МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА

ДОБРИДНЄВ ОЛЕКСІЙ ВОЛОДИМИРОВИЧ

УДК [547.788+547.869+547.738.1]:[547.239.2+547.466+547.541.51]

П’ЯТИ- ТА ШЕСТИЧЛЕННІ S(IV)- ТА S(VI)-ВМІСНІ ГЕТЕРОЦИКЛИ З S–N ТА S–O ЕНДОЦИКЛІЧНИМ ФРАГМЕНТОМ

02.00.03 – органічна хімія

РЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора хімічних наук

КИЇВ – 2026

Дисертацією є наукова доповідь (за сукупністю статей).

Робота виконана на кафедрі органічної хімії хімічного факультету Київського національного університету імені Тараса Шевченка МОН України.

Науковий консультант: доктор хімічних наук, професор
Воловенко Юліан Михайлович,
Київський національний університет імені Тараса Шевченка, професор кафедри органічної хімії.

Опоненти: доктор хімічних наук, професор,
академік НАН України
Чебанов Валентин Анатолійович,
Науково-технологічний комплекс "Інститут монокристалів" НАН України, перший заступник генерального директора з наукової роботи;

доктор хімічних наук, старший дослідник
Головченко Олександр Володимирович,
Інститут біоорганічної хімії і нафтохімії імені В.П. Кухаря НАН України, директор;

доктор хімічних наук, професор
Тимошенко Вадим Михайлович,
Інститут органічної хімії НАН України,
провідний науковий співробітник відділу хімії органічних сполук сірки.

Захист відбудеться 17 листопада 2026 року о 13:00 на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.001.25 Київського національного університету імені Тараса Шевченка (ауд. 202 головного корпусу, вул. Володимирська, 60, Київ, 01601) із використанням засобів зв'язку в режимі реального часу за посиланням:
https://knu-ua.zoom.us/j/85138177475?pwd=5W2iJJBR6qeEkAnORypREMubnAk70n.1
Ідентифікатор конференції Zoom: 851 3817 7475. Код доступу: 247692

Із дисертацією можна ознайомитися на офіційному сайті Науково-консультаційного центру: https://scc.knu.ua/zdobuvach-kandydata-doktora-nauk?id=335934 та в Науковій бібліотеці імені М. Максимовича Київського національного університету імені Тараса Шевченка за адресою: вулиця Володимирська, 58, Київ, 01601, зал №12.

Вчений секретар спеціалізованої
вченої ради Д 26.001.25 Людмила ВРЕТІК

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Використання п’яти- і шестичленних S(IV)- та S(VI)-вмісних гетероциклічних сполук з S–N та S–O ендоциклічним фрагментом в якості біоізостерних еквівалентів є важливою складовою процесу розробки лікарських засобів нового покоління або модуляції біологічної активності та ADME (абсорбція, розподіл, метаболізм та виведення) профілю відомих засобів, що вже мають практичне застосування. Розробка біологічно активних речовин є складним і ресурсомістким процесом, ефективність якого напряму залежить від ширини синтетично доступного хімічного простору. Останній, в свою чергу, напряму корелює з кількістю та ефективністю наразі відомих синтетичних методів одержання та подальшої функціоналізації цільових сполук.

Сульфурвмісні функціональні групи розглядаються як біоізостерні еквіваленти найбільш поширених в природних сполуках амідної та естерної груп. І якщо сульфонаміди та сульфонати є доволі поширеними в сучасній медичній хімії – на їхній основі створено майже півтори сотні схвалених лікарських засобів, то біологічно активні сполуки, які містять в своєму складі сульфінамідну або сульфоксимінову групи є порівняно малочисельними. При цьому такі похідні є перспективними з точки зору раціонального молекулярного дизайну. Вони характеризуються унікальним поєднанням просторової тривимірності, полярності та здатності утворювати водневі зв’язки. На відміну від карбо- і сульфонвмісних функціональних груп, сульфінамідний та сульфоксиміновий фрагменти можуть надавати дочірній молекулі хіральності зі стереогенним центром на атомі сульфуру. Важливо, що циклічні і, особливо, спіроциклічні представники із сульфурвмісними функціональними групами є конформаційно обмеженими. Це може підвищити селективність та значно покращити зв’язування з біологічними мішенями. Однак доступний хімічний простір циклічних сульфінамідів та сульфоксимінів наразі є доволі обмеженим, а функціоналізація циклічних сульфонамідів та сульфонатів вивчена недостатньо.

Саме тому, окрім систематизації літературних даних за обраною тематикою, дана робота зосереджена на трьох практичних напрямках. По-перше, розробці ефективних методів синтезу п’яти- та шестичленних циклічних сульфінамідів, сульфонамідів, сульфоксимінів та сульфонатів. По-друге, досліджені хімічних властивостей зазначених сполук, розробка методів функціоналізації та введення фармакофорних фрагментів. По-третє, встановленні закономірностей структура – активність досліджуваних сполук. Узагальнені результати, безсумнівно, матимуть важливе практичне значення для хімічної науки і суміжних дисциплін, прискорять та спростять розробку лікарських засобів нового покоління та інших біологічно активних речовин.

Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконувалася у рамках держбюджетних тем «Молекулярний дизайн біоізостерів природних сполук та мультикомпонентних матеріалів для цільової доставки лікарських препаратів» (2022–2024 р.р., 22БФ037-07) та «Хемо-, регіо- та стереоселективні реакції для контрольованого синтезу біологічно активних сполук» (2025–2026 р.р., 24БФ037-04).

Мета і задачі дослідження. Метою даної роботи є розробка нових і оптимізація існуючих методів синтезу циклічних сульфінамідів, сульфонамідів, сульфоксимінів та сульфонатів, передусім раніше невідомих представників. Вивчення хімічних власти-

востей сполук досліджуваних класів, формулювання залежностей структура – активність та встановлення потенційної біологічної активності. Для досягнення поставленої мети необхідно вирішити наступні задачі:

- Розробити ефективні методи синтезу циклічних сульфінамідів, циклічних сульфонамідів,ендоциклічних сульфоксимінів та циклічних сульфонатів. Розширити доступний синтетичний простір сполук шляхом одержання функціоналізованих, спіроциклічних, *карбо*- та *гетеро*анельованих представників досліджуваних класів.
- Вивчити хімічні властивості сполук досліджуваних класів. Зокрема, здійснити перетворення реакційноздатних фрагментів молекул, провести подальші функціоналізації структур, ввести фармакофорні групи тощо.
- Встановити взаємозв'язок структура – активність та потенційну біологічну активність сполук досліджуваних класів. Зокрема, провести аналіз хімічної активності та результатів квантово-хімічних розрахунків. Встановити спорідненість до біологічних мішеней окремих представників досліджуваних сполук за допомогою молекулярного докінгу.

Об'єкт дослідження – функціоналізовані циклічні сульфінаміди, циклічні сульфонаміди, ендоциклічні сульфоксиміни та циклічні сульфонати; їхні (*гетеро*)анельовані та спіроциклічні похідні, а також продукти хімічних перетворень.

Предмет дослідження – методи синтезу, хімічні та фізико-хімічні властивості сульфінамідів, сульфонамідів, сульфоксимінів та сульфонатів, зокрема циклічних.

Методи дослідження – органічний синтез, ЯМР спектроскопія, масспектроскопія, ІЧ спектроскопія, елементний аналіз, рентгеноструктурні дослідження, хромато-графія, квантово-хімічні розрахунки, молекулярний докінг.

Наукова новизна одержаних результатів. Зроблено ґрунтовний аналіз літератури та опубліковано тематичні огляди по методам синтезу циклічних сульфінамідів, сульфонамідів, сульфонатів та ендоциклічних сульфоксимінів. При цьому, огляди по циклічним сульфінамідам та ендоциклічним сульфоксимінам є вичерпними та унікальними в своєму роді. До того були лише короткі фрагментарні узагальнення без розподілу на циклічних та ациклічних представників, що не охоплювали всієї доступної інформації за даною тематикою.

Розширено доступний хімічний простір функціоналізованих циклічних сульфінамідів, сульфонамідів, сульфонатів та ендоциклічних сульфоксимінів. Зокрема, синтезовано не описані раніше представники 4-енаміно-2,3-дигідроізотіазол 1-оксидів (β-енаміно γ-сультіми), 4-енаміно-2,3-дигідроізотіазол 1,1-діоксидів (β-енаміно γ-сультами), ізотіазолідин-4-он 1,1-діоксидів (β-кето γ-сультами), 5-енаміно-2*H*-1,2-тіазин 1,1-діоксидів (β-енаміно δ-сультами), 1,2-тіазинан-5-он 1,1-діоксидів (β-кето δ-сультами), 5-енаміно-1-(*гетеро*)арил-3,4-дигідро-1,2-тіазин-1-оксидів та 1-(*гетеро*)арил-3,6-дигідро-1,2-тіазин-5(4*H*)-он 1-оксидів (шестиланкові ендоциклічні сульфоксиміни), 4-енаміно-5*H*-1,2-оксатіол-2,2-діоксидів (β-енаміно γ-сультони). При цьому, розроблена стратегія синтезу β-енаміно γ-сультімів є принципово новою та ніколи раніше не використовувалась. Крім того, вперше одержано шестиланкові ендоциклічні сульфоксиміни зі спіроциклічним замісником та ендоциклічні сульфоксиміни з *S*-триазольним та *S*-фурановим замісниками.

Вивчено хімічні властивості представників досліджуваних класів. Здійснено ряд перетворень та подальші функціоналізації за участю енамінового фрагмента та кетометиленової групи, в результаті чого одержано значну кількість нових сполук. Одержано продукти гетероциклізацій – відповідні ізотіазоло[4,5-*b*]піридин 1,1-діоксиди, піразоло[3,4-*e*][1,2]тіазин 4,4-діоксиди, піримідо[4,5-*e*][1,2]тіазин 1,1-діоксиди, 5,7-дигідро-[1,2,5]оксадіазоло[3,4-e]піразоло[3,4-*c*][1,2]тіазин 4,4-діоксид. Два останні приклади є новими гетероциклічними системами. Проведено аналіз реакційної здатності зазначених сполук. Вперше детально вивчено будову окремих представників за допомогою фізичних методів дослідження та квантово-хімічних розрахунків. Встановлено ряд закономірностей структура – активність.

In silico доведена висока біоізостерна подібність між S(IV)–N- та S(VI)–N-вмісними функціональними групами та карбоксамідним фрагментом. Проведено молекулярний докінг та встановлено потенційну протиракову активність нових представників циклічних сульфінамідів та енкдоциклічних сульфоксимінів. Таким чином, знайдено нові потенційні фармакофори.

Практичне значення одержаних результатів. Проаналізовано та систематизовано описані в літературі методи синтезу циклічних сульфінамідів, сульфонамідів, сульфонатів та ендоциклічних сульфоксимінів. Зроблено узагальнення щодо ефективності та встановлено межі застосування відомих методів.

Розроблено принципово новий та ефективний метод синтезу п’ятичленних циклічних сульфінамідів, зокрема 4-енаміно-2,3-дигідроізотіазол 1-оксидів за стратегією реакції *сульфа*-Торпа. Одержано ряд представників, в тому числі спіроциклічних. Розроблено ефективні методи синтезу п’ятичленних циклічних сульфонамідів, зокрема 4-енаміно-2,3-дигідроізотіазол 1,1-діоксидів та ізотіазолідин-4-он 1,1-діоксидів за стратегією реакцій *сульфа*-Торпа та *сульфа*-Дікмана. Одержано широке коло представників, в тому числі біциклічних та спіроциклічних, які є привілейованим класом для медичної хімії. Розроблено ефективні методи синтезу шестичленних циклічних сульфонамідів, зокрема (*гетеро*)анельованих 5-енаміно-2*H*-1,2-тіазин 1,1-діоксидів та 1,2-тіазинан-5-он 1,1-діоксидів, в тому числі спіроциклічних. Дані методи також ґрунтуються на стратегії реакцій *сульфа*-Торпа та *сульфа*-Дікмана. Розроблено ефективний метод синтезу шестичленних ендоциклічних сульфоксимінів, зокрема 5-енаміно-1-(*гетеро*)арил-3,4-дигідро-1,2-тіазин-1-оксидів та 1-(*гетеро*)арил-3,6-дигідро-1,2-тіазин-5(4*H*)-он 1-оксидів. Одержано широкий ряд представників, в тому числі спіроциклічних. Метод ґрунтується на стратегії реакцій *сульфа*-Торпа і може бути реалізований в одноколбовому виконанні. Розроблено ефективний метод синтезу п’ятичленних циклічних сульфонатів, зокрема 4-енаміно-5*H*-1,2-оксатіол-2,2-діоксидів за стратегією реакції *сульфа*-Торпа. Одержано широке коло функціоналізованих представників, в тому числі спіроциклічних.

Вивчено хімічні властивості та продемонстровано синтетичний потенціал представників досліджуваних класів. Одержано ряд раніше не описаних похідних за енаміновим фрагментом та кетометиленовою групою. Проведено детальний аналіз структури одержаних сполук, результатів фізичних методів дослідження та квантово-хімічних розрахунків. На основі одержаних висновків та аналізу реакційної здатності сформульовано закономірності структура – активність. За результатами молекулярного докінгу встановлено потенційну протиракову активність окремих представників

циклічних сульфінамідів та сульфоксимінів.

Узагальнені результати та висновки даної роботи стануть важливим внеском в синтетичну органічну хімію і, безсумнівно, знайдуть практичне застосування в подальших розробках та дизайні біологічно активних сполук.

Особистий внесок здобувача є вирішальним на всіх етапах дослідження. У формуванні наукового напряму дисертаційної роботи, виборі об'єктів дослідження, постановці завдань, обґрунтуванні ідей та обговоренні результатів дослідження брав участь науковий консультант д.х.н., проф. Воловенко Ю. М. Систематизацію літературних даних, узагальнення та оформлення отриманих результатів проведено здобувачем самостійно. *Здобувач є автором для листування всіх статей опублікованих за темою дисертації.* Синтез проміжних та цільових сполук, встановлення їхньої будови, аналіз результатів фізичних методів досліджень, встановлення закономірностей структура – активність одержаних сполук та імовірних механізмів реакцій проведено разом з д.х.н., проф. Григоренком О. О., к.х.н., доц. Мілоховим Д. С., к.х.н. Поповою М. В., к.х.н. Остапчуком Є. М., PhD Дяченком М. С., PhD Омельяном Т. В., PhD Ващенком Б. В., PhD Чучверою Я. О. та іншими здобувачами освіти Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Рентгеноструктурні дослідження здійснено у співробітництві з д.х.н., проф. Шишкіною С.В., к.х.н. Коноваловою І. С. та к.х.н. Омельченко І. В., доктором Н. Сафон-Мерсерон (Франція) та доктором К. Духайон (Франція). Квантовохімічні розрахунки проведено разом з к.х.н., доц. Яцимирським А. В. Молекулярний докінг проведено у співпраці з PhD Полюдовим А. О.

Апробація результатів дисертації. Результати роботи доповідались і обговорювались на XXIV Українській конференції з органічної хімії, 2016 р. (м. Полтава), XIX Науковій молодіжній конференції «Проблеми та досягнення сучасної хімії», 2017 р. (м. Одеса), XIX Міжнародній конференції студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії», 2018 р. (м. Київ), XX Міжнародній конференції студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії», 2019 р. (м. Київ), XXI Міжнародній конференції студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії», 2020 р. (м. Київ), XXII Міжнародній конференцій студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії», 2021 р. (м. Київ), XXIII Міжнародній конференції студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії», 2022 р. (м. Київ), XXV Міжнародній конференції студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії», 2024 р. (м. Київ), XXVI Українській конференції з органічної та біоорганічної хімії, 2024 р. (м. Ужгород), I Міжнародному форумі хімічний хаб «Взаємозв'язок хімії та екології: запалювання інновацій та сталого розвитку для майбутніх поколінь», 2024 р. (м. Ужгород).

Публікації. Результати дисертації відображено у 48 публікаціях. 23 Статті опубліковано у виданнях, проіндексованих в базі даних *Scopus* та/або *Web of Science Core Collection* (відповідно до класифікації *SCImago Journal and Country Rank* наукові журнали відносяться до першого квартилю (Q1) – 2 статті, до другого квартилю (Q2) – 12 статей, до третього квартилю (Q3) – 8 статей, до четвертого квартилю (Q4) – 1 стаття). 2 Статті опубліковано в наукових фахових виданнях України. Одержано 4 патенти України на винахід. Опубліковано 19 тез наукових доповідей на конференціях, в тому числі 13 міжнародних.

Структура та обсяг роботи. Дисертація викладена на 479 сторінках і складається зі вступу з переліком використаних джерел (20 найменувань), п'яти розділів,

висновків та чотирьох додатків. Дисертація містить 55 рисунків та 82 схеми. Перший розділ присвячено п'ятичленним циклічним сульфінамідам (γ-сультімам). Обговорюються літературні дані, методи синтезу зазначених сполук, взаємозв'язок структура – активність та їхня потенційна біологічна активність. Другий розділ присвячено п'ятичленним циклічним сульфонамідам (γ-сультамам). Обговорюються літературні дані, методи синтезу, хімічні властивості та взаємозв'язок структура – активність представників даного класу. Третій розділ присвячено шестичленним циклічним сульфонамідам (δ-сультамам). Обговорюються літературні дані, методи синтезу та хімічні властивості δ-сультамів. Четвертий розділ присвячено шестичленним ендоциклічним сульфоксимінам (1,2-тіазин-1-оксидам). Обговорюються літературні дані, методи синтезу, хімічні властивості та потенційна біологічна активність зазначених сполук. П'ятий розділ присвячено п'ятичленним циклічним сульфонатам (γ-сультонам). Обговорюються літературні дані, методи синтезу, хімічні властивості та взаємозв'язок структура – активність представників даного класу. В додатках розміщено список та копії наукових публікацій здобувача, на основі яких створено дану роботу.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Дисертацією є наукова доповідь (**за сукупністю наукових статей**), у яких представлено детальний аналіз стану наукової проблеми та результати експериментальних досліджень, що проведено для її вирішення. Нумерація сполук в рефераті та дисертації (науковій доповіді) співпадає.

У **вступі** обґрунтовано актуальність роботи, сформульовано мету та задачі дослідження, показано наукову новизну та окреслено практичне значення результатів, розглянуто аспекти хімічної номенклатури (Рисунок 1), зазначено особистий внесок здобувача та апробацію результатів дослідження.

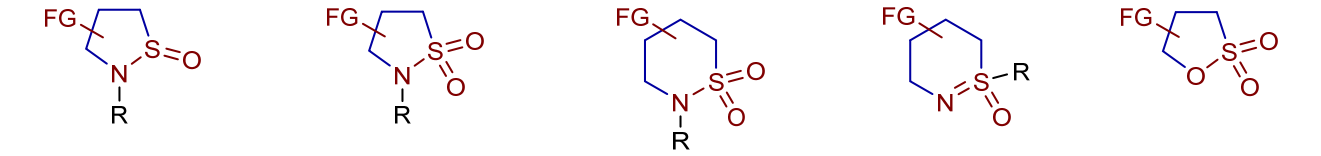


Рисунок 1. Функціоналізовані п'яти- та шестичленні циклічні сульфінаміди, сульфонаміди, сульфонати та ендоциклічні сульфоксиміни.

В **першому розділі «***П'ятичленні циклічні сульфінаміди***»** розглядаються описані в літературі методи одержання γ-сультімів та нова стратегія синтезу β-енаміно γ-сультімів. обговорюється взаємозв'язок структура – активність досліджуваних сполук та їхня потенційна біологічна активність.

Синтез β-енаміно γ-сультімів. Розроблено нову оригінальну стратегію синтезу γ-сультімів на основі реакції *сульфа*-Торпа. За нею, β-енаміно γ-сультіми **1.5** були одержані двостадійним методом. На першій стадії проводилось сульфінілювання амінонітрилів **1.2** бензилсульфінілхлоридом **1.1**, в результаті чого з помірними виходами одержано ациклічні сульфінаміди **1.4**. На другій стадії сульфінаміди **1.4** перетворювались на цільові β-енаміно γ-сультіми **1.5** за реакцією *сульфа*-Торпа (Схема 1). Використання надлишку LiHDMS є необхідним для зміщення рівноважної реакції в бік утворення карбоаніона, оскільки один еквівалент LiHDMS координується з S=O групою вихідних

сполук **1.4** і залишається зв'язаним навіть після циклізації.

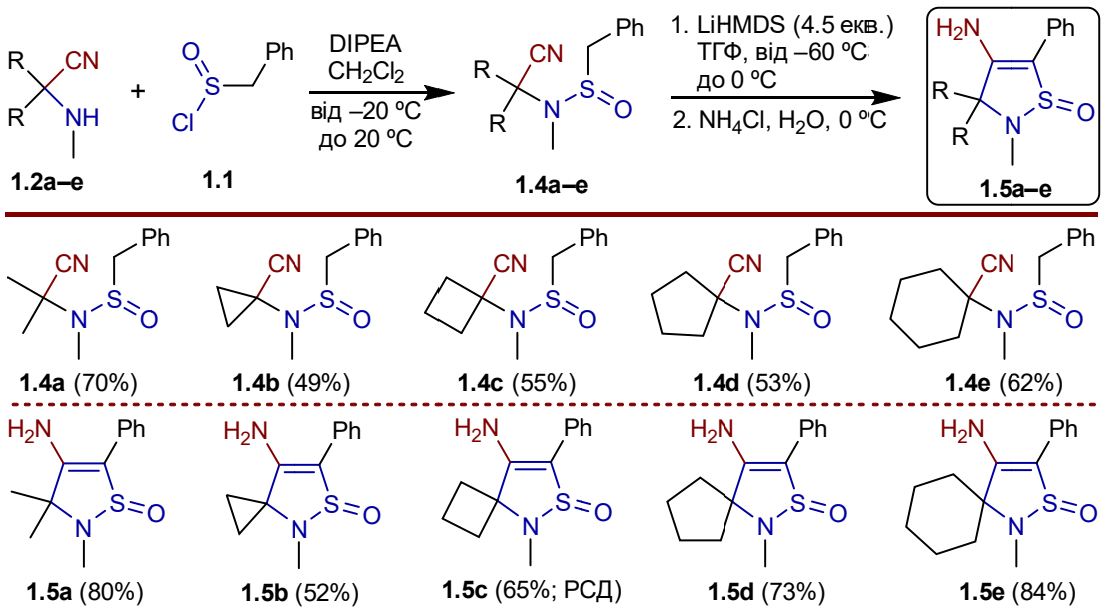


Схема 1. Синтез β-енаміно γ-сультімів **1.5** за стратегією реакції *сульфа*-Торпа.

In silico дослідження електронної будови та біологічної активності β-енаміно γ-сультімів. Розглядаючи енаміносультіми **1.5** як перспективні сполуки з набором ефективних фармакофорних груп проведено *in silico* дослідження їхньої потенційної біологічної активності методом молекулярного докінгу. За допомогою програми *MolSoft* спрогнозовано спорідненість сультіму **1.5c** до альдегідодегідрогенази H1A1 (ALDH1A1) зі значенням –13,3 бала, що є на рівні схвалених лікарських засобів (Рисунок 2, *B*). Інгібітори ALDH1A1 використовуються при лікуванні деяких видів раку та діабетичної ретинопатії, яка є причиною погіршення і навіть повної втрати зору.

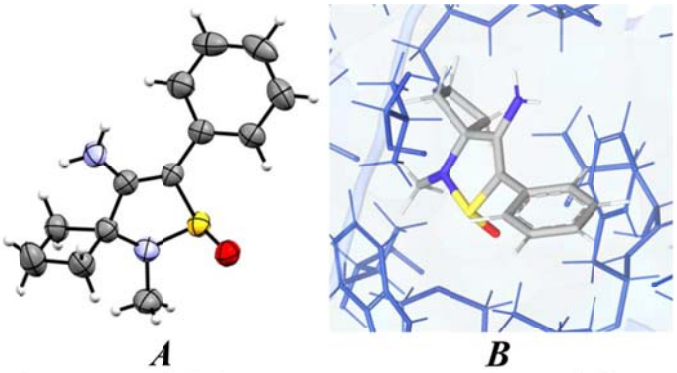


Рисунок 2. Молекулярна структура **1.5c** за результатами РСД (*A*) та 3D-візуалізація взаємодій **1.5c** з ALDH1A1 (*B*).

Наступним етапом дослідження стало *in silico* вивчення біоізостерної подібності у ряді карбоксамід – сульфінамід – сульфонамід на прикладі циклічних представників: лактаму **1.6**, сультіму **1.5a** та сультаму **1.7** (Рисунок 2). Досліджувані сполуки задовольняють вимоги правил Ліпінського, відповідають критеріям лікоподібності та мають перспективний ADME профіль. При цьому, сультім **1.5a** має найменше розраховане значення ліпофільності

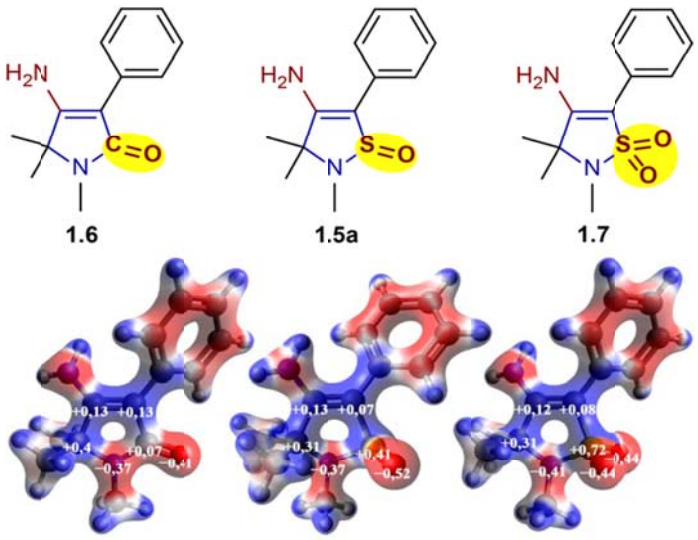


Рисунок 3. Модельні біоізостери та їхні розраховані поверхні МЕП.

($\log P_{о/в}$), що свідчить про найкращу розчинність у воді серед інших модельних сполук.

За допомогою DFT розрахунків одержані оптимізовані геометрії сполук **1.6, 1.5a** та **1.7**. Аналіз просторового об'єму функціональних груп показав, що сульфінамідна група за своїми геометричними параметрами є найбільш близьким міметиком карбоксамідної групи. До того ж, аналіз розрахованих часткових зарядів на атомах функціональних та суміжних груп продемонстрував більшу подібність поверхонь молекулярних електростатичних потенціалів (МЕП) лактаму **1.6** та сультіму **1.5a** (Рисунок 3). Аналіз форми граничних молекулярних орбіталей (HOMO і LUMO) та розрахованих значень їхніх енергій також підтвердив більшу подібність лактаму **1.6** та сультіму **1.5a**, що є показником значного ступеня біоізостерності.

В **другому розділі** «*П'ятичленні циклічні сульфонаміди*» розглядаються описані в літературі методи одержання β-енаміно γ-сультамів та β-кето γ-сультамів. Обговорюються оновлені стратегії синтезу та розширення хімічного простору досліджуваних сполук. Описуються хімічні властивості та встановлюється взаємозв'язок структура – активність у ряді функціоналізованих γ-сультамів.

Синтез та властивості β-енаміно γ-сультамів. Експериментальні дослідження розпочато із сульфонілювання *N*-метильованих амінонітрилів **2.2a,b,d–f** алкіл- та бензилсульфонілхлоридами **2.1a,b,e**. Реакцію проводили в дихлорометані та в присутності триетиламіну. На першій стадії одержано відповідні сульфонільовані амінонітрили **2.3–2.5**. Після серії дослідів з оптимізації умов циклізації обрано *трет*-бутилат калію в якості основи та ДМФА як розчинник. Таким чином одержано серію 3,3-дизаміщених та спироциклічних β-енаміно γ-сультамів **2.6–2.8** (Схема 2).

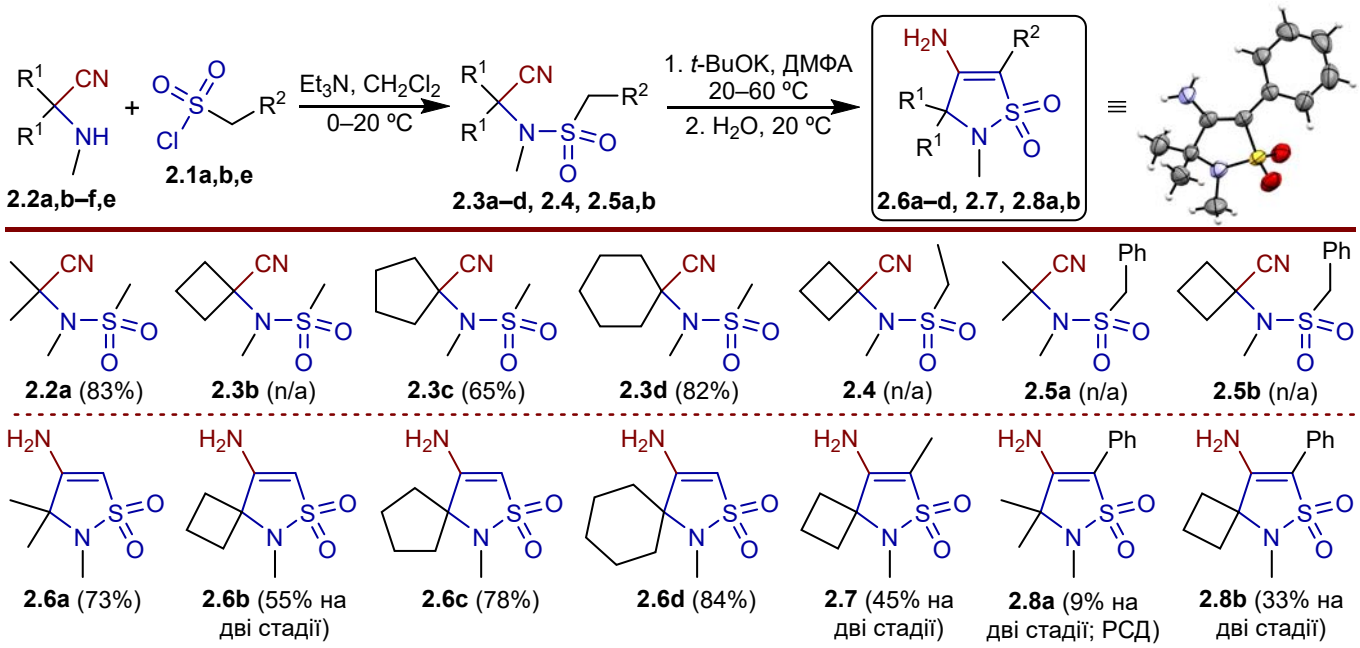


Схема 2. Синтез β-енаміно γ-сультамів **2.6–2.8** за стратегією реакції *сульфа*-Торпа.

Виділення проміжних ациклічних сульфонамідів **2.3–2.5** не є обов'язковим та майже не впливає на сумарний вихід енаміносультамів **2.6–2.8**, а подекуди знижує його. Це пов'язано з відмінністю фізичних властивостей проміжних та кінцевих речовин. Енаміносультами **2.6–2.8** є кристалічними та порівняно високоплавкими сполуками, що добре кристалізуються та відділяються від домішок. Водночас, їхні попередники є легкоплавкими речовинами, очищення яких супроводжується значними втратами.

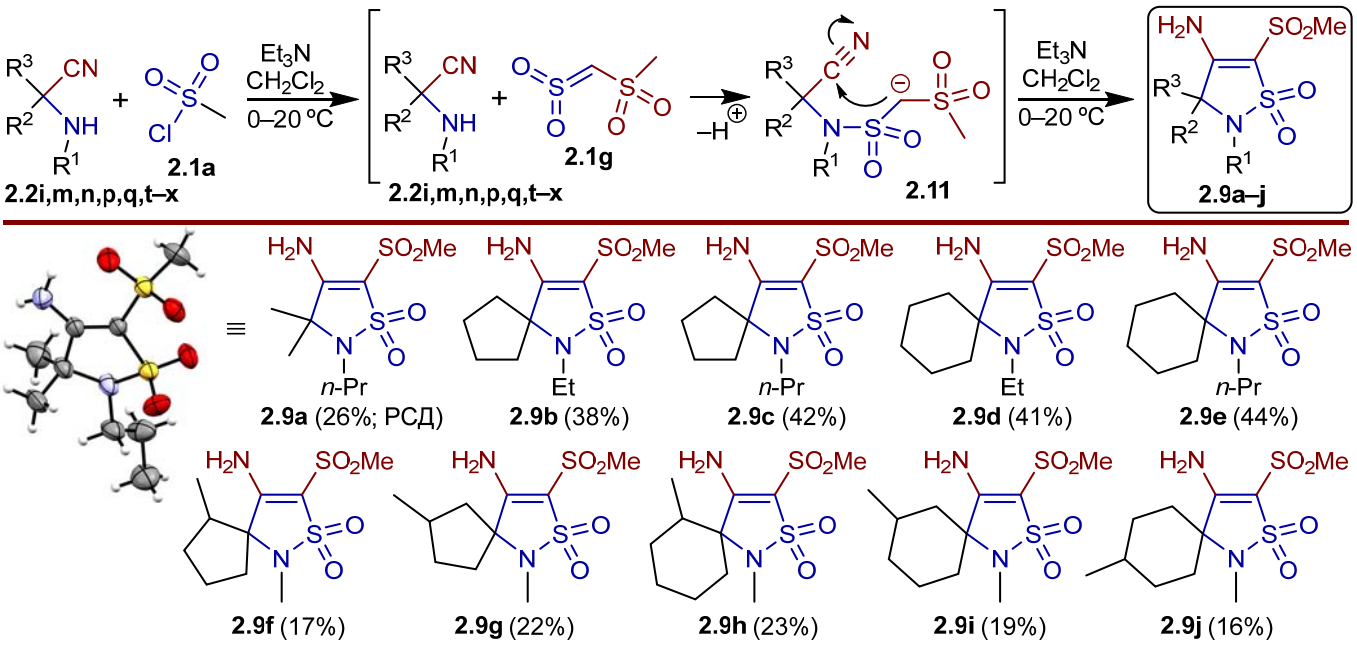


Схема 3. Одноколбовий синтез α-мезил β-енаміно γ-сультамів **2.9**.

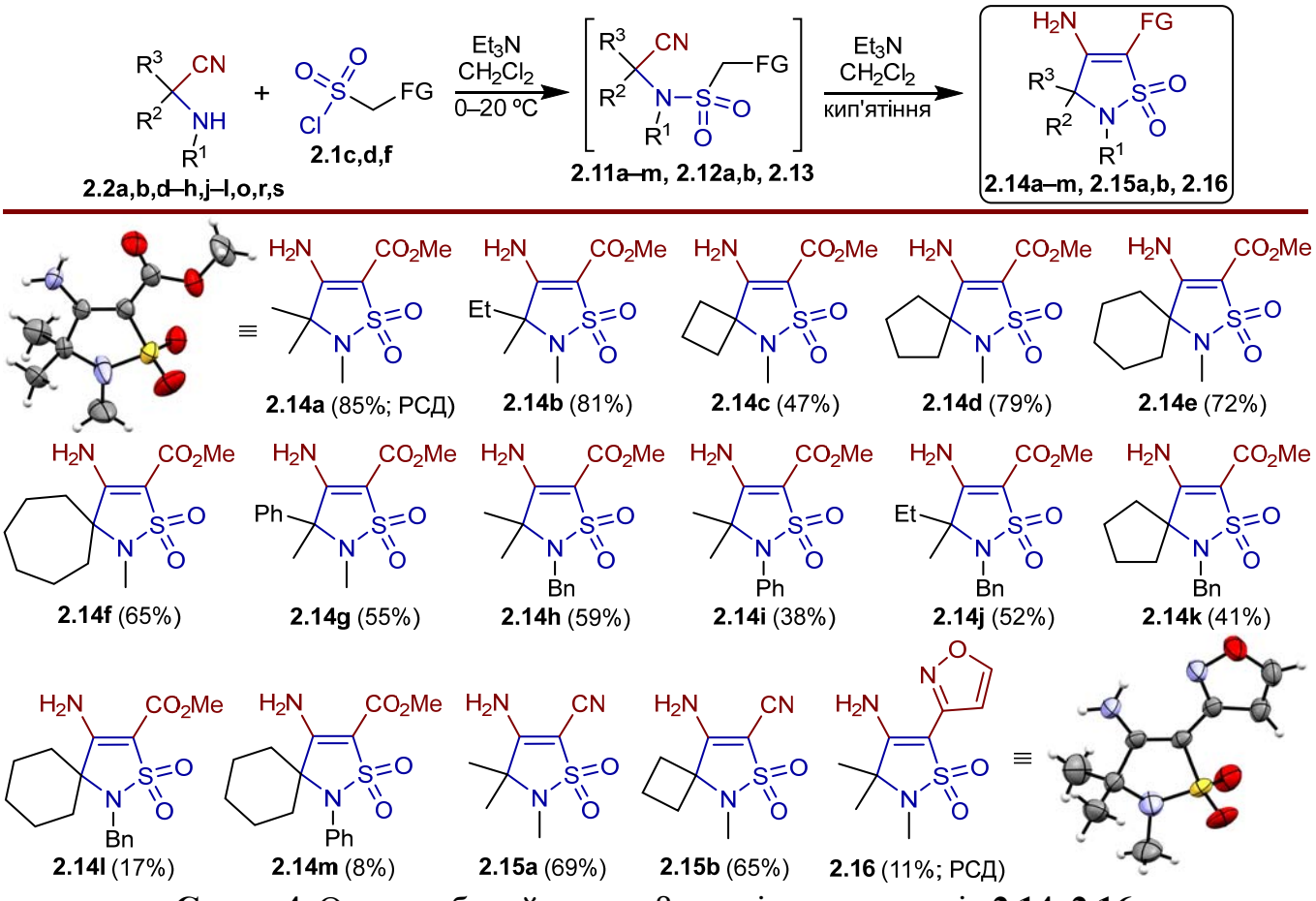


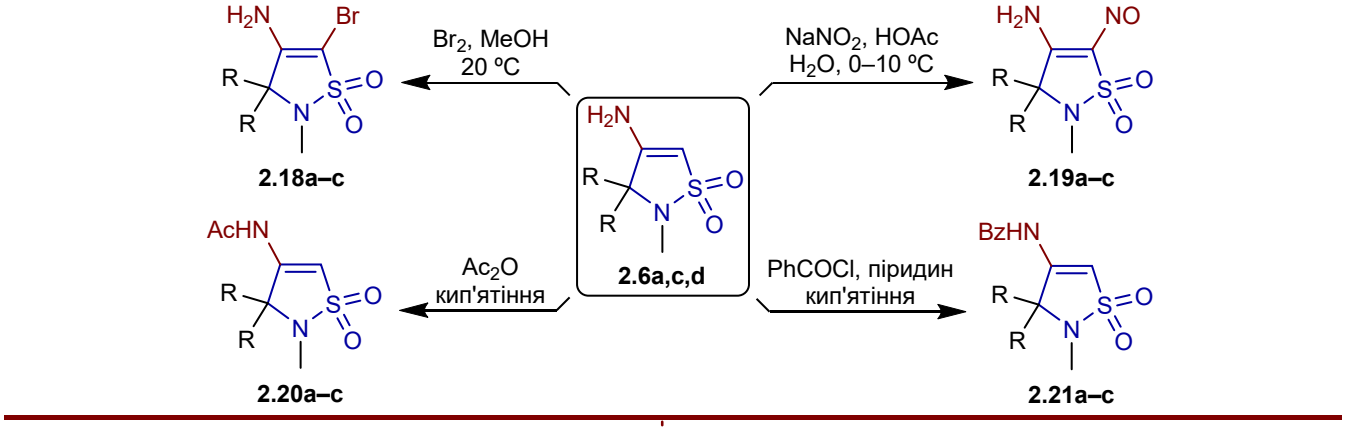
Схема 4. Одноколбовий синтез β-енаміно γ-сультамів **2.14–2.16**.

Одержано несподівані результати, коли в якості субстратів використано аміно-нітрили з більшим за метильну групу замісником при атомі нітрогену або такі, що мають розгалужений циклоалкановий замісник. Під час їхнього мезилювання замість очікуваних сульфонільованих амінонітрилів **2.3** виділені α-мезил β-енаміно γ-сультами **2.9**. Результати експериментів та аналіз літературних даних, зокрема робіт Г. Опіца з вивчення реакційної здатності мезилсульфену, *in situ* одержаного із мезил-

хлориду, дозволили нам запропонувати можливий механізм утворення α-мезил енаміносультамів **2.9**. Стеричні перешкоди розгалужених амінонітрилів **2.2** унеможливлюють безпосередню взаємодію з мезилхлоридом. З іншого боку, основне середовище реакційної суміші сприяє димеризації мезилхлориду в мезилсульфен **2.1g**. Подальша взаємодія амінонітрилів з просторово менш екранованим мезилсульфеном відбувається через приєднання за Міхаелєм. Утворені в такий спосіб (метилсульфоніл)метансульфонаміди **2.11** легко депротонуються в основному середовищі реакційної суміші та циклізуються у відповідні α-мезил β-енаміно γ-сультами **2.9** (Схема 3).

При використанні сульфонілхлоридів із електроноакцепторними функціональними групами відповідні α-функціоналізовані енаміносультами також одержуються одноколбовим методом. Виявилось, що електроноакцепторні групи (EWG) в складі молекули сульфонільованих амінонітрилів **2.11–2.13** настільки підвищує *CH*-кислотність активної метиленової групи, що вона легко депротонується дією триетиламіна в реакційному середовищі. Тому виділення проміжних речовин **2.11–2.13** не є обов'язковим, а подальше нагрівання сприяє проходженню внутрішньомолекулярної конденсації *сульфа*-Торпа та утворенню α-функціоналізованих β-енаміно γ-сультамів **2.14-2.16**. При цьому структура кінцевих продуктів не залежить від природи вихідних амінонітрилів, як це було у випадку мезилхлориду. На вихід кінцевих енаміносультамів впливає лише стеричне екранування реакційних центрів (Схема 4).

Вивчення хімічних властивостей одержаних енаміносультамів розпочато з дослідження реакцій з *гетеро*електрофілами. Бромування 5-незаміщених представників **2.6** відбувається саме по ендоциклічному *CH*-фрагменту з утворенням α-бром енаміносультамів **2.18**. Нітрозуванням **2.6** також одержано виключно *C*-нітрозопохідні **2.19** (Схема 5).



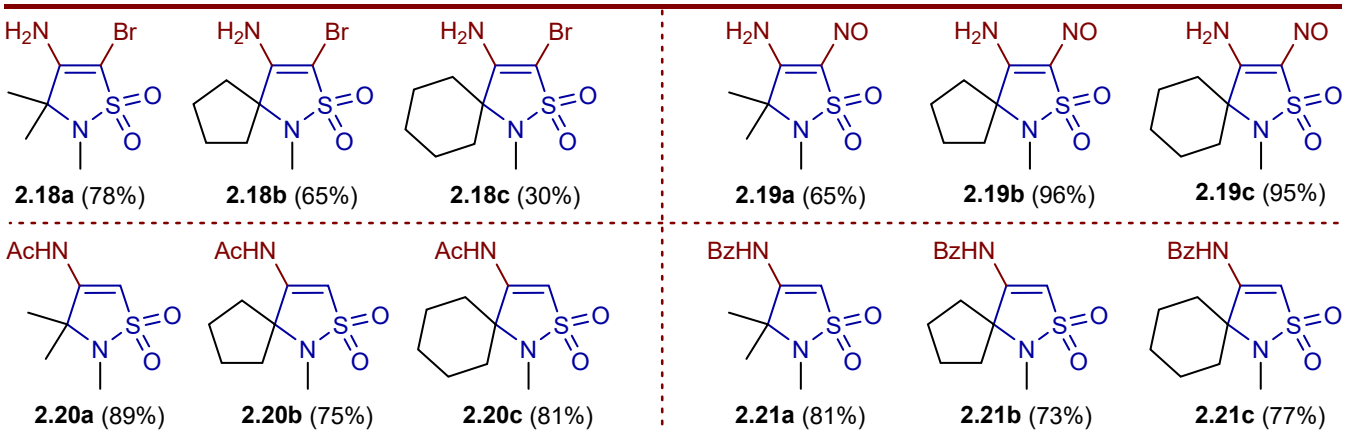


Схема 5. Взаємодія β-енаміно γ-сультамів **2.6** з *карбо*- та *гетеро*електрофілами.

При переході до *карбо*електрофілів реакційний центр енаміносультамів зміщується до аміногрупи. При ацилюванні енаміносультамів **2.6** оцтовим ангідридом та бензоїлхлоридом одержані відповідні *N*-ацетил **2.20** та *N*-бензоїл похідні **2.21** (Схема 5). Варто відзначити, що не вдалось одержати продукти ацилювання енаміносультамів **2.14** та **2.15**. Навіть за жорсткіших умов та значно тривалішому нагріванні виділено вихідні сультами в незмінному стані.

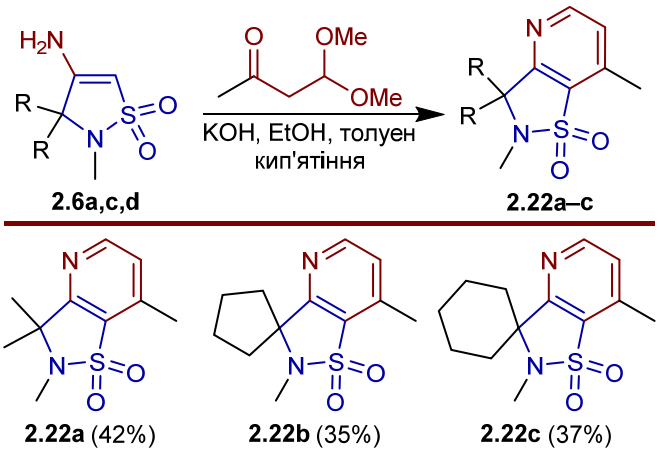


Схема 6. Синтез піридосультамів **2.22**.

При використанні *карбо*-біселектрофілів задіюються обидва нуклеофільні центри енміносультамів: екзоциклічна аміногрупа та ендоциклічний *CH*-фрагмент. Взаємодія енаміносультамів **2.6** з 4,4-диметоксибутан-2-оном в основному середовищі призвела до утворення 7-метилізотіазоло[4,5-*b*]піридин 1,1-діоксидів **2.22**. Слід зауважити, що реакція є регіоселективною (Схема 6).

Функціоналізовані по шостому положенню ізотіазоло[4,5-*b*]піридин 1,1-діоксиди можуть бути одержані альтернативним двостадійним методом. Безпосередніми синтетичними попередниками є продукти конденсації енаміносультамів **2.6** з DMF-DMA – відповідні 4-диметиламінометиліденпохідні **2.23**. В умовах Pd-каталізованого окиснювального каплінга з електронодефіцитними алкенами вдалось одержати 6-функціоналізовані піридосультами **2.24–2.26** (Схема 7).

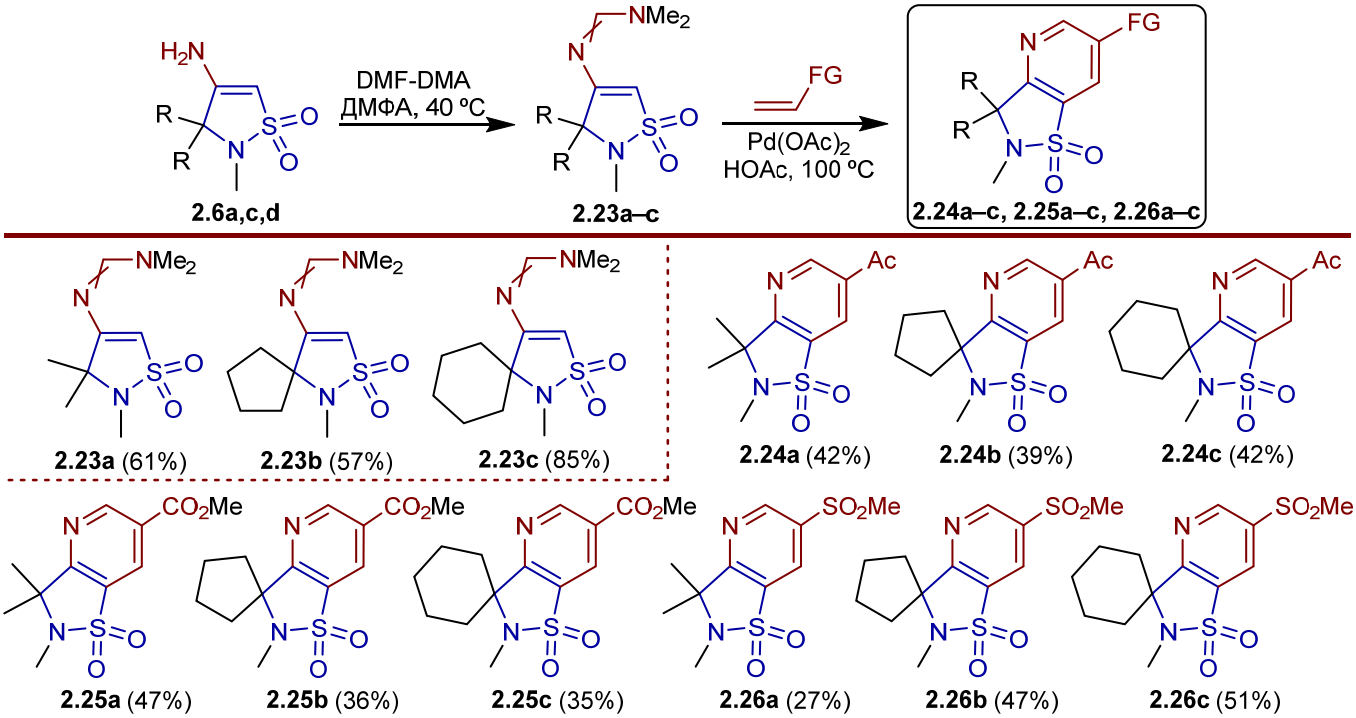


Схема 7. Синтез 6-функціоналізованих піридосультамів **2.24–2.26**.

Природа замісника або функціональної групи в п’ятому положенні має вирішальний вплив на реакційну здатність β-енаміно γ-сультамів, в той час як варіювання алкільних замісників в третьому положенні не має помітного впливу. На прикладі гід-

ролізу енаміносультамів показано, що С-5 незаміщені представники **2.6a,b** перетворюються на відповідні кетосультами **2.34a,c** впродовж п'яти хвилин (Схема 8, *A*).

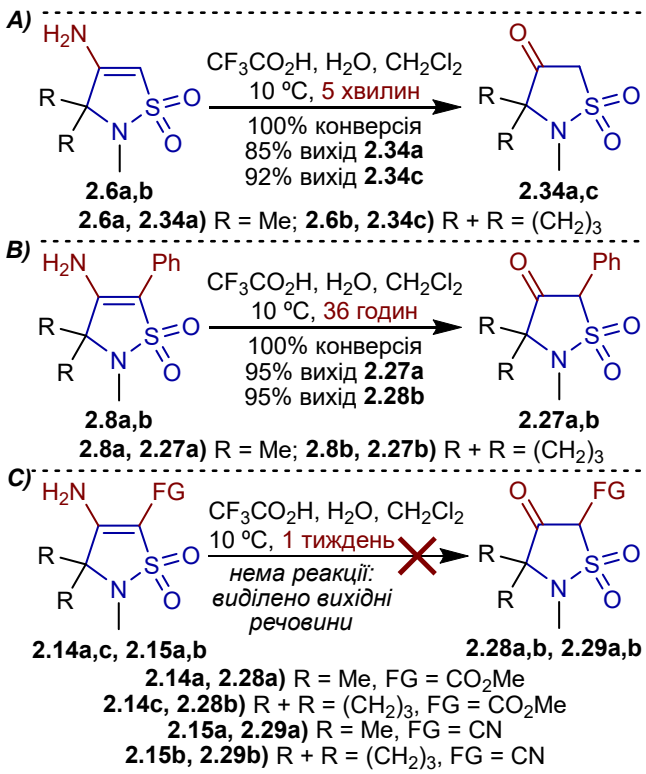


Схема 8. Кислотний гідроліз β-енаміно γ-сультамів **2.6**, **2.8**, **2.14** та **2.15**.

Введення фенільного замісника в п'яте положення значно сповільнювало процес гідролізу і для повної конверсії вже знадобилось 36 годин (Схема 8, *B*). Введення в п'яте положення функціональних груп з сильними електроноакцепторними властивостями повністю деактивує енаміновий фрагмент. В зазначених умовах α-функціоналізовані енаміносультами **2.14a,c** та **2.15a,b** жодним чином не гідролізували, а через тиждень були виділені в незмінному стані (Схема 8, *C*).

Не вдалось провести реакції з α-функціоналізованими енаміносультамами та отримати відповідні похідні за участю функціональних груп або аміногрупи. Зокрема, алкілкарбоксильна та нітрильна групи енаміносультамів **2.14** та **2.15** не гідролізували та не реагували з первинними або вторинними амінами навіть за жорсткіших умов – тривалому нагріванні за вищої температури. Наприклад, кип'ятіння в чистому бензиламіні.

Дослідження взаємозв'язку структура – активність в ряді β-енаміно γ-сультамів. Перш за все, порівняно ^{1}H ЯМР спектри досліджуваних сполук. Форма та положення аміногрупи корелює з хімічною активністю енаміносультамів. Зокрема, сигнали NH_2 групи сультамів **2.6–2.8** представлені двопротонним синглетом при 6,00–6,51 м.ч. (Рисунок 4, *тип А*), що є характерним для класичних енамінів. Це є свідченням незначного спряження і поляризації в межах енамінового фрагмента. Водночас, аміногрупа сультамів **2.9**, **2.14** та **2.15** спостерігається в більш слабкому полі: при 7,33–8,62 м.ч. у вигляді двох окремих синглетів, які рознесені на 0,28–0,67 м.ч. (Рисунок 4, *тип Б*).

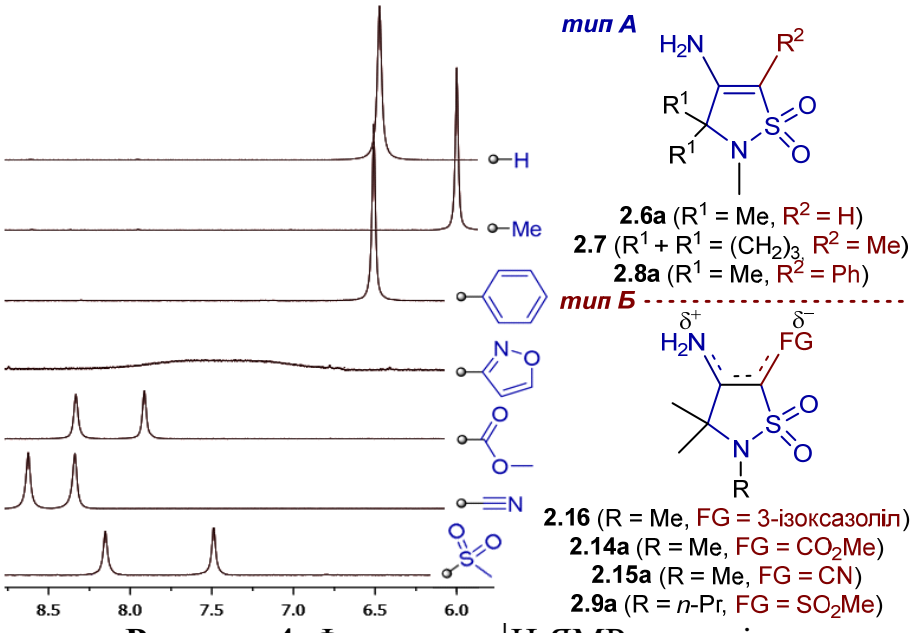


Рисунок 4. Фрагменти ^{1}H ЯМР спектрів β-енаміно γ-сультамів **2.6–2.9** та **2.14–2.16**.

Це вказує на відсутність вільного обертання навколо екзоциклічного N–C зв'язку та його значну поляризацію. Також це свідчить про значний ступінь спряження з електронодефіцитною групою в п'ятому положенні. Тобто неподілена електронна пара аміногрупи делокалізована по всьому ланцюгу спряження, а сама аміногрупа фактично має амідну природу. При цьому функціональні групи втрачають електрофільні властивості через акумулювання негативного заряду.

Особливо цікавим є вигляд ^{1}H ЯМР спектра ізоксазоліл-заміщеного енаміносультаму **2.16**. По-перше, сигнал NH_2 групи займає проміжне положення на шкалі хімічних зсувів між двопротонними синглетами *типу А* та двома розведеними однопротонними синглетами *типу Б*. По-друге, форма сигналу також є проміжною і розтягнутою на 1,5 м.ч. Це є унікальним прикладом прояву граничних стереоелектронних ефектів замісника. Тобто, якщо електронегативність замісника або функціональної групи менша ніж у ізоксазольного фрагмента, то відповідно заміщені енаміносультами належать до *типу А* з нормальною активністю аміногрупи. Якщо ж електронегативність замісника або функціональної групи переважає електронегативність ізоксазольного фрагмента, то такі енаміносультами належать до *типу Б* і мають неактивну аміногрупу фактично амідної природи.

DFT розрахунки дають змогу отримати не лише геометричні, але й термодинамічні та електронні параметри. Зокрема, ступінь спряження корелює з енергією утворення сполуки, що яскраво проявляється на прикладі ароматичних (*гетеро*)циклів. В рамках формалізму теорії PBE0 QZVP розраховані зміни вільної енергії Гіббса (ΔG) реакцій утворення досліджуваних енаміносультамів. Виявилось, що при переході від слабоспряженого енаміносультаму **2.6a** до високоспряженого **2.14a** спостерігається зменшення ΔG. Тобто, більш спряжені сполуки є термодинамічно вигіднішими, а їх утворення є екзотермічним процесом із більшим виходом енергії. Знову ж таки, розраховане значення зміни вільної енергії Гіббса утворення ізоксазольного енаміносультаму **2.16** є реперною точкою, що дозволяє сформулювати емпіричне правило: якщо ΔG утворення енаміносультаму є більшою за –20 ккал/моль, то такі представники належать до *типу А* з нормальною активністю аміногрупи. Якщо ж ΔG утворення є меншою за –21 ккал/моль, то такі енаміносультами належать до *типу Б* з аміногрупою, що проявляє амідні властивості (Схема 9).

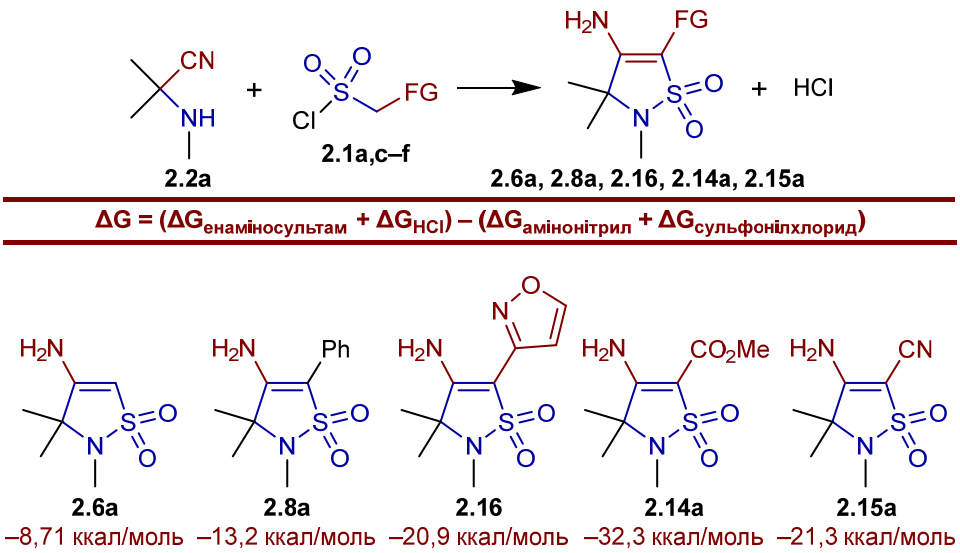


Схема 9. Розрахунок зміни вільної енергії Гіббса реакції утворення енаміносультамів **2.6a**, **2.8a**, **2.16**, **2.14a** та **2.15a**.

Синтез та властивості β-кето γ-сультамів. Вихідними сполуками для синтезу цільових сполук обрано метансульфонілхлорид **2.1a** та гідрохлориди структурно від-

мінних естерів α-амінокислот, зокрема, представники з первинною аміногрупою **2.30** та ендоциклічною вторинною аміногрупою **2.31**. Першу стадію – мезилювання естерів амінокислот **2.30** проводили в дихлорметані та в присутності триетиламіну як основи. Значна кислотність SO_2NH-фрагмента (pK_a ~ 7) перешкоджає утворенню карбоаніону із мезильної групи (pK_a ~ 30) та проходженню реакції *сульфа*-Дікмана. Тому на другій стадії було заблоковано кислий *NH*-протон **2.32** обробкою метилйодидом в присутності карбонату калію. Найкращими умовами для циклізації одержаних *N*-метильованих сульфонамідвмісних естерів **2.33** виявилась обробка *трет*-бутилатом калію в ДМФА. В такий спосіб одержано серію 3,3-дизаміщених та спіроциклічних β-кето γ-сультамів **2.34** (Схема 10).

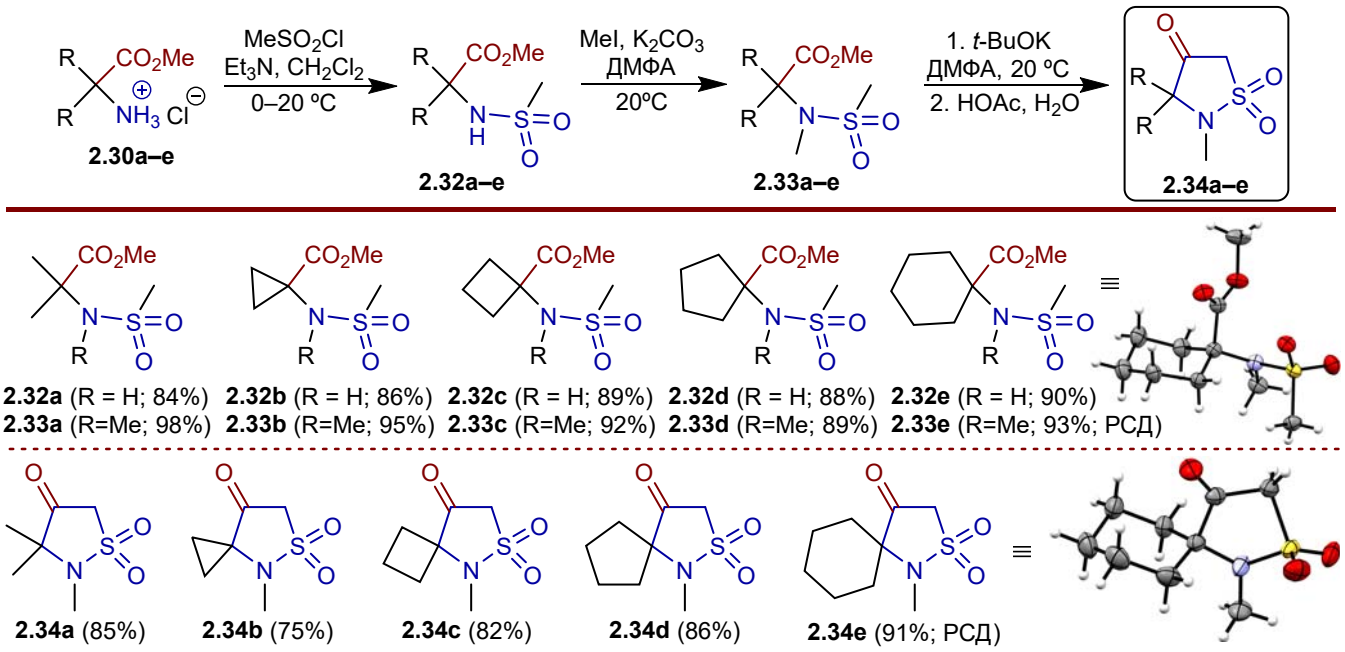


Схема 10. Синтез β-кето γ-сультамів **2.34** за стратегією реакції *сульфа*-Дікмана.

При використанні естерів амінокислот з ендоциклічною аміногрупою **2.31** стадія мезилювання проводилась за подібних умов, а необхідність в алкілуванні відпадає. Таким чином сульфонамідвмісні естери **2.35** одержано в одну стадію. Вищенаведені умови конденсації *сульфа*-Дікмана (*трет*-бутилат калію в ДМФА за кімнатної температури – *Метод А*) вдалось адаптувати для синтезу всіх біциклічних кетосультамів, окрім **2.36b,c,i**, тому що α-незаміщене положення в молекулі субстрата є порівняно кислим (pK_a ~ 25) і в зазначених умовах депротонується в першу чергу, що спричиняє ряд побічних реакцій. Складнощі також викликає TBSO-група в складі мезильованого естера **2.35i**, який дефрагментується в умовах *Метода А*. Дана проблема вирішена зміною розчинника та основи на *біс*(триметилсиліл)амід літію в ТГФ, а також зниженням температури реакції до –78 °C (*Метод В*). Таким способом одержано кетосультами **2.36b,c,i**. Мезильований естер каркасної амінокислоти **2.35j** не вдалось зациклізувати жодним методом через стеричні перешкоди (Схема 11).

Вивчення хімічних властивостей одержаних кетосультамів було розпочато з відновлення карбонільної групи на прикладі моноциклічного **2.34a**, спіроциклічного **2.34b** та біциклічних кетосультамів **2.36b,d**. Відновлення проводилось за класичних умов – дією борогідриду натрію в метанолі при охолодженні. В усіх випадках з високими виходами одержано відновідні β-гідрокси γ-сультами **2.37** (Схема 12).

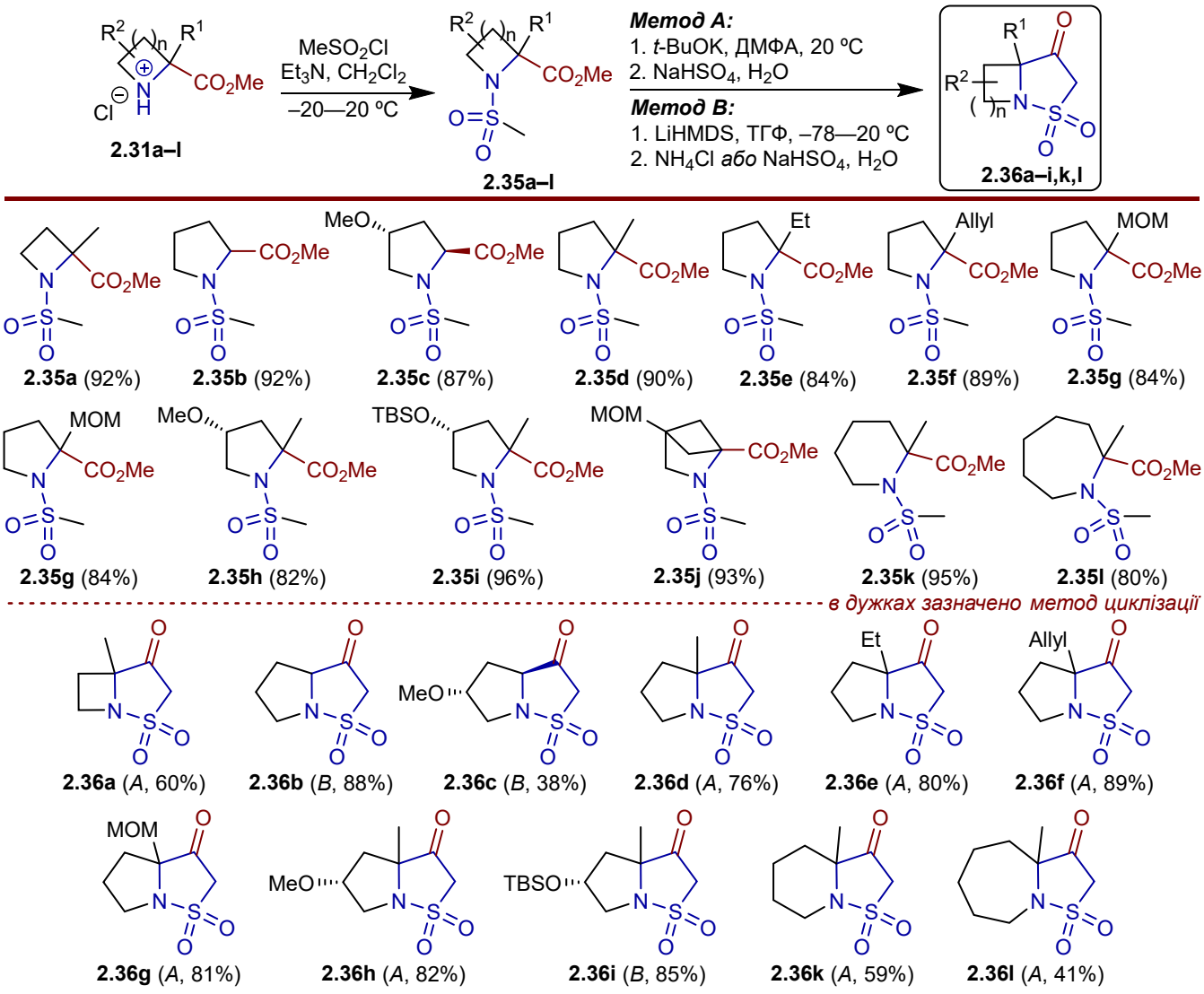


Схема 11. Синтез біциклічних β-кето γ-сультамів **2.36** за стратегією реакції *сульфа*-Дікмана.

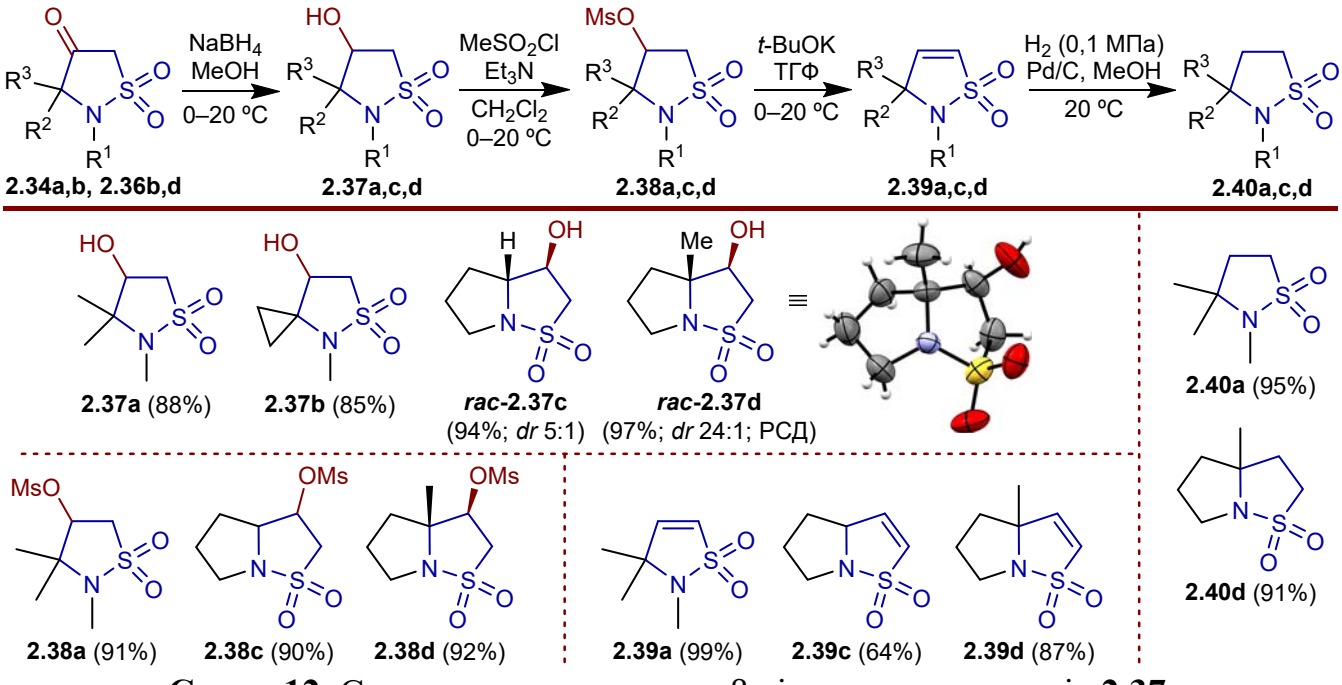


Схема 12. Ситнез та перетворення β-гідрокси γ-сультамів **2.37**.

Показовим є відновлення біциклічних кетосультамів, де реакція перебігає стереоселективно, але з різним ступенем діастереомерного надлишку, в залежності від природи замісника в 3*a* положенні. Так, 3*a*-незаміщений гідроксисультам **2.37c** одержано як суміш діастереомерів у співвідношенні 5:1 на користь *rac*-(*R*,*R*)-епімеру. Стеричний вплив 3*a*-метильної групи значно збільшив стереоселективність реакції і відповідну суміш гідроксисультамів **2.37d** одержано у співвідношенні 24:1 на користь *rac*-(*R*,*R*)-епімера (Схема 12).

Одержані гідроксисультами **2.37** реагують із метилхлоридом, утворюючи відповідні метансульфонати **2.38**. Натомість, не вдалось одержати відповідний мезилат із спіроциклопропільного гідроксисультаму **2.37b**. В умовах проведення реакції він розкладався, що пов'язано з стереоелектронними ефектами напруженого циклопропанового кільця. В сильноосновному середовищі мезилати **2.38** легко перетворюються на ненасичені сультами **2.39** за механізмом β-елімінування. Останні, зі свого боку, відновлюються до насичених сультамів **2.40** в атмосфері водня на паладієвому каталізаторі (Схема 12). В такий спосіб насичені γ-сультами ніколи не одержувались.

Досить неоднозначно відбувається алкілування йодистим метилом кетосультамів **2.34** та **2.36**. Із моноциклічного та спіроциклічного представників **2.34a,b** одержані виключно продукти *C*-алкілування **2.41a,b**. На противагу цьому, біциклічні аналоги **2.36** перетворюються на суміш продуктів *C*- та *O*-алкілування. У випадку 3*a*-незаміщеного кетосультаму **2.36b** одержано нероздільну суміш *C*,*C*-диметильованого кетону **2.41c** та *O*-метильованого енолу **2.42c**. За допомогою ВЕРХ вдалось розділити суміш продуктів алкілування 3*a*-метильованого кетосультаму **2.36d** на три індивідуальні сполуки: *C*,*C*-диметильований кетон **2.41d**, *O*-метильований енол **2.42d** та *C*,*O*-диметильований енол **2.43** (Схема 13).

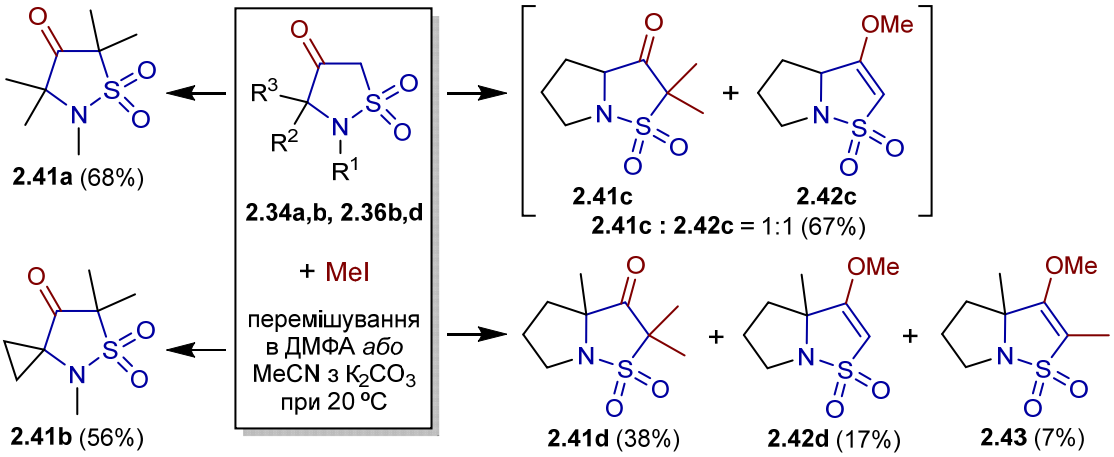


Схема 13. Алкілування β-кето γ-сультамів **2.34** та **2.36** йодистим метилом.

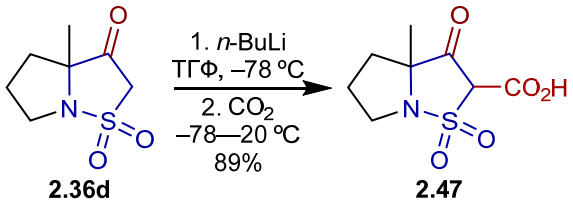


Схема 14. Синтез кетосультам-карбонової кислоти **2.47**.

Цікавим прикладом функціоналізації кетосультамів є α-літіювання *n*-бутиллітієм із подальшою обробкою діоксидом вуглецю. В такий спосіб синтезовано β-кетосультам α-карбонову кислоту **2.47** (Схема 14).

Взаємодія з *гетеро*електрофілами відбувається виключно по активній метиленовій групі. Причому продукти реакції з нітроген-вмісними електрофілами приймають таутомерну форму, в якій наявний подвійний

C=N зв'язок. Це забезпечує краще спряження з карбонільною групою та обумовлює утворення внутрішньомолекулярного водневого зв'язку з атомом оксигену. Зокрема, азосполученням кетосультамів **2.34** з толілдіазонійацетатом утворюються кетогідразони **2.48**. Водночас, нітрозуванням кетосультамів **2.34** одержано відповідні кетооксими **2.49**. Бромуванням кетосультамів препаративно можна одержати лише дибромпохідні **2.50**. При використанні еквівалентних кількостей реагентів утворюється суміш дибромпохідних та вихідних кетосультамів разом із слідовими кількостями нестійких монобромпохідних (Схема 15).

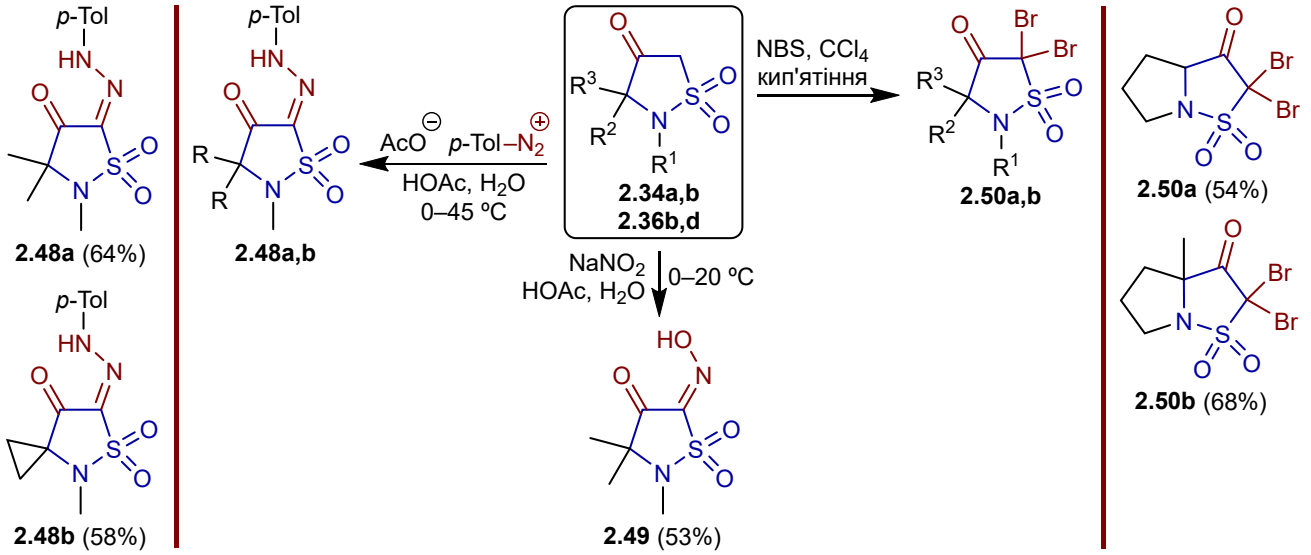


Схема 15. Взаємодія β-кето γ-сультамів **2.34** та **2.36** з *гетеро*електрофілами.

Реакція з *N*-нуклеофілами має свої особливості. При взаємодії з первинними та вторинними амінами одержано відповідні *N*-(ди)заміщені енаміносультами **2.51** та **2.52**. А в результаті реакції з *N*-заміщеними або функціоналізованими гідразинами та гідроксиламіном утворюються відповідні гідразони **2.53** та оксими **2.54**, тобто сполуки з екзоциклічним подвійним C=N зв'язком (Схема 16).

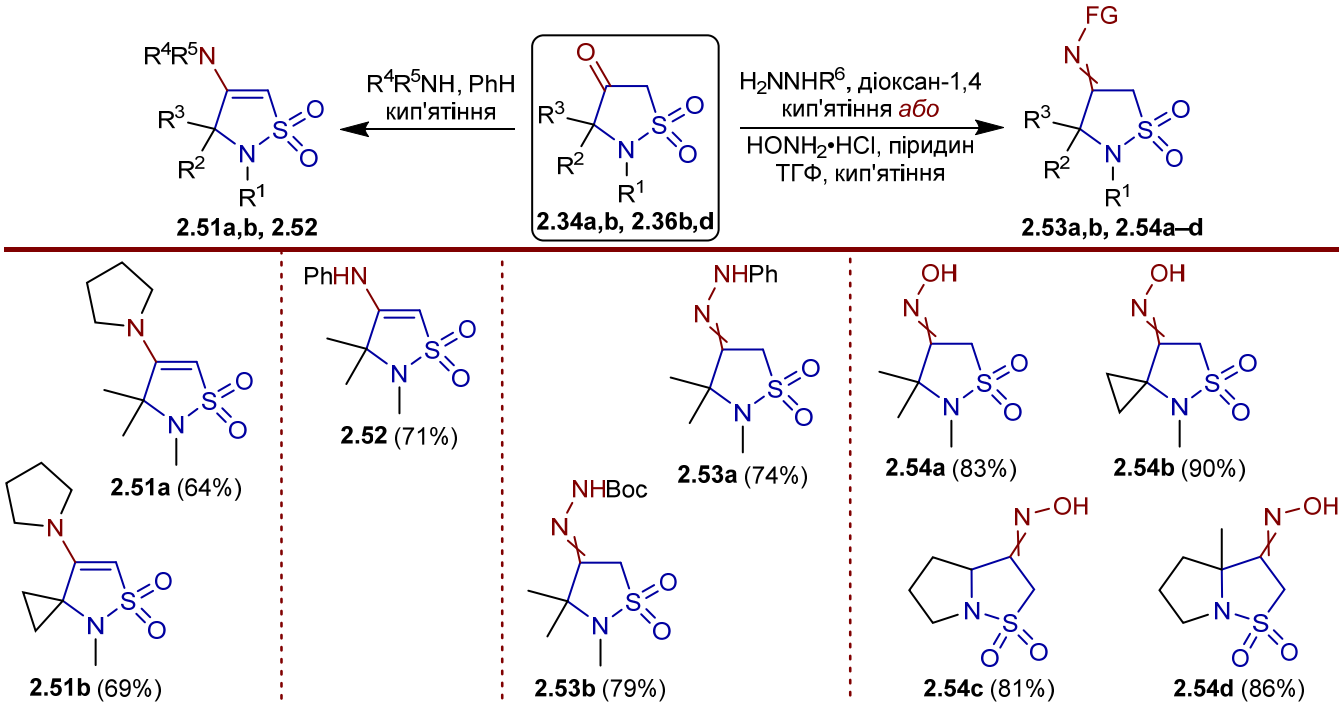


Схема 16. Взаємодія β-кето γ-сультамів **2.34** та **2.36** з *гетеро*нуклеофілами.

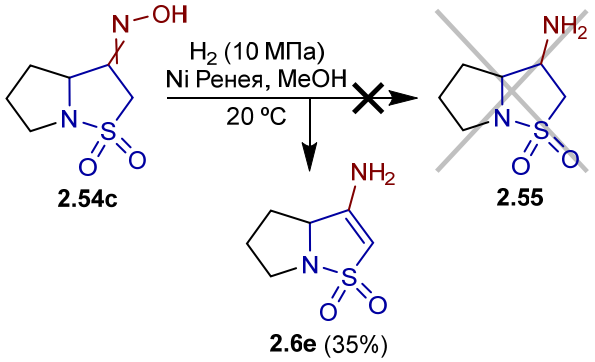


Схема 17. Каталітичне відновлення біциклічного оксима **2.54c** .

Каталітичне відновлення оксиму **2.54c** на нікелі Ренея зупинилось на стадії утворення енаміносультаму **2.6e** і не дало бажаної sp^3-збагаченої амінопохідної **2.55**. Зміна каталізатора та спроби провести відновлення, використовуючи стандартні реагенти, також не мали успіху. Це свідчить про високу стабільність та термодинамічну вигідність утворення енаміносультамного циклу (Схема 17).

Найбільш непередбачувані результати в межах даного розділу отримано при реакції кетосультамів **2.34** та **2.36** із реактивами Віттіга, функціоналізованими карбоксиалкільними групами – відповідними трифенілкарбалкоксиметиленфосфоранами ($Ph_3P{=}CHCO_2Alk$). Зокрема, метиловим або етиловим естерами. Реакція проводилась у киплячому толуені та в присутності каталітичних кількостей бензойної кислоти. Класичний продукт реакції Віттіга одержано тільки у випадку спіроциклічного кетосультаму **2.34b**. Структура ненасиченого естеру **2.56b** підтверджена спектральними методами, а також результатами рентгеноструктурного дослідження монокристалу. Коли в якості субстрата було використано моноциклічний кетосультам **2.34a**, то серед продуктів реакції з низьким виходом виділена нероздільна суміш алкенових естерів **2.56a** та **2.57a**, яка не була основним продуктом реакції. Більша частина кетосультаму **2.34a** перетворилась на продукт ацилювання бетаїнової структури **2.58a**, будова якого встановлена рентгеноструктурним дослідженням спеціально вирощеного монокристалу (Схема 18).

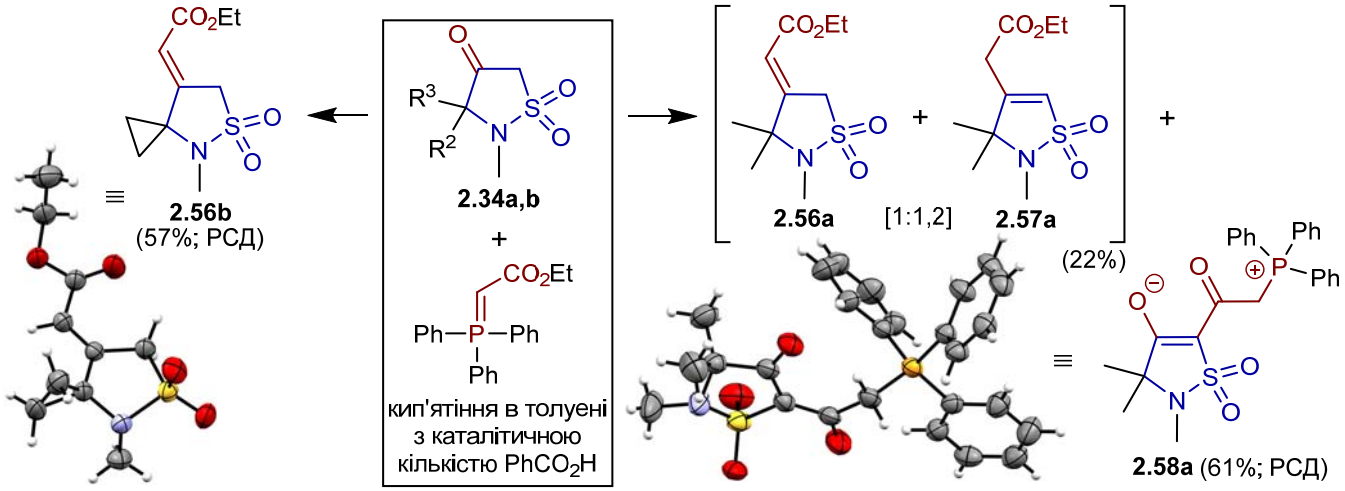


Схема 18. Взаємодія кетосультамів **2.34** із трифенілкарбетоксиметиленфосфораном.

В реакції $Ph_3P{=}CHCO_2Me$ з біциклічним 3*a*-незаміщеним кетосультамом **2.36c** утворилась нероздільна суміш алкенових естерів з екзоциклічним та ендоциклічним подвійними зв'язками – сполуки **2.56c** та **2.57c**, відповідно. У випадку біциклічних кетосультамів **2.36a,e,g,k,l** алкенові естери не утворювались взагалі або лише у слідових кількостях. Натомість, основними продуктами реакції стали фосфонієві бетаїни **2.58d–i** (Схема 19).

В дисертаційній роботі та відповідних публікаціях обговорюється імовірний механізм реакції β-кето γ-сультамів із трифенілкарбалкоксиметиленфосфораном.

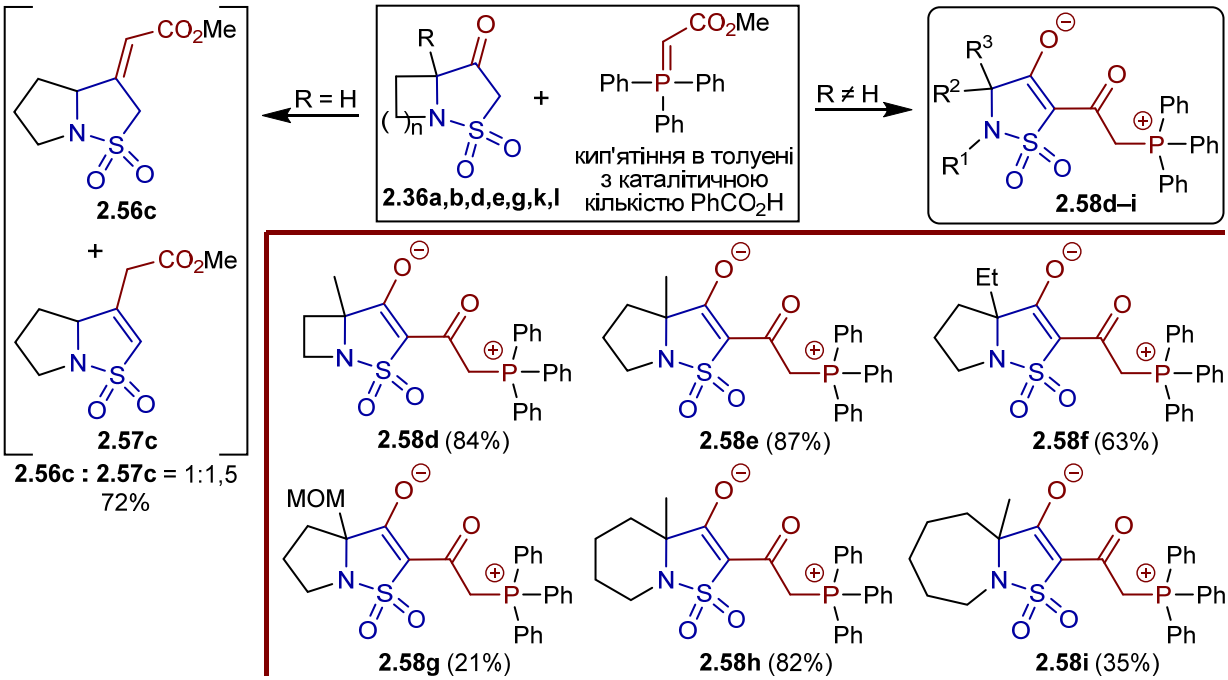


Схема 19. Взаємодія кетосультамів **2.36** із трифенілкарбметоксиметиленфосфораном.

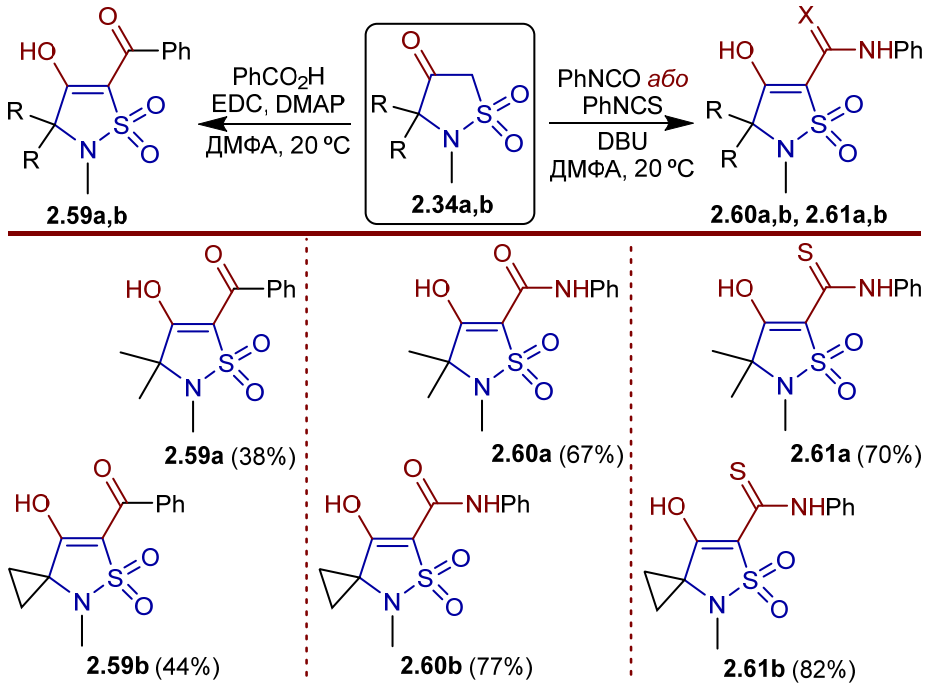


Схема 20. Ацилювання β-кето γ-сультамів **2.34**.

Ацильовані похідні кетосультамів **2.34** одержані двома способами: безпосереднім ацилюванням карбоновою кислотою в присутності карбодіімідів або дією ізо(тіо)ціанатів в основному середовищі. В усіх випадках одержано виключно продукти *C*-ацилювання. Активація бензойної кислоти агентом для каплінгу EDC з подальшим додаванням до реакційної суміші кетосультамів **2.34a,b** та DMAP призвело до утворення 5-бензоїл похідних **2.59a,b**. Вони були виділені в енольній таутомерній формі з ендоциклічним подвійним C=C зв'язком, що є характерним для β-дикарбонільних сполук з електроноакцепторними замісниками (Схема 20).

Взаємодія кетосультамів **2.34a,b** з фенілізоціанатом та фенілізотіоціанатом відбувається в основному середовищі і найкращі результати одержано при використанні DBU. Продуктами реакції є відповідні аніліди **2.60a,b** та тіоаніліди **2.61a,b**. Як і у випадку бензоїльованих кетосультамів **2.59**, сполуки **2.60** та **2.61** перебувають в енольній таутомерній формі з ендоциклічним подвійним C=C зв'язком (Схема 20).

Різновидом ацилювання можна вважати формілювання і хлорформілювання за Вільсмайєром. За класичних умов проведення реакції з двох кетосультамів **2.34a,b**

продукт хлорформілювання **2.62** одержано лише з моноциклічного представника **2.34a**. Стерично напружений спіроциклічний кетосультам **2.34b** не витримує реакційного середовища і розкладається. Водночас, лише спіроциклічний кетосультам реагує з ортомурашиним естером в присутності оцтового ангідрида, утворюючи кетоенолят **2.63**. Моноциклічний кетосультам **2.34a** після кип'ятіння в реакційному середовищі виділено в незмінному стані (Схема 21).

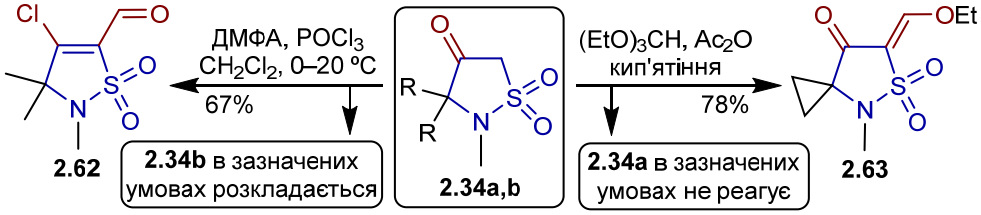


Схема 21. Формілювання та хлорформілювання β-кето γ-сультамів **2.34a,b**.

Реакцією кетосультаму **2.34a** з бензальдегідом одержано продукт конденсації **2.64**. Взаємодія кетосультамів **2.34** та **2.36** з DMF-DMA відбувається надзвичайно гладко, а продукти реакції – диметиламінометиліден похідні **2.65** навіть не потребують очистки після виділення з реакційного середовища (Схема 22). Слід відзначити, що в усіх випадках екзоциклічний C=C зв'язок має *Z*-конфігурацію.

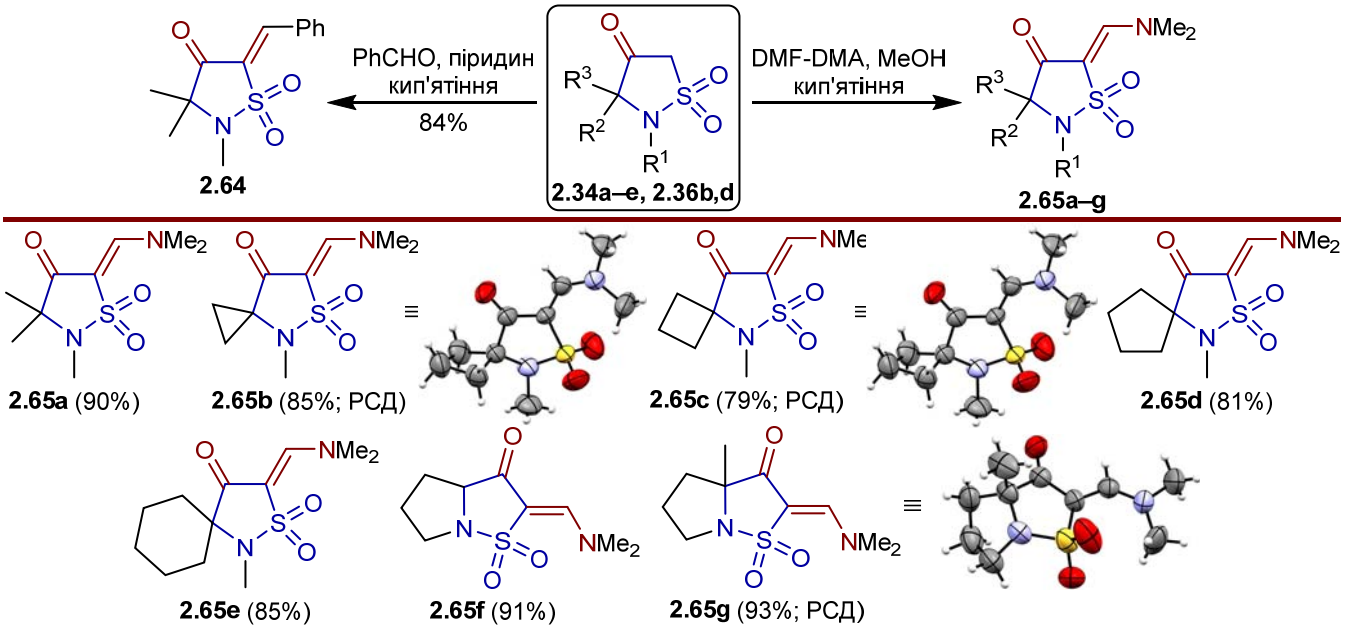


Схема 22. Конденсація за участі β-кето γ-сультамів **2.34** та **2.36**.

Взаємодія похідних **2.65** з аніліном супроводжується виділенням диметиламіну та утворенням *N*-феніламінометиліден похідних **2.66**. При реакції похідних **2.65** з ціанооцтовим естером заміщення Me_2N-групи відбувалось без виділення диметиламіну. Причини цього з'ясувались після аналізу складу та будови продуктів реакції. Так як ціанооцтовий естер є відносно сильною *CH*-кислотою, то обидві його електроноакцепторні функціональні групи беруть активну участь у перерозподілі електронної густини через ланцюг спряження. За таких умов кислотність продуктів заміщення зростає, що підтверджується енольною формою кетосультамного фрагмента **2.67** та наявністю протонованої форми диметиламіну в складі продуктів реакції (Схема 23).

Диметиламінометиліденовий фрагмент часто використовується в органічному синтезі як стабільний еквівалент формільної групи в складі β-дикарбонільних сполук. Але, на жаль, нам не вдалось одержати продукти гетероциклізацій за участю димети-

ламінометиліден похідних **2.65** та *N*,*N*- або *N*,*O*-бінуклеофілів. Вочевидь це пов'язано з несприятливою геометрією, а саме занадто великим кутом, що проходить вздовж екзоциклічних зв'язків C=O та C=C функціональних груп. Втім, такі гетероциклізації було реалізовано у випадку відповідних похідних β-кето δ-сультамів (див. Розділ 3).

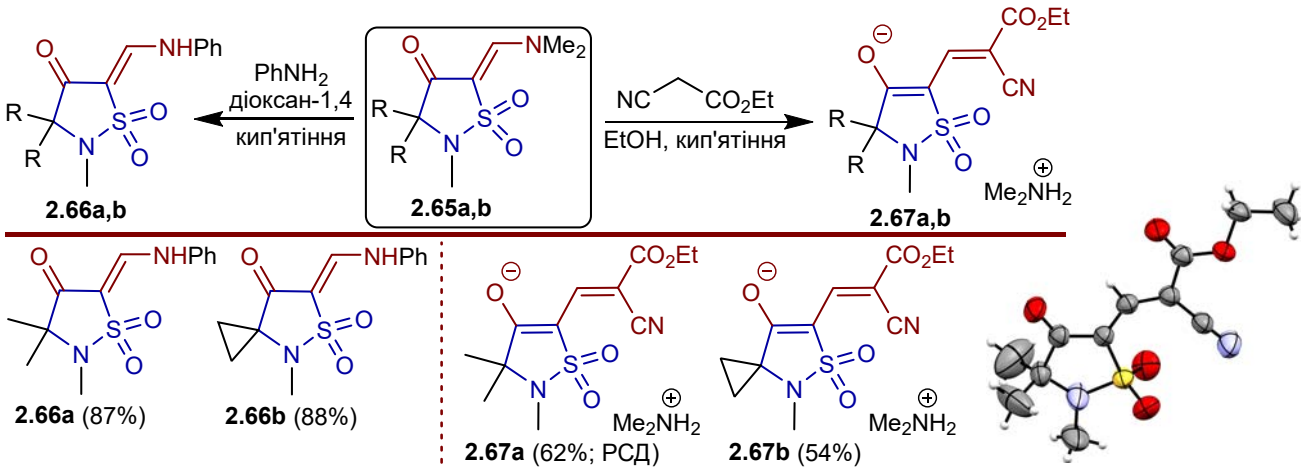


Схема 23. Взаємодія диметиламінометиліден похідних **2.65** з *N*- та *C*-нуклеофілами.

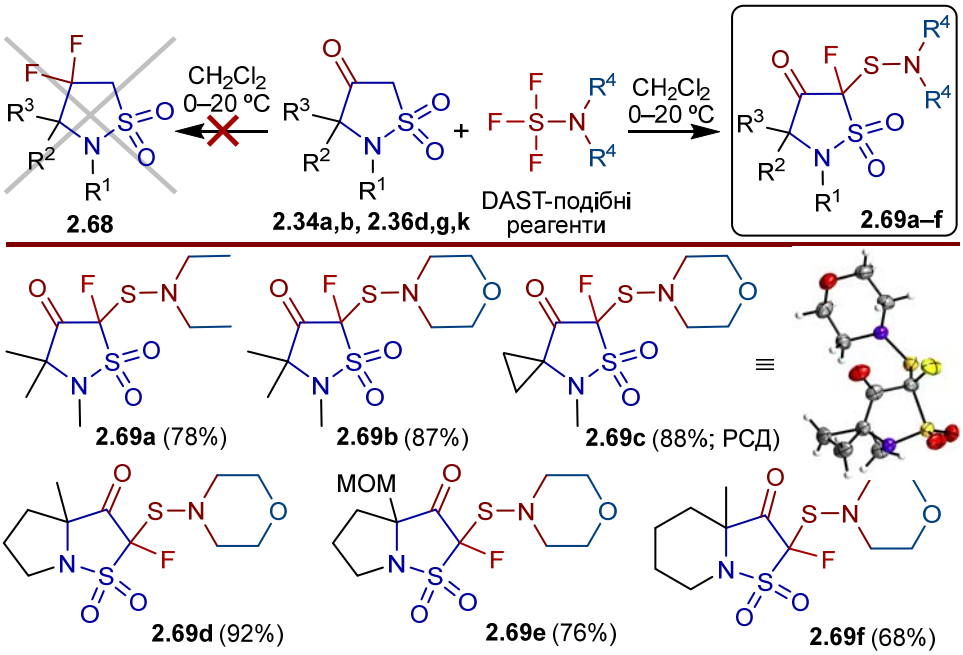


Схема 24. Взаємодія β-кето γ-сультамів **2.34**, **2.36** з DAST-подібними реагентами.

Ще один несподіваний результат одержано під час проведення реакції кето-сультамів **2.34** та **2.36** з DAST-подібними реагентами. Замість очікуваних продуктів деоксофлуорування – відповідних β,β-дифлуоро γ-сультамів **2.68** були виділені α-флуоро α-діалкіламінотіо β-кето γ-сультами **2.69**, будова яких встановлена на основі результатів рентгеноструктурного дослідження (Схема 24). В дисертаційній роботі та відповідних публікаціях обговорюється імовірний механізм реакції β-кето γ-сультамів з DAST-подібними реагентами.

Синтез γ-сультамів на основі реакції Міхаеля. Для реалізації даної стратегії обрано 2-хлоретансульфонілхлорид **2.1g** та ряд естерів α-амінокислот **2.71**. Утворення на першій стадії відповідних *NH*-вінілсульфонамідів **2.72** відбувалось гладко та без побічних процесів на кшталт *біс*-сульфонілювання. Депротонування SO_2NH-фрагмента перешкоджало подальшому утворенню карбоаніону, навіть за великого надлишку сильних основ, та унеможливлювало проходження реакції *карбо*-Міхаеля на фінальній стадії. Тому постала необхідність заблокувати кислотні властивості

NH-групи веденням метильної або МОМ-захисної групи. Реакцією *NH*-сульфонамідів **2.72** з метилйодидом або метоксиметилхлоридом в присутності карбонату калію одержано *N*-алкільовані похідні **2.73**. Їхня подальша обробка гідридом натрію в середовищі ДМФА – ацетонітрил (1:1, об/об) ініціювала внутрішньомолекулярну реакцію *карбо*-Міхаеля та утворення γ-карбоксиалкіл γ-сультамів **2.74** (Схема 25).

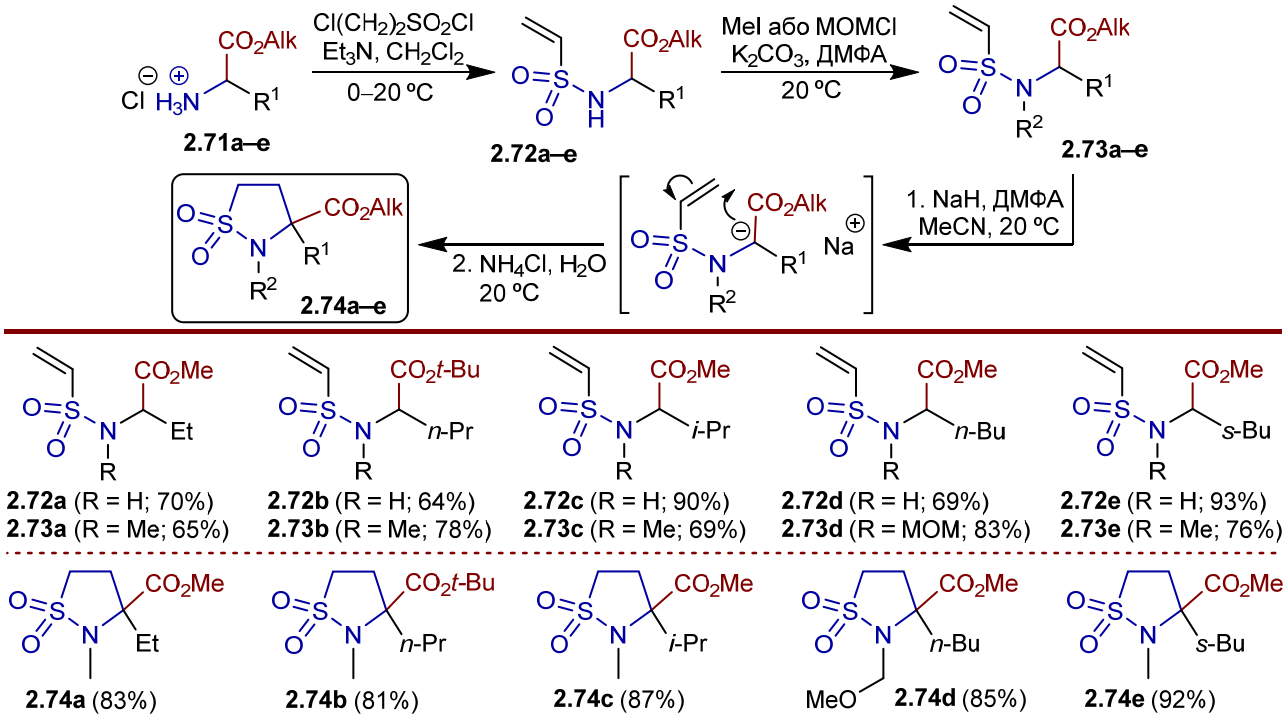


Схема 25. Синтез карбоксиалкілсультамів **2.74** за стратегією реакції *карбо*-Міхаеля.

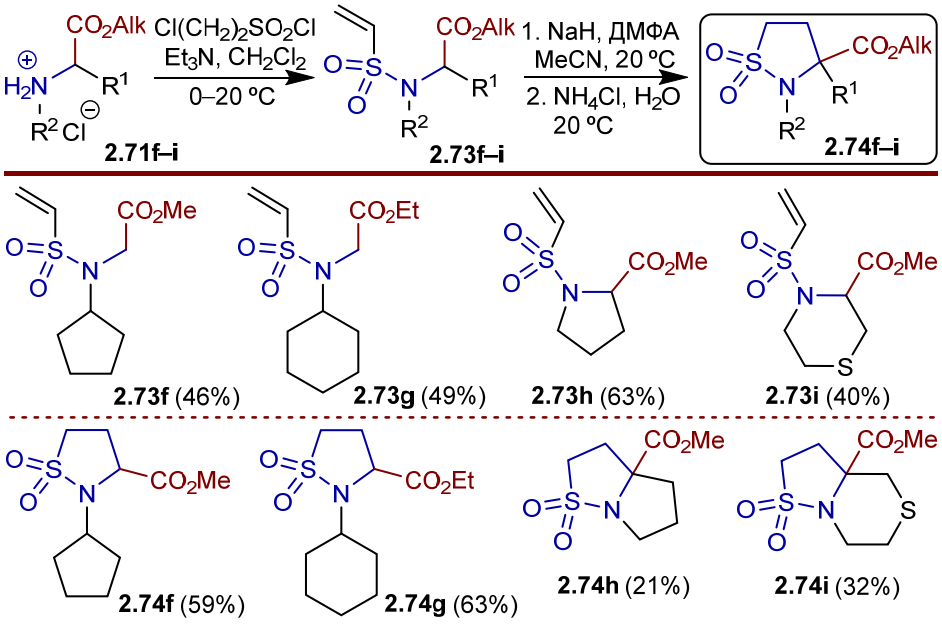


Схема 26. Синтез γ-карбоксиалкіл γ-сультамів **2.74** із естерів *N*-монозаміщених та циклічних амінокислот.

Аналогічним способом одержано вініл-сульфонамідні похідні естерів *N*-монозаміщених та циклічних амінокислот **2.73f–i**, які в подальшому перетворено на цільові γ-карбоксиалкіл γ-сультами **2.74f–i** за загальною методикою циклізації (Схема 26).

Зняттям МОМ-захисної групи з γ-карбоксиметил γ-сультаму **2.74d** в середовищі трифлуороцтової кислоти одержано *NH*-незаміщений сультам **2.75**, який можна розглядати як біоізостерний аналог піроглутамінової кислоти (Схема 27).

Ми розробили альтернативну стратегію синтезу кетосультамів, яка включає в себе як приєднання за *карбо*-Міхаелєм, так і конденсацію *сульфа*-Дікмана. Естери

α,α-дизаміщених або карбоциклічних амінокислот **2.30a,d,e** були послідовно перетворені на відповідні *NH*-вінілсульфонаміди **2.76a–c** та *N*-метильовані вінілсульфонаміди **2.77a–c**. Оскільки вінілсульфонамідна група є сильним акцептором Міхаеля, а карбоксиалкілвінілсульфонаміди **2.77** не депротонуються основами помірної сили, то в такому разі реакція *карбо*-Міхаеля може реалізуватись виключно в міжмолекулярному варіанті.

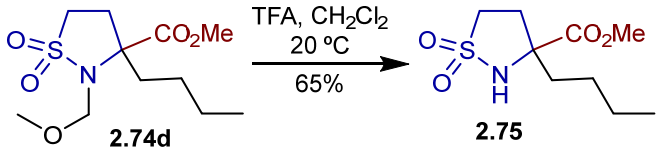


Схема 27. Синтез *NH*-незаміщеного γ-карбоксиалкіл γ-сультама **2.75**.

В присутності DBU *in situ* генерований карбоаніон 2-нітропропану приєднано до вінілсульфонамідної групи **2.77a**. В такий спосіб одержано аддукт **2.78**, який при депротонуванні гідридом натрію вступає у внутрішньомолекулярну конденсацію *сульфа*-Дікмана з утворенням β-кето γ-сультаму **2.79** (Схема 28).

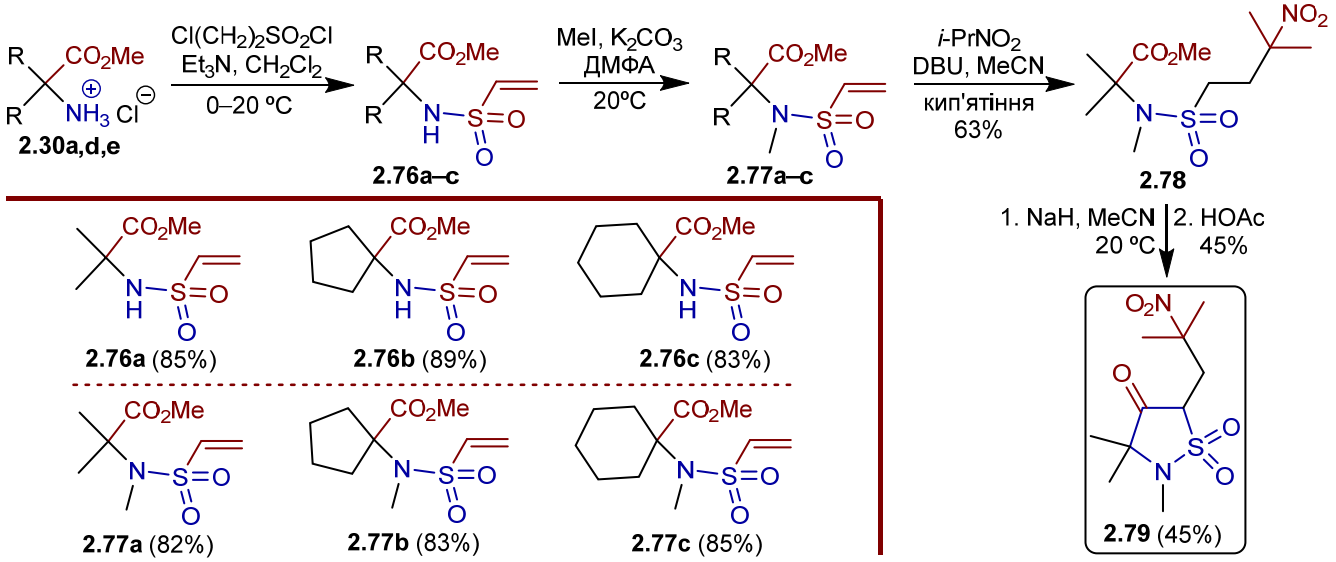


Схема 28. Синтез вінілсульфонамідів **2.76** та **2.77** та синтез α-заміщеного β-кето γ-сультаму **2.79**.

В **третьому розділі** «*Шестичленні циклічні сульфонаміди*» розглядаються описані в літературі методи одержання β-енаміно δ-сультамів та β-кето δ-сультамів. Обговорюється оновлена стратегія синтезу широкого кола раніше невідомих функціоналізованих δ-сультамів та їхні хімічні властивості.

Синтез та властивості β-енаміно δ-сультамів. В якості вихідних сполук для синтезу шестичленних енаміносультамів обрано метансульфонілхлорид **3.1** та ряд *карбо*- і *гетеро*циклічних β-амінонітрилів **3.2**. Сульфонілювання проводили за класичних умов – в середовищі дихлорометану, використовуючи триетиламін як основу. Для субстратів з sp^2-гібридизованим ендоциклічним атомом нітрогену найкращого результату досягнуто під час проведення реакції в піридині, використовуючи його в якості основи і розчинника одночасно. Майже з всіх амінонітрилів одержано продукти *біс*мезилювання **3.3**. Лише у випадку тіофенового амінонітрилу одержано продукт мономезилювання **3.4f**. Синтетичні попередники енаміносультамів – продукти *N*-алкілювання **3.5** одержані як із *N*-мономезильованих амінонітрилів **3.4**, так і з *N*,*N*-димезильованих продуктів **3.3** за ідентичних умов: обробка надлишком йодистого метилу та карбонату калію в ДМФА (Схема 29).

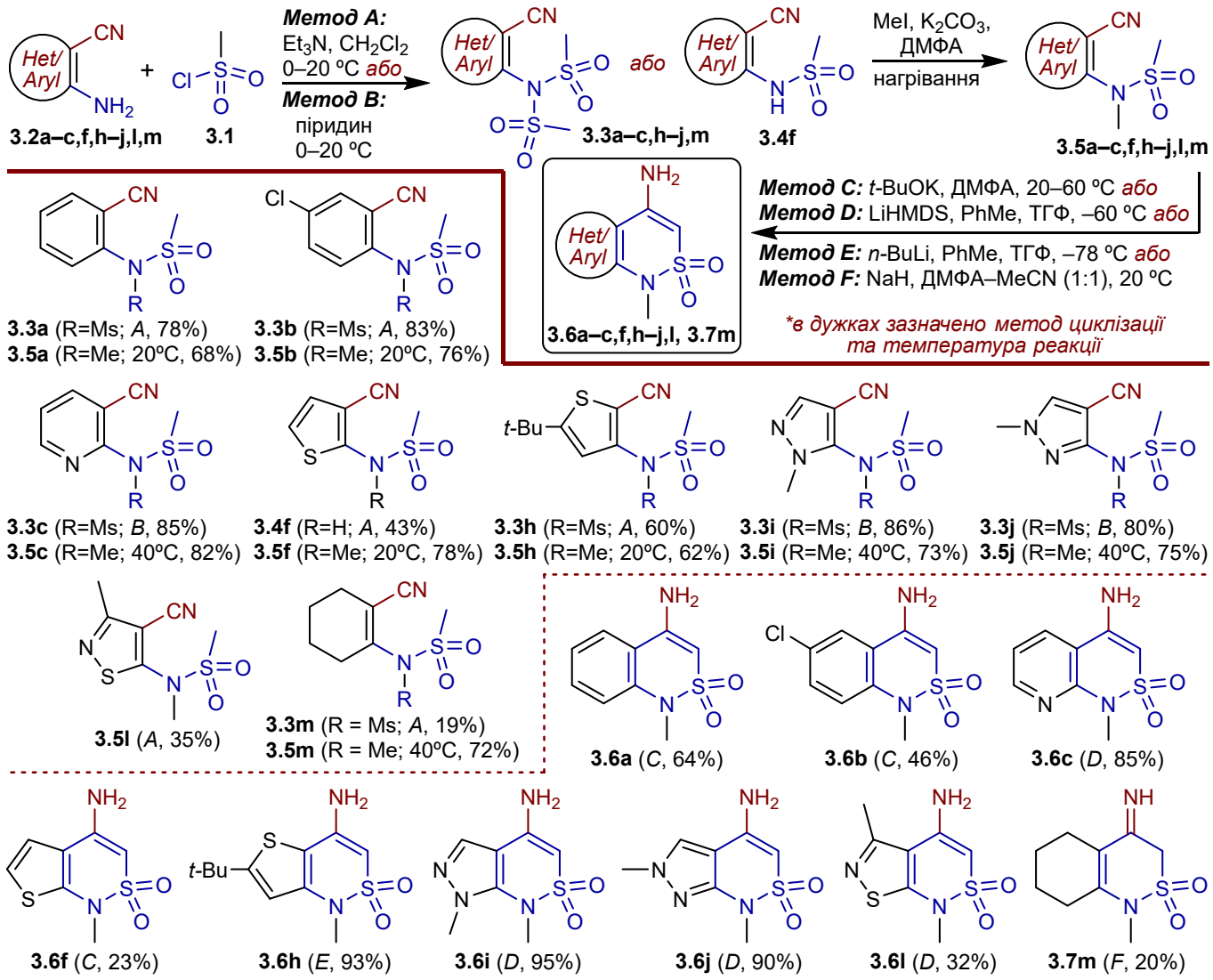


Схема 29. Синтез *карбо*- та *гетеро*анельованих β-енаміно δ-сультамів **3.6** та β-іміно δ-сультаму **3.7m** за стратегією реакції *сульфа*-Торпа.

Циклізація сульфонамідонітрилів **3.5** в цільові *карбо*- та *гетеро*анельовані β-енаміно δ-сультами **3.6** за реакцією *сульфа*-Торпа вимагала додаткових оптимізацій. Використання *трет*-бутилату калію в ДМФА при помірному нагріванні (*Метод C*) виявилось доречним лише для похідних бензену **3.5a,b** та незаміщеного тіофену **3.5f**. Найкращими умовами для субстратів з sp^2-гібридизованим ендоциклічним атомом нітрогену є обробка LiHMDS в суміші толуену та ТГФ при –60 °C (*Метод D*). Інший тіофеновий субстрат **3.5h** вдалось зациклізувати тільки дією *н*-бутиллітію в суміші толуену та ТГФ при –78 °C (*Метод E*). Гідридом натрію в суміші ДМФА та ацетонітрилу (1:1 v/v) за кімнатної температури (*Метод F*) зациклізовано циклогексеновий субстрат **3.5m** (Схема 29).

Всі сультами з анельованими (*гетеро*)ароматичними ядрами виділені в таутомерній формі енамінів **3.6**, тоді як представник з анельованим циклогексеновим фрагментом існує в таутомерній формі іміну **3.7**. Ми припустили, що на таутомерію енаміносультамного фрагмента впливає суміжний анельований цикл. За допомогою DFT розрахунків в рамках формалізму теорії PBE0 QZVP одержано енергетичні профілі таутомерних форм найближчих аналогів – **3.6a** та **3.7m**. У випадку бензоанельованого представника імінна таутомерна форма **3.7a** майже на 4 ккал/моль менш енергетично

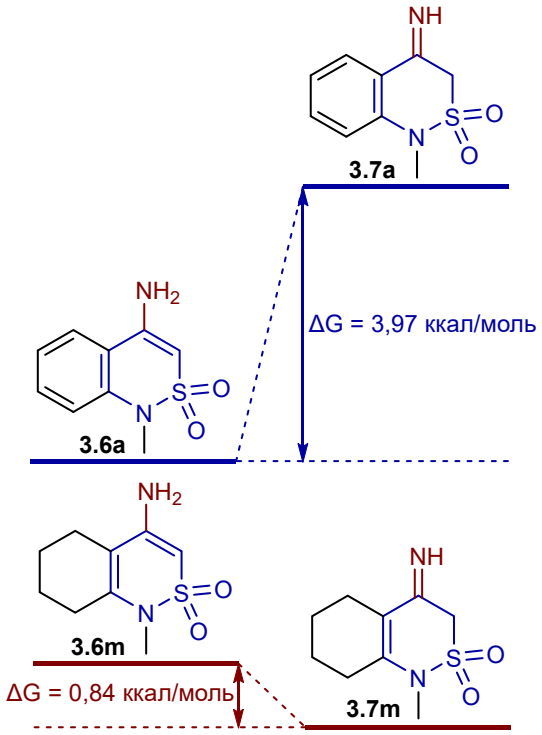


Рисунок 5. Таутомерні форми та енергетичний профіль енаміносультамів **3.6a** та **3.6m**.

вигідна, аніж енамінова таутомерна форма **3.6a**. Водночас, анельований циклогексеновий фрагмент обумовлює протилежний результат: імінна таутомерна форма **3.7m** стає вигіднішою майже на 1 ккал/моль за енамінову таутомерну форму **3.6m**. Даний факт пояснюється конформаційними аспектами, які вносить неплоске циклогексенове кільце, що призводить до деформації сультамного циклу. В таких умовах неплоска імінна таутомерна форма стає більш енергетично вигідною (Рисунок 5).

Нітрозування енаміносультаму **3.6j** докорінно залежить від природи нітрозуючого агента, але в усіх випадках електрофільна атака відбувається по ендоциклічному *CH*-фрагменту. Продукти нітрозування приймають таутомерну форму, в якій наявні виключно екзоциклічні подвійні C=N зв'язки. Дією розчином нітриту натрію у водній оцтовій кислоті одержано імінооксим **3.8**. Реакція **3.6j** з *трет*-бутилнітритом та бромідом міді (I) в ацетонітрилі не зупиняється на стадії утворення продукту *C*-нітрозування, а завершується утворенням продукту з анельованим оксадіазольним циклом **3.9**. Ацилювання та конденсація відбуваються виключно за участі аміногрупи: взаємодією з оцтовим ангідридом в піридині одержано *N*-ацетил похідну **3.10**, а конденсацією з DMF-DMA в ДМФА утворена 4-диметиламінометиліденова похідна **3.11**. При алкілюванні бензилбромідом в ДМФА реакційний центр **3.6j** зміщується до *CH*-фрагменту, внаслідок чого одержано 3-бензильований продукт **3.12**. Кислотним гідролізом **3.6j** у водно-спиртовому розчині хлороводню одержано гетероанельований β-кето δ-сультам **3.13j**. Реакція проходила гладко, без побічного розкриття сультамного та анельованого циклів (Схема 30).

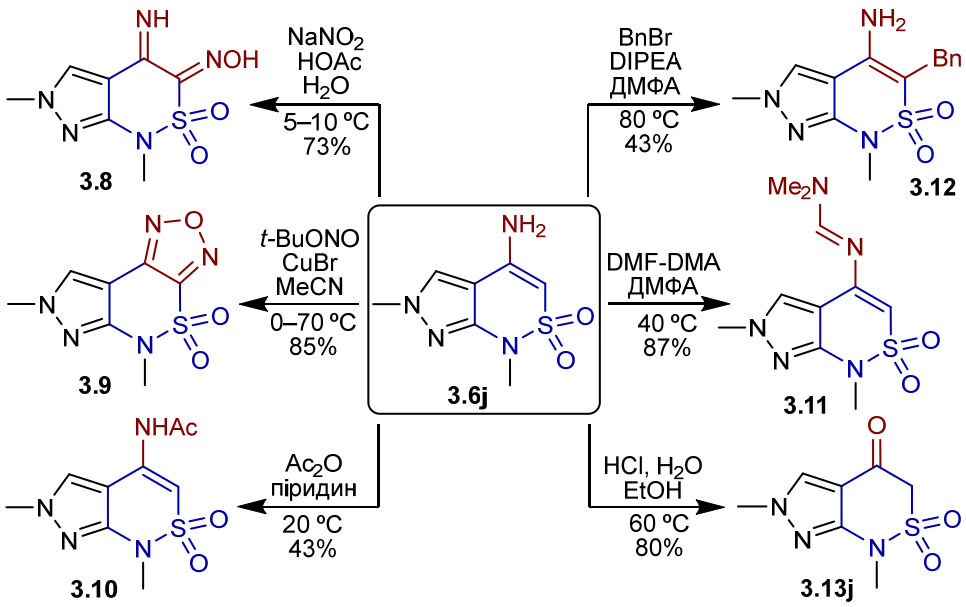


Схема 30. Реакції за участю β-енаміно δ-сультаму **3.6j**.

Синтез та властивості β-кето δ-сультамів. Вихідними сполуками для синтезу цільових шестичленних кетосультамів обрано метансульфонілхлорид **3.1** та ряд естерів α,α-дизаміщених (зокрема циклічних) β-амінокислот **3.14** у вигляді гідрохлоридів.

Мезилюванням гідрохлоридів естерів **3.14** в присутності триетиламіну одержано *NH*-сульфонаміди **3.15**, які на наступній стадії алкілювались метилйодидом в середовищі карбонату калію та ДМФА. Найкращими умовами для проходження фінальної стадії – реакції *сульфа*-Дікмана виявився гідрид натрію в суміші ДМФА та ацетонітрилу (1:1, об/об). В такий спосіб одержано серію 4,4-дизаміщених та спіроциклічних β-кето δ-сультамів **3.17** (Схема 31).

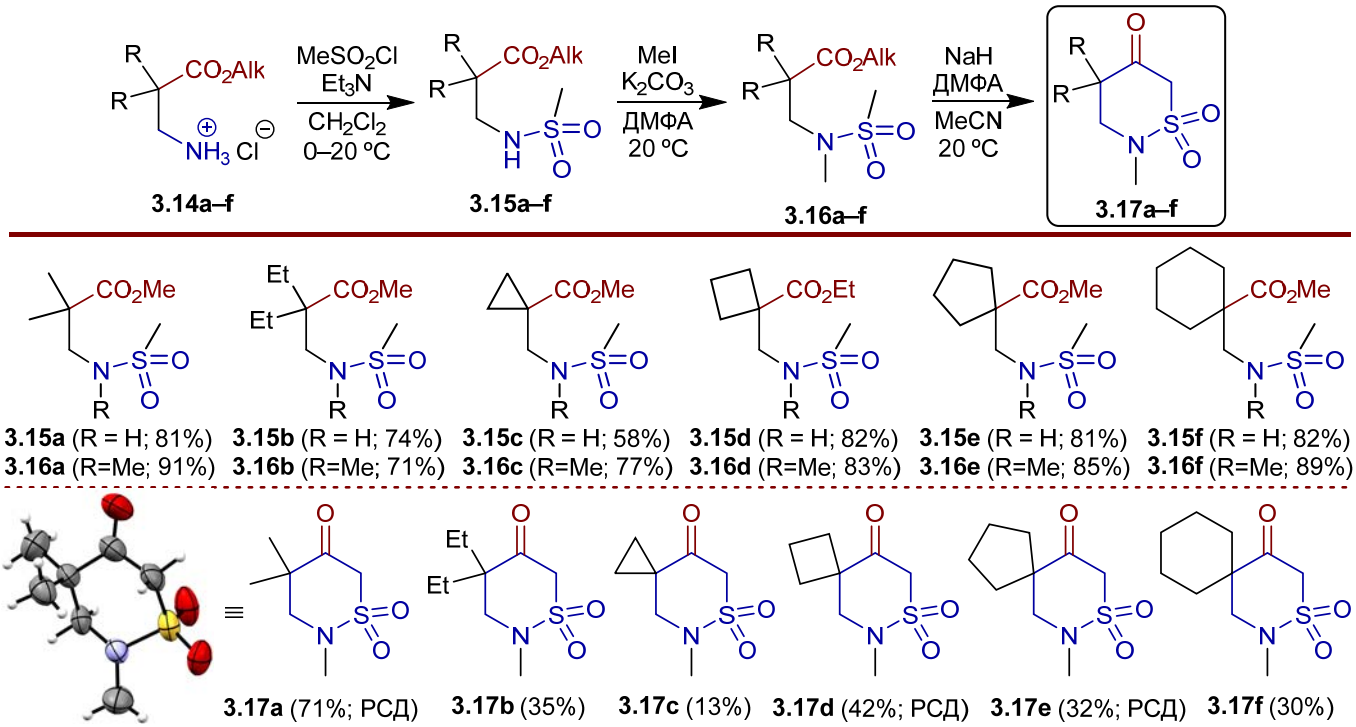


Схема 31. Синтез β-кето δ-сультамів **3.17** за стратегією реакції *сульфа*-Дікмана.

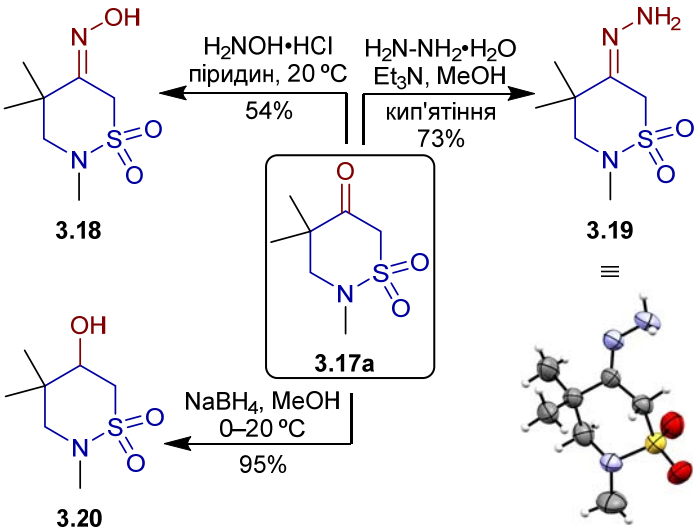


Схема 32. Реакції β-кето δ-сультаму **3.17a** за карбонільною групою.

Хімічні властивості одержаних кетосультамів вивчались на прикладі моноциклічного **3.17a** та спіроциклічного **3.17f** представників. Під час реакції **3.17a** з гідроксиламіном та гідразин гідратом утворюються відповідні оксим **3.18** та гідразон **3.19**. Відновлення кетосультаму **3.17a** борогідридом натрію в метанолі завершується утворенням β-гідрокси δ-сультаму **3.20** (Схема 32).

Конденсацією кетосультамів **3.1** з DMF-DMA одержано диметиламінометиліденові похідні **3.21**. Оскільки активований суміжною карбонільною групою диметиламінометиліденовий фрагмент є стабільним еквівалентом формільної групи, то відповідні похідні δ-сультамів **3.21** вступають в реакції гетероциклізації з *N*,*N*-бінуклеофілами. Кип'ятінням **3.21** з гідразингідратом в метанолі одержано біциклічні сультами **3.2** з анельованим піразольним циклом. Реакцією похідних **3.21** з гуанідином, метил- та феніламідином в метанолі одержано серію піридотіазинів **3.23–3.25**, заміщених та

функціоналізованих по шостому положенню (Схема 33).

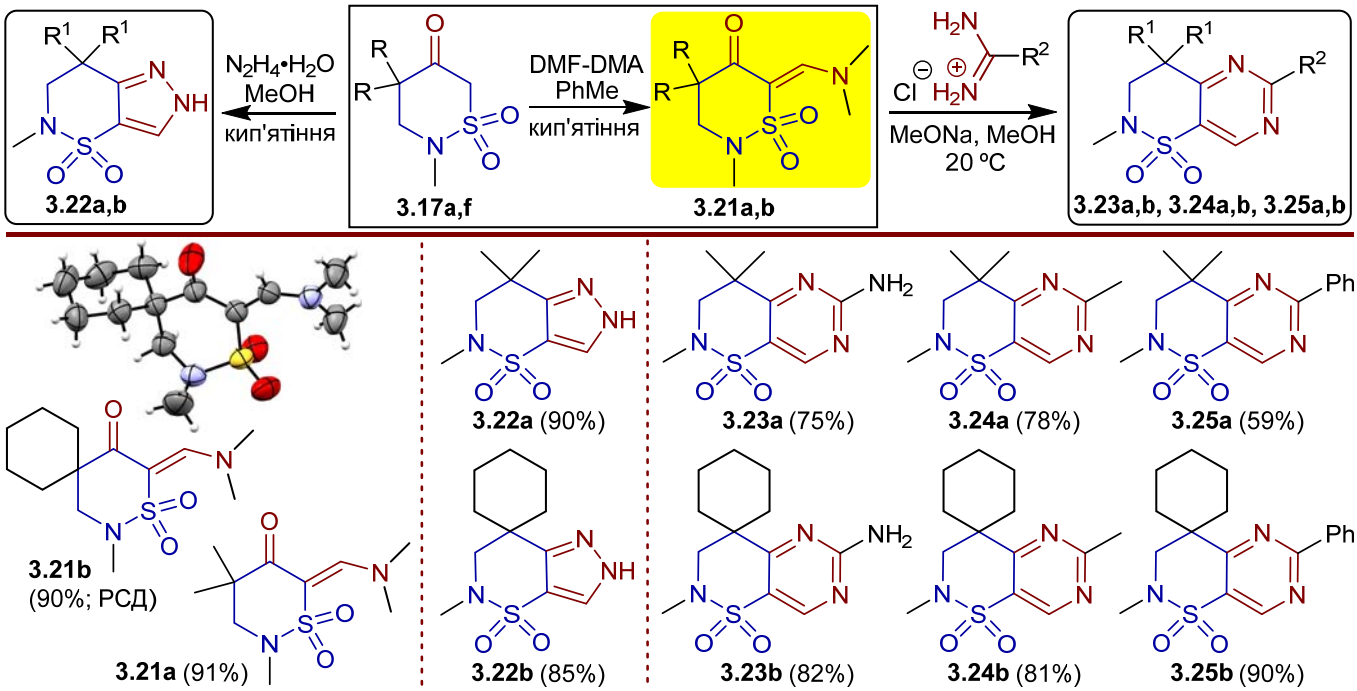


Схема 33. Синтез гетероконденсованих похідних δ-сультамів **3.22–3.25**.

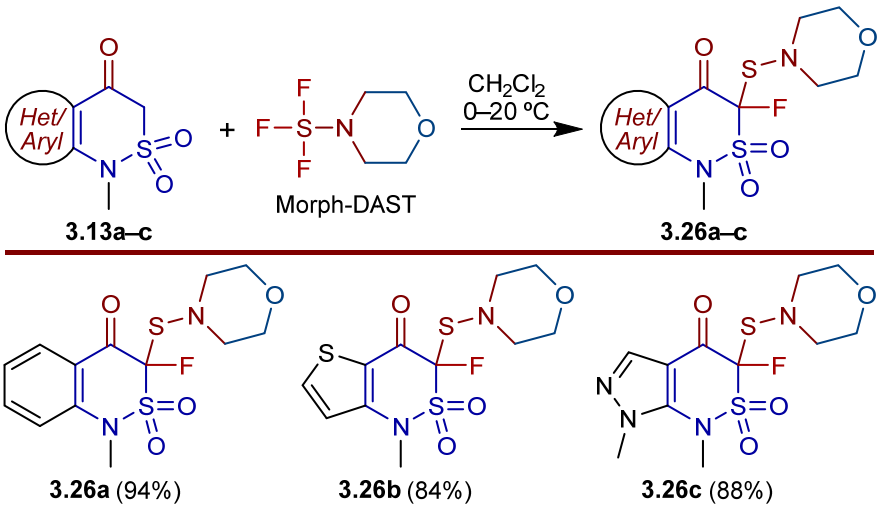


Схема 34. Взаємодія (*гет*)ариланельованих β-кето δ-сультамів **3.13** з Morph-DAST.

Взаємодія (*гет*)ариланельованих β-кето δ-сультамів **3.13a–c** з Morph-DAST, аналогічно до вищеописаних β-кето γ-сультамів **2.34** та **2.36**, завершується утворенням відповідних α-фтор α-морфолінотіо β-кето δ-сультамів **3.26a–c** (Схема 34). Імовірний механізм реакції розглянуто в дисертаційній роботі та відповідних публікаціях.

В **четвертому розділі** «*Шестичленні ендоциклічні сульфоксиміни*» розглядаються описані в літературі методи одержання функціоналізованих 1,2-тіазин-1-оксидів. Обговорюється стратегія синтезу раніше невідомих представників даного класу, їхні хімічні властивості та потенційна біологічна активність.

Синтез та властивості С-5 функціоналізованих шестиланкових ендоциклічних сульфоксимінів. Вихідними сполуками для двостадійного синтезу цільових ендоциклічних сульфоксимінів є 3-бромпропаннітрили **4.1** та *NH*-незаміщені сульфоксиміни **4.4**. Оптимальними умовами для їхньої взаємодії є помірне нагрівання в присутності надлишку *трет*-бутилату калію, в результаті чого утворюються сульфаніліденаміно-пропаннітрили **4.3**. Найкращими умовами для другої стадії – циклізації лінійних сульфоксимінів **4.3** за реакцією *сульфа*-Торпа, знову ж таки, виявилось помірне нагрі-

вання із надлишком *трет*-бутилата калію в середовищі ДМФА. Зважаючи на подібність умов для першої та другої стадій, ендоциклічні енаміносульфоксиміни **4.4**. можуть бути одержані двома способами: двостадійним методом з виділенням проміжних продуктів алкілування **4.3** або одноколбовим методом. Останній спосіб має свої переваги, адже дозволяє одержувати цільові сполуки з кращими виходами та значною економією зусиль і реагентів (Схема 35).

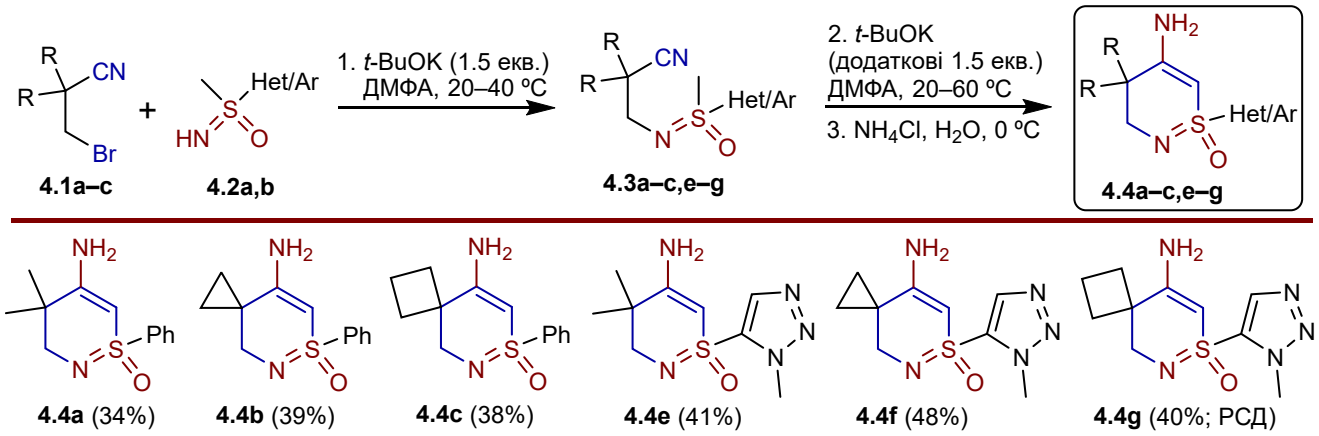


Схема 35. Одноколбовий синтез ендоциклічних енаміносульфоксимінів **4.4**.

Під час реакції пар субстратів **4.1c** + **4.2c** та **4.1d** + **4.2a** після стандартної процедури виділення замість очікуваних енаміносульфоксимінів одержані кетосульфоксиміни **4.5** (Схема 36). Підозри на кислотний гідроліз енамінового фрагмента під час виділення продуктів конденсації розвіялись. Обробка реакційної суміші за лужних умов також призводила до утворення кетопохідних **4.5**, але з ще меншими виходами. Наразі нема чіткого пояснення причин та механізму утворення кетосульфоксимінів **4.5**, але є припущення, що це є наслідком стереоелектронних ефектів алкільних та (*гетеро*)арильних замісників на ендоциклічний сульфоксиміновий каркас.

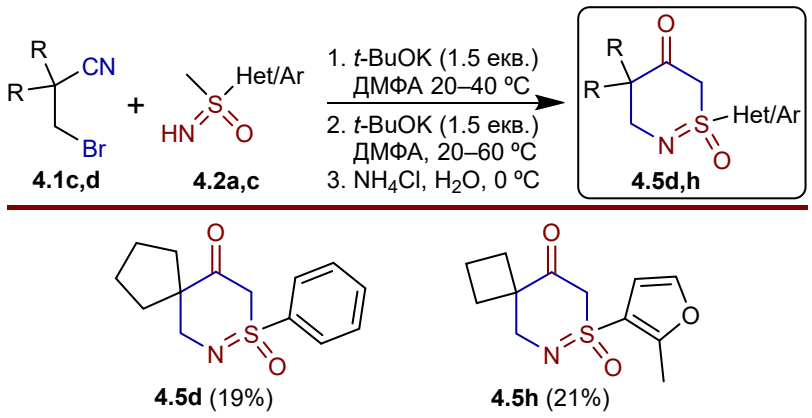


Схема 36. Одноколбовий синтез ендоциклічних кетосульфоксимінів **4.5**.

Кислотний гідроліз енамінового фрагмента сульфоксимінів **4.4**, навіть за м'яких умов, не зупиняється на стадії утворення кетопохідних **4.5**, а завершується розкриттям циклу за реакцією *ретро*-Кляйзена та утворенням карбонових кислот **4.6**. Аналіз складу реакційної суміші на проміжних етапах не виявив навіть слідових кількостей кетосульфоксимінів **4.5**. Крім того, кетосульфоксимін **4.5h** за аналогічних умов також перетворюється на відповідну карбонову кислоту **4.6h** (Схема 37).

Вивчена взаємодія ендоциклічного енаміносульфоксиміну **4.4g** з диметилацеталем ДМФА. В середовищі киплячого толуену з хорошим виходом утворюється (диметиламінометилен)енаміносульфоксимін **4.7g** (Схема 38).

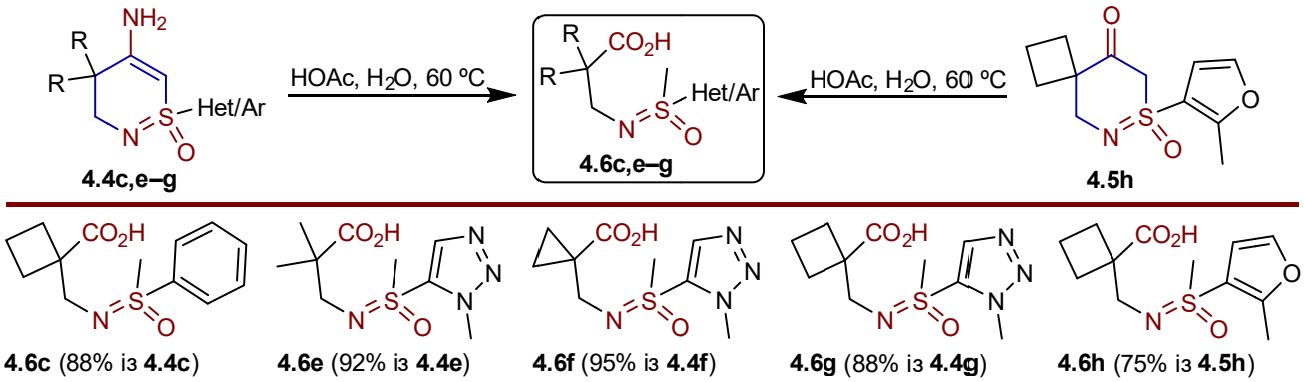


Схема 37. Кислотний гідроліз ендоциклічних сульфоксимінів **4.4** та **4.5**.

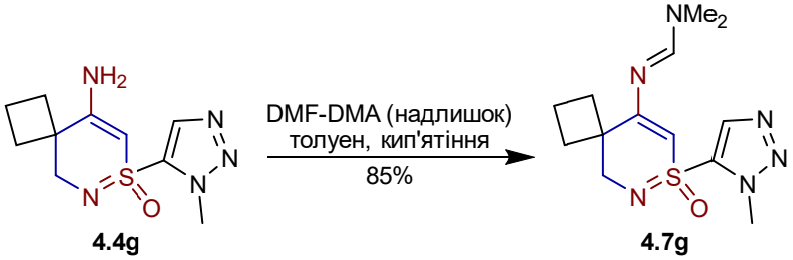
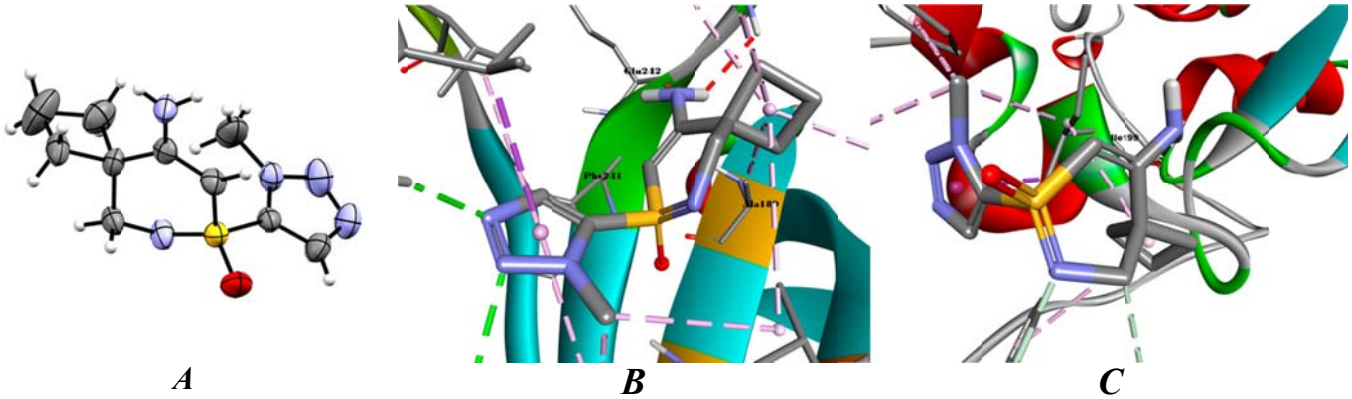


Схема 38. Взаємодія ендоциклічного енаміносульфоксиміну **4.4g** з DMF-DMA.

In silico дослідження біологічної активності ендоциклічних сульфоксимінів. Розглядаючи С-5 функціоналізовані ендоциклічні сульфоксиміни як перспективні молекулярні моделі з набором ефективних фармакофорних груп, проведено *in silico* дослідження їхньої потенційної біологічної активності методом молекулярного докінгу в програмі AutoDock 4.2.6. В якості лігандів обрано дві енантіомерні форми енаміносульфоксиміну **4.4g**, для якого методом рентгеноструктурного дослідження встановлено геометричні параметри. Біологічними мішенями обрано CDK-подібну кіназу 4 (CDK4) та моноамінооксидазу В (МАО В), а в якості референсів – лікарські засоби *Сілмітасертіб* та *Селегілін*, які є сильними інгібіторами зазначених кіназ і використовуються при лікуванні раку та нейродегенеративних розладів, відповідно. Сульфоксимін *S*-**4.4g** продемонстрував більшу спорідненість до CLK4 (–8,67 ккал/моль), але поступився афінністю *Силмітасертібу* (–10,2 ккал/моль). Водночас, *R*-**4.4g** продемонстрував сильну спорідненість до МАО В (–7,58 ккал/моль), яка переважала енергією зв'язування з *Селегіліном* (–6,59 ккал/моль) (Рисунок 6).



A ***B*** ***C***

Рисунок 6. Молекулярна структура **4.4g** за результатами РСД (***A***), 3D-візуалізація взаємодій *S*-**4.4g** з CLK4 (***B***) та *R*-**4.4g** з МАО В (***C***).

В **п'ятому розділі «***П'ятичленні циклічні сульфонати***»** розглядаються описані в літературі методи одержання β-енаміно γ-сультонів. Обговорюється оновлена стратегія синтезу, хімічні властивості та взаємозв'язок структура – активність представників даного класу.

Синтез та властивості β-енаміно γ-сультонів. Сульфонілювання ціаногідринів **5.2** функціоналізованими сульфонілхлоридами **5.1a** та **5.1b** на першому етапі призводить до утворення ациклічних ціаносульфонатів **5.3**. Наявність карбоксиметильної або нітрильної груп підвищує *CH*-кислотність метиленової групи сульфонатного фрагмента настільки, що вона депротонується триетиламіном із реакційного середовища. Нагрівання реакційної суміші сприяє циклізації ціаносульфонатів **5.3**. Отже, α-функціоналізовані β-енаміно γ-сультони **5.4** одержані одноколбовим способом без виділення проміжних речовин (Схема 39).

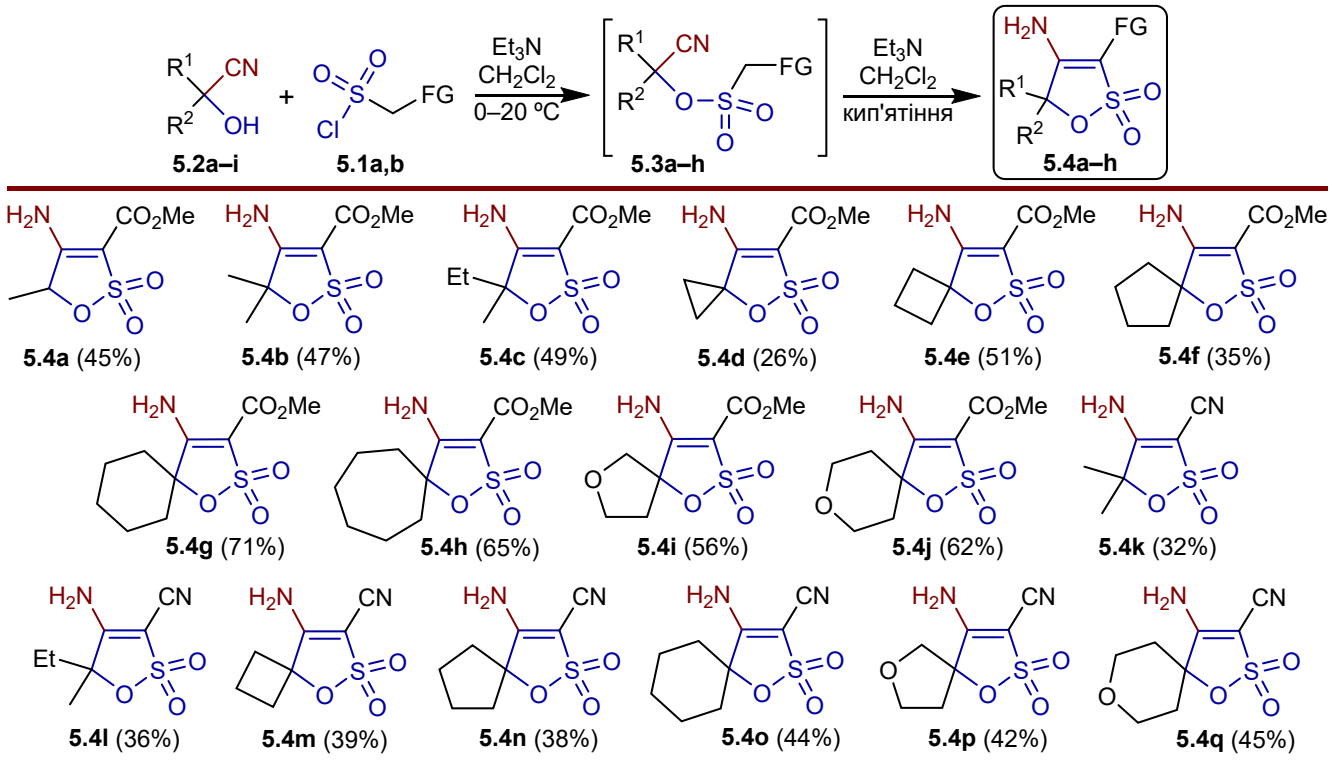


Схема 39. Одноколбовий синтез енаміносультонів **5.4** за стратегією реакції *сульфа*-Торпа.

При використанні бензилсульфонілхлориду **5.1c** як сульфонілюючого агента відповідні енаміносультони **5.6** можуть бути синтезовані лише двостадійним способом. Одержані на першій стадії ціаносульфонати **5.5** не депротонуються дією триетиламіну через значно меншу електронегативність фенільного замісника. Тому циклізація **5.5** проводилась обробкою *трет*-бутилатом калію в ДМФА. В такий спосіб одержано α-феніл β-енаміно γ-сультони **5.6** (Схема 40).

Досліджено вплив EWG у бензольному кільці сульфонілхлорида на процес циклізації проміжних ціаносульфонатів. Дійсно, під час проведення реакції ціаногідринів **5.2b,c,g** із (4-карбометоксифеніл)метансульфонілхлоридом **5.1d** за методикою для одноколбового метода одержано відповідні енаміносультони **5.8a–c** (Схема 41). Отже, введення EWG в ароматичне кільце бензилсульфонілхлорида підвищує *CH*-кислотність активної метиленової групи настільки, що проміжні ціаносульфонати здатні депротонуватись триетиламіном та вступати в реакцію *сульфа*-Торпа.

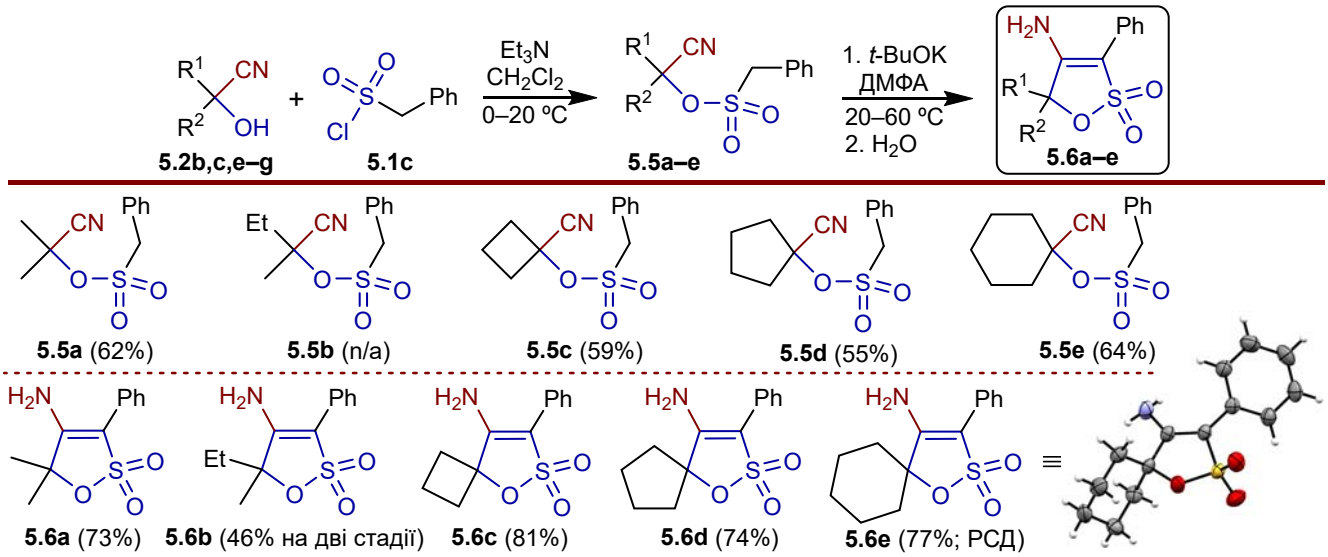


Схема 40. Двостадійний синтез енаміносультонів **5.6** за стратегією реакції *сульфа*-Торпа.

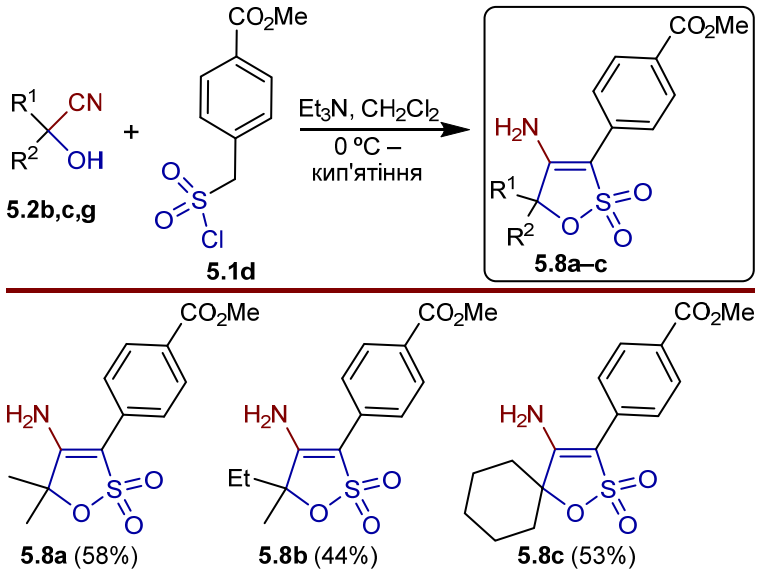


Схема 41. Одноколбовий синтез β-енаміно γ-сультонів **5.8**.

Вивчена можливість використання сульфонільованих ціаногідринів в синтезі сультонів більшого розміру. Взаємодією DMF-DMA зі сполукою **5.5a** одержано продукт конденсації по метиленовій ланці **5.10**. За нашим задумом, обробка **5.9** бензиламіном мала б призвести до заміщення диметиламінового фрагмента на бензиламіновий із подальшою циклізацією в семичленний сультон **5.10**. Однак після закінчення реакції виділено енаміносультон **5.6a**, який, вочевидь, утворився із сульфонільованого ціаногідрину **5.5a** після видалення диметиламінометиліденового фрагмента **5.9** дією бензиламіну при нагріванні (Схема 42). З іншого боку, такий результат свідчить про стійкість сультонового циклу по відношенню до нуклеофілів, зокрема слабку електрофільність ендоциклічного SO_2–O фргамента в реакціях алкілювання.

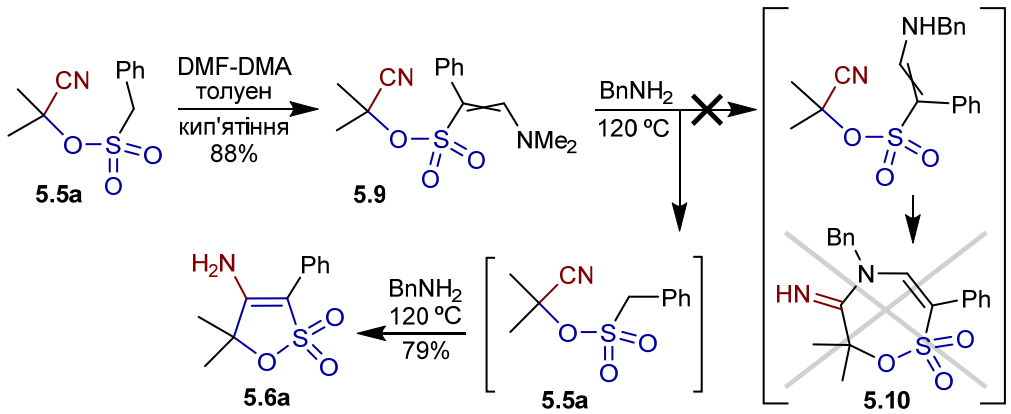


Схема 42. Синтез диметиламінометиліден похідної **5.9** та її реакція з бензиламіном.

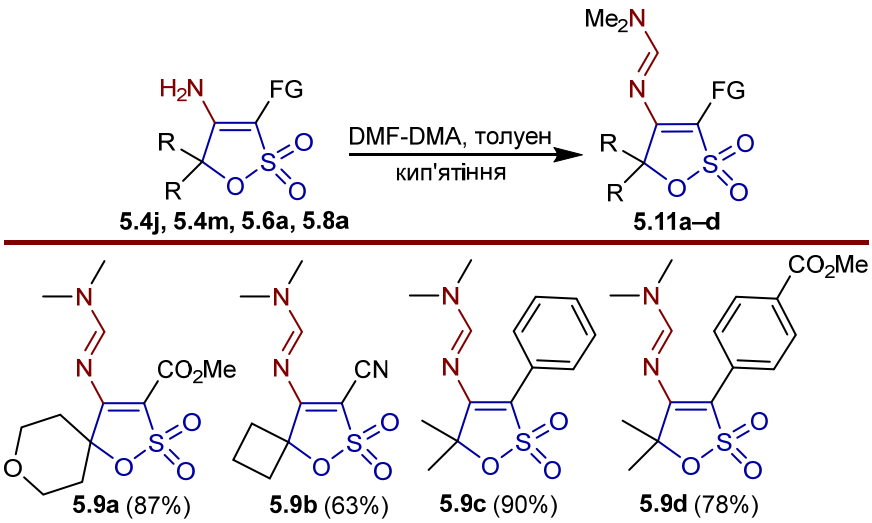


Схема 43. Конденсація β-енаміно γ-сультонів **5.4**, **5.6** та **5.8** з DMF-DMA.

Реакції з нуклеофілами виявились нехарактерними для енаміносультонів. Не вдалось провести омилення карбоксилатної групи та гідроліз нітрильної групи в основному середовищі, так само як і одержати продукти реакції з амінами. В усіх випадках виділені вихідні сполуки, що свідчить про низьку електрофільність EWG у складі енаміносультонового циклу. Натомість, енаміновий фрагмент реагує з DMF-DMA в киплячому толуені таким чином, що сультони **5.4**, **5.6** та **5.8** перетворюються на відповідні диметиламінометиліденові похідні **5.11** (Схема 43).

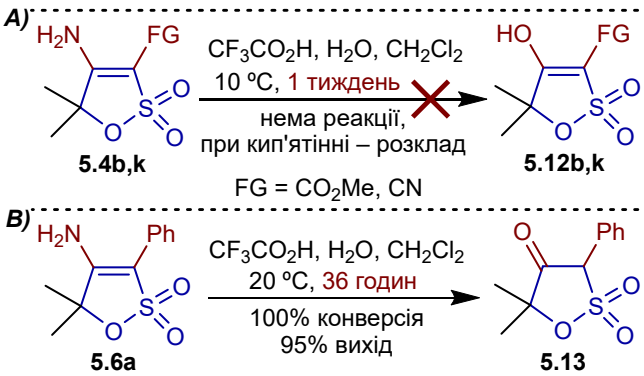


Схема 44. Кислотний гідроліз β-енаміно γ-сультонів **5.4b,k** та **5.6a**.

Кислотний гідроліз енамінового фрагмента спостерігався лише для 3-арил заміщених енаміносультонів. Обробка енаміносультону **5.6a** розчином трифлуороцтової кислоти (3 екв.) та води (1.2 екв.) в дихлорометані за кімнатної температури призводить до утворення β-кето γ-сультону **5.13**. На противагу цьому, C-3 функціоналізовані енаміносультони **5.4b,k** не реагували за таких умов. Кип'ятіння або заміна трифлуороцтової кислоти на сильну неорганічну кислоту призводить до повного розкладу вихідних речовин, що вказує на міцність C–N зв'язку та високий ступінь спряження енамінового фрагмента з EWG (Схема 44).

Дослідження взаємозв'язку структура – активність в ряді β-енаміно γ-сультонів. Активність енаміносультонів корелює з їхніми спектральними характеристиками. Аміногрупа сультонів **5.4** в ^{1}H ЯМР спектрах спостерігається у вигляді двох окремих синглетів в області 7,97–9,16 м.ч. Структура і положення сигналів вказують на значну поляризацію зв'язку C–N та відсутність вільного обертання навколо нього, що є наслідком високого ступеня спряження. Фактично аміногрупа має амідну природу, а функціональні групи в п'ятому положенні втрачають електрофільні властивості через перерозподіл та акумулювання електронної густини. На противагу, сигнали NH_2 групи реакційноздатних сультонів **5.6** та **5.8** представлені двопротонним синглетом при 6,76–7,15 м.ч., що є характерним для класичних енамінів та свідчить про незначний ступінь спряження (Рисунок 7, *A*).

В ІЧ спектрах сполук **5.4** спостерігається сильна смуга поглинання при 1607–1561 см$^{-1}$, що віднесена до узгоджених деформаційних коливань N–H зв'язку та валентних коливань C–N зв'язку спряженого енамінового фрагмента. Тобто це аналог

смуги «*Амід II*», яка є характеристичною для амідів. Отже, ІЧ спектри вказують на високий ступінь поляризації та амідну природу енамінового фрагмента сультонів **5.4** (Рисунок 7, *B*).

ВИСНОВКИ

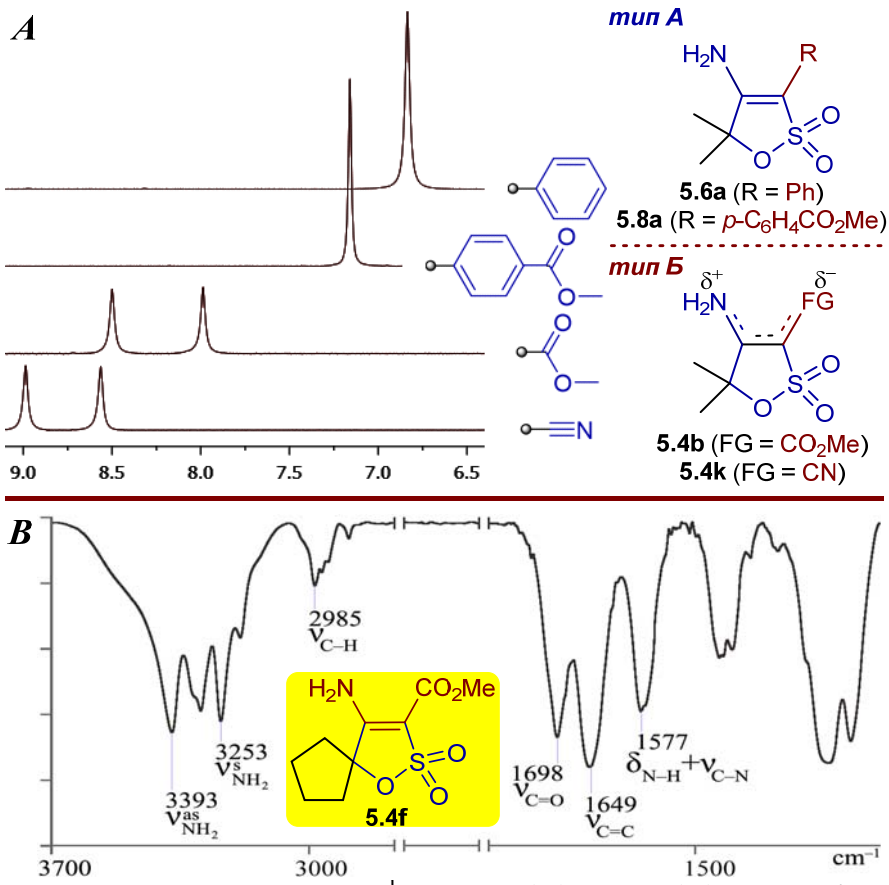


Рисунок 7. Фрагменти ^{1}H ЯМР (***A***) та ІЧ (***B***) спектрів β-енаміно γ-сультонів **5.4**, **5.6** та **5.8**.

В дисертаційному дослідженні запропоновано ефективні синтетичні підходи до п'яти- та шестичленних S(IV)- та S(VI)-вмісних гетероциклів з S–N та S–O ендоциклічним фрагментом. Головними об'єктами дослідження є функціоналізовані циклічні сульфінаміди, циклічні сульфонаміди, ендоциклічні сульфоксиміни та циклічні сульфонати, в тому числі їхні біциклічні та спіроциклічні представники. Досліджено хімічні властивості модельних представників, зокрема енамінового фрагмента та кетометиленової групи. Вивчено вплив функціональних груп та замісників на реакційну здатність досліджуваних сполук. Детально вивчено будову та електронну структуру одержаних сполук за допомогою фізичних методів дослідження та квантово-хімічних розрахунків. На основі одержаних експериментальних та розрахункових даних сформульовано закономірності структура – активність. На основі результатів молекулярного докінгу показана потенційна протиракова активність циклічних сульфінамідів та ендоциклічних сульфоксимінів.

1. Систематизовано та узагальнено літературні дані по циклічним сульфінамідам, сульфонамідам, сульфонатам та ендоциклічним сульфоксимінам. Окреслено синтетичний потенціал відомих методів. У відкритому доступі (*open access*) опубліковано перші вичерпні огляди по циклічним сульфінамідам та ендоциклічним сульфоксимінам.
2. Розроблено ефективні методи синтезу п'яти- та шестичленних циклічних сульфінамідів, сульфонамідів, сульфонатів та ендоциклічних сульфоксимінів за стратегією внутрішньомолекулярної конденсації *сульфа*-Торпа та *сульфа*-Дікмана. Зокрема, синтезовано ряди 4-енаміно-2,3-дигідроізотіазол 1-оксидів (β-енаміно γ-сультіми), 4-енаміно-2,3-дигідроізотіазол 1,1-діоксидів (β-енаміно γ-сультами),

ізотіазолідин-4-он 1,1-діоксидів (β-кето γ-сультами), 5-енаміно-2*H*-1,2-тіазин 1,1-діоксидів (β-енаміно δ-сультами), 1,2-тіазинан-5-он 1,1-діоксидів (β-кето δ-сультами), 5-енаміно-1-(*гетеро*)арил-3,4-дигідро-1,2-тіазин-1-оксидів та 1-(*гетеро*)арил-3,6-дигідро-1,2-тіазин-5(4*H*)-он 1-оксидів (шестичленні ендоциклічні сульфоксиміни), 4-енаміно-5*H*-1,2-оксатіол-2,2-діоксидів (β-енаміно γ-сультони). Абсолютна більшість одержаних сполук є раніше не описаними. Дана стратегія вперше застосована для синтезу циклічних сульфінамідів. Вперше одержано ендоциклічні сульфоксиміни із *S*-триазольним та *S*-фурановим замісниками.

3. Значно розширено бібліотеку біциклічних та спіроциклічних сульфінамідів, сульфонамідів, сульфоксимінів та сульфонатів. Вперше одержано шестиланкові ендоциклічні сульфоксиміни з спіроциклічним замісником. Дані класи сполук є перспективними молекулярними моделями, що представляють значний інтерес для медичної та фармацевтичної хімії.
4. Вивчено хімічні властивості та продемонстровано синтетичний потенціал представників досліджуваних класів сполук, одержано ряд нових похідних. Досліджено взаємодію електрофільних і нуклеофільних агентів з енаміновим фрагментом та кетометиленовою групою. Проведено раніше невідомі реакції, зокрема показано, що при взаємодії окремих представників ізотіазолідин-4-он 1,1-діоксидів із трифенілкарбалкоксиметиленфосфоранами утворюються неописані 5-(2-(трифенілфосфоніо)ацетил)-2,3-дигідроізотіазол-4-олат 1,1-діоксиди. Здійснено гетероциклізації та одержано ряди поліциклічних продуктів, серед яких є нові гетероциклічні системи – піримідо[4,5-*e*][1,2]тіазин 1,1-діоксиди та 5,7-дигідро-[1,2,5]оксадіазоло[3,4-e]піразоло[3,4-*c*][1,2]тіазин 4,4-діоксид.
5. Проведено детальний аналіз структури одержаних сполук – експериментальних даних фізичних методів дослідження та квантово-хімічних розрахунків, результати яких співставлено з реакційною здатністю. Сформульовано закономірності структура – активність і встановлена залежність між реакційною здатністю та спектральними, геометричними і термодинамічними параметрами.
6. *In silico* доказана висока біоізостерна подібність між S–N-вмісними функціональними групами та карбоксамідним фрагментом, який є ключовим для біологічних моделей. За результатами молекулярного докінгу показана потенційна протиракова активність циклічних сульфінамідів та ендоциклічних сульфоксимінів із енаміновим фрагментом. Отже, знайдено нові потенційні фармакофори та молекулярні шаблони, що можуть бути використані в процесі розробки лікарських засобів нового покоління та інших біологічно активних сполук.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті в іноземних виданнях:

1. **Dobrydnev, A. V.**; Popova, M. V.; Saffon-Merceron, N.; Listunov, D.; Volovenko, Y. M. Synthesis of the first representatives of spiro-1λ^6-isothiazolidine-1,1,4-triones. *Synthesis* **2015**, *47*(17), 2523–2528. DOI: 10.1055/s-0034-1380434. [**Q1**] *(Особистий внесок здобувача: планування дослідження, участь в експериментальній роботі та аналіз експериментальних даних, узагальнення отриманих результатів, написання статті, автор для листування)*.

2. **Dobrydnev, A. V.**; Popova, M. V.; Volovenko, Y. M. Cyclic sulfinamides. *Chem. Rec.* **2024**, *24*(2), e202300221. DOI: 10.1007/s10593-017-2080-2. [**Q1**, open access] *(Особистий внесок здобувача: збір та аналіз літературних даних, написання статті, автор для листування)*.
3. 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. [**Q2**] *(Особистий внесок здобувача: планування дослідження, участь в експериментальній роботі та аналіз експериментальних даних, узагальнення отриманих результатів, написання статті, автор для листування)*.
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-1*H*-1λ^6-isothiazole-5-carboxylates. *Monatsh. Chem.* **2018**, *149*(10), 1827–1833. DOI: 10.1007/s00706-018-2241-8. [**Q2**] *(Особистий внесок здобувача: планування дослідження, участь в експериментальній роботі та аналіз експериментальних даних, узагальнення отриманих результатів, написання статті, автор для листування)*.
5. **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-1,2λ^6-oxathiole-3-carboxylates. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*(16), 1581–1582. DOI: 10.1016/j.tetlet.2018.03.029. [**Q2**] *(Особистий внесок здобувача: планування дослідження, участь в експериментальній роботі та аналіз експериментальних даних, узагальнення отриманих результатів, написання статті, автор для листування)*.
6. 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-1λ^6-isothiazolidine-1,1,4-trione and their spiro derivative. *Tetrahedron* **2019**, *75*(9), 1231–1245. DOI: 10.1016/j.tet.2019.01.031. [**Q2**] *(Особистий внесок здобувача: планування дослідження, участь в експериментальній роботі та аналіз експериментальних даних, узагальнення отриманих результатів, участь у написанні статті, автор для листування)*.
7. Omelian, T. V.; **Dobrydnev, A. V.**; Ostapchuk, E. N.; Volovenko, Y. M. Synthesis of novel 3*a*-substituted tetrahydro-1*H*-1λ^6-pyrrolo[1,2-b]isothiazole-1,1,3(2*H*)-triones through the CSIC reaction. *ChemistrySelect* **2019**, *4*(17), 4933–4937. DOI: 10.1002/slct.201900650. [**Q2**] *(Особистий внесок здобувача: планування дослідження, аналіз експериментальних даних, узагальнення отриманих результатів, написання статті, автор для листування)*.
8. 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. [**Q2**] *(Особистий внесок здобувача: планування дослідження, аналіз експериментальних даних, узагальнення отриманих результатів, написання статті, автор для листування)*.
9. **Dobrydnev, A. V.**; Marco-Contelles, J. Updating the CSIC reaction (2003–2020). *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, (8), 1229–1248. DOI: 10.1002/ejoc.202001330. [**Q2**] *(Особистий внесок здобувача: аналіз літературних даних, участь у написанні статті, автор для листування)*.

10. Popov, I. O.; Popova, M. V.; Omelian, T. V.; **Dobrydnev, A. V.**; Konovalova, I. S.; Shishkina, S. V.; Grygorenko, O. O.; Volovenko, Y. M. Reaction of dialkylaminosulfur trifluorides with β-keto sulfonamides and β-keto sulfones. *ChemistrySelect* **2021**, *6*(13), 3084–3088. DOI: 10.1002/slct.202100864. [**Q2**] *(Особистий внесок здобувача: планування дослідження, аналіз експериментальних даних, узагальнення отриманих результатів, написання статті, автор для листування)*.
11. **Dobrydnev, A. V.**; Vashchenko, B. V.; Popova, M. V.; Volovenko, Y. M. A study on sulfonylation of cyanohydrins with α-functionalized sulfonyl chlorides. *ChemistrySelect* **2022**, *7*(30), e202202401. DOI: 10.1002/slct.202202401. [**Q2**] *(Особистий внесок здобувача: планування дослідження, участь в експериментальній роботі та аналіз експериментальних даних, узагальнення отриманих результатів, написання статті, автор для листування)*.
12. Dyachenko, M. S.; Chuchvera, Y. O.; **Dobrydnev, A. V.**; Frolov, A. I.; Ostapchuk, E. N.; Popova, M. V.; Volovenko, Y. M. Synthesis of carbo- and heterofused 5-amino-2*H*-1,2-thiazine 1,1-dioxides via the CSIC reaction strategy. *Tetrahedron* **2022**, *109*, 132685. DOI: 10.1016/j.tet.2022.132685. [**Q2**] *(Особистий внесок здобувача: планування дослідження, аналіз експериментальних даних, узагальнення отриманих результатів, написання статті, автор для листування)*.
13. Izhyk, V. V.; Poliudov, A. O.; **Dobrydnev, A. V.**; Omelian, T. V.; Popova, M. V.; Volovenko, Y. M. Synthesis of alkyl isothiazolidine-1,1-dioxide 3-carboxylates *via* the intramolecular *carbo*-Michael reaction strategy. *Tetrahedron* **2022**, *124*, 133013. DOI: 10.1016/j.tet.2022.133013. [**Q2**, open access] *(Особистий внесок здобувача: планування дослідження, аналіз експериментальних даних, узагальнення отриманих результатів, написання статті, автор для листування)*.
14. **Dobrydnev, A. V.**; Popova, M. V.; Yatsymyrskyi, A. V.; Shishkina, S. V.; Chuchvera, Y. O.; Volovenko, Y. M. A rationalization for the structure–activity relationship of α-functionalized β-enamino γ-sultams. *J. Mol. Struct.* **2024**, *1295*(1), 136745. DOI: 10.1016/j.molstruc.2023.136745. [**Q2**, open access] *(Особистий внесок здобувача: планування дослідження, участь в експериментальній роботі та аналіз експериментальних даних, узагальнення отриманих результатів, написання статті, автор для листування)*.
15. Popova, M. V.; **Dobrydnev, A. V.** Synthetic approaches to 1,3-propanesultams. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, *53*(5), 492–494. DOI: 10.1007/s10593-017-2080-2. [**Q3**] *(Особистий внесок здобувача: аналіз літературних даних, участь у написанні статті, автор для листування)*.
16. Dyachenko, M. S.; **Dobrydnev, A. V.**; Volovenko, Y. M. 4-Amino-2,3-dihydro-1λ^6-isothiazole-1,1-diones and their chemical properties evaluation. *Mol. Divers.* **2018**, *22*(4), 919–927. DOI: 10.1007/s11030-018-9848-x. [**Q3**] *(Особистий внесок здобувача: планування дослідження, аналіз експериментальних даних, узагальнення отриманих результатів, написання статті, автор для листування)*.
17. Omelian, T. V.; **Dobrydnev, A. V.**; Utchenko, O. Y.; Ostapchuk, E. N.; Konovalova, I. S.; Volovenko, Y. M. The reactivity of tetrahydropyrrolo[1,2-b]isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxides. *Monatsh. Chem.* **2020**, *151*(11), 1759–1772. DOI: 10.1007/s00706-020-02694-3. [**Q3**] *(Особистий внесок здобувача: планування дослідження, аналіз експериментальних даних, узагальнення отриманих результатів,*

написання статті, автор для листування).

18. Omelian, T. V.; Iegorov, P. O.; Poliudov, A. O.; **Dobrydnev, A. V.**; Ostapchuk, E. N.; Volovenko, Y. M. A study of atypical reaction of methyl (triphenylphosphoranylidene)acetate with 3*a*-substituted bicyclic β-keto-γ-sultams. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, *57*(2), 207–211. DOI: 10.1007/s10593-021-02894-7. [**Q3**] *(Особистий внесок здобувача: планування дослідження, аналіз експериментальних даних, узагальнення отриманих результатів, написання статті, автор для листування)*.
19. **Dobrydnev, A. V.**; Omelian, T. V. Ring-closure reactions of functionalized vinyl sulfonamides. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, *57*(6), 630–632. DOI: 10.1007/s10593-021-02960-0. [**Q3**] *(Особистий внесок здобувача: аналіз літературних даних, написання статті, автор для листування)*.
20. Chuchvera, Y. O.; Tararina, V.; Chuchvera, I.; Ostapchuk, E. N.; Popova, M. V.; Shishkina, S. V.; Volovenko, Y. M.; **Dobrydnev, A. V.** Synthesis of α-phenyl β-enamino γ-sultims: the new horizon of the CSIC reaction. *Synlett* **2025**, *36*(01), 92–96. DOI: 10.1055/s-0043-1763751. [**Q3**, open access] *(Особистий внесок здобувача: планування дослідження, аналіз експериментальних даних, узагальнення отриманих результатів, написання статті, автор для листування)*.
21. Chuchvera, Y. O.; Korobka, O. P.; Horbatochkin, Y. O.; Ostapchuk, E. N.; Popova, M. V.; Shishkina, S. V.; Volovenko, Y. M.; **Dobrydnev, A. V.** Synthesis of 5-functionalized 1-(hetero)aryl-1,2-thiazine 1-oxides through the CSIC reaction strategy. *Synlett* **2025**, *36*(17), 2876–2882. DOI: 10.1055/a-2602-6899. [**Q3**] *(Особистий внесок здобувача: планування дослідження, аналіз експериментальних даних, узагальнення отриманих результатів, написання статті, автор для листування)*.
22. **Dobrydnev, A. V.** Approaches to the construction of endocyclic sulfoximines. *SynOpen* **2025**, *9*(4), 214–235. DOI: 10.1055/a-2713-6067. [**Q3**, open access] *(Одноосібна стаття. Особистий внесок здобувача: збір та аналіз літературних даних, написання статті, автор для листування)*.
23. Dyachenko, M. S.; **Dobrydnev, A. V.**; Chuchvera, Y. O.; Shishkina, S. V.; Volovenko, Y. M. An unexpected synthesis of β-amino-α-mesyl-γ-sultams upon mesylation of hindered α-aminonitriles. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*(3), 386–391. DOI: 10.1007/s10593-020-02671-y. [**Q4**] *(Особистий внесок здобувача: планування дослідження, аналіз експериментальних даних, узагальнення отриманих результатів, написання статті, автор для листування)*.

Статті у наукових фахових виданнях України:

1. Popova, M. V.; **Dobrydnev, A. V.**; Volovenko, Y. M. Methyl 2-[(vinylsulfonyl)amino]carboxylates. Preparation and synthetic utility. *Укр. Хім. Журн.* **2018**, *84*(2), 87–92. *(Особистий внесок здобувача: планування дослідження, участь в експериментальній роботі та аналіз експериментальних даних, узагальнення отриманих результатів, написання статті, автор для листування)*.
2. Чучвера, Я. О.; **Добриднєв, О. В.** Синтез та *in silico* дослідження 4-аміно-2,3,3,5-тетразаміщених-2,3-дигідроізотіазол-1-оксидів. *Допов. Нац. акад. наук Укр.* **2024**, (2), 60–67. DOI: 10.15407/dopovidi2024.02.060. *(Особистий внесок здобувача: планування дослідження, участь в експериментальній роботі та аналіз експеримен-*

тальних даних, узагальнення отриманих результатів, написання статті, автор для листування).

ПАТЕНТИ УКРАЇНИ НА ВИНАХІД

1. **Добриднєв, О. В.**; Шишкіна, О. О.; Попова, М. В.; Дяченко, М. С.; Тарасюк, Т. М.; Воловенко, Ю. М. Спосіб отримання спіро 1λ^6-ізотіазолідин-1,1,4-трионів. *Патент України № 110455*. Заявник та власник Київський національний університет імені Тараса Шевченка. Заявка № a201502843; подано 27.03.2015; опубл. 25.12.**2015**; бюл. № 24/2015. https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/811287/
2. **Добриднєв, О. В.**; Ващенко, Б. В.; Воловенко, Ю. М. Алкіл 4-аміно-1,1-діоксо-2,3-дигідро-1*H*-1λ^6-ізотіазол-5-карбоксилати та спосіб їх отримання. *Патент України № 117078*. Заявник та власник Київський національний університет імені Тараса Шевченка. Заявка № a201706634; подано 27.06.2017; опубліковано 11.06.**2018**; бюл. № 11/2018. https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/704632/
3. **Добриднєв, О. В.**; Дяченко, М. С.; Воловенко, Ю. М. 4-Аміно-2,3-дигідро-1Н-1λ^6-ізотіазол-1,1-діони та спосіб їх отримання. *Патент України № 119016*. Заявник та власник Київський національний університет імені Тараса Шевченка. Заявка № a201712671; подано 20.12.2017; опубліковано 10.04.**2019**; бюл. № 7/2019. https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/1345085/
4. **Добриднєв, О. В.**; Ващенко, Б. В.; Воловенко, Ю. М. Алкіл-4-аміно-2,2-діоксо-2,5-дигідро-1,2λ^6-оксатіол-3-карбоксилати та спосіб їх отримання. *Патент України № 119426*. Заявник та власник Київський національний університет імені Тараса Шевченка. Заявка № a201810466; подано 23.10.2018; опубліковано 10.06.**2019**; бюл. № 11/2019. https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/1364769/

ТЕЗИ КОНФЕРЕНЦІЙ

1. **Dobrydnev, A. V.**; Popova, M. V.; Volovenko, Y. M. Strain cycle effects on the reactivity of isothiazolidine-1,1,4-triones. *XXIV Українська конференція з органічної хімії*, 19–23 вересня **2016** р., м. Полтава, С. 81.
2. Popova, M. V.; **Dobrydnev, A. V.**; Volovenko, Y. M. Synthesis of a series of tetraminic acid sulfone analogues. *XXIV Українська конференція з органічної хімії*, 19–23 вересня **2016** р., м. Полтава, С. 87.
3. 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*-1λ^6-isothiazole-5-carboxylates. *XIX Наукова молодіжна конференція "Проблеми та досягнення сучасної хімії"*, 26–28 квітня **2017** р., м. Одеса, С. 28.
4. Omelian, T.; **Dobrydnev, A.** New representatives of tetrahydro-1*H*-1λ^6-pyrrolo-[1,2-*b*]isothiazole-1,1,3(2*H*)-triones. *XIX Наукова молодіжна конференція "Проблеми та досягнення сучасної хімії"*, 26–28 квітня **2017** р., м. Одеса, С. 34.
5. Popova, M. V.; **Dobrydnev, A. V.** Chemical properties evaluation of 5-[(*Z*)-(dimethylamino)methylidene]-2,3,3-trimethyl-1λ^6-isothiazolidine-1,1,4-trione. *XIX Наукова молодіжна конференція "Проблеми та досягнення сучасної хімії"*, 26–28 квітня **2017** р., м. Одеса, С. 52.
6. Дяченко, М. С.; **Добриднєв, О. В.**; Воловенко, Ю. М. Отримання тіазоло[4,5-*b*]піридинів з електроноакцепторними замісниками в піридиновому циклі. *XIX Міжнародна конференція студентів та аспірантів "Сучасні проблеми хімії"*, 22–

24 травня **2018** р., м. Київ, С. 75.

7. Omelian, T. V.; **Dobrydnev, A. V.** The synthetic potential of 3a-methylhexahydro-1*H*-1λ^6-pyrrolo[1,2-*b*]isothiazole-1,1-dioxide. *XIX Міжнародна конференція студентів та аспірантів "Сучасні проблеми хімії"*, 22–24 травня **2018** р., м. Київ, С. 105.
8. Popova, M. V.; **Dobrydnev, A. V.** The interaction of 1λ^6-isothiazolidine-1,1,4-triones with *C*-electrophiles. *XIX Міжнародна конференція студентів та аспірантів "Сучасні проблеми хімії"*, 22–24 травня **2018** р., м. Київ, С. 106.
9. 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.
10. Чучвера, Я. О.; Дяченко, М. С.; **Добриднєв, О. В.**; Воловенко, Ю. М. Вплив стеричних факторів на мезилювання α-амінонітрилів. *XX Міжнародна конференція студентів та аспірантів "Сучасні проблеми хімії"*, 15–17 травня **2019** р., м. Київ, С. 99.
11. 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.
12. Єгоров, П. О.; Омельян, Т. В.; **Добриднєв, О. В.** Атипова взаємодія біциклічних ізотіазолідин-4-он 1,1-діоксидів з трифенілкарбетокси-метиленфосфораном. *XXI Міжнародна конференція студентів та аспірантів "Сучасні проблеми хімії"*, 20–22 травня **2020** р., м. Київ, С. 145.
13. Попов, І. О.; **Добриднєв, О. В.** Нетипова взаємодія β-кетосульфонів з DAST-реагентами. *XXI Міжнародна конференція студентів та аспірантів "Сучасні проблеми хімії"*, 20–22 травня **2020** р., м. Київ, С. 170.
14. Іжик, В. В.; **Добриднєв, О. В.**; Воловенко, Ю. М. Синтез алкіл 1,1-діоксоізотіазолідин-3-карбоксилатів. *XXI Міжнародна конференція студентів та аспірантів "Сучасні проблеми хімії"*, 20–22 травня **2020** р., м. Київ, С. 190.
15. Чучвера, Я. О.; Дяченко, М. С.; **Добриднєв, О. В.**; Воловенко, Ю. М. Синтез шестиланкових сультамів з анельованим карбоциклічним чи гетероциклічним замісником. *XXII Міжнародна конференція студентів та аспірантів "Сучасні проблеми хімії"*, 19–21 травня **2021** р., м. Київ, С. 96.
16. Іжик, В. В.; **Добриднєв, О. В.**; Воловенко, Ю. М. Синтез алкіл 1,1-діоксоізотіазолідин-3-карбоксилатів. *XXIII Міжнародна конференція студентів та аспірантів "Сучасні проблеми хімії"*, 18–20 травня **2022** р., м. Київ, С. 88.
17. Коробка, О. П.; Чучвера, Я. О.; **Добриднєв, О. В.**; Воловенко, Ю. М. Синтез α-феніл β-енаміно γ-сультімів. *XXV Міжнародна конференція студентів та аспірантів "Сучасні проблеми хімії"*, 15–17 травня **2024** р., м. Київ, С. 128.
18. Чучвера, Я. О.; **Добриднєв, О. В.**; Остапчук, Є. М.; Воловенко, Ю. М. Синтез шестиланкових ендоциклічних сульфоксимінів. *XXVI Українська конференція з органічної та біоорганічної хімії*, 16–20 вересня **2024** р., м. Ужгород, С. Д-12.
19. Чучвера, Я. О.; Добриднєв, О. В. Синтез та реакційна здатність β-енаміно γ-сультамів. *1st International chemical hub forum "Chemistry and ecology nexus: Igniting innovation and sustainability for future generations"*, 18–20 вересня 2024 р., м. Ужгород, С. 32–33.

АНОТАЦІЯ

Добриднєв О. В. *П'яти- та шестичленні S(IV)- та S(VI)-вмісні гетероцикли з S–N та S–O ендоциклічним фрагментом*. – Кваліфікаційна наукова праця, наукова доповідь (за сукупністю статей). Дисертація (наукова доповідь) на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія. – Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Міністерство освіти і науки України, Київ, 2026.

Зібрано та систематизовано літературні дані по циклічним сульфінамідам, сульфонамідам, сульфонатам та ендоциклічним сульфоксимінам. Ґрунтовний аналіз показав переваги та окреслив межі застосування описаних методів синтезу цільових сполук. У відкритому доступі (open access) опубліковано перші вичерпні огляди по циклічним сульфінамідам та ендоциклічним сульфоксимінам. Запропоновано ефективні стратегії синтезу представників досліджуваних класів на основі внутрішньомолекулярних конденсацій *сульфа*-Торпа та *сульфа*-Дікмана, що дозволило одержати цільові сполуки з ендоциклічним енаміновим фрагментом та кетометиленовою групою. Синтезовано раніше невідомі п'ятичленні циклічні сульфінаміди, п'яти- та шестичленні циклічні сульфонаміди, шестичленні ендоциклічні сульфоксиміни та п'ятичленні циклічні сульфонати. Метод синтезу циклічних сульфінамідів є оригінальним і ніколи раніше не використовувався.

Вивчено хімічні властивості представників досліджуваних класів сполук та продемонстровано їхній синтетичний потенціал. Проведено аналіз реакційної здатності, вивчено стереоелектронний вплив функціональних груп та замісників на хімічну активність. За допомогою фізичних методів дослідження та квантово-хімічних розрахунків сформульовано закономірності структура – активність. *In silico* доведена висока біоізостерна подібність між S(IV)–N- та S(VI)–N-вмісними функціональними групами та карбоксамідним фрагментом. За результатами молекулярного докінгу показана потенційна протиракова активність циклічних сульфінамідів та енкдоциклічних сульфоксимінів, які є новими потенційними фармакофорами та молекулярними шаблонами, що можуть бути використані в процесі розробки лікарських засобів нового покоління.

Ключові слова: органічний синтез, гетероцикли, спіроциклічні сполуки, сульфінаміди, сульфонаміди, сульфоксиміни, сульфонати, фізичні методи дослідження, квантово-хімічні розрахунки, молекулярний докінг.

SUMMARY

Dobrydnev O. V. *Five- and six-membered S(IV)- and S(VI)-containing heterocycles possessing S–N and S–O endocyclic fragments*. – Dissertation, a scientific report based on a series of publications. The thesis (scientific report) for a Doctor of Chemical Sciences degree by specialty 02.00.03 – Organic Chemistry. – Taras Shevchenko National University of Kyiv, Ministry of Education and Science of Ukraine, Kyiv, 2026.

The dissertation (scientific report) is devoted to the study of five- and six-membered cyclic sulfinamides, cyclic sulfonamides, endocyclic sulfoximines, and cyclic sulfonates. First of all, the development of effective methods for the synthesis of compounds of these classes, the study of their chemical properties, the development of methods for further functionalization, the establishment of structure-activity relationships, and the study of

potential biological activity. These classes of compounds are considered sulfur-containing bioisosteres of cyclic amides and esters, which constitute a significant number of biologically active natural and synthetic substances.

Literature data on cyclic sulfinamides, sulfonamides, sulfonates, and endocyclic sulfoximines were collected and summarized. A thorough analysis showed the advantages and outlined the limitations of the described methods for the synthesis of target compounds. The first comprehensive reviews on cyclic sulfinamides and endocyclic sulfoximines have been published in open access. Based on the summarized literature data and the conclusions drawn, effective strategies for the synthesis of the compounds of the studied classes have been proposed. The developed methods are based on the intramolecular *sulfa*-Thorpe and *sulfa*-Dickmann condensations, which allow the synthesis of target compounds possessing an endocyclic enamine fragment and a ketomethylene group, respectively. Thus, it was possible to synthesize previously unknown five-membered cyclic sulfinamides, five- and six-membered cyclic sulfonamides, six-membered endocyclic sulfoximines, and five-membered cyclic sulfonates. At the same time, the method for the synthesis of cyclic sulfinamides is original and has not been used before. The starting compounds for all the listed classes of compounds are readily available substrates and reagents. The substrates are α- and β-aminonitriles, α- and β-amino acid esters, and *NH*-sulfoximines, and the reagents are sulfinyl chlorides, sulfonyl chlorides, and 3-bromopropanenitriles.

The chemical properties of compounds of the above classes were studied, and their synthetic potential was demonstrated. A number of transformations and further functionalizations involving the enamine fragment and ketomethylene group were carried out. Previously unknown reactions were conducted. In particular, the interaction of some isothiazolidin-4-one 1,1-dioxides with triphenylcarbalkoxymethylenephosphoranes leads to the formation of previously unknown 5-(2-(triphenylphosphonio)acetyl)-2,3-dihydroisothiazol-4-olate 1,1-dioxides, rather than the corresponding products of the Wittig olefination. In general, a significant number of new compounds were obtained, including new heterocyclic systems. In this way, the synthetically available chemical space of five- and six-membered cyclic sulfinamides, sulfonamides, sulfonates, and endocyclic sulfoximines was expanded. The reactivity of the studied compounds was analyzed. The stereoelectronic effect of functional groups and substituents on the chemical activity of cyclic sulfonamides and sulfonates was studied. The physical and electronic structures of model representatives were studied in detail using physical methods and quantum-chemical calculations. Based on the experimental and calculated data, a number of conclusions and structure-activity relationships were formulated.

A high bioisosteric similarity between S(IV)–N- and S(VI)–N-containing functional groups and the carboxamide fragment was proven *in silico*. The results of molecular docking showed the potential anticancer activity of cyclic sulfinamides and endocyclic sulfoximines synthesized. Thus, new potential pharmacophores and molecular templates have been identified and can be used in the development of next-generation drugs and other biologically active compounds.

Keywords: organic synthesis, heterocycles, spirocyclic compounds, sulfinamides, sulfonamides, sulfoximines, sulfonates, physical methods, quantum-chemical calculations, molecular docking study.