

Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Міністерство освіти і науки України

Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Міністерство освіти і науки України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ВАЩЕНКО БОГДАН ВІКТОРОВИЧ

УДК 547.541.521:[547.7]

ДИСЕРТАЦІЯ

**“СИНТЕЗ СУЛЬТАМІВ ТА СУЛЬТОНІВ
КАРБАНІОННИМИ ТА ВІДНОВНИМИ ЦИКЛІЗАЦІЯМИ
ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ НІТРИЛІВ“**

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

_____ (Ващенко Б. В.)

Науковий керівник

ВОЛОВЕНКО ЮЛІАН МИХАЙЛОВИЧ

доктор хімічних наук, професор

КИЇВ – 2023

АНОТАЦІЯ

Ващенко Б.В. Синтез сультамів та сультонів карбаніонними та відновними циклізаціями функціоналізованих нітрилів. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 – хімія. – Київський національний університет імені Тараса Шевченка МОН України, Київський національний університет імені Тараса Шевченка МОН України, Київ, 2023.

Дисертаційна робота присвячена вивченню нових підходів застосування біфункціональних нітрилів (зокрема, амініонітрилів, ціаногідринів та ціаноалкілсульфонілфлуоридів) для синтезу sp^3 -збагачених сультамів та сультонів, що здебільшого мають спіроциклічну біциклічну структуру. Основними синтетичними підходами було обрано карбаніонну циклізацію (CSIC) гідрокси- та амініонітрилів, а також відновну циклізацію ціаноалкілсульфонілфлуоридів.

Розроблено метод Et_3N -каталізованого сульфонування амініонітрилів метил-2-(хлорсульфоніл)ацетатом з утворенням на першій стадії сульфонамідів (можуть бути зареєстровані спектроскопічно), які без виділення з реакційної суміші однореакторно швидко вступають у наступну стадію – формування карбаніонів з подальшою внутрішньомолекулярною конденсацією за реакцією Торпа, яка завершувалась утворенням метил-4-аміно-1,1-діоксо-1 λ^6 -ізотіазолідін-5-карбоксилатів (β -енаміно- γ -сультам- α -карбоксилатів).

Досліджено вплив стереоелектронних факторів на загальний вихід сультамкарбоксилатів, зокрема, в залежності від розміру замісників у вихідних амініонітрилах за трьома точками варіації (тетразаміщений атом Карбону та атом Нітрогену) та наявності додаткових електроакцепторних властивостей. Показано, що найменші виходи сультамів спостерігаються для C/N -феніл-заміщених амініонітрилів та найбільш конформаційно об'ємного циклогептиліденового замісника. Додатково рентгеноструктурний аналіз показав, що аміногрупа має sp^2 -гібридизований характер, є сплющеною, лежить у площині сультамкарбоксилатного

фрагмента, і один з протонів атома Нітрогену енамінного фрагмента утворює водневий зв'язок з карбонільною групою естерної групи.

Проведено сульфонілювання ціаногідринів метил-2-(хлорсульфоніл)ацетатом та хлорсульфонілацетонітрилом. Встановлено, що як і випадку амінітрилів, утворені на першій стадії сульфонати (можуть бути зареєстровані спектроскопічно) одразу вступають у реакцію карбаніонної циклізації з утворенням β -енаміно- γ -сультонів. Показано, що вплив стеричного фактора у сульфонілюванні ціаногідринів був несуттєвим, а вихід продуктів здебільшого визначався відносною стабільністю сульфонілхлориду.

Досліджено закономірності та межі застосування однореакторного сульфонілювання – циклізації. Зокрема, використання фенілметансульфонілхлориду у реакції з ціаногідринами за типових умов здебільшого приводить до утворення відповідних нециклізованих ціаноалкансульфонатів. Подальша карбаніонна циклізація під дією *t*-BuOK у ДМФА завершується утворенням α -феніл β -енаміно γ -сультонів з виходами до 77%. Рентгеноструктурне дослідження монокристалів фенілсультону показало пірамідальну конфігурацію атома Нітрогену, а також некопланарність фенільного та сультамового циклів відносно один одного.

Показано, що введення акцепторних груп в ароматичний фрагмент фенілметансульфонілхлориду є достатнім для проходження сульфонілювання та циклізації однореакторно. На прикладі метил-4-((хлорсульфоніл)метил)бензоату, як сульфонілюючого агента ціаногідринів, показане однореакторне утворення енаміносультонів з виходами 44–58% за типових умов.

Продемонстровано різницю ступеня спряженості енамінового фрагмента з приєднаними естерною, нітрильною або арильною групами. Так, β -енаміно- γ -сультам/сультон- α -карбоксилати та відповідні карбонітрили утворюють високо-спряжену систему, що має вплив на спектральні та хімічні властивості. У таких сполуках два протони атома Нітрогену енамінного фрагмента спостерігаються у випадку двох розділених синглетів у слабкому полі. Показано зменшення нуклеофільності аміногрупи та електрофільності карбоксилатного та нітрильного

залишків відносною інертністю до типових хімічних перетворень, що включали кислі, лужні та відновні умови, а також до класичних реагентів ацилювання.

З іншого боку, стеричне відштовхування між атомами сультонового каркаса та протонами фенільного замісника перешкоджає копланарному розміщенню цих двох циклів, і, як наслідок, призводить до зменшення спряження між ними. Окрім того, арилсультони зберегли загальні властивості енамінів і демонстрували реакційну здатність, подібну до α -незаміщених β -енаміно- γ -сультамів/сультонів, що полягає у гідролізі енамінового фрагмента трифлуорооцтовою кислотою, що завершується утворенням β -еноло- γ -сультону з виходом 85%. Водночас можливим є отримання продуктів конденсації з ДМФА-ДМА за аміногрупою для кожного типу β -енаміно γ -сультамів при кип'ятінні в толуені.

Розроблено новий синтетичний метод, що полягає у використанні нітрилів як двохатомної CN-компоненти для синтезу сультамів шляхом відновлення з подальшим внутрішньомолекулярним сульфонілюванням, що було досягнуто використанням ціаноалкансульфонамідів, які забезпечили можливість синтезу раніше недоступного хемотипу 4,4-дизаміщених спіроциклічних сультамів.

Запропоновано синтетичну послідовність отримання ціаноалкансульфонілхлоридів, що базувалась на відновленні гомологічного ряду циклоалкілзаміщених ціаноацетатів для синтезу β -гідроксипропаннітрилів з виходами 79–90%, які були введені у реакцію мезилування (виходи 89–95%). Водночас синтез гетероциклічних ціаносульфонілхлоридів полягав у хлорметилуванні *N*-Вос-захищеного ціаноазагетероциклів депротонуванням діізопропіламідом літію з подальшою реакцією з хлоройодометаном для синтезу β -хлорпропаннітрітрилів. Наступне заміщення *S*-нуклеофілами (*t*-BuSH та KSAc) привело до утворення *трет*-бутилсульфідів та тіоацетатів, які легко перетворюються на ціаноалкансульфонілхлориди окисним хлоруванням.

Синтезовано ціаноалкансульфонілфлуориди дією KHF_2 на відповідні сульфонілхлориди з високими виходами. Ключова стадія відновлення нітрильної

групи супроводжувалась однореакторним внутрішньомолекулярним сульфонуванням під дією NaBH_4 та $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ при -20°C з подальшим вигріванням. Показано, що відновна циклізація завершувалась виключним утворенням спіроциклічних сультамів з виходами 61–84% у кількості від 10 до 32 г за один підхід.

Проведено рентгоструктурне дослідження монокристалу спіро- γ -сультаму у порівнянні з аналогічним спіропіролідіном для підтвердження подібності їх конформаційних особливостей (один атом п'ятичленного циклу виступає з площини, утвореної іншими чотирма атомами на 0.6 \AA), а також відстаней між функціональними групами. Показано, що оскільки сультами та піролідини займають близький хімічний простір, γ -сультами можуть виступати аналогами класичних насичених азагетероциклів.

Розширено запропоновану стратегію внутрішньомолекулярного відновного сульфонування на синтез β -сультамів з (гетера)циклоалкілзаміщених ціанометилсульфонілфлуоридів. Запропоновано синтетичну послідовність, що полягала у подвійному алкілуванні 2-(*трет*-бутилтіо)ацетонітрилу, окисному хлоруванні, реакції з KNF_2 для отримання α -ціаноалкансульфонілхлоридів як прекурсорів спіроциклічних β -сультамів.

Ключові слова: сультами, сультони, Сульфурорганічні похідні, амініонітрили ціаногідрини, ціаносульфонілгаліди, карбаніонна циклізація, відновна циклізація.

SUMMARY

Vashchenko B.V. **Synthesis of sultams and sultones by carbanion and reductive cyclizations of functionalized nitriles.** – Manuscript.

Thesis for the degree of Doctor of Philosophy by specialty 102 – chemistry. – Taras Shevchenko National University of Kyiv of MES of Ukraine, Taras Shevchenko National University of Kyiv of MES of Ukraine, Kyiv, 2023.

The dissertation work is devoted to the study of new approaches to the use of bifunctional nitriles (in particular, aminonitriles, cyanohydrins, and cyanoalkylsulfonyl fluorides) for the synthesis of sp^3 -enriched sultams and sultones, which mostly had a spirocyclic bicyclic structure. Carbanion-mediated sulfonamide (sulfonate) intramolecular cyclization (CSIC) of hydroxy- and aminonitriles, as well as reductive cyclization of cyanoalkylsulfonyl fluorides were chosen as the main synthetic approaches.

A method of Et_3N -catalyzed sulfonylation of aminonitriles with methyl 2-(chlorosulfonyl)acetate was developed with the formation of sulfonamides in the first step (they could be observed by 1H NMR spectroscopy). The latter derivatives without isolation from the reaction mixture rapidly proceeded in the next step of the process, i.e. the formation of carbanions with further intramolecular condensation by the Thorpe reaction, which resulted in the one-pot formation of methyl 4-amino-1,1-dioxo-1 λ^6 -isothiazolidine-5-carboxylates (β -enamino γ -sultam α -carboxylates).

The impact of stereoelectronic factors on the total yield of sultam carboxylates was studied, e.g. the size of the substituents in the starting aminonitriles at three variation points (tetrasubstituted carbon atom and nitrogen atom) and the presence of additional electron acceptor properties. It is shown that the lowest yields of sultams are observed for *C/N*-phenyl-substituted aminonitriles and the most conformationally bulky cycloheptylidene substituent. Additionally, X-ray structural analysis showed that the amino group has an sp^2 -hybridized character, is flattened, and lies in the plane of the sultam carboxylate fragment, while one of the protons of the nitrogen atom of the enamine fragment forms a hydrogen bond with the carbonyl group of the ester group.

Cyanohydrins were sulfonylated with methyl 2-(chlorosulfonyl)acetate and the corresponding acetonitrile. Analogously to the case of aminonitriles, it was found that the sulfonates formed in the first step (could be observed by NMR spectroscopy) were immediately subjected to the carbanion cyclization reaction to give the corresponding β -enamino- γ -sultones in the one-pot manner. It was shown that the influence of the steric factor in the sulfonylation of cyanohydrins was insignificant, and the yield of products was mostly determined by the relative stability of the sulfonyl chloride.

The scope and limitations of the one-pot sulfonylation – cyclization were studied. In particular, the use of phenylmethane sulfonyl chloride in the reaction with cyanohydrins under typical conditions mostly leads to the formation of the corresponding non-cyclized cyano alkane sulfonates. Further carbanion cyclization proceeded upon the treatment with *t*-BuOK in DMF and resulted in the formation of α -phenyl β -enamino γ -sultones with yields up to 77%. An X-ray structural study of single crystals of phenyl sultone showed a pyramidal configuration of the Nitrogen atom, as well as non-coplanarity of the phenyl and sultam cycles.

It is shown that the introduction of electron-withdrawing groups into the aromatic fragment of phenylmethane sulfonyl chloride is sufficient for the one-pot tandem sulfonylation and cyclization. The one-pot formation of enamino sultones in 44–58% yield was achieved under typical conditions in the case of using methyl-4-((chlorosulfonyl)methyl)benzoate as a sulfonylating agent for cyanohydrins.

The difference in the degree of conjugation of the enamine fragment with attached ester, nitrile, or aryl groups was demonstrated. Thus, β -enamino- γ -sultam/sultone- α -carboxylates and the corresponding carbonitrile form a highly conjugated system that affects spectral and chemical properties. In these compounds, two protons of the nitrogen atom of the enamine fragment are observed in the case of two downfield separated singlets. The diminished nucleophilicity of the amino group and electrophilicity of carboxylate and nitrile residues was shown by subjecting to typical chemical transformations (including acidic, alkaline, and reducing conditions), as well as by tolerance to the common acylation reagents.

On the other hand, steric hindrance in aryl sultones, which is caused by the repulsive interaction between the atoms of the sultone framework and the protons of the phenyl substituent, prevents the coplanar arrangement of these two rings. As a result, the degree of conjugation between these fragments is comparably lower. In addition, aryl-substituted sultones retained the general properties of enamines and demonstrated a reactivity similar to α -unsubstituted β -enamino γ -sultams/sultones, consisting in the hydrolysis of the enamine moiety with trifluoroacetic acid for the synthesis of β -enol γ -sultone in 85% yield. At the same time, it is possible to obtain condensation products from DMF-DMA by the amino group for each type of β -enamino γ -sultams by reflux in toluene.

A new synthetic method was developed, which consists of the use of nitriles as a diatomic CN component for the synthesis of sultams by a reduction reaction followed by intramolecular sulfonylation, which was achieved using cyanoalkanesulfonamides, which enabled the synthesis of a previously unavailable chemotype of 4,4-disubstituted spirocyclic sultams.

A synthetic sequence for obtaining cyanoalkanesulfonyl chlorides was proposed, which was based on the reduction of a homologous series of cycloalkyl-substituted cyanoacetates for the synthesis of β -hydroxy propanenitriles in 79–90% yield, which were introduced into the mesylation reaction (89–95% yield). At the same time, the synthesis of heterocyclic cyano sulfonyl chlorides consisted in chloromethylation of *N*-Boc-protected cyano azaheterocycles by deprotonation with lithium diisopropylamide followed by reaction with ClCH_2I for the synthesis of β -chloro propanitriles. Subsequent substitution with *S*-nucleophiles (*t*-BuSH and KSAc) led to the formation of *tert*-butyl sulfides and thioacetates, which were rapidly converted into cyano alkane sulfonyl chlorides by oxidative chlorination.

Cyanoalkanesulfonyl fluorides were synthesized by the treatment with KHF_2 on the corresponding sulfonyl chlorides with high yields. The key step of nitrile group reduction was accompanied by one-pot intramolecular sulfonylation under the action of NaBH_4 and $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ at $-20\text{ }^\circ\text{C}$ with subsequent warming up to rt. It was shown that the reductive

cyclization provided the exclusive formation of spirocyclic sultams in 61–84% yield on up to 32 g scale in a single run.

An X-ray diffraction study of spiro- γ -sultam was carried out in comparison with a similar spirocyclic pyrrolidine to confirm the similarity of their conformation (one atom of a five-membered ring is located out of the plane formed by the other four rings by 0.6 Å), as well as the distances between functional groups. Since sultams and pyrrolidines occupy close chemical space, it can be concluded that γ -sultams could be used as analogs of classic saturated azaheterocycles.

The proposed intramolecular reductive sulfonylation strategy was extended to the synthesis of β -sultams from (hetero)cycloalkyl-substituted cyanomethane sulfonyl fluorides. A synthetic sequence relied on the double alkylation of 2-(*tert*-butylthio)-acetonitrile, oxidative chlorination, and reaction with KHF_2 to obtain α -cyanoalkane-sulfonyl chlorides as precursors of spirocyclic β -sultams.

Key words: sultams, sultones, organosulfur compounds, aminonitriles, cyanohydrins, cyanosulfonyl halides, carbanion cyclization, reductive cyclization.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Статті в іноземних фахових періодичних виданнях за темою дисертації

1. Dobrydnev, A. V.; **Vashchenko, B. V.**; Popova, M. V.; Volovenko, Yu. M. A Study on Sulfonylation of Cyanohydrins with α -Functionalized Sulfonyl Chlorides. *ChemistrySelect* **2022**, 7, e202202401. DOI 10.1002/slct.202202401.
Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, написання статті.
2. Stepannikova, K. O.; **Vashchenko, B. V.**; Grygorenko, O. O.; Gorichko, M. V.; Cherepakha, A. Yu.; Moroz, Yu. S.; Volovenko, Yu. M.; Zherish, S. Synthesis of spirocyclic β - and γ -sultams by one-pot reductive cyclization of cyanoalkylsulfonyl fluorides. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 6530–6540. DOI: 10.1002/ejoc.202000351.
Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, написання статті.
3. Dobrydnev, A. V.; **Vashchenko, B. V.**; Volovenko, Y. M. The simplest synthesis of 5,5-disubstituted and spiranic methyl 4-amino-2,2-dioxo-2,5-dihydro-1,2 λ^6 -oxathiole-3-carboxylates. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 1581–1582. DOI: 10.1016/j.tetlet.2018.03.029.
Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, написання статті.
4. Dobrydnev, A. V.; **Vashchenko, B. V.**, Konovalova, I. S.; Bisikalo, K. O.; Volovenko, Y. M. One-pot synthesis of methyl 4-amino-2,3,3-trisubstituted-1,1-dioxo-2,3-dihydro-1H-1 λ^6 -isothiazole-5-carboxylates. *Monatsh. Chem.* **2018**, 149, 1827–1833. DOI: 10.1007/s00706-018-2241-8.

Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, написання статті.

Тези наукових доповідей за темою дисертації:

1. Добридень, О. В.; **Ващенко, Б. В.**; Воловенко, Ю. М. Алкіл 4-аміно-1,1-діоксо-2,3-дигідро-1*H*-1λ⁶-ізотіазол-5-карбоксилати та спосіб їх отримання. Патент України №117078, 2018. Офіційний бюлетень "Промислова власність", т.11 в.1 с.3.70, **2018** р.
2. Добридень, О. В.; **Ващенко, Б. В.**; Воловенко, Ю. М. Алкіл 4-аміно-2,2-діоксо-2,5-дигідро-1,2λ⁶-оксатіол-3-карбоксилати та спосіб їх отримання. Патент України №119426, 2019. Офіційний бюлетень "Промислова власність", т.11 в.1 с.3.65, **2019** р.

Тези наукових доповідей за темою дисертації:

1. Kovalov, M.; **Vashchenko, B. V.**; Volovenko, Yu. M. Cyanocycloalkane and cyanoarene sulfonyl fluorides: synthesis and cyclization into sultams. XXIII Міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Сучасні проблеми хімії», 18–20 травня **2022** р., м. Київ, с. 67.
2. **Vashchenko, B. V.**; Stepannikova, K. O.; Grygorenko, O. O.; Volovenko, Yu. M. Synthesis of spiro[(hetera)cycloalkane-*n*,4'-γ-sultam]s. V Всеукраїнська наукова конференція «Теоретичні та експериментальні аспекти сучасної хімії та матеріалів» ТАСХ-2021, 10 квітня **2021** р., м. Дніпро, с. 193–196.
3. Ustiantseva, V. D.; **Vashchenko, B. V.**; Dobrydnev, A. V. 2,2,2-Trifluoroethane-1-sulfonyl chloride for synthesis of sp³-enriched spirocyclic sultones. XXII Міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Сучасні проблеми хімії», 19–21 травня **2021** р., м. Київ, с. 127.

4. **Vashchenko, B. V.**; Stepannikova, K. O.; Grygorenko, O. O.; Gorichko, M. V.; Volovenko, Yu. M. Reductive cyclization of cyanoalkylsulfonyl fluorides into spirocyclic β - and γ -sultams. XXII Міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Сучасні проблеми хімії», 19–21 травня **2021** р., м. Київ, с. 128.
5. Doroshenko, I. O.; **Vashchenko, B. V.**; Volovenko, Yu. M. 2-Thia-3-azabicyclo-[3.1.1]heptane 2,2-dioxide: synthesis of novel heterocyclic scaffold. XXII Міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Сучасні проблеми хімії», 19–21 травня **2021** р., м. Київ, с. 129.
6. **Vashchenko, B. V.**; Dobrydnev, A. V. «Efficient one-pot approach to functionalized sp^3 -enriched sultones *via* CSIC reaction». XX Міжнародна конференція студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії», 15–17 травня **2019** р., м. Київ, с. 137
7. **Vashchenko, B. V.**; Dobrydnev, A. V. «The simplest synthesis of functionalized sultones *via* one-pot CSIC reaction». XIX Міжнародна конференція студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії», 22–24 травня **2018** р., м. Київ, с. 107.
8. **Ващенко, Б. В.**; Добриднєв О. В.; Воловенко Ю. М. «Одностадійний синтез та властивості метил-4-аміно-2,3,3-тризаміщених-1,1-діоксо-2,3-дигідро-1*H*-1 λ^6 -ізотіазол-5-карбоксилатів». XVIII Міжнародна конференція студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії», 17–19 травня **2017** р., м. Київ, с. 88.
9. **Vashchenko, B. V.**; Dobrydnev, A. V. «One-pot synthesis of methyl 4-amino-2,3,3-trisubstituted-1,1-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-1 λ^6 -isothiazole-5-carboxylates». Проблеми та досягнення сучасної хімії: наукова молодіжна конференція, 17–19 травня **2017** р., Одеса, т. 19, с. 28.
10. **Vashchenko, B. V.**; Dobrydnev, A. V. «One-pot synthesis of methyl 4-amino-2,3,3-trisubstituted-1,1-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-1 λ^6 -isothiazole-5-carboxylates». Trans-Mech-Art-Chem: International Students' Scientific Conference, 11, 173–176, 16 October **2017**, Radom, Poland.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА	10
ЗМІСТ	13
РОЗДІЛ 1. НІТРИЛИ ЯК ПЕРСПЕКТИВНІ РЕАГЕНТИ ДЛЯ СИНТЕЗУ СУЛЬТАМІВ ТА СУЛЬТОНІВ (ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД)	23
1.1 Ретроспектива і сьогодення сультамів у синтетичній та медичній хімії	23
1.2 Нітрильна група як активатор сусіднього положення у реакціях конструювання гетероциклічного фрагмента	33
1.2.1 Циклізація шляхом внутрішньомолекулярного нуклеофільного заміщення.	33
1.2.2 Синтез конденсованих сультамів реакцією 1,3-диполярного [3+2] циклоприєднання.	33
1.2.3 Синтез конденсованих сультамів каскадним перетворенням з ключовою стадією [4+2] циклоприєднання	36
1.2.4 Циклізація 2-хлоро-3-фенілпропаннітрилів у 3,4-дигідро-2 <i>H</i> -бензо[<i>e</i>][1,2]тіазин-1,1-діоксиди	36
1.3 Реакції циклізації за електрофільним атомом Карбону нітрильної групи	37
1.3.1 CSIC реакція як основний метод отримання сультамів з амінонітрилів (внутрішньомолекулярна конденсація за Торпом)	37
1.3.2 Синтез сультамів використанням сульфонамідної групи як нуклеофілу у внутрішньомолекулярній конденсації з феніл- та бензилкарбонітрилами	47
1.4 Реакції, в яких обидва атоми Карбону та Нітрогену нітрильної групи стають частиною другого циклу або бічної групи конденсованих сультамів	48
1.4.1 Синтез конденсованих сультамів 1,3-диполярним [3+2] циклоприєднанням нітрилоксидів до частково ненасичених сультамів (нітрильна група стає частиною другого циклу)	48
1.4.2. Циклізація з ключовою стадією приєднання за Міхаелем	49

1.4.3. Внутрішньомолекулярне гомолітичне заміщення біля атома Сульфуру	51
1.5. Динітрили як прекурсори сультамів: одночасний прояв різних типів реакційної здатності гомолітичне заміщення біля атома Сульфуру	52
1.6. CSIC реакція для конструювання γ -сультонового скелета	53
1.7 Висновок з літературного огляду	58

РОЗДІЛ 2. ОДНОРЕАКТОРНИЙ СИНТЕЗ β -ЕНАМІНО- γ -СУЛЬТАМ- α -КАРБОКСИЛАТІВ

2.1 Синтез 4-аміно γ -сультамів з C-5 (цикло)алкільними та арильними замісниками шляхом використання заміщених амініонітрилів	60
2.2 Вплив стереоелектронних факторів на вихід синтезованих β -енаміно- γ -сультам- α -карбоксилатів	63
2.3 Підтвердження будови β -енаміно- γ -сультам- α -карбоксилатів фізико-хімічними методами	64

РОЗДІЛ 3. ОДНОРЕАКТОРНИЙ СИНТЕЗ β -ЕНАМІНО- γ -СУЛЬТОНІВ З α -ЕСТЕРНИМ, α -НІТРИЛЬНИМ АБО α -АРИЛЬНИМ ЗАМІСНИКОМ

3.1 Застосування ціангідринів для синтезу γ -сультонів- α -карбоксилатів	68
3.2 Застосування ціангідринів для синтезу γ -сультон- α -карбонітрилів	70
3.3 Підтвердження будови γ -сультонів спектроскопічними методами	72
3.4 Двостадійна реакція фенілметансульфонілхлориду та ціангідринів для синтезу α -феніл- β -енаміно- γ -сультонів	74
3.5 Введення електронакцепторного замісника в ароматичний фрагмент фенілметансульфонілхлориду: перехід від двостадійного процесу синтезу сультонів до одnoreакторного	75
3.6 Дослідження фізико-хімічних та спектральних особливостей будови γ -сультонів	77
3.7 Встановлення різниці хімічної поведінки γ -сультонів та сультамів у залежності від замісника в α -положенні	81

РОЗДІЛ 4. СИНТЕЗ СПІРОЦИКЛІЧНИХ β- ТА γ-СУЛЬТАМІВ ШЛЯХОМ ОДНОСТАДІЙНОГО ВНУТРІШНЬОМОЛЕКУЛЯРНОГО ВІДНОВНОГО СУЛЬФОНІЛЮВАННЯ ЦІАНОАЛКІЛСУЛЬФОНІЛФЛУОРИДІВ	86
4.1. Літературна довідка. Синтетичні підходи до спіросультамів.	86
4.2. Синтез та внутрішньомолекулярне відновне сульфонування нових ціаноалкілсульфонілфлуоридів для отримання 4,4-дизаміщених γ -сультамів	91
4.3. Відновне сульфонування α -ціаноалкілсульфонілфлуоридів як перспективний синтетичний підхід до β -сультамів	97
4.4. Перспективне застосування sp^3 -збагачених сультамів як аналогів класичних насичених азаетероциклів (на прикладі спіроциклічних похідних)	99
РОЗДІЛ 5. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	101
ВИСНОВКИ	150
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	152
ДОДАТКИ	173

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ПОЗНАЧЕНЬ

об/об	Відсоток за об'ємом
Ac	Ацил
Ar	Арильний замісник
Boc	<i>трет</i> -Бутоксикарбоніл
Bn	Бензил
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Бутил
<i>t</i> -Bu	<i>трет</i> -Бутил
Bz	Бензоїл
Et	Етил
Me	Метил
Ph	Феніл
<i>i</i> -Pr	Ізопропіл
TMS	Триметилсиліл
TBDMS	<i>трет</i> -Бутилдиметилсиліл
ВЕРХ	Високоєфективна рідинна хроматографія
водн.	Водний
ГХМС	Газова хроматографія з мас-спектрометричною детекцією
ДМСО	Диметилсульфоксид
ДМФА	Диметилформаїд
ЕУ	Іонізація електронним ударом
м.ч.	Мільонна частка
РСА	Рентгеноструктурний аналіз
РХМС	Рідинна хроматографія з мас-спектрометричною детекцією
Т.кип.	Температура кипіння
Т.пл.	Температура плавлення (топлення)
ТГФ	Тетрагідрофуран
XI	Хімічна іонізація
ЯМР	Ядерний магнітний резонанс

ВСТУП

Актуальність теми. Останнє десятиліття XXI сторіччя ознаменувалось домінуючими концепціями «лідер-орієнтованого синтезу» та «виходу з площини», що полягає у збільшенні кількості та якості органічних сполук з високою фракцією sp^3 -гібризованих атомів Карбону, а також високим інтересом до конформаційно жорстких молекул. Очевидним є вплив даних тенденцій на хімію сульфонамідів, оскільки у науковій та медичній спільноті відбувся зсув уваги з класичних сульфаніламідних антибіотиків, «сульфа-препаратів» з (гетеро)ароматичними фрагментами до насичених та частково ненасичених циклічних сульфонамідів (сультамів), які є прикладом перспективних тривимірних сполук, що стали предметом досліджень багатьох фармкомпаній впродовж останніх 15 років. Особлива увага понині приділяється біциклічним конформаційно жорстким похідним. Водночас важливими є синтетичні підходи, що забезпечують введення фармакофорних функціональних груп у гетероциклічний скелет, оскільки відомо, що частково ненасичені енаміносольтами та сультамкарбоксилати проявляють значний діапазон біологічної активності. Не менш актуальним є розширення наявних бібліотек аналогічними частково ненасиченими циклічними сульфонатами (сультонами), які подекуди проявляють більшу активність, порівняно з сультамами. Важливою з синтетичної точки зору задачею є встановлення закономірностей та обмежень застосованих синтетичних методів.

Додатковий інтерес до сультамів пов'язаний з забезпеченням важливих фізико-хімічних властивостей на відміну від класичних насичених азагетероциклів, а саме низької основності, підвищеної гідрофільності, полегшеного *N*-алкілювання. Водночас сультами зберігають тривимірність структури, що робить їх наближеними за конформацією до насичених азагетероциклів, а не до їх прямих ізостерних аналогів лактамів з плоскою амідною частиною. З цієї причини сультами можна розглядати як перспективні та багатоцільові будівельні блоки для лідер-орієнтованого синтезу, а також як аналоги насичених нітрогенвмісних гетероциклів, що задовольняють потреби концепції «виходу з площини».

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана на кафедрі органічної хімії хімічного факультету Київського національного університету імені Тараса Шевченка в рамках бюджетних тем «Молекулярний дизайн біоізостерів природних сполук та мультикомпонентних матеріалів для цільової доставки лікарських препаратів», № 22БФ037-07, 2022–2024 рр.; «Дизайн та розробка стратегій синтезу боро- та сульфурорганічних будівельних блоків, орієнтованих на пошук нових лікарських засобів», № 21БФ037-01М, 2021–2023 рр.

Мета і задачі дослідження. Метою роботи є розробка нових підходів до синтезу sp^3 -збагачених спіроциклічних сультамів і сультонів з функціоналізованих нітрилів, зокрема, амініонітрилів, ціаногідринів та ціаноалкілсульфонілфлуоридів. Для досягнення поставленої мети необхідним було вирішення наступних завдань:

- Синтез *N*-сульфонільованих амініонітрилів для синтезу β -енаміно- γ -сультамів з α -електронакцепторними замісниками (зокрема, карбоксилатом) для одночасного введення функціональної групи на стадії карбаніонної циклізації, що не було відомо у літературі;
- Встановлення закономірностей та обмежень методу сульфонілювання та карбаніонної циклізації амініонітрилів, базуючись на трьох точках варіювання замісників (два замісники тетраедричного спіроциклічного атома Карбону та замісник атома Нітрогену амініонітрилу);
- Синтез нових α -алкоксикарбоніл- або α -карбонітрилзаміщених β -енаміно- γ -сультонів з *O*-сульфонільованих ціаногідринів, а також встановлення закономірностей та обмежень методу, базуючись на трьох точках модифікації, що включає варіювання замісників тетраедричного атома Карбону та електроакцепторної групи сульфонілхлориду;
- Порівняння реакції карбаніонної циклізації вищезазначених сульфонатів з арилзаміщеними аналогами для встановлення закономірностей та обмежень запропонованого підходу.

- Синтез β -ціаноалкілсульфонілфлуоридів та введення їх у реакцію відновного сульфонілювання для отримання 4,4-дизаміщених спіроциклічних γ -сультамів, де нітрильна група виступає двохатомною *CN*-компонентою для утворення майбутнього гетероциклу. Перевірка можливості перетворення α -ціаноалкілсульфонілфлуоридів у відповідні спіро- β -сультами.

Об'єкт дослідження – sp^3 -збагачені спіроциклічні сультами та сультони, а також функціоналізовані нітрили (зокрема, ціаноалкілсульфонілфлуориди, аміно- та гідроксинітрили).

Предмет дослідження – методи синтезу sp^3 -збагачених спіроциклічних сультамів та сультонів реакціями відновної або карбаніонної циклізації.

Методи дослідження – органічний синтез, ЯМР спектроскопія на ядрах ^1H , ^{13}C та ^{19}F , мас-спектрометрія, рентгеноструктурний аналіз, хроматографія.

Наукова новизна одержаних результатів. Проведено синтез гомологічного ряду сультамів та сультонів, які містять алкільні, арильні, карбо- та гетероциклічні фрагменти як замісники конформаційно жорсткого тетразаміщеного атома Карбону. Проведено визначення обмежень розробленого методу, аналіз впливу стереоелектронних факторів на загальний вихід продуктів залежно від ефективного розміру замісників у вихідних амінітрилах або ціаногідринах. Вперше охарактеризовано перерозподіл електронної густини в енаміносультамах та сультонах внаслідок спряження через подвійний $\text{C}=\text{C}$ зв'язок з естерним або нітрильним залишком. Розроблено новий, універсальний та ефективний метод синтезу спіроциклічних біциклічних сультамів (циклічних сульфонамідів) шляхом нової реакції внутрішньомолекулярної відновної циклізації ціаноалкілсульфонілфлуоридів. Вперше показано, що внутрішньомолекулярна відновна циклізація аліциклічних та насичених гетероциклічних ціаноалкілсульфонілфлуоридів є ефективним підходом для синтезу спіроциклічних β - та γ -сультамів. Доведено, що дане перетворення є придатним як для α -, так і для β -ціанозаміщених сульфонілфлуоридів, приводить виключно до β - (вихід 48–53%, 2 приклади) та γ -сультамів (61–84% вихід, 8 прикладів), відповідно, з можливістю масштабування до 30 г кінцевих продуктів.

Практичне значення одержаних результатів. У результаті дослідження розроблено підхід до sp^3 -збагачених β -енаміно- γ -сультамів та відповідних сультонів, що містять різні електроноакцепторні групи (CO_2Me , CN , Ph , $4-MeO_2C-C_6H_4$) в α -положенні, а також алкільні або (гетера)спіроциклоалкіліденові замісники в γ -положенні. Синтетичні послідовності полягали у реакції амініонітрилів та ціаногідринів з α -функціоналізованими сульфонілхлоридами, з початковим Et_3N -каталізованим N - або O -сульфонілюванням, депротонуванням та циклізацією карбаніону за реакцією Торпа, що протікали одnoreакторно у залежності від електронакцепторності α -функціоналізованих сульфонілхлоридів. Одnoreакторний процес (тандемні сульфонілювання – CSIC реакція) досягається у випадку синтезу β -енаміно- γ -сультамів/сультонів з $\alpha-CO_2Me$, $\alpha-CN$, $\alpha-(p-MeO_2C-C_6H_4)$, разом з тим синтез α -фенілсультону протікає у дві окремі стадії через ціаногідрини, де CSIC реакція вимагає використання $t-BuOK$ як основи. Показано, що природа α -груп має значний вплив на фізико-хімічні та спектральні властивості. Зокрема, $\alpha-CO_2Me$ і $\alpha-CN$ β -енаміно- γ -сультони є менш реакційними щодо електрофілів і є толерантними до класичних нуклеофілів, що є наслідком високого ступеня спряження між аміногрупою та електронакцепторним фрагментом у межах сультонового каркасу. Водночас α -арил- β -енаміно- γ -сультони мають значно нижчий ступінь спряження через стеричну перешкоду між арильним залишком та сультоновим каркасом і, як наслідок, зберігають реакційну здатність енамінового фрагмента.

У результаті дослідження також розроблено підхід до одержання β -ціаносульфонілфлуоридів, які були синтезовані шляхом мезилування β -гідроксинітрилів або реакцією хлорометилування гетероциклічних нітрилів з подальшим введенням атома Сульфуру за допомогою нуклеофільних заміщень відхідних груп під дією $t-BuSH$ або $KSAc$. Подальше окиснювальне хлорування тіолів або тіоацетатів під дією Cl_2 з наступною реакцією з KHF_2 було застосовано для синтезу раніше неописаних у літературі SO_2F -вмісних нітрилів як прекурсорів для відновної циклізації у відповідні сультами, які також є перспективними бі- та трифункціоналізованими похідними (враховуючи наявність додаткової N -захищеної аміногрупи у карбоновому ланцюзі).

Особистий внесок здобувача. Основний обсяг експериментальної роботи, узагальнення результатів, проведення, аналіз та інтерпретація спектральних досліджень та встановлення структури синтезованих сполук були здійснені здобувачем особисто. Формулювання завдання дослідження, обговорення, узагальнення та оформлення результатів виконано спільно з науковим керівником, д.х.н., проф. Воловенком Ю.М., та к.х.н. Добриденєвим О.В. Написання статей проведено спільно з к.х.н. Добриденєвим О.В., на окремих етапах роботи з д.х.н. Григоренком О.О. Синтез вихідних сполук, аналіз результатів спектральних досліджень та встановлення будови одержаних сполук було проведено разом зі Степанніковою К.О. та Бісікало К.О. Рентгеноструктурні дослідження проведено у співпраці з к.х.н. Коноваловою І.С. та д.х.н. Шишкіною С.В.

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

Публікації. Результати дисертації відображені в 4 статтях у провідних міжнародних фахових журналах, 2 патентах на винахід та 10 тезах доповідей на конференціях.

Структура та обсяг роботи. Дисертація викладена на 175 сторінках і складається з вступу, 5 розділів, висновків, переліку використаних джерел (170 найменувань), містить 33 рисунків, 57 схем та 13 таблиць.

Перший розділ (літературний огляд) присвячено аналізу переходу від (гетеро)ароматичних сульфонамідів до насичених та частково ненасичених сультамів, а також різноманітним сферам використання функціоналізованих нітрилів як перспективних реагентів для синтезу сультамів та сультонів.

У другому розділі розглядається однореакторний синтез β -енаміно- γ -сультам- α -карбоксилатів.

У третьому розділі наведено однореакторний синтез β -енаміно- γ -сультонів з α -естерним, α -нітрильним або α -арильним замісником, а також аналіз фізико-хімічних і спектральних властивостей синтезованих сультамів та сультонів.

У четвертому розділі розглядається синтез спіроциклічних β - та γ -сультамів шляхом однореакторного внутрішньомолекулярного відновного сульфонування ціаноалкілсульфонілфлуоридів.

У п'ятому розділі розміщено опис експериментальної частини дисертаційної роботи.

РОЗДІЛ 1.

НІТРИЛИ ЯК ПЕРСПЕКТИВНІ РЕАГЕНТИ ДЛЯ СИНТЕЗУ СУЛЬТАМІВ ТА СУЛЬТОНІВ (ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД)

1.1 Ретроспектива і сьогодення сультамів у синтетичній та медичній хімії

Біоізостерна заміна у синтезі міметиків є одним з ключових підходів у сучасній синтетичній та медичній хімії. Цей підхід здобув всесвітнє наукове визнання та широке практичне використання у розробці лікарських засобів нового покоління⁵. Численні дослідження підтверджують, що введення біостерних фрагментів зумовлює підвищення активності, селективності, біорезистентності, фармакокінетики, а також модулює афінитет та дієвість кандидатів у лікарські засоби^{6,7}. Враховуючи значне розповсюдження амідного зв'язку серед біологічних макромолекул, очікувано, що амідна група є одним з найбільш поширених фрагментів серед лікарських засобів, затверджених Управлінням з продовольства і медикаментів США (*FDA, Food and Drug Administration*)⁸. Зважаючи на популярність амідів, важливими для дизайну лікарських засобів є ізостерні аналоги. Найбільш поширеним ізостером амідного зв'язку за багатьма фізико-хімічними параметрами виступає S(VI)-вмісний сульфонамідний аналог (Рис. 1).⁹

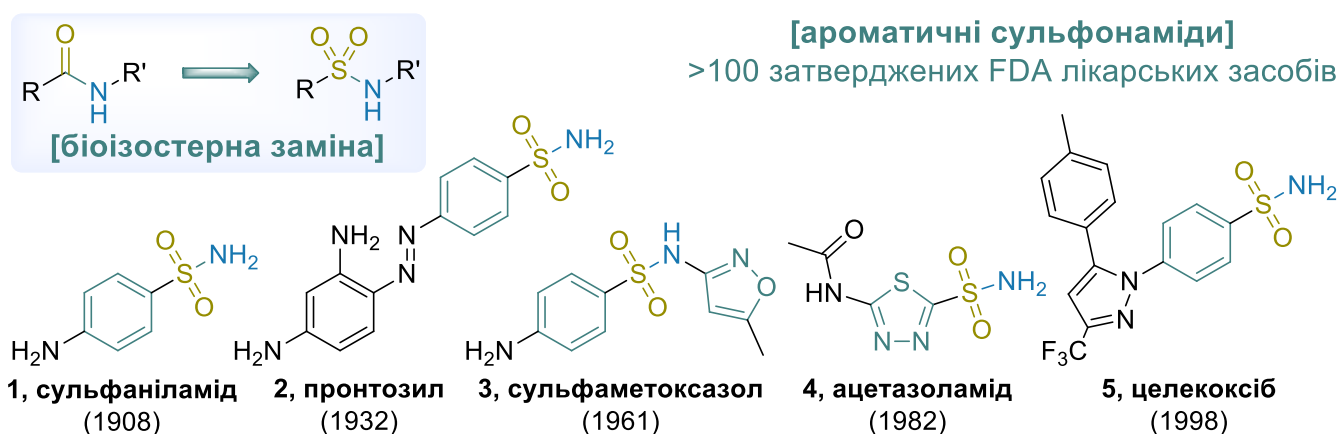


Рис. 1. Біоізостерна заміна амідної групи на сульфонамідну та найбільш поширені представники «сульфа-препаратів»

З часу відкриття у 1908 році сульфаніламід (1, *sulfanilamide*) та дослідження у 1932 році прontosилу (2, *prontosil*), що містить групу SO_2NH_2 , сульфонаміди стали незамінними сполуками на теренах відкриття нових лікарських засобів, оскільки сьогодні на фармацевтичному ринку представлено близько сотні препаратів, затверджених FDA (Рис. 1).^[1,2] До них належать сульфаніламідні антибіотики, також відомі як "сульфа-препарати" ("*sulfa drugs*"): сульфаметоксазол (3, *sulfamethoxazole*), ацетазоламід (4, *acetazolamide*) та целекоксіб (5, *celecoxib*), які активно використовуються впродовж багатьох десятиліть.

У свою чергу, циклічні сульфонаміди (сультами) є важливим класом органічних сполук для дослідження в різних галузях науки та промисловості, що пов'язано з проявом високої біологічної активності^{10–14}, використанням в якості реагентів^{15–17} та в якості каталізаторів асиметричних перетворень, як, наприклад, камфорсультам (6)^{18,19}. Найбільш відомим представником циклічних сульфонамідів є сахарин (7) – один з перших штучних підсолоджувачів, який широко використовувався впродовж ХХ ст (Рис. 2).

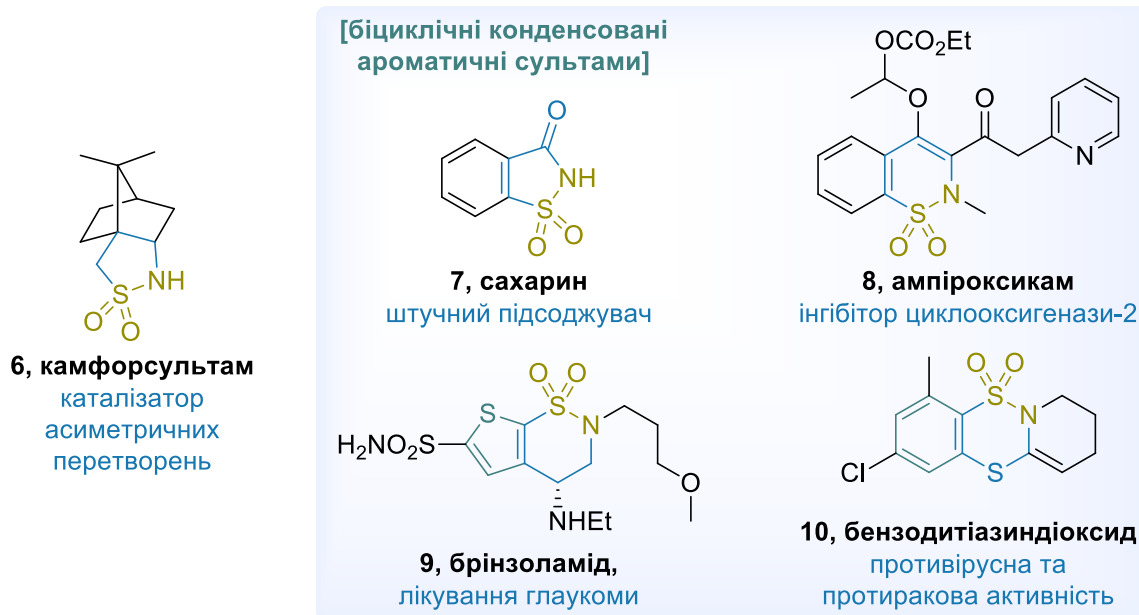


Рис. 2. Найбільш відомі представники сультамів: синтетично корисний камфорсультам (6), сахарин (7) та важливі лікарські засоби на основні аренсультамів 8–10

Нині, сультами зарекомендували себе як біологічно активні сполуки, що володіють антибактеріальними, антибіотичними, антипсихотичними, біостимулюючими, кардіопротекторними, противірусними, протигрибковими властивостями, а також фунгіцидною, мукотоксичною та цитотоксичною активностями; виступають інгібіторами росту пухлин та поширення метастаз (за механізмом інгібування кіназ та фосфатаз, а також оксидази гліколевої кислоти). Встановлено, що сультамні інгібітори взаємодії інтегринів з ендотеліальними імуноглобулінами можуть використовуватися в терапії запалень та аутоімунних хвороб, а інгібітори β -секретази – для лікування і профілактики хвороби Альцгеймера. Інші представники є ефективними у лікуванні ліпідемій, які пов'язані з порушенням нормального рівня та обміну ліпопротеїнів у крові. Так, зокрема, похідними інших ароматичних сультамів є інгібітор циклооксигенази-2 ампіроксикам (**8**, *amproxicam*, COX-2)²⁰, препарат для лікування глаукоми – брінзоламід (**9**, *brinzolamide*)²¹, а також бензодитіазиндіоксид (**10**) з противірусною та протираковою активністю²².

На сьогодні у розробці лікарських засобів головну роль відіграє ряд сучасних чітких критеріїв та вимог, який додатково висувається до кандидата у лікарські засоби, зокрема, для покращення та оптимізації фізико-хімічних характеристик. Розвиток нових підходів спричинив появу новітніх концепцій органічного синтезу, серед яких потужним засобом став лідер-орієнтований синтез («*lead-oriented synthesis*»²³ - термін введено у 2012 році), який обмежив критерії сприятливих фізико-хімічних та структурних характеристик сполук, які можуть бути безпосередньо використаними для створення лікарських засобів на початкових етапах їх дизайну. Встановлено, що оптимізація структури органічної молекули в процесі розробки лікарського засобу часто супроводжується збільшенням її молекулярної маси та ліпофільності. Концепція пропонує розробку речовин, які мають бути схожими не на кінцевий лікарський засіб, а на сполуку-«лідер», що відповідає більш жорстким критеріям відбору. Черчером та співробітниками було запропоновано наступні критерії лідер-подібності: молекулярна маса MW = 200...350, ліпофільність LogP = -1...3, уникання реакційноздатних груп,

надання переваг молекулам з нижчим вмістом ароматичних фрагментів (вищою тривимірністю та фракцією sp^3 -гібридизованих атомів Карбону)²³.

Наступним критерієм слугує пов'язана з конформаційною обмеженістю концепція тривимірності – «втеча з рівнини» («*escape from flatland*»²⁴), яка постулює перехід від планарних ароматичних структур до sp^3 -збагачених тривимірних аналогів як метод покращення фармакокінетичних характеристик потенційного лікарського засобу²⁵. Звідси випливає, що оптимальний баланс sp^3 – sp^2 зв'язків та наявність конформаційно жорстких фрагментів, зокрема спіроциклічного тетразаміщеного атома Карбону, модифікованого малими та/або середніми циклами, є визначальними факторами для клінічного успіху.

Після введення концепції лідер-орієнтованого синтезу та виходу з площини, увага наукової спільноти змістилась від плоских ароматичних фрагментів до малих насичених молекул, які дедалі більше вводяться як фрагменти, будівельні блоки або скаффолди біологічно активних сполук. Це явище не оминуло наявний на той час хімічний простір сульфонамідів, які здебільшого були ароматичними похідними (зокрема, сполуки **1–5**), а також сультамів, які переважно були представлені похідними сахарину **7** та спорідненими ароматичними системами **8–10**^{26–28}. Саме тому, сьогодні sp^3 -збагачені насичені та частково ненасичені сультами є прикладом перспективних скаффолдів у відкритті нових лікарських засобів²⁹. До переліку насичених сультамів належать протисудомний препарат сультіам (**11**, *sulthiame*³⁰), який є проміжною комбінацією ациклічних та циклічних сульфонамідів, а саме 1,2-тіазінан-1,1-діоксиду (Рис. 2). У деяких статтях розглядаються конкретні категорії інших сультамів³¹, наприклад хіральні допоміжні сультами на скаффолдах окрім камфори³², бензотіазини³³ або місткові сультами з атомом Нітрогену в голові моста³⁴. У свою чергу, *N*-заміщений ізотіазолідин-1,1-діоксид (γ -сультам) представлений протидіабетичним засобом **12** (Рис. 3).

Водночас більшість низькомолекулярних сполук, які активно застосовуються як лікарські засоби, мають жорстку конформаційно обмежену структуру фрагмента, що зв'язується з активним центром мішені^{25,35}. Це приводить до

зменшення втрат ентропії при зв'язуванні з активним центром мішені і, як наслідок, визначає енергетичну вигідність процесу утворення комплексу «субстрат-мішень» з подальшим спричиненням фармакологічного ефекту внаслідок обмеженості конформаційної рухливості молекули. Встановлено, що унікальними властивостями володіють конформаційно жорсткі аннелювані системи, зокрема конденсовані, місткові та спіроциклічні фрагменти, конформаційну жорсткість яких визначають наявні в молекулі малі та/або середні цикли і четвертинний атом Карбону³⁶⁻⁴⁰. Окрім того, конформаційна обмеженість має вплив на біорезистентність, стійкість до метаболізму за фізіологічних значень рН, індиферентність до високої кислотності шлункового соку при пероральному введенні тощо.

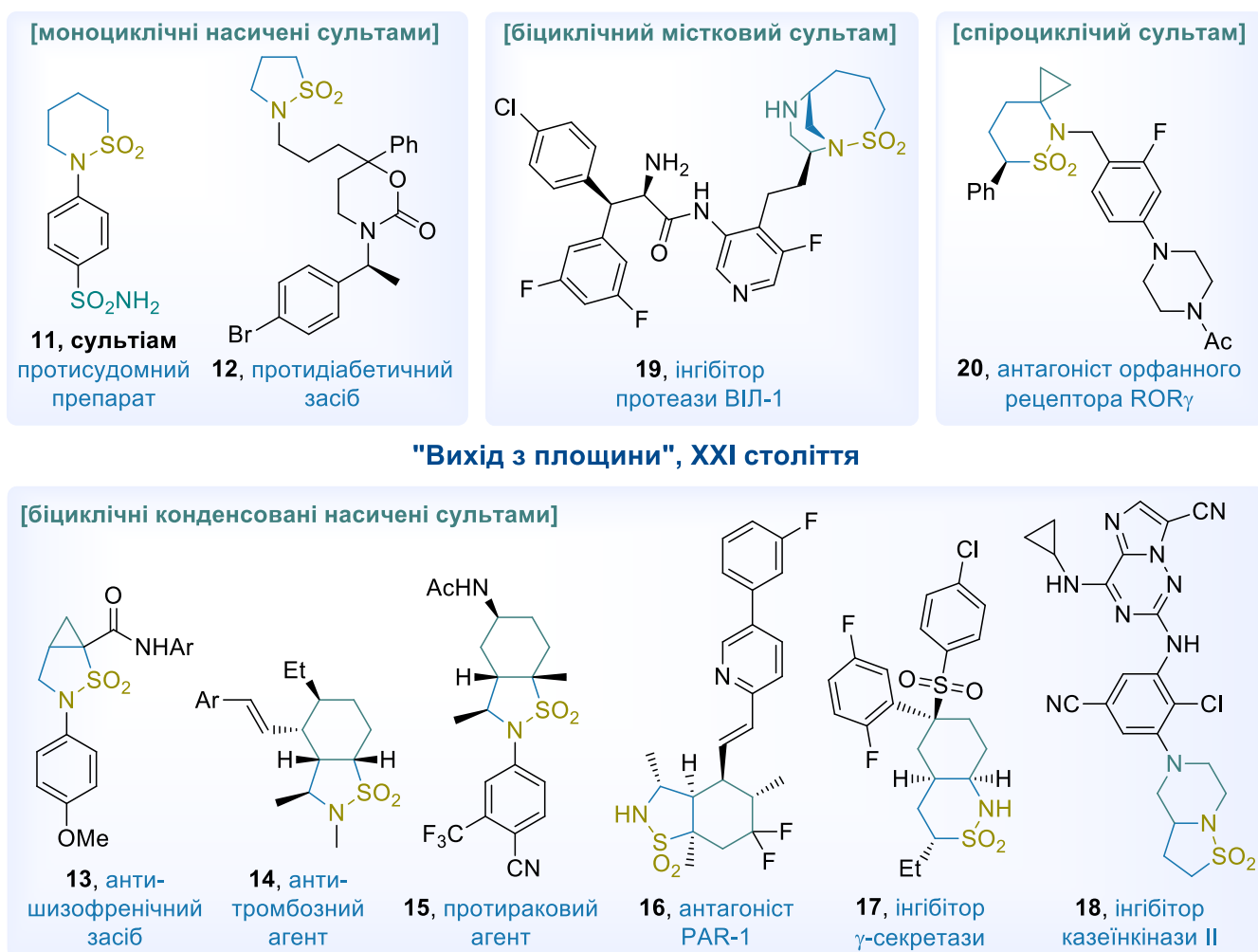


Рис. 3. Насичені моно- та біциклічні сультамі 11–20

Протягом останніх 15 років спостерігалось підвищення інтересу провідних фармкомпаній (BMS, Takeda, Merck & Dohme) до насичених конформаційно жорстких біциклічних конденсованих сультамів, що проявляють високу протиракову активність або вивчались як засоби проти шизофренії та антитромбозні агенти (Рис. 1.3). Переважна більшість синтезованих та запатентованих сультамів мають конденсований насичений сульфонамідний фрагмент. Перелік даного типу [m.n.0]сультамів включає антишизофренічний засіб **13**, антитромбозний агент **14**, протираковий агент **15**, антагоніст **16** активованого протеазою рецептора 1 (*protease activated receptor 1, PAR-1*⁴¹), інгібітор **17** γ -секретази (*γ -secretase*⁴²), а також інгібітор **18** казеїнкінази II (*casein kinase II*⁴³). Натомість біциклічні місткові та спіроциклічні сультами є малодослідженими фармацевтичними компаніями внаслідок наявності невеликої кількості синтезованих представників та описаних методів їх отримання у порівнянні з конденсованими системами. Поодинокі представники даного хемотипу включають інгібітор **19** протеази вірусу імунодефіциту людини (*human immunodeficiency virus protease*⁴⁴) та антагоніст **20** орфанного рецептора ROR γ (*retinoic acid receptor-related orphan receptor γ* ⁴⁵).

Додатковий інтерес до насичених сультамів, порівняно з іншими нітрогенвмісними гетероциклами, зумовлений забезпеченням важливих фізико-хімічних властивостей. На відміну від азетидинів, піролідинів та піперидинів тощо, сультами мають дуже низьку основність, що супроводжується підвищеною розчинністю у воді. З іншого боку, сультами можуть бути легко модифікованими за допомогою *N*-алкілювання, вони є стійкими до каталізованого протеазами розщеплення, а також мають неплоску тривимірну структуру. Зокрема, γ -сультами є наближеними за конформацією до піролідинів, а не до їх прямих ізостерних аналогів - γ -лактамів (піролідонів) з плоскою амідною частиною. Теоретичні дослідження⁴⁶⁻⁴⁹ та експериментальні дані⁵⁰⁻⁵⁴ продемонстрували, що конформаційні властивості амідної та сульфонамідної груп доволі різні. Разом з тим, амідні фрагменти плоскі (з торсійним кутом амідного зв'язку 0° або 180°),

водночас сульфонаміди існують переважно у синклінальних або антиклінальних конформаціях (з відповідними торсійними кутами $\pm 60^\circ$ і $\pm 100^\circ$). Окрім того, атом азоту сульфонаміду також виявився непланарним, тобто спостерігається його значна пірамідизація.

Саме тому, сультами можна вважати біоізостерами лактамів з поправкою на певний ступінь конформаційних відмінностей (Рис. 4). Наприклад, β -кето- γ -сультами широко представлені у літературі як біоізостери тетрамової кислоти (**21**). Також встановлено, що похідні кетосультамів є ефективними агентами лікування запалень й аутоімунних хвороб внаслідок наявності активної інгібуючої дії щодо адгезії імуноглобуліну LFA-1 (інтегрин $\alpha_1\beta_2$, антиген, пов'язаний з функцією лімфоцитів) до його ліганду ICAM-1 (молекула міжклітинної адгезії 1, також відома як CD54). З цієї причини, сультами можна розглядати як перспективні та багатоцільові будівельні блоки для лідер-орієнтованого синтезу, а також як аналоги насичених нітрогенвмісних гетероциклів, що задовольняють потреби концепції “виходу з площини”.

Тривимірність як насичених, так і частково ненасичених сультамів та сультонів, може бути забезпечена введенням спіроциклічного замісника.

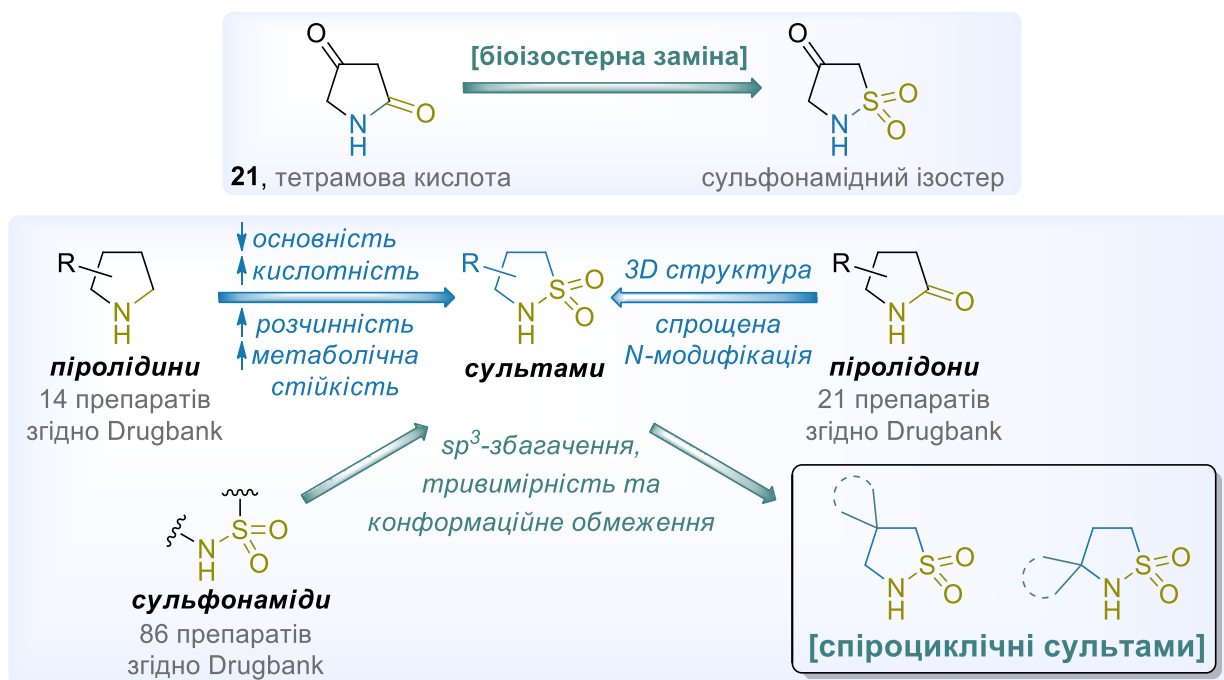


Рис. 4. Сультами як біоізостерні аналоги насичених азатетрациклів та лактамів.

Як відомо, спіроцилічні сполуки внаслідок конформаційної жорсткості забезпечують міцне зв'язування з біологічною мішенню без додаткових ентальпійних втрат, додатково покращують метаболічну стійкість. Саме тому, спіроцилічні фрагменти набули популярності на теренах сучасної медичної хімії, зокрема, вони наявні серед представників перспективних лікарських засобів на основі сультамів та сультонів.

Водночас сприятливою є наявність фармакофорних функціональних груп у сультамовому фрагменті. Найбільш показовим виявився вплив аміно- та алкокси-карбонільних груп, зв'язаних з сультамним скелетом (Рис. 5). Зокрема, сполука **22**, з естерним залишком в С-3 положенні, проявляє високу антимікобактеріальну активність, особливо проти *Mycobacterium tuberculosis* та *M. kansasii*.

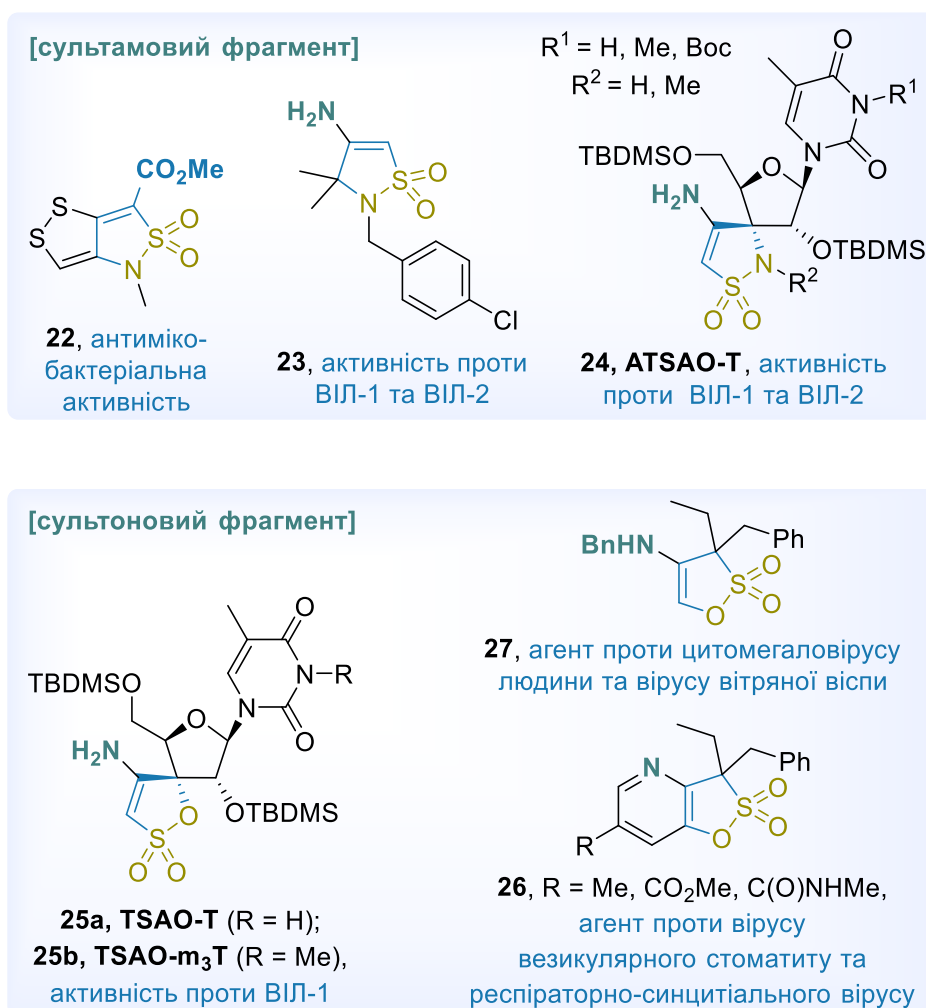


Рис. 5. Антибактеріальні та противірусні γ -сультами **22–24** та γ -сультони **25–27**

Водночас сполуки **23** та **24** (ATSAO-T) досліджені на активність проти вірусу імунодефіциту людського типу ВІЛ-1 (*HIV-1, III_B*) та ВІЛ-2 (*HIV-2, ROD*) у людських Т-лімфоцитах (*MT-4, T-cells*) як інгібітори зворотної транскриптази. При дослідженні біологічної активності *N*-заміщених сультамів, зокрема похідних **24**, було встановлено, що їх кисневмісні аналоги, а саме циклічні сульфонати (сультони), за детермінованих умов проявляють більшу активність, дієвість та селективність щодо білкових мішеней, вищі показники активності проти вірусів ДНК або ретровірусів.

Сультон **25a** (TSAO-T) та *N*-метилзаміщена похідна **25b** (TSAO-m3) виявили значну активність порівняно з аза-аналогами **24**. Виміряні значення активності: ($EC_{50} = 0.057 \mu\text{M}$) щодо ВІЛ-1 (*HIV-1, III_B*) та ВІЛ-2 (*HIV-2, ROD*) у людських Т-лімфоцитах (*MT-4, T-cells*)⁵⁵. Водночас деякі 3,3,6-тризаміщені піридосультони **26** виявились потужними інгібіторами до ВІЛ-1 (*HIV-1, III_B*) зі значеннями $EC_{50} = 17\text{--}22 \mu\text{M}$, тобто при концентрації, яка щонайменше у 10 разів менша, ніж їх цитостатична активність проти проліферації клітин СЕМ (IC_{50}): $183 \mu\text{M}$ або $> 250 \mu\text{M}$)⁵⁶. Проте, було встановлено, що їх анти-ВІЛ-1 активність на 2–3 порядки нижча за активність TSAO-m3 Т і TSAO-T. Піридосультони **26** виявились доволі активними проти вірусу везикулярного стоматиту і респіраторно-синцитіального вірусу. Разом з тим споріднений моноциклічний сультон **27** виявив значну активність проти цитомегаловірусу людини та вірусу вітряної віспи.

Цікавим є той факт, що насичений γ -сультон **28** є відомим агентом алкілювання, що не є характерним для його аза-аналогу (Рис. 6). Крім того, частково ненасичені сультони проявили значну біологічну активність без наявності цитотоксичності, що пов'язане з втратою алкілюючої здатності через наявність спряженого фрагмента. Саме тому, частково ненасичені спряжені сультони можна вважати аналогами частково ненасичених сультамів за хімічною поведінкою.

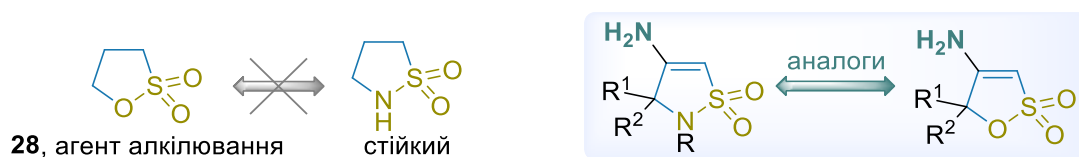


Рис. 6. Сультони як аналоги сультамів

Враховуючи актуальність та важливість сультамів та сультонів для потреб сучасної синтетичної та медичної хімії, було розроблено та описано велику кількість методів синтезу цих гетероциклів, що здебільшого полягають в утворенні зв'язків S–N шляхом внутрішньомолекулярного сульфонілювання або у формуванні інших зв'язків сультамового фрагмента (N–C, S–C, та C–C) здебільшого, реакціями алкілювання. Для більшості перетворень необхідним є використання бі- та поліфункціоналізованих сполук з безпосередньо реагуючими групами для циклізації або з групами-активаторами.

Однією з найцікавіших функціональних груп є електронакцепторний нітрильний фрагмент, що може вступати у широкий діапазон хімічних перетворень як за атомом Карбону або Нітрогену, так і за обома атомами. Окрім того, нітрильна група з сильними електронакцепторними властивостями активує сусідні положення, зокрема, зв'язану метиленову ланку, роблячи її протони рухливими для легкого депротонування, а похідні такого типу -- активними для класичних реакцій алкілювання та конденсації.

Отже, розгляд методів синтезу сультамів та сультонів, що включають перетворення нітрилів, ціаногрупа яких або безпосередньо реагує з утворенням циклічного сульфонамідів, або є активуючою групою, став предметом літературного огляду даної роботи. Найбільша частина хімічних перетворень нітрилів у синтезі сультамів та сультонів базується на між- та внутрішньомолекулярних реакціях сульфонамідів з наявним додатковим електрофільним центром, зокрема карбонільним (альдегіди, кетони, естери), нітрильним, оксирановим, галогенідним, сульфонатим. Так, зокрема, найбільш вивченим типом перетворень є CSIC реакція (*Carbanion-mediated Sulfonate (Sulfonamide) Intramolecular Cyclization reaction*) – карбаніонна внутрішньомолекулярна циклізація сульфонатів (сульфонамідів), де атом Карбону нітрильної групи стає частиною гетероциклічного скелета згідно з реакцією конденсації за Торпом^{57–59}. Велика кількість літературних прикладів полягає у циклізації через приєднання за Міхалем, що має значний синтетичний потенціал. Широкого застосування зазнали різноманітні реакції циклоприєднання, які є найбільш універсальними підходами до побудови конденсованих сультамів.

1.2 Нітрильна група як активатор сусіднього положення у реакціях конструювання гетероциклічного фрагмента

1.2.1 Циклізація шляхом внутрішньомолекулярного нуклеофільного заміщення.

Перший приклад активації електронакцепторною нітрильною групою сусідніх положень Карбонового ланцюга полягає у синтезі β -сультаму **1.1**, що був отриманий взаємодією сульфонаміду **1.2** з бромацетонітрилом **1.3** (Схема 1.1). На першій стадії відбувається *N*-алкілювання сульфонаміду в присутності K_2CO_3 у ДМФА з утворенням проміжної сполуки **1.4**, яку можна виділити з реакційної суміші. Наступна стадія полягає у депротонуванні метиленової ланки в α -положенні до нітрильної групи **1.4**, а утворений карбаніон виступає нуклеофілом для заміщення броміду з подальшим утворенням циклу **1.1**⁶⁰.

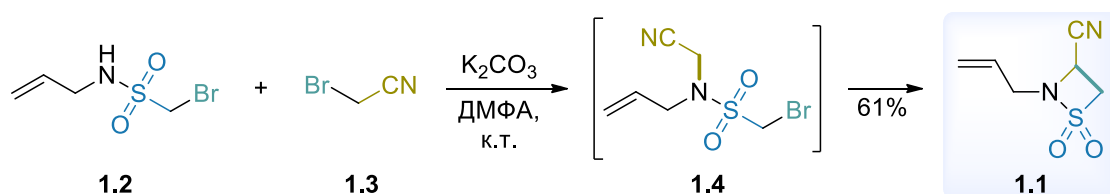


Схема 1.1. Алкілювання алілсульфонаміду бромацетонітрилом **1.3** з подальшим внутрішньомолекулярним нуклеофільним заміщенням для синтезу β -сультаму **1.1**

1.2.2 Синтез конденсованих сультамів реакцією 1,3-диполярного [3+2] циклоприєднання.

Один з найбільш поширених шляхів побудови конденсованих сультамів, зокрема, п'ятичленних циклічних систем, базується на реакціях 1,3-диполярного [3+2] циклоприєднання. Даний тип перетворень включає використання частково ненасичених сультамів з імінним зв'язком $C=N$, що може виступати 2π -електронною компонентою для синтезу гетероциклічних сполук з більшою кількістю конденсованих циклів. Наприклад, імінопохідна сахарину **1.5a** вступає в Паладій-каталізовану енантіоселективну реакцію анелювання з нітрил-заміщеним алілсиланом **1.6** як прекурсором триметилен-метану (2π -електронна компонента) з

утворенням піролідинового циклу **1.7**. Похідна **1.6** має дві відхідні групи, триметилсилільну (TMS) та ацетатну (OAc), зв'язки з якими розриваються під дією Паладієвого каталізатора у присутності ліганду **1.8** з утворенням трьохцентрового двоелектронного зв'язку з Паладієм та карбаніоном, стабілізованим нітрильною групою, який нуклеофільно приєднується до імінного атома Карбону з подальшою циклізацією у трициклічний сультам з високою енантіо- та діастереоселективністю (вихід 85%) та завершенням паладієвого циклу (Схема 1.2)⁶¹.

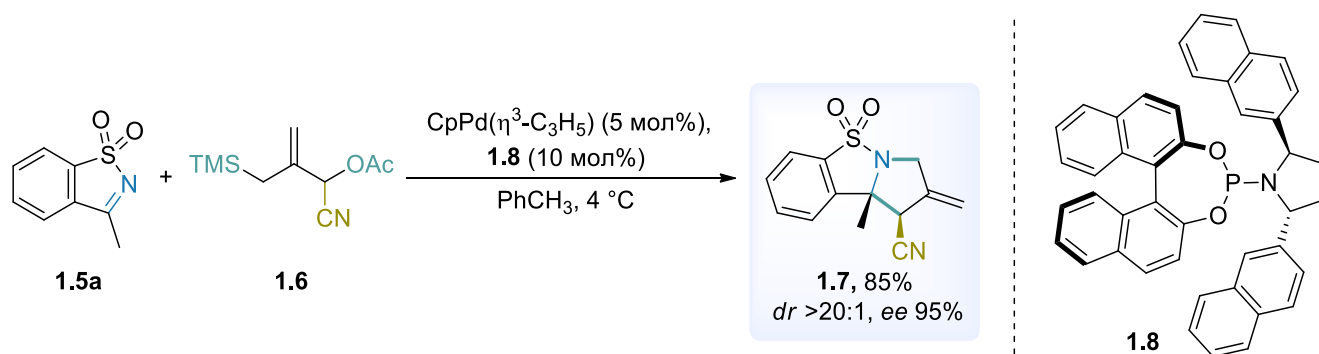


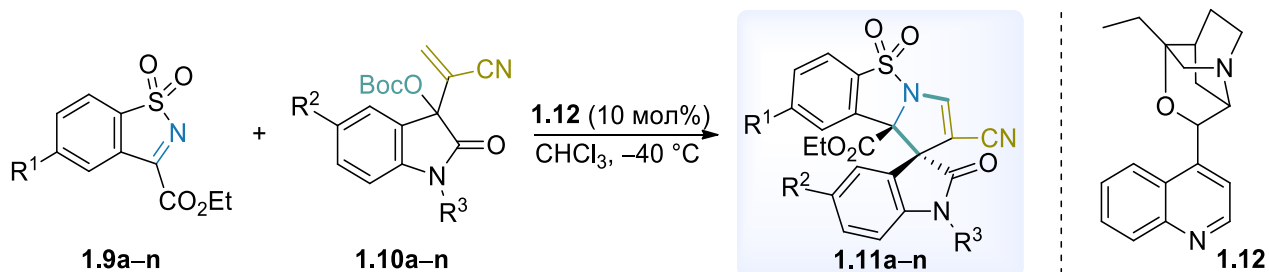
Схема 1.2. Реакція 1,3-диполярного циклоприєднання з триметиленметановим прекурсором **1.6** для синтезу трициклічного сультаму **1.7**

Іншим прикладом використання бензоізотіазольних похідних **1.9a–n** є енантіоселективні органокаталітичні реакції циклоприєднання похідних **1.10** для отримання аза-спірооксиіндольних похідних **1.11a–n**, які мають фрагмент конденсованого сультаму. Алкалоїдний органокаталізатор **1.12** містить фрагмент третинного аміну як основну функціональну групу, яка приєднується до ненасиченого зв'язку заміщених акрилатів **1.10**. Подальші перетворення полягають у відщепленні карбонатної OВос-групи та утворенні аніонів, які приєднується до імінного Карбону сультамів **1.9**. На останньому етапі сульфонамідний атом Нітрогену заміщує приєднаний на першому етапі перетворення алкалоїд, внаслідок чого відбувається циклізація з утворенням спіроциклічних похідних **1.11** (Таблиця 1.1)⁶².

Ще одним прикладом реакції анелювання до сульфоіміну **1.5b** є метод, що полягає у використанні вінілциклопропану **1.13**, напружений цикл якого розкривається під дією Паладієвого каталізатора. У результаті утворюється

стабілізований двома нітрильними групами карбаніон, який далі приєднується до іміну з циклізацією у трициклічний сультам **1.14**. (Схема 1.3)⁶³

Таблиця 1.1. Синтез аза-спірооксиіндольних похідних **1.11a–n**



№	Продукт	R ¹	R ²	R ³	Вихід 1.11 , %	<i>dr</i>	<i>ee</i> , %
1	1.11a	H	H	Bn	95	>20:1	98%
2	1.11b	Me	H	Bn	98	>20:1	95
3	1.11c	OMe	H	Bn	98	>20:1	97
4	1.11d	Cl	H	Bn	86	>20:1	97
5	1.11e	F	H	Bn	88	>20:1	97
6	1.11f	H	Br	Bn	92	9:1	97
7	1.11g	H	OMe	Bn	93	>20:1	98
8	1.11h	H	F	Bn	91	>20:1	97
9	1.11i	H	OCF ₃	Bn	94	>20:1	97
10	1.11j	H	Cl	Bn	95	>20:1	98
11	1.11k	H	NO ₂	Bn	95	>20:1	98
12	1.11l	H	I	Bn	97	>20:1	96
13	1.11m	H	H	Me	92	>20:1	96
14	1.11n	H	H	Allyl	95	>20:1	98

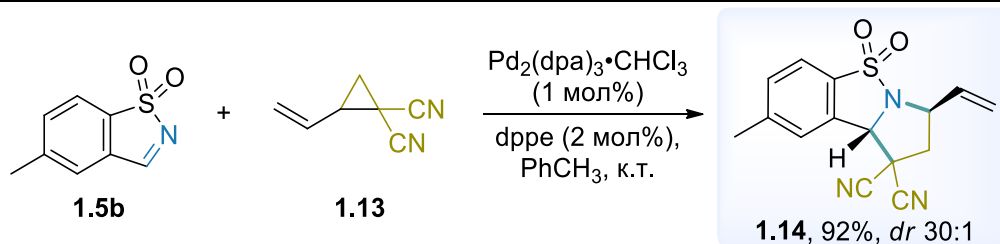


Схема 1.3. Паладій-каталізоване 1,3-диполярне циклоприєднання-анелювання вінілциклопропану **1.13** та ненасиченого сультаму **1.12** для синтезу **1.14**

1.2.3 Синтез конденсованих сультамів каскадним перетворенням з ключовою стадією [4+2] циклоприєднання

Реакція [4+2] циклоприєднання Дільса-Альдера між спряженим дієном та алкеном (дієнофілом) є поширеним методом у сучасній органічній хімії для конструювання циклічних систем. Одним з варіантів проведення реакції є використання азадієнів для реакції аза-Дільса-Альдера як ключової стадії перетворення⁶⁴. Так β -стирилсахарин **1.15** вступає у каскадну асиметричну органокаталітичну реакцію з 2,5-дієноном **1.16**, що має реакційноздатний малонітрильний фрагмент. Відповідний поліциклічний продукт **1.17** було отримано в енантімерно та діастереомерно чистому вигляді з високим виходом при використанні саліцилової кислоти у толуені та похідної хініну **1.18** як каталізатору (Схема 1.4)⁶⁵.

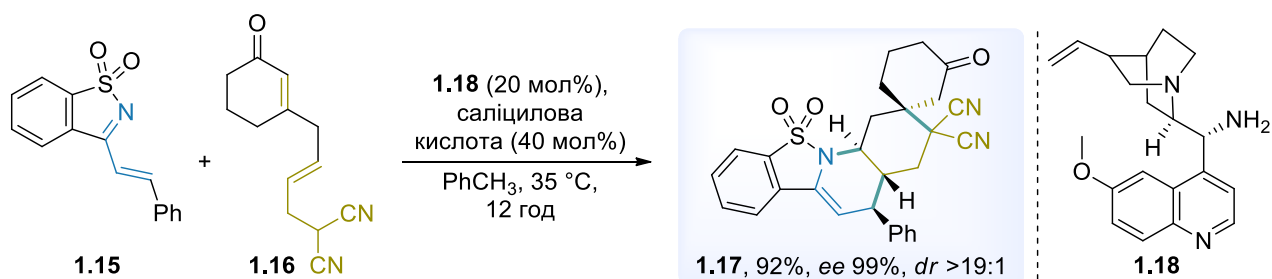
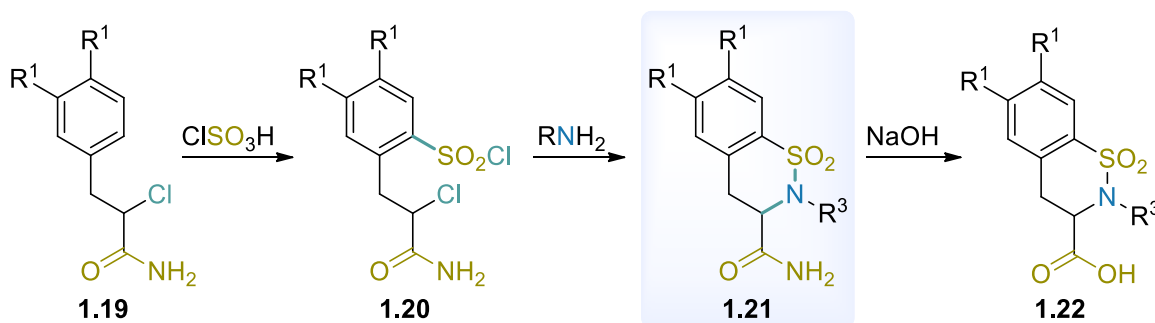


Схема 1.4. Каскадна реакція аза-Дільса-Альдера з утворенням сультаму **1.17**

1.2.4 Циклізація 2-хлоро-3-фенілпропаннітрилів у 3,4-дигідро-2H-бензо[e]-[1,2]тіазин-1,1-діоксиди

Сульфонамідний атом Нітрогену є досить слабким нуклеофілом внаслідок розподілення електронної густини. Проте в деяких випадках його нуклеофільність можна використати щодо найпоширеніших реакційноздатних електрофілів – карбонільних похідних, нітрилів, галогенідів тощо. Особливо цікаві внутрішньомолекулярні випадки, які ведуть до утворення сультамів. Наприклад, з α -хлоронітрильної похідної **1.19** реакцією хлоросульфонілювання отримано сульфонілхлорид **1.20** з одночасним гідролізом нітрилу до аміду. При обробці аміном, сульфонамід зазнає циклізації в сультам **1.21**. Подальші перетворення включають можливість гідролізу аміду **1.21** до кислоти **1.22** (Таблиця 1.2).⁶⁶

Таблиця 1.2. Синтез 3,4-дигідро-2*H*-бензо[е]-[1,2]тіазин-1,1-діоксидів **1.21** та **1.22**



№	R ¹	R ²	R ³	Вихід 1.20 , %	Вихід 1.21 , %	Вихід 1.22 , %
1	OMe	OMe	H	41	37	84
2	OMe	OMe	Me	41	59	96
3	OCH ₂ CH ₂ O		H	51	44	91
4	OCH ₂ CH ₂		Me	51	88	92
5	Cl	H	Me		49	86 ^[A]
6	Cl	Cl	Me	89	36	100 ^[B]

^[A] гідроліз проведений у кислотних умовах при використанні H₂SO₄ замість лугу;

^[B] гідроліз проведений у кислотних умовах при використанні HCl замість лугу

1.3 Реакції циклізації за електрофільним атомом Карбону нітрильної групи

1.3.1 CSIC реакція як основний метод отримання сультамів з амініонітрилів (внутрішньомолекулярна конденсація за Торпом)

Серед методів синтезу сультамів, зокрема, біциклічних⁶⁷, широкого поширення набули методи утворення С–С зв'язків, що полягають у CSIC реакції – «циклізації сульфонатів (сульфонамідів) через проміжне утворення карбаніонів»^{58,67–70}. Використання *N*-сульфонільованих α-амінонітрилів вперше було досліджено Марко-Контеллесом та співробітниками^{69,71}, а термін «CSIC реакції» було введено до літератури в 2003 році, хоча подібні реакції були вперше опубліковані за три десятиліття до того, включаючи випадки конденсації сультамів з нітрилами для отримання енамінів.⁷²

Дане перетворення протікає за аналогією до внутрішньомолекулярного нуклеофільного приєднання до енолатів, альдольної конденсації алкансульфонатів (сульфонамідів) з утворенням сультонів (сультамів)^{58,73-75}. Перетворення спричинене високою рухливістю (кислотністю) $C\text{H}$ протонів у α -положенні до сульфонамідної групи за умови відсутності більш рухливих сульфонамідних $N\text{H}$ протонів, що депротонуватимуться першими під дією основ.

Даний метод є найбільш поширеним на теренах використання функціоналізованих нітрилів. Фактор, що сприяє широкому застосуванню даного підходу, полягає у доступності реагентів, легкості їх отримання з комерційно дешевих реагентів, зокрема, з похідних аміно- та гідроксикислот⁵⁸, відповідних нітрилів^{58,76,77} та інших сполук⁷⁸⁻⁸⁰. Враховуючи значний інтерес до даного типу внутрішньомолекулярної карбаніонної циклізації сульфонамідів, що значно зріс впродовж останніх десяти років, CSIC реакція стала основним методом отримання 4-аміно-2,3-дигідроізотіазол-1,1-діоксидів з ціаносульфонамідів (Схема 1.5). Як було зазначено раніше, енаміносультами мають потенційну біологічну активність, що робить їх цікавими для розробки лікарських засобів, а власне реакцію – важливим синтетичним методом⁸¹.

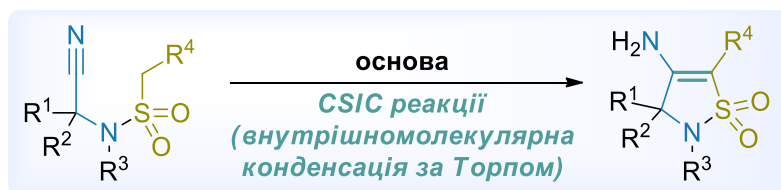
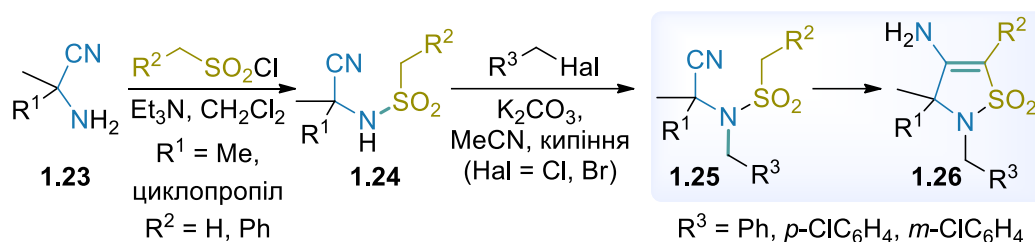


Схема 1.5. Схематичне представлення CSIC реакції (внутрішньомолекулярна конденсація за Торпом) для синтезу енаміносультамів

Отже, для перебігу внутрішньомолекулярної конденсації за Торпом необхідною умовою є активована метиленова компонента в α -положенні до сульфогрупи. У якості вихідних речовин для синтезу ряду β -енаміносультамів використовують амінонітрили – легкодоступні продукти реакції Штреккера (нуклеофільне приєднання ціанід-аніону та амінів до карбонільної групи).

Реакцію сульфонування амініонітрилів **1.23** проводять дією сульфонілхлоридів у присутності органічної або неорганічної основи для депротонування та зв'язування утвореної при сульфонуванні хлоридної кислоти (Таблиця 1.3). Наприклад, описаним є метод^{69,71,82,83} сульфонування амініонітрилів **1.23** мезилхлоридом (MsCl) або бензилсульфонілхлоридом (BnSO₂Cl) у присутності триетиламіну (Et₃N) як основи у середовищі дихлорметану (CH₂Cl₂), що є найбільш типовими умовами.

Таблиця 1.3. Синтез β-енаміносультамів **1.26**



№	Умови	Амініонітрил	R ¹	R ²	R ³	Вихід 1.26 , %
1	NaH, MeCN	1.23a	Me	H	Ph	65
2			Me	H	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	43
3			Me	H	<i>m</i> -ClC ₆ H ₄	43
4		1.23b	циклопропіл	H	Ph	91
5	DBU, MeCN	1.23c	Me	Ph	Ph	75
6			Me	Ph	<i>m</i> -ClC ₆ H ₄	47

Для подальшого конструювання γ-сультамової системи синтезовані вторинні ціаносульфонаміди **1.24** піддавали N-алкілюванню дією бензилброміду (BnBr) або ізомерними хлоробензильними похідними (*p*-ClC₆H₄CH₂Cl або *m*-ClC₆H₄CH₂Cl) у присутності поташу (K₂CO₃) при кип'ятінні у середовищі ацетонітрилу (MeCN), що призводить до утворення третинних ціаносульфонамідів **1.25**⁶⁹, які вводяться у стадію карбаніонної циклізації з утворенням 4-аміно-2,3-дигідроізотіазол-1,1-діонів **1.26** з виходом 43–91% за реакцією Торпа під дією ненуклеофільних основ, таких як, наприклад, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундецен (ДБУ)⁶⁹ або стандартних неорганічних реагентів, як гідрид натрію (NaH) або карбонат цезію (Cs₂CO₃)^{69,82}. Варто

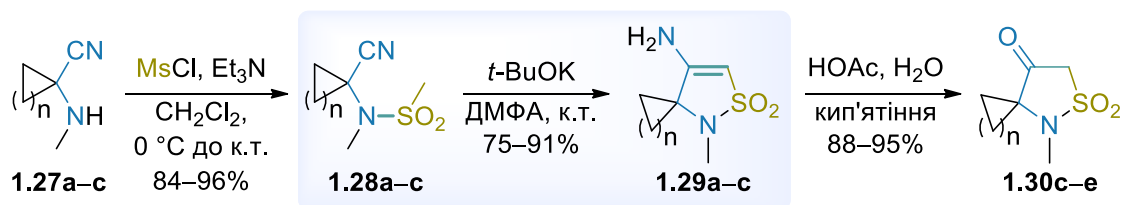
підкреслити, що у вищеписаних синтетичних схемах стадія *N*-алкілювання вторинних ціаносульфонамідів **1.24** є необхідною для подальшої CSIC циклізації.

У літературних джерелах було підкреслено, що спроби синтезувати β-енаміносультами **1.26** з незаміщеним атомом Нітрогену в 1-положенні гетероциклічного фрагмента з вторинних сульфонамідів **1.24** виявились невдалими внаслідок наявності кислого *NH*-протону вторинного сульфонамідного угруповання, який відщеплюється легше ніж інші протони в молекулі^{69,82}. Він вступає у реакцію кислотно-основної взаємодії активніше за кислі протони метильної/метиленової сульфонамідної функції. Вищезазначена особливість унеможливорює внутрішньомолекулярну конденсацію за Горпом.

Мезилування циклічних амініонітрilів **1.27a–c** призвело до утворення сульфонамідів **1.28a–c**, які були введені у карбаніонну циклізацію для синтезу спіроциклічних β-енаміно-γ-сультамів **1.29a–c** під дією *t*-BuOK в якості основи в ДМФА (Таблиця 1.4)⁸³. Слід зазначити, що β-енаміно-γ-сультами **1.29a–c** можуть бути легко перетворені на відповідні β-кето-γ-сультами **1.30c–e** з виходами до 95%⁸³.

Принциповою є можливість введення інших алкільних груп біля сультамового атома Нітрогену. Зокрема, *N*-етил-заміщений спіросультам **1.31** був синтезований з 1-аміноциклогексанкарбонітрилу (**1.32**) шляхом сульфонілювання з утворенням похідної **1.33** (вихід 43%).

Таблиця 1.4. Синтез β-енаміно-γ-сультамів **1.29a–c** та β-кето-γ-сультамів **1.30c–f**



№	n	Вихід продукту		Вихід енаміно-сультаму 1.29 , %		Вихід кетосультаму 1.30 , %	
		1.28 , %					
1	3	1.28a	65	1.29a	78	1.30c	88
2	4	1.28b	82	1.29b	84	1.30d	95
3	5	1.28c	20	1.29c	56	1.30e	92

Сульфонамід **1.33** алкілювався етилйодидом для синтезу сульфонамиду **1.34** з виходом 67%, що є прекурсором для циклізації у відповідний сультам **1.31** під дією *t*-BuOK в ДМФА (Схема 1.6)⁸⁴.

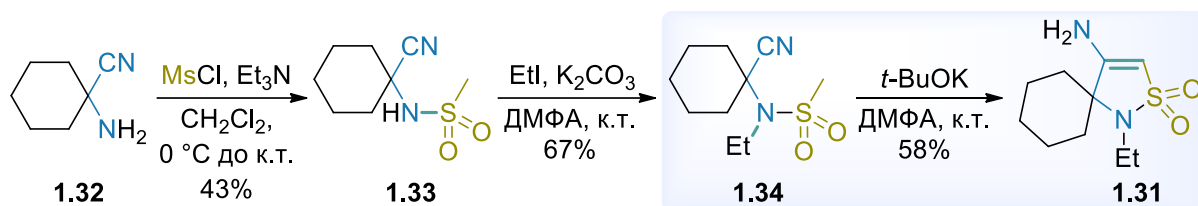


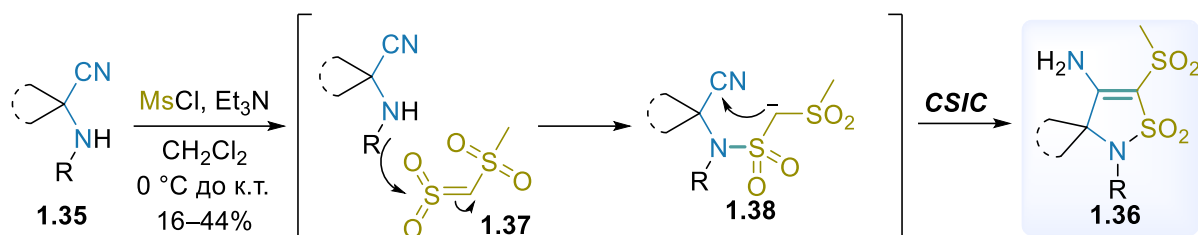
Схема 1.6. Синтез 4-аміно-1-етил-2-тіа-1-азаспіро[4.5]дец-3-ен-2,2-діоксиду (**1.31**)


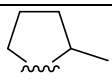
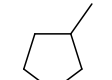
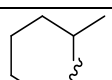
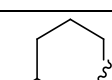
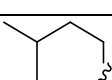
Цікавим є результат застосування вищезазначеної синтетичної послідовності мезилування – карбаніонної циклізації для стерично утруднених α -амінонітрилів. Стеричні перешкоди створювались введенням додаткової метильної групи у карбоциклічний замісник або введенням етильної чи ізопропільної групи до атома Нітрогену амінонітрилу. Проведено мезилування α -(*N*-етиламіно)- та α -(*N*-пропіламіно)- α,α -дизаміщених амінонітрилів **1.35a–c**, а також ізомерних α -*N*-метилзаміщених похідних з додатковим метильним замісником у всіх положеннях циклопентану та циклогексану **1.35d–i**. Дана реакція завершилась утворенням альтернативних продуктів CSIC реакції, а саме β -аміно- α -мезил- γ -сультамів **1.36a–i** з виходом 16–44% (Таблиця 1.5)⁸⁴.

Запропонований механізм утворення β -аміно- α -мезил- γ -сультамів **1.36** зі стерично утруднених амінонітрилів **1.35** полягає у каталізованій основою початковій димеризації мезилхлориду з утворенням реакційноздатного мезилсульфену **1.37**. Подальше приєднання за Міхаелем амінонітрилів **1.35** до мезилсульфену **1.37** протікає через утворення (метилсульфоніл)метансульфонамідів **1.38**, які перетворюються на *S*-мезиленаміносультами **1.36** наступною CSIC реакцією.

Натомість метод CSIC реакції має ряд синтетичних обмежень щодо субстратів. Значним обмеженням є наявність конформаційно жорстких фрагментів. Ціанобутиролактаму **1.39**, який був отриманий тандемною реакцією Штреккера з етил 4-оксопентаноату **1.40** з подальшою лактамізацією за введеною аміногрупою, легко піддається мезилуванню з виходом 76%.

Таблиця 1.5. Синтез α -С-мезильованих β -енаміно- γ -сультамів **1.36a–i**



№	Циклічний замісник 	R	Вихід α -мезил- γ -сультаму 1.36 , %	
			Product	Yield
1	(CH ₂) ₄	Et	1.36a	38
2		<i>n</i> -Pr	1.36b	42
3	(CH ₂) ₅	Et	1.36c	41
4		<i>n</i> -Pr	1.36d	44
5		Me	1.36e	17
6		Me	1.36f	22
7		Me	1.36g	23
8		Me	1.36h	19
9		Me	1.36i	16

Проте наступна карбаніонна циклізація ціанопіролідиноссульфонаміду **1.41** у цільову біциклічну похідну **1.42** виявилась неможливою (Схема 1.7)⁷¹.

Описана спроба використання в якості вихідної речовини γ -кетоестеру, зокрема циклогексанону **1.43**, що був використаний у реакції Штреккера для синтезу конденсованого ціанобутиролактаму **1.44**, який далі був введений у реакцію мезильовання для синтезу інтермедіату **1.45** (Схема 1.8)⁷¹. Встановлено, що похідна **1.45** не вступає у CSIC реакцію з утворенням продукту **1.46** при використанні NaH в MeCN або 1,8-дізабіцикло[5.4.0]ундецену (ДБУ) в MeCN за кімнатної температури.

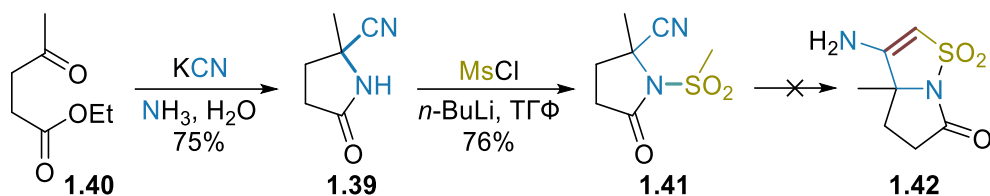


Схема 1.7. Спроба синтезу біциклічної похідної **1.42**

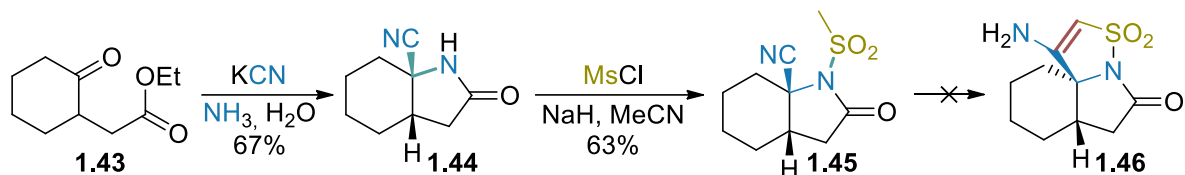


Схема 1.8. Спроба синтезу трициклічного конденсованого сультаму **1.46**

Окрім обмежень у синтезі конденсованих похідних, несприятливою є наявність стерично об'ємних місткових фрагментів. Наприклад, неможливою є CSIC-циклізація стерично утрудненого *N*-мезильованого амініонітрилу **1.47** (отриманий реакцією Штреккера тропінону **1.48** через проміжне утворення сульфонаміду **1.49**) у спробах синтезу спіросультаму **1.50** (Схема 1.9)⁷¹.

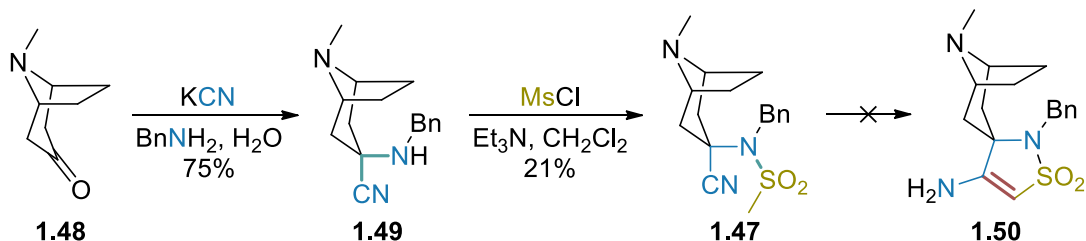


Схема 1.9. Спроба синтезу трициклічного спіроциклічного сультаму **1.50**

Натомість стерично неутруднений амініонітрил **1.51**, отриманий з піперидин-4-ону **1.52**, який не містить етиленового містка (на відміну від тропінону), легко вступає у реакцію сульфонілювання та подальшої циклізації. Показано, що *N*-карбаматний захист є необхідним для даної синтетичної послідовності, оскільки використання *N*-бензилпіперидону завершилось розкладом синтезованого реакцією з BnNH₂ амініонітрилу у відповідний імін за реакцією ретро-Штреккера⁷¹.

Наступні стадії включали алкілювання сульфонаміду **1.53** бензилбромідом (BnBr) у середовищі ДМФА у присутності NaH для синтезу похідної **1.54**, яка

вступає у CSIC реакцію під дією NaH в ацетонітрилі за кімнатної температури та з утворенням енаміносольтаму **1.55** (Схема 1.10)⁷¹. Також показано можливість синтезу β-кето-γ-сультаму **1.56** гідролізом **1.55** дією триметилсилілхлориду (TMSCl) в присутності NaI в ацетонітрилі.

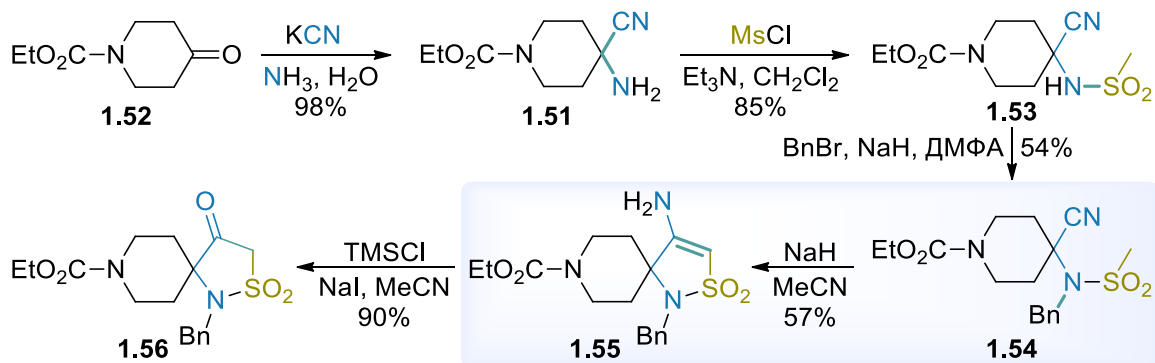
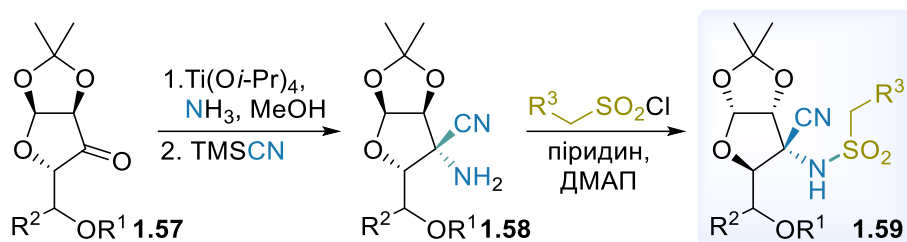


Схема 1.10. Синтез спіроциклічних похідних **1.55** та **1.56**

Захищені похідні пентофурано-3-улози **1.57** були перетворені на амініонітрили **1.58** при використанні NH₃ – MeOH і тетраізопропілату титану (Ti(OiPr)₄) як кислоти Льюїса з подальшою обробкою TMSCN для введення нітрильної групи (Таблиця 1.6). Наступне сульфонування амініонітрилів **1.58** мезилхлоридом, етил- або бензилсульфонілхлоридами в присутності піридину та ДМАП слугує методом синтезу ціаноалкілсульфонамідів **1.59** з високими виходами (80–98%). На відміну від перелічених прикладів внутрішньомолекулярної атаки нітрильної (або естерної) групи карбаніонами метиленактивних *N,N*-дизаміщених сульфонамідів, внутрішньомолекулярна CSIC-конденсація за Торпом *N*-монозаміщених ціаносульфонамідів **1.59** є можливою під дією трикратного надлишку *n*-BuLi або діізопропіламіду літію (ЛДА) у ТГФ для послідовних реакцій *N*- та *C*-депротонування.

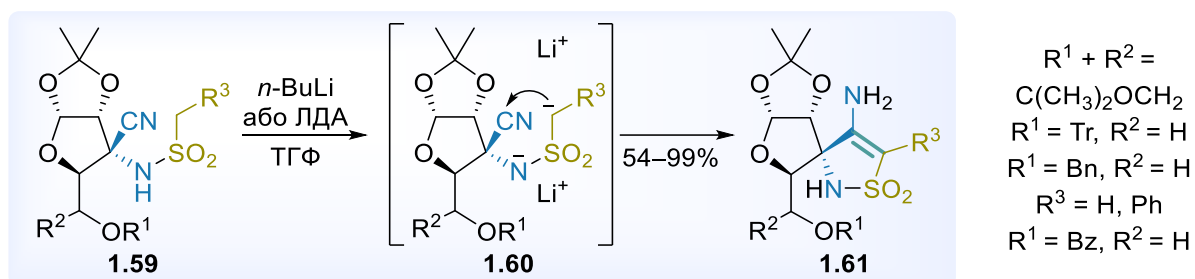
Надлишки основ необхідні внаслідок наявності кислого *NH*-протону вторинного сульфонамідного фрагмента **1.59**, що вступає у реакцію кислотно-основної взаємодії активніше, ніж кислі протони метильної/метиленової функції з утворенням *N*-літєвої солі **1.60**. Подальша циклізація утворених діаніонів **1.60** завершується утворенням 4-аміносольтамів **1.61** (вихід 60–98%) (Таблиця 1.7), які є прекурсорами синтезу ATSAO-T та споріднених сполук^{55,57–59,81,85}.

Таблиця 1.6. Синтез сульфонамідів **1.59** з пентофурано-3-улози **1.57**



№	R ¹	R ²	Вихід амінітрилу 1.58 , %	R ³	Вихід сульфаміду 1.59 , %
1	C(CH ₃) ₂ OCH ₂		80	H	80
2	Tr	H	98	H	92
3				Ph	93
4	Bn	H	70	H	98
5				Ph	98
6	Bz	H	82	H	95
7				Me	98
8				Ph	97

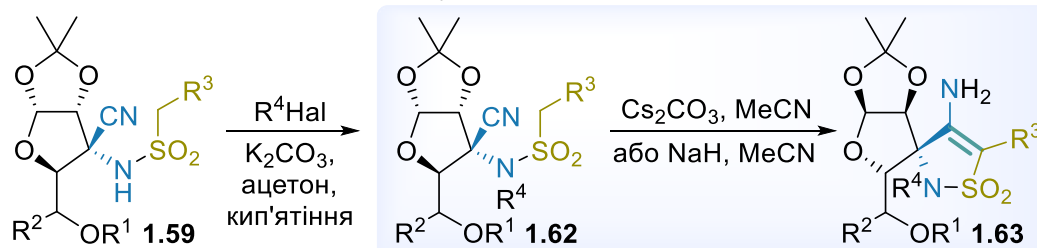
Таблиця 1.7. CSIC реакція для синтезу сультаму **1.61** через утворення діаніону **1.60**



№	R ¹	R ²	R ³	Вихід 1.61 , %
1	Tr	H	H	98
2	Bn	H	H	99
3	Bz	H	H	54
4	C(CH ₃) ₂ OCH ₂		H	60
5	Tr	H	Ph	76
6	Bn	H	Ph	73
7	C(CH ₃) ₂ OCH ₂		Ph	80

Можливими є реакції алкілювання ціаносульфонамідів **1.59**, зокрема, метил-йодидом, бензилбромідом або алілбромідом, шляхом кип'ятіння в ацетоні у присутності карбонату калію (K_2CO_3) як основи для синтезу *N*-метил-, *N*-бензил- і *N*-алілсульфонамідів **1.62**. Подальша їх циклізація у *N*-заміщені сультами **1.63** відбувається при використанні Cs_2CO_3 або NaN у $MeCN$ з виходами 25–96% (Таблиця 1.8)^{57,81,85}. Повна конверсія **1.62** у циклічні похідні **1.63** є можливою за умови збільшення часу реакції до 48 годин. Як було показано використання Cs_2CO_3 дає кращі результати (збільшення виходу до 90%) порівняно з NaN (35–61% вихід), тому цей метод було розширено на більшу кількість субстратів (25–96% вихід).

Таблиця 1.8. Синтез *N*-заміщених сультамів **1.63**



№	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Вихід 1.62 , %	Метод	Вихід 1.63 , %
1	C(CH ₃) ₂ OCH ₂	H	H	Me	95	Cs ₂ CO ₃ , MeCN	40
2				аліл	76		66
3				Bn	78		96
4				Ph	Bn		16
5	Tr	H	H	Me	98	NaN, MeCN	61
6				Cs ₂ CO ₃ , MeCN		90	
7				аліл	56	95	
8				Bn	66	46	
9				аліл	47	89	
10				Bn	42	46	
11	Bn	H	H	Me	96	NaN, MeCN	35
						Cs ₂ CO ₃ , MeCN	33
12	Bz	H	H	Me	98		25

Також CSIC реакції використовуються для конструювання конденсованих ароматичних систем. Так, *N*-арилування 2-хлоронікотинітрилом **1.64** мезильованого метиламіну було використано для отримання сульфонаміду **1.65**. Зазначено, що при проведенні першої стадії відбувається часткове однореакторне перетворення **1.65** на циклічний продукт **1.66** CSIC реакції. Натомість повна конверсія **1.65** у **1.66** досягнута використанням NaN у ТГФ (вихід 60%). Можливим є отримання кетосультаму **1.67** шляхом проведення подальшого кислотного гідролізу енамінного фрагмента (Схема 1.11)⁸⁶.

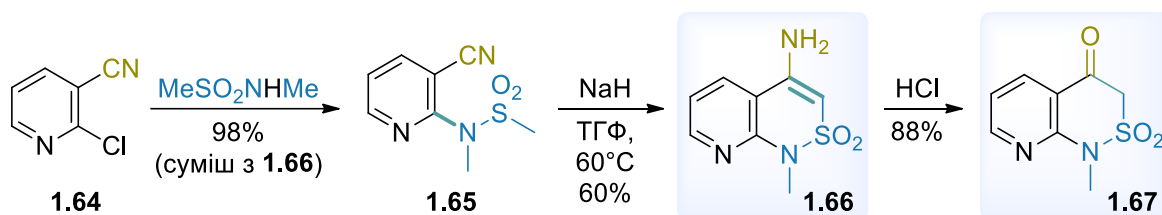


Схема 1.11. Синтез конденсованих піридосультамів **1.66** та **1.67**

1.3.2 Синтез сультамів використанням сульфонамідної групи як нуклеофілу у внутрішньомолекулярній конденсації з феніл- та бензилкарбонітрилами

Приклад реакційної здатності сульфонамідів як нуклеофілів полягає у внутрішньомолекулярній реакції з нітрильною групою як електрофілом. Синтез ключових інтермедіатів включав діазотування аніліну **1.68** для синтезу сульфоніл-хлориду **1.69**, який під дією аміаку перетворюється на сульфонамід **1.70**. Остання сполука при нагріванні в середовищі концентрованої сульфатної кислоти використовується для синтезу циклічного імідосульфонаміду **1.71**, який можна перетворити на амідосульфонамід **1.72** лужним гідролізом. Обидва сультами **1.71** та **1.72** можливо вводити у реакцію розкриття циклу у кислих або лужних умовах, відповідно, для синтезу похідної **1.73** (Схема 1.12)⁸⁷.

Подібним є перетворення ізомерного (2-ціанофеніл)метансульфоніл-хлориду **1.74** на відповідний сульфонамід **1.75**, який можна гідролізувати до іміносультаму **1.76** та до кетосультаму **1.77** (Схема 1.13)⁸⁷.

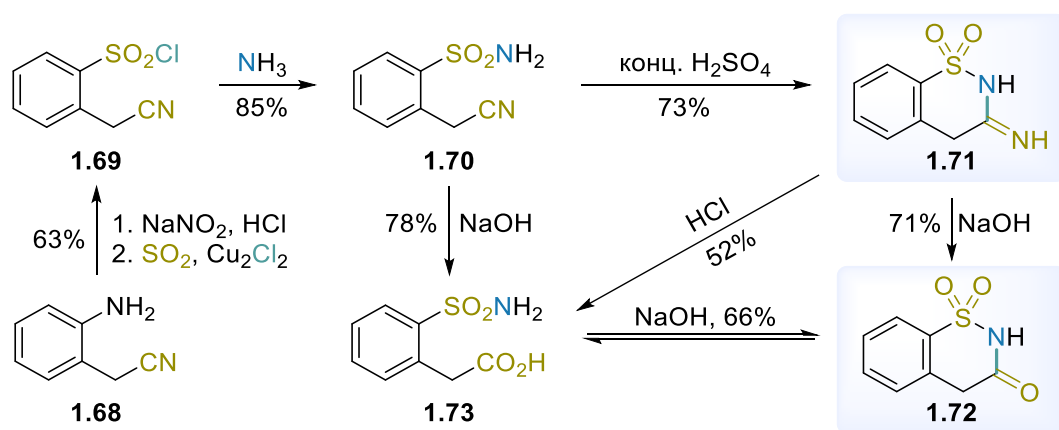


Схема 1.12. Синтез 2H-бензо[е][1,2]тіазин-3(4H)-он-1,1-діоксиду (1.71) та імідосульфонаміду 1.73

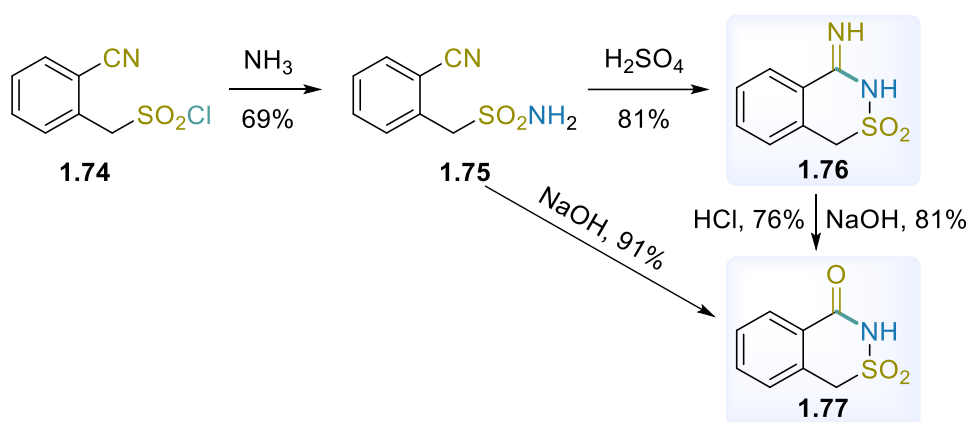


Схема 1.13. Синтез 1H-бензо[д][1,2]тіазин-4(3H)-он-2,2-діоксиду (1.76) та іміносульфонаміду 1.77

1.4 Реакції, в яких обидва атоми Карбону та Нітрогену нітрильної групи стають частиною другого циклу або бічної групи конденсованих сультамів

1.4.1 Синтез конденсованих сультамів 1,3-диполярним [3+2] циклоприєднанням нітрилоксидів до частково ненасичених сультамів (нітрильна група стає частиною другого циклу)

Окрім сульфоімінів, у якості 2π-компоненти може виступати ненасичений зв'язок у α,β-положенні від сульфонової групи гетероциклу. Наприклад, сультам 1.78 вступає в регіо- та діастероселективне 1,3-диполярне циклоприєднання нітрилоксидів 1.79 з утворенням відповідних *цис*-конденсованих біциклічних сультамів 1.80а–е (Схема 1.14)⁸⁸.

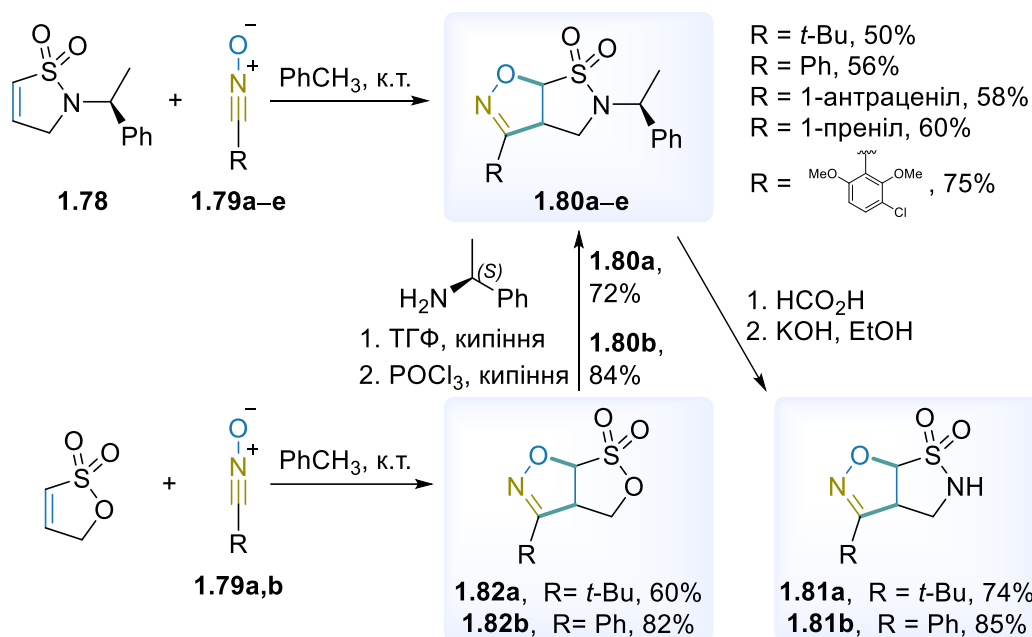


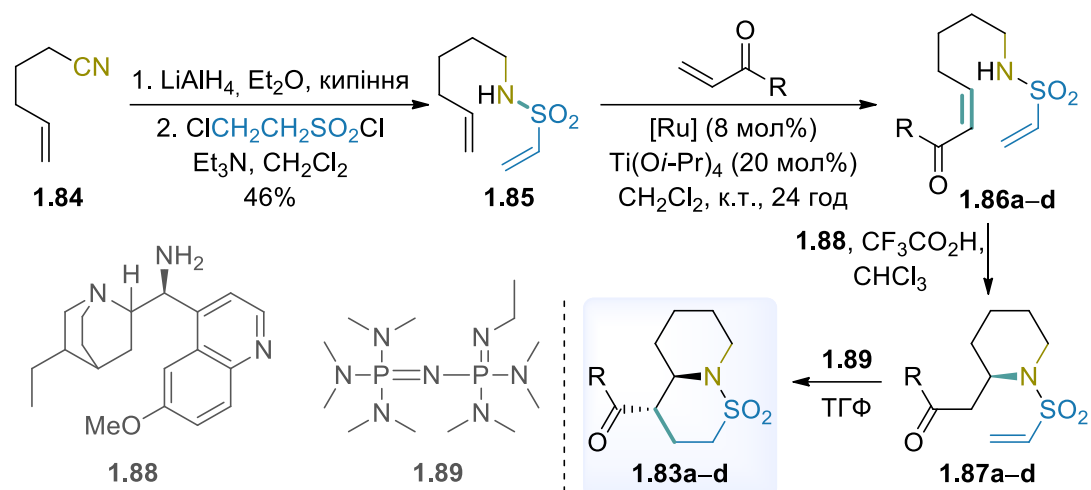
Схема 1.14. Циклоприєднання нітрилоксидів **1.79** до сультаму **1.78** та сультону як метод синтезу біциклічних сультамів **1.80** та **1.81**

Зняття фенілетильного захисту з атома Нітрогену сультамів є можливим під дією мурашиної кислоти з подальшою обробкою KOH , що було використано для синтезу сультамів **1.81a,b** з незахищеною аміногрупою. Водночас продукти **1.82a,b**, що утворились внаслідок 1,3-диполярного циклоприєднання нітрилоксидів **1.79** до γ -сультону, володіють алкілюючою здатністю. Як наслідок, можливим є перетворення біциклічних сультонів **1.82** на сультами **1.80a,b** дією (S) - $(-)$ - α -метилбензиламіну з утворенням солей амонійсульфонатів, що циклізуються під дією POCl_3 ⁸⁹.

1.4.2. Циклізація з ключовою стадією приєднання за Міхаелем

Реакція Міхаеля – нуклеофільне приєднання до спряженого ненасиченого зв'язку, також описана для синтезу сультамів. Яскравим прикладом застосування цієї реакції є енантіоселективний синтез біциклічних сультамів **1.83** через подвійне послідовне приєднання за Міхаелем (Таблиця 1.9). Нітрильна група гекс-5-еннітрилу (**1.84**) використовується як двохатомна метиленамінна компонента у побудові майбутнього біциклічного сультаму.

Таблиця 1.9. Синтез біциклічних сульфамів **1.83** реакцією Міхаеля



№		R	Вихід 1.86 , %	Вихід 1.87 , %	<i>er</i>	Вихід 1.83 , %	<i>er</i>
1	a	Me	86	76	97:3	77	93:7
2	b	<i>n</i> -Pr	81	71	98:2	70	94:6
3	c	<i>n</i> -пентил	70	90	98:2	73	95:5
4	d	Ph	45	65	98.5:1.5	80	90:10

Нітрильний фрагмент був відновлений до відповідного CH_2NH_2 -замісника, що на другій стадії перетворення був сульфонільований 2-хлоретансульфонілхлоридом як прекурсором вінілсульфонового фрагмента. Реакція крос-метатезису вінілсульфонаміду **1.85** була застосована для отримання спряжених енонів **1.86**. Останні вступають у внутрішньомолекулярну асиметричну реакцію аза-Міхаеля з циклізацією в піперидини **1.87** у випадку використання похідної хініну **1.88** як каталізатору.

Під дією стерично утрудненої основи **1.89** відбувається приєднання метиленової компоненти похідних як *S*-нуклеофілу до ненасиченого вінілсульфонамідного зв'язку за другою реакцією Міхаеля. Дана реакція завершується утворенням біциклічних δ -сультамів **1.83**⁹⁰.

Нітрильна група також може слугувати прекурсором амідного фрагмента біциклічних сульфамів. Зокрема, у літературі описано приєднання до трихлорацетонітрилу (**1.90**) гідрокисульфаму **1.91** через проміжне утворення імідату з наступним внутрішньомолекулярним приєднанням за Міхаелем, що приводить до

отримання оксазоліну **1.92**. Подальша обробка трифлуорооцтовою кислотою сполуки **1.92** завершується утворенням ацильованого аміноспирту **1.93** (Схема 1.15)⁹¹.

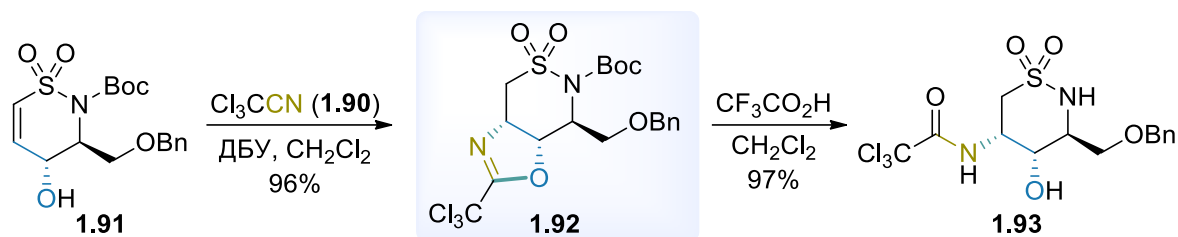


Схема 1.15. Реакція трихлоацетонітрилу **1.90** для синтезу сульфамів **1.92** та **1.93**

1.4.3. Внутрішньомолекулярне гомолітичне заміщення біля атома Сульфуру

Інше перспективне перетворення на теренах збірки сульфамового гетероциклічного фрагмента включає внутрішньомолекулярну реакцію гомолітичного заміщення ($S_{\text{Ні}}$) біля атома Сульфуру. Цей метод застосований для отримання бензоанельованого γ -сультаму **1.94** з *N*-Boc амінометильним замісником у C(3)-положенні в енаціомерно чистому вигляді. Синтетичне перетворення полягало у приєднанні TMSCN до подвійного C=N зв'язку сульфоксіміну **1.95** в присутності трифлату ітербію. Натомість отриманий у такий спосіб нітрил **1.96** не був придатним для внутрішньомолекулярного гомолітичного заміщення біля атома Сульфуру внаслідок швидшого приєднання *орто*-арильного дебромованого радикалу до нітрильної групи, а не до сульфініламідної (Схема 1.16)⁹². Саме тому, нітрильна група сполуки **1.96** була перетворена на *N*-Boc-захищену метиленаміновмісну похідну **1.97**, яка не заважає подальшій реакції отримання циклічного сульфініламіді **1.98** з виходом 78% та високим діастереомерним надлишком (*de*), що відбувається під дією AIBN та *n*-Bu₃SnH у середовищі толуену. Відповідний сульфініламід **1.98** можна окиснити дією *m*CPBA до *трет*-бутил-(*R*)-((1,1-діоксидо-2,3-дигідробензо[*d*]ізотіазол-3-іл)метил)карбамату (**1.94**) з дуже високим виходом 99%.

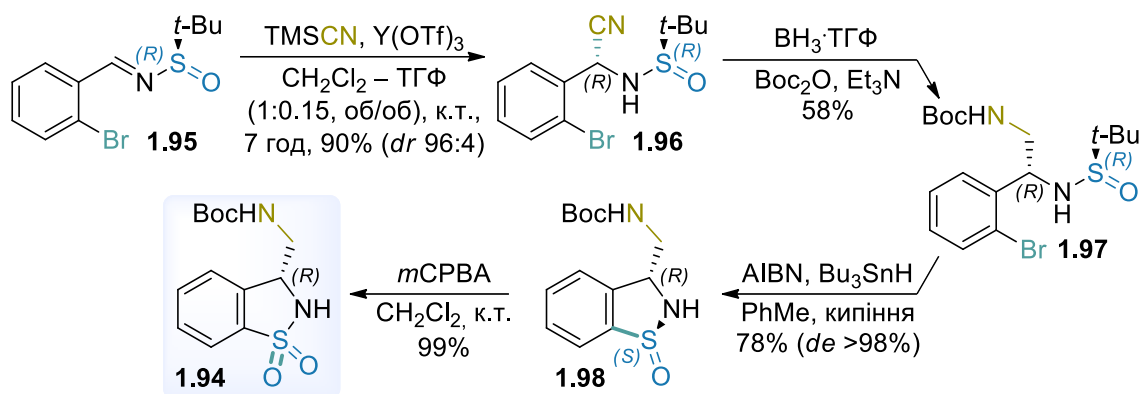


Схема 1.16. Циклізація через внутрішньомолекулярне гомолітичне заміщення

1.5. Динітрили як прекурсори сультамів: одночасний прояв різних типів реакційної здатності гомолітичне заміщення біля атома Сульфуру

Завдяки акцепторним властивостям нітрильної групи, класичні метиленактивні похідні вступають у різноманітні реакції конденсації. Наприклад, етил-2-ціаноацетат реагує з *N*-алкілсахаринами **1.99** (отримані алкілюванням сахаринату **1.100**) з розкриттям кетосультамового фрагмента з утворенням сульфонамиду **1.101** (Схема 1.17).

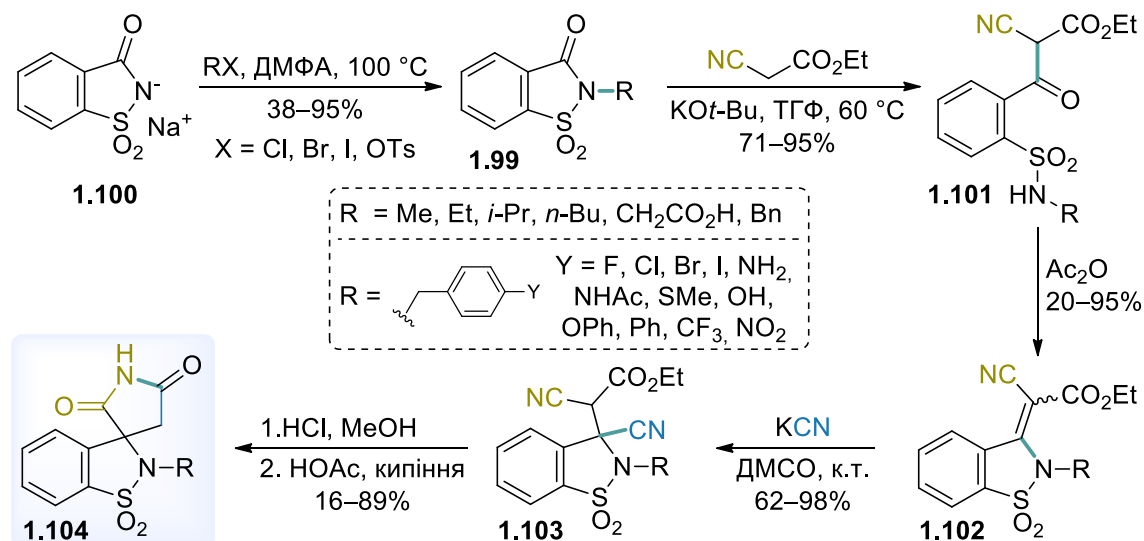


Схема 1.17. Синтез спіросахаринів **1.104**

Подальша рециклізація похідних **1.101** відбувається під дією оцтового ангідриду з отриманням метиленсультаму **1.102**. Наступні стадії включають

приєднання ціанід-аніону до подвійного C=C зв'язку, а отриманий у такий спосіб диціаноестер **1.103** вводять у реакції гідролізу та декарбоксілювання, що завершується утворенням спіроциклічного сукциніміду **1.104**⁹³. У даних перетвореннях нітрил проявив всі необхідні властивості – акцепторність, наявність електрофільного центру, а також нуклеофільність.

1.6. CSIC реакція для конструювання γ -сультонового скелета

У літературі відомо декілька методів отримання Оксигеновмісних аналогів перелічених вище сультамів та сультонів. Зокрема, для синтезу γ -сультонового фрагмента найбільш широкого застосування серед усіх наявних методів внутрішньомолекулярного утворення C–C зв'язків, як і у випадку γ -сультамів, набула CSIC реакція (Схема 1.18)⁷¹. Вихідними речовинами для отримання слугують ціаногідрини, які вступають у внутрішньомолекулярну реакцію конденсації за Торпом з утворенням сультонів.

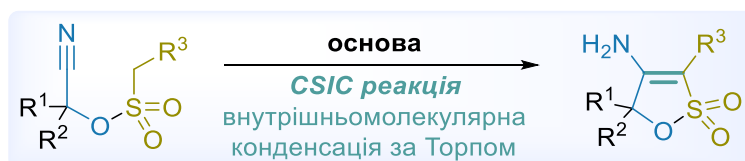
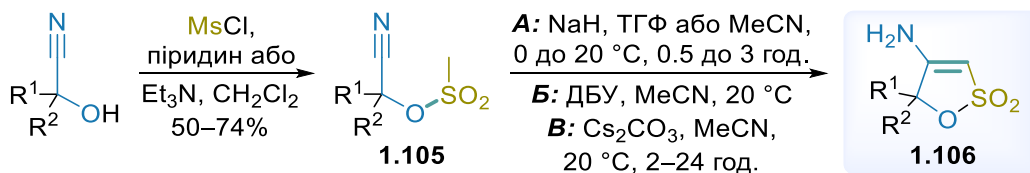


Схема 1.18. Схематичне представлення CSIC реакції для синтезу сультонів

Для отримання 5,5-дизаміщених сультонів використовувались діалкіл- або спіроциклогексилціаногідрини,^{82,94,95} які сульфонулювалися дією MsCl у піридині або у присутності Et₃N з утворенням інтермедіатів – нециклічних сульфонатів **1.105a–m**, які були синтезовані з виходом 50–87% (Таблиця 1.10). Подальша внутрішньомолекулярна циклізація проходила в присутності NaN у ТГФ або MeCN з утворенням β -енаміно- γ -сультонового фрагмента **1.106**. Показано, що даний метод є придатним як для синтезу C-5 моноалкіл-, так і для отримання 5,5-бісалкіл-заміщених похідних **1.106**. Моноалкіл-заміщені ціаногідрини також можуть бути застосовані у реакціях сульфонулювання гомологічними алкілсульфонілхлоридами з подальшою карбаніонною циклізацією.^{96,97}

Таблиця 1.10. Синтез сультонів **1.106** з ціангідринів



№	R ¹	R ²	Вихід 1.106 , %		Метод
1	Me	H	1.106a	50	<i>A</i>
2	Et	H	1.106b	61	<i>A</i>
3	Me	Me	1.106c	58–66	<i>A</i>
4				69	<i>B</i>
5	Me	Et	1.106e	84	<i>A</i>
6	Et	Et	1.106d	83	<i>A</i>
7				70	<i>B</i>
8	Et	Ph	1.106e	61	<i>A</i>
9	Bn	Me	1.106f	76	<i>A</i>
10				81	<i>B</i>
11	Bn	Pr	1.106g	50	<i>B</i>
12	Bn	<i>i</i> -Pr	1.106h	62	<i>B</i>
13	Bn	<i>s</i> -Bu	1.106i	66	<i>B</i>
14	Bn	Bn	1.106j	66	<i>B</i>
15	CHPh ₂	Me	1.106k	76	<i>B</i>
16	Ph	CF ₃	1.106l	62	<i>A</i>
17	CH ₂ OTBDMS	CH ₂ CH ₂ OTBDMS	1.106m	75	<i>B</i>
18	циклопентил		1.106n	91	<i>B</i>
19	циклогексил		1.106o	67	<i>A</i>
20			1.106p	70 ⁷⁴	<i>B</i>

Разом з тим, використання даного методу було протестовано у випадку гомологічно заміщених сульфонілюючих агентів ацетонціангідрину, зокрема мезилхлориду, етансульфонілхлориду та бензилсульфонілхлориду (Схема 1.19)⁸². Було встановлено, що реакція подальшої циклізації синтезованих *S*-етилзаміщених сульфонатів **1.107** в енаміносультони **1.108** легко відбулась у випадку

використання 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ену (ДБУ). Дане перетворення є можливим для *S*-бензилвмісних аналогів.

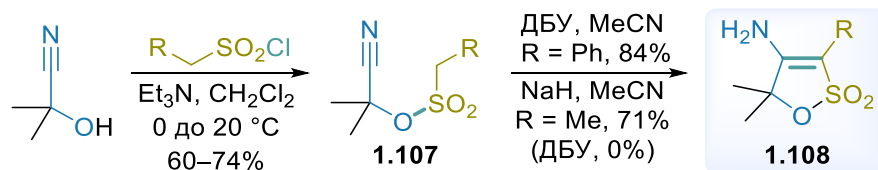


Схема 1.19. Синтез 3-заміщених енаміносультонів **1.108** з ацетонціаногідрину

Водночас за цих умов спостерігалась нульова конверсія етилсульфонатів **1.107** (сприятливим було лише використання NaH в MeCN). Додатково показано, що для ряду субстратів, які містять бензильний замісник, переважно застосовували Cs₂CO₃ в ацетонітрилі^{74,75}. У деяких випадках, використання карбонату цезію є ефективним для циклізації за Торпом, а використання ДБУ призводить до E₂-елімінування з утворенням заміщеного акрилонітрилу⁷⁵

До переліку інших спіроциклічних похідних належать сультони, які утворені сульфонуванням *N*-захищених піперидинціаногідринів **1.109** з метан-, етан- та бензилсульфонілхлоридами за типових умов⁷¹ (Et₃N, CH₂Cl₂) (Схема 1.20), з утворенням ціаноалкілсульфонатів **1.110** з виходом 65–95%, які далі були введені у CSIC реакцію для синтезу спіроциклічних аналогів **1.111** за умови використання NaH або DBU в якості основ (вихід 69–91%).

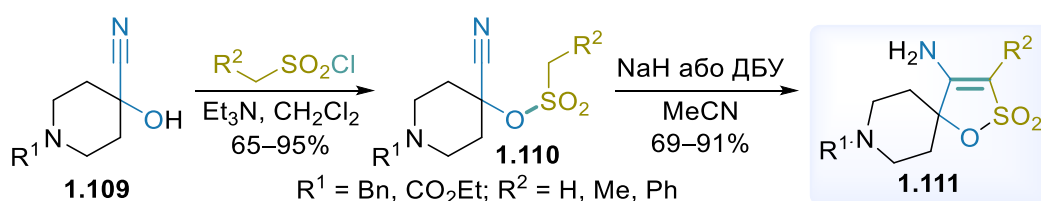


Схема 1.20. Синтез азаспіроалканзаміщених сультонів **1.111**

Дана синтетична стратегія може бути розширена на місткові та каркасні ціаногідрини для отримання поліциклічних алкілсультонів. Зокрема, 3-спірохінуклідин **1.112** отримано з 85% виходом з відповідного ціангідрину **1.113** мезилуванням з подальшою обробкою амоніаком (Схема 1.21)⁹⁸.



Схема 1.21. Синтез 3,3-заміщеного спірохінуклідину **1.112**

Окрім того, описаним є перетворення адамантанону **1.114** у відповідний ціангідрин **1.115**, який без виділення з реакційної суміші був введений у послідовність реакцій мезилування – циклізації, що завершилось утворенням сульфонату **1.116** з виходом 53% (Схема 1.22)⁹⁹. Подальша його циклізація під дією будь-якої з вищезазначених основ (ДБУ, NaH, Cs₂CO₃) з практично однаковою ефективністю (за виходом цільового продукту) призводила до спіроциклічного 5,5-адамантилсультону **1.117** з виходом 85%.

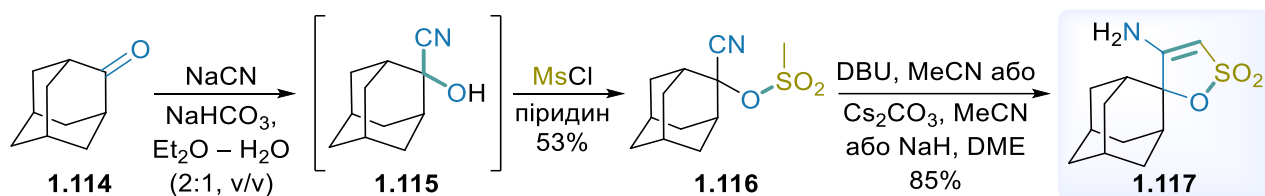


Схема 1.22. Синтез спіроадамантил сульфону **1.117**

Інші дослідження були спрямовані на синтез нуклеозидспіросульфамів **1.118** з відповідних ціаногідринів **1.119**, які піддавались мезилуванню з утворенням сульфонатів **1.120** (вихід 68–69%), з подальшою внутрішньомолекулярною циклізацією за Торпом з утворенням сульфтонів **1.118** (вихід 60–74%), які, в свою чергу, були введені у стадію *O*-десилілювання для отримання похідних **1.121** (Схема 1.23)¹⁰⁰. Окрім цього, було розроблено синтетичний шлях до ізомерних сполук **1.122** та **1.123** за аналогічними до вищезазначених перетвореннями відповідних похідних **1.124** та **1.125** (Схема 1.24).

Натомість показано, що 5-флуороурацилову похідну не вдалось синтезувати, водночас сульфтон з нефлуорованим урациловим залишком у містку був ізольований з виходом 70%.

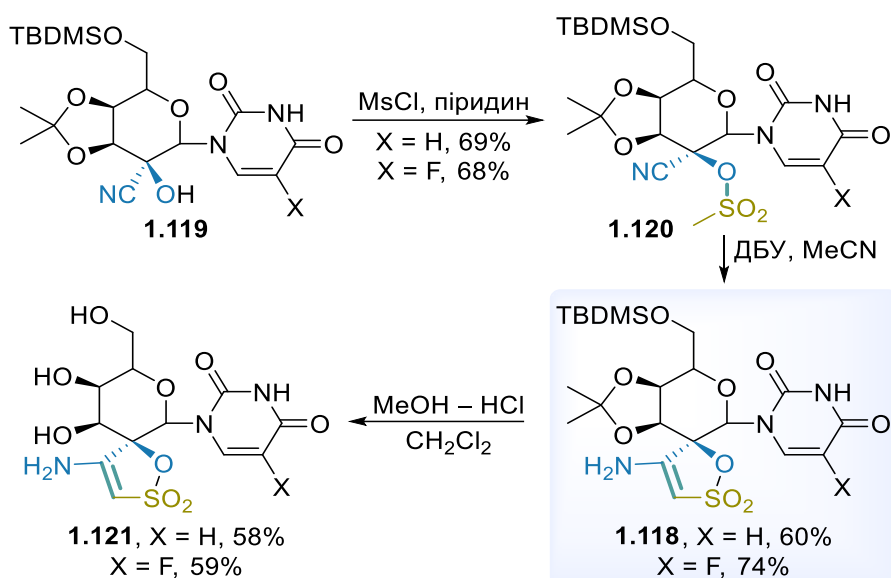


Схема 1.23. Синтез нуклеозидних аналогів типу **1.118** та **1.120**

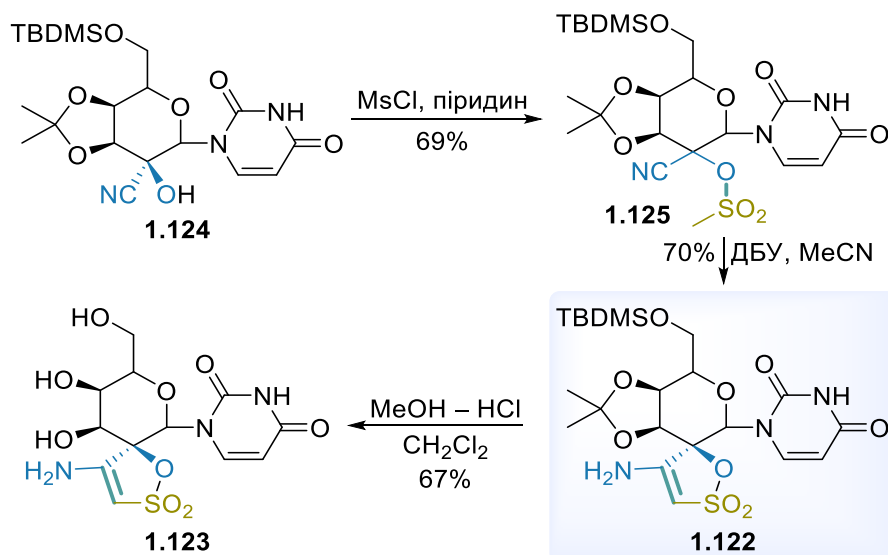


Схема 1.24. Синтез енаміносультамів **1.122** та **1.123**

Цікавим, з точки зору синтезу функціоналізованих похідних, є перетворення кетону **1.126** на відповідний *рибо*-ціаногідрин **1.127a** з виходом 94%, який додатково був епімеризований з утворенням термодинамічно більш стійкого *ксило*-ціангідрину **1.127b** дією MeONa в MeOH (вихід 89%) (Схема 1.25)¹⁰¹. Мезилування обох стереоізомерів **1.127a** та **1.127b** у піридині призвело до утворення сульфонатів **1.128a** та **1.128b** з виходами 80% та 71%, відповідно.

Подальша внутрішньомолекулярна циклізація сульфонатів **1.128a** та **1.128b** відбулась під дією ДБУ у середовищі MeCN, що завершилось утворенням сультонів **1.129a** та **1.129b** з виходами 76% та 71%, відповідно. Також, у літературі відомі споріднені методи до вищенаведеного^{102,103}.

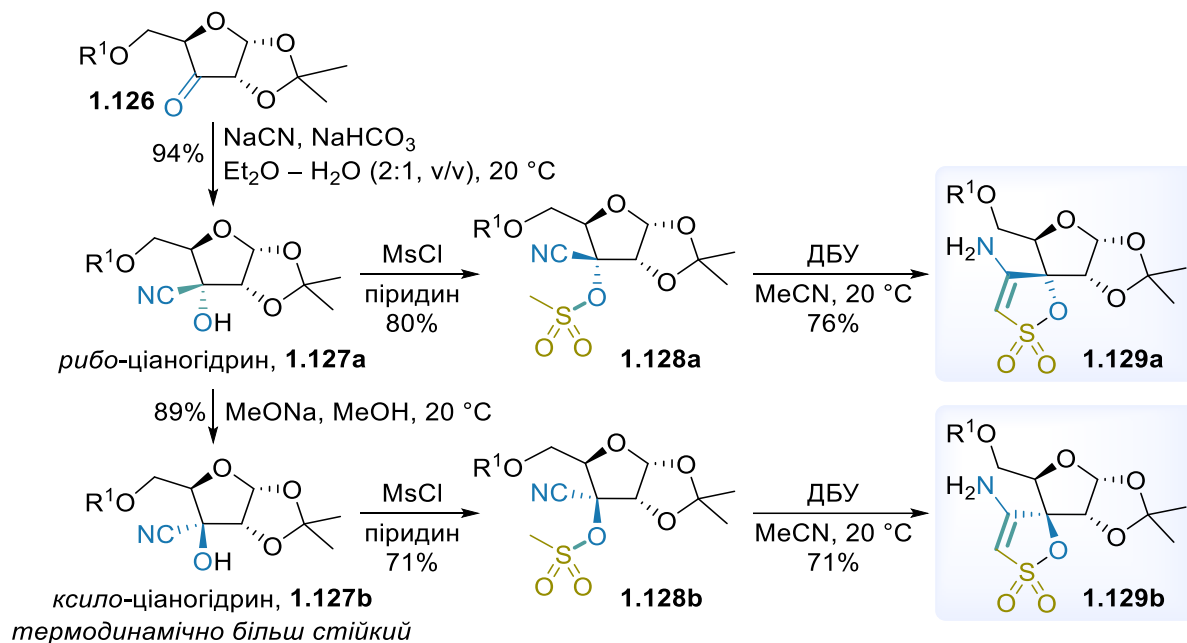


Схема 1.25. Синтез стереоізомерних сультонів **1.129a** та **1.129b**

1.7 Висновок з літературного огляду

Ціаногрупа є придатною для широкого діапазону синтетичних перетворень, що завершуються утворенням сультамів. Дана група безпосередньо бере участь в утворенні скелета або є активатором сусіднього положення.

До першого типу перетворень відноситься найбільш поширена у синтезі сультамів CSIC реакція, де нітрил виступає електрофільним центром для атаки карбаніоном з подальшим утворенням енамінів. Водночас методи отримання сультамів, у яких нітрильна група є активатором, також є досить поширеними. Завдяки акцепторним властивостям нітрильної групи стає можливим введення замісників в α -положення реакціями алкілювання або циклізації. Акцепторність нітрилів є визначальною для активації ненасиченого зв'язку для широкого діапазону [3 + 2] та [4 + 2] циклоприєднань. Інші приклади включають реакції 1,3-

диполярного циклоприєднання нітрилоксидів з утворенням конденсованих похідних сультамів.

Досліджуючи літературні джерела встановлено, що використання нітрильної групи в ролі прекурсора метиленамінної компоненти для синтезу сультамів є перспективним методом для подальшого дослідження. Саме тому цікавим і актуальним є вивчення можливості використання цього методу для синтезу спіроциклічних сультамів, де нітрильна група виступає двохатомною *CN* компонентою майбутньої гетероциклічної системи.

РОЗДІЛ 2.
ОДНОРЕАКТОРНИЙ СИНТЕЗ
β-ЕНАМІНО-γ-СУЛЬТАМ-α-КАРБОКСИЛАТІВ

2.1 Синтез 4-аміно γ-сультамів з С-5 (цикло)алкільними та арильними замісниками шляхом використання заміщених амініонітрилів

Типовими вихідними речовинами для синтезу функціоналізованих γ-сультамів⁷¹ за нашим методом слугують амініонітрили **1.23** та **1.27** – легкодоступні продукти реакції Штреккера кетонів **2.1** з ціанідами та аміаком або первинними амінами (Схема 2.1).

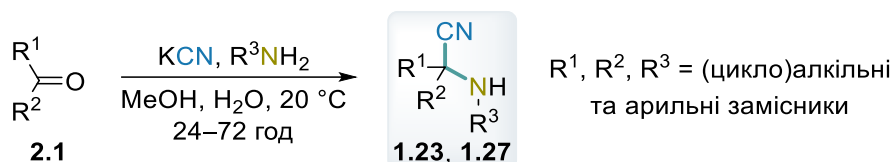


Схема 2.1. Реакція Штреккера для синтезу амініонітрилів **2.1**

На кафедрі органічної хімії КНУ імені Тараса Шевченка була розроблена методика двостадійного синтезу ряду сультамів **1.29**, модифікованих за С-4 положенням аміногрупою та спіроциклоалкільним замісником за С-5 положенням (Схема 2.2)^{83,104}. Першою стадію розробленої синтетичної схеми процесу є сульфонування амініонітрилів **1.23** або **1.27** при 0 °С 10% надлишком MsCl у присутності трьох еквівалентів триетиламіну (Et₃N) в середовищі CH₂Cl₂, що призвела до утворення ациклічної похідної **1.28**. Цільові спіроциклоалкіліден-заміщені енаміносультами **1.29** були отримані подальшою циклізацією ціаносульфонамідів **2.4** за реакцією Торпа в присутності *t*-BuOK.

атом Карбону нітрильної групи стає частиною сультаму
[попередні розробки: двостадійний синтез γ-сультамів]

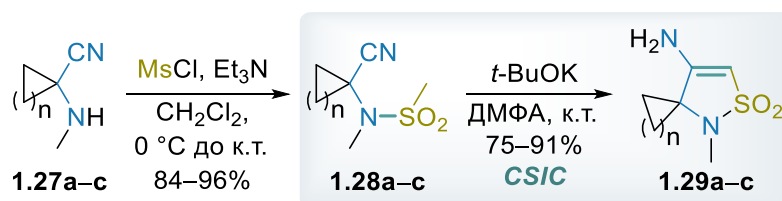


Схема 2.2. Синтез 4-аміно-2,3-дигідро-1H-1λ⁶-ізотіазол-1,1-діонів **1.29**

Базуючись на методиці синтезу β -енаміно- γ -сультамів **1.29** (Схема 2.3), нами був розроблений новий метод сульфонування амініонітрилів **1.23** та **1.27** метил-2-(хлорсульфоніл)ацетатом **2.2a** за стандартних умов, а саме з використанням трикратного надлишку Et_3N в середовищі CH_2Cl_2 при 0°C з подальшим виведенням температури реакційної суміші до кімнатної температури та кип'ятінням (Схема 2.3).

Встановлено, що утворені на першій стадії ациклічні ціаносульфонаміди **2.3** або їх моноциклічні похідні **2.4** без виділення з реакційної суміші вступають у наступну стадію CSIC процесу – Et_3N -каталізованого формування карбаніонів **2.5** або **2.6** з подальшою циклізацією з утворенням 5,5-діалкіл- або 5,5-метилфеніл-заміщених **2.7** та спіроциклічних **2.8** γ -сультамкарбоксилатів.

Досліджено, що повна конверсія сульфонамідів **2.3** та **2.4** у продукти CSIC реакції досягається шляхом кип'ятіння реакційної суміші зі зворотним холодильником впродовж 4 годин, що сприяє утворенню карбаніонів **2.5** та **2.6** в основних умовах, у результаті чого було синтезовано енаміносультамкарбоксилати **2.7** та **2.8** (вихід 8–85%, середній вихід 57%). Варто відзначити, що виділення продуктів складається з випаровування реакційної суміші та затирання у водному середовищі, з подальшим фільтруванням цільових продуктів ($\geq 95\%$ чистоти).

Механізм даного однореакторного перетворення був доведений ^1H ЯМР спектроскопією (Рис. 2.1) у випадку використання сульфонілхлориду **2.2a** для реакції з 2-метил-2-(метиламіно)бутаннітрилом **1.23d** (Схема 2.4) шляхом виділення інтермедіату **2.3d** за низькотемпературних умов через 40 хв.

[однореакторний синтез функціоналізованих γ -сультамів]

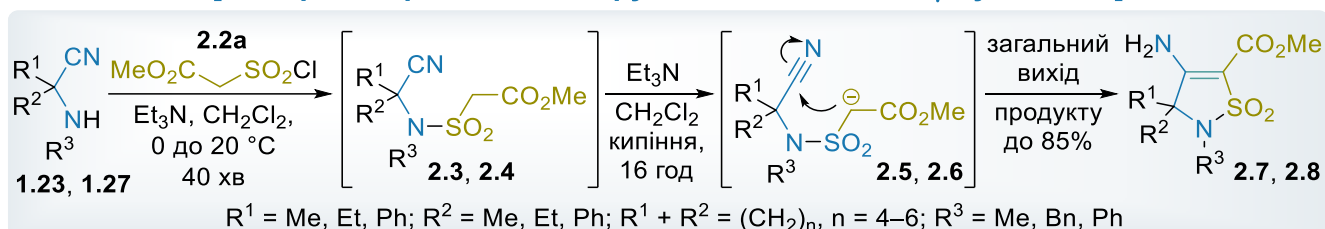


Схема 2.3. Спосіб одержання β -енаміно- γ -сультам- α -карбоксилатів **2.7** та **2.8**

[Однореакторний синтез функціоналізованих γ -сультамів]

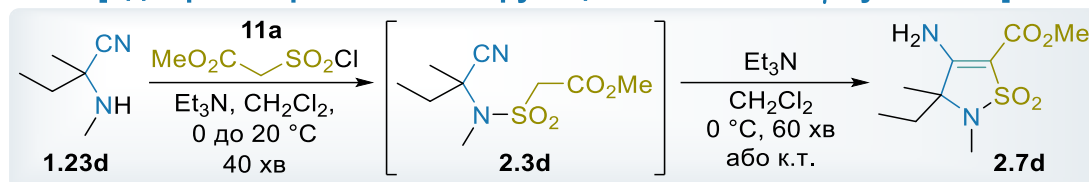


Схема 2.4. Синтетична схема отримання інтермедіату **2.3d** для підтвердження механізму запропонованого перетворення

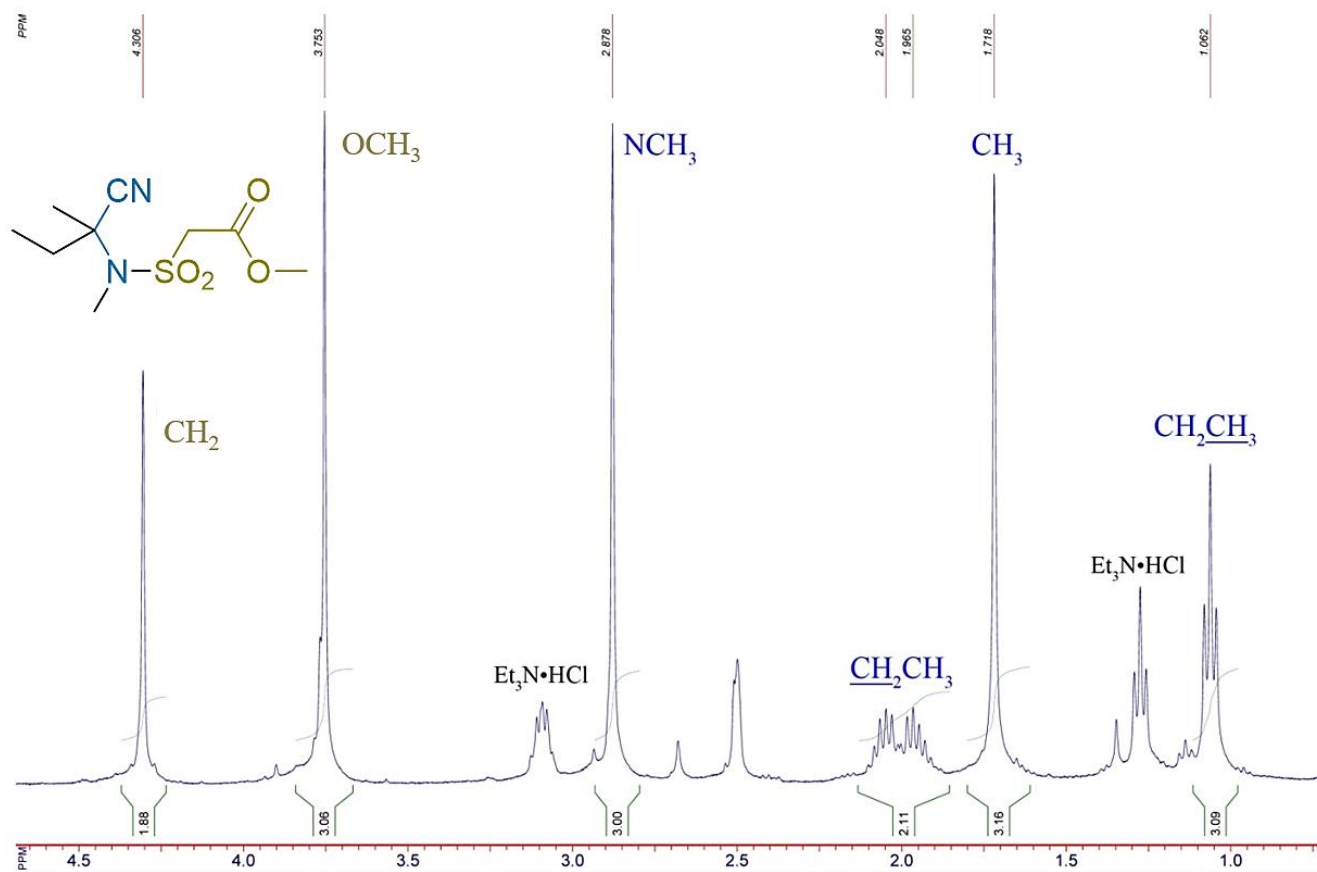


Рис. 2.1. Доведення механізму: ^1H ЯМР спектр виділеної при 0°C реакційної суміші через 40 хв після початку процесу виділенням проміжного сульфонаміду **2.3d** через 40 хв за умов проведення реакції без надлишку Et_3N

Експериментально підтверджено, що інтермедіати типу **2.3** та **2.4** є реакційно-здатними: при збільшенні часу проведення реакції (>40 хв) або температури ($>0^\circ\text{C}$), відбувається швидка CSIC реакція, яка приводить до утворення сультамкарбоксилатів, у даному випадку, сполуки **2.7d**. Встановлено, що після 60 хв та/або за кімнатної температури спостерігаються сигнали сполуки **2.7d**.

Фізичні властивості синтезованих сультамів **2.7** та **2.8**:

- ✓ тверді, кристалічні сполуки;
- ✓ безбарвні або з жовтуватого кольору;
- ✓ мають високі температури топлення – від 173 °С до >300 °С;
- ✓ високорозчинні в апротонних та протонних полярних розчинниках;
- ✓ погано розчиняються у воді та неполярних розчинниках.

2.2 Вплив стереоелектронних факторів на вихід синтезованих β -енаміно- γ -сультам- α -карбоксилатів

Був досліджений вплив стеричного фактора на загальний вихід сультамів **2.7** та **2.8** залежно від розміру замісників у вихідних амінітрилах **1.23** та **1.27**. Встановлено, що зі збільшенням розміру замісників біля атома Нітрогену та четвертинного атома Карбону суттєво збільшуються стеричні перешкоди при сульфонуванні реагентом **2.2a** амінітрилів, оскільки збільшується ймовірність перекривання ефективних Ван-дер-Ваальсівських радіусів замісників біля безпосередньо реагуючих між собою функціональних груп – аміногрупи в амінітрилі та сульфонілхлоридної у речовині **2.2a** (Рис. 2.2).

Окрім стеричних перешкод, фенільний замісник проявляє ацепторний електронний ефект, здебільшого на атом Нітрогену.

[встановлено наявність впливу стеричного фактора]

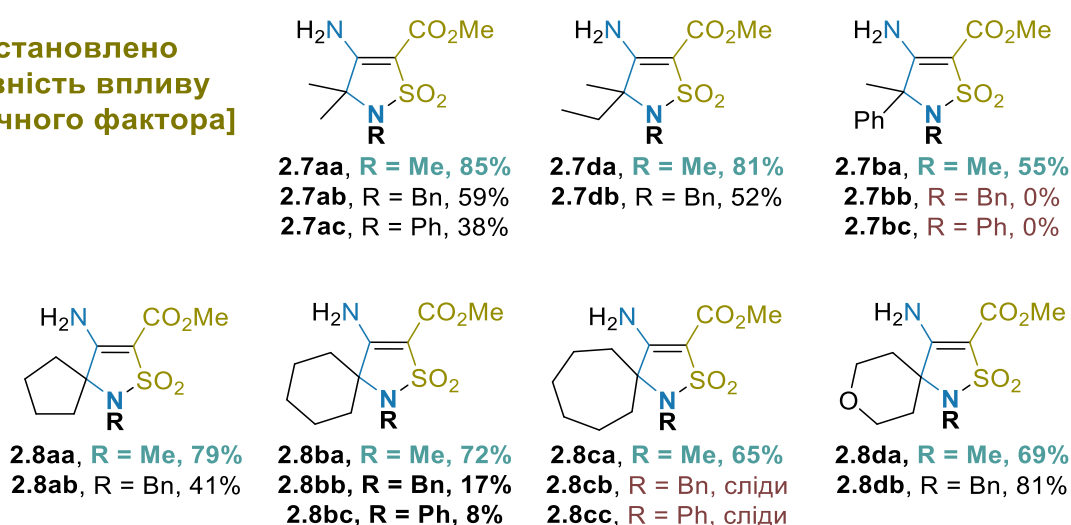


Рис. 2.2. Вплив варіювання замісників у положенні на вихід продуктів **2.7** та **2.8**

Як наслідок, найменші виходи сульфамів спостерігаються у випадку сульфонування *N*-феніл-заміщених аміонітрилів для синтезу **2.7ac** (вихід 38%) та **2.8bc** (вихід 8%).

Зі своєю боку, формування лише слідових кількостей продуктів спостерігалось методом РХМС для найбільш конформаційно об'ємних циклогептиліден-заміщених похідних **2.8cb** та **2.8cc**, що містили додатково *N*-бензильний та *N*-фенільний фрагменти, відповідно. Відсутність реакції при тривалому кип'ятінні реакційної суміші спостерігалась для *N*-бензил-*S*-феніл заміщеного аміонітрилу **1.23bb**, а також для похідної **1.23bc** з двома фенільними замісниками аміонітрилів.

2.3 Підтвердження будови β-енаміно-γ-сультам-α-карбоксилатів фізико-хімічними методами

Будова синтезованих сполук **2.7** та **2.8** була підтверджена спектральними даними. Зокрема, інфрачервоні спектри серії сполук (Рис. 2.3) показали наявність:

- ✓ сильних смуг Н–Н–Н в області 3405–3383 см⁻¹ (асиметричні);
- ✓ сильних смуг Н–Н–Н в області 3243–3228 см⁻¹ (симетричні);
- ✓ смуг високоспряженої карбонільної групи в області 1699–1677 см⁻¹;
- ✓ смуг валентних коливань О=S=О при 1283–1255 см⁻¹ (асиметричні);
- ✓ смуг валентних коливань О=S=О в області 1169–1103 см⁻¹ (симетричні).

Характерно для синтезованих сполук **2.8a–2.8p**, що на ¹Н ЯМР спектрах два протони С-4 аміногрупи (-NH₂) спостерігаються у вигляді двох сильно розділених синглетів в області 7.73–7.99 м.ч. та 7.93–8.42 м.ч. (було підтверджено в результаті обміну з D₂O), а три протони метилкарбоксилатного залишку (-CO₂Me) спостерігаються у вигляді синглету при 3.70–3.81 м.ч., що є областю для фрагментів електронозбагачених естерів внаслідок спряження (Рис. 2.4).

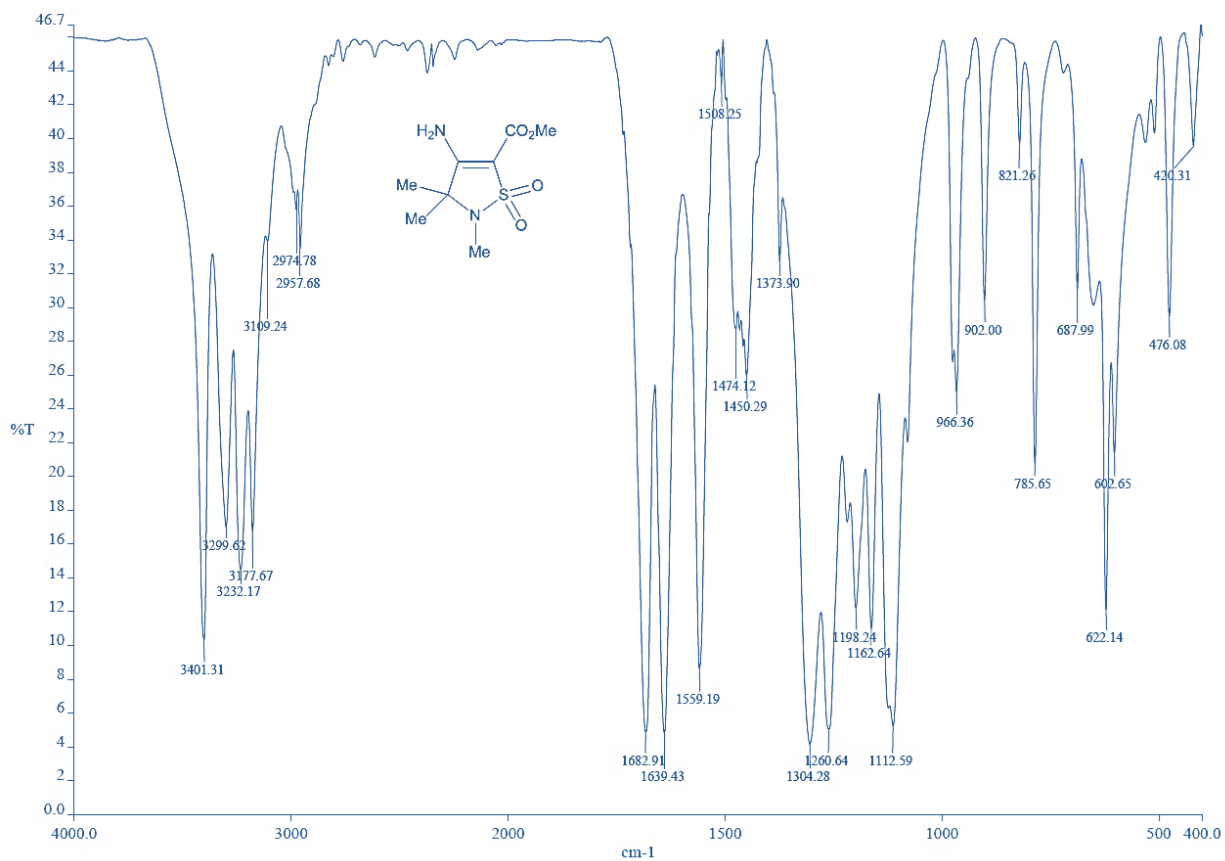


Рис. 2.3. ІЧ-спектр модельної сполуки 2.7аа

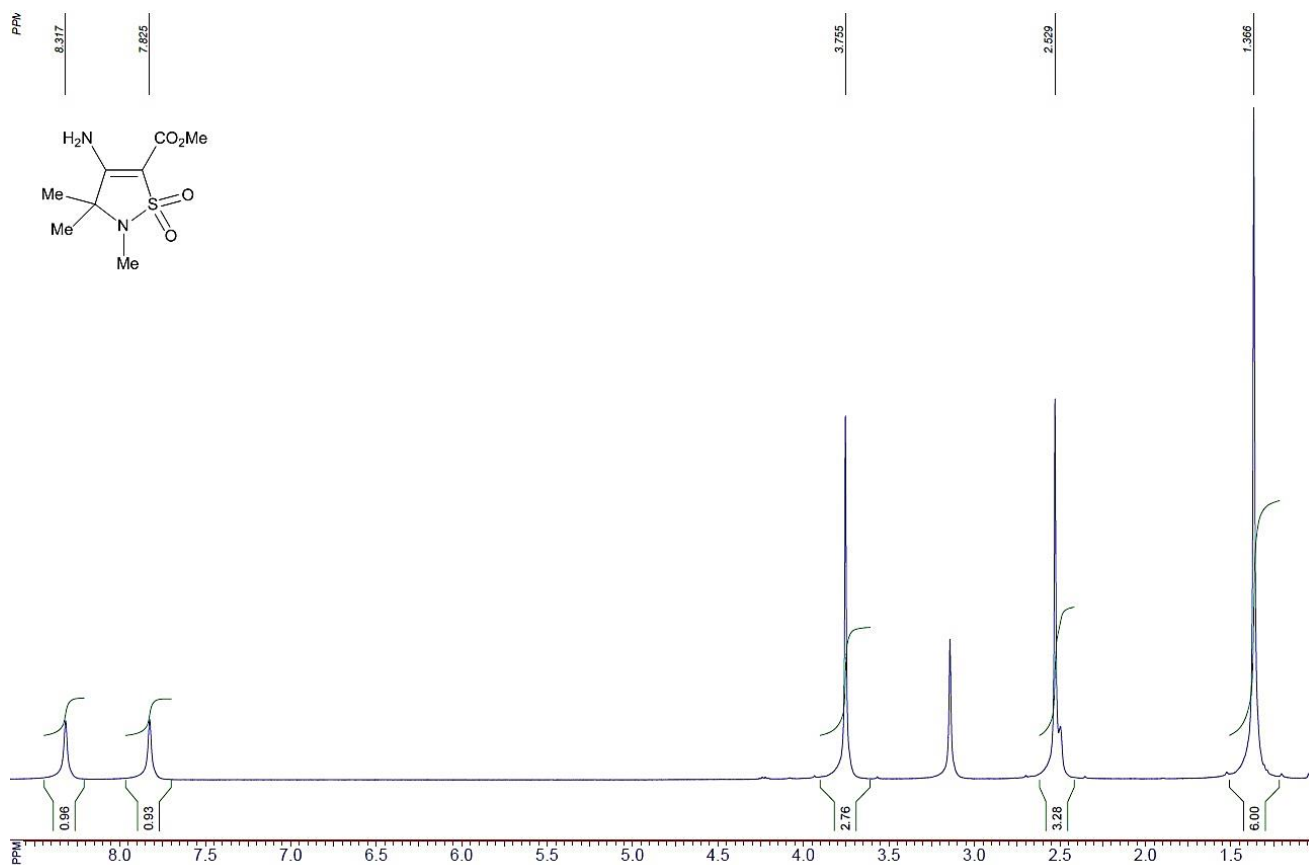


Рис. 2.4. ¹H ЯМР спектр модельної сполуки 2.7аа

Спряжена карбонільна група також виявлена за допомогою спектру ^{13}C ЯМР як сигнал у найбільш слабкому полі в області 167.2–170.9 м.ч. Крім цього, підтверджено наявність енамінного фрагмента, сигнали якого спостерігаються в областях 163.0–163.5 м.ч. (атом Карбону подвійного С=С зв'язку, який сполучений з аміногрупою) і 92.9–96.9 м.ч. (атом Карбону подвійного С=С зв'язку поряд з алкоксикарбонільним фрагментом) (Рис. 2.5).

Разом з тим, на мас-спектрах РХМС спостерігались інтенсивні піки молекулярних йонів як на позитивних, так і на негативних сканах, які відповідають молекулярним формулам. Ці дані були повністю відповідними до розрахованих фактичних мас сполук **2.7** та **2.8**.

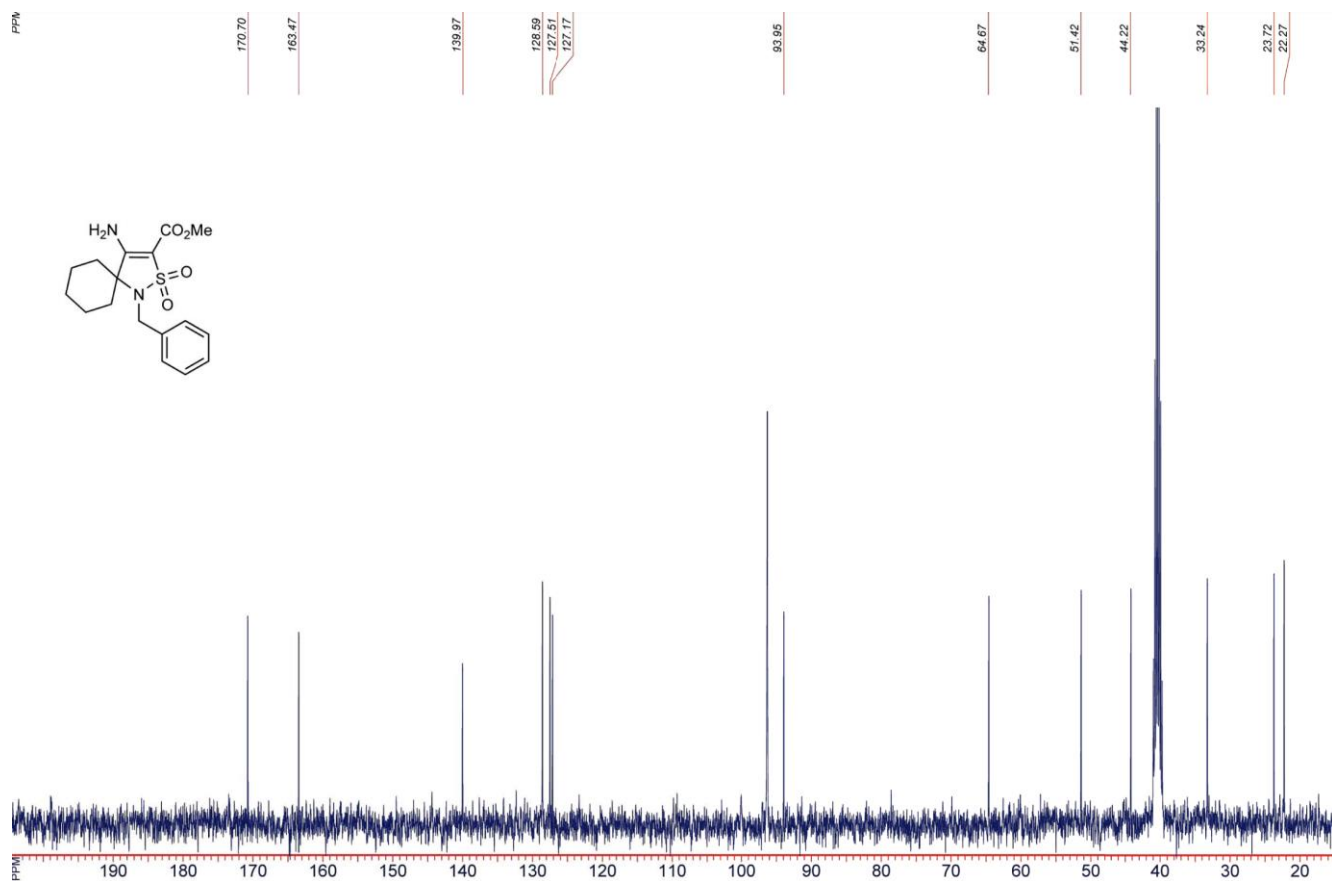


Рис. 2.5. ^{13}C ЯМР спектр модельної сполуки **2.8bc**

Для першого гомолога та модельної сполуки **2.7aa** було проведене рентгено-структурне дослідження (РСА) отриманого монокристала, яке повністю підтвердило передбачувану спектроскопічними методами структуру (Рис. 2.6).

РОЗДІЛ 3.

ОДНОРЕАКТОРНИЙ СИНТЕЗ β -ЕНАМІНО- γ -СУЛЬТОНІВ З α -ЕСТЕРНИМ, α -НІТРИЛЬНИМ АБО α -АРИЛЬНИМ ЗАМІСНИКОМ

3.1 Застосування ціангідринів для синтезу γ -сультонів- α -карбоксилатів

Зважаючи на високу біологічну активність сультонів як кисневмісних аналогів сультамів, що було детально описано у вступній частині даної роботи, за мету був поставлений синтез sp^3 -збагачених γ -сультонів, які мають алкільні групи або спіроциклічний (гетера)циклоалкеніліденовий фрагмент. Крім того, важливою перевагою запропонованого синтетичного підходу є одночасне введення функціональних груп, зокрема таких як α -алкоксикарбонільні або α -карбонітрильні залишки, а також β -аміногрупу енамінного фрагмента.

Дана частина дослідження почалася з оптимізації умов синтезу з карбонільних сполук **2.1** необхідних інтермедіатів – найпростіший аліфатичних та (гетера)аліциклічних ціаногідринів **3.1** (Схема 3.1).

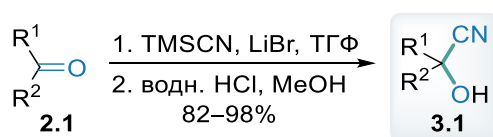


Схема 3.1. Синтетична схема отримання ціаногідринів **3.1**

Класичні літературні методики синтезу з відповідних альдегідів та кетонів шляхом використання KCN чи NaCN у водно-спиртових розчинах (EtOH – H₂O, MeOH – H₂O) потребували значного часу перебігу реакцій або протікали з невисокими виходами, зокрема для найменших гідрофільних похідних, що ускладнювало виділення продукту з водно-спиртових розчинів при збільшенні масштабу синтезу до 30 грамів. Натомість нами отримано ціаногідрини **3.1** у мультиграмових кількостях при проведенні реакції альдегідів та кетонів з TMSCN у присутності каталітичних кількостей літєвих солей (LiCl або LiBr) у середовищі ТГФ у температурному інтервалі 0–20 °С протягом 90 хв з подальшою обробкою

MeOH у присутності каталітичної кількості 10 М водн. HCl призвело до селективного та м'якого зняття *O*-триметилсилільної групи.

Далі нами протестовано сульфонування ціангідринів **3.1** за умов аналогічних до випадку використання амініонітрилів **1.23** та **1.27** (Схема 3.2). Встановлено, що Et₃N-каталізоване сульфонування синтезованих похідних **3.1** протікало м'яко шляхом прикапування метил-2-хлорсульфоніл-ацетату **2.2a** до попередньо охолодженої суміші Et₃N та ціаногідрину в середовищі дихлорометану (CH₂Cl₂). Подальше вимішування реакційної суміші у температурному інтервалі від 0 до 20 °C призвело до утворення ціаносульфонатів **3.2**. Як було встановлено, синтез сультонів протікає в однореакторному режимі через утворення внутрішньо-молекулярної конденсації за Торпом. Таким чином, *СН*-кислотність метиленової ланки у сполуках **3.2** виявилась достатньою для депротонування триетиламіном (аналогічно до випадку сульфонамідів **2.3** та **2.4**), що приводить до утворення карбаніонів **3.3** і подальшої їх циклізації з утворенням енаміносультонів **3.4** (Рис. 3.2). Варто зазначити, що даний метод є придатним для моноалкіл-заміщеного ціангідрину **3.4j** (вихід 45%).

Досліджено, що повне проходження CSIC реакції сульфонатів **3.2** з утворенням сультонкарбоксилатів **3.4** досягається шляхом кип'ятіння реакційної суміші протягом 4 годин (вихід 35–71%, середній вихід 52%). Також можливий моніторинг перебігу реакції методом ¹H ЯМР спектроскопії, що дозволяє зафіксувати сигнали сульфонату (наприклад, **3.2a**); навіть через 40 хв за відсутності надлишку основи та низьких температур спостерігається поява сигналів двох протонів атома Нітрогену енамінного фрагмента сультону **3.4a** (Рис. 3.1).

[однореакторний синтез функціоналізованих γ -сультонів]

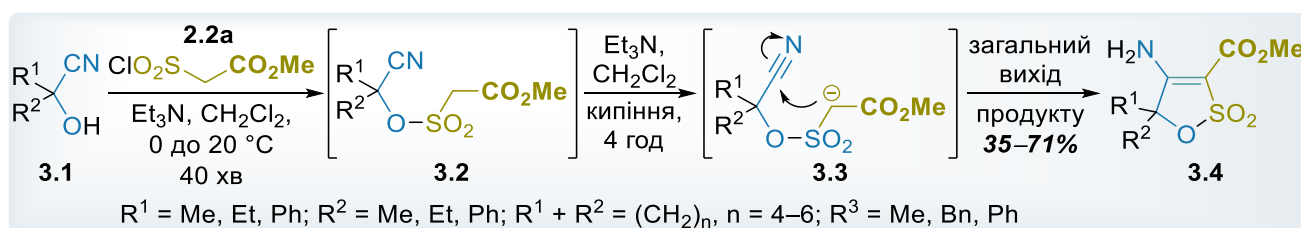


Схема 3.2. Однореакторний синтез sp^3 -збагачених сультонів **3.4**, модифікованих гетера(цикло)алкільними замісниками

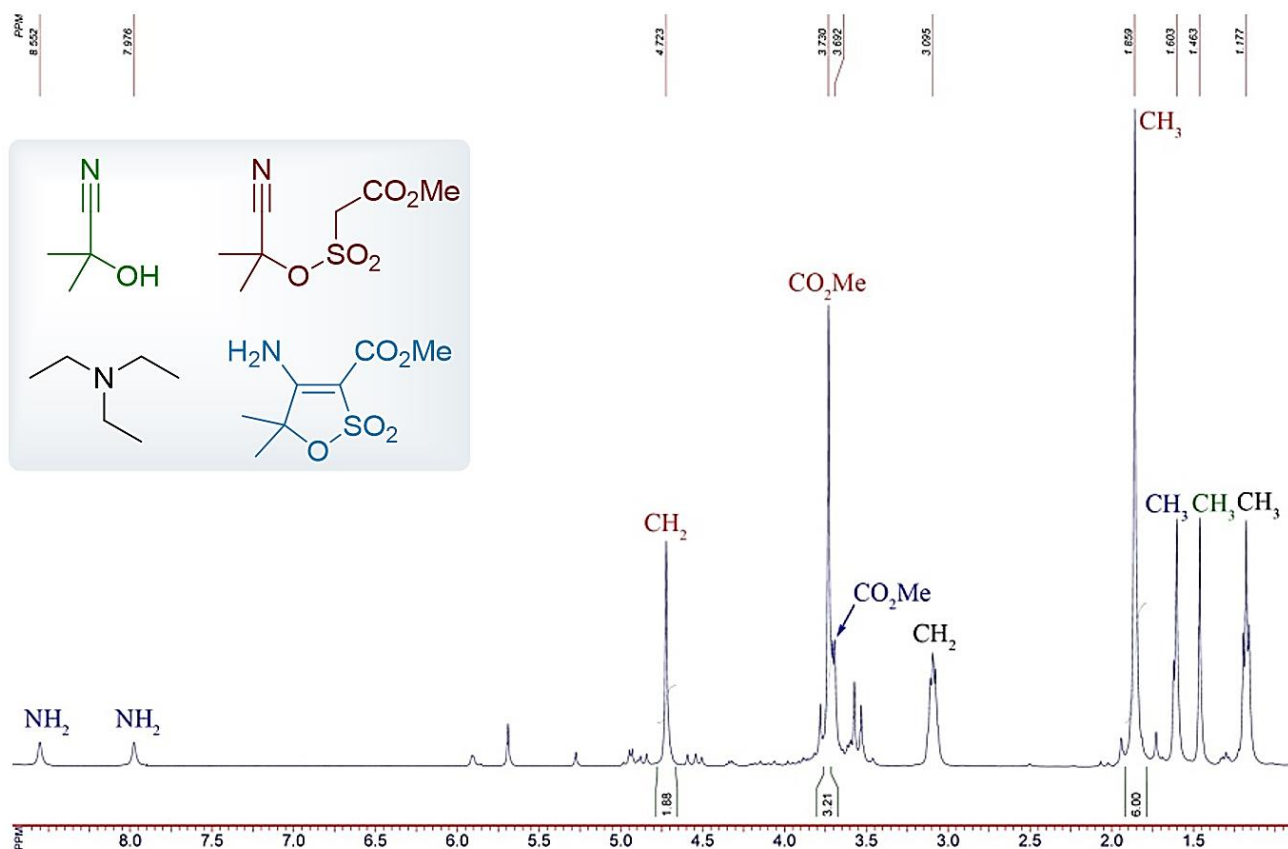


Рис. 3.1. Підтвердження механізму реакції сульфонування ціаногідринів з подальшою CSIC реакцією спектроскопічним моніторингом реакційної суміші

3.2 Застосування ціангідринів для синтезу γ -сультон- α -карбонітрилів

Згодом запропонований метод був успішно розширений на використання ціанометансульфонілхлориду **2.2b** для синтезу нітрил-заміщених γ -сультонів (Схема 3.2). Дане перетворення легко протікало за аналогічних умов до сульфонування хлоросульфоніацетатом **2.2a** в одnoreакторному режимі через проміжне утворення сульфонатів **3.5** та відповідних карбаніонів **3.6**.

[одnoreакторний синтез функціоналізованих γ -сультонів]

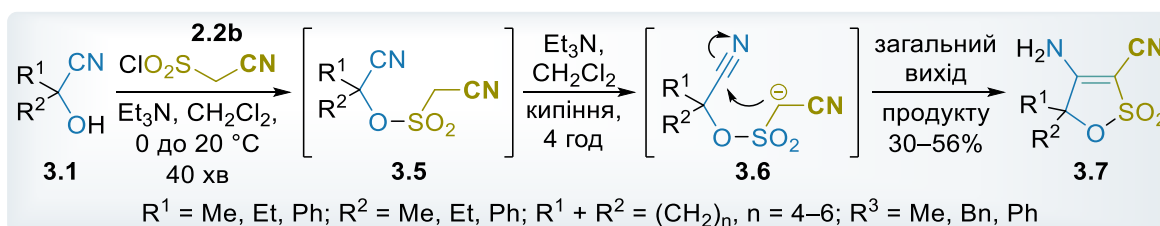


Схема 3.3. Синтетичний підхід до γ -сультон- α -карбонітрилів **3.7**

Даний синтетичний підхід приводить до утворення γ -сультон- α -карбонітрилів **3.7** з виходами 30–56% (Рис. 3.2), які є порівняно нижчими на відміну від аналогічних експериментів з сульфонілхлоридом **2.2a**, що здебільшого визначалось відносно нижчою стабільністю сульфонілхлориду **2.2b** за умов реакції та зберігання навіть при $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ (спостерігається значне осмолення).

[встановлено відсутність значного впливу стеричного фактора]

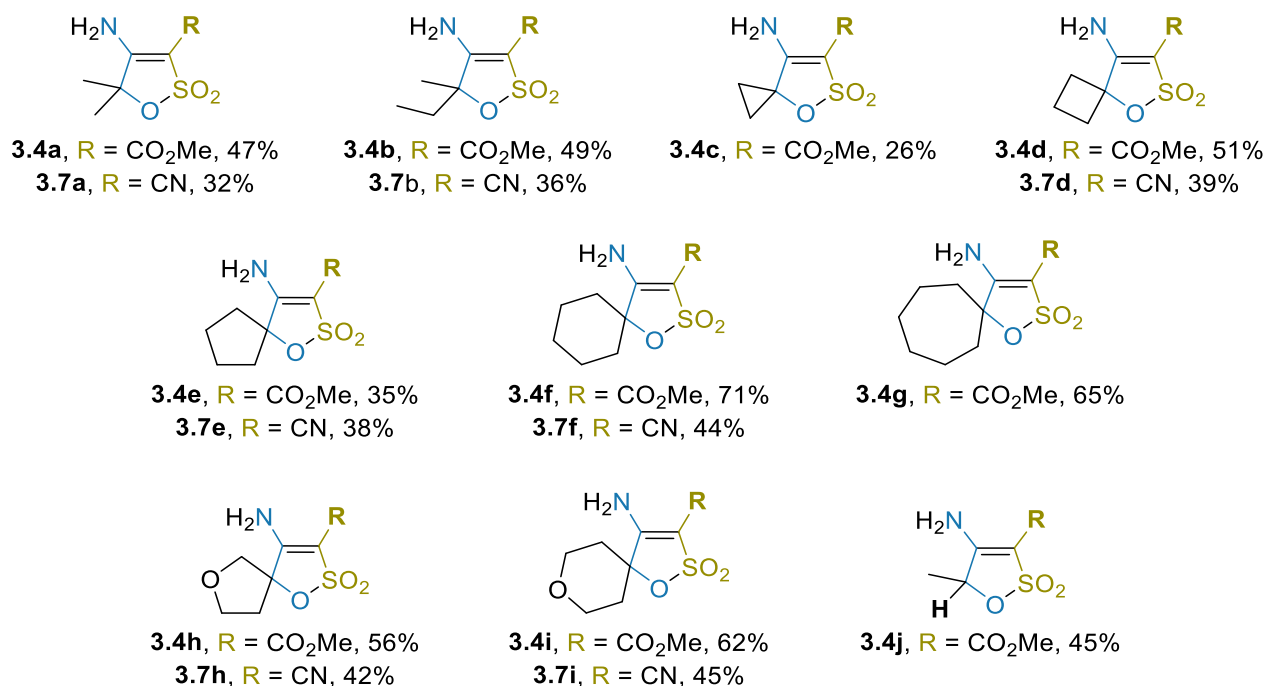


Рис. 3.2. Відсоткові виходи синтезованих сультонкарбоксилатів **3.4** та нітрилів **3.7**

На відміну від сульфонування аміонітрилів сульфонілхлоридом **2.2a**, вплив стеричного фактора при сульфонуванні – карбаніонній циклізації ціаногідринів **3.1** був несуттєвим, оскільки реакційний нуклеофільний центр ціаногідринів не є стерично перенавантаженим третім замісником на відміну від тризаміщених аміонітрилів.

Варто зазначити, що виділення сультонів складається з випаровування реакційної суміші та затирання у водному середовищі з подальшим фільтруванням цільових продуктів ($\geq 95\%$ чистоти). За необхідності (здебільшого для нітрилів **3.7**) проводилась перекристалізація з *i*-PrOH.

3.3 Підтвердження будови γ -сультонів спектроскопічними методами

Будова карбоксилатів **3.4** та нітрилів **3.7** була підтверджена серією спектральних даних. Додатково ІЧ-спектри (Рис. 3.3) показали наявність сильних смуг асиметричних та симетричних валентних коливань аміногрупи, смуги високоспряженої карбонільної групи, а також смуг валентних коливань O=S=O:

- ✓ 3405–3383 cm^{-1} (H–N–H, асиметричні);
- ✓ 3243–3199 cm^{-1} (H–N–H, симетричні);
- ✓ 1701–1687 cm^{-1} (C=O);
- ✓ 1301–1256 cm^{-1} (O=S=O, валентні асиметричні);
- ✓ 1188–1125 cm^{-1} (O=S=O, валентні симетричні).

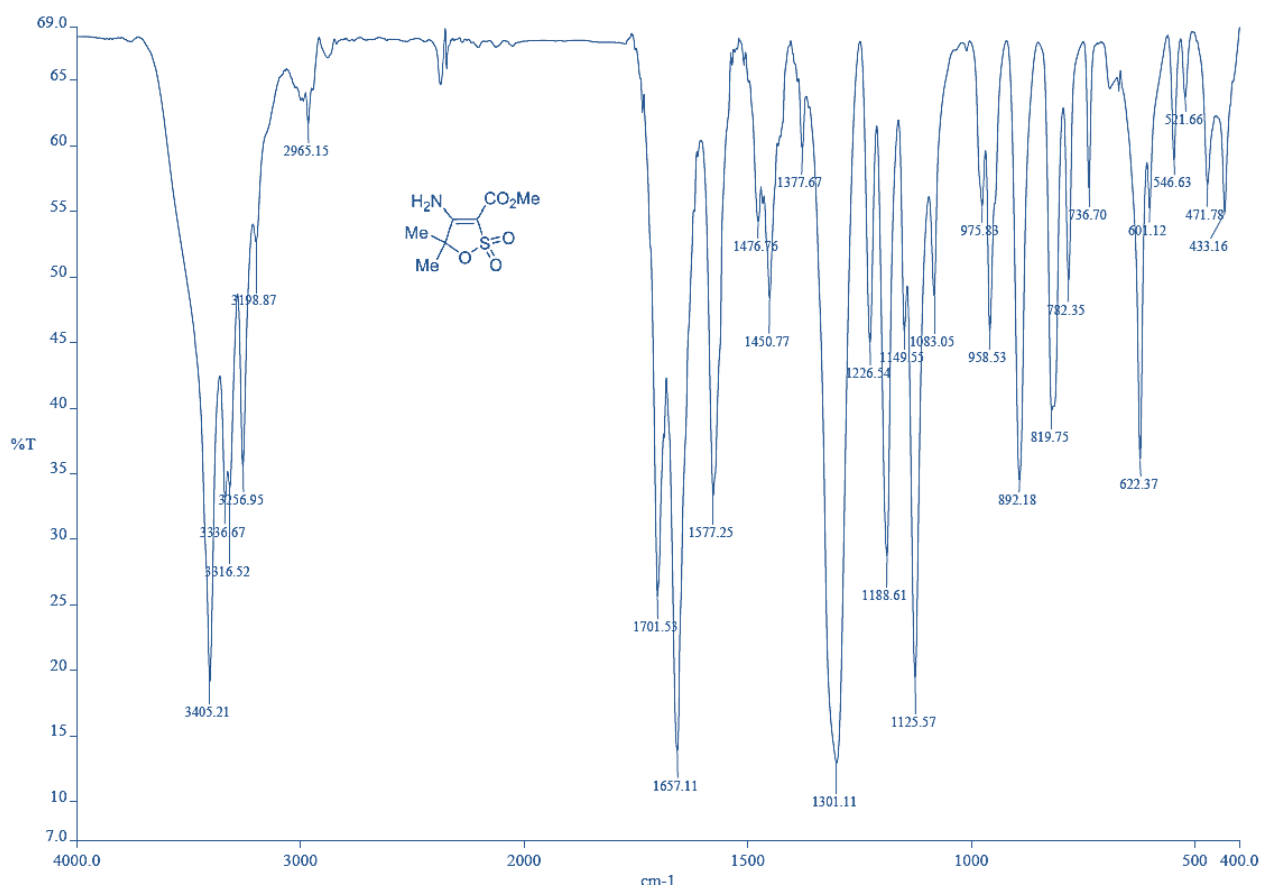


Рис 3.3. Репрезентативний ІЧ-спектр модельної сполуки **3.4a**

Водночас протони CO_2Me групи спостерігаються у вигляді синглету в області 3.73 – 3.77 м.ч. Так само за допомогою ^{13}C ЯМР спектрів (Рис. 3.5) встановлено наявність спряженої з енаміновим фрагментом естерної групи.

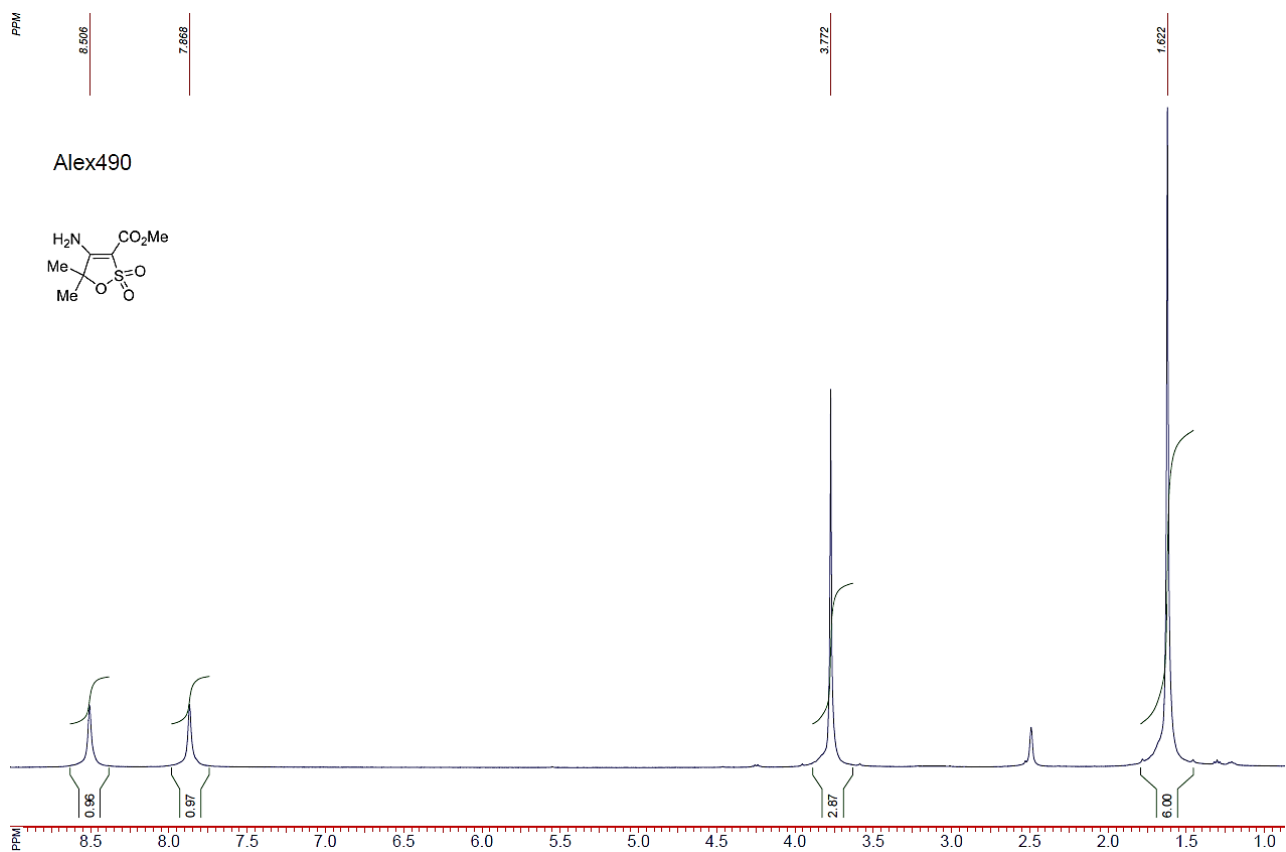


Рис 3.4. Репрезентативний ^1H ЯМР спектр модельної сполуки 3.4a

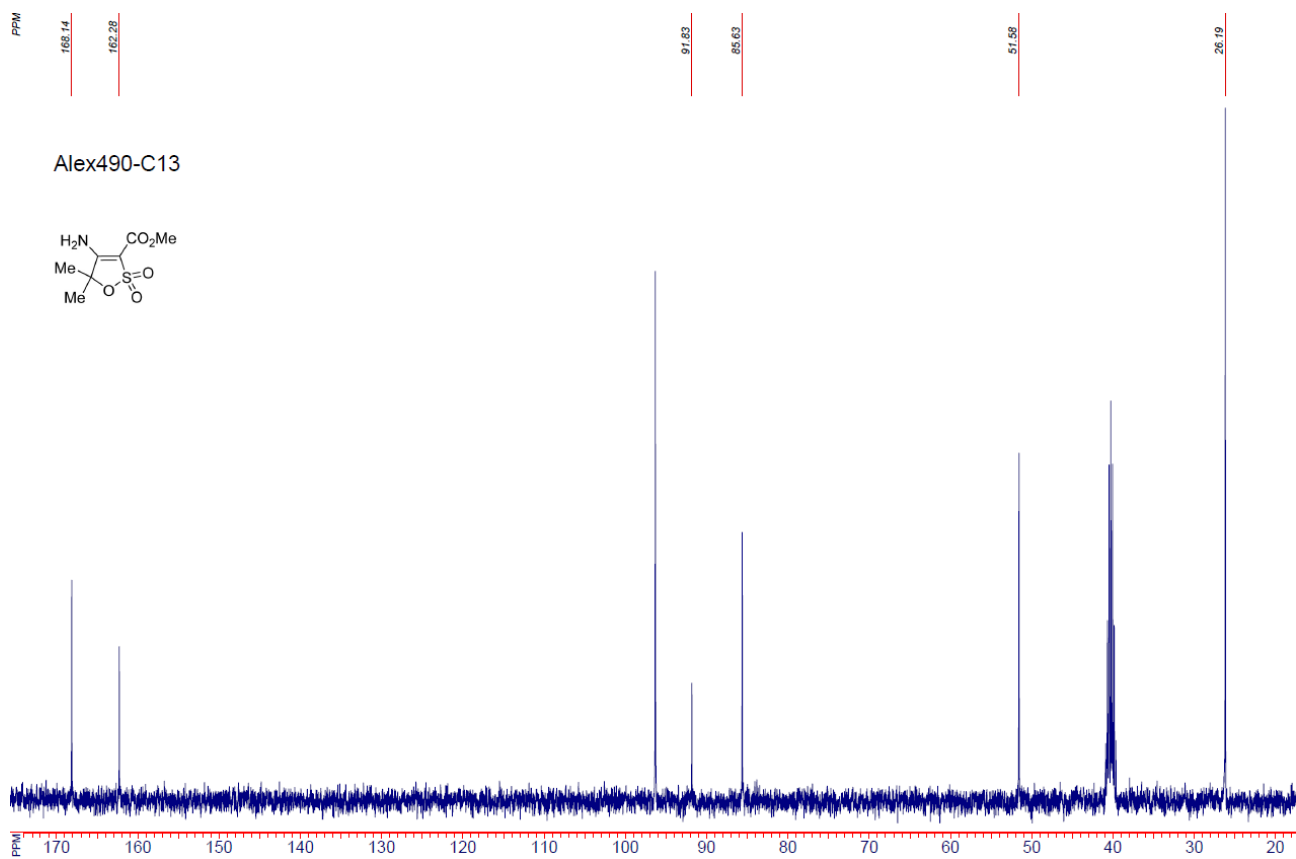


Рис 3.5. Репрезентативний ^{13}C ЯМР спектр модельної сполуки 2.9a

Зазначені сигнали спостерігались у слабкому полі в області 165.1–168.5 м.ч., а також енамінного фрагмента в області 162.6–169.0 м.ч. (NH₂-заміщений Карбон) та 88.1–98.5 м.ч. (R⁴-заміщений Карбон)

3.4 Двостадійна реакція фенолметансульфонілхлориду та ціангідринів для синтезу α-феніл-β-енаміно-γ-сультонів

Згодом, для дослідження закономірностей та меж застосування одно-реакторного сульфонілювання-циклізації, нами був використаний фенолметансульфонілхлорид (**2.2c**) у реакції з ціаногідринами за типових умов. Як і очікувалося, було отримано відповідні ціаносульфони **3.8** (Схема 3.3). Однак, коли циклобутанонціаногідрин сульфоніювали сульфонілхлоридом **2.2c**, виділений продукт був сумішшю (1 : 0.65) ціаносульфону **3.8c** і продукту циклізації карбаніону **3.9c**, β-енаміно-γ-сультону **3.10c**. Дане явище може бути пояснене жорсткою структурою циклобутильного замісника, що приводить до конформаційної близькості метиленового фрагмента та нітрильної групи у проміжному сульфони **3.8c**.

[ароматичні замісники як акцептори електронної густини:
двостадійний синтез γ-сультонів]

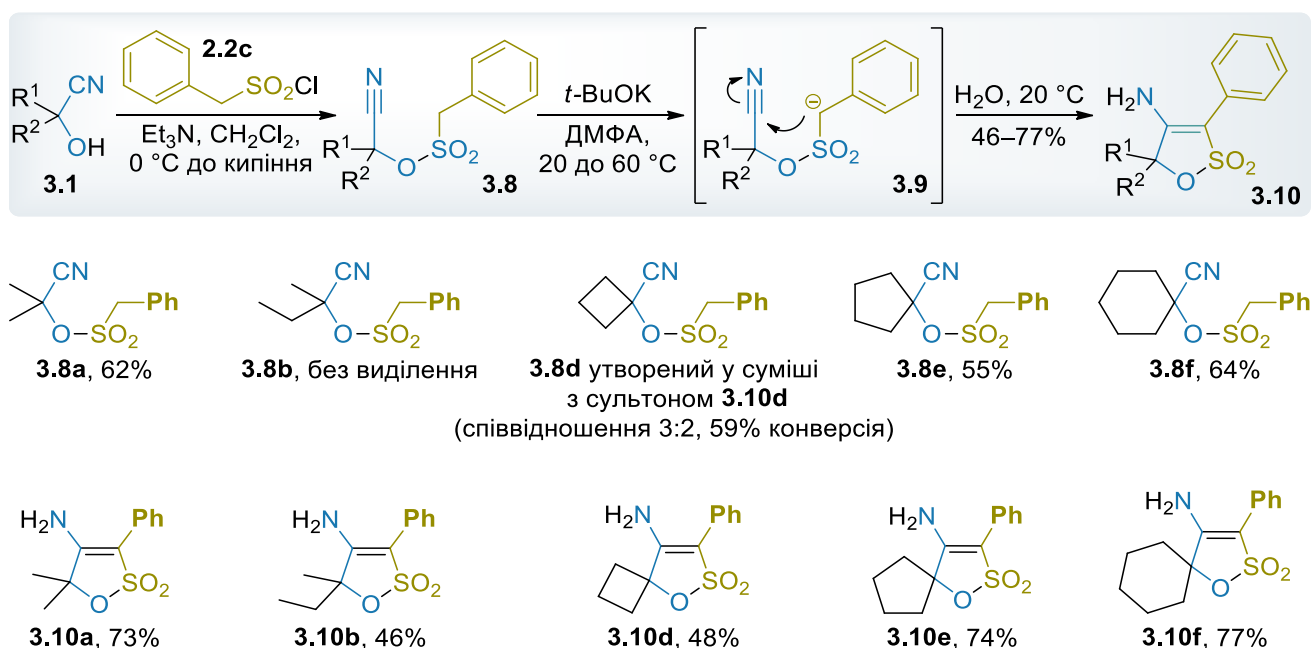


Схема 3.3. Двостадійний синтез α-феніл-β-енаміно-γ-сультонів **3.10** через проміжне утворення сульфонатів **3.8**

Подальша обробка отриманих ціаносульфонатів **3.8** (або суміші **3.8c** + **3.10c**) під дією *t*-BuOK у ДМФА ініціювала реакцію CSIC і призвела до утворення цільових α -феніл- β -енаміно γ -сультонів **3.10** з виходами до 77 %.

3.5 Введення електронакцепторного замісника в ароматичний фрагмент фенілметансульфонілхлориду: перехід від двостадійного процесу синтезу сультонів до однореакторного

Отримані результати спонукали нас дослідити чи сприяє введення електронакцепторної групи в ароматичний замісник фенілметансульфонілхлориду циклізації *O*-сульфонільованих ціаногідринів, а саме – чи перетворюється процес сульфонільовання на однореакторну можливість CSIC реакції.

Дійсно, при використанні (4-карбометоксифеніл)метансульфонілхлориду (**2.2d**) в якості сульфонільовуючого агента у реакції з ціаногідринами **3.1**, однореакторно були отримані відповідні енаміносультони **3.11** з виходами 44–58% відповідно до загальної методики (Схема 3.4, Таблиця 3.1).

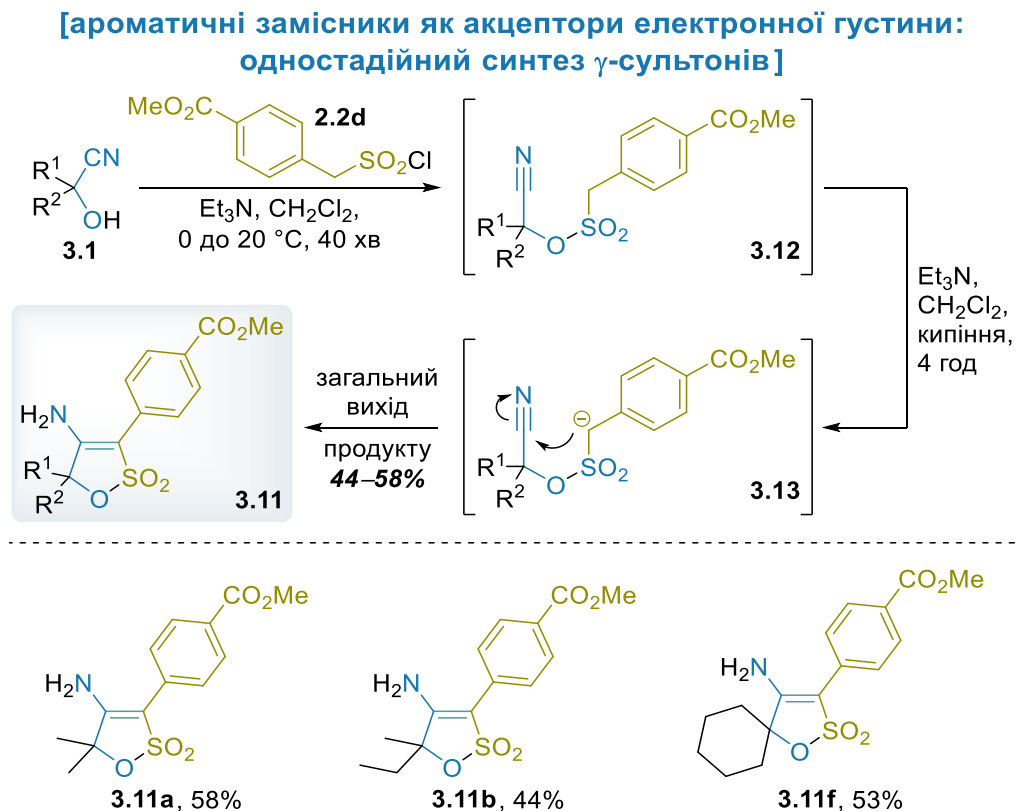
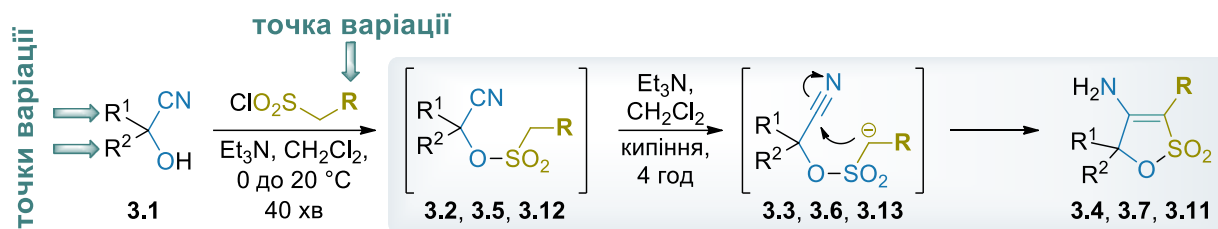


Схема 3.4. Однореакторний синтез сультонів **3.11** з метил-4-((хлорсульфоніл)-метил)бензоату (**2.2d**) та ціаногідринів **3.1**

Таблиця 3.1. Межі застосування одnoreакторного сульфонування ціаногідринів та карбаніонної циклізації



№	Вихідні сполуки	R ¹	R ²	R	Продукт	Вихід, %
1	3.1a + 2.2a	Me	Me	CO ₂ Me	3.4a	47
2	3.1b + 2.2a	Me	Et	CO ₂ Me	3.4b	49
3	3.1c + 2.2a	(CH ₂) ₃		CO ₂ Me	3.4c	51
4	3.1d + 2.2a	(CH ₂) ₄		CO ₂ Me	3.4d	35
5	3.1e + 2.2a	(CH ₂) ₅		CO ₂ Me	3.4e	71
6	3.1f + 2.2a	CH ₂ O(CH ₂) ₂		CO ₂ Me	3.4f	56
7	3.1g + 2.2a	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂		CO ₂ Me	3.4g	62
8	3.1h + 2.2a	H	Me	CO ₂ Me	3.4h	45
9	3.1a + 2.2b	Me	Me	CN	3.7a	32
10	3.1b + 2.2b	Me	Et	CN	3.7b	36
11	3.1c + 2.2b	(CH ₂) ₃		CN	3.7c	39
12	3.1d + 2.2b	(CH ₂) ₄		CN	3.7d	38
13	3.1e + 2.2b	(CH ₂) ₅		CN	3.7e	44
14	3.1f + 2.2b	CH ₂ O(CH ₂) ₂		CN	3.7f	42
15	3.1g + 2.2b	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂		CN	3.7g	45
16	3.1a + 2.2d	Me	Me	<i>p</i> -MeO ₂ -C ₆ H ₄	3.11a	58
17	3.1b + 2.2d	Me	Et	<i>p</i> -MeO ₂ -C ₆ H ₄	3.11b	44
18	3.1f + 2.2d	(CH ₂) ₅		<i>p</i> -MeO ₂ -C ₆ H ₄	3.11f	53

Отже, введення електронакцепторної групи в ароматичне кільце з фрагментом CH_2SO_2 достатньо збільшує $\text{C}=\text{N}$ -кислотність метиленової ланки **3.12** для депротонування триетиламіном з утворенням карбоаніонів **3.13** та подальшої їх $\text{C}=\text{N}$ реакції.

3.6 Дослідження фізико-хімічних та спектральних особливостей будови γ -сультонів

Будову сультонів встановлено за даними спектрів ЯМР ^1H , ^{13}C , ІЧ та мас-спектроскопії, а також рентгеноструктурним дослідженням. Варті уваги відмінності в спектрі ЯМР сультонів пари **3.4/3.7** та пари **3.10/3.11**. Зокрема, сигнали аміногрупи сполук **3.4** та **3.7** були у вигляді окремих синглетів при 7.97–8.79 і 8.52–9.16 м.ч., відповідно. $\text{C}=\text{C}$ енамінові сигнали було виявлено в спектрі ^{13}C ЯМР при 88.1–98.5 м.ч. (поруч з електроакцепторною групою) і сигнал Карбону поруч з NH_2 при 162.6–169.0 м.ч. (узагальнення на Рис. 3.6)

На відміну від вищенаведеного, аміногрупа сультонів **3.10** та **3.11** на спектрах ^1H ЯМР виглядала як один двопротонний синглет при 6.76–7.15 м.ч. При цьому сигнали $\text{C}=\text{C}$ фрагмента енаміну знаходиться в спектрі ^{13}C ЯМР при 96.1–98.4 м.ч. (поруч з арилом) і 151.4–156.1 м.ч. (поруч з NH_2) відповідно (Рис. 3.7–3.9).

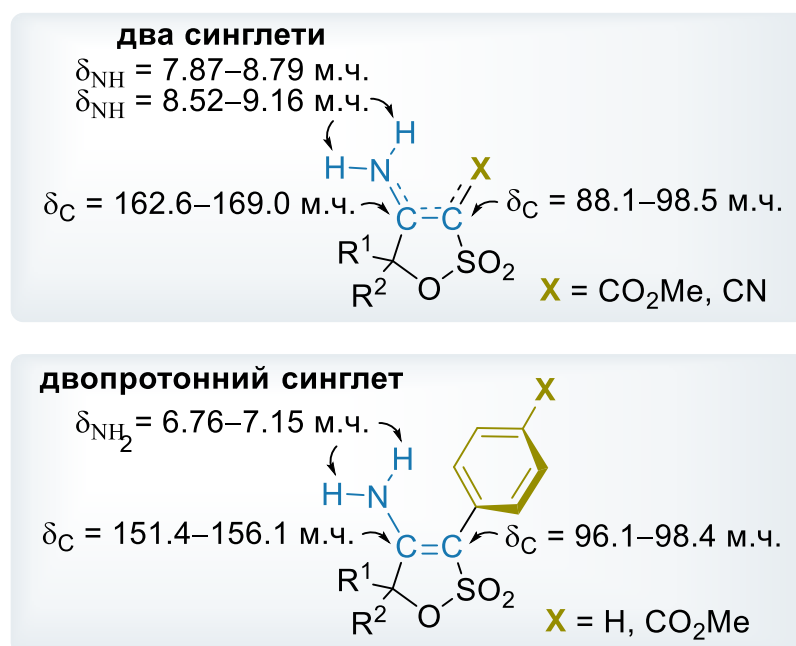


Рис 3.6. Набори характерних хімічних зсувів на спектрах ^1H та ^{13}C ЯМР сультонів

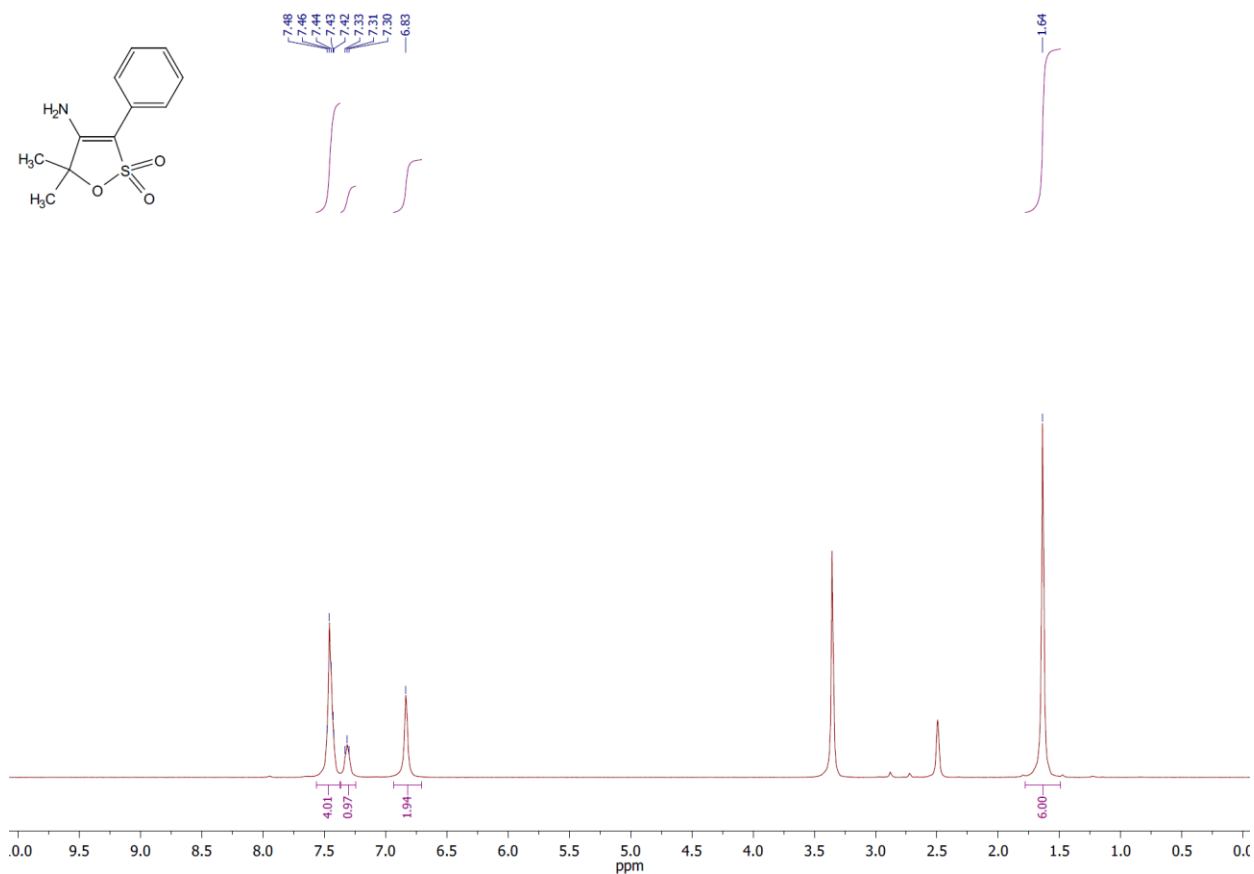


Рис 3.7. Репрезентативний ¹H ЯМР спектр модельної сполуки 3.10a

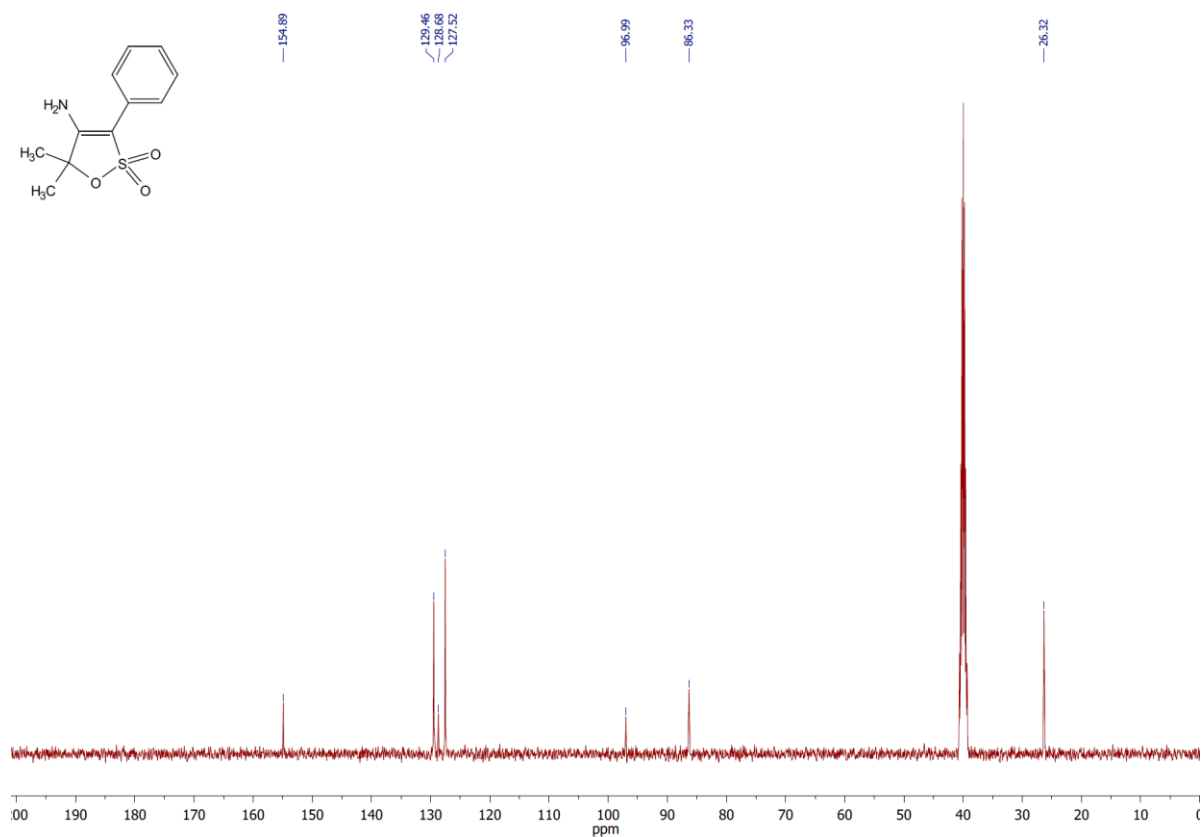


Рис 3.8. Репрезентативний ¹³C ЯМР спектр модельної сполуки 3.10a

У випадку наявності асиметричного центра (спіроциклічний атом Карбону) можливий прояв діастереотопності метиленової ланки (Рис. 3.8).

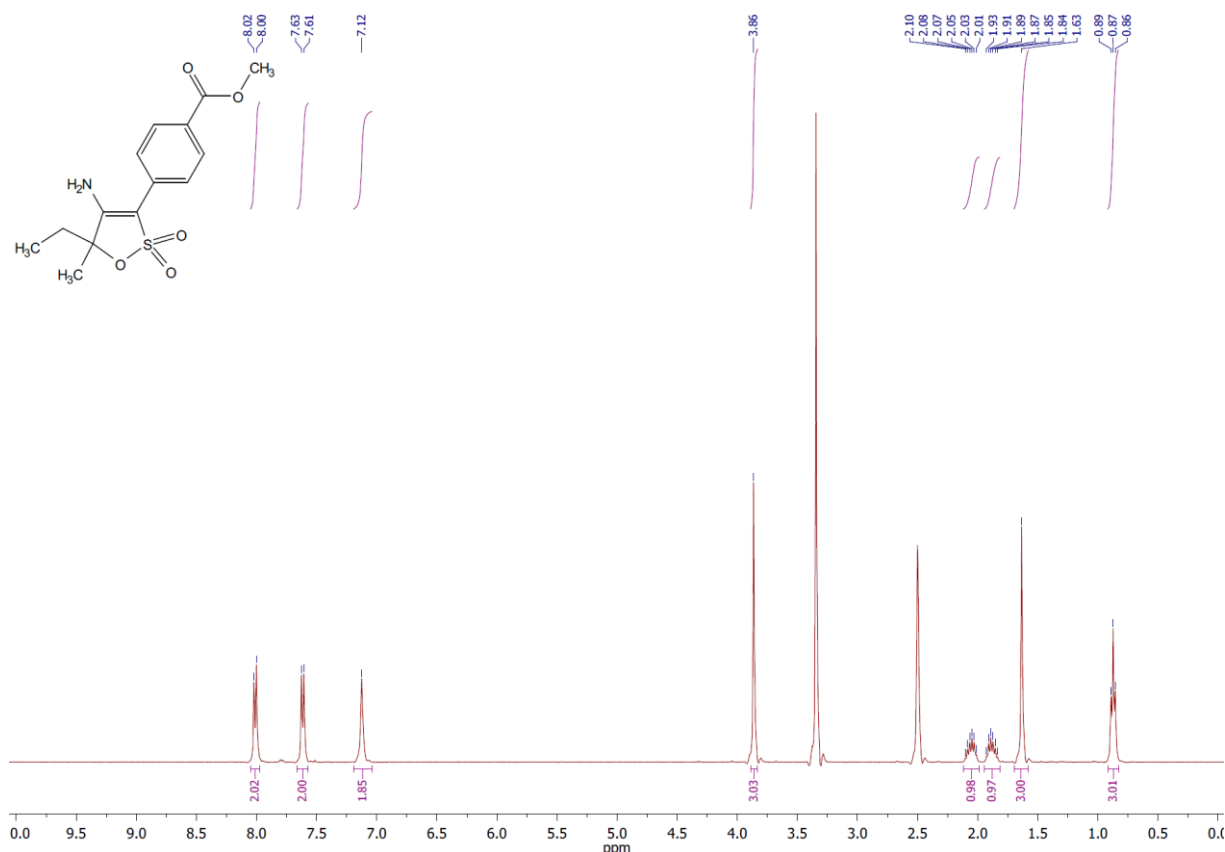


Рис 3.9. Репрезентативний ¹H ЯМР спектр сполуки 3.11b

Такі відмінності в спектрах ЯМР сульфонів може бути пов'язана з різним ступенем спряження енамінового фрагмента. Таким чином, фрагмент енаміну разом з приєднаною електронакцепторною групою (CO₂Me або CN) утворюють спряжену систему з делокалізованою неподіленою парою та π-елекtrонами на сусідніх вирівняних *p*-орбіталях. Це припущення було підтверджено раніше проведенням РСА сполуки 2.7aa. Цей тип сульфамів та сульфонів теж характеризується двома окремими синглетами аміногрупи в спектрі ¹H ЯМР, а також зсувом у слабке поле C=C енамінового фрагмента в аналогічному діапазоні спектра ¹³C ЯМР. З іншого боку, стеричні перешкоди в 3.10 та 3.11, що спричинені відштовхуючою взаємодією між аміногрупою сультонового каркаса та кільцевими атомами фенільного замісника, призводять до виштовхування останніх з площини сультонового циклу та перешкоджають спряженню між фрагментами (Рис. 3).

На ІЧ-спектрах спостерігаються сильні смуги валентних коливань Н–Н–Н при 3475–3371 cm^{-1} (асиметричні коливання) і 3377–3213 cm^{-1} (симетричні коливання), а також сильну смугу від валентних коливань С=C при 1676–1638 cm^{-1} . Окрім цього, енаміносультони **3.4** і **3.7** виявили сильну смугу при 1607–1561 cm^{-1} , що є результатом узгоджених ножничних коливань N–H і валентних коливань С–N спряженої системи. Ця смуга подібна до так званої смуги «Амід II», яка характерна для амідів і пептидів. Вона не спостерігалася в ІЧ-спектрах **3.10** та **3.11** (Рис. 3.10).

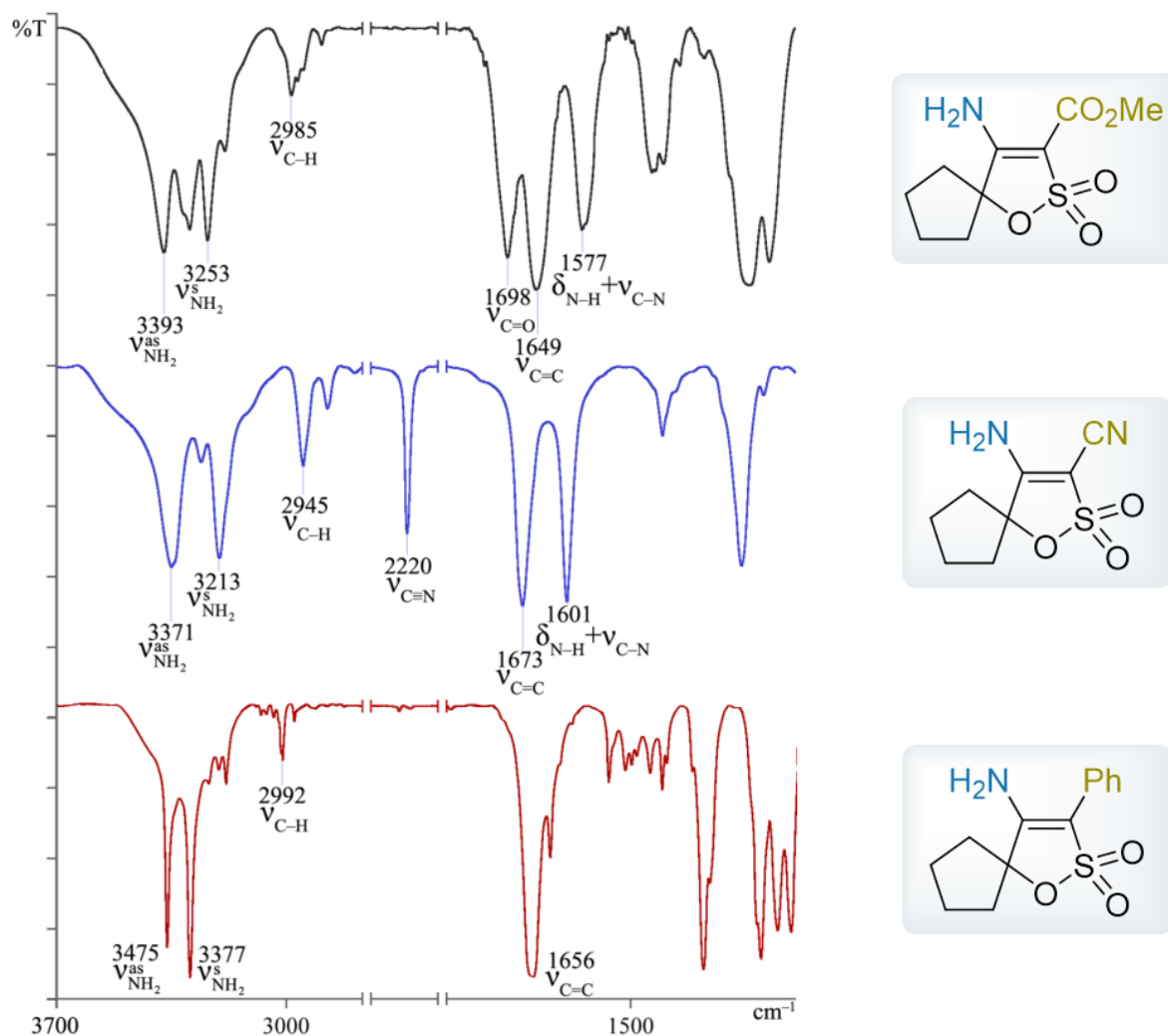


Рис. 3.10. ІЧ-спектри сполук **3.4d**, **3.7d**, та **3.10d**

Пірамідальна конфігурація атома Нітрогену була встановлена РСА монокристалу сполуки **3.10f** (Рис. 3.11). Встановлено, що сума валентних кутів з центром при атомі Нітрогену становить 327°, а також наявність обертання двох циклів відносно один одного (кут скручення 34.2°).

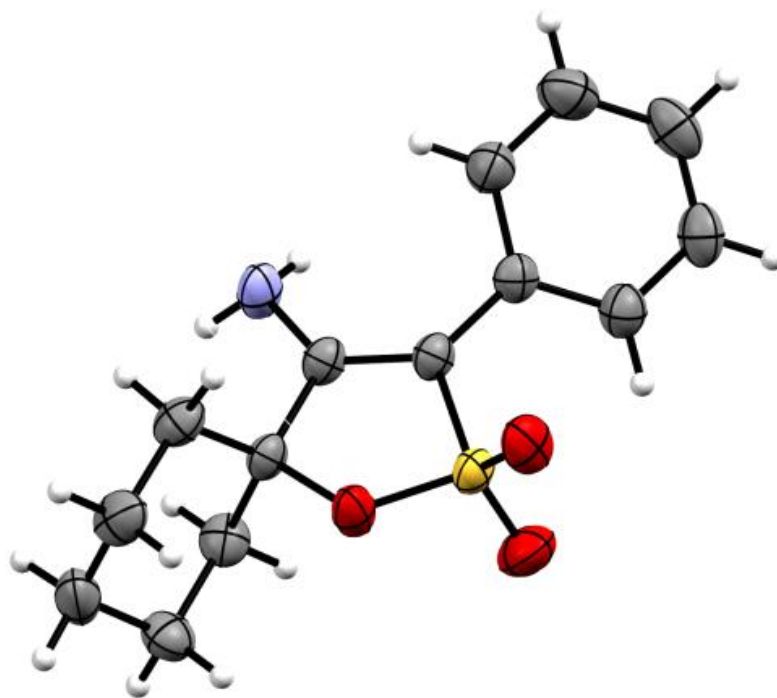


Рис. 3.11. Молекулярна структура сполуки **3.10a** відповідно до РСА монокристалу дифракцією рентгенівських променів

3.7 Встановлення різниці хімічної поведінки γ -сультонів та сультамів у залежності від замісника в α -положенні

Різниця спектральних властивостей високоспряжених **3.4** і **3.7** та менш спряжених **3.10** і **3.11** енаміносультонів також вплинула на хімічні властивості. Аміногрупа сультонів **3.4** і **3.7** переважно проявляє себе як амідна, водночас султони **3.10** і **3.11** зберегли загальні властивості енамінів і показали реакційну здатність, що є подібною до α -незаміщених β -енаміно- γ -сультонів, γ -сультамів та δ -сультамів (Схема 3.7). Гідроліз енамінового фрагмента під дією трифлуорооцтової кислоти був успішним лише для α -арил-заміщених енаміносультонів, зокрема похідної **3.10a**, що дозволило отримати відповідний β -еноло- γ -сультон **3.14** з виходом 85%. У залежності від розчинника (Рис. 3.12), спостерігалась виключно енольна форма **3.14** (у ДМСО- d_6) або відповідна кетоформа **3.15** (у CDCl_3).

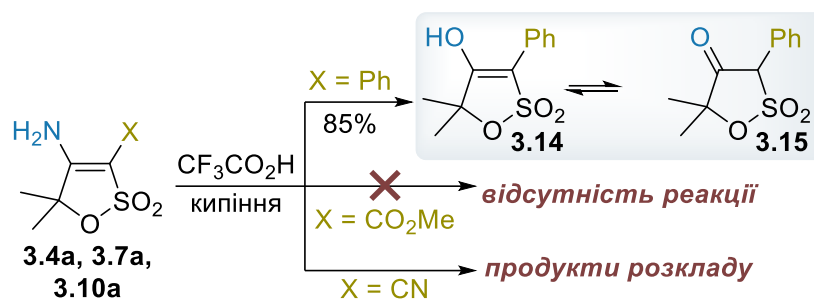


Схема 3.7. Реакція β -енаміно γ -сультонів з трифлуорооцтовою кислотою

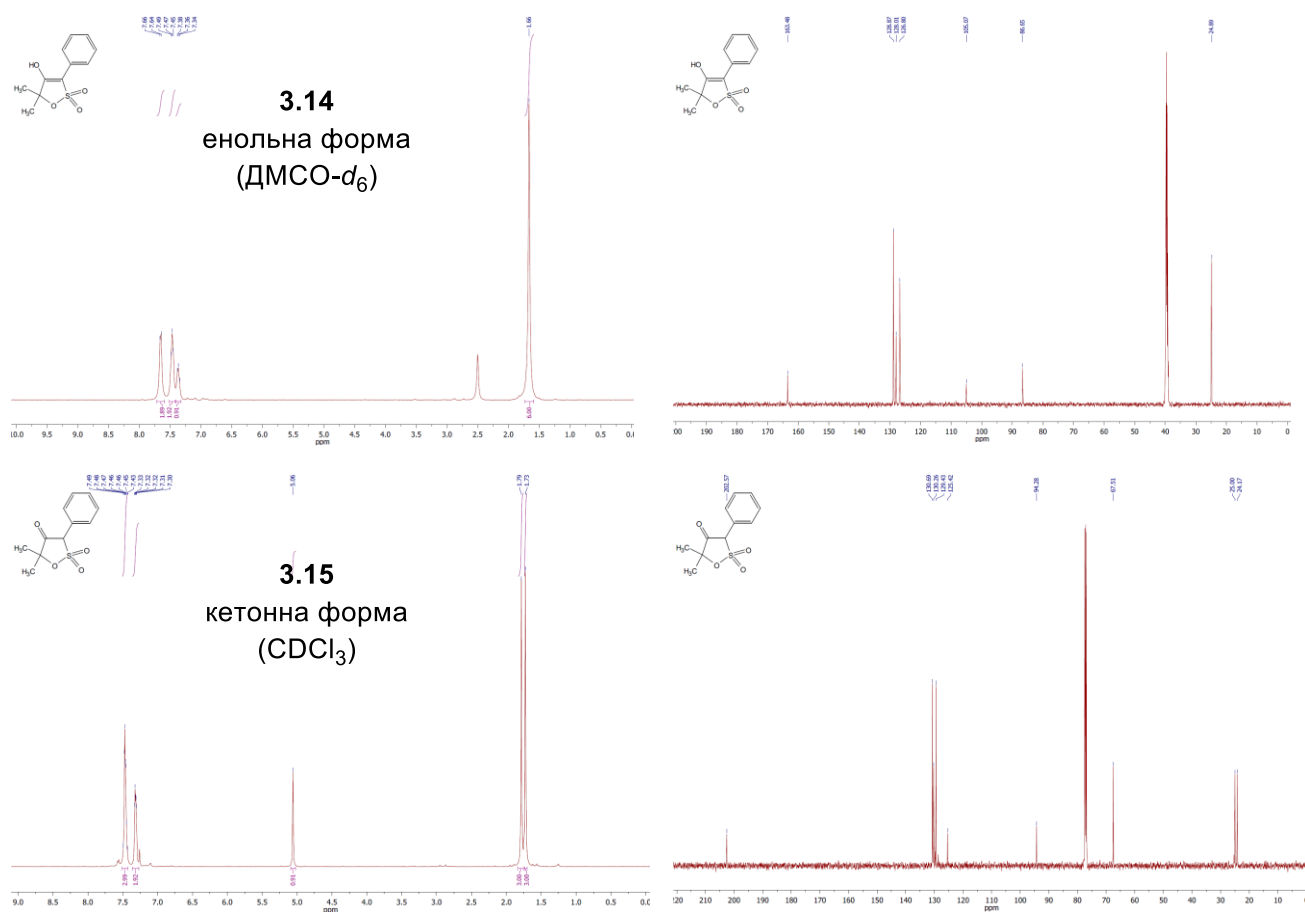


Рис. 3.12. Спектри різних таутомерних форм: енольної **3.14** та кетонної **3.15**

Крім того, сультон **3.4a** не піддався ніяким перетворенням при нагріванні у метанольному розчині лугу, а також при нагріванні з VnNH_2 , в результаті чого був виділений без змін в обох випадках. Також α -алкіл і α -арил заміщені β -енаміно- γ -сультони (а саме **3a**) можна легко ацилювати під дією VzCl або Ac_2O в присутності ДМАП (диметиламінопіридину) у MeCN при кімнатній температурі. Водночас α - CO_2Me і α - CN -заміщені сполуки **3.4** та **3.7** в аналогічних умовах не піддаються

ацилюванню. Як було показано вище, це обумовлено високим ступенем спряження енамінного фрагмента з сильними акцепторами за мезомерним ефектом. Можливе існування трьох резонансних форм сультамів **2.7/2.8** та сультонів **3.4/3.7** – загальної поляризованої структури з карбаніонним центром **3.16**, а також резонансних форм з локалізованим аніонним центром на атомі Оксигену **3.17** та **3.18** (Схема. 3.8). Передбачено можливість стабілізації резонансної форми **3.18** слабким внутрішньомолекулярним водневим зв'язком з утворенням шестичленного циклу.

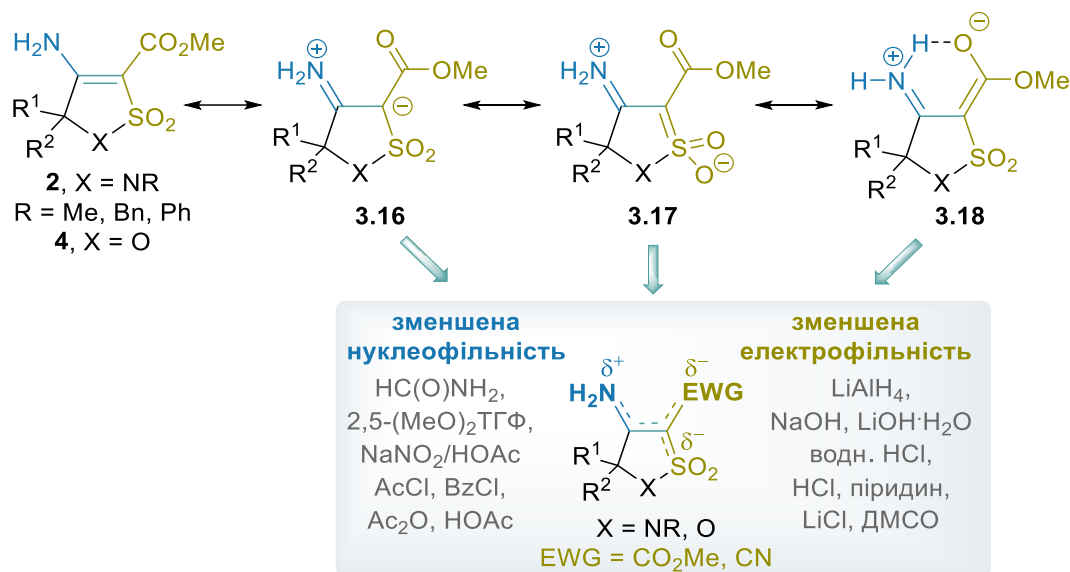


Схема 3.8. Розподіл електронної густини вздовж спряженого фрагмента енаміну та його вплив на реакційну здатність сультамів **2.7/2.8** та сультонів **3.4/3.7**

Положення сигналів С-4 аміногрупи γ -сультамів та γ -сультонів у спектрах ¹Н ЯМР (два окремі синглети у слабкому полі), а також наявність в ІЧ-спектрах смуг поглинання «Амід-1» та «Амід-2» дозволяють припустити наявність амідного типу зв'язку між сультамовим та сультоновим гетероциклами та аміногрупою. Ці спостереження корелюють з існуванням сультамів та сультонів у сильнополярних формах. Можливість утворення слабого внутрішньомолекулярного водневого зв'язку у резонансній формі **3.18** була показана РСА монокристалу сполуки **2.7aa**.

Іншим доказом значного внеску резонансних форм **3.16–3.18** слугують хімічні властивості цих сполук, де характеристичні реакції по С-4 аміногрупі зі

стандартними електрофільними агентами та перетворення естерної функції шляхом використання класичних нуклеофільних агентів не відбуваються.

Натомість були отримані продукти конденсації **3.19–3.22** з ДМФА-ДМА за атомом Нітрогену для кожного типу β -енаміно- γ -сультамів при кип'ятінні в толуені з виходами 63–90% (Схема 3.9). Легкість протікання реакції, очевидно, була пов'язана з формуванням подовженої спряженої системи делокалізації електронів.

Нами було вивчено структуру *N*-диметиламінометиліденових похідних шляхом проведення ЯМР експериментів ядерного ефекту Оверхаузера (ЯЕО). Показано, що певні стеричні перешкоди змушують зайняти конформацію, в якій площини гетероциклічного ядра та групи $N=CH-NMe_2$ (*E*-конфігурація подвійного зв'язку $C=N$) знаходяться у взаємоперпендикулярному положенні (Рис. 3.13).

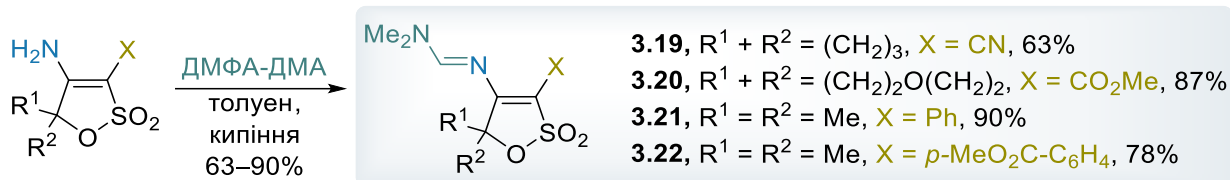


Схема 3.9. Конденсація β -енаміно- γ -сультонів з ДМФА-ДМА

На додаток, для конструювання інших гетероциклічних систем проведена спроба альтернативного використання проміжних ціаносульфонатів **3.2**, які мають дві перспективні групи для подальших перетворень – активовану електронакцепторною групою метиленову ланку та ціаногрупу. У якості модельної сполуки було обрано **3.2a**, яку введено в реакцію з ДМФА-ДМА з метою синтезувати диметиламінометиліденову похідну **3.23** (Схема 3.10).

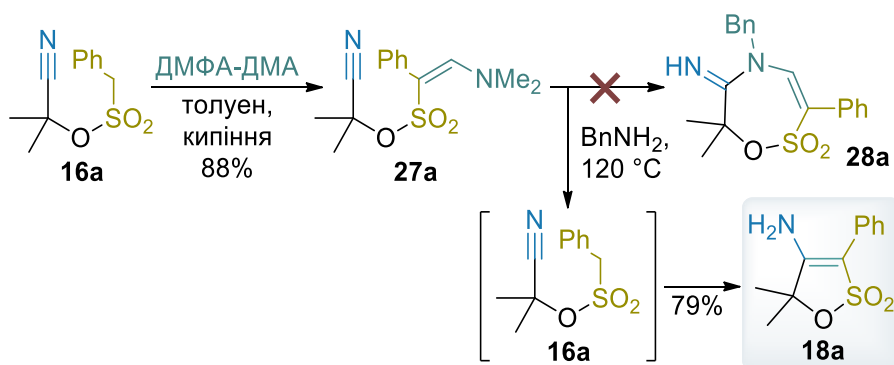


Схема 3.10. Синтез диметиламінометиліденової похідної **3.23** та реакція з $BnNH_2$

Приклади, які описані в літературі, демонструють можливість використання диметиламінометиліденового фрагмента як прихованої карбонільної групи для синтезу конденсованих гетероциклів. Натомість реакція похідної **3.23** (отримана у вигляді *Z*-ізомеру згідно з експериментами ЯЕО, Рис. 3.13) з VnNH_2 при $120\text{ }^\circ\text{C}$ замість утворення семичленного аза-сультону **3.24** призвела до зумовленого основою розщеплення диметиламінометиліденового фрагмента з подальшою CSIC реакцією, що зрештою завершилось утворенням енаміносультону **3.4a**.

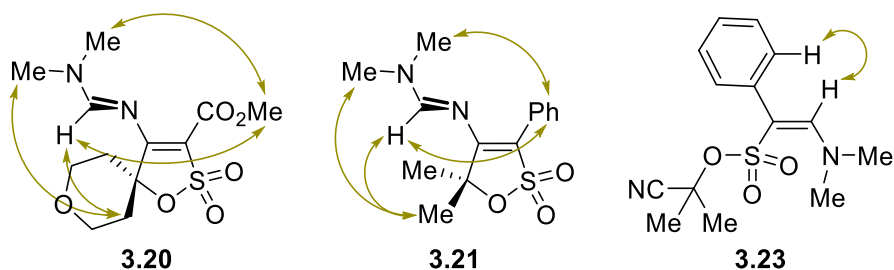


Рис. 3.13. Важливі кореляції ЯЕО для сполук **3.20**, **3.21** та **3.23**

РОЗДІЛ 4.

СИНТЕЗ СПІРОЦИКЛІЧНИХ β - ТА γ -СУЛЬТАМІВ ШЛЯХОМ ОДНОСТАДІЙНОГО ВНУТРІШНЬМОЛЕКУЛЯРНОГО ВІДНОВНОГО СУЛЬФОНІЛЮВАННЯ ЦІАНОАЛКІЛСУЛЬФОНІЛФЛУОРИДІВ

4.1. Літературна довідка. Синтетичні підходи до спіросультамів.

Інформація щодо найменших спіроциклических β -сультамів дуже обмежена. Зокрема, сполука **4.1** була синтезована з виходом 85% міжмолекулярною реакцією [2+2] циклоприєднання 1,3-діоксолану **4.2** та проміжної сполуки **4.3** (Схема 4.1), яка утворена з етилсульфамойлхлориду (**4.4**).^{105,106} Інші методи синтезу спіроциклических β -сультамів полягали у внутрішньомолекулярному сульфонілюванні циклогексилідензаміщеного β -аміноетилсульфонілхлориду **4.5**, що завершилось утворенням спіроциклического β -сультаму **4.6** з виходом 81% (Схема 4.2).¹⁰⁷

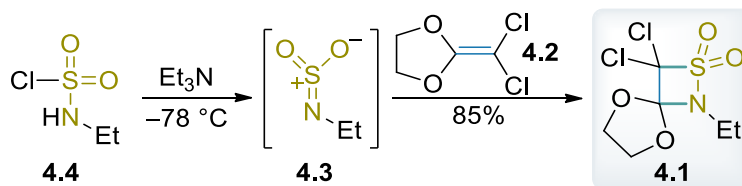


Схема 4.1. Синтез 1,3-діоксолан- β -сультаму **4.1**

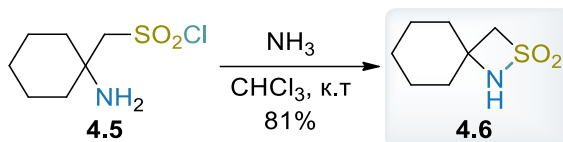


Схема 4.2. Синтез 2-тіо-1-азаспіро[3.5]нонан-2,2-діоксиду (**4.6**)

Метатезис з замиканням циклу (RCM) *N*-алілвінілсульфонамідів **4.7** був використаний для синтезу ненасиченого сультаму **4.8**, який був введений у реакцію каталітичного гідрування з утворенням γ -сультаму **4.9** з високим виходом (Схема 4.3).¹⁰⁸ Як зазначалось вище, CSIC реакція є ефективним та універсальним методом синтезу спіросультамів.

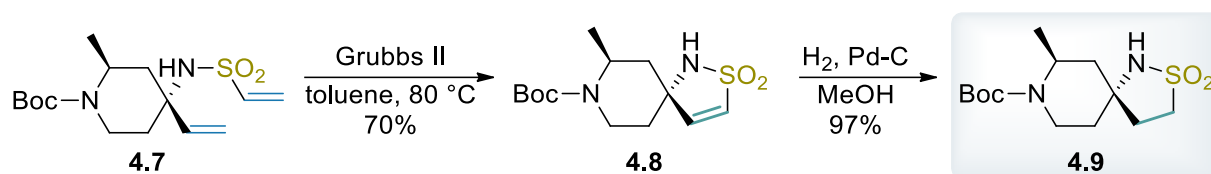


Схема 4.3. Синтез 2-тіо-1,8-діазаспіро[4.5]декан-2,2-діоксиду¹⁰⁸

Зокрема, можливою є внутрішньомолекулярна конденсація за Кляйзенем *N*-мезиламіноестерів **4.10** для синтезу гомологічного ряду спіро- γ -сультамів **1.30** з високими виходами 85–91% (Схема 4.4)^{83,109}.

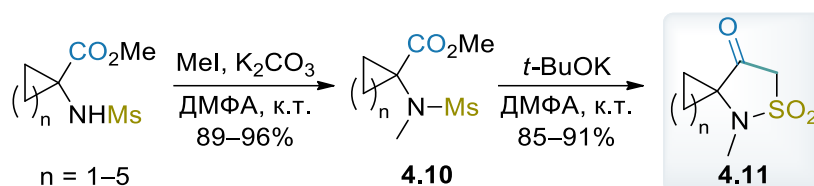


Схема 4.4. Синтез спіро- γ -сультамів **1.30**

Альтернативний підхід до **4.11**, як було зазначено у *Розділі 1*, ґрунтувався на CSIC реакції конденсації за Торпом *N*-мезиламінонітрилів для синтезу енамінів (Схема 4.5), які далі гідролізували до кетосултамів (вихід 88–95%).^{83,109}

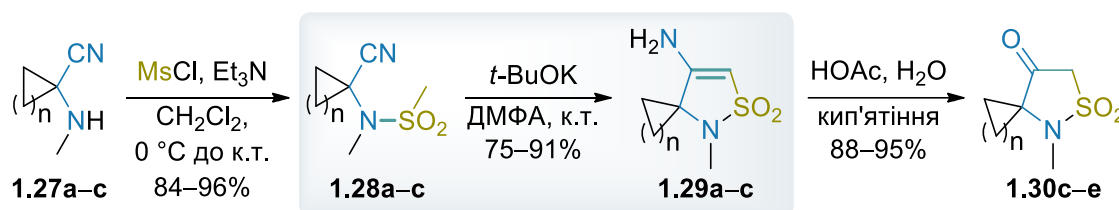


Схема 4.5. Альтернативний синтез β -кетосултамів **1.30**

Хімічні перетворення β -кетосултамів включали синтез екзометилеи- γ -сультамів, а саме продукти реакції Віттіга **4.12**,¹¹⁰ а також сполуки **4.13**^{109,110} та **4.14**,¹¹⁰ які були отримані конденсацією метиленової групи з ДМФА-ДМА або етилортоформіатом, відповідно (Схема 4.6). Додатковою синтетичною можливістю є реакція подвійного алкілювання з утворенням стерично утрудненого кетону **4.15**.¹¹⁰

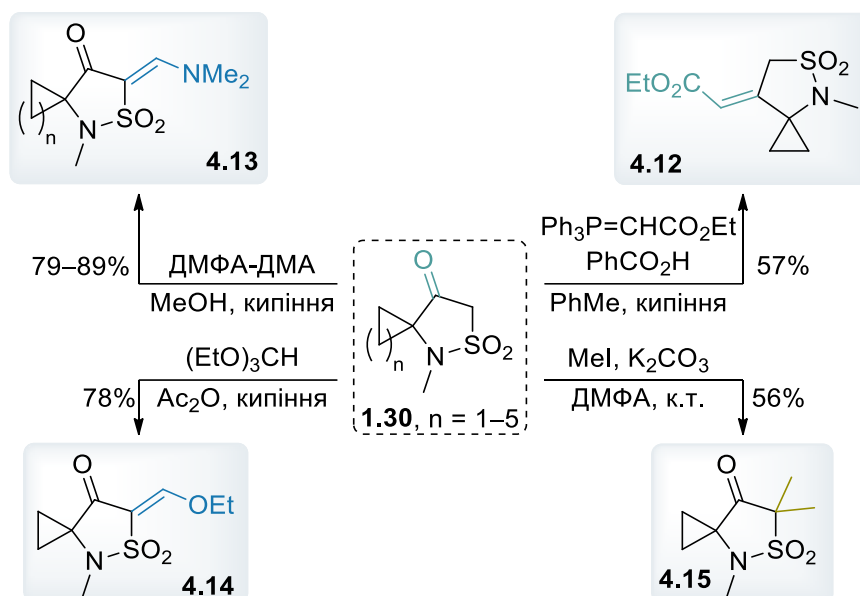


Схема 4.6. Типові хімічні властивості β -кетосульфамідів **1.30**

Синтез 4,4'-дизаміщених спіро- γ -сультамів у літературі обмежений однією публікацією щодо синтезу симетричних 4,4'-спіробі(γ -сультамів) **4.16** з біс-сульфонамідом **4.17**, що містить дві галометильні групи (Схема 4.7). Варто зазначити, що у цій статті також описано синтез симетричного біс-сульфону **4.18**.¹¹¹

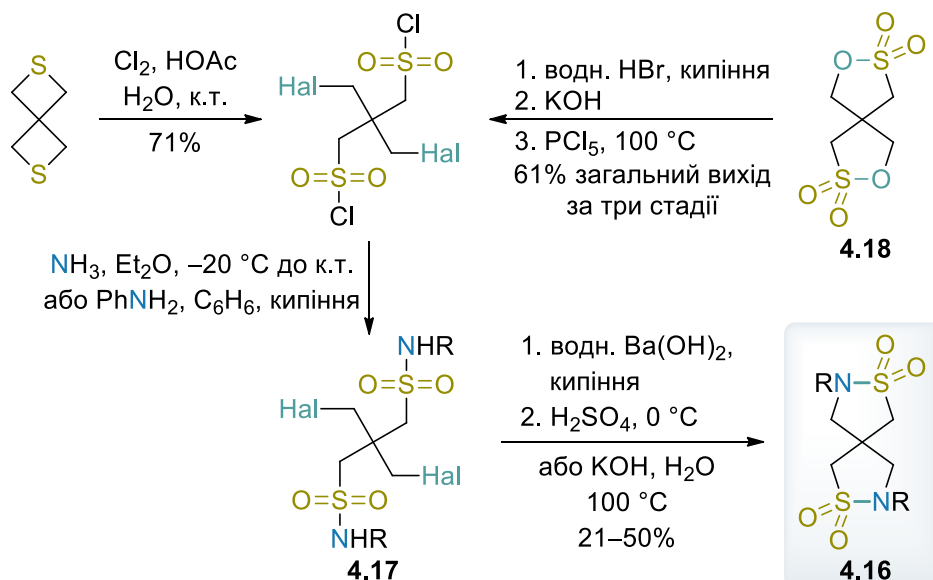
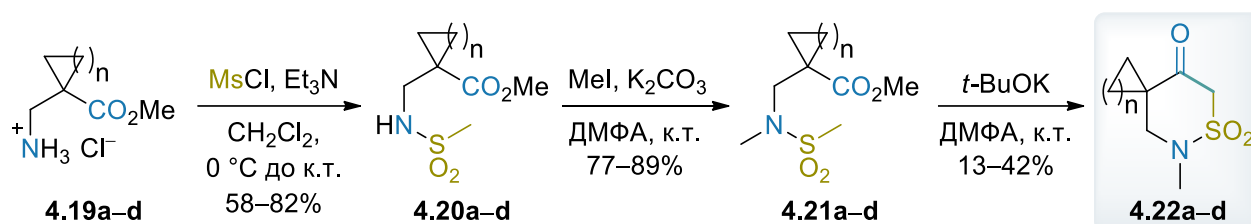


Схема 4.7. Синтез 4,4'-спіробі(γ -сультамів) **4.16**

Вищезазначений синтетичний підхід до γ -сультамів шляхом внутрішньо-молекулярної конденсації за Кляйзенем (Схема 4.4) є придатним для отримання вищих гомологів, спіроциклічних β -кето- δ -сультамів з відповідних β -аміноестерів

4.19¹¹². Синтетична послідовність включала *N*-мезилування з утворенням сульфонамідів **4.20** (вихід 58–82%), які були введені у реакцію *N*-метилування для синтезу прекурсорів карбаніонної циклізації **4.21** з виходами 77–89%. Подальша обробка мезилатів **4.21** суспензією NaH у ДМФА – MeCN (1:1, об./об.) призводила до утворення β-кето-γ-сультамів **4.22a–d** (Таблиця 4.1).

Таблиця 4.1. Синтез β-кето-γ-сультамів **4.22a–d**



№	n	Вихід продукту 4.20 , %		Вихід продукту 4.21 , %		Вихід сультаму 4.22 , %	
1	1	4.20a	58	4.21a	77	4.22a	13
2	2	4.20b	82	4.21b	83	4.22b	42
3	3	4.20c	81	4.21c	85	4.22c	32
4	4	4.20d	82	4.21d	89	4.22d	30

Міжмолекулярна реакція аза-Прінса алілсульфонамідів **4.23** з циклоалканами слугує методом синтезу β-йодо-δ-сультамів **4.24** з середніми виходами (Схема 4.8).¹¹³

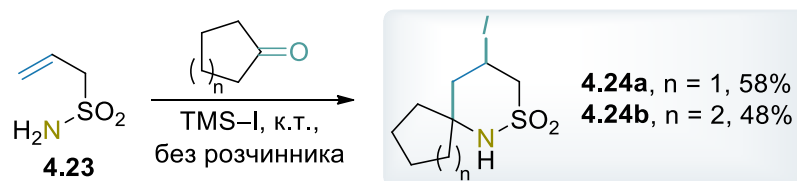


Схема 4.8. Синтез β-йодо-δ-сультамів **4.24** реакцією аза-Прінса

Інші підходи полягали в реакціях конструювання гетеросультамів. Зокрема, α-хлорсульфонамід **4.25** є прекурсором спіроциклического δ-оксосультаму **4.26**, який був отриманий у випадку використання Cs₂CO₃ в якості основи з виходом 81% (Схема 4.9).¹¹⁴

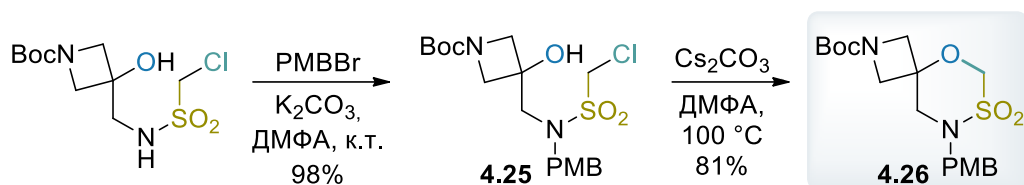


Схема 4.9. Синтез 1,3,4-оксатіазинан-3,3-діоксиду **4.26**

Наостанок, внутрішньомолекулярна реакція окса-Міхаєля вінілсульфонамідів **4.27a** та **4.27b**, що супроводжується каталізованим флуорид-аніоном О-десилілюванням, була використана для синтезу спіроциклічних оксатіазепанів **4.28a** та **4.28b** (Схема 4.10).¹¹⁴

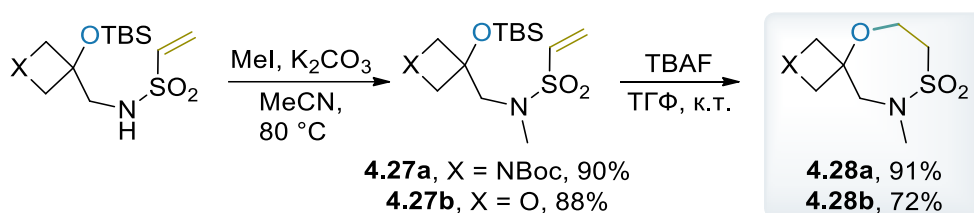


Схема 4.10. Синтез спіро-ε-оксасульфамідів **4.28a** та **4.28b**

За останні роки описано ряд синтетичних підходів до γ -сультамів (Схема 4.11),^{26–28,91,115–120} що, зокрема, полягають у внутрішньомолекулярній циклізації 3-амінопропан-1-сульфонілхлоридів (Метод **A**^{121–125}) або арилпропан-1-сульфонатів (Метод **B**^{126,127}). До переліку відомих методів також належать: внутрішньомолекулярне *N*-алкілювання пропан-1-сульфаніламідів (Метод **B**^{128–136}), подвійне алкілювання алкансульфонамідів (Метод **Г**^{137,138}), внутрішньомолекулярне *S*-алкілювання *N*-заміщених метансульфонамідів (Метод **Д**^{139–141}), циклізація *N*-аліл-1-галометансульфонамідів (Метод **Е**¹⁴²) та внутрішньомолекулярні аліфатичні *S*–*N* сульфонамідування (Метод **Є**¹⁴³). Натомість жоден з запропонованих методів не включав використання нітрилів у якості двохатомної *CN*-компоненти для синтезу сульфамів шляхом реакції відновлення з подальшим внутрішньомолекулярним сульфонілюванням, що може бути досягнуто використанням невідомих у літературі ціаноалкілсульфонамідів. Водночас жоден метод не був придатним для синтезу 4,4-дизаміщених спіроциклічних сульфамів **4.29** (Схема 4.12).

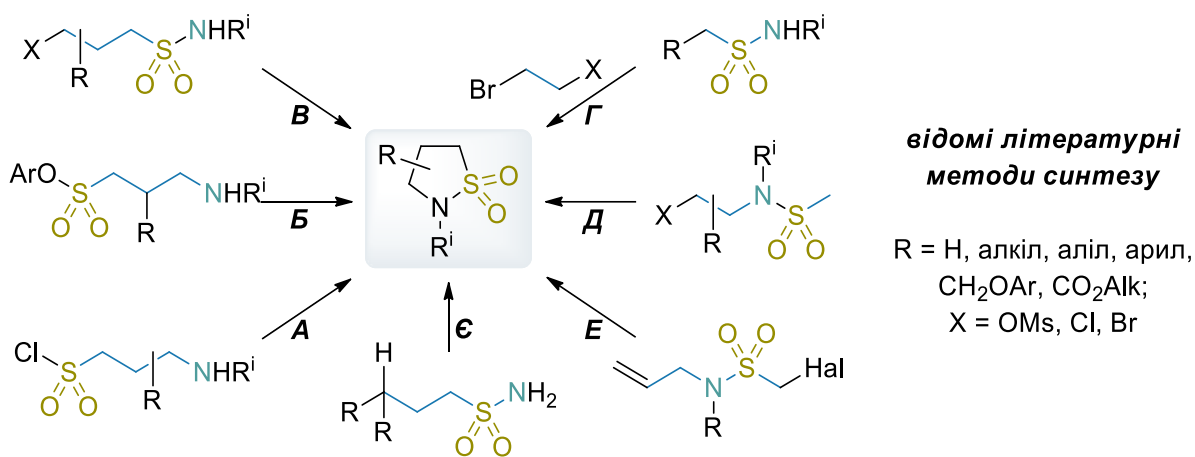


Схема 4.11. Літературні синтетичні підходи до моно- та дизаміщених γ -сультамів

4.2. Синтез та внутрішньомолекулярне відновне сульфонування нових ціаноалкілсульфонілфлуоридів для отримання 4,4-дизаміщених γ -сультамів

Запропонована стратегія синтезу спіроциклічних скафолдів базується на відновній реакції циклізації невідомих 2,2-дизаміщених 2-ціаноетансульфонілфлуоридів **4.30** отриманих з моноциклічних систем (Схема 4.12). На першому етапі проводилось відновлення гомологічних ціаноацетатів **4.31a–d** і тетрагідропіранової похідної **4.31e** дією NaBH₄ в суміші диметоксиетан–MeOH. У результаті синтезовано відповідні β -ціаноспирти **4.32a–e** з виходами 79–90% (Схема 4.13).

новий підхід:
атоми Карбону та Нітрогену нітрильної групи стають частиною сультамового фрагмента

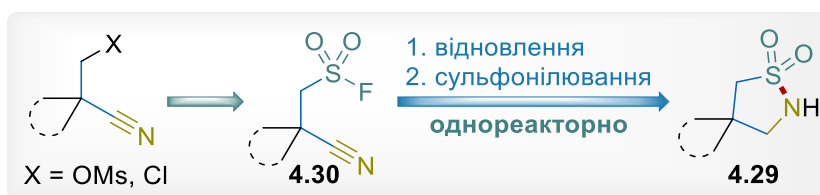


Схема 4.12. Новий підхід до спіроциклічних γ -сультамів **4.29**

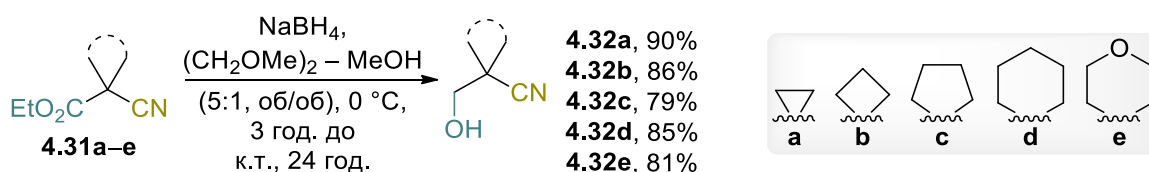


Схема 4.13. Синтез β -гідроксинітрилів **4.32**

Подальше мезилювання отриманих сполук у присутності Et_3N у CH_2Cl_2 було використано для синтезу мезилатів **4.33a–e** (вихід 89–95%). Введення атома Сульфуру проходило шляхом реакції нуклеофільного заміщення мезилатів під дією *t*-BuSH у присутності основи (Схема 4.14). Більшість *трет*-бутилсульфідів **4.34** було отримано з хорошими виходами; лише циклогексанова похідна **4.34d** отримана з середнім виходом 60%. Натомість коли реакцію **4.33d** проводили з KSAc, відповідний тіоацетат **4.35d** вдалось отримати з кращим виходом 87%. *трет*-Бутилсульфіди **4.34a–c,e** та тіоацетат **4.35d** легко піддавались окисному хлоруванню під дією молекулярного газоподібного хлору (Cl_2) в суміші $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{H}_2\text{O}$ (2:1, об/об), що завершилось утворенням відповідних β -ціаносульфонілхлоридів **4.36a–e** з виходом 61–82%.

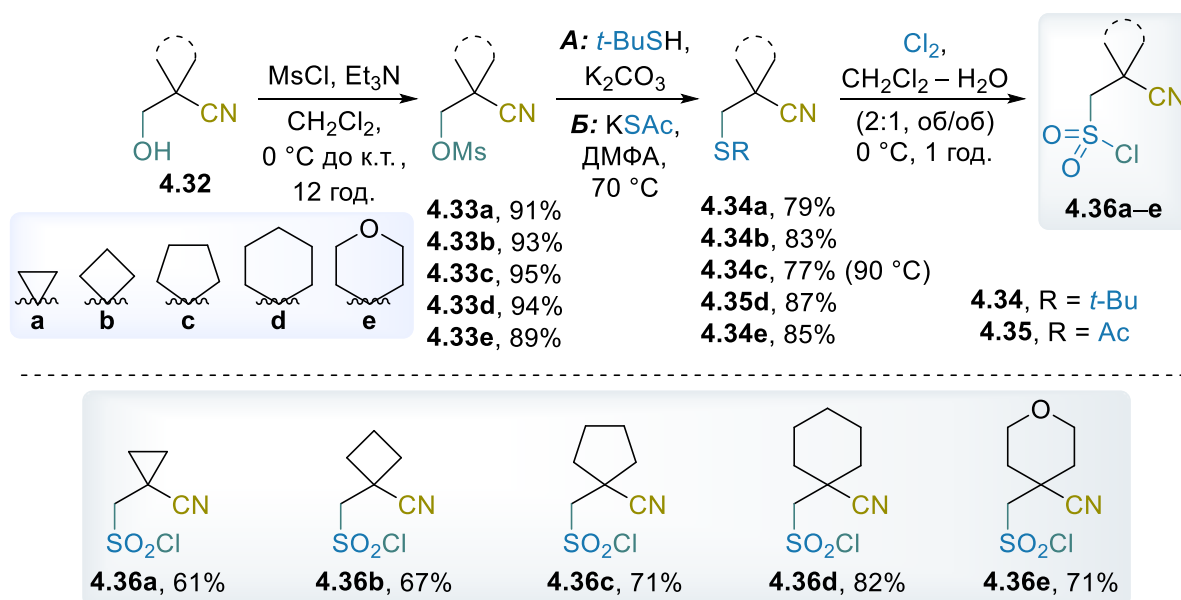


Схема 4.14. Синтез сульфонілхлоридів **4.36a–e** з циклоалкільним замісником

Синтез ряду гетероциклічних нітрилів базувався на першочерговому хлорметилуванні *N*-Вос захищеного 3-ціаноазетидину (**4.37f**), 3-ціанопіролідину (**4.37g**) та 4-ціанопіперидину (**4.37h**). Реакцію проводили металюванням сполук за допомогою діізопропіламіду літію (LDA) при -78°C з наступним алкілюванням з ClCH_2I , в результаті чого було отримано β -хлорпропаннітрили **4.38f–h** з високими виходами 90–95% (Схема 4.15). Реакції гетероциклічних похідних з *S*-нуклеофілами проводились аналогічно до раніше описаного синтезу.

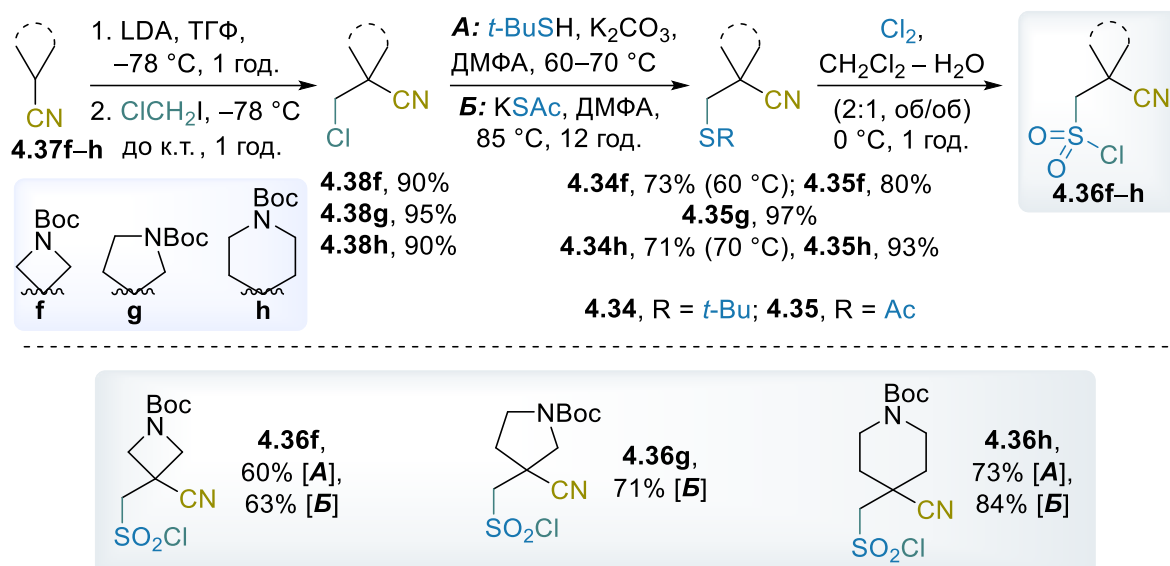


Схема 4.15. Синтез сульфонілхлоридів **4.36f–h** з азагетероциклічним замісником

Встановлено, що синтез тіоацетатів **4.35** більш ефективним порівняно з відповідними *трет*-бутилсульфідами **4.34** у ряду азагетероциклічних нітрилів. Крім того, стадія окисного хлорування проходила з дещо кращими виходами для тіоацетатів **4.35**, ніж для сульфідів **4.34**, що продемонстровано синтезом сполук **4.36f** та **4.36h**.

Через низьку стабільність сульфонілхлоридів **4.36** у відновних умовах, їх було перетворено у цільові сульфонілфлуориди **4.30** реакцією з KHF_2 у $\text{MeOH--H}_2\text{O}$ (1:1, об./об.). Дане перетворення проходило при кімнатній температурі, а відповідні SO_2F -заміщені похідні були синтезовані з виходами 72–94% (середній вихід 85%) після хроматографічного очищення (репрезентативні спектри та характерні параметри спектрів ЯМР наведені на Рис. 4.1–4.3). Ключову стадію відновлення нітрильної групи SO_2F -заміщених (гетера)циклоалканкарбонітрилів **4.30** проводили з NaBH_4 у присутності $\text{NiCl}_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Як було встановлено, першочергово утворені іміноалкілсульфонілфлуориди одразу вступали у реакцію внутрішньомолекулярного сульфонілювання та відновлення з однореакторним утворенням цільових спіроциклічних γ -сультамів **4.29** з виходами 61–84% після додаткового хроматографічного очищення (Схема 4.16).

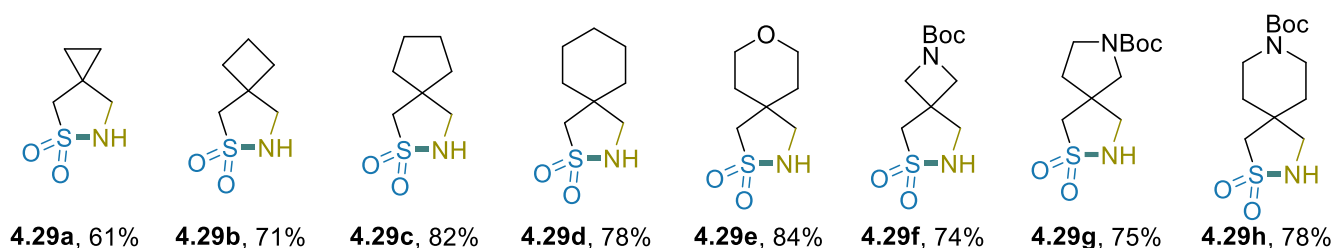
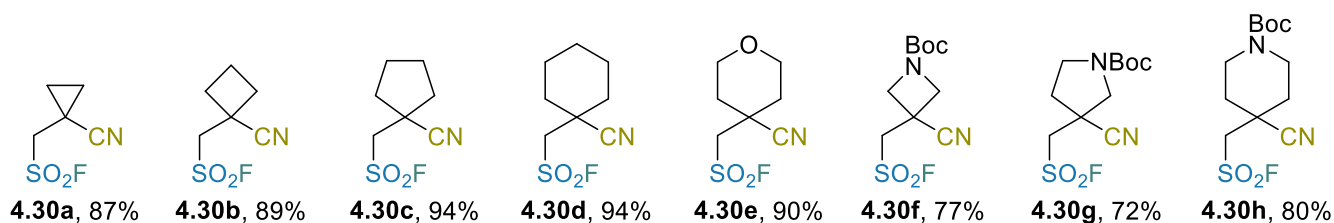
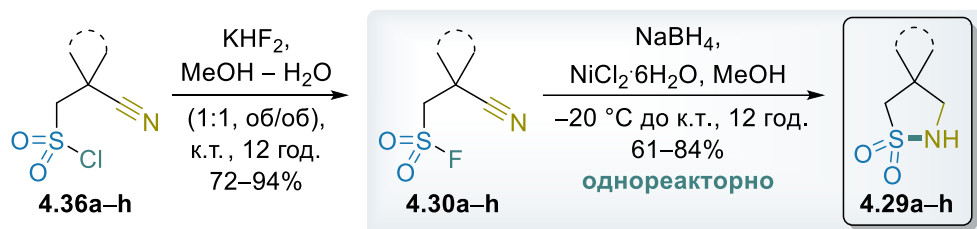


Схема 4.16. Відновне сульфонілювання **4.30** для синтезу γ -сультамів **4.29**

Рушійною силою відновлення ціаноалкілсульфонілфлуоридів **4.30** є стадія внутрішньомолекулярного сульфонілювання утвореної іміногрупи. Навіть у присутності Boc₂O виключно відбувалась циклізація у сультам, водночас утворення відповідних карбаматів аміноалкілсульфонілфлуоридів **4.39** аміноалкілсульфонілфлуоридів не спостерігалось за наведених умов синтезу (Схема 4.17).

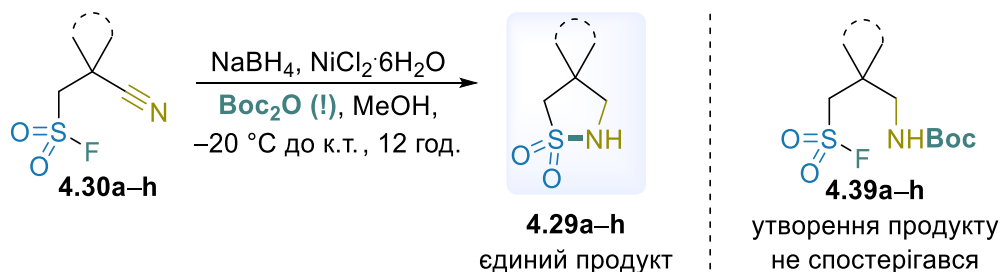


Схема 4.17. Відновне сульфонілювання **4.30** у присутності Boc₂O

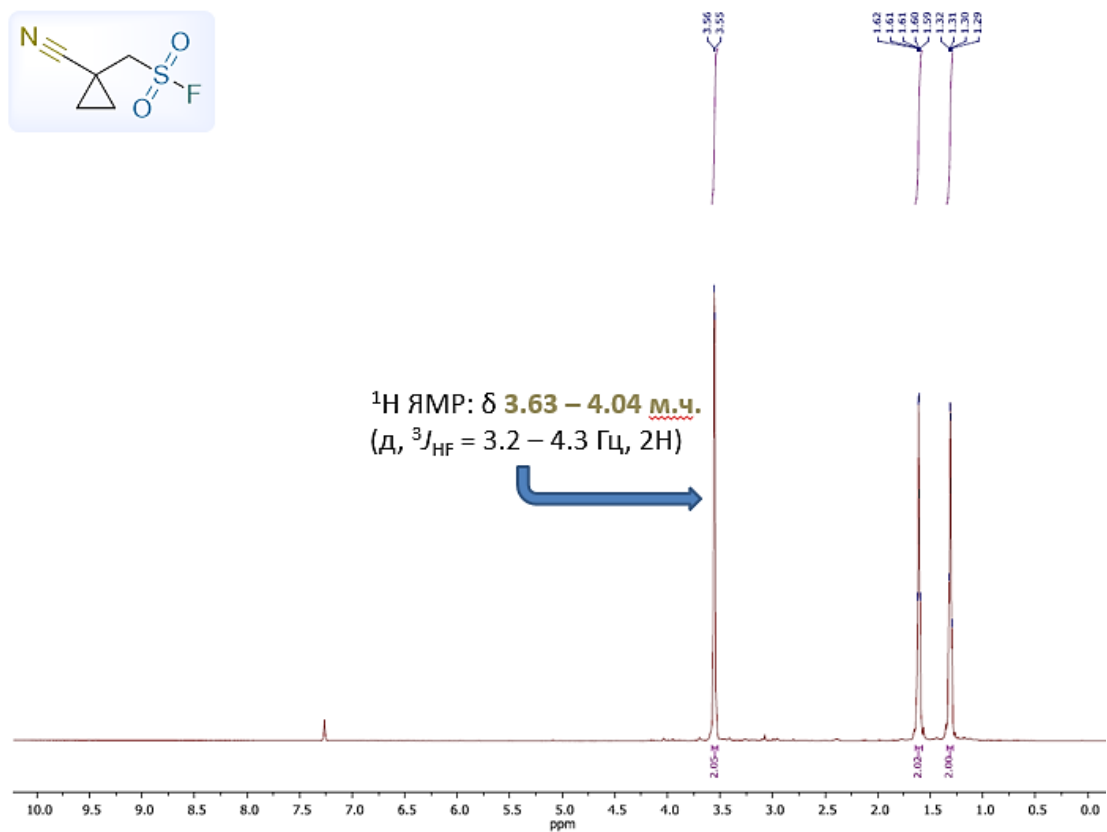


Рис. 4.1. Репрезентативний ^1H ЯМР спектр сполуки 4.30а з зазначенням області характерного дублету внаслідок $^3J_{\text{HF}}$ КССВ

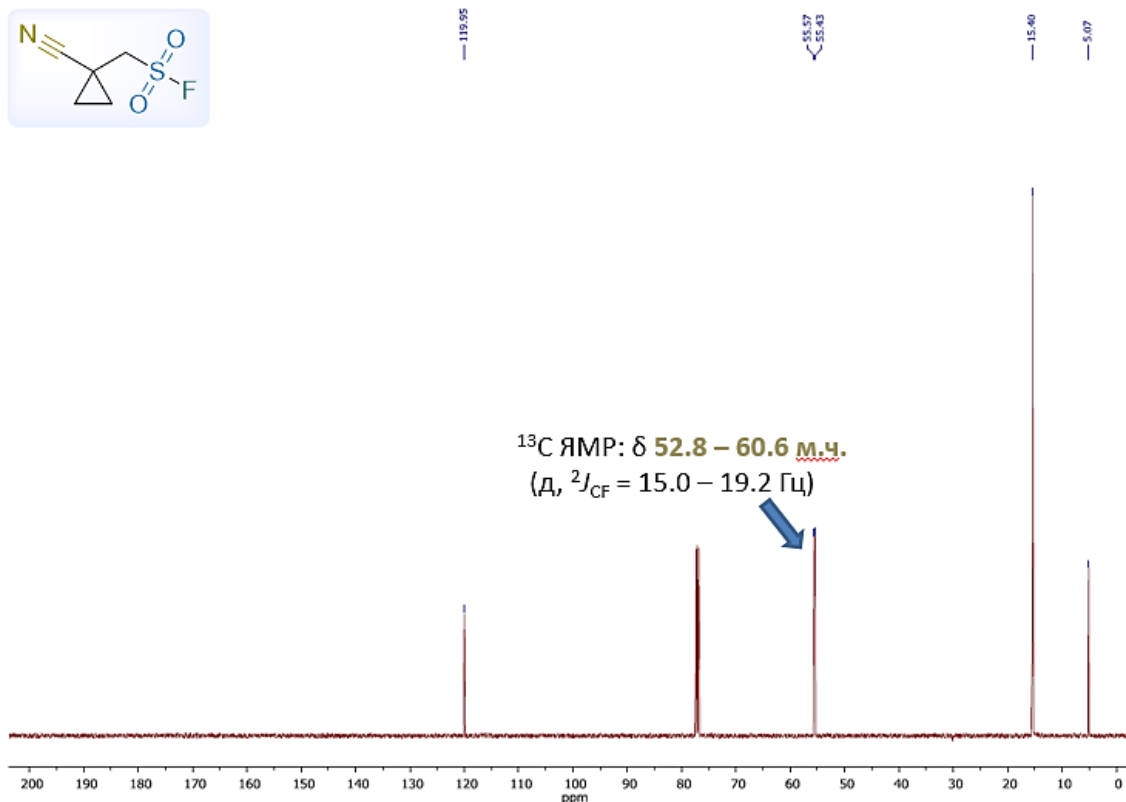


Рис. 4.2. Репрезентативний ^{13}C ЯМР спектр сполуки 4.30а з зазначенням області характерного дублету внаслідок $^2J_{\text{CF}}$ КССВ

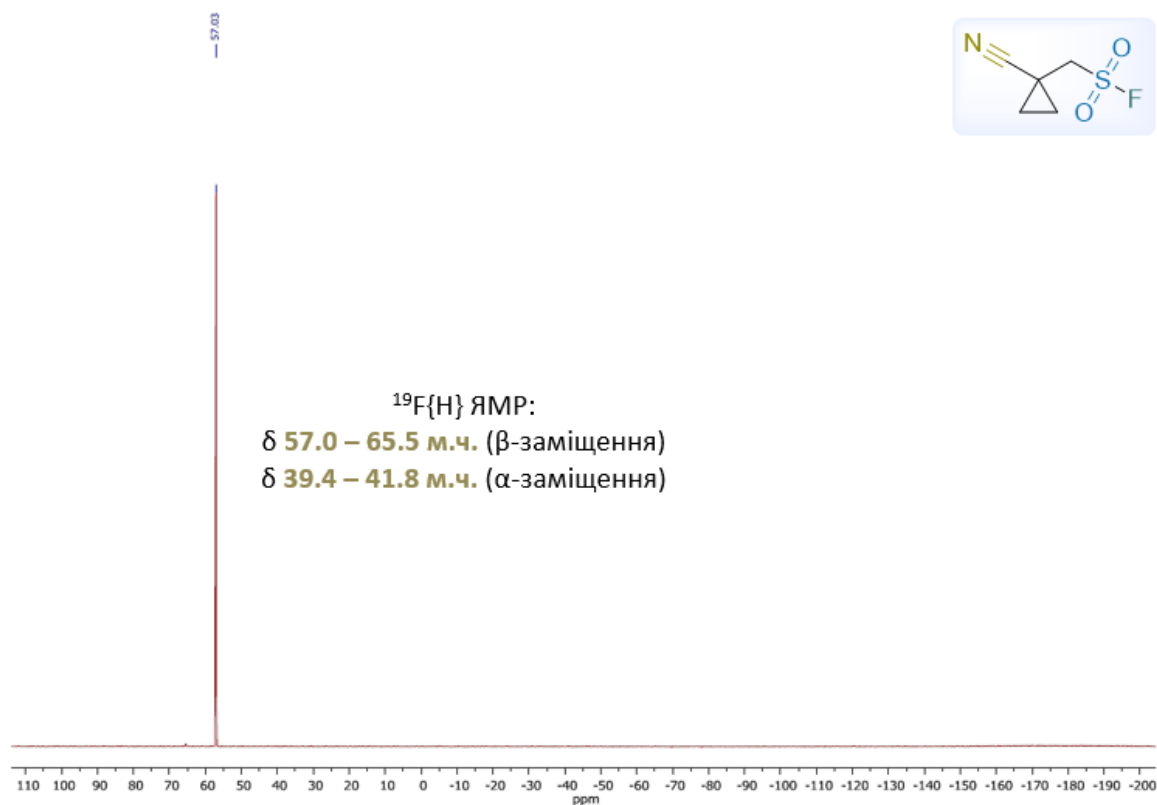


Рис. 4.3. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР спектр сполуки **4.30a** з зазначенням області характерних значень хімічного зсуву залежно від положення нітрильної групи

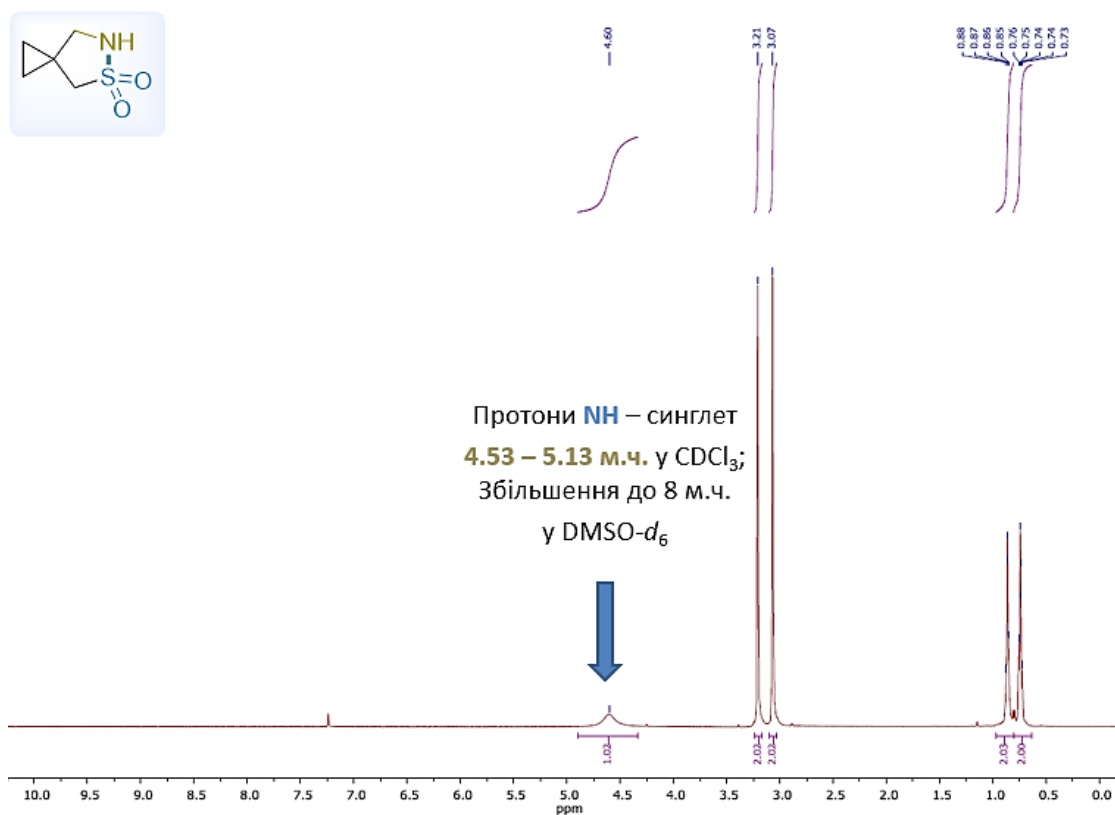


Рис. 4.4. Репрезентативний ^1H ЯМР спектр сполуки **4.29a** з зазначенням області характерного уширеного синглету NH протону

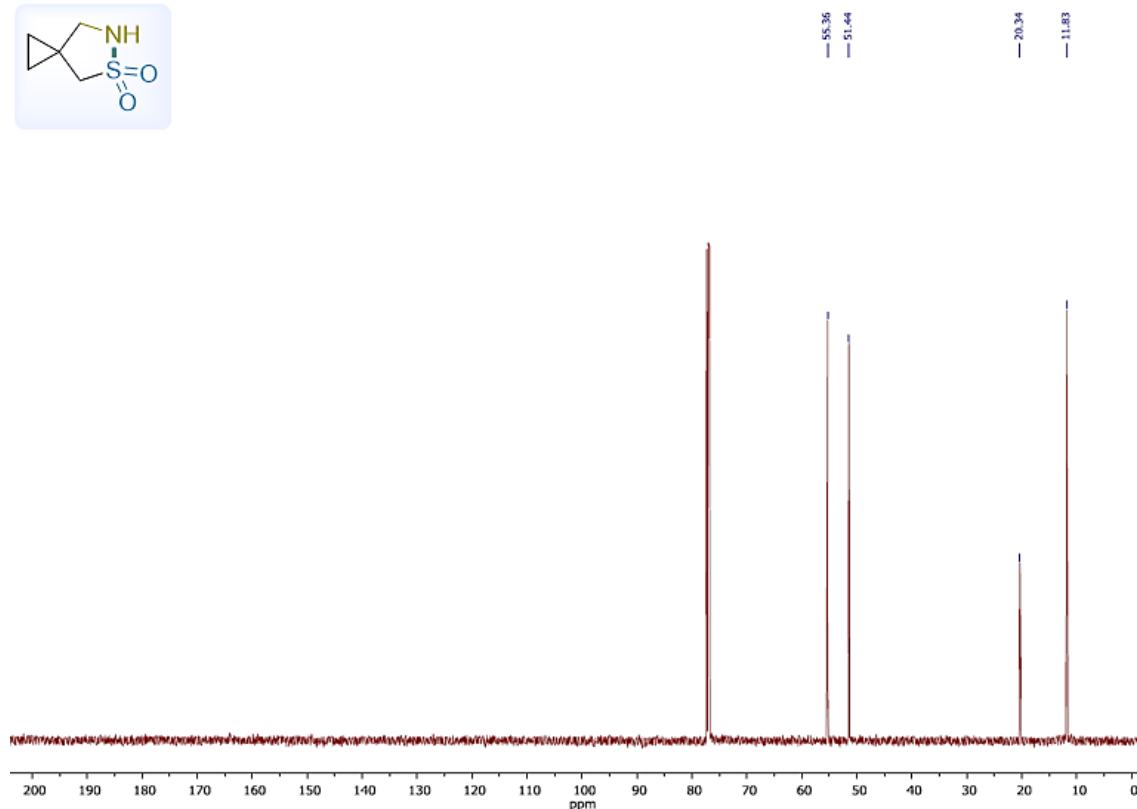
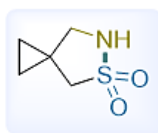


Рис. 4.5. Репрезентативний ^{13}C ЯМР спектр сполуки **4.29a**

Зняття *N*-Boc захисної групи азаспіросультамів **4.29f** та **4.29h** як монозахисених біфункціоналізованих похідних було успішно проведено у м'яких умовах під дією 4 М НСІ в 1,4-діоксані при кімнатній температурі з утворенням відповідних гідрохлоридів аміносультамів **4.40f**·НСІ та **4.40h**·НСІ з кількісними виходами (Схема 4.18).

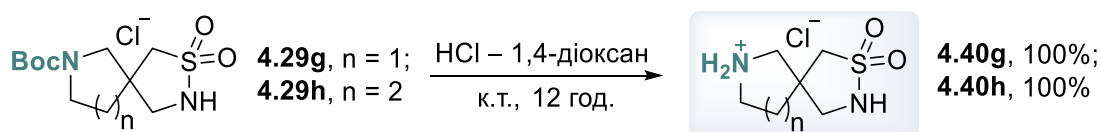


Схема 4.18. Синтез азаспіросультамів **4.40f**·НСІ та **4.40h**·НСІ

4.3. Відновне сульфонілювання α -ціаноалкілсульфонілфлуоридів як перспективний синтетичний підхід до β -сультамів

Додатковою та цікавою задачею стала перевірка можливості застосування розробленого підходу для синтезу аналогічних нижчих гомологів, а саме спіроциклічних β -сультамів.

Варто зазначити, що літературні методи синтезу β -сультамів (Схема 4.19) базувалися на міжмолекулярних реакціях α -бромометилсульфонамідів з α -галогенкарбонільними сполуками (Метод А),⁶⁰ [2 + 2] циклоприєднаннях сульфонілхлоридів з імінами (Метод Б),^{144–146} внутрішньомолекулярних алкілюваннях сульфонамідів, що містять відхідну групу в β -положенні (Метод В),^{147,148} та внутрішньомолекулярних циклізаціях β -аміноссульфонілхлоридів (Метод Г).^{107,142,149–156}

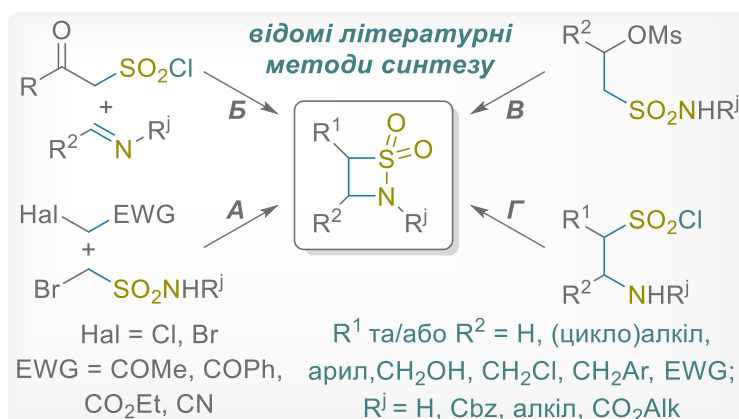


Схема 4.19. Описані методи синтезу β -сультамів

У випадку β -сультамів відсутні дані у літературі про внутрішньомолекулярну відновну циклізацію замічених α -ціаносульфонілфлуоридів. Отже, нами запропоновано синтетичну схему, що базується на подвійному алкілюванні легкодоступного 2-(*трет*-бутилгіо)ацетонітрилу (**4.41**) (Схема 4.20). Реакція **4.41** з NaN та 1,3-дибромпропаном у ДМФА дозволила отримати циклобутанову похідну **4.42a** з виходом 62%, тоді як 1-бром-2-(2-брометокси)етан використовувався для отримання тетрагідропіранілсульфіду **4.42b** (вихід 68%). Окисне хлорування **4.42** протікало м'яко за типових умов, які були застосовані для вищих гомологів **4.33** та **4.35**, а відповідні сульфонілхлориди **4.43a** та **4.43b** були виділені з виходом продукту 80% і 87% відповідно. Синтезовані сульфонілхлориди **4.43a** та **4.43b** були успішно перетворені у відповідні сульфонілфлуориди **4.44a** (вихід 77%) та **4.44b** (вихід 66%). Подальша внутрішньомолекулярна відновна циклізація похідних **4.44a** та **4.44b** у відповідні β -сультами **4.45a** та **4.45b** відбувалася за типових умов з дещо нижчими виходами (58% і 63%, відповідно) порівняно з γ -аналогами, які були синтезовані з середнім виходом 75%.

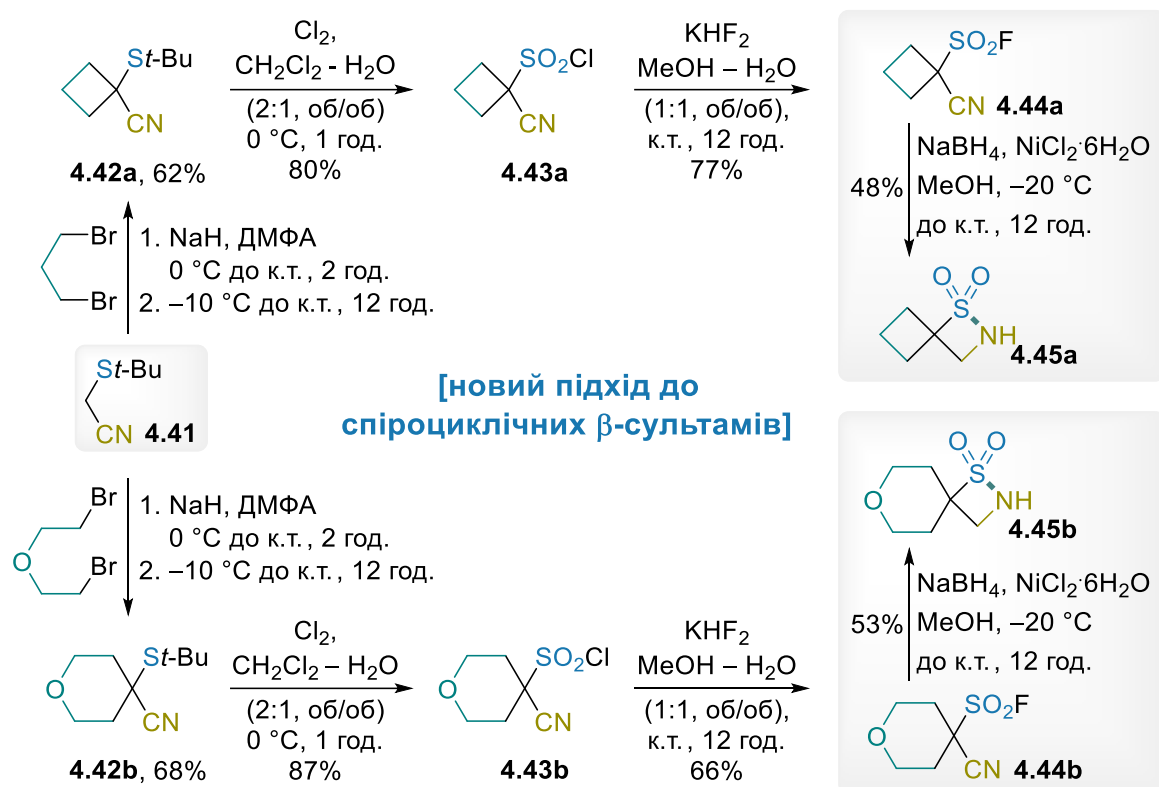


Схема 4.20. Синтез β-сультамів **4.45a** та **4.45b**

4.4. Перспективне застосування sp^3 -збагачених сультамів як аналогів класичних насичених азагетероциклів (на прикладі спіроциклічних похідних)

Молекулярну структуру спіросультаму **4.29h** було досліджено за допомогою РСА (Рис. 4.6). Показано, що γ-сультамовий цикл у молекулі приймає конформацію конверта в твердому стані, при цьому атом Нітрогену віддаляється від середньої площини, яку утворюють інші чотири атоми циклу на 0.604 Å.

Дещо інша ситуація спостерігалась для відповідного спіроциклічного піролідинового аналога, а саме діаміну **4.46**. Хоча піролідиновий цикл також приймає конформацію конверта, спіроциклічний атом Карбону віддаляється від середньої площини, яка утворена іншими атомами п'ятичленного циклу, проте на доволі близьке значення 0.575 Å. Отже, загальна молекулярна тривимірність зберігається при порівнянні спіропіролідину **4.46** та спіросультаму **4.29h**.

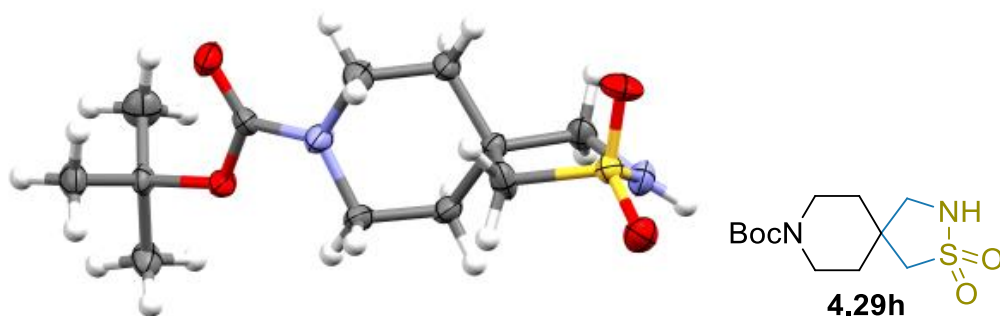


Рис. 4.6. Молекулярна структура сультаму **4.29h** отримана РСА

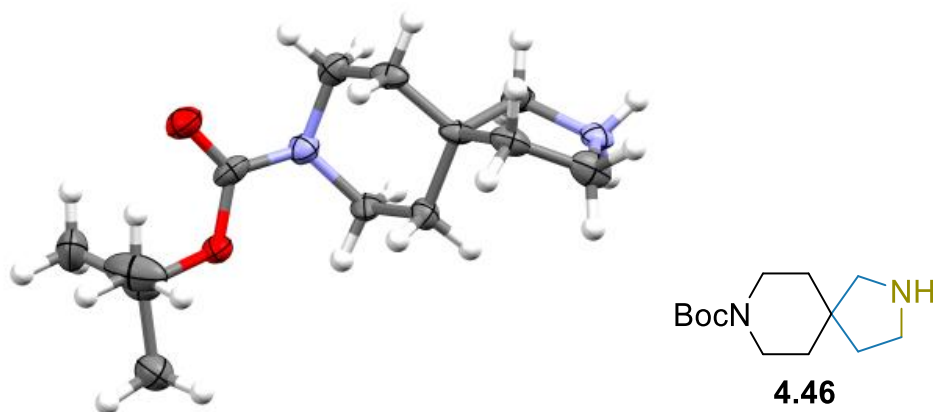


Рис. 4.7. Молекулярна структура піролідину **4.46** отримана РСА

Аналіз діаграми вихідних векторів (*exit vector plots, EVP*)^{157–160} відповідних біфункціональних скафолдів **4.46** та **4.29h** показує, що, незважаючи на деякі відмінності, їх загальна геометрія подібна і відповідає тривимірному відносному розташуванню точок варіації (функціональних груп) (Таблиця 4.2). Саме тому, сультами можуть вважатись аналогами класичних азагетероциклів займаючи близький регіон тривимірного хімічного простору

Таблиця 4.2. EVP аналіз для спіроциклічних скафолдів **4.29h** та **4.46**

#	Сполука	X	r, Å	$\varphi_1, ^\circ$	$\varphi_2, ^\circ$	$ \theta , ^\circ$
1	4.46	CH ₂	4.96	43.8	11.4	71.0
2	4.29h	SO ₂	5.39	37.4	24.0	48.4

РОЗДІЛ 5. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Розчинники очищали згідно зі стандартними процедурами.¹⁶¹ Всі інші реагенти та вихідні матеріали були отримані з комерційних джерел. ^1H та ^{13}C ЯМР спектри були записані на Bruker 170 Avance 500 спектрометрі (при 500 МГц для ^1H ЯМР, 126 МГц для ^{13}C ЯМР та 470 МГц для ^{19}F ЯМР) та Varian Unity Plus 400 спектрометрі (при 400 МГц для ^1H ЯМР, 101 МГц для ^{13}C ЯМР та 376 МГц для ^{19}F ЯМР). Хімічні зсуви подані в мільйонних частках (мч, δ шкала) слабполюсно відносно тетраметилсілану як внутрішнього стандарту та віднесені до хімічних зсувів дейтерованих розчинників при 7.26 та 77.16 мч для ^1H та ^{13}C в CDCl_3 , 2.50 та 39.52 мч для ^1H та ^{13}C в $\text{DMSO}-d_6$. Константи сполук (J) показані в Гц. Спектри подані наступним чином: хімічний зсув (δ , мч), мультиплетність, константи спінової взаємодії (Гц), інтеграл. Мас-спектри реєстрували на приладі Agilent 1100 LCMSD SL (хімічна іонізація (ХІ)) та Agilent 5890 Series II 5972 GCMS (іонізація електронним ударом (ЕУ)). Точки плавлення вимірювали в автоматизованій системі плавлення MPA100 OptiMelt або на малогабаритному нагрівальному приладі Voetius з оптичним пристроєм РНМК 05 фірми VEB Analytic.. Колонкову хроматографію проводили з використанням силікагелю (230–400 меш) в якості нерухомої фази. Елементарний аналіз був виконаний за допомогою елементного аналізатора Elementar Vario MICRO Cube CHNS/O/Cl.

ІЧ спектри були зняті на FTIR приладі Perkin Elmer BX II в таблетках KBr.

Мас-спектри були виміряні на приладі Agilent 1100 Series з детектором Agilent LC/MSD SL (PX/МС, електроспрей-іонізація).

Методика синтезу 4-аміно-1,1-діоксо-2,3-дигідро-1H-1 λ ⁶-ізотіазол-5-карбоксилатів загальної формул

Амініотріл (5.00 ммоль) додають до перемішаного магнітною мішалкою розчину Et_3N (1.01 г, 1.39 мл, 10.0 ммоль) в CH_2Cl_2 (25 мл). Отриману суміш охолоджують за допомогою бані з льодом та водою. Потім до охолодженої суміші

по краплях додають розчин метил-2-(хлорсульфоніл)ацетату (1.04 г, 6.05 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл), підтримуючи температуру нижче 5 °С. Льодяну баню прибирають і отриману суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж ночі. Потім реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником впродовж 4 годин та охолоджують. Надлишок дихлорометану та триетиламіну випаровують у вакуумі, залишок розбавляють водою (5 мл) і підкисляють хлоридною кислотою до $\text{pH} = 3$. Осад, що утворився, фільтрують, промивають водою і перекристалізують з 2-пропанолу, одержуючи в такий спосіб цільові метил 4-аміно-1,1-діоксо-2,3-дигідро-1*H*-1 λ^6 -ізотіазол-5-карбоксилати **1.5**.

Метил-4-аміно-2,3,3-триметил-1,1-діоксо-2,3-дигідро-1*H*-1 λ^6 -ізотіазол-5-карбоксилат (2.7aa).

Вихід 85%; білі кристали; $T_{\text{пл}} = 249\text{--}251$ °С.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 8.32 (с, 1H, NH_2), 7.83 (с, 1H, NH_2), 3.76 (с, 3H, CO_2CH_3), 2.53 (с, 3H, NCH_3), 1.37 (с, 6H, $2\times\text{CH}_3$).

^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 169.1, 163.1, 93.2, 61.5, 51.3, 23.1, 23.0.

ІЧ (KBr): 3401, 3232, 2958, 1683, 1639, 1261, 1113, 622 cm^{-1} .

Мас-спектр РХ/МС (електроспрей-йонізація): $m/z = 233$ $[\text{M-H}]^-$.

Метил-4-аміно-2-бензил-3,3-диметил-1,1-діоксо-2,3-дигідро-1*H*-1 λ^6 -ізотіазол-5-карбоксилат (2.7ab).

Вихід 59%; білий порошок; $T_{\text{пл}} = 238\text{--}239$ °С.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 8.28 (с, 1H, NH_2), 7.83 (с, 1H, NH_2), 7.42 (д, $J = 7.3$ Гц, 2H, 2,6-Ph), 7.29 (т, $J = 7.3$ Гц, 2H, 3,5-Ph), 7.22 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, 4-Ph), 4.22 (с, 2H, NCH_2Ph), 3.79 (с, 3H, CO_2CH_3), 1.31 (с, 6H, $2\times\text{CH}_3$).

^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 169.0, 163.1, 138.9, 128.6, 128.5, 127.6, 92.9, 62.5, 51.4, 41.6, 24.5.

ІЧ (KBr): 3405, 3232, 2959, 1679, 1649, 1267, 1133, 784 cm^{-1} .

Мас-спектр РХ/МС (електроспрей-йонізація): $m/z = 311$ $[\text{M+H}]^+$.

Метил-4-аміно-3,3-диметил-1,1-діоксо-2-феніл-2,3-дигідро-1*H*-1λ⁶-ізотіазол-5-карбоксилат (2.7ac).

Вихід 38%; білі кристали; $T_{\text{пл}} = 280\text{--}281\text{ }^{\circ}\text{C}$.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 8.42 (с, 1H, NH₂), 7.95 (с, 1H, NH₂), 7.47 (м, 3H, NPh), 7.38 (м, 2H, NPh), 3.81 (с, 3H, CO₂CH₃), 1.41 (с, 6H, 2×CH₃).

¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 168.5, 163.3, 134.2, 131.8, 129.5, 93.6, 63.2, 51.4, 25.5.

ІЧ (KBr): 3399, 3237, 2985, 1686, 1641, 1271, 1123, 630 см⁻¹.

Мас-спектр РХ/МС (електроспрей-йонізація): $m/z = 295$ [M-H]⁻.

Метил-4-аміно-2,3-диметил-1,1-діоксо-3-феніл-2,3-дигідро-1*H*-1λ⁶-ізотіазол-5-карбоксилат (2.7ba).

Вихід 55%; білі кристали; $T_{\text{пл}} = 244\text{--}245\text{ }^{\circ}\text{C}$.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 7.93 (с, 1H, NH₂), 7.73 (с, 1H, NH₂), 7.44 – 7.33 (м, 5H, Ph), 3.81 (с, 3H, CO₂CH₃), 2.32 (с, 3H, NCH₃), 1.84 (с, 3H, CH₃).

¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 167.9, 163.0, 138.5, 129.3, 129.0, 128.0, 95.6, 66.5, 51.4, 23.4, 20.9.

ІЧ (KBr): 3384, 3243, 2956, 1687, 1638, 1270, 1169, 754 см⁻¹.

Мас-спектр РХ/МС (електроспрей-йонізація): $m/z = 295$ [M-H]⁻.

Метил-4-аміно-3-етил-2,3-диметил-1,1-діоксо-2,3-дигідро-1*H*-1λ⁶-ізотіазол-5-карбоксилат (2.7da).

Вихід 81%; білий порошок; $T_{\text{пл}} = 245\text{--}247\text{ }^{\circ}\text{C}$.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 8.21 (с, 1H, NH₂), 7.83 (с, 1H, NH₂), 3.77 (с, 3H, CO₂CH₃), 2.52 (с, 3H, NCH₃), 1.90 (дк, 1H, $J = 14.8$ Гц, $J = 7.3$ Гц, 1H, CH₂CH₃), 1.64 (дк, 1H, $J = 14.8$ Гц, $J = 7.3$ Гц, 1H, CH₂CH₃), 1.34 (с, 3H, CH₃), 0.70 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H, CH₂CH₃).

¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 167.3, 163.0, 96.9, 65.0, 51.2, 28.1, 23.2, 22.5, 8.2.

ІЧ (KBr): 3399, 3234, 2978, 1680, 1638, 1259, 1128, 622 см⁻¹.

Мас-спектр РХ/МС (електроспрей-йонізація): $m/z = 247$ [M-H]⁻.

Метил-4-аміно-2-бензил-3-етил-3-метил-1,1-діоксо-2,3-дигідро-1H-1λ⁶-ізотіазол-5-карбоксилат (2.7db).

Вихід 52%; жовтуватий порошок; T_{пл} = 226–227 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 8.17 (с, 1H, NH₂), 7.83 (с, 1H, NH₂), 7.45 (д, *J* = 7.3 Гц, 2H, 2,6-Ph), 7.29 (т, *J* = 7.3 Гц, 2H, 3,5-Ph), 7.23 (т, *J* = 7.3 Гц, 1H, 4-Ph), 4.19 (м, 2H, NCH₂Ph), 3.79 (с, 3H, CO₂CH₃), 1.81 (дк, *J* = 14.8 Гц, *J* = 7.3 Гц, 1H, CH₂CH₃), 1.43 (дк, *J* = 14.8 Гц, *J* = 7.3 Гц, 1H, CH₂CH₃), 1.32 (с, 3H, CH₃), 0.60 (т, *J* = 7.0 Гц, 3H, CH₂CH₃).

¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 167.2, 163.0, 138.5, 128.9, 128.6, 127.7, 94.4, 66.4, 51.3, 41.9, 29.1, 24.8, 8.1.

ІЧ (KBr): 3395, 3243, 2978, 1693, 1636, 1260, 1126, 626 см⁻¹.

Мас-спектр РХ/МС (електроспрей-йонізація): $m/z = 323$ [M-H]⁻.

Метил-4-аміно-1-метил-2,2-діоксо-2λ⁶-тіа-1-азаспіро[4.4]-нон-3-ен-3-карбоксилат (2.8aa).

Вихід 79%; бежевий порошок; T_{пл} = 238–239 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 8.04 (с, 1H, NH₂), 7.76 (с, 1H, NH₂), 3.77 (с, 3H, CO₂CH₃), 2.56 (с, 3H, NCH₃), 2.07 – 1.94 (м, 4H, циклопентил), 1.92 – 1.84 (м, 2H, циклопентил), 1.82 – 1.71 (м, 2H, циклопентил).

¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 170.2, 163.0, 71.3, 93.8, 51.3, 35.7, 27.0, 23.9.

ІЧ (KBr): 3402, 3238, 2959, 1686, 1637, 1260, 1135, 630 см⁻¹.

Мас-спектр РХ/МС (електроспрей-йонізація): $m/z = 261$ [M-H]⁻.

Метил-4-аміно-1-бензил-2,2-діоксо-2λ⁶-тіа-1-азаспіро[4.4]-нон-3-ен-3-карбоксилат (2.8ab).

Вихід 41%; жовтуваті кристали; T_{пл} = 225–226 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 8.02 (с, 1H, NH₂), 7.81 (с, 1H, NH₂), 7.29 (д, $J = 7.3$ Гц, 2H, 2,6-Ph), 7.29 (т, $J = 7.3$ Гц, 2H, 3,5-Ph), 7.22 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, 4-Ph), 4.23 (с, 2H, NCH₂Ph), 3.80 (с, 3H, CO₂CH₃), 2.07 – 1.85 (м, 4H, циклопентил), 1.84 – 1.72 (м, 2H, циклопентил), 1.73 – 1.61 (м, 2H, циклопентил).

^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 170.1, 163.1, 139.1, 128.6, 128.0, 127.5, 93.5, 72.3, 51.4, 42.2, 36.7, 26.7.

ІЧ (KBr): 3396, 3236, 2966, 1686, 1637, 1256, 1131, 603 cm^{-1} .

Мас-спектр РХ/МС (електроспрей-йонізація): $m/z = 337$ [M+H]⁺.

Метил-4-аміно-1-метил-2,2-діоксо-2 λ^6 -тіа-1-азаспіро-[4.5]-дец-3-ен-3-карбоксилат (2.8ba).

Вихід 72%; білі кристали; $T_{\text{пл}} = 232\text{--}233$ °С.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 8.20 (с, 1H, NH₂), 7.98 (с, 1H, NH₂), 3.70 (с, 3H, CO₂CH₃), 2.73 (с, 3H, NCH₃), 1.89 – 1.76 (м, 4H, циклогексил), 1.74 – 1.56 (м, 5H, циклогексил), 1.46 – 1.39 (м, 1H, циклогексил).

^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 170.6, 163.5, 93.3, 63.9, 51.7, 32.9, 29.1, 23.8, 22.4.

ІЧ (KBr): 3394, 3234, 2940, 1677, 1637, 1255, 1117, 786 cm^{-1} .

Мас-спектр РХ/МС (електроспрей-йонізація): $m/z = 275$ [M+H]⁺.

Метил-4-аміно-1-бензил-2,2-діоксо-2 λ^6 -тіа-1-азаспіро-[4.5]дец-3-ен-3-карбоксилат (2.8bb).

Вихід 17%; білі кристали; $T_{\text{пл}} = 173\text{--}174$ °С.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 8.06 (с, 1H, NH₂), 7.97 (с, 1H, NH₂), 7.40 (д, $J = 7.2$ Гц, 2H, 2,6-Ph), 7.29 (т, $J = 7.2$ Гц, 2H, 3,5-Ph), 7.20 (т, $J = 7.2$ Гц, 1H, 4-Ph), 4.47 (с, 2H, NCH₂Ph), 3.78 (с, 3H, CO₂CH₃), 1.98 – 1.81 (м, 4H, циклогексил), 1.65 – 1.58 (м, 2H, циклогексил), 1.48 – 1.39 (м, 4H, циклогексил).

^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 170.7, 163.5, 140.0, 128.6, 127.5, 127.2, 94.0, 64.7, 51.4, 44.2, 33.2, 23.7, 22.3.

ІЧ (KBr): 3383, 3232, 2934, 1699, 1637, 1266, 1103, 784 cm^{-1} .

Мас-спектр РХ/МС (електроспрей-йонізація): $m/z = 351 [M+H]^+$.

Метил-4-аміно-2,2-діоксо-1-феніл-2λ⁶-тіа-1-азаспіро-[4.5]дец-3-ен-3-карбоксилат (2.8bc).

Вихід 8%; білі кристали; $T_{пл} > 300$ °С.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 8.26 (с, 1Н, NH₂), 7.99 (с, 1Н, NH₂), 7.56 – 7.38 (м, 5Н, NPh), 3.79 (с, 3Н, CO₂CH₃), 2.13 – 1.88 (м, 4Н, циклогексил), 1.06 – 1.46 (м, 6Н, циклогексил).

¹³С ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 170.4, 163.5, 135.5, 134.6, 129.2, 94.8, 65.2, 51.5, 34.4, 23.9, 21.7.

Мас-спектр РХ/МС (електроспрей-йонізація): $m/z = 337 [M+H]^+$.

Метил-4-аміно-1-метил-2,2-діоксо-2λ⁶-тіа-1-азаспіро-[4.6]ундец-3-ен-3-карбоксилат (2.8ca).

Вихід 65%; жовтуваті кристали; $T_{пл} = 228$ – 229 °С.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 8.08 (с, 1Н, NH₂), 7.94 (с, 1Н, NH₂), 3.77 (с, 3Н, CO₂CH₃), 2.67 (с, 3Н, NCH₃), 2.06 – 1.91 (м, 4Н, циклогептил), 1.79 – 1.54 (м, 8Н, циклогептил),

¹³С ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 170.9, 163.5, 93.0, 67.1, 51.3, 36.3, 31.6, 24.5, 24.4.

ІЧ (KBr): 3392, 3242, 2935, 1685, 1641, 1283, 1115, 624 см⁻¹.

Мас-спектр РХ/МС (електроспрей-йонізація): $m/z = 289 [M+H]^+$.

Метил-4-аміно-1-метил-8-окса-2-тіа-1-азаспіро[4.5]дец-3-ен-3-карбоксилат 2,2-діоксид (2.8da).

Вихід 69%; білі кристали; $T_{пл} > 250$ °С.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 1.87 – 2.02 (м, 2Н, CH₂), 2.04 – 2.20 (м, 2Н, CH₂), 2.74 (с, 3Н, NCH₃), 3.62 – 3.80 (м, 5Н, OCH₂ та CO₂CH₃), 3.81 – 4.03 (м, 2Н, OCH₂), 7.85 (с, 1Н, NH₂), 8.28 (с, 1Н, NH₂).

^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 30.9, 32.3, 51.4, 62.0, 63.9, 93.9, 163.5, 169.6.

Мас-спектр РХ/МС (електроспрей-йонізація): $m/z = 277 [\text{M}+\text{H}]^+$.

Загальна методика синтезу α -функціоналізованих β -енаміно γ -сультонів.

Розчин сульфонілхлориду (5.00 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) прикапали до ціангідрину (5.00 ммоль) та Et_3N (1.01 г, 1.39 мл, 10.0 ммоль) в CH_2Cl_2 (15 мл) при охолодженні льодом підтримуючи температуру нижче 5°C . Отриманий розчин згодом вигрівався до кімнатної температури та перемішувався протягом ночі. Після цього розчин кип'ятили 4 год, насухо випаровували у вакуумі та затирали з H_2O (5 мл). Утворений осад (УВАГА: процес кристалізації може тривати до доби) фільтрували, промивали H_2O (2×2 мл) та отримували цільовий β -енаміно- γ -сультон. Якщо необхідно, продукт додатково кристалізували з i -PrOH.

Метил-4-аміно-5,5-диметил-2,2-діоксо-2,5-дигідро-1,2 λ 6-оксатіол-3-карбоксилат (3.4a).

Вихід 47%; білі кристали; $T_{\text{пл}} = 216\text{--}218^\circ\text{C}$.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 8.51 (с, 1H, NH_2), 7.87 (с, 1H, NH_2), 3.77 (с, 3H, CO_2CH_3), 1.62 (с, 6H, $2 \times \text{CH}_3$).

^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 168.1, 162.3, 91.8, 85.6, 51.6, 26.2.

ІЧ (KBr): 3405, 3337, 2965, 1702, 1657, 1301, 1126, 892 cm^{-1} .

Мас-спектр РХ/МС (електроспрей-йонізація): $m/z = 220 [\text{M}-\text{H}]^-$.

Метил-4-аміно-5-етил-5-метил-2,2-діоксо-2,5-дигідро-1,2 λ 6-оксатіол-3-карбоксилат (3.4b).

Вихід 49%; бежевий порошок; $T_{\text{пл}} = 209\text{--}212^\circ\text{C}$.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 8.50 (с, 1H, NH_2), 8.05 (с, 1H, NH_2), 3.73 (с, 3H, CO_2CH_3), 2.03 – 1.96 (м, 1H, CH_2CH_3), 1.88 – 1.81 (м, 1H, CH_2CH_3), 1.57 (с, 3H, CH_3), 0.80 (т, $J = 6.2$ Гц, 3H, CH_2CH_3).

^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 166.6, 161.9, 92.6, 89.2, 51.8, 30.9, 25.2, 7.7.

ІЧ (KBr): 3406, 3306, 2959, 1696, 1638, 1297, 1174, 883 cm^{-1} .

Мас-спектр РХ/МС (електроспрей-йонізація): $m/z = 234$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Метил 7-аміно-5,5-діоксо-4-окса-5 λ^6 -тіаспіро[2.4]гепт-6-ен-6-карбоксилат (3.4c).

Вихід 35%; білі кристали; $T_{\text{пл}} = 225\text{--}227$ $^{\circ}\text{C}$ (з розкладом).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 8.10 (с, 1H, NH_2), 7.93 (с, 1H, NH_2), 3.75 (с, 3H, CO_2CH_3), 1.66 – 1.57 (м, 2H, циклопропіл), 1.56 – 1.47 (м, 2H, циклопропіл).

^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 165.1, 161.0, 92.9, 65.1, 51.3, 13.7.

ІЧ (KBr): 3410, 3313, 2962, 1702, 1655, 1321, 1169, 802 cm^{-1} .

Мас-спектр РХ/МС (електроспрей-йонізація): $m/z = 220$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Метил 8-аміно-6,6-діоксо-5-окса-6 λ^6 -тіаспіро[3.4]окт-7-ен-7-карбоксилат (3.4d).

Вихід 51%; білий порошок; $T_{\text{пл}} = 194\text{--}196$ $^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 8.77 (с, 1H, NH_2), 8.10 (с, 1H, NH_2), 3.74 (с, 3H, CO_2CH_3), 2.76 (к, $J = 9.5$ Гц, 2H, циклобутил), 2.39 – 2.45 (м, 2H, циклобутил), 2.17 – 2.09 (м, 1H, циклобутил), 2.04 – 1.96 (м, 1H, циклобутил).

^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 165.3, 161.8, 92.3, 87.3, 51.9, 33.4, 14.2.

ІЧ (KBr): 3405, 3333, 2964, 1699, 1659, 1309, 1184, 896 cm^{-1} .

Мас-спектр РХ/МС (електроспрей-йонізація): $m/z = 234$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Метил-4-аміно-2,2-діоксо-1-окса-2 λ^6 -тіаспіро[4.4]нон-3-ен-3-карбоксилат (3.4e).

Вихід 35%; жовтуватий порошок; $T_{\text{пл}} = 184\text{--}186$ $^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 8.58 (с, 1Н, NH₂), 8.03 (с, 1Н, NH₂), 3.73 (с, 3Н, CO₂CH₃), 2.20 – 2.13 (м, 2Н, циклопентил), 2.01 – 1.96 (м, 2Н, циклопентил), 1.88 – 1.78 (м, 4Н, циклопентил).

^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 166.2, 161.8, 95.5, 92.9, 51.8, 38.4, 24.4.

ІЧ (KBr): 3394, 3310, 2984, 1698, 1652, 1309, 1124, 903 cm^{-1} .

Мас-спектр РХ/МС (електроспрей-йонізація): $m/z = 246$ [M–H][–].

Метил-4-аміно-2,2-діоксо-1-окса-2 λ^6 -тіаспіро[4.5]дек-3-ен-3-карбоксилат (3.4f).

Вихід 71%; білі кристали; $T_{\text{пл}} = 218\text{--}220$ °С.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 8.55 (с, 1Н, NH₂), 8.05 (с, 1Н, NH₂), 3.73 (с, 3Н, CO₂CH₃), 2.00 (т, $J = 12.7$ Гц, 2Н, циклогексил), 1.76 – 1.67 (м, 5Н, циклогексил), 1.50 (к, $J = 12.7$ Гц, 2Н, циклогексил), 1.21 – 1.28 (м, 1Н, циклогексил).

^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 167.7, 162.2, 91.3, 87.8, 51.8, 33.5, 23.9, 21.5.

ІЧ (KBr): 3399, 3311, 2936, 1692, 1645, 1307, 1182, 930 cm^{-1} .

Мас-спектр РХ/МС (електроспрей-йонізація): $m/z = 260$ [M–H][–].

Метил-4-аміно-2,2-діоксо-1-окса-2 λ^6 -тіаспіро[4.6]-ундек-3-ен-3-карбоксилат (3.4g).

Вихід 65%; білі кристали; $T_{\text{пл}} = 215\text{--}217$ °С.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 8.54 (с, 1Н, NH₂), 8.01 (с, 1Н, NH₂), 3.73 (с, 3Н, CO₂CH₃), 2.11 (т, $J = 11.6$ Гц, 2Н, циклогептил), 1.89 – 1.86 (м, 2Н, циклогептил), 1.65 – 1.55 (м, 8Н, циклогептил).

^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 168.5, 161.7, 90.1, 90.1, 51.3, 37.1, 26.1, 21.0.

ІЧ (KBr): 3394, 3330, 2932, 1694, 1652, 1310, 1171, 893 cm^{-1} .

Мас-спектр РХ/МС (електроспрей-йонізація): $m/z = 274$ [M+H]⁺.

Метил-4-аміно-5-метил-5*H*-1,2-оксатіол-3-карбоксилат 2,2-діоксид (3.4j).

Вихід 45%; білі кристали; $T_{\text{пл}} > 200$ °С.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 8.54 (с, 1H, NH₂), 7.99 (с, 1H, NH₂), 5.35 (к, $J = 6.6$ Гц, 1H, CHCH₃), 3.73 (с, 3H), 1.55 (д, $J = 6.6$ Гц, 3H, CHCH₃).

^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 165.2, 161.8, 91.6, 76.8, 51.8, 19.7.

Мас-спектр РХ/МС (електроспрей-йонізація): $m/z = 208$ [M+H]⁺.

Метил-4-аміно-1,7-діокса-2-тіаспіро[4.4]нон-3-ен-3-карбоксилат-2,2-діоксид (3.4h).

Синтезовано зі сполук **3.1h** (566 мг) та **2.2a** (863 мг). Вихід 698 мг (56%), білий порошок, $T_{\text{пл}} = 213$ – 214 °С.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 8.72 (с, 1H, NH₂); 8.12 (с, 1H, NH₂); 4.08–3.91 (м, 4H, 2×CH₂O); 3.74 (с, 3H, OCH₃); 2.62–2.53 (м, 1H, CH₂CH₂O); 2.35–2.22 (м, 1H, CH₂CH₂O).

^{13}C ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 162.6; 161.5; 93.5; 92.5; 76.1; 68.0; 51.9; 38.2.

Мас-спектр РХ/МС (електроспрей-йонізація): 248 [M–H][–].

Знайдено, %: С 38.42; Н 4.73; N 5.68; S 13.21. С₈Н₁₁NO₆S. Розраховано, %: С 38.55; Н 4.45; N 5.62; S 12.86.

Метил-4-аміно-1,8-діокса-2-тіаспіро[4.5]дец-3-ен-3-карбоксилат-2,2-діоксид (3.4l).

Вихід 62%; білі кристали; $T_{\text{пл}} > 250$ °С.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 8.64 (с, 1H), 8.12 (с, 1H), 3.92 – 3.86 (м, 2H, OCH₂CH₂), 3.72 (с, 3H), 3.59 – 3.51 (м, 2H, OCH₂CH₂), 2.27 (тт, $J = 13.8, 6.1$ Гц, 2H, OCH₂CH₂), 1.66 (дд, $J = 13.8, 8.4$ Гц, 2H, OCH₂CH₂).

^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 166.1, 161.9, 91.5, 85.0, 62.9, 51.8, 33.6.

Мас-спектр РХ/МС (електроспрей-йонізація): $m/z = 264$ [M+H]⁺.

Метил-4-аміно-1,8-діокса-2-тіаспіро[4.5]дец-3-ен-3-карбоксилат-2,2-діоксид (3.4i).

Синтезовано зі сполук **3.1i** (636 мг) та **2.2a** (863 мг). Вихід 816 мг (62%), білий порошок, $T_{пл} > 300$ °С.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 8.63 (с, 1H, NH₂); 8.10 (с, 1H, NH₂); 3.95–3.83 (м, 2H, CH₂CH₂O); 3.72 (с, 3H, OCH₃); 3.62–3.49 (м, 2H, CH₂CH₂O); 2.35–2.18 (м, 2H, CH₂CH₂O); 1.81–1.50 (м, 2H, CH₂CH₂O).

^{13}C ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 166.1; 161.9; 91.6; 85.0; 62.9 (2C); 51.8; 33.6 (2C).

Мас-спектр РХ/МС (електроспрей-йонізація): 262 [M–H][–].

Знайдено, %: С 41.39; Н 4.96; N 5.62; S 11.93. C₉H₁₃NO₆S. Розраховано, %: С 41.06; Н 4.98; N 5.32; S 12.18.

Метил-4-аміно-5-метил-5H-1,2-оксатіол-3-карбоксилат-2,2-діоксид (3.4j).

Синтезовано зі сполук **3.1j** (355 мг) та **2.2a** (863 мг). Вихід 466 мг (45%), білий порошок, $T_{пл} = 192$ – 193 °С.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 8.52 (с, 1H, NH₂); 7.97 (с, 1H, NH₂); 5.33 (кварт, $J = 6.4$ Гц, 1H, CHCH₃); 3.72 (с, 3H, OCH₃); 1.54 (д, $J = 6.4$ Гц, 3H, CHCH₃).

^{13}C ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 165.1; 161.8; 91.6; 76.8; 51.7; 19.7.

Мас-спектр РХ/МС (електроспрей-йонізація): 206 [M–H][–].

Знайдено, %: С 34.67; Н 4.40; N 6.53; S 15.70. C₆H₉NO₅S. Розраховано, %: С 34.78; Н 4.38; N 6.76; S 15.47.

4-Аміно-5,5-диметил-5H-1,2-оксатіол-3-карбонітрил-2,2-діоксид (3.7a).

Синтезовано зі сполук **3.1a** (426 мг) та **2.2b** (698 мг). Вихід 300 мг (32%), білий порошок, $T_{пл} = 270$ °С (з розкладом).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 8.96 (с, 1H, NH₂); 8.59 (с, 1H, NH₂); 1.62 (с, 6H, 2×CH₃).

^{13}C ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 169.0; 111.3; 89.1; 72.8; 25.8 (2C).

ІЧ (KBr) cm^{-1} : 3393 (NH_2 , асиметричні коливання); 3209 (NH_2 , симетричні коливання); 2224 ($\text{C}\equiv\text{N}$); 1676 ($\text{C}=\text{C}$); 1608 ($\text{C}-\text{N}$ та NH_2).

Мас-спектр РХ/МС (електроспрей-йонізація): 187 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Знайдено, %: С 38.12; Н 4.29; N 14.83; S 17.40. $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Розраховано, %: С 38.29; Н 4.28; N 14.89; S 17.04.

4-Аміно-5-етил-5-метил-5H-1,2-оксатіол-3-карбонітрил-2,2-діоксид (3.7b).

Синтезовано зі сполук **3.1b** (496 мг) та **2.2b** (698 мг). Вихід 364 г (36%), білий порошок, $T_{\text{пл}} = 225\text{--}227\text{ }^\circ\text{C}$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 9.00 (с, 1H, NH_2); 8.56 (с, 1H, NH_2); 2.10–1.79 (м, 2H, CH_2CH_3); 1.61 (с, 3H, CH_3); 0.99–0.59 (м, 3H, CH_2CH_3).

^{13}C ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 167.7; 111.2; 92.3; 74.0; 30.9; 25.0; 7.6.

Мас-спектр РХ/МС (електроспрей-йонізація): 201 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Знайдено: С 41.52; Н 5.04; N 13.62; S 15.99. $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Розраховано, %: С 41.57; Н 4.98; N 13.85; S 15.85.

8-Аміно-5-окса-6-тіаспіро[3.4]окт-7-ен-7-карбонітрил-6,6-діоксид (3.7d).

Синтезовано зі сполук **3.1d** (486 мг) та **2.2b** (698 мг). Вихід 390 мг (39%), білий порошок, $T_{\text{пл}} = 244\text{--}246\text{ }^\circ\text{C}$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 9.07 (с, 1H, NH_2); 8.76 (с, 1H, NH_2); 2.74 (дт, $J = 16.1, 8.7$ Гц, 2H, CH_2 циклобутил); 2.48–2.41 (м, 2H, CH_2 циклобутил); 2.14–2.04 (м, 1H, CH_2 циклобутил); 2.03–1.92 (м, 1H, CH_2 циклобутил).

^{13}C ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 166.4; 111.1; 89.7; 73.5; 33.3 (2C); 13.9. Мас-спектр РХ/МС (електроспрей-йонізація): 199 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Знайдено, %: С 41.88; Н 4.32; N 13.97; S 16.03. $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Розраховано, %: С 41.99; Н 4.03; N 13.99; S 16.01.

4-Аміно-1-окса-2-тіаспіро[4.4]нон-3-ен-3-карбонітрил-2,2-діоксид (3.7e).

Синтезовано зі сполук **3.1e** (556 мг) та **2.2b** (698 мг). Вихід 407 мг (38%), білий порошок, $T_{\text{пл}} = 231\text{--}233\text{ }^\circ\text{C}$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 8.97 (с, 1H, NH₂); 8.61 (с, 1H, NH₂); 2.24–2.10 (м, 2H, циклопентил); 2.10–1.97 (м, 2H, CH₂ циклопентил); 1.93–1.68 (м, 4H, 2×CH₂ циклопентил).

^{13}C ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 167.2; 111.2; 98.5; 74.1; 38.3(2C); 24.3(2C). ІЧ (KBr), ν , cm^{-1} : 3371 (NH₂, as); 3213 (NH₂, s); 2945 (C–H); 2220 (C≡N); 1673 (C=C); 1601 (C–N and NH₂).

Мас-спектр РХ/МС (електроспрей-йонізація): 213 [M–H][–].

Знайдено, %: С 45.04; Н 4.47; N 13.34; S 15.02. C₈H₁₀N₂O₃S. Розраховано, %: С 44.85; Н 4.71; N 13.08; S 14.96.

4-Аміно-1-окса-2-тіаспіро[4.5]дец-3-ен-3-карбонітрил-2,2-діоксид (3.7f).

Синтезовано зі сполук **3.1f** (626 мг) та **2.2b** (698 мг). Вихід 502 г (44%), білий порошок, $T_{\text{пл}} = 228\text{--}230$ °С.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 8.96 (с, 1H, NH₂); 8.57 (с, 1H, NH₂); 2.01–1.89 (м, 2H, CH₂ циклогексил); 1.80 (д, 2H, $J = 14.1$ Гц, CH₂ циклогексил); 1.70 (т, 2H, $J = 15.2$ Гц, CH₂ циклогексил); 1.48 (кварт., 2H, $J = 14.1$ Гц, CH₂ циклогексил); 1.28–1.05 (м, 2H, CH₂ циклогексил).

^{13}C ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 168.6; 111.3; 91.0; 72.7; 33.4 (2C); 23.7; 21.4 (2C).

Мас-спектр РХ/МС (електроспрей-йонізація): 227 [M–H][–].

Знайдено, %: С 46.97; Н 5.46; N 12.58; S 13.81. C₉H₁₂N₂O₃S. Розраховано, %: С 47.36; Н 5.30; N 12.27; S 14.04.

4-Аміно-1,7-діокса-2-тіаспіро[4.4]нон-3-ен-3-карбонітрил-2,2-діоксид (3.7h).

Синтезовано зі сполук **3.1h** (566 мг) та **2.2b** (698 мг). Вихід 454 г (42%), білий порошок, $T_{\text{пл}} = 247\text{--}248$ °С.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 9.16 (с, 1H, NH₂); 8.79 (с, 1H, NH₂); 4.13–3.89 (м, 4H, 2×CH₂O); 2.57–2.52 (м, 1H, CH₂CH₂O); 2.44–2.31 (м, 1H, CH₂CH₂O).

^{13}C ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 163.9; 110.9; 95.2; 75.9; 74.7; 68.0; 38.3.

Мас-спектр РХ/МС (електроспрей-йонізація): 215 [M–H] $^-$.

Знайдено, %: С 38.49; Н 3.95; N 12.56; S 15.19. $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Розраховано, %: С 38.89; Н 3.73; N 12.96; S 14.83.

4-Аміно-1,8-діокса-2-тіаспіро[4.5]дец-3-ен-3-карбонітрил-2,2-діоксид (3.7i).

Синтезовано зі сполук **3.1i** (636 мг) та **2.2b** (698 мг). Вихід 518 г (45%), білий порошок, $T_{\text{пл}} = 258$ °С (з розкладом).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 9.08 (с, 1H, NH_2); 8.66 (с, 1H, NH_2); 4.02–3.80 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3.65–3.41 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 2.33–2.08 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 1.86–1.60 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$).

^{13}C ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 167.1; 111.2; 88.1; 73.1; 62.9 (2C); 33.5 (2C).

Мас-спектр РХ/МС (електроспрей-йонізація): 229 [M–H] $^-$.

Знайдено, %: С 41.95; Н 4.05; N 12.56; S 14. $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Розраховано, %: С 41.73; Н 4.38; N 12.17; S 13.92.

Метил-4-(4-аміно-5,5-диметил-2,2-діоксидо-5H-1,2-оксатіол-3-іл)бензоат (3.11a).

Синтезовано зі сполук **3.1a** (426 мг) та **2.2d** (1.24 г). Вихід 862 мг (58%), білий порошок, $T_{\text{пл}} = 228$ – 229 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 8.01 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, H-2,6 Ar); 7.61 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, H-3,5 Ar); 7.14 (с, 2H, NH_2); 3.87 (с, 3H, OCH_3); 1.66 (с, 6H, $2 \times \text{CH}_3$).

^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 165.9; 155.8; 133.5; 129.8 (2C); 127.4; 126.4 (2C); 96.1; 86.1; 52.2; 25.8 (2C).

ІЧ (KBr) cm^{-1} : 3455 (NH_2 , асиметричне коливання); 3348 (NH_2 , симетричне коливання); 2952 (C–H); 1720 (C=O); 1650 (C=C, Ar); 1605 (C=C, Ar).

Мас-спектр РХ/МС (електроспрей-йонізація): 296 [M–H] $^-$ (100).

Знайдено, %: С 52.50; Н 5.23; N 5.11; S 10.49. C₁₃H₁₅NO₅S. Розраховано, %: С 52.52; Н 5.09; N 4.71; S 10.78.

Метил-4-(4-аміно-5-етил-5-метил-2,2-діоксидо-5H-1,2-оксатіол-3-іл)-бензоат (3.11b).

Синтезовано зі сполук **3.1b** (496 мг) та **2.2d** (1.24 г). Вихід 684 мг (44%), білий порошок, T_{пл} = 235–237 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 8.01 (д, *J* = 8.3 Гц, 2H, H-2,6 Ar); 7.62 (д, *J* = 8.3 Гц, 2H, H-3,5 Ar); 7.12 (с, 2H, NH₂); 3.86 (с, 3H, OCH₃); 2.06 (д.кварт., *J* = 14.2, 7.1 Гц, 1H, CH₂CH₃); 1.88 (д.кварт., *J* = 14.2, 7.1 Гц, 1H, CH₂CH₃); 1.63 (с, 3H, CH₃); 0.87 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, CH₂CH₃).

¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 165.9; 154.2; 133.4; 129.8 (2C); 127.4; 126.5 (2C); 97.4; 89.2; 52.2; 30.5; 25.0; 7.3.

Мас-спектр РХ/МС (електроспрей-йонізація): 310 [M–H][–] (100).

Знайдено, %: С 53.86; Н 5.53; N 4.27; S 10.25. C₁₄H₁₇NO₅S. Розраховано, %: С 54.01; Н 5.50; N 4.50; S 10.30.

Метил-4-(4-аміно-2,2-діоксидо-1-окса-2-тіаспіро[4.5]дец-3-ен-3-іл)бензоат (3.11f)

Синтезовано зі сполук **3.1f** (626 мг) та **2.2d** (1.24 г). Вихід 893 мг (53%), білий порошок, T_{пл} = 264–265 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 7.99 (д, *J* = 8.1 Гц, 2H, H-2,6 Ar); 7.60 (д, *J* = 8.1 Гц, 2H, H-3,5 Ar); 7.15 (с, 2H, NH₂); 3.85 (с, 3H, OCH₃); 2.08 (тд, *J* = 13.4, 4.1 Гц, 2H, CH₂ циклогексил); 1.84–1.65 (м, 5H, CH₂ циклогексил); 1.55 (кварт., *J* = 13.4 Гц, 2H, CH₂ циклогексил); 1.34–1.20 (м, 1H, CH₂ циклогексил).

¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 166.3; 156.1; 134.0; 130.3 (2C); 127.8; 126.8 (2C); 96.4; 88.5; 52.6; 33.7 (2C); 24.0; 21.8 (2C).

Мас-спектр РХ/МС (електроспрей-йонізація): 336 [M–H][–].

Знайдено, %: С 57.01; Н 5.92; N 4.55; S 9.44. C₁₆H₁₉NO₅S. Розраховано, %: С 56.96; Н 5.68; N 4.15; S 9.50.

Фенілметансульфонати були синтезовані відповідно до загальної методики синтезу описаної для α -функціоналізованих β -енаміно γ -сультонів.

1-Ціаноциклопентилфенілметансульфонат (3.8a).

Синтезовано зі сполук **3.1a** (426 мг) та **2.2c** (953 мг). Вихід 742 мг (62%), білий порошок, $T_{\text{пл}} = 81\text{--}82\text{ }^\circ\text{C}$ (літературні дані.^[2] $80\text{--}81\text{ }^\circ\text{C}$).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 7.52–7.30 (м, 5H, Ph); 4.79 (с, 2H, CH_2); 1.76 (с, 6H, $2\times\text{CH}_3$).

^{13}C ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 131.5 (2C); 129.3; 129.0 (2C); 128.5; 119.1; 75.7; 58.2; 27.7 (2C).

Мас-спектр РХ/МС (електроспрей-йонізація): 240 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Знайдено, %: С 55.56; Н 5.29; N 5.46; S 13.56. $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$. Розраховано, %: С 55.21; Н 5.48; N 5.85; S 13.40.

2-Ціанобутан-2-іл фенілметансульфонат (3.8d).

Синтезовано зі сполук **3.1d** (496 мг) та **2.2c** (953 мг). Реакційну суміш випаровували у вакуумі, потім добавляли H_2O (5 мл) та проводили екстракцію EtOAc (2×5 мл). Об'єднані органічні шари сушили (Na_2SO_4) та випаровували у вакуумі отримуючи продукт (приблизно 760 мг) у вигляді коричневого масла, що використовувалась в наступному перетворенні без очистки.

Суміш (співвідношення 3:2) 2-ціанобутан-2-ілфенілметансульфонату та 8-аміно-7-феніл-5-окса-6-тіаспіро[3.4]окт-7-ен-6,6-діоксиду.

Синтезовано зі сполук **3.1d** (486 мг) та **2.2c** (953 мг). Вихід 741 мг (59% конверсія), білий порошок, $T_{\text{пл}} = 145\text{--}147\text{ }^\circ\text{C}$.

Спектральні дані для **3.8d**. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 7.52–7.37 (м, 5H, Ph), 4.89 (с, 2H, CH_2Ph), 2.68–2.60 (м, 2H, CH_2 циклобутил), 2.48–2.34 (м, 2H, CH_2 циклобутил), 1.95–1.82 (м, 2H, CH_2 циклобутил).

^{13}C ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 131.1 (2С), 128.9, 128.7 (2С), 127.9, 118.6, 71.8, 57.5, 34.6 (2С), 13.5.

Знайдено, %: С 57.16; Н 5.26; N 5.42; S 12.69. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$. Розраховано, %: С 57.35; Н 5.21; N 5.57; S 12.76.

1-Ціаноциклопентилфенілметансульфонат (3.8e).

Синтезовано зі сполук **3.1e** (556 мг) та **2.2c** (953 мг). Вихід 730 мг (55%), білий порошок, $T_{\text{пл}} = 92\text{--}93$ °С.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 7.53–7.27 (м, 5Н, Ph); 4.82 (с, 2Н, CH_2Ph); 2.32–2.14 (м, 4Н, $2\times\text{CH}_2$ циклопентил); 1.81–1.58 (м, 4Н, $2\times\text{CH}_2$ циклопентил).

^{13}C ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 131.4 (2С); 129.3; 129.0 (2С); 128.4; 118.7; 82.2; 58.0; 39.5 (2С); 22.7 (2С).

Мас-спектр РХ/МС (електроспрей-йонізація): 266 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Знайдено, %: С 58.60; Н 5.97; N 5.34; S 12.20. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$. Розраховано, %: С 58.85; Н 5.70; N 5.28; S 12.08.

1-Ціаноциклогексилфенілметансульфонат (3.8f).

Синтезовано зі сполук **3.1f** (626 мг) та **2.2c** (953 мг). Вихід 894 мг (64%), білий порошок, $T_{\text{пл}} = 89\text{--}90$ °С.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 7.49–7.35 (м, 5Н, Ph); 4.83 (с, 2Н, SO_2CH_2); 2.28–2.14 (м, 2Н, CH_2 циклогексил); 1.96 (ддд, $J = 13.8, 10.1, 3.9$ Гц, 2Н, CH_2 циклогексил); 1.76–1.62 (м, 2Н, CH_2 циклогексил); 1.56–1.38 (м, 3Н, CH_2 циклогексил); 1.37–1.22 (м, 1Н, CH_2 циклогексил).

^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 131.0 (2С); 128.8; 128.6 (2С); 128.1; 117.6; 79.0; 57.9; 35.6 (2С); 23.1; 21.8 (2С).

Мас-спектр РХ/МС (електроспрей-йонізація): 280 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Знайдено, %: С 60.52; Н 5.75; N 5.06; S 11.84. $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$. Розраховано, %: С 60.19; Н 6.13; N 5.01; S 11.48.

Загальна методика синтезу α -феніл- β -енаміно- γ -сультонів. До розчину фенілметансульфонату (2 ммоль) в ДМФА (2 мл) прикапували до перемішаного розчину *t*-BuOK (500 мг, 4.46 ммоль) в ДМФА (8 мл) за кімнатної температури, після чого реакційну суміш нагрівали до 60 °С впродовж 1 год. Потім реакційну суміш випаровували у вакуумі, зтирали з H₂O (4 мл) та фільтрували отримуючи α -феніл- β -енаміно γ -сультони. Якщо необхідно, продукт кристалізували з *i*-PrOH.

4-Аміно-5,5-диметил-3-феніл-5*H*-1,2-оксатіол-2,2-діоксид (3.10a).

Синтезовано зі сполуки **3.1a** (480 мг). Вихід 350 мг (73%), білий порошок, $T_{пл}$ = 193–194 °С (літературні дані^[2] 192–193 °С).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.ч.: 7.56–7.37 (м, 4H, H-2,3,5,6 Ph); 7.30 (т, J = 6.7 Гц, 1H, H-4 Ph); 6.83 (с, 2H, NH₂); 1.64 (с, 6H, 2×CH₃).

¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.ч.: 154.9, 129.5 (2C), 128.7, 127.5 (3C), 97.0, 86.3, 26.3 (2C).

Мас-спектр РХ/МС (електроспрей-йонізація): 240 [M+H]⁺.

Знайдено, %: С 55.58; Н 5.16; N 6.23; S 13.75. C₁₁H₁₃NO₃S. Розраховано, %: С 55.21; Н 5.48; N 5.85; S 13.40.

4-Аміно-5-етил-5-метил-3-феніл-5*H*-1,2-оксатіол-2,2-діоксид (3.10b).

Синтезовано з сполуки **3.1b**, що використовувалась без очистки (приблизно 760 мг). Вихід 583 мг (46% за 2 стадії), білий порошок, $T_{пл}$ = 104–105 °С.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.ч.: 7.51–7.41 (м, 4H, H-2,3,5,6 Ph); 7.32 (т, J = 7.0 Гц, 1H, H-4 Ph); 6.77 (с, 2H, NH₂); 2.04 (д.квартет, J = 14.6, 7.2 Гц, 1H, CH₂CH₃); 1.86 (д.квартет, J = 14.6, 7.2 Гц, 1H, CH₂CH₃); 1.62 (с, 3H, CH₃); 0.88 (т, J = 7.2 Гц, 3H, CH₂CH₃).

¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.ч.: 152.7; 129.0 (2C); 128.2; 127.1 (3C); 98.0; 88.9; 30.4; 25.0; 7.4.

Мас-спектр РХ/МС (електроспрей-йонізація): 254 [M+H]⁺.

Знайдено, %: С 57.05; Н 6.26; N 5.72; S 12.39. $C_{12}H_{15}NO_3S$. Розраховано, %: С 56.90; Н 5.97; N 5.53; S 12.66.

8-Аміно-7-феніл-5-окса-6-тіаспіро[3.4]окт-7-ен-6,6-діоксид (3.10d).

Синтезовано з суміші сполук (1:0.65) (500 мг). Вихід 405 мг (48% за 2 стадії), білий порошок, $T_{пл} = 196-197$ °С.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 7.49–7.40 (м, 4Н, Н-2,3,5,6 Ph); 7.37–7.28 (м, 1Н, Н-4 Ph); 6.91 (с, 2Н, NH_2); 2.81 (кварт., $J = 9.4$ Гц, 2Н, CH_2 циклобутил); 2.47–2.36 (м, 2Н, CH_2 циклобутил); 2.18–2.08 (м, 1Н, CH_2 циклобутил); 2.05–1.93 (м, 1Н, CH_2 циклобутил).

^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 151.4; 129.0 (2С); 127.9; 127.2; 127.1 (2С); 97.9; 87.7; 32.7 (2С); 13.8.

Мас-спектр РХ/МС (електроспрей-йонізація): 252 $[M+H]^+$.

Знайдено, %: С 57.31; Н 5.61; N 5.80; S 12.80. $C_{12}H_{13}NO_3S$. Розраховано, %: С 57.35; Н 5.21; N 5.57; S 12.76.

4-Аміно-3-феніл-1-окса-2-тіаспіро[4.4]нон-3-ен-2,2-діоксид (3.10e).

Синтезовано зі сполуки **3.1e** (531 мг). Вихід 393 мг (74%), білий порошок, $T_{пл} = 217-218$ °С.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 7.54–7.40 (м, 4Н, Н-2,3,5,6 Ph); 7.31 (т, $J = 7.0$ Гц, 1Н, Н-4 Ph); 6.76 (с, 2Н, NH_2); 2.34–2.15 (м, 2Н, CH_2 циклопентил); 2.04–1.78 (м, 6Н, $3 \times CH_2$ циклопентил).

^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 151.8; 129.0 (2С); 128.2; 127.1; 127.0 (2С); 98.4; 95.7; 37.3 (2С); 23.9 (2С). ІЧ (KBr) cm^{-1} : 3475 (NH_2 , as); 3377 (NH_2 , s); 2992 (C–H); 1657 (C=C, Ar); 1620 (C=C, Ar).

Мас-спектр РХ/МС (електроспрей-йонізація): 266 $[M+H]^+$.

Знайдено, %: С 59.24; Н 5.33; N 5.53; S 12.12. $C_{13}H_{15}NO_3S$. Розраховано, %: С 58.85; Н 5.70; N 5.28; S 12.08.

4-Аміно-3-феніл-1-окса-2-тіаспіро[4.5]дец-3-ен-2,2-діоксид (3.10f).

Синтезовано зі сполуки **3.1f** (560 мг). Вихід 430 мг (77%), білий порошок, $T_{\text{пл}} = 178\text{--}180\text{ }^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 7.50–7.40 (м, 4H, H-2,3,5,6 Ph); 7.31 (т, $J = 7.0$ Гц, 1H, H-4 Ph); 6.80 (с, 2H, NH₂); 2.08 (тд, $J = 13.2, 4.4$ Гц, 2H, CH₂ циклогексил); 1.81–1.66 (м, 5H, CH₂ циклогексил); 1.56 (кварт., $J = 13.2$ Гц, 2H, CH₂ циклогексил); 1.37–1.18 (м, 1H, CH₂ циклогексил).

^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 154.2, 129.0 (2C), 128.3, 127.0 (3C), 96.4, 87.7, 33.3 (2C), 23.5, 21.4 (2C).

Мас-спектр РХ/МС (електроспрей-йонізація): 280 [M+H]⁺.

Знайдено, %: С 60.01; Н 5.98; N 4.76; S 11.28. C₁₄H₁₇NO₃S. Розраховано, %: С 60.19; Н 6.13; N 5.01; S 11.48.

4-Гідрокси-5,5-диметил-3-феніл-5H-1,2-оксатіол-2,2-діоксид (3.14).

α -Феніл- β -енаміно- γ -сультон (239 мг, 1.00 ммоль) був розчинений у трифлуорооцтовій кислоті (5 мл) після чого додавали H₂O (0.4 мл). Отриману реакційну суміш кип'ятили ніч, після чого випаровували у вакуумі. Залишок зтирали з H₂O (2 мл) та фільтрували отримуючи цільовий продукт. Вихід 205 мг (85%), білий порошок, $T_{\text{пл}} = 88\text{--}89\text{ }^{\circ}\text{C}$ (літературні дані^[3] 86 °C).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , енольна форма – 100%), δ , м.ч.: 7.65 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H, H-2,6 Ph); 7.47 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H, H-3,5 Ph); 7.37 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, H-4 Ph); 1.66 (с, 6H, 2×CH₃).

^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6 , енольна форма – 100%), δ , м.ч.: 163.5, 128.9 (3C), 128.0, 126.8 (2C), 105.1, 86.7, 24.9 (2C).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, кетонна форма – 100%), δ , м.ч.: 7.50–7.43 (м, 2H, H-2,4,6 Ph), 7.36–7.27 (м, 2H, H-3,5 Ph), 5.06 (с, 1H, CH), 1.79 (с, 3H, CH₃), 1.73 (с, 3H, CH₃).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl₃), δ , м.ч.: 202.6, 130.7 (2C), 130.3, 129.4 (2C), 125.4, 94.3, 67.5, 25.0, 24.2.

Мас-спектр РХ/МС (електроспрей-йонізація): 239 [M-H]⁻.

Знайдено, %: С 54.59; Н 5.04; S 13.30. C₁₁H₁₂O₄S. Розраховано, %: С 54.99; Н 5.03; S 13.34.

Загальна методика синтезу диметиламінометиліденових похідних.
β-Енаміно-γ-сультон (1.00 ммоль) або фенілметансульфонат (1 ммоль) диспергували у PhMe (5 мл) після чого додавали ДМФА-ДМА (477 мг, 0.53 мл, 4.00 ммоль) і отриману реакційну суміш кип'ятили впродовж 3 год. Реакція супроводжувалась розчиненням стартових сполук. Тоді реакційну суміш випаровували у вакуумі, а залишок кристалізували з *i*-PrOH отримуючи цільові сполуки.

N'-(7-Ціано-6,6-діоксидо-5-окса-6-тіаспіро[3.4]окт-7-ен-8-іл)-N,N-диметилформімідамід (3.19).

Синтезовано зі сполуки **3.1d** (200 мг). Вихід 161 мг (63%), жовтуватий порошок, T_{пл} = 188–189 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 8.67 (с, 1H, N=CH); 3.27 (с, 3H, N(CH₃)₂); 3.17 (с, 3H, N(CH₃)₂); 2.66–2.56 (м, 4H, CH₂ циклобутил); 1.98–1.79 (м, 2H, CH₂ циклобутил).

¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 171.7; 159.1; 112.0; 90.1; 80.7; 41.4; 35.3; 33.5 (2C); 13.0.

Мас-спектр РХ/МС (електроспрей-йонізація): 256 [M+H]⁺.

Знайдено, %: С 47.19; Н 5.16; N 16.27; S 12.20. C₁₀H₁₃N₃O₃S. Розраховано, %: С 47.05; Н 5.13; N 16.46; S 12.56.

Метил-4-(((диметиламіно)метиленаміно)-1,8-діокса-2-тіаспіро[4.5]дец-3-ен-3-карбоксилат-2,2-діоксид (3.20).

Синтезовано зі сполуки **3.4i** (263 мг). Вихід 277 мг (87%), жовтуватий порошок, T_{пл} = 193–194 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 8.30 (с, 1H, N=CH); 3.89 (2H, dd, $J = 12.0$, 5.1 Гц, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3.70 (с, 3H, OCH_3); 3.55 (т, 2H, $J = 12.0$ Гц, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3.18 (с, 3H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.07 (с, 3H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2.11 (тд, 2H, $J = 13.7$, 5.1 Гц, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 1.61 (д, 2H, $J = 13.7$ Гц, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$).

^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 171.1; 161.0; 160.3; 101.2; 86.8; 62.6 (2C); 51.6; 40.8; 34.6; 33.2 (2C).

Мас-спектр РХ/МС (електроспрей-йонізація): 319 [M+H]⁺.

Знайдено, %: С 45.00; Н 5.95; N 8.98; S 10.41. $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$. Розраховано, %: С 45.28; Н 5.70; N 8.80; S 10.07.

***N'*-(5,5-Диметил-2,2-діоксидо-3-феніл-5H-1,2-оксатіол-4-іл)-N,N-диметил-формімідамід (3.21).**

Синтезовано зі сполуки **3.1a** (239 мг). Вихід 265 мг (90%), жовтуватий порошок, $T_{\text{пл}} = 161\text{--}162$ °С.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 7.61 (с, 1H, N=CH); 7.50 (д, 2H, $J = 7.2$ Гц, H-2,6 Ph); 7.43 (т, 2H, $J = 7.2$ Гц, H-3,5 Ph); 7.35 (т, 1H, $J = 7.2$ Гц, H-4 Ph); 2.93 (с, 3H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2.86 (с, 3H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 1.58 (с, 6H, $2 \times \text{CH}_3$).

^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 159.9; 155.4; 128.9 (2C); 128.0 (3C); 127.6; 110.2; 88.9; 39.7; 33.9; 25.6 (2C).

Мас-спектр РХ/МС (електроспрей-йонізація): 295 [M+H]⁺.

Знайдено, %: С 57.22; Н 5.77; N 9.56; S 10.85. $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Розраховано, %: С 57.12; Н 6.16; N 9.52; S 10.89.

Метил-4-(4-(((диметиламіно)метилен)аміно)-5,5-диметил-2,2-діоксидо-5H-1,2-оксатіол-3-іл)бензоат (3.22).

Синтезовано зі сполуки **3.1a** (297 мг). Вихід 275 г (78%), жовтуватий порошок, $T_{\text{пл}} = 137\text{--}138$ °С.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 8.00 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, H-2,6 Ar); 7.66 (с, 1H, N=CH); 7.65 (д, 2H, $J = 8.4$ Гц, H-3,5 Ar); 3.86 (с, 3H, OCH₃); 2.99 (с, 3H, N(CH₃)₂); 2.91 (с, 3H, N(CH₃)₂); 1.60 (с, 6H, 2 \times CH₃).

^{13}C ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 166.2; 162.0; 156.1; 133.5; 130.2 (2C); 130.1; 127.9 (2C); 127.5; 109.8; 89.6; 52.6; 34.6; 26.1 (2C).

Мас-спектр РХ/МС (електроспрей-йонізація): $m/z = 353$ [M+H]⁺.

Знайдено, %: С 54.21; Н 5.86; N 7.69; S 9.21. C₁₆H₂₀N₂O₅S. Розраховано, %: С 54.53; Н 5.72; N 7.95; S 9.10.

2-Ціанопропан-2-іл-2-(диметиламіно)-1-фенілетенсульфонат (27a).

Синтезовано зі сполуки **3.8a** (239 мг, 1 ммоль). Вихід 259 мг (88%), жовтуватий порошок, $T_{\text{пл}} = 155\text{--}156$ °С.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 7.52 (д, $J = 7.2$ Гц, 2H, H-2,6 Ph); 7.35 (т, $J = 7.2$ Гц, 2H, H-3,5 Ph); 7.30 (с, 1H, CHN(CH₃)₂); 7.28 (т, $J = 7.2$ Гц, 1H, H-4 Ph); 2.98 (с, 3H, CHN(CH₃)₂); 2.79 (с, 3H, CHN(CH₃)₂); 1.64 (с, 6H, 2 \times CH₃).

^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 159.8; 155.3; 129.1 (2C); 128.9 (2C); 128.8; 128.3; 111.5; 89.3; 40.4; 34.4; 26.0 (2C).

Мас-спектр РХ/МС (електроспрей-йонізація): $m/z = 295$ [M+H]⁺.

Знайдено, %: С 57.42; Н 5.87; N 9.18; S 11.21. C₁₄H₁₈N₂O₃S. Розраховано, %: С 57.12; Н 6.16; N 9.52; S 10.89.

Загальна методика для синтезу спиртів 4.32. До розчину естеру (0.360 моль) в диметоксиетані - MeOH (600 мл, 5:1, об/об), NaBH₄ (27.2 г, 0.720 моль) був доданий порціями при 0 °С впродовж 3 год. Реакційна суміш була нагріта до кімнатної температури та перемішувалась впродовж 24 год. Утворений розчин був розводили H₂O (700 мл) та екстрагували CH₂Cl₂ (3 \times 400 мл). Об'єднані органічні фази сушили над Na₂SO₄ та випаровували у вакуумі.

1-(Гідроксиметил)циклопропанкарбонітрил (4.32a).^{162,163}

Продукт був очищений перегонкою у вакуумі. Вихід 31.5 г (90%); безбарвна рідина; $T_{пл} = 60-63\text{ }^{\circ}\text{C} / 0.2\text{ мм.рт.ст.}$

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 3.57 (с, 2H), 2.99 (с, 1H), 1.28 – 1.17 (м, 2H), 1.01 – 0.89 (м, 2H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 122.5, 65.5, 12.7, 12.0.

ГХМС (ЕУ): $m/z = 66$ $[\text{M}-\text{CH}_2\text{OH}]^+$, 97 $[\text{M}]^+$.

Елементний аналіз для $\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}$: С 61.84; Н 7.27; N 14.42. Знайдено: С 62.19; Н 7.62; N 14.36.

1-(Гідроксиметил)циклобутанкарбонітрил (4.32b).

Продукт був очищений перегонкою у вакуумі. Вихід 34.4 г (86%); безбарвна рідина; $T_{пл} = 67-70\text{ }^{\circ}\text{C} / 0.2\text{ мм.рт.ст.}$

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 3.75 (с, 2H), 2.79 (с, 1H), 2.49 – 2.41 (м, 2H), 2.19 – 2.09 (м, 3H), 2.04 – 1.97 (м, 1H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 123.6, 65.8, 37.3, 28.4, 16.7.

ГХМС (ЕУ): $m/z = 111$ $[\text{M}]^+$.

Елементний аналіз для $\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}$: С 64.84; Н 8.16; N 12.60. Знайдено: С 65.11; Н 8.55; N 12.44.

1-(Гідроксиметил)циклопентанкарбонітрил (4.32c).

Продукт був очищений перегонкою у вакуумі. Вихід 35.6 г (79%); безбарвна рідина; $T_{пл} = 82-84\text{ }^{\circ}\text{C} / 0.2\text{ мм.рт.ст.}$

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 3.58 (с, 2H), 2.75 (с, 1H), 2.12 – 1.97 (м, 2H), 1.89 – 1.62 (м, 6H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 124.8, 66.7, 45.2, 34.7, 24.8.

ГХМС (ЕУ): $m/z = 125$ $[\text{M}]^+$.

Елементний аналіз для $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}$: С 67.17; Н 8.86; N 11.19. Знайдено: С 67.26; Н 8.88; N 11.41.

1-(Гідроксиметил)циклогексанкарбонітрил (4.32d).^{164,165}

Вихід 42.6 г (85%); безбарвна рідина.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 3.60 (с, 2H), 2.57 (с, 1H), 2.01 (д, *J* = 13.3 Гц, 2H), 1.82 – 1.71 (м, 3H), 1.61 (тд, *J* = 13.3, 3.4 Гц, 2H), 1.27 (тд, *J* = 13.3, 3.4 Гц, 2H), 1.23 – 1.07 (м, 1H).

¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 122.9, 68.8, 42.2, 31.9, 25.4, 22.6.

ГХМС (ЕУ): *m/z* = 122 [M–CN]⁺, 139 [M]⁺.

Елементний аналіз для C₈H₁₃NO: С 69.03; Н 9.41; N 10.06. Знайдено: С 68.73; Н 9.32; N 9.98.

4-(Гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-4-карбонітрил (4.32e).

Продукт був очищений перегонкою у вакуумі. Вихід 41.2 г (81%); безбарвне масло; *T*_{кип} = 108–111 °С (0.2 мм.рт.ст.).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 3.96 (д.кварт., *J* = 12.2, 1.9 Гц, 2H), 3.67 (тд, *J* = 12.2, 1.9 Гц, 2H), 3.61 (с, 2H), 2.79 (с, 1H), 1.87 (дд, *J* = 13.7, 1.9 Гц, 2H), 1.60 (ддд, *J* = 13.7, 12.2, 4.6 Гц, 2H).

¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 121.9, 68.4, 64.5, 40.0, 31.7.

ГХМС (ЕУ): *m/z* = 141 [M]⁺.

Елементний аналіз для C₇H₁₁NO₂: С 59.56; Н 7.85; N 9.92. Знайдено: С 59.19; Н 8.10; N 10.29.

Загальна методика синтезу мезилатів 4.33. Et₃N (34.1 мл, 24.8 г, 0.245 моль) був доданий до відповідного спирту (0.204 моль) в CH₂Cl₂ (200 мл), і утворену суміш охолодили до 0 °С. Після цього MsCl (17.4 мл, 25.7 г, 0.224 моль) був доданий по краплях при 0 °С, реакційну суміш перемішували за кімнатної температури впродовж 12 год і промивали H₂O (200 мл). Органічний шар був відділений, сушився над Na₂SO₄ та випаровувався у вакуумі. Якщо інше не зазначено, продукт був очищений колонковою хроматографією на силікагелі використовуючи 40 г RediSep колонку (швидкість потоку: 40 мл / хв, рек:

16 мм × 150 мм трубки) та використовуючи систему з градієнтною сумішшю гексан – *t*-BuOMe як елюент.

(1-Ціаноциклопропіл)метилметансульфонат (4.33a).

Вихід 32.5 г (91%); жовтувате масло.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 4.11 (с, 2H), 3.05 (с, 3H), 1.42 – 1.33 (м, 2H), 1.17 – 1.08 (м, 2H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 120.8, 71.7, 38.1, 13.5, 10.2.

Мас-спектр РХ/МС (електроспрей-йонізація): *m/z* = 176 [M+H]⁺.

Елементний аналіз для C₆H₉NO₃S: С 41.13; Н 5.18; N 7.99; S 18.3. Знайдено: С 41.08; Н 4.83; N 7.84; S 18.40.

(1-Ціаноциклобутил)метилметансульфонат (4.33b).

Вихід 35.9 г (93%); жовте масло.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 4.33 (с, 2H), 3.09 (с, 3H), 2.60 – 2.52 (м, 2H), 2.28 – 2.17 (м, 3H), 2.13 – 2.05 (м, 1H).

¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 121.6, 70.1, 37.9, 34.9, 28.8, 16.6.

ГХМС (ЕУ): *m/z* = 95 [M-OSO₂CH₃]⁺, 189 [M]⁺.

Елементний аналіз для C₇H₁₁NO₃S: С 44.43; Н 5.86; N 7.40; S 16.94. Знайдено: С 44.14; Н 5.88; N 7.35; S 16.55.

(1-Ціаноциклопентил)метилметансульфонат (4.33c).

Вихід 39.4 г (95%); безбарвна рідина.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 4.16 (с, 2H), 3.09 (с, 3H), 2.22 – 2.08 (м, 2H), 1.96 – 1.82 (м, 2H), 1.82 – 1.69 (м, 4H).

¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 122.6, 70.9, 42.7, 37.9, 35.2, 24.5.

ГХМС (ЕУ): *m/z* = 108 [M-OMs]⁺, 203 [M]⁺.

Елементний аналіз для C₈H₁₃NO₃S: С 47.27; Н 6.45; N 6.89; S 15.77. Знайдено: С 47.66; Н 6.53; N 6.94; S 16.09.

(1-Ціаноциклогексил)метилметансульфонат (4.33d).

Вихід 41.7 г (94%); безбарвна рідина.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 4.12 (с, 2H), 3.07 (с, 3H), 2.00 (д, $J = 12.9$ Гц, 2H), 1.81 – 1.74 (м, 3H), 1.60 (кварт.т, $J = 12.9, 3.4$ Гц, 2H), 1.32 (тд, $J = 12.9, 3.4$ Гц, 2H), 1.19 (кварт.т, $J = 12.2, 4.4$ Гц, 1H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 120.8, 72.8, 39.7, 37.7, 31.9, 25.0, 22.2.

ГХМС (ЕУ): $m/z = 122$ [M-OMs] $^+$, 217 [M] $^+$.

Елементний аналіз для $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$: С 49.75; Н 6.96; N 6.45; S 14.76. Знайдено: С 49.86; Н 7.17; N 6.28; S 15.09.

(4-Ціанотетрагідро-2H-піран-4-іл)метилметансульфонат (4.33e).

Продукт був очищений колонковою хроматографією (3750 мм.рт.ст.) на силікагелі використовуючи 40 г колонку та систему з градієнтною сумішшю гексан – *t*-BuOMe як елюент. Вихід 39.8 г (89%); безбарвне масло.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 4.18 (с, 2H), 3.99 (дд, $J = 12.3, 4.5$ Гц, 2H), 3.69 (т, $J = 12.3$ Гц, 2H), 3.11 (с, 3H), 1.91 (д, $J = 13.2$ Гц, 2H), 1.69 (тд, $J = 13.2, 4.5$ Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 119.9, 72.0, 63.9, 37.8, 37.7, 31.6.

ГХМС (ЕУ): $m/z = 124$ [M-OMs] $^+$, 141 [M-H₂C=SO₂] $^+$, 219 [M] $^+$.

Елементний аналіз для $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}$: С 43.82; Н 5.98; N 6.39; S 14.62. Знайдено: С 44.00; Н 6.35; N 6.43; S 14.68.

Загальна методика синтезу хлорметилзаміщених похідних 4.38. 2.1 М ЛДА (31.4 мл, 65.9 ммоль) в ТГФ був прикапаний до розчину відповідного нітрилу (54.9 ммоль) в ТГФ (100 мл) при -78 °С під атмосферою Аргону. Реакційну суміш перемішували при -78 °С впродовж 1 год, потім прикапали розчин ClCH_2I (14.9 г, 82.3 ммоль) в ТГФ (30 мл) при -78 °С. Після цього реакційну суміш вигрівали до кімнатної температури, перемішували продовж 1 год, потім додали H_2O (100 мл). Отриману суміш екстрагували EtOAc (2×100 мл), а об'єднані органічні фази сушили над Na_2SO_4 та випаровували у вакуумі.

***трет*-Бутил-3-(хлорометил)-3-ціаноазетидин-1-карбоксилат (4.38f).**

Продукт був очищений колонковою хроматографією на силікагелі використовуючи 80 г RediSep колонку (швидкість потоку: 60 мл / хв, рек: 16 мм × 150 мм трубки) та використовуючи систему з градієнтною сумішшю гексан – *t*-BuOMe як елюент. Вихід 11.4 г (90%); жовтувата тверда речовина; $T_{пл} = 81-83\text{ }^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 4.27 (д, $J = 9.1$ Гц, 2H), 3.96 (д, $J = 9.1$ Гц, 2H), 3.84 (с, 2H), 1.44 (с, 9H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 155.5, 119.1, 81.3, 56.3, 46.2, 33.0, 28.4.

Мас-спектр РХ/МС (електроспрей-йонізація): $m/z = 131$ $[\text{M}-\text{CO}_2-(\text{H}_3\text{C})_2\text{C}=\text{CH}_2+\text{H}]^+$.

Елементний аналіз для $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2$: С 52.07; Н 6.55; N 12.14; Cl 15.37. Знайдено: С 52.17; Н 6.19; N 12.39; Cl 15.17.

***трет*-Бутил-3-(хлорометил)-3-ціанопіролідин-1-карбоксилат (4.38g).**

Продукт був очищений колонковою хроматографією на силікагелі використовуючи 80 г RediSep колонку (швидкість потоку: 60 мл / хв, рек: 16 мм × 150 мм трубки) та використовуючи систему з градієнтною сумішшю гексан – *t*-BuOMe як елюент. Сполука була отримана як суміш ротамерів 1:1. Вихід 12.8 г (95%); жовте масло.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 3.92 – 3.76 (м, 1H), 3.71 – 3.62 (м, 2H), 3.58 (с, 2H), 3.49 (д, $J = 11.6$ Гц, 1H), 2.47 – 2.33 (м, 1H), 2.23 – 2.08 (м, 1H), 1.46 (с, 9H) м.ч.

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 153.8, 120.2, 80.7, 53.5 та 53.4, 46.0, 45.0, 44.3 та 44.1, 34.7 та 33.9, 28.5 м.ч.

ГХМС (ЕУ): $m/z = 144/146$ $[\text{M}-\text{CO}_2-\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2]^+$, 171/173 $[\text{M}-\text{O}t\text{-Bu}]^+$, 188/190 $[\text{M}-\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2]^+$, 209 $[\text{M}-\text{Cl}]^+$, 244/246 $[\text{M}]^+$.

Елементний аналіз для $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2$: С 53.99; Н 7.00; N 11.45; Cl 14.49. Знайдено: С 54.07; Н 7.33; N 11.50; Cl 14.79.

***трет*-Бутил-4-(хлорометил)-4-ціанопіперидин-1-карбоксилат (4.38h).**

Продукт був очищений колонковою хроматографією на силікагелі використовуючи 80 г RediSep колонку (швидкість потоку: 60 мл / хв, рек: 16 мм × 150 мм трубки) та використовуючи систему з градієнтною сумішшю гексан – *t*-BuOMe як елюент. Вихід 12.8 г (90%); безбарвна тверда речовина; $T_{пл} = 113–115\text{ }^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 4.33 – 4.07 (м, 2H), 3.56 (с, 2H), 3.13 – 2.93 (м, 2H), 2.04 (д, $J = 12.9$ Гц, 2H), 1.49 (тд, $J = 12.9, 4.4$ Гц, 2H), 1.45 (с, 9H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 154.4, 119.9, 80.4, 49.6, 41.0, 40.7, 32.9, 28.5.

ГХМС (ЕУ): $m/z = 185/187$ [M-Ot-Bu] $^+$, 258/260 [M] $^+$.

Елементний аналіз для $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_2$: С 55.70; Н 7.40; N 10.83; Cl 13.70. Знайдено: С 55.67; Н 7.36; N 11.07; Cl 13.85.

Загальна методика синтезу *трет*-бутилсульфідів 4.34. Суміш відповідного мезилату або хлориду (0.124 моль), *t*-BuSH (16.8 мл, 13.4 г, 0.149 моль) та K_2CO_3 (20.6 г, 0.149 моль) в ДМФА (200 мл) був нагрітий до $70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Реакцію моніторили по ^1H ЯМР. Тоді реакційна суміш була розбавлена з H_2O (400 мл) та відекстрагована з EtOAc (3x200 мл). Об'єднані органічні фази були промиті H_2O (2x200 мл), висушені над Na_2SO_4 та упарені у вакуумі. Якщо інше не зазначено, Продукт був очищений колонковою хроматографією на силікагелі використовуючи 40 г RediSep колонку (швидкість потоку: 40 мл / хв, рек: 16 мм × 150 мм трубки) та використовуючи систему з градієнтною сумішшю гексан – *t*-BuOMe як елюент.

1-((*трет*-Бутилтіо)метил)циклопропанкарбонітрил (4.34a).

Вихід 16.6 г (79%); безбарвне масло.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 2.66 (с, 2H), 1.30 (с, 9H), 1.29 – 1.25 (м, 2H), 0.96 – 0.91 (м, 2H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 122.7, 42.6, 33.5, 30.9, 14.5, 10.2.

ГХМС (ЕУ): $m/z = 169$ [M] $^+$.

Елементний аналіз для C₉H₁₅NS: С 63.85; Н 8.93; N 8.27; S 18.94. Знайдено: С 63.79; Н 8.9; N 8.41; S 18.97.

1-((*трет*-Бутилтіо)метил)циклобутанкарбонітрил (4.34b).

Продукт був очищений за допомогою флеш хроматографії (3750 мм.рт.ст.) на силікагелі використовуючи 80 г колонку та використовуючи систему з градієнтною сумішшю гексан – *t*-BuOMe як елюент.

Вихід 18.9 г (83%); жовтувате масло.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 2.85 (с, 2H), 2.54 – 2.48 (м, 2H), 2.21 – 2.13 (м, 3H), 2.06 – 1.98 (м, 1H), 1.33 (д, *J* = 1.1 Гц, 9H).

¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 123.8, 42.5, 36.0, 35.5, 31.9, 30.9, 16.5.

ГХМС (ЕУ): *m/z* = 183 [M]⁺.

Елементний аналіз для C₁₀H₁₇NS: С 65.52; Н 9.35; N 7.64; S 17.49. Знайдено: С 65.53; Н 9.24; N 7.49; S 17.47.

1-((*трет*-Бутилтіо)метил)циклопентанкарбонітрил (4.34c).

Реакція проводилась при 90 °С. Продукт був очищений за допомогою флеш хроматографії (3750 мм.рт.ст.) на силікагелі використовуючи 40 г колонку та використовуючи систему з градієнтною сумішшю гексан – *t*-BuOMe як елюент. Вихід 18.8 г (77%); жовтувате масло.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 2.72 (с, 2H), 2.17 – 2.06 (м, 2H), 1.87 – 1.76 (м, 2H), 1.75 – 1.65 (м, 4H), 1.29 (с, 9H).

¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 124.5, 43.5, 42.6, 37.9, 35.9, 30.8, 24.4.

ГХМС (ЕУ): *m/z* = 197 [M]⁺.

Елементний аналіз для C₁₁H₁₉NS: С 66.95; Н 9.71; N 7.1; S 16.25. Знайдено: С 67.18; Н 9.35; N 7.05; S 16.49.

4-((*трет*-Бутилтіо)метил)тетрагідро-2H-піран-4-карбонітрил (4.34e).

Вихід 22.5 г (85%); безбарвне масло.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 3.89 (ддд, $J = 12.2, 4.6, 1.9$ Гц, 2H), 3.62 (тд, $J = 12.2, 1.9$ Гц, 2H), 2.66 (с, 2H), 1.87 (дд, $J = 13.4, 1.9$ Гц, 2H), 1.62 (ддд, $J = 13.4, 12.2, 4.6$ Гц, 2H), 1.28 (с, 9H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 121.6, 64.6, 42.8, 37.9, 37.6, 35.0, 30.8.

ГХМС (ЕУ): $m/z = 157$ [$\text{M}-\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_3$] $^+$, 198 [$\text{M}-\text{Me}$] $^+$, 213 [M] $^+$.

Елементний аналіз для $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NOS}$: С 61.93; Н 8.98; N 6.57; S 15.03. Знайдено: С 61.84; Н 9.13; N 6.89; S 15.02.

***трет*-Бутил-3-((*трет*-бутилтію)метил)-3-ціаноазетидин-1-карбоксилат (4.34f).**

Реакція проводилась при 60 °С. Продукт був очищений за допомогою флеш хроматографії (3750 мм.рт.ст.) на силікагелі використовуючи 40 г колонку та використовуючи систему з градієнтною сумішшю гексан – *t*-BuOMe як елюент. Вихід 25.7 г (73%); безбарвне масло.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 4.19 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 3.87 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 2.94 (с, 2H), 1.39 (с, 9H), 1.31 (с, 9H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 155.5, 120.6, 80.7, 57.6, 43.2, 34.2, 31.0, 30.8, 28.3.

ГХМС (ЕУ): $m/z = 229$ [$\text{M}-\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_3$] $^+$, 284 [M] $^+$.

Елементний аналіз для $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: С 59.12; Н 8.51; N 9.85; S 11.27. Знайдено: С 58.73; Н 8.18; N 9.48; S 11.35.

***трет*-Бутил-4-((*трет*-бутилтію)метил)-4-ціанопіперидин-1-карбоксилат (4.34h).**

Сполука була отримана як суміш ротамерів 1:1. Вихід 27.5 г (71%); безбарвні кристали; $T_{\text{пл}} = 82-83$ °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 4.27 – 4.02 (м, 2H), 3.01 (т, $J = 10.9$ Гц, 2H), 2.70 (с, 1H) та 2.69 (с, 1H), 1.96 (д, $J = 13.4$ Гц, 2H), 1.60 – 1.49 (м, 2H), 1.44 (с, 4.5H) та 1.43 (с, 4.5H), 1.32 (с, 4.5H) та 1.32 (с, 4.5H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 154.4, 121.4, 80.1, 42.9, 40.7, 39.0, 37.3, 34.4, 30.8, 28.4.

ГХМС (ЕУ): $m/z = 212$ $[\text{M}-\text{CO}_2-\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2]^+$, 239 $[\text{M}-\text{O}t\text{-Bu}]^+$, 256 $[\text{M}-\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2]^+$.

Елементний аналіз для $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: С 61.5; Н 9.03; N 8.97; S 10.26. Знайдено: С 61.23; Н 8.63; N 9.20; S 10.56.

Загальна методика синтезу тіоацетатів 4.35. КАС (19.8 г, 0.174 моль) було додано до розчину відповідного мезилату або хлориду (0.124 моль) в ДМФА (625 мл). Реакційну суміш перемішували при 85 °С впродовж 12 год, тоді охолоджували до кімнатної температури та випаровували у вакуумі при 85 °С до приблизно 150 мл об'єму. Залишок був розведений H_2O (1000 мл) та екстрагований EtOAc (4×125 мл). Об'єднані органічні фази промивали розчином розсолу (4×125 мл), сушили над Na_2SO_4 та випаровували у вакуумі.

S-((1-Ціаноциклогексил)метил)етантіоат (4.35d).

Продукт був очищений колонковою хроматографією на силікагелі використовуючи 40 г RediSep колонку (швидкість потоку: 40 мл / хв, рек: 16 мм × 150 мм трубки) та використовуючи систему з градієнтною сумішшю гексан – *t*-BuOMe як елюент. Вихід 21.3 г (87%); жовтувата рідина.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 3.12 (с, 2H), 2.39 (с, 3H), 1.98 (д, $J = 13.2$ Гц, 2H), 1.80 – 1.69 (м, 3H), 1.59 (квартет, $J = 13.2$ Гц, 2H), 1.36 – 1.26 (м, 2H), 1.21 – 1.12 (м, 1H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 193.9, 122.0, 40.3, 37.6, 34.8, 30.5, 25.0, 22.9.

ГХМС (ЕУ): $m/z = 122$ $[\text{M}-\text{SAc}]^+$, 155 $[\text{M}-\text{H}_2\text{CCC}(\text{O})]^+$, 182 $[\text{M}-\text{Me}]^+$, 197 $[\text{M}]^+$.

Елементний аналіз для $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NOS}$: С 60.88; Н 7.66; N 7.10; S 16.25. Знайдено: С 61.08; Н 8.01; N 7.23; S 16.35.

трет-Бутил-3-((ацетилтіо)метил)-3-ціаноазетидин-1-карбоксилат (4.35f).

Продукт був очищений колонковою хроматографією на силікагелі

використовуючи 80 г RediSep колонку (швидкість потоку: 60 мл / хв, рек: 16 мм × 150 мм трубки) та використовуючи систему з градієнтною сумішшю CHCl_3 – MeCN як елюент. Вихід 26.8 г (80 %); жовте масло.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 4.22 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H), 3.85 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H), 3.43 (с, 2H), 2.42 (с, 3H), 1.43 (с, 9H) м.ч.

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 193.3, 155.5, 120.2, 81.0, 57.5, 34.0, 31.6, 30.7, 28.4.

ГХМС (ЕУ): $m/z = 228$ [$\text{M}-\text{CH}_2\text{CC}(\text{O})$] $^+$, 197 [$\text{M}-\text{O}t\text{-Bu}$] $^+$.

Елементний аналіз для $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: С 53.31; Н 6.71; N 10.36; S 11.86. Знайдено: С 53.29; Н 6.92; N 10.18; S 11.75.

***трет*-Бутил-3-((ацетилтіо)метил)-3-ціанопіролідин-1-карбоксилат (4.35g).**

Продукт був очищений за допомогою флеш хроматографії (3750 мм.рт.ст.) на силікагелі використовуючи 80 г колонку та використовуючи систему з градієнтною сумішшю гексан – $t\text{-BuOMe}$ як елюент. Вихід 34.2 г (97%); жовте масло.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 4.25 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H), 3.92 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H), 2.95 (т, $J = 9.3$, 6.5 Гц, 2H), 2.35 (с, 3H), 2.15 (дд, $J = 9.3$, 6.5 Гц, 2H), 1.43 (с, 9H).

^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 195.1, 155.5, 120.7, 80.9, 57.9 (2C), 36.4, 30.7, 30.5, 28.4, 24.7.

Мас-спектр РХ/МС (електроспрей-йонізація): $m/z = 185$ [$\text{M}-\text{CO}_2-\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2+\text{H}$] $^+$, 229 [$\text{M}-\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2+\text{H}$] $^+$, 307 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

Елементний аналіз для $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: С 54.91; Н 7.09; N 9.85; S 11.27. Знайдено: С 54.88; Н 7.44; N 9.97; S 11.52.

***трет*-Бутил-4-((ацетилтіо)метил)-4-ціанопіперидин-1-карбоксилат (4.35h).**

Продукт був очищений за допомогою флеш хроматографії (3750 мм.рт.ст.) на силікагелі використовуючи 80 г колонку та використовуючи систему з градієнтною

сумішшю гексан – *t*-BuOMe як елюент. Вихід 34.4 г (93%); бежевий порошок;
 $T_{пл} = 94-95\text{ }^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 4.24 – 4.10 (м, 2H), 3.20 (с, 2H), 3.07 – 2.98 (м, 2H), 2.44 (с, 3H), 1.95 (д, $J = 12.8$ Гц, 2H), 1.56 – 1.51 (м, 2H), 1.48 (с, 9H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 193.5, 154.2, 120.7, 80.2, 40.7, 39.3, 36.9, 33.8, 30.5, 28.4.

ГХМС (ЕУ): $m/z = 198$ $[\text{M}-\text{CO}_2-\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2]^+$, 225 $[\text{M}-\text{O}t\text{-Bu}]^+$, 242 $[\text{M}-\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2]^+$, 298 $[\text{M}]^+$.

Елементний аналіз для $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: С 56.35; Н 7.43; N 9.39; S 10.74. Знайдено: С 56.32; Н 7.43; N 9.27; S 11.13.

Синтез *трет*-бутил сульфідів 4.42a та 4.42b за допомогою діалкілювання.
2-(*трет*-Бутилтіо)ацетонітрил (20.0 г, 0.155 моль) був прикапаний до розчину NaN (60%, 13.0 г, 0.325 моль) в ДМФА (100 мл) при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ під атмосферою Аргону. Утворену суміш перемішували за кімнатної температури впродовж 2 год, потім охолоджували до $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, та прикапували 1,3-дибромпропан (31.3 г, 0.155 моль) або 1-бromo-2-(2-бромоетокси)етан (35.9 г, 0.155 моль) при $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Реакційна суміш перемішували за кімнатної температури впродовж 12 год, потім розбавляли H_2O (200 мл) та екстрагували EtOAc (3x100 мл). Об'єднані органічні фази промивали H_2O (2x70 мл), сушили над Na_2SO_4 та випаровували у вакуумі.

1-(*трет*-Бутилтіо)циклобутанкарбонітрил (4.42a).

Продукт був очищений за допомогою флеш хроматографії (3750 мм.рт.ст.) на силікагелі використовуючи 80 г колонку та використовуючи систему з градієнтною сумішшю гексан – CHCl_3 як елюент. Вихід 16.3 г (62%); безбарвне масло.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 2.75 (ддт, $J = 15.0, 8.7, 3.5$ Гц, 2H), 2.47 – 2.40 (м, 2H), 2.35 – 2.25 (м, 1H), 2.21 – 2.11 (м, 1H), 1.44 (с, 9H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 123.4, 47.0, 37.4, 36.4, 31.5, 18.1.

ГХМС (ЕУ): $m/z = 169$ $[\text{M}]^+$.

Елементний аналіз для $C_9H_{15}NS$: С 63.85; Н 8.93; N 8.27; S 18.94. Знайдено: С 64.14; Н 9.26; N 7.91; S 19.14.

4-(*трет*-Бутилтіо)тетрагідро-2H-піран-4-карбонітрил (4.42b).

Продукт був очищений колонковою хроматографією на силікагелі використовуючи 40 г RediSep колонку (швидкість потоку: 40 мл / хв, рек: 16 мм × 150 мм трубки) та використовуючи систему з градієнтною сумішшю *t*-BuOMe – MeOH як елюент. Вихід 21.0 г (68%); безбарвне масло.

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$), δ , м.ч.: 3.92 (дт, $J = 11.7, 3.8$ Гц, 2H), 3.71 (дд, $J = 11.7, 2.3$ Гц, 2H), 2.15 (д.кварт., $J = 13.6, 2.3$ Гц, 2H), 1.95 (ддд, $J = 13.6, 11.7, 3.8$ Гц, 2H), 1.51 (с, 9H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$), δ , м.ч.: 121.3, 64.2, 48.1, 39.2, 38.0, 32.3.

ГХМС (ЕУ): $m/z = 199 [M]^+$.

Елементний аналіз для $C_{10}H_{17}NOS$: С 60.26; Н 8.60; N 7.03; S 16.09. Знайдено: С 60.01; Н 8.88; N 7.03; S 16.19.

Загальна методика для синтезу сульфонілхлоридів 4.36 та 4.43. Розчин відповідного *трет*-бутил сульфїду або тіоацетату (0.180 ммоль) в $CH_2Cl_2 - H_2O$ (450 мл, 2:1, об/об) був охолоджений до 0 °С, після чого Cl_2 пробулькували через розчин при 0 °С впродовж 1 год (УВАГА: газоподібний Cl_2 є токсичним жовто-зеленим газом з дратівливим запахом, сильний окисник. Малий вплив призводить до подразнення носа, горла, очей і шкіри. Високі рівні впливу можуть спричинити зміни частоти дихання та серйозну шкоду легеням. Безпосередньо небезпечна для життя і здоров'я концентрація становить 10 м.ч., визначається за запахом при 3 м.ч., спричиняє кашель та блювоту – при 30 м.ч., пошкодження легенів – при 60 м.ч. Глибокі вдихи при приблизно 1000 м.ч. можуть бути смертельними. Досліди з газоподібним Cl_2 необхідно проводити обережно, при цьому температура реакційної суміші не повинна перевищувати 5 °С). Органічна фаза була відділена від водної та була промита з CH_2Cl_2 (300 мл). Об'єднані органічні фази промивали з H_2O (300 мл), сушили над Na_2SO_4 та випаровували у вакуумі. Якщо інше не

вказано, продукт був очищений колонковою хроматографією на силікагелі використовуючи 80 г або 330 г RediSep колонки (швидкість потоку: 60 мл / хв або 100 мл / хв відповідно, рек: 16 мм × 150 мм трубки) використовуючи системи з градієнтною сумішшю гексан – *t*-BuOMe, а після гексан – EtOAc як елюент.

(1-Ціаноциклопропіл)метансульфонілхлорид (4.36a).

Вихід 19.7 г (61%); безбарвні кристали; $T_{пл} = 71-72\text{ }^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 3.81 (с, 2H), 1.69 – 1.61 (м, 2H), 1.44 – 1.37 (м, 2H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 119.9, 69.1, 15.8, 5.9.

ГХМС (ЕУ): $m/z = 80$ $[\text{M}-\text{SO}_2\text{Cl}]^+$.

Елементний аналіз для $\text{C}_5\text{H}_6\text{ClNO}_2\text{S}$: С 33.43; Н 3.37; N 7.8; S 17.85; Cl 19.74.

Знайдено: С 33.15; Н 3.52; N 7.65; S 18.17; Cl 19.70.

(1-Ціаноциклобутил)метансульфонілхлорид (4.36b).

Вихід 23.3 г (67%); безбарвна рідина.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 4.09 (с, 2H), 2.76 – 2.66 (м, 2H), 2.53 – 2.45 (м, 2H), 2.44 – 2.33 (м, 1H), 2.17 – 2.08 (м, 1H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 120.8, 70.1, 32.9, 32.8, 17.4.

Мас-спектр РХ/МС (електроспрей-йонізація): $m/z = 194/196$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Елементний аналіз для $\text{C}_6\text{H}_8\text{ClNO}_2\text{S}$: С 37.21; Н 4.16; N 7.23; S 16.56; Cl 18.31.

Знайдено: С 37.11; Н 4.11; N 7.12; S 16.32; Cl 18.12.

(1-Ціаноциклопентил)метансульфонілхлорид (4.36c).

Продукт був очищений за допомогою флеш хроматографії (3750 мм.рт.ст.) на силікагелі використовуючи 80 г колонку та використовуючи систему з градієнтною сумішшю гексан – *t*-BuOMe як елюент. Вихід 26.5 г (71%); жовтувате масло.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 4.06 (с, 2H), 2.47 – 2.37 (м, 2H), 2.07 – 1.96 (м, 2H), 1.95 – 1.86 (м, 4H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 120.8, 71.0, 40.6, 38.5, 23.5.

ГХМС (ЕУ): $m/z = 108 [M-SO_2Cl]^+$, 207/209 $[M]^+$.

Елементний аналіз для $C_7H_{10}ClNO_2S$: С 40.49; Н 4.85; N 6.74; S 15.44; Cl 17.07.

Знайдено: С 40.45; Н 4.6; N 6.48; S 15.36; Cl 16.97.

(1-Ціаноциклогексил)метансульфонілхлорид (4.36d).

Вихід 32.7 г (82%); безбарвна тверда речовина; $T_{пл} = 55-56$ °С.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.ч.: 3.97 (с, 2H), 2.25 (д, $J = 13.0$ Гц, 2H), 1.87 – 1.67 (м, 5H), 1.57 (тд, $J = 13.0$, 3.7 Гц, 2H), 1.29 – 1.18 (м, 1H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$), δ , м.ч.: 119.4, 72.7, 37.9, 35.1, 24.4, 22.4.

ГХМС (ЕУ): $m/z = 122 [M-SO_2Cl]^+$, 221/223 $[M]^+$.

Елементний аналіз для $C_8H_{12}ClNO_2S$: С 43.34; Н 5.46; N 6.32; S 14.46; Cl 15.99.

Знайдено: С 43.59; Н 5.18; N 5.98; S 14.07; Cl 15.70.

(4-Ціанотетрагідро-2H-піран-4-іл)метансульфонілхлорид (4.36e).

Вихід 28.6 г (71%); безбарвний порошок; $T_{пл} = 160-162$ °С.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.ч.: 4.05 – 4.00 (м, 1H), 4.00 – 3.96 (м, 3H), 3.76 (тд, $J = 12.1$, 1.8 Гц, 2H), 2.13 (дд, $J = 13.2$, 1.9 Гц, 2H), 1.87 (ддд, $J = 13.2$, 12.1, 4.7 Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$), δ , м.ч.: 118.4, 72.0, 63.8, 35.6, 34.6.

ГХМС (ЕУ): $m/z = 124 [M-SO_2Cl]^+$, 223/225 $[M]^+$.

Елементний аналіз для $C_7H_{10}ClNO_3S$: С 37.59; Н 4.51; N 6.26; S 14.33; Cl 15.85.

Знайдено: С 37.94; Н 4.48; N 6.64; S 14.39; Cl 15.63.

***трет*-Бутил-3-((хлоросульфоніл)метил)-3-ціаноазетидин-1-карбоксилат (4.36f).**

Вихід 31.8 г (60% з **4.34f**) та 33.4 г (63% з **4.35f**); бежевий порошок; $T_{пл} = 132-134$ °С.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.ч.: 4.42 (д, $J = 9.3$ Гц, 2H), 4.28 (с, 2H), 4.17 (д, $J = 9.3$ Гц, 2H), 1.45 (с, 9H) м.ч.

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 155.2, 117.8, 81.8, 68.1, 57.8, 28.3, 27.7 м.ч.
Мас-спектр РХ/МС (електроспрей-йонізація): $m/z = 195/197$ $[\text{M}-\text{CO}_2-(\text{H}_3\text{C})_2\text{C}=\text{CH}_2+\text{H}]^+$.

Елементний аналіз для $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$: С 40.75; Н 5.13; N 9.50; S 10.88; Cl 12.03. Знайдено: С 40.44; Н 5.25; N 9.21; S 10.93; Cl 12.15.

***трет*-Бутил-3-((хлоросульфоніл)метил)-3-ціанопіролідин-1-карбоксилат (4.36g).**

Вихід 39.5 г (71%); жовта тверда речовина, $T_{\text{пл}} = 102-105$ °С. Сполука була отримана як суміш ротамерів 1:1.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 4.21 – 3.97 (м, 3H), 3.71 – 3.48 (м, 3H), 2.67 – 2.52 (м, 1H), 2.36 – 2.18 (м, 1H), 1.47 (с, 9H) м.ч.

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 153.6, 118.4, 81.2, 68.2, 54.8, 43.9 та 43.5, 39.6 та 38.9, 36.3 та 35.8, 28.5.

Мас-спектр РХ/МС (електроспрей-йонізація): $m/z = 209/211$ $[\text{M}-\text{CO}_2-\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2+\text{H}]^+$, 253/255 $[\text{M}-\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2+\text{H}]^+$.

Елементний аналіз для $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$: С 42.79; Н 5.55; N 9.07; S 10.38; Cl 11.48. Знайдено: С 42.75; Н 5.73; N 9.28; S 10.23; Cl 11.21.

***трет*-Бутил-4-((хлоросульфоніл)метил)-4-ціанопіперидин-1-карбоксилат (4.36h).**

Продукт був очищений колонковою хроматографією на силікагелі використовуючи 80 г RediSep колонку (швидкість потоку: 60 мл / хв, рек: 16 мм × 150 мм трубки) та використовуючи систему з градієнтною сумішшю $\text{CHCl}_3 - \text{MeCN}$ як елюент. Вихід 42.4 г (73% з **4.34h**) та 48.8 г (84% з **4.35h**); жовта тверда речовина, $T_{\text{пл}} = 113-115$ °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 4.40 – 4.00 (м, 2H), 3.97 (с, 2H), 3.17 – 3.01 (м, 2H), 2.17 (дд, $J = 12.9, 2.2$ Гц, 2H), 1.69 (тд, $J = 12.9, 4.4$ Гц, 2H), 1.43 (с, 9H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 154.2, 118.2, 80.8, 71.9, 40.2, 36.8, 34.2, 28.5.

Елементний аналіз для $C_{12}H_{19}ClN_2O_4S$: С 44.65; Н 5.93; N 8.68; S 9.93; Cl 10.98.
Знайдено: С 44.52; Н 5.55; N 8.54; S 10.10; Cl 10.72.

1-Ціаноциклобутан-1-сульфонілхлорид (4.43a).

Вихід 25.9 г (80%); жовта рідина.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.ч.: 3.12 – 3.00 (м, 2H), 2.93 – 2.81 (м, 2H), 2.42 – 2.25 (м, 2H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$), δ , м.ч.: 115.1, 66.9, 30.9, 15.6.

ГХМС (ЕУ): $m/z = 179/181 [M]^+$.

Елементний аналіз для $C_5H_6ClNO_2S$: С 33.43; Н 3.37; N 7.80; S 17.85; Cl 19.74.
Знайдено: С 33.48; Н 3.33; N 7.74; S 17.59; Cl 19.38.

4-Ціанотетрагідро-2H-піран-4-сульфонілхлорид (4.43b).

Вихід 32.8 г (87%); жовтуваті кристали; $T_{пл} = 93-95$ °С.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.ч.: 4.26 – 4.17 (м, 2H), 3.75 – 3.66 (м, 2H), 2.45 – 2.33 (м, 4H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$), δ , м.ч.: 113.4, 71.5, 63.5, 30.2.

Мас-спектр РХ/МС (електроспрей-йонізація): $m/z = 111 [M-SO_2Cl]^+$, 210/212 $[M+H]^+$.

Елементний аналіз для $C_6H_8ClNO_3S$: С 34.38; Н 3.85; N 6.68; S 15.29; Cl 16.91.
Знайдено: С 34.39; Н 4.11; N 6.80; S 15.00; Cl 16.92.

Загальна методика для синтезу сульфонілфлуоридів 4.30 та 4.44.

KNH_2 (0.900 моль) було додати за кімнатної температури до відповідного сульфонілхлориду (90.0 ммоль) в $MeOH-H_2O$ (240 мл, 1:1, об./об.). Утворена суміш перемішувалась за кімнатної температури впродовж 12 год, тоді була розбавлена з H_2O (240 мл) та відекстрагована CH_2Cl_2 (3x200 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 та випаровували у вакуумі. Якщо інше не зазначено, Продукт був очищений колонковою хроматографією на силікагелі використовуючи 40 г, 80 г або 330 г RediSep колонки (швидкість потоку: 40 мл / хв, 60 мл / хв або 100 мл /

хв відповідно, рек: 16 мм × 150 мм трубки) та використовуючи систему з градієнтною сумішшю гексан – *t*-BuOMe як елюент.

(1-Ціаноциклопропіл)метансульфонілфлуорид (4.30a).

Продукт був очищений за допомогою флеш хроматографії (3750 мм.рт.ст.) на силікагелі використовуючи 40 г колонку та використовуючи систему з градієнтною сумішшю гексан – *t*-BuOMe як елюент. Вихід 12.8 г (87%); безбарвні кристали; $T_{пл} = 56-58$ °C.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 3.55 (д, $J = 4.1$ Гц, 1H), 1.64 – 1.58 (м, 1H), 1.34 – 1.29 (м, 1H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 119.9, 55.5 (д, $J = 17.9$ Гц), 15.4, 5.1.

$^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 57.0.

ГХМС (ЕУ): $m/z = 163$ [M]⁺.

Елементний аналіз для $\text{C}_5\text{H}_6\text{FNO}_2\text{S}$: С 36.81; Н 3.71; N 8.58; S 19.65. Знайдено: С 36.61; Н 4.08; N 8.23; S 19.54.

(1-Ціаноциклобутил)метансульфонілфлуорид (4.30b).

Вихід 14.2 г (89%); безбарвні кристали; $T_{пл} = 43-44$ °C.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 3.80 (д, $J = 4.2$ Гц, 2H), 2.73 – 2.59 (м, 2H), 2.50 – 2.37 (м, 2H), 2.37 – 2.26 (м, 1H), 2.17 – 2.02 (м, 1H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 121.1, 56.37 (д, $J = 16.1$ Гц), 32.4, 32.1, 17.1.

$^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 61.3.

ГХМС (ЕУ): $m/z = 177$ [M]⁺.

Елементний аналіз для $\text{C}_6\text{H}_8\text{FNO}_2\text{S}$: С 40.67; Н 4.55; N 7.91; S 18.09. Знайдено: С 40.37; Н 4.79; N 7.63; S 17.89.

(1-Ціаноциклопентил)метансульфонілфлуорид (4.30c).

Продукт був очищений за допомогою флеш хроматографії (3750 мм.рт.ст.) на силікагелі використовуючи 40 г колонку та використовуючи систему з градієнтною сумішшю гексан – *t*-BuOMe як елюент. Вихід 16.2 г (94%); безбарвне масло.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 3.72 (с, 2H), 2.47 – 2.32 (м, 2H), 2.03 – 1.91 (м, 2H), 1.92 – 1.81 (м, 4H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 121.1, 56.9 (д, $J = 16.5$ Гц), 39.7, 38.3, 23.5.

$^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (470 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 62.1.

ГХМС (ЕУ): $m/z = 108$ $[\text{M}-\text{SO}_2\text{F}]^+$, 191 $[\text{M}]^+$.

Елементний аналіз для $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{FNO}_2\text{S}$: С 43.97; Н 5.27; N 7.33; S 16.77. Знайдено: С 43.8; Н 5.39; N 7.36; S 16.75.

(1-Ціаноциклогексил)метансульфонілфлуорид (4.30d).

Вихід 17.4 г (94%); безбарвна рідина.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 3.63 (д, $J = 3.2$ Гц, 2H), 2.25 (д, $J = 12.9$ Гц, 2H), 1.86 – 1.68 (м, 5H), 1.54 (тд, $J = 12.9, 3.6$ Гц, 2H), 1.32 – 1.18 (м, 1H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 119.4, 58.7 (д, $J = 16.3$ Гц), 36.7, 35.0, 24.4, 22.4.

$^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (470 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 65.4.

ГХМС (ЕУ): $m/z = 122$ $[\text{M}-\text{SO}_2\text{Cl}]^+$, 205 $[\text{M}]^+$.

Елементний аналіз для $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{FNO}_2\text{S}$: С 46.82; Н 5.89; N 6.82; S 15.62. Знайдено: С 46.67; Н 6.22; N 6.98; S 15.56.

(4-Ціанотетрагідро-2H-піран-4-іл)метансульфонілфлуорид (4.30e).

Вихід 16.8 г (90%); безбарвні кристали; $T_{\text{пл}} = 143\text{--}144$ °С.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 4.04 (дд, $J = 12.2, 4.3$ Гц, 2H), 3.78 (т, $J = 12.2$ Гц, 2H), 3.67 (с, 2H), 2.14 (д, $J = 13.2$ Гц, 2H), 1.86 (тд, $J = 13.2, 4.3$ Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 118.5, 63.8, 58.4, 58.2, 34.6, 34.5.

$^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (470 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 65.5.

ГХМС (ЕУ): $m/z = 124$ $[\text{M}-\text{SO}_2\text{F}]^+$, 207 $[\text{M}]^+$.

Елементний аналіз для $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{FNO}_3\text{S}$: С 40.57; Н 4.86; N 6.76; S 15.47. Знайдено: С 40.44; Н 4.94; N 6.58; S 15.37.

***трет*-Бутил-3-ціано-3-((флуоросульфоніл)метил)азетидин-1-карбоксилат (4.30f).**

Продукт був очищений за допомогою флеш хроматографії (3750 мм.рт.ст.) на силікагелі використовуючи 80 г колонку та використовуючи систему з градієнтною сумішшю *t*-BuOMe – MeCN як елюент. Вихід 19.3 г (77%); жовтуватий порошок; $T_{пл} = 112\text{--}114\text{ }^\circ\text{C}$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 4.41 (д, $J = 9.3$ Гц, 2H), 4.12 (д, $J = 9.3$ Гц, 2H), 3.99 (д, $J = 4.1$ Гц, 2H), 1.45 (с, 9H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 155.2, 117.8, 81.8, 57.6, 55.0 (д, $J = 18.3$ Гц), 28.3, 27.1.

$^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 62.3.

Мас-спектр РХ/МС (електроспрей-йонізація): $m/z = 277$ $[\text{M-H}]^-$.

Елементний аналіз для $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_4\text{S}$: С 43.16; Н 5.43; N 10.07; S 11.52. Знайдено: С 42.99; Н 5.75; N 10.24; S 11.82.

***трет*-Бутил-3-ціано-3-((флуоросульфоніл)метил)піролідин-1-карбоксилат (4.30g).**

Вихід 18.9 г (72%); жовта тверда речовина, $T_{пл} = 134\text{--}136\text{ }^\circ\text{C}$. Сполука була отримана як суміш ротамерів 1:1.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 4.85 – 4.68 (м, 2H), 3.86 (дд, $J = 11.9, 4.8$ Гц, 1H), 3.53 (т, $J = 9.8$ Гц, 1H), 3.47 – 3.37 (м, 2H), 2.49 – 2.41 (м, 1H), 2.28 – 2.13 (м, 1H), 1.41 (с, 9H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 153.2 та 152.9, 119.6, 79.5, 54.1, 52.8 (д, $J = 15.0$ Гц), 43.7 та 43.5, 38.6 та 37.8, 35.2 та 34.4, 28.0.

^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 60.9 та 60.8.

Мас-спектр РХ/МС (електроспрей-йонізація): $m/z = 193$ $[\text{M-CO}_2\text{-H}_2\text{C=C(CH}_3)_2\text{+H}]^+$, 237 $[\text{M-H}_2\text{C=C(CH}_3)_2\text{+H}]^+$.

Елементний аналіз для $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_4\text{S}$: С 45.20; Н 5.86; N 9.58; S 10.97. Знайдено: С 45.23; Н 5.85; N 9.83; S 10.82.

трет-Бутил-4-ціано-4-((флуоросульфоніл)метил)піперидин-1-карбоксилат (4.30h).

Продукт був очищений колонковою хроматографією на силікагелі використовуючи 330 г RediSep колонку (швидкість потоку: 100 мл / хв, рек: 16 мм × 150 мм трубки) та використовуючи систему з градієнтною сумішшю CHCl_3 – MeCN як елюент. Вихід 22.1 г (80%); жовта тверда речовина, $T_{\text{пл}} = 134$ – 136 °C.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 4.21 (с, 2H), 3.65 (д, $J = 3.5$ Гц, 2H), 3.18 – 3.01 (м, 2H), 2.17 (дд, $J = 13.1, 2.7$ Гц, 2H), 1.67 (тд, $J = 13.1, 4.3$ Гц, 2H), 1.45 (с, 9H) м.ч.

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 154.2, 118.3, 80.8, 58.2 (д, $J = 17.0$ Гц), 40.1, 35.7, 34.2, 28.4 м.ч.

^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 65.0 м.ч.

ГХМС (ЕУ): $m/z = 206$ [$\text{M}-\text{CO}_2-(\text{H}_3\text{C})_2\text{C}=\text{CH}_2$] $^+$, 233 [$\text{M}-\text{Ot}-\text{Bu}$] $^+$.

Елементний аналіз для $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_4\text{S}$: С 47.05; Н 6.25; N 9.14; S 10.47. Знайдено: С 47.16; Н 6.35; N 8.95; S 10.56.

1-Ціаноциклобутан-1-сульфонілфлуорид (4.44a).

Продукт був очищений за допомогою флеш хроматографії (3750 мм.рт.ст.) на силікагелі використовуючи 120 г колонку та використовуючи систему з градієнтною сумішшю гексан – CHCl_3 як елюент. Вихід 11.3 г (77%); безбарвна рідина.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 3.12 – 3.01 (м, 2H), 2.99 – 2.88 (м, 2H), 2.50 – 2.33 (м, 2H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 114.4 (д, $J = 1.8$ Гц), 54.9 (д, $J = 19.2$ Гц), 30.5, 16.5.

$^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (470 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 41.8.

ГХМС (ЕУ): $m/z = 163$ [M] $^+$.

Елементний аналіз для $\text{C}_5\text{H}_6\text{FNO}_2\text{S}$: С 36.81; Н 3.71; N 8.58; S 19.65. Знайдено: С 36.98; Н 3.56; N 8.46; S 19.43.

4-Ціанотетрагідро-2H-піран-4-сульфонілфлуорид (4.44b).

Продукт був очищений за допомогою ВЕРХ використовуючи $\text{H}_2\text{O} - \text{MeCN}$ як елюент. Вихід 11.5 г (66%); жовтуваті кристали; $T_{\text{пл}} = 57-59\text{ }^\circ\text{C}$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 4.16 (ддд, $J = 12.4, 4.2, 1.9$ Гц, 2H), 3.71 (тд, $J = 12.4, 2.4$ Гц, 2H), 2.40 – 2.26 (м, 4H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 113.0, 63.4, 60.6 (д, $J = 18.2$ Гц), 30.4.

$^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 39.4.

ГХМС (ЕУ): $m/z = 193$ $[\text{M}]^+$.

Елементний аналіз для $\text{C}_6\text{H}_8\text{FNO}_3\text{S}$: С 37.3; Н 4.17; N 7.25; S 16.6. Знайдено: С 37.41; Н 4.31; N 7.56; S 16.97

Загальна методика синтезу сультамів 4.29 та 4.45. Суміш відповідних сульфонілфлуоридів **4.30** або **4.44** (0.140 моль) та $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (36.6 г, 0.154 моль) у MeOH (300 мл) було охолоджено до $-20\text{ }^\circ\text{C}$. Тоді, NaBH_4 (18.5 г, 0.490 моль) було додано порція при $-20\text{ }^\circ\text{C}$ (УВАГА: температура не повинна перевищувати $-10\text{ }^\circ\text{C}$). Утворену суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували впродовж 12 год. Утворений осад фільтрували та промивали з MeOH (3×500 мл), а фільтрат випаровували у вакуумі. Залишок розчиняли у $\text{EtOAc} - \text{H}_2\text{O}$ (1000 мл, 1:1, об./об.), органічна фаза була відділена, а воду фазу піддали екстракції з EtOAc (500 мл). Об'єднані органічні фази сушили над Na_2SO_4 та випаровували у вакуумі. Якщо інше не зазначено, Продукт був очищений колонковою хроматографією на силікагелі використовуючи 40 г, 80 г або 330 г RediSep колонки (швидкість потоку: 40 мл / хв, 60 мл / хв або 100 мл / хв відповідно, рек: 16 мм × 150 мм трубки) та використовуючи систему з градієнтною сумішшю $t\text{-BuOMe} - \text{MeOH}$ як елюент.

5-Тіа-6-азаспіро[2.4]гептан-5,5-діоксид (4.29a).

Продукт був очищений за допомогою флеш хроматографії (3750 мм.рт.ст.) на силікагелі використовуючи 330 г колонку та використовуючи систему з градієнтною сумішшю $t\text{-BuOMe} - \text{MeOH}$ як елюент. Вихід 12.6 г (61%); безбарвні кристали; $T_{\text{пл}} = 72-74\text{ }^\circ\text{C}$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 4.60 (с, 1H), 3.21 (с, 2H), 3.07 (с, 2H), 0.97 – 0.81 (м, 2H), 0.81 – 0.63 (м, 2H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 55.4, 51.4, 20.3, 11.8.

Мас-спектр РХ/МС (електроспрей-йонізація): $m/z = 148$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Елементний аналіз для $\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}_2\text{S}$: С 40.80; Н 6.16; N 9.52; S 21.78. Знайдено: С 40.52; Н 5.84; N 9.89; S 21.58.

6-Тіа-7-азаспіро[3.4]октан-6,6-діоксид (4.29b).

Вихід 16.0 г (71%); безбарвна рідина.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 4.53 (с, 1H), 3.36 (д, $J = 5.7$ Гц, 2H), 3.17 (с, 2H), 2.25 – 2.18 (м, 2H), 2.13 – 2.06 (м, 2H), 1.99 – 1.91 (м, 2H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 58.7, 54.6, 44.6, 32.3, 16.0.

ГХМС (ЕУ): $m/z = 161$ $[\text{M}]^+$.

Елементний аналіз для $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$: С 44.7; Н 6.88; N 8.69; S 19.89. Знайдено: С 45.02; Н 6.89; N 8.51; S 19.72.

2-Тіа-3-азаспіро[4.4]нонан-2,2-діоксид (4.29c).

Вихід 20.1 г (82%); безбарвний порошок; $T_{\text{пл}} = 61\text{--}64$ °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 4.63 (с, 1H), 3.20 (д, $J = 6.3$ Гц, 2H), 3.06 (с, 2H), 1.83 – 1.76 (м, 2H), 1.75 – 1.70 (м, 2H), 1.69 (с, 4H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 59.0, 54.1, 50.8, 37.8, 23.9.

Мас-спектр РХ/МС (електроспрей-йонізація): $m/z = 176$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Елементний аналіз для $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$: С 47.98; Н 7.48; N 7.99; S 18.29. Знайдено: С 47.92; Н 7.81; N 7.95; S 18.67.

2-Тіа-3-азаспіро[4.5]декан-2,2-діоксид (4.29d).

Вихід 20.7 г (78%); безбарвна рідина.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 4.94 (т, $J = 6.8$ Гц, 1H), 3.11 (дд, $J = 6.5, 1.7$ Гц, 2H), 2.97 (д, $J = 1.7$ Гц, 2H), 1.69 (дд, $J = 14.0, 6.5$ Гц, 2H), 1.60 – 1.53 (м, 2H), 1.52 – 1.44 (м, 3H), 1.39 – 1.31 (м, 3H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 57.9, 53.7, 44.3, 36.3, 25.3, 22.7.

ГХМС (ЕУ): $m/z = 189$ $[\text{M}]^+$.

Елементний аналіз для $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$: С 50.77; Н 7.99; N 7.4; S 16.94. Знайдено: С 50.99; Н 8.34; N 7.41; S 17.07.

8-Окса-2-тіа-3-азаспіро[4.5]декан-2,2-діоксид (4.29e).

Вихід 22.5 г (84%); безбарвний порошок; $T_{\text{пл}} = 85\text{--}86$ °С.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 4.85 (с, 1H), 3.88 – 3.74 (м, 2H), 3.61 – 3.48 (м, 2H), 3.22 (д, $J = 6.1$ Гц, 2H), 3.10 (с, 2H), 1.87 – 1.71 (м, 4H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 64.4, 57.2, 53.5, 41.7, 36.2.

ГХМС (ЕУ): $m/z = 191$ $[\text{M}]^+$.

Елементний аналіз для $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$: С 43.96; Н 6.85; N 7.32; S 16.76. Знайдено: С 43.61; Н 6.91; N 7.71; S 16.70.

***трет*-Бутил-6-тіа-2,7-діазаспіро[3.4]октан-2-карбоксилат-6,6-діоксид (4.29f).**

Вихід 27.2 г (74%); безбарвний порошок; $T_{\text{пл}} = 146\text{--}147$ °С.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 5.10 (с, 1H), 4.04 (д, $J = 9.1$ Гц, 2H), 3.92 (д, $J = 9.2$ Гц, 2H), 3.54 (с, 2H), 3.32 (с, 2H), 1.42 (с, 9H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 156.0, 80.4, 59.2, 56.2, 52.8, 38.5, 28.3.

Мас-спектр РХ/МС (електроспрей-йонізація): $m/z = 163$ $[\text{M}-\text{CO}_2-(\text{H}_3\text{C})_2\text{C}=\text{CH}_2+\text{H}]^+$.

Елементний аналіз для $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: С 45.79; Н 6.92; N 10.68; S 12.22. Знайдено: С 46.19; Н 6.55; N 10.92; S 12.22.

***трет*-Бутил-2-тіа-3,7-діазаспіро[4.4]нонан-7-карбоксилат-2,2-діоксид (4.29g).**

Сполука була отримана як суміш ротамерів 1:1. Вихід 29.0 г (75%); безбарвне масло.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 5.13 (с, 0.5H) та 4.96 (с, 0.5H), 3.61 – 3.38 (м, 4H), 3.37 – 3.23 (м, 2H), 3.15 (квартет, $J = 13.3$ Гц, 2H), 2.11 (с, 1H) та 2.04 (с, 1H), 1.46 (с, 9H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, cdCl_3), δ , м.ч.: 154.4 та 154.3, 80.1, 56.3 та 56.2, 55.9 та 55.4, 51.4, 48.8 and 48.6, 44.6 and 44.2, 36.1 and 35.6, 28.4.

Мас-спектр РХ/МС (електроспрей-йонізація): $m/z = 177$ $[\text{M}-\text{CO}_2-(\text{H}_3\text{C})_2\text{C}=\text{CH}_2+\text{H}]^+$. Елементний аналіз для $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: С 47.81; Н 7.30; N 10.14; S 11.60. Знайдено: С 48.04; Н 7.67; N 10.35; S 11.74.

***трет*-Бутил-2-тіа-3,8-діазаспіро[4.5]декан-8-карбоксилат-2,2-діоксид (4.29h).**

Вихід 31.7 г (78%); безбарвний порошок; $T_{\text{пл}} = 173\text{--}174$.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 4.76 (с, 1H), 3.69 (д, $J = 13.7$ Гц, 2H), 3.21 (с, 2H), 3.18 – 3.10 (м, 2H), 3.06 (с, 2H), 1.79 (дт, $J = 8.7$, 4.2 Гц, 2H), 1.66 (ддд, $J = 13.7$, 9.4, 4.2 Гц, 2H), 1.45 (с, 9H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 154.6, 80.1, 56.7, 53.0, 42.5, 40.5, 35.5, 28.4.

Мас-спектр РХ/МС (електроспрей-йонізація): $m/z = 235$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_3+\text{H}]^+$, 291 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Елементний аналіз для $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: С 49.64; Н 7.64; N 9.65; S 11.04. Знайдено: С 49.49; Н 7.67; N 9.65; S 11.21.

1-Тіа-2-азаспіро[3.3]гептан-1,1-діоксид (4.45a).

Вихід 9.89 г (48%); безбарвні кристали; $T_{\text{пл}} = 167\text{--}169$ °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 5.51 (с, 1H), 3.24 (с, 2H), 2.78 (ддт, $J = 14.3$, 8.9, 5.4 Гц, 2H), 2.42 – 2.32 (м, 2H), 2.00 – 1.84 (м, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 80.0, 43.1, 28.5, 15.6.

ГХМС (ЕУ): $m/z = 147$ $[\text{M}]^+$.

Елементний аналіз для $\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}_2\text{S}$: С 40.80; Н 6.16; N 9.52; S 21.78. Знайдено: С 40.88; Н 6.52; N 9.81; S 21.98.

7-Окса-1-тіа-2-азаспіро[3.5]нонан-1,1-діоксид (4.45b).

Продукт був очищений за допомогою флеш хроматографії (3750 мм.рт.ст.) на силікагелі використовуючи 220 г колонку та використовуючи систему з градієнтною сумішшю *t*-BuOMe – MeOH як елюент. Вихід 13.1 г (53%); безбарвні кристали; $T_{пл} = пл\ 129–131\ ^\circ C$.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 7.77 (с, 1H), 3.67 (ддд, $J = 11.8, 6.1, 4.0$ Гц, 2H), 3.57 (ддд, $J = 11.8, 8.0, 3.4$ Гц, 2H), 3.04 (д, $J = 3.4$ Гц, 2H), 2.13 (ддд, $J = 13.9, 6.1, 3.4$ Гц, 2H), 1.98 (ддд, $J = 13.9, 8.0, 4.0$ Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 78.0, 64.9, 42.1, 31.7.

ГХМС (ЕУ): $m/z = 177 [M]^+$.

Мас-спектр РХ/МС (електроспрей-йонізація): $m/z = 178 [M+H]^+$.

Елементний аналіз для $C_6H_{11}NO_3S$: С 40.66; Н 6.26; N 7.9; S 18.09. Знайдено: С 40.65; Н 6.19; N 8.03; S 17.79.

Загальна методика синтезу гідрохлоридів 4.40. Відповідний *N*-Вос амін (950 мг, 3.44 ммоль / 1.00 г, 3.44 ммоль) додавали до 4 М НСІ – 1,4-діоксане (10 мл) за кімнатної температури. Реакцій суміш перемішували за кімнатної температури впродовж 12 год, після чого випаровували досуха у вакуумі. Залишок сушили у вакуумі.

2-Тіа-3,7-діазаспіро[4.4]нонан-2,2-діоксид гідрохлорид (4.40g).

Вихід 732 мг (100%); жовтувата тверда речовина; $T_{пл} = 187–189\ ^\circ C$.

1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 9.66 (с, 2H), 7.27 (т, $J = 6.5$ Гц, 1H), 3.29 – 3.15 (м, 8H), 2.05 (кварт.т, $J = 13.7, 7.1$ Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 55.9, 53.1, 51.0, 49.7, 43.9, 35.3.

Мас-спектр РХ/МС (електроспрей-йонізація): $m/z = 177 [M-HCl+H]^+$.

Елементний аналіз для $C_6H_{13}ClN_2O_2S$: С 33.88; Н 6.16; N 13.17; S 15.07; Cl 16.67. Знайдено: С 33.53; Н 6.52; N 13.46; S 15.45; Cl 16.39.

2-Тіа-3,8-діазаспіро[4.5]декан-2,2-діоксид гідрохлорид (4.40h).

Вихід 780 мг (100%); безбарвні кристали; $T_{пл} = 241–244\ ^\circ C$.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 9.19 (с, 2H), 7.27 (т, $J = 6.9$ Гц, 1H), 3.16 – 3.10 (м, 4H), 3.02 (д, $J = 6.9$ Гц, 2H), 2.96 (т, $J = 11.0$ Гц, 2H), 1.90 – 1.85 (м, 2H), 1.80 (дт, $J = 11.9, 5.7$ Гц, 2H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 56.5, 52.5, 41.9, 40.6, 32.0.

Мас-спектр РХ/МС (електроспрей-іонізація): $m/z = 191$ [M–HCl+H] $^+$.

Елементний аналіз для $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$: С 37.08; Н 6.67; N 12.36; S 14.14; Cl 15.64. Знайдено: С 37.10; Н 6.96; N 12.66; S 14.26; Cl 15.83.

ВИСНОВКИ

У результаті виконання дисертаційного дослідження розроблено нові підходи до синтезу sp^3 -збагачених спіроциклічних сультамів та сультонів з функціоналізованих нітрилів, зокрема, амінінтрилів, ціаногідринів, та ціаноалкілсульфонілфлуоридів.

- Розроблено універсальні та ефективні методи синтезу нових sp^3 -збагачених спіроциклічних сультамів та сультонів із доступних реагентів, а саме нітрилів, що містять додаткову функціональну групу;
- Доведено, що сульфонілювання аміно- та гідроксинітрилів сульфонілхлоридами із α -електронакцепторними замісниками (естерна або нітрильна групи, електронозбіднені ароматичні замісники) протікає однореакторно із подальшою CSIC реакцією (карбаніонною циклізацією) утворених сульфонамідів та сульфонатів;
- Показано, що однореакторний метод сульфонілювання та карбаніонної циклізації є ефективним синтетичним підходом до гомологічного ряду сультамів та сультонів, які містять алкільні та спірокарбоциклічні фрагменти як замісники конформаційно жорсткого тетразаміщеного атома Карбону;
- Проаналізовано вплив стереоелектронних факторів на перебіг реакції: наявність стеричних перешкод призводить до зменшення виходу сультаму. Водночас вплив стеричного фактора є незначним у випадку сульфонілювання ціаногідринів, а вихід визначається відносною стабільністю сульфонілхлориду;
- Розроблено новий метод внутрішньомолекулярної циклізації нових sp^3 -збагачених ціаноалкілсульфоніл-флуоридів у C(3)-спіроциклічні β - або C(4)-спіроциклічні γ -сультами. Дане перетворення базується на відновленні нітрильної групи ціаноалкілсульфонілфлуоридів із подальшим однореакторним сульфонілюванням (NaBH_4 , $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в MeOH);
- Розроблено підхід до ціаноалкілсульфонілфлуоридів як інтермедіатів для синтезу сультамів, де нітрильна група слугує CN-двохтомною

компонентою майбутнього гетероциклу. Дані похідні було синтезовано за допомогою *S*-нуклеофільного заміщення в β -функціоналізованих алкілнітрилах або шляхом подвійного алкілювання α -алкілтіоацетонітрилу з подальшим окисним хлоруванням Cl_2 та реакцією із KNF_2 ;

- Показано, що синтезовані моно- та біфункціоналізовані спіросультами є вдосконаленими sp^3 -збагачені будівельними блоками¹⁶⁶⁻¹⁷⁰ для актуальних потреб сучасної медичної хімії, тонкого органічного та промислового синтезу, оскільки слугують новими фрагментами для наявного хімічного простору, що імітують насичені нітрогенвмісні гетероцикли, як піролідин / піролідон.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

- (1) Dobrydnev, A. V.; Vashchenko, B. V.; Popova, M. V.; Volovenko, Y. M. A Study on Sulfonylation of Cyanohydrins with A-Functionalized Sulfonyl Chlorides. *ChemistrySelect* **2022**, 7 (30). DOI: 10.1002/slct.202202401.
- (2) Stepannikova, K. O.; Vashchenko, B. V.; Grygorenko, O. O.; Gorichko, M. V.; Cherepakha, A. Y.; Moroz, Y. S.; Volovenko, Y. M.; Zherish, S. Synthesis of Spirocyclic β - and γ -Sultams by One-Pot Reductive Cyclization of Cyanoalkylsulfonyl Fluorides. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 2021 (47), 6530–6540. DOI: 10.1002/ejoc.202000351.
- (3) Dobrydnev, A. V.; Vashchenko, B. V.; Volovenko, Y. M. The Simplest Synthesis of 5,5-Disubstituted and Spiranic Methyl 4-Amino-2,2-Dioxo-2,5-Dihydro-1,2 λ^6 -Oxathiole-3-Carboxylates. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59 (16), 1581–1582. DOI: 10.1016/j.tetlet.2018.03.029.
- (4) Dobrydnev, A. V.; Vashchenko, B. V.; Konovalova, I. S.; Bisikalo, K. O.; Volovenko, Y. M. One-Pot Synthesis of Methyl 4-Amino-2,3,3-Trisubstituted-1,1-Dioxo-2,3-Dihydro-1H-1 λ^6 -Isothiazole-5-Carboxylates. *Monatsh. Chem.* **2018**, 149 (10), 1827–1833. DOI: 10.1007/s00706-018-2241-8.
- (5) Meanwell, N. A. Synopsis of Some Recent Tactical Application of Bioisosteres in Drug Design. *J. Med. Chem.* **2011**, 54 (8), 2529–2591. DOI: 10.1021/jm1013693.
- (6) Brown, N. *Bioisosteres in Medicinal Chemistry*; Brown, N., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2012. DOI: 10.1002/9783527654307.
- (7) Patani, G. A.; LaVoie, E. J. Bioisosterism: A Rational Approach in Drug Design. *Chem. Rev.* **1996**, 96 (8), 3147–3176. DOI: 10.1021/cr950066q.
- (8) Brown, D. G.; Boström, J. Analysis of Past and Present Synthetic Methodologies on Medicinal Chemistry: Where Have All the New Reactions Gone? *J. Med. Chem.* **2016**, 59 (10), 4443–4458. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b01409.
- (9) Zhao, C.; Rakesh, K. P.; Ravidar, L.; Fang, W. Y.; Qin, H. L. Pharmaceutical and

- Medicinal Significance of Sulfur (SVI)-Containing Motifs for Drug Discovery: A Critical Review. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, pp 679–734. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.11.017.
- (10) Scozzafava, A.; Owa, T.; Mastrolorenzo, A.; Supuran, C. Anticancer and Antiviral Sulfonamides. *Curr. Med. Chem.* **2005**, *10* (11), 925–953. DOI: 10.2174/0929867033457647.
- (11) Ivanova, D.; Deneva, V.; Nedeltcheva, D.; Kamounah, F. S.; Gergov, G.; Hansen, P. E.; Kawauchi, S.; Antonov, L. Tautomeric Transformations of Piroxicam in Solution: A Combined Experimental and Theoretical Study. *RSC Adv.* **2015**, *5* (40), 31852–31860. DOI: 10.1039/C5RA03653D.
- (12) Wainwright, M. The First Miracle Drugs: How the Sulfa Drugs Transformed Medicine (Review). *Perspect. Biol. Med.* **2007**, *50* (4), 639–642. DOI: 10.1353/pbm.2007.0057.
- (13) Ahmad, N.; Zia-ur-Rehman, M.; Siddiqui, H. L.; Ullah, M. F.; Parvez, M. Microwave Assisted Synthesis and Structure–Activity Relationship of 4-Hydroxy-*N'*-[1-Phenylethylidene]-2*H*/2-Methyl-1,2-Benzothiazine-3-Carbohydrazide 1,1-Dioxides as Anti-Microbial Agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46* (6), 2368–2377. DOI: 10.1016/j.ejmech.2011.03.020.
- (14) Markwell, J. *Molecules and Medicine by E.J. Corey, B Czakó, and L. Kürti*; Wiley, 2008; Vol. 36. DOI: 10.1002/bmb.20179.
- (15) Differding, E.; Rüegg, G. M.; Lang, R. W. Selective Mono- and Difluorination of Enolates. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32* (15), 1779–1782. DOI: 10.1016/S0040-4039(00)74328-0.
- (16) Oppolzer, W.; Wills, M.; Starkemann, C.; Bernardinelli, G. Chiral Toluene-2, α -Sultam Auxiliaries: Preparation and Structure of Enantiomerically Pure (2*R*)- and (*S*)-Ethyl-2,1'-Sultam. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31* (29), 4117–4120. DOI: 10.1016/S0040-4039(00)97557-9.
- (17) Brodsky, B. H.; Du Bois, J. Oxaziridine-Mediated Catalytic Hydroxylation of Unactivated 3° C–H Bonds Using Hydrogen Peroxide. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (44), 15391–15393. DOI: 10.1021/ja055549i.

- (18) Oppolzer, W.; Wills, M.; Kelly, M. J.; Signer, M.; Blagg, J. Chiral Toluene-2, α -Sultam Auxiliaries: Asymmetric Diels-Alder Reactions of N-Enoyl Derivatives. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31* (35), 5015–5018. DOI: 10.1016/S0040-4039(00)97793-1.
- (19) Zhang, L.; Zhu, L.; Yang, J.; Luo, J.; Hong, R. Stereoselective α -Hydroxylation of Amides Using Oppolzer's Sultam as Chiral Auxiliary. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (9), 3890–3900. DOI: 10.1021/acs.joc.6b00068.
- (20) Carty, T. J.; Marfat, A.; Moore, P. F.; Falkner, F. C.; Twomey, T. M.; Weissman, A. Ampiroxicam, an Anti-Inflammatory Agent Which Is a Prodrug of Piroxicam. *Agents Actions* **1993**, *39* (3–4), 157–165. DOI: 10.1007/BF01998969.
- (21) Srivastava, D. K.; Jude, K. M.; Banerjee, A. L.; Haldar, M.; Manokaran, S.; Kooren, J.; Mallik, S.; Christianson, D. W. Structural Analysis of Charge Discrimination in the Binding of Inhibitors to Human Carbonic Anhydrases I and II. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (17), 5528–5537. DOI: 10.1021/ja068359w.
- (22) Brzozowski, Z.; Saczewski, F.; Neamati, N. Synthesis and Anti-HIV-1 Activity of a Novel Series of 1,4,2-Benzodithiazine-Dioxides. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16* (20), 5298–5302. DOI: 10.1016/j.bmcl.2006.07.089.
- (23) Nadin, A.; Hattotuwigama, C.; Churcher, I. Lead-Oriented Synthesis: A New Opportunity for Synthetic Chemistry. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (5), 1114–1122. DOI: 10.1002/anie.201105840.
- (24) Lovering, F.; Bikker, J.; Humblet, C. Escape from Flatland: Increasing Saturation as an Approach to Improving Clinical Success. *J. Med. Chem.* **2009**, *52* (21), 6752–6756. DOI: 10.1021/jm901241e.
- (25) Aldeghi, M.; Malhotra, S.; Selwood, D. L.; Chan, A. W. E. Two- and Three-Dimensional Rings in Drugs. *Chem. Biol. Drug Des.* **2014**, *83* (4), 450–461. DOI: 10.1111/cbdd.12260.
- (26) Majumdar, K. C.; Mondal, S. Recent Developments in the Synthesis of Fused Sultams. *Chem. Rev.* **2011**, *111* (12), 7749–7773. DOI: 10.1021/cr1003776.
- (27) Rassadin, V. A.; Grosheva, D. S.; Tomashevskii, A. A.; Sokolov, V. V. Methods of Sultam Synthesis. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, *49* (1), 39–65. DOI:

- 10.1007/s10593-013-1231-3.
- (28) Debnath, S.; Mondal, S. Sultams: Recent Syntheses and Applications. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018* (8), 933–956. DOI: 10.1002/ejoc.201701491.
- (29) Grygorenko, O. O.; Volochnyuk, D. M.; Ryabukhin, S. V.; Judd, D. B. The Symbiotic Relationship Between Drug Discovery and Organic Chemistry. *Chem. - A Eur. J.* **2020**, *26*, 1196–1237. DOI: 10.1002/chem.201903232.
- (30) Hiroshi, T.; Masashi, I.; Shiro, H.; Ziro, K. Antiepileptic Property of Inhibitors of Carbonic Anhydrase. *Biochem. Pharmacol.* **1965**, *14* (6), 961–970. DOI: 10.1016/0006-2952(65)90248-0.
- (31) Hu, Y.; Lang, K.; Li, C.; Gill, J. B.; Kim, I.; Lu, H.; Fields, K. B.; Marshall, M.; Cheng, Q.; Cui, X.; Wojtas, L.; Zhang, X. P. Enantioselective Radical Construction of 5-Membered Cyclic Sulfonamides by Metalloradical C–H Amination. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (45), 18160–18169. DOI: 10.1021/jacs.9b08894.
- (32) M. Lee, A.; Chan, W.; Zhang, S.-J.; Zhang, H.-K. Non Camphor Based Sultam Chiral Auxiliaries. *Curr. Org. Chem.* **2007**, *11* (2), 213–228. DOI: 10.2174/138527207779316435.
- (33) Chattopadhyay, S. K. Recent Advancement in the Synthesis of 1,2- and 2,1-Benzothiazines. *Synthetic Communications*. Taylor and Francis Inc. December **2018**, pp 3033–3078. DOI: 10.1080/00397911.2018.1527355.
- (34) Szostak, M.; Aubé, J. Chemistry of Bridged Lactams and Related Heterocycles. *Chemical Reviews*. **2013**. DOI: 10.1021/cr4000144.
- (35) Fang, Z.; Song, Y.; Zhan, P.; Zhang, Q.; Liu, X. Conformational Restriction: An Effective Tactic in 'Follow-on'-Based Drug Discovery. *Future Med. Chem.* **2014**, *6* (8), 885–901. DOI: 10.4155/fmc.14.50.
- (36) Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J. Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **1997**, *23* (1–3), 3–25.
- (37) Blakemore, D. C.; Castro, L.; Churcher, I.; Rees, D. C.; Thomas, A. W.; Wilson, D. M.; Wood, A. Organic Synthesis Provides Opportunities to Transform Drug Discovery. *Nat. Chem.* **2018**, *10* (4), 383–394. DOI: 10.1038/s41557-018-0021-z.

- (38) Goldberg, F. W.; Kettle, J. G.; Kogej, T.; Perry, M. W. D.; Tomkinson, N. P. Designing Novel Building Blocks Is an Overlooked Strategy to Improve Compound Quality. *Drug Discov. Today* **2015**, *20* (1), 11–17. DOI: 10.1016/j.drudis.2014.09.023.
- (39) Roughley, S. D.; Jordan, A. M. The Medicinal Chemist's Toolbox: An Analysis of Reactions Used in the Pursuit of Drug Candidates. *J. Med. Chem.* **2011**, *54* (10), 3451–3479. DOI: 10.1021/jm200187y.
- (40) Bemis, G. W.; Murcko, M. A. The Properties of Known Drugs. 1. Molecular Frameworks. *J. Med. Chem.* **1996**, *39* (15), 2887–2893. DOI: 10.1021/jm9602928.
- (41) Stamford, A. W.; Cai, S.; Duan, X.; Cao, J.; Yang, Z.-Q.; Maletic, M. Preparation and Use of Cyclic Sulfonamide Derivatives as PAR-1 Receptor Antagonists. PCT Int. Pat. WO 2016/058144, **2016**.
- (42) Kreft, A. F.; Martone, R.; Porte, A. Recent Advances in the Identification of γ -Secretase Inhibitors to Clinically Test the A β Oligomer Hypothesis of Alzheimer's Disease. *Journal of Medicinal Chemistry*. American Chemical Society October **2009**, pp 6169–6188. DOI: 10.1021/jm900188z.
- (43) Purandare, A. V.; Fink, B. E.; Johnson, W. L.; Hart, A. C.; He, L.; Huynh, T. N.; Inghrim, J.; Mastalerz, H.; Sang, X.; Tarby, C. M.; Wan, H.; Vaccaro, W.; Zhang, G.; Zhao, Y.; Zimmermann, K.; Zhang, Y.; Chen, L.; Chen, B.; Tokarski, J. S.; Gavai, A. V. Imidazotriazine carbonitriles Useful as Kinase Inhibitors. PCT Int. Pat. WO 2014/011974, **2014**.
- (44) Bungard, C. J.; Williams, P. D.; Schulz, J.; Wiscount, C. M.; Holloway, M. K.; Loughran, H. M.; Manikowski, J. J.; Su, H. P.; Bennett, D. J.; Chang, L.; Chu, X. J.; Crespo, A.; Dwyer, M. P.; Keertikar, K.; Morriello, G. J.; Stamford, A. W.; Waddell, S. T.; Zhong, B.; Hu, B.; Ji, T.; Diamond, T. L.; Bahnck-Teets, C.; Carroll, S. S.; Fay, J. F.; Min, X.; Morris, W.; Ballard, J. E.; Miller, M. D.; McCauley, J. A. Design and Synthesis of Piperazine Sulfonamide Cores Leading to Highly Potent HIV-1 Protease Inhibitors. *ACS Med. Chem. Lett.* **2017**, *8* (12), 1292–1297. DOI: 10.1021/acsmchemlett.7b00386.
- (45) Monique, B. van N.; Benjamin, F.; Simon, G.; Emanuela, G.; Alberto, G.; Tammy,

- L.; Olivier, R.; David, V.; Stuart, W.; Paul, W. Aryl Sultam Derivatives as RORC Modulators. PCT Int. Pat. WO2015104356, **2015**.
- (46) Breneman, C. M.; Weber, L. W. Charge and Energy Redistribution in Sulfonamides Undergoing Conformational Changes. Hybridization as a Controlling Influence over Conformer Stability. *Can. J. Chem.* **1996**, *74* (6), 1271–1282. DOI: 10.1139/v96-143.
- (47) Denehy, E.; White, J. M.; Williams, S. J. Electronic Structure of the Sulfonyl and Phosphonyl Groups: A Computational and Crystallographic Study. *Inorg. Chem.* **2007**, *46* (21), 8871–8886. DOI: 10.1021/ic700687t.
- (48) Radkiewicz, J. L.; McAllister, M. A.; Goldstein, E.; Houk, K. N. A Theoretical Investigation of Phosphonamidates and Sulfonamides as Protease Transition State Isosteres. *J. Org. Chem.* **1998**, *63* (5), 1419–1428. DOI: 10.1021/jo971425f.
- (49) Baldauf, C.; Günther, R.; Hofmann, H.-J. Conformational Properties of Sulfonamido Peptides. *J. Mol. Struct. THEOCHEM* **2004**, *675* (1), 19–28. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.theochem.2003.12.029>.
- (50) Grygorenko, O. O.; Zherish, S.; Oliinyk, B. V.; Shishkin, O. V.; Tolmachev, A. A. Conformational Behavior of Peptides Containing Residues of 3-Azetidinesulfonic (3AzeS) and 4-Piperidinemethanesulfonic (4PiMS) Acids. *Tetrahedron Asymmetry* **2014**, *25* (3), 229–237. DOI: 10.1016/j.tetasy.2013.12.001.
- (51) Grygorenko, O. O.; Zherish, S.; Oliinyk, B. V.; Shishkin, O. V.; Tolmachev, A. A. Conformational Behaviour of Peptides Containing a 2-Pyrrolidinemethanesulfonic Acid (2PyMS) Residue. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11* (6), 975–983. DOI: 10.1039/C2OB27058G.
- (52) Greenberg, A.; Breneman, C. M.; Liebman, J. F. The Amide Linkage: Structural Significance in Chemistry, Biochemistry and Materials Science. *Book* **2000**, 1788–1789.
- (53) Brameld, K. A.; Kuhn, B.; Reuter, D. C.; Stahl, M. Small Molecule Conformational Preferences Derived from Crystal Structure Data. A Medicinal Chemistry Focused Analysis. *J. Chem. Inf. Model.* **2008**, *48* (1), 1–24. DOI: 10.1021/ci7002494.
- (54) Senger, S.; Chan, C.; Convery, M. A.; Hubbard, J. A.; Shah, G. P.; Watson, N. S.;

- Young, R. J. Sulfonamide-Related Conformational Effects and Their Importance in Structure-Based Design. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17* (10), 2931–2934. DOI: DOI: 10.1016/j.bmcl.2007.02.034.
- (55) Camarasa, M. J.; Perez-Perez, M. J.; San-Felix, A.; Balzarini, J.; De Clercq, E. 3'-Spiro Nucleosides, a New Class of Specific Human Immunodeficiency Virus Type 1 Inhibitors: Synthesis and Antiviral Activity of [2',5'-Bis-O-(*Tert*-Butyldimethylsilyl)- β -D-Xylo- and -Ribofuranose]-3'-Spiro-5''-[4''-Amino-1'',2''-Oxathiole 2'',2'']. *J. Med. Chem.* **1992**, *35* (15), 2721–2727. DOI: 10.1021/jm00093a002.
- (56) de Castro, S.; Familiar, O.; Andrei, G.; Snoeck, R.; Balzarini, J.; Camarasa, M.-J.; Velázquez, S. From β -Amino- γ -Sultone to Unusual Bicyclic Pyridine and Pyrazine Heterocyclic Systems: Synthesis and Cytostatic and Antiviral Activities. *ChemMedChem* **2011**, *6* (4), 686–697. DOI: 10.1002/cmdc.201000546.
- (57) Domínguez, L.; Nguyen Van Nhien, A.; Tomassi, C.; Len, C.; Postel, D.; Marco-Contelles, J. Synthesis of 4-Amino-5- H -2,3-Dihydroisothiazole-1,1-Dioxide Ring Systems on Sugar Templates via Carbanion-Mediated Sulfonamide Intramolecular Cyclization Reactions (CSIC Protocols) of Glyco- α -Sulfonamidonitriles. *J. Org. Chem.* **2004**, *69* (3), 843–856. DOI: 10.1021/jo035301g.
- (58) Dobrydnev, A. V.; Marco-Contelles, J. Updating the CSIC Reaction (2003–2020). *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *2021* (8), 1229–1248. DOI: 10.1002/ejoc.202001330.
- (59) Van Nhien, A. N.; Domínguez, L.; Tomassi, C.; Rosario Torres, M.; Len, C.; Postel, D.; Marco-Contelles, J. Synthesis and Transformations of [1,2-O-Isopropylidene- α -d-Erythro (and α -d-Ribo)Furanose]-3-Spiro-3'-(4'-Amino-5'H-2',3'-Dihydroisothiazole-1',1'-Dioxide) Derivatives. *Tetrahedron* **2004**, *60* (21), 4709–4727. DOI: 10.1016/j.tet.2004.03.063.
- (60) Barton, W. R. S.; Paquette, L. A. Generic Synthesis of β -Sultams via Domino Alkylation of Bromomethanesulfonamides. *Can. J. Chem.* **2004**, *82* (2), 113–119. DOI: 10.1139/v03-174.
- (61) Trost, B. M.; Silverman, S. M. Enantioselective Construction of Pyrrolidines by Palladium-Catalyzed Asymmetric [3 + 2] Cycloaddition of Trimethylenemethane with Imines. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (10), 4941–4954. DOI:

- 10.1021/ja210981a.
- (62) Wei, F.; Huang, H.-Y.; Zhong, N.-J.; Gu, C.-L.; Wang, D.; Liu, L. Highly Enantioselective [3 + 2]-Annulation of Isatin-Derived Morita–Baylis–Hillman Adducts with Cyclic Sulfonylimines. *Org. Lett.* **2015**, *17* (7), 1688–1691. DOI: 10.1021/acs.orglett.5b00456.
- (63) Ling, J.; Laugeois, M.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Vitale, M. Palladium(0)-Catalyzed Diastereoselective (3+2) Cycloadditions of Vinylcyclopropanes with Sulfonyl-Activated Imines. *Synlett* **2018**, *29* (17), 2288–2292. DOI: 10.1055/s-0037-1609625.
- (64) Jiang, X.; Liu, L.; Zhang, P.; Zhong, Y.; Wang, R. Catalytic Asymmetric β,γ Activation of α,β -Unsaturated γ -Butyrolactams: Direct Approach to β,γ -Functionalized Dihydropyranopyrrolidin-2-Ones. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52* (43), 11329–11333. DOI: 10.1002/anie.201302622.
- (65) Feng, X.; Zhou, Z.; Ma, C.; Yin, X.; Li, R.; Dong, L.; Chen, Y. C. Trienamines Derived from Interrupted Cyclic 2,5-Dienones: Remote δ,ϵ -C–C Bond Activation for Asymmetric Inverse-Electron-Demand Aza-Diels-Alder Reaction. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52* (52), 14173–14176. DOI: 10.1002/anie.201307460.
- (66) Wells, G. J.; Tao, M.; Josef, K. A.; Bihovsky, R. 1,2-Benzothiazine 1,1-Dioxide P2–P3 Peptide Mimetic Aldehyde Calpain I Inhibitors. *J. Med. Chem.* **2001**, *44* (21), 3488–3503. DOI: 10.1021/jm010178b.
- (67) Grygorenko, O. O.; Vashchenko, B. V.; Blahun, O. P.; Zherish, S. Saturated Bicyclic Sultams. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020* (36), 5787–5800. DOI: 10.1002/ejoc.202000603.
- (68) Postel, D.; Van Nhien, A. N.; Marco, J. L. Chemistry of Sulfonate- and Sulfonamide-Stabilized Carbanions – The CSIC Reactions. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003* (19), 3713–3726. DOI: 10.1002/ejoc.200300170.
- (69) Marco, J.; Ingate, S. From α,α -Disubstituted α -Aminonitriles to Heterocycles: Synthesis of Derivatives of 4-Amino-2,3-Dihydroisothiazole 1,1-Dioxide, a New Heterocyclic Ring System. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38* (27), 4835–4836. DOI: 10.1016/S0040-4039(97)01002-2.

- (70) Schaumann, E. Sulfur Is More than the Fat Brother of Oxygen. An Overview of Organosulfur Chemistry. *Top. Curr. Chem.* **2007**, *274*, 1–34. DOI: 10.1007/128-2006-105.
- (71) Marco, J.; Ingate, S. .; Chinchón, P. . The CSIC [Carbanion Mediated Sulfonate (Sulfonamido) Intramolecular Cyclization] Reaction: Scope and Limitations. *Tetrahedron* **1999**, *55* (24), 7625–7644. DOI: 10.1016/S0040-4020(99)00379-8.
- (72) Kaiser, E. M.; Knutson, P. L. A. Preparation and Reactions of .Alpha.-Lithiobutanesultams. *J. Org. Chem.* **1975**, *40* (9), 1342–1346. DOI: 10.1021/jo00897a036.
- (73) Gaunersdorfer, C.; Waser, M. Progress in the Synthesis of δ -Sultones. *Monatsh. Chem.* **2018**, *149* (4), 701–714. DOI: 10.1007/s00706-017-2010-0.
- (74) De Castro, S.; García-Aparicio, C.; Andrei, G.; Snoeck, R.; Balzarini, J.; Camarasa, M.-J.; Velázquez, S. 4-Benzyloxy- γ -Sultone Derivatives: Discovery of a Novel Family of Non-Nucleoside Inhibitors of Human Cytomegalovirus and Varicella Zoster Virus. *J. Med. Chem.* **2009**, *52* (6), 1582–1591. DOI: 10.1021/jm8014662.
- (75) de Castro, S.; Peromingo, M. T.; Lozano, A. E.; Camarasa, M.-J.; Velázquez, S. Reactivity of the 4-Amino-5H-1,2-Oxathiole-2,2-Dioxide Heterocyclic System: A Combined Experimental and Theoretical Study. *Chem. - A Eur. J.* **2008**, *14* (31), 9620–9632. DOI: 10.1002/chem.200800433.
- (76) Moura, M.; Josse, S.; Postel, D. Synthesis of Phosphorus Analogs of TSAO-T. *Tetrahedron* **2018**, *74* (36), 4721–4727. DOI: 10.1016/j.tet.2018.07.026.
- (77) Moura, M.; Josse, S.; Postel, D. Preparation of Spiro[4.4]Oxaphospholene and -Azaphospholene Systems from Carbohydrate Templates. *J. Org. Chem.* **2013**, *78* (18), 8994–9003. DOI: 10.1021/jo400954p.
- (78) Mertens, M. D.; Pietsch, M.; Schnakenburg, G.; Gütschow, M. Regioselective Sulfonylation and N - to O -Sulfonyl Migration of Quinazolin-4(3 H)-Ones and Analogous Thienopyrimidin-4(3H)-Ones. *J. Org. Chem.* **2013**, *78* (18), 8966–8979. DOI: 10.1021/jo4010876.
- (79) Smith, G. M. T.; Burton, P. M.; Bray, C. D. Sultones and Sultines via a Julia-Kocienski Reaction of Epoxides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54* (50), 15236–

15240. DOI: 10.1002/anie.201508467.
- (80) Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C.; Fernández, I. Metal-Free Allene-Based Synthesis of Enantiopure Fused Polycyclic Sultones. *Chem. – A Eur. J.* **2016**, *22*, 285–294. DOI: 10.1002/chem.201504045.
- (81) Nguyen Van Nhien, A.; Tomassi, C.; Len, C.; Marco-Contelles, J. L.; Balzarini, J.; Pannecouque, C.; De Clercq, E.; Postel, D. First Synthesis and Evaluation of the Inhibitory Effects of Aza Analogues of TSAO on HIV-1 Replication. *J. Med. Chem.* **2005**, *48* (13), 4276–4284. DOI: 10.1021/jm050091g.
- (82) Ingate, S. T.; Marco, J.; Witvrouw, M.; Pannecouque, C.; De Clercq, E. Studies into the Synthesis of Derivatives of 4-Amino-2,3-Dihydroisothiazole 1,1-Dioxides and 4-Amino-1,2-Oxathiole 2,2-Dioxides: The Search for Linked π -System Containing Analogues as Potential Inhibitors of HIV-1 Reverse Transcriptase. *Tetrahedron* **1997**, *53* (52), 17795–17814. DOI: 10.1016/S0040-4020(97)10244-7.
- (83) Popova, M. V.; Dobrydnev, A. V.; Dyachenko, M. S.; Duhayon, C.; Listunov, D.; Volovenko, Y. M. Synthesis of a Series of Tetraminic Acid Sulfone Analogs. *Monatsh. Chem.* **2017**, *148* (5), 939–946. DOI: 10.1007/s00706-016-1884-6.
- (84) Dyachenko, M. S.; Dobrydnev, A. V.; Chuchvera, Y. O.; Shishkina, S. V.; Volovenko, Y. M. An Unexpected Synthesis of β -Amino- α -Mesityl- γ -Sultams upon Mesylation of Hindered α -Aminonitriles. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56* (3), 386–391. DOI: 10.1007/s10593-020-02671-y.
- (85) Postel, D.; Nguyen Van Nhien, A.; Villa, P.; Ronco, G. New 4-Amino-5H-2,3-Dihydroisothiazole-1,1-Dioxides from Sugar α -Aminonitriles Using the CSIC Reaction. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42* (4), 593–595. DOI: 10.1016/S0040-4039(00)02013-X.
- (86) Coppola, G. M.; Hardtmann, G. E. Novel Heterocycles. 4 . Synthesis of the Pyrido[2,3-*c*]-1,2-Thiazine Ring System. *J. Heterocycl. Chem.* **1979**, *16* (7), 1361–1363. DOI: 10.1002/jhet.5570160714.
- (87) Sianesi, E.; Redaelli, R.; Bertani, M.; Re, P. Da. Neue Benzothiazine, II. 3,4-Dihydro-2H-1,2-Benzothiazinon-(3)-1,1-Dioxid Und 3,4-Dihydro-1H-2,3-Benzothiazinon-(4)-2,2-Dioxid. *Chem. Ber.* **1970**, *103* (6), 1992–2002. DOI:

- 10.1002/cber.19701030638.
- (88) Zhang, H.; Chan, W.; Lee, A.; Xia, P.; Wong, W. Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition of Chiral α,β -Unsaturated- γ -Sultams with Nitrile Oxides and Nitrones. *Lett. Org. Chem.* **2004**, *1* (1), 63–66. DOI: 10.2174/1570178043488644.
- (89) Zhang, H. K.; Chan, W. H.; Lee, A. W. M.; Wong, W. Y.; Xia, P. F. Synthesis of Chiral Sultams and Their Application as Chiral Auxiliaries in an Asymmetric Diels-Alder Reaction. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16* (4), 761–771. DOI: 10.1016/j.tetasy.2004.12.026.
- (90) Mulet, C.; Escolano, M.; Llopis, S.; Sanz, S.; Ramírez de Arellano, C.; Sánchez-Roselló, M.; Fustero, S.; del Pozo, C. Dual Role of Vinyl Sulfonamides as *N*-Nucleophiles and Michael Acceptors in the Enantioselective Synthesis of Bicyclic δ -Sultams. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360* (15), 2885–2893. DOI: 10.1002/adsc.201800548.
- (91) Jiménez-Hopkins, M.; Hanson, P. R. An RCM Strategy to Stereodiverse δ -Sultam Scaffolds. *Org. Lett.* **2008**, *10* (11), 2223–2226. DOI: 10.1021/ol800649n.
- (92) Fernández-Salas, J. A.; Rodríguez-Fernández, M. M.; Maestro, M. C.; García-Ruano, J. L. Stereochemical Aspects and the Synthetic Scope of the $S_{\text{H}}1$ at the Sulfur Atom. Preparation of Enantiopure 3-Substituted 2,3-Dihydro-1,2-Benzoisothiazole 1-Oxides and 1,1-Dioxides. *Chem. Commun.* **2014**, *50* (45), 6046–6048. DOI: 10.1039/C4CC01831A.
- (93) Wrobel, J.; Dietrich, A.; Woolson, S. A.; Millen, J.; McCaleb, M.; Harrison, M. C.; Hohman, T. C.; Sredy, J.; Sullivan, D. Novel Spirosuccinimides with Incorporated Isoindolone and Benzisothiazole 1,1-Dioxide Moieties as Aldose Reductase Inhibitors and Antihyperglycemic Agents. *J. Med. Chem.* **1992**, *35* (24), 4613–4627. DOI: 10.1021/jm00102a016.
- (94) Tian, L.; Liu, L.-Z. Preparation and Cyclization of 4-Chloro-5,5-Dimethyl-3-Formyl-1,2-Oxathiolene 2,2-Dioxide. *Heteroat. Chem.* **2005**, *16* (3), 200–204. DOI: 10.1002/hc.20094.
- (95) Poszavác, L.; Simig, G. Synthesis of 4-Amino-5H-1,2-Oxathiole 2,2-Dioxides by Cyclization of Cyanohydrin Mesylates. New Routes to β -Amino and β -Keto

- Sulfonic Acids. *J. Org. Chem.* **1997**, *62* (20), 7021–7023. DOI: 10.1021/jo9707242.
- (96) Marco, J. L.; Ingate, S. T.; Manzano, P. New and Unexpected Developments of the Carbanion-Mediated Sulfonate (Sulfonamide) Intramolecular Cyclization Reaction (CSIC Reaction). *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39* (23), 4123–4124. DOI: 10.1016/S0040-4039(98)00671-6.
- (97) Marco, J. L.; Ingate, S. T.; Jaime, C.; Beá, I. The CSIC Reaction on Substrates Derived from Aldehydes. *Tetrahedron* **2000**, *56* (16), 2523–2531. DOI: 10.1016/S0040-4020(00)00124-1.
- (98) Besidsky, Y.; Luthman, K.; Hacksell, U. Novel Heterocycles Derived from 3-Acyloxy- and 3-Acetamidoquinuclidines. *J. Heterocycl. Chem.* **1994**, *31* (6), 1497–1501. DOI: 10.1002/jhet.5570310636.
- (99) Pérez-Pérez, M.-J.; Balzarini, J.; Hosoya, M.; De Clercq, E.; Camarasa, M.-J. Synthesis of Adamantane Spiro Sultones as Potential Antiviral Agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**, *2* (7), 647–648. DOI: 10.1016/S0960-894X(00)80381-9.
- (100) Kiritsis, C.; Manta, S.; Dimopoulou, A.; Parmenopoulou, V.; Gkizis, P.; Balzarini, J.; Komiotis, D. Stereoselective Facile Synthesis of 2'-Spiro Pyrimidine Pyranonucleosides via Their Key Intermediate 2'-C-Cyano Analogues. Evaluation of Their Bioactivity. *Carbohydr. Res.* **2014**, *383*, 50–57. DOI: 10.1016/j.carres.2013.11.001.
- (101) Calvo-Mateo, A.; Camarasa, M. J.; Díaz-Ortíz, A.; De Las Heras, F. G. Novel Aldol-Type Cyclocondensation of *O*-Mesityl (Methylsulphonyl) Cyanohydrins. Application to the Stereospecific Synthesis of Branched-Chain Sugars. *J. Chem. Soc. Chem. Trans.* **1988**, No. 16, 1114–1115. DOI: 10.1039/C39880001114.
- (102) Cordeiro, A.; Quesada, E.; Bonache, M. C.; Velázquez, S.; Camarasa, M. J.; San-Félix, A. A Cyclic Enamine Derived from 1,2-*O*-Isopropylidene- α -D-Xylofuranose as a Novel Carbohydrate Intermediate to Achieve Skeletal Diversity. *J. Org. Chem.* **2006**, *71* (19), 7224–7235. DOI: 10.1021/jo0609531.
- (103) Ducatel, H.; Van Nhien, A. N.; Pilard, S.; Postel, D. Efficient Synthesis of Sugar Iminopyrrolidine Derivatives via an Intramolecular Staudinger-Aza-Wittig-Type Reaction. *Synlett* **2006**, *7* (12), 1875–1878. DOI: 10.1055/s-2006-948177.

- (104) Dyachenko, M. S.; Dobrydnev, A. V.; Volovenko, Y. M. 4-Amino-2,3-Dihydro-1 λ 6-Isothiazole-1,1-Dioxides and Their Chemical Properties Evaluation. *Mol. Divers.* **2018**, *22* (4), 919–927. DOI: 10.1007/s11030-018-9848-x.
- (105) Atkins, G. M.; Burgess, E. M. N-Sulfonyl Amines. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89* (10), 2502–2503. DOI: 10.1021/ja00986a058.
- (106) Atkins, G. M.; Burgess, E. M. Synthesis and Reactions of N-Sulfonylamines. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94* (17), 6135–6141. DOI: 10.1021/ja00772a035.
- (107) Meinzer, A.; Breckel, A.; Thaher, B. A.; Manicone, N.; Otto, H.-H. Properties and Reactions of Substituted 1,2-Thiazetidine 1,1-Dioxides: Chiral Mono- and Bicyclic 1,2-Thiazetidine 1,1-Dioxides From α -Amino Acids. *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87* (1), 90–105. DOI: 10.1002/hlca.200490021.
- (108) Martinez-Alsina, L. A.; Murray, J. C.; Buzon, L. M.; Bundesmann, M. W.; Young, J. M.; O'Neill, B. T. Spiropiperidine Sultam and Lactam Templates: Diastereoselective Overman Rearrangement and Metathesis Followed by NH Arylation. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (23), 12246–12256. DOI: 10.1021/acs.joc.7b02096.
- (109) Dobrydnev, A. V.; Popova, M. V.; Saffon-Merceron, N.; Listunov, D.; Volovenko, Y. M. Synthesis of the First Representatives of Spiro-1 λ 6-Isothiazolidine-1,1,4-Triones. *Synthesis* **2015**, *47* (17), 2523–2528. DOI: 10.1055/s-0034-1380434.
- (110) Popova, M. V.; Dobrydnev, A. V.; Dyakonenko, V. V.; Konovalova, I. S.; Shishkina, S. V.; Volovenko, Y. M. Expected and Unforeseen Reactions of 2,3,3-Trimethyl-1 λ ⁶-Isothiazolidine-1,1,4-Trione and Their Spiro Derivative. *Tetrahedron* **2019**, *75* (9), 1231–1245. DOI: 10.1016/j.tet.2019.01.031.
- (111) Goethals, E. 2,2-Bis(Aminométhyl)Propane-1, 3-Disulfonic Acid Disultam and its *N,N'*-Diphénylderivative. *Bull. des Sociétés Chim. Belges* **1963**, *72*, 750–760. <https://doi.org/10.1002/bscb.19630721110>.
- (112) Dyachenko, M. S.; Kochetkov, A. O.; Dobrydnev, A. V.; Milokhov, D. S.; Shishkina, S. V.; Konovalova, I. S.; Omelchenko, I. V.; Volovenko, Y. M. Synthesis of 4,4-Disubstituted 1,2-Thiazinane-5-one 1,1-Dioxides via the CSIC ^[#] Reaction Strategy. *ChemistrySelect* **2020**, *5* (19), 5573–5576. DOI: 10.1002/slct.202001243.

- (113) Clarisse, D.; Pelotier, B.; Fache, F. Solvent-Free, Metal-Free, Aza-Prins Cyclization: Unprecedented Access to δ -Sultams. *Chem. - A Eur. J.* **2013**, *19* (3), 857–860. DOI: 10.1002/chem.201203415.
- (114) Haftchenary, S.; Nelson, S. D.; Furst, L.; Dandapani, S.; Ferrara, S. J.; Bošković, Ž. V.; Figueroa Lazú, S.; Guerrero, A. M.; Serrano, J. C.; Crews, D. K.; Brackeen, C.; Mowat, J.; Brumby, T.; Bauser, M.; Schreiber, S. L.; Phillips, A. J. Efficient Routes to a Diverse Array of Amino Alcohol-Derived Chiral Fragments. *ACS Comb. Sci.* **2016**, *18* (9), 569–574. DOI: 10.1021/acscombsci.6b00050.
- (115) Mondal, S.; Debnath, S. Synthesis of Sultams by Ring-Closing Metathesis. *Synthesis* **2014**, *46* (3), 368–374. DOI: 10.1055/s-0033-1340360.
- (116) Grygorenko, O. O.; Biitseva, A. V.; Zherish, S. Amino Sulfonic Acids, Peptidosulfonamides and Other Related Compounds. *Tetrahedron* **2018**, *74* (13), 1355–1421. DOI: 10.1016/j.tet.2018.01.033.
- (117) Popova, M. V.; Dobrydnev, A. V. Synthetic Approaches to 1,3-Propanesultams (Microreview). *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, *53* (5), 492–494. DOI: 10.1007/s10593-017-2080-2.
- (118) Samarakoon, T. B.; Loh, J. K.; Rolfe, A.; Le, L. S.; Yoon, S. Y.; Lushington, G. H.; Hanson, P. R. A Modular Reaction Pairing Approach to the Diversity-Oriented Synthesis of Fused- and Bridged-Polycyclic Sultams. *Org. Lett.* **2011**, *13* (19), 5148–5151. DOI: 10.1021/ol201962n.
- (119) Zhou, A.; Hanson, P. R. Synthesis of Sultam Scaffolds via Intramolecular Oxa-Michael and Diastereoselective Baylis-Hillman Reactions. *Org. Lett.* **2008**, *10* (14), 2951–2954. DOI: 10.1021/ol8009072.
- (120) Zherish, S. A.; Blahun, O. P.; Sadkova, I. V.; Tolmachev, A. A.; Moroz, Y. S.; Mykhailiuk, P. K. Saturated Heterocyclic Aminosulfonyl Fluorides: New Scaffolds for Protecting-Group-Free Synthesis of Sulfonamides. *Chem. - A Eur. J.* **2018**, *24* (33), 8343–8349. DOI: 10.1002/chem.201801140.
- (121) Cherney, R. J.; Mo, R.; Meyer, D. T.; Hardman, K. D.; Liu, R.-Q.; Covington, M. B.; Qian, M.; Wasserman, Z. R.; Christ, D. D.; Trzaskos, J. M.; Newton, R. C.; Decicco, C. P. Sultam Hydroxamates as Novel Matrix Metalloproteinase Inhibitors.

- J. Med. Chem.* **2004**, *47* (12), 2981–2983. DOI: 10.1021/jm049833g.
- (122) Enders, D.; Moll, A.; Bats, J. W. Asymmetric Synthesis Of 3-Substituted γ - and δ -Sultams. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, No. 5, 1271–1284. DOI: 10.1002/ejoc.200500860.
- (123) Di Fabio, R.; St-Denis, Y.; Sabbatini, F. M.; Andreotti, D.; Arban, R.; Bernasconi, G.; Braggio, S.; Blaney, F. E.; Capelli, A. M.; Castiglioni, E.; Di Modugno, E.; Donati, D.; Fazzolari, E.; Ratti, E.; Feriani, A.; Contini, S.; Gentile, G.; Ghirlanda, D.; Provera, S.; Marchioro, C.; Roberts, K. L.; Mingardi, A.; Mattioli, M.; Nalin, A.; Pavone, F.; Spada, S.; Trist, D. G.; Worby, A. Synthesis and Pharmacological Characterization of Novel Druglike Corticotropin-Releasing Factor 1 Antagonists. *J. Med. Chem.* **2008**, *51* (23), 7370–7379. DOI: 10.1021/jm800744m.
- (124) Qiao, J. X.; Chang, C. H.; Cheney, D. L.; Morin, P. E.; Wang, G. Z.; King, S. R.; Wang, T. C.; Rendina, A. R.; Luetzgen, J. M.; Knabb, R. M.; Wexler, R. R.; Lam, P. Y. S. SAR and X-Ray Structures of Enantiopure 1,2-Cis-(1*R*,2*S*)-Cyclopentylidiamine and Cyclohexylidiamine Derivatives as Inhibitors of Coagulation Factor Xa. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17* (16), 4419–4427. DOI: 10.1016/j.bmcl.2007.06.029.
- (125) Lee, A. W. M.; Chan, W. H.; Jiang, L. S.; Poon, K. W. Synthesis and Diels–Alder Reactions of α,β -Unsaturated γ -Sultone. *Chem. Commun.* **1997**, No. 6, 611–612. DOI: 10.1039/a700656j.
- (126) Lipina, É. S.; Bodina, R. I.; Efimova, T. P.; Novikova, T. A.; Perekalin, V. V. Synthesis of β -Phenylhomotaurine. *Pharm. Chem. J.* **1999**, *33* (11), 598–600. DOI: 10.1007/BF02508284.
- (127) Hanaya, K.; Yoshioka, S.; Ariyasu, S.; Aoki, S.; Shoji, M.; Sugai, T. Development of a Novel Sulfonate Ester-Based Prodrug Strategy. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26* (2), 545–550. DOI: 10.1016/j.bmcl.2015.11.074.
- (128) Erman, W. F.; Kretschmar, H. C. Syntheses and Facile Cleavage of Five-Membered Ring Sultams. *J. Org. Chem.* **1961**, *26* (12), 4841–4850. DOI: 10.1021/jo01070a015.
- (129) Preston, A. J.; Gallucci, J. C.; Paquette, L. A. Synthesis and Selected Reactions of

- a Bicyclic Sultam Having Sulfur at the Apex Position. *J. Org. Chem.* **2006**, *71* (17), 6573–6578. DOI: 10.1021/jo0611162.
- (130) Valente, C.; Guedes, R. C.; Moreira, R.; Iley, J.; Gut, J.; Rosenthal, P. J. Dipeptide Vinyl Sultams: Synthesis via the Wittig-Horner Reaction and Activity against Papain, Falcipain-2 and Plasmodium Falciparum. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16* (15), 4115–4119. DOI: 10.1016/j.bmcl.2006.04.079.
- (131) White, E. H.; Lim, H. M. *N*-Nitroso Sultams: On the Direction of Approach of Nucleophiles to the Sulfonyl Group. *J. Org. Chem.* **1987**, *52* (11), 2162–2166. DOI: 10.1021/jo00387a008.
- (132) Hirashima, S.; Oka, T.; Ikegashira, K.; Noji, S.; Yamanaka, H.; Hara, Y.; Goto, H.; Mizojiri, R.; Niwa, Y.; Noguchi, T.; Ando, I.; Ikeda, S.; Hashimoto, H. Further Studies on Hepatitis C Virus NS5B RNA-Dependent RNA Polymerase Inhibitors toward Improved Replicon Cell Activities: Benzimidazole and Structurally Related Compounds Bearing the 2-Morpholinophenyl Moiety. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17* (11), 3181–3186. DOI: 10.1016/j.bmcl.2007.03.027.
- (133) Jin, H.; Wright, M.; Pastor, R.; Mish, M.; Metobo, S.; Jabri, S.; Lansdown, R.; Cai, R.; Pyun, P.; Tsiang, M.; Chen, X.; Kim, C. U. Tricyclic HIV Integrase Inhibitors: Potent and Orally Bioavailable C5-Aza Analogs. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18* (4), 1388–1391. DOI: 10.1016/j.bmcl.2008.01.018.
- (134) Chen, K. X.; Vibulbhan, B.; Yang, W.; Nair, L. G.; Tong, X.; Cheng, K. C.; Njoroge, F. G. Novel Potent Inhibitors of Hepatitis C Virus (HCV) NS3 Protease with Cyclic Sulfonyl P3 Cappings. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19* (4), 1105–1109. DOI: 10.1016/j.bmcl.2008.12.111.
- (135) Inagaki, M.; Tsuru, T.; Jyoyama, H.; Ono, T.; Yamada, K.; Kobayashi, M.; Hori, Y.; Arimura, A.; Yasui, K.; Ohno, K.; Kakudo, S.; Koizumi, K.; Suzuki, R.; Kato, M.; Kawai, S.; Matsumoto, S. Novel Antiarthritic Agents with 1,2-Isothiazolidine-1,1-Dioxide (γ -Sultam) Skeleton: Cytokine Suppressive Dual Inhibitors of Cyclooxygenase-2 and 5-Lipoxygenase. *J. Med. Chem.* **2000**, *43* (10), 2040–2048. DOI: 10.1021/jm9906015.
- (136) Freitag, D.; Metz, P. A Synthesis of Novel *N*-Sulfonylated β -Amino Acids.

- Tetrahedron* **2006**, 62 (8), 1799–1805. DOI: 10.1016/j.tet.2005.11.052.
- (137) Rassadin, V. A.; Grosheva, D. S.; Arefeva, I. A.; Tomashevskiy, A. A.; Sokolov, V. V.; De Meijere, A. Access to a Wide Range of Sultams by Cycloalkylation of α -Substituted Methanesulfonanilides. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, No. 26, 5028–5037. DOI: 10.1002/ejoc.201200670.
- (138) Rassadin, V. A.; Tomashevskii, A. A.; Sokolov, V. V.; Potekhin, A. A. Synthesis of Sultams by Cycloalkylation of (Alkoxy carbonylmethane) Sulfonanilides. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2008**, 44 (4), 474–485. DOI: 10.1007/s10593-008-0066-9.
- (139) Lad, N.; Sharma, R.; Marquez, V. E.; Mascarenhas, M. A New Synthesis of Sultams from Amino Alcohols. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54 (47), 6307–6309. DOI: 10.1016/j.tetlet.2013.09.021.
- (140) Cleator, E.; Sheen, F. J.; Bio, M. M.; Jos Brands, K. M.; Davies, A. J.; Dolling, U.-H. Regioselective Synthesis of *N*-Substituted-4-Substituted Isothiazolidine-1,1-Dioxides. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47 (25), 4245–4248. DOI: 10.1016/j.tetlet.2006.04.038.
- (141) Cooper, G. F. Synthesis of Substituted 1,3-Propanesultams from *N*-Substituted 2-Amino Alcohols. *Synthesis* **1991**, 1991 (10), 859–860. DOI: 10.1055/s-1991-26593.
- (142) Leit, S. M.; Paquette, L. A. Intramolecular Cyclization of Radicals Generated from α -Halomethylsulfonamides. *J. Org. Chem.* **1999**, 64 (25), 9225–9229. DOI: 10.1021/jo991344e.
- (143) Zhong, D.; Wu, D.; Zhang, Y.; Lu, Z.; Usman, M.; Liu, W.; Lu, X.; Liu, W. B. Synthesis of Sultams and Cyclic *N*-Sulfonyl Ketimines via Iron-Catalyzed Intramolecular Aliphatic C-H Amidation. *Org. Lett.* **2019**, 21 (15), 5808–5812. DOI: 10.1021/acs.orglett.9b01732.
- (144) Zajac, M.; Peters, R. Catalytic Asymmetric Synthesis of β -Sultams as Precursors for Taurine Derivatives. *Chem. - A Eur. J.* **2009**, 15 (33), 8204–8222. DOI: 10.1002/chem.200900496.
- (145) Zajac, M.; Peters, R. Catalytic Asymmetric Formation of β -Sultams. *Org. Lett.* **2007**, 9 (10), 2007–2010. DOI: 10.1021/ol070644c.

- (146) Iwama, T.; Takagi, A.; Kataoka, T. Stereospecific C-N Bond Cleavage of 4-Silylated 1,2-Thiazetidine 1,1-Dioxides with EtAlCl₂ or AlCl₃: Formation of (*E*)-Vinylsulfonamides. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. **1998**, *46* (5), 757–766. DOI: 10.1248/cpb.46.757.
- (147) Baldoli, C.; Del Buttero, P.; Perdicchia, D.; Pilati, T. Stereoselective Synthesis of β -Sultams Using Chiral Tricarbonyl(η^6 -Arene)Chromium(0) Complexes. *Tetrahedron* **1999**, *55* (49), 14089–14096. DOI: 10.1016/S0040-4020(99)00875-3.
- (148) Thompson, M. E. α,N -Alkanesulfonamide Dianions: Formation and Chemoselective C-Alkylation. *J. Org. Chem.* **1984**, *49* (10), 1700–1703. DOI: 10.1021/jo00184a006.
- (149) Otto, H.-H.; Schwenkkraus, P. β -Sultams II: Synthesis of Tri-, Tetra- and Pentamethylene- 1,2-Thiazetidine 1,1-Dioxides. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23* (51), 5389–5390. DOI: 10.1016/0040-4039(82)80137-8.
- (150) Schwenkkraus, P.; Merkle, S.; Otto, H. H. Properties and Reactions of Substituted 1,2-Thiazetidine 1,1-Dioxides: 3-Acetoxy-1,2-Thiazetidine 1,1-Dioxide, Synthesis and Reactions with C-Nucleophiles. *Liebigs Ann.* **1997**, No. 6, 1261–1266. DOI: 10.1002/jlac.199719970632.
- (151) Schwenkkraus, P.; Otto, H. -H. Properties and Reactions of Substituted 1,2-thiazetidine 1,1-dioxides: Synthesis of 1,2-thiazetidine-2,3-diacetic Acid Derivatives and Their Rearrangement to 1,2-thiazinan-3-ones. *Liebigs Ann. der Chemie* **1994**, *1994* (3), 251–257. DOI: 10.1002/jlac.199419940305.
- (152) Schwenkkraus, P.; Otto, H. -H. Properties and Reactions of Substituted 1,2-Thiazetidine 1,1-Dioxides: C-3 Substituted β -Sultams. *Arch. Pharm. (Weinheim)*. **1993**, *326* (9), 519–523. DOI: 10.1002/ardp.19933260905.
- (153) Enders, D.; Wallert, S. Efficient Asymmetric Synthesis of 3-Substituted β -Sultams. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43* (29), 5109–5111. DOI: 10.1016/S0040-4039(02)00980-2.
- (154) Enders, D.; Wallert, S.; Runsink, J. Asymmetric Synthesis of β -Amino Cyclohexyl Sulfonates, β -Sultams and γ -Sultones. *Synthesis* **2003**, No. 12, 1856–1868. DOI: 10.1055/s-2003-41029.

- (155) Enders, D.; Moll, A.; Schaadt, A.; Raabe, G.; Runsink, J. A Flexible Asymmetric Synthesis of Anti-1,2-Sulfanyl Amines. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, No. 20, 3923–3938. DOI: 10.1002/ejoc.200300249.
- (156) Enders, D.; Moll, A. Asymmetric Synthesis of Cis-3,4-Disubstituted β -Sultams. *Synthesis* **2005**, No. 11, 1807–1816. DOI: 10.1055/s-2005-865326.
- (157) Grygorenko, O. O.; Babenko, P.; Volochnyuk, D. M.; Raievskiy, O.; Komarov, I. V. Following Ramachandran: Exit Vector Plots (EVP) as a Tool to Navigate Chemical Space Covered by 3D Bifunctional Scaffolds. The Case of Cycloalkanes. *RSC Adv.* **2016**, 6 (21), 17595–17605. DOI: 10.1039/C5RA19958A.
- (158) Grygorenko, O. O.; Demenko, D.; Volochnyuk, D. M.; Komarov, I. V. Following Ramachandran 2: Exit Vector Plot (EVP) Analysis of Disubstituted Saturated Rings. *New J. Chem.* **2018**, 42 (11), 8355–8365. DOI: 10.1039/C7NJ05015A.
- (159) Semeno, V. V.; Vasylychenko, V. O.; Vashchenko, B. V.; Lutsenko, D. O.; Iminov, R. T.; Volovenko, O. B.; Grygorenko, O. O. Building the Housane: Diastereoselective Synthesis and Characterization of Bicyclo[2.1.0]Pentane Carboxylic Acids. *J. Org. Chem.* **2020**, 85 (4), 2321–2337. DOI: 10.1021/acs.joc.9b03044.
- (160) Sokolenko, Y. M.; Yurov, Y. Y.; Vashchenko, B. V.; Hryshchuk, O. V.; Filimonova, Y.; Ostapchuk, E. N.; Artemenko, A.; Zarembo, O. V.; Grygorenko, O. O. Far Away from Flatland. Synthesis and Molecular Structure of Dihetera[3.3.n]Propellanes and Trihetera[3.3.n]Propellanes: Advanced Analogues of Morpholine/Piperazine. *J. Org. Chem.* **2019**, 84 (21), 13908–13921. DOI: 10.1021/acs.joc.9b02067.
- (161) Armarego, W. L. F.; Chai, C. *Purification of Laboratory Chemicals*, 5th ed.; Elsevier: Oxford, 2003.
- (162) Tu, H.; Powers, J. P.; Liu, J.; Ursu, S.; Sudom, A.; Yan, X.; Xu, H.; Meininger, D.; DeGraffenreid, M.; He, X.; Jaen, J. C.; Sun, D.; Labelle, M.; Yamamoto, H.; Shan, B.; Walker, N. P. C.; Wang, Z. Distinctive Molecular Inhibition Mechanisms for Selective Inhibitors of Human 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16 (19), 8922–8931. DOI: 10.1016/j.bmc.2008.08.065.

- (163) Rew, Y.; McMinn, D. L.; Wang, Z.; He, X.; Hungate, R. W.; Jaen, J. C.; Sudom, A.; Sun, D.; Tu, H.; Ursu, S.; Villemure, E.; Walker, N. P. C.; Yan, X.; Ye, Q.; Powers, J. P. Discovery and Optimization of Piperidyl Benzamide Derivatives as a Novel Class of 11 β -HSD1 Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19* (6), 1797–1801. DOI: 10.1016/j.bmcl.2009.01.058.
- (164) Kuroda, Y.; Harada, S.; Oonishi, A.; Kiyama, H.; Yamaoka, Y.; Yamada, K. I.; Takasu, K. Use of a Catalytic Chiral Leaving Group for Asymmetric Substitutions at Sp³-Hybridized Carbon Atoms: Kinetic Resolution of β -Amino Alcohols by p-Methoxybenzylation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55* (42), 13137–13141. DOI: 10.1002/anie.201607208.
- (165) Liu, H.-J.; Wynn, H. Thiol Esters in Organic Synthesis. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23* (31), 3151–3154. DOI: 10.1016/S0040-4039(00)88582-2.
- (166) Grygorenko, O. O.; Volochnyuk, D. M.; Vashchenko, B. V. Emerging Building Blocks for Medicinal Chemistry: Recent Synthetic Advances. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *2021* (47), 6478–6510. DOI: 10.1002/ejoc.202100857.
- (167) Demchuk, O. P.; Bobovskyi, B. V.; Vashchenko, B. V.; Hryshchuk, O. V.; Skreminskyi, A.; Chernykh, A. V.; Moskvina, V. S.; Hordiyenko, O. V.; Volochnyuk, D. M.; Grygorenko, O. O. 3-Fluoroalkyl (CF₃, CHF₂, CH₂F) Cyclobutane-Derived Building Blocks for Medicinal Chemistry: Synthesis and Physicochemical Properties. *Eur. J. Org. Chem.* **2023**, *26* (24). DOI: 10.1002/ejoc.202300292.
- (168) Chalyk, B. A.; Izhyk, V. V.; Danyleiko, K.; Sosunovych, B.; Vashchenko, B. V.; Zginnyk, O.; Olshanska, V.; Teodorovic, P.; Biitseva, A. V.; Volochnyuk, D. M.; Grygorenko, O. O. Synthesis of Spirocyclic and Fused Isoxazoline Building Blocks. *Eur. J. Org. Chem.* **2023**, *26* (22). DOI: 10.1002/ejoc.202300282.
- (169) Demchuk, O. P.; Hryshchuk, O. V.; Vashchenko, B. V.; Trofymchuk, S. A.; Melnykov, K. P.; Skreminskiy, A.; Volochnyuk, D. M.; Grygorenko, O. O. Fluoroalkyl-Containing 1,2-Disubstituted Cyclobutanes: Advanced Building Blocks for Medicinal Chemistry. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *2021* (1), 87–95. DOI: 10.1002/ejoc.202001345.

(170) Fedyk, A.; Slobodyanyuk, E. Y.; Stotska, O.; Vashchenko, B. V.; Volochnyuk, D. M.; Sibgatulin, D. A.; Tolmachev, A. A.; Grygorenko, O. O. Heteroaliphatic Dimethylphosphine Oxide Building Blocks: Synthesis and Physico-Chemical Properties. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *2021* (47), 6591–6603. DOI: 10.1002/ejoc.202100581.

ДОДАТКИ

Статті в іноземних фахових періодичних виданнях за темою дисертації

1. Dobrydnev, A. V.; **Vashchenko, B. V.**; Popova, M. V.; Volovenko, Yu. M. A Study on Sulfonylation of Cyanohydrins with α -Functionalized Sulfonyl Chlorides. *ChemistrySelect* **2022**, 7, e202202401. DOI 10.1002/slct.202202401.
Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, написання статті.
2. Stepannikova, K. O.; **Vashchenko, B. V.**; Grygorenko, O. O.; Gorichko, M. V.; Cherepakha, A. Yu.; Moroz, Yu. S.; Volovenko, Yu. M.; Zherish, S. Synthesis of spirocyclic β - and γ -sultams by one-pot reductive cyclization of cyanoalkylsulfonyl fluorides. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 6530–6540. DOI: 10.1002/ejoc.202000351.
Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, написання статті.
3. Dobrydnev, A. V.; **Vashchenko, B. V.**; Volovenko, Y. M. The simplest synthesis of 5,5-disubstituted and spiranic methyl 4-amino-2,2-dioxo-2,5-dihydro-1,2 λ^6 -oxathiole-3-carboxylates. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 1581–1582. DOI: 10.1016/j.tetlet.2018.03.029.
Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, написання статті.
4. Dobrydnev, A. V.; **Vashchenko, B. V.**, Konovalova, I. S.; Bisikalo, K. O.; Volovenko, Y. M. One-pot synthesis of methyl 4-amino-2,3,3-trisubstituted-1,1-dioxo-2,3-dihydro-1H-1 λ^6 -isothiazole-5-carboxylates. *Monatsh. Chem.* **2018**, 149, 1827–1833. DOI: 10.1007/s00706-018-2241-8.

Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, написання статті.

Тези наукових доповідей за темою дисертації:

1. Добриденев, О. В.; **Ващенко, Б. В.**; Воловенко, Ю. М. Алкіл 4-аміно-1,1-діоксо-2,3-дигідро-1*H*-1λ⁶-ізотіазол-5-карбоксилати та спосіб їх отримання. Патент України №117078, 2018. Офіційний бюлетень "Промислова власність", т.11 в.1 с.3.70, **2018** р.
2. Добриденев, О. В.; **Ващенко, Б. В.**; Воловенко, Ю. М. Алкіл 4-аміно-2,2-діоксо-2,5-дигідро-1,2λ⁶-оксатіол-3-карбоксилати та спосіб їх отримання. Патент України №119426, 2019. Офіційний бюлетень "Промислова власність", т.11 в.1 с.3.65, **2019** р.

Тези наукових доповідей за темою дисертації:

1. Kovalov, M.; **Vashchenko, B. V.**; Volovenko, Yu. M. Cyanocycloalkane and cyanoarene sulfonyl fluorides: synthesis and cyclization into sultams. XXIII Міжнародної конференції студентів, аспірантів та молодих вчених «Сучасні проблеми хімії», 18–20 травня **2022** р., м. Київ, с. 67.
2. **Vashchenko, B. V.**; Stepannikova, K. O.; Grygorenko, O. O.; Volovenko, Yu. M. Synthesis of spiro[(hetera)cycloalkane-*n*,4'-γ-sultam]s. V Всеукраїнська наукова конференція «Теоретичні та експериментальні аспекти сучасної хімії та матеріалів» ТАСХ-2021, 10 квітня **2021** р., м. Дніпро, с. 193–196.
3. Ustiantseva, V. D.; **Vashchenko, B. V.**; Dobrydenov, A. V. 2,2,2-Trifluoroethane-1-sulfonyl chloride for synthesis of sp³-enriched spirocyclic sultones. XXII Міжнародної конференції студентів, аспірантів та молодих вчених « Сучасні проблеми хімії », 19–21 травня **2021** р., м. Київ, с. 127.

4. **Vashchenko, B. V.**; Stepannikova, K. O.; Grygorenko, O. O.; Gorichko, M. V.; Volovenko, Yu. M. Reductive cyclization of cyanoalkylsulfonyl fluorides into spirocyclic β - and γ -sultams. XXII Міжнародної конференції студентів, аспірантів та молодих вчених « Сучасні проблеми хімії », 19–21 травня **2021** р., м. Київ, с. 128.
5. Doroshenko, I. O.; **Vashchenko, B. V.**; Volovenko, Yu. M. 2-Thia-3-azabicyclo-[3.1.1]heptane 2,2-dioxide: synthesis of novel heterocyclic scaffold. XXII Міжнародної конференції студентів, аспірантів та молодих вчених « Сучасні проблеми хімії », 19–21 травня **2021** р., м. Київ, с. 129.
6. **Vashchenko, B. V.**; Dobrydnev, A. V. «Efficient one-pot approach to functionalized sp^3 -enriched sultones *via* CSIC reaction». XX Міжнародна конференція студентів та аспірантів "Сучасні проблеми хімії", 15–17 травня **2019** р., м. Київ, с. 137.
7. **Vashchenko, B. V.**; Dobrydnev, A. V. «The simplest synthesis of functionalized sultones *via* one-pot CSIC reaction». XIX Міжнародній конференції студентів та аспірантів "Сучасні проблеми хімії", 22–24 травня **2018** р., м. Київ, с. 107.
8. **Ващенко, Б. В.**; Добриднєв, О. В.; Воловенко, Ю. М. «Одностадійний синтез та властивості метил-4-аміно-2,3,3-тризаміщених-1,1-діоксо-2,3-дигідро-1*H*-1 λ^6 -ізотіазол-5-карбоксилатів». XVIII Міжнародна конференція студентів та аспірантів "Сучасні проблеми хімії", 17–19 травня **2017** р., м. Київ, с. 88.
9. **Vashchenko, B. V.**; Dobrydnev, A. V. «One-pot synthesis of methyl 4-amino-2,3,3-trisubstituted-1,1-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-1 λ^6 -isothiazole-5-carboxylates». Проблеми та досягнення сучасної хімії: наукова молодіжна конференція, 17–19 травня **2017** р.,. Одеса, т.19, с.28.
10. **Vashchenko, B. V.**; Dobrydnev, A. V. «One-pot synthesis of methyl 4-amino-2,3,3-trisubstituted-1,1-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-1 λ^6 -isothiazole-5-carboxylates». Trans-Mech-Art-Chem: International Students' Scientific Conference, 11, 173–176, 16 october **2017**, Radom, Poland.