

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ДНІПРОПЕТРОВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ОЛЕСЯ ГОНЧАРА

На правах рукопису

ЗАРОВНА ІРИНА СЕРГІЇВНА

УДК 547.732.3:547.735

**СУЛЬФОЛАНВМІСНІ АМІНОСПИРТИ ТА СУЛЬФОНАМІДИ.
СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ**

02.00.03 – органічна хімія

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук

Науковий керівник
Пальчиков Віталій Олександрович
кандидат хімічних наук,
старший науковий співробітник

Дніпропетровськ – 2016

ЗМІСТ

ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ І СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ ПРОДУКТІВ АМІНОЛІЗУ 3,4-ЕПОКСИСУЛЬФОЛАНУ (огляд літератури).....	10
1.1 Взаємодія епоксисульфоланів з Нітрогенвмісними нуклеофільними реагентами.....	10
1.2 Інші способи одержання віцинальних аміноспиртів сульфоланового ряду	18
1.3 Реакційна здатність аміноспиртів.....	21
1.4 Біологічна активність сульфоланвмісних аміноспиртів і продуктів їх перетворень.....	28
РОЗДІЛ 2 АМІНОЛІЗ 3,4-ЕПОКСИСУЛЬФОЛАНУ: СИНТЕЗ СУЛЬФОЛАНВМІСНИХ КАРКАСНИХ АМІНОСПИРТІВ; ДОСЛІДЖЕННЯ МЕХАНІЗМУ РЕАКЦІЇ.....	42
2.1 Синтез сульфоланвмісних аміноспиртів.....	43
2.2 Дослідження особливостей будови <i>транс</i> - та <i>цис</i> -ізомерних сульфоланвмісних аміноспиртів.....	55
2.3 Дослідження механізму реакції амінолізу 3,4-епоксисульфолану водним розчином аміака за допомогою квантово-хімічних розрахунків	61
РОЗДІЛ 3 РЕАКЦІЙНА ЗДАТНІСТЬ АМІНОСПИРТІВ СУЛЬФОЛАНОВОГО РЯДУ.....	67
3.1. Синтез тетрагідротіофен-1,1-діоксиду, анельованого оксазоліновим циклом	67
3.2. Синтез тетрагідротіофен-1,1-діоксиду, анельованого оксазолідиновим циклом	71
3.2.1. Взаємодія аміноспиртів сульфоланового ряду з формальдегідом та його синтетичними еквівалентами	71
3.2.2. Взаємодія аміноспиртів сульфоланового ряду з ароматичними альдегідами	74

3.2.3 Розрахунок спектрів ЯМР ^1H для імінів сульфоланового ряду, що містять ароматичні замісники.....	81
3.3. Синтез тетрагідротіофен-1,1-діоксиду, анельованого оксазолідин-2-оновим циклом	84
3.4. Квантово-хімічне дослідження структури <i>транс</i> - та <i>цис</i> -3-гідрокси-4-аміносульфоланів	92
3.5. Синтез тетрагідротіофен-1,1-діоксиду, анельованого морфоліноновим циклом	94
РОЗДІЛ 4 АМІНИ, СУЛЬФОХЛОРИДИ ТА СУЛЬФОНАМІДИ СУЛЬФОЛАНОВОГО РЯДУ.....	104
РОЗДІЛ 5 ПОТЕНЦІЙНО БІОЛОГІЧНО АКТИВНІ СПОЛУКИ З КАРКАСНИМ ФРАГМЕНТОМ.....	110
РОЗДІЛ 6 ФАРМАКОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ СИНТЕЗОВАНИХ СПОЛУК .	114
6.1 Протипухлинна активність (<i>in vitro</i> дослідження)	114
6.2 Інгібітори протеїнкіназ (<i>in silico</i> дослідження).....	116
6.3 Протимікробна та протигрибкова активності (<i>in vitro</i> дослідження).....	118
6.4 Нейротропна активність (<i>in vivo</i> дослідження).....	120
6.5 Методи дослідження фармакологічної активності сполук.....	122
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	126
ВИСНОВКИ.....	166
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	168
ДОДАТОК А Рисунки спектрів ЯМР та перехідних станів	207
ДОДАТОК Б Дані щодо фармакологічної активності синтезованих сполук	214

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

DMAD – диметилацетилендикарбоксилат

ГРХ – газово-рідинна хроматографія

ДМСО –диметилсульфоксид

ДМФА – N,N-диметилформамід

ІЧ-спектроскопія – інфрачервона спектроскопія

КССВ – константа спін-спінової взаємодії

ПС – перехідний стан

РСА – рентгеноструктурний аналіз

ТГФ - тетрагідрофуран

ЯЕО – ядерний ефект Оверхаузера

ЯМР – ядерний магнітний резонанс

ВСТУП

Актуальність теми. Сульфонові фрагменти все частіше використовуються у якості неklasичних 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 аміноліз епоксидних сполук, конденсованих з різними п'ятичленими 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 реакційної 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 (^1H , ^{13}C , ^{19}F , методики АРТ, 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 та 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 ^1H 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 CK2 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.

РОЗДІЛ I
СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ ПРОДУКТІВ АМІНОЛІЗУ
3,4-ЕПОКСИСУЛЬФОЛАНУ
(огляд літератури)

1.1 Взаємодія епоксисульфоланів з Нітрогенвмісними нуклеофільними реагентами

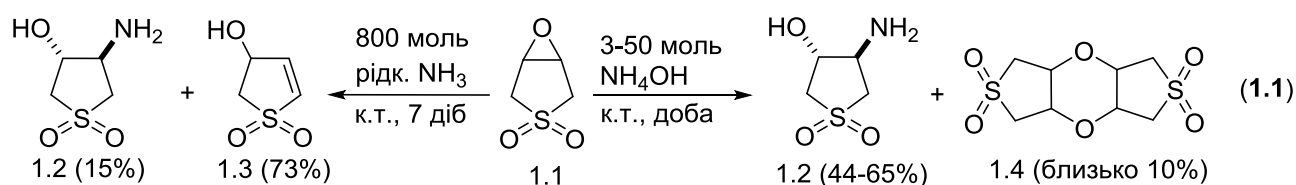
Епоксидні сполуки є важливими синтонами в органічній хімії, на основі яких отримано велику кількість фармакологічно активних сполук. Епоксисульфолан привертає увагу дослідників перш за все поєднанням циклічного сульфонового та епоксидного фрагментів в одній молекулі, що є цікавим для дослідження стереохімічних закономірностей розкриття епоксидного циклу, а також для направленого синтезу поліфункціональних сполук.

Актуальність дослідження епоксисульфоланів обумовлена передусім їх легкою доступністю (епоксидування промислово доступного сульфолена-3 [1; 2]) та високою реакційною здатністю щодо широкого кола реагентів: спиртів [3-9], тіоспиртів [10], тіофенолів [11-13], тіоціанатів [14-16], сульфідів [17-21], ацилхлоридів [22], трифенілфосфінсульфіду [23; 24], кислот [13; 25-27], окисників [28], тіосечовини [29; 30], сульфур тетрафлуориду [31], сірковуглецю [32-34] та інших реагентів. Ізомеризація епоксисульфоланів у відповідні гідроксисульфолени описана у роботах [35-41].

Значний інтерес викликають сульфолани з віцинальним аміноспиртовим фрагментом, що зумовлено наявними літературними даними щодо їх біологічної активності (розглянуто в розділі 1.4), а також розрізненістю даних стосовно методів одержання, структури та реакційної здатності β -аміноалкоголів ряду сульфолану.

Однак число праць, що описують взаємодію епоксисульфоланів з амінами, досить обмежене. Реакція 3,4-епоксисульфолану (**1.1**) з аміаком вперше описана у 1959 р. Прохазкою та Гораком [42], а також Соренсоном [13]. Виявлені істотні

відмінності у перебігу реакцій амінолізу сполуки (1.1) в залежності від умов проведення реакції (схема 1.1). Так, при взаємодії епоксисульфолану (1.1) з надлишком водного розчину аміаку основним продуктом є *транс*-3-гідрокси-4-аміносульфолан (1.2) (3-4-кратний мольний надлишок аміаку – вихід після очистки перекристалізацією з етанолу 44% [35]; 50-кратний надлишок – без додаткової очистки 64% [13]); крім того, спостерігалось утворення діоксану (1.4) через димеризацію ненасиченого спирту (1.3) [35]. При амінолізі рідким аміаком основним продуктом є 4-гідрокси-2-сульфолен (1.3), тоді як аміноспирт (1.2) є міноним продуктом [42].

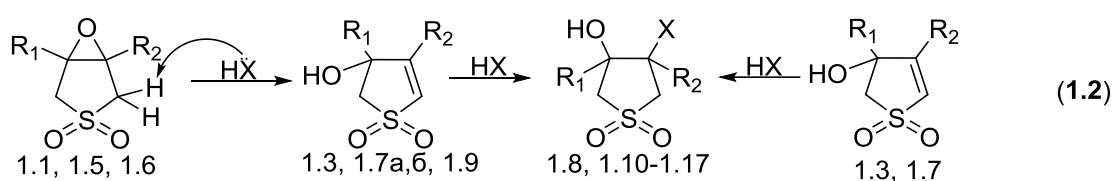


Нещодавно показано, що *транс*-аміноспирт (1.2) можна одержати з виходами від 65% і вище при мікрохвильовому опроміненні суміші епоксиду (1.1) з надлишком 30%-го водного розчину аміаку у запаяній ампулі (85°C, 30 хв) [43].

Однак, при проведенні амінолізу епоксиду (1.1) первинними амінами, крім *транс*-ізомеру, виділено також *цис*-аміноспирт [35]. Наявність суміші *транс*- та *цис*-ізомерів значно вирізняє стереохімію амінолізу 3,4-епоксисульфолану (1.1) серед інших епоксидних сполук, конденсованих з п'ятичленними циклами (циклопентановим, тетрагідрофурановим, піролідиновим), реакції яких приводять до утворення виключно *транс*-ізомеру [43-51].

Дані стосовно механізму реакції епоксисульфоланів (3,4-епокси- (1.1), 3-метил-3,4-епокси- (1.5), 3,4-диметил-3,4-епоксисульфолану (1.6)) з амінами (аміаком, метил- та етиламіном, піперидином та морфоліном) наведені лише в одній роботі [35]. З застосуванням методу диференційно-термічного аналізу показано, що реакції амінолізу сполук (1.1, 1.5, 1.6) перебігають у дві стадії: ізомеризація у відповідний гідроксисульфолен (1.3, 1.7а, б, 1.9) та подальше приєднання до нього молекули аміну за активованим подвійним зв'язком (схема 1.2), що підтверджується двома екзо-ефектами на термограмах. На перебіг

реакції амінолізу (швидкість реакції, продукти, що утворюються) впливає як будова епоксисульфоланів, так і природа амінів. Аміак та первинні аміни легко приєднуються до епоксидів (**1.1**, **1.5**) з утворенням відповідних аміноспиртів (**1.8**, **1.10-1.17**; $X=NH_2$), які також отримані зустрічним синтезом з спиртів (**1.3**, **1.7**). Вторинні циклічні аміни (піперидин, морфолін) реагують з епоксидами (**1.1**, **1.5**) протягом тривалого часу. Так, при дії піперидину на окис сульфолану (**1.5**) проміжний ненасичений спирт (**1.7**) утворився через 10 діб, а виділити аддукт (**1.8**) авторам вдалося лише через 40 діб. За цих умов у випадку діетиламіну приєднання до епоксисульфоланів (**1.1**, **1.5**, **1.6**) не спостерігається, а відбувається лише їх ізомеризація у ненасичені спирти; у випадку епоксиду (**1.1**) утворюється димер (**1.4**). Реакція епоксиду (**1.6**) з аміаком та амінами зупиняється на стадії ізомеризації з утворенням спирту (**1.9**). Усі спроби отримати продукти приєднання амінів до цього спирту не мали успіху. Цікаво відзначити, що при амінолізі двох ізомерних спиртів (**1.7a**, **б**), що утворюються в умовах реакції із сполуки (**1.5**), приєднання первинних амінів відбувається до обох ізомерів (**1.7a**, **б**), а аміаку та піперидину – лише до спирту (**1.7б**), що було показано з залученням ГРХ [35].

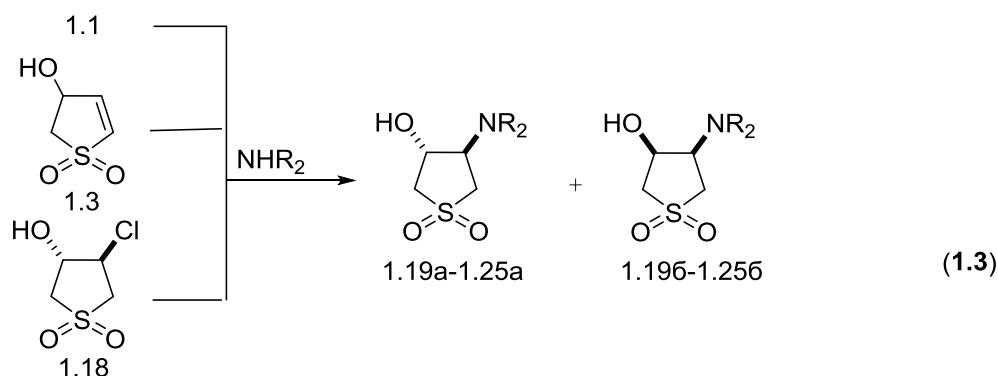


1.1, 1.3 $R_1=R_2=H$; 1.5, 1.7a $R_1=H$, $R_2=CH_3$; 1.7б $R_1=CH_3$, $R_2=H$; 1.6, 1.9 $R_1=R_2=CH_3$; 1.10-1.14 $R_1=R_2=H$, 1.8, 1.15, 1.16 $R_1=CH_3$, $R_2=H$; 1.17 $R_1=H$, $R_2=CH_3$; $X=NH_2$, CH_3NH , C_2H_5NH , $N(CH_2)_5$, $N(C_2H_4)_2O$

Автори роботи [35] припускають, що при взаємодії епоксидів (**1.1**, **1.5**, **1.6**) з аміаком та амінами відбувається відрив α -метиленового протону (за рахунок основних властивостей амінів) з утворенням спиртів (**1.3**, **1.7a**, **б**, **1.9**) та подальше приєднання нуклеофілу до подвійного зв'язку (якщо приєднання просторово не ускладнене) з утворенням гідроксиаміносульфоланів (схема **1.2**); висловлено припущення щодо можливості утворення *транс*- та *цис*-аміноспиртів.

В подальшому авторами [52] було досліджено умови утворення *транс*- та *цис*-ізомерних 3-аміно-4-гідроксисульфоланів. У випадку взаємодії аліфатичних,

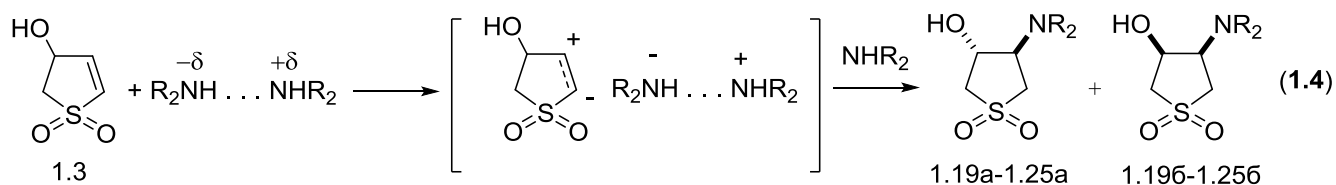
гетероциклічних, ароматичних амінів з 4-гідрокси-2-сульфоленом (**1.3**) утворюється суміш *транс*- і *цис*-аміноспиртів (**1.19a-1.25a**, **1.196-1.256**), які були виділені з застосуванням дробної кристалізації (схема **1.3**). Взаємодія 3-хлоро-4-гідроксисульфолану (**1.18**) з рядом амінів також приводить до суміші продуктів (**1.19a-1.25a**, **1.196-1.256**) (схема **1.3**). При цьому відношення *цис*- : *транс*-ізомерів (**1.19a-1.25a**, **1.196-1.256**) знаходиться в межах 1:1 – 0.33:1, в залежності від обраних вихідних речовин.



$\text{NR}_2 = \text{NPh}$ (1.19), $\text{NHC}_6\text{H}_4\text{CH}_3\text{-п}$ (1.20), $\text{NHC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3\text{-п}$ (1.21), $\text{NHC}_6\text{H}_4\text{Cl-п}$ (1.22),

NHC_4H_9 (1.23), N (1.24), N (1.25)

Утворення суміші аміноспиртів (**1.19a-1.25a**, **1.196-1.256**) в реакції сполуки (**1.18**) з амінами може бути пов'язано з проміжним утворенням спирту (**1.3**) (схема **1.3**). На користь цього припущення свідчить утворення 4-гідрокси-2-сульфолену (**1.3**) при взаємодії сполуки (**1.18**) з аніліном за температури 100°C, тоді як при нагріванні до 180°C утворюються ізомерні 4-аніліно-3-гідроксисульфолани (**1.19a**, **б**) [52; 53]. Автори [52] вважають, що утворення ізомерних аміноспиртів відбувається через те, що асоціат $\text{R}_2\text{N}^{\delta-}\text{H} \dots \text{N}^{\delta+}\text{HR}_2$ активує подвійний зв'язок спирту (**1.3**) в перехідному комплексі шляхом стабілізації карбокатиону на атомі C^3 циклу (схема **1.4**). Подальша атака карбокатиона молекулою аміну приводить до утворення *транс*- та *цис*-продуктів.

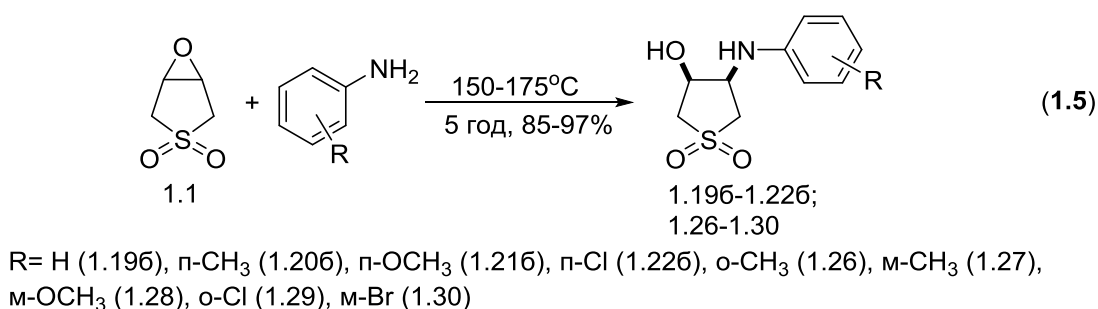


$\text{NR}_2 = \text{NPh}$ (1.19), $\text{NHC}_6\text{H}_4\text{CH}_3\text{-п}$ (1.20), $\text{NHC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3\text{-п}$ (1.21), $\text{NHC}_6\text{H}_4\text{Cl-п}$ (1.22),

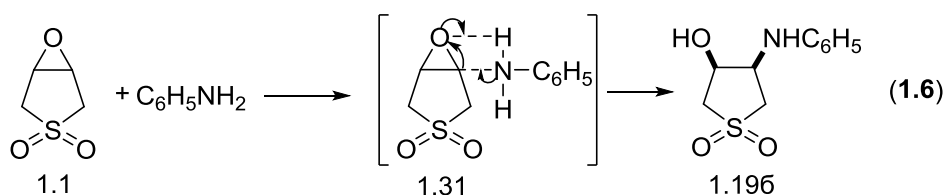
NHC_4H_9 (1.23), N (1.24), N (1.25)

Вивченню реакцій 3,4-епоксисульфолану (**1.1**) з заміщеними анілінами присвячені роботи [52; 54-56]. Якщо при амінолізі епоксиду (**1.1**) аліфатичними та гетероциклічними амінами утворюється суміш ізомерів, то у випадку ариламінів, в залежності від умов реакції, спостерігається утворення суміші *транс*- та *цис*-ізомерів (схема **1.3**) або виключно *цис*-ізомеру (схема **1.5**). При взаємодії епоксисульфолану (**1.1**) з ароматичними амінами, вихід продукту реакції мало залежить від природи замісника в бензольному кільці і складає 90-95% [52]. Тоді як у випадку реакції сполук (**1.3**, **1.18**) з ариламинами, замісники в орто-положенні бензольного кільця та при атомі Нітрогену створюють стеричні перепони для перебігу реакції приєднання. Так, *о*-толуїдин та *N*-етиланілін не вступають у реакцію, хоча за основністю вони близькі до *n*-толуїдину [56].

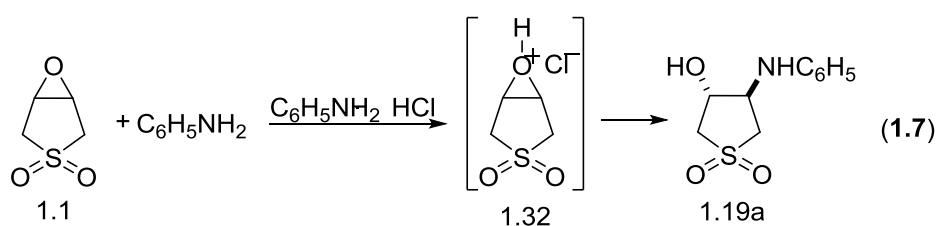
У авторському свідоцтві [54] наведено метод одержання *цис*-аміноспиртів (**1.196-1.226**; **1.26-1.30**) (вихід 85-97%) - сплавленням еквімольних кількостей епоксиду (**1.1**) та відповідного аніліну при температурі 150-175°C протягом 5 годин при перемішуванні (схема **1.5**). Будова одержаних продуктів підтверджена даними ІЧ-спектрів, записаних для розчинів досліджуваних сполук. Зокрема, у спектрах *транс*-ізомерів частоти поглинання груп NH та OH зміщені у більш короткохвильову область порівняно з аналогічним поглинанням для *цис*-ізомерів.



Стереоспецифічність реакції епоксиду (**1.1**) з ариламинами за відсутності каталізатора (схема **1.5**) автори [52] пояснюють нуклеофільною атакою аміном атома Карбону епоксидного кільця та утворенням проміжного комплексу (**1.31**), у якому амін є донором протону, а атом Оксигену епоксидного циклу – акцептором (схема **1.6**). Внаслідок реакції утворюється *цис*-аміноспирт (**1.196**).

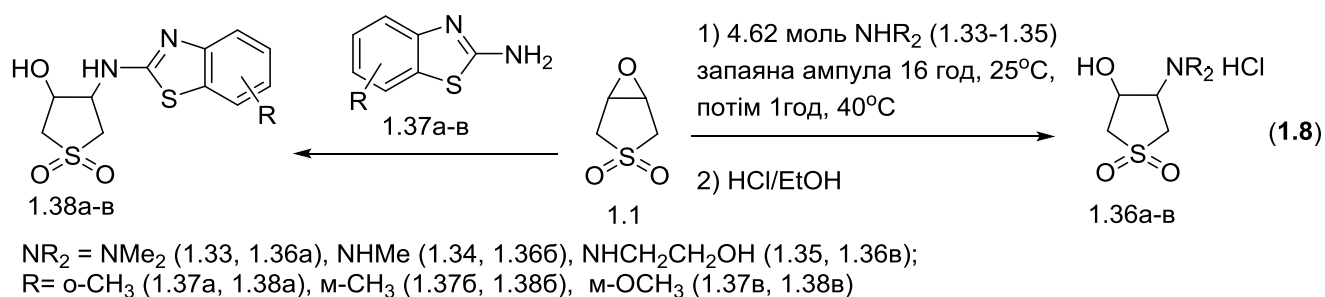


При проведенні реакції епоксиду (**1.1**) з ариламинами у присутності їх гідрохлоридів, утворюється суміш *транс*- та *цис*-4-ариламінотіолан-3-ол-1,1-діоксидів, вихід яких залежить від природи замісника (збільшується при введенні у кільце електронодонорного замісника і зменшується у випадку електроноакцепторного). Автори [52] припускають, що у присутності гідроген хлориду реакція перебігає, як за вище наведеною схемою **1.6**, так і через утворення оксоній катіону (схема **1.7**). У цьому випадку молекула аміну атакує оксоній-катіон з боку, протилежного Оксигеновому містку, що приводить до *транс*-ізомеру (**1.19a**). Наведені пояснення стереоселективності амінолізу (схеми **1.6**, **1.7**) є дещо не зрозумілими, адже в обох випадках реакція протікає через утворення оксоній-катіону. Крім того, автори [358] за даними рентгеноструктурного аналізу уточнили конфігурацію аміноспирту (**1.196**) (схеми **1.3-1.6**): ізомер (**1.19 б**) (т.пл. 101-102°C) має не *цис*- [52; 54], а *транс*-орієтацію замісників, тоді сполука (**1.19a**), відповідно, є *цис*-ізомером. Подальші роботи цього напрямку досліджень відсутні.

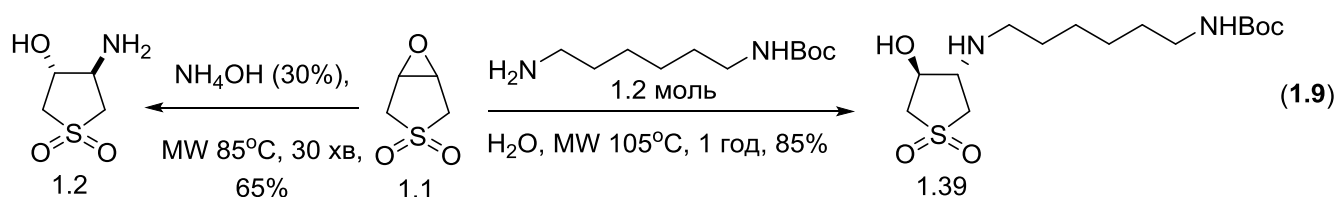


В роботах останніх років [43; 57] наведено синтез аміноспиртів (**1.2**, **1.38a-в**, **1.39**) амінолізом 3,4-епоксисульфолану (**1.1**) (схеми **1.8**, **1.9**), однак припущення щодо геометричної конфігурації синтезованих продуктів або відсутні, або йдеться виключно про утворення *транс*-продукту. При цьому наявність *цис*-аміноспиртів не обговорювалась, хоча раніше в літературі [35; 52; 55], зокрема з перекладом на англійську [35; 52], йшлося про утворення суміші *транс*- та *цис*-ізомерів.

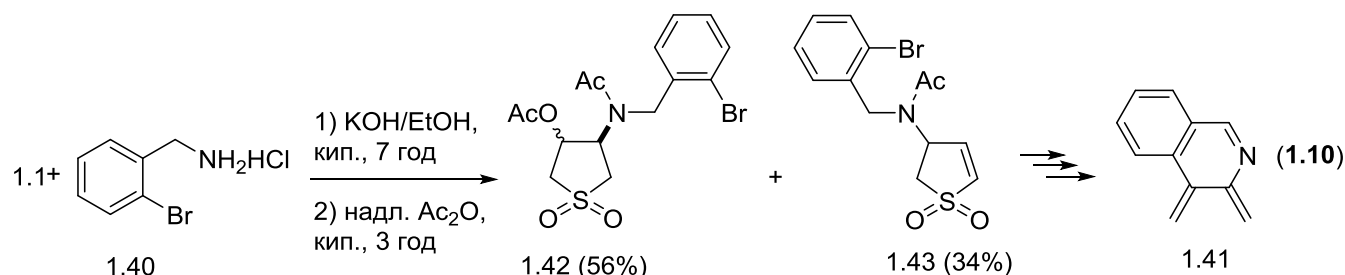
Авторами [59] з метою пошуку нових хемотерапевтичних агентів проведено аміноліз епоксиду (**1.1**) вторинними амінами (**1.33-1.35**), виділено гідрохлориди аміноспиртів (**1.36а-в**) з виходами 49-71% (схема **1.8**). Аміноалкоголі (**1.38а-в**) синтезовані взаємодією епоксиду (**1.1**) з 2-амінобензотіазолами (**1.37а-в**) (схема **1.8**) з метою конструювання структур нових фізіологічно активних сполук з широким спектром дії [57].



Утворення *транс*-аміноспиртів (**1.2**; **1.39**) спостерігалось у ході синтезу активного інгібітору серинпротеази взаємодією епоксиду (**1.1**) в умовах мікрохвильового опромінення реакційної маси [43] (схема **1.9**).

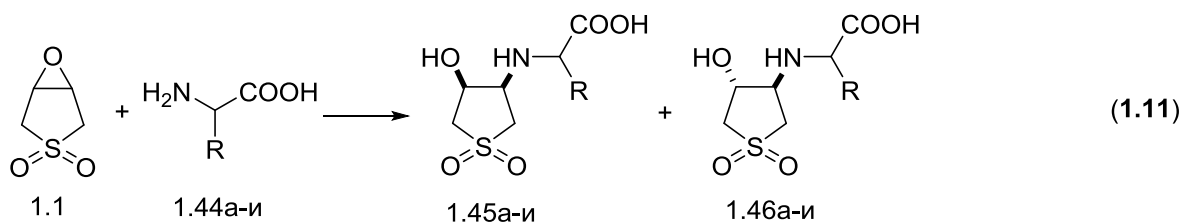


З метою синтезу заміщеного ізохіноліну (**1.41**), що є важливим проміжним продуктом для одержання нових гетероциклічних сполук, був проведений ряд послідовних перетворень, що приводять до суміші *транс*- та *цис*-ізомерів (**1.42**) (не вдалось виділити окремі ізомери) та сполуки (**1.43**) (схема **1.10**), розділених хроматографією на колонці (силікагель, EtOAc/гексан (4:1)) [58].



Авторами роботи [60] була досліджена взаємодія сполуки (**1.1**) з рядом α -амінокислот (**1.44а-и**), в результаті якої одержали суміш *цис*- і *транс*-похідних (**1.45а-и**; **1.46а-и**) (схема **1.11**). Суміш ізомерів утворюється також у реакції

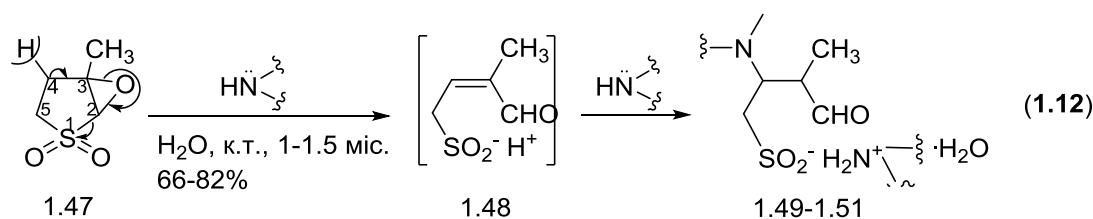
епоксиду (**1.1**) з калієвою (натрієвою) сіллю амінооцтової кислоти або з амінооцтовою кислотою у присутності основ [52].



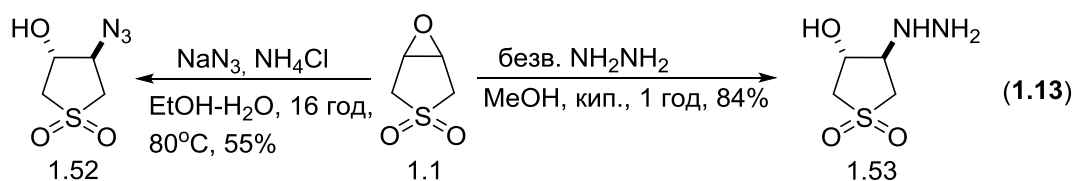
R= H(a), Me(б), i-Pr(в), i-Bu(г), SMe(д), CH₂SSMe(е), CH₂COOH(є), CH₂CH₂COOH(ж),

CH₂C₆H₄OH(з), —CH₂— (и)

Щоб з'ясувати вплив сульфонільної групи на розкриття сусіднього епоксидного циклу під дією амінів, вивчена реакція 3-метил-2,3-епоксисульфолану (**1.47**) з пропіламіном, діетиламіном, піперидином та морфоліном [61] (схема **1.12**). На відміну від 3,4-епоксисульфоланів (**1.1**, **1.5**, **1.6**), що утворюють з амінами відповідні гідроксиаміносальфолани (схема **1.2**), аміноліз епоксиду (**1.47**) перебігає з розкриттям не лише епоксидного, але й сульфоланового циклу, з утворенням 2-аміно-3-формілбутилсульфінатів аммонію (**1.49-1.51**). При дії на епоксид (**1.47**) пропіламіну, піперидину, морфоліну утворюються сполуки (**1.49-1.51**) (схема **1.12**). Діетиламін за звичайних умов не взаємодіє з епоксисульфоланом (**1.47**), а при більш жорстких умовах (підвищений тиск, температура вище 100°C) спостерігається осмолення реакційної суміші. Відрив протону від атома С⁴ в епоксиді (**1.47**) під дією основи і подальший перерозподіл електронної густини із внутрішньомолекулярним нуклеофільним заміщенням при атомі Сульфуру приводить до розриву зв'язків С³-О і С²-S з утворенням інтермедіату (**1.48**), який внаслідок приєднання реагенту за двома реакційними центрами (подвійний зв'язок і кислотна функція) перетворюється на відповідний сульфінат [61].

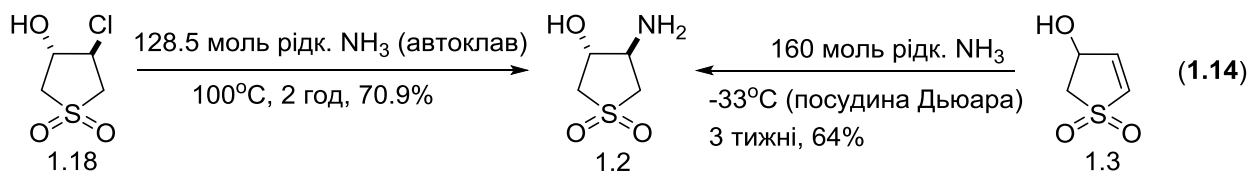


Реакції епоксисульфоланів з такими нуклеофільними реагентами, як азиди та гідрозини, практично не вивчені. Відомо, що 3,4-епоксисульфолан (**1.1**) реагує з азидом натрію у водно-спиртовому розчині у присутності амоній хлориду з утворенням азидоспирту (**1.52**) [62] (схема **1.13**), будова якого підтверджена рентгеноструктурним аналізом [63]. Дія азиду натрію в аналогічних умовах та у присутності мінеральних кислот (H_2SO_4 , H_3BO_3 , HClO_4) на 3-метил- 3,4-епоксисульфолан (**1.5**) та 3-метил-2,3-епоксисульфолан (**1.47**) не приводить до утворення продуктів приєднання. При нетривалому нагріванні автори виділяли вихідні епоксиди, а збільшення часу реакції приводило до сильного осмолення реакційної суміші [62]. Гідрозиноспирт (**1.53**) був одержаний взаємодією епоксиду (**1.1**) з безводним гідрозином при кип'ятінні у метанолі, а також іншими методами, наведеними у роботі [64].



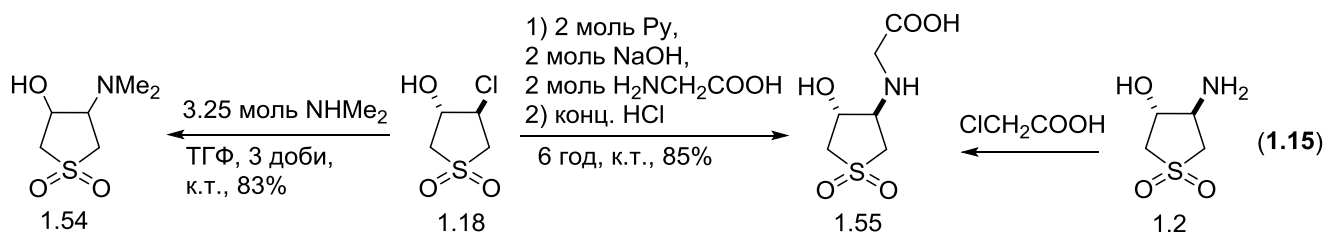
1.2 Інші способи одержання віцинальних аміноспиртів сульфоланового ряду

Віцинальні аміноспирти сульфоланового ряду, окрім реакції епоксисульфоланів з амінами, можна одержати іншими методами. Зокрема, найбільш зручними методами є аміноліз 4-хлор(бром)-3-гідроксисульфолану (**1.18**) [42; 52; 53; 65-67] та приєднання амінів до 4-гідрокси-2-сульфолану (**1.3**) [42; 52; 56; 68]. В роботах [42; 66] наведені оптимальні умови взаємодії хлоргідрину (**1.18**) та сульфолану (**1.3**) з аміаком (схема **1.14**).



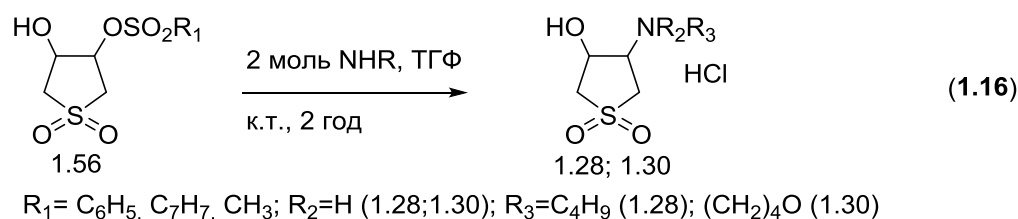
Виходячи з 3-гідрокси-4-хлорсульфолана (**1.18**), взаємодією з диметиламіном [67] або амінооцтовою кислотою [65] отримано сполуки (**1.54**, **1.55**), відповідно (схема **1.15**). Транс-ізомер амінокислоти (**1.55**) отримали також

зустрічним синтезом – алкілюванням аміноспирту (**1.2**) з використанням хлороцтової кислоти (схема **1.15**) [52].

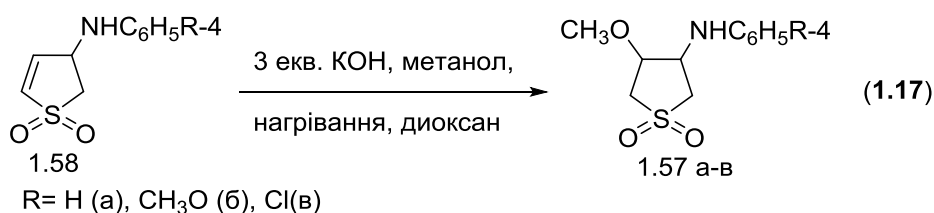


В розділі 1.1 наведено схему синтезу *транс*- та *цис*-аміноспиртів (**1.19a-1.25a**, **1.196-1.256**) (схема **1.3**), виходячи із 4-гідрокси-2-сульфолану (**1.3**) або 3-хлоро-4-гідроксисульфолану (**1.18**) [52], а також ізомерів (**1.196-1.226**; **1.26-1.30**) з епоксиду (**1.1**) (схема **1.5**) [54].

Гідрохлориди сполук (**1.28**; **1.30**) утворюються при дії бутиламіну або морфоліну на сульфоланіл сульфонат (**1.56**) (схема **1.16**) [69].

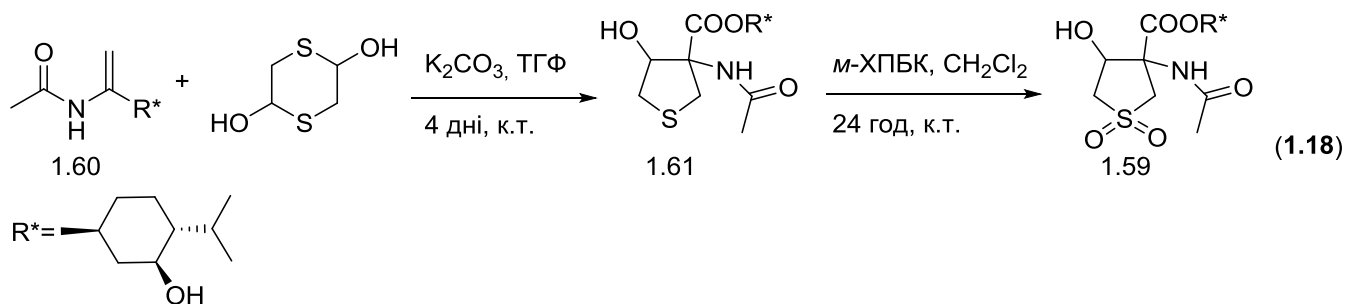


Сполуки (**1.57 а-в**) отримують дією метанолу в присутності лугу на сульфолан (**1.58**) (схема **1.17**) [70].

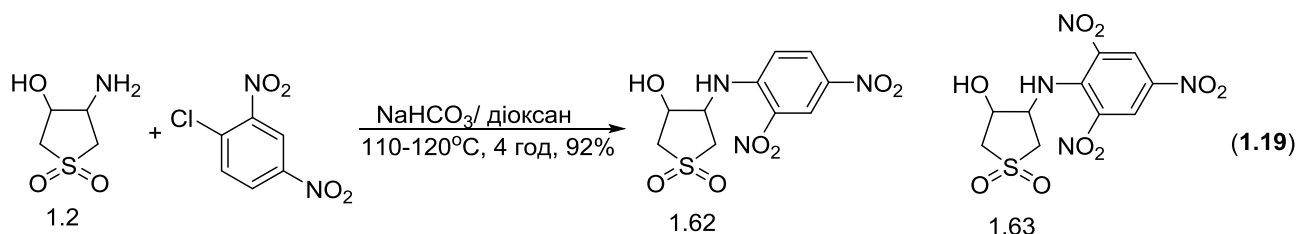


Хоча про утворення ізомерних продуктів в публікаціях [42; 53; 65-68] не йдеться (схеми **1.14**, **1.15**), але враховуючи, що в більш пізніх роботах [35; 52] показано, що взаємодія як 3,4-епоксисульфолану (**1.1**), так і хлоргідрину (**1.18**) з амінами відбувається через ненасичений спирт (**1.3**) (схеми **1.2**, **1.3**), то взаємодія останнього з нуклеофілами має приводити до суміші *транс*- і *цис*-ізомерних продуктів. Так само, якщо автори [69] вважають, що реакція сульфоланіл сульфонату (**1.56**) з амінами (схема **1.16**) відбувається через утворення сульфолану або у випадку приєднання метанолу до сульфолану (**1.58**) (схема **1.17**), то має утворюватись суміш *транс*- і *цис*-продуктів.

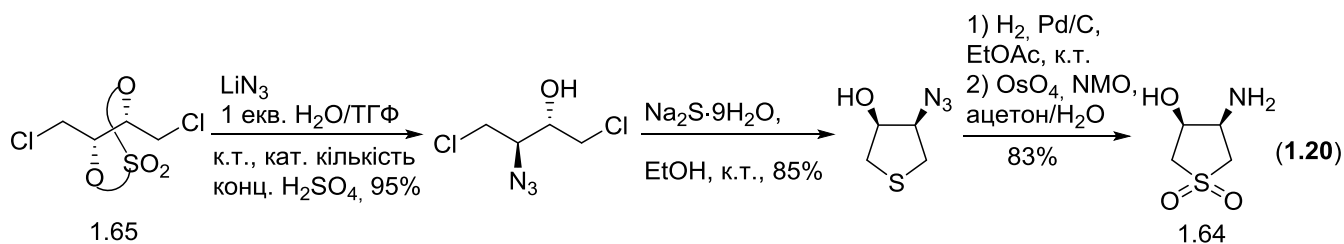
Синтез аміноспирту (**1.59**) може бути проведений в дві стадії: доміно-реакція 1,4-дитіан-2,5-диолу з ацетамідоакрилатом (**1.60**); подальше окислення Сульфуру в утвореному продукті (**1.61**) (схема **1.18**) [71].



Шляхом арилювання по атому Нітрогену 4-аміно-3-гідроксисульфолану (**1.2**) одержані сполуки (**1.62**, **1.63**) (схема **1.19**) [72]. Хоча в своїй роботі автори [72] не вказують, що використовували саме *транс*-аміноспирт (**1.2**) для реакції (не вказана ні орієнтація замісників, ні температура плавлення, ні методика отримання), однак ймовірніше за все, що саме цей продукт мали на увазі, оскільки лише він був описаний в літературі. Крім того, в подальших роботах авторів [72] йдеться виключно про один ізомер 4-аміно-3-гідроксисульфолану (**1.2**).

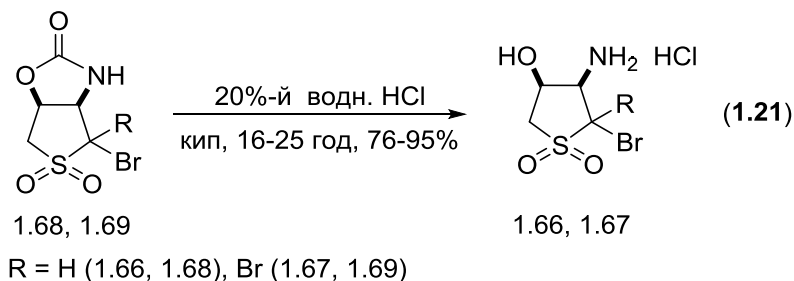


Авторами [73] запропоновано загальний та ефективний метод синтезу аміноспиртів, зокрема, оптично активного *цис*-4-аміно-3-гідроксисульфолану (**1.64**) шляхом десиметризації C_2 -симетричного циклічного сульфат-хірону (**1.65**), одержаного з 1,4-дихлор-*транс*-2-бутену (схема **1.20**).



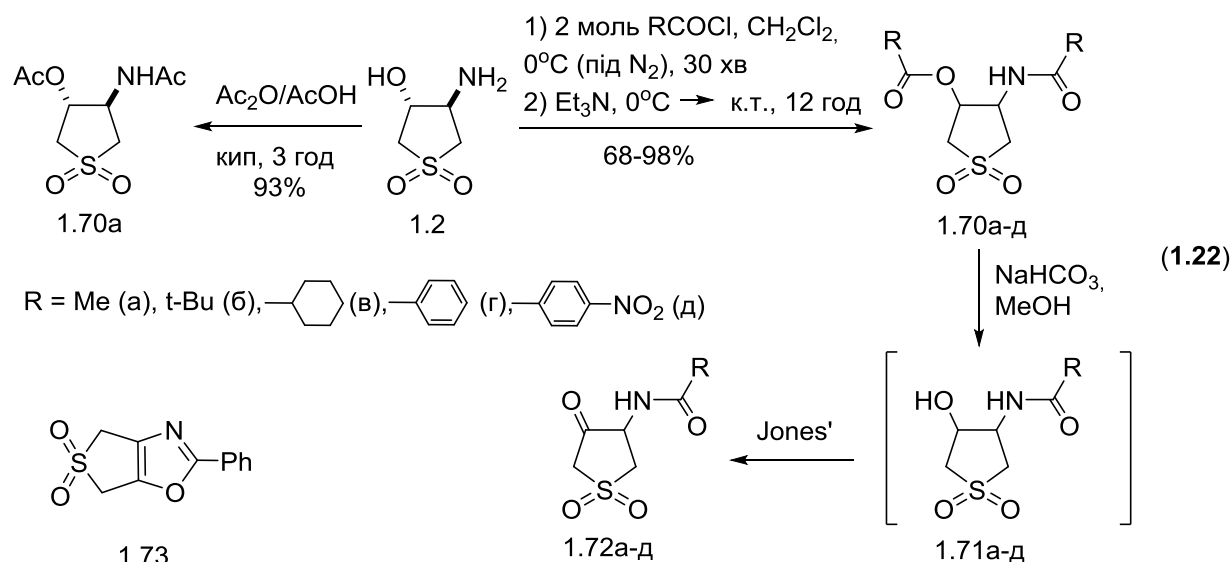
Гідрохлориди *цис*-аміноспиртів (**1.66**, **1.67**) синтезовані гідролізом відповідних оксазолідинонів (**1.68**, **1.69**) (схема **1.21**) [74]. Синтез вихідних сполук

(1.68, 1.69) описано у [75-77]. При цьому дані щодо підтвердження *цис*-орієнтації замісників для сполук (1.64; 1.66, 1.67) (схеми 1.20, 1.21) відсутні [73; 74].



1.3 Реакційна здатність аміноспиртів

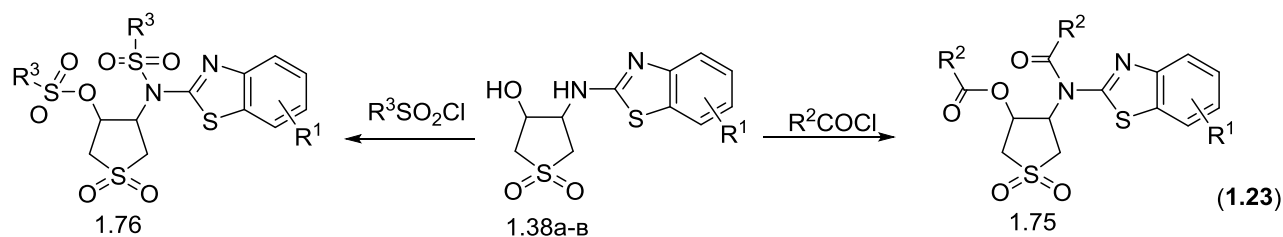
Реакції аміноспиртів сульфоланового ряду вивчені здебільшого як перетворення за окремими нуклеофільними центрами, ніж за участю обох груп. Ацилювання *транс*-4-аміно-3-гідрокисульфолану (1.2) оцтовим ангідридом [13], а також хлорангідами аліфатичних та ароматичних кислот приводить до діацильованих похідних (1.70а-д) (схема 1.22) [78].



Сполуки (1.70а-д) в подальшому гідролізують до амідів (1.71а-д), і без виділення окислюють по Джонсу у оксосульфолани (1.72а-д) (схема 1.22). Сульфолан (1.70г) використаний для синтезу важливого прекурсору – 2-феніл-4,6-дигідротієно[3,4-*d*]оксазол-5,5-діоксиду (1.73) [78]. Десульфування (1.73) може бути проведене з застосуванням різних методів і приводить до утворення *о*-

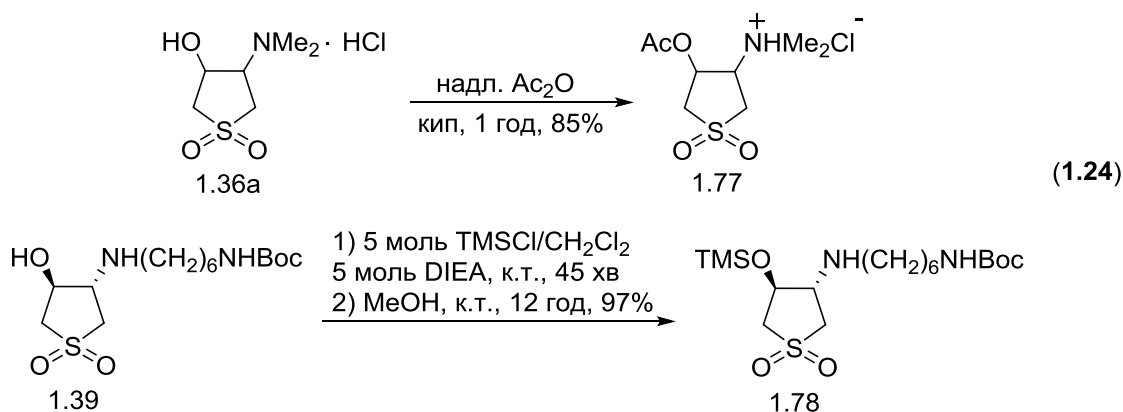
хінодиметану (*о*-ксилилену), який часто застосовується як білдинг-блок в синтезах циклічних органічних сполук (як *цис*-дієн в реакції Дільса-Альдера при внутрішньо- або міжмолекулярному [4+2] циклоприєднанні).

Ацилювання N-заміщених аміноспиртів (**1.38а-в**) (отримані за схемою **1.8**) карбоніл- та сульфонілхлоридами перебігає також за участю обох нуклеофільних центрів з утворенням сполук (**1.75**; **1.76**) (схема **1.23**) [57].



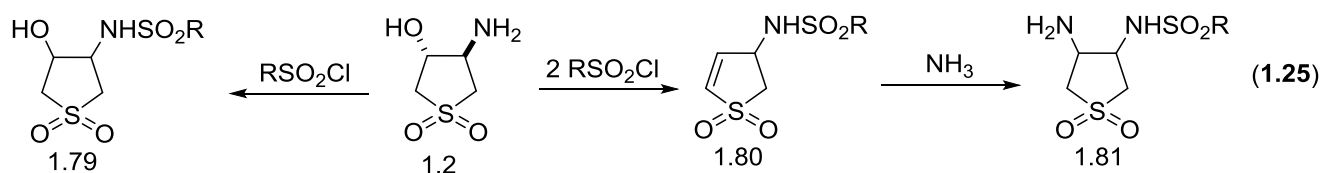
$R_1 = o\text{-CH}_3$ (а), $m\text{-CH}_3$ (б), $m\text{-OCH}_3$ (в); $R_2 = \text{CH}_3$, C_6H_5 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-п}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-м}$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3\text{-о}$; $R_3 = \text{CH}_3$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3\text{-п}$

Функціоналізація гідроксильної групи N-захисених аміноспиртів (**1.36а**, **1.39**) (схеми **1.8**, **1.9**) приводить до утворення сполук (**1.77**; **1.78**) (схема **1.24**) [43; 59].

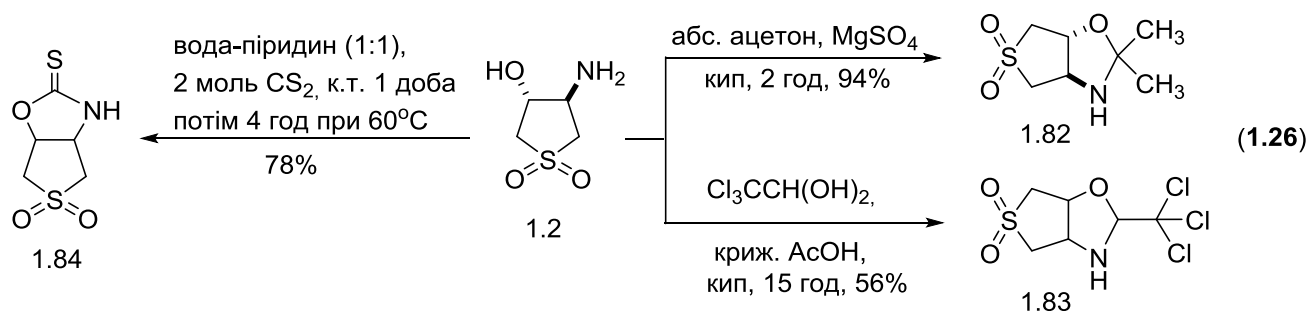


В роботах [57; 59] (схеми **1.23**, **1.24**) не йдеться ні про *транс*- та *цис*-орієнтацію замісників, ні про суміш ізомерів, яка закономірно має існувати, виходячи з механізму утворення аміноспиртів. Конфігурація сполуки (**1.78**) (схема **1.24**) авторами [43] не підтверджена.

Отримані сульфонаміди (**1.79-1.81**) взаємодією 4-аміно-3-гідрокисульфолану (**1.2**) з алкіл- та арилсульфонілхлоридами (схема **1.25**) [79]. При еквімолярному співвідношенні реагентів утворюється гідрокисульфонамід (**1.79**), тоді як двократний надлишок сульфохлориду несподівано приводить до утворення ненасиченого продукту (**1.80**). Сполуку (**1.81**) синтезовано взаємодією сульфаміду (**1.80**) з аміаком [79].

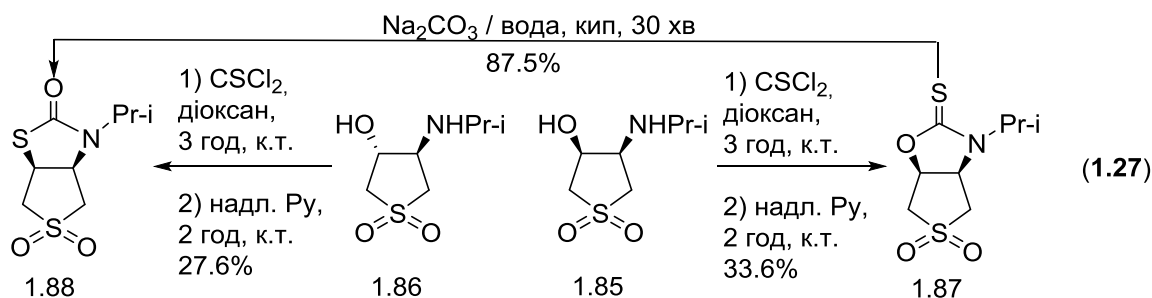


Реакції за участю як гідроксильної, так і аміногрупи, приводять до утворення нових гетероциклічних систем. У 1957 р. проведена реакція аміноспирту (**1.2**) з ацетоном [42], у якій з високим виходом одержаний 2,2-диметил-4,5(3',4'-сульфолано)оксазолідин (**1.82**) (схема **1.26**), що легко гідролізується у вологому повітрі. Оксазолідин (**1.83**) синтезовано з використанням хлоральгідрату (схема **1.26**) [80]. Синтез сульфолано[3,4-*d*]оксазолідин-2-тіону (**1.84**), дією сірковуглецю на аміноспирт (**1.2**) в присутності піридину (схема **1.26**), описано у [81].

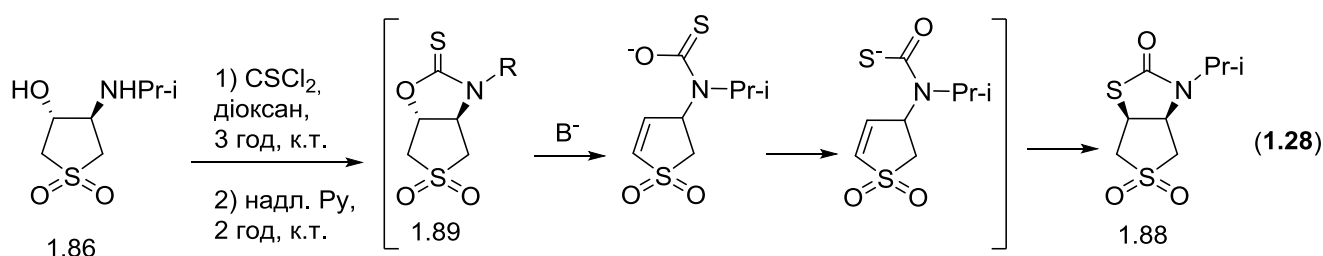


Хоча автори в публікаціях [13; 78-81] не зазначають точної конфігурації вихідного аміноспирту (**1.2**) (схеми **1.22**, **1.25**, **1.26**), однак, ймовірно, йдеться про описаний в літературі ізомер (т.пл. 189-199°C [13; 35; 42; 66]), отриманий в результаті амінолізу епоксиду (**1.1**) або спирту (**1.3**) аміаком, для якого було припущено *транс*-орієнтацію замісників [13; 42; 43; 52; 66].

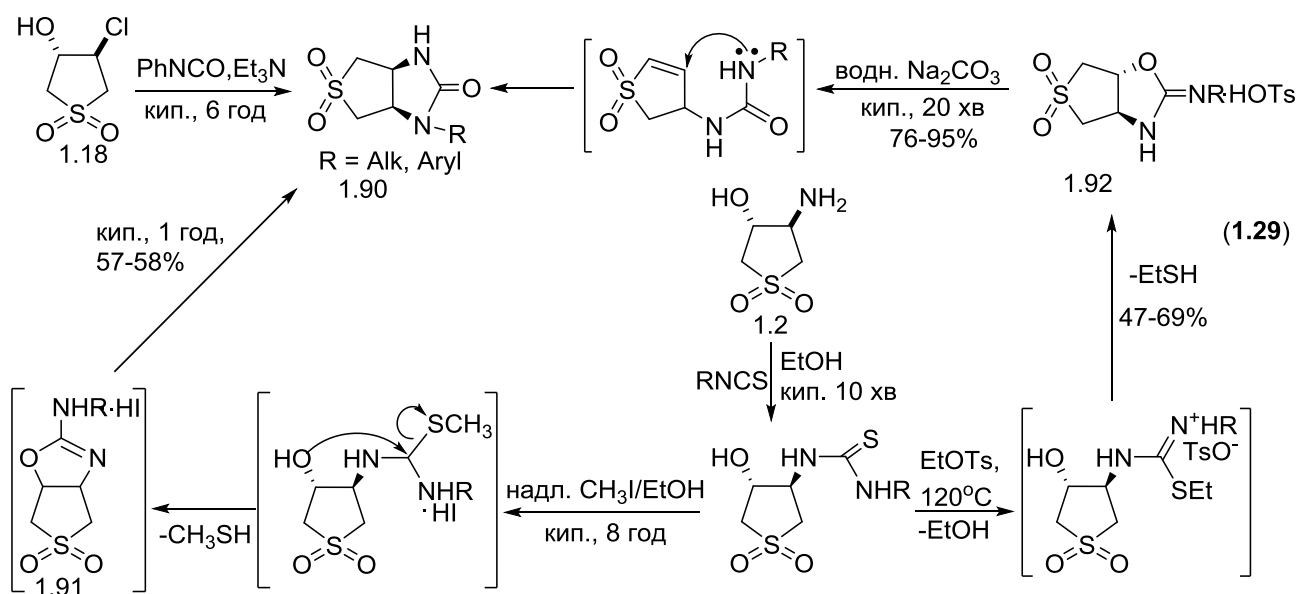
Для одержання N-алкільних похідних сульфолано[3,4-*d*]оксазолідин-2-тіонів (тіолано[3,4-*d*]оксазолідин-2-тіон-5,5-діоксидів) автори [82; 83] конденсували *цис*- і *транс*-3-гідрокси-4-ізопропіламіноссульфолани (**1.85**, **1.86**) з тіофосгеном (схема **1.27**). У випадку *цис*-ізомеру (**1.85**) утворюється *цис*-N-ізопропілсульфолано[3,4-*d*]оксазолідин-2-тіон (**1.87**), а для *транс*-ізомеру (**1.86**) несподівано був одержаний продукт (**1.88**). Автори [83] припускають, що *цис*-N-ізопропілтіолано[3,4-*d*]тіазолідин-2-он (**1.88**) утворюється за механізмом, наведеним на схемі **1.28**. Так, *транс*-аміноспирт (**1.86**) циклізується у *транс*-2-тіапергідротієно [3,4-*d*]оксазол-5,5-діоксид (**1.89**), розрив напруженого зв'язку C–



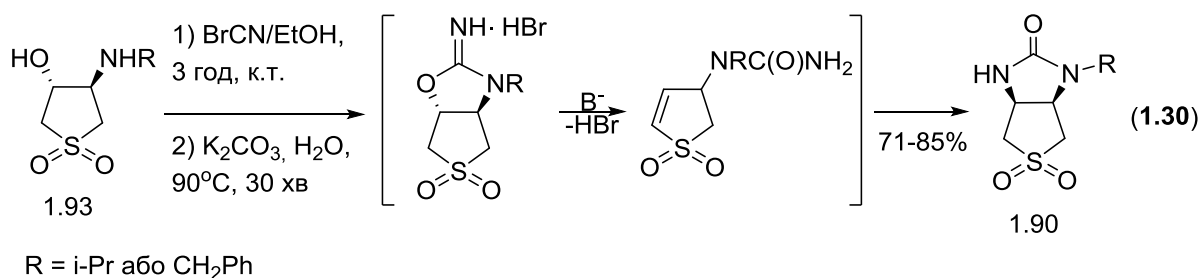
О при тіолоновому кільці останнього (аналогічно елімінуванню спиртів, фенолів, кислот від відповідних β -похідних сульфоланів під дією основ) та перенос реакційного центра з подальшою внутрішньомолекулярною циклізацією утвореного ненасиченого напівпродукту приводять до утворення сполуки (1.88).



Також в роботі [83] показано, що *цис*-2-тіапергідротієно[3,4-*d*]оксазол-5,5-діоксид (1.87) під дією основи легко перегруповуються у *цис*- пергідротієно[3,4-*d*]тіазол-2-он-5,5-діоксид (1.88) (схема 1.27). Реакція є перспективною для одержання *цис*-сполучених біциклічних сполук, у тому числі напівпродуктів у синтезі біотину – вітаміну Н та його аналогів. Циклічні сечовини (1.90) можна отримати з *транс*-аміноспирту (1.2) шляхом перегруповань циклічних сполук (1.91, 1.92) (схема 1.29) [84; 85].

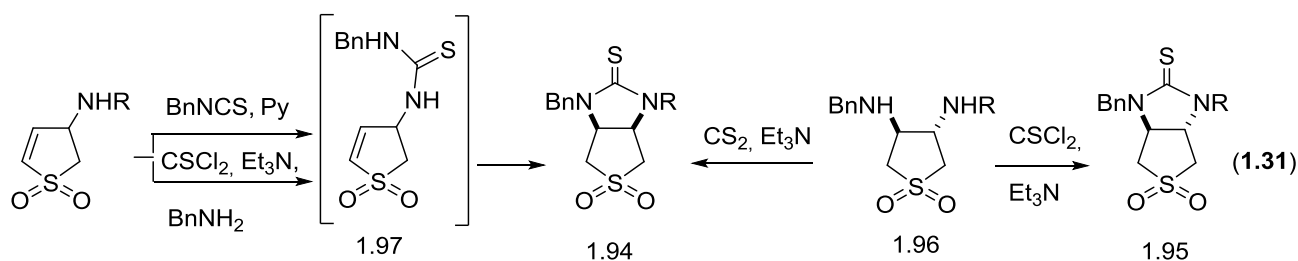


Сечовини (**1.90**) також можна синтезувати зустрічним шляхом, виходячи із аміноспиртів (**1.93**) з використанням бромціану (схема **1.30**) [84].

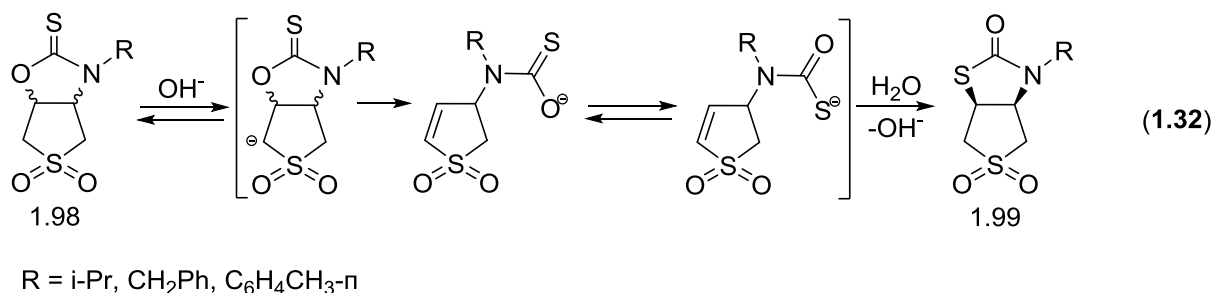


Автори [76; 82-86] припускають, що тетрагідротіофен-1,1-діоксиди, анелювані іншим п'ятичленним гетероциклом, можуть мати як *цис*- (**1.68**; **1.69**; **1.87**; **1.88**; **1.90**), так і *транс*- (**1.82**; **1.89**; **1.92**) сполучення; крім того, можливі їх взаємні перегрупування (схеми **1.21**, **1.26-1.30**). Значний інтерес викликають саме біциклічні сполуки із *транс*-геометрією, оскільки п'ятичленні цикли взагалі є досить напруженими, і таке поєднання циклів має значно посилювати загальне напруження в системі, що наштовхує на думку щодо можливості їх існування та стабільності. Зокрема, із ряду сполук, для яких авторами [76; 82-86] припущено *транс*-сполучення циклів (**1.82**; **1.89**; **1.92**), було виділено лише арилімінопергідротієно[3,4-*d*]оксазол-5,5-діоксиди (**1.92**). Будову сполук (**1.92**) підтверджено даними ІЧ- та ЯМР ¹³C спектроскопії, хоча ці методи не можуть бути застосовані для однозначного встановлення геометрії біциклів (**1.92**).

Розглянемо детальніше утворення біциклічних сульфоланів, звернувши особливу увагу на геометрію циклів. Так, у роботі [86] показано, що в залежності від умов реакції може відбуватися утворення як *цис*-, так і *транс*-конденсованих похідних тіолан-1,1-діоксидів (**1.94**, **1.95**) (схема **1.31**). Так, при взаємодії *транс*-сполуки (**1.96**) з тіофосгеном утворюється *транс*-продукт (**1.95**), а при нагріванні з сірковуглецем в присутності триетиламіну - біцикл (**1.94**) з оберненою конфігурацією. Ймовірно, сполука (**1.96**) реагує з сірковуглецем по одній з аміногруп з утворенням внутрішньої солі дитіокарбамінової кислоти, в присутності триетиламіну відбувається елімінування з утворенням тіосечовини (**1.97**), яка в подальшому циклізується в сульфолан (**1.94**), який також отриманий зустрічним синтезом (схема **1.31**).



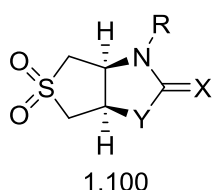
Перегрупування біциклів з *транс*-сполученням (**1.89**, **1.92**) (схеми **1.28**, **1.29**) [83, 85] зацікавило авторів роботи [87]. Було показано, що *цис*- і *транс*-пергідротієно[3,4-*d*]оксазол-2-тіон-5,5-діоксиди (**1.98**) під дією основ в м'яких умовах (водне середовище, 40-60° C), перегруповуються виключно у *цис*-пергідротієно[3,4-*d*]тіазол-2-он-5,5-діоксиди (**1.99**) (схема **1.32**) [87]. На підставі кінетичних досліджень показано, що *транс*-пергідротієно[3,4-*d*]оксазол-2-тіон-5,5-діоксид значно швидше (на один-два порядки) розкладається, ніж *цис*-ізомер; перегрупування перебігає за двостадійним передрівноважним карбаніонним механізмом E₁cB і може бути представлений схемою **1.32**.



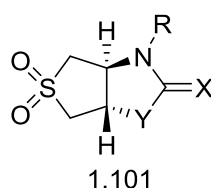
Однак, варто зазначити, що автори [87] лише проводять дослідження механізму перегрупування і не вказують як було отримано сполуки з *транс*-сполученням (**1.98**) (в попередньому дослідженні [83] сполуку (**1.89**) не було виділено і охарактеризовано), а також не наводять переконливих доказів щодо їх геометрії.

Безперечно є важливим встановлення взаємної орієнтації циклів у біциклічних сульфоланах. Авторами [76] запропоновані ЯМР-критерії для віднесення взаємної орієнтації *цис*- і *транс*-конденсованих похідних тіолан-1,1-діоксидів (**1.100 а-є**, **1.101 а-г**) (схема **1.33**): *транс*-сполучені цикли (**1.101 а-г**) мають малу віцинальну константу спін-спінової взаємодії протонів метиленових груп з ангулярним метиновим протоном (менше 2,5 Гц), меншу ширину мультиплетів метинових протонів, але більшу різницю хімічних зсувів

метиленових протонів, ніж *цис*-ізомери. Висновки щодо конформації циклів (**1.100 а-є**, **1.101 а-г**) зроблені на підставі значень двогранних кутів, які розраховані за модифікованим рівняння Карплуса через значення віцинальних КССВ. Однак спостерігається ряд розбіжностей між встановленими таким чином конформаціями та припущеними для *транс*-біциклів (**1.101 а-г**) або встановленими за РСА для *цис*-сполук (**1.100 а-є**). На основі отриманих даних, автори [76] роблять припущення, що в розчині молекули досліджуваних сполук (**1.100 а-є**, **1.101 а-г**) мають конформацію, яка відрізняється від визначеної методом рентгеноструктурного аналізу для кристалічного стану.



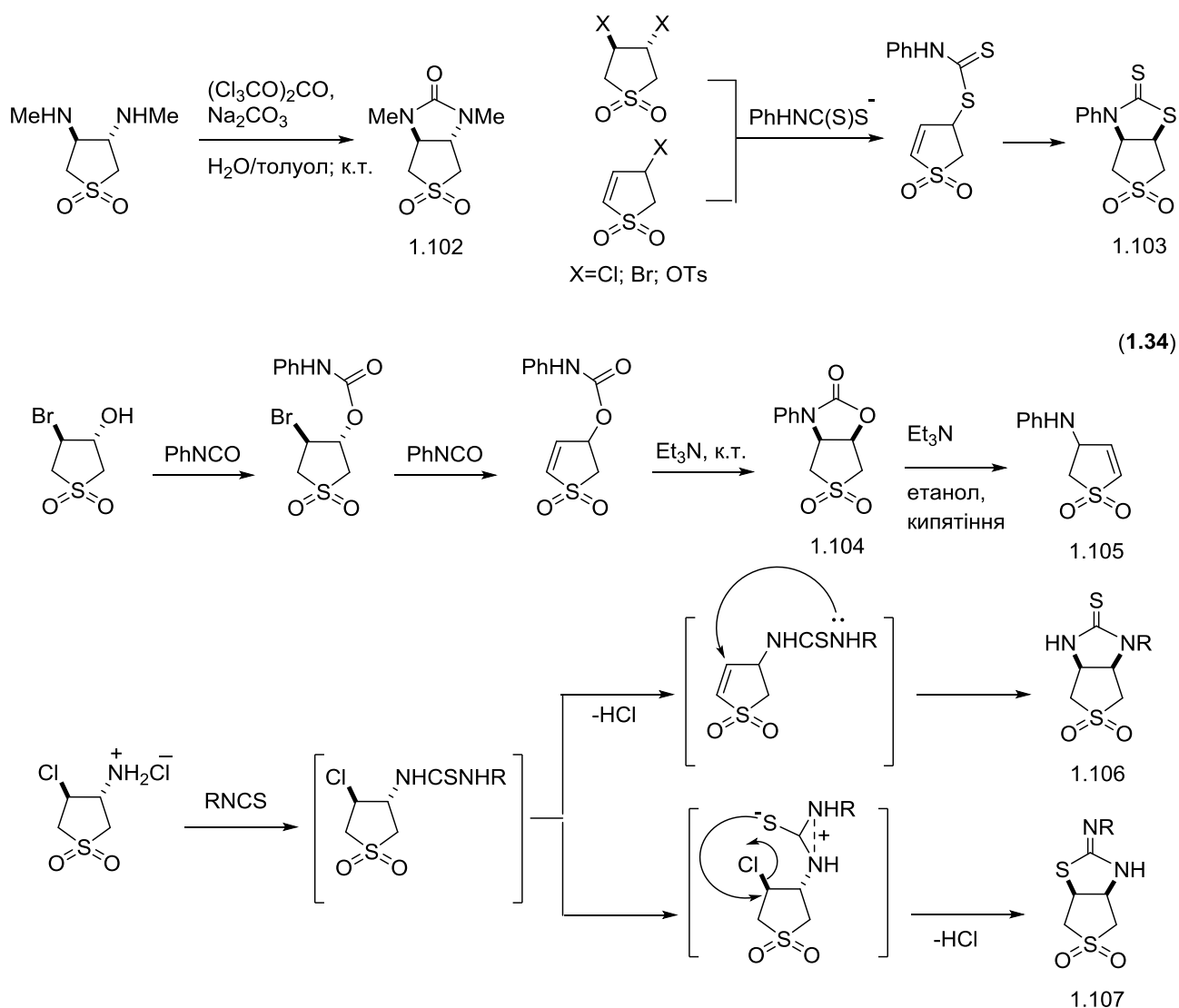
а) X = S, Y = S, R = C₆H₅; б) X = S, Y = O, R = C₆H₅; в) X = NC₆H₅, Y = S, R = H; г) X = S, Y = O, R = CH₂C₆H₅; д) X = S, Y = S, R = i-Pr



(1.33)

а) X = NC₆H₅ · TsOH, Y = O, R = H; б) X = NCH₂C₆H₅ · TsOH, Y = O, R = H; в) X = NCH₂C₆H₅ · HCl, Y = O, R = H; г) X = NC₆H₅, Y = O, R = COCH₃; д) X = O, Y = O, R = COCH₃; е) X = S, Y = O, R = CH₂C₆H₅; є) X = NCH₂CH=CH₂ · TsOH, Y = O, R = H

Однозначно існування біциклічних сульфоланів, які можуть мати як *цис*-, так і *транс*-сполучення циклів, підтверджена даними рентгеноструктурного аналізу для *цис*- та *транс*-сполучених біциклів (**1.100 в**, **1.100 д**, **1.102**, **1.103**) [83; 88; 89] (схема **1.34**). У роботах [84; 88] показано, що *транс*-ізомер (**1.102**) утворюється при конденсації *транс*-3,4-дизаміщеного тіолан-1,1-діоксиду за умови, коли зв'язки кільцевих атомів Карбону з замісниками не зазнають перетворень при формуванні циклу (зберігається їх орієнтація у просторі). Тоді як менш напружені *цис*-біциклічні системи (**1.103**, **1.104**, **1.106**, **1.107**) отримують внутрішньомолекулярною циклізацією 4-заміщених 2-тіолан-1,1-діоксидів (схема **1.34**) [90-93]. Важливо відзначити, що замикання циклу *цис*-оксазолідинону (**1.104**) (схема **1.34**) відбувається при дії триетиламіну за кімнатної температури, а при кип'ятінні реакційної суміші спостерігається розкриття циклу та елімінування CO₂ з утворенням сполуки (**1.105**). Таку поведінку сполуки (**1.104**) пов'язують з наявністю рухливого протону в α-положенні сульфоланового циклу, який відривається при дії основи, що сприяє розкриттю оксазолідинонового циклу [93].



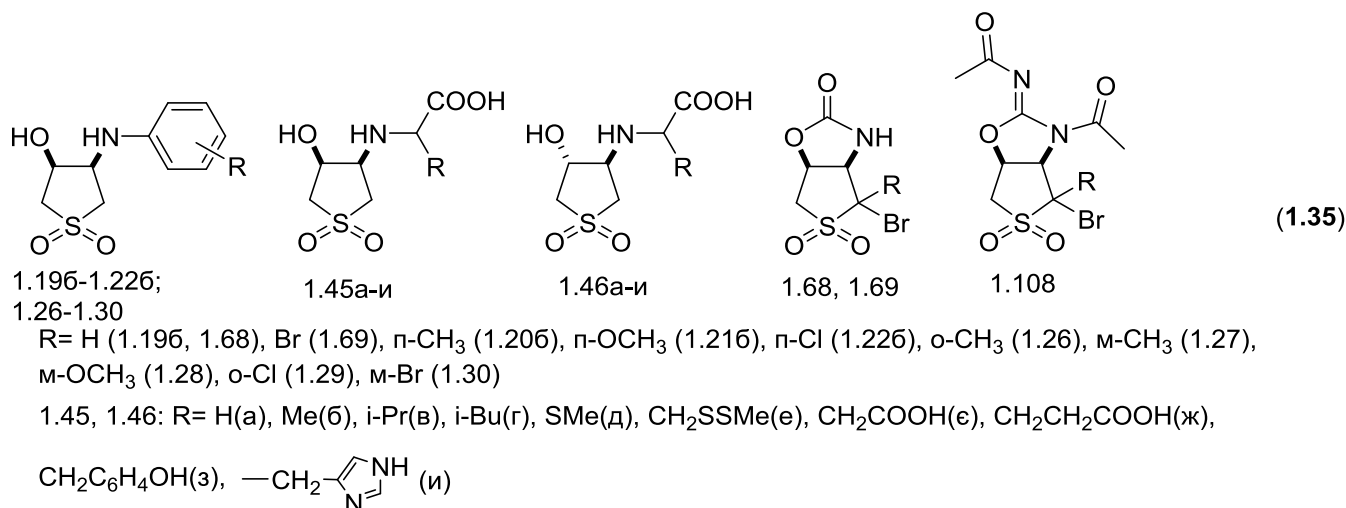
1.4 Біологічна активність сульфоланвмісних аміноспиртів і продуктів їх перетворень

Існує досить мало свідчень про наявність сульфоланвмісних сполук в організмах як наземних, так і морських видів живих організмів. Авторами [94] виділено сульфолан та Сульфурвмісні метаболіти з морської губки (*Batzella sp.*) та покривників (*Lissoclinum sp.*). В роботі [95] показано, що при можливих виробничих витоках через добру водорозчинність сульфолан потрапляє у воду і накопичується у рослинах. Він піддається аеробній біодеградації, але досить повільно деградує в анаеробних умовах. Сульфолан утворюється при метаболізмі протипухлинного препарату бусульфану (діметансульфонат 1,4-бутандіола) [96].

Сульфоланвмісні сполуки часто є малотоксичними і проявляють різноманітну біологічну активність. Крім того, важливою перевагою похідних сульфолану є низька вартість та проста технологія отримання, що базується на багатотонажних продуктах нафтохімії. В ряді оригінальних та оглядових робіт останніх років показано, що похідні сульфолану можуть бути використані як білдінг-блоки для створення нових лікарських препаратів та в синтезах різних гетероциклічних сполук [71; 97-104]. Протягом останніх десятиліть активно досліджують *in silico*, *in vitro*, *in vivo* біологічну активність аміноспиртів з сульфолановим фрагментом та продуктів їх перетворень.

Авторами [54; 105] показано, що *цис*-аміноспирти (**1.196-1.226**; **1.26-1.30**) проявляють стимулюючу та рістрегулюючу дію на одно- та двудольні рослини. Найбільшу активність продемонстрували: сполуки (**1.26**, **1.29**) - істотно стимулюють ріст коренів та стебел салату, ріст коренів вівса; (**1.30**) - підвищує здатність до сходження сім'я злаків (концентрація речовини в середовищі 0.0001%) (схема **1.35**) [54]. Тоді як ариламіносульфолени-2 та -3, навпаки, проявляють гербіцидну активність [105]. Сульфоланвмісні амінокислоти (**1.45а-и**; **1.46а-и**) (схема **1.35**) ефективно впливають на проростання сім'я кукурудзи, квасолі, цукрового буряка, гречки, картоплі та соняшника (підвищують сходження на 15-22%). За впливом на ріст та розвиток сільськогосподарських рослин досліджені амінокислоти (**1.45а-и**; **1.46а-и**) близькі до емістиму. Знайдено, що їх стимулююча дія значно залежить від природи замісника R та концентрації розчину амінокислоти [60]. Зважаючи, що діючими речовинами ряду рістрегуляторів рослин є п'ятичленні бігетероцикли, досліджено рістрегулюючу активність біциклічних сполук, зокрема (**1.68**, **1.69**, **1.108**) (схема **1.35**) [70]. Сульфолани (**1.68**, **1.69**) гальмують ріст коренів паростків пшениці та крес-салату, що свідчить про їх фітотоксичність. При ацилюванні атомів Нітрогену фітотоксичність знижується. Для сполуки (**1.108**) спостерігається гальмування росту коренів пшениці та стимулювання росту коренів крес-салату. Розщеплення оксазолідинонового циклу (сполуки (**1.66**, **1.67**)) приводить до повного зникнення інгібуючої активності. Встановлено, що у сполуках (**1.68**, **1.69**, **1.108**)

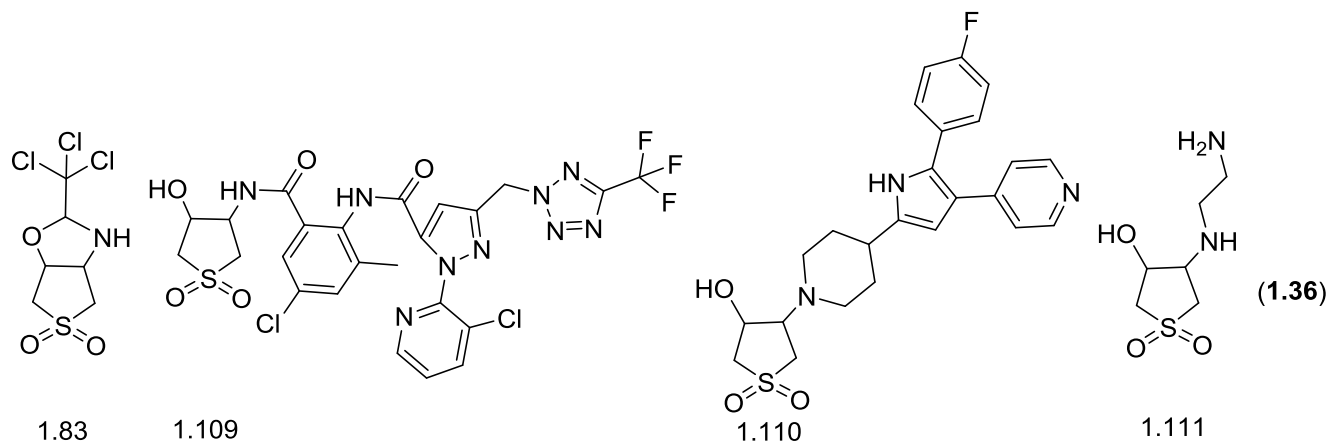
рістрегулююча активність визначається наявністю оксазолідинового циклу. Характер активності (інгібування або стимуляція росту) залежить від тест-об'єкту і замісника у положенні 2 оксазолідинового циклу. Ступінь вираженості інгібуючої дії збільшується при ацилюванні циклічного атому Нітрогену і мало залежить від кількості атомів бром у сульфолановому циклі [74].



Металокомплексні сполуки з сульфоланвмісними лігандами мають фунгіцидну активність, яка в значній мірі залежить як від природи центрального атома, так і природи координаційного вузла та природи ліганду. Зокрема, металокомплекси з амінокислотою (**1.46a**) (схема **1.35**) у якості ліганда, виявили помірну фунгіцидну дію на гелмінтоспоріозну кореневу гниль *Helminthosporium sativum*, яка ушкоджує всі зернові культури [106].

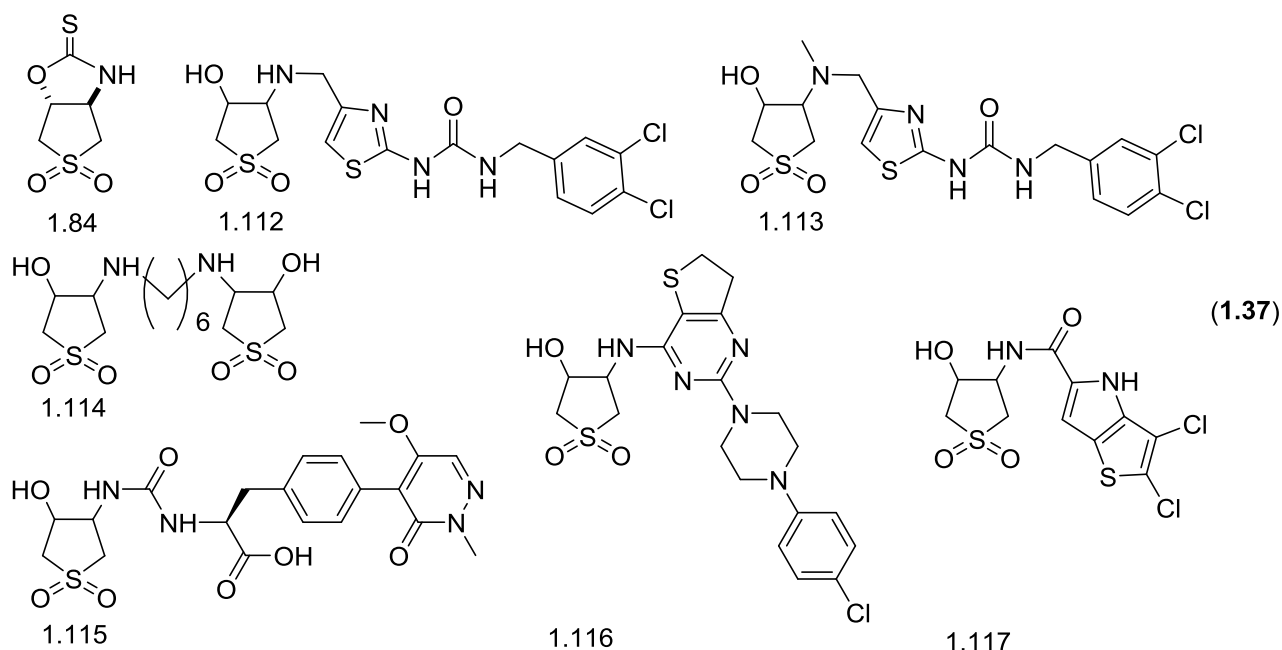
Важливим є захист сільськогосподарських культур від шкідників. У дослідях *in vivo*, проведених на личинках галової нематоди огірків, встановлена нематіцидна дія 2-трихлорметилтіолано[3,4-*d*]оксазолідин-5,5-діоксиду (**1.83**) на рівні еталонних препаратів – гетерофосу та немагону. При цьому досліджена речовина є малотоксичною (LD₅₀>4000мг/кг) (схема **1.36**) [80]. Сполука (**1.109**) (схема **1.36**) є активною проти персикової (оранжерейної) попелиці (*Myzodes persicae*), досліджено на пекінській капусті, активність 80% при внесенні 100г/га; личинок листоїда (*Phaedon cochleariae*), досліджено на пекінській капусті, активність 100% при внесенні 100г/га; гусениць совки (*Spodoptera frugiperda*), досліджено на кукурудзяному листі; активність 100% при внесенні 100г/га [107].

Сполука (**1.110**) (схема **1.36**) має протипрозоюну дію (переважно діє на найпростіших – малярійні плазмодії, амеби, лейшманії, лямблії, токсоплазми) [108]. Аміноспирт (**1.111**) (схема **1.36**) має помірну здатність інгібувати *транс*-сіалідазу (при 1нМ - 20±2%), що може бути використано для лікування хвороби Шагаса, яку викликають одноклітинні паразити *Trypanosoma cruzi* [109].



Відомо, що поява стійких до лікарських препаратів бактеріальних штамів загрожує повторній появі бактеріальних захворювань, які на даний час вважаються переможеними. Тому важливий постійний пошук сполук, які здатні проявляти антибактеріальну активність. Зокрема, для сульфолано[3,4-*d*]оксазолідин-2-тіону (**1.84**) (схема **1.37**) досліджена антимікробна активність на 5 штаммах (*Microsporium Lanosum*, *Candida albicans*, *Aspergillus niger*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*). Встановлена висока мікостатична активність по відношенню до *Microsporium Lanosum* (ММсК 0.73 мкг/мл) та низька токсичність дослідженого препарату (ЛД₅₀>1000мг/кг) [81].

Авторами роботи [110] показано, що гетероциклічні сечовини є перспективними у лікуванні бактеріальних інфекцій, в тому числі лікарсько-стійких форм. Зокрема, сполуки (**1.112**; **1.113**) (схема **1.37**) проявляють антибактеріальну активність щодо *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis* (МІК 0.12 – 4 мкг/мл), а також інгібують ДНК-полімеразу III *Streptococcus pyogenes* (IC₅₀ 0.11 – 25 мкмоль/л), біосинтез ДНК *Staphylococcus aureus* (IC₅₀ <0.06 – 12.2 мкг/мл).



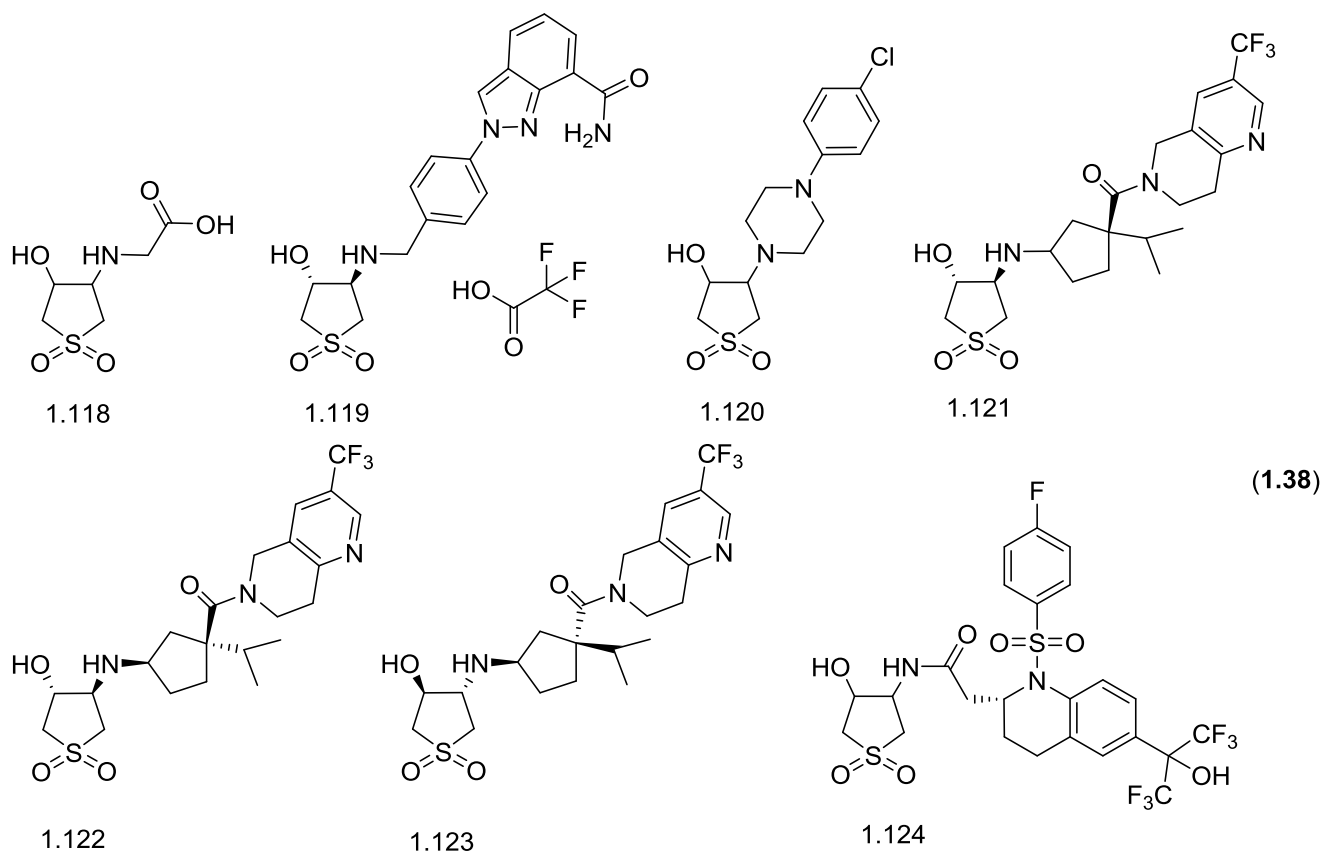
У роботах [111; 112] досліджено протизапальну активність понад 50 похідних сульфолану. Встановлено, що 3,4-епоксисульфолан (**1.1**), *транс*-3-гідрокси-4-аміносульфолан (**1.2**), 4-гідрокси-2-сульфолан (**1.3**) затримують розвиток набряку при термічному опіку; їх дія аналогічна дії бруфена, бутадіона, гідрокортизона та преднізолону. 3-Хлоро-4-гідроксисульфолан (**1.18**) виявляє окрім протизапальної, ще й гіпотензивну дію. Також досліджені сполуки мають серотонінову та брадикінінову активності; впливають як на ексудативну, так і поліферативну фази запалення. Варто відзначити, що розкриття епоксидного циклу практично нетоксичного ($LD_{50}=5500\text{мг/кг}$) 3,4-епоксисульфолану (**1.1**) аміаком (сполука (**1.2**)) супроводжується збільшенням токсичності продукту у 12 разів [111]. Бісульфан - *bis*-N,N-(4-гідроксигексаметилендіамін S,S-діокситіоланіл) (**1.114**) (схема 1.37) - перспективний антифлогістик, по протизапальній дії перевершує активність бруфена, вольтарена, бутадіона. Терапевтичний індекс бісульфана перевершує індекс бруфена – в 17.3, бутадіона – в 39.2 разів; його ED_{50} складає 27 мг/кг, що відповідає 1/260 від LD_{50} . Крім того, сполука (**1.114**) має жарознижувальну та анальгетичну, противиразкову дію, стимулює репаративну регенерацію тканин. Бісульфан не кумулює, не чинить мутагенної та канцерогенної дії, не викликає тератогенного та ембріотоксичного ефектів, не чинить токсичної дії на ЦНС, серцево-судинну систему, затримує розвиток алергічного запалення, не подразнює шкіру, не впливає на первинну

імунну відповідь. Механізм протизапальної дії бісульфана реалізується через опосередкований вплив на наднирники [113].

Досліджено ряд сполук, в тому числі з сульфолановим циклом, у якості антагоністів рецепторів інтегринів [114] та брадикінінів [115], що важливо для лікування аутоімунних захворювань та запальних захворювань кишківника, таких як неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона. Здатність сульфолану (**1.115**) (схема **1.37**) інгібувати рецептори інтегринів $\alpha 4 \beta 1$ є низькою (досліджено на лініях клітин Ramos, $IC_{50} > 5 \text{ мкмоль/л}$), а $\alpha 4 \beta 7$ – виражена досить сильно (досліджено на лініях клітин K652, $IC_{50} 0.674 \text{ мкмоль/л}$) [114]. В роботах [116; 117] показано, що сульфоланвмісні сполуки є інгібіторами фосфодіестераз, що можуть бути застосовані для лікування запальних захворювань суглобів, шкіри, або очей, також захворювань дихальних шляхів, шлунково-кишкового тракту, нервової системи, раку. Аміноспирт (**1.116**) (схема **1.37**) інгібує фосфодіестерази-4 (PDE4), $IC_{50} \leq 1 \text{ мкмоль/л}$ [116]. Авторами [118] запатентовано методи синтезу ряду гетероциклічних амідів, в тому числі сполуку (**1.117**) (схема **1.37**), фармацевтичні композиції на їх основі та застосування їх у виробництві лікарських засобів для інгібування активності глікогенфосфорилази у теплокровних тварин та людини, що важливо для лікування цукрового діабету.

В клітинах ссавців активні форми кисню, алкілювання, дезамінування, та інші процеси клітинного метаболізму або екзогенні токсичні препарати можуть викликати мутації та цитотоксичні пошкодження ДНК, які можуть бути переважно «відремонтовані» за участю ферментів ендонуклеази. Однак, надлишкова експресія ферментів APE1 при багатьох видах раку приводить до резистентності пухлинних клітин до радіо- або хіміотерапії. В роботі [119] проведено раціональний дизайн селективних низькомолекулярних інгібіторів ендонуклеази (APE1), які є важливою терапевтичною мішенню при створенні протипухлинних препаратів. Інгібуючу дію топових сполук за результатами докінгу (бібліотека з 365 000 комерційно доступних речовин з невеликою молекулярною масою) було досліджено в дослідах *in vitro*. Найактивніші сполуки проявляють селективну інгібуючу дію на фермент APE1 за $IC_{50} < 10 \text{ мкмоль/л}$;

сульфолан (**1.118**) (схема **1.38**) має низьку інгібуючу активність ($IC_{50} > 100$ мкмоль/л).



Сіль (**1.119**) (схема **1.38**) виявляє сильну інгібуючу дію на ензими полімерази (PARP-1) ($IC_{50} < 5$ мкмоль/л) [120]. Такі властивості є корисними при лікуванні пухлин з певними дефектами в репарації ДНК, також підсилюють дію деяких агентів, що ушкоджують ДНК (хіміотерапія, радіотерапія); інсульту та інфаркту міокарда (знижують некроз клітин), ретровірусних інфекцій.

Безперечно, створення терапевтичних агентів, які є сильними анальгетиками і не викликають звикання, є дуже важливим завданням. В ряді випадків це завдання може бути вирішене пошуком сполук, які модулюють опіоїдні або каннабіноїдні рецептори. Помірну активність сполуки сульфоланового ряду мають як модулятори каннабіноїдних рецепторів CB1 та CB2 [121-124]. Авторами [125] проведений докінг (програмний пакет DOCK 3.6) серед 500 сполук на здатність селективно активувати каппа-опіоїдні рецептори. У список топ-22 потрапило дві сполуки сульфоланового ряду. Сполука (**1.120**) (схема **1.38**) є подібною до відомого антагоніста дофамінового рецептора D4 –

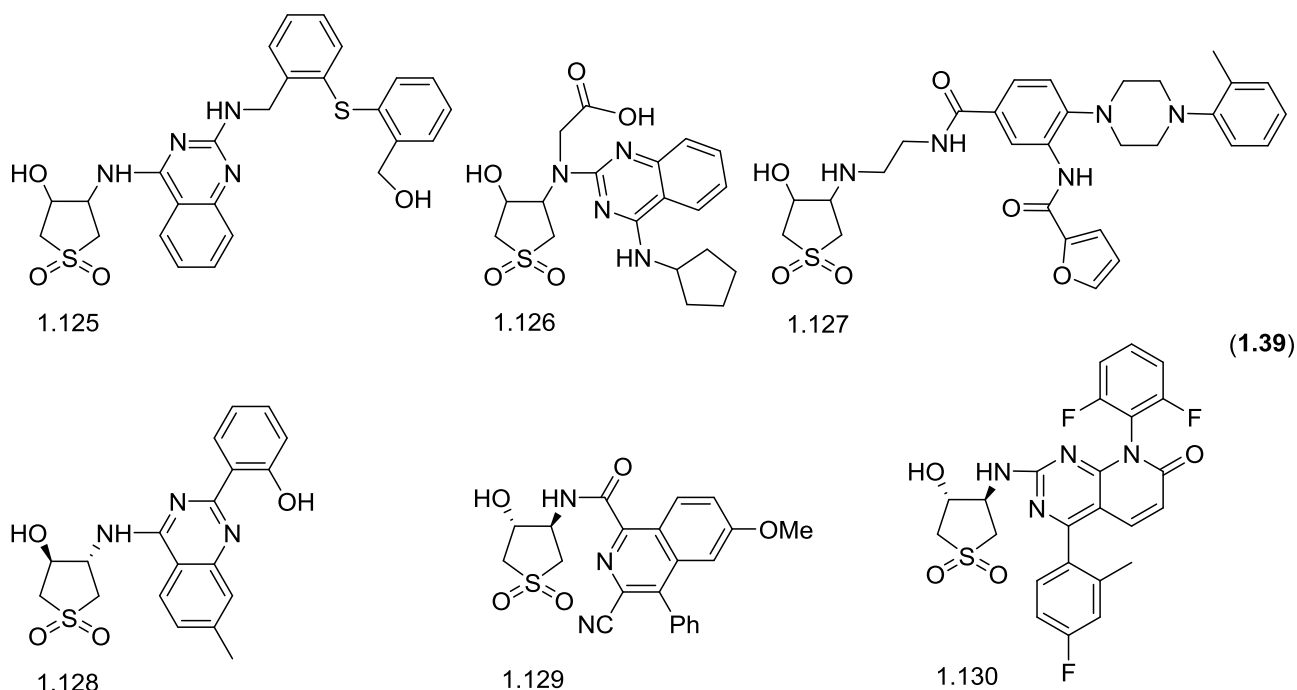
3-((4-(4-хлорфеніл)піперазин-1-ил)метил)-1Н-пірроло[2,3-*b*]піридину (коефіцієнт молекулярної подібності – коефіцієнт Танімото – складає 0.26).

Авторами [126-128] запатентовано ряд сполук, а також фармацевтичні композиції, що їх містять, для профілактики або лікування захворювань, пов'язаних з хемокіновими рецепторами. Зокрема, це запальні та імунорегуляторні розлади, алергічні реакції, atopічні стани, дерматити, кон'юктивіти, астма, а також аутоімунні патології – ревматоїдний артрит і атеросклероз. До переліку запатентованих модуляторів хемокінових рецепторів CCR-2 належать сульфоланвмісні сполуки (**1.121-1.123**) (схема **1.38**).

Крім того, одним із сучасних напрямків лікування атеросклерозу є вплив безпосередньо на рецептори LXR (розташовані в ядрах клітин печінки - гепатоцитах), що сприяє зниженню концентрації холестерину у крові. Ці рецептори приймають активну участь в регулюванні синтезу та метаболізму холестерину, жирних кислот та глюкози, виконуючи функцію своєрідного "датчика" концентрації цих речовин в крові. Однак, сполуки з сульфолановим циклом мають досить посередню активність як модулятори рецепторів LXR [129; 130], а також як модулятори рецептору GPR119 (використовуються для лікування ожиріння і діабету) [131].

Авторами [132] досліджено понад 300 сполук в якості модуляторів ретиноїдних рецепторів ROR γ . Такі модулятори можуть бути використані для профілактики і лікування ряду захворювань, зокрема псоріазу, артрити, розсіяного склерозу. Амід (**1.124**) (схема **1.38**) є досить активним модулятором ретиноїдних рецепторів (IC₅₀ 22.96 мкмоль/л).

Крім того, у лікуванні ревматоїдного артрити, а також раку, можуть бути використані сполуки, що є модуляторами фактору росту гепатоцитів (HGF/SF) або антагоністами рецепторів c-Met. Аміноспирти (**1.125; 1.126**) (схема **1.39**) та їх фармацевтичні композиції запатентовані авторами [133] як антагоністи рецепторів c-Met.



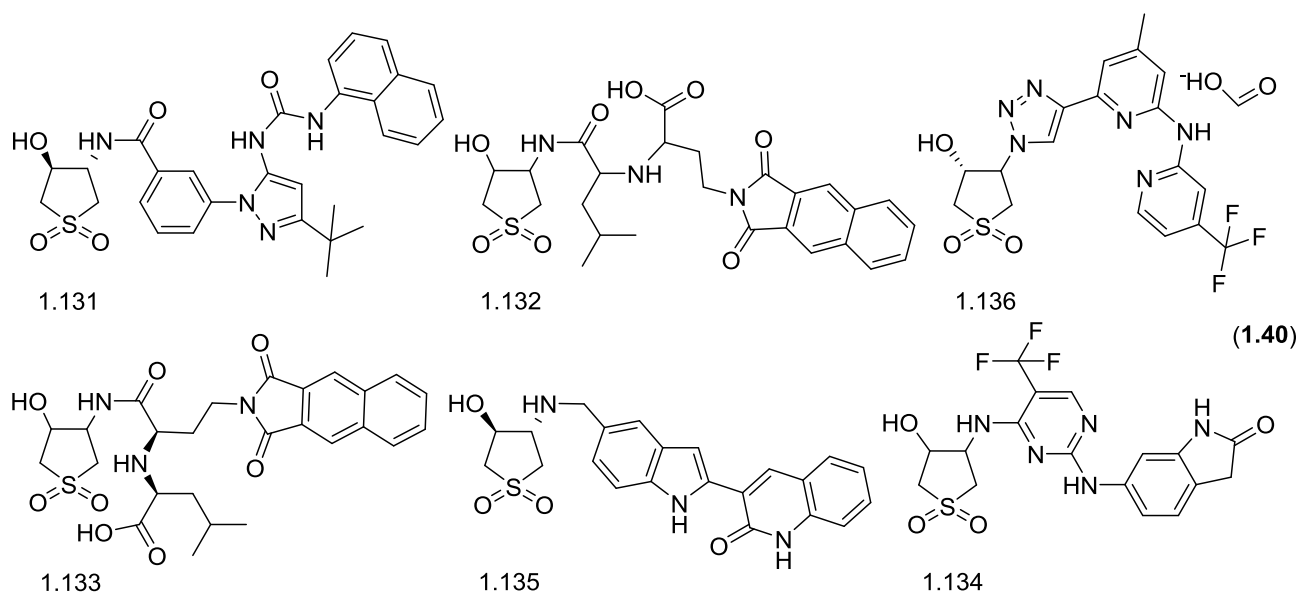
Аміноспирт (**1.127**) (схема **1.39**) має добру переносимість та помірну активність як агоніст рецепторів FSHR (рецептор фоллікулостимулюючого гормону) і може бути застосований для лікування порушень фертильності (EC_{50} 0.1 - 1 мкмоль/л) [134].

Сполука (**1.128**) (схема **1.39**) є інгібітором натрієвих та кальцієвих каналів. Тому фармацевтично прийнятні композиції на її основі можуть бути використані для полегшення гострого, хронічного, невропатичного або запального болю; лікування артриту, невралгії, епілепсії, нейродегенеративних та психіатричних розладів [135]. Ряд похідних 3-аміносульфолану, а також амід (**1.129**) (схема **1.39**) є інгібіторами калієвих каналів, що важливо при профілактиці та лікуванні кардіоаритмії, лікуванні імуносупресії, аутоімунних захворювань [136].

Оскільки велика кількість захворювань (аутоімунні, неврологічні та нейродегенеративні захворювання, рак, алергії) пов'язані з патологічними клітинними реакціями, які виникають через порушення роботи протеїнкіназ, то одним з важливих напрямків в області медичної хімії є саме пошук ефективних інгібіторів протеїнкіназ. Дані досліджень здатності сульфоланвмісних сполук інгібувати кінази наведено в роботах [137-152]. Інгібітори кіназ p38 мають протизапальні властивості і можуть бути використані для лікування ревматоїдного артриту, псоріазу, хвороби Крона. В роботах [137; 138] показано,

що аміноспирт (**1.130**) (схема **1.39**) є активним інгібітором кінази CSBP/p38 ($IC_{50} < 10$ мкмоль/л). Авторами [139] проведено визначення біохімічних та біофізичних характеристик інгібіторів кінази p38 α . Хоча поки не вдалось встановити чіткий зв'язок «структура-активність», однак показано, що сполука (**1.131**) (схема **1.40**) є досить селективним інгібітором кінази p38 α . Крім того, у лікуванні артриту, а також запальних та демієлізуючих захворювань, метастазів, можуть бути застосовані фармацевтичні композиції на основі сполук (**1.132**; **1.133**) (схема **1.40**), які мають властивості інгібіторів матриксних металопротеїназ [140].

Сульфоланвмісні сполуки проявляють помірну активність у якості інгібіторів протеїнкіназ MARK, що є важливим у лікуванні та профілактиці нейродегенеративних захворювань, зокрема хвороби Альцгеймера [141; 142].

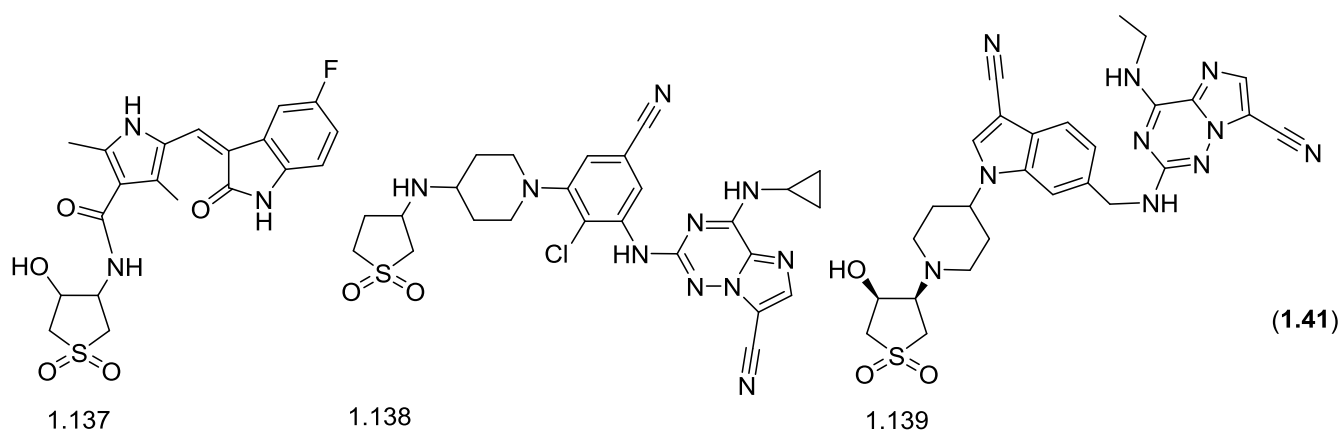


В роботах [143-148] запатентовано ряд сполук сульфоланового ряду (в тому числі аміноалкоголі (**1.134**; **1.135**), схема **1.40**), що є інгібіторами тирозинкіназ, у якості проліків для лікування аномального росту клітин. Інгібітори тирозинкінази селезінки (Syk) корисні в лікуванні і профілактиці таких захворювань, як астма, алергії, ревматоїдний артрит і рак. Сульфолан (**1.136**) (схема **1.40**) є сильним інгібітором Syk-кінази (IC_{50} 11.5 нМ) [148].

Відомо, що смертність від онкологічних захворювань займає третє місце в світі, тому зусилля вчених спрямовані на пошук ефективних ліків проти цього

недугу. Найбільш відомим препаратом для лікування ракових захворювань є сунітініб (інгібує більш, ніж 80 різних тирозинкіназ), хоча є досить токсичним. Тому ведеться пошук менш токсичних похідних сунітінібу серед сполук з меншою інгібуючою дією на кінази АМРК. Так, аміноспирт (**1.137**) (схема **1.41**) відповідає заданим властивостям [149; 150].

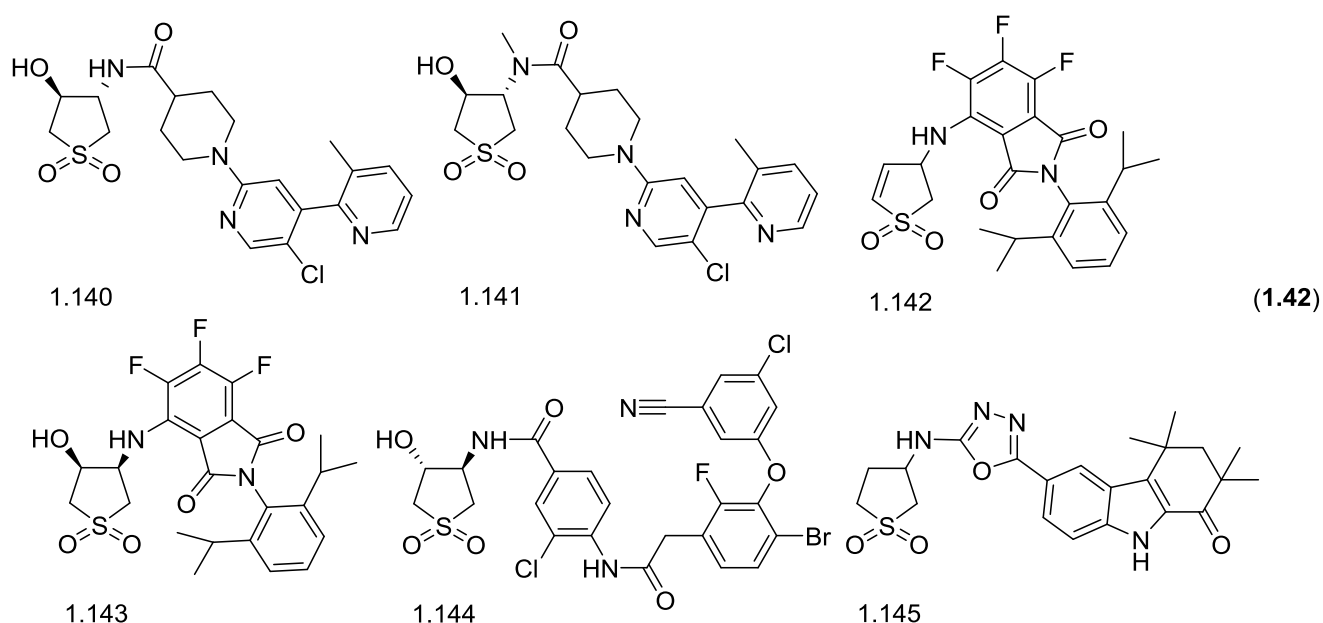
Авторами [151] досліджено понад 800 сполук, в тому числі 9 сполук сульфоланового ряду, на здатність інгібувати фермент протеїнкінази СК2. Амін (**1.138**) демонструє високу активність, а аміноспирт (**1.139**) – помірну (IC_{50} 0.22 та 0.36 нМ, відповідно); можуть бути використані як проліки для лікування недрібноклітинного раку легенів (схема **1.41**).



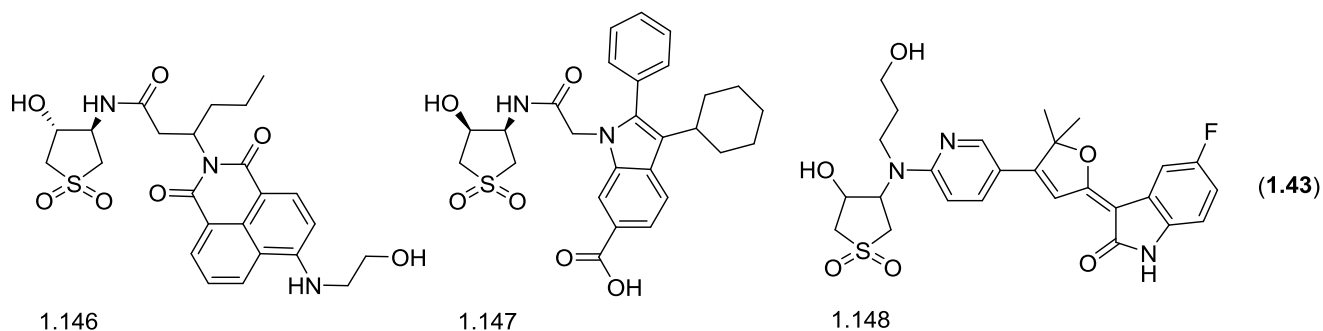
В лікуванні раку також можуть бути застосовані модулятори рецепторів SMO. Так, сполука (**1.140**) має значну, а (**1.141**) – високу інгібуючу дію (88.8 та 105% інгібування при 0.05мкМ, IC_{50} 120 та 42.4 нМ) (схема **1.42**) [153]. Гарні показники продемонстрували у дослідях на білих мишах трифторфталіміди з сульфолановим фрагментом при дії на вже сформовані пухлини. Досліджувані речовини діють в низьких концентраціях (0.2-2 мкМ), та є водорозчинними, що дозволяє здійснювати внутрішньосудинне введення. Сполука (**1.142**) пригнічує ріст клітин карциноми печінки, а (**1.143**) – пухлини молочної залози (схема **1.42**) [154].

Також проводилися дослідження аміноспиртів сульфоланового ряду на прояв противірусної активності, зокрема проти вірусу грипу, ВІЛ-1, вірусу гепатиту С.

Аміноспирт (**1.144**) (схема **1.42**) є інгібітором зворотної транскриптази ВІЛ-1, тому фармацевтичні композиції на його основі можуть бути застосовані для профілактики та лікування ВІЛ-1 та СНІДу [155].



Відомо, що гострий гепатит С часто прогресує до хронічної інфекції, що в подальшому сприяє розвитку цирозу печінки та печінково-клітинного раку. Тому важливим є пошук речовин, які здатні інгібувати проникнення вірусу гепатиту С в клітину, наприклад, шляхом інгібування мітоген-активованих протеїнкіназ. Було досліджено [156; 157] більше п'ятисот сполук на здатність інгібувати проникнення вірусу в клітину, а також лікувати вірусний гепатит С. До вибірки топ-30 потрапило сім сульфоланвмісних сполук. Високу активність має амін (**1.145**) (EC_{50} 34 нМ) (схема **1.42**) [157]. Авторами [158; 159] запропоновано використовувати фармацевтичні композиції на основі сполук (**1.146**; **1.147**) (схема **1.43**), які мають властивості інгібіторів полімерази вірусу гепатиту С, для профілактики або лікування захворювання, викликаного цим вірусом.



Однією з важливих задач фармакології є досягнення локального терапевтичного ефекту, в тому числі доставка гідрофобних препаратів, а також досягнення певної швидкості вивільнення біологічно активного агента. Зокрема, завдяки полімерному покриттю стентів, з яких вивільняється терапевтичний агент, може бути забезпечене локалізоване вивільнення терапевтичного засобу, що продемонструвало зниження випадків рестенозу. Сульфолан (**1.148**) (схема **1.43**) може бути застосований як компонент полімерної матриці для створення покриття на імплантованих медичних пристроях [160].

Як видно з огляду літератури (розділи 1.1, 1.2), синтезу 3-гідрокси-4-аміносульфоланів (в тому числі їх N- або O-похідних) присвячено 24 роботи за 1949-2012 роки, з них лише 7, які виконані після 1990 року, в тому числі 2 тез доповідей. Хоча наявність суміші *транс*- та *цис*-ізомерів значно вирізняє стереохімію амінолізу 3,4-епоксисульфолану (**1.1**) серед інших епоксидних сполук, конденсованих з п'ятичленими циклами (циклопентановим, тетрагідрофурановим, піролідиновим), реакції яких приводять до утворення виключно *транс*-ізомеру, однак дослідженню механізму взаємодії не приділено достатньо уваги. Зокрема, в єдиній роботі (1978 рік) [35], присвяченій дослідженню механізму реакції 3,4-епоксисульфоланів з аміаком та амінами, автори лише припускають існування *транс*- та *цис*-аміноспиртів (з огляду на протікання реакції через спирт (**1.3**) (схема **1.2**)). Дослідження умов утворення таких ізомерів проведено в роботах [52; 55], при цьому акцент зроблено на реакції з ариламинами, оскільки за певних умов взаємодія з ними протікає стереоспецифічно. Фактори, що впливають на співвідношення ізомерів, як і на перебіг амінолізу 3,4-епоксисульфолану (**1.1**) аліфатичними первинними амінами не були розглянуті. Поза межами уваги дослідників залишився той факт, що в результаті взаємодії епоксиду (**1.1**) або спирту (**1.3**) з аміаком виділено лише 4-аміно-3-гідроксисульфолан (**1.2**) (т.пл. 189-199°C [13; 35; 42; 66]), для якого припущено *транс*-орієнтацію замісників [13; 42; 43; 52; 66]. При цьому відсутність відповідного *цис*-ізомеру є не зрозумілою, з огляду на запропонований механізм реакції (схема **1.2**) [35].

Наведені літературні дані (розділ 1.3) свідчать, про відсутність комплексних досліджень реакційної здатності аміноспиртів сульфоланового ряду; в ряді випадків не йдеться про стереохімію отриманих аміноспиртів та їх похідних [57; 59; 65; 67; 69-72; 79; 80; 81]. Зокрема дані щодо реакцій аміноспиртів, в тому числі щодо утворення циклічних продуктів, наведено в 13 роботах, з них 2 статті та 2 тез доповідей виконані після 1990 року. Хоча, як видно з наведених літературних даних, в останні роки сульфолани з віцинальним аміноспиртовим фрагментом в значній мірі привертають увагу дослідників. Так, дані щодо їх біологічної активності відображені в ряді патентів останніх років: 47 публікацій з 2000 року по теперішній час, в тому числі 15 за останні 6 років.

Таким чином, ряд питань, пов'язаних з механізмом реакції амінолізу та стереохімічними особливостями будови продуктів, які утворюються, залишаються відкритими. Така фрагментарність досліджень щодо синтезу та реакційної здатності ізомерних 3-гідрокси-4-аміносульфоланів поряд з відомими даними щодо біологічної активності сполук цього ряду свідчить про актуальність даного дослідження.

РОЗДІЛ 2

АМІНОЛІЗ 3,4-ЕПОКСИСУЛЬФОЛАНУ: СИНТЕЗ СУЛЬФОЛАНВМІСНИХ КАРКАСНИХ АМІНОСПИРТІВ; ДОСЛІДЖЕННЯ МЕХАНІЗМУ РЕАКЦІЇ

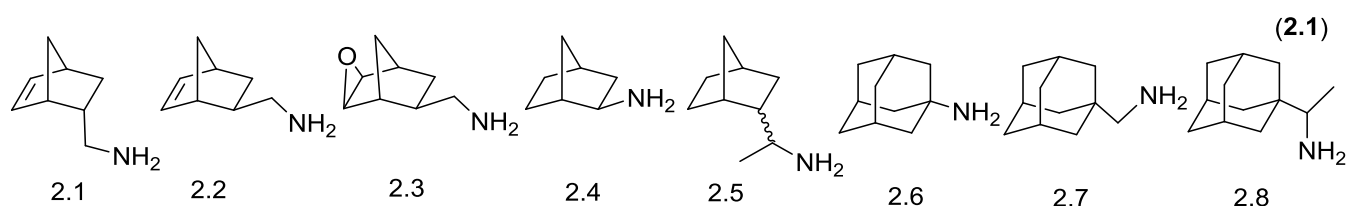
Віцинальні аміноспирти – широка група сполук, що відіграють важливу роль в синтетичній органічній хімії. Зокрема, вони відомі як «будівельні блоки», які широко використовуються для конструювання складних природних та синтетичних біологічно активних сполук [161–167]. Однак аміноалкоголі з каркасними фрагментами досить мало вивчені, хоча і проявляють широкий спектр біологічної активності [162]. Інтерес до хімії тіолан-1,1-діоксидів (сульфоланів) обумовлений рядом причин, серед яких промислова доступність сульфолена-3 та його аналогів [1; 168–171]; різноманітна біологічна активність аміноспиртів з сульфолановим фрагментом та їх похідних; високий синтетичний потенціал та здатність до використання як білдінг-блоків у конструюванні нових гетероциклічних систем та синтетичних аналогів природних сполук (детально розглянуто в розділі 1). Враховуючи вище зазначене, не викликає сумнівів важливість розробки методів синтезу сульфоланвмісних каркасних аміноспиртів та дослідження їх реакційної здатності.

Однак, як видно з огляду літератури (розділ 1), кількість робіт, присвячених синтезу та хімії аміноспиртів сульфоланового ряду є невеликою, хоча ряд питань, пов'язаних з механізмом реакції амінолізу та стереохімічними особливостями будови продуктів, що утворюються, досі залишаються відкритими. Тому проведення систематичних досліджень в цій галузі є актуальним.

В даному розділі описано синтез нових сульфоланвмісних каркасних аміноспиртів та розглянуто особливості їх будови; механізм реакції амінолізу 3,4-епоксисульфолану обговорений з залученням квантово-хімічних розрахунків у наближенні M06-2X/6-31++G**.

2.1 Синтез сульфоланвмісних аміноспиртів

Ряд сполук з норборнановим, норборненовим та адамантановим фрагментами є промислово доступними та мають фармакологічний потенціал в області лікування нейродегенеративних розладів, проявляють нейротропну, протівірусну активність, в тому числі проти вірусів СНІД, є модуляторами кальцієвих каналів [162; 172-183]. Гідрохлориди амінів (**2.5**; **2.6**; **2.8**) широко використовують у медичній практиці, зокрема у складі таких препаратів як дейтифорин (лікування грипу, викликаного вірусом А), мідантан (лікування синдрому паркінсонізму, профілактика та лікування грипу, викликаного вірусом А) та римантадин (протівірусний засіб, профілактика кліщового енцефаліту вірусної етіології). Тому аміни з бі- і трициклічними каркасними фрагментами (схема **2.1**) – стереоізомерні *ендо*- і *екзо*-2-амінометилбіцикло[2.2.1]гепт-5-ени (**2.1**; **2.2**), *екзо*-2-амінометил-*екзо*-5,6-епоксибіцикло[2.2.1]гептан (**2.3**), *екзо*-2-амінобіцикло[2.2.1]гептан (**2.4**); 2-(1'-аміноетил)норборнан (**2.5**), який є сумішшю *екзо*- і *ендо*-ізомерів; 1-аміноадамантан (**2.6**), 1-амінометиладамантан (**2.7**) та 1-(1'-аміноетил)адамантан (**2.8**) були використані в реакції з 3,4-епоксисульфоланом (**1.1**) для синтезу ряду нових потенційно біологічно активних сульфоланвмісних аміноспиртів. Адже відомо, що хімічна модифікація сполук з відомою активністю є одним з шляхів створення нових фармацевтичних препаратів. Варто відзначити, що поєднання жорсткого об'ємного каркасного фрагменту з гідрофобними властивостями з сульфолановим циклом, для якого характерні гідрофільні властивості, є важливим набором властивостей для конструювання біологічно активних сполук. Аміак (**2.9**) та бензиламін (**2.10**) були обрані як модельні аміни для детального дослідження особливостей протікання реакції амінолізу 3,4-епоксисульфолану (**1.1**).



При амінолізі епоксиду (1.1) аміаком в залежності від умов реакції утворюються *транс*-4-аміно-3-гідроксисульфолан (1.2) та сполуки (1.3; 1.4); а первинними аліфатичними амінами - суміш *транс*- і *цис*-аміноспиртів (детально розглянуто в розділі 1.1, схеми 1.1, 1.2, 1.4). Певна річ, аміак за своїми властивостями вирізняється серед інших амінів, однак відсутність *цис*-ізомеру (1.64) є незрозумілою, з огляду на запропонований авторами [35; 52] механізм амінолізу 3,4-епоксисульфолану (1.1) через проміжне утворення 3-гідрокси-2,3-дігідротіофен-1,1-діоксида (1.3) (схема 1.2). Такі особливості перебігу реакції епоксиду (1.1) з аміаком залишилися поза межами уваги дослідників, хоча *транс*-4-аміно-3-гідроксисульфолан (1.2) є важливим синтоном для синтезу гетероциклів та потенційно біологічно активних сполук (детально розглянуто в розділі 1.3). Також варто відзначити, що часто саме *цис*-аміноспирти є більш цінними як для медичної хімії [184; 185], так і для синтезу широкого спектру гетероциклів [161]. На цей час, єдиним описаним в літературі способом синтезу *цис*-аміноспирту (1.64) є чотирьохстадійна методика, виходячи із 1,4-дихлор-*транс*-2-бутену (схема 1.20) [73]; крім того, спектральні дані, які підтверджують стереохімічні особливості його будови не були наведені (з фізичних властивостей зазначено лише кут обертання площини поляризації світла).

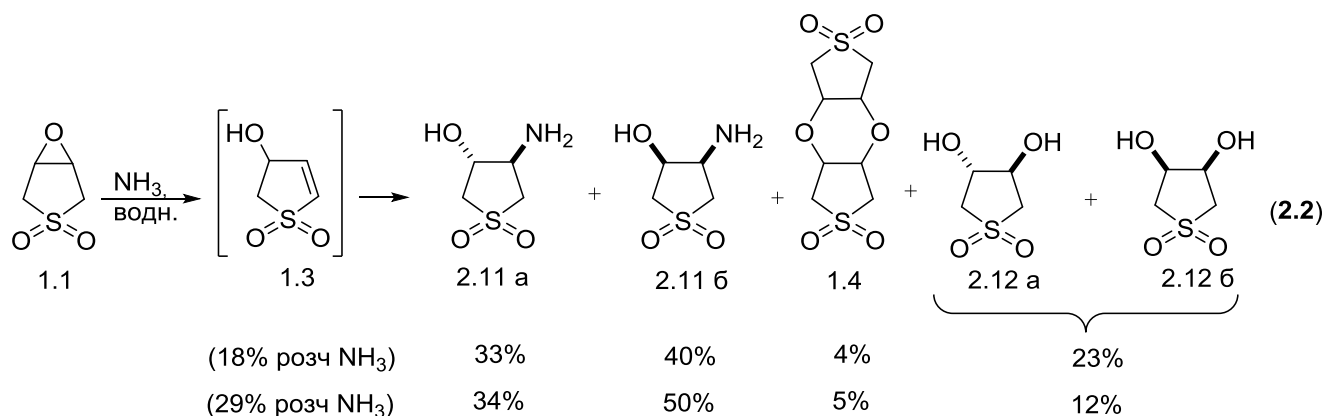
Тому значну увагу в даній роботі приділено саме дослідженню взаємодії 3,4-епоксисульфолану (1.1) з аміаком. Так, при амінолізі епоксиду (1.1) надлишком водного розчину аміаку (18%- або 29%-розчин аміаку, надлишок аміаку 25 еквівалентів, кімнатна температура, перемішування протягом доби), утворюється складна суміш сполук, з якої, окрім описаних в літературі речовин (1.2; 1.4) [13; 35; 42; 43], вперше виділено *транс*- і *цис*-3,4-дігідроксисульфолани (2.12a,b) (будову підтверджено зіпівставленням спектрів ЯМР ^1H продуктів виділених з реакційної маси та отриманих зустрічним синтезом) та *цис*-4-аміно-3-гідроксисульфолан (1.64), як ми і припускали. Однак, при дослідженні здатності до циклізації виділених *транс*- та *цис*-4-аміно-3-гідроксисульфоланів (1.2, 1.64) були отримані дещо несподівані результати. Зокрема, якщо загальновідомо, що за певних умов як *транс*-, так і *цис*-N-ацильовані аміноспирти здатні утворювати

оксазоліни, тому циклізація лише одного із ізомерів в конкретно обраних умовах не викликає подиву (детальніше в розд. 3.1, схема 3.2). При взаємодії з трифосгеном описаний раніше 4-аміно-3-гідроксисульфолан (1.2) (за різними даними т.пл. 189-199°C [13; 35; 42; 66]), для якого авторами [13; 42; 43; 52; 66] було припущено *транс*-орієнтацію замісників, утворює тетрагідротієно[3,4-*d*]оксазол-2(3*H*)-он-5,5-діоксид (3.39) (більш детально розглянуто в розділі 3.3, схема 3.9). Будова отриманого оксазолідинону (3.39) була підтверджена даними спектроскопії ЯМР ^1H , ^{13}C , з залученням гомоядерних (COSY) та гетероядерних кореляцій (HSQC), а *цис*-сполучення сульфоланового і оксазолідинонового циклів - за допомогою експериментів NOESY. Хоча автори в роботах [82-85] показують, що *транс*-аміноспирти здатні утворювати *цис*-сполучені біциклічні сполуки (більш детально розглянуто в розділі 1.3, схеми 1.27-1.30), однак той факт, що *цис*-4-аміно-3-гідрокситетрагідротієфен-1,1-діоксид (1.64) при взаємодії з трифосгеном не циклізується (утворюється карбамат (3.47)), є досить дивним (розділ 3.3, схема 3.9). Такі результати дослідів сприяли появі сумнівів щодо конфігурації вихідних сполук (1.2; 1.64). Встановити орієнтацію замісників в аміноспирті (1.2) за допомогою експериментів NOESY не вдалось, оскільки в ряді різних розчинників сигнали протонів метиленових груп сульфоланового циклу розташовані дуже близько один до одного, що робить не можливим точне віднесення наявних кроспиків. Тоді як для сполуки (1.64), спираючись на найбільш важливі ЯЕО-кореляції, можна стверджувати, що замісники мають *транс*-орієнтацію. Однозначно конфігурації *транс*- та *цис*-ізомерів 4-аміно-3-гідроксисульфолану (1.2; 1.64) були встановлені нами методом РСА. Виявилось, що сполуці (1.2), якій раніше приписували *транс*-орієнтацію замісників, відповідає *цис*-4-аміно-3-гідрокситетрагідротієфен-1,1-діоксид, а речовині (1.64), відповідно, - *транс*-4-аміно-3-гідрокситетрагідротієфен-1,1-діоксид, що корелюється з результатами експериментів NOESY (розділ 2.2, рис. 2.1, 2.2). На підставі отриманих даних мають бути уточнені конфігурації продуктів в ряді робіт [13; 35; 42; 43; 52; 66; 72; 78; 80; 81, 84; 85; 106; 149; 150; 356; 357]. Крім того, принаймні утворення біциклу (1.90) з *цис*-сполученням циклів, описане

авторами [84; 85] (схема 1.29), стає зрозумілим і не потребує додаткових складних пояснень з огляду на встановлену за даними РСА *цис*-орієнтацію замісників вихідної сполуки (1.2).

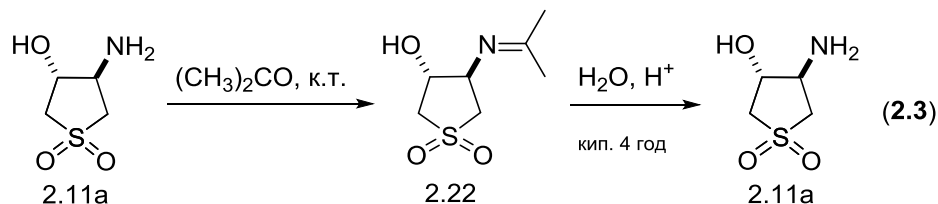
Для усунення плутанини між ізомерними 4-аміно-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксидами з припущеною і встановленою орієнтацією замісників, в подальшому в даній роботі структури *транс*-ізомеру (2.11а) (т.пл. 102-105°C) та *цис*-аміноспирту (2.11б) (т.пл. 189-192°C) вказано (схема 2.2), спираючись на дані РСА (детально про підтвердження структури ізомерних продуктів (2.11а, б) йдеться в розділі 2.2).

Таким чином, при взаємодії епоксисульфолану (1.1) з водним розчином аміаку нами були виділені продукти (1.4, 2.11а, б, 2.12а, б) (схема 2.2).

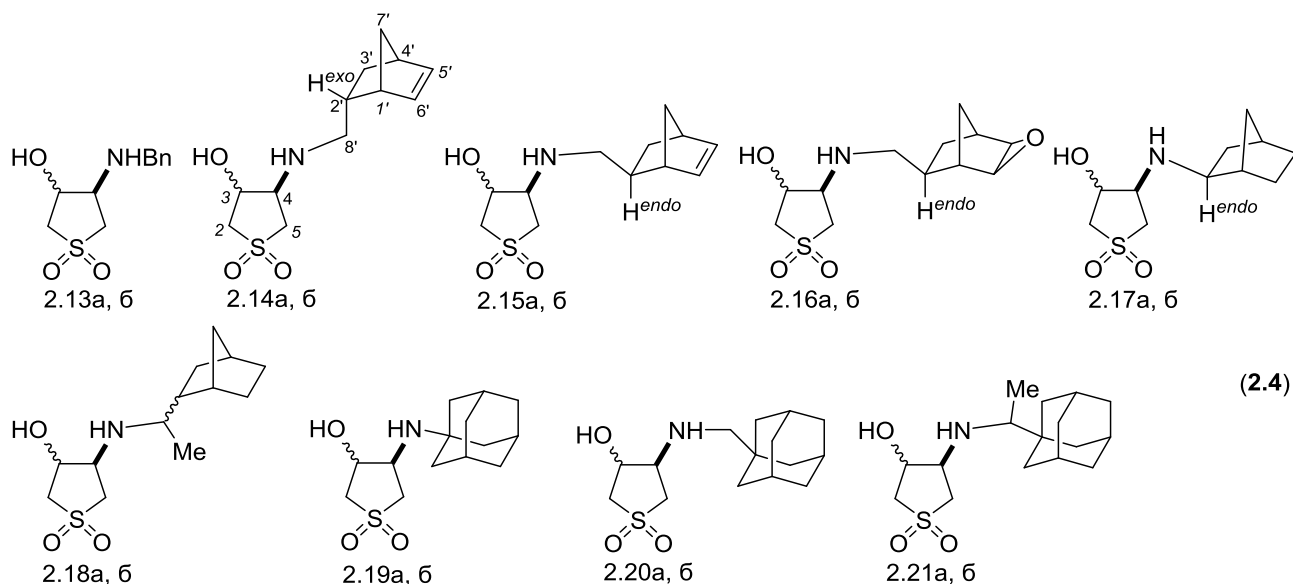


Через наявність ряду побічних продуктів (1.4, 2.12а, б), виділення *транс*-аміноспирту (2.11а) є складним завданням. Сполуки (2.11а, 2.12а, б) мають близькі величини R_f на силікагелі, порівнювані значення розчинності в ряді розчинників; при дробній кристалізації утворюють маслоподібні суміші через невисокі значення температур плавлення. Тому було оптимізовано методику отримання *транс*-4-аміно-3-гідроксисульфолану (2.11а). Після проведення амінолізу з реакційної маси відфільтровували осад сполуки (1.4), фільтрат упарювали до сухого залишку, при перекристалізації якого з етанолу відфільтровували осад *цис*-аміноспирту (2.11б). Фільтрат, що утворився, упарювали, додавали диметилкетон і лишали на тиждень. Взаємодія *транс*-аміноспирту (2.11а) з диметилкетоніом приводить до утворення іміну (2.22), який відфільтровували, а потім гідролізували за наявності каталітичної кількості

фосфатної кислоти до цільового продукту (**2.11a**) (схема 2.3).



Аміноліз 3,4-епоксисульфолану (**1.1**) амінами (**2.1-2.8**) (схема 2.1) проводили при кип'ятінні в 2-пропанолі еквімольних кількостей реагентів протягом 8-48 годин. Реакція приводить до утворення суміші відповідних *транс*- (**2.13a-2.21a**) та *цис*-аміноспиртів (**2.13б-2.21б**) (схема 2.4), які в ряді випадків виділені у вигляді індивідуальних ізомерів за допомогою дробної кристалізації або колонкової хроматографії.



Розділення окремих ізомерів (**2.13a-2.21a**; **2.13б-2.21б**) (схема 2.4) часто було ускладнено, адже в ході реакції епоксид (**1.1**) перегрупується у спирт (**1.3**), який в більшості випадків залишається в невеликій кількості у реакційній масі після тривалого кип'ятіння (при підборі системи елюентів R_f продуктів на силікагелі мають досить близькі значення) або димеризується у сполуку (**1.4**).

З метою дослідження факторів, що впливають на перебіг амінолізу 3,4-епоксисульфолану (**1.1**) аміаком та первинними амінами, беручи до уваги запропонований механізм реакції [35; 52], проведено взаємодію сполук (**1.1**, **1.3**) з аміаком (**2.9**), бензиламіном (**2.10**), каркасними (**2.2**, **2.6-2.8**) (схема 2.1) та ароматичними амінами (анілін, 2-бром-4-нітроанілін, 6-амінохіноксалін, 2-

амінофлуоренон-9). На прикладі взаємодії з бензиламіном (**2.10**) було розглянуто вплив типу розчинника і надлишку аміну на співвідношення ізомерів в реакційній масі та на швидкість протікання реакції. Вміст продуктів в реакційній суміші було оцінено за даними ЯМР ^1H та наведено в таблиці 2.1.

Як видно з отриманих даних, при взаємодії еквімольних кількостей реагентів (беремо до уваги досліди 9-11, 13, 17, 22, табл. 2.1, як ті, де реакція пройшла до кінця, інакше співвідношення ізомерів може змінюватись, як видно з експериментів 8, 9), при варіюванні умов проведення реакції амінолізу не вдалось досягти суттєвої переваги вмісту одного із ізомерів - співвідношення *цис*- : *транс*- ізомерів коливається в межах 0.7:1 – 1.2:1 (про критерії віднесення сполук до *транс*- або *цис*-ізомерів йдеться в розділі 2.2). На перший погляд, це не корелюється з даними роботи [52], де показано, що в залежності від обраної вихідної речовини (**1.3**, **1.18**) в реакції з ароматичними або гетероциклічними амінами співвідношення *цис*- : *транс*-ізомерів знаходиться в діапазоні 1:1 – 0.33:1, а при сплавленні при 170-180°C епоксиду (**1.1**) з ариламинами утворюються тільки *цис*-аміноспирти (схеми **1.3-1.6**). Варто зазначити, що в статті [52] йдеться про вихід виділених окремих ізомерів, а оскільки певна кількість речовини при розділенні втрачається, то ці дані не дають коректного уявлення про співвідношення *транс*- і *цис*-ізомерів в реакційній суміші. Крім того, авторів більше цікавив якісний склад реакційної маси і вони не зосереджували увагу на співвідношенні ізомерів, адже проводили підбір умов для стереоспецифічного протікання реакції. До того ж в тексті статті [52] вказано, що при сплавленні епоксиду (**1.1**) з ариламинами утворюються тільки *цис*-аміноспирти, а в таблиці наведені виходи для відповідних *транс*-ізомерів (в патенті [54] вказані ті ж значення для виходів, але вже для *цис*-сполук), що нашою думкою, що й інші рядки з даними про виходи продуктів могли бути переплутаними внаслідок друкарської помилки. Слід відзначити, що автори [358] за даними рентгеноструктурного аналізу уточнили конфігурацію аміноспирту (**1.196**) (схеми **1.3-1.6**). Зокрема встановлено, що низькоплавкий (т.пл. 101-102°C) продукт (**1.196**) має не *цис*- [52; 54], а *транс*-орієтацію замісників, тоді сполука (**1.19a**),

відповідно, є *цис*-ізомером. В інших роботах дані про співвідношення *транс*- і *цис*-аміноспиртів відсутні.

Проведення амінолізу епоксиду (**1.1**) еквімольною кількістю аміаку (вода, кімнатна температура, одна доба; табл. 2.1, дослід 1) приводить до утворення спирту (**1.3**); а продукти (**2.11a, б**; **2.12a, б**) містяться у незначній кількості (загальний вміст близько 15-20%). При взаємодії спирту (**1.3**) або епоксиду (**1.1**) з надлишком водного розчину аміаку, як за кімнатної температури, так і при опроміненні мікрохвильовим випромінюванням, утворюються аміноспирти (**2.11a, б**), димер (**1.4**) та діоли (**2.12a, б**) (схема 2.2; табл. 2.1, досліді 2-5). При цьому співвідношення *цис*- : *транс*-ізомерів значно не змінюється, але із збільшенням концентрації аміаку (при тому ж значенні надлишку) зростає вміст *цис*-аміноспирту (**2.11b**) (табл. 2.1, досліді 2, 3). Варто відзначити, що кількість побічного продукту - димеру (**1.4**) зменшується при збільшенні надлишку аміаку та при мікрохвильовому опроміненні реакційної маси. Так, при проведенні реакції (кімнатна температура, дві доби) при надлишку аміаку (18%) 13 еквівалентів вихід димеру (**1.4**) становить 35%, тоді як при надлишку 25 еквівалентів – 8-14%; при мікрохвильовому опроміненні (25 еквівалентів аміаку, мікрохвильове опромінення, 100 Вт, 35 хв) – 4-7%. Відзначимо, що збільшення концентрації аміаку (досліді 2, 3) прогнозовано приводить до зменшення кількості діолів (**2.12a, б**), однак навіть при використанні концентрованого розчину аміаку їх вміст становить 12% (схема 2.2). З метою уникнення утворення діолів (**2.12a, б**), аміноліз епоксиду (**1.1**) проводили в пропанолі-2, насиченому аміаком, або в суміші пропанол-2/діоксан з подвійним еквівалентом водного розчину аміаку (досліді 6, 7). Однак такі умови не сприяють протіканню амінолізу: після кип'ятіння протягом 8 годин в першому випадку або через декілька діб при кімнатній температурі у другому, близько 50% вихідної сполуки (**1.1**) не прореагувало. Отже, найбільш вдалим умовами амінолізу епоксисульфолану (**1.1**) є взаємодія з концентрованим водним розчином аміаку (29-30%) за надлишку 25 еквівалентів при мікрохвильовому опроміненні реакційної маси.

Таблиця 2.1

Аміноліз сполук (**1.1**, **1.3**) амінами в різних умовах

№	Субс трат	Амін	Умови проведення реакції, мольне співвідношення реагентів (субстрат : амін)	Співвідношення продуктів в реакційній масі (дані ЯМР ^1H)	
				<i>цис-</i> <i>/транс-</i> аміно- спирт	1.3/транс- аміноспирт
1	2	3	4	5	6
1	1.1	2.9	18% розчин в H_2O , к.т., доба, 1:1	1.0	11 ^{1,2}
2	1.1	2.9	18% розчин в H_2O , к.т., доба, 1:25	1.2	— ^{1,2}
3	1.1	2.9	29% розчин в H_2O , к.т., доба, 1:25	1.5	— ^{1,2}
4	1.3	2.9	29% розчин в H_2O , к.т., доба, 1:25	1.5	— ^{1,2}
5	1.1	2.9	18% розчин в H_2O , мікрохвильове опромінення (100 Вт), 35 хв., 1:25	1.2	— ^{1,2}
6	1.1	2.9	<i>i</i> -PrOH, кип'ятіння, 8 год, 1:15	0.5	4.4 ³
7	1.1	2.9	<i>i</i> -PrOH/діоксан, к.т., доба, 1:2	0.8	0.3 ³
8	1.1	2.10	<i>i</i> -PrOH, кип'ятіння, 8 год, 1:1	0.6	0.5
9	1.1	2.10	<i>i</i> -PrOH, кип'ятіння, 30 год, 1:1	0.8	-
10	1.1	2.10	діоксан, кип'ятіння, 8 год, 1:1	1.2	-
11	1.1	2.10	H_2O , кип'ятіння, 8 год, 1:1	0.9	—
12	1.1	2.10	H_2O , мікрохвильове опромінення (800 Вт), 35 хв., 1:1	0.8	0.5
13	1.1	2.10	Нагрівання в запаяній ампулі без розчинника, 100 °С, 8 год, 1:1	0.7	—
14	1.1	2.10	<i>i</i> -PrOH, кип'ятіння, 8 год, 1:5	1.0	—

Продовження таблиці 2.1

1	2	3	4	5	6
15	1.1	2.10	H ₂ O, к.т., доба, 1:25	1.1	–
16	1.3	2.10	<i>i</i> -PrOH, кип'ятіння, 8 год, 1:1	0.7	0.4
17	1.3	2.10	H ₂ O, кип'ятіння, 8 год, 1:1	0.8	–
18	1.1	2.2	<i>i</i> -PrOH, кип'ятіння, 8 год, 1:1	1.1	0.3
19	1.1	2.6	<i>i</i> -PrOH, кип'ятіння, 8 год, 1:1	1.6	0.9 ¹
20	1.1	2.6	діоксан, кип'ятіння, 8 год, 1:1	- ⁴	55 ⁴
21	1.1	2.7	<i>i</i> -PrOH, кип'ятіння, 8 год, 1:1	1.6	0.9 ¹
22	1.1	2.8	<i>i</i> -PrOH, кип'ятіння, 8 год, 1:1	1.2	–

¹ В реакційній суміші присутня сполука (**1.4**)

² В реакційній суміші присутні сполуки (**2.12a, б**)

³ В реакційній суміші близько 50% епоксиду (**1.1**), що не вступив в реакцію

⁴ Основний продукт – сполука (**1.3**), вміст *цис*-аміноспирту (**2.19б**) близько 5%, тому не можливо коректно визначити співвідношення продуктів (**1.3, 2.19a, 2.19б**) у суміші

Як видно з даних наведених в табл. 2.1, у випадку амінолізу епоксиду (**1.1**) бензиламіном (**2.10**) час перебігу реакції скорочується за наявності надлишку аміну (досліди 8, 14), а також при використанні води чи діоксану у якості розчинника (досліди 8, 10, 11). Прискорення реакції амінолізу за надлишку бензиламіну (**2.10**) є не лише наслідком закону діючих мас (з огляду на бімолекулярність реакції), але й пов'язане з участю аміну, як основи, в ізомеризації 3,4-епоксисульфолану (**1.1**) в спирт (**1.3**). Це корелюється з даними дослідів 8, 16 (табл. 2.1): за однакових інших умов, використання 3-гідрокси-2,3-дігідротіофен-1,1-діоксида (**1.3**) як вихідної речовини сприяє прискоренню перебігу реакції. Відзначимо, що за результатами експериментів 3, 4, а також 8, 9, 16 та 11, 17 (табл. 2.1) при використанні в якості субстрату епоксиду (**1.1**) або спирта (**1.3**), співвідношення *цис*- : *транс*-ізомерів лишається сталим (в межах похибки визначення). Отримані дані узгоджуються з раніше висловленими в літературі [35; 52] припущеннями про перебіг реакції амінолізу 3,4-

епоксисульфолану (**1.1**) через проміжне утворення сполуки (**1.3**).

При варіюванні умов проведення амінолізу сполук (**1.1**, **1.3**) бензиламіном (**2.10**) (досліди 9-11, 13-15, 17, табл. 2.1) не спостерігається суттєвої переваги вмісту одного із ізомерів - співвідношення *цис*- : *транс*-ізомерів коливається в межах 0.7:1 – 1.2:1. Однак важливо відзначити, що як і у випадку взаємодії з аміаком (досліди 1-3, табл. 2.1), із збільшенням надлишку бензиламіну (досліди 9, 14 та 11, 15, табл. 2.1) вміст відповідного *цис*-аміноспирту збільшується. На нашу думку, це пов'язано з близькими значеннями як повних енергій *транс*- і *цис*-аміноспиртів (**2.13a**, **б**), так і енергій активації їх утворення із 3-гідрокси-2,3-дігідротіофен-1,1-діоксида (**1.3**). Наведені міркування корелюються із розрахованими значеннями повних енергій 4-аміно-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксидів (**2.11a**, **б**) (для *цис*-аміноспирту (**2.11b**) значення енергії дещо нижче, порівняно з *транс*-ізомером (**2.11a**) через наявність внутрішньомолекулярного водневого зв'язку, детальніше розглянуто в розділі 3.4) та енергій активації їх утворення при амінолізі епоксисульфолану (**1.1**) (для *цис*-ізомеру (**2.11b**) значення енергії дещо нижче, порівняно з *транс*-аміноспиртом (**2.11a**), детальніше розглянуто в розділі 2.3). Отже, значення констант швидкості реакції та швидкості реакції утворення кожного із ізомерів будуть близькими, але дещо відрізнятися, що демонструють результати дослідів 8, 9 (табл. 2.1); зростання ж вмісту *цис*-ізомеру за надлишку аміну є наслідком закону діючих мас.

Авторами [186-188] було показано доцільність використання води як розчинника для проведення реакцій амінолізу: реакція протікає швидше, без каталізатора, регіоселективність процесу не змінюється, хоча роль води в якості реакційного середовища не цілком з'ясована науковцями. Нами показано, що реакція епоксиду (**1.1**) з аміаком, як і з бензиламіном, перебігає швидше у воді (досліди 1, 2, 5, 6, 9, 11, табл. 2.1), ніж в ізопропанолі (досліди 6-9, табл. 2.1). В даному випадку це може бути пояснено особливістю механізму амінолізу епоксисульфолану (**1.1**): сполука (**1.1**) під дією основи ізомеризується в спирт (**1.3**), до якого в подальшому відбувається приєднання аміну з утворенням відповідних *транс*- та *цис*-аміноспиртів. З огляду на те, що вода має більш сильно

виражені кислотні властивості, порівняно із ізопропанолом (значення pK_a 15.7, 16.7, відповідно), то вона в більшій мірі, ніж спирт, протонує амін, гідроксид-іони, що з'являються при цьому промотують перебіг ізомеризації епоксиду (**1.1**), що приводить до прискорення реакції амінолізу в цілому. Крім того взаємодія бензиламіну із спиртом (**1.3**) також швидше йде у воді, ніж у ізопропанолі (досліди 16, 17, табл. 2.1). Ймовірно, проведення реакції у воді сприяє збільшенню реакційної здатності аміну (**2.10**) 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 (детальніше в розділі 2.3; структури перехідних станів шляхів D, E зображено на рис. A3). Певна річ, при амінолізі вода може сприяти протіканню конкуруючих реакцій, зокрема приводити до утворення діолів. Однак, варто відзначити, що у випадку проведення амінолізу епоксисульфолану (**1.1**) бензиламіном (**2.10**) у воді, на відміну від аміака (**2.9**), діоли (**2.12a, б**) не утворюються, що пов'язане з більшою нуклеофільністю аміну (**2.10**). З дослідів 7, 10, 20 (табл. 2.1) випливає, що проведення амінолізу в діоксані є ефективним лише у випадку бензиламіну, що може бути пов'язано із реалізацією специфічної сольватації відповідного перехідного комплексу.

Таким чином, з результатів проведених експериментів 8-15 (табл. 2.1) випливає, що взаємодія епоксисульфолану (**1.1**) з бензиламіном (**2.10**) добре протікає за умов, застосованих в досліді 9, 10, 11, 13-15, при цьому співвідношення *цис*- : *транс*-ізомерів суттєво не змінюється. Тому, з огляду на концепцію зеленої хімії, найбільш доцільно проводити аміноліз епоксиду (**1.1**) у воді при еквімольному співвідношенні реагентів і кип'ятінні протягом 8 годин (дослід 11). Однак відзначимо, що для синтезу ізомерних аміноспиртів (**2.14a-2.21a, 2.14б-2.21б**) не доцільно проводити реакцію з надлишком аміну (ускладнює виділення окремих ізомерів), а також у воді (каркасні аміни (**2.1-2.8**) значно гірше розчиняються у воді, ніж бензиламін) чи діоксані.

В ряду амінів (**2.8; 2.2; 2.7; 2.6**) (схема 2.1) із збільшенням стеричного об'єму замісника при атомі Нітрогену значно зменшується швидкість перебігу

амінолізу (досліди 18, 19, 21, 22). Крім того, на відміну від інших первинних амінів (2.1-2.5; 2.8; 2.10), при амінолізі 1-аміноадамантаном (2.6) або 1-амінометилаадамантаном (2.7) в реакційній масі, окрім відповідних ізомерних аміноспиртів (2.19 а, б; 2.20 а, б) та спирту (1.3), присутній димер (1.4). Це можна пояснити тим, що через значний стеричний об'єм замісника та досить сильні основні властивості амінів (2.6, 2.7), каталізована основою реакція димеризації 3-гідрокси-2,3-дігідротіофен-1,1-діоксида (1.3) в сполуку (1.4) в значній мірі конкурує з реакцією приєднання аміну (2.6) до спирту (1.3).

В даному дослідженні інтерес до аміноспиртів сульфоланового ряду з ароматичними фрагментами пов'язаний з результатами проведеного докінгу (сполуки (6.35, 6.40, 6.43), табл. Б3, розділ 6.2). Аміноліз епоксиду (1.1) ароматичними амінами (анілін, 2-бром-4-нітроанілін, 6-амінохіноксалін, 2-амінофлуоренон-9) при довготривалому кип'ятінні еквімольних кількостей реагентів у пропанолі-2 не відбувається. При зміні розчинника на воду утворюються спирти (1.3; 2.12а, б), хоча з бензиламіном (2.10) - виключно ізомерні аміноспирти (2.13а, б). В той же час, авторами робіт [52; 54] показано, що проведення синтезу в жорстких умовах (сплавлення еквімольних кількостей епоксиду (1.1) та ариламінів) приводить до утворення аміноспиртів. Це може бути пояснено тим, що обрані ароматичні аміни є досить слабкими нуклеофілами, однак проявляють помірні основні властивості, тому у водному середовищі (кислотні властивості води сильніше виражені в порівнянні з ізопропанолом) каталізують ізомеризацію епоксиду (1.1) у спирт (1.3) та подальше приєднання води до подвійного зв'язка.

Таким чином, отримані нами дані підтверджують раніше висловлені в літературі [35; 52] припущення, що реакція амінолізу епоксиду (1.1) відбувається через каталізовану основою ізомеризацію сполуки (1.1) в 3-гідрокси-2,3-дігідротіофен-1,1-діоксид (1.3), а ізомерні *транс*- та *цис*-аміноспирти утворюються при подальшому *анти*- та *син*-приєднанні аміну у 3 положення сульфоланового циклу спирту (1.3). При варіюванні умов проведення реакції амінолізу (взаємодія з бензиламіном) не спостерігається суттєвої переваги вмісту

одного із ізомерів - співвідношення *цис*- : *транс*-ізомерів коливається в межах 0.7:1 – 1.2:1. Це пов'язано з близькими значеннями як повних енергій для *транс*- і *цис*-аміноспиртів, так і енергій активації їх утворення із 3-гідрокси-2,3-дігідротіофен-1,1-діоксида (**1.3**), що підтверджено даними квантово-хімічних розрахунків ізомерних 4-аміно-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксидів (**2.11a**, **б**). Так, значення повної енергії *цис*-аміноспирту (**2.11б**) на 9.0 кДж/моль менше, ніж для *транс*-ізомеру (**2.11a**) через наявність внутрішньомолекулярного водневого зв'язку, а при амінолізі епоксисульфолану (**1.1**) значення енергії активації утворення *цис*-продукту (**2.11б**) на 1.41 кДж/моль менше, ніж для *транс*-аміноспирту (**2.11a**). Отже, значення констант швидкості реакції та швидкості реакції утворення кожного із ізомерів будуть близькими, тому зміна розчинника, надлишок аміна, час проведення реакції не чинять суттєвого впливу на співвідношення ізомерів.

З огляду на концепцію зеленої хімії, за умови помірної розчинності аміну у воді, аміноліз епоксисульфолану (**1.1**) найбільш доцільно проводити у воді при еквімольному співвідношенні реагентів при кип'ятінні, а у випадку, якщо амін є низькокиплячим ефективно проводити реакцію при надлишку 25 еквівалентів аміну за кімнатної температури або при мікрохвильовому опроміненні реакційної суміші. Однак використання стерично завантажених амінів (наприклад, 1-аміноадамантану (**2.6**) або 1-амінометиладамантану (**2.7**)) або води в якості розчинника в реакціях із слабкими нуклеофілами збільшує час перебігу реакції та кількість побічних продуктів (утворюється димер (**1.4**) та/або *транс*- і *цис*-3,4-дігідроксисульфолани (**2.12a**, **б**)).

2.2 Дослідження особливостей будови *транс*- та *цис*-ізомерних сульфоланвмісних аміноспиртів

Структури всіх отриманих аміноспиртів (**2.11a**, **б**; **2.13a–2.21a**; **2.13б–2.21б**) (схеми **2.2**, **2.4**) підтверджені даними ІЧ-спектроскопії та спектрів ^1H , ^{13}C ЯМР. Спектри *транс*- і *цис*-ізомерів (**2.11a**, **б**; **2.13a–2.21a**; **2.13б–2.21б**) є дуже

схожими. Всі протони сульфоланового циклу ($H^{2a,b}$, H^3 , H^4 , $H^{5a,b}$) сполук (**2.11a**, **6**; **2.13a–2.21a**; **2.136–2.216**) є не еквівалентними і представлені складними мультиплетами. При цьому протони ($H^{2a,b}$, H^4 , $H^{5a,b}$) резонують в досить вузькому інтервалі частот, тому не завжди можливо застосувати ЯЕО-досліди для однозначного встановлення орієнтації замісників у сульфолановому циклі. Сигнал протону H^3 внаслідок електноакцепторного впливу атома Оксигену значно зсунутий в область слабого поля (на 0.6-0.95 м.ч. від мультиплета протону H^4), а, отже, є ключовим сигналом, за яким можна оцінити вміст ізомерів. Автори [52], прийнявши до уваги дані РСА для ізомерних 3-гідроксиг-4-анілінотетрагідротіофен-1,1-діоксидів, відзначають, що сигнал протону H^3 для *цис*-аміноспиртів знаходиться в більш слабкому полі, ніж для *транс*-ізомерів. Для отриманих нами продуктів (**2.136**; **2.14a**, **6**), для яких виконано дослідження стереохімічної структури з залученням гомоядерних (COSY) та гетероядерних кореляцій (HMBC, HMQC), а також експериментів по ядерному ефекту Оверхаузера (найбільш важливі ЯЕО-кореляції в спектрах сполук (**2.136**; **2.14a**, **6**) наведені на рис. 2.1), ця закономірність підтверджена. На рис. А1 наведено спектр ЯМР 1H суміші *транс*- і *цис*-аміноспиртів (**2.13a**; **6**), збагаченої *цис*-ізомером (**2.136**); сигнали протонів H^3 знаходяться при 4.36 та 4.45 м.ч., відповідно.

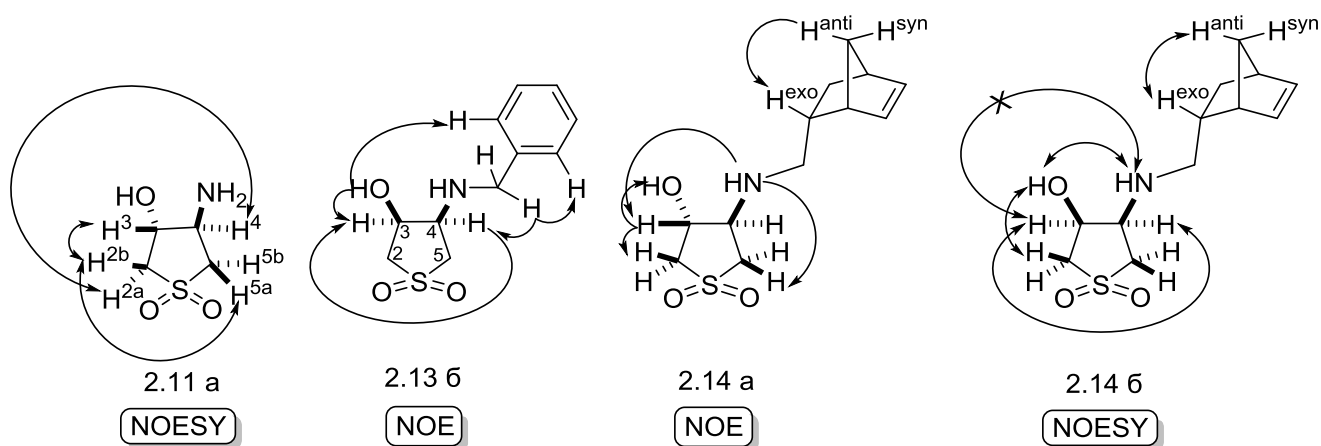


Рис. 2.1. Найважливіші ЯЕО-кореляції в спектрах аміноспиртів (**2.136**; **2.14a**, **6**).

Однак при інтерпретації спектрів 1H ЯМР виділених *транс*- та *цис*-4-аміно-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксидів (**1.2**, **1.64**) було встановлено, що значення хімічних зсувів протонів H^3 становлять 4.25 та 4.11 м.ч., відповідно, що не

відповідає цьому критерію. Цей факт, а також, як вже згадувалось, структура продуктів реакції аміноспиртів (**1.2**, **1.64**) з трифосгеном (детальніше в розділі 3.3, схема **3.9**) сприяли появі сумнівів щодо конфігурації вихідних сполук (**1.2**; **1.64**). Встановити орієнтацію замісників в аміноспирті (**1.2**) за допомогою експериментів NOESY не вдалось, оскільки в ряді різних розчинників сигнали протонів метиленових груп сульфоланового циклу розташовані дуже близько один до одного, що робить не можливим точне віднесення наявних кроспиків. Тоді як для сполуки (**1.64**), спираючись на найбільш важливі ЯЕО-кореляції, можна стверджувати, що замісники мають *транс*-орієнтацію. Варто наголосити, що саме після уточнення нами конфігурації ізомерних 4-аміно-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксидів (**1.2**, **1.64**) методом РСА (сполуці (**1.2**), за різними даними т.пл. 189-199°C [13; 35; 42; 66], якій раніше приписували *транс*-орієнтацію замісників [13; 42; 43; 52; 66], відповідає *цис*-4-аміно-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксид (**2.11б**), а аміноспирту (**1.64**) - *транс*-4-аміно-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксид (**2.11а**), що корелюється з результатами експериментів NOESY, рис. 2.1, 2.2), було показано, що даний критерій віднесення *транс*- і *цис*-ізомерів є справедливим.

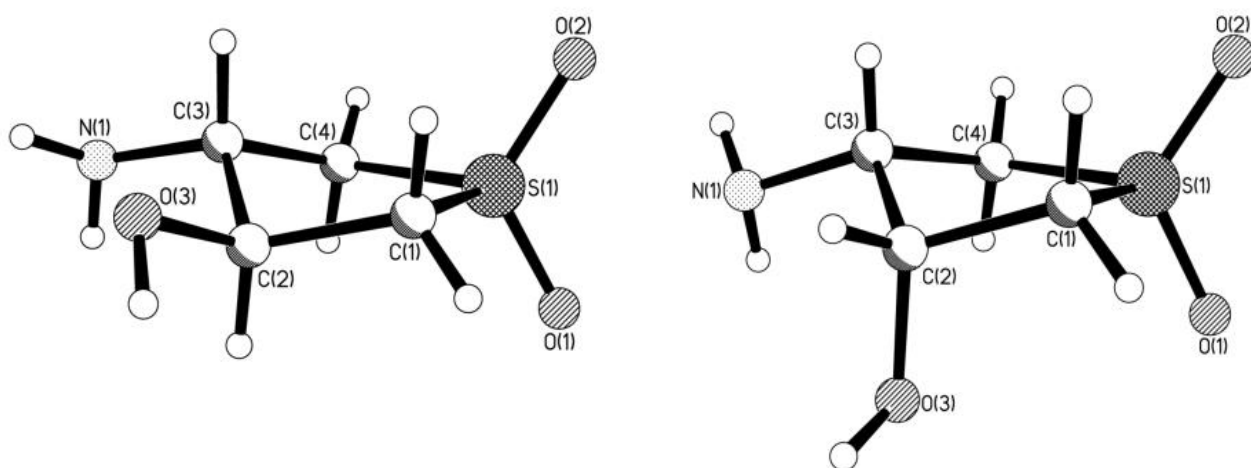


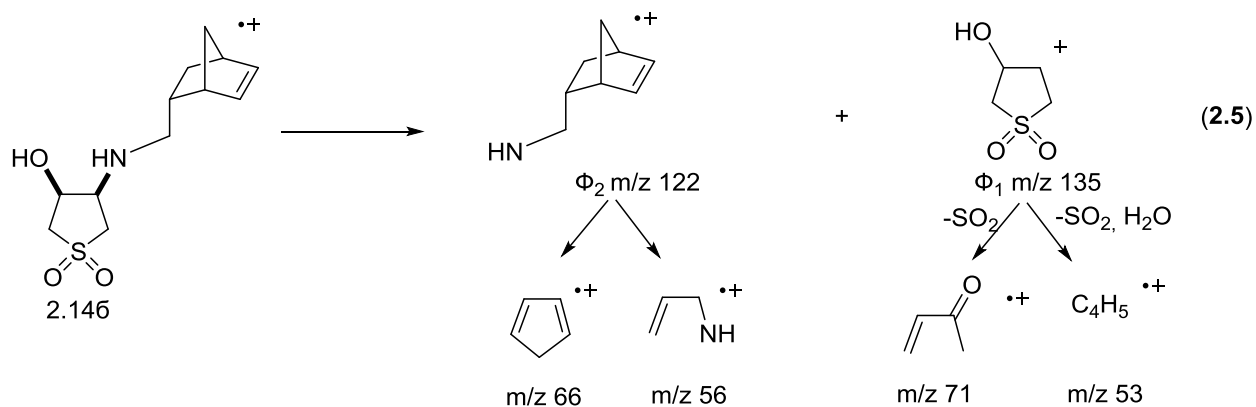
Рис. 2.2. Молекулярна структура *транс*- та *цис*-аміноспиртів (**2.11а**, **б**) за даними рентгеноструктурного аналізу.

Найбільш складними для інтерпретації є спектри каркасних аміноспиртів (**2.14а**, **б**), тому розглянемо їх більш детально. Спектр ЯМР ^1H

транс-аміноспирту (**2.14a**) практично позбавлений мультиплетної структури через уширення сигналів (400 МГц, ДМСО- d_6). Тому визначити орієнтацію замісників при атомах C^3 та C^4 можна лише спираючись на дані експерименту ЯЕО. Протон H^3 має сильну кореляцію (11%) з протоном групи NH, що свідчить про просторову близькість даних протонів (рис. 2.1). Тобто, група NH знаходиться в *цис*-положенні відносно протона H^3 і, відповідно, в *транс*-положенні до гідроксильної групи.

Сpektри ЯМР 1H аміноспирту (**2.146**) записані в різних розчинниках (відповідні спектри ЯМР 1H подано на рис. A2), досліди ЯЕО проведені для розчину в ДМСО- d_6 . Сигнал OH-групи сполуки (**2.146**) має одну інтенсивну кореляцію з гемінальним протоном H^3 , який резонує при 4.38 м.ч. та більш слабку кореляцію з одним із віцинальних протонів метиленової групи при атомі C^2 (рис. 2.1). Очевидно, що цей протон знаходиться в *цис*-положенні до гідроксильної групи. Те, що такий протон тільки один, вказує на *цис*-орієнтацію замісників при атомах C^3 та C^4 сульфоланового фрагмента. Для правильного віднесення сигналів атомів Карбону використані дані АРТ- та НМҚС-спектрів. В спектрі ЯМР ^{13}C в найбільш слабкому полі розташовані сигнали ядер $C^{5'}$ та $C^{6'}$ олефінового фрагмента (137.5 та 133.0 м.ч. відповідно). Ядра атомів $C^{3'}$, $C^{4'}$ і $C^{8'}$ резонують при 68.5-68.9, 59.6-59.7 та 60.5-60.8 м.ч. Подвоєння вказаних сигналів свідчить про наявність суміші діастереомерів. Сигнали решти атомів Карбону розташовані в області 30.7-54.2 м.ч.

Для сполуки (**2.146**) записано мас-спектр, іонізація виконана методом бомбардування швидкими атомами (FAB). В спектрі відсутній пік молекулярного іону сполуки (**2.146**) (m/z 257), але міститься пік йону $[M+H]$ (m/z 258.4%). Основний шлях мас-спектрального розпаду сполуки (**2.146**) наведений нижче (схема 2.5). Спочатку відбувається гомоліз C-N зв'язку з утворенням двох осколкових іонів Φ_1 (m/z 122) і Φ_2 (m/z 135). Далі частка Φ_1 зазнає ретродієнового розпаду з утворенням йонів з m/z 66 (52%) та 56 (100%). Катіон-радикал Φ_2 відщеплює H_2O і SO_2 , перетворюючись в частки з m/z 53 (9%) та 71 (2%).



Додатково будову *транс*- та *цис*-аміноспиртів (**2.11a, б**; **2.14a, б**) встановлено рентгеноструктурним методом (молекулярна структура ізомерів зображена на рис. 2.2, 2.3). Аміно- або N-алкіламіно- та гідроксильна групи мають *транс*- (**2.11a, 2.14a**) та *цис*-орієнтацію (**2.11б, 2.14б**) відносно одна одної: торсійні кути N-C-C-O становлять $-66.4(2)^\circ$, $+89.5(4)^\circ$, $+54.0(1)^\circ$ та $+55.8(4)^\circ$, відповідно. Сульфолановий цикл в *транс*- (**2.11a**) та в *цис*-аміноспирті (**2.14б**) має конформацію твіст (відхилення атомів C² та C³ сполуки (**2.11a**) або C¹⁰ та C¹¹ аміноспирту (**2.14б**) від площини інших атомів складає $-0.383(4)/+0.337(4)$ Å та $+0.380(1)/-0.323(1)$ Å, відповідно). Тоді як в *цис*- (**2.11б**) та *транс*-ізомері (**2.14a**) цей цикл має конформацію конверт (відхилення атому C² сполуки (**2.11б**) та C¹² речовини (**2.14a**) від середньоквадратичної площини інших атомів становить $0.631(2)$ Å та $0.666(3)$ Å, відповідно; точність площини 0.04 та 0.05 Å). Така зміна конформації циклу може бути пов'язана з наявністю замісника при аміногрупі: за даними РСА *транс*-3-гідрокси-4-анілінотетрагідротіофен-1,1-діоксид має конформацію конверт [358], а *цис*-3-гідрокси-4-(*n*-толуїдіно)тетрагідротіофен-1,1-діоксид - твіст [359]. Ймовірно, наявність відштовхування між гідроксильною групою та об'ємним замісником в N-заміщених аміноспиртах дестабілізує конформацію конверт у випадку *цис*-ізомерів, і навпаки - стабілізує для *транс*-ізомерів. Гідроксильна група в продукті (**2.14a**) знаходиться в екваторіальному, а в (**2.14б**) - в аксіальному положенні відносно сульфоланового цикла (торсійний кут C⁹-C¹⁰-C¹¹-O³ дорівнює $-141.3(4)^\circ$ або $69.9(4)^\circ$, відповідно), а N-алкіламіногрупа - в екваторіальному положенні в обох ізомерах (торсійний кут C¹²-C¹¹-C¹⁰-N¹ становить $-147.8(4)$ або $-174.4(3)$, відповідно). Атом Нітрогену у

всіх досліджених аміноспиртах (**2.11a, б**; **2.14a, б**) має пірамідальну конфігурацію (сума валентних кутів при атомі N¹ дорівнює 332(1)°, 326(1)°, 330(1)°, 329(1)°, відповідно). Орієнтація норборненового замісника у сполуках (**2.14a, б**) значно відрізняється: торсійний кут N¹–C⁸–C¹–C⁶ складає 168.5(5)° або 57.9(7)°, відповідно.

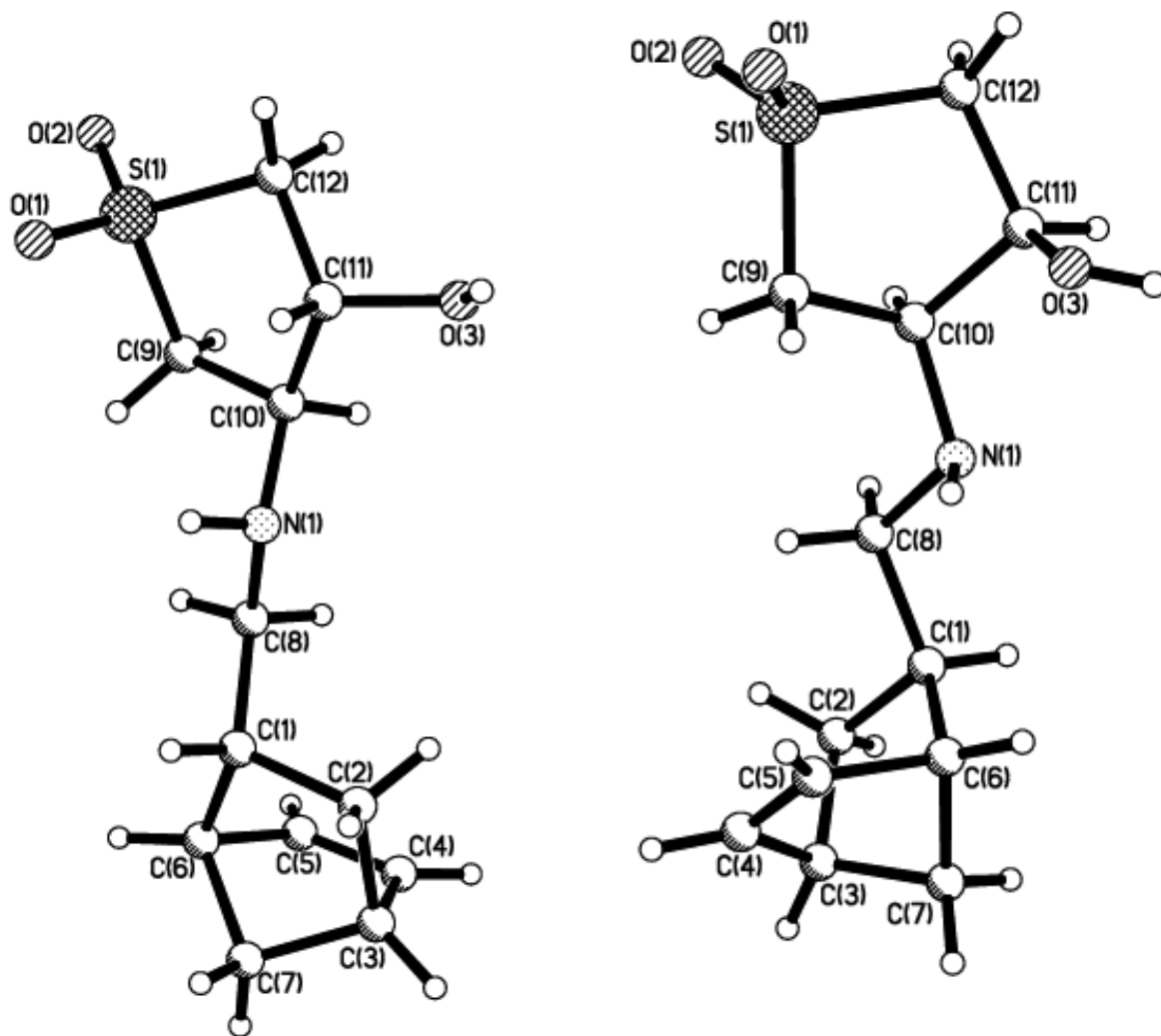


Рис. 2.3. Молекулярна структура *транс*- та *цис*-аміноспиртів (**2.14a, б**) за даними рентгеноструктурного аналізу.

Для аміноспиртів (**2.11a, б**) характерні міжмолекулярні водневі зв'язки O–H ... N' та N–H ... O' між аміно- та гідроксильною групою або атомом Оксигену сульфонільної групи, тому молекули *транс*-ізомеру (**2.11a**) поєднані в шари, а *цис*- (**2.11б**) – в ланцюги; структурні мотиви поєднані між собою за рахунок слабких взаємодій C–H ... O. Наявність значного за об'ємом гідрофобного

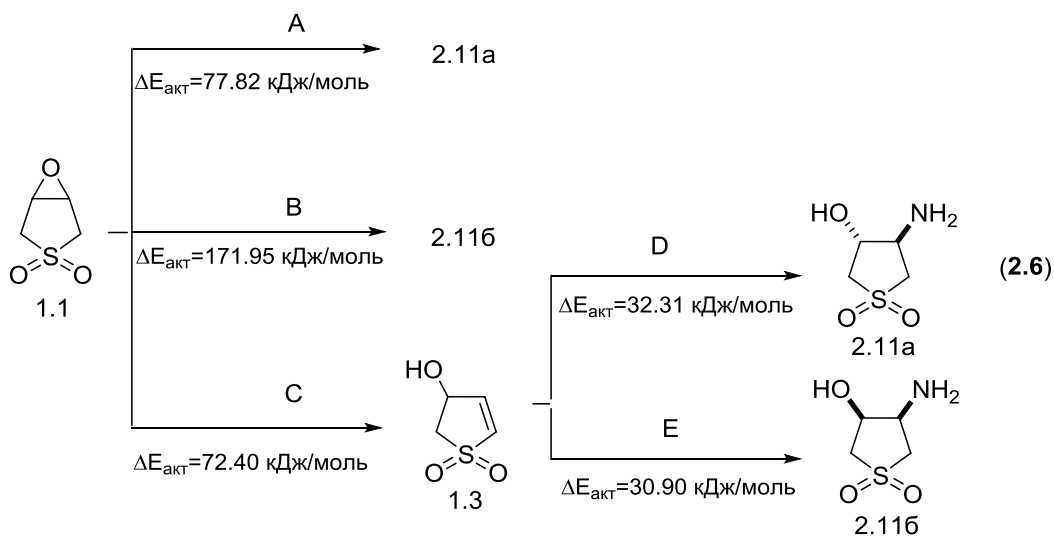
замісника у сполуках (**2.14a, б**) приводить до певних особливостей упаковки: обидві структури утворюють центросиметричні димери «голова до хвоста» за рахунок сильних міжмолекулярних водневих зв'язків $O^3-H^3 \dots N^{1'}$. Димери розташовані у вигляді послідовних шарів, в яких переважають полярні або неполярні взаємодії. Неполярний шар утворений норборненовими фрагментами різних молекул, які поєднані за рахунок сил Ван дер Ваальса. Полярний шар складається з аміноссульфолонових фрагментів сусідніх молекул, поєднаних слабкими міжмолекулярними водневими зв'язками $O \dots H$, при цьому атоми Оксигену гідроксильної та сульфонільної групи є акцепторами протонів, а аміногрупа разом з групами C^9H_2 та $C^{12}H_2$, які активовані за рахунок електроноакцепторного впливу сульфонільної групи, - донорами.

Таким чином, достовірно встановлено конфігурацію *транс*- та *цис*-4-аміно-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксидів (**2.11a, б**), а також аміноспиртів (**2.13б, 2.14a, б**). З застосуванням комплексу фізико-хімічних методів підтверджено критерій віднесення *транс*- і *цис*-ізомерів (сигнал протону H^3 внаслідок електроноакцепторного впливу атома Оксигену значно зсунутий в область слабого поля від мультиплета протону H^4 , і для *цис*-аміноспиртів знаходиться в більш слабкому полі, ніж для *транс*-ізомерів).

2.3 Дослідження механізму реакції амінолізу 3,4-епоксисульфолану водним розчином аміака за допомогою квантово-хімічних розрахунків

Взаємодія 3,4-епоксисульфолана (**1.1**) з водним розчином аміаку, як було показано в розділі 2.1, приводить до утворення *транс*- та *цис*-аміноспиртів (**2.11a, б**). Може бути запропоновано декілька можливих шляхів протікання реакції, а саме: шлях А – класичне *транс*-розкриття епоксидного циклу внаслідок тилової атаки (S_N2 -подібний механізм), шлях В – *цис*-розкриття епоксиду та шлях С – ізомеризація в спирт (**1.3**), до подвійного зв'язку якого відбувається *анти*- або *син*-приєднання аміака (шляхи D, E) (схема **2.6**). Однак, отримані експериментальні дані не дозволяють зробити однозначний висновок щодо

механізму протікання реакції: чи реалізуються виключно шляхи С-Е, або ж можливе також одночасне протікання конкуруючих процесів (шляхи А, В), які також можуть приводити до утворення ізомерних аміноспиртів (**2.11a, б**). Тому особливості амінолізу 3,4-епоксисульфолана (**1.1**) аміаком у водному середовищі обговорені з залученням квантово-хімічних розрахунків (програмний пакет Gaussian 09, наближення M06-2X/6-31++G**); вплив розчинника враховано методом континууму, який поляризується (модель SMD) та з використанням супермолекулярного наближення [189-193]. Частоти гармонійних коливань були розраховані для визначення стаціонарних точок (мінімуми з усіма позитивними частотами; перехідному стану відповідає наявність однієї уявної частоти). Проведено дослідження лімітуючих стадій можливих шляхів (А-Е); структури відповідних перехідних станів подано на рис. А3. Розраховані значення енергій активації утворення *транс*- та *цис*-аміноспиртів (**2.11a, б**) скориговані відносно енергії нульових коливань (коефіцієнт 0.980627) та наведені на схемі **2.6**.



Як видно з отриманих даних, значення енергії активації при реалізації шляху А (класичне *транс*-розкриття епоксидного циклу) нижче, ніж у випадку шляху В (схема **2.6**). Це пов'язане з тим, що при *цис*-розкритті утворюється більш стиснений перехідний комплекс: в утворенні містка з водневих зв'язків, через який в подальшому відбувається перенос протону від молекули нуклеофілу, що атакує, на атом Оксигену епоксидного циклу, бере участь три молекули води; тоді

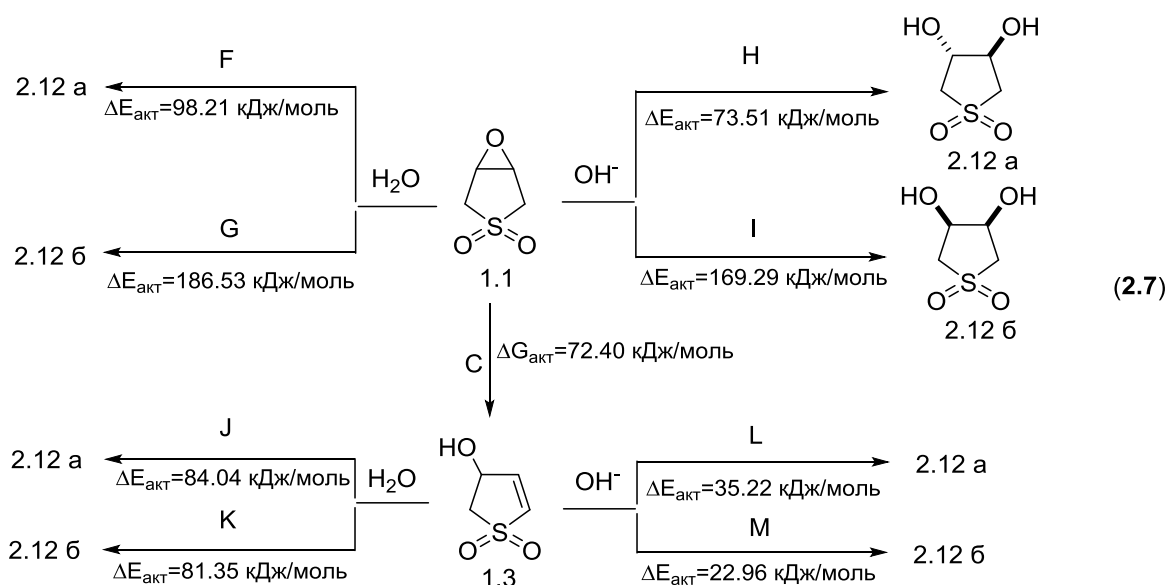
як у випадку *транс*-атаки - дві молекули. З огляду на високе значення енергії активації для *цис*-розкриття епоксиду (**1.1**) (шлях В), цей напрям не реалізується.

Ізомеризація епоксиду (**1.1**) в 3-гідрокси-2,3-дігідротіофен-1,1-діоксид (**1.3**) (схема **2.6**) може відбуватися внаслідок мономолекулярного перегруповання (ПС_{С1}, рис. А3), яке характеризується високою енергією активації (241.13 кДж/моль). Можна припустити, що наявність молекул, які можуть приймати участь у переносі протону сприятиме зниженню енергії активації. Так, за каталізу комплексом $\text{NH}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, перегрупованню епоксисульфолану (**1.1**) відповідає енергія активації 72.40 кДж/моль (шлях С, ПС_С, рис. А3). При цьому варто зазначити, що перехідний стан С відповідає узгодженому, але дуже асинхронному процесу, в якому протон з групи CH_2 передається атому Нітрогену, при цьому довжина зв'язку $\text{H}-\text{O}^{\text{ep}}$, що утворюється, знаходиться в межах водневого зв'язку (близько 2Å). З структури перехідного стану видно (ПС_С, рис. А3), що перенос протону відбувається під дією молекули аміака через місток водневих зв'язків, в якому бере участь 4 молекули води, що корелюється із експериментальними даними, наведеними в розділі 2.1 щодо каталітичної ролі основи в перегрупованні епоксиду (**1.1**) в сульфолан (**1.3**).

Серед можливих напрямків А-С (схема **2.6**), значення енергії активації для шляху С найменше, а, отже, це найбільш енергетично вигідний напрямок протікання реакції. Ізомерні *транс*- та *цис*-аміноспирти (**2.11a**, **б**) переважно утворюються при подальшому *анти*- та *син*-приєднанні аміаку у 3 положення сульфоланового циклу спирту (**1.3**) (шляхи D, E). При цьому в перехідному стані реалізується координація атома Нітрогену аміаку не безпосередньо з атомом Гідрогену гідроксильної групи, а через молекулу води (ПС_D, ПС_E, рис. А3), що сприяє збільшенню реакційної здатності аміну. Однак, оскільки енергія активації *син*-приєднання аміаку до 3-гідрокси-2,3-дігідротіофен-1,1-діоксида (**1.3**) (шлях D) дещо нижча (на 1.41 кДж/моль), ніж за *анти*-приєднання (шлях E), то швидкості реакцій утворення *транс*- та *цис*-4-аміно-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксидів (**2.11a**, **б**) є близькими, однак *цис*-продукт (**2.11б**) утворюватиметься в дещо більшій кількості (розрахункове співвідношення констант швидкостей

лімітуючих стадій реакцій $k_E/k_D = 1.77$). Варто відзначити, що шлях А вносить незначний вклад в накопичення *транс*-ізомеру (**2.11a**), адже різниця енергій активації за шляхами А та С є невеликою (5.42 кДж/моль), розрахункове співвідношення констант швидкостей лімітуючих стадій реакцій $k_C/k_A = 8.91$.

Зважаючи на те, що реакція амінолізу протікає у водному середовищі, то варто врахувати протікання тих же процесів (*транс*- та *цис*-розкриття епоксиду (**1.1**), *анти*- або *син*-приєднання до подвійного зв'язку спирту (**1.3**)) за участю конкуруючих нуклеофілів – води та гідроксид-іонів (схема 2.7, шляхи F, G, J, K та H, I, L, M, відповідно). Структури відповідних перехідних станів подано на рис. А4.



Оскільки вода є слабкішим нуклеофілом, ніж аміак та гідроксид-іон, то значення енергій активації для тих же процесів є прогнозовано вищими; однак в усіх випадках (шляхи А, В, F, G, H, I, схеми 2.6, 2.7) тилова атака нуклеофілу на епоксид (**1.1**) є вигіднішою, порівняно із фронтальною (*цис*-розкриття). При цьому ізомеризація епоксисульфолану (**1.1**) в 3-гідрокси-2,3-дігідротіофен-1,1-діоксид (**1.3**) лишається найбільш енергетично вигідним напрямком протікання реакції. Тож, утворення діолів (**2.12a**, **б**) може відбуватися при *транс*-розкритті 3,4-епоксисульфолану (**1.1**) гідроксид-іоном або водою (шляхи H, F), а також при *анти*- та *син*- приєднанні молекули води або гідроксид-іону до подвійного зв'язку

спирту (1.3) (шляхи J, K та L, M, відповідно). Оскільки концентрація води, порівняно з гідроксид-іоном, є на чотири порядки вищою [194], то шляхи J, K реалізуються, незважаючи на значно вищі значення енергій активацій порівняно з напрямками L, M.

Варто відзначити, що хоча значення енергій активації для *транс*-розкриття епоксиду (1.1) гідроксид-іоном (шлях H, схема 2.7) та приєднання його до сполуки (1.3) (шляхи L, M, схема 2.7) мало відрізняються порівняно із аміаком (шляхи A, D, E, схема 2.6), однак аміноспирти (2.11a, б) є основними продуктами реакції через значно більшу концентрацію аміаку у розчині, порівняно з гідроксид-іонами [194].

Таким чином показано, що взаємодія епоксисульфолану (1.1) з водним розчином аміаку переважно відбувається шляхом його ізомеризації у 3-гідрокси-2,3-дігідротіофен-1,1-діоксид (1.3) за каталізу комплексом $\text{NH}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, при цьому, з огляду на наявність ряду конкуруючих нуклеофілів, утворюються ізомерні аміноспирти (2.11a, б) та діоли (2.12a, б). Найбільш вірогідними шляхами утворення сполук (2.12a, б) є *транс*-розкриття 3,4-епоксисульфолану (1.1) гідроксид-іоном або водою, а також *анти*- та *син*-приєднання молекули води або гідроксид-іону до подвійного зв'язку спирту (1.3). Хоча значення енергій активації для *транс*-розкриття епоксиду (1.1) гідроксид-іоном та приєднання його до сполуки (1.3) мало відрізняються порівняно із аміаком, однак *транс*- та *цис*-4-аміно-3-гідроксисульфолани (2.11a, б) є основними продуктами реакції через більшу нуклеофільність аміаку в порівнянні з водою, та значно менший вміст гідроксид-іонів у розчині. Варто відзначити, що ізомерні *транс*- та *цис*-аміноспирти (2.11a, б) переважно утворюються при *анти*- та *син*-приєднанні аміаку у 3 положення сульфоланового циклу спирту (1.3). При цьому значення енергії активації *син*-приєднання на 1.41 кДж/моль нижче, а тому швидкості реакцій утворення ізомерів (2.11a, б) є близькими, однак *цис*-продукт (2.11б) утворюватиметься в більшій кількості (співвідношення констант швидкостей лімітуючих стадій реакцій $k_E/k_D = 1.77$). Класичне *транс*-розкриття епоксидного циклу сполуки (1.1) внаслідок тилової атаки аміака вносить незначний вклад в

накопичення *транс*-ізомеру (**2.11a**) (співвідношення констант швидкостей лімітуючих стадій реакцій перегрупування епоксиду (**1.1**) та його розкриття складає $k_C/k_A = 8.91$).

РОЗДІЛ 3

РЕАКЦІЙНА ЗДАТНІСТЬ АМІНОСПИРТІВ СУЛЬФОЛАНОВОГО РЯДУ

Значну увагу при пошуку нових ліків приділяють біциклічним сполукам. Конформація їх молекул є жорстко закріпленою у просторі, що особливо важливо при молекулярному моделюванні, зокрема у пошуку мало- та недосліджених 3D-макромолекулярних біологічних мішеней.

В ряді робіт останніх років показано, що похідні сульфолану можуть бути використані як білдінг-блоки для створення нових лікарських препаратів та в синтезах різних біциклічних гетероциклічних сполук [97-102]. Однак, число робіт в яких з цією метою застосовано віцинальні аміноспирти з сульфолановим фрагментом є досить невеликим (розділ 1.3). Нами застосовано ряд підходів до синтезу тетрагідротіофен-1,1-діоксидів, анельованих оксазоліновим, оксазолідиноним, оксазолідиноновим, морфоліноновим циклом із *транс*- та *цис*-аміноспиртів ряду сульфолану. Крім того, варто відзначити, що такий тип сполучення двох п'ятичленних гетероциклічних систем в літературі практично не представлений.

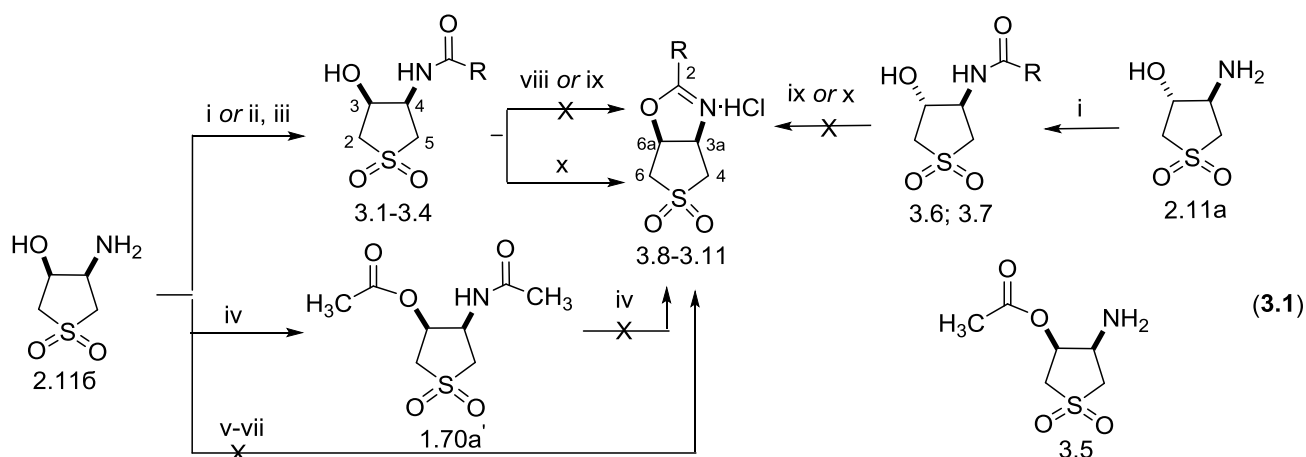
3.1. Синтез тетрагідротіофен-1,1-діоксиду, анельованого оксазоліновим циклом

Перетворення аміноспиртів в оксазоліни викликає особливий інтерес протягом останніх десятиліть завдяки багатосторонньому використанню останніх в якості ліків і синтонів для їх отримання [161; 195-197], як структурних фрагментів, які використовуються для захисту реакційних центрів; в якості координуючих лігандів в різноманітних енантіоселективних каталітичних реакціях, при цьому останній напрям в даний час є превалюючим [165; 167]. В останні роки досягнуті помітні успіхи у вивченні перетворення оксазолінів в цикли з різними гетероатомами і різною величиною, в тому числі – в оксирани, азірідини, тіірани [130; 167; 198-200].

Тож, тетрагідротіофен-1,1-діоксиди, анельовані оксазоліновим циклом, можуть представляти інтерес для подальших досліджень не тільки як синтони для синтезу інших гетероциклічних систем, а й як можливі каталізатори та ліганди, потенційно біологічно активні речовини. Нами вперше досліджена здатність *транс*- та *цис*-4-аміно-3-гідроксисульфоланів (**2.11a**, **б**) до утворення оксазолінів.

Спроби прямої циклізації вихідного *цис*-аміноспирту (**2.11б**) в оксазолін, зокрема із застосуванням активації мікрохвилями, *one-pot* синтези через проміжне утворення імінів (схема **3.1**, умови iv, vii та v,vi, відповідно, за загальними методиками [201-204]) виявилися не вдалим. Реакція аміноспирта (**2.11б**) з оцтовим ангідридом при кип'ятінні протягом 40 годин (схема **3.1**, умови iv, за загальною методикою [204]) зупиняється на стадії утворення відомого діацильованого похідного - *цис*-3-ацетиламіно-1,1-діоксидотетрагідротіофен-4-іл ацетату (**1.70a'**) [13], конфігурацію якого нами виправлено на основі отриманих даних РСА вихідного аміноспирту (**2.11б**).

Було апробовано методи синтезу оксазолінів з ацильованих похідних аміноспиртів (**2.11a**, **б**) (схема **3.1**, умови iv, viii-x). При ацилюванні аміноалкоголю (**1.2**), автори роботи [78] отримували виключно діацильовані похідні, які потім гідролізували і без виділення використовували для подальших перетворень (схема **1.22**). Однак, нам вдалося виділити одразу моноацильовані похідні (**3.1-3.4**), змінивши умови проведення реакції. Взаємодію ізомерних аміноспиртів (**2.11a**, **б**) проводили з еквімольною кількістю хлорангідридів карбонових кислот з різним характером замісників (4-нітробензоїлхлорид, 2-фторбензоїлхлорид, бензоїлхлорид, ацетилхлорид) у системі бензол-вода при перемішуванні за кімнатної температури (схема **3.1**, умови i, за загальною методикою [205; 206]). Однак, при синтезі ацетаміду (**3.4**), також виділено продукт моноацилювання за атомом Оксигену (**3.5**), вихід якого залежить від використаного метода (схема **3.1**, умови ii, iii, за загальною методикою [207]).



R=4-NO₂Ph (3.1, 3.6, 3.8), 2-F-Ph (3.2, 3.9), Ph (3.3, 3.7, 3.10), CH₃ (3.4, 3.11)

i) RCOCl (1 екв.), NaOH, C₆H₆-H₂O, к.т.; ii) (CH₃CO)₂O (1 екв.), (CH₃)₂CO, 0°C; iii) CH₃COCl (1 екв.), K₂CO₃ (1 екв.), CH₃CN, к.т.; iv) Ac₂O (1.3 екв.), Py, кип. 40 год; v) PhCHO, I₂, K₂CO₃, t-BuOH; vi) PhCH₂OH, I₂, K₂CO₃, t-BuOH; vii) PhCOOH (1екв.), мікрохвильове опромінення (450 Вт), 30 хв; viii) PPh₃ (4 екв.), CCl₄ (2 екв.), MeCN, 60°C, 9 год; ix) мікрохвильове опромінення (450 Вт), 30 хв.; x) SOCl₂, кип. 6 год

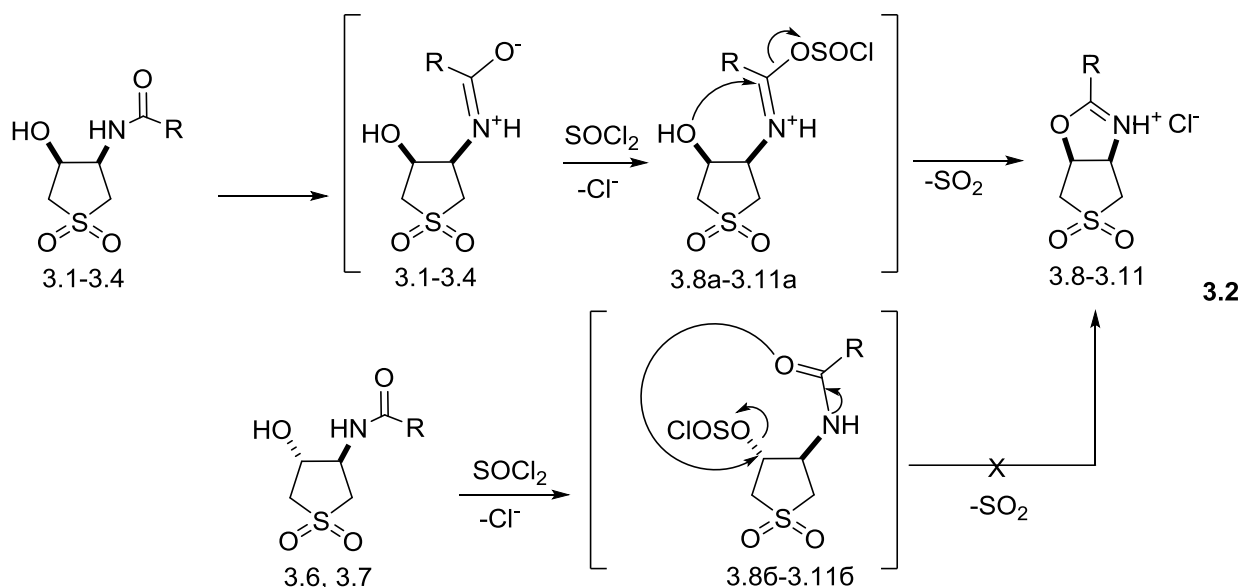
Циклізація амідів (3.1-3.4) при дії трифенілфосфіну або при мікрохвильовому опроміненні (схема 3.1, умови viii, ix, за загальним методом [201; 208]) не відбувається, тоді як при кип'ятінні в надлишку хлористого тіонілу (умови x, за загальним методом [205; 206]) виділені відповідні гідрохлориди оксазолінів (3.8-3.11) з кількісними виходами. Однак циклізація амідів *транс*-аміноспирту (3.6; 3.7) за цих умов не відбувається (схема 3.1).

Структура отриманих сполук підтверджена даними ІЧ-спектроскопії та спектроскопії ЯМР ¹H. В ІЧ-спектрах гідрохлоридів оксазолінів (3.8-3.11) смуги, характерні для амідів (1645 і 1560 см⁻¹), відсутні, що свідчить про трансформацію амідної групи; крім того, наявні смуги поглинання при 1650-1685 см⁻¹, які відносяться до валентних коливань зв'язку C=N і є характерними для оксазолінів. В спектрах ЯМР ¹H сполук (3.8-3.11) резонанс протонів H^{3a} і H^{6a} спостерігається у вигляді складних мультиплетів в більш слабкому полі в порівнянні з відповідними амідами (3.1-3.4).

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 замикання оксазолінового цикла із збереженням конфігурації атома Карбону при гідроксильній групі [209]. Так, при дії хлорокису фосфору або хлористого тіонілу можуть циклізуватися в оксазоліни N-ацильовані похідні циклічних *цис*- [210] та *транс*-аміноспиртів [211-214].

Очевидно, що оксазоліни (3.8-3.11) утворюються з відповідних амідів *цис*-аміноспиртів (3.1-3.4) внаслідок атаки гідроксильної групи на карбонільний атом Карбону амідної групи із збереженням конфігурації атома Карбону при гідроксильній групі. Вірогідний механізм внутрішньомолекулярної циклізації *цис*-N-моноацильованих похідних сульфолановмісних аміноспиртів в оксазоліни зображено на схемі 3.2.



Хоча в роботах [211-214] показано, що циклізація амідів *транс*-амінопентанолів та *транс*-аміногексанолів під дією хлористого тіонілу відбувається за S_N2 -подібним механізмом, однак оскільки оксазоліни (3.8, 3.9) не вдалось отримати зустрічним синтезом з *транс*-N-ацильованих похідних (3.6, 3.7), то це свідчить про те, що такий механізм замикання цикла в данному випадку не реалізується (схема 3.2). Ймовірно, для 3,4-заміщених тетрагідротіофен-1,1-діоксидів реакції нуклеофільного заміщення при атомах Карбону C^3 та C^4 мало характерні, що може бути пов'язано із наявністю сульфонового фрагменту, який значно впливає на розподіл електронної густини в молекулі. Так, автори [21] підкреслюють інертність атома Хлору в *транс*-4-хлор-

3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксиді (**1.18**) в реакціях нуклеофільного заміщення.

Таким чином, вперше синтезовані похідні тетрагідротіофен-1,1-діоксидів, анельовані оксазоліновим циклом. Єдиним ефективним методом їх синтезу є циклізація *цис*-N-моноацильованих похідних сульфоланвмісних аміноспиртів з використанням хлористого тіонілу у якості дегідратуючого реагента.

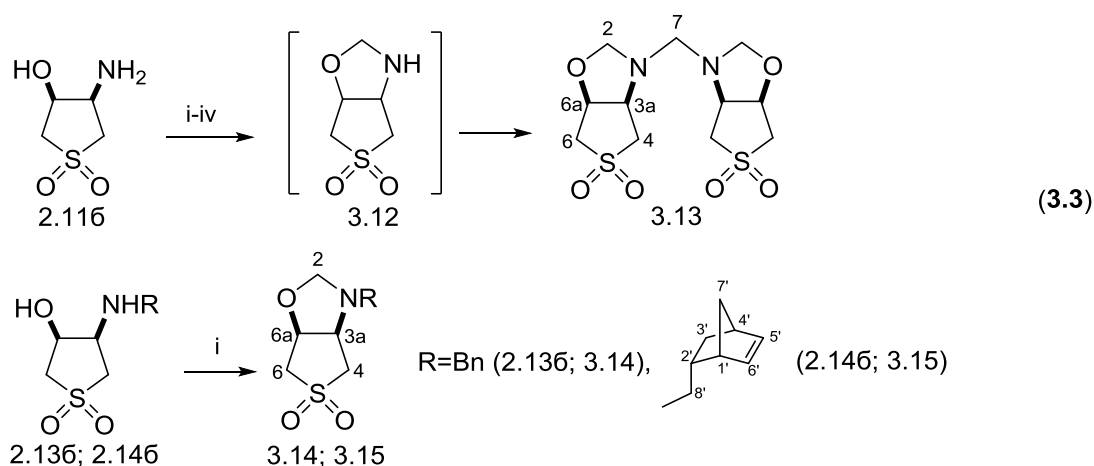
3.2. Синтез тетрагідротіофен-1,1-діоксиду, анельованого оксазолідиновим циклом

1,3-Оксазолідини мають різноманітну біологічну активність (протиракова, противірусна, антибактеріальна, анксіолітична, нейротропна) та використовуються як хіральні попередники при конструюванні оптично активних природних та синтетичних сполук, а також як хіральні ліганди для здійснення енантіо- та діастереоселективних перетворень [161; 165; 167; 200]. Хоча розробка методів синтезу потенційно біологічно активних гексагідротієно[3,4-*d*][1,3]оксазол-5,5-діоксидів викликає значний інтерес, однак раніше було здійснено лише дві спроби анелювання сульфоланового циклу оксазолідиновим (розділ 1.3, схема **1.26**; підтвердження структури продукту спектральними методами відсутнє) [42; 80].

3.2.1. Взаємодія аміноспиртів сульфоланового ряду з формальдегідом та його синтетичними еквівалентами

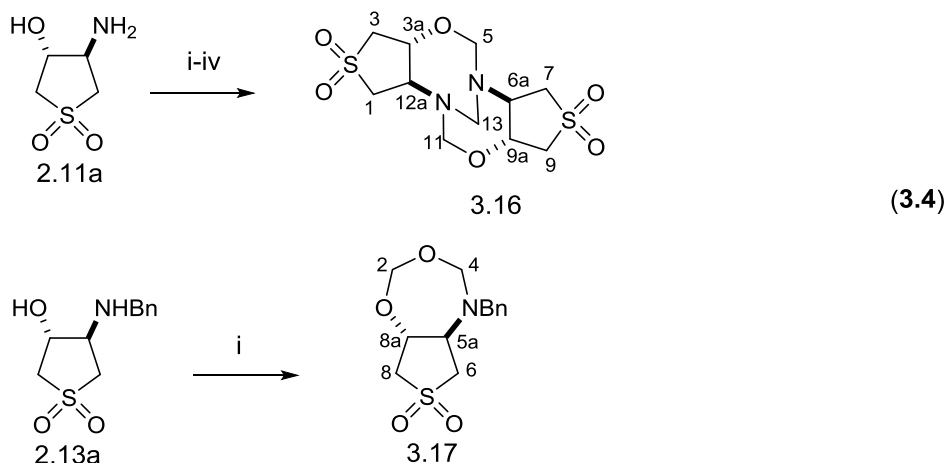
Найбільш поширеним методом синтезу оксазолідинів є взаємодія відповідних β -аміноспиртів з формальдегідом або його синтетичними еквівалентами [215-219]. Однак, в залежності від структури субстрата (ациклічний чи циклічний аміноспирт, розмір циклу, орієнтація замісників) та умов реакції, можуть утворюватися різні продукти [215; 216; 220-223].

Щоб дослідити вплив геометричної конфігурації та стеричного об'єму замісника на наявності гетероатому в циклічних аміноспиртах на структуру продукту в реакції з формальдегідом, у якості вихідних речовин обрано сульфолани (**2.11a**, **б**; **2.13a**, **б**; **2.146**). Реакція *цис*-4-аміно-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксида (**2.116**) з формаліном або синтетичними еквівалентами формальдегіду не зупиняється на утворенні продукту (**3.12**), подальша взаємодія останнього з формальдегідом приводить до *біс*-оксазолідину (**3.13**) (умови i-iv, схема 3.3). У випадку заміщених *цис*-аміноспиртів (**2.136**; **2.146**) утворюються очікувані 1,3-оксазолідини (**3.14**; **3.15**) (умови i, схема 3.3); виходи продуктів реакції зменшуються із збільшенням стеричного об'єму замісників при атомі Нітрогену.



i) надлишок формаліна, к.т., кілька діб; ii) надлишок формаліна, 5°C, кілька діб; iii) P₂O₅, ДМСО, мікрохвильове опромінення (100 Вт), 10 хв.; iv) P₂O₅, ДМСО, ультразвук, 15 хв.

При взаємодії *транс*-аміноалкоголей (**2.11a**; **2.13a**) з формальдегідом, *транс*-орієнтація замісників перешкоджає замиканню оксазолідинового циклу. В результаті реакцій виділені продукти (**3.16**; **3.17**), відповідно, з менш стерично напруженими семичленними циклами (схема 3.4). Це не суперечить літературним даним (автори [42; 80] синтезували оксазолідини з *транс*-аміноспирту (**1.2**), схема 1.26) з огляду на достовірно встановлену конфігурацію сполуки (**1.2**) рентгеноструктурним методом (розділ 2.2).



i) надлишок формаліна, к.т., кілька діб; ii) надлишок формаліна, 5°C, кілька діб;
 iii) P_2O_5 , ДМСО, мікрохвильове опромінення (100 Вт), 10 хв.; iv) P_2O_5 , ДМСО, ультразвук, 15 хв.

Будову сполуки (**3.16**) підтверджено з залученням даних спектрів COSY та NOE. Для встановлення геометрії тетрациклу (**3.16**), зокрема для віднесення протонів $H^{1n,3n}$ та $H^{1x,3x}$, кожен з найбільш слабopільних сигналів, з огляду на β -ефект замісника, був приписаний протону, що знаходиться в *транс*-положенні до гетероатома. Сигнал протону H^{3a} сполуки (**3.16**) має інтенсивні кореляції з екзоциклічними протонами H^{1x} та H^{5x} та більш слабку з протонами метиленової групи H^{13} , а сигнал H^{12a} – з ендациклічними H^{3n} та H^{5n} , що вказує на *транс*-орієнтацію замісників при атомах C^{3a} та C^{12a} сульфоланового фрагмента. Варто зауважити, що протони H^{3a} та H^{12a} є віцинальними, тому незважаючи на їх *транс*-взаєморозташування, між ними спостерігатися слабка кореляція (1%). Найбільш важливі ЯЕО-кореляції в спектрах сульфолану (**3.16**) наведені на рис. 3.1.

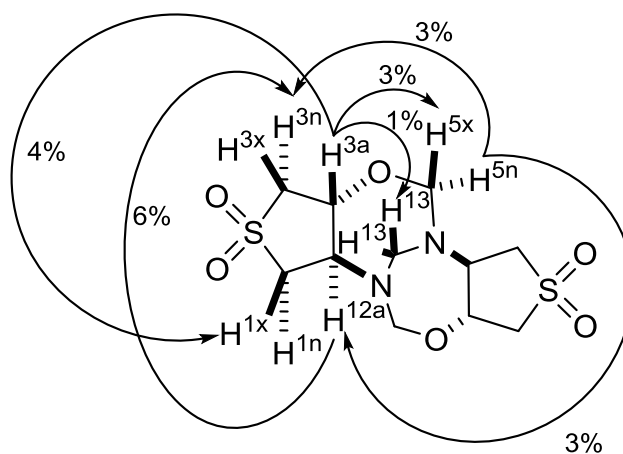


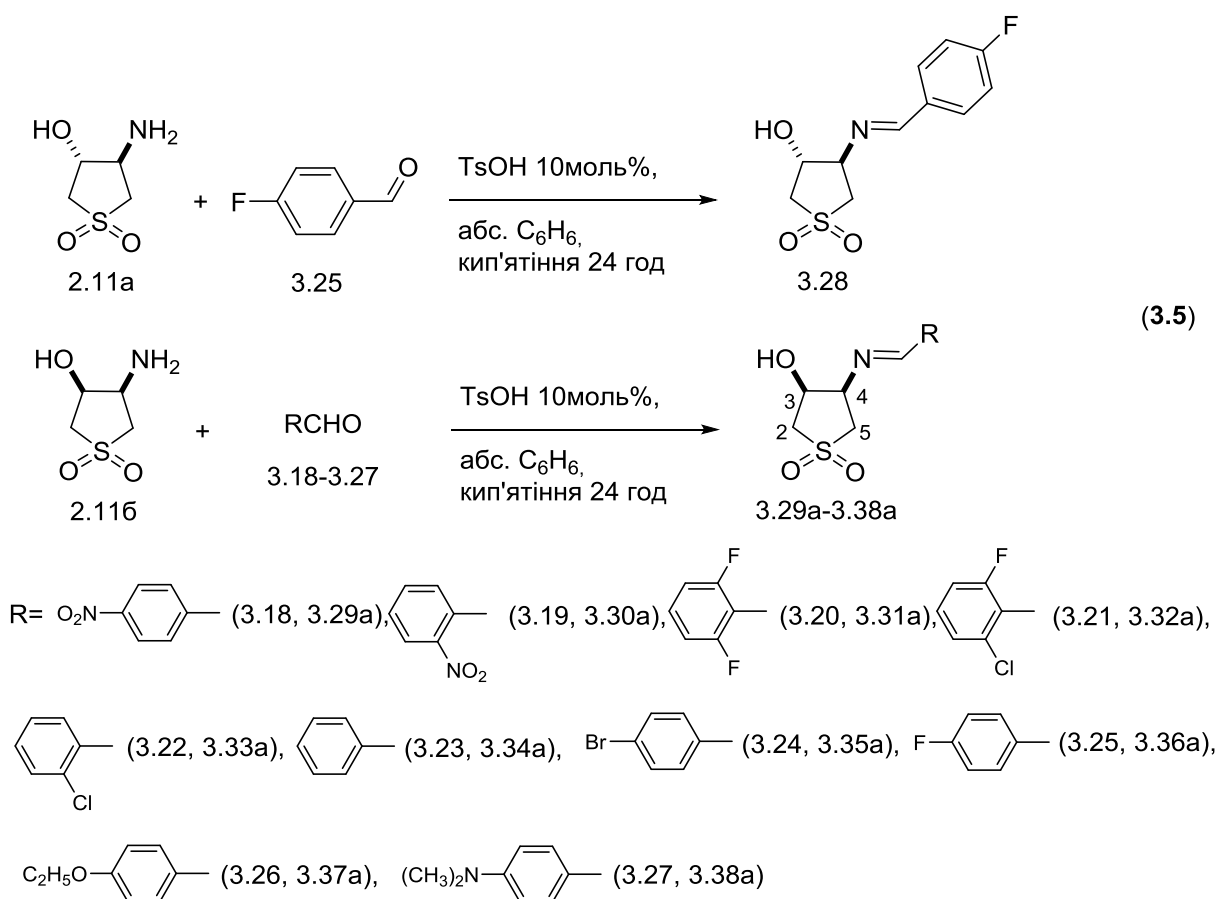
Рис. 3.1. Найважливіші ЯЕО-кореляції в спектрах сполуки (**3.16**) (400 МГц, ДМСО- d_6).

Таким чином, вперше показано що *транс*- і *цис*-аміноспирти сульфоланового ряду під дією формальдегіда утворюють оксазетероцикли різних типів в залежності від взаємної орієнтації аміно- та гідроксильної груп і наявності замісника біля атома Нітрогену; закономірності, показані раніше для аміноциклопентанолів та їх конденсованих аналогів, зберігаються, незважаючи на наявність гетероатома в циклі [216; 221-223].

3.2.2. Взаємодія аміноспиртів сульфоланового ряду з ароматичними альдегідами

З метою синтезу N-заміщених оксазолідинів були проведені реакції аміноспиртів (**2.11a**, **б**; **2.136**; **2.146**) з ароматичними альдегідами з різним характером та положенням замісників (**3.18-3.27**).

В м'яких умовах (магній сульфат, ТГФ, кип'ятіння; за загальним методом [224] або 10 моль% TsOH, абсолютний бензол, опромінення мікрохвилями потужністю 800 Вт протягом 3 год) взаємодія *цис*-аміноспирту (**2.116**) з бензальдегідом не відбувається. Більш вдалим методом синтезу в даному випадку виявилось кип'ятіння еквімольних кількостей альдегіду та аміноспирту у присутності 10 моль% *n*-толуолсульфо кислоти в абсолютному бензолі з насадкою Діна-Старка (схема **3.5**, за загальним методом [225; 226]). Однак, при взаємодії *цис*-4-аміно-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксида (**2.116**) з рядом ароматичних альдегідів (**3.18-3.27**) утворюються іміни (**3.29a-3.38a**), а очікувані відповідні оксазолідини не були виділені (схема **3.5**). Хоча в ряді робіт описано, що заміщені аміноспирти в реакції з альдегідами, в тому числі з ароматичними, за наведених умов утворюють оксазолідини [225; 226], однак заміщені *цис*-аміноалкоголі (**2.136**; **2.146**) у реакцію з *n*-фторбензальдегідом та бензальдегідом не вступили. В результаті взаємодії *транс*-4-аміно-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксида (**2.11a**) з *n*-фторбензальдегідом циклізація в оксазолідин також не відбувається; утворюється єдиний продукт - імін (**3.28**) (схема **3.5**).



Однак, варто підкреслити, що при взаємодії *цис*-4-аміно-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксида (**2.116**) з альдегідами (**3.18-3.27**) в тих же умовах, утворюються складні суміші сполук, і відповідні іміни (**3.29a-3.38a**) є лише їх основними компонентами в усіх випадках (схема 3.5). Ідентифікація усіх речовин в утворених сумішах викликає значну зацікавленість, оскільки, спираючись на загальні уявлення про іміни [227-230], в розчинах азометинів (**3.29a-3.38a**) може мати місце інверсія, а також реалізуватися імін-єнамінна, або, як у представників β-гідроксиімінів, - цикло-ланцюгова таутомерія. Маючи на меті встановлення структури всіх сполук, що існують в розчинах синтезованих імінів (**3.29a-3.38a**), у якості модельних сполук для детального вивчення обрано азометини (**3.28, 3.36a**), які утворилися внаслідок взаємодії *транс*- та *цис*-аміноспиртів (**2.11a, 6**) з *n*-фторбензальдегідом.

Структура імінів (**3.28, 3.36a**) підтверджена даними ІЧ-спектроскопії та спектроскопії ЯМР на різних ядрах (^1H , ^{13}C , ^{19}F) та в різних розчинниках (ДМСО- d_6 , CDCl_3) (рисунки спектрів ЯМР ^1H , ^{19}F сполук (**3.28, 3.36a**) подано на

рис. А5, А6). Ключовим сигналом, що підтверджує утворення іміну (**3.28**) і належить до протону групи $N=CH$, є синглет при 8.45 м.ч. в розчин ДМСО- d_6 або при 8.35 м.ч. в розчині $CDCl_3$. В спектрі ^{19}F міститься єдиний сигнал в області -107.2 м.ч. (розчин $CDCl_3$). Ймовірно, азометин (**3.28**) існує у вигляді більш енергетично вигідного *E*-ізомеру.

В спектрі ЯМР 1H *цис*-4-(*E*-(4-фторбензиліден)аміно)-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксиду (**3.36а**) ключовим сигналом є синглет при 8.35 м.ч., що належить протону групи $N=CH$ (розчин ДМСО- d_6). Сигнал гідроксильної групи знаходиться при 5.41 м.ч. Однак при зміні розчинника на дейтерохлороформ ситуація змінюється - в спектрі ЯМР 1H спостерігаються сигнали не тільки *цис*-4-(*E*-(4-фторбензиліден)аміно)-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксиду (**3.36а**), а ще двох сполук, які, із залученням дослідів NOE, були ідентифіковані як іміни (**3.36б**, **в**). Найважливіші ЯЕО-кореляції в спектрах азометинів (**3.36а-в**) відображені на рис. 3.2. В спектрі ЯМР ^{19}F (розчин $CDCl_3$) міститься три сигнали різної інтенсивності при -107.3, -112.8, -113.6 м.ч., що підтверджує існування суміші сполук (**3.36а-в**).

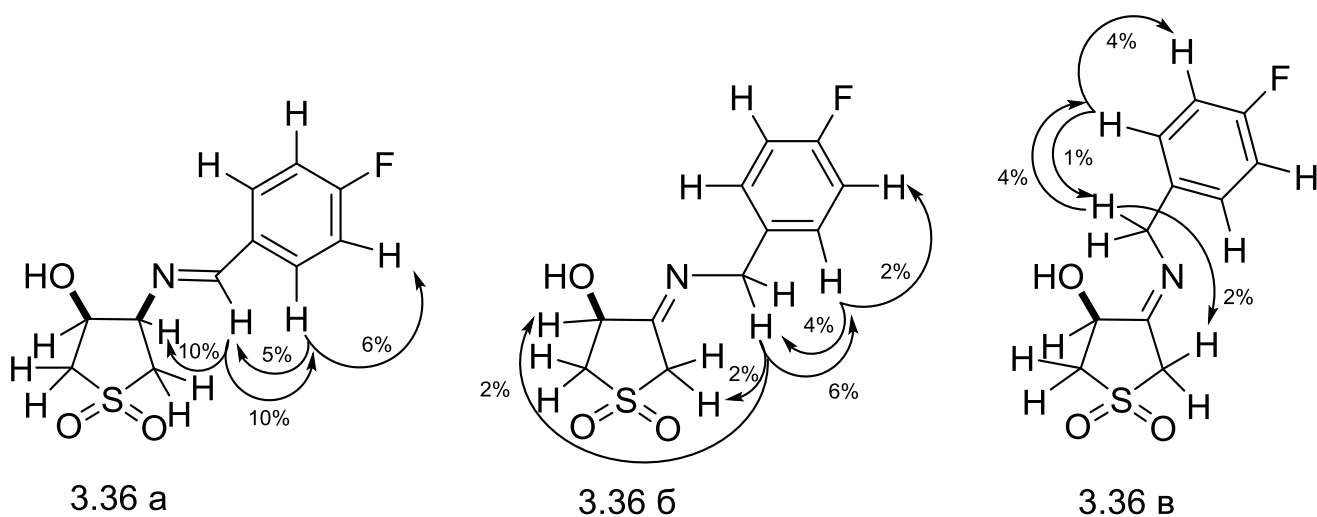


Рис. 3.2. Найважливіші ЯЕО-кореляції в спектрах імінів (**3.36а-в**) (400 МГц, $CDCl_3$).

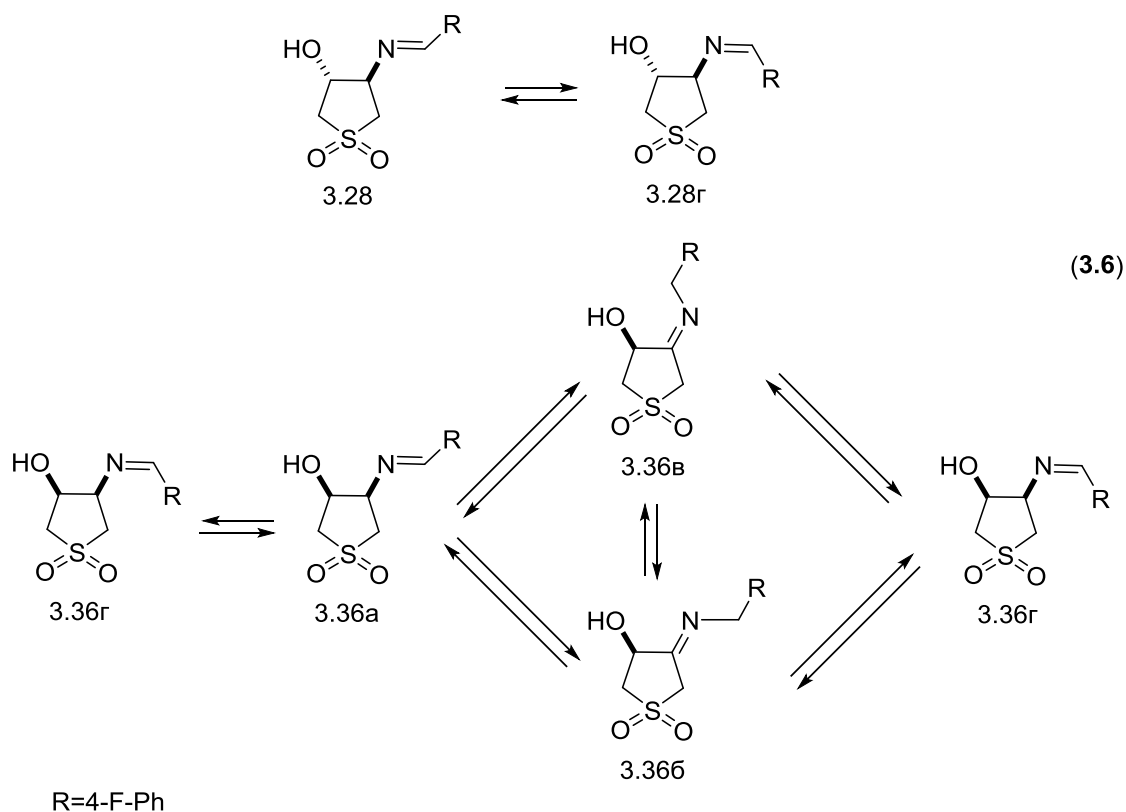
Таким чином, між сполуками (**3.36а, б**) та (**3.36а, в**) має місце імін-імінна таутомерія (схема **3.6**). Вперше така прототропна рівновага для

метиленазаметинів показана Шоппе [231] на прикладі рівноваги між 4-метоксибензиліденбензіламіном та бензиліден-4-метоксибензіламіном. Автори [231; 232] зазначають, що такі прототропні перетворення відбуваються за бімолекулярним аніонним механізмом. Тож наявність таутомерних перетворень саме у випадку *цис*-4-(*E*-(4-фторбензиліден)аміно)-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксиду (**3.36а**) пояснюється наявністю внутрішньомолекулярного водневого зв'язку між атомом Гідрогену гідроксигрупи та неподіленою електронною парою атома Нітрогену (через *цис*-розташування груп OH та N=CH), що стабілізує аніон при прототропному переході, і таким чином знижує енергію активації утворення ізомерів (**3.36б, в**).

Вміст відповідних *Z*-ізомерів (**3.28г, 3.36г**) імінів (**3.28, 3.36а**) можна лише припустити (вміст менше 5%), оскільки в області слабого поля містяться синглети, які можна віднести до резонансу протонів групи N=CH сполук (**3.28г, 3.36г**), однак інші сигнали через їх низьку інтенсивність та часткове перекривання більш інтенсивними мультиплетами не можуть бути використані для підтвердження структури імінів (**3.28г, 3.36г**) (схема 3.6). Азаметин (**3.36а**) в розчині дейтерохлороформу перебуває в рівновазі з таутомерами – *E*- та *Z*-ізомерами імінів (**3.36б, в**) (схема 3.6), вміст яких складає 20 і 13%, відповідно. Такий значний вміст *Z*-4-((4-фторбензил)іміно)-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксиду (**3.36в**), порівняно з *Z*-ізомером іміну (**3.36г**), пов'язаний зі значним стеричним об'ємом замісника при імінному атомі Карбону сполуки (**3.36в**) та його більшим електроноакцепторним ефектом, ніж у 4-фторфенільної групи азометину (**3.36г**). Отримані дані корелюються з закономірностями, які були відмічені авторами [230; 233] при дослідженні процесів інверсії Нітрогену, в тому числі на прикладах алкіл- та арилімінів. Так, у роботах [230; 233] показано, що іміни в розчинах перебувають переважно в більш енергетично вигідних *E*-формах; електроноакцепторні та об'ємні замісники як при атомі Нітрогену, так і при імінному атомі Карбону, сприяють зменшенню бар'єру інверсії, що приводить до збільшення вмісту відповідних *Z*-ізомерів. Відомо, що топомеризація імінів може відбуватися за трьома шляхами – інверсії атома

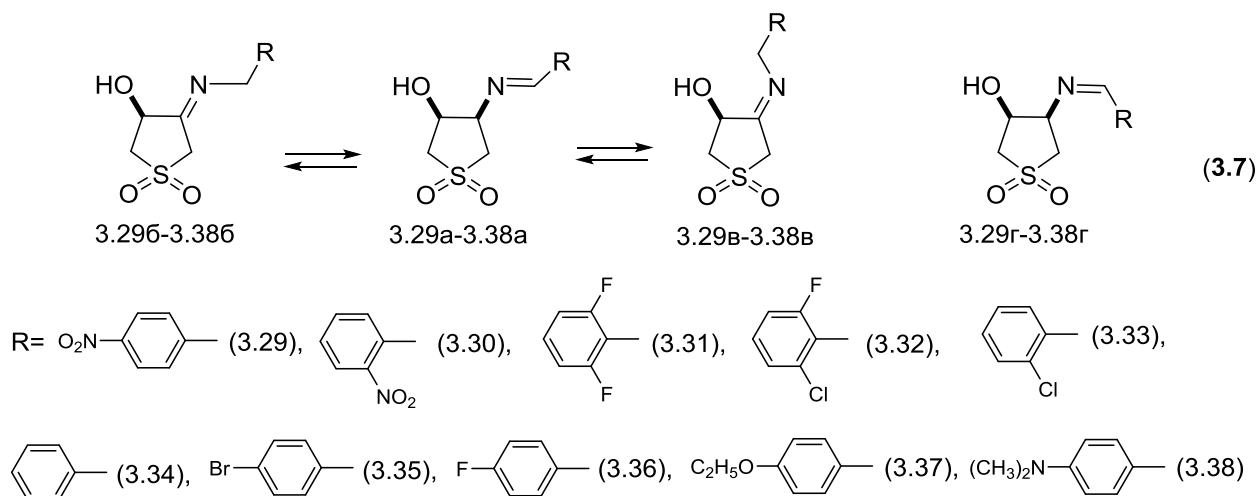
Нітрогену, обертання навколо зв'язку N=C та за проміжним механізмом, з інверсійною та оберальною складовими. З огляду на це можна зробити припущення, що утворення *цис*-4-(*Z*-(4-фторбензиліден)аміно)-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксиду (**3.36г**) може відбуватися шляхом інверсії його *E*-ізомеру (**3.36а**) або внаслідок обертання навколо зв'язку N=C, через проміжне утворення імінів (**3.36б, в**) (схема 3.6). Однак, як було зазначено вище, вміст *Z*-ізомеру (**3.36г**) дуже низький, що може бути пов'язано як з високим бар'єром активації відповідних переходів, так і з високим значенням енергії молекули (**3.36г**) через можливу наявність відштовхування між π -електронною хмарою бензольного кільця та неподіленими електронними парами Оксигену сульфоксидного фрагмента, які є просторово зближеними внаслідок такої конфігурації молекули.

Варто відзначити, що перехід ізомерів (**3.36б, в**) у імін (**3.28**) з *транс*-розташуванням груп OH та N=CH не відбувається, оскільки жоден з ключових сигналів у спектрах ЯМР ^1H , ^{19}F суміші сполук (**3.36а-в**) та азометину (**3.28**) не збігається (схема 3.6). Ймовірно, це пов'язано з високим бар'єром активації відповідного переходу.



Як і у випадку азометинів (**3.28**; **3.36a**), в розчині ДМСО іміни (**3.29a-3.35a**; **3.37a**, **3.38a**) (схема 3.7) є основними компонентами сумішей, а у розчині хлороформу вміст інших таутомерних форм зростає (показано на прикладі сполук (**3.29a-в**; **3.31a-в**; **3.37a-в**)), що може бути пов'язано з відсутністю специфічної сольватації. В експериментальній частині отримані продукти описані у вигляді сумішей у випадку вмісту *Z*-ізомерів відповідних 4-арилметиленаміно-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксидів більше 10%. Зміна характеру замісника у бензольному кільці також впливає на співвідношення імінів (**3.29a-3.38a**; **3.31b-3.38b**; **3.31в-3.35в**) (схема 3.7) у сумішах, що більш детально розглянуто нижче. Наявність *Z*-ізомерів (**3.29г-3.35г**; **3.37г**, **3.38г**), як і у випадку азометинів (**3.28**; **3.36a**), також достовірно не підтверджена через низьку інтенсивність передбачуваних відповідних сигналів.

На прикладі сполук (**3.31a**; **3.35a**) показано, що при додаванні води (кімнатна температура, перемішування, кілька діб) у осаді, що лишається, співвідношення азометинів (**3.31 а-в**; **3.35 а-в**) змінюється – збільшується вміст сполук (**3.31б**, **в**; **3.35б**, **в**) (за даними ЯМР ^1H). Це пов'язано з тим, що іміни (**3.31a**; **3.35a**) більш схильні до гідролізу (утворюються водорозчинний альдегід і аміноспирт, які переходять у воду), ніж їх таутомери (**3.31б**, **в**; **3.35б**, **в**). Азометини (**3.31a**; **3.35a**) повністю не зникають, навіть із збільшенням часу гідролізу, що свідчить про наявність рівноваги між сполуками (**3.31 а-в**; **3.35 а-в**).



З метою встановлення впливу характеру замісника в бензольному кільці на прототропні перетворення *цис*-3-арилметиленаміно-4-гідрокситетрагідротіофен-

1,1-діоксидів, було визначено вміст імінів з донорним та акцепторними замісниками (**3.29а-в**; **3.31а-в**; **3.36а-в**; **3.37а-в**) у сумішах за даними ЯМР ^1H (розчин CDCl_3) та наведено у таблиці 3.1. Як видно з отриманих даних (таблиця 3.1), вміст азометинів (**3.29а**; **3.31а**; **3.36а**; **3.37а**) в сумішах сполук (**3.29а-в**; **3.31а-в**; **3.36а-в**; **3.37а-в**) зменшується зі збільшенням електроноакцепторних властивостей замісника в бензольному кільці. Це очевидно пов'язане з тим, що електроноакцепторні замісники в бензольному кільці сприяють прототропному зсуву шляхом додаткового збільшення рухливості протону групи $\text{N}=\text{CH}$ імінів (**3.29а**; **3.31а**; **3.36а**), а також стабілізації аніону, що утворюється в перехідному стані. Вплив характеру замісника в бензольному кільці на інверсію азометинів (**3.29б, в**; **3.31б, в**; **3.36б, в**; **3.37б, в**) передбачувано є менш вираженим порівняно із прототропною рівновагою між сполуками (**3.29а-в**; **3.31а-в**; **3.36а-в**; **3.37а-в**), що пов'язано з більшою віддаленістю від групи $\text{N}=\text{CH}$. Так, співвідношення *E*- : *Z*-ізомерів в ряду імінів (**3.29б, в**; **3.31б, в**; **3.36б, в**; **3.37б, в**) зростає і становить 1.2, 1.1, 1.5, 2, відповідно. Така закономірність пов'язана з тим, що електроноакцепторні замісники у бензольному кільці імінів (**3.29б, в**; **3.31б, в**; **3.36б, в**; **3.37б, в**) знижують бар'єр інверсії, внаслідок чого вміст *Z*-ізомерів (**3.29в**; **3.31в**; **3.36бв**; **3.37в**) збільшується, що корелюється з загальними уявленнями про інверсію імінів [230; 233].

Таблиця 3.1

Вміст форм імінів (**3.29а-в**; **3.31а-в**; **3.36а-в**; **3.37а-в**) в розчині CDCl_3

Вміст імінів, % (данні ЯМР ^1H)				
Номер сполуки	3.29	3.31	3.36	3.37
а	28	30	67	88
б	39	36	20	8
в	33	34	13	4

Отже, реакція взаємодії *транс*- та *цис*-4-аміно-3-гідроксисульфоланів (**2.11a, б**) з ароматичними альдегідами зупиняється на стадії утворення відповідних 4-арилметиленаміно-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксидів (**3.28, 3.29a-3.38a**), які виділяють з помірними виходами. Замикання оксазолідинового цикла внаслідок цикло-ланцюгової таутомерії β -гідроксиімінів (**3.28, 3.29a-3.38a**) не відбувається. Це корелюється з літературними даними, де зазначено, що в ряді випадків лінійна форма таутомера (азометин) є стабільнішою за циклічну при наявності ефектів супряження у молекулі, за наявності електронодонорних замісників, замісників в *о*-положенні бензольного кільця, у полярних розчинниках [227; 228]. З'ясовані особливості таутомерних перетворень імінів сульфоланового ряду, що містять ароматичні замісники: в розчині ДМСО *транс*-3-(4-фторбензиліден)аміно-4-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксид (**3.28**) та *цис*-3-(4-фторбензиліден)аміно-4-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксид (**3.36a**) перебувають у вигляді більш енергетично вигідного *E*-ізомеру (вміст > 95%), а за відсутності специфічної сольватації в розчині хлороформу імін (**3.36a**) зазнає прототропних перетворень та перебуває у рівновазі з азометинами (**3.36б, в**). На прикладі імінів з різним характером замісників (**3.29a-в; 3.31a-в; 3.36a-в; 3.37a-в**) показано, що наявність електроноакцепторних груп сприяє прототропному зсуву і приводить до збільшення вмісту азометинів (**3.29б, в; 3.31б, в; 3.36б, в; 3.37б, в**), а також сприяє збільшенню вмісту відповідних *Z*-ізомерів (**3.29в; 3.31в; 3.36в; 3.37в**), що корелюється з загальними уявленнями про імін-імінну таутомерію та інверсію атома Нітрогену [230-233].

3.2.3 Розрахунок спектрів ЯМР ^1H для імінів сульфоланового ряду, що містять ароматичні замісники

Необхідною умовою для дослідження таутомерних перетворень є встановлення структури сполук. Найчастіше для вирішення цієї задачі використовується спектроскопія ЯМР, однак в деяких випадках дуже складно ідентифікувати структури сполук. Тому залучення квантово-хімічних розрахунків

величин хімічних зсувів ядер в спектрах ЯМР та подальше співставлення розрахункових і експериментальних даних є важливим.

Зокрема, наявність у розчині рівноваги трьох близьких за структурою імінів (**3.36 а-в**), приводить до значних складнощів при інтерпретації спектрів ЯМР ^1H : віднесення сигналів можна зробити лише з використанням дослідів по гомоядерному ефекту Оверхаузера та двовимірних методик гомо- та гетероядерних кореляцій (COSY, HSQC). Експериментально отримані значення хімічних зсувів ^1H імінів (**3.28**, **3.36 а-в**) наведені на рисунку 3.3. Однак, застосування комплексу таких методів у кожному випадку є достатньо складним завданням, і, крім того, також не дозволяє зробити точні віднесення для кожного з сигналів, зокрема для протонів $\text{H}^{2\text{a,b}}$ та $\text{H}^{5\text{a,b}}$. Тому, для найбільш детально досліджених азометинів (**3.28**; **3.36а-в**) було розраховано значення хімічних зсувів спектрів ядер ^1H .

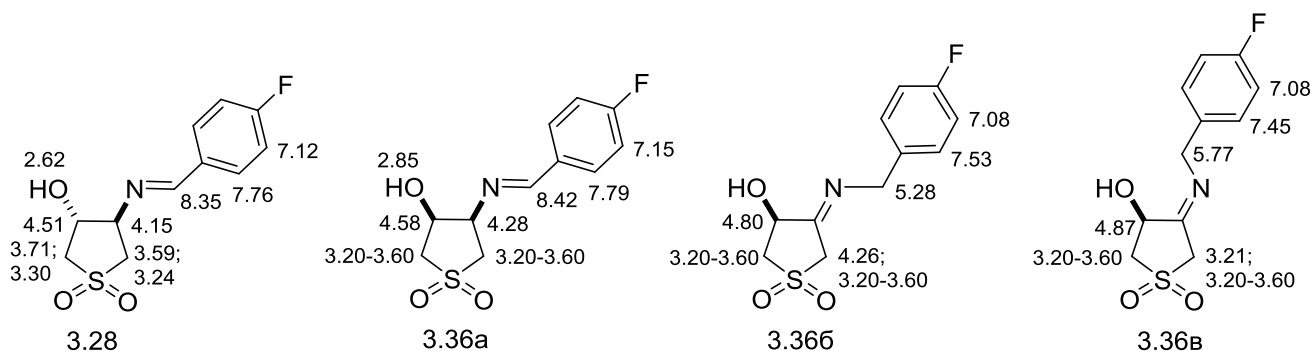


Рис.3.3. Експериментально отримані значення хімічних зсувів ^1H імінів (**3.28**, **3.36 а-в**).

Всі розрахунки проведені у програмі Gaussian 09 [189] в наближенні теорії функціонала густини (PBE1PBE). Оптимізація геометрії проведена в наближенні PBE1PBE/6-311G* [234; 235]; вплив розчинника (хлороформ) враховано методом континууму, що поляризується (модель PCM) [236]. Для розрахунку величин хімічних зсувів ядер в спектрах ЯМР використовували методи (CSGT) [237] та (GIAO) [238; 239] в комбінації з адаптованим для розрахунку магнітних властивостей набором базисних функцій 6-31G^{##}.

Експериментальні та розрахункові значення хімічних зсувів протонів в розчині дейтерохлороформу визначали відносно тетраметилсілану (м.ч.). Отримані розрахункові значення хімічних зсувів відкоректовані із застосуванням рівняння лінійної регресії:

$$\delta_{\text{expt}} = A * \delta_{\text{calc}} + B$$

Отримані розрахункові значення хімічних зсувів усіх ядер ^1H сполук (**3.28**; **3.36 а-в**) наведені на рис. 3.4. Порівнявши величини найбільш характеристичних хімічних зсувів, спостерігаємо достатньо добру кореляцію експериментальних та розрахункових даних. Отримана величина достовірності апроксимації R^2 коливається в межах 0.956-0.998, що свідчить про високу достовірність отриманих розрахункових даних.

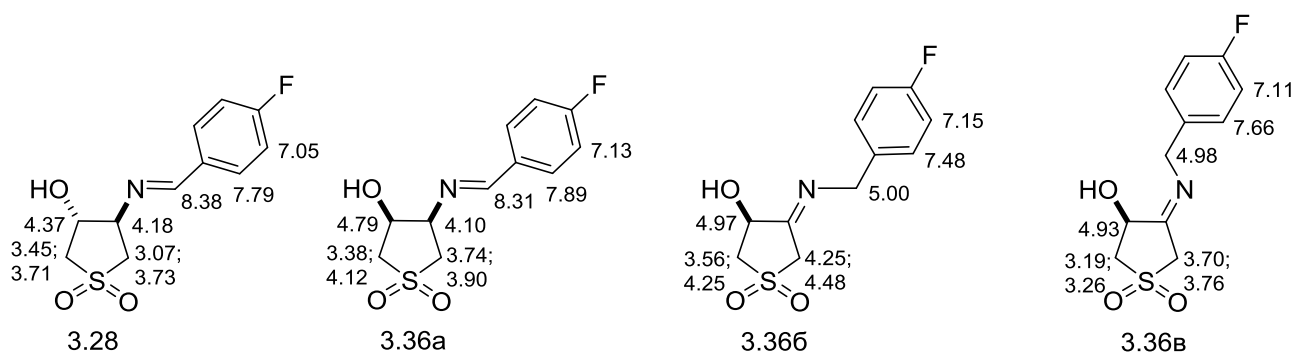


Рис.3.4. Розраховані значення хімічних зсувів ^1H імінів (**3.28**; **3.36 а-в**).

Таким чином, експериментально отримані значення ключових хімічних зсувів спектрів ЯМР ^1H імінів (**3.28**; **3.36 а-в**) добре корелюються з розрахованими (наближення PBE1PBE/6-311G^{*}). Спираючись на дані розрахунків, виконано точне віднесення сигналів в спектрах до відповідних ядер, зокрема протонів $\text{H}^{2\text{a},2\text{b}}$ та $\text{H}^{5\text{a},5\text{b}}$ сульфоланового циклу азометинів (**3.36 а-в**), що не вдалось здійснити на основі виключно експериментальних спектральних даних. Отримані дані в подальшому можна використовувати для інтерпретації та віднесення сигналів спектрів ЯМР ^1H азометинів з різними замісниками (**3.29-3.35**; **3.37**; **3.38**).

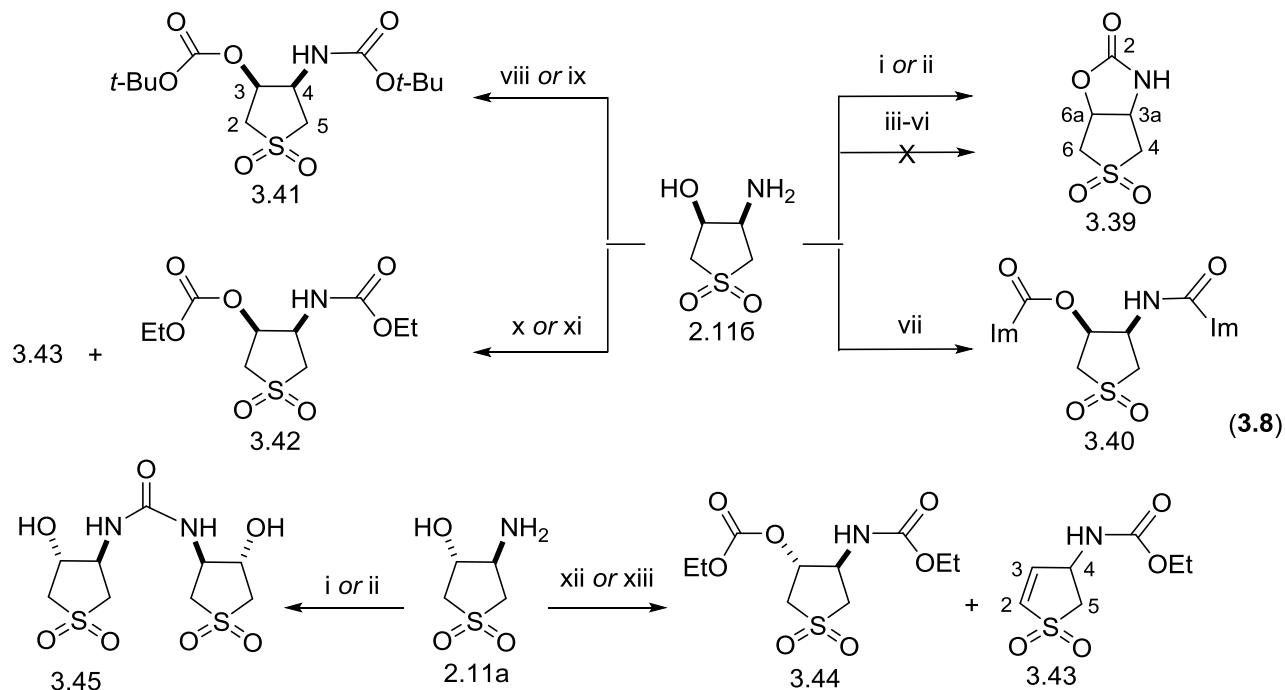
3.3. Синтез тетрагідротіофен-1,1-діоксиду, анельованого оксазолідин-2-оновим циклом

Оксазолідин-2-они досить рідко зустрічаються серед природних сполук, однак є популярними в синтетичній органічній хімії як хіральні попередники в асиметричному синтезі, як цінні агенти в фармацевтичній хімії [161; 240-242]. Сполуки з оксазолідиноновим циклом мають різноманітну фармакологічну активність: регуляція роботи ЦНС [243-245], застосування у лікуванні СНІД [246-248], однак, найбільш характерна антибактеріальна дія [249; 250]. Відомо ряд підходів до синтезу оксазолідинонів з аміноспиртів, причому значна їх частина передбачає взаємодію з С-електрофілами на першій стадії [161].

Для дослідження взаємодії сульфоланвмісних аміноспиртів з С-електрофілами та для вивчення можливості утворення оксазолідинонів, нами обрано *транс*- та *цис*-аміноспирти з сульфолановим фрагментом (**2.11a, б**, **2.13a, б**, **2.14б**). В якості циклізуючих реагентів використано сечовину, N,N-карбонілдіімідазол, етилхлорформіат, трифосген, диметилкарбамат. Однак апробовані нами підходи (схема **3.8**, умови iii-xiii, за загальними методами [251-255]) для трансформації ізомерних *транс*- та *цис*-4-аміно-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксидів (**2.11a, б**) не привели до замикання циклу. Зокрема, взаємодія *цис*-аміноспирту (**2.11б**) з сечовиною при мікрохвильовому опроміненні не відбувається, оскільки сечовина є слабким електрофільним реагентом, а аміно- та гідроксильна групи сполуки (**2.11б**) через електронноакцепторний вплив сульфонільної групи мають знижену нуклеофільність порівняно з іншими аміноалканоллами.

Взаємодія аміноспирту (**2.11б**) з диметилкарбонатом також не відбувається, в тому числі за умов як кислого, так і лужного каталізу (схема **3.8**). При взаємодії ізомерних аміноспиртів (**2.11a, б**) з ацилюючими реагентами (*Вос*-ангідрид, етилхлорформіат, N,N-карбонілдіімідазол) в різних умовах (в тому числі при еквімольному співвідношенні реагентів; схема **3.8**, умови vii-xiii, за загальними методами [253-255]) – утворюються виключно відповідні *біс*-похідні (**3.40-3.42**,

3.44), які не здатні до подальшої циклізації в оксазолідинони. Крім того, в реакції з етилхлорформіатом в обох випадках, окрім основних *bis*-продуктів (**3.42**, **3.44**), присутня домішка (вміст близько 15%) етил-(1,1-діоксидо-2,3-дігідротієн-3-іл)карбамату (**3.43**), який утворюється при відщепленні етилкарбонату.



i) $(\text{Cl}_3\text{CO})_2\text{CO}$ (1 екв.), Et_3N (2 екв.), $\text{MeCN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, к.т.; ii) $(\text{Cl}_3\text{CO})_2\text{CO}$ (0.35 екв.), Et_3N (2.1 екв.), $\text{MeCN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 0°C ; iii) $(\text{NH}_2)_2\text{CO}$ (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 (1 екв.), MeCN , кип 8 год; viii) Voc_2O (1.2 екв.), CH_2Cl_2 , Et_3N (1.2 екв.), к.т.; ix) Voc_2O (1 екв.), CH_2Cl_2 , Et_3N (1 екв.), к.т.; x) EtOCOCI (5 екв.), K_2CO_3 (7.5 екв.), ТГФ, кип. 12 год; xi) EtOCOCI (1 екв.), NaN (1.2 екв.), ТГФ, кип. 12 год; xii) EtOCOCI (5 екв.), K_2CO_3 (7.5 екв.), MeCN , к.т.; xiii) EtOCOCI (1.5 екв.), K_2CO_3 (2.5 екв.), MeCN кип. 25 год

Варто відзначити, що в основному для гетероциклічних аміноалкоголей при взаємодії, зокрема, з *Voc*-ангідридом, в м'яких умовах характерне утворення *Voc*-похідних по атому Оксигену та Нітрогену [256; 257], тоді як для інших випадків утворення *bis*-продуктів відбувається виключно по атому Нітрогену.

Однозначний висновок про утворення саме *bis*-похідних (**3.41**, **3.44**) можна зробити на основі даних мас-спектрометрії – були зафіксовані піки молекулярних іонів відповідних *bis*-продуктів з m/z 374.1 $[\text{M}^*+\text{Na}^+]$ та 318.1 $[\text{M}^*+\text{Na}^+]$, 296.1 $[\text{M}^*+\text{H}^+]$, відповідно; також присутній пік з m/z 228.0 $[\text{M}^*+\text{Na}^+]$ сполуки (**3.43**). В спектрах ЯМР ^1H продуктів (**3.42**, **3.44**) є набір сигналів протонів сульфоланового циклу в області 3.08–4.38 та 3.16–5.35 м.ч., відповідно,

причому для *транс*-похідного (3.44) сигнали ключових протонів H^3 , H^4 зміщені в область слабого поля (5.35, 4.58 м.ч.) в порівнянні з продуктом (3.42) (4.38, 4.28 м.ч.). В спектрах карбаматів (3.42, 3.44) також містяться сигнали протонів двох алкільних груп – при атомі Оксигену та Нітрогену – два двопротонні квартети при 4.01, 4.07 м.ч. та 4.14, 4.24 м.ч., два трьохпротонні триплети при 1.17, 1.24 м.ч. та 1.25, 1.32 м.ч., відповідно. Крім того, в спектрах обох продуктів (3.42, 3.44) зафіксовані дублети в слабкому полі при 6.75 та 6.67 м.ч., які є ключовими і відповідають протонам при подвійному зв'язку ненасиченої сполуки (3.43). Для однозначного віднесення протонів $H^{2a,2b}$, $H^{5a,5b}$ та протонів алкільних груп для карбамату (3.44) було застосовано двовимірні спектри COSY та HSQC.

При взаємодії *цис*-аміноспирту (2.116) з сильним циклізуючим агентом – трифосгеном (схема 3.8, умови і, ii, за загальними методами [258; 259]) вдалось виділити тетрагідротієно[3,4-*d*]оксазол-2(3*H*)-он-5,5-діоксид (3.39) та *цис*-4-аміно-3-гідрокситетрагідротієфен-1,1-діоксид гідрохлорид (3.46). *Транс*-4-аміно-3-гідрокситетрагідротієфен-1,1-діоксид (2.11а) в тих же умовах не циклізується; виділено сечовину (3.45) (схема 3.8, умови і, ii), в мас-спектрі якої є характерний пік молекулярного іону (m/z 328.0, $[M^+-e^-]$). Будова оксазолідинону (3.39) підтверджена за допомогою комплексу фізико-хімічних методів. Так, в мас-спектрі сполуки (3.39) міститься пік молекулярного йону $[M^+-H^+]$ з m/z 175.9. В спектрі ЯМР 1H в області слабого поля при 8.03 м.ч. міститься сигнал протону групи NH, два однопротонні мультиплети протонів H^{6a} , H^{3a} розташовані при 5.32 та 4.59 м.ч.; протони $H^{6n, 6x}$ – при 3.47 м.ч. у вигляді двопротонного мультиплету. Екзоциклічний протон H^{4x} поглинає у більш слабкому полі, ніж ендоциклічний протон H^{4n} , при 3.33 та 3.11 м.ч., відповідно, що пов'язано із β -ефектом замісника. Стереохімічна структура продукту (3.39), зокрема *цис*-сполучення циклів в положенні 2 і 5 сульфоланового циклу, була підтверджена за допомогою експериментів NOESY, а також гомоядерних (COSY) та гетероядерних кореляцій (HSQC). Так, сигнал протону H^{6a} сполуки (3.39) має інтенсивну кореляцію з протоном H^{3a} та більш слабку з одним із віцинальних протонів метиленової групи при атомі C^{4x} (з ним же спостерігається найінтенсивніша кореляція протону H^{3a}),

що вказує на *цис*-орієнтацію замісників при атомах C^{3a} та C^{6a} сульфоланового фрагмента. Варто зауважити, що протони H^{6a} та H^{3a} є віцинальними, тому слабкі кореляції між ними можуть спостерігатися навіть при їх *транс*-взаєморозташуванні. Найбільш важливі ЯЕО-кореляції в спектрі оксазолідинону (3.39) наведено на рис. 3.5.

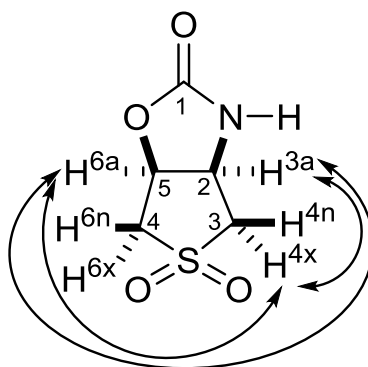
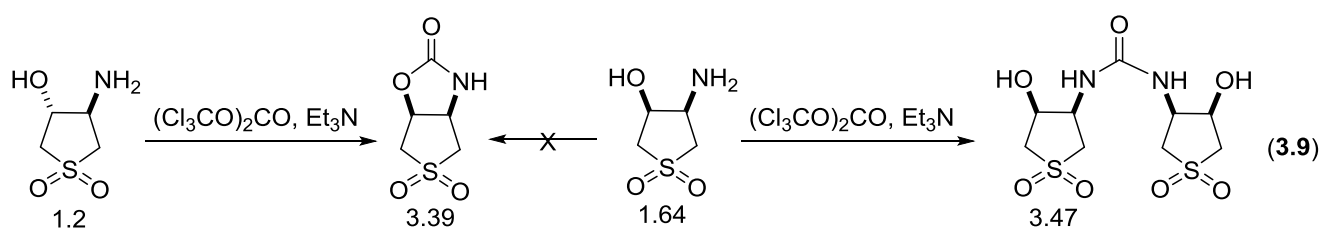


Рис. 3.5. Найважливіші ЯЕО-кореляції в спектрі оксазолідинону (3.39) (400 МГц, ДМСО- d_6).

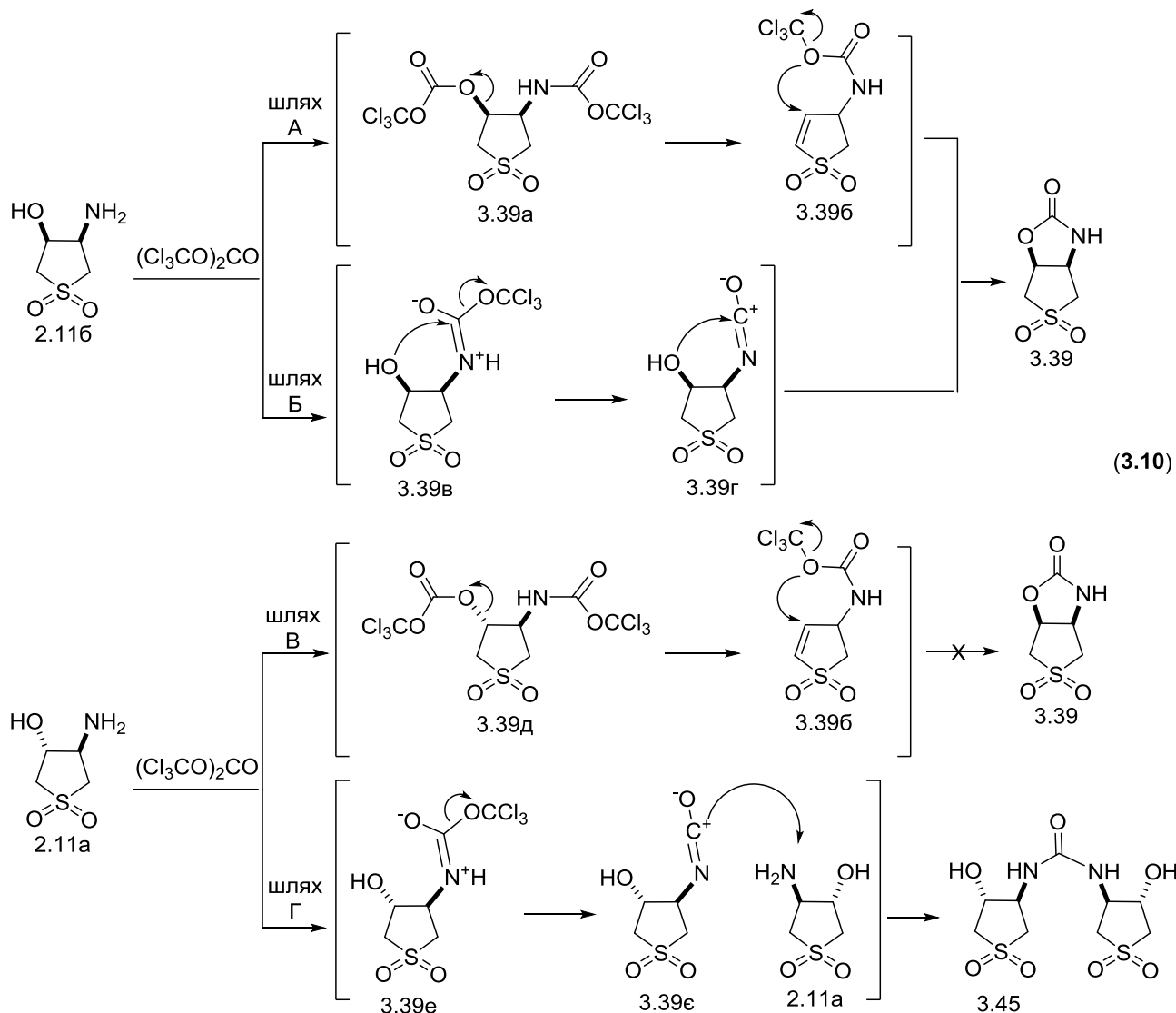
Як вже йшлося в розділі 2.1, при дослідженні здатності до циклізації *транс*- та *цис*-4-аміно-3-гідроксисульфоланів (1.2, 1.64) були отримані дещо несподівані результати. Так, в результаті взаємодії трифосгену з описаним раніше *транс*-4-аміно-3-гідроксисульфоланом (1.2) (т.пл. 189-199°C [13; 35; 42; 66], авторами [13; 42; 43; 52; 66] припущено *транс*-орієнтацію замісників) виділено тетрагідротієно[3,4- d]оксазол-2(3H)-он-5,5-діоксид (3.39) з *цис*-сполученням сульфоланового і оксазолідинонового циклів (схема 3.9). Певна річ, в літературі описані випадки, коли циклічні *транс*-аміноспирти перетворюються на оксазолідинони; при цьому може мати місце як *транс*- [260-264], так і *цис*-сполучення циклів [247; 254; 265-267]. Зокрема автори [82-85] на прикладі заміщених *транс*-4-аміно-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксидів показують, що утворюються *цис*-сполучені біциклічні сполуки (більш детально розглянуто в розділі 1.3, схеми 1.27-1.30). Однак той факт, що аміноспирт (1.64), для якого нами припущено *цис*-орієнтацію замісників, при взаємодії з трифосгеном не циклізується (утворюється карбамат (3.47), схема 3.9) є досить дивним. Це

пов'язано з загальновідомим фактом, що через зближення реакційних центрів *цис*-аміноспирти легше циклізуються, порівняно з їх *транс*-ізомерами, а в даній столуки (1.64) навіть відсутні об'ємні замісники, які б могли перешкоджати циклізації. Тому такі результати дослідів сприяли появі сумнівів щодо конфігурації вихідних сполук (1.2; 1.64). Як йшлося в розділі 2.2, методом РСА було встановлено, що сполуці (1.2), якій раніше приписували *транс*-орієнтацію замісників, відповідає *цис*-4-аміно-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксид, а речовині (1.64) - *транс*-4-аміно-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксид (в подальшому структури *транс*-ізомеру (2.11a) (т.пл. 102-105°C) та *цис*-аміноспирту (2.11б) (т.пл. 189-192°C) вказано спираючись на дані РСА). На підставі отриманих даних мають бути уточнені конфігурації продуктів в ряді робіт [13; 35; 42; 43; 52; 66; 72; 78; 80; 81, 84; 85; 106; 149; 150; 356; 357]. Крім того, принаймні утворення біциклу (1.90) з *цис*-сполученням циклів, описане авторами [84; 85] (схема 1.29), стає зрозумілим і не потребує додаткових складних пояснень з огляду на встановлену за даними РСА *цис*-орієнтацію замісників вихідної сполуки (1.2). Також для ряду сполук з *транс*-сполученням циклів (1.82; 1.89; 1.92) (схеми 1.26, 1.28, 1.29; *транс*-геометрія була припущена авторами [76; 82-86], але не доведена, що і викликало певну зацікавленість), очевидно, має бути виправлена конфігурація.



Хоча є ряд оглядових робіт, присвячених оксазолідинонам [161; 240; 241], а також ролі фосгену та трифосгену в органічній хімії [268; 269], однак механізм замикання оксазолідинонового циклу для циклічних віцинальних аміноспиртів за участю трифосгену в літературі не описаний. Зважаючи на отримані експериментальні дані, можна зробити припущення, що у випадку *цис*-аміноспирту (2.11б) в процесі реакції з трифосгеном відбувається утворення діацильованого похідного (3.39a) (шлях А, схема 3.10), з подальшим

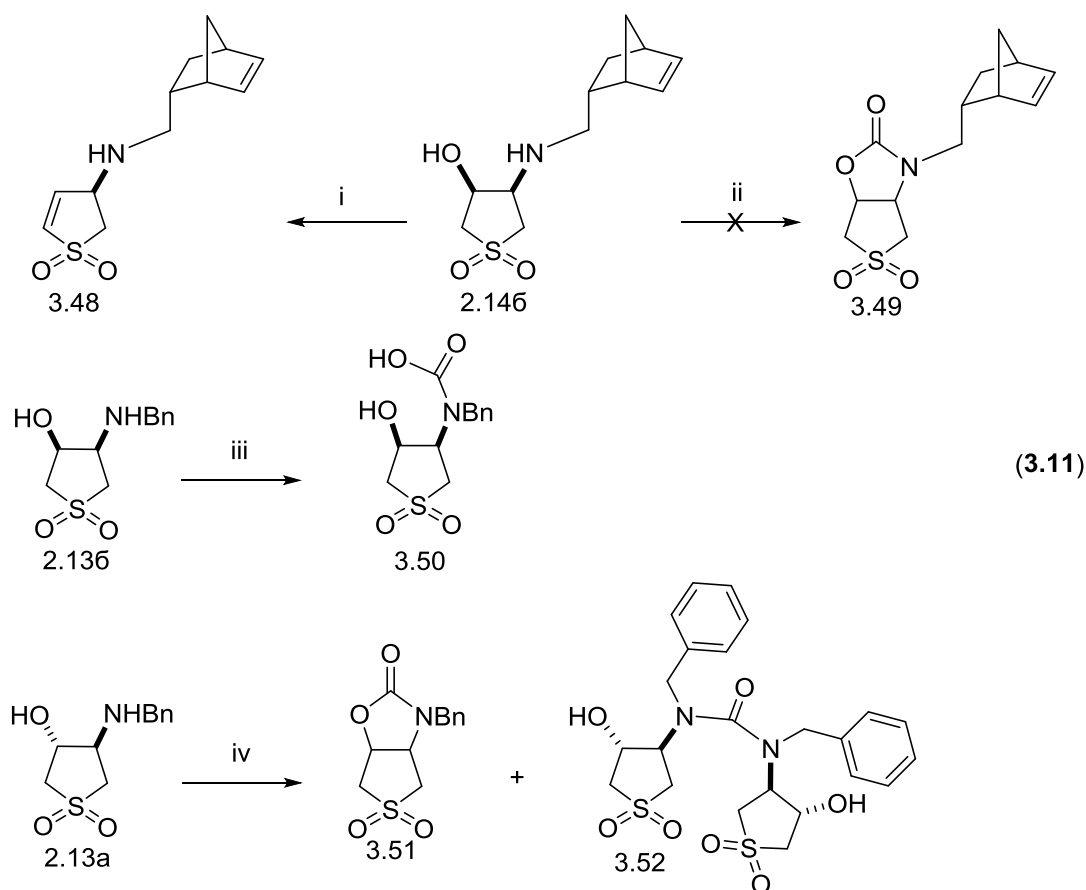
відщепленням трихлорметилкарбонату, з утворенням ненасиченої сполуки (3.396), аналогічно випадку з етилхлорформіатом (сполуки (3.42; 3.43), схема 3.8). В подальшому відбувається циклізація сульфолону (3.396) у більш енергетично вигідний *цис*-оксазолідинон (3.39) (шлях А, схема 3.10), що корелюється з поглядом інших авторів на механізм циклізації сульфоланів (більш детально розглянуто в розділі 1.3, схеми 1.28-1.32, 1.34).



Логічно припустити, що у випадку взаємодії *транс*-4-аміно-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксиду (2.11a) з трифосгеном також має утворюватись сполука (3.396), а отже і оксазолідинон (3.39) (шлях В, схема 3.10). Однак оскільки циклізація не відбувається і в якості продукта виділено сечовину (3.45), то в даному випадку є сумнівним перебіг реакції циклізації аміноспирту (2.116) через утворення сульфолону (3.396). Ймовірно, що при взаємодії *цис*-4-

аміно-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксиду (**2.116**) з трифосгеном на проміжній стадії утворюється N-ацильоване похідне (**3.39в**), яке в подальшому перетворюється на ізоціанат (**3.39г**) (це корелюється з загальним уявленням про реакції первинних амінів з трифосгеном [268; 269]), який внаслідок атаки гідроксильної групи на атом Карбону ізоціанатної групи перетворюється на оксазолідинон (**3.39**) (шлях Б, схема **3.10**). Так само, у випадку *транс*-аміноспирту (**2.11а**) утворюється *транс*-3-гідрокси-4-ізоціанатотетрагідротіофен-1,1-діоксид (**3.39є**), який не циклізується внаслідок віддаленого розташування гідроксильної та ізоціанатної груп та з огляду на лінійність будови останньої, але реагує з аміногрупою аміноспирту (**2.11а**) і перетворюється на сечовину (**3.45**) (шлях Г, схема **3.10**).

У випадку *цис*-аміноспиртів (**2.136**, **2.146**), замикання оксазолідинового циклу не відбувається (схема **3.11**, умови і-ііі). Взаємодія сульфолану (**2.146**) з диметилкарбонатом за наявності лужного каталізу приводить до сполуки (**3.48**). Це може бути пов'язане з наявністю рухливого протону в α -положенні сульфоланового циклу, що за умов основного каталізу сприяє утворенню сульфолену (**3.48**). У випадку взаємодії аміноспиртів (**2.13а**, **б**) з N,N-карбонілдіімідазолом (схема **3.11**, умови іі) виділити продукти реакції не вдалось через їх маслоподібний стан та добру водорозчинність всіх сполук, які містяться в реакційній масі. При реакції трифосгену з *цис*-аміноспиртом (**2.136**) утворюється карбамінова кислота (**3.50**) (схема **3.11**, умови ііі), яка, ймовірно через додаткову стабілізацію за рахунок внутрішньомолекулярного водневого зв'язку, не зазнає подальших перетворень. В мас-спектрі сполуки (**3.50**) присутній пік молекулярного іону $[M^*-2H^+]$ з m/z 283.6, що відноситься до аніону кислоти (**3.50**), а також сигнал $[M^*+H^+]$ з m/z 242.0 аміноспирту (**2.136**), який утворюється через розклад сполуки (**3.50**) при реєстрації спектру (в спектрі ЯМР 1H містяться сигнали лише речовини (**3.50**)). Внаслідок взаємодії *транс*-аміноспирту (**2.13а**) з трифосгеном (схема **3.11**, умови іv) утворюється оксазолідинон (**3.51**) ($[M^*+H^+]$, m/z 268.0) та сечовина (**3.52**) у якості домішки ($[M^*+H^+]$, m/z 509.2).



i) Me_2CO_3 (3 екв.), MeONa (5 моль%), MeCN , кип. 12 год; ii) CDI (1 екв.), CH_2Cl_2 , кип. 8 год; iii) $(\text{Cl}_3\text{CO})_2\text{CO}$ (1 екв.), Et_3N (2 екв.), $\text{MeCN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, к.т.; iv) $(\text{Cl}_3\text{CO})_2\text{CO}$ (0.35 екв.), Et_3N (2.1 екв.), $\text{MeCN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 0°C

Таким чином, при взаємодії *транс*- та *цис*-4-аміно-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксидів (**2.11a**; **б**) з такими С-електрофілами, як *N,N*-карбонілдіімідазол, *Вос*-ангідрид, етилхлороформіат, незалежно від жорсткості умов та надлишку реагенту, виділено відповідні *біс*-похідні (за атомом Оксигену та Нітрогену). За наявності основного каталізу, характерне відщеплення ацилокси-групи з утворенням *N*-заміщених похідних сульфолану-2, що пов'язано із наявністю рухливого протону в α -положенні сульфоланового циклу. Отже, вдалим методом синтезу тетрагідротіофен-1,1-діоксидів, анельованих оксазолідиноновим циклом, є взаємодія аміноспиртів з трифосгеном; тоді як використання методів, які припускають двостадійний механізм (через утворення уретанів, *Вос*-похідних та ін.) є не ефективним для обох ізомерів.

3.4. Квантово-хімічне дослідження структури *транс*- та *цис*-3-гідрокси-4-аміносульфоланів

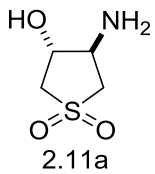
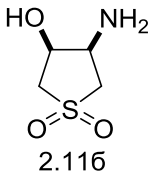
Раніше авторами роботи [78] було показано, що ацилювання *транс*-аміноспирту (**1.2**) хлорангідридами кислот приводить до утворення діацильованих похідних (розділ 1.3, схема **1.22**). Нами при ацилюванні *транс*- та *цис*-4-аміно-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксидів (**2.11a, б**) хлорангідридами заміщених бензойних кислот в м'яких умовах було виділено N-моноацильовані похідні; а ацетилхлоридом або оцтовим ангідридом - суміш N- та O-моноацильованих похідних (розділ 3.1, схема **3.1**). При взаємодії ізомерних аміноспиртів (**2.11a, б**) з такими C-електрофілами, як N,N-карбонілдіімідазол, *Вос*-ангідрид, етилхлороформіат, незалежно від жорсткості умов та надлишку реагенту, наявності сильних основ в якості каталізатора, виділено виключно відповідні *біс*-похідні (розділі 3.3, схема **3.8**), хоча в літературі наведено ряд випадків, коли реакція відбувається виключно по аміногрупі або одразу з утворенням оксазолідинону [161; 253-255].

Для пояснення отриманих даних щодо утворення виключно *біс*-похідних (**3.40-3.42; 3.44**) при взаємодії з сильними C-електрофілами, було проведено квантово-хімічне дослідження структури ізомерних аміноспиртів (**2.11a, б**). Значення повної енергії для *цис*-аміноспирту (**2.11б**) [розрахункове наближення BHandHLYP/6-311++G(d,p)] на 9.0 кДж/моль менше, ніж для *транс*-ізомеру (**2.11a**), що можна пояснити наявністю внутрішньомолекулярного водневого зв'язку (між атомом Гідрогену гідроксильної групи та атомом Нітрогену аміногрупи) у молекулі *цис*-аміноспирту (**2.11б**). Крім того, слід зазначити присутність в обох молекулах додаткової взаємодії між атомом Гідрогену аміногрупи та сульфоксидним 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 [270], наведений у таблиці 3.2, показує, що

на атомі Нітрогену в обох ізомерах (**2.11a**, **б**) створюється дещо більший заряд, ніж на атомі Оксигену.

Таблиця 3.2

Розподіл зарядів на атомах *транс*- та *цис*-4-аміно-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксидів (**2.11a**, **б**)

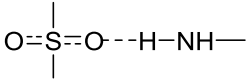
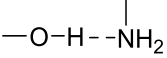
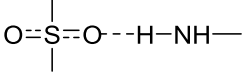
	Величини зарядів на атомах сполук	
Атоми	 2.11a	 2.11б
O (гр. OH)	- 0.754	- 0.748
N (гр. NH ₂)	- 0.865	- 0.892
S (гр. SO ₂)	+ 2.120	+ 2.120
O, O (гр. SO ₂)	- 0.987; - 0.951	-0.984; - 0.954

Поряд із встановленням ключових геометричних параметрів досліджуваних систем, що відображають утворення відповідних водневих зв'язків, значну зацікавленість викликає також топологічний аналіз розподілу електронної густини в молекулах цих структур в рамках АІМ-теорії Бейдера [271; 272], згідно з якою, взаємодії, що характеризуються існуванням критичних точок типу (3,-1), можуть розглядатися як типові хімічні (у тому числі й водневі) зв'язки. Розраховані в наближенні BHandHLYP/6-311⁺⁺G(d,p) значення електронної густини ($e/(\text{ат.од})^3$) у критичних точках (3,-1), які наведені в таблиці 3.3, добре корелюють з довжинами відповідних водневих зв'язків (Å), тоді як величини Лапласіана електронної густини (еліптичності) відповідають їх енергіям.

Таким чином, встановлено, що у випадку *транс*- та *цис*-4-аміно-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксидів (**2.11a**, **б**) на атомах Нітрогену та Оксигену величини зарядів близькі за значеннями, тому в ряді випадків взаємодія з сильними С-електрофільними реагентами приводить до утворення похідних за обома атомами.

Таблиця 3.3

Характеристики водневих зв'язків для аміноспиртів (**2.11a, б**)

Сполука	Групи атомів, між якими існує водневий зв'язок	Характеристики водневого зв'язку			
		Довжи на зв'язку, Å	торсіонний кут, °	розподіл електронної густини, e/(ат.од) ³	енергія, e/(ат.од) ⁵
2.11a		2.345	133.5	0.013	0.043
2.11б		2.126	118.2	0.024	0.086
		2.340	133.3	0.013	0.043

3.5. Синтез тетрагідротіофен-1,1-діоксиду, анельованого морфоліновим циклом

Сполуки з морфоліновим циклом розповсюджені у природі. Ряд природних та синтетичних сполук мають фармакологічний ефект різнонаправленої дії, зокрема, такої як анальгетична, протизапальна, антидепресантна, антибактеріальна, супресантна, протигрибкова, протитуберкульозна, антиоксидантна, протипухлинна та інші [161; 273]. Морфоліни (1,4-морфоліни, морфолін-2-они, морфолін-2,3-діони) застосовуються для синтезу енантімерно чистих α -амінокислот та β -аміноалкоголей [161; 274-279] та як білдінг-блоки для фармацевтично важливих сполук [280; 281].

Хоча розробка методів синтезу похідних потенційно біологічно активного тетрагідротіофен-1,1-діоксиду, анельованого морфоліновим циклом (**3.53**) викликає значний інтерес, однак раніше не проводились дослідження в цьому напрямку. Нами було апробовано ряд підходів до синтезу такої біциклічної гетероциклічної системи, зокрема, синтези на основі віцинальних аміноспиртів та їх N- та O-заміщених аналогів (схеми **3.12, 3.13**).

Спроби прямого замикання морфолінового циклу із застосуванням таких вихідних речовин як 3,4-дибромтетрагідротіофен-1,1-діоксид (**3.54**), 4-азидо-3-гідрокситетрагідротіофен (**1.52**) та 3-гідрокси-2,3-дигідротіофен-1,1-діоксид (**1.3**) виявились невдалими (схема **3.12**, умови i-vi, за загальними методиками [282-285]). Так, алкілування сполуки (**1.52**) пропаргілбромідом (схема **3.12**, умови iv, за загальною методикою [284; 285]) не відбувається: азидогрупа є доброю відхідною групою, а протон у α -положенні сульфоланового циклу є досить рухливим, тому за умов лужного каталізу відбувається конкуруючий процес елімінування, що приводить до спирту (**1.3**).

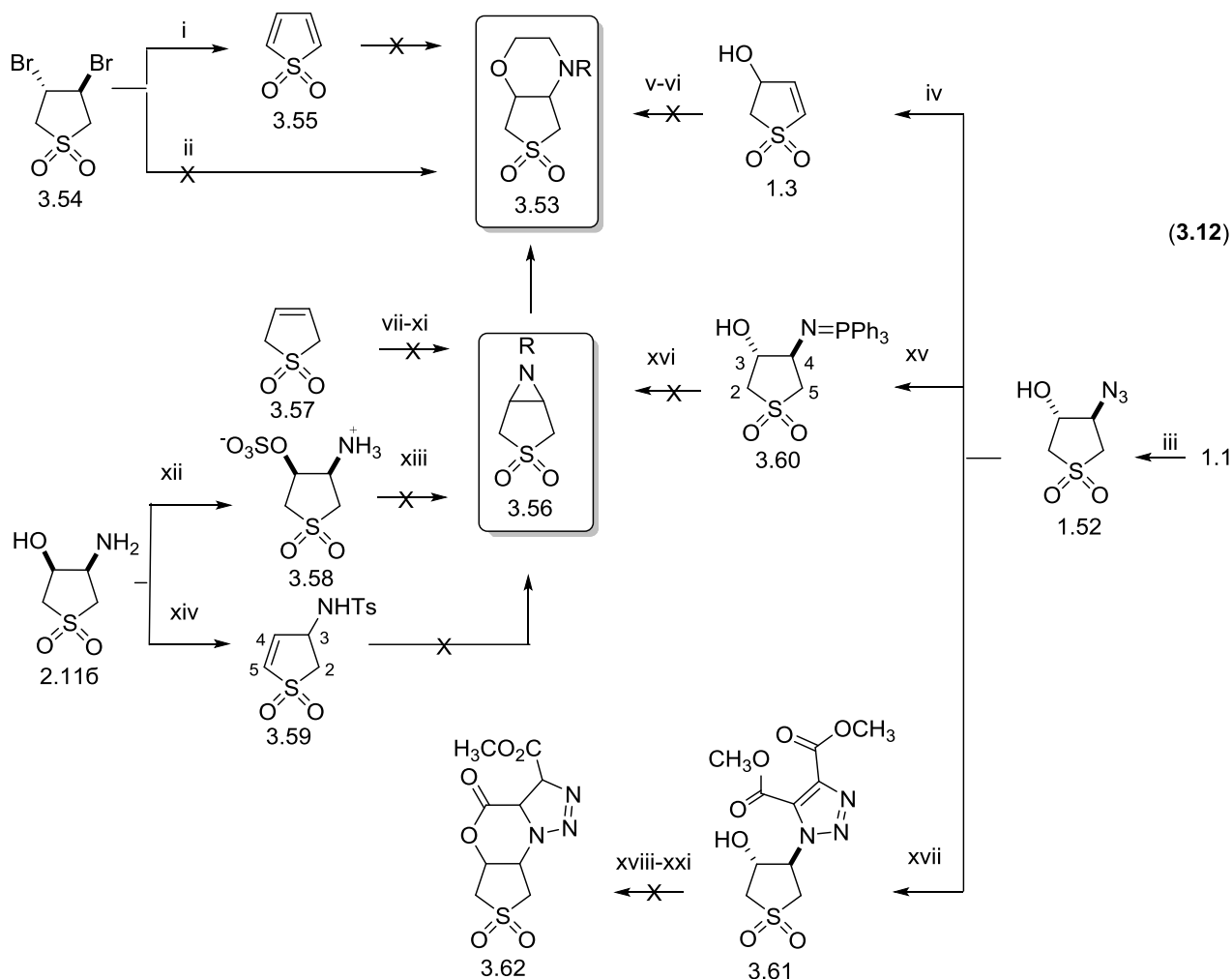
Одним із підходів, який може бути застосованим для синтезу морфолінів, є розширення азиридиновго циклу [161]. Нами було апробовано ряд методів по синтезу азиридиноссульфолану (**3.56**), використовуючи сполуки (**1.52**; **2.116**; **3.57**) як вихідні речовини (схема **3.12**, умови xii-xvi, за загальними методиками [286-292]).

Сульфолен-3 (**3.57**) не вдалось ввести в реакцію циклізації (схема **3.12**, умови vii-xi, за загальними методиками [286-289]). В ряді випадків, зокрема в реакціях із азидами (умови vii-ix, схема **3.12**), така пасивність сполуки (**3.57**), порівняно із сульфолоном-2, пов'язана із значно нижчим частково позитивним зарядом на атомі Карбону C³.

В модифікованих умовах синтеза Венкера, при взаємодії аміноспирту (**2.116**) з хлорсульфоною кислотою (схема **3.12**, умови xii, xiii, за загальною методикою [290]) виділено *цис*-4-амінотетрагідротіофен-1,1-діоксид-3-сульфо кислоту (**3.58**), подальша циклізація якої не відбувається.

У випадку взаємодії аміноспирту (**2.116**) з тозилхлоридом (схема **3.12**, умови xiv, за загальною методикою [291]), утворення N-тозильного похідного азиридину (**3.56**) не відбувається; виділено N-(1,1-діоксид-2,3-дигідротіофен-3-іл)-4-метілфенілсульфонамід (**3.59**). Логічно припустити, що тозилування аміноспирту (**2.116**) відбулося відразу за обома групами, і тозилоксигрупа, як хороша відхідна група, легко відщеплюється з утворенням ненасиченого продукту (**3.59**), подальша циклізація якого ускладнена за рахунок віддаленності реакційних

центрів та зниженої нуклеофільності атома Нітрогену через електроноакцепторний вплив сульфоксидної групи.



i) $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (1 екв.), Et_3N (2 екв.), CH_2Cl_2 , к.т.; ii) $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (3 екв.), діоксан, к.т.; iii) NaN_3 (1 екв.), NH_4Cl (1 екв.), к.т.; iv) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Br}$ (1.3 екв.), NaH (1.5 екв.), ТГФ 0°C ; потім кип. 12 год; v) $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ (1 екв.), CH_2Cl_2 , кип. 5 год; vi) $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3 \cdot \text{HCl}$ (1 екв.), C_6H_6 , MeOH , кип. 20 год; vii) BnN_3 (1 екв.), діоксан, кип. 25 год; viii) BnN_3 (1 екв.), діоксан, мікрохвильове опромінення (300 Вт), 35 хв; ix) $4\text{-NO}_2\text{PhN}_3$ (1 екв.), CH_2Cl_2 , кип. 10 год; x) PhthNH_2 (1.4 екв.), $m\text{-CPBA}$ (3 екв.), $(\text{CH}_3)_4\text{NI}$ (0.2 екв.), K_2CO_3 (3 екв.), EtOAc , 40°C , 12 год; xi) NBS (1.1 екв.), V_2O_5 (5 моль%), ArSO_2NH_2 (1 екв.), CH_2Cl_2 , кип. 20 год; xii) ClSO_3H (1 екв.), ТГФ, кип. 12 год; xiii) Na_2CO_3 (5 екв.), H_2O , кип. 6 год; xiv) TsCl (2.2 екв.), K_2CO_3 (4 екв.), MeCN , мікрохвильове опромінення (300 Вт), 5 хв; xv) Ph_3P (1 екв.), MeCN , к.т.; xvi) MeCN , кип. 35 год; xvii) DMAD (1.2 екв.), H_2O , 60°C , 6 год; xviii) NaH (1.2 екв.), ТГФ, кип. 8 год; xix) PhMe , кип. 21 год; xx) DIPEA (10 екв.), PhMe , кип. 58 год; xxi) HCl (5 екв.), $i\text{-PrOH}$, кип. 31 год

В спектрі ЯМР ^1H сульфонаміду (3.59) присутні трьохпротонний синглет метильної групи при 2.5 м.ч., однопротонні мультиплети протонів H^{2a} , H^{2b} при 3.34 та 3.53 м.ч., H^3 - при 5.57 м.ч. В області слабкого поля розташовані два двопротонні дублети n -заміщеного бензольного кільця (7.41 та 7.93 м.ч.) та сигнали протонів H^5 та H^4 , які знаходяться при подвійному зв'язку (6.51 та 6.69 м.ч.), і є найбільш характеристичними для даної сполуки. Сполука (3.59)

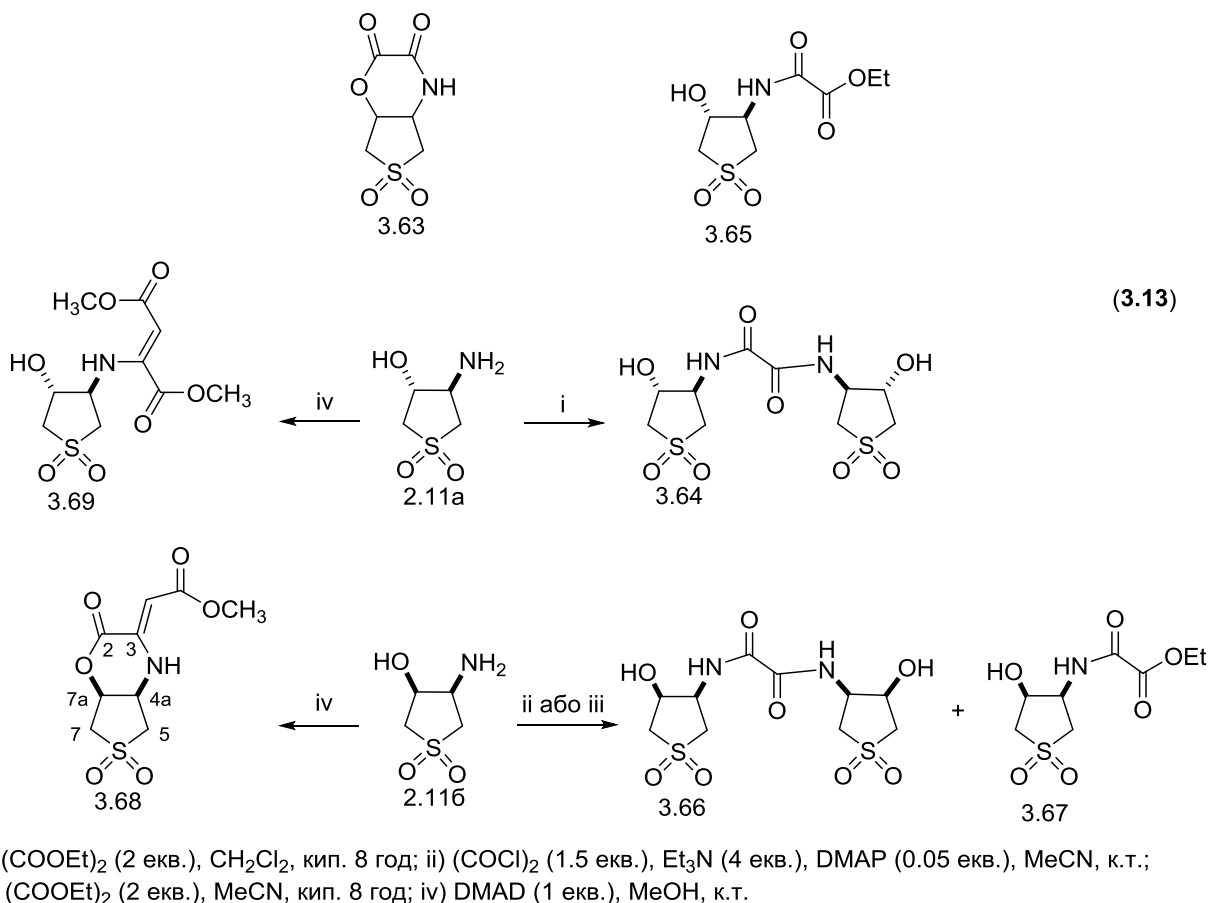
була раніше частково описана (без наведення спектральних характеристик) авторами [293].

При взаємодії азиду (**1.52**) з трифенілфосфіном (схема **3.12**, умови xv, xvi, за загальними методиками [292]) виділено сполуку (**3.60**), подальше кип'ятіння якої не приводить до утворення оксазофосфолідину, який є інтермедіатом при замиканні азиридинового циклу (**3.56**). Ймовірно, утворюється Z-форма сульфолану (**3.60**), що перешкоджає замиканню циклу через просторову віддаленість реакційних центрів. Віднесення сигналів у спектрах ЯМР *транс*-4-[(трифенілфосфориліден)аміно]-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксиду (**3.60**) виконано з використанням методів COSY та HSQC.

Взаємодія азиду (**1.52**) з диметилацетилендикарбоксилатом (DMAD) (схема **3.12**, умови xvii, за загальною методикою [294]) приводить до дієстеру (**3.61**). Однак його подальша внутрішньомолекулярна циклізація у морфолінон (**3.62**) не відбувається (схема **3.12**, умови xviii-xxi, за загальними методиками [295; 296]). Ймовірно, це може бути пов'язано із стеричними перешкодами подальшої реакції переестерифікації дієстеру (**3.61**). Будову диметил-1-(*транс*-4-гідрокси-1,1-діоксидотетрагідротієн-3-іл)-1H-1,2,3-триазол-4,5-дикарбоксилату (**3.61**) було підтверджено за допомогою даних ЯМР ^1H , ^{13}C ; однозначне віднесення сигналів протонів H^{2a} , H^{2b} , H^{5a} , H^{5b} здійснено з використанням двовимірних спектрів COSY та HSQC. Характеристичними сигналами в спектрі ЯМР ^1H триазолу (**3.61**) є два трьохпротонні синглети метильних груп при 3.89 та 3.95 м.ч., дублет гідрокси-групи при 6.38 м.ч.

З метою синтезу морфоліндіону (**3.63**) було проведено взаємодію *транс*- та *цис*-4-аміно-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксидів (**2.11a**, **б**) з дієтилоксалатом та хлористим оксалілом (схема **3.13**, умови i-iii, за загальною методикою [297]). Однак обидва ізомери (**2.11a**, **б**) не утворюють циклічних продуктів за обраних умов. У випадку *транс*-аміноспирту (**2.11a**) виділено сульфолани (**3.64**; **3.65**), а *цис*-ізомеру (**2.11б**) – сполуки (**3.66**, **3.67**) (схема **3.13**). Утворення амідів (**3.65**; **3.66**, **3.67**) підтверджено даними мас-спектрів: присутні піки молекулярних іонів з m/z 252.0 [$\text{M}^* + \text{H}^+$], 355.0 [$\text{M}^* - \text{H}^+$], 252.1 [$\text{M}^* + \text{H}^+$] та 250.1 [$\text{M}^* - \text{H}^+$], відповідно.

Автори [298] також відмічають, що у ряді випадків, зокрема для аміноспиртів з об'ємними замісниками, реакція з діетилоксалатом приводить до амідів або оксамідів, а не до відповідних морфоліндіонів, що пов'язано із високим енергетичним бар'єром обертання навколо зв'язку N-C(O) амиду, що ускладнює утворення цисоїдної конформації дікарбонілу, необхідної для замикання циклу. В роботі [298] показано, що використання диметилацетилендикарбоксилата в якості циклізуючого агента дозволяє проводити реакцію в м'яких умовах та з високими виходами виділяти морфолінони, які за потреби можна перетворити на морфоліндіони за допомогою озонолізу. Тому нами було апробовано такий підхід на ізомерних 4-аміно-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксидах (**2.11a**, **6**) (схема 3.13).



При взаємодії *цис*-аміноспирту (**2.116**) з диметилацетилендикарбоксилатом (схема 3.13, умови iv, за загальною методикою [298]) отримано тетрагідротіофен-1,1-діоксид, анельований морфоліноновим циклом (**3.68**). Будова морфолінону (**3.68**) підтверджена даними ІЧ-спектроскопії, спектрів ЯМР ¹H, ¹³C,

мас-спектрометрії. В спектрі ЯМР ^1H сполуки (3.68) міститься повний набір сигналів протонів сульфоланового циклу – однопротонні мультиплети $\text{H}^{5\text{ex},5\text{n}}$, $\text{H}^{7\text{ex},7\text{n}}$, $\text{H}^{4\text{a}}$, $\text{H}^{7\text{a}}$ при 3.41, 3.52, 3.68-3.72, 4.52, 5.44 м.ч., відповідно. Ключовими є сигнали метоксигрупи (тріохпротонний синглет при 3.63 м.ч.) та вінільного протону (синглет при 5.52 м.ч.). Найбільш характеристичними в спектрі ЯМР ^{13}C є сигнали при 168.5, 159.1 м.ч. (сигнали атомів Карбону карбонільних груп) та при 141.3 м.ч. (C^3). В мас-спектрі морфолінону (3.68) містяться піки молекулярних іонів з m/z 260.0, $[\text{M}^*-\text{H}^+]$ та 262.0, $[\text{M}^*+\text{H}^+]$.

Однак у випадку реакції *транс*-ізомера (2.11a) з DMAD очікуваний циклічний продукт не утворюється; виділено сполуку (3.69) (m/z 294.2, $[\text{M}^*+\text{H}^+]$). Ймовірно, замикання морфолінонового циклу у випадку реакції *цис*-аміноспирту (2.11б) з DMAD, пов'язано з особливостями будови реагенту – на першій стадії утворюється більш конформаційно-рухливий адукт, порівняно з амідом (3.67), а диметилацетилендикарбоксилат має лінійну будову, тому саме *цис*-орієнтація замісників є сприятливою для внутрішньомолекулярної реакції переестерифікації.

Таким чином встановлено, що у випадку похідних сульфолану, методи, в яких морфоліновий цикл можна отримати шляхом розширення азиридинового є не вдалим, що пов'язано з складнощами отримання відповідного азиридину (3.56). Взаємодія *транс*- та *цис*-4-аміно-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксидів (2.11a, б) з дітилоксалатом або хлористим оксалілом приводить до утворення відповідних амідів. Вперше було отримано тетрагідротіофен-1,1-діоксид, анельований морфоліновим циклом (3.68) шляхом взаємодії *цис*-аміноспирту (2.11б) з DMAD.

Підбиваючи підсумок численним спробам синтезу сульфоланвмісних біциклічних сполук на основі *транс*- та *цис*-4-аміно-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксидів (2.11a, б) та їх N- і O-заміщених аналогів, які висвітлені в розділах 3.1-3.5, слід зазначити, що лише невелика кількість методів приводить до замикання циклу. Очевидно, що це пов'язане із особливостями субстрату, адже більшість описаних в літературі методик відпрацьована на відкритоланцюгових сполуках, тоді як п'ятичленні циклічні сполуки є більш напруженими порівняно

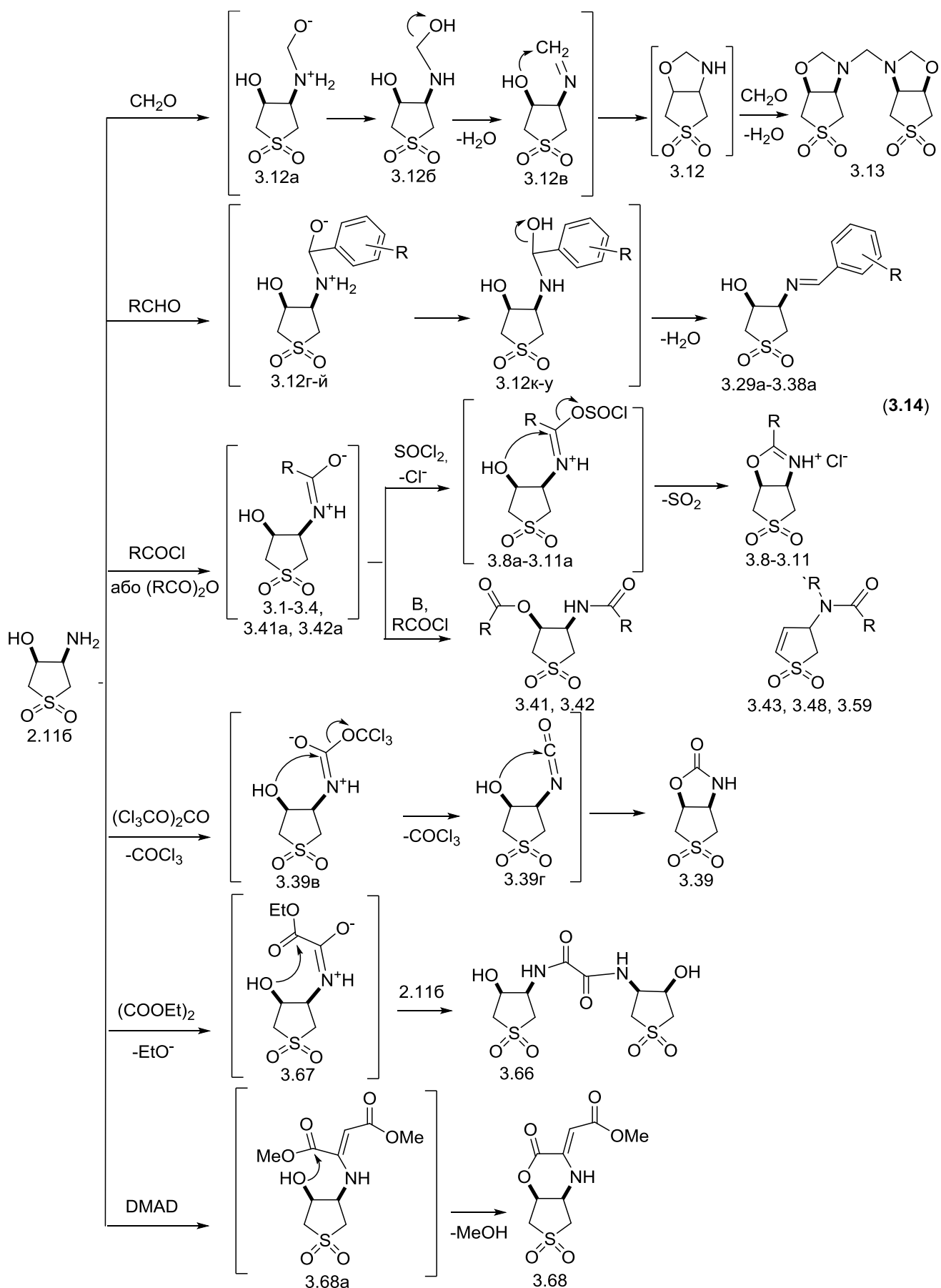
із шестичленними та мають фіксоване в просторі положення замісників, що значно ускладнює синтез анельованих систем. Зокрема авторами [216; 221-223] показаний вирішальний вплив орієнтації замісників та розміру циклу в аміноциклооктанолах на утворення циклічних продуктів в реакції з формаліном, що підтверджено в даній роботі на прикладі аміноспиртів сульфоланового ряду (розділ 3.2.1, схеми **3.3**, **3.4**). Також варто відзначити, що наявність сульфоксидної групи з сильними електроноакцепторними властивостями в молекулах *транс*- та *цис*-аміноспиртів (**2.11a**, **б**) сприяє виникненню на атомах Нітрогену та Оксигену гідроксильної групи близьких за значеннями величин зарядів, а також значному зниженню негативного заряду як на атомі Оксигену гідроксильної групи, так і на атомі Нітрогену аміногрупи, зокрема, порівняно із віцинальними аміноциклопентанолами, тому реакції з слабкими електрофільними реагентами не відбуваються.

Таким чином, анельовані сульфоланвмісні біцикли можна отримати шляхом взаємодії *цис*-4-аміно-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксиду (**2.11б**) з сильними електрофільними реагентами – формальдегідом, трифосгеном, диметилацетилендикарбоксилатом, хлорангідридами оцтової або заміщених бензойних кислот з подальшим використанням хлористого тіонілу у якості дегідратуючого реагента (основні напрямки перетворень *цис*-аміноспирту (**2.11б**) представлені на загальній схемі **3.14**). *Транс*-аміноспирт (**2.11a**) лише в реакції з формаліном замикається в цикл - октагідро-6,12-метанобістієно[3,4-*d*:3',4'-*i*][1,6,3,8]діоксadiaзєцин-2,2,8,8-тетраоксид (**3.16**) (схема **3.4**). Утворення тетрациклу (**3.16**) у випадку *транс*-4-аміно-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксиду (**2.11a**) пов'язано з високою реакційною здатністю та малим розміром молекули реагенту, а також зі значною лабільністю адукту, що утворюється на першій стадії реакції.

Очевидно, що для утворення біциклічних продуктів - тетрагідротіофен-1,1-діоксидів, анельованих 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 (схема 3.14). Так, при взаємодії аміноспирту (2.116) з ароматичними альдегідами (3.18-3.27), на відміну від реакції з формаліном, замикання оксазолідинового циклу не відбувається через ряд чинників: порівняно із сполукою (3.12а), в зв'язку з електронодонорним характером арильного замісника заряд на карбонільному атомі Карбону в адуктах (3.12г-й) є нижчим; наявність кислотного каталізу (10 моль% моногідрату *n*-толуолсульфокислоти) сприяє їх дегідратації з утворенням азометинів (3.29а-3.38а), для яких більш характерна імін-імінна таутомерія (схеми 3.7, 3.14). Варто наголосити, що саме через здатність азометинів сульфоланового ряду до імін-імінної таутомерії (розділ 3.2.2, схема 3.7) ряд методів синтезу гетероциклів, які передбачають утворення імінів на проміжній стадії, для цієї групи сполук є неефективними (зокрема, застосовані для синтезу оксазолінів методи v, vi, viii, схема 3.1).

На прикладі взаємодії аміноспирту (2.116) з такими електрофілами, як хлорангідриди заміщених бензойних кислот (4-нітробензоїлхлорид, 2-фторбензоїлхлорид, бензоїлхлорид), ацетилхлорид, *Вос*-ангідрид, етилхлорформіат та трифосген показано вирішальну роль величини заряду на карбонільному атомі Карбону сполук (3.1-3.4, 3.42а, 3.39в) та каталізу в утворенні гетероциклів (схема 3.14). Так, в реакції сполуки (2.116) з хлорангідридами заміщених бензойних кислот, основними продуктами є *N*-моноацильовані похідні (3.1-3.4), які при дії хлористого тіонілу замикаються в оксазоліни (3.8-3.11). В той же час у випадку взаємодії *цис*-аміноспирту (2.116) з *Вос*-ангідридом або з етилхлорформіатом утворюються аміді (3.41а, 3.42а), в яких через електронодонорний характер алкоксигрупи заряд на карбонільному атомі Карбону нижчий, ніж у сполук (3.1-3.4, 3.39в), що ускладнює їх циклізацію, зокрема за відсутності хлористого тіонілу, а наявність основного каталізу (навіть при еквімольному співвідношенні реагентів, умови їх, схема 3.8) сприяє утворенню *біс*-похідних (3.41, 3.42), які є основними продуктами реакції (схема 3.14).



R=4-NO₂Ph(3.1, 3.8, 3.8a, 3.12г, 3.12к, 3.29a), 2-FPh(3.2, 3.9, 3.9a), Ph(3.3, 3.10, 3.10a, 3.12з, 3.12п, 3.34a), CH₃(3.4, 3.11, 3.11a), 2-NO₂Ph(3.12д, 3.12п, 3.30a), 2,4-F₂Ph(3.12е, 3.12м, 3.31a), 2,4-F₂ClPh(3.12е, 3.12н, 3.32a), 2-ClPh(3.12ж, 3.12о, 3.33a), 4-BrPh(3.12и, 3.12п, 3.35a), 4-FPh(3.12и, 3.12с, 3.36a), 4-EtOPh(3.12ї, 3.12т, 3.37a) 4-Me₂NPh(3.12й, 3.12у, 3.38a)

Використання сильних основ для каталізу у випадку сполук сульфоланового ряду є небажаним, оскільки через наявність рухливого протону в α -положенні сульфоланового циклу легко відбувається їх перетворення на похідні сульфолану-2 (**3.43**, **3.48**, **3.59**) (детальніше в розділах 3.3, 3.5, схеми **3.8**, **3.11**, **3.12**).

Однак, не тільки величина позитивного заряду на атомі Карбону карбонільної групи, що приймає участь у відповідній гетероциклізації є вирішальним чинником для замикання циклу. Так, утворення морфолінонового циклу відбувається при взаємодії *цис*-аміноспирту (**2.116**) з DMAD, а в реакції з діетилоксалатом утворюються відкритоланцюгові сполуки (**3.66**, **3.67**) (схема **3.13**), хоча в аміді (**3.67**) заряд на карбонільному атомі Карбону є значним. Це може бути пояснено особливостями будови реагенту – на першій стадії реакції з DMAD утворюється більш конформаційно-рухливий адукт (**3.68a**), порівняно з амідом (**3.67**), для якого *S-цис*-розташування карбонільних груп не характерне, що перешкоджає атаці гідроксильної групи на атом Карбону карбонільної групи. Оскільки диметилацетилендикарбоксилат має лінійну будову, тому саме *цис*-орієнтація замісників вихідного аміноспирту (**2.116**) є сприятливою для подальшої внутрішньомолекулярної реакції переестерифікації та замикання морфолінонового циклу сульфолану (**3.68**).

РОЗДІЛ 4

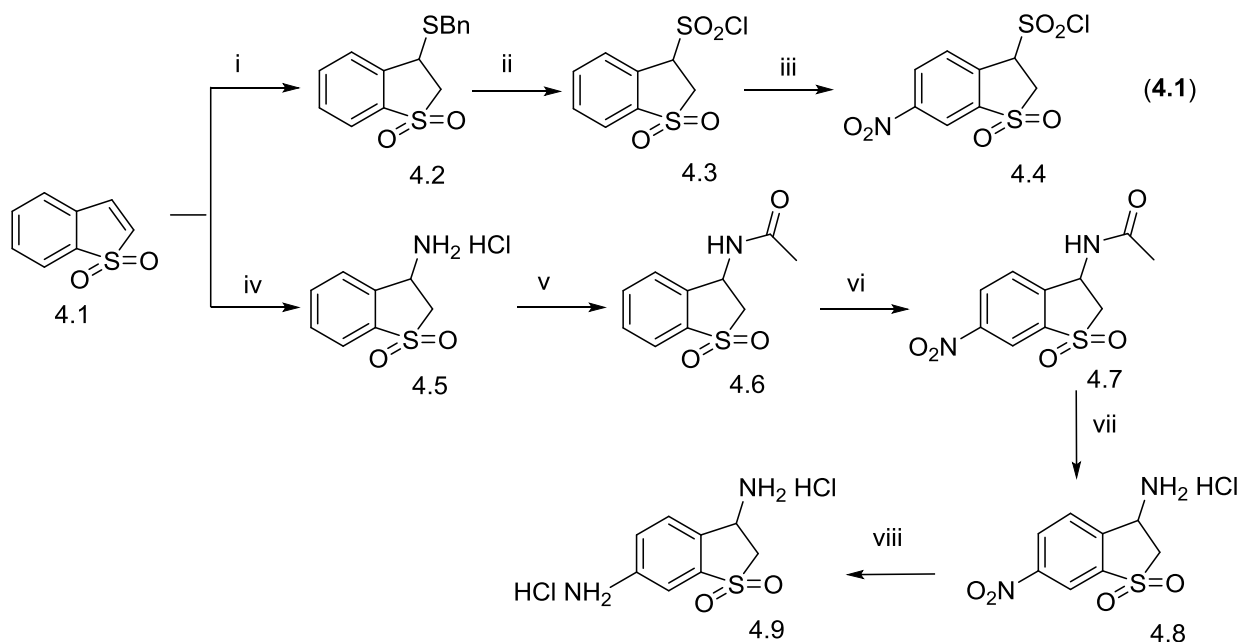
АМІНИ, СУЛЬФОХЛОРИДИ ТА СУЛЬФОНАМІДИ СУЛЬФОЛАНОВОГО РЯДУ

Сульфонаміди є однією із старіших груп лікарських засобів, що використовуються у клінічній практиці більше 70 років, але і зараз не втратили свого важливого значення. Наприклад, за даними на 2011-2012 роки, із 100 кращих фармпрепаратів, близько 10% тих, які або містять сульфонамідний фрагмент, або вводяться сумісно з сульфонамідвмісними препаратами [299; 300]. Це пов'язано з достатньо широким діапазоном фармакологічної активності сульфонамідів - антимікробна, протизапальна, протисудомна, гіпотензивна, антипсихотична, сечогінна, протипухлинна дії [301; 302]. Тому важливим є синтез як нових сульфонамідів, так і нових зручних білдінг-блоків, зокрема, нових сульфонілхлоридів і амінів.

Серед похідних бензо[*b*]-тіофен-1,1-діоксидів є сполуки, що мають протипухлинну, протизапальну дію, можуть бути використані як засоби для лікування різноманітних хвороб судин [303]. Тому було синтезовано нові сульфонілхлориди (4.3; 4.4) та аміни (4.5; 4.8; 4.9) ряду бензсульфолану (схема 4.1), які можуть бути використані як білдінг-блоки в подальших синтезах потенційно біологічно активних сполук.

Вихідною речовиною для синтезу сульфонілхлоридів і амінів ряду бензо[*b*]-тіофен-1,1-діоксиду обрано бензо[*b*]тіофен-1,1-діоксид (4.1). 2,3-Дигідробензо[*b*]тіофен-1,1-діоксид-3-сульfoxлорид (4.3) синтезовано з використанням класичного підходу - окисним хлоруванням (умови ii, схема 4.1) відповідного сульфіді (4.2) (схема 4.1, умови i, за методикою [304]). З метою розширення синтетичного потенціалу 2,3-дигідробензо[*b*]тіофен-1,1-діоксид-3-сульfoxлориду (4.3), було проведено його нітрування (схема 4.1, умови iii, за загальною методикою [305, 306]), яке приводить до продукту (4.4) з невисоким виходом (34%).

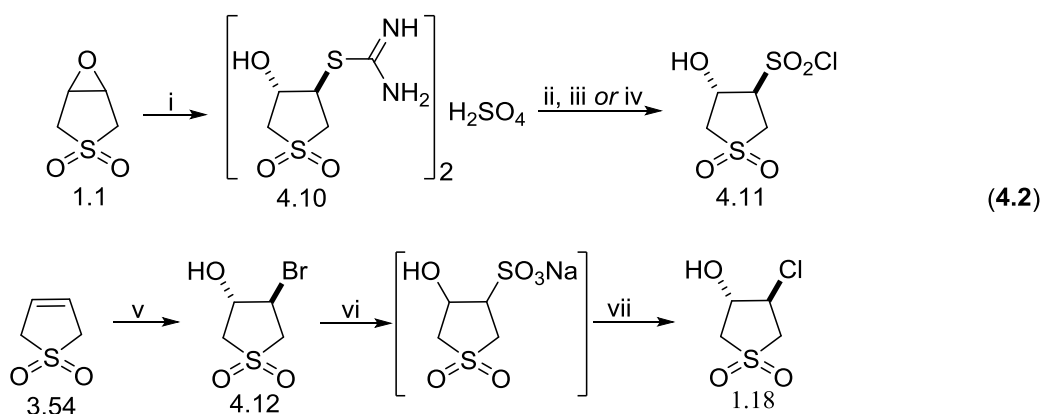
Взаємодія бензсульфолу (4.1) з аміаком (схема 4.1, умови iv, за загальною методикою [307]) приводить до 3-аміно-2,3-дигідробензо[*b*]тіофен-1,1-діоксиду, який обробляли розчином гідрогенхлориду в сухому метанолі, щоб перевести у гідрохлорид (4.5). Оскільки 3-аміно-2,3-дигідробензо[*b*]тіофен-1,1-діоксид є маслоподібною речовиною, то його перетворено на відповідний гідрохлорид для зручності очистки, зберігання та дослідження біологічної активності в подальшому. Для синтезу 7-нітро-3-аміно-2,3-дигідробензо[*b*]тіофен-1,1-діоксиду попередньо проведено захист аміногрупи шляхом ацилювання сполуки (4.5). Отриманий амід (4.6) нітрували (схема 4.1, умови vi, за загальною методикою [305, 306]); після чого захисну групу знімали при нагріванні у водному розчині хлоридної кислоти та отримали при охолодженні осад гідрохлориду аміну (4.8). Діамін (4.9) виділено з кількісним виходом при відновленні нітрогрупи сполуки (4.8) воднем із застосуванням паладію на вугіллі у якості каталізатора (схема 4.1, умови viii). Структура отриманих сполук (4.2-4.9) підтверджена даними ІЧ-спектрів та спектрів ЯМР ^1H , ^{13}C .



i) BnSH , ТГФ, NEt_3 (2 екв.), к.т., 4 год; ii) Cl_2 , $\text{AcOH-H}_2\text{O}$ (10:1), 10-15°C; iii) H^+ , 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^+ , 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

Серед великої кількості сульфохлоридів, сполуки, що містять одночасно сульфонілхлоридну та гідроксильну групи при сусідніх атомах Карбону

зустрічаються досить рідко. В ароматичному ряду такі похідні відомі давно, тоді як кількість подібних сполук аліфатичного ряду невелика [308; 309]. Тому *транс*-4-гідрокситетрагідротіофен-3-сульфонілхлорид-1,1-діоксид (**4.11**) є важливим прекурсором для синтезу сульфоланвмісних гідроксисульфонамідів. Однак єдиний описаний спосіб синтезу сульфонілхлориду (**4.11**) (схема **4.2**, умови ii) [310] є не дуже зручним, оскільки процес окисного хлорування солі (**4.10**) є багатогодинним (7-8 годин) і потребує барботування через реакційну суміш постійного току хлору, особливо за умови отримання хлору лабораторними методами. Нами застосовано ряд підходів до синтезу сульфонілхлориду (**4.11**) (схема **4.2**, умови iii-vii, за загальними методиками [311; 312]). У випадку використання сульфолену-3 у якості вихідної сполуки вдалося отримати лише хлоргідрин (**1.18**), який також утворюється при окисному хлоруванні ізотіуронієвої солі (**4.10**) з виходом близько 10%.



i) $(\text{NH}_2)_2\text{CS}$ (1 екв.), H_2SO_4 (0.5 екв.), H_2O , 60-70 °C, 2 год (83%); ii) Cl_2 (газ, надлишок), $\text{EtOAc-H}_2\text{O}$, 5-10 °C, 8 год (68%); iii) Cl_2 (розчин в CCl_4 , надлишок), $\text{EtOAc-H}_2\text{O}$ (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) NBS (2 екв.), H_2O , 70-75 °C, 3 год (75%); vi) Na_2SO_3 (1.6 екв.), $\text{THF-EtOH-H}_2\text{O}$ (1:2:2 об.), мікрохвильове опромінення (300 Вт), 45 хв, потім vii) SOCl_2 (2.6 екв.), PhH-DMF (70:1), 50 °C, 3 год (64%).

Оскільки застосована нами методика синтезу сульфохлоридів (схема **4.2**, умови v-vii) авторами [311] відпрацьована на відкритоланцюгових сполуках без обговорення механізму перетворень, а при окисному хлоруванні солі (**4.10**) (схема **4.2**, умови ii, iii) утворення хлоргідрину (**1.18**) може відбуватись за різними шляхами (внаслідок нуклеофільного заміщення або приєднання до сульфолену (**1.3**), який може утворюватись з сполуки (**4.10**)), тому орієнтація замісників

останнього викликає певну зацікавленість. Структура виділеного *транс*-4-хлор-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксиду (**1.18**) була підтверджена з залученням спектроскопії ЯМР ^1H , ^{13}C , COSY, HSQC та NOE-дослідів (основні кореляції наведені на рис.4.1).

З метою оптимізації умов проведення синтезу сульфонілхлориду (**4.11**) було запропоновано змінити описану в літературі [310] методику без зміни схеми процесу. Вдалося розробити зручний спосіб синтезу сполуки (**4.11**), застосовуючи для окисного хлорування солі (**4.10**) насичений розчин хлору у тетрахлорметані (схема **4.2**, умови iii). До переваг запропонованого способу синтезу можна віднести простоту виконання: зручно використовувати при отриманні хлору в лабораторних умовах; приготований насичений розчин хлору у тетрахлорметані можна використовувати дозовано та зберігати при низькій температурі (-5 – -10°C). Отриманий продукт (**4.11**) є досить чистим (не менше 93% за спектром ЯМР ^1H), і не потребує додаткової очистки, порівняно з методикою, описаною у літературі [310] (перекристалізація приводить до значних втрат продукту).

Дослідження стереохімічної будови сульфохлориду (**4.11**) є важливим, оскільки це дозволить однозначно визначити структуру утворених сульфонамідів, що є важливим для потенційно біологічно активних сполук. *Транс*-орієнтацію замісників в 3 та 4 положенні сульфоланового циклу вдалося визначити з залученням ^1H , ^{13}C , COSY and HSQC та NOE-дослідів (основні кореляції наведені на рис.4.1).

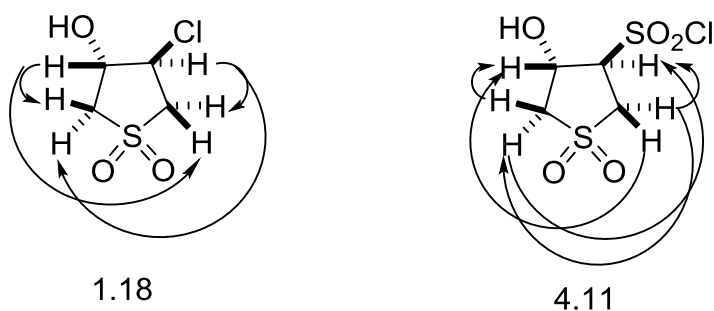
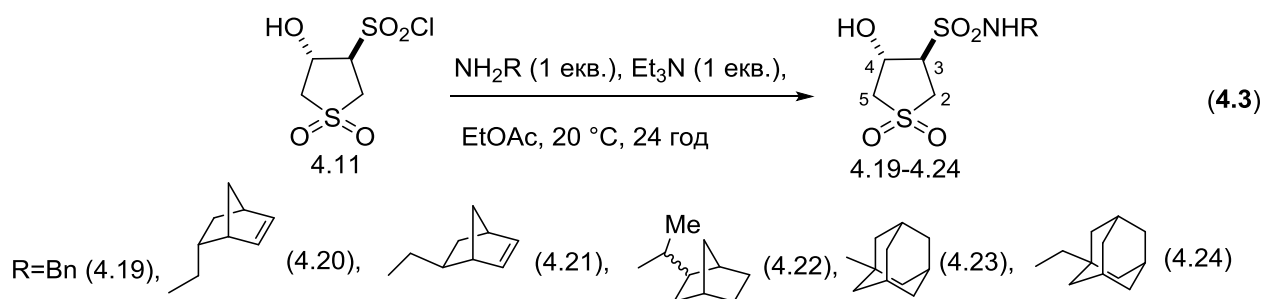


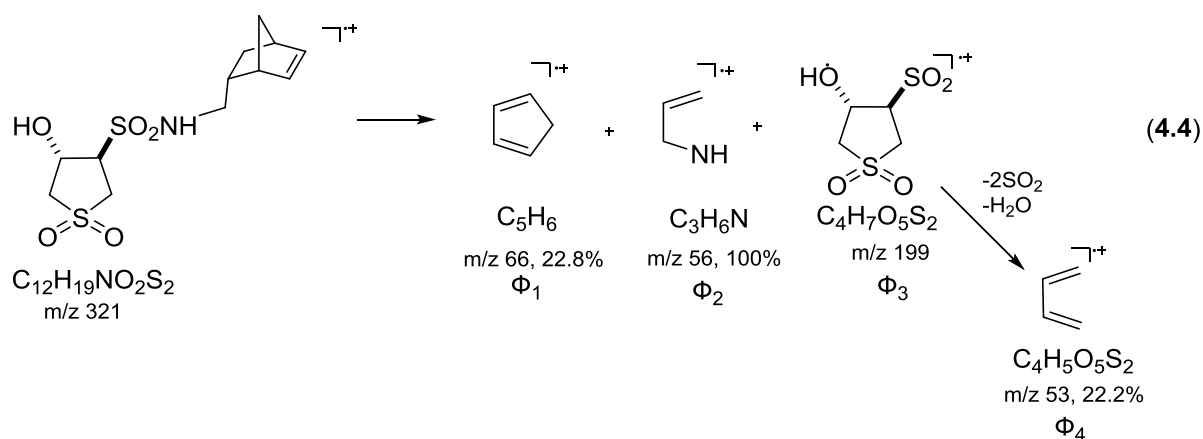
Рис. 4.1. Найважливіші ЯЕО-кореляції в спектрах сполук (**1.18**; **4.11**) (500 МГц, ДМСО- d_6 або $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, відповідно).

Аналіз літературних джерел показав, що є тільки одна робота присвячена вивченню реакційної здатності сульфохлориду (**4.11**): авторами роботи [313] синтезовано кілька сульфонамідів. Раніше були описані сульфонаміди з норборненовими та норборнановим, адамантановим каркасами, які мають властивості антагоністів тромбоксану, проявляють судиннорозширювальну, анальгетичну, протисудомну, антигіпоксичну, транквілізуючу та інші види активності [314-325]. Тому значний інтерес викликає синтез гідроксисульфонамідів, до складу яких входять сульфолановий та каркасний фрагменти.

З метою синтезу потенційно біологічно активних сульфоланвмісних каркасних гідроксисульфонамідів, було проведено взаємодію сульфонілхлориду (**4.11**) з рядом каркасних амінів (**2.1**; **2.2**; **2.5**; **2.6**; **2.7**) та бензиламіном (схема **4.3**). Отримані нові сульфонаміди (**4.19-4.24**) (схема **4.3**) з хорошими виходами (42-87%); продукти очищені за допомогою колонкової хроматографії. Варто відзначити, що гідроксисульфонаміди (**4.19-4.24**) є водорозчинними, що особливо важливо для потенційно біологічно активних сполук.



Будова отриманих сполук (**4.19-4.24**) підтверджена даними ІЧ-спектроскопії, спектрів ЯМР ^1H , ^{13}C . Вірогідний шлях мас-розпаду сульфонаміду (**4.20**), спираючись на дані мас-спектрометрії, подано на схемі **4.4**. У мас-спектрі сполуки (**4.20**) відсутній пік молекулярного йону (m/z 321). Зареєстровані осколючні йони Φ_1 (m/z 66, 22.8 %) та Φ_2 (m/z 56, 100 %) свідчать, що основним шляхом розпаду молекулярного йону є ретродієновий синтез. Гомоліз зв'язку N-S приводить до утворення катіон-радикалу Φ_3 , елімінування оксиду сульфуру (IV) та води від якого дає 1,3-бутадієнільний радикал Φ_4 (m/z 53, 22.2 %).



Таким чином, синтезовано нові сульфохлориди (4.3; 4.4) та аміни (4.5; 4.8; 4.9) ряду бензсульфолану, які можуть бути використані як білдінг-блоки в подальших синтезах потенційно біологічно активних сполук. Розроблено зручний спосіб синтезу *транс*-4-гідрокситетрагідротіофен-3-сульфонілхлорид-1,1-діоксиду (4.11), на основі якого отримано ряд водорозчинних гідроксисульфонамідів (4.19-4.24), в тому числі з каркасними фрагментами.

РОЗДІЛ 5

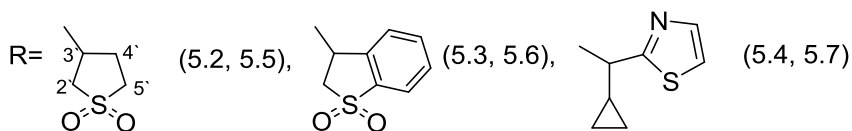
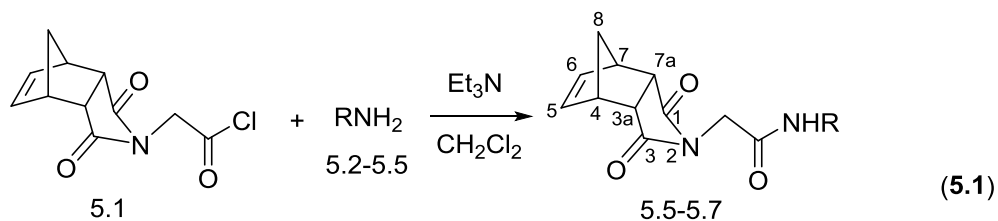
ПОТЕНЦІЙНО БІОЛОГІЧНО АКТИВНІ СПОЛУКИ З КАРКАСНИМ ФРАГМЕНТОМ

Каркасні сполуки, зокрема, з норборнановим, норборненовим та адамантановим фрагментами мають значний фармакологічний потенціал та є промислово доступними [162; 172-183]. 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.

Відомо, що протеїнкінази є ключовими медіаторами різних клітинних реакцій. Зокрема, при багатьох захворюваннях, у тому числі при онкологічних патологіях, спостерігається дерегуляція протеїнкіназної активності. Тому високоактивні й селективні інгібітори кіназ, зокрема CK2 та FGFR-1, можуть бути попередниками протиракових лікарських засобів.

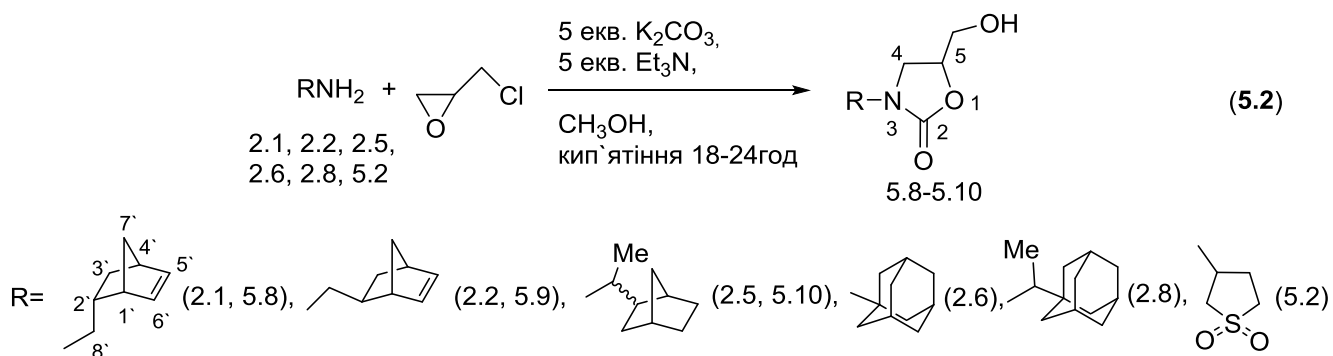
Використовуючи методологію раціонального драг-дизайну, було проведено пошук нових інгібіторів протеїнкіназ CK2 та FGFR-1 серед похідних сульфолану та каркасних амінів – норборнену, норборнану, адамантану (розділ 6.2). З віртуальної бібліотеки, що налічувала близько 2000 сполук, було виділено топ 28 сполук для кінази FGFR1 та топ 26 для CK2, які з високою долею вірогідності можуть бути інгібіторами відповідних кіназ.

Нами було здійснено направлений синтез нових сполук з норборненовим та сульфолановим фрагментами (3.61, 5.5-5.7) (схеми 3.12, 5.1), які, на нашу думку, є найбільш перспективними потенційними інгібіторами кіназ CK2 та FGFR-1. Амід (5.5-5.7) отримані при взаємодії еквімольних кількостей хлорангідриду (5.1) та амінів (5.2-5.4) в дихлорметані в присутності триетиламіну за кімнатної температури (схема 5.1). Структура отриманих продуктів (5.5-5.7) підтверджена даними ^1H ЯМР-спектроскопії.



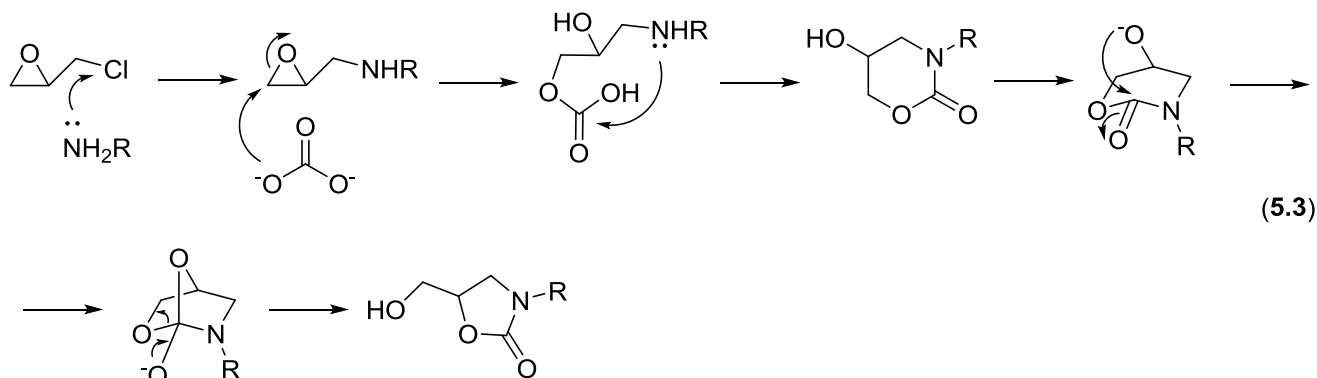
(-)-Цитоксазон - один з метаболітів *Streptomyces sp.*, що має функції імуномодулятора та цитокінового модулятора [326, 327]. Відомо, що модифікація відомих природних або синтетичних лікарських засобів є одним із методів пошуку нових біологічно активних сполук. Так, в *in vitro* дослідях авторами [328] було недавно показано, що похідні цитоксазону проявляють значну протипухлинну активність по відношенню до клітинних ліній раку простати та легень, індукуючи апоптоз. На нашу думку є цікавим поєднання оксазолідинового та каркасного фрагментів. Тому було проведено синтез потенційно біологічно активних оксазолідинонів, які є N-заміщеними аналогами цитоксазону (схема 5.2).

Для синтезу оксазолідинонів було проведено реакцію епіхлоргідрину з каркасними амінами (2.1; 2.2; 2.5; 2.6; 2.8) та 3-аміносульфоланом (5.2) за загальною методикою [329] (схема 5.2).



Взаємодія з амінами (2.6; 2.8) та 3-аміносульфоланом (5.2) не відбувається, що ймовірно, пов'язано із значним стеричним об'ємом замісників при атомі Нітрогену. Таке припущення корелюється із запропонованим авторами [329] механізмом замикання оксазолідинового циклу (схема 5.3). В решті випадків

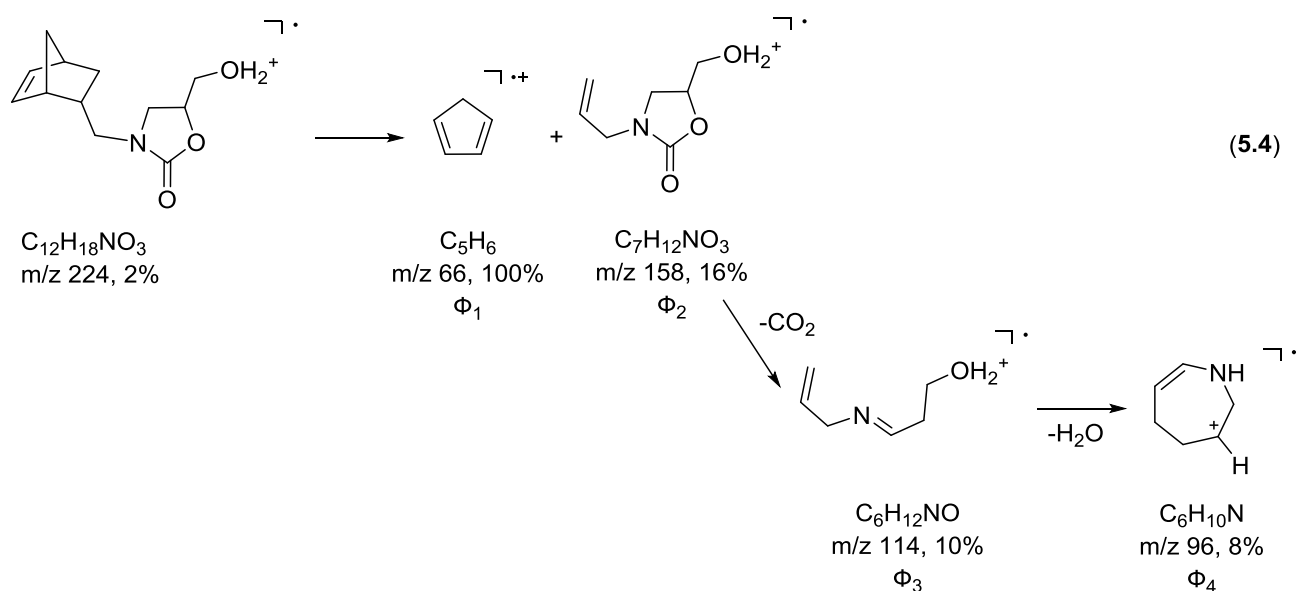
виділені нові оксазолідинони з каркасними фрагментами (5.8-5.10) з помірними виходами (схема 5.2).



В ІЧ-спектрах сполук (5.8-5.10) присутні смуги в області 1107-1112 cm^{-1} та 1736-1741 cm^{-1} , що характеризують валентні коливання груп C-O-C=O та C=O , відповідно. В області 3400-3450 cm^{-1} знаходиться широка смуга поглинання валентних коливань гідроксильної групи.

Розглянемо спектр ЯМР ^1H сполуки (5.8) більш детально. Найбільш характеристичними для оксазолідинового циклу є мультиплети нееквівалентних протонів груп C^4H_2 та CH_2OH при 2.77, 3.34 та 3.44, 3.57 м.ч., відповідно. Сигнал H^5 знаходиться при 4.48 м.ч., що добре корелюється з його розташуванням поруч з двома електроноакцепторним групами (атом Оксигену гетероциклу та гідроксиметильна група), а протону гідроксильної групи - при 5.12 м.ч. у вигляді уширеного синглету. Також в спектрі міститься повний набір сигналів протонів норборненового фрагмента.

Структура 5-(гідроксиметил)-3-(біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметил)оксазолідин-2-она (5.8) додатково підтверджена даними мас-спектрометрії. В мас-спектрі сполуки (5.8) відсутній пік молекулярного іона, але є сигнал $[\text{M}^*+\text{H}]$ (m/z 224.2%). Ймовірний шлях фрагментації оксазлідинону (5.8) поданий на схемі 5.4. Так, катіон-радикал $[\text{M}^*+\text{H}]$ зазнає ретро-дієнового розпаду з утворенням іонів Φ_1 (m/z 66, 100%) та Φ_2 (m/z 158, 16%). Потім частинка Φ_2 зазнає декарбоксилювання і перетворюється на іон Φ_3 (m/z 114, 10%), елімінування води від якого дає катіон-радикал Φ_4 (m/z 96, 8%).



Таким чином, синтезовано ряд нових потенційно біологічно активних сполук, зокрема амідри та оксазолідинони з каркасними фрагментами (5.5-5.10). Показано, що об'ємні замісники при атомі Нітрогену амінів перешкоджають замиканню оксазолідинового циклу у реакції з епіхлоргідрином в присутності карбонату калію та триетиламіну.

РОЗДІЛ 6

ФАРМАКОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ СИНТЕЗОВАНИХ СПОЛУК

У сучасних умовах при створенні інноваційних лікарських препаратів мають враховуватись високі вимоги щодо їх ефективності та безпечності. Існуючі лікарські засоби не завжди мають задовільні хіміотерапевтичні та фармакологічні властивості, тому є актуальним створення нових хіміотерапевтичних препаратів.

Сульфонові фрагменти все частіше використовуються у якості неklasичних 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 [330; 331]. Зважаючи на це, близько 30 років тому почався активний пошук лікарських препаратів сульфонові 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 (розглянуто у розділі 1.4). Крім того, сульфолан та його похідні (епоксисульфолан, сульфолен, заміщені сполуки) промислово доступні, проявляють високу реакційну здатність щодо широкого кола реагентів.

В даному розділі приведено дані щодо *in silico*, *in vitro* та *in vivo* досліджень фармакологічної активності ряду синтезованих сполук, зокрема їх протипухлинної, протимікробної та протигрибкової, нейротропної дії.

6.1 Протипухлинна активність (*in vitro* дослідження)

Відомо, що смертність від онкологічних захворювань займає третє місце в світі, після захворювань серцево-судинної та дихальної систем. На даний час є ряд препаратів, що використовуються при лікуванні раку, однак вони є

токсичними і недостатньо ефективними, тому пошук нових сполук з протипухлинною активністю є актуальною задачею.

Протипухлинну активність синтезованих сполук вивчали методом високоефективного біологічного скринінгу згідно до міжнародної наукової програми Національного інституту здоров'я США - DTP (Developmental Therapeutic Program) Національного інституту раку (Бетезда, Меріленд, США) [332-334]. У результаті віртуального прескринінгу 9 синтезованих сполук (**2.11a, б; 2.13a, б; 2.14б; 2.15б; 3.15; 4.20; 4.21**), для I фази досліджень на протипухлинну активність відібрано 4 перспективні сполуки – ізомерні аміноспирти (**2.13a, б**), оксазолідин (**3.15**) та сульфонамід (**4.20**) з каркасними фрагментами. Первинний протипухлинний *in vitro* скринінг полягав у тестуванні сполук при одній стандартній концентрації 10мкмоль на 60 лініях ракових клітин людини, отриманих з 9 різних типів раку (лінії недрібноклітинного раку легень, молочної залози, яєчників, лейкемії, епітеліального раку товстої кишки, нирок, меланоми, раку простати та ЦНС). Експеримент проводили шляхом оцінки кількості клітин та представляли як результат відсотка росту клітин кожної лінії раку у порівнянні з необробленими контрольними лініями клітин; отримані дані подані у таблиці Б1. Протиракова активність досліджуваних сполук визначається у відповідності із значенням 100, що означає відсутність інгібування. Значення 90 означає інгібування росту на 10%; 0 – відсутність росту, а від'ємні значення – загибель клітин. Результати досліджень показали, що сполуки (**2.13a, б; 3.15; 4.20**) проявляють помірну різносторонню спрямованість протипухлинної дії. *Транс*-аміноспирт (**2.13a**) має найбільш виражену дію на клітинні лінії SNB-75 раку ЦНС, OVCAR-5 раку яєчників, UO-31 раку нирок (інгібування росту на 18.29, 15.41, 11.21%, відповідно), а *цис*-ізомер (**2.13б**) – на HCT-116 раку прямої кишки, SK-MEL-5 та UACC-257 меланоми (інгібування росту на 10.18, 10.44, 11.24%, відповідно). Сульфонамід (**4.20**) проявляє активність щодо клітинних ліній HOP-92 недрібноклітинного раку легень, HCC-2998 та SW-620 раку прямої кишки, UO-31 раку нирок та MDA-MB-468 раку молочної залози (інгібування росту на 13.03, 20.56, 10.32, 11.24, 11.70%, відповідно). Серед досліджених сполук (**2.13a, б; 3.15;**

4.20), оксазолідин (**3.15**) має найширший спектр дії (сповільнює ріст клітин семи різних типів раку) та найбільш виражену вибірккову активність щодо клітинних ліній двох типів раку - SR лейкемії та SNB-75 раку ЦНС. Зокрема, речовина (**3.15**) інгібує ріст клітинних ліній HCT-116 раку прямої кишки на 15.07%, LOX IMVI меланоми на 11.21%, UO-31 раку нирок на 10.23%, MCF7 та MDA-MB-468 раку молочної залози на 15.24 та 14.04%, відповідно; SR лейкемії на 28.79%, SNB-75 раку ЦНС на 23.63%.

6.2 Інгібітори протеїнкіназ (*in silico* дослідження)

Найбільш сучасним у розробці нових лікарських засобів є підхід, відомий під назвою «раціональний дизайн ліків», або драг-дизайн, який ґрунтується на передбаченні механізму взаємодії рецептора і ліганду на молекулярному рівні. Найчастіше лікарський препарат є молекулою, що активує чи пригнічує функцію біомолекули, наслідком чого є фармакотерапевтичний ефект, корисний для пацієнта.

Відомо, що підвищена експресія та активність протеїнкінази СК2 (раніше відома як казеїн кіназа II) спостерігається в клітинах пухлин шиї, голови, нирок, грудей, легень, простати, а також при множинній мієломі та лейкемії. Хоча роль СК2 у пухлиноутворенні повністю не з'ясована, однак негативний вплив на механізми контролю апоптозу та її підвищена активність у тканинах з прискореною проліферацією та багатьох пухлинах дає змогу розглядати її як суттєвий фактор процесів росту пухлин, що реалізуються через регуляцію онкосупресорів та онкогенів. Окрім того, СК2 відіграє значну роль у перебігу запальних процесів [335—337]. У дорослих організмів рецепторна протеїнкіназа FGFR1 регулює гомеостаз та відновлення тканин, ангіогенез, запалення та диференціацію адипоцитів. Точкові мутації, ампліфікація чи надекспресія гена FGFR1 спостерігається при декількох онкологічних захворюваннях, таких як лімфома, меланома, гліома, рак легень, грудей, простати та ін. [338—343].

Таким чином, нові високоактивні та селективні інгібітори протеїнкінази CK2 можуть бути застосовані для розробки протиракових, противірусних та протизапальних препаратів, а FGFR1 – для лікування атеросклерозу та раку.

У відділі біомедичної хімії інституту молекулярної біології і генетики НАН України під керівництвом д.х.н. Ярмолюка С.М., використовуючи методологію раціонального драг-дизайну, було проведено пошук нових інгібіторів протеїнкіназ CK2 та FGFR-1. Для проведення аналізу згенерованої віртуальної бібліотеки, що налічувала близько 2000 сполук (похідних сульфолану, каркасних амінів – норборнену, норборнану, адамантану) було використано рецептор-орієнтований віртуальний скринінг. Докінг проводився в АТФ зв'язувальні сайти протеїнкіназ CK2 (код бази даних RCSB 3NSZ - 1.30Å) та FGFR1 (код бази даних RCSB 3GQI – 2.50Å), за допомогою програми Autodock 4 [344], препроцесинг та обробка результатів велась за допомогою програми MGL Tools [345]. Взяті для докінгу структури є кіназними доменами в активному стані. Сполуки, що зв'язуються з ними, є АТФ-конкурентними інгібіторами протеїнкіназ другого типу, до яких належить більшість відомих на сьогоднішній день інгібіторів кіназ.

Ранжування лігандів проводилось за енергією зв'язування з кіназним доменом. Для цього використовується скорингова функція програми Autodock4, що оцінює вільну енергію зв'язування ліганду з рецептором (кДж/моль), при цьому менші значення відповідають більш сильним інгібіторам. Проведено визначення наявності водневих зв'язків між лігандом та кіназами; а також оцінка водневих зв'язків з консервативними залишками лізину, аспарагіну та глутаміну, що характеризує більшість інгібіторів протеїнкіназ. Проведено візуальну оцінку ліганду в сайті зв'язування з метою вилучення сполук що мають нереалістичне положення в сайті зв'язування АТФ.

Серед віртуальної бібліотеки похідних сульфолану, каркасних амінів було виділено топ 28 сполук (**3.61, 5.5, 5.7, 6.1-6.25**) для кінази FGFR1 та топ 26 (**5.6, 6.8, 6.9, 6.12, 6.17, 6.24, 6.26-6.44**) для CK2 із найменшою вільною енергією зв'язування за даними скоринг-функції; отримані дані подано у таблицях Б2 та Б3, відповідно. Вказані сполуки (**3.61, 5.5-5.7, 6.1-6.44**) в основному є амідами,

імідами, сульфонамідами, аміноспиртами, що містять норборнаний та/або сульфоановий фрагменти, та можуть бути інгібіторами відповідних кіназ з високою долею вірогідності. Похідні ендикового ангідриду (**6.3**, **6.6**, **6.16**) були раніше синтезовані і описані в дисертації О.В. Крищик [346]. В даній роботі здійснено направлений синтез ряду нових сполук з норборновим та сульфоановим фрагментами (**3.61**, **5.5-5.7**) (розділ 5), які, на нашу думку, є найбільш перспективними потенційними інгібіторами кіназ CK2 та FGFR-1.

6.3 Протимікробна та протигрибкова активності (*in vitro* дослідження)

Для забезпечення сучасного високого рівня якості лікування і профілактики більшості захворювань інфекційно-запального характеру, широко застосовують хіміотерапевтичні засоби. Однак, лікарські засоби не завжди мають задовільні хіміотерапевтичні та фармакологічні властивості, що найчастіше пов'язано з резистентністю мікроорганізмів до них. Саме тому є актуальним створення нових хіміотерапевтичних препаратів, зокрема шляхом синтезу нових речовин серед різних класів органічних сполук.

Співробітниками лабораторії мікробіології, вірусології та імунології Запорізького державного медичного університету під керівництвом к.м.н. Поліщук Н.М. проведені *in vitro* дослідження протимікробної та протигрибкової активності близько 30 сполук сульфоанового ряду. Для первинного скринінгу було застосовано еталонні тест-культури як грампозитивних, так і грамнегативних бактерій, що належать до різних за морфологічними властивостями клінічно значущих груп збудників інфекційних захворювань, зокрема *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Candida albicans*. Значення визначених МІК (мінімальна інгібуюча концентрація – найменша концентрація антибіотика, достатня, щоб запобігти росту бактерій) та МБК (мінімальна бактерицидна концентрація – найменша концентрація антибіотика, достатня для повної загибелі бактерій), МФК (мінімальна фунгіцидна концентрація – найменша концентрація антибіотика, достатня для

повної загибелі грибку) для синтезованих речовин (**1.70a'**, **1.3**, **1.4**, **2.116**, **2.13a**, **2.136-2.156**, **2.186**, **2.196**, **2.216**, **2.22**, **3.1**, **3.3**, **3.8**, **3.11**, **3.14-3.16**, **3.60**, **3.61**, **3.68**, **4.5**, **4.8**, **4.9**, **4.19**, **4.20**) наведені у таблиці Б4.

Отримані дані свідчать про помірну протимікробну (МІК – 25-200 мкг/мл, МБК – 50–200 мкг/мл) та суттєву протигрибкову дію (МІК – 50-200, МБК – 50-200 мкг/мл) досліджених сполук сульфоланового ряду. Активність щодо інгібування росту мікроорганізмів дещо вища або на рівні препарату порівняння (триметаприму) характерна для сполук (**2.196**, **3.16**) по відношенню до *Escherichia coli*, речовин (**2.22**, **3.14**, **3.16**, **3.61**) - до *Staphylococcus aureus*, сульфоланів (**1.3**, **2.13a**, **2.186**, **2.196**, **2.22**, **3.1**, **3.14**, **3.60**, **3.61**, **4.5**, **4.9**) - до *Pseudomonas aeruginosa*, сполук (**1.70a'**, **1.3**, **1.4**, **2.146**, **2.156**, **2.186**, **2.196**, **2.22**, **3.8**, **3.15**, **3.16**, **3.60**, **3.61**, **3.68**, **4.9**, **4.20**) – до *Candida albicans*. Бактерицидна активність речовин (**2.22**, **3.16**, **3.61**) на *Staphylococcus aureus* та сполук (**1.3**, **2.13a**, **2.186**, **2.22**, **3.1**, **3.14**, **3.60**, **3.61**, **4.5**, **4.9**) - до *Pseudomonas aeruginosa* є дещо вищою, ніж у триметаприму. Морфолінон (**3.68**) чинить бактеріостатичну та бактерицидну дію на ріст *Pseudomonas aeruginosa* в концентраціях в 2.5 рази менших, ніж триметаприм (МІК – 25 мкг/мл, МБК – 50 мкг/мл). Сполуки (**1.3**, **2.186**, **2.196**, **3.8**, **3.16**, **4.9**) виявляють фунгіцидну дію в концентраціях в 1.25 раз менших за триметоприм (МІК – 50 мкг/мл), а сульфолани (**1.70a'**, **1.4**, **2.146**, **2.156**, **2.22**, **3.15**, **3.60**, **3.61**, **3.68**, **4.20**) - в 2.5 рази (МФК – 50 мкг/мл).

Отже, проведені *in vitro* дослідження активності сполук сульфоланового ряду свідчать про їх помірну протимікробну дію відносно штамів *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*. Для ряду сполук найбільш вираженою є фунгістатична та фунгіцидна активність щодо *Candida albicans*. У більшості випадків введення в молекулу каркасного фрагмента (сполуки (**2.146**, **2.156**, **2.186**, **2.196**, **3.15**, **4.20**)) сприяє збільшенню протигрибкової активності, порівняно з незаміщеним *цис*-4-аміно-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксидом (**2.116**).

6.4 Нейротропна активність (*in vivo* дослідження)

Незважаючи на велику кількість ліків, що коригують діяльність нервової системи, активно проводиться пошук нових ефективних нейротропних препаратів (анальгетиків, транквілізаторів, антигіпоксантив, антиконвульсантів). Протягом останніх двадцяти років співробітниками Дніпропетровської державної медичної академії під керівництвом д.м.н. Зленко О.Т. було проведено *in vivo* дослідження нейротропної активності більше 130 сполук з каркасними фрагментами [175; 321-325, 347-349]. Оскільки відомо, що додаткове введення фармакофорних фрагментів може позитивно вплинути на прояв біологічної активності, було проведене визначення нейротропної активності *цис*-4-аміно-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксиду (**2.116**) та синтезованих сульфоланвмісних каркасних аміноспиртів (**2.146**, **2.156**, **2.186**) та сульфонамідів (**4.20**, **4.23**).

В першій серії експериментів на білих лабораторних мишах вивчали гостру токсичність сполук. Значення ЛД₅₀ для сполук (**2.116**, **2.146**, **2.156**, **2.186**, **4.20**, **4.23**) знаходяться в межах 430-1401 мг/кг, що дозволяє їх віднести до IV класу небезпеки - «помірно токсичні сполуки» [350]. Піддослідним тваринам вводили внутрішньочеревинно емульсію досліджуваних препаратів в дозі 1/10 LD₅₀, та визначали анальгетичну, протисудомну, антигіпоксичну, транквілізуючу дію. Отримані дані для синтезованих сульфоланів (**2.116**, **2.146**, **2.156**, **2.186**, **4.20**, **4.23**) та для гідрохлоридів каркасних амінів (**6.45-6.47**) наведені в таблиці Б5. Вивчення нейротропної активності сполук (**6.45-6.47**) було проведено раніше; отримані результати використані для порівняння з раніше недослідженими речовинами сульфоланового ряду (**2.116**, **2.146**, **2.156**, **2.186**, **4.20**, **4.23**) та аналіза взаємозв'язку «структура-активність».

Для незаміщеного *цис*-4-аміно-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксиду (**2.116**), як і для гідрохлоридів амінів (**6.45**, **6.46**) характерна слабка знеболювальна дія. При поєднанні каркасного і сульфоланового фрагментів, значний прояв анальгетичної активності, що перевершує ефект анальгіну,

спостерігається для сульфонамідів (**4.20**, **4.23**). Речовина (**4.23**) виявляє значну помірну знеболювальну дію, максимум якої спостерігається лише через 90 хвилин після введення препарату (123.8%). Більш суттєвий анальгетичний ефект проявляє сполука (**4.20**): через півгодини після введення препарату відмічалось підвищення величини латентного періоду больової реакції на 111.3 % по відношенню до вихідного стану. Максимальний аналітичний ефект спостерігали через 60 хвилин після введення препарату - 145.0% по відношенню до вихідного стану, а отже перевершує дію анальгін на 72.2%. Важливо, що досліджуваній речовині (**4.20**) властива помірна пролонгована анальгетична дія: навіть через 2 години протибольовий ефект залишається на рівні 116.3%.

Дослідження протисудомної дії показали, що введення сполук (**2.186**, **4.20**, **4.23**) суттєво підвищує тривалість життя тварин (на 48.6-50.0%, порівняно з контролем), що свідчить про опірність до судомного впливу. У випадку аміноспирту (**2.156**) спостерігається значний антиконвульсантийний ефект (113.2%), що на 52.9% перевершує анальгін.

Дія сполук (**2.116**, **2.146**, **2.156**, **2.186**, **4.20**, **4.23**) на баланс процесів збудження і гальмування вивчалася за впливом досліджуваних речовин на тривалість наркотичного (гексеналового) сну. Дослідження показали, що у випадку сульфоланів (**2.186**, **4.20**) поєднання каркасного і сульфоланового фрагменту є вдалим і приводить до значного зростання транквілізуючого ефекту, порівняно з *цис*-4-аміно-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксидом (**2.116**) та гідрохлоридами амінів (**6.45-6.47**). Гіпноседативний ефект аміноспирту (**2.186**) складає 111.0%, а сульфонаміду (**4.20**) – 126.9%, що значно перевищує такі показники для анальгін (42.9%), а отже свідчить про перевагу гальмівних процесів у ЦНС.

Вивчення антигіпоксичної дії сполук (**2.116**, **2.146**, **2.156**, **2.186**, **4.20**, **4.23**) показали, що в більшості випадків введення препарату приводить до тенденції збільшення тривалості життя мишей в умовах гіпоксії. У випадку введення аміноспирту (**2.156**) антигіпоксичний ефект становить 44.4%. Для інших сполук (**2.116**, **2.146**, **2.186**, **4.20**, **4.23**) рівень вказаної дії є незначним.

Тож, поєднання сульфоланового та норборненового циклів в ряді випадків приводить до значного зростання нейротропної активності, порівняно із гідрохлоридами вихідних амінів (**6.45-6.47**) та незаміщеним *цис*-4-аміно-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксидом (**2.116**); в окремих випадках інший вид активності проявляється у якості переважаючого. Однак, нейротропна дія сульфоланвмісних амідів та імідів ендикової кислоти (розглянуто в роботі [349]) здебільшого є сильнішою, порівняно з синтезованими аміноспиртами і сульфонамідами (**2.116, 2.146, 2.156, 2.186, 4.20, 4.23**). Сульфонамід (**4.20**) має значний та пролонгований анальгезуючий ефект (перевершує аналог - анальгін); помірний протисудомний (+50.3 %) та значний транквілізуючий ефект (+126.9 %). Аміноспирт (**2.156**) має невисоку анальгетичну (90 %) та помірну транквілізуючу (+67.3 %) дію, але значний протисудомний (+113.2 %) та антигіпоксичний (+44.44 %) ефекти, що є поєднанням комплексу важливих властивостей. Однак, у випадку сполуки (**2.186**), поєднання сульфоланового та норборнанового фрагментів не приводить до зростання нейротропної активності. Для речовини (**2.186**) характерний прояв значної транквілізуючої активності (+111 %), дещо вищої ніж для гідрохлориду аміну (**6.47**), однак анальгетична та протисудомна є досить помірними.

6.5 Методи дослідження фармакологічної активності сполук

Протипухлинну активність синтезованих сполук вивчали методом високоефективного біологічного скринінгу згідно до міжнародної наукової програми Національного інституту здоров'я США та Національного інституту раку США [332-334]. Первинний протипухлинний *in vitro* скринінг [332-334, 351] полягав у тестуванні сполук на 60 лініях ракових клітин людини (лінії недрібноклітинного раку легень, молочної залози, яєчників, лейкемії, епітеліального раку товстої кишки, нирок, меланоми, раку простати та ЦНС) у концентрації 10.00 мкмоль. Згідно протоколу дослідження, кожен клітинну лінію висівали на планшет для мікротитрування та інкубували протягом 24-48 годин.

Потім додавали розчини досліджуваних сполук та інкубували культуру ще протягом 48 годин. Експеримент проводили шляхом оцінки кількості клітин методом флуоресцентного забарвлення (барвник – сульфородамін Б) та представляли як результат відсотка росту клітин кожної лінії раку у порівнянні з необробленими контрольними лініями клітин.

Чутливість мікроорганізмів до синтезованих сполук визначали відповідно до відомих методик [352, 353]. Під час досліджень готували ряд двократних серійних розведень препарату у бульйоні Мюлер-Хінтона в об'ємі 1 мл, після чого додавали у кожну пробірку по 0.1 мл мікробної завісі (10⁶ м.к./мл). Мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) визначали за відсутністю видимого росту в пробірці, мінімальну фунгіцидну концентрацію (МБК/МФК) – за відсутності росту на агарі після висіву з прозорих пробірок. Як розчинник для сполук у дослідженнях використовували диметилсульфоксид, вихідні розчини доводили до концентрації 1 мг/мл.

Для первинного скринінгового дослідження синтезованих речовин застосовано еталонні тест-культури як грампозитивних, так і грамнегативних бактерій, що належать до різних за морфологічними властивостями клінічно значущих груп збудників інфекційних захворювань. У якості набору стандартних тест-штамів взято *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* ATCC 885-653. Усі тест-штами отримано з бактеріологічної лабораторії ДУ «Запорізький обласний лабораторний Центр державної санітарно-епідеміологічної служби України».

У якості контролю протимікробної активності сполук відносно до досліджуваних штамів мікроорганізмів застосовано субстанцію антибактеріального препарату триметоприм. Додатково виконано контроль поживних середовищ і розчинника за допомогою загальноприйнятих методик [352, 353].

Нейротропну активність синтезованих сполук вивчали в експериментах на дорослих безпородних білих мишах масою 20-30 г обох статей. Гостру токсичність за методом Litchfield, Wilcoxon у модифікації

В.Б. Прозоровського [350, 354]. Гостра токсичність представлена у вигляді параметру ЛД₅₀ (середньосмертельна доза). Досліджувані речовини вводили у вигляді 1%-емульсії внутрішньочеревинно. Емульсію готували в рідкій лікарській формі з застосуванням солюбілізатора ТВІН-40.

Визначення анальгетичної активності проводили за методом термічного подразнення на гарячій пластинці (метод «hot plate») при температурі 55°C. Больовий поріг визначали за латентним періодом больової реакції, критерієм якої було облизування задніх лапок [350, 355]. Через 30 хвилин після початку тестування миші отримували внутрішньочеревинно досліджувану сполуку у вигляді емульсії в дозі $1/10$ ЛД₅₀. Дані досліду співставляли з вихідним станом та з контролем (введення аналогічного об'єму ізотонічного 0.9%-го розчину хлориду натрію); порівнювали з анальгіном у загальноприйнятому дозуванні 100 мг/кг [350].

Протисудомну дію речовин визначали із застосуванням моделі коразолових (100 мг/кг) судом. Відмічали тривалість життя піддослідних мишей, що отримували внутрішньочеревинно за 30 хвилин до початку тестування $1/10$ ЛД₅₀ препарату. В контрольній серії робили такі ж ін'єкції ізотонічного розчину натрію хлориду в тому ж об'ємі. До обох розчинів додавали ТВІН-40 [350].

Депримуєчу (транквілізуючу) активність досліджуваних речовин вивчали за їх впливом на тривалість наркотичного (гексеналового) сну. Гексенал *ex tempore* вводили внутрішньочеревинно в дозі 60 мг/кг. За 30 хвилин до введення гексеналу піддослідні тварини одержували внутрішньочеревинно ін'єкцію досліджуваної сполуки у дозі $1/10$ ЛД₅₀. Контрольним мишам вводили ізотонічний розчин натрію хлориду у тому ж об'ємі. До обох розчинів додавали ТВІН-40 [350].

Вивчення антигіпоксичної дії проводили на моделі нормобаричної артеріально-гіпоксичної гіпоксії в замкнутому просторі об'ємом 125 мл. Піддослідним тваринам за півгодини до експерименту вводили внутрішньочеревинно досліджуваний препарат в дозі $1/10$ ЛД₅₀, контрольним –

ізотонічний розчин хлориду натрію в тому ж об'ємі. До обох розчинів додавали ТВІН-40 [350].

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

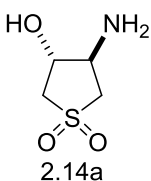
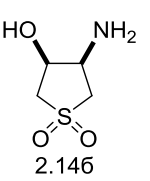
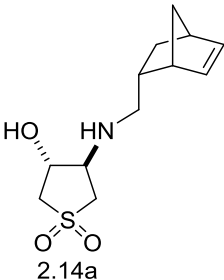
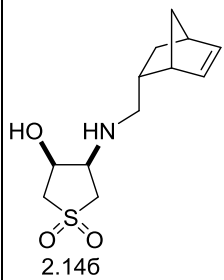
Структура синтезованих сполук підтверджена за допомогою комплексу спектральних методів. ІЧ-спектри записували на спектрометрі Spectrum One (Perkin Elmer), Specord 75IR або Nicolet iS10, для зразків сполук у таблетках із калію броміду та Tensor 27 Bruker в тонкій плівці. Спектри ЯМР вимірювали на радіоспектрометрах Varian та Bruker (робочі частоти генератора 200, 300, 400, 500 МГц для ядер ^1H та 100, 125 МГц для ядер ^{13}C) для розчинів сполук в дейтеродиметилсульфоксиді, дейтерохлороформі, дейтероводі, дейтеропіридині, дейтеробензолі, дейтероацетоні, дейтерометанолі, використовуючи залишковий сигнал розчинника як внутрішній стандарт. COSY, HMBC, HMQC, NOE та NOESY спектри отримані на спектрометрі Varian Mercury 400BB (400МГц) з використанням стандартних імпульсних послідовностей для 2D-спектрів. Мас-спектри зареєстровані на приборі Varian 1200L при енергії іонізуючого випромінювання 70 еВ, LCMS-спектри на хроматомас-спектрометрі Aligent 6120 Quadrupole LCMS, HRMS-спектри на спектрометрі JMS T100LC-TOF MS, метод іонізації – електроспрей (ESI+). Елементний аналіз виконували на аналізаторі Carlo Erba. Контроль за ходом реакцій та чистотою синтезованих сполук здійснювали методом ТШХ на пластинках Silufol-UV-254 та Merck DC 60 F₂₅₄; елюент — суміш етилацетат-гексан (1:3; 1:1; 3:1) або 2-пропанол; проявник — пари йоду або розчин перманганату калію. Хроматографічне розділення проводили на сілікагелі Merck 60 (40-63 мкм).

Рентгеноструктурний аналіз монокристалів аміноспиртів (**2.11a, б**; **2.14a, б**) виконано на дифрактометрі Xcalibur-3 за кімнатної температури (MoK α випромінювання, графітовий монохроматор, CCD-детектор, ω -сканування, $2\theta_{\text{макс}}=60^\circ$ або $2\theta_{\text{макс}}=50^\circ$ для сполук (**2.11a, б**) або (**2.14a, б**), відповідно). Структури розшифровані прямим методом та уточнені за F2 повноматричним МНК в анізотропному наближенні для неводневих атомів з використанням програмного пакету OLEX2 [360] з модулями SHELXS та SHELXL [361]. Розташування атомів Гідрогену аміноспиртів (**2.11a, б**) були визначені з

диференціальної карти густини та уточнені ізотропно, а сполук (**2.14a, б**) - геометричним методом і уточнені за моделлю «найїздника» з $U_{\text{ізо}}=1.5U_{\text{екв}}$ для атомів Гідрогену гідроксильних груп та $U_{\text{ізо}}=1.2U_{\text{екв}}$ для всіх інших атомів Гідрогену. Структура сполуки (**2.14a**) була уточнена як двокомпонентний двійник (кут розорієнтації ґраток 192.2°) без об'єднання еквівалентних відбитків; також вводилися обмеження на значення довжин всіх зв'язків С-С норборненового фрагменту ($\text{C}^4\text{--C}^5$ - 1.317 Å, $\text{C}^1\text{--C}^2$, $\text{C}^2\text{--C}^3$, $\text{C}^3\text{--C}^7$, $\text{C}^7\text{--C}^6$ – 1.531 Å, $\text{C}^1\text{--C}^6$, $\text{C}^6\text{--C}^5$, $\text{C}^3\text{--C}^4$ – 1.542 Å, точність до 0.005 Å) та на параметри теплових коливань (на анізотропні компоненти теплових параметрів атомів C^2 , C^3 , C^4 , C^7 введені обмеження, що моделюють приблизно ізотропні атоми, точність до 0.01 Å^2 , а для атомів фрагменту ($\text{C}^1\text{...C}^7$) - за моделлю «жорстких зв'язків», похибка 0.01 Å^2). Молекулярна структура аміноспиртів (**2.11a, б**) та (**2.14a, б**) за даними РСА наведена на рис. 2.2 та 2.3 (розділ 2.2), відповідно. Основні результати рентгеноструктурних досліджень сполук (**2.11a, б; 2.14a, б**) наведені в таблиці 1; повні дані для структур (**2.11a, б; 2.14a, б**) депоновані в Кембриджський банк структурних даних (CCDC 1527143, 1527144, 944853, 944852, відповідно).

Таблиця 1

Дані рентгеноструктурних досліджень сполук (**2.11a, б; 2.14a, б**)

Кристаліграфічні параметри				
1	2	3	4	5
Емпірична формула	$\text{C}_4\text{H}_9\text{NO}_3\text{S}$		$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$	
Молекулярна маса	151.18		257.34	
Кристалічна система	моноклінна	моноклінна	триклінна	моноклінна
Група симетрії	I2/a	P2 ₁ /c	P $\bar{1}$	P2 ₁ /c
a, Å	10.6261(3)	9.6828(3)	5.7840(6)	12.0264(6)

Продовження таблиці 1

1	2	3	4	5
b, Å	11.5609(3)	6.18534(17)	10.9724(17)	8.9874(4)
c, Å	10.8123(3)	10.8434(3)	11.4051(18)	12.6013(6)
α , °	90	90	117.040(16)	90
β , °	90.546(3)	103.746(3)	99.564(11)	107.284(5)
γ , °	90	90	94.563(11)	90
Об'єм, Å ³	1328.20(6)	630.83(3)	625.75(15)	1300.52(11)
Z	8	4	2	4
$d_{\text{розрах.}}$, г/см ³	1.512	1.592	1.366	1.314
$\mu(\text{MoK}_\alpha)$, мм ⁻¹	0.422	0.444	0.255	0.246
F(000)	640	320	276	552

Синтез *цис*- та *транс*-4-аміно-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксидів (2.11a, б)

До 2.68 г (20 ммоль) 3,4-епоксисульфолану (**1.1**) додавали 70 мл 18%-го водного розчину аміаку. Реакційну суміш опромінювали мікрохвилями потужністю 100Вт протягом 30 хвилин. Осад етеру (**1.4**) відфільтровували, промивали водою до нейтральної реакції. Вихід етеру (**1.4**) 0.34 г, (6 %). Фільтрат упарювали у вакуумі, потім перекристалізовували із суміші етанол-вода (3:1). Осад (*цис*-4-аміно-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-диоксид (**2.11б**)) відфільтровували, промивали диметилкетонем. Фільтрат випарювали у вакуумі, кристалізували з диметилкетону (*транс*-4-аміно-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-диоксид (**2.11a**)) або залишали в диметилкетоні на тиждень. Осад сполуки (**2.22**), що при цьому утворювався, відфільтровували, а потім гідролізували за наявності каталітичної кількості фосфатної кислоти при кип'ятінні протягом 4 годин до цільового *транс*-4-аміно-3-гідроксисульфолану (**2.11a**).

транс-4-Аміно-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксид (2.11a).

Вихід 0.66 г (22%), т.пл. 102–105°C, R_f 0.15. ІЧ-спектр, см⁻¹: 3380, 3309, 1327, 1104. ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.ч.: 2.87 м (1H, H^{5b}), 2.91 м (1H, H^{2b}),

3.27 д.д (1H, H^{5a}, ²J_{5a,5b} 12.9 Гц, ³J_{5a,4} 5.8 Гц), 3.40 д.д (1H, H^{2a}, ²J_{2a,2b} 13.2 Гц, ³J_{2,3} 5.3 Гц), 3.50 д.д (1H, H⁴, ³J_{3,4} 10.1 Гц, ³J_{5a,4} 5.8 Гц), 4.11 д.д (1H, H³, ³J_{3,4} 10.1 Гц, ³J_{2,3} 5.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 55.9 (C⁴), 57.1 (C²), 57.3 (C⁵), 73.4 (C³). Знайдено, %: С 31.86; Н 5.79; N 9.38. C₄H₉NO₃S. Розраховано, %: С 31.78; Н 6.00; N 9.26.

Найважливіші ЯЕО-кореляції в спектрах ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆) наведені на рис. 2.1, молекулярна структура за даними РСА - на рис. 2.2 (розділ 2.2).

цис-4-Аміно-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксид (2.116).

Вихід 1.23 г (42%), т.пл. 192–195°, *R*_f 0.05. ІЧ-спектр, см⁻¹: 3429, 3369, 1299, 1132. ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.ч.: 1.82 уш. с (2H, NH₂), 2.95 м (1H, H^{5b}, ²J_{5a,5b} 12.5 Гц), 3.16 м (1H, H^{2b}), 3.19 м (1H, H^{5a}), 3.30 д.д (1H, H^{2a}, ²J_{2a,2b} 13.5 Гц, ³J_{2a,3} 5.0 Гц), 3.52 м (1H, H⁴), 4.25 м (1H, H³), 5.70 с (1H, OH). ЯМР ¹H (400 МГц, D₂O), δ, м.ч.: 3.20 д.д (1H, H^{5b}, ²J_{5a,5b} 13.8 Гц, ³J_{4,5b} 5.2 Гц), 3.30 д.д (1H, H^{2b}, ²J_{2a,2b} 14.2 Гц, ³J_{3,2b} 4.1 Гц), 3.66 д.д (1H, H^{5a}, ²J_{5a,5b} 13.8 Гц, ³J_{4,5a} 6.7 Гц), 3.71-3.81 (2H, H^{2a}, H⁴), 4.47 м (1H, H³). ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD), δ, м.ч.: 3.01 д.д (1H, H^{5b}, ²J_{5a,5b} 13.2 Гц, ³J_{4,5b} 6.0 Гц), 3.08 д.д (1H, H^{2b}, ²J_{2a,2b} 13.6 Гц, ³J_{3,2b} 5.0 Гц), 3.51 д.д (1H, H^{5a}, ²J_{5a,5b} 13.2 Гц, ³J_{4,5a} 6.6 Гц), 3.56-3.65 (2H, H^{2a}, H⁴), 4.29 м (1H, H³). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 53.1 (C⁴), 55.9 (C²), 59.8 (C⁵), 70.2 (C³).

Молекулярна структура за даними РСА наведена на рис. 2.2 (розділ 2.2).

цис-4-Аміно-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксид гідрохлорид (3.46).

Т.пл. 203–205°. ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.ч.: 3.17-3.40 (2H, H^{5b,2b}), 3.41-3.53 (2H, H^{5a,2a}), 3.96 м (1H, H⁴), 4.63 м (1H, H³), 6.62 уш. с (1H, OH), 8.62 уш. с (3H, NH₃⁺).

3-Гідрокси-2,3-дігідротіофен-1,1-діоксид (1.3).

Маслоподібна речовина. ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 2.94 д. д (1H, H^{2b}, ²J_{2a,2b} 13.8 Гц, ³J_{2b,3} 3.8 Гц), 3.68 д. д (1H, H^{2a}, ²J_{2a,2b} 13.8 Гц, ³J_{2a,3} 7.4 Гц), 4.98 м (1H, H³), 6.07 уш. с (1H, OH), 6.83 д.д (1H, H⁴, ³J_{4,5} 6.7 Гц, ³J_{3,4} 2.7 Гц), 7.08 д.д (1H, H⁵, ³J_{4,5} 6.7 Гц, ⁴J_{3,5} 1.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 56.6 (C⁴), 67.3 (C²), 132.6 (C⁵), 142.9 (C³).

Октагідробістієно[3,4-*b*:3',4'-*e*][1,4]діоксин-2,2,6,6-тетраоксид (1.4).

Вихід 0.16 г (6%). Т.пл. 243–245°C (розкл.). ІЧ-спектр, cm^{-1} : 3421, 3026, 2965, 1309, 1145, 1084. ЯМР ^1H (200 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 3.12–3.80 (8H, CH_2), 4.47–4.81 (4H, CH). Мас-спектр, m/z : 269 [$\text{M}^* + \text{H}^+$].

***транс*-3-Гідрокси-4(пропан-2-іліденаміно)тетрагідротіофен-1,1-діоксид (2.22).**

Т.пл. 160–164°C. ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 1.87 с (3H, CH_3), 1.93 с (3H, CH_3), 2.91 д. д (1H, H^{5b} , $^2J_{5a,5b}$ 12.8 Гц, $^3J_{5b,4}$ 4.4 Гц), 3.02 д. д (1H, H^{2b} , $^2J_{2a,2b}$ 12.9 Гц, $^3J_{2b,3}$ 3.7 Гц), 4.44 м (2H, $\text{H}^{5a,2a}$), 4.14 м (2H, $\text{H}^{3,4}$), 5.70 с (1H, OH).

Синтез ізомерних аміноспиртів (2.13а-2.21а, 2.13б-2.21б) (загальна методика).

До розчину 0.54 г (4 ммоль, 1 екв.) 3,4-епоксисульфолану (1.1) в 50 мл пропан-2-олу додавали 4 ммоль (1 екв.) відповідного аміна (2.1-2.8, 2.10), реакційну масу кип'ятили протягом 8-48 годин. Після закінчення реакції (дані ТШХ) розчинник упарювали у вакуумі; суміш ізомерів виділяли дробною кристалізацією або за допомогою колонкової хроматографії.

***транс*-4-Бензиламіно-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксид (2.13а).**

Вихід 0.25 г (26%). Т.пл. 76-79°C. ІЧ-спектр, cm^{-1} : 3435, 3233, 1306, 1114. ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 1.92 уш. с (2H, NH_2), 2.93 д.д (1H, H^{5b} , $^2J_{5a,5b}$ 12.6 Гц, $^3J_{5b,4}$ 5.1 Гц), 3.06 д.д (1H, H^{2a} , $^2J_{2a,2b}$ 13.4 Гц, $^3J_{2,3}$ 5.4 Гц), 3.23 д (1H, H^{2b} , $^2J_{2a,2b}$ 10.4 Гц), 3.47 м (2H, H^4 , H^{2a}), 3.81 м (2H, CH_2 , Ph), 4.36 д.д (1H, H^3 , $^3J_{3,4}$ 10.7 Гц, $^3J_{2,3}$ 5.6 Гц), 7.28–7.37 (5H, $\text{H}_{\text{аром}}$). Масс-спектр, m/z : 242 [$\text{M}^* + \text{H}^+$]. Знайдено, %: С 54.68; Н 6.19; N 5.69. $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$. Розраховано, %: С 54.75; Н 6.27; N 5.80.

***цис*-4-Бензиламіно-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксид (2.13б).**

Вихід 0.35 г (36%). Т.пл. 138–141°C, R_f 0.80 (2-пропанол). ІЧ-спектр, cm^{-1} : 3279, 3032, 1300, 1115. ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 2.36 уш. с (1H, NH_2), 3.00–3.10 (2H, H^{5b} , H^{2b}), 3.15–3.25 (3H, H^{2b} , H^{5a} , H^{2a}), 3.40 м (1H, H^4), 3.78 м (2H, CH_2 , Ph), 4.47 м (1H, H^3), 5.62 уш. с (1H, OH), 7.20 м (1 H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.29 м (2 H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.34 д (2 H, $\text{H}_{\text{аром}}$). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 1.95 уш. с (1H, NH_2), 3.14 м (1H, H^{5b}), 3.22–3.30 (2H, H^{2b} , H^{5a}), 3.38 м (1H, H^{2a}), 3.59 м (1H, H^4), 3.85 м

(2H, CH₂, Ph), 4.45 м (1H, H³), 7.30–7.39 (5H, H_{аром}). Мас-спектр, m/z: 242 [M⁺+H⁺]. Знайдено, %: С 54.86; Н 6.35; N 5.92. C₁₁H₁₅NO₃S. Розраховано, %: С 54.75; Н 6.27; N 5.80.

Найважливіші ЯЕО-кореляції в спектрах ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆) наведені на рис. 2.1 (розділ 2.2).

***транс*-4-[(Біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметил)аміно]-3-гідрокситетрагідро тіофен-1,1-діоксид (2.14а).**

Вихід 0.23 г (22%). Т.пл. 114–116°C, R_f 0.29 (2-пропанол). ІЧ-спектр, см⁻¹: 3430, 3245, 1306, 1143, 722. ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 0.44 д (1H, H³ⁿ, ²J_{3n,3x} 10.4 Гц), 1.20 м (1H, H^{7a}), 1.30 д (1H, H^{7s}, ²J_{7s,7a} 6.6 Гц), 1.75 д (1H, H^{3x}, ³J_{3x,2} 7.8 Гц), 2.00 уш. с (1H, NH), 2.11а–2.18 (2H, H^{2'}, H^{8B}), 2.25 м (1H, H^{8A}), 2.74 м (1H, H^{4'}), 2.83 м (1H, H^{1'}), 2.94 м (1H, H^{5b}), 2.96 м (1H, H^{2b}), 3.27 (1H, H^{5a}), 3.31 м (1H, H^{2a}), 3.37 м (1H, H⁴), 4.26 м (1H, H³), 5.62 с (1H, OH, J 1.5 Гц), 5.93 м (1H, H^{6'}), 6.13 д.д (1H, H^{5'}, ³J_{4',5'} 2.2 Гц). Знайдено, %: С 56.24; Н 7.28; N 5.51. C₁₂H₁₉NO₃S. Розраховано, %: С 56.00; Н 7.44; N 5.44.

Найважливіші ЯЕО-кореляції в спектрах ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆) наведені на рис. 2.1, молекулярна структура за даними РСА - на рис. 2.2 (розділ 2.2).

***цис*-4-[(Біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметил)аміно]-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксид (2.14б).**

Вихід 0.55 г (53%). Т.пл. 152–154°C, R_f 0.76 (2-пропанол). ІЧ-спектр, см⁻¹: 3407, 3302, 1292, 1104, 716. ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 0.44 д.т (1H, H³ⁿ, ²J_{3n,3x} 11.1 Гц, ³J_{3n,4'} 3.6 Гц), 1.20 м (1H, H^{7a}), 1.30 д (1H, H^{7s}, ²J_{7s,7a} 8.3 Гц), 1.78 м (1H, H^{3x}, ³J_{3x,2} 9.9 Гц), 1.85 уш.с (1H, NH), 2.15 м (1H, H^{2'}), 2.19 д (1H, H^{8B}, ²J_{8'A,8'B} 11.8 Гц), 2.28 д (1H, H^{8A}, ²J_{8'A,8'B} 11.8 Гц), 2.74 м (1H, H^{1'}), 2.83 (1H, H^{4'}), 2.90–3.34 (4H, H^{5b,5a}, H^{2b,2a}), 3.36 м (1H, H⁴), 4.39 м (1H, H³), 5.65 уш.с (1H, OH), 5.94 д (1H, H^{6'}, ³J_{1',6'} 2.9 Гц), 6.12 д.д (1H, H^{5'}, ³J_{5',6'} 5.7 Гц, ³J_{4',5'} 3.2 Гц). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 0.51 м (1H, H³ⁿ), 1.25 д (1H, H^{7a}, ²J_{7s,7a} 7.8 Гц), 1.45 д (1H, H^{7s}, ²J_{7s,7a} 7.8 Гц), 1.86 м (1H, H^{3x}), 2.18 м (1H, H^{2'}), 2.30–2.41 (2H, H^{8B}, H^{8A}), 2.81–2.88 (2H, H^{4'}, H^{1'}), 3.11 м (1H, H^{5b}), 3.23 м (1H, H^{2b}), 3.28 д.д (1H, H^{5a}, ²J_{5a,5b} 14.8 Гц,

$^3J_{5a,4}$ 4.5 Гц), 3.39 д.д (1H, H^{2a}, $^3J_{2,3}$ 13.6 Гц, $^3J_{2,3}$ 5.7 Гц), 3.48 м (1H, H⁴), 4.44 м (1H, H³), 5.90 д (1H, H^{6'}, $^3J_{1',6'}$ 2.4 Гц), 6.16 м (1H, H^{5'}). ЯМР ^1H (400 МГц, C₆D₆), δ , м.ч.: 0.28 м (1H, H^{3'n}), 1.05 д (1H, H^{7'a}, $^2J_{7's,7'a}$ 8.0 Гц), 1.45 д (1H, H^{7's}, $^2J_{7's,7'a'}$ 8.0 Гц), 1.58 м (1H, H^{3'x}), 1.67 м (1H, H^{2'}), 1.72–1.78 (2H, H^{8'B}, H^{8'A}), 2.48 м (1H, H^{4'}), 2.55 м (1H, H^{1'}), 2.57–2.66 (4H, H^{5b,5a}, H^{2b,2a}), 2.98 м (1H, H⁴), 3.58 м (1H, H³, $^3J_{3,4}$ 11.6 Гц), 5.78 м (1H, H^{6'}), 6.03 м (1H, H^{5'}). ЯМР ^1H (400 МГц, C₅D₅N), δ , м.д.: 0.55 д (1H, H^{3'n}, $^2J_{3'n,3'x}$ 11.2 Гц), 1.14 д (1H, H^{7'a}, $^2J_{7's,7'a}$ 7.5 Гц), 1.40 д (1H, H^{7's}, $^2J_{7's,7'a'}$ 7.5 Гц), 1.76 м (1H, H^{3'x}), 2.15 м (1H, H^{2'}), 2.29–2.42 (2H, H^{8'B}, H^{8'A}), 2.68 м (1H, H^{4'}), 2.87 м (1H, H^{1'}), 3.47 м (1H, H^{5b}), 3.61–3.67 (3H, H^{5a}, H^{2b,2a}), 3.70 м (1H, H⁴), 4.86 м (1H, H³), 5.99 м (1H, H^{6'}), 6.12 м (1H, H^{5'}). ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.ч.: 30.3 (C^{3'}), 38.8 (C^{2'}), 41.8 (C^{4'}), 43.8 (C^{1'}), 49.0 (C^{7'}), 51.1 (C⁵), 53.6 (C²), 59.2 (C⁴), 60.2 (C^{8'}), 68.2 (C³), 132.4 (C^{6'}), 136.8 (C^{5'}). Мас-спектр, *m/z*: 258 [M⁺+H⁺]. Знайдено, %: С 55.90; Н 7.35; N 5.34. C₁₂H₁₉NO₃S. Розраховано, %: С 56.00; Н 7.44; N 5.44.

Найважливіші ЯЕО-кореляції в спектрах ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*₆) наведені на рис. 2.1, молекулярна структура за даними РСА - на рис. 2.2 (розділ 2.2). Основний шлях мас-спектрального розпаду наведено на схемі 2.5 (розділ 2.2).

транс-4-[(Біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-екзо-2-ілметил)аміно]-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксид (2.15a).

Вихід 0.30 г (29%). Т.пл. 82–84°C, R_f 0.70 (2-пропанол). ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.ч.: 1.08–1.25 (3H, H^{3'n,3'x}, H^{7'a}), 1.30 д (1H, H^{7's}, $^2J_{7's,7'a}$ 7.6 Гц), 1.42 м (1H, H^{2'}), 1.79 уш. с (1H, NH), 2.57–2.64 (2H, H^{8'A,8'B}), 2.69 м (1H, H^{1'}), 2.76 м (1H, H^{4'}), 2.90–3.05 (2H, H^{5b}, H^{2b}), 3.28–3.43 (3H, H⁴, H^{5a}, H^{2a}), 4.28 м (1H, H³), 5.63 с (1H, OH), 6.06 м (1H, H^{6'}), 6.09 м (1H, H^{5'}). Знайдено, %: С 56.27; Н 7.65; N 5.36. C₁₂H₁₉NO₃S. Розраховано, %: С 56.00; Н 7.44; N 5.44.

цис-4-[(Біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-екзо-2-ілметил)аміно]-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксид (2.15б).

Вихід 0.46 г (45%). Т.пл. 150–152°C, R_f 0.56 (2-пропанол). ІЧ-спектр, см⁻¹: 3434, 3308, 3055, 1311, 1291, 1105, 709. ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 1.11–1.18 (2H, H^{3'n,3'x}), 1.20 д (1H, H^{7'a}, $^2J_{7's,7'a}$ 8.2 Гц), 1.30 д (1H, H^{7's}), 1.42 м (1H, H^{2'}),

1.94 уш. с (1H, NH), 2.54–2.61 (2H, H^{8'A,8'B}), 2.66 уш. с (1H, H^{1'}), 2.76 уш. с (1H, H^{4'}), 2.93–3.38 (5H, H^{2a,b}, H^{5a,b}, H⁴), 4.42 м (1H, H³), 5.66 д (1H, OH, J 2.4 Гц), 6.05 (1H, H^{6'}, ³J_{5',6'} 6.0 Гц), 6.10 (1H, H^{5'}). Знайдено, %: С 56.22; Н 7.31; N 5.39. C₁₂H₁₉NO₃S. Розраховано, %: С 56.00; Н 7.44; N 5.44.

Транс-4-(екзо-5,6-Епоксибіцикло[2.2.1]гептан-екзо-2-ілметил)аміно-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксид (2.16a).

Вихід 0.38 г (32%). Маслоподібна речовина, R_f 0.45 (2-пропанол). ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 0.79 д (1H, H^{7'a}, ²J_{7's,7'a} 9.7 Гц), 1.01 м (1H, H^{7's}), 1.04 м (1H, H^{3'n}), 1.39 м (1H, H^{3'x}), 1.56 м (1H, H^{2'}), 2.34 м (2H, H^{1',4'}), 2.41м (1H, H^{8'A}), 2.42м (1H, H^{8'B}), 2.97 м (1H, H^{5b}), 3.09 м (1H, H^{6'}), 3.23–3.51 (5H, H^{5'}, H^{2b}, H^{5a}, H^{2a}, H⁴), 4.28 м (1H, H³), 5.65 уш. с (1H, OH). Знайдено, %: С 52.52; Н 7.25; N 5.31. C₁₂H₁₉NO₄S. Розраховано, %: С 52.73; Н 7.01; N 5.12.

цис-4-(екзо-5,6-Епоксибіцикло[2.2.1]гептан-екзо-2-ілметил)аміно-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксид (2.16б).

Вихід 0.49 г (41%). Т.пл. 133–135°C, R_f 0.34 (2-пропанол). ІЧ-спектр, см⁻¹: 3435, 3258, 1291, 1106, 850. ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 0.78 д (1H, H^{7'a}, ²J_{7's,7'a} 10 Гц), 1.02 д (1H, H^{7's}, ²J_{7's,7'a} 10 Гц), 1.05 м (1H, H^{3'n}, ²J_{3'n,3'x} 11.5 Гц), 1.39 м (1H, H^{3'x}, ²J_{3'n,3'x} 11.5 Гц), 1.57 м (1H, H^{2'}), 2.32 м (2H, H^{1',4'}), 2.41м (1H, H^{8'A}), 2.43м (1H, H^{8'B}), 2.97 м (1H, H^{5b}), 3.08 (1H, H^{6'}, ³J_{5',6'} 3.1 Гц), 3.10 (1H, H^{5'}), 3.16 м (1H, H^{2b}), 3.27 (1H, H^{5a}), 3.30 м (1H, H^{2a}), 3.35 м (1H, H⁴), 4.40 м (1H, H³), 5.66 уш. с (1H, OH). Знайдено, %: С 52.92; Н 7.30; N 5.29. C₁₂H₁₉NO₄S. Розраховано, %: С 52.73; Н 7.01; N 5.12.

транс-4-(Біцикло[2.2.1]гепт-2-екзо-іламіно)-3-гідрокси-тетрагідротіофен-1,1-діоксид (2.17a).

Вихід 0.30 г (30%). Маслоподібна речовина, R_f 0.08. ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 0.96–1.07 (4H, H^{3'x}, H^{5'n}, H^{6'n}, H^{7'a}), 1.34–1.56 (4H, H^{5'x}, H^{6'x}, H^{3'n}, H^{7's}), 2.09 м (1H, H^{1'}), 2.14 м (1H, H^{4'}), 2.61 м (1H, H^{2'n}), 2.85–3.04 (2H, H^{5b}, H^{2b}), 3.20–3.54 (2H, H^{5a}, H^{2a}), 3.79 м (1H, H⁴), 4.24 м (1H, H³), 5.58 с (1H, OH). Розраховано, %: С 53.76; Н 7.69; N 5.82. C₁₁H₁₉NO₃S. Вычислено, %: С 53.85; Н 7.81; N 5.71.

***цис*-4-(Біцикло[2.2.1]гепт-2-екзо-іламіно)-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксид (2.176).**

Вихід 0.36 г (37%), т.пл. 185–188°C, R_f 0.63. ІЧ-спектр, см^{-1} : 3270, 2959, 1313, 1159, 969. ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 0.98–1.08 (4H, $\text{H}^{3'x}$, $\text{H}^{5'n}$, $\text{H}^{6'n}$, $\text{H}^{7'a}$), 1.35–1.51 (4H, $\text{H}^{5'x}$, $\text{H}^{6'x}$, $\text{H}^{3'n}$, $\text{H}^{7's}$), 2.05 м (1H, $\text{H}^{1'}$), 2.14 м (1H, $\text{H}^{4'}$), 2.61 м (1H, $\text{H}^{2'n}$), 2.94 м (1H, H^{5b}), 3.15 м (1H, H^{2b}), 3.22–3.35 (2H, H^{5a} , H^{2a}), 3.40 м (1H, H^4), 4.38 м (1H, H^3), 5.60 с (1H, OH). Знайдено, %: C 53.91; H 7.66; N 5.94. $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$. Розраховано, %: C 53.85; H 7.81; N 5.71.

***транс*-4-[(1-Біцикло[2.2.1]гепт-2-ілетил)аміно]-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксид (2.18а).**

Вихід 0.34 г (31%). Маслоподібна речовина. ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 0.61 м (1H, $\text{H}^{3'n}$), 0.87 м (1H, $\text{H}^{2'n}$), 0.97 д (3H, CH_3 , J 15.9 Гц), 1.09 м (2H, $\text{H}^{6'}$), 1.22–1.32 (3H, $\text{H}^{5'n}$, $\text{H}^{7's,7'a}$), 1.41–1.70 (2H, $\text{H}^{5'x}$, $\text{H}^{3'x}$), 2.07–2.30 (3H, CH , $\text{H}^{1'}$, $\text{H}^{4'}$), 2.80–3.04 (1H, H^{5b}), 3.18 (1H, H^{2b}), 3.24–3.35 (2H, $\text{H}^{5a,2a}$), 3.51 м (1H, H^4), 4.34 м (1H, H^3), 5.74 уш.с (1H, OH). Знайдено, %: C 57.28; H 8.63; N 5.23. $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$. Розраховано, %: C 57.11; H 8.48; N 5.12.

***цис*-4-[(1-Біцикло[2.2.1]гепт-2-ілетил)аміно]-3-гідрокси-тетрагідротіофен-1,1-діоксид (2.18б).**

Вихід 0.42 г (38%). Т.пл. 153–156°C. ІЧ-спектр, см^{-1} : 3436, 3308, 1310, 1292, 1115. Спектр ЯМР ^1H (200 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 0.56–1.53 (9H, $\text{H}^{2'}$, $\text{H}^{3'}$, $\text{H}^{5'}$, $\text{H}^{6'}$, $\text{H}^{7's,7'a}$), 1.10 м (3H, CH_3), 2.13–2.38 (2H, $\text{H}^{1',4'}$), 2.47 м (1H, CH), 3.02–3.38 (4H, $\text{H}^{2a,b}$, $\text{H}^{5a,b}$), 3.64 м (1H, H^4), 4.41 м (1H, H^3). Знайдено, %: C 57.34; H 8.69; N 5.35. $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$. Розраховано, %: C 57.11; H 8.48; N 5.12.

***цис*-4-[(1-Біцикло[2.2.1]гепт-2-ілетил)аміно]-3-гідрокси-тетрагідротіофен-1,1-діоксид (2.18б) (в суміші з *транс*-ізомером (2.18а)).**

ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 0.61 м (1H, $\text{H}^{3'n}$), 0.81 м (1H, $\text{H}^{2'n}$), 0.94–1.04 (3H, CH_3), 1.07–1.12 м (2H, $\text{H}^{6'}$), 1.20–1.33 (3H, $\text{H}^{5'n}$, $\text{H}^{7's,7'a}$), 1.39–1.70 (2H, $\text{H}^{5'x}$, $\text{H}^{3'x}$), 2.07–2.30 (3H, CH , $\text{H}^{1'}$, $\text{H}^{4'}$), 2.80–3.04 (1H, H^{5b}), 3.13–3.21 (1H, H^{2b}), 3.24–3.35 (2H, $\text{H}^{5a,2a}$), 3.43–3.63 (1H, H^4), 4.44 м (1H, H^3), 5.74 уш.с (1H, OH).

транс-4-(1-Адамантиламіно)-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксид (2.19a). (в суміші з *цис*-ізомером (2.196)).

ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 1.54 с (12H, CH_2^{Ad}), 1.81 уш. с (1H, NH), 2.01 с (3H, CH^{Ad}), 2.92 м (1H, H^{5b}), 3.10–3.17 (2H, H^{2b} , H^{5a}), 3.27–3.44 (1H, H^{2a}), 3.61 д (1H, H^4 , $^3J_{3,4}$ 7.9 Гц), 4.05 м (1H, H^3), 5.56 уш. с (1H, OH).

цис-4-(1-Адамантиламіно)-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксид (2.196).

Вихід 0.38 г (33%). Т.пл. 189-191°C. ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 1.54 с (12H, CH_2^{Ad}), 1.81 уш. с (1H, NH), 2.01 с (3H, CH^{Ad}), 2.92 м (1H, H^{5b}), 3.10–3.17 (2H, H^{2b} , H^{5a}), 3.27–3.44 (1H, H^{2a}), 3.61 д (1H, H^4 , $^3J_{3,4}$ 7.9 Гц), 4.21 м (1H, H^3), 5.56 уш. с (1H, OH). Знайдено, %: C 58.76; H 8.21; N 4.80. $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$. Розраховано, %: C 58.92; H 8.12; N 4.91.

транс-4-[(1-Адамантилметил)аміно]-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксид (2.20a) (в суміші з *цис*-ізомером (2.206)).

ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 1.43–1.72 (15H, CH_2^{Ad} , CH_3), 1.93 с (3H, CH^{Ad}), 2.20 м (2H, CH_2), 2.36 м (1H, NH), 2.96 м (1H, H^{5b}), 3.17 д (1H, H^{2b} , $^2J_{2a,2b}$ 13.5 Гц), 3.24–3.38 (3H, H^{5a} , H^{2a} , H^4), 4.28 м (1H, H^3), 5.60 м (1H, OH).

цис-4-[(1-Адамантилметил)аміно]-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксид (2.206).

Вихід 0.25 г (21%). Т.пл. 204–206°C. ІЧ-спектр, cm^{-1} : 3435, 2902, 1314, 1291, 1096. ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 1.43–1.72 (15H, CH_2^{Ad} , CH_3), 1.93 с (3H, CH^{Ad}), 2.20 м (2H, CH_2), 2.36 м (1H, NH), 2.96 м (1H, H^{5b}), 3.17 д (1H, H^{2b} , $^2J_{2a,2b}$ 13.5 Гц), 3.24–3.38 (3H, H^{5a} , H^{2a} , H^4), 4.45 м (1H, H^3), 5.66 м (1H, OH). Знайдено, %: C 60.26; H 8.61; N 4.78. $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{S}$. Розраховано, %: C 60.17; H 8.42; N 4.68.

транс-4-[[1-(1-Адамантил)етил]аміно]-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксид (2.21a) (в суміші з *цис*-ізомером (2.216)).

ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 0.89 д (3H, CH_3 , 3J 7.0 Гц), 1.41–1.70 (12H, CH_2^{Ad}), 1.93 м (3H, CH^{Ad}), 2.11 м (1H, CH), 2.84–2.97 (1H, H^{5b}), 3.18–3.40 (4H, H^{5a} , $\text{H}^{2a,b}$, H^4), 4.22 м (1H, H^3), 5.64 уш.с (1H, OH).

цис-4-[[1-(1-Адамантил)етил]аміно]-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксид (2.216).

Вихід 0.48 г (38%). Т.пл. 147–150°C. ІЧ-спектр, см^{-1} : 3429, 2899, 1304, 1113. ЯМР ^1H (200 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 0.89 д (3H, CH_3 , J 7.0 Гц), 1.41–1.70 (12H, CH_2^{Ad}), 1.93 м (3H, CH^{Ad}), 2.11 м (1H, CH), 2.84–2.97 (1H, H^{5b}), 3.18–3.40 (4H, H^{5a} , $\text{H}^{2a,b}$, H^4), 4.38 м (1H, H^3), 5.77 уш.с (1H, OH). Знайдено, %: C 61.46; H 8.79; N 4.28. $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{S}$. Розраховано, %: C 61.31; H 8.68; N 4.47.

Синтез амідів (3.1-3.3; 3.6; 3.7) (загальна методика [205; 206]).

До розчину 0.45 г (3 ммоль, 1 екв.) відповідного 4-аміно-3-гідроксисульфолана (2.11а, б) в 10 мл води при перемішуванні по краплям додавали 3 ммоль (1 екв.) відповідного хлорангідрида (4-нітробензоїлхлорид, 2-фторбензоїлхлорид, бензоїлхлорид), розчиненого в бензолі. Потім при перемішуванні реакційної маси додавали 5% розчин гідроксида натрія до слаболужного середовища. Осад відфільтровували.

4-Нітро-N-(цис-3-гідрокси-1,1-діоксидотетрагідротіофен-4-іл)бензамід (3.1).

Вихід 0.75 г (83 %). Т. пл. 213-216 °С. ЯМР ^1H (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 3.26-3.45 (3H, H^{5b} , H^{5a} , H^{2b}), 3.53 м (1H, H^{2a}), 4.56 м (1H, H^4), 4.74 м (1H, H^3), 6.00 д (1H, OH), 8.14 д (2H, H^{Ar} , $^3J_{\text{HAr}}=8.5$ Гц), 8.35 д (2H, H^{Ar}), 8.92 д (1H, NH). Знайдено, %: C 44.26; H 4.27; N 9.49. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$. Розраховано, %: C 44.00; H 4.03; N 9.33.

2-Фтор-N-(цис-3-гідрокси-1,1-діоксидотетрагідротіофен-4-іл)бензамід (3.2).

Вихід 0.28 г (34)%. Т.пл. 178-180°C. Знайдено, %: C 48.51; H 4.60; N 5.33. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{FNO}_4\text{S}$. Розраховано, %: C 48.35; H 4.43; N 5.13.

N-(цис-3-Гідрокси-1,1-діоксидотетрагідротіофен-4-іл)бензамід (3.3).

Вихід 0.47 г (62%). Т. пл. 130-132 °С(розкл). ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 3.22-3.42 (1H, H^{5b}), 3.50 м (2H, H^{5a} , H^{2b}), 3.65 м (1H, H^{2a}), 4.56 м (1H, H^4), 4.71 м (1H, H^3), 5.95 д (1H, OH), 7.49, 7.56, 7.91 м (5H, H^{Ar}), 8.49 д (1H, NH).

Знайдено, %: С 51.96; Н 5.24; N 5.62. $C_{11}H_{13}NO_4S$. Розраховано, %: С 51.75; Н 5.13; N 5.49.

4-Нітро-N-(*транс*-3-гідрокси-1,1-діоксидотетрагідротіофен-4-іл)бензамід (3.6).

Вихід 0.83 г (92 %). Т. пл. 165-170 °С (розкл). Знайдено, %: С 44.34; Н 4.29; N 9.51. $C_{11}H_{12}N_2O_6S$. Розраховано, %: С 44.00; Н 4.03; N 9.33.

N-(*транс*-3-гідрокси-1,1-діоксидотетрагідротіофен-4-іл)бензамід (3.7).

Вихід 0.27 г (36%). Т. пл. 155-160 °С. ІЧ-спектр, cm^{-1} : 3308, 3016, 1650, 1548, 1538, 1354, 1327, 1301, 1137, 1077. ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.ч.: 3.11 м (1H, H^{5b}), 3.20 м (1H, H^{2b} , $H^2J_{2a,2b}$ 12.0 Гц, $^3J_{2b,3}$ 8.0 Гц), 3.62 м (1H, H^{5a}), 3.69 м (1H, H^{2a}), 4.54 уш.с (2H, H^3 , H^4), 5.89 уш.с (1H, OH), 7.50, 7.56, 7.87 м (5H, H^{Ar}), 8.64 уш.с (1H, NH). Знайдено, %: С 51.92; Н 5.29; N 5.65. $C_{11}H_{13}NO_4S$. Розраховано, %: С 51.75; Н 5.13; N 5.49.

Синтез *цис*-3-ацетиламіно-1,1-діоксидотетрагідротіофен-4-іл ацетату(1.70a') (загальна методика [204]).

5 г (33 ммоль, 1 екв.) Аміноспирта (**2.116**) кип'ятили 40 годин в 5.6 г (43 ммоль, 1.3 екв.) оцтового ангідрида в присутності 3.4 г (43 ммоль, 1.3 екв.) піридина. Реакційну масу упарювали; масло розтирали в діетиловому ефірі; осад відфільтровували.

Вихід 0.59 г (84%). Т.пл. 135-140 °С. ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.ч.: 1.84 с (3H, $NHC(O)CH_3$), 2.09 с (3H, $OC(O)CH_3$), 3.06 м (1H, H^{2b} , $^2J_{2a,2b}$ 12.4 Гц), 3.35-3.45 (1H, H^{5b}), 3.54 м (1H, H^{2a} , $^3J_{2a,3}$ 7.2 Гц), 3.68 м (1H, H^{5a} , $^2J_{5a,5b}$ 14.2 Гц, $^3J_{5a,4}$ 5.0 Гц), 4.72 м (1H, H^3), 5.43 уш.с. (1H, H^4), 8.24 д (1H, NH).

Синтез N-(*цис*-3-гідрокси-1,1-діоксидотетрагідротіофен-4-іл)ацетамід (3.4) (загальна методика [207]).

Метод А. До розчину 0.91 г (6 ммоль, 1 екв.) аміноспирту (**2.116**) в ацетоні додавали 0.78 г (6 ммоль, 1 екв.) оцтового ангідрида (перемішування 1 год при 0 °С, потім ще 2 год без підтримання зниженої температури). Додавали 3 мл суміші насичених розчинів NaCl та $NaHCO_3$ (1:1), екстрагували 3 × 5 мл суміші хлороформ-ізопропанол (9:1), сушили над сульфатом натрія. Вихід 0.68 г (59%).

Метод Б. До розчину 0.91 г (6 ммоль, 1 екв.) аміноспирту (**2.116**) в ацетонітрилі в присутності еквімольної кількості карбоната калія, додавали 0.56 г (6 ммоль, 1 екв.) хлористого ацетила (перемішування, кімнатна температура). Осад, що утворився через декілька годин відфільтровували. Вихід 0.23 г (20%).

Т.пл. 156-158°C. ІЧ-спектр, cm^{-1} : 3416, 3327, 3028, 2968, 1642, 1571, 1306, 1231, 1165, 1108, 1031. Спектр ЯМР ^1H , (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 1.88 с (3H, NHC(O)CH_3), 3.09 м (1H, H^{5b}), 3.22 м (1H, H^{2b}), 3.27-3.32 (1H, H^{5a}), 3.44 м (1H, H^{2a} , $^2J_{2a,2b}$ 10.0 Гц, $^3J_{2a,3}$ 5.0 Гц), 4.42 уш.с (1H, H^4), 4.49 м (1H, H^3), 8.04 уш.с (1H, NH). Знайдено, %: С 37.56; Н 5.92; N 7.54. $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_4\text{S}$. Розраховано, %: С 37.30; Н 5.74; N 7.25.

Синтез гідрохлоридів оксазолінів (3.8-3.11) (загальна методика [205; 206]).

Аміди (**3.1-3.4; 3.6; 3.7**) кип'ятили в надлишку хлористого тіоніла протягом 8 год. Хлористий тіоніл видаляли у вакуумі. Продукти виділені з кількісним виходом.

Гідрохлорид 2-(4-нітрофеніл)-3а,4,6,6а-тетрагідротієно[3,4-d][1,3]оксазол-5,5-діоксида (3.8).

Т.пл. 177-180 °С. ІЧ-спектр, cm^{-1} : 3388, 1673, 1526, 1350, 1299, 1167, 1117, 717. ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 3.29 м (1H, H^{4d}), 4.42 м (2H, H^{4c} , H^{6d}), 3.50 м (1H, H^{6c} , $^2J_{6c,6d}$ 14.8 Гц, $^3J_{6c,6a}$ 4.8 Гц), 4.59 м (1H, H^{3a}), 4.73 м (1H, H^{6a}), 8.14 д (2H, H^{Ar} , $^3J_{\text{HAr}}$ 8.8 Гц), 8.32 д (2H, H^{Ar}), 8.77 уш.с (1H, NH^+). Знайдено, %: С 41.72; Н 3.71; N 8.99. $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$. Розраховано, %: С 41.45; Н 3.48; N 8.79.

Гідрохлорид 2-(2-фторфеніл)3а,4,6,6а-тетрагідротієно[3,4-d][1,3]оксазол-5,5-діоксида (3.9).

Т.пл. 193-195°C. ІЧ-спектр, cm^{-1} : 3382, 3017, 2956, 1739, 1650, 1537, 1301, 1249, 1124, 1073, 756. ЯМР ^1H (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 3.43 м (1H, H^{4d}), 3.65-3.78 (2H, H^{4c} , H^{6d}), 3.87 м (1H, H^{6c} , $^2J_{6c,6d}$ 14.7 Гц, $^3J_{6c,6a}$ 4.5 Гц), 5.06 м (1H, H^{3a}), 5.90 уш.с (1H, H^{6a}), 7.25-7.76 (4H, H^{Ar}), 8.86 д (1H, NH^+). С 45.58; Н 3.96; N 5.01. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClFNO}_3\text{S}$. Розраховано, %: С 45.29; Н 3.80; N 4.80.

Гідрохлорид 2-феніл-3а,4,6,6а-тетрагідротієно[3,4-*d*][1,3]оксазол-5,5-діоксида (3.10).

Т. пл. 252-256 °С. ІЧ-спектр, см^{-1} : 3362, 3016, 2956, 1736, 1648, 1532, 1309, 1262, 1171, 1129, 1088, 710. ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 3.30-3.60 (1H, H^{4d}), 3.65 м (1H, H^{6d}), 3.74 м (1H, H^{4c} , $^2J_{4c,4d}$ 13.0 Гц), 3.88 м (1H, H^{6c}), 5.08 м (1H, H^{3a}), 5.85 уш.с (1H, H^{6a}), 7.40-7.75, 8.06 м (5H, H^{Ar}), 8.80 д (1H, NH^+). Знайдено, %: С 48.49; Н 4.63; N 5.31. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClNO}_3\text{S}$. Розраховано, %: С 48.27; Н 4.42; N 5.12.

Гідрохлорид 2-метил-3а,4,6,6а-тетрагідротиєно[3,4-*d*][1,3]оксазол-5,5-діоксида (3.11).

Т. пл. 153-155 °С. ІЧ-спектр, см^{-1} : 3336, 3019, 2968, 1670, 1587, 1528, 1333, 1183, 1150, 1055, 868. ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 1.07 с (3H, CH_3), 3.25 м (1H, H^{4d}), 3.37 м (2H, H^{4c} , H^{6d}), 3.46 м (1H, H^{6c}), 4.49 м (1H, H^{3a}), 4.63 уш.с (1H, H^{6a}), 8.61 уш.с (1H, NH^+). Знайдено, %: С 40.02; Н 6.89; N 5.98. $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{ClNO}_3\text{S}$. Розраховано, %: С 39.75; Н 6.67; N 5.79.

Взаємодія аміноспиртів (2.11а, б; 2.13а, б; 2.14б) з формальдегідом.

Метод А (загальна методика [216, 220-222]). До 1 ммоль відповідного аміноспирта (2.11а, б; 2.13а, б; 2.14б) додавали надлишок 37%-го формаліна (10 мл). Реакційну масу перемішували при кімнатній температурі до закінчення реакції 1-7 діб (дані ТШХ), осад продукта відфільтровували, промивали водою та висушували на повітрі. У випадку *транс*-аміноспиртів (2.11а; 2.13а) реакційну масу упарювали, потім розчиняли в діметилкетоні або ацетонітрилі та пропускали через шар сілікагеля (2 см) для очистки від параформа, розчинник видаляли у вакуумі.

Метод Б (загальна методика [215]). Взаємодію проводили при температурі 5 °С, аналогічно методу А.

Метод В. До 3 мл абсолютного діметилсульфоксида додавали 0.57 г (2 ммоль) фосфор (V) оксида та опромінювали мікрохвильовим випромінюванням (100Вт) протягом 10 хв. В охолоджену до кімнатної температури реакційну масу при перемішуванні додавали 0.15 г (1 ммоль) аміноспирта (2.11а, б). Через добу осад продукта відфільтровували, промивали водою та висушували на повітрі.

Метод Г (загальна методика [219]). Взаємодію проводили аналогічно методу *В*, але на суміш діметилсульфоксида та фосфор (V) оксида попередньо опромінювали ультразвуковим випромінюванням протягом 15 хв.

3,3'-Метилен-біс(гексагідротієно[3,4-*d*][1,3]оксазол-5,5,5',5'-тетраоксид (3.13).

Вихід 0.07 г (41%). Маслоподібна речовина, R_f 0.61 (етилацетат-гексан 3:1). ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 3.15 м (2H, $\text{H}^{4x,4'x}$), 3.26-3.43 (4H, $\text{H}^{6x,6'x,4a,4'a}$), 3.50 м (2H, $\text{H}^{4n,4'n}$), 3.56 м (2H, $\text{H}^{6n,6'n}$), 4.15 м (2H, $\text{H}^{7n,7'x}$), 4.50 м (2H, $\text{H}^{2n,2'n}$), 4.56 м (2H, $\text{H}^{2x,2'x}$), 4.73 м (2H, $\text{H}^{6a,6'a}$). Знайдено, %: С 39.28; Н 5.62; N 8.02. $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$. Вирахувано, %: С 39.04; Н 5.36; N 8.28.

3-Бензилгексагідротієно[3,4-*d*][1,3]оксазол-5,5-діоксид (3.14).

Вихід 0.14 г (55%). Т.пл. 108–110°C, R_f 0.62 (етилацетат-гексан 3:1). ІЧ-спектр, cm^{-1} : 3004, 2951, 2903, 2858, 1295, 1282, 1222, 1143, 1108, 1045. ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 3.10 м (1H, H^{6x}), 3.24 м (1H, H^{4x}), 3.37 м (1H, H^{4n}), 3.51 м (1H, H^{4a}), 3.77 м (2H, CH_2), 3.92 м (1H, H^{6n}), 4.36 м (1H, H^{2x}), 4.55 м (1H, H^{2n}), 4.81 м (1H, H^{6a}), 7.31 м (5H, Ph). Знайдено, %: С 56.73; Н 6.21; N 5.74. $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$. Вирахувано, %: С 56.90; Н 5.97; N 5.53.

3-(Біцикло[2.2.1]гепт-5-єн-2-ілметил)гексагідротієно[3,4-*d*][1,3]оксазол-5,5-діоксид (3.15).

Вихід 0.10 г (37%). Т.пл. 82–84°C, R_f 0.60 (етилацетат-гексан 3:1). ІЧ-спектр, cm^{-1} : 3007, 2966, 1694, 1312, 1282, 1192, 1120, 1012, 900, 728. ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 0.47 д (1H, $\text{H}^{3'n}$, $^2J_{3'n,3'x}$ 11.0 Гц), 1.22 д (1H, $\text{H}^{7'a}$, $^2J_{7's,7'a}$ 7.3 Гц), 1.31 д (1H, $\text{H}^{7's}$, $^2J_{7's',7'a'}$ 7.3 Гц), 1.80 м (1H, $\text{H}^{3'x}$), 2.19 м (1H, $\text{H}^{2'}$), 2.23–2.26 (2H, H^{8B} , H^{8A}), 2.74 м (1H, $\text{H}^{4'}$), 2.83 м (1H, $\text{H}^{1'}$), 3.02 д.д (1H, H^{4x} , $^2J_{4x,4n}$ 13.8 Гц, $^3J_{4x,3a}$ 7.0 Гц), 3.20 д.д (1H, H^{6x} , $^2J_{6x,6n}$ 14.3 Гц, $^3J_{6x,6a}$ 4.0 Гц), 3.49 м (1H, H^{4n}), 3.52 м (1H, H^{6n}), 3.89 м (1H, H^{3a}), 4.29 д (1H, H^{2x} , J 5.5 Гц), 4.52 д (1H, H^{2n} , J 5.5 Гц), 4.71 м (1H, H^{6a}), 5.92 м (1H, $\text{H}^{6'}$), 6.13 м (1H, $\text{H}^{5'}$). Знайдено, %: С 58.20; Н 7.36; N 5.03. $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$. Вирахувано, %: С 57.97; Н 7.11; N 5.20.

Найважливіші ЯЕО-кореляції в спектрах ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) наведені на рис. 3.1 (розділ 3.2.1).

Октагідро-6,12-метанобістієно[3,4-*d*:3',4'-*i*][1,6,3,8]діоксадіазецин-2,2,8,8-тетраоксид (3.16).

Вихід 0.16 г (95%). Т.пл. 248–252°C (с розкл.), R_f 0.56 (етилацетат-гексан 3:1). ІЧ-спектр, cm^{-1} : 3005, 2940, 2884, 1329, 1312, 1220, 1130, 1072, 1044, 950. ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 2.98 м (2H, $\text{H}^{3x,9x}$), 3.17 д.д (2H, $\text{H}^{1n,7n}$, J 13.1, 9.9 Гц), 3.60 т.д (2H, $\text{H}^{6a,12a}$, J 9.9, 8.0 Гц), 3.75 д.д (2H, $\text{H}^{1x,7x}$, J 13.1, 8.0 Гц), 3.91 д.д (2H, $\text{H}^{3n,9n}$, J 12.8, 8.0 Гц), 4.37 д (2H, $\text{H}^{5n,11n}$, J 11.4 Гц), 4.22 д (2H, $\text{H}^{5x,11x}$, J 11.4 Гц), 4.49 с (2H, H^{13}), 4.62 д.д (2H, $\text{H}^{3a,9a}$, J 8.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 56.9 ($\text{C}^{1,7}$), 57.2 ($\text{C}^{3,9}$), 60.9 ($\text{C}^{6a,12a}$), 69.0 (C^{13}), 75.1 ($\text{C}^{3a,9a}$), 84.2 ($\text{C}^{5,11}$). Знайдено, %: С 39.29; Н 5.51; N 8.03. $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$. Вирахувано, %: С 39.04; Н 5.36; N 8.28.

5-Бензилгексагідротієно[3,4-*f*][1,3,5]діоксазепін-7,7-діоксид (3.17).

Вихід 0.12 г (43%). Маслоподібна речовина, R_f 0.58 (етилацетат-гексан 3:1). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 2.95 м (1H, H^{8x}), 3.10-3.23 (2H, H^{6x} , H^{5a}), 3.46 м (1H, H^{6n}), 3.57 д.д (1H, H^{8n} , $^2J_{8x,8n}$ 13.0 Гц, $^3J_{8n,8a}$ 7.5 Гц), 3.88 д (1H, CH_2 , 2J 13.6 Гц), 4.02 д (1H, CH_2 , 2J 13.6 Гц), 4.44 м (1H, H^{8a}), 4.61 м (2H, H^4), 4.90 м (2H, H^2), 7.28 м (5H, Ph). Знайдено, %: С 55.46; Н 6.32; N 4.69. $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$. Вирахувано, %: С 55.11; Н 6.05; N 4.94.

Взаємодія аміноспиртів (2.1; 2.11а; 2.13б; 2.14б) з ароматичними альдегідами (3.18-3.27) (загальна методика [141]).

Суміш 2 ммоль (1 екв.) аміноспирту (2.1; 2.11а; 2.13б; 2.14б) та 2 ммоль (1 екв.) ароматичного альдегіду (3.18-3.27), та 0.02 г (5 моль%) моногідрату *n*-толуолсульфо кислоти в 25 мл бензолу кип'ятили 24 годин з насадкою Діна-Старка. Реакційну масу промивали водою для видалення толуолсульфо кислоти, органічний шар відділяли і упарюували у вакуумі; за наявності осаду – фільтрували. При упарюванні реакційної маси без попереднього промивання водою значно збільшується вихід продуктів реакції, при цьому зміна якісного складу отриманих сумішей не спостерігається.

транс-4-(*E*-(4-Фторбензиліден)аміно)-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксид (3.28).

Вихід 0.38 г (73%). Т.пл. 138–140°C. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 2.62 м (1H, OH), 3.24 м (1H, H^{5b}), 3.30 д. д (1H, H^{2b} , J 13.6 Гц, J 7.0 Гц), 3.59 д. д (1H, H^{5a} , J 13.4 Гц, J 7.0 Гц), 3.71 м (1H, H^{2a}), 4.15 д. д (1H, H^4 , J 12.8 Гц, J 7.0 Гц), 4.51 д. д (1H, H^3 , J 6.0 Гц), 7.12 м (2H, H^{Ar}), 7.76 м (2H, H^{Ar}), 8.35 д (1H, CH= , J 5.6 Гц). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч.: 3.10 д. д (1H, H^{5b} , J 13.0 Гц, J 5.3 Гц), 3.21 д. д (1H, H^{2b} , J 13.0 Гц, J 6.1 Гц), 3.56-3.62 (2H, $\text{H}^{5a,2a}$), 4.07 м (1H, H^4), 4.30 м (1H, H^3), 5.90 с (1H, OH), 7.31 м (2H, H^{Ar}), 7.83 м (2H, H^{Ar}), 8.45 д (1H, CH=). ^{13}C ЯМР-спектр (100 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 57.1 (C^5), 57.2 (C^2), 72.9 (C^4), 73.2 (C^3), 116.0 (C^{Ar}), 116.3 (C^{Ar}), 130.8 (C^{Ar}), 130.9 (C^{Ar}), 162.8 (C=). ^{19}F ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: -107.2. Знайдено, %: C 51.60; H 4.88; N 7.59. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{FNO}_3\text{S}$. Вираховано, %: C 51.35; H 4.70; N, 7.38.

цис-4-(*E*-(4-Нітробензиліден)аміно)-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксид (3.29а).

Вихід 0.18 г (32%). Т.пл. 188–190°C. ІЧ-спектр, cm^{-1} : 3489, 1643, 1602, 1520, 1348, 1303, 1207, 1125, 1015. ЯМР ^1H (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч.: 3.31-3.32 (2H, $\text{H}^{5b,2b}$), 3.45 м (1H, H^{5a}), 3.54 м (1H, H^{2a}) 4.34 д. д (1H, H^4 , J 9.3 Гц, J 5.7 Гц), 4.60 м (1H, H^3), 5.66 м (1H, OH), 8.06 д (2H, H^{Ar} , J 8.7 Гц), 8.33 д (2H, H^{Ar} , J 8.7 Гц), 8.55 с (1H, $-\text{CH=N}$).

Суміш **цис-4-(*E*-(4-нітробензиліден)аміно)-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксиду (3.29а), *E*- та *Z*-4-((4-нітробензил)іміно)-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксидів (3.29б, в).**

ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 2.80-3.00 (OH (3.29а-в)), 3.21-3.61 ($\text{H}^{5b,2b,5a,2a}$ (3.29а-в)), 4.31 м (H^4 (3.29а)), 4.65 м (H^3 (3.29в)), 4.86 м (H^3 (3.29а, б)), 5.38 м (CH_2 (3.29в)), 5.94 м (CH_2 (3.29б)), 7.71 м (H^{Ar} (3.29б, в)), 7.95 м (H^{Ar} (3.29а)), 8.24 м (H^{Ar} (3.29б, в)), 8.31 м (H^{Ar} (3.29а)), 8.56 с ($-\text{CH=N}$ (3.29а)).

цис-4-(*E*-(2-Нітробензиліден)аміно)-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксид (3.30).

Вихід 0.36 г (64%). Т.пл. 167–171°C. ІЧ-спектр, cm^{-1} : 3467, 3264, 1596, 1543,

1371, 1301, 1237, 1123, 1017. ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 3.13-3.22 (2H, $\text{H}^{5b,2b}$), 3.41 д. д (1H, H^{5a} , J 13.8 Гц, J 4.0 Гц), 3.57-3.85 (1H, H^{2a}) 4.11 м (1H, H^4), 4.35 м (1H, H^3), 7.87 м (2H, H^{Ar}), 7.98 м (1H, H^{Ar}), 8.11 м (1H, H^{Ar}), 8.54 м (1H, $-\text{CH}=\text{N}$).

Суміш ***цис-4-(E-(2,6-діфторбензиліден)аміно)-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксиду (3.31a), E- та Z-4-((2,6-діфторбензил)іміно)-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксидів (3.31б, в).***

Вихід 0.42 г (77%). Т.пл. 116–118°C. ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 3.16-3.24 (H^{5b} (3.31a-в)), 3.28-3.43 ($\text{H}^{5a,2b}$ (3.31a-в)), 3.47-3.63 (H^{2a} (3.31a-в)), 4.08 м (H^3 (3.31б)), 4.17 м (H^3 (3.31в)), 4.27 м (H^4 (3.31a)), 4.51 м (CH_2 (3.31б)), 4.57 м (H^3 (3.31a)), 4.76 м (CH_2 (3.31в)), 5.56 с (ОН (3.31в)), 5.63 с (ОН (3.31a)), 6.03 с (ОН (3.31б)), 7.12 м (H^{Ar} (3.31a)), 7.19 м (H^{Ar} (3.31a)), 7.37 м (H^{Ar} (3.31б, в)), 7.48 м (H^{Ar} (3.31б, в)), 7.56 м (H^{Ar} (3.31б, в)) 8.50 с ($-\text{CH}=\text{N}$ (3.29a)). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 3.14-3.30 (H^{5b} (3.31a-в)), 3.34-3.42 (H^{2b} (3.31a-в)), 3.44-3.60 ($\text{H}^{5a,2a}$ (3.31a-в)), 4.25 м (H^4 (3.31a)), 4.59 м (H^4 (3.31a)), 4.77 м (H^3 (3.31в)), 4.96 м (H^3 (3.31б)), 5.67 м (CH_2 (3.31в)), 6.04 м (CH_2 (3.31б)), 6.90-7.02 (H^{Ar} (3.31a)), 7.31-7.39 (H^{Ar} (3.31б)), 7.41-7.47 (H^{Ar} (3.31в)), 8.69 с ($-\text{CH}=\text{N}$ (3.31a)).

Суміш ***цис-4-(E-(2-фтор-6-хлорбензиліден)аміно)-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксиду (3.32a), E- та Z-4-((2-фтор-6-хлорбензил)іміно)-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксидів (3.32б, в).***

Вихід 0.47 г (80%). Маслоподібна речовина. ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 3.12-3.28 ($\text{H}^{5b,2b}$ (3.32a-в)), 3.35-3.43 (H^{5a} (3.32a-в)), 3.47-3.65 (H^{2a} (3.32a-в)), 4.01 м (H^3 (3.32в)), 4.17 м (H^3 (3.32б)), 4.31 м (H^4 (3.32a)), 4.59 м (H^3 (3.32a)), 4.67 м (CH_2 (3.32в)), 4.82 м (CH_2 (3.32б)), 5.57 с (ОН (3.32a)), 5.72 с (ОН (3.32б)), 5.88 с (ОН (3.32в)), 7.22-7.55 (H^{Ar} (3.32a-в)), 8.55 с ($-\text{CH}=\text{N}$ (3.32a)).

цис-4-(E-(2-Хлорбензиліден)аміно)-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксид (3.33a).

Вихід 0.51 г (94%). Т.пл. 138-140°C. ІЧ-спектр, cm^{-1} : 3452, 1630, 1590, 1436, 1392, 1293, 1275, 1211, 1149, 1110. ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 3.25-3.34 (1H, H^{5b}), 3.36-3.44 (2H, $\text{H}^{2b,5a}$), 3.53 д. д (1H, H^{2a} J 12.9 Гц, J 5.8 Гц) 4.33 м (1H,

H⁴), 4.56 м (1H, H³), 5.62 с (1H, OH), 7.45 м (1H, H^{Ar}), 7.53 м (2H, H^{Ar}), 8.06 м (1H, H^{Ar}), 8.72 с (1H, -CH=N).

Суміш *цис*-4-*E*-бензиліденаміно-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксиду (3.34а), *E*- та *Z*-4-бензиліміно-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксидів (3.34б, в).

Вихід 0.45 г (95%). Т.пл. 139-143°C. ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 3.07-3.80 (H^{5b,2b,5a,2a} (3.34а-в)), 4.07 м (H³ (3.34в)), 4.17 м (H³ (3.34б)), 4.25 м (H⁴ (3.34а)), 4.42 м (CH₂ (3.34б)), 4.55 м (H³ (3.34а)), 4.75 м (CH₂ (3.34в)), 5.58 с (OH (3.34а)), 5.67-5.71 (OH (3.34б, в)), 7.35-7.54 (H^{Ar} (3.34а-в)), 7.80 м (H^{Ar} (3.34а-в)), 8.40 с (-CH=N (3.34а)).

***цис*-4-(*E*-(4-Бромбензиліден)аміно)-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксид (3.35).**

Вихід 0.36 г (56%). Т.пл. 134–136°C. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 3.22-3.34 (1H, H^{5b}), 3.42 м (1H, H^{2b}), 3.49 м (1H, H^{5a}), 3.55 м (1H, H^{2a}), 4.25 м (1H, H⁴), 4.55 м (1H, H³), 5.57 с (1H, OH), 7.65-7.78 (4H, H^{Ar}), 8.39 с (1H, CH=).

***цис*-4-(*E*-(4-Фторбензиліден)аміно)-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксид (3.36).**

Вихід 0.14 г (28%). Т.пл. 123–125°C. ІЧ-спектр, см⁻¹: 3478, 1649, 1602, 1510, 1302, 1267, 1227, 1125, 1061, 1017.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 3.11 м (1H, H^{5b}), 3.29 м (1H, H^{2b}), 3.36 (2H, H^{5a,2a}), 4.22 м (1H, H⁴), 4.54 м (1H, H³), 5.41 с (1H, OH), 7.17 м (2H, H^{Ar}), 7.86 м (2H, H^{Ar}), 8.35 д (1H, CH=).

Суміш *цис*-4-(*E*-(4-фторбензиліден)аміно)-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксиду (3.36а), *E*- та *Z*-4-((4-фторбензил)іміно)-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксидів (3.36б, в).

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 2.85 (OH (3.36а)), 3.21 м (H^{5b} (3.36в)), 3.20-3.60 (H^{2b,5a,2a} (3.36а-в), H^{5b} (3.36а)), 4.26 м (H^{5b} (3.36б)), 4.28 м (H⁴ (3.36а)), 4.58 м (H³ (3.36а)), 4.80 м (H³ (3.36б)), 4.87 м (H³ (3.36в)), 5.28 м (CH₂ (3.36б)), 5.77 м (CH₂ (3.36в)), 7.08 м (H^{Ar} (3.36б, в)), 7.15 м (H^{Ar} (3.36а)), 7.45 м (H^{Ar}

(**3.36в**)), 7.53 м (H^{Ar} (**3.36б**)), 7.79 м (H^{Ar} (**3.36а**)), 8.42 с ($-CH=N$ (**3.36а**)). ^{19}F ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.ч.: -107.3, -112.8, -113.6.

Найважливіші ЯЕО-кореляції в спектрах ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$) наведені на рис. 3.2 (розділ 3.2.2).

цис-4-(Е-(4-Етоксипбензиліден)аміно)-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксид (3.37).

Вихід 0.41 г (72%). Т.пл. 141–144°C. ІЧ-спектр, cm^{-1} : 3449, 1646, 1608, 1510, 1310, 1251, 1167, 1227, 1116, 1043, 1010. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.ч.: 1.34 м (3H, H^{Et}), 3.23-3.37 (3H, $H^{5b,2b,5a}$), 3.43 (1H, H^{2a}), 4.09 м (2H, H^{Et}), 4.19 м (1H, H^4), 4.53 м (1H, H^3), 5.43 с (1H, OH), 6.99 д (2H, H^{Ar} , J 8.0 Гц), 7.73 д (2H, H^{Ar} , J 8.0 Гц), 8.31 с (1H, $CH=$). 1H ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$), δ , м.ч.: 1.44 т (3H, H^{Et} , J 6.9 Гц), 3.17-3.32 (1H, H^{5b}), 3.35-3.60 (3H, $H^{2b,5a,2a}$), 4.09 м (2H, H^{Et}), 4.21 м (1H, H^4), 4.55 м (1H, H^3), 6.95 м (2H, H^{Ar}), 7.70 м (2H, H^{Ar}), 8.36 с (1H, $CH=$).

цис-4-(Е-(4-Диметиламінобензиліден)аміно)-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксид (3.38).

Вихід 0.47 г (83%). Т.пл. 184-187°C. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.ч.: 2.97 с (6H, H^{Me}), 3.19-3.46 (3H, $H^{5b,2b,5a}$), 3.63 м (1H, H^{2a}), 4.13 м (1H, H^4), 4.49 м (1H, H^3), 5.45 с (1H, OH), 6.73 д (2H, H^{Ar} , J 8.7 Гц), 7.60 д (2H, H^{Ar} , J 8.7 Гц), 8.21 с (1H, $CH=$).

цис-4-[(1H-Імідазол-1-ілкарбоніл)-аміно]-1,1-діоксидтетрагідро-3-тієніл-1H-імідазол-1-карбоксилат (3.40) (загальна методика [253]).

Суміш 0.09г аміноспирту (**2.11б**) (0.6 ммоль, 1 екв.) та 0.16 г *N,N*-карбонілдіімідазолу (0.6 ммоль, 1 екв.) в 15 мл ацетонітрилу кип'ятили протягом 8 годин. До реакційної маси додавали 33%-вий водний розчин лимонної кислоти та 50 мл дихлорметану. Органічний шар відділяли, тричі промивали водою (3 × 15 мл), висушували кальцій хлоридом та упарювали у вакуумі.

Вихід 0.08 г (42%). Маслоподібна речовина. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.ч.: 3.22 м (1H, H^{2b}), 3.31 д (1H, H^{5b}), 3.43 д (1H, H^{2a} , J 4.9 Гц), 3.46 д (1H, H^{5a} , J 5.2 Гц), 3.94 м (1H, H^4), 4.03 с (1H, H^3), 4.55 с (1H, NH), 7.17 с (4H, H Imidazole),

7.97 с (2H, H Imidazole). Знайдено, %: C 42.25; H 3.92; N 20.86. $C_{12}H_{13}N_5O_5S$.
 Вирахувано, %: C 42.47; H 3.86; N, 20.64.

цис-4-[(трет-Бутоксікарбоніл)аміно]-1,1-диоксидотетрагідро-3-тієніл-третбутил-карбонат (3.41).

Метод А (за загальним методом [254]). До розчину 0.50 г (3.3 ммоль, 1 екв.) *цис*-аміноспирту (**2.116**) в дихлорметані додавали 0.55 мл (3.9 ммоль, 1.2 екв.) триетиламіну та 0.87 г (3.9 ммоль, 1.2 екв.) *Вос*-ангідриду. Через тиждень осад сполуки (**3.41**) відфільтрували. Вихід 0.47 г (41%).

Метод Б. До суміші 0.50 г (3.3 ммоль, 1 екв.) *цис*-аміноспирту (**2.116**) в дихлорметані додавали 0.55 мл (3.3 ммоль, 1 екв.) триетиламіну та 0.87 г (3.3 ммоль, 1 екв.) *Вос*-ангідриду. Через добу осад сполуки (**3.41**) відфільтрували.

Вихід 0.42 г (36%). Т. пл. 178–183°C (розкл.). ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 3375 (N–H), 1762 (C=O ефір), 1714 (C=O амід), 1518 (C–N), 1317 (SO_2), 1252 (C–O–C), 1174 (SO_2), 1079 (S=O). Мас-спектр, m/z : 374.1 [$\text{M}^+ + \text{Na}^+$]. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 1.47 с (9H, $3 \times \text{CH}_3$), 1.52 с (9H, $3 \times \text{CH}_3$), 3.20 м (1H, H^{2b}), 3.45 м (1H, H^{5b}), 3.47 м (3H, H^{5a}), 3.49 м (1H, H^{2a}), 4.74 м (1H, H^3), 5.06 с (1H, NH), 5.28 м (1H, H^4). ^{13}C ЯМР-спектр (100 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 27.7 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{O}$), 28.3 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{O}$), 49.9 (C^4), 53.3 (C^2), 57.9 (C^5), 74.0 (C^3), 84.4 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{O}$), 152.1 (C=O). Знайдено, %: C 47.72; H 7.09; N 3.78. $C_{14}H_{25}NO_7S$. Розраховано, %: C 47.85; H 7.17; N 3.99.

цис-4-[(Етоксикарбоніл)аміно]-1,1-диоксидотетрагідро-3-тієніл-етилкарбонат (3.42).

Метод А. (за загальним методом [255]). Суміш 0.20 г (1.3 ммоль, 1 екв.) *цис*-аміноспирту (**2.116**) та 0.63 мл (6.5 ммоль, 5 екв.) етилхлорформату та 1.38 г (10 ммоль, 7.5 екв.) калій карбонату в 50 мл тетрагідрофурану кип'ятили протягом 12 годин. Осад неорганічних солей відфільтровували, розчинник упарювали у вакуумі. Вихід 0.18 г (48%).

Метод Б. До 0.40 г (2.6 ммоль, 1 екв.) *цис*-аміноспирту (**2.116**) в 50 мл сухого ТГФ додавали 0.14 г (3.2 ммоль, 1.2 екв.) гідриду натрію, при перемішуванні по краплях додавали розчин 0.25 мл (2.6 ммоль, 1 екв.) етилхлорформату в 10 мл ТГФ. Реакційну масу кип'ятили протягом 12 годин; додавали 30 мл води та

продукт екстрагували дихлорметаном. Об'єднаний органічний шар сушили над сульфатом натрію; розчинник упарювали у вакуумі. Вихід 0.40 г (52%).

Маслоподібна речовина. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 1.17 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{N}$, J 6.8 Гц), 1.24 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{O}$, J 11.3 Гц), 3.08 м (1H, H^{5b}), 3.21 м (1H, H^{2b}), 3.48 м (1H, H^{5a}), 3.65 м (1H, H^{2a}), 4.01 д (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{N}$, J 6.7 Гц), 4.07 д (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{O}$, J 6.5 Гц), 4.28 м (1H, H^4), 4.38 м (1H, H^3). Знайдено, %: С 40.79; Н 5.92; N 4.91. $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_7\text{S}$. Розраховано, %: С 40.67; Н 5.80; N 4.74.

транс-4-[(Етоксикарбоніл)аміно]-1,1-диоксидотетрагідро-3-тієнілетил-карбонат (3.44).

Метод А (за загальним методом [255]). Суміш 0.25 г (1.7 ммоль, 1екв.) *транс*-аміноспирту (**2.11a**) та 0.24 мл (2.5 ммоль, 1.5 екв.) етилхлорформату та 0.57 г (4.1 ммоль, 2.5 екв.) калій карбонату в 50 мл ацетонітрилу кип'ятили протягом 25 годин. Осад неорганічних солей відфільтровували, розчинник упарювали у вакуумі. Вихід 0.24 г (48%).

Метод Б. Суміш 0.20 г (1.3 ммоль, 1екв.) *транс*-аміноспирту (**2.11a**) та 0.63 мл (6.5 ммоль, 5 екв.) етилхлорформату та 1.38 г (10 ммоль, 7.5 екв.) калій карбонату в 50 мл ацетонітрилу перемішували при кімнатній температурі. Через два дні осад неорганічних солей відфільтровували, розчинник упарювали у вакуумі. Вихід 0.20 г (52%).

Т. пл. 95–97°C. ІЧ-спектр, cm^{-1} : 3347 (N–H), 1749 (C=O ефір), 1719 (C=O амід), 1530 (C–N), 1308 (SO_2), 1247(C–O–C), 1172 (SO_2), 1095 (S=O). Мас-спектр, m/z : 318.1 [M^*+Na^+], 296.1 [M^*+H^+]. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 1.25 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{N}$, J 8.0 Гц), 1.32 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{O}$, J 8.0 Гц), 3.16 дд (1H, H^{5b} , J 16.9, 4.0 Гц), 3.29 дд (1H, H^{2b} , J 14.7, 2.9 Гц), 3.57 дд (1H, H^{5a} , J 16.9, 10.0 Гц), 3.64 м (1H, H^{2a}), 4.14 кв (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{N}$, J 8.0 Гц), 4.24 кв (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{O}$, J 8.0 Гц), 4.58 с (1H, H^4), 5.35 м (1H, H^3), 5.53 д (1H, NH, J 6.8 Гц). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 14.2 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{O}$), 14.5 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{N}$), 52.2 (C^5), 55.2 (C^2), 61.9 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{N}$), 65.3 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{O}$), 75.9 (C^3), 153.8 (N–C=O), 196.2 (O–

C=O). Знайдено, %: C 40.81; H 5.94; N 4.89. $C_{10}H_{17}NO_7S$. Розраховано, %: C 40.67; H 5.80; N 4.74.

Етил-(1,1-діоксидо-2,3-дигідро-3-тієніл)карбамат (3.43) (в індивідуальному стані не виділений, зафіксований у якості домішки в кількості 15% в продуктах (3.42; 3.44)).

Мас-спектр: $m/z = 228.0$ [$M^+ + Na^+$]. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.ч.: 1.23–1.27 (3H, $CH_3CH_2OC(O)N$), 3.20 м (1H, H^{5b}), 3.51 м (1H, H^{5a}), 4.20–4.45 (2H, $CH_3CH_2OC(O)N$), 4.79 м (1H, H^4), 5.17 с (1H, NH), 6.67 дд (1H, H^3 , J 6.0, 2.9 Гц), 6.75 д (1H, H^2 , J 6.0 Гц). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$), δ , м.ч.: 14.6 ($CH_3CH_2OC(O)N$), 54.7 (C^5), 65.4 ($CH_3CH_2OC(O)N$), 134.8 (C^2), 138.8 (C^3), 155.4 ($C=O$).

Синтез 3-(біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметил)аміно-2,3-дігідротіофен-1,1-діоксиду (3.48) (за загальним методом [252]).

Суміш 0.26 г (1 ммоль, 1 екв.) аміноспирту (2.146), 0.27 мг (5 моль%) метилату натрію та 0.25 мл (3 ммоль, 3 екв) в 30 мл ацетонітрилу кип'ятили протягом 12 годин. Реакційну масу упарювали, потім додавали 15 мл води, екстрагували дихлорметаном (3×5 мл). Органічний шар відділяли, висушували кальцій хлоридом та упарювали у вакуумі.

Вихід 0.11 г (42%). Маслоподібна речовина. ІЧ-спектр, cm^{-1} : 3450, 1309, 1124, 724. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.ч.: 0.47 м (1H, $H^{3'n}$), 1.22 м (1H, $H^{7'a}$), 1.31 м (1H, $H^{7's}$), 1.81 м (1H, $H^{3'x}$), 2.11 м (1H, $H^{2'}$), 2.22-2.33 (2H, $H^{8'a}$, $H^{8'b}$), 2.74 м (1H, $H^{1'}$), 2.85 м (1H, H^4 , $^3J_{4,5'} = 2.8$ Гц), 3.17-3.61 (2H, H^2), 4.20 м (1H, H^3), 5.95 м (1H, $H^{6'}$), 6.14 м (1H, H^5), 6.84 д (1H, H^4 , $^3J_{5,4} = 5.2$ Гц), 7.08 д (1H, H^5 , $^3J_{5,4} = 5.2$ Гц).

Знайдено, %: C 60.47; H 7.38; N 6.12. $C_{12}H_{17}NO_2S$. Розраховано, %: C 60.22; H 7.16; N 5.85.

Взаємодія аміноспиртів (2.11a, б; 2.13a, б) з трифосгеном (за загальним методом [258, 259]).

Метод А До розчину 2 ммоль (1 екв.) аміноспирту (2.11a, б; 2.13a, б) та 0.55 мл триетиламіну (4 ммоль, 2 екв.) в абсолютному ацетонітрилі при кімнатній температурі додавали по краплям розчин 0.59 г (2 ммоль, 1 екв.) трифосгену в

абсолютному дихлорметані. Через добу розчинник упарювали. Продукт виділяли дробною кристалізацією.

Метод Б До розчину 0.3 г (2 ммоль, 1 екв.) аміноспирту (**2.11a**, **б**) та 0.58 мл триетиламіну (4.2 ммоль, 2.1 екв.) в абсолютному ацетонітрилі при 0°C (крижана баня) додавали по краплям розчин 0.21 г (0.7 ммоль, 0.35 екв.) трифосгену в абсолютному ацетонітрилі. Через добу розчинник упарювали. Залишок розчиняли у дихлорметані та промивали водою. У випадку аміноспирта (**2.11a**) органічний шар сушили натрій сульфатом та упарювали, а сполуки (**2.11б**) - осад, що утворився відфільтровували.

Тетрагідротієно[3,4-d]оксазол-2(3H)-он-5,5-діоксид (3.39).

Вихід 0.18 г (51%). Т. пл. 243–245°C (розкл.). Мас-спектр: $m/z = 175.9$ [$M^+ - H^+$]. 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 3.11 м (1H, H^{4x} , J 14.2 Гц), 3.33 д.д (1H, H^{4n} , J 14.2 Гц), 3.47 м (2H, $H^{6x,6n}$), 4.59 м (1H, H^{3a}), 5.32 м (1H, H^{6a}), 8.03 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 51.1 (C^{3a}), 53.4 (C^6), 53.8 (C^4), 73.4 (C^{6a}), 154.4 ($C=O$). Знайдено, %: C 34.05; H 4.21; N 8.18. $C_5H_7NO_4S$. Розраховано, %: C 33.90; H 3.98; N 7.91.

Найважливіші ЯЕО-кореляції в спектрах ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6) наведені на рис. 3.5 (розділ 3.3).

1,3-біс(транс-3-Гідрокси-1,1-діоксидотетрагідротіофен-4-іл)сечовина (3.45).

Вихід 0.14 г (43%). Маслоподібна речовина. Мас-спектр: $m/z = 328.0$ [$M^+ - e^-$]. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 3.22-3.53 (6H, $H^{5b,5'b,2b,2'b,5a,5'a}$), 4.21 м (2H, $H^{2a,2'a}$), 4.30 м (2H, $H^{4,4'}$), 4.41 м (2H, $H^{3,3'}$), 6.64 с (2H, OH), 8.29 с (2H, NH). Знайдено, %: C 33.03; H 5.05; N 8.79. $C_9H_{16}N_2O_7S_2$. Розраховано, %: C 32.92; H 4.91; N 8.53.

Бензил(цис-3-гідрокси-1,1-діоксидотетрагідротіофен-4-іл)карбамінова кислота (3.50).

Вихід 0.26 г (45%). Т. пл. 178–183°C (розкл.). Мас-спектр: $m/z = 283.6$ [$M^+ - 2H^+$]. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6), δ , м.ч.: 3.05 м (1H, H^{5b}), 3.35-3.43 (1H, H^{2b}), 3.48 д.д (1H, H^{5a} , J 14.1 Гц, J 4.1 Гц), 3.63 д.д (1H, H^{2a} , J 12.4 Гц, J 7.6 Гц), 4.01 м

(1H, H⁴), 4.18 д (1H, CH₂, *J* 12.7 Гц), 4.24 д (1H, CH₂, *J* 12.7 Гц), 4.87 м (1H, H³), 6.86 м (1H, OH), 7.41 м (3H, H^{Ar}), 7.61 м (2H, H^{Ar}, *J* 5.5 Гц), 9.68-9.99 (1H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, ДМСО-d₆), δ, м.ч.: 48.5 (C), 50.1 (C⁵), 55.8 (C²), 60.3 (C⁴), 66.1 (C³), 128.6 (C^{Ar}), 129.1 (C^{Ar}), 130.3 (C^{Ar}), 131.6 (C^{Ar}), 144.2 (C=O). Знайдено, %: C 52.71; H 5.48; N 5.02. C₁₂H₁₅NO₅S. Розраховано, %: C 50.52; H 5.30; N 4.91.

3-Бензилтетрагідротієно[3,4-*d*]оксазол-2(3*H*)-он-5,5-диоксид (3.51).

Вихід 0.1 г (32%). Маслоподібна речовина. Мас-спектр: *m/z* = 268.0 [M⁺+H⁺]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆), δ, м.ч.: 2.97-3.42 (2H, H^{4x,4n}), 3.52 м (2H, H^{6x,6n}), 4.40 м (2H, CH₂), 4.59 м (1H, H^{3a}), 5.35 м (1H, H^{6a}), 7.23-7.43 (5H, H^{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, ДМСО-d₆), δ, м.ч.: 48.4 (C), 55.7 (C^{3a}), 56.8 (C⁶), 59.4 (C⁴), 74.5 (C^{6a}), 127.9 (C^{Ar}), 128.4 (C^{Ar}), 128.7 (C^{Ar}), 158.8 (C=O). Знайдено, %: C 54.21; H 5.18; N 5.53. C₁₂H₁₃NO₄S. Розраховано, %: C 53.92; H 4.90; N 5.24.

1,3-Дібензил-1,3-біс-(*транс*-3-гідрокси-1,1-діоксидотетрагідротієфен-4-іл)сечовина (3.52) (в індивідуальному стані не виділений, зафіксований у якості домішки в продукті (3.51)).

Мас-спектр: *m/z* = 509.2 [M⁺+H⁺]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆), δ, м.ч.: 2.97-3.56 (6H, H^{5b,5`b,2b,2`b,5a,5`a</sup>), 3.77-3.88 (2H, H<sup>2a,2`a}), 4.24-4.28 (2H, H^{4,4`</sup>), 4.30 (2H, CH<sub>2</sub>), 4.54-4.63 (2H, H<sup>3,3`}), 7.23-7.43 (10H, H^{Ar}).

Синтез *транс*-4-азидо-3-гідрокситетрагідротієфен-1,1-діоксида (1.52) (за методом [62]).

До суміші 3 г (20 ммоль, 1 екв.) епоксисульфолану (1.1) в 40 мл етилового спирту додали 1.74 г (20 ммоль, 1 екв.) натрій азиду і 1.44 г (20 ммоль, 1 екв.) амоній хлориду в 5 мл води. Реакцію проводили при перемішуванні за температури 80°C протягом 16 годин. Після охолодження і видалення осаду натрій хлориду, розчинника частково упарювали, осад відфільтровували.

Вихід 1.70 г (48%). Т.пл. 102-104°C, *R*_f=0.83. ІЧ-спектр, см⁻¹: 3410, 2965, 2120, 1288, 1129. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м.ч.: 3.08 д.д (1H, H^{5b}, *J* 13.6 Гц, *J* 5.0 Гц), 3.20 д.д (1H, H^{2b}, *J* 13.7 Гц, *J* 5.5 Гц), 3.47 м (1H, H^{5a}), 3.57 д.д (1H, H^{2a}, *J* 13.7 Гц, *J* 6.6 Гц), 4.35 д.д (1H, H³, *J* 10.7 Гц, *J* 5.5 Гц), 4.41 д.т (1H, H⁴, *J* 9.5 Гц, *J*

4.6 Гц), 6.20 д (1H, OH, J 4.5 Гц). ^{13}C ЯМР (100 МГц, ДМС- d_6), δ , м.ч.: 54.1 (C^2), 57.2 (C^5), 62.8 (C^4), 71.0 (C^3).

Тіофен-1-1-діоксид (3.55).

До розчину 1.0 г (3.6 ммоль) *транс*-3,4-дібромтетрагідротіофен-1,1-діоксиду (3.54) в дихлорметані при кімнатній температурі при перемішуванні додавали 1мл (7.2 ммоль, 2 екв.) триетиламіну, через півгодини додавали по каплях розчин 0.2 мл (3.6 ммоль, 1 екв.) аміноетанолу в дихлорметані. Легкий білий осад гідрохлориду триетиламіну відфільтровували, фільтрат упарювали.

Вихід 0.22 г (52%). Т.пл. 92-94°C. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 2.84 м (2H, H^3 , H^4), 3.59 м (2H, H^2 , H^5).

Синтез *цис*-4-Амінотетрагідротіофен-1,1-діоксид-3-сульфокислоти (3.58) (за загальним методом [290]).

До 0.5 г (3.3 ммоль) аміноспирту (2.116) додавали 0.22 мл хлорсульфонової кислоти в 15 мл безводного ТГФ. Реакційну суміш нагрівали протягом 12 год., потім розчинник випарювали.

Вихід 0.75 г (98%). Т. пл. 230°C. ІЧ-спектр, cm^{-1} : 3341, 2950, 1320, 1140. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 2.99-3.29 (2H, $\text{H}^{5b,2b}$), 3.37-3.56 (2H, $\text{H}^{5a,2a}$), 3.73-4.12м (1H, H^4), 4.60 м (1H, H^3), 6.77-7.77уш.с (1H, SO_3H). Знайдено, %: С 21.02; Н 4.17; N 6.29. $\text{C}_4\text{H}_9\text{NO}_6\text{S}_2$. Розраховано, %: С 20.78; Н 3.92; N 6.06.

Синтез N-(1,1-діоксид-2,3-дігідро-3-тієніл)-4-метилфеніл сульфонаміда (3.59) (за загальним методом [291]).

До розчину 0.4г (2.65 ммоль, 1 екв.) аміноспирту (2.116) в ацетонітрилі додають тозилхлорид 1.1г (5.83 ммоль, 2.2 екв.) та 1.46 г K_2CO_3 (10.6 моль, 4 екв.) та опромінювали мікрохвилями (5 хвилин, 300 Вт). Осад фільтрували, фільтрат упарювали та очищували на колонці (силікагель, етилацетат-гексан 1:1).

Вихід 0.13 г (17%). Т.пл. 168-172°C. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 2.49 с (3H, CH_3), 3.34 д.д (1H, H^{2b} , J 13.2, 8.3 Гц), 3.53 д.д (1H, H^{2a} , J 13.3, 6.4 Гц), 5.57 с (1H, H^3), 6.51 д (1H, H^5 , J 6.7 Гц), 6.69 д (1H, H^4 , J 4.2 Гц), 7.40 д (2H, H^{Ar} , J 8.1 Гц), 7.93 д (2H, H^{Ar} , J 8.1 Гц). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 21.9 (C), 52.7 (C^3), 57.7 (C^2), 128.5 (C^{Ar}), 130.3 (C^{Ar}), 132.6 (C^5), 138.6 (C^4), 144.8 (C^{Ar}), 146.3

(C^{Ar}). Знайдено, %: С 46.22; Н 4.77; N 4.99. C₁₁H₁₃NO₄S₂. Розраховано, %: С 45.98; Н 4.56; N 4.87.

Синтез *транс-4-[(трифенілфосфориліден)аміно]-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксида (3.60)* (за загальним методом [292]).

До розчину 1.95 г (11 ммоль, 1 екв.) азидоспирту (**1.52**) в ацетонітрилі при кімнатній температурі при перемішуванні додавали порціями трифенілфосфін 2.88 г (11 ммоль, 1 екв.). Через добу уворений осад фільтрували і висушували.

Вихід 3.20 г (71%). Т.пл.154-156°C. ІЧ-спектр, см⁻¹: 3435, 1745, 1438, 1307,1222, 1124, 752, 694. Мас-спектр, *m/z* (I_{від.}, %): [M]⁺ 412 (<1), 303 (45.4), 278 (36), 262 (11.9), 77 (100), 113 (0.5). Мас-спектр високої роздільної здатності: *m/z* = 412.11363 [M⁺+H⁺]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 2.63 д (1H, H^{5b}, *J* 12.4 Гц), 2.88 д (1H, H^{2b}, *J* 12.8 Гц), 3.09 д. д (1H, H^{5a}, *J* 12.4 Гц, *J* 4.6 Гц), 3.60 д. д (1H, H^{2a}, *J* 12.8 Гц, *J* 4.9 Гц), 3.85 м (1H, H³), 4.13 м (1H, H⁴), 5.51 м (1H, ОН), 7.52-7.67 (15H, H^{Ar}). ¹³C ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 57.4 (C²), 59.3 (C⁵), 59.7 (C³), 76.2 (C⁴), 128.7 (C^{Ar}), 128.8 (C^{Ar}), 131.7 (C^{Ar}), 132.0 (C^{Ar}), 132.1 (C^{Ar}). Знайдено, %: С 64.45; Н 5.70; N 3.56. C₂₂H₂₂NO₃PS. Розраховано, %: С 64.22; Н 5.39; N 3.40.

Синтез *діметил-1-(транс-3-гідрокси-1,1-діоксидотетрагідро-4-тієніл)-1Н-1,2,3-триазол-4,5-дикарбоксилату (3.61)* (за загальним методом [294]).

Суміш 0.2г (1.13 ммоль, 1 екв.) азидоспирту (**1.52**) і диметилацетилендикарбоксилату 0.17мл (1.36 ммоль, 1.2 екв.) у 8 мл води нагрівали на водяній бані (50°C) протягом 6 год при перемішуванні. Осад продукту (**3.60**) відфільтровували.

Вихід 0.13 г (37%). Т.пл. 140-142°C . ІЧ-спектр, см⁻¹: 3406 , 1720, 13001, 1138. 1110, 769. Мас-спектр: *m/z* = 320.1 [M⁺+H⁺]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м.ч.: 3.29 д.д (1H, H^{5b}, *J* 9.1, 4.6 Гц), 3.82 м (1H, H^{5a}), 3.83 м (1H, H^{2b}), 3.89 с (3H, СН₃), 3.95 с (3H, СН₃), 4.04 м (1H, H^{2a}), 4.83 м (1H, H⁴), 5.52 кв (1H, H³, *J* 8.5 Гц), 6.34 д (1H, ОН, *J* 5.4 Гц). ¹³C ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м.ч.: 52.74 (C^{Me}), 53.75 (C^{Me}), 55.11(C⁵), 57.00 (C²), 62.05 (C³), 70.84 (C⁴), 131.32 (=C), 139.11 (=C), 158.20 (C=O₂), 160.11 (C=O₂). Знайдено, %: С 37.96; Н 4.51; N 12.40. C₁₀H₁₃N₃O₇S. Розраховано, %: С 37.62; Н 4.10; N 12.16.

Синтез амідів (3.64-3.67).

Метод А (за загальним методом [297]). До розчину 0.2 г (1.3 ммоль, 1 екв.) аміноспирту (**2.11a, б**) в дихлорметані (у випадку сполуки (**2.11б**) в ацетонітрилі) додавали 0.38 г (2.6 ммоль, 2 екв.) діетилоксалата та кип'ятили протягом 8 годин. Продукти виділяли дробною кристалізацією.

Метод Б До розчину 0.2 г (1.3 ммоль, 1 екв.) аміноспирту (**2.11б**) в ацетонітрилі додавали 0.72 мл (0.53 г, 5.2 ммоль, 4 екв.) триетиламіна та 0.008 г (0.065 ммоль, 0.05 екв.) 4-діметиламінопіридина при 0°C (крижана баня) при перемішуванні прикапували 0.17 мл (1.95 ммоль, 1.5 екв.) оксалілхлориду. Потім поступово нагрівали до кімнатної температури і перемішували годину. Реакційну масу упарювали. Продукти виділяли дробною кристалізацією.

***N*¹,*N*²-біс(*транс*-3-гідрокси-1,1-діоксидотетрагідротіофен-4-іл)оксаламід (3.64).**

Вихід 0.12 г (53%). Т.пл. 285-290°C. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м.ч.: 3.04 м (2H, H^{5b,5`b</sup>), 3.19-3.39 (4H, H<sup>2b,2`b,5a,5`a</sup>), 3.53 м (2H, H<sup>2a,2`a}), 3.65 (2H, H^{4,4'}), 4.32 м (1H, H³), 4.45 м (1H, H^{3'}), 5.90 уш. с (2H, OH), 9.10 уш. с (2H, NH). ¹³C ЯМР (125 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м.ч.: 52.9 (C⁴), 54.2 (C⁵), 57.6 (C²), 69.5 (C³), 159.5 (C=O). Знайдено, %: C 33.92; H 4.76; N 8.01. C₁₀H₁₆N₂O₈S₂. Розраховано, %: C 33.70; H 4.53; N 7.86.

Етил-2-((*транс*-3-гідрокси-1,1-діоксидотетрагідротіофен-4-іл)аміно-2-оксоацетат (3.65).

Вихід 0.10 г (31%). Маслоподібна речовина. Мас-спектр: *m/z* = 252.0 [M*+H⁺]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м.ч.: 1.27 т (3H, CH₃, *J* 7.0 Гц), 3.05 д. д (2H, H^{5b}, *J* 13.0 Гц, *J* 7.2 Гц), 3.17 д. д (1H, H^{2b}, *J* 13.2 Гц, *J* 8.0 Гц), 3.55 д. д (1H, H^{5a}, *J* 13.0 Гц, *J* 7.2 Гц), 3.63 д. д (1H, H^{2a}, *J* 13.2 Гц, *J* 8.0 Гц), 4.25 д (2H, CH₂, *J* 7.0 Гц), 4.35 м (1H, H⁴), 4.43 м (2H, H³), 9.14 м (1H, NH). ¹³C ЯМР (125 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м.ч.: 13.9 (C^{Et}), 53.3 (C⁴), 54.4 (C⁵), 57.6 (C²), 62.3 (C^{Et}), 69.7 (C³), 157.1 (C=O), 160.2 (C=O). Знайдено, %: C 38.40; H 5.58; N 5.76. C₈H₁₃NO₆S. Розраховано, %: C 38.24; H 5.22; N 5.57.

***N*¹,*N*²-біс(цис-3-гідрокси-1,1-діоксидотетрагідротіофен-4-іл)оксаламід (3.66).**

Вихід 0.15 г (32%). Т.пл. 208-210°C (розкл.). Мас-спектр: $m/z = 355.0$ [$M^* - H^+$], 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.ч.: 3.14-3.21 (4H, $H^{5b,5'b,2b,2'b}$), 3.24-3.29 (2H, $H^{5a,5'a}$), 3.34-3.40 (2H, $H^{2a,2'a}$), 3.46-3.56 (1H, $H^{4,4'}$), 4.46-4.51 (2H, $H^{3,3'}$), 8.71 уш. с (2H, NH). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.ч.: 49.9 (C^4), 51.3(C^5), 60.0 (C^2), 67.2 (C^3), 160.4 ($C=O$). Знайдено, %: С 33.92; Н 4.76; N 8.01. $C_{10}H_{16}N_2O_8S_2$. Розраховано, %: С 33.70; Н 4.53; N 7.86.

Етил-2-((цис-3-гідрокси-1,1-діоксидотетрагідротіофен-4-іл)аміно-2-оксоацетат (3.67).

Вихід 0.17 г (52%). Т.пл. 125-128°C (розкл.). Мас-спектр: $m/z = 250.1$ [$M^* - H^+$], 252.1 [$M^* + H^+$]. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.ч.: 1.26 т (3H, CH_3 , J 7.0 Гц), 3.14-3.21 (2H, $H^{5b,2b}$), 3.24-3.29 (1H, H^{5a}), 3.34-3.40 (1H, H^{2a}), 3.54 м (1H, H^4), 4.26 кв (2H, CH_2), 4.50 м (2H, H^3), 6.01 с (1H, OH), 8.86 уш. с (1H, NH). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.ч.: 13.8 (C^{Et}), 50.7 (C^4), 51.1(C^5), 60.2 (C^2), 62.3 (C^{Et}), 68.1 (C^3), 157.3 ($C=O$), 161.5 ($C=O$). Знайдено, %: С 38.40; Н 5.58; N 5.76. $C_8H_{13}NO_6S$. Розраховано, %: С 38.24; Н 5.22; N 5.57.

Взаємодія аміноспиртів (2.11а, б) з диметилацетилендикарбоксилатом (за загальним методом [298]).

До розчину 0.2 г (1.3 ммоль, 1екв.) аміноспирту (2.11а, б) в метанолі додавали при перемішуванні 0.16 мл (1.3 ммоль, 1 екв.) диметилацетилендикарбоксилата. У випадку аміноспирту (2.11а) реакційну масу через добу упарювали. При взаємодії сполуки (2.11б) утворився осад, який відфільтровували.

Метил-2-(6,6-діоксидо-2-оксотетрагідро-2H-тієно[3,4-*b*][1,4]оксазін-3(4H)-іліден)ацетат (3.68).

Вихід 0.13 г (38%). Т.пл. 238-242°C. Мас-спектр: $m/z = 260.0$ [$M^* - H^+$], 262.0 [$M^* + H^+$]. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.ч.: 3.41 м (1H, H^{5x}), 3.52 м (1H, H^{7x}), 3.63 с (3H, CH_3), 3.68-3.72 (2H, $H^{7n,5n}$), 4.52 с (1H, H^{4a}), 5.44 с (1H, H^{7a}), 5.52 с (1H, $=CH$), 8.78 с (1H, NH). ^{13}C ЯМР (125 МГц ДМСО-*d*₆) δ , м.ч.: 47.6 (C^{Me}), 50.8 (C^{4a}),

53.0 (C^{7a}), 58.1 (C⁵), 76.3 (C²), 89.0 (C=), 141.3 (C³), 159.1 (C²), 168.5 (C=O).

Знайдено, %: С 41.56; Н 4.50; N 5.49. C₉H₁₁NO₆S. Розраховано, %: С 41.38; Н 4.24; N 5.36.

Диметил-2-((транс-3-гідрокси-1,1-діоксидотетрагідротіофен-4-іл)аміно)фумарат (3.69).

Вихід 0.14 г (37%). Т.пл. 113-116°C. Мас-спектр: $m/z = 294.2$ [M⁺+H⁺]. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.ч.: 3.02 м (1H, H^{5b}), 3.55 м (2H, H^{2b,5a}), 3.63 с (3H, CH₃), 3.76-3.83 (2H, H^{2a,4}), 4.31 м (1H, H³), 5.06 с (1H, =CH), 5.96 с (1H, OH), 8.15 с (1H, NH). Знайдено, %: С 41.23; Н 5.25; N 4.86. C₁₀H₁₅NO₇S. Розраховано, %: С 40.95; Н 5.16; N 4.78.

3-Бензілтіо-2,3-дигідробензо[*b*]тіофен-1,1-діоксиду (4.2) (за методом [304]).

До розчину 16.62 г. (0.1 моль, 1 екв.) бензо[*b*]тіофен-1,1-діоксиду (4.1) в 200 мл ТГФ додавали 20.24 г. (27.80 мл, 0.2 моль, 2 екв.) триетиламіну і 14.90 г. (14.08 мл, 0.12 моль, 1.2 екв.) бензилмеркаптана по краплях при перемішуванні. Після додавання всієї кількості бензилмеркаптана, реакційну масу перемішували при кімнатній температурі 4 години. Додавали 500 мл води, продукт екстрагували етилацетатом (4×200 мл), екстракт промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (2×100 мл). Екстракт висушували прожареним сульфатом натрію, розчинник видаляли у вакуумі. Залишок очищували із застосуванням колонкової хроматографії (силікагель, елюент - етилацетат - гексан (1:1)), потім перекристалізовували з етанолу.

Вихід 17.71 г (61 %). Т.пл. 150-152°C. R_f 0.50 (етилацетат-гексан 1:1). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ , м.ч.: 3.42 д.д (1H, H^{2a}, ² $J_{2a,2b}$ 13.8, ³ $J_{3,2b}$ 6.3 Гц), 3.69 д.д (1H, H^{2b}, J 13.8, 7.8 Гц), 3.78 д (1H, CH₂Ph, J 13.8 Гц), 3.86 д (1H, CH₂Ph, J 13.8 Гц), 4.53 т (1H, H³, J 7.1 Гц), 7.27-7.33 (5H, Ph), 7.51 м (1H, H⁵), 7.61 м (2H, H^{6,7}), 7.71 д (1H, H⁸, ³ $J_{8,7}$ 7.6 Гц).

Синтез 2,3-дігідробензо[*b*]тіофен-1,1-діоксид-3-сульфохлориду (4.3).

В суміш 17.42 г (60 ммоль) 3-бензілтіо-2,3-дігідробензо[*b*]тіофен-1,1-діоксиду (4.2), 150 мл оцтової кислоти і 15 мл води, охолоджену до 10-15°C, при перемішуванні пропускали газоподібний хлор. Барбатування проводили до

розчинення вихідного бензильного похідного (4.2). Потім суміш перемішували при кімнатній температурі 90 хв., після чого видаляли розчинник у вакуумі. До утвореного залишку кілька раз додавали по 50 мл бензолу і упарювали у вакуумі. Продукт перекристалізовували з гексану.

Вихід 10.51 г (66%). Т.пл. 162-164°C. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 4.05 д.д (1H, H^{2a} , $^2J_{2a,2b}$ 14.9 Гц, $^3J_{3,2a}$ 8.6 Гц), 4.11 д.д (1H, H^{2b} , $^2J_{2a,2b}$ 14.9 Гц, $^3J_{3,2b}$ 5.0 Гц), 5.53 д.д (1H, H^3 , $^3J_{3,2a}$ 8.6 Гц, $^3J_{3,2b}$ 5.0 Гц), 7.77 м (1H, H^5), 7.81 м (1H, H^7), 7.88 д (1H, H^6 , $^3J_{5,6}$ 7.8 Гц), 7.99 д (1H, H^8 , $^3J_{8,7}$ 7.6 Гц). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 51.3 (C^2), 70.6 (C^3), 122.6 (C^7), 128.7 (C^5), 128.8 (C^8), 132.9 (C^6), 134.8 (C^9), 140.9 (C^4). Знайдено, %: С 36.46; Н 3.05. $\text{C}_8\text{H}_7\text{ClO}_2\text{S}_2$. Розраховано, %: С 36.03; Н 2.65.

Синтез 7-нітро-2,3-дігідробензо[*b*]тіофен-1,1-діоксид-3-сульфохлориду (4.4) (за загальним методом [305; 306]).

До розчину 8.85 г (33.2 ммоль, 1 екв.) сульфохлориду (4.3) в 60 мл мінеральної кислоти при 0°C (крижана баня) і активному перемішуванні додавали порціями 6.70 г (66.4 ммоль, 2 екв.) нітрату калію. Після додавання всієї кількості нітрату калію реакційну масу перемішували при кімнатній температурі 4 доби. Реакційну масу виливали на льод, осад що утворився відфільтровували і промивали на фільтрі 80 мл крижаної води. Оскільки сульфохлорид (4.4) є гігроскопічним, то ще вологий осад розчиняли в 400 мл хлористого метилену, розчин висушували прожареним сульфатом натрію, осушувач відфільтровували, фільтрат випарювали у вакуумі.

Вихід 2.50 г (24 %). Т.пл. 195-197°C. R_f на старті (етилацетат). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 4.19 м (1H, H^{2a}), 4.21 м (1H, H^{2b}), 5.59 м (1H, H^3), 8.23 д (1H, H^5 , $^3J_{5,6}$ 8.7 Гц), 8.63 д (1H, H^6 , $^3J_{5,6}$ 8.7 Гц), 8.71 с (1H, H^8). ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч.: 3.68 д.д (1H, H^{2a} , $^2J_{2a,2b}$ 14.2 Гц, $^3J_{3,2a}$ 5.9 Гц), 4.04 д.д (1H, H^{2b} , $^2J_{2a,2b}$ 14.2 Гц, $^3J_{3,2b}$ 8.7 Гц), 4.78 д.д (1H, H^3 , $^3J_{3,2a}$ 5.9 Гц, $^3J_{3,2b}$ 8.7 Гц), 8.24 д (1H, H^5 , $^3J_{5,6}$ 8.7 Гц), 8.47-8.55 (2H, H^6 , H^8). ^{13}C ЯМР (125 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч.: 53.4 (C^2), 56.3 (C^3), 116.0 (C^8), 127.7 (C^6), 130.0 (C^5), 140.4 (C^9), 142.4 (C^4), 148.0 (C^7).

Знайдено, %: С 31.02; Н 2.09; N 4.56. $C_8H_6ClNO_6S_2$. Розраховано, %: С 30.83; Н 1.94; N 4.49.

Синтез гідрохлориду 3-аміно-2,3-дігідробензо[*b*]тіофен-1,1-діоксиду (4.5)
(за загальним методом [307]).

Суспензію 16.62 г. (0.1 моль) бензо[*b*]тіофен-1,1-діоксиду (4.1) розчиняли в 200 мл насиченого аміаком етанолу і кип'ятили при перемішуванні 4 години. Після закінчення реакції, розчинник видаляли у вакуумі до маслоподібного залишку, який розчиняли в 100 мл 10% розчину хлороводню в метанолі. Утворений осад гідрохлориду відфільтровували і промивали на фільтрі сухим диметилкетонем.

Вихід 15.60 г (71%). Т.пл. 160-163°C. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.ч.: 3.70 м (1H, H^{2a}), 4.15 м (1H, H^{2b}), 5.30 м (1H, H^3), 7.76 м (1H, H^5), 7.87 м (1H, H^7), 7.92 м (1H, H^6), 8.12 м (1H, H^8), 9.30 уш.с (3H, NH_3^+). Знайдено, %: С 73.98; Н 4.74; N 6.66. $C_8H_{10}ClNO_2S$. Розраховано, %: С 43.74; Н 4.59; N 6.38.

Синтез 3-ацетиламіно-2,3-дігідробензо[*b*]тіофен-1,1-діоксиду (4.6).

До суспензії 9.75 г. (44.4 ммоль, 1 екв.) гідрохлориду (4.5) в 200 мл хлористого метилену при перемішуванні додавали по краплях 9.43 г. (12.95 мл, 93.2 ммоль, 2.1 екв.) триетиламіну (при цьому реакційна маса гомогенізується). Через 10 хв додавали по краплях 3.66 г. (3.31 мл, 46.6 ммоль, 1.05 екв.) ацетилхлориду, перемішували 4 години. Потім додавали 100 мл 10% водного розчину хлоридної кислоти. Утворений осад відфільтровували, промивали на фільтрі водою і висушували на повітрі.

Вихід 8.30 г (83%). Т.пл. 227-229°C. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.ч.: 2.03 с (3H, CH_3), 3.37 д (1H, H^{2a} , $^2J_{2a,2b}$ 13.8 Гц), 3.78 д.д (1H, H^{2b} , $^2J_{2a,2b}$ 13.8 Гц, $^3J_{3,2b}$ 7.4 Гц), 5.85 м (1H, H^3), 6.18 уш.с (1H, NH), 7.57 д (1H, H^5 , $^3J_{5,6}$ 7.4 Гц), 7.60 д (1H, H^7 , $^3J_{8,7}$ 7.5 Гц), 7.67 м (1H, H^6), 7.76 д (1H, H^8 , $^3J_{8,7}$ 7.5 Гц).

Синтез 7-нітро-3-ацетиламіно-2,3-дігідробензо[*b*]тіофен-1,1-діоксиду (4.7)
(за загальним методом [305; 306]).

До розчину 8.0 г (35.5 ммоль, 1 екв.) N-ацильного похідного (4.6) в 85 мл мінеральної кислоти при 0°C (крижана баня) і активному перемішуванні додавали

порціями 7.17 г (71 ммоль, 2 екв.) нітрату калію. Після додавання всієї кількості нітрату калію реакційну масу перемішували при кімнатній температурі 24 години. Реакційну масу виливали на лід. Утворений при затиранні скляною паличкою важкий світло-жовтий осад відфільтровували, промивали на фільтрі крижаної води до нейтральної реакції і висушували на повітрі.

Вихід 7.75 г (81 %). Т.пл. 207-210°C. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 2.05 с (3H, CH_3), 3.50 м (1H, H^{2a}), 3.88 м (1H, H^{2b}), 5.96 м (1H, H^3), 6.27 уш.с (1H, NH), 7.81 д (1H, H^5 , $^3J_{5,6}$ 8.0 Гц), 8.49 м (1H, H^6), 8.60 с (1H, H^8). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч.: 1.93 с (3H, CH_3), 3.54 м (1H, H^{2a}), 4.14 д. д (1H, H^{2b} , $^2J_{2a,2b}$ 13.2 Гц, $^3J_{2b,3}$ 7.7 Гц), 5.67 м (1H, H^3), 7.81 д (1H, H^5 , $^3J_{5,6}$ 8.2 Гц), 8.52 д (1H, H^6 , $^3J_{5,6}$ 8.2 Гц), 8.58 с (1H, NH), 8.80 с (1H, H^8).

Синтез гідрохлориду 7-нітро-3-аміно-2,3-дігідробензо[*b*]тіофен-1,1-діоксиду (4.8).

Суміш 7.75 г (28.7 ммоль) нітропохідного (4.7) в 100 мл 10%-го водного розчину хлоридної кислоти при перемішуванні нагрівали при 120°C протягом 2 год (розчин гомогенізується). При охолодженні до кімнатної температури утворюється осад продукту. Реакційну суміш випарюють у вакуумі до сухого залишку, обробляють 25 мл сухого диетилкетону, продукт відфільтровують.

Вихід 6.23 г (82%). Т.пл. 179-181°C. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч.: 3.84 м (1H, H^{2a}), 4.26 д.д (1H, H^{2b} , $^2J_{2a,2b}$ 14.0 Гц, $^3J_{3,2b}$ 8.0 Гц), 5.43 м (1H, H^3), 8.26 м (1H, H^5), 8.69 м (2H, $\text{H}^{6,8}$), 9.23 уш.с (3H, NH_3^+). ^{13}C ЯМР (125 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч.: 46.6 (C^3), 54.5 (C^2), 117.1 (C^8), 129.1 ($\text{C}^{5,6}$), 140.6 ($\text{C}^{4,9}$), 149.4 (C^7). Знайдено, %: С 36.58; Н 3.68; N 10.79. $\text{C}_8\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$. Розраховано, %: С 36.30; Н 3.43; N 10.58.

Синтез гідрохлориду 3,7-діаміно-2,3-дігідробензо[*b*]тіофен-1,1-діоксиду (4.9).

До розчину 0.15 г (0.57 ммоль) вихідної речовини (4.8) в 50 мл метанолу додали 5 мг 5%-го паладію на вугіллі, реакційну суміш продували аргоном і приєднували повітряну подушку, заповнену воднем. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Каталізатор відфільтровували на фільтрі

Шота через невеликий шар цеоліту, промивали метанолом та упарювали у вакуумі.

Вихід 0.14 г (95%). Т.пл. 190-192°C. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 1.75 уш.с (3H, NH_3^+), 2.99 м (1H, H^{2a}), 3.04 м (1H, H^{2b}), 5.04 м (1H, H^3), 7.32 м (1H, H^6), 7.45 м (1H, H^8), 7.57 м (1H, H^9), 9.40 уш.с (3H, NH_3^+). Знайдено, %: С 35.71; Н 4.70; N 10.68. $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Розраховано, %: С 35.44; Н 4.46; N 10.33.

Синтез *біс-транс-4-гідрокси-1,1-діоксидотетрагідро-3-тієнілімідотіокарбамат сульфату (4.10)* (за методом [29]).

Суміш 3.80 г (0.05 моль, 1 екв.) тіосечовини, 25 мл води та 2.50 г (1.36 мл, 0.025 моль, 0.5 екв.) 98% сульфатної кислоти (ρ 1.837 г/см³) перемішували при 70°C до повного розчинення тіосечовини. Додавали 6.70 г (0.05 моль, 1 екв.) 3,4-епоксисульфолану (**1.1**) і перемішували суміш при вказаній температурі 2 години. Після охолодження реакційної маси до 5°C утворюється білий осад *біс-1,1-діоксо-3-гідрокситіоланіл-4-ізотіуроній сульфату (4.10)* який відфільтровували, промивали невеликою кількістю холодної води і висушували на повітрі.

Вихід 10.75 г (83%), т.пл. 191-192°C з розкл. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 3.11 д.д (1H, H^{5a} , $^2J_{5a,5b}$ 13.4 Гц, $^3J_{5a,4}$ 6.6 Гц), 3.40 д.д (1H, H^{2a} , $^2J_{2a,2b}$ 13.7 Гц, $^3J_{2a,3}$ 8.9 Гц), 3.63 д.д (1H, H^{5b} , $^2J_{5a,5b}$ 13.4 Гц, $^3J_{5b,4}$ 6.9 Гц), 3.80 д.д (1H, H^{2b} , $^2J_{2a,2b}$ 13.7 Гц, $^3J_{2b,3}$ 7.6 Гц), 4.28 м (1H, H^3), 4.43 м (1H, H^4), 5.41 уш.с (1H, OH), 8.75 уш.с (4H, $\text{C}=\text{NH}$ та $-\text{NH}^{3+}$). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 46.4 (C^3), 55.0 (C^2), 57.6 (C^5), 71.3 (C^4), 95.4.

Синтез *транс-4-гідрокситетрагідротіофен-3-сульфонілхлорид-1,1-діоксиду (4.11)*.

Метод А (проведено за загальною методикою, наведеною у роботі [310]). В суміш 10.00 г (19 ммоль) ізотіуронієвої солі (**4.10**), 40 мл етилацетату і 40 мл води при температурі 5-10°C та енергійному перемішуванні пропускали хлор до припинення поглинання (7-8 годин). Реакційну масу упарювали в вакуумі до $\frac{1}{2}$ об'єму та охолоджували до -20°C. Кристали, що утворилися, відфільтровували, промивали невеликою кількістю крижаної води, і

висушували на повітрі. Продукт додатково очищували перекристалізацією із етилацетату.

Вихід 6.16 г (68%), т.пл. 105-108°C, R_f 0.27 (2-пропанол). Параметри ІЧ-спектру, спектру ЯМР ^{13}C та дані елементного аналізу синтезованої сполуки наведено в [310].

Метод Б. Готували насичений розчин хлору в 200 мл CCl_4 (0 °C), потім проводити хлорування реакційної маси (10.36 г (20 ммоль) солі (**4.10**), 80мл етилацетат : вода (1:1), 0-5°C, перемішування 8 годин). Кристали, що випадають, відфільтровували і висушували на повітрі. Вихід 5.77 г (62 %).

^1H ЯМР (500 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.ч.: 3.37 д.д.д (1H, H^{5b} , $^2J_{5b,5a}$ 13.7 Гц, $^3J_{5b,4}$ 6.8 Гц, $^4J_{5b,2a}$ 1.4 Гц), 3.69 д.д.д (1H, H^{2b} , $^2J_{2a,2b}$ 14.4 Гц, $^3J_{2b,3}$ 8.5 Гц, $^4J_{2b,5a}$ 1.3 Гц), 3.82 д.д.д (1H, H^{5a} , $^2J_{5a,5b}$ 13.7 Гц, $^3J_{5a,4}$ 7.3 Гц, $^4J_{5a,2b}$ 1.3 Гц), 4.05 д.д.д (1H, H^{2a} , $^2J_{2a,2b}$ 14.4 Гц, $^3J_{2a,3}$ 9.4 Гц, $^4J_{2a,5b}$ 1.4 Гц), 4.99 м (1H, H^3), 5.19 м (1H, H^4). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 3.29 д (1H, OH, $^3J_{\text{OH},4}$ 6.8 Гц), 3.37 д.д.д (1H, H^{5b} , $^2J_{5b,5a}$ 14.1 Гц, $^3J_{5b,4}$ 5.3 Гц, $^4J_{5b,2a}$ 1.9 Гц), 3.63 д.д.д (1H, H^{2b} , $^2J_{2a,2b}$ 14.3 Гц, $^3J_{2b,3}$ 9.5 Гц, $^4J_{2b,5a}$ 0.9 Гц), 3.67 д.д.д (1H, H^{5a} , $^2J_{5a,5b}$ 14.1 Гц, $^3J_{5a,4}$ 7.3 Гц, $^4J_{5a,2b}$ 0.9 Гц), 3.83 д.д.д (1H, H^{2a} , $^2J_{2a,2b}$ 14.3 Гц, $^3J_{2a,3}$ 8.9 Гц, $^4J_{2a,5b}$ 1.9 Гц), 4.49 м (1H, H^3), 5.12 м (1H, H^4). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч.: 2.97 д.д (1H, H^{5b} , $^2J_{5a,5b}$ 13.4 Гц, $^3J_{5b,4}$ 3.2 Гц), 3.18 д.д (1H, H^{2b} , $^2J_{2a,2b}$ 13.5 Гц, $^3J_{2b,3}$ 6.2 Гц), 3.27 м (1H, H^4), 3.44 д.д (1H, H^{2a} , $^2J_{2a,2b}$ 13.5 Гц, $^3J_{2a,3}$ 9.0 Гц), 3.46 д.д (1H, H^{5b} , $^2J_{5a,5b}$ 13.4 Гц, $^3J_{5a,4}$ 6.0 Гц), 4.61 м (1H, H^3), 7.77 уш.с (1H, OH). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.ч.: 52.7 (C^2), 58.4 (C^5), 68.7 (C^4), 76.9 (C^3). ^1H ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.ч.: 52.5 (C^2), 57.5 (C^5), 62.5 (C^4), 68.6 (C^3).

Найважливіші ЯЕО-кореляції в спектрах ЯМР ^1H (500 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) наведені на рис. 4.1 (розділ 4).

Синтез *транс*-4-хлор-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксиду (1.18).

Метод А. (проведено за загальною методикою, наведеною у роботі [312]). Суміш 1.04 г (2 ммоль, 1 екв.) ізотіуронієвої солі (**4.10**), 1.2 мл 30% розчину перекису водню (12 ммоль, 6 екв.) та 0.28 мл хлористого тіонілу (4 ммоль, 2 екв.) в ацетонітрилі перемішували при 80°C протягом 2 годин. Осад, який при

цьому утворювався відфільтровували. Додавали 10 мл води, екстрагували етилацетатом (3×50 мл) і сушили над сульфатом магнію; упарювали у вакуумі. Вихід 0.06 г (18 %).

Метод Б. (проведено за загальною методикою, наведеною у роботі [311]). Суміш 1.5г (7 ммоль, 1 екв.) бромгідрину (**4.12**) та 1.4г (11.2 ммоль, 1.6 екв.) сульфата натрію в розчині ТГФ/EtOH/H₂O (1:2:2) протягом 45 хв. опромінювали мікрохвильовим випромінюванням (300Вт). Реакційну масу охолоджували до кімнатної температури, упарювали у вакуумі та використовували для подальшої стадії без додаткової очистки. До сухого залишку додавали 50 мл сухого бензолу, 0.7 мл ДМФА та 1.3 мл (18.2 ммоль) хлористого тіонілу; отриману суміш нагрівали при 60°C протягом 3 годин. Залишок хлористого тіонілу гасили додаванням 20 мл води; упарювали у вакуумі. Продукт очищували перекристалізацією з етанолу. Вихід 0.76 г (64 %).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 3.12 д.д (1H, H^{2b}, ²J_{2a,2b} 13.8 Гц, ³J_{3,2b} 3.6 Гц), 3.43 д.д (1H, H^{5b}, ²J_{5a,5b} 14.3 Гц, ³J_{4,5b} 4.1 Гц), 3.55 д.д (1H, H^{2a}, ²J_{2a,2b} 13.8 Гц, ³J_{3,2a} 5.8 Гц), 3.77 д.д (1H, H^{5a}, ²J_{5a,5b} 14.3 Гц, ³J_{4,5a} 6.4 Гц), 4.51 м (1H, H³), 4.62 м (1H, H⁴), 6.33 уш.с (1H, OH). ¹H ЯМР (500 МГц, (CD₃)₂CO), δ, м.ч.: 3.15 д.д (1H, H^{2b}, ²J_{2a,2b} 13.8 Гц, ³J_{3,2b} 3.6 Гц), 3.35 д.д (1H, H^{5b}, ²J_{5a,5b} 14.2 Гц, ³J_{4,5b} 4.2 Гц), 3.58 д.д (1H, H^{2a}, ²J_{2a,2b} 13.8 Гц, ³J_{3,2a} 5.6 Гц), 3.80 д.д (1H, H^{5a}, ²J_{5a,5b} 14.2 Гц, ³J_{4,5a} 6.3 Гц), 4.68 м (1H, H⁴), 4.71 м (1H, H³). ¹³C ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 56.7 (C²), 57.2 (C⁵), 58.3 (C⁴), 73.3 (C³). ¹³C ЯМР (100 МГц, (CD₃)₂CO), δ, м.ч.: 57.7 (C²), 58.4 (C⁵), 59.1 (C⁴), 74.9 (C³).

Найважливіші ЯЕО-кореляції в спектрах ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆) наведені на рис. 4.1 (розділ 4).

Синтез гідроксисульфонамідів (4.19-4.24) (загальна методика).

До розчину 0.51 г (5 ммоль, 1 екв.) триетиламіну та 5 ммоль (1 екв.) відповідного аміну (**2.1**, **2.2**, **2.5-2.7**, **2.10**) в 20 мл етилацетата при кімнатній температурі при перемішуванні додавали по краплям 2.59 г (5 ммоль) сульфонілхлориду (**4.11**) в 40 мл етилацетату. Реакційну масу перемішували до

закінчення реакції за даними ТШХ. Виділений осад відфільтровували. Для очищення отриманого продукту від гідрохлориду триетиламіну, застосовували колонкову хроматографію на сілікагелі (елюент – етилацетат-гексан 1:1).

***транс*-N-Бензил-4-гідрокситетрагідротіофен-3-сульфонамід 1,1-діоксид (4.19).**

Вихід 0.64 г (42 %). Т.пл. 109-112 °С, *Rf* 0.64 (2-пропанол). ІЧ-спектр, cm^{-1} : 3442, 3347, 2938, 1341, 1286, 1162, 1126, 1053. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 3.16 м (1H, H^{2b}), 3.27-3.66 (3H, H^{2a} , $\text{H}^{5a,b}$), 3.91 м (1H, H^3), 4.22 с (2H, CH^2), 4.75 м (1H, H^4), 6.05 уш.с (1H, OH) 7.35 м (5H, Ph). Знайдено, %: С 43.31; Н 4.91; N 4.72. $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{S}_2$. Розраховано, %: С 43.26; Н 4.95; N 4.59 %.

***транс*-N-(Біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметил)-4-гідрокси тетрагідротіофен-3-сульфонамід 1,1-діоксид (4.20).**

Вихід 0.71 г (44 %). Т.пл. 188-190 °С, *Rf* 0.45 (2-пропанол). ІЧ-спектр, cm^{-1} : 3437, 3275, 3034, 1648, 1522, 1328, 1289, 1174, 1129, 1048, 725. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 0.54 д.д.д (1H, $\text{H}^{3'n}$, $^2J_{3'n,3'x}$ 11.6 Гц, $^3J_{3'n,2'}$ 4.1 Гц, $^4J_{3'n,7's}$ 2.7 Гц), 1.24 д (1H, $\text{H}^{7'a}$), 1.36 д (1H, $\text{H}^{7's}$, $^2J_{7's,7'a}$ 7.5 Гц), 1.85 д.д.д (1H, $\text{H}^{3'x}$, $^2J_{3'n,3'x}$ 11.6 Гц, $^3J_{3'x,2'}$ 8.5 Гц, $^3J_{3'x,4'}$ 3.5 Гц), 2.26 м (1H, $\text{H}^{2'}$), 2.43 д (1H, $\text{H}^{8'a}$, $^2J_{8'a,8'b}$ 10.8 Гц), 2.50 м (1H, $\text{H}^{8'b}$), 2.80 м (1H, $\text{H}^{1'}$), 2.90 м (1H, $\text{H}^{4'}$), 2.98, 3.21, 3.30, 3.43, 3.47 м (5H, H^3 , $\text{H}^{2a,b}$, $\text{H}^{5a,b}$), 4.62 м (1H, H^4), 5.38 уш.с (1H, OH), 5.99 д.д (1H, $\text{H}^{6'}$, $^3J_{5',6'}$ 5.6 Гц, $^3J_{1',6'}$ 2.8 Гц), 6.20 д.д (1H, $\text{H}^{5'}$, $^3J_{5',6'}$ 5.6 Гц, $^3J_{4',5'}$ 3.0 Гц), 7.68 уш.с (1H, NH). ^{13}C ЯМР (125 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 29.8 ($\text{C}^{3'}$), 36.7 ($\text{C}^{2'}$), 41.9 ($\text{C}^{4'}$), 42.8 ($\text{C}^{1'}$), 43.4 ($\text{C}^{8'}$), 49.1 ($\text{C}^{7'}$), 52.5 ($\text{C}^{2'}$), 57.5 ($\text{C}^{5'}$), 62.5 ($\text{C}^{3'}$), 68.5 ($\text{C}^{4'}$), 131.8 ($\text{C}^{6'}$), 138.0 ($\text{C}^{5'}$). Мас-спектр (70 eV), *m/z* ($I_{\text{відн.}}$, %): 67 (46.1), 66 (22.8), 56 (100), 54 (14.9). Знайдено, %: С 44.95; Н 6.10; N 4.31. $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S}_2$. Розраховано, %: С 44.84; Н 5.96; N 4.36.

Основний шлях мас-спектрального розпаду наведено на схемі 4.4 (розділ 4).

***транс*-N-(Біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-екзо-2-ілметил)-4-гідрокси тетрагідротіофен-3-сульфонамід 1,1-діоксид (4.21).**

Вихід 0.76 г (45 %). Т.пл. 179-182 °С, *Rf* 0.40 (2-пропанол). ІЧ-спектр, cm^{-1} : 3380, 3351, 3025, 2962, 1633, 1435, 1319, 1280, 1213, 1190, 1137, 1118, 1060, 717. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 0.54 д (1H, $\text{H}^{3'n}$, $^2J_{3'n,3'x}$ 10.8 Гц), 1.29 д (1H,

H^{7'a}), 1.34 д (1H, H^{7's}, ²J_{7's,7'a} 7.4 Гц), 1.59 м (1H, H^{3'x}), 1.84 м (1H, H^{2'}), 2.29 м (1H, H^{8'a}), 2.40 м (1H, H^{8'b}), 2.81 м (2H, H^{1'}, H^{4'}), 2.97 м (1H, H^{2b}), 3.16-3.49 (4H, H^{2a}, H^{5a,b}, H³), 4.61 м (1H, H⁴), 5.47 уш.с (1H, OH), 6.09 м (2H, H^{5',6'}) 8.00 уш.с (1H, NH). Знайдено, %: С 44.78; Н 5.98; N 4.40 %. C₁₂H₁₉NO₅S₂. Розраховано, %: С 44.84; Н 5.96; N 4.36.

***транс*-N-(1-{Біцикло[2.2.1]гептан-2-іл}етил)-4-гідрокси
тетрагідротіофен-3-сульфонамід 1,1-діоксид (4.22).**

Вихід 1.51 г (86 %). Т.пл. 107-111 °С, Rf 0.79 (2-пропанол). ІЧ-спектр, см⁻¹: 3420, 3315, 3068, 2935, 1703, 1516, 1455, 1415, 1320, 1167. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 0.64 д (1H, H^{3'n}, ²J_{3'n,3'x} 11.0 Гц), 1.07 м (3H, CH₃), 1.22-1.33 (4H, H^{5'n}, H^{6'n}, H^{7'a}, H^{7's}), 1.45 м (3H, H^{2'}, H^{5'x}, H^{6'x}), 1.81 м (1H, H^{3'x}), 2.78 м (1H, H^{4'}), 2.81 м (1H, H^{1'}), 3.16-3.48 (5H, H^{2a,b}, H^{5a,b}, H³), 4.61 м (1H, H⁴), 5.36 уш.с (1H, OH), 8.12 уш.с (1H, NH). Знайдено, %: С 47.77; Н 7.39; N 3.86. C₁₄H₂₆NO₅S₂. Розраховано, %: С 47.70; Н 7.43; N 3.97.

***транс*-N-1-Адамантил-4-гідрокситетрагідротіофен-3-сульфонамід 1,1-діоксид (4.23).**

Вихід 1.52 г (87 %). Т.пл. 245-250 °С, Rf 0.76 (2-пропанол). ІЧ-спектр, см⁻¹: 3445, 2914, 1517, 1378, 1297, 1197, 1175, 1120, 1048. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 1.75 с (12H, CH₂Ad), 2.10 с (3H, CH^{Ad}), 3.15-3.50 (5H, H^{2a,b}, H^{5a,b}, H³), 4.61 м (1H, H⁴) 5.45 уш.с (1H, OH), 7.70 уш.с (1H, NH). Знайдено, %: С 49.38; Н 7.13; N 3.96. C₁₅H₂₆NO₅S₂. Розраховано, %: С 49.43; Н 7.19; N 3.84.

***транс*-N-(1-Адамантилметил)-4-гідрокситетрагідротіофен-3-сульфонамід 1,1-діоксид (4.24).**

Вихід 1.11 г (61 %). Т.пл. 163-165 °С, Rf 0.73 (2-пропанол). ІЧ-спектр, см⁻¹: 3434, 3362, 2903, 2677, 2495, 1751, 1519, 1319, 1196, 1039. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 1.51 с (12H, CH₂^{Ad}), 1.96 с (3H, CH^{Ad}), 2.99-3.08 (2H, NHCH₂), 3.16-3.50 (5H, H^{2a,b}, H^{5a,b}, H³), 4.61 м (1H, H⁴), 5.40 уш.с (1H, OH), 8.10 уш.с (1H, NH). Знайдено, %: С 49.68; Н 6.89; N 3.92 %. C₁₅H₂₅NO₅S₂. Розраховано, %: С 49.56; Н 6.93; N 3.85.

Синтез амідів (5.5-5.7) (загальна методика).

До суміші 0.7 ммоль відповідного аміна (5.2-5.4) в 10 мл дихлорметана та 0.1 мл (0.7 ммоль, 1 екв.) триетиламіна при перемішуванні додавали по краплях 0.17 г (0.7 ммоль, 1 екв.) хлорангірида (5.1), розчиненого в 10 мл дихлорметана. Після завершення реакції реакційну масу упарювали, продукти (5.5-5.7) перекристалізовували із етанолу.

N-(1,1-діоксидотетрагідротіофен-3-іл)-2-ендо((3а,4,7,7а)-1,3-діоксо-1,3,3а,4,7,7а-гексагідро-2H-4,7-метанізоіндол-2-іл)ацетамід (5.5).

Вихід 0.09 г (37 %). Т.пл. 154-156 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 1.56 м (2H, H^{8A,8B}), 1.95 м (1H, H^{4'a}), 2.28 м (2H, H^{4'b,5'a}), 2.88 (1H, H^{5'b}), 3.08 м (1H, H^{2'a}), 3.25 м (2H, H^{4,7}), 3.29 м (1H, H^{2'b}), 3.40 м (2H, H^{3a,7a}), 3.71 м (1H, H³), 3.77 м (2H, CH₂), 6.03 м (2H, H^{5,6}). Знайдено, %: С 53.18; Н 5.48; N 8.97. C₁₅H₁₈N₂O₅S. Розраховано, %: С 53.24; Н 5.36; N 8.28.

N-(1,1-діоксидо-2,3-дігідробензо[*b*]тіофен-3-іл)-2-ендо((3а,4,7,7а)-1,3-діоксо-1,3,3а,4,7,7а-гексагідро-2H-4,7-метанізоіндол-2-іл)ацетамід (5.6).

Вихід 0.15 г (55 %). Т.пл. 184-157 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 1.56 м (2H, H^{8A,8B}), 3.26 м (2H, H^{4,7}), 3.31 м (1H, H^{2'a}), 3.42 м (2H, H^{3a,7a}), 3.87 м (2H, CH₂), 3.90 м (1H, H^{2'b}), 4.64 м (1H, H³), 6.02 м (2H, H^{5,6}), 7.58 м (1H, H^{Ar}), 7.68-7.83 (3H, H^{Ar}). Знайдено, %: С 59.29; Н 4.98; N 7.43. C₁₉H₁₈N₂O₅S. Розраховано, %: С 59.06; Н 4.70; N 7.25.

N-(циклопропіл(тіазол-2-іл)метил-2-ендо((3а,4,7,7а)-1,3-діоксо-1,3,3а,4,7,7а-гексагідро-2H-4,7-метанізоіндол-2-іл)ацетамід (5.7).

Вихід 0.08 г (32 %). Т.пл. 142-146 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 0.46-0.57 (4H, CH₂, H^{Pr}), 1.17 м (1H, CH, H^{Pr}), 1.55 м (2H, H^{8A,8B}), 3.24 м (2H, H^{4,7}), 3.38 м (2H, H^{3a,7a}), 3.72 м (2H, CH₂), 3.77 м (1H, CH), 6.02 м (2H, H^{5,6}), 7.66 м (1H, =CH), 7.77 м (1H, =CH). Знайдено, %: С 60.57; Н 5.60; N 11.81. C₁₈H₁₉N₃O₃S. Розраховано, %: С 60.49; Н 5.36; N 11.76.

Синтез оксазолідинонів (5.8-5.10) (загальна методика [329]).

До розчину 3 ммоль відповідного аміна (2.1; 2.2; 2.5) в 10 мл метанола додавали 1.39 г (15 ммоль, 5 екв.) епіхлоргідрина, 2.07 г (15 ммоль, 5 екв.)

карбоната калія та 2.08 мл (15 ммоль, 5 екв.) триетиламіна. Реакційну масу кип'ятили 20 год. Осад відфільтровували, фільтрат упарювали, потім розчиняли в 15 мл етилацетата та промивали 15 мл насиченого розчину хлорида натрія. Органічний шар висушували безводним сульфатом магнія. Розчинник упарювали у вакуумі. Отримані продукти очищали колонковою хроматографією (сілікагель, елюент – хлороформ-метанол 10:1).

5-(Гідроксиметил)-3-(біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметил)-1,3-оксазолідин-2-он (5.8).

Вихід 0.42 г (63%). Маслоподібна речовина. ІЧ-спектр, см^{-1} : 3429, 3053, 1740, 1107, 722. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 0.46 д (1H, $\text{H}^{3'n}$, $^2J_{3'n,3'x}$ 8.4 Гц), 1.23 д (1H, $\text{H}^{7'a}$), 1.31 д (1H, $\text{H}^{7's}$, $^2J_{7'a,7's}$ 8.6 Гц), 1.79 м (1H, $\text{H}^{3'x}$), 2.02 м (1H, $\text{H}^{2'}$), 2.19-2.33 (2H, $\text{H}^{8'a,b}$), 2.73 уш.с (1H, $\text{H}^{1'}$), 2.77 м (1H, $\text{H}^{4'b}$), 2.82 уш.с (1H, $\text{H}^{4'}$), 3.34 м (1H, H^{4a}), 3.44 м (1H, CH_2OH), 3.57 м (1H, CH_2OH), 4.48 м (1H, H^5), 5.12 уш.с (1H, OH), 5.94 м (1H, $\text{H}^{6'}$), 6.15 м (1H, H^5). Знайдено, %: С 64.83; Н 7.89; N 6.49. $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_3$. Розраховано, %: С 64.55; Н 7.67; N 6.27.

Основний шлях мас-спектрального розпаду наведено на схемі 5.4 (розділ 5).

5-(Гідроксиметил)-3-(біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-екзо-2-ілметил)-1,3-оксазолідин-2-он (5.9).

Вихід 0.49 г (73%). Маслоподібна речовина. ІЧ-спектр, см^{-1} : 3400, 3060, 1740, 1107, 714. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 1.10-1.35 (4H, $\text{H}^{2'}$, $\text{H}^{3'x}$, $\text{H}^{7'a,s}$), 2.60-2.85 (4H, $\text{H}^{1'}$, $\text{H}^{4'}$, $\text{H}^{8'a,b}$), 3.40-3.65 (4H, 2H^4 , CH_2OH), 4.48 м (1H, H^5), 5.12 д (1H, OH), 6.09 м (2H, $\text{H}^{5'}$, $\text{H}^{6'}$). Знайдено, %: С 64.76; Н 7.84; N 6.51. $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_3$. Розраховано, %: С 64.55; Н 7.67; N 6.27.

5-(Гідроксиметил)-3-{біцикло[2.2.1]гептан-2-(1-етил)}-1,3-оксазолідин-2-он (5.10).

Вихід 0.21 г (29%). Маслоподібна речовина. ІЧ-спектр, см^{-1} : 3450, 1736, 1112. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 0.55-3.30 (15H, етилнорборнаний фрагмент), 3.40-3.55 (4H, 2H^4 , CH_2OH), 4.47 м (1H, H^5), 5.12 м (1H, OH). Знайдено, %: С 65.61; Н 8.99; N 5.97. $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_3$. Розраховано, %: С 65.25; Н 8.85; N 5.85.

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 CK2 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-епоксисульfolану аміаком та рядом первинних амінів:

- аміноліз протікає переважно через каталізовану основою ізомеризацію 3,4-епоксисульfolану 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-гідроксисульfolану;

- 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-гідроксисульfolанів;

- 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 слабо нуклеофільними амінами збільшує кількість побічних продуктів.

2. Встановлені особливості взаємодії *транс*- і *цис*- 4-аміно-3-гідроксисульfolанів 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 ряду під дією формальдегіда утворюють оксазагетероцикли: *цис*-ізомери - оксазолідини, *транс*-аміноспирти - менш напружені діоксазепінові або діоксазечинові 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.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Получение сульфолена-3 / Ланге С. А., Масютин В. Н., Кузнецов Ю. И. и др. // Хим. промышл. – 1977. – № 2. – С. 94-98 // РЖХим. – 1977. – 16 Н 203.
2. Пальчиков В. А. Сульфолансодержащие эпоксидные соединения. Методы синтеза и структура / В. А. Пальчиков // Вісник Дніпропетр. ун-ту. Хімія. – 2009. – Вип. 15. – С. 127-140.
3. А. с. 635099 СССР, МКИ С 07 D 333/48, С 08 К 5/45. Способ получения диалкиловых эфиров 3-метилсульфолан-2,3-диола / Л. А. Мухамедова, Л. И. Куршева (СССР). – №2474973/23-04 ; заявл. 11.04.1977 ; опубл. 30.11.1978, Бюл. № 44.
4. Мухамедова Л. А. Взаимодействие 3-метил-2,3-эпоксисульфолана со спиртами / Л. А. Мухамедова, Л. И. Куршева // Хим. гетероцикл. соед. – 1979. – № 5. – С. 613-615.
5. Мухамедова Л. А. Исследования в области реакций α -окисей цикленов. VI. О взаимодействии 1,1-диокисей 3,4-эпокси- и 3-метил-3,4-эпокси-2,3,4,5-тетрагидротиофенов со спиртами / Л. А. Мухамедова, Л. И. Щукина, Р. Р. Шагидуллин // Журн. орган. химии. – 1971. – Т.7. – Вып.8. – С. 1722-1726.
6. Мухамедова Л. А. О механизме взаимодействия 3-метил-3,4-эпокси-2,3,4,5-тетрагидротиофен-1,1-диоксида с этанолом в щелочной среде / Л. А. Мухамедова, Л. И. Куршева, Н. П. Аношина // Журн. орган. химии. – 1975. – Т.11. – вып.11. – С. 2450-2451.
7. Мухамедова Л. А. Синтез карбоксиметил-2-оксопропилсульфона / Л. А. Мухамедова, Л. И. Куршева // Журн. орган. химии. – 1984. – Т.20. – Вып. 6. – С. 1343.
8. Houge-Frydrych C. S. V. The elektron transfer induced head to tail coupling reaktion of an isoprenoidal sulphone enone / C. S. V. Houge-Frydrych, W. B. Motherwell, D. M. O'Shea // J. Chem. Soc., Chem. Commun. – 1987. – № 24. – P. 1819-1821.

9. Palecek M. Reaktion of 3,4-epoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydrothiophene-1,1-dioxide with alcohols / M. Palecek, J. Polakova, M. Prochazka // Coll. Czech. Chem. Comm. – 1977. – Vol. 42, № 8. – P. 2524-2529.
10. Palecek M. Reaction of 3,4-epoxy-2,3,4,5-tetrahydrothiophene-1,1-dioxide and 3,4-epoxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydrothiophene-1,1-dioxide with thiolates / M. Palecek, M. Prochazka // Coll. Czech. Chem. Comm. – 1978. – Vol. 43, № 9. – P. 2410-2414.
11. Пат. 2001022038 Япония, МПК G03 C7/305, G03 C1/035, G03 C1/815, G03 C7/392, G03 C7/407. Silver halide color photographic material containing developing inhibitor-releasing (DIR) coupler and inhibition-controlling agent and its imaging / O. Ishige, E. Kataoka, M. Tozai - № 1999–193066 ; заявл. 07.07.1999 ; опубл. 26.01.2001.
12. Lewis S. N. Sulfolene-sulfur dichloride adducts. Stereochemical considerations / S. N. Lewis, W. D. Emmons // J. Org. Chem. – 1966. – Vol. 31, № 11. – P. 3572-3577.
13. Sorenson W. R. Epoxidation of butadiene sulfone / W. R. Sorenson // J. Org. Chem. – 1959. – Vol. 24, № 11. – P. 1796-1798.
14. А. с. 480710 СССР, МКИ С 07 D 63/04. Способ получения 3-окси-4-тиоцианатосульфолана или его алкильных производных / Л. А. Мухамедова, М. В. Коноплев (СССР). – № 1993730/23–4 ; заявл. 01.02.1974 ; опубл. 15.08.1975, Бюл. №30 // РЖХим. – 1977. – 12 Н 167П.
15. Мухамедова Л. А. Взаимодействие окисей сульфолонов с тиоцианатами / Л.А. Мухамедова, Л. И. Куршева, М. В. Коноплев // Хим. гетероцикл. соедин. – 1982. – № 10. – С. 1333-1334.
16. Образование бициклических соединений в реакции 3-метил-2,3-эпоксисульфолана с тиоциановой кислотой / Л. А. Мухамедова, Л. И. Куршева, К.М. Еникеев, А. В. Ильясов // Хим. гетероцикл. соедин. – 1985. – № 3. – С. 331-335.
17. А. с. 418476 СССР, МКИ С 07 D 63/04. Способ получения производных сульфокислот сульфоланового ряда / Т. Э. Безменова, Л. П. Матяш, Т. Н. Варшавец, Г. Ф. Ставиного, А. Я. Безменов (СССР). – № 1732674/23–4 ; заявл. 03.01.1972 ; опубл. 05.03.1974, Бюл. № 9.

18. А. с. 418478 СССР, МКИ С 07 D 63/04. Способ получения меркаптанов сульфоланового ряда / Т. Э. Безменова, Т. Н. Варшавец, А. Я. Безменов, Л. П. Матяш (СССР). – № 1732675/23-4 ; заявл. 03.01.1972 ; опубл. 05.03.1974, Бюл. № 9 // РЖХим. – 1975. – 9 Н 249П.
19. А. с. 420631 СССР, МКИ С 07 D 63/04. Способ получения дисульфидов сульфоланового ряда / Т. Э. Безменова, Л. П. Матяш, Т. Н. Варшавец, А. Я. Безменов (СССР). – № 1708794/23-4 ; заявл. 25.10.1971 ; опубл. 25.03.1974, Бюл. № 11.
20. Безменова Т. Э. Синтез и некоторые свойства тиолов, сульфидов и дисульфидов сульфоланового ряда / Т. Э. Безменова, Т. Н. Варшавец, Л. П. Матяш // Хим. гетероцикл. соед. – 1975. – № 2. – С. 188-191.
21. Новицкая Н. Н. Синтез и стереохимия 3-окси-4-алкилтиосульфоланов / Н. Н. Новицкая, Б. В. Флехтер, Г. А. Толстиков // Хим. гетероцикл. соед. – 1979. – № 12. – С. 1631-1636.
22. Мухамедова Л. А. О реакции окисей сульфоланов с ацилхлоридами и хлорэфирами / Л. А. Мухамедова, Л. И. Куршева, Ф. С. Хасянзянова // Хим. гетероцикл. соед. – 1980. – № 7. – С. 916-919.
23. А. с. 788650 СССР, МКИ С 07 D 495/04. 3,4-Тиранотиолан-1,1-диоксид / Т. Э. Безменова А. А. Тухарь, Ю. В. Безуглый, В. И. Слуцкий (СССР). – № 2793463/23-04 ; заявл. 09.07.1979 ; опубл. 30.12.1981, Бюл. № 48.
24. Тирано-3,4-тиолан-1,1-диоксид и способ его получения / Безменова Т. Э., Тухарь А. А., Безуглый Ю. В. и др. // Хим. гетероцикл. соед. – 1983. – № 12. – С. 1630-1632.
25. А. с. 374312 СССР, МКИ С 07 D 63/04, С 07 С 139/00. Способ получения 3-оксисульфоланил-4-сульфонатов / Ю. Н. Усенко, Т. В. Попович, С. М. Лукашев, Т. Э. Безменова (СССР). – № 1683750/23-4 ; заявл. 20.07.1971 ; опубл. 20.03.1973, Бюл. № 15 // РЖХим. – 1973. – 23 Н 164П.
26. А. с. 467903 СССР, МКИ С 07 D 63/04. Способ получения 3-метил-4-оксосульфолана / Л. А. Мухамедова, М. В. Коноплев (СССР). – № 1929006/23-4 ; заявл. 06.06.1973 ; опубл. 25.04.1975, Бюл. № 15.

27. Pat.WO 01/49275 A2, МПК⁷ A61 K31/00. Methods and compositions for mitigating pain / G. R. J. Thatcher, B. M. Bennett, J. N. Reynolds, K. Jhamandas - № РСТ/СА00/01523 ; заявл. 29.12.1999 ; опубл. 12.07.2001.
28. Мухамедова Л. А. Синтез карбоксиметил-2-оксопропилсульфона / Л. А. Мухамедова, Л. И. Куршева // Журн. орган. химии. – 1984. – Т.20. – вып. 6. – С. 1343.
29. Безуглый Ю. В. Синтез и циклизация 1,1-диоксо-3-гидрокситиоланил-4-изотиурониевых солей / Ю. В. Безуглый, А. А. Тухарь, Т. Э. Безменова // Укр. химич. журн. – 1982. – Т. 48, № 12. – С. 1307-1308.
30. Безуглый М. Ю. Нові 3-сульфоніламідо-4-гідрокситіолан-1,1-діоксиди / М. Ю. Безуглый, П. В. Шайтанов, С. М. Ярмолюк // Современные проблемы химии : 7-а Всеукр. конф. студ. и асп. : тези доп. – Киев, 2006. – С. 135.
31. Взаимодействие 3,4-эпоксид-2,3,4,5-тетрагидротиофен-1,1-диоксида с четырехфтористой серой / Голиков В. И., Александров А. М., Алексеева Л. А. и др. // Журн. орган. химии. – 1973. – Т. 9. – вып. 11. – С. 2428-2429.
32. А. с. 1004388 СССР, МКИ С 07 D 495/04. Тиолано(3,4-d)-1,3-дитиолан-2-тион-5,5-диоксид / Т. Э. Безменова, С. Н. Гайдамака, Т. Н. Варшавец (СССР). – № 3338894/23-04 ; заявл. 07.09.1981 ; опубл. 15.03.1983, Бюл. № 10.
33. Взаимодействие 3-окситиолан- и тиолан-1,1-диоксидов с сероуглеродом / Гайдамака С. Н., Безменова Т. Э., Дульнев П. Г. и др. // Укр. хим. журн. – 1987. – Т. 53, № 7. – С. 758-761.
34. Пат. 7038062 США, МПК C07 D339/02. Synthesis of cyclic trithiocarbonates from epoxides / D. K. Parker - № 10/882824 ; заявл. 01.07.2004 ; опубл. 02.05.2006.
35. Мухамедова Л. А. О механизме реакции 3,4-эпоксисульфоланов с аммиаком и аминами / Л. А. Мухамедова, Л. И. Куршева, Н. П. Аношина // Хим. гетероцикл. соед. – 1978. – № 1. – С. 31-35.
36. Пат. 688288 Бельгия, МПК C07C. Procédé de préparation du 4-hydroxy-2-sulfolene / W. Dittmann (Бельгия). - № 668174 ; заявл. 14.10.1966 ; опубл. 16.03.1967.

37. Пат. 1222074 Германия, МПК C07D. Verfahren zur Herstellung von 4-Hydroxy-2-sulfolen / Dittmann W. (Германия). - № C33608IVb/12q ; заявл. 11.08.1964 ; опубл. 04.08.1966.
38. Пат. 3338920 США. Method for the preparation of 4-hydroxy-2-sulfolene / W. Dittmann (США). - № 572196 ; заявл. 15.08.1966 ; опубл. 29.08.1967.
39. Пат. 6510395 Нидерланды, МПК C07D. Werkwijze ter bereiding van 4-hydroxy-2-sulfoleen / N. Rusting, J. G. Frielink, G. F. Van der Beek (Нидерланды). - заявл. 10.08.1965 ; опубл. 14.02.1966.
40. Polakova J. Isomerisation of β -epoxy sulfones / J. Polakova, M. Palecek, M. Prochazka // Coll. Czech. Chem. Comm. – 1979. – Vol. 44, № 12. – P. 3705-3710.
41. Prochazka M. Über sulfolane II. Hydroxysulfolane / M. Prochazka, V. Horak // Coll. Czech. Chem. Commun. – 1959. – Vol. 24, № 5. – P. 1509-1514.
42. Prochazka M. Über sulfolane IV. Reaktion der halogen- und tosyloxysulfolane mit ammoniak / M. Prochazka, V. Horak // Coll. Czech. Chem. Commun. – 1959. – Vol. 24, № 7. – P. 2278-2283.
43. Xue F. Structure-activity studies of cyclic ketone inhibitors of the serine protease plasmin: Design, synthesis, and biological activity / F. Xue, C. T. Seto // Bioorg. Med. Chem. – 2006. – Vol. 14, № 24. – P. 8467-8487.
44. Efficient solvent-free aminolysis of epoxides under $(C_4H_{12}N_2)_2[BiCl_6]Cl \cdot H_2O$ catalysis / Lu H.-F., Sun L.-L., Le W.-J. et al. // Tetrahedron. – 2012. – Vol. 53, № 33. – P. 4267-4272.
45. Synthesis of rare earth catalysts and their applications for enantioselective synthesis of heterocyclic β -amino alcohols / Martin M., ElHellani A., Yang J. et al. // J Org Chem. – 2011. – Vol. 76, № 23. – P. 9801-9808.
46. Optimisation of the anti-trypanosoma brucei activity of the opioid agonist U50488 / Smith V. C., Cleghorn L. A. T., Woodland A. et al. // Chem. Med. Chem. – 2011. – Vol. 6, № 10. – P. 1832-1840.
47. Martin M. Insight into the structure of the precatalyst and active species for samarium iodo binaphtholate catalysed aminolysis of epoxides / M. Martin, S. Bezzenine, J. Collin // Tetrahedron Asymmetry. – 2010. – Vol. 21. – P. 1722-1729.

48. Highly regioselective oxirane ring-opening of a versatile epoxypyrrolidine precursor of new imino-sugar-based sphingolipid mimics / Rives A., Génisson Y., Faugueroux V. et al // Eur. J. Org. Chem. – 2009. – Vol. 2009, № 15. – P. 2474-2489.
49. Mai E. Scandium–Bipyridine-Catalyzed Enantioselective Aminolysis of meso-Epoxides / E. Mai, C. Schneider // Chem. Eur. J. – 2007. – Vol. 13, № 15. – P. 2729-2741.
50. Enantioselective desymmetrization of meso epoxides with anilines catalyzed by a Niobium complex of a chiral multidentate binol derivative / K. Arai, M. M. Salter, Y. Yamashita, S. Kobayashi // Angew. Chem. Int. Ed. – 2007. – Vol. 46, № 6. – P. 955-957.
51. Enantioselective synthesis of heterocyclic β -aminoalcohols catalysed by a samarium iodo binaphtholate / M. Martin, S. Bezzenine-Lafollée, R. Gil, J. Collin // Tetrahedron Asymmetry. – 2007. – № 18. – P. 2598-2605
52. Безменова Т. Э. Исследование условий образования *цис*- и *транс*-изомеров N-замещенных 4-аминотиолан-3-ол-1,1-диоксидов / Т. Э. Безменова, П. Г. Дульнев, М. В. Рыбакова // Хим. гетероцикл. соед. – 1980. – № 4. – С. 475-478.
53. Безменова Т. Э. Взаимодействие ариламинов с некоторыми β, β' -замещенными сульфоланами и β -замещенными сульфоленами-2 и -3 / Т. Э. Безменова, П. Г. Дульнев // Хим. гетероцикл. соед. – 1972. – № 9. – С. 1193-1195.
54. А. с. 562088 СССР, МКИ С 07 D 333/48, А 01 N 43/10. *Цис*-3-окси-4-ариламиносульфоланы как стимуляторы и регуляторы роста растений / П. Г. Дульнев, Т. Э. Безменова (СССР). – № 2113807/04 ; заявл. 14.01.1975 ; опубл. 30.05.1985, Бюл. № 20 // РЖХим. – 1986. – 6О. 452П.
55. Дульнев, П.Г. Синтез и некоторые свойства арил(алкил)аминоссульфоланов и сульфоленов: Автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. хим. наук: 02.00.03 / Институт органической химии. – К., 1975. – 22 с.
56. Безменова Т. Е. Приєднання ароматичних амінів до сульфоленів / Т. Е. Безменова, П. Г. Дульнев // Доп. АН УРСР. Сер. Б. – 1972. – Т. 34, № 1. – С. 45–47.
57. Лукашов С. М. Синтез нових біологічно активних речовин на основі 3,4-

- епокситіолан-1,1-діоксиду і 2-амінобензотіазолів / С. М. Лукашов, Л. В. Любаченко, Н. М. Головач // XIX Українська конференція з органічної хімії: тези доп. – Львів, 2001. – С. 288.
58. Chen H.-C. Generation of isoquinolino-*o*-quinodimethanes from fused 3-sulfolenes / H.-C. Chen, T. Chou // *Tetrahedron*. – 1998. – Vol. 54, № 41. – P. 12609-12622.
59. Faith H. E. Tetrahydrothiophene 1,1-Dioxide Derivatives / H. E. Faith, M. P. Kautsky, B. E. Abreu // *J. Org. Chem.* – 1962. – Vol. 27, № 8. – P. 2889-2897.
60. Сульфолановмісні амінокислоти: синтез і біологічна дія / В. В. Суховесів, С. А. Циганков, О. В. Швидко и др. // XIX Всеукр. конф. з орг. хімії : тези доп. – Львів, 2001. – С. 289.
61. Образование аммониевых солей 2-амино-3-формилбутилсульфиновой кислоты в реакции 3-метил-2,3-эпоксисульфолана с аминами / Мухамедова Л. А., Куршева Л. И., Хасянзянова Ф. С. и др. // *Хим. гетероцикл. соед.* – 1985. – № 11. – С. 1481-1483.
62. Взаимодействие окисей сульфолена и 1-метилциклопентена с азидом натрия / Мухамедова Л. А., Куршева Л. И., Хасянзянова Ф. С. и др. // *Хим. гетероцикл. соед.* – 1988. – № 3. – С. 305-306.
63. Молекулярное строение ряда эпоксисульфоланов и продуктов их взаимодействия с азидом натрия / Куршева Л. И., Катаева О. Н., Литвинов И. А. и др. // *Журн. структ. хим.* – 1992. – Т. 33, № 1. – С. 145-150 // *РЖХим.* – 1992. – 16 Б 2108.
64. Butadiene sulphone chemistry. Part I. Addition reactions / Argyle C. S., Goadby S. C., Mason K. G. et al. // *J. Chem. Soc. (C)*. – 1967. – P. 2156-2170.
65. А. с. 430101 СССР, МКИ С 07 D 63/12, С 07 С 101/44. Способ получения аминокислот сульфоланового ряда / Т. Э. Безменова, М. В. Колотило, М. В. Рыбакова, Л. Г. Малюк (СССР). – № 1859839/23–4 ; заявл 15.12.1972 ; опубл. 30.05.1974, Бюл. № 20.
66. Пат. 2610192 США. Method for producing hydroxy sulfolenes / J. E. Mahan, S. C. Fauske (США). - № 122858 ; заявл. 21.10.1949 ; опубл. 09.09.1952.
67. Loev B. Sulfolane derivatives / B. Loev // *J. Org. Chem.* – 1961. – Vol. 26, № 11. –

P. 4394-4399.

68. Пат. US3357996 США. Sulfolane compounds / R. L. Cobb (США). – № 376210 ; заявл. 18.06.1964 ; опубл. 12.12.1967.

69. Лукашов С. М. Взаимодействие сульфоланилсульфонатов с некоторыми нуклеофильными реагентами / С. М. Лукашов, Т. Э. Безменова // Хим. гетероцикл. соед. – 1974. – № 10. – С. 625-630.

70. Дульнев П. Г. Взаимодействие 4-ариламиносульфоленов-2 с нуклеофильными реагентами / П. Г. Дульнев, Т. Э. Безменова // Хим. гетероцикл. соед. – 1974. – № 10. – С. 1332-1334.

71. 1,4-Dithiane-2,5-diol as an efficient synthon for a straightforward synthesis of functionalized tetrahydrothiophenes via sulfa-Michael/aldol-type reactions with electrophilic alkenes / Baricordi N., Benetti S., Bertolasi V. et al. // Tetrahedron. – 2012. – Vol 68, № 1. – P. 208-213.

72. А. с. 420630 СССР, МКИ С 07 D 63/00. Способ получения нитрофениламиносульфоланов или соответствующих сульфоленов / П. Г. Дульнев, Т. Э. Безменова (СССР). – № 1778085/23-4 ; заявл. 27.04.1972 ; опубл. 25.03.1974, Бюл. № 11 // РЖХим. – 1975. – 10Н 226П.

73. Kim B. M. Synthesis of novel, optically active, heterocyclic amino alcohols through desymmetrization of a C₂-symmetric cyclic sulfate / B. M. Kim, S. J. Bae, G. Seomoon// Tetrahedron Lett. – 1998. – Vol. 39, № 38. – P. 6921-6922.

74. Рострегулирующая активность соединений с конденсированными 1,1-диоксотиолоновым и оксозолидиновым циклами / Бореико В. К., Слуцкий В. И., Григорьев А. А. и др. // Физиологически активные вещества. – 1991. – вып. 23. – С. 87-92.

75. Кислотный гидролиз 2-иминопергидротиено[3,4-d]оксазол-5,5-диоксидов / А. Б. Роженко, В. И. Слуцкий, Г. И. Хаскин, Е. Г. Хильчевская // Хим. гетероцикл. соед. – 1988. – № 10. – С. 1427-1428.

76. Роженко А. Б. Конденсированные системы на основе тиолан-1,1-диоксида. Спектры ПМР *цис*- и *транс*-пергидротиено[3,4-d]окса(тия)зол-5,5-диоксидов /

- А. Б. Роженко, В. И. Слуцкий, Г. И. Хаскин // Хим. гетероцикл. соед. – 1989. – № 12. – С. 1685-1689.
77. Слуцкий В. И. Конденсированные системы на основе тиолан-1,1-диоксида. 2. Бромсодержащие цис-пергидротиено[3,4-d]оксазолы и имидазолы / В. И. Слуцкий, Л. Н. Шевченко // Хим. гетероцикл. соед. – 1988. – № 9. – С. 1264-1268.
78. Chou T. Preparation of (phenyloxazolo)-3-sulfolene. A precursor for (phenyloxazolo)-o-quinodimethane / T. Chou, H.-C. Chen, C.-Y. Tsai // J. Org. Chem. – 1994. – Vol. 59, № 8. – P. 2241-2245.
79. Miglich O. O. The synthesis of sulfamides with 3,4-epoxitiolan-1,1-dioxide / O. O. Miglich, S. M. Lukashov // Abstr. of International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles. – Kharkiv. – 2006. – С. 247.
80. А. с. 961338 СССР, МКИ С 07 D 495/04, С 07 D 498/04, А 01 N 43/06, А 01 N 43/76. 2-Трихлорметилтиолано[3,4-d]оксазолидин-5,5-диоксид / Г. И. Хаскин, Т. Э. Безменова, О. К. Гриб и др. (СССР). – № 3258896/23-04 ; заявл. 11.03.1981 ; опубл. 23.02.1984, Бюл. № 7 // РЖХим. – 1984. – 18О 324П.
81. А. с. 745161 СССР, МКИ С 07 D 495/04, С 07 D 498/04, А 61 К 31/38, А 61 К 31/42. Сульфолано(3,4-d)оксазолидин-2-тион, обладающий противогрибковой активностью, и способ его получения / Т. Э. Безменова, П. Г. Дульнев, Л. Г. Малюк и др. (СССР). – № 2706798/23-04 ; заявл. 28.12.1978 ; опубл. 15.10.1986, Бюл. № 38.
82. Хаскин Г. И. Катализируемые основаниями превращения в ряду бициклических производных тиолан-1,1-диоксида / Г. И. Хаскин, А. Б. Роженко, Т. Э. Безменова // Материалы науч. конф. по пробл. нефтехимии института нефтехимического синтеза АН СССР, Москва, 15-18 марта 1983. Москва. – 1984. – С. 137-141. (Рукопись деп. в ВИНТИ 17 мая 1984 г., № 3201-84Деп) // РЖХим. – 1984. – 18О 153Деп.
83. Хаскин Г. И. О превращении тиолано[3,4-d]оксазолидин-2-тион-5,5-диоксидов в тиолано[3,4-d]тиазолидин-2-он-5,5-диоксиды / Г. И. Хаскин, Т. Э. Безменова // Докл. АН УССР. Сер. Б. – 1981. – № 9. – С. 57-59.

84. Конденсированные системы на основе тиолан-1,1-диоксида / Безменова Т.Э., Роженко А. Б., Хаскин Г. И. и др. // Хим. гетероцикл. соед. – 1988. – № 2. – С. 268-271.
85. Хаскин Г. И. Новый способ синтеза *цис*-пергидротиено[3,4-*d*]имидазол-2-он-5,5-диоксидов / Г. И. Хаскин, Т. Э. Безменова // Хим. гетероцикл. соед. – 1983. – № 2. – С. 189-191.
86. Хаскин Г. И. Синтез *цис*- и *транс*-пергидротиено[3,4-*d*]имидазол-2-тион-5,5-диоксидов / Г. И. Хаскин, Т. Э. Безменова, П. Г. Дульнев // Хим. гетероцикл. соед. – 1982. – № 3. – С. 328-330.
87. Петрухан В. И. Реакция расщепления пергидротиено[3,4-*d*]оксазол-2-тион-5,5-диоксидов / В. И. Петрухан, Г. И. Хаскин, Т. Э. Безменова // Укр. хим. журн. – 1987. – Т. 53, № 8. – С. 872-876.
88. On the preparation and structure of some *trans*-fused ureas: perhydro-trans-thieno[3,4-*d*]imidazol-2-one SS-dioxides / F. Ellis, P. G. Sammes, M. B. Hursthouse, S. Neidle // J. Chem. Soc., Perkin 1. - 1972. - P. 1560-1563.
89. Взаимодействие солей дитиокарбаминовых кислот с 4-замещенными 2-тиолен- и 3,4-дизамещенными тиолан-1,1-диоксидами. Структурные исследования N-фенилтиолано[3,4-*d*]тиазолидин-2-тион-5,5-диоксида / Безменова Т. Э., Хаскин Г. И., Слуцкий В. И. и др. // Хим. гетероцикл. соед. – 1981. – № 7. – С. 907-912.
90. Конденсированные системы на основе тиолан-1,1-диоксида. Два пути циклизации N-замещенных *транс*-3-хлор-4-тиоуреидотиолан-1,1-диоксидов / Г. И. Хаскин, А. Б. Роженко, Е. Г. Хильчевская, Т. Э. Безменова // Хим. гетероцикл. соед. – 1988. – № 2. – С. 1420-1423.
91. Синтез N-замещенных *цис*-тиолано[3,4-*d*]тиазолидин-2-тион-5,5-диоксидов и *цис*-тиолано[3,4-*d*]тиазол-2-тион-8-метил-5,5-диоксидов / О. А. Мусиенко, П. И. Пархоменко, С. Н. Курильчик, В. И. Пархоменко // Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений. Кислород- и Серусодержащие гетероциклы. Под ред. В. Г. Карцева. – М.: IBS PRESS, 2003. – Т. 2. – С. 159.

92. Синтез и некоторые свойства 3-хлор-4-изотиоцианатотиолан-1,1-диоксида / В. И. Пархоменко, О. А. Мусиенко, П. И. Пархоменко, С. Н. Курильчик // Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений Кислород- и Серусодержащие гетероциклы. Под ред. В. Г. Карцева. – М.: IBS PRESS, 2003. – Т. 2. – С. 159.
93. Ellis F. Preparation and structure of some cis-fused ureas : *cis*-perhydrothieno-[3,4-d]imidazol-2-one SS- dioxides / F. Ellis, P. G. Sammes // J. Chem. Soc., Perkin 1. - 1972. - P. 2866-2872.
94. Barrow R. A. Sulfolane as a natural product from the sponge/Tunicate Composite, *Batzella* sp./Lissoclinum sp. / R. A. Barrow, R. J. Capon // J. Nat. Prod. - 1992. - Vol. 55, № 9. - P. 1330-1331.
95. Leo T. Uptake and Release Kinetics of Sulfolane by Cattail Plants: Thesis master of science / Utah State University. – Logan, 2008. – 35p.
96. The association of cytochrome P450 genetic polymorphisms with sulfolane formation and the efficacy of a busulfan-based conditioning regimen in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation / Uppugunduri C. R. S., Rezgui M. A., Diaz P. H. et al. // J. Pharmacogenomics - 2014. - Vol.14. - P. 263-271.
97. Generation of highly strained 2,3-bridged 2H-azirines via cycloaddition reactions of 2-azidobuta-1,3-dienes and photolysis of the resulting cyclic vinyl azides / Banert K., Ihle A., Kuhtz A. et al. // Tetrahedron. - 2013. - Vol. 69, № 11. - P. 2501-2508.
98. Li D. B. Construction of multifunctional modules for drug discovery: synthesis of novel thia/oxa-azaspiro[3.4]octanes / D. B. Li, M. Rogers-Evans, E. M Carreira // Org. Lett. - 2013. - Vol. 15, № 18. - P. 4766-4769.
99. Brant M. G. A rigid bicyclic platform for the generation of conformationally locked neuraminidase inhibitors / M. G. Brant, J. E. Wulff // Org. Lett. - 2012. - Vol. 14, № 23. - P. 5876-5879.
100. Li D. B. Synthesis of novel azaspiro[3.4]octanes as multifunctional modules in drug discovery / D. B. Li, M. Rogers-Evans, E. M. Carreira // Org. Lett. - 2011. - Vol. 13, № 22. - P. 6134-6136.

101. An Entry into Hexahydro-2H-thieno[2,3-c]pyrrole 1,1-Dioxide Derivatives / Yarmolchuk V. S., Mukan I. L., Grygorenko O. O. et al. // J. Org. Chem. – 2011. – Vol. 76, № 17. – P. 7010-7016.
102. Design, Synthesis, and Characterization of SO₂-Containing Azabicyclo[3.n.1]alkanes: Promising Building Blocks for Drug Discovery / Druzenko T., Denisenko O., Kheylik Y. et al. // Org. Lett. – 2015. – Vol. 17, № 8. – P. 1922-1925.
103. Моисеев А. М. Тиофен-1,1-диоксиды – уникальные строительные блоки в современном органическом синтезе и химии материалов / А. М. Моисеев, Е. С. Баленкова, В. Г. Ненайденко // Успехи химии. – 2006. – вып. 75, № 12. – С. 1139-1174.
104. Brant M. G. 3-Sulfolenes and Their Derivatives: Synthesis and Applications / M. G. Brant, J. E. Wulff // Synthesis. – 2016. – Vol. 48, № 01. – P. 1-17.
105. Синтез замещенных ариламинов сульфоланового ряда и их действие на растения / Карабанов Ю. В., Дульнев П. Г., Голиков В. И. и др. // Физиологически активные вещества. – 1975. – Вып. 7. – С. 116-120.
106. Суховєєв В. В. Металокомплексні сполуки на основі похідних сульфолену-3: біологічна активність // Катализ и нефтехимия. – 2001. - №7. – С.55-62.
107. Пат. US 2012/0010249 A1 Німеччина, МПК A01N 43/40, A01P 15/00, A01N 43/64, C07D 401/14, C07D 231/06. Anthranilic diamide derivatives having cyclic side-chains / Fischer R., Grondal C., Heil M. et al. – № 13/160243 ; заявл. 14.06. 2011 ; опубл. 12.01.2012.
108. PCT Int. Appl. WO 01/34632 A2, МПК⁷ C07K. Aliphatic hydroxy substituted piperidyl diaryl pyrrole derivatives as antiprotozoal agents / Biftu T., Feng D.D., Liang G.-B. et al. – № PCT/US00/30748 ; заявл. 12.11a.1999 ; опубл. 17.05.2001.
109. Benzoic acid and pyridine derivatives as inhibitors of Trypanosoma cruzi trans-sialidase / Neres J., Bonnet P., Edwards P. N. et al. // Bioorg Med Chem. – 2007. – Vol. 15, № 5. – P. 2106-2019.

110. Пат. WO/2008/011191 США, МПК C07D 277/38. Antibacterial Heterocyclic Ureas / J. Guiles, T. Jarvis, S. Strong, X. Sun – № PCT/US2007/016566 ; заявл. 23.07.2007 ; опубл. 24.01.2008.
111. Противовоспалительная активность некоторых производных сульфолана / Камалова Э. Г., Давидова В. А., Лазарева Д. Н. и др. // Фармакология и токсикология. – 1979. – Т. 42, № 3. – С. 261-265.
112. Производные сульфолана – новый класс противовоспалительных соединений / Толстиков Г. А., Новицкая Н. Н., Флехтер Б. В. и др. // Хим.-фарм. журн. – 1978. – Т. 12, № 12. – С. 33-38.
113. Фармакологические свойства циклических сульфонов различных структурных типов / Т. Г. Толстикова, И. В. Сорокина, Э. Э. Шульц, Д. Н. Лазарева // Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений кислород- и серусодержащие гетероциклы. Под ред. В. Г. Карцева. – М.: IBS PRESS, 2003. – Т. 1. – С 416-420.
114. Пат. WO/2005/077914 США, МПК C07D 237/14 C07D 401/12, C07D 403/12, C07D 405/12, C07D 409/12 C07D 413/14, C07D 453/02 . Pyridazinone ureas as antagonists of $\alpha 4$ integrins / K. Arbay, W. He, Y. Gong – № PCT/US2005/004181; заявл. 09.02.2005; опубл. 25.08.2005.
115. Пат. US 2006/0122236 A1 США, МПК A61K 31/44, A61K 31/195, A61K 31/24, C07D 213/72. Substituted biaryl-carboxylate derivatives / Wood M. R., Bock M. G., Books K. M. et al. – № US 11/291560 ; заявл. 01.12.2005 ; опубл. 08.06.2006.
116. Пат. WO/2006/111549 Німеччина, МПК C07D 495/04, A61K 31/519, A61P 11/00. Dihydrothienopyrimidines for the treatment of inflammatory diseases / P. Pouzet, C. Hoenke, D. Martyres et al. – № PCT/EP2006/061680 ; заявл. 19.04.2006; опубл. 26.10.2006.
117. Пат. US6476029 B1 Німеччина, МПК C07D 495/04, A61K 31/519, A61P 11/00. 7-alkyl- and cycloalkyl-substituted imidazotriazinones / U. Niewöhner, M., H. Haning, T. Schenke et al. – № US 09/720051 ; заявл. 11.06.1999 ; опубл. 05.11.2002.
118. Пат. US20030232875 A1 США, МПК C07D 487/02; C07D 491/02. A61K 31/407. Bicyclic pyrrolyl amides as glucogen phosphorylase inhibitors / Bartlett J. B.,

Freeman S., Kenny P. et al. – № US 10/344506 ; заявл. 31. 08. 2001; опубл. 18.12.2003.

119. Pharmacophore Guided Discovery of Small-Molecule Human Apurinic/Apyrimidinic Endonuclease 1 Inhibitors / Zawahir Z., Dayam R., Deng J. et al. // J. Med. Chem. – 2009. – Vol 52. – P. 20-32.

120. Пат. WO/2007/113596 Великобританія, МПК C07D 231/56, A61K 31/416, A61P 35/00 Amide substituted indazole and benzotriazole derivatives as poly(adp-ribose)polymerase (parp) inhibitors / boueres / Branca J. K., Ferrigno D., Jones F. et al. – PCT/GB2007/050177 ; заявл. 02.04.2007 ; опубл. 11.10.2007.

121. Пат. WO/2011/025541 США, МПК C07D 231/54, A61K 31/416, A61K 31/4439, A61K 31/497, A61K 31/661, A61P 19/02, A61P 29/00, C07D 401/04, C07D 401/14, C07D 403/04, C07D 405/14, C07F 9/09. Cannabinoid receptor modulators / Jones R. M., Han S., Thoresen L. et al. – PCT/US2010/002360 ; заявл. 27.08.2010; опубл. 29.03.2011.

122. . Пат. WO/2008/004698 Японія, МПК C07D 487/04, A61K 31/519, A61P 25/00. Pyrazolo [1, 5-a] pyrimidine compounds as cb1 receptor antagonist / K. Tanimoto, M. Oi, Y. Tsuboi, Y. Moritani – PCT/JP2007/063762 ; заявл. 04.07.2007 ; опубл. 10.01.2008.

123. Пат. US 2004/0122074 A1 США, МПК A61K 31/4178; A61K 31/416, C07D 43/02. Cannabinoid receptor ligands and uses thereof / R. L. Dow, M. Hammond – US 10/702,149 ; заявл. 4.11. 2003 ; опубл. 24.06. 2004.

124. Пат. US20050143381 A1 США, МПК A61K 31/503; C07D 487/04. Azabicyclic heterocycles as cannabinoid receptor modulators / GuiXue Y., Ewing W. R., Yardley A. – US 11/016,135 ; заявл. 17.12.2004 ; опубл. 30.06. 2005.

125. Пат. WO/2014/127256 США, МПК A61K 31/445, C07D 211/06. Kappa opioid receptor selective compounds / J. Javitch, M.-L. Rives, M. Filizola, T. E Prisinzano. – PCT/US2014/016519; заявл. 14.02.2014 ; опубл. 21.08.2014.

126. Пат. US7230008 США, МПК A61K 31/47, C07D 471/02. Tetrahydropyranil cyclopentyl tetrahydropyridopyridine modulators of chemokine receptor activity /

Jiao R., Butora G., Goble S.D. et al. – № 10/923594 ; заявл. 20.08.2004; опубл. 12.06.2007.

127. Пат. WO/2003/092586 США, МПК C07D 471/04. Tetrahydropyranyl cyclopentyl tetrahydropyridopyridine modulators of chemokine receptor activity / Jiao R., Morriello G. , Yang L., et al. – PCT/US2003/012929; заявл. 25.04.200 ; опубл. 13.11.2003.

128. Пат. US 2005/0107422 США, МПК A61K 31/4745. Tetrahydropyranyl cyclopentyl tetrahydropyridopyridine modulators of chemokine receptor activity / Jiao R., Butora G., Goble S. D. et al. – № US10/923,594 ; заявл. 20.08.2004 ; опубл. 19.05.2005.

129. Пат. WO/2009/138438 Великобритания, МПК C07D 243/08, A61K 31/551, A61P 9/10, C07D 295/192. N-(1, 1, 1, 3, 3, 3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl) benzyl-n'-arylcarbonylpiperazine derivatives / Cooke A. J., Edwards A. S., Andrews F. E. et al. – № PCT/EP2009/055790 ; заявл. 14.05.2009 ; опубл. 19.11.2009.

130. Пат. WO/2011/051282 Великобритания, МПК C07D 211/28, A61K 31/445, A61K 31/45, A61K 31/4523, C07D 213/75, C07D 237/20, C07D 239/42, C07D 261/12, C07D 295/096, C07D 295/135, C07D 295/192. (1,1, 1,3, 3, 3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl) phenyl derivatives, pharmaceutical compositions thereof and their use for the treatment of atherosclerosis / A. J. Cooke, E. L. Carswell, D. J. Bennett – № PCT/EP2010/066157 ; заявл. 26.10.2010 ; опубл. 05.05.2011.

131. Пат. WO/2011/145718 Япония, МПК C07D 487/04, A61K 31/519, A61K 31/5377, A61K 31/541, A61K 31/55, A61P 3/04, A61P 3/06, A61P 3/10, A61P 43/00, A61P 9/00, A61P 9/10, A61P 9/12, C07D 519/00. Novel Pyrrolo[2,3-d]Pyrimidine compound / Y. Tsuboi, K. Shirai, T. Honjou. – № PCT/JP2011/061625 ; заявл. 20.05.2011 ; опубл. 24.11.2011.

132. Пат. WO/2015/035278 США, МПК C07D 401/14, A61K 31/47, A61P 29/00, C07D 215/58, C07D 279/16, C07D 401/12, C07D 405/12, C07D 413/12, C07D 417/12, C07D 491/04, C07D 491/1. ROR γ modulators / Dhar Murali T.G., Duan J., Gong H. et al. – № PCT/US2014/054489 ; заявл. 08.09.2014 ; опубл. 12.03.2015.

133. Пат. WO/2007/081978 США, МПК A61K 39/395, C07K 16/22. Modulators of hepatocyte growth factor / c-met activity / Dhar Murali T.G., Duan J., Gong H. et al. – № PCT/US2014/054489 ; заявл. 08.09.2014 ; опубл. 12.03.2015.
134. Пат. WO/2013/012848 США, МПК C07D 401/14, A61K 31/496, A61P 15/08, C07D 403/12, C07D 403/14, C07D 405/12, C07D 405/14, C07D 409/10, C07D 409/12, C07D 409/14, C07D 413/14, C07D 417/14. Benzamides / Yu H., Li J., Richardson T. E. et al. – № PCT/US2012/047038 ; заявл. 17.07.2012 ; опубл. 24.01.2013.
135. Пат. WO/2004/078733 США, МПК A61K 31/517, C07D 239/94, C07D 401/04, C07D 401/12, C07D 401/14, C07D 403/04, C07D 403/12, C07D 403/14, C07D 405/12, C07D 409/12, C07D 409/14 (2006.01), C07D 413/12, C07D 417/12, C07D 417/14, C07D 471/04. Quinazolines useful as modulators of voltage gated ion channels / Gonzales J. E., Wilson D. M., Termin A. P. et al. – № PCT/US2004/006451 ; заявл. 03.03.2004 ; опубл. 16.09.2004.
136. PCT Int. Appl. WO 2005/030130 A2, МПК⁷ A61K. Isoquinoline potassium channel inhibitors / Trotter B. W., Nanda K. K., Kett N. R. et al. – № PCT/US2004/030486 ; заявл. 23.09.2003 ; опубл. 07.04.2005.
137. Пат. WO/2002/059083 США, МПК C07D 239/46, C07D 471/04. NOVEL COMPOUNDS / Adams J. L.; Boehm J. C., Hall R. et.al. – № PCT/US2001/050493; заявл. 23.10.2001; опубл. 01.08.2002.
138. Пат. US20040116697 США, МПК C07D 239/46, C07D 471/04. Novel compounds/ Adams J. L.; Boehm J. C., Hall R. et.al. – № US 10/399614; заявл. 23.10.2001; опубл. 17.06.2004.
- 139 Biochemical and biophysical characterization of unique switch pocket inhibitors of p38 α / Swann S. L., Merta P. J., Kifle L. et al. // Bioorganic & Med. Chem. Let. – 2010. – Vol. 20, № 19. – P. 5787-5792.
140. Пат. US5326760 A США, МПК A61K 31/395; A61K 31/40; C07D 209/48. Aminobutanoic acid compounds having metalloprotease inhibiting properties / McElroy A. B., Brown P.J., Drewry D. H. et al. – № US 08/031,439 ; заявл. 15.03.1993 ; опубл. 5.07.1994.

141. Пат. WO/2009/014620 США, МПК A01N 43/90, A61K 31/519. Pyrazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives / Stanton M. G., Noucti N., Sloman D. J. et al. – № PCT/US2008/008662 ; заявл. 16.07.2008 ; опубл. 29.01.2009.
142. Пат. WO/2010/017046 США, МПК A01N 43/78, A61K 31/425. Pyrazolo[1,5-a]pyridines as mark inhibitors / Katz J., Knowles S. L., Jewell J. P. et al. – № PCT/US2009/051785 ; заявл. 27.07.2009 ; опубл. 11.02.2010.
143. Пат. US20050256145 США, МПК A61K 31/506, C07D 43/02. Pyrimidine derivatives for the treatment of abnormal cell growth / J. C. Kath, M. J. Luzzio – № US 11/127,809 ; заявл. 12.05.2005 ; опубл. 17.11.2005.
144. Пат. WO/2004/056786 США, МПК C07D 401/14, C07D 403/12, C07D 403/14, C07D 405/14, C07D 409/14, C07D 413/14, C07D 417/14, C07D 513/04. Pyrimidine derivatives for the treatment of abnormal cell growth / J. C. Kath, M. J. Luzzio – № PCT/IB2003/006055; заявл. 17.12.2003 ; опубл. 08.07.2004.
145. Пат. WO2003020699 США, МПК C07D 401/04, C07D 401/14, C07D 417/14. Tyrosine kinase inhibitors / Arrington K. L., Fraley M. E., Hanney B. et al. – № PCT/US2002/027114 ; заявл. 26.08.2002; Опубл. 13.03.2003.
146. Пат. US6306874 B1 США, МПК A01N 43/42, A61K 31/44, C07D 471/02, C07D 491/02. Tyrosine kinase inhibitors / Fraley M. E., Arrington K. L., Bilodeau M. T., et al. – № US 09/690,598 ; заявл. 17.10.2000 ; опубл. 23.10.2001.
147. Пат. WO/2001/029025 США, МПК A61K 31/495, A61K 45/06, C07D 401/14, C07D 405/14, C07D 409/14, C07D 413/14, C07D 417/14. Tyrosine kinase inhibitors/ Arrington K. L., Bilodeau M. T., Fraley M. E. et al. – № PCT/US2000/028625; заявл. 16.10.2000 ; опубл. 26.04.2001.
148. Пат. WO/2014/048065 США, МПК C07D 417/12, A61K 31/506, A61P 11/06, A61P 29/00, A61P 35/00, C07D 239/50, C07D 417/14. Triazolyl derivatives as syk inhibitors / Machacek M. R., Romeo E. T., Kattar S. D. et al. – № PCT/CN2013/001132; заявл. 24.09.2013 ; опубл. 03.04.2014.
149. PCT Int. Appl. WO 2008/033562 A2, МПК C07D 403/02. Kinase inhibitor compounds / C. Liang, S. Gao, Z. Li. – № PCT/US2007/020193; заявл. 15.09.2006; опубл. 20.03.2008.

150. Пат. US20090076005 США, МПК A611, 31/53 77, 0070 209/04, A611, 31/404, 0070 295/00, 0070 261/02, 0070 213/02, A61P 35/00, C121V 9/99 C12Q 1/48, A611, 31/4427 A611, 31/42, A611, 31/454, 0070 239/24, A611, 31/505. Modulators of hepatocyte growth factor / c-met activity / C. Liang, M. Qi, S. Gao, Z. Li. – № US 12/005872 ; заявл. 28.12.2007 ; опубл. 19.03.2009.
151. Пат. WO/2014/011974 США, МПК C07D 487/04, A61K 31/53, A61P 17/08, A61P 19/02, A61P 35/00. Imidazotriazinecarbonitriles useful as kinase inhibitors / Purandare A. V., Fink B. E., Johnson W. et al. – № PCT/US2013/050247 ; заявл. 12.07.2013 ; опубл. 16.01.2014.
152. Пат. WO/2008/156726 США, МПК A01N 43/06, A61K 31/38, A61K 31/535. Inhibitors of janus kinases / Altman M., Christopher M., Grimm J. B. et al. – № PCT/US2008/007486; заявл. 16.06.2008 ; опубл. 24.12.2008.
153. Пат. WO/2012/052948 США, МПК C07D 401/04, A61K 31/444, A61K 31/501, A61K 31/506, A61P 37/00, C07D 401/14, C07D 403/04, C07D 403/14, C07D 405/14, C07D 409/14, C07D 413/14. Triazolyl pyridine-2-derivatives as smoothened receptor modulators / S. K. Nair, S. P. Planken – № PCT/IB2011/054675 ; заявл. 19.10.2011; опубл. 26.04.2012.
154. Пат. WO/2012/085608 Угорщина, МПК A61K 31/381, A61K 31/4035, A61P 35/00, A61P 35/02, A61P 35/04, C07D 209/48. Use of trifluoro phthalimides for the treatment of cancerous diseases / Puskás L., Kanizsai I., Gyuris M. – № PCT/HU2011/000130; заявл. 23.12.2011 ; опубл. 28.06.2012.
155. Пат. US 2007/0088015 A1 США, МПК A61K 31/445 , A61K 31/44, A 61K 31/40, A61K 31/381. Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors / T. Silva, Z. K. Sweeney – № US 11/583345; заявл. 18.10.2006; опубл. 19.04.2007.
156. Пат. WO/2013/026162 Канада, МПК C07D 487/04, A61K 31/395, A61K 31/4162, A61K 31/4196, A61K 31/4245, A61K 31/437, A61K 31/4439, A61K 31/454, A61K 31/4545, A61K 31/497, A61P 31/14. Hepatitis c inhibitor compounds / C. Brochu, C. Grand-Maître, M.-A. Joly – № PCT/CA2012/050577; заявл. 22.08.2012; опубл. 28.02.2013.

157. Пат. WO/2013/026163 США, МПК C07D 403/14, A61K 31/395, A61K 31/403, A61K 31/4439, A61K 31/497, A61K 31/501, A61K 31/519, A61P 31/14, C07D 401/14, C07D 403/12, C07D 405/14, C07D 409/12, C07D 409/14, C07D 413/14, C07D 417/14, C07D 487/04. Hepatitis c inhibitor compounds / C. Brochu, C. Grand-Maître, L. Fader – № PCT/CA2012/050578 ; заявл. 22.08.2012 ; опубл. 28.02.2013.
158. Пат. WO/2006/027628 Великобритания, МПК A61K 31/473, A61K 31/506, A61K 31/519, A61K 31/5377, A61P 31/14, C07D 221/14, C07D 401/04, C07D 401/06, C07D 401/12, C07D 405/12, C07D 409/14, C07D 413/06, C07D 417/12, C07D 417/14, C07D 453/06, C07D 487/04. Naphthalimide derivatives as antiviral agents / S. Carroll, J. I. M. Hernando, S. Malancona – № PCT/GB2005/050145 ; заявл. 07.09.2005; опубл. 16.03.2006.
159. Пат. WO/2004/087714 Великобритания, МПК A61K 31/404, A61P 31/14, C07D 401/12, C07D 401/14, C07D 403/10, C07D 407/04, C07D 409/14, C07D 413/04, C07D 413/12, C07D 417/12, C07D 471/04, C07D 487/04, C07D 487/10. Indole acetamides as inhibitors of the hepatitis c virus ns5b polymerase / Avolio S., Difilippo M., Harper S. et. al. – № PCT/GB2004/001437 ; заявл. 02.04.2004 ; опубл. 14.10.2004.
160. Пат. WO/2007/084418 США, МПК A61K 9/00, A61K 9/50, A61L 27/28. Microparticle containing matrices for drug delivery / J. Wen, A. B. Anderson – № PCT/US2007/000944 ; заявл. 26.07.2007 ; опубл. 12.01.2007.
161. Касьян Л. И. Оксазагетероциклы на основе аминоспиртов, эпоксидов и азиридинов / Л. И. Касьян, В. А. Пальчиков, А. В. Токарь. – Д.: Днепропетр. ун-та, 2012. – 644 с.
162. Касьян Л. И. Аминоспирты с каркасными фрагментами / Л. И. Касьян, В. А. Пальчиков // Журнал орг. химии. – 2010. – Т. 46, вып. 1. – С. 7-43.
163. Karjalainen O. K. Diastereoselective synthesis of vicinal amino alcohols / O. K. Karjalainen, A. M. P. Koskinen // Org. Biomol. Chem. – 2012. – Vol. 10, № 22. – P. 4311-4326.
164. Calder E. D. D. Preparation of anti-vicinal amino alcohols: asymmetric synthesis of *d*-erythro-sphinganine, (+)-spisulosine, and *d*-ribo-phytosphingosine /

- E. D. D. Calder, A. M. Zaed, A. Sutherland // J Org Chem. – 2013. – Vol. 78, № 14 – P. 7223-7233.
165. Lait S. M. 1,3-Aminoalcohols and their derivatives in asymmetric organic synthesis / S. M. Lait, D. A. Rankic, B. A. Keay // Chem. Rev. – 2007. – Vol. 107, № 3. – P. 767-796.
166. Bergmeier S. C. The Synthesis of Vicinal Amino Alcohols / S. C. Bergmeier // Tetrahedron. – 2000. – Vol. 56, № 17. – P. 2561-2576.
167. Ager D. J. 1,2-Amino Alcohols and Their Heterocyclic Derivatives as Chiral Auxiliaries in Asymmetric Synthesis / D. J. Ager, I. Prakash, D. R. Schaad // Chem. Rev. – 1996. – Vol. 96, № 2. – P. 835-875.
168. Безменова Т. Э. Химия тиолен-1,1-диоксидов / Т. Э. Безменова. – К. : Наукова думка, 1981. – 292 с.
169. Frank R. L. Isoprene cyclic sulfone / R. L. Frank, R. P. Seven // Org. Syn. – 1949. – Vol. 29. – P. 59-60.
170. Borg-Visse F. Synthesis of 2-chloromethyl- and 2-phthalimidomethyl-1,3-butadienes / F. Borg-Visse, F. Dawans, E. Marechal // Synthesis. – 1979. – № 10. – P. 817-818.
171. Craig D. The Geometric Isomers of Piperylene / D. Craig // J. Am. Chem. Soc. – 1943. – Vol. 65, № 6. – P. 1006-1013.
172. Oliver D. W. Medicinal chemistry of polycyclic cage compounds in drug discovery research / D. W. Oliver, S. F. Malan // Med. Chem. Res. – 2008. – Vol. 17, № 2. – P. 137-151.
173. Wanka L. The Lipophilic bullet hits the targets: medicinal chemistry of adamantane derivatives / L. Wanka, K. Iqbal, P. R. Schreiner // Chem Rev. – 2013. – Vol. 113. – P. 3516-3604.
174. Novel potassium-channel openers: preparation and pharmacological evaluation of racemic and optically active N-(6-amino-3-pyridyl)-N'-bicycloalkyl-N''-cyanoguanidine derivatives / Eda M., Takemoto T., Ono S. et al. // Jour. of Med. Chem. – 1994. – Vol. 37. – P. 1983-1990.

175. Пат. 77666 Україна, МПК C07C 211/00, A61K 31/16, A61P 29/00
Гідрохлорид 2-(1-аміноетил)біцикло[2.2.1]гептану (дейтифорин), який виявляє
анальгетичну, транквілізуючу та протисудомну дію / Зленко О.Т., Мамчур В.Й.,
Пальчиков В.О. та ін. – № u 201209022; заявл. 23.07.2012; опубл. 25.02.2013, Бюл.
№4.
176. Пат. 2307827 C1 Российская Федерация, МПК C07C 211/63, C07C 209/40,
C07C 211/19. Способ получения гидрохлорида 2-(1-
аминоэтил)бицикло[2.2.2.1]гептана / С. Н. Тандура, В. Д. Шелудяков,
А. Б. Лебедева, А. В. Лебедев – № 2006114255/04; заявл. 27.04.2006; опубл.
10.10.2007, Бюл. № 28.
177. Изучение диастереомерии 2-(1-аминоэтил)бицикло[2.2.1]гептана и его
гидрохлорида (дейтифорина) методом спектроскопии ЯМР / Тандура С. Н.,
Шумский А. Н., Литвин Е. Ф. и др. // Известия Академии наук. – 2001. – № 6. – С.
971-977.
178. Пат. 3444302 США, МКИ A61K 31/13, A61K 27/00, C07C 87/40. Method of
preventing influenza viral infections / C. G. Kormendy, S. Kline, F. Laboratories // №
572674 ; заявл. 16.08.1966 ; опубл. 13.05.1969 // РЖХим. – 1970. – 14Н 392П.
179. Пат. 17832 А Україна, МПК6 C07C13/40, C08F8/32. Ізомерна суміш 2-(1-
аміноетил)норборнану та її фармацевтично прийнятні солі, що виявляють
антивірусну, імуностимулюючу та інгібруючу ферменти дію / Даниленко Г. І.,
Вотяков В. І., Рибалко С. Л. та ін. – № 95041819; заявл. 20.04.1995; опубл.
03.06.1997.
180. Пат. 2229877 C1 Российская Федерация, МПК7 A61K 31/13, 31/472, A61P
31/16. Средство для лечения гриппа / Ашмарин И. П., Жилинская И. Н.,
Киселев О. И., Осидак Л. В. – № 2003105495/15; заявл. 25.02.2004; опубл.
10.06.2004.
181. Presset M. Syntheses and Applications of Functionalized Bicyclo[3.2.1]octanes:
Thirteen Years of Progress / M. Presset, Y. Coquerel, J. Rodriguez // Chem. Rev. –
2013. – Vol. 113, № 1. – P. 525-595.

182. 3D-QSAR and docking studies of pentacycloundecylamines at the sigma-1 (σ_1) receptor / W. J. Geldenhuys, N. Novotny, S. F. Malan, C. J. Van der Schyf // *Bioorganic & Med. Chem. Let.* – 2013. – Vol. 23. P. 1707-1711.
183. Joubert J. Fluorescent polycyclic ligands for nitric oxide synthase (NOS) inhibition / J. Joubert, S. Dyk, S. F. Malan // *Bioorganic & Med. Chem.* – 2008. – Vol. 16. – P. 8952-8958.
184. Gallou I. *Cis*-1-amino-2-indanol in drug design and applications to asymmetric processes / I. Gallou, C. H. Senanayake // *Chem. Rev.* – 2006. – Vol. 106, № 7, P 2843-2874.
185. Villar-Barro A. Enzymatic preparation of *cis* and *trans*-3-amino-4-hydroxytetrahydrofurans and *cis*-3-amino-4-hydroxypyrrolidines / A. Villar-Barro, V. Gotor, R. Brieva // *Bioorg Med Chem.* – 2014. – Vol 22, № 20. – P. 5563-5568.
186. Azizi N. Highly chemoselective addition of amines to epoxides in water / N. Azizi, M. R. Saidi // *Org. Lett.* – 2005. – Vol. 7, № 17. – P. 3649-3651.
187. Highly Efficient Microwave-assisted Aminolysis of Epoxides in Water / Zuo H., Li Z.-B., Zhao B.-X. et al. // *Bull. Korean Chem. Soc.* – 2011. – Vol. 32, № 8. – P. 2965-2969.
188. Azoulay S. Catalytic asymmetric ring opening of meso-epoxides with aromatic amines in water / S. Azoulay, K. Manabe, S. Kobayashi // *Org. Lett.* – 2005. – Vol. 7, № 21. – P. 4593-4595.
189. Gaussian 09, Revision A.02, Gaussian / M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel et al.– Inc.: Wallingford CT. – 2009.
190. Poppinger D. On the calculation of transition states // *Chem. Phys. Lett.*– 1975. – Vol. 35. – P. 550–554.
191. Gronert S., Lee J. M. Gas phase reactions of methyloxirane with HO[–] and methylthiirane with HO[–] and HS[–]. An ab initio study of addition and elimination // *J. Org. Chem.* – 1995. – Vol. 60, N 14. – P. 4488–4497.
192. Lau E.Y., Newby Z.E., Bruice T. C. A Theoretical examination of the acid-catalyzed and noncatalyzed ring-opening reaction of an oxirane by nucleophilic

- addition of acetate. Implications to epoxide hydrolases // J. Am. Chem. Soc. – 2001. – Vol. 123, N 14. – P. 3350–3357.
193. Квантово–химическое исследование алициклических эпоксидных соединений / Касьян Л. И., Горб Л. Г., Сеферова М. Ф. и др. // Журн. орган. хим. – 1990. – Т. 26, вып. 1. – С. 3–10.
194. Piela L. Ideas of quantum chemistry / L. Piela. – Elsevier, 2007. – 1120 p.
195. Mori K. Synthesis of (4E,8E,2S,3R,2'R-N-2'-hydroxyhexadecanoyl-1-O-β-D-glucopyranosyl-9-methyl-4,8-sphingadienine, the fruiting-inducing cerebroside in a basidiomycete schizophyllum commune / K. Mori, Y. Funaki // Tetrahedron. – 1985. – Vol. 41, № 12. – P. 2379-2386.
196. Пат. 2798930 Франция, МПК C07C 213/00, C07C 213/04, C07C 213/06. Compose oxazoline-2 et procede de preparation de la trimebutine / B. Laboue, M. Bulliard, S. Frein, S. Rouissiasse. – № 9911892 ; заявл. 23.09.1999 ; опубл. 30.03.2001 // РЖХим. – 02.04.2001 – 19О 128П.
197. Unusual reactivity of 4-carboxyamido-2-oxazoline systems: new synthesis of optically active N-sulphonyl derivatives. / S. Cossu, G. Giacomelli, S. Conti, M. Falorni // Tetrahedron. – 1994. – Vol. 50, № 17. – P. 5083-5090.
198. Ciufolini M. A. Synthetic studies on heterocyclic natural products / M. A. Ciufolini // Il Farmaco. – 2005. – Vol. 60, № 8. – P. 627-641.
199. Novel oxazoline-mediated syntheses of heterocycles / S. Florio, V. Capriat., L. Degennaro et al. // Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений. Кислород- и серусодержащие гетероциклы. Под ред. В. Г. Карцева. – М.: IBS PRESS, 2003. – Т 1. – С. 136-141.
200. Касьян Л. И. Пятичленные оксазатетероциклические соединения на основе эпоксидов и азиридинов / Л. И. Касьян, В. А. Пальчиков, Я. С. Бондаренко // ЖОрХ. – 2011. – Т. 47. – вып. 6. – С. 791-829.
201. Myllymäki M. J. A rapid method for the preparation of 2-substituted oxazolo[4,5-b]pyridines using microwave-assisted direct condensation reactions / M. J. Myllymäki, A. M. P. Koskinen // Tetrahedron Lett. – 2007. – Vol. 48, № 13. – P. 2295-2298.
202. Ishihara M. Direct oxidative conversion of aldehydes and alcohols to 2-

- imidazolines and 2-oxazolines using molecular iodine / M. Ishihara, H. Togo // *Tetrahedron*. – 2007. – Vol.63, № 6. – P. 1474-1480.
203. Marrero-Terrero A. L. Synthesis of 2-oxazolines from carboxylic acids and α,α,α -tris(hydroxymethyl)methylamine under microwaves in solvent-free conditions / A. L. Marrero-Terrero, A. Loupy // *Synlett*. – 1996. – № 3. – P. 245-246.
204. Hammam A. S. Synthesis of some new ozazoloquinolines and stilbyloxazoloquinolines / A. S. Hammam, A. S. Yanni, Z. H. Khalil // *J. Chem. Tech. Biotechnol.* – 1982. – № 32. – C. 485-488.
205. Lutz R. E. Further Studies on the Stability of β -Hydroxyethylamines toward the Oppenauer oxidation. *Cis*- and *trans*-1-Amino-2-indanols / R. E. Lutz, L. Rosser, J. Wayland // *J. Am. Chem. Soc.* – 1951. – Vol. 73, № 4. – P. 1639-1641.
206. Synthesis and antiviral activity of a series of HIV-1 protease inhibitors with functionality tethered to the P1 or P1' phenyl design / Thompson W. J., Fitzgerald P. M., Holloway M. K. et al. // *J. Med. Chem.* – 1992. – Vol. 35, № 10. – P. 1685-1701.
207. Wipf P. Parallel synthesis of oxazolines and thiazolines by tandem condensation–cyclodehydration of carboxylic acids with amino alcohols and aminothiols / P. Wipf, X. Wang // *J. Comb. Chem.* – 2002. – Vol. 4, № 6. – P. 656-660.
208. Yang Y.-H. Selective syntheses of benzoxazoles and N-(2-hydroxyaryl) pyrrolidin-2-ones from the corresponding cyclopropyl amines with PPh_3/CX_4 / Y.-H. Yang, M. Shi // *Tetrahedron*. – 2006. – № 62. – C. 2420-2427.
209. Thermal cyclisation of β -hydroxyamides to oxazolines / Somanathan R., Aguilar H. R., Rivero I. A. et al. // *J. Chem. Res. Synop.* – 2001. – № 3. – P. 348-353.
210. Eissenstat M. A. A retro-Diels-Alder approach to oxazoles and imidazoles / M. A. Eissenstat, J. D. Weaver // *J. Org. Chem.* – 1993. – Vol. 58, № 12. – P. 3387-3390.
211. Ghosh A. K. *Cis*-1-Aminoindan-2-ol in asymmetric syntheses / A. K. Ghosh, S. Fidanze, C. H. Senanayake // *Synthesis*. – 1998. – № 7. – P. 937-961.

212. McCasland G. E. Stereochemistry of aminocyclanols. Synthesis of *cis* epimers *via* oxazolines. The 2-aminocyclopentanols / G. E. McCasland, D. A. Smith // J. Am. Chem. Soc. – 1950. – Vol. 72, № 5. – P. 2190-2195.
213. The role of neighboring groups in replacement reactions. XI. Some reactivities involving neighboring groups / S. Winstein, E. Grunwald, R. E. Buckles, C. Hanson // J. Am. Chem. Soc. – 1948. – Vol. 70, № 2. – P. 816-821.
214. Kavadias G. Aminocyclitols. III. Synthesis of diaminocyclohexanediols / G. Kavadias, R. Droghini // Can. Jour. of Chem. – 1979. – Vol. 57, № 14. – P. 1870-1876.
215. Nucleophilic reactions at optically active *bis*(4-methyl-5-phenyl-1,3-oxazolidin-3-yl)methane / R. Salas-Coronado, S. A. Sánchez-Ruiz, J. C. Gálvez-Ruiz, A. Flores-Parra // Heterocycles. – 2003. – Vol. 60. – P. 1111-1122.
216. Barkworth P. M. R. The reaction between *trans*-2-alkylamino cyclo alkanols and formaldehyde / P. M. R. Barkworth, T. A. Crabb // Org. Magn. Resonance. – 1981. – Vol. 17. – P. 260.
217. Szakonyi Z. Synthesis and application of monoterpene-based chiral aminodiols / Z. Szakonyi, A. Hetényi, F. Fülöp // Tetrahedron. – 2008. – Vol. 64. – P. 1034-1039.
218. Synthesis of chiral ligands containing the N-(S)- α -phenylethyl group and their evaluation as activators in the enantioselective addition of Et_2Zn to benzaldehyde / Mastranzo V. M., Santacruz E., Huelgas G. et al. // Tetrahed. Asym. – 2006. – Vol. 17. – P. 1663-1670.
219. Synthesis of oxazolidines using $\text{DMSO}/\text{P}_4\text{O}_{10}$ as a formaldehyde equivalent / Wang J., Rochon F. D., Yang Y. et al. // Tetrahed. Asym. – 2007. – Vol. 18. – P. 1115-1123.
220. Equilibrium between *bis*(1,3-oxazolidin-3-yl)methanes and 3,8-Dioxa-1,6-diazabicyclo[4.4.1]undecanes / R. Salas-Coronado, J. C. Gálvez-Ruiz, C. Guadarrama-Pérez, A. Flores-Parra // Heterocycles. – 2003. – Vol. 60. – P. 1123-1132.
221. Studies on the condensation products from N-primary 1,2-amino alcohols and formaldehyde / Aitken D. J., Besson L., Fournier F. et al. // Heterocycles. – 2004. – Vol. 64. – P. 277-289.

222. Barkworth P. M. R. Compounds with bridgehead nitrogen. Part 47. The reaction between *trans*-1-aminobenzocycloalkan-2-ols and formaldehyde / P. M. R. Barkworth, T. A. Crabb // J. Chem. Soc. Perkin Trans. – 1983. – Vol. 1. – P. 2807-2810.
223. Barkworth P. M. R. Compounds with bridgehead nitrogen. Part 41. The reaction between *trans*-2-aminocycloalkanols and formaldehyde / P. M. R. Barkworth, T. A. J. Crabb // J. Chem. Soc., Perkin Trans. II. – 1982. – P. 91-94.
224. Agami C. An efficient access to enantiomerically pure substituted derivatives of pipercolic acid / C. Agami, S. Comesse, C. Kadouri-Puchot // J. Org. Chem. – 2000. – Vol. 65, № 14. – P. 4435-4439.
225. 3-Алкил-2-[3(4)-пиридил]-5-(2-винилоксиэтоксиметил)-1,3-оксазолидины / Б. Ф. Кухарев, В. К. Станкевич, Н. А. Лобанова и др. // Журн. орган. химии. – 2005. – Т. 41, вып. 1. – С. 104-108.
226. Kasyan L. I. New oxazolidines and morpholindiones from aminoalcohols with norbornene frame / L. I. Kasyan, V. A. Palchikov // Chemistry of nitrogen containing heterocycles : 5th Intern. conf.: abstr. – Kharkov, 2009. – P. 14.
227. Juhasz M. Substituent effects in the ring-chain tautomerism of 4-alkyl-2-aryl substituted oxazolidines and tetrahydro-1,3-oxazines / M. Juhasz, L. Lazar, F. Fulop // J. Heterocycl. Chem. – 2007. – Vol. 44, № 11-12. – P. 1465-1473.
228. Саргсян М. С. Кольчато-цепная таутомерия в ряду β- или γ-гидроксилсодержащих иминов / М. С. Саргсян, С. Г. Конькова // Хим. Жур. Армении. – 2005. – вып. 58, №3. – С. 45-56.
229. Tautomerism: methods and theories. Ad. L. Antonov. – Weinheim: Wiley-VCH Verlag & Co, 2014. – 399 p.
230. Lehn J. M. Nitrogen inversion experiment and theory / J. M. Lehn // Top. Cur. Chem. – 1970. - Vol. 15. -№ 3. -P. 311-377.
231. Ingold C. K. CLIX.—The mobility of symmetrical triad prototropic systems. Part V. A new triad system (methyleneazomethine) / C. K. Ingold, C. W. Shoppee // J. Chem. Soc. – 1929. – P. 1199-1204.

232. Cram D. J. On the claim of a bimolecular mechanism of prototropy / D. J. Cram, R. D. Guthrie // J. Am. Chem. Soc. – 1965. – Vol. 87, № 2. – P. 397–398.
233. Bjørger J. E–Z-isomerism in aldimines / J. Bjørger, D. R. Boyd, C. G. Watson et al. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2. – 1974. – № 9. – P. 1081–1084.
234. Improvement of STO and GTO basis set quality in calculations of magnetic properties by the coupled and uncoupled Hartree-Fock perturbation theory / V. V. Rossikhin, V. V. Kuz'menko, E. O. Voronkov, L. I. Zaslavskaya // J. Phys. Chem. – 1996. – Vol. 100, N 51. – P. 19801–19807.
235. Bolotin A. *Ab initio* calculations of polarizabilities of small molecules with Gauss-type function depending on perturbation / A. Bolotin, V. Rossikhin, E. Voronkov. // Acta Phys. Hung. – 1991. – Vol. 70, N 4. – P. 299–316.
236. Miertus S. Electrostatic interaction of a solute with a continuum. A direct utilization of *ab initio* molecular potentials for the prevision of solvent effects / S. Miertus, E. Scrocco, J. Tomasi // Chem. Phys. – 1981. – Vol. 55, № 1. – P. 117–129.
237. Keith T. A. Calculation of magnetic response properties using atoms in molecules / T. A. Keith, R. F. W. Bader // Chem. Phys. Lett. – 1992. – Vol. 194, № 1. – P. 1–8.
238. Ditchfield R. On molecular orbital theories of NMR chemical shifts / R. Ditchfield // Chem. Phys. Lett. – 1972. – Vol. 15, № 2. – P. 203–206.
239. Wolinski K. Efficient implementation of the gauge-independent atomic orbital method for NMR Chemical shift calculations / K. Wolinski, J. F. Hinton, P. J. Pulay // J. Am. Chem. Soc. – 1990. – Vol. 112, № 23. – P. 8251–8260.
240. Dyen M. E. 2-Oxazolidones / M. E. Dyen, D. Swern // Chem. Rev. – 1967. – Vol. 67, № 2. – P. 197–246.
241. Oxazolidin-2-one ring, a popular framework in synthetic organic chemistry: Part 1. The construction of the oxazolidin-2-one ring / Zappia G., Gacs-Baitz E., Monache G. D. et al. // Curr. Org. Synth. – 2007. – Vol. 4, № 1. – P. 81–135.
242. Desimoni G. Pyridine-2,6-bis(oxazolines), helpful ligands for asymmetric catalysts / G. Desimoni, G. Faita, P. Quadrelli // Chem. Rev. – 2003. – Vol. 103, № 8. – P. 3119–3154.
243. Short synthesis of (R)- and (S)-4-amino-3-hydroxybutyric acid (GABOB) /

- Tiecco M., Testaferri L., Temperini A. et al. // *Synthesis*. – 2005. – № 4. – P. 579-582.
244. Widyan K. Synthesis of novel 4-functionalised oxazolidin-2-ones / K. Widyan, T. Kurz // *Synthesis*. – 2005. – № 8. – P. 1340-1344.
245. Пат. 10105989 Германия МПК7 C07D 413/10. Substituierte oxazolidinone und ihre verwendung / Straub A., Lampe T., Pernerstorfer J. et al. – № 10105989.2 ; заявл. 09.02.2001 ; опубл. 14.08.2002 // *РЖХим.* – 03.12. 2002. – 190. 141П.
246. Falb E. A Convenient synthesis of chiral oxazolidin-2-ones and thiazolidin-2-ones and an improved preparation of triphosgene / E. Falb, A. Nudelman, A. Hassner // *Synth. Commun.* – 1993. – Vol. 23, № 20. – P. 2839-2844.
247. Ghosh A. K. A Convenient enzymatic route to optically active 1-aminoindan-2-ol: versatile ligands for HIV-1 protease inhibitors and asymmetric syntheses / A. K. Ghosh, J. F. Kincaid, M. G. Haske // *Synthesis*. – 1997. – № 5. – P. 541-544.
248. Ghosh A. K. Syntheses of FDA approved HIV protease inhibitors / A. K. Ghosh, G. Bilcer, G. Schiltz // *Synthesis*. – 2001. – № 15. – P. 2203-2229.
249. Mukhtar T. A. Streptogramins, oxazolidinones, and other inhibitors of bacterial protein synthesis / T. A. Mukhtar, G. D. Wright // *Chem. Rev.* – 2005. – Vol. 105, № 2. – P. 529-542.
250. Oxazolidinone antibacterials and our experience / Srivastava B. K., Soni R., Patel J. Z. et al. // *Anti-Infect. Agents Med. Chem.* – 2008. – Vol. 7, № 4. – P. 258-280.
251. Bratulescu G. An excellent procedure for the synthesis of oxazolidin-2-ones / G. Bratulescu // *Synthesis*. – 2007. – № 20. – P. 3111-3112.
252. Fujisaki F. Preferential intramolecular ring closure of aminoalcohols with diethyl carbonate to oxazolidinones / F. Fujisaki, M. Oishi, K. Sumoto // *Chem. Pharm. Bull.* – 2007. – Vol. 55, № 5. – P. 829-831.
253. Tanis S .P. Solvent and *in situ* catalyst preparation impacts upon Noyori reductions of aryl-chloromethyl ketones: application to syntheses of chiral 2-amino-1-aryl-ethanols / S. P. Tanis, B. R. Evans, J. A. Nieman et al // *Tetrahedron: Asymm.* – 2006. – Vol. 17, № 14. – P. 2154-2182.
254. Benedetti F. Facile inversion of configuration of N-Boc- β -aminoalcohols via S_N2

- cyclization to oxazolidinones / F. Benedetti, S. Norbedo // *Tetrahedron Lett.* – 2000. – Vol. 41, № 51. – P. 10071-10074.
255. Синтез изомерных 2-оксазолидинонов из (1R,2R)- и (1S,2S)-2-амино-1-(4-нитрофенил)-1,3-пропан-диола // М. Мадесклер, В. П. Зайцев, Ю. В. Зайцева, С. Х. Шарипова // *Химия гетероцикл. соед.* – 2007. – №10. – С. 1562-1570.
256. Пат. WO/2006/108837 Німеччина, МПК C07D 311/68, A61K 31/353, A61K 31/4025, A61K 31/453, A61K 31/497, A61K 31/5355, A61P 9/00, C07D 405/12, C07D 413/12. Aminoalkyl-amidomethyl-substituted 2- (4-sulphonylamino) -3-hydroxy-3, 4-dihydro-2H-cromen-6-yl derivatives and their use as potassium channel blockers / Moloney B., Marrison L, Ziegler D. et al. – № PCT/EP2006/061511; заявл. 11.04.2006; опубл 19.10.2006.
257. Syntheses of proposed structure of pseudodistomin a triacetate and its regioisomers on dienyl side-chain / K. Toshiko, Y. Yoko, N. Ichiya, N. Takeaki // *Heterocycles.* – 1996. – Vol. 42, № 2. – P. 509-512.
258. Tang M. Asymmetric synthesis of (–)-7-epiaustraline and (+)-1,7-diepiaustraline / M Tang, S. G. Pyne // *J. Org. Chem.* – 2003. – Vol. 68, № 20. – P. 1863-886.
259. Lindsay K. B. Asymmetric synthesis of (–)-swainsonine, (+)-1,2-di-epi-swainsonine, and (+)-1,2,8-tri-epi-swainsonine / K. B. Lindsay, S. G. Pyne // *J. Org. Chem.* – 2002. – Vol. 67, № 22. – P. 7774-7780.
260. Miyabe H. Synthesis of aminocyclohexitol *via* Carbon–Carbon bond-forming radical cyclization of oxime ether / H. Miyabe, A. Nishiki, T. Naito / *Chem. Pharm. Bull.* – 2003. – Vol. 51, №1. – P. 100-103.
261. Bedini E. Versatile and self-assembling urea-linked neosaccharides from sugar aminoalcohols / E. Bedini, L. Cirillo, M. Parrilli // *Tetrahedron.* – 2013. – Vol. 69. – P. 1285-1296.
262. Heggelund A. Descladinosyl erythromycin in phosgene-assisted cyclic 3,6-ether formation / A. Heggelund, K. Undheim // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – Vol. 49, № 39. – P. 5569-5571.
263. Heggelund A. Preparation and antibacterial activity of cyclic 2',3'-carbamate derivatives of azithromycin / A. Heggelund, C. Romming, K. Undheim // *Eur. J. Med.*

Chem. – 2008. – Vol. 43, № 8. – P. 1657-1664.

264. α -Haloalkyl haloformates and related compounds. II. Synthesis of dichloromethyl carbonates and their transformation to carbamates / T. Patonay, L. Hegedüs, F. Mogyoródi, L. Zolnai // Synth. Commun. – 1994. – Vol. 24, № 17. – P. 2507-2513.

265. Quijada F. J. Chemoenzymatic preparation of optically active *trans*- and *cis*-cyclohex-4-ene-1,2-diamine and *trans*-6-aminocyclohex-3-enol derivatives / F. J. Quijada, F. Rebolledo, V. Gotor // Tetrahedron. – 2012. – Vol. 68. – P. 7670-7674.

266. Simpkins N. S. An enantiospecific synthesis of allosamizoline / N. S. Simpkins, S. Stokes, A. J. Whittle // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I – 1992. – P. 2471-2477.

267. Ghosh A. K. Asymmetric dihydroxylation route to a dipeptide isostere of a protease inhibitor: enantioselective synthesis of the core unit of ritonavir / A. K. Ghosh, D. Shin, P. Mathivanan // Chem. Commun. – 1999. – № 11. – P. 1025-1026.

268. Bis(trichloromethyl) carbonate in organic synthesis / L. Cotarca, P. Delogu, A. Nardelli, V. Sunjic // Synthesis. – 1996. - № 5. – P. 553-576.

269. J.-P. Senet The recent advance in phosgene chemistry / J.-P. Senet. – Paris, group SNPE, 1997. – 190p.

270. Weinhold F. Natural bond orbital analysis: A critical overview of relationships to alternative bonding perspectives / F. Weinhold // J. Comput. Chem. – 2012. – Vol. 33, № 30. – P. 2363-2379.

271. Kolandaivel P. Study of proper and improper hydrogen bonding using Bader's atoms in molecules (AIM) theory and NBO analysis / P. Kolandaivel, V. Nirmala // J. Mol. Struct. – 2004. – Vol. 694, № 1–3. – P. 33-38.

272. Tognetti V. Density functional theory and Bader's atoms-in-molecules theory: towards a vivid dialogue // V. Tognetti, L. Joubert // Phys. Chem. Chem. Phys. – 2014. – Vol. 16, № 28. – P. 14539-14550.

273. Biological relevance and synthesis of C-substituted morpholine derivatives / Wijtmans R., Vink M .K .S., Schoemaker H. E. et al. // Synthesis. – 2004. – № 5. – P. 641-662.

274. New oxazinone and pyrazinone derivatives as chiral reagents for the asymmetric synthesis of α -amino acids / Abellan T., Chinchilla R., Galindo N. et al. // J. Het. Chem. – 2000. – Vol. 37, № 3. – P. 467-479.
275. A general synthesis of enantiopure 1,2-aminoalcohols *via* chiral morpholinones / Segat-Dioury F., Lingibé O., Graffe B. et al. // Tetrahedron. – 2000. – Vol. 56, № 2. – P. 233-248.
276. Practical asymmetric syntheses of α -amino acids through carbon-carbon bond constructions on electrophilic glycine templates / R. M. Williams, P. J. Sinclair, D. Zhai, D. Chen // J. Am. Chem. Soc. – 1988. – Vol. 110, № 5. – P. 1547-1557.
277. New chiral didehydroamino acid derivatives from a cyclic glycine template with 3,6-dihydro-2H-1,4-oxazin-2-one structure: applications to the asymmetric synthesis of nonproteinogenic α -amino acids / R. Chinchilla, L. R. Falvello, N. Galindo, C. Nájera // J. Org. Chem. – 2000. – Vol. 65, № 10. – P. 3034-3041.
278. An efficient entry to optically active anti- and syn- β -Amino- α -trifluoromethyl Alcohols / Fustero S., Albert L., Acena J. L. et al. // Org. Lett. – 2008. – Vol. 10, № 4. – P. 605-608.
279. Гетероциклические производные эфедриновых алкалоидов / С. Д. Фазылов, А. М. Газалиев, О. А. Нуркенов // Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений. Кислород- и серусодержащие гетероциклы. Под ред. В. Г. Карцева. – М. IBS Press, 2003. – Т 1. – С. 429.
280. Jain R. P. Asymmetric synthesis of (+)-negamycin / R. P. Jain, R. M. Williams // J. Org. Chem. – 2002. – Vol. 67, № 18. – P. 6361-6365.
281. Simple and efficient one pot synthetic protocol to construct morpholin-2-ones / G. S. Yellol, D. K. Mohapatra, M. K. Gurjar, C.-M. Sun // Heterocycles. – 2010. – Vol. 82, № 1. – P. 431-439.
282. Пальчиков В. А. Морфолины синтез и биологическая активность / В. А. Пальчиков // Журн.Орг. химии. – 2013. – Т. 49, № 6. – С. 807-831.
283. Титце Т. Препаративная органическая химия / Т. Титце, Т. Айхер. – М.: Мир, 1999. – 704 с.

284. Li R. Intramolecular azide-alkyne [3+2] cycloaddition: versatile route to new heterocyclic structural scaffolds / R. Li, D. J. Jansen, A. Datta // *Org. Biomol. Chem.* – 2009. – № 7. – P. 1921-1930.
285. Majumdar K. C. Synthesis of 1,2,3-triazole-fused heterocycles *via* intramolecular azide-alkyne cycloaddition reactions / K. C. Majumdar, K. Ray // *Synthesis*. – 2011. – № 23. – P. 3767-3783.
286. Дульнев П. Г. Взаимодействие сульфолена-2 с фенилазидом. / П. Г. Дульнев, Т. С. Луций, Т. Э. Безменова // *Укр.хим. жур.* – 1973. – № 4. – С. 433-434.
287. Hypoiodite – Mediated Metal – Catalytic Aziridination of Alkenes. / Yoshimura A., Middleton K. R., Zhu C. et al. // *Angew. Chem.* – 2012. – Vol.51. – P 1-5.
288. Thakur V. V. Transition metal-catalyzed regio- and stereoselective aminobromination of olefins with TsNH₂ and NBS as nitrogen and bromine sources / V. V. Thakur, S. K. Talluri, A. Sudalai // *Org. Lett.* – 2003. – Vol. 5, №6. – P. 861-864.
289. Ohmatsu K. Catalytic asymmetric ring openings of meso and terminal aziridines with halides mediated by chiral 1,2,3-triazolium silicates / K. Ohmatsu, Y. Hamajima, T. Ooi // *J. Am. Chem. Soc.* – 2012. – Vol. 134, №21. – P. 8794-8797.
290. Xinyao L. An improved and mild Wenker synthesis of aziridines / L. Xinyao, C. Ning, X. Jiaxi // *Synthesis*. – 2010. – № 20. – P. 3423-3428.
291. One – pot and microwave - assisted synthesis of N-sulfonylaziridines. / Xu H., Tian H., Zheng L. et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – Vol. 52. – P 2873-2875.
292. Legters J. A convenient synthesis of aziridine-2-carboxylic esters / J. Legters, L. Thijs, B. Zwanenburg // *Red. Trav. Chim. Pays-Bas.* – 1992. – Vol. 111. – P.1-15.
293. Yu N. Usenko. Synthesis of sulfolane – and sulfolenesulphonates / N. Yu // *Inst. Of the Chem. Of High-Molecular-Weight Comp.* – 1972. – № 11. – P. 1489-1490.
294. Kumar I. Synthesis of hybrid 1,2,3 –triazolo- δ -lactams/lactones using Huisgen [3+2] cycloaddition ‘click-chemistry’ in water / I. Kumar, S. Rana, J. W. Cho // *Tetrahed. Assym.* – 2010. – № 21. – P. 352-355.

295. Sovera V. Click chemistry and biocatalysis for the preparation of pancratistatin analogs. / V. Sovera, A. Bellomo, D. Gonzalez // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – Vol. 52. – P. 430-433.
296. Kolb H. C. Click chemistry: Diverse chemical function from a few good reactions / M. G. Finn, K. B. Sharpless // *Angew. Chem.* – 2001. – Vol. 40. – P. 2004-2021.
297. Сейткасымов Ж. М. Синтез 4-арилморфолин-2,3-дионов реакцией N-(2-гидроксиэтил)ариламинов с диэтилоксалатом / Ж. М. Сейткасымов, С. Р. Туляганов, А. Н. Юнусов // *Химия гетероцикл. соед.* – 1971. – № 1. – С. 22-24.
298. A novel synthetic route to morpholin-2,3-diones from 2-aminoalcohols / L. M. Harwood, T. T. Tucker, R. Angell, H. Finch // *Tetrahedron Lett.* – 1996. – Vol. 37. – P. 4217-4220.
299. Synthetic approaches to the 2011 new drugs / Ding H. X., Liu K. K.-C., Sakya S. M. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 21. – P. 2795-2825.
300. 2012 in review - part I: the year's new drugs & biologics / A. I. Graul, B. Lupone, E. Cruces, M. Stringer // *Drugs Today.* – 2013. – Vol. 49. – P. 33-68.
301. Фармакотерапия сульфаниламидными и сульфамидными препаратами / В. А. Макаров, А. Н. Кудрин, В. П. Черных, С. М. Дроговоз // Киев : Здоровье, 1991. – 184 с.
302. Shah S. S. A. Recent advances in medicinal chemistry of sulfonamides. Rational design as anti-tumoral, anti-bacterial and anti-inflammatory agents / S. S. A. Shah, G. Rivera, M. Ashfaq // *Mini-Rev. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 13. – P. 70-86.
303. Iddon B. Recent advances in the chemistry of benzo[b]thiophenes/ B. Iddon, R. M. Scowston // *Advances in Heterocyclic Chemistry.* – 1970. -Vol. 11. – P. 177–381.
304. Пат. US 006420391 B1 Fused thiophene derivatives and drugs containing the same as the active ingredient / M. Konishi, N. Katsube, T. Kishimoto – PCT/JP99/01648 ; subm. 31.03.1999 ; publ. 14.10.2000.
305. Bennet G. M. The nitration of benzenesulphonyl chloride and fluoride / G. M. Bennet, P. V. Youle // *J. Chem. Soc.* – 1938. – P. 887-893.

306. Осянин В. А. Нитрование. Практикум. / В. А. Осянин, Ю. Н. Климочкин. – Самара: Самар. гос. тех. ун-т., – 2007. – 126 с.
307. Пат. 6015822 США. Sulfonamide-substituted fused 5-membered ring compounds, their use as a medicament, and pharmaceutical preparations comprising them / B. Joachim, G. Uwe – US 19980188181 ; subm. 09.11.1998 ; publ.18.01.2000.
308. King J. F. Organic sulfur mechanisms 24. Preparation and reactions of 2-hydroxyethanesulfonyl chloride, the first hydroxyalkanesulfonyl chloride / J. F. King, J. H. Hillhouse // Canadian J.Chem. –1983. – Vol. 61, № 7. – P.1583-1593.
309. А. с. СССР 418476, М. Кл. С 07 d 63/04. Способ получения производных сульфоокислот сульфоланового ряда/ Т. Э. Безменова, Л. П. Матяш, Т. Н. Варшавец и др. – № 1732674/23-4 ; заявл. 03.01.72 ; опубл. 05.03.74, Бюл. № 9.
310. Синтез 3-гидрокси-1,1-диоксотиоланил-4-сульfoxлорида/ Безуглый Ю. В., Тухарь А. А., Безменова Т. Э. и др. // Журн. Органич. хим. – 1986. – Vol. 22, № 4. – С.880.
311. Alapafuja S. O. Microwave-assistend synthesis of sodium sulfonates precursors of sulfonyl chlorides and fluorides/ S. O. Alapafuja, S. P. Nikas, V. G. Shukla // Tetrahedron Letters. – 2009. – № 50. – P. 7028-7031.
312. Bahrami K. Direct conversion of thiols to sulfonyl chlorides and ulfonamides/ K. Bahrami, M. M. Khodaei, M. Soheilizad // J. Org. Chem. – 2009. – Vol. 74, № 24. – P. 9287-9291.
313. Новицкая Н. Н. Синтез и стереохимия 3,4-замещенных сульфоланов / Н. Н. Новицкая, Б. В. Флехтер, Г. А. Толстиков // Химия гетероцикл. соедин. – 1977. – № 8. – С. 1051-1055.
314. Synthesis and biological activity of a novel thromboxane receptor antagonist S-145, and related derivatives / Ohtani M., Narisada M., Watanabe F. et al. // J. Pharmacobio. – Дун. – 1989. – Vol. 12, № 6. – P. 140. – Англ. // РЖХим. – 1989. – 240 277.

315. Thromboxane A₂ receptor antagonists. Synthesis and activities of phenylsulfonamido derivatives / Mais D. E., Mohamadi F., Dobi G. P. et al. // *Eur. J. Med. Chem.* – 1991. – Vol. 26, № 8. – P. 821-827.
316. Synthesis of thromboxane receptor antagonists with bicyclo[3.1.0]hexane ring systems / Kamata S., Haga N., Tsuru T. et al. // *J. Med. Chem.* – 1990. – Vol. 33, № 1. – P. 229-239.
317. Martinelli M. J. Asymmetric diels-alder reactions with γ -functionalized α,β -unsaturated chiral N-acyloxazolidinones: Synthesis of (+)-S-145 / M. J. Martinelli // *J. Org. Chem.* – 1990. – Vol. 55, № 17. – P. 5065-5073.
318. Enantioselective synthesis of S-1452, an orally active potent thromboxane A₂ receptor antagonist / M. Ohtani, T. Matsuura, F. Watanabe, M. Narisada // *J. Org. Chem.* – 1991. – Vol. 56, № 6. – P. 2122-2127.
319. Nagasaki T. Nagasaki T. Synthesis of [14C]- and [3H]-labelled (+)-[1R-[1 α ,2 α (Z),3 β ,4 α]]-7-[3- [(phenylsulfonyl)amino]bicyclo[2.2.1]HEPT-2-yl]-5-heptenoic acid, ((+)-S-145) and its calcium salt (S-1452) / T. Nagasaki, F. Watanabe, Y. Katsuyama // *J. Labell. Comp. Radiopharm.* – 1992. – Vol. 31, № 1. – P. 23-38.
320. Заявка 3720760 ФРГ, МКИ С 07 С 143/78, С 07 С 143/79. Norbornane and norbornene sulfonamide, verfahren zu deren herstellung sowie ihre verwendung als arzneimittel / F. Lieb, H. Oediger, H. Boshagen und and. // *РЖХим.* – 1990. – 2О 80 П.
321. Нейротропная активность производных экзо-5-аминометилбицикло-[2.2.1]гепт-2-ена / Зленко Е. Т., Касьян А. О., Тарабара И. Н. и др. // *Вопр. химии и хим. технологии.* – 2004. – № 5. – С. 31-34.
322. Зависимость нейротропного действия от характера каркасного фрагмента в ряду п-нитрофенилсульфонилпроизводных каркасных аминов / Зленко Е. Т., Мамчур В. И., Касьян Л. И. и др. // *Запорожский мед. журн.* – 2004. – Vol. 1, № 22. – С. 48-50.
323. Синтез та фармакологічна активність нітрофенілсульфонамідів ряду норборнену / Касьян Л. И., Зленко Е. Т., Мамчур В. И. и др. // *Фармацевтичний журн.* – 2002. – № 2. – С. 59-62.

324. Пат. 10504А Україна, МКИ С07С 13/42, 311/16. N-(п-Нитрофенілсульфоніл)-біцикло[2.2.1]гепт-2-еніл-ендо-5-метиламін, що володіє анальгетичним, протисудорожним і заспокоюючим дією / Е. Т. Зленко, А. О. Кас'ян, В. І. Мамчур [і др.] // Промислова власність. – 1996.
325. Пат. 46836 А Україна, С07С 13/42, 311/16. N-(о,п-Дінітрофенілсульфоніл)-біцикло[2.2.1]гепт-2-еніл-5-метиламін / Кас'ян Л. І., Зленко О. Т., Мамчур В. І. та ін. – № 98105581 ; заявл. 23.10.98 ; опубл. 17.06.02, Бюл. № 6.
326. Isolation and biological activity of a novel cytokine modulator, cytoxazone / Kakeya H., Morishita M., Kobinata K. et al. // J. Antibiot. – 1998. – Vol. 51, № 12. – P. 1126-1128.
327. Cytoxazone: A novel cytokine modulator containing a 2-oxazolidinone ring produced by *Streptomyces* sp. / Kakeya H., Morishita M., Koshino H. et al. // J. Org. Chem. – 1999. – Vol. 64, № 3. – P. 1052-1053.
328. Oxazolidinone derivatives: cytoxazone-linezolid hybrids induces apoptosis and senescence in DU145 prostate cancer cells / Naresh A., Venkateswara Rao M., Kotapalli S.S., Ummanni R. Et al. // Eur. J. Med. Chem. – 2014. – Vol. 80. – P. 295-307.
329. Convenient synthesis of oxazolidinones by the use of halomethyloxirane, primary amine, and carbonate salt / Osa Y., Hakima Y., Sato Y. et al. // J. Org. Chem. – 2005. – Vol. 70, № 14. – P. 5737-5740.
330. Dörwald F. Z. Lead optimization for medicinal chemists: pharmacokinetic properties of functional groups and organic compounds / F. Z. Dörwald. – Weinheim: Wiley-VCH Verlag & Co., 2012. – 605 p.
331. Patani G. A. Bioisosterism: a rational approach in drug design / G. A. Patani, E. J. LaVoie // Chem. Rev. – 1996. – Vol. 96. – P. 3147-3176.
332. Welcome to the Developmental Therapeutics Program [електронний ресурс]. - Доступний з <<http://dtp.nci.nih.gov>>.

333. Boyd M. R. Some practical considerations and applications of the national cancer institute in vitro anticancer drug discovery screen / M. R. Boyd, K. D. Paull // *Drug Development Research*. – 1995. – Vol. 34. – P. 91-109.
334. Grever M. R. The national cancer institute: cancer drug discovery and development program / M. R. Grever, S. A. Schepartz, B. A. Chabner // *Seminars in Oncology*. – 1992. – Vol. 19, № 6. – P.622-638.
335. A potential role of nuclear matrix-associated protein kinase CK2 in protection against drug-induced apoptosis in cancer cells / Guo C., Yu. S., Wang H. et al. // *J. Biol. Chem.* — 2001. — Vol. 276. — P. 5992-5999.
336. Guerra B. Protein kinase CK2 and its role in cellular proliferation, development and pathology / B. Guerra, O.-G. Issinger // *Electrophoresis*. — 1999. — Vol. 20. — P. 391-408.
337. Pinna L. A. Protein kinase CK2 («casein kinase—2») and its implication in cell division and proliferation / L. A. Pinna, F. Meggio // *Prog. Cell Cycle Res.* — 1997. — Vol. 3. — P. 77-97.
338. Fibroblast growth factor (FGF) receptor 1-IIIb is a naturally occurring functional receptor for FGFs that is preferentially expressed in the skin and the brain / Beer H. D., Vindevoghel L., Gait M. J. et al. // *J. Biol. Chem.* — 2000. — Vol. 275, № 21. — P. 16091-16097.
339. Loss of FGF receptor 1 signaling reduces skeletal muscle mass and disrupts myofiber organization in the developing limb / Flanagan-Steet H., Hannon K., McAvoy M. J. et al. // *Dev. Biol.* — 2000. — Vol. 218, № 1. — P. 21-37.
340. Patel N. G. Essential role of fibroblast growth factor signaling in preadipocyte differentiation / N. G. Patel, S. Kumar, M. C. Eggo // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 90, № 2. — P. 1226-1232.
341. Dynamic changes in the expression of growth factor receptors in the myocardium microvascular endothelium after murine myocardial infarction / X. H. Wang, G. P. Zhang, H. M. Jin, S. F. Chen // *Chin. Med. J.* — 2007. — Vol. 120, № 6. — P. 485-490.

342. Folkman J. Blood vessel formation: what is its molecular basis? / J. Folkman, P. A. D'Amore // Cell. — 1996. — Vol. 87. — P. 1153-1155.
343. Nugent M. A. Fibroblast growth factor 2 / M. A. Nugent, R. V. Iozzo // Int. J. Biochem. Cell. Biol. — 2000. — Vol. 32. — P. 115-120.
344. AutoDock [електронний ресурс]. — Доступний з <<http://autodock.scripps.edu/>>.
345. MGLTools Website [електронний ресурс]. — Доступний з <<http://mgltools.scripps.edu>>.
346. Крищик О.В. Эндиковый ангидрид. Замыкание и раскрытие кислород- и азотсодержащих циклических систем : дисс. канд. хим. наук 02.00.03 / Крищик Оксана Владимировна. — Д., 2003. — 182 с.
347. Транквилизирующая активность и структура сульфонамидов с каркасными фрагментами / Зленко Е. Т., Касьян Л. И., Мамчур В. И. и др. // Журн. орган. и фарм. химии. — 2009. — Т. 7, вып. 1. — С. 64-68.
348. Синтез и нейротропная активность производных эндикового ангидрида / Тарабара И. Н., Зленко Е. Т., Бондаренко Я. С. и др. // Журн. орг. и фарм. химии. — 2006. — Т. 4, вып. 2. — С. 54-59.
349. Синтез и нейротропная активность соединений, включающих норборненовый и сульфолановый фрагменты / Пальчиков В. А., Зленко Е. Т., Дульнев П. Г. и др. // Журн. орган. и фарм. химии. — 2011. — Т. 9, вып. 4. — С. 31-37.
350. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації. За ред. О.В. Стефанова. — К. : Авіцена, 2001. — 528с.
351. Shoemaker R. H. The NCI60 human tumour cell line anticancer drug screen / R. H. Shoemaker // Nature Reviews Cancer. — 2006. — Vol. 6. — P. 813-823.
352. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів: метод. реком. МОЗ України / Ю.Л. Волянський, І.С. Гриценко, В.П. Ширококов та ін. — К., 2004. — 38 с.
353. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 167 від 05.04.2007 «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів».

354. Прозоровский В. Б. Использование метода наименьших квадратов для пробит-анализа кривых летальности / В. Б. Прозоровский // Фармакология и токсикология. – 1962. – Т. 25, № 1. – С. 115-119.
355. Rodgers R. J. Hot plate in mice is unaltered by immediate post-training administration of naloxone, naltrexone or morphine / R. J. Rodgers, J. Randall, F. Pittock // *Neuropharmacology*. – 1985. – Vol. 24. – P. 333-336.
356. Новые оксазолины с сульфолановым фрагментом / Заровная И.С., Садкова И.В., Кулаков И.В. и др. // Вісник Дніпропетр. ун-ту. Серія «Хімія». – 2013. – Т.21, Вип. 20. – С. 21–30.
357. 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.
358. Кристаллическая и молекулярная структура *транс*-3-окси-4-фениламино-тиолан-1,1-диоксида / Родэ Г. Г., Юфит Д. С., Стручков Ю. Т. и др. // Укр. хим. журн. – 1987. – Т. 53, № 9. – С. 976–981.
359. Molecular and crystal structure of *cis*-3-hydroxy-4-paratoluidinothiolane 1,1-dioxide / G. G. Rode, D. S. Yufit, Yu. T. Struchkov et al. // *J. Struct. Chem.* – 1989. – Vol. 29, № 5. – P. 754–758.
360. Dolomanov O. V. OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program / O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea et al. // *J. Appl. Cryst.* – 2009. – Vol.42, №2. – P. 339-341.
361. Sheldrick G.M. SHELXTL PLUS. PC Version. A system of computer programs for the determination of crystal structure from X-ray diffraction data. Rev. 5.1. 1998.

ДОДАТОК А

Рисунки спектрів ЯМР та перехідних станів

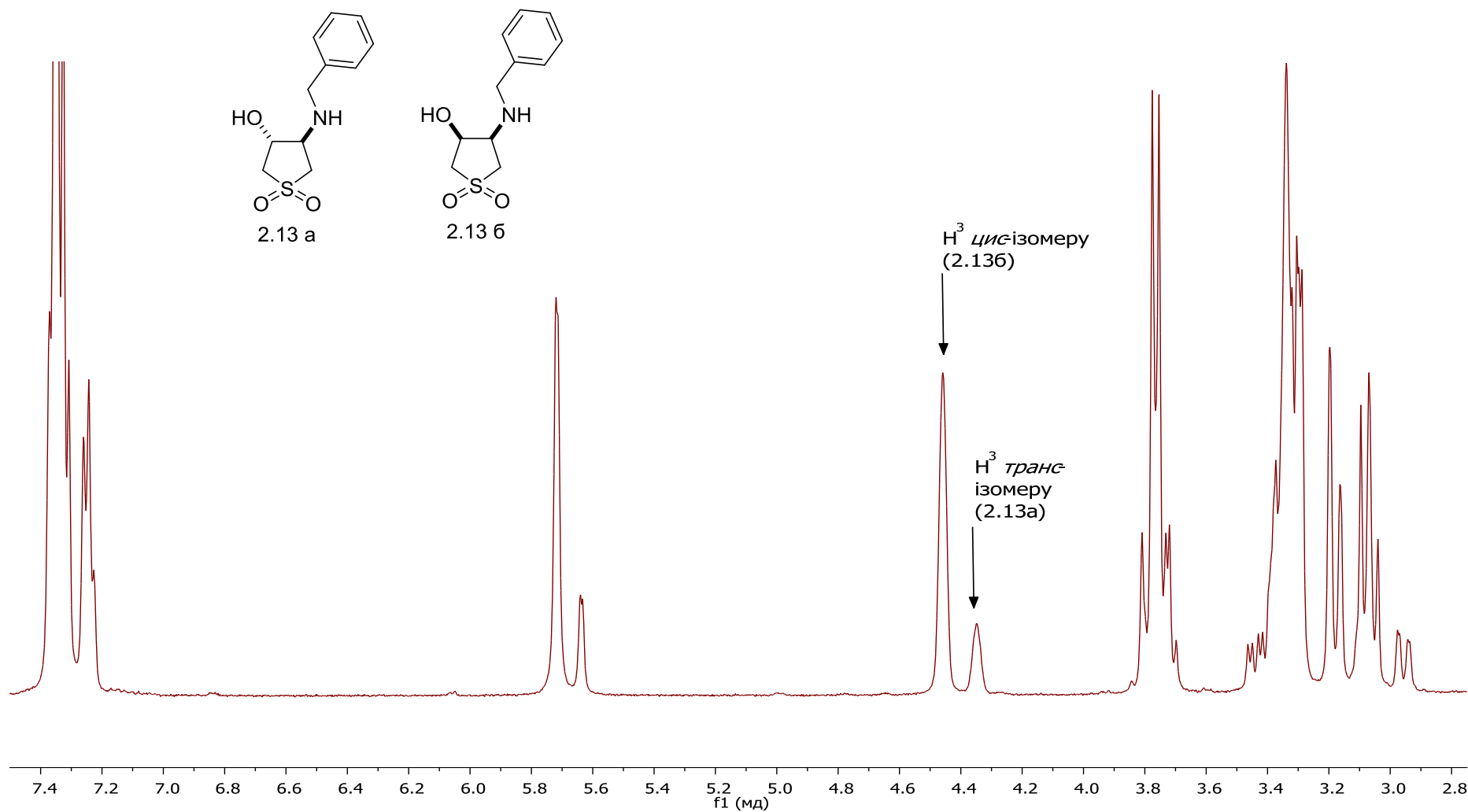


Рисунок А1. – Спектр ЯМР ^1H суміші *транс*- і *цис*-аміноспиртів (**2.13а**; **б**), збагаченої *цис*-ізомером (**2.13б**) при частоті генератора 500 МГц (CDCl_3 , 298 К).

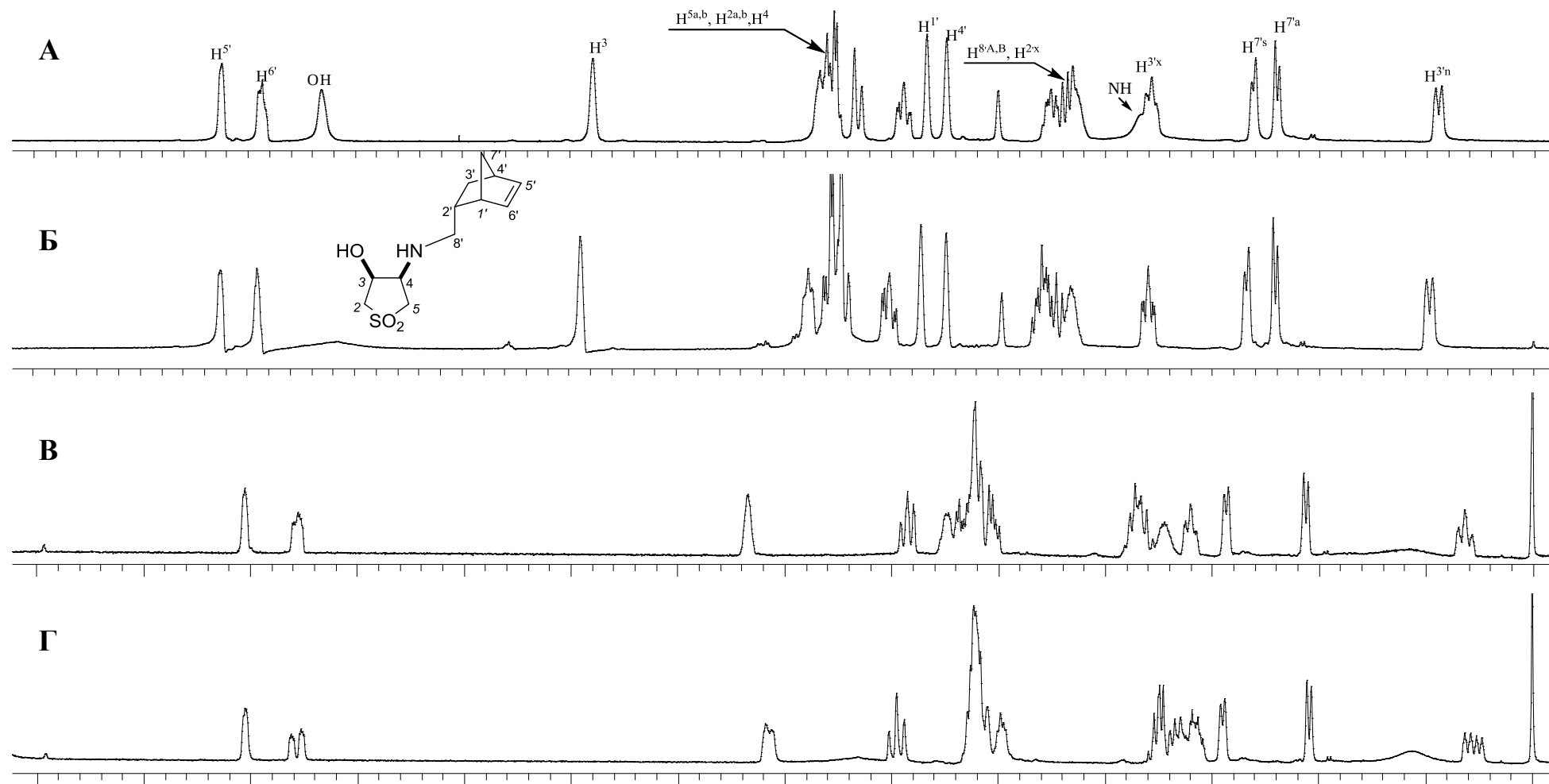
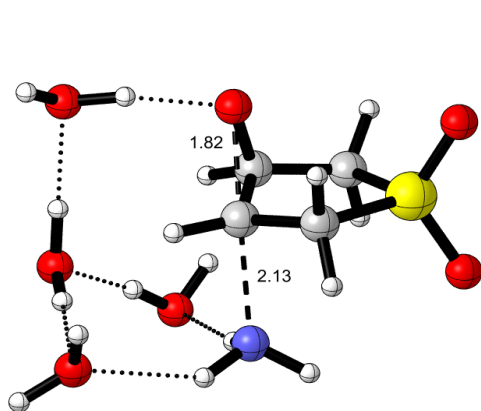
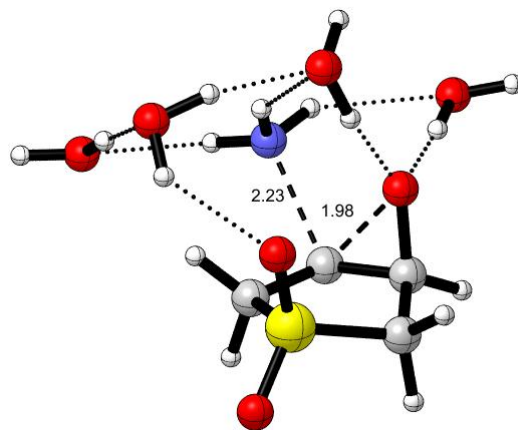


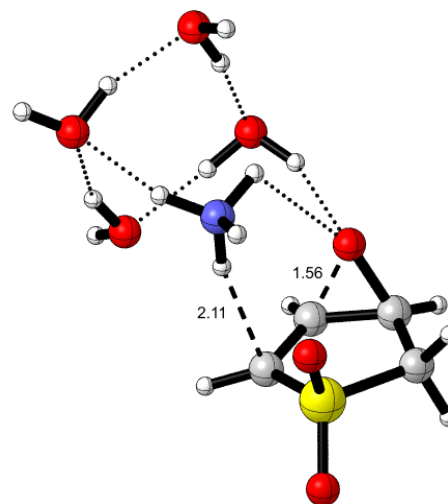
Рисунок А2. – Спектри ЯМР 1H аміноспирту (**2.146**) при частоті генератора 400 МГц (**А** – ДМСО- d_6 , 298 К; **Б** - 87.5% ДМСО- d_6 + 12.5% C_6D_6 , 298 К; **В** – C_6D_6 , 333 К; **Г** – C_6D_6 , 298 К).



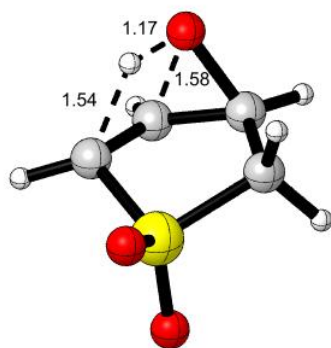
ПСА



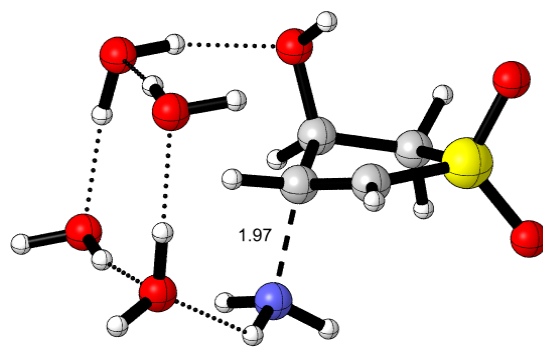
ПСВ



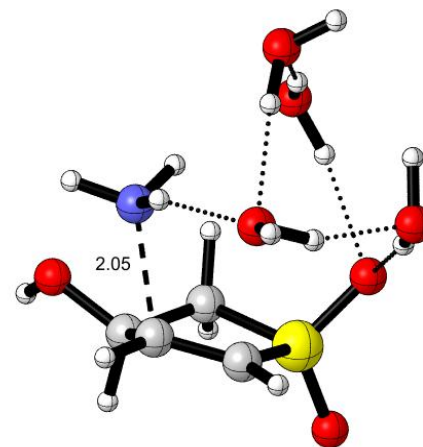
ПСС



ПС_{C1}

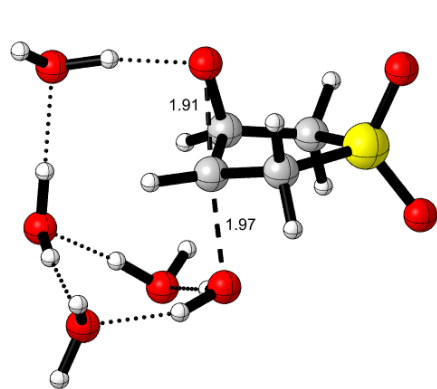


ПС_D

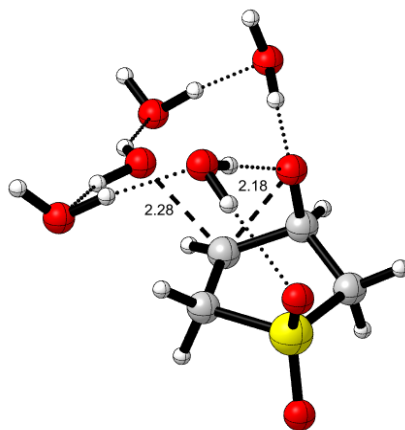


ПС_E

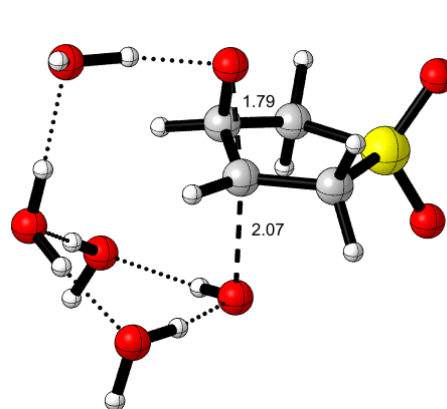
Рисунок А3. – Структури перехідних станів А-Е.



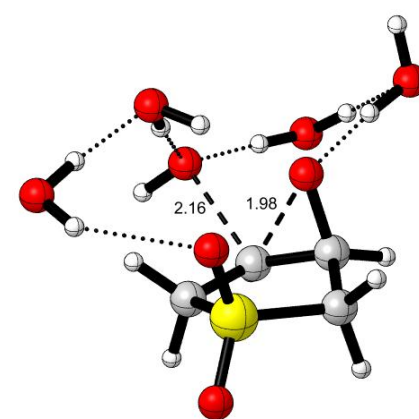
ПС_F



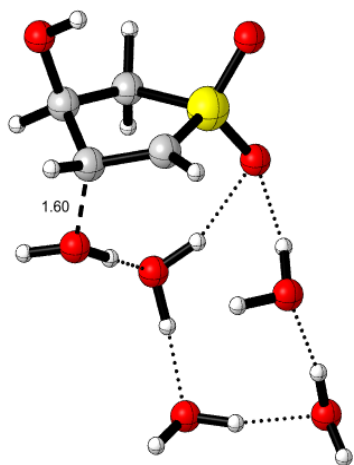
ПС_G



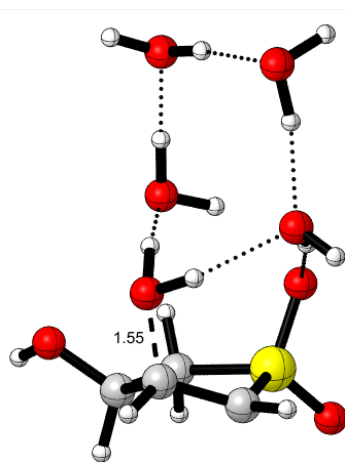
ПС_H



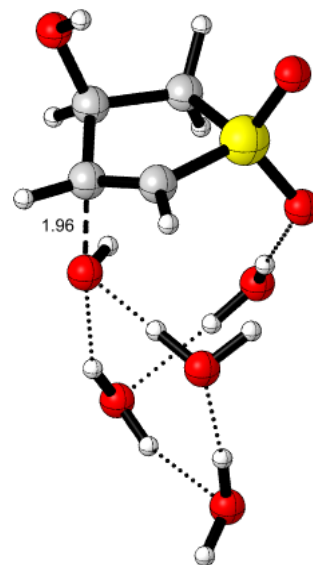
ПС_I



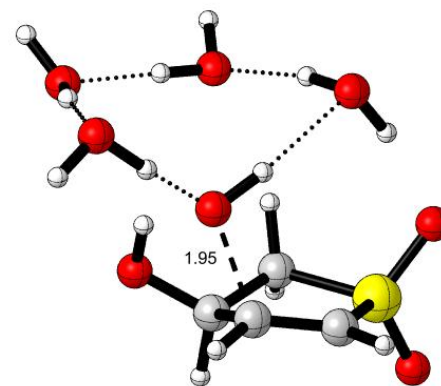
ПС_J



ПС_K



ПС_L



ПС_M

Рисунок А4. – Структури перехідних станів F-M.

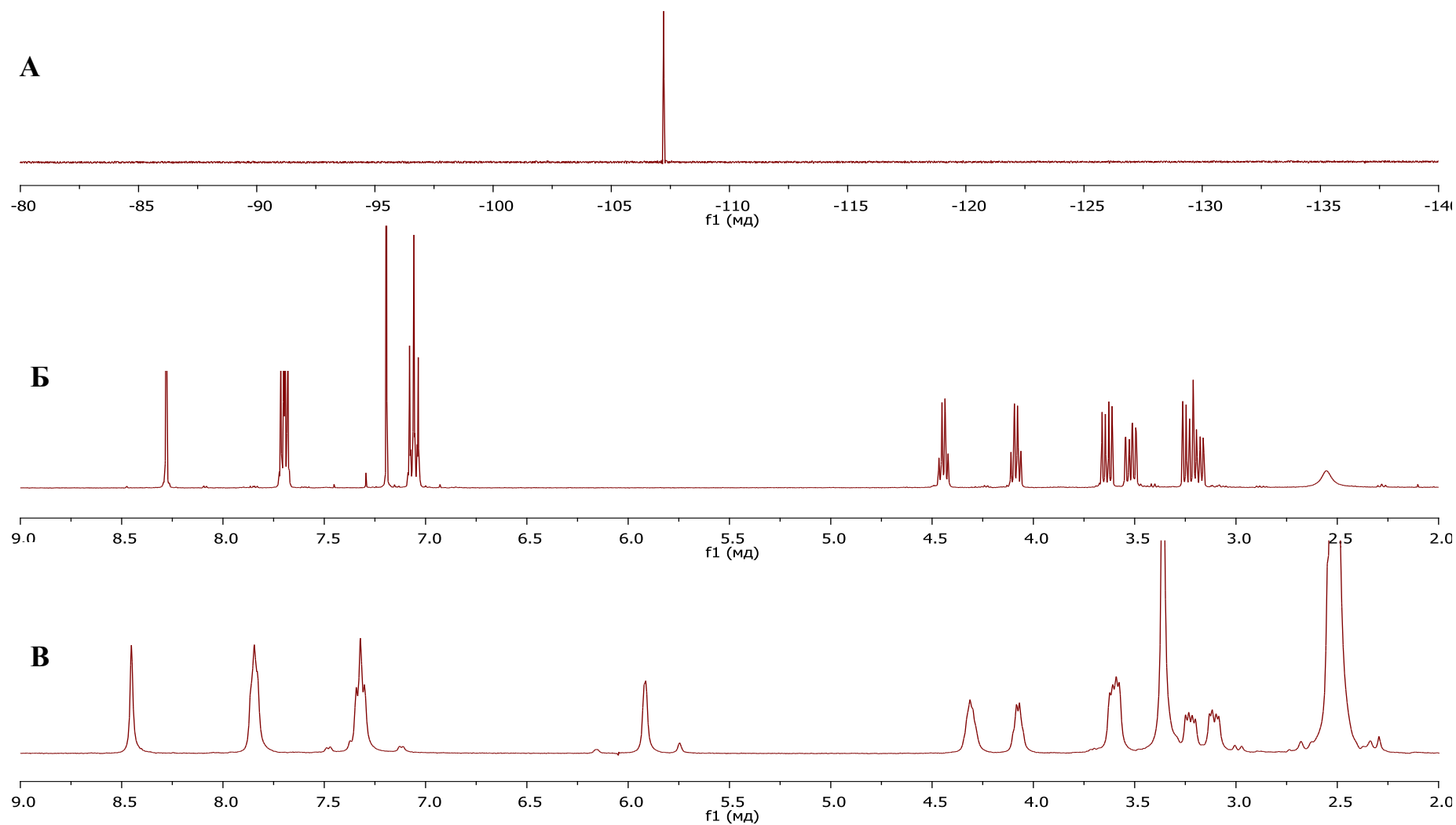


Рисунок А5. – Спектри ЯМР іміну (3.28) при частоті генератора 400 МГц (А – ^{19}F , CDCl_3 ; Б – ^1H , CDCl_3 ; В – ^1H , DMSO-d_6).

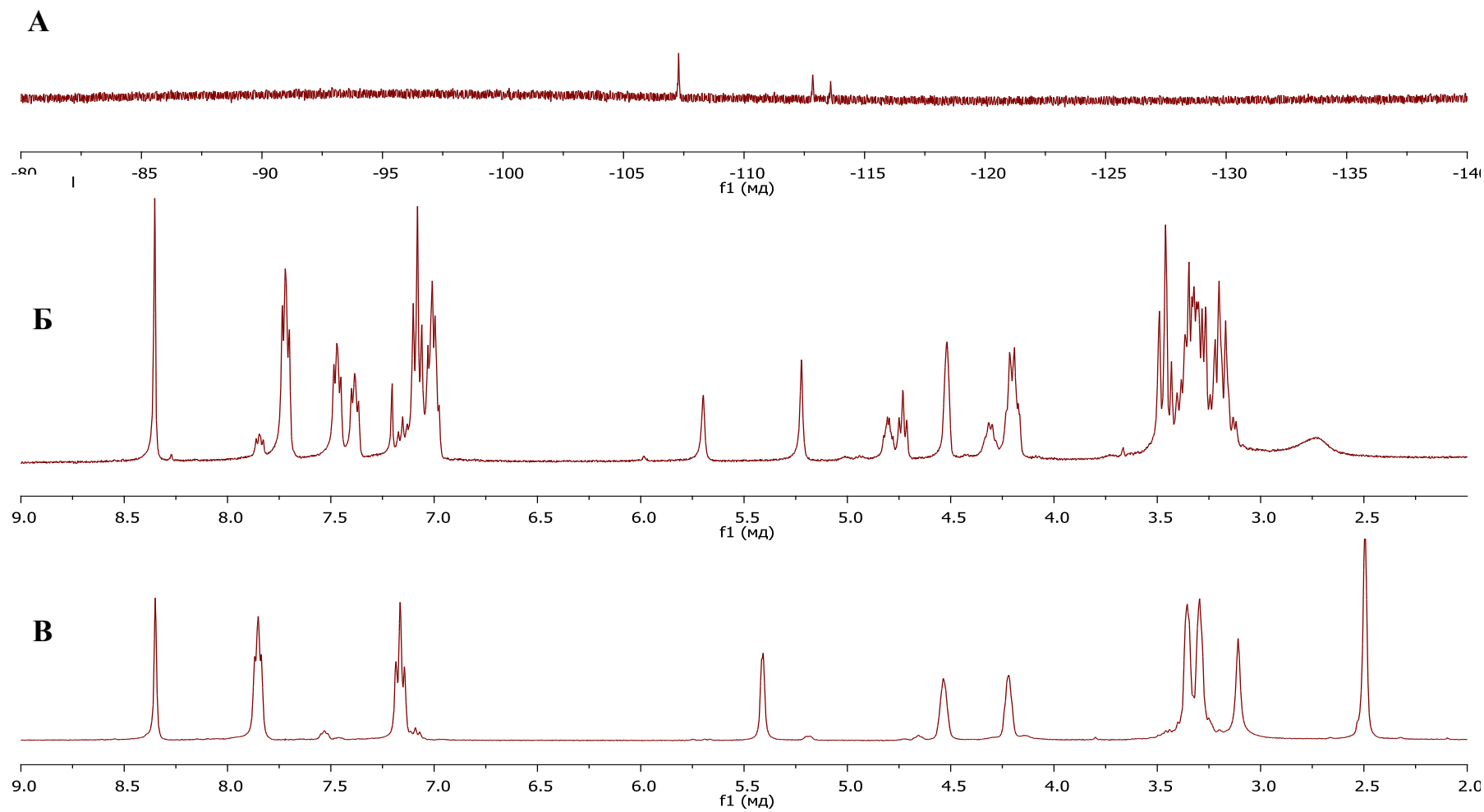


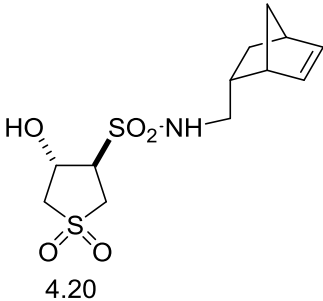
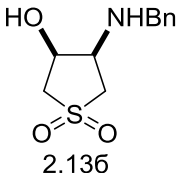
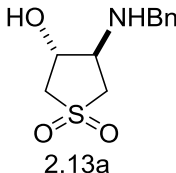
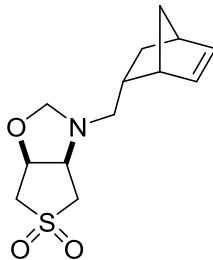
Рисунок А6. – Спектри ЯМР іміну (**3.36a**) при частоті генератора 400 МГц (**А** – ^{19}F , CDCl_3 ; **Б** – ^1H , CDCl_3 ; **В** – ^1H , $\text{DMSO}-d_6$).

ДОДАТОК Б

Дані щодо фармакологічної активності синтезованих сполук

Таблиця Б1

Протипухлинна активність синтезованих сполук у концентрації 10.00 мкМ на 60 лініях ракових клітин

Клітинні лінії раку	Сполука / ріст в % клітинних ліній раку			
	 4.20	 2.136	 2.13a	 3.15
1	2	3	4	5
лейкемія				
CCRF-CEM	111.60	101.90	120.16	116.21
HL-60(TB)	137.77	117.16	148.16	124.14
K-562	116.43	105.79	123.01	125.57
MOLT-4	107.85	105.38	117.29	111.81
RPMI-8226	100.85	101.50	108.50	100.09
SR	107.77	95.03	99.91	71.21
недрібноклітинний рак легень				
A549/ATCC	104.94	97.46	107.10	96.71
HOP-62	103.27	106.30	93.92	97.36
HOP-92	86.97	96.80	100.30	90.98
NCI-H226	90.46	92.84	101.92	91.66
NCI-H23	95.20	95.58	93.98	92.98
NCI-H322M	101.08	100.19	100.33	94.26
NCI-H460	103.18	102.59	105.21	93.48
NCI-H522	134.92	116.84	116.21	105.42

Продовження таблиці Б1

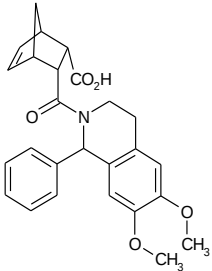
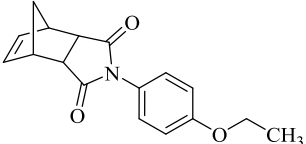
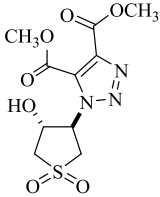
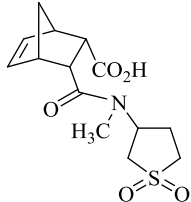
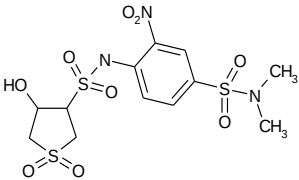
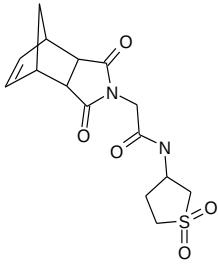
1	2	3	4	5
епітеліальний рак прямої кишки				
COLO 205	109.81	112.66	109.03	110.73
HCC-2998	79.44	101.24	101.89	100.07
HCT-116	95.08	89.82	98.01	84.93
HCT-15	99.47	101.56	95.69	94.39
HT29	105.75	109.81	113.45	111.07
KM12	105.90	102.30	108.25	96.56
SW-620	89.68	101.87	95.92	93.50
рак ЦНС				
SF-268	103.08	96.12	102.34	97.13
SF-295	98.17	99.61	101.03	93.64
SF-539	99.95	101.01	92.09	97.68
SNB-19	98.86	94.55	97.49	98.42
SNB-75	107.75	94.37	81.71	76.37
U251	100.26	105.91	105.29	103.22
меланома				
LOX IMVI	96.29	96.38	96.92	88.79
M14	92.49	95.21	99.38	93.12
MDA-MB-435	109.05	105.57	105.08	97.54
SK-MEL-2	129.23	124.48	118.30	128.40
SK-MEL-28	101.78	118.42	97.80	96.70
SK-MEL-5	92.76	89.56	92.63	93.08
UACC-257	95.41	88.76	108.44	108.00
UACC-62	97.10	96.56	98.63	99.80
рак яєчників				
IGROV1	107.61	105.57	108.07	104.79

Продовження таблиці Б1

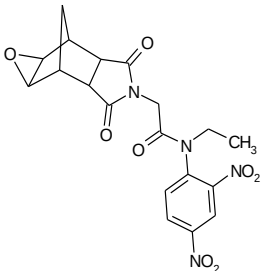
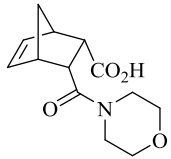
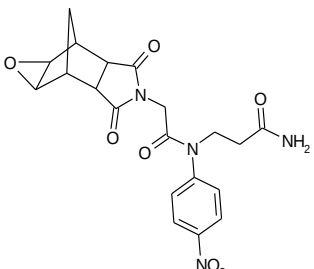
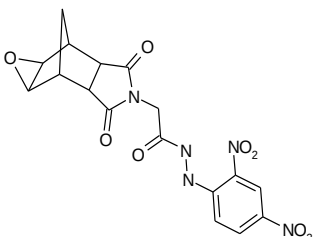
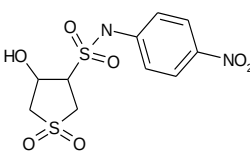
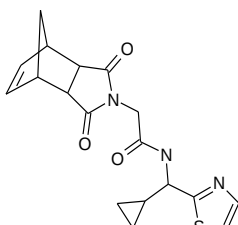
1	2	3	4	5
OVCAR-3	103.09	102.68	100.67	93.69
OVCAR-4	119.39	112.49	106.07	101.06
OVCAR-5	103.99	110.02	84.59	94.30
OVCAR-8	99.27	102.80	105.16	101.86
NCI/ADRRES	96.21	99.11	100.38	97.23
SK-OV-3	113.90	118.81	112.58	106.01
рак нирок				
786-0	101.75	99.22	107.01	101.22
ACHN	105.54	115.71	98.68	99.54
CAKI-1	105.75	99.93	99.20	100.70
RXF 393	100.52	102.94	105.01	91.51
SN12C	98.63	98.13	106.44	99.15
TK-10	111.39	107.29	104.04	103.62
UO-31	88.76	98.51	88.79	89.77
рак простати				
PC-3	95.27	96.25	94.63	97.02
DU-145	108.59	105.74	111.59	99.55
рак молочної залози				
MCF7	93.24	95.70	90.46	84.76
MDA-MB-231/ATCC	95.75	107.78	113.28	100.08
HS 578T	94.88	96.96	97.07	97.81
BT549	100.61	92.59	99.44	94.08
T-47D	114.94	113.88	91.81	96.92
MDA-MB-468	88.30	101.41	92.59	85.96

Таблиця Б2

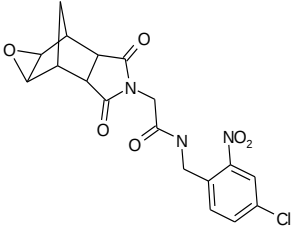
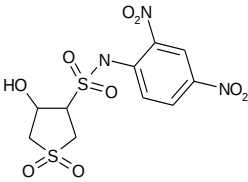
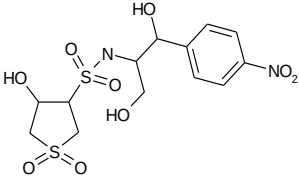
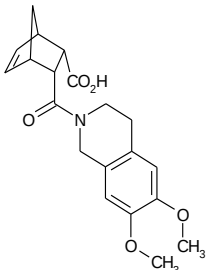
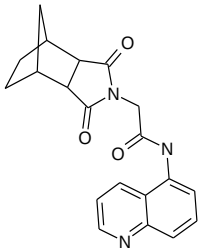
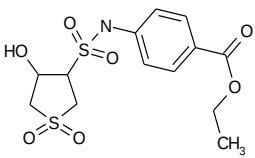
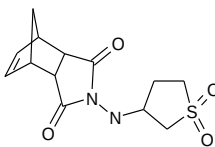
Значення вільної енергії зв'язування ліганду з рецептором (кДж/моль) для потенційних інгібіторів кінрази FGFR1

Номер сполуки	Формула сполуки	Значення вільної енергії зв'язування, кДж/моль
1	2	3
6.1		-42.33
6.2		-45.43
3.61		-45.09
6.3		-43.75
6.4		-38.69
5.5		-38.10

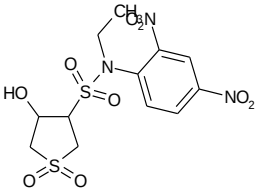
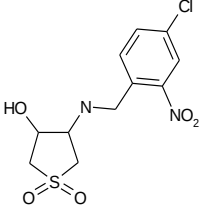
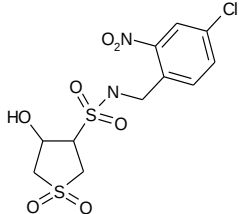
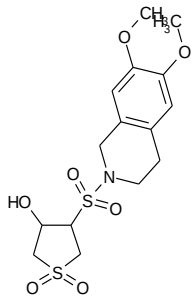
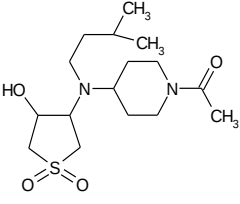
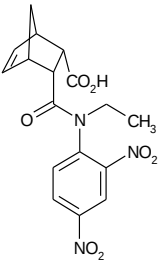
Продовження таблиці Б2

1	2	3
6.5		-37.35
6.6		-36.93
6.7		-36.63
6.8		-36.43
6.9		-36.38
5.7		-36.34

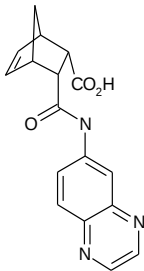
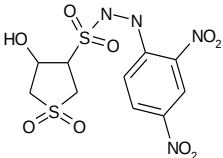
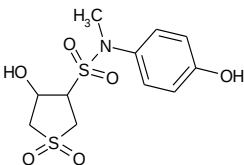
Продовження таблиці Б2

1	2	3
6.10		-36.34
6.11		-36.09
6.12		-35.71
6.13		-35.71
6.14		-35.67
6.15		-35.38
6.16		-35.00

Продовження таблиці Б2

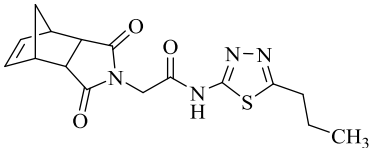
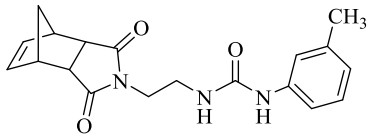
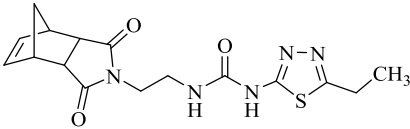
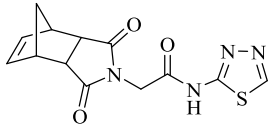
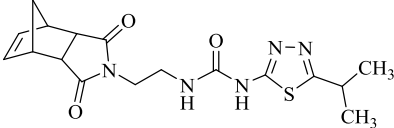
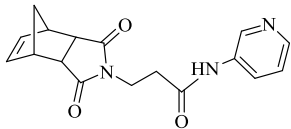
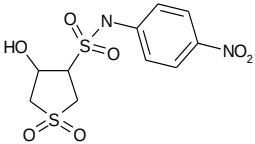
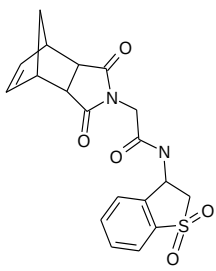
1	2	3
6.17		-34.75
6.18		-34.46
6.19		-34.29
6.20		-34.21
6.21		-34.16
6.22		-34.12

Продовження таблиці Б2

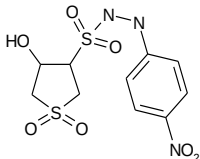
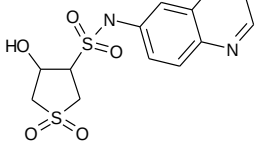
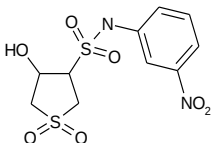
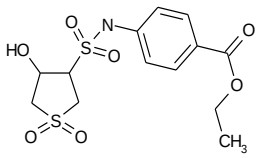
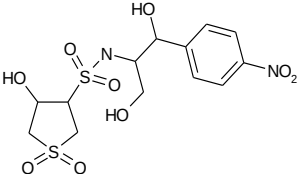
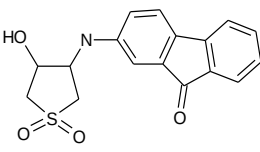
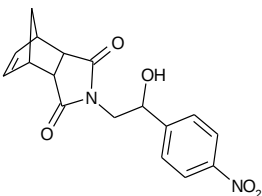
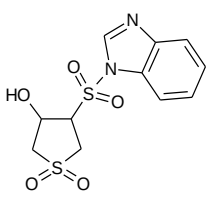
1	2	3
6.23		-33.87
6.24		-33.62
6.25		-33.62

Таблиця Б3

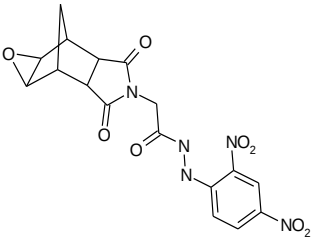
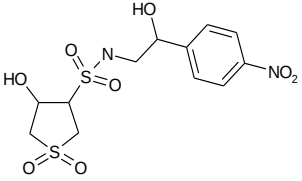
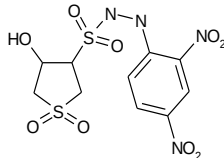
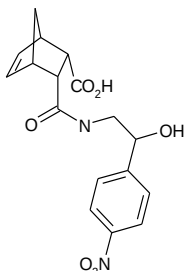
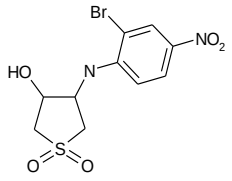
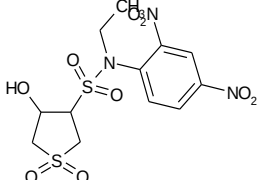
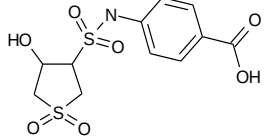
Значення вільної енергії зв'язування ліганду з рецептором (кДж/моль) для потенційних інгібіторів кінрази СК2

Номер сполуки	Формула сполуки	Значення вільної енергії зв'язування, кДж/моль
1	2	3
6.26		-50.70
6.27		-49.86
6.28		-48.40
6.29		-48.15
6.30		-46.47
6.31		-45.43
6.9		-43.58
5.6		-43.54

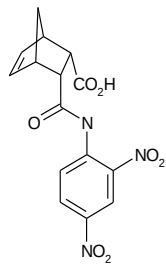
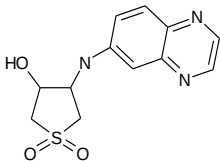
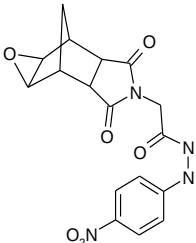
Продовження таблиці Б3

1	2	3
6.32		-42.37
6.33		-42.04
6.34		-41.95
6.15		-41.78
6.12		-40.86
6.35		-40.61
6.36		-40.36
6.37		-40.19

Продовження таблиці Б3

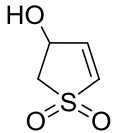
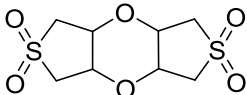
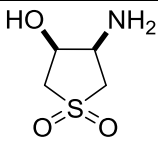
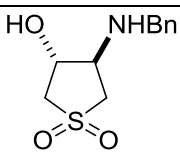
1	2	3
6.8		-39.40
6.38		-39.36
6.24		-39.10
6.39		-38.77
6.40		-38.60
6.17		-38.52
6.41		-38.48

Продовження таблиці Б3

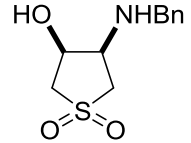
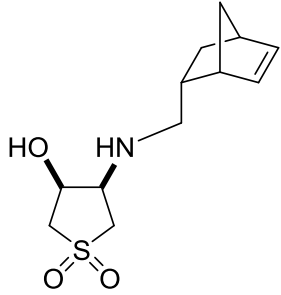
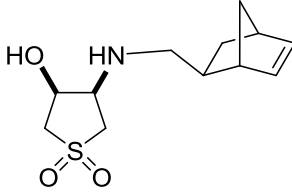
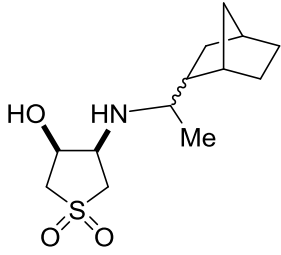
1	2	3
6.42	 <chem>O=C(O)[C@H]1C[C@H]2C[C@@H]1C[C@H]2C(=O)Nc1ccc([N+](=O)[O-])cc1</chem>	-38.39
6.43	 <chem>O=S(=O)(C1CC(C1)Nc2ccc3ncnc3c2)C1CC(C1)O</chem>	-38.02
6.44	 <chem>O=C1C(=O)N(C1C2C3C2C(C3)OC2)C(=O)Nc1ccc([N+](=O)[O-])cc1</chem>	-37.76

Таблиця Б4

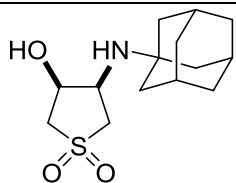
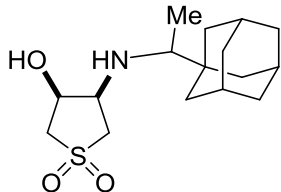
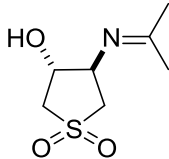
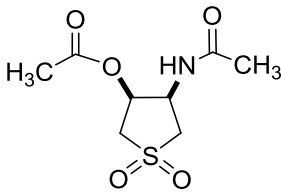
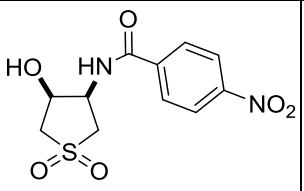
Протимікробна та протигрибкова активність сполук (1.3, 1.4, 1.70a', 2.116, 2.13a, 2.136-2.156, 2.186, 2.196, 2.216, 2.22, 3.1, 3.3, 3.8, 3.11, 3.14-3.16, 3.60, 3.61, 3.68, 4.5, 4.8, 4.9, 4.19, 4.20)

№ спо луки	Формула	Штами мікроорганізмів							
		<i>Escherichia coli</i>		<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>Candida albicans</i>	
		МІК, мкг/мл	МБК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МБК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МБК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МФЦК, мкг/мл
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1.3		100	100	200	200	50	100	50	100
1.4		100	100	100	200	100	200	50	50
2.116		100	200	200	200	100	100	100	100
2.13a		100	100	200	200	50	100	100	100

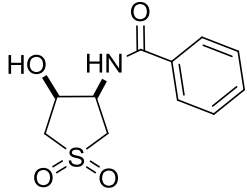
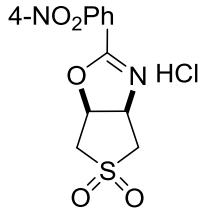
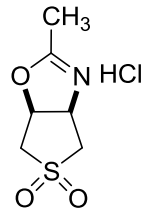
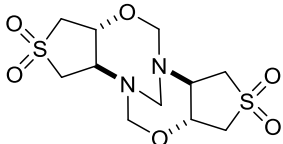
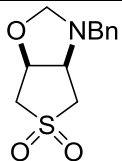
Продовження таблиці Б4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2.136		100	200	200	200	100	200	100	100
2.146		100	100	200	200	100	200	50	50
2.156		100	200	100	200	100	100	50	50
2.186		100	100	200	200	50	100	50	100

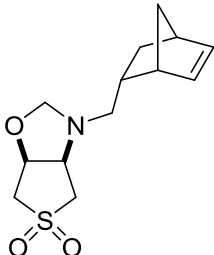
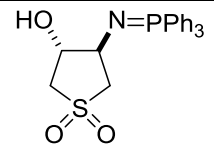
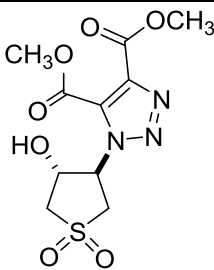
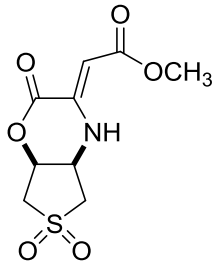
Продовження таблиці Б4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2.196		50	100	100	200	50	200	50	100
2.216		100	100	100	200	100	200	100	100
2.22		100	100	25	50	50	100	50	50
1.70a'		100	200	200	200	200	200	50	50
3.1		100	100	100	200	50	100	100	100

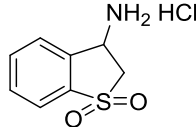
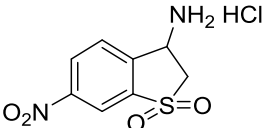
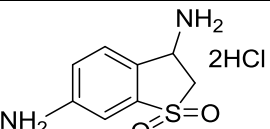
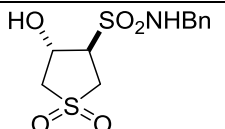
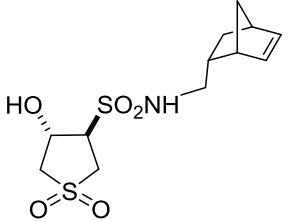
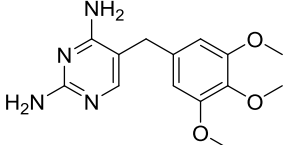
Продовження таблиці Б4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
3.3		100	100	100	200	100	200	100	100
3.8		100	100	100	200	100	200	50	100
3.11		100	200	100	200	100	100	100	100
3.16		50	100	25	50	100	200	50	100
3.14		100	200	25	200	50	100	100	100

Продовження таблиці Б4

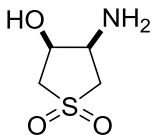
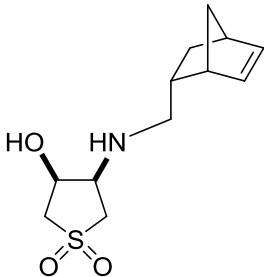
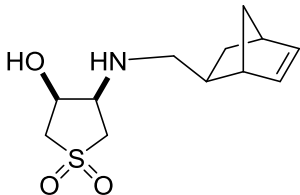
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
3.15		100	200	50	100	100	200	50	50
3.60		100	100	50	100	50	100	50	50
3.61		100	200	25	50	50	100	50	50
3.68		100	100	50	100	25	50	50	50

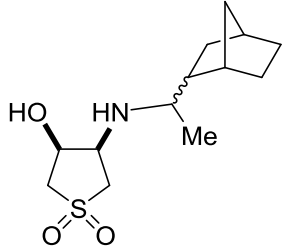
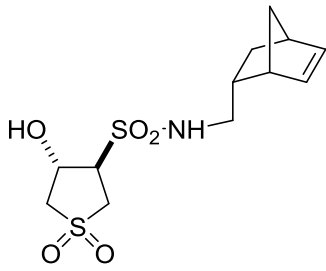
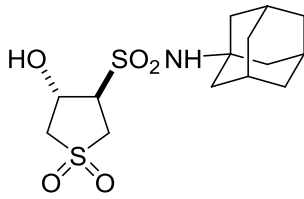
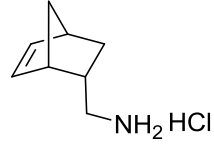
Продовження таблиці Б4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
4.5		100	200	100	200	50	100	100	100
4.8		100	200	100	100	100	200	200	200
4.9		100	200	100	200	50	100	50	100
4.19		100	200	200	200	100	100	100	100
4.20		100	100	200	200	100	200	50	50
Триметоприм		50	50	31.2	62.5	62.5	125	62.5	125

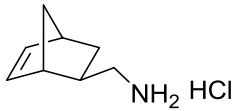
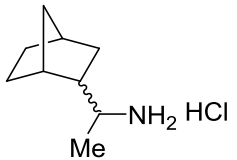
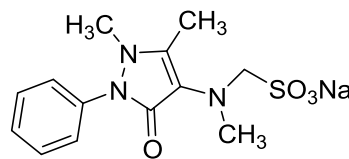
Таблиця Б5

Гостра токсичність та нейротропна активність сполук (2.116, 2.146, 2.156, 2.186, 4.20, 4.23, 6.45-6.47)

№ спо луки	Формула	ЛД ₅₀	Активність по відношенню до контролю, %						
			Анальгетична				Протису домна	Транквлі зуюча	Антигіпоксич на
			Час після введення препарату, хвилини						
			30	60	90	120			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2.116		1160.0±90.5	+42.6	+51.6	+34.0		+33.3	+40.2	+13.5
2.146		1006.0±0.45	+82.7	+47.2	+0.4		-34.8	+9.0	0
2.156		430.0±45.5	+90.0				+113.2	+67.3	+44.5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2.186		1401 $\pm$ 85.6	+32.4	+28.9	+21.8		+48.6	+111.0	+20.0
4.20		734.0 $\pm$ 80.8	+111.3	+145.0	+127.5	+116.3	+50.3	+126.9	+13.3
4.23		500.0 $\pm$ 52.2	+30.5	+29.2	+123.8	+83.1	+49.4	+35.5	-13.5
6.45		335.0 $\pm$ 28.9	+27.6				0	+90.3	0

Продовження таблиці Б5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
6.46		331.0±31.0	+12.8				0	-55.2	0
6.47		230.0±46.2	+149.8	+191.0	+70.5		+115.8	+94.5	
Аналь гін (аналог)			+127.0	+71.9	—		+60.3	+42.9	

Примітки: знак «+» означає підвищення, а знак «—» - зменшення ефекту в порівнянні з вихідним станом; вірогідність похибки $P < 0.05$.