

LATVIJAS UNIVERSITĀTE  
ĶĪMIJAS FAKULTĀTE

**CIKLISKIE SULFĪNAMĪDI UN TO ATVASINĀJUMI KĀ  
POTENCIĀLI GAMMA-LAKTĀMU BIOIZOSTĒRI**

MAĢISTRA DARBS

Autors: **Matīss Bojārs**

Studenta apliecības Nr.: mb18081

Darba vadītāji: Dr. chem. Edgars Sūna

Konsultēja: Mg. chem. Gļebs Jeršovs

RĪGA

2023

## ANOTĀCIJA

### **Cikliskie sulfīnamīdi un to atvasinājumi kā potenciāli gamma-laktāmu bioizostēri.**

Bojārs M. Zinātniskais vadītājs: Dr. chem. Sūna E. Konsultēja: Mg. chem. Jeršovs Gļebs. Maģistra darbs, 57 lappuses, 50 attēli, 4 tabulas, 58 literatūras avoti. Latviešu valodā.

Maģistra darba ietvaros ir izstrādātas sintēzes metodes E1R un Rolipram *S(IV)* un *S(VI)* analoģu iegūšanai. Literatūras apskatā ir apkopota informācija par E1R un Rolipram bioloģisko aktivitāti, par ciklisku sulfīnamīdu iegūšanas un sulfīnamīdu atvasināšanas metodēm.

E1R, ROLIPRAM, RACETĀMI, SULFĪNAMĪDI, CIKLISKI SULFĪNAMĪDI, BIOIZOSTĒRĀ AIZVIETOŠANA.

## ABSTRACT

### **Cyclic sulfinamides and their derivatives as potential gamma-lactam bioisosteres.**

Bojars M. Supervisor: Dr. chem. Suna E. Consultant: Jersovs, G. Masters thesis. 57 pages, 50 figures, 4 tables, 58 references to literature. In Latvian.

The master's thesis involves the development of synthetic methods for obtaining *S(IV)* and *S(VI)* analogs of E1R and Rolipram. The literature review summarizes information on the biological activity of E1R and Rolipram, on obtaining cyclic sulfinamides and methods of derivatizing sulfinamides.

E1R, ROLIPRAM, RACETAMS, SULFINAMIDES, CYCLIC SULFINAMIDES, BIOISOSTERIC REPLACEMENT.

## SATURS

APZĪMĒJUMU SARAKSTS .....	4
IEVADS.....	6
1. LITERATŪRAS APSKATS .....	8
1.1. E1R bioloģiskā aktivitāte .....	8
1.2. <i>Rolipram</i> bioloģiskā aktivitāte.....	8
1.3. Enolātu pievienošana <i>Ellman</i> imīniem.....	9
1.4. Alilcinka reaģentu pievienošana .....	12
1.5. Enantiotīru ciklisku sulfīnamīdu sintēze .....	14
1.6. Sulfīnamīdu atvasināšana .....	16
2. REZULTĀTI UN TO IZVĒRTĒJUMS .....	21
2.1. E1R sulfīnamīda analogu sintēze.....	21
2.2. E1R analoga testa rezultāti .....	30
2.3. <i>Rolipram</i> analogu iegūšana .....	31
3. EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA .....	36
3.1. Izmantotās metodes un aparatūra.....	36
3.2. Savienojumu sintēžu apraksti .....	36
3.3. Neoptimizētu sintēžu apraksti.....	48
SECINĀJUMI .....	50
IZMANTOTĀ LITERATŪRA .....	51
PATEICĪBAS .....	57

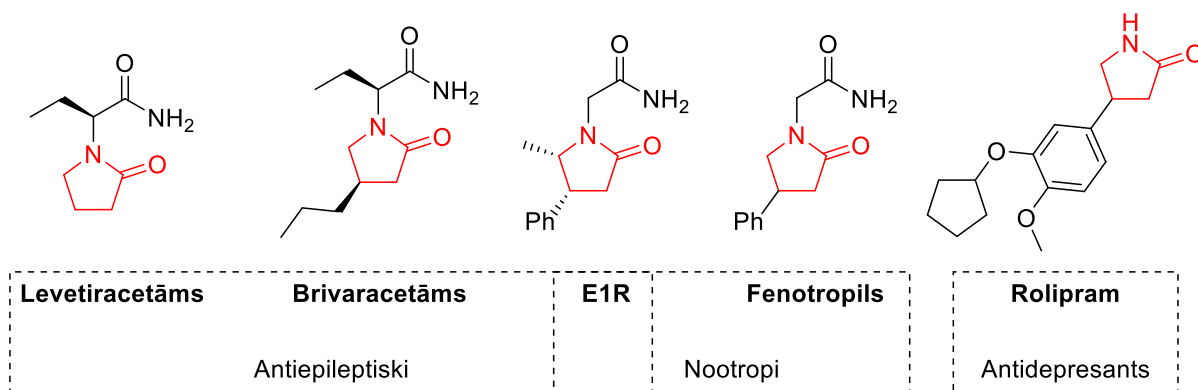
## APZĪMĒJUMU SARAKSTS

AEŠH	Augsti efektīvā šķidrums hromatogrāfija
AIBN	Azobisisobutironitrils
Ar	Aril-
Bn	Benzil-
Bu	Butil-
cAMP	<i>Cyclic Adenosine Monophosphate</i> jeb cikliskais adenozīna monofosfāts
cGMP	<i>Cyclic Guanosine Monophosphate</i> jeb cikliskais guanīna monofosfāts
Cy	Cikloheksil-
DCM	Dihlormetāns
DIBAL-H	Diizobutilalumīnija hidrīds
DIPEA	Diizopropilamīns
DMSO	Dimetilsulfoksīds
d.r.	<i>Diastereomeric ratio</i> jeb diastereomēru attiecība
ee	<i>Enantiomeric excess</i> jeb enantiomēru pārkums
ekv.	Ekvivalents
Et	Etil-
EtOAc	Etilacetāts
HMDS	Bis(trimetilsilil)amīns
Im	Imidazols
ist. temp.	Istabas temperatūra
KMR	Kodolmagnētiskā rezonanse
kvant.	Kvantitatīvs
LAH	Litija alumīnija hidrīds
LOSI	Latvijas Organiskās sintēzes institūts
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Hlorperoksibenzoskābe
Me	Metil-
MS	Masspektrometrija
Ms	Metānsulfonil-
Ph	Fenil-
ppm	<i>Parts per million</i> jeb miljonās daļas
PPTS	Piridīnija <i>para</i> -toluolsulfonāts
Pr	Propil-
PTH	10-Fenilfenotiazīns
PTZ	Pentazocīns

TEA	Trietilamīns
Tf	Trifluorometilsulfonil-
THF	Tetrahidrofurāns
TMEDA	Tetrametiletilēndiamīns
TMS	Tetrametilsilāns
Tol	Toluols

## IEVADS

$\gamma$ -laktāms ir strukturāls fragments, kas ir sastopams gan dabasvielās, gan sintētiski iegūtos bioloģiski aktīvos savienojumos. Pēdējie veido racetāmu vielu klasi,<sup>6</sup> kas iekļauj klīnikās tirgotus antiepileptiskus un nootropiskos preparātus (skat. 1. att.).

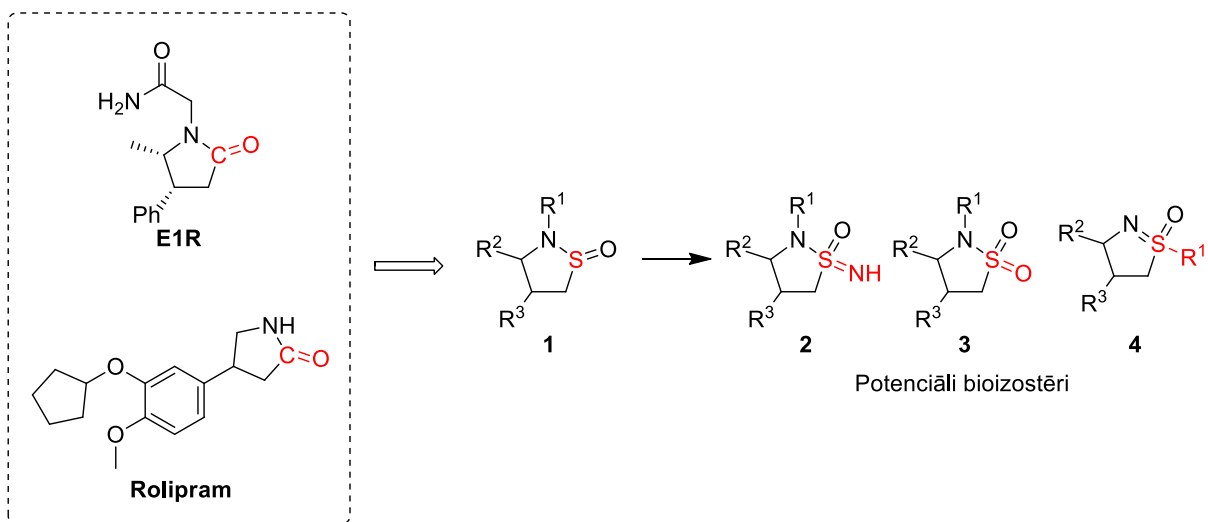


### 1. att. Daži racetāmu klases pārstāvji

2013. gadā Latvijas Organiskās sintēzes institūtā (LOSI) tika sintezēts jauns racetāmu klases savienojums E1R. Tas uzrādīja daudzsološas nootropiskas un antiepileptiskas īpašības bioloģiskās aktivitātes pētījumos *in vivo*.<sup>7</sup> *In vitro* un *ex vivo* eksperimenti rāda, ka E1R selektīvi iedarbojas uz *sigma*-1 receptoru kā pozitīvs alostērisks modulators.<sup>8</sup>

Cītam racetāmu klases pārstāvim *Rolipram* bioloģiskā aktivitāte ir saistīta ar PDE (fosfodiesterāzes) enzīmu inhibīciju.<sup>9</sup> Tas bija izstrādāts 1980. gados kā antidepressants, bet nav nonācis tirgū šaura terapeitiska loga dēļ.<sup>10</sup>

Pēdējos gados LOSI ir veikti metodoloģiski pētījumi enantiotīru ciklisku sulfīnamīdu sintēzei no *Ellman* sulfīnamīda.<sup>11,12</sup> Lai arī maz novērtēti kā fragmenti zāļvielu pētniecībā, sulfīnamīdi ir lietderīgi prekursori sulfonamīdiem,<sup>3</sup> kā arī *S*-hirāliem sulfoksimīniem<sup>4</sup> un sulfonimidamīdiem (skat. 2. att.).<sup>5</sup> Šie *S*(VI)-saturšie savienojumi ir medicīnas ķīmijā atzīti fragmenti, un tie var arī kalpot par potenciāliem amīda bioizostēriem.<sup>1,2</sup> Strukturāla vienkāršība un atšķirīga bioloģiskā aktivitāte padara E1R un *Rolipram* par ideāliem modeļsavienojumiem bioizostērisma pētījumiem.



## 2. att. E1R un Rolipram bioizostērā aizvietošana

### Darba mērķis:

Pārbaudīt bioizostērismu starp  $\gamma$ -laktāmiem un cikliskiem sēru saturošiem savienojumiem.

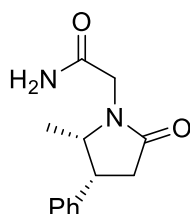
### Darba uzdevumi:

1. Izstrādāt mērogojamu sintēzes shēmu E1R sulfīnamīda analoga iegūšanai.
2. Kemoselektīvi atvasināt E1R sulfīnamīda analogu.
3. Izvērtēt E1R sulfīnamīda analoga un tā atvasinājumu bioloģisko aktivitāti, salīdzinot ar E1R.
4. Izstrādāt sintēzes shēmu Rolipram sulfīnamīda analoga iegūšanai.

# 1. LITERATŪRAS APSKATS

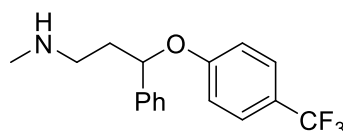
## 1.1. E1R bioloģiskā aktivitāte

E1R selektīvi iedarbojas uz *sigma*-1 receptoru kā pozitīvs alostērisks modulators,<sup>8</sup> un tā (4*R*,5*S*) konfigurācija ir bioloģiski visaktīvākā.<sup>7</sup> *Sigma*-1 receptors, kas ir viens no diviem *sigma* receptoru apakštipiem, ir multifunkcionāls proteīns, kurš ir atrodams šūnu endoplazmātiskajā tīklā un plazmas membrānās.<sup>15,16</sup> No endogēniem ligandiem, kuri saistās ar *sigma*-1 receptoru, ir zināmi tikai daži neuroaktīvi steroīdi<sup>17</sup> un dimetiltriptamīns.<sup>18</sup> Ir izstrādāts arī strukturāli plašs sintētisko *sigma*-1 ligandu klāsts, tostarp klīnikās pieejamie antidepresanti, piemēram, receptora *sigma*-1 agonists *Fluoxetine* un *sigma*-1 antagonists *Sertraline* (skat. 1.1. att.). Atkarībā no saistītā liganda, *sigma*-1 spēj ietekmēt darbību plašam proteīnu klāstam, tostarp citiem receptoriem un jonu kanāliem. *Sigma*-1 ekspresija ir primāri koncentrēta nervu šūnās, un pārmaiņas *sigma*-1 struktūrā vai darbībā ir saistītas ar vairākām slimībām, ieskaitot frontotemporālo demenci, Alcheimera un Hantingtona slimības,<sup>15</sup> kā arī depresiju<sup>19</sup> un epilepsiju.<sup>20</sup> Testos uz pelēm E1R radīja antiepileptisku iedarbību PTZ-inducēto krampju modelī<sup>21</sup> un atmiņu uzlabojošus efektus pret skopolamīna-inducētiem kognitīviem traucējumiem.<sup>14</sup>



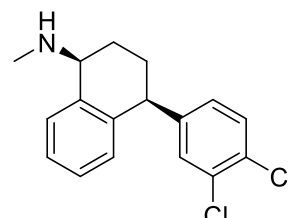
**E1R**

antiepileptisks un nootropisks  
līdzeklis  
 $\sigma$ 1 alostērisks modulators



**Fluoxetine**

antidepresants  
 $\sigma$ 1 agonists



**Sertraline**

antidepresants  
 $\sigma$ 1 antagonists

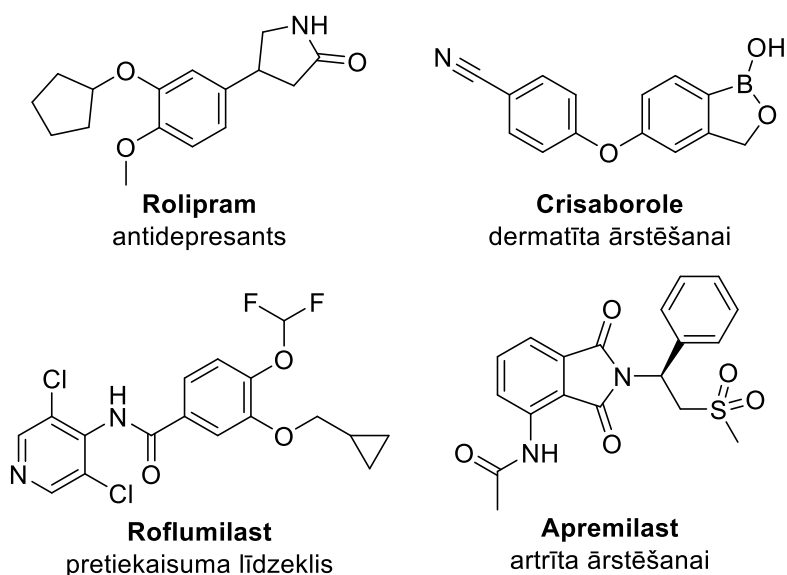
### 1.1. att. Sintētiski *sigma*-1 ligandi

## 1.2. Rolipram bioloģiskā aktivitāte

1980. gados izstrādātais racetāmu klases pārstāvis *Rolipram* ir PDE4 enzīmu inhibitors. Ciklisku nukleotīdu fosfodiesterāzes (PDE, angliki: *Phosphodiesterases*) ir enzīmu klase, kas ir atbildīga par sekundāro mesendžeru cAMP (cikliskais adenozīna monofosfāts) un cGMP (cikliskais guanozīna monofosfāts) hidrolīzi līdz 5'-AMP un 5'-GMP.<sup>22</sup> Šūna, reaģējot uz hormonu un neiromediatoru saistīšanos ar receptoriem uz plazmas membrānas, paļaujas uz cAMP un cGMP, lai aktivētu proteīnu kināzes kaskādes, tādējādi regulējot dažādus procesus šūnas iekšienē, piemēram, gēnu transkripciju un translāciju, mitozu un apoptozi.<sup>23</sup> Šo procesu

norisi ir iespējams ietekmēt, ierobežojot sekundāro mesendžeru hidrolīzi, tādējādi palielinot to koncentrāciju šūnā.

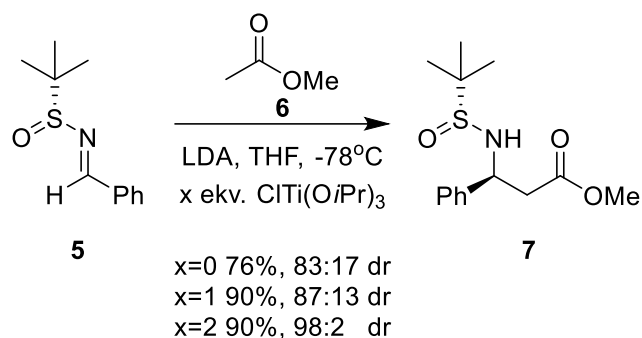
PDE enzīmu apakšklase PDE4 ir lielākoties atrodama imūnšūnās, epitēlijšūnās un smadzeņu šūnās, kur tā piedalās iekaisuma regulēšanā. Pretēji citiem klīniski pielietojamiem PDE4 enzīmu inhibitoriem (skat. 1.2. att.),<sup>24</sup> *Rolipram* ir raksturīgs šaurs terapeitiskais logs, kas liedz tā izmantošanu klīnikā. Nepietiekoša PDE4 apakštipu inhibēšanas selektivitāte cilvēkos izraisa vemšanu un galvassāpes.<sup>10</sup> Iespējams, ka amīda bioizostērā aizvietošana ar sēru saturošiem analogiem ļautu panākt augstāku selektivitāti, tādējādi mazinot blakusefektus. *Rolipram* ir detalizēti izpētīta struktūras-aktivitātes likumsakarība,<sup>9</sup> kā arī ilgstoši pētīts bioloģiskās iedarbības mehānisms,<sup>10,26</sup> kas padara *Rolipram* par optimālu modeļsavienojumu mūsu pētījumiem.



### 1.2. att. PDE4 inhibitori

### 1.3. Enolātu pievienošana *Ellman* imīniem

Enolāta pievienošana imīnam ir ērta metode, kura ļauj vienlaicīgi ieviest divus stereocentrus *Mannich*-tipa reakcijā.<sup>27,28</sup> Izmantojot hirālu palīggrupu uz imīna slāpkļa atoma, iespējams iegūt enantiotīrus *Mannich*-aduktus. 2002. gadā *Ellman* un *Tang* publicēja pētījumu par enolātu 1,2-pievienošanos *tert*-butilsulfīnimīniem. Autori novēroja, ka augstu produkta **7** iznākumu un diastereoselektivitāti bija iespējams panākt, izmantojot no **6** *in situ* ģenerēto titāna enolātu (skat. 1.3. att.).<sup>28</sup>

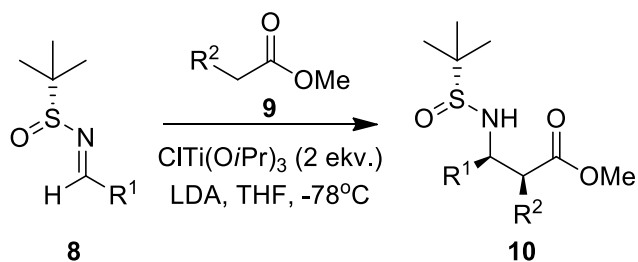


### 1.3. att. Titāna enolāta pievienošana *Ellman* imīnam **5**

Tālāk autori pārbaudīja  $\beta$ -stereocentra veidošanas stereoselektivitāti atkarībā no imīna **8** aizvietotāja  $R^1$ , novērojot, ka visos gadījumos veidojas *syn* produkts **10** ar augstu diastereoselektivitāti (skat. 1.1. tabulu.). Svarīgi, ka aizvietotāju  $R^2$  klāsts veidots vienīgi no alkilgrupām; eksperimenti, kur  $R^2 = \text{Aril}$ , pētījumā nav minēti.<sup>28</sup>

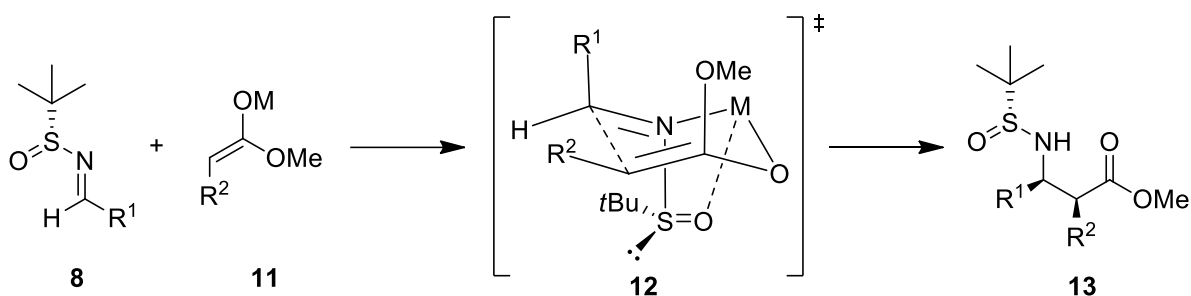
1.1. tabula

### Metilesteru 5 titāna enolāta pievienošana *Ellman* imīnam **4**



Nr.	$R^1$	$R^2$	Iznākums, %	d.r.
1.	Me	Me	96	92:7:1:0
2.	<i>i</i> Bu	Me	81	95:3:2:0
3.	Ph	Me	85	96:4:0:0
4.	Et	Bn	67	90:10:0:0

Pēc autoru hipotēzes novērotā diastereoselektivitāte ir skaidrojama ar *Zimmerman-Traxler* krēslveida pārejas stāvokli **12**, kur imīna slāpekļa atoms un sulfīnīlgrupas skābekļa atoms koordinē titāna katjonu (skat. 1.4. att.). *tert*-Butil aizvietotājs hirālajā sulfīnīlgrupā aizsedz *Re* pusi, tādējādi virzot enolāta uzbrukumu no *Si* puses. Relatīvo stereoķīmiju  $\alpha$ - un  $\beta$ -aizvietotājiem produktā **13** nosaka *N*-sulfīnīl-imīna ģeometrija, kas gandrīz visos gadījumos pastāv tikai *E*-izomēra formā.<sup>29</sup> Tāda paša veida indukcija ir piemērojama Li, Na un Ti enolātu gadījumā.<sup>28</sup>

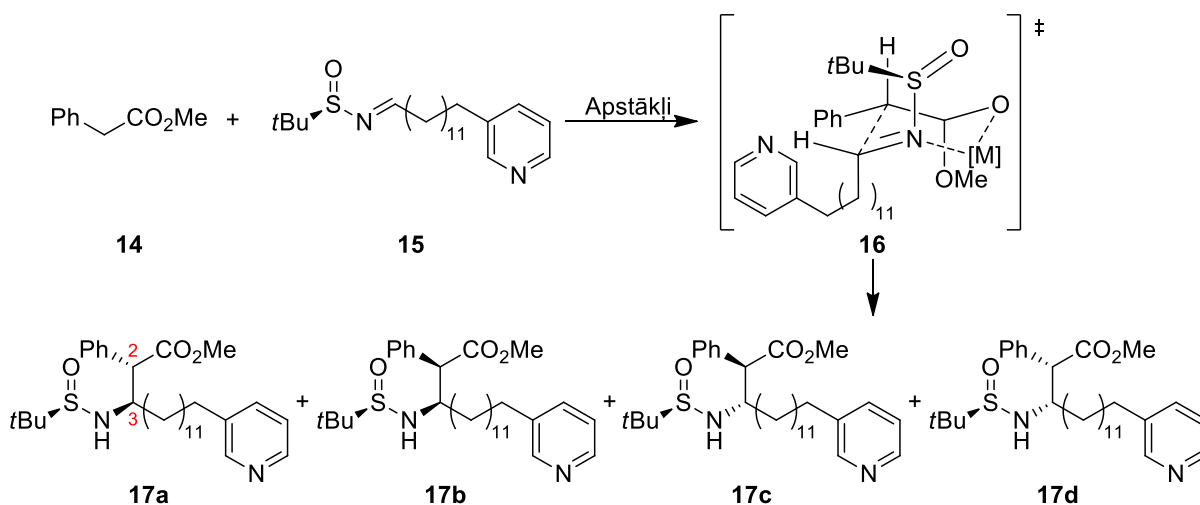


#### 1.4. att. Diastereoselektīva enolāta pievienošanas mehānisms

Stephen G. Davies *et al.* 2015. gadā publicēja nakinādīna sintēzi, kur noteicošā stadija bija asimetriska *Mannich*-tipa reakcija starp feniletikskābes metilesteri un *Ellman* imīnu **15** (skat. 1.2. tabulu). Ņemot vērā fenil-aizvietotā enolāta konjugēto dabu, tam var sagaidīt zemāku reaģētspēju nekā alkil- aizvietotiem enolātiem. Sākotnējos mēģinājumos, ģenerējot aktīvu jonisko litija enolātu ar LDA, autori ieguva produktu **17** ar kvantitatīvu iznākumu pēc 3 stundām, bet zemu diastereomēru attiecību (skat. 1.2. tabulu, ierakstu Nr. 1). Lai uzlabotu diastereoselektivitāti, tika mēģinātas dažādas bāzes un koordinējošas Luisa skābes. Diastereoselektivitāti bija iespējams ievērojami uzlabot, pievienojot 5 ekv. LiCl (skat. 1.2. tabulu, ierakstu Nr. 3). Li enolāta vietā izmantojot titāna enolātu, diastereoselektivitāte praktiski neizmainījās, bet konversija ievērojami samazinājās, atspulgojot titāna enolāta zemo nukleofilitāti (ieraksts Nr. 2). Visaugstāko diastereoselektivitāti izdevās panākt, izmantojot enolātu ar stipri koordinējoša magnija pretjonu. Lai gan magnija enolātam arī bija raksturīga zema konversija, to bija iespējams uzlabot, pievienojot 5 ekv. MgBr<sub>2</sub> un pagarinot reakcijas laiku līdz 6 stundām (skat. 1.2. tabulu, ierakstu Nr. 7).<sup>27</sup>

1.2. tabula

#### Dažādi apstākļi feniletikskābes metilestera pievienošanai *Ellman* imīnam



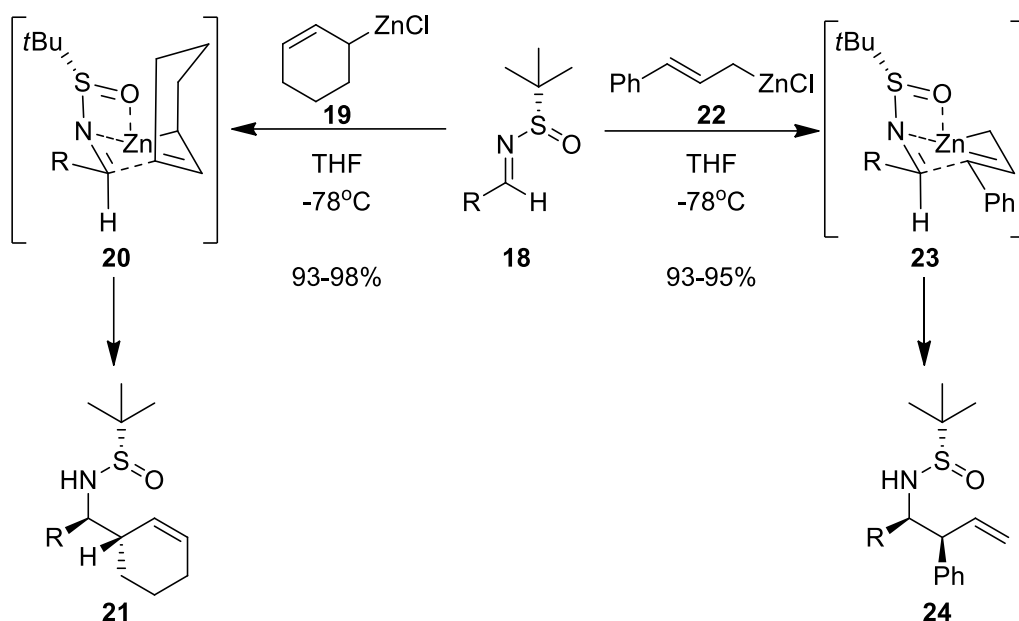
Nr.	Bāze	Piedeve	Laiks, st.	Konversija	Produkta attiecība ( <b>16a:16b:16c:16d</b> )
1.	LDA	-	3	kvant.	56:38:0:6
2.	LDA	Ti(OiPr) <sub>3</sub> Cl	3	37%	77:23:0:0
3.	LDA	LiCl	3	kvant.	76:22:0:2
4.	LiHMDS	LiCl	3	kvant.	82:25:1:2
5.	MeMgBr	-	3	42%	84:16:0:0
6.	MeMgBr	MgBr <sub>2</sub>	3	73%	86:14:0:0
7.	MeMgBr	MgBr <sub>2</sub>	6	kvant.	86:14:0:0

Lai arī *Mannich*-tipa reakcija ir ērta metode, kas ļauj ieviest vienā solī divus stereocentrus, tā nav piemērojama visiem enolātiem.

#### 1.4. Alilcinka reaģentu pievienošana

Alternatīva jaunas C-C saites veidošanas pieeja, vienlaikus ieviešot divus stereocentrus, ir aizvietotu alilcinka reaģentu pievienošana *Ellman* imīniem.

2008. gadā *Reddy* et al. izstrādāja aizvietotu alilcinka reaģentu pievienošanas metodi pie *tert*-butilsulfīnaldimīniem, ļaujot vienā solī iegūt dažādus homoalilamīnus **21** vai **24** ar >98:2 d.r., kur R = aril-, furil- vai alkil- (skat. 1.5. att.).<sup>30</sup> Būtiski, ka alilcinka hlorīdi **19** un **22** tika ģenerēti no attiecīgā alilhlorīda, cinka pulvera un LiCl, kur LiCl ievērojami paātrina Zn oksidatīvo pievienošanas C-Cl saitei.<sup>31</sup> Lai arī šajos apstākļos krotlīšana deva diastereomēru maisījumu, citi aizvietoti alilcinki pievienojās ar augstu iznākumu un diastereoselektivitāti. Par absolūto konfigurāciju produktiem **21** un **24** autori pārliecinājās ar rentgenstruktūras analīzi. Abos gadījumos kā iespējamu pārejas stāvokli *Reddy* grupa piedāvā sešlocekļu ciklu, kur gan sulfīnamīda slāpekļa, gan skābekļa atoms ir koordinēts ar cinku.<sup>30</sup>

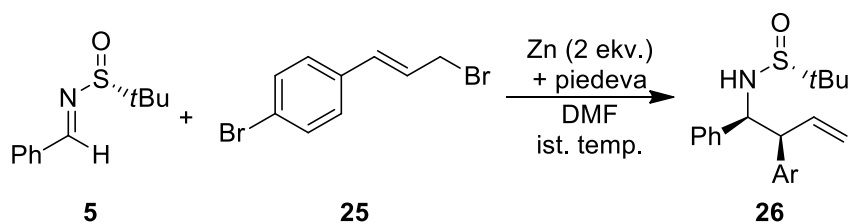


### 1.5. att. Alilcinka reaģentu pievienošana *Ellman* imīnam

2010. gadā Min Liu *et al.* publicēja praktisku, diastereoselektīvu sintēzes metodi  $\beta$ -aril homoalilamīnu sintēzei no *Ellman* imīniem un aizvietotiem cinamilbromīdiem *Barbier* apstākļos (skat. 1.3. tabulu.). Veicot reakciju DMF, tika novērota produkta **26** diastereomēru attiecība 98:2 (*syn:anti*), bet enantiotīrība brīvajam amīnam pēc sulfīnil- grupas šķelšanas bija zema (48% ee). Pievienojot 1 ekv. LiCl, stereocentru relatīvā konfigurācija būtiski neizmainījās, savukārt enantiotīrība brīvajam amīnam ievērojami palielinājās (95% ee).<sup>32</sup>

1.3. tabula

### *Ellman* imīna cinamilēšana dažādos apstākļos

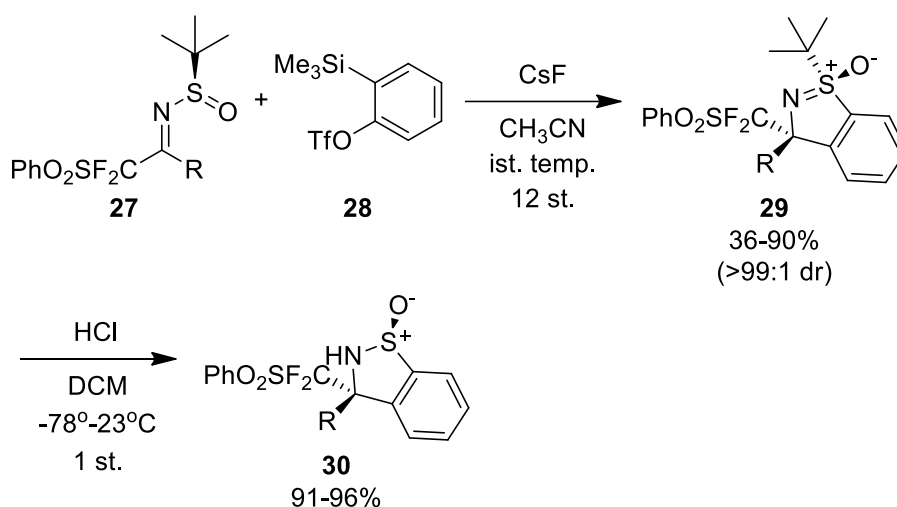


Nr.	Piedeva (ekv.)	Iznākums, %	<i>syn:anti</i>	ee, %
1.	-	99	98:2	48
2.	LiCl (1 ekv.)	96	95:5	95
3.	LiCl (2 ekv.)	96	93:7	95

## 1.5. Enantiotīru ciklisku sulfīnamīdu sintēze

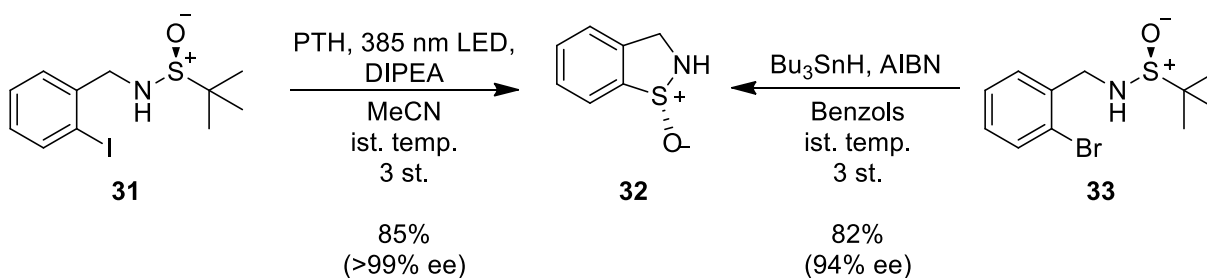
Ellman un Davis hirālo palīggrupu plašās pielietojamības dēļ,<sup>33</sup> tika izstrādātas vairākas vispārīgas pieejas lineāro enantiotīro sulfīnamīdu iegūšanai.<sup>13</sup> Turpretī ciklisko sulfīnamīdu sintēze ir salīdzinoši mazizpētīts virziens, kas pagaidām ietver tikai dažas metodes.

Ar benzola gredzenu savienoti cikliskie sulfoksimīni ir ģenerējami ar augstu diastereoselektivitāti, veicot [3+2] ciklopievienošanās reakciju starp *N*-sulfīnilimīniem **27** un no savienojuma **28** ģenerētiem arīniem (skat. 1.6. att.).<sup>34</sup> Pēc *tert*-butil grupas šķelšanas skābos apstākļos, tiek iegūts cikliskais sulfīnamīds **30** bez *S* stereocentra racemizēšanās.



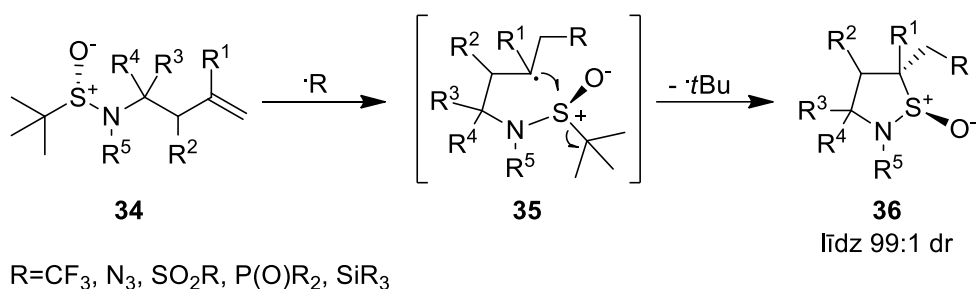
## 1.6. att. Cikliska sulfīnamīda sintēze [3+2] ciklopievienošanās ceļā

Cita ciklisko sulfīnamīdu iegūšanas metodē pielieto iekšmolekulāras homolītiskās aizvietošanas (SHI) procesu.<sup>35</sup> Šī reaģētspēja vispirms tika pielietota ar benzola gredzenu savienotu sulfīnamīdu **32** sintēzei (skat. 1.7. att.). Sākotnējais arilradikālis tika ģenerēts no attiecīgā arilhalogenīda **33**, un tālāko C-S saites veidošanos veicināja aizejošā *tert*-butil radikāļa stabilitāte. Lai arī AIBN/Bu<sub>3</sub>SnH klātienē novēroja enantiotīrības samazināšanos, fotokatalītiskās reakcijas ceļā savienojums **32** tika iegūts no **31** viena enantiomēra veidā.<sup>36</sup>



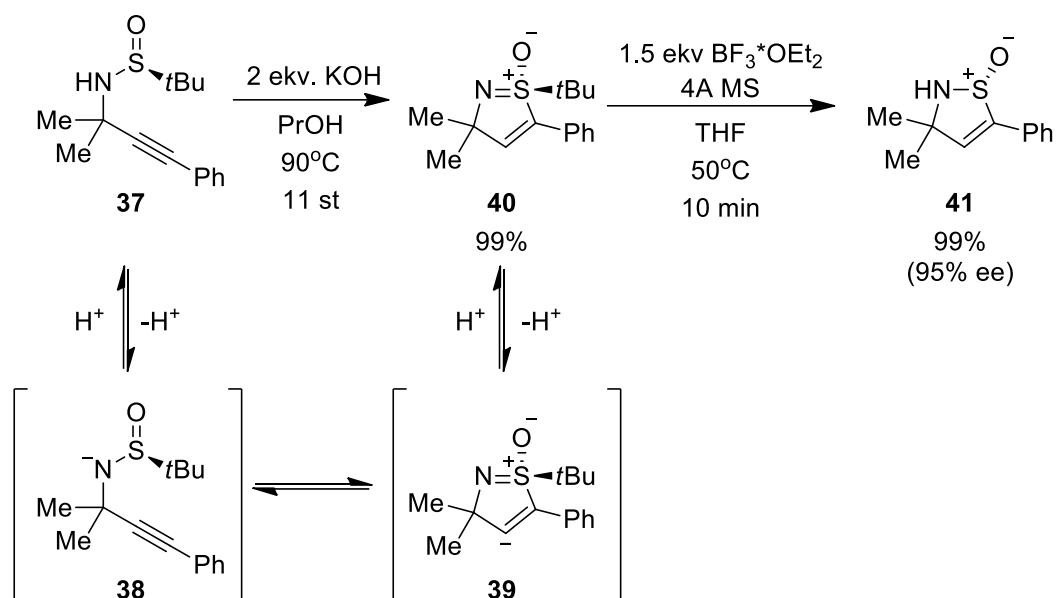
## 1.7. att. Cikliska sulfīnamīda sintēze iekšmolekulāras homolītiskas aizvietošanas ceļā

2022. gadā žurnālā *Angewandte Chemie* tika publicēta metode ciklisku sulfīnamīdu sintēzei stereoselektīvas iekšmolekulāras homolītiskas aizvietošanas ceļā (skat. 1.8. att.).<sup>37</sup> Reakcija balstās uz starpmolekulāro radikāļa pievienošanu alkēnam **34**, kas tālāk veic SH1 procesu, ģenerējot produktu **36** ar augstām diastereoselektivitātēm un iznākumiem. Metode ir lielākoties izpētīta uz -CF<sub>3</sub> radikāļa pievienošanu, kas būtiski ierobežo iegūto savienojumu funkcionalizēšanas iespējas. Bez tam, lai arī diastereoselektivitāte parasti ir augsta, tā ir substrātam specifiska - piemēram, metilgrupas esamība R<sup>1</sup> pozīcijā samazina d.r. līdz 63:37. Autoru iegūtie diastereomēru maisījumi visbiežāk nav atdalāmi, kas rada nepieciešamību stereospecifiskas metodes izstrādei.



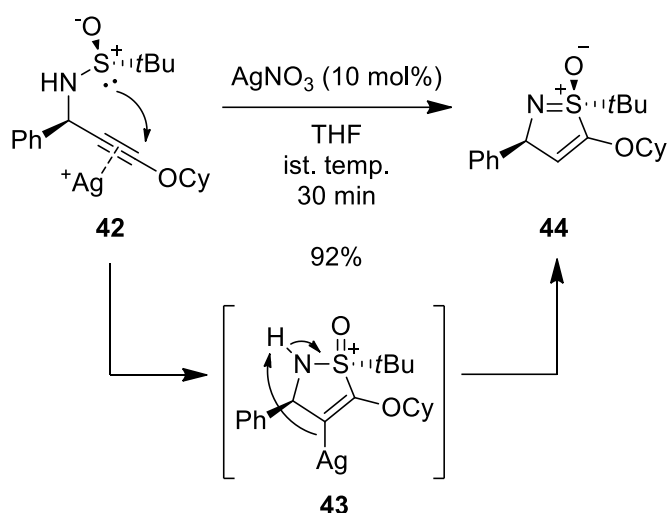
**1.8. att. Cikliska sulfīnamīda sintēze diastereoselektīvas iekšmolekulāras homolītiskas aizvietošanas ceļā**

Cita pieeja ciklisko sulfīnamīdu iegūšanai balstās uz C-S saites veidošanos starp sulfīnamīda nukleofilu un alkīna elektrofilu (skat. 1.9. att.).<sup>38</sup> Lai veicinātu ciklizāciju, *Maruoka et al.* deprotonē sulfīnamīdu **37** ar KOH, palielinot elektronu blīvumu uz sulfīnamīda fragmenta. Tālāk *5-endo-dig* ciklizācijas ceļā tiek ģenerēts anjons **39**, kas protonējoties veido ciklisko sulfīnamīdu **40**. Ciklizācijas reakcija ir apgriezeniska, jo stiprākas bāzes, piemēram, NaH, spēj izraisīt cikla atvēršanos no **40** līdz **37** pat -78°C temperatūrā. Ciklizācijas neparastā *S*-selektivitāte ir skaidrojama ar to, ka *4-endo-dig* ciklizēšanaās pa slāpekļa atomu novestu pie augsta cikla sprieguma. Cikliskā sulfoksimīna **40** metamorfoze par sulfīnamīdu **41** noris bez *S*-atoma epimerizācijas.



1.9. att. Cikliska sulfīnamīda sintēze sulfīnamīda deprotonēšanas ceļā

Alternatīvs veids, kā aktivēt alkīnu nukleofilajam uzbrukumam, ir ar Luisa skābe sudraba nitrāta katalizatoru (skat. 1.10. att.).<sup>39</sup> Nepieciešamība izmantot elektroniem bagātus alkīnus būtiski ierobežo iegūstāmo struktūru klāstu.

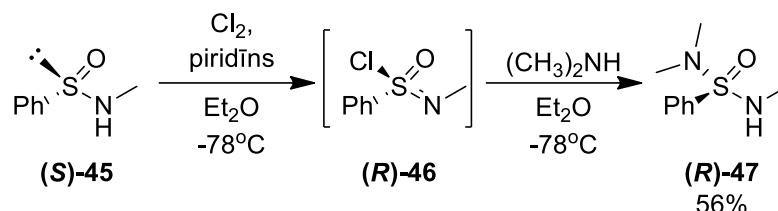


1.10. att. Cikliska sulfoksīmīna sintēze ar Luisa skābes aktivēšanu

## 1.6. Sulfīnamīdu atvasināšana

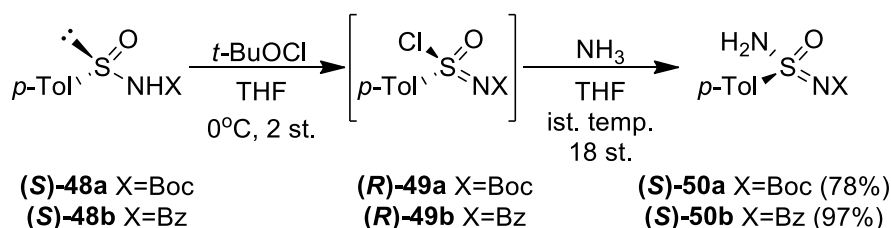
Sulfīnamīdi ir ērti, enantiotīri būvbloki, kurus ar stereospecifiskām sintēzes metodēm ir iespējams izmantot kā izejvielas dažādu hirālu S(VI) atvasinājumu iegūšanai.<sup>13</sup> Sulfonimidamīdus racēmiskā formā pirmo reizi sintezēja 1962. gadā *Levchenko et al.*<sup>40</sup> Par pirmo optiski aktīvo sulfonimidamīdu sintēzi rakstīja *Carl R. Johnson et al.* 1971. gadā. Tā tika panākta, veicot sulfīnamīda **45** oksidējošo hlorēšanu un secīgu aizvietošanu ar

dimetilamīnu, iegūstot produktu **47** divos soļos ar stereocentra inversiju (skat. *1.11. att.*). Svarīgi, ka starpprodukts (hlorīds **46**) ir konfiguracionāli nestabils un racemizējas minūšu laikā temperatūrās virs  $-78^{\circ}\text{C}$ , tādēļ dimetilamīns tiek pievienots starpproduktam **46** bez filtrēšanas no piridīnija hidrohlorīda.<sup>41</sup>



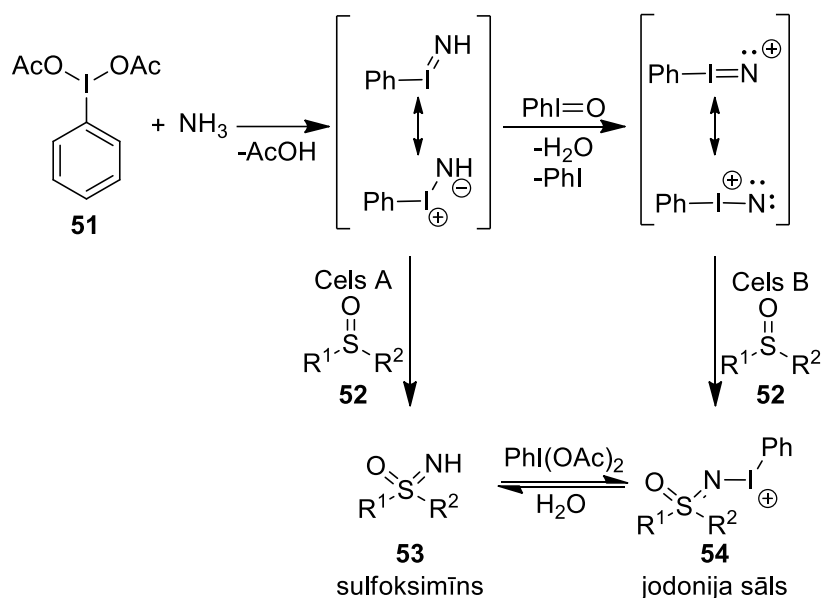
### 1.11. att. Sulfonimidamīdu sintēze caur sulfonimidoilchlorīdu 1

2010. gadā *Bolm* grupa *N*-aizsargātiem *para*-toluolsulfīnamīdam veica oksidatīvo hlorēšanu ar *tert*-butilhipohlorītu un secīgu aizvietošanu ar  $\text{NH}_3$ , iegūstot enantiotiskus sulfonimidamīdus **50** ar augstiem iznākumiem pēc 2 soļiem istabas temperatūrā (skat. *1.12. att.*).<sup>42</sup> Rezultāti parāda, ka būtisku uzlabojumu *S*-stereocentra konfiguracionālajai stabilitātei rada acilgrupa uz *N*-atoma.



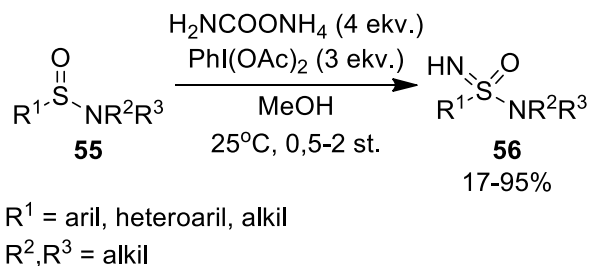
### 1.12. att. Sulfonimidamīdu sintēze caur sulfonimidoilchlorīdu 2

Lai arī sulfonimidoilchlorīdu aizvietošana ar amīniem ir vispārīga metode, to ierobežo *S*-atoma racemizēšanās, tādēļ ir nepieciešamas citas stereospecifiskas metodes. *James A. Bull et al.* 2016. gadā publicēja darbu, kur nitrēna pārneses ceļā sulfoksīdi tika pārvērsti par sulfoksimīniem.<sup>43</sup> Lai arī mehānisms nav pilnībā noskaidrots, KMR spektroskopijas kontroleksperimenti liecina, ka nitrēna avots ir īslaicīgs elektrofilis intermediāts  $\text{PhINH}$  vai  $\text{PhIN}^+$ , kas rodas,  $\text{NH}_3$  reaģējot ar  $\text{PhI(OAc)}_2$  (skat. *1.13. att.*). Pirms reakcijas apstrādes, substrāts pastāv jodonija sāls **54** formā, kas ūdens-bāzes ekstrakcijas laikā sabrūk līdz vēlamajam produktam **53**. Lai arī autori izvēlējās lietot amonija karbamātu par  $\text{NH}_3$  avotu, viņi novēroja kvantitatīvus iznākumus arī tad, ja izmanto  $\text{NH}_3$  šķīdumu MeOH.



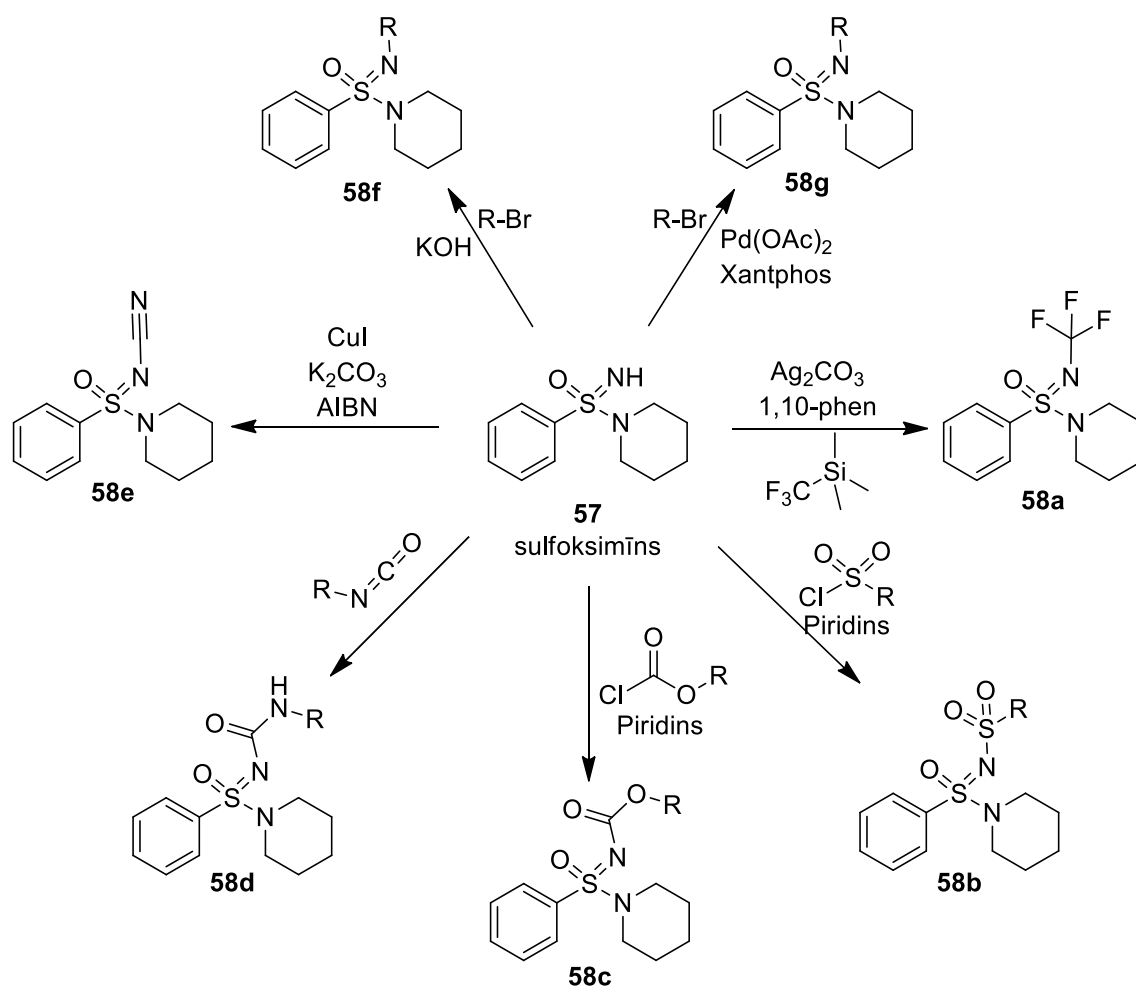
### 1.13. att. Nitrēna pārnese mehānistisks skaidrojums

Analoģiski sulfoksīdiem, *Lücking* grupa 2017. gadā, izmantojot līdzīgus reakcijas apstākļus, sulfīnamīdus **55** pārvērta par *NH*-sulfonimīdamīdiem **56** nitrēna pārnese ceļā (skat. 1.14. att.).<sup>44</sup> Balstoties uz vienu eksperimentu ar enantio-bagātinātu substrātu,<sup>44</sup> kā arī uz mūsu laboratorijā iegūtiem rezultātiem,<sup>11</sup> reakcija notiek stereospecifiski ar *S*-atoma konfigurācijas saglabāšanos. Šo *NH* nitrēna pārnese metodi ierobežo nepieciešamība izmantot trešējo sulfīnamīdu, kur gan  $R^2$ , gan  $R^3 \neq H$ .



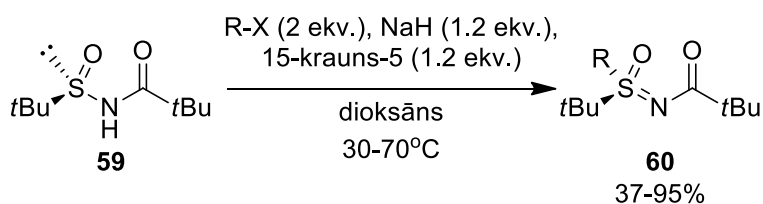
### 1.14. att. Sulfonimīdamīdu sintēze nitrēna pārnese ceļā

Lai arī ar nitrēna pārnese ir galvenokārt iegūstami *NH*-sulfonimīdamīdi, tos ir iespējams tālāk funkcionalizēt pa slāpekļa atomu. 2018. gadā *Lücking* grupa parādīja tiešu sulfonimīdamīdu alkilēšanu ar pirmējiem un otrējiem alkiljodīdiem, kā arī Pd-katalizētas arilēšanas reakcijas Xantphos liganda klātienē (skat. 1.15. att.). Autori arī parāda ērtus veidus, kā ieviest daudzveidīgas elektronus atvelkošas grupas, kā, piemēram, medicīnas ķīmijā plaši pielietojamo  $\text{CF}_3$ - grupu.<sup>45</sup>



### 1.15. att. Sulfonimidamīdu *N*-funkcionalizēšana

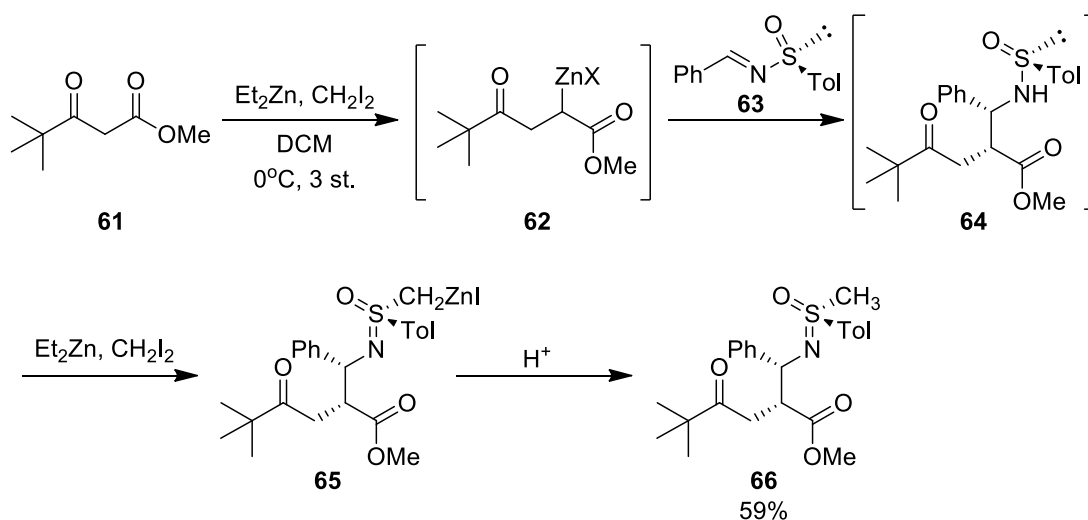
Ne tikai sulfonimidamīdi, bet arī sulfīnamīdi ir derīgi prekursori enantiotīriem sulfoksimīniem.<sup>13</sup> Lai iegūtu sulfoksimīnus, 2019. gadā *Maruoka et al.* publicēja stereospecifisku metodi *N*-aizsargātu hirālu sulfīnamīd *S*-atoma alkilēšanai.<sup>4</sup> Aizsargājot *N*-atomu ar pivaloilgrupu un to deprotonējot ar NaH 15-krauna-5 klātbūtnē, bija iespējams selektīvi alkilēt sulfīnamīdu ar alkiljodīdiem vai alilbromīdiem pa *S*-atomu, (skat. 1.16. att.). Turklāt šī metode ir pielietojama vienīgi pivaloil-aizsargātiem -NH sulfīnamīdiem, un tādēļ nav piemērojama otrējiem sulfīnamīdiem.



R = alkil, alil, propargil, benzil

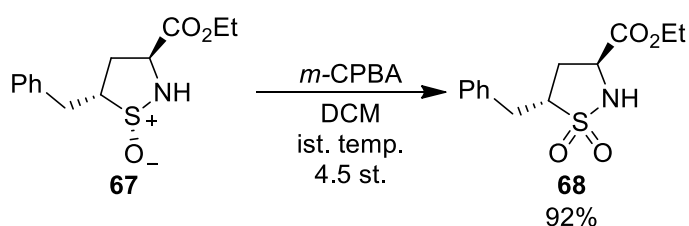
### 1.16. att. Sulfoksimīnu sintēze 1

*Simmons-Smiths* reakcija ir sintētiskajā ķīmijā plaši pielietota metode ciklopropānu iegūšanai no alkēniem.<sup>46</sup> 2012. gadā *Butcher et al.*, veicot *in situ* ģenerēta organocinka savienojuma **62** pievienošanu imīnam **63**, novēroja negaidītu *S*-metilēšanu, kas noveda līdz produktam **66** ar 59% iznākumu (skat. 1.17. att.).<sup>47</sup> Šīs unikālas reakcijas detalizēti pētījumi pašlaik tiek veikti mūsu laboratorijā ar mērķi izstrādāt vispārīgu metodi arī otrējo sulfīnamīdu alkilēšanai.<sup>11</sup>



1.17. att. Sulfīnamīda *S*-metilēšana *Simmons-Smith* apstākļos

Ir zināmi maigi un kemoselektīvi apstākļi *S*(IV) centra oksidēšanai ar *m*-CPBA, lai iegūtu sulfonamīdus (skat. 1.18. att.) gan no lineāriem,<sup>48</sup> gan no cikliskiem sulfīnamīdiem.<sup>49</sup> Lai arī šāda veida ģenerētiem sulfonamīdiem nav stereocentra uz *S*-atoma, iegūtie sultāmi ir plaši sastopami fragmenti medicīnas ķīmijā.<sup>3</sup>

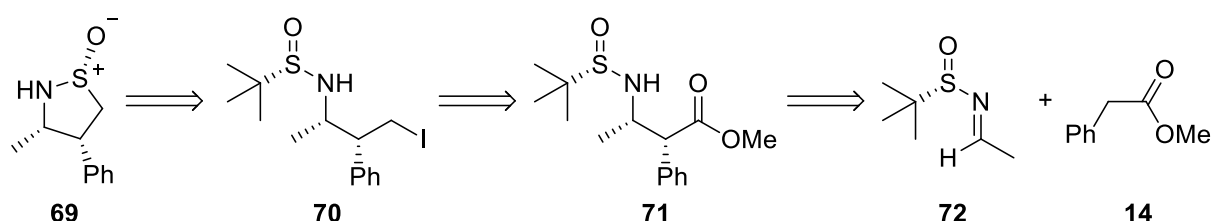


1.18. att. Ciklisku sulfīnamīdu oksidēšana ar *m*-CPBA

## 2. REZULTĀTI UN TO IZVĒRTĒJUMS

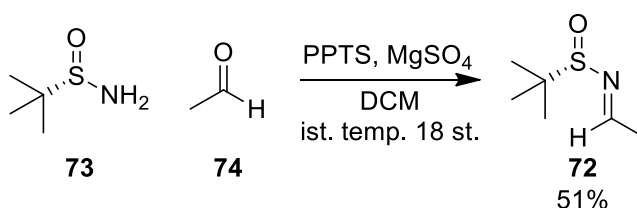
### 2.1. E1R sulfīnamīda analoģu sintēze

Tā kā mēs plānojam lietot ciklisko sulfīnamīdu **69** kā būvbloku vairāku enantiotīro E1R atvasinājumu iegūšanai, bija nepieciešams izstrādāt īsu, mērogojamu un diastereoselektīvu tā sintēzes shēmu (skat 2.1. att.). Kā lineāro prekursoru izvēlējāmies jodīdu **70**, kuru mēs iegūtu no estera **71**, to pakļaujot secīgai reducēšanai un Appel reakcijai. Šī pieeja ļauj izmantot *tert*-butil sulfīnamīdu ne tikai kā hirāla sēra atoma avotu, bet arī kā palīggrupu divu citu stereocentru ieviešanai.



#### 2.1. att. Cikliskā prekursora **69** pirmā retrosintētiskā analīze

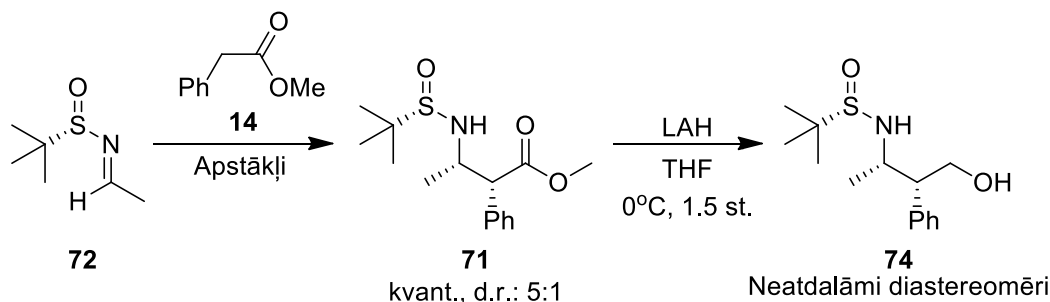
Vadoties pēc oriģinālā literatūras precedentā,<sup>50</sup> *Ellman* imīnu **72** iegūvām, kondensējot enantiotīro (*S<sub>S</sub>*)-*tert*-butilsulfīnamīdu ar acetaldehīda pārākumu MgSO<sub>4</sub> un PPTS klātbūtnē (skat. 2.2. att.). Lai arī *Ellman* imīns **72** tika iegūts ar zemu iznākumu (51%), reakciju atkārtojot ar otru *Ellman* sulfīnamīda enantiomēru un svaigi destilētu acetaldehīdu, izdevās ievērojami paaugstināt iznākumu līdz 82%.



#### 2.2. att. *Ellman* imīna **72** sintēze

Vispirms, vadoties pēc literatūrā zināmas metodes,<sup>28</sup> veicām asimetrisko *Mannich*-tipa reakciju (skat 2.3. att., 1. eksperimentu), pārmetalējot feniletikskābes metilestera litija enolātu ar Ti(O*i*Pr)<sub>3</sub>Cl pārākumu un pievienojot izveidotajam titāna enolātam imīnu **72**. Novērojām, ka konversija bija zema, kas skaidrojams ar relatīvi zemu fenilgrupas stabilizētu enolāta nukleofilitāti. Vadoties pēc citas publicētas metodes,<sup>27</sup> analogisku reakciju veicām arī ar nukleofilāku Mg enolātu MgBr<sub>2</sub> klatienē. Lai arī imīnam **72** novērojām pilnu konversiju, tika

iegūts sarežģīts vairāku savienojumu maisījums. Visbeidzot, deprotonējot esteri **14** ar LiHMDS, izveidojām litija enolātu, kas, reaģējot ar imīnu **72** LiCl pārākuma klātienē, kvantitatīvi veidoja *Mannich*-aduktu **71** kā 5:1 diastereomēru maisījumu. Vēlāk novērojām, ka gan esteri **71**, gan spirtu **74** diastereomēri ir hromatogrāfiju neatdalāmi gan tiešās, gan apgrieztās fāzes apstākļos, tādēļ uzskatījām šo sintēzes ceļu par nepiemērotu.

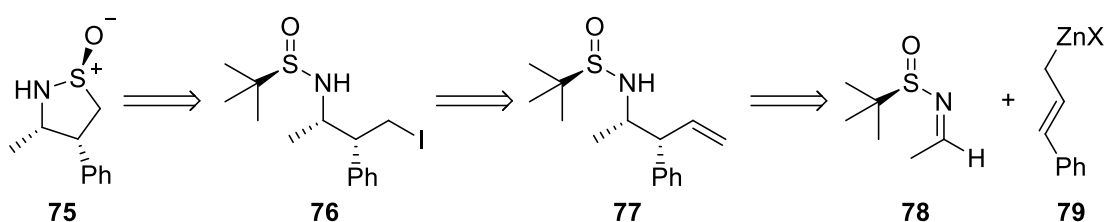


Apstākļi

- 1) LDA, Ti(O<sup>i</sup>Pr)<sub>3</sub>Cl, THF, -78°C, 3h - Zema konversija
- 2) MeMgBr, MgBr<sub>2</sub>, THF, -78°C, 3h - Sarežģīts produktu maisījums
- 3) LiHMDS, LiCl, THF, -78°C, 3h - Neatdalāmi diastereomēri; 5:1 dr

### 2.3. att. Spirta **74** sintēze

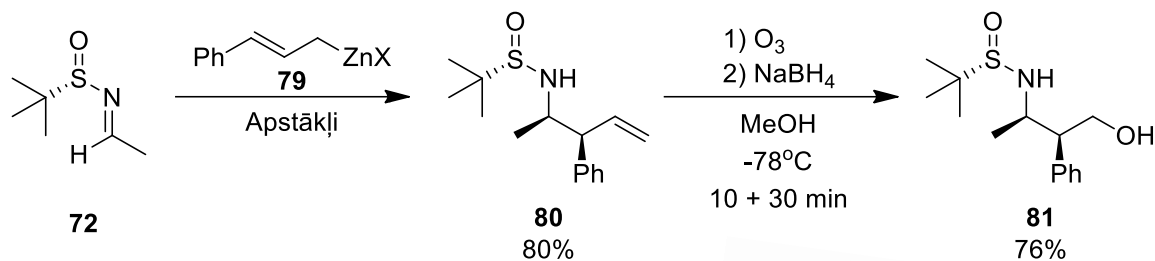
Nolēmām izveidot piemērotāku sintētisko ceļu, balstoties uz imīna **78** cinamilēšanu, termināla alkēna reducējošo ozonolīzi un *Appel* reakciju (skat. 2.4. att.). Svarīgi, ka, salīdzinot mehānismus cinamilēšanai un *Mannich*-tipa reakcijai (skat. 1.3. un 1.4. nodaļu), ir sagaidāms, ka jaunizveidotie stereocentri būs ar pretējo konfigurāciju pret *S<sub>S</sub>*-stereocentru izmantotajā imīnā. Šī iemesla dēļ, E1R analoga iegūšanai sinēzi būtu nepieciešams sākt no *Ellman* imīna **78** ar (*R<sub>S</sub>*)-konfigurāciju.



### 2.4. att. Cikliskā prekursora **75** otrā retrosintētiskā analīze

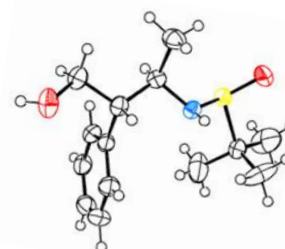
Modeļeksperimentus nolēmām veikt ar jau esošo *Ellman* imīnu **72** ar (*S<sub>S</sub>*)-konfigurāciju. Cinamilēšanas reakcijas apstākļu optimizēšanai veica divus paralēlus kontroleksperimentus - vienu, vadoties pēc *Reddy* publicētās metodes, ar cinamilcinka hlorīdu THF šķīdumā;<sup>30</sup> otru, vadoties pēc *Min Liu* publicētās metodes ar cinamilcinka bromīda DMF šķīdumu (skat. 2.5. att.).<sup>32</sup> Lai arī abos gadījumos tika novērota pilna konversija imīnam **72**, kvantitatīvā KMR

analīze liecināja, ka gandrīz pilnu diastereoselektivitāti novēroja tikai *Reddy* apstākļos. Tādēļ šī reakcija tika atkārtota 16 mmol mērogā, veiksmīgi iegūstot enantiotīru alkēnu **80** ar tīkamu 80% iznākumu pēc kolonnu hromatogrāfijas. Turpmākā alkēna **80** reducējošā ozonolīze deva nepieciešamo spirtu **81** ar augstu 76% iznākumu, neapmierinājot benziliskās pozīcijas stereocentru un neskarot oksidētās spējīgo sulfīnīlgrupu. Spirta **81** absolūto konfigurāciju noteicām ar rentgenstruktūras analīzi.



Apstākļi

- 1) X=Br, LiCl, DMF, ist. temp., 2 h - 10:1 dr, neizdalīts
- 2) X=Cl, LiCl, THF, -78°C, 30 min - >20:1 dr, 80%

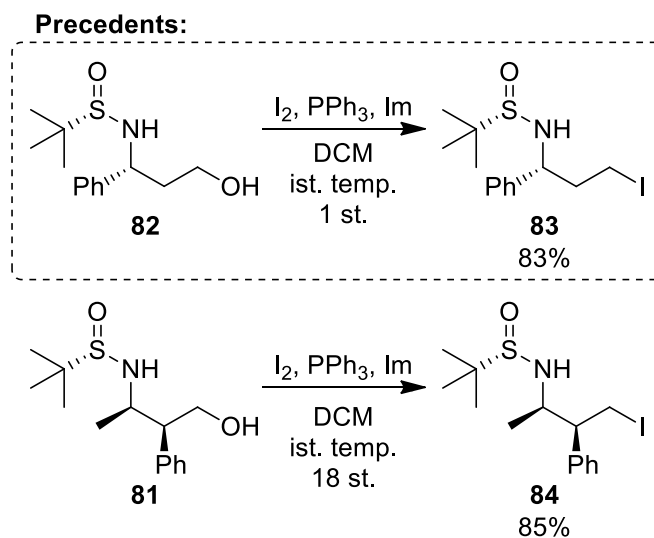


**81**

rentgenstruktūras analīze

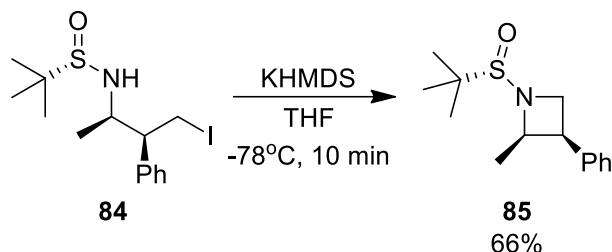
## 2.5. att. Spirta **81** sintēze un rentgenstruktūras analīze

Tālākai *Appel* reakcijai mēs nolēmām pielietot jau iepriekš mūsu laboratorijā izmantotos apstākļus,<sup>12</sup> pievēršot uzmanību strukturālajām līdzībām starp substrātiem **82** un **83** (*skat.* 2.6. att.). Lai arī reakcijas apstākļi neatšķīrās, substrāta **81** gadījumā reakcijas ātrums bija ievērojami mazāks fenilgrupas izraisīto stērisku traucējumu dēļ.



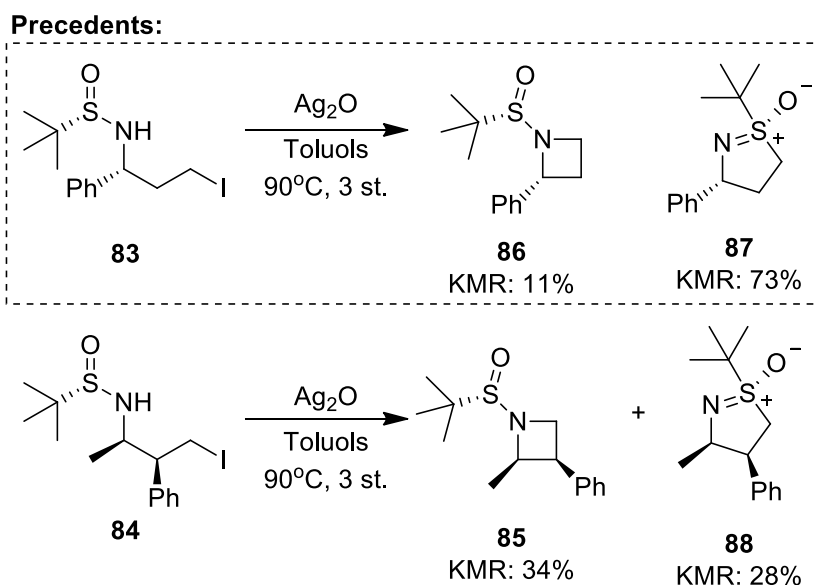
## 2.6. att. Jodīda **84** sintēze *Appel* reakcijas ceļā

No iepriekšējiem eksperimentiem ir zināms, ka jodīda **84** ciklizēšana ar KHMDS notiek reģioselektīvi pie *N*-atoma, kvantitatīvi veidojot azetidīnu **85** (skat. 2.7. att.).<sup>12</sup> To iegūstot, mēs spējām īsā laikā noskaidrot abu *C*-atoma stereocentru relatīvo konfigurāciju ar <sup>1</sup>H-NOESY-KMR spektroskopijas palīdzību.



### 2.7. att. Mērķtiecīga azetidīna **85** sintēze

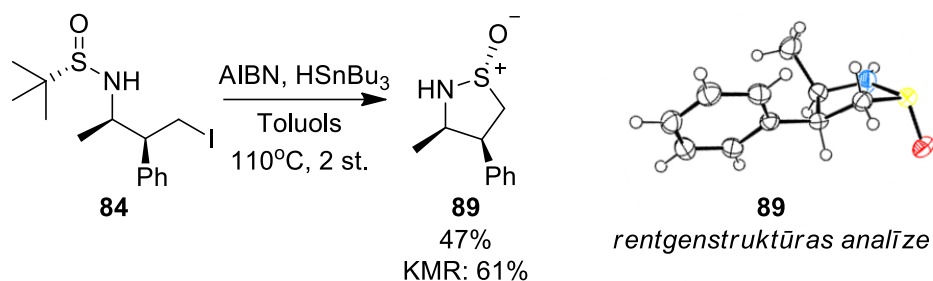
Balstoties uz mūsu laboratorijā veiktajiem ciklizēšanas piemēriem,<sup>12</sup> kur ar Ag<sub>2</sub>O novēroja augstu *S*-atoma alkilēšanas reģioselektivitāti, atkārtojām šo pašu eksperimentu pieclocekļu cikla iegūšanai ar substrātu **84** (skat. 2.8. att.). Šajā gadījumā alkilēšanas reģioselektivitāte krasi atšķīrās, samazinoties līdz pat 6:5 *N/S*.



### 2.8. att. Lineārā prekursora ciklizēšana ar Ag<sub>2</sub>O

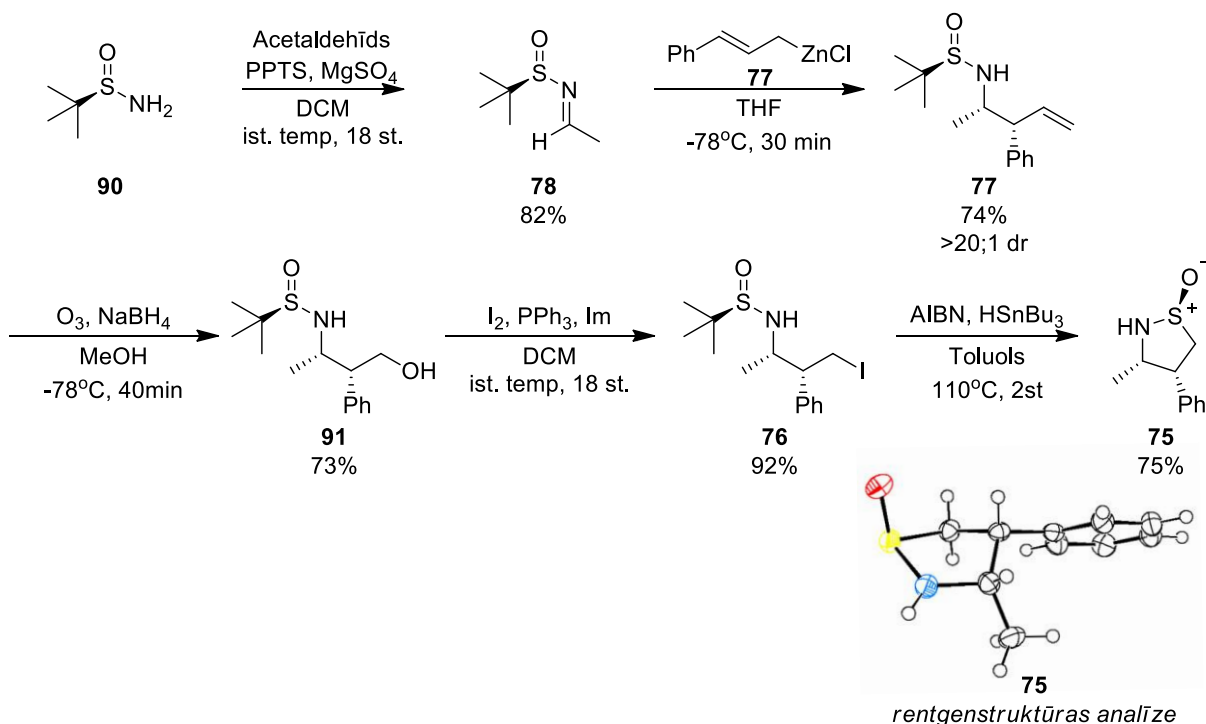
Visveiksmīgākā ciklizēšana tika panākta caur iekšmolekulāras homolītiskās aizvietošanas procesu (S<sub>HI</sub>), ģenerējot radikāli no jodīda **84** ar AIBN un HSnBu<sub>3</sub> (skat 2.9. att.). Veicot kvantitatīvo KMR analīzi, konstatējām 61% iznākumu savienojumam **89**. Tā kā produkta izdalīšana no reakcijas maisījuma sagādāja grūtības, izdalītais iznākums ir mazāks

(47%). Pozitīvā kārtā, atšķirībā no literatūras piemēra ar benzilisko substrātu (skat. 1.10. att.),<sup>35</sup> savienojuma **84** ciklizēšana notika stereospecifiski, bez *S*-atoma epimerizācijas. Ciklizēšanas produkta **89** stereocentru absolūto konfigurāciju pierādījām ar rentgenstruktūras analīzi.



### 2.9. att. Cikliskā prekursora **89** sintēze un rentgenstruktūras analīze

Lai iegūtu ciklisko prekursoru **75** ar pareizo stereocentru konfigurāciju, izstrādātā sintēzes shēma tika atkārtota, sākot ar pretējo enantiomēru - (*Rs*)-*tert*-butilsulfīnamīdu (skat. 2.10. att.). Mēģinājumi pārkristalizēt neattīrītu starpsavienojumu **91** radīja negaidīti ievērojamus vielas zudumus polimērisku piemaisījumu veidošanās dēļ, tāpēc attīrīšanai turpinājām izmantot kolonnu hromatogrāfiju.

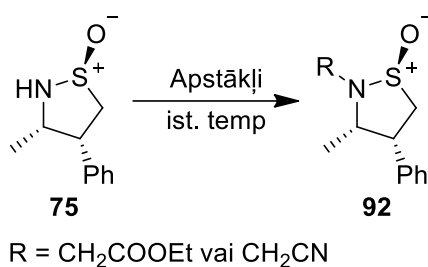


### 2.10. att. Cikliskā prekursora **75** sintēze un rentgenstruktūras analīze

Lai ieviestu acetamīda fragmentu, sākotnēji tika plānots savienojuma **75** slāpekļa atomu alkilēt ar tādu elektrofilu, kuru būtu iespējams uzreiz nākošajā solī pārvērst par nepieciešamo amīdu. Diemžēl šo neizdevās panākt vairākos apstākļos (skat. 2.1. tabulu). Mēģinot literatūrā zināmas procedūras, kas ir veiksmīgi pielietojamas amīdiem un sulfonamīdiem,<sup>51–53</sup> saskārāmies vai nu ar zemas konversijas problēmām, vai arī ar sarežģītu maisījumu veidošanos. Šo vairāku neveiksmīgo eksperimentu rezultātus mēs skaidrojam ar to, ka deprotonētais sulfīnamīds visdrīzāk ir pietiekoši bāzisks, lai deprotonētu pašu elektrofilu, liedzot vēlamu alkilēšanu.

2.1. tabula

#### Cikliskā prekursora **75** N-alkilēšana

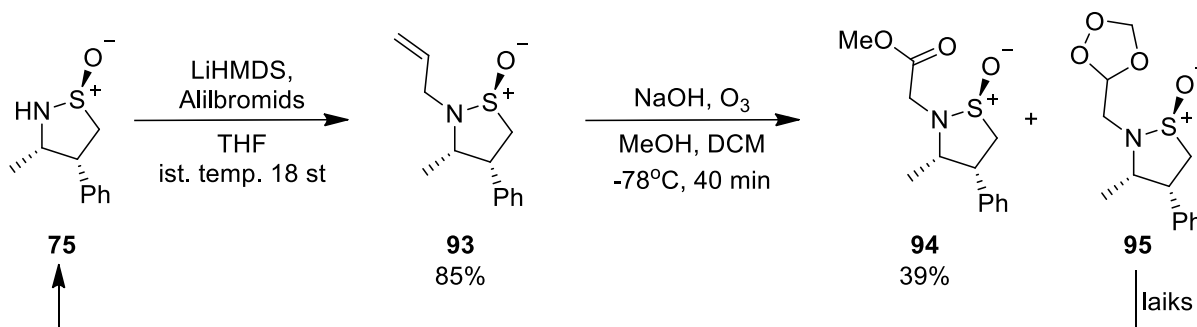


Nr.	Elektrofilis	Šķīdinātājs	Apstākļi	Rezultāts
1	BrCH <sub>2</sub> COOEt	MeCN	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> *	Nav konversijas
2	BrCH <sub>2</sub> COOEt	THF	KOH, TBAB	Nav konversijas
3	ClCH <sub>2</sub> CN	THF	KHMDS	Nav konversijas
4	BrCH <sub>2</sub> CN	MeCN	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Nav konversijas
5	BrCH <sub>2</sub> CN	Acetons	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Nav konversijas
6	BrCH <sub>2</sub> CN	DMF	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , KI	Sarežģīts produktu maisījums
7	BrCH <sub>2</sub> CN	THF	LiHMDS, THF	Sarežģīts produktu maisījums
8	BrCH <sub>2</sub> CN	DMF	NaH	Sarežģīts produktu maisījums

\*Reakcija veikta 80°C temperatūrā.

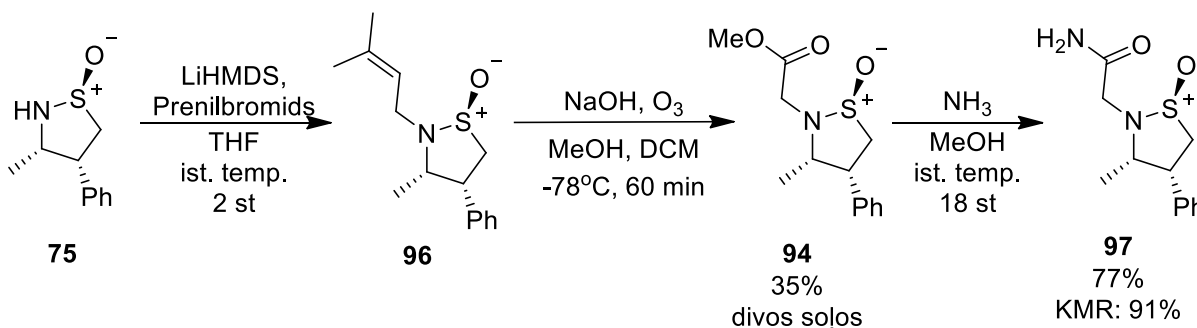
Lai apietu deprotonēšanas izraisīto problēmu, nolēmām veikt alkilēšanu ar mazāk Brensteda-skābu substrātu – alilbromīdu. Reakcijas iznākums nozīmīgi paaugstinājās, kā arī alkēna **93** iegūšanas reakcijā tika sasniegta pilna konversija (skat. 2.11. att.). Vadoties pēc literatūrā aprakstītas metodes,<sup>54</sup> alkēnu **93** pakļāvām ozonolīzei MeOH/NaOH klātienē, iegūstot metilesteri **94** no alkēna **93** vienā solī ar 39% iznākumu. Kā blakusprodukts šai

reakcijā veidojās ozonīds **95**, kas, interesantā kārtā, sadalījās vienas nakts laikā līdz iepriekš iegūtajam *NH* sulfīnamīdam **75**.



### 2.11. att. Metilestera **94** iegūšana alilēšanas un ozonolīzes ceļā

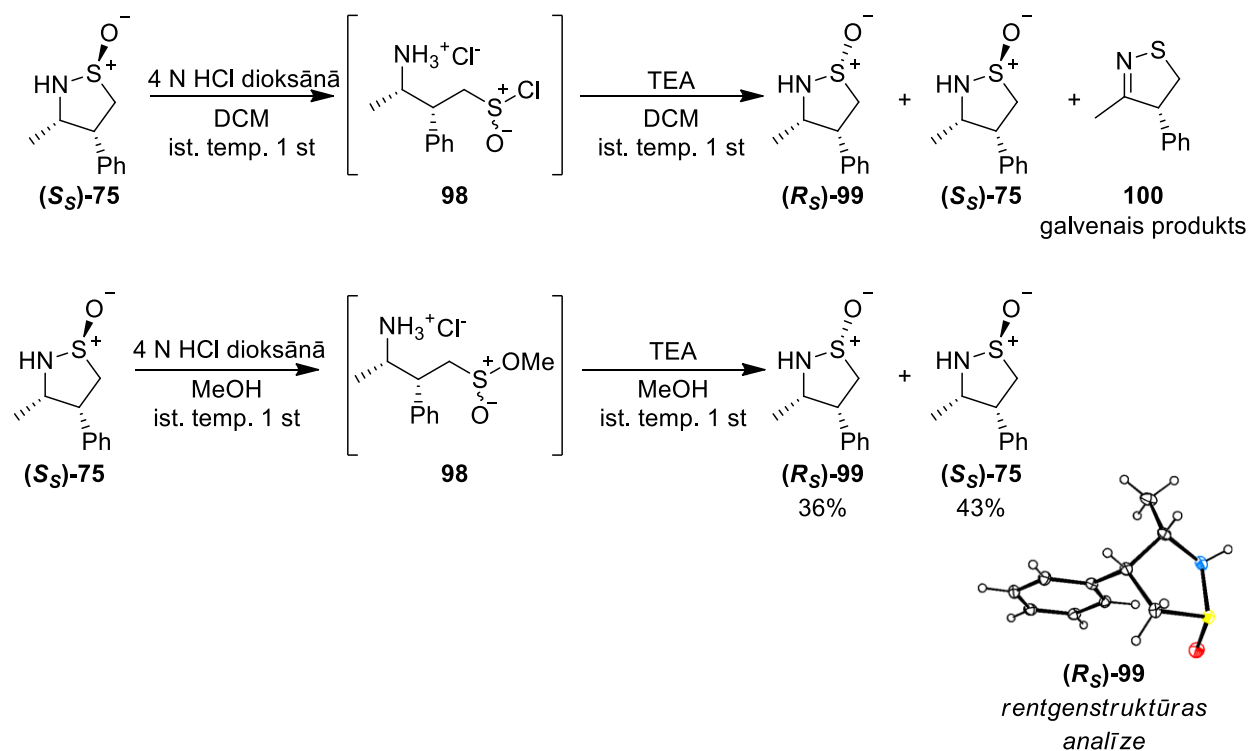
Lai novērstu ozonīda blakusprodukta **95** veidošanos, balstījāmies uz literatūrā atrodamo metodi<sup>54</sup> un alil-fragmentu aizstājām ar prenil-fragmentu. Prenilētais produkts **96** tika iegūts analogiski alilētajam (**93**), turklāt, salīdzinot ar alilbromīdu, reakcijas ātrums nozīmīgi paaugstinājās (skat. 2.12 att.). Sagaidāmi, ozonolīzes rezultātā nevēlamais blakusprodukts **95** vairs neveidojās. Vienkārša apstrāde ar  $\text{NH}_3$  šķīdumu MeOH ļāva iegūt mērķa amīdu **97** ar augstāku iznākumu enantiotīrā veidā.



### 2.12. att. E1R sulfīnamīda analoga iegūšana

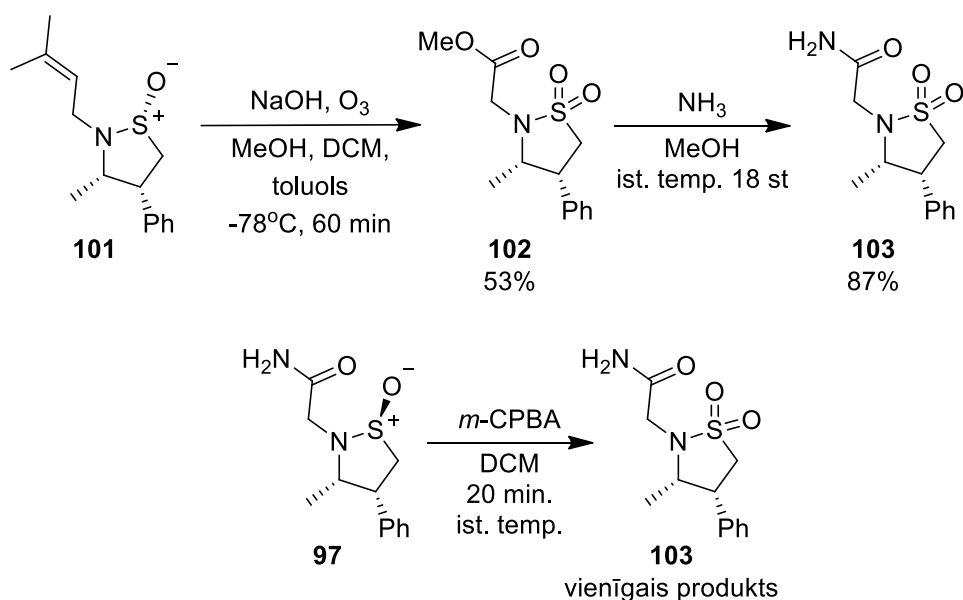
Lai varētu novērtēt sulfīnamīda **75** *S*-stereocentra ietekmi uz bioloģisko aktivitāti, bija nepieciešams iegūt arī epimēru ar pretējo *S*-stereocentra konfigurāciju. Ņemot vērā, ka sulfīnamīdos *N-S* saite viegli šķēļas HCl klātienē, veidojot amīna hidrochlorīdu un konfiguracionāli nestabilu sulfīnilhlorīdu, mēs vispirms apstrādājām sulfīnamīdu (*S<sub>S</sub>*)-**75** ar HCl un tad pievienojām TEA pārākumu, deprotonējot amonija jonu un ļaujot amīnam iekšmolekulāri saciklizēties (skat. 2.13. att.). Veicot reakciju DCM, iznākums bija zems nestabilā sulfīnilhlorīda degradācijas dēļ. Nomainot šķīdinātāju uz MeOH, sulfīnilhlorīda intermediāts tika „iesprostots” kā stabilāks metilsulfīnāts **98**, kurš pēc apstrādes ar TEA

saciklizējās par hromatogrāfiski viegli atdalāmu sulfīnamīdu epimēru (*S<sub>S</sub>*)-75 un (*R<sub>S</sub>*)-99 maisījumu.



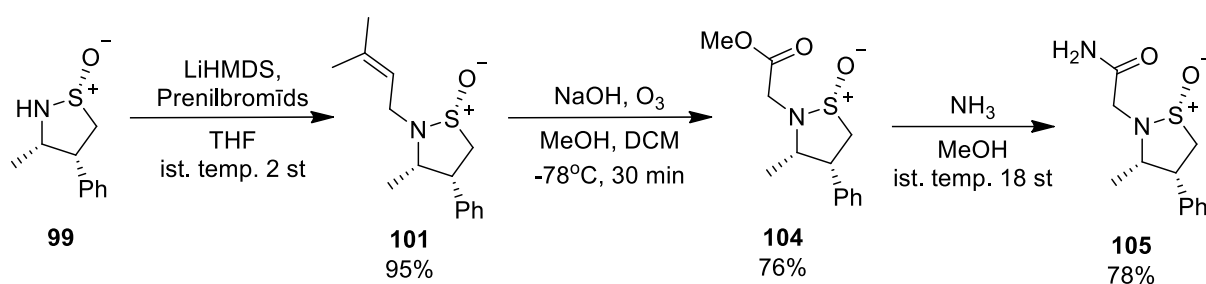
### 2.13. att. Mērķtiecīga sulfīnamīda (*S<sub>S</sub>*) 75 epimerizēšana

Sākotnējais mēģinājums pielietot jau iepriekš izstrādātu pieeju acetamīda fragmenta ieviešanai epimēram (*R<sub>S</sub>*)-99 bija neveiksmīgs, jo saskārāmies ar negaidītu sulfīnamīda oksidēšanos līdz sultāmam **102** ozonolīzes reakcijā (skat. 2.14. att.). Atšķirību starp abu epimēru reaģētspēju var skaidrot ar stēriskiem traucējumiem: epimēra **96** gadījumā metil- un fenil- grupa aizklāj to pieclocekļu cikla pusi, no kuras notiek *S*-atoma oksidēšana. Turpretī epimēra **101** gadījumā *S*-atoma elektronu pāris ir stēriski pieejamāks. Nejauši sintezēto sulfonamīdu **102** pakļāvām reakcijai ar NH<sub>3</sub> šķīdumu MeOH, iegūstot sulfonamīdu saturošu E1R analogu **103**. Sultāmu **103** var sintezēt mērķtiecīgi, veicot sulfīnamīda **97** oksidēšanu ar *m*-CPBA, kā liecina testa mēroga reakcijas AEŠH-MS analīze, kurā novēro tikai vēlamo produktu.



#### 2.14. att. Nejausa sulfonamīda **103** iegūšana

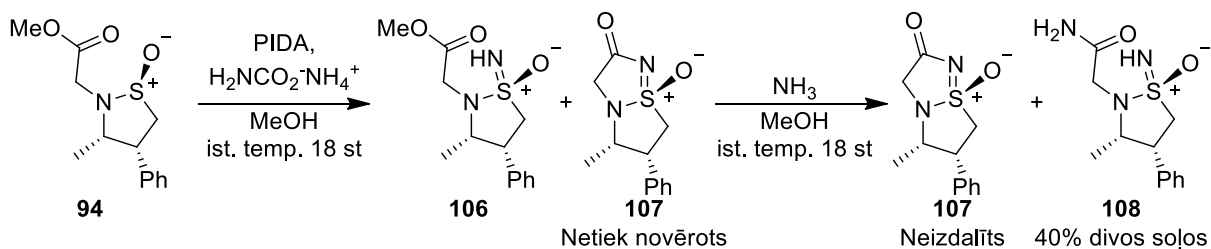
Pāroksidēšanas problēmu atrisinājām, samazinot ozonolīzes reakcijas laiku (skat 2.15. att.). Sākotnējā epimēra **75** gadījumā, sekojot literatūras procedūrai,<sup>54</sup> ozona padevi izslēdzām, kad reakcijas maisījumam parādījās ozonam raksturīgā zilā krāsa. Turpretī epimēra **99** ozonolīzi ar 5 minūšu intervālu analizējam ar plānslāņa hromatogrāfiju un izslēdzām ozona padevi tiklīdz tika sasniegta pilna konversija. Tādejādi ozonolīzes reakcijā sulfonamīdu **103** novērojām tikai niecīgos daudzumos un sintezēto sulfīnamīdu **104** pakļāvām amidēšanai, iegūstot mērķa epimēru **105**.



#### 2.15. att. E1R (*R<sub>S</sub>*)-sulfīnamīda analoga **105** sintēze

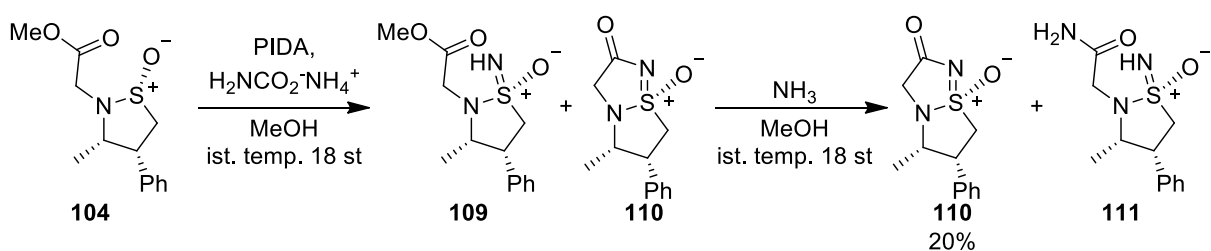
Lai apliecinātu pamathipotēzi par cikliskā sulfīnamīda fragmenta pielietojamību daudzveidīgu analogu sintēzei, vispirms apskatījām iespēju veidot sulfonimīdamīdu atvasinājumus (skat. 2.16. att.). Veicot nitrēna pārnēsi ar substrātu **94**, sintezējām attiecīgo *NH*- sulfonimīdamīdu **108**. To amidējot, ieguvām E1R analogu **108** ar 40% iznākumu pēc diviem soļiem. Mēs pieļāvām, ka abos soļos varētu notikt spontāna iekšmolekulāra ciklizēšanās starp jaunieviesto *-NH* fragmentu un estera fragmentu, kuras rezultātā varētu

rasties bicikliskais savienojums **107**. Lai arī nitrēna pārnese reakcijā mēs nenovērojām biciklu **107**, tas daļēji izveidojās turpmākās amidēšanas rezultātā.



### 2.16. att. Sulfonimīdamīda **108** sintēze

Turpretī, atkārtojot nitrēna pārnese reakciju ar cikliskā sulfonamīda ( $R_5$ ) epimēru **104**, novērojām daļēju iekšmolekulāro ciklizēšanos, kuras rezultātā izveidojās bicikla **110** un  $NH$ -sulfonimīdamīda **109** maisījums (skat. 2.17. att.). Šo maisījumu pakļaujot reakcijai ar  $\text{NH}_3$  šķīdumu MeOH, pēc kolonnu hromatogrāfijas izdevās izdalīt biciklisko sulfonimīdamīdu **110**. Diemžēl  $NH$ -sulfonimīdamīds **111** neveidojās pietiekoši lielā daudzumā, lai to būtu iespējams izdalīt tīrā formā no reakcijas maisījuma.



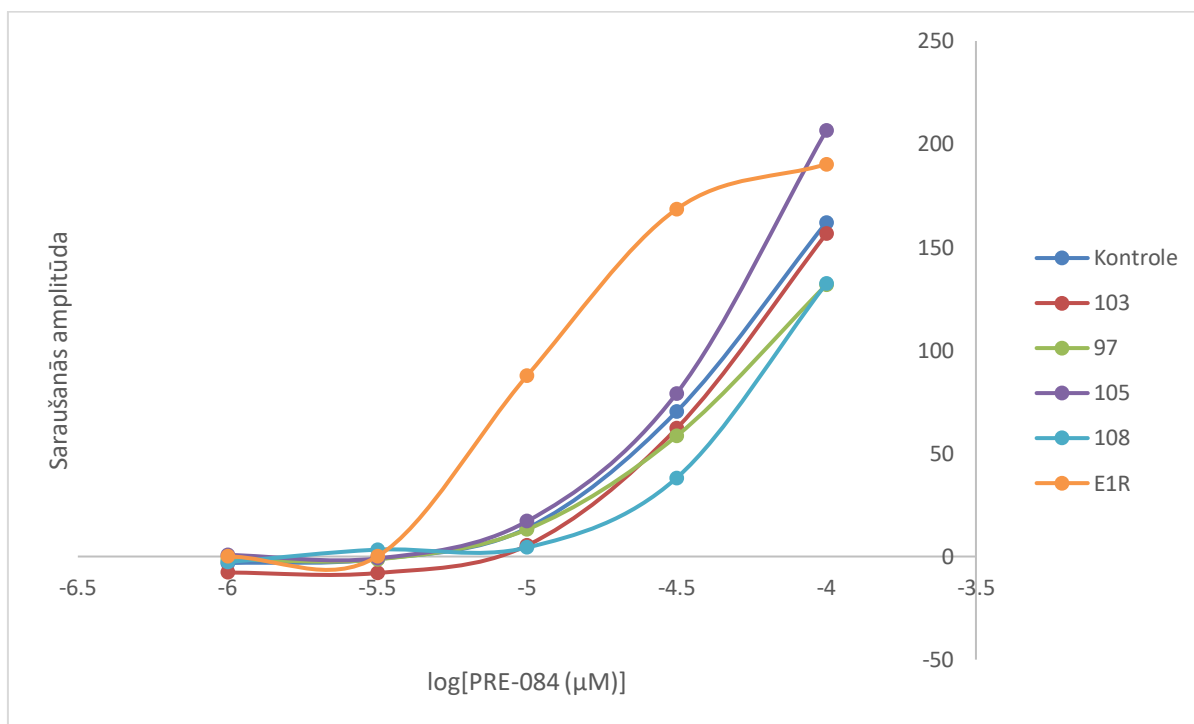
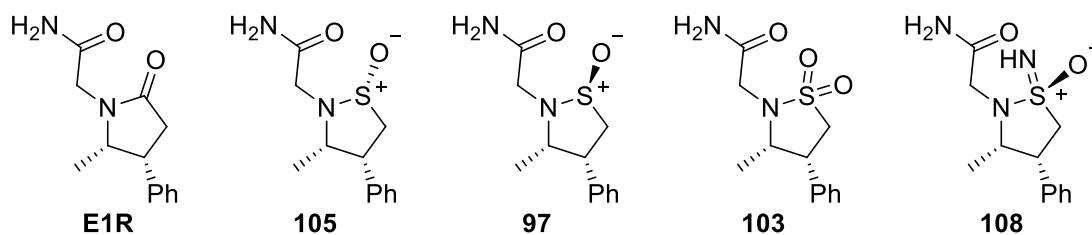
### 2.17. att. Bicikliskā sulfonimīdamīda sintēze

## 2.2. E1R analoga testa rezultāti

Iegūto savienojumu aktivitāte uz  $\sigma$ -1 receptoru tika testēta literatūrā aprakstītā žurku *vas deferens* (sēklvadu) modelī.<sup>14</sup> Šajā modelī izolētie žurku *vas deferens* tika stimulēti ar elektrisku strāvu, izraisot regulāru saraušanos ar stabilu amplitūdu. Tad klāt pakāpeniski pievienoja  $\sigma$ -1 receptoru agonistu PRE-084, palielinot saraušanās amplitūdu pie lielākām PRE-084 koncentrācijām. Pēc tam eksperimentu atkārtoja, sākumā pievienojot alostērisku modulatoru – E1R vai tā analogu – un novēroja palielinātu agonista PRE-084 ietekmi uz saraušanās amplitūdu.

Bioloģiskās aktivitātes testa rezultāti ir apkopoti 2.18. att., kur ir parādīta saraušanās amplitūda atkarībā no PRE-084 koncentrācijas. Iegūtie  $S(IV)$  un  $S(VI)$  analogi neietekmēja

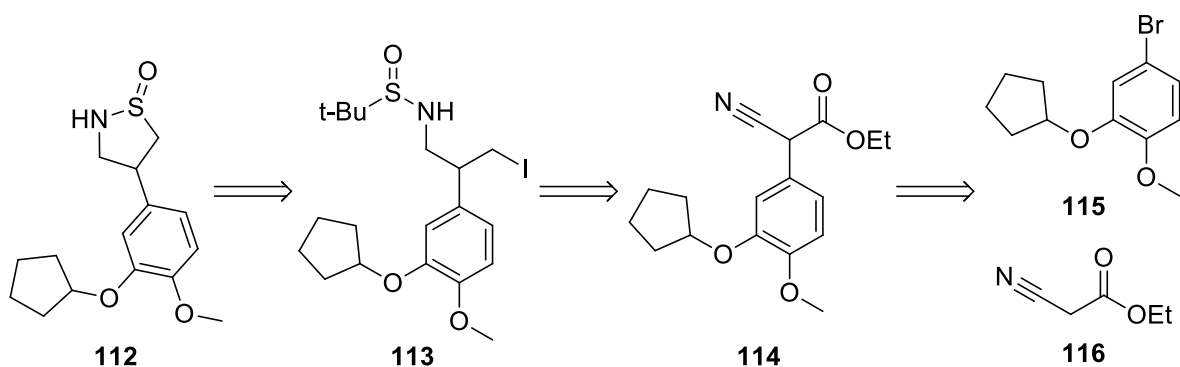
saraušanās amplitūdu šai bioloģiskā testa modelī, kas diemžēl liecina, ka saistīšanās ar *sigma*-1 receptoru nenotiek. Pēc iegūtajiem rezultātiem izlēmām pievērsties cita racetāma klases pārstāvja - *Rolipram*- bioizostērās aizvietošanas testēšanai.



2.18. att. E1R analoģu bioloģisko testu izvērtējums

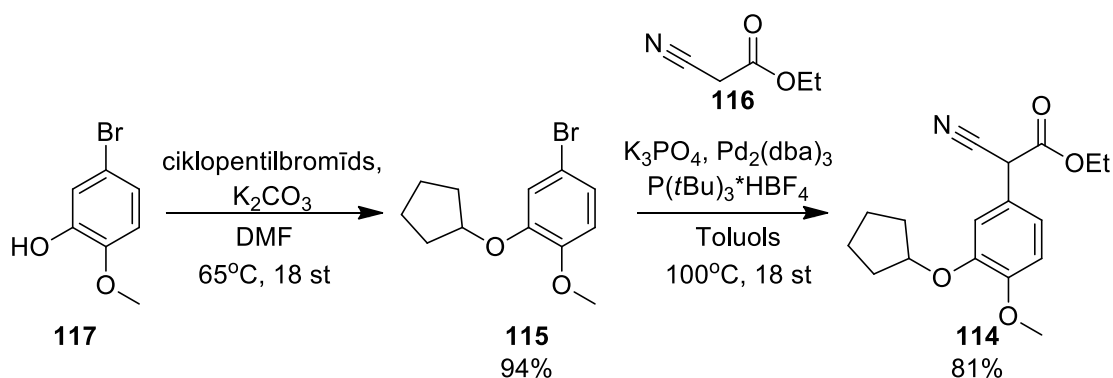
### 2.3. *Rolipram* analoģu iegūšana

*Rolipram* analoģu plānojam sintezēt jau iepriekš pielietotas  $S_{HI}$  reakcijas ceļā no jodīda **113**. To savukārt būtu iespējams iegūt no arilcianoacetāta **114** pēc secīgas reducēšanas, *N*-sulfīnēšanas un *Appel* reakcijas (skat. 2.19. att.). *Rolipram* analoģu iegūšanai nolēmām izstrādāt sintēzes shēmu, kurā diastereoselektivitāte nebūtu faktors; šis mums ir pieņemami, jo *Rolipram* nav zināma divu stereocentru relatīvā konfigurācija, kas nodrošinātu optimālo *Rolipram* analoģa **112** bioloģisko aktivitāti, tādēļ nestereoselektīva sintēze šajā gadījumā ir optimāla. Provizoriski paredzējam sulfīnamīda **112** diastereomērus atdalīt hromatogrāfiski.



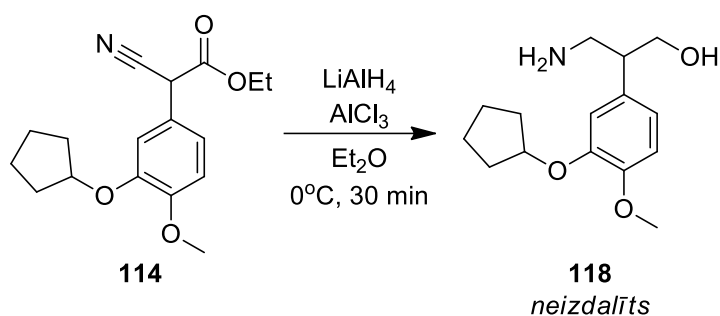
### 2.19. att. Rolipram analoga 112 retrosintētiskā analīze

Vadoties pēc literatūrā aprakstītas metodes,<sup>55</sup> *Williamson* tipa reakcijā sintezējām ciklopentilēteri **115** (skat. 2.20. att.). Interesanti, ka kristāliskajam savienojumam **117** piemita ilgstoša un izteikti nepatīkama smaka. Šķērssametināšanas ceļā no arilbromīda **115** un cianoacetāta **116** ieguvām arilēšanas produktu **114** ar augstu iznākumu.



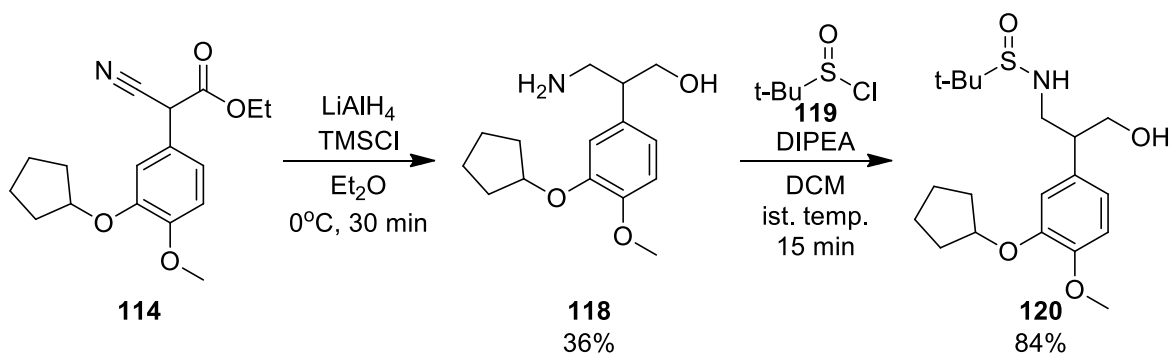
### 2.20. att. Cianoestera 114 sintēze

Lai reducētu savienojuma **114** nitrila un estera fragmentus, izmantojām  $\text{AlH}_3$ , kuru ģenerējām *in situ* no  $\text{LiAlH}_4$  un  $\text{AlCl}_3$  (skat. 2.21. att.). Lai arī šāda kombinācija ļāva panākt pilnu konversiju līdz aminospirtam **118**, to nebija iespējams izdalīt. Klasiskās reakcijas apstrādes metodes, proti, *Fieser* metode un alumīnija kompleksēšana ar *Rochelle* sāli, neļāva izjaukt stabilo alumīnija helātu ar aminospirtu **118**.



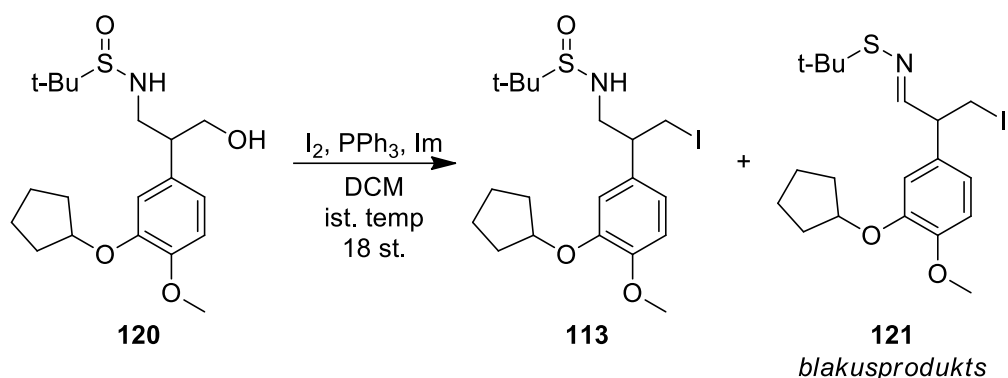
### 2.21. att. Cianoestera **114** reducēšana

Lai mazinātu Al(III) sāļu daudzumu reakcijas maisījumā, mēs izlēmām to pašu reducētāju,  $\text{AlH}_3$ , ģenerēt *in situ* no  $\text{LiAlH}_4$  un  $\text{TMSCl}$  (skat. 2.22. att.). Līdzīgi iepriekšējiem eksperimentiem, tika sasniegta pilna konversija, un alumīnija helātu izdevās izjaukt, apstrādājot reakcijas maisījumu ar  $\text{HCl}$ . Turpmākā attīršana ar apgrieztās fāzes hromatogrāfiju ļāva iegūt mērķa aminospirtu ar 36% iznākumu. To sulfinējot ar konfiguracionāli nestabilu *tert*-butilsulfīnilhlorīdu, ieguvām sulfinamīdu **120** kā 1:1 diastereomēru maisījumu. Tālākie sintēzes soļi ir veikti mazā mērogā neoptimizētos apstākļos.



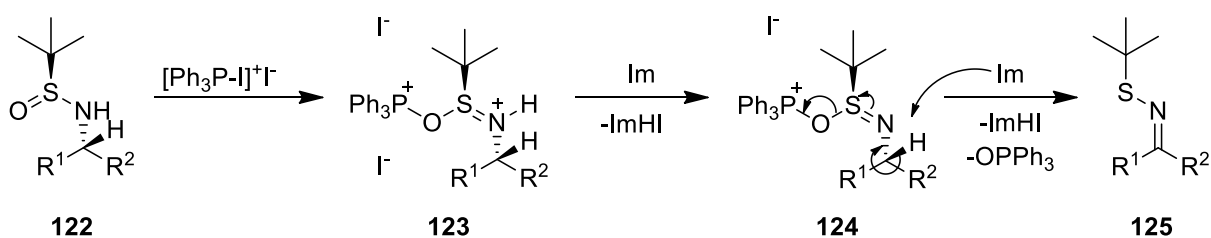
### 2.22. att. Cianoestera **114** reducēšana un sulfīnilhlorīda **119** pievienošana

Diemžēl sulfinamīds **120** Appel reakcijas apstākļos daļēji dehidratējās, veidojot ievērojamu daudzumu nevēlama *N*-sulfenilimīna **121** (skat. 2.23. att.). Ne līdz galam zināmu iemeslu dēļ jodīdu **113** tā arī neizdevās izdalīt ar tiešās fāzes kolonnu hromatogrāfiju, tai vietā izdalot mistisku, melnu eļļu.



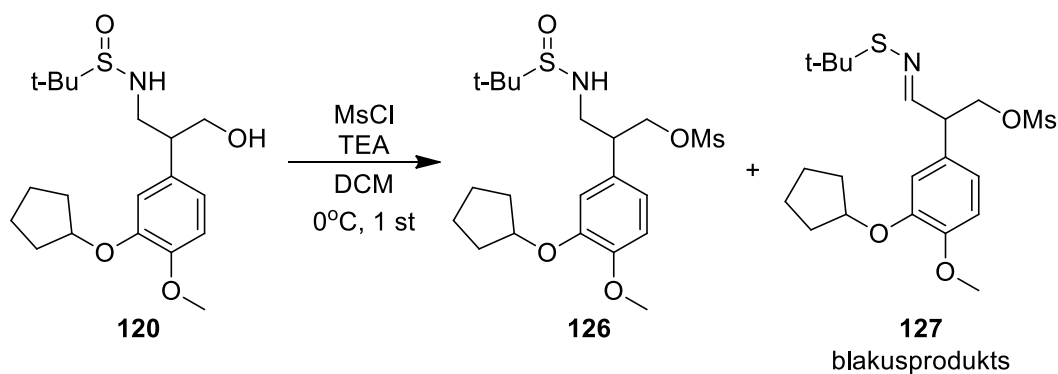
### 2.23. att. Jodīda 113 sintēze

Balstoties uz zināmu karbonskābju amīdu dehidratācijas reakcijas mehānismu,<sup>56,57</sup> var piedāvāt šādu mehānistisku skaidrojumu sulfīnamīda dehidratācijai (skat. 2.24. att.): oksofilajam fosforam sākotnēji uzbrūk sulfīnamīda **122** O-atoms; pozitīvi lādēto starpsavienojumu **124** deprotonē bāze, kam seko  $\text{OPPh}_3$  eliminēšanās un dehidratācijas produkta **125** veidošanās.



### 2.24. att. Iespējams mehānisms sulfīnamīda dehidratācijai.

Kā alternatīvu pieeju nolēmām mezilēt spirtu **120** un aizvietot mezilātu ar jodīdu *Finkelstein*-tipa reakcijā (skat. 2.25. att.). Interesanti, ka savienojumam **126** reaģējot ar mezilhlorīdu sulfīnamīda fragments arī daļēji dehidratējās, veidojot **127**.



### 2.25. att. Spirta 120 mezilēšana



### 3. EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA

#### 3.1. Izmantotās metodes un aparātūra

Sauss DCM tika žāvēts *M-BRAUN* iekārtā  $N_2$  atmosfērā; sauss THF,  $Et_2O$  un toluols tika žāvēts *inert PS-micro* iekārtā Ar atmosfērā.

Reaģenti un šķīdinātāji, iegādāti no izplatītājiem *Acros Organics*, *Alfa Aesar*, *Fluorochem*, *Sigma Aldrich*, *Strem Chemicals*, *Enamine*, tika izmantoti bez papildus attīrīšanas, ja vien nav minēts citādi.

Tiešās fāzes kolonnu hromatogrāfijai izmantots *Acros* silikagēls ar daļiņu izmēru 0,06-0,20 nm.

Svari: *Metler toledo XPR105* ( $d=0,01\text{mg}$ ), *BOECO BBI-41* ( $d=0,001\text{g}$ )

Reakcijas gaitu kontrolēja un tīrību novērtēja ar AEŠH *Waters Acquity* sistēmu: UV detektors - *Acquity UPLC PDA el*; masspektrometrs - *SQ Detector 2* ar elektronizmidzināšanas jonizāciju un kvadrupola analizatoru; datu apstrādes sistēma – *Masslynx*; kolonna – apgrieztās fāzes *Acquity UPLC BEH C18 1,7 $\mu\text{m}$  2,1x50mm*; kustīgā fāze – MeCN/0,01% TFA ūdens šķīdums, gradients no 10% MeCN pie 0 minūtēm līdz 95% MeCN pie 6 minūtēm, plūsmas ātrums – 0.5 mL/min.

$^1\text{H}$ -KMR un  $^{13}\text{C}$ -KMR spektri uzņemti ar *Varian Mercury-400* vai *Bruker fourier-300* spektrometriem. Par standartiem izmantoja deiterētos šķīdinātājus, atkarībā no analizējamā parauga.

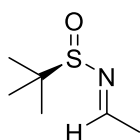
Optiskā griešana noteikta ar *Kruss optronic* polarimetru (1 dm).

Rentģenstruktūras analīzes veicis Anatolijs Mišņovs LOSI ietvaros.

Bioloģiskos pētījumus veikuši Rūdolf Mežapuķe, Līga Zvejniece un Baiba Svalbe LOSI ietvaros.

Telpas temperatūra izmērīta intervālā 13-21°C.

#### 3.2. Savienojumu sintēžu apraksti



##### (*R,E*)-*N*-Etilidēn-2-metilpropān-2-sulfīnamīds (78)

Izkarsētā un Ar plūsmā atdzesētā apaļkolbā secīgi iesvēra (*R*)-2-metilpropān-2-sulfīnamīdu (1 ekv., 3,5 g, 29 mmol), PPTS (0,05 ekv., 363 mg, 1,44 mmol),  $\text{MgSO}_4$  (5 ekv., 17,4 g, 144 mmol), acetaldehīdu (3 ekv., 4,9 mL, 87 mmol). Tos suspendēja sausā DCM (40 mL) un maisīja 18 st. istabas temperatūrā. Reakcijas maisījumu filtrēja caur *Celite*® slāni, skalojot ar DCM (20 mL). Filtrātu ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Sauso atlikumu attīrīja ar tiešās fāzes kolonnu hromatogrāfiju (eluents: no 20:1 līdz 4:1 PE:EtOAc). Ieguva iedzeltenu eļļu (3,48 g; 82%).

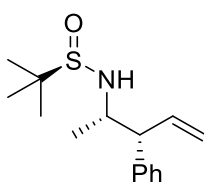
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.09 (q,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 2.24 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H), 1.20 (s, 9H) ppm.<sup>58</sup>

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166.3, 50.9, 22.8, 22.5 ppm.<sup>58</sup>

MS (m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Noteikts 148.<sup>58</sup>

$[\alpha]_{20}^{\text{D}}$  -207 (c 1,20,  $\text{CHCl}_3$ ).<sup>58</sup>

Rf 0,31 (10:4 PE:EtOAc).



**(R)-2-Metil-N-((2S,3R)-3-fenilpent-4-ēn-2-il)propān-2-sulfīnamīds (77)**

Izkarsētā un Ar plūsmā atdzesētā apaļkolbā Zn putekļus (3,9 ekv., 5,1 g, 79 mmol) un sausu LiCl (3,1 ekv., 2,7 g, 63 mmol) suspendēja sausā THF (13 mL), pievienoja 1,2-dibrometānu (0,01 ekv., 15 uL, 0,17 mmol) un TMSCl (0,01 ekv., 22 uL, 0,17 mmol) un maisīja 10 min. istabas temperatūrā. Suspensijai pievienoja cinamilchlorīda (1,3 ekv., 4,0 g, 26 mmol) šķīdumu sausā THF (39 mL) pa pilienam 10 min. laikā, tad maisīja 1,5 st. istabas temperatūrā, iegūstot cinamilcinka hlorīda šķīdumu.

Izkasētā un Ar plūsmā atdzesētā apaļkolbā iesvēra imīnu **78** (1 ekv., 2,4 g, 16 mmol) un izšķīdināja sausā THF (40 mL). Šķīdumu atdzesēja līdz  $-78^\circ\text{C}$ , tad svaigi pagatavoto cinamilcinka hlorīda šķīdumu pa pilienam pievienoja 2 st. laikā  $-78^\circ\text{C}$  temperatūrā un maisīja pie tās temperatūras vēl 20 min. Reakcijas maisījumam pievienoja pies.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  šķīdumu (30 mL), atsildīja līdz ist. temp., fāzes atdalīja, pies.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  slāni atšķaidīja ar  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL) un ekstrahēja ar EtOAc (3x50 mL), organiskās fāzes apvienoja, žāvēja ar  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , un ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Sauso atlikumu attīrīja ar tiešās fāzes kolonnu hromatogrāfiju (eluents: no 1:1 līdz 0:1 PE:EtOAc). Ieguva amorfu, cietu vielu (3,9 g; 90%)

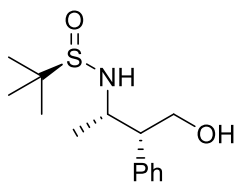
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.34 – 7.27 (m, 2H), 7.24 – 7.15 (m, 3H), 6.12 – 6.00 (m, 1H), 5.15 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 5.12 (ddd,  $J = 6.9, 1.7, 0.9$  Hz, 1H), 3.66 (dp,  $J = 8.6, 6.7$  Hz, 1H), 3.32 (dd,  $J = 8.7, 7.0$  Hz, 1H), 2.87 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 1.33 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.03 (s, 9H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  141.3, 138.4, 128.7, 126.8, 117.2, 57.7, 56.9, 56.1, 22.6, 21.6 ppm.

AIMS (m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Aprēķināts  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NOS}$  266.1579; noteikts 266.1575.

$[\alpha]_{20}^{\text{D}}$  -77 (c 1,0,  $\text{CHCl}_3$ ).

Rf 0,43 (EtOAc).



**(R)-N-((2S,3R)-4-Hidroksi-3-fenilbutān-2-il)-2-metilpropan-2-sulfīnamīds (91)**

Izkarsētā un Ar plūsmā atdzesētā apaļkolbā ievietoja alkēna **77** (1 ekv., 0,710 g, 2,70 mmol) šķīdumu sausā MeOH (24 mL) un atdzesēja līdz  $-78^{\circ}\text{C}$ . Šķīdumam pūta cauri ozonu (2-4 mL/min) līdz šķīdumam novēroja zilu toni (aptuveni 10 min), tad pūta cauri skābekli līdz šķīdums atkrāsojās, tad pūta cauri Ar (aptuveni 10 min). Reakcijas maisījumam pievienoja  $\text{NaBH}_4$  (5 ekv., 0,510 g, 13,4 mmol), atsildīja līdz istabas temperatūrai un maisīja 30 min. istabas temperatūrā. Tad pa pilienam pievienoja AcOH (6 ekv., 0,90 mL, 16 mmol) un ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Sauso atlikumu divas reizes izšķīdināja MeOH (20 mL) un ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Sauso atlikumu izšķīdināja EtOAc (20 mL) un skaloja ar pies.  $\text{NaHCO}_3$  šķīdumu (2x15 mL), organisko fāzi žāvēja ar  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  un ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Sauso atlikumu attīrīja ar tiešās fāzes kolonnu hromatogrāfiju (eluents: no 10:1 EtOAc:MeOH). Ieguva baltu, kristālisku vielu (0,550 g; 76%)

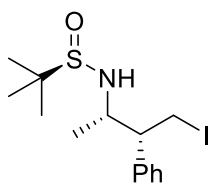
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37 – 7.30 (m, 2H), 7.30 – 7.24 (m, 1H), 7.21 – 7.14 (m, 2H), 4.07 – 3.94 (m, 1H), 3.94 – 3.85 (m, 1H), 3.85 – 3.74 (m, 1H), 2.93 – 2.84 (m, 2H), 1.71 – 1.59 (br, 1H), 1.29 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 1.12 (s, 9H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.3, 129.2, 128.8, 127.5, 63.6, 56.4, 54.6, 53.3, 22.8, 22.1 ppm.

AIMS (m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Aprēķināts  $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{NO}_2\text{S}$  270.1528; noteikts 270.1536.

$[\alpha]_{20}^{\text{D}}$  -50 (c 1,0,  $\text{CHCl}_3$ ).

Rf 0,54 (10:1 EtOAc:MeOH).



**(R)-N-((2S,3R)-4-Jodo-3-fenilbutān-2-il)-2-metilpropān-2-sulfīnamīds (76)**

Izkarsētā un Ar plūsmā atdzesētā apaļkolbā  $\text{PPh}_3$  (1,15 ekv., 1,46 g, 5,55 mmol) un imidzolu (2,0 ekv., 0,657 g, 9,65 mmol) izšķīdināja sausā DCM (42 mL). Reakcijas maisījumam pievienoja  $\text{I}_2$  (1,15 ekv., 1,41 g, 5,55 mmol), maisīja 15 min., tad atdzesēja līdz  $0^{\circ}\text{C}$ , pievienoja spirta **91** (1 ekv., 1,300 g, 4,825 mmol) šķīdumu DCM (14 mL) un maisīja 18 st. istabas temperatūrā. Šķīdumu attīrīja ar tiešās fāzes kolonnu hromatogrāfiju (eluents: 85:15 DCM:EtOAc). Ieguva oranžu eļļu (1.685 g; 92%).

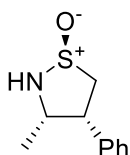
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38 – 7.27 (m, 3H), 7.15 – 7.09 (m, 2H), 3.95 – 3.82 (m, 1H), 3.64 (dd,  $J = 9.8, 7.9$  Hz, 1H), 3.44 (dd,  $J = 9.9, 7.1$  Hz, 1H), 2.98 (td,  $J = 7.5, 3.9$  Hz, 1H), 2.67 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 1.23 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 1.20 (s, 9H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.8, 128.70, 128.69, 127.9, 56.5, 55.8, 54.7, 22.9, 22.7, 8.3 ppm.

AIMS (m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Aprēķināts  $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NOSI}$  380.0545; noteikts 380.0555.

$[\alpha]_{20}^{\text{D}}$  -96 (c 1,0,  $\text{CHCl}_3$ ).

Rf 0,50 (2:1 DCM:MeOH).



### (1S,3S,4R)-3-Metil-4-fenilizotiazolidīn-1-oksīds (75)

Izkarsētā un Ar plūsmā atdzesētā apaļkolbā iesvēra jodīdu **76** (1 ekv., 1,950 g, 5,141 mmol), AIBN (0,4 ekv., 0,338 g, 2,06 mmol) un pievienoja sausu toluolu (200 mL). Šķīdumu uzkarēja līdz  $110^\circ\text{C}$ , tad pa pilienam 2 st. laikā pievienoja AIBN (1,1 ekv., 0,929 g, 5,66 mmol) un tributilalvas hidrīda (1,2 ekv., 1,6 mL, 6,2 mmol) šķīdumu toluolā (40 mL). Reakcijas maisījumu atdzesēja līdz ist. temp. un ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Sauso atlikumu suspendēja heksānā (10 mL) un sasmalcināja ar ultraskaņas palīdzību, tad filtrēja caur filtrpapīru, nogulsnes skalojot ar heksānu (10 mL). Ieguva baltus kristālus (730 mg; 73%).

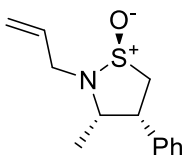
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37 – 7.24 (m, 3H), 7.18 – 7.12 (m, 2H), 4.49 – 4.40 (m, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.22 (dt,  $J = 9.6, 6.8$  Hz, 1H), 3.43 (dd,  $J = 12.9, 9.6$  Hz, 1H), 3.18 (ddd,  $J = 12.9, 6.5, 1.2$  Hz, 1H), 0.78 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137.7, 128.7, 128.5, 127.5, 60.0, 58.4, 44.9, 18.1 ppm.

AIMS (m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Aprēķināts  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NOS}$  196.0796; noteikts 196.0802.

$[\alpha]_{20}^{\text{D}}$  -69 (c 1,0,  $\text{CHCl}_3$ ).

Rf 0,19 (1:1 DCM:EtOAc).



### (1S,3S,4R)-2-Alil-3-metil-4-fenilizotiazolidīn-1-oksīds (93)

Izkarsētā un Ar plūsmā atdzesētā apaļkolbā iesvēra sulfīnamīdu **75** (1 ekv., 0,126 g, 0,645 mmol) un izšķīdināja sausā THF (3 mL). Tam pievienoja 1M LiHMDS šķīdumu THF (1,1 ekv., 0,71 mL, 0,71 mmol), maisīja 30 min. istabas temperatūrā, pievienoja alilbromīdu (2 ekv., 110  $\mu\text{L}$ , 1,29 mmol) un maisīja 18 st. istabas temperatūrā. Reakcijas maisījumam pievienoja ūdeni (3 mL) un ekstrahēja ar EtOAc (3x5 mL), apvienotās organiskās fāzes žāvēja ar  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  un ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Sauso atlikumu attīrīja ar tiešās fāzes kolonnu hromatogrāfiju (eluents: no 2:1 līdz 0:1 DCM:EtOAc). Ieguva bezkrāsainu eļļu (127 mg; 84%)

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37 – 7.25 (m, 3H), 7.19 – 7.14 (m, 2H), 5.97 (dddd,  $J = 17.1, 10.1, 7.9, 5.0$  Hz, 1H), 5.36 – 5.20 (m, 2H), 4.48 (ddd,  $J = 11.7, 8.0, 6.0$  Hz, 1H), 4.07 –

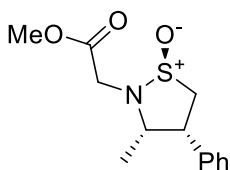
3.97 (m, 1H), 3.89 (ddt,  $J = 15.1, 5.0, 1.6$  Hz, 1H), 3.81 (ddt,  $J = 15.1, 7.9, 1.1$  Hz, 1H), 3.36 (t,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 3.10 (dd,  $J = 12.3, 6.0$  Hz, 1H), 0.70 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.1, 134.6, 128.7, 128.5, 127.4, 118.8, 60.5, 57.4, 49.5, 45.3, 15.6 ppm.

AIMS (m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Aprēķināts  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NOS}$  236.1109; noteikts 236.1115.

$[\alpha]_{20}^{\text{D}} +40$  (c 1,0,  $\text{CHCl}_3$ ).

Rf 0,33 (2:1 DCM:EtOAc).



**Metil-2-((1S,3S,4R)-3-metil-1-oksido-4-fenilizotiazolidin-2-il)acetāts (94)**

Izkarsētā un Ar plūsmā atdzesētā apaļkolbā iesvēra sulfīnamīdu **75** (1 ekv., 0,155 g, 0,794 mmol) un izšķīdināja sausā THF (4 mL). Tam pievienoja 1M LiHMDS šķīdumu THF (1,1 ekv., 0,87 mL, 0,87 mmol), maisīja 30 min. istabas temperatūrā, pievienoja prenilbromīdu (3 ekv., 275 uL, 2,38 mmol) un maisīja 18 st. istabas temperatūrā. Reakcijas maisījumam pievienoja ūdeni (5 mL) un ekstrahēja ar EtOAc (3x5 mL), apvienotās organiskās fāzes žāvēja ar  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  un ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Sauso atlikumu attīrīja ar tiešās fāzes kolonnu hromatogrāfiju (eluents: no 2:1 līdz 0:1 DCM:EtOAc). Ieguva dzeltenu eļļu (0,150 g; 0,570 mmol). Izkarsētā un Ar plūsmā atdzesētā apaļkolbā ievietoja alkēna **96** (1 ekv., 0,150 g, 0,570 mmol) šķīdumu sausā DCM (12 mL), pievienoja 2,5 M NaOH šķīdumu MeOH (3 mL) un atdzesēja līdz  $-78^\circ\text{C}$ . Šķīdumam pūta cauri ozonu (2-4 mL/min) līdz izveidojās dzeltenas nogulsnes un šķīdumam novēroja zilu toni (aptuveni 40 min.) tad pūta cauri skābekli līdz šķīdums atkrāsojās, tad pūta cauri Ar (aptuveni 10 min). Reakcijas maisījumam pievienoja pies.  $\text{NaHCO}_3$  šķīdumu (5 mL), atsildīja līdz ist. temp. un ekstrahēja ar  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x10 mL), apvienotās organiskās fāzes žāvēja ar  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  un ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Sauso atlikumu attīrīja ar tiešās fāzes kolonnu hromatogrāfiju (eluents: 2:1 DCM:EtOAc). Ieguva bezkrāsainu eļļu (75,00 mg; 35%).

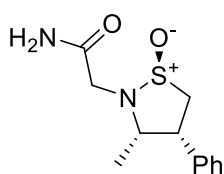
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39 – 7.27 (m, 3H), 7.21 – 7.15 (m, 2H), 4.54 (ddd,  $J = 11.9, 7.8, 5.7$  Hz, 1H), 4.27 – 4.18 (m, 1H), 4.15 (d,  $J = 18.1$  Hz, 1H), 3.93 (d,  $J = 18.1$  Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.44 (t,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 3.14 (dd,  $J = 12.3, 5.8$  Hz, 1H), 0.70 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.6, 137.5, 128.6, 128.4, 127.4, 62.1, 57.5, 52.3, 47.2, 45.2, 15.2 ppm.

AIMS (m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Aprēķināts  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{S}$  268.1007; noteikts 268.1011.

$[\alpha]_{20}^{\text{D}} +50$  (c 1,0,  $\text{CHCl}_3$ ).

Rf 0,31 (1:1 DCM:EtOAc).



**2-((1S,3S,4R)-3-Metil-1-oksīdo-4-fenilizotiazolidīn-2-il)acetamīds (97)**

Izkarsētā un Ar plūsmā atdzesētā apaļkolbā iesvēra esterī **94** (1 ekv., 40,00 mg, 0,1496 mmol) un izšķīdināja to 7M NH<sub>3</sub> šķīdumā MeOH (10 ekv., 0,21 mL, 1,5 mmol), tad maisīja 18 st. istabas temperatūrā. Šķīdumu ietvaicēja pazeminātā spiedienā un sauso atlikumu attīrīja ar tiešās fāzes kolonnu hromatogrāfiju (eluents: 20:1 EtOAc:MeOH). Ieguva bezkrāsainu eļļu (29,10 mg; 77%).

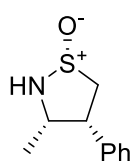
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.79 (br s, 1H), 7.40 – 7.28 (m, 3H), 7.20 – 7.13 (m, 2H), 5.60 (br s, 1H), 4.56 (ddd, *J* = 12.8, 7.8, 5.6 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 4.14 – 4.02 (m, 1H), 3.87 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 3.45 (t, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.17 (dd, *J* = 12.3, 5.6 Hz, 1H), 0.73 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.9, 136.6, 128.9, 128.3, 127.9, 61.2, 57.0, 51.3, 45.5, 14.8 ppm.

AIMS (m/z): [M+H]<sup>+</sup> Aprēķināts C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S 253.1011; noteikts 253.1021.

[α]<sup>D</sup><sub>20</sub> -80 (c 1,0, CHCl<sub>3</sub>).

Rf 0,18 (20:1 EtOAc:MeOH).



**(1R,3S,4R)-3-Metil-4-fenilizotiazolidīn-1-oksīds (99)**

Izkarsētā un Ar plūsmā atdzesētā apaļkolbā (*S<sub>S</sub>*)-sulfinamīdu **75** (1 ekv., 0,100 g, 0,512 mmol) izšķīdināja sausā MeOH (3 mL), tad pa pilienam pievienoja 4M HCl dioksānā (2,2 ekv., 0,28 mL, 1,1 mmol) un maisīja 1 st. istabas temperatūrā. Reakcijas maisījumam pievienoja TEA (2,4 ekv., 0,17 mL, 1,2 mmol) un maisīja vēl 1 st. istabas temperatūrā. Šķīdinātāju ietvaicēja pazeminātā spiedienā, atlikumu izšķīdināja EtOAc (5 mL), skaloja ar pies. NH<sub>4</sub>Cl šķīdumu (3 mL), pies. NaHCO<sub>3</sub> šķīdumu (3 mL), organisko fāzi žāvēja ar Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> un ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Sauso atlikumu attīrīja ar tiešās fāzes kolonnu hromatogrāfiju (eluents: 1:1 DCM:EtOAc). Ieguva baltus kristālus (40,50 mg; 40,5%)

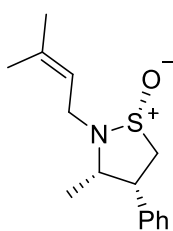
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40 – 7.33 (m, 4H), 7.31 – 7.26 (m, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.09 (pd, *J* = 6.9, 2.4 Hz, 1H), 3.93 (dd, *J* = 13.6, 9.2 Hz, 1H), 3.70 (td, *J* = 9.1, 7.0 Hz, 1H), 3.24 (dd, *J* = 13.5, 9.1 Hz, 1H), 1.15 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 137.5, 128.99, 128.97, 128.7, 127.4, 62.6, 61.5, 49.5, 20.5 ppm.

AIMS (m/z): [M+H]<sup>+</sup> Aprēķināts C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>NOS 196,0796; noteikts 196,0798.

[α]<sup>D</sup><sub>20</sub> -133 (c 1,0, CHCl<sub>3</sub>).

Rf 0,23 (EtOAc).



**(1R,3S,4R)-3-Metil-2-(3-metilbut-2-ēn-1-il)-4-fenilzotiazolidīn-1-oksīds (101)**

Sintēze tika veikta identiski savienojuma **93** sintēzei, kā izejvielu izmantojot sulfīnamīdu **99** (1 ekv., 38,40 mg, 0,1966 mmol). Pēc apstrādes, sauso atlikumu attīrīja ar tiešās fāzes kolonnu hromatogrāfiju (eluents: 2:1 DCM:EtOAc). Ieguva amorfu, cietu vielu (49,00 mg; 95%).

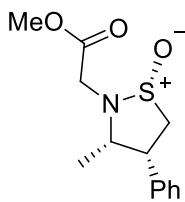
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38 – 7.24 (m, 5H), 5.35 – 5.25 (m, 1H), 4.00 (dd,  $J = 13.5, 8.9$  Hz, 1H), 3.99 – 3.91 (m, 1H), 3.83 (p,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.79 – 3.67 (m, 2H), 3.24 (dd,  $J = 13.5, 10.7$  Hz, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.10 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137.6, 137.4, 128.7, 128.7, 127.3, 119.8, 64.3, 61.6, 49.2, 43.3, 26.0, 18.2, 15.2 ppm.

AIMS (m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Aprēķināts  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NOS}$  264,1422; noteikts 264,1428.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  -181 ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

$R_f$  0.47 (2:1 DCM:EtOAc).



**Metil-2-((1R,3S,4R)-3-metil-1-oksido-4-fenilzotiazolidīn-2-il)acetāts (104)**

Sintēze tika veikta identiski savienojuma **94** sintēzei, kā pamatizejvielu izmantojot alkēnu **101** (1 ekv., 0,200 g, 0,759 mmol). Pēc apstrādes, sauso atlikumu attīrīja ar tiešās fāzes kolonnu hromatogrāfiju (eluents: 2:1 DCM:EtOAc). Ieguva bezkrāsainu eļļu (0,155 g; 76%).

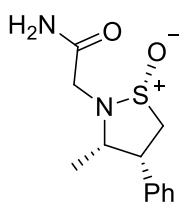
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39 – 7.32 (m, 4H), 7.31 – 7.26 (m, 1H), 4.26 (d,  $J = 18.3$  Hz, 1H), 4.05 – 3.87 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.30 (dd,  $J = 13.1, 8.8$  Hz, 1H), 1.06 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.4, 137.4, 129.0, 128.7, 127.4, 64.8, 61.4, 52.4, 49.5, 46.9, 15.8 ppm.

AIMS (m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Aprēķināts  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{S}$  268,1007; noteikts 268,1011.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  -104 ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

$R_f$  0.31 (2:1 DCM:EtOAc).



**2-((1R,3S,4R)-3-Metil-1-oksido-4-fenilzotiazolidīn-2-il)acetamīds (105)**

Sintēze tika veikta identiski savienojuma **97** sintēzei, kā pamatizejvielu izmantojot metilesteri **104** (1 ekv., 0,134 g, 0,501 mmol). Pēc apstrādes, sauso

atlikumu attīrīja ar tiešās fāzes kolonnu hromatogrāfiju (eluents: 10:1 EtOAc:MeOH). Ieguva bezkrāsainu eļļu (99,00 mg; 78%).

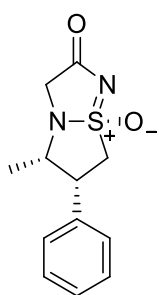
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41 – 7.27 (m, 5H), 7.19 (br s, 1H), 5.69 (br s, 1H), 4.13 (d,  $J = 17.6$  Hz, 1H), 4.05 (dd,  $J = 13.6, 8.3$  Hz, 1H), 3.95 – 3.75 (m, 3H), 3.37 (dd,  $J = 13.6, 9.6$  Hz, 1H), 1.12 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.4, 136.8, 128.9, 128.8, 127.7, 67.3, 61.6, 52.5, 49.7, 16.9 ppm.

AIMS (m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Aprēķināts  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$  253,1011; noteikts 253,1008.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  -99 ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

$R_f$  0.17 (10:1 EtOAc:MeOH).



**(5S,6R,8S)-5-Metil-6-fenil-6,7-dihidro-3H-8λ<sup>4</sup>-izotiazolo[1,2-a][1,2,5]tiadiazol-2(5H)-on-8-oksīds (110)**

Izkarsētā un Ar plūsmā atdzesētā apaļkolbā iesvēra metilesteri **104** (1 ekv., 59,30 mg, 0,2218 mmol), izšķīdināja sausā MeOH (2,0 mL), tad pievienoja PIDA (3 ekv., 0,214 g, 0,665 mmol) un amonija karbamātu (4 ekv., 69,27 mg, 0,8873 mmol) un maisīja stundu istabas temperatūrā, pievienojot vēl PIDA (3 ekv.) un amonija karbamātu (4 ekv.) pēc stundas un pēc divām stundām, tad atstājot maisīties pa nakti istabas temperatūrā. Reakcijas maisījumam pievienoja pies.  $\text{NaHCO}_3$  šķīdumu (5 mL), 10%  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  šķīdumu (5 mL) un EtOAc (10 mL). Fāzes atdalīja un ūdens fāzi ekstrahēja ar EtOAc (2\*10 mL), apvienotās organiskās fāzes žāvēja ar  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  un ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Sauso atlikumu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju (eluents: DCM:EtOAc 1:0 līdz 0:1). Ieguva sulfonimidamīda metilestera **109** un bicikliskā sulfonimidamīda **110** maisījumu (41,40 mg), kuru izšķīdināja 7M  $\text{NH}_3$  MeOH šķīdumā (1,5 mL) un maisīja pa nakti istabas temperatūrā. Šķīdinātāju ietvaicēja pazeminātā spiedienā un sauso atlikumu attīrīja divreiz ar kolonnu hromatogrāfiju (eluents: 10:1 EtOAc:MeOH, tad PE:EtOAc 1:1 līdz 1:2). Ieguva amorfu, baltu vasku (11,50 mg, 20,1%).

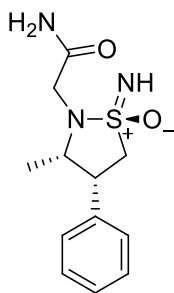
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7.44 – 7.32 (m, 3H), 7.30 – 7.23 (m, 2H), 4.31 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 4.16 – 3.96 (m, 3H), 3.85 – 3.78 (m, 1H), 3.76 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 1.23 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  177.5, 134.7, 129.5, 128.7, 128.3, 68.0, 60.6, 54.4, 47.0, 16.6 ppm.

AIMS (m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Aprēķināts  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$  251,0854; noteikts 251,0861.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  -28 ( $c$  1.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

$R_f$  0.35 (EtOAc).



**2-((1R,3S,4R)-1-Imīno-3-metil-1-oksido-4-fenil-1λ<sup>6</sup>-izotiazolidīn-2-il)acetamīds (108)**

Izkarsētā un Ar plūsmā atdzesētā apaļkolbā iesvēra metilesteri **94** (1 ekv., 75,00 mg, 0,2805 mmol), izšķīdināja sausā MeOH (3,0 mL), tad pievienoja PIDA (3 ekv., 0,271 g, 0,842 mmol) un amonija karbamātu (4 ekv., 87,61 mg, 0,1122 mmol) un maisīja stundu istabas temperatūrā, pievienojot vēl PIDA (3 ekv.) un amonija karbamātu (4 ekv.) pēc stundas un pēc divām stundām, tad atstājot maisīties pa nakti istabas temperatūrā. Reakcijas maisījumam pievienoja pies. NaHCO<sub>3</sub> šķīdumu (5 mL), 10% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> šķīdumu (5 mL) un EtOAc (10 mL). Fāzes atdalīja un ūdens fāzi ekstrahēja ar EtOAc (2\*10 mL), apvienotās organiskās fāzes žāvēja ar Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> un ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Sauso atlikumu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju (eluents: DCM:EtOAc 2:1 līdz 0:1). Ieguva sulfonimidamīda metilesteri **106** (45,60 mg), kuru izšķīdināja 7M NH<sub>3</sub> MeOH šķīdumā (2 mL) un maisīja pa nakti istabas temperatūrā. Šķīdinātāju ietvaicēja pazeminātā spiedienā un sauso atlikumu attīrīja ar kolonnu hromatogrāfiju (eluents: 10:1 EtOAc:MeOH). Ieguva amorfu, baltu vielu (30,00 mg, 40,0%).

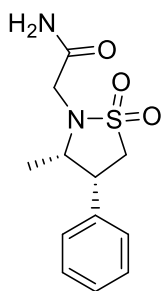
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.59 (br s, 1H), 7.42 – 7.30 (m, 3H), 7.24 – 7.16 (m, 2H), 5.48 (br s, 1H), 4.11 (dt, *J* = 11.7, 6.9 Hz, 1H), 3.93 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 3.88 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.78 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 3.63 (t, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J* = 12.4, 6.9 Hz, 1H), 0.85 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172.3, 136.1, 129.1, 128.2, 128.0, 58.5, 53.7, 45.0, 41.8, 15.2 ppm.

AIMS (m/z): [M+H]<sup>+</sup> Aprēķināts C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S 268,1120; noteikts 268,1124.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -34 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

R<sub>f</sub> 0.14 (10:1 EtOAc:MeOH).



**2-((3S,4R)-3-Metil-1,1-dioksido-4-fenilizotiazolidin-2-il)acetamīds (103)**

Sintēze tika veikta identiski savienojuma **94** sintēzei, kā pamatizejvielu izmantojot alkēnu **101** (1 ekv., 49,00 mg, 0,1860 mmol). Pēc apstrādes, sauso atlikumu attīrīja ar tiešās fāzes kolonnu hromatogrāfiju (eluents: 3:1 līdz 2:1 DCM:EtOAc). Ieguva metilesteri **102** kā oranžu eļļu, kuru iesvēra izkarsētā un Ar plūsmā atdzesētā apaļkolbā un izšķīdināja 7M NH<sub>3</sub> šķīdumā MeOH (5 ekv., 0,14 mL, 0,98 mmol), tad maisīja 18 st. istabas temperatūrā. Šķīdumu ietvaicēja pazeminātā spiedienā un

sauso atlikumu attīrīja ar tiešās fāzes kolonnu hromatogrāfiju (eluents: 40:1 līdz 20:1 DCM:MeOH). Ieguva dzeltenu, amorfu, cietu vielu (22,77 mg; 46%).

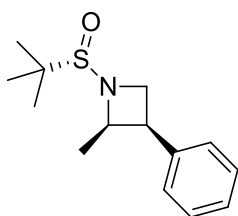
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7.42 – 7.31 (m, 3H), 7.28 - 7.25 (m, 2H), 6.70 - 6.62 (br s, 1H), 6.02 - 5.91 (br s, 1H), 4.03 (td,  $J = 8.6, 6.4$  Hz, 1H), 3.90 (p,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 3.82 – 3.60 (m, 4H), 0.87 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  171.3, 136.7, 129.3, 128.4, 128.3, 59.8, 50.6, 45.2, 43.0, 14.6 ppm.

AIMS (m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Aprēķināts  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{SNa}$  291,0779; noteikts 291,0777.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  -30 ( $c$  1.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

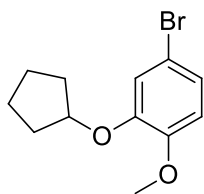
$R_f$  0.27 (20:1 DCM:MeOH).



#### (2R,3R)-1-((S)-*tert*-Butilsulfinil)-2-metil-3-fenilazetidīns (85)

Izkarsētā un Ar plūsmā atdzesētā apaļkolbā iesvēra jodīdu **84** (1 ekv., 23,00 mg, 0,0606 mmol), izšķīdināja sausā THF (6 mL) un atdzesēja līdz  $-78^\circ\text{C}$ , tad pievienoja 1M KHMDS šķīdumu THF (2,2 ekv., 133  $\mu\text{L}$ , 0,133 mmol) un atsildīja šķīdumu līdz istabas temperatūrai. Reakcijas maisījumam pievienoja pies.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  šķīdumu (2 mL), ūdens fāzi ekstrahēja ar EtOAc (4 mL), organiskās fāzes apvienoja, žāvēja ar  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  un ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Sauso atlikumu attīrīja ar tiešās fāzes kolonnu hromatogrāfiju (eluents: 1:1 līdz 0:1 PE:EtOAc). Ieguva bezkrāsainu eļļu (10 mg; 66%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39 – 7.30 (m, 3H), 7.30 – 7.22 (m, 3H), 4.65 (dq,  $J = 8.9, 6.7$  Hz, 1H), 4.46 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 4.09 (q,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 3.86 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 1.20 (s, 9H), 1.07 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H) ppm.



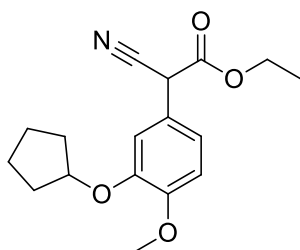
#### 4-Brom-2-(ciklopentiloksi)-1-metoksibenzil (115)

Izkarsētā un Ar plūsmā atdzesētā spiediena ampulā iesvēra 4-brom-2-metoksifenolu (1 ekv., 4,000 g, 19,70 mmol), sausu  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , (2 ekv., 5,446 g, 39,40 mmol), maisījumu suspendēja sausā DMF (27 mL), tad pievienoja ciklopentilbromīdu (1,8 ekv., 3,80 mL, 35,5 mmol) un maisīja 18 stundas  $65^\circ\text{C}$  temperatūrā. Reakcijas maisījumu atdzesēja līdz istabas temperatūrai, tad filtrēja caur *Celite*® slāni, sakoncentrēja pazeminātā spiedienā, atšķaidīja ar EtOAc (20 mL) un skaloja ar ūdeni (20 mL), tad ar 1N NaOH (20 mL), organisko fāzi žāvēja ar  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  un ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Ieguva dzeltenu eļļu (5,000 g; 93,6%).

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.96–7.00 (m, 2H), 6.67 (d,  $J=10.0$  Hz, 1H), 4.71 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.59–1.87 (m, 8H) ppm. <sup>55</sup>

$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  149.0, 148.1, 122.8, 117.5, 112.9, 112.1, 80.2, 55.5, 32.3, 23.6 ppm.<sup>55</sup>

MS (m/z):  $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$  Aprēķināts  $\text{C}_7\text{H}_7\text{BrO}_2$  202,97; noteikts 202,93.



**Etil-2-ciano-2-(3-(ciklopentiloksi)-4-metoksifenil)acetāts**  
(114)

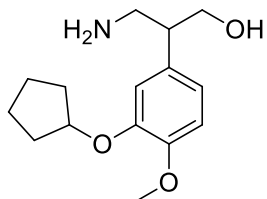
Izkarsētā un Ar plūsmā atdzesētā spiediena ampulā iesvēra  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (4 ekv., 14,84 g, 69,93 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0,01 ekv., 160,08 mg, 0,1748 mmol),  $\text{P}(t\text{Bu})_3\cdot\text{HBF}_4$  (0,05 ekv., 253,59 mg, 0,8741 mmol), suspendēja sausā toluolā (20 mL), tad pievienoja arilbromīda **115** (1 ekv, 4,740 g, 17,48 mmol) šķīdumu toluolā (5 mL) un etilcianoacetātu (1 ekv., 1,86 mL, 17,48 mmol), un maisīja 18 stundas  $100^\circ\text{C}$  temperatūrā. Reakcijas maisījumu atdzesēja līdz istabas temperatūrai, tad atšķaidīja ar EtOAc (20 mL) un ūdeni (20 mL), un pievienoja 6N HCl līdz ūdens fāze uzrādīja  $\text{pH}<7$ . Organisko fāze žāvēja ar  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  un ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Sauso atlikumu attīrīja ar tiešās fāzes kolonnu hromatogrāfiju (eluents: PE:EtOAc 95:5 līdz 15:85). Ieguva dzeltenu eļļu (4,270 g, 80,5%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.98 – 6.91 (m, 2H), 6.85 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.78 (tt,  $J = 6.4, 3.0$  Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.22 (qd,  $J = 7.2, 1.9$  Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.05 – 1.74 (m, 5H), 1.68 – 1.53 (m, 2H), 1.26 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.3, 150.8, 148.2, 122.1, 120.3, 116.0, 114.1, 112.1, 80.7, 63.2, 56.1, 43.4, 32.8, 32.8, 24.1, 14.0 ppm.

AIMS (m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Aprēķināts  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_4$  304,1549; noteikts 304,1547.

$R_f$  0.22 (10:1 PE:EtOAc).



**3-Amino-2-(3-(ciklopentiloksi)-4-metooksifenil)propān-1-ols**  
(118)

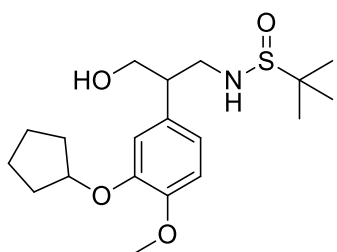
Izkarsētā un Ar plūsmā atdzesētā apaļkolbā  $\text{TMSCl}$  (4 ekv., 4,50 mL, 35,6 mmol) izšķīdināja sausā  $\text{Et}_2\text{O}$  (50 mL), atdzesēja līdz  $-78^\circ\text{C}$ , tad pievienoja  $\text{LiAlH}_4$  šķīdumu  $\text{Et}_2\text{O}$  (4 ekv., 8,90 mL, 35,6 mmol) un atsildīja līdz  $0^\circ\text{C}$ . Reakcijas maisījumam pievienoja ciano-etilestera **114** (1 ekv., 2,700 g, 8,901 mmol) šķīdumu sausā  $\text{Et}_2\text{O}$  (25 mL) un maisīja 30 min  $0^\circ\text{C}$  temperatūrā. Reakcijas maisījumam pa pilienam pievienoja ūdeni (10 mL), tad pievienoja 6N HCl līdz lielākā daļa nogulšņu izšķīda (20 mL), fāzes atdalīja, organisko fāzi ietvaicēja pazeminātā spiedienā un sauso atlikumu izšķīdināja MeCN (10 mL). Ūdens fāzi ar organisko fāzi apvienoja, filtrēja caur kokvilnas vati, tad šķīdumu attīrīja ar apgrieztās fāzes hromatogrāfiju (Biotage® HP-Sphere C18 25  $\mu\text{m}$ , eluents:

0,1% TFA:MeCN 100:0 līdz 5:95). Frakcijas, kuras saturēja produktu, ietvaicēja pazeminātā spiedienā, sauso atlikumu izšķīdināja 6N HCl (10 mL) un atkal ietvaicēja pazeminātā spiedienā, tad suspendēja toluolā un atkal ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Ieguva amorfu, cietu vielu (1,290 g, 65% produkts pēc masas (QNMR) – 0,845 g, 35,8%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  6.95 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 6.91 – 6.79 (m, 2H), 4.85 (m, 1H), 3.83 – 3.69 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.43 (m, 1H), 3.24 – 3.11 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 1.97 – 1.75 (m, 8H), 1.73 – 1.56 (m, 3H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, MeOD)  $\delta$  149.9, 147.9, 130.3, 120.0, 115.0, 112.7, 80.6, 65.1, 55.2, 45.6, 42.5, 32.3, 23.5 ppm.

AIMS (m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Aprēķināts  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NO}_3$  266,1756; noteikts 266,1760.



***N*-(2-(3-(Ciklopentiloksi)-4-metoksifenil)-3-hidroksipropil)-2-metilpropān-2-sulfinamīds (120)**

Izkarsētā un Ar plūsmā atdzesētā apaļkolbā iesvēra amīnu **118** (1 ekv., 0,845 g, 3,19 mmol), izšķīdināja sausā DCM (30 mL) un DIPEA (3 ekv., 1,65 mL, 9,55 mmol), tad pievienoja *tert*-butilsulfīnīlchlorīdu (1,3 ekv., 0,51 mL, 0,41 mmol) un maisīja 15 min istabas temperatūrā. Reakcijas maisījumu mazgāja ar 1N  $\text{KHSO}_4$  (2\*50 mL), organisko fāzi žāvēja ar  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  un ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Sauso atlikumu attīrīja ar hromatogrāfijas iekārtu Biotage® *Isolera One* (tiesā fāze, KP-Sil 50 g kolonna, eluents: EtOAc:MeOH 100:0 līdz 90:10). Ieguva dzeltenu eļļu (0,990 g, 84,1%).

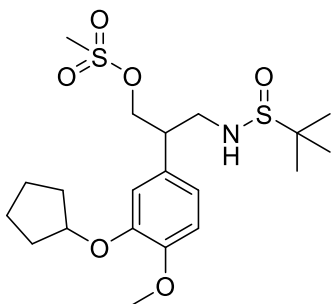
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.85 – 6.79 (m, 1H), 6.72 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 3.88 – 3.80 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.66 – 3.53 (m, 1,5H), 3.52 – 3.41 (m, 1H), 3.41 – 3.31 (m, 0,5H), 3.10 – 2.96 (m, 1H), 2.64 (br s, 0,5H), 2.46 (br s, 0,5H), 1.99 – 1.74 (m, 8H), 1.67 – 1.54 (m, 2H), 1.16 (s, 4,5H), 1.15 (s, 4,5H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149.4, 149.3, 148.0, 148.0, 132.2, 132.1, 120.1, 119.9, 115.2, 115.1, 112.45, 112.40, 80.7, 65.8, 65.6, 56.2, 56.03, 55.98, 49.0, 48.8, 48.6, 32.96, 32.94, 24.2, 22.8 ppm.

AIMS (m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Aprēķināts  $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{NO}_4\text{S}$  370,2052; noteikts 370,2052.

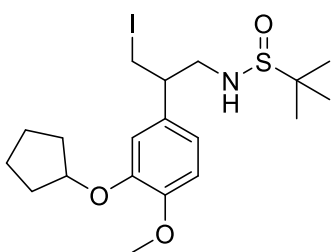
$R_f$  0.40 (10:1 EtOAc:MeOH).

### 3.3. Neoptimizētu sintēžu apraksti



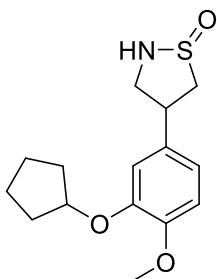
#### 3-((*tert*-Butilsulfinil)amino)-2-(3-(ciklopentiloksi)-4-metoksifenil)propilmetānesulfonāts (126)

Izkarsētā un Ar plūsmā atdzesētā apaļkolbā iesvēra spirtu **120** (1 ekv., 0,100 g, 0,241 mmol), izšķīdināja sausā DCM (1,25 mL), pievienoja TEA (3 ekv., 0,10 mL, 0,72 mmol) un atdzesēja līdz 0°C, tad pievienoja MsCl (1,2 ekv., 22,4 uL, 0,288 mmol) un maisīja 1 stundu 0°C temperatūrā. Reakcijas maisījumam pievienoja pies. NaHCO<sub>3</sub> šķīdumu (3 mL), organisko fāzi žāvēja ar Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> un ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Sauso atlikumu attīrīja ar tiešās fāzes kolonnu hromatogrāfiju (eluents: EtOAc:MeOH 10:0 līdz 10:1). Ieguva bezkrāsainu eļļu bezkrāsainu, amorfū, cietu vielu.



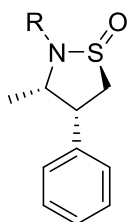
#### N-(2-(3-(Ciklopentiloksi)-4-metoksifenil)-3-jodopropil)-2-metilpropān-2-sulfinamīds (113)

Izkarsētā un Ar plūsmā atdzesētā spiediena ampulā iesvēra sulfonātu **126** (1 ekv., 0,100 g, 0,223 mmol), izšķīdināja sausā DMF (3,0 mL), pievienoja NaI (5 ekv., 167,44 mg, 1,12 mmol) maisīja 18 stundas 45°C temperatūrā. Reakcijas maisījumu atdzesēja līdz istabas temperatūrai, tad atšķaidīja ar EtOAc (10 mL) un skaloja ar ūdeni (5\*10 mL), organisko fāzi žāvēja ar Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> un ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Sauso atlikumu attīrīja ar tiešās fāzes kolonnu hromatogrāfiju (eluents: DCM:EtOAc 2:0 līdz 2:1). Ieguva bezkrāsainu, amorfū, cietu vielu.



#### 4-(3-(Ciklopentiloksi)-4-metoksifenil)izotiazolidīn-1-okīds (112)

Izkarsētā un Ar plūsmā atdzesētā apaļkolbā iesvēra jodīdu **113** (1 ekv., 21,00 mg, 0,044 mmol), AIBN (0,4 ekv., 2,88 mg, 0,0175 mmol) un pievienoja sausu toluolu (2 mL). Šķīdumu uzkarsēja līdz 110°C, tad pa pilienam 2 st. laikā pievienoja AIBN (1,1 ekv., 7,91 mg, 0,0482 mmol) un tributilalvas hidrīda (1,2 ekv., 13,9 uL, 0,0524 mmol) šķīdumu toluolā (0,35 mL). Reakcijas maisījumu atdzesēja līdz ist. temp. un ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Sauso atlikumu suspendēja heksānā (5 mL) un maisīja ar stikla nūjiņa, tad dekantēja. Ieguva baltu vasku.



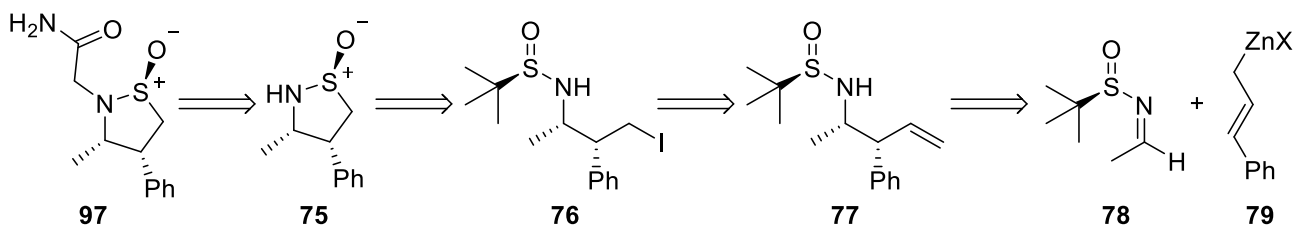
R = CH<sub>2</sub>CN  
vai CH<sub>2</sub>COOEt

### Vispārīgā metode sulfīnamīda **75** N- alkilēšanas optimizācijas eksperimentiem

Izkarsētā un Ar plūsmā atdzesētā apaļkolbā vai spiediena ampulā iesvēra sulfīnamīdu **75** (1 ekv., 15,00 mg, 0,0768 mmol), izšķīdināja norādītajā šķīdinātājā (THF, MeCN, DMF vai acetonā; 0,1 līdz 2 mL), pievienoja bāzi (NaH (1,1 ekv.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 ekv.) vai KOH (8 ekv.)) un TBAB (1,3 ekv.) vai KI (0,1 ekv.) un maisīja maisīja 30 minūtes istabas temperatūrā. Tad pievienoja norādīto elektrofilu un maisīja norādītajā temperatūrā, monitorējot ar AEŠH-MS.

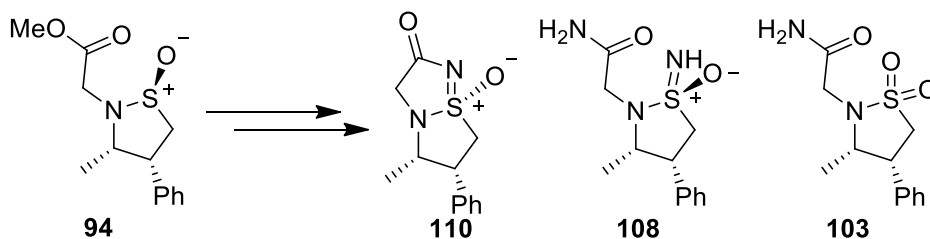
## SECINĀJUMI

1) Cikliskā prekursora iegūšanas stratēģija, balstoties uz *Mannich*-tipa aduktu veidošanu, nav optimāla; turpretī, sintētiskais ceļš, kurš sevī iekļauj cinamilēšanas stadiju, ir piemērots lai iegūtu E1R analogu, sulfīnamīdu **97**, ar 8,2% kopējo iznākumu astoņos soļos no *Ellman* sulfīnamīda.



### 3.1. att. E1R analoga **97** retrosintētiskā shēma

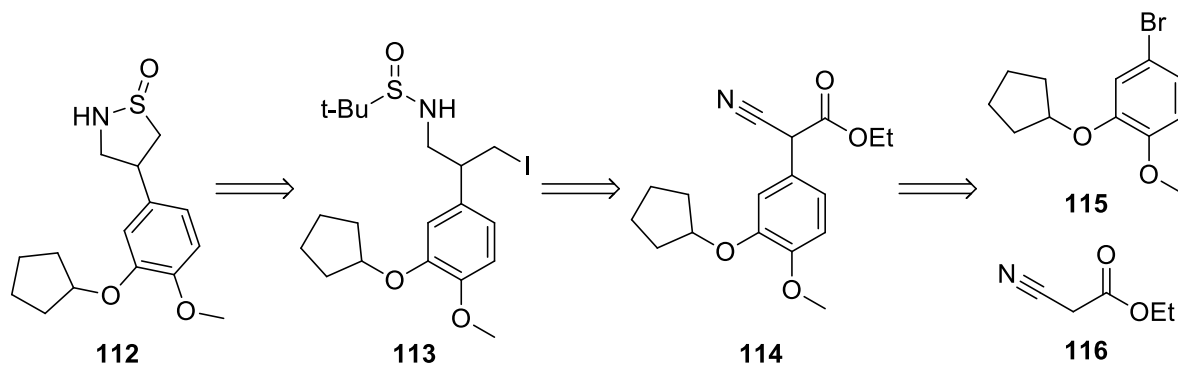
2) E1R sulfonamīda vai sulfonimīdamīda atvasinājumus ir iespējams iegūt veicot vēlas stadijas oksidēšanu ar *m*CPBA vai *NH*- pārnesi.



### 3.2. att. Sulfīnamīda **94** atvasināšanas iespējas

3) Bioloģiskās aktivitātes rezultāti nav apliecinājuši ciklisko sulfīnamīdu un to atvasinājumu bioizostērismu ar gamma-laktāmu *sigma*-1 receptora gadījumā.

4) Izvēlētā sintētiskā stratēģija ir piemērota *Rolipram* sulfīnamīda analoga iegūšanai.



### 3.3. att. Izvēlētā sintēzes stratēģija *Rolipram* sulfīnamīda analoga iegūšanai

## IZMANTOTĀ LITERATŪRA

- (1) Mäder, P.; Kattner, L. Sulfoximines as Rising Stars in Modern Drug Discovery? Current Status and Perspective on an Emerging Functional Group in Medicinal Chemistry. *J. Med. Chem.* **2020**, *63* (23), 14243–14275. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00960>.
- (2) Chinthakindi, P. K.; Naicker, T.; Thota, N.; Govender, T.; Kruger, H. G.; Arvidsson, P. I. Sulfonimidamides in Medicinal and Agricultural Chemistry. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56* (15), 4100–4109. <https://doi.org/10.1002/anie.201610456>.
- (3) Debnath, S.; Mondal, S. Sultams: Recent Syntheses and Applications: Sultams: Recent Syntheses and Applications. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018* (8), 933–956. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201701491>.
- (4) Aota, Y.; Kano, T.; Maruoka, K. Asymmetric Synthesis of Chiral Sulfoximines through the S-Alkylation of Sulfinamides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58* (49), 17661–17665. <https://doi.org/10.1002/anie.201911021>.
- (5) Sehgelmeble, F.; Janson, J.; Ray, C.; Rosqvist, S.; Gustavsson, S.; Nilsson, L. I.; Minidis, A.; Holenz, J.; Rotticci, D.; Lundkvist, J.; Arvidsson, P. I. Sulfonimidamides as Sulfonamides Bioisosteres: Rational Evaluation through Synthetic, in Vitro, and in Vivo Studies with  $\gamma$ -Secretase Inhibitors. *ChemMedChem* **2012**, *7* (3), 396–399. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201200014>.
- (6) Caruano, J.; Muccioli, G. G.; Robiette, R. Biologically Active  $\gamma$ -Lactams: Synthesis and Natural Sources. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14* (43), 10134–10156. <https://doi.org/10.1039/C6OB01349J>.
- (7) Veinberg, G.; Vorona, M.; Zvejniece, L.; Vilskersts, R.; Vavers, E.; Liepinsh, E.; Kazoka, H.; Belyakov, S.; Mishnev, A.; Kuznecovs, J.; Vikainis, S.; Orlova, N.; Lebedev, A.; Ponomaryov, Y.; Dambrova, M. Synthesis and Biological Evaluation of 2-(5-Methyl-4-Phenyl-2-Oxopyrrolidin-1-Yl)-Acetamide Stereoisomers as Novel Positive Allosteric Modulators of Sigma-1 Receptor. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21* (10), 2764–2771. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.03.016>.
- (8) Veinberg, G.; Vavers, E.; Orlova, N.; Kuznecovs, J.; Domracheva, I.; Vorona, M.; Zvejniece, L.; Dambrova, M. Stereochemistry of Phenylpiracetam and Its Methyl Derivative: Improvement of the Pharmacological Profile. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, *51* (7), 601–606. <https://doi.org/10.1007/s10593-015-1747-9>.
- (9) Marivet MC, Bourguignon JJ, Lugnier C, Mann A, Stoclet JC, Wermuth CG. Inhibition of cyclic adenosine-3',5'-monophosphate phosphodiesterase from vascular smooth muscle by rolipram analogues. *J Med Chem.* **1989**. doi: 10.1021/jm00127a009.

- (10) Burgin, A. B.; Magnusson, O. T.; Singh, J.; Witte, P.; Staker, B. L.; Bjornsson, J. M.; Thorsteinsdottir, M.; Hrafnisdottir, S.; Hagen, T.; Kiselyov, A. S.; Stewart, L. J.; Gurney, M. E. Design of Phosphodiesterase 4D (PDE4D) Allosteric Modulators for Enhancing Cognition with Improved Safety. *Nat. Biotechnol.* **2010**, *28* (1), 63–70. <https://doi.org/10.1038/nbt.1598>.
- (11) Jersovs, G.; Bojars, M.; Donets, P. A.; Suna, E. Synthetic Approach toward Enantiopure Cyclic Sulfinamides. *Org. Lett.* **2022**. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.2c01738>.
- (12) Jeršovs, G. Sintētiska Pieeja Enantiotīro Ciklisko Sulfinamīdu Iegūšanai. Maģistra darbs. Latvijas Universitāte. Ķīmijas Fakultāte. **2021**.
- (13) Wojaczyńska, E.; Wojaczyński, J. Modern Stereoselective Synthesis of Chiral Sulfinyl Compounds. *Chem. Rev.* **2020**, *120* (10), 4578–4611. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00002>.
- (14) Zvejniece, L.; Vavers, E.; Svalbe, B.; Vilskersts, R.; Domracheva, I.; Vorona, M.; Veinberg, G.; Misane, I.; Stonans, I.; Kalvinsh, I.; Dambrova, M. The Cognition-Enhancing Activity of E1R, a Novel Positive Allosteric Modulator of Sigma-1 Receptors. *Br. J. Pharmacol.* **2014**, *171* (3), 761–771. <https://doi.org/10.1111/bph.12506>.
- (15) Ryskamp, D. A.; Korban, S.; Zhemkov, V.; Kraskovskaya, N.; Bezprozvanny, I. Neuronal Sigma-1 Receptors: Signaling Functions and Protective Roles in Neurodegenerative Diseases. *Front. Neurosci.* **2019**, *13*, 862. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00862>.
- (16) Cobos, E.; Entrena, J.; Nieto, F.; Cendan, C.; Pozo, E. Pharmacology and Therapeutic Potential of Sigma1 Receptor Ligands. *Curr. Neuropharmacol.* **2008**, *6* (4), 344–366. <https://doi.org/10.2174/157015908787386113>.
- (17) Hayashi, T.; Su, T.-P. Potential in the Treatment of Neuropsychiatric Disorders. *CNS Drugs* **2004**. <https://doi.org/10.2165/00023210-200418050-00001>
- (18) Fontanilla, D.; Johannessen, M.; Hajipour, A. R.; Cozzi, N. V.; Jackson, M. B.; Ruoho, A. E. The Hallucinogen *N,N*-Dimethyltryptamine (DMT) Is an Endogenous Sigma-1 Receptor Regulator. *Science* **2009**, *323* (5916), 934–937. <https://doi.org/10.1126/science.1166127>.
- (19) Hindmarch, I.; Hashimoto, K. Cognition and Depression: The Effects of Fluvoxamine, a Sigma-1 Receptor Agonist, Reconsidered. *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* **2010**, *25* (3), 193–200. <https://doi.org/10.1002/hup.1106>.
- (20) Vavers, E.; Zvejniece, L.; Dambrova, M. Sigma-1 Receptor and Seizures. *Pharmacol. Res.* **2023**, *191*, 106771. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106771>.

- (21) Edijs, V. Discovery of E1R: A Novel Positive Allosteric Modulator of Sigma-1 Receptor. Summary of the Doctoral Thesis. Dr. pharm., Rīga Stradiņš University, **2017**. [https://doi.org/10.25143/prom-rsu\\_2017-13\\_dts](https://doi.org/10.25143/prom-rsu_2017-13_dts).
- (22) Palfreyman MN, Souness JE. Phosphodiesterase type IV inhibitors. *Prog Med Chem.* **1996**;33:1-52. doi: 10.1016/s0079-6468(08)70302-3.
- (23) Morrison, D. K. MAP Kinase Pathways. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* **2012**, 4 (11), a011254–a011254. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a011254>.
- (24) Li, H.; Zuo, J.; Tang, W. Phosphodiesterase-4 Inhibitors for the Treatment of Inflammatory Diseases. *Front. Pharmacol.* **2018**, 9, 1048. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01048>.
- (26) Wakabayashi, Y.; Telu, S.; Dick, R. M.; Fujita, M.; Ooms, M.; Morse, C. L.; Liow, J.-S.; Hong, J. S.; Gladding, R. L.; Manly, L. S.; Zoghbi, S. S.; Mo, X.; D'Amato, E. C.; Sindac, J. A.; Nugent, R. A.; Marron, B. E.; Gurney, M. E.; Innis, R. B.; Pike, V. W. Discovery, Radiolabeling, and Evaluation of Subtype-Selective Inhibitors for Positron Emission Tomography Imaging of Brain Phosphodiesterase-4D. *ACS Chem. Neurosci.* **2020**, 11 (9), 1311–1323. <https://doi.org/10.1021/acchemneuro.0c00077>.
- (27) Davies, S. G.; Fletcher, A. M.; Shah, R. S.; Roberts, P. M.; Thomson, J. E. Asymmetric Syntheses of Nakinadine D, Nakinadine E, and Nakinadine F: Confirmation of Their Relative (RS,SR)-Configurations and Proposal of Their Absolute (2S,3R)-Configurations. *J. Org. Chem.* **2015**, 80 (8), 4017–4029. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b00376>.
- (28) Asymmetric Synthesis of  $\beta$ -Amino Acid Derivatives Incorporating a Broad Range of Substitution Patterns by Enolate Additions to tert-Butanesulfinyl Imines. *The Journal of Organic Chemistry.* **2002**, 67, 22, 7819–7832 <https://doi.org/10.1021/jo025957u>.
- (29) Cogan, D. A.; Liu, G.; Ellman, J. Asymmetric Synthesis of Chiral Amines by Highly Diastereoselective 1,2-Additions of Organometallic Reagents to N-Tert-Butanesulfinyl Imines. *Tetrahedron* **1999**, 55 (29), 8883–8904. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(99\)00451-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(99)00451-2).
- (30) Reddy, L. R.; Hu, B.; Prashad, M.; Prasad, K. Asymmetric Synthesis of Homoallylic Amines Bearing Adjacent Stereogenic Centers by Addition of Substituted Allylic Zinc Reagents to N-Tert-Butanesulfinylimines. *Org. Lett.* **2008**, 10 (14), 3109–3112. <https://doi.org/10.1021/ol800998u>.
- (31) Krasovskiy, A.; Malakhov, V.; Gavryushin, A.; Knochel, P. Efficient Synthesis of Functionalized Organozinc Compounds by the Direct Insertion of Zinc into

Organic Iodides and Bromides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45* (36), 6040–6044. <https://doi.org/10.1002/anie.200601450>.

(32) Liu, M.; Shen, A.; Sun, X.-W.; Deng, F.; Xu, M.-H.; Lin, G.-Q. Dramatic Lithium Chloride Effect on the Reaction Stereocontrol in Zn-Mediated Asymmetric Cinnamylation: Highly Practical Synthesis of  $\beta$ -Aryl Homoallylic Amines. *Chem. Commun.* **2010**, *46* (44), 8460–8462. <https://doi.org/10.1039/C0CC03230A>.

(33) Robak, M. T.; Herbage, M. A.; Ellman, J. A. Synthesis and Applications of *Tert*-Butanesulfinamide. *Chem. Rev.* **2010**, *110* (6), 3600–3740. <https://doi.org/10.1021/cr900382t>.

(34) Ye, W.; Zhang, L.; Ni, C.; Rong, J.; Hu, J. Stereoselective [3+2] Cycloaddition of *N*-*Tert*-Butanesulfinyl Imines to Arynes Facilitated by a Removable  $\text{PhSO}_2\text{CF}_2$  Group: Synthesis and Transformation of Cyclic Sulfoximines. *Chem Commun* **2014**, *50* (73), 10596–10599. <https://doi.org/10.1039/C4CC05042H>.

(35) Coulomb, J.; Certal, V.; Larraufie, M.-H.; Ollivier, C.; Corbet, J.-P.; Mignani, G.; Fensterbank, L.; Lacôte, E.; Malacria, M. Intramolecular Homolytic Substitution of Sulfinates and Sulfinamides. *Chem. - Eur. J.* **2009**, *15* (39), 10225–10232. <https://doi.org/10.1002/chem.200900942>.

(36) Garrido-Castro, A. F.; Salaverri, N.; Maestro, M. C.; Alemán, J. Intramolecular Homolytic Substitution Enabled by Photoredox Catalysis: Sulfur, Phosphorus, and Silicon Heterocycle Synthesis from Aryl Halides. *Org. Lett.* **2019**, *21* (13), 5295–5300. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b01911>.

(37) Chen, Y.; Wu, X.; Yang, S.; Zhu, C. Asymmetric Radical Cyclization of Alkenes by Stereospecific Homolytic Substitution of Sulfinamides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**. <https://doi.org/10.1002/anie.202201027>.

(38) Aota, Y.; Maeda, Y.; Kano, T.; Maruoka, K. Efficient Synthesis of Cyclic Sulfoximines from *N*-Propargylsulfinamides through Sulfur–Carbon Bond Formation. *Chem. – Eur. J.* **2019**, *25* (69), 15755–15758. <https://doi.org/10.1002/chem.201904501>.

(39) Cividino, P.; Verrier, C.; Philouze, C.; Carret, S.; Poisson, J. Accessing Enantiopure Endocyclic Sulfoximines Through Catalytic Cycloisomerization of Oxygenated Propargyl-Sulfinamides. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361* (6), 1236–1240. <https://doi.org/10.1002/adsc.201801408>.

(40) Levchenko, E. S. *Zh Obsch Khim* **1962**, *32*, 1208.

(41) Schroeck, C. W.; Johnson, C. R. Chemistry of Sulfoxides and Related Compounds. XXXI. Aluminum Amalgam Reduction of Aryl Sulfoximines and Related

Compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93* (20), 5305–5306.  
<https://doi.org/10.1021/ja00749a083>.

(42) Worch, C.; Atodiresei, I.; Raabe, G.; Bolm, C. Synthesis of Enantiopure Sulfonimidamides and Elucidation of Their Absolute Configuration by Comparison of Measured and Calculated CD Spectra and X-Ray Crystal Structure Determination. *Chem. – Eur. J.* **2010**, *16* (2), 677–683. <https://doi.org/10.1002/chem.200901715>.

(43) Zenzola, M.; Doran, R.; Degennaro, L.; Luisi, R.; Bull, J. A. Transfer of Electrophilic NH Using Convenient Sources of Ammonia: Direct Synthesis of NH Sulfoximines from Sulfoxides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55* (25), 7203–7207. <https://doi.org/10.1002/anie.201602320>.

(44) Izzo, F.; Schäfer, M.; Stockman, R.; Lücking, U. A New, Practical One-Pot Synthesis of Unprotected Sulfonimidamides by Transfer of Electrophilic NH to Sulfinamides. *Chem. – Eur. J.* **2017**, *23* (60), 15189–15193. <https://doi.org/10.1002/chem.201703272>.

(45) Izzo, F.; Schäfer, M.; Lienau, P.; Ganzer, U.; Stockman, R.; Lücking, U. Exploration of Novel Chemical Space: Synthesis and in Vitro Evaluation of N-Functionalized Tertiary Sulfonimidamides. *Chem. – Eur. J.* **2018**, *24* (37), 9295–9304. <https://doi.org/10.1002/chem.201801557>.

(46) Charette, A. B.; Beauchemin, A. Simmons-Smith Cyclopropanation Reaction. In *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Ltd, 2004; pp 1–415. <https://doi.org/10.1002/0471264180.or058.01>.

(47) Jacobine, A. M.; Puchlopek, A. L. A.; Zercher, C. K.; Briggs, J. B.; Jasinski, J. P.; Butcher, R. J. Tandem Chain Extension–Mannich Reaction: An Approach to  $\beta$ -Proline Derivatives. *Tetrahedron* **2012**, *68* (38), 7799–7805. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.07.039>.

(48) Ruano, J. L. G.; Parra, A.; Yuste, F.; Mastranzo, V. M. Mild and General Method for the Synthesis of Sulfonamides. *Synthesis* **2008**, *2008* (2), 311–319. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1000850>.

(49) A. Davis, F.; Qu, J.; Srirajan, V.; Joseph, R.; D. Titus, D. Imino Ene Reactions of Enantiopure N-Sulfinylimino Esters: Asymmetric Synthesis of 1-Oxo-1  $\Lambda^4$ -Isothiazolidine-3-Carboxylates. *HETEROCYCLES* **2002**, *58* (1), 251. [https://doi.org/10.3987/COM-02-S\(M\)16](https://doi.org/10.3987/COM-02-S(M)16).

(50) Liu, G.; Cogan, D. A.; Ellman, J. A. Catalytic Asymmetric Synthesis of *Tert*-Butanesulfinamide. Application to the Asymmetric Synthesis of Amines. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119* (41), 9913–9914. <https://doi.org/10.1021/ja972012z>.

(51) Goel, P.; Jumpertz, T.; Mikles, D. C.; Tichá, A.; Nguyen, M. T. N.; Verhelst, S.; Hubalek, M.; Johnson, D. C.; Bachovchin, D. A.; Ogorek, I.; Pietrzik, C. U.; Strisovsky,

K.; Schmidt, B.; Weggen, S. Discovery and Biological Evaluation of Potent and Selective *N*-Methylene Saccharin-Derived Inhibitors for Rhomboid Intramembrane Proteases. *Biochemistry* **2017**, *56* (51), 6713–6725. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.7b01066>.

(52) Patch, R. J.; Huang, H.; Patel, S.; Cheung, W.; Xu, G.; Zhao, B.-P.; Beauchamp, D. A.; Rentzeperis, D.; Geisler, J. G.; Askari, H. B.; Liu, J.; Kasturi, J.; Towers, M.; Gaul, M. D.; Player, M. R. Indazole-Based Ligands for Estrogen-Related Receptor  $\alpha$  as Potential Anti-Diabetic Agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *138*, 830–853. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.07.015>.

(53) Semko, C. M.; Casale, K. G.; Doi, J. T.; Musker, W. K. Carbonyl Addition and Alkylation Reactions of Isothiazolidine 1-Oxide, the Sulfur Analog of 2-Pyrrolidone. *J. Org. Chem.* **1993**, *58* (3), 696–699. <https://doi.org/10.1021/jo00055a024>.

(54) Marshall, J. A.; Garofalo, A. W. Oxidative Cleavage of Mono-, Di-, and Trisubstituted Olefins to Methyl Esters through Ozonolysis in Methanolic Sodium Hydroxide. *J. Org. Chem.* **1993**, *58* (14), 3675–3680. <https://doi.org/10.1021/jo00066a019>.

(55) Paraskar, A. S.; Sudalai, A. Co-Catalyzed Reductive Cyclization of Azido and Cyano Substituted  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Esters with NaBH<sub>4</sub>: Enantioselective Synthesis of (R)-Baclofen and (R)-Rolipram. *Tetrahedron* **2006**, *62* (20), 4907–4916. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2006.03.017>.

(56) Shipilovskikh, S. A.; Vaganov, V. Yu.; Denisova, E. I.; Rubtsov, A. E.; Malkov, A. V. Dehydration of Amides to Nitriles under Conditions of a Catalytic Appel Reaction. *Org. Lett.* **2018**, *20* (3), 728–731. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b03862>.

(57) Shekharappa; Roopesh Kumar, L.; Srinivasulu, C.; Sureshbabu, V. V. Dehydration of Chiral  $\alpha$ -Amides to Chiral  $\alpha$ -Nitriles Under the Appel Reaction Conditions. *Int. J. Pept. Res. Ther.* **2021**, *27* (1), 497–502. <https://doi.org/10.1007/s10989-020-10101-y>.

(58) Ferreira, F.; Audouin, M.; Chemla, F. Influence of HMPA on the Stereochemical Outcome of the Addition of a Racemic Allenylzinc onto Enantiopure *N*-Tert-Butanesulfinimines: Stereoselective Access to Enantiopure Cis-Ethynylaziridines. *Chem. – Eur. J.* **2005**, *11* (18), 5269–5278. <https://doi.org/10.1002/chem.200500268>.

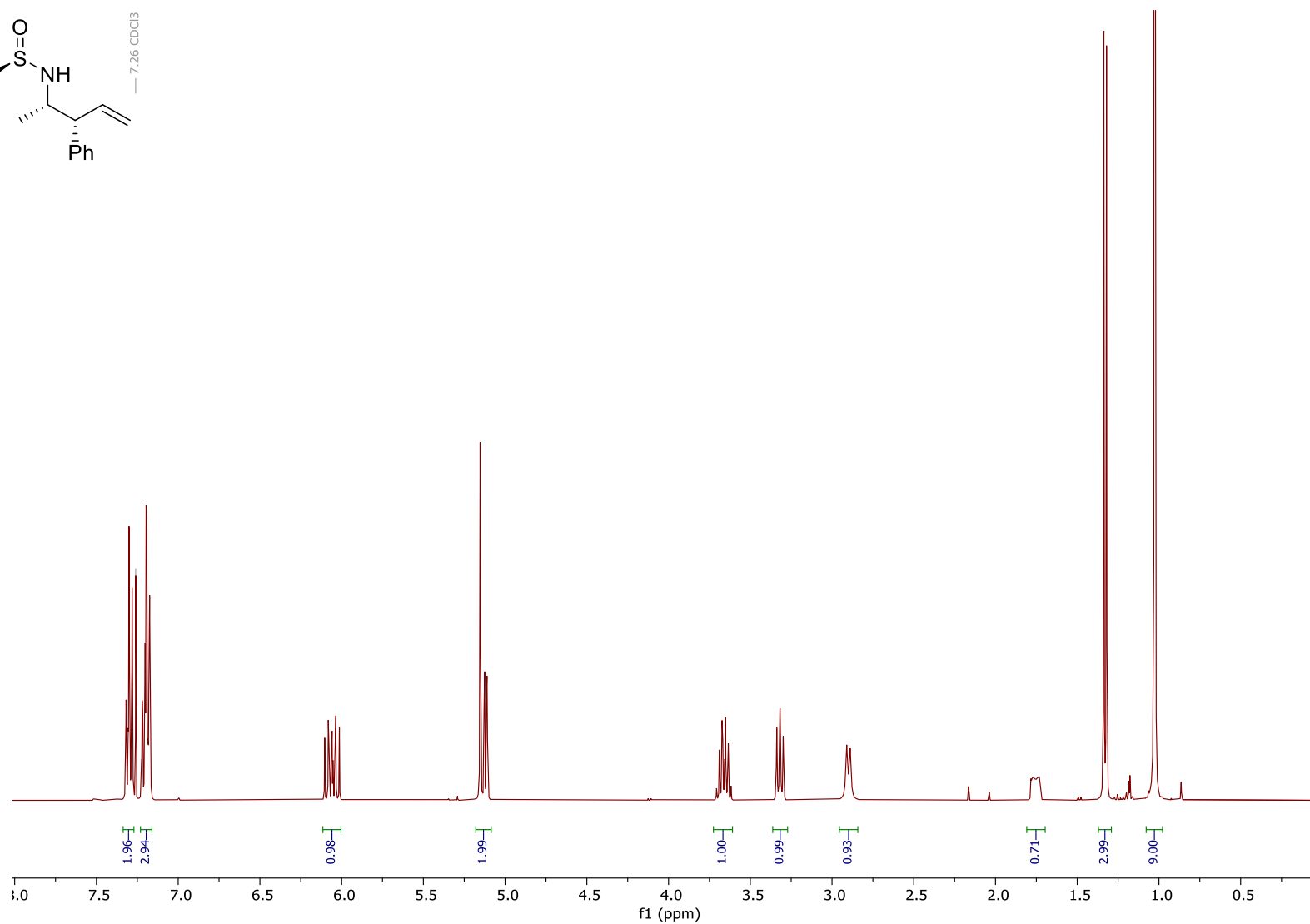
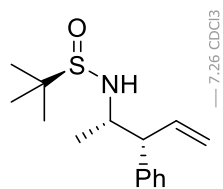
## PATEICĪBAS

Maģistra darbs ir ticis izstrādāts pateicoties Latvijas Organiskās sintēzes institūta piešķirtajam grantam studentu zinātnisko darbu izstrādei. Finansējuma avots FLPP\_578.

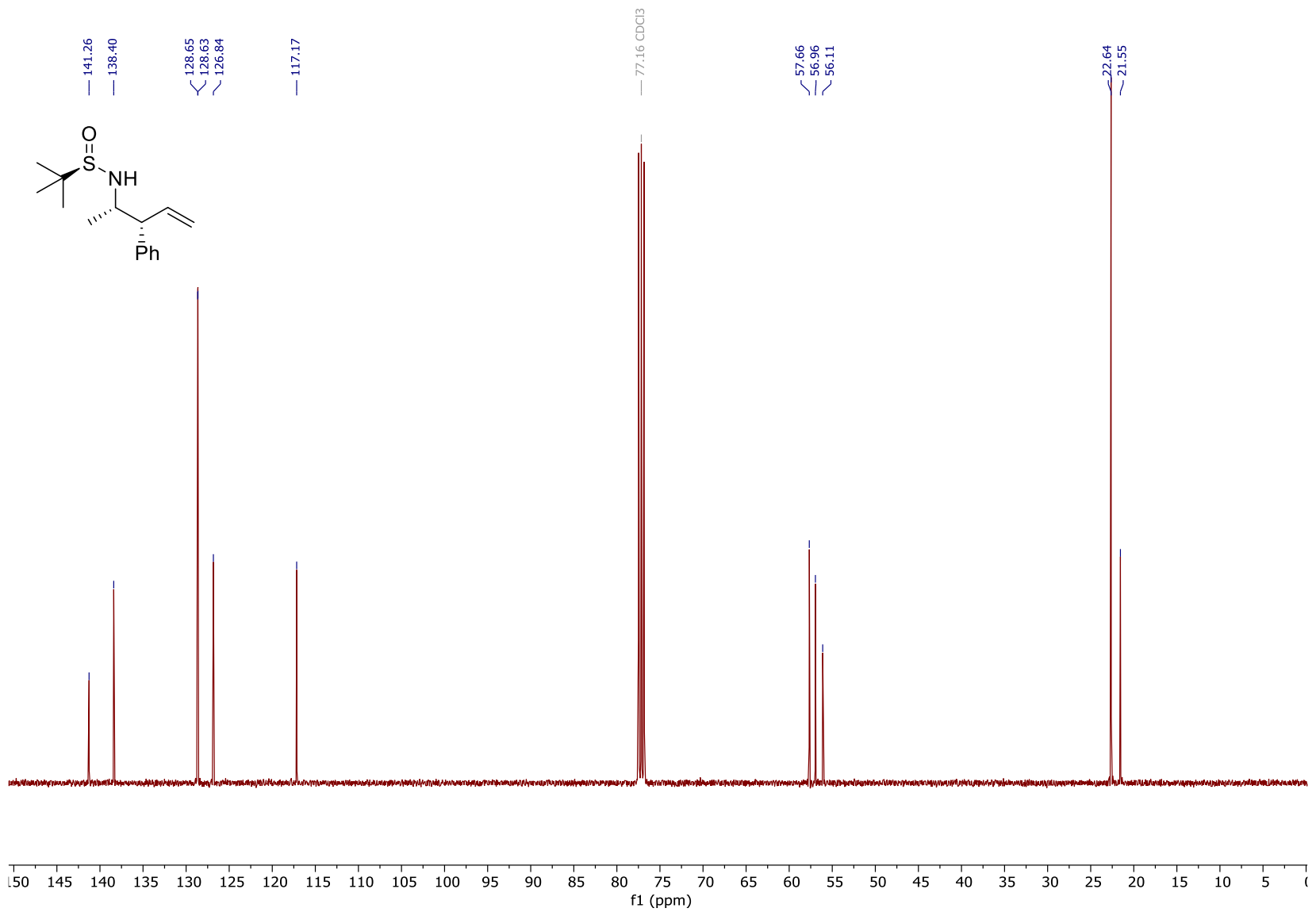
Autors vēlas izteikt pateicību Gļebam Jeršovam par rakstiskā darba rediģēšanu un regulārām konsultācijām praktisku darbu ietvaros, kā arī Janai Petkus par rakstiskā darba rediģēšanu.

Papildus pateicību autors vēlas izteikt visiem saviem OSPT laboratorijas kolēģiem, kuri ar savu klātbūtni, zināšanām un labo humoru ir devuši autoram garīgo spēku un motivāciju maģistra darba izstrādes laikā.

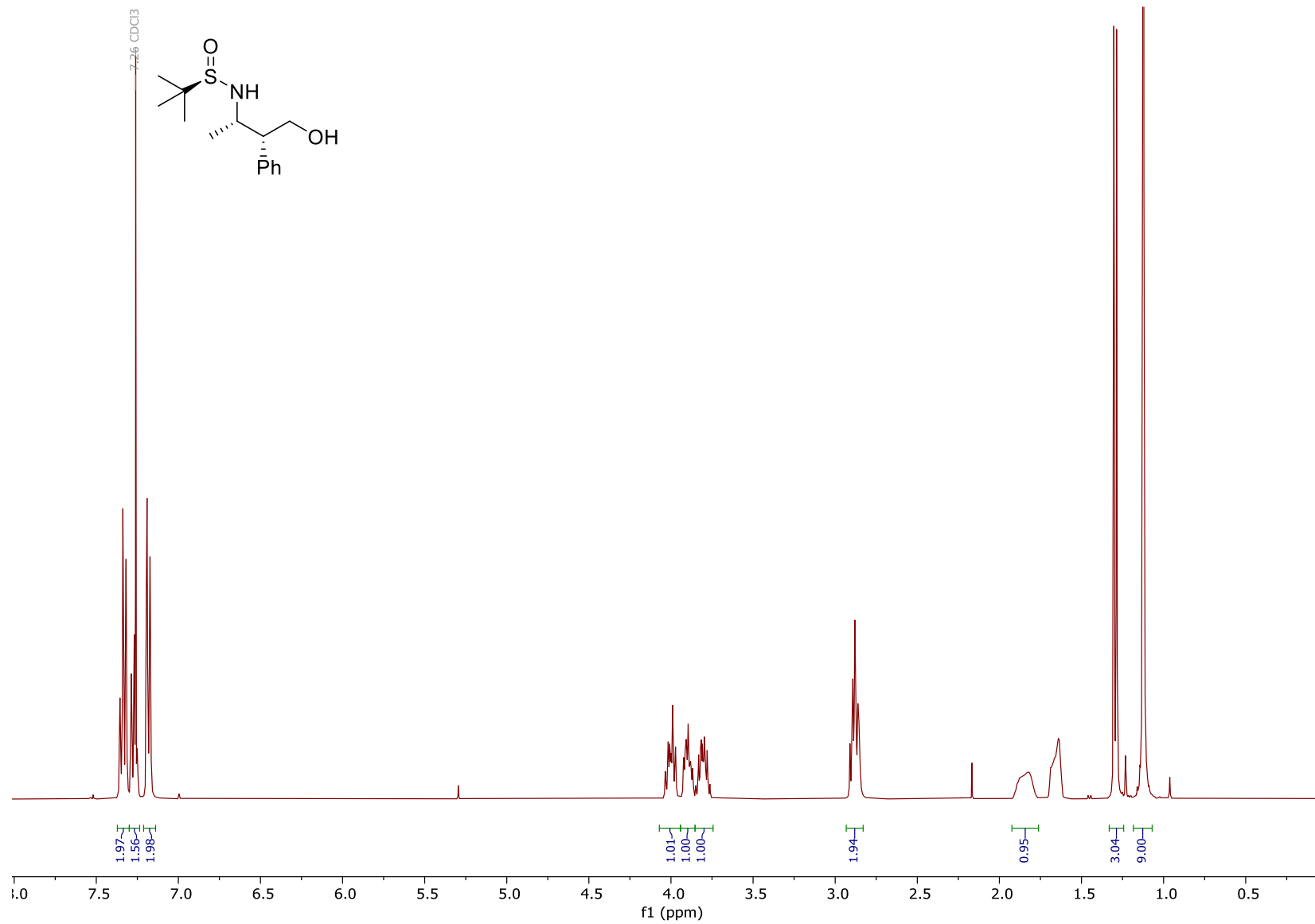
**Pielikums:**



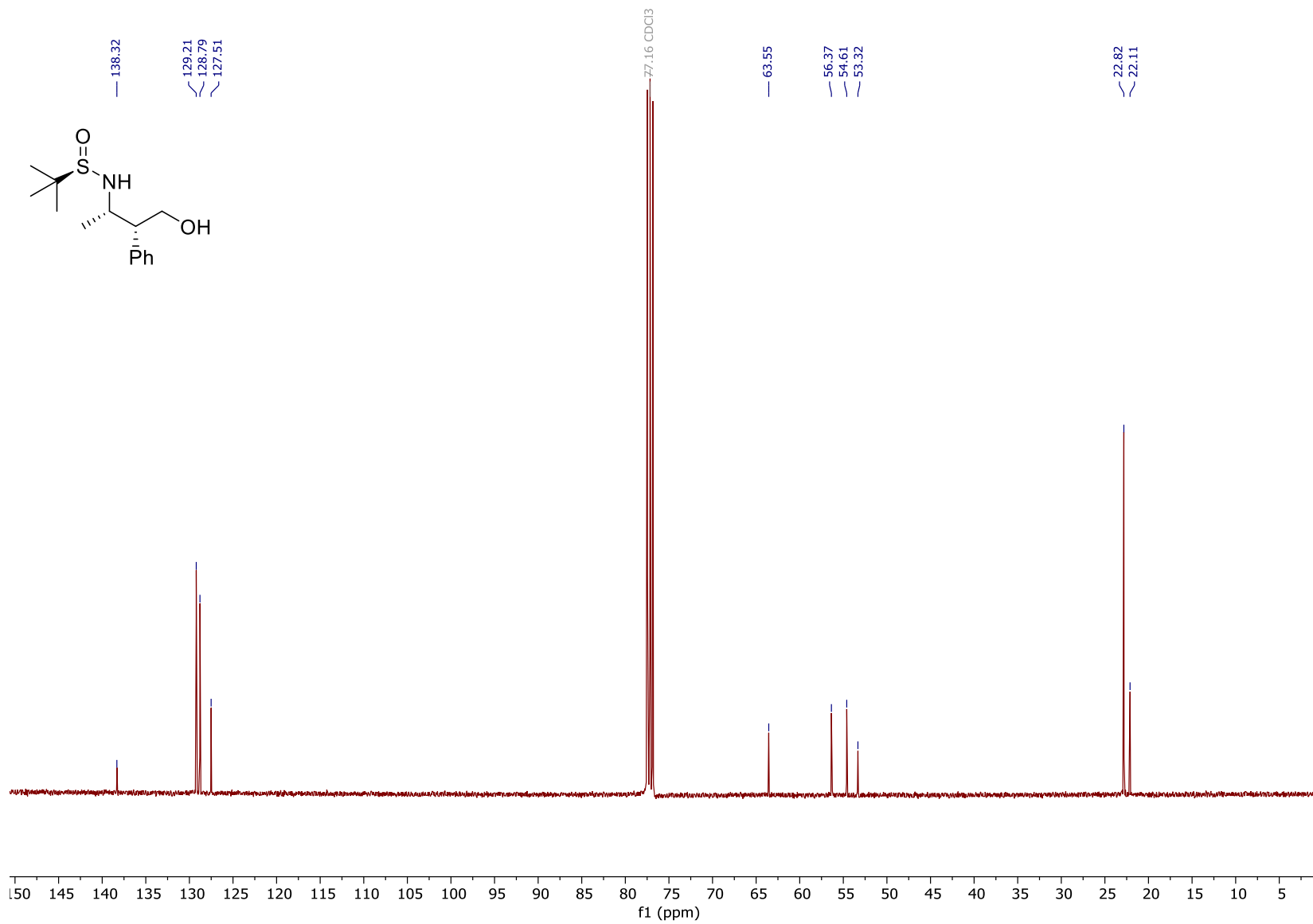
*p1. att. 77* <sup>1</sup>H-KMR spektrs



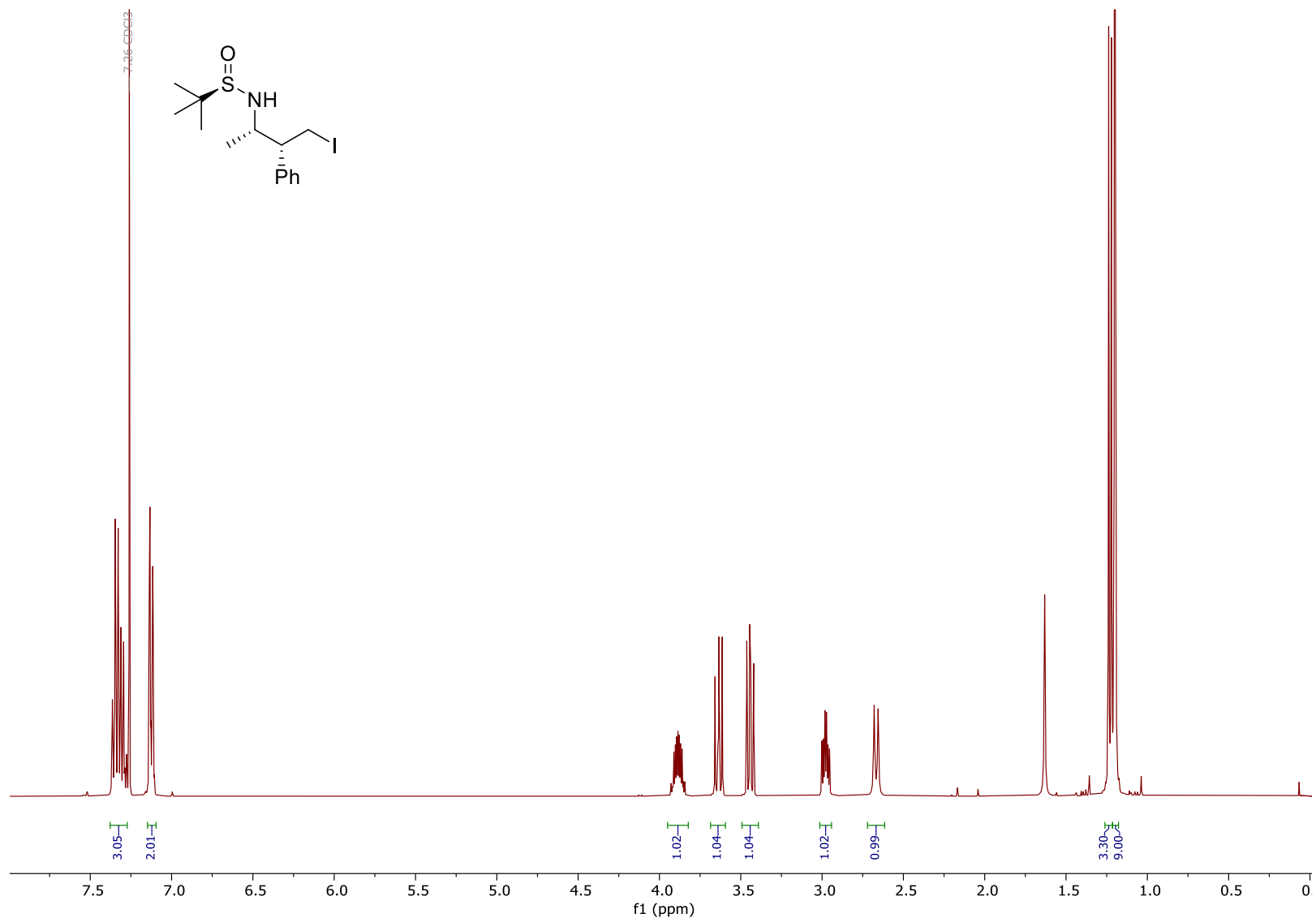
p2. att. 77 <sup>13</sup>C-KMR spektrs



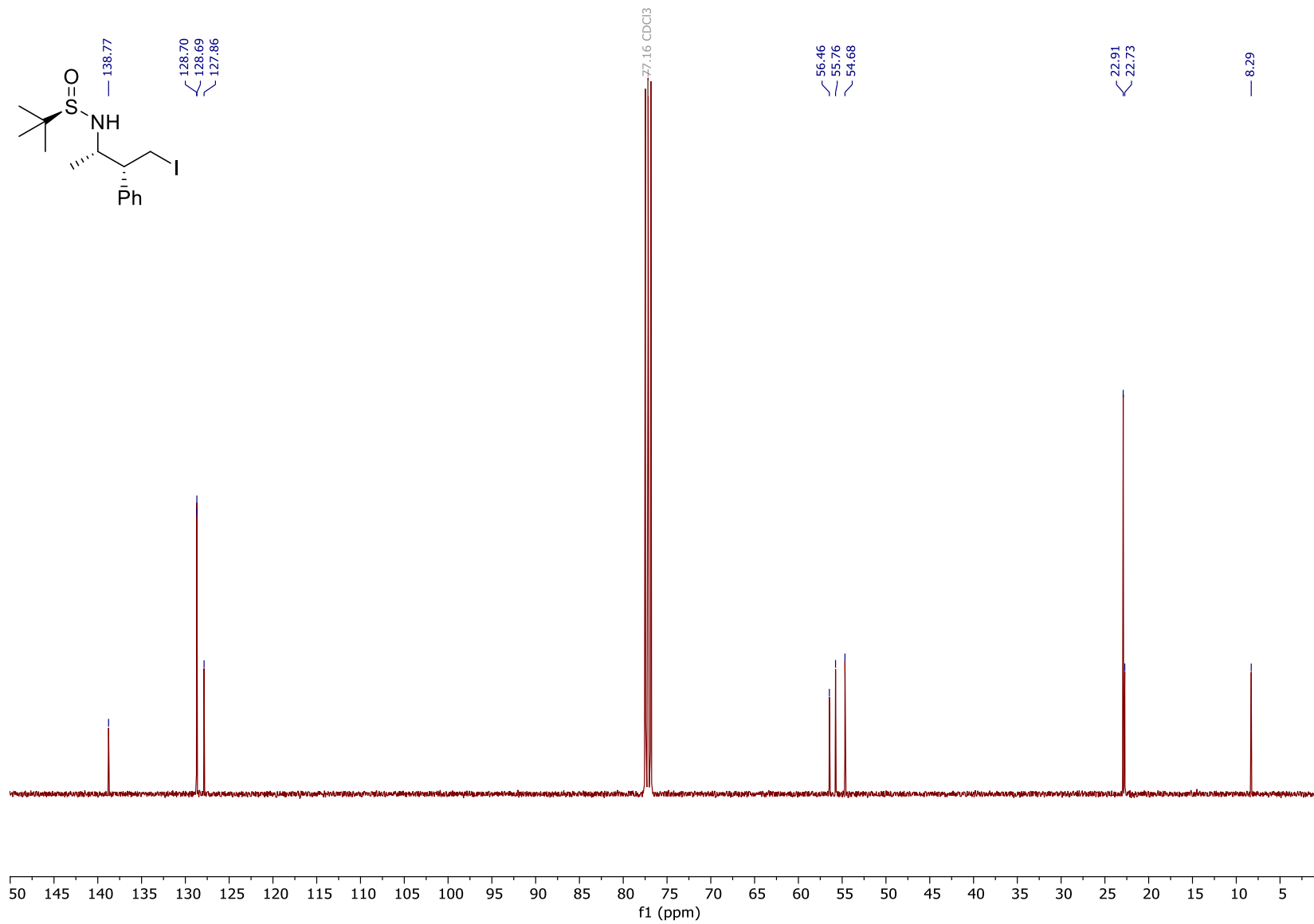
p3. att. 93 <sup>1</sup>H-KMR spektrs



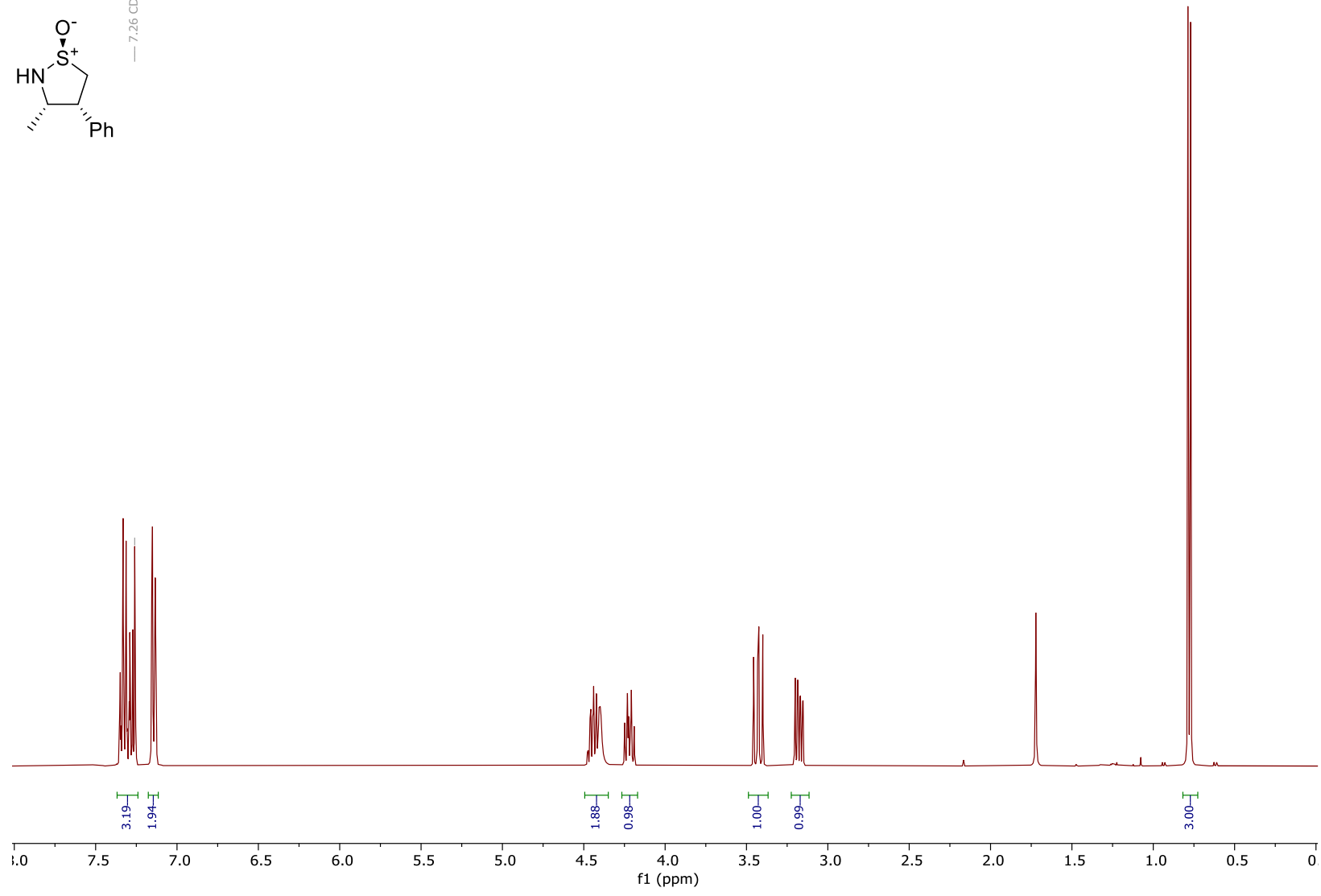
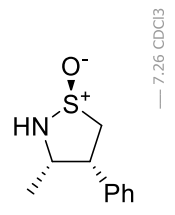
p4. att. 93  $^{13}\text{C-KMR}$  spektrs



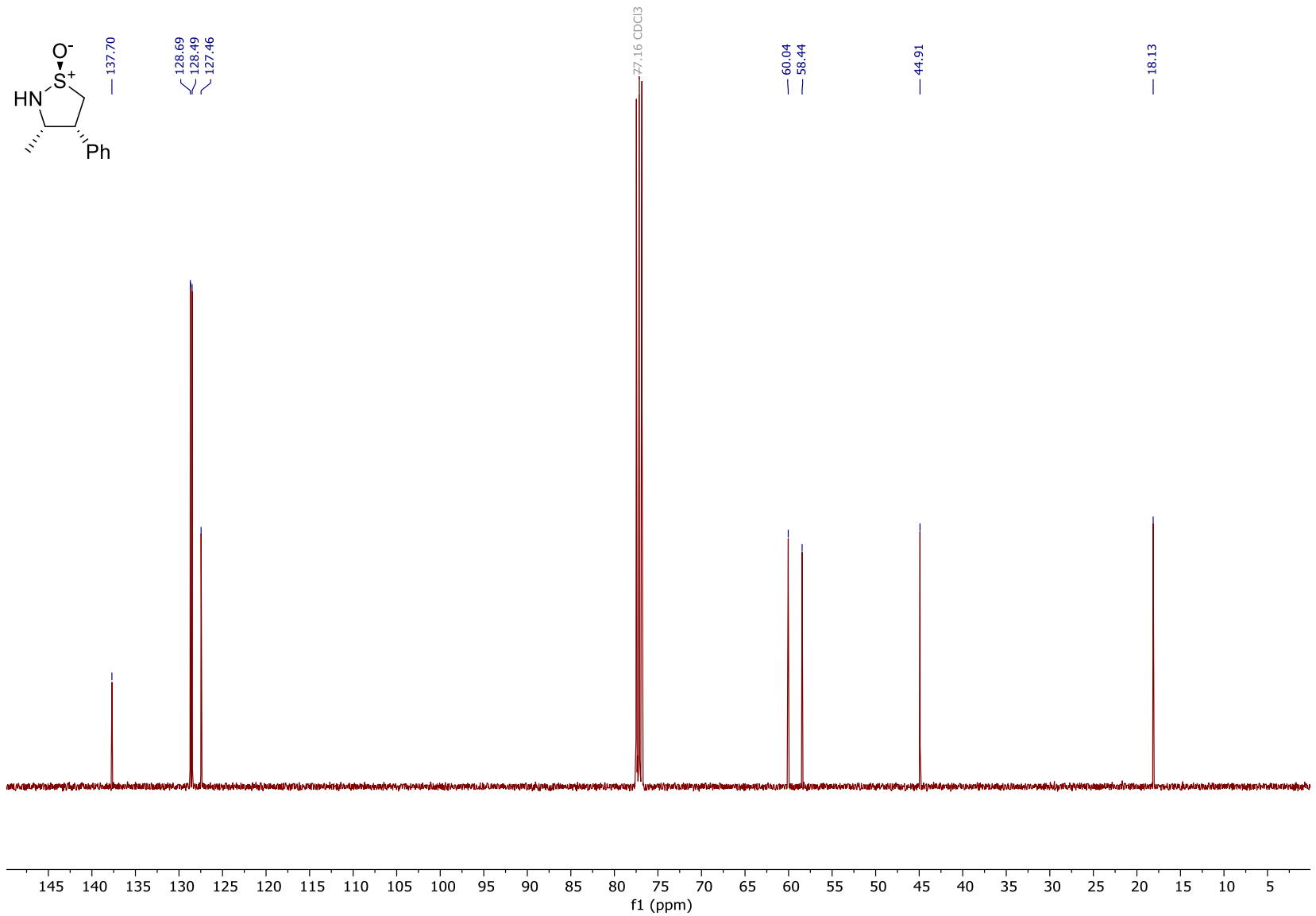
p5. att. 76 <sup>1</sup>H-KMR spektrs



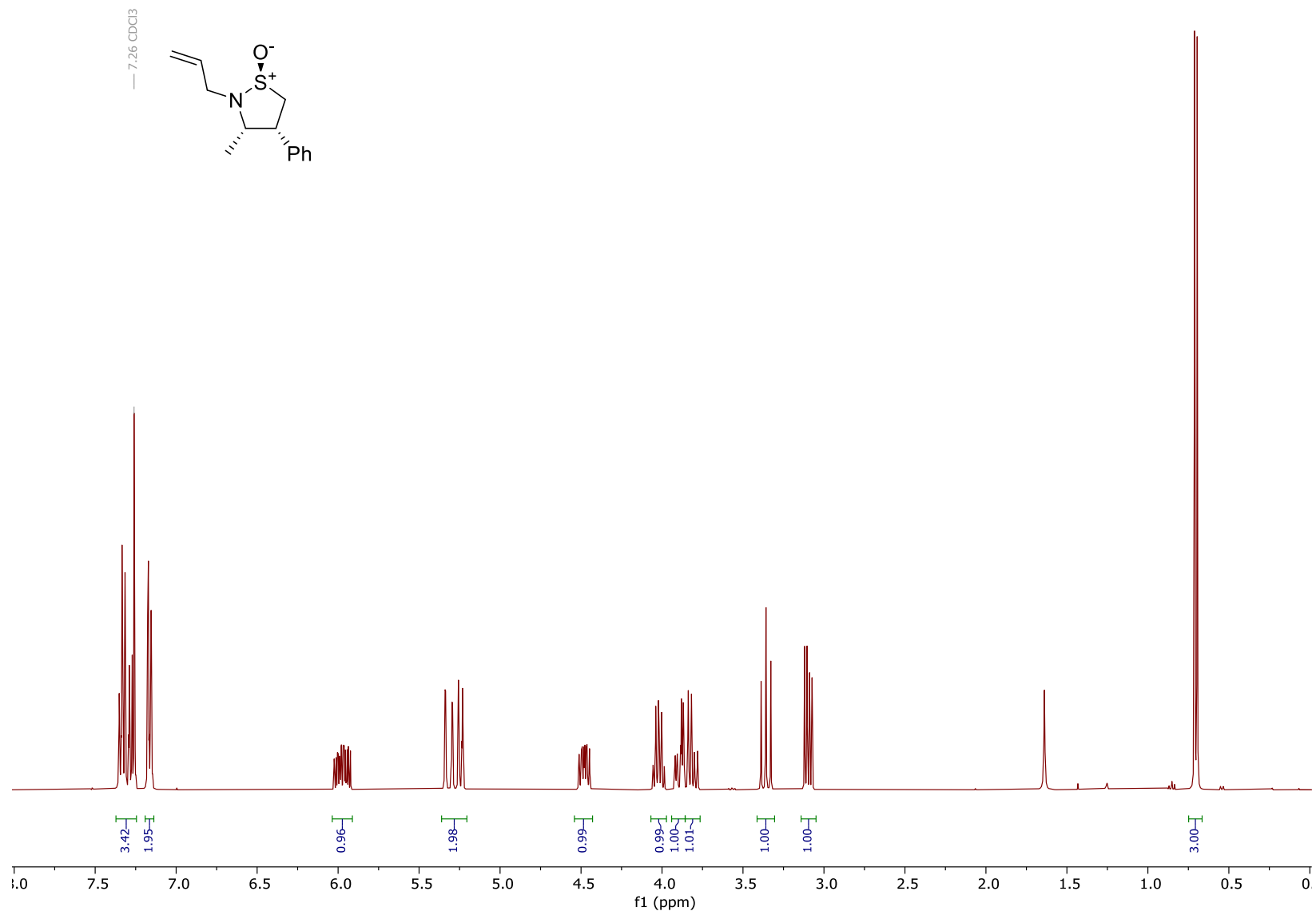
p6. att. 76  $^{13}\text{C}$ -KMR spektrs



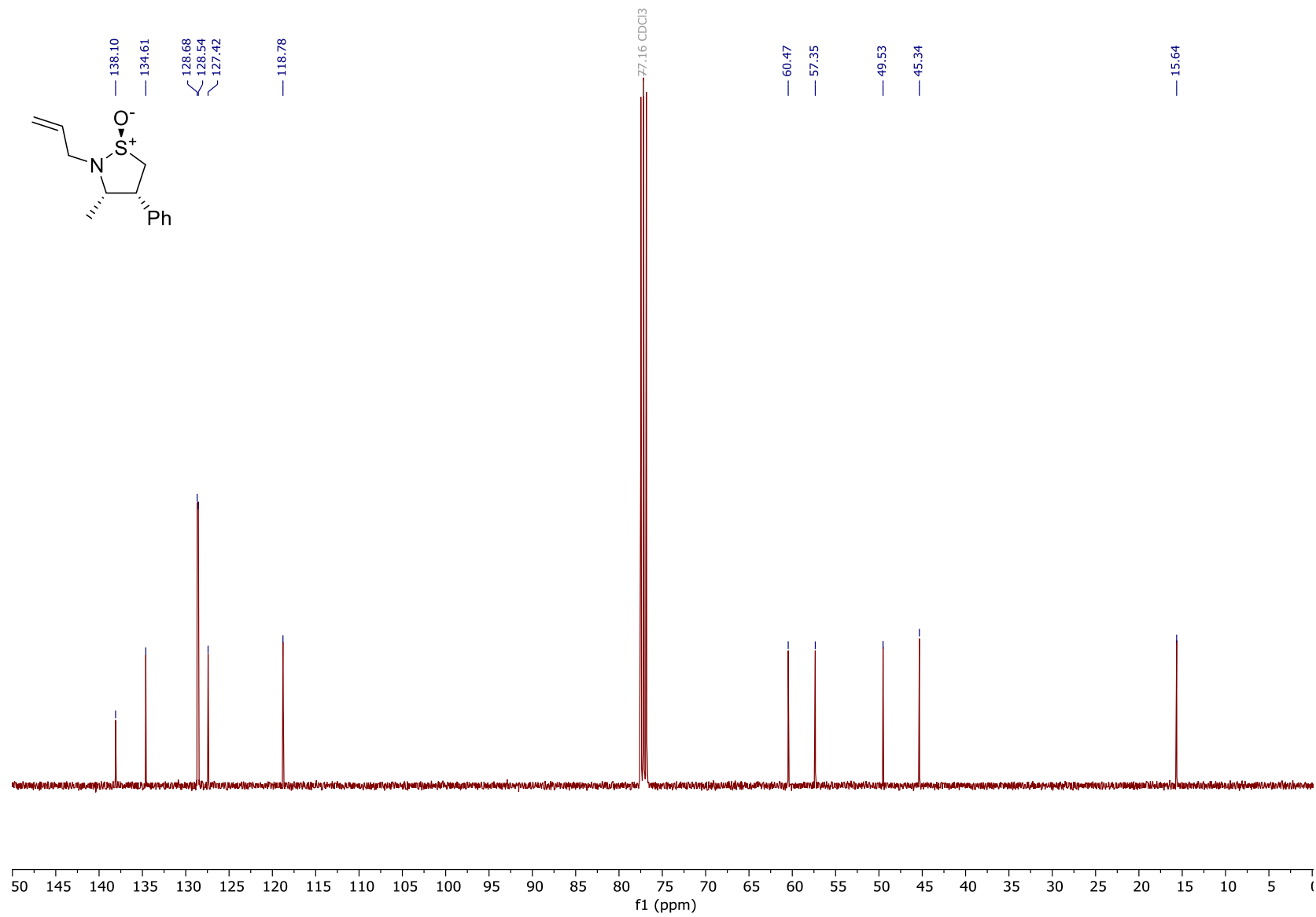
p7. att. 75 <sup>1</sup>H-KMR spektrs



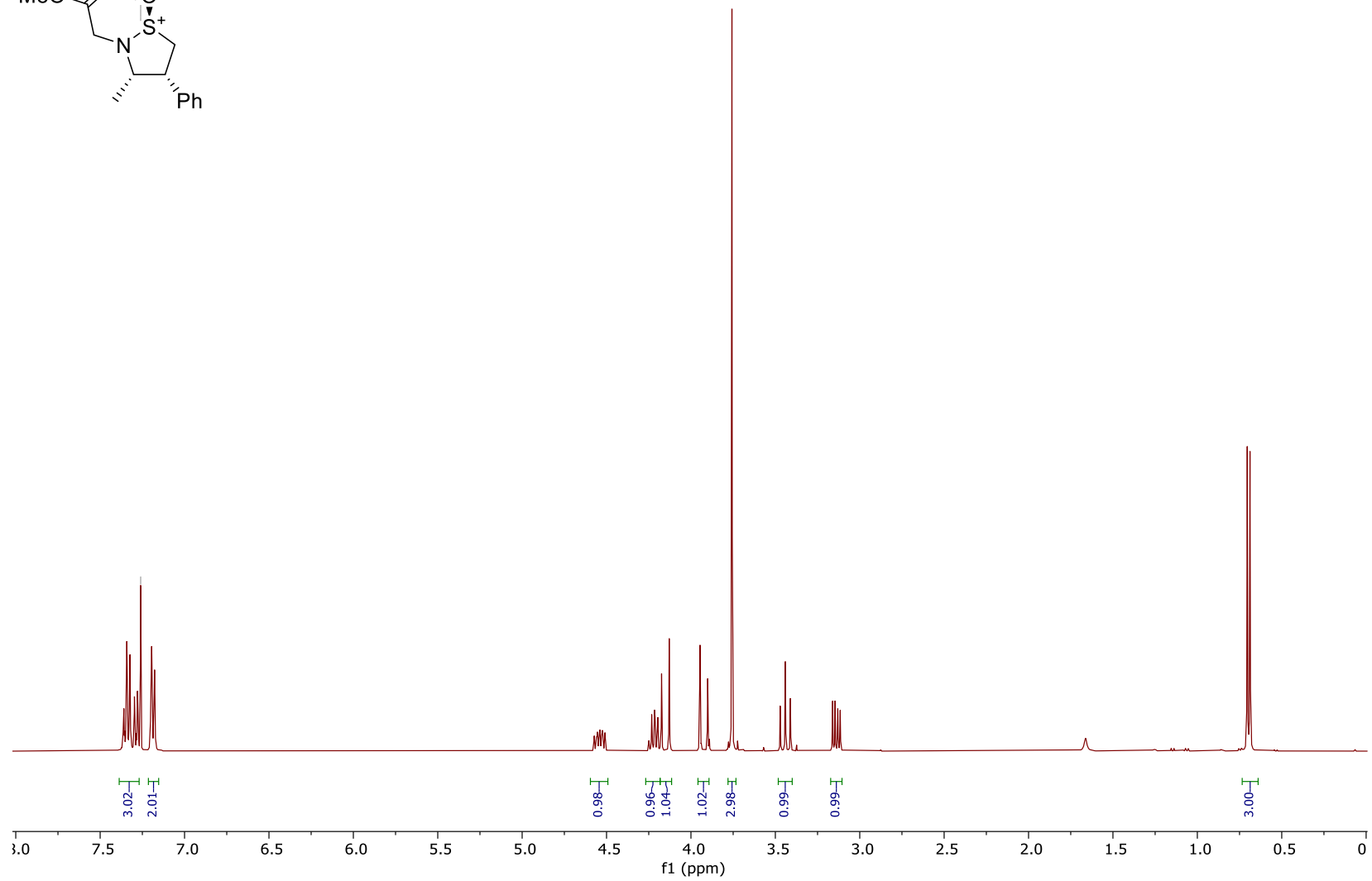
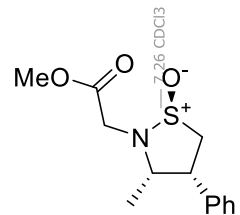
p8. att. 75 <sup>13</sup>C-KMR spektrs



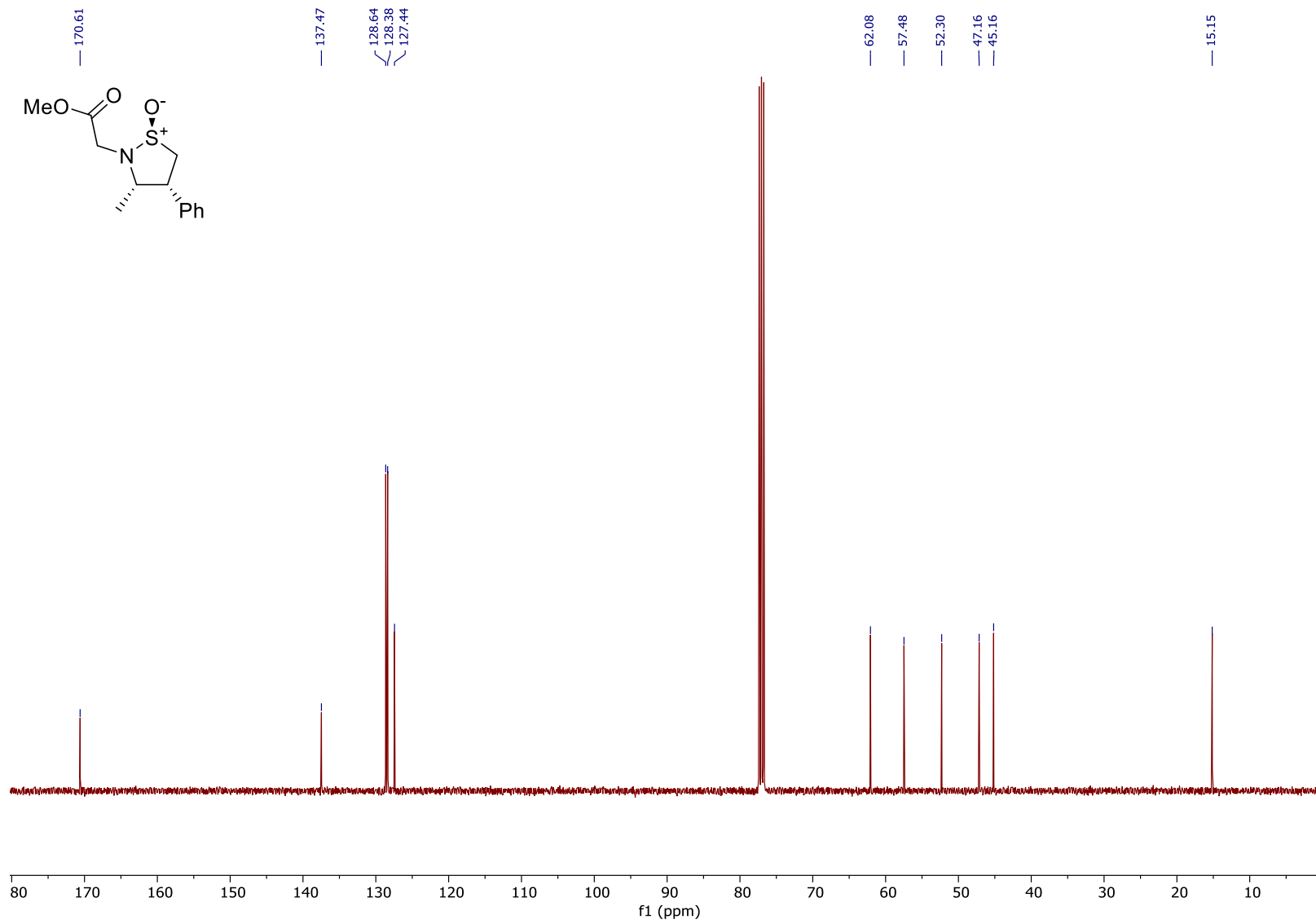
*p9. att. 93* <sup>1</sup>H-KMR spektrs



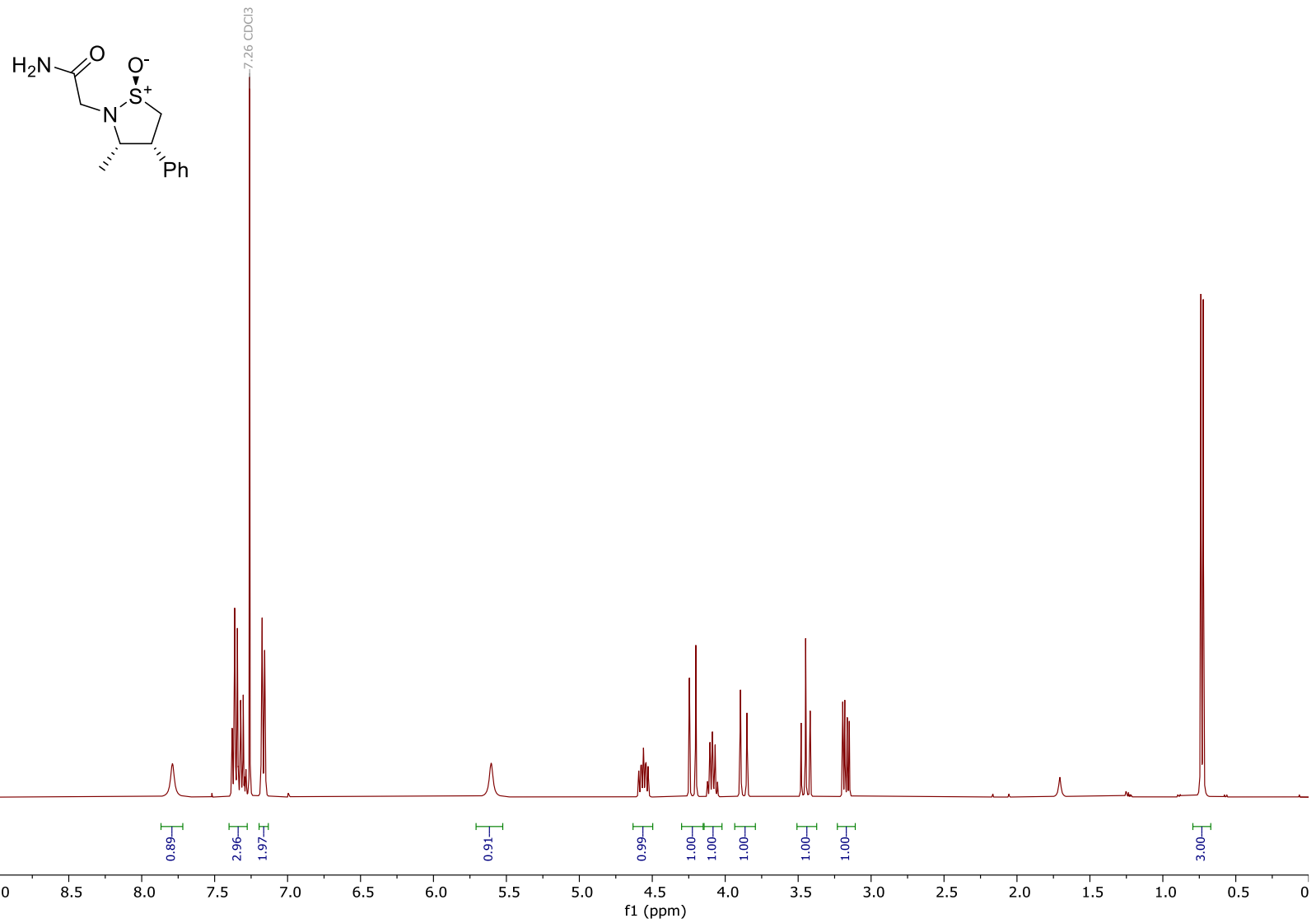
p10. att. 93  $^{13}\text{C}$ -KMR spektrs



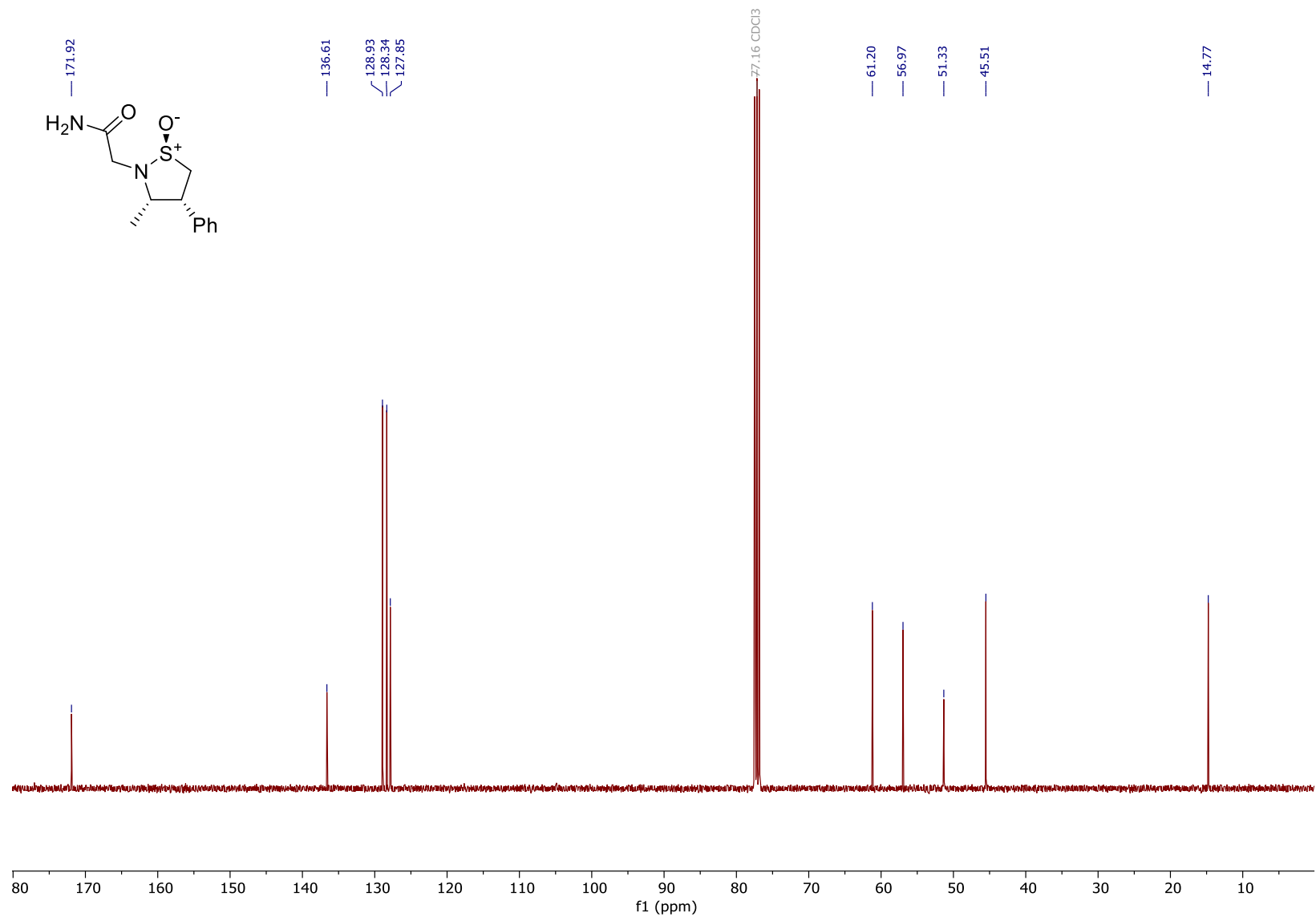
p11. att. 94 <sup>1</sup>H-KMR spektrs



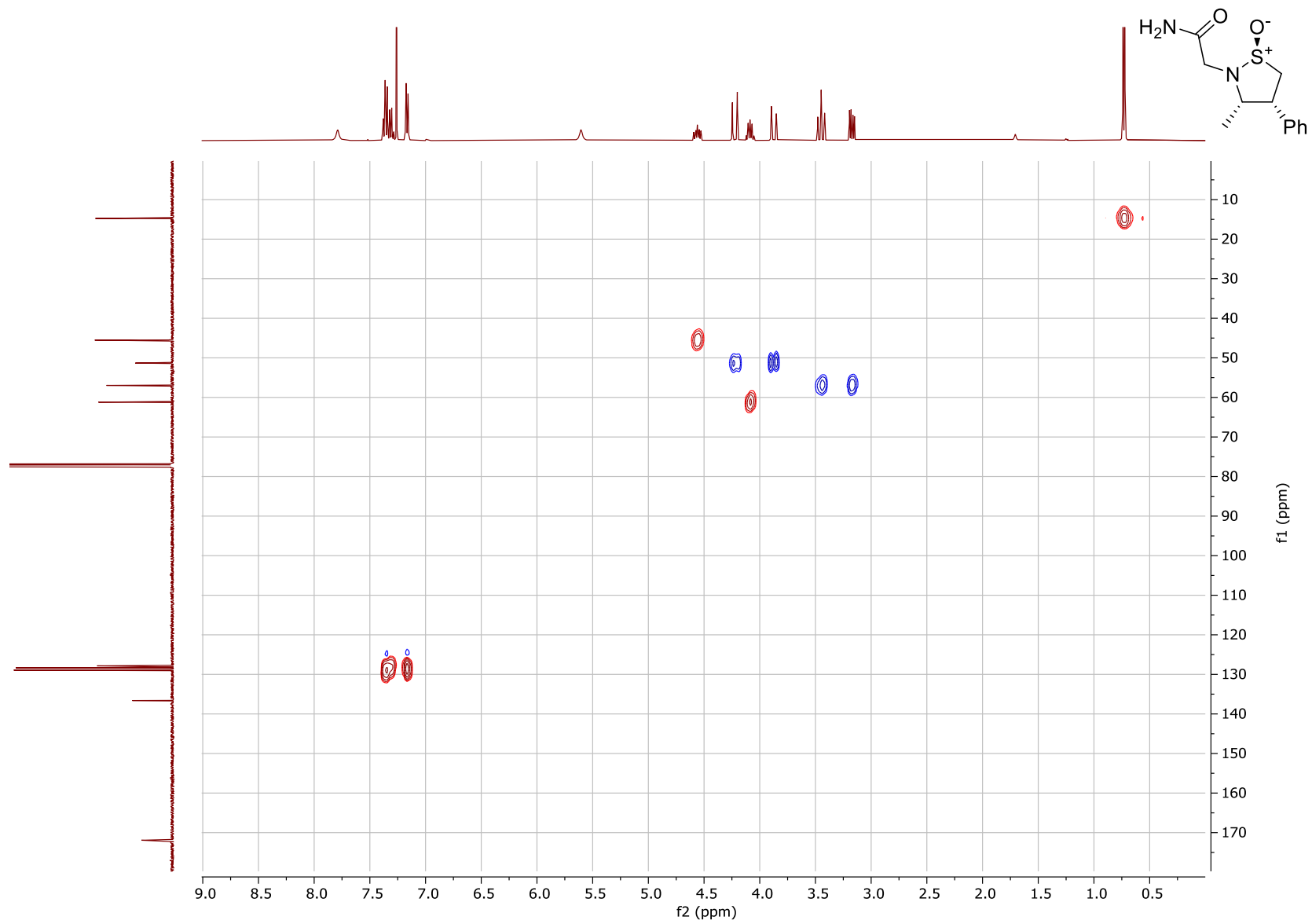
p12. att. 94 <sup>13</sup>C-KMR spektrs



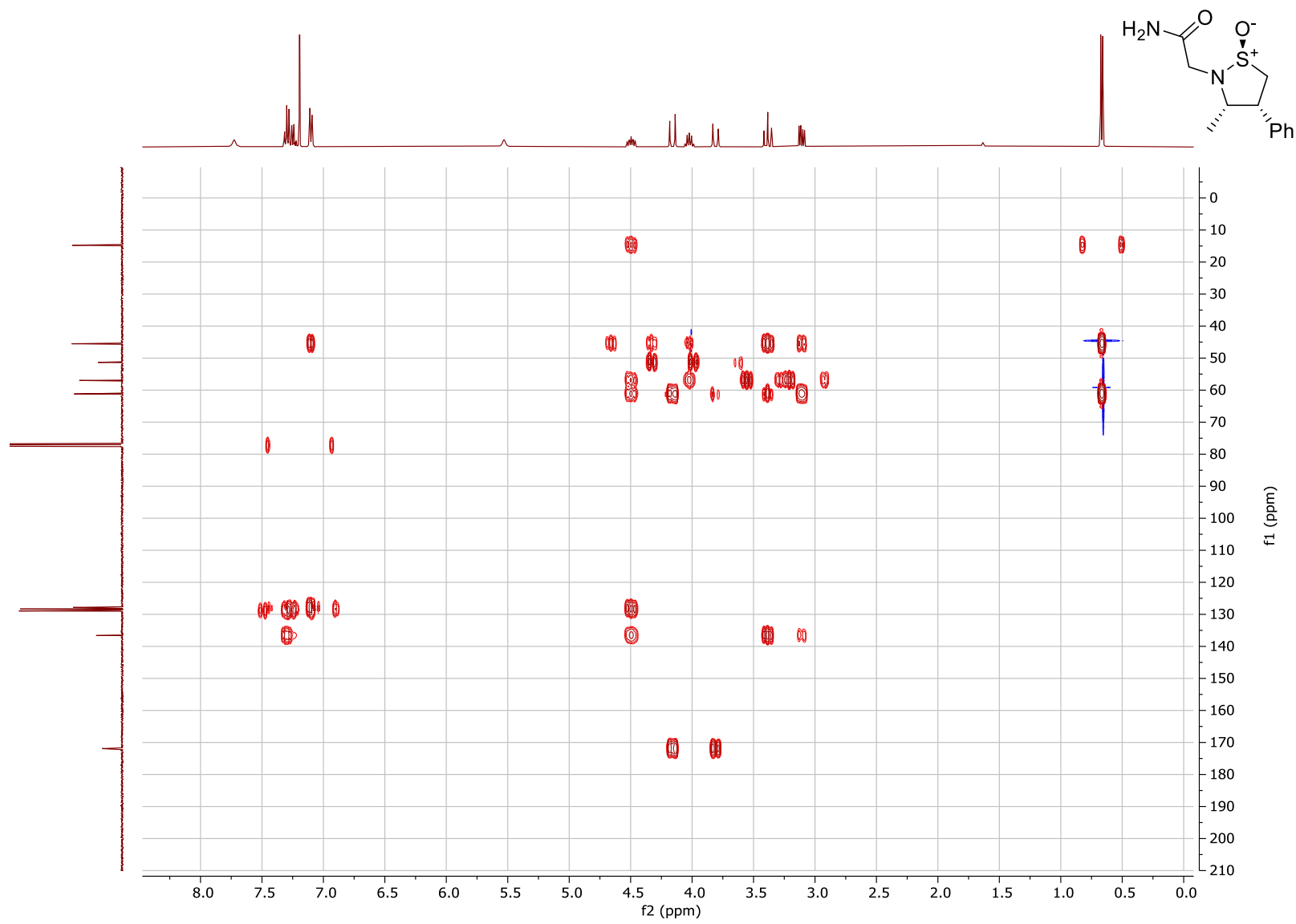
p13. att. 97 <sup>1</sup>H-KMR spektrs



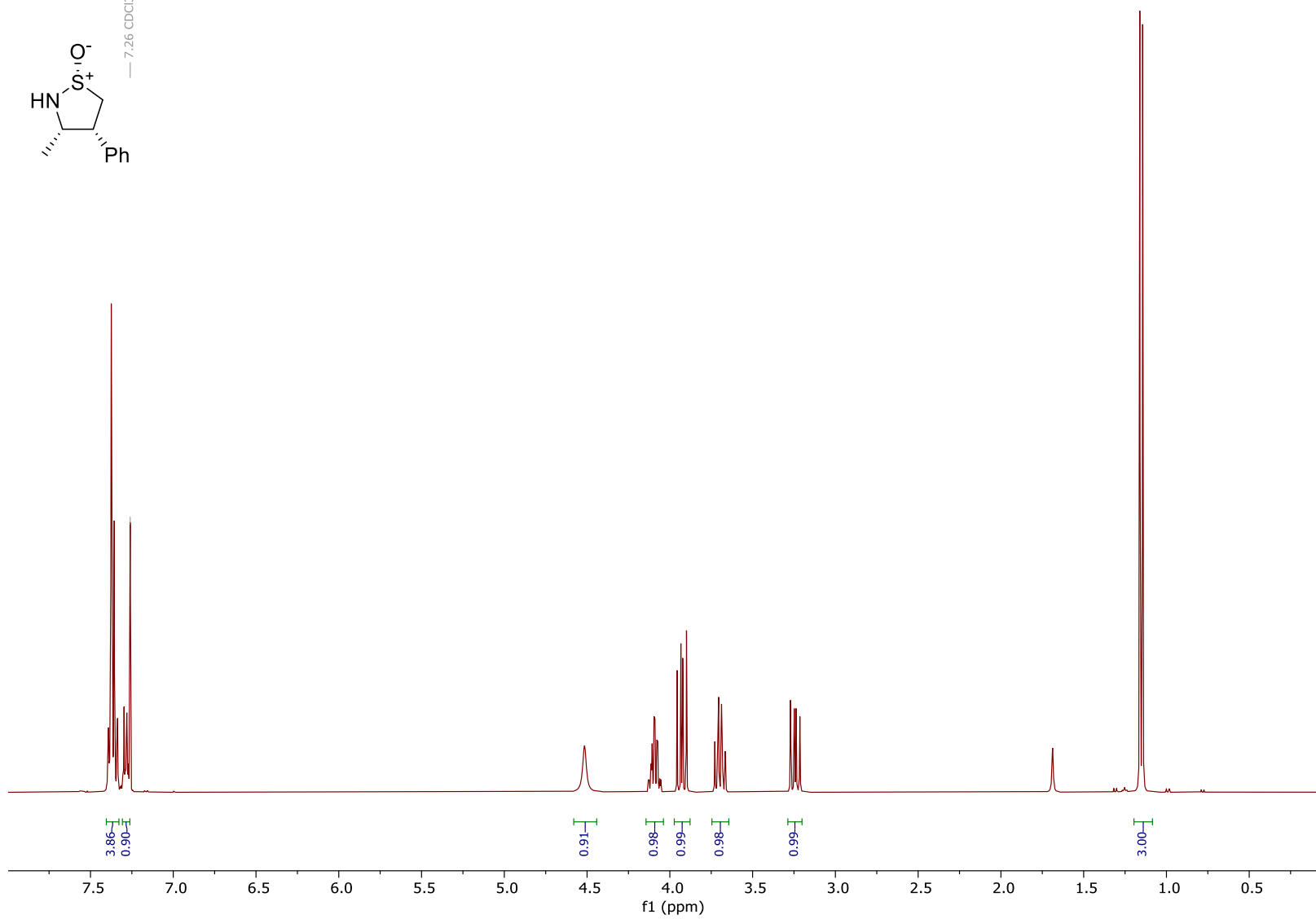
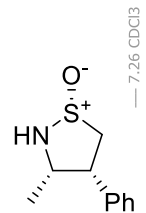
p14. att.  $^{13}\text{C}$ -KMR spektrs



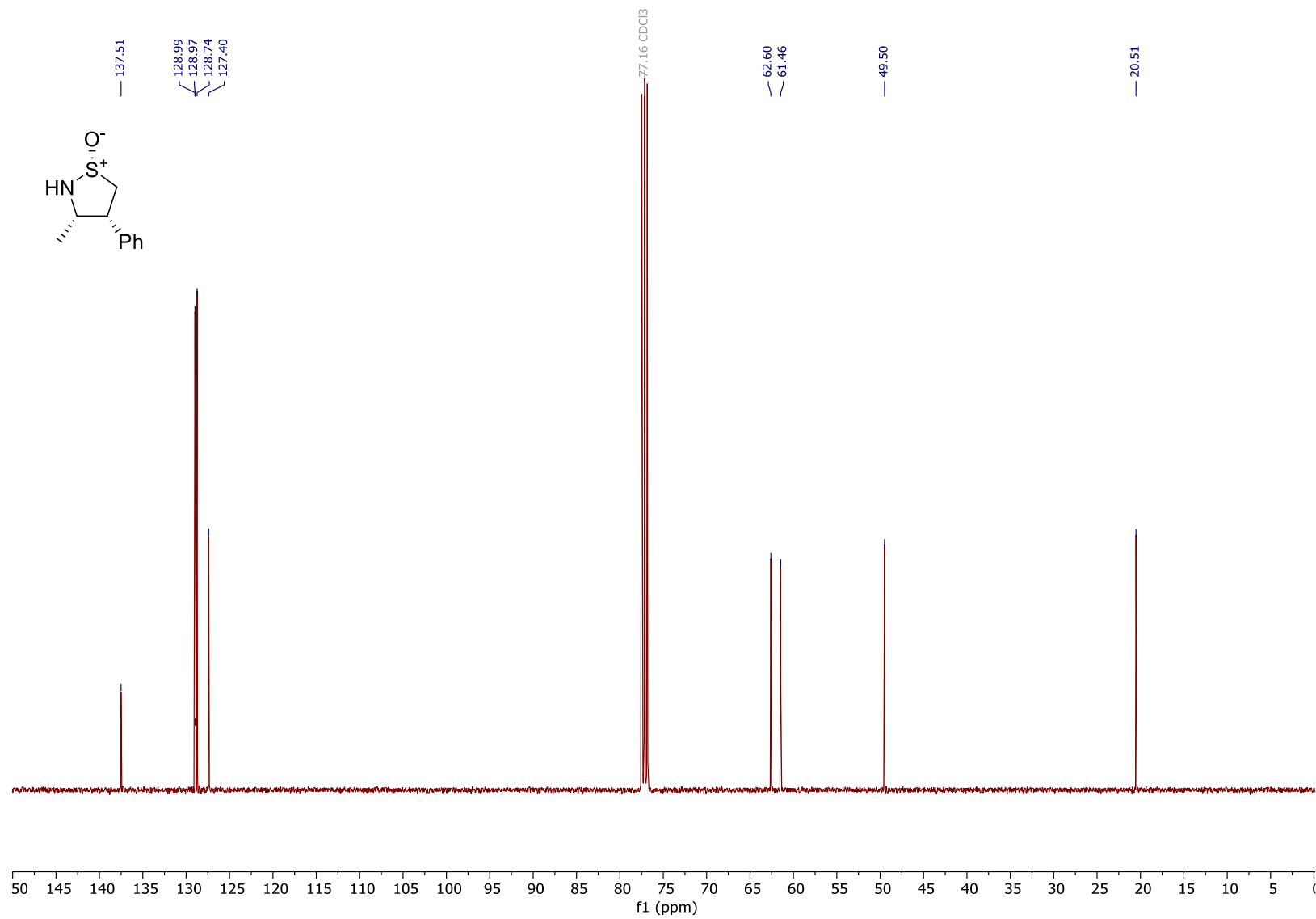
p15. att. 97 HSQC-KMR spektrs



p16. att. 97 HMBC-KMR spektrs

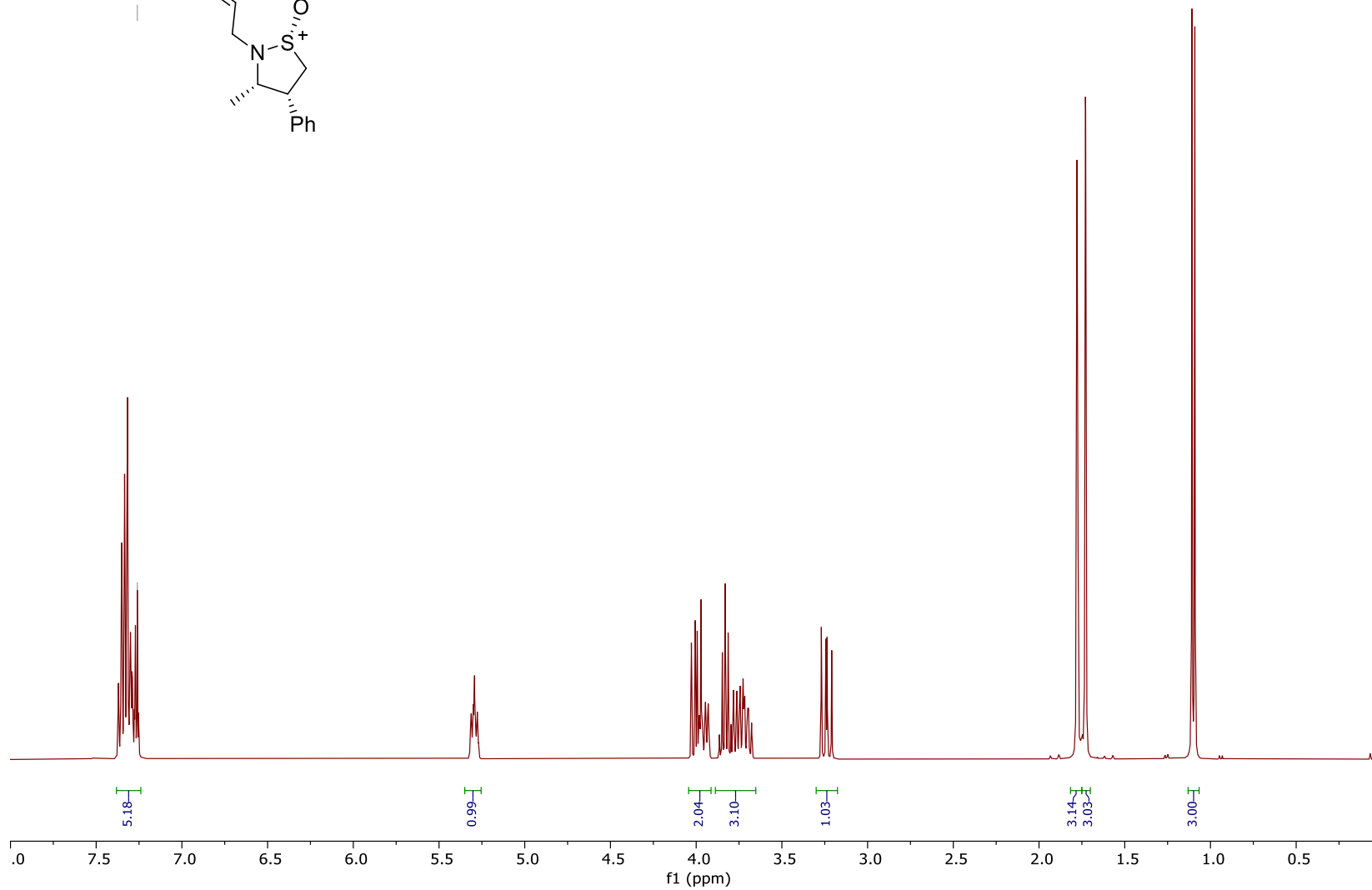
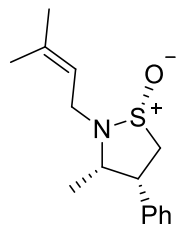


p17. att. **99** <sup>1</sup>H-KMR spektrs

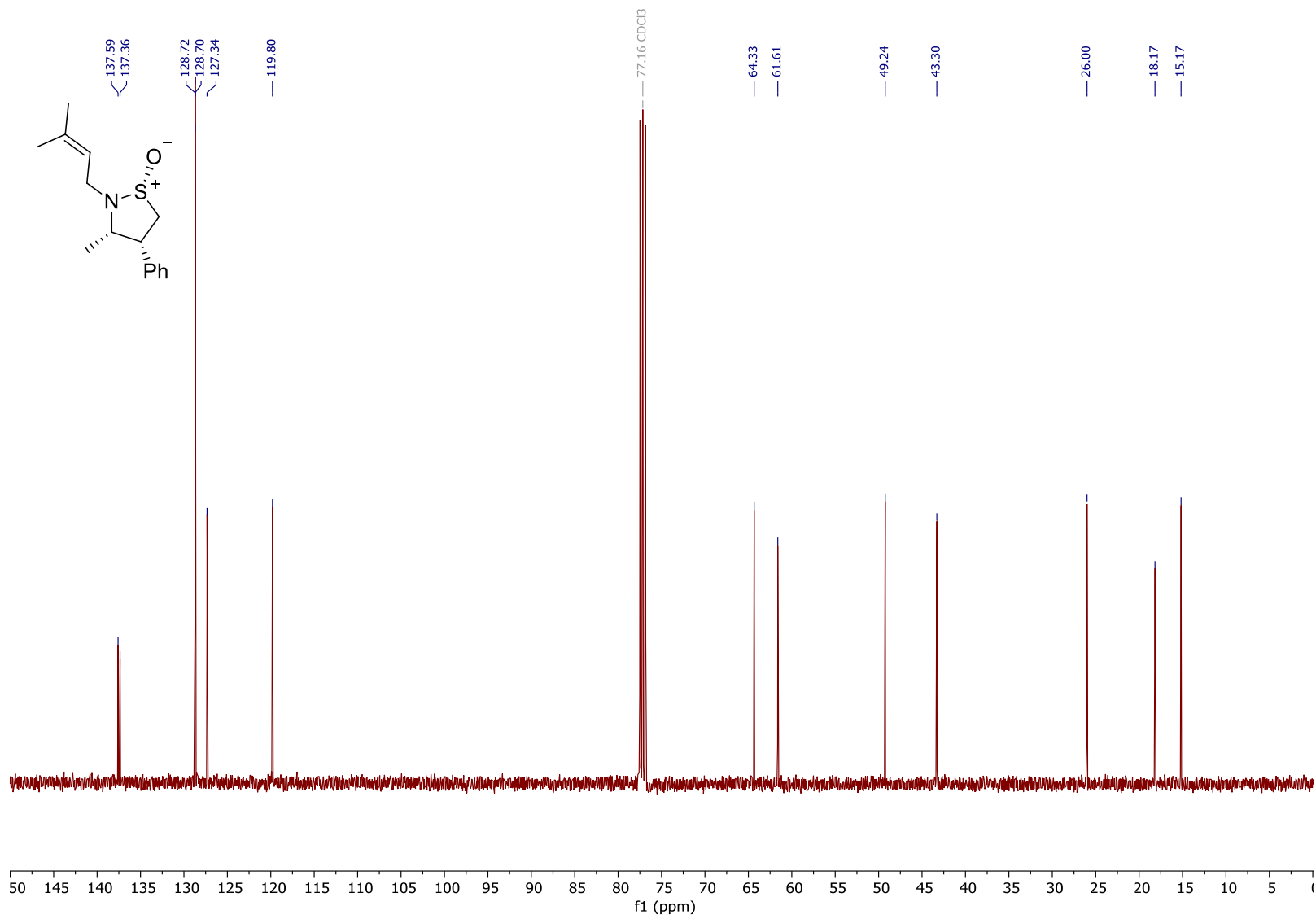


p18. att. 99 <sup>13</sup>C-KMR spektrs

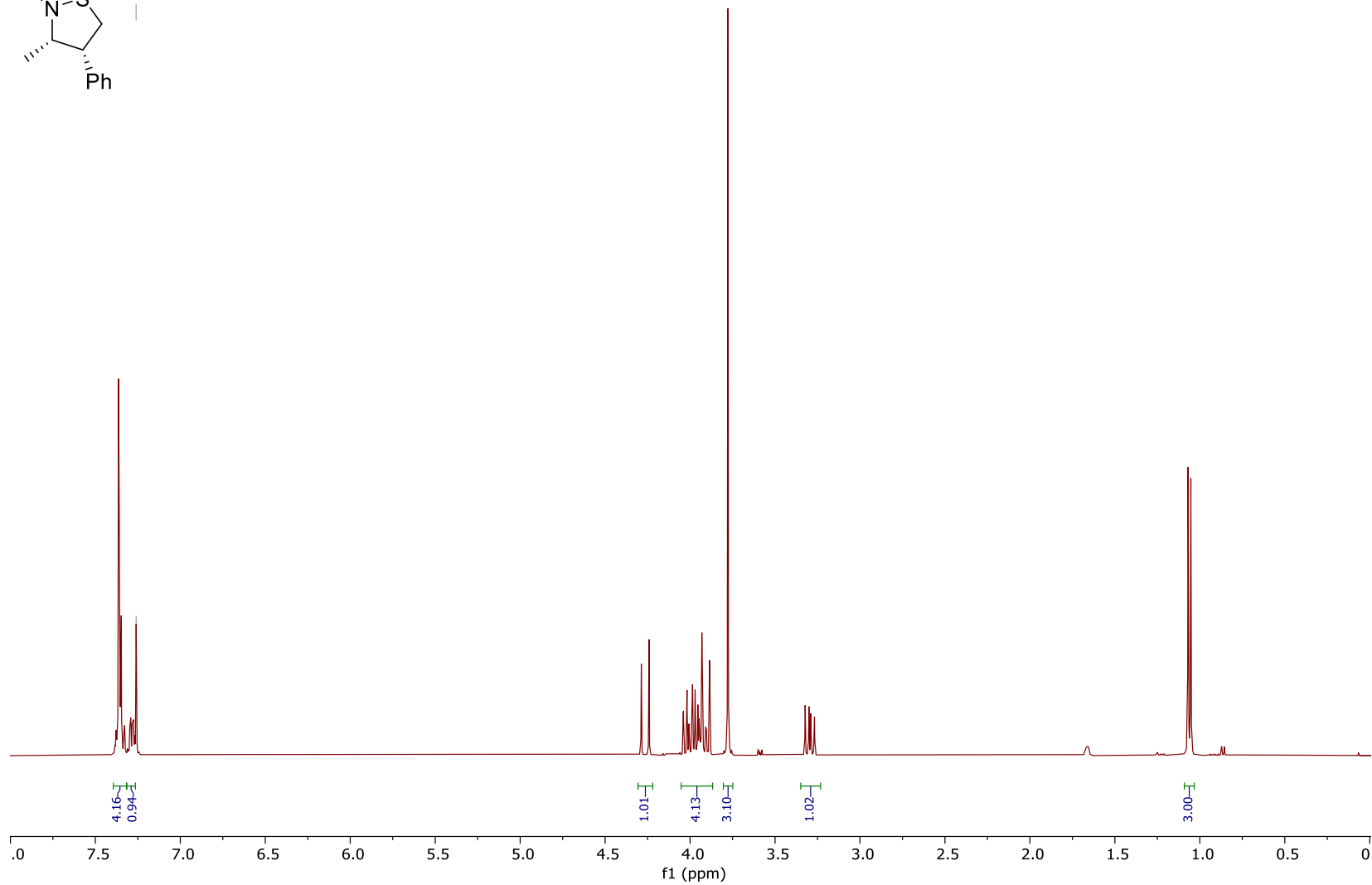
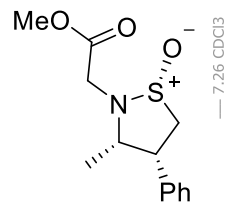
— 7.26 CDCl3



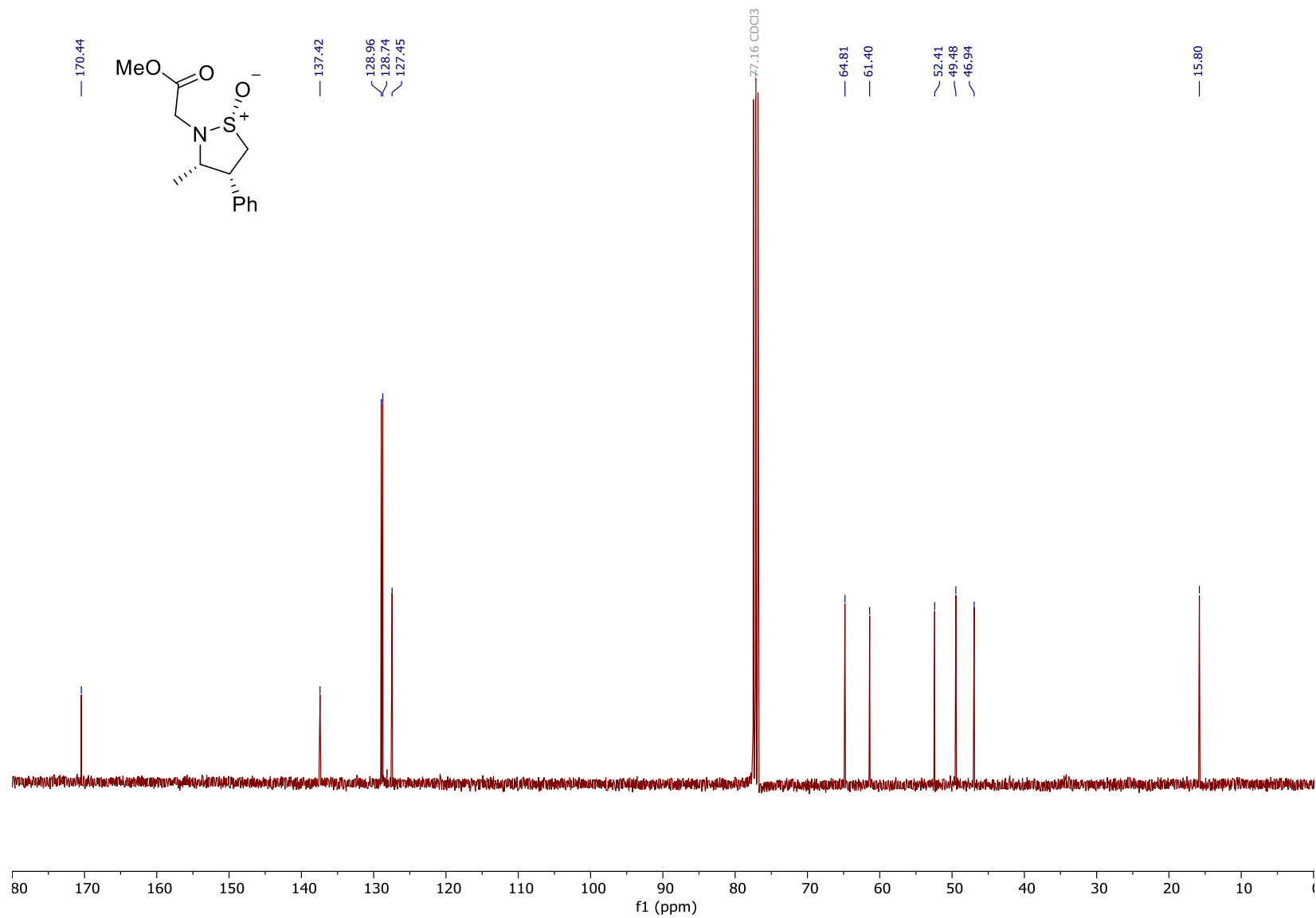
p19. att. <sup>1</sup>H-KMR spektrs



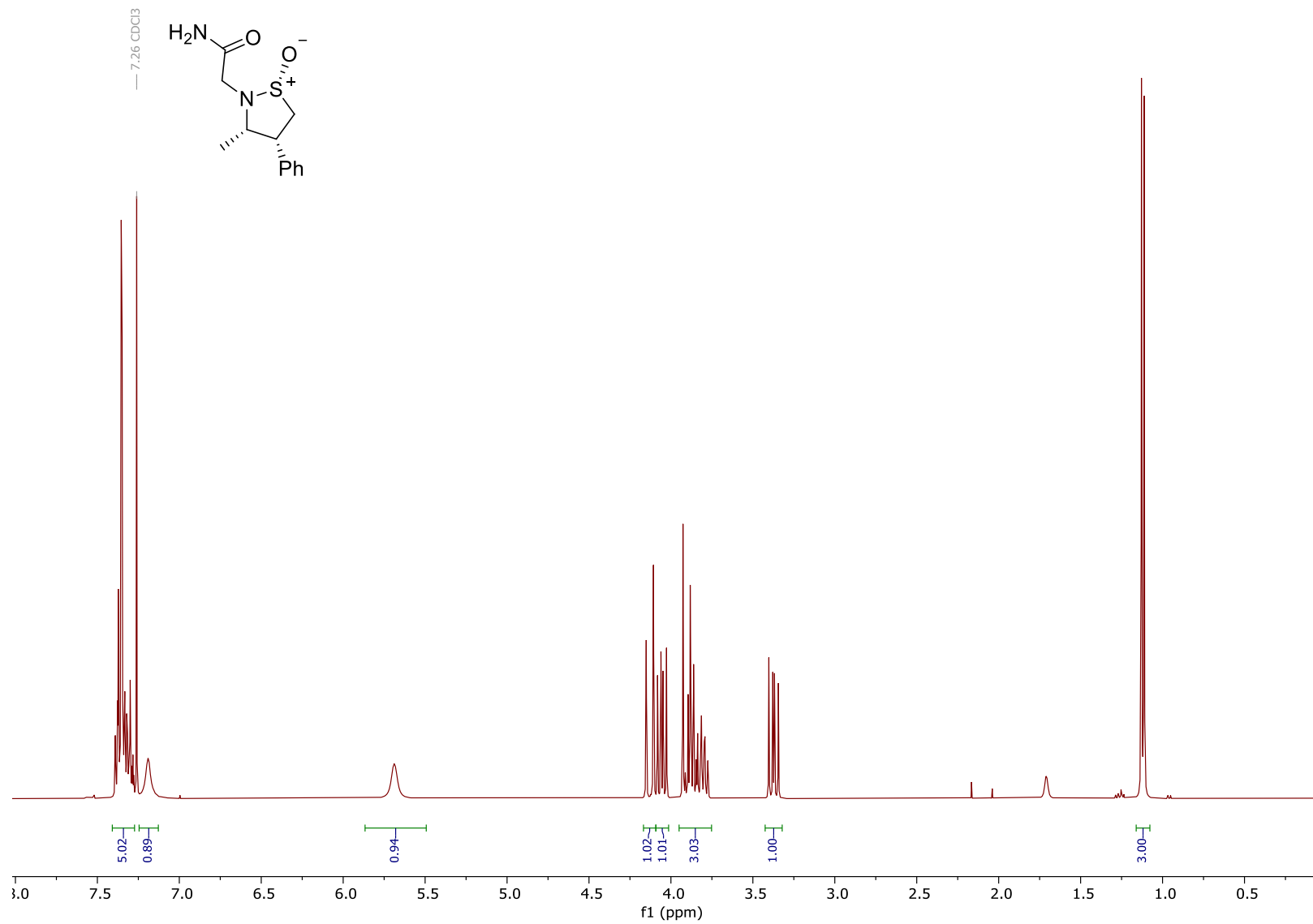
p20. att.  $^{13}\text{C}$ -KMR spektrs



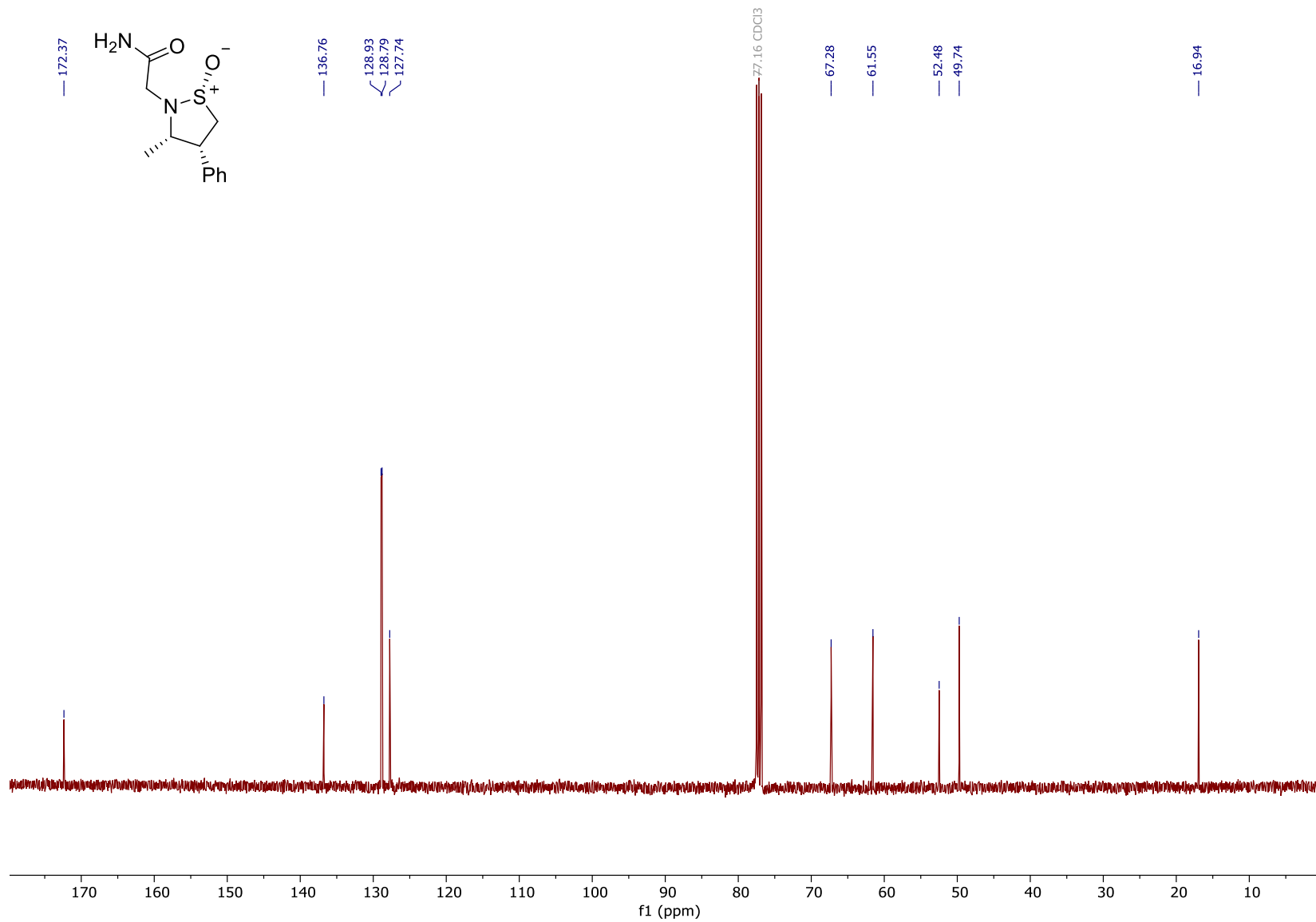
p21. att. 104 <sup>1</sup>H-KMR spektrs



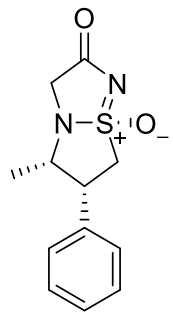
p22. att.  $^{13}\text{C}$ -KMR spektrs



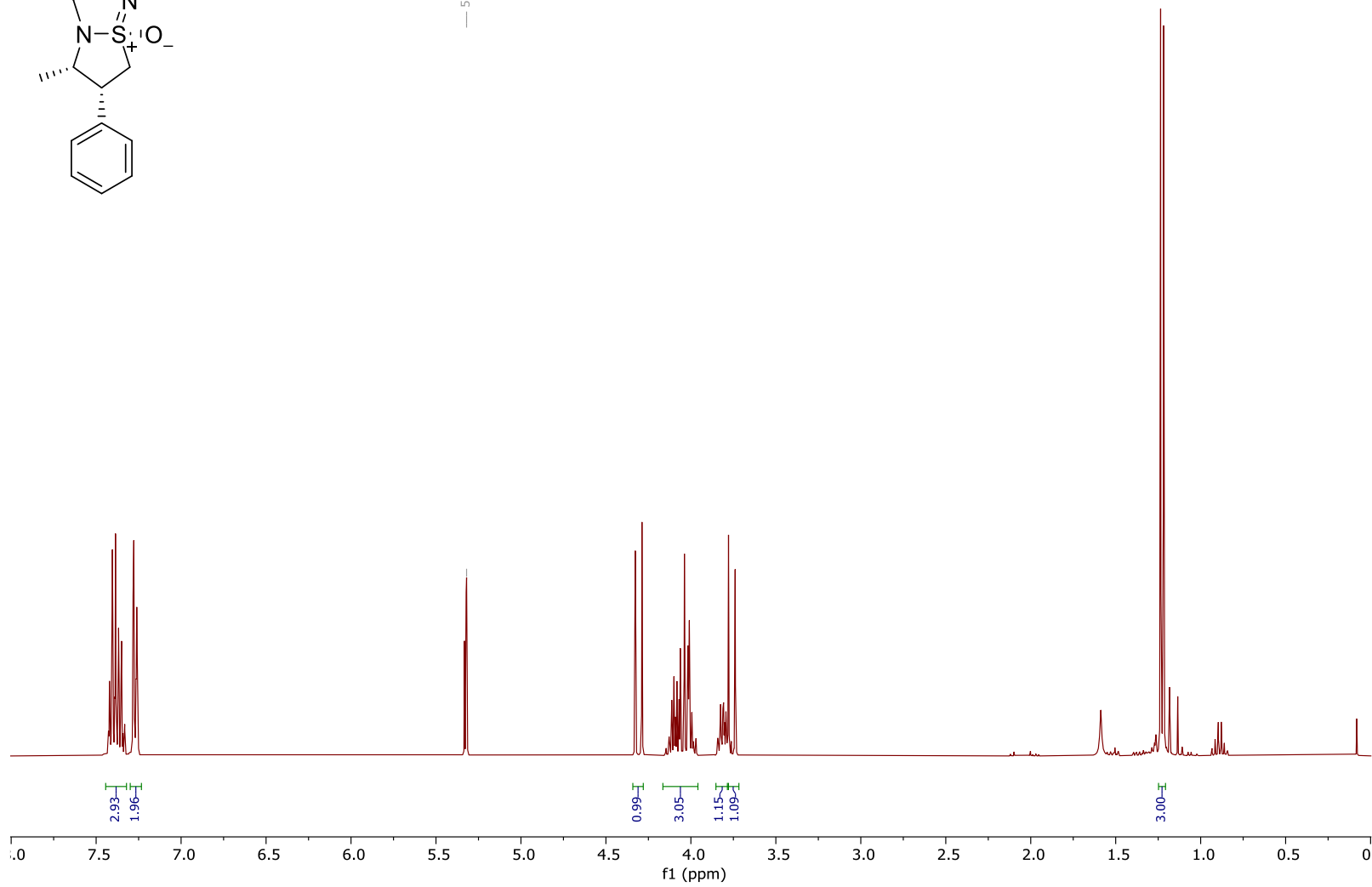
p23. att. 105 <sup>1</sup>H-KMR spektrs



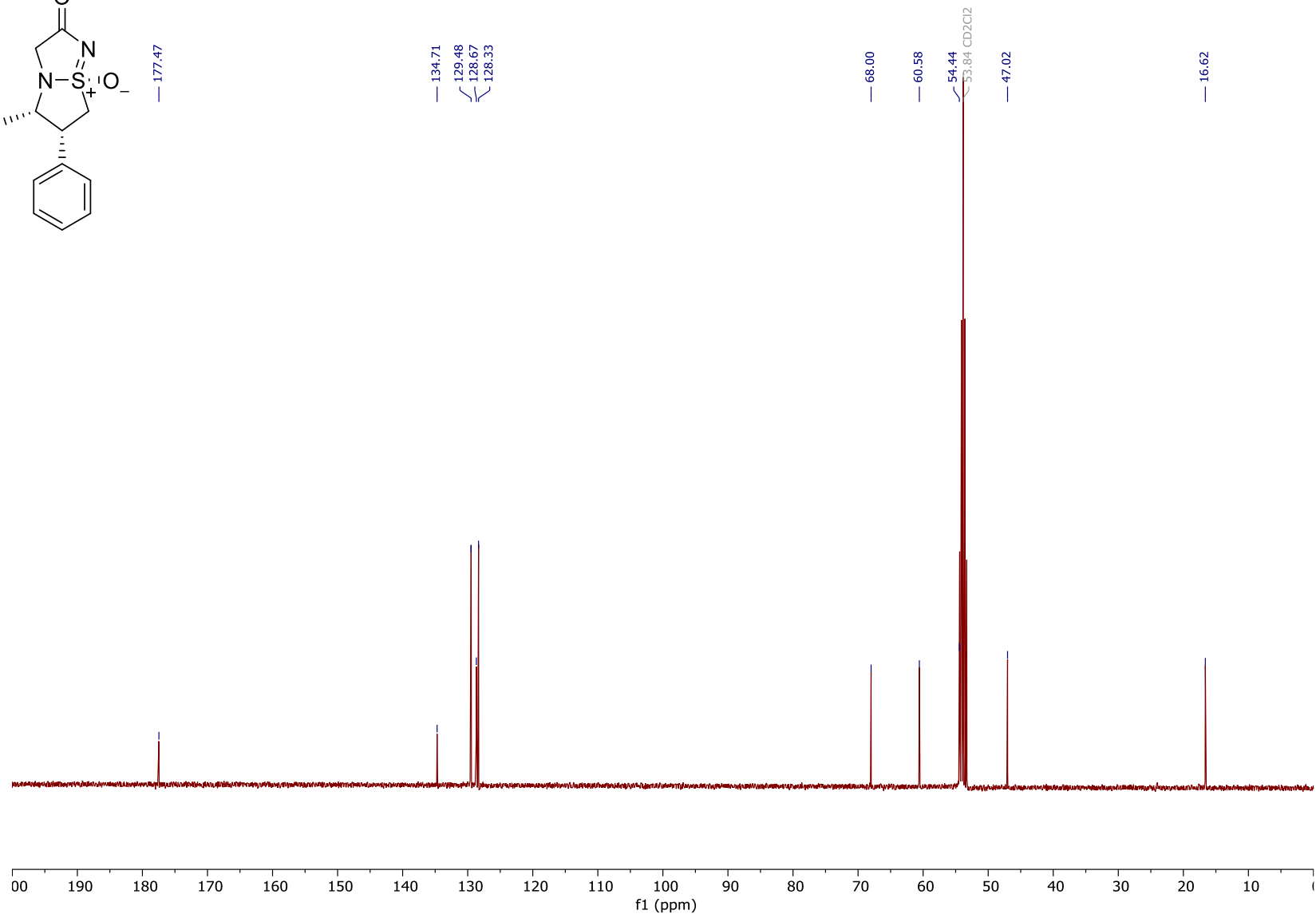
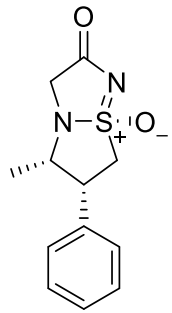
p24. att.  $^{13}\text{C}$ -KMR spektrs



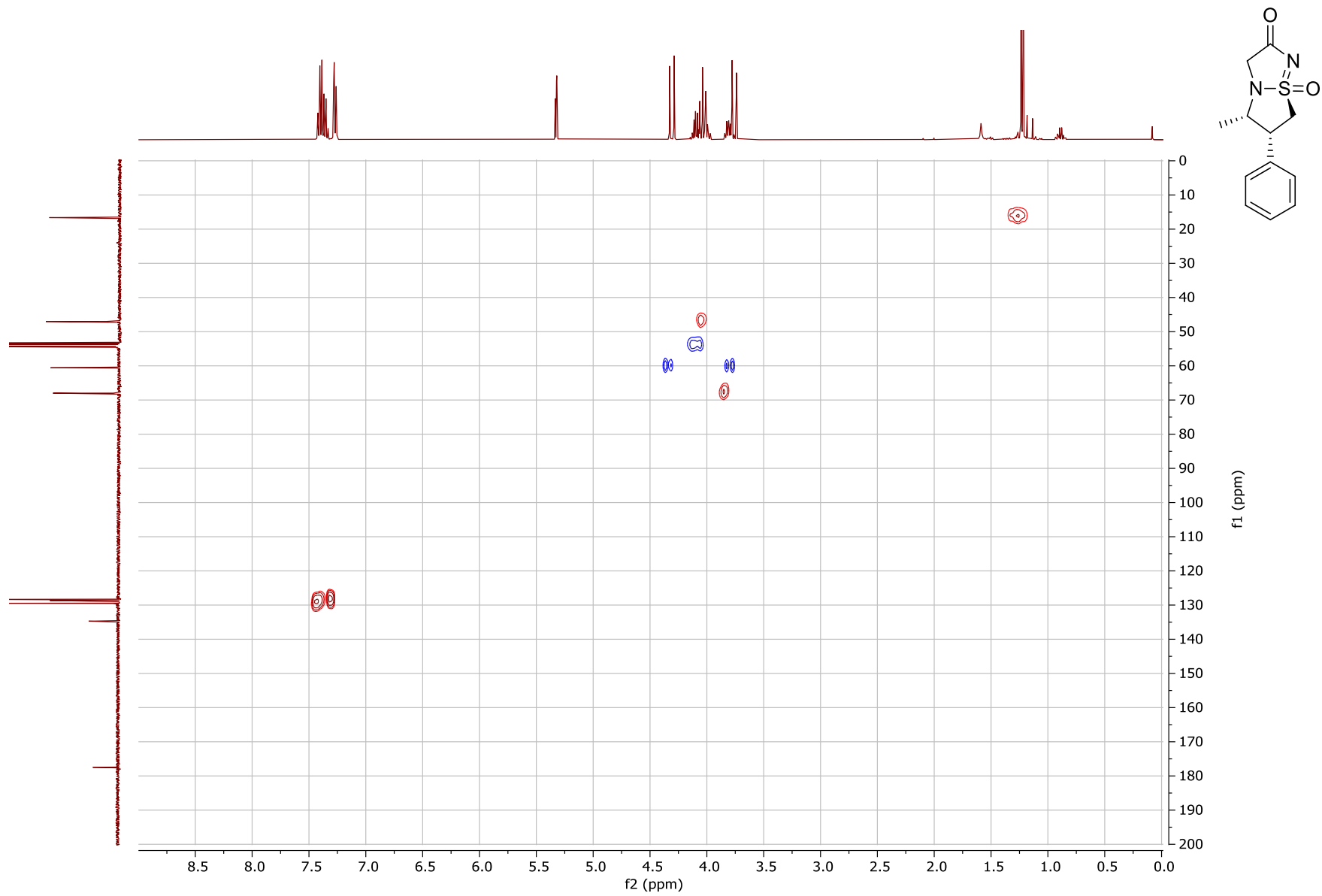
— 5.32 CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>



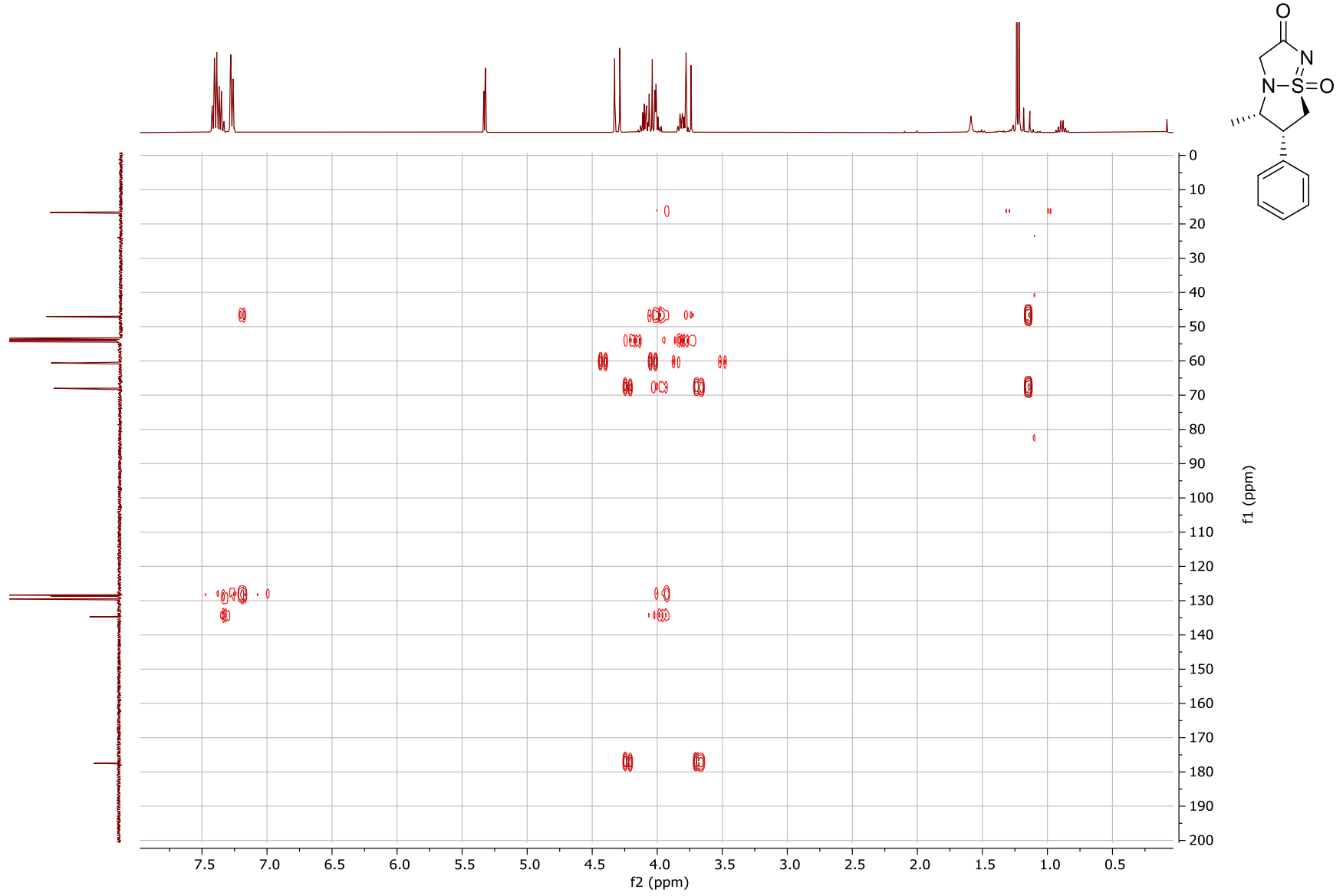
p25. att. <sup>1</sup>H-KMR spektrs



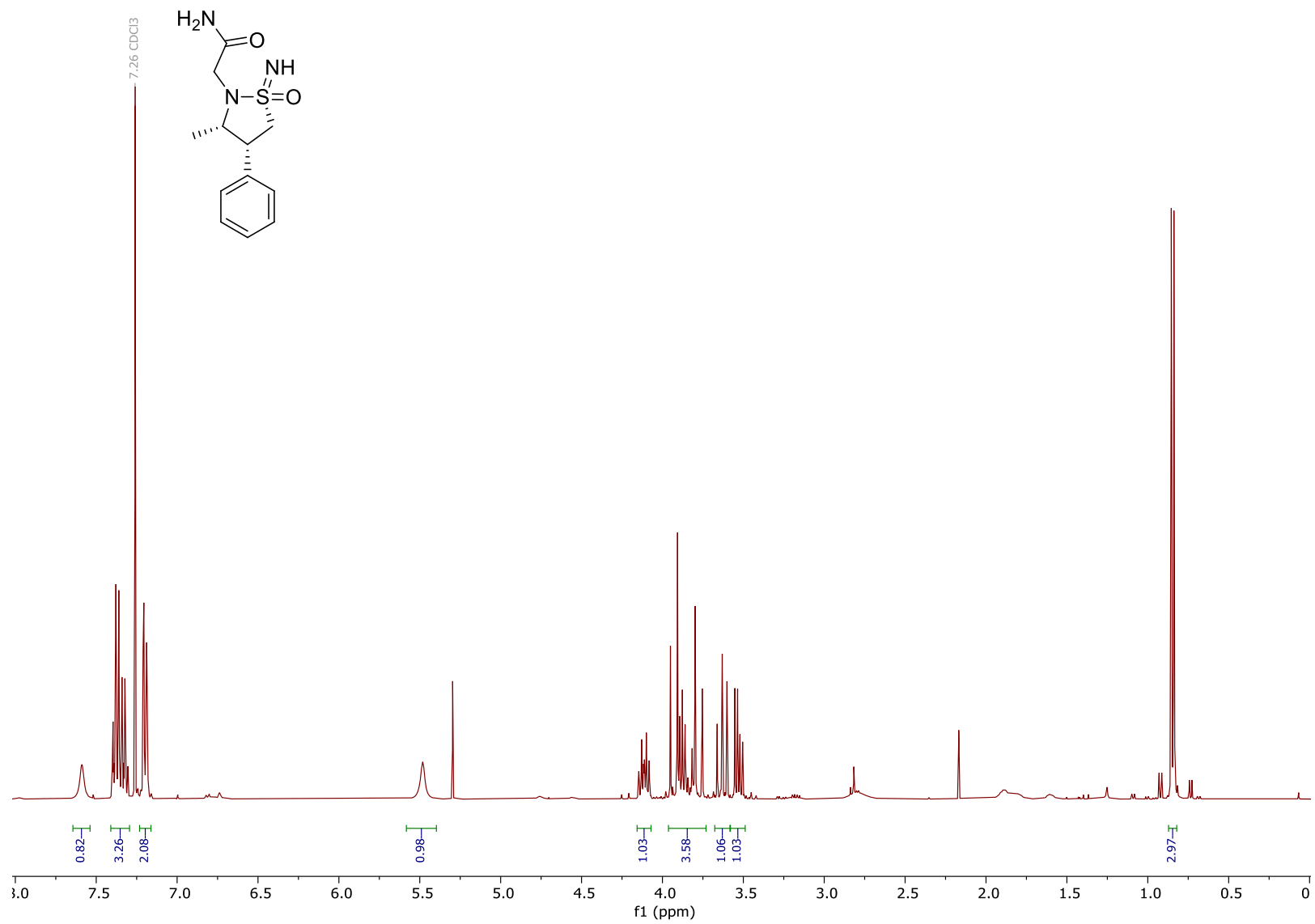
p26. att.  $^{13}\text{C}$ -KMR spektrs



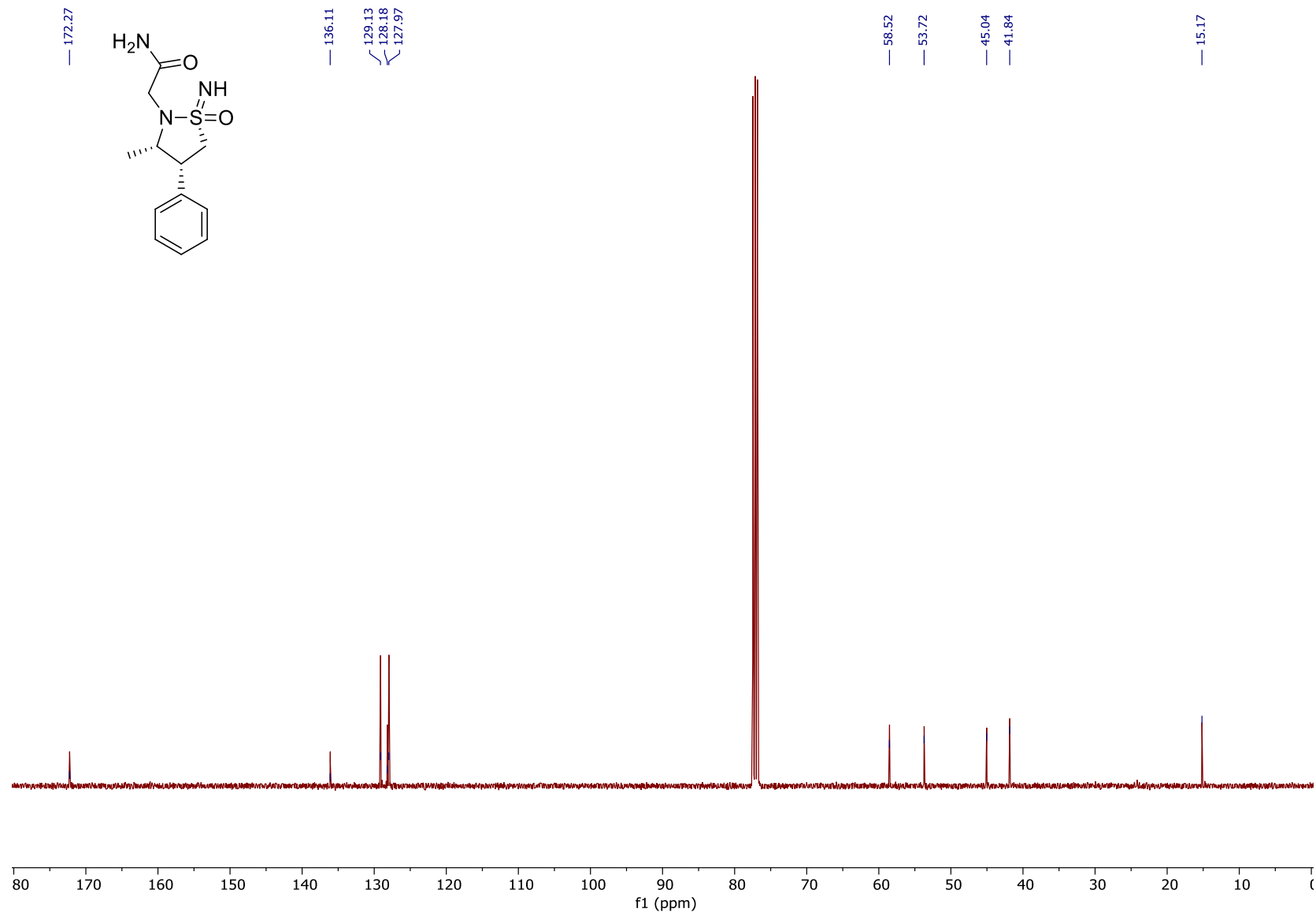
p27. att. 110 HSQC-KMR spektrs



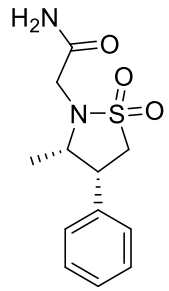
p28. att. 110 HMBC-KMR spektrs



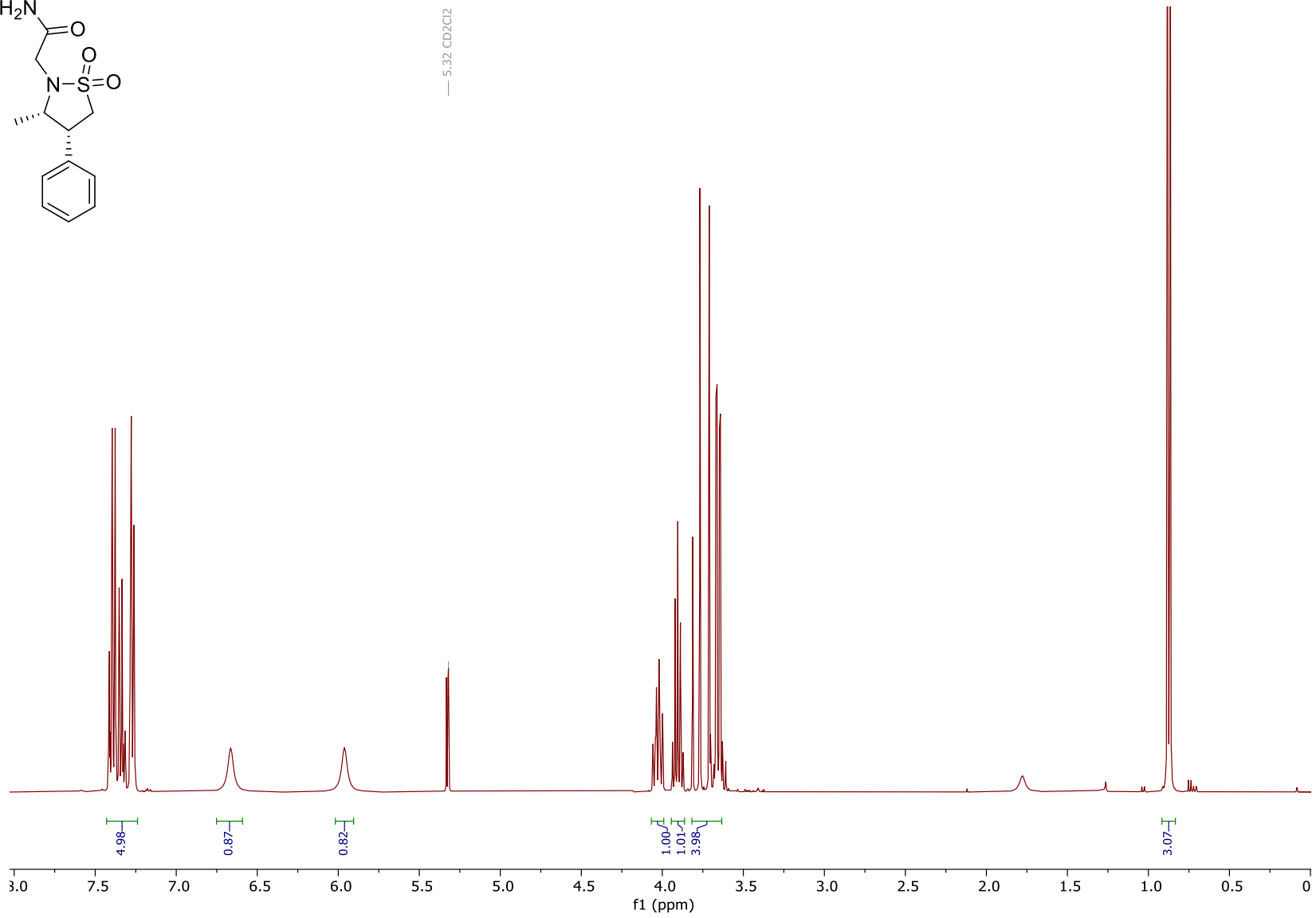
p29. att.  $^{108}$   $^1\text{H-NMR}$  spektrs



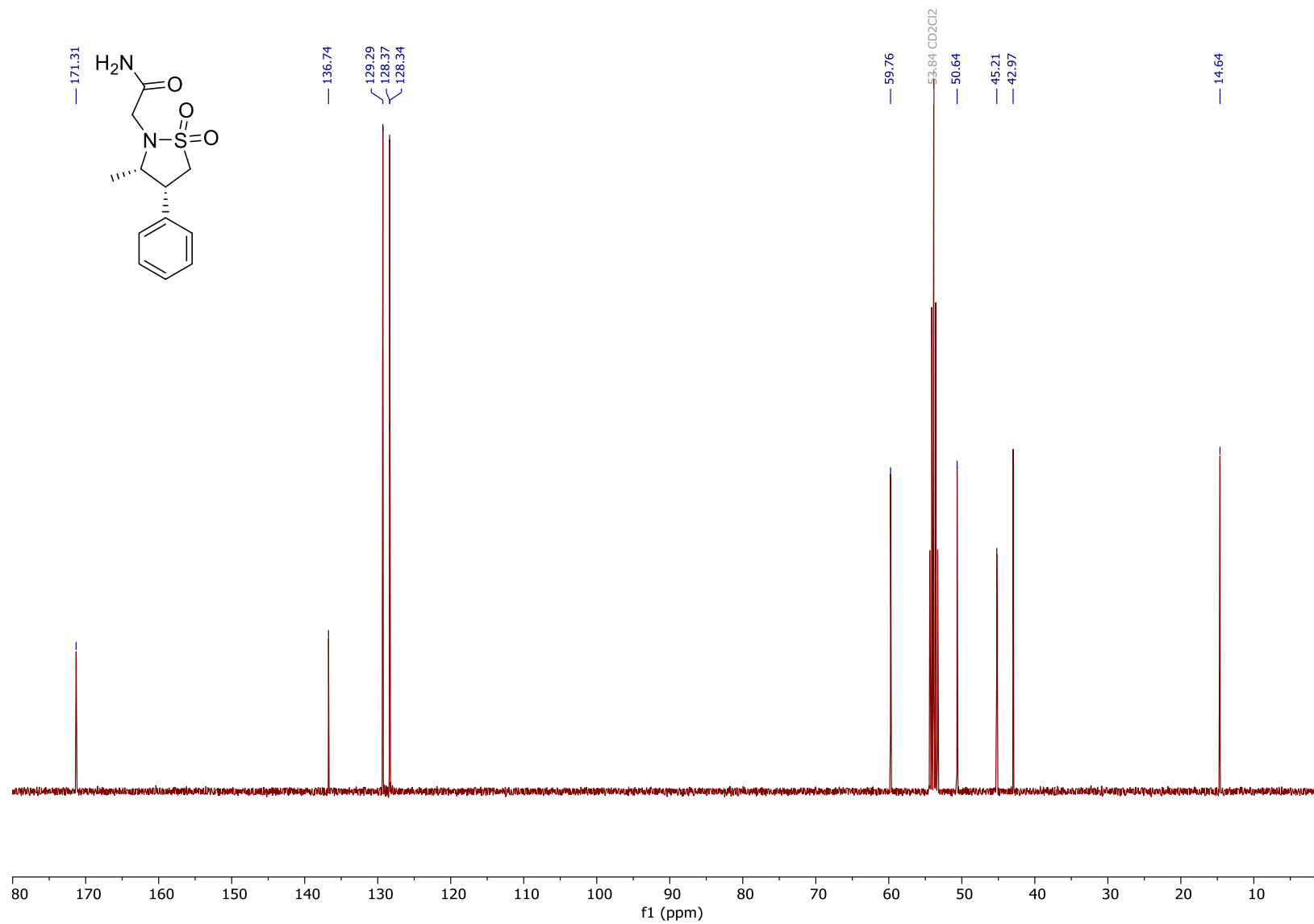
p30. att. 108 <sup>13</sup>C-KMR spektrs



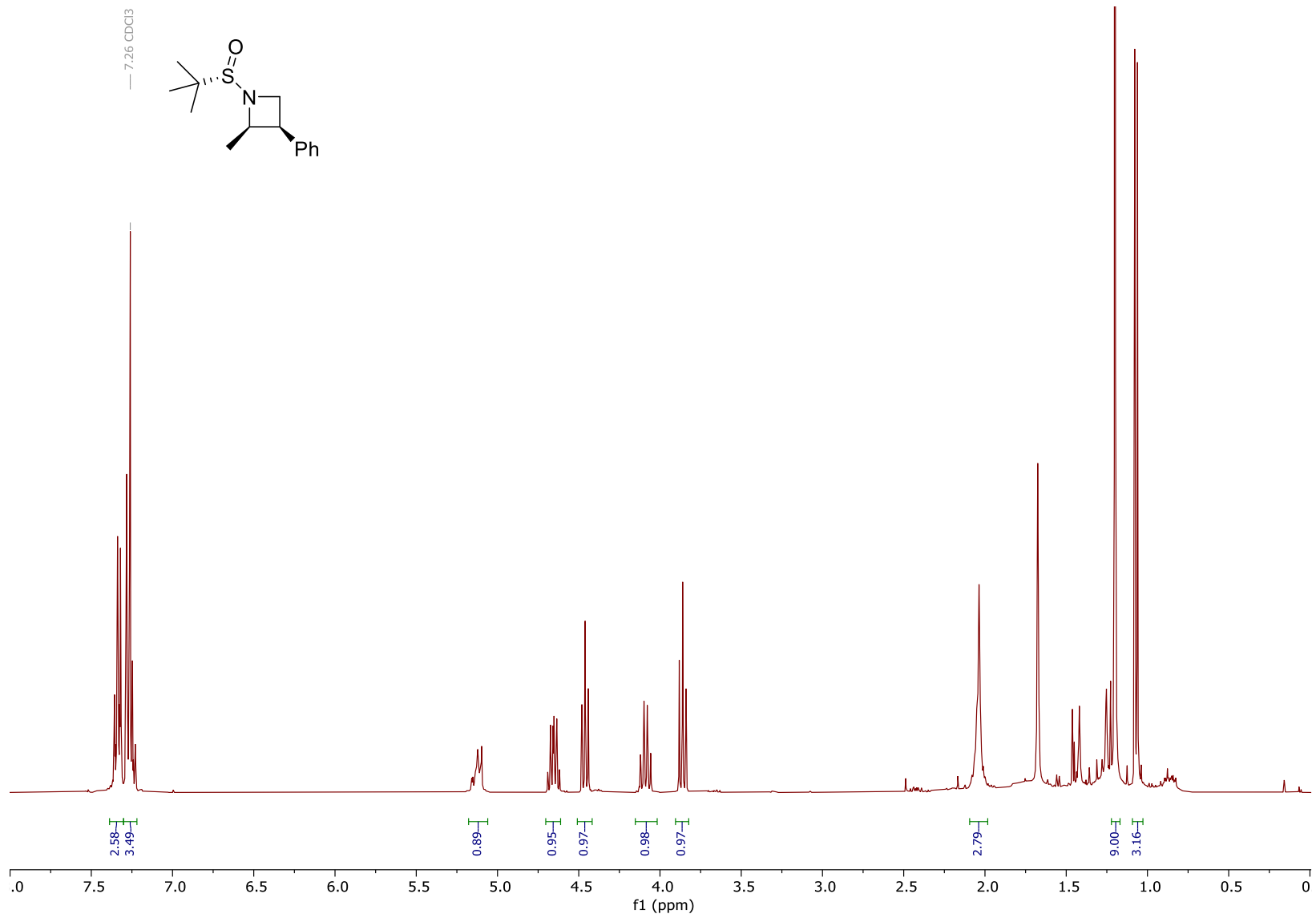
— 5.32 CD2Cl2



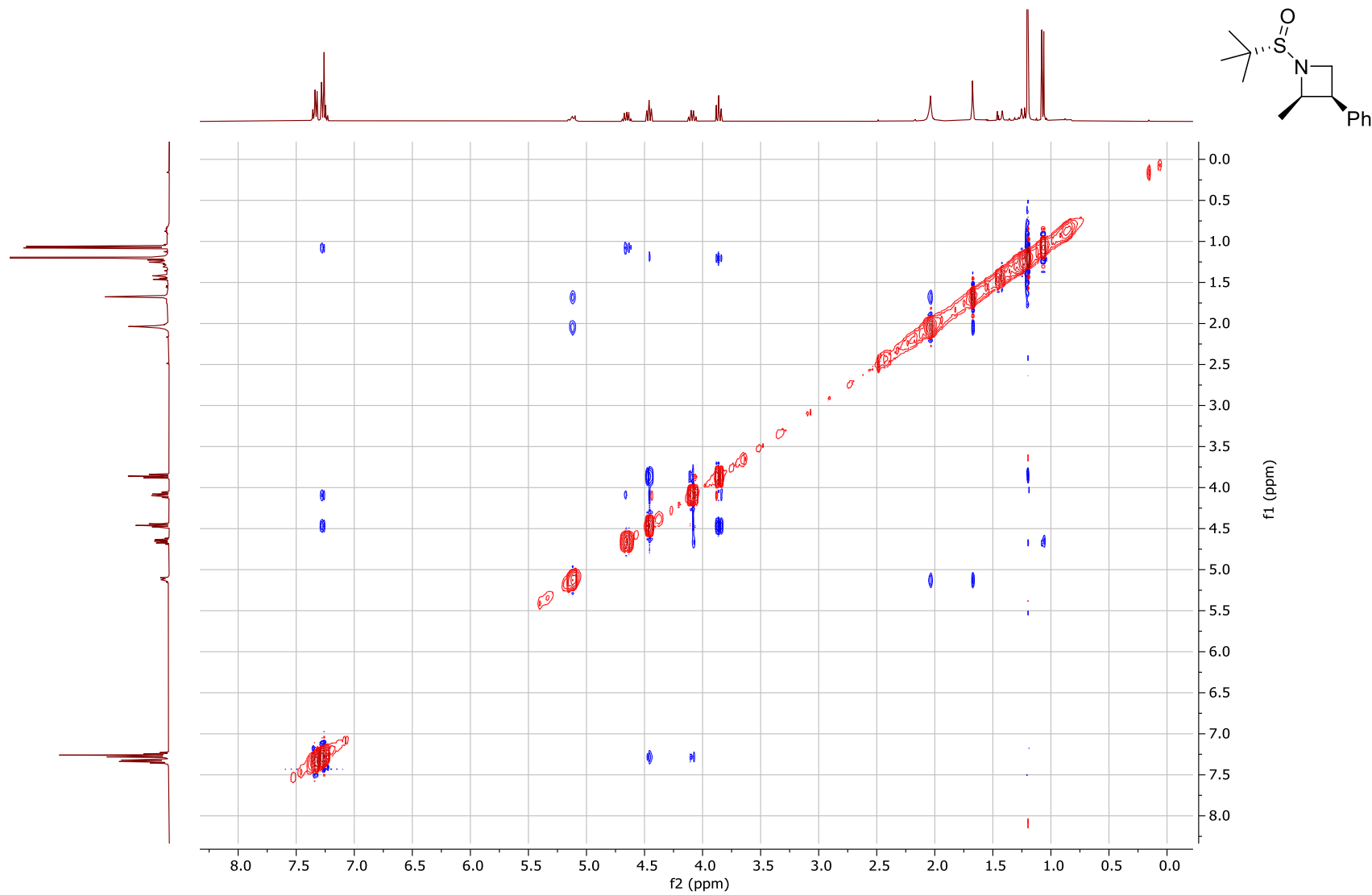
p31. att. 103 <sup>1</sup>H-KMR spektrs



p32. att.  $^{13}\text{C}$ -KMR spektrs

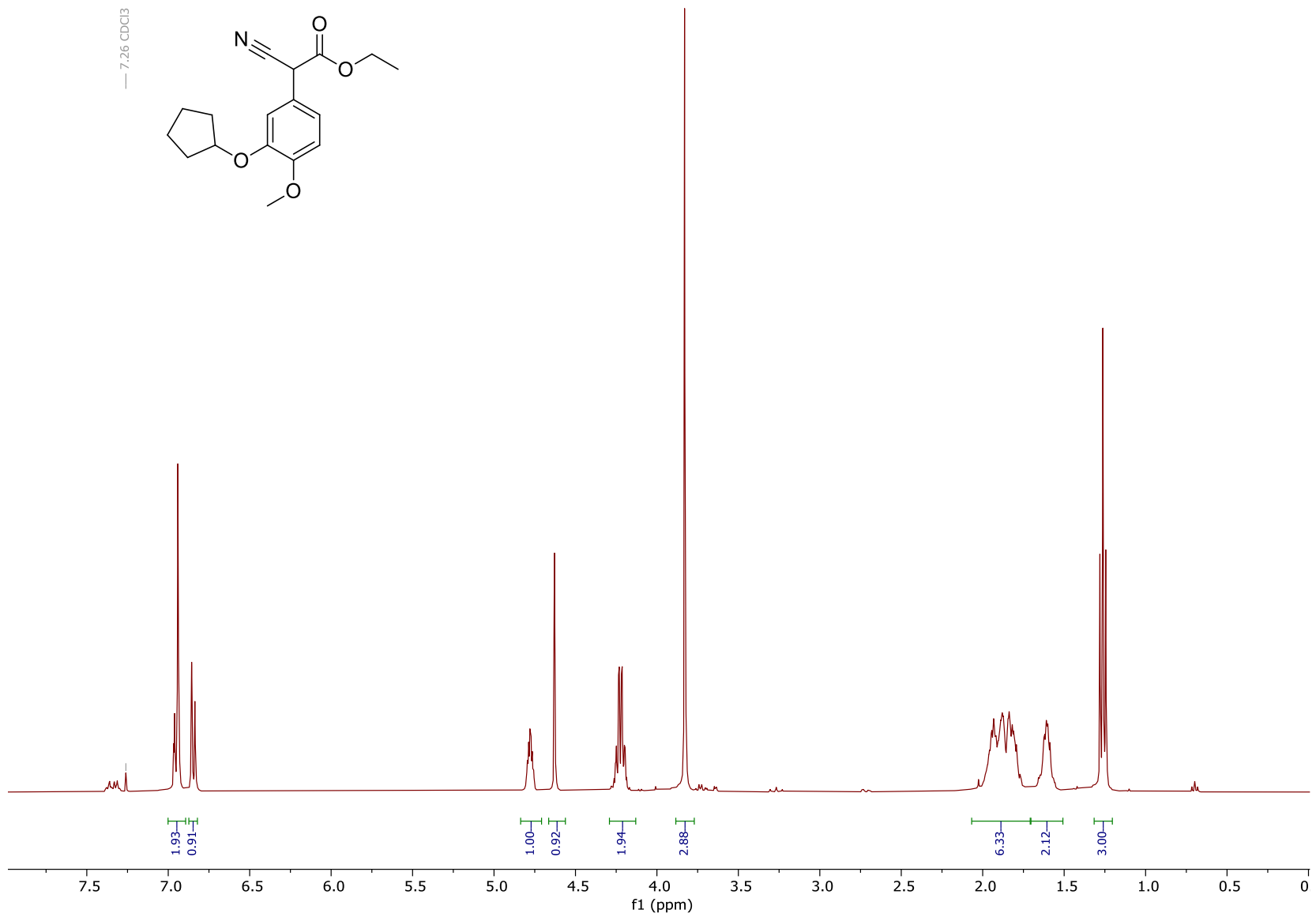
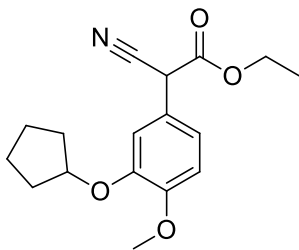


p33. att. <sup>85</sup>H-KMR spektrs

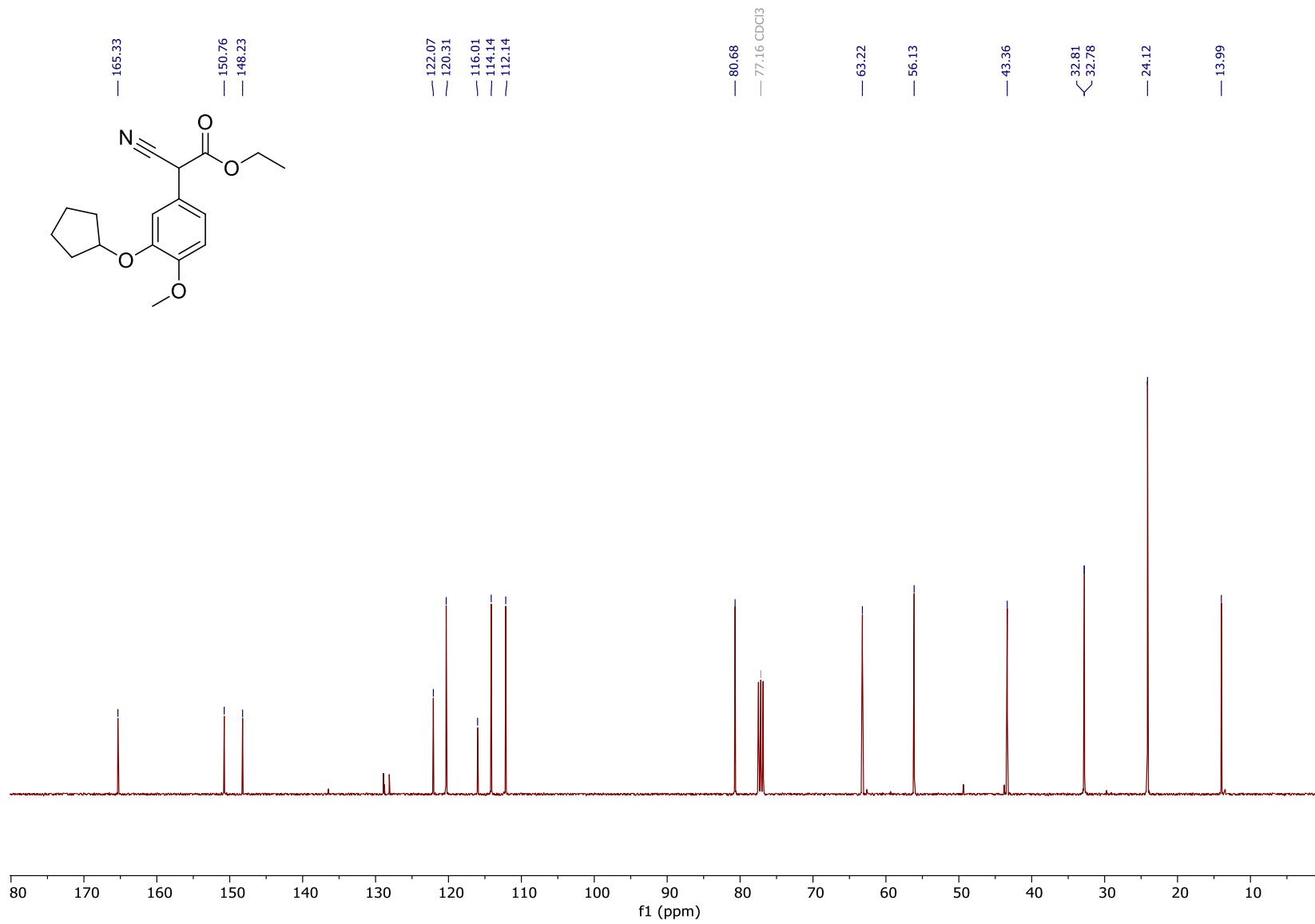


p34. att. 85  $^{13}\text{C}$  COSY-KMR spektrs

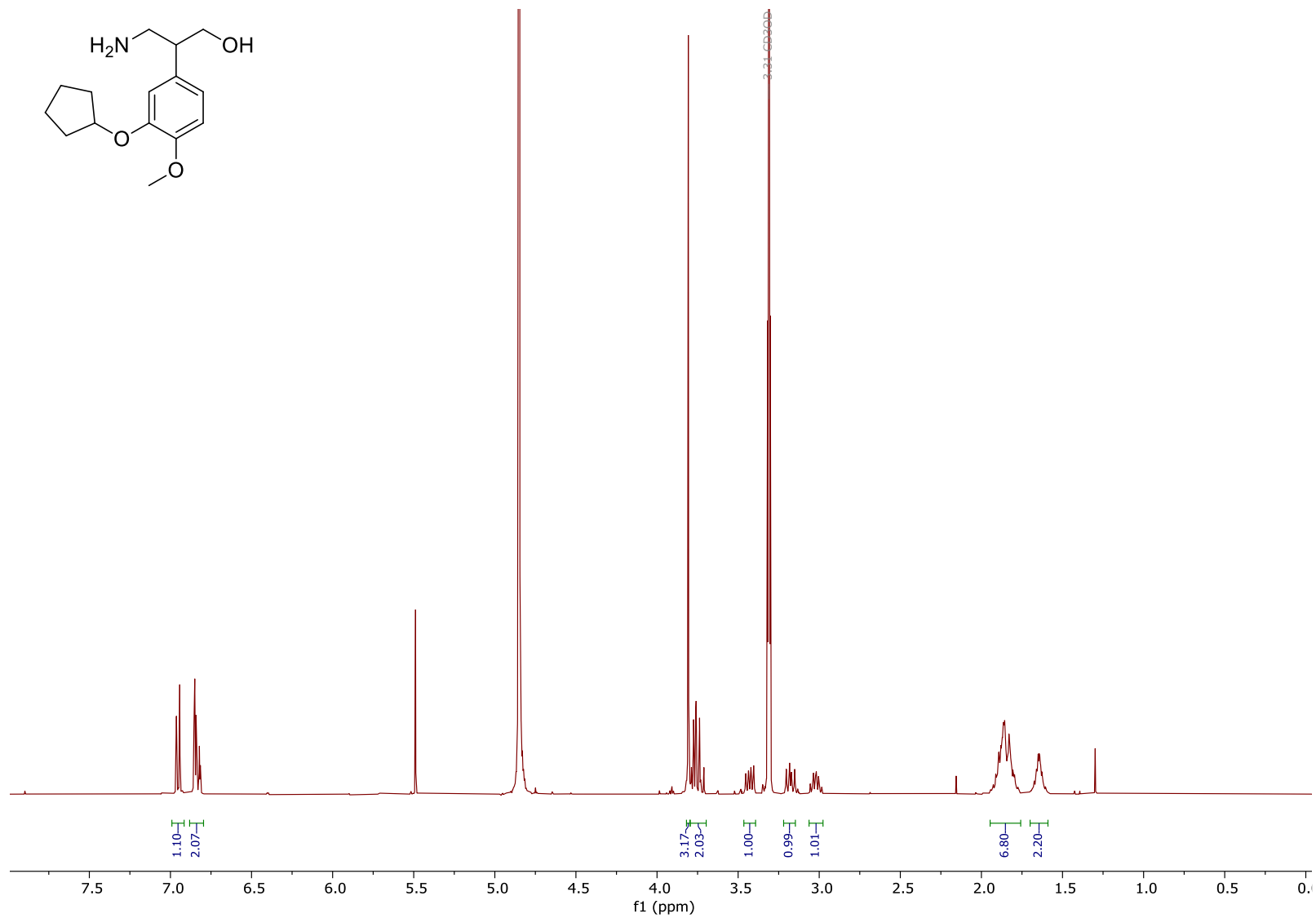
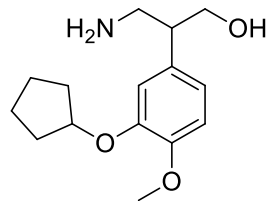
— 7.26 CDCl<sub>3</sub>



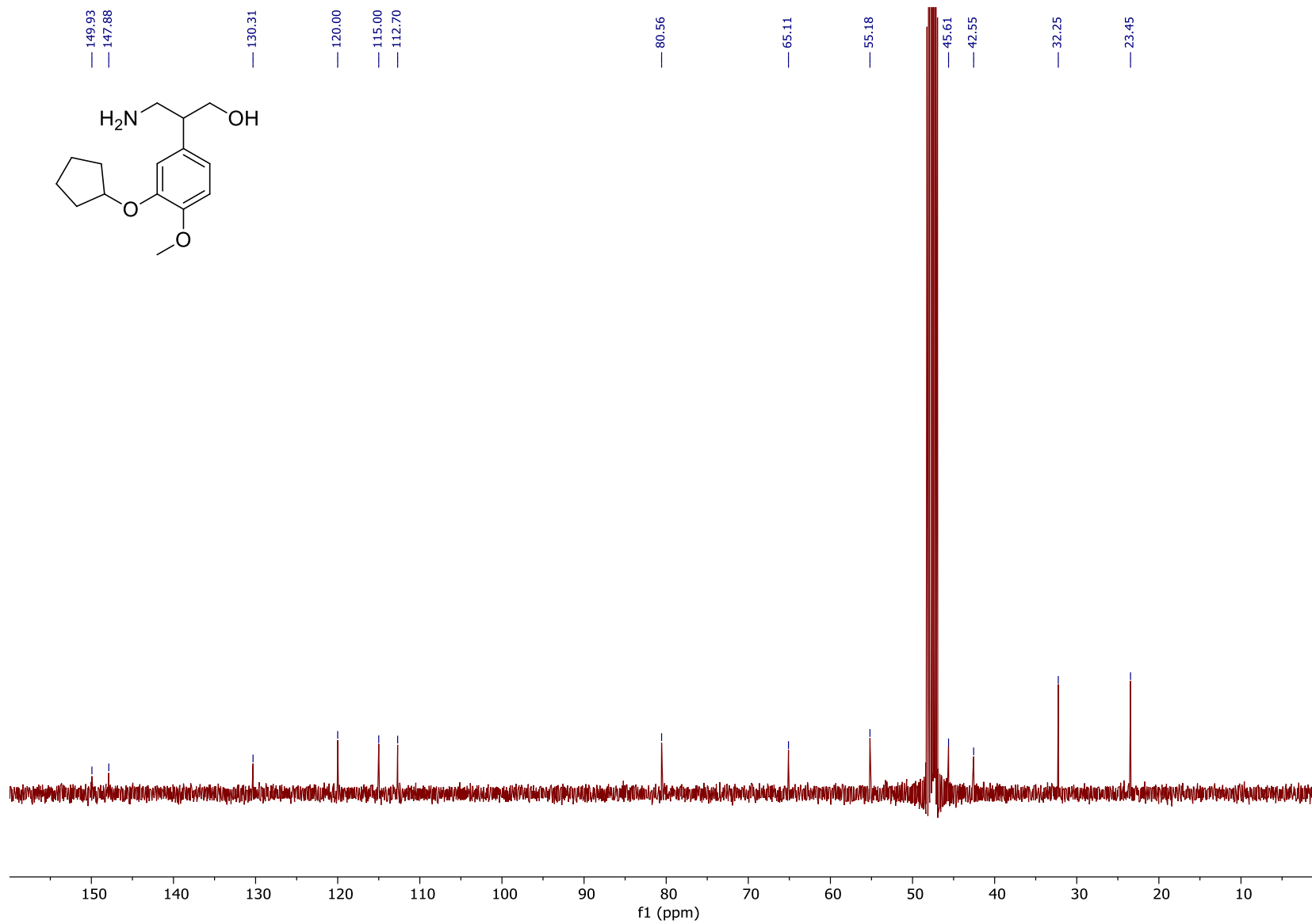
p35. att. 114 <sup>1</sup>H-KMR spektrs



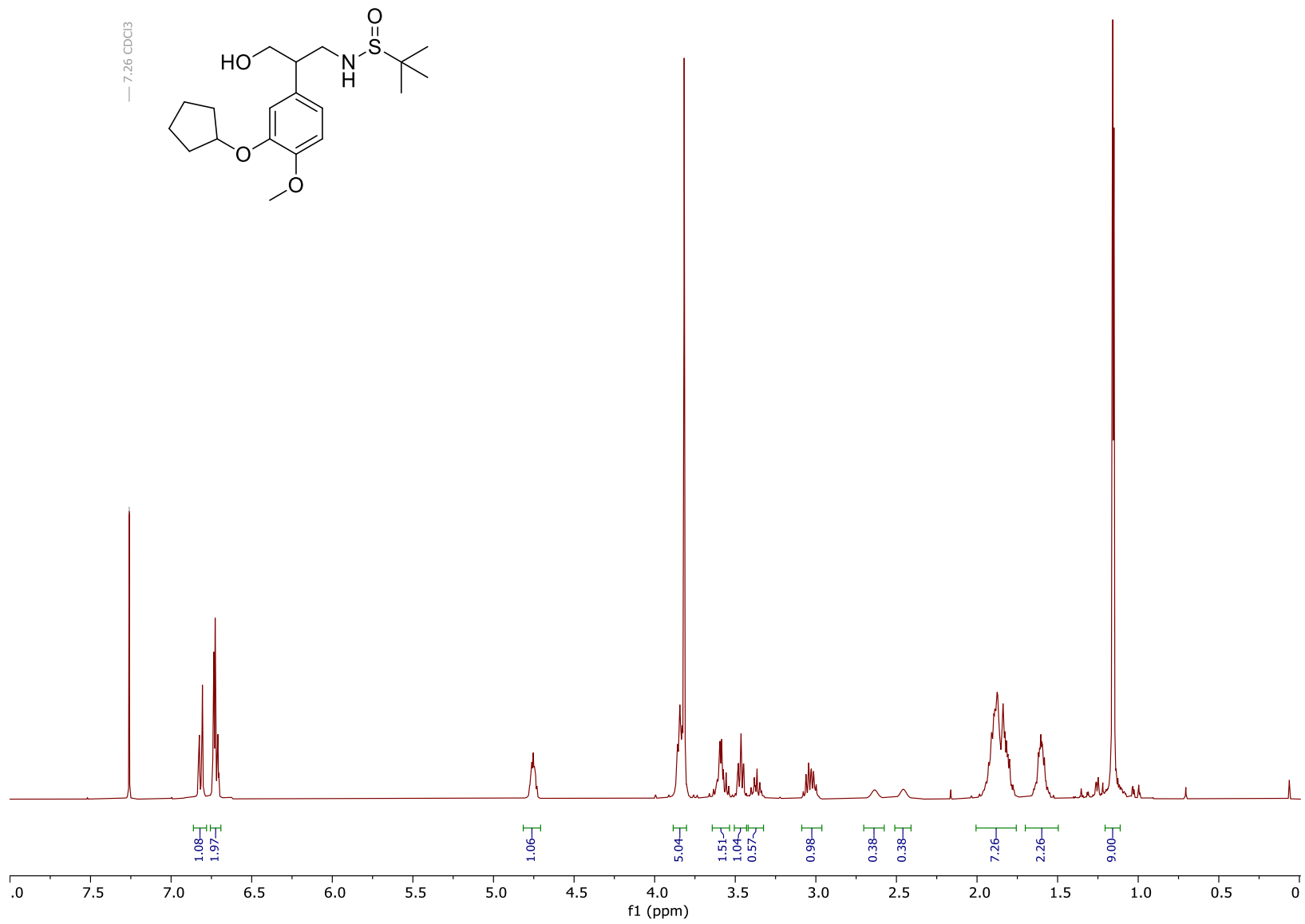
p36. att. 114 <sup>13</sup>C-KMR spektrs



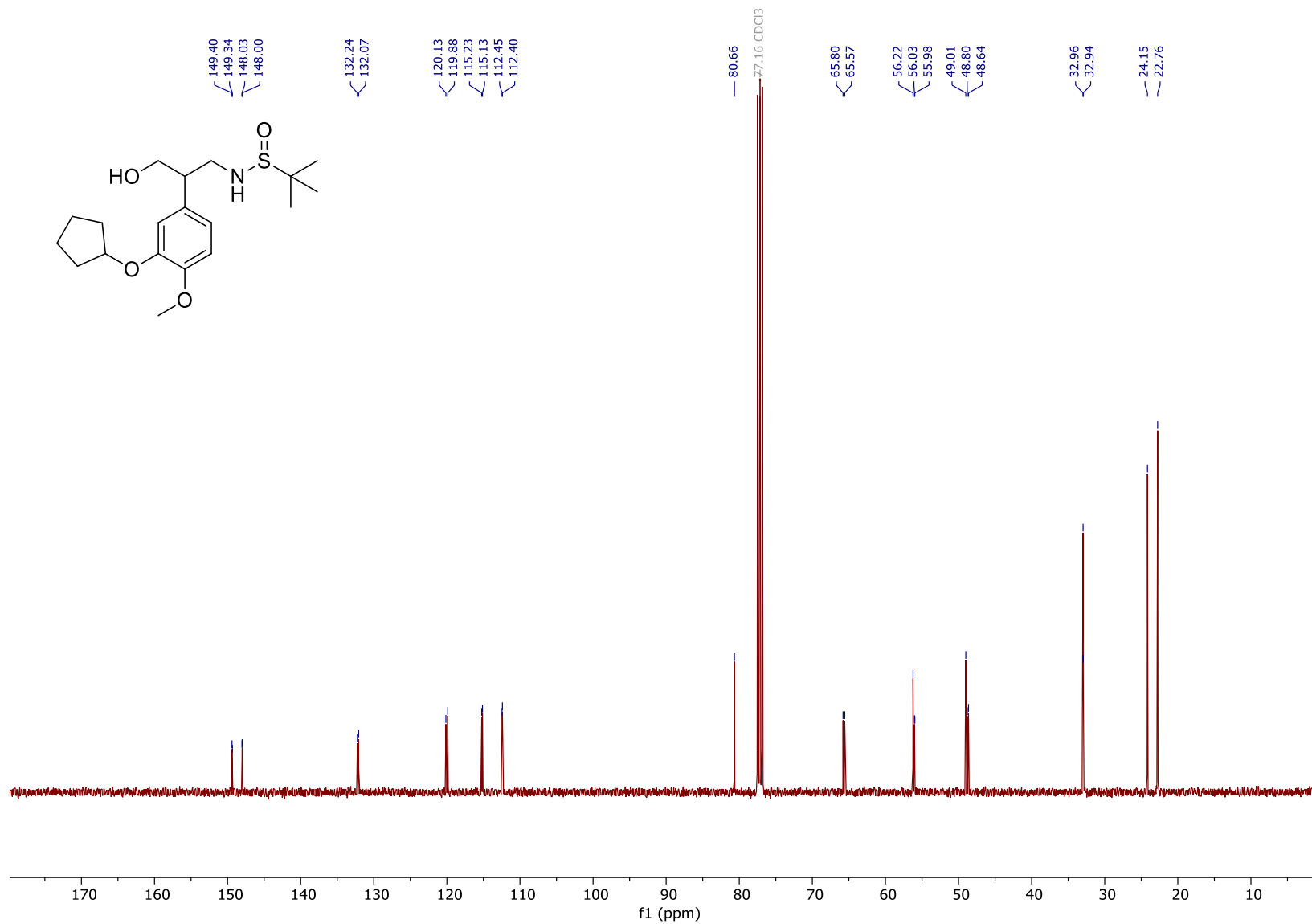
p37. att. 118 <sup>1</sup>H-KMR spektrs



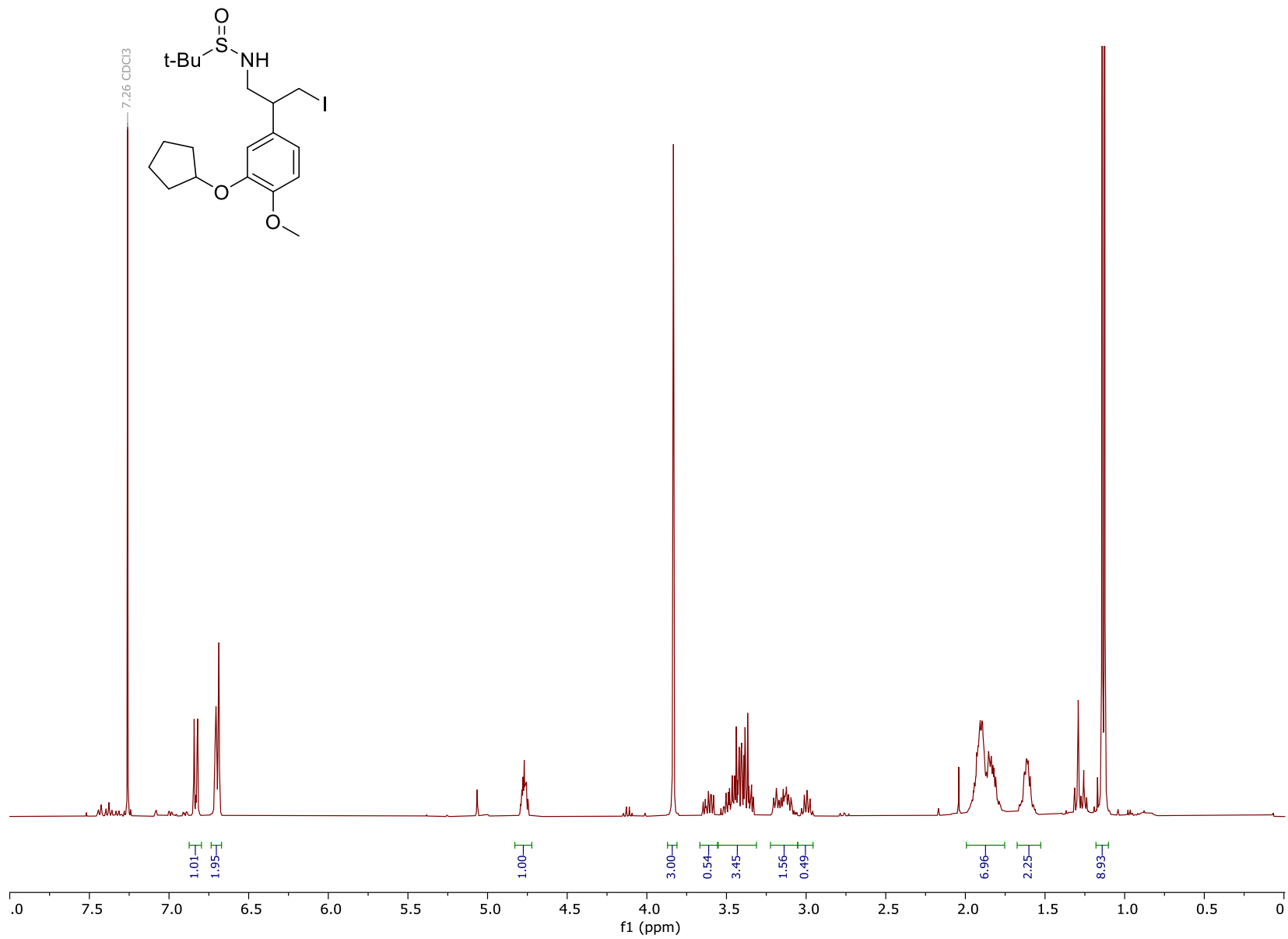
p38. att.  $^{13}\text{C}$ -KMR spektrs



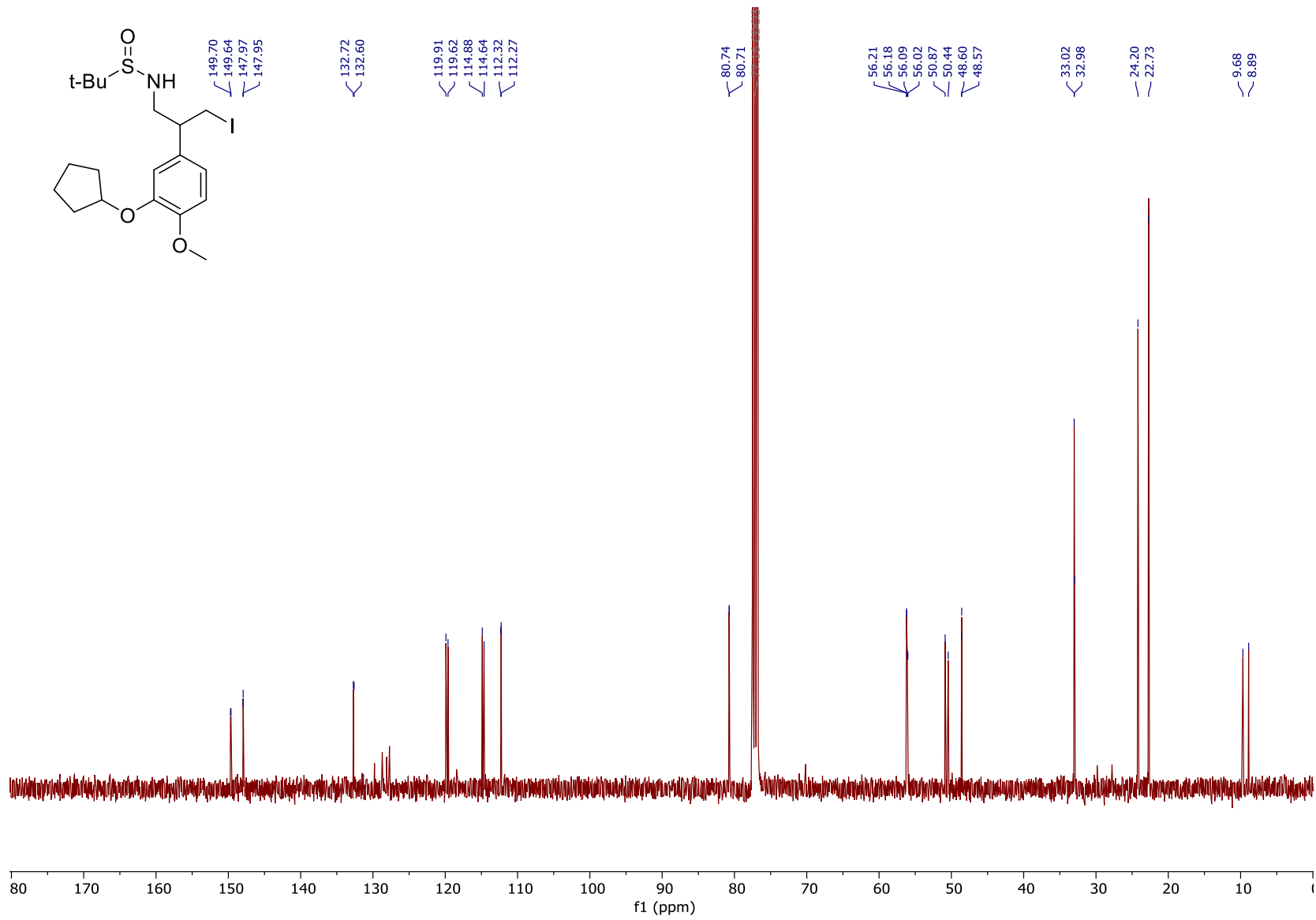
p39. att. 120 <sup>1</sup>H-KMR spektrs



p40. att.  $^{120} \text{ }^{13}\text{C}$ -KMR spektrs



p41. att. <sup>1</sup>H-KMR spektrs



p42. att. <sup>13</sup>C-KMR spektrs