

<https://doi.org/10.15407/dopovidi2022.06.073>

УДК 547.788

В.В. Іжик,

О.В. Добридень, <https://orcid.org/0000-0001-7628-0465>

М.В. Попова, <https://orcid.org/0000-0003-2886-9683>

Ю.М. Воловенко

Київський національний університет ім. Тараса Шевченка

E-mail: alexey.pierrot@gmail.com

Синтез

N-метил 3-алкіл-ізотіазолідин-1,1-діоксо-3-метилкарбоксилатів за внутрішньомолекулярною реакцією Міхаеля

Представлено академіком НАН України О.О. Іщенком

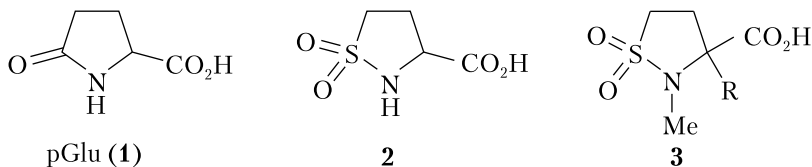
Розроблено ефективний та простий у виконанні метод синтезу N-метил 3-алкіл-ізотіазолідин-1,1-діоксо-3-метилкарбоксилатів. Як вихідні реагенти використовуються легкодоступні гідрохлориди естерів 2-монозаміщених α -амінокислот та β -хлоретилсульфонілхлорид. Отримані на першій стадії метил 2-алкіл-2-(вінілсульфамідо)етаноати алкілюються за атомом нітрогену і перетворюються на метил 2-алкіл-2-(N-метилвінілсульфамідо)етаноати, які в умовах NaN-опосередкованої внутрішньомолекулярної реакції Міхаеля циклізуються в цільові N-метил 3-алкіл-ізотіазолідин-1,1-діоксо-3-метилкарбоксилати. Даний клас сполук розглядається як сульфамідний біоізомер природної піроглутамінової кислоти (pGlu) і може використовуватися в синтезі сполук з потенційною біологічною активністю.

Ключові слова: сульфаміди, амінокислоти, циклізація, реакція Міхаеля.

Сульфаміди мають велике практичне значення для сучасної органічної, медичної та фармацевтичної хімії [1–3], оскільки є метаболічно стійкими біоізомерними аналогами амідів [4, 5]. Саме тому сульфамідний фрагмент входить до складу більш ніж 120 схвалених FDA ліків. Особливе місце серед сульфамідів займають циклічні представники. На їх основі створено препарати з противірусними, антибіотичними та протизапальними властивостями [6, 7]. Тому розроблення нових та ефективних методів синтезу функціоналізованих циклічних сульфамідів є актуальним завданням.

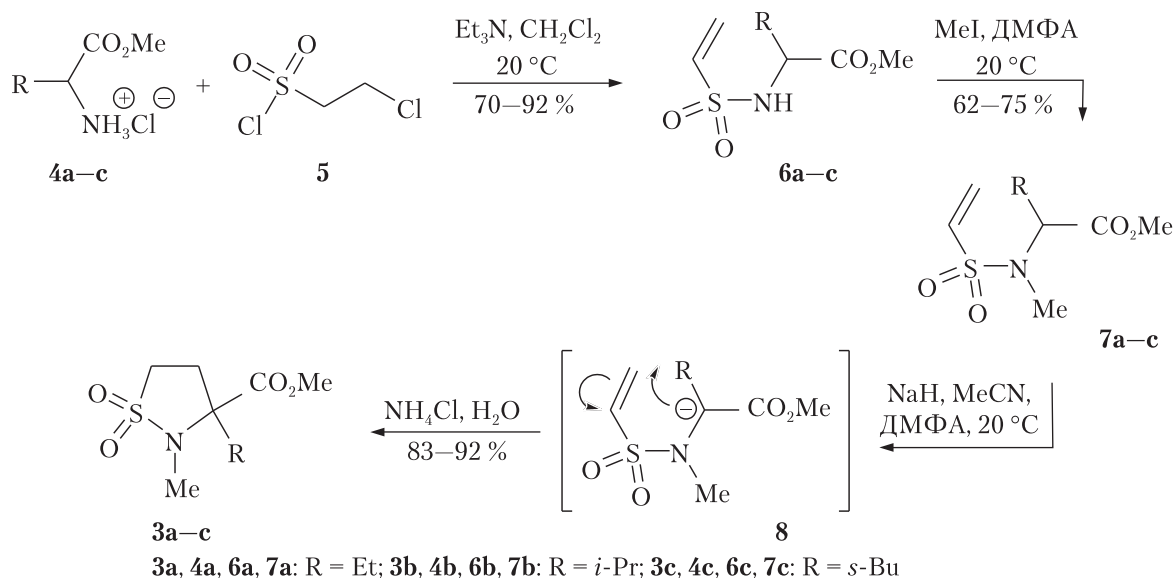
У статті описується метод синтезу біоізомерів піроглутамінової кислоти (pGlu) (**1**), яка входить до складу деяких гормонів та нейропептидів [8, 9]. На основі сульфамідних аналогів pGlu — похідних ізотіазолідин-1,1-діоксо-3-карбонової кислоти (**2**) були створені експериментальні засоби для лікування цукрового діабету, артрити та склерозу [10, 11]. У свою

Цитування: Іжик В.В., Добридень О.В., Попова М.В., Воловенко Ю.М. Синтез N-метил 3-алкіл-ізотіазолідин-1,1-діоксо-3-метилкарбоксилатів за внутрішньомолекулярною реакцією Міхаеля. *Допов. Нац. акад. наук Укр.* 2022. № 6. С. 73–78. <https://doi.org/10.15407/dopovidi2022.06.073>

Рис. 1. Піроглутамінова кислота (1) та її сульфаізостери

чергу, ми зосередили увагу на функціоналізованих похідних **2**, а саме на *N*-метил 3-алкіл-ізотіазолідин-1,1-діоксо-3-метилкарбоксилатах загальної формули **3** (рис. 1).

Як вихідні речовини на першій стадії були використані легкодоступні гідрохлориди естерів α -амінокислот **4a–c** та β -хлоретилсульфонілхлорид (**5**). Сульфонування відбувається за участі триетиламіну в середовищі дихлорметану за кімнатної температури і супроводжується елімінуванням хлористого водню. Утворені таким чином метил 2-алкіл-2-(вінілсульфамідо)етаноати (**6a–c**) були виділені з 70–92 % виходом (схема 1).

**Схема 1.** Синтез метил ізотіазолідин-1,1-діоксо-3-карбоксилатів **1a–c**

Структура продуктів **6a–c** підтверджена даними ^1H та ^{13}C ЯМР спектроскопії і мас-спектрометрії. Зокрема, характеристичними є сигнали вільної групи, яка спостерігається в ^1H ЯМР спектрі як такий набір сигналів: дублет дублетів ($J = 16,5, 9,9$ Гц) при 6,45–6,47 м. ч., дублет ($J = 16,5$ Гц) при 6,14–6,20 м. ч. та дублет ($J = 9,9$ Гц) при 5,84–5,88 м. ч. У ^{13}C ЯМР спектрі атоми карбону вінілового фрагмента спостерігаються при 136 та 126 м. ч. відповідно.

У результаті подальшого алкілювання сульфамідів **6a–c** йодистим метилом за участі карбонату калію в середовищі диметилформаміду за кімнатної температури утворюються метил 2-алкіл-2-(*N*-метилвінілсульфамідо)-етаноати (**7a–c**), які були виділені з 62–75 % виходом (див. схему). Структура одержаних продуктів підтверджується даними ^1H та ^{13}C ЯМР спектроскопії і мас-спектрометрії. Так, в ^1H ЯМР спектрі не спостерігається характерний для **6a–c** однопротонний дублет NH-групи при 5,11–5,31 м. ч., проте наявний три-

протонний синглет $N-CH_3$ -групи при 2,70–2,77 м. ч. Цій же групі відповідає сигнал при 29 м. ч. у ^{13}C ЯМР спектрі.

Депротонування **7a–c** відбувається за участі гідриду натрію в системі розчинників диметилформамід — ацетонітрil (1 : 1) за кімнатної температури. Утворений при цьому карбоаніон **8** електрофільно атакується вінілсульфамідною групою, яка є досить активним акцептором Міхаеля. Таким чином, внаслідок перебігу внутрішньомолекулярної реакції Міхаеля утворюються *N*-метил 3-алкіл-ізотіазолідин-1,1-діоксо-3-метилкарбоксилати (**3a–c**), які були виділені з 83–92 % виходом (див. схему). Структура цільових продуктів **3a–c** підтверджується даними 1H та ^{13}C ЯМР спектроскопії, зокрема відсутністю сигналів вінільної групи та наявними сигналами двох метиленових груп фрагмента $NSO_2-CH_2-CH_2$. Зазначена група проявляється в 1H ЯМР спектрі як двопротонний мультиплет при 3,06–3,28 м. ч. і два однопротонних мультиплети при 2,54–2,78 та 2,04–2,31 м. ч. відповідно. В ^{13}C ЯМР спектрі цій групі відповідають сигнали при 45 і 25 м. ч. відповідно.

Отже, ми розробили ефективний метод синтезу *N*-метил 3-алкіл-ізотіазолідин-1,1-діоксо-3-метилкарбоксилатів (**3a–c**), ключовою стадією якого є внутрішньомолекулярна циклізація за Міхаелем. Простота у виконанні та доступність вихідних субстратів і реагентів відкриває широкі можливості для застосування даного методу в комбінаторному синтезі сполук з потенційною біологічною активністю.

Загальний метод синтезу метил 2-алкіл-2-(вінілсульфамідо)етаноатів 6a–c. До суспензії метилового естеру α -амінокислоти **4a–c** (5 ммоль) у хлористому метилени (100 мл) додають триетиламін (1,72 г, 2,36 мл, 17 ммоль) і одержану суміш перемішують 30 хв за кімнатної температури. Після цього по краплях додають розчин 2-хлоретилсульфонілхлориду (**5**) (0,81 г, 5 ммоль) у хлористому метилени (10 мл) за кімнатної температури і реакційну суміш залишають на 30 хв. Перебіг реакції контролюють за допомогою ТШХ у системі хлороформ — метанол (9 : 1). Після закінчення реакції суміш послідовно промивають 5 % розчином хлоридної кислоти (50 мл) та водою (3 $\times$ 50 мл), осушують над безводним сульфатом натрію, відфільтровують і випаровують під зниженим тиском. Залишок сублімують у вакуумі (0,1 мм рт. ст.) при 100–110 °C і в результаті отримують аналітично чистий зразок **6a–c**.

Метил 2-(вінілсульфамідо)бутаноат (6a). Вихід 70 %. Жовте масло. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м. ч., J /Гц): 6,47 (1H, дд, $J = 16,5, 9,9$, $\underline{CH=CH_2}$), 6,20 (1H, д, $J = 16,5$, $CH=\underline{CH_2}$), 5,88 (1H, д, $J = 9,9$, $CH=\underline{CH_2}$), 5,11 (1H, д, $J = 9,9$, NH), 3,90–3,78 (1H, м, $\underline{CH-NH}$), 3,72 (3H, с, $OSCH_3$), 1,91–1,62 (2H, м, $\underline{CH_2-CH_3}$), 0,93 (3H, т, $J = 7,4$, $CH_2-\underline{CH_3}$). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $CDCl_3$, δ , м. ч.): 172,5, 136,2, 126,6, 56,8, 52,5, 26,5, 9,4. Мас-спектр, m/z ($I_{відн}^+$, %): 208 $[MH]^+$ (100).

Метил (вінілсульфамідо)валінат (6b). Вихід 89 %. Жовте масло. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м. ч., J /Гц): 6,45 (1H, дд, $J = 16,5, 9,9$, $\underline{CH=CH_2}$), 6,14 (1H, д, $J = 16,5$, $CH=\underline{CH_2}$), 5,84 (1H, д, $J = 9,9$, $CH=\underline{CH_2}$), 5,31 (1H, д, $J = 9,9$, NH), 3,70–3,68 (1H, м, $\underline{CH-NH}$), 3,68 (3H, с, $OSCH_3$), 2,07 (1H, гептет, $J = 6,8$, $\underline{CH(CH_3)_2}$), 0,94 (3H, д, $J = 6,8$, $CH(\underline{CH_3})_2$), 0,83 (3H, д, $J = 6,8$, $CH(\underline{CH_3})_2$). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $CDCl_3$, δ , м. ч.): 172,3, 136,1, 126,6, 60,9, 52,3, 31,3, 19,0, 17,3. Мас-спектр, m/z ($I_{відн}^+$, %): 222 $[MH]^+$ (100).

Метил 3-метил-2-(вінілсульфамідо)пентаноат (6c). Вихід 92 %. Жовте масло. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м. ч., J /Гц): 6,45 (1H, дд, $J = 16,6, 9,9$, $\underline{CH=CH_2}$), 6,15 (1H, д, $J = 16,6$, $CH=\underline{CH_2}$), 5,85 (1H, д, $J = 9,9$, $CH=\underline{CH_2}$), 5,28 (1H, д, $J = 9,9$, NH), 3,75 (1H, дд,

$J = 9,9, 6,8, \underline{CH}-NCH_3$), 3,68 (3H, с, OCH_3), 1,85–1,78 (1H, м, $CH_3-\underline{CH}-CH_2$), 1,35–1,27 (1H, м, $CH_3-CH-\underline{CH_2}$), 1,17–1,07 (1H, м, $CH_3-CH-\underline{CH_2}$), 0,90 (3H, д, $J = 7,4, \underline{CH_3}-CH$), 0,84 (3H, т, $J = 7,4, \underline{CH_3}-CH_2$). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $CDCl_3$, δ , м. ч.): 172,3, 136,1, 126,6, 60,2, 52,3, 38,2, 24,6, 15,5, 11,3. Мас-спектр, m/z ($I_{відн}$, %): 236 $[MH]^+$ (100).

Загальний метод синтезу метил 2-алкіл-2-(*N*-метилвінілсульфамідо)-етаноатів 7а–с.

Метил 2-алкіл-2-(вінілсульфамідо)етаноат **6а–с** (3 ммоль) розчиняють у диметилформаміді (20 мл) і послідовно додають безводний карбонат калію (0,83 г, 6 ммоль) та йодистий метил (0,57 г, 0,25 мл, 4 ммоль). Одержану суміш перемішують 16 год за кімнатної температури. Після цього реакційну масу розбавляють водою (150 мл) і екстрагують етилацетатом (3×50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивають водою (3×100 мл), осушують над безводним сульфатом натрію, відфільтровують і випаровують під зниженим тиском. Залишок сублімують у вакуумі (0,1 мм рт. ст.) при 100–110 °С і отримують аналітично чистий зразок **7а–с**.

Метил 2-(*N*-метилвінілсульфамідо)бутаноат (7а). Вихід 63 %. Безбарвне масло.

Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м. ч., $J/Гц$): 6,42 (1H, дд, $J = 16,5, 9,9, \underline{CH}=\underline{CH_2}$), 6,15 (1H, д, $J = 16,5, CH=\underline{CH_2}$), 5,89 (1H, д, $J = 9,9, CH=\underline{CH_2}$), 4,36 (1H, дд, $J = 9,9, 7,4, \underline{CH}-NCH_3$), 3,66 (3H, с, OCH_3), 2,70 (3H, с, NCH_3), 1,95–1,88 (1H, м, $\underline{CH_2}-CH_3$), 1,70–1,58 (1H, м, $\underline{CH_2}-CH_3$), 0,94 (3H, т, $J = 7,4, CH_2-\underline{CH_3}$). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $CDCl_3$, δ , м. ч.): 171,5, 134,5, 126,7, 60,6, 52,1, 29,3, 22,2, 10,7. Мас-спектр, m/z ($I_{відн}$, %): 222 $[MH]^+$ (100).

Метил *N*-метил-*N*-вінілсульфоніл)валінат (7b). Вихід 69 %. Безбарвне масло.

Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м. ч., $J/Гц$): 6,35 (1H, дд, $J = 16,6, 9,8, \underline{CH}=\underline{CH_2}$), 6,15 (1H, д, $J = 16,6, CH=\underline{CH_2}$), 5,89 (1H, д, $J = 9,8, CH=\underline{CH_2}$), 4,00 (1H, д, $J = 9,8, \underline{CH}-NCH_3$), 3,67 (3H, с, OCH_3), 2,76 (3H, с, NCH_3), 2,09 (1H, гептет, $J = 6,6, \underline{CH}(CH_3)_2$), 0,96 (3H, д, $J = 6,6, CH(\underline{CH_3})_2$), 0,91 (3H, д, $J = 6,6, CH(\underline{CH_3})_2$). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $CDCl_3$, δ , м. ч.): 170,9, 133,9, 127,0, 64,7, 51,6, 29,7, 27,6, 19,3, 19,1. Мас-спектр, m/z ($I_{відн}$, %): 236 $[MH]^+$ (100).

Метил 3-метил-2(*N*-метилвінілсульфамідо)пентаноат (7с). Вихід 76 %. Безбарвне масло.

Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м. ч., $J/Гц$): 6,34 (1H, дд, $J = 16,6, 9,8, \underline{CH}=\underline{CH_2}$), 6,14 (1H, д, $J = 16,6, CH=\underline{CH_2}$), 5,89 (1H, д, $J = 9,8, CH=\underline{CH_2}$), 4,09 (1H, д, $J = 9,8, \underline{CH}-NCH_3$), 3,66 (3H, с, OCH_3), 2,77 (3H, с, NCH_3), 1,96–1,81 (1H, м, $CH_3-\underline{CH}-CH_2$), 1,60–1,50 (1H, м, $CH_3-CH-\underline{CH_2}$), 1,24–1,04 (1H, м, $CH_3-CH-\underline{CH_2}$), 0,92–0,82 (6H, м, $\underline{CH_3}-CH_2$ та $\underline{CH_3}-CH$). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $CDCl_3$, δ , м. ч.): 171,0, 133,8, 127,1, 63,3, 51,5, 33,4, 29,8, 24,9, 15,4, 10,4. Мас-спектр, m/z ($I_{відн}$, %): 250 $[MH]^+$ (100).

Загальний метод синтезу *N*-метил 3-алкіл-ізотіазолідин-1,1-діоксо-3-метилкарбоксилатів 3а–с. Метил 2-алкіл-2-(*N*-метилвінілсульфамідо)етаноат **7а–с** (2 ммоль) розчиняють у суміші диметилформаміду (3 мл) та ацетонітрилу (3 мл) і до одержаного розчину додають 60 % суспензію гідриду натрію в парафіні (92 мг, 2,2 ммоль) за кімнатної температури. Суміш перемішують 16 год, після цього реакційну масу виливають у 10 % водний розчин хлориду амонію (5 мл) та екстрагують етилацетатом (3×15 мл). Об'єднані органічні екстракти промивають водою (3×15 мл), осушують над безводним сульфатом натрію, відфільтровують і випаровують під зниженим тиском. Залишок сублімують у вакуумі (0,1 мм рт. ст.) при 100–110 °С і в результаті отримують аналітично чистий зразок **3а–с**.

Метил 3-етил-2-метилізотіазолідин-3-карбоксилат 1,1-діоксид (3а). Вихід 83 %.

Жовте масло. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м. ч., $J/Гц$): 3,75 (3H, с, OCH_3), 3,28–3,11 (2H, м, $SO_2\underline{CH_2}-CH_2$), 2,74 (3H, с, NCH_3), 2,78–2,67 (1H, м, $SO_2CH_2-\underline{CH_2}$), 2,31–2,16

(1H, м, $\text{SO}_2\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}$), 2,03 (1H, дк, $J = 14,6, 7,4$, $\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_3$), 1,72 (1H, дк, $J = 14,6, 7,4$, $\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_3$), 0,90 (3H, т, $J = 7,4$, $\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_3}$). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , δ , м. ч.): 171,6, 66,9, 52,6, 45,3, 27,6, 27,3, 25,2, 7,2. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 222 $[\text{MH}]^+$ (100).

Метил 3-ізопропіл-2-метилізотіазолідин-3-карбоксилат 1,1-діоксид (3b). Вихід 87 %. Жовте масло. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м. ч., $J/\text{Гц}$): 3,69 (3H, с, OCH_3), 3,25–3,06 (2H, м, $\text{SO}_2\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2$), 2,67 (3H, с, NCH_3), 2,64–2,57 (1H, м, $\text{SO}_2\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}$), 2,34 (1H, гептет, $J = 6,8$, $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$), 2,16–2,08 (1H, м, $\text{SO}_2\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}$), 0,86 (3H, д, $J = 6,8$, $\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 0,78 (3H, д, $J = 6,8$, $\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})_2$). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , δ , м. ч.): 171,2, 69,7, 52,4, 45,4, 29,8, 24,9, 21,9, 16,3, 15,4. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 236 $[\text{MH}]^+$ (100).

Метил 3-(втор-бутил)-2-метилізотіазолідин-3-карбоксилат 1,1-діоксид (3c). Вихід 92 %. Жовте масло. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м. ч., $J/\text{Гц}$): 3,71 (3H, с, OCH_3), 3,28–3,07 (2H, м, $\text{SO}_2\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2$), 2,68 (3H, с, NCH_3), 2,68–2,54 (1H, м, $\text{SO}_2\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}$), 2,17–2,04 (1H, м, $\text{SO}_2\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}$), 1,97 (1H, секстет, $J = 6,8$, $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$), 1,58–1,46 (1H, м, $\text{CH}_3-\underline{\text{CH}_2}$), 0,92 (3H, т, $J = 6,8$, $\underline{\text{CH}_3}-\text{CH}_2$), 0,90–0,85 (1H, м, $\text{CH}_3-\underline{\text{CH}_2}$), 0,79 (3H, д, $J = 6,8$, $\underline{\text{CH}_3}-\text{CH}$). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3 , δ , м. ч.): 171,1, 70,2, 52,4, 45,5, 36,7, 24,9, 22,7, 22,3, 13,2, 12,1. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 250 $[\text{MH}]^+$ (100).

ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Ajeet, Mishra A.K., Kumar A. Recent advances in development of sulfonamide derivatives and their pharmacological effects – a review. *Am. J. Pharmacol. Sci.* 2015. **3**, № 1. P. 18–24. <https://doi.org/10.12691/ajps-3-1-4>
2. Carta F., Scozzafava A., Supuran C.T. Sulfonamides: a patent review (2008–2012). *Expert Opin. Ther. Pat.* 2012. **22**, №7. P. 747–758. <https://doi.org/10.1517/13543776.2012.698264>
3. Lücking U. Neglected sulfur(VI) pharmacophores in drug discovery: exploration of novel chemical space by the interplay of drug design and method development. *Org. Chem. Front.* 2019. **6**, № 8. P. 1319–1324. <https://doi.org/10.1039/C8QO001233D>
4. Patani G.A., LaVoie E.J. Bioisosterism: A rational approach in drug design. *Chem. Rev.* 1996. **96**, №8. P. 3147–3176. <https://doi.org/10.1021/cr950066q>
5. Langdon S.R., Ertl P., Brown N. Bioisosteric replacement and scaffold hopping in lead generation and optimization. *Mol. Inform.* 2010. **29**, № 5. P. 366–385. <https://doi.org/10.1002/minf.201000019>
6. Olkkola K.T., Brunetto A.V., Mattila M.J. Pharmacokinetics of oxicam nonsteroidal anti-inflammatory agents. *Clin. Pharmacokinet.* 1994. **26**, № 2. P. 107–120. <https://doi.org/10.2165/00003088-199426020-00004>
7. Scozzafava A., Owa T., Mastrolorenzo A., Supuran C. Anticancer and antiviral sulfonamides. *Curr. Med. Chem.* 2003. **10**, № 11. P. 925–953. <https://doi.org/10.2174/0929867033457647>
8. Panday S.K. Pyroglutamic acid and its derivatives: the privileged precursors for the asymmetric synthesis of bioactive natural products. *Mini. Rev. Org. Chem.* 2020. **17**, № 6. P. 626–646. <https://doi.org/10.2174/1570193x16666190917142814>
9. Gazme B., Boachie R.T., Tsopmo A., Udenigwe C.C. Occurrence, properties and biological significance of pyroglutamyl peptides derived from different food sources. *Food Sci. Hum. Wellness.* 2019. **8**, № 3. P. 268–274. <https://doi.org/10.1016/j.fshw.2019.05.002>
10. Qian Y., Bolin D.R., Conde-Knape K., Gillespie P., Hayden S., Huang K.-S., Liu M., Olivier A.R., Ren Y., Sergi J., Xiang Q., Yi L., Yun W., Zhang X. *N*-substituted sultam carboxylic acids as novel glycogen synthase activators. *MedChemComm.* 2013. **4**, № 5. P. 833–838. <https://doi.org/10.1039/c3md00053b>
11. 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. P. 2981–2983. <https://doi.org/10.1021/jm049833g>

Надійшло до редакції 23.05.2022

REFERENCES

1. Ajeet, Mishra, A. K. & Kumar, A. (2015). Recent advances in development of sulfonamide derivatives and their pharmacological effects — a review. *Am. J. Pharmacol. Sci.*, 3, No. 1, pp. 18-24. <https://doi.org/10.12691/ajps-3-1-4>
2. Carta, F., Scozzafava, A. & Supuran, C. T. (2012). Sulfonamides: a patent review (2008–2012). *Expert Opin. Ther. Pat.*, 22, No. 7, pp. 747-758. <https://doi.org/10.1517/13543776.2012.698264>
3. Lücking, U. (2019). Neglected sulfur(VI) pharmacophores in drug discovery: exploration of novel chemical space by the interplay of drug design and method development. *Org. Chem. Front.*, 6, No. 8, pp. 1319-1324. <https://doi.org/10.1039/C8QO01233D>
4. Patani, G. A. & LaVoie, E. J. (1996). Bioisosterism: a rational approach in drug design. *Chem. Rev.*, 96, No. 8, pp. 3147-3176. <https://doi.org/10.1021/cr950066q>
5. Langdon, S. R., Ertl, P. & Brown, N. (2010). Bioisosteric replacement and scaffold hopping in lead generation and optimization. *Mol. Inform.*, 29, No. 5, pp. 366-385. <https://doi.org/10.1002/minf.201000019>
6. Olkkola, K. T., Brunetto, A. V. & Mattila, M. J. (1994). Pharmacokinetics of oxicam nonsteroidal anti-inflammatory agents. *Clin. Pharmacokinet.*, 26, No. 2, pp. 107-120. <https://doi.org/10.2165/00003088-199426020-00004>
7. Scozzafava, A., Owa, T., Mastrolorenzo, A. & Supuran, C. (2003). Anticancer and antiviral sulfonamides. *Curr. Med. Chem.*, 10, No. 11, pp. 925-953. <https://doi.org/10.2174/0929867033457647>
8. Panday, S. K. (2020). Pyroglutamic acid and its derivatives: the privileged precursors for the asymmetric synthesis of bioactive natural products. *Mini. Rev. Org. Chem.*, 17, No. 6, pp. 626-646. <https://doi.org/10.2174/1570193x16666190917142814>
9. Gazme, B., Boachie, R. T., Tsopmo, A. & Udenigwe, C. C. (2019). Occurrence, properties and biological significance of pyroglutamyl peptides derived from different food sources. *Food Sci. Hum. Wellness.*, 8, No. 3, pp. 268-274. <https://doi.org/10.1016/j.fshw.2019.05.002>
10. Qian, Y., Bolin, D. R., Conde-Knape, K., Gillespie, P., Hayden, S., Huang, K.-S., Liu, M., Olivier, A. R., Ren, Y., Sergi, J., Xiang, Q., Yi, L., Yun, W., Zhang, X. (2013). *N*-substituted sultam carboxylic acids as novel glycogen synthase activators. *MedChemComm.*, 4, No. 5, pp. 833-838. <https://doi.org/10.1039/c3md00053b>
11. 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. (2004). Sultam hydroxamates as novel matrix metalloproteinase inhibitors. *J. Med. Chem.*, 47, No. 12, pp. 2981-2983. <https://doi.org/10.1021/jm049833g>

Received 23.05.2022

V.V. Izhyk

A.V. Dobrydnev, <https://orcid.org/0000-0001-7628-0465>

M.V. Popova, <https://orcid.org/0000-0003-2886-9683>

Yu.M. Volovenko

Taras Shevchenko National University of Kyiv

E-mail: alexey.pierrot@gmail.com

SYNTHESIS OF *N*-METHYL 3-ALKYL-ISOTHIAZOLIDINE-1,1-DIOXO-3-METHYLCARBOXYLATES THROUGH THE INTRAMOLECULAR MICHAEL REACTION

An efficient and common method for the synthesis of *N*-methyl 3-alkyl-isothiazolidine-1,1-dioxo-3-methylcarboxylates has been developed. Readily available 2-monosubstituted α -amino acid esters hydrochlorides and β -chloroethylsulfonyl chloride were used as starting reagents. Methyl 2-alkyl-2-(vinylsulfonamido)ethanoates obtained on the first step were alkylated at the Nitrogen atom and converted into methyl 2-alkyl-2-(*N*-methylvinylsulfonamido)ethanoates. The latter were subjected to NaH-mediated intramolecular Michael addition thus affording the target methyl 3-alkyl-isothiazolidine-1,1-dioxo-3-methylcarboxylates. This class of compounds is considered as sulfonamide bioisostere of natural pyroglutamic acid (pGlu) and thus can be used in the synthesis of compounds with potential biological activity.

Keywords: *sulfonamides, amino acids, cyclization, the Michael addition.*