

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

РУДЕНКО ТИМОФІЙ ВІКТОРОВИЧ

УДК 547.368+547.732

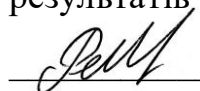
ДИСЕРТАЦІЯ
**СИНТЕЗ ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ ТІОЛАНІВ
РЕАКЦІЄЮ [3+2]-ЦИКЛОПРИЄДНАННЯ ТІОКАРБОНІЛІЛІДУ**

102 – хімія

10 – природничі науки

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі хімії

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

 (Тимофій РУДЕНКО)

Науковий керівник
ТИМОШЕНКО ВАДИМ МИХАЙЛОВИЧ

доктор хімічних наук, професор,
провідний науковий співробітник,
Інститут органічної хімії НАН України

КИЇВ – 2023

АНОТАЦІЯ

Руденко Т. В. **Синтез функціоналізованих тіоланів реакцією [3+2]-циклоприєднання тіокарбоніліліду.** – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 – хімія. – Інститут органічної хімії НАН України, Київ, 2023.

Дисертаційна робота присвячена синтетичному підходу до отримання функціоналізованих тіоланів, включаючи їх біциклічні і спіроциклічні похідні, шляхом реакції 1,3-диполярного циклоприєднання тіокарбоніліліду до сполук з активованими кратними зв'язками, включаючи (гетеро)циклічні аліфатичні алкени з *ендо*- та *екзо*-циклічним подвійним зв'язком.

Розроблено препаративно зручну методику отримання хлорометилтриметилсилілметил сульфідру – попередника незаміщеного тіокарбоніліліду (тіоформальдегід (S)-метиліду). Оптимізовано параметри реакції активованого фторид йоном десилілювання хлорометилтриметилсилілметил сульфідру для генерування *in situ* тіокарбоніліліду, і його наступного циклоприєднання до модельного диполярфілу – метил циклогекс-1-єноату.

Розширено синтетичний підхід до тіоланів (гідрованих тіофенів) із алкоксикарбонільним, нітрильним, ароматичним, трифторометильним замісниками в 3 або в 3 і 4 положеннях через реакцію [3+2]-циклоприєднання тіокарбоніліліду до ряду ациклічних сполук з активованим або спряженим кратним зв'язком [1]. В рамках постфункціоналізації продуктів циклоприєднання отримано ряд похідних тіолану і сульфолану, зокрема карбонові кислоти, аміни, альдегіди, спирти, амідин з хорошими виходами в мультиграмових кількостях.

Розроблено підхід до похідних 4-(трифторометил)тетрагідротіофену, що містять естер, сульфон, сульфоксидин, сульфамід та фосфонат у позиції 3, що полягає у реакціях [3+2]-циклоприєднання 1-функціоналізованих 3,3,3-трифторопропенів до тіокарбоніліліду. Отримано декілька представників

4-(трифторометил)тетрагідротіофеніл-S-оксидів, S-іміно-S-оксидів та S,S-діоксидів [2].

Встановлено високу стереоселективність циклоприєднання. Зокрема, *E*-1,2-дизаміщені алкени дозволили отримувати виключно *транс*- циклоадукти. Рентгеноструктурний аналіз і дослідження експериментами ядерного ефекту Оверхаузера підтвердили *транс*-конфігурацію замісників тіолонового циклу [1,2].

Виявлено, що коло диполярфілів для [3+2]-циклоприєднання обмежене такими, що не вступають у взаємодію з фторид йоном, що використовується для генерування тіокарбоніліліду [1].

Розроблено підхід до синтезу раніше маловідомих біциклічних систем, а саме, анельованих тіоланів (сульфоланів) з насиченими чотири-, п'яти-, шести- та семи-членними карбо- або гетероциклічними кільцями. Метод базується на [3+2]-циклоприєднанні іліду, генерованого з хлорометилтриметилсилілметил сульфідіду, до (гетеро)циклічних аліфатичних алкенів – α,β -ненасичених естерів, сульфонів, нітрilів, кетонів, трифторометил похідних з активованим *ендо*-циклічним подвійним зв'язком. Трифторометилзаміщені циклічні ненасичені сульфони як диполярфіли в реакції циклоприєднання було синтезовано з відповідних циклічних кетонів і тіолактонів. Рентгеноструктурний аналіз і дослідження експериментами ядерного ефекту Оверхаузера показали, конформаційно обмежену неплоску структуру утвореного конденсованого циклу з *цис*-конфігурацію замісників біля вузлових атомів вуглецю [3].

Досліджено вплив фактору напруженості алкенового циклу на загальний вихід продуктів циклоприєднання. Показано, що найбільш м'які умови реакції спостерігаються для чотиричленних циклобутенових і 2*H*-тіетових алкенів, активованих естерною або трифторометильною і сульфоною групами. Реакційна здатність в реакціях циклоприєднання спадає при переході до п'яти-, і, особливо, шести- і семичленних циклічних алкенів. Метод дозволив отримати цільові сполуки з виходом 15–85%.

Розроблено підхід до синтезу спіроциклічних похідних тіолану в два етапи. На першому реакцією Віттіга і/або Хорнера – Водсворта – Емонса отримано ряд три-, чотири-, п'яти- і шестичленних *екзо*-циклічних олефінів, що містять функціональні групи в циклі (амінна група, сульфідна) або поза циклом (етоксикарбонільна, нітрильна). Наступним етапом проведено їх [3+2]-циклоприєднання з тіокарбонілілідом. Встановлено, що реакційна здатність у досліджуваних реакціях спадає в ряду збільшення розміру циклу у вихідному алкені.

Досліджено вплив стеричних і електронних факторів на реакційну здатність олефінів у циклоприєднанні. Виявлено, що гетероатоми (N, O) у кільці і атом фтору в α -положенні алкенів активують подвійний C=C зв'язок негативним індуктивним ($-I$) ефектом, що полегшує перебіг реакції. Реакції покращуються також при заміні етоксикарбонільної групи в олефіні на стерично меншу нітрильну. Навпаки, наявність додаткового стеричного фактора у вигляді метильного замісника в α -положенні алкену знижує його реакційну здатність в [3+2]-циклоприєднаннях.

Розробивши інструмент для отримання конденсованих і спіроциклічних структур, що мають у своєму складі функціональні групи, ми дослідили шляхи їх модифікацій. Простими синтетичними перетвореннями отримано карбонові кислоти і аміни – похідні тіоланів і сульфоланів. Сульфідна сірка в спіроциклічних сполуках з тіолановим кільцем була окиснена до сульфону, а також до сульфоксиду і до сульфоксіміну. Це привело до появи нових реакційних центрів і відкрило нові можливості для модифікацій отриманих сполук. На прикладі етил 6-тіаспіро[3.4]октан-8-карбоксилату продемонстрована можливість постфункціоналізації тіоланів шляхом введення гідроксильного замісника в альфа положення до атома сірки за реакцією Пуммерера.

Виявлено характерною особливістю ^1H ЯМР спектрів усіх β,β -дизаміщених тіоланів, а саме наявність АВ спінової системи при 2.5–3.5 м.ч. ($^2J_{\text{HH}} = 10$ –

13 Гц) для діастереотопних протонів H- α , через присутність в молекулі хірального центру [1–4].

Виявлено, що отримані в рамках функціональної модифікації спіроциклічних тіоланів оксетанкарбонові кислоти є нестабільними. Вони легко діастереоселективно ізомеризуються в нові (гетеро)циклічні лактони при зберіганні за кімнатної температури або при незначному нагріванні [4].

Запропоновано імовірний механізм рециклізації, що передбачає внутрішньомолекулярне протонування оксетанового кільця карбоксильною групою. Дослідженнями експериментами ядерного ефекту Оверхаузера встановлено *цис*- розташування замісників біля вузлових атомів вуглецю конденсованого циклу лактонів [4].

Ключові слова: циклоприєднання, тіокарбонілід, диполярфіл, тіолани, дигідротіофени, спіроцикли, конденсовані цикли, ізомеризація, стереоселективність, будівельні блоки

SUMMARY

Rudenko T. V. **Synthesis of functional substituted thiolanes by [3+2]-cycloaddition reactions of thiocarbonyl ylide.** – Manuscript.

Thesis for the degree of Doctor of Philosophy by specialty 102 – chemistry. – Institute of Organic Chemistry, NAS of Ukraine, Kyiv, 2023.

The dissertation is devoted to a synthetic approach to obtaining functionalized thiolanes, including their bicyclic and spirocyclic derivatives, by the reaction of 1,3-dipolar cycloaddition of thiocarbonyl ylide to a compound with activated multiple bonds, including (hetero)cyclic aliphatic alkenes with an *endo*- and *exo*-cyclic double bond.

A preparative convenient method of obtaining chloromethyltrimethylsilylmethyl sulfide – the precursor of unsubstituted thiocarbonyl ylide (thioformaldehyde (S)-methylide) has been developed. The reaction conditions of fluoride ion-activated desilylation of chloromethyltrimethylsilylmethyl sulfide for *in situ* generation of thiocarbonyl ylide and its subsequent cycloaddition to a model dipolarophile, methyl cyclohex-1-enoate, were optimized.

The synthetic approach to thiolanes (hydrogenated thiophenes) with ester, nitrile, aromatic, trifluoromethyl substituents in the 3 or 3 and 4 positions has been extended through the [3+2]-cycloaddition reaction of thiocarbonyl ylide to a number of acyclic compounds with an activated or conjugated multiple bond. As part of the post-functionalization of cycloaddition products, a number of thiolane and sulfolane derivatives - carboxylic acids, amines, aldehydes, alcohols, amidine - were obtained with good yields in multigram quantities [1].

An approach to 4-(trifluoromethyl)tetrahydrothiophene derivatives containing ester, sulfone, sulfoximine, sulfamide, and phosphonate in position 3 was developed. It consists in [3+2]-cycloaddition reactions of 1-functionalized 3,3,3-trifluoropropenes to thiocarbonyl ylide. Several examples of 4-(trifluoromethyl)tetrahydrothiophenyl-S-oxides, S-imino-S-oxides and S,S-dioxides were obtained [2].

A high stereoselectivity of the cycloaddition was established. In particular, *E*-1,2-disubstituted alkenes allowed to obtain exclusively *trans*-cycloadducts. X-ray analysis and nuclear Overhauser effect experiments confirmed the *trans*-configuration for thiolane ring substituents [1,2].

It was found that the range of dipolarophiles for [3+2] cycloaddition is limited to non-reactive with the fluoride ion olefins [1].

An approach to the synthesis of previously little-known bicyclic systems, namely, annulated thiolanes (sulfolanes) with saturated four-, five-, six-, and seven-membered carbo- or heterocyclic rings, was developed. The method is based on the [3+2]-cycloaddition of ylide, formed from chloromethyltrimethylsilylmethyl sulfide, to (hetero)cyclic aliphatic alkenes – α,β -unsaturated esters, sulfones, nitriles, ketones, or trifluoromethyl derivatives, activated by an *endo*-cyclic double bond. Trifluoromethyl-substituted cyclic unsaturated sulfones as dipolarophiles for the cycloaddition reaction were synthesized from the corresponding cyclic ketones or thiolactones. X-ray analysis and NOE NMR experiments showed a conformationally rigid non-planar structure of the annelated cycle with a *cis*-configuration of substituents at the bridged carbon atoms [3].

The effect of the strained of alkene cycle factor on the total yield of cycloaddition products was studied. It is shown that the mildest reaction conditions are observed for four-membered cyclobutene and thiete alkenes activated by ester or trifluoromethyl and sulfonic groups. The reactivity in cycloaddition reactions decreases passed to five- and, especially, six- and seven-membered cyclic alkenes. The method made it possible to obtain the target compounds in 15–85% yields.

A two-step approach to the synthesis of spirocyclic thiolane derivatives was developed. At the first step, a number of three-, four-, five-, and six-membered exocyclic olefins containing functional groups in the cycle (amino group, sulfide) or outside the cycle (ethoxycarbonyl, nitrile) were obtained by the Wittig and/or Horner – Wadsworth – Emmons reactions. The next step was their [3+2]-cycloaddition with thiocarbonyl ylide. It was found that the reactivity in the reactions studied decreases as the ring size in the starting alkene increases.

The influence of steric and electronic factors on the reactivity of olefins in cycloaddition was studied. It was found that the heteroatoms (N, O) in the ring and the fluorine atom in the α -position of alkenes activate the C=C double bond with a negative inductive ($-I$) effect, which facilitates the course of the reaction. The reactions also improve when the ethoxycarbonyl group in the olefin is replaced by a sterically smaller nitrile group. On the contrary, the presence of an additional steric factor such as methyl group in the α -position of an alkene reduces its reactivity in [3+2]-cycloadditions.

Having developed a tool for obtaining condensed and spirocyclic structures containing functional groups, we investigated routes of their modifications. Carboxylic acids and amines, derivatives of thiolanes and sulfolanes, were obtained by simple synthetic transformations. Sulfide sulfur in spirocyclic compounds with a thiolane ring was oxidized to sulfone, as well as to sulfoxide and sulfoximine. This led to the appearance of new reaction centers and opened new opportunities for modifications of the compounds obtained. On the example of ethyl 6-thiaspiro[3.4]octane-8-carboxylate, using the Pummerer reaction the possibility of post-functionalization of thiolanes by introduction of a hydroxyl substituent in the *alpha* position to the sulfur atom is demonstrated.

A characteristic feature in the ^1H NMR spectra for all β,β -disubstituted thiolanes is the presence of the AB spin system at 2.8–3.2 ppm for diastereotopic H- α protons, due to the presence of a chiral center in the molecule [1–4].

It was found that oxetane carboxylic acids obtained at course of the functional modification of spirocyclic thiolanes are unstable. They are easily diastereoselectively isomerized into new (hetero)cyclic lactones at standing at room temperature or upon slight heating [4].

A possible mechanism of re-cyclization was established, which involves intramolecular protonation of the oxetane ring by a carboxyl group. The *cis* position of substituents near the bridged carbon atoms of the annelated ring of lactones was established by NOE NMR experiments [4].

Key words: cycloaddition, thiocarbonyl ylide, dipolarophile, thiolanes, dihydrothiophenes, spirocycles, condensed cycles, isomerization, stereoselectivity, building blocks

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Статті в іноземних фахових періодичних виданнях за темою дисертації

1. Markitanov, Y. M.; Timoshenko, V. M., **Rudenko, T. V.**, Rusanov, E. B., Shermolovich, Y. G. 3-Functional substituted 4-trifluoromethyl tetrahydrothiophenes via [3+2]-cycloaddition reactions. *J. Sulphur Chem.* **2019**, 629–640. DOI:10.1080/17415993.2019.1633326.

Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень, аналіз та інтерпретація спектральних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, обговорення та узагальнення результатів, написання експериментальної частини статті.

2. Siryi, S. A., Timoshenko, V. M., **Rudenko, T. V.**, Markitanov, Y. M., Rusanov, E. B., Shermolovich, Y. G. Synthesis of monosubstituted trifluoromethylated derivatives of 2H-thiete, dihydrothiophenes, and 2H-thiopyrans. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2022**, 58(2/3), 106–115. *Химия гетероцикл. соединений.* **2022**, 58(2/3), 106–115. DOI: 10.1007/s10593-022-03063-0.

Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень, аналіз та інтерпретація спектральних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, обговорення та узагальнення результатів, написання експериментальної частини статті.

3. Chalyk, B., Grynova, A., Filimonova, K., **Rudenko, T. V.**, Dibchak, D. and Mykhailiuk, P. K. Unexpected isomerization of oxetane-carboxylic acids. *Org. Lett.* **2022**, 24, 26, 4722–4728. DOI: 10.1021/acs.orglett.2c01402.

Особистий внесок здобувача: синтез частини вихідних сполук, проведення експериментальних досліджень, аналіз та інтерпретація спектральних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, обговорення та узагальнення результатів, написання експериментальної частини статті.

Статті в вітчизняних фахових періодичних виданнях за темою дисертації

4. **Rudenko, T. V.**, Timoshenko, V. M. The synthesis of the hydrogenated thiophenes by [3+2] cycloaddition reaction of thiocarbonyl ylide. *J. Org. Pharm. Chem.* **2023**, 21, 53–63. DOI: 10.24959/ophcj.23.283517.

Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, синтез вихідних сполук, проведення експериментальних досліджень, аналіз та інтерпретація спектральних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, обговорення, узагальнення та оформлення результатів, написання статті.

Тези наукових доповідей за темою дисертації:

1. **Руденко, Т. В.**, Тимошенко, В. М., Степанюк, О. О., Михайлюк, П. К., Толмачов, А. О. Синтез функціоналізованих гідрованих тіофенів реакцією [3+2]-циклоприєднання тіокарбоніліліду. XXI Міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Сучасні проблеми хімії», 20–22 травня **2020** р., м. Київ, с. 174.
2. **Rudenko, T. V.**, Timoshenko, V. M., Stepaniuk, O. O., Mykhailiuk, P. K. Synthesis of functionalized hydrogenated thiophenes through the [3+2]-cycloaddition of thiocarbonylylide. XXIII International Symposium «Advances in the Chemistry of Heteroorganic Compounds», October 28, **2022**, Łódź, Poland, p. 062.
3. **Rudenko, T. V.**, Timoshenko, V. M. Synthesis of functionalized hydrogenated thiophenes through the [3+2]-cycloaddition of thiocarbonylylide. XXIV Міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Сучасні проблеми хімії », 17–19 травня **2023** р., м. Київ, с. 114.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
SUMMARY	6
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА	10
Зміст	12
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ПОЗНАЧЕНЬ	14
ВСТУП	17
ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД	24
ГЕНЕРУВАННЯ ТІОКАРБОНІЛІЛІДІВ. СИНТЕЗ ГІДРОВАНИХ ТІОФЕНІВ	24
1.1. Гідровані тіофени серед біологічно активних сполук і лікарських препаратів	24
1.2. Реакція 1,3-диполярного циклоприєднання	27
1.2.1 Диполярофіли і диполі	28
1.2.2 Класифікація 1,3-диполів	29
1.2.3 Типи 1,3-диполярних циклоприєднань	30
1.2.4 Реакційна здатність диполів	31
1.2.5 Стереохімія 1,3-диполярних циклоприєднань	31
1.3 Тіокарбоніліліди. Їх методи генерування та реакції	32
1.3.1 Депротонування стабілізованого тіонієвого йону	35
1.3.2 Приєднання карбенів і карбеноїдів до тіокарбонілу	37
1.3.3 Елімінування (екструзія) молекули азоту	39
1.3.4 Генерування тіоніліду реакціями 1,3-елімінування	43
1.4 Квантово-хімічні дослідження механізму 1,3-диполярного циклоприєднання тіокарбоніліліду	50
РОЗДІЛ 2	53
Генерування тіокарбоніліліду. Синтез моноциклічних гідрованих тіофенів: циклоприєднання тіокарбоніліліду до ациклічних олефінів	53
2.1 Генерування тіокарбоніліліду і синтез його попередників	54
2.2 Синтез моноциклічних гідрованих тіофенів	56

2.2.1	Визначення меж застосування реакції циклоприєднання.....	57
2.2.2	Встановлення структури і спектральні особливості продуктів циклоприєднання	62
2.2.3	Постфункціоналізація продуктів циклоприєднання.....	65
РОЗДІЛ 3		73
Синтез конденсованих тіоланів: циклоприєднання тіокарбоніліліду до сполук з <i>ендо</i>-циклічним подвійним зв'язком		73
3.1	Синтез вихідних олефінів	75
3.2	Вивчення меж застосування реакції циклоприєднання	76
3.3	Встановлення структури і спектральні особливості продуктів циклоприєднання	81
3.4	Синтез функціональних похідних	88
РОЗДІЛ 4		91
Синтез спіроциклічних тіоланів: циклоприєднання тіокарбоніліліду до сполук з <i>екзо</i>-циклічним подвійним зв'язком		91
4.1	Вивчення меж застосування реакції циклоприєднання	93
4.2	Синтез спіроциклічних будівельних блоків	98
4.3	Перегрупування оксетанкарбонових кислот	101
4.3.1	Встановлення структури продуктів перегрупування	103
4.3.2	Механізм ізомеризації	105
РОЗДІЛ 5		107
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА		107
5.1	Загальна методика 1,3-диполярного циклоприєднання	108
5.2	Експериментальна частина до Розділу 2	110
5.3	Експериментальна частина до Розділу 3	135
5.4	Експериментальна частина до Розділу 4	165
ВИСНОВКИ		188
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ		189
ДОДАТОК А		207

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ПОЗНАЧЕНЬ

1,3-DPCA	реакція 1,3-диполярного циклоприєднання
1,2-DME	1,2-диметоксиетан
Ac	ацетил
acac	ацетилацетонат
Alk	алкіл
APT	attached proton test спектроскопія
Ar	арильний замісник
Bn	бензил
Boc	<i>трет</i> -бутоксикарбоніл
<i>t</i> -Bu	<i>трет</i> -бутил
cat.	каталізатор
CASPT2	повна теорія збурень активного простору
CI	хімічна іонізація
conv.	конверсія
COSY	кореляційна спектроскопія
DCM	дихлорометан
DDQ	2,3-дихлоро-5,6-диціано-1,4-бензохінон
DEAD	діетилазодикарбоксилат
DFT	теорія функціонала густини
diox.	1,4-діоксан
DMA	диметилацетамід
DMAD	диметилацетилендикарбоксилат
DMF	диметилформамід
DMP	реагент Десса – Мартіна
DMPU	N,N'-диметилпропіленсечовина
DMSO	диметилсульфоксид
DPPA	дифенілфосфорилазид
EI	іонізація електронним ударом

Et	етил
EWG	електроноакцепторна група
FG	функціональна група
FMO	граничні молекулярні орбіталі
GC-MS	газова хроматографія з мас-спектрометричною детекцією
NOE	гетероядерний ефект Оверхаузера
HOMO	вища зайнята молекулярна орбіталь (ВЗМО)
LUMO	нижча вакантна молекулярна орбіталь (НВМО)
LC-MS	рідинна хроматографія з мас-спектрометричною детекцією
Me	метил
HMPA	гексаметилфосфортриамід
HSQC	гетероядерна одноквантова кореляційна спектроскопія
<i>m</i> CPBA	<i>мета</i> -хлоропероксибензойна кислота
MOST	морфоліносульфуртрифторид
MTBE	метил- <i>трет</i> -бутиловий етер
NMM	N-метилморфолін
NOE	ядерний ефект Оверхаузера
NOESY	спектроскопія ядерного ефекту Оверхаузера
PIDA	фенілйодозодіацетат (діацетоксийодобензен)
Ph	феніл
<i>i</i> -Pr	ізопропіл
Ra-Ni	нікель Ренея
SELNOESY	селективна спектроскопія ядерного ефекту Оверхаузера
TBAF	тетрабутиламоній фторид
TBDMS	<i>трет</i> -бутилдиметилсиліл
TEA	триетиламін
TFA	трифтороцтова кислота
TFAA	трифтороцтовий ангідрид
THF	тетрагідрофуран
TMAF	тетраметиламоній фторид

TMS	триметилсиліл
Tol	толіл
Ts	тозил
aq.	водний
м.ч.	мільйонна частка
PСА	рентгеноструктурний аналіз
Т.кип.	температура кипіння
Т.пл.	температура плавлення (топлення)
ЯМР	ядерний магнітний резонанс

ВСТУП

Актуальність теми. Натуральні та синтетичні сірковмісні сполуки відіграють важливу роль у біологічній та медичній хімії. Серед різних класів органічних сполук сірки, дигідро- та, особливо, тетрагідротіофени привернули увагу через розповсюдження їх кільцевої системи серед натуральних і синтетичних продуктів з широким спектром біологічної активності. Як наслідок, попит на нові похідні тетрагідротіофену в медичній хімії має перспективи зростання.

Одним із основних сучасних напрямків розвитку органічної хімії є пошук нових конформаційно обмежених сполук з високою часткою sp^3 -гібридизованих вуглеців, наявністю хіральності та реакційно здатних функціональних груп. Сполуки, що відповідають таким вимогам, можуть слугувати структурно різноманітними тривимірними будівельними блоками для пошуку перспективних біологічно активних речовин. В галузі медичної хімії протягом останніх років з'явилися такі нові підходи, як «вихід з площини» та «конформаційна обмеженість», які інтенсивно розвиваються та вже знайшли величезне практичне застосування. Реалізація цих принципів приводить до розвитку нових методів отримання насичених конформаційно обмежених гетероциклічних сполук як цільових структурних фрагментів.

Додатковими вимогами до перспективних структур є забезпечення важливих фізико-хімічних властивостей, а саме низької основності, підвищеної гідрофільності або підвищеної ліпофільності. У пошуках нових насичених полярних скаффолдів, ми звернули увагу на біциклічні сульфони. Запропонований біциклічний скелет відкриває доступ до сполук – функціональних похідних тіолану, в окремих випадках з трифторометильним замісником (що зазвичай підвищує її ліпофільність), які мають полярну конформаційно обмежену «тривимірну» структуру. Це дозволяє припустити, що похідні таких гетероциклічних тіоланових та сульфоланових систем можуть бути перспективними будівельними блоками в медичній хімії.

Останнім часом як замітники звичайних п'ятичленних аліфатичних гетероциклів впроваджуються спіроциклічні сполуки як молекули із специфічною молекулярною топологією, різноманітністю функціональних груп і покращеними фізико-хімічними характеристиками. На даний момент вони внаслідок конформаційної жорсткості, яка забезпечує міцне зв'язування з біологічною мішенню, вже відіграють важливу роль у пошуку нових перспективних з точки зору медичної хімії сполук. Будова спіроциклічних сірковмісних сполук дозволяє розглядати їх як багатфункціональні та конструктивно різноманітні моделі з двома/трьома точками варіативності для створення лікарських засобів.

З огляду на це, важливими є синтетичні підходи до побудови конформаційно жорсткого гетероциклічного кільця, що забезпечують введення функціональних груп у гетероциклічний скелет. В синтетичній практиці одним із методів побудови п'ятичленного сірковмісного циклу є реакція 1,3-диполярного [3+2]-циклоприєднання. Такий підхід полягає у приєднанні сіркоцетрованих 1,3-диполів, зокрема тіокарбонілілідів, до таких диполярофілів, як сполуки з C=C кратними зв'язками. Цей метод є ефективним для одностадійної побудови п'ятичленних гетероциклічних сполук сірки і є перспективним з синтетичної точки зору. Аналіз літературних джерел виявив обмежену кількість інформації про використання тіокарбоніліліду в реакціях циклоприєднання до сполук, в яких подвійний зв'язок міститься в циклі або поза циклом. А такий підхід може бути використаний для синтезу конденсованих і спіроциклічних похідних тіолану.

Отже, розробка методу отримання функціоналізованих тіоланів реакцією [3+2]-циклоприєднання тіокарбоніліліду до циклічних олефінів, є науково обґрунтованим та актуальним завданням.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана у відділі хімії органічних сполук сірки Інституту органічної хімії НАН України в рамках бюджетних тем «Фторовмісні сіркоорганічні сполуки, отримані на основі 1,1-дигідрополіфтороалкілсульфідів і

сульфонів, як аглікони в синтезах глікозидів нових типів» (2016–2020 рр. № держ. реєстрації 0115U004727) та «Наукові засади синтезу функціоналізованих фторовмісних гетероциклічних сполук нових типів для отримання на їх основі синтетичних аналогів глікозидів та амінокислот» (2021–2025 рр. № держ. реєстрації 0120U104860).

Мета і задачі дослідження. Метою роботи є:

- Встановлення закономірностей реакції [3+2]-циклоприєднання тіокарбоніліліду до алкенів, що містять функціональні групи, зокрема, до ациклічних олефінів, та до сполук, що містять *ендо*- або *екзо*-циклічний подвійний зв'язок.
- Розроблення синтетичних підходів до функціоналізованих тіоланів, зокрема конденсованих і спіроциклічних похідних з тривимірною конформаційно жорсткою структурою.

Для досягнення поставленої мети необхідним було вирішення наступних завдань:

- Синтез попередника незаміщеного тіокарбоніліліду (тіоформальдегід (S)-метиліду) – хлорометилтриметилсилілметил сульфід. Оптимізація параметрів реакції активованого фторид йоном десиліювання хлорометилтриметилсилілметил сульфід для генерування *in situ* тіокарбоніліліду і вивчення його циклоприєднання до диполярфілів з різною реакційною здатністю.
- Синтез вихідних функціонально вмісних диполярфілів для проведення реакції [3+2]-циклоприєднання.
- Проведення реакції [3+2]-циклоприєднання.
- Встановлення закономірностей та обмежень реакції [3+2]-циклоприєднання до широкого ряду ациклічних і (гетеро)циклічних C=C диполярфілів з різними варіантами заміщення та розташування подвійного зв'язку в циклі.
- Встановлення стереоселективності зазначеної реакції [3+2]-циклоприєднання.

- Синтез нових функціоналізованих тіоланів, включаючи їх конденсовані та спіроциклічні похідні. Постфункціоналізація отриманих сполук. Встановлення їх структури, фізичних і хімічних властивостей.

Об'єкт дослідження – функціоналізовані тіолани, включаючи конденсовані і спіроциклічні тіолани, а також їх фторовмісні похідні.

Предмет дослідження – метод синтезу функціоналізованих тіоланів реакцією [3+2]-циклоприєднання тіокарбоніліліду.

Методи дослідження – органічний синтез, ЯМР спектроскопія на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{19}F та ^{31}P , мас-спектрометрія, ІЧ-спектроскопія, елементний аналіз, рентгеноструктурний аналіз, хроматографія.

Наукова новизна одержаних результатів. Розроблено ефективний метод синтезу функціоналізованих тіоланів шляхом 1,3-диполярного циклоприєднання генерованого *in situ* з хлорометилтриметилсилілметил сульфиду тіоформальдегід (S)-метиліду до ациклічних [1,2] і (гетеро)циклічних [3] алкенів, що містять функціональні групи. Отримано нові фторовмісні тіолани з карбоксильним, сульфонільним, сульфоксिमінним, сульфамідним та фосфонатним замісниками. Показано, що реакції є стереоселективними, для випадків *цис*-(*транс*-) дизаміщених алкенів утворюються відповідні *цис*-(*транс*-) дизаміщені циклоадукти [1–3]. Проведено визначення обмежень розробленого методу, аналіз впливу стеричних і електронних факторів на реакційну здатність алкену залежно від ступеня заміщення вихідного алкену, присутності різних за електронною природою груп і гетероатомів поряд з подвійним зв'язком [1–3]. Виявлено та проаналізовано вплив напруженості циклічних алкенів на їх реакційну здатність як диполярофілів. Постфункціоналізацією циклоадуктів отримано нові будівельні блоки для пошуку лікарських засобів – конденсовані і спіроциклічні функціоналізовані тіолани з конформаційно жорсткою непласкою структурою. Встановлено хімічні властивості і закономірності хімічних перетворень окремих функціональних похідних тіоланів. Вперше продемонстровано

внутрішньомолекулярну ізомеризацію оксетанкарбонових кислот з тіолановим циклом [4].

Практичне значення одержаних результатів. У результаті дослідження було розширено синтетичний підхід до нових тіоланів із функціональними замісниками в 3 та 4 положеннях через реакцію [3+2]-циклоприєднання тіокарбоніліліду, генерованого з хлорометилтриметилсилілметил сульфідом, до ряду ациклічних сполук з активованим або спряженим C=C кратним зв'язком [1–2]. Отримано декілька представників 4-(трифторометил)тетрагідротіофеніл-S-оксидів, S-іміно-S-оксидів та S,S-діоксидів. З *E*-1,2-дизаміщених олефінів отримали *транс*-дизаміщені циклоадукти. З огляду на м'які умови, даний метод має широкі межі застосування і дозволяє одержувати цільові сполуки у багатограмових кількостях [1–2].

Розроблено діастереоселективний підхід до конденсованих похідних тіолану та сульфолану. Метод базується на [3+2]-циклоприєднанні іліду, і α,β -ненасичених *ендо*-циклічних естерів, сульфонів, нітрилів, кетонів, трифторометил похідних та дозволяє отримувати цільові сполуки з хорошими виходами. Всі конденсовані похідні тіоланів були отримані як *цис*-діастереомери. Такий підхід відкриває доступ до біциклічних сполук – функціональних похідних тіолану, зокрема, і з трифторометильним замісником [3].

Розроблено двоетапний підхід до нових функціоналізованих спіроциклічних тіоланів із простих три-шестичленних циклічних (гетеро)аліфатичних кетонів. Ключовою реакцією стало [3+2]-циклоприєднання між електронодефіцитними алкенами та генерованим *in situ* тіокарбонілілідом. Враховуючи високу доступність усіх вихідних речовин та простий двостадійний синтез продуктів, цей метод може знайти практичне застосування у розробці ліків. Знайдено, що отримані нами спіроциклічні оксетанкарбонові кислоти виявилися нестабільними. Вони діастереоселективно ізомеризувалися в лактони при зберіганні за кімнатної температури, або при невеликому нагріванні [4].

Показано, що продукти 1,3-диполярного [3+2]-циклоприєднання до тіокарбоніліліду перетворюються зручними синтетичними методами на інші функціональні похідні, значна частина з яких не описана в літературі. Незважаючи на те, що деякі з отриманих циклоприєднанням сполук описані в літературі, наведені в роботі методи є зручними доповненнями до вже існуючих, а в багатьох випадках і основними методиками для синтезу, з огляду на коротший ланцюжок перетворень, доступність реагентів та кращі виходи.

Особистий внесок здобувача. Основний обсяг експериментальної роботи, узагальнення результатів, проведення, аналіз та інтерпретація спектральних досліджень та встановлення структури синтезованих сполук були здійснені здобувачем особисто. Формулювання завдання дослідження, обговорення, узагальнення та оформлення результатів виконано спільно з науковим керівником д.х.н., проф. Тимошенком В. М. та д.х.н. Михайлюком П. К. Написання статей проведено спільно з д.х.н., проф. Тимошенком В. М., д.х.н. Михайлюком П. К., к.х.н. Сірим С. А. і к.х.н. Маркітановим Ю. М. Синтез вихідних сполук, аналіз результатів спектральних досліджень та встановлення будови одержаних сполук було проведено разом зі к.х.н. Степанюком О. О., к.х.н. Сірим С. А., к.х.н. Маркітановим Ю. М. Рентгеноструктурні дослідження проведено у співпраці з к.х.н. Русановим Е. Б.

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

Публікації. Результати дисертації відображені в 4 статтях у провідних вітчизняних [1] і міжнародних [2–4] фахових журналах та 3 тезах доповідей на конференціях.

Структура та обсяг роботи. Дисертація викладена на 205 сторінках і складається з вступу, 5 розділів, висновків, переліку використаних джерел (125 найменувань), містить 23 рисунки, 63 схеми та 9 таблиць.

Перший розділ (літературний огляд) присвячено розгляду насичених і частково ненасичених п'ятичленних сірковмісних гетероциклів в синтетичній і медичній хімії. Розглянута реакція 1,3-диполярного циклоприєднання

тіокарбонілілідів, як зручний метод побудови п'ятичленних сірковмісних циклів. Проаналізовано і узагальнено методи отримання тіокарбонілілідів та їх реакційна здатність і ступінь розкриття синтетичного потенціалу.

У другому розділі розглядається синтез функціоналізованих тіоланів, включаючи трифторометилпохідні, реакцією [3+2]-циклоприєднання тіоформальдегід (S)-метиліду до ациклічних активованих або кон'югованих $C=C$ і $C\equiv C$ диполярфілів.

У третьому розділі розглядається синтез біциклічних конденсованих тіоланів реакцією [3+2]-циклоприєднання тіоформальдегід (S)-метиліду до активованих алкенів з *ендо*-циклічним подвійним зв'язком.

У четвертому розділі розглядається синтез спіроциклічних тіоланів реакцією [3+2]-циклоприєднання тіоформальдегід (S)-метиліду до активованих алкенів з *екзо*-циклічним подвійним зв'язком, а також перегрупування синтезованих в рамках цього розділу оксетанкарбонових кислот у відповідні циклічні лактони.

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

ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

ГЕНЕРУВАННЯ ТІОКАРБОНІЛІЛІДІВ. СИНТЕЗ ГІДРОВАНИХ ТІОФЕНІВ

1.1. Гідровані тіофени серед біологічно активних сполук і лікарських препаратів

Натуральні та синтетичні сірковмісні сполуки відіграють важливу роль у біологічній та медичній хімії [5]. Серед різних класів органічних сполук сірки, дигідро- та, особливо, тетрагідротіофени привернули увагу через широке розповсюдження їх кільцевої системи серед натуральних і синтетичних продуктів з широким спектром біологічної активності.

До тетрагідротіофенових сполук належать важливий коензим біотин **1.1** – водорозчинний вітамін, що відповідає за важливі біологічні функції [6]; і потужний інгібітор α -глюкозидази салацінол **1.2** виділений з Салакійських водоростей, і його синтетичні аналоги, у тому числі **1.3** [7–9]. Іншими типовими сполуками є Romaglumetad methionil **1.4** – агоніст метаботропних глутаматних рецепторів mGlu₂ і mGlu₃ – клінічний кандидат для лікування шизофренії [10]; похідна 4'-тіoadенозину **1.5** – селективний антагоніст A₃ аденозинових рецепторів [11]; 4'-тіоцитидин нуклеозид Thiarabine **1.6**, активний проти HSV-1 і HSV-2 [12]; антагоніст холецистокінінових типу-B рецепторів Tetronothiodin **1.7** [13]; лікарський препарат Erdosteine **1.8**, що проявляє муколітичну активність; (R)-тетрагідротіофен-3-ол – основний проміжний продукт для отримання сильного антибактеріального препарату Sulopenem **1.9** [14]; інгібітор серин- і метало-*бета*-лактамази **1.10** [15]; тіо-аналог кукурбітину - інгібітору S-аденозил-L-метіонін синтетази **1.11** [16]; ВІЛ I протеази інгібітор **1.12** [17], сполука **1.13** з антивірусною активністю [18] (рис. 1.1).

Крім того, тетрагідротіофени також використовуються як будівельні блоки для нових хіральних лігандів у різних хімічних перетвореннях, включаючи асиметричне гідрування [19], каталітичне асиметричне епоксидування [20] і каталітичне внутрішньомолекулярне циклопропанування [21].

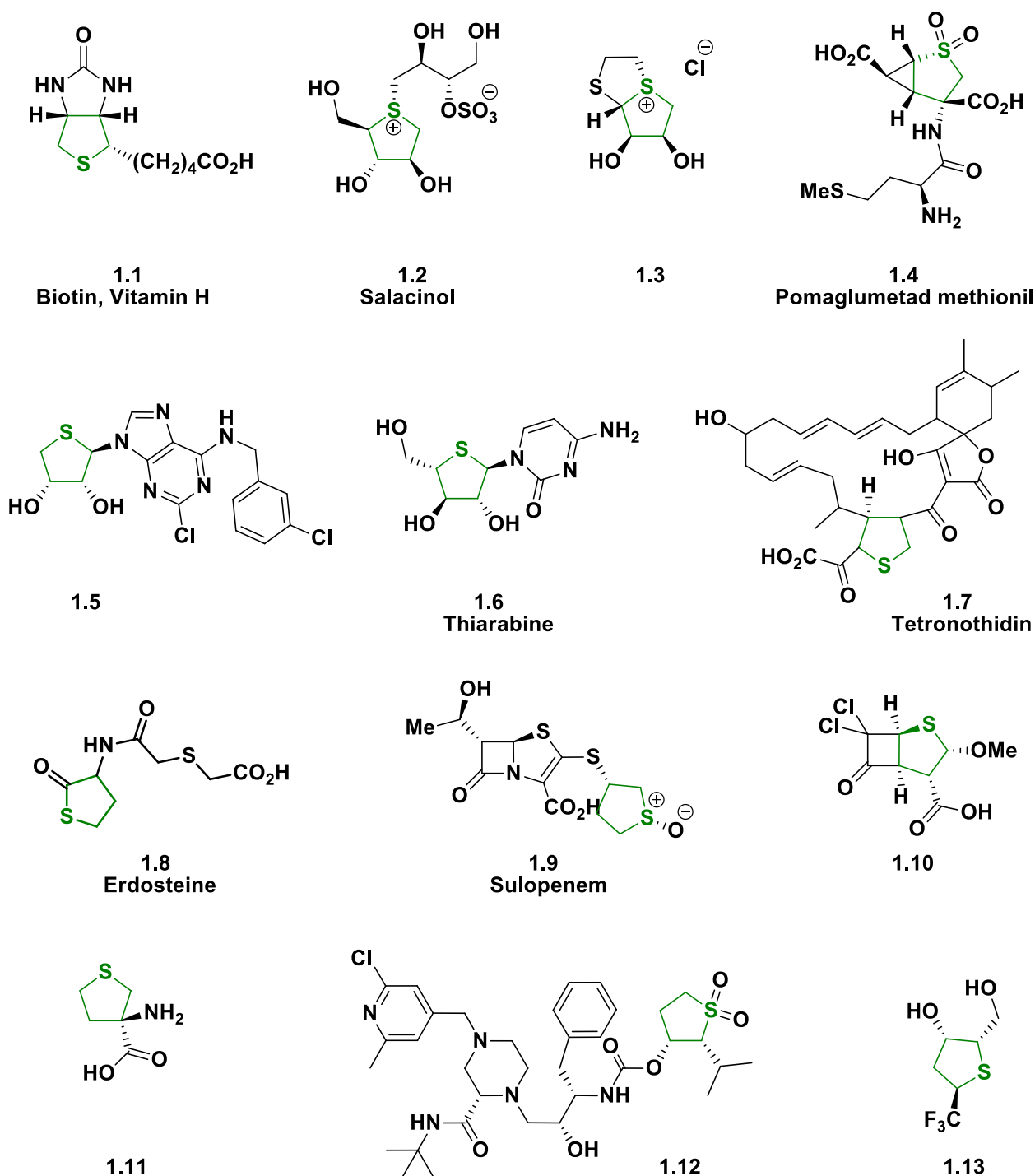


Рисунок 1.1. Біологічно активні сполуки з тетрагідротіофеновим фрагментом

Дигідротіофенова кільцева система є спільною структурною ознакою багатьох біологічно активних сполук, деякі з яких показані на рис. 1.2. Зокрема, (S)-етил 4-аміно-4,5-дигідротіофен-2-карбоксилат **1.14** інгібує амінооксидазу (CAOs) [22], синтетичний L-нуклеозид **1.15** демонструє потужну анти-ВІЛ активність без значної токсичності [23], а 4,5-дигідротіофен-3-карбонітрил **1.16** демонструє антибактеріальні та протигрибкові властивості [24]. Цікаво, що

було продемонстровано, що каліхеаміцин стає активним після перетворення в тригерну форму **1.17** (рис. 1.2), дигідротіофеновий гетероцикл, який сприяє загальній активації каліхеаміцину для розщеплення ДНК [25].

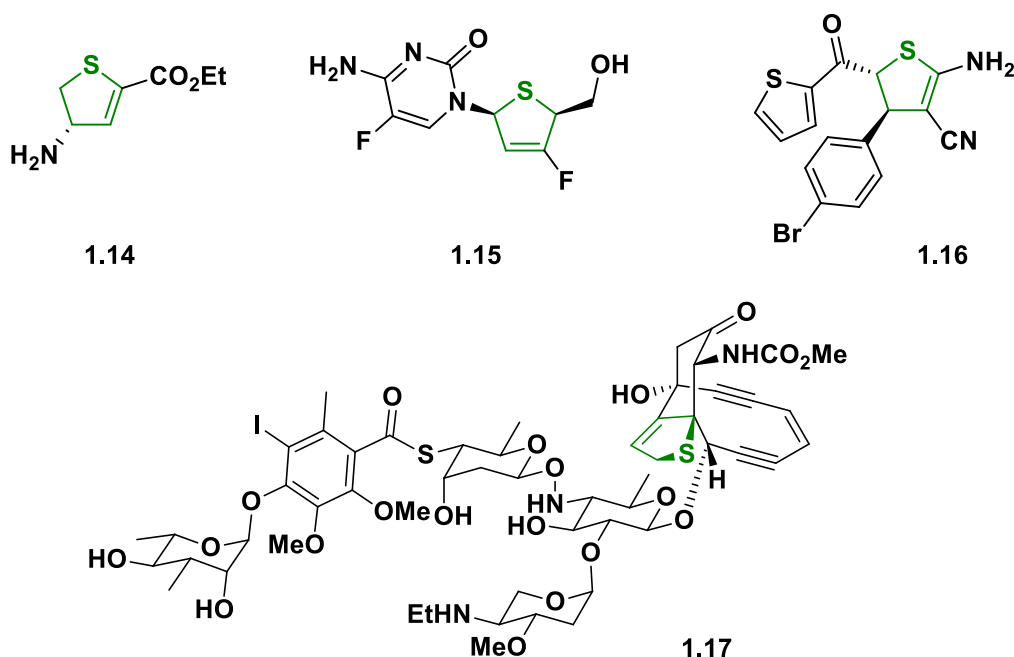


Рисунок 1.2. Біологічно активні сполуки з дигідротіофеновим фрагментом

З іншого боку, дигідротіофенові сполуки виявилися універсальними проміжними продуктами для синтетичних застосувань. Наприклад, зручно використовувати 2,3-дигідротіофен **1.18** [26] для отримання аналога пеніциліну **1.19**, тоді як **1.20** [27] послужив синтоном для енантіоселективного підходу до 2'-дезоксi-4'-тіаспіроциклічних нуклеозидів, таких як **1.21** (схема 1.1).

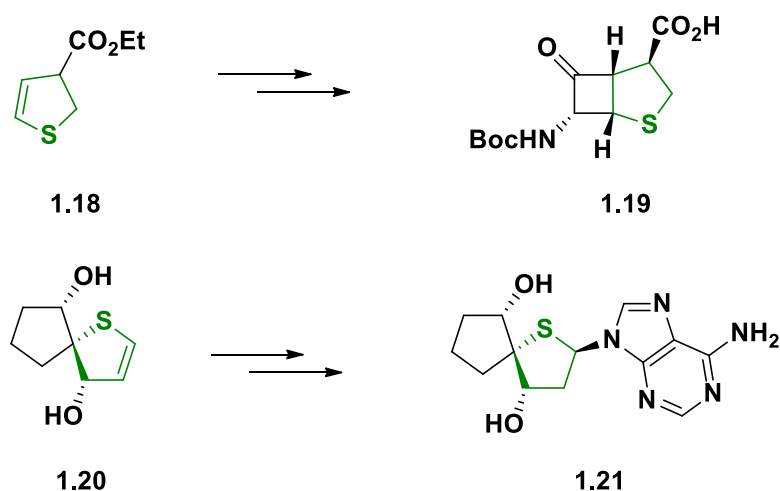


Схема 1.1. Дигідротіофенові сполуки як проміжні продукти для синтетичних перетворень

Таким чином, зважаючи на важливу роль в синтетичній і медичній хімії молекул з дигідро- та тетрагідротіофеновим фрагментом, не дивлячись на великий обсяг оригінальної літератури, присвяченої отриманню гідрованих тіофенів та їх похідних [28,29], актуальним є пошук зручних препаративних методів синтезу останніх.

В синтетичній практиці одним із методів побудови п'ятичленного сірковмісного циклу є реакція 1,3-диполярного [3+2]-циклоприєднання. Такий підхід полягає у приєднанні сіркоцетрованих диполів, зокрема тіокарбонілілідів, до таких диполярофілів, як сполуки з C=C кратними зв'язками. Цей метод є ефективним для одностадійної побудови п'ятичленних гетероциклічних сполук сірки і є перспективним з синтетичної точки зору.

Метою цього розділу є узагальнення методів, які використовуються для генерації тіокарбонілілідів та їх подальше використання в органічному синтезі для реакцій 1,3-диполярного циклоприєднання і побудови функціалізованого дигідро- та тетрагідротіофенового кільця.

1.2. Реакція 1,3-диполярного циклоприєднання

Концепція 1,3-диполярного циклоприєднання (1,3-dipolar cycloaddition; 1,3-DPCA), також відома як реакція Хьюсена, була вперше введена Рольфом Хьюсеном у 1960 році [30]. 1,3-DPCA передбачає взаємодію між 1,3-диполем, тобто диполярною сполукою з делокалізованими між трьома атомами електронами, і ненасиченою системою, так званим диполярофілом. Реакція 1,3-диполя та диполярофілу дає п'ятичленний циклоадукт, що супроводжується втратою формальних зарядів на реагентах (схема 1.2) [31].

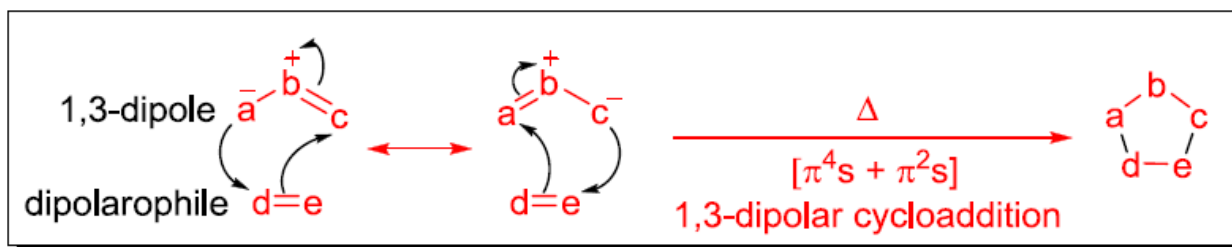


Схема 1.2. Реакція 1,3-диполярного циклоприєднання

Реакції циклоприєднання 1,3-DPCA [$\pi^4s + \pi^2s$] термічно дозволені згідно з правилами симетрії. Через структурну різноманітність диполярofilів (наприклад, алкенів, алкінів, карбонілів і нітрilів) і диполів, що мають триатомний скелет, що містить принаймні один гетероатом, ці реакції забезпечують дуже поширений і універсальний шлях для синтезу п'ятичленних гетероциклічних сполук [32]. Протягом багатьох років 1,3-DPCA перетворилася на знакову органічну реакцію, що знайшла застосування у різних сферах хімії, починаючи від хімії матеріалів і закінчуючи відкриттям ліків [33,34].

1.2.1 Диполярофіли і диполі

2 π -Компонент у 1,3-DPCA зазвичай називають диполярофілом. Заміщені алкени та алкіни є типовими диполярофілами, однак інші системи з π -зв'язком, такі як карбонільна (C=O), імінна (C=N), нітрильна (C $\equiv$ N) і нітрозильна (N=O) функціональні групи також виступають як диполярофіли. π -Зв'язок може бути ізольованим, кон'югованим або частиною кумуленової системи.

Трьохатомну π -електронну систему з чотирма делокалізованими π -електронами трьох атомів називають 1,3-диполем. Як правило, така структура може бути представлена резонансною гібридною структурою, в якій позитивний заряд розташований на центральному атомі (b), а негативний заряд розподіляється на два кінцевих атоми (a і c). Інший спосіб представлення таких структур полягає в тому, щоб центральний атом (b) мав два з чотирьох електронів. Таким чином, резонансні гібридні структури можна показати так, як на схемі 1.3.

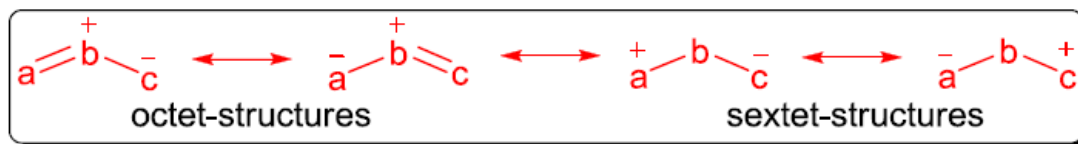


Схема 1.3. Октетні і секстетні структури 1,3-диполя

Хоча секстетні структури не роблять значного внеску в резонансний гібрид, вони важливі для розуміння механізму, реакційної здатності та регіохімії 1,3-DPCA.

1.2.2 Класифікація 1,3-диполів

Тип диполів, які присутні в 1,3-DPCA, є ізоелектронними з аліл- або пропаргіль-аніонною системою. Вони мають π -електронну систему, що складається з двох заповнених і однієї порожньої орбіталі, і обидва кінці диполя мають як нуклеофільні, так і електрофільні властивості. 1,3-Диполі типу аліл-аніонів мають кутову форму, оскільки така система має чотири електрони на трьох паралельних p_z -орбіталях, перпендикулярних до площини диполя. З іншого боку, наявність подвійного зв'язку, ортогонального до делокалізованої π -системи в типі пропаргіль/аленіл-аніонів, зумовлює лінійність диполя (рис. 1.3).

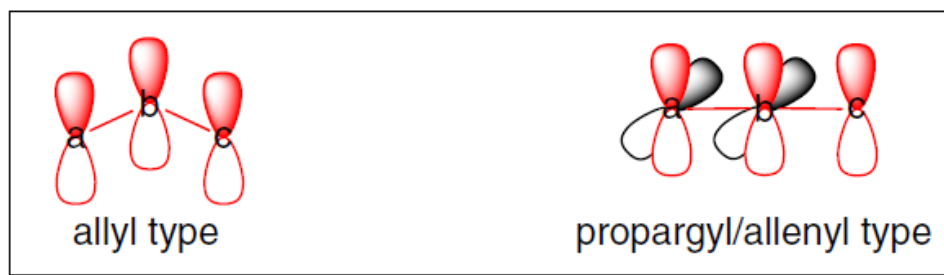


Рисунок 1.3. Розташування орбіталей в алільному і пропаргільному типах диполів

Центральний атом, b, у диполях алільного типу зазвичай є елементом групи V (наприклад, N або P) або елементом групи VI (наприклад, O або S). У пропаргільному/аленільному типі центральний атом b завжди є елементом V групи, оскільки лише такий атом може нести позитивний заряд у чотиривалентному стані. Кінцеві атоми (a і b) в 1,3-диполі є елементами другого ряду (C, N, O). Прикладами таких 1,3-диполів є нітриліміни, нітриліліди, нітрилоксида, діазоалкани, азида, нітроксида, азометиніліди, азометин іміни, нітрони, нітросполуки, карбоніліліди, карбонілоксида, озон [31] (схема 1.4).



Схема 1.4. Найпоширеніші N,O-центровані 1,3-диполі з атомами C на кінцях

1.2.3 Типи 1,3-диполярних циклоприсєднань

1,3-DPCAs реакції загалом поділяють на три типи (рис. 1.4).

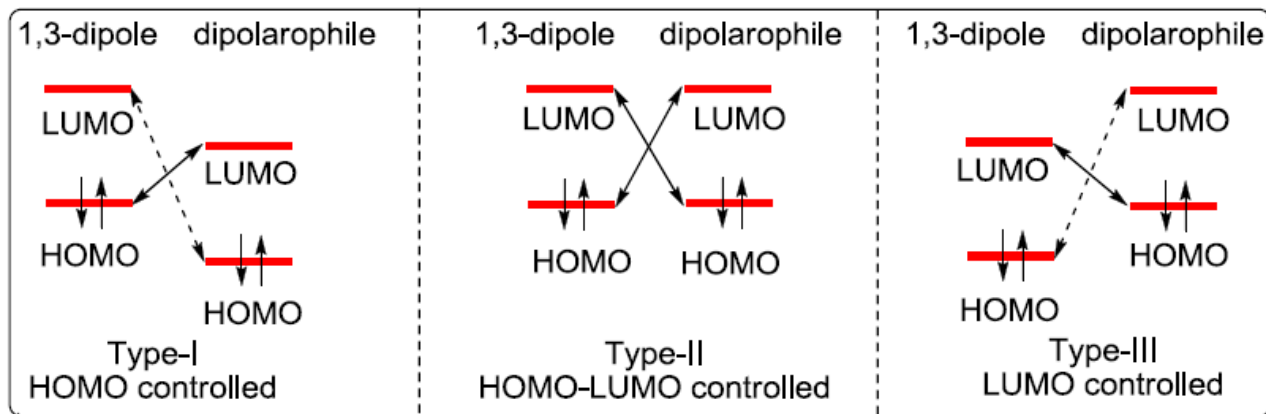


Рисунок 1.4. Типи 1,3-DPCAs реакцій

Тип I: Існує перекриття високо розташованої НОМО (ВЗМО) диполя з LUMO (НВМО) диполярофілу. Такий тип взаємодії часто називають НОМО-контрольованим. Він реалізується для нуклеофільних, електронозбагачених диполів і включає такі широко використовувані диполі як азометинілід, карбонілїлід, тіокарбонілїлід, нітрилїлід, азометинїмін, карбонїлімін і діазоалкан. Існує велика подібність цих реакцій з реакцією Дільса – Альдера зі «звичайною» полярністю, яка передбачає перекривання НОМО дієну та LUMO дієнофілу. У цьому випадку диполь легко реагує з електрофільним алкеном, у якому високо розташована НОМО диполя перекривається з LUMO диполярофілу. У таких реакціях електроноакцепторні групи (EWG) диполярофілу прискорюють швидкість реакції, знижуючи енергію LUMO, тоді як електронодонорні групи (EDG) уповільнюють реакцію, збільшуючи енергію НОМО.

Тип II: Через подібний енергетичний розрив, НОМО диполя може взаємодіяти з LUMO диполярофілу, або НОМО диполярофілу може взаємодіяти з LUMO диполя. Такий тип взаємодії називається НОМО-LUMO-контрольованим. Він реалізується для таких диполів як нітрилімін, нітрон, карбонїлоксид, нітрилоксид та азид.

Тип III: Існує перекриття низько розташованої LUMO диполя з НОМО диполярфілу. Такий тип взаємодії часто називають LUMO-контрольованим і реалізується для електрофільних диполів, таких як закис азоту та озон. Існує велика подібність цих реакцій із реакцією Дільса – Альдера з «оберненою» полярністю, яка передбачає перекривання LUMO дієну та НОМО дієнофілу.

1.2.4 Реакційна здатність диполів

Оскільки реакції 1,3-DPCA контролюються НОМО та LUMO двох реагентів, реакційна здатність 1,3-диполів сильно змінюється в залежності від природи диполярфілів. Менша різниця в енергіях між НОМО і LUMO приводить до сильнішої взаємодії і, таким чином, пришвидшує реакцію. Наявність електроноакцепторної групи в диполі або диполярфілі знижує рівень енергії як НОМО, так і LUMO, тоді як електронодонорний замісник підвищує енергію обох. З іншого боку, кон'югуючий замісник збільшує енергію НОМО, але зменшує енергію LUMO. Отже, присутність замісників може привести до збільшення або зменшення швидкості реакції залежно від того, збільшується чи зменшується енергетичний розрив граничних молекулярних орбіталей (FMO) відповідно. Реакції 1,3-DPCA будуть сприятливими, якщо один компонент є високоелектрофільним, а інший – сильно нуклеофільним за своєю природою.

1.2.5 Стереохімія 1,3-диполярних циклоприєднань

1,3-диполярні циклоприєднання зазвичай відбуваються стереоспецифічно та супраповерхнево, що приводить до збереження конфігурації 1,3-диполя, і диполярфілів. Цей високий ступінь стереоспецифічності є переконливим доказом узгодженого механізму на противагу постадійному. У реакціях 1,3-DPCA *цис*-замісники алкену-диполярфілу залишаються в *цис*-конфігурації, а *транс*-замісники залишаються *транс*-конфігурації в утвореній п'ятичленній циклічній сполуці (схема 1.5).

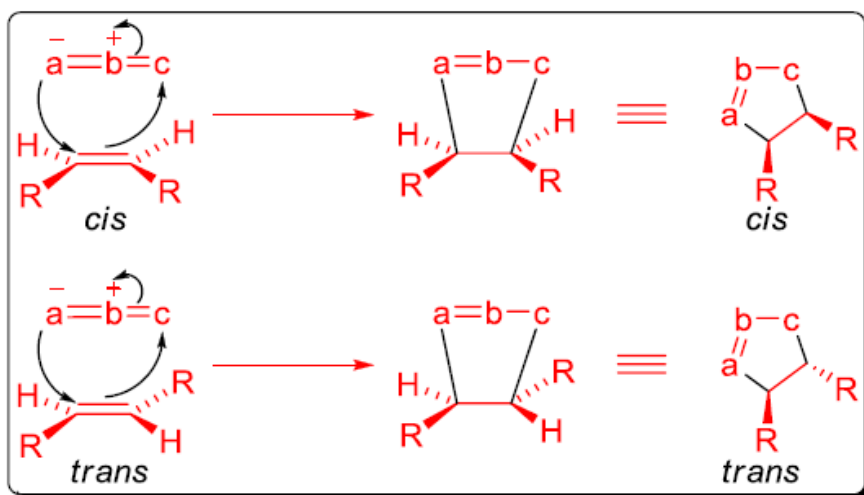


Схема 1.5. Стереоспецифічне приєднання 1,3-диполів до *цис*- і *транс*-алкенів

1.3 Тіокарбоніліліди. Їх методи генерування та реакції

Тіокарбоніліліди (або тіоніліди, схема 1.6) належать до сімейства сіркоцентрованих 1,3-диполів, які характеризуються наявністю двох sp^2 атомів вуглецю, приєднаних до атома сірки [34]. Хьюсен класифікував такі сірковмісні аналоги карбоніл- і азометинілідів, як 1,3-диполі з «внутрішньою октетною стабілізацією без подвійного зв'язку» [30].

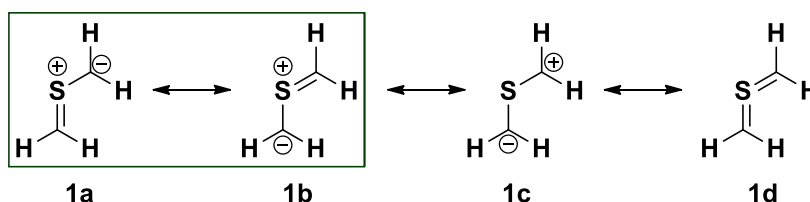


Схема 1.6. Резонансні форми метиленсульфоніум (S)-метиліду, розраховані за допомогою натуральної теорії резонансу

Дипольна структура найкраще описує хімічну поведінку тіокарбонілілідів, хоча для представлення електронної структури цих диполів використовуються інші мезомерні форми. Вихідна сполука, тіоформальдегід (S)-метилід (**1**), була досліджена за допомогою спектроскопічних і теоретичних методів [35–38], які показали, що молекула має зігнуту структуру алільного типу [39]. Відповідно до теоретичних розрахунків, найбільший внесок (31.5% кожна) у представлення електронної структури мають структури **1a** та **1b**, тоді як **1c**, що відображає 1,3-дипольний характер, має внесок лише 4.2% (схема 1.6) [38].

У середині 1950-х років Нотт повідомив про синтез барвників на основі похідних бензотіазолу. Алкілювання N-метилбензо-1,3-тіазол-2-тіону α -бром-ацетофеноном і депротонування утвореної тіокарбонілієвої солі **1.22** привело після спонтанної десульфурації проміжного тірану **1.24** до отримання алкіліденової похідної **1.25** [40] (схема 1.7). Для пояснення реакції, тіокарбонілід **1.23** було запропоновано як попередник тірану **1.24**. Наскільки нам відомо, це є перше розпізнавання структури тіокарбоніліду як проміжного продукту [40].

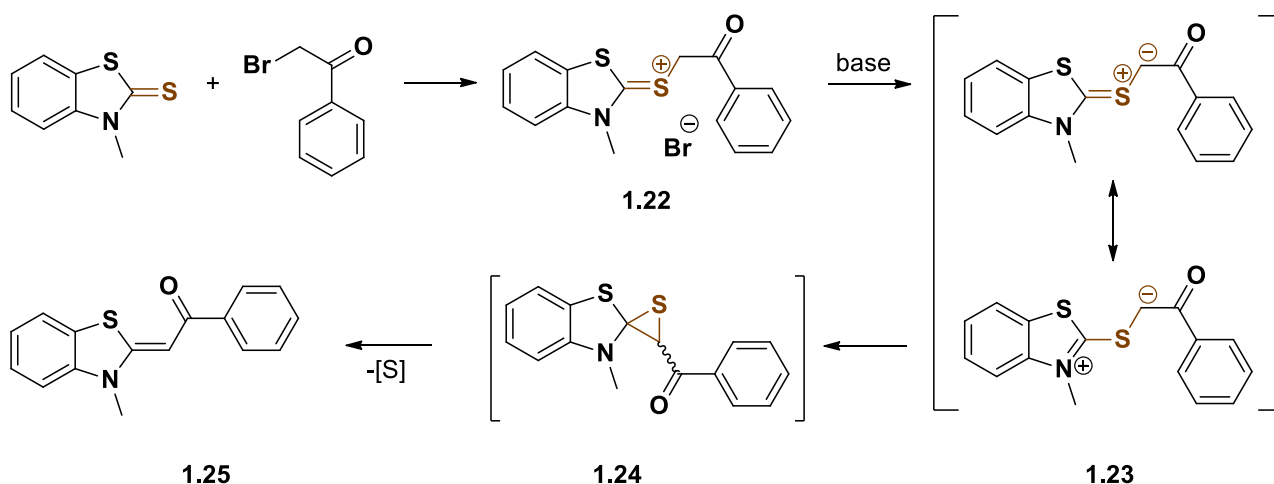


Схема 1.7. Перетворення, що включає генерування нестабільного тіокарбоніліду

Через кілька років один із перших стабільних тіокарбонілідів **1.26** було отримано Міддлтоном реакцією тіосечовини з ціанозаміщеними оксиранами **1.27**. Підвищена стабільність і низька реакційна здатність **1.26**, що дозволяє виділяти таку сполуку у кристалічній формі, є результатом *push – pull* заміщення на двох кінцях (схема 1.8) [41].

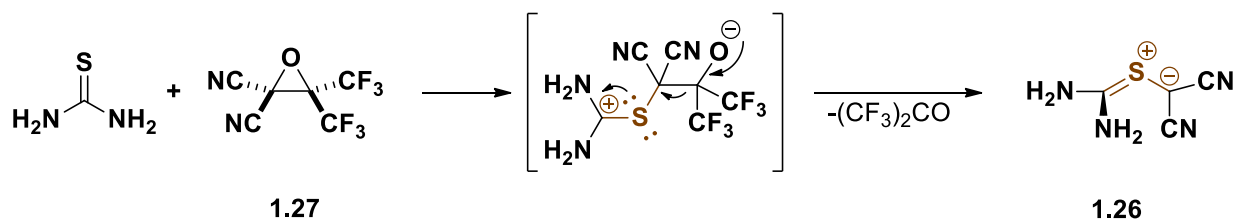


Схема 1.8. Стабілізований тіокарбонілід **1.26**, отриманий Міддлтоном

В цілому, виходячи з літературних даних, існує, щонайменше, чотири основних синтетичні підходи для генерування тіокарбонілілідів (схема 1.9) [34,42].

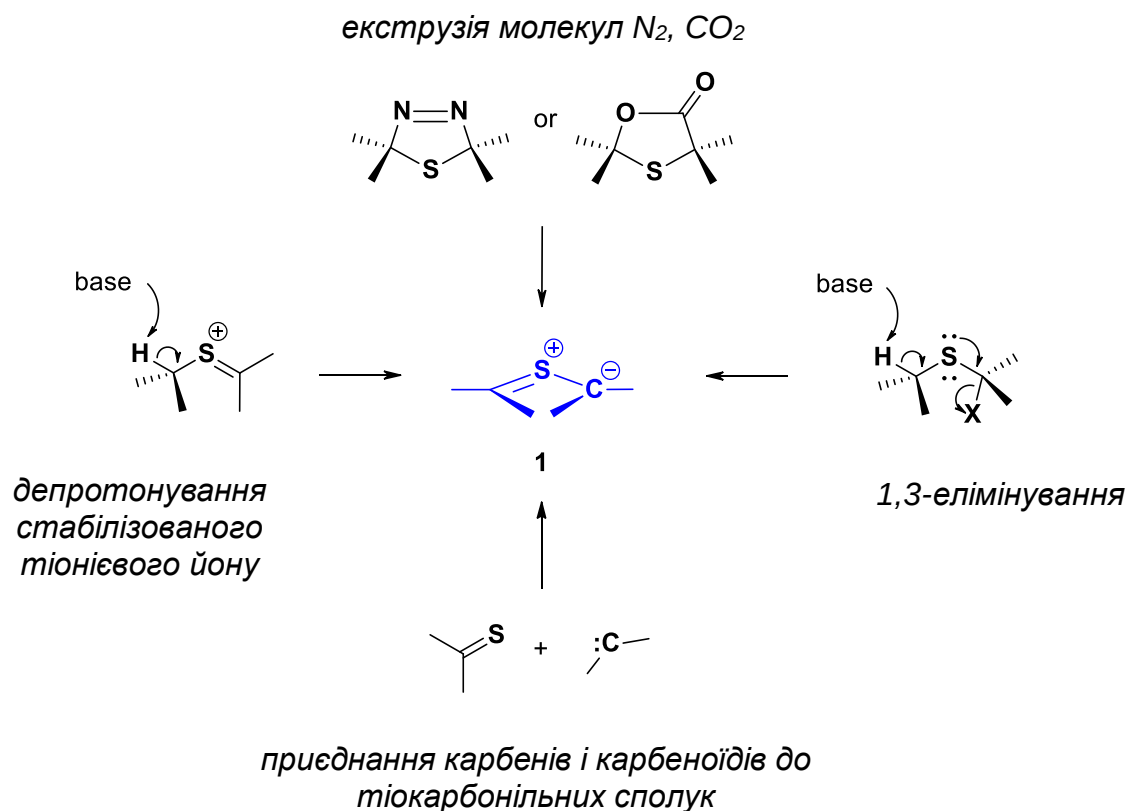


Схема 1.9. Шляхи утворення тіокарбонілілідів 1

Зокрема, це – депротонування основою **стабілізованого тіонієвого йону**, отриманого здебільшого алкілуванням тіокарбонільної сполуки, що дозволяє отримувати стабілізовані тіокарбоніліліди. Другий метод – **приєднання карбенів і карбеноїдів до тіокарбонільної сполуки** дозволяє отримувати переважно електроноакцепторні тіоніліди. Інші два методи – **фрагментація тіадіазолінів** і аналогів, а також реакції **1,3-елімінування** (схема 1.9). Менш загальні способи отримання тіонілідів, які варто зазначити, полягають в розкритті тііранового циклу, що відбувається поряд з конкурентною десульфурацією [32,42], і фотохімічній циклізації арилвінілсульфідів. Останні часто зазнають Н-зсуву утворюючи стабільні відновлені тіофени як кінцеві сполуки [32,42a,b].

Хімічні властивості тіокарбонілілідів дуже залежать від їх структури. Найпоширенішими застосуваннями тіокарбонілілідів є синтез тіранів і реакції 1,3-диполярного циклоприєднання. Прослідковується їх аналогія з хімією азометинілідів, які є відомими добре стабілізованими 1,3-диполями [34]. Тому можна вважати, що арил- та алкіл-заміщені тіокарбоніліліди будуть нуклеофільними 1,3-диполями, оскільки енергії їх МО повинні наближатися до енергій аліл-аніонів. Нуклеофільні 1,3-диполі легко поєднуються з електронодефіцитними диполярофілами, відповідно до теорії збурення Сузмана – теоретичного трактування узгодженого циклоприєднання [43].

1.3.1 Депротонування стабілізованого тіонієвого йону

Ряд субстратів, що можуть бути отримані за допомогою цього методу, обмежений замісниками R_1 або R_2 , хоча б один з яких має містити азотвмісну функціональну групу, ймовірно, для полегшення алкілювання тіокарбонільної сполуки. Також R_1 і R_2 не повинні містити *альфа*-протони (схема 1.10).

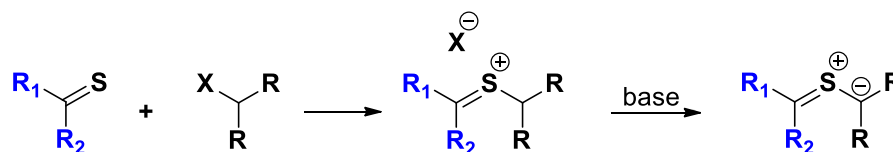


Схема 1.10. Синтетичний підхід до тіокарбонілілідів через депротонування тіонієвого йону

Шляхом депротонування тіонієвого йону **1.28** можна синтезувати стабілізовані тіокарбоніліліди **1.29**, що можуть бути виділені як індивідуальні речовини [44]. 1,3-Диполярне циклоприєднання останніх до N-бензил-малеїніміду дозволяє отримувати похідні тетрагідротіофенів, а саме тіадіазациклопента[с]-флуорентріони **1.30** з хорошими виходами (схема 1.13).

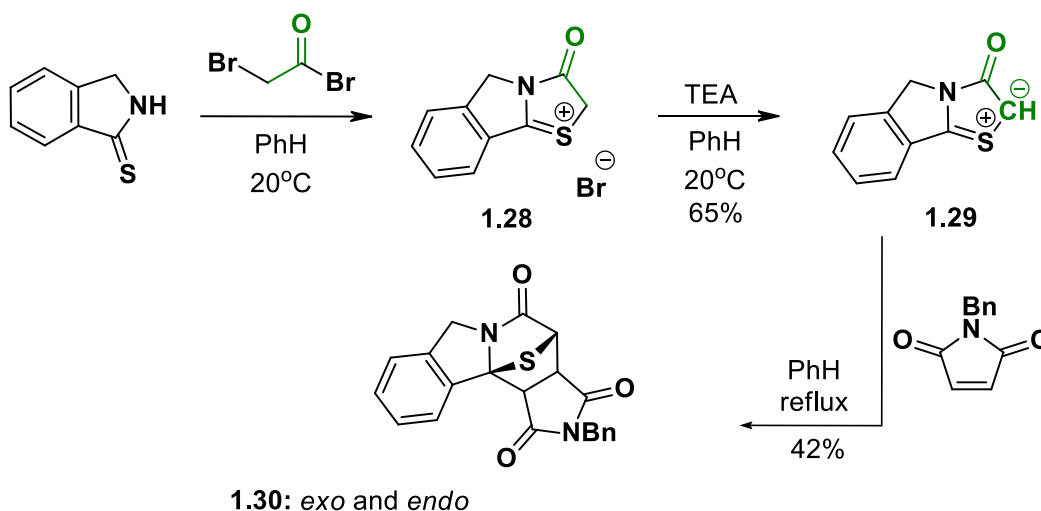


Схема 1.11. Синтез і перетворення стабілізованих тіонілідів. На першій стадії перед циклізацією утворюється проміжний тіоімідат

Відомі також інші приклади 1,3-диполярного циклоприєднання стабілізованих тіонілідів в т. ч. внутрішньомолекулярні (схема 1.12).

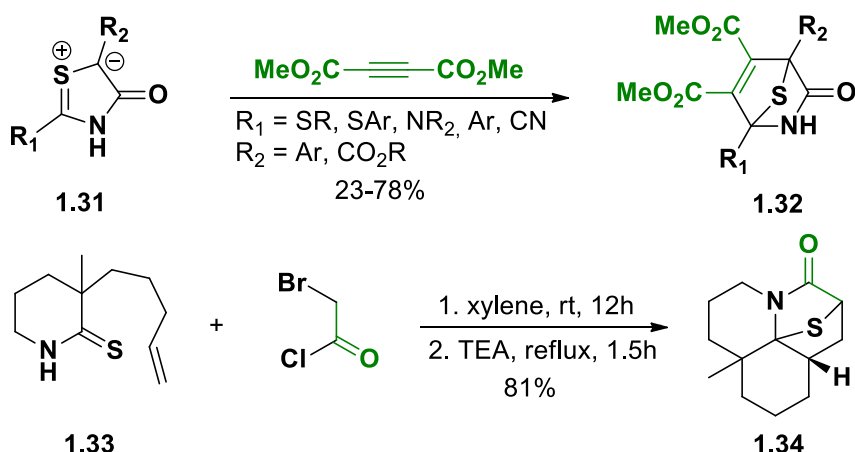


Схема 1.12. 1,3-Диполярне циклоприєднання стабілізованих тіонілідів – синтез сірковмісних гетероциклів **1.32**, **1.34** [45,46]

Стабілізовані тіокарбоніліліди, кон'юговані з карбонільною групою (**1.35**: $R_1 = t\text{-Bu}$, Ph, схема 1.13) переважно піддаються 1,5-електроциклізації в продукт **1.36**, наприклад ілід **1.38** перетворюється в спіроциклічну похідну **1.39** [42], тоді як естерна функція (**1.35**: $R_1 = \text{OEt}$) сприяє 1,3-електроциклізації в тііранову похідну **1.40**, амідна функція ($R_1 = \text{NMePh}$) дає обидва можливі продукти електроциклізації [47].

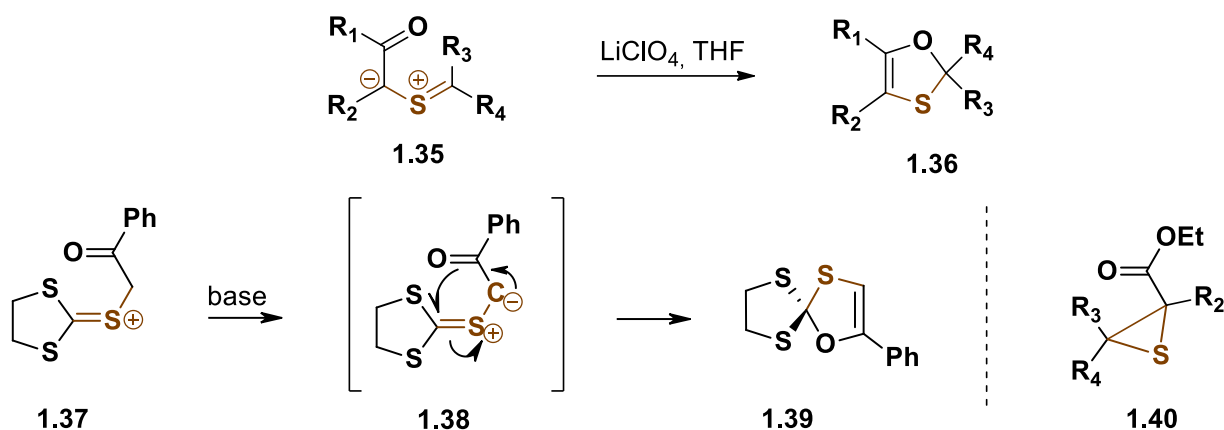


Схема 1.13. Реакції 1,3- і 1,5-електроциклізації. Перегрупування тіонілідів кон'югованих з карбонільною групою

1.3.2 Приєднання карбенів і карбеноїдів до тіокарбонілу

Утворення карбенів розкладом діазосполук, каталізованим перехідними металами, часто є більш ефективним, ніж реакції фотолізу та термолізу, і дозволяє генерувати карбен у більш м'яких і безпечних умовах. Частіше для генерування тіонілідів (в т.ч. **1.41**, **1.42**) використовують комплекси металів Rh і Cu. Для проходження реакцій з тіокарбонільними сполуками, що не містять гетероатомів в альфа-положенні необхідний каталіз перехідними металами (схема 1.14) [48,49].

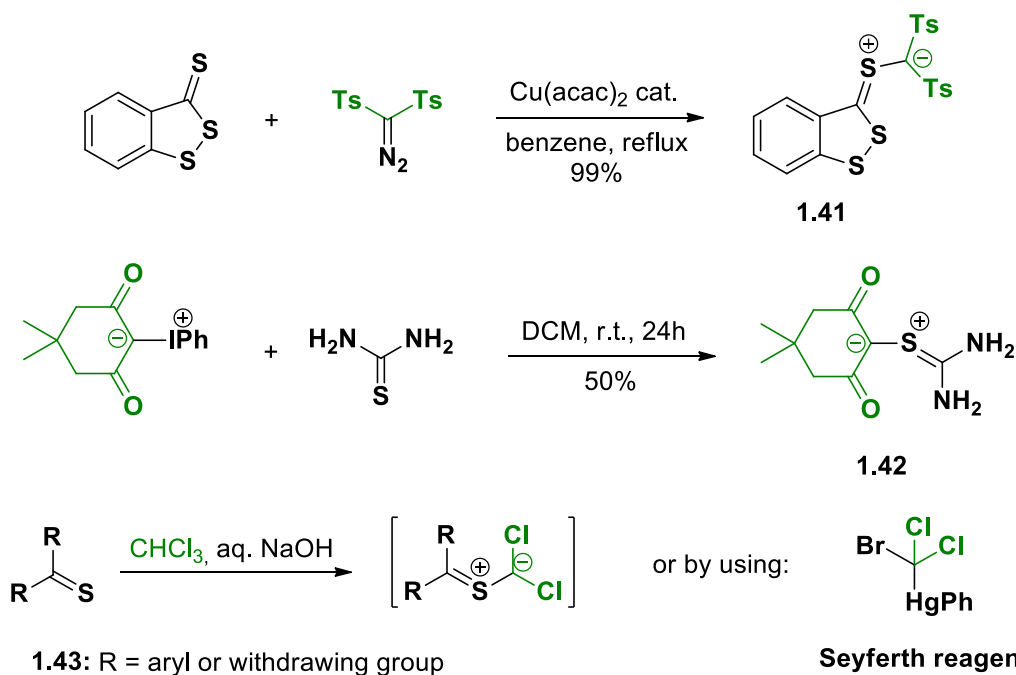


Схема 1.14. Приєднання карбенів і карбеноїдів до тіокарбонілу

Одним із принципових обмежень останнього наведеного на схемі 1.14 методу, є необхідність використовувати субстрати **1.43** не здатні до єнолізації, оскільки генерування карбену відбувається в лужних умовах [50].

Тіокарбоніліди, утворені в результаті реакції між тіокарбонільною сполукою та карбеном, як 1,3-диполі мають електроноакцепторну природу, що перешкоджає їх 1,3-дипольному циклоприєднанню по типу I. Характерними перетвореннями таких ілідів є **реакції 1,3-електроциклізації**, отримання алкенів.

Деякі тірани (наприклад **1.44**), отримані з тіокарбонілідів шляхом 1,3-електроциклізації піддаються спонтанній екструзії сірки з утворенням відповідних алкенів (**1.45**). У випадку утворення стабільного тірану, алкен може бути отриманий додаванням фосфіну. Цей тип реакції екструзії є зручним способом отримання стерично утруднених алкенів (наприклад **1.46**, схема 1.15) [51].

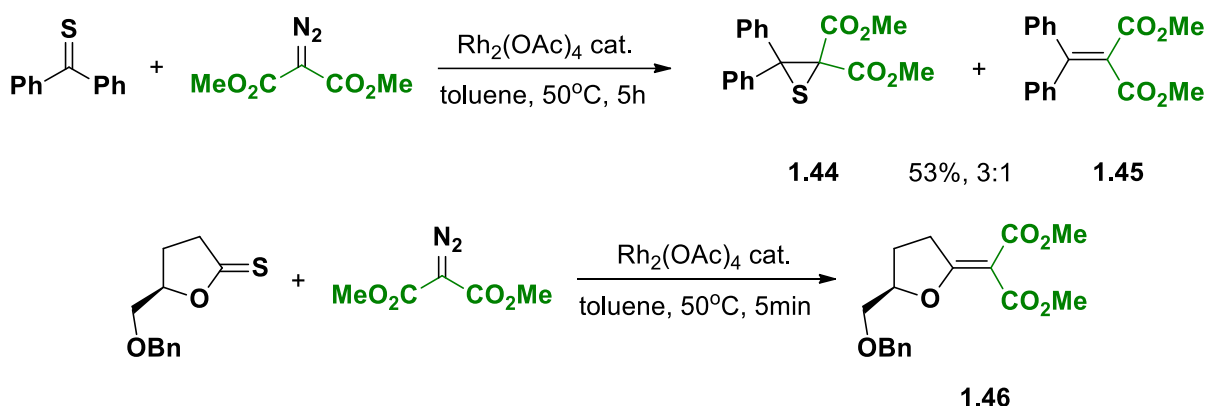


Схема 1.15. Отримання алкенів з тіокарбонільних сполук

Відомі **реакції 1,5-електроциклізації** тіонілідів **1.47**, **1.48** – продуктів приєднання карбеноїдів до сірковуглеця (схема 1.16) і тіокетену **1.49** (схема 1.17).

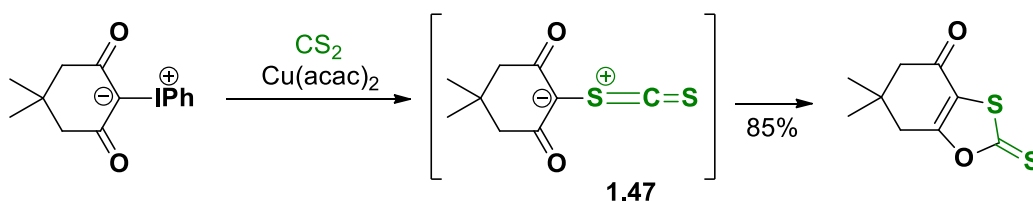


Схема 1.16. Приклад 1,5-електроциклізації тіоніліду, отриманого з карбеноїду і сірковуглеця [52]

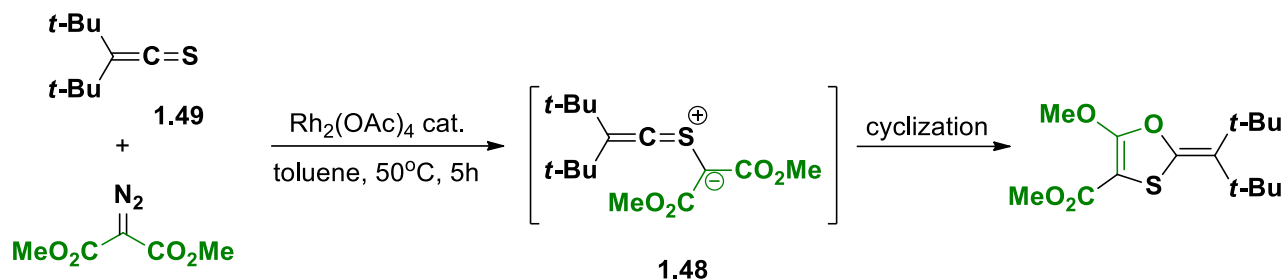


Схема 1.17. 1,5-Електроциклізація з тіокетеном **1.49** [53]

1.3.3 Елімінування (екструзія) молекули азоту

Підхід до генерування тіокарбонілідів через 2,5-дигідро-1,3,4-тіадіазоли **1.50** [42, 54] передбачає відщеплення молекули азоту шляхом м'якого термолізу ($40\text{--}65^\circ\text{C}$) за механізмом *ретро*-1,3-диполярного циклоприєднання (схема 1.18). Як аналогічний процес, відома також екструзія вуглекислого газу з 1,3-оксатіолан-5-онів **1.51** [55].

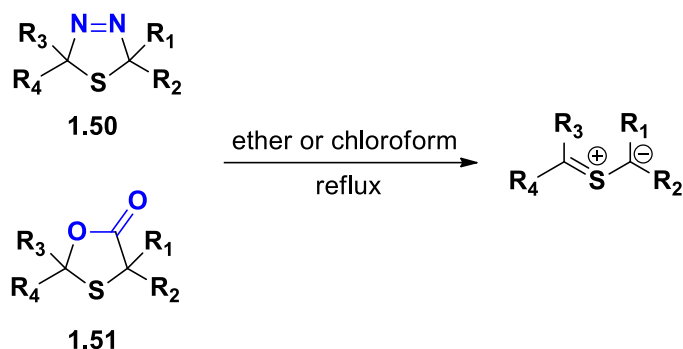


Схема 1.18. Підхід до генерування тіонілідів через екструзію молекули азоту або вуглекислого газу

Вихідні 2,5-дигідро-1,3,4-тіадіазоли **1.50** можуть бути отримані 1,3-диполярним циклоприєднанням діазосполук **1.52** до тіокетонів **1.53** (метод А), або хлоруванням азинів **1.54** з наступною циклізацією з сірководнем, або через циклізацією азинів з сірководнем із подальшим дегідруванням із застосуванням диетилазодикарбоксилату (метод В і С, схема 1.19) [42].

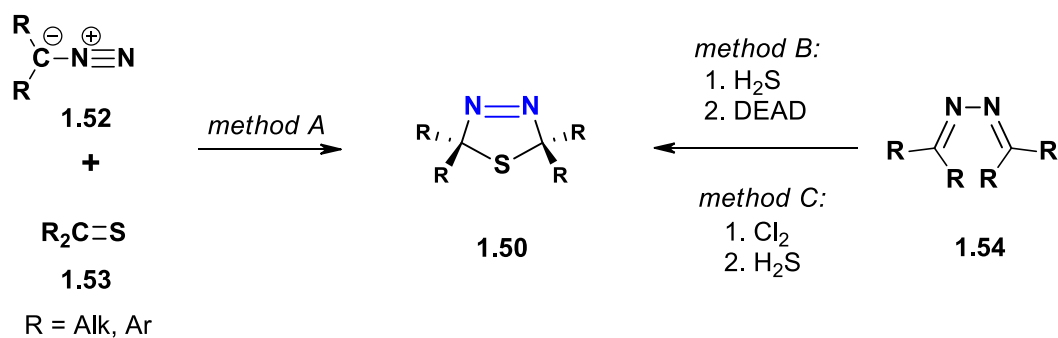


Схема 1.19. Методи отримання 2,5-дигідро-1,3,4-тіадіазолів

Систематичні дослідження елімінування азоту з 2,5-дигідро-1,3,4-тіадіазолів (наприклад, **1.55**), проведені Келлогом та його співробітниками [42a,56], встановили тіокарбоніліліди **1.56** як реакційноздатні проміжні продукти, які або піддаються реакції **1,3-електроциклізації** з утворенням тііранів **1.58**, або можуть бути зловленими відповідними диполярофілами для отримання сірковмісних п'ятичленних гетероциклів **1.57** (схема 1.20).

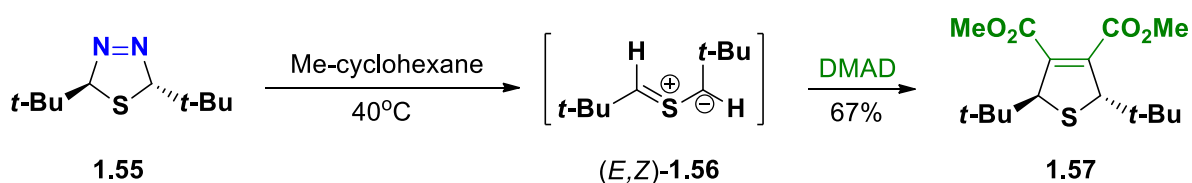


Схема 1.20. Генерування тіоніліду **1.56** з 2,5-дигідро-1,3,4-тіадіазолів і 1,3-диполярне циклоприєднання з DMAD

Використовуючи два стереоізомерних прекурсори (*цис*-**1.55** і *транс*-**1.55**), Келлог показав, що отримані тіірани **1.58** мали *транс*- та *цис*-конфігурацію відповідно (схема 1.21). З цього результату він зробив висновок, що термічне елімінування N₂ стереоселективно приводить до тіокарбонілілідів зі збереженою конфігурацією. Згідно з правилами збереження орбітальної симетрії Вудворда – Гоффмана, така циклізація проходить конротаторним способом [57].

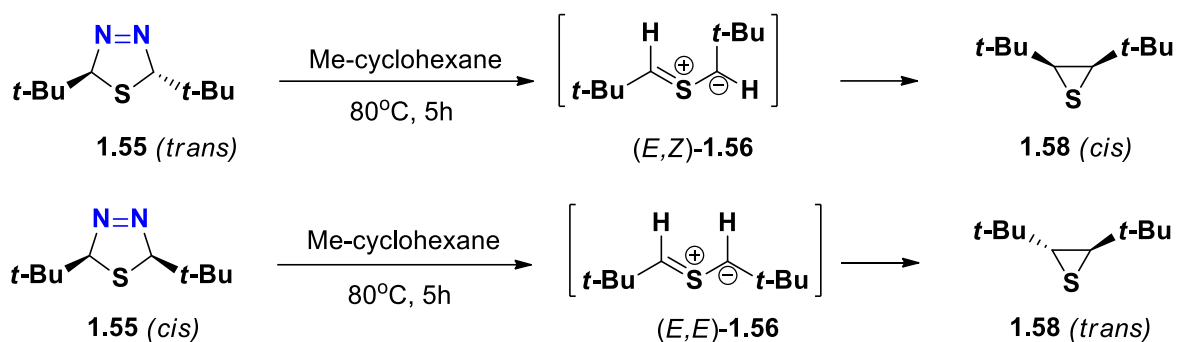


Схема 1.21. Генерування тіоніліду з 2,5-дигідро-1,3,4-тіадіазолів і їх валентна ізомеризація (1,3-електроциклізація) в тіірани

Прості заміщені алкільними замісниками 2,5-дигідро-1,3,4-тіадіазоли **1.50**, ефективно вступають в 1,3-диполярне циклоприєднання лише з достатньо активними диполярофілами, такими як диалкілазодикарбоксилати, ди-/тетраціаноетилен, ацетиленкарбоксилати, малеїніміди, кетени [42]. Така особливість обумовлена не низькою реакційною здатністю тіокарбоніліліду як 1,3-диполя, а протіканням побічної внутрішньомолекулярної валентної ізомеризації в тііран, як зазначають автори, через частково бірадикальний характер іліду, згенерованого в такий спосіб [56].

За останні десятиліття важливий внесок у хімію тіокарбонілілідів був зроблений Хьюсеном та ін. Проводячи реакцію тіобензофенону з діазометаном при низькій температурі, було встановлено утворення 2,5-дигідро-1,3,4-тіадіазолу **1.59**, що супроводжується подальшим видаленням N_2 і утворенням нестабільного реакційноздатного тіобензофенон (S)-метиліду **1.60** [58]. Взаємодія останнього з рядом симетричних диполярофілів, зокрема малеїновим ангідридом і малеїнімідами, дозволила отримати адукти **1.61–1.63**. За відсутності перехоплюючих реагентів **1.60** піддається електроциклізації з утворенням **1.64** або прямій димеризації з утворенням 1,4-дитіану **1.65** (схема 1.22).

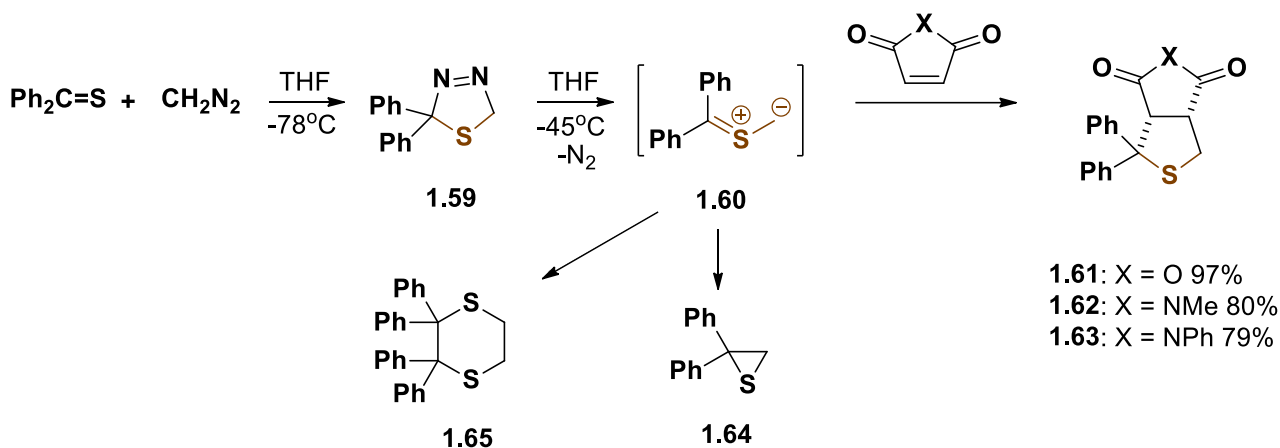


Схема 1.22. Генерування і реакції тіобензофенон (S)-метиліду

Схожі перетворення були проведені для адамантантіон (S)-метиліду **1.66** [59]. Проблема регіохімії циклоприєднання виникає у випадку використання як диполярофілів несиметричних акрилонітрилу та метилакрилату. Вони реагували з **1.66**, утворюючи виключно 3'-заміщені спіротіолани **1.67** і **1.68**. Це вказує на вищу нуклеофільність CH_2 кінця у тіокарбоніліді, зображеного резонансною структурою **1.66a** (схема 1.23).

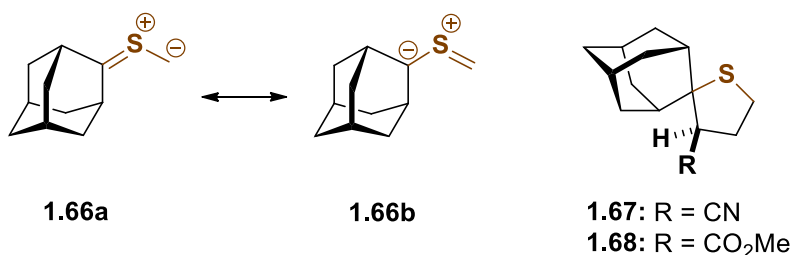


Схема 1.23. Адамантантіон (S)-метилід **1.66** і циклоадукти **1.67**, **1.68**.

Хьюсен також повідомив, що для стерично навантаженого 2,2,4,4-тетраметил-3-тіоксоциклобутанон (S)-метиліду (**1.69**) спостерігалися нестереоспецифічні циклоприєднання з диметил-2,3-диціанофумаратом (**1.70t**, збереження/інверсія **1.71t** : **1.71c** = 60:40) і диметил-2,3-диціаномалеатом (**1.70c**, збереження/інверсія **1.71c** : **1.71t** = 76:24) [60]. Це спостереження вказує на ступінчастий механізм реакції циклоприєднання між зазначеними компонентами (схема 1.24). Такий механізм стає домінуючим, коли дві акцепторні групи стабілізують аніонний кінець цвітерйонного проміжного продукту **1.72**. Ступінчастий механізм демонструють також інші стерично

навантажені тіоніліди з надзвичайно електронодефіцитними диполярфілами [60c].

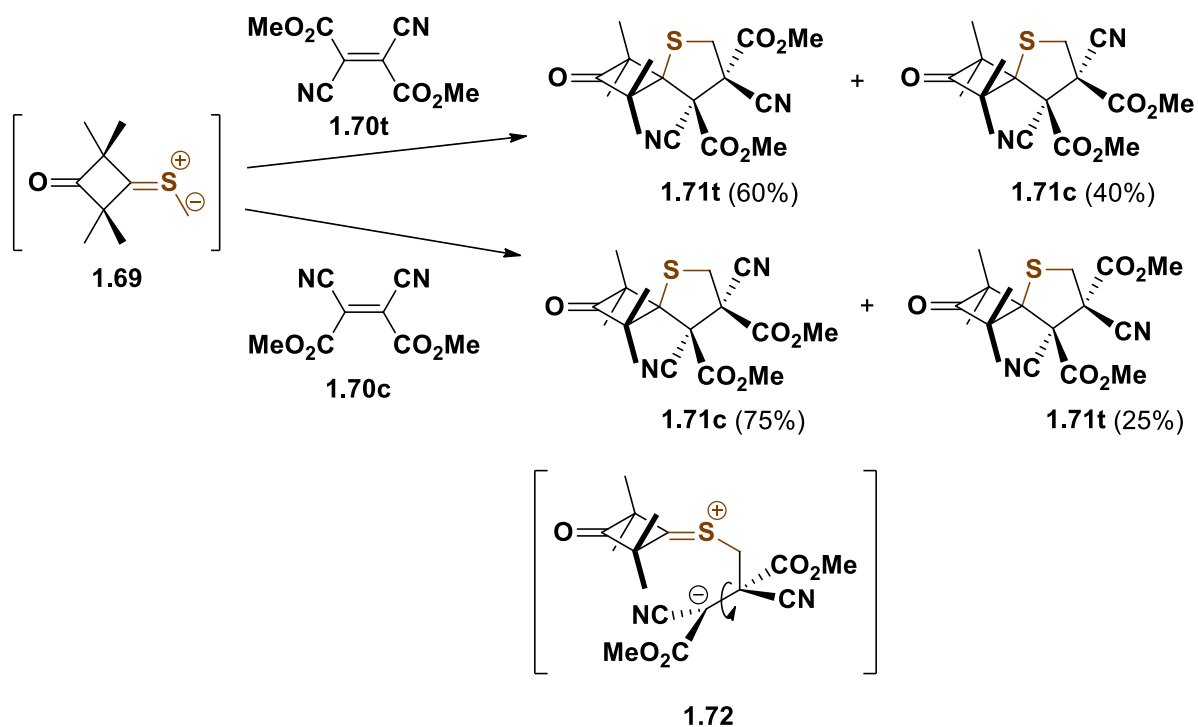


Схема 1.24. Реакція 2,2,4,4-тетраметил-3-тіоксоциклобутанон (S)-метиліду (**1.69**) з диметилдиціанофумаратом **1.70t** і диметилдиціаномалеатом **1.70c**

1.3.4 Генерування тіоніліду реакціями 1,3-елімінування

Реакції 1,3-елімінування є корисним методом для генерування відносно незаміщених тіокарбонілілідів із простих вихідних речовин і зазвичай використовуються для синтезу аналогів тіокарбоніліліду, таких як оксоній- та азометиніліди [34,61].

Achiva в 1985 році продемонстрував перший приклад генерування сірковмісного диполя **1.73**, шляхом 1,3-елімінування (екструзії молекули TMSBr) *in situ*, з силільованої тіопохідної **1.74** [62]. 1,3-Диполярне циклоприєднання такого іліду до кон'югованих олефінів дає змогу отримувати відповідні α -TMS тіолани **1.75**, **1.76** (схема 1.25). Реакції циклоприєднання таких тіокарбонілілідів і циклічних симетричних диполярфілів, мають тенденцію проходити високо діастереоселективно. У випадку несиметричних диполярфілів утворювалася суміш регіоізомерів [62].

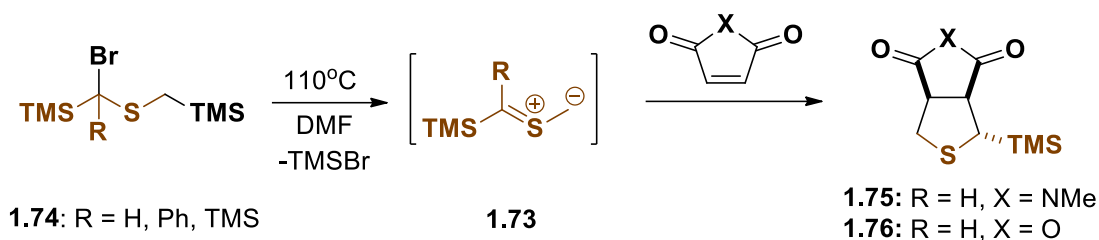


Схема 1.25. Перший приклад генерування сірковмісного диполя шляхом 1,3-елімінування

Одним з успішних результатів можна вважати термічний розклад кремнійорганічних сполук **1.77** шляхом, схожим на сила-Пуммерера перегрупування [63]. [3+2]-Циклоприєднання тіонілідів **1.78**, згенерованих з таких сполук дозволяє отримати похідні тіоланів з хорошим виходом, в окремих випадках регіо- та/або стереоселективно (наприклад, **1.79**, **1.80**), однак з обмеженим рядом достатньо активних електроноакцепторних алкенів (зокрема малеїніміди, фумарати, акрилати, схема 1.26A). Приведений спосіб отримання спіроциклическої сполуки **1.81** навряд чи можна вважати успішним (схема 1.26B) [64].

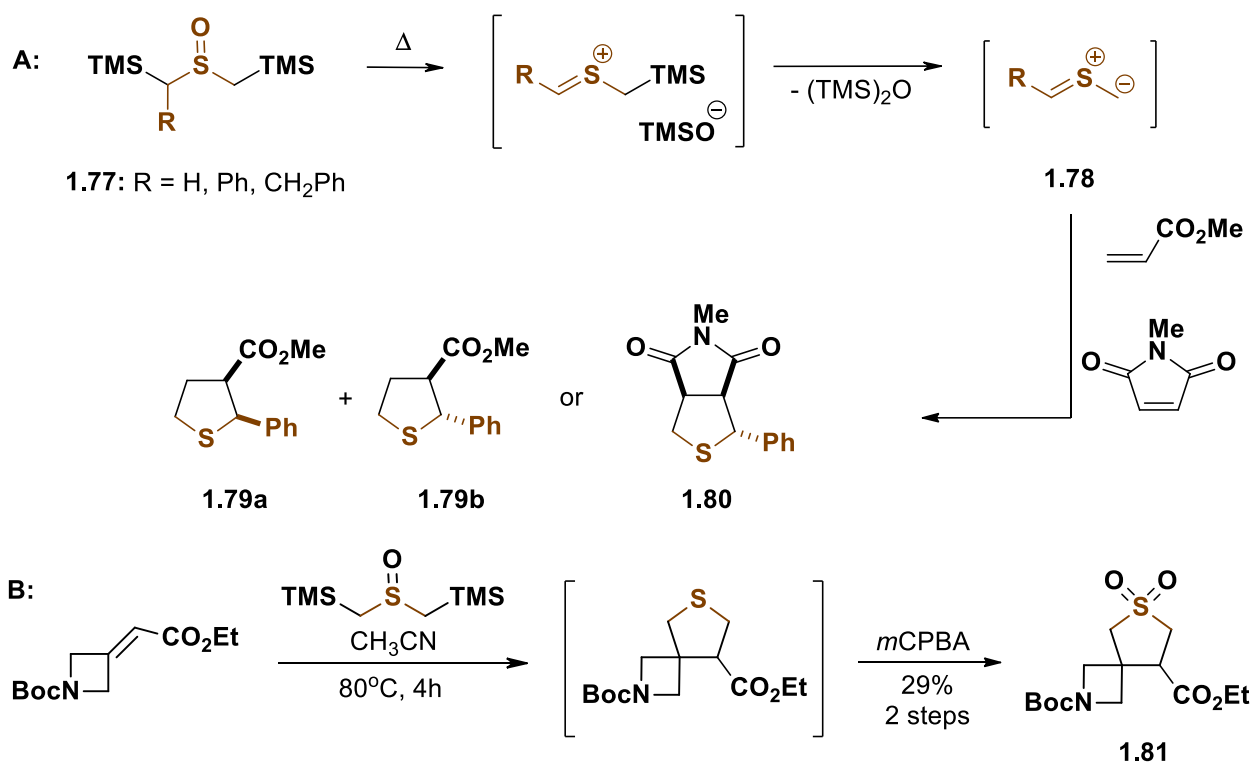


Схема 1.26. А: термічний розклад кремнійорганічних сполук **1.77** шляхом сила-Пуммерера перегрупування. Продукти циклоприєднання до метилакрилату (**1.79a** і **1.79b**, dr 5:1) і до метилмалеїніміду (**1.80**, один діастереомер) **В:** Підхід до синтезу спіроциклу **1.81**

Метод термічного десиліювання був застосований для отримання тетрагідротіофену **1.82** [65], конденсованого з C₆₀-фулереном (схема 1.27).

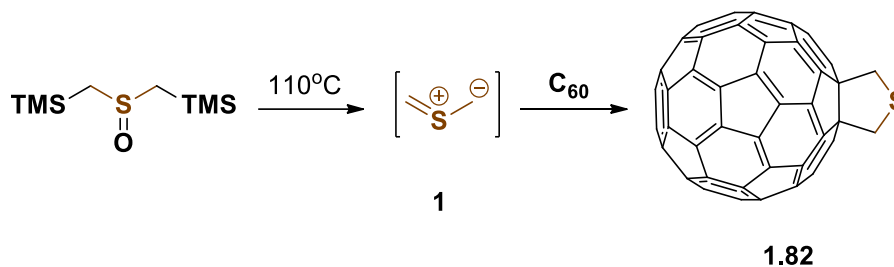


Схема 1.27. 1,3-дипольне циклоприєднання тіоформальдегід (S)-метиліду **1a** з C₆₀-фулереном

Нещодавно було повідомлено про новий підхід до 3,4-дизаміщених тіофенів через 3,4-дисилільований тіофен **1.84** [66]. Синтез включає циклоприєднання **1** до неактивованого біс(триметилсиліл)ацетилену та подальше дегідрування циклоадукту **1.83** за допомогою DDQ з утворенням **1.84** (схема 1.28). Триметилсилільні групи можуть бути заміщені поетапно з утворенням несиметричних 3,4-дизаміщених тіофенів **1.85**.

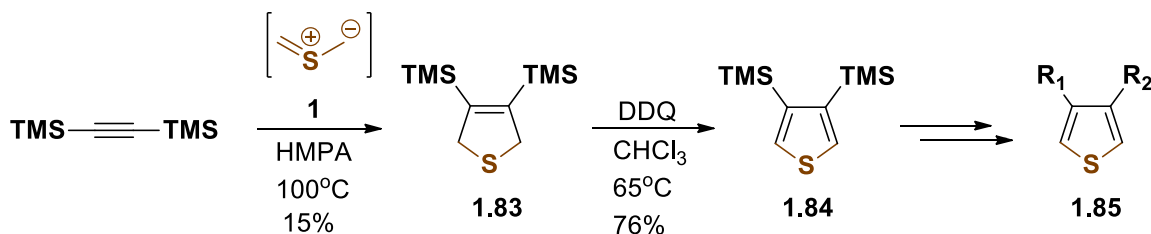


Схема 1.28. 1,3-циклоприєднання **1** до неактивованого біс(триметилсиліл)-ацетилену

Відтак такі прості тіоніліди знайшли застосування в 1,3-дипольному циклоприєднанні для синтезу природних сполук, наприклад синтезу Нірролашін **1.88** *цис*-диетилуванням циклобутенової похідної **1.86**, шляхом послідовних перетворень, описаних Траунером (схема 1.29) [67].

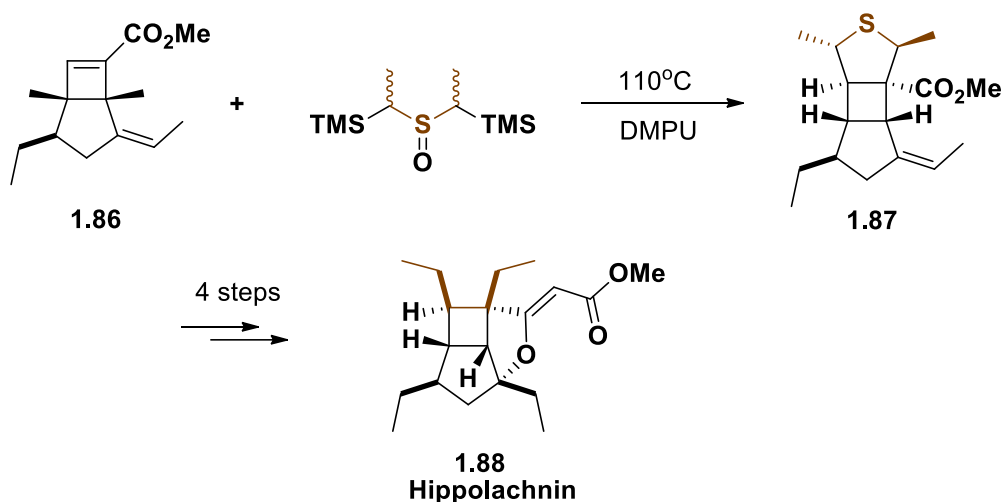


Схема 1.29. 1,3-диполярне циклоприєднання симетричного тіоніліду в синтезі Hippolachnin **1.88**

Нат та співавторами [68] представлено всебічне дослідження [3+2]-циклоприєднання тіокарбонілілідів із широким спектром активованих і спряжених алкенів: переважно α,β -ненасичених альдегідів, кетонів, стиренів, а також активованих алкінів. Використання умов високого тиску (5–14 кбар) дозволило термічно нестабільним, стерично утрудненим або помірно реакційноздатним субстратам піддаватися циклоприєднанню, збільшуючи таким чином вихід реакції (схема 1.30).

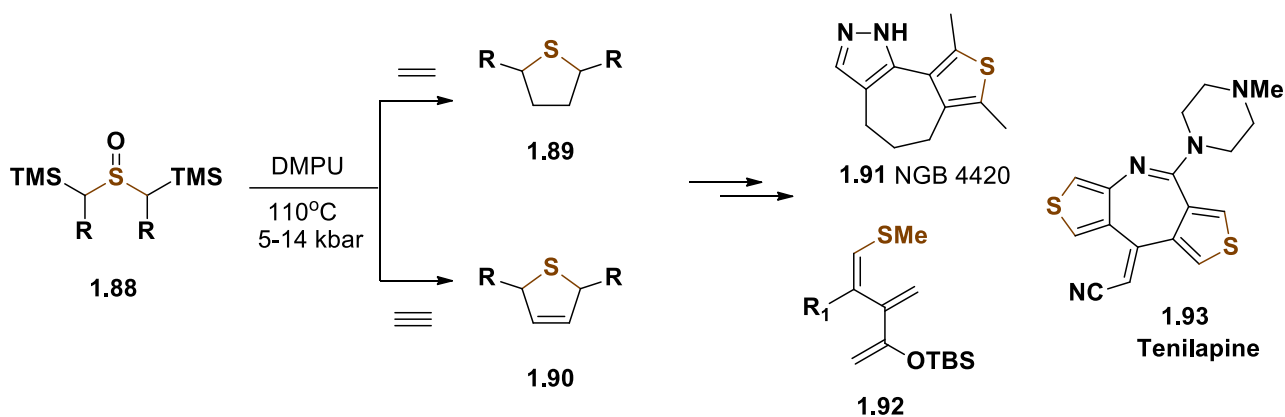


Схема 1.30. Термічний розклад кремнійорганічних сполук **1.88** шляхом сила-Пуммерера перегрупування під високим тиском. Синтетичний доступ до поліфункціональних молекул через [3+2]-циклоприєднання тіокарбонілілідів

Отримані продукти використовували для отримання високофункціональних тіофенів, дендраленів, *vis*-четвертинних вуглецевих

центрів або фармацевтичних препаратів, таких як NGB 4420, **1.91**, Tenilapine **1.93** і Cyclosmenospongine **1.96** (схема 1.30 і 1.31).

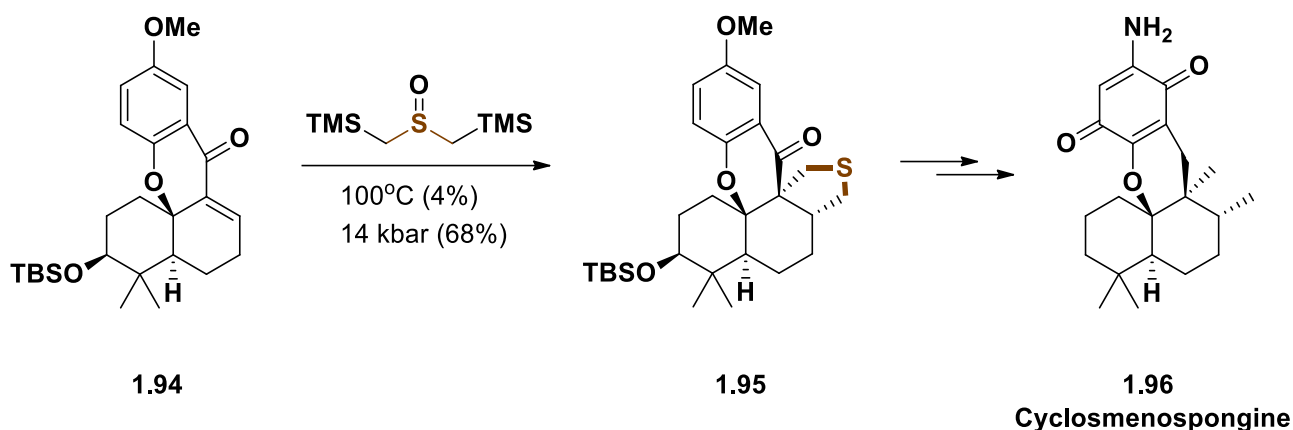


Схема 1.31. Оптимізація синтезу Cyclosmenospongine **1.96** шляхом *цис*-диметилування, описаного Magauer [68], підходом з використанням високого тиску на стадії циклоприєднання

Однак, як повідомляють автори, β,β -дизаміщені субстрати в циклоприєднання не вступали.

Паралельно з роботами Achiva і Aono, в ході досліджень Hosomi і Sakurai в 1986 році, було знайдено, що хлорометилтриметилсилілметил сульфід (**2**) є корисним попередником тіоформальдегід- (або метиленсульфоніум-) (*S*)-метиліду **1** (схема 1.32) [69]. Останній генерується *in situ* за допомогою реакції десилілювання, промотованої фторид йоном (фторидом цезію).

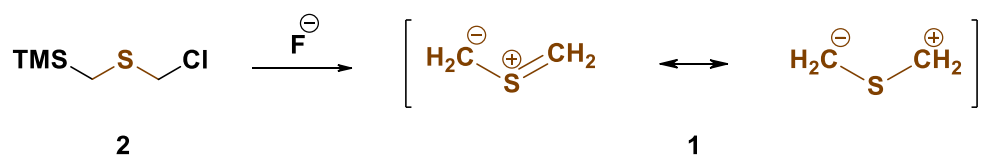


Схема 1.32. Генерування метиленсульфоніум (*S*)-метиліду **1** з силільованого хлорометилсульфіду **2**

Описана взаємодія генерованого таким чином іліду з рядом сполук з кратними зв'язками. Так, 1,3-диполярне циклоприєднання **1** до карбонільних сполук – ароматичних альдегідів і деяких кетонів дозволяє отримати відповідні 1,3-оксатіолани **8** з хорошими виходами (схема 1.33) [70].

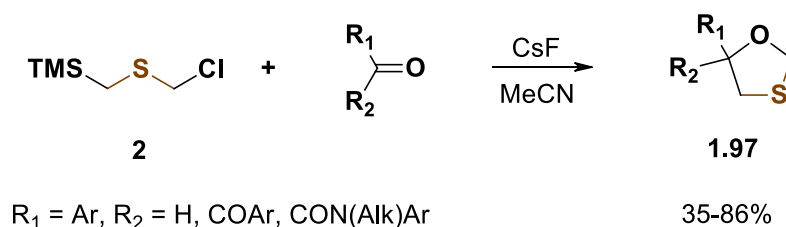


Схема 1.33. Застосування сульфиду **2** в синтезі 1,3-оксатіоланів

При взаємодії сульфиду **2** з піридином та іншими азинами отримують N-(S-триметилсилілметил)тіометилпіридини **1.98**, які можна перетворити на 1,3-тіазолідини **1.99** при дії фторид-іону (схема 1.34). Виходи після двох стадій становлять 32–93 % [71].

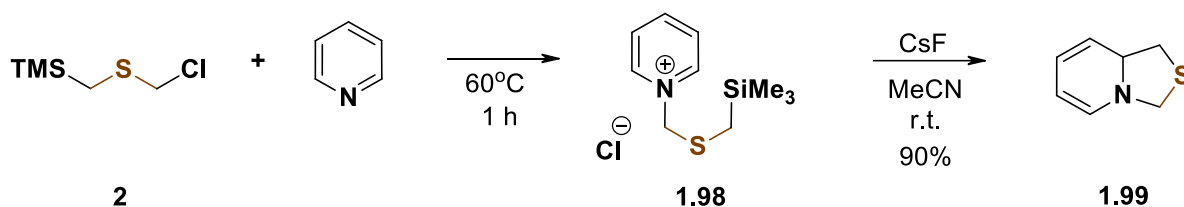


Схема 1.34. Застосування сульфиду **2** в синтезі 1,3-тіазолідинів

З огляду на високу реакційну здатність ароматичних тіокетонів, названих Хьюсеном супердиполярфілами [72], нами раніше було показано, що згенерований тетраметиламоній фторидом з сульфиду **2** тіокарбонілід **1**, легко реагує з такими C=S гетеродиполярфілами як поліфтороалкілтіоаміди з утворенням нових 4-поліфтороалкіл-1,3-дитіоланів **1.100** [73]. (схема 1.35)

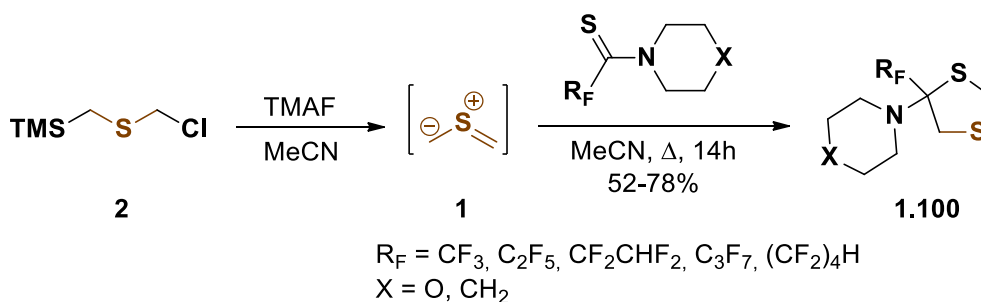


Схема 1.35. Застосування сульфиду **2** в синтезі 4-поліфтороалкіл-1,3-дитіоланів

Також описана взаємодія іліду **1** з рядом електронозбіднених C=S диполярфілів, а саме з α,β-ненасиченими кетонами, акрилатами (зокрема метилцінаматом, диметилмалеїнатом та диметилфумаратом),

ацетилендикарбоксилатом, SF₅-заміщеними ацетиленами з хорошими виходами (схеми 1.36 і 1.37) [69, 74].

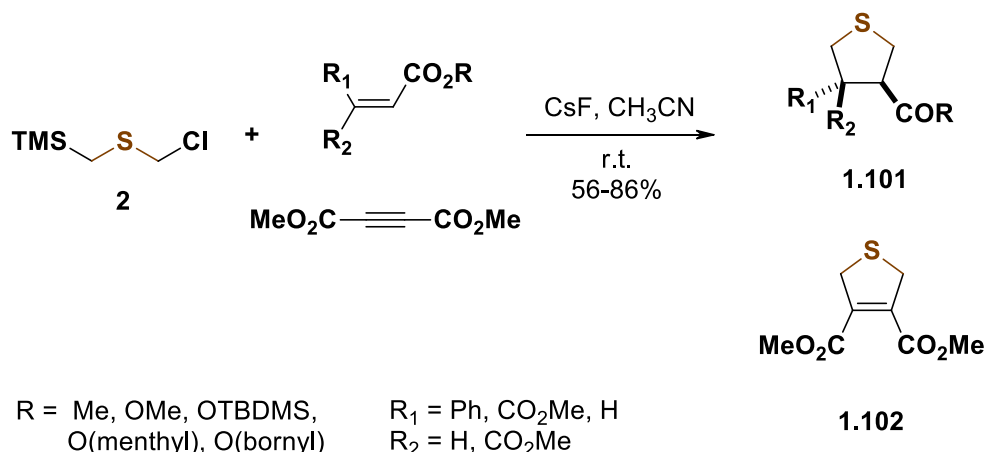


Схема 1.36. 1,3-диполярне циклоприєднання метиленсульфоніум (S)-метиліду **1** з рядом електронозбіднених C=C диполярфілів

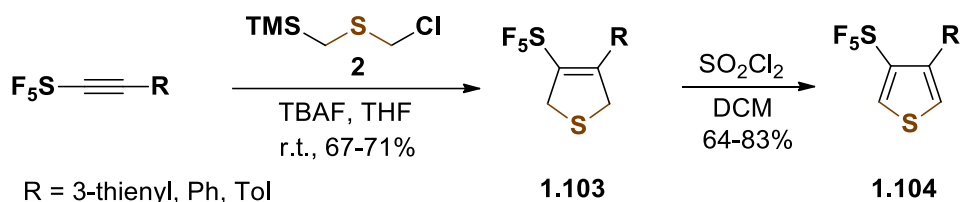


Схема 1.37. Синтез SF₅-дигідротіофенів **1.103** і тіофенів **1.104**

Згаданий синтетичний метод був використаний пізніше Corsaro для синтезу попередників нуклеозидів – *транс*-диметилтетрагідротіофен-3,4-дикарбоксилатів (схема 1.36, **1.101**: R = OMe, R₁ = H, R₂ = CO₂Me) – продуктів реакції метиленсульфоніум (S)-метиліду **1** з диметилфумаратом [75], Thaqi для синтезу циклічних тетрагідротіофен-3,4-ангідридів – аналогів Δ-5,6-норкантаримідів [76], Tran для синтезу похідних продуктів циклоприєднання **1** до метил *транс*-4-хлороциннамату (схема 1.36, **1.101**: R = OMe, R₁ = H, R₂ = *p*-Cl-Ph) [77]. Джерелом фторид йону слугував як фторид цезію, так і тетрабутиламоній фторид.

Karlsson і Hogberg [78] показали, що 1,3-диполярне циклоприєднання тіоніліду **1** та α,β-ненасичених камфорсультамамідів **1.105** є зручним інструментом для синтезу *транс*-3,4-дизаміщених тетрагідротіофенів **1.106a,b**, які утворюються з високими виходами та високими діастереомерними співвідношеннями (до 90:10) (схема 1.37).

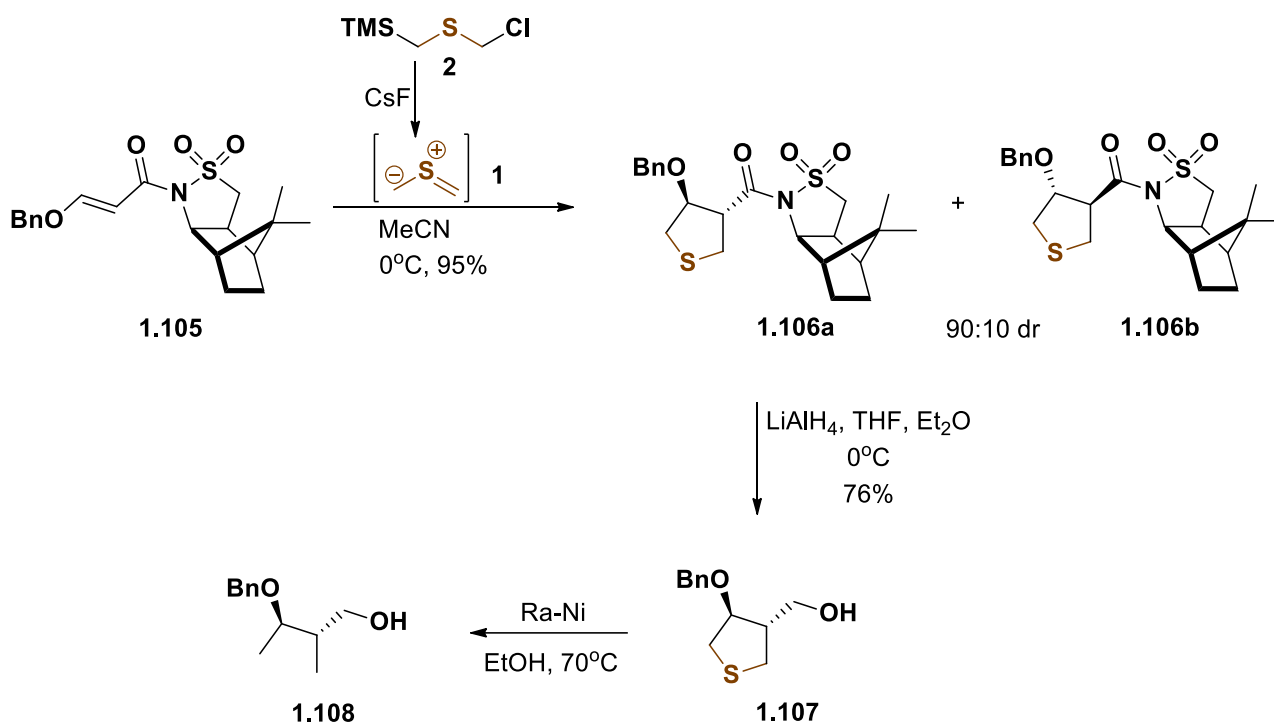


Схема 1.37. 1,3-диполярне циклоприєднання метиленсульфоніум (*S*)-метиліду **1** та α,β -ненасичених камфорсультамамідів **1.105**

Подальше відновлення LiAlH_4 основного ізомеру **1.106a** відкриває доступ до відповідного енантіочистого спирту **1.107**, який піддався відновній десульфуризації до відомої сполуки **1.108** [79].

Таким чином методологія десиліювання для генерування 1,3-диполів, розроблена Vedejs і West [61] щодо азометинілідів, була успішно застосована Achiwa, Aono [62–63] і розвинена Haut та співавторами [64] з одного боку, і Hosomi, Sakurai з іншого [69–71], до області тіокарбонілідів. Цей підхід дозволив генерувати вихідний тіоформальдегід (*S*)-метилід (**1**) і його алкілзаміщені аналоги, і використовувати їх в препаративних цілях.

1.4 Квантово-хімічні дослідження механізму 1,3-диполярного циклоприєднання тіокарбоніліду

Для встановлення за яким механізмом – постадійним чи узгодженим (синхронним) – протікає диполярне циклоприєднання тіокарбонілідів до подвійного зв'язку, проводилися численні квантово-хімічні дослідження. Так, у розрахунках методом DFT [80] і молекулярної динаміки [81], було показано, що прості 1,3-диполярні циклоприєднання йдуть узгодженим шляхом. Сустан і

Хьюсген використовували DFT для дослідження реакції метиліду тіоформальдегіду **1** з етиленом **3** (рис. 1.5) [82]. Узгоджений перехідний стан, **4-ts**, на 7 ккал/моль нижчий, ніж перехідний стан **6-ts**, що приводить до бірадикального проміжного продукту **7**. Автори використовували метод CASPT2 для розрахунку бірадикального характеру проміжних продуктів і перехідних станів. Вони виявили, що тіокарбонілід **1** демонструє 24% бірадикальності, а проміжна сполука **7** демонструє 84% бірадикальності.

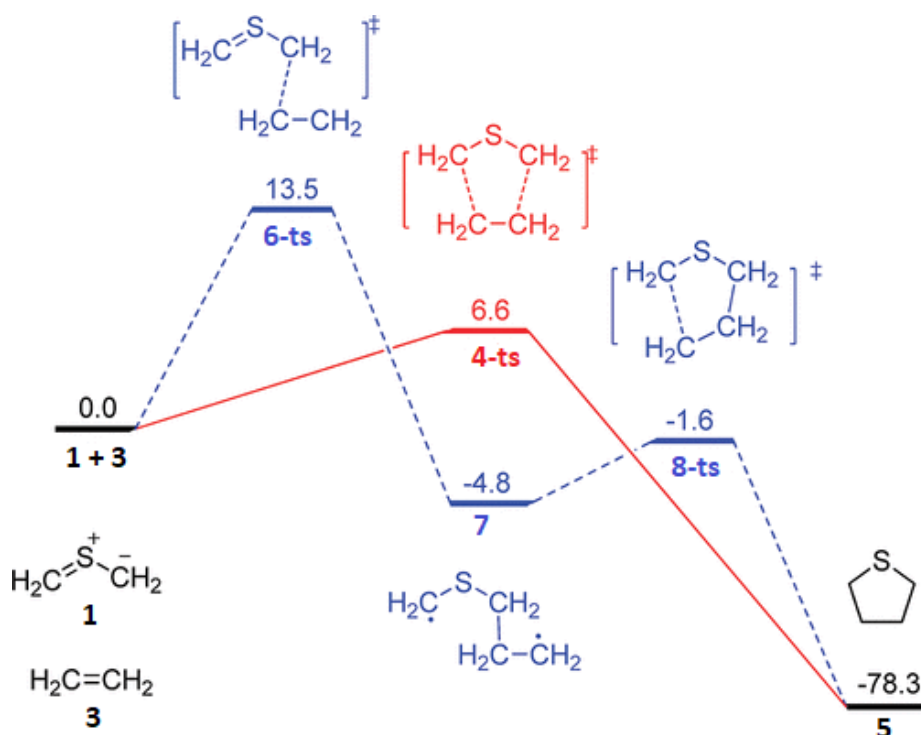


Рисунок 1.5. Результати розрахунків DFT Сузмана щодо конкуренції між узгодженим і ступінчастим механізми взаємодії метиліду тіоформальдегіду **1** та етилену **3**. Показані значення є відносними енергіями (U) (ккал/моль)

Циклоприєднання стерично навантаженого 2,2,4,4-тетраметил-3-тіоксоциклобутанон (S)-метиліду (**1.69**, схема 1.24) з надзвичайно електронодефіцитними диполярфілами становить особливий інтерес з точки зору теорії хімії диполярного циклоприєднання. У цих реакціях був запропонований і розрахований неузгоджений двоетапний механізм [60,83].

Таким чином, з огляду літератури можна зробити висновок, що у порівнянні з іншими 1,3-диполями, які були широко досліджені в органічному синтезі [33,34], сіркоцентровані 1,3-диполі (**1**) зустрічаються рідше. Проте,

протягом останніх десятиліть було досягнуто значного прогресу як щодо методів генерації, так і щодо синтетичних застосувань таких диполей. Зокрема, тіокарбоніліди (**1**) були встановлені як ключові проміжні сполуки, корисні для отримання сірковмісних гетероциклічних сполук. Загалом, як і інші 1,3-диполі, тіокарбоніліди вступають у реакції [3+2]-циклоприєднання, утворюючи п'ятичленні сірковмісні гетероцикли. Такі іліди належать до класу електронозбагачених 1,3-диполів і, згідно з класифікацією Сузмана [43], реагують переважно з електронодефіцитними та спряженими диполярофілами. Утворення п'ятичленних тетрагідротіофенових кілець з використанням несиметричних партнерів реакції зазвичай відбувається з високою регіоселективністю. Також у більшості випадків реакції проходять стереоспецифічно. Високий ступінь стереоселективності є переконливим доказом узгодженого механізму на противагу постадійному.

РОЗДІЛ 2

Генерування тіокарбоніліліду. Синтез моноциклічних гідрованих тіофенів: циклоприєднання тіокарбоніліліду до ациклічних олефінів

Як випливає з літературного огляду, є декілька методів генерування тіокарбоніліліду для проведення його реакцій 1,3-диполярного циклоприєднання. Кожен з методів має певні обмеження. У випадку генерування стабілізованих похідних тіоніліду необхідний синтез спеціально заміщених попередників; генерування тіоніліду екструзією азоту в 2,5-дигідро-1,3,4-тіадіазолах обмежене методами отримання зазначених гетероциклів; при термічному генеруванні незаміщеного тіокарбоніліліду з силільованого сульфоксиду **1.77** реакції вдається провести лише з достатньо активними олефінами, а для проведення циклоприєднання такого іліду під високим тиском необхідне застосування спеціального обладнання.

Для синтезу п'ятичленних сірковмісних гетероциклів ми обрали найпростіший незаміщений тіокарбонілілід – тіоформальдегід (S)-метилід **1**. Такий вибір зумовлений, зокрема, виключенням ситуацій утворення можливих регіо- і діастереомерних сумішей при 1,3-диполярному циклоприєднанні несиметричних партнерів – диполя і дипольрофілу. Такий 1,3-диполь **1**, хоча і відомий хімікам-синтетикам досить давно, однак використання його в реакціях циклоприєднання до сполук, в яких подвійний зв'язок міститься в циклі або поза циклом малодосліджене.

Попередником тіоформальдегід (S)-метиліду **1** ми вибрали хлорометилтриметилсилілметил сульфід **2**, а дипольрофілами – ряд α,β -ненасичених олефінів і ацетиленів (схеми 2.1, 2.2). Як вже зазначалося, генерування іліду **1** з хлорометилсилільованої похідної **2** проходить *in situ* за м'яких умов в присутності фторид йону. Таким чином ряд дипольрофілів для запропонованої реакції обмежується лише такими, що не вступають у взаємодію з фторид йоном в умовах генерування тіокарбоніліліду.

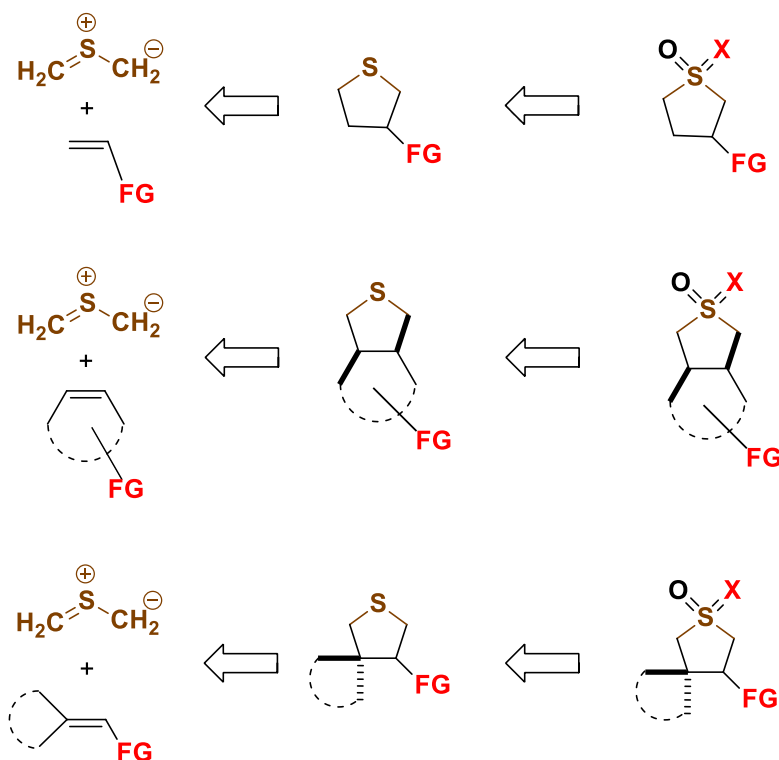


Схема 2.1. Ретросинтетичний підхід до функціоналізованих тіоланів реакцією [3+2]-циклоприєднання тіоформальдегід (S)-метиліду

Як розвиток хімії тіокарбоніліліду ми вирішили використати даний реагент для дизайну та синтезу функціоналізованих дигідро- та тетрагідротіофенів, включаючи нові класи конденсованих і спіроциклічних аліфатичних кільцевих систем. Розробка ефективних методів синтезу нових, досить зручних для подальшої модифікації, похідних дигідро- та тетрагідротіофенового ряду дозволить розширити набір сірковмісних будівельних блоків для використання в медичній хімії.

2.1 Генерування тіокарбоніліліду і синтез його попередників

Тіокарбонілілід генерується в м'яких умовах з хлорометилтриметилсилілметил сульфідом (2) реакцією 1,3-елімінування (десилілювання), промотованою фторид йоном (схема 2.2). Джерелом фторид йону з огляду на літературні дані нами було обрано фторид цезію, якого потрібно брати двократний надлишок а також тетрабутиламоній фторид (TBAF, 1M розчин в тетрагідрофурані) [64,69,74]. Останнього для активації десилілювання достатньо невеликого (20–50% надлишку). Цей факт є

важливим з огляду на те, що ряд олефінів здатні вступати в побічні реакції в присутності надлишку фторид йону.

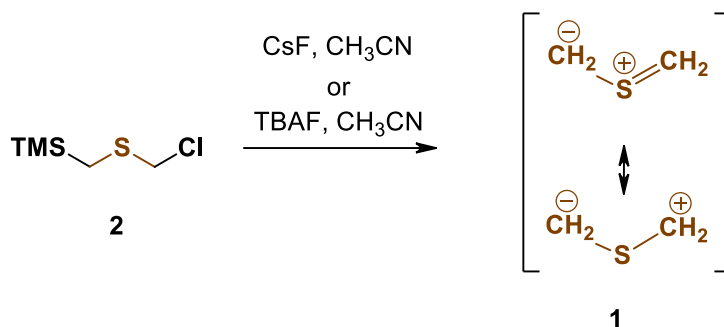


Схема 2.2. Хлорометилтриметилсилілметил сульфід (2) як попередник тіоформальдегід (S)-метиліду 1

Сульфід 2 було отримано шляхом пропускання безводного гідроген хлориду крізь розчин триметилсилілметантіолу 9 і 1,3,5-триоксану за температури 0°C з виходом 84% за методикою, схожою з описаною в літературі [78] (схема 2.3).

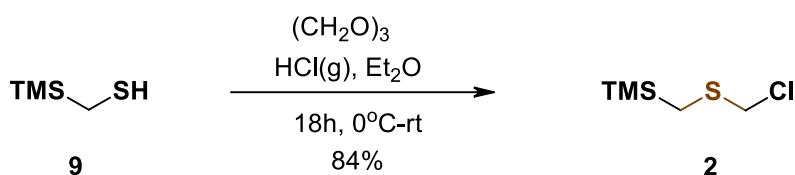


Схема 2.3. Синтез сульфиду 2 хлорометилуванням триметилсилілметантіолу 9

Вихідний триметилсилілметантіол (9) отримано в дві стадії з виходом 77% (схема 2.4) шляхом перетворення комерційно доступного хлорометилтриметилсилану 10 в тіоацетат 11 з подальшим лужним гідролізом.

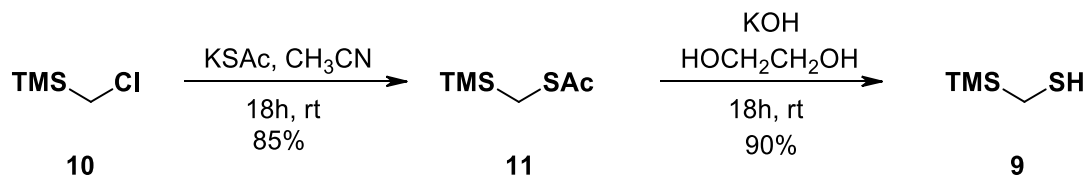


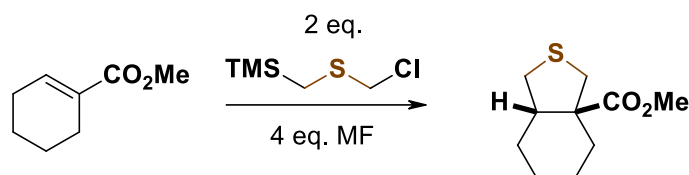
Схема 2.4. Синтез триметилсилілметантіолу 9

Запропонований нами синтетичний підхід до отримання хлорометилтриметилсилілметил сульфиду 2 є оптимізацією літературних методик [78,84], що дозволяє отримувати зазначений продукт з

препаративними виходами на кожній стадії, і в кількостях до 400 грам за один цикл.

На прикладі модельної реакції ми перевірили умови проведення реакції [3+2]-циклоприєднання тіокарбоніліліду до малореакційноздатних субстратів, зокрема, розчинник, температуру реакції та джерело фторид-йону і показали, що фторид цезію та ацетонітрил з 20% НМРА є найбільш ефективним активатором і розчинником, відповідно, серед розглянутих (таблиця 2.1). Проте, конверсія залишається низькою.

Таблиця 2.1 Скринінг [3+2]-циклоприєднання тіокарбоніліліду



№	Активатор	Варіація параметрів реакції	Конверсія ^a
1	CsF	ACN, r.t., 12 h	0%
2	CsF	ACN, 85°C, 12 h	1.4%
3	TBAF	ACN, 85°C, 12 h	2%
4	CsF	ACN+HMPA (5:1), 85°C, 12 h	14%
5	LiF	ACN, 85°C, 12 h	0%
6	CsF	DMA, 110°C, 12 h	3.7%
7	LiF	DMA, 110°C, 12 h	0%
8	TBAF	DMA, 110°C, 12 h	2.5%
9	CsF	DMPU, 130°C, 12 h	0%

^a За даними GC

2.2 Синтез моноциклічних гідрованих тіофенів

Сірковмісні гетероциклічні каркаси та функціональні групи можна знайти в широкому діапазоні фармацевтичних препаратів і природних продуктів [5,85]. Серед різних гетероциклічних сполук сірки відомо, що ті, що містять в основі тетрагідротіофенову кільцеву систему, мають широкий спектр біологічної

активності з терапевтичним застосуванням [6,12,14,29,86]. Як наслідок, попит на нові похідні тетрагідротіофену в біології, фармакології та медичній хімії має перспективи зростання [64].

Часто використовуваний підхід для синтезу похідних тіофену передбачає 1,3-диполярні реакції циклоприєднання α,β -ненасичених кето сполук до тіокарбонілідів [69,76,87]. Ми вирішили розширити межі таких реакцій; встановити закономірності їх перебігу та запропонувати метод синтезу нових, зручних для подальшої модифікації, похідних дигідро- та тетрагідротіофенового ряду.

Як диполярофіли ми вирішили використати функціонально заміщені олефіни, що відкриває шлях для подальших модифікацій отриманих сполук. В першу чергу це стосується олефінів, що містять універсальну алкоксикарбонільну функцію. Водночас, ми також вивчили ряд фторовмісних олефінів, оскільки відомо, що фторовмісна група, введена в гетероцикл, може впливати на фізико-хімічні властивості молекули і приводити до змін/появи біологічної активності [88–91], що є корисним у процесах розробки ліків. З іншого боку, поряд з алкоксикарбонільною функцією в диполярофілі, ми вивчили олефіни з сульфонільною, сульфоксिमінною та фосфонатною функціональними групами. Наскільки нам відомо, похідні тетрагідротіофенів, що містять *екзо*-циклічну функціональну групу шестивалентної сірки, майже не представлені в літературі [92,93]. Повідомлення про тіолани, що містять трифторометил, також є рідкісними [18,87,94–97], а описані процедури їх отримання зазвичай мають недоліком важкодоступність попередників або складність шляхів синтезу. Тетрагідротіофени, що містять як поліфтороалкільну групу, так і сірчаний або фосфорний фрагмент, до нашої роботи були не описані.

2.2.1 Визначення меж застосування реакції циклоприєднання

Як вже зазначалося вище, CsF-каталізований розклад хлорометилтриметилсилілметил сульфід (2) приводить до утворення

тіокарбоніліліду. Взаємодія останнього *in situ* з рядом диполярофілів, що досліджувалися в цій роботі, дозволяє отримати заміщені дигідро- та тетрагідротіофени (схема 2.5, таблиці 2.2, 2.3) [1].

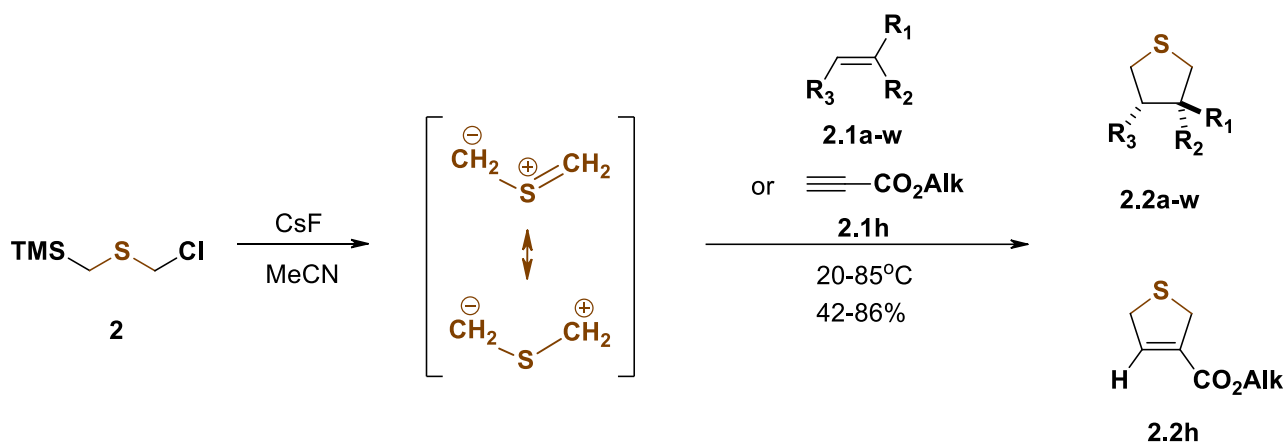
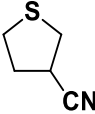
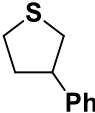
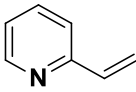
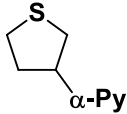
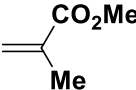
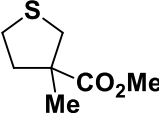
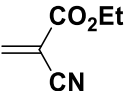
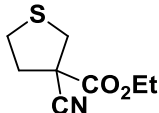
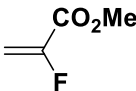
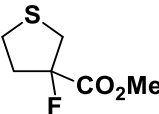
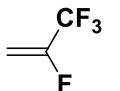
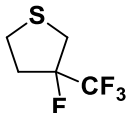
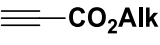
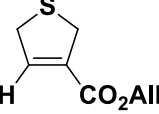
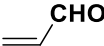
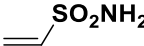
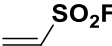
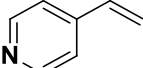
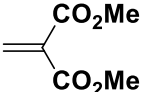
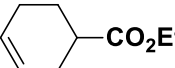
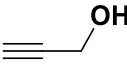


Схема 2.5. Синтез тетрагідро- і 2,5-дигідротіофенів **2.2a–w**

Реакція **1** з моно- та 1,1-дизаміщеними електроноакцепторними алкенами – акрилонітрилом (**2.1a**), вініларенами (**2.1b–c**), акрилатами (**2.1d–f**), поліфторвмісним алкеном (**2.1g**) в присутності надлишку CsF легко проходить за кімнатних температур (нагрівання для **2.1d**) з утворенням відповідних тетрагідротіофенів (**2.2a–g**) з хорошими виходами. У той же час ряд олефінів (**2.1i–m**) виявилися нестабільними диполярофілами для отримання відповідних тіюланових похідних, вони утворюють полімерні продукти за умов генерування тіокарбоніліліду. Варто зазначити, що олефіни з неактивованим акцепторним замісником подвійним зв'язком (**2.1n**) не вступають в циклоприєднання. Алкіни можуть також використовуватися як диполярофіли, так відповідний 2,5-дигідротіофен **2.2h** отримали з алкілацетиленкарбоксилату **2.1h**, однак неактивований потрійний зв'язок пропаргілового спирту практично не приєднує тіокарбонілілід (**2.1o**). Перебіг реакцій контролювали за спектрами ^1H ЯМР і GC-MS реакційних сумішей. Результати усіх перетворень представлені в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2. Диполярфіли **2.1a-o** та продукти їх циклоприєднання з тіокарбонілілідом **2.2a-o**

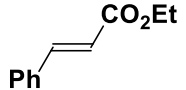
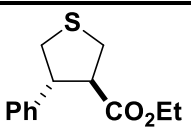
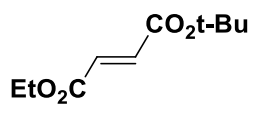
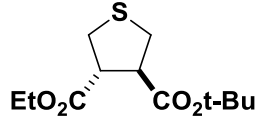
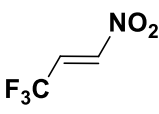
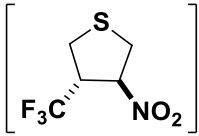
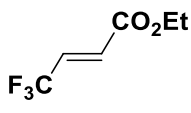
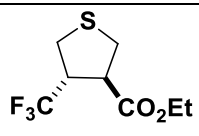
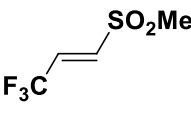
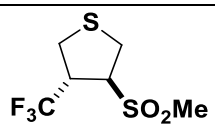
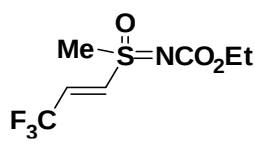
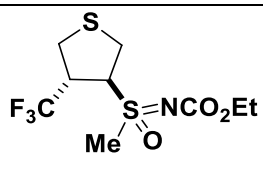
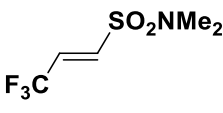
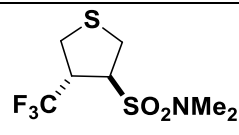
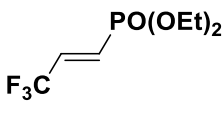
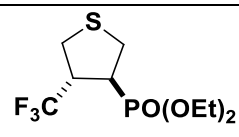
Алкени / алкіни	Умови реакції циклоприєднання	Продукт	Вихід
2.1a 	1 (1.2 eq.), CsF (3 eq.), r.t., 12 h	2.2a 	80%
2.1b 	1 (1.2 eq.), CsF (3 eq.), r.t., 12 h	2.2b 	80%
2.1c 	1 (1.2 eq.), CsF (3 eq.), r.t., 12 h	2.2c 	65%
2.1d 	1 (1.5 eq.), CsF (3 eq.), 85°C, 48 h	2.2d 	86%
2.1e 	1 (1.5 eq.), CsF (3 eq.), r.t., 12 h	2.2e 	52%
2.1f 	1 (1.5 eq.), CsF (3 eq.), r.t., 12 h	2.2f 	83%
2.1g 	1 (1.5 eq.), CsF (3 eq.), r.t., 48 h	2.2g 	80%
2.1h  Alk = Et, t-Bu	1 (1 eq.), CsF (2 eq.), r.t., 12 h	2.2h  Alk = Et, t-Bu	42% ^a 82% ^b
2.1i 	1 (1.5 eq.), CsF/TBAF (1-2 eq.), r.t., 12 h	—	0% ^c
2.1j 	1 (1.5 eq.), CsF/TBAF (1-2 eq.), r.t., 12 h	—	0% ^{c,d}
2.1k 	1 (1.5 eq.), CsF/TBAF (1-2 eq.), r.t., 12 h	—	0% ^c

2.1l		1 (1.5 eq.), CsF (3 eq.), r.t., 12 h	—	0% ^e
2.1m		1 (1.5 eq.), CsF/TBAF (1-2 eq.) r.t., 12 h	—	0% ^c
2.1n		1 (1.5 eq.), CsF (3 eq.), 85°C, 48 h	—	0% ^d
2.1o		1 (1.5 eq.), CsF (3 eq.), 85°C, 48 h	—	0% ^d

^a R = Et. ^b R = *t*-Bu. ^c Переважають продукти полімеризації. ^d Менше 5% циклоадукту за даними ¹H ЯМР і GC. ^e γ -Вінілпіридин давав продукт N-алкілювання.

E-1,2-Дизаміщені алкени, етилцинамат **2.1p**, етил-*трет*-бутилфумарат **2.1q** дозволяють стереоселективно отримувати відповідні *транс*-3,4-дизаміщені тетрагідротіофени **2.2p,q** (таблиця 2.3). Введення в олефін трифторометильної групи суттєво підвищує його реакційну здатність. Так, реакція циклоприєднання 4,4,4-трифторокротонату **2.1s** з **1** проходить вже за кімнатних температур і дозволяє отримувати продукт **2.2s** з гарним виходом в мультиграмових кількостях. Заміна алкоксикарбонільної групи на сірко- або фосforo-вмісну суттєво не впливає на реакційну здатність. Так, циклоприєднання олефінів **2.1t–w** до тіокарбоніліду **1** проходить при кип'ятінні в ацетонітрилі з 95% конверсією після 5 годин кипіння, утворюючи продукти **2.1t–w** з виходами 65–77%. Водночас, ми виявили, що відповідна нітропохідна **2.1r** виявилася нестабільною і за умов генерування тіокарбоніліду (1.5 кратний надлишок CsF або еквівалентна кількість TBAF як активатора) утворює полімерні продукти. Перебіг реакцій контролювали за спектрами ¹H, ¹⁹F ЯМР і GC-MS реакційних сумішей. Результати усіх перетворень представлені в таблиці 2.3 [1,2].

Таблиця 2.3. Диполярофіли **2.1p–w** та продукти їх циклоприседнання з тіокарбонілілідом **2.2p–w**

Алкени / алкіни	Умови реакції циклоприседнання	Продукт	Вихід
2.1p 	1 (1.5 eq.), CsF (3 eq.), 85°C, 48 h	2.2p 	79%
2.1q 	1 (1.5 eq.), CsF (3 eq.), 85°C, 48 h	2.2q 	70%
2.1r 	1 (1.5 eq.), CsF/TBAF (1-1.5 eq.), r.t., 12 h		0% ^a
2.1s 	1 (1.5 eq.), CsF (3 eq.), r.t., 24 h	2.2s 	83%
2.1t 	1 (2 eq.), CsF (3 eq.), 80°C, 5 h	2.2t 	75%
2.1u 	1 (2 eq.), CsF (3 eq.), 80°C, 5 h	2.2u 	65% ^b
2.1v 	1 (2 eq.), CsF (3 eq.), 80°C, 5 h	2.2v 	77%
2.1w 	1 (2 eq.), CsF (3 eq.), 80°C, 5 h	2.2w 	68%

^a Переважають продукти полімеризації. ^b Суміш діастереомерів у співвідношенні 1:0.5 за даними ¹⁹F ЯМР та мас-спектрів

Сполуки **2.1a–o,r,s** комерційно доступні. Сполуки **2.1p,q** були отримані естерифікацією відповідних карбонових кислот згідно описаних процедур [98,99], сполуку **2.1m** отримали з диметилмалонату і параформу за описаною методикою [100]. Сполуки **2.1t–w** були отримані за аналогією з описаною методикою [101,102] з відповідних трифторометилкетонів.

До нас синтез сполуки **2.2p** згідно літературних даних з виходом 21-49% проводили [3+2]-циклоприєднанням етилцинамату до тіокарбоніліліду, згенерованого з сульфоксиду **1.88** (див. схему 1.30).

2.2.2 Встановлення структури і спектральні особливості продуктів циклоприєднання

Всі отримані сполуки **2.2** повністю охарактеризовано спектрами ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F , даними мас-спектрометрії, які відповідають запропонованим структурам. Зокрема, спектри ^1H ЯМР циклоадуктів із замісниками в положеннях 3 (**2.2a–c**) або 3 і 4 (**2.2p,q**) показали складні мультиплети, що відповідають протонам Н-3 або Н-3 і Н-4 при 3.4–4.4 м.ч. і 3.1–3.6 м.ч., внаслідок наявності хірального центру. У спектрах ^1H ЯМР 3,3-дизаміщених циклоадуктів **2.2d,e** спостерігається АВ спінова система діастереотопних протонів Н-2 з дублетами ($^2J_{\text{HH}} = 10\text{--}11$ Гц). У спектрі ^1H ЯМР 3-фторозаміщеного циклоадукту **2.2f** спостерігаються дублет дублетів протону Н-2 ($^3J_{\text{HF}} = 34$ Гц, $^2J_{\text{HH}} = 12.8$ Гц) при 3.27–3.40 м.ч. і дублет дублету дублетів протону Н-2 ($^3J_{\text{HF}} = 21.2$ Гц, $^2J_{\text{HH}} = 12.8$ Гц, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Гц) при 3.12–3.21 м.ч., а в спектрах ^{13}C ЯМР спостерігалися характерні дублети для ядер С-3 ($^1J_{\text{CF}} = 193$ Гц) при 49–67 м.ч. і для ядер С-2 і С-4 ($^2J_{\text{CF}} = 26$ і 22 Гц) при 39.9 і 40.5 м.ч., відповідно. У спектрах ^{13}C ЯМР 3-фторозаміщеного циклоадукту **2.2g** спостерігалися характерний дублет кватетів для ядер С-3 ($^1J_{\text{CF}} = 192$ Гц, $^2J_{\text{CF}} = 32$ Гц) при 102.2 м.ч., і дублети для ядер С-2 і С-4 ($^2J_{\text{CF}} = 23$ і 22 Гц) при 35.6 і 36.6 м.ч. Віднесення сигналів у спектрах ЯМР зроблені спираючись на проведені COSY, HSQC або ^{13}C APT експерименти.

Структуру 2,5-дигідротіофену **2.2h** додатково підтверджено одновимірним ^1H - ^1H SELNOESY експериментом (рис. 2.1). Спостерігається значно більша величина ядерного ефекту Оверхаузера для взаємодії між протонами **Ha** і **Hb**, в порівнянні з протонами **Ha** і **Hc**, що вказує на просторове зближення протону **Ha** з протонами **Hb**.

У випадку алкену **2.1u**, що містить хіральний іміносульфонільний замісник, у реакційній суміші спостерігаються два діастереомерні циклоадукти **2.2u** у співвідношенні 2:1, згідно зі спектром ЯМР ^{19}F . Спектри ^1H ЯМР циклоадуктів **2.2s–v** показали складні мультиплети, що відповідають протонам Н-3 і Н-4 при 3.4–4.4 м.ч. і 3.2–3.6 м.ч., а в спектрах ^{13}C ЯМР спостерігалися характерні квартали для ядер С-3 ($^3J_{\text{CF}} = 1\text{--}2$ Гц) і С-4 ($^2J_{\text{CF}} = 28\text{--}32$ Гц) при 49–67 і 48–50 м.ч. відповідно.

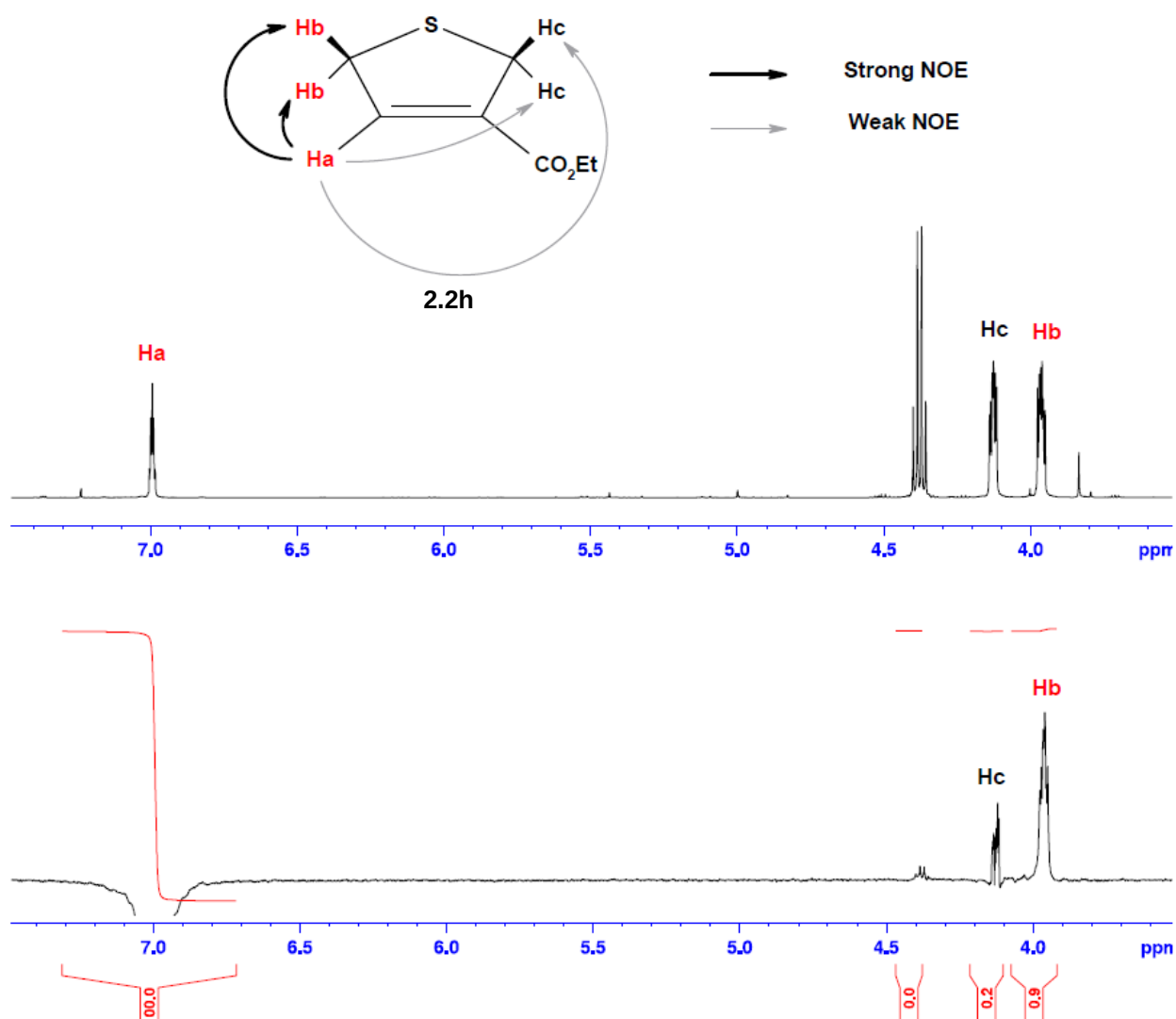


Рисунок 2.1. ^1H - ^1H SELNOESY спектр ($\text{CDCl}_3\text{-C}_6\text{D}_6$, 2:1) та відповідні кореляції між протонами **Ha**, **Hb** і **Hc** сполуки **2.2h**

Враховуючи кореляцію між конфігурацією вихідного 1,2-дизаміщеного алкену та стереохімією отриманого 3,4-дизаміщеного тетрагідротіофену при 1,3-диполярному циклоприєднанні до тіокарбонілідів [69], можна

припустити, що реакції циклоприєднання *E*-алкенів **2.1s–w** утворюють 3,4-*транс*-дизаміщені продукти **2.2s–w**. Цей факт підтверджено даними рентгеноструктурного аналізу, проведеного для сполуки **2.2v**, молекулярна структура якої показана на рис. 2.2.

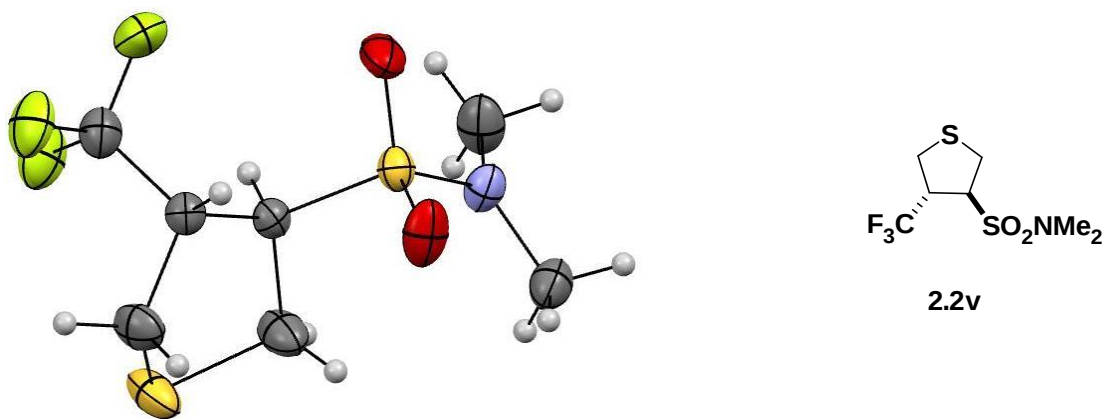


Рисунок 2.2. Молекулярна структура сполуки **2.2v** (ORTEP, еліпсоїди представлені з 50% ймовірності)

транс-Конфігурація замісників CF₃ і SO₂NMe₂ навколо кільця спостерігається з торсійним кутом 112,16° між зв'язками C5C2C3S2. Центральна гетероциклічна тіолоанова кільцева система в структурі **2.2v** (1) є непласкою через природу тетрагідротіофенового циклу та має конформацію оболонки з двограним кутом 40,7(1)° між площинами C1C2C3C4 і C1S1C4. Довжини зв'язків C1S1 і C4S1 у кільці еквівалентні (1,798(3) і 1,796(3)Å відповідно) і знаходяться в стандартному діапазоні, що є типовим для одинарних довжин зв'язків вуглець-сірка. Довжина зв'язку C3S2 також має дуже близьке значення, яке становить 1,790(2)Å. Атом N1 змінюється від площини S2C6C7 на 0,128(3) Å і має злегка пірамідальну конфігурацію з сумою кутів зв'язку навколо атома N1 357,8(2)° [2].

Утворення лише одного з двох можливих стереоізомерних продуктів у реакціях [3+2] циклоприєднання алкенів **2.1s,t,v,w** підтверджується наявністю одного набору сигналів ЯМР, що спостерігаються як для виділених зразків **2.2s,t,v,w**, так і для спектрів ЯМР ¹⁹F реакційних сумішей. На основі структури

сполуки **2.2v** можна узагальнити висновок про 3,4-*транс*-розташування замісників для всіх тіоланів **2.2s–w**.

2.2.3 Постфункціоналізація продуктів циклоприєднання

Наступний етап наших досліджень полягав у вивченні деяких хімічних властивостей отриманих циклоадуктів. Функціоналізацію сульфідного фрагменту у тіоланах **2.2s,v** проводили реакціями окиснення та окисного імінування. Зокрема, тетрагідротіофен **2.2v** був перетворений у відповідний S-оксид **2.3** і S,S-діоксид **2.4** з використанням *мета*-хлоропероксибензойної кислоти як окиснювача (схема 2.6). Далі ми дослідили окисне імінування тетрагідротіофенів **2.2s,v**, яке відкриває доступ до циклічних сульфоксмінів – сполук, що містять додаткову NH функцію. Для цього ми використали просту процедуру отримання NH-сульфоксмінів із сульфідів шляхом одночасного перенесення O та NH групи [103] із використанням карбамату амонію як джерела амонію та діацетоксийодобензену (PIDA) як окисника (схема 2.6).

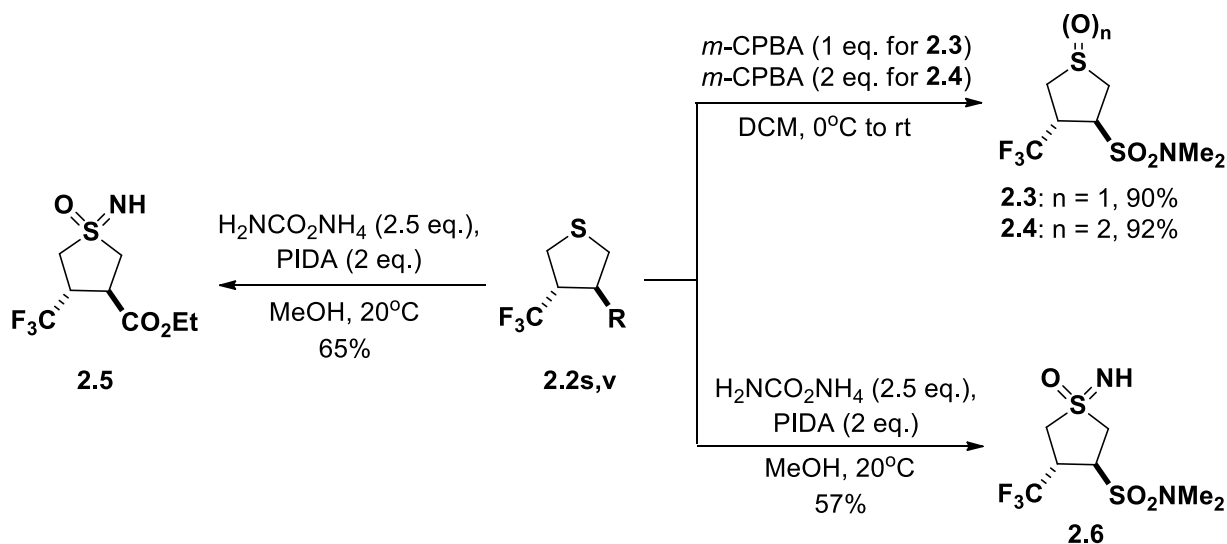


Схема 2.6. Окиснення та окисне імінування тетрагідротіофенів **2.2s,v**

Так, реакції тіоланів **2.2s,v** з надлишком карбамату амонію та PIDA у метанолі дозволили отримати 4-(трифторометил)тетрагідротіофеніл-S-іміно-S-оксиди **2.5** та **2.6**, виділені з виходом 57–65%. Оскільки реакція окисного

імінування сульфідів генерує новий стереогенний центр, можна було очікувати утворення двох діастереомерів для цих сполук. Дійсно, сульфоксिमін **2.5** був виділений як суміш діастереомерів (1.25:1) з різною стереохімією атома сірки. У випадку сульфоксміну **2.6** один діастереомер випадав у осад безпосередньо з реакційної суміші, тоді як виділення іншого ізомеру з маточного розчину було ускладнене і виділити його не вдалося. Структуру **2.5**, **2.6** підтверджено спектрами ЯМР, даними мас-спектроскопії та елементного аналізу.

Естери **2.2p,f** у лужному середовищі були прогідролізовані до кислот **2.7** та **2.8** відповідно. Окиснення **2.8** за допомогою *мета*-хлоропероксибензойної кислоти (*m*CPBA, 3 мольних еквіваленти) в МТБЕ при 0°C дозволило отримати сульфон **2.9** з виходом 67% (схема 2.7). Відносна стереохімія сполук **2.2p** і **2.7** встановлена відповідно до літературних даних [68a,78a].

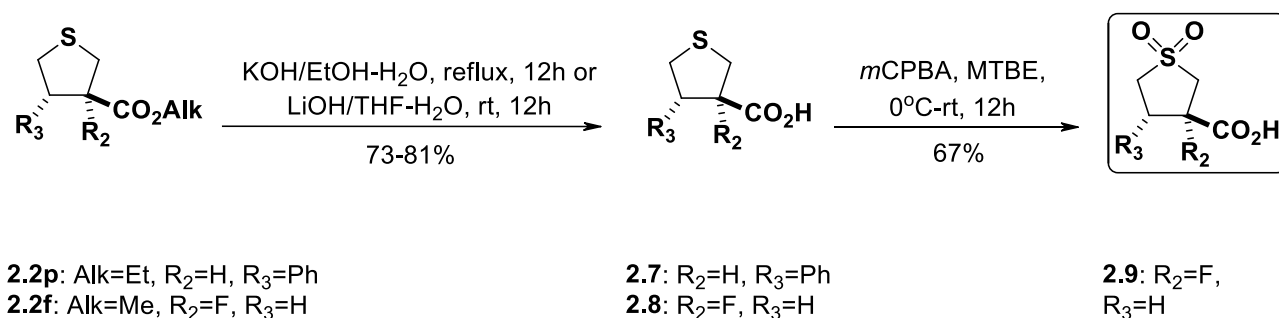


Схема 2.7. Гідроліз і S-окиснення типових адуктів

Тетрагідротіофеновий естер **2.2s** гідролізували LiOH у середовищі THF–H₂O з отриманням карбонової кислоти **2.10** з виходом 90%, подальше окиснення якої привело до тетрагідротіофен-S,S-діоксиду **2.11** з кількісним виходом (99%) (схема 2.8).

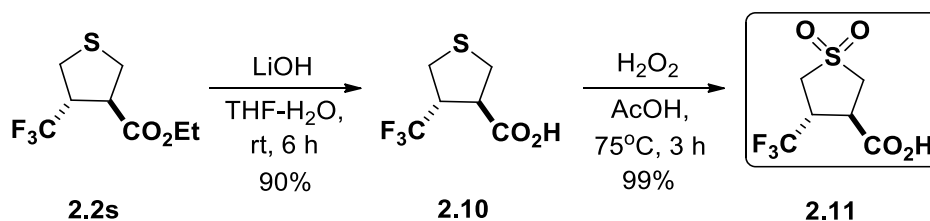


Схема 2.8. Синтез тетрагідротіофен-3-карбонових кислот **2.10** і **2.11**

Тетрагідротіофенова похідна **2.2q** містить дві різні естерні групи – етильну та *трет*-бутильну, різна реакційна здатність яких дозволила провести ряд перетворень, що привели до нових похідних тетрагідротіофенових амінокислот. Гідроліз *трет*-бутилового естеру при дії трифтороцтової кислоти привів до кислоти **2.12**, яку в умовах реакції Курціуса перетворили на відповідний Вос-амін **2.13** через проміжне утворення ацилазиду *in situ*. Після гідролізу етилового естеру отримано кислоту **2.14**, окиснення якої *мета*-хлоропероксибензойною кислотою дало сульфон **2.15** (схема 2.9).

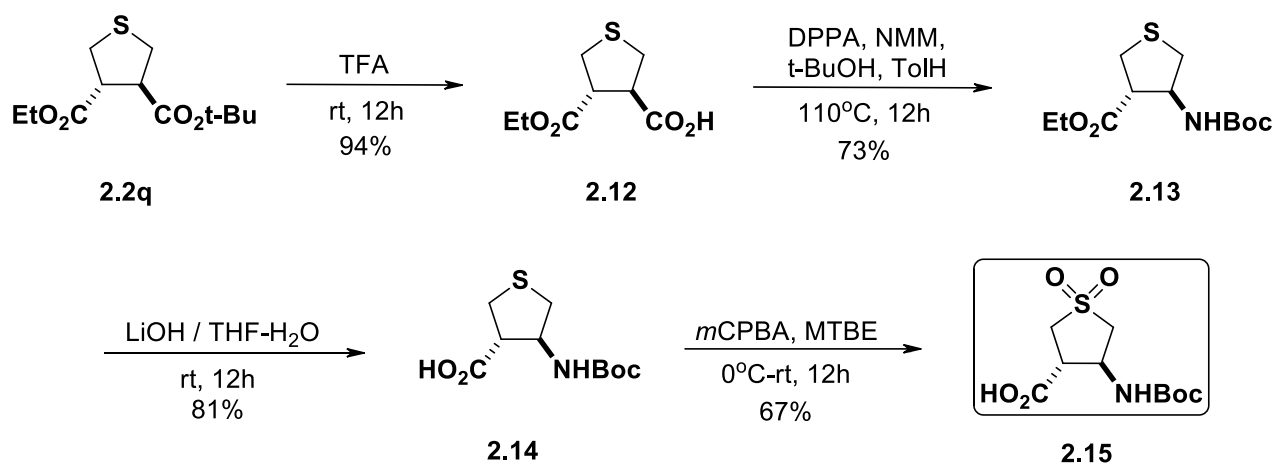


Схема 2.9. Перетворення естеру **2.2q**

Відносну *транс*-конфігурацію замісників у сполучі **2.15** встановили за допомогою експерименту зі спектроскопії ядерного ефекту Оверхаузера (рис. 2.3–2.5).

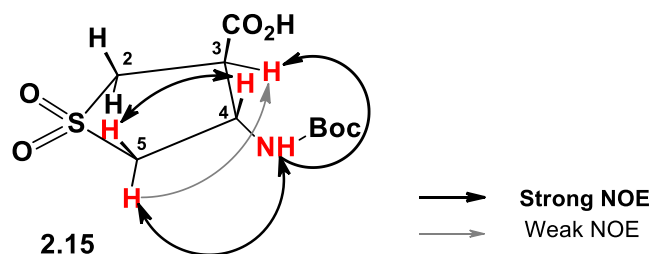


Рисунок 2.3. Знайдені кореляції в спектрах ^1H - ^1H NOESY сполуки **2.15**

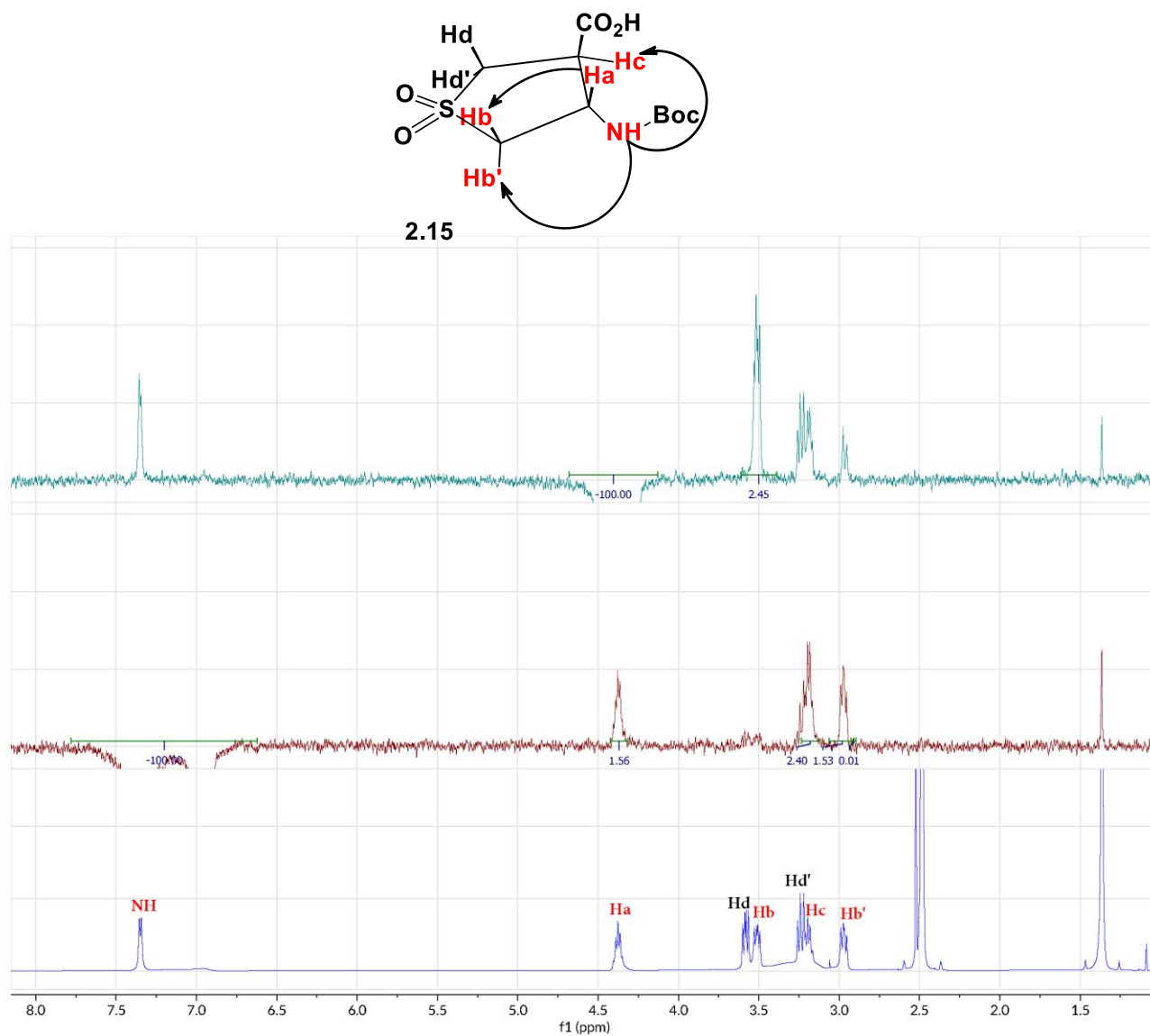


Рисунок 2.4. ^1H - ^1H SELNOESY спектр (CDCl_3) та відповідні кореляції між протонами **NH** і **Hc**, **Ha** і **Hb**, **NH** і **Hb'** сполуки **2.15**

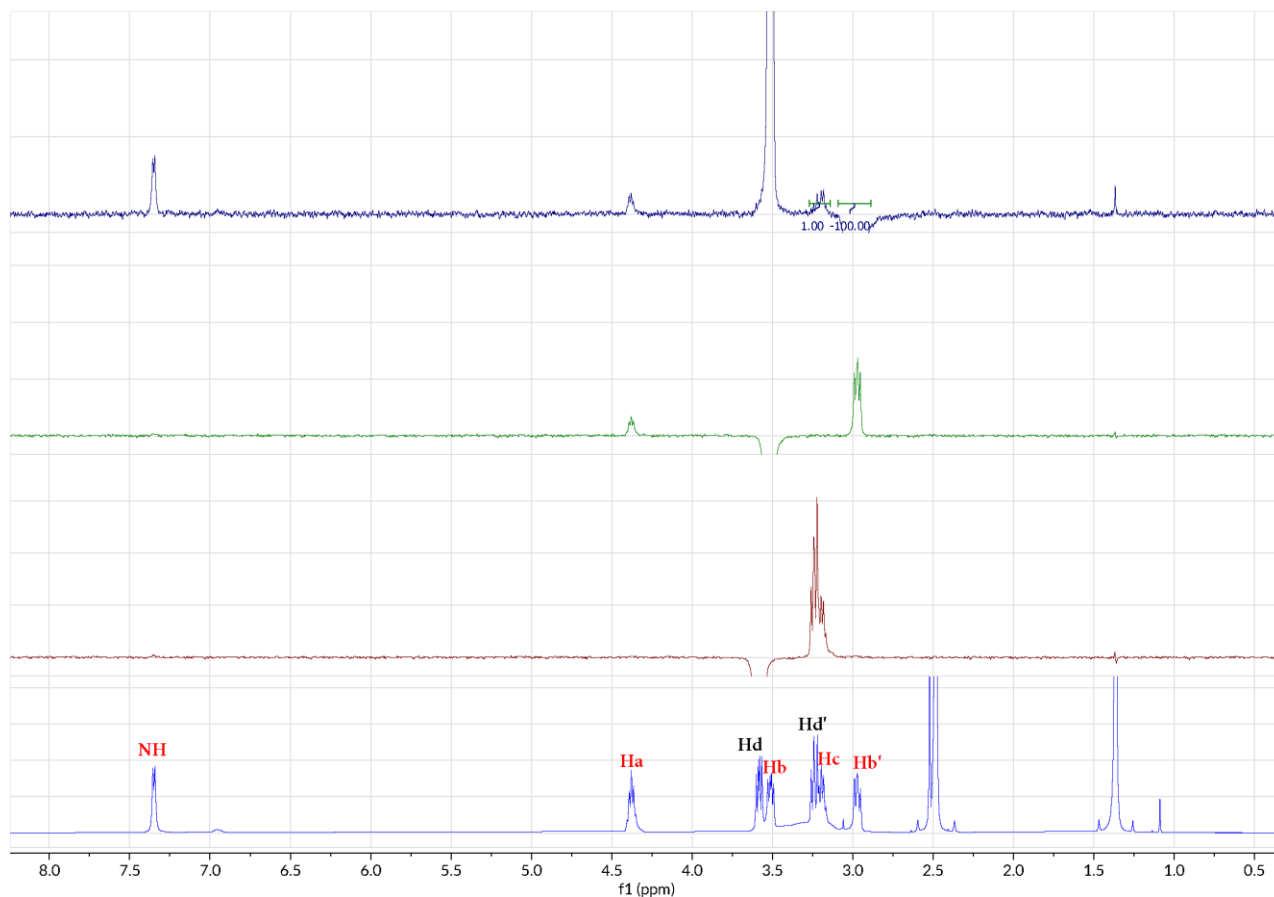
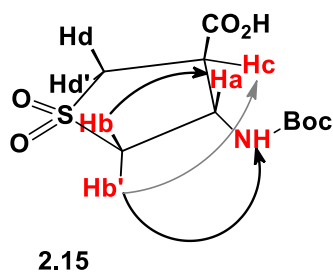


Рисунок 2.5. ^1H - ^1H SELNOESY спектр (CDCl_3) та відповідні кореляції між протонами **Hb'** і **NH**, **Hb** і **Ha**, **Hb'** і **Hc** сполуки **2.15**

Естерна функція в отриманих продуктах може бути перетворена не тільки на кислоту. Так, при дії літійалюмогідриду в THF за кімнатної температури естер **2.2d** було відновлено до спирту **2.16**. Циклічна сірка в сполуці **2.16** за допомогою *m*CPBA в дихлорометані може бути окиснена до сульфону **2.17**, а наступне окиснення спиртової групи реагентом Десса – Мартіна (DMP) за кімнатної температури в дихлорометані дозволило отримати альдегід **2.18** (схема 2.10).

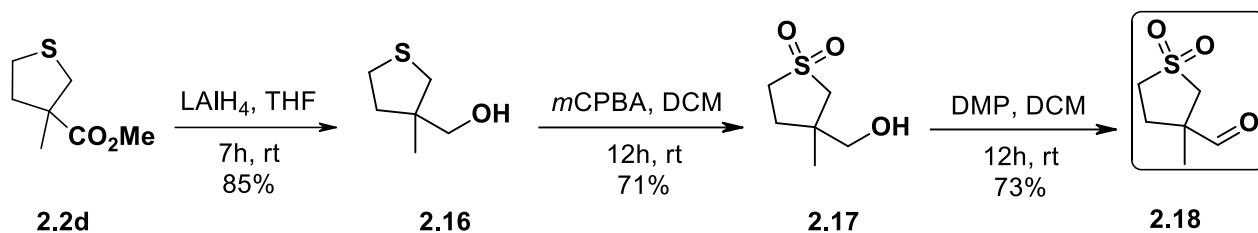


Схема 2.10. Модифікація естеру **2.2d**

Обробка сполуки **2.2e** TMSCl у метанолі при 65°C проходить з переестерифікацією та метанолізом і дозволяє отримати діестер **2.19**. Лужний моногідроліз останнього дозволив отримати кислоту **2.20** з хорошим виходом (схема 2.11).

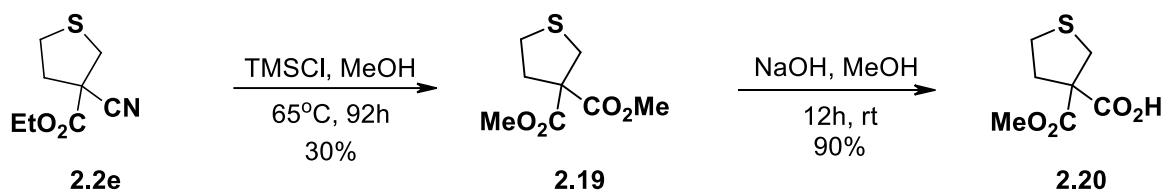


Схема 2.11. Послідовний метаноліз і гідроліз нітрилу **2.2e**

В спектрі ^1H ЯМР сполуки **2.19** спостерігалися характерні для симетричної структури триплети протонів Н-4 і Н-5 ($^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Гц) при 2.55 і 2.96 м.ч. відповідно.

Наступні перетворення були проведені для тетрагідротіофену **2.2a**, що містить нітрильну групу. В типових умовах реакції нітрильна група була перетворена на амідинну (сполука **2.22**) через проміжне утворення іміноестеру **2.21**. Гетероциклізацією амідину **2.22** з етил 4-етокси-2-оксобут-3-еноатом за методикою, описаною нами раніше [104] було отримано піримідин **2.23**. Наступні окиснення сірки і відновлення естерної групи борогідридом натрію дозволили отримати спирт **2.25** (схема 2.12).

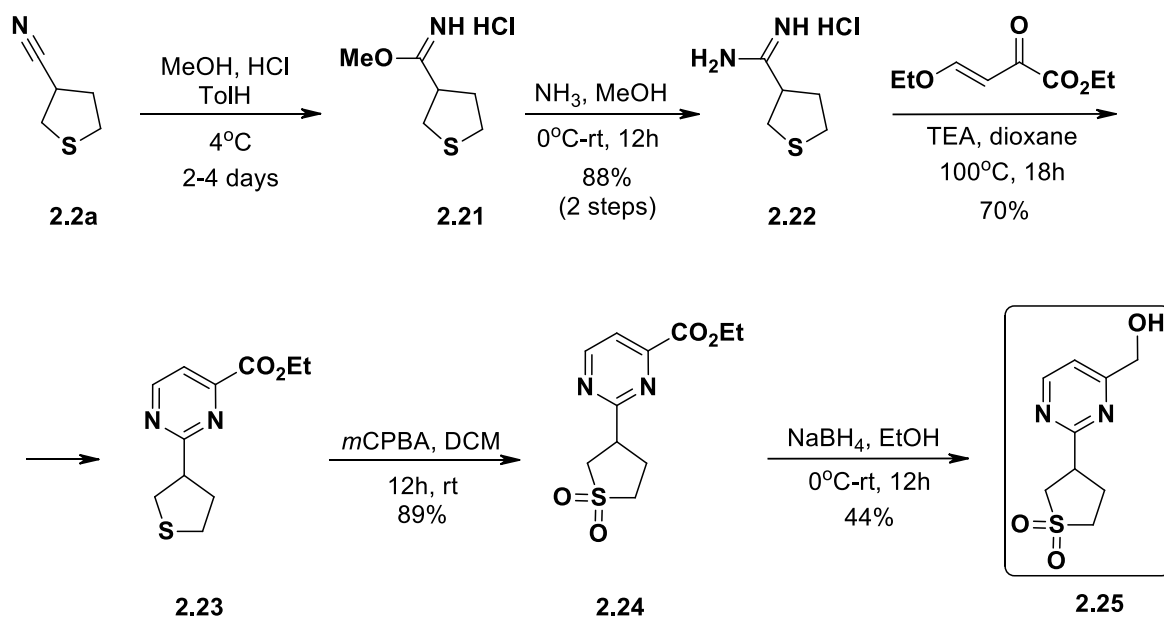


Схема 2.12. Перетворення нітрилу 2.2a

Окисненням 2,5-дигідротіофену **2.2h** ($R = t\text{-Bu}$), за допомогою *m*CPBA отримали циклічний сульфон **2.26** (схема 2.13). [3+2]-Циклоприєднання останнього з азометинілідом, згенерованим *in situ* з **2.27** за допомогою LiF [105], дозволило отримати біциклічну похідну сульфолану **2.28**. Зняття бензильного захисту каталітичним гідруванням **2.28** і наступний гідроліз дозволили отримати амінокислоту **2.30**, виділену у вигляді гідрохлориду.

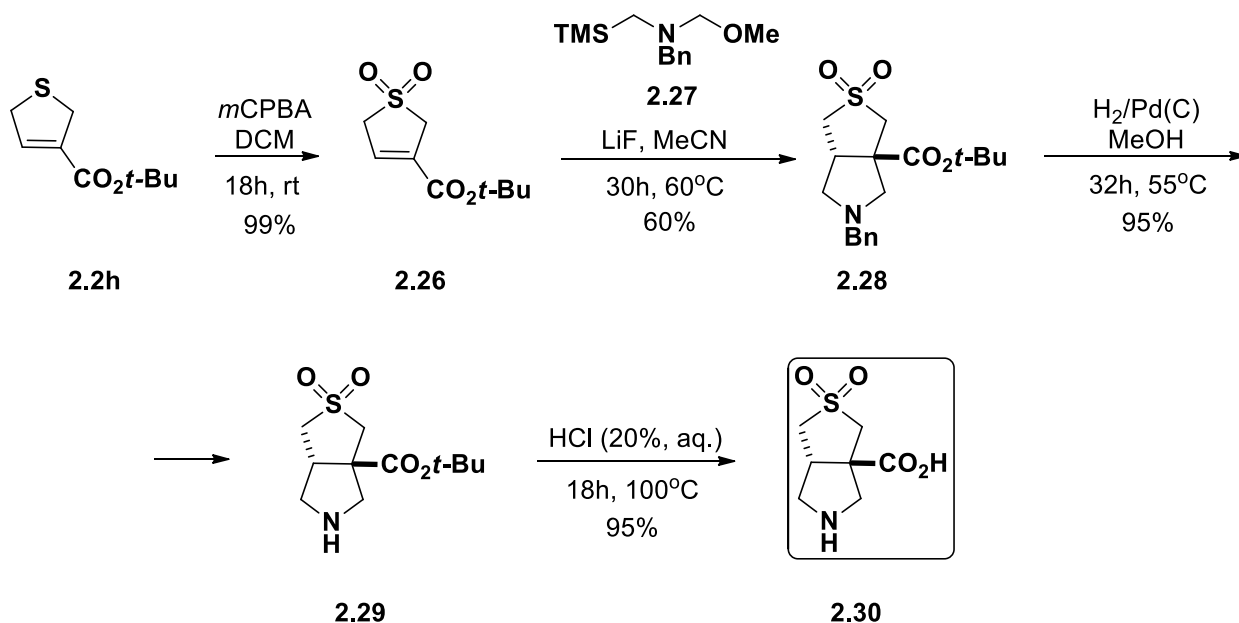


Схема 2.13. Синтез ненасиченого циклічного сульфону **2.26** і амінокислоти **2.30**

Таким чином, ми показали, що хлорометилтриметилсилілметил сульфід **2** як попередник тіокарбоніліліду є доступним зручним реагентом для проведення реакцій [3+2]-циклоприєднання до ряду ациклічних диполярфілів при синтезі заміщених гідрованих тіофенів. Спостерігається висока стереоселективність даної реакції. З огляду на м'які умови реакції даний метод має широкі межі застосування і дозволяє одержувати цільові сполуки у багатограмових кількостях. Більшість із них є раніше невідомими похідними дигідро- і тетрагідротіофенового ряду. Також було розроблено простий та ефективний підхід до похідних 4-(трифторометил)тетрагідротіофену, що містять карбоксилат, сульфон, сульфоксид, сульфамід та фосфонат у положенні 3. Отримали декілька представників 4-(трифторометил)тетрагідротіофеніл-S-оксидів, S-іміно-S-оксидів та S,S-діоксидів. Було показано, що продукти 1,3-диполярного [3+2]-циклоприєднання до тіокарбоніліліду можуть бути перетворені за допомогою простих синтетичних методів на інші функціональні похідні, значна частина з яких не описана в літературі. Незважаючи на те, що деякі з сполук описані в літературі, наведені нами методи є зручними доповненнями до вже існуючих, а в багатьох випадках і основними методиками для синтезу, з огляду на коротший ланцюжок перетворень, доступність реагентів та кращі виходи.

РОЗДІЛ 3

Синтез конденсованих тіоланів: циклоприєднання тіокарбоніліду до сполук з *ендо*-циклічним подвійним зв'язком

Конденсовані тіоланові (зокрема сульфоланові) системи пропонується розглядати як (полярні) скаффолди з низькою молекулярною масою для побудови ряду сполук, що можуть бути використані в пошуку нових лікарських препаратів. Практичний підхід до синтезу похідних біциклічних скаффолдів передбачає реакцію [3+2] циклоприєднання іліду, утвореного з хлорометилтриметилсилілметил сульфідом, з α,β -ненасиченими циклічними сполуками, що містять функціональну групу (естерами, сульфонами, нітрилами, кетонами).

Ароматичні гетероциклічні сполуки завжди були основним джерелом будівельних блоків для побудови молекул – потенційних кандидатів у лікарські препарати. Є принаймні дві причини цього: гетероатоми кільця забезпечують зв'язування молекули з біологічними мішенями, у той час як ароматичні π -системи забезпечують конформаційну обмеженість скаффолдів. Однак, ароматичні гетероцикли плоскі, тому їх похідні не можуть бути достатньо структурно різноманітними. Структурне різноманіття є дуже важливою вимогою для сполук, що використовуються в пошуку нових лікарських засобів, останні тенденції в медичній хімії показали спроби відійти від цієї «сплощеної» частини хімічного простору за рахунок збільшення насиченості і введення хіральності в будівельні скаффолди. Реалізація цих принципів приводить до насичених гетероциклічних сполук як цільових структурних фрагментів [106].

Найпростіші насичені гетероцикли конформаційно гнучкі, що теж не добре для їх використання як лікарських препаратів: конформаційне обмеження розглядається як одна з істотних властивостей молекулярних препаратів. Біциклічні скаффолди більш корисні в цьому відношенні через властиве їм конформаційне обмеження. Наприклад, відомі біологічно активні біциклічні похідні тіоланів: природний вітамін Н – біотин **1.1**, аналоги пеніциліну **1.10**, **1.19** (рис. 1.1 і 1.2) [6,15,25]. Однак, недоліком насичення біциклічних

скаффолдів є їх підвищена ліпофільність, що накладає серйозні обмеження на подальшу оптимізацію потенціалу молекул лікарських засобів. У пошуках нових насичених полярних скаффолдів, ми звернули увагу на біциклічні сульфони. Кілька сполук, що мають циклічну частину сульфону досягли доклінічних або клінічних випробувань: сполуки з антивірусною (1.12) та антипсихотичною (1.4) активністю (рис. 1.1) [17,10]. На додаток до збільшення полярності, сульфонова частина може бути залучена у взаємодію молекул з біологічною частиною, а це може бути використано у певній оптимізації.

З іншого боку особливу увагу хіміків, що займаються синтезом біологічно активних сполук, привертають фторовмісні гетероциклічні сполуки. Зокрема, це обумовлено, наприклад, тим, що введення трифторометильної групи в молекулу зазвичай підвищує її ліпофільність. Цей ефект має суттєвий внесок в засвоєння біологічно активних сполук організмом і прискорює їх міграцію через біомембрани. Введення трифторометильної групи в молекулу також зменшує протікання можливих побічних ефектів, пов'язаних з процесами метаболізму.

Мінімально заміщені трифторометильовані гетероцикли також можуть слугувати перспективними вихідними сполуками для розробки лікарських препаратів на їх основі [107].

У даній роботі ми розробили підхід до синтезу раніше маловідомих насичених гетероциклічних систем, що розглядаються як поєднання тіолану (зокрема сульфолану) з насиченими чотири-семичленними карбо- або гетероциклічними кільцями. Синтез таких біциклічних похідних тіоланів 3.2, включає анелювання тіоланового кільця шляхом стереоселективного [3+2]-циклоприєднання тіокарбоніліліду **1** до (гетеро)циклічних аліфатичних алкенів 3.1 – α,β -ненасичених естерів, сульфонів, нітрilів, кетонів з активованим ендo-циклічним подвійним зв'язком (схема 3.1).

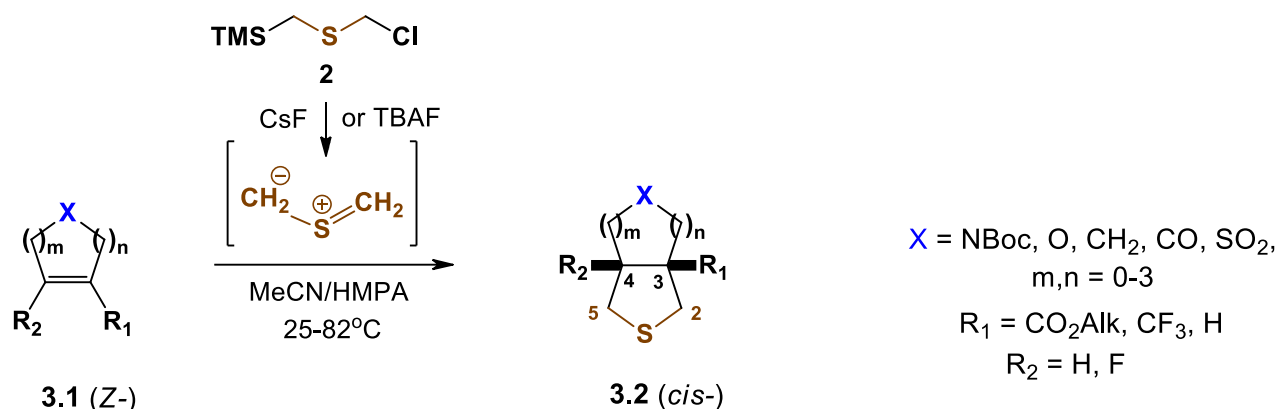


Схема 3.1. Загальна схема синтезу біциклічних похідних тіоланів

3.1 Синтез вихідних олефінів

Вихідні олефіни, що вивчалися в даній роботі, переважно є комерційно доступними. Алкен **3.1j** синтезований в дві стадії з етил N-бос-4-окспіролідін-3-карбоксилату за літературною методикою [108]. Постановка тозильного захисту для індольного гетероциклу **3.1l** і естерифікація карбонових кислот для отримання алкенів **3.1o,p,y** проведена згідно літературних методик [109–110]. Частину вихідних алкенів, в саме монотрифторометил заміщені похідні 2*H*-тіету **3.1d**, дигідротіофену **3.1q,s** і 2*H*-тіопірану **3.1z** було синтезовано послідовністю перетворень, представленою на схемах 3.2 та 3.3. Так, циклічні кетосульфіди: тіетан-3-он (**3.3d**), тетрагідротіофен-3-он (**3.1s**), γ -тіо-бутиролактон (**3.1q**), δ -тіовалеролактон (**3.1z**) взаємодіють з трифторометилтриметилсіланом (реагентом Рупперта – Пракаша) з утворенням трифторометилзаміщених гідроксисульфідів, які послідовними реакціями окиснення і дегідратації утворюють моно-трифторометилзамещені циклічні ненасичені сульфони **3.1d,q,s,z** [3].

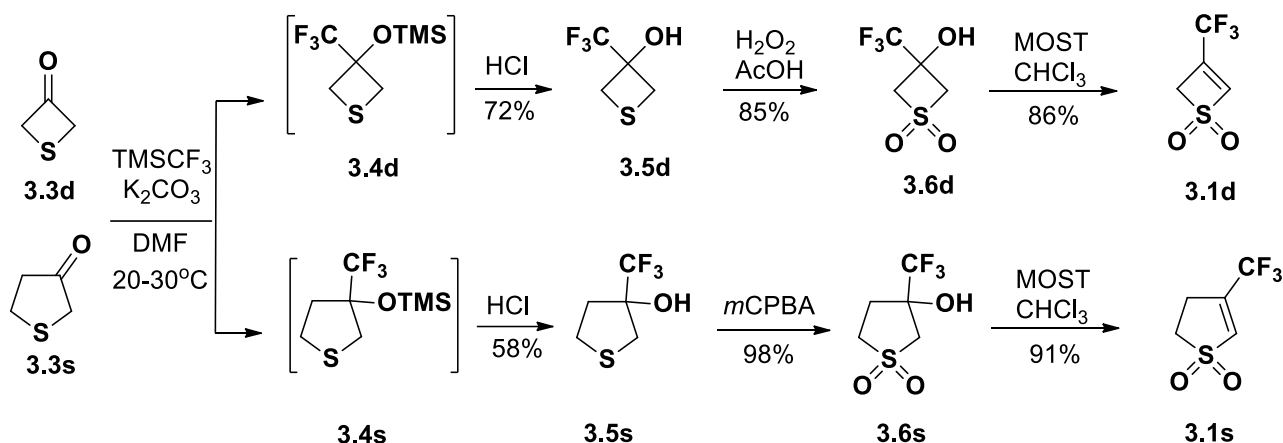


Схема 3.2. Синтез моно-трифторометилзаміщених циклічних ненасичених сульфонів із тіетан-3-ону, тетрагідротіофен-3-ону

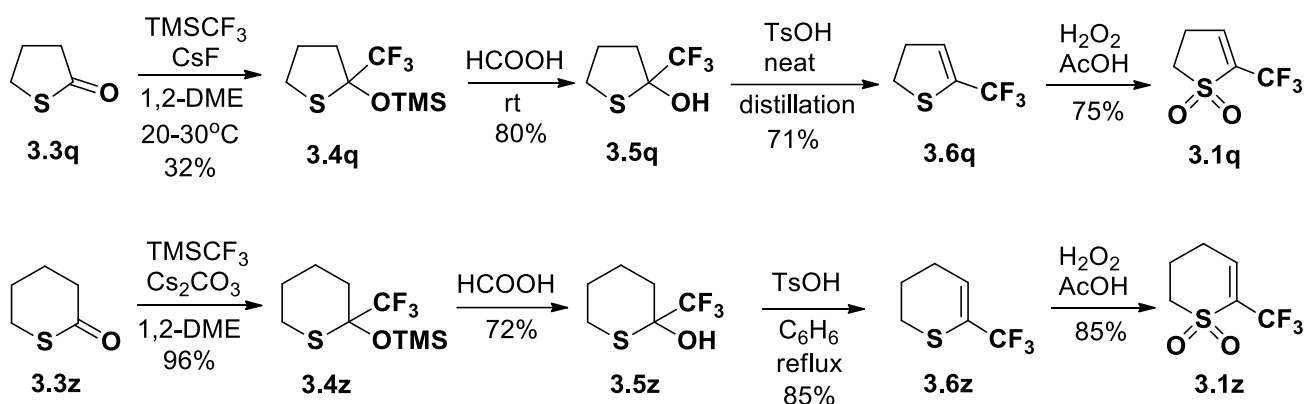


Схема 3.3. Синтез моно-трифторометилзаміщених циклічних ненасичених сульфонів із γ -тіобутиролактону і δ -тіовалеролактону

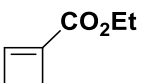
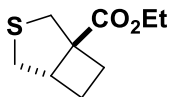
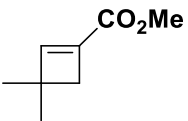
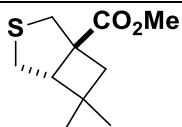
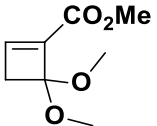
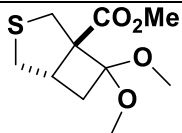
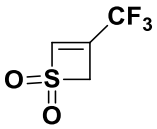
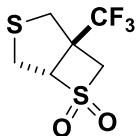
Ми передбачали, що присутній в циклі електроноакцепторний фрагмент та/або пов'язана з подвійним зв'язком електроноакцепторна група буде активувати подвійний зв'язок достатньо для перебігу циклоприєднання. Слід зазначити, що в літературі є лише декілька прикладів отримання конденсованих тіоланів шляхом циклоприєднання тіокарбоніліліду до циклічних олефінів [63,67,68,111].

3.2 Вивчення меж застосування реакції циклоприєднання

Ми вивчили межі застосування і обмеження [3+2]-циклоприєднання. Всі алкени – алкоксикарбонільні похідні циклобутану **3.1a-c** однаково добре давали цільові конденсовані продукти **3.2a-c** з хорошим виходом при кімнатних температурах (таблиця 3.1). Реакція проходила при змішуванні алкenu з 1.2

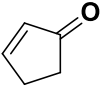
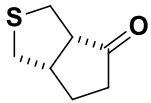
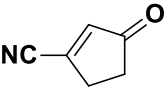
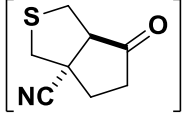
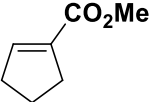
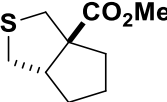
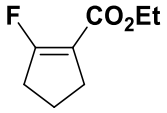
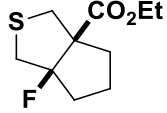
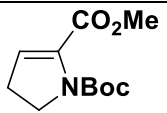
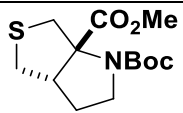
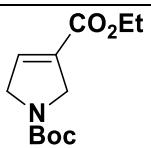
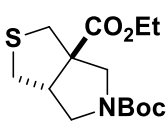
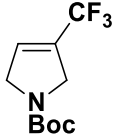
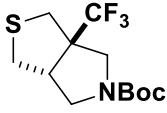
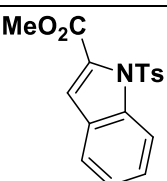
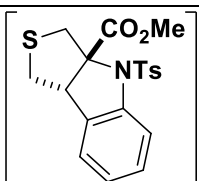
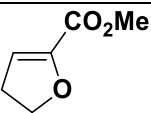
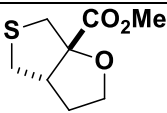
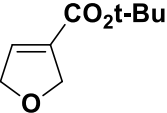
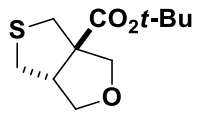
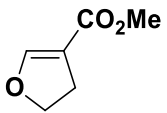
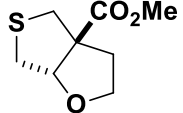
еквівалентами реагенту **2** в ацетонітрилі у присутності 2 еквівалентів CsF. У випадку 2*H*-тіет діоксиду **3.1d** цільовий продукт **3.2d** отримано з виходом 30%, а активатором десиліювання **2** обрано більш м'який TBAF (2 eq.) [3].

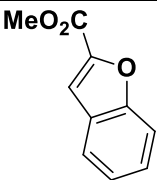
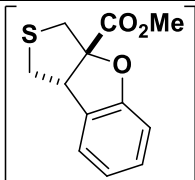
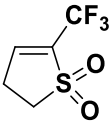
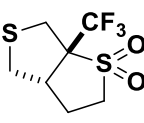
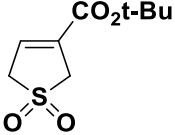
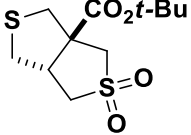
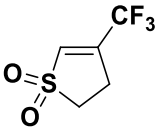
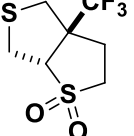
Таблиця 3.1. Олефіни **3.1a–d** та продукти їх циклоприєднання з тіокарбонілілідом **3.2a–d**

Алкен	Умови реакції циклоприєднання	Продукт	Вихід
3.1a 	1 (1.2 eq.), CsF (2.4 eq.), 25°C, 18 h	3.2a 	81%
3.1b 	1 (1.2 eq.), CsF (2.4 eq.), 25°C, 18 h	3.2b 	70%
3.1c 	1 (1.2 eq.), CsF (2.4 eq.), 25°C, 18 h	3.2c 	76%
3.1d 	1 (1.5 eq.), TBAF (2 eq.), 25°C, 18 h	3.2d 	30%

Такий же підхід застосували для синтезу інших конденсованих циклів. Справді, п'ятичленні алкени, активовані карбонільною (**3.1e**), алкоксикарбонільною (**3.1g–h**, **3.1j**, **3.1n**) і трифторометильною групою (**3.1q–s**) дали цільові конденсовані продукти за кімнатних температур з хорошими виходами. У випадку поєднання подвійного зв'язку з гетероатомом (в алкенах **3.1i**, **3.1m**, **3.1o**) проходження реакції до повної конверсії потребувало нагрівання і використання двократного надлишку реагенту **2**. Заміна естерної групи в **3.1j** на трифторометильну в **3.1k** зменшує реакційну здатність олефіну – для проходження реакції потрібне нагрівання. У випадку сульфоалкenu **3.1q** в реакції переважали побічні процеси, цільовий продукт **3.2q** вдалося отримати з виходом 15%. Винятками, що не вступали в реакцію, були сполуки **3.1l**, **3.1p**, з ароматичним характером подвійного зв'язку (таблиця 3.2).

Таблиця 3.2. Олефіни **3.1e–s** та продукти їх циклоприєднання з тіокарбонілілідом **3.2e–s**

Алкен	Умови реакції циклоприєднання	Продукт	Вихід
3.1e 	1 (1 eq.), CsF (2 eq.), 25°C, 24 h	3.2e 	60%
3.1f 	1 (1 eq.), CsF (2 eq.), 25°C, 18 h	3.2f 	0% ^a
3.1g 	1 (1.5 eq.), CsF (2.5 eq.), 25°C, 24 h	3.2g 	75%
3.1h 	1 (1.8 eq.), CsF (2.5 eq.), 25°C, 24 h	3.2h 	52%
3.1i 	1 (3 eq.), CsF (5 eq.), HMPA, 82°C, 48 h	3.2i 	67%
3.1j 	1 (2.2 eq.), CsF (4 eq.), 25°C, 24 h	3.2j 	42%
3.1k 	1 (2 eq.), CsF (3 eq.), HMPA, 82°C, 48 h	3.2k 	23%
3.1l 	1 (2 eq.), CsF (3 eq.), HMPA, 82°C, 48 h	3.2l 	0% ^b
3.1m 	1 (2 eq.), CsF (3 eq.), 82°C, 48 h	3.2m 	28%
3.1n 	1 (1.5 eq.), CsF (2.5 eq.), 25°C, 18 h	3.2n 	85%
3.1o 	1 (2.3 eq.), CsF (4 eq.), HMPA, 82°C, 48 h	3.2o 	73%

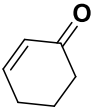
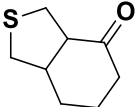
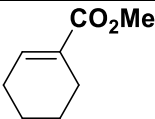
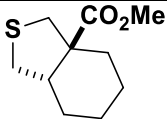
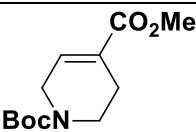
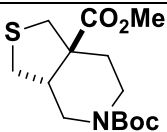
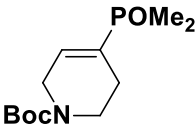
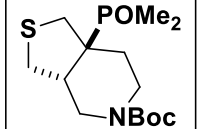
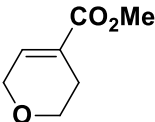
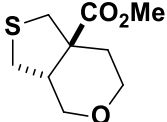
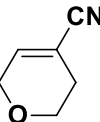
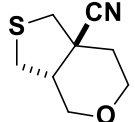
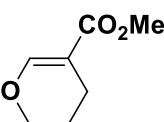
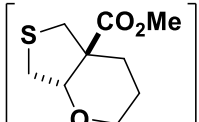
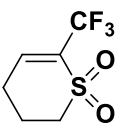
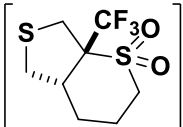
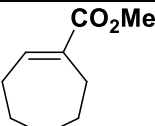
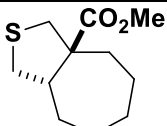
3.1p		1 (2 eq.), CsF (3 eq.), HMPA, 82°C, 48 h	3.2p		0% ^b
3.1q		1 (1.5 eq.), TBAF (1.5 eq.), 25°C, 18 h	3.2q		15%
2.26		1 (1.5 eq.), TBAF (2 eq.), 25°C, 24 h	3.2r		35%
3.1s		1 (2 eq.), TBAF (2 eq.), 25°C, 18 h	3.2s		60%

^a Переважають побічні процеси полімеризації; ^b В реакційній суміші спостерігається лише вихідний алкен

Реакція шестичленного циклогексенону **3.1t** з ілідом, генерованим з хлорометилтриметилсилілметил сульфідом **2**, проходить гладко за кімнатних температур, даючи карбонільну похідну **3.2t** з виходом 75% (таблиця 3.3) у вигляді рівноважної суміші *цис*- і *транс*-діастереомерів (6:4 за даними GC і ЯМР). Утворення сполуки у вигляді діастереомерної суміші можна пояснити можливістю її єнолізації у присутності основи (CsF). Що стосується шести- (**3.1u–z**) і семичленних **3.1aa** алкоксикарбонільних алкенів, проходження реакції потребувало тривалого нагрівання до температури кипіння, що, проте, супроводжувалося частковою полімеризацією відповідних акрилатів. Конверсія в таких реакціях є неповною, але значно покращувалася при використанні дво-, в деяких випадках трикратного надлишку реагенту **2**.

Слід зазначити, що заміна естерної групи алкену **3.1x'** на нітрильну в **3.2x** дозволила збільшити конверсію і вихід реакції. У випадку трифторометилсульфоалкену **3.1z** в реакції переважали побічні процеси, пов'язані з міграцією подвійного зв'язку у вихідному алкені, тому цільовий продукт **3.2z** отримати не вдалося.

Таблиця 3.3. Олефіни **3.1t–aa** та продукти їх циклоприєднання з тіокарбонілілідом **3.2t–aa**

Алкен	Умови реакції циклоприєднання	Продукт	Вихід
3.1t 	1 (1 eq.), CsF (2 eq.), 25°C, 18 h	3.2t 	75%
3.1u 	1 (3 eq.), CsF (5 eq.), HMPA, 82°C, 72 h	3.2u 	17%
3.1v 	1 (3.5 eq.), CsF (5 eq.), HMPA, 82°C, 72 h	3.2v 	35%
3.1w 	1 (2 eq.), CsF (3 eq.), HMPA, 82°C, 24 h	3.2w 	0% ^a
3.1x' 	1 (3 eq.), CsF (5 eq.), HMPA, 82°C, 72 h	3.2x' 	29% ^b
3.1x 	1 (3.5 eq.), CsF (6 eq.), HMPA, 82°C, 72 h	3.2x 	61%
3.1y 	1 (3 eq.), CsF (5 eq.), HMPA, 82°C, 48 h	3.2y 	0% ^a
3.1z 	1 (1.2 eq.), TBAF (1 eq.), 25°C, 12 h	3.2z 	0% ^c
3.1aa 	1 (3 eq.), CsF (5 eq.), 82°C, 48 h	3.2aa 	24%

^a В реакційній суміші спостерігається лише вихідний алкен; ^b Продукт не виділений, вказана конверсія за GC-MS; ^c Переважають побічні процеси

В цілому серед усіх чотири-, п'яти-, шести-, семичленних субстратів найбільш реакційноздатним виявилися напружені чотиричленні циклобутенові, і діоксо-2*H*-тієтові алкени, активовані алкоксикарбонільною або

трифторометильною і сульфонільною групами, що вступали в реакцію за кімнатних температур і з хорошим виходом дозволяли отримати відповідні конденсовані циклоадукти. Схожі за будовою п'ятичленні алкени, а також п'яти- і шестичленні ненасичені кетони також мають хороші виходи в [3+2]-циклоприєднанні, однак проходження реакції для частини з них потребує нагрівання, що супроводжується перебігом побічних процесів. Переважна більшість шести- і семичленних алкенів, активованих естерною та схожими групами, також реагують, але з неповними конверсіями і, отже, гіршими виходами циклоадуктів. Знижена реакційна здатність олефінів **3.1m**, **3.1o**, **3.1y** в [3+2]-циклоприєднанні з тіокарбонілілідом може бути пояснена кон'югацією подвійного зв'язку з О-атомом в кільці (рис. 3.1) [111].

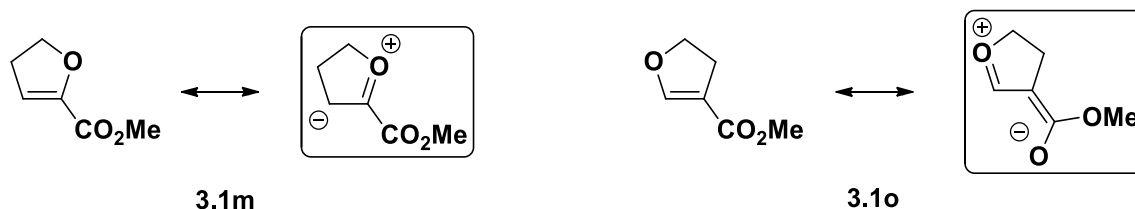


Рисунок 3.1. Вклад неактивних резонансних форм в структуру алкенів **3.1m**, **3.1o** з гетероатомом поряд з подвійним зв'язком

Сполуки **3.1d,q,s** подібно до їх ациклічних аналогів – трифторометилвінілсульфонів – також можуть слугувати диполарофілами в реакціях [3+2]-циклоприєднання [2]. При їх взаємодії з тіокарбонілілідом, згенерованим із хлорометилтриметилсилілметил сульфідом при дії тетрабутиламоній фториду в MeCN, було отримано анельовані бісгетероцикли **3.2d,q,s** [3].

Більшість синтезів були масштабованими, як, наприклад, продукти **3.2e,g,i,o,t,u,x** були отримані в масштабі більше 10 грам за один цикл.

3.3 Встановлення структури і спектральні особливості продуктів циклоприєднання

Сполуки **3.2a–aa** охарактеризовано спектрами ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F , даними мас-спектрометрії, які відповідають запропонованим структурам. Характерною особливістю їх ^1H ЯМР спектрів є наявність АВ спінової системи

діастереотопних протонів H-2* з дублетами ($^2J_{\text{HH}} = 10\text{--}13$ Гц) при 2.5–3.5 м.ч. через присутність в молекулі хірального центру.

Для встановлення відносної стереохімії 3,4-дизаміщених тіолоанових похідних були виконані експерименти зі спектроскопії ядерного ефекту Оверхаузера і рентгеноструктурні дослідження [3].

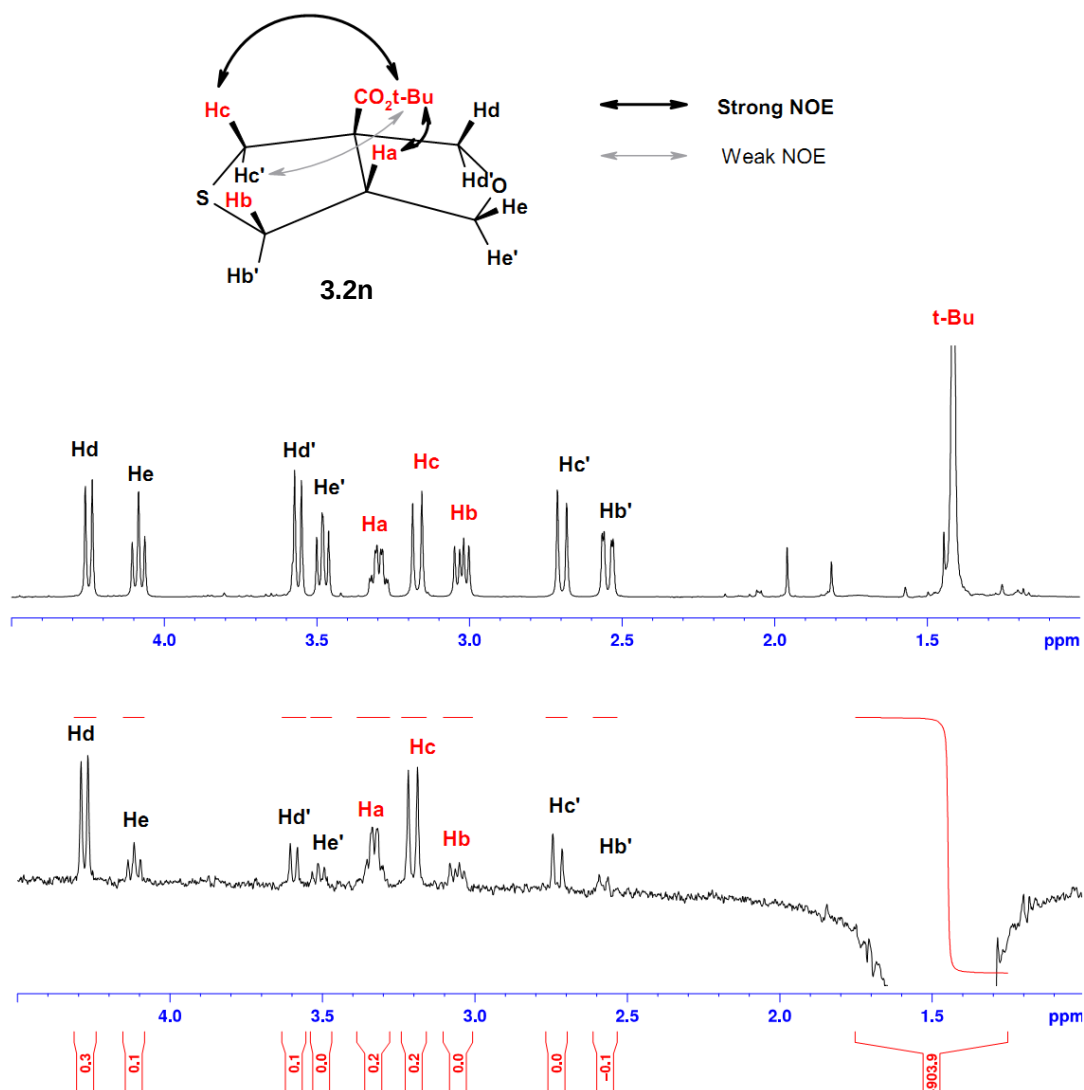


Рисунок 3.2. SELNOESY спектр (CDCl_3) та відповідні кореляції між протонами *трет*-бутильної групи і протонами **Ha**, **Hc** і **Hc'** сполуки **3.2n**. $^3J_{\text{Ha-Hb}} = 6.5$ Гц, $^3J_{\text{Ha-Hb'}} = 2.5$ Гц

* Щоб мінімізувати плутанину при називанні сполук в цьому розділі, нумерація замісників навколо тіолоанового кільця була проведена як показано на схемі 3.1

Відносну *цис*-конфігурацію сполуки **3.2n** вдалося встановити за допомогою ^1H - ^1H NOESY і SELNOESY експериментів (рисунки 3.2 і 3.3). Так, за допомогою SELNOESY експерименту було показано наявність взаємодії між протонами *трет*-бутильної групи і протонами **Ha** і **Hc** сполуки **3.2n** (рисунок 3.1). Величина ядерного ефекту Оверхаузера для взаємодії між протонами **Ha**, **Hc** і протонами *трет*-бутильної групи, на частоті яких відбувалося опромінення, значно більша, ніж для будь-яких інших протонів тетрагідротіофенового кільця, що є наслідком їх просторового зближення.

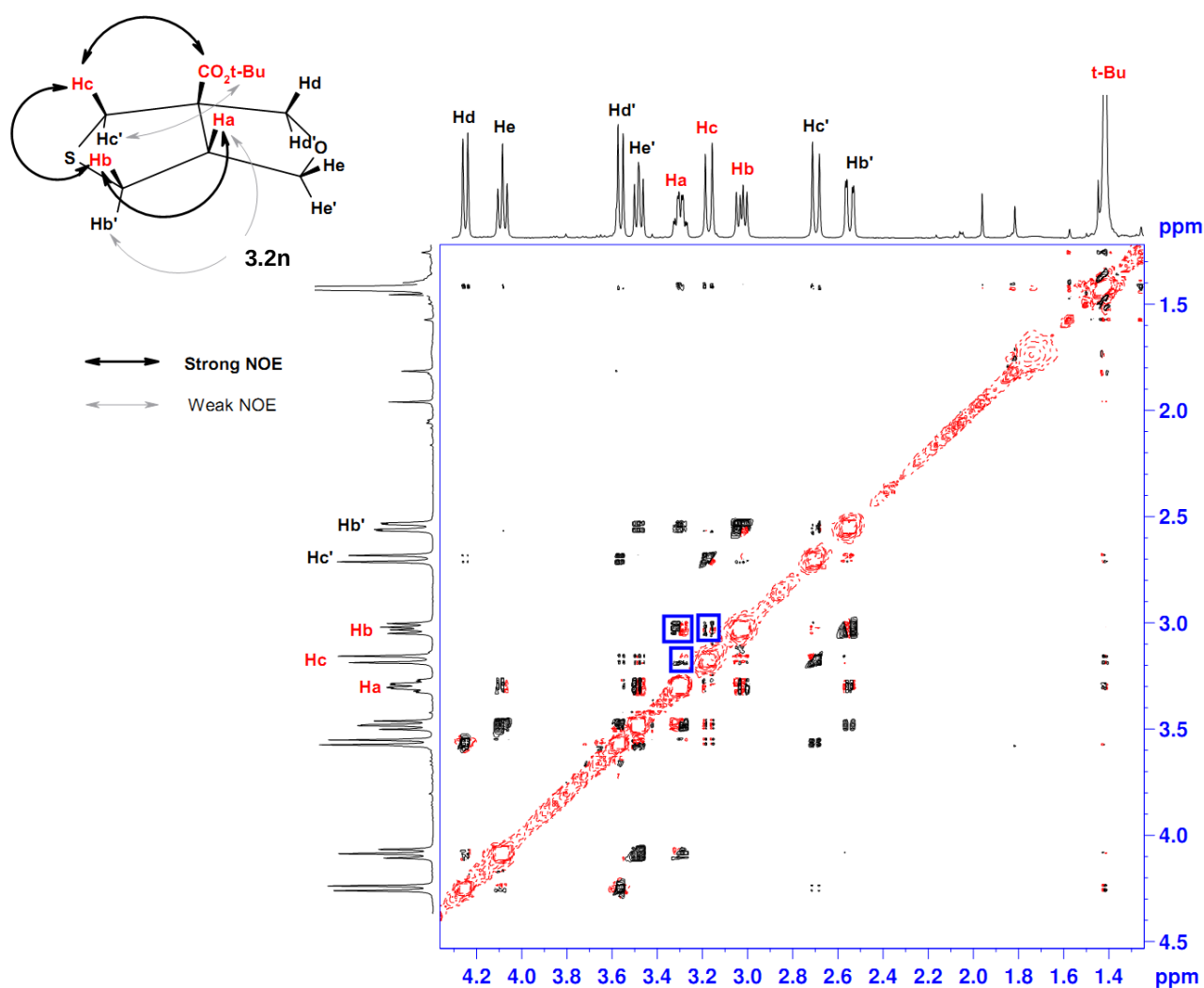


Рисунок 3.3. ^1H - ^1H NOESY спектр (CDCl₃) та відповідні кореляції між протонами *трет*-бутильної групи і протонами **Ha**, **Hb**, **Hb'**, **Hc** і **Hc'** сполуки **3.2n**. Синім кольором позначені крос-піки між протонами **Hc** і **Hb**, **Hc** і **Ha**, **Hb** і **Ha**

^1H - ^1H NOESY експеримент показав наявність взаємодії між протонами **Нс** і **Нб**, **Нс** і **На**, **Нб** і **На** (відповідні крос-піки позначені на рисунку 3.2), що є наслідком їх просторового зближення, саме тому і протони **На** виявляються зближеними в просторі з протонами *трет*-бутильної групи. А це можливо лише при *цис*-з'єднанні тетрагідрофуранового і тетрагідротіофенового кілець.

Цис-розташування вузлових трифторометильної групи і атому Гідрогену визначено за допомогою рентгеноструктурного дослідження для біциклу **3.2d** (рис. 3.4) і за допомогою двовимірної спектроскопії ЯМР для сполук **3.2d** і **3.2q** (рис. 3.5–3.9).

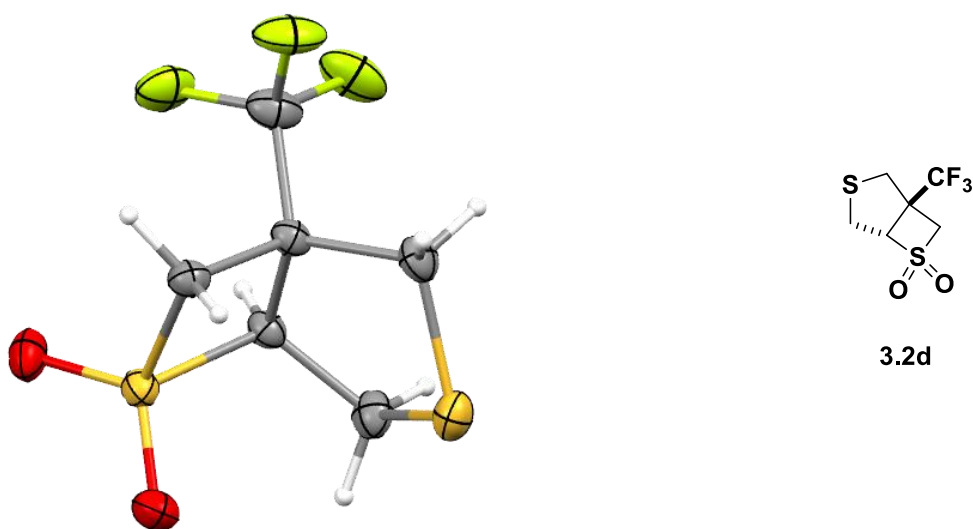


Рисунок 3.4. Молекулярна структура сполуки **3.2d** в представленні атомів еліпсоїдами теплових коливань с 50% імовірністю

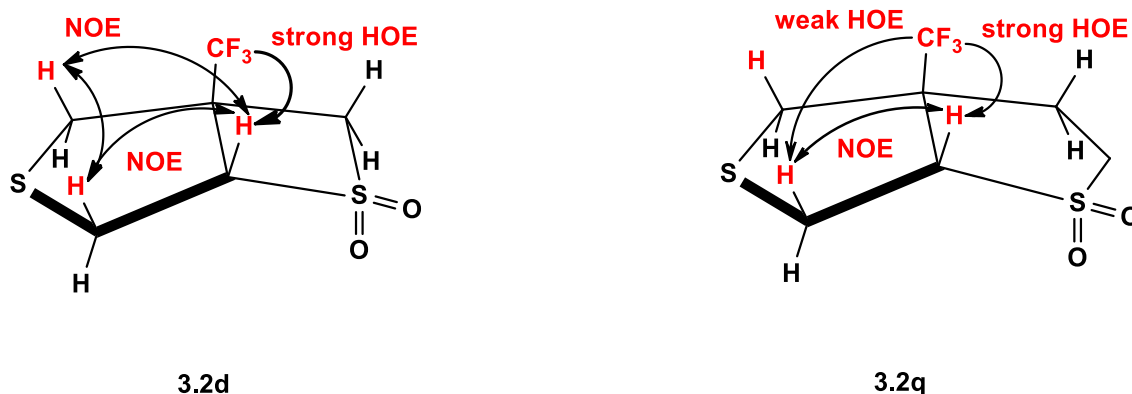


Рисунок 3.5. Знайдені кореляції в спектрах ^1H - ^1H NOESY і ^1H - ^{19}F HOESY сполук **3.2d**, **3.2q**

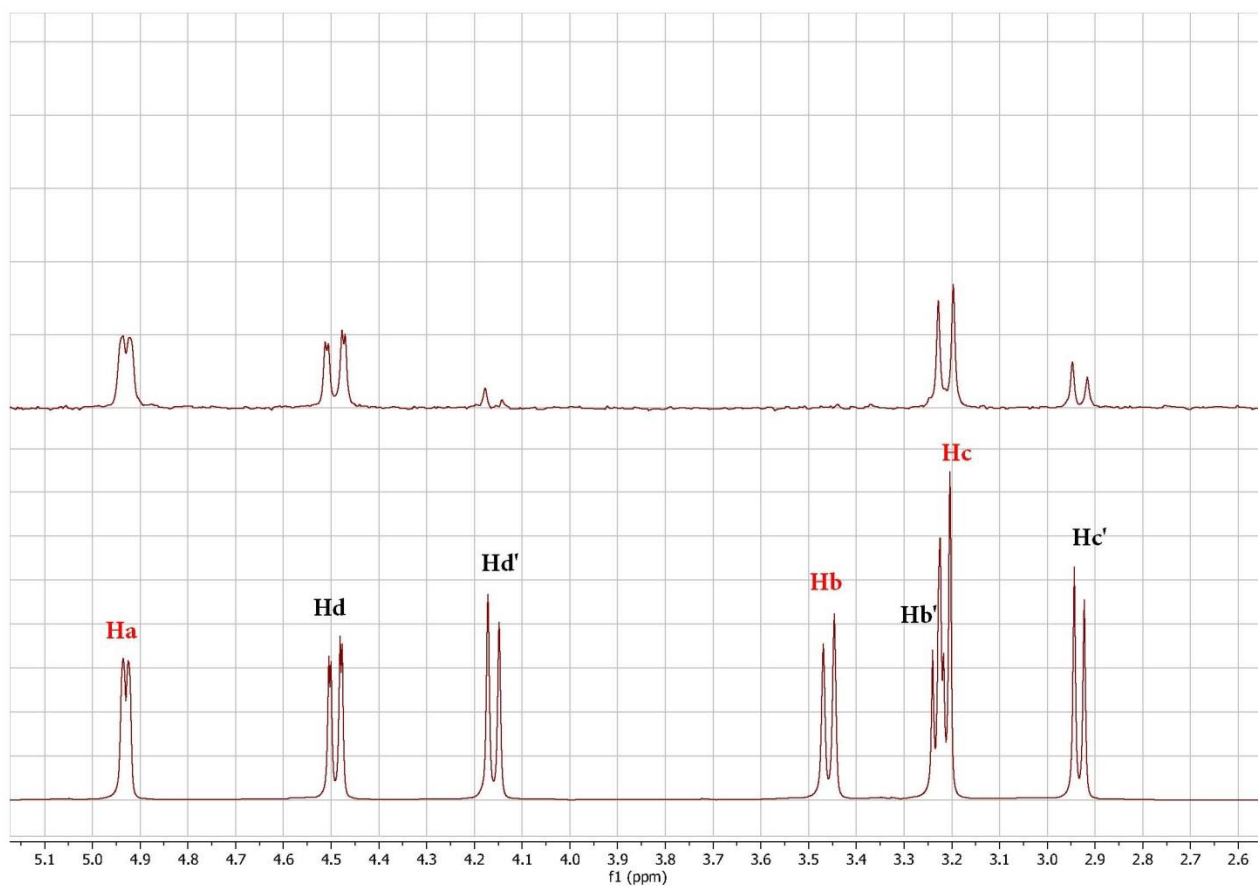
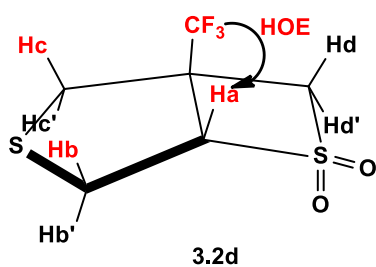
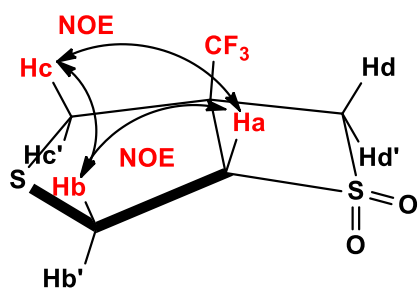


Рисунок 3.6. ^1H - ^{19}F SELHOESY спектр (CDCl_3) та відповідні кореляції між атомами Флуору CF_3 групи і протонами Ha сполуки **3.2d**



3.2d

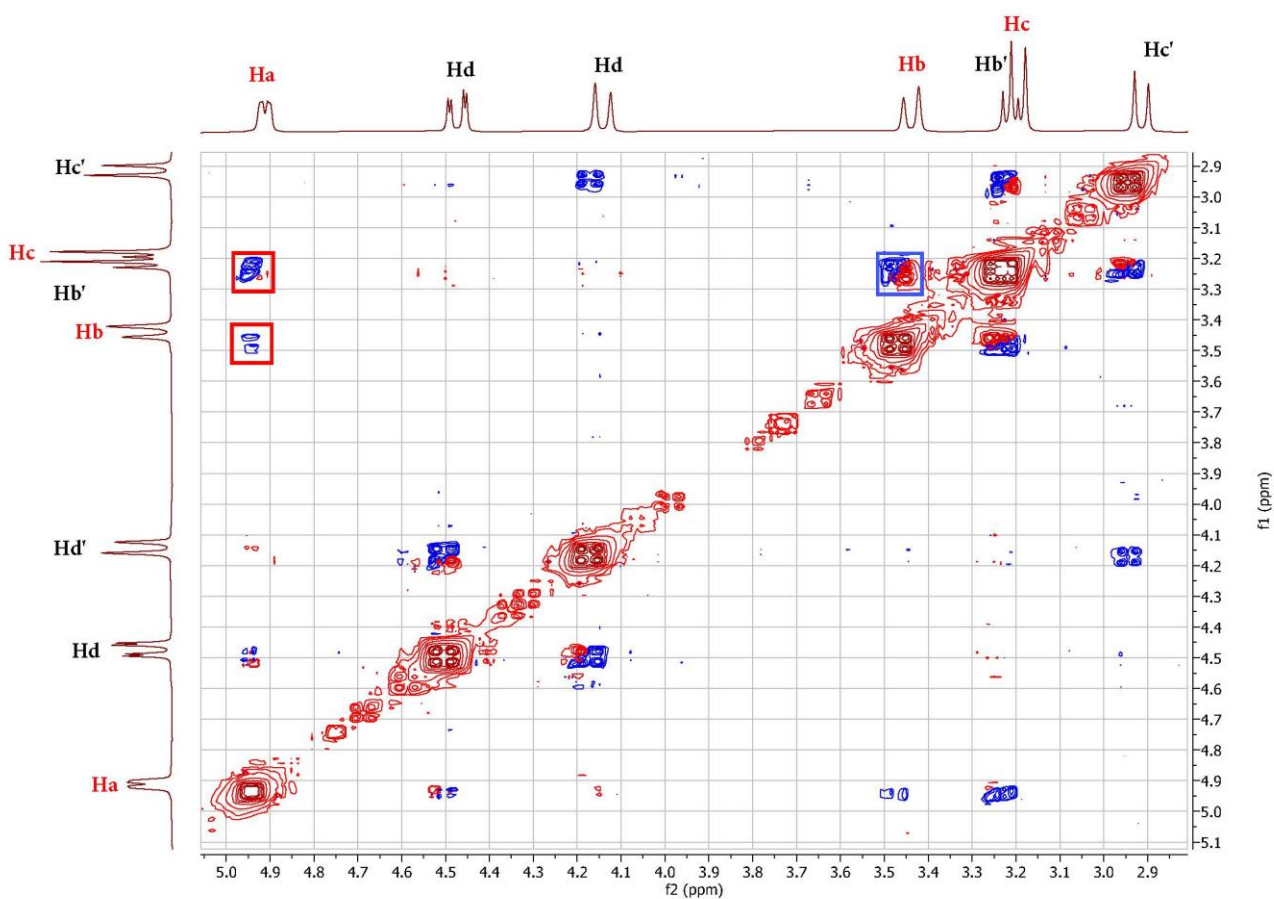


Рисунок 3.7. ¹H-¹H NOESY спектр (CDCl₃) сполуки **3.2d**. Позначені відповідні крос-піки між протонами **Hc і Hb**, **Hc і Ha**, **Hb і Ha**

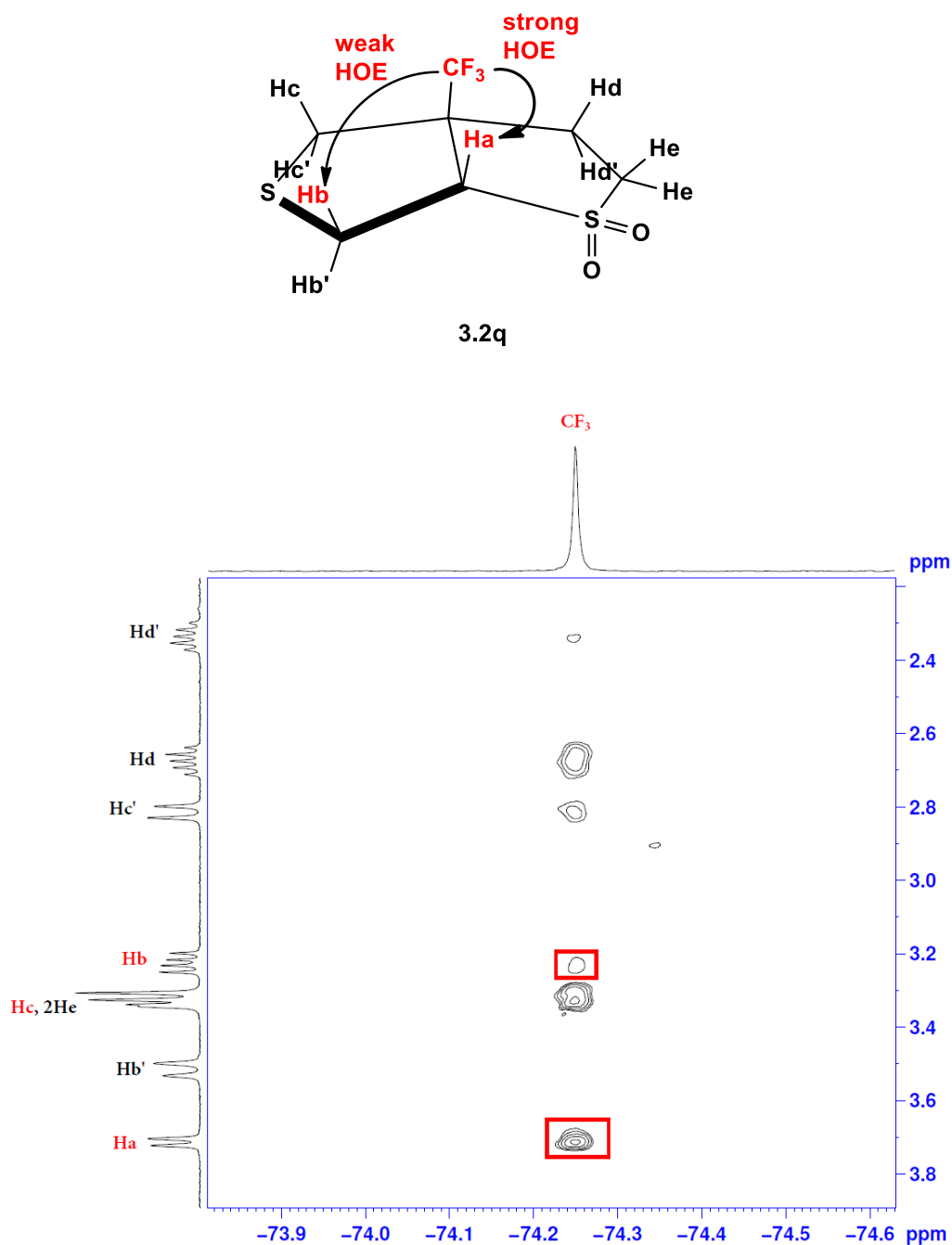


Рисунок 3.8. ^1H - ^{19}F HOESY спектр (CDCl_3) та відповідні кореляції між атомами Флуору CF_3 групи і протонами **Ha** і **Hb** сполуки **3.2q**. Позначені відповідні крос-піки

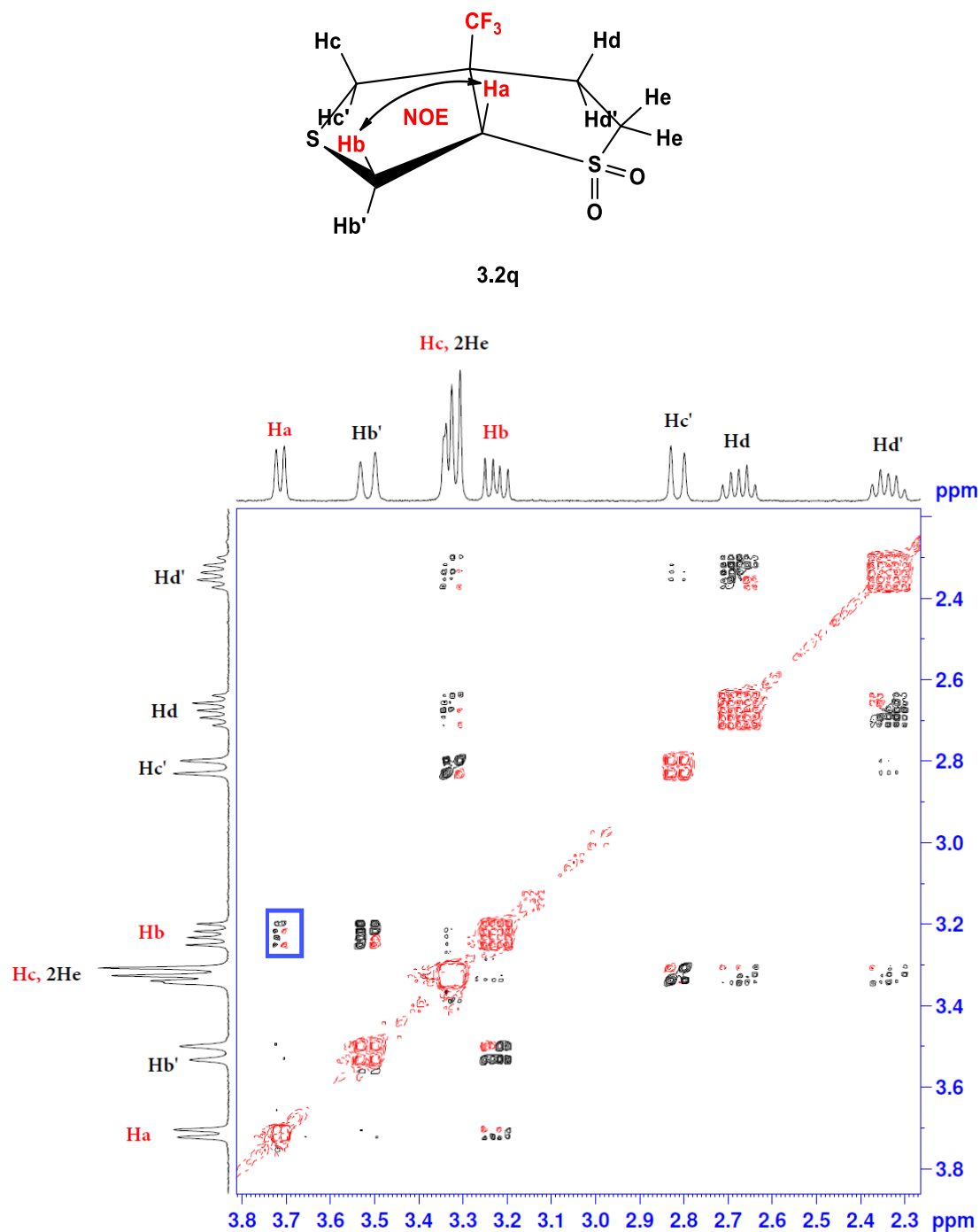


Рисунок 3.9. ^1H - ^1H NOESY спектр (CDCl_3) сполуки **3.2q**. Позначений крос-пик між протонами **Ha** і **Hb**

3.4 Синтез функціональних похідних

Розробивши метод отримання конденсованих тіолонових структур, ми вирішили синтезувати набір їх функціональних похідних.

При гідролізі естеру **3.2i** за допомогою LiOH отримали N-Вос захищену амінокислоту **3.3**. Сульфідна сірка тіолонового кільця може бути легко

окиснена до сульфону **3.4** при дії *m*CPBA, а подальше зняття Boc-захисту з аміної групи піролідинового фрагмента дозволило отримати біциклічну амінокислоту **3.5**, виділену у вигляді гідрохлориду (схема 3.4A).

Аналогічним шляхом з отриманих продуктів циклоприєднання було синтезовано ряд карбонових кислот **3.6–3.15** з сульфідною та сульфоною сіркою в тіолоановому кільці. У випадку *трет*-бутилового естеру **3.2n** (Alk = *t*-Bu) для стадії гідролізу використовували TFA. Отримані кислоти та аміни представлені на схемі 3.4B.

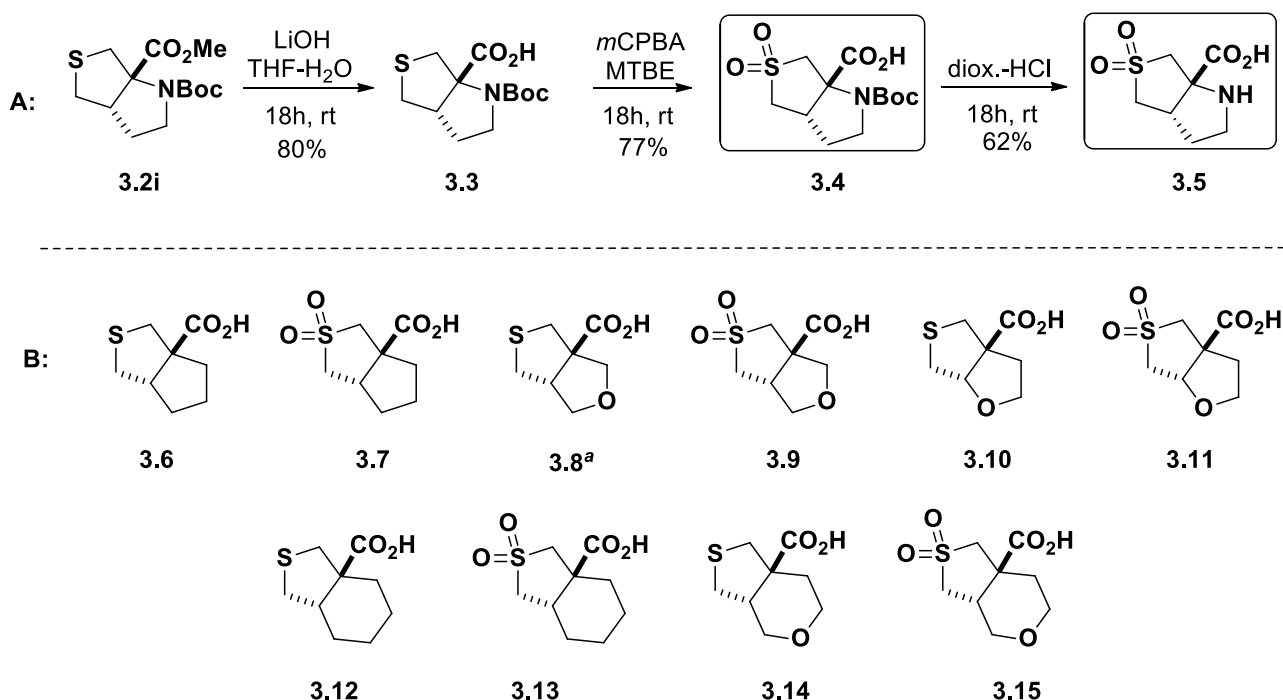


Схема 3.4. А: Синтез біциклічної амінокислоти **3.5**; **В:** синтезовані біциклічні кислоти та аміни з тіолоановим фрагментом. ^a Для гідролізу *трет*-бутилового естеру **3.2n** використовували TFA

В умовах реакції Курціуса кислоти **3.6** і **3.9** були перетворені на Boc-аміни **3.16** і **3.17**. Після їх окиснення за допомогою *m*CPBA в сульфони **3.18** і **3.19** та наступного зняття Boc-захисту було отримано аміни **3.20** і **3.21**, виділені у вигляді гідрохлоридів (схема 3.5).

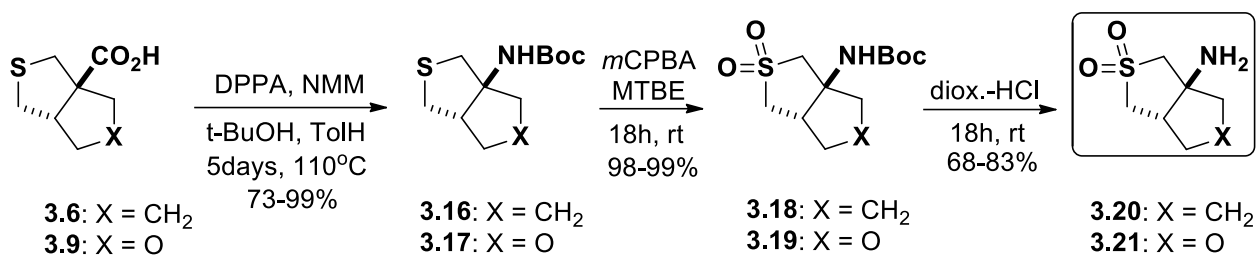


Схема 3.5. Синтез біциклічних амінів 3.20 та 3.21

Кетон **3.2e** було перетворено в оксим **3.22** нагріванням з гідроксиламіном (2 мольних еквівалента). При цьому утворюється суміш *син*- і *анти*- ізомерів (69:31) із загальним виходом 85%, яку вдалося відновити до аміну **3.23** за допомогою комплексу боран-диметилсульфід (BH₃·Me₂S). Амін **3.23** виділено у вигляді суміші діастереомерів (1:1) з виходом 85% (схема 3.6).

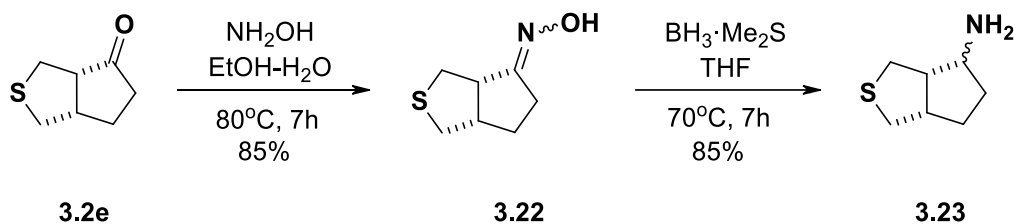


Схема 3.6. Синтез біциклічного аміну 3.23

Таким чином, нами було розроблено підхід до конденсованих похідних тіолану (сульфолану), що містять функціональні групи. Метод базується на [3+2]-циклоприєднанні іліду, генерованого з хлорометилтриметилсилілметил сульфідом, до α,β -ненасичених циклічних сполук (естерів, сульфонів, нітрилів, кетонів, трифторометилвмісних похідних) та дозволяє отримати цільові продукти з виходами 15–85%. Реакції циклоприєднання протікають діастереоселективно, всі конденсовані похідні були отримані як *цис*-діастереомери. Запропонований біциклічний скелет в отриманих сполуках відкриває доступ до сполук – функціональних похідних тіолану, в окремих випадках з трифторометильним замісником, що мають полярну конформаційно обмежену «тривимірну» структуру. Це дозволяє припустити, що похідні цієї раніше не відомої гетероциклічної тіоланової (сульфоланової) системи можуть бути перспективним будівельними блоками для розвитку медичної хімії.

РОЗДІЛ 4

Синтез спіроциклічних тіоланів: циклоприєднання тіокарбоніліліду до сполук з *екзо*-циклічним подвійним зв'язком

Одним із основних сучасних напрямків розвитку органічної хімії є пошук нових конформаційно обмежених сполук з високою часткою sp^3 -гібридизованих вуглеців та наявністю реакційно здатних функціональних груп. Сполуки, що відповідають таким вимогам, можуть слугувати тривимірними будівельними блоками для пошуку перспективних біологічно активних речовин [112,113]. В галузі медичної хімії протягом останніх років з'явилися такі нові підходи, як «scaffold hopping»[†] [114], «escape the flatland» («вихід з площини») [115] та «conformational restriction» («конформаційна обмеженість») [116], які інтенсивно розвиваються та вже знайшли величезне практичне застосування.

Останнім часом заміниками звичайних п'ятичленних аліфатичних гетероциклів впроваджуються спіроциклічні сполуки як молекули із специфічною молекулярною топологією, різноманітністю функціональних груп і покращеними фізико-хімічними характеристиками. На даний момент вони внаслідок конформаційної жорсткості, що забезпечує міцне зв'язування з біологічною мішенню без додаткових ентальпійних втрат, вже відіграють важливу роль у розвитку медичної хімії [105,117,118,119].

В цьому контексті об'єктами нашої уваги стали аза/оксатіаспіро[m.4]алкани (4.3, m=2–5 рис. 4.1). Концепція, яка викликає інтерес до цих структур, полягає в їх подібності до батьківських аза- і діазаспіро[3.3]гептанових каркасів, фрагменти яких наявні в ряді медичних препаратів і біоактивних сполук [120]. Включення в циклічну систему гетероатома, зокрема сірки, особливо в окисненому стані, слугуватиме

[†] Наразі загальноприйнятий однозначний український термін для цього виразу відсутній

утворенню невивчених гетероспіро[m.4]алканів, які інтуїтивно нагадують «drug-like» молекули.

Дана частина роботи присвячена спіроциклічним сірковмісним сполукам, будова яких дозволяє розглядати їх як багатофункціональні та конструктивно різноманітні моделі з двома/трьома точками варіативності для пошуку нових лікарських засобів (рисунок 4.1).

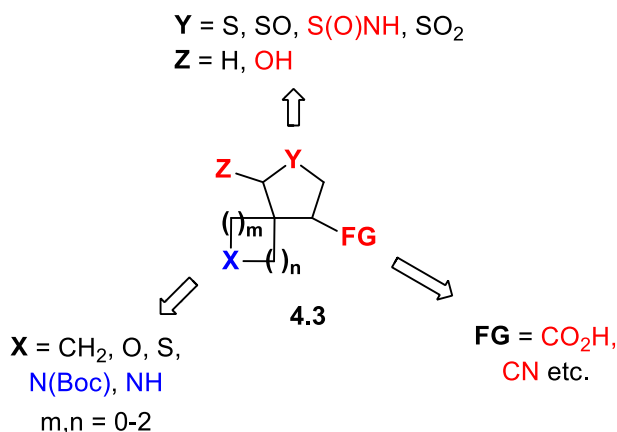


Рисунок 4.1. Аза/окса-тіаспіро[m.4]алкани (4.3, m=2-5) як багатофункціональні та конструктивно різноманітні моделі з двома/трьома точками варіативності для пошуку нових лікарських засобів

В літературі описаний лише один приклад отримання тіоланової похідної, анельованої з азетидином шляхом [3+2]-циклоприєднання тіокарбоніліліду. Carreira з колегами отримали похідну 6-тіа-2-азаспіро[3.4]октану шляхом реакції іліду **1**, утвореного обробкою реагенту **2** CsF, з аліциклічним електронодефіцитним алкеном (див. також схему 1.26B) [64]. Натхненні цією роботою, ми вирішили застосувати цю ідею для подібного перетворення на відомих етоксикарбонілзаміщених алкенах **4.2**.

Ми запропонували двоетапний синтетичний підхід до нового покоління спіроциклічних кільцевих систем гетероспіро[m.4]алканів **4.3** (схема 4.1), який полягає спочатку в отриманні олефінової компоненти та в наступному приєднанні до неї 1,3-диполярним циклоприєднанням тіокарбоніліліду **1**. Як вихідні сполуки було взято комерційно доступні чотиричленні аліфатичні кетони **4.1**, які було в одну стадію перетворено в електронодефіцитні екзоциклічні алкени **4.2** за допомогою одного з двох способів. Перший полягає у

взаємодії кетонів **4.1** з етил (фосфораніліден)ацетатом за реакцією Віттіга в дихлорометані при кімнатній температурі (*метод А*) [120]. За цим методом були отримані іліденові сполуки, що містять атом Гідрогену біля подвійного зв'язку. Ілідени, що мають замісник поряд з етоксикарбонільною групою були отримані за іншим методом, який полягав у взаємодії кетонів **4.1** з фосфонатами за реакцією Хорнера – Водсворта – Емонса при кип'ятінні в тетрагідрофурані в присутності поташу (*метод В*) [4]. Вибір способу отримання сполук **4.2** залежав від препаративної доступності фосфініліду або фосфонату. Обидва способи дозволяють отримати відповідні олефіни **4.2** з кількісними виходами в мультиграмових кількостях. Таким чином було отримано ряд *екзо*-циклічних олефінів, що містять реакційноздатні фрагменти в циклі (амінна група, сульфідна) або поза циклом (етоксикарбонільна, нітрильна).

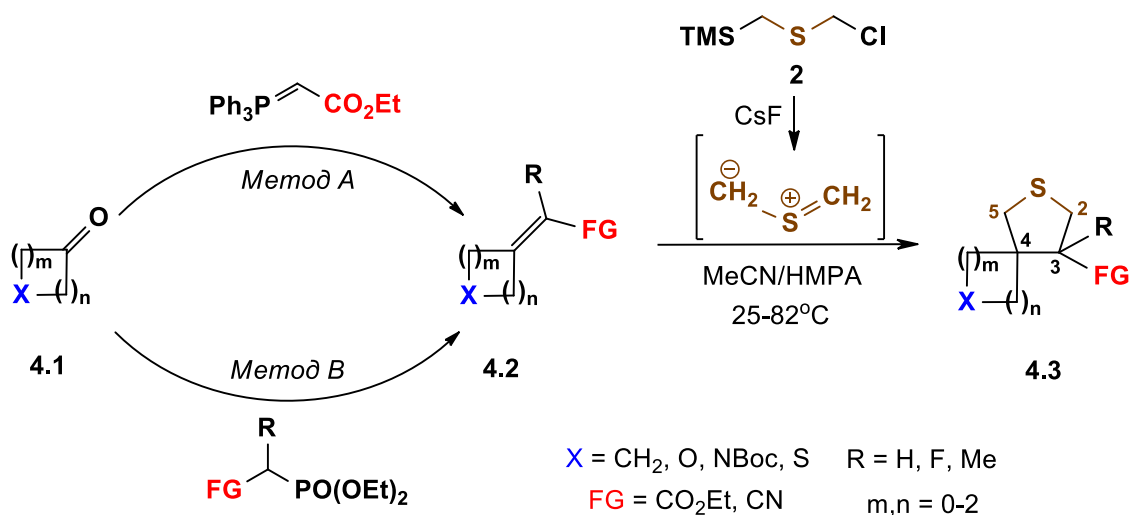


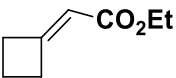
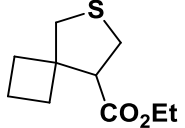
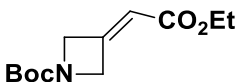
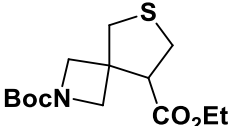
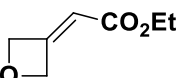
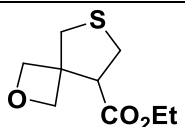
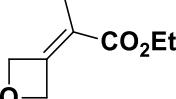
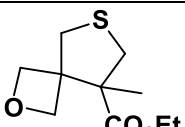
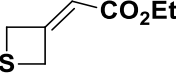
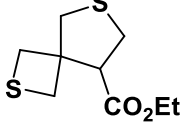
Схема 4.1. Загальна схема синтезу спіроциклічних похідних тіоланів

4.1 Вивчення меж застосування реакції циклоприєднання

Отримавши ряд олефінів ми вивчили межі застосування і обмеження ключової другої стадії отримання спіросполук – реакції [3+2]-циклоприєднання з тіокарбонілідом **1**. Спочатку ми використовували лише алкоксикарбоніл-заміщені системи, щоб поетапно виявити закономірності при варіації природи чотиричленних кілець в алкенах **4.2a–e** (таблиця 4.1). Насправді всі алкени – похідні циклобутанону **4.2a**, азетидинону **4.2b** оксетанону **4.2c,d** і тіетанону

4.2e дали цільові спіроциклічні продукти з хорошими виходами. Реакція відбувалася при нагріванні алкену з 2.25 еквівалентами реагенту **2** в ацетонітрилі/НМРА (10:1) у присутності 4 еквівалентів CsF при температурі кипіння впродовж 1–2 доби. Слід зазначити, що гетероатоми (N, O) у кільці активували подвійний зв'язок C=C негативним індуктивним (–I) ефектом, що вплинуло на швидкість конверсії і вихід реакції. Наявність додаткового стеричного фактора у вигляді метильного замісника в α -положенні алкену **4.2d** знижує в порівнянні з **4.2c** ступінь конверсії і, відповідно, вихід. 1,3-Диполярний циклоадукт **4.3e** не вдалося отримати в чистому вигляді. Після наступного гідролізу гідроксидом літію, кислота **4.12** була зрештою виділена і повністю охарактеризована (вихід 29% за дві стадії) (див. далі).

Таблиця 4.1. Олефіни **4.2a–e** та продукти їх циклоприєднання з тіокарбонілілідом **4.3a–e**

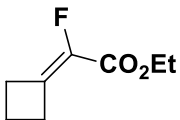
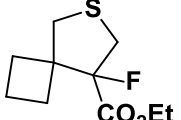
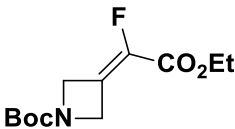
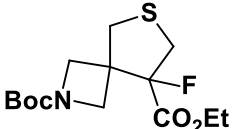
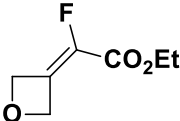
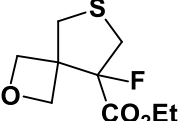
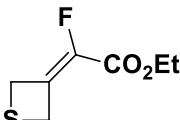
Алкен	Умови реакції циклоприєднання	Продукт	Вихід
4.2a 	1 (2.75 eq.), CsF (5 eq.), НМРА, 82°C, 48 h	4.3a 	44%
4.2b 	1 (2.25 eq.), CsF (4 eq.), НМРА, 82°C, 24 h	4.3b 	80%
4.2c 	1 (2.25 eq.), CsF (4 eq.), НМРА, 70°C, 24 h	4.3c 	61%
4.2d 	1 (2.25 eq.), CsF (4 eq.), НМРА, 82°C, 48h	4.3d 	47%
4.2e 	1 (2.25 eq.), CsF (4 eq.), 70°C, 24 h	4.3e 	35%

Відомо, що введення атомів фтору у молекулу може значно покращити фізико-хімічні параметри отриманих сполук, зокрема спричиняє суттєві зміни їх

фізико-хімічних властивостей. Значна кількість похідних фторовмісних гетероциклічних сполук знайшла практичне застосування у сучасному органічному синтезі та медичній хімії, вони є привабливими для науковців та промислових хіміків та широко розповсюджені у дослідній практиці та фармацевтиці. Тому ми вирішили отримати ряд циклічних алкенів, подібних до досліджених вище, проте в яких замість атома Гідрогену біля подвійного зв'язку міститься атом Фтору при збереженні тієї ж самої електроноакцепторної групи (CO₂Et). Фторовмісні ілідени **4.2f–i** отримані згідно описаним в літературі методикам за *методом В* реакцією циклічних кетонів з 2-фторо-2-фосфорилацетатом. Сполуки **4.2f–h** відомі з літератури [121], в той час як спектральні характеристики ілідену з тітановим фрагментом **4.2i** не описані.

Ми знайшли, що введення атомів фтору у алкеновий компонент суттєво впливає на перебіг їх реакцій 1,3-циклоприєднання з тіокарбонілілідом **1**. Так, фторовані тіолани **4.3f–i** були отримані з хорошими виходами 46–90% вже за кімнатних температур (таблиця 4.2). Перебіг реакції контролювали за спектрами ¹H ЯМР і GC-MS реакційних сумішей.

Таблиця 4.2. Олефіни **4.2f–i** та продукти їх циклоприєднання з тіокарбонілілідом **4.3f–i**

Алкен	Умови реакції циклоприєднання	Продукт	Вихід
4.2f 	1 (1.5 eq.), CsF (3 eq.), 35°C, 48 h	4.3f 	81%
4.2g 	1 (1.1 eq.), CsF (3 eq.), 25°C, 24 h	4.3g 	90%
4.2h 	1 (1.75 eq.), CsF (3 eq.), 25°C, 48 h	4.3h 	67%
4.2i 	1 (1.5 eq.), CsF (3 eq.), 35°C, 24 h	4.3i 	46%

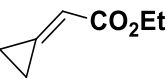
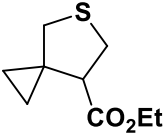
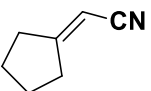
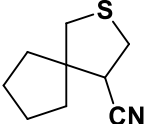
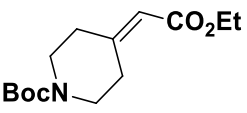
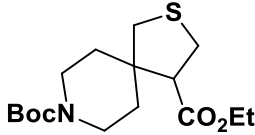
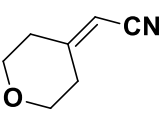
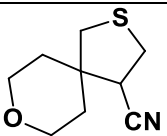
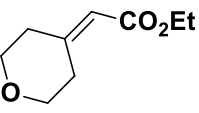
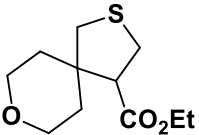
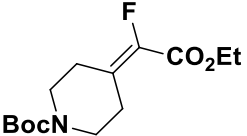
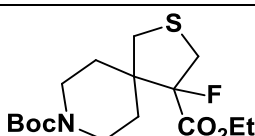
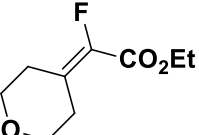
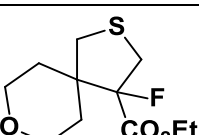
Реакції протікають гладко і легко масштабуються. Наприклад, продукти **4.3a-d, f–h** були отримані у масштабі більше 20 грам за один цикл.

Наступним етапом наших досліджень було розширення ряду диполярфілів, а саме, вивчення в реакціях циклоприєднання іліденів з різним розміром циклу. Також ми вивчили вплив на перебіг реакцій заміни етоксикарбонільної групи в олефіні на нітрильну. Відповідні вихідні олефіни отримали з доступних кето сполук за загальними методиками. Для синтезу ілідену **4.2j** з циклопропановим кільцем як вихідну використали етил, TMS-кеталь циклопропанону, застосовуючи *метод А*. За цим методом отримали також сполуки **4.2l** та **4.2n**, інші ілідени синтезували за *методом В* (схема 4.3). Всі три- (**4.2j**), чотири- (**4.2avi**), п'яти- (**4.2k**) і шестичленні (**4.2l–o**) алкени дали бажані спіроциклічні продукти з виходами від хороших до помірних. Реакційна здатність у досліджуваних реакціях спадає в ряду збільшення розміру циклу у вихідному алкені. Винятком, що практично не вступав в реакцію, був тетрагідропіран-вмісний алкен **4.2n**. Цікаво відзначити, що заміна естерної групи такого алкену **4.2n** на меншу та більш електронегативну групу – нітрильну в **4.2m** виявилася достатньою, щоб реакція пройшла з виходом 16%. Перебіг реакції контролювали за спектрами ¹H ЯМР і GC реакційних сумішей. Результати усіх перетворень представлені в таблиці 4.3.

В цілому серед усіх три-шестичленних субстратів найбільш реакційноздатним виявився найбільш напружений тричленний циклопропановий алкен **4.2j**, що вступав в реакцію за кімнатних температур і з хорошим виходом і повною конверсією давав відповідний циклоадукт **4.3j**. Повної конверсії для аналогічного чотиричленного циклобутанового алкену **4.2a** досягли лише при тривалому нагріванні. А схожий за будовою п'ятичленний циклопентановий алкен **4.2k** давав конверсію 15% (за даними GC). Згадані шестичленні алкени також реагують, але з неповними конверсіями (менше 30% за даними GC), тому продукти циклоприєднання були отримані з гіршими виходами. Проходження реакції потребувало тривале кип'ятіння реакційної суміші (2–3 доби), що супроводжувалося частковою полімеризацією

відповідних акрилатів. Конверсія в таких реакціях значно покращується при використанні дво-, в деяких випадках трикратного надлишку реагенту **2**. Перебіг реакції контролювали за спектрами ^1H ЯМР і GC реакційних сумішей.

Таблиця 4.3. Олефіни **4.2j–p** та продукти їх циклоприєднання з тіокарбонілілідом **4.3j–p**

Алкен	Умови реакції циклоприєднання	Продукт	Вихід
4.2j 	1 (1.5 eq.), CsF (2.5 eq.), 25°C, 18 h	4.3j 	76%
4.2k 	1 (3.5 eq.), CsF (6 eq.), 82°C, 72 h	4.3k 	15% ^a
4.2l 	1 (3.5 eq.), CsF (6 eq.), HMPA, 82°C, 72 h	4.3l 	17% ^b
4.2m 	1 (3.5 eq.), CsF (5 eq.), HMPA, 82°C, 72 h	4.3m 	16%
4.2n 	1 (3 eq.), CsF (5 eq.), HMPA, 82°C, 72 h	4.3n 	5% ^c
4.2o 	1 (2.5 eq.), CsF (4 eq.), HMPA, 60°C, 48 h	4.3o 	12%
4.2p 	1 (2.5 eq.), CsF (4 eq.), HMPA, 60°C, 48 h	4.3p 	30%

^a Продукт отримано з чистотою 70% за даними GC. ^b Використовували в наступній стадії без попередньої очистки. ^c Речовина не виділена, вказано конверсію (^1H ЯМР)

Сполуки **4.3a–p** охарактеризовано спектрами ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F , даними мас-спектроскопії, які відповідають запропонованим структурам. Характерною особливістю їх ^1H ЯМР спектрів є наявність АВ спінової системи при 3.0–3.3

м.ч. ($^2J_{\text{HH}} = 10\text{--}12$ Гц) для діастереотопних протонів Н-5[‡], через присутність в молекулі хірального центру. Для усіх циклоадуктів в спектрах ^{13}C ЯМР спостерігається характерний сигнал вузлового С-4 атома при 45–56 м.ч. (28.5 м.ч. для циклопропільного **4.3j**) У спектрі ^1H ЯМР циклоадукту **4.3d** спостерігаються дві АВ спінові системи діастереотопних протонів Н-2 і Н-5 з дублетами при 2.57 і 2.36 ($^2J_{\text{HH}} = 11$ Гц) і при 3.21 і 3.26 м.ч ($^2J_{\text{HH}} = 10.8$ Гц) відповідно. У спектрі ^1H ЯМР 3-фторозаміщених циклоадуктів **4.3f–i** спостерігаються дублет дублетів протонів Н-2 ($^3J_{\text{HF}} = 30\text{--}31$ Гц, $^2J_{\text{HH}} = 12\text{--}13$ Гц) при 3.50–3.55 м.ч. і дублет дублетів протону Н'-2 ($^3J_{\text{HF}} = 20\text{--}22$ Гц, $^2J_{\text{HH}} = 12\text{--}13$ Гц) при 3.10–3.15 м.ч. а в спектрах ^{13}C ЯМР спостерігалися характерні дублети для ядер С-3 ($^1J_{\text{CF}} = 195\text{--}197$ Гц) при 101–103 м.ч. і для ядер С-2 і С-4 ($^2J_{\text{CF}} = 24.3\text{--}24.5$ і $22.3\text{--}23.1$ Гц) при 36–37 і 49–55 м.ч. відповідно.

4.2 Синтез спіроциклічних будівельних блоків

Розробивши інструмент для отримання спіроциклічних структур, що містять у своєму складі функціональні групи, ми дослідили шляхи їх модифікацій з метою синтезувати набір будівельних блоків, готових для прямого використання в проектах пошуку потенційних лікарських препаратів.

Спочатку було зроблено ряд будівельних блоків із двома точками варіативності. При гідролізі естеру **4.3b** за допомогою LiOH отримали N-Вос захищену амінокислоту **4.4**. Сульфідна сірка тіолонового кільця може бути легко окиснена до сульфону **4.5** при дії *m*CPBA, а подальше зняття Вос-захисту з аміної групи азетидинового фрагменту дозволило отримати спіроциклічну амінокислоту **4.6**, виділену у вигляді гідрохлориду (схема 4.2A).

Аналогічним шляхом з отриманих продуктів циклоприєднання було синтезовано ряд карбонових кислот **4.7–4.18** з сульфідною та сульфоною

[‡] Щоб мінімізувати плутанину при називанні сполук в цьому розділі, нумерація замісників навколо тіолонового кільця була проведена як показано на схемі 4.1

сіркою в тіолоновому кільці. Отримані кислоти та аміни представлені на схемі 4.2В.

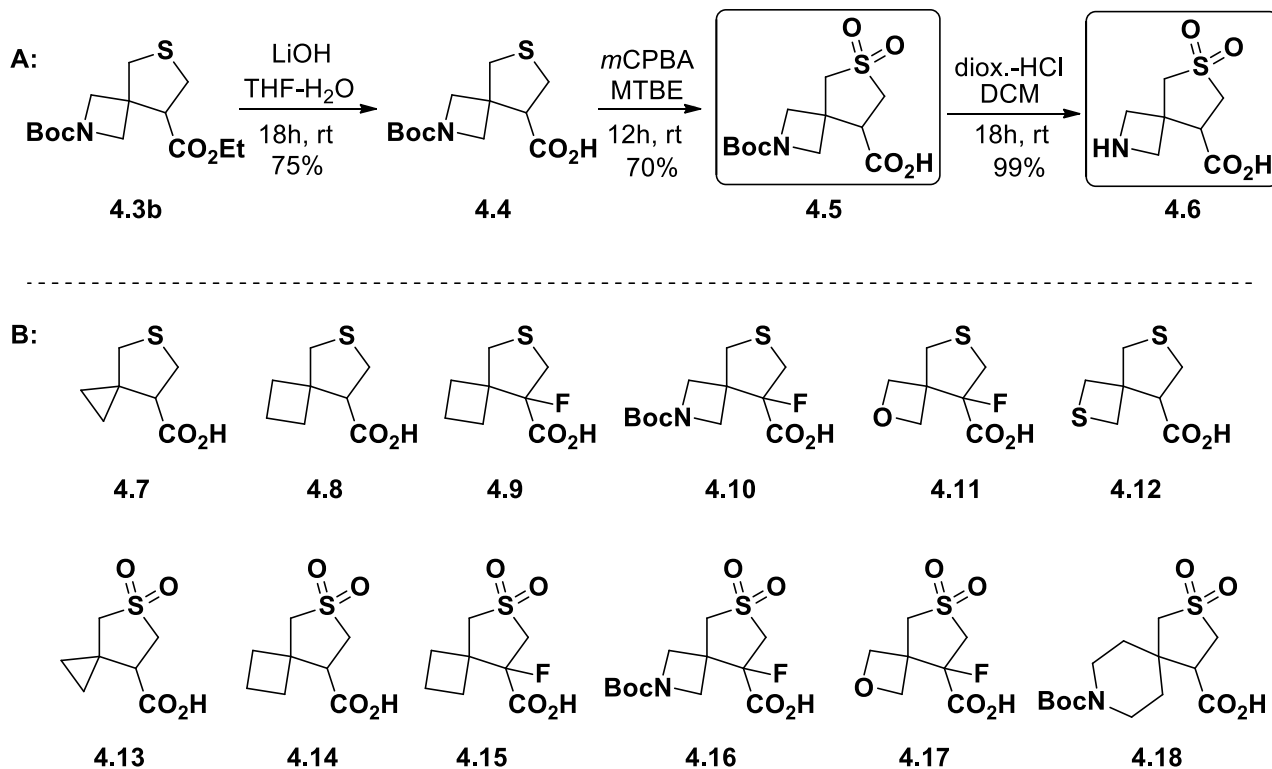


Схема 4.2. **A:** Синтез спіроциклічної амінокислоти **4.6**; **B:** Синтезовані спіроциклічні кислоти та аміни з тіолоновим фрагментом

Для синтезу оксетанкарбонової кислоти **4.19** було змінено порядок перетворень. Спочатку було проведено окиснення до сульфону **4.20**, гідроліз якого за допомогою LiOH дав літієву сіль кислоти **4.19**. Кислота з оксетановим та тіолоновим циклами **4.21** також була отримана у вигляді літієвої солі (схема 4.3). Необхідність отримання літієвих солей **4.19** і **4.21** виникає зважаючи на нестабільність відповідних їм кислот, про що буде повідомлено далі.

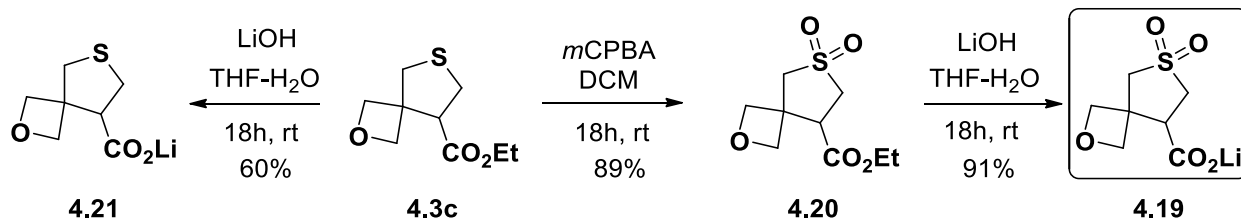


Схема 4.3. Синтез літієвих солей карбонових кислот з оксетановим фрагментом

Сульфідна сірка в спіроциклічних сполуках з тіолоновим кільцем може бути окиснена не тільки до сульфону, а й до сульфоксиду або до сульфоксміну. Це приводить до появи нових реакційних центрів і відкриває нові можливості для модифікацій отриманих сполук. Так, при оксоімінуванні сірки в сполуці **4.3c** за допомогою відомого метода [103] з використанням фенілйодозодиацетату (PIDA) та гідрокарбонату амонію було отримано сульфоксмінін **4.22**. Сполука **4.22** має два стерео центри, тому її було виділено у вигляді суміші діастереомерів у співвідношенні 2.3:1 (за даними ^{13}C ЯМР) (схема 4.4).

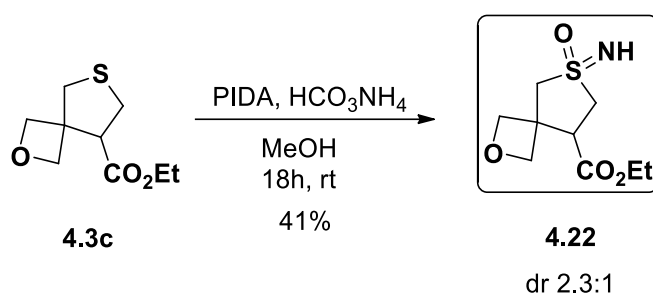


Схема 4.4. Синтез сульфоксміну **4.22**

Окиснення естеру **4.3a** *m*CPBA в сульфоксид **4.23** (суміш діастереомерів 12:7) і наступна його взаємодія з трифтороцтовим ангідридом дозволила отримати продукти реакції Пуммерера [122] – алкен **4.24** і спирт **4.25** (3:1 в реакційній суміші за даними GC), що були розділені колонковою хроматографією (схема 4.5). Спирт **4.25** був виділений як суміш діастереомерів.

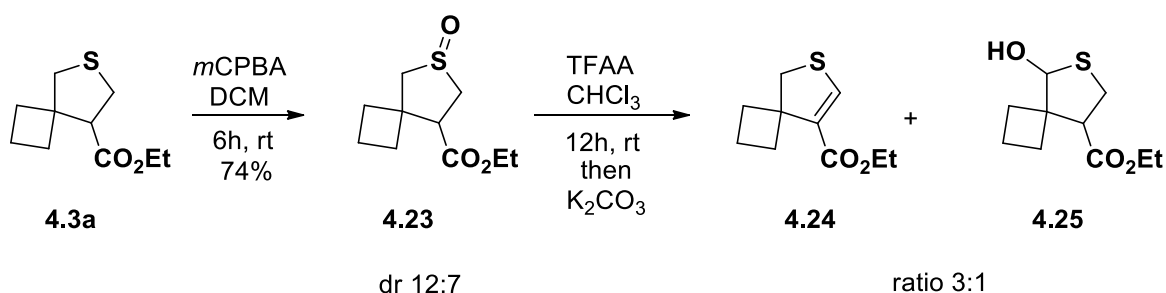


Схема 4.5. Реакція Пуммерера сульфоксиду **4.23**.

Таким чином, ми розробили двоетапний підхід до нових спіроциклічних тіоланів із простих три-шестичленних (гетеро)аліфатичних кетонів. Ключовою реакцією стало [3+2]-циклоприєднання між електронодефіцитними алкенами та

генерованим *in situ* тіокарбонілілідом. Враховуючи доступність усіх вихідних речовин та ефективний двостадійний синтез продуктів, ми впевнені, що цей метод дуже скоро знайде практичне застосування.

4.3 Перегрупування оксетанкарбонових кислот

Понад десять років тому оксетани отримали друге життя, коли було показано, що вони імітують карбонільну групу в біоактивних сполуках. Крім того, було продемонстровано, що оксетановий фрагмент підвищує розчинність у воді, покращує метаболічну стабільність і знижує ліпофільність органічних молекул [112,120,123]. В рамках даної роботи ми розробили синтез спіроциклічних тіоланів шляхом [3+2]-циклоприєднання тіокарбоніліліду. Оксетан став одним із компонентів таких спіроциклів у випадку, коли диполярфілом виступали алкоксикарбоніл оксетан-3-ілідени.

Як вже частково зазначалося раніше, лужний гідроліз естерів оксетанкарбонових кислот **4.3c,d,h** і **4.6c** дозволяє отримати відповідні карбонові кислоти **4.11**, **4.17**, **4.19**, **4.21** у вигляді літєвих солей. Підкислення останніх гідросульфатом натрію дозволяє отримати власне відповідні карбонові кислоти. Проте, було несподівано виявлено, що такі оксетан-карбонові кислоти є нестабільними. Вони легко ізомеризуються в нові (гетеро)циклічні лактони **4.26–4.30** при зберіганні за кімнатної температури або незначному нагріванні (схема 4.6) [4].

Після гідролізу під дією LiOH етилових естерів **4.3c,d** і **4.6c** та підкислення за кімнатної температури в усіх випадках в реакційних сумішах вже було наявно >15% лактону. Ми допустили, що ізомеризація могла відбуватися під час випаровування розчинника (MTBE), що використовувався для екстракції продукту після підкислення, на роторному випаровувачі. Незважаючи на те, що температура зовнішньої водяної бані не перевищувала 40°C, цього було достатньо для циклізації. Взявши до уваги це спостереження, ми знайшли, що нагрівання реакційних сумішей після омилення в суміші діоксан/вода при 50°C легко завершувало ізомеризацію і вело до отримання відповідних чистих

лактонів **4.26–28** (схема 4.6). Структуру сполуки **4.26** було підтверджено NOESY експериментами. Ми запропонували імовірний механізм рециклізації, що передбачає внутрішньомолекулярне протонування оксетанового кільця карбоксильною групою з наступним утворенням лактонного кільця (проміжний *Int-1* на рис. 4.2).

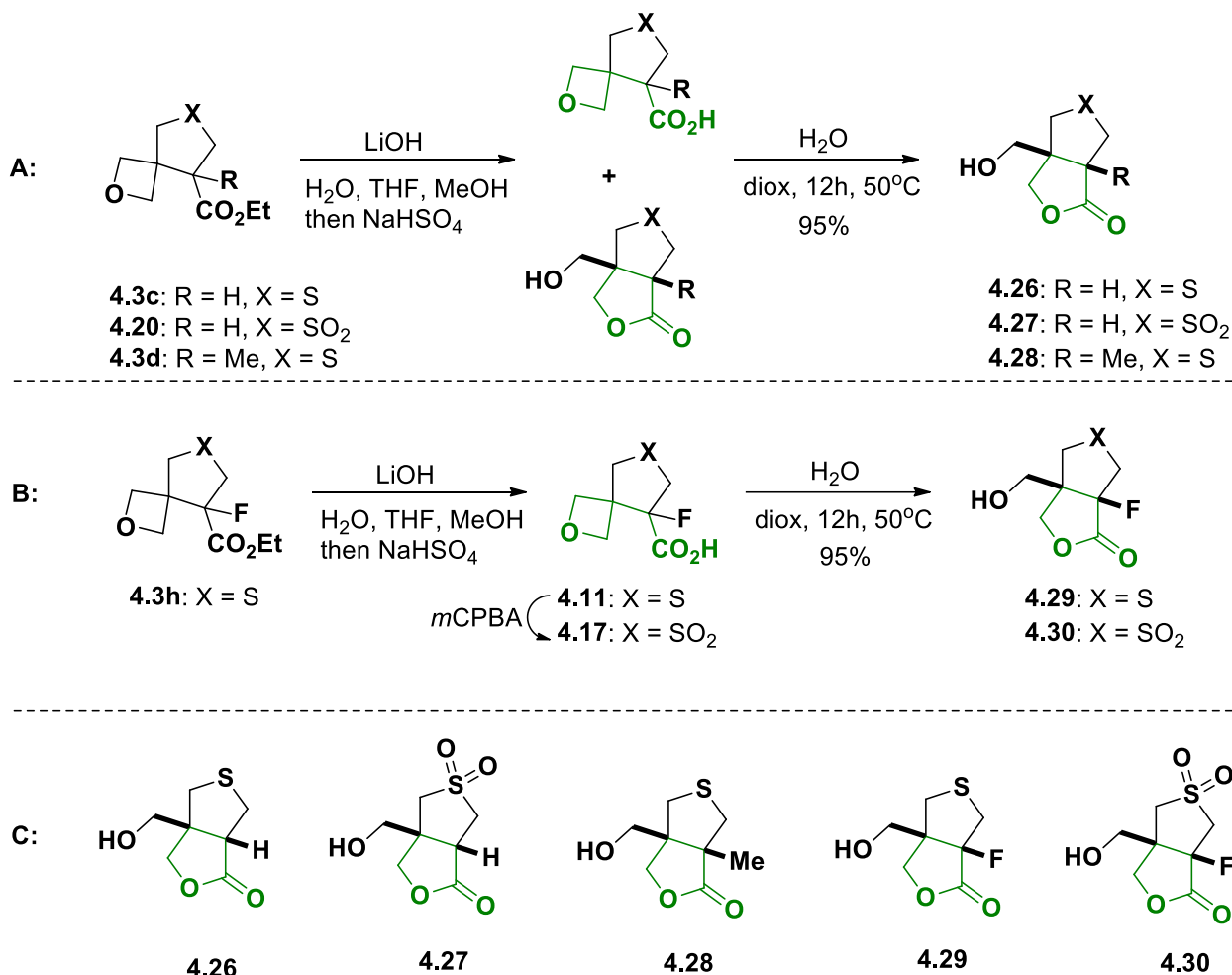


Схема 4.6. Рециклізація оксетанкарбонових кислот. **A:** кислоти нестабільні – після гідролізу утворюються кислота і лактон, рециклізація завершується при невеликому нагріванні; **B:** атом фтору стабілізує карбонові кислоти **4.11**, **4.17**; **C:** стереохімічна конфігурація усіх отриманих лактонів відповідає більш стабільному *цис*-діастереомеру

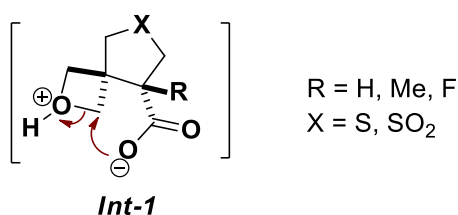


Рисунок 4.2. Запропонований проміжний продукт рециклізації

Цікаво, що на відміну від нестабільних нефторованих аналогів, фторовмісні кислоти **4.11**, **4.17** були стабільними при зберіганні. Після року зберігання за кімнатної температури, ми не спостерігали їх розкладання згідно з даними ^1H ЯМР. Імовірно, атом фтору стабілізував сполуки шляхом зниження нуклеофільності карбоксилатного аніону в проміжному *Int-1* за допомогою негативного індуктивного ефекту. Проте обидві кислоти (сульфід **4.11** та сульфон **4.17**) ізомеризувалися у відповідні лактони **4.29** та **4.30** при нагріванні при 50°C у суміші діоксан/вода. Сульфідна сірка лактону **4.28** може бути окиснена при дії *m*CPBA даючи сульфон **4.31** (схема 4.7) [4].

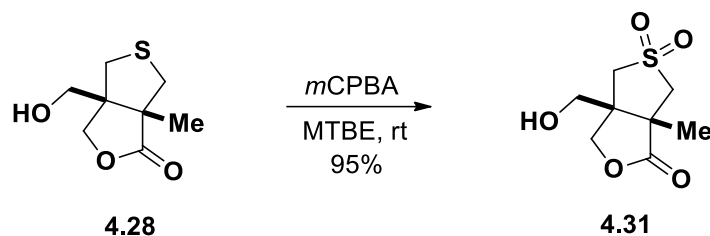


Схема 4.7. Отримання сульфону **4.31**.

4.3.1 Встановлення структури продуктів перегрупування

Для встановлення відносної стереохімії лактонів **4.26** і **4.31** були виконані експерименти зі спектроскопії ядерного ефекту Оверхаузера (рис. 4.3 і рис. 4.4).

Сполуки **4.26–4.31** охарактеризовано спектрами ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F , даними мас-спектрометрії, які відповідають запропонованим структурам. Утворення лише одного з двох можливих стереоізомерних продуктів у реакціях рециклізації карбонових кислот **4.11**, **4.17**, **4.19**, **4.21** підтверджується наявністю єдиного набору сигналів ЯМР, що спостерігаються для реакційних сумішей та ізольованих зразків **4.26–4.31**. На основі встановлених структур сполук **4.26** і **4.31** можна узагальнити висновок про *цис*-розташування замісників біля вузлових атомів біциклів **4.27–4.30**. Віднесення сигналів у спектрах ЯМР зроблені спираючись на проведені COSY, HSQC або ^{13}C APT експерименти.

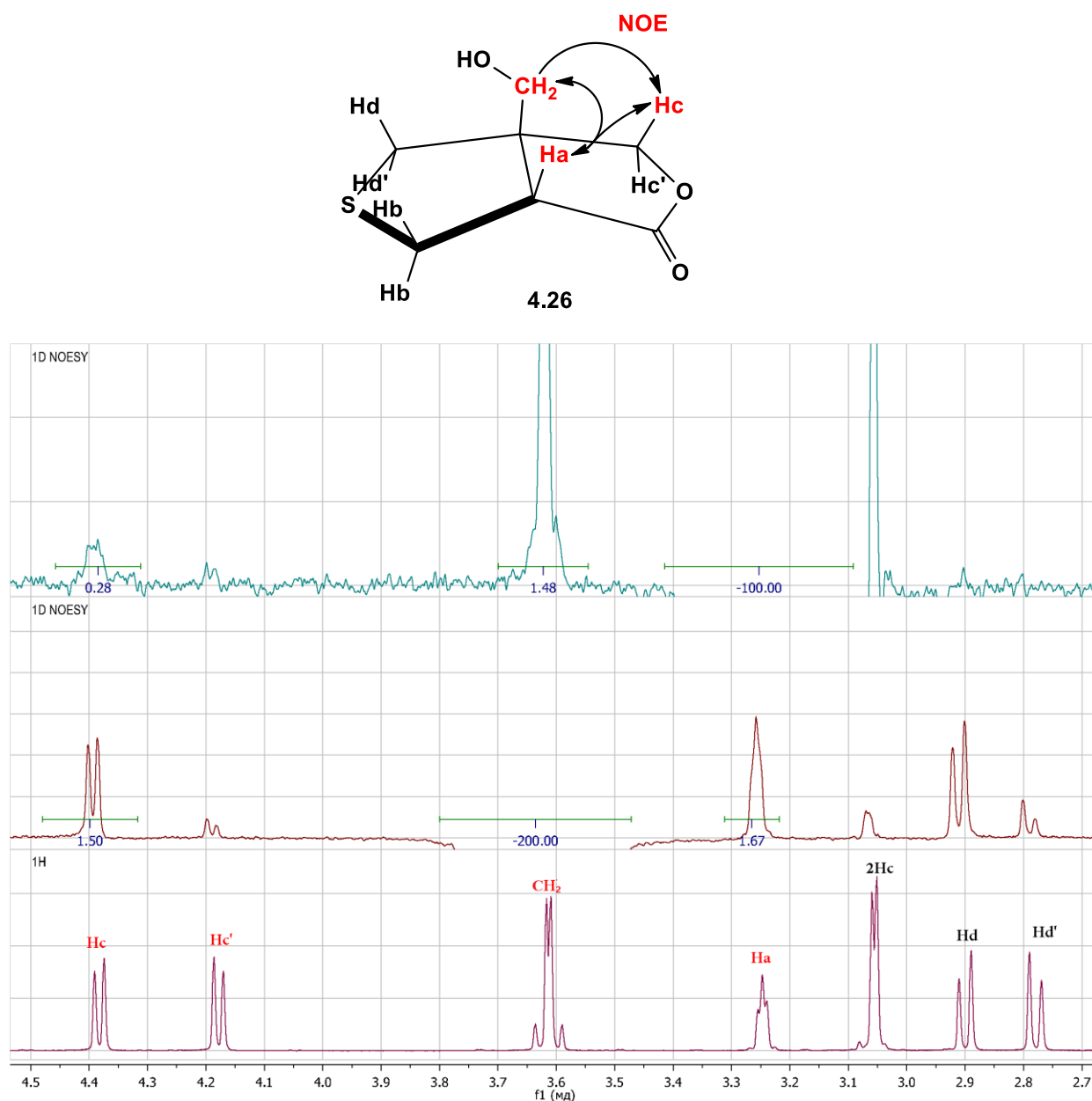


Рисунок 4.3. Знайдені кореляції між протонами **Ha**, **Hc** і **CH₂** в спектрах ^1H - ^1H SELNOESY сполуки **4.26** вказують на *цис*-розташування замісників біля вузлових атомів біциклу

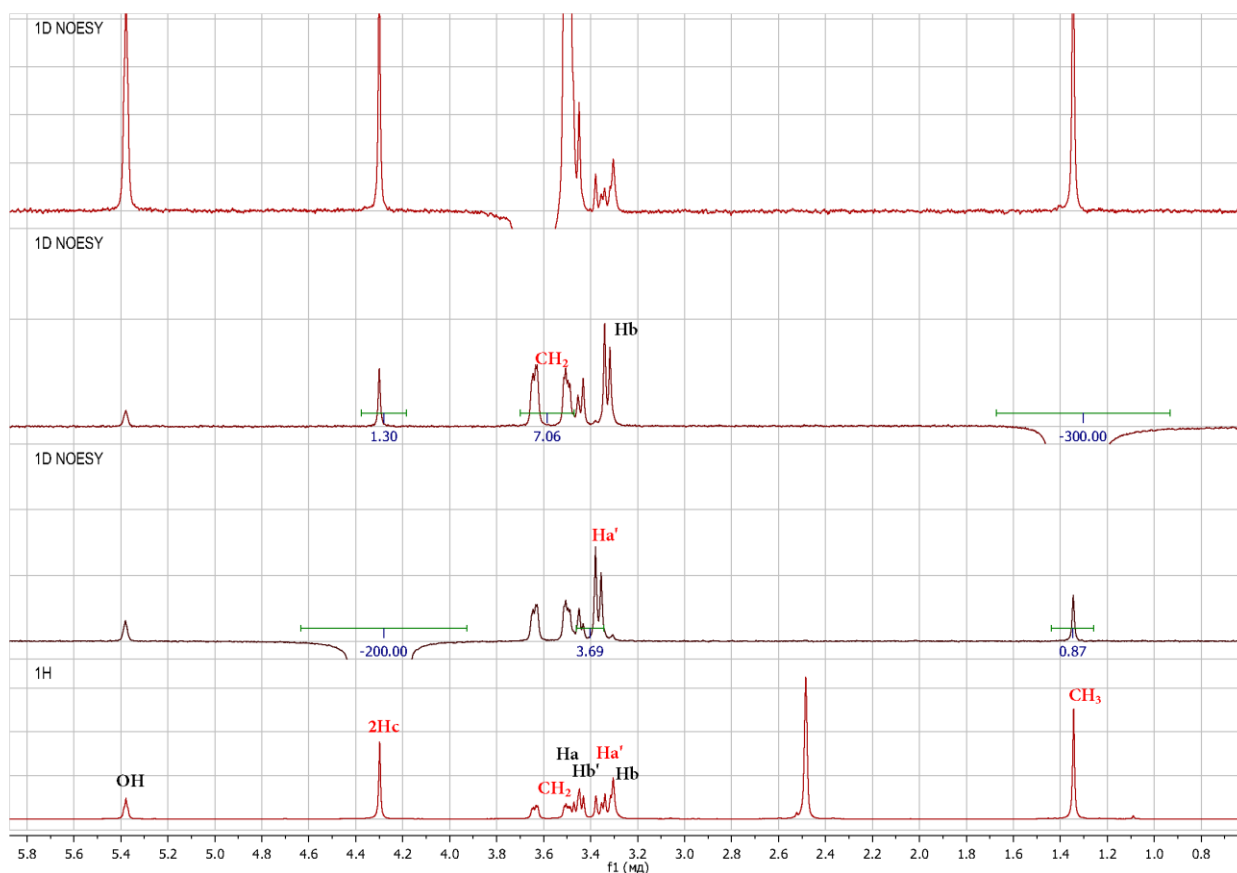
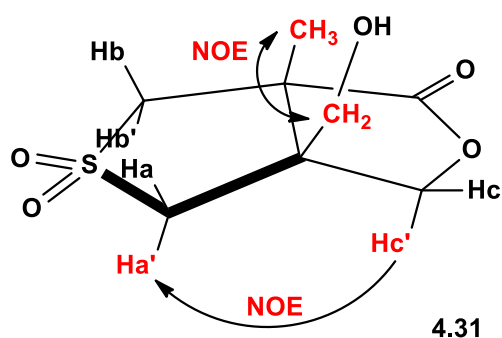


Рисунок 4.4. Знайдені кореляції між протонами **Ha'** і **Hc'**, **CH₂** і **CH₃** в спектрах ¹H-¹H SELNOESY сполуки **4.31** вказують на *цис*-розташування замісників біля вузлових атомів біциклу

4.3.2 Механізм ізомеризації

Розкриття кільця оксетанів зазвичай вимагає активації чотиричленного кільця кислотами Бренстеда. У нашому випадку ізомеризація не потребує каталізу. Імовірно, внутрішня карбоксильна група активує оксетанове кільце через утворення проміжної сполуки **Int-1** (рис. 4.2 та схема 4.7). Цей проміжний

продукт подвійно активується в напрямку ізомеризації: він має протоноване оксетанове кільце та вже депротоновану (більш нуклеофільну) карбоксилатну групу. Запропонований механізм відповідає відомим даним про міжмолекулярний водний гідроліз оксетанового кільця [4,124]. Крім того, етиловий естер **4.3c**, який не може утворювати аналогічний проміжний продукт **Int-1**, залишався стабільним за цих умов.

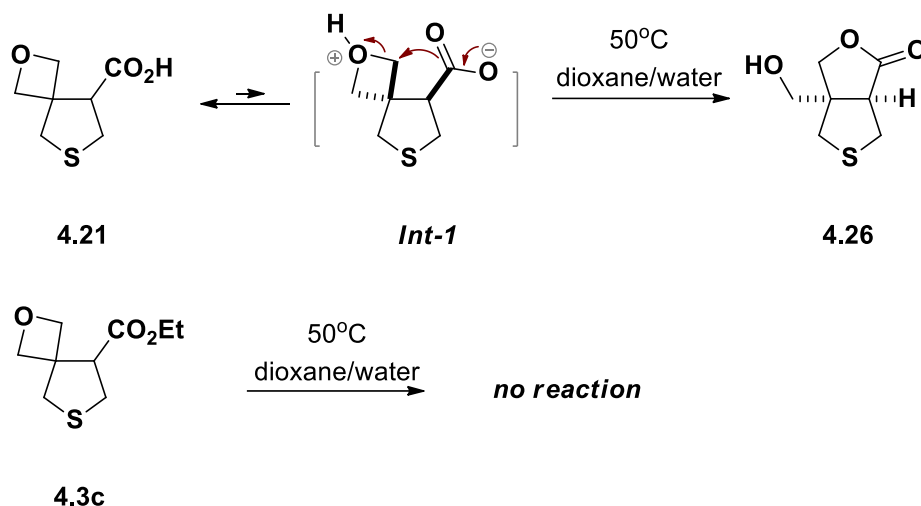


Схема 4.7. Ізомеризація оксетанкарбонової кислоти **4.21**

Таким чином, отримані нами оксетанкарбонові кислоти виявилися нестабільними. Одні з них діастереоселективно ізомеризувалися в лактони при зберіганні за кімнатної температури, а інші при невеликому нагріванні. Важливо, що всі ізомеризації відбувалися без зовнішньої активації оксетанового кільця HCl , HBr або (іншими) кислотами Льюїса, а шляхом внутрішньомолекулярної активації оксетану карбоксильною групою.

РОЗДІЛ 5

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Спектри ЯМР зареєстровані на приладах Bruker і Varian з робочими частотами 400, 500 або 600 МГц для ядер ^1H , 376 МГц для ядер ^{19}F , 100, 126, 151 МГц для ядер ^{13}C , 202 МГц для ядер ^{31}P в CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$, CD_3OD , CD_3CN і D_2O . Внутрішні стандарти: залишкові сигнали розчинника (CDCl_3 : 7.26 м.ч. для ядер ^1H і 77.2 м.ч. для ядер ^{13}C , $\text{DMSO}-d_6$: 2.50 м.ч. для ядер ^1H і 39.5 м.ч. для ядер ^{13}C , D_2O : 4.79 м.ч. для ядер ^1H , CD_3OD 3.31 м.ч. для ядер ^1H і 49.0 м.ч. для ядер ^{13}C , CD_3CN 1.94 м.ч. для ядер ^1H і 1.32 м.ч. для ядер ^{13}C), C_6F_6 (–162.9 м.ч. відносно CFCl_3 для ядер ^{19}F), і H_3PO_4 (0.00 м.ч. для ядер ^{31}P). Хромато-мас-спектри (GC-MS) записані на приладі Hewlett–Packard 5890/5972 при 70 еВ в режимі EI. Мас-спектри (LC-MS) зареєстровані на приладі Agilent 1100 Series, оснащеному діодно-матричним і мас-селективним детектором Agilent LCMSD SL, з електроспрей іонізацією (API-ES) або хімічною іонізацією (APCI) при атмосферному тиску. Високороздільні мас-спектри (HRMS) записані на приладі Agilent LCMSD TOF з електроспрей іонізацією (ESI) і часопролітним рефлектроном. Дані елементного аналізу отримані в лабораторії аналітичної хімії ІОХ НАН України методом експрес-гравіметрії (C, H), методом Pregl–Dumas (для N) і методом спалення по Шьонігеру (S). Температури плавлення визначені на приладах Boetius і MPA100 OptiMelt. ІЧ-спектри зняті на приладі Perkin Elmer BX (плівка або KBr tablets). Колонкову флеш-хроматографію проводили на приладі Puriflash. Для колонкової хроматографії використали силікагель марки Merck 60 (70–230 мкм), для тонкошарової хроматографії – пластини марки SUPELCO® Analytical, UV254. Розчинники попередньо висушені і очищені перегонкою згідно стандартних методик. Вихідні речовини **2.1a–o,r,s**, **2.27**, **3.1a–c,e–k,m,n,t–x,aa**, **4.1a–p**, **4.2e,j,k**, **10** є комерційно доступними і були надані постачальником хімічних речовин Enamine Ltd. (www.enamine.net).

5.1 Загальна методика 1,3-диполярного циклоприсєднання

Метод А

Хлорометилтриметилсилїлметил сульфїд (2, 1.2–2.2 мольних еквівалентів) додавали до розчину відповідного диполярофілу (1 мольний еквівалент) у CH_3CN (2.5–5 мл/ммоль диполярофілу) з наступним додаванням CsF (2.5–4 мольних еквіваленти) за кімнатної температури в атмосфері аргону. Реакційну суміш перемішували за температури 20–35°C до повної конверсії (за даними ^1H ЯМР або GC-MS). Випаровували розчинник, до залишку додавали воду (2 мл/ммоль диполярофілу). Водну фазу екстрагували MTBE (2×2 мл/ммоль диполярофілу). Органічну фазу висушували (Na_2SO_4) і концентрували. Відповідні гідровані тіюфени очищали (якщо потрібно) за допомогою вакуумної перегонки або флеш-хроматографії (елюенти гексан–MTBE).

Метод В

Хлорометилтриметилсилїлметилсульфїд (2, 1.2–1.5 мольних еквівалента) додавали до розчину відповідного диполярофілу (1 мольний еквівалент) у CH_3CN (1.5 мл/ммоль диполярофілу) з наступним додаванням TBAF (1М в THF) (1.5–2 мольних еквіваленти) за кімнатної температури в атмосфері аргону. Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури до повної конверсії (за даними ^1H ЯМР або GCMS). Випаровували розчинник, до залишку додавали H_2O (2 мл/ммоль диполярофілу). Водну фазу екстрагували MTBE (2×2 мл/ммоль диполярофілу). Органічну фазу промивали водою (3×1 мл/ммоль диполярофілу), висушували (Na_2SO_4) і концентрували. Відповідні гідровані тіюфени очищали за допомогою флеш-хроматографії (елюенти гексан–MTBE).

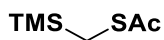
Метод С

Хлорометилтриметилсилїлметил сульфїд (2, 1.5 мольних еквівалентів) додавали до розчину відповідного диполярофілу (1 мольний еквівалент) у CH_3CN (2.5–5 мл/ммоль диполярофілу) і НМРА (0.25 мл/ммоль диполярофілу,

не добавляли у випадку сполук **2.2t-w**) з наступним додаванням CsF (2–3 мольних еквіваленти) за кімнатної температури в атмосфері аргону. Реакційну суміш перемішували за температури 82°C протягом 5–12 годин, потім (якщо конверсія менше 90% за даними ^1H ЯМР або GCMS) додавалася наступна порція хлорометилтриметилсилілметил сульфід (1 мольний еквівалент) і CsF (1.5 мольних еквіваленти). Реакційну суміш перемішували при 82°C протягом наступних 18 годин до максимальної конверсії (до 20–90% за даними ^1H ЯМР або GCMS), за необхідності процедуру повторювали третій раз. Випаровували розчинник, до залишку додавали H_2O (2 мл/ммоль диполярфілу). Водну фазу екстрагували MTBE (2×2 мл/ммоль диполярфілу). Органічну фазу промивали водою (3×1 мл/ммоль диполярфілу), висушували (Na_2SO_4) і концентрували. У випадку сполук **2.2t-w** реакційну суміш після проходження реакції фільтрували, осад промивали ацетонітрилом (10 мл), фільтрат упарювали. Відповідні гідровані тіофени очищали за допомогою вакуумної перегонки, кристалізації або флеш-хроматографії (елюенти гексан–MTBE, гексан-етилацетат).

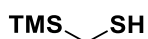
5.2 Експериментальна частина до Розділу 2

Триметилсилілметилтіоацетат (11)



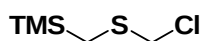
До розчину хлорометилтриметилсилану (**10**) (78 г, 638 ммоль) в CH_3CN (700 мл) додали порціями KSAc (91 г, 797 ммоль). Реакційну суміш залишили перемішуватися на ніч при кімнатній температурі, упарили розчинник, до залишку додали H_2O (200 мл), водну фазу екстрагували дихлорометаном (2×200 мл). Органічну фазу висушували (Na_2SO_4) і концентрували. Після перегонки отримали **11** як жовту рідину (88 г, 543 ммоль, 85%). Т.кип. 170°C (750 мм рт. ст.). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 0.06 (с, 9H, 3CH_3), 2.07 (с, 2H, CH_2), 2.32 (с, 3H, CH_3).

Триметилсилілметантіол (9)



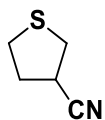
До охолодженого розчину KOH (43 г, 770 ммоль) в етиленгліколі (250 мл) при перемішуванні в атмосфері аргону прикапали триметилсилілметилтіоацетат (**11**) (50 г, 310 ммоль). Реакційну суміш залишили перемішуватися на ніч при кімнатній температурі. До охолодженої реакційної суміші додали 80 мл концентрованої HCl , далі розводили водою (700 мл), водну фазу екстрагували діетиловим етером (3×75 мл) в атмосфері аргону. Органічну фазу висушували (Na_2SO_4), переганяли (за необхідності), отримували безбарвну рідину **9** (33 г, 280 ммоль, 90%). Т.кип. 110°C (750 мм рт. ст.). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 0.09 (с, 9H, 3CH_3), 1.11 (1H, т, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц, SH), 1.64 (2H, д, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц, CH_2). GC-MS (EI), m/z ($I, \%$): 120.1 (M^+ , <17).

Хлорометилтриметилсилілметил сульфід (2)



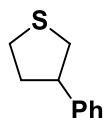
Безводний гідроген хлорид пропускали при перемішуванні через охолоджений (0°C) розчин триметилсілілметантіолу (**9**) (30 г, 250 ммоль) та 1,3,5-триоксану (7.8 г, 86 ммоль) в діетиловому етері (300 мл) до повної конверсії (6–12 год). Реакційну суміш потім залишали перемішуватись на ніч. Утворену в процесі реакції воду відділяли, етерний розчин висушували (Na₂SO₄), розчинник випарювали, залишок переганяли. Отримали жовту прозору рідину **2** (35 г, 210 ммоль, 84%). Т.кип. 50°C (10 мм рт. ст.), літ. [78] 75°C (20 мм рт. ст.). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 0.11 (9H, с, 3CH₃), 2.02 (2H, с, CH₂), 4.71 (2H, с, CH₂). GC-MS (EI), *m/z* (*I*, %): 168.1 (M⁺, <10).

Тетрагідротіофен-3-карбонітрил (**2.2a**)



Отримували за загальною методикою (метод А) з акрилонітрилу (**2.1a**) (5 г, 94 ммоль) і сполуки **2** (17.5 г, 104 ммоль). Умови реакції: 25°C, 12 год. Після вакуумної перегонки отримали сполуку **2.2a** як безбарвне масло з виходом 80% (8.5 г). Т.кип. 59°C (0.2 мм рт. ст.). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 2.26 (2H, м), 2.90 (1H, м), 3.00 (2H, м), 3.06-3.16 (2H, м). ¹³C {H} ЯМР (126 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 30.0, 32.9, 34.4, 34.9, 120.1. GC-MS (EI), *m/z* (*I*, %): 113.0 (M⁺, 87). IR (плівка, см⁻¹): 2943, 2867, 2241, 1439, 1251, 849.

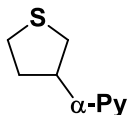
3-Фенілтетрагідротіофен (**2.2b**).



Отримували за загальною методикою (метод А) зі стиrolу (**2.1b**) (5 г, 48 ммоль) і сполуки **2** (9 г, 53 ммоль). Умови реакції: 25°C, 12 год. Після вакуумної перегонки отримали сполуку **2.2b** як безбарвне масло з виходом 80% (6.2 г). Т.кип. 75°C (0.2 мм рт. ст.). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 2.06 (1H, м), 2.41 (1H, м), 2.93 (1H, м), 2.99 (2H, м), 3.17 (1H, м), 3.33 (1H, м), 7.30 (5H, м,

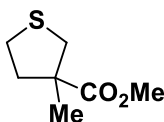
ArH). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (100 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 31.0, 37.8, 38.1, 49.8, 126.8, 127.1, 128.6, 142.1. GC-MS (EI), m/z ($I, \%$): 164.0 (M^+ , 100).

2-(Тетрагідро-3-тієніл)піридин (2.2с)



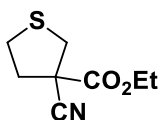
Отримували за загальною методикою (метод А) з α -вінілпіридину (2.1с) (5 г, 47 ммоль) і сполуки 2 (9.5 г, 57 ммоль). Умови реакції: 25°C, 12 год. Після вакуумної перегонки отримали сполуку 2.2с як безбарвне масло з виходом 65% (5 г). Т.кип. 74°C (0.2 мм рт. ст.). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 2.22 (1H, м), 2.39 (1H, м), 2.94 (2H, м), 3.11 (2H, м), 3.43 (1H, м), 7.10 (1H, т, $^3J_{\text{HH}} = 6$ Гц, ArH), 7.21 (1H, д, $^3J_{\text{HH}} = 8$ Гц, ArH), 7.58 (1H, т, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц, ArH), 8.50 (1H, д, $^3J_{\text{HH}} = 5.6$ Гц, ArH). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (100 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 30.9, 36.5, 37.0, 51.5, 121.7, 121.7, 136.4, 149.3, 161.2. GC-MS (EI), m/z ($I, \%$): 165.0 (M^+ , 19.3).

Метил-3-метилтетрагідротіофен-3-карбоксилат (2.2d)



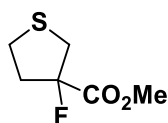
Отримували за загальною методикою (метод С) з метил- α -метакрилату (2.1d) (32 г, 320 ммоль) і сполуки 2 (65 г, 386 ммоль). Умови реакції: 82°C, 48 год. Після вакуумної перегонки отримали сполуку 2.2d як жовте масло з виходом 86% (44 г). Т.кип. 58°C (0.2 мм рт. ст.). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 1.31 (3H, с, CH_3), 1.79 (1H, м), 2.39 (1H, м), 2.61 (1H, д, $^2J_{\text{HH}} = 10.4$ Гц), 2.85 (2H, м), 3.22 (1H, д, $^2J_{\text{HH}} = 10.8$ Гц), 3.65 (3H, с, CH_3O). GC-MS (EI), m/z ($I, \%$): 160 (M^+ , 42.3).

Етил-3-ціанотетрагідротіофен-3-карбоксилат (2.2e)



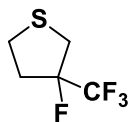
Отримували за загальною методикою (метод А) з етил-2-ціанопропеноату-2 (**2.1e**) (20 г, 160 ммоль) і сполуки **2** (32.3 г, 192 ммоль). Умови реакції: 25°C, 12 год. Сполука **2.2e** отримана як жовте масло з виходом 52% (15 г). Використовували в наступній стадії без додаткової очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 1.36 (3H, т, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Гц, CH_3), 2.60 (2H, м), 3.06–3.18 (2H, м), 3.32 (1H, д, $^2J_{\text{HH}} = 11.3$ Гц), 3.41 (1H, д, $^2J_{\text{HH}} = 11$ Гц), 4.33 (2H, кв, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Гц, CH_3CH_2).

Метил-3-фторотетрагідротіофен-3-карбоксилат (**2.2f**)



Отримували за загальною методикою (метод А) з метил- α -фтороакрилату (**2.1f**) (3 г, 29 ммоль) і сполуки **2** (7.3 г, 43 ммоль). Умови реакції: 25°C, 12 год. Після очистки вакуумною перегонкою отримали сполуку **2.2f** як жовте масло з виходом 83% (3.9 г). Т.кип. 50°C (0.2 мм рт. ст.). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 2.22–2.39 (1H, м), 2.46–2.54 (1H, м), 2.97–3.10 (2H, м), 3.12–3.21 (1H, д.д.д, 12.8 Гц, 21.2 Гц, 1.2 Гц), 3.27–3.40 (1H, д.д, 12.8 Гц, 34 Гц), 3.80 (3H, с, CH_3). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (100 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 29.7, 39.9 (д, $^2J_{\text{CF}} = 26$ Гц), 40.5 (д, $^2J_{\text{CF}} = 22$ Гц), 53.1, 101.8 (д, $^1J_{\text{CF}} = 193$ Гц, C-3), 170.0 (д, $^2J_{\text{CF}} = 26$ Гц). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: –156.8 (м). GC-MS (EI), m/z ($I, \%$): 164.0 (M^+ , 12).

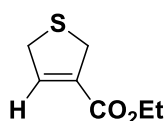
3-Фтор-3-(трифторометил)тетрагідротіофен (**2.2g**)



В сухий ацетонітрил (10 мл) пропускали 2,3,3,3-тетрафторпроп-1-ен (**2.2g**) протягом 5 хв. До отриманого розчину в атмосфері аргону додавали сполуку **2** (0.35 г, 2.1 ммоль) і фторид цезію (0.7 г, 4.6 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 48 годин і розбавляли водою (20 мл). Водну фазу промивали сумішшю пентан-МТВЕ (2×30 мл, 9:1). Об'єднані

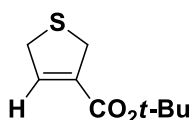
органічні фази висушували (Na_2SO_4) і розчинники відганяли при атмосферному тиску отримуючи сполуку **2.2g** як безбарвне масло з виходом 80% (0.37 г). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 2.23 (1H, м), 2.55 (1H, м), 3.03 (1H, м), 3.12–3.34 (3H, м). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 28.9, 35.6 (д, $^2J_{\text{CF}} = 23$ Гц), 36.6 (д, $^2J_{\text{CF}} = 22$ Гц), 102.2 (д.кв, $^1J_{\text{CF}} = 192$ Гц, $^2J_{\text{CF}} = 32$ Гц, C-3), 123.2 (кв. д, $^1J_{\text{CF}} = 282$ Гц, $^2J_{\text{CF}} = 29$ Гц, CF_3). $^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: –80.0 (CF_3), –164.4 (CF).

Етил-2,5-дигідротіофен-3-карбоксилат (**2.2h**, Alk = Et)



Отримували за загальною методикою (метод А) з етил-ацетиленкарбоксилату (**2.1h**, Alk = Et) (3 г, 31 ммоль) і сполуки **2** (5.2 г, 31 ммоль). Умови реакції: 25°C, 12 год. Після вакуумної перегонки отримали сполуку **2.2h** (Alk = Et) як безбарвне масло з виходом 42% (2 г). Т.кип. 55°C (0.2 мм рт. ст.). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 1.26 (3H, т, $^3J_{\text{HH}} = 7$ Гц, CH_3), 3.87 (4H, м), 4.18 (2H, кв, $^3J_{\text{HH}} = 7$ Гц, CH_3CH_2), 6.85 (1H, с, $\text{C}=\text{CH}$). ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{CDCl}_3\text{-C}_6\text{D}_6$ 2:1), δ , м.ч.: 1.15 (3H, т, $^3J_{\text{HH}} = 7$ Гц, CH_3), 3.67 (2H, м), 3.84 (2H, м), 4.08 (2H, кв, $^3J_{\text{HH}} = 7$ Гц, CH_3CH_2), 6.85 (1H, с, $\text{C}=\text{CH}$). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 14.2, 37.1, 38.9, 60.8, 135.7, 140.4, 163.8. GC-MS (EI), m/z (I,%): 158.0 (M^+ , 59.4).

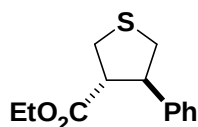
трет-Бутил 2,5-дигідротіофен-3-карбоксилат (**2.2h**, Alk = *t*-Bu)



Отримували за загальною методикою (метод А) з *трет*-бутил ацетиленкарбоксилату (**2.1h**, Alk = *t*-Bu) (89 г, 706 ммоль) і сполуки **2** (118 г, 700 ммоль). Умови реакції: 25°C, 12 год. Після вакуумної перегонки отримали сполуку **2.2h** (Alk = *t*-Bu) як жовте масло з виходом 82% (108 г). Т.кип. 74°C

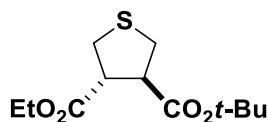
(0.2 мм рт. ст.). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 1.48 (9H, с), 3.87 (4H, м), 6.77 (1H, с, $\text{C}=\text{CH}$). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 163.33, 139.59, 137.31, 81.31, 38.99, 37.31, 28.20. GC-MS (EI), m/z ($I, \%$): 186 (M^+ , <10). HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$, розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_2\text{S}$: 187.0793; знайдено: 187.0789.

***транс*-Етил-4-фенілтетрагідротіофен-3-карбоксилат (2.2р)**

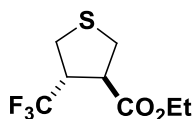


Отримували за загальною методикою (метод С) з етилцинамату (**2.1р**) (2 г, 11 ммоль) і сполуки **2** (2.9 г, 17 ммоль). Умови реакції: 85°C, 48 год. Після перегонки у вакуумі отримали 3 г сполуки **2.2р** як жовте масло. Вихід 79%. Т.кип. 110°C (0.2 мм рт. ст.). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 1.04 (3H, т, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц, CH_3); 3.02 (1H, м); 3.15–3.23 (4H, м); 3.61 (1H, м); 4.00 (2H, м, CH_3CH_2); 7.22–7.31 (5H, м, ArH).

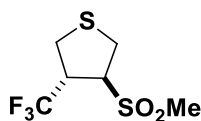
***транс-трет*-Бутил-етил-тетрагідротіофен-3,4-дикарбоксилат (2.2q)**



Отримували за загальною методикою (метод С) з α -етил-трет-бутил-фумарату (**2.1q**) (8 г, 40 ммоль) і сполуки **2** (7.4 г, 44 ммоль). Умови реакції: 85°C, 48 год. Після вакуумної перегонки отримали сполуку **2.2q** як безбарвне масло з виходом 70% (7.3 г). Т.кип. 114°C (0.2 мм рт. ст.). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 1.22 (3H, т, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Гц, CH_3), 1.40 (9H, с, $t\text{-Bu}$), 3.06 (4H, м), 3.33 (2H, м), 4.12 (2H, кв, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Гц, CH_3CH_2). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (100 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 14.2, 27.9, 33.1, 33.1, 50.7, 51.7, 61.2, 81.5, 171.0, 172.1. GC-MS (EI), m/z ($I, \%$): 260.1 (M^+ , 1.2).

транс-Етил-4-(трифторометил)тетрагідротіофен-3-карбоксилат (2.2s)

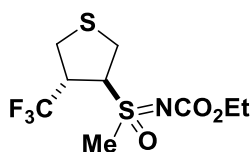
Отримували за загальною методикою (метод А) з етил-4,4,4-трифторокротонату **2.1s** (3.36 г, 0.02 моль) і сполуки **2** (5.05 г, 0.03 моль). Умови реакції: 20°C, 24 год. Після вакуумної перегонки отримали сполуку **2.2s** як жовтувате масло з виходом 83% (3.78 г). Т.кип. 55–56°C (1 мм рт.ст.) ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 4.19 (2H, кв, ³J_{HH} = 7.1 Гц, CH₂CH₃), 3.39–3.51 (1H, м, H-3), 3.21–3.26 (1H, м, H-4), 3.11–3.16 (3H, м, CH₂+H_A), δ_B 2.99 (1H, АВ д, J_{AB} = 11.6 Гц, ³J_{HH} = 7.6 Гц, H_B), 1.26 (3H, т, ³J_{HH} = 7.1 Гц, CH₂CH₃). ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 171.4 (C=O), 126.6 (кв, J_{CF} = 279.1 Гц, CF₃), 61.8 (CH₂CH₃), 49.4 (кв, ²J_{CF} = 27.5 Гц, C-4), 49.1 (кв, ³J_{CF} = 1.8 Гц, C-3), 34.9 (C-2), 30.3 (кв, ³J_{CF} = 2.5 Гц, C-5), 14.1 (CH₂CH₃). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: –71.00 (3F, м, CF₃). GC-MS (EI), *m/z* (*I*, %): 228 (М, 60), 154 (100), 135 (20), 115 (29), 85 (59), 73 (18), 45 (20). Розраховано: С, 42.10; Н, 4.86; S, 14.05; C₈H₁₁F₃O₂S. Знайдено: С, 42.14; Н, 4.89; S, 14.09.

транс-3-Метансульфоніл-4-(трифторометил)тетрагідротіофен (2.2t)

Отримували за загальною методикою (метод С) з олефіну **2.1t** (3.48 г, 0.02 моль) і сполуки **2** (5.05 г, 0.03 моль). Умови реакції: 80°C, 5 год. Після хроматографічної очистки на силікагелі (елюент гексан-EtOAc, 2:1) отримали сполуку **2.2t** як темно-жовте масло з виходом 75% (3.51 г). R_f 0.45. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 3.81–3.84 (1H, м, H-3), 3.51–3.58 (1H, м, H-4), δ_A 3.41 (1H, АВ д, J_{AB} = 12.9 Гц, ³J_{HH} = 5.7 Гц, H_A), δ_B 3.29 (1H, АВ д, J_{AB} = 12.9 Гц, ³J_{HH} = 8.1 Гц, H_B), δ_A 3.23 (1H, АВ д, J_{AB} = 12.7 Гц, ³J_{HH} = 8.3 Гц, H_A), δ_B 3.11 (1H, АВ д, J_{AB} = 12.7 Гц, ³J_{HH} = 4.4 Гц, H_B), 2.98 (с, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃),

δ , м.ч.: 126.0 (кв, $J_{CF} = 280.1$ Гц, CF_3), 66.5 (кв, $^3J_{CF} = 1.1$ Гц, C-3), 48.4 (кв, $^2J_{CF} = 28.0$ Гц, C-4), 40.3 (CH_3), 32.6 (C-2), 32.2 (кв, $^3J_{CF} = 2.4$ Гц, C-5). ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$), δ , м.ч.: -70.45 (3F, м, CF_3). GC-MS (EI), m/z (I, %): 214 (8), 154 (66), 115 (18), 85 (100), 45 (15). LC-MS (APCI), m/z (I, %): 237 (M+1, 25). Розраховано: C, 30.76; H, 3.87; S, 27.38; $C_6H_9F_3O_2S_2$. Знайдено: C, 30.81; H, 3.92; S, 27.43.

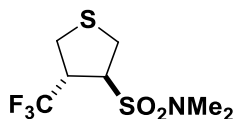
Етил {метил(оксидо)[*транс*-4-(трифторометил)тетрагідро-3-тієніл]- λ^4 -сульфаніліден}карбамат (2.2u)



Отримували за загальною методикою (метод С) з олефіну **2.1u** (4.90 г, 0.02 моль) і сполуки **2** (5.05 г, 0.03 моль). Умови реакції: 80°C, 5 год. Після колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи хлороформ як елюент, отримали сполуку **2.2u** як жовте масло з виходом 65% (3.97 г). R_f 0.25 ($CHCl_3$). Суміш діастереомерів у співвідношенні 2:1. Сигнали мажорного ізомеру позначені однією зірочкою (*), сигнали, що відповідають обом ізомерам – двома зірочками (**). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.ч.: 4.35–4.40** (1H, м, H-3), 4.13** (2H, кв, $^3J_{HH} = 7.2$ Гц, CH_2CH_3), 3.63–3.71** (1H, м, H-4), δ_A 3.71 (0.35H, АВ м, $J_{AB} = 12.4$ Гц, H_A), δ_B 3.44 (0.35H, АВ м, $J_{AB} = 12.4$ Гц, H_B), δ_A 3.51* (0.65H, АВ д, $J_{AB} = 13.5$ Гц, $^3J_{HH} = 5.3$ Гц, H_A), δ_B 3.27* (0.65H, АВ д, $J_{AB} = 13.5$ Гц, $^3J_{HH} = 5.5$ Гц, H_B), δ_A 3.36* (0.65H, АВ д, $J_{AB} = 13.1$ Гц, $^3J_{HH} = 7.5$ Гц, H_A), δ_B 3.14* (0.65H, АВ д, $J_{AB} = 13.1$ Гц, $^3J_{HH} = 4.5$ Гц, H_B), δ_A 3.37 (0.35H, АВ д, $J_{AB} = 13.1$ Гц, $^3J_{HH} = 8.0$ Гц, H_A), δ_B 3.14 (0.35H, АВ д, $J_{AB} = 13.1$ Гц, $^3J_{HH} = 4.5$ Гц, H_B), 3.35* (2H, с, SCH_3), 3.35 (1H, с, SCH_3), 1.28** (3H, т, $^3J_{HH} = 7.2$ Гц, CH_2CH_3). ^{13}C ЯМР (125 МГц, $CDCl_3$), δ , м.ч.: 158.9** ($C=O$), 126.0** (кв, $J_{CF} = 280.5$ Гц, CF_3), 66.9* (кв, $^3J_{CF} = 1.0$ Гц, C-3), 66.6 (кв, $^3J_{CF} = 1.0$ Гц, C-3), 62.5** (CH_2CH_3), 48.6* (кв, $^2J_{CF} = 28.1$ Гц, C-4), 48.0 (кв, $^2J_{CF} = 28.1$ Гц, C-4), 39.5 (SCH_3), 39.1* (SCH_3), 33.2 (C-2), 33.1* (C-2), 33.1* (кв, $^3J_{CF} = 2.5$ Гц, C-5), 32.3 (кв, $^3J_{CF} = 2.5$ Гц, C-5), 14.4** (CH_2CH_3). ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$), δ , м.ч.: -70.48^* (2F, д,

$^3J_{\text{FH}} = 8.8$ Гц, CF_3), -70.56 (1F, д, $^3J_{\text{FH}} = 8.8$ Гц, CF_3). GC-MS (EI), m/z (I , %): 155 (89*, 68), 136 (38*, 24), 115 (53*, 46), 106 (42*, 26), 85 (100**), 63 (26*, 22), 45 (35**). LC-MS (APCI), m/z (I , %): 306 ($M+1$, 25). Розраховано: C, 35.40; H, 4.62; N, 4.59; S, 21.00; $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}_2$. Знайдено: C, 35.57; H, 4.99; N, 4.53; S, 21.03.

транс-N,N-диметил-4-(трифторометил)тетрагідротіофен-3-сульфонамід (2.2v)

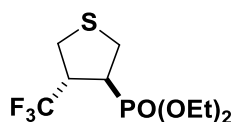


Отримували за загальною методикою (метод С) з олефіну **2.1v** (4.06 г, 0.02 моль) і сполуки **2** (5.05 г, 0.03 моль). Умови реакції: 80°C , 5 год. Після перекристалізації з гексану отримали сполуку **2.2v** як безбарвні кристали з виходом 77% (4.05 г). Т.пл. $74\text{--}76^\circ\text{C}$ (C_6H_{14}). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 3.88–3.93 (1H, м, H-3), 3.37–3.45 (1H, м, H-4), δ_{A} 3.36 (1H, АВ д, $J_{\text{AB}} = 12.6$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Гц, H_{A}), δ_{B} 3.24 (1H, АВ д, $J_{\text{AB}} = 12.6$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Гц, H_{B}), δ_{A} 3.25 (1H, АВ д, $J_{\text{AB}} = 12.6$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Гц, H_{A}), δ_{B} 3.09 (1H, АВ д, $J_{\text{AB}} = 12.6$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 3.4$ Гц, H_{B}), 2.95 (6H, с, NMe_2). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 126.4 (кв, $J_{\text{CF}} = 280.9$ Гц, CF_3), 63.7 (кв, $^3J_{\text{CF}} = 1.1$ Гц, C-3), 48.8 (кв, $^2J_{\text{CF}} = 26.5$ Гц, C-4), 37.2 (NMe_2), 33.8 (C-2), 32.2 (кв, $^3J_{\text{CF}} = 2.5$ Гц, C-5), ^{19}F ЯМР (CDCl_3), δ , м.ч.: -71.01 (3F, м, CF_3). GC-MS (EI), m/z (I , %): 154.0 (83), 115 (30), 85 (100), 45 (30). Розраховано: C, 31.93; H, 4.59; N, 5.32; S, 24.36; $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}_2$. Знайдено: C, 32.00; H, 4.62; N, 5.30; S, 24.40.

Дані РСА для сполуки **2.2v**: $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}_2$, $M = 263,3$, моноклінна, просторова група $P2_1/n$, $a = 5.5324(14)$, $b = 19.339(5)$, $c = 10.174(2)\text{\AA}$, $\beta = 96.416(8)^\circ$, $V = 1081.6(5)\text{\AA}^3$, $Z = 4$, $d_c = 1.617$ г/см $^{-3}$, $\mu = 0.514$ мм $^{-1}$, $F(000) = 544$, розмір кристала прибіл. $0.04 \times 0.18 \times 0.55$ мм. Усі кристалографічні вимірювання проводили при кімнатній температурі на дифрактометрі Bruker Smart Apex II, що працює в режимі ω -сканування. Дані про інтенсивність збирали в діапазоні $2.106 \leq \theta \leq 26.51^\circ$ за допомогою випромінювання MoK_α ($\lambda = 0.71078\text{\AA}$). Було

зібрано 11424 відображень (2219 унікальних відображень, $R_{\text{merg}} = 0.0486$). Структуру розв'язано прямими методами та уточнено повноматричним методом найменших квадратів в анізотропному наближенні для неводневих атомів з використанням пакета програм Bruker SHELXTL [125]. Усі атоми водню СН були розміщені в розрахованих позиціях і уточнені. Конвергенцію було отримано при $R_1 = 0,0389$ і $wR_2 = 0,0824$ для 1663 спостережуваних відображень з $I \geq 2\sigma(I)$, $R_1 = 0.0588$ і $wR_2 = 0.0919$, $GOF = 1.025$ для 2219 незалежних відображень, 136 параметрів, найбільшого та мінімального піків у фіналі карта різниці 0.32 і $-0.26 \text{ e}/\text{\AA}^3$. Кристалографічні деталі сполуки **2.2v** були депоновані в Кембриджському центрі кристалографічних даних (CCDC 1899339).

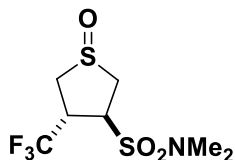
Диетил-[*транс*-4-(трифторометил)тетрагідро-3-тієніл]фосфонат (2.2w**)**



Отримували за загальною методикою (метод С) з олефіну **2.1w** (4.64 г, 0.02 моль) і сполуки **2** (5.05 г, 0.03 моль). Умови реакції: 80°C, 5 год. Після колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш гексан–етилацетат (3:1) як елюент, отримали сполуку **2.2u** як жовтувате масло з виходом 68% (3.97 г). R_f 0.4 (C_6H_{14} -EtOAc, 3:1). ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.ч.: 4.14 (2H, кв, $^3J_{\text{HH}} = 7.2 \text{ Гц}$, CH_2CH_3), 4.13 (2H, кв, $^3J_{\text{HH}} = 7.2 \text{ Гц}$, CH_2CH_3), 3.21–3.33 (1H, м, H-4), 3.12–3.19 (3H, м, $\text{CH}_{2(\text{цикл})} + \text{H}_A$), δ_B 3.05 (1H, АВ д, $J_{\text{AB}} = 12.3 \text{ Гц}$, $^3J_{\text{HH}} = 4.9 \text{ Гц}$, H_B), 2.73 (д.т.д, $^2J_{\text{HP}} = 17.9 \text{ Гц}$, $^3J_{\text{HH}} = 7.4 \text{ Гц}$, $^3J_{\text{HH}} = 1.8 \text{ Гц}$, H-3), 1.32 (3H, т, $^3J_{\text{HH}} = 7.2 \text{ Гц}$, CH_2CH_3), 1.31 (3H, т, $^3J_{\text{HH}} = 7.2 \text{ Гц}$, CH_2CH_3). ^{13}C ЯМР (125 МГц, $CDCl_3$), δ , м.ч.: 126.7 (кв.д, $J_{\text{CF}} = 279.7 \text{ Гц}$, $^3J_{\text{CP}} = 9.7 \text{ Гц}$, CF_3), 62.7 (кв, $^2J_{\text{CP}} = 7.2 \text{ Гц}$, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 48.2 (кв, $^2J_{\text{CF}} = 27.8 \text{ Гц}$, C-4), 40.8 (д.кв, $J_{\text{CP}} = 145.9 \text{ Гц}$, $^3J_{\text{CF}} = 1.4 \text{ Гц}$, C-3), 33.0 (кв, $^3J_{\text{CF}} = 2.1 \text{ Гц}$, C-5), 32.3 (д.кв, $^2J_{\text{CP}} = 8.1 \text{ Гц}$, $^4J_{\text{CF}} = 2.4 \text{ Гц}$, C-2), 16.5 ($2\text{CH}_2\text{CH}_3$). ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$), δ , м.ч.: -71.05 (3F, д, $^3J_{\text{FH}} = 8.3 \text{ Гц}$, CF_3). ^{31}P ЯМР ($CDCl_3$), δ , м.ч.: 26.39 (м). GC-MS (EI), m/z ($I, \%$): 292 (М,

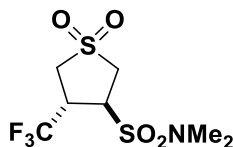
18), 154 (15), 138 (89), 111 (100), 85 (40), 65 (15), 45 (17). Розраховано: С, 36.99; Н, 5.52; S, 10.97; $C_9H_{16}F_3O_3PS$. Знайдено: С, 37.04; Н, 5.52; S, 10.99.

транс-N,N-Диметил-4-(трифторометил)тетрагідротіофен-3-сульфонамід 1-оксид (2.3)



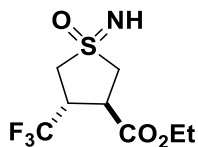
До розчину сполуки **2.2v** (0.53 г, 2 ммоль, 1 екв.) в CH_2Cl_2 (25 мл) при перемішуванні і охолодженні в льодовій бані додавали частинами *m*CPBA (0.64 г, 2.41 ммоль, 1 екв., 83 ваг. %) і суміш залишали перемішуватися на ніч. Реакційну суміш промивали насич. розчином $NaHCO_3$ (2×10 мл), органічну фазу сушили над Na_2SO_4 , упарювали у вакуумі і твердий залишок сполуки **2.3** кристалізували. Білі кристали, вихід 0.50 г (90%). Т.пл. 143–145°C ($CHCl_3$). Суміш діастереомерів у співвідношенні 1.05:1. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$), δ , м.ч.: 4.57–4.62 (0.5H, м, H-3), 4.31–4.35 (0.5H, м, H-3), 3.90–4.00 (0.5H, м, H-4), 3.77–3.86 (0.5H, м, H-4), δ_A 3.82 (0.5H, АВ д, $J_{AB} = 13.1$ Гц, $^3J_{HH} = 10.3$ Гц, H_A), δ_B 3.56 (0.5H, АВ д, $J_{AB} = 14.6$ Гц, $^3J_{HH} = 11.3$ Гц, H_B), δ_A 3.49 (0.5H, АВ д, $J_{AB} = 13.1$ Гц, $^3J_{HH} = 6.3$ Гц, H_A), δ_B 3.33 (0.5H, АВ д, $J_{AB} = 13.3$ Гц, $^3J_{HH} = 8.3$ Гц, H_B), δ_A 3.30 (0.5H, АВм, $J_{AB} = 14.6$ Гц, H_A), δ_A 3.25 (0.5H, АВ д, $J_{AB} = 14.3$ Гц, $^3J_{HH} = 9.9$ Гц, H_A), δ_B 3.10 (0.5H, АВ м, $J_{AB} = 14.6$ Гц, H_B), δ_B 3.07 (0.5H, АВ д, $J_{AB} = 14.3$ Гц, $^3J_{HH} = 6.1$ Гц, H_B), 2.88 (1.5H, с, NMe_2), 2.87 (с, 1.5H, NMe_2). ^{13}C ЯМР (125 МГц, $DMSO-d_6$), δ , м.ч.: 125.9 (кв, $J_{CF} = 279.6$ Гц, CF_3 обох ізомерів), 60.5 і 57.8 (C-3), 53.9 і 53.6 (C-2), 52.4 і 51.7 (C-5), 45.2 і 44.6 (кв, $2J_{CF} = 29.5$ Гц, C-4), 37.3 і 37.0 (NMe_2). ^{19}F ЯМР ($DMSO-d_6$), δ , м.ч.: –66.85 (1.5F, д, $^3J_{FH} = 9.8$ Гц, CF_3), –67.25 (1.5F, д, $^3J_{FH} = 9.8$ Гц, CF_3). GC-MS (EI), m/z ($I, \%$): 154 (64), 115 (24), 85 (100), 44 (36). LC-MS (APCI), m/z ($I, \%$): 280 ($M+1$, 100). Розраховано: С, 30.10; Н, 4.33; N, 5.01; S, 22.96; $C_7H_{12}F_3NO_3S_2$. Знайдено: С, 30.18; Н, 4.35; N, 4.96; S, 23.00.

транс-N,N-диметил-4-(трифторометил)тетрагідротіофен-3-сульфонамід 1,1-діоксид (2.4)



Отримано аналогічно сульфоксиду **2.3** зі сполуки **2.2v** (0.53 г, 2 ммоль, 1 екв.) та *m*CPBA (1.27 г, 4.82 ммоль, 2 екв., 83 ваг. %). Сульфон **2.4** отримали після перекристалізації з бензолу як білі кристали з виходом 0.54 г (92%). Т.пл. 130–132°C (C₆H₆). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.ч.: 4.40–4.46 (1H, м, H-3), 3.82–3.87 (2H, м, H-4+H_A), δ_A 3.71 (1H, АВ д.д, J_{AB} = 14.4 Гц, ³J_{HH} = 10.2 Гц, ³J_{HH} = 3.4 Гц, H_A), δ_B 3.44 (1H, АВ д, J_{AB} = 14.4 Гц, ³J_{HH} = 8.5 Гц, ³J_{HH} = 3.7 Гц, H_B), δ_B 3.57 (1H, АВ м, J_{AB} = 14.4 Гц, H_B), 2.88 (3H, с, CH₃), 2.87 (3H, с, CH₃). ¹³C ЯМР (125 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.ч.: 125.9 (кв, J_{CF} = 282.6 Гц, CF₃), 53.3 (C-3), 50.4 (C-2), 48.9 (C-5), 40.0 (кв, ²J_{CF} = 30.0 Гц, C-4), 37.2 (NMe₂). ¹⁹F ЯМР (DMSO-*d*₆), δ, м.ч.: –68.15 (3F, д, ³J_{FH} = 8.9 Гц, CF₃). GC-MS (EI), *m/z* (*I*, %): 157 (25), 123 (22), 108 (47), 103 (42), 77 (21), 64 (32), 59 (20), 53 (19), 44 (100). LC-MS (APCI), *m/z* (*I*, %): 313 (M+1, 100). Розраховано: C, 28.47; H, 4.10; N, 4.74; S, 21.72; C₇H₁₂F₃NO₄S₂. Знайдено: C, 28.50; H, 4.11; N, 4.69; S, 21.72.

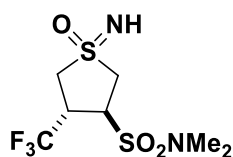
Етил транс-1-іміно-4-(трифторометил)тетрагідро-1H-1λ⁴-тіофен-3-карбоксилат 1-оксид (2.5)



До суміші сполуки **2.2s** (2.28 г, 10 ммоль, 1 екв.), карбамату амонію (1.56 г, 20 ммоль, 2 екв.) і діацетоксидобензену (8.05 г, 25 ммоль, 2.5 екв.) додали метанол (20 мл) і реакційну суміш перемішували 3 год. до утворення розчину. Метанол випарювали у вакуумі, до залишку додавали дихлорометан (20 мл), осад відфільтровували і фільтрат промивали водою (2×10 мл). Органічну фазу

випарювали, залишок промивали гексаном (3×15 мл), сушили у вакуумі і очищали колонковою хроматографією. Сульфоксिमін **2.5** отримано як жовтувате масло з виходом 1.68 г (65%), $R_f = 0.6$ (EtOAc). Суміш двох діастереомерів у співвідношенні 1.25:1. Сигнали мажорного ізомеру позначені однією зірочкою (*), сигнали, що відповідають обом ізомерам – двома зірочками (**). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 4.23** (2H, кв, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц, CH_2CH_3), 3.76–3.81** (1H, м, H-3), 3.38–3.56** (4H, м, $\text{H}_{\text{цикл.}}$), 3.19–3.27** (1H, м, $\text{H}_{\text{цикл.}}$), 3.00 (1H, ш с, NH), 1.28** (3H, т, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц, CH_2CH_3). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 169.6** (C=O), 124.7* (кв, $J_{\text{CF}} = 278.5$ Гц, CF_3), 124.5 (кв, $J_{\text{CF}} = 278.5$ Гц, CF_3), 62.7** (CH_2CH_3), 55.6* (C-3), 56.3 (C-3), 52.8 (кв, $^3J_{\text{CF}} = 1.8$ Гц, C-2), 52.3* (кв, $^3J_{\text{CF}} = 1.8$ Гц, C-2), 41.9 (кв, $^2J_{\text{CF}} = 30.0$ Гц, C-4), 41.7* (кв, $^2J_{\text{CF}} = 30.0$ Гц, C-4), 40.9 (кв, $^3J_{\text{CF}} = 2.3$ Гц, C-5), 40.6* (кв, $^3J_{\text{CF}} = 2.3$ Гц, C-5), 14.0** (CH_2CH_3). ^{19}F ЯМР (CDCl_3), δ , м.ч.: –72.30* (1.65F, д, $^3J_{\text{FH}} = 7.2$ Гц, CF_3), –72.44 (1.35F, д, $^3J_{\text{FH}} = 7.2$ Гц, CF_3). GC-MS (EI), m/z (I, %): 259.0 (M, 8), 214 (78), 186 (100), 167 (82), 123 (62), 103 (83), 77 (75), 64 (50), 55 (93). LC-MS (APCI), m/z (I, %): 260 (M+1, 50). Розраховано: C, 37.06; H, 4.67; N, 5.40; S, 12.37; $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}$. Знайдено: C, 37.00; H, 4.62; N, 5.36; S, 12.42.

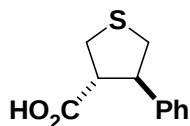
***транс*-1-Іміно-N,N-диметил-4-(трифторометил)тетрагідро-1H-1λ⁴-тіофен-3-сульфонамід 1-оксид (2.6)**



Отримано аналогічно сполучі **2.5** зі сполуки **2.2v** (2.63 г, 10 ммоль, 1 екв.), карбамату амонію (1.56 г, 20 ммоль, 2 екв.), діацетоксидобензену (8.05 г, 25 ммоль, 2.5 екв.) і метанолу (20 мл). Після 3 год. перемішування з розчину випадав осад, який відфільтровували і після перекристалізації зі спирту отримували сульфоксिमін **2.6**. Білі кристали, вихід 1.67 г (57%). Т.пл. 171–173°C (розпад.) (абс. EtOH). Один діастереомер. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч.: 4.51 (1H, ш с, NH), 4.37 (1H, т.д, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Гц, H-3), 3.79

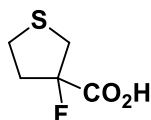
(1H, м, H-4), δ_A 3.70 (1H, АВ д, $J_{AB} = 14.4$ Гц, $^3J_{HH} = 10.3$ Гц, H_A), δ_B 3.35 (1H, АВ м, H_B), δ_A 3.59 (1H, АВ д, $J_{AB} = 14.4$ Гц, $^3J_{HH} = 10.3$ Гц, H_A), δ_B 3.30 (1H, АВ д, кв, $J_{AB} = 14.4$ Гц, $^3J_{HH} = 4.8$ Гц, $^4J_{HF} = 1.8$ Гц, H_B), 2.86 (6H, с, NMe₂). ¹³C ЯМР (125 МГц, DMSO-*d*₆), δ , м.ч.: 125.6 (кв, $J_{CF} = 279.8$ Гц, CF₃), 54.5 (кв, $^3J_{CF} = 1.7$ Гц, C-3), 53.8 (C-2), 52.1 (кв, $^3J_{CF} = 2.2$ Гц, C-5), 40.4 (кв, $^2J_{CF} = 29.7$ Гц, C-4), 37.1 (NMe₂). ¹⁹F ЯМР (DMSO-*d*₆), δ , м.ч.: -67.43 (3F, м, CF₃). GC-MS (EI), *m/z* (*I*, %): 170 (14), 154 (55), 137 (74), 85 (100), 68 (32), 53 (31), 45 (36). LC-MS (APCI), *m/z* (*I*, %): 295 (M+1, 100). Розраховано: C, 28.57; H, 4.45; N, 9.52; S, 21.79; C₇H₁₃F₃N₂O₃S₂. Знайдено: C, 28.67; H, 4.52; N, 9.43; S, 21.82.

***транс*-4-Фенілтетрагідротіофен-3-карбонова кислота (2.7)**



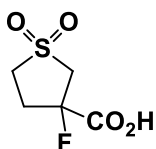
До розчину *транс*-етил-4-фенілтетрагідротіофен-3-карбоксилату **2.2p** (4.5 г, 19 ммоль) в етанолі (50 мл) додавали водний розчин КОН (2.14 г, 38 ммоль, 10%). Реакційну суміш кип'ятили протягом 6 годин, органічний розчинник відганяли у вакуумі, залишок промивали МТВЕ (15 мл), водну фазу підкисляли концентрованою хлороводною кислотою до pH = 1–2, екстрагували CH₂Cl₂ (2×50 мл). Об'єднану органічну фазу висушували (Na₂SO₄) і концентрували. Після флеш хроматографії (SiO₂, елюент: CH₂Cl₂–MeOH, 95:5) отримували кислоту **2.7** (2.9 г, 14 ммоль, 73%). Біла тверда речовина, Т.пл. 89–90°C. *R_f* = 0.7 (5% CH₃OH в CH₂Cl₂). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃), δ , м.ч.: 3.04 (1H, м), 3.22–3.27 (4H, м), 3.67 (1H, м), 7.27–7.34 (5H, м), 9.5–12.5 (1H, ш с, COOH). ¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, CDCl₃), δ , м.ч.: 33.9, 37.9, 52.5, 54.4, 127.2, 127.5, 128.8, 139.8, 178.9. LC-MS (API-ES), *m/z* (*I*, %): 207.1 (100, M–1[–]).

3-Фторотетрагідротіофен-3-карбонова кислота (2.8)



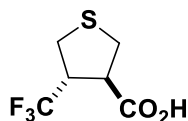
До розчину сполуки (**2.2f**) (3.9 г, 24 ммоль) в THF (80 мл) додавали водний розчин LiOH (1.1 г, 27 ммоль LiOH моногідрату в 80 мл води). Реакційну суміш перемішували 12 год. при кімнатній температурі, органічний розчинник випарювали у вакуумі, водний залишок промивали MTBE (20 мл), підкисляли NaHSO_4 і екстрагували CH_2Cl_2 (2×50 мл). Об'єднані органічні фази сушили (Na_2SO_4) і концентрували у вакуумі. Сполука **2.8** отримана як жовта тверда речовина з виходом 81% (2.9 г). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 2.30–2.48 (1H, м), 2.55–2.63 (1H, м), 3.04–3.16 (2H, м), 3.20–3.29 (1H, д.д.д, 12.8 Гц, 21.2 Гц, 1.6 Гц), 3.37–3.49 (1H, д.д, 12.4 Гц, 33.2 Гц), 9.73 (с, 1H, COOH). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 29.9, 40.0 (д, $^2J_{\text{CF}} = 25$ Гц), 40.7 (д, $^2J_{\text{CF}} = 22.5$ Гц), 101.2 (д, $^1J_{\text{CF}} = 192.5$ Гц, C-3), 175.2 (д, $^2J_{\text{CF}} = 26.3$ Гц). $^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: –157.0. GC-MS (EI), m/z ($I, \%$): 150.0 (M^+ , 22).

3-Фторотетрагідротіофен-3-карбонової кислоти 1,1-діоксид (**2.9**)



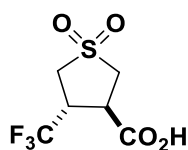
До розчину кислоти **2.8** (35 г, 233 ммоль) в MTBE (875 мл) при 0°C за 30 хв. додавали при перемішуванні по порціям $m\text{CPBA}$ (122 г, 707 ммоль). Суміш перемішували 12 год. при кімнатній температурі, екстрагували водою (3×500 мл, pH 1–5), воду випарювали і залишок сушили у вакуумі. Сполука **2.9** отримана як біла кристалічна речовина як моногідрат з виходом 67% (30 г). Т.пл. $87\text{--}115^\circ\text{C}$. $x(\text{H}_2\text{O})$ 49.7 моль, % (аналіз за Фішером). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6\text{--CDCl}_3$ 1:9), δ , м.ч.: 2.31–2.51 (2H, м), 2.99–3.08 (2H, м), 3.14–3.28 (1H, м), 3.30–3.41 (1H, м), 6.23 (3H, ш, $\text{COOH}+\text{H}_2\text{O}$). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO-}d_6\text{--CDCl}_3$ 1:9), δ , м.ч.: 32.3 (д, $^2J_{\text{CF}} = 24$ Гц), 49.8, 59.0 (д, $^2J_{\text{CF}} = 26$ Гц), 95.2 (д, $^1J_{\text{CF}} = 194$ Гц, C-3), 168.9 (д, $^2J_{\text{CF}} = 25$ Гц). $^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO-}d_6\text{--CDCl}_3$ 1:9), δ , м.ч.: –154.6. LC-MS (API-ES), m/z ($I, \%$): 183.0 (100, MH^+). IR (KBr, cm^{-1}): 3490 (ш, OH), 3404 (ш, OH), 3025, 2965, 1994, 1695, 1332, 1310, 1284, 1232, 1151, 1126, 1012, 793, 441.

транс-4-(Трифторометил)тетрагідротіофен-3-карбонова кислота (2.10)



Отримано аналогічно кислоті **2.8** зі сполуки **2.2s** (4.70 г, 0.0206 моль, 25 мл THF) і LiOH (0.50 г, 0.0208 моль) в H₂O (25 мл). Біла тверда речовина, вихід 3.70 г (90%). Т.пл. 78–80°C. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃–DMSO-*d*₆), δ, м.ч.: 11.36 (1H, ш с, OH), 3.44–3.57 (1H, м, H-3), 3.34–3.37 (1H, м, H-4), 3.15–3.25 (3H, м, CH₂+H_A), δ_B 3.03 (1H, АВ д, *J*_{AB} = 11.8 Гц, ³*J*_{HH} = 7.8 Гц, H_B). ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃–DMSO-*d*₆), δ, м.ч.: 178.0 (C=O), 126.5 (кв, *J*_{CF} = 278.5 Гц, CF₃), 49.1 (кв, ²*J*_{CF} = 27.6 Гц, C-4), 49.0 (кв, ³*J*_{CF} = 1.7 Гц, C-3), 34.9 (C-2), 30.5 (кв, ³*J*_{CF} = 2.1 Гц, C-5). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃–DMSO-*d*₆), δ, м.ч.: –70.57 (3F, м, CF₃). LC-MS *m/z* (*I*, %): 199 (M-1, 100), GC-MS (EI), *m/z* (*I*, %): 200 (100), 154 (69), 135 (25), 115 (22), 85 (97), 73 (56), 59 (15), 45 (40). Розраховано: С, 36.00; Н, 3.52; S, 16.02; C₆H₇F₃O₂S. Знайдено: С, 35.89; Н, 3.46; S, 16.09.

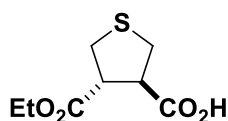
транс-4-(Трифторометил)тетрагідротіофен-3-карбонової кислоти 1,1-діоксид (2.11)



До розчину кислоти **2.10** (2.00 г, 10 ммоль) в оцтовій кислоті (20 мл) додавали перекис водню (5 мл, 36%-ний розчин) з такою швидкістю, щоб температура не підвищувалася вище 70°C. Реакційну суміш додатково нагрівали 3 год. при 75°C, охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою (40 мл) і концентрували у вакуумі. У залишку – сульфон **2.11** як білі кристали. Вихід 2.28 г (99%). Т.пл. 167–169°C. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃–DMSO-*d*₆), δ, м.ч.: 7.73 (1H, ш с, OH), 3.53–3.61 (1H, м, H-3), 3.12–3.29 (4H, м, CH₂+H-4+H_A), δ_B 2.97 (1H, АВ д, *J*_{AB} = 14.1 Гц, ³*J*_{HH} = 8.3 Гц, H_B). ¹³C ЯМР

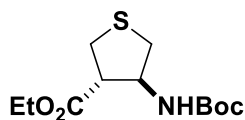
(125 МГц, CDCl₃–DMSO-*d*₆), δ, м.ч.: 170.7 (C=O), 125.3 (кв, $J_{CF} = 279.3$ Гц, CF₃), 52.1 (C-2), 48.5 (кв, $^3J_{CF} = 2.1$ Гц, C-3), 40.3 (кв, $^2J_{CF} = 30.5$ Гц, C-4), 39.1 (кв, $^3J_{CF} = 1.8$ Гц, C-5). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃–DMSO-*d*₆), δ, м.ч.: –71.82 (3F, м, CF₃). LC-MS (API-ES), *m/z* (*I*, %): 231 (M–1, 100). Розраховано: С, 31.04; Н, 3.04; S, 13.81; C₆H₇F₃O₄S. Знайдено: С, 31.16; Н, 3.11; S, 13.82.

транс-4-(Етоксикарбоніл)тетрагідротіофен-3-карбонова кислота (2.12)



Естер **2.2q** (7 г, 27 ммоль) розчиняли в трифтороцтовій кислоті (50 мл) і розчин перемішували 12 год. при кімнатній температурі. Розчинник випарювали у вакуумі, залишок обробляли конц. водним розчином NaHCO₃ (50 мл), промивали МТБЕ (15 мл), водну фазу підкисляли NaHSO₄ до рН 2–3 і екстрагували дихлорометаном (2×25 мл). Об'єднані органічні фази сушили (Na₂SO₄) і концентрували. Сполука **2.12** отримана як безбарвне масло з виходом 94% (5.2 г). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 1.27 (3H, т, $^3J_{HH} = 7$ Гц, CH₃), 3.16 (4H, м), 3.49 (1H, м), 3.56 (1H, м), 4.19 (2H, кв, $^3J_{HH} = 7$ Гц, CH₃CH₂), 10.8–11.5 (1H, ш с, COOH). ¹³C{H} ЯМР (126 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 14.0, 32.8, 33.0, 50.3, 50.5, 61.7, 172.0, 178.2.

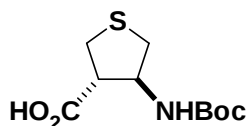
транс-Етил-4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]тетрагідротіофен-3-карбоксилат (2.13)



До розчину сполуки **2.12** (5.2 г, 25 ммоль) в толуені (80 мл) додавали при 0°C в атмосфері аргону сухий *t*-BuOH (5.7 г, 77 ммоль), *N*-метилморфолін (3 г, 30 ммоль) і DPPA (8.3 г, 30 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили 12 год., охолоджували, промивали водою (20 мл), сушили (Na₂SO₄) і концентрували у

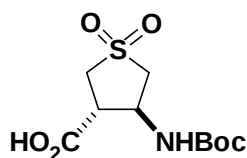
вакуумі. Отримували в залишку сполуку **2.13** як жовту тверду речовину з виходом 73% (5 г). Сполуку використовували в наступній стадії без додаткової очистки. Т.пл. 62–64°C. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 1.27 (3H, т, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Гц, CH_3), 1.44 (9H, с, *t*-Bu), 2.69–2.77 (1H, м), 3.01–3.23 (4H, м), 4.18 (2H, кв, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Гц, CH_2CH_2), 4.64 (1H, м), 4.88 (1H, ш с, NH). ^{13}C {H} ЯМР (151 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 14.3, 28.5, 30.5, 36.0, 52.8, 57.4, 61.4, 77.0, 155.0, 171.6. GC-MS (EI), m/z (I,%): 275.1 (M^+ , 0.2).

транс-4-[(трет-Бутоксикарбоніл)аміно]тетрагідротіофен-3-карбонова кислота (2.14)



Отримано аналогічно кислоті **2.8** зі сполуки **2.13** (4 г, 15 ммоль). Білі кристали, вихід 3 г, 81%. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 1.43 (9H, с, *t*-Bu), 2.67–2.70 (1H, м), 3.00–3.24 (4H, м), 4.59 (1H, м), 4.97 (1H, ш с, NH), 9.75 (1H, ш с, COOH). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 176.00, 155.52, 80.64, 57.41, 52.91, 36.18, 30.75, 28.43.

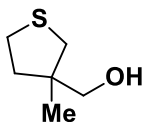
транс-4-[(трет-Бутоксикарбоніл)аміно]тетрагідротіофен-3-карбонової кислоти 1,1-діоксид (2.15)



До розчину кислоти **2.14** (3 г, 12 ммоль) в МТВЕ (10 мл) додавали при перемішуванні по порціям *m*CPBA (6.4 г, 36 ммоль) при 0°C за 30 хв. Суміш перемішували при кімнатній температурі 12 год., фільтрували, осад промивали МТВЕ і сушили на повітрі. Отримали сполуку **2.15** з виходом 67% (2.1 г). Т.пл. 181°C. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч.: 1.37 (9H, с, *t*-Bu), 2.94 (1H, м), 3.19 (1H, м), 3.23 (1H, м), 3.51 (1H, м), 3.57 (1H, м), 4.39 (1H, м), 7.40 (1H, br. с, NH),

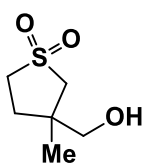
12.80–13.20 (1H, ш с, COOH). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, DMSO- d_6), δ , м.ч.: 28.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 45.5 (C-3), 49.5 (C-4), 53.3 (C-2), 55.1 (C-5), 78.6 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 154.7, 171.2. LC-MS (API-ES), m/z , ($I, \%$): 278.0 (100, $\text{M}-1^-$).

(3-Метилтетрагідротіофен-3-іл)метанол (2.16)



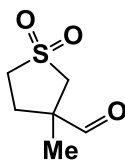
LiAlH_4 (7.5 г, 10.03 ммоль) суспендували в THF (200 мл), отриману суміш охолоджували до 0°C і додавали до неї розчин сполуки **2.2d** (44 г, 7.17 ммоль) в 300 мл THF. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 7 год., охолоджували до 0°C і додавали воду (10 мл). Тверду масу відфільтровували, промивали додатково теплим THF, фільтрат випарювали у вакуумі і розбавляли DCM. Органічний шар промивали водою, сушили і випарювали, отримуючи в залишку жовте масло сполуки **2.16**. Вихід 30.8 г (85%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 1.13 (3H, с, CH_3), 1.73 (1H, м), 1.78 (1H, ш с, OH), 1.91 (1H, м), 2.53 (1H, д, $^2J_{\text{HH}} = 10.5$ Гц), 2.78 (1H, д, $^2J_{\text{HH}} = 10.5$ Гц), 2.89 (2H, м), 3.55 (2H, с, CH_2OH).

3-(Гідроксиметил)-3-метилтетрагідротіофен 1,1-діоксид (2.17)



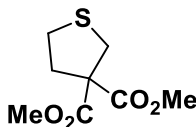
До розчину сполуки **2.16** (30.8 г, 233 ммоль) в DCM (700 мл) додавали при перемішуванні по порціям $m\text{CPBA}$ (120.6 г, 699 ммоль) при 0°C за 30 хв. Суміш перемішували при кімнатній температурі 12 год., фільтрували, фільтрат промивали K_2CO_3 (3×250 мл, 5% водний), органічний шар сушили і випарювали у вакуумі. Отримували сполуку **2.17** як безбарвну маслянисту рідину. Вихід 71% (27.2 г). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 1.21 (3H, с, CH_3), 1.91 (1H, м), 2.23 (1H, м), 2.41 (1H, ш с, OH), 2.80 (1H, д, $^2J_{\text{HH}} = 13.6$ Гц), 3.18 (3H, м), 3.51 (2H, с, CH_2OH).

3-Метилтетрагідротіофен-3-карбальдегід 1,1-діоксид (2.18)



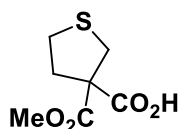
До розчину спирту **2.17** (12 г, 73 ммоль) в DCM (450 мл) додавали реагент Десса – Мартіна (46.5 г, 110 ммоль, чистота 85%). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 12 год., осад відфільтровували і промивали на фільтрі МТВЕ. Об'єднані фільтрати сушили над Na_2SO_4 і розчинник випарювали у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на SiO_2 (0 до 100% градієнт МТВЕ в гексані). Отримували сполуку **2.18** у вигляді білих низько-плавких кристалів. Вихід 8.5 г (73%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 1.43 (3H, с, CH_3), 2.03 (1H, м), 2.56 (1H, м), 2.87 (1H, д, $^2J_{\text{HH}} = 13.9$ Гц), 3.01 (1H, м), 3.18 (1H, м), 3.63 (1H, д, $^2J_{\text{HH}} = 13.9$ Гц), 9.50 (1H, с, CHO). ^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 198.94, 55.92, 50.61, 50.51, 29.73, 21.42. GC-MS (EI), m/z (I, %): 133 (<1, $\text{M}-\text{CHO}^+$).

Диметилдигідротіофен-3,3(2H)-дикарбоксилат (2.19)



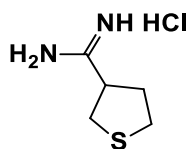
До розчину сполуки **2.2e** (7.39 г, 40 ммоль) в метанолі (90 мл) додавали при кімнатній температурі TMSCl (43.4 г, 400 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили 92 год. і розчинник випарювали у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією на SiO_2 (0 до 100% градієнт МТВЕ в гексані). Отримували сполуку **2.19** як жовту тверду речовину з виходом 30% (5.3 г). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 2.55 (2H, т, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Гц), 2.96 (2H, т, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Гц), 3.38 (2H, с), 3.78 (6H, с, OCH_3). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 170.22, 64.14, 53.14, 37.69, 36.84, 29.70. GC-MS (EI), m/z (I, %): 204.0 (26.8, M^+).

3-(Метоксикарбоніл)тіолан-3-карбонова кислота (2.20)



Водний розчин NaOH (1 г, 25 ммоль, 20 мл) додавали до розчину сполуки **2.19** (5.3 г, 26 ммоль) в метанолі (50 мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 12 год., органічний розчинник випарювали у вакуумі, залишок промивали MTBE (10 мл), водну фазу підкисляли NaHSO₄ (3.45 г, 25 ммоль) і екстрагували MTBE (2×30 мл). Об'єднані органічні фази сушили (Na₂SO₄) і концентрували. Сполука **2.20** отримана як біла тверда речовина з виходом 90% (3.2 г). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 2.58 (2H, м), 2.99 (2H, м), 3.41 (2H, с), 3.81 (3H, с, OCH₃), 7.5–8.75 (1H, ш. с, COOH). ¹³C ЯМР (151 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 175.82, 169.88, 64.27, 53.46, 37.77, 36.89, 29.84. LC-MS (API-ES), *m/z* (*I*, %): 191.0 (68, M+H⁺).

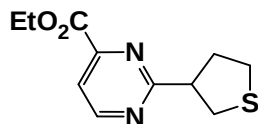
Тетрагідротіофен-3-карбоксимідаміду гідрохлорид (2.22)



В розчин нітрилу **2.2a** (55.0 г, 487 ммоль) і метанолу (17.9 г, 560 ммоль) в толуені (600 мл) при 0°C протягом 1 год. пропускали сухий HCl (отриманий при кип'ятінні 36%-ої соляної кислоти). Колбу з реакційною сумішшю закривали і витримували при +4°C 2–4 дні. Осад гідрохлориду **2.21**, що утворився, відфільтровували і сушили у вакуумі. Розчиняли його в сухому метанолі і при охолодженні (0°C) протягом 1 год. пропускали аміак. Отриману реакційну суміш перемішували впродовж 12 год. при кімнатній температурі і випарювали на роторі. Отримали гідрохлорид амідину **2.22** у вигляді білої кристалічної речовини (71.0 г, 426 ммоль, 88%), яку використовували в наступній стадії без додаткової очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.ч.:

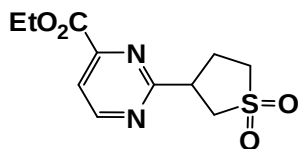
2.07 (1H, м), 2.37 (1H, м), 2.83 (1H, м), 2.95 (2H, м), 3.08 (2H, м), 9.0 (4H, ш с, 2NH₂). ¹³C{H} ЯМР (100 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.ч.: 30.4, 33.7, 34.4, 46.5, 171.1.

Етил-2-(тетрагідротіофен-3-іл)піримідин-4-карбоксилат (2.23)



Згідно з описаною методикою синтезу піримідинкарбонових кислот [104]. До розчину етил-4-етокси-2-оксобут-3-єноату (65.5 г, 381 ммоль) в 1000 мл діоксану додавали (160 мл, 1.15 моль) триетиламіну, утворену суміш нагрівали до 70°C і при перемішуванні порціями додавали гідрохлорид амідину **2.22** (71.0 г, 426 ммоль). Утворену суміш кип'ятили протягом 18 годин, охолоджували і розчинник відганяли на роторному випаровувачі. До залишку додавали 500 мл води і екстрагували МТВЕ (2×400 мл). Екстракт промивали водою, розсоллом, сушили над Na₂SO₄. Після випаровування розчинника отримували жовту тверду сполуку **2.23** (63.5 г, 265 ммоль, 70%), яку використовувалася в наступній стадії без додаткової очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 1.42 (3H, т, ³J_{HH} = 7 Гц, CH₃), 2.45 (2H, м), 3.00 (2H, м), 3.28 (2H, м), 3.78 (1H, м), 4.47 (2H, кв, ³J_{HH} = 7 Гц, CH₃CH₂), 7.80 (1H, д, ³J_{HH} = 4.8 Гц, HAr), 8.90 (1H, д, ³J_{HH} = 4.8 Гц, HAr). ¹³C{H} ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 14.2, 31.2, 36.1, 36.5, 52.4, 62.6, 118.5, 155.3, 159.2, 164.2, 171.6.

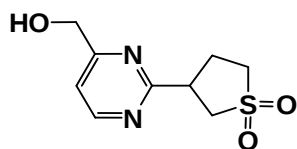
Етил-2-(1,1-діоксидтетрагідротіофен-3-іл)піримідин-4-карбоксилат (2.24)



Отримано аналогічно сульфону **2.17** зі сполуки **2.23** (63 г, 265 ммоль). Біла кристалічна речовина, вихід 63.5 г (89%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.ч.: 1.34 (3H, т, ³J_{HH} = 6.9 Гц, CH₃), 2.36 (1H, м), 2.60 (1H, м), 3.26 (2H, м), 3.46

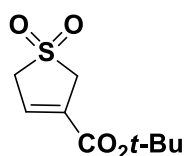
(1H, м), 3.60 (1H, м), 4.03 (1H, м), 4.40 (2H, кв, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц, CH_3CH_2), 7.93 (1H, д, $^3J_{\text{HH}} = 4.6$ Гц, HAr), 9.09 (1H, д, $^3J_{\text{HH}} = 4.7$ Гц, HAr).

3-(4-(Гідроксиметил)піримідин-2-іл)тетрагідротіофен 1,1-діоксид (2.25)



Згідно описаної методики [104]. До розчину естеру **2.24** (63.5 г, 235 ммоль) в 600 мл абсолютного етанолу при 0°C і перемішуванні додавали NaBH_4 (4.9 г, 129 ммоль). Реакційну суміш перемішували 2 год. при 0°C і потім протягом ночі за кімнатної температури. До реакційної суміші додавали 75 мл води, випаровували у вакуумі, залишок розчиняли у DCM і сушили над Na_2SO_4 . Сульфат відфільтровували, до фільтрату додавали 2.5 г силікагелю і перемішували 15 хв., потім повторно фільтрували і фільтрат випарювали у вакуумі. Отримували безбарвні кристали сполуки **2.25** з виходом 23.5 г (44%). Т.пл. 156-158°C. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч.: 2.29 (1H, м), 2.54 (1H, м), 3.17-3.45 (3H, м), 3.54 (1H, м), 3.88 (1H, м), 4.54 (2H, д, $^3J_{\text{HH}} = 5.8$ Гц, CH_2OH), 5.65 (1H, т, $^3J_{\text{HH}} = 5.8$ Гц, OH), 7.46 (1H, д, $^3J_{\text{HH}} = 5$ Гц, ArH), 8.77 (1H, д, $^3J_{\text{HH}} = 5$ Гц, ArH). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч.: 171.54, 167.51, 157.93, 115.77, 63.37, 54.56, 51.45, 43.30, 28.17. LC-MS (API-ES), m/z (I , %): 229.0 (100, MH^+).

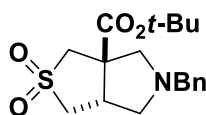
трет-Бутил 2,5-дигідротіофен-3-карбоксилат 1,1-діоксид (2.26)



Сполуку одержали зі сполуки **2.2h** ($\text{R} = t\text{-Bu}$) (58,5 г, 315 ммоль) методом окиснення сполуки **2.16**. До залишку після упарювання додавали гексан–МТВЕ (100 мл) і отриманий осад відфільтровували, сушили у вакуумі, отримуючи **2.26**. Бежева кристалічна речовина (68 г, 99%). Т.пл. 98°C. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч.: 6.90 (м, 1H), 4.18-4.02 (м, 2H), 3.95 (м, 2H), 1.41 (с, 9H).

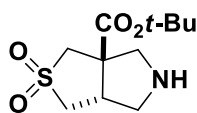
^{13}C ЯМР (151 МГц, DMSO- d_6), δ , м.ч.: 161.26, 134.16, 130.37, 81.62, 57.43, 54.48, 27.58. LC-MS (API-ES), m/z : 218.6 (MH^+). HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{NO}_4\text{S}$: 236.0957; знайдено: 236.0957.

***цис-трет*-Бутил-5-бензилгексагідро-1*H*-тієно[3,4-*c*]пірол-3*a*-карбоксилат 2,2-діоксид гідрохлорид (2.28)**



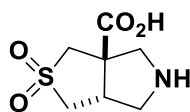
Згідно описаної процедури [105]. Розчин алкену **2.26** (127.5 г, 0.585 моль, 1.0 екв.), *N*-бензил-1-метокси-*N*-((триметилсиліл)метил)метанаміну (**2.27**) (166.6 г, 0.703 моль, 1.2 екв.) і LiF (45.1 г, 1.73 моль, 3.0 екв.) у CH_3CN (1.7 л) перемішували при 60°C протягом 30 год. Після завершення реакції (ЯМР контроль) реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в DCM, двічі промивали холодним 10% розчином K_2CO_3 і один раз розсоллом. Органічний шар відокремлювали і промивали 5% HCl (водн.). Осад, що утворився, відфільтровували, промивали МТБЕ і сушили у вакуумі, одержуючи цільовий продукт (105 г, 46%, гідрохлорид). Фільтрат промивали водним K_2CO_3 , сушили і упарювали у вакуумі. Залишок очищали флеш хроматографією на силікагелі (0–100% градієнт метанолу в DCM) отримавши додатково 27.4 г **2.28** (вільної основи). Загальний вихід 60%. Світло-коричнева тверда речовина. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6), δ , м.ч.: 12.4 (с уш., 0.5H, NH), 11.4 (с уш., 0.5H, NH), 7.62 (м, 2H), 7.43 (м, 3H), 4.39 (д, $J = 25$ Гц, 2H), 4.10 – 4.55 (м, 5H), 3.55–3.95 (м, 4H), 1.41 (с, 9H). LC-MS (API-ES), m/z (I , %): 352.2 (100%, MH^+).

***цис-трет*-Бутил-гексагідро-1*H*-тієно[3,4-*c*]пірол-3*a*-карбоксилат 2,2-діоксид гідрохлорид (2.29)**



Паладій на вугіллі (10%; 29 г, 27,0 ммоль, 0,1 екв.) додавали до розчину **2.28** (105 г, 271 ммоль) у метанолі (10% мас./об.; 1050 мл) і розчин перемішували в атмосфері H_2 (1 атм.) при 55°C протягом 32 год. Після цього реакційну суміш фільтрували, і розчинник випарювали при зниженому тиску. До залишку додавали Et_2O (400 мл) і отриманий осад відфільтровували, сушили у вакуумі, отримуючи **2.29**. Бежева тверда речовина 76.5 г, вихід 95%. Т.пл. 146–148°C. 1H ЯМР (500 МГц, D_2O), δ , м.ч.: 4.14 (д, $J = 12.9$ Гц, 1H), 3.94 (д, $J = 14.8$ Гц, 1H), 3.88 (д.д, $J = 12.2, 8.1$ Гц, 1H), 3.71–3.34 (м, 6H), 1.50 (с, 9H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, D_2O), δ , м.ч.: 165.72, 80.79, 49.11, 48.63, 47.79, 46.42, 44.40, 36.14, 21.63. LC-MS (API-ES), m/z (I , %): 262.0 (100, MH^+). HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M+H]^+$, розраховано для $C_{11}H_{20}NO_4S$: 262.1113; знайдено: 262.1112.

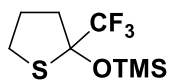
цис-Гексагідро-1H-тієно[3,4-с]пірол-3а-карбонової кислоти 2,2-діоксид гідрохлорид (2.30)



Сполуку **2.29** (22 г, 474 ммоль) розчиняли в HCl (290 мл, 20% вод.) при кімнатній температурі. Реакційну суміш гріли при 100°C зі зворотним холодильником протягом 42 год., потім охолоджували і розчинник випарювали у вакуумі, отримуючи сполуку **2.30** у вигляді бежевої твердої речовини (17.3 г, 95%). Т.пл. 186–188°C. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$), δ , м.ч.: 14.63–12.05 (с, 1H), 9.99 (с, 2H), 3.67 (м, 4H), 3.45 (м, 4H), 3.26 (д.д, $J = 11.8, 5.5$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CD_3OD), δ , м.ч.: 173.94, 54.94, 54.39, 54.27, 52.59, 51.09, 42.86. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M+H]^+$, розраховано для $C_7H_{12}NO_4S$: 206.0482; знайдено: 206.0484.

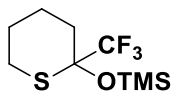
5.3 Експериментальна частина до Розділу 3

2-(Триметилсилокси)-2-(трифторометил)тетрагідротіофен (3.4q)



До безводного CsF, 0.163 г (0.5 ммоль), добавляли 10 мл 1,2-диметоксиетану і 1.02 г (10 ммоль) γ -тіобутиролактону (**3.3q**). До отриманої суспензії прибавляли по краплинам при інтенсивному перемішуванні 4.26 г (30 ммоль) TMSCF₃, підтримуючи температуру 20–30°C охолодженням льодяною водою. Після закінчення прибавляння охолодження прибирали і суміш залишали при перемішуванні на ніч. Потім добавляли 10 мл гексану, суміш фільтрували, осад на фільтрі додатково промивали 10 мл гексану, фільтрат концентрували і залишок переганяли в вакуумі. Вихід сполуки **3.4q** 0.78 г (32%), безбарвна рідина. Т.кип. 80–85°C (14 мм рт. ст.). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ , м.ч.: 0.21 (9H, с, Me₃Si); 2.05–2.25 (4H, м, H-3,4); 2.95–3.05 (1H, м, H_A-5); 3.06–3.15 (1H, H_B-5). ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ , м.ч.: 1.8 (с, Me₃Si); 29.1, 34.2, 41.6 (всі с, C-3,4,5); 94.6 (кв, J_{CF} = 31 Гц, C-2); 125.0 (кв, J_{CF} = 283 Гц, CF₃). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃), δ , м.ч.: –79.51 (с, CF₃). GC-MS (EI), m/z (%): 244 (12) [M]⁺, 229 (21) [M–CH₃]⁺, 175 (89) [M–CF₃]⁺, 133 (100), 105 (39), 85 (35), 73 (66), 45 (19). Знайдено, %: C 39.25; H 6.10; S 13.19. C₈H₁₅F₃OSSi. Розраховано, %: C 39.32; H 6.19; S 13.12.

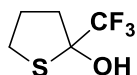
2-(Триметилсилокси)-2-(трифторометил)тетрагідротіопіран (3.4z)



До суспензії 5.81 г δ -тіовалеролактону (**3.3z**) (50 ммоль) і 1.63 г (5 ммоль) Cs₂CO₃ в 25 мл 1,2-диметоксиетану при перемішуванні прибавляли по краплинам 10.66 г (75 ммоль) TMSCF₃, регулюючи температуру реакційної суміші в інтервалі 20–30°C без зовнішнього охолодження. Потім суміш перемішували 4 год., розбавляли 60 мл гексану, фільтрували, фільтрат

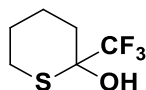
промивали водою (4×25 мл), сушили Na₂SO₄ і упарювали в вакуумі, отримуючи практично чисту сполуку **3.4z**. Безбарвна рідина, вихід 12.40 г (96%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 0.24 (9H, с, Me₃Si); 1.66–1.84 (3H, м); 1.86–1.95 (1H, м); 1.96–2.10 (2H, м); 2.64–2.73 (1H, м, H-6_{eq}); 2.85 (1H, д.д.д, *J* = 11.5, 11.5, 2.0 Гц, H-6_{ax}). ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 1.9 (с, Me₃Si); 20.7, 25.8, 27.0, 34.9 (всі с, C-3,4,5,6); 81.6 (кв, *J*_{CF} = 30 Гц, C-2); 125.1 (кв, *J*_{CF} = 286 Гц, CF₃). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: –80.79 (с, CF₃). GC-MS (EI), *m/z* (%): 258 (19) [M]⁺, 189 (91) [M–CF₃]⁺, 99 (39), 87 (28), 85 (26), 77 (46), 73 (100), 45 (22). Розраховано, %: С 41.84; Н 6.63; S 12.41. C₉H₁₇F₃OSSi. Знайдено, %: С 41.80; Н 6.58; S 12.49.

2-Гідрокси-2-(трифторометил)тетрагідротіофен (3.5q)



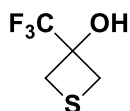
Сирий продукт **3.4q**, отриманий як описано вище із 36.78 г (360 ммоль) γ-тіобутиролактону (**3.3q**), 132.24 г (930 ммоль) TMSCF₃ і CsF (отриманий із 20 ммоль Cs₂CO₃) в 400 мл 1,2-диметоксиетану, без перегонки, добавляли до суміші 60 мл 90%-ої мурашиної кислоти і 20 мл води. Отриману емульсію інтенсивно перемішували 10 год. і додатково кип'ятили 1 год. Після охолодження суміш концентрували, розбавляли в 200 мл води і екстрагували CH₂Cl₂ (6×50 мл). Органічну фазу промивали водою (4×25 мл), сушили Na₂SO₄, розчинник упарювали в вакуумі і залишок переганяли в вакуумі. Вихід сполуки **3.5q** після двох стадій 25.31 г (41%), безбарвна рідина. Т.кип. 67–69°C (15 мм рт.ст.). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 2.05–2.15 (1H, м); 2.20–2.34 (3H, м); 3.00–3.08 (1H, м, H_A-5); 3.15–3.22 (1H, м, H_B-5). ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 29.3, 34.2, 39.4 (всі с, C-3,4,5); 92.8 (кв, *J*_{CF} = 31 Гц, C-2); 125.0 (кв, *J*_{CF} = 282 Гц, CF₃). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: –79.39 (с, CF₃). GC-MS (EI), *m/z* (%): 172 (51) [M]⁺, 103 (100) [M–CF₃]⁺, 85 (10), 69 (19) [CF₃]⁺, 45 (14). Знайдено, %: С 34.80; Н 4.04; S 18.80. C₅H₇F₃OS. Розраховано, %: С 34.88; Н 4.10; S 18.62.

2-Гідрокси-2-(трифторометил)тетрагідротіопіран (3.5z)



До суміші 50 мл 90%-ої мурашиної кислоти 10 мл води прибавляли 19.87 г (77 ммоль) сполуки **3.4z**. Отриману емульсію перемішували 24 год. при кімнатній температурі, розбавляли в 30 мл води і екстрагували CH_2Cl_2 (4×25 мл). Органічну фазу промивали водою (5×20 мл), сушили Na_2SO_4 , упарювали і залишок переганяли в вакуумі. Вихід сполуки **3.5z** 10.32 г (72%), безбарвна рідина. Т.кип. 71–75°C (10 мм рт.ст.). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 1.59–1.75 (1H, м); 1.76–2.14 (5H, м); 2.46 (1H, с, OH), 2.60–2.71 (1H, м, H-6_{eq}); 3.06 (1H, д.д.д, $J = 13.4, 12.9, 2.6$ Гц, H-6_{ax}). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 20.1, 25.8, 25.9, 31.0 (все с, C-3,4,5,6); 79.8 (кв, $J_{\text{CF}} = 30$ Гц, C-2); 124.8 (кв, $J_{\text{CF}} = 285$ Гц, CF_3). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: –79.39 (с, CF_3). GC-MS (EI), m/z ($I, \%$): 186 (55) $[\text{M}]^+$, 168 (19) $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 152 (32), 117 (100) $[\text{M}-\text{CF}_3]^+$, 83 (35), 55 (51), 45 (20). Знайдено, %: С 38.65; Н 4.80; S 17.29. $\text{C}_6\text{H}_9\text{F}_3\text{OS}$. Розраховано, %: С 38.70; Н 4.87; S 17.22.

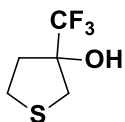
3-Гідрокси-3-(трифторометил)тіетан (3.5d)



До розчину 26.44 г (300 ммоль) тіетан-3-ону (**3.3d**) в 300 мл DMF прибавляли 2.10 г (15 ммоль) дрібно-розтертого K_2CO_3 . Отриману суспензію інтенсивно перемішували і прибавляли по краплям 59.51 г (418 ммоль) TMSCF_3 з такою швидкістю, щоб температура реакційної суміші була в інтервалі 20–30°C. Після закінчення прибавлення суміш перемішували 1 год і прибавляли 50 мл води, контролюючи спінювання через виділення газоподібних продуктів (переважно HCF_3). Реакційну суміш підкисляли конц. HCl до кислого середовища (~5 мл) і залишали на ніч при кімнатній температурі. Добавляли 300 мл води і отриману емульсію екстрагували МТВЕ (6×50 мл). Органічну

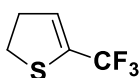
фазу промивали 1М NaHSO₃ (2×50 мл), водою (5×25 мл), сушили Na₂SO₄, розчинник упарювали в вакуумі і залишок переганяли. Безбарвна рідина, вихід 19.03 г (72%), Т.кип. 69–73°C (15 мм рт.ст.). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 3.08 (1H, уш. с, OH); 3.26 (2H, д, *J* = 11.2 Гц, H_A-2,4); 3.61 (2H, д, *J* = 11.2 Гц, H_B-2,4). ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 32.7 (кв, *J*_{CF} = 2 Гц, C-2,4); 76.7 (кв, *J*_{CF} = 33 Гц, C-3); 124.2 (кв, *J*_{CF} = 283 Гц, CF₃). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: –87.97 (с, CF₃). GC-MS (EI), *m/z* (*I*, %): 158 (58) [M]⁺, 69 (11) [CF₃]⁺, 47 (14), 46 (100), 45 (26). Знайдено, %: С 30.32; Н 3.17; S 20.34. C₄H₅F₃OS. Розраховано, %: С 30.38; Н 3.19; S 20.28.

3-Гідрокси-3-(трифторометил)тетрагідротіофен (3.5s)



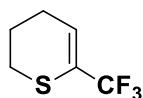
Отримали аналогічно сполучі **3.5d** із 30.65 г (300 ммоль) тетрагідротіофен-3-ону (**3.3s**). Безбарвна рідина, вихід 30.17 г (58%), Т.кип. 84–85°C (14 мм рт.ст.). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 2.17 (1H, д.д.д, *J* = 13.0, 11.0, 7.9 Гц, H_A-4); 2.27 (1H, д.д.д, *J* = 13.0, 6.4, 1.5 Гц, H_B-4); 2.75 (1H, уш. с, OH); 2.86 (1H, д, *J* = 12.0 Гц, H_A-2); 3.01 (1H, д.д.д, *J* = 10.9, 7.9, 1.5 Гц, H_A-5); 3.13 (1H, д.д.д, *J* = 11.0, 10.9, 6.4 Гц, H_B-5); 3.24 (1H, д, *J* = 12.0 Гц, H_B-2). ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 28.8 (с, C-5); 37.5, 37.9 (обидва с, C-2,4); 83.3 (кв, *J*_{CF} = 30 Гц, C-3); 125.3 (кв, *J*_{CF} = 284 Гц, CF₃). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: –80.61 (с, CF₃). GC-MS (EI), *m/z* (*I*, %): 172 (100) [M]⁺, 154 (17) [M–H₂O]⁺, 85 (42), 69 (9) [CF₃]⁺, 60 (54), 47 (26), 45 (27). Знайдено, %: С 34.85; Н 4.08; S 18.70. C₅H₇F₃OS. Розраховано, %: С 34.88; Н 4.10; S 18.62.

5-(Трифторометил)-2,3-дигідротіофен (3.6q)



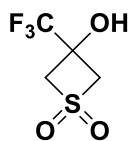
Суміш 19.80 г (115 ммоль) 2-гідрокси похідної **3.5q** і 1.90 г TsOH·H₂O (10 ммоль) перемішували і нагрівали на масляній бані при температурі бані 150–200°C до закінчення відгонки летких продуктів. Дистилят розбавляли 20 мл CH₂Cl₂, промивали 1М NaHCO₃, органічний шар сушили Na₂SO₄ і переганяли при атмосферному тиску. Вихід сполуки **3.6q** 12.56 г (71%), блідо-жовта рідина, Т.кип. 127–129°C. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 2.90 (2H, т.д.к, J_{HH} = 8.7, 3.1 Гц, J_{HF} = 3.0 Гц, 2H-3); 3.42 (2H, т, J = 8.7 Гц, 2H-2); 6.15 (1H, т.кв, J_{HH} = 3.1 Гц, J_{HF} = 1.6 Гц, H-4). ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 33.8, 35.6 (обидва с, C-2,3); 121.6 (кв, J_{CF} = 271 Гц, CF₃), 127.2 (кв, J_{CF} = 5 Гц, C-4); 132.7 (кв, J_{CF} = 36 Гц, C-5). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: –63.66 (с, CF₃). GC-MS (EI), *m/z* (*I*,%): 154 (70) [M]⁺, 133 (37), 115 (18), 85 (100), 69 (15) [CF₃]⁺, 45 (20). Знайдено, %: C 38.87; H 3.21; S 20.90. C₅H₅F₃S. Розраховано, %: C 38.96; H 3.27; S 20.80.

6-(Трифторометил)-3,4-дигідро-2H-тіопіран (**3.6z**)



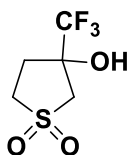
Суміш 9.31 г (50 ммоль) гідрокси похідної **3.5z** і 0.95 г (5 ммоль) TsOH·H₂O в 25 мл бензолу кип'ятили з насадкою Діна – Старка до відділення ~30 мл води. Реакційну суміш охолоджували, промивали 1М NaHCO₃ (3×5 мл) і органічну фазу сушили Na₂SO₄. Бензол відганяли при атмосферному тиску поки температура парів не досягнула 90°C. Залишок переганяли при пониженому тиску отримуючи чистий дигідротіопіран **3.6z**. Вихід 7.15 г (85%), блідо-жовта рідина, Т.кип. 61–65°C (16 мм рт.ст.). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 1.98–2.06 (2H, м, 2H-3); 2.23–2.38 (2H, м, 2H-4); 2.93 (2H, т, J = 5.2 Гц, 2H-2); 6.33–6.42 (1H, м, H-5). ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 21.6, 23.6, 26.4 (всі с, C-2,3,4); 122.5 (кв, J_{CF} = 273 Гц, CF₃); 124.8 (кв, J_{CF} = 5 Гц, H-5); 125.0 (кв, J_{CF} = 33 Гц, C-6). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: –67.62 (с, CF₃). GC-MS (EI), *m/z* (*I*,%): 168 (85) [M]⁺, 153 (25), 133 (25), 99 (100), 71 (61), 45 (21). Знайдено, %: C 42.80; H 4.18; S 19.17. C₆H₇F₃S. Розраховано, %: C 42.85; H 4.20; S 19.07.

3-Гідрокси-3-(трифторометил)тіетан-1,1-діоксид (3.6d)



До перемішаного розчину 31.63 г (200 ммоль) сполуки **3.5d** в 25 мл АсОН повільно прибавляли по краплям 19.43 г (200 ммоль) 35%-ної H_2O_2 , підтримуючи температуру суміші в інтервалі 30–40°C. Потім прибавляли другу порцію 35%-ної H_2O_2 (29.20 г, 300 ммоль) і суміш кип'ятили 5 год, при цьому відбувається повне окиснення в сульфон і розкладання надлишку H_2O_2 . Реакційну суміш упарювали, залишок сушили до постійної маси в вакуумі 0.05–0.07 мм рт.ст. і перекристалізовували із мінімальної кількості МТВЕ. Після упарювання маточнику і кристалізації залишку із CHCl_3 отримали додаткову кількість продукту. Загальний вихід сульфону **3.6d** 32.51 г (85%), безбарвні кристали. Т.пл. 72–73°C. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 3.20 (1H, ш. с, OH); 4.23 (2H, д, $J = 14.9$ Гц, $\text{H}_{\text{A-2,4}}$); 4.60 (2H, д, $J = 14.9$ Гц, $\text{H}_{\text{B-2,4}}$). ^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 63.3 (кв, $J_{\text{CF}} = 36$ Гц, C-3); 72.6 (с, C-2,4); 123.7 (кв, $J_{\text{CF}} = 281$ Гц, CF_3). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: –83.21 (с, CF_3). GC-MS (EI), m/z ($I, \%$): 109 (100), 69 (23) $[\text{CF}_3]^+$, 64 (29), 57 (91), 56 (26), 42 (48). Знайдено, %: С 25.19; Н 2.60; S 16.99. $\text{C}_4\text{H}_5\text{F}_3\text{O}_3\text{S}$. Розраховано, %: С 25,27; Н 2,65; S 16,86.

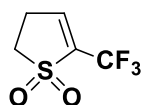
3-Гідрокси-3-(трифторометил)тетрагідротіофен-1,1-діоксид (3.6s)



До перемішаного розчину 30.13 г (175 ммоль) сполуки **3.5s** в 350 мл CH_2Cl_2 прибавляли частинами 68 г (394 ммоль) 85%-ної *m*CPBA з такою швидкістю, щоб суміш слабо кипіла. Після закінчення прибавлення суміш додатково кип'ятили 10 хв, охолоджували в льодяній бані, фільтрували і осад

на фільтрі промивали CH_2Cl_2 (4×25 мл). Фільтрат упарювали, до залишку добавляли 200 мл H_2O , отриману суспензію нагрівали при перемішуванні до 50°C і залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Осад, що утворився відфільтрували, промивали H_2O (2×25 мл), водний фільтрат упарювали досуха і отриманий залишок кристалізували із бензолу. Вихід гідроксисульфону **3.6s** 35.04 г (98%), безбарвні кристали. Т.пл. $87\text{--}88^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 2.40–2.60 (2H, м, 2H-4); 3.20–3.40 (3H, м, OH, H_A -5, H_A -2); 3.42 (1H, д, $J = 14.0$ Гц, H_B -2); 3.50 (1H, д.д.д, $J = 12.9, 11.8, 8.0$ Гц, H_B -5). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 30.0, 50.2, 58.1 (всі с, C-2,4,5); 77.2 (кв, $J_{\text{CF}} = 32$ Гц, C-3); 124.1 (кв, $J_{\text{CF}} = 283$ Гц, CF_3). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: -83.34 (с, CF_3). GC-MS (EI), m/z ($I, \%$): 200 (5) $[\text{M}]^+$, 112 (100), 92 (22), 71 (16), 64 (22), 42 (18). Знайдено, %: С 29.35; Н 3.43; S 15.80. $\text{C}_5\text{H}_7\text{F}_3\text{O}_3\text{S}$. Розраховано, %: С 29.41; Н 3.46; S 15.71.

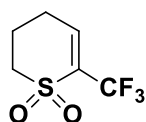
5-(Трифторометил)-2,3-дигідротіофен-1,1-діоксид (**3.1q**)



До перемішуваного розчину 12.56 г (81.5 ммоль) дигідротіофену **3.6q** в 10 мл AcOH повільно прикапували 7.92 г (81.5 ммоль) 35%-ної H_2O_2 підтримуючи температуру суміші в інтервалі $30\text{--}40^\circ\text{C}$. Потім прибавляли другу порцію 35%-ної H_2O_2 (11.88 г, 175 ммоль), даючи температурі піднятися до 80°C . Суміш перемішували 2 год на водяній бані при температурі бані 80°C і залишали на ніч при -15°C . Кристалічний продукт **3.1q** відфільтровували, промивали водою і сушили на повітрі при $50\text{--}60^\circ\text{C}$. Водний фільтрат концентрували до 10 мл, добавляли 4.00 г (41 ммоль) 35%-ної H_2O_2 , нагрівали 2 год при 80°C , охолоджували і відфільтровували додаткову кількість сульфону **3.1q**. Загальний вихід 11.36 г (75%), безбарвні кристали. Т.пл. $112\text{--}114^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 2.97–3.10 (2H, м, 2H-3); 3.45 (т, $J = 6.2$ Гц, 2H-2); 7.19–7.24 (1H, м, H-4). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 24.0 (с, C-3); 49.7 (кв, $J_{\text{CF}} = 1$ Гц, C-2); 119.9 (кв, $J_{\text{CF}} = 273$ Гц, CF_3); 136.5 (кв, $J_{\text{CF}} = 37$ Гц, C-

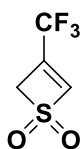
5); 142.9 (кв, $J_{\text{CF}} = 4$ Гц, C-4). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: -61.56 (с, CF_3). GC-MS (EI), m/z ($I, \%$): 186 (3) $[\text{M}]^+$, 101 (29), 89 (100), 75 (23), 69 (36) $[\text{CF}_3]^+$, 53 (37). Знайдено, %: С 32.20; Н 2.65; S 17.30. $\text{C}_5\text{H}_5\text{F}_3\text{O}_2\text{S}$. Розраховано, %: С 32.26; Н 2.71; S 17.23.

6-(Трифторометил)-3,4-дигідро-2H-тіопіран-1,1-діоксид (3.1z)



До розчину 25.23 г (150 ммоль) сполуки **3.6z** в 30 мл AcOH повільно прикапували 14.60 г (150 ммоль) 35%-ної H_2O_2 підтримуючи температуру суміші в інтервалі $30\text{--}40^\circ\text{C}$. Потім прибавляли другу порцію 35%-ної H_2O_2 (28.00 г, 288 ммоль), нагрівали 6 год при температурі бані 80°C і суміш залишали на ніч при -15°C . Кристалічний продукт відфільтровували, промивали водою і сушили в вакуумі 0.05–0.07 мм рт.ст. до постійної маси. Фільтрат екстрагували CH_2Cl_2 (4×50 мл), органічну фазу концентрували і залишок кристалізували із суміші 5 мл AcOH і 5 мл H_2O , отримуючи додаткову кількість продукту. Загальний вихід сполуки **3.1z** 25.50 г (85%), безбарвні кристали. Т.пл. $52\text{--}53^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 2.41–2.49 (2H, м, 2H-3); 2.52–2.59 (2H, м, 2H-4); 3.25–3.29 (2H, м, 2H-2); 6.95–6.99 (1H, м, H-5). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 20.2, 25.0, 51.6 (всі с, C-2,3,4); 120.4 (кв, $J_{\text{CF}} = 276$ Гц, CF_3); 133.5 (кв, $J_{\text{CF}} = 32$ Гц, C-6); 142.8 (кв, $J_{\text{CF}} = 5$ Гц, C-5). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: -61.97 (с, CF_3). GC-MS (EI), m/z ($I, \%$): 200 (1) $[\text{M}]^+$, 184 (37) $[\text{M}-\text{O}]^+$, 167 (100), 155 (37), 147 (58), 71 (31), 69 (29) $[\text{CF}_3]^+$, 39 (29). Знайдено, %: С 35.90; Н 3.50; S 16.09. $\text{C}_6\text{H}_7\text{F}_3\text{O}_2\text{S}$. Розраховано, %: С 36.00; Н 3.52; S 16.02.

3-(Трифторометил)-2H-тіет-1,1-діоксид (3.1d)

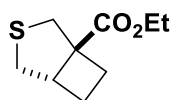


До суспензії 32.32 г (170 ммоль) сульфону **3.6d** в 170 мл CHCl_3 прибавляли по краплинам при перемішуванні і охолодженні на льодяній бані розчин 38 г (217 ммоль) морфолінтрифторосульфурану в 50 мл CHCl_3 . Через 5 хв. суміш ставала гомогенною, перемішування і охолодження продовжували протягом 3 год. Потім добавляли 200 мл льодяної води, органічний шар відділяли, водну фазу екстрагували CHCl_3 (2×50 мл). Об'єднані органічні фази промивали водою, сушили Na_2SO_4 і упарювали. Залишок розчиняли в мінімальному об'ємі EtOAc , фільтрували через тонкий шар силікагелю. Фільтрат упарювали, після кристалізації залишку із МТВЕ отримали 25.16 г (86%) сульфону **3.6d**, безбарвні кристали. Т.пл. 100–101°C. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 4.71 (2H, с, H-2); 7.17 (1H, с, H-4). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 69.5 (с, C-2); 119.7 (кв, $J_{\text{CF}} = 271$ Гц, CF_3); 137.6 (кв, $J_{\text{CF}} = 42$ Гц, C-3); 149.7 (кв, $J_{\text{CF}} = 3$ Гц, C-4). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: –67.55 (с, CF_3). GC-MS (EI), m/z (I,%): 140 (2), 126 (100), 109 (46), 89 (25), 71 (63), 69 (31) [CF_3], 57 (47). Знайдено, %: C 27.90; H 1.75; S 18.69. $\text{C}_4\text{H}_3\text{F}_3\text{O}_2\text{S}$. Розраховано, %: C 27.91; H 1.76; S 18.63.

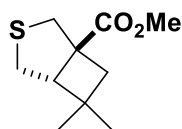
4-(Трифторометил)-2,3-дигідротіофен 1,1-діоксид (**3.1s**)



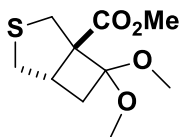
Сульфон **3.1s** отримали аналогічно сполучі **3.1d** із 34.71 г (170 ммоль) гідроксисульфону **3.6s**. Сирий продукт кристалізували із бензолу. Вихід 28.90 г (91%), безбарвні кристали. Т.пл. 116–117°C. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 3.05 (2H, т, $J = 7.0$ Гц, 2H-3); 3.48 (2H, т, 2H-2); 7.11 (1H, с, H-5). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 23.8, 49.1 (обидва с, C-2,3); 121.0 (кв, $J_{\text{CF}} = 273$ Гц, CF_3); 133.8 (кв, $J_{\text{CF}} = 4$ Гц, C-5); 139.9 (кв, $J_{\text{CF}} = 37$ Гц, C-4). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: –69.15 (с, CF_3). GC-MS (EI), m/z (I,%): 186 (3) $[\text{M}]^+$, 157 (100), 125 (63), 101 (70), 69 (72), 53 (97), 51 (72), 45 (41). Знайдено, %: C 32.20; H 2.68; S 17.29. $\text{C}_5\text{H}_5\text{F}_3\text{O}_2\text{S}$. Розраховано, %: C 32.26; H 2.71; S 17.23.

цис-Етил-3-тіабіцикло[3.2.0]гептан-1-карбоксилат (3.2a)

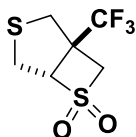
Сполука отримана з виходом 81% за загальною методикою 1,3-диполярного циклоприєднання (метод А) з **2** (0.8 г, 4.76 ммоль) та **3.1a** (0.5 г, 3.97 ммоль). Умови реакції: 25°C, 18 год. Після флеш-хроматографії (гексан–МТБЕ, градієнт 0–100% МТБЕ) отримали рожеву маслянисту рідину (0.6 г). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 4.17 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.46–3.25 (м, 1H), 3.05 (д, $J = 12.0$ Гц, 1H), 2.93 (д.д, $J = 11.9, 5.8$ Гц, 1H), 2.67 (д, $J = 12.0$ Гц, 1H), 2.56 (д, $J = 11.9$ Гц, 1H), 2.48 (т.д, $J = 11.6, 6.6$ Гц, 1H), 2.13 (д.т, $J = 11.1, 4.8$ Гц, 1H), 1.93 (т.д, $J = 11.5, 6.5$ Гц, 1H), 1.66 (д.т, $J = 11.2, 5.7$ Гц, 1H), 1.27 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 175.47, 60.97, 56.62, 46.43, 41.42, 39.55, 26.98, 20.90, 14.36. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_2\text{S}$: 187.0788; знайдено: 187.0790.

цис-Метил 6,6-диметил-3-тіабіцикло[3.2.0]гептан-1-карбоксилат (3.2b)

Сполука отримана з виходом 70% за загальною методикою 1,3-диполярного циклоприєднання (метод А) з **2** (0.78 г, 4.63 ммоль) та **3.1b** (0.5 г, 3.57 ммоль). Умови реакції: 25°C, 18 год. Після флеш-хроматографії (гексан–МТБЕ, градієнт 0–100% МТБЕ) отримали жовту маслянисту рідину (0.5 г). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 3.73 (с, 3H), 2.98 (д, $J = 11.8$ Гц, 1H), 2.89 (м, 2H), 2.70 (д, $J = 11.2$ Гц, 1H), 2.64 (д, $J = 11.8$ Гц, 1H), 2.27–2.19 (м, 1H), 1.86 (д, $J = 12.1$ Гц, 1H), 1.15 (с, 3H), 1.03 (с, 3H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 176.37, 55.94, 52.98, 52.34, 41.06, 40.98, 33.83, 31.15, 21.50. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{S}$: 201.0949; знайдено: 201.0947.

цис-Метил-7,7-диметокси-3-тіабіцикло[3.2.0]гептан-1-карбоксилат**(3.2c)**

Сполука отримана з виходом 76% за загальною методикою 1,3-диполярного циклоприєднання (метод А) з **2** (0.64 г, 3.8 ммоль) та **3.1c** (0.5 г, 2.9 ммоль). Умови реакції: 25°C, 18 год. Після флеш-хроматографії (гексан–МТВЕ, градієнт 0–100% МТВЕ) отримали жовту маслянисту рідину (0.51 г). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 3.71 (с, 3H), 3.30 (м, 4H), 3.18 (с, 3H), 3.15 (д, $J = 12.7$ Гц, 1H), 3.06–2.93 (м, 2H), 2.64 (д, $J = 11.7$ Гц, 1H), 2.39 (д.д, $J = 12.6, 9.1$ Гц, 1H), 1.91 (д.д, $J = 12.7, 8.2$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 172.29, 100.65, 68.95, 52.32, 50.08, 49.23, 38.46, 37.77, 34.92, 32.28. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NaO}_4\text{S}$: 255.0667; знайдено: 255.0665.

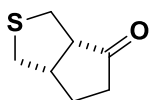
цис-1-(Трифторометил)-3,6-дитіабицикло[3.2.0]гептан-6,6-діоксид**(3.2d)**

Отримана за методикою 1,3-диполярного циклоприєднання (метод В). До розчину 0.5 г (2.9 ммоль) сполуки **3.1d** в 10 мл CH_3CN прибавляли 0.74 г (4.4 ммоль) хлорометилтриметилсилілметил сульфіді і 5.8 мл 1М розчину в THF (5.8 ммоль) тетрабутиламоній фториду. Розчин перемішували при кімнатній температурі 18 год і розчинники упарювали в вакуумі. Залишок розчиняли в 30 мл МТВЕ, промивали водою (3×10 мл), сушили Na_2SO_4 , упарювали і очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш гексан-МТВЕ с градієнтом від 0 до 100 %. Вихід сполуки **3.2d** 0.2 г (30%), безбарвні кристали. Т.пл. 118–120°C. Кристали для рентгено-структурного дослідження отримані повільним випаровуванням

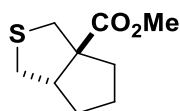
розчину в МТБЕ. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 2.93 (1H, д, $J = 12.5$ Гц, $\text{H}_\text{A-2}$); 3.22 (1H, д, $J = 12.5$ Гц, $\text{H}_\text{B-2}$); 3.23 (1H, д, $J = 13.5$ Гц, $\text{H}_\text{A-4}$); 3.46 (1H, д, $J = 13.5$ Гц, $\text{H}_\text{B-4}$); 4.16 (1H, д, $J = 14.1$ Гц, $\text{H}_\text{A-7}$); 4.43 (1H, д.д, $J = 14.1$ Гц, 3.0, $\text{H}_\text{B-7}$); 4.84–4.89 (1H, м, H-5). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 32.97, 37.80 (обидва с, C-2,4); 47.98 (к, $J_{\text{CF}} = 30.8$ Гц, C-1); 70.49 (с, C-7); 85.46 (с, C-5); 126.68 (кв, $J_{\text{CF}} = 280.9$ Гц, CF_3). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: -72.87 (с, CF_3). GC-MS (EI), m/z (%): 232 (10) $[\text{M}]^+$, 167 (100) $[\text{M}-\text{SO}_2+\text{H}]^+$, 147 (80), 133 (45), 115 (28), 97 (40). Знайдено, %: С 31.22; Н 2.96; S 27.90. $\text{C}_6\text{H}_7\text{F}_3\text{O}_2\text{S}_2$. Розраховано, %: С 31.03; Н 3.04; S 27.61.

Рентгеноструктурне дослідження сполуки **3.2d** проведено на приладі BRUKER SMART APEX II, результати розшифровані прямим методом та уточнено МНК з використанням комплексу програм Bruker SHELXTL [125]. Повні рентгеноструктурні дані депоновані Кембриджському банку структурних даних, депонент CCDC 2142934.

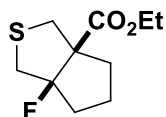
цис-Гексагідро-4H-циклопента[с]тіофен-4-он (3.2e)



Сполука отримана з виходом 60% за загальною методикою 1,3-диполярного циклоприєднання (метод А) з **2** (15 г, 89 ммоль) та **3.1e** (6.8 г, 83 ммоль). Умови реакції: 25°C, 24 години. Після перегонки отримали безбарвну маслянисту рідину (7.05 г, 50 ммоль). Т.кип. 62°C (0.2 мм рт. ст.). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 1.77 (м, 1H), 2.13 (м, 1H), 2.25 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H), 2.57 (д.д, $J = 11.5$, 4 Гц, 1H), 2.83 (м, 1H), 2.90 (т, $J = 9.5$ Гц, 1H), 3.01 (м, 2H), 3.09 (м, 1H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 25.7, 33.6, 37.1, 38.4, 45.0, 56.0, 218.8. GC-MS (EI), m/z (%): 142.1 (100) $[\text{M}]^+$. ІЧ (плівка, cm^{-1}): 3937, 1739, 1449, 1407, 1249, 1113, 848.

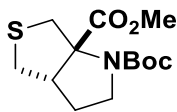
цис-Метилгексагідро-1H-циклопента[с]тіофен-3a-карбоксилат (3.2g)

Сполука отримана з виходом 75% за загальною методикою 1,3-диполярного циклоприєднання (метод А) з **2** (130 г, 772 ммоль) та **3.1g** (65 г, 516 ммоль). Умови реакції: 25°C, 24 год. Після перегонки отримали жовту маслянисту рідину (72 г). Т.кип. 57–62°C (0.2 мм рт. ст.). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 3.69 (с, 3H), 3.27 (д, *J* = 11.9 Гц, 1H), 3.09 (д.д.д, *J* = 15.0, 7.5, 2.9 Гц, 1H), 3.01 (д.д, *J* = 11.5, 7.0 Гц, 1H), 2.65 (д, *J* = 11.9 Гц, 1H), 2.54 (д.д, *J* = 11.5, 2.9 Гц, 1H), 2.26–2.17 (м, 1H), 2.01–1.91 (м, 1H), 1.82–1.64 (м, 2H), 1.64–1.54 (м, 1H), 1.54–1.41 (м, 1H). ¹³C ЯМР (151 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 177.13, 64.70, 52.99, 52.39, 41.93, 39.00, 37.94, 33.34, 26.05. GC-MS (EI), *m/z* (*I*,%): 186.0 (33.7%) [M]⁺.

цис-Етил-6a-фторогексагідро-1H-циклопента[с]тіофен-3a-карбоксилат (3.2h)

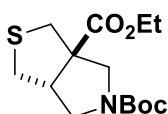
Сполука отримана з виходом 52% за загальною методикою 1,3-диполярного циклоприєднання (метод А) з **2** (1 г, 5.93 ммоль) та **3.1h** (0.5 г, 3.16 ммоль). Умови реакції: 25°C, 24 год. Після флеш-хроматографії (гексан–МТБЕ, градієнт 0–100% МТБЕ) отримали жовту маслянисту рідину (0.35 г). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 4.18 (к, *J* = 7.1 Гц, 2H), 3.65 (д, *J* = 11.9 Гц, 1H), 3.20 (д.д, *J* = 16.9, 11.7 Гц, 1H), 2.88 (д.д, *J* = 11.6, 3.9 Гц, 1H), 2.61–2.52 (м, 1H), 2.48 (д, *J* = 11.9 Гц, 1H), 2.30–1.88 (м, 3H), 1.80 (м, 1H), 1.70–1.57 (м, 1H), 1.26 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 171.99 (д, *J* = 5.5 Гц), 115.56 (д, *J* = 200.0 Гц), 64.12 (д, *J* = 20.3 Гц), 61.36 (с), 40.58 (д, *J* = 28.5 Гц), 39.06 (д, *J* = 3.2 Гц), 38.26 (д, *J* = 25.3 Гц), 36.80 (с), 24.57 (с), 14.23 (с). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: –144.74. GC-MS (EI), *m/z* (*I*,%): 218.0 (0.06) [M]⁺.

цис-1-трет-Бутил-6а-метилгексагідро-1H-тієно[3,4-b]пірол-1,6а-дикарбоксилат (3.2i)



Сполука отримана з виходом 67% за загальною методикою 1,3-диполярного циклоприєднання (метод С) з **2** (21 г, 126 ммоль) та **3.1i** (9.5 г, 42 ммоль). Умови реакції: 82°C, 48 год. Після флеш-хроматографії (гексан–МТБЕ, градієнт 0–100% МТБЕ) отримали жовту маслянисту рідину (8 г, 28 ммоль), суміш ротамерів 2:1 (за даними ^{13}C ЯМР). $R_f = 0.5$ (гексан/МТБЕ 2/1). Тут і далі сигнали, що відповідають мажорному ізомеру позначені *, міnorному – **, не позначені відповідають обом. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 3.92 (т, $J = 9.0$ Гц), 3.83–3.70 (м), 3.70–3.41 (м), 3.22 (д, $J = 12.8$ Гц), 3.08–2.93 (м), 2.62 (м), 2.06 (м), 1.99–1.85 (м, 3H), 1.44 (с**), 1.39 (с*). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 173.85*, 173.58**, 154.45**, 153.22*, 80.62*, 80.28**, 78.62**, 78.21*, 56.81*, 55.31**, 52.76, 47.92**, 47.59*, 40.98*, 40.17**, 37.24**, 36.84*, 28.64*, 28.48**, 28.42*, 28.26**. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NaNO}_4\text{S}$: 310.1089; знайдено: 310.1084.

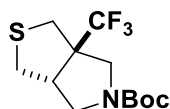
цис-5-трет-Бутил-3а-етил-тетрагідро-1H-тієно[3,4-c]пірол-3а,5(3H)-дикарбоксилат (3.2j)



Сполука отримана з виходом 42% за загальною методикою 1,3-диполярного циклоприєднання (метод А) з **2** (1.4 г, 83 ммоль) та **3.1j** (0.9 г, 37 ммоль). Умови реакції: 25°C, 48 год. Після флеш-хроматографії (гексан–МТБЕ, градієнт 0–100% МТБЕ) отримали жовту маслянисту рідину (0.46 г). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 4.19 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.81 (д, $J = 11.4$ Гц, 1H), 3.68 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H), 3.50 (с, 1H), 3.37 (д, $J = 11.7$ Гц, 1H), 3.34 – 3.20 (м, 2H), 3.15 (д.д, $J = 11.2, 6.9$ Гц, 1H), 2.92 (д, $J = 11.7$ Гц, 1H), 2.82–2.65 (м, 1H),

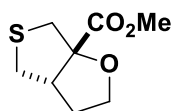
1.44 (с, 9H), 1.27 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 173.18, 154.34, 79.95, 63.71 (ш), 61.77, 53.23, 50.37 (ш), 38.45, 35.42, 28.58, 14.23. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NaNO}_4\text{S}$: 324.1246; знайдено: 324.1241.

цис-трет-Бутил-3а-(трифторометил)тетрагідро-1H-тієно[3,4-с]пірол-5(3H)-карбоксилат (3.2k)



Сполука отримана з виходом 23% за загальною методикою 1,3-диполярного циклоприєднання (метод С) з **2** (0.7 г, 4.2 ммоль) та **3.1k** (0.5 г, 2.1 ммоль). Умови реакції: 82 °С, 48 год. Після флеш-хроматографії (гексан–МТВЕ, градієнт 0–100% МТВЕ) отримали жовту маслянисту рідину, суміш ротамерів (0.14 г). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 4.02–3.69 (м, 2H), 3.30 (м, 1H), 3.24–3.09 (м, 3H), 3.05 (д.д, $J = 11.7, 6.5$ Гц, 1H), 2.79 (м, 1H), 2.66 (д, $J = 11.5$ Гц, 1H), 1.43 (с, 9H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 153.86 (с), 127.78 (к, $J = 281.2$ Гц), 80.15 (с), 62.92 (к, $J = 24.4$ Гц)*, 61.81 (к, $J = 24.4$ Гц)***, 52.30 (с)*, 52.07 (с)***, 51.18 (с)***, 50.95 (с)*, 49.08 (с)***, 48.18 (с)*, 37.95–35.98 (м), 28.40 (с). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: –74.57. GC-MS (EI), m/z (I , %): 297.1 (0.3) $[\text{M}]^+$.

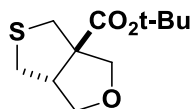
цис-Метилгексагідротієно[3,4-b]фуран-6а-карбоксилат (3.2m)



Сполука отримана з виходом 28% за загальною методикою 1,3-диполярного циклоприєднання (метод С) з **2** (1.4 г, 8.3 ммоль) та **3.1m** (0.5 г, 3.9 ммоль). Умови реакції: 82°С, 2 доби. Після флеш-хроматографії (гексан–МТВЕ, градієнт 0–100% МТВЕ) отримали безбарвну маслянисту рідину (0.2 г). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 4.13 (т.д, $J = 8.3, 2.8$ Гц, 1H), 3.81 (м, 1H),

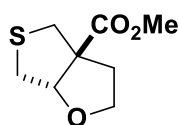
3.76 (с, 3H), 3.26 (д, $J = 12.5$ Гц, 1H), 3.20 (к, $J = 7.2$ Гц, 1H), 3.11 (д.д, $J = 11.7$, 6.6 Гц, 1H), 2.96 (д, $J = 12.6$ Гц, 1H), 2.67 (д, $J = 11.8$ Гц, 1H), 2.18 (м, 1H), 1.86 (м, 1H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м. ч.: 174.18, 95.89, 69.75, 53.76, 52.76, 42.44, 39.10, 32.90. GC-MS (EI), m/z (I , %): 188.0 (39) $[\text{M}]^+$.

цис-трет-Бутил-дигідро-1H,3H-тісно[3,4-с]фуран-3а(4H)-карбоксилат (3.2n)



Сполука отримана з виходом 85% за загальною методикою 1,3-диполярного циклоприєднання (метод А) з **2** (5 г, 30 ммоль) та **3.1n** (3.4 г, 20 ммоль). Умови реакції: 25°C, 18 годин. Отримали жовту маслянисту рідину (4 г, 17 ммоль). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м. ч.: 1.44 (с, 9H), 2.57 (д.д, 1H, $J = 11.9$, 2.5 Гц), 2.72 (д, $J = 12.1$ Гц, 1H), 3.05 (д.д, $J = 11.9$, 6.8 Гц, 1H), 3.19 (д, $J = 12.1$ Гц, 1H), 3.32 (к.д, $J = 7.1$, 2.6 Гц, 1H), 3.5 (д.д, $J = 8.4$, 7.1 Гц, 1H), 3.58 (д, $J = 9$ Гц, 1H), 4.10 (т, $J = 8.2$ Гц, 1H), 4.26 (д, $J = 9$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 27.9, 36.7, 40.2, 53.1, 67.0, 74.1, 76.6, 81.5, 173.2. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NaO}_3\text{S}$: 253.0874; знайдено: 253.0870.

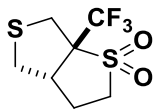
цис-Метилгексагідротісно[3,4-b]фуран-3а-карбоксилат (3.2o)



Сполука отримана з виходом 73% за загальною методикою 1,3-диполярного циклоприєднання (метод С) з **2** (120 г, 712 ммоль) та **3.1o** (40 г, 313 ммоль). Умови реакції: 82°C, 48 год. Після перегонки отримали оранжеву маслянисту рідину (43 г). Т.кип. 84°C (0.2 мм рт. ст.). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 4.81 (д, $J = 4.5$ Гц, 1H), 4.09 (т.д, $J = 8.0$, 3.6 Гц, 1H), 3.81–3.72 (м, 4H), 3.33 (д, $J = 12.1$ Гц, 1H), 2.99 (д.д, $J = 12.7$, 4.7 Гц, 1H), 2.92 (д, $J = 12.8$ Гц, 1H), 2.77 (д, $J = 12.1$ Гц, 1H), 2.59–2.48 (м, 1H), 2.04 (д.т, $J = 12.3$,

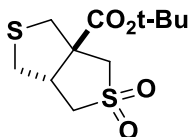
8.2 Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 174.70, 90.48, 68.90, 64.57, 52.76, 41.27, 39.08, 37.78.

цис-6а-(Трифлорометил)гексагідротієно[3,4-*b*]тіофен 1,1-діоксид (3.2q)

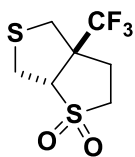


Сполука отримана з виходом 15% за загальною методикою 1,3-диполярного циклоприєднання (метод В) з **2** (0.9 г, 5.3 ммоль) та **3.1q** (0.65 г, 3.5 ммоль). Умови реакції: 25°C, 12 год. Після флеш-хроматографії (гексан–МТБЕ, градієнт 0–100% МТБЕ) отримали жовту легкоплавку тверду речовину (0.13 г). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 3.57 (д, $J = 13.7$ Гц, 1H), 3.52–3.31 (м, 2H), 3.22 (д, $J = 13.6$ Гц, 1H), 3.18–3.06 (м, 2H), 2.72 (д, $J = 12.2$ Гц, 1H), 2.35 (д.д, $J = 7.0, 4.2$ Гц, 1H), 2.13–2.04 (м, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: –68.88 (CF_3). GC-MS (EI), m/z (I , %): 246.0 (14) $[\text{M}]^+$.

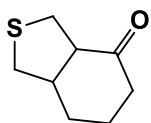
цис-трет-Бутил-гексагідротієно[3,4-*c*]тіофен-3а-карбоксилат 2,2-діоксид (3.2r)



Сполука отримана з виходом 35% за загальною методикою 1,3-диполярного циклоприєднання (метод В) з **2** (11.6 г, 68.8 ммоль) та **2.26** (10 г, 45.9 ммоль). Умови реакції: 25°C, 24 год. Після флеш-хроматографії (гексан–МТБЕ, градієнт 0–100% МТБЕ) отримали жовту маслянисту рідину (4.4 г). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 3.72 (д, $J = 13.7$ Гц, 1H), 3.60 (м, 1H), 3.39–3.13 (м, 4H), 3.04 (д.д, $J = 13.3, 7.9$ Гц, 1H), 2.93 (д, $J = 12.4$ Гц, 1H), 2.80 (д, $J = 12.0$ Гц, 1H), 1.47 (д, $J = 1.4$ Гц, 9H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 170.66, 83.59, 60.25, 56.76, 54.87, 46.40, 41.26, 37.00, 27.93. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{S}_2$: 296.0990; знайдено: 296.0986.

цис-3а-(Трифлорометил)гексагідротієно[2,3-с]тіофен-1,1-діоксид (3.2s)

Сполука отримана з виходом 60% за загальною методикою 1,3-диполярного циклоприєднання (метод В) з **2** (0.68 г, 4 ммоль) та **3.1s** (0.5 г, 2.7 ммоль). Умови реакції: 20°C, 18 год. Після флеш-хроматографії (гексан–МТВЕ, градієнт 0–100% МТВЕ) отримали безбарвні кристали (0.4 г). $R_f = 0.4$ (гексан/МТВЕ 2/1). Т.пл. 116–118°C. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 2.34 (1H, д.т, $J=14.8$, 7.5, $\text{H}_\text{A-3}$); 2.67 (1H, д.т, $J = 14.8$, 7.4, $\text{H}_\text{B-3}$); 2.81 (1H, д, $J=12.6$, $\text{H}_\text{A-4}$); 3.22 (1H, д. д, $J=13.4$, 7.3, $\text{H}_\text{A-6}$); 3.38–3.28 (3H, м, $\text{H}_\text{B-4}$, 2H-2); 3.51 (1H, д, $J = 13.4$, $\text{H}_\text{B-6}$); 3.72 (1H, д, $J = 7.3$, H-6a). АРТ ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 28.19 (с, CH_2); 34.05 (с, CH_2); 40.22 (с, CH_2); 51.06 (с, CH_2); 61.66 (кв, $J_{\text{CF}} = 26.0$); 66.76 (с, CH); 127.07 (к, $J_{\text{CF}} = 281.6$, CF_3). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: –74.25 (с, CF_3). GC-MS (EI), m/z (I , %): 246 (15) $[\text{M}]^+$, 181 (13) $[\text{M}-\text{SO}_2+\text{H}]^+$, 153 (100), 133 (38). Знайдено, %: С 34.34; Н 3.44; S 26.42. $\text{C}_7\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_2\text{S}_2$. Розраховано, %: С 34.14; Н 3.68; S 26.04.

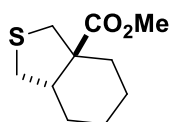
цис- і транс-Гексагідро-2-бензотіофен-4(1H)-он (3.2t)

Речовина отримана з виходом 75% за загальною методикою 1,3-диполярного циклоприєднання (метод А) з **2** (26.7 г, 158 ммоль) та **3.1t** (15.2 г, 158 ммоль). Умови реакції: 25°C, 18 годин. Після перегонки отримали безбарвну маслянисту рідину, що є сумішшю діастереомерів (65:35 за даними GC) **3.2t*** і **3.2t**** (18.6 г, 119 ммоль). Т.кип. 94–97°C (0.2 мм рт. ст.). GC-MS (EI), m/z (I , %): 156.1 (100) $[\text{M}]^+$. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{OS}$: 157.0687; знайдено: 157.0685.

3.2t* (мажорний ізомер) ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 1.73–1.89 (м, 4H), 2.21–2.35 (м, 2H), 2.56–2.63 (м, 1H), 2.74–2.80 (м, 3H), 2.86–2.97 (м, 1H), 3.21 (м, 1H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 23.9, 25.6, 30.5, 35.0, 39.5, 47.1, 56.3, 209.7.

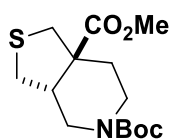
3.2t** (мінорний ізомер) ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м. ч.: 1.46 (м, 1H), 1.56 (м, 1H), 1.73–1.89 (м, 1H), 2.06 (м, 2H), 2.21–2.35 (м, 2H), 2.45 (м, 1H), 2.56–2.63 (м, 1H), 2.74–2.80 (м, 1H), 2.86–2.97 (м, 2H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 26.6, 29.5, 30.4, 36.7, 41.0 50.7, 59.3, 209.0.

цис-Метиллоктагідробензо[с]тіофен-3а-карбоксилат (3.2u)



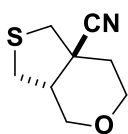
Сполука отримана з виходом 17% за загальною методикою 1,3-диполярного циклоприєднання (метод С) з **2** (180 г, 1.07 моль) та **3.1u** (50 г, 357 ммоль). Умови реакції: 82°C, 72 год. Після перегонки отримали жовту маслянисту рідину (12 г). Т.кип. 74°C (0.2 мм рт. ст.). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 3.71 (с, 3H), 3.15 (д, $J = 10.7$ Гц, 1H), 2.95 (д.д, $J = 10.1, 6.6$ Гц, 1H), 2.87 (д, $J = 10.8$ Гц, 1H), 2.80–2.72 (м, 1H), 2.68 (д.д, $J = 10.3, 5.4$ Гц, 1H), 1.80 (м, 2H), 1.69–1.41 (м, 5H), 1.41–1.29 (м, 1H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 176.21, 56.74, 52.39, 44.01, 36.73, 34.97, 29.65, 26.58, 22.89, 22.36. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{S}$: 201.0949; знайдено: 201.0947.

цис-5-трет-Бутил-7а-метил-гексагідротієно[3,4-с]піридин-5,7а(3H)-дикарбоксилат (3.2v)



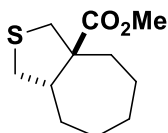
Сполука отримана з виходом 35% за загальною методикою 1,3-диполярного циклоприєднання (метод С) з **2** (2.1 г, 12 ммоль) та **3.1v** (1 г, 4.1 ммоль). Умови реакції: 82°C, 72 год. Після флеш-хроматографії (гексан–МТБЕ, градієнт 0–100% МТБЕ) отримали жовту маслянисту рідину (0.43 г). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 3.73 (с, 3H), 3.71–3.56 (м, 2H), 3.28 (м, 1H), 3.16 (д, *J* = 10.9 Гц, 1H), 3.00 (м, 2H), 2.79 (м, 2H), 2.75–2.67 (м, 1H), 1.98–1.80 (м, 2H), 1.43 (с, 9H). GC-MS (EI), *m/z* (*I*, %): 301.2 (1.5) [M]⁺.

цис-Гексагідро-1H-тієно[3,4-с]піран-7a-карбонітрил (3.2x)



Сполука отримана з виходом 61% за загальною методикою 1,3-диполярного циклоприєднання (метод С) з **2** (240 г, 1.42 моль) та **3.1x** (45 г, 413 ммоль). Умови реакції: 82°C, 72 год. Після стандартного виділення і відгонки вихідного акрилату **3.1x** (0.2 мм рт. ст.) отримали жовту маслянисту рідину (66 г, чистота 65%). Використовували в наступній стадії без додаткової очистки. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 3.97–3.73 (м, 3H), 3.73–3.63 (м, 1H), 3.32 (д, *J* = 11.0 Гц, 1H), 3.10 (т, *J* = 10.4 Гц, 1H), 3.05–2.98 (м, 1H), 2.92 (д, *J* = 11.1 Гц, 1H), 2.49 (т, *J* = 8.9 Гц, 1H), 2.16–2.10 (м, 1H), 1.74 (д, *J* = 14.0 Гц, 1H). GC-MS (EI), *m/z* (*I*, %): 169.1 (90) [M]⁺.

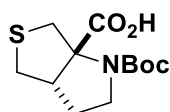
цис-Метилוקтагідро-1H-циклогепта[с]тіофен-3a-карбоксилат (3.2aa)



Сполука отримана з виходом 24% за загальною методикою 1,3-диполярного циклоприєднання (метод С) з **2** (1 г, 5.8 ммоль) та **3.1aa** (0.3 г, 1.95 ммоль). Умови реакції: 82°C, 48 год. Після флеш-хроматографії (гексан–МТБЕ, градієнт 0–100% МТБЕ) отримали жовту маслянисту рідину (0.1 г). ¹H

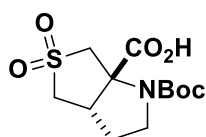
ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 3.71 (с, 3H), 3.32 (д, $J = 11.4$ Гц, 1H), 3.14–2.99 (м, 2H), 2.70 (д, $J = 11.4$ Гц, 1H), 2.57 (м, 1H), 2.14 (м, 1H), 1.77 (м, 2H), 1.58 (м, 4H), 1.48 – 1.19 (м, 3H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 176.87, 61.98, 52.55, 47.78, 41.75, 39.59, 35.88, 32.29, 30.68, 28.53, 24.79. GC-MS (EI), m/z (I,%): 214.1 (27.5) $[\text{M}]^+$.

цис-1-(трет-Бутоксикарбоніл)гексагідро-1H-тієно[3,4-b]пірол-6а-карбонова кислота (3.3)



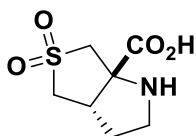
Естер **3.2i** (8 г, 27.9 ммоль) розчиняли в суміші THF і MeOH (1:1, 80 мл) і до розчину додавали LiOH (1.76 г, 42 ммоль, 1.50 екв.) в H_2O (40 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш частково концентрували при зниженому тиску. Залишок розводили водою (40 мл) і промивали MTBE (40 мл). Водну фазу підкисляли NaHSO_4 (1.5 екв.), екстрагували MTBE (2x50 мл). Об'єднану органічну фазу висушували (Na_2SO_4) і концентрували. Отримали жовтувату тверду речовину, суміш ротамерів (6.1 г, 80%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 9.99 (с, 1H), 3.75 (д, $J = 12.8$ Гц), 3.71–3.57 (м), 3.51 (м), 3.32 (д, $J = 13.0$ Гц), 3.27 (м), 3.21–3.14 (м), 3.05 (м), 2.65 (м), 2.09 (м), 1.94 (м), 1.46 (с**), 1.41 (с*). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 178.94*, 176.82**, 155.45*, 153.29**, 81.50**, 81.18*, 79.03**, 78.13*, 57.27*, 54.80**, 48.19*, 47.63**, 40.73**, 39.83*, 37.01*, 36.83**, 29.33**, 28.65*, 28.53*, 28.43**. GC-MS (EI), m/z (I,%): 217.04 $[\text{M}-t\text{-Bu}+\text{H}]^+$.

цис-1-(трет-Бутоксикарбоніл)гексагідро-1H-тієно[3,4-b]пірол-6а-карбонової кислоти 5,5-діоксид (3.4)



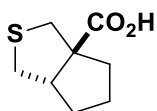
Сульфон **3.4** отриманий з виходом 77% з **3.3** (6.1 г, 22 ммоль) за методикою отримання сульфону **2.15**. Біла тверда речовина, суміш ротамерів (5.2 г). ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 13.37 (с, 1H), 3.97–3.84 (м), 3.59–3.45 (м), 3.43–3.11 (м), 3.05 (м), 2.15 (м), 1.91 (м), 1.37 (с**), 1.32 (с*). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 172.88, 152.26, 80.01*, 79.81**, 69.82**, 69.58*, 58.40*, 57.46**, 52.88**, 52.82*, 46.29**, 46.12*, 45.21*, 44.07**, 28.03**, 27.74*, 27.49**, 26.93*. LC-MS (API-ES), m/z ($I, \%$): 217.04 (100) $[\text{M-H}]^-$.

цис-Гексагідро-1H-тієно[3,4-b]пірол-6a-карбонова кислота 5,5-діоксид гідрохлорид (3.5)



До розчину речовини **3.4** (5.2 г, 17 ммоль) в дихлорометані (50 мл) додавали розчин HCl (3М в 1,4-діоксані, 30 мл). Реакційну суміш перемішували впродовж 12 годин за кімнатної температури. Утворений осад фільтрували, сушили у вакуумі отримуючи амінокислоту **3.5** у вигляді гідрохлориду (2.54 г, 62%). Бежева тверда речовина. Т.пл. 123–125°C. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 10.17 (с, 3H), 3.95 (д, $J = 15.2$ Гц, 1H), 3.84 (д, $J = 15.2$ Гц, 1H), 3.63–3.24 (м, 5H), 2.29 (м, 1H), 2.11–1.94 (м, 1H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CD_3OD), δ , м.ч.: 170.61, 72.08, 55.54, 53.81, 47.88, 45.03, 30.66. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{NO}_4\text{S}$: 206.0487; знайдено: 206.0482.

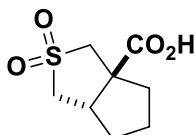
цис-Гексагідро-1H-циклопента[с]тіофен-3a-карбонова кислота (3.6)



Сполука отримана з виходом 82% з естеру **3.2g** (119 г, 640 ммоль) за методикою отримання кислоти **3.3**. Безбарвна речовина (90 г). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 11.63 (ш. с, 1H), 3.30 (д, $J = 12.0$ Гц, 1H), 3.11 (д.д.д, J

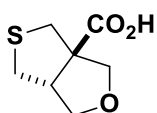
= 14.9, 7.4, 3.1 Гц, 1H), 3.01 (д.д, $J = 11.5, 7.0$ Гц, 1H), 2.64 (д, $J = 12.0$ Гц, 1H), 2.54 (д.д, $J = 11.5, 3.0$ Гц, 1H), 2.29–2.17 (м, 1H), 2.02–1.89 (м, 1H), 1.83–1.56 (м, 3H), 1.56–1.41 (м, 1H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 183.43, 64.55, 53.39, 41.70, 39.02, 37.88, 33.34, 26.14. GC-MS (EI), m/z : 172.05 $[\text{M}]^+$.

цис-Гексагідро-1H-циклопента[с]тіофен-3a-карбонової кислоти 2,2-діоксид (3.7)



Сульфон **3.7** отриманий з виходом 89% з **3.6** (34 г, 198 ммоль) за методикою отримання сульфону **2.11**. Коричнева кристалічна речовина (36 г). Т.пл. 107–109°C. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 8.54 (с, 1H), 3.85 (д, $J = 14.2$ Гц, 1H), 3.34 (м 9.2 Гц, 2H), 2.99 (д, $J = 14.3$ Гц, 1H), 2.91 (м, 1H), 2.35 (м, 1H), 2.21 (м, 1H), 1.97 (м, 1H), 1.92–1.71 (м, 3H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч.: 176.04, 56.22, 54.29, 54.22, 41.91, 38.60, 32.46, 24.99. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{NaO}_4\text{S}$: 227.0354; знайдено: 227.0351.

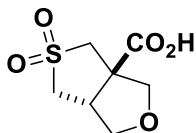
цис-Дигідро-1H,3H-тієно[3,4-с]фуран-3a(4H)-карбонова кислота (3.8)



Естер **3.2n** (7 г, 30 ммоль) розчиняли в трифтороцтовій кислоті (50 мл), перемішували протягом 16 годин за кімнатної температури, розчинник випарювали, додавали надлишок насиченого розчину NaHCO_3 (25 мл), промивали МТВЕ (15 мл), водну фазу підкисляли NaHSO_4 до $\text{pH} = 2-3$, екстрагували дихлорометаном (2×25 мл). Об'єднану органічну фазу висушували (Na_2SO_4) і концентрували. Отримали чисту кислоту **3.10** (4.5 г, 26 ммоль, 87%). Жовтувата тверда речовина. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 2.58 (д.д, $J = 12, 1.7$ Гц, 1H), 2.75 (д, $J = 12.3$ Гц, 1H), 3.06 (д.д, $J = 12, 6.8$ Гц,

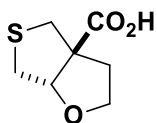
1H), 3,28 (д, $J = 12.3$ Гц, 1H), 3.38 (м, 1H), 3.53 (м, 1H), 3.63 (д, $J = 9.2$ Гц, 1H), 4.16 (т, $J = 8.2$ Гц, 1H), 4.35 (д, $J = 9.1$ Гц, 1H), 10.70 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 36.7, 39.6, 53.7, 65.9, 74.1, 76.2, 179.8. GC-MS (EI), m/z : 174.0 $[\text{M}]^+$.

цис-Дигідро-1H,3H-тієно[3,4-с]фуран-3a(4H)-карбонової кислоти 5,5-діоксид (3.9)



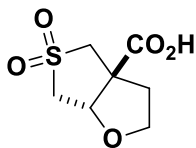
Сульфон **3.9** отриманий з виходом 82% зі сполуки **3.8** (2 г, 11 ммоль) за методикою отримання сульфону **2.15**. Біла кристалічна речовина (1.9 г, 9 ммоль). Т.пл. 179–183°C. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч.: 3.05 (д.д, $J = 12.6, 6.3$ Гц, 1H), 3.27 (д, $J = 13.9$ Гц, 1H), 3.32 (м, 1H), 3.44 (м, 1H), 3.66 (м, 2H), 3.82 (д, $J = 8.7$ Гц 1H), 4.00 (м, 1H), 13.2 (ш. с, 1H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч.: 43.0, 53.0, 54.8, 55.6, 73.4, 77.1, 174.2. LC-MS (API-ES), m/z ($I, \%$): 205.0 (100) $[\text{M}-1]^-$. ІЧ (KBr, cm^{-1}): 3432 (ш. с, OH), 3003, 1731, 1316, 1272, 1249, 1217, 1161, 1129, 936, 864, 546, 449.

цис-Гексагідротієно[3,4-b]фуран-3a-карбонова кислота (3.10)



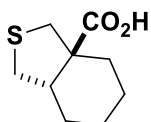
Сполука отримана з виходом 77% з естеру **3.2o** (42 г, 223 ммоль) за методикою отримання кислоти **3.3**. Жовтувата тверда речовина (30 г). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 5.5 (ш с, 1H), 4.84 (д, $J = 4.4$ Гц, 1H), 4.09 (т.д, $J = 8.0, 3.6$ Гц, 1H), 3.79 (д.д, $J = 15.2, 8.5$ Гц, 1H), 3.34 (д, $J = 12.1$ Гц, 1H), 2.99 (д.д, $J = 12.8, 4.6$ Гц, 1H), 2.92 (д, $J = 12.7$ Гц, 1H), 2.78 (д, $J = 12.1$ Гц, 1H), 2.59–2.49 (м, 1H), 2.14–1.98 (м, 1H).

цис-Гексагідротієно[3,4-*b*]фуран-3 α -карбонової кислоти 5,5-діоксид (3.11)



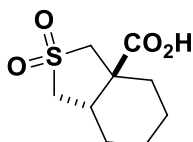
Сульфон **3.11** отриманий з виходом 81% з **3.10** (30 г, 172 ммоль) за методикою отримання сульфону **2.15**. Біла кристалічна речовина (28.7 г). Т.пл. 170 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 13.24 (с, 2H), 4.76 (д.д, $J = 6.5$, 2.6 Гц, 1H), 4.07–3.91 (м, 1H), 3.76 (д.д, $J = 15.6$, 7.2 Гц, 1H), 3.67 (д, $J = 14.0$ Гц, 1H), 3.51 (д.д, $J = 14.0$, 6.4 Гц, 1H), 3.33 (д, $J = 14.0$ Гц, 1H), 3.24 (д, $J = 14.3$ Гц, 1H), 2.39–2.24 (м, 1H), 2.23–2.10 (м, 1H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 173.93, 80.60, 67.43, 55.69, 55.07, 55.04, 37.81. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ розраховано для $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{NO}_5\text{S}$: 224.0593; знайдено: 224.0590.

цис-Октагідробензо[*c*]тіофен-3 α -карбонова кислота (3.12)



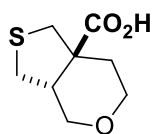
Сполука отримана з виходом 81% з естеру **3.2t** (12 г, 60 ммоль) за методикою отримання кислоти **3.3**. Біла тверда речовина (9 г). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 11.42 (ш с, 1H), 3.21 (д, $J = 9.5$ Гц, 1H), 3.03 (с, 1H), 2.92 (д, $J = 10.6$ Гц, 1H), 2.74 (м, 2H), 1.94–1.80 (м, 2H), 1.76–1.57 (м, 2H), 1.57–1.44 (м, 3H), 1.44–1.32 (м, 1H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 182.43, 56.68, 43.82, 36.38, 35.08, 29.62, 26.61, 22.95, 22.24. GC-MS (EI), m/z (I , %): 186 (M^+ , 61.8).

цис-Октагідробензо[*c*]тіофен-3 α -карбонової кислоти 2,2-діоксид (3.13)



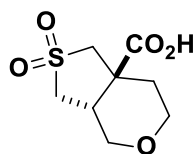
Сульфон **3.13** отриманий з виходом 99% з **3.12** (9 г, 64 ммоль) за методикою отримання сульфону **2.11**. Бежева кристалічна речовина (10.5 г). Т.пл. 120°C. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 14.13–11.68 (ш с, 1H), 3.33 (д, $J = 13.7$ Гц, 1H), 3.24 (д, $J = 13.7$ Гц, 1H), 3.14 (т.т, $J = 13.4, 6.6$ Гц, 2H), 2.88–2.78 (м, 1H), 1.75 (м, 2H), 1.63 (м, 1H), 1.56–1.42 (м, 3H), 1.32 (м, 2H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 174.66, 58.35, 55.49, 49.55, 37.28, 29.60, 25.22, 21.10, 20.98. LC-MS (API-ES), m/z ($I, \%$): 217.0 (100) $[\text{M-H}]^-$.

цис-Гексагідро-1H-тієно[3,4-с]піран-7a-карбонова кислота (3.14)



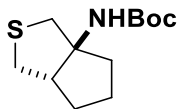
Сполука отримана з виходом 61% з **3.2x** (66 г, 254 ммоль) за методикою отримання кислоти **2.30**. Коричнева тверда речовина (29 г). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 10.43 (ш. с, 1H), 3.86–3.69 (м, 2H), 3.61 (м, 2H), 3.27 (д, $J = 11.0$ Гц, 1H), 3.00 (м, 2H), 2.90 (д, $J = 11.0$ Гц, 1H), 2.83–2.71 (м, 1H), 2.05–1.93 (м, 2H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 180.37, 66.19, 64.93, 53.69, 44.00, 38.81, 31.72, 28.56. GC-MS (EI), m/z ($I, \%$): 188.0 (M^+ , 100).

цис-Гексагідро-1H-тієно[3,4-с]піран-7a-карбонова кислота (3.15)



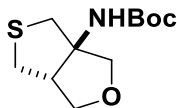
Сульфон **3.15** отриманий з виходом 35% з **3.14** (29 г, 154 ммоль) за методикою отримання сульфону **2.11**. Бежева кристалічна речовина (11.95 г). Т.пл. 121–123°C. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 10.61 (с, 1H), 3.75 (м, 1H), 3.66–3.52 (м, 2H), 3.51–3.30 (м, 4H), 3.16 (д.д, $J = 13.4, 9.8$ Гц, 1H), 2.87 (м, 1H), 1.99–1.81 (м, 2H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 173.64, 64.83, 63.80, 59.80, 52.68, 46.67, 37.15, 28.69. LC-MS (API-ES), m/z ($I, \%$): 219.0 (100) $[\text{M-H}]^-$.

трет-Бутил-(цис-гексагідро-1H-циклопента[с]тіофен-3a-іл)карбамат (3.16)



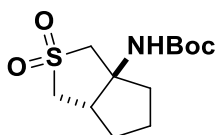
Сполука отримана з виходом 99% з кислоти **3.6** (57,7 г, 335 ммоль) за методикою реакції Курціуса для отримання сполуки **2.13**. Час реакції 5 днів. Коричнева легкоплавка тверда речовина (81 г). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 4.75 (с, 1H, NH), 3.11 (м, 2H), 2.78 (д, $J = 11.9$ Гц, 1H), 2.62 (м, 1H), 2.44 (д.д, $J = 11.4, 3.3$ Гц, 1H), 1.92 (м, 3H), 1.67 (м, 3H), 1.45 (с, 9H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 154.93, 79.51, 74.56, 54.59**, 54.11 (ш)*, 43.09**, 42.67 (ш)*, 39.10**, 38.91 (ш)*, 37.16, 32.51, 28.55, 24.93. GC-MS (EI), m/z ($I, \%$): 243.1 (M^+ , 1.9).

трет-Бутил-(цис-гексагідротієно[3,4-с]фуран-3a-іл)карбамат (3.17)



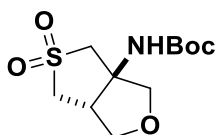
Сполука отримана з виходом 73% з кислоти **3.9** (82.3 г, 473 ммоль) за методикою реакції Курціуса для отримання сполуки **2.13**. Час реакції 5 днів. Коричнева легкоплавка речовина (85 г). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 5.04 (с, 1H, NH), 4.14 (м, 1H), 4.00 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H), 3.92–3.81 (м, 1H), 3.53 (м, 1H), 3.18 (м, 2H), 2.92 (д.д, $J = 12.1, 2.8$ Гц, 1H), 2.84 (м, 1H), 2.58–2.45 (м, 1H), 1.44 (с, 9H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 155.11, 80.05, 78.44 (ш), 75.49, 73.71, 55.45 (ш), 41.16 (ш), 35.45, 28.49. GC-MS (EI), m/z ($I, \%$): 245.1 (M^+ , 2.5).

трет-Бутил-(цис-2,2-діоксидогексагідро-1H-циклопента[с]тіофен-3a-іл)карбамат (3.18)



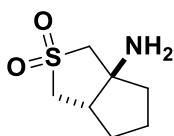
Сульфон **3.18** отриманий з виходом 98% з **3.16** (81 г, 333 ммоль) за методикою отримання сульфону **2.17**. Жовта тверда речовина (90 г). ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч.: 7.41 (ш. с, 1H, NH), 3.43 (м, 2H), 3.21 (д, $J = 13.8$ Гц, 1H), 2.95 (м, 1H), 2.73 (м, 1H), 2.03 (м, 2H), 1.81 (м, 1H), 1.66 (м, 1H), 1.51 (м, 2H), 1.38 (с, 9H). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 5.00 (ш. с, 1H, NH), 3.61 (м, 2H), 3.06 (д, $J = 13.7$ Гц, 1H), 2.84 (д, $J = 13.6$ Гц, 1H), 2.75 (м, 1H), 2.11 (м, 1H), 2.08–1.94 (м, 2H), 1.88–1.58 (м, 3H), 1.41 (с, 9H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 154.74, 80.46 (ш), 64.69, 58.19 (ш), 55.69, 46.63, 40.98, 32.66, 28.43, 24.54.

трет-Бутил-(цис-5,5-діоксидогексагідротієно[3,4-с]фуран-3а-іл)карбамат (3.19)



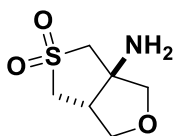
Сульфон **3.19** отриманий з виходом 99% з **3.17** (85 г, 347 ммоль) за методикою отримання сульфону **2.17**. Біла кристалічна речовина (95 г). ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. ч.: 7.68 (с, 1H, NH), 4.05 (м, 1H), 3.93 (д, $J = 9.1$ Гц, 1H), 3.71 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H), 3.56–3.41 (м, 2H), 3.35 (м, 2H), 3.08–2.92 (м, 2H), 1.38 (с, 9H). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 5.40 (ш. с, 1H, NH), 4.20–3.99 (м, 2H), 3.93 (д, $J = 10.0$ Гц, 1H), 3.78–3.68 (м, 1H), 3.54 (м, 2H), 3.16 (д, $J = 14.1$ Гц, 1H), 2.96–2.81 (м, 2H), 1.43 (с, 9H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 155.13, 81.14, 79.50, 72.65, 64.64, 57.19, 53.52, 46.82, 28.40. LC-MS (API-ES), m/z ($I, \%$): 276.0 (100) $[\text{M}-1]^-$.

цис-3а-Аміногексагідро-1H-циклопента[с]тіофен-2,2-діоксид гідрохлорид (3.20)



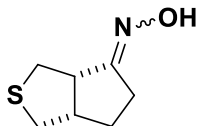
Амін **3.20** отриманий з виходом 68% з **3.19** (90 г, 327 ммоль) за методикою зняття Вос-захисту зі сполуки **3.4** (отримання аміну **3.5**). Бежева кристалічна речовина (47 г). Т.пл. 222–224°C. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 8.81 (ш с, 3H), 3.62 (д.д, $J = 13.5, 9.1$ Гц, 1H), 3.56–3.41 (м, 2H), 3.09 (д, $J = 13.6$ Гц, 1H), 2.85–2.71 (м, 1H), 2.14–1.98 (м, 2H), 1.97–1.76 (м, 2H), 1.76–1.64 (м, 1H), 1.63–1.48 (м, 1H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 63.75, 57.16, 54.10, 44.28, 38.49, 32.03, 23.62. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{S}$: 176.0745; знайдено: 176.0742.

цис-3а-Аміногексагідротієно[3,4-с]фуран 5,5-діоксид гідрохлорид (3.21)



Амін **3.21** отриманий з виходом 83% з **3.19** (95 г, 343 ммоль) за методикою зняття Вос-захисту зі сполуки **3.4** (отримання аміну **3.5**). Біла кристалічна речовина (61 г). Т.пл. 199–201°C. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 9.06 (ш с, 3H), 4.25 (т, $J = 8.6$ Гц, 1H), 4.12 (д, $J = 10.5$ Гц, 1H), 3.71 (д, $J = 10.5$ Гц, 1H), 3.68–3.58 (м, 3H), 3.56–3.49 (м, 1H), 3.24 (д.д, $J = 13.8, 3.3$ Гц, 1H), 3.05 (кв.д, $J = 8.3, 3.4$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 75.62, 72.28, 63.15, 54.24, 51.94, 44.12. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}_3\text{S}$: 178.0538; знайдено: 178.0535.

Гексагідро-4H-циклопента[с]тіофен-4-он оксим (3.22)



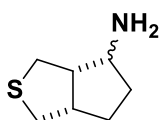
До розчину кетону **3.3e** (4.25 г, 30 ммоль) в етанолі (50 мл) додавали при перемішуванні гідрохлорид гідроксиламіну (4.2 г, 60 ммоль) і водний розчин NaHCO_3 (5 г, 25 мл). Суміш кип'ятили протягом 2 годин, органічний розчинник відганяли у вакуумі, залишок екстрагували дихлорометаном (2×50 мл).

Об'єднану органічну фазу висушували (Na_2SO_4) і концентрували. Отримали суміш оксимів (69:31, LC, *син*- і *анти*-) **3.22*** і **3.22**** (4 г, 25 ммоль, 85%) у вигляді жовтої прозорої маслянистої рідини. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 1.74 (м, 2H), 1.90–1.98 (м, 2H), 2.34–2.72 (м, 6H), 2.85–3.10 (м, 7H), 3.27 (м, 2H), 3.54 (м, 1H), 9.0 (с, 2H). LC-MS (API-ES), m/z ($I, \%$): 158.2 (100) $[\text{MH}]^+$.

3.22* (мажорний ізомер) ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 26.4, 27.6, 35.5, 36.8, 48.2, 51.3, 167.5.

3.22** (мінорний ізомер) ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 28.9, 30.4, 34.9, 37.4, 48.0, 59.3, 167.6.

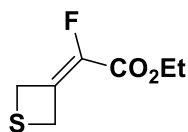
Гексагідро-1*H*-циклопента[с]тієн-4-іамін (**3.23**)



До розчину оксиму **3.22** (0.65 г, 4.1 ммоль) в THF (15 мл) прикапували при охолодженні (0 °C) $\text{NH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (2 мл, 21 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили протягом 48 годин, охолоджували, прикапували розчин HCl (30 мл, 10% розчин), після чого реакційну суміш знову кип'ятили протягом 1 год, потім охолоджували, добавляли K_2CO_3 (до лужної реакції), екстрагували CH_2Cl_2 (2×35 мл), висушували (Na_2SO_4) і концентрували. Отримали суміш амінів (1:1, LC, *екзо*- та *ендо*-) **3.23** (0.5 г, 3.5 ммоль, 84%) у вигляді жовтої прозорої маслянистої рідини. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м. ч.: 1.27 (м), 1.47 (м), 1.64–2.28 (м), 2.2 (ш. с), 2.52–3.02 (м), 3.36–3.65 (м). LC-MS (API-ES), m/z ($I, \%$): 144.2 (100) $[\text{MH}]^+$.

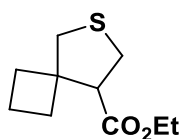
5.4 Експериментальна частина до Розділу 4

Етил-2,6-дитіаспіро[3.4]октан-8-карбоксилат (4.2i)



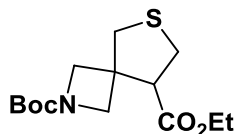
До розчину тіетан-3-ону **4.1i** (0.5 г, 5.7 ммоль) в THF (10 мл) додавали етил 2-(діетоксифосфорил)-2-фтороацетат (1.38 г, 5.7 ммоль) і K_2CO_3 (1.57 г, 11.4 ммоль) при перемішуванні. Суміш гріли при 40°C протягом 12 год, охолоджували, додавали МТВЕ (30 мл) і воду (30 мл). Органічний шар відділяли, промивали водою (2×10 мл), сушили, концентрували при пониженому тиску отримуючи сполуку **4.2i**. Вихід: 0.7 г, 4 ммоль, 70%, коричнева масляниста рідина. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. ч.: 4.27 (кв, $J = 7.1$ Гц, 2H), 4.20 (д.д, $J = 6.2, 3.7$ Гц, 2H), 4.00 (д.д, $J = 6.1, 3.3$ Гц, 2H), 1.32 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$), δ , м.ч.: 160.09 (д, $J = 33.6$ Гц), 140.53 (д, $J = 253.0$ Гц), 133.21 (д, $J = 21.8$ Гц), 61.52 (с), 32.21 (д, $J = 4.8$ Гц), 29.66 (д, $J = 3.4$ Гц), 14.17 (с). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $CDCl_3$), δ , м.ч.: -135.87. GC-MS (EI), m/z ($I, \%$): 176.0 (43) $[M]^+$.

Етил-6-тіаспіро[3.4]октан-8-карбоксилат (4.3a)



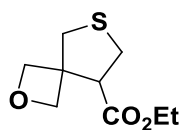
Сполука отримана з виходом 44% за загальною методикою 1,3-диполярного циклоприєднання (метод С) з **2** (185 г, 1.1 моль) та **4.2a** (56 г, 400 ммоль). Умови реакції: 82°C, 48 год. Після перегонки отримали жовту маслянисту рідину (35 г). Т.кип. 68–70°C (0.2 мм рт. ст.). 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$), δ , м. ч.: 4.26–4.11 (м, 2H), 3.13–3.03 (м, 2H), 2.95 (д.д, $J = 10.6, 7.1$ Гц, 1H), 2.88 (м, 2H), 2.27 (м, 1H), 2.19–2.02 (м, 1H), 2.02–1.87 (м, 3H), 1.87–1.74 (м, 1H), 1.28 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$), δ , м.ч.: 172.43, 60.79, 54.81, 51.67, 42.27, 31.81, 31.05, 28.02, 15.69, 14.44. GC-MS (EI), m/z ($I, \%$): 200.0 (49) $[M]^+$.

2-трет-Бутил-8-етил-6-тіа-2-азаспіро[3.4]октан-2,8-дикарбоксилат (4.3b)



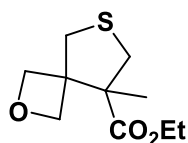
Сполука отримана з виходом 80% за загальною методикою 1,3-диполярного циклоприєднання (метод С) з **2** (12.5 г, 74 ммоль) та **4.2b** (8 г, 33 ммоль). Умови реакції: 82°C, 24 год. Отримали жовту маслянисту рідину (8 г, 26.4 ммоль, чистота 90%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 1.27 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H), 1.42 (с, 9H), 2.99-3.02 (м, 2H), 3.10-3.16 (м, 3H), 3.77 (д, *J* = 8.7 Гц, 1H), 3.84 (м, 2H), 4.10 (д, *J* = 9.3 Гц, 1H), 4.17–4.21 (м, 2H). GC-MS (EI), *m/z* (*I*, %): 301.1 (M⁺, 1.3).

Етил-2-окса-6-тіаспіро[3.4]октан-8-карбоксилат (4.3c)



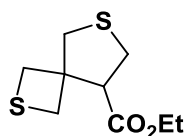
Сполука отримана з виходом 61% за загальною методикою 1,3-диполярного циклоприєднання (метод С) з **2** (150 г, 890 ммоль) та **4.2c** (56 г, 396 ммоль). Умови реакції: 70°C, 24 год. Після перегонки отримали жовту маслянисту рідину (48.5 г). Т.кип. 83–90°C (0.2 мм рт. ст.). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 4.89 (д, *J* = 6.8 Гц, 1H), 4.60 (д, *J* = 6.9 Гц, 1H), 4.56 (д, *J* = 6.0 Гц, 1H), 4.51 (д, *J* = 6.1 Гц, 1H), 4.29–4.11 (м, 2H), 3.30 (д.д, *J* = 6.6, 4.2 Гц, 1H), 3.22 (д, *J* = 10.6 Гц, 1H), 3.20–3.13 (м, 2H), 2.97 (д.д, *J* = 11.0, 7.1 Гц, 1H), 1.29 (т, *J* = 7.0 Гц, 3H). ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 171.46, 81.44, 77.01, 61.34, 52.83, 51.65, 39.17, 30.97, 14.27. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ розраховано для C₉H₁₅O₃S: 203.0742; знайдено: 203.0740.

Етил-8-метил-2-окса-6-тіаспіро[3.4]октан-8-карбоксилат (4.3d)



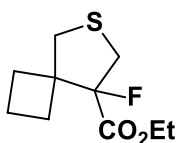
Сполука отримана з виходом 47% за загальною методикою 1,3-диполярного циклоприєднання (метод С) з **2** (182 г, 1.08 моль) та **4.2d** (75 г, 481 ммоль). Умови реакції: 82°C, 48 год. Після перегонки отримали жовту маслянисту рідину (48.9 г). Т.кип. 100–105°C (0.2 мм рт. ст.). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 4.81 (д, *J* = 7.1 Гц, 1H), 4.75 (д, *J* = 6.4 Гц, 1H), 4.59 (д, *J* = 7.1 Гц, 1H), 4.40 (д, *J* = 6.4 Гц, 1H), 4.20 (м, 2H), 3.36 (д, *J* = 11.1 Гц, 1H), 3.26 (д, *J* = 10.8 Гц, 1H), 3.21 (д, *J* = 10.8 Гц, 1H), 2.57 (д, *J* = 11.0 Гц, 1H), 1.51 (с, 3H), 1.29 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 174.26, 77.83, 77.02, 61.43, 54.67, 53.32, 39.60, 37.13, 18.75, 14.18. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ розраховано для C₁₀H₁₇O₃S: 217.0898; знайдено: 217.0896.

Етил-2,6-дитіаспіро[3.4]октан-8-карбоксилат (4.3e)



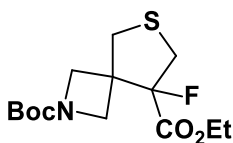
Сполука отримана з виходом 35% за загальною методикою 1,3-диполярного циклоприєднання (метод С) з **2** (1.1 г, 6,5 ммоль) та **4.2e** (0.5 г, 3.2 ммоль). Умови реакції: 82°C, 24 год. Після флеш-хроматографії (гексан–МТБЕ, градієнт 0–100% МТБЕ) отримали оранжеву маслянисту рідину (0.24 г). Використовувалася в наступній стадії без додаткової очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м. ч.: 4.32–4.18 (м, 2H), 3.51 (д, *J* = 9.8 Гц, 1H), 3.35 (д, *J* = 9.3 Гц, 1H), 3.27 (д, *J* = 10.6 Гц, 1H), 3.18–3.04 (м, 4H), 2.98 (м, 2H), 1.33 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H). GC-MS (EI), *m/z* (*I*, %): 218.0 (49) [M]⁺.

Етил-8-фторо-6-тіаспіро[3.4]октан-8-карбоксилат (4.3f)



Сполука отримана з виходом 81% за загальною методикою 1,3-диполярного циклоприєднання (метод А) з **2** (136 г, 807 ммоль) та **4.2f** (85 г, 538 ммоль). Умови реакції: 35°C, 48 год. Після перегонки отримали жовту маслянисту рідину (94 г). Т.кип. 85–90°C (0.2 мм рт. ст.). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м. ч.: 4.44–4.23 (м, 2H), 3.50 (д.д, $J = 30.7, 12.6$ Гц, 1H), 3.18 (д, $J = 10.5$ Гц, 1H), 3.10 (д.д, $J = 20.5, 12.6$ Гц, 1H), 3.02 (д, $J = 10.5$ Гц, 1H), 2.44 (м, 1H), 2.23 (м, 1H), 1.93 (м, 3H), 1.72 (м, 1H), 1.37 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м. ч.: 168.81 (д, $J = 26.5$ Гц), 102.94 (д, $J = 195.6$ Гц), 62.35 (с), 54.14 (д, $J = 22.3$ Гц), 41.38 (д, $J = 3.1$ Гц), 36.81 (д, $J = 24.5$ Гц), 28.58 (д, $J = 6.9$ Гц), 25.50 (д, $J = 5.6$ Гц), 15.03 (с), 14.34 (с). ^{19}F {H} ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: –162.56. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{FO}_2\text{S}$: 219.0855; знайдено: 219.0851.

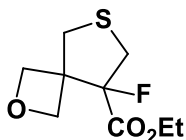
2-трет-Бутил-8-етил-8-фторо-6-тіа-2-азаспіро[3.4]октан-2,8-дикарбоксилат (4.3g)



Сполука отримана з виходом 90% за загальною методикою 1,3-диполярного циклоприєднання (метод А) з **2** (64.4 г, 382 ммоль) та **4.2g** (90 г, 348 ммоль). Умови реакції: 25°C, 24 год. (110 г, чистота 90%). Після флеш-хроматографії (1.5 г, гексан–МТВЕ, градієнт 0–100% МТВЕ) отримали жовту маслянисту рідину (1 г). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м. ч.: 4.45–4.25 (м, 2H), 4.18 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H), 3.99 (д, $J = 9.5$ Гц, 1H), 3.78 (д, $J = 9.4$ Гц, 1H), 3.73 (д, $J = 9.2$ Гц, 1H), 3.54 (д.д, $J = 30.8, 13.0$ Гц, 1H), 3.29 (д, $J = 10.8$ Гц, 1H), 3.17 (д.д, $J = 22.0, 13.3$ Гц, 1H), 3.08 (д, $J = 10.8$ Гц, 1H), 1.42 (с, 9H), 1.35 (т, $J = 7.1$ Гц,

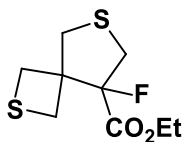
ЗН). ^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3), δ , м. ч.: 167.47 (д, $J = 25.9$ Гц), 156.11 (с), 101.77 (д, $J = 196.7$ Гц), 80.09 (с), 62.97 (с), 56.13 (с), 52.59 (с), 49.33 (д, $J = 23.1$ Гц), 39.11 (д, $J = 2.7$ Гц), 36.58 (д, $J = 24.3$ Гц), 28.42 (с), 14.17 (с). $^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: -161.0 . HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{FO}_2\text{S}$: 219.0855; знайдено: 219.0851.

Етил-8-фторо-2-окса-6-тіаспіро[3.4]октан-8-карбоксилат (4.3h)



Сполука отримана з виходом 67% за загальною методикою 1,3-диполярного циклоприєднання (метод А) з **2** (317 г, 1.88 моль) та **4.2h** (172 г, 1.075 моль). Умови реакції: 25°C, 48 год. Після перегонки отримали маслянисту жовту рідину (158.5 г). Т.кип. 82–97°C (0.2 мм рт. ст.). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 4.83 (д, $J = 6.8$ Гц, 1H), 4.66 (д, $J = 6.8$ Гц, 1H), 4.54 (д, $J = 6.8$ Гц, 1H), 4.51–4.47 (м, 1H), 4.46–4.32 (м, 2H), 3.54 (д,д, $J = 29.9, 12.9$ Гц, 1H), 3.32 (д, $J = 10.8$ Гц, 1H), 3.23 (д, $J = 10.9$ Гц, 1H), 3.16 (д,д, $J = 21.5, 12.9$ Гц, 1H), 1.39 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м. ч.: 167.80 (д, $J = 25.8$ Гц), 101.42 (д, $J = 196.6$ Гц), 77.40 (д, $J = 8.0$ Гц), 74.06 (д, $J = 6.8$ Гц), 63.00 (с), 55.21 (д, $J = 23.0$ Гц), 38.19 (д, $J = 2.6$ Гц), 36.75 (д, $J = 24.3$ Гц), 14.23 (с). $^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: -161.8 . HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{FO}_3\text{S}$: 221.0648; знайдено: 221.0645.

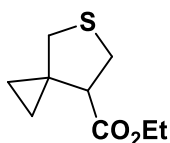
Етил 8-фторо-2,6-дитіаспіро[3.4]октан-8-карбоксилат (4.3i)



Сполука отримана з виходом 46% за загальною методикою 1,3-диполярного циклоприєднання (метод А) з **2** (0.72 г, 4.3 ммоль) та **4.2i** (0.5 г, 2.8 ммоль). Умови реакції: 35°C, 24 год. Отримали жовту маслянисту рідину

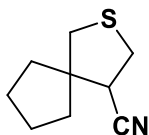
(0.3 г). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 4.47–4.34 (м, 2H), 3.63 (м, 2H), 3.48 (м, 2H), 3.26 (д, $J = 10.1$ Гц, 1H), 3.11 (м, 3H), 1.39 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 167.79 (д, $J = 25.5$ Гц), 101.90 (д, $J = 197.0$ Гц), 63.10 (с), 58.63 (д, $J = 23.2$ Гц), 41.80 (д, $J = 2.7$ Гц), 36.26 (д, $J = 24.1$ Гц), 31.89 (д, $J = 7.0$ Гц), 27.90 (д, $J = 5.4$ Гц), 14.28 (с). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: –162.95. GC-MS (EI), m/z ($I, \%$): 236.0 (25) $[\text{M}]^+$.

Етил-5-тіаспіро[2.4]гептан-7-карбоксилат (4.3j)



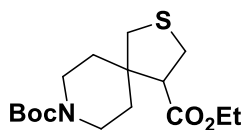
Сполука отримана з виходом 76% за загальною методикою 1,3-диполярного циклоприєднання (метод А) з **2** (80.4 г, 478 ммоль) та **4.2j** (40.26 г, 320 ммоль). Умови реакції: 25°C, 18 год. Після перегонки отримали жовту маслянисту рідину (45 г). Т.кип. 65°C (0.2 мм рт. ст.). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м. ч.: 4.16 (к.д, $J = 7.1, 4.0$ Гц, 2H), 3.25 (м, 1H), 3.17 (м, 1H), 3.07 (д, $J = 9.8$ Гц, 1H), 2.66 (д.д, $J = 6.7, 4.5$ Гц, 1H), 2.52 (д, $J = 9.6$ Гц, 1H), 1.27 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H), 0.92 (м, 1H), 0.75 (д.д, $J = 14.1, 6.6$ Гц, 1H), 0.68–0.59 (м, 2H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 172.35, 60.78, 53.19, 38.99, 33.39, 28.51, 14.32, 13.90, 9.06. GC-MS (EI), m/z ($I, \%$): 186.0 (30) $[\text{M}]^+$.

2-Тіаспіро[4.4]нонан-4-карбонітрил (4.3k)



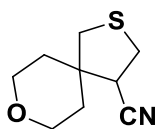
Сполука отримана з виходом 15% за загальною методикою 1,3-диполярного циклоприєднання (метод С) з **2** (3.15 г, 19 ммоль) та **4.2k** (0.5 г, 4.7 ммоль). Умови реакції: 82°C, 72 год. Отримали жовту маслянисту рідину (0.12 г, чистота 70% за даними GC). GC-MS (EI), m/z ($I, \%$): 167.2 (53) $[\text{M}]^+$.

8-трет-Бутил-4-етил-2-тіа-8-азаспіро[4.5]декан-4,8-дикарбоксилат (4.3l)



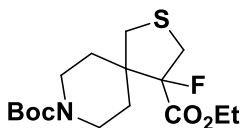
Сполука отримана з виходом 17% за загальною методикою 1,3-диполярного циклоприєднання (метод С) з **2** (134 г, 795 ммоль) та **4.2l** (71 г чистоти 80%, 211 ммоль). Умови реакції: 82°C, 72 год. Отримали жовту маслянисту рідину (74 г, чистота 16%, домішка переважно непрореагований **4.2l**). Використовували в наступній стадії без попередньої очистки. GC-MS (EI), m/z ($I, \%$): 229.2 (1.1) $[M]^+$.

8-Окса-2-тіаспіро[4.5]декан-4-карбонітрил (4.3m)



Сполука отримана з виходом 16% за загальною методикою 1,3-диполярного циклоприєднання (метод С) з **2** (4.3 г, 26 ммоль) та **4.2m** (0.9 г, 7.3 ммоль). Умови реакції: 82°C, 72 год. Отримали жовту маслянисту рідину (0.21 г). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 3.89 (м, 2H), 3.54 (м, 2H), 3.14 (д.д, $J = 11.1, 7.0$ Гц, 1H), 3.09–3.02 (м, 2H), 2.91 (т, $J = 6.9$ Гц, 1H), 2.79 (д, $J = 11.1$ Гц, 1H), 1.96–1.84 (м, 2H), 1.73 (д.д, $J = 13.5, 2.1$ Гц, 1H), 1.52 (д.д, $J = 13.5, 2.1$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 118.33, 64.72, 47.11, 44.18, 37.02, 34.25, 31.17, 31.09. GC-MS (EI), m/z ($I, \%$): 183.1 (75) $[M]^+$.

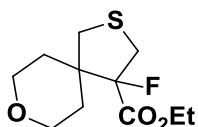
8-трет-Бутил 4-етил 4-фторо-2-тіа-8-азаспіро[4.5]декан-4,8-дикарбоксилат (4.3o)



Сполука отримана з виходом 12% за загальною методикою 1,3-диполярного циклоприєднання (метод С) з **2** (0.73 г, 4.4 ммоль) та **4.2o** (0.5 г,

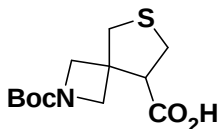
1.7 ммоль). Умови реакції: 60°C, 48 год. Отримали жовту тверду речовину (0.07 г). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 4.39–4.17 (м, 2H), 4.04 (м, 2H), 3.53 (д.д, $J = 36.3, 12.8$ Гц, 1H), 3.18 (м, 2H), 2.98–2.80 (м, 2H), 2.66 (м, 1H), 2.20 (м, 1H), 1.75 (м, 2H), 1.63 (м, 1H), 1.44 (с, 9H), 1.33 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: –162.58. GC-MS (EI), m/z ($I, \%$): 347.2 (<1.7) $[\text{M}]^+$.

Етил 4-фторо-8-окса-2-тіаспіро[4.5]декан-4-карбоксилат (4.3p)



Сполука отримана з виходом 30% за загальною методикою 1,3-диполярного циклоприєднання (метод С) з **2** (1.12 г, 6.6 ммоль) та **4.2p** (0.5 г, 2.7 ммоль). Умови реакції: 60°C, 48 год. Отримали жовту тверду речовину (0.2 г). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м. ч.: 4.39–4.23 (м, 2H), 3.97–3.83 (м, 2H), 3.64–3.45 (м, 2H), 3.45–3.33 (м, 1H), 3.27 (д, $J = 10.8$ Гц, 1H), 3.17 (д.д, $J = 20.2, 12.9$ Гц, 1H), 2.95 (д, $J = 10.8$ Гц, 1H), 1.97 (т.д, $J = 13.4, 5.0$ Гц, 1H), 1.63 (м, 2H), 1.54 (д, $J = 13.4$ Гц, 1H), 1.35 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м. ч.: 167.86 (д, $J = 25.9$ Гц), 105.28 (д, $J = 196.7$ Гц), 65.17 (с), 63.88 (с), 62.50 (с), 50.84 (д, $J = 20.7$ Гц), 36.74 (д, $J = 24.2$ Гц), 35.82 (с), 30.17 (д, $J = 5.6$ Гц), 28.78 (д, $J = 5.1$ Гц), 14.35 (с). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ , м. ч.: –163.90. GC-MS (EI), m/z ($I, \%$): 248.1 (11) $[\text{M}]^+$.

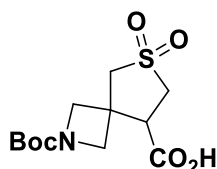
2-(трет-Бутоксикарбоніл)-6-тіа-2-азаспіро[3.4]октан-8-карбонова кислота (4.4)



До розчину естеру **4.3b** (8 г, 27 ммоль) в THF (80 мл) додавали водний розчин LiOH (1.1 г, 27 ммоль LiOH в 80 мл H_2O). Реакційну суміш перемішували 18 годин за кімнатної температури, органічний розчинник відганяли у вакуумі, залишок розводили водою (20 мл) і промивали МТВЕ

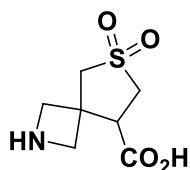
(20 мл), водну фазу підкисляли NaHSO_4 , і екстрагували дихлорометаном (2×50 мл). Об'єднану органічну фазу висушували (Na_2SO_4) і концентрували. Отримали кислоту **4.4** (5.4 г, 20 ммоль, 75%), жовтувата тверда речовина. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м. ч.: 1.43 (с, 9H), 3.02 (м, 2H), 3.16–3.18 (м, 3H), 3.78 (м, 1H), 3.86 (м, 2H), 4.18 (д, $J = 9.4$ Гц, 1H), 8.2–9.0 (ш. с, 1H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 175.55, 156.70, 80.45, 60.19, 55.30, 52.86, 45.86, 40.04, 30.85, 28.47. GC-MS (EI), m/z (I,%): 173.0 (23.4) $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+$.

**2-(трет-Бутоксикарбоніл)-6-тіа-2-азаспіро[3.4]октан-8-карбонової
кислоти 6,6-діоксид (4.5)**



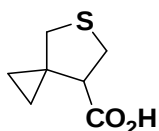
До розчину кислоти **4.4** (2.8 г, 10 ммоль) в MTBE (10 мл) додавали порціями при перемішуванні *m*CPBA (5.3 г, 30 ммоль) при охолодженні (0 °C) протягом 30 хвилин. Суміш перемішували ще 12 годин за кімнатної температури, утворений осад фільтрували, промивали MTBE, сушили на повітрі. Отримали сульфон **4.5** (2 г, 7 ммоль, 70%) у вигляді білої кристалічної речовини. Т.пл. 185–204°C. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3\text{-DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 1.34 (с, 9H), 2.90-2.98 (м, 2H), 3.02-3.09 (м, 3H), 3.49 (м, 2H), 3.67 (м, 2H), 10-13 (ш. с, 1H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{CDCl}_3\text{-DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 170.37, 154.85, 78.76, 58.36, 57.02, 55.01, 52.73, 46.94, 38.06, 27.39. LC-MS (API-ES), m/z (I,%): 304.0 (100) $[\text{M}-\text{H}]^-$. Спектроскопічні дані узгоджуються з літературою [64].

**6-Тіа-2-азаспіро[3.4]октан-8-карбонової кислоти 6,6-діоксид
гідрохлорид (4.6)**



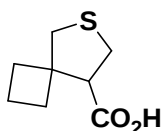
До розчину сполуки **4.5** (25.5 г, 84 ммоль) в дихлорометані (150 мл) додавали розчин HCl (3М в 1,4-діоксані, 150 мл). Реакційну суміш перемішували впродовж 18 годин за кімнатної температури. Утворений осад фільтрували, сушили у вакуумі, отримали амінокислоту **4.6** у вигляді гідрохлориду (20 г, 83 ммоль, 99%). Світло-коричнева тверда речовина. Т.пл. 151–170°C. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6), δ , м.ч.: 13.48 (ш. с, 1H), 9.74 (ш. с, 1H), 9.23 (ш. с, 1H), 4.28–4.12 (м, 2H), 3.93 (м, 1H), 3.85 (м, 1H), 3.77 (м, 2H), 3.55 (д, $J = 13.4$ Гц, 1H), 3.49 (д.д, $J = 14.0, 9.0$ Гц, 1H), 3.40 (д.д, $J = 14.0, 4.9$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO- d_6), δ , м.ч.: 171.05, 57.57, 53.37, 52.88, 51.31, 46.88, 41.55. LC-MS (API-ES), m/z ($I, \%$): 206.0 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5-Тіаспіро[2.4]гептан-7-карбонова кислота (4.7)



Кислота **4.7** отримана з виходом 84% з естеру **4.3j** (45 г, 242 ммоль) за методикою отримання кислоти **4.4**. Жовтувата тверда речовина (32 г). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 8.09 (ш. с, 1H), 3.27 (д.д, $J = 10.8, 3.5$ Гц, 1H), 3.24 – 3.19 (м, 1H), 3.16 (д, $J = 10.4$ Гц, 1H), 2.65 (д.д, $J = 6.5, 3.6$ Гц, 1H), 2.47 (д, $J = 10.3$ Гц, 1H), 1.02 (д.д, $J = 14.3, 6.9$ Гц, 1H), 0.87 – 0.77 (м, 1H), 0.66 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H).

6-Тіаспіро[3.4]октан-8-карбонова кислота (4.8)



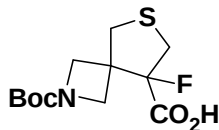
Кислота **4.8** отримана з виходом 73% з естеру **4.3a** (35 г, 175 ммоль) за методикою отримання кислоти **4.4**. Жовтувата тверда речовина (22 г). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 11.80–8.96 (ш. с, 1H), 3.15–3.05 (м, 2H), 2.97 (м, 3H), 2.41–2.29 (м, 1H), 2.13 (м, 1H), 2.05–1.93 (м, 3H), 1.93–1.82 (м, 1H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 178.65, 54.79, 51.70, 41.94, 32.31, 30.87, 28.00, 15.78.

8-Фторо-6-тіаспіро[3.4]октан-8-карбонова кислота (4.9)



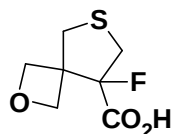
Кислота **4.9** отримана з виходом 81% з естеру **4.3f** (78 г, 358 ммоль) за методикою отримання кислоти **4.4**. Жовтувата масляниста рідина (55 г). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 8.14 (ш. с, 1H), 3.48 (д.д, $J = 29.7, 12.7$ Гц, 1H), 3.23 – 3.10 (м, 2H), 3.07 (д, $J = 10.6$ Гц, 1H), 2.54–2.40 (м, 1H), 2.31 (м, 1H), 1.95 (м, 3H), 1.82 (м, 1H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 174.61 (д, $J = 27.9$ Гц), 102.74 (д, $J = 195.5$ Гц), 54.33 (д, $J = 22.3$ Гц), 41.22 (д, $J = 3.2$ Гц), 36.66 (д, $J = 24.3$ Гц), 28.40 (д, $J = 6.4$ Гц), 25.74 (д, $J = 5.7$ Гц), 15.16 (с). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: –162.30.

2-(трет-Бутоксикарбоніл)-8-фторо-6-тіа-2-азаспіро[3.4]октан-8-карбонова кислота (4.10)



Кислота **4.10** отримана з виходом 82% з естеру **4.3g** (140 г, 438 ммоль) за методикою отримання кислоти **4.4**. Жовтувата тверда речовина (105 г). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 9.57 (ш. с, 1H), 4.26 (д, $J = 9.5$ Гц, 1H), 4.12 (д, $J = 9.3$ Гц, 1H), 3.81 (д, $J = 9.5$ Гц, 1H), 3.78–3.73 (м, 1H), 3.62 – 3.44 (м, 1H), 3.29 (д, $J = 11.0$ Гц, 1H), 3.22–3.05 (м, 2H), 1.44 (с, 9H). $^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: –159.9.

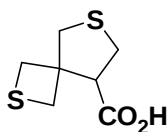
8-Фторо-2-окса-6-тіаспіро[3.4]октан-8-карбонова кислота (4.11)



Естер **4.3h** (66.00 г, 0.30 моль, 1.0 екв.) розчиняли в суміші THF і MeOH (1:1, 400 мл, 6 мл на 1 г) і до розчину додавали LiOH (7.20 г, 0.30 моль,

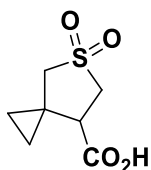
1.00 екв.) в H_2O (200 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш частково концентрували при зниженому тиску. Залишок промивали МТБЕ (2×100 мл). Водний шар підкисляли NaHSO_4 і екстрагували МТБЕ. Об'єднану органічну фазу сушили Na_2SO_4 і концентрували при пониженому тиску. Вихід: 46.08 г, 0.24 моль, 80%, біла тверда речовина, Т.пл. = 172–173°C. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. ч.: 4.86 (д, $J = 5.7$ Гц, 1H), 4.81 (д, $J = 5.8$ Гц, 1H), 4.24 (д, $J = 5.8$ Гц, 1H), 4.16 (д.д, $J = 5.7, 2.3$ Гц, 1H), 3.48 (д.д, $J = 30.8, 12.3$ Гц, 1H), 3.25 (д, $J = 10.5$ Гц, 1H), 3.09 (д, $J = 10.5$ Гц, 1H), 2.86 (д.д, $J = 21.1, 12.3$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. ч.: 168.2 (д, $J = 23$ Гц), 103.0 (д, $J = 191$ Гц), 77.2 (д, $J = 9$ Гц), 73.6 (д, $J = 7$ Гц), 53.4 (д, $J = 24$ Гц), 39.2 (с), 38.1 (д, $J = 26$ Гц). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. ч.: –153.2 (с). HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_7\text{H}_9\text{FNaO}_3\text{S}$: 215.0154; знайдено: 215.0128.

2,6-Дитіаспіро[3.4]октан-8-карбонова кислота (4.12)



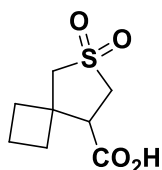
Сполука отримана з виходом 86% з естеру **4.3e** (0.2 г, 1 ммоль) за методикою отримання кислоти **4.11**. Жовта тверда речовина (0.15 г). ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3CN), δ , м.ч.: 3.52 (д, $J = 9.9$ Гц, 1H), 3.35 (д, $J = 9.4$ Гц, 1H), 3.20 (д, $J = 10.6$ Гц, 1H), 3.14 (д, $J = 10.6$ Гц, 1H), 3.09 (д.д, $J = 7.2, 6.0$ Гц, 1H), 3.03 (м, 2H), 2.98 (м, 2H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CD_3CN), δ , м.ч.: 173.32, 56.47, 54.72, 42.73, 34.95, 32.26, 30.63.

5-Тіаспіро[2.4]гептан-7-карбонової кислоти 5,5-діоксид (4.13)



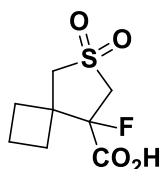
Сульфон **4.13** отриманий з виходом 91% зі сполуки **4.7** (32 г, 203 ммоль) за методикою отримання сульфону **2.11**. Жовта тверда речовина (35 г). Т.пл. 125°C. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч.: 12.84 (ш. с, 1H), 3.46–3.33 (м, 2H), 3.20 (д, $J = 13.0$ Гц, 1H), 3.01–2.89 (м, 2H), 0.87–0.66 (м, 4H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч.: 172.43, 57.20, 54.74, 46.95, 20.84, 12.78, 7.81. GC-MS (EI), m/z (I , %): 171.9 (<5) $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$.

6-Тіаспіро[3.4]октан-8-карбонової кислоти 6,6-діоксид (4.14)



Сульфон **4.14** отриманий з виходом 77% зі сполуки **4.8** (22 г, 128 ммоль) за методикою отримання сульфону **2.11**. До залишку після упарювання додавали гексан-DCM (50 мл) і отриманий осад відфільтровували, сушили у вакуумі, отримуючи **4.14**. Біла тверда речовина (20 г). Т.пл. 110–127°C. ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD), δ , м.ч.: 3.43 (д, $J = 13.0$ Гц, 1H), 3.41–3.24 (м, 4H), 2.46–2.25 (м, 2H), 2.18 (д.д.д, $J = 14.3, 7.8, 4.2$ Гц, 1H), 2.11 (д.д.д, $J = 14.4, 8.3, 3.9$ Гц, 1H), 2.05–1.96 (м, 1H), 1.92 (д.д.д, $J = 10.8, 7.9, 4.7$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, CD_3OD), δ , м.ч.: 173.65, 61.78, 54.75, 51.17, 46.09, 32.66, 29.74, 16.32. LC-MS (API-ES), m/z (I , %): 202.9 (100) $[\text{M}-\text{H}]^-$.

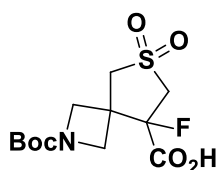
8-Фторо-6-тіаспіро[3.4]октан-8-карбонової кислоти 6,6-діоксид (4.15)



Сульфон **4.15** отриманий з виходом 90% зі сполуки **4.9** (54 г, 284 ммоль) за методикою отримання сульфону **2.11**. Біла тверда речовина (57 г). Т.пл. 102°C. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч.: 14.43 (ш. с, 1H), 3.74 (м, 2H), 3.70 (д, $J = 4.4$ Гц, 1H), 3.46 (д, $J = 13.3$ Гц, 1H), 2.40 (д.д, $J = 18.8, 9.3$ Гц, 1H), 2.26 (д.д, $J =$

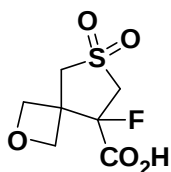
19.0, 9.3 Гц, 1H), 2.00 (м, 3H), 1.72 (т.д, $J = 9.9, 4.8$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, DMSO- d_6), δ , м.ч.: 168.07 (д, $J = 25.8$ Гц), 98.23 (д, $J = 197.2$ Гц), 59.70 (с), 58.57 (д, $J = 24.9$ Гц), 47.67 (д, $J = 23.4$ Гц), 27.78 (д, $J = 5.9$ Гц), 25.59 (д, $J = 6.1$ Гц), 14.61 (с). $^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6), δ , м.ч.: -159.9 . LC-MS (API-ES), m/z (I , %): 221 (100) $[\text{M}-\text{H}]^-$.

2-(трет-Бутоксикарбоніл)-8-фторо-6-тіа-2-азаспіро[3.4]октан-8-карбонової кислоти 6,6-діоксид (4.16)



Сульфон **4.16** отриманий з виходом 39% зі сполуки **4.10** (105 г, 361 ммоль) за методикою отримання сульфону **4.5**. Для осадження продукту з реакційної суміші додавали гексан (25% об.). Жовта тверда речовина (46 г). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6), δ , м.ч.: 14.74 (ш. с, 1H), 3.91 (м, 7H), 3.65 (д, $J = 13.5$ Гц, 1H), 1.35 (с, 9H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, DMSO- d_6), δ , м.ч.: 167.02 (д, $J = 25.5$ Гц), 155.37 (с), 97.32 (д, $J = 198.4$ Гц), 79.28 (с), 58.36 (д, $J = 24.7$ Гц), 57.26 (с), 54.29 (с), 51.76 (с), 42.42 (д, $J = 23.9$ Гц), 27.96 (с). $^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6), δ , м.ч.: -159.0 . LC-MS (API-ES), m/z (I , %): 322.2 (100) $[\text{M}-\text{H}]^-$.

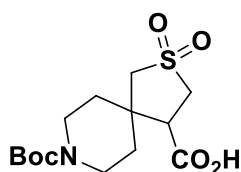
8-Фторо-2-окса-6-тіаспіро[3.4]октан-8-карбонової кислоти 6,6-діоксид (4.17)



До розчину сполуки **4.11** (38.40 г, 0.20 моль, 1.0 екв.) в МТВЕ (~20 мл на 1 г, 750 мл) додавали *m*CPBA (103.50 г, 0.60 моль, 3.0 екв.) порціями при 0 °С (~30 хв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 год. Утворений осад фільтрували, промивали МТВЕ і сушили на повітрі. Вихід: 42.56 г, 0.19 моль, 95%, біла тверда речовина. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-

d_6), δ , м.ч.: 4.75–4.62 (м, 3H), 4.59 (д, $J = 6.9$ Гц, 1H), 4.01 (д, $J = 13.6$ Гц, 1H), 3.88 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H), 3.82 (д, $J = 13.4$ Гц, 1H), 3.72 (д, $J = 13.6$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, DMSO- d_6), δ , м.ч.: 167.4 (д, $J = 25$ Гц), 96.8 (д, $J = 198$ Гц), 75.1 (д, $J = 7$ Гц), 72.7 (д, $J = 8$ Гц), 58.5 (д, $J = 25$ Гц), 56.7, 48.3 (д, $J = 24$ Гц). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6), δ , м.ч.: -159.2 (с). HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_7\text{H}_9\text{FNaO}_5\text{S}$: 247.0052; знайдено: 247.0056.

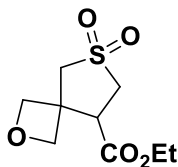
8-(*трет*-Бутоксикарбоніл)-2-тіа-8-азаспіро[4.5]декан-4-карбонової кислоти 2,2-діоксид (4.18)



До розчину естеру **4.31** (74 г, чистоти 16 %, 36 ммоль) в THF (800 мл) додавали водний розчин LiOH (13 г, 31 ммоль LiOH в 400 мл H_2O). Реакційну суміш перемішували 12 год. за кімнатної температури, органічний розчинник відганяли у вакуумі, залишок промивали MTBE (150 мл), водну фазу підкисляли NaHSO_4 , і екстрагували дихлорометаном (2×500 мл). Об'єднану органічну фазу висушували (Na_2SO_4) і концентрували. Отримали 8-(*трет*-бутоксикарбоніл)-2-тіа-8-азаспіро[4.5]декан-4-карбонову кислоту (56.5 г), у вигляді жовтої маслянистої рідини, що використовувалася в наступній стадії без очистки. LC-MS (API-ES), m/z (I , %): 302.2 (15) $[\text{M}+\text{H}]^+$. Отриману кислоту (50 г) розчиняли в MTBE (1000 мл) і додавали порціями при перемішуванні *m*CPBA (86 г, 498 ммоль) при охолодженні (0°C) протягом години. Суміш перемішували ще 12 год. за кімнатної температури, утворений осад фільтрували, промивали MTBE, сушили на повітрі. Отримали сульфон **4.18** (2 г, 7 ммоль, 66%) у вигляді бежевої твердої речовини (6 г, 18 ммоль, вихід 50% за 2 стадії). Т.пл. $182\text{--}326^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{CDCl}_3\text{--DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 3.97 (м, 2H), 3.52 (д,д, $J = 13.9, 10.4$ Гц, 1H), 3.40 (д, $J = 13.5$ Гц, 1H), 3.29 (д,д, $J = 13.9, 7.4$ Гц, 1H), 3.10 (д,д, $J = 9.9, 8.0$ Гц, 1H), 2.94 (д, $J = 13.3$ Гц, 1H), 2.76 (м, 2H), 2.11 (т,д, $J = 13.2, 4.6$ Гц, 1H), 1.78 (м, 1H), 1.61 (м, 2H), 1.41 (с, 9H). ^1H ЯМР

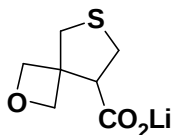
(500 МГц, DMSO- d_6), δ , м.ч.: 13.04 (с, 1H), 3.78 (м, 2H), 3.56 (д, $J = 13.6$ Гц, 1H), 3.45 (д.д, $J = 13.5$, 8.4 Гц, 1H), 3.39–3.25 (м, 1H), 3.14 (м, 2H), 2.82 (м, 2H), 1.85 (м, 1H), 1.72 (д, $J = 13.3$ Гц, 1H), 1.63 (д, $J = 13.0$ Гц, 1H), 1.36 (с, 9H), 1.29 (м, 1H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, DMSO- d_6), δ , м.ч.: 171.09, 153.87, 78.77, 57.43, 52.23, 49.99, 41.71, 34.90, 30.23, 28.04. LC-MS (API-ES), m/z ($I, \%$): 332.2 (100) $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Етил-2-окса-6-тіаспіро[3.4]октан-8-карбоксилат 6,6-діоксид (4.20)



Сульфон **4.20** отриманий з виходом 89% зі сполуки **4.3с** (56.5 г, 280 ммоль) за методикою отримання сульфону **2.17**. Біла тверда речовина (58 г). Т.пл. 63°C. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 4.73 (м, 4H), 4.28 (к.д, $J = 7.1$, 4.0 Гц, 2H), 3.62 – 3.49 (м, 3H), 3.46 (д, $J = 13.2$ Гц, 1H), 3.31 (д.д, $J = 13.4$, 8.4 Гц, 1H), 1.33 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 169.62, 79.82, 77.16, 62.54, 58.48, 53.50, 47.67, 44.96, 14.25. GC-MS (EI), m/z ($I, \%$): 233.9 (<5) $[\text{M}]^+$.

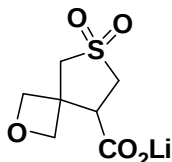
2-Окса-6-тіаспіро[3.4]октан-8-карбоксилат літію (4.21- CO_2Li)



Сполуку **4.3с** (47.00 г, 0.23 моль, 1.00 екв.) розчиняли в суміші THF і MeOH (1:1, 282 мл, 6 мл на 1 г) і до розчину додавали LiOH (9.80 г, 0.23 моль, 1.00 екв.) в H_2O (200 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш частково концентрували при зниженому тиску (до початку упарювання води). Залишок промивали МТВЕ (2×100 мл). Водний шар концентрували при зниженому тиску. Вихід: 25.0 г, 0.14 моль, 60%, біла тверда речовина. Т.пл. 210–212°C. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м. ч.: 4.89 (д, $J = 6.3$ Гц, 1H), 4.46 (д, $J = 5.3$ Гц, 1H), 4.33 (д, $J = 6.3$ Гц, 1H), 4.20 (д, $J = 5.3$ Гц, 1H), 3.13 (д, $J = 9.8$ Гц, 1H), 3.06 (д.д, $J = 9.8$, 3.7 Гц, 1H), 2.93 (д, $J = 9.8$ Гц, 1H),

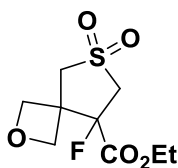
2.80 (д.д, $J = 7.0, 3.8$ Гц, 1H), 2.73 (д.д, $J = 9.6, 7.4$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч.: 174.5, 80.7, 76.8, 55.1, 51.3, 39.2, 31.8.

Літій 2-окса-6-тіаспіро[3.4]октан-8-карбоксилат 6,6-діоксид (4.19- CO_2Li)



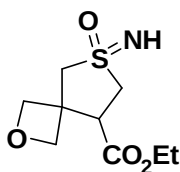
Отримано з естеру **4.20** за методикою отримання солі **4.21**. До залишку після упарювання додавали THF-МТБЕ (1:1, 400 мл) і отриманий осад відфільтровували, сушили у вакуумі, отримуючи **4.19**. Вихід: 47.1 г, 0.22 моль, 91%, біла тверда речовина. Т.пл. 200–201°C. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч.: 4.83 (д, $J = 6.4$ Гц, 1H), 4.68 (д, $J = 5.8$ Гц, 1H), 4.42 (д, $J = 6.2$ Гц, 2H), 3.54 (д, $J = 12.6$ Гц, 1H), 3.43 (д, $J = 11.9$ Гц, 1H), 3.39 – 3.35 (м, 1H), 3.20–3.08 (м, 1H), 3.15 (д, $J = 10.2$ Гц, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч.: 171.5, 79.6, 77.1, 58.1, 55.2, 50.8, 44.7.

Етил-8-фторо-2-окса-6-тіаспіро[3.4]октан-8-карбоксилат 6,6-діоксид (4.20f)



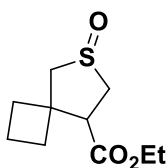
Сульфон **4.20f** отриманий з виходом 52% з **4.3h** (12 г, 54.5 ммоль) за методикою отримання сульфону **2.17**. Біла кристалічна речовина (7.2 г). Т.пл. 48–55°C. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 4.90 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H), 4.76–4.65 (м, 3H), 4.45 (м, 2H), 3.94 (д.д, $J = 27.4, 15.0$ Гц, 1H), 3.68 (д, $J = 13.3$ Гц, 1H), 3.58 (м, 2H), 1.40 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 165.82 (д, $J = 24.8$ Гц), 97.11 (д, $J = 201.4$ Гц), 76.15 (д, $J = 7.8$ Гц), 73.21 (д, $J = 7.6$ Гц), 64.08 (с), 59.10 (д, $J = 24.9$ Гц), 57.36 (с), 49.27 (д, $J = 23.8$ Гц), 14.19 (с). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: –160.4. GC-MS (EI), m/z ($I, \%$): 232.7 (<5) $[\text{M}-\text{F}]^+$.

Етил 6-іміно-2-окса-6-тіаспіро[3.4]октан-8-карбоксилат 6-оксид (4.22)



Сполука отримана з виходом 41% з сульфїду **4.3c** (0.32 г, 1.6 ммоль), гідрокарбонату амонїю (0,4 г, 4.8 ммоль) і діацетоксйодобензену (1.29 г, 4 ммоль) за методикою отримання сульфоксїміну **2.5**. Безбарвна масляниста рїдина (0.15 г). Сумїш діастереомерів (2.3/1). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 4.83–4.59 (м, 4H), 4.38–4.17 (м, 2H), 3.79–3.45 (м, 4H), 3.45–3.34 (м, 1H), 3.0 (ш. с, 1H), 1.32 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 170.00**, 169.78*, 80.39**, 79.77*, 77.65*, 77.31**, 62.65, 62.39, 57.34*, 57.14**, 48.66**, 48.52*, 46.13*, 45.97**, 14.28. GC-MS (EI), m/z (I , %): 232.9 (<1) $[\text{M}]^+$.

Етил-6-тіаспіро[3.4]октан-8-карбоксилат 6-оксид (4.23)

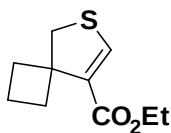


Сполука отримана з виходом 74% з сульфїду **4.3a** (0.5 г, 2.5 ммоль) за методикою отримання сульфоксиду **2.3**. Жовтувата масляниста рїдина (0.4 г). Сумїш діастереомерів (12/7 за даними GC-MS). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 4.31–4.22 (м, 2H**), 4.22–4.09 (м, 2H*), 3.59 (д.д, $J = 14.1, 8.0$ Гц, 1H**), 3.56–3.49 (м, 1H*), 3.27 (д, $J = 13.5$ Гц, 1H**), 3.21 (д, $J = 13.8$ Гц, 1H*), 3.13 (д.д, $J = 14.1, 8.5$ Гц, 1H**), 3.05 (д.д, $J = 13.5, 8.7$ Гц, 2H*), 2.88 (д.д, $J = 8.7, 7.6$ Гц, 1H**), 2.83 (д.д, $J = 16.5, 8.3$ Гц, 1H*), 2.47–2.38 (м, 1H), 2.32 (м, 2H), 2.14–1.77 (м, 4H), 1.31 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H**), 1.27 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H*). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 172.21, 63.51**, 63.18*, 61.45, 56.47*, 55.76**, 54.12*, 52.76**, 51.05*, 49.69**, 34.55*, 31.68**, 29.51**, 29.36*, 16.44*, 16.18**, 14.42. GC-MS (EI), m/z (I , %): 216.1 (<5) $[\text{M}]^+$, 200.1 (28) $[\text{M}-\text{O}]^+$.

Перегрупування Пуммерера сульфоксиду 4.23

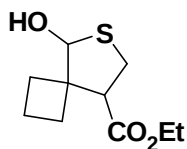
До розчину сульфоксиду **4.23** (0.4 г, 1,85 ммоль) у CHCl_3 (5 мл) при перемішуванні додавали трифтороцтовий ангідрид (0,58 г, 2.76 ммоль). Через 12 годин суміш розбавляли MeOH (10 мл), обробляли K_2CO_3 (5%, водний) і перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Додавали воду (10 мл) і суміш екстрагували MTBE (2×15 мл). Органічну фазу промивали водою, сушили над Na_2SO_4 і випарювали. Залишок у вигляді суміші продуктів **4.24** і **4.25**, 3:1 за даними GC-MS, розділяли колонковою хроматографією на силікагелі (гексан–MTBE, градієнт 0–100% MTBE), отримуючи індивідуальні продукти **4.24** і **4.25**.

Етил 6-тіаспіро[3.4]окт-7-ен-8-карбоксилат (**4.24**)



Вихід 0.06 г (16%), безбарвна масляниста рідина. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 7.24 (s, 1H), 4.18 (кв, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.47 (с, 2H), 2.82–2.61 (м, 2H), 1.94 (м, 4H), 1.28 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 163.37, 142.35, 133.07, 60.03, 53.21, 47.88, 32.20, 15.87, 14.44. GC-MS (EI), m/z ($I, \%$): 198.1 (37) $[\text{M}]^+$.

Етил 5-гідрокси-6-тіаспіро[3.4]октан-8-карбоксилат (**4.25**)

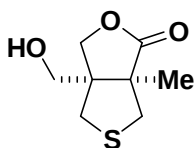


Вихід 0.06 г (16%), жовта масляниста рідина, суміш діастереомерів 4.8:1 за даними ^{13}C ЯМР. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 4.29–4.07 (м, 2H), 3.56 (м, 1H), 3.33–3.22 (м, 1H), 3.06 (м, 1H), 2.95 (м, 1H), 2.26 (м, 1H), 2.06–1.55 (м, 5H), 1.35–1.16 (м, 3H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 172.43**, 171.96*, 92.46,

61.23, 56.76, 55.77, 36.52, 34.60, 30.24*, 29.77**, 24.94**, 24.46*, 14.33. GC-MS (EI), m/z (I,%): 216.1 (23) $[M]^+$, 198.1 (3.5) $[M-H_2O]^+$.

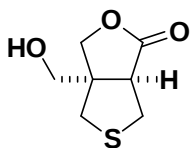
Загальна процедура А: омилення естерів + ізомеризація нестабільних кислот (4.28 як приклад).

3а-(Гідроксиметил)-6а-метилтетрагідро-1H,3H-тієно[3,4-с]фуран-1-он (4.28)



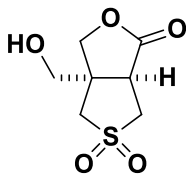
До розчину естеру **4.3d** (43 г, 199 ммоль) в THF (150 мл, ~3.5 мл на 1 г естеру) і метанолі (150 мл, ~3.5 мл на 1 г естеру) додавали водний розчин LiOH (16.7 г, 398 ммоль, 2 екв. LiOH·H₂O в 150 мл H₂O, ~3.5 мл на 1 г естеру). Реакційну суміш перемішували протягом ночі за кімнатної температури, органічний розчинник відганяли у вакуумі, залишок промивали MTBE (50 мл), водну фазу змішували з льодом (~5 г на 1 г естеру) і підкислювали еквівалентною кількістю NaHSO₄, екстрагували MTBE (2×300 мл, ~7 мл на 1 г естеру). Об'єднану органічну фазу висушували (Na₂SO₄) і концентрували. Отриману суміш кислоти і лактону (1:2) розчиняли в суміші діоксан-H₂O (1:1, 500 мл, ~10 мл на 1 г естеру). Реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 12 год і концентрували при пониженому тиску. Залишок промивали CHCl₃, сушили над Na₂SO₄, упарювали. Вихід: 33 г, 0.177 моль, 89%, бежевої твердої речовини. Т.пл. 188–189°C. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.ч.: 5.12 (ш. с, 1H), 4.25 (д, *J* = 9.3 Гц, 1H), 4.14 (д, *J* = 9.2 Гц, 1H), 3.49 (с, 2H), 3.15 – 3.01 (м, 2H), 2.87 (д, *J* = 12.0 Гц, 1H), 2.80 (д, *J* = 11.6 Гц, 1H), 1.23 (с, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.ч.: 180.5, 73.8, 62.5, 56.3, 56.1, 42.2, 40.3, 16.5. GC-MS (EI), m/z : 188 (M). HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M+Na]^+$ розраховано для C₈H₁₂NaO₃S: 211.0405; знайдено: 211.0394.

3а-(Гідроксиметил)тетрагідро-1*H*,3*H*-тієно[3,4-с]фуран-1-он (4.26)



Загальна процедура А. Діоксан/вода (1/1), Т = 50°C, t = 12 h. Вихід: 4.49 г, 0.0258 моль, 86%, безбарвна рідина. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 5.27 (ш с, 1H), 4.33 (д, $J = 9.1$ Гц, 1H), 4.09 (д, $J = 9.2$ Гц, 1H), 3.60 – 3.48 (м, 2H), 3.25 (д.д, $J = 7.2, 1.7$ Гц, 1H), 3.14 – 2.95 (м, 2H), 2.91 (д, $J = 12.0$ Гц, 1H), 2.79 (д, $J = 11.9$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 178.3, 74.5, 63.5, 56.9, 51.1, 40.0, 34.1. GC-MS (EI), m/z : 174 (M). HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{NaO}_3\text{S}$: 197.0248; знайдено: 197.0232.

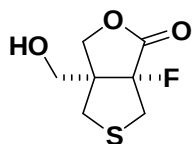
3а-(Гідроксиметил)тетрагідро-1*H*,3*H*-тієно[3,4-с]фуран-1-он 5,5-dioxide (4.27)



Загальна процедура А. Діоксан/вода (1/1), Т = 50°C, t = 12 год. Вихід: 5.07 г, 0.0246 моль, 82%, біла тверда речовина. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 5.56 (с, 1H), 4.31 (д.д, $J = 22.5, 9.4$ Гц, 2H), 3.53 (д.д, $J = 14.9, 9.6$ Гц, 3H), 3.38 – 3.35 (м, 2H), 3.34–3.30 (м, 1H), 3.24 (д, $J = 14.2$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 176.0, 74.4, 64.7, 55.4, 51.2, 47.0, 41.5. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{NaO}_5\text{S}$: 229.0147; знайдено: 229.0142.

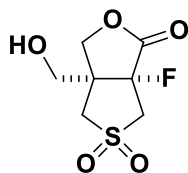
Загальна процедура В: ізомеризація стабільних кислот (4.29 як приклад)

6а-Фторо-3а-(гідроксиметил)тетрагідро-1*H*,3*H*-тієно[3,4-с]фуран-1-он (4.29)



Сполуку **4.11** (5.76 г, 0.03 моль, 1.0 екв.) розчиняли в суміші діоксан-Н₂О (1:1, 60 мл, ~10 мл на 1 г естеру). Реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 12 год і концентрували при пониженому тиску. Залишок промивали хлороформом, сушили над Na₂SO₄, упарювали. Вихід: 5.41 г, 0.0282 моль, 94%, жовта рідина. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.ч.: 5.32 (т, *J* = 5.1 Гц, 1H), 4.48 (д, *J* = 9.4 Гц, 1H), 4.22 (д, *J* = 9.4 Гц, 1H), 3.63–3.51 (м, 2H), 3.46 (д, *J* = 13.5 Гц, 1H), 3.26 (д, *J* = 13.1 Гц, 1H), 3.04 (д, *J* = 12.0 Гц, 1H), 2.91 (д, *J* = 12.0 Гц, 1H). ¹³C{¹H} ЯМР (151 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.ч.: 172.1 (д, *J* = 27 Гц), 102.3 (д, *J* = 207 Гц), 72.9 (д, *J* = 4 Гц), 61.0 (д, *J* = 11 Гц), 57.2 (д, *J* = 18 Гц), 38.99 (д, *J* = 28.4 Гц), 37.3. ¹⁹F{¹H} ЯМР (376 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.ч.: –169.9 (с). HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ розраховано для C₇H₉FNaO₃S: 215.0154; знайдено: 215.0173.

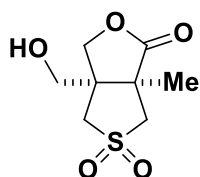
6а-Фторо-3а-(гідроксиметил)тетрагідро-1*H*,3*H*-тієно[3,4-с]фуран-1-он 5,5-діоксид (4.30)



Загальна процедура В. Діоксан/вода (1/1), Т = 50°C, t = 12 год. Вихід: 6.32 г, 0.0282 моль, 94%, біла тверда речовина. Т.пл. 185–186°C. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.ч.: 5.52 (т, *J* = 5.0 Гц, 1H), 4.61 (д, *J* = 9.7 Гц, 1H), 4.40 (д, *J* = 9.7 Гц, 1H), 4.20 (д,д, *J* = 26.6, 15.0 Гц, 1H), 4.01 (д,д, *J* = 19.5, 15.2 Гц, 1H),

3.69–3.56 (м, 2H), 3.52 (д, $J = 14.4$ Гц, 1H), 3.42 (д, $J = 14.4$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, DMSO- d_6), δ , м.ч.: 169.6 (д, $J = 27$ Гц), 94.1 (д, $J = 201$ Гц), 73.2 (д, $J = 4$ Гц), 61.3 (д, $J = 11$ Гц), 55.8, 55.6, 50.2 (д, $J = 19$ Гц). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6), δ , м.ч.: -172.9 (с). HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ розраховано для $\text{C}_7\text{H}_9\text{FNaO}_5\text{S}$: 247.0052; знайдено: 247.0059.

**За-(Гідроксиметил)-6а-метилтетрагідро-1H,3H-тієно[3,4-с]фуран-1-он
5,5-діоксид (4.31)**



Сульфон **4.31** отриманий з виходом 95% з сульфїду **4.28** (9.9 г, 53 ммоль) за методикою отримання сульфону **2.15**. Біла тверда речовина (11 г). Т.пл. 191–195°C. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м.ч.: 5.40 (т, $J = 4.7$ Гц, 1H), 4.31 (с, 2H), 3.65 (д.д, $J = 10.8, 4.6$ Гц, 1H), 3.56–3.42 (м, 3H), 3.38 (м, 2H), 1.36 (с, 3H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, DMSO- d_6), δ , м.ч.: 178.24, 73.03, 62.28, 58.44, 57.21, 49.56, 47.73, 16.81. GC-MS (EI), m/z : 220 (M^+).

ВИСНОВКИ

1. Хлорометилтриметилсилілметил сульфід як попередник тіокарбоніліліду слугує доступним зручним реагентом для проведення реакцій [3+2]-циклоприєднання з рядом ациклічних диполярфілів з активованим або кон'югованим подвійним зв'язком та може бути використаним для синтезу функціонально заміщених гідрованих тіофенів.

2. Коло диполярфілів для [3+2]-циклоприєднання з тіокарбонілілідом обмежене такими, що мають активуючу електроноакцепторну групу, і не вступають у взаємодію з фторид йоном, що використовується при генеруванні тіокарбоніліліду.

3. Тіокарбонілілід приєднується до сполук з *ендо*-циклічним подвійним зв'язком – α,β -ненасичених естерів, сульфонів, нітрilів, кетонів, трифторометил похідних, що приводить до стереоселективного отримання з хорошими виходами конденсованих похідних тіолану або сульфолану, що мають полярну конформаційно обмежену «тривимірну» структуру.

4. Вивчений нами двоетапний підхід до нових функціоналізованих спіроциклічних тіоланів із простих три-шестичленних циклічних (гетеро)-аліфатичних кетонів є зручним напрямком синтезу сполук даної будови.

5. Крім наявності електроноакцепторної групи на реакційну здатність циклічних алкенів в реакціях циклоприєднання впливають стеричні та електронні фактори, а також напруженість алкенового циклу. Реакційна здатність в циклоприєднаннях спадає при переході від три- до чотири-, п'яти- і, особливо, шести- і семи-членних циклічних активованих алкенів.

6. Постфункціоналізація продуктів циклоприєднання виявила їх потенціал для органічного синтезу і дозволила встановити закономірності в хімічній природі окремих продуктів. Так, спіроциклічні похідні тіолану – оксетанкарбонові кислоти – виявилися нестабільними і рециклізувалися в лактони.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

- [1] Rudenko, T. V., Timoshenko, V. M. The synthesis of the hydrogenated thiophenes by [3+2] cycloaddition reaction of thiocarbonyl ylide. *J. Org. Pharm. Chem.* 2023, 21, 53-63. DOI: 10.24959/ophcj.23.283517.
- [2] Markitanov, Y. M.; Timoshenko, V. M., Rudenko, T. V., Rusanov, E. B., Shermolovich, Y. G. 3-Functional substituted 4-trifluoromethyl tetrahydrothiophenes via [3+2]-cycloaddition reactions. *J. Sulphur Chem.* 2019, 629–640. DOI:10.1080/17415993.2019.1633326.
- [3] Siryi, S. A., Timoshenko, V. M., Rudenko, T. V., Markitanov, Yu. M., Rusanov, E. B., Shermolovich, Yu. G. Synthesis of monosubstituted trifluoromethylated derivatives of 2*H*-thiete, dihydrothiophenes, and 2*H*-thiopyrans. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2022, 58(2/3), 106–115. *Хімія гетероцикл. соединений.* 2022, 58(2/3), 106–115. DOI: 10.1007/s10593-022-03063-0.
- [4] Chalyk, B., Grynyova, A., Filimonova, K., Rudenko, T. V., Dibchak, D. and Mykhailiuk, P. K. Unexpected isomerization of oxetane-carboxylic acids. *Org. Lett.* 2022, 24(26), 4722–4728. DOI: 10.1021/acs.orglett.2c01402.
- [5] Damani, L. A. In Sulfur-containing drugs and related organic compounds: Chemistry, biochemistry, and toxicology; Ellis Horwood Ltd.: Chichester, U.K., 1989; Vol. 1, Part B.
- [6] Zempleni, J., Wijeratne, S. S. K., Hassan, Y. I. Biotin. *BioFactors*, 2009, 35(1), 36–46. DOI:10.1002/biof.8.
- [7] Yoshikawa, M., Murakami, T., Shimada, H., Matsuda, H., Yamahara, J., Tanabe, G., Muraoka, O. Salacinol, potent antidiabetic principle with unique thiosugar sulfonium sulfate structure from the Ayurvedic traditional medicine *Salacia reticulata* in Sri Lanka and India. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38(48), 8367–8370. DOI:10.1016/s0040-4039(97)10270-2.
- [8] Matsuda, H., Morikawa, T., Yoshikawa, M. Antidiabetogenic constituents from several natural medicines. *Pure & Appl. Chem.* 2002, 74(7), 1301–1308. DOI: 10.1351/pac200274071301.

- [9] Siriwardena, A. H., Chiaroni, A., Riche, C., El-Daher, S., Winchester, B., Grierson, D. S. (1*R*,2*S*,4*S*,7*aR*)-1,2-Dihydroxy-7-thia-3*a*-thioniaperhydro-pentalene chloride: a new, biologically active pyrrolizidine alkaloid analogue. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1992), (20), 1531. DOI:10.1039/c39920001531.
- [10] a) Monn, J. A.; Massey S. M.; Valli, M. J.; Henry, S. S.; Stephenson, G. A.; Bures, M.; Herin, M.; Catlow, J.; Giera, D.; Wright, R. A.; Johnson, B. G.; Andis, S. L.; Kingston, A.; Schoepp, D. D. Synthesis and metabotropic glutamate receptor activity of S-oxidized variants of (-)-4-amino-2-thiabicyclo-[3.1.0]hexane-4,6-dicarboxylate: Identification of potent, selective, and orally bioavailable agonists for mGlu2/3 receptors. *J. Med. Chem.* 2007, 50, 2, 233–240. DOI: 10.1021/jm060917u. b) Waser, M., Moher, E. D., Borders, S. S. K., Hansen, M. M., Hoard, D. W., Laurila, M. E., ... Müllner, M. Process Development for a Key Synthetic Intermediate of LY2140023, a Clinical Candidate for the Treatment of Schizophrenia. *Org. Process Res. Dev.* 2011, 15(6), 1266–1274. DOI:10.1021/op100325h.
- [11] Jeong, L. S., Choe, S. A., Gunaga, P., Kim, H. O., Lee, H. W., Lee, S. K., Moon, H. R. Discovery of a New Nucleoside Template for Human A₃ Adenosine Receptor Ligands: D-4'-Thioadenosine Derivatives without 4'-Hydroxymethyl Group as Highly Potent and Selective Antagonists. *J. Med. Chem.* 2007, 50(14). 3159–3162. DOI:10.1021/jm070259t.
- [12] Satoh, H., Yoshimura, Y., Sakata, S., Miura, S., Machida, H., Matsuda, A. Synthesis of l-enantiomers of 4'-thioarabinofuranosyl pyrimidine nucleosides. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1988, 9, 989–992. DOI:10.1016/s0960-894x(98)00161-9.
- [13] Ohtsuka, T.; Kotaki, H.; Nakayama, N.; Itezono, Y.; Shimma, N.; Kudoh, T.; Kuwahara, T.; Arisawa, M.; Yokose, K., Seto, H.. Tetronothiodin, a novel cholecystokinin type-B receptor antagonist produced by *Streptomyces* sp. NR0489. II. Isolation, characterization and biological activities. *J. Antibiotics.* 1993, 46(1). 11–17. DOI:10.7164/antibiotics.46.11.

- [14] Volkmann, R. A., Kelbaugh, P. R., Nason, D. M., Jasys, V. J. 2-Thioalkyl penems: an efficient synthesis of sulopenem, a (5*R*,6*S*)-6-(1(*R*)-hydroxyethyl)-2-[(*cis*-1-oxo-3-thiolanyl)thio]-2-penem antibacterial. *J. Org. Chem.* 1992, 57(16), 4352–4361. DOI:10.1021/jo00042a010.
- [15] Johnson, J. W.; Gretes, M.; Goodfellow, V. J.; Marrone, L.; Heynen, M. L.; Strynadka, N. J.; Dmitrienko, G. I. Cyclobutanone analogues of β -lactams revisited: Insights into conformational requirements for inhibition of serine- and metallo- β -lactamases. *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 2558–2560. DOI: 10.1021/ja9086374.
- [16] Lavrador, K.; Guillermin, D.; Guillermin, G. A new series of cyclic amino acids as inhibitors of S-adenosyl L-methionine synthetase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1998, 8, 13, 1629–1634. DOI: 10.1016/S0960-894X(98)00267-4.
- [17] Moon Kim, B., Guare, J. P., Vacca, J. D., Michelson, S. R., Darke, P. L., Zugay, J. A., ... Huff, J. R. Thiophene derivatives as extremely high affinity P3' ligands for the hydroxyethylpiperazine class of HIV-1 protease inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1995, 5(2), 185–190. DOI:10.1016/0960-894x(95)00005-e.
- [18] Siry, S. A., Timoshenko, V. M., Vlasenko, Y. G., Baranova, G. V., Zagorodnya, S. D., Nesterova, N. V. Pummerer Reactions of Thiopyran Derivatives as a Method for the Preparation of Trifluoro-Methyl-Substituted Thiolanes with Antiviral Activity. *Chem. Heterocyclic Comp.* 2014, 50(4), 467–478. DOI: 10.1007/s10593-014-1497-0.
- [19] Hauptman, E., Shapiro, R., Marshall, W. Synthesis of Chiral Bis(phosphinite) Ligands with a Tetrahydrothiophene Backbone: Use in Asymmetric Hydrogenation. *Organometallics.* 1998, 17(23), 4976–4982. DOI: 10.1021/om980540t.
- [20] Davoust, M., Brière, J.-F., Jaffrès, P.-A., Metzner, P. Design of Sulfides with a Locked Conformation as Promoters of Catalytic and Asymmetric Sulfonium Ylide Epoxidation. *J. Org. Chem.*, 2005, 70(10), 4166–4169. DOI: 10.1021/jo0479260.

- [21] Ye, L.-W., Sun, X.-L., Li, C.-Y., Tang, Y. Tetrahydrothiophene-Catalyzed Synthesis of Benzo[n.1.0] Bicycloalkanes. *J. Org. Chem.* 2007, 72(4), 1335–1340. DOI: 10.1021/jo062209m.
- [22] Qiao, C., Ling, K.-Q., Shepard, E. M., Dooley, D. M., Sayre, L. M. Mechanism-Based Cofactor Derivatization of a Copper Amine Oxidase by a Branched Primary Amine Recruits the Oxidase Activity of the Enzyme to Turn Inactivator into Substrate. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128(18), 6206–6219. DOI: 10.1021/ja058838f.
- [23] Zhu, W., Chong, Y., Choo, H., Mathews, J., Schinazi, R. F., Chu, C. K. Synthesis, Structure–Activity Relationships, and Mechanism of Drug Resistance of β -3'-Fluoro-2',3'-unsaturated-4'-thionucleosides as Anti-HIV Agents. *J. Med. Chem.* 2004, 47(7), 1631–1640. DOI: 10.1021/jm0303148.
- [24] Darwish, E. Facile Synthesis of Heterocycles via 2-Picolinium Bromide and Antimicrobial Activities of the Products. *Molecules*. 2008, 13(5), 1066–1078. DOI: 10.3390/molecules13051066.
- [25] Chatterjee, M., Mah, S. C., Tullius, T. D., Townsend, C. A. Role of the Aryl Iodide in the Sequence-Selective Cleavage of DNA by Calicheamicin. Importance of Thermodynamic Binding vs. Kinetic Activation in the Cleavage Process. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117(31), 8074–8082. DOI: 10.1021/ja00136a004.
- [26] Martyres, D. H., Baldwin, J. E., Adlington, R. M., Lee, V., Probert, M. R., Watkin, D. J. Synthesis of a novel thiabicyclo[3.2.0]heptan-6-one analogue of penicillin. *Tetrahedron*. 2001, 57(23), 4999–5007. DOI:10.1016/s0040-4020(01)00430-6.
- [27] Dong, S., Paquette, L. A.. Stereoselective Synthesis of Conformationally Constrained 2'-Deoxy-4'-thia β -Anomeric Spirocyclic Nucleosides Featuring Either Hydroxyl Configuration at C5'. *J. Org. Chem.* 2005, 70(5), 1580–1596. DOI:10.1021/jo048071u.

- [28] Benetti, S.; De Risi, C.; Pollini, G. P.; Zanirato, V. Synthetic routes to chiral nonracemic and racemic dihydro- and tetrahydrothiophenes. *Chem. Rev.* 2012, 112, 4, 2129–2163. DOI: 10.1021/cr200298b.
- [29] Mondal, B., Nandi, S., Pan, S. C. (2017). Organocatalytic Asymmetric Synthesis of Tetrahydrothiophenes and Tetrahydrothiopyrans. *Eur. J. Org. Chem.* 2017, 4666–4677. DOI: 10.1002/ejoc.201700503.
- [30] Huisgen, R. 1,3-Dipolar Cycloadditions. Past and Future. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1963, 2(10), 565–598. DOI:10.1002/anie.196305651.
- [31] Kumar, S., Kumar, V., Singh, S. P. Cheletropic Reactions and 1,3-Dipolar Cycloadditions. In: *Pericyclic Reactions*, Elsevier. 2016, 231–282. DOI:10.1016/b978-0-12-803640-2.00005-1.
- [32] Clark J. S. Nitrogen Oxygen and Sulfur Ylide Chemistry: A Practical Approach in Chemistry. New York: Oxford University Press. 2002.
- [33] A. Padwa, ed., 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry, Wiley, New York, 1984.
- [34] The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volume 59: Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products. Edited by Albert Padwa and William H. Pearson. 2002 John Wiley & Sons, Inc. ISBN: 0-471-38726-6.
- [35] Snyder, J. P. Organo-sulfur mechanisms. III. Oxathiranes. Differential orbital correlation effects in the electrocyclic formation of sulfur-containing three-membered rings. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96(15), 5005–5007. DOI:10.1021/ja00822a059.
- [36] a) Arduengo, A. J., Burgess, E. M. Syntheses and reactions of substituent stabilized thione methylides. *J. Am. Chem. Soc.* 1976, 98(16), 5020–5021. DOI:10.1021/ja00432a056; b) Arduengo, A. J., Burgess, E. M. The structure of a substituent stabilized thione methylide. *J. Am. Chem. Soc.* 1976, 98(16), 5021–5023. DOI:10.1021/ja00432a057.
- [37] a) J. Fabian, U. Eckart, A. B. Hess Jr., *Wiss. Z. Techn Universität Dresden* 1995, 44, 99; b) Fabian, J., Hess, B. A. $\lambda^4\sigma^2$ -Sulfur Heterocycles. *Anab Initio* and

- Density Functional Study. *J. Org. Chem.* 1997, 62(6), 1766–1774. DOI:10.1021/jo961776e.
- [38] J. Fabian, G. Mloston, Quantum chemical calculations on S-centered 1,3-dipoles: 1. Molecular and electronic structures of thiocarbonyl S-imides. *Polish J. Chem.* 1999, 73, 669-681. ISSN: 0137-5083.
- [39] R. Huisgen, in 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry, A. Padwa, ed., Vol. 1, Wiley, New York, 1984, pp. 1–176.
- [40] a) Knott, E. B. Compounds containing sulphur chromophores. Part I. The action of bases on heterocyclic sulphide quarternary salts. *J. Chem. Soc. (Resumed)*. 1955, 916. DOI:10.1039/jr9550000916; b) Knott, E. B., Jeffreys, R. A. Compounds containing sulphur chromophores. Part II. Attempts to prepare sulphide analogues of merocyanines. *J. Chem. Soc. (Resumed)*. 1955, 927. DOI:10.1039/jr9550000927.
- [41] Middleton, W. J. Reactions of 2,2-Dicyano-3,3-bis(trifluoromethyl)oxirane with Thiocarbonyl Compounds. *J. Org. Chem.* 1966, 31(11), 3731–3734. DOI:10.1021/jo01349a057.
- [42] a) Kellogg R. M., The molecules R_2CXCR_2 , including azomethine, carbonyl and thiocarbonyl ylides. Their syntheses, properties and reactions. *Tetrahedron*. 1976, 32, 2165–2184. b) Schultz, A. G., DeTar, M. B. Thiocarbonyl ylides. Photogeneration, rearrangement, and cycloaddition reactions. *J. Am. Chem. Soc.* 1976, 98(12), 3564–3572. DOI:10.1021/ja00428a029.
- [43] Sustmann, R. Orbital energy control of cycloaddition reactivity. *Pure Appl. Chem.* 1974, 40, 569.
- [44] Hamid A., Oulyadi H., Daich A., Access to substituted thiapyrrolizidinones and fused pyridines using the domino N-acyliminium-thionium equilibrium/1,3-dipolar cycloaddition/desulfurization cyclization cascade. *Tetrahedron*. 2006, 62, 6398–6404.
- [45] Potts, K. T., Chen, S. J., Kane, J., Marshall, J. L. Mesoionic compounds. 39. Synthesis of some functionally substituted five-membered systems using 1,2-

- bielectrophiles as cyclization agents. *J. Org. Chem.* 1977, 42(9), 1633–1638. DOI:10.1021/jo00429a035.
- [46] Hertzog, D. L., Nadler, W. R., Zhang, Z. J., Padwa, A. Generation and cycloaddition reactions of transient alkyl-substituted anhydro-4-hydroxythiazolium hydroxides. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33(40), 5877–5880. DOI:10.1016/s0040-4039(00)61077-8.
- [47] Kägi, M., Linden, A., Mlostón, G., Heimgartner, H. 1,3-Oxathiole and Thiirane Derivatives from the Reactions of Azibenzil and α -diazo amides with thiocarbonyl compounds. *Helv. Chim. Acta*, 1998, 81(2), 285–302. DOI:10.1002/hlca.19980810209.
- [48] Tamagaki, S., Oae, S. Synthesis of new classes of thiocarbonyl ylides and imines. *Tetrahedron Lett.* 1972, 13(12), 1159–1162. DOI:10.1016/s0040-4039(01)84534-2.
- [49] Hadjiarapoglou, L., Spyroudis, S., Varvoglis, A. Phenyliodonium bis(phenylsulfonyl)methylide, a new hypervalent iodonium ylide. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107(24), 7178–7179. DOI:10.1021/ja00310a072.
- [50] Seyferth, D., Tronich, W., Marmor, R. S., Smith, W. E. Halomethyl-metal compounds. LIII. Reactions of phenyl(trihalomethyl)mercury compounds with thiocarbonyl derivatives. *J. Org. Chem.* 1972, 37(10), 1537–1542. DOI:10.1021/jo00975a016; b) *Pol. J. Chem.* 1996, 70, 1093.
- [51] a) Takano, S., Tomita, S., Takahashi, M., Ogasawara, K. Condensation of a Chiral Tetrahydro-2-furanthione with Diazocarbonyl Compounds. *Synthesis*, 1987, 12, 1116–1117. DOI: 10.1055/s-1987-28190; b) Mlostón, G., Heimgartner, H. Carbenoid Reactions of Dimethyl Diazomalonate with Aromatic Thioketones and 1,3-Thiazole-5(4H)-thiones. *Helv. Chim. Acta*. 1996, 79(7), 1785–1792. DOI: 10.1002/hlca.19960790704.
- [52] Hadjiarapoglou, L. P. The chemistry of photolytically and thermally generated α -ketocarbenes from iodonium ylides of β -diketones. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28(38), 4449–4450. DOI: 10.1016/s0040-4039(00)96535-3.

- [53] Tokitoh, N., Suzuki, T., Itami, A., Goto, M., Ando, W. Di-*t*-butylthioketene S-bis(alkoxycarbonyl)methylide: Formation, reactions, and its equilibrium with 2-alkylidene-1,3-oxathiole isomer. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30(10), 1249–1252. DOI:10.1016/s0040-4039(00)72727-4.
- [54] a) Hoogesteger F.J., Havenith R., Zwikker J.W., Jenneskens L.W., Kooijman H., et al. Oligo(cyclohexylidenes): Parent Compounds and End-Functionalized Derivatives. *J. Org. Chem.* 1995, 60(14), 4375–4384. DOI: 10.1021/jo00119a014; b) Bronberger F., Huisgen R., The arenediazonium ion as a dipolarophile. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25(1), 65–68. DOI: 10.1016/S0040-4039(01)91149-9.
- [55] a) Buter, J., Wassenaar, S., Kellogg, R. M. Thiocarbonyl ylides. Generation, properties, and reactions. *J. Org. Chem.* 1972, 37(25), 4045–4060. DOI:10.1021/jo00798a016; b) Cameron, T. B., Pinnick, H. W. Flash vacuum pyrolysis of 1,3-oxathiolan-5-ones. *J. Am. Chem. Soc.* 1980, 102(2), 744–747. DOI:10.1021/ja00522a051.
- [56] Buter, J., Wassenaar, S., Kellogg, R. M. Thiocarbonyl ylides. Generation, properties, and reactions. *J. Org. Chem.* 1972, 37(25), 4045–4060. DOI:10.1021/jo00798a016.
- [57] Kellogg, R. M., Wassenaar, S., Buter, J. Thiocarbonyl ylides. Application to the synthesis of hindered thiiranes. *Tetrahedron Lett.* 1970, 11(54), 4689–4692. DOI:10.1016/s0040-4039(00)89368-5.
- [58] Kalwisch, I., Xingya, L., Gottstein, J., Huisgen, R. Diazomethane and thiobenzophenone: mechanistic elucidation of the Schoenberg reaction. *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103(23), 7032–7033. DOI:10.1021/ja00413a073.
- [59] Mloston, G., Huisgen, R., Huber, H., Stephenson, D. S. Cycloadditions of adamantanethione S-methylide to CC multiple bonds. *J. Heterocyclic Chem.* 1999, 36(4), 959–968. DOI:10.1002/jhet.5570360423.
- [60] a) Mloston, G., Langhals, E., Huisgen, R. 1,3-cycloadditions of aliphatic thione S-methylides to dimethyl 2,3-dicyanofumarate and 2,3-dicyanomaleate; a test case for steric course and mechanism. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30(39), 5373–

5376. DOI:10.1016/s0040-4039(01)93790-6. b) Huisgen, R., Mloston, G., Langhals, E. The first two-step 1,3-dipolar cycloadditions: non-stereospecificity. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108(20), 6401–6402. DOI:10.1021/ja00280a053. c) Huisgen, R., Mloston, G., Giera, H., Langhals, E. Cycloadditions of two thiocarbonyl ylides with α,β -unsaturated esters and nitriles: steric course and mechanism. *Tetrahedron.* 2002, 58(3), 507–519. DOI:10.1016/s0040-4020(01)01147-4. d) Huisgen, R., Giera, H., Polborn, K. 2,2,6,6-Tetramethylcyclohexanethione S-methylide, a highly hindered thiocarbonyl ylide: two-step cycloadditions. *Tetrahedron.* 2005, 61(25), 6143–6153. DOI:10.1016/j.tet.2005.02.062.

- [61] a) Vedejs, E., West, F. G. Ylides by the desilylation of alpha-silyl onium salts. *Chem. Rev.* 1986, 86(5), 941–955. DOI:10.1021/cr00075a014; b) E. Vedejs, *In: Advances in Cycloaddition*, D. P. Curran, ed., Vol. 1, Jai Press Inc., Greenwich, 1988, pp. 33–51.
- [62] a) Terao, Y., Tanaka, M., Imai, N., Achiwa, K. New generation of thiocarbonyl ylide and its 1,3-cycloaddition leading to tetrahydrothiophene derivatives. *Tetrahedron Lett.* 1985, 26(25), 3011–3014. DOI:10.1016/s0040-4039(00)98605-2; b) Terao, Y., Aono, M., Imai, N., Achiwa, K. Thiocarbonyl ylides. VI. New generation of thiocarbonyl ylides from organosilicon compounds containing sulfur and their 1,3-cycloadditions. *Chem. Pharm. Bull.* 1987, 35(5), 1734–1740. DOI:10.1248/cpb.35.1734.
- [63] a) Aono, M.; Hyodo, C.; Terao, Y.; Achiwa, K. Generation of thiocarbonyl ylides with release of disiloxane from bis(trimethylsilylmethyl) sulfoxides. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 34, 4039–4042. DOI: 10.1016/S0040-4039(00)84905-9. b) Aono, M.; Terao, Y.; Achiwa, K. New Method for Generation of Thiocarbonyl Ylides from Bis(trimethylsilylmethyl)sulfoxides and Their Application to Cycloadditions. *Heterocycles.* 1995, 40, 1, 249–260. DOI: 10.3987/COM-94-S18.

- [64] Li, D. B.; Rogers-Evans, M.; Carreira, E. M. Construction of multifunctional modules for drug discovery - synthesis of novel thia/oxa-azaspiro[3.4]octanes. *Org. Lett.* 2013, 15, 18, 4766–4769. DOI: 10.1021/ol402127b.
- [65] Ishida, H., Ohno, M.. The first 1,3-dipolar cycloaddition reaction of C[60]fullerene with thiocarbonyl ylide. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40(8), 1543–1546. DOI:10.1016/s0040-4039(98)02706-3.
- [66] Ye, X.-S., Wong, H. N. C. Synthetic Applications of 3,4-Bis(trimethylsilyl)thiophene: Unsymmetrically 3,4-Disubstituted Thiophenes and 3,4-Didehydrothiophene. *J. Org. Chem.* 1997, 62(7), 1940–1954. DOI:10.1021/jo962191n.
- [67] Winter, N., Trauner, D. Thiocarbonyl Ylide Chemistry Enables a Concise Synthesis of (±)-Hippolachnin A. *J. Am. Chem. Soc.* 2017, 139(34), 11706–11709. DOI:10.1021/jacs.7b06815.
- [68] a) Haut, F. L.; Habiger, C.; Speck, K.; Wurst, K.; Mayer, P.; Korber, J. N.; Müller, T; Magauer, T. Synthetic Entry to Polyfunctionalized Molecules through the [3+2]-Cycloaddition of Thiocarbonyl Ylides. *J. Am. Chem. Soc.* 2019, 141, 13352–13357. DOI: 10.1021/jacs.9b07729; b) Speck, K.; Magauer, T. Evolution of a Polyene Cyclization Cascade for the Total Synthesis of (–)-Cyclosmenospongine. *Chem. Eur. J.* 2017, 23, 1157–1165. DOI: 10.1002/chem.201605029.
- [69] Hosomi, A.; Matsuyama, Y.; Sakurai, H. Chloromethyl trimethylsilylmethyl sulphide as a parent thiocarbonyl ylide synthon. A simple synthesis of dihydro- and tetrahydro-thiophenes. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1986, 14, 1073–1074. DOI: 10.1039/C39860001073.
- [70] Hosomi, A.; Hayashi, S.; Hoashi, K.; Kohra, S. Unprecedented reaction of a thiocarbonyl ylide with carbonyl compounds: a novel synthesis of 1,3-oxathiolanes. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1987, 19, 1442–1443. DOI: 10.1039/C39870001442.
- [71] Hosomi, A.; Hayashi, S.; Hoashi, K.; Kohra, S. Intramolecular cyclization via onium salts - a novel synthesis of 1,3-thiazolidines from chloromethyl

- (trimethylsilyl)methyl sulfide and nitrogen-containing heteroaromatic compounds. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 19, 4423–4424. DOI: 10.1021/jo00228a062.
- [72] a) X. Li, R. Huisgen, *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 4181. DOI: 10.1016/S0040-4039(00)88293-3; b) R. Huisgen, E. Langhals, *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 5369. DOI: 10.1016/S0040-4039(01)93789-X; c) R. Huisgen, E. Langhals, X. Li, *Helv. Chim. Acta.* 2001, 84, 981. DOI: 10.1002/1522-2675(20010516)84:5<981::AID-HLCA981>3.0.CO;2-O.
- [73] Mykhaylychenko, S. S.; Markitanov, Y. N.; Rudenko, T. V.; Rusanov, E. B.; Shermolovich, Y. G. Synthesis of 4-polyfluoroalkyl-1,3-dithiolanes via [3+2] cycloaddition of thiocarbonyl ylide to polyfluoroalkanethioamides. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2019, 55(2), 189–192. DOI: 10.1007/s10593-019-02438-0.
- [74] Dolbier, Jr. W. R.; Zheng, Z. Use of 1,3-dipolar reactions for the preparation of SF₅-substituted five-membered ring heterocycles. Pyrroles and thiophenes. *J. Fluorine Chem.* 2011, 132, 389–393. DOI:10.1016/j.jfluchem.2011.03.017.
- [75] Corsaro, A., Pistarà, V., Chiacchio, M. A., Vittorino, E., Romeo, R. Synthesis of 4'-thionucleosides by 1,3-dipolar cycloadditions of the simplest thiocarbonyl ylide with alkenes bearing electron-withdrawing groups. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48(28), 4915–4918. DOI:10.1016/j.tetlet.2007.05.080.
- [76] Thaqi, A., Scott, J. L., Gilbert, J., Sakoff, J. A., McCluskey, A. Synthesis and biological activity of Δ -5,6-norcantharimides: importance of the 5,6-bridge. *Eur. J. Med. Chem.* 2010, 45(5), 1717–1723. DOI: 10.1016/j.ejmech.2010.01.004.
- [77] Tran, J. A., Chen, C. W., Tucci, F. C., Jiang, W., Fleck, B. A., Chen, C. Syntheses of tetrahydrothiophenes and tetrahydrofurans and studies of their derivatives as melanocortin-4 receptor ligands. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008, 18(3), 1124–1130. DOI: 10.1016/j.bmcl.2007.11.128.
- [78] a) Karlsson, S.; Högberg, H. Enantiomerically pure *trans*-3,4-disubstituted tetrahydrothiophenes from diastereoselective thiocarbonyl ylide addition to chiral α,β -unsaturated amides. *Org. Lett.* 1999, 1(10), 1667–1669. DOI: 10.1021/ol9910565. b) S. Karlsson, H.-E. Högberg, *Synthesis*. 2000, 1863. DOI:

- 10.1055/s-2000-8221. c) Karlsson, S., Andersson, F., Breistein, P., Hedenström, E. Synthesis of butenolides recently isolated from marine microorganisms. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48(44), 7878–7881. DOI: 10.1016/j.tetlet.2007.08.123.
- [79] Baker, R., Boyes, R. H. O., Broom, D. M. P., O'Mahony, M. J., Swain, C. J. Preparation of chiral lactone from laevoglucosan; a key intermediate for synthesis of the spiroacetal moieties of the avermectins and milbemycins. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* 1987, 1613. DOI: 10.1039/p19870001613.
- [80] a) Ess, D. H., Houk, K. N. Distortion/Interaction Energy Control of 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactivity. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129(35), 10646–10647. DOI: 10.1021/ja0734086. b) Ess, D. H., Houk, K. N. Theory of 1,3-Dipolar Cycloadditions: Distortion/Interaction and Frontier Molecular Orbital Models. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130(31), 10187–10198. DOI: 10.1021/ja800009z. c) Wheeler, S. E., Ess, D. H., Houk, K. N. Thinking Out of the Black Box: Accurate Barrier Heights of 1,3-Dipolar Cycloadditions of Ozone with Acetylene and Ethylene. *J. Phys. Chem., A.* 2008, 112(8), 1798–1807. DOI: 10.1021/jp710104d. d) Grimme, S., Mück-Lichtenfeld, C., Würthwein, E.-U., Ehlers, A. W., Goumans, T. P. M., Lammertsma, K. Consistent Theoretical Description of 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions. *J. Phys. Chem., A.* 2006, 110(8), 2583–2586. DOI: 10.1021/jp057329x.
- [81] Xu, L., Doubleday, C. E., Houk, K. N. Dynamics of 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Diazonium Betaines to Acetylene and Ethylene: Bending Vibrations Facilitate Reaction. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2009, 121(15), 2784–2786. DOI: 10.1002/ange.200805906.
- [82] Sustmann, R., Sicking, W., Huisgen, R. Thioformaldehyde S-Methylide and Thioacetone S-Methylide: An Ab Initio MO Study of Structure and Cycloaddition Reactivity. *Chem. Eur. J.* 2003, 9(10), 2245–2255. DOI: 10.1002/chem.200204658.
- [83] Lan, Y., Houk, K. N. Mechanism and Stereoselectivity of the Stepwise 1,3-Dipolar Cycloadditions between a Thiocarbonyl Ylide and Electron-Deficient

- Dipolarophiles: A Computational Investigation. *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132(50), 17921–17927. DOI: 10.1021/ja108432b.
- [84] Block, E., Laffitte, J. A., Eswarakrishnan, V. Synthesis and reactions of 3-mercaptocyclobutanol and derivatives. Preparation of a 2,4-dithiabicyclo[3.1.1]heptane. *J. Org. Chem.* 1986, 51(18), 3428–3435. DOI: 10.1021/jo00368a004.
- [85] Dunbar K, Scharf D, Litomska A, et al. Enzymatic carbon-sulfur bond formation in natural product biosynthesis. *Chem Rev.* 2017, 117(8), 5521–5577. DOI: 10.1021/acs.chemrev.6b00697.
- [86] Yoshikawa M, Murakami T, Yashiro K, et al. Kotalanol, a potent α -glucosidase inhibitor with thiosugar sulfonium sulfate structure, from antidiabetic ayurvedic medicine *Salacia reticulata*. *Chem Pharm Bull.* 1998, 46(8), 1339–1340. DOI: 10.1248/cpb.46.1339.
- [87] Młostoń G, Grzelaka P, Heimgartner H. Strong influence of the trifluoromethyl group on the chemoselectivity of [3+2]-cycloadditions of thiocarbonyl S-methanides with α,β -unsaturated ketones. *J Fluorine Chem.* 2016, 190, 56–60. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2016.08.009.
- [88] Gakh A. A, Shermolovich Yu. Trifluoromethylated heterocycles. *Curr Top Med Chem.* 2014, 14(7), 952–965.
- [89] Müller K, Faeh C, Diederich F. Fluorine in pharmaceuticals: Looking beyond intuition. *Science.* 2007, 317(5846), 1881–1886.
- [90] Hagmann WK. The many roles for fluorine in medicinal chemistry. *J Med Chem.* 2008, 51(15), 4359–4369.
- [91] Prakash G. K. S., Chacko S. Novel nucleophilic and electrophilic fluoroalkylation methods. *Curr. Opin. Drug. Discov. Dev.* 2008, 11(6), 793–802.
- [92] Ko C.-W., Chou T.-s. Preparation of benzofurano-, benzothieno-, indolo-3-sulfolenes as precursors for heteroaromatic o-quinodimethanes. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38(30), 5315–5318. DOI: 10.1016/S0040-4039(97)01183-0.

- [93] Ko C.-W., Chou T.-s. Preparation and reactions of benzofurano-, indolo-, and benzothieno-3-sulfolenes. *J. Org. Chem.* 1998, 63(14), 4645–4653. DOI: 10.1021/jo980044e.
- [94] Renaud R.N., Champagne P.G., Savard M. Electrochemical oxidation of trifluoroacetic acid anion. IV. synthesis and stereochemistry of products of trifluoromethyl radical addition to some mono- and disubstituted olefins. *Canad. J. Chem.* 1979, 57(19), 2617–2620. DOI: 10.1139/v79-423.
- [95] Zhang X., Qing F.-L. Synthesis of novel L-2',3'-dideoxy-2'-trifluoromethyl-4'-thiocytidines from α -trifluoromethyl- α,β -unsaturated ester. *J Org Chem.* 2002, 67(3), 1016–1019. DOI: 10.1021/jo0159690.
- [96] Binder D, Noe C.R, Baumann K, et al. Thiophen als Strukturelement physiologisch aktiver Substanzen, 15. Mitt. Das Thiophenanalogen eines anxiolytisch wirksamen 1,2,4-Triazolo[4,3-b]pyridazins. *Arch. Pharm.* 1985, 318(3), 243–249. DOI: 10.1002/ardp.19853180312.
- [97] Hromatka O, Binder D, Eichinger K. Über die Synthese von Amino-trifluoromethyl- thiophencarbonsäureäthylestern. *Monatsch Chem.* 1974, 105, 127–134. DOI: 10.1007/BF00911296.
- [98] Zhang, B., Lv, C., Li, W., Cui, Z., Chen, D., Cao, F., ... Zhou, L. Ethyl Cinnamate Derivatives as Promising High-Efficient Acaricides against *Psoroptes cuniculi*: Synthesis, Bioactivity and Structure–Activity Relationship. *Chem. Pharm. Bull.* 2015, 63(4), 255–262. DOI:10.1248/cpb.c14-00765
- [99] Bristol-Myers Squibb Company. US Patent: US6887870 B1, 2005, p. 52.
- [100] De Nanteuil, F., Waser, J. Synthesis of Aminocyclobutanes by Iron-Catalyzed [2+2] Cycloaddition. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, 52(34), 9009–9013. DOI: 10.1002/anie.201303803.
- [101] Markitanov Yu., Timoshenko V. M, Shermolovich Yu, et al. Synthesis of 4-(trifluoromethyl) pyrrolidines containing sulfonyl, iminosulfonyl, sulfamide, or phosphonyl substituent. *Chem. Heterocycl. Comp.* 2016, 52(7), 503–506. DOI: 10.1007/s10593-016-1916-5.

- [102] Nickson T.E. The stereospecific synthesis of (*Z*)- and (*E*)-diethyl (3,3,3-trifluoro-1-propenyl)phosphonate. *J Org. Chem.* 1988, 53(16), 3870–3872. DOI: 10.1021/jo00251a044.
- [103] Tota A, Zenzola M, Chawner S. J, et al. Synthesis of NH-sulfoximines from sulfides by chemoselective one-pot N- and O-transfers. *Chem Commun.* 2017, 53, 348–351. DOI: 10.1039/C6CC08891K.
- [104] Stepaniuk, O. O.; Rudenko, T. V.; Vashchenko, B. V.; Matvienko V. O.; Kondratov, I. S.; Tolmachev, A. A., Grygorenko, O. O. Reaction of β -alkoxyvinyl α -ketoesters with acyclic NCN binucleophiles – Scalable approach to novel functionalized pyrimidines. *Tetrahedron* 2019, 75 (25), 3472–3478. DOI: 10.1016/j.tet.2019.05.005.
- [105] Chalyk, B. A., Butko, M. V., Yanshyna, O. O., Gavrilenko, K. S., Druzhenko, T. V., Mykhailiuk, P. K. Synthesis of Spirocyclic Pyrrolidines: Advanced Building Blocks for Drug Discovery. *Chem. Eur. J.* 2017, 23(66), 16782–16786. DOI: 10.1002/chem.201702362.
- [106] A. Mann, In: The Practice of Medicinal Chemistry, 3rd ed. (Ed.: C. Wermuth), Academic Press/Elsevier, Amsterdam, 2008, p. 363.
- [107] Erlanson, D. A., McDowell, R. S., O'Brien, T. Fragment-Based Drug Discovery. *J. Med. Chem.* 2004, 47(14), 3463–3482. DOI: 10.1021/jm040031v.
- [108] Wang, X., Espinosa, J. F., Gellman, S. H12-Helix Formation in Aqueous Solution with Short β -Peptides Containing Pyrrolidine-Based Residues. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122(19), 4821–4822. DOI: 10.1021/ja000093k.
- [109] Fei, H., Xu, Z., Wu, H., Zhu, L., Jalani, H. B., Li, G., ... Lu, H. Stereospecific Electrophilic Fluorocyclization of α,β -Unsaturated Amides with Selectfluor. *Org. Lett.* 2020, 22(7), 2651–2656. DOI: 10.1021/acs.orglett.0c00620.
- [110] Ide, T., Feng, K., Dixon, C. F., Teng, D., Clark, J. R., Han, W., Wendell, C. I., Koch, V., and White, M. C. Late-Stage Intermolecular Allylic C–H Amination. *J. Am. Chem. Soc.* 2021, 143, 37, 14969–14975. DOI: 10.1021/jacs.1c06335.

- [111] Savych, V. I., Mykhalchuk, V. L., Melnychuk, P. V., Isakov, A. O., Savchuk, T., Timoshenko, V. M., ... Mykhailiuk, P. K. Bicyclic Pyrrolidines for Medicinal Chemistry via [3+2]-Cycloaddition. *J. Org. Chem.* 2021, 86 (19), 13289–13309. DOI:10.1021/acs.joc.1c01327.
- [112] a) Burkhard, J. A., Wuitschik, G., Rogers-Evans, M., Müller, K., Carreira, E. M. Oxetanes as Versatile Elements in Drug Discovery and Synthesis. *Ang. Chem. Int. Ed.* 2010, 49(48), 9052–9067. DOI:10.1002/anie.200907155; b) Gianatassio, R., Lopchuk, J. M., Wang, J., Pan, C.-M., Malins, L. R., Prieto, L., ... Baran, P. S. Strain-release amination. *Science*. 2016, 351(6270), 241–246. DOI: 10.1126/science.aad6252; c) Wlochal, J., Davies, R. D. M., Burton, J.. Cubanes in Medicinal Chemistry: Synthesis of Functionalized Building Blocks. *Org. Lett.* 2014, 16(16), 4094–4097. DOI: 10.1021/ol501750k; d) Chalmers, B. A., Xing, H., Houston, S., Clark, C., Ghassabian, S., Kuo, A., ... Williams, C. M. Validating Eaton's Hypothesis: Cubane as a Benzene Bioisostere. *Ang. Chem. Int. Ed.* 2016, 55(11), 3580–3585. DOI: 10.1002/anie.201510675; e) Bull, J. A., Croft, R. A., Davis, O. A., Doran, R., Morgan, K. F. Oxetanes: Recent Advances in Synthesis, Reactivity, and Medicinal Chemistry. *Chem. Rev.* 2016, 116(19), 12150–12233. DOI: 10.1021/acs.chemrev.6b00274; f) Meanwell, N. A. Synopsis of Some Recent Tactical Application of Bioisosteres in Drug Design. *J. Med. Chem.* 2011, 54(8), 2529–2591. DOI: 10.1021/jm1013693.
- [113] a) Druzenko, T., Denisenko, O., Kheylik, Y., Zozulya, S., Shishkina, S. S., Tolmachev, A., Mykhailiuk, P. K. Design, Synthesis, and Characterization of SO₂-Containing Azabicyclo[3.n.1]alkanes: Promising Building Blocks for Drug Discovery. *Org. Lett.* 2015, 17(8), 1922–1925. DOI: 10.1021/acs.orglett.5b00608; b) Denisenko, A. V., Mityuk, A. P., Grygorenko, O. O., Volochnyuk, D. M., Shishkin, O. V., Tolmachev, A. A., Mykhailiuk, P. K. 3-Benzyl-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-one: A Promising Building Block for Medicinal Chemistry. *Org. Lett.* 2010, 12(19), 4372–4375. DOI: 10.1021/ol101866x; c) Mykhailiuk, P. K., Kubyshkin, V., Bach, T., Budisa, N.

- Peptidyl-Prolyl Model Study: How Does the Electronic Effect Influence the Amide Bond Conformation? *J. Org. Chem.* 2017, 82(17), 8831–8841. DOI: 10.1021/acs.joc.7b00803; d) Denisenko, A. V., Druzhenko, T., Skalenko, Y., Samoilenko, M., Grygorenko, O. O., Zozulya, S., Mykhailiuk, P. K. Photochemical Synthesis of 3-Azabicyclo[3.2.0]heptanes: Advanced Building Blocks for Drug Discovery. *J. Org. Chem.* 2017, 82(18), 9627–9636. DOI: 10.1021/acs.joc.7b01678.
- [114] Böhm, H.-J., Flohr, A., Stahl, M. Scaffold hopping. *Drug Discovery Today: Technologies.* 2004, 1(3), 217–224. DOI: 10.1016/j.ddtec.2004.10.009.
- [115] Lovering, F., Bikker, J., Humblet, C. Escape from Flatland: Increasing Saturation as an Approach to Improving Clinical Success. *J. Med. Chem.*, 2009, 52(21), 6752–6756. DOI:10.1021/jm901241e.
- [116] a) Nadin, A., Hattotuwigama, C., Churcher, I. (2012). Lead-Oriented Synthesis: A New Opportunity for Synthetic Chemistry. *Ang. Chem. Int. Ed.* 2012, 51(5), 1114–1122. DOI:10.1002/anie.201105840; b) Foley, D. J., Nelson, A., Marsden, S. P. Evaluating New Chemistry to Drive Molecular Discovery: Fit for Purpose? *Ang. Chem. Int. Ed.* 2016, 55(44), 13650–13657. DOI: 10.1002/anie.201604193. c) Goldberg, F. W., Kettle, J. G., Kogej, T., Perry, M. W. D., Tomkinson, N. P. Designing novel building blocks is an overlooked strategy to improve compound quality. *Drug Discovery Today.* 2015, 20(1), 11–17. DOI: 10.1016/j.drudis.2014.09.023; d) Marson, C. M. New and unusual scaffolds in medicinal chemistry. *Chem. Soc. Rev.* 2011, 40(11), 5514. DOI:10.1039/c1cs15119c.
- [117] Burkhard, J. A., Wagner, B., Fischer, H., Schuler, F., Müller, K., Carreira, E. M. Synthesis of Azaspirocycles and their Evaluation in Drug Discovery. *Ang. Chem. Int. Ed.* 2010, 49(20), 3524–3527. DOI:10.1002/anie.200907108.
- [118] a) Undheim, K. Stereoselective Reactions in Preparation of Chiral α -Heteraspiro[m.n]alkanes. *Synthesis.* 2015, 47(17), 2497–2522. DOI:10.1055/s-0034-1378863; b) Carreira, E. M., Fessard, T. C. Four-Membered Ring-Containing Spirocycles: Synthetic Strategies and Opportunities. *Chem. Rev.* 2014, 114(16),

- 8257–8322. DOI: 10.1021/cr500127b; c) Zheng, Y., Tice, C. M., Singh, S. B. The use of spirocyclic scaffolds in drug discovery. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2014, 24(16), 3673–3682. DOI:10.1016/j.bmcl.2014.06.081.
- [119] Chalyk, B. A., Isakov, A. A., Butko, M. V., Hrebeniuk, K. V., Savych, O. V., Kucher, O. V., ... Mykhailiuk, P. K. Synthesis of 6-Azaspiro[4.3]alkanes: Innovative Scaffolds for Drug Discovery. *Eur. J. Org. Chem.* 2017, 2017(31), 4530–4542. DOI: 10.1002/ejoc.201700536.
- [120] Wuitschik, G., Rogers-Evans, M., Müller, K., Fischer, H., Wagner, B., Schuler, F., ... Carreira, E. M. Oxetanes as Promising Modules in Drug Discovery. *Ang. Chem. Int. Ed.* 2006, 45(46), 7736–7739. DOI: 10.1002/anie.200602343.
- [121] Laporte, R., Prunier, A., Pfund, E., Roy, V., Agrofoglio, L. A., Lequeux, T. Synthesis of Fluorine-Containing 3,3-Disubstituted Oxetanes and Alkylidene Oxetanes. *Eur. J. Org. Chem.* 2015, 2015(14), 3121–3128. DOI: 10.1002/ejoc.201500172.
- [122] Siry, S. A., Shermolovich, Y. G., Kinzhybalo, V. V., Bednarchuk, T. J., Timoshenko, V. M. Trifluoromethylated thiopyranoid glycals: Synthesis and Ferrier (I) type reactions. *Eur. J. Org. Chem.* 2018, 2018(40), 5570–5584. DOI: 10.1002/ejoc.201800643.
- [123] Wuitschik, G.; Carreira, E. M.; Wagner, B.; Fischer, H.; Parrilla, I.; Schuler, F.; Rogers-Evans, M.; Müller, K. Oxetanes in Drug Discovery: Structural and Synthetic Insights. *J. Med. Chem.* 2010, 53, 3227–3246. DOI: 10.1021/jm9018788.
- [124] Pritchard, J. G., Long, F. A. The Kinetics of the Hydrolysis of Trimethylene Oxide in Water, Deuterium Oxide and 40% Aqueous Dioxane. *J. Am. Chem. Soc.* 1958, 80(16), 4162–4165. DOI:10.1021/ja01549a012.
- [125] Sheldrick G. M. A short history of SHELX. *Acta Cryst. Sect A.* 2008, 64(1), 112–122.

ДОДАТОК А

Статті в іноземних фахових періодичних виданнях за темою дисертації

1. Markitanov, Y. M.; Timoshenko, V. M., **Rudenko, T. V.**, Rusanov, E. B., Shermolovich, Y. G. 3-Functional substituted 4-trifluoromethyl tetrahydrothiophenes via [3+2]-cycloaddition reactions. *J. Sulphur Chem.* **2019**, 629–640. DOI:10.1080/17415993.2019.1633326.

Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень, аналіз та інтерпретація спектральних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, обговорення та узагальнення результатів, написання експериментальної частини статті.

2. Siryi, S. A., Timoshenko, V. M., **Rudenko, T. V.**, Markitanov, Y. M., Rusanov, E. B., Shermolovich, Y. G. Synthesis of monosubstituted trifluoromethylated derivatives of 2H-thiete, dihydrothiophenes, and 2H-thiopyrans. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2022**, 58(2/3), 106–115. *Химия гетероцикл. соединений.* **2022**, 58(2/3), 106–115. DOI: 10.1007/s10593-022-03063-0.

Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень, аналіз та інтерпретація спектральних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, обговорення та узагальнення результатів, написання експериментальної частини статті..

3. Chalyk, B., Grynyova, A., Filimonova, K., **Rudenko, T. V.**, Dibchak, D. and Mykhailiuk, P. K. Unexpected isomerization of oxetane-carboxylic acids. *Org. Lett.* **2022**, 24, 26, 4722–4728. DOI: 10.1021/acs.orglett.2c01402.

Особистий внесок здобувача: синтез частини вихідних сполук, проведення експериментальних досліджень, аналіз та інтерпретація спектральних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, обговорення та узагальнення результатів, написання експериментальної частини статті.

Статті в вітчизняних фахових періодичних виданнях за темою дисертації

4. **Rudenko, T. V.**, Timoshenko, V. M. The synthesis of the hydrogenated thiophenes by [3+2] cycloaddition reaction of thiocarbonyl ylide. *J. Org. Pharm. Chem.* **2023**, 21, 53–63. DOI: 10.24959/orphcj.23.283517.

Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, синтез вихідних сполук, проведення експериментальних досліджень, аналіз та інтерпретація спектральних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, обговорення, узагальнення та оформлення результатів, написання статті.

Тези наукових доповідей за темою дисертації:

1. **Руденко, Т.В.**, Тимошенко, В. М., Степанюк, О. О., Михайлюк, П. К., Толмачов, А. О. Синтез функціоналізованих гідрованих тіофенів реакцією [3+2]-циклоприєднання тіокарбоніліліду. XXI Міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Сучасні проблеми хімії», 20–22 травня **2020** р., м. Київ, с. 174.
2. **Rudenko, T. V.**, Timoshenko, V. M., Stepaniuk, O. O., Mykhailiuk, P. K. Synthesis of functionalized hydrogenated thiophenes through the [3+2]-cycloaddition of thiocarbonylylide. XXIII International Symposium «Advances in the Chemistry of Heteroorganic Compounds», October 28, **2022**, Łódź, Poland, p. 062.
3. **Rudenko, T. V.**, Timoshenko, V. M. Synthesis of functionalized hydrogenated thiophenes through the [3+2]-cycloaddition of thiocarbonylylide. XXIV Міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Сучасні проблеми хімії », 17–19 травня **2023** р., м. Київ, с. 114.