МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
«УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ ХІМІКО-ТЕХНОЛОГІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»

ЗАРОВНА ІРИНА СЕРГІЇВНА

УДК 547.732.3:547.735

СУЛЬФОЛАНВМІСНІ АМІНОСПИРТИ ТА СУЛЬФОНАМІДИ. СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ

02.00.03 – Органічна хімія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Дніпропетровськ – 2016

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі органічної хімії хімічного факультету Дніпропетровського національного університету імені Олеся Гончара Міністерства освіти і науки України.

Науковий керівник: кандидат хімічних наук, старший науковий співробітник
Пальчиков Віталій Олександрович
Дніпропетровський національний університет
імені Олеся Гончара МОН України
завідувач науково-дослідної лабораторії теоретичних та
прикладних проблем хімії кафедри органічної хімії

Офіційні опоненти: доктор хімічних наук, професор
Бурмістров Костянтин Сергійович
ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний
університет» МОН України
провідний інженер кафедри технології органічних речовин
та фармацевтичних препаратів

кандидат хімічних наук, старший науковий співробітник
Петко Кирило Ігорович
Інститут органічної хімії НАН України
старший науковий співробітник відділу хімії
фтороорганічних сполук

Захист відбудеться «06» квітня 2017 р. о 13^{00} годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 08.078.03 при ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет» за адресою: Україна, 49005, м. Дніпро (Дніпропетровськ), пр. Гагаріна, 8, к. 220.

З дисертацією можна ознайомитись у науковій бібліотеці ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет» за адресою: Україна, 49005, м. Дніпро (Дніпропетровськ), пр. Гагаріна, 8.

Автореферат розіслано «01» березня 2017 р.

Вчений секретар спеціалізованої
вченої ради Д 08.078.03
кандидат хімічних наук, доцент Янова К.В.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Сульфонові фрагменти все частіше використовуються у якості некласичних двовалентних біоізостерів карбонільної групи або сульфонамідної чи амідної груп. Хімічно та метаболічно стабільні сульфони з сильно полярними функціональними групами сприяють збільшенню розчинності і зниженню швидкості метаболічних перетворень, тому вони часто використовуються при проведенні оптимізації структур лікарських засобів. Зважаючи на це, близько 30 років тому почався активний пошук лікарських препаратів сульфонової природи, зокрема серед похідних сульфолану, як представників циклічних сульфонів. Хоча сульфолан та його похідні рідко зустрічаються серед природних сполук, однак вони досить часто виявляють фармакологічний ефект різнонаправленої дії, тому мають перспективу як потенційні лікарські препарати. Крім того, сульфолан та його похідні (епоксисульфолан, 2- та 3-сульфолени) є промислово доступними, проявляють високу реакційну здатність щодо широкого кола реагентів.

Каркасні сполуки, зокрема з норборнановим, норборненовим та адамантановим фрагментами, мають значний фармакологічний потенціал та є промислово доступними. Крім того, такі об'ємні конформаційно фіксовані молекули є зручними моделями як для дослідження зв'язку «структура-активність», так і для пошуку нових 3D-макромолекулярних біологічних мішеней.

Аміноспирти мають велике практичне значення, в тому числі, як білдінг-блоки в органічному синтезі та як біологічно активні сполуки. Зокрема, структурні фрагменти аміноспиртів та їх N,O-ацильованих похідних входять до складу природних молекул та синтетичних лікарських засобів. Отже, синтез сульфоланвмісних каркасних аміноспиртів та їх похідних є актуальною задачею.

Відомо, що амінoліз епоксидних сполук, конденсованих з різними п'ятичленними циклами, приводить виключно до *транс*-аміноспиртів. На відміну від них, у випадку 3,4-епоксисульфолану утворюється суміш ізомерних *цис*- і *транс*-продуктів. Ряд питань, пов'язаних з механізмом реакції амінолізу та стереохімічними особливостями будови продуктів, які утворюються, залишаються відкритими. На теперешній час відомо лише декілька робіт, присвячених аміноспиртам сульфоланового ряду, які не дають однозначного уявлення про особливості рекційної здатності таких молекул. Тому проведення систематичних досліджень в цій галузі є актуальним.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами та темами. Дисертаційна робота проводилась у відповідності з науково-дослідною тематикою кафедри органічної хімії Дніпропетровського національного університету імені Олеся Гончара в межах держбюджетних тем № 0110u001293 "Похідні каркасних амінів і кислот в синтезі нових аліциклічних і гетероциклічних сполук. Експериментальне та теоретичне дослідження" (2010-2012 роки) та № 0113u003036 "Направлений синтез біологічно важливих гетероциклів та відкритих гетероатомних структур на основі промисловодоступних дієнів" (2013-2015 роки), гранта Президента України № 0113u007293 "Нові гетероциклічні сполуки, анельовані або заміщені поліциклічними каркасними фрагментами. Синтез та *in vivo* активність" (2013 рік).

Мета і завдання дослідження. Метою роботи є синтез сульфоланвмісних каркасних аміноспиртів та сульфонамідів, гетероциклів з сульфолановим

фрагментом.

Для досягнення основної мети необхідно було вирішити наступні завдання:

- дослідити реакцію амінолізу 3,4-епоксисульфолану аміаком та рядом первинних амінів із залученням експериментальних та теоретичних методів;
- синтезувати ряд нових сульфоланвмісних аміноспиртів та сульфонамідів з каркасними фрагментами;
- дослідити особливості взаємодії *транс*- та *цис*-ізомерних сульфоланвмісних аміноспиртів з рядом електрофільних реагентів та оцінити їх здатність до циклізації;
- встановити будову та вивчити фізико-хімічні властивості синтезованих сполук;
- дослідити фармакологічну активність деяких отриманих сполук сульфоланового ряду.

Об'єкт дослідження – сульфонаміди та аміноспирти з сульфолановим циклом та їх похідні.

Предмет дослідження – реакції 3,4-епоксисульфолану з нуклеофільними реагентами та подальші перетворення отриманих сполук.

Методи дослідження – органічний синтез, тонкошарова та колонкова хроматографія, ІЧ-спектроскопія, спектроскопія ЯМР (^{1}H, ^{13}C, ^{19}F, методики APT, NOE, NOESY, COSY, HMBC, HSQC), мас-спектрометрія, рентгеноструктурний та елементний аналіз, квантово-хімічні розрахунки (метод функціоналу густини, наближення M06-2X/6-31++G**, PBE1PPE/6-31G$^{\#\#}$, BHandHLYP/6-311++G(d,p)).

Наукова новизна одержаних результатів:

- вперше достовірно встановлена конфігурація *транс*- і *цис*-4-аміно-3-гідроксисульфоланів;
- вперше за допомогою квантово-хімічних розрахунків досліджений механізм амінолізу 3,4-епоксисульфолану водним розчином аміаку; зокрема, визначені вірогідні шляхи утворення *транс*- та *цис*-4-аміно-3-гідроксисульфоланів, а також *транс*- і *цис*-3,4-дігідроксисульфоланів;
- вперше проведене порівняння реакційної здатності ізомерних віцинальних *транс*- та *цис*-4-аміно-3-гідроксисульфоланів та їх похідних в реакціях гетероциклізації (утворення оксазолінів, оксазолідинів, оксазолідинонів, морфолінонів);
- вперше синтезовані нові біциклічні гетероциклічні системи, зокрема, тетрагідротіофен-1,1-діоксид, анельований оксазоліновим або морфоліноновим циклами;
- вперше показані особливості таутомерних перетворень імінів сульфоланового ряду;
- подальшого розвитку набуло вивчення фармакологічної активності сульфоланвмісних сполук, а саме, досліджено їх протиракову, протимікробну та протигрибкову, нейротропну дії.

Практичне значення одержаних результатів

- показані можливості подальшого використання в органічному синтезі продуктів амінолізу 3,4-епоксисульфолану, розроблено зручні і прості методики одержання сульфоланвмісних аміноспиртів та сульфонамідів, в тому числі з каркасними фрагментами, сульфоланвмісних сульфохлоридів та ряду

оксазагетероциклів;

- виявлені особливості реакційної здатності *транс*- і *цис*-4-аміно-3-гідроксисульфоланів в реакціях з деякими електрофілами; охарактеризовано їх здатність до гетероциклізації;
- показані особливості таутомерних перетворень сульфоланвмісних імінів, що є важливим при плануванні шляху синтезу ряду сполук;
- знайдені нові сульфоланвмісні сульфонаміди, аміноспирти та їх похідні, які проявляють біологічну активність.

Отримані результати можуть бути використані при пошуку нових фармпрепаратів.

За результатами дослідження отримано патенти України: №74602, №92891.

Особистий внесок здобувача полягає у зборі, аналізі та систематизації літературних даних, проведенні експерименту з синтезу переважної більшості вихідних та цільових сполук, дослідженні закономірностей перебігу реакцій і оптимізації умов взаємодій, ідентифікації більшості отриманих сполук, інтерпретації та узагальненні отриманих результатів, формулюванні основних положень та висновків, написанні дисертації, автореферату та ряду публікацій.

Автор вдячна науковим керівникам д.х.н. Кас'ян Л.І. (допомога в постановці задачі) та к.х.н. Пальчикову В.О. (допомога в постановці задачі, в обговоренні результатів дослідження); д.х.н. Шишкіну О.В. та к.х.н. Омельченко І.В. (проведення рентгеноструктурних досліджень, НТК «Інститут монокристалів» НАН України), д.х.н. Турову О.В. (вимірювання та інтерпретація деяких спектрів ЯМР, Київський національний університет імені Тараса Шевченка), к.х.н. Токарю А.В. (розрахунок структурних параметрів *цис*- та *транс*-аміноспиртів, Дніпропетровський державний аграрно-економічний університет), д.х.н. Оковитому С.І. (проведення квантово-хімічних розрахунків енергетичних параметрів реакції взаємодії 3,4-епоксисульфолану з аміаком та параметрів спектрів ЯМР ^{1}H таутомерних форм імінів, Дніпропетровський національний університет імені Олеся Гончара), д.м.н. Зленко О.Т. (дослідження нейротропної активності сполук *in vivo*, Дніпропетровська державна медична академія), к.м.н. Поліщук Н.М. (дослідження антибактеріальної активності *in vitro*, Запорізький державний медичний університет), д.х.н. Ярмолюку С.М. (скринінг інгібіторів протеїнкіназ СК2 та FGFR-1, Інститут молекулярної біології і генетики НАН України). Дослідження протипухлинної активності *in vitro* проведено у лабораторії Національного інституту раку, США. В роботі брали участь студенти Прядка М.О., Третьяков С.В., Бардачова А.М., Садкова І.В., Кришень Д.А., Расюк В.В., Решетняк А.В.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертаційної роботи були представлені і доповідались на національних та міжнародних конференціях: XXII Українська конференція з органічної хімії (Ужгород, 2010р.), X International congress on Medical sciences (Sofia, Bulgaria, 2011), 18th European Symposium on Organic Chemistry (Marseille, France, 2013), 5th International Symposium on Advances in Synthetic and Medicinal Chemistry (Moscow, Russia, 2013), 21st European Congress of Psychiatry (Nice, France, 2013), VII Всеукраїнська наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених з міжнародною участю (Донецьк, 2013),

XXIII Українська конференція з органічної хімії (Чернівці, 2013), XV наукова конференція «Львівські хімічні читання» (Львів, 2015).

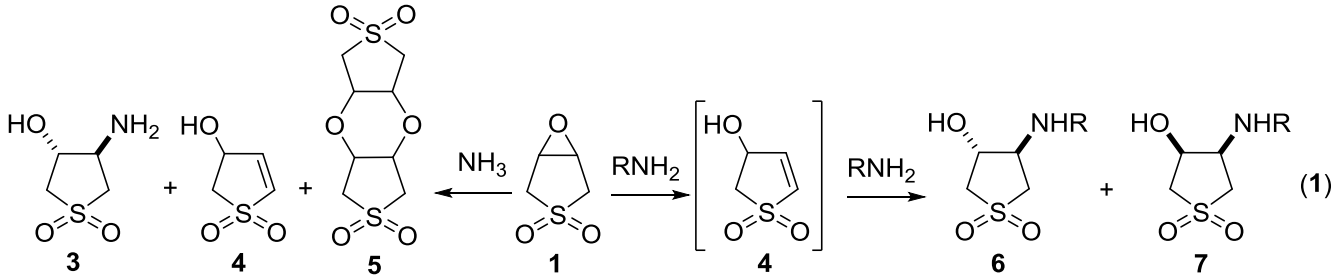
Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 6 статей, 8 тез доповідей на міжнародних та всеукраїнських конференціях, 2 патенти.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається зі вступу, 7 розділів, висновків, списку використаної літератури (361 джерело); викладена на 235 сторінках, з яких 28 сторінок додатку; містить 10 таблиць, 72 схеми та 15 рисунків.

ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ РОБОТИ

У **вступі** обґрунтовано актуальність роботи, сформульовано мету і завдання дослідження, визначено наукову новизну і практичне значення одержаних результатів.

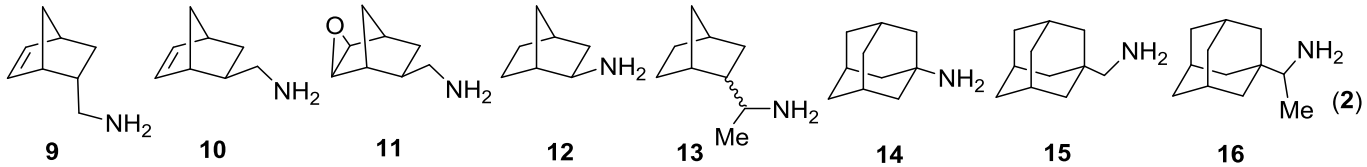
Перший розділ містить огляд літератури, присвячений синтезу та реакційній здатності віцинальних аміноспиртів сульфоланового ряду. Зокрема зазначено, що при амінолізі 3,4-епоксисульфолану (**1**) аміаком (**2**) в залежності від умов реакції утворюються *транс*-4-аміно-3-гідроксисульфолан (**3**) та сполуки (**4**, **5**); а первинними аліфатичними амінами - суміш *транс*- і *цис*-аміноспиртів (**6**, **7**) (схема **1**). Певна річ, аміак за своїми властивостями вирізняється серед інших амінів, однак відсутність *цис*-4-аміно-3-гідроксисульфолану є незрозумілою з огляду на запропонований в літературі механізм амінолізу епоксиду (**1**) через проміжне утворення спирту (**4**) (схема **1**). Ці особливості перебігу реакції 3,4-епоксисульфолану (**1**) з аміаком залишилися поза межами уваги дослідників, хоча ізомерні 4-аміно-3-гідроксисульфолани є важливими синтонами для синтезу гетероциклів та потенційно біологічно активних сполук. Також розглянуто дані щодо біологічної активності аміноспиртів сульфоланового ряду та їх похідних.



3 **4** **5** **1** **4** **6** **7**

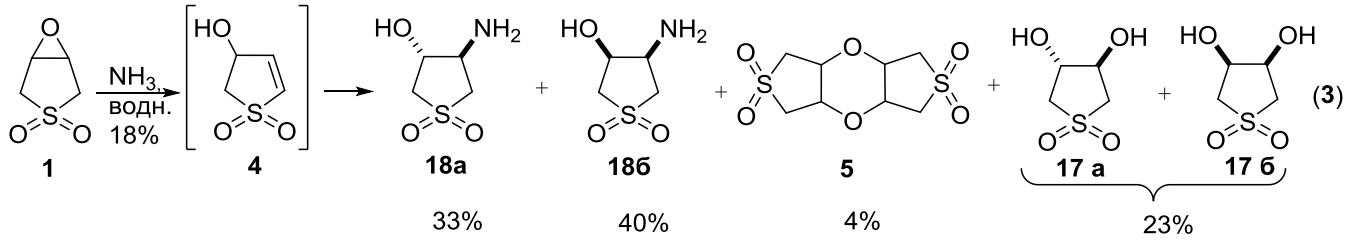
Другий розділ присвячено синтезу сульфоланвмісних каркасних аміноспиртів та дослідженню механізму реакції амінолізу 3,4-епоксисульфолану.

Для синтезу ряду нових потенційно біологічно активних сульфоланвмісних аміноспиртів, а також для досліждення реакції амінолізу 3,4-епоксисульфолану (**1**) як реагенти було обрано аміак (**2**), бензиламін (**8**), а також аміни з бі- і трициклічними каркасними фрагментами (**9-16**) (схема **2**). Адже відомо, що хімічна модифікація сполук з відомою активністю є одним з шляхів створення нових фармацевтичних препаратів, а гідрохлориди амінів (**13**, **14**, **16**) широко використовують у медичній практиці, як противірусні препарати.



9 **10** **11** **12** **13** **14** **15** **16**

При амінолізі епоксиду (**1**) надлишком водного розчину аміаку утворюється складна суміш сполук, з якої, окрім очікуваних та описаних в літературі *транс*-аміноспирту (**3**) (т.пл. 189-199˚С[літ.]) та речовин (**4**, **5**) (схема **1**), нами вперше виділено *цис*-4-аміно-3-гідроксисульфолан (т.пл. 102-105˚С), а також *транс*- і *цис*-3,4-дігідроксисульфолани. Однак, при дослідженні здатності до циклізації виділених *транс*- та *цис*-4-аміноспиртів, а саме реакції з трифосгеном, були отримані дещо несподівані результати, які викликали сумніви в конфігурації вихідних сполук. Для виділеного *цис*-4-аміно-3-гідроксисульфолану найбільш важливі ЯЕО-кореляції вказують на *транс*-орієнтацію замісників, що було підтверджено нами методом РСА. Аміноспирту (**3**), якому раніше в низці літературних джерел автори приписували *транс*-орієнтацію замісників, за даними РСА відповідає *цис*-4-аміно-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксид, а отже мають бути уточнені конфігурації продуктів в ряді робіт. Таким чином, при взаємодії епоксиду (**1**) з водним розчином аміаку утворюються сполуки (**4**, **5**), *транс*- та *цис*-діоли (**17а**, **б**), а також *транс*-4-аміно-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксид (**18а**) (т.пл. 102-105˚С) та *цис*-4-аміно-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксид (**18б**) (т.пл. 189-192˚С) (схема **3**, рис. 1).



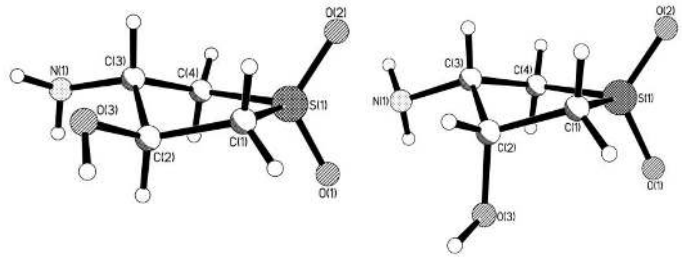
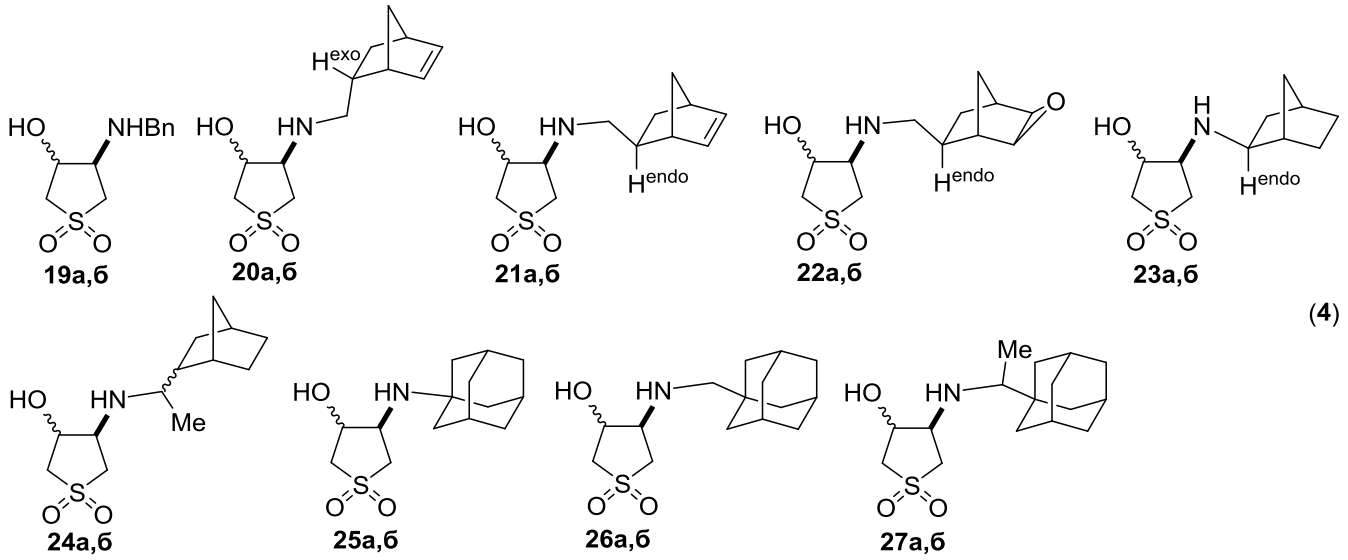


Рис. 1. Молекулярна структура сполук (**18а**, **б**) за даними РСА.

Аміноліз епоксиду (**1**) амінами (**8-16**) проводили при кип’ятінні в 2-пропанолі еквімольних кількостей реагентів протягом 8 – 48 годин. Реакція приводить до утворення суміші відповідних *транс*- (**19а-27а**) та *цис*-аміноспиртів (**19б-27б**), які в ряді випадків вдалось розділити за допомогою дробної кристалізації або колонкової хроматографії (схема **4**).



Структури всіх сполук (**18а–27а**; **18б-27б**) підтверджено даними ІЧ-спектроскопії та спектроскопії ЯМР ^{1}H, ^{13}C. Просторову будову продуктів (**18а**; **19б**; **20а**, **б**) підтверджено з використанням дослідів NOE та NOESY (рис. 2); для сполук (**18а**, **б**; **20а**, **б**) – додатково даними РСА. Уточнивши конфігурації сполук (**18а**, **б**), вдалось підтвердити запропонований раніше в літературі критерій віднесення *транс*- і *цис*-аміноспиртів: сигнал протону H^3 є найбільш слабопільним, і для *цис*-сполук знаходиться в більш слабкому полі, ніж для *транс*-ізомерів.

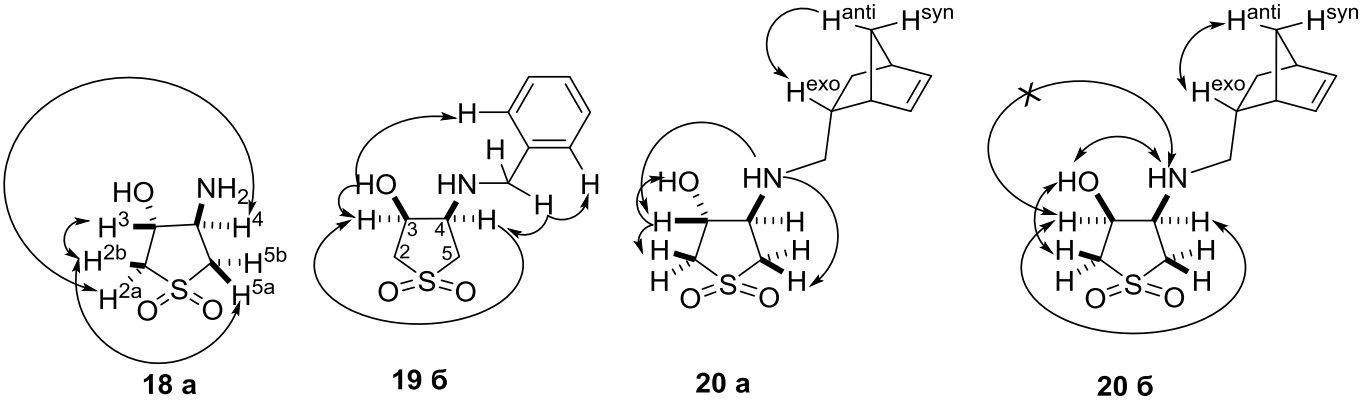


Рис. 2. Найважливіші ЯЕО-кореляції в спектрах сполук (**18а**, **19б**, **20а**, **б**) (400 МГц, ДМСО-d_6).

З метою дослідження факторів, що впливають на перебіг амінолізу 3,4-епоксисульфолану (**1**), проведено взаємодію сполук (**1**, **4**) з аміаком (**2**), бензиламіном (**8**), каркасними (**10**, **14**-**16**) та ароматичними амінами (анілін, 2-бром-4-нітроанілін, 6-амінохіноксалін, 2-амінофлуоренон-9) в різних умовах. На прикладі взаємодії з сполукою (**8**) розглянуто вплив типу розчинника і надлишку аміну на співвідношення ізомерів та на швидкість протікання реакції (табл. 1). Амінoліз епоксиду (**1**) еквімольною кількістю аміаку (схема 3; досл. 1) приводить до утворення спирту (**4**); продукти (**17а**, **б**; **18а**, **б**) містяться у незначній кількості (загальний вміст близько 15-20%). При взаємодії сполуки (**4**) або епоксиду (**1**) з надлишком водного розчину аміаку, як за кімнатної температури, так і при опроміненні мікрохвильовим випромінюванням, утворюються аміноспирти (**18а**, **б**), димер (**5**) та діоли (**17а**, **б**) (досл. 2-5). При цьому співвідношення *цис*- : *транс*-ізомерів значно не змінюється, але із збільшенням концентрації аміаку вміст сполук (**17а**, **б**) закономірно зменшується, а *цис*-аміноспирту (**18б**) – зростає (досл. 2, 3). Щоб уникнути утворення діолів (**17а**, **б**) використані інші розчинники для проведення амінолізу (досл. 6, 7), однак такі умови не виявились вдалими[3]. У випадку амінолізу епоксиду (**1**) бензиламіном (**8**) час перебігу реакції скорочується за наявності надлишку аміну (досл. 8, 14), а також при використанні води чи діоксану у якості розчинника (досл. 8, 10, 11). Ймовірно, проведення реакції у воді сприяє збільшенню реакційної здатності аміну (**8**) через те, що в перехідному стані реалізується координація атома Нітрогену не безпосередньо з атомом Гідрогену гідроксильної групи, а через молекулу води, як і у випадку з аміаком (що випливає з структури ПС шляхів D, E, схема 5). Прискорення реакції за надлишку бензиламіну (**8**) є не лише наслідком закону діючих мас, але й пов’язане з участю аміну, як основи, в ізомеризації епоксиду (**1**) в спирт (**4**). Це корелюється з даними дослідів 8, 16: використання сульфолена (**4**) як субстрата сприяє прискоренню перебігу реакції;

при цьому співвідношення *цис*- : *транс*-ізомерів лишається сталим (в межах похибки визначення). При варіюванні умов проведення амінолізу сполук (**1**, **4**) аміном (**8**) (досл. 9-11, 13-15, 17) не спостерігається суттєвої переваги вмісту одного із ізомерів - співвідношення *цис*- : *транс*-ізомерів коливається в межах 0.7:1 – 1.2:1. Як і у випадку взаємодії з аміаком (досл. 1-3), із збільшенням надлишку бензиламіну (**8**) (досл. 9, 14 та 11, 15) вміст відповідного *цис*-аміноспирту збільшується. На нашу думку, це пов'язано з близькими значеннями як повних енергій для *транс*- і *цис*-аміноспиртів (**19а**, **б**), так і енергій активації їх утворення із спирта (**4**), що корелюється із розрахованими значеннями енергій для сполук (**18а**, **б**). Отже, константи швидкості реакції утворення обох ізомерів будуть близькими (досл. 8, 9).

Таблиця 1

Аміноліз сполук (**1**, **4**) амінами в різних умовах

№	Суб-страт	Амін	Умови проведення реакції, мольне співвідношення реагентів (субстрат : амін)	Співвідношення продуктів в реакційній масі (дані ЯМР ^{1}H)	
				цис-/транс-аміноспирт	**4/** *транс*-аміноспирт
1	**1**	**2**	18% розчин в H_2O, к.т., доба, 1:1	1.0	11[1,2]
2	**1**	**2**	18% розчин в H_2O, к.т., доба, 1:25	1.2	–[1,2]
3	**1**	**2**	29% розчин в H_2O, к.т., доба, 1:25	1.5	–[1,2]
4	**4**	**2**	29% розчин в H_2O, к.т., доба, 1:25	1.5	–[1,2]
5	**1**	**2**	18% розчин в H_2O, мікрохвильове опромінення (100 Вт), 35 хв., 1:25	1.2	–[1,2]
6	**1**	**2**	*i*-PrOH, кип'ятіння, 8 год, 1:15	0.5	4.4[3]
7	**1**	**2**	*i*-PrOH/діоксан, к.т., доба, 1:2	0.8	0.3[3]
8	**1**	**8**	*i*-PrOH, кип'ятіння, 8 год, 1:1	0.6	0.5
9	**1**	**8**	*i*-PrOH, кип'ятіння, 30 год, 1:1	0.8	-
10	**1**	**8**	діоксан, кип'ятіння, 8 год, 1:1	1.2	-
11	**1**	**8**	H_2O, кип'ятіння, 8 год, 1:1	0.9	–
12	**1**	**8**	H_2O, мікрохвильове опромінення (800 Вт), 35 хв., 1:1	0.8	0.5
13	**1**	**8**	Нагрівання в запаяній ампулі без розчинника, 100 °C, 8 год, 1:1	0.7	–
14	**1**	**8**	*i*-PrOH, кип'ятіння, 8 год, 1:5	1.0	–
15	**1**	**8**	H_2O, к.т., доба, 1:25	1.1	–
16	**4**	**8**	*i*-PrOH, кип'ятіння, 8 год, 1:1	0.7	0.4
17	**4**	**8**	H_2O, кип'ятіння, 8 год, 1:1	0.8	–
18	**1**	**10**	*i*-PrOH, кип'ятіння, 8 год, 1:1	1.1	0.3
19	**1**	**14**	*i*-PrOH, кип'ятіння, 8 год, 1:1	1.6	0.9[1]
20	**1**	**14**	діоксан, кип'ятіння, 8 год, 1:1	-[4]	55[4]
21	**1**	**15**	*i*-PrOH, кип'ятіння, 8 год, 1:1	1.6	0.9[1]
22	**1**	**16**	*i*-PrOH, кип'ятіння, 8 год, 1:1	1.2	–

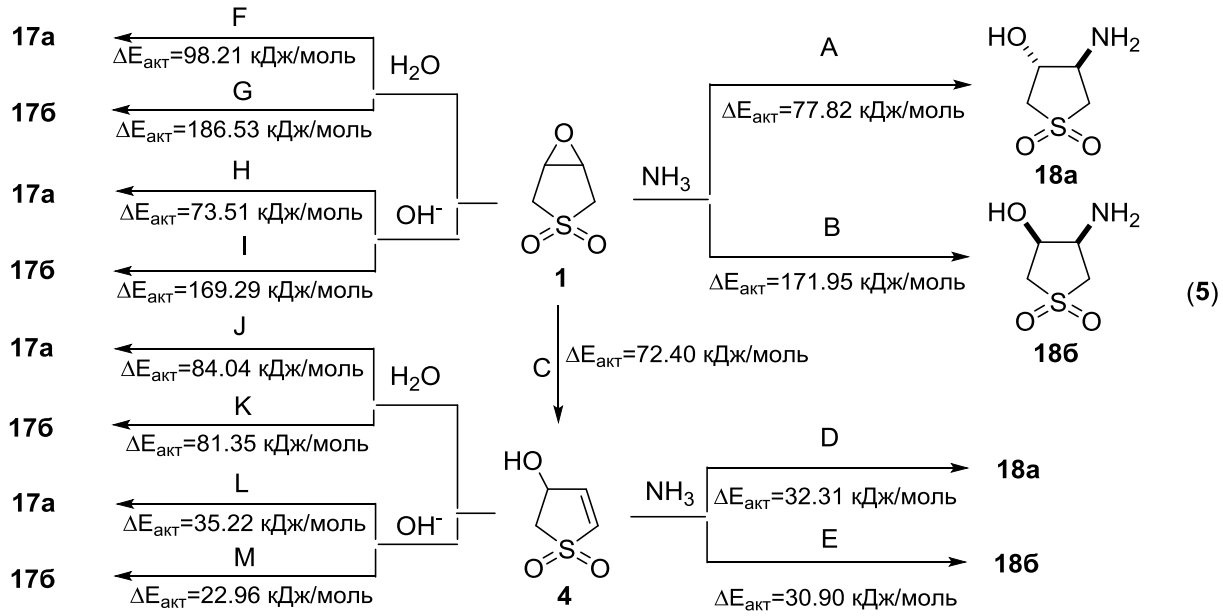
В реакційній суміші присутні: [1] сполука (**5**); [2] діоли (**17а**, **б**); [3] близько 50% епоксиду (**1**), не вступив в реакцію; [4] основний продукт – сполука (**4**), вміст *цис*-аміноспирту (**25б**) близько 5%, тому не можливо коректно визначити співвідношення продуктів (**4**, **25а**, **б**) у суміші

В ряду амінів (**16**, **10**, **15**, **14**) (схема **2**) зі збільшенням стеричного об'єму замісника при атомі Нітрогену значно знижується швидкість перебігу амінолізу (досл. 18, 19, 21, 22). На відміну від інших первинних амінів (**8-13**; **16**), при амінолізі сполуками (**14**, **15**) в реакційній масі окрім відповідних аміноспиртів (**25а**, **б**; **26а**, **б**) та спирту (**4**), присутній димер (**5**): через значний стеричний об'єм замісника та досить сильні основні властивості амінів (**14**, **15**), каталізована основою реакція димеризації сульфолену (**4**) в сполуку (**5**) в значній мірі конкурує з реакцією приєднання амінів (**14**, **15**) до спирту (**4**).

Аміноліз епоксида (**1**) обраними ароматичними амінами при тривалому кип'ятінні еквімольних кількостей реагентів у пропанолі-2 не відбувається; при зміні розчинника на воду, утворюється виключно суміш спиртів (**4**, **17а**, **б**). Оскільки ці аміни є досить слабкими нуклеофілами, але мають помірні основні властивості, у воді каталізують ізомеризацію епоксида (**1**) у спирт (**4**) та подальше утворення діолів.

Отримані експериментальні дані не дозволяють зробити однозначний висновок щодо механізму реакції: відбувається утворення ізомерних аміноспиртів виключно шляхом приєднання аміаку до спирту (**4**) (шляхи D, E), згідно висловленим у літературі припущенням, або ж можлива реалізація конкуруючих процесів розкриття епоксиду (**1**) (шляхи A, B) (схема 5). Також залишається відкритим питання щодо шляху утворення діолів (**17а, б**) (шляхи F-M, схема 5). Тому особливості амінолізу епоксисульфолану (**1**) аміаком у водному середовищі обговорені з залученням квантово-хімічних розрахунків (наближення M06-2X/6-31++G**); вплив розчинника враховано методом континууму, який поляризується (модель SMD) та з використанням супермолекулярного наближення. Розраховані значення енергій активації утворення сполук (**17а**, **б**; **18а**, **б**) за можливими шляхами A–M наведені на схемі **5**.

Таким чином, взаємодія епоксиду (**1**) з водним розчином аміаку переважно відбувається шляхом його ізомеризації у 3-гідрокси-2,3-дігідротіофен-1,1-діоксид (**4**) за каталізу комплексом $NH_3 \bullet 4H_2O$, при цьому, з огляду на наявність ряду конкуруючих нуклеофілів, утворюються ізомерні аміноспирти (**18а**, **б**) та діоли (**17а**, **б**). Найбільш вірогідними шляхами утворення сполук (**17а**, **б**) є шляхи F, H, J-M; при цьому шляхи F, J, K реалізуються, незважаючи на значно вищі значення енергій активацій порівняно з напрямками L, M з огляду на те, що концентрація води є на чотири порядки вищою, порівняно з гідроксид-іоном. Хоча значення енергій активації для шляхів A, C, H є близькими, як і для D, E, L, M, однак *транс*- та *цис*-4-аміно-3-гідроксисульфолани (**18а**, **б**) є основними продуктами реакції через більшу нуклеофільність аміаку в порівнянні з водою та значно менший вміст гідроксил-іонів у розчині. Варто відзначити, що *транс*- та *цис*-аміноспирти (**18а**, **б**) переважно утворюються при *анти*- та *син*-приєднанні аміаку у 3 положення сульфоланового циклу спирту (**4**) (шляхи D, E). Оскільки значення енергії активації *син*-приєднання на 1.41 кДж/моль нижче, то швидкості реакцій утворення ізомерів (**18а**, **б**) є близькими, однак *цис*-продукт (**18б**) утворюватиметься в більшій кількості (співвідношення констант швидкостей лімітуючих стадій реакцій k_E/k_D = 1.77). Класичне *транс*-розкриття епоксисульфолану (**1**) вносить незначний вклад в накопичення *транс*-ізомеру (**18а**) (співвідношення констант швидкостей лімітуючих стадій реакцій перегрупування епоксиду (**1**) та його розкриття складає k_C/k_A = 8.91).

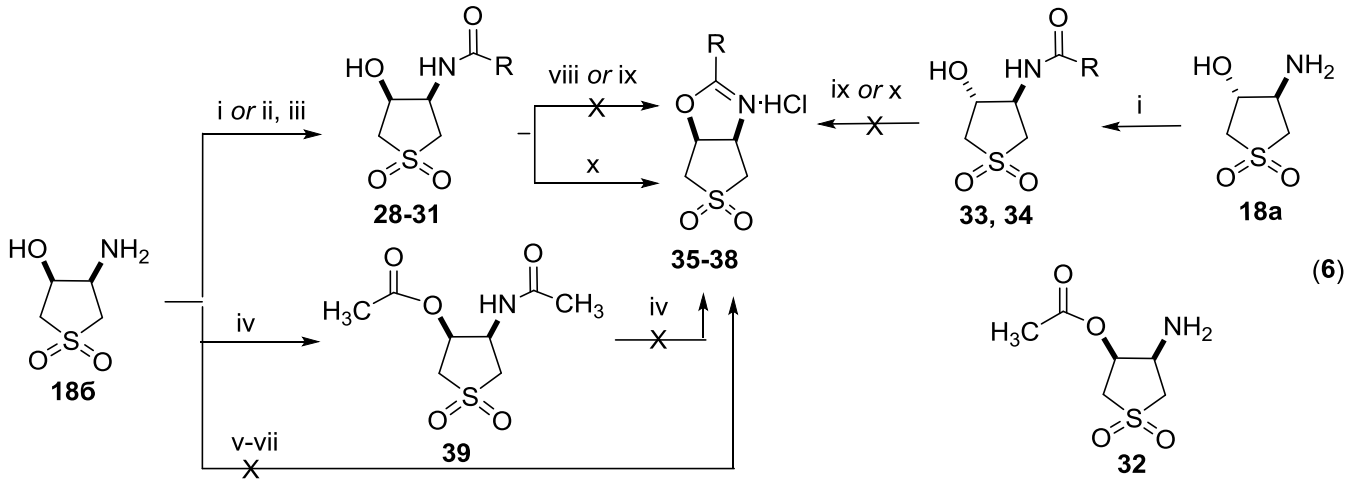


Третій розділ присвячено дослідженню взаємодії аміноспиртів сульфоланового ряду з електрофільними реагентами та синтезу гетероциклічних сполук.

Аміноспирти з сульфолановим фрагментом та їх похідні мають різноманітну біологічну активність і високий синтетичний потенціал для конструювання нових гетероциклічних систем. Додаткове введення фармакофорних фрагментів може позитивно вплинути на прояв біологічної активності, розширити спектр дії нових препаратів. Нами застосовано ряд підходів до синтезу сульфоланів, анельованих оксазоліновим, оксазолідиновим, оксазолідиноновим та морфоліноновим циклами, з ізомерних *цис*- та *транс*-аміноспиртів.

Тетрагідротіофен-1,1-діоксид, анельований оксазоліновим циклом

Апробовано методи синтезу оксазолінів з *транс*- та *цис*-аміноспиртів (**18а**, **б**) та їх ацильованих похідних. Так, пряме замикання сполуки (**18б**) в оксазоліни, зокрема, *one-pot* процедура з проміжним утворенням імінів (умови v-vi, схема **6**), не реалізується.



R=4-NO_2Ph (**28**, **33**, **35**), 2-F-Ph (**29**, **34**, **36**), Ph (**30**, **37**), CH_3 (**31**, **38**)

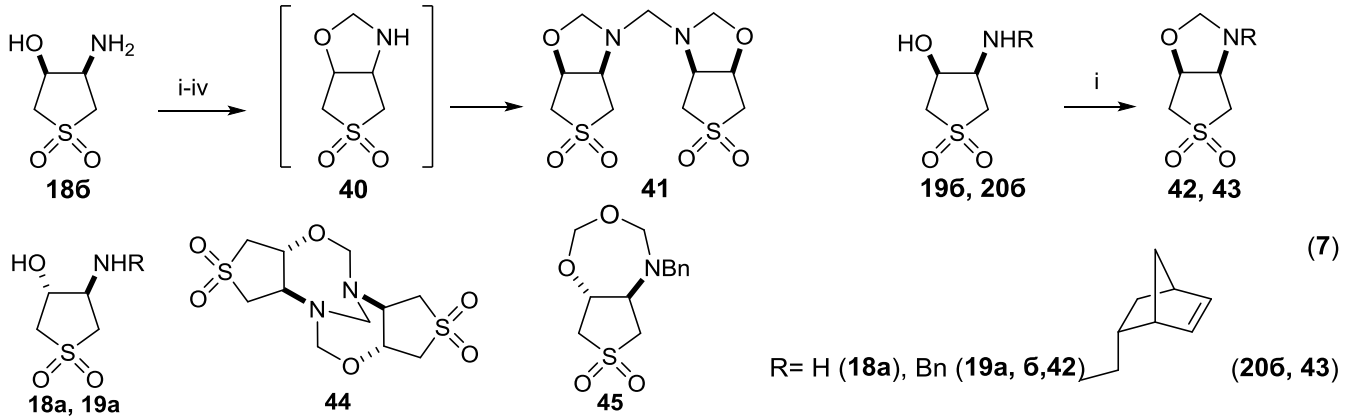
i) RCOCl (1 екв.), NaOH, C_6H_6-H_2O, к.т.; ii) $(CH_3CO)_2O$ (1 екв.), $(CH_3)_2CO$, 0°C; iii) CH_3COCl (1 екв.), K_2CO_3 (1 екв.), CH_3CN, к.т.; iv) Ac_2O (1.3 екв.), Py, кип. 40 год; v) PhCOH, I_2, K_2CO_3, t-BuOH; vi) $PhCH_2OH$, I_2, K_2CO_3, t-BuOH; vii) PhCOOH (1екв.), мікрохвильове опромінення (450 Вт), 30 хв; viii) PPh_3 (4 екв.), CCl_4 (2 екв.), MeCN, 60°C, 9 год; ix) мікрохвильове опромінення (450 Вт), 30 хв.; x) $SOCl_2$, кип. 6 год

Ізомерні аміноспирти (**18а**,**б**) при взаємодії з хлорангідридами карбонових кислот з різним характером замісників у м'яких умовах утворюють відповідні N-ацильовані похідні (**28**-**31**, **33**, **34**) (умови і-ііі, схема **6**). Однак при синтезі ацетаміду (**31**), також виділено продукт моноацилювання за атомом Оксигену (**32**), вихід якого залежить від використаного метода. Нами вперше отримані тетрагідротіофен-1,1-діоксиди, анельовані оксазоліновим циклом (виділені їх гідрохлориди (**35**-**38**)): N-ацильовані похідні *цис*-4-аміно-3-гідроксисульфолана (**28**-**31**) циклізуються при кип'ятінні в надлишку хлористого тіонілу з кількісними виходами, тоді як у випадку *транс*-ізомерів (**33**, **34**) замикання циклу не відбувається (умови х, схема **6**).

Відомо, що замикання оксазолінового цикла в амідах може відбуватися за двома механізмами: 1) внутрішньомолекулярний S_N2-подібний механізм, з відщепленням гідроксильної групи та оберненням конфігурації атома Карбону при гідроксильній групі; 2) активована гідроксильна група атакує карбонільний атом Карбону амідної групи, що приводить до відщеплення води та замиканння оксазолінового цикла зі збереженням конфігурації атома Карбону при гідроксильній групі. Оскільки оксазоліни (**35**, **36**) не вдалось отримати зустрічним синтезом з *транс*-N-ацильованих похідних (**33**, **34**), тому очевидно, що замикання оксазолінового циклу відбувається із збереженням конфігурації атома Карбону (механізм 2).

Тетрагідротіофен-1,1-діоксид, анельований оксазолідиновим циклом

Одним з найбільш поширених методів синтезу оксазолідинів є взаємодія аміноспиртів з формальдегідом або його синтетичними еквівалентами. Для дослідження впливу геометричної конфігурації та стеричного об'єму замісника на структуру продукту в реакції з формальдегідом як вихідні сполуки обрано аміноспирти (**18а**,**б**; **19а**,**б**; **20б**). Реакція сполуки (**18б**) з надлишком формальдегіду не зупиняється на утворенні продукту (**40**), подальша взаємодія останнього з альдегідом приводить до *біс*-оксазолідину (**41**) (схема **7**). Заміщені *цис*-аміноспирти (**19б**, **20б**) легко утворюють очікувані оксазолідини (**42**, **43**), вихід яких знижується зі збільшенням стеричного об'єму замісника при атомі Нітрогену (схема **7**). Однак, у випадку взаємодії *транс*-ізомерів (**18а**, **19а**) з формаліном, оксазолідини не утворюються; виділені продукти (**44**, **45**) мають менш стерично напружені семичленні цикли (схема **7**). Будову сполуки (**44**) підтверджено з залученням даних спектрів COSY та NOE; найбільш важливі ЯЕО-кореляції наведені на рис. 3.



і) надлишок формаліна, к.т., кілька діб; іі) надлишок формаліна, 5°С, кілька діб; ііі) P_2O_5, ДМСО, мікрохвильове опромінення (100 Вт), 10 хв.; іv) P_2O_5, ДМСО, ультразвук, 15 хв.

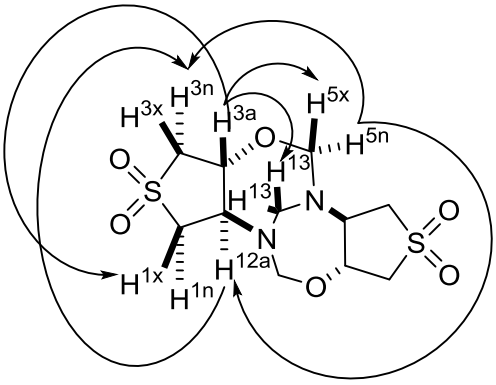
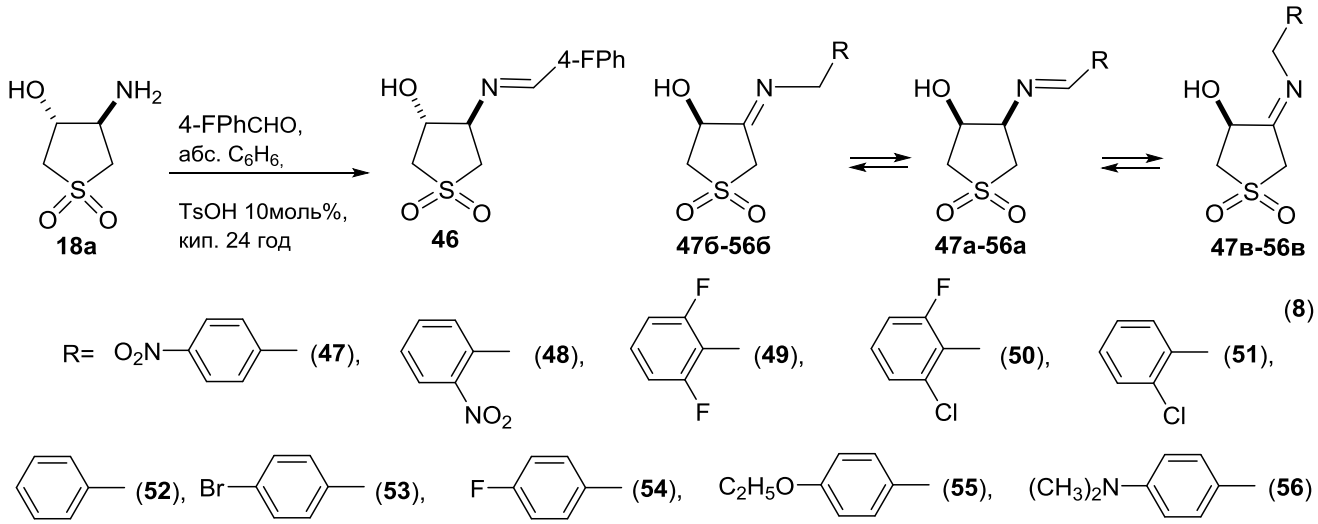


Рис. 3. Найважливіші ЯЕО-кореляції в спектрах сполуки (**44**) (400 МГц, ДМСО-d_6).

Отже, *транс*- і *цис*-аміноспирти сульфоланового ряду під дією формальдегіду утворюють оксазагетероцикли різних типів в залежності від орієнтації аміно- та гідроксильної груп, наявності замісника біля атома Нітрогену; тож наведені в літературі закономірності для аміноциклопентанолів та їх конденсованих аналогів зберігаються, незважаючи на наявність гетероатома в циклі.

З метою синтезу N-заміщених оксазолідинів в реакцію були введені аміноспирти (**18а**, **б**) та ароматичні альдегіди з різним характером та положенням замісників. У випадку *транс*-аміноспирту (**18а**) утворюється імін (**46**), а *цис*-ізомеру (**18б**) за тих же умов – складна суміш сполук, основними компонентами яких є відповідні іміни (**47а**-**56а**) (схема **8**). Ідентифікація усіх речовин в утворених сумішах викликає значну зацікавленість, оскільки, спираючись на загальні уявлення про іміни, в розчинах азометинів (**47а**-**56а**) може мати місце інверсія, а також реалізуватися імін-єнамінна, або, як у представників β-гідроксиімінів, цикло-ланцюгова таутомерія.



Для встановлення структури всіх сполук, що існують в розчинах синтезованих імінів (**47а**-**56а**), у якості модельних речовин для детального вивчення обрано азометини (**46**, **54а**), для розчинів яких в $CDCl_3$ та ДМСО-d_6. записані спектри ЯМР на різних ядрах (^{1}H, ^{13}C, ^{19}F). В спектрах ЯМР ^{1}H, ^{13}C, ^{19}F ($CDCl_3$) іміну (**54а**) містяться сигнали ще двох сполук, які з залученням експерементів NOE ідентифіковані як азометини (**54б**, **в**) (рис. 4); перехід

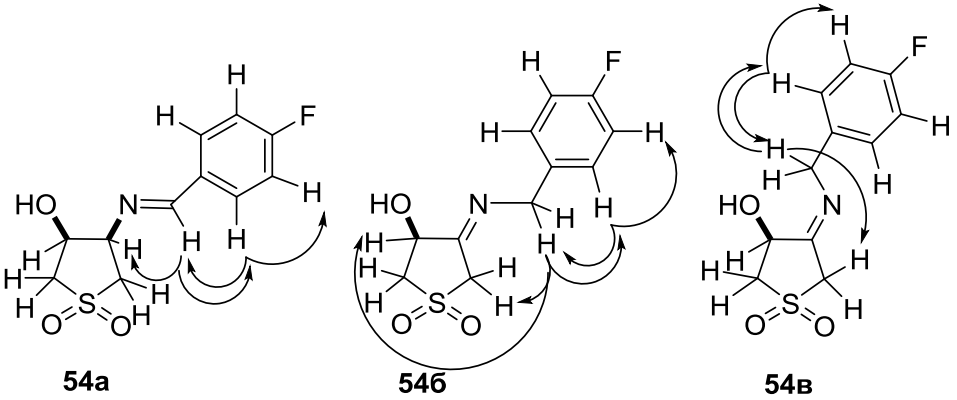


Рис. 4. Найважливіші ЯЕО-кореляції в спектрах імінів (**51а-в**) (400 МГц, $CDCl_3$).

в ізомер (**4б**) не відбувається, що, ймовірно, пов'язане з високим бар'єром активації відповідного переходу. Таким чином, у випадку *цис*-іміну (**54а**) має місце імін-імінна таутомерія (між сполуками (**54а**, **б**) та (**54а**, **в**)), що пов'язане з наявністю внутрішньомолекулярного водневого зв'язку (через *цис*-розташування груп OH та N=CH), що стабілізує аніон при прототропному переході, і таким чином знижує енергію активації утворення ізомерів (**54б**, **в**). (схема **8**). Як і у випадку азометинів (**46**; **54а**), в ДМСО іміни (**47а-53а**; **55а**, **56а**) (схема **8**) є основними компонентами сумішей, тоді як у $CDCl_3$ вміст інших таутомерних форм зростає (показано на прикладі сполук (**47а-в**; **49а-в**; **54а-в**; **55а-в**)), що може бути пов'язано з відсутністю специфічної сольватації. При цьому вміст азометинів (**47а**; **49а**; **54а**; **55а**) в сумішах сполук (**47а-в**; **49а-в**; **54а-в**; **55а-в**) зменшується зі збільшенням електроноакцепторних властивостей замісника в бензольному кільці (таблиця 2), що пов'язане з тим, що електроноакцепторні замісники в бензольному кільці сприяють прототропному зсуву шляхом додаткового збільшення рухливості протону групи N=CH імінів (**47а**; **49а**; **54а**; **55а**), а також стабілізації аніону, що утворюється в перехідому стані. Вплив характеру замісника в бензольному кільці на інверсію азометинів (**47б**, **в**; **49б**, **в**; **54б**, **в**; **55б**, **в**) передбачувано є менш вираженим порівняно із прототропною рівновагою між сполуками (**47а-в**; **49а-в**; **54а-в**; **55а-в**), що пов'язано збільшою віддаленістю від групи N=CH. В ряду імінів (**55б**, **в**; **54б**, **в**; **49б**, **в**; **47б**, **в**) із збільшенням електроноакцепторного впливу замісника у бензольному кільці, відносний вміст *Z*-ізомерів (**55в**; **54в**; **49в**; **47в**) зростає через зниження бар'єра інверсії, що корелюється з загальними уявленнями про інверсію.

Таблиця 2

Вміст форм імінів в розчині $CDCl_3$

Сполуки (**47**, **49**, **54**, **55**)	Вміст імінів, % (дані ЯМР ^{1}H)			
	47	**49**	**54**	**55**
а	28	30	67	88
б	39	36	20	8
в	33	34	13	4

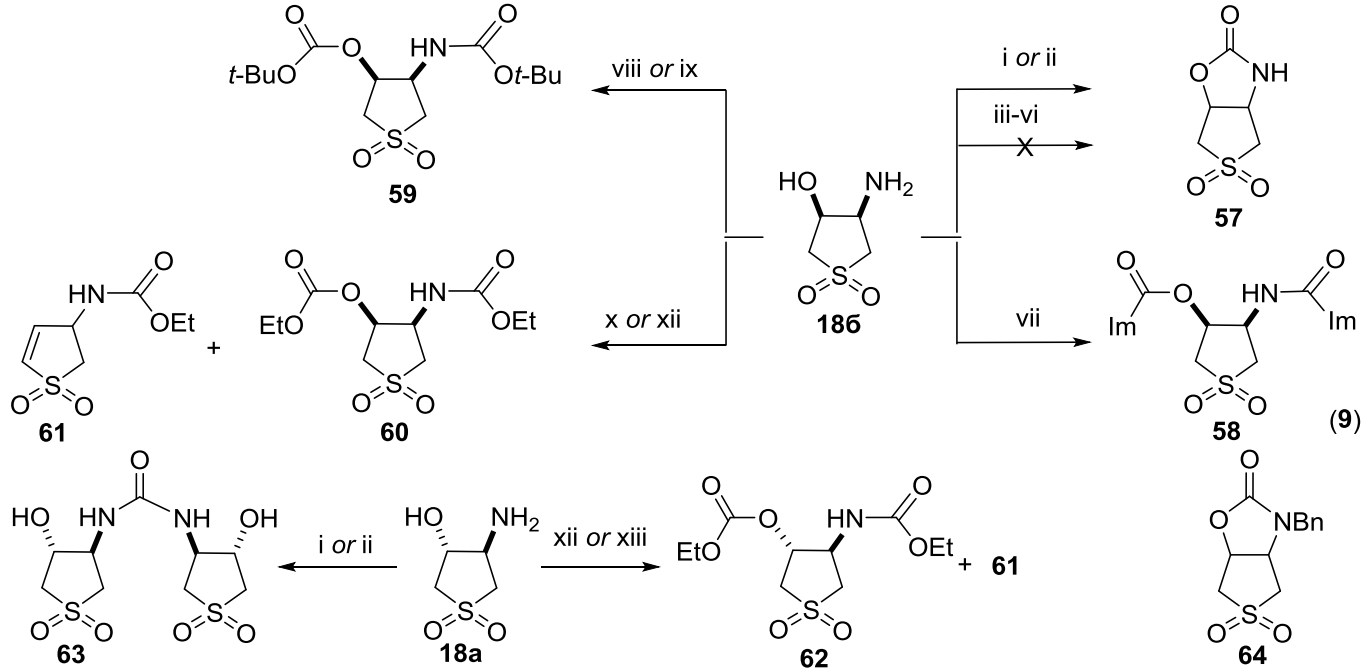
Для найбільш енергетично вигідних таутомерних форм детально досліджених імінів (**46**, **54а-в**) розраховано значення хімічних зсувів спектрів ядер ^{1}H. Розрахунки проведені в наближенні теорії функціонала густини (PBE1PBE) з використанням адаптованого для розрахунку магнітних властивостей набору базисних функцій 6-31G$^{##}$. Оптимізація геометрії проведена в наближенні PBE1PBE/6-311G*; вплив розчинника (хлороформ) враховано методом континууму, що поляризується (модель PCM). Отримані дані дозволили провести точне віднесення сигналів сульфоланового циклу і також були застосовані для інтерпретації спектрів ЯМР ^{1}H азометинів з різними замісниками.

Отже, взаємодія *транс*- та *цис*-аміноспиртів (**18а**, **б**) з ароматичними альдегідами зупиняється на стадії утворення імінів, які схильні до таутомерних перетворень, тому методи синтезу через проміжне утворення азометинів є не ефективними.

Тетрагідротіофен-1,1-діоксид, анельований оксазолідиноновим циклом

Відомо ряд підходів до синтезу оксазолідинонів з аміноспиртів, причому значна їх частина передбачає взаємодію з С-електрофілами на першій стадії. Тому, для дослідження взаємодії сульфоланвмісних аміноспиртів з С-електрофілами та для вивчення можливості утворення оксазолідинонів нами обрано *транс*- та *цис*-

ізомерні аміноспирти з сульфолановим фрагментом (**18а**, **б**, **19а**, **б**). В якості циклізуючих реагентів використано карбамід, N,N'-карбонілдіімідазол, етилхлорформіат, трифосген, діметилкарбонат (умови i-xiii, схема **9**).



i) $(Cl_3CO)_2CO$ (1 екв.), Et_3N (2 екв.), $MeCN/CH_2Cl_2$, к.т.; ii) $(Cl_3CO)_2CO$ (0.35 екв.), Et_3N (2.1 екв.), $MeCN/CH_2Cl_2$, 0°C; iii) $(NH_2)_2CO$ (1 екв.), CH_3NO_2, мікрохвильове опромінення (650 Вт), 15 хв; iv) Me_2CO_3 (55 екв.), кип. 20 год; v) Me_2CO_3 (30 екв.), H^+, MeCN, кип. 4 год; vi) Me_2CO_3 (3 екв.), MeONa (0.1 екв.), PhH, кип. 17 год; vii) CDI (1екв.), MeCN, кип 8 год; viii) Boc_2O (1.2 екв.), CH_2Cl_2, Et_3N (1.2 екв.), к.т.; ix) Boc_2O (1 екв.), CH_2Cl_2, Et_3N (1 екв.), к.т.; x) EtOCOCl (5 екв.), K_2CO_3 (7.5 екв.), THF, кип. 12 год; xi) EtOCOCl (1 екв.), NaH (1.2 екв.), THF, кип. 12 год; xii) EtOCOCl (5 екв.), K_2CO_3 (7.5 екв.), MeCN, к.т.; xiii) EtOCOCl (1.5 екв.), K_2CO_3 (2.5 екв.), MeCN кип. 25 год

Апробовані нами підходи (умови iii-xiii) для трансформації *транс*- та *цис*-аміноспиртів (**18а**, **б**) не приводять до циклізації. При взаємодії сполук (**18а**, **б**) з ацилюючими реагентами (*Boc*-ангідрид, етилхлорформіат, N,N'-карбонілдіімідазол) в різних умовах (в тому числі при еквімольному співвідношенні реагентів) – утворюються виключно відповідні *біс*-похідні (**58-60**, **62**), які не здатні до подальшої циклізації в оксазолідинони. В мас-спектрах сполук (**59**, **62**) зафіксовані піки молекулярних іонів відповідних *біс*-похідних (m/z 374.1 [M*+Na^+], 318.1 [M*+Na^+] та 296.1 [M*+H^+]; також присутній пік з m/z 228.0 [M*+Na^+] сполуки (**61**)).

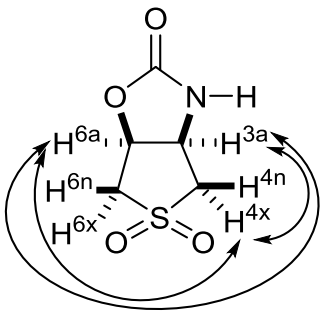


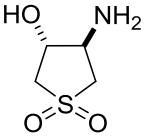
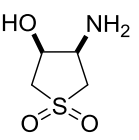
Рис. 5. Найважливіші ЯЕО-кореляції в спектрі оксазолідинону (**57**) (400 МГц, ДМСО-d_6).

При взаємодії *цис*-аміноспирту (**18б**) з трифосгеном (умови i, ii, схема **9**) утворюється оксазолідинон (**57**) (m/z 175.9, [M*-H^+]; *цис*-орієнтація циклів підтверджена за даними дослідів NOESY, рис. 5); *транс*-ізомер (**12б**), в тих же умовах прогнозовано перетворюється на сечовину (**63**) (m/z 328.0 [M*-e^-]). Заміщений *транс*-аміноспирт (**19а**) утворює оксазолідинон (**64**) (m/z 268.0 [M*+H^+], умови ii, схема **9**), тоді як у випадку *цис*-ізомеру (**19б**) замикання циклу не відбувається (умови i, схема **9**), ймовірно через реалізацію іншого механізму, порівняно з незаміщеними сполуками (**18а**, **б**).

Для пояснення отриманих даних щодо утворення виключно відповідних *біс*-похідних (**58-60**, **62**) при взаємодії з рядом С-електрофільних реагентів, проведено квантово-хімічне дослідження структури ізомерних аміноспиртів (**18а**, **б**) в рамках NBO-теорії та AIM-теорії Бейдера, розрахункове наближення BHandHLYP/6-311++G (d, p). Значення повної енергії для *цис*-аміноспирту (**18б**) на 9.0 кДж/моль менше, ніж для *транс*-ізомеру (**18а**), що пов'язане з наявністю внутрішньо-молекулярного водневого зв'язку (між атомом Гідрогену гідроксильної групи та атомом Нітрогену аміногрупи) у молекулі *цис*-аміноспирту (**18б**). Крім того, слід зазначити присутність в обох молекулах додаткової взаємодії між атомом Гідрогену аміногрупи та сульфоновим фрагментом, що, ймовірно, також сприяє можливості естафетного переносу протону і збільшенню нуклеофільності гідроксильної групи через перетворення її на Оксиген алкоксидного типу (*цис*-форма). Результат розрахунків величин атомних зарядів в рамках NBO-теорії (таблиця 3) показує, що на атомах Нітрогену та Оксигену *транс*- та *цис*-4-аміно-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксидів (**18а**, **б**) величини зарядів є близькими за значенням (на атомі Нітрогену в обох ізомерах (**18а**, **б**) дещо більший заряд, ніж на атомі Оксигену), тому в ряді випадків взаємодія з С-електрофільними реагентами приводить до утворення похідних по обом групам. Отже, використання для синтезу гетероциклів підходів, які припускають двостадійний механізм (через утворення уретанів, *Boc*-похідних та ін.) є не ефективним.

Таблиця 3

Розподіл зарядів на атомах *транс*- та *цис*-аміноспиртів (**18а**, **б**)

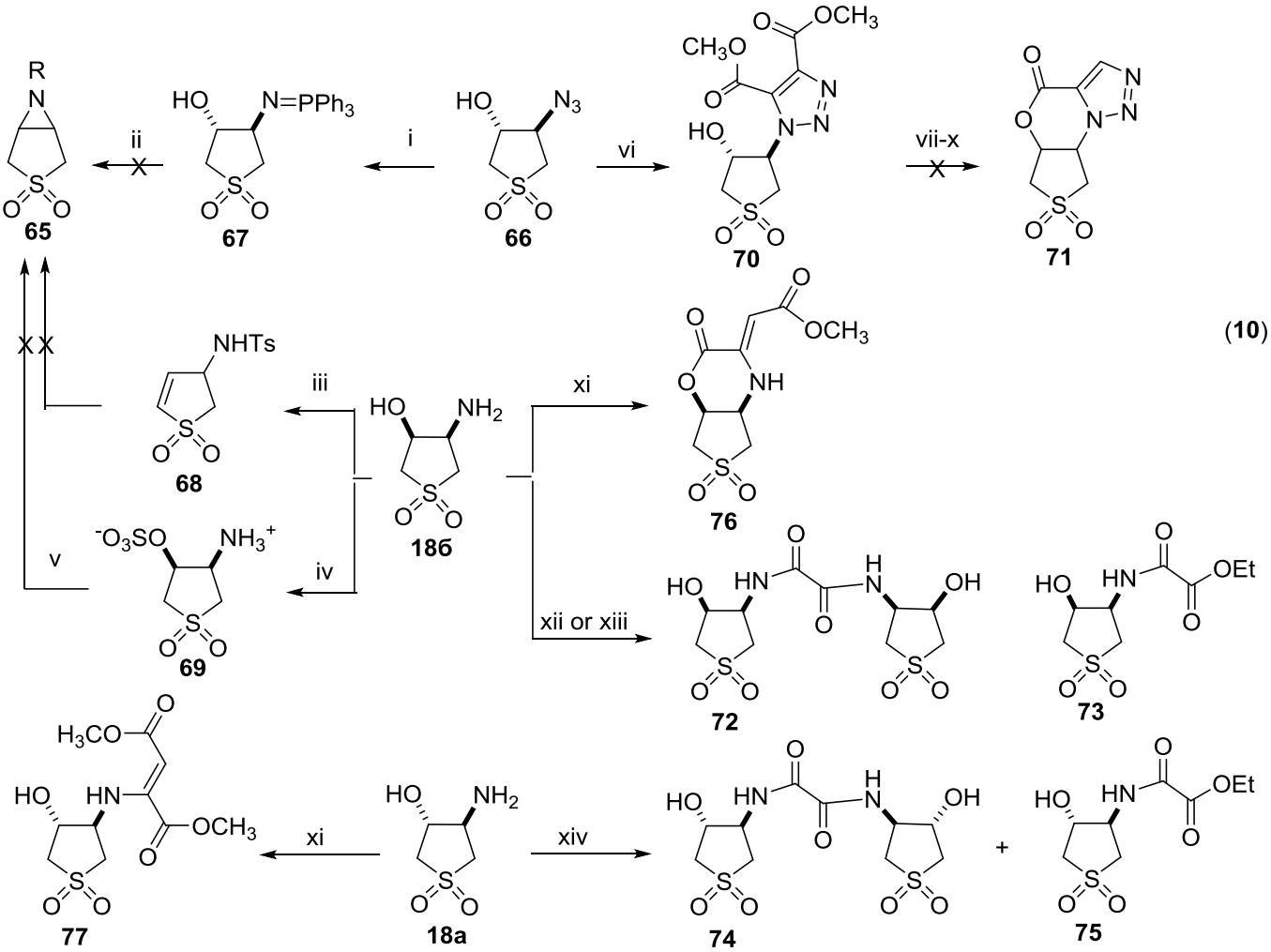
Атоми	Величини зарядів на атомах сполук	
	 **18а**	 **18б**
O (гр. OH)	- 0.754	- 0.748
N (гр. NH_2)	- 0.865	- 0.892
S (гр. SO_2)	+ 2.120	+ 2.120
O, O (гр. SO_2)	- 0.987 - 0.951	-0.984 - 0.954

Тетрагідротіофен-1,1-діоксид, анельований морфоліноновим циклом

Було апробовано ряд підходів до синтезу потенційно біологічно активних морфолінонів та морфоліндіонів. При цьому методи, в яких морфоліновий цикл можна отримати шляхом розширення азиридинового (**65**) (умови i-v, схема **10**), не привели до успіху, через складнощі замкнення такого напруженого циклу. При взаємодії азидоспирту (**66**) з DMAD виділено триазол (**70**), однак перетворити його на морфолінон (**71**) не вдалося, що пов'язано з стеричними перешкодами (схема **10**).

З метою синтезу морфоліндіону було проведено взаємодію *транс*- та *цис*-4-аміноспиртів (**18а**, **б**) з рядом циклізуючих агентів (умови xi-xiv, схема **10**). Однак обидва ізомери (**18а**, **б**) не утворюють циклічних продуктів (умови xii-xiv, схема **10**) - виділені аміди (**72-75**) (m/z 355.0 [M*-H^+] (**72**), 252.1 [M*+H^+] та 250.1 [M*-H^+] (**73**), 252.0 [M*+H^+] (**75**)). При взаємодії *цис*-ізомеру (**18б**) з DMAD (умови xii, схема **10**) вперше було отримано тетрагідротіофен-1,1-діоксид, анельований морфоліноновим циклом (**76**) (m/z 260.0 [M*-H^+] та 262.0 [M*+H^+]). У випадку *транс*-аміноспирту (**18а**), очікуваний циклічний продукт не утворюється; виділено сполуку (**77**) (m/z 294.2 [M*+H^+]). Замикання морфолінонового циклу саме у випадку реакції (**18б**) з DMAD пов'язане з утворенням на першій стадії більш конформаційно-рухливого адукту порівняно з сполукою (**73**), що наряду з *цис*-

орієнтацією замісників сприяє протіканню внутрішньомолекулярної реакції переестерифікації.



(**10**)

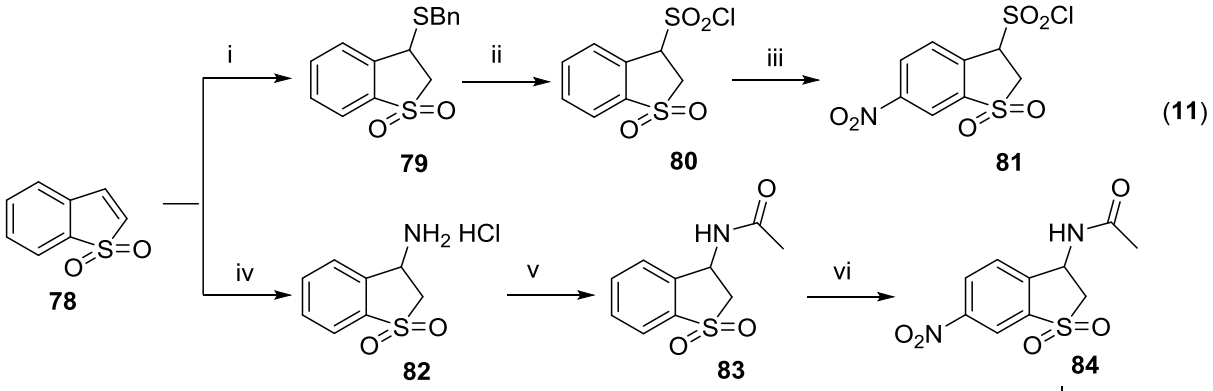
i) Ph_3P (1 екв.), MeCN, к.т.; ii) MeCN, кип. 35 год; iii) TsCl (2.2 екв.), K_2CO_3(4 екв.), MeCN, мікрохвильове опромінення (300 Вт), 5 хв; iv) $ClSO_3H$ (1 екв.), THF, кип. 12 год; v) Na_2CO_3 (5 екв.), H_2O, кип. 6 год; vi) DMAD (1.2 екв.), H_2O, 60^0C, 6 год; vii) NaH (1.2 екв.), THF, кип.; viii) PhMe, кип. 21 год; ix) DIPEA (10 екв.), PhMe, кип. 58 год; x) HCl (5 екв.), i-PrOH, кип. 31 год; xi) DMAD (1 екв.), MeOH, к.т.; xii) $(COOEt)_2$ (2 екв.), MeCN, кип. 8 год; xiii) $(COCl)_2$ (1.5 екв.), Et_3N (4 екв.), DMAP (0.05 екв.), MeCN, к.т.; xiv) $(COOEt)_2$ (2 екв.), CH_2Cl_2, кип. 8 год

Підбиваючи підсумок численним спробам синтезу сульфоланвмісних біциклічних сполук на основі *транс*- та *цис*-4-аміно-3-гідроксисульфоланів (**18а**, **б**) та їх N- і О-заміщених аналогів, слід зазначити, що лише невелика кількість методів приводить до замикання циклу. Очевидно, це пов'язане із особливостями будови субстрату: п'ятичленні циклічні сполуки є досить напруженими та мають фіксоване в просторі положення замісників, що значно ускладнює синтез анельованих систем (більшість описаних в літературі методик відпрацьована на відкритоланцюгових сполуках), а наявність сульфоксидної групи з сильними електроноакцепторними властивостями в молекулах аміноспиртів (**18а**, **б**) сприяє виникненню на атомах Нітрогену та Оксигену гідроксильної групи близьких за значеннями величин зарядів, які при цьому є нижчими порівняно із віцинальними аміноциклопентанолами, а тому реакції з слабкими електрофільними реагентами не відбуваються. Отже, для утворення тетрагідротіофен-1,1-діоксиду, анельованого оксазоліновим, оксазолідиновим, оксазолідиноновим або морфоліноновим циклами,

важлива не лише сприятлива орієнтація аміно- та гідроксильної груп (*цис*-), а й наявність суттєвого позитивного заряду на атомі Карбону карбонільної групи, що приймає участь у відповідній гетероциклізації; каталіз реакцій сильними основами небажаний, так як приводить до утворення похідних сульфолену-2.

Четвертий розділ присвячено синтезу амінів, сульфохлоридів та каркасних сульфонамідів сульфоланового ряду.

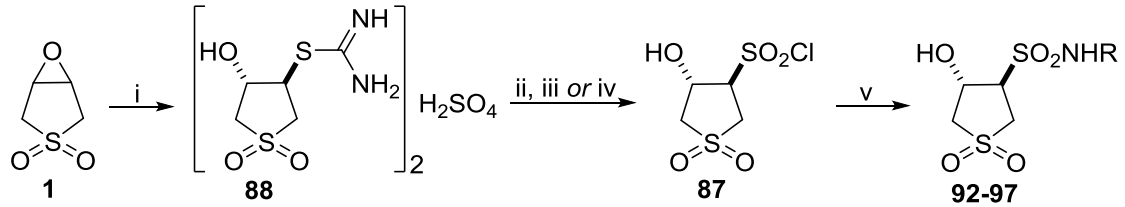
Сульфонаміди є сполуками, хімія яких активно вивчається. Це пов'язано з достатньо широким діапазоном їх біологічної активності – антимікробна, протизапальна, протисудомна, гіпотензивна, антипсихотична, сечогінна, протипухлинна дії. Похідні бензо[*b*]-тіофен-1,1-діоксидів мають протипухлинну, протизапальну дію, можуть бути використані як засоби для лікування різноманітних хвороб судин. Тому важливим є синтез білдінг-блоків, зокрема нових сульфохлоридів і амінів ряду сульфолану. Були синтезовані нові сульфохлориди та аміни ряду бензсульфолану (**80**-**82**, **85**, **86**) (схема **11**), які можуть бути використані як білдінг-блоки в подальших синтезах потенційно біологічно активних сполук.



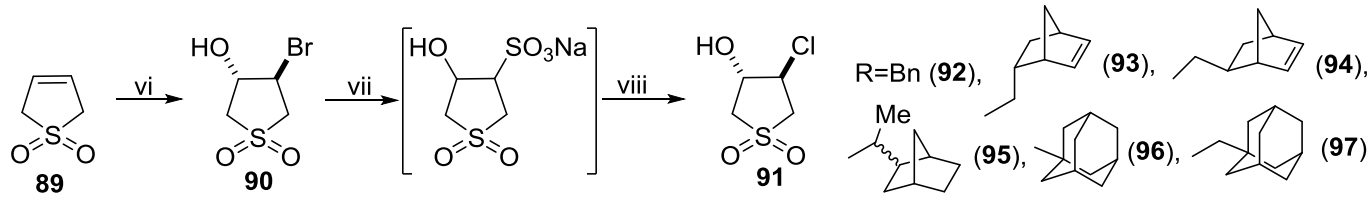
(**11**)

i) BnSH, ТГФ, NEt_3 (2 екв.), к.т., 4 год; ii) Cl_2, AcOH-H_2O (10:1), 10-15°C; iii) H_2SO_4, KNO_3 (2 екв.), к.т., 4 доби; iv) надл. NH_3, EtOH, кип. 3 год, потім 10% HCl; v) NEt_3 (2.1 екв.), AcCl (1.05 екв.), CH_2Cl_2, к.т., 4 год; vi) H_2SO_4, KNO_3 (2 екв.), к.т., 1 доба; vii) надл. 10% HCl, кип. 2 год; viii) Pd/C, H_2, MeOH, к.т., 3 доби

Застосовано ряд методик до синтезу сульфохлориду (**87**) (схема **12**).



(**12**)



i) $(NH_2)_2CS$ (1 екв.), H_2SO_4 (0.5 екв.), H_2O, 60-70 °C, 2 год (83%); ii) Cl_2 (газ, надлишок), EtOAc-H_2O, 5-10 °C, 8 год (68%); iii) Cl_2 (розчин в CCl_4, надлишок), EtOAc-H_2O (1:1 об.), 5-10 °C, 8 год (62%); iv) H_2O_2 (6 екв.), $SOCl_2$ (2 екв.), MeCN, 50 °C, 2 год (близько 10 %); v) NH_2R (1 екв.), Et_3N (1 екв.), EtOAc, 20 °C, 24 год (42-87%); vi) NBS (2 екв.), H_2O, 70-75 °C, 3 год (75%); vii) Na_2SO_3 (1.6 екв.), THF-EtOH-H_2O (1:2:2 об.), мікрохвильове опромінення (300 Вт), 45 хв, потім viii) $SOCl_2$ (2.6 екв.), PhH-DMF (70:1), 50 °C, 3 год (64%).

У випадку використання сульфолену-3 у якості вихідної сполуки, вдалося отримати лише хлоргідрин (**91**), який також утворюється при окисному хлоруванні ізотіуронієвої солі (**88**) з виходом близько 10%. Вдалося розробити зручний метод синтезу сульфохлориду (**87**), застосувуючи для окисного хлорування солі (**88**) насичений розчин хлору у тетрахлорметані (метод iii, схема **12**), що дало можливість отримати більш відтворювані і високі результати щодо виходу та чистоти продукту.

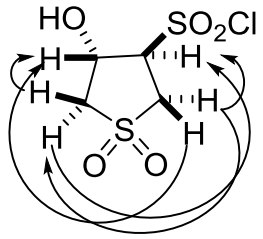


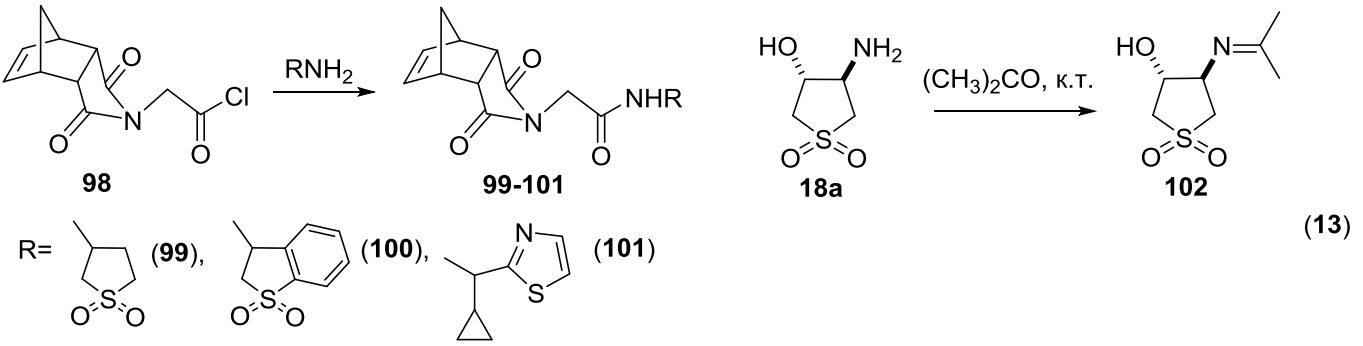
Рис. 6. Найважливіші ЯЕО-кореляції в спектрах сполуки (**87**) (500 МГц, $(CD_3)_2CO$).

Дослідження стереохімічної будови сульфохлориду (**87**) дозволило однозначно визначити структуру утворених сульфонамідів, що є важливим для потенційно біологічно активних сполук. *Транс*-орієнтацію замісників в 3 та 4 положенні сульфоланового циклу встановлено з залученням ^1H, ^{13}C, COSY, HSQC та NOE-дослідів (основні кореляції наведені на рис. 6).

При взаємодії сульфохлориду (**87**) з амінами (**8-10**, **13-15**) отримані нові водорозчинні гідроксисульфонаміди (**92-97**), що є особливо важливим для потенційно біологічно активних сполук (схема **12**).

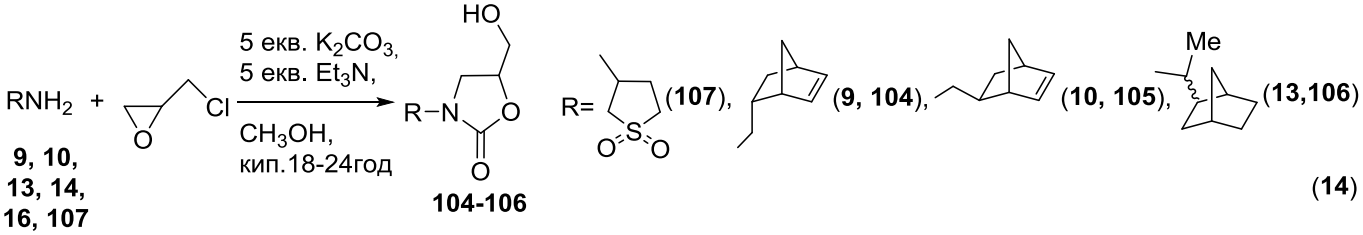
П'ятий розділ присвячено синтезу потенційно біологічно активних сполук з каркасними фрагментами.

Проведено направлений синтез потенційно біологічно активних сполук з норборненовим та сульфолановим фрагментами (**99-106**) (схеми **13**, **14**); за даними докінгу речовини (**99-101**) є потенційними інгібіторами кіназ СК2 та FGFR-1.



(**13**)

Для синтезу оксазолідинонів, які є N-заміщеними аналогами відомого імуностимулятора цитоксазону було використано реакцію епіхлоргідрину з каркасними амінами (**9**, **10**, **13**, **14**, **16**) та 3-аміносульфоланом (**107**) (схема **14**). Виділені оксазолідинони (**104-106**); взаємодія з амінами (**14**, **16**, **107**) не відбулася, що пов'язано із значним стеричним об'ємом замісників при атомі Нітрогену.



(**14**)

У **шостому розділі** розглянуто дані щодо фармакологічної активності (протипухлинна, протимікробна, протигрибкова, нейротропна) синтезованих сполук.

У результаті віртуального прескринінгу 9 синтезованих сполук для І фази досліджень на протипухлинну активність відібрано 4 перспективні сполуки – ізомерні аміноспирти (**19а**, **б**), оксазолідин (**43**) та сульфонамід (**93**) з каркасними фрагментами. Протипухлинну активність синтезованих сполук вивчали методом високоефективного біологічного скринінгу за міжнародною науковою програмою Національного інституту здоров'я США. Первинний протипухлинний *in vitro* скринінг полягав у тестуванні сполук на 60 лініях ракових клітин людини (лінії раку легень, молочної залози, яєчників, лейкемії, раку товстої кишки, нирок, меланоми, раку простати та ЦНС). Сполуки (**19а**, **б**, **43**, **93**) проявляють помірну різносторонню спрямованість протипухлинної дії. Найбільш виражену вибіркову активність має оксазолідин (**43**), сповільнюючи ріст клітинних ліній SR лейкімії та SNB-75 раку ЦНС (інгібування росту на 28.79 та 23.63%, відповідно).

Використовуючи методологію раціонального драг-дизайну, було проведено пошук нових інгібіторів протеїнкіназ СК2 та FGFR-1. Відбір лігандів проводився за допомогою віртуального скринінгу згенерованої бібліотеки, що налічувала близько 2000 сполук (похідних сульфолану, каркасних амінів – норборнену, норборнану, адамантану). Докінг проводився в АТФ зв'язувальні сайти протеїнкіназ СК2 та FGFR1 за допомогою програми Autodock 4. Всього для синтезу було відібрано топ 54 сполук із найменшою вільною енергією зв'язування за даними скоринг-функції та наявністю водневих зв'язків з кіназою, які характерні для кіназних інгібіторів. Нами здійснено направлений синтез ряду нових сполук з норборненовим та сульфолановим фрагментами (**70**, **99-101**), які, на нашу думку, є найбільш перспективними потенційними інгібіторами кіназ СК2 та FGFR-1.

Проведені *in vitro* дослідження протимікробної та протигрибкової активності близько 30 сполук сульфоланового ряду. Для первинного скринінгу було застосовано еталонні тест-культури як грампозитивних, так і грамнегативних бактерій, що належать до різних за морфофізіологічними властивостями клінічно значущих груп збудників інфекційних захворювань, зокрема *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Candida albicans*. Отримані дані свідчать про помірну протимікробну та протигрибкову дію сполук сульфоланового ряду. Серед синтезованих речовин, діють на рівні препарату порівняння (триметаприму) або дещо активнішими є сполуки (**25б**, **44**) по відношенню до *Escherichia coli*, речовини (**42**, **44**, **70**, **102**) - до *Staphylococcus aureus*, сульфолани (**4**, **19а**, **24б**, **25б**, **28**, **42**, **67**, **70**, **82**, **86**, **102**) - до *Pseudomonas aeruginosa*, сполуки (**4**, **5**, **20б**, **21б**, **24б**, **25б**, **35**, **39**, **43**, **44**, **67**, **70**, **76**, **86**, **93**, **102**) – до *Candida albicans*. Значно перевершують бактеріостатичну та бактерицидну дію триметаприму на ріст *Pseudomonas aeruginosa* морфолінон (**76**); фунгіцидну дію на *Candida albicans* - сульфолани (**5**, **20б**, **21б**, **39**, **43**, **67**, **70**, **76**, **93**, **102**) (діють в 2.5 рази менших концентраціях).

Нейротропну активність отриманих аміноспиртів (**18б, 20б**, **21б**, **24б**) та сульфонамідів (**93**, **96**) досліджено *in vivo* на білих мишах. В ряді випадків поєднання сульфоланового та норборненового циклів приводить до значного зростання нейротропної активності, в окремих випадках інший вид активності проявляється у якості переважаючого. Сульфонамід (**93**) має значний та пролонгований анальгезуючий ефект (перевершує аналог - анальгін); помірний

протисудомний (+50.3 %) та значний транквілізуючий ефект (+126.9 %). Аміноспирт (**21б**) має невисоку анальгетичну (90.0 %) та помірну транквілізуючу (+67.3 %) дію, але значний протисудомний (+113.2 %) та антигіпоксичний (+44.5 %) ефекти, що є поєднанням комплексу важливих властивостей. Однак, у випадку сполуки (**24б**), поєднання сульфоланового та норборнанового фрагментів не приводить до зростання нейротропної активності: характерна значна транквілізуюча активність (+111.0 %), дещо вища ніж для гідрохлориду аміну (**13**), однак анальгетична та протисудомна є досить помірними.

У **сьомому розділі** представлено експериментальну частину попередніх розділів: описано методики проведення хімічних експериментів, умови запису спектрів ІЧ та ЯМР ^{1}H, ^{13}C, дані РСА, наведено характеристики отриманих сполук.

У **додатку** наведено рисунки деяких спектрів ЯМР та перехідних станів, дані щодо біологічної активності сполук.

ВИСНОВКИ

У результаті проведених досліджень досягнута основна мета дисертаційної роботи – синтезовані біциклічні гетероциклічні системи, ряд сульфоланвмісних *транс*- і *цис*-аміноспиртів та *транс*-гідроксисульфонамідів з каркасними фрагментами; здійснений направлений синтез ряду потенційно біологічно активних сполук, в тому числі з бі- та трициклічними каркасними фрагментами. За результатами *in silico*, *in vitro* та *in vivo* досліджень фармакологічної активності ряду синтезованих сполук знайдені потенційні інгібітори кіназ СК2 і FGFR-1 та речовини, що мають протипухлинну, протимікробну та протигрибкову дії, нейротропну активність.

1. З залученням квантово-хімічних розрахунків встановлені основні закономірності протікання реакції амінолізу 3,4-епоксисульфолану аміаком та рядом первинних амінів:

- аміноліз протікає переважно через каталізовану основою ізомеризацію 3,4-епоксисульфолану в 3-гідрокси-2,3-дігідротіофен-1,1-діоксид з подальшим приєднанням амінів та утворенням суміші *транс*- і *цис*-аміноспиртів;
- класичне *транс*-розкриття епоксидного циклу аміаком вносить незначний вклад в утворення *транс*-4-аміно-3-гідроксисульфолану;
- варіювання умов проведення реакції не приводить до суттєвої зміни співвідношення ізомерів, що пов’язане з близькими значеннями як повних енергій *транс*- і *цис*-аміноспиртів, так і енергій активації їх утворення із 3-гідрокси-2,3-дігідротіофен-1,1-діоксида, що встановлено за даними квантово-хімічних розрахунків *транс*- і *цис*-4-аміно-3-гідроксисульфоланів;
- застосування 3-гідрокси-2,3-дігідротіофен-1,1-діоксида як субстрату, надлишку аміну та використання води у якості розчинника скорочує час перебігу реакції; аміноліз стерично завантаженими або слабко нуклеофільними амінами збільшує кількість побічних продуктів.

2. Встановлені особливості взаємодії *транс*- і *цис*- 4-аміно-3-гідроксисульфоланів з рядом електрофільних реагентів та їх здатності до циклізації:

- синтез тетрагідротіофен-1,1-діоксиду, анельованого оксазоліновим, оксазолідиновим, оксазолідиноновим або морфоліноновим циклами, можливий лише при *цис*-орієнтації аміно- та гідроксильної груп та наявності суттєвого

позитивного заряду на атомі Карбону карбонільної групи, що приймає участь у відповідній гетероциклізації; каталіз реакцій сильними основами небажаний, так як приводить до утворення похідних сульфолену-2;

- вперше синтезовані похідні тетрагідротіофен-1,1-діоксиду, анельовані оксазоліновим циклом шляхом внутрішньомолекулярної гетероциклізації *цис*-N-моноацильованих аміноспиртів при дії хлористого тіонілу;

- вперше синтезований тетрагідротіофен-1,1-діоксид, анельований морфоліноновим циклом взаємодією *цис*-4-аміно-3-гідроксисульфолана з диметилацетилендикарбоксилатом;

- *транс*- і *цис*-аміноспирти сульфоланового ряда під дією формальдегіда утворюють оксазагетероцикли: *цис*-ізомери - оксазолідини, *транс*-аміноспирти - менш напружені діоксазепінові або діоксазецинові цикли; при взаємодії з ароматичними альдегідами спостерігається виключно утворення імінів;

- на основі літературних та отриманих даних встановлено, що незалежно від вихідної конфігурації аміноспиртів утворюються п'ятичленні біцикли лише з *цис*-розташуванням гетероатомів.

3. З'ясовано особливості таутомерних перетворень імінів сульфоланового ряду: *цис*-4-(*E*-арилметиленаміно)-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксиди, на відміну від *транс*-ізомерів, схильні до імін-імінної таутомерії; електроноакцепторні замісники в бензольному кільці сприяють прототропному зсуву та зниженню бар'єру інверсії, що приводить до збільшення вмісту таутомерних форм - *Z*- та *E*-4-(бензиліміно)-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксидів.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ ДИСЕРТАЦІЇ ВИКЛАДЕНО У РОБОТАХ:

1. Пальчиков В.А. Синтез и нейротропная активность соединений, включающих норборненовый и сульфолановый фрагменты / В.А. Пальчиков, Е.Т. Зленко, П.Г.Дульнев, А.О. Касьян, О.В. Крищик, И.С. Пришляк, И.Н. Тарабара, Л.И. Касьян //Журн. орг. та фарм. хімії. – 2011. – Т.9, вип. 4 (36). – С.31–37. *Особистий внесок: синтез ряду сполук, участь в обговоренні результатів.*

2. Пальчиков В.А. N-замещенные 5-гидроксиметил-1,3-оксазолидин-2-оны – аналоги цитоксазона / В.А. Пальчиков, И.С. Заровная // Вісник Дніпропетр. ун-ту. Серія «Хімія». – 2012. – Т.20, Вип. 18. –С. 96–100. *Особистий внесок: синтез ряду сполук, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів; написання статті.*

3. Заровная И.С. Новые оксазолины с сульфолановым фрагментом / И.С. Заровная, И.В. Садкова, И.В. Кулаков, П.Г. Дульнев, В.А. Пальчиков // Вісник Дніпропетр. ун-ту. Серія «Хімія». – 2013. – Т.21, Вип. 20. – С. 21–30. *Особистий внесок: синтез ряду сполук, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів; написання статті.*

4. Zarovnaya I.S. Synthesis and neurotropic activity of novel sulfolane-containing cage sulfonamides / I.S. Zarovnaya, H.T. Zlenko, V.A. Palchikov // Eur. Chem. Bull. – 2014. – Vol.3, № 6. – С.543–547. *Особистий внесок: синтез ряду сполук, участь в інтерпретації спектральних даних та обговоренні результатів, написанні статті.*

5. Заровна І.С. Особливості взаємодії ізомерних 4-амінотетрагідротіофен-3-ол-1,1-діоксидів з деякими С-електрофільними реагентами / І.С. Заровна, А.В. Токар, В.О. Пальчиков // Вісник Дніпропетр. ун-ту. Серія «Хімія». – 2014. – Т.22, Вип. 2. –

С. 39–46. *Особистий внесок: синтез ряду сполук, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів; написання статті.*

6. Заровная И.С. Синтез тетрагидротиофен-1,1-диоксидов, аннелированных оксазолидиновым циклом / И.С. Заровная, П.Г. Дульнев, В.А.Пальчиков// Журн. орган. химии. - 2015. – Т.51, Вип. 8. – С. 1218–1220. *Особистий внесок: синтез ряду сполук, участь в інтерпретації спектральних даних та обговоренні результатів; написання статті.*

7. Зленко О.Т. Пат. 74602 Україна, МПК (2012.01); C07C 233/00; A61K 31/16; A61P 29/00. N-(біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметил)-3-гідрокси-1,1-діоксотіоланіл-4-сульфоніламід, який виявляє анальгетичну та транквілізуючу дію / О.Т. Зленко, В.Й. Мамчур, В.О. Пальчиков, І.С. Заровна, П.Г. Дульнєв, Н.П. Шастун, А.В. Іванов – Заявка № u201201778, заявл. 17.02.2012; опубл. 12.11.2012 // Бюл. № 21. *Особистий внесок: участь в синтезі, інтерпретації спектральних даних та обговоренні результатів; написання заявки.*

8. Заровна І.С. Пат. 92891 Україна, МПК (2013.01); C07C 309/85, C07D 333/48. Спосіб синтезу *транс*-4-гідрокситетрагідротіофен-3-сульфонілхлорид-1,1-діоксиду / І.С. Заровна, С.В. Третьяков, В.О. Пальчиков – Заявка № u201403233, заявл. 31.03.2014; опубл. 10.09.2014 // Бюл. №17. *Особистий внесок: розробка методу синтезу сполуки, участь інтерпретації спектральних даних та обговоренні результатів; написання заявки.*

9. Пальчиков В.А. Синтез каркасных сульфонамидов с сульфолановым фрагментом / В.А. Пальчиков, П.Г. Дульнев, И.С. Пришляк, Л.И. Касьян // Матеріали XXII Української конференції з органічної хімії (Ужгород, 20–25 вересня 2010). – Ужгород, 2010. – С. 364.

10. Zlenko H.T. The aminoalcohol and sulfonamide with neurotropic activity / H.T. Zlenko, L.I. Kasyan, V.A. Palchikov, I.S. Prishlyak, S.V. Tretyakov // Book of abstracts: X International congress on Medical sciences (Sofia, Bulgaria, May 12–15, 2011). – Sofia, 2011. – P. 93.

11. Palchikov V.A. Interaction of sulfolane-containing aminoalcohols with aldehydes / V.A. Palchikov, I.S. Zarovnaya, A.V. Turov, D.A. Krishen', S.I. Okovytyy // Book of abstracts: 18th European Symposium on Organic Chemistry (Marseille, France, July 7-12, 2013). - Marseille, 2013. – P. 499.

12. I.S. Zarovnaya Reactions of sulfolane-containing aminoalcohols with C-electrophiles / I.S. Zarovnaya, I.V. Sadkova, A.V. Turov, P.G. Dulnev, V.A. Palchikov // Book of abstracts: 5th International Symposium on Advances in Synthetic and Medicinal Chemistry (Moscow, Russia, May 5-8, 2013). - Moscow, 2013. – P. 142.

13. Zlenko H.T. Analgesic activity of Cage-like amines derivatives / H.T. Zlenko, I.S. Zarovnaya, V.A. Palchikov // 21st European Congress of Psychiatry, Nice. (Nice, France, April 6-9, 2013). European psychiatry. – 2013. – Vol.28, Supplement. – P. 1284.

14. Заровная И.С. Изучение взаимодействия сульфолансодержащих аминоспиртов с С-электрофилами / И.С. Заровная, И.В. Садкова, Д.А. Кришень, , В.А. Пальчиков // Тези доп. VII Всеукраїнської наукової конференції студентів, аспірантів і молодих учених з міжнародною участю (Донецьк, 11–14 березня 2013). – Донецьк, 2013. – С.95.

15. Заровна І.С. Основні напрямки трансформації 3,4-епоксисульфолану та його

похідних / І.С. Заровна, О.Т. Зленко, А.В. Туров, П.Г. Дульнєв, В.О. Пальчиков // Матеріали XXIII Української конференції з органічної хімії (Чернівці, 16-20 вересня 2013). – Чернівці, 2013. – Д-23.

16. Расюк В. Протимікробна та протигрибкова активність сульфоланвмісних аміноспиртів та їх похідних / В. Расюк, І. Заровна, В. Пальчиков // XV наукова конференція «Львівські хімічні читання». Збірник наукових праць (Львів, 24-27 травня 2015). – Львів, 2015. – С. 65.

АНОТАЦІЯ

Заровна І.С. Сульфоланвмісні аміноспирти та сульфонаміди. Синтез та властивості. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія. – Державний вищий навчальний заклад «Український державний хіміко-технологічний університет», Дніпропетровськ, 2016.

Дисертаційна робота присвячена синтезу ряду сульфоланвмісних аміноспиртів та гідроксисульфонамідів з каркасними фрагментами; амінів, сульфохлоридів сульфоланового ряду; тетрагідротіофен-1,1-діоксиду, анельованого оксазоліновим, оксазолідиновим, оксазолідиноновим, морфоліноновим циклами. З залученням квантово-хімічних розрахунків встановлені основні закономірності протікання реакції амінолізу 3,4-епоксисульфолану аміаком та первинними амінами. Встановлені особливості взаємодії *транс*- і *цис*-4-аміно-3-гідроксисульфоланів з рядом електрофільних реагентів та їх здатності до циклізації. *цис*-N-Моноацильовані похідні циклізуються в оксазоліни; при взаємодії *цис*-4-аміно-3-гідроксисульфолану з трифосгеном утворюється оксазолідинон, а з диметилацетилендикарбоксилатом - морфолінон; *транс*-орієнтація замісників перешкоджає циклізації. *Цис*-аміноспирти в реакції з формальдегідом утворюють оксазолідини, а *транс*-ізомери - менш напружені діоксазепінові або діоксазецинові цикли. З'ясовані особливості таутомерних перетворень імінів сульфоланового ряду, що містять ароматичні замісники. За результатами *in silico*, *in vitro* та *in vivo* досліджень фармакологічної активності ряду синтезованих сполук знайдені потенційні інгібітори кіназ СК2 і FGFR-1 та речовини, що мають протипухлинну, протимікробну та протигрибкову дії, нейротропну активність.

Ключові слова: сульфолан, норборнен, норборнан, адамантан, сульфонамід, аміноспирт, імін, оксазолін, оксазолідин, оксазолідинон, морфолінон.

АННОТАЦИЯ

Заровная И.С. Сульфолансодержащие аминоспирты и сульфонамиды. Синтез и свойства. – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия. – Государственное высшее учебное заведение «Украинский государственный химико-технологический университет», Днепропетровск, 2016.

Дисертационная работа посвящена синтезу сульфолансодержащих аминоспиртов и сульфонамидов, гетероциклов с сульфолановым фрагментом. В частности, синтезирован ряд сульфолансодержащих аминоспиртов и гидроксисульфонамидов с каркасными фрагментами; амины, сульфохлориды сульфоланового ряда;

тетрагидротиофен-1,1-диоксид, аннелированный оксазолиновым, оксазолидиновым, оксазолидиноновым, морфолиноновым циклами; осуществлен направленный синтез ряда потенциально биологически активных соединений с би- и трициклическими каркасными фрагментами.

Выявлены основные закономерности протекания реакции аминолиза 3,4-эпоксисульфолана аммиаком и рядом первичных аминов. С привлечением квантово-химических расчетов, установлено, что аминолиз протекает путем основно катализируемой изомеризации 3,4-эпоксисульфолана в 3-гидрокси-2,3-дигидротиофен-1,1-диоксид; дальнейшее присоединение аминов по третьему положению последнего приводит к образованию смеси *транс*- и *цис*-аминоспиртов. В случае аммиака, классическое *транс*-раскрытие эпоксидного цикла вносит незначительный вклад в накопление *транс*-4-амино-3-гидроксисульфолана. Варьирование условий аминолиза не приводит к превалированию одного из изомеров, что связано с близкими значениями как полных энергий *транс*- и *цис*-аминоспиртов, так и энергий активации их образования из 3-гидрокси-2,3-дигидротиофен-1,1-диоксида, что установлено по данным квантово-химических расчетов *транс*- и *цис*-4-амино-3-гидроксисульфоланов. Использование 3-гидрокси-2,3-дигидротиофен-1,1-диоксида как субстрата, избыток амина и использование воды в качестве растворителя сокращает время протекания реакции; аминолиз стерически загруженными либо слабо нуклеофильными аминами увеличивает количество побочных продуктов.

Установлены особенности взаимодействия *транс*- и *цис*-4-амино-3-гидроксисульфоланов с рядом электрофильных реагентов и их способности к образованию циклических продуктов. Показано, что *транс*- и *цис*-4-амино-3-гидроксисульфоланы при взаимодействии с сильными электрофильными реагентами образуют *бис*-ацилированные производные, что может быть объяснено близкими значениями величин зарядов на атомах Нитрогена и Оксигена в обоих изомерах. Образование аннелированных сульфолансодержащих бициклических продуктов - тетрагидротиофен-1,1-диоксидов, аннелированных оксазолиновым, оксазолидиновым, оксазолидиноновым или морфолиноновым циклами возможно только при *цис*-ориентации амино- и гидроксильной групп и наличии значительного положительного заряда на атоме Карбона карбонильной группы, принимающей участие в соответствующей гетероциклизации; катализ сильными основаниями не желателен, так как приводит к образованию производных сульфолена-2. Синтезированы производные тетрагидротиофен-1,1-диоксида, аннелированные оксазолиновым циклом путем внутримолекулярной гетероциклизации *цис*-N-моноацильных производных под действием хлористого тионила. При взаємодействи *цис*-4-амино-3-гидроксисульфолана с трифосгеном образуется тетрагидротиофен, аннелированный оксазолидиноновым циклом, а с диметилацетилендикарбоксилатом – морфолиноновым. *Цис*-аминоспирты сульфоланового ряда при действии формальдегида образуют оксазолидины, а *транс*-изомеры - менее напряженные диоксазепиновые или диоксазециновые циклы; реакции с ароматическими альдегидами приводят исключительно к соответствующим иминам. На основе литературных и полученных данных установлено, что независимо от исходной конфигурации аминоспиртов сульфоланового ряда образуются пятичленные

бициклы исключительно з *цис*-расположением гетероатомов.

Выявлены особенности таутомерных превращений иминов сульфоланового ряда, содержащих ароматические заместители: *цис*-4-(*E*-арилметиленамино)-3-гидроксителрагидротиофен-1,1-диоксиды, в отличие от *транс*-изомеров, склонны к имин-иминной таутомерии; электроноакцепторные заместители в бензольном кольце способствуют прототропному сдвигу и снижению барьера инверсии, что приводит к увеличению содержания таутомерных форм - *Z*- и *E*-4-(бензилимино)-3-гидроксителрагидротиофен-1,1-диоксидов.

По результатам *in silico*, *in vitro* и *in vivo* исследований фармакологической активности ряда синтезованных соединений найдены потенциальные ингибиторы киназ CK2 и FGFR-1, соединения с противоопухолевым, противомикробным и противогрибковым действиями, нейротропной активностью.

Ключевые слова: сульфолан, норборнен, норборнан, адамантан, сульфонамид, аминоспирт, имин, оксазолин, оксазолидин, оксазолидинон, морфолинон.

SUMMARY

Zarovna I.S. Sulfolane-containing aminoalcohols and sulfonamides. Synthesis and properties. - Manuscript.

PhD thesis in organic chemistry (02.00.03). - Ukrainian State University of Chemical Technology, Dnipropetrovsk, 2016.

The thesis is devoted to the synthesis of a number of sulfolane-containing aminoalcohols and hydroxysulfonamides with cage fragments as well as sulfolane-containing amines and sulfonyl chlorides, tetrahydrothiophene-1,1-dioxides annelated with oxazoline, oxazolidine, oxazolidinone, morfolinone cycles. Using quantum chemical calculations, we have found the main factors that influence aminolysis of 3,4-epoxysulfolane with ammonia or primary amines. We have also studied the reaction of *trans*- and *cis*-4-amino-3-hydroxysulfolanes with electrophilic reagents and compared their ability for cyclization. Oxazolines were synthetized by cyclization of *cis*-N-monoacylated derivatives. Reaction of *cis*-4-amino-3-hydroxysulfolane with triphosgene furnishes oxazolidinone and with dimethyl acetylenedicarboxylate - a morfolinone. In both cases, corresponding *trans*-isomers did not give desired heterocycles since such orientation of substituents prevents cyclization. *cis*-Aminoalcohols undergo heterocyclization with formaldehyde to form oxazolidines, however, under the same conditions, *trans*-isomers lead to less strained dioxazepines or dioxazecines. We have also studied tautomeric transformations of sulfolane-containing imines with aromatic substituents. According to the results of *in silico*, *in vitro* and *in vivo* studies of pharmacological activity in the group of synthesized compounds, potential CK2 and FGFR-1 kinase inhibitors, compounds with anticancer, antimicrobial and fungal, neurotrophic activity were found.

Keywords: sulfolane, norbornene, norbornane, adamantane, sulfonamide, aminoalcohol, imine, oxazoline, oxazolidine, oxazolidinone, morpholinone.