

<https://doi.org/10.15407/dopovidi2023.05.026>

УДК (547.743.1+547.822.3+547.822.4):546.224

М.О. Анхім^{1,2}, <https://orcid.org/0009-0008-7927-1458>

В.А. Андріашвілі^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-8272-3047>

С.А. Жерш^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-5357-6017>

А.О. Толмачов^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-9300-3400>

О.О. Григоренко^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-6036-5859>

¹ Київський національний університет ім. Тараса Шевченка, Київ

² ТОВ НВП «Єнамін», Київ

E-mail: gregor@univ.kiev.ua

Синтез насичених нітрогеновмісних гетероциклічних сульфінатів

Запропоновано препаративний підхід до синтезу низки нових насичених нітрогеновмісних гетероциклічних сульфінатів — перспективних біфункціональних будівельних блоків для потреб органічної та медичної хімії. Метод ґрунтується на використанні як вихідних речовин N-Вос-захисених гетероциклічних аміноспиртів і передбачає їх перетворення на тіопіримідильні похідні, подальше окиснення та основне розщеплення утворених сульфонів. Для кожної із стадій проведено оптимізацію умов перебігу процесу з огляду на необхідність одержання багатограмових кількостей цільових сполук. Після незначної модифікації підхід виявився придатним для синтезу оптично чистих сполук. Перспективи використання синтезованих сульфінатів продемонстровано їх перетворенням на відповідні сульфонамідні похідні.

Ключові слова: сульфурорганічні сполуки, нітрогеновмісні гетероцикли, sp^3 -збагачені сполуки, сульфінати, будівельні блоки.

Впродовж останнього десятиліття сульфінати перетворилися з порівняно екзотичних представників сульфурорганічних сполук на один із найважливіших класів реагентів (будівельних блоків) для органічного синтезу та медичної хімії [1, 2]. Вони широко використовуються як джерело радикальних інтермедіатів [2, 3], а також для синтезу стереоізомерно чистих сульфонамідів [4, 5] та інших SO_2 -вмісних сполук. У хімічній біології сульфінати посідають важливе місце як реагенти для біоортогональної хімії (зокрема, для хемоселективного поєднання біомолекул) та молекулярні зонди [6].

Якщо найпростіші ациклічні та аліциклічні сульфінати вже добре зарекомендували себе як будівельні блоки для введення відповідних фрагментів у цільові молекули [2], їх

Ц и т у в а н н я: Анхім М.О., Андріашвілі В.А., Жерш С.А., Толмачов А.О., Григоренко О.О. Синтез насичених нітрогеновмісних гетероциклічних сульфінатів. *Допов. Нац. акад. наук Укр.* 2023. № 5. С. 26—36. <https://doi.org/10.15407/dopovidi2023.05.026>

© Видавець ВД «Академперіодика» НАН України, 2023. Стаття опублікована за умовами відкритого доступу за ліцензією CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

насичені гетероциклічні аналоги досі залишалися порівняно маловивченими (рис. 1). Водночас насичені гетероциклічні системи привертають все більшу увагу у зв'язку з пошуком нових лікарських засобів з огляду на концепції тривимірності, sp^3 -збагачення та лідер-подібності потенційних біологічно активних молекул у медичній хімії [7]. Саме тому розроблення ефективних підходів до синтезу насичених гетероциклічних сульфінатів, зокрема в оптично чистому вигляді, є важливим і актуальним завданням.

З огляду на набутий досвід у синтезі біфункціональних sp^3 -збагачених будівельних блоків нашу увагу привернули насичені нітрогеновмісні гетероциклічні сульфінати. Слід зазначити, що згідно з даними бази *Reaxys*[®], в літературі вже були описані представники цього підкласу **1**–**4**, останній — в оптично чистому вигляді. У рамках даного дослідження нами розширено коло насичених нітрогеновмісних гетероциклічних сульфінатів шляхом синтезу гомологічних представників **5a**–**f**, а також обох енантіомерів похідної піперидину **6** (рис. 2).

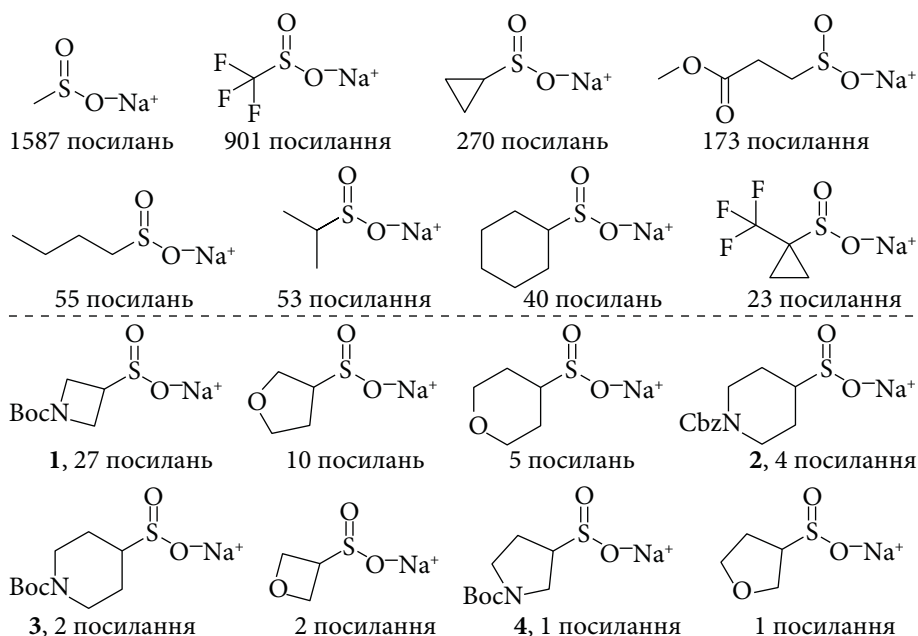


Рис. 1. Насичені ациклічні, аліциклічні та гетероциклічні сульфінати (кількість посилань згідно з базою даних *Reaxys*[®] (www.reaxys.com) станом на 12.06.2023 р.)

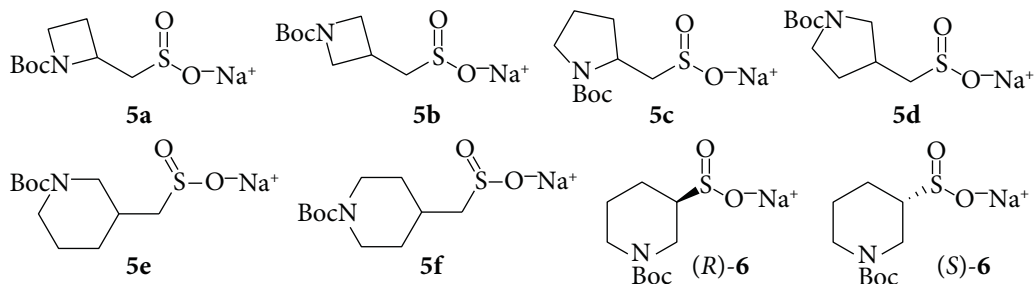


Рис. 2. Насичені нітрогеновмісні гетероциклічні сульфінати — цільові сполуки даного дослідження

Синтез сполук **5** розпочинався з комерційно доступних *N*-Boc-захищених аміноспиртів **7** і ґрунтувався на підході, запропонованому Н. Парасом з колегами у 2014 р. [5]. Згаданий підхід передбачав перетворення спиртів **7** на відповідні тіопіримідильні похідні **9** за умов реакції Міцунобу (піримідин-2(1*H*)-тіон, PPh₃, діетилазодикарбоксилат (ДЕАД)). На прикладі сполуки **7b** нами показано, що, хоч дане перетворення було успішним, продукт **9b** вдалося виділити з помірним виходом (64 %). Його отримання в чистому вигляді ускладнювалося необхідністю очищення від побічних продуктів реакції Міцунобу (трифенілфосфіноксид та діетил гідразин-1,2-дикарбоксилат у разі використання ДЕАД). Тому для синтезу сполук типу **9** ми вибрали двостадійну послідовність реакцій, а саме взаємодію спиртів **7** із мезилхлоридом у присутності триетиламіну і подальше алкілування піримідин-2(1*H*)-тіону утвореними мезилатами **8** (схема 1). У випадку сполуки **7b** ці перетворення проходили з виходами 97 та 79 % відповідно (загальний вихід 77 %).

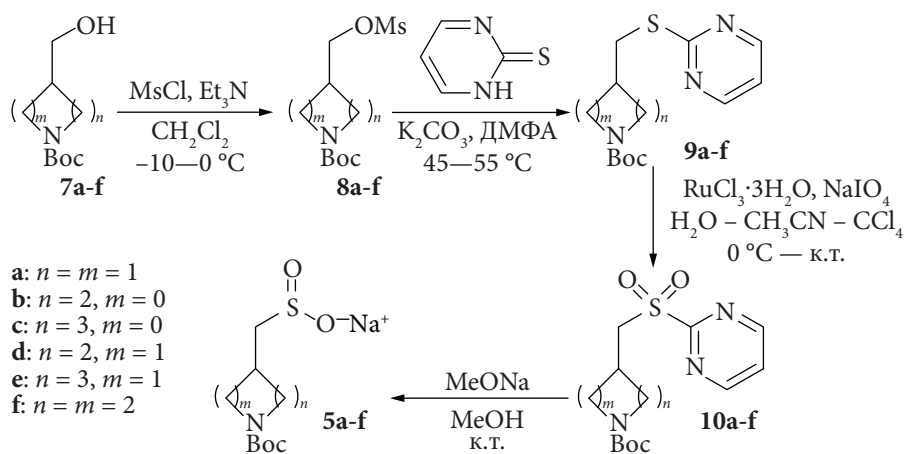


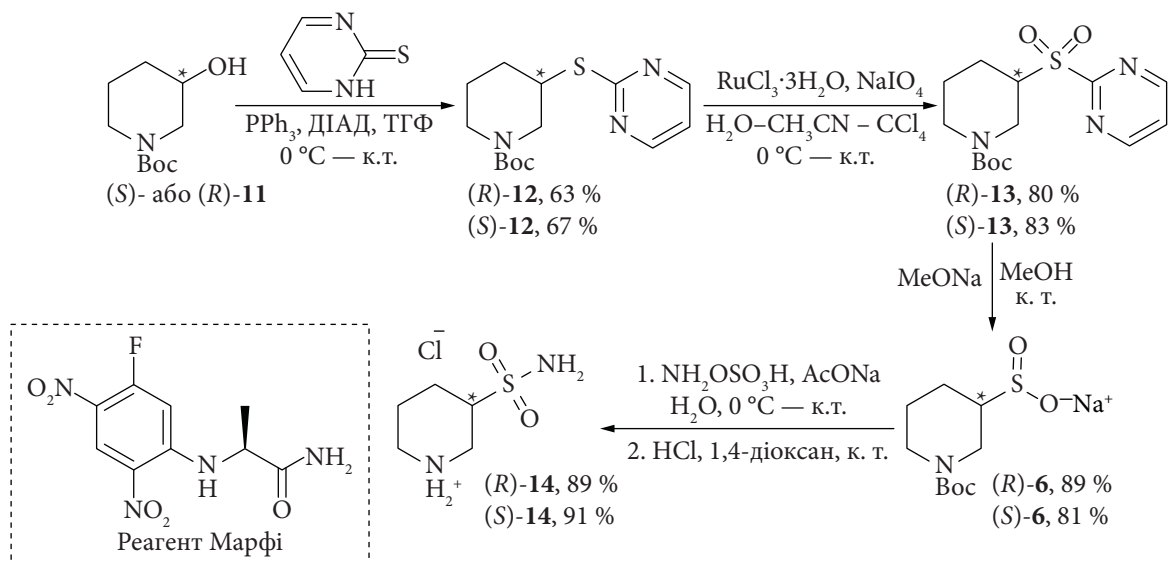
Схема 1

Наступну стадію синтезу — окиснення сульфідів **9** до сульфонів **10** — проводили за умов дії *m*-хлоропербензойної кислоти (МСРВА) у CH₂Cl₂ [5]. Залежно від розчинності сульфонів типу **10** не завжди вдається отримати чистий продукт із задовільними виходами методом висаджування або промивання реакційної суміші насиченим розчином K₂CO₃. Крім цього, масштабування цієї реакції, в якій як окиснювач використовується пероксидна сполука, може бути небезпечним. Водночас застосування як окисника NaIO₄ у присутності каталітичної кількості RuCl₃·3H₂O у системі H₂O — CH₃CN — CCl₄ на цій стадії синтезу є більш перспективним, оскільки не лише дає змогу отримувати продукт без додаткового очищення, а й є більш безпечним. Обидва підходи було випробувано на прикладі сполуки **9a**, і продукт **10a** було одержано з виходами 73 та 91 % відповідно; отже, другий метод (RuCl₃·3H₂O — NaIO₄) справді мав вищу ефективність.

Розщеплення сульфону **10a** проводили згідно з методикою [5] дією розчину метилату натрію, одержаного розчиненням металічного натрію в метанолі за кімнатної температури. Сульфінат **5a** одержували з виходом 96 %; отже, ця стадія не потребувала подальшої оптимізації.

Наведену вище послідовність перетворень було успішно застосовано до всієї серії похідних аміноспиртів **7a—f**; відповідні продукти **5a—f** виділяли із загальними виходами 48—67 % у кількостях до 59 г (схема 1, таблиця).

У разі синтезу оптично активних сульфінатів (*R*)- та (*S*)-**6** з хіральних аміноспиртів (*R*)- та (*S*)-**11** наведену вище послідовність реакцій не вдалося зреалізувати, оскільки на стадії взаємодії відповідних мезилатів з піримідин-2(1*H*)-тіоном в основному середовищі спостерігалася часткова рацемізація. Тому відповідні сульфіді **12** одержували за реакцією Міцунобу за дещо модифікованою методикою Параса зі співавт. [5] (замість ДЕАД було використано діізопропілазодикарбоксилат (ДІАД), схема 2). Подальші перетворення сполук **12** відповідно до схеми 1 дали змогу одержувати цільові продукти (*R*)- та (*S*)-**6** із загальним виходом 45 % у кількостях до 60 г.



Для визначення оптичної чистоти одержаних продуктів їх перетворювали на сульфонаміди **14** взаємодією з гідроксиламіно-*O*-сульфоною кислотою в присутності ацетату натрію з подальшим кислотним зняттям карбаматного захисту. Енантіомерний надлишок синтезованих продуктів встановлювали методом високоефективної рідинної хроматографії на оберненій стаціонарній фазі після дериватизації реагентом Марфі (Marfey) [8]. В обох випадках визначені значення *ee* перевищували 99 %.

Виходи сульфінатів 5a–f та проміжних сполук у їх синтезі*

Сульфінат	<i>n</i>	<i>m</i>	Вихід 8 , %	Вихід 9 , % (температура, час реакції)	Вихід 10 , %	Вихід 5 , %	Загальний вихід, %
5a	1	1	97	79 (45 °C, 12 год)	91	96	67
5b	2	0	94	78 (50 °C, 18 год)	86	89	56
5c	3	0	96	75 (45 °C, 12 год)	81	79	46
5d	2	1	98	71 (55 °C, 24 год)	85	81	48
5e	3	1	94	74 (45 °C, 18 год)	84	89	52
5f	2	2	98	73 (50 °C, 12 год)	88	82	52

* Згідно зі схемою 1.

Таким чином, описаний метод Параса зі співавт. було запропоновано і оптимізовано для зручного й ефективного синтезу низки нових насичених нітрогеновмісних гетероциклічних сульфінатів — перспективних біфункціональних будівельних блоків для потреб органічної та медичної хімії. Він ґрунтується на мезилуванні відповідних *N*-Вос-аміноспиртів, подальшому алкілуванні піримідин-2(1*H*)-тіону, окисненні та розщепленні утвореного сульфону. Розроблені методики дають змогу одержувати цільові продукти з високими препаративними виходами у багатограмових кількостях. У випадку оптично активних похідних піперидину запропонована схема потребувала деяких модифікацій, зокрема використання реакції Міцунобу. Це дало змогу отримати цільові похідні з високою оптичною чистотою (*ee* понад 99 %). Хіральні продукти було перетворено на відповідні сульфонамідні похідні реакцією з гідроксиламін-*O*-сульфоною кислотою.

Експериментальна частина. ^1H та ^{13}C ЯМР-спектри записували на ЯМР-спектрометрах 400 МГц (400 МГц для ^1H , 101 МГц для ^{13}C), 500 МГц (500 МГц для ^1H , 126 МГц для ^{13}C) та 600 МГц (600 МГц для ^1H , 151 МГц для ^{13}C) фірми “Mercury” в розчинниках CDCl_3 і $\text{DMSO}-d_6$. Значення хімічного зсуву ^1H та ^{13}C ЯМР-спектрів наведені у м. ч. відносно тетраметилсилану і встановлені за внутрішнім стандартом або залишковим сигналом розчинника. Очищення продуктів проводили з використанням силікагелю з розміром частинок 230—400 меш. Контроль за перебігом реакцій і чистотою синтезованих сполук здійснювали методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) на пластинках для ТШХ “Merck 60 F254”. Спектри описано таким чином: хімічний зсув (δ , м. ч.), мультиплетність, інтеграл, константи спин-спінової взаємодії (Гц). Хроматомаспектри реєстрували на вискоефективному рідинному хроматографі “Agilent 1100” з двоканальним насосом серії SL (електроспрей-іонізація, ESI).

Загальна методика синтезу мезилатів 8a—f. До розчину спирту **5** (1 моль) та Et_3N (1,5 моль) у CH_2Cl_2 (500 мл) за температури $-10 - 0^\circ\text{C}$ додають краплями MsCl (1,2 моль). УВАГА! Реакція дуже екзотермічна, тому слід чітко контролювати температуру. Після завершення додавання реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури, перемішують 30 хв, промивають водою (3×100 мл), висушують над Na_2SO_4 і випарюють за зниженого тиску.

трет-Бутил 3-(((метилсульфоніл)окси)метил)азетидин-1-карбоксилат (8a). *трет-Бутил 3-(гідроксиметил)азетидин-1-карбоксилат (7a)*, 80 г вводять у реакцію згідно із загальною методикою. Вихід 110 г (97 %). $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S}$. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м. ч.: 1,40 (д, $J = 1,0$ Гц, 9H), 2,83 — 2,95 (м, 1H), 3,01 (д, $J = 1,0$ Гц, 3H), 3,68 (дд, $J = 5,2, 8,8$ Гц, 2H), 4,01 (т, $J = 8,8$ Гц, 2H), 4,31 (д, $J = 6,7$ Гц, 2H).

трет-Бутил 2-(((метилсульфоніл)окси)метил)азетидин-1-карбоксилат (8b). *трет-Бутил 3-(гідроксиметил)азетидин-1-карбоксилат (7b)*, 100 г вводять у реакцію згідно із загальною методикою. Вихід 134 г (94 %). $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S}$. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м. ч.: 1,41 (с, 9H), 2,13 — 2,36 (м, 2H), 3,02 (с, 3H), 3,72 — 3,91 (м, 2H), 4,24 (дд, $J = 2,7, 10,8$ Гц, 1H), 4,40 (кв, $J = 4,8$ Гц, 1H), 4,50 (д, 1H).

трет-Бутил 2-(((метилсульфоніл)окси)метил)піролідин-1-карбоксилат (8c). *трет-Бутил 2-(гідроксиметил)піролідин-1-карбоксилат (8c)*, 100 г вводять у реакцію згідно із загальною методикою. Вихід 133 г (96 %). $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{S}$. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м. ч.: 1,36 — 1,54 (м, 9H), 1,73 — 2,10 (м, 4H), 2,98 (с, 3H), 3,33 (д, $J = 7,1$ Гц, 2H), 4,09 (с, 0,4H), 4,00 (с, 0,6H), 4,27 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H).

трет-Бутил 3-(((метилсульфоніл)окси)метил)піролідин-1-карбоксилат (8d). трет-Бутил 3-(гідроксиметил)піролідин-1-карбоксилат (**7b**, 45 г) вводять у реакцію згідно із загальною методикою. Вихід 60 г (98 %). $C_{11}H_{21}NO_5S$. Спектр 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. ч.: 1,43 (с, 9H), 1,63 — 1,79 (м, 1H), 1,94 — 2,08 (м, 1H), 2,52 — 2,67 (м, 1H), 3,01 (с, 3H), 3,05 — 3,22 (м, 1H), 3,33 (дт, $J = 7,6, 10,7$ Гц, 1H), 3,38 — 3,49 (м, 1H), 3,52 (дд, $J = 7,5, 11,2$ Гц, 1H), 3,99 — 4,33 (м, 2H).

трет-Бутил 3-(((метилсульфоніл)окси)метил)піперидин-1-карбоксилат (8e). трет-Бутил 3-(гідроксиметил)піперидин-1-карбоксилат (**7e**, 15 г) вводять у реакцію згідно із загальною методикою. Вихід 19,2 г (94 %). $C_{12}H_{23}NO_5S$. Спектр 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. ч.: 1,29 (м, $J = 3,8, 10,3, 14,1$ Гц, 1H), 1,36 — 1,55 (м, 1H), 1,40 (с, 9H), 1,57 — 1,71 (м, 1H), 1,71 — 1,87 (м, 1H), 1,87 — 2,02 (м, 1H), 2,79 (д, $J = 20,0$ Гц, 1H), 2,89 (ддд, $J = 3,3, 10,4, 13,5$ Гц, 1H), 2,96 — 3,05 (с, 3H), 3,78 (д, $J = 13,0$ Гц, 1H), 3,84 — 3,98 (м, 1H), 4,07 (тд, $J = 6,7, 8,5, 9,2$ Гц, 2H).

трет-Бутил 4-(((метилсульфоніл)окси)метил)піперидин-1-карбоксилат (8f). трет-Бутил 4-(гідроксиметил)піперидин-1-карбоксилат (**7f**, 60 г) вводять у реакцію згідно із загальною методикою. Вихід 80,4 г (98 %). $C_{12}H_{23}NO_5S$. Спектр 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. ч.: 1,18 (квд, $J = 4,6, 12,4$ Гц, 2H), 1,42 (с, 9H), 1,71 (д, $J = 13,0$ Гц, 2H), 1,87 (квд, $J = 4,0, 9,7, 11,2$ Гц, 1H), 2,68 (т, $J = 12,9$ Гц, 2H), 2,98 (с, 3H), 4,03 (д, $J = 6,5$ Гц, 2H), 4,11 (с, 2H).

Загальна методика синтезу (піримідин-2-іл)сульфідів 9 та 12. До суспензії K_2CO_3 (1,5 моль) у ДМФА (1,4 л) додають піримідин-2(1H)-тіон (1,2 моль) і перемішують протягом 30 хв, після чого прикrapують розчин мезилату **8** (1 моль) у ДМФА (500 мл). Реакційну суміш нагрівають при 45—55 °С; перебіг реакції контролюють за допомогою ТШХ (див. таблицю). Після завершення перетворення реакційну суміш виливають на лід, додають насичений розчин NaCl (2 л) і екстрагують *t*-BuOMe (щонайменше 3 × 1 л), доки органічний шар не перестає світитися під ультрафіолетовою лампою на пластині для ТШХ. Об'єднані органічні екстракти промивають водою (2 × 600 мл) та насиченим розчином NaCl (3 × 600 мл), висушують над Na_2SO_4 і випаровують за зниженого тиску. Залишок очищують за допомогою флеш-хроматографії (SiO_2 , градієнт гексан – *t*-BuOMe (1 : 0 → 7 : 3) як елюент).

трет-Бутил 3-((піримідин-2-ілтїо)метил)азетидин-1-карбоксилат (9a). трет-Бутил 3-(((метилсульфоніл)окси)метил)азетидин-1-карбоксилат (**8a**, 132 г) вводять у реакцію згідно із загальною методикою. Вихід 92 г (79 %). $C_{13}H_{19}N_3O_2S$. $T_{пл}$ 86—88 °С. Спектр 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. ч.: 1,42 (д, $J = 1,3$ Гц, 9H), 2,85 — 2,96 (м, 1H), 3,37 (д, $J = 7,7$ Гц, 2H), 3,67 (ддд, $J = 1,3, 5,3, 9,0$ Гц, 2H), 4,00 — 4,06 (м, 2H), 6,96 (тд, $J = 1,4, 4,8$ Гц, 1H), 8,49 (дд, $J = 1,4, 4,9$ Гц, 2H). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$), δ , м. ч.: 27,9, 34,2, 78,9, 116,2, 155,9, 156,8, 171,2. РХМС (XI, m/z): 282 $[M+H]^+$.

трет-Бутил 2-((піримідин-2-ілтїо)метил)азетидин-1-карбоксилат (9b). трет-Бутил 3-(((метилсульфоніл)окси)метил)азетидин-1-карбоксилат (**8b**, 134 г) вводять у реакцію згідно із загальною методикою. Вихід 111 г (78 %). $C_{13}H_{19}N_3O_2S$. Спектр 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. ч.: 1,44 (с, 9H), 2,01 (ддт, $J = 6,3, 7,9, 11,7$ Гц, 1H), 2,19 — 2,40 (м, 1H), 3,35 (дд, $J = 8,2, 13,7$ Гц, 1H), 3,62 — 3,99 (м, 3H), 4,49 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 6,95 (т, $J = 4,8$ Гц, 1H), 8,48 (д, $J = 4,8$ Гц, 2H).

трет-Бутил 2-((піримідин-2-ілтїо)метил)піролідин-1-карбоксилат (9c). трет-Бутил 2-(((метилсульфоніл)окси)метил)піролідин-1-карбоксилат (**8c**, 133 г) вводять у реакцію згідно із загальною методикою. Вихід 105 г (75 %). $C_{14}H_{21}N_3O_2S$. Спектр 1H ЯМР (400 МГц,

DMSO- d_6), δ , м. ч.: 1,39 (с, 9H), 1,67 — 2,03 (м, 4H), 3,04 — 3,39 (м, 3H), 3,52 (дд, $J = 4,3, 13,3$ Гц, 1H), 4,02 (с, 1H), 7,21 (т, $J = 4,8$ Гц, 1H), 8,61 (д, $J = 4,8$ Гц, 2H). РХМС (ЕСІ, m/z): 234 [M+H]⁺.

трет-Бутил 3-((піримідин-2-ілтіо)метил)піролідин-1-карбоксилат (9d). трет-Бутил 3-(((метилсульфоніл)окси)метил)піролідин-1-карбоксилат (**8d**, 60 г) вводять у реакцію згідно із загальною методикою. Вихід 45 г (71 %). C₁₄H₂₁N₃O₂S. Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ , м. ч.: 1,42 (с, 9H), 1,70 (дкв, $J = 8,3, 12,5$ Гц, 1H), 1,94 — 2,20 (м, 1H), 2,55 (септ, $J = 7,4$ Гц, 1H), 3,09 (дд, $J = 7,5, 10,9$ Гц, 1H), 3,15 — 3,23 (м, 2H), 3,28 (дт, $J = 7,8, 10,8$ Гц, 1H), 3,45 (с, 1H), 3,57 (дд, $J = 7,3, 10,9$ Гц, 1H), 6,95 (т, $J = 4,8$ Гц, 1H), 8,49 (д, $J = 4,8$ Гц, 2H).

трет-Бутил 3-((піримідин-2-ілтіо)метил)піперидин-1-карбоксилат (9e). трет-Бутил 3-(((метилсульфоніл)окси)метил)піперидин-1-карбоксилат (**8e**, 19 г) вводять у реакцію згідно із загальною методикою. Вихід 15 г (74 %); C₁₅H₂₃N₃O₂S. Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ , м. ч.: 1,14 — 1,33 (м, 2H), 1,41 (с, 9H), 1,63 (дт, $J = 4,2, 13,2$ Гц, 1H), 1,74 — 1,88 (м, 1H), 1,93 (д, 1H), 2,43 — 2,97 (м, 2H), 3,06 (с, 2H), 3,64 — 4,35 (м, 2H), 6,92 (т, $J = 4,9$ Гц, 1H), 8,46 (дд, $J = 1,5, 4,9$ Гц, 2H). РХМС (ЕСІ, m/z): 210 [M+H-Вос]⁺.

трет-Бутил 4-((піримідин-2-ілтіо)метил)піперидин-1-карбоксилат (9f). трет-Бутил 4-(((метилсульфоніл)окси)метил)піперидин-1-карбоксилат (**8f**, 80 г) вводять у реакцію згідно із загальною методикою. Вихід 62 г (73 %). C₁₅H₂₃N₃O₂S. Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ , м. ч.: 1,18 — 1,23 (м, 2H), 1,43 (с, 9H), 1,74 — 1,83 (м, 3H), 2,66 (т, $J = 13,4$ Гц, 2H), 3,08 (д, $J = 6,7$ Гц, 2H), 4,08 (с, 2H), 6,93 (т, $J = 4,8$ Гц, 1H), 8,48 (д, $J = 4,8$ Гц, 2H).

Загальна методика синтезу (піримідин-2-іл)сульфонів 10 та 13. Сульфід **9** або **12** (1 моль) розчиняють у суміші H₂O (2 л), CH₃CN (1 л) та CCl₄ (1 л), додають RuCl₃·3H₂O (0,3 г), потім за охолодження (0—5 °С) порціями присипають NaIO₄ (2,5 моль). Після цього витримують згадану температуру протягом 30 хв, прибирають охолоджувальну баню і перемішують протягом ночі. Реакційну суміш фільтрують, органічні розчинники випарюють з фільтрату за зниженого тиску, залишок екстрагують EtOAc (щонайменше 3 × 1 л), доки органічний шар не перестав світитися в ультрафіолеті на пластині для ТШХ. Об'єднані органічні екстракти промивають насиченим розчином NaHCO₃ (2 × 600 мл) та насиченим розчином NaCl (2 × 600 мл), висушують над Na₂SO₄ і випарюють за зниженого тиску.

трет-Бутил 3-((піримідин-2-ілсульфоніл)метил)азетидин-1-карбоксилат (10a). трет-Бутил 3-((піримідин-2-ілтіо)метил)азетидин-1-карбоксилат (**9a**, 92 г) вводять у реакцію згідно із загальною методикою. Вихід 83 г (91 %). C₁₀H₁₉N₃O₄S. Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ , м. ч.: 1,41 (с, 10H), 2,98 — 3,41 (м, 1H), 3,81 (с, 5H), 4,14 (т, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,58 (т, $J = 4,8$ Гц, 1H), 8,95 (д, $J = 4,8$ Гц, 2H). Спектр ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ , м. ч.: 22,7, 27,9, 54,3, 79,4, 123,6, 155,6, 158,3, 165,3. РХМС (ЕСІ, m/z): 258 [M-tBu]⁺.

трет-Бутил 2-((піримідин-2-ілсульфоніл)метил)азетидин-1-карбоксилат (10b). трет-Бутил 2-((піримідин-2-ілтіо)метил)азетидин-1-карбоксилат (**9b**, 110 г) вводять у реакцію згідно із загальною методикою. Вихід 106 г (86 %). C₁₀H₁₉N₃O₄S. Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ , м. ч.: 1,42 (с, 9H), 2,29 — 2,54 (м, 2H), 3,69 — 3,96 (м, 3H), 4,30 (д, $J = 14,5$ Гц, 1H), 4,71 (д, $J = 9,1$ Гц, 1H), 7,59 (т, $J = 4,9$ Гц, 1H), 8,98 (д, $J = 4,9$ Гц, 2H). РХМС (ЕСІ, m/z): 214 [M+H-Вос]⁺.

трет-Бутил 3-((піримідин-2-ілсульфоніл)метил)піролідин-1-карбоксилат (10d). трет-Бутил 3-((піримідин-2-ілтіо)метил)піролідин-1-карбоксилат (**9d**, 45 г) вводять у реакцію згідно із загальною методикою. Вихід 42,4 г (85 %). C₁₁H₂₁N₃O₄S. Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ , м. ч.: 1,33 — 1,46 (м, 1H), 1,40 (с, 9H), 1,71 (с, 1H), 2,16 — 2,22 (м, 1H), 2,69 — 2,85

(м, 1H), 3,03 (д, $J = 13,4$ Гц, 1H), 3,24 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 3,36 — 3,79 (м, 5H), 7,57 (дд, $J = 3,1, 6,2$ Гц, 1H), 8,88 — 8,99 (м, 2H).

трет-Бутил 2-((піримідин-2-ілсульфоніл)метил)піролідин-1-карбоксилат (10с). трет-Бутил 2-((піримідин-2-ілтїо)метил)піролідин-1-карбоксилат (**9с**, 105 г) вводять у реакцію згідно із загальною методикою. Вихід 94,6 г (81 %). $C_{11}H_{21}N_3O_4S$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. ч.: 1,38 (с, 9H), 1,85 (квінт, $J = 6,5$ Гц, 2H), 2,02 — 2,27 (м, 2H), 3,19 — 3,50 (м, 3H), 4,07 (дд, $J = 14,0, 96,2$ Гц, 1H), 4,37 (с, 1H), 7,55 (дд, $J = 5,3, 10,0$ Гц, 1H), 8,93 (д, $J = 4,8$ Гц, 2H). РХМС (ESI, m/z): 258 $[M+H-Box]^+$.

трет-Бутил 4-((піримідин-2-ілсульфоніл)метил)піперидин-1-карбоксилат (10f). трет-Бутил 4-((піримідин-2-ілтїо)метил)піперидин-1-карбоксилат (**9f**, 62 г) вводять у реакцію згідно із загальною методикою. Вихід 59 г (86 %). $C_{15}H_{23}N_3O_4S$. Спектр 1H ЯМР (126 МГц, $DMSO-d_6$), δ , м. ч.: 1,23 (тт, $J = 7,9, 15,4$ Гц, 2H), 1,38 (с, 9H), 1,76 (дд, $J = 3,7, 13,0$ Гц, 2H), 2,10 (ддт, $J = 3,9, 7,7, 11,1$ Гц, 1H), 2,72 (с, 2H), 3,60 (т, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,86 (д, $J = 13,2$ Гц, 2H), 7,87 (т, $J = 4,6$ Гц, 1H), 9,10 (д, $J = 4,5$ Гц, 2H).

трет-Бутил (R)-3-(піримідин-2-ілтїо)піперидин-1-карбоксилат ((R)-13). трет-Бутил (R)-3-(піримідин-2-ілтїо)піперидин-1-карбоксилат ((R)-**12**, 93 г) вводять у реакцію згідно із загальною методикою. Вихід 82 г (80 %). $C_{14}H_{21}N_3O_4S$. Спектр 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. ч.: 1,41 (с, 9H), 1,50 — 1,75 (м, 1H), 1,74 — 2,08 (м, 2H), 2,31 (с, 1H), 2,74 (т, $J = 12,9$ Гц, 1H), 3,10 (с, 1H), 3,79 (с, 1H), 4,08 (с, 1H), 4,41 (д, $J = 13,3$ Гц, 1H), 7,60 (т, $J = 4,9$ Гц, 1H), 8,99 (д, $J = 4,9$ Гц, 2H). РХМС (ESI, m/z): 228 $[M+H-Box]^+$

трет-Бутил (S)-3-(піримідин-2-ілтїо)піперидин-1-карбоксилат ((S)-13). трет-Бутил (S)-3-(піримідин-2-ілтїо)піперидин-1-карбоксилат ((S)-**12**, 98 г) вводять у реакцію згідно із загальною методикою. Вихід 90 г (83 %). $C_{14}H_{21}N_3O_4S$. Спектральні та фізичні характеристики були ідентичними характеристикам (R)-ізомеру.

Загальна методика синтезу сульфінатів 5 та 6. Реакцію проводять в атмосфері аргону. У реактор наливають метанол (3 л) і шматочками розчиняють металічний Na (1 моль). Після повного розчинення Na реакційну суміш охолоджують до 0 °С і додають порціями сульфон **12** або **13** (1 моль). Суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год і випарюють за зниженого тиску. Залишок розтирають з *t*-BuOMe, відфільтровують, промивають гексаном і висушують за зниженого тиску.

(1-(трет-Бутоксикарбоніл)азетидин-3-іл)метансульфінат натрію (5a). трет-Бутил 3-((піримідин-2-ілтїо)метил)азетидин-1-карбоксилат (**10a**, 83 г) вводять у реакцію згідно із загальною методикою. Вихід 59 г (96 %). $C_9H_{16}NNaO_4S$. Спектр 1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$), δ , м. ч.: 1,35 (с, 9H), 2,16 (д, $J = 7,6$ Гц, 2H), 2,73 — 2,90 (м, 1H), 3,59 (с, 2H), 3,89 (с, 2H). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, $DMSO-d_6$), δ , м. ч.: 22,7, 27,9, 54,3, 79,4, 123,6, 155,6, 158,3, 165,3. РХМС (ESI, m/z): 234 $[M-Na]^-$.

(1-(трет-Бутоксикарбоніл)азетидин-2-іл)метансульфінат натрію (5b). трет-Бутил 3-((піримідин-2-ілтїо)метил)азетидин-1-карбоксилат (**10b**, 50,4 г) вводять у реакцію згідно із загальною методикою. Вихід 33,2 г (89 %). $C_9H_{16}NNaO_4S$. $T_{пл}$ 132—135 °С. Спектр 1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$), δ , м. ч.: 1,34 (с, 9H), 2,04 — 2,12 (м, 1H), 2,16 — 2,25 (м, 1H), 2,29 (т, $J = 11,1$ Гц, 1H), 2,43 (дд, $J = 3,7, 11,7$ Гц, 1H), 4,25 — 4,33 (м, 1H). Спектр ^{13}C ЯМР (151 МГц, $DMSO-d_6$), δ , м. ч.: 22,6, 27,3, 28,6, 47,6, 67,8, 78,6, 155,7. РХМС (ESI, m/z): 258 $[M+H]^+$.

(1-(трет-Бутоксикарбоніл)піролідин-2-іл)метансульфінат натрію (5c). трет-Бутил 2-((піримідин-2-ілтїо)метил)піролідин-1-карбоксилат (**10с**, 94 г) вводять у реакцію згід-

но із загальною методикою. Вихід 58,4 г (79 %). $C_{10}H_{18}NNaO_4S$. Спектр 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м. ч.: 1,38 (с, 9H), 1,62 — 1,87 (м, 4H), 1,87 — 2,13 (м, 1H), 2,26 (т, 1H), 3,08 — 3,30 (м, 2H), 3,88 (с, 1H). РХМС (ESI, m/z): 272,0 $[M+H]^+$, 248,0 $[M-Na]^-$.

(1-(трет-Бутоксикарбоніл)піролідин-3-іл)метансульфінат натрію (**5d**). трет-Бутил 3-((піримідин-2-ілтіо)метил)піролідин-1-карбоксилат (**10d**, 42 г) вводять у реакцію згідно із загальною методикою. Вихід 28,4 г (81 %). $C_{10}H_{18}NNaO_4S$. $T_{пл}$ 98—100 °С. Спектр 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м. ч.: 1,26 — 1,57 (м, 1H), 1,40 (с, 9H), 1,92 — 1,99 (м, 3H), 2,32 (тт, $J = 7,8, 13,9$ Гц, 1H), 2,81 (т, $J = 9,6$ Гц, 1H), 3,09 (дт, $J = 8,6, 16,3$ Гц, 1H), 3,25 (т, $J = 9,2$ Гц, 1H), 3,43 (дт, $J = 5,9, 11,3$ Гц, 1H). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO- d_6), δ , м. ч.: 28,2, 31,0, 31,7, 32,7, 33,7, 44,8, 45,0, 51,1, 51,3, 66,0, 77,9, 78,0, 153,5. РХМС (ESI, m/z): 248 $[M-Na]^-$.

(1-(трет-Бутоксикарбоніл)піперидин-4-іл)метансульфінат натрію (**5f**). трет-Бутил 2-((піримідин-2-ілтіо)метил)піперидин-1-карбоксилат (**10f**, 59 г) вводять у реакцію згідно із загальною методикою. Вихід 40 г (82 %). $C_{11}H_{20}NNaO_4S$. Спектр 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м. ч.: 1,01 (д, $J = 12,7$ Гц, 2H), 1,37 (с, 9H), 1,67 (д, $J = 12,9$ Гц, 2H), 1,78 (с, 3H), 2,68 (с, 2H), 3,83 (д, $J = 13,0$ Гц, 2H). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO- d_6), δ , м. ч.: 28,6, 31,8, 32,8, 78,8, 154,4. РХМС: (ESI, m/z): 262 $[M-Na]^-$.

(R)-1-(трет-Бутоксикарбоніл)піперидин-3-сульфінат натрію ((R)-**6**). трет-Бутил (R)-3-(піримідин-2-ілтіо)піперидин-1-карбоксилат ((R)-**13**, 82 г) вводять у реакцію згідно із загальною методикою. Вихід 60 г (89 %). $C_{10}H_{18}NNaO_4S$. $T_{пл}$ 176—179 °С. $[\alpha]_{20}^D = -19,7$ ($c = 0,1$, MeOH). Спектр 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м. ч.: 1,12 — 1,33 (м, 2H), 1,38 (с, 9H), 1,53 — 1,73 (м, 2H), 1,79 (с, 1H), 3,81 (д, $J = 12,9$ Гц, 1H), 4,01 (д, $J = 11,0$ Гц, 1H). РХМС (ESI, m/z): 272 $[M+H-Na]^+$, 248 $[M-Na]^-$.

(S)-1-(трет-Бутоксикарбоніл)піперидин-3-сульфінат натрію ((S)-**6**). трет-Бутил (S)-3-(піримідин-2-ілтіо)піперидин-1-карбоксилат ((S)-**13**, 90 г) вводять у реакцію згідно із загальною методикою. Вихід 61 г (81 %). $C_{10}H_{18}NNaO_4S$. $T_{пл}$ 172 — 174 °С. $[\alpha]_{20}^D = +21,8$ ($c = 0,1$, MeOH). Інші спектральні та фізичні характеристики були ідентичними характеристикам (R)-ізомеру.

Загальна методика синтезу хіральних піримідинілсульфідів 12. До розчину Ph_3P (0,6 моль) у тетрагідрофурані (1 л) за температури 0 °С додають краплинами ДЕАД (0,6 моль) і залишають перемішуватися протягом 0,5 год за цієї ж температури, потім додають спирт **11** (0,5 моль), підтримуючи температуру близько 0 °С. До реакційної суміші порціями досипають піримідин-2(1H)-тіон (0,6 моль), перемішують ще 0,5 год за температури 0 °С і залишають на ніч за кімнатної температури. Реакційну суміш випаровують, додають гексан (500 мл), осад, який утворився, відфільтровують і промивають гексаном (2 × 250 мл). Фільтрати випаровують за зниженого тиску. Отриману суміш очищують хроматографією (SiO_2 , градієнт гексан — $t-BuOMe$ (1 : 0→6 : 4) як елюент).

трет-Бутил (R)-3-(піримідин-2-ілтіо)піперидин-1-карбоксилат ((R)-**12**). трет-Бутил (S)-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилат ((S)-**11**, 100 г) вводять у реакцію згідно із загальною методикою. Вихід 93 г (63 %). $C_{14}H_{21}N_3O_2S$. Спектр 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. ч.: 1,42 (с, 9H), 1,56 — 1,97 (м, 3H), 2,13 (т, $J = 8,7$ Гц, 1H), 3,12 (с, 1H), 3,29 (с, 1H), 3,71 (д, $J = 13,4$ Гц, 1H), 3,84 (тт, $J = 4,2, 9,0$ Гц, 1H), 4,11 (с, 1H), 6,96 (т, $J = 4,9$ Гц, 1H), 8,51 (д, $J = 4,9$ Гц, 2H).

трет-Бутил (S)-3-(піримідин-2-ілтіо)піперидин-1-карбоксилат ((S)-**12**). трет-Бутил (R)-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилат ((R)-**11**, 100 г) вводять у реакцію згідно із загаль-

ною методикою. Вихід 98 г (67 %). $C_{14}H_{21}N_3O_2S$. Спектральні та фізичні характеристики були ідентичними характеристикам (R)-ізомеру.

Загальна методика синтезу хіральних сульфонамідів 14. Сульфінат **6** (4 ммоль) розчиняють у воді (10 мл), додають NaOAc (20 ммоль) за температури 0—5 °С, а потім порціями гідроксиламін-О-сульфокислоту (10 ммоль). Суміш перемішують за вказаної температури протягом 30 хв, охолоджувальну баню прибирають і залишають перемішуватися на ніч за кімнатної температури. Реакційну суміш екстрагують EtOAc (3 × 5 мл), органічний шар промивають насиченим розчином Na_2CO_3 (2 × 3 мл) та насиченим розчином NaCl (2 × 3 мл), висушують над Na_2SO_4 і випаровують за зниженого тиску. Отриманий продукт розчиняють у 4 М HCl — 1,4-діоксані (5 мл) і залишають перемішуватися за кімнатної температури до появи осаду, який відфільтровують, промивають *t*-BuOMe (2 × 3 мл) та висушують за зниженого тиску.

(R)-Піперидин-3-сульфонамід, гідрохлорид ((R)-**14**). *трет*-Бутил (R)-3-(піримідин-2-ілтіо)піперидин-1-карбоксилат ((R)-**6**, 1,00 г) вводять у реакцію згідно із загальною методикою. Вихід 0,66 г (89 %). $C_5H_{13}ClN_2O_2S$. *ee* 99,2 %. Спектр 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м. ч.: 1,60 (квд, $J = 3,9, 12,6$ Гц, 1H), 1,75 (квт, $J = 3,8, 13,1$ Гц, 1H), 1,89 (дт, $J = 3,6, 14,2$ Гц, 1H), 2,13 (д, $J = 12,6$ Гц, 1H), 2,85 (квд, $J = 8,6, 16,5, 21,0$ Гц, 2H), 3,22 (д, $J = 12,6$ Гц, 1H), 3,35 (тт, $J = 3,7, 12,0$ Гц, 1H), 3,40 — 3,55 (м, 1H), 7,16 (с, 2H), 9,41 (с, 2H). РХМС (ESI, m/z): 165 $[M-Cl]^+$.

(S)-Піперидин-3-сульфонамід, гідрохлорид ((S)-**14**). *трет*-Бутил (S)-3-(піримідин-2-ілтіо)піперидин-1-карбоксилат ((S)-**6**, 1,00 г) вводять у реакцію згідно із загальною методикою. Вихід 0,68 г (91 %). $C_5H_{13}ClN_2O_2S$. *ee* 99,5 %. Спектральні характеристики отриманого ізомеру ідентичні характеристикам (R)-ізомеру.

Публікація містить результати досліджень, проведених за підтримки ТОВ НВП «Єна-мін» та Міністерства освіти і науки України (проекти 0121U100387 (21БФ037-01М) та 0122U001962 (22БФ037-02)).

ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА

- Grygorenko O.O., Volochnyuk D.M., Vashchenko B.V. Emerging building blocks for medicinal chemistry: recent synthetic advances. *Eur. J. Org. Chem.* 2021. **47**. P. 6478—6510. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202100857>
- Kuttruff C.A., Haile M., Kraml J., Tautermann C.S. Late-stage functionalization of drug-like molecules using diversinates. *ChemMedChem*. 2018. **13**. P. 983—87. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201800151>
- Smith J.M., Dixon J.A., deGruyter J.N., Baran P.S. Alkyl sulfinates: radical precursors enabling drug discovery. *J. Med. Chem.* 2019. **62**. P. 2256—2264. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b01303>
- Andriashvili V.A., Zherish S., Tolmachev A.A., Grygorenko O.O. Synthesis of α -C-stereochemically pure secondary sulfonamides. *J. Org. Chem.* 2022. **87**. P. 6237—6246. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c00480>
- Johnson M.G., Gribble M.W., Houze J.B., Paras N.A. Convenient route to secondary sulfinates: application to the stereospecific synthesis of α -C-chiral sulfonamides. *Org. Lett.* 2014. **16**. P. 6248—6251. <https://doi.org/10.1021/ol503208z>
- Lo Conte M., Carroll K.S. Chemoselective ligation of sulfinic acids with aryl-nitroso compounds. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012. **51**. P. 6502—6505. <https://doi.org/10.1002/anie.201201812>
- Grygorenko O.O., Volochnyuk D.M., Ryabukhin S.V., Judd D.B. The symbiotic relationship between drug discovery and organic chemistry. *Chem. Eur. J.* 2020. **26**. P. 1196—1237. <https://doi.org/10.1002/chem.201903232>
- Bhushan R., Brückner H. Marfey's reagent for chiral amino acid analysis: a review. *Amino Acids*. 2004. **27**. P. 231—247. <https://doi.org/10.1007/S00726-004-0118-0>

Надійшло до редакції 20.06.2023

REFERENCES

1. Grygorenko, O. O., Volochnyuk, D. M. & Vashchenko, B. V. (2021). Emerging building blocks for medicinal chemistry: recent synthetic advances. *Eur. J. Org. Chem.*, 47, pp. 6478-6510. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202100857>
2. Kuttruff, C. A., Haile, M., Kraml, J. & Tautermann, C. S. (2018). Late-stage functionalization of drug-like molecules using diversinates. *ChemMedChem*, 13, pp. 983-987. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201800151>
3. Smith, J. M., Dixon, J. A., Degruyter, J. N. & Baran, P. S. (2019). Alkyl sulfinates: radical precursors enabling drug discovery. *J. Med. Chem.*, 62, pp. 2256-2264. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b01303>
4. Andriashvili, V. A., Zhersh, S., Tolmachev, A. A. & Grygorenko, O. O. (2022). Synthesis of α -C-stereochemically pure secondary sulfonamides. *J. Org. Chem.*, 87, pp. 6237-6246. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c00480>
5. Johnson, M. G., Gribble, M. W., Houze, J. B. & Paras, N. A. (2014). Convenient route to secondary sulfinates: application to the stereospecific synthesis of α -C-chiral sulfonamides. *Org. Lett.*, 16, pp. 6248-6251. <https://doi.org/10.1021/ol503208z>
6. Lo Conte, M. & Carroll, K. S. (2012). Chemoselective ligation of sulfinic acids with aryl-nitroso compounds. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 51, pp. 6502-6505. <https://doi.org/10.1002/anie.201201812>
7. Grygorenko, O. O., Volochnyuk, D. M., Ryabukhin, S. V. & Judd, D. B. (2020). The symbiotic relationship between drug discovery and organic chemistry. *Chem. Eur. J.*, 26, pp. 1196-1237. <https://doi.org/10.1002/chem.201903232>
8. Bhushan, R. & Brückner, H. (2004). Marfey's reagent for chiral amino acid analysis: a review. *Amino Acids*, 27, pp. 231-247. <https://doi.org/10.1007/S00726-004-0118-0>

Received 20.06.2023

M.O. Ankhim^{1,2}, <https://orcid.org/0009-0008-7927-1458>

V.A. Andriashvili^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-8272-3047>

S.A. Zhersh^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-5357-6017>

A.O. Tolmachev^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-9300-3400>

O.O. Grygorenko^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-6036-5859>

¹ Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv

² Enamine Ltd., Kyiv

E-mail: gregor@univ.kiev.ua

SYNTHESIS OF SATURATED NITROGEN-CONTAINING HETEROCYCLIC SULFINATES

A preparative approach to the synthesis of a series of novel saturated nitrogen-containing heterocyclic sulfinates, promising bifunctional building blocks for applications in organic and medicinal chemistry, is proposed. The method is based on the utilization of N-Boc-protected heterocyclic amino alcohols as starting materials and involves their transformation into thiopyrimidyl derivatives, subsequent oxidation, and base-promoted cleavage of the resulting sulfones. At each stage, reaction conditions were optimized with the aim of obtaining multigram quantities of the target compounds. Following minor modifications, the approach was deemed suitable for the preparation of optically pure compounds. Possible applications of the synthesized sulfinates are illustrated by their transformation into the corresponding sulfonamide derivatives.

Keywords: organosulfur compounds, nitrogen-containing heterocycles, sp^3 -enriched compounds, sulfinates, building blocks.