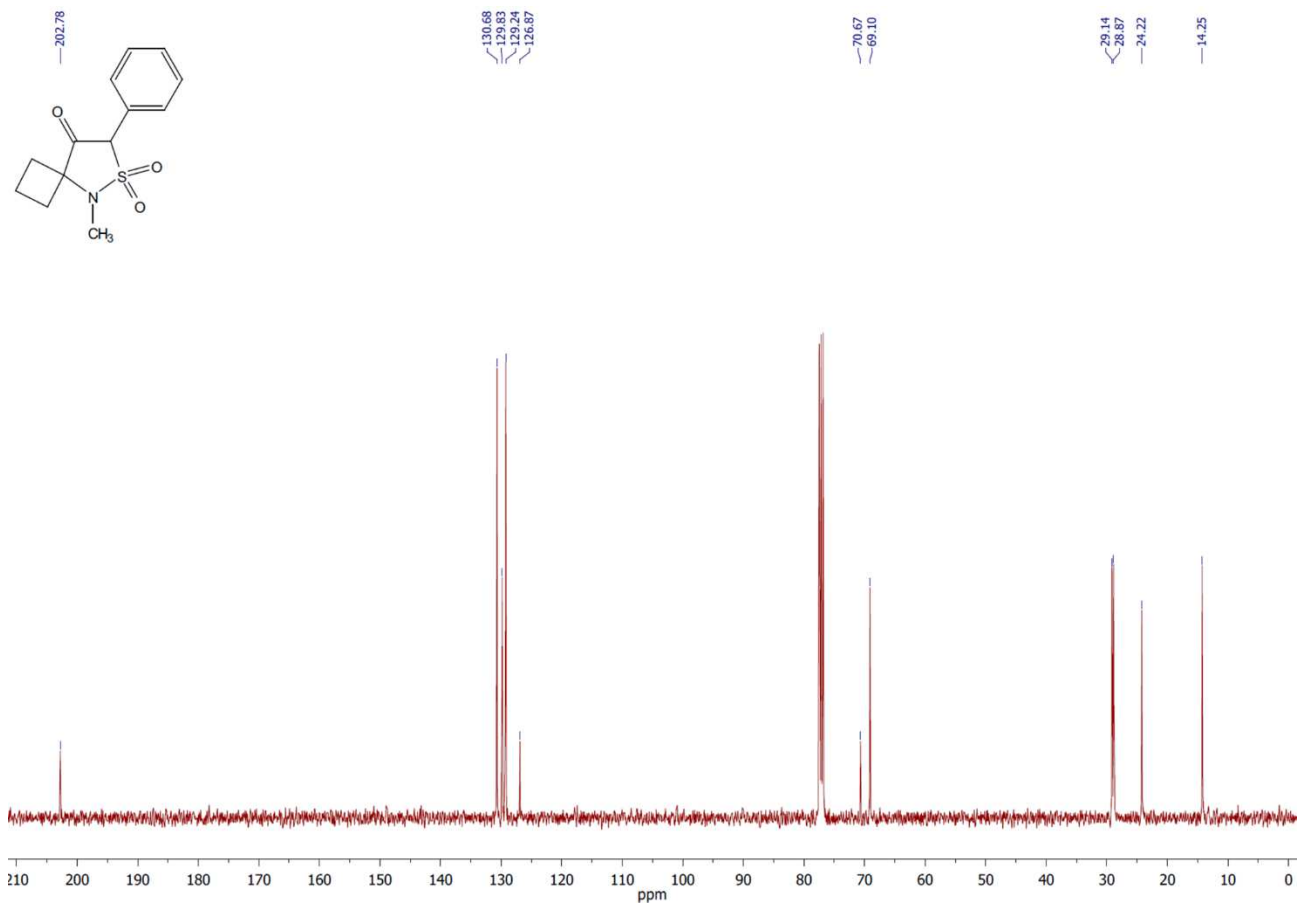
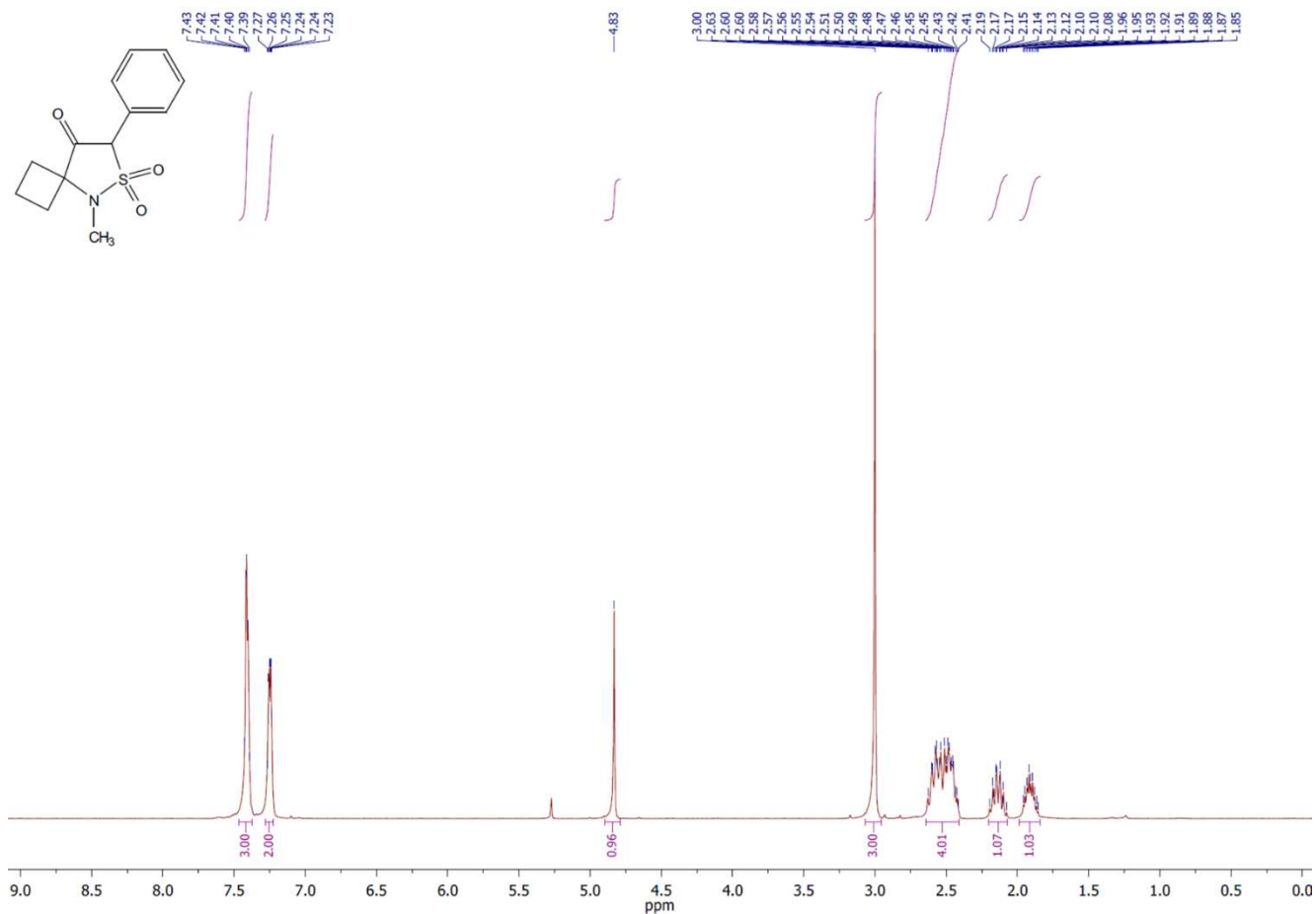


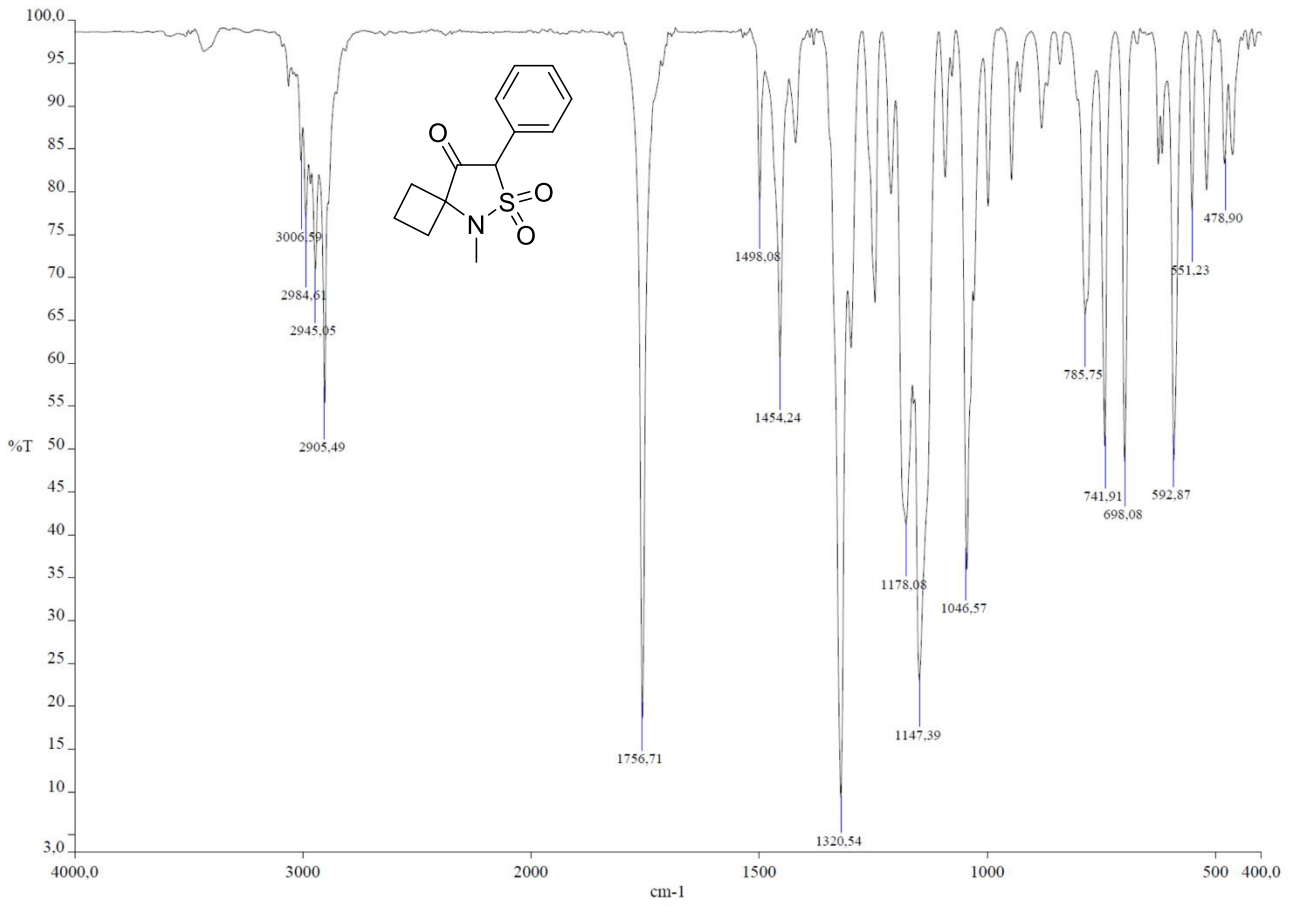
c:\documents and settings\admin\iie\iie\downloads\b7_mod_2.sp

4-Аміно-3,3-диметил-5-(метилсульфоніл)-2-пропіл-2,3-дигідроізотіазол-1,1-діоксид (3.1g)



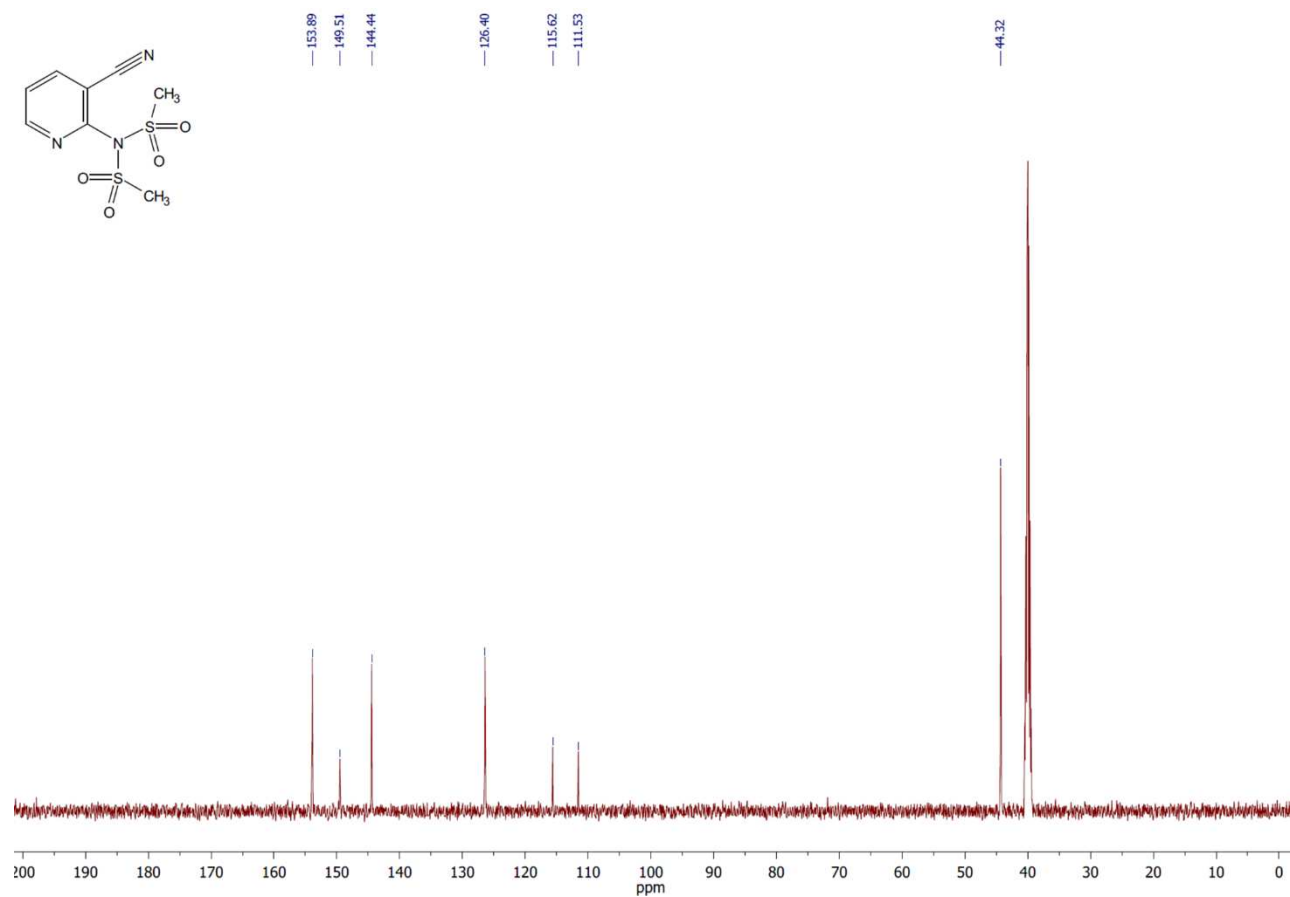
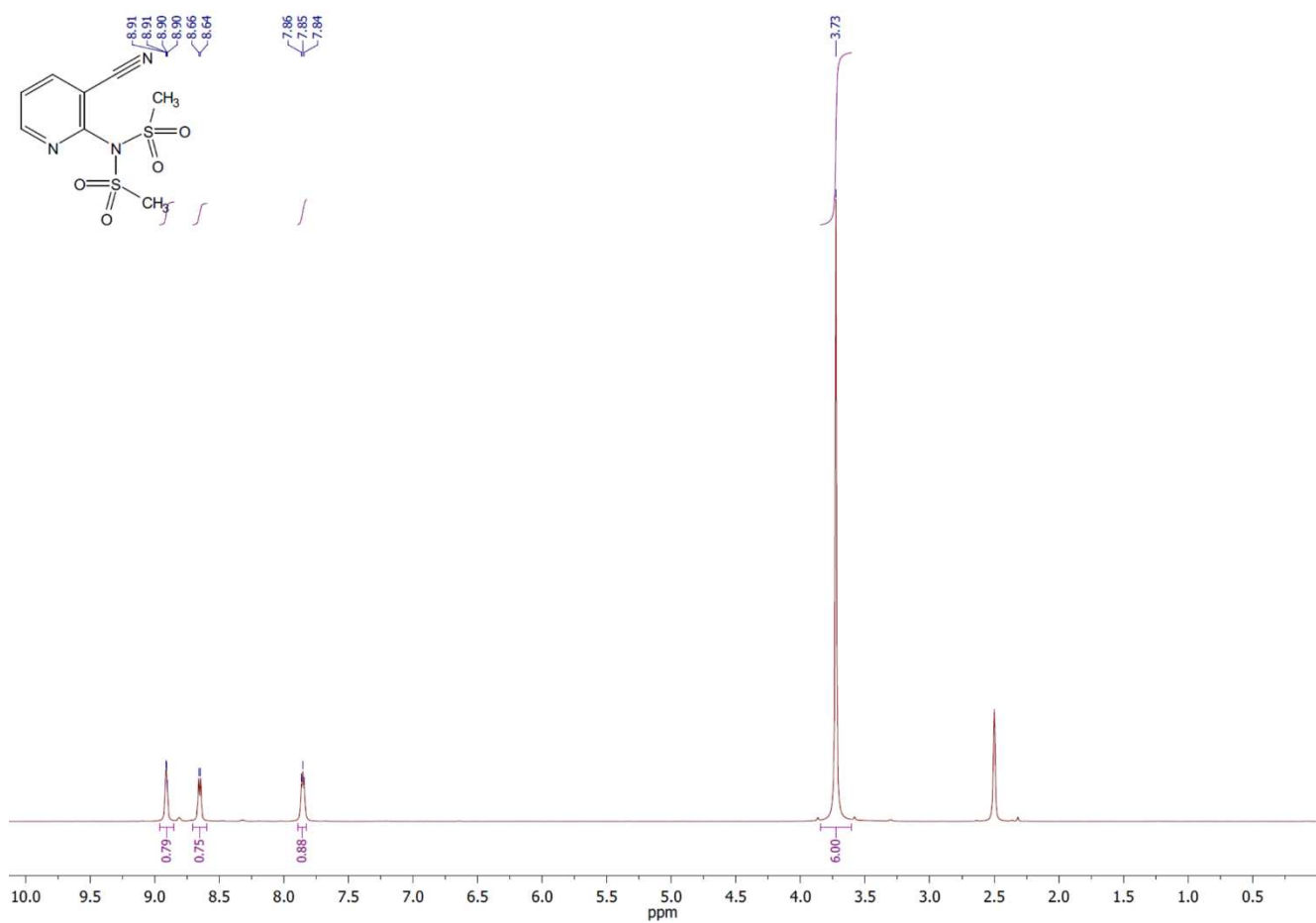
5-Метил-7-феніл-6-тіа-5-азаспіро[3.4]октан-8-он-6,6-діоксид (3.9с)



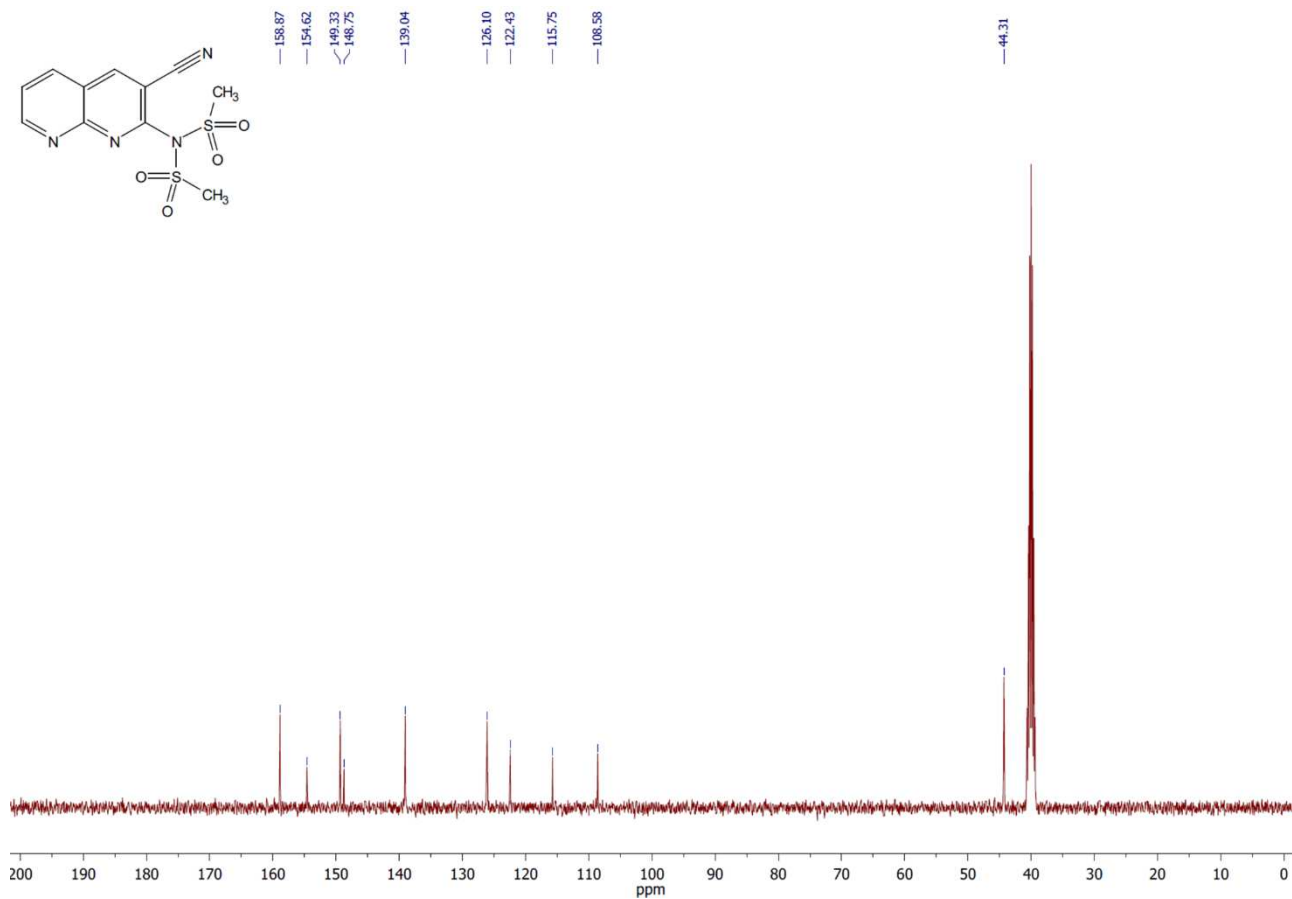
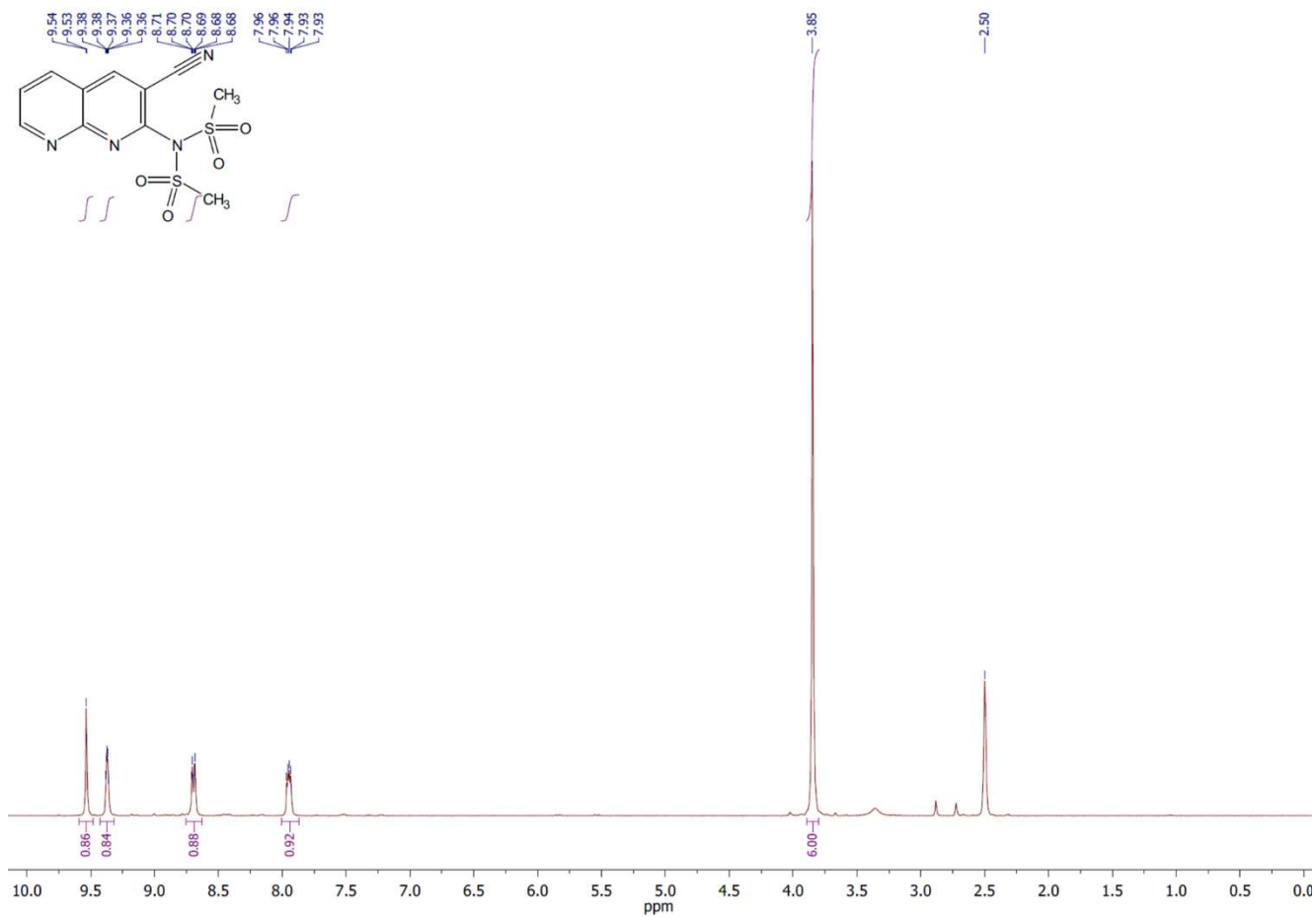


c:\documents and settings\admin\l\ie äiëöiäiöü\downloads\b1oxo_mod_2.sp

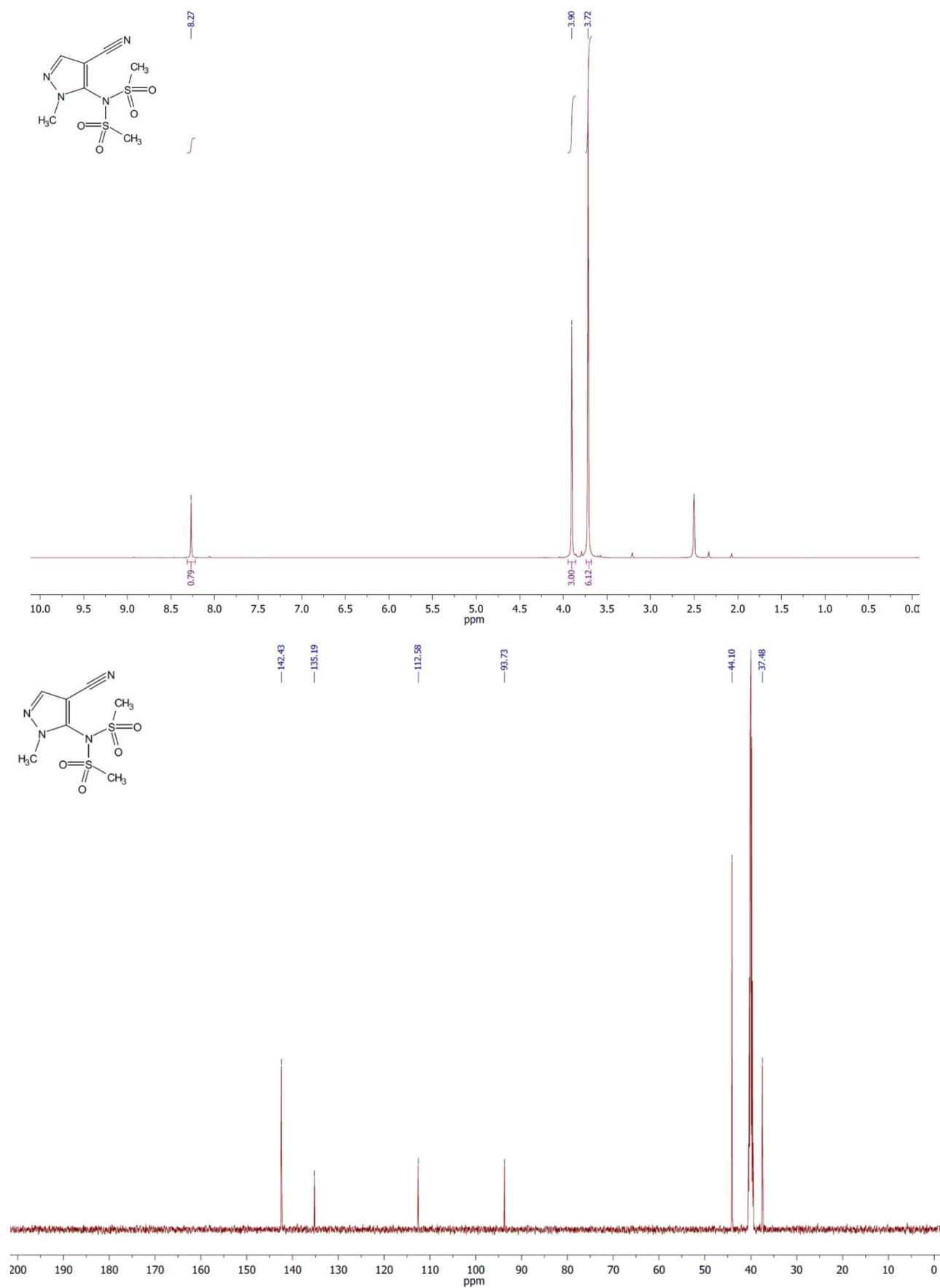
N-(3-Ціанопіридин-2-іл)-*N*-(метилсульфоніл)метансульфонамід (4.5с)



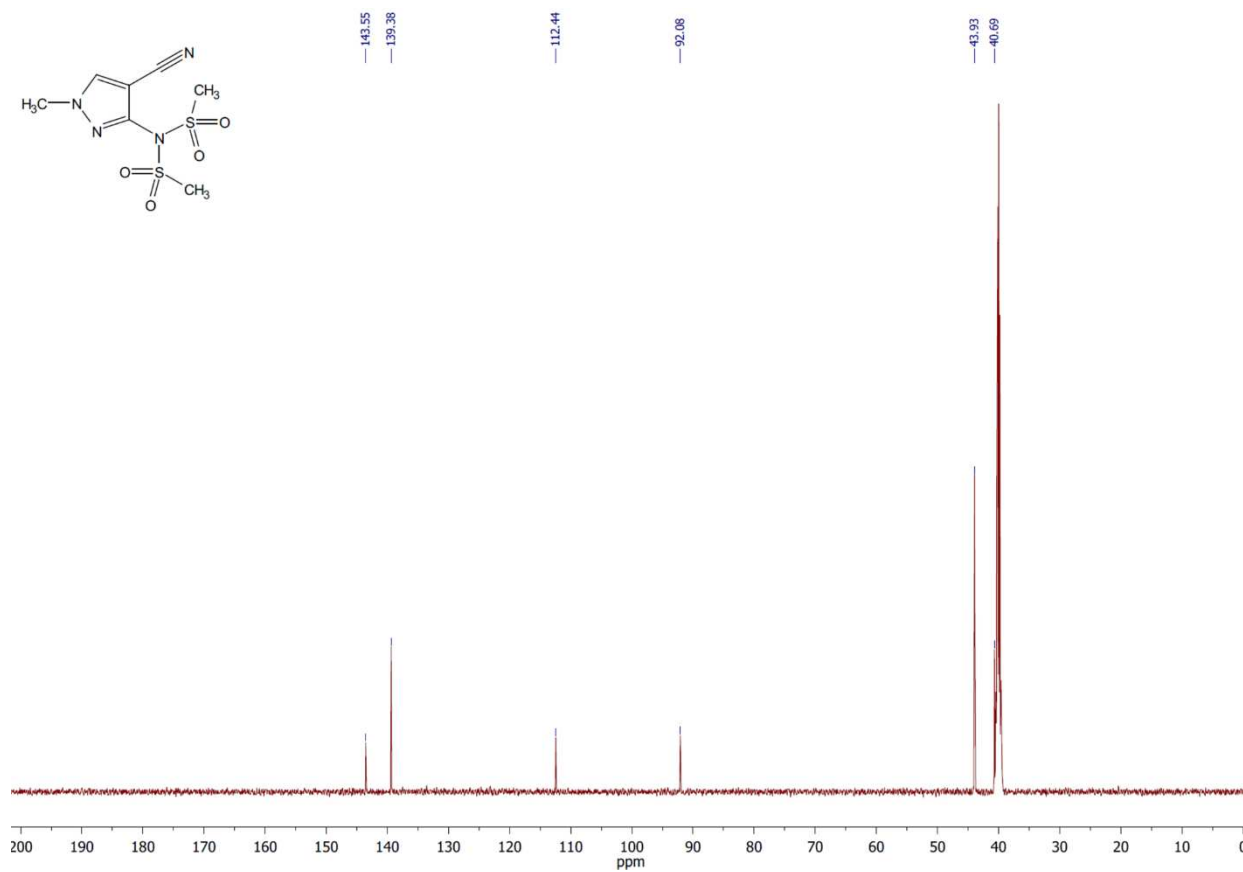
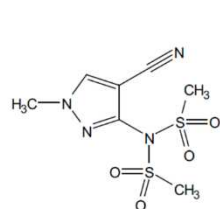
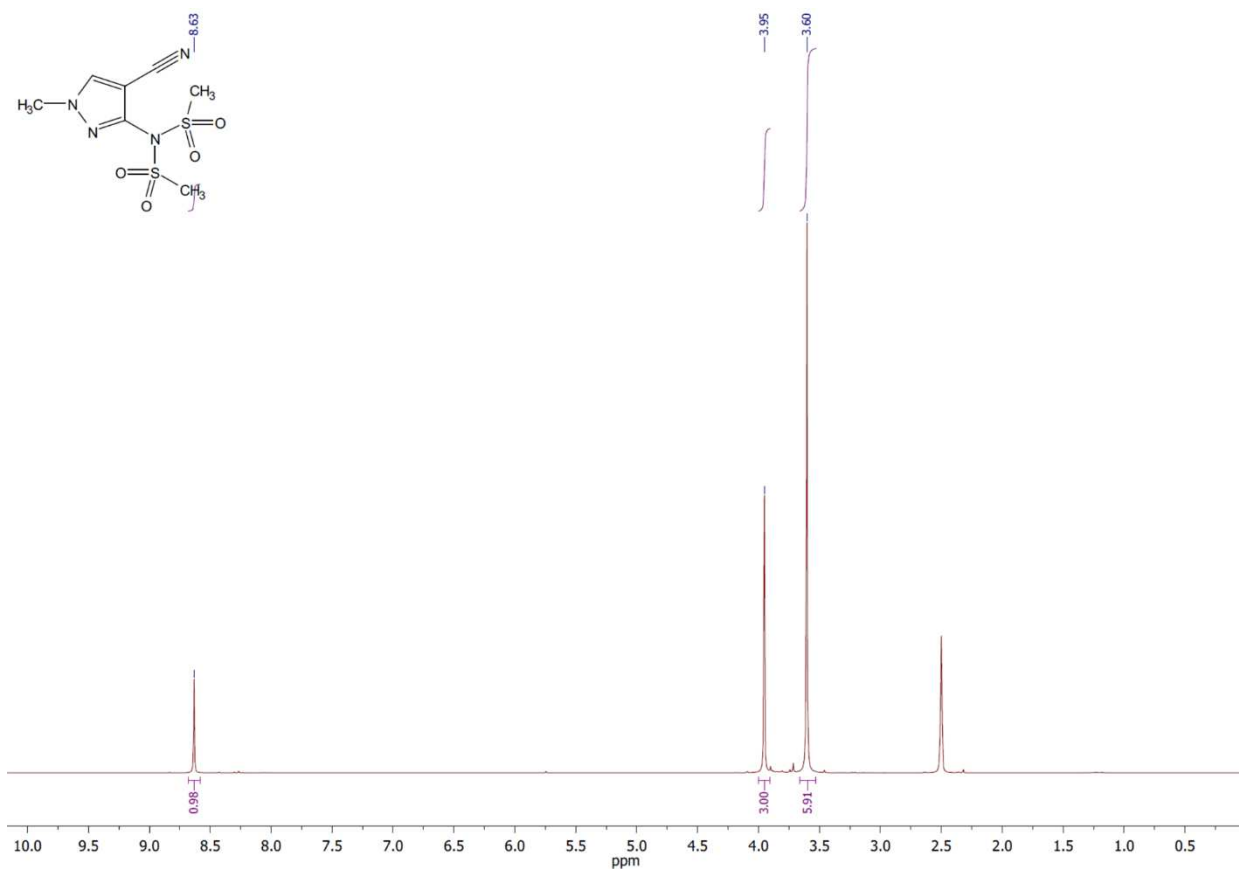
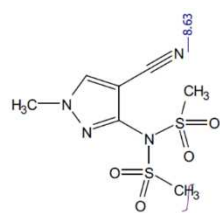
N-(3-Ціано-1,8-нафтирідин-2-іл)-*N*-(метилсульфоніл)метансульфонамід(4.5d)



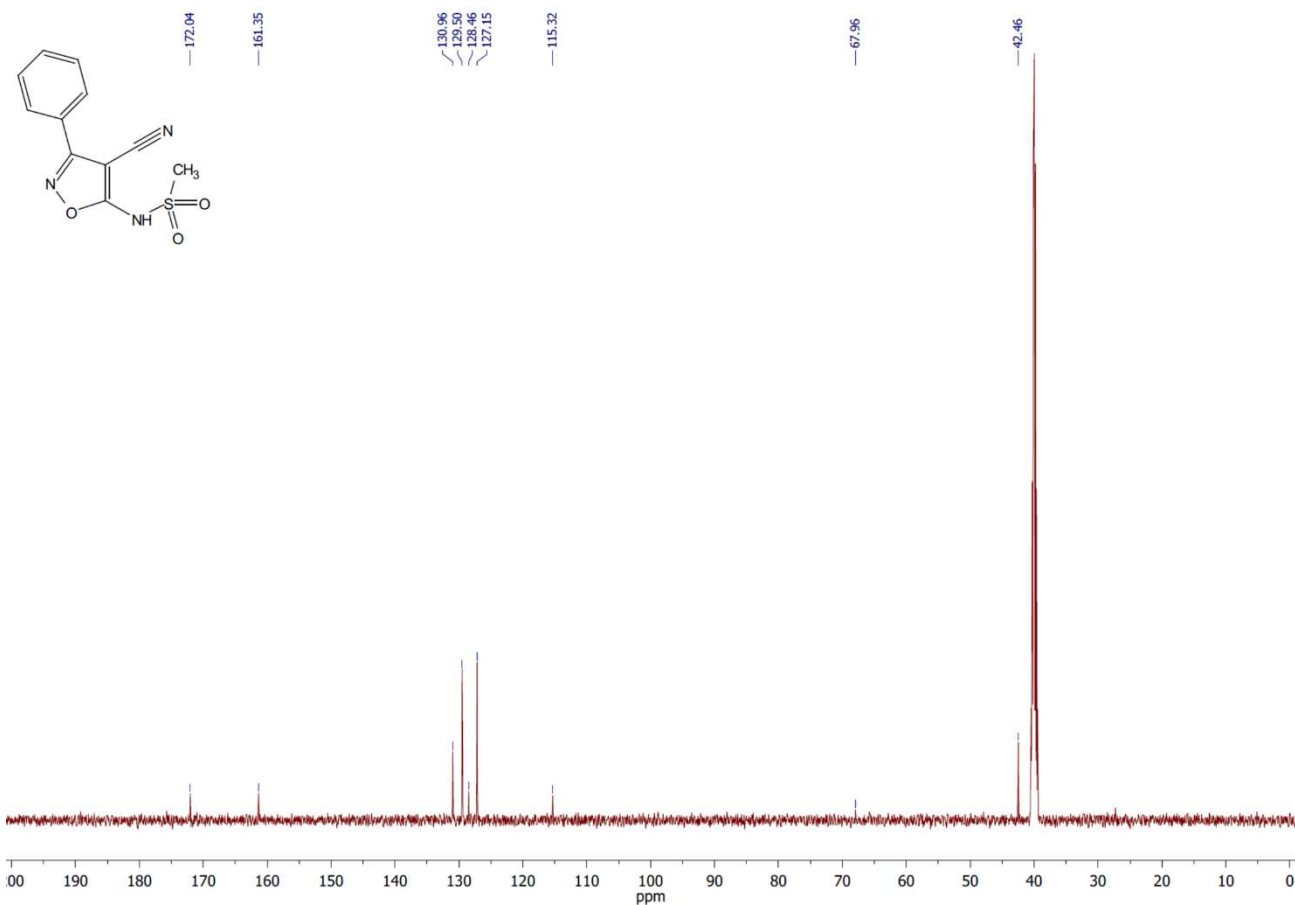
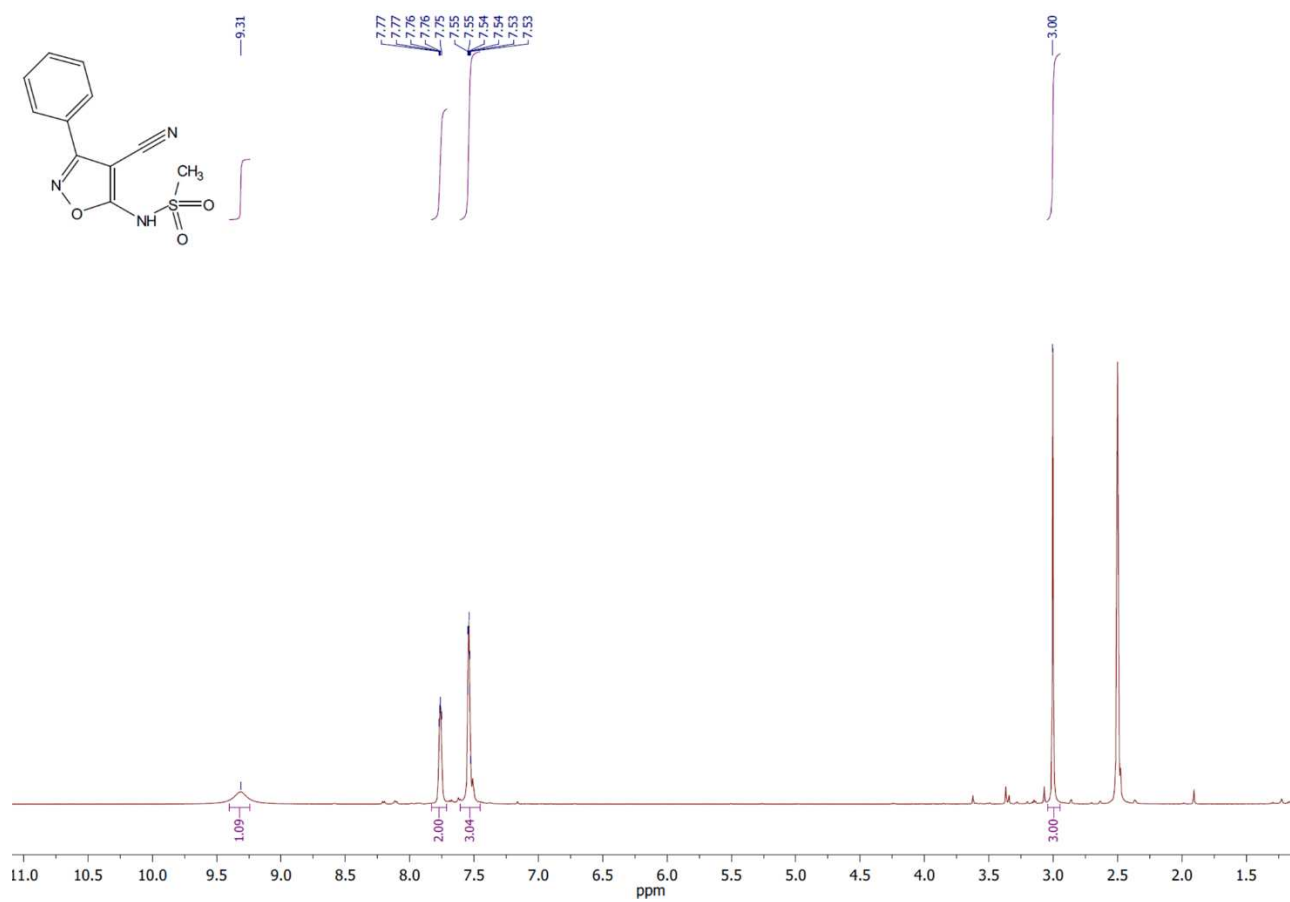
***N*-(4-Ціано-1-метил-1*H*-піразол-5-іл)-*N*-(метилсульфоніл)метансульфонамід
(4.5i)**



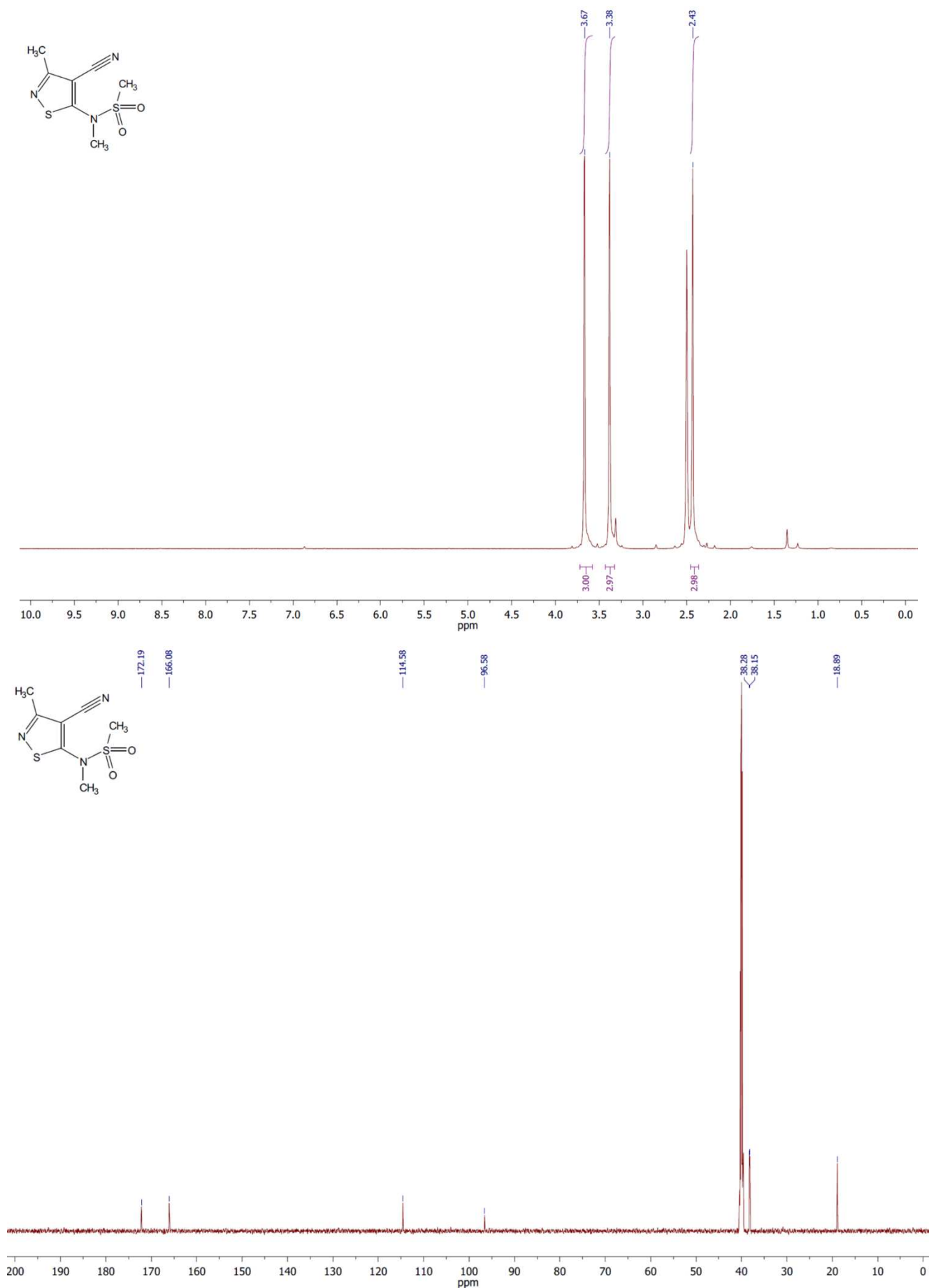
***N*-(4-Ціано-1-метил-1*H*-піразол-3-іл)-*N*-(метилсульфоніл)метансульфонамід
(4.5j)**



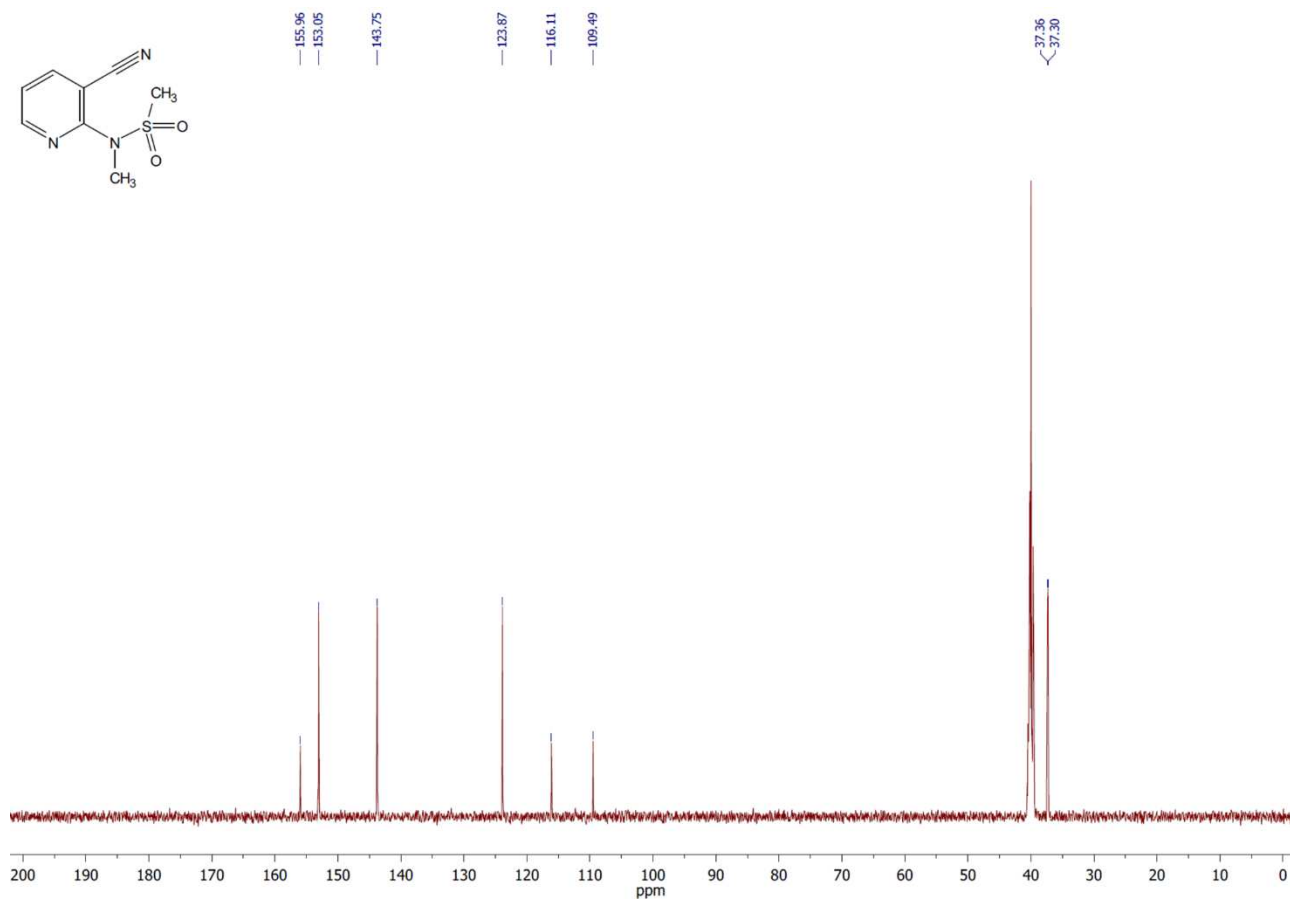
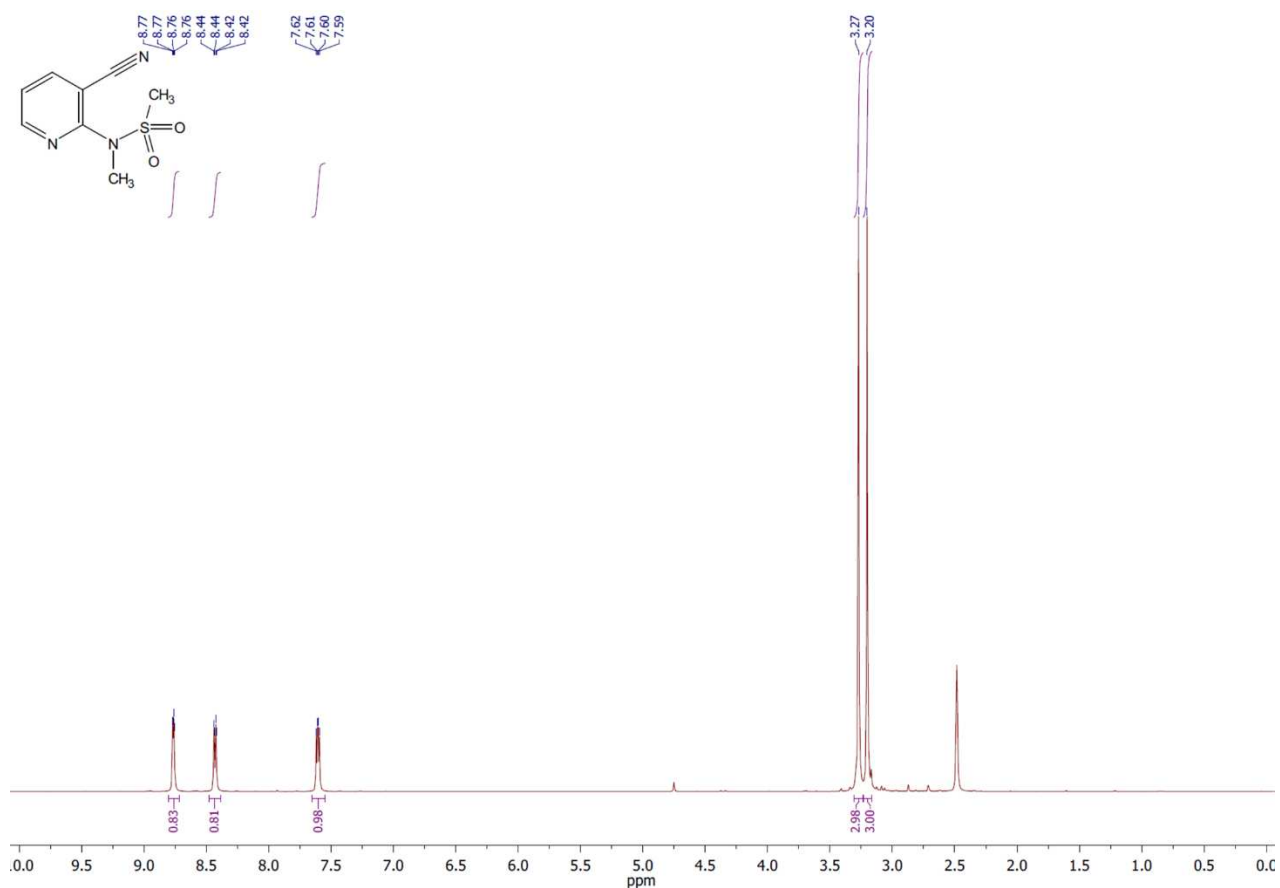
N-(4-Ціано-3-фенілоксазол-5-іл)метансульфонамід (4.4k)



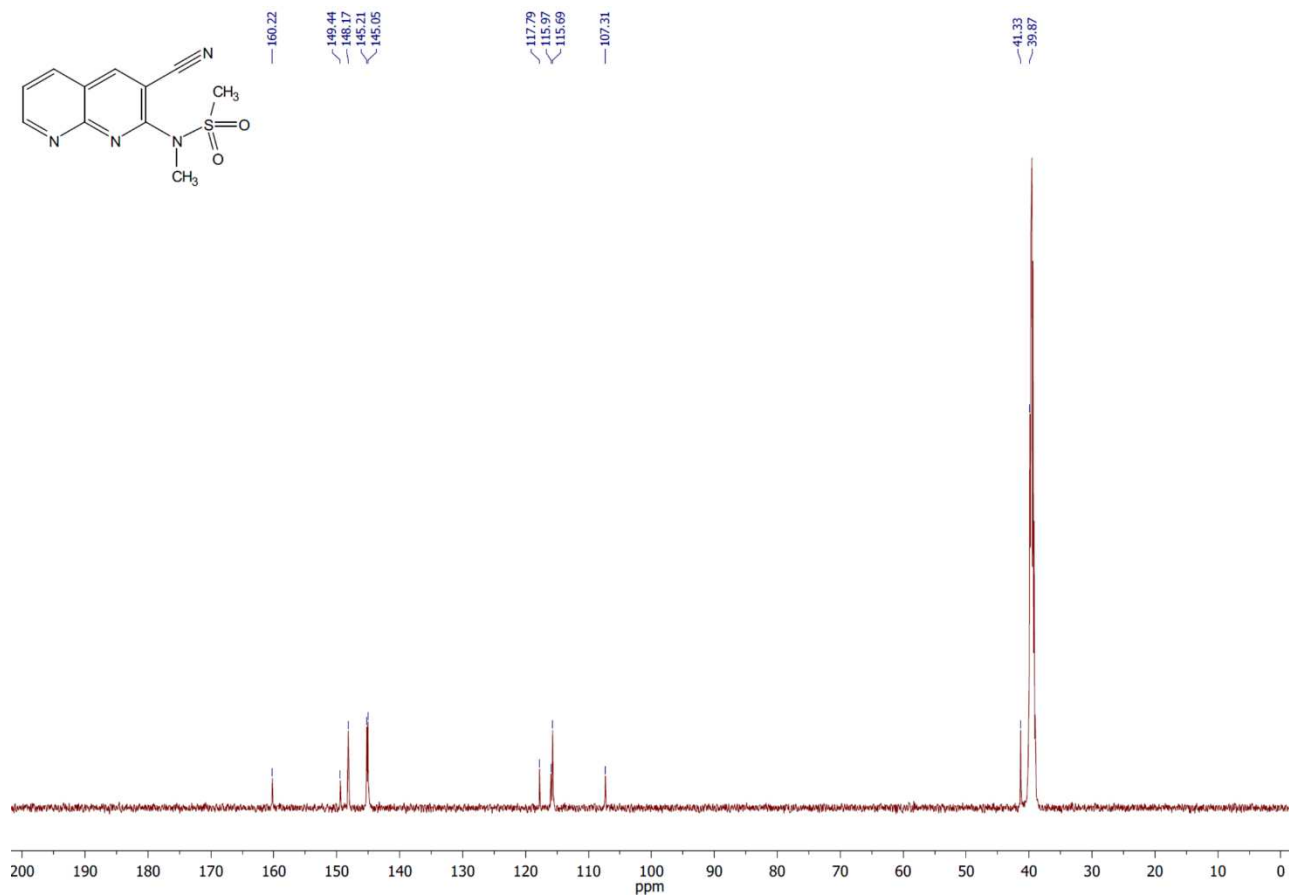
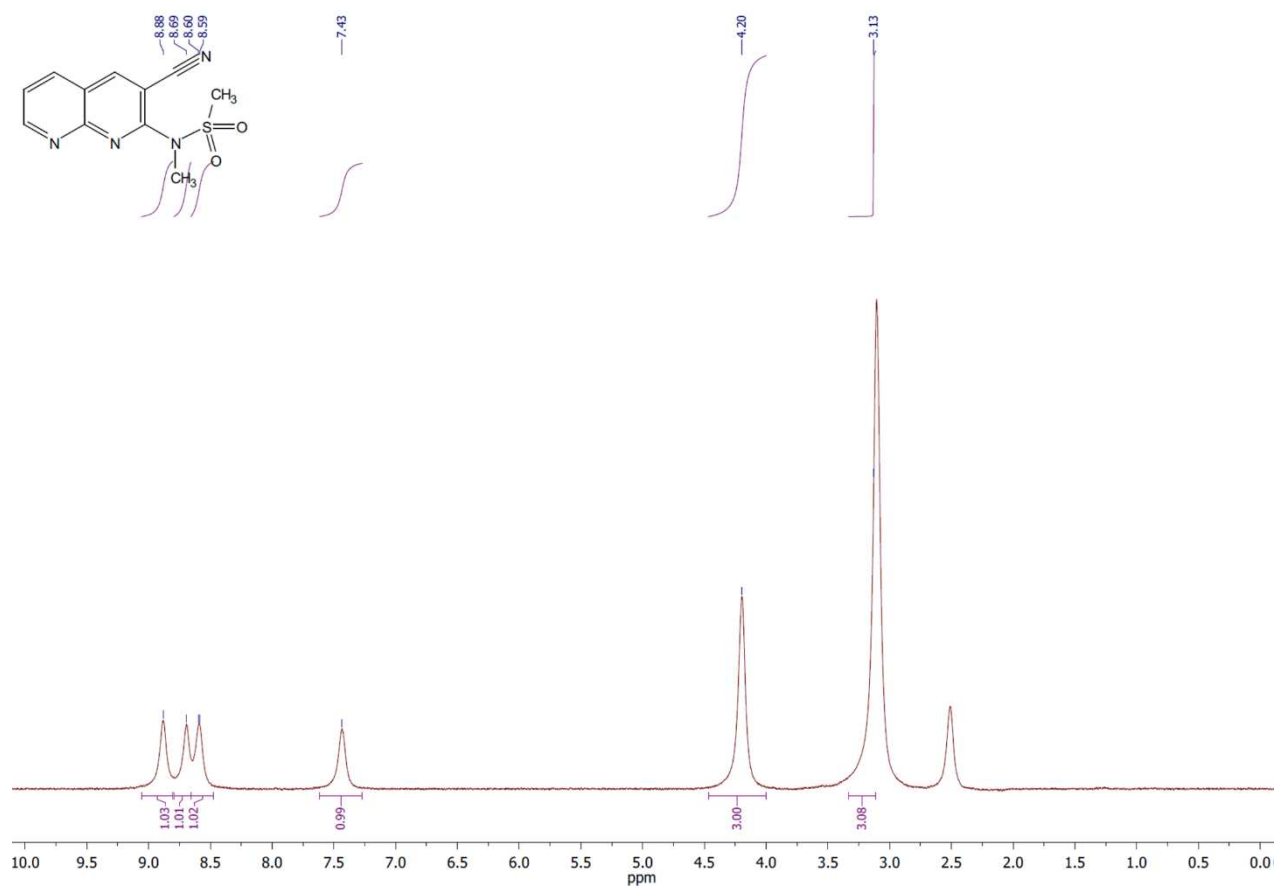
N-(4-ціано-3-метилізотіазол-5-іл)-*N*-метилметансульфонамід (4.6I)



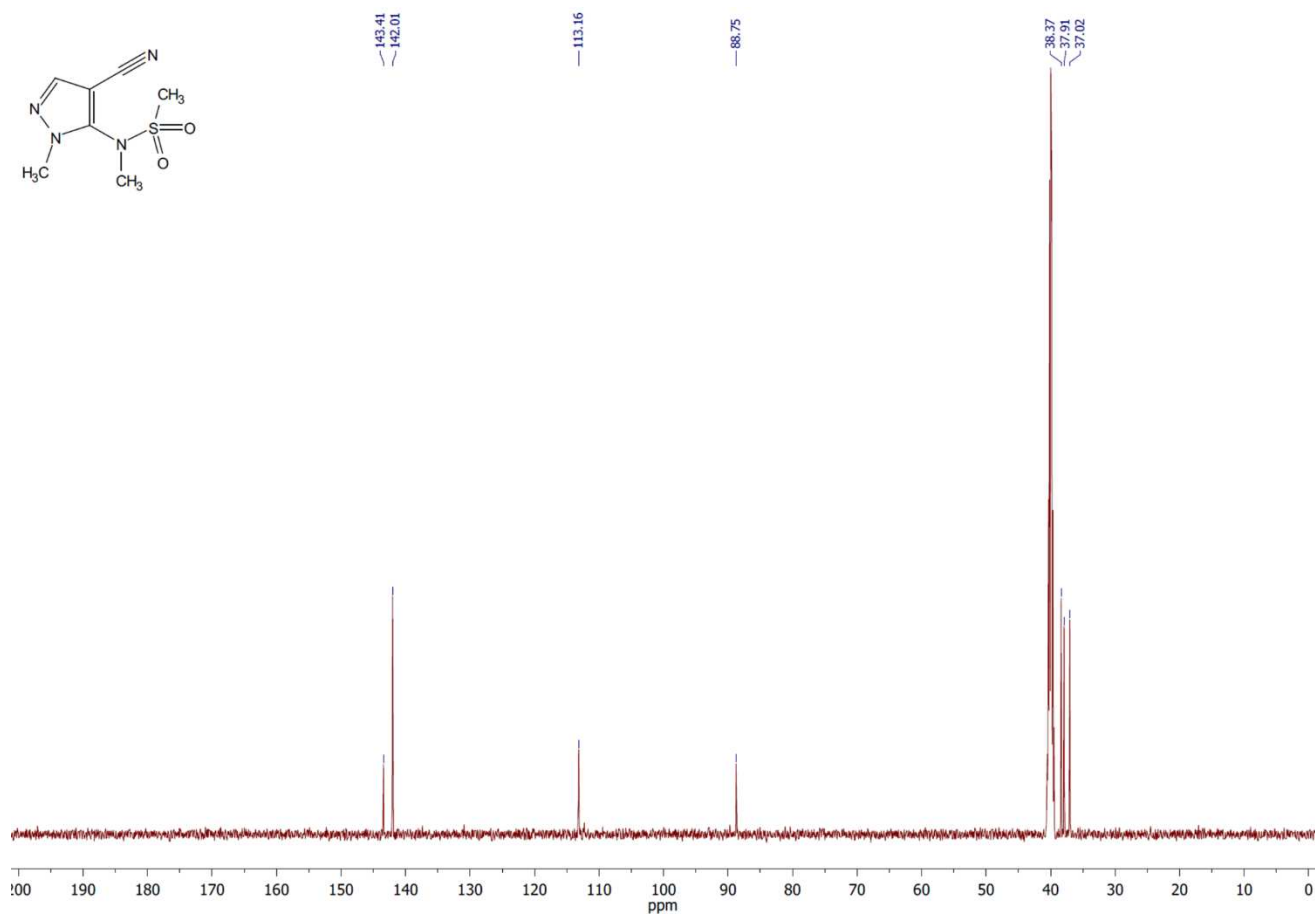
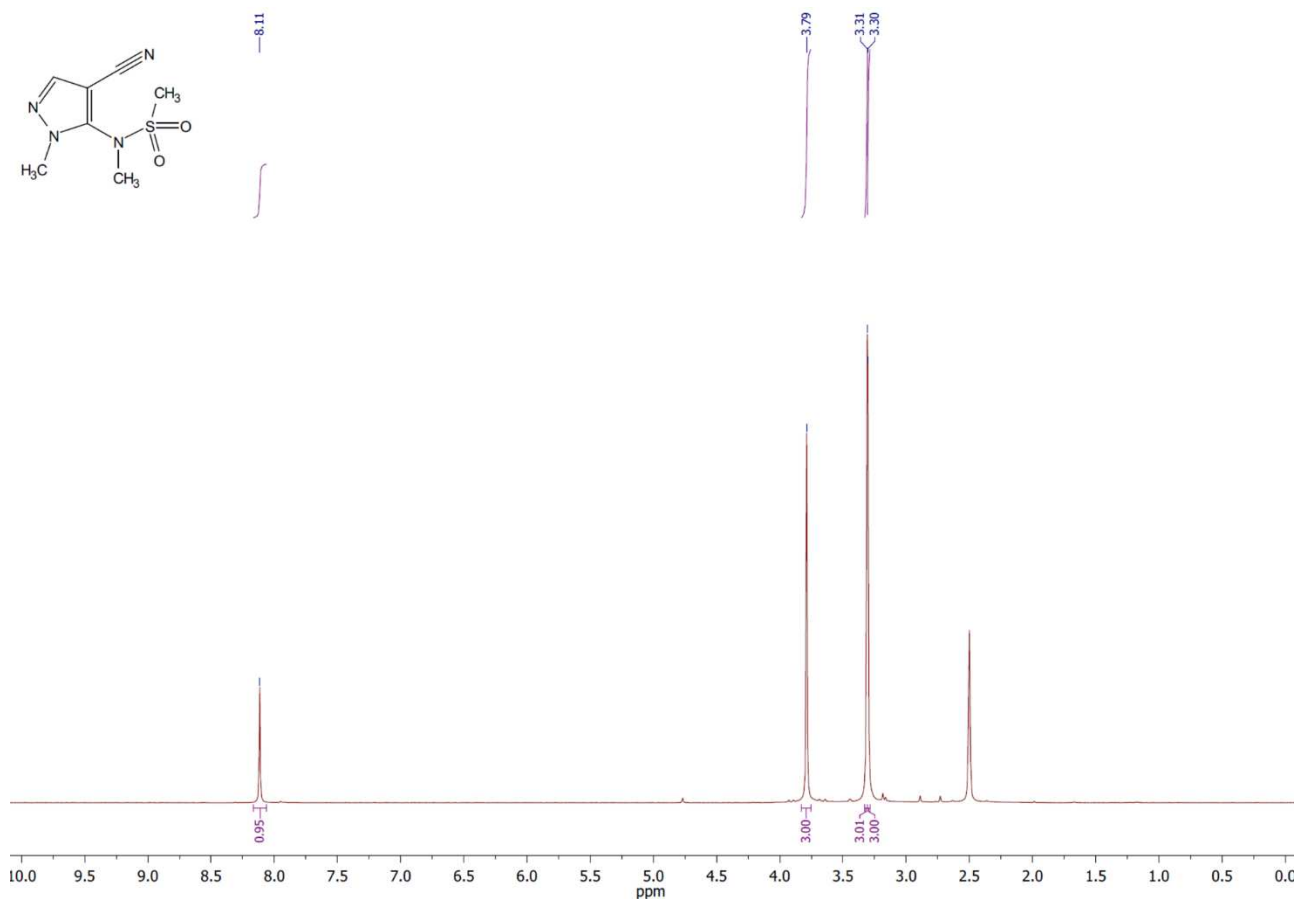
N-(3-Ціанопіридин-2-іл)-*N*-метилметансульфонамід (4.6с)



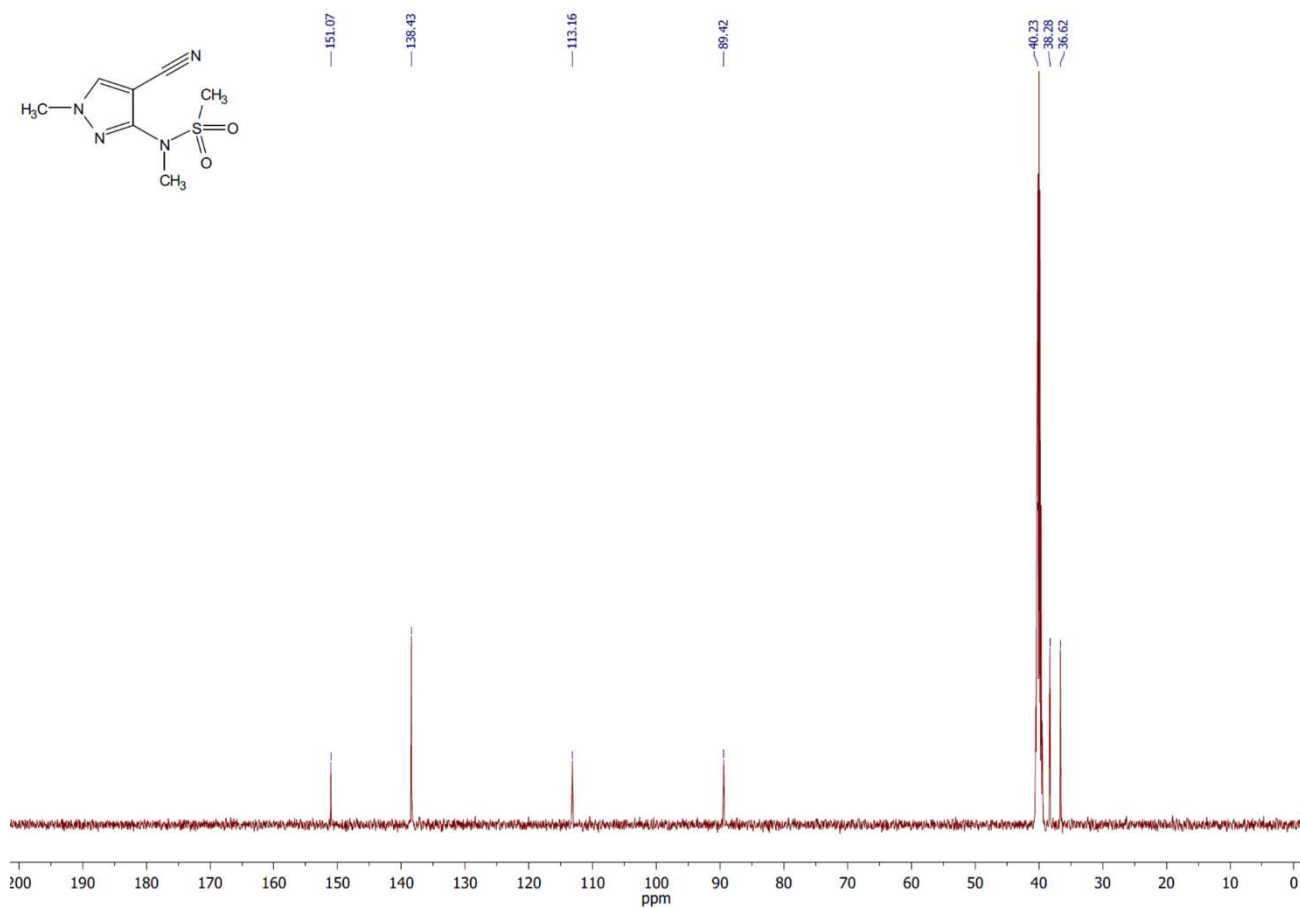
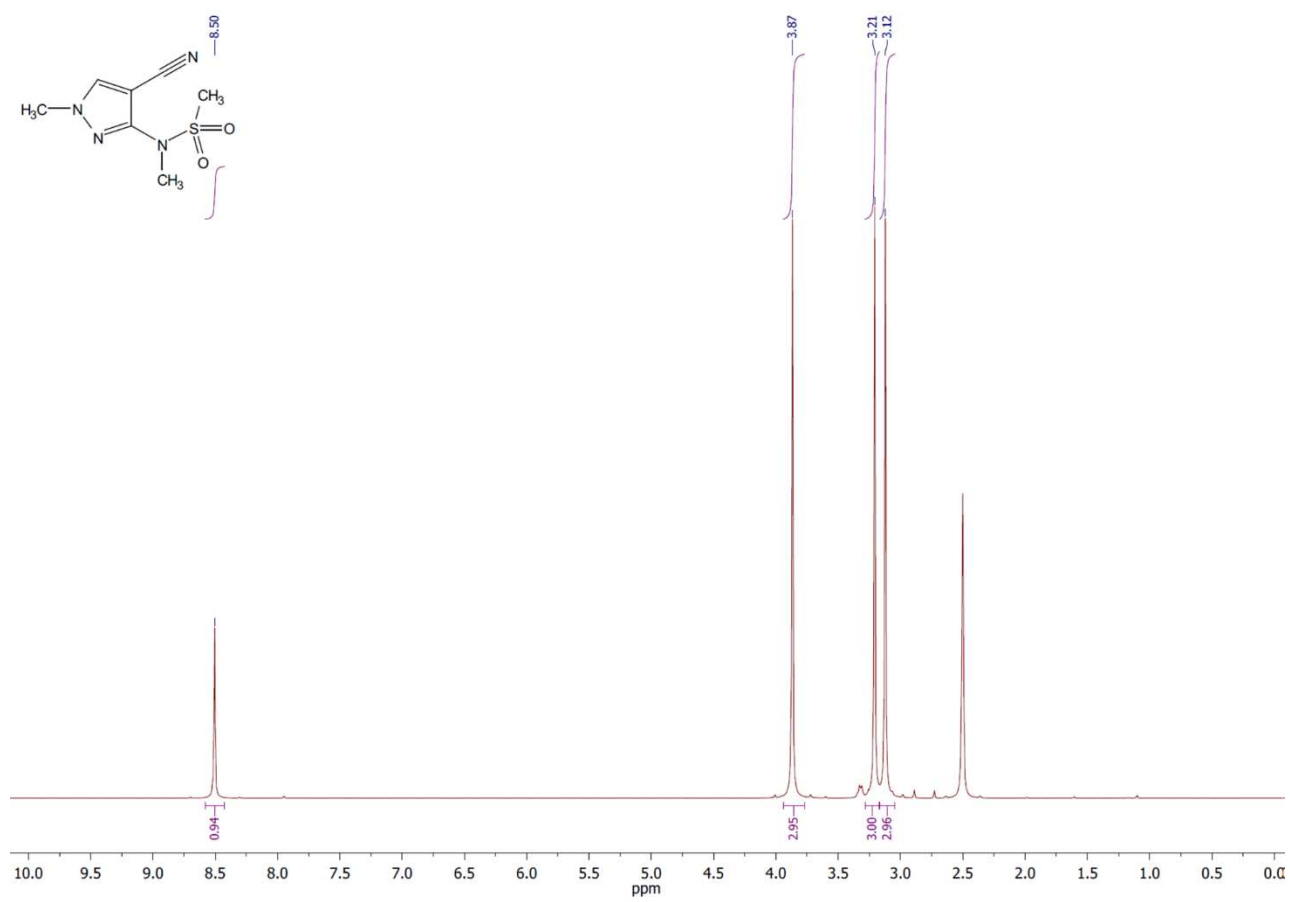
N-(3-Ціано-1,8-нафтирідин-2-іл)-*N*-метилметансульфонамід (4.6d)



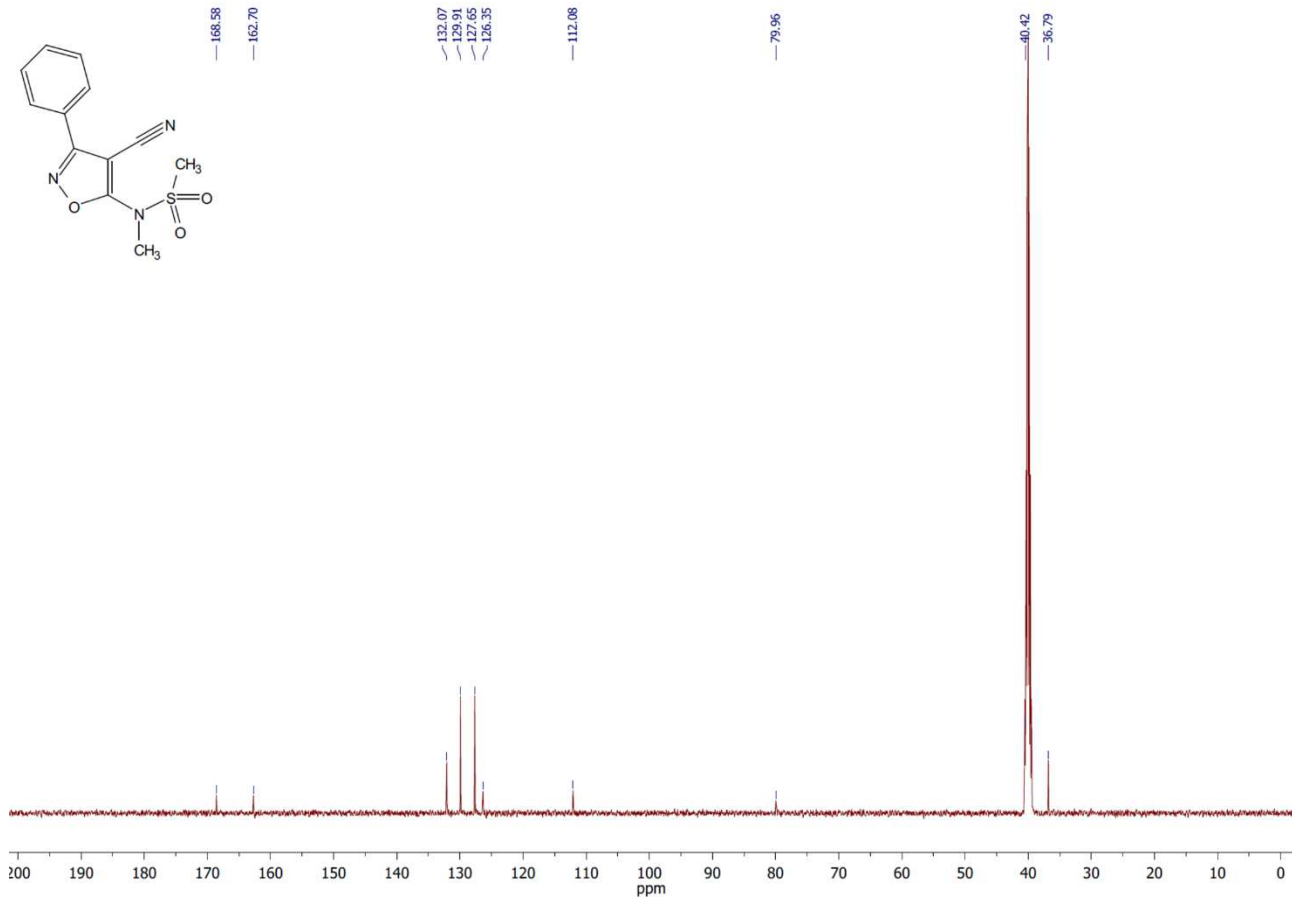
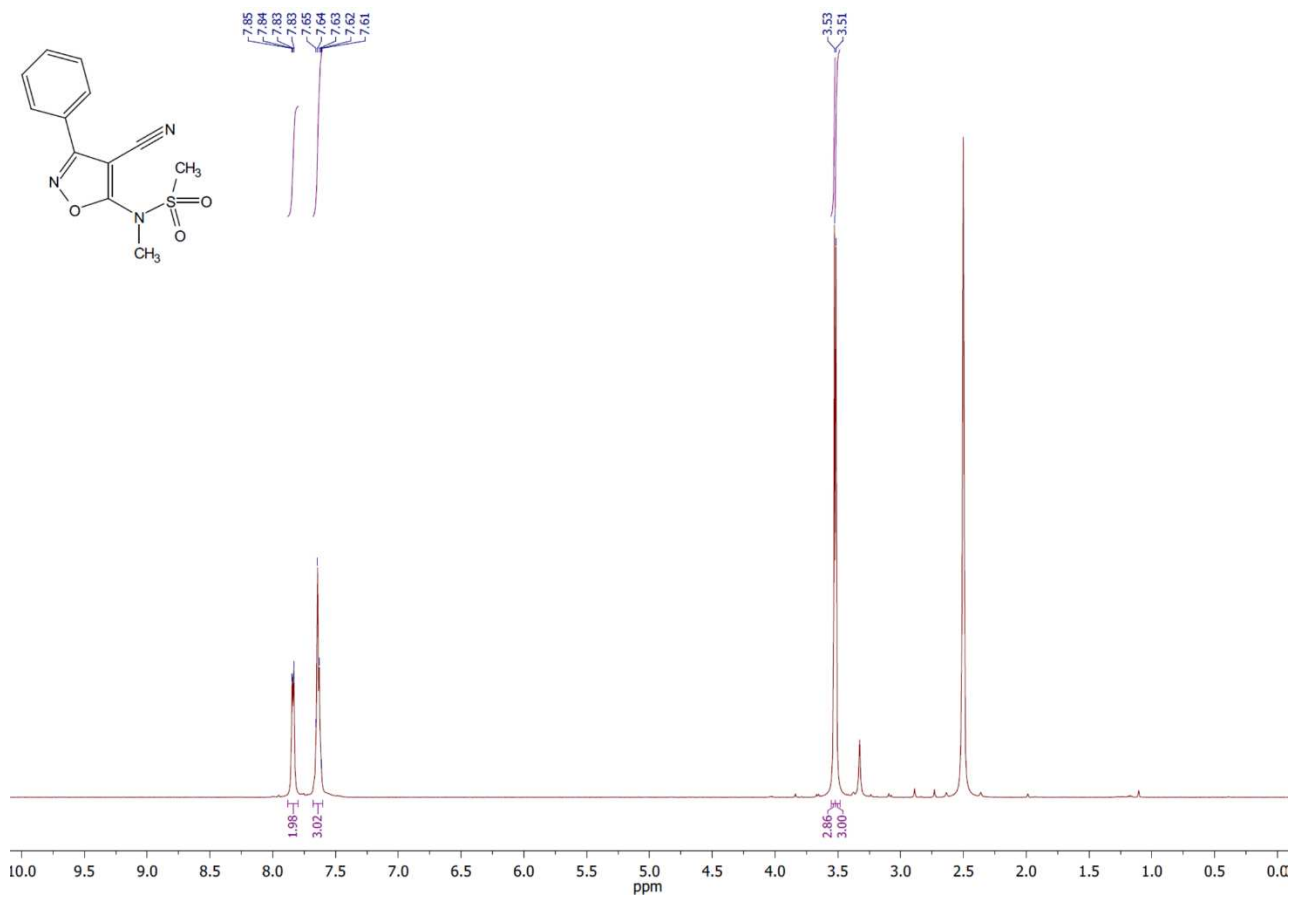
N-(4-Ціано-1-метил-1*H*-піразол-5-іл)-*N*-метилметансульфонамід (4.6і)



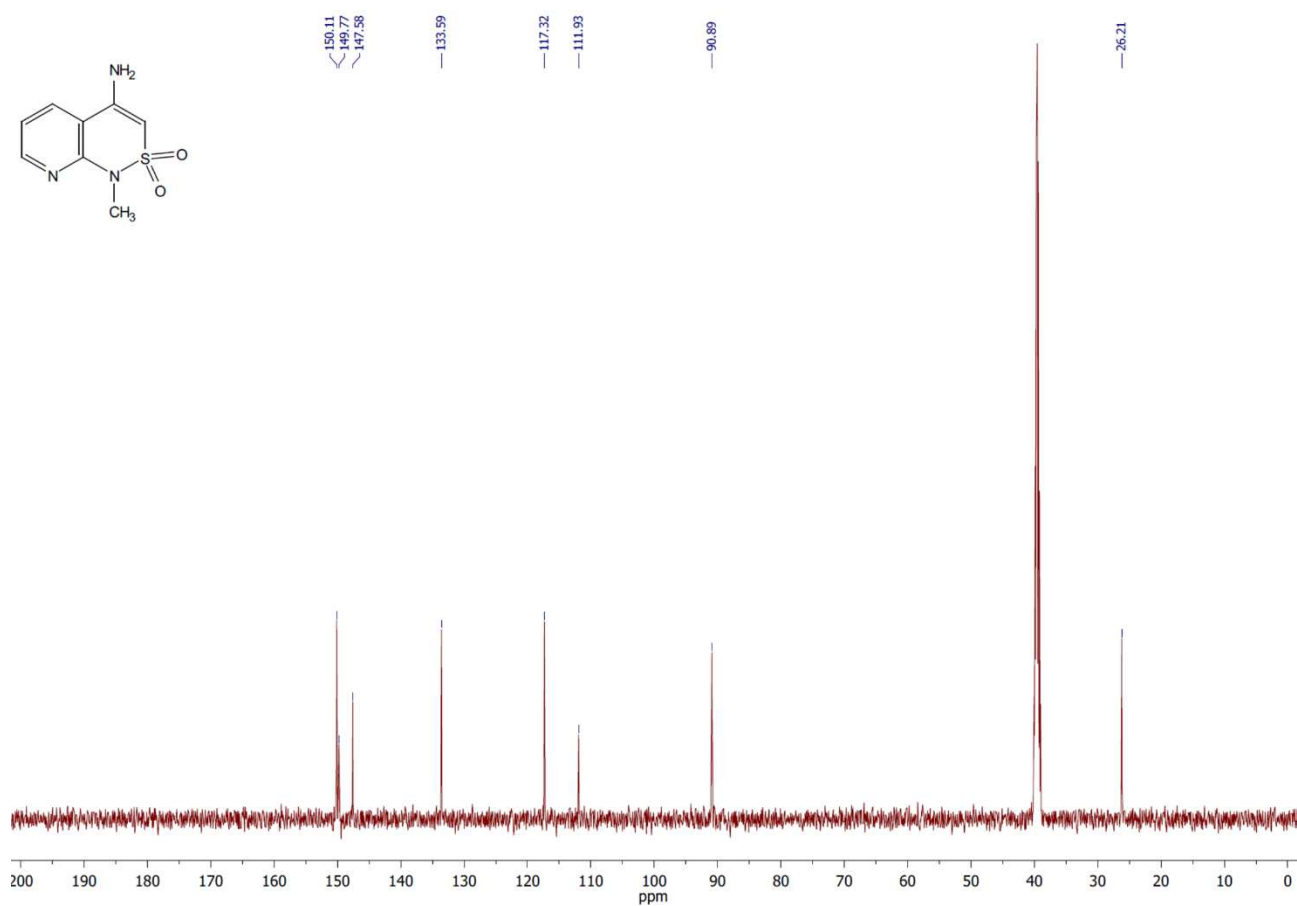
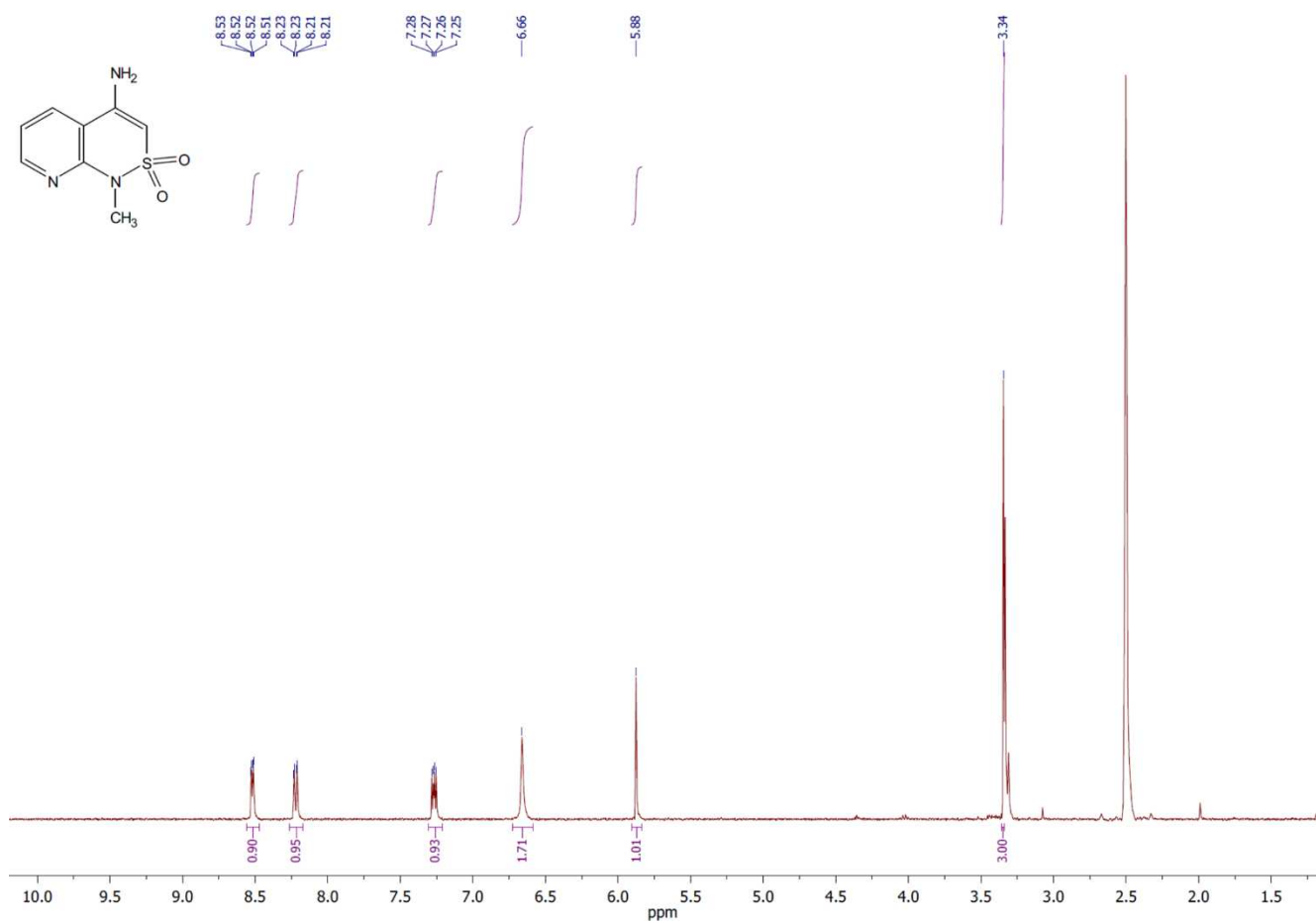
N-(4-Ціано-1-метил-1*H*-піразол-3-іл)-*N*-метилметансульфонамід (4.6j)



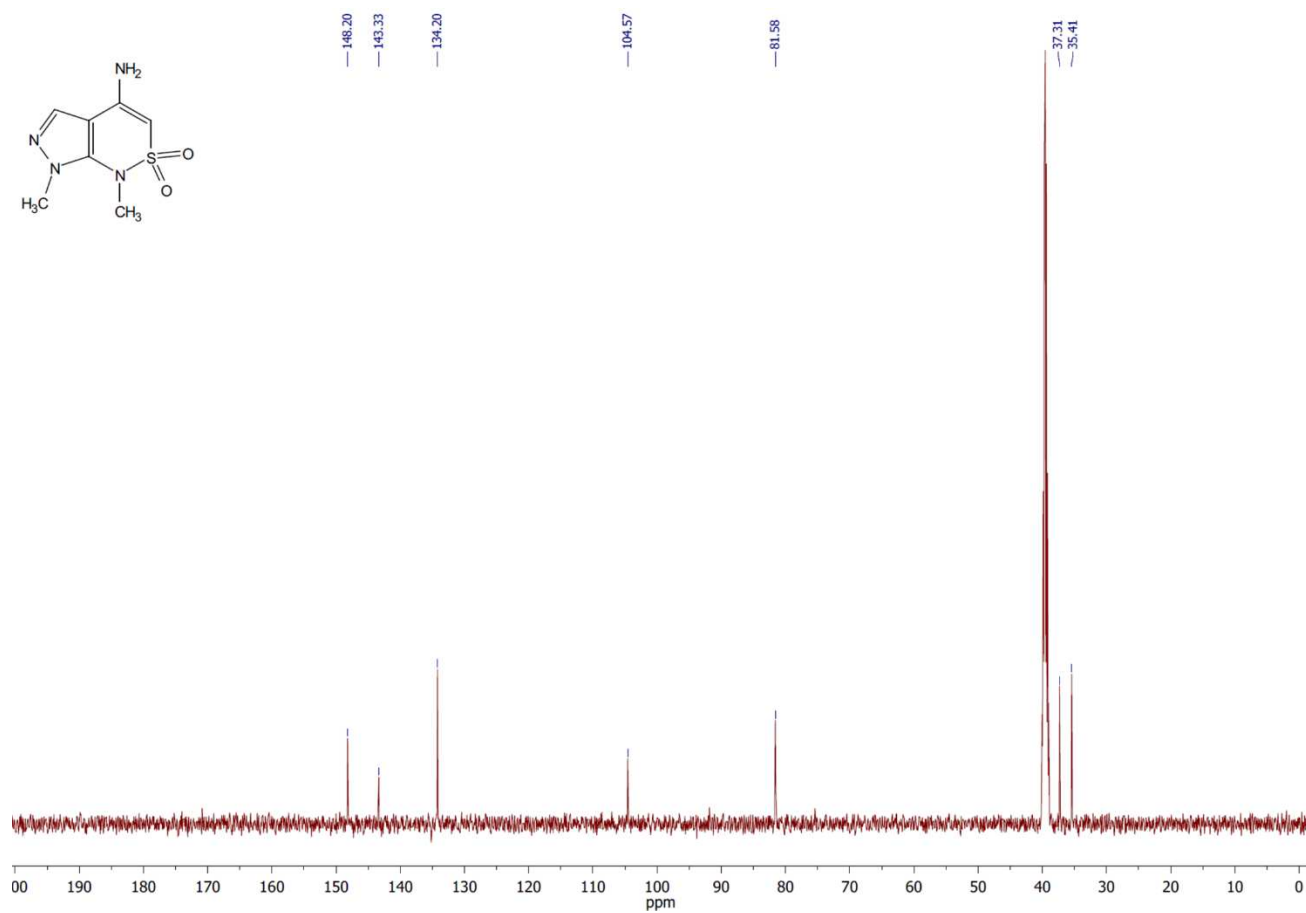
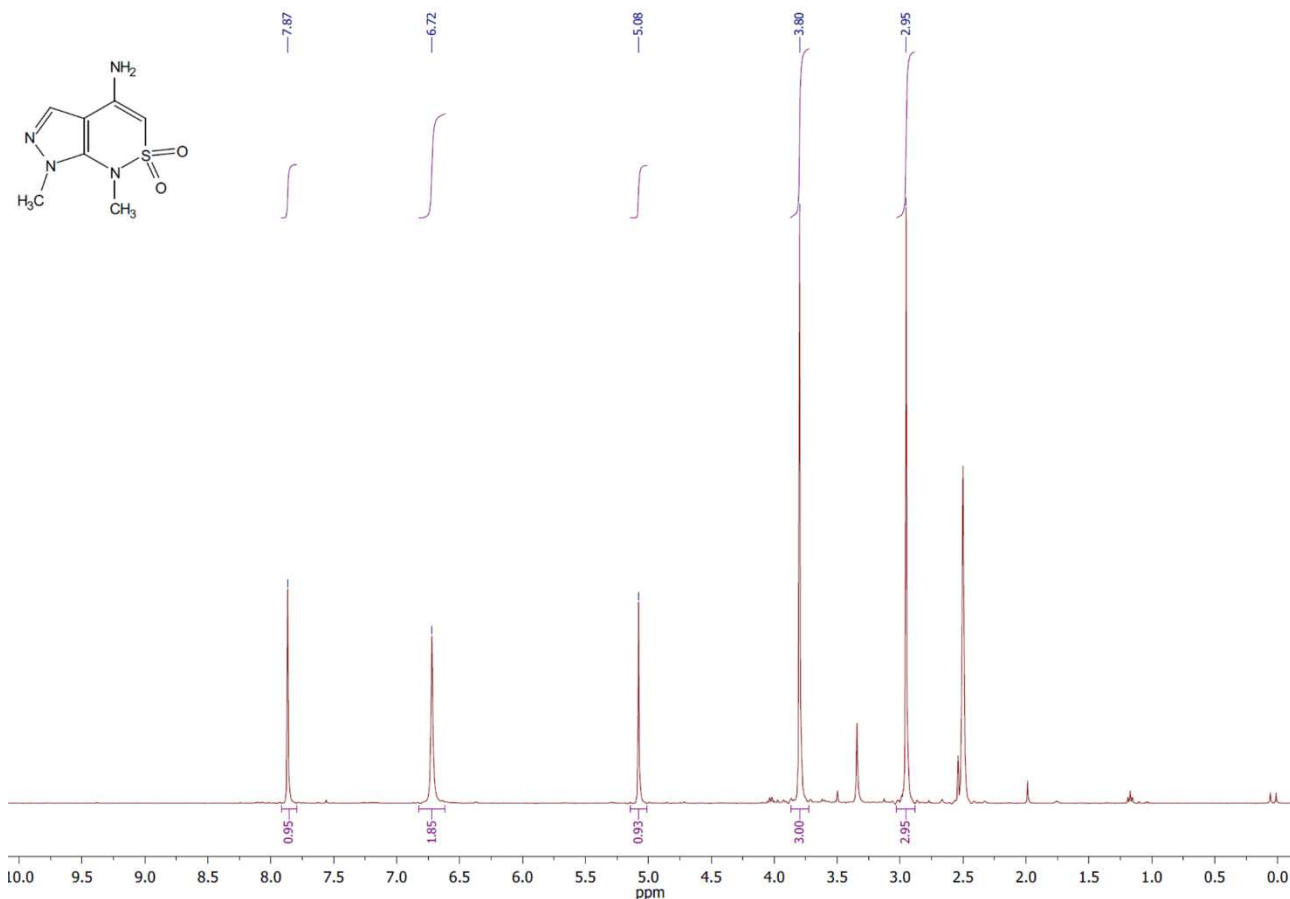
***N*-(4-Ціано-3-фенілізоксазол-5-іл)-*N*-метилметансульфонамід (4.6k)**



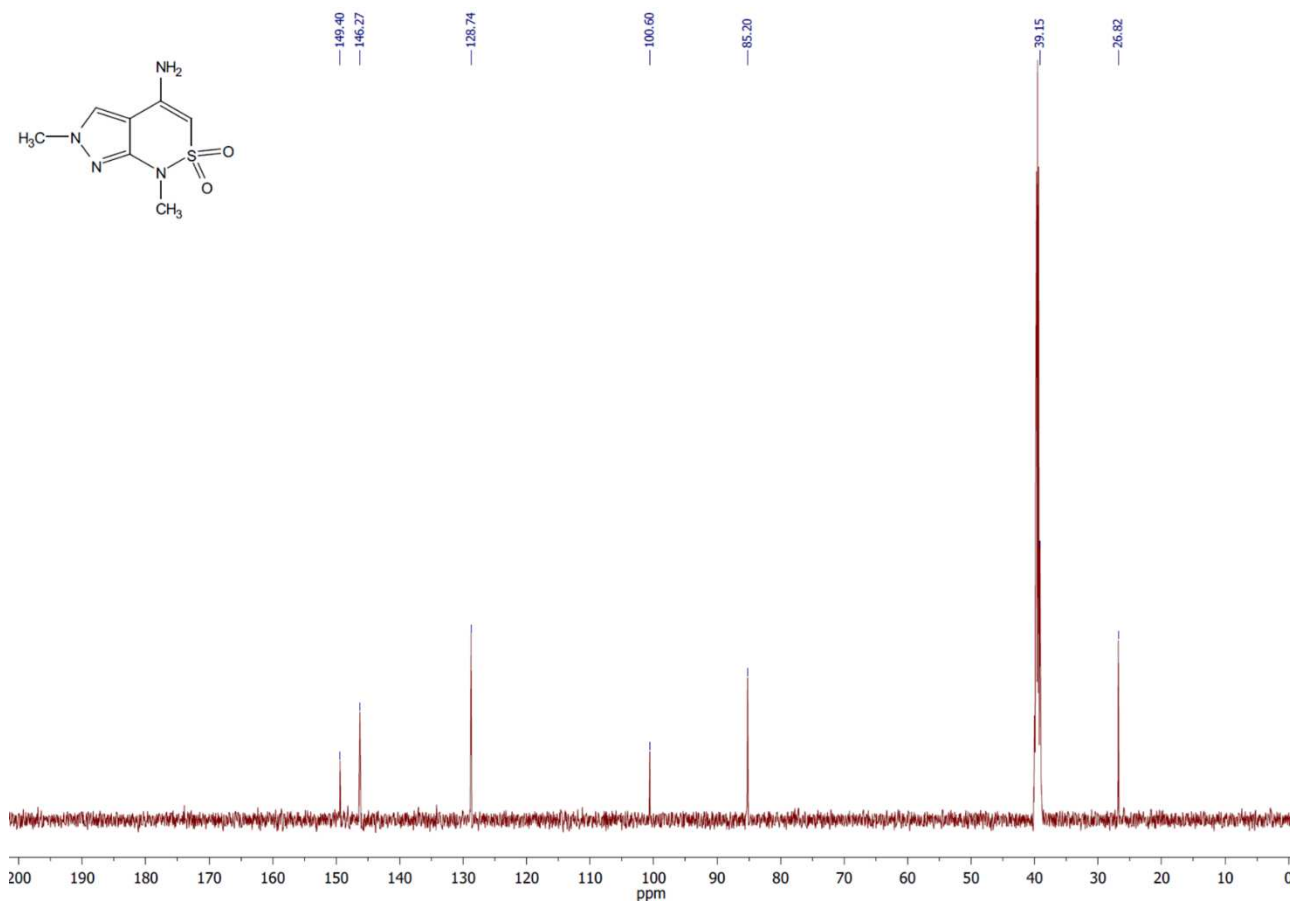
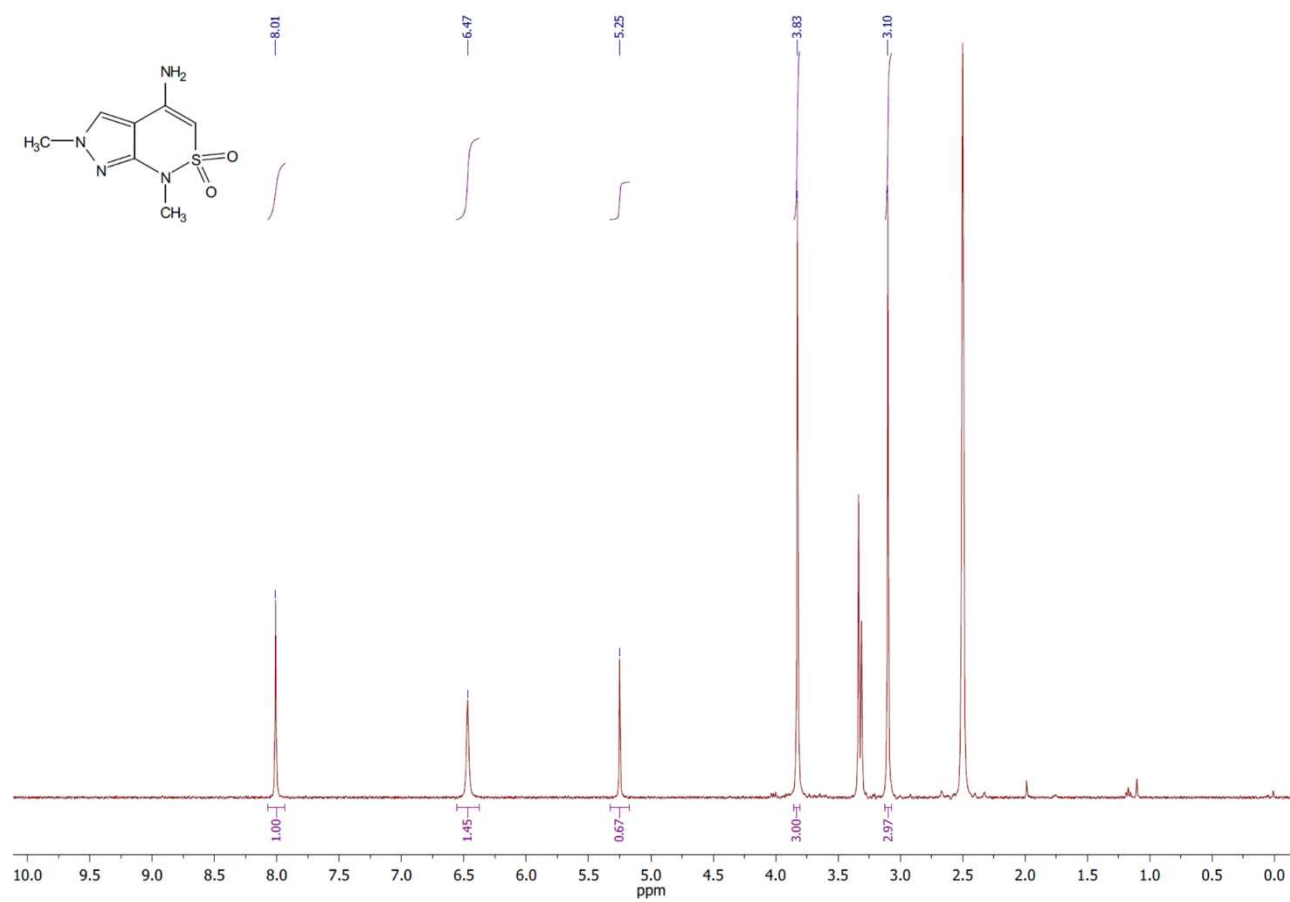
4-Аміно-1-метил-1H-піrido[2,3-c][1,2]тіазин-2,2-діоксид (4.1с)



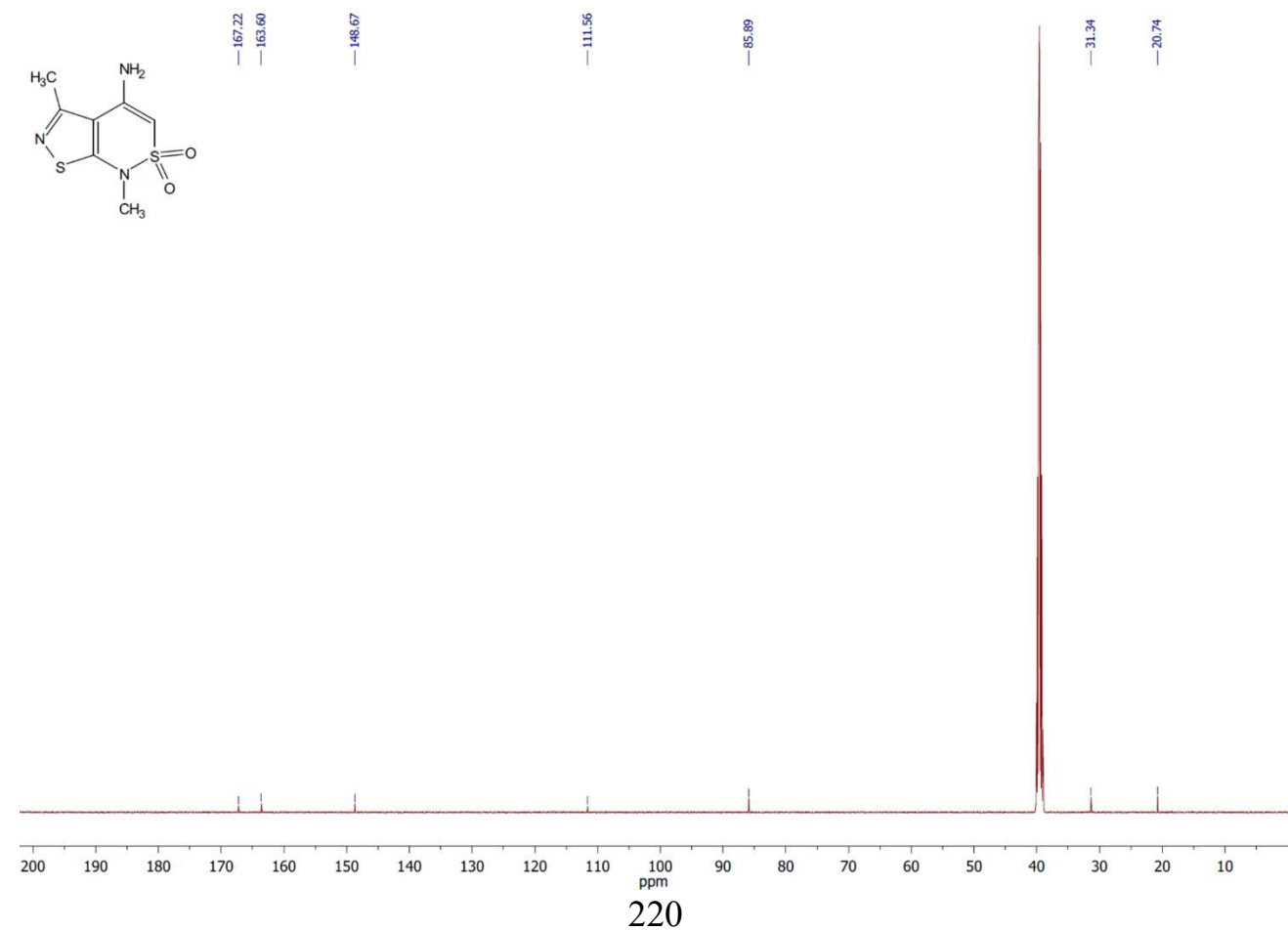
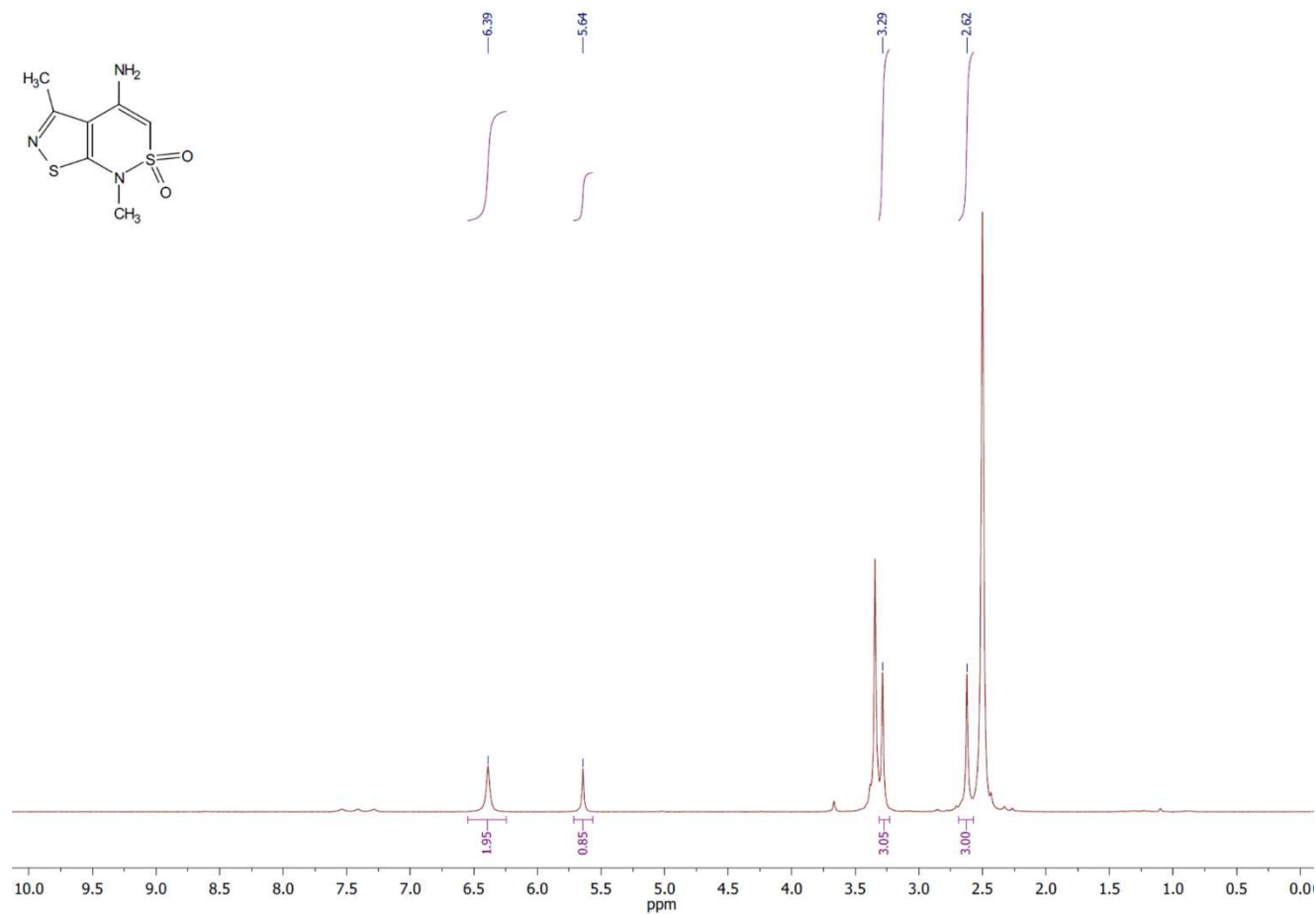
4-Аміно-1,7-диметил-1,7-дигідропіразоло[3,4-с][1,2]тіазин-2,2-діоксид (4.1i)



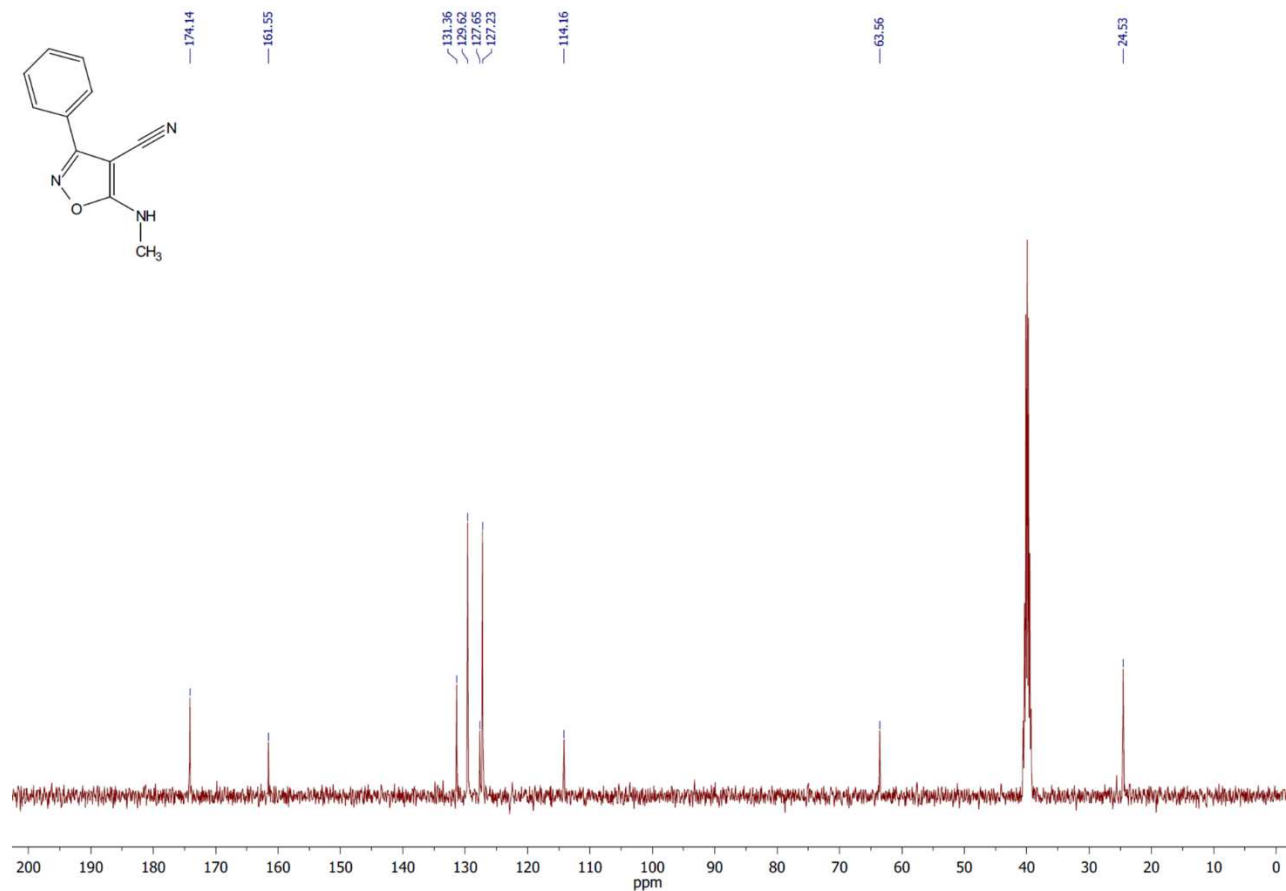
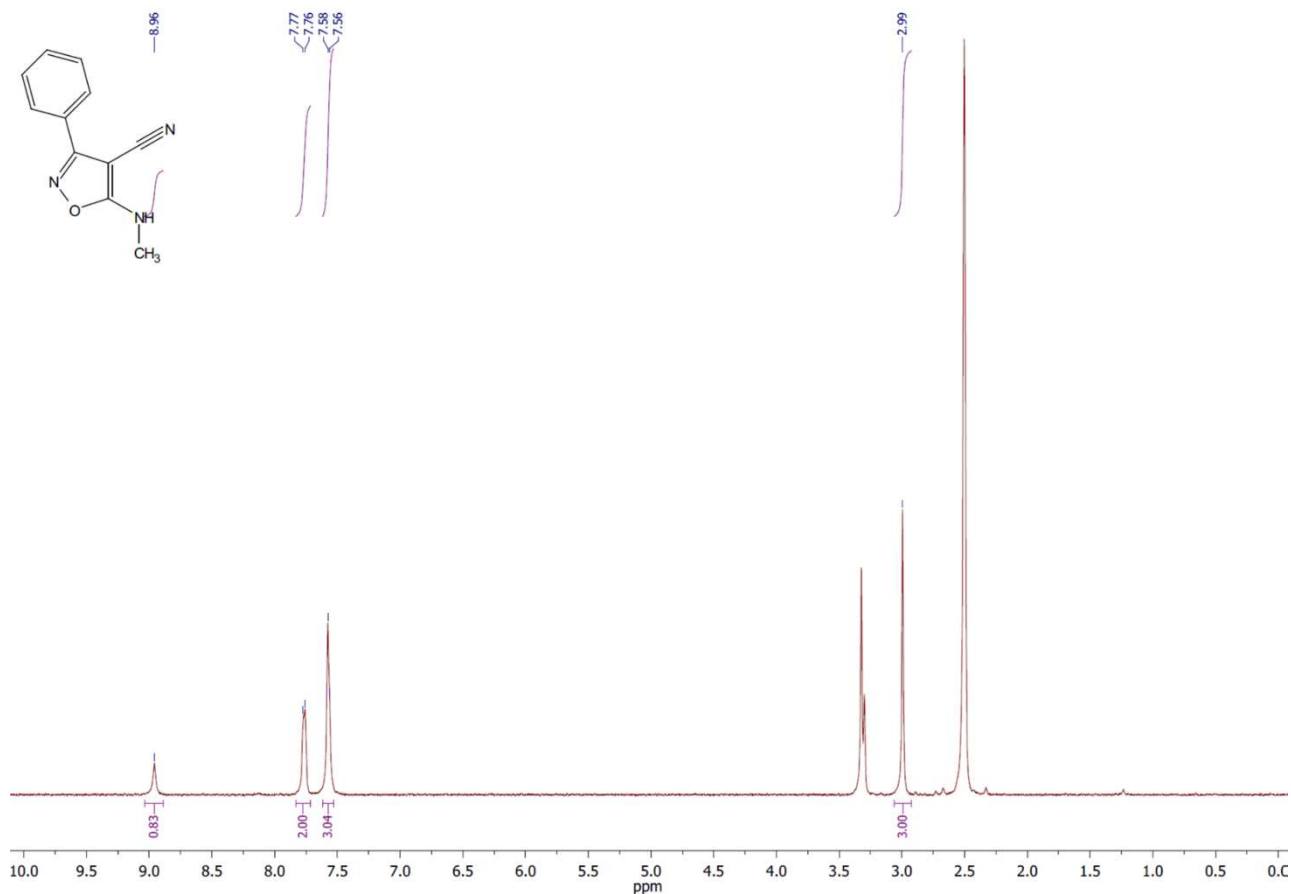
4-Аміно-1,6-диметил-1,6-дигідропіразоло[3,4-с][1,2]тіазин-2,2-діоксид (4.1j)



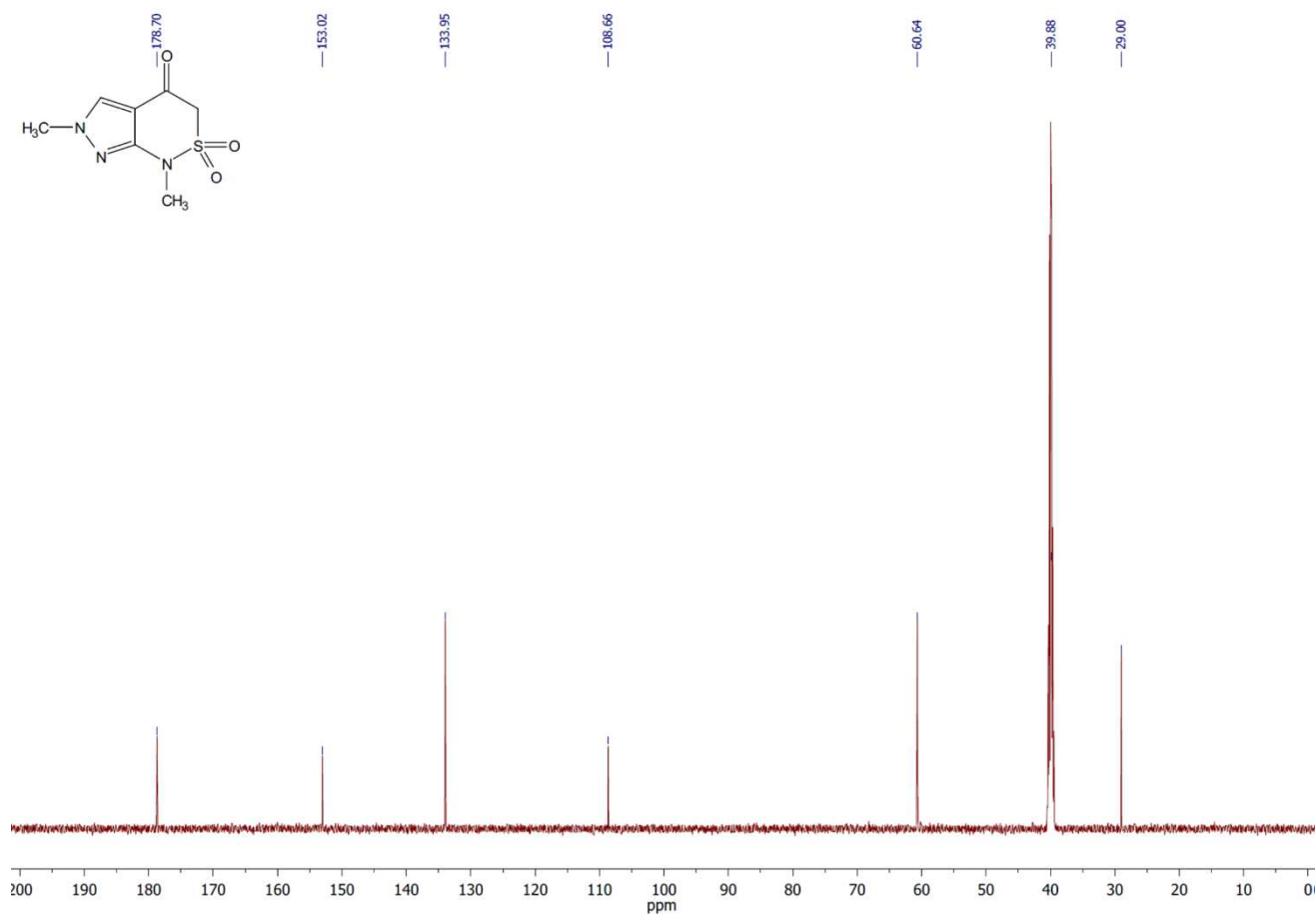
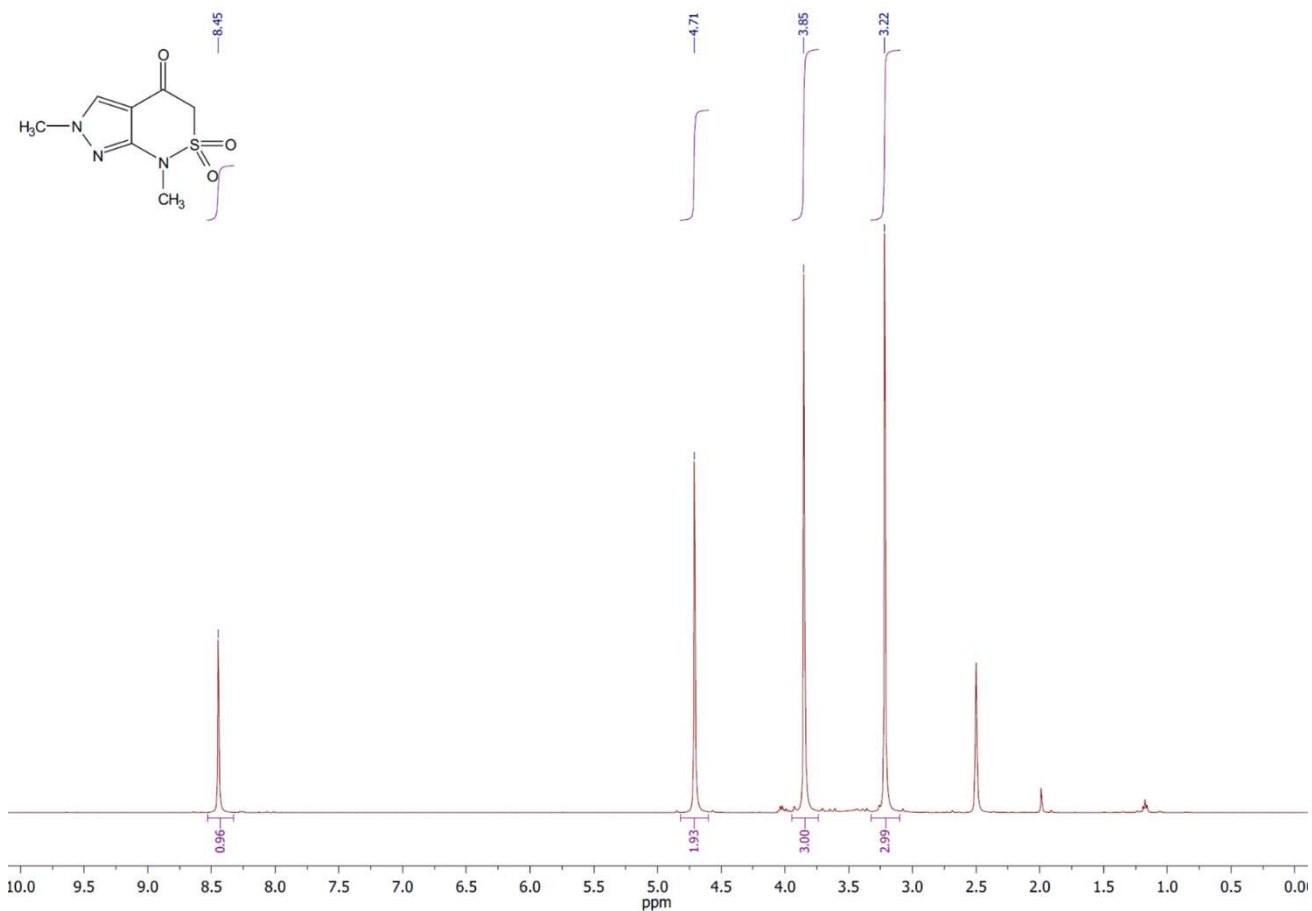
4-Аміно-3,7-диметил-7H-ізотіазоло[5,4-с][1,2]тіазин-6,6-діоксид (4.1)



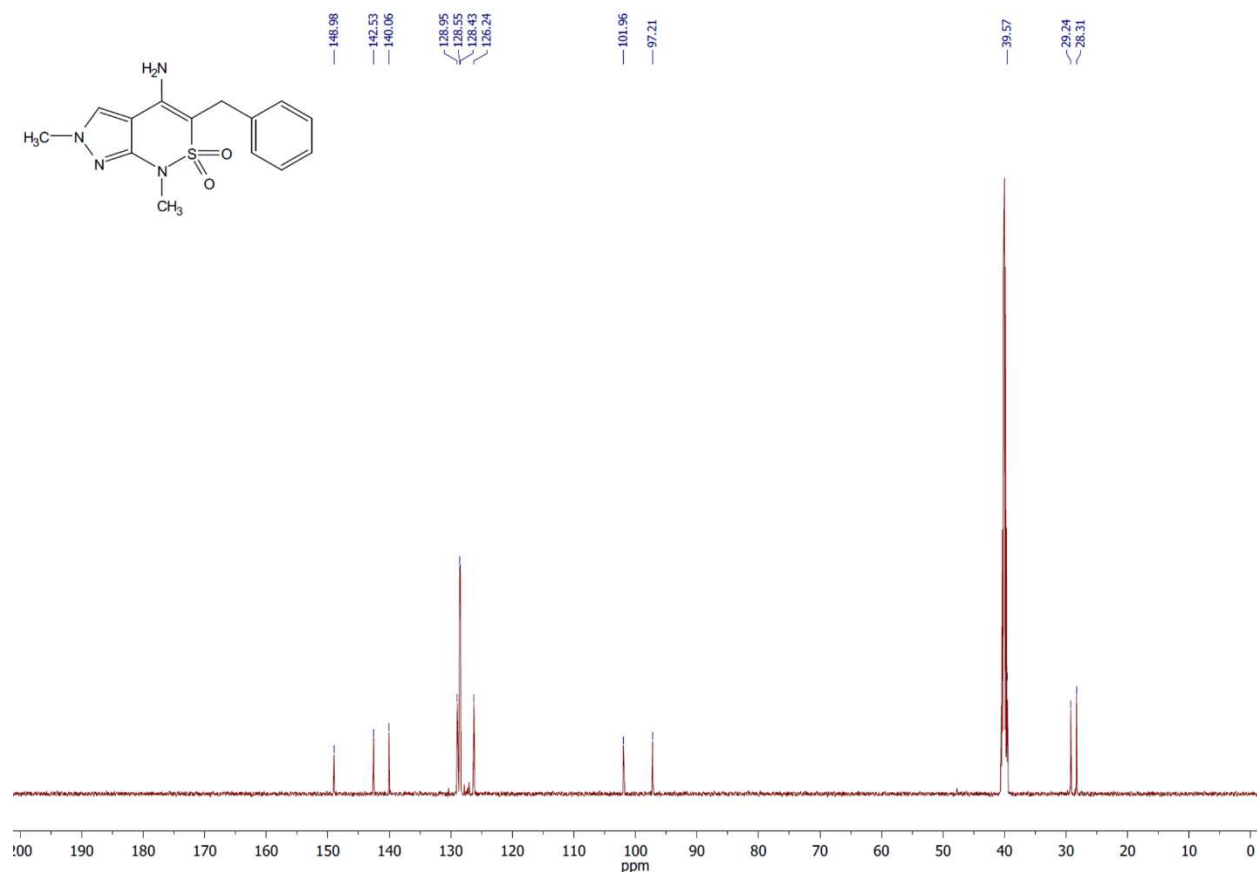
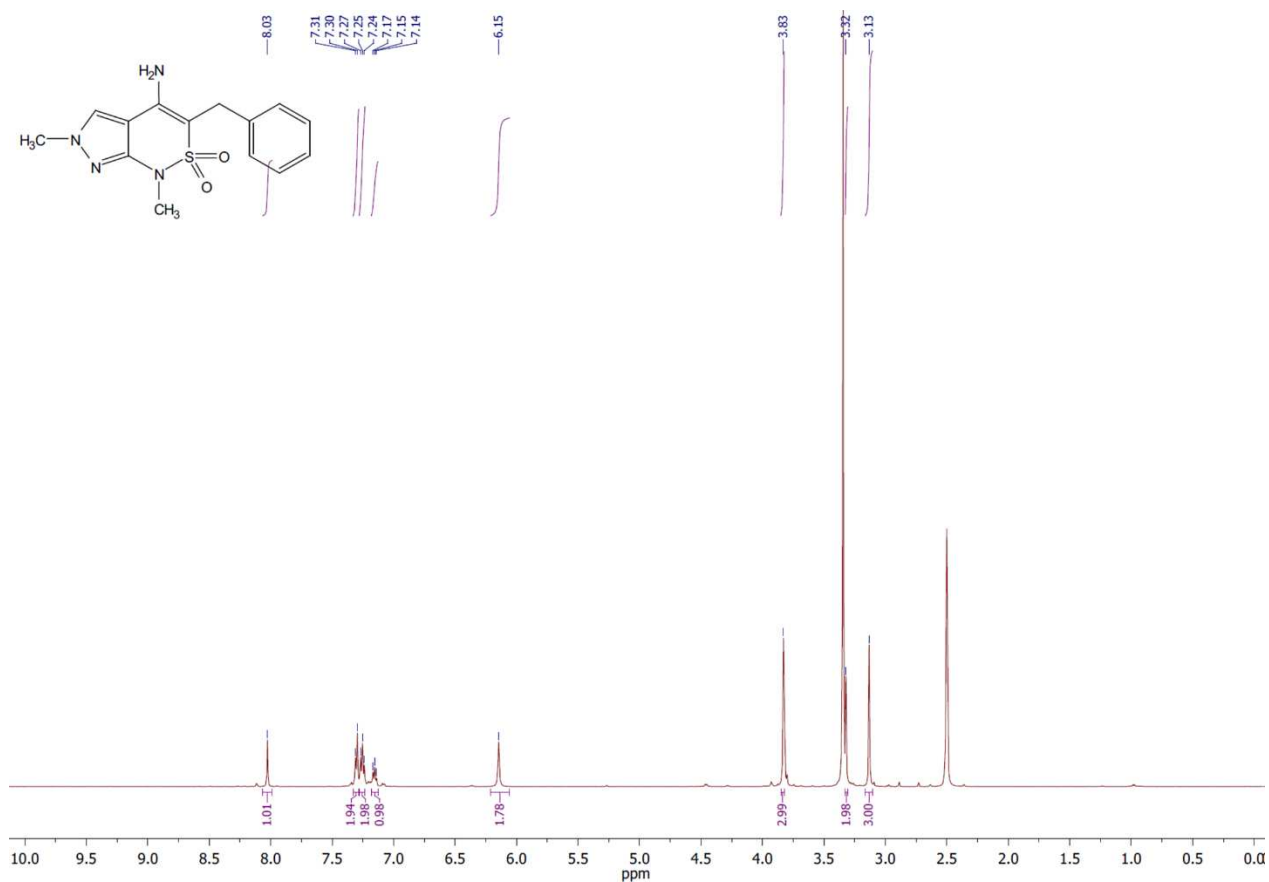
5-(Метиламіно)-3-фенілізоксазол-4-карбонітрил (4.3k)



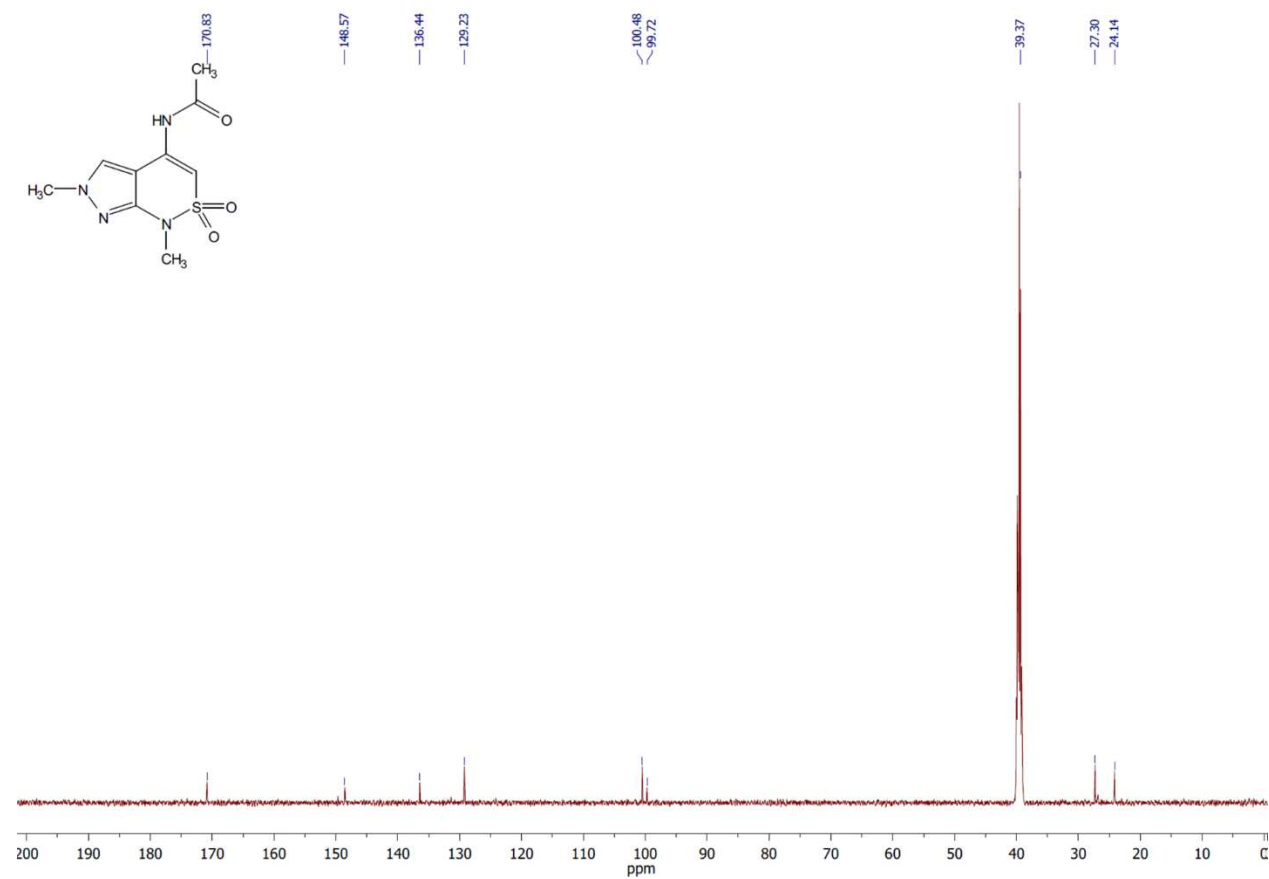
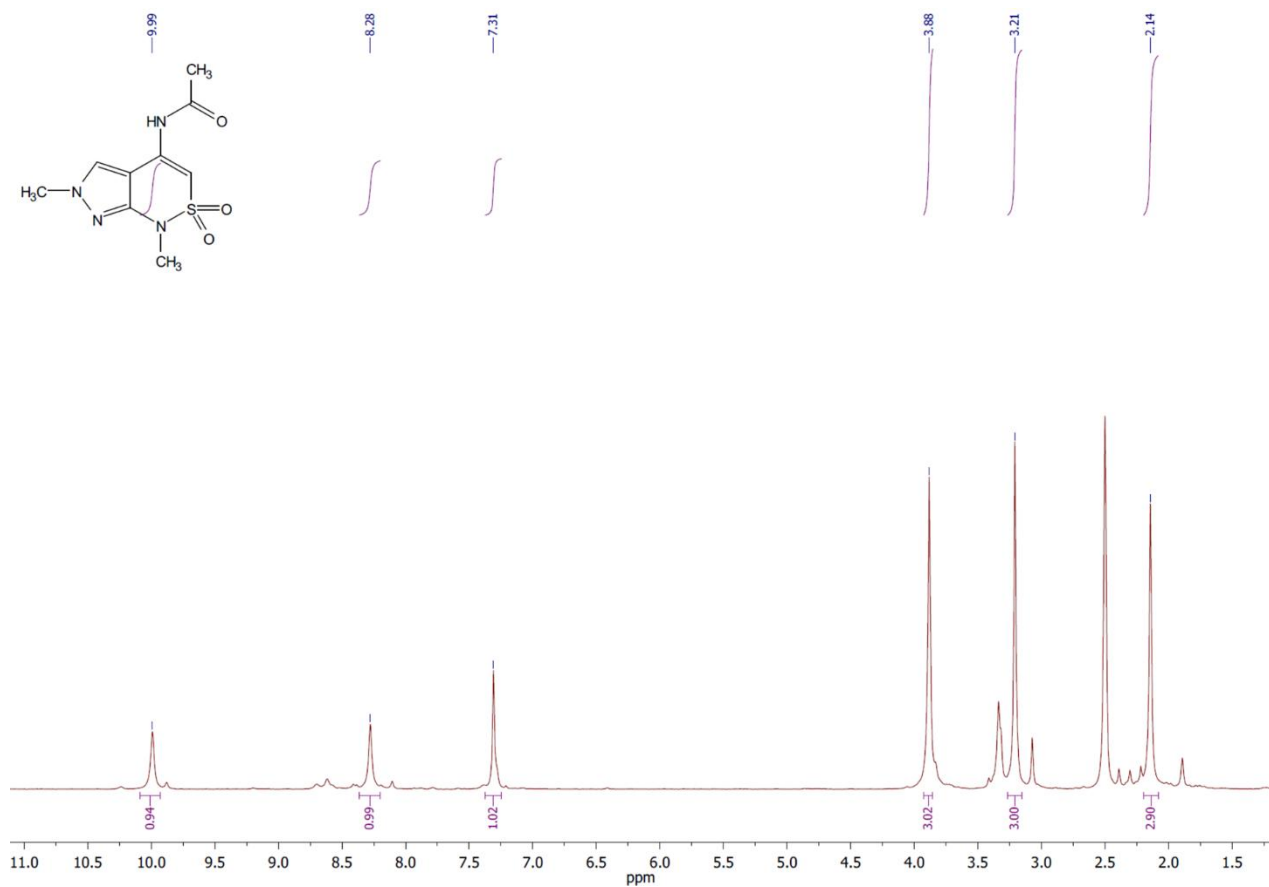
1,6-Диметил-1,6-дигідропіразоло[3,4-с][1,2]тіазин-4(3H)-он-2,2-діоксид (4.7)



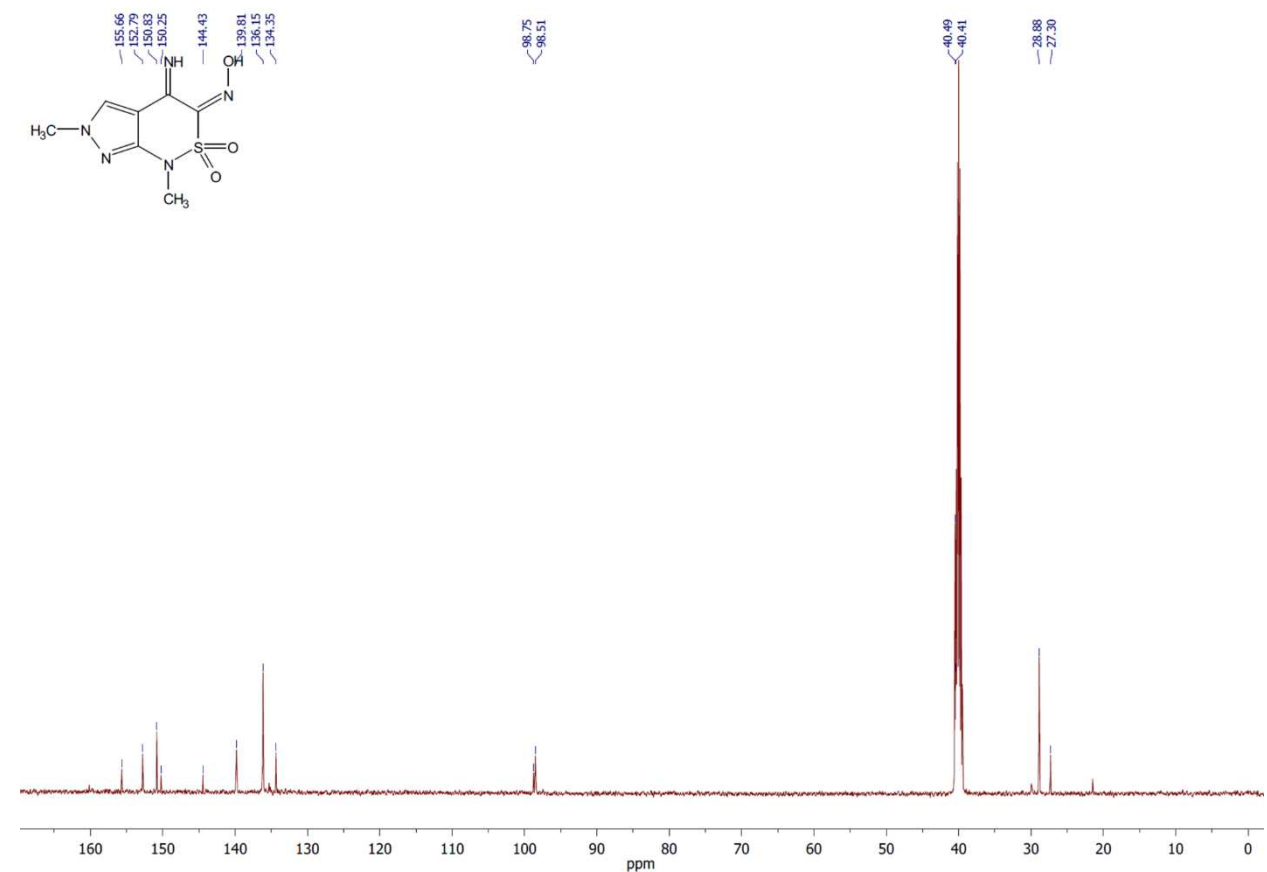
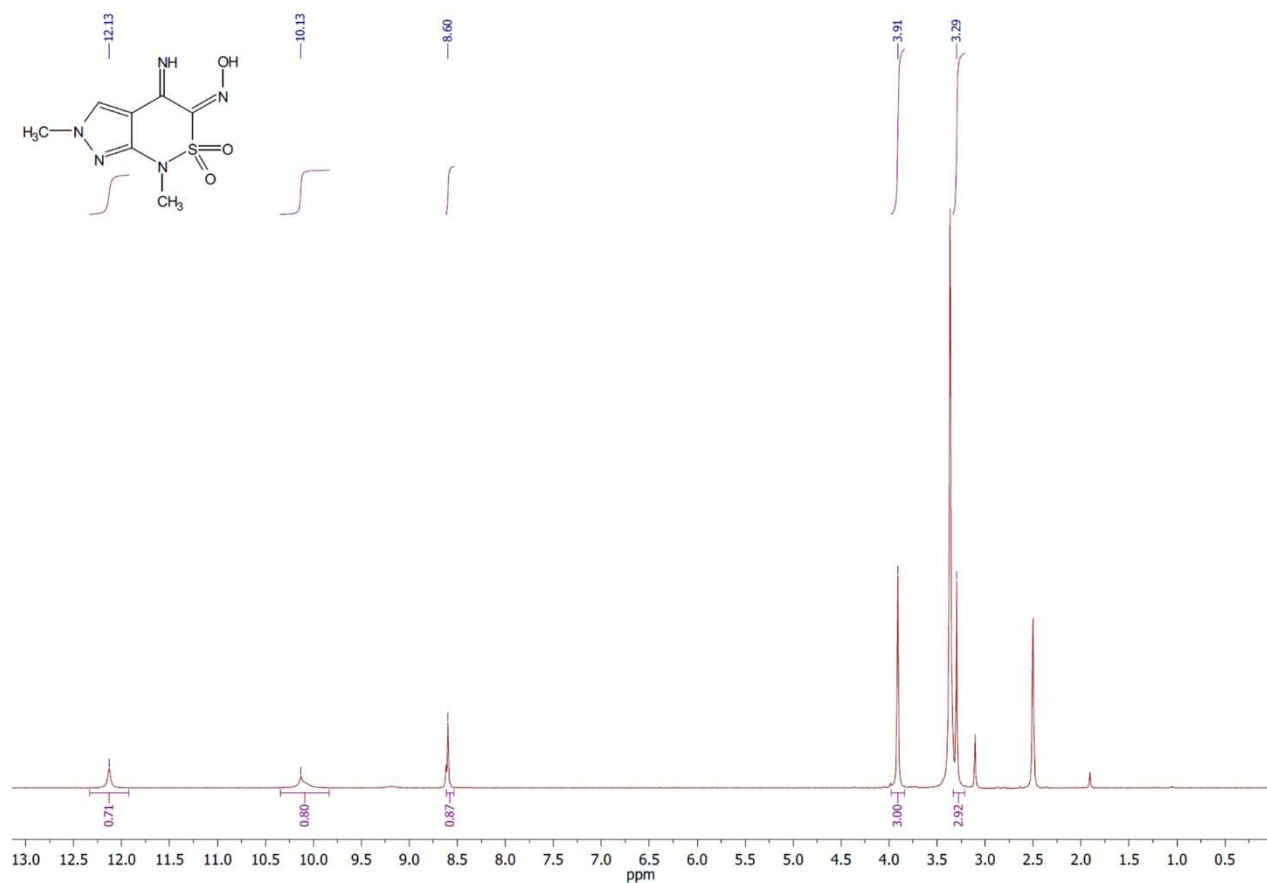
4-Аміно-3-бензил-1,6-диметил-1,6-дигідропіразоло[3,4-с][1,2]тіазин-2,2-діоксид (4.8)

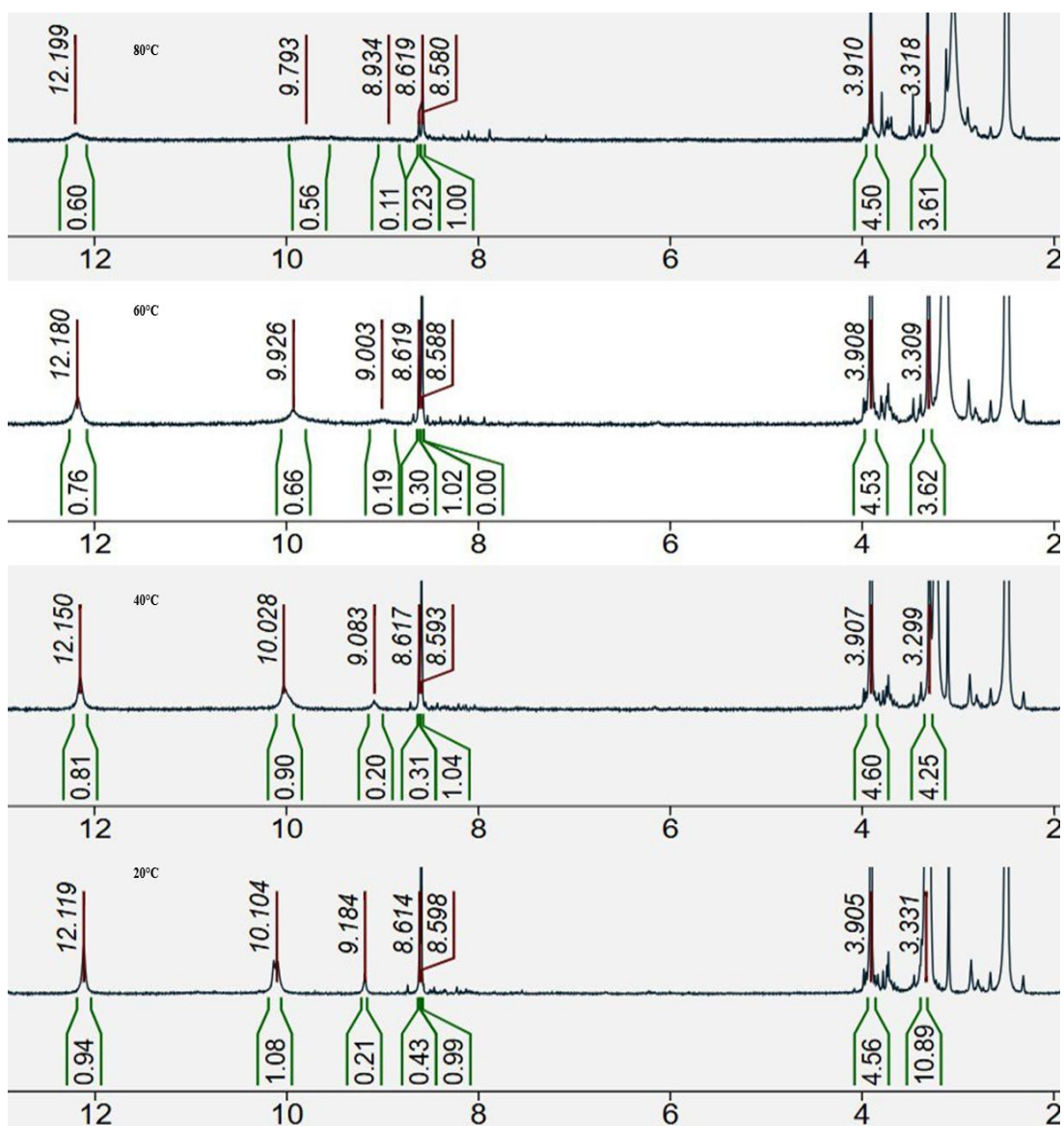


***N*-(1,6-диметил-2,2-діоксидо-1,6-дигідропіразоло[3,4-*c*][1,2]тіазин-4-іл) ацетамід (4.9)**

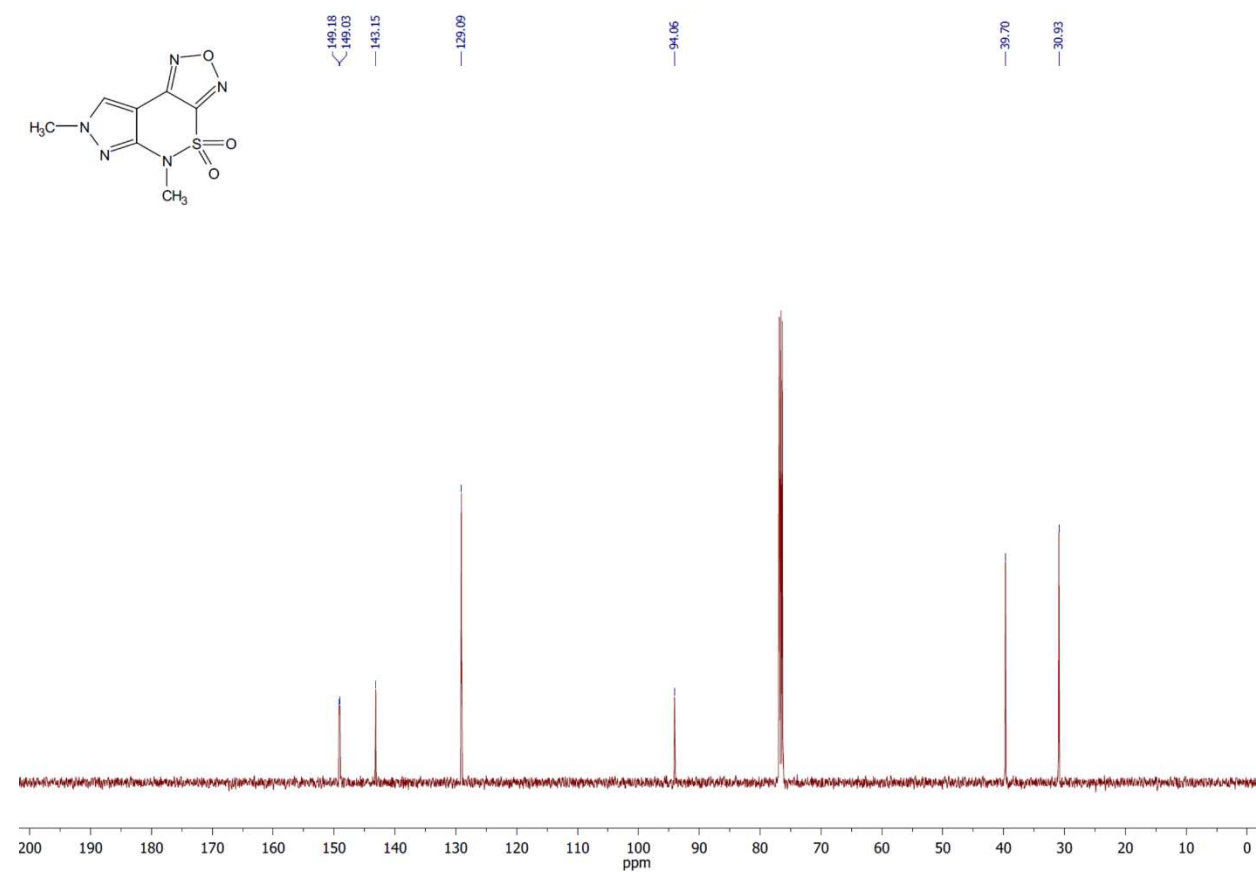
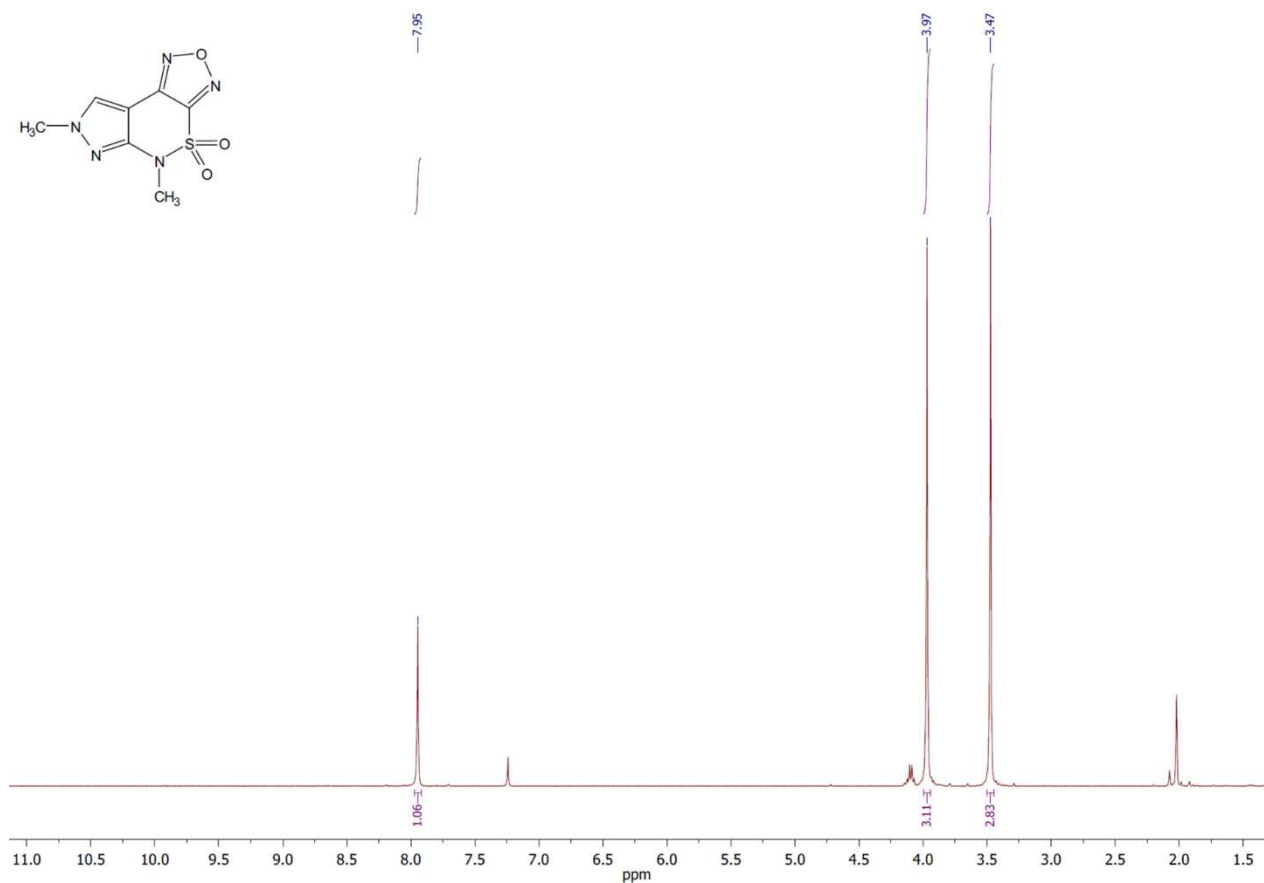


3-(Гідроксиіміно)-4-іміно-1,6-диметил-1,3,4,6-тетрагідропіразоло[3,4-с][1,2]тіазин-2,2-діоксид (4.10)

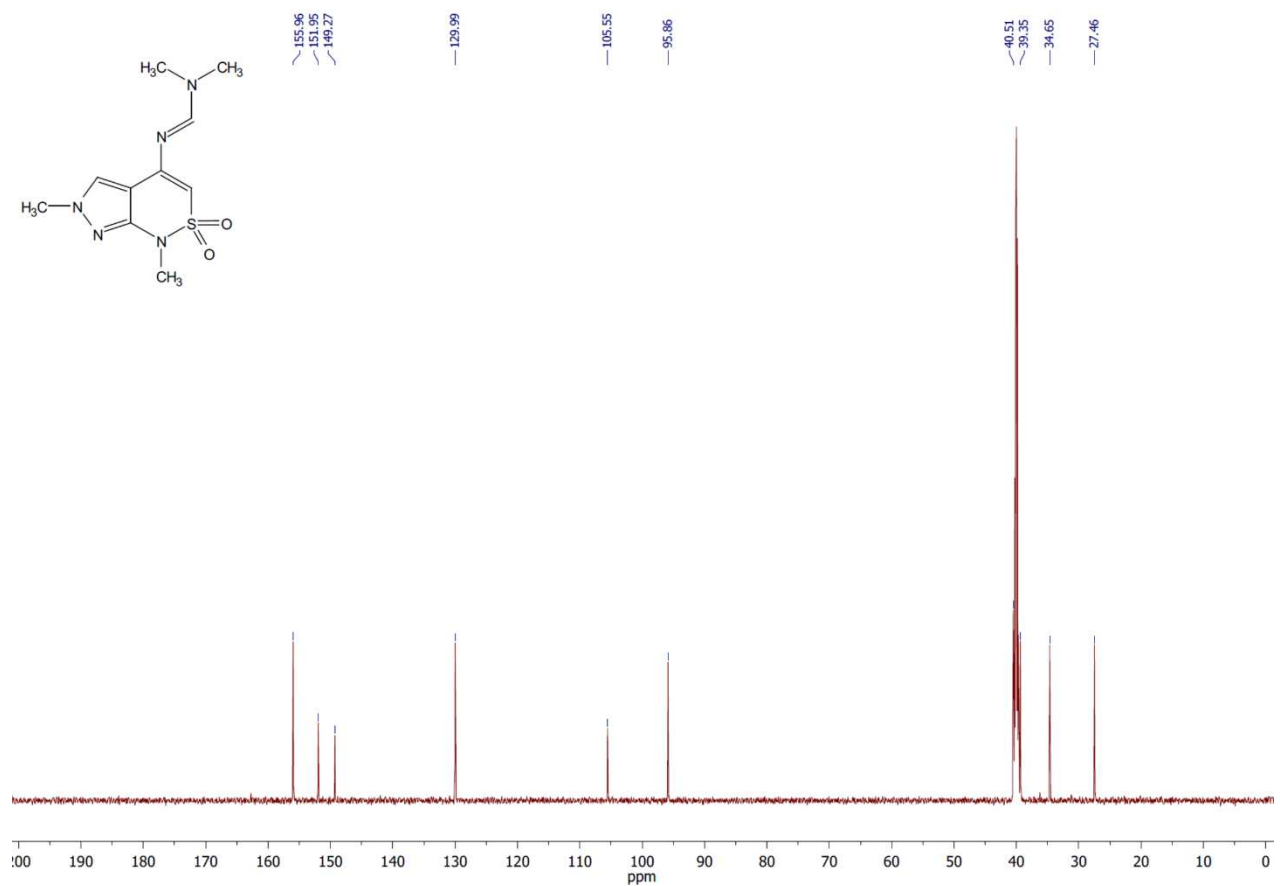
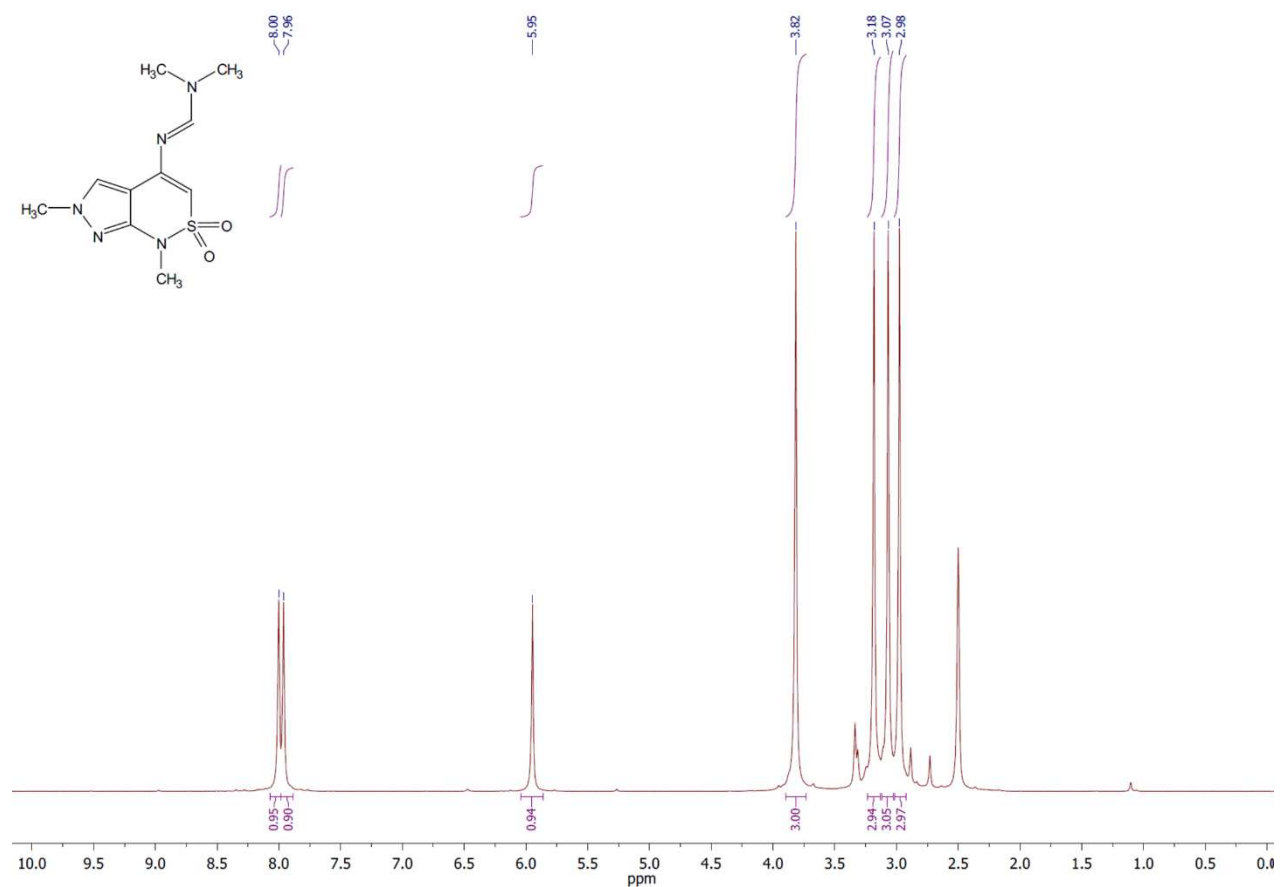




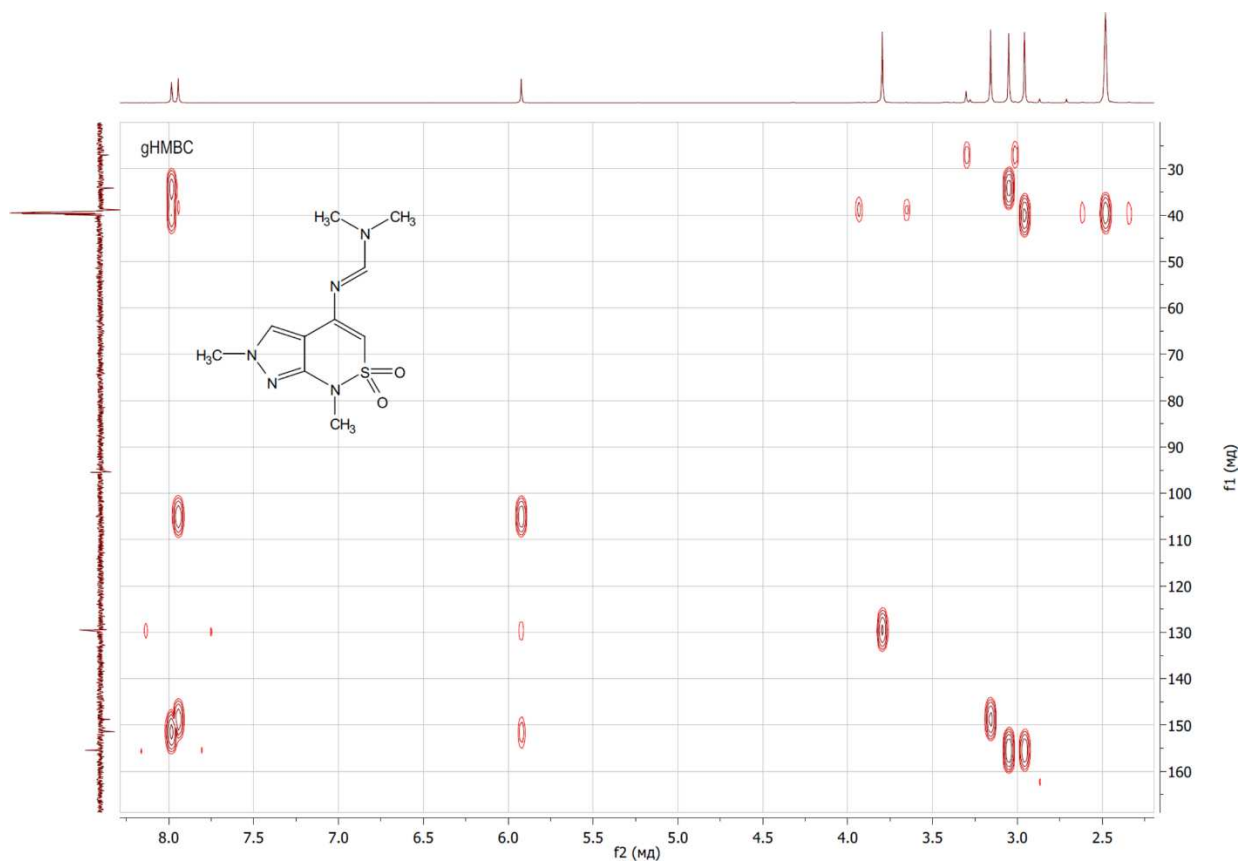
5,7-Диметил-5,7-дигідро-[1,2,5]оксадіазоло[3,4-е]піразоло[3,4-с][1,2]тіазин-4,4-діоксид (4.11)



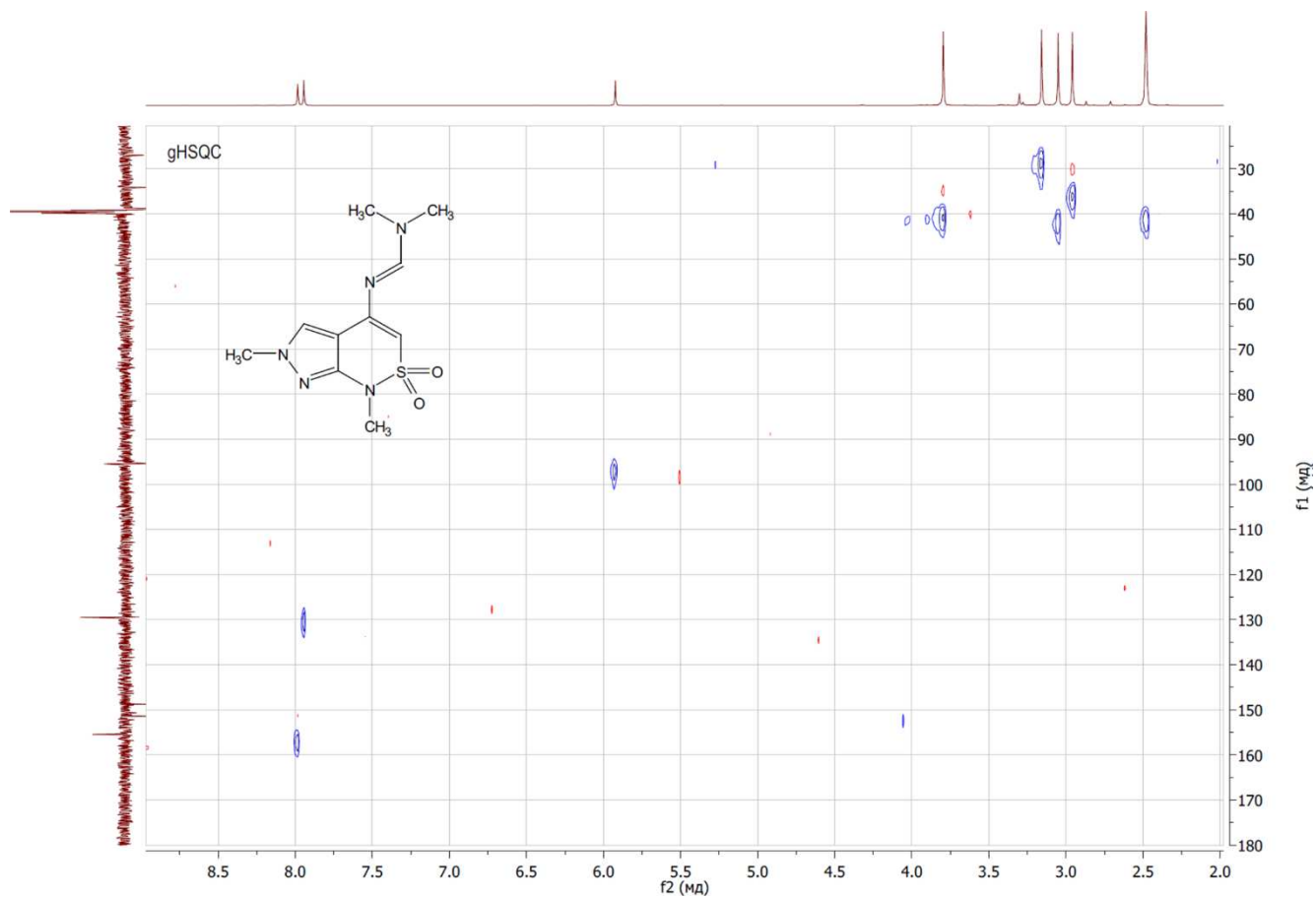
**(E)-N'-(1,6-диметил-2,2-діоксидо-1,6-дигідропіразоло[3,4-с][1,2]тіазин-4-іл)-
N,N-диметилформімідамід (4.12)**



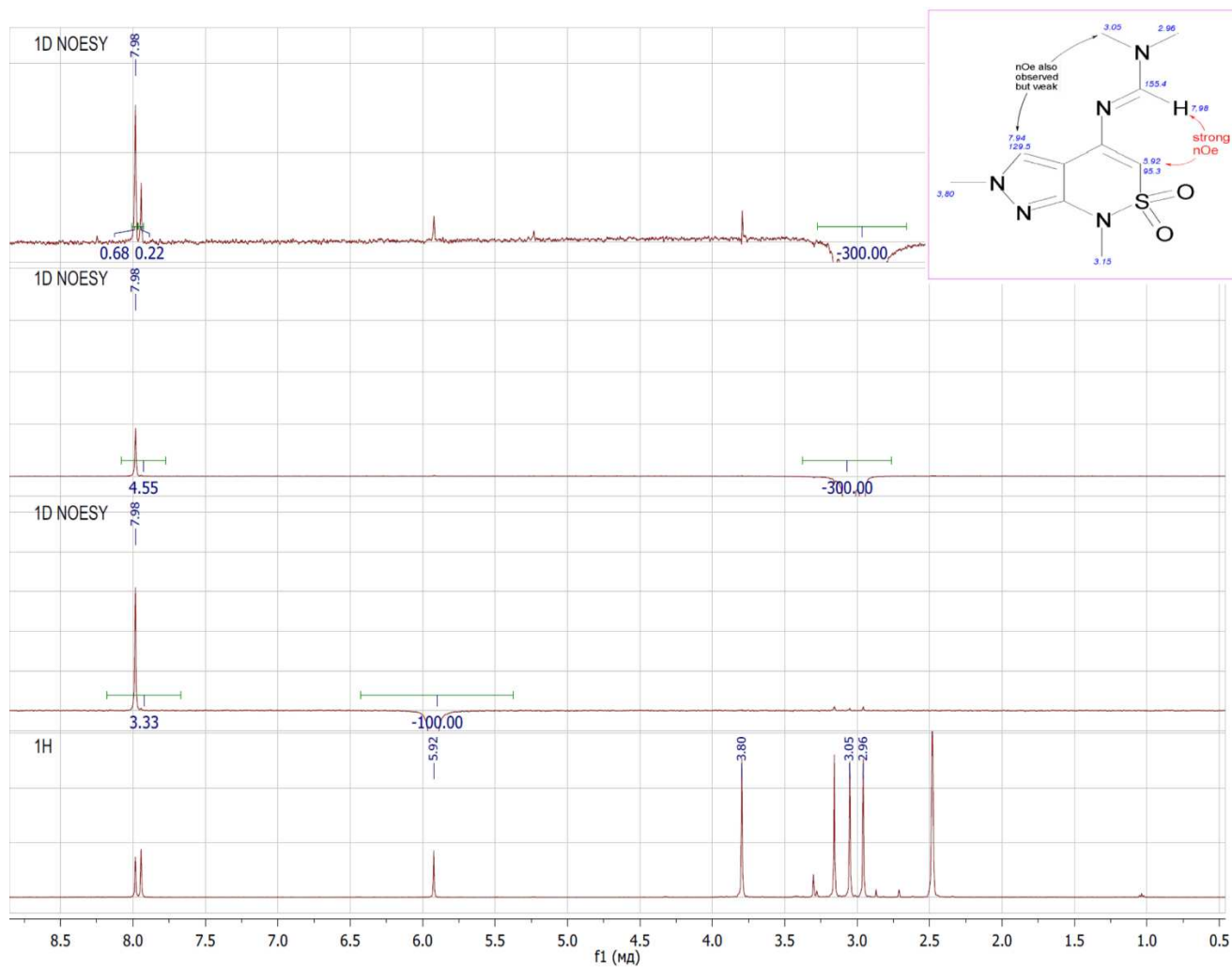
HMBC спектр 4.12



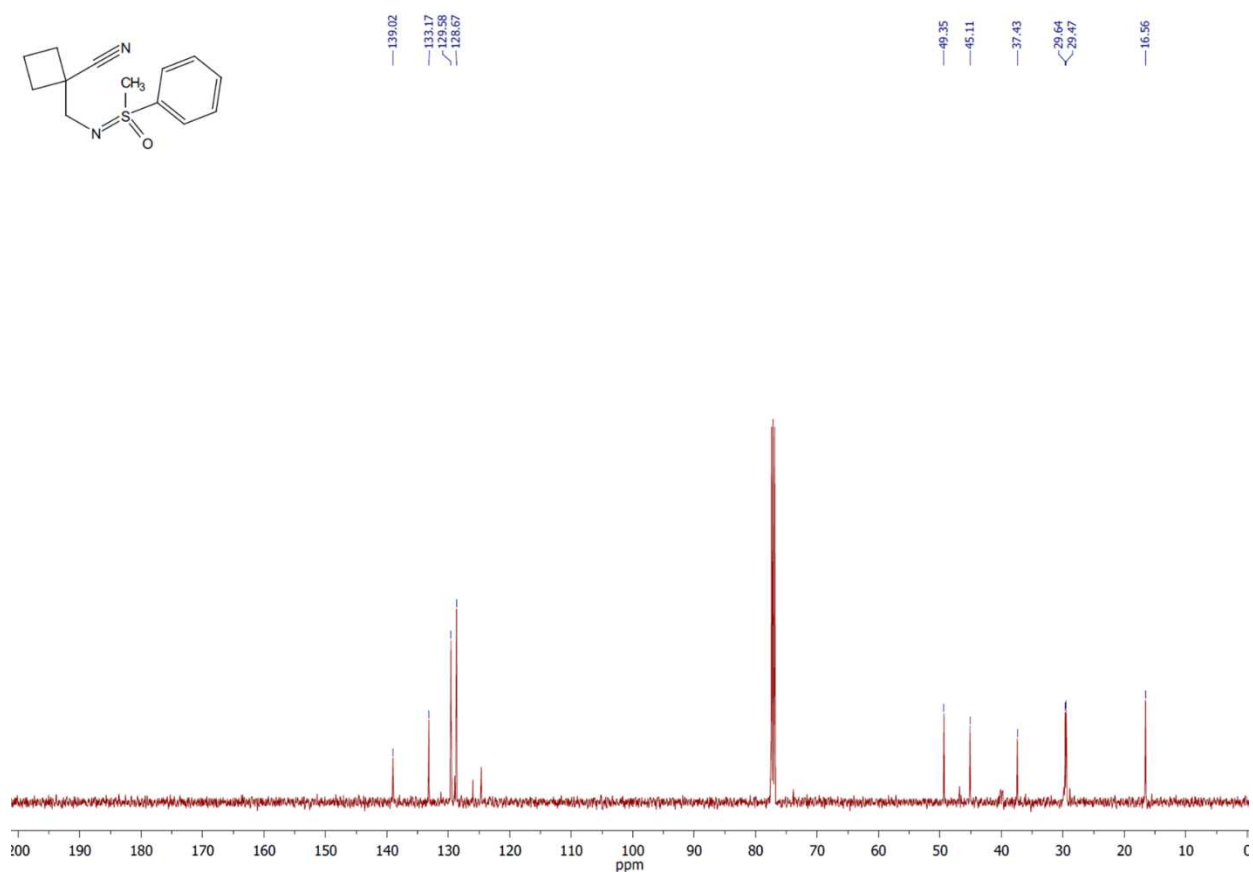
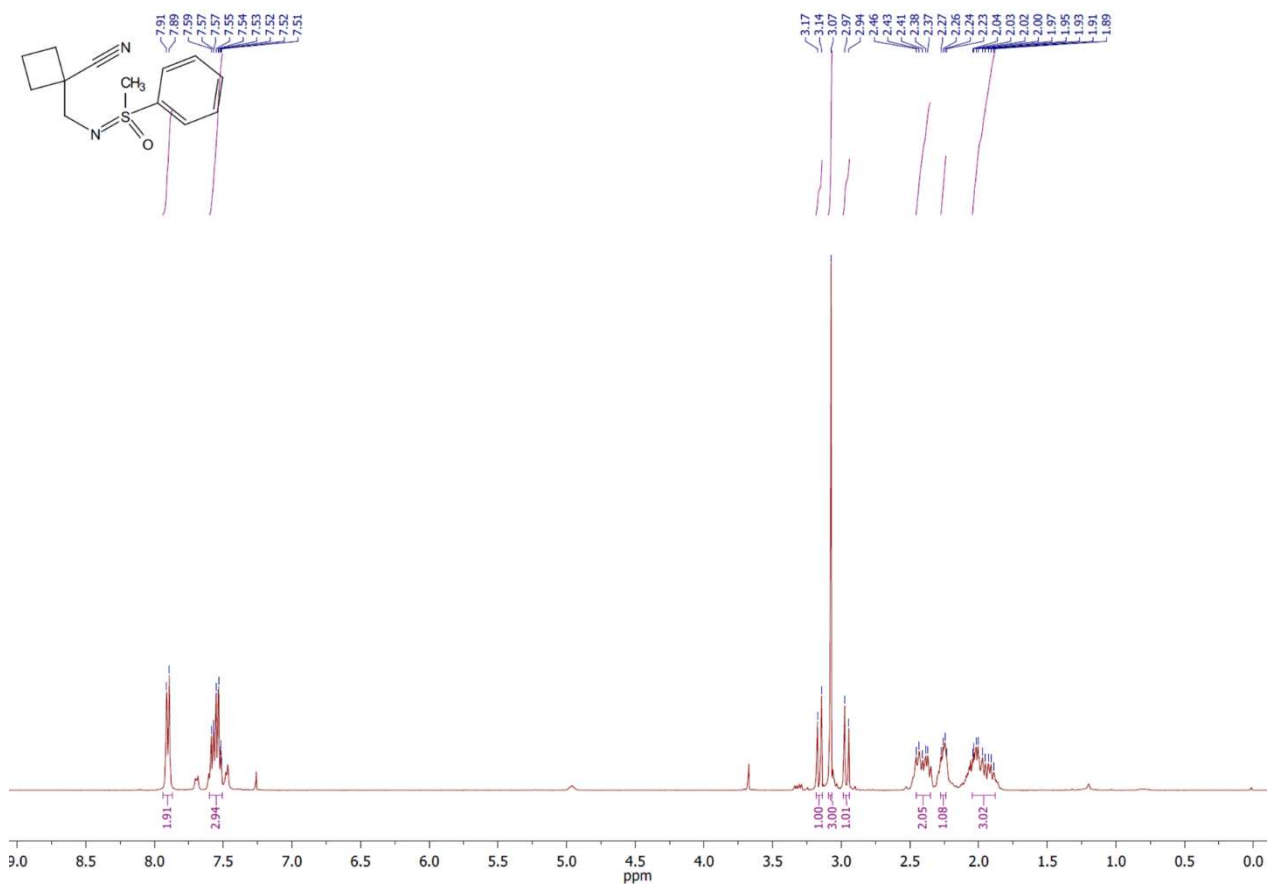
HSQC спектр 4.12



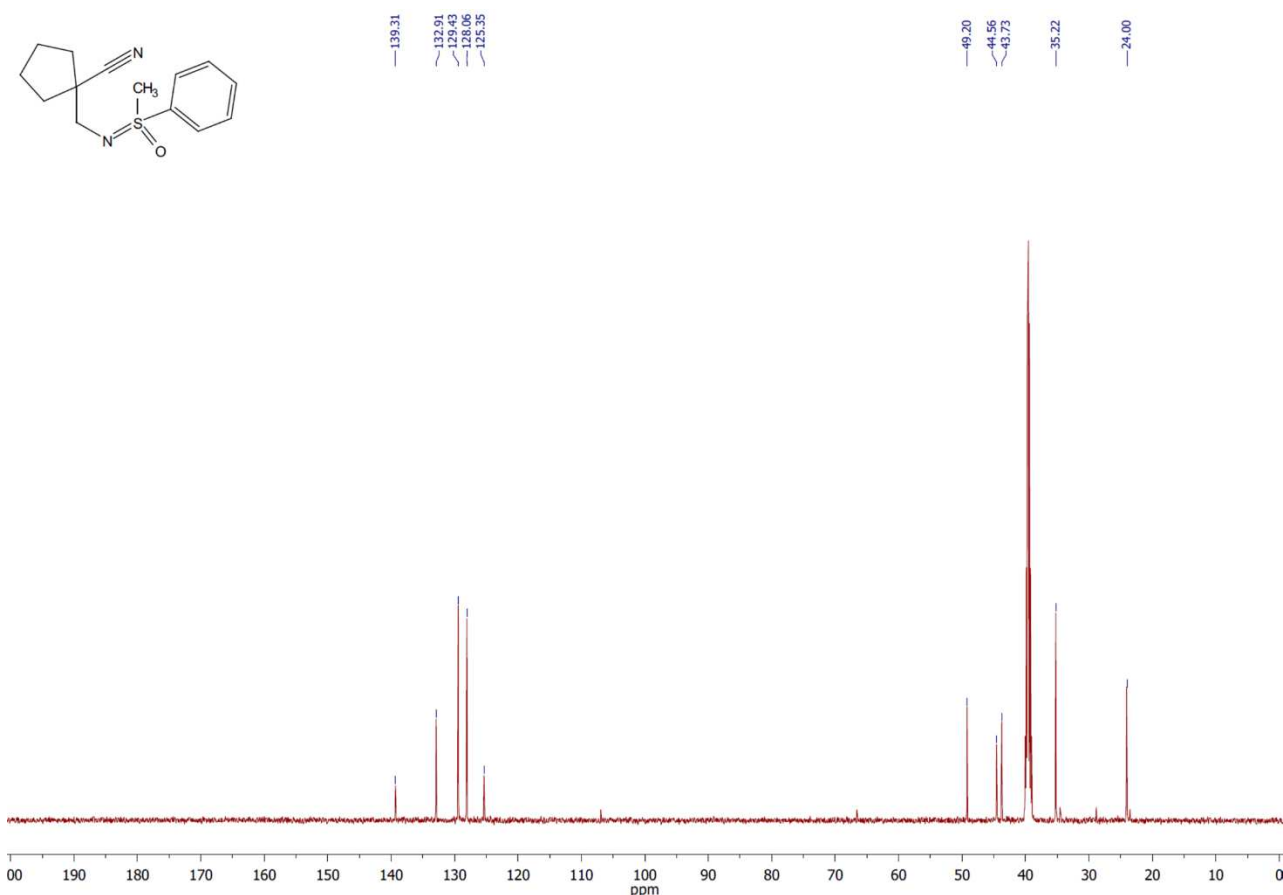
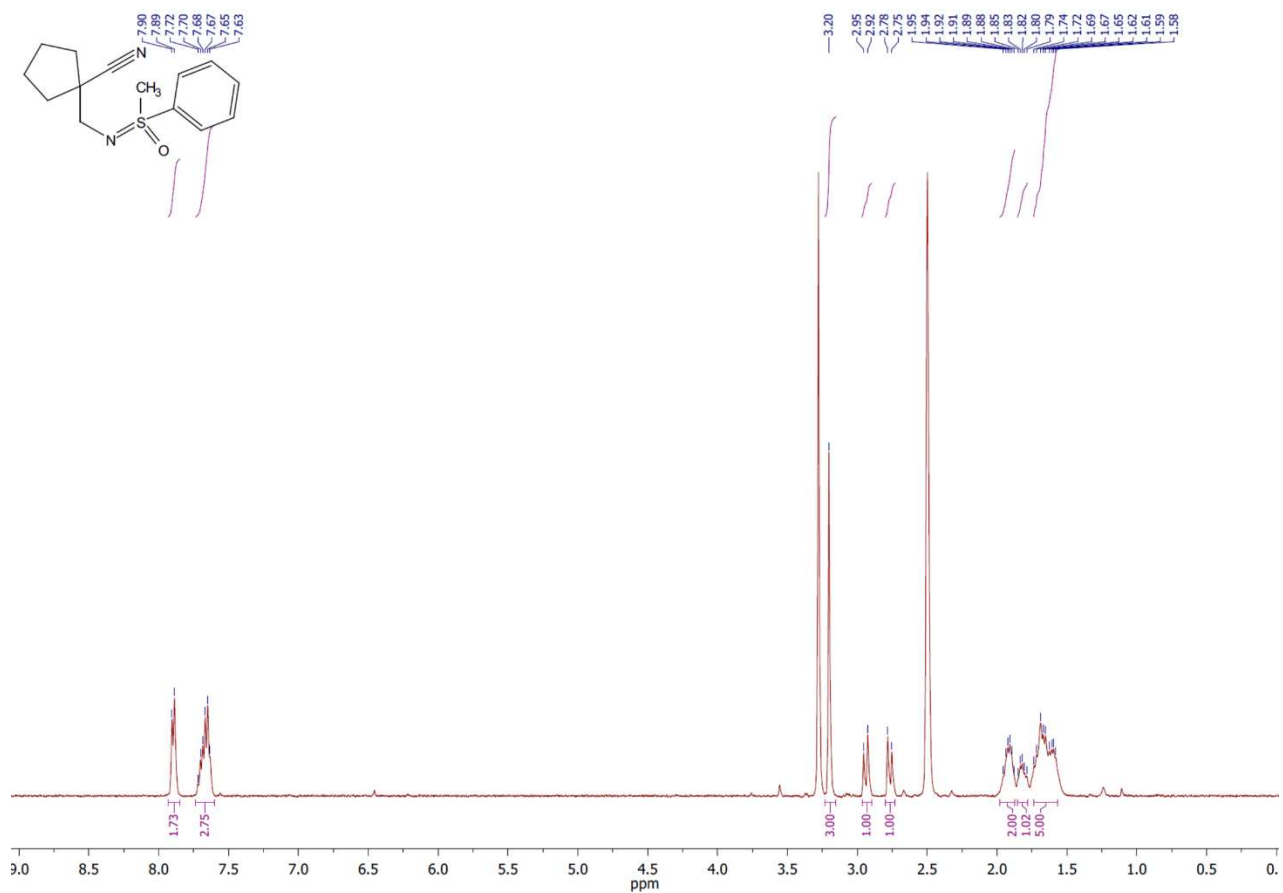
1D NOESY спектр 4.12



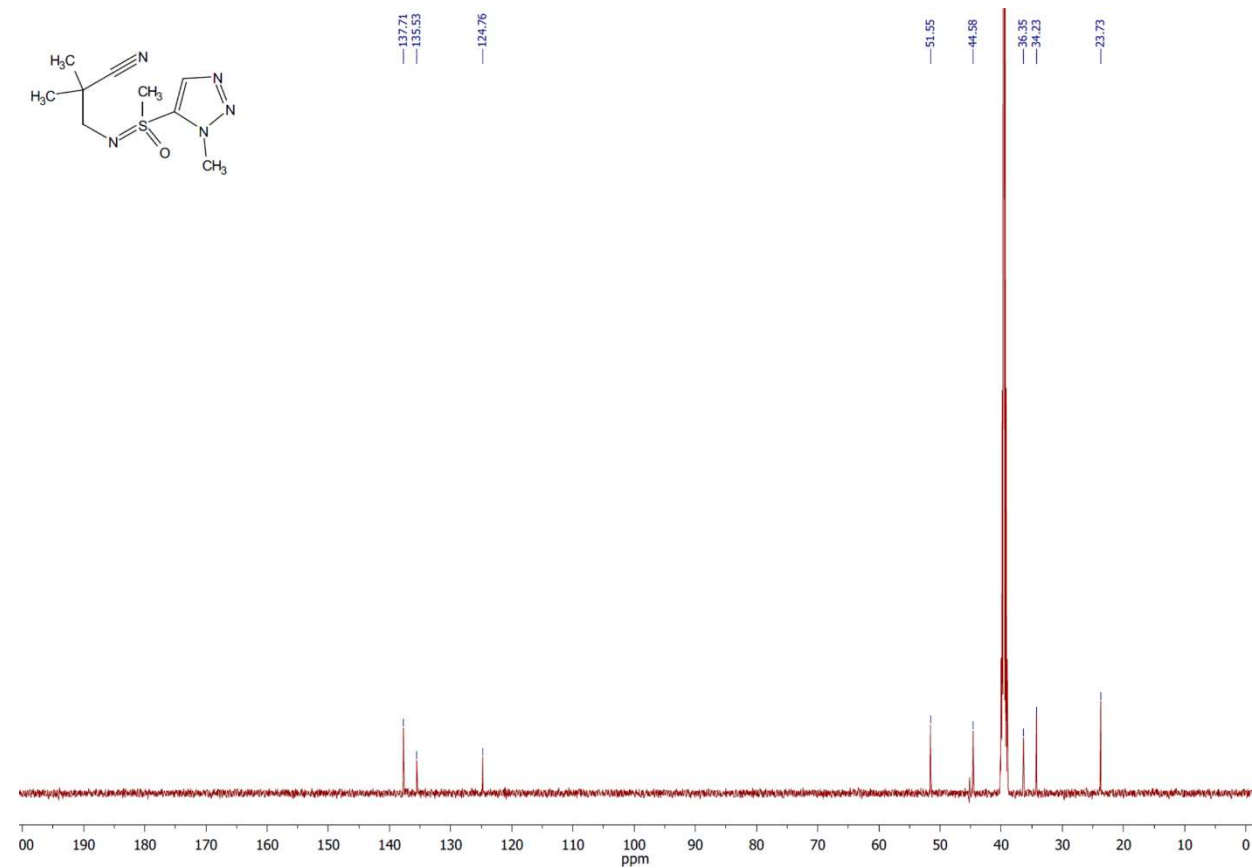
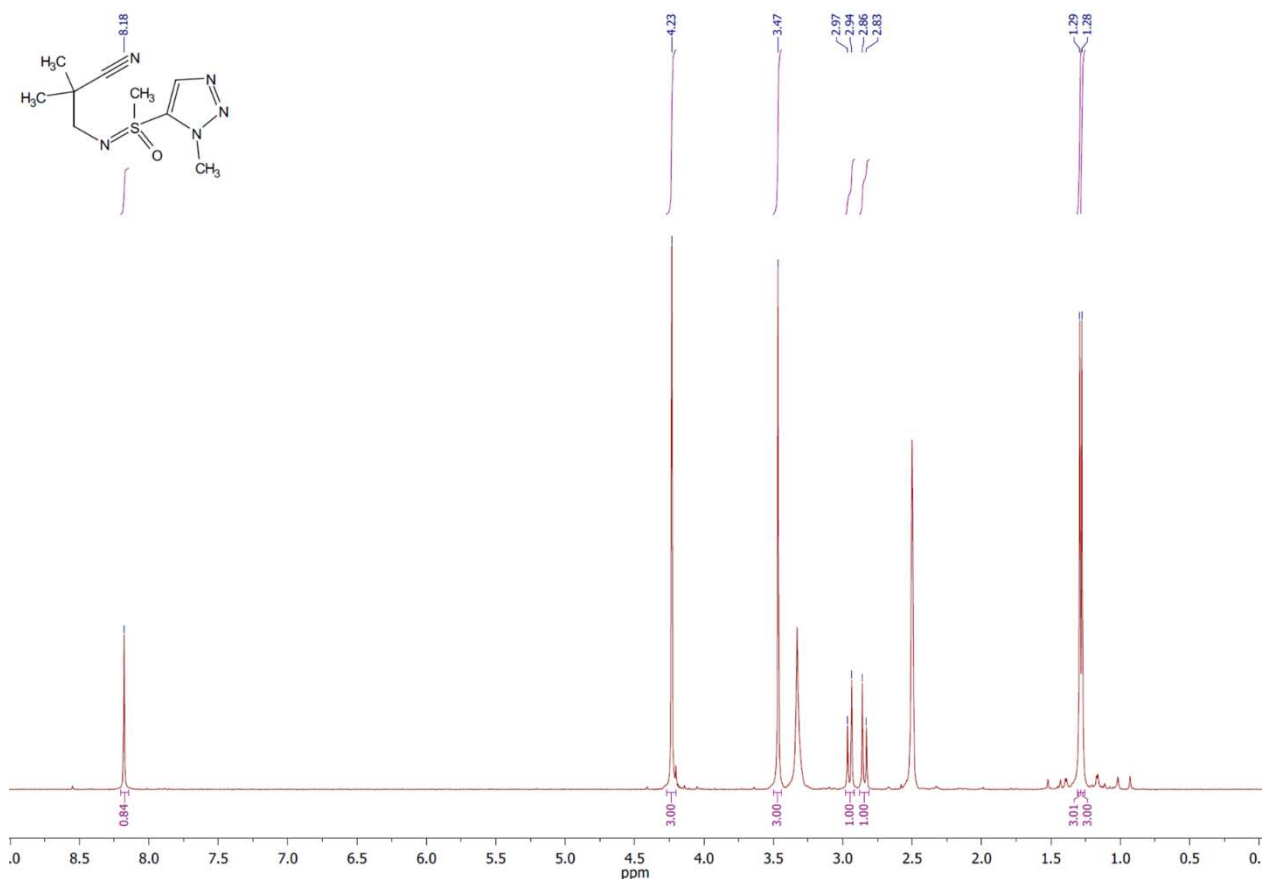
1-(((Метил(оксо)(феніл)-λ⁶-сульфаніліден)аміно)метил)циклобутан-1-карбонітрил (5.2с)



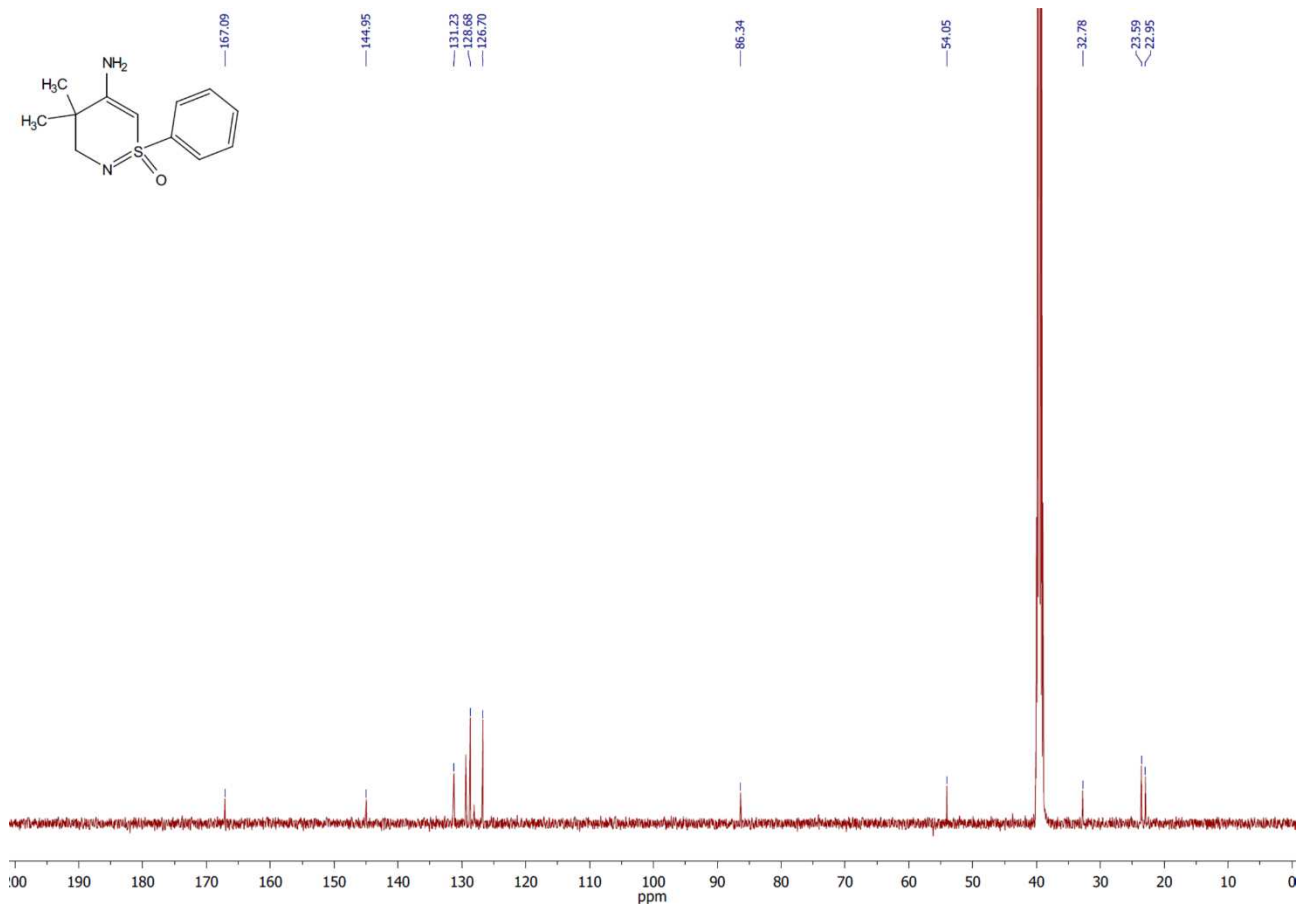
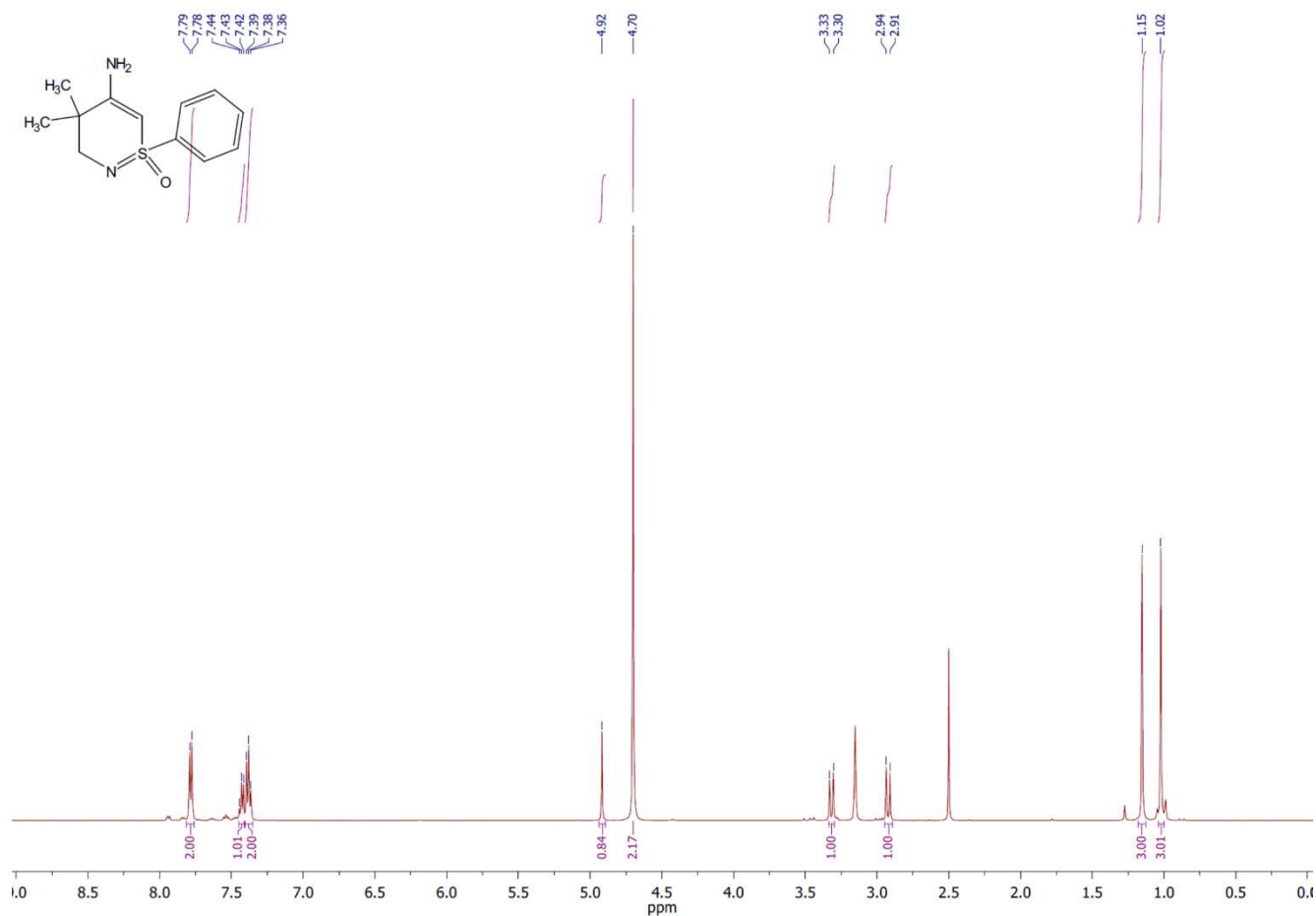
1-(((Метил(оксо)(феніл)-λ⁶-сульфанеїліден)аміно)метил)циклопентан-1-карбонітрил (5.2d)



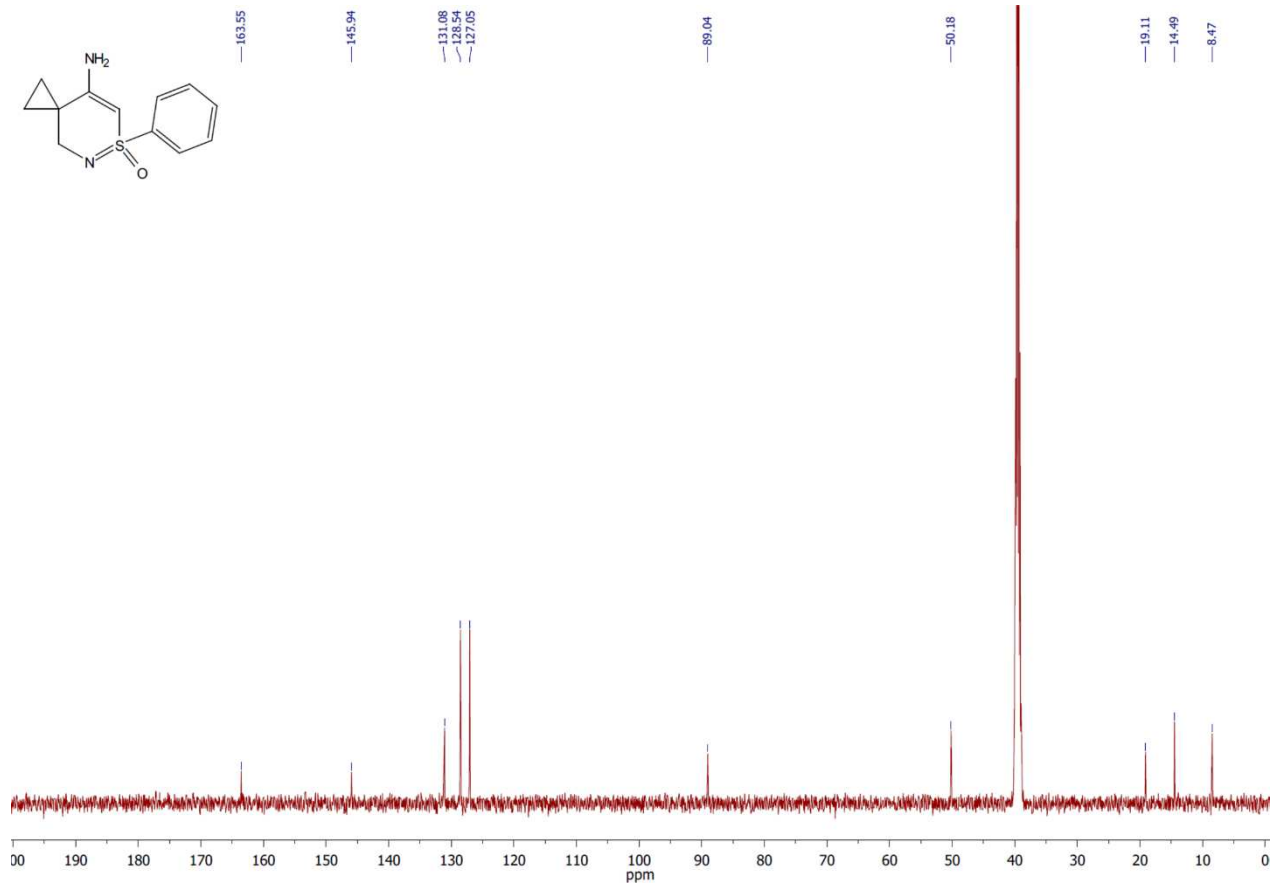
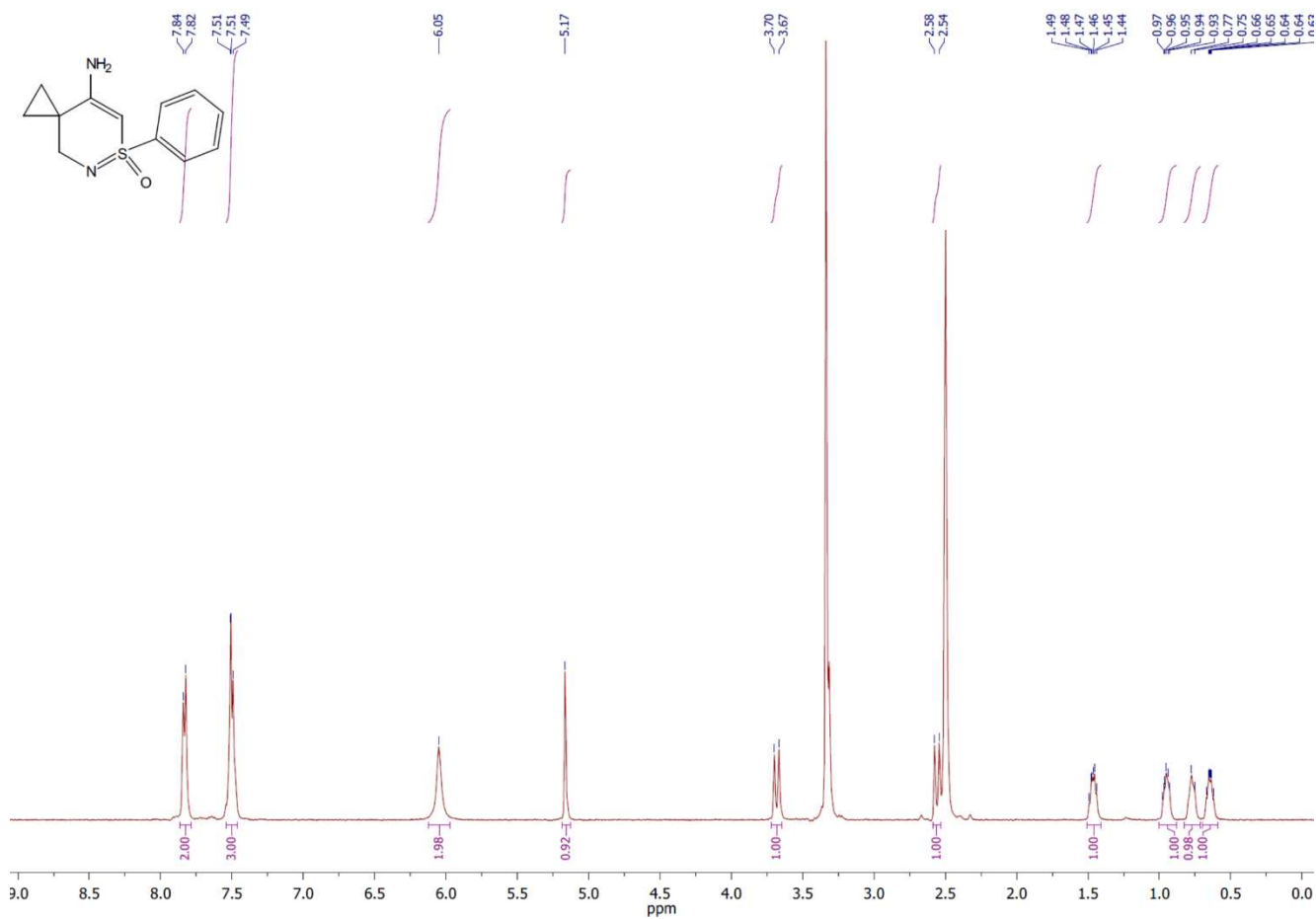
2,2-Диметил-3-((метил(1-метил-1*H*-1,2,3-тріазол-5-іл)(оксо)-λ⁶-сульфаніліден)аміно)пропанонітрил (5.2e)



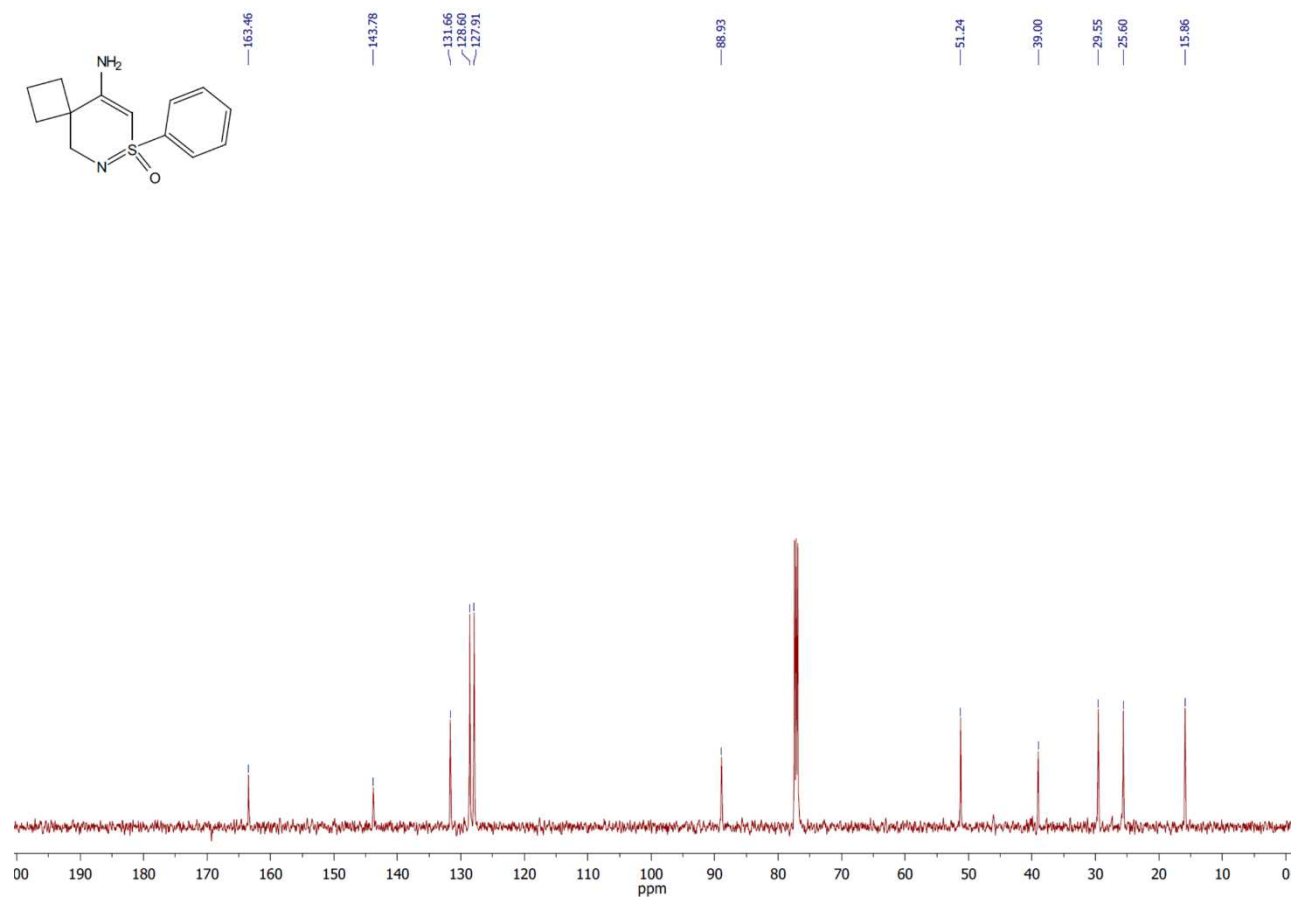
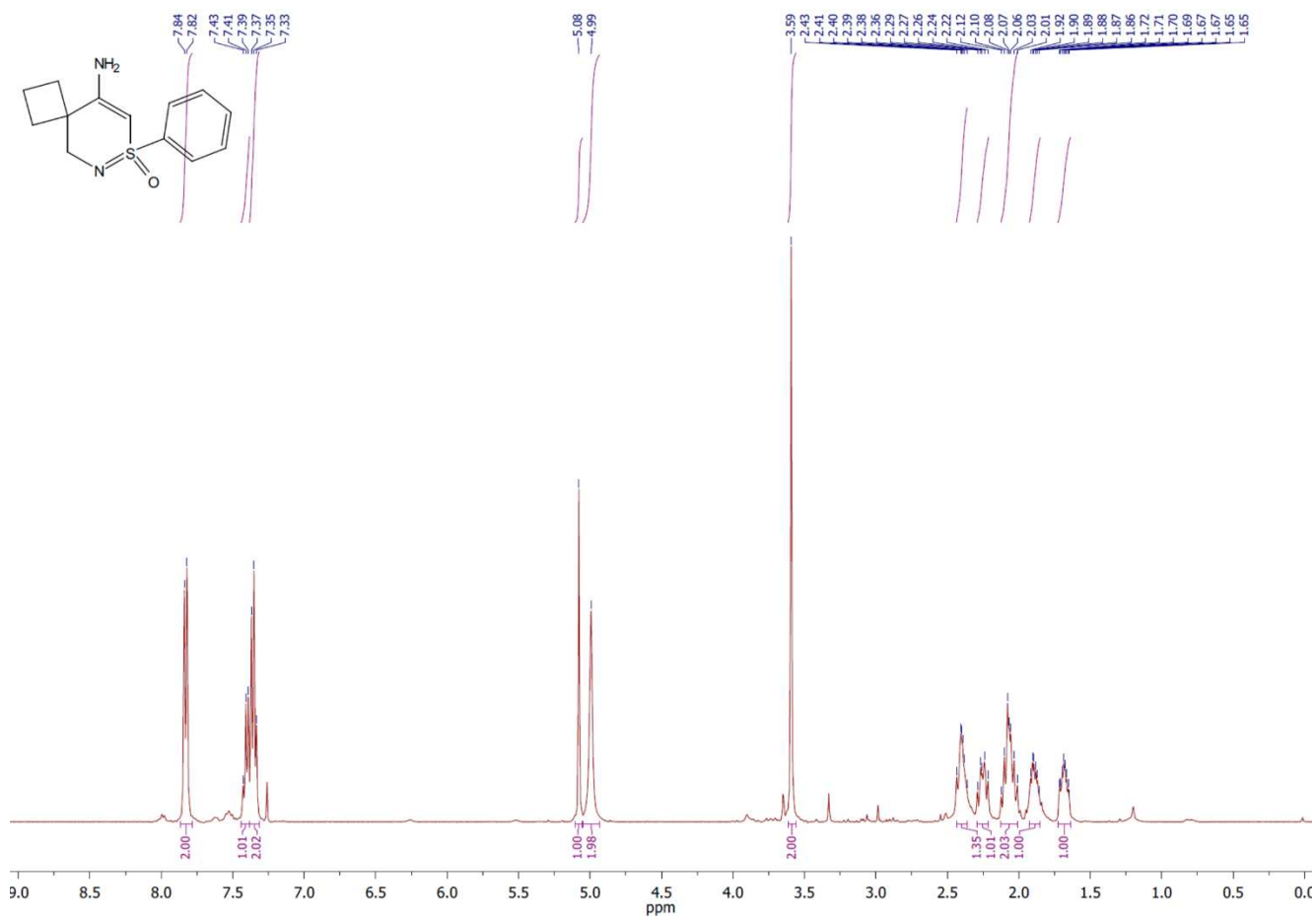
5-Аміно-4,4-диметил-1-феніл-3,4-дигідро-1,2-тіазин-1-оксид (5.1a)



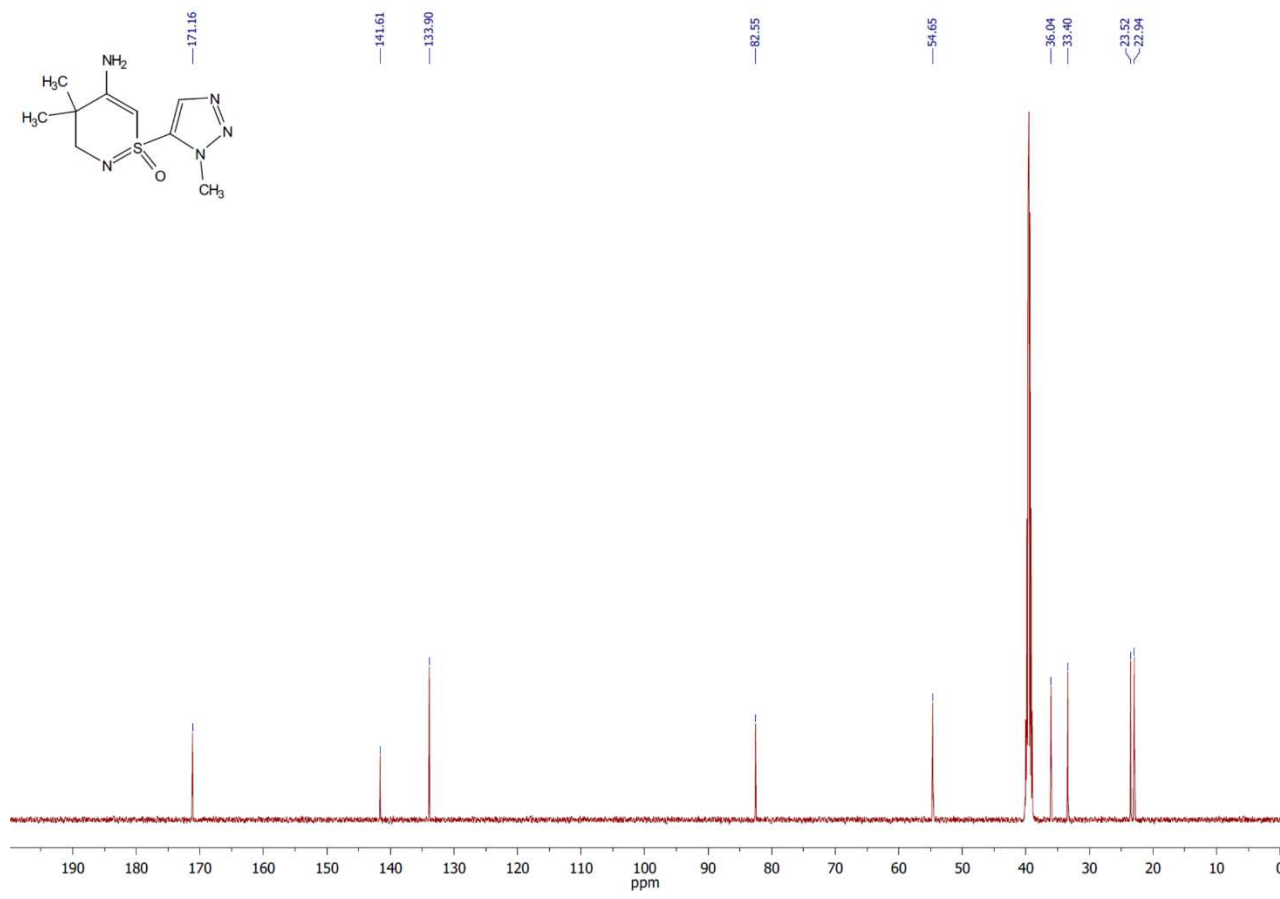
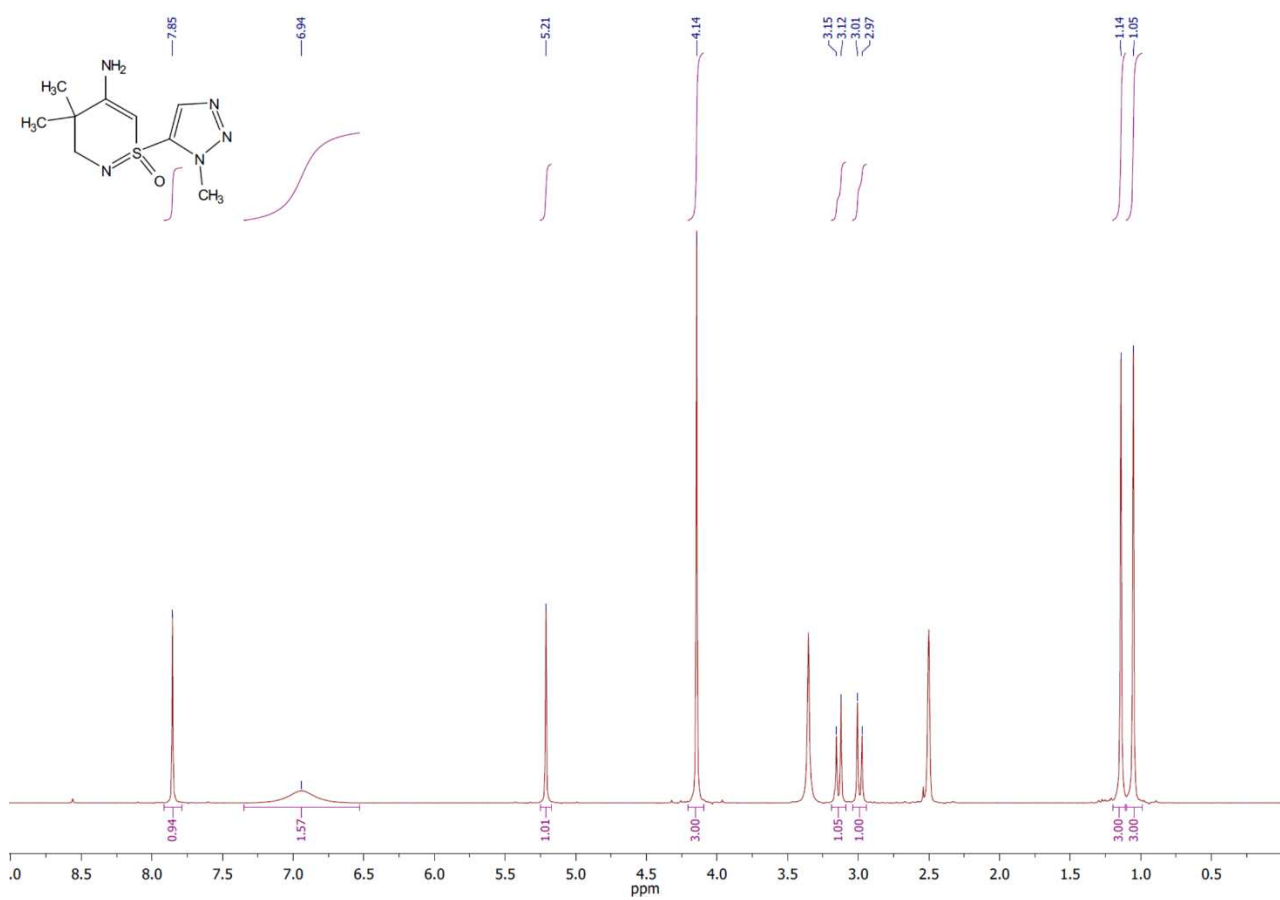
8-Аміно-6-феніл-6-тіа-5-азаспіро[2.5]окта-5,7-дієн-6-оксид (5.1b)



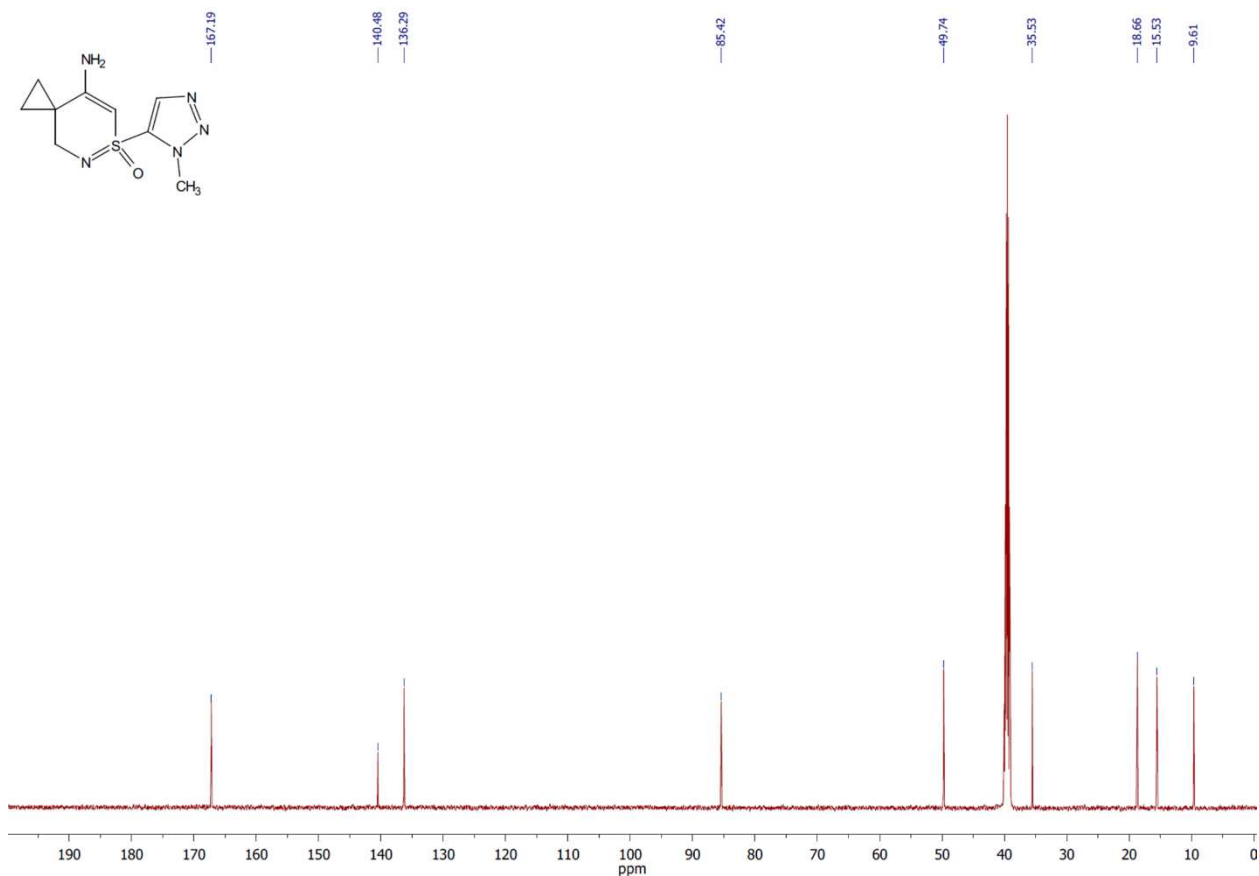
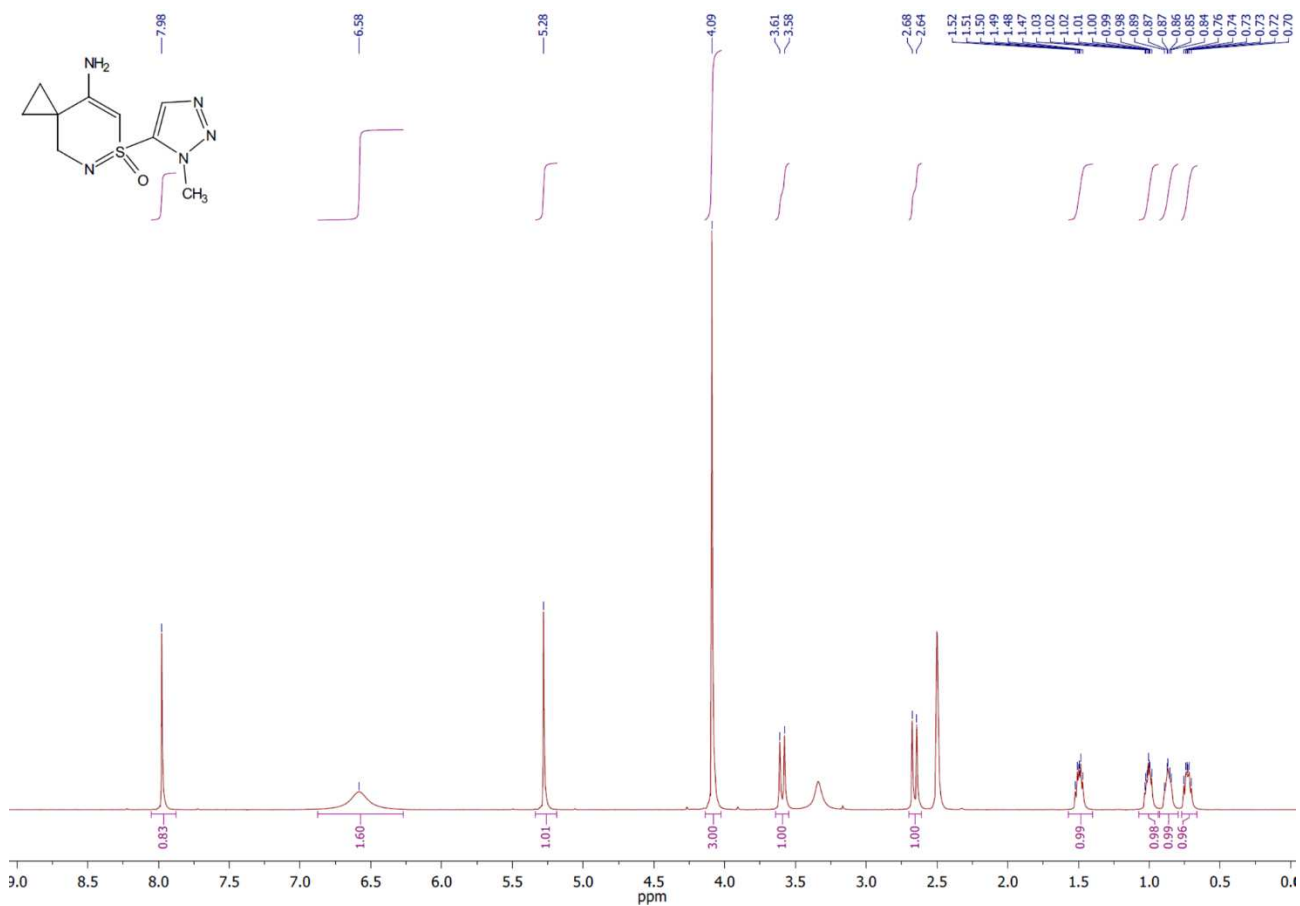
9-Аміно-7-феніл-7-тіа-6-азаспіро[3.5]нона-6,8-дієн-7-оксид (5.1с)



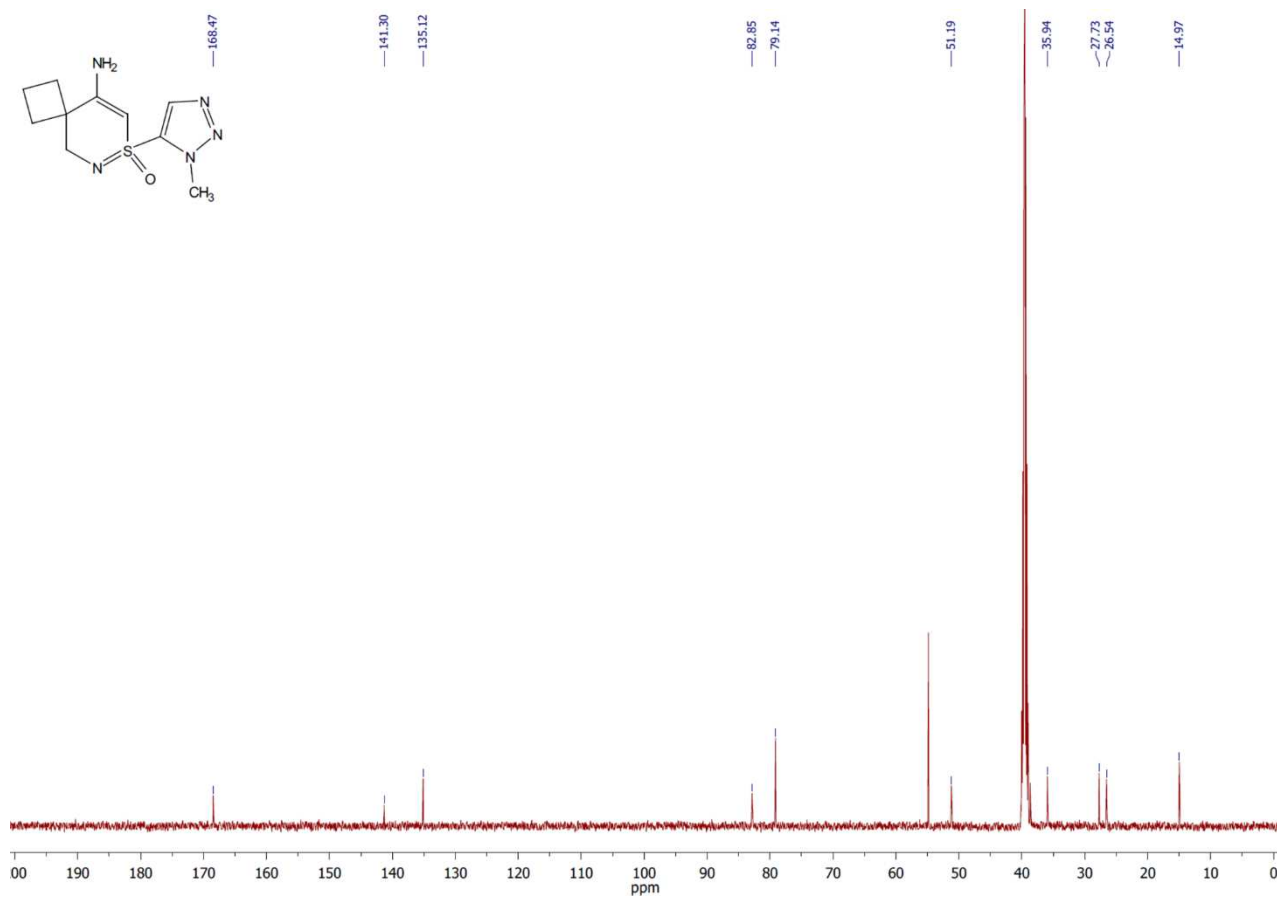
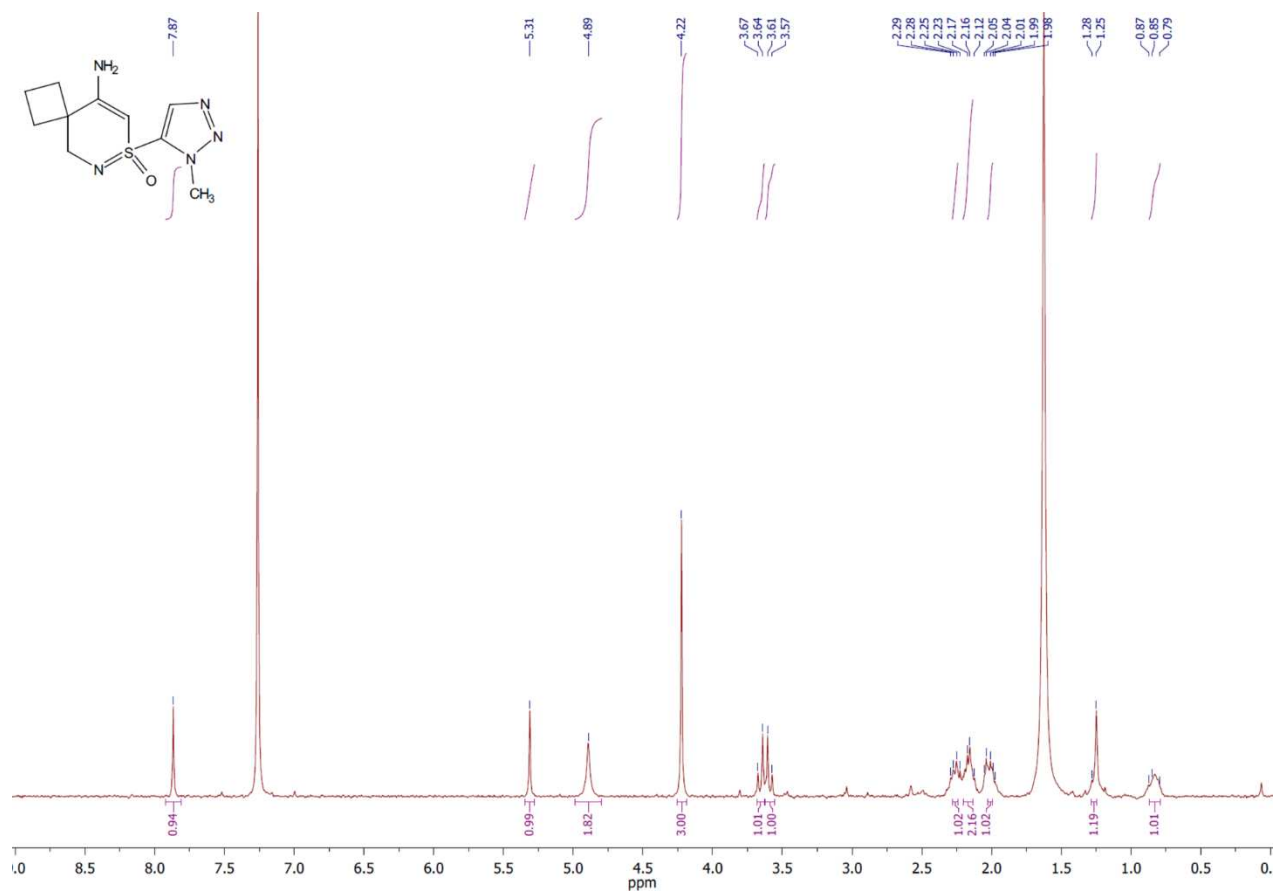
5-Аміно-4,4-диметил-1-(1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-5-іл)-3,4-дигідро-1,2-тіазин-1-оксид (5.1e)



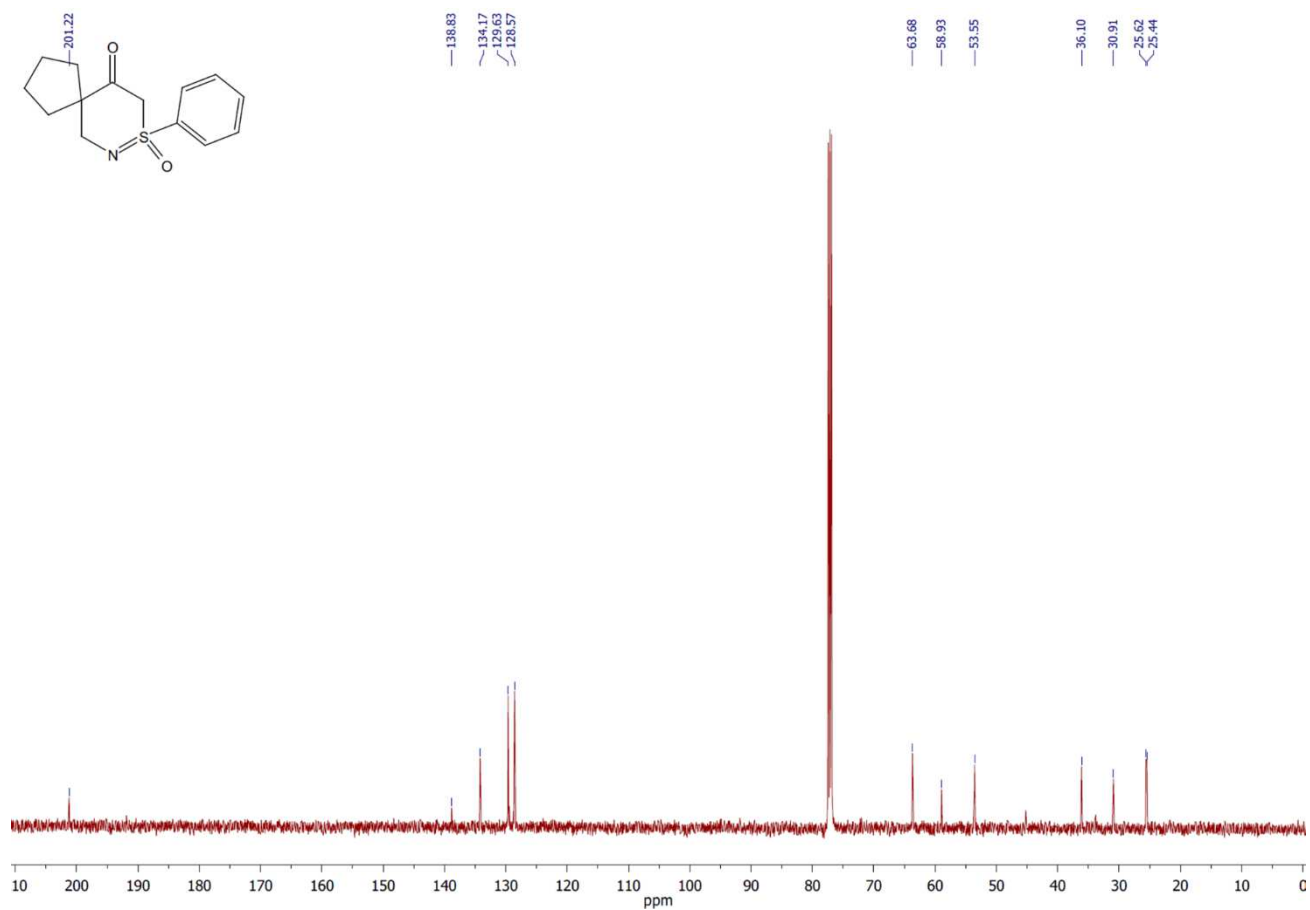
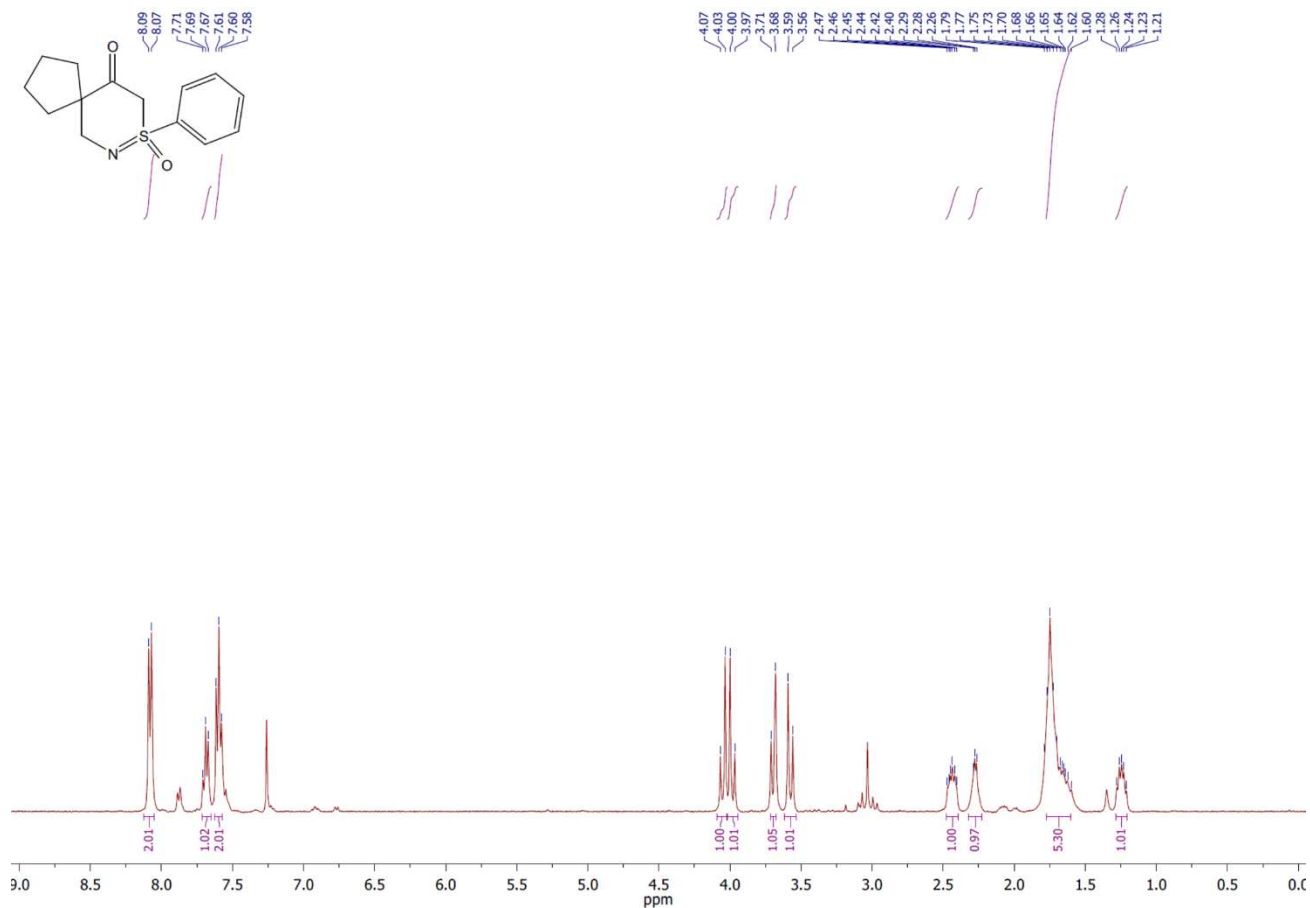
8-Аміно-6-(1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-5-іл)-6-тіа-5-азаспіро[2.5]окта-5,7-дієн-6-оксид (5.1f)



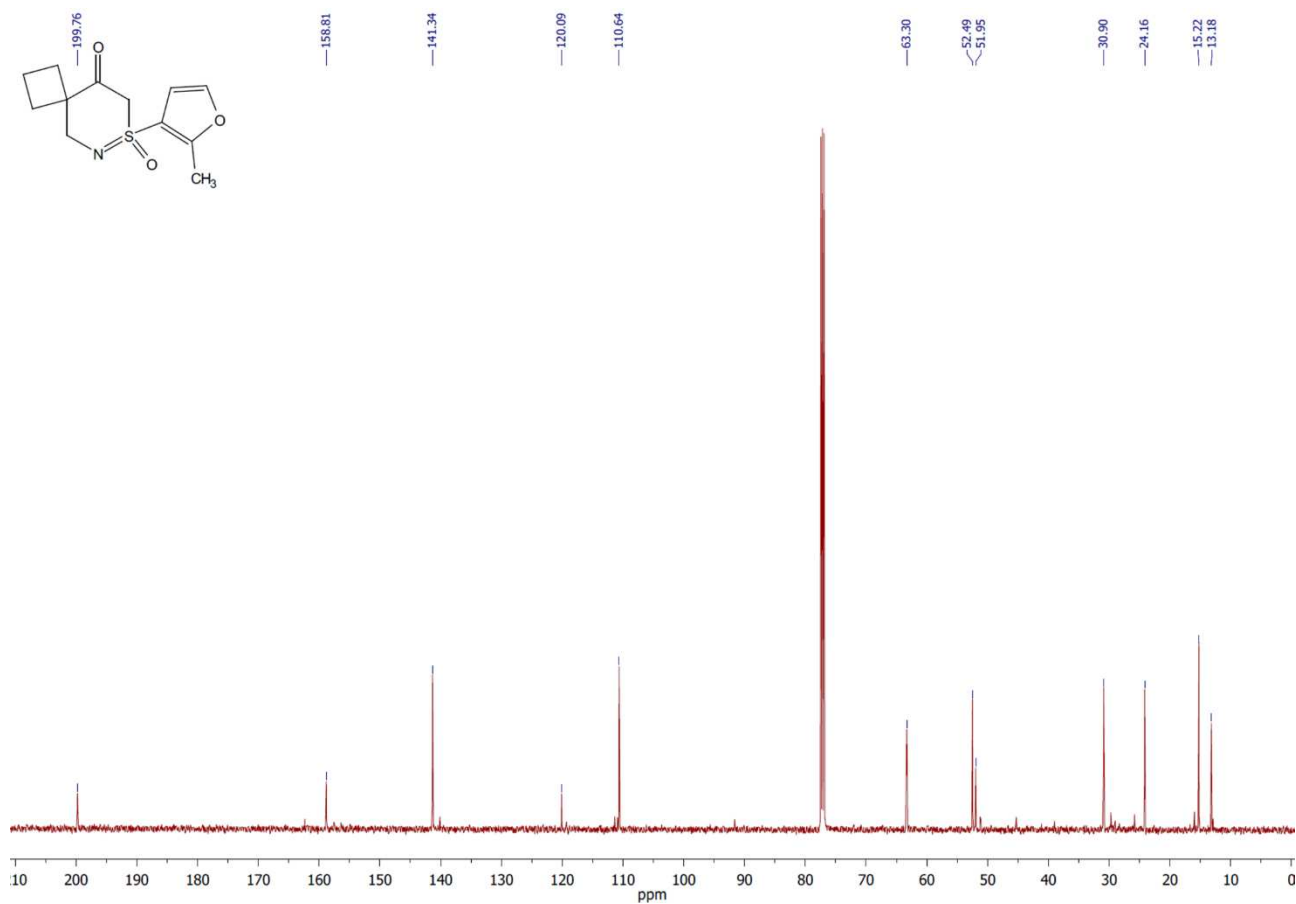
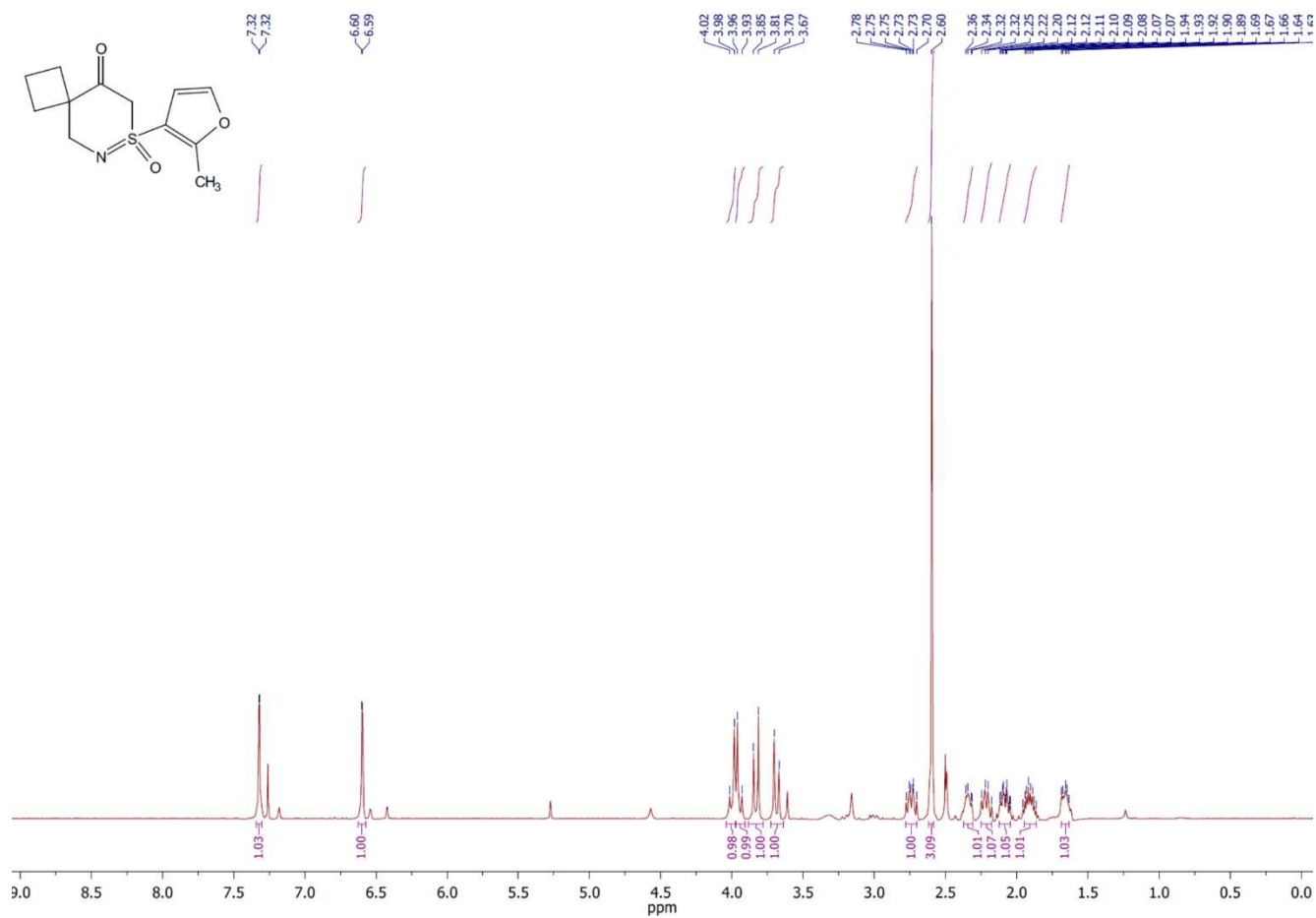
9-Аміно-7-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-іл)-7-тіа-6-азаспіро[3.5]нона-6,8-дієн-7-оксид (5.1g)



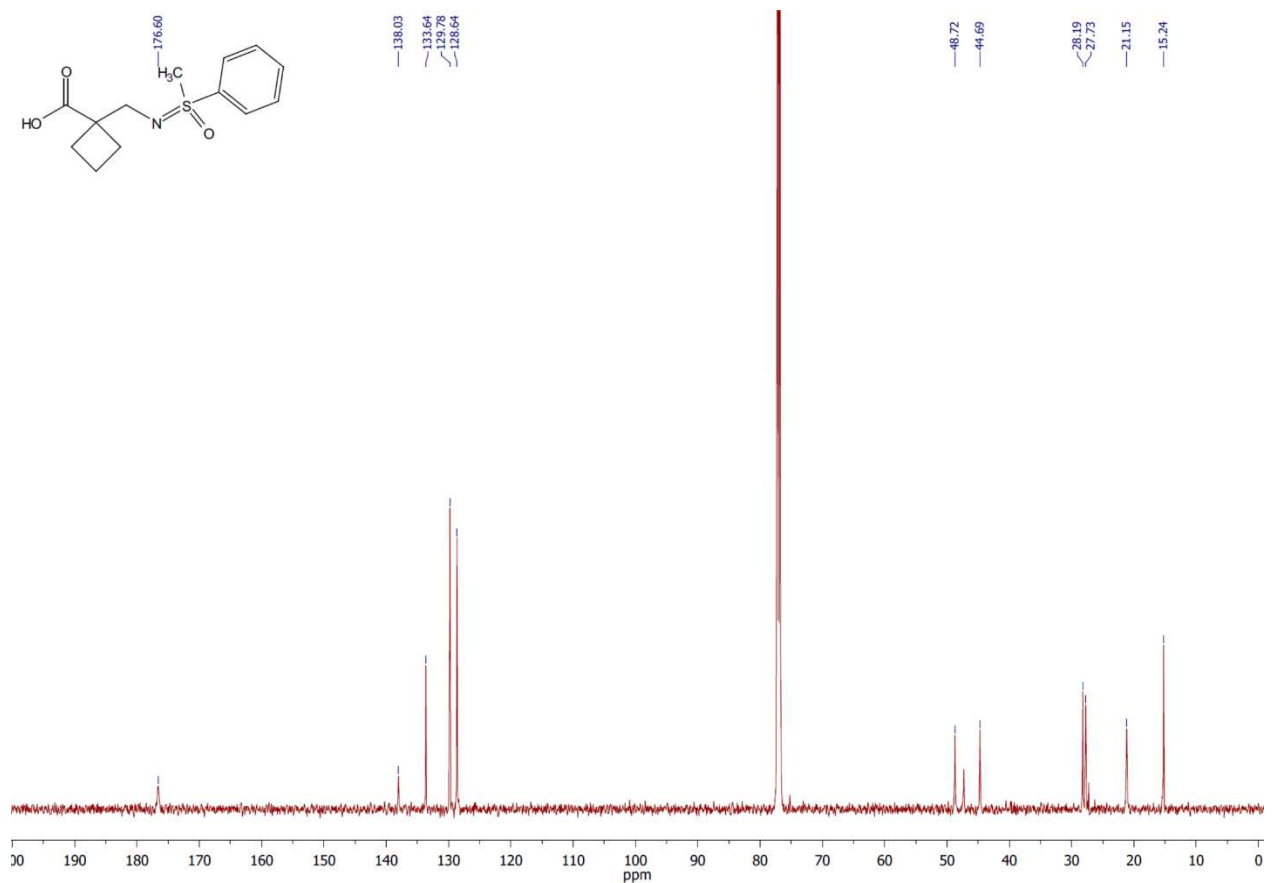
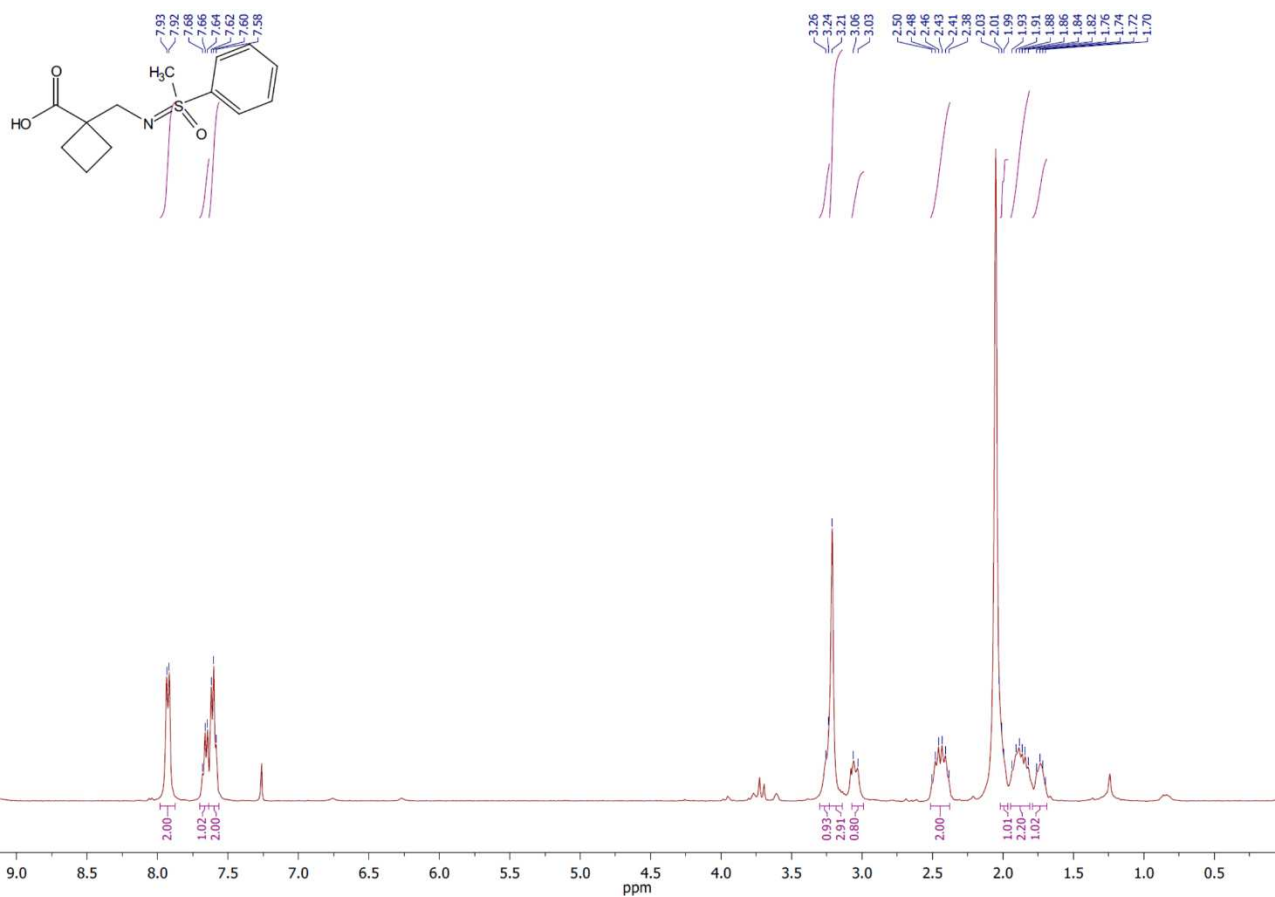
8-Феніл-8λ⁶-тіа-7-азаспіро[4.5]дек-7-ен-10-он-8-оксид (5.5d)



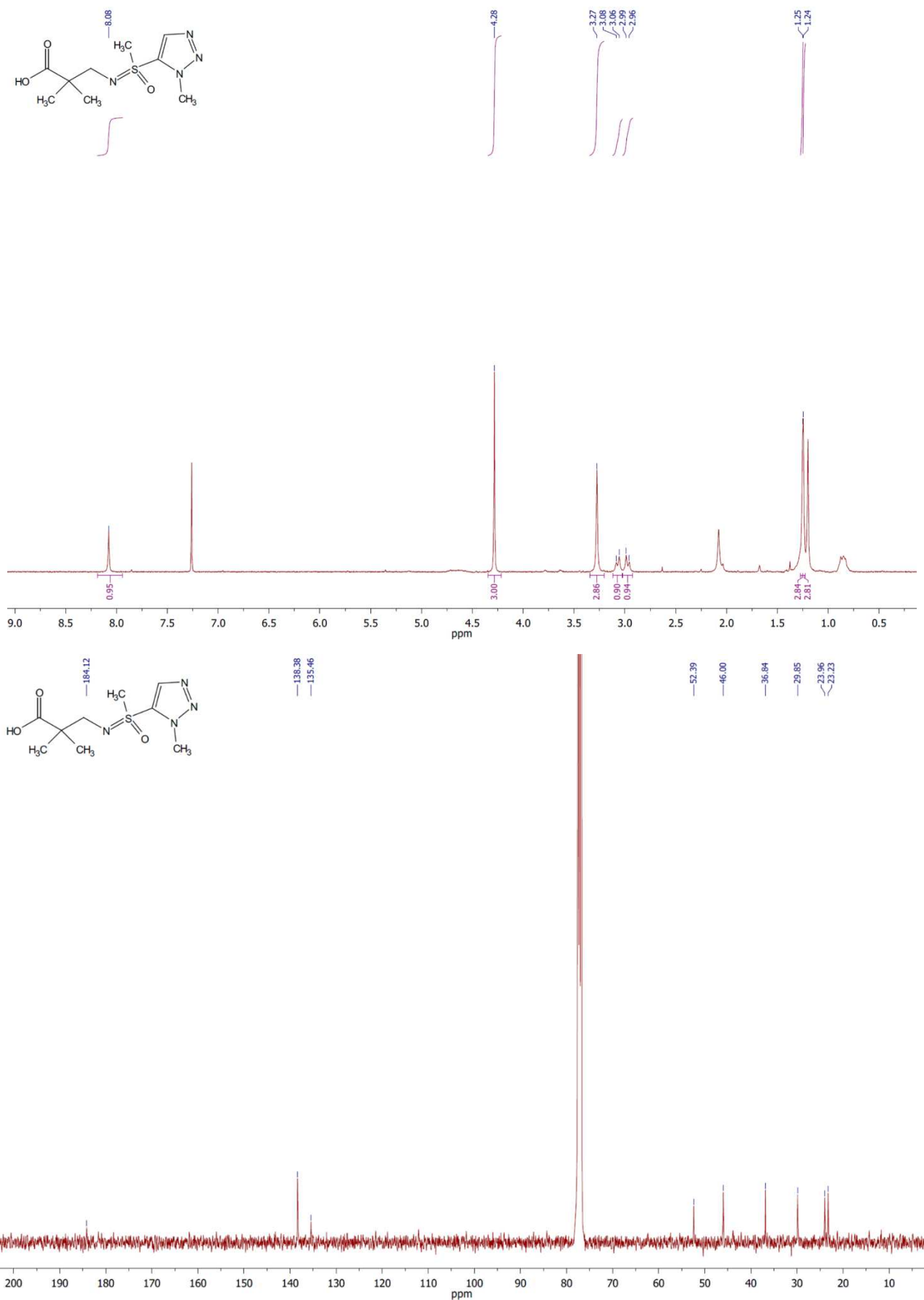
7-(2-Метилфуран-3-ін)-7λ⁶-тіа-6-азаспіро[3.5]нон-6-ен-9-он-7-оксид (5.5h)



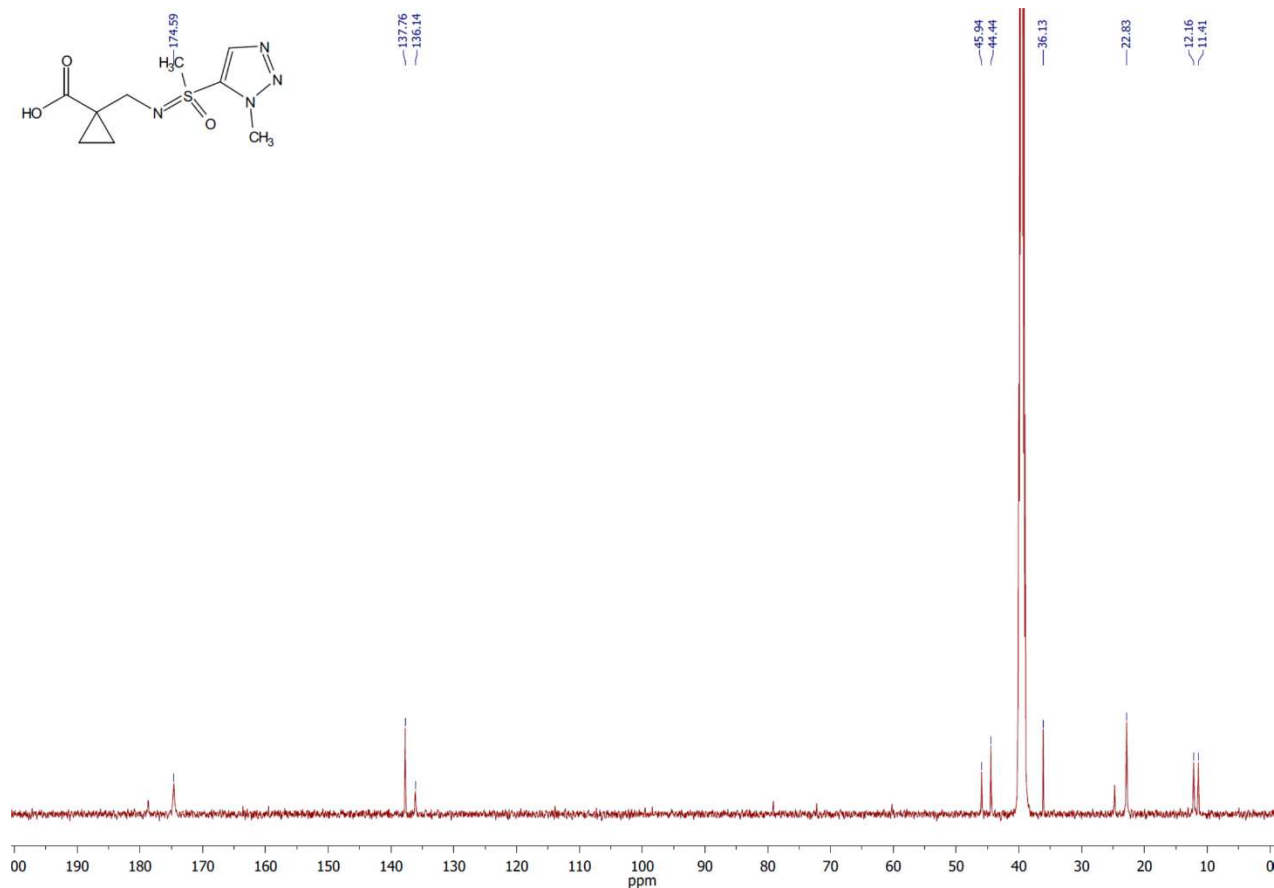
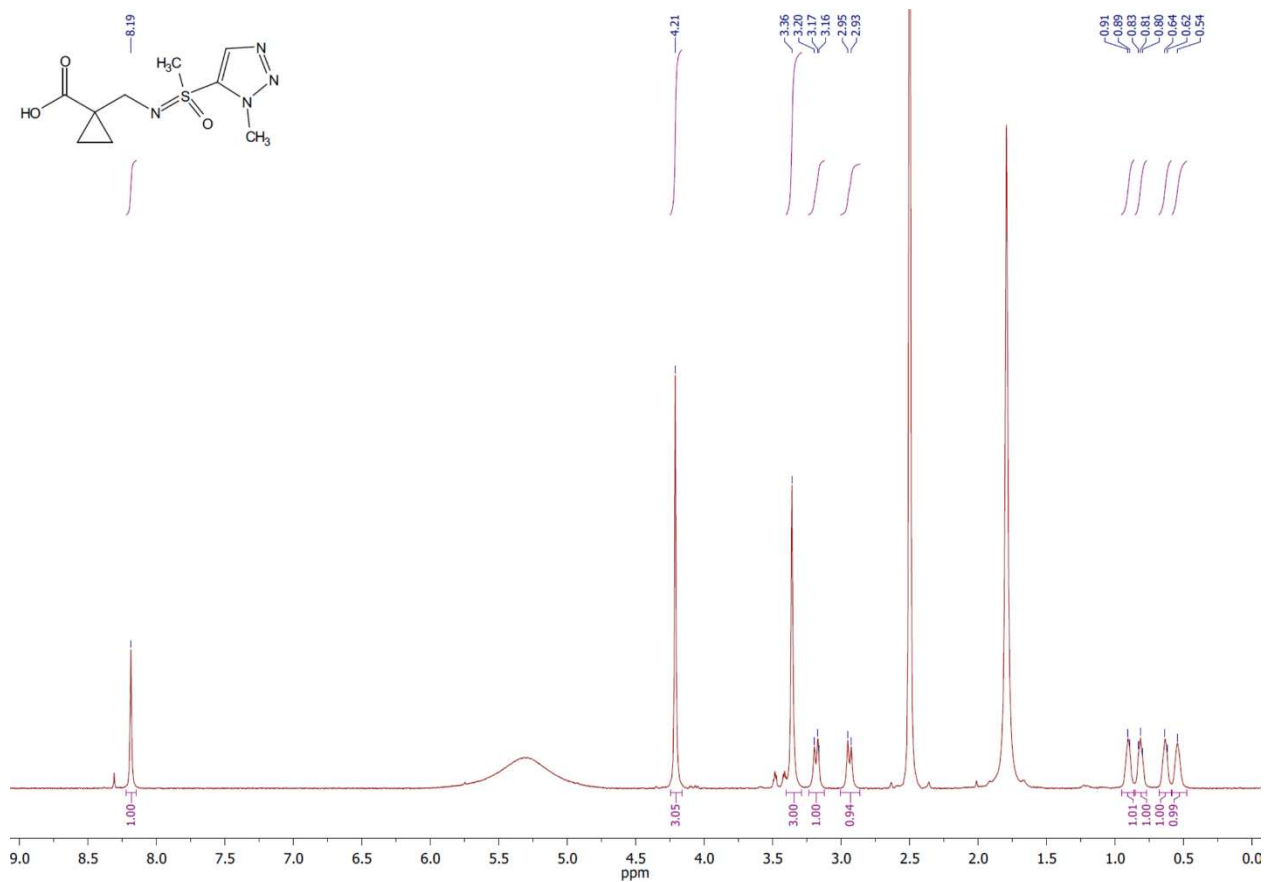
1-(((Метил(оксо)(феніл)-λ⁶-сульфаніліден)аміно)-метил)циклобутан-1-карбонова кислота (5.6с)



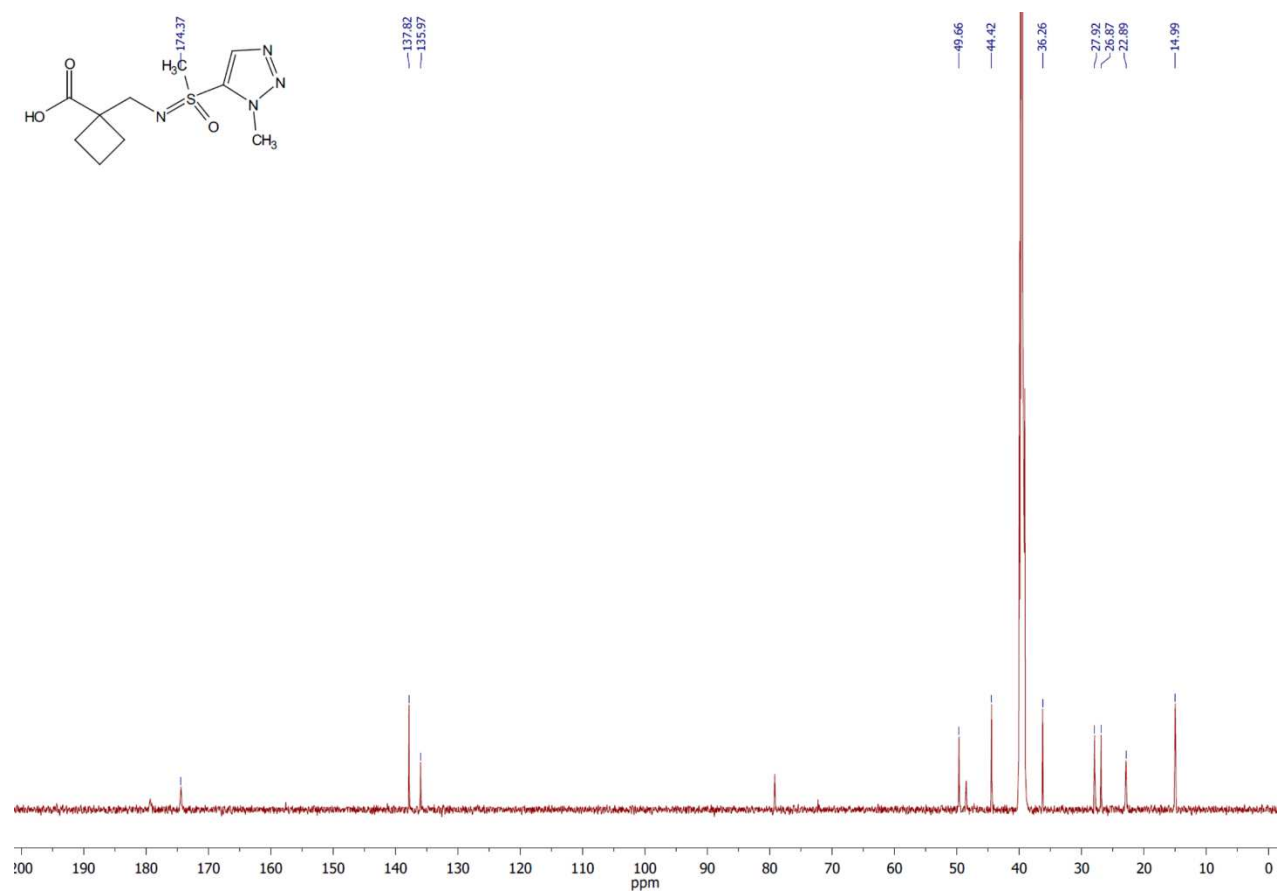
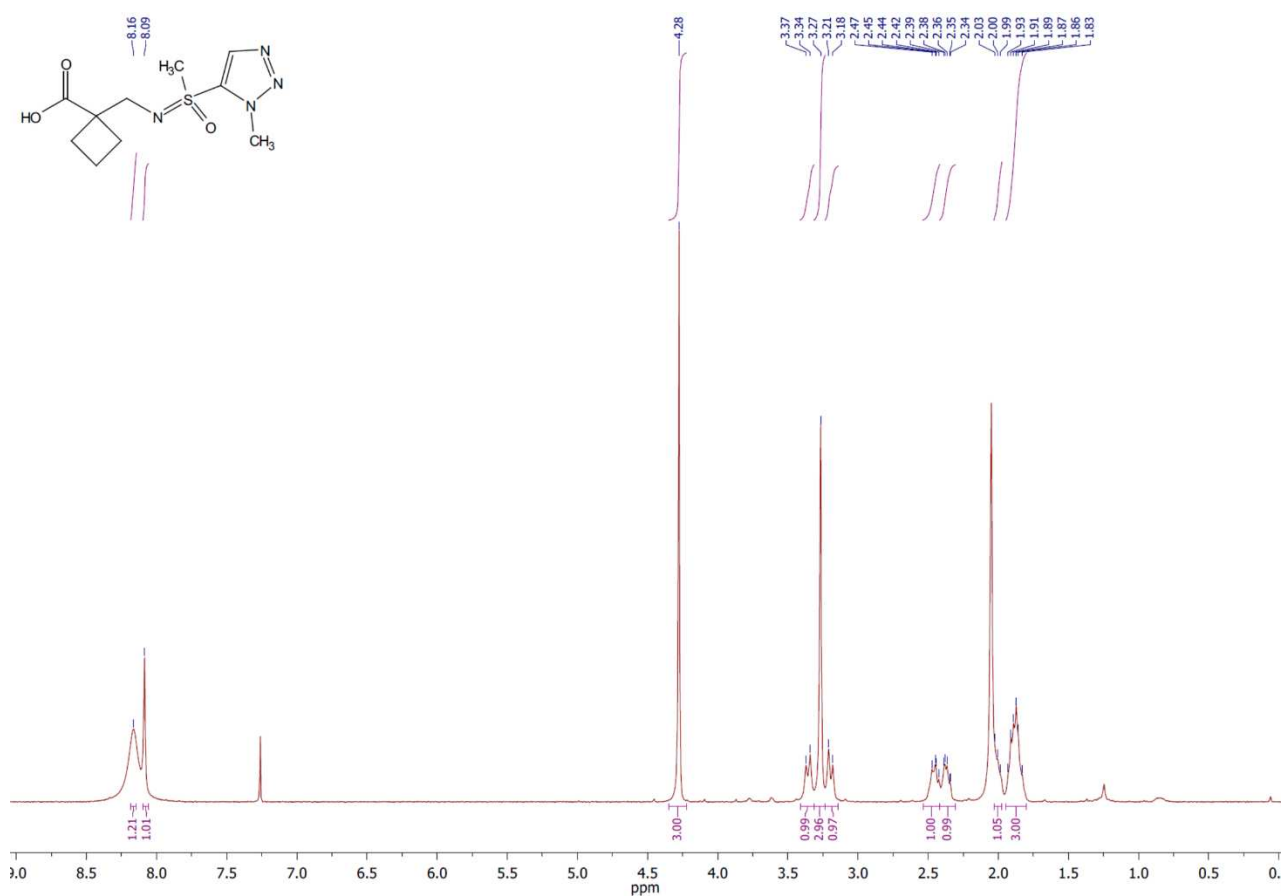
2,2-Диметил-3-((метил(1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-5-іл)(оксо)-λ⁶-сульфаніліден)аміно)пропанова кислота (5.6e)



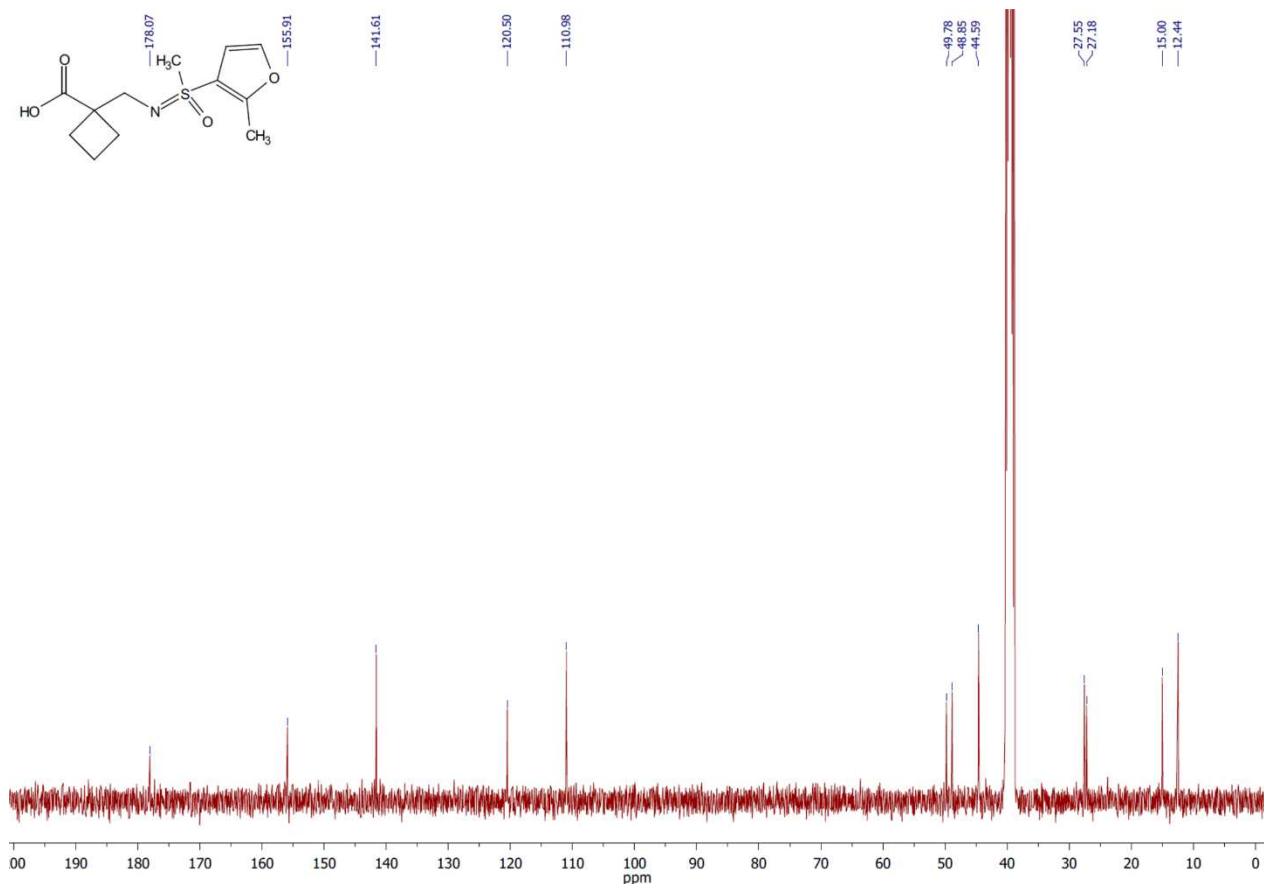
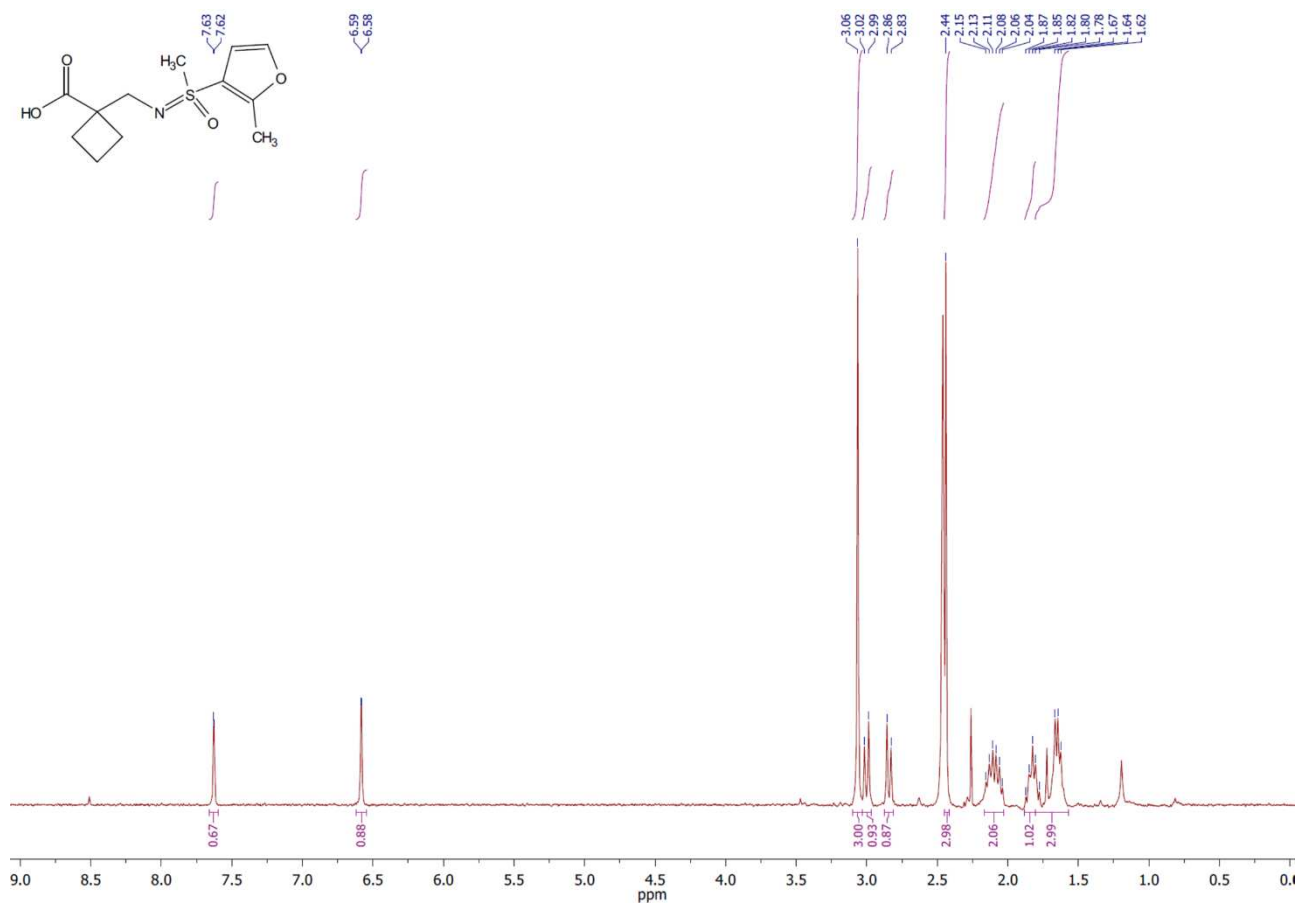
1-(((Метил(1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-5-іл)(оксо)-λ⁶-
сульфаніліден)аміно)метил)циклопропан-1-карбонова кислота (5.6f)



1-(((Метил(1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-5-іл)(оксо)-λ⁶-сульфаніліден)аміно)метил)циклобутан-1-карбонова кислота (5.6g)



**1-(((Метил(2-метилфуран-3-іл)(оксо)-λ⁶-
сульфанеїлден)аміно)метил)циклобутан-1-карбонова кислота (5.6h)**



(E)-N,N-Диметил-N'-(7-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-іл)-7-оксидо-7λ⁶-тіа-6-азаспіро[3.5]нона-6,8-дієн-9-іл)формімідамід (5.7f)

