

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ В.Н. КАРАЗІНА**



**ПАЛЬЧИКОВ
ВІТАЛІЙ ОЛЕКСАНДРОВИЧ**

УДК 547.333+547.541.52

**ОКСАЗАГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ ТА ВІДКРИТІ ГЕТЕРОАТОМНІ
СПОЛУКИ НА ОСНОВІ ЕПОКСИДНИХ ПОХІДНИХ**

02.00.03 – органічна хімія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора хімічних наук

Харків – 2019

Дисертацією є рукопис.

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

Науковий консультант: доктор хімічних наук, професор,
член-кореспондент НАН України
Чебанов Валентин Анатолійович,
ДНУ НТК «Інститут монокристалів» НАН України,
перший заступник генерального директора
з наукової роботи

Офіційні опоненти: доктор хімічних наук, старший науковий співробітник
Богза Сергій Леонідович,
Інститут органічної хімії НАН України, м. Київ,
завідувач лабораторії конденсованих
гетероциклічних сполук

доктор хімічних наук, доцент
Швед Олена Миколаївна,
Донецький національний університет
імені Василя Стуса, м. Вінниця,
професор кафедри неорганічної, органічної
та аналітичної хімії

доктор хімічних наук, професор
Шемчук Леонід Антонович,
Національний фармацевтичний університет, м. Харків,
завідувач кафедри органічної хімії

Захист відбудеться **4 квітня 2019** р. о 14⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.051.14 Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна за адресою: 61022, м. Харків, майдан Свободи, 4, ауд. 7-79.

З дисертацією можна ознайомитись у Центральній науковій бібліотеці Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна за адресою: 61022, м. Харків, майдан Свободи, 4.

Автореферат розісланий **2 березня 2019** р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

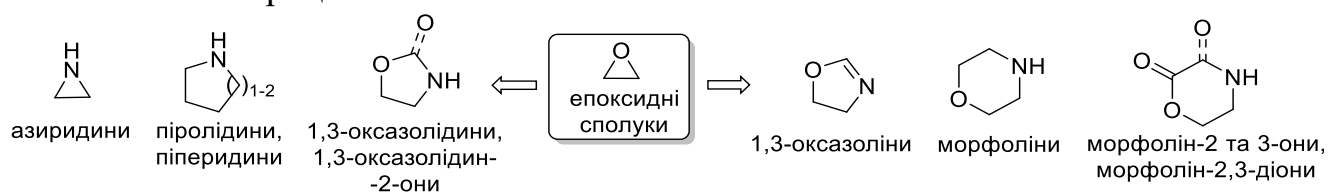


О.В. Кириченко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Аміноспирти є зручними вихідними сполуками для синтезу N,O-вмісних гетероциклів різного розміру. Даний факт набуває актуальності з огляду на те, що абсолютна більшість всіх природних та синтетичних біологічно активних сполук включають гетероциклічну складову як субструктурну одиницю. Так, п'яти- та шестичленні гетероцикли входять до складу двох третин найбільш уживаних синтетичних лікарських препаратів. На даний момент гетероциклізація аміноспиртів з утворенням N,O-вмісних гетероциклів вивчена значно менше, ніж селективна функціоналізація їх гідроксильної та/або аміногрупи, що створює підґрунтя для подальших синтетичних досліджень. Треба зазначити, що у літературі майже відсутні дані щодо взаємодії аміноспиртів з циклічними кетонами, що може стати шляхом до нових спірооксазолідинів. Відкритим також залишається питання щодо структури продуктів реакцій незаміщених *цис*- та *транс*-аміноспиртів з ароматичними альдегідами та можливостей утворення таутомерних рівноваг у розчинах отриманих продуктів. Також слід врахувати, що найбільш розповсюдженим підходом для одержання віцинальних аміноспиртів є аміноліз епоксидів, в той час, як аміноліз діепоксидів, який може привести до утворення нових азаполіциклічних каркасних систем, є надзвичайно малодослідженою областю синтетичної хімії.

Створення нових молекулярних платформ за рахунок розроблених у цьому дисертаційному дослідженні методів синтезу каркасних амінів та аміноспиртів, циклічних сульфонів, піперидинів, 1,3-оксазолінів, 1,3-оксазолідинів, 1,3-оксазолідин-2-онів, морфолінів, в свою чергу, надасть нові можливості та варіативний матеріал для пошуку біологічно активних речовин певного типу дії (протиішемічної, анальгетичної, протисудомної, антигіпоксичної, транквілізуючої, протизапальної, діуретичної, антибактеріальної, протиракової тощо). Таким чином, основна ідея представленої роботи полягає у визначенні можливостей та конкретних умов перетворення доступних епоксидних сполук та їх найближчих похідних у різні аза- та оксазагетероциклічні системи.



Особливу увагу приділено оксазагетероциклічним сполукам, заміщеним поліциклічними каркасними фрагментами. Висока ліпофільність бі- та трициклічних остовів надає великій кількості заміщених норборненів, норборнанів, адамантанів (так звані *lipophilic bullets*) та подібних до них більш складних гетерополіциклічних систем здатність проникати через мембрани клітин і, як наслідок, високу біологічну активність [*ChemMedChem* **2012**, 7, 375]. Наразі, в рамках раціонального дизайну ліків, саме каркасні (поліедричні) сполуки відносяться до найбільш затребуваних серед неплоских молекул, що робить актуальним дослідження малозаповнених областей хімічного простору.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконано в рамках держбюджетних тем 2007-2018 рр. Міністерства освіти і науки України «Аліциклічні та гетероциклічні оксигено- та нітрогеновмісні сполуки.

Синтез, структура, реакційна здатність» (№ 0107U000533), «Похідні каркасних амінів і кислот в синтезі нових аліциклічних і гетероциклічних сполук. Експериментальне та теоретичне дослідження» (№ 0110U001293), «Направлений синтез біологічно важливих гетероциклів та відкритих гетероатомних структур на основі промисловодоступних дієнів» (№ 0113U003036) та «Нові біологічно-активні та енергоємні гетерополіциклічні сполуки. Синтез, модифікація, теоретичне моделювання властивостей та процесів трансформації» (№ 0116U001520), гранту Президента України для підтримки наукових досліджень молодих вчених «Нові гетероциклічні сполуки, анельовані або заміщені поліциклічними каркасними фрагментами. Синтез та *in vivo* активність» 2013 р. (кер. к.х.н., с.н.с. Пальчиков В.О., № 0113U007293). Частина досліджень, а саме розробку методів синтезу та вивчення реакційної здатності алкінілєпоксидів, проведено здобувачем у ході свого стажування на хімічному факультеті Оксфордського університету (Великобританія, 2012-2013 рр.) за грантом МОН України (кер. проф. Джеремі Робертсон).

Мета і завдання дослідження. Основною метою роботи є розробка підходів до синтезу нових оксазагетероциклів шляхом встановлення зв'язку між структурою аміноспиртових похідних термінальних і конденсованих епоксидів та напрямками їхньої гетероциклізації.

Досягнення основної мети включало вирішення наступних завдань:

- оптимізувати умови синтезу нових 2,3-епоксипропільних (гліцидильних) похідних сульфонамідів та сульфонілсечовин з каркасними фрагментами норборнену, норборнану та адамантану. Визначити склад продуктів взаємодії гліцидилових етерів та гліцидилсульфонамідів з бі- та трициклічними каркасними амінами;
- встановити вплив умов амінолізу 3,4-епоксисульфолану та дієпоксиду дициклопентадієну на структуру та склад продуктів;
- розробити методи циклізації первинних продуктів амінолізу 4-нітрофенілоксирану, 4-нітрофенілгліцидилового етеру та 3,4-епоксисульфолану в 1,3-оксазоліні, 1,3-оксазолідини, 1,3-оксазолідин-2-они, морфоліні та їх карбонілвмісні аналоги. Вивчити особливості утворення 5-6 членних оксазагетероциклів на основі відповідних віцінальних аміноспиртів;
- вивчити реакційну здатність кетонів ряду тетрагідротіопіран-1,1-діоксиду по відношенню до віцінальних аміноспиртів;
- дослідити реакційну здатність алкінілєпоксидів у напрямку формування нових оксазолідин-2-онів, азиридинів, фуранів;
- з'ясувати профіль біологічної активності деяких одержаних сполук в серіях *in vivo*, *in vitro* та *in silico* тестів. Встановити зв'язок між біологічною дією та хімічною будовою в окремих рядах нових сполук.

Об'єкт дослідження – шляхи синтезу нових оксазагетероциклічних та ациклічних гетероатомних сполук на основі аміноспиртових похідних епоксидів. Встановлення регіо- та стереохімічних особливостей їх утворення.

Предмет дослідження – оксиген- та нітрогенвмісні похідні 2,3-епоксипропілових етерів, 3,4-епоксисульфолану, дієпоксиду дициклопентадієну, 4-нітрофенілоксирану та алкінілєпоксидів. Аміноспирти та сульфонаміди, які містять бі- та поліциклічні каркасні фрагменти.

Методи дослідження – органічний синтез, спектроскопія ядерного магнітного резонансу (ЯМР) на ядрах ^1H , ^{13}C та ^{19}F , гомо- та гетерокореляційна спектроскопія COSY, NOESY (або NOE), HSQC (або HMQC), HMBC, TOCSY, APT, DEPT, ІЧ- та мас-спектрометрія, тонкошарова та колонкова хроматографія, GCMS/LCMS, рентгеноструктурний і елементний аналіз. Проведено квантово-хімічне моделювання механізмів деяких реакцій із залученням методів DFT, M06-2X/6-31++G**, BHandHLYP/6-311++G(d,p), MP2/6-311+G(d,p) та B3LYP/6-311+G(d,p).

Наукова новизна отриманих результатів.

Доведено вирішальну роль стеричного фактора в перебігу реакцій алкілювання епіхлоргідрином широкого ряду каркасних карбокс- та сульфонамідів, а також сульфонілсечовин: вперше показано, що вони виявляють різну хімічну поведінку, яка залежить головним чином від просторової доступності реакційного центра (групи NHSO_2 або $\text{NHC}(\text{O})$), а також (за інших рівних умов) від ступеню його NH -кислотності.

Вперше показано, що при взаємодії еквімолярних кількостей первинних амінів з арилгліцидиловими естерами, разом з аміноспиртами, в значній кількості (до 48%) утворюються продукти наступної взаємодії аміноспиртів з оксиранами (амінодіоли), що відрізняє хімічну поведінку гліцидилових етерів від епоксидів інших досліджених груп. На прикладі взаємодії 2,4-динітрофенілгліцидилового етеру з первинними амінами експериментальними та теоретичними методами вперше показано, що класичне $\text{S}_{\text{N}}2$ -розкриття вихідного оксирану суттєво конкурує з ароматичним нуклеофільним заміщенням ($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$), продуктом якого є відповідний N -заміщений динітроанілін.

Вперше доведено, що аміноліз 3,4-епоксисульфолану амоніаком проходить стадію основно-каталізованої ізомеризації в 4-гідрокси-2-сульфолен з подальшими конкуруючими процесами його димеризації та приєднання молекул аміну та гідроксид-аніонів до активованого подвійного зв'язку з утворенням сумішей *цис/транс*-аміноспиртів (основні продукти) та дигідроксисульфоланів (побічні продукти).

Взаємодією сульфоланвмісних аміноспиртів з формальдегідом та диметилацетилендикарбоксилатом вперше синтезовано представники трьох нових гетероциклічних систем: тієно[3,4-*f*][1,3,5]оксадіазепін-7,7-діоксидної, тієно[3,4-*f*][1,3,5]діоксазепін-7,7-діоксидної та тієно[3,4-*b*][1,4]оксазін-6,6-діоксидної.

Вперше знайдено та досліджено кільцево-ланцюгову таутомерну рівновагу *віс*-гідроксиімінів ряду сульфолану. Показано, що уведення електроноакцепторних замісників у бензольне кільце сприяє збільшенню вмісту циклічних (1,3-оксазолідинових) форм.

Вперше показано різну регіоселективність амінолізу діепоксиду дициклопентадієну бензиламіном та амоніаком: реакція приводить або до похідних нової октагідро-1*H*-2,5-епіміно-4,7-метаноінденової азаполіциклічної системи або до їхньої суміші з декагідро-2,4-метанопенталено[1,6-*bc*]піролом відповідно.

Вперше на основі реакції N -заміщених аміностанолів з циклічними β - та γ -кетосульфонами запропоновано метод синтезу двох нових спіроциклічних систем: 1-окса-7-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-7,7-діоксидної та 1-окса-8-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-8,8-діоксидної відповідно.

Вперше показано, що реакції вінільного нуклеофільного заміщення мічених дейтерієм біциклічних метиленазиридинів з вінілмагнійбромідом та диметилкупратом літію протікають відповідно до стереохімії $S_NV\pi$ механізму. Запропоновано метод синтезу метиленазиридиносечовин амінолізом 6-метилен-3-окса-1-азабіцикло[3.1.0]гексан-2-онів. Знайдено умови розширення біциклічної системи 3-окса-1-азабіцикло[3.1.0]гексан-2-онів до моноциклічної 5,6-дигідро-2*H*-1,3-оксазін-2-онової.

Вперше розроблено декілька альтернативних методів синтезу біологічно-важливої природної сполуки «HEFS» (5-етил-2-гексилфуран-3-сульфо кислота), один з яких включає малодосліджену реакцію циклоізомеризації алкінілепоксидів, яка індукується бромід-катионом.

Практичне значення отриманих результатів.

На основі реакцій продуктів амінолізу 3,4-епоксисульфолану з електрофільними реагентами розроблено препаративні методи синтезу нових тетрагідротіофен-1,1-діоксидів, анельованих 1,3-оксазоліновим, 1,3-оксазолідиновим, 1,3,5-діоксазепановим, 1,3,5-оксадіазепановим, 1,3-оксазолідин-2-оновим та морфоліноновим фрагментами.

Запропоновано синтетичний підхід до 2,4,6-тризаміщених морфолінів (внутрішньомолекулярною циклізацією за Міцунобу) та піперазинів на основі відповідних амінодіолів, похідних гліцидилових етерів.

Розроблено новий двостадійний метод синтезу аміноспиртів, які включають тетрагідротіопіран-1,1-діоксидний фрагмент: відповідний циклічний кетосульфон спочатку уводять в реакцію з *N*-бензиламіноетанолом, далі одержаний спіро-1,3-оксазолідин відновлюють воднем над паладієвим катализатором.

Розроблено однореакторний метод синтезу каркасних аналогів природного імуностимулятора Цитоксазону та антидепресанта Голоксатону.

З використанням стратегії «доміно-амінолізу діепоксидів» на основі діепоксиду дициклопентадієну розроблено препаративний мультиграмовий метод синтезу нових білдинг-блоків, які включають 2-азабіцикло[3.3.1]нонановий (2-ABN) фармакофорний фрагмент.

Розроблено метод синтезу мічених дейтерієм біциклічних метиленазиридинів, які поєднують в своїй структурі азиридиновий та 1,3-оксазолідин-2-оновий фрагменти і можуть у подальшому бути використані як модельні речовини для поглибленого вивчення хемо-, регіо- та стереохімічних особливостей їх реакцій. Запропоновано метод синтезу метиленазиридиносечовин, структурно близьких до відомих протиракових агентів.

Розроблено та запатентовано метод синтезу регулятора згортання крові «HEFS» – природної речовини, виділеної з черв'яків *Eisenia veneta*, що відкриває широкі можливості для одержання численних аналогів цієї біологічно активної речовини.

Запатентовано ефективну відновлюючу систему ($LiAlH_4/TMS-Cl$), яка при дії в незначному надлишку (1.1 екв.) на відповідні норборненкарбонітрили дозволяє одержувати з високими виходами стереохімічно чисті (97.4-98.5% за ГРХ) *ендо*- та *екзо*-амінометилнорборнени.

Розроблено препаративні методики синтезу ряду нових оксазагетероциклічних сполук, частина яких в *in vivo* та *in vitro* тестах виявила біологічну активність

(анальгетичну, транквілізуючу, протизапальну, протисудомну, антигіпоксичну, протимікробну, протиракову). Запатентовано чотири найбільш перспективні біологічно активні сполуки-лідери. Отримано 3 акти впровадження результатів наукової роботи в навчальний процес ДНУ ім. Олеса Гончара.

Особистий внесок здобувача є вирішальним на всіх етапах наукового дослідження і полягає у визначенні наукового напрямку дисертаційної роботи, виборі об'єктів дослідження, генерації ідей, постановці експериментальних задач та узагальненні експериментальних даних. Експериментальні дослідження, написання наукових статей, підготовка та представлення доповідей на конференціях виконано особисто автором або за його безпосередньою участю. Здобувачем також проведено попередній та поточний детальний патентно-інформаційний пошук з використанням міжнародних наукометричних систем та баз даних, таких як Scopus, SciFinder, Reaxys та Espacenet, який визначив найперспективніші напрямки подальших досліджень.

Здобувач висловлює особливу подяку проф., д.х.н. Кас'ян Л.І., науковому консультанту проф., д.х.н. Чебанову В.А., а також професорам Оковитому С.І., Шишкіну О.В., Гурову О.В., Зленко О.Т., Коваленку С.І., Ярмолуку С.М. та Робертсону Дж. за допомогу в обговоренні отриманих наукових результатів, змістовні дискусії та натхнення. Частина експериментальної роботи дисертант виконав у співпраці з к.х.н. Придьмою С.О., к.х.н. Заровною І.С., Козаревич Т.О., Прядкою М.О., Бардачовою А.М. та Трет'яковим С.В.

Апробація результатів дисертації. Основні результати роботи представлено на наступних конференціях та симпозіумах: XXI EFMC-ISMIC Int. Symp. on Med. Chem. (Brussels, Belgium, 2010), 7th Congr. of the Eur. Fed. of IASP Chapters (Hamburg, Germany, 2011), 3rd and 5th Eur. Conf. on Schizophrenia Res. (Düsseldorf and Berlin, Germany, 2011 and 2015), 19th, 20th and 21st Eur. Congr. of Psych. (Vienna, Austria, 2011; Prague, Czech Republic, 2012 and Nice, France, 2013), XIII Int. Congr. of Med. Sci. (Sofia, Bulgaria, 2014), XXIV Укр. конф. з орг. хімії (Полтава, 2016) та багатьох інших.

За цикл наукових праць *“Направлений синтез біологічно важливих оксазагетероциклічних та відкритих гетероатомних структур на основі епоксидних сполук”* дисертант у 2015 році отримав премію Президента України для молодих вчених.

Публікації. За результатами досліджень опубліковано 1 монографію (644 стор.), 1 розділ у зарубіжній колективній монографії (102 стор.), 44 статті у реферованих фахових наукових журналах (26 статей представлені у наукометричній базі Scopus), 7 патентів України на корисну модель та 2 патенти України на винахід, а також 10 тез доповідей у матеріалах міжнародних і національних конференцій.

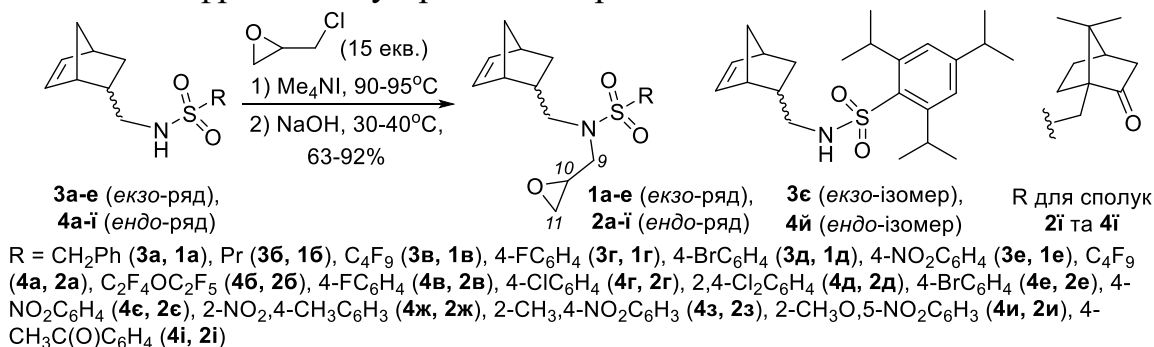
Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається з вступу, літературного огляду (розділ 1), п'яти розділів обговорення результатів досліджень, експериментальної частини (розділ 7), основних висновків, списку використаної літератури і додатків. Роботу представлено на 452 сторінках машинописного тексту (з яких додатки займають 79 сторінок). Основний текст містить 162 схеми, 35 рисунків та 12 таблиць, список літератури включає 484 джерела (54 стор.).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У представленому літературному огляді (розділ 1) проведено аналіз методів одержання аміноспиртів, які включають каркасні фрагменти, їх

оксазагетероциклічних похідних та споріднених систем. Показано, що селективна функціоналізація гідроксильної та аміногруп вивчена значно детальніше, ніж гетероциклізація аміноспиртів з утворенням N,O-вмісних гетероциклів. Тому синтез нових неароматичних оксазагетероциклів, враховуючи їх величезне значення, представляється найбільш цікавою областю подальших досліджень. Одностадійні методи перетворення епоксидних похідних в оксазагетероцикли представлено найменш детально, що відкриває широкі можливості для розробки таких методик. Надзвичайно малодослідженим залишається аміноліз діепоксидів, який потенційно може привести до утворення нових азаполіциклічних систем.

Другий розділ стосується синтезу нових гліцидильних (2,3-епоксипропільних) похідних сульфонамідів з фрагментами норборнену, норборнану та адамантану. Оскільки за рахунок високої реакційної здатності термінального епоксидного циклу N-гліцидилсульфонаміди можуть бути білдинг-блоками для подальших синтезів бібліотек біологічно активних речовин (БАР), нами синтезовано дві серії нових N-гліцидильних похідних **1a-e**, **2a-і** норборненового ряду взаємодією сульфонамідів **3a-є**, **4a-ї** з епіхлоргідрином (ЕХГ). Відмічено пасивність стереоізомерних сполук **3є**, **4й** у цій реакції та зроблено припущення щодо вирішальної ролі стеричних перешкод з боку ароматичного фрагмента у проходженні реакції гліцидилування.



Уведення у вихідну молекулу **4ї** каркасного фрагмента камфори не перешкоджає гліцидилуванню, що ми пов'язуємо із загальною конформаційною рухливістю системи, яка включає дві спейсерні метиленові групи. Особливістю спектрів ЯМР (¹H, ¹³C, DEPT, TOCSY, COSY, HMQC, HMBC, NOESY) епоксидних похідних є наступне розміщення сигналів ядер ¹H (δ, м.ч.) гліцидильного фрагмента: H¹⁰ > 2H¹¹ > 2H⁹. За даними рентгеноструктурного дослідження в кристалі сполука **2є** існує у вигляді суміші діастереоізомерів з RR/SS та RS/SR конфігурацією хіральних центрів при атомах C⁸ і C¹¹ (рис. 1). Це проявляється в розупорядкованості каркасного фрагмента за двома практично рівнозаселеними положеннями (52:48%).

Дані методу ТШХ свідчать про збільшення тривалості реакції гліцидилування похідних дейтифोरину (синтез сполук **5в-д**) до 80 год. у порівнянні з їхніми аналогами **5a,б** (19-25 год.). Це підтверджує суттєвий вплив метильної групи, зокрема, стеричних перешкод, які вона створює на реакційний центр.

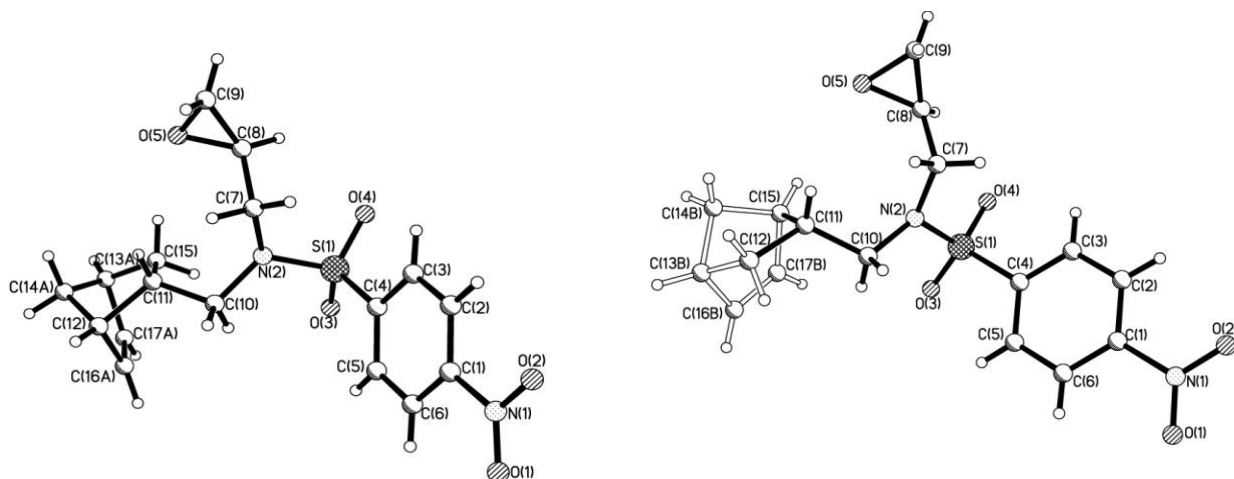
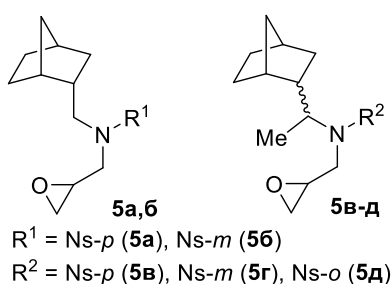
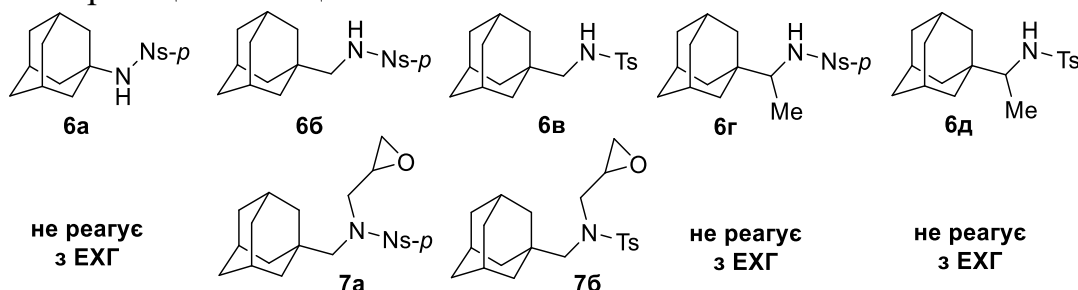


Рис. 1. Молекулярна будова діастереоізомерів сполуки **2c** за даними РСА.

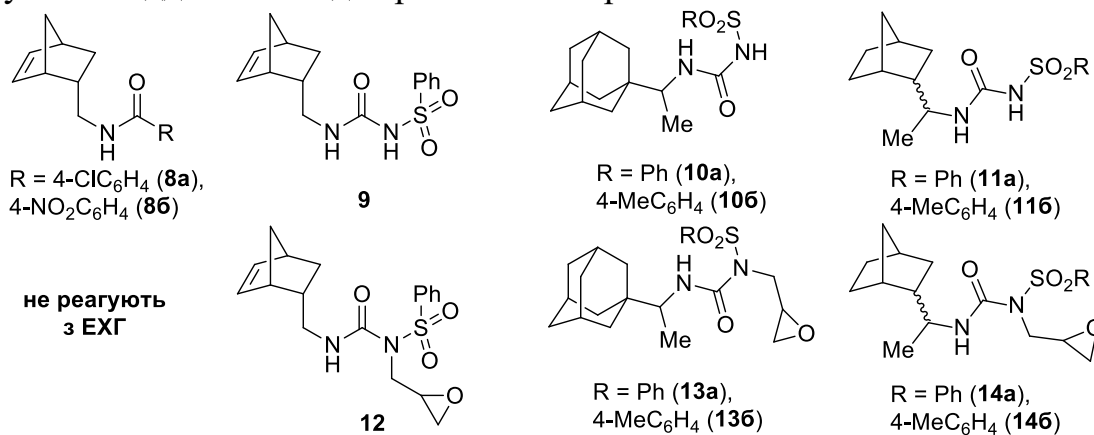


Серед каркасних сполук особливе місце займають похідні адамантану [Chem. Rev. **2013**, *113*, 3516]. Ми вивчили можливість синтезу N-гліцидилвмісних похідних амінів ряду адамантану (1-аміно-, 1-амінометил- і 1-(1'-аміноетил)адамантанів відповідно) на прикладі сульфонамідів **6a-д**. Як і у випадку похідних дейтифорину **5в-д** стеричний фактор відіграє вирішальну роль, із п'яти сульфонамідів нами одержано лише два гліцидильні

похідні **7a,б**. Такі експериментальні дані стають зрозумілими з огляду на факт, що тетрациклічний адамантановий каркас створює більш суттєві перешкоди для проходження реакції ніж біциклічний.

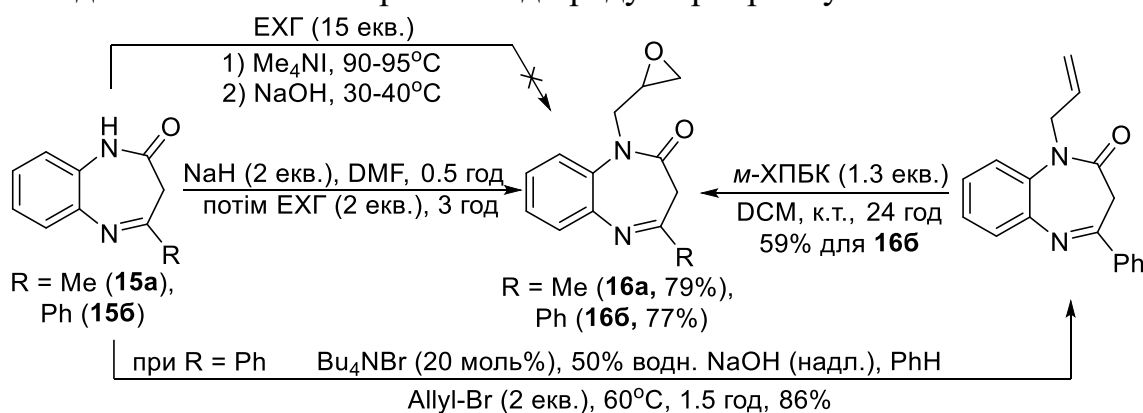


Наступне обговорення впливу будови сульфонамідів на протікання реакції з ЕХГ проведено із залученням споріднених субстратів – карбоксамідів **8a,б** та сульфонілсечовин **9, 10a,б, 11a,б**, в молекулах яких реакційний центр (сульфонамідна група) суттєво віддалений від карбонового каркаса.

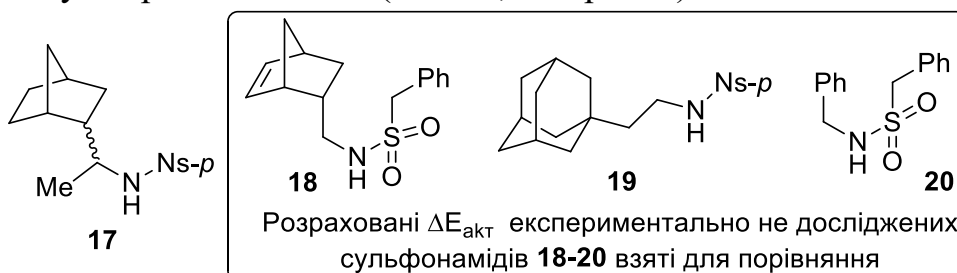


На основі останніх синтезовано нові сполуки, які мають будову N-гліцидилсульфонілсечовин **12**, **13а,б**, **14а,б**.

Наші експерименти демонструють повну пасивність каркасних карбоксамідів **8а,б** в реакції гліцидилування як у звичайних умовах (надл. ЕХГ, Me_4NI), так і при активації вихідних сполук в більш жорсткій системі ($\text{NaN}/\text{TГФ}$, потім дія ЕХГ). Ми припускаємо, що проходження реакції стане можливим у випадку, якщо відповідний активний інтермедіат, аніон ($\text{R-N}^-\text{C(O)-R}$), матиме більші можливості для резонансної стабілізації, наприклад, при делокалізації свого негативного заряду по ароматичній системі. Дійсно, гліцидилування бензодіазепін-2-онів **15а,б**, які задовольняють цій умові, дає відповідні епоксипохідні **16а,б**. Таким чином, встановлено наступний порядок зниження реакційної здатності амідів у реакції гліцидилування: сульфонілсечовини ряду адамантану \approx сульфонілсечовини ряду норборнану $>$ сульфонаміди ряду норборнену(нану) $>$ сульфонаміди ряду адамантану $>$ 1,5-бензодіазепін-2-они $>$ карбоксаміди ряду норборнену.



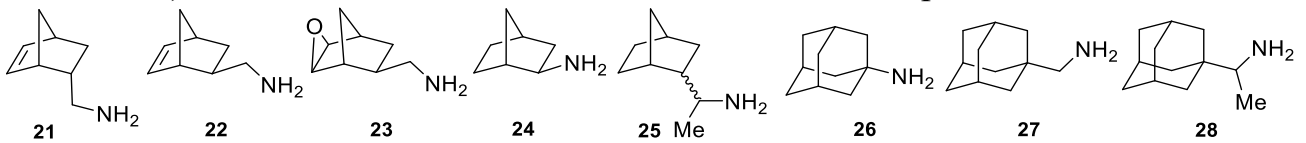
Розраховані у наближенні $\text{M06-2X/6-31++G}^{**}$ спорідненості до протона відповідних аніонів ($\text{R-N}^-\text{SO}_2\text{-R}$ або $\text{R-N}^-\text{C(O)-R}$) амідів **6а**, **6б**, **6г**, **8б**, **10а**, **11а**, **15б**, **17** демонструють досить близькі величини в ряду сульфонамідів. Такі результати не можуть бути вичерпним поясненням суттєвих відмінностей реакційної здатності сульфон- та карбоксамідів у реакціях з ЕХГ. Підтвердження вирішальної ролі стеричного фактора у поясненні отриманих експериментальних результатів взаємодії ЕХГ з каркасними сульфонамідами та сульфонілсечовинами впливає з результатів неемпіричного квантово-хімічного розрахунку $\Delta E_{\text{акт}}$ лімітуючої стадії реакції гліцидилування сполук **4і**, **6а**, **6б**, **6г** та **17** у наближенні $\text{MP2/6-311+G(d,p)}/\text{B3LYP/6-311+G(d,p)}$. В сульфонамідах ряду адамантану зменшення енергії активації спостерігається при віддаленні сульфонамідної групи від карбонового каркаса, а також (при інших рівних умовах) при заміні адамантанового каркаса на норборнановий. Як і очікувалось, вільний від просторово об'ємних замісників амід **20** має найнижчу енергію активації (табл. 1, вибірково).



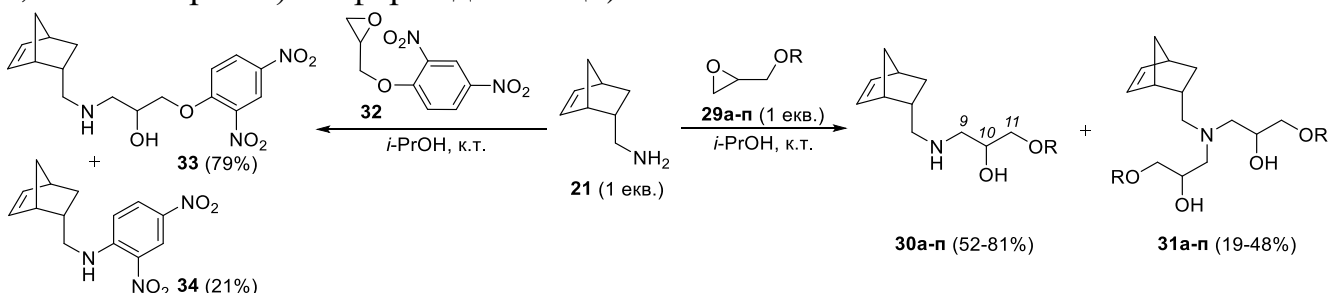
Розраховані $\Delta E_{\text{акт}}$ та спорідненість до протона сульфонамідів 4і, 6а, 6б, 6г, 17-20
(кДж/моль)

Сполука →	4і	6а	6б	6г	17	18	19	20
$\Delta E_{\text{акт}}$, кДж/моль	88.3	99.6	90.2	104.4	94.9	80.7	86.3	78.7
Спорідн. до протона, кДж/моль	—	677.0	672.1	670.3	673.2	—	—	—
Результат гліц-ння в умовах МФК, вихід продукту (%)	92	0	89	0	87	—	—	—

Третій розділ присвячено синтезу віцинальних аміноспиртів, які включають поліциклічні каркасні фрагменти. Як вихідні аміни використано *ендо*- і *екзо*-біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-ілметиламіни **21**, **22**, одержані по запатентованому нами способу [Пат. 82477 (2013) та 83622 (2013) Україна], *екзо*-5,6-епоксибіцикло[2.2.1]гептан-*екзо*-2-ілметиламін **23**, *екзо*-2-амінобіцикло[2.2.1]гептан **24**, суміш *екзо*- і *ендо*-2-(1'-аміноетил)норборнанів **25** (Дейтифорин), 1-аміноадамантан **26** (Амантадин), 1-амінометиладамантан **27**, 1-(1'-аміноетил)адамантан **28** (Ремантадин), а також амоніак, бензиламін та N-бензилпіперазин.



Взаємодія арилгліцидилових етерів **29а-п** з еквімолярною кількістю аміну **21** завершилася утворенням двох продуктів реакції – аміноспиртів **30а-п** та амінодіолів **31а-п**. Особливістю спектрів ЯМР (^1H , ^{13}C , DEPT, TOCSY, COSY, HMQC, HMBC, NOESY) продуктів амінолізу є наступне розміщення хімічних зсувів ядер ^1H (δ , м.ч.) найбільш складного для віднесення аміноспиртового фрагмента: $\text{H}^{10} > 2\text{H}^{11} > 2\text{H}^9$. Поява амінодіолів, як побічних продуктів наведеної реакції, викликає інтерес з огляду на відсутність цього типу продуктів при взаємодії аміну **21** з епоксидами інших груп (епоксициклогексаном, 4-нітрофенілоксираном, N-(2,3-епоксипропіл)карбазолом, N-(2,3-епоксипропіл)камфорімідом тощо).

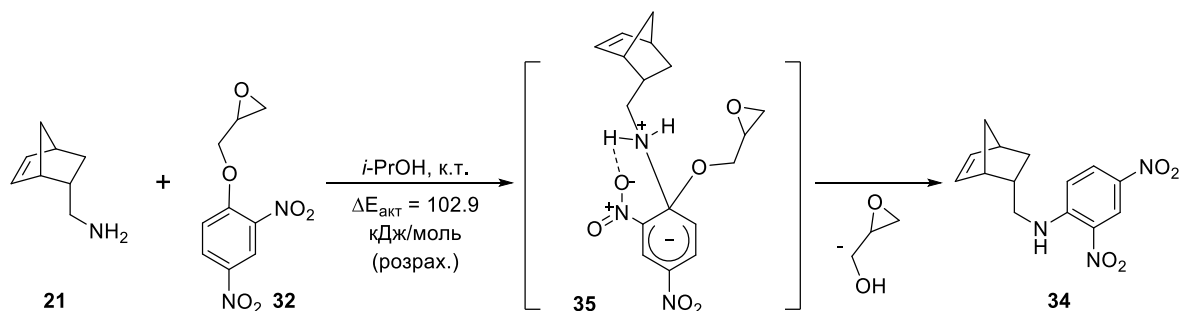


R = C_6H_5 (**29а**, **30а**, **31а**), 4- MeC_6H_4 (**29б**, **30б**, **31б**), 3- MeC_6H_4 (**29в**, **30в**, **31в**), 2- MeC_6H_4 (**29г**, **30г**, **31г**), 4- MeOC_6H_4 (**29д**, **30д**, **31д**), 2-allyl- C_6H_4 (**29е**, **30е**, **31е**), C_6H_{11} (**29є**, **30є**, **31є**), C_6H_9 (**29ж**, **30ж**, **31ж**), 4- FC_6H_4 (**29з**, **30з**, **31з**), 4- ClC_6H_4 (**29и**, **30и**, **31и**), 3- ClC_6H_4 (**29і**, **30і**, **31і**), 2- ClC_6H_4 (**29ї**, **30ї**, **31ї**), 4- BrC_6H_4 (**29й**, **30й**, **31й**), 2- BrC_6H_4 (**29к**, **30к**, **31к**), 4- IC_6H_4 (**29л**, **30л**, **31л**), 2,4,6- $\text{Cl}_3\text{C}_6\text{H}_2$ (**29м**, **30м**, **31м**), 2,4,6- $\text{Br}_3\text{C}_6\text{H}_2$ (**29н**, **30н**, **31н**), 4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (**29о**, **30о**, **31о**), 2- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (**29п**, **30п**, **31п**)

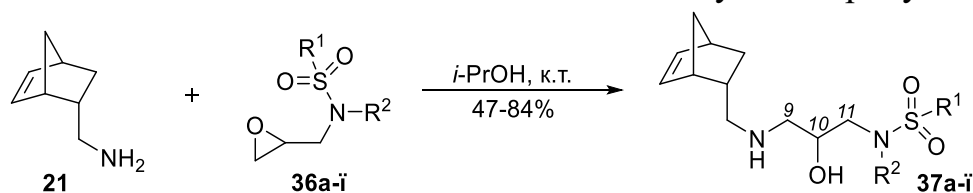
Додаткові дослідження реакції фенілгліцидилового етеру **29а** з бензиламіном (модельний процес), проведені при різних мольних співвідношеннях вихідних реагентів у різних розчинниках (H_2O , *i*-PrOH, MeOH, MeCN, C_6H_{14} , Et_2O , THF, PhMe,

CH₂Cl₂), так і без розчинника показали, що при еквімолярному співвідношенні реагентів відповідний амінодіол дійсно утворюється у значній кількості (27-44%). Тобто, ця особливість не є притаманною саме амінам каркасної природи (наприклад, аміну **21**), а, імовірно, має загальний характер. Найсуттєвіший вплив на співвідношення продуктів (аміноспирту та амінодіолу), як і очікувалось, має вихідне співвідношення реагентів, у той час як полярність розчинника впливає несуттєво (виходи відповідного аміноспирту в межах 56-73%).

При проведенні амінолізу 2,4-динітрофенілгліцидилового етеру **32**, окрім основного продукту **33**, замість відповідного амінодіолу (типу **31а-п**), було виділено амін **34**. Ми припускаємо, що утворення продукту **34** відбувається в результаті реалізації механізму ароматичного нуклеофільного заміщення (S_NAr), яке стає можливим, по-перше, завдяки присутності у вихідному етері **32** двох електроноакцепторних нітрогруп, які істотно стабілізують інтермедіат **35** (σ-комплекс Мейзенгеймера) і, по-друге, завдяки стабілізації відповідного перехідного стану в результаті наявності водневого зв'язку (1.72 Å) між аміногрупою та атомом Оксигену *орто*-нітрогрупи (результати квантово-хімічного моделювання). Таким чином, сукупність факторів приводить до появи альтернативного (відносно епоксидного циклу) реакційного центра в сполуці **32**. З літературних даних відомі випадки заміщення різних груп (OPh, Cl, Br, I, SPh, SO₂Ph) у молекулах 2,4-динітрозаміщених бензолів, однак участі гліцидилових етерів у подібних реакціях раніше не описано.

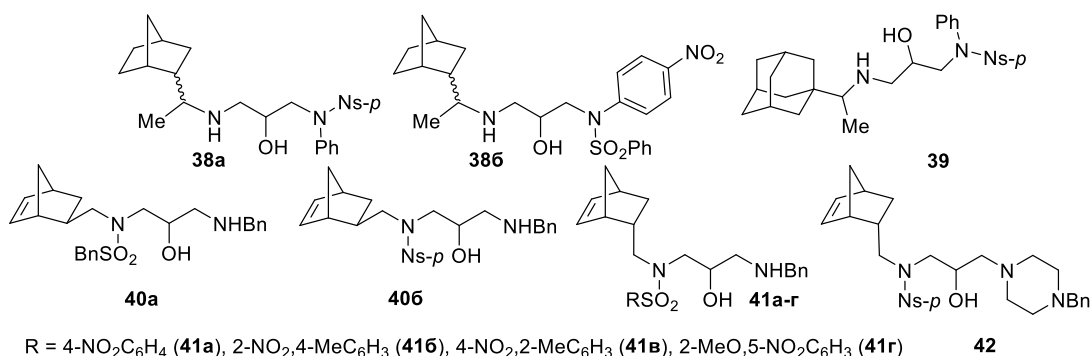


У порівнянні з гліцидиловими естерами N-гліцидилсульфонаміди відносяться до значно менш досліджених сполук. При взаємодії еквімолярної суміші N-гліцидилсульфонамідів **36а-ї** з аміном **21** виділено лише індивідуальні продукти **37а-ї**.

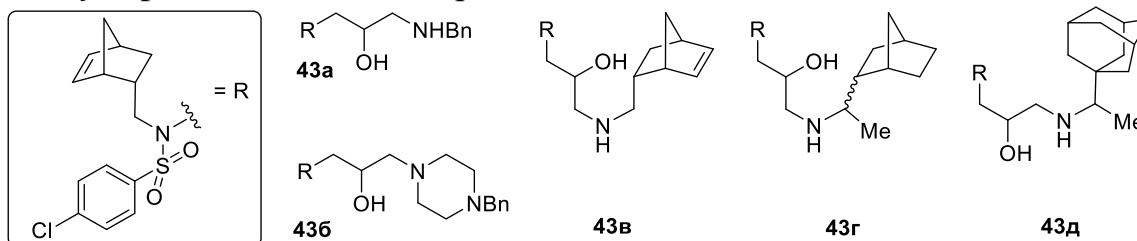


R¹ = Ph, R² = Ph (**36а**, **37а**); R¹ = Ph, R² = 2-MeOC₆H₄ (**36б**, **37б**); R¹ = Ph, R² = 3-NO₂C₆H₄ (**36в**, **37в**); R¹ = Ph, R² = 4-NO₂C₆H₄ (**36г**, **37г**); R¹ = Ph, R² = 2-MeO,5-NO₂C₆H₃ (**36д**, **37д**); R¹ = Ph, R² = 2,5-Cl₂C₆H₃ (**36е**, **37е**); R¹ = Ph, R² = 2-C₁₀H₇ (**36є**, **37є**); R¹ = 2-NO₂C₆H₄, R² = Ph (**36ж**, **37ж**); R¹ = 4-NO₂C₆H₄, R² = Ph (**36з**, **37з**); R¹ = 4-NO₂C₆H₄, R² = 4-MeC₆H₄ (**36и**, **37и**); R¹ = 4-MeC₆H₄, R² = 2-MeO,5-NO₂C₆H₃ (**36і**, **37і**); R¹ = 4-MeC₆H₄, R² = 1-C₁₀H₇ (**36ї**, **37ї**).

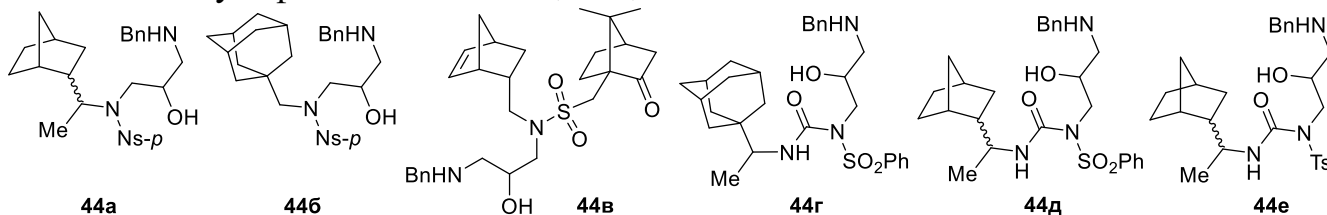
З використанням епоксидів **1а**, **1е**, **2е-з**, **36г**, **36з** було одержано нові аміноспирти, похідні дейтифору **38а,б**, ремантадину **39**, бензиламіну **40а,б**, **41а-г** та бензилпіперазину **42**.



На основі N-гліцидилсульфонаміду **2г** синтезовано серію 4-хлорфенілсульфонільних аміноспиртових похідних **43а-д**.

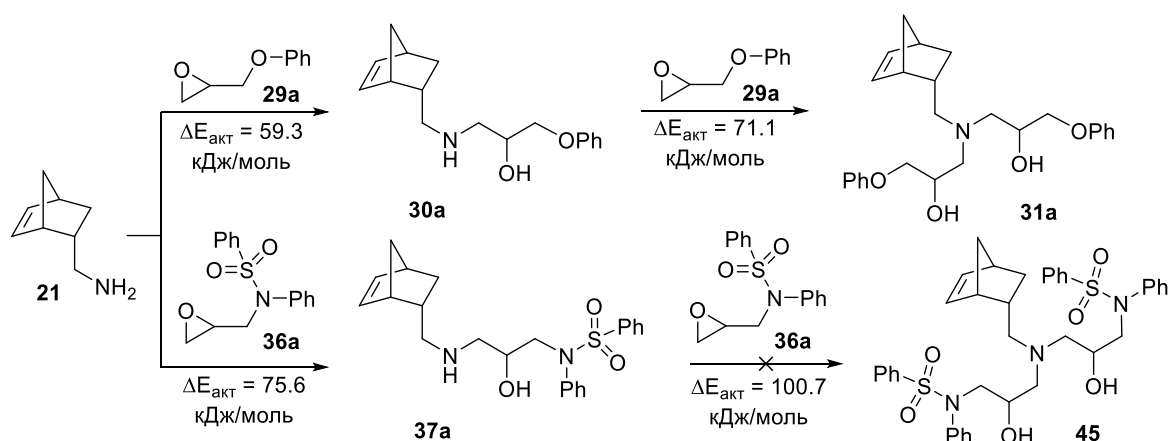


Аналогічно одержано аміноспирти **44а-е** на основі гліцидилсульфонамідів **2і, 5в, 7а** і гліцидилсульфонілсечовин **13а, 14а,б**.



Різниця між реакціями первинного аміну **21** з гліцидиловими естерами і гліцидилсульфонамідами полягає в утворенні двох продуктів послідовного гідроксиалкілювання в першій з реакцій та єдиного аміноспирту в другій. Іншим важливим моментом є взаємодія нітрофенілгліцидилових етерів з аміном **21** за двома альтернативними механізмами – розкриття епоксидного циклу (S_N2) та ароматичне нуклеофільне заміщення (S_NAr). Для пояснення цих особливостей було використано результати квантово-хімічних досліджень. Проведено розрахунок вільних енергій Гіббса (ΔG) та енергій активації (ΔE_{акт}) гідроксиалкілювання аміну **21** найпростішими представниками цих епоксидних сполук – фенілгліцидиловим естером **29а** та N-(феніл)-N-(фенілсульфоніл)-2,3-епоксипропіламіном **36а** (наближення РСМ/В3LYP/6-31G(d)). Зниження енергій активації в реакціях епоксиду **29а** у порівнянні з **36а**, а також відсутність у продуктах амінодіолу **45**, імовірно, пов'язано з додатковою стабілізацією перехідних станів за рахунок утворення водневих зв'язків N–H···O_{гліц,етер} (2.472 Å) та O–H···O_{гліц,етер} (1.907 Å).

Вільні енергії Гіббса (ΔG) і активаційні бар'єри (ΔE_{акт}), що відповідають двом альтернативним реакціям етерів **29о, 29п, 32** та 4-нітрофенілоксирану **46** (розкриття епоксидного циклу (S_N2) та ароматичне нуклеофільне заміщення (S_NAr)) було оцінено в наближенні В3LYP/6-311+G(d,p) (табл. 2). Присутність другої нітрогрупи в сполуці **32** стабілізує комплекс Мейзенгеймера **35**, на величину близько 40 кДж/моль у порівнянні з монозаміщеними аналогами **29о, 29п**.

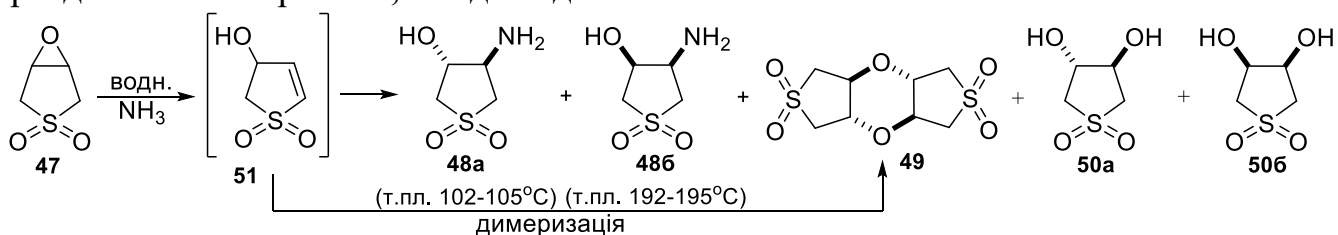


Таблиця 2

Розраховані вільні енергії Гіббса (ΔG) та енергії активації ($\Delta E_{\text{акт}}$) в кДж/моль, які відповідають двом альтернативним механізмам S_N2 та S_NAr

№ сполуки	Газова фаза				2-пропанол	
	S_N2		S_NAr		S_N2	S_NAr
	ΔG	$\Delta E_{\text{акт}}$	ΔG	$\Delta E_{\text{акт}}$	$\Delta E_{\text{акт}}$	$\Delta E_{\text{акт}}$
29о	- 62.8	140.2	- 38.9	173.2	114.2	141.0
29п	- 69.5	127.2	- 57.3	164.0	122.6	139.7
32	- 59.4	128.0	- 72.4	126.8	115.1	102.9
46	- 43.1	159.8	- 1.7	892.4	129.7	361.9

Наш інтерес до хімії 3,4-епоксисульфолану та аміноспиртів на його основі обумовлений широким спектром біологічної активності заміщених сульфоланів (тіолан-1,1-діоксидів) та їх використанням в сучасному органічному синтезі [Synthesis. 2016, 48, 1]. Реакція амінолізу 3,4-епоксисульфолану **47** зацікавила нас з огляду на експериментально встановлені певні особливості його протікання. На відміну від великої групи досліджених раніше епоксидів-аналогів (1,2-епоксициклопентан, 3,4-епокситетрагідрофуран, N-заміщені 3,4-епоксипіролідини тощо), аміноліз та азидоліз яких приводить виключно до утворення *транс*-ізомерних продуктів, аміноліз епоксиду **47** дає суміші геометричних ізомерів. При амінолізі епоксиду **47** надлишком водного розчину амоніаку утворюється складна суміш сполук, з якої нами виділено *транс*- і *цис*-3-гідрокси-4-аміносульфолани **48а,б**, димер **49** та *транс*- і *цис*-3,4-дигідрокисульфолани **50а,б**. Утворення такого спектра продуктів узгоджується з припущенням про первинну ізомеризацію епоксиду **47** в 4-гідрокси-2-сульфолан **51** з подальшим конкуруючим приєднанням молекул амоніаку та води. В серіях окремих експериментів нам вдалося оптимізувати умови одержання і розділення ізомерів **48а,б** та дослідити їх хімічні властивості.



Дослідження амінолізу сполук **47** та **51** первинними амінами в різних умовах дозволило дійти наступних висновків: (а) при проведенні амінолізу у воді збільшення мольного надлишку аміну (1→25 екв.) приводить до збільшення вмісту відповідного

цис-аміноспирту (табл. 3, експерименти 1, 2, 6, 8); (б) заміна епоксиду **47** на алільний спирт **51** не викликає суттєвих змін у співвідношенні відповідних *транс*- та *цис*-аміноспиртів (табл. 3, експерименти 2, 3, 6, 7); (в) використання мікрохвильового опромінення реакційної суміші зменшує загальний час протікання реакції без суттєвої зміни у співвідношенні продуктів (табл. 3, експерименти 2, 4, 9); (г) заміна води 2-пропанолом уповільнює реакцію та веде до збільшення вмісту *транс*-продукту (табл. 3, експерименти 2, 5, 6, 10). Специфічну роль води в утворенні *цис*-аміноспирту підтверджує також експеримент, проведений без розчинника. Прогнозовано, *транс*-ізомер виявився основним продуктом реакції (табл. 3, експеримент 9).

Таблиця 3

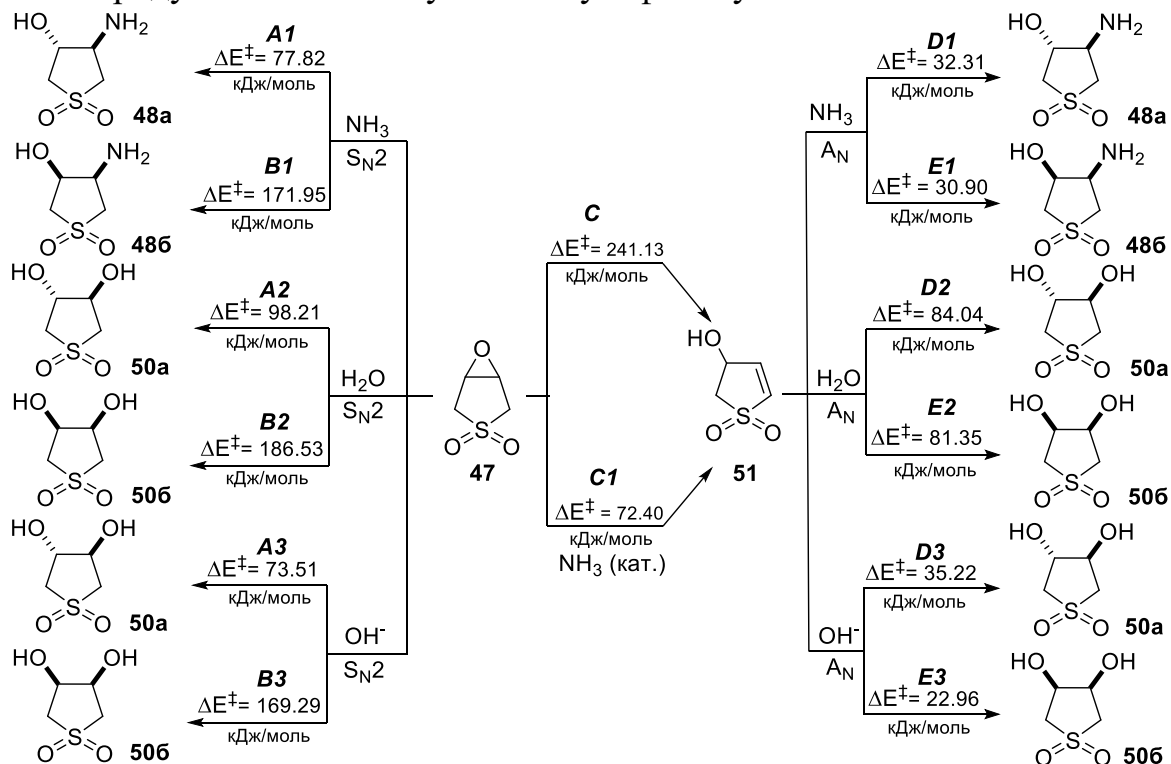
Аміноліз сполук **47**, **51** амоніаком та бензиламіном в різних умовах

№	Суб-страт	Амін	Умови проведення реакції, мольне співвідношення реагентів (субстрат : амін)	Взаємне співвідношення аміноспиртів у реакційній масі, % (дані ЯМР ¹ H)	
				<i>транс</i> -аміноспирт	<i>цис</i> -аміноспирт
1	47	NH ₃	H ₂ O, к.т., 24 години, 1:1 ^а	50	50
2	47	NH ₃	H ₂ O, к.т., 24 години, 1:25 ^б	45	55
3	51	NH ₃	H ₂ O, к.т., 24 години, 1:25 ^б	45	55
4	47	NH ₃	H ₂ O, мікрохвильове опромінення (800Вт), 35 хвилин, 1:25 ^б	45	55
5	47	NH ₃	<i>i</i> -PrOH, кип'ятіння, 8 годин, 1:15 ^в	67	33
6	47	BnNH ₂	H ₂ O, кип'ятіння, 8 годин, 1:1	53	47
7	51	BnNH ₂	H ₂ O, кип'ятіння, 8 годин, 1:1	56	44
8	47	BnNH ₂	H ₂ O, к.т., 24 години, 1:25	48	52
9	47	BnNH ₂	H ₂ O, мікрохвильове опромінення (800Вт), 35 хвилин, 1:1 ^г	56	44
10	47	BnNH ₂	<i>i</i> -PrOH, кип'ятіння, 8 годин, 1:1 ^г	62	38
11	47	BnNH ₂	<i>i</i> -PrOH, кип'ятіння, 30 годин, 1:1	56	44
12	51	BnNH ₂	<i>i</i> -PrOH, кип'ятіння, 8 години, 1:1 ^г	59	41
13	47	BnNH ₂	Нагрівання в запаяній ампулі без розчинника, 100 °С, 8 годин, 1:1	59	41

Примітки: ^а – основним компонентом реакційної маси є алільний спирт **51**, а також димер **49** та діоли **50а,б**; ^б – з реакційної суміші виділено також димер **49** (вихід 4-5%) та діоли **50а,б** (сумарний вихід близько 20%); ^в – основним компонентом реакційної маси є алільний спирт **51**, а також вихідний епоксид **47** (~50%); ^г – в реакційній масі є алільний спирт **51** (~50% від кількості *транс*-аміноспирту).

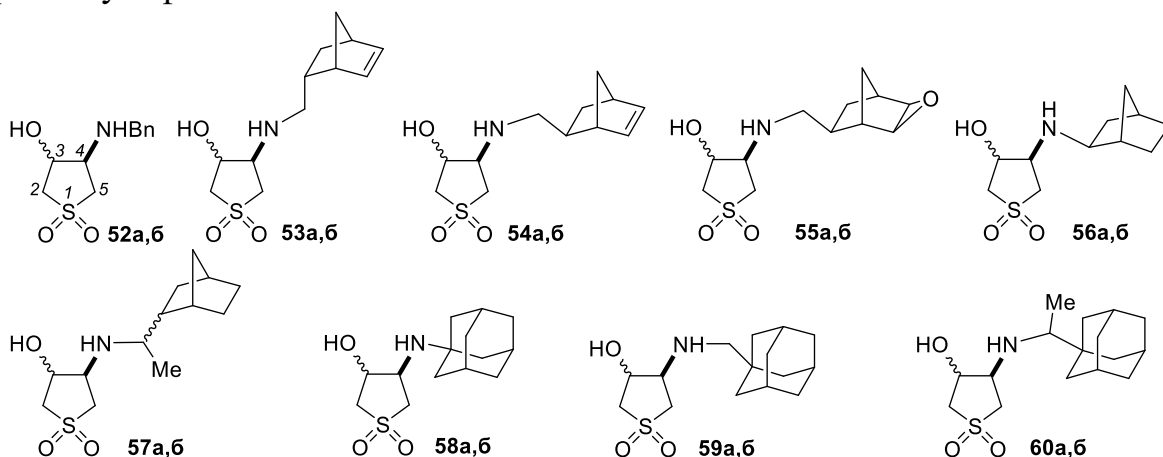
Отримані експериментальні дані не дозволяють зробити однозначний висновок щодо механізму амінолізу епоксиду **47** водним розчином амоніаку: чи реалізується спочатку один із шляхів *C* або *CI* (ізомеризація епоксиду **47** в спирт **51**) з подальшими конкуруючими реакціями *син*- та *анти*-приєднання нуклеofilів (A_N) по його подвійному зв'язку в третє положення циклу (шляхи *D1* та *E1*), або ж можливе одночасне протікання конкуруючих S_N2-подібних процесів (шляхи *A1*, *B1*), які також можуть приводити до утворення ізомерних аміноспиртів? Залишається відкритим питання щодо шляху утворення діолів **50а,б**: відбувається розкриття епоксиду **47** (шляхи *A2*, *A3*, *B2*, *B3*) чи приєднання води та/або гідроксид-аніону до сполуки **51** (шляхи *D2*, *D3*, *E2*, *E3*)? Тому, механізм амінолізу 3,4-епоксисульфолану **47**

амоніаком у водному середовищі змодельовано із залученням квантово-хімічних розрахунків (наближення M06-2X/6-31++G**). Розчинник враховано у супермолекулярному та макроскопічному наближеннях. В результаті теоретичних досліджень встановлено, що шлях *C1* – ізомеризація окису **47** у алільний спирт **51** при каталізі комплексом $\text{NH}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ є найбільш вигідним первинним напрямком протікання реакції, далі відбувається *син*- та *анти*-приєднання конкуруючих нуклеofilів (гідроксид-аніону та амоніаку) до подвійного зв'язку сполуки **51** (шляхи *D1*, *E1* та *D3*, *E3*). Невеликий надлишок *цис*-аміноспирту **48б** добре узгоджується із розрахунковими даними, згідно яких його утворення характеризується дещо меншою енергією активації у порівнянні з *транс*-продуктом (шляхи *D1* та *E1*). Гіпотетично, напрямок *A1* може розглядатись як альтернативний шлях накопичення *транс*-продукту **48а** в реакційній масі, однак розраховане співвідношення констант швидкостей відповідних реакцій ($k_{C1}/k_{A1} \sim 48$) вказує на його вкрай незначний вплив на співвідношення продуктів **48а,б**. Близьке співвідношення *транс*- та *цис*-аміноспиртів **48а,б** в експериментах 2-3 (табл. 3), а також наявність діолів **50а,б** підтверджує попередній висновок про реалізацію домінуючого шляху реакції *C1* (у порівнянні з $\text{S}_{\text{N}}2$ подібними напрямками *A1-A3*, *B1-B3*) з подальшим конкуруючим приєднанням нуклеofilів (OH^- та NH_3) до активованого подвійного зв'язку сполуки **51**. Оскільки концентрація гідроксид-аніонів у реакційній суміші принаймні в 1000 разів менша за концентрацію амоніаку, незважаючи на більш низьку енергію активації утворення діолу **50б** за шляхом *E3* (у порівнянні з альтернативними напрямками *D1* та *E1*) саме аміноспирти **48а,б** (а не відповідні діоли **50а,б**) є основними продуктами амінолізу епоксисульfolану **47**.

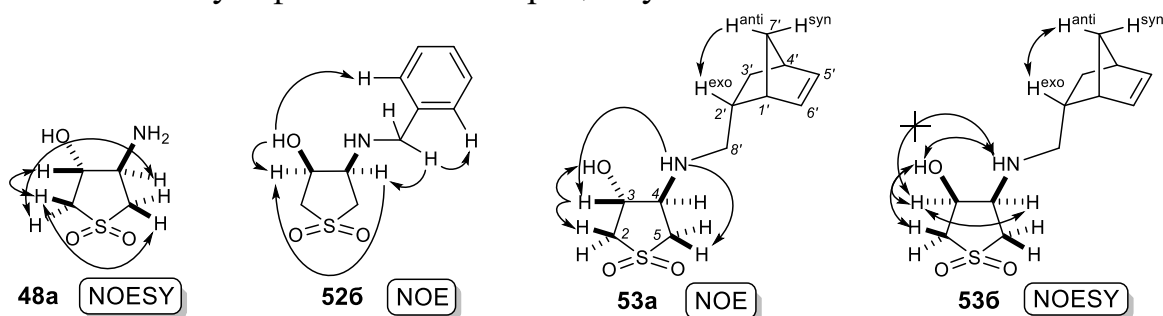


Для синтезу ряду нових аміноспиртів **52а,б-60а,б** (в усіх випадках: **а** – *транс*-ізомер, **б** – *цис*-ізомер) аміноліз епоксиду **47** проведено бензиламіном та каркасними амінами **21-28** при кип'ятінні в 2-пропанолі еквімолярних кількостей реагентів протягом 8-48 годин. Реакція приводить до утворення суміші відповідних ізомерних

транс- та *цис*-аміноспиртів. Безводне середовище дозволяє уникнути утворення дегідроксисульфоланів.



Для сполук **48a** (D_2O , 400 МГц) та **526**, **53a,6** ($DMSO-d_6$, 400 МГц) просторове розташування замісників додатково підтверджено відповідними NOE-кореляціями. В *цис*-ізомерних продуктах **526** та **536** проявляється сильний ЯЕО між ядрами Гідрогену в 3,4-положеннях сульфоланового гетероциклу.



Молекулярна будова індивідуальних ізомерів **48a,6** та **53a,6** також досліджена методом рентгеноструктурного аналізу (рис. 2).

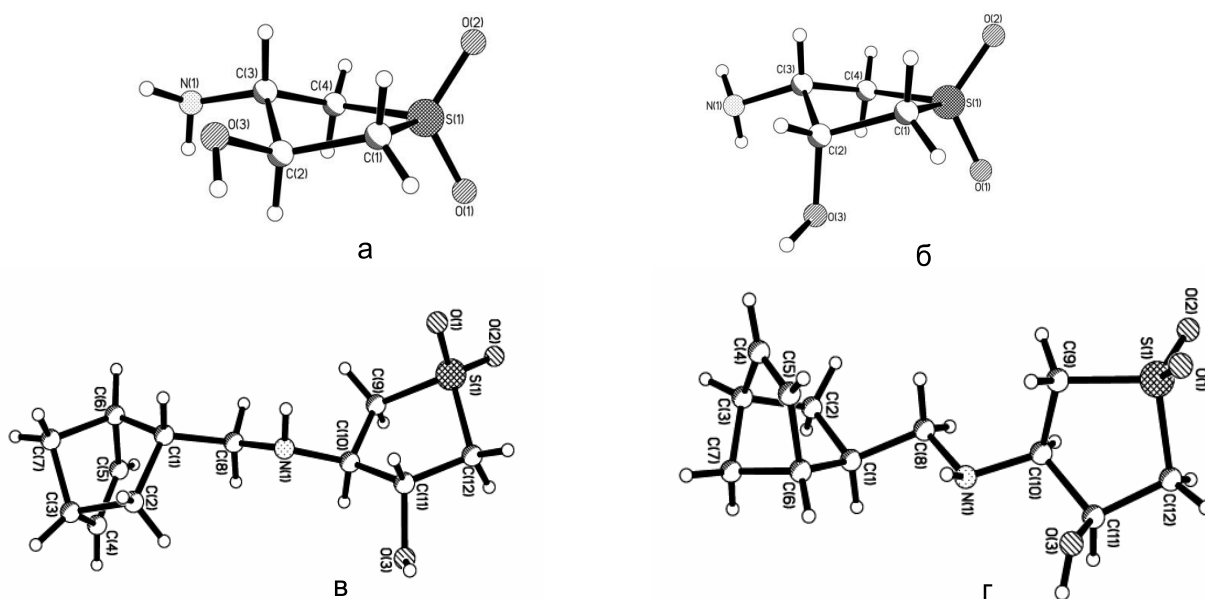
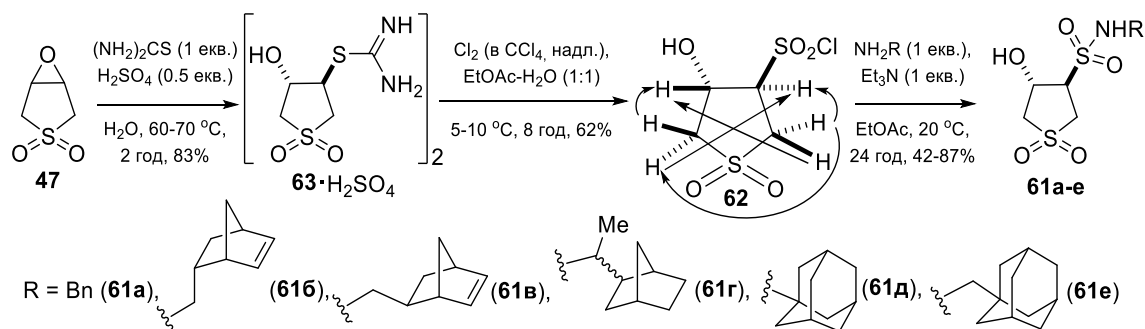


Рис. 2. Молекулярна будова ізомерних аміноспиртів *транс*-**48a** (а), *цис*-**486** (б) та *транс*-**53a** (в), *цис*-**536** (г) за даними РСА.

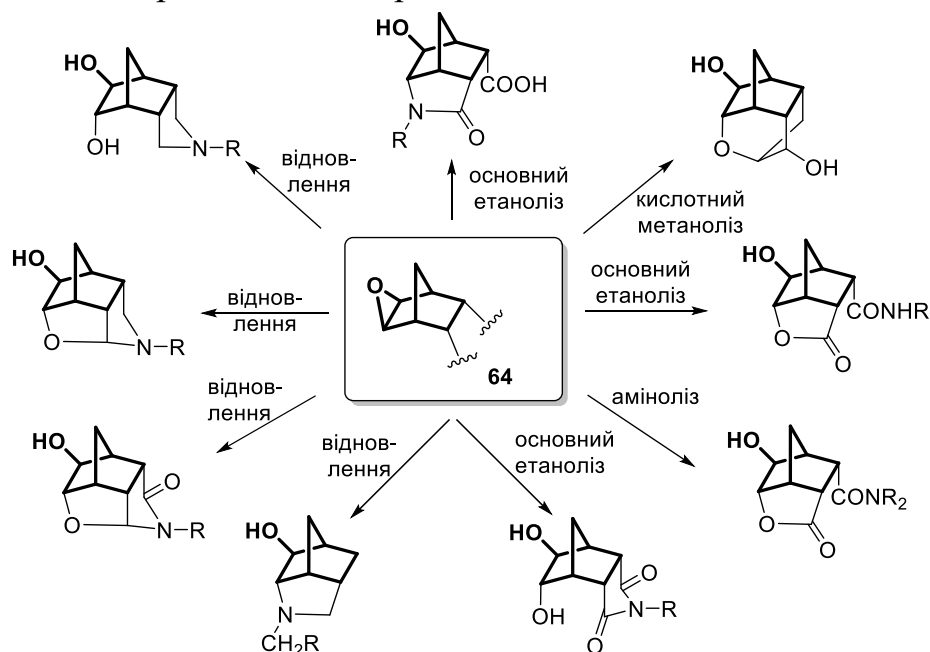
Наступний підрозділ стосується синтезу сульфоланвмісних гідроксисульфонамідів **61a-e**, які є близькими аналогами сполук **52a,6-60a,6** аміноспиртового

ряду. Структурна різниця, що полягає в наявності додаткової групи SO_2 , а також добра водорозчинність робить ці сполуки ідеальними моделями для порівняння біологічної активності каркасних сульфонамідів та аміноспиртів сульфоанового ряду.

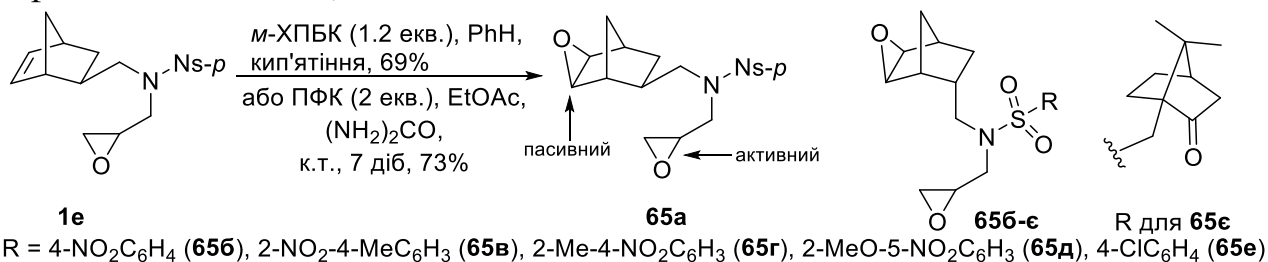
Вихідною сполукою для синтезу ряду сульфонамідів **61a-e** був хлорангідрид **62**, одержаний по запатентованому нами способу [Пат. 92891 (2014) Україна] – обробкою відповідної ізотіруронієвої солі **63** розчином хлору в тетрачлорметані на холоді. Просторова будова сульфохлориду **62** підтверджена спектрами COSY та HSQC у поєднанні з NOE експериментами (знайдені кореляції в експериментах з NOE показано стрілками на структурній формулі **62**, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 500 МГц). Представлені докази підтверджують відповідну *транс*-конфігурацію усіх цільових продуктів **61a-e**, одержаних взаємодією білдинг-блоку **62** з бензиламіном та каркасними амінами **21**, **22**, **25-27**. Синтезовані речовини **61a-e** викликають додатковий інтерес у зв'язку з надвисокими індексами вірогідності прояву протизапальної активності (Pa), яка за даними *PASS online* знаходиться в межах 0.902-0.945 (для відомого нестероїдного протизапального препарату Диклофенак це розрахункове значення становить лише 0.796).



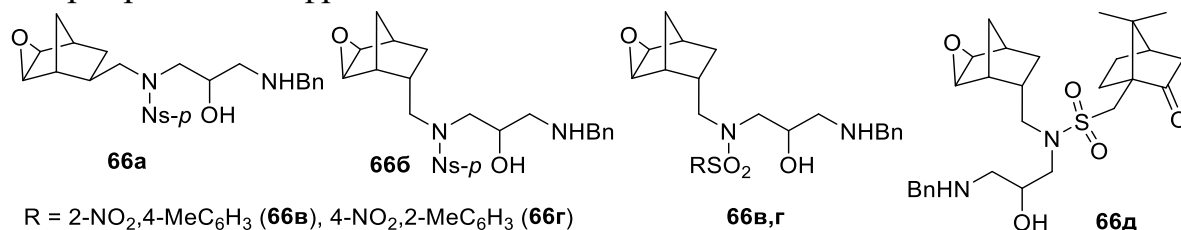
Наступна частина роботи є продовженням наших попередніх досліджень із синтезу та гетероциклізації заміщених *екзо*-епоксинорборнанів типу **64** в аміноспирти, аза/оксабрэндани та споріднені системи:



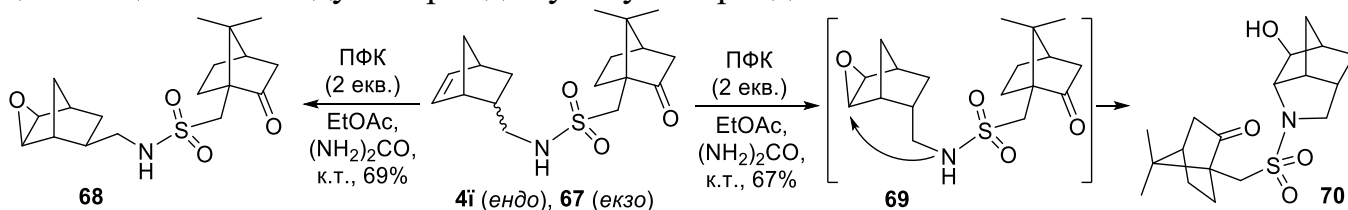
Для дослідження реакційної здатності діепоксидів норборнанового ряду синтезовано похідні **65а-є** окисненням олефінових фрагментів вихідних гліцидилсульфонамідів **1е**, **2г**, **2і**, **33є-и**.



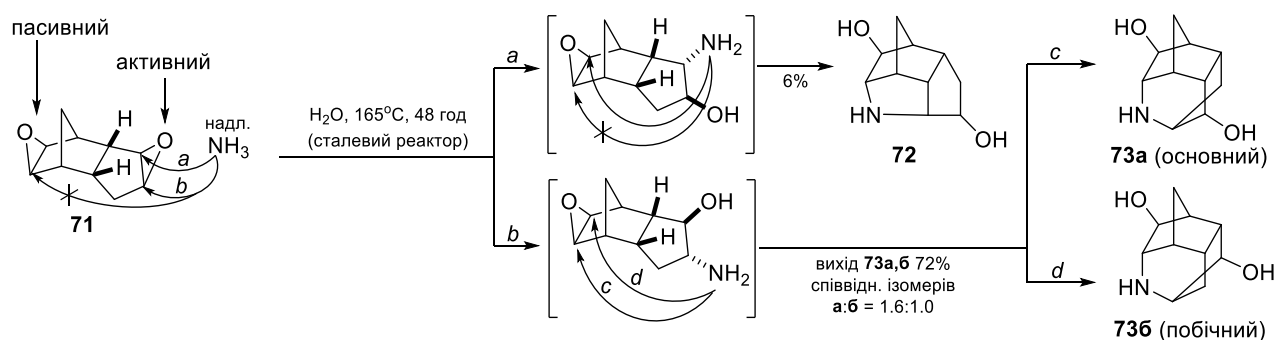
Аміноліз одержаних діепоксидів приводить виключно до аміноспиртів **66а-д**, що свідчить про хемоселективну трансформацію сполук **65а-г,є** зі збереженням епоксинорборнанового фрагмента.



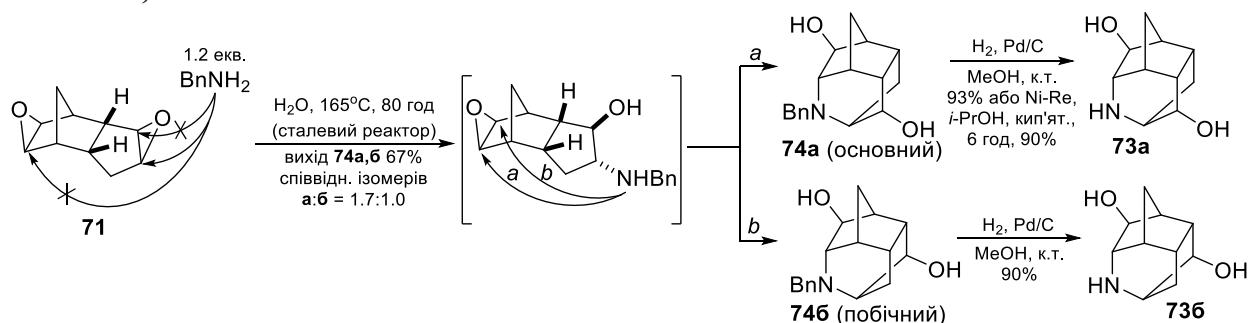
Знайдено, що епоксидування стереоізомерних сульфонамідів **4і** (*ендо*) та **67** (*екзо*) з двома каркасними фрагментами відбувається хемоселективно по напруженому подвійному зв'язку субстратів. На відміну від *екзо*-сульфонамідів **67**, реакція якого зупиняється на стадії утворення відповідного епоксиду **68**, епоксидування його *ендо*-ізомеру **4і** супроводжується внутрішньомолекулярною циклізацією епоксиду-інтермедиату **69** у азабрендан **70**.



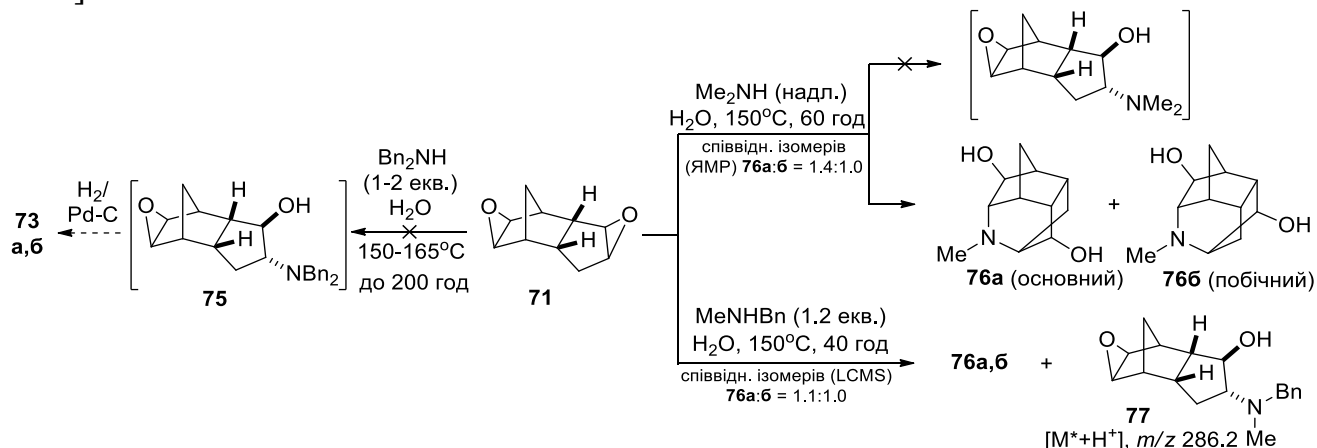
Оскільки гідроксиазабрендани типу **70** є досить цінними білдинг-блоками для створення лікоподібних сполук, нами досліджено методи їх синтезу. Знайдено, що завдяки двом *екзо*-орієнтованим епоксидним фрагментам з різною реакційною здатністю діепоксид дициклопентадієну (ДЕ ДЦПД) **71** є ідеальним (а також вкрай дешевим) стартовим матеріалом для синтезу представників нової декагідро-2,4-метаноінденової [1,6-*bc*]піролової **72** та октагідро-1*H*-2,5-епіміно-4,7-метаноінденової **73а,б** азаполіциклічних систем. Експерименти з варіювання умов взаємодії ДЕ ДЦПД з амоніаком та бензиламіном показали, що оптимальним розчинником є вода, а температура реакції повина бути в межах 160-165°C (сталевий закритий реактор). Встановлено, що в усіх випадках відбувається хемоселективна трансформація епоксициклопентанового фрагмента сполуки **71**. Реакція з амоніаком проходить нерегіоселективно, конкуруючі шляхи *a* і *b* (останній у свою чергу має два нерівновірогідні напрямки атаки *c* і *d*) приводять до утворення продуктів амінолізу **72**, **73а,б** в різних кількостях.



Враховуючи знайдені особливості, реакція ДЕ ДЦПД **71** з бензиламіном прогнозовано привела до утворення регіоізомерних амінодіолів **74a,б** з надлишком першого. Незважаючи на те, що аміноспирти **73a,б** можна одержати в одну стадію безпосередньо з діепоксиду **71** та амоніаку, на практиці дециграмові кількості цих речовин доцільніше одержувати дибензилюванням, оскільки продукти **74a,б** завдяки більшій різниці R_f значно краще розділяються хроматографічно, ніж їх незаміщені аналоги **73a,б**.



Для експериментального підтвердження запропонованої схеми механізму амінолізу ДЕ ДЦПД **71** проведено його реакцію з дибензиламіном. Ідея полягала у перевірці можливості виділення проміжного продукту **75**, який у окремому експерименті в умовах відновного дибензилювання привів би до утворення раніше виділених продуктів **73a,б**. На жаль, в жодних з опробуваних нами умов дибензиламін не взаємодіяв з ДЕ ДЦПД. В подальшому досліді аміноліз було проведено стерично менш завантаженими диметиламіном та метилбензиламіном. Лише в останньому випадку LCMS-спектр реакційної маси вказав на утворення, окрім суміші монометильних похідних **76a,б**, проміжного епоксаміноспирту **77** з m/z 286.2 $[M+H]^+$.



Точне віднесення сигналів ^1H та ^{13}C в складних спектрах ЯМР ключових сполук **72**, **73a,б**, **74a,б**, здійснено їх порівняльним аналізом зі спектрами інших продуктів

внутрішньомолекулярної гетероциклізації екзо-епоксинорборнанів у поєднанні з даними спектрів COSY та HSQC для сполук **72**, **73a**, **74a**. До аргументів на користь будови регіоізомерів **74a,б**, що були отримані за допомогою спектрів ЯМР, проведено дослідження монокристалів цих сполук методом РСА (рис. 3).

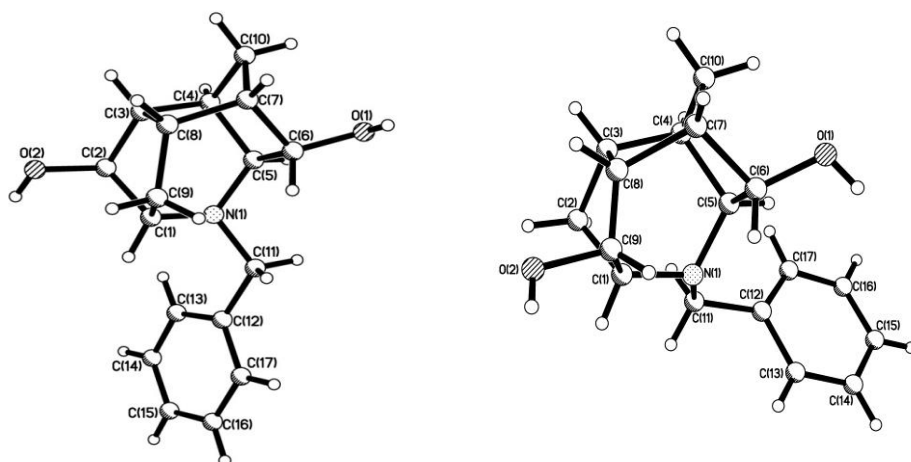
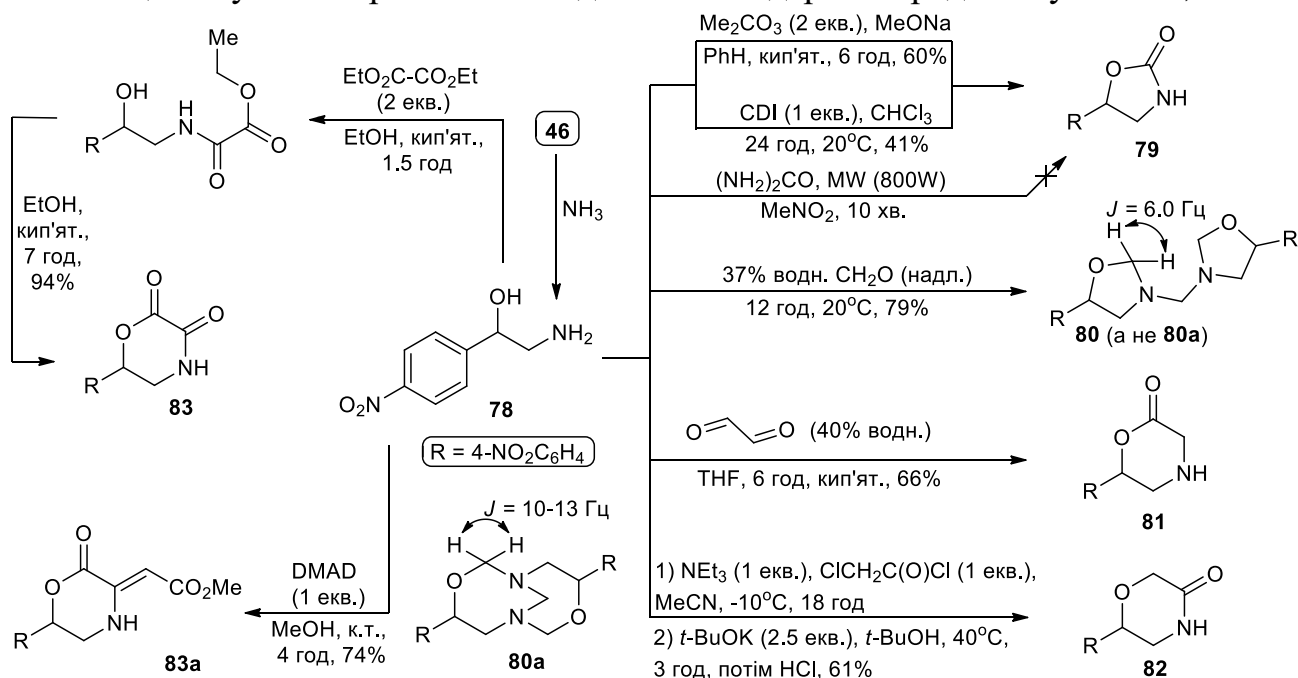


Рис. 3. Молекулярна будова ізомерів **74a** (зліва) та **74b** (справа) за даними РСА.

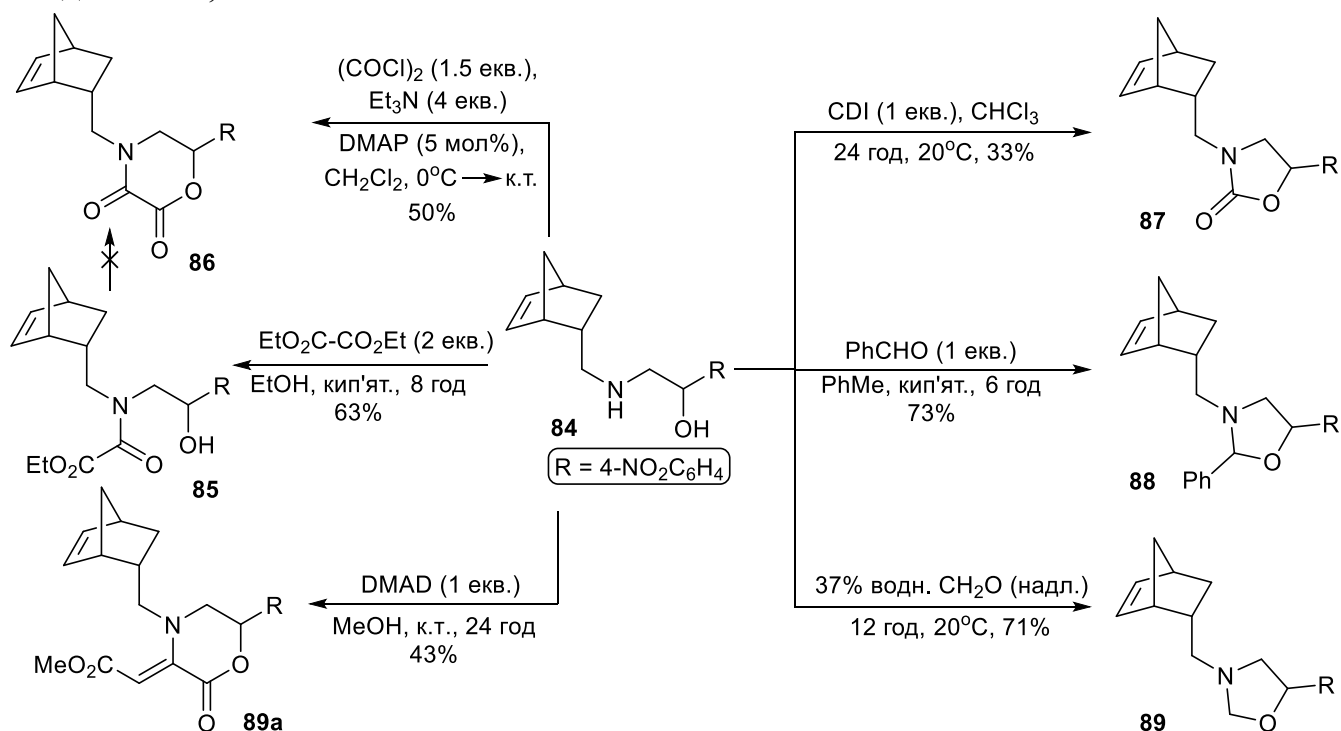
В четвертому розділі обговорено особливості синтезу п'яти- та шестичленних оксазетероциклів на основі віцинальних аміноспиртів.

Похідні 4-нітрофенілоксирану **46** знайшли широке використання як антибіотики (левоміцетин, синтоміцин), антиаритмічні засоби (соталол, ніфеналол), гербіциди, регулятори росту рослин тощо. Для дослідження реакцій гетероциклізації було обрано 2-аміно-1-(4-нітрофеніл)етанол **78** як модельний аміноспирт, його взаємодія з різними «циклізуючими реагентами» дозволила одержати ряд сполук **79-83**, **83a**.

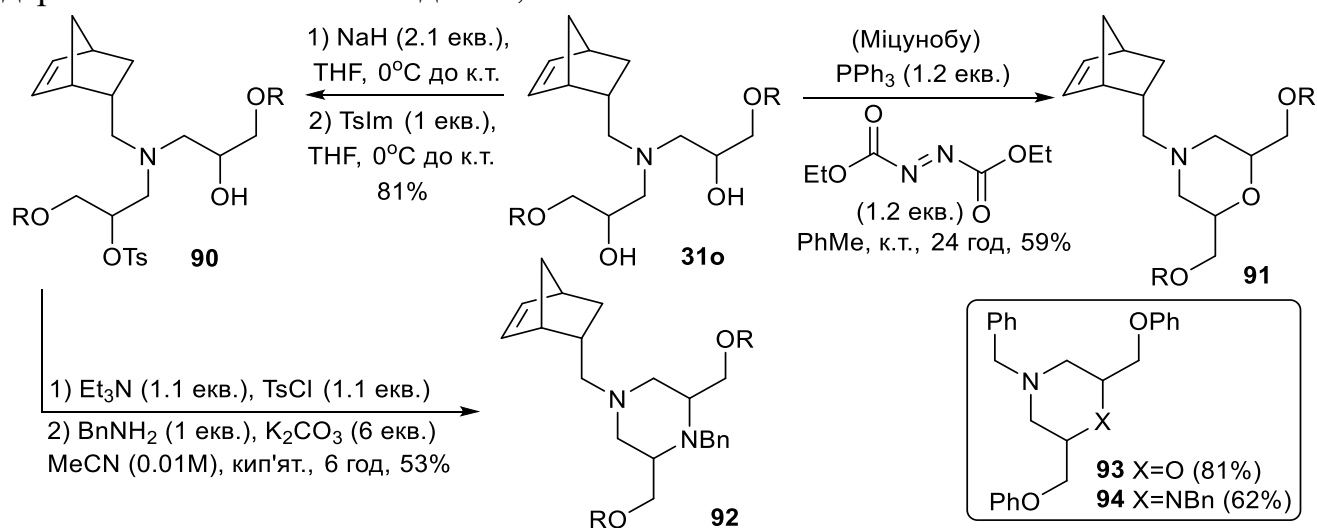


Оскільки оксазетероциклічні похідні каркасних аміноспиртів практично не досліджено, деякі з вищеописаних методів випробувані на аміноспирті **84**. Результати експериментів свідчать про меншу загальну активність сполуки **84** у порівнянні з його аналогом **78**. Реакція з надлишком діетилоксалату приводить тільки до амідю **85**, цільовий продукт **86** утворюється лише при дії оксалілхлориду. Взаємодією аміноспирту **84** з карбонілдімідазолом (CDI), бензальдегідом, формаліном і

диметилацетилендикарбоксилатом (DMAD) одержано відповідні гетероциклічні похідні **87-89, 89a**.

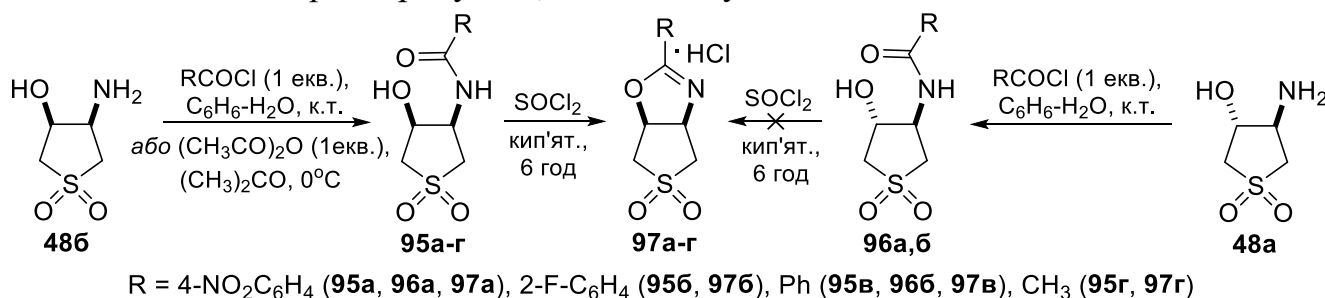


Враховуючи відпрацьовану нами методику синтезу каркасних амінодіолів (сполуки **31a-p**), представляється актуальною задача розробки методу перетворення їх на відповідні морфолінові та піперазинові похідні. На 4-нітрофенільному похідному **31o** ($R = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$) випробувано дві методики перетворення амінодіолів на морфоліни. Послідовна дія гідриду натрію та тозилімідазолу (TsIm) привела лише до монотозилату **90**, у той час як внутрішньомолекулярна циклізація за Міцунобу дає цільовий морфолін **91** з помірним виходом. Подвійне нуклеофільне заміщення за участю відповідного дитозилату та бензиламіну дає піперазин **92**. Таким же чином одержано N-бензильні похідні **93, 94**.

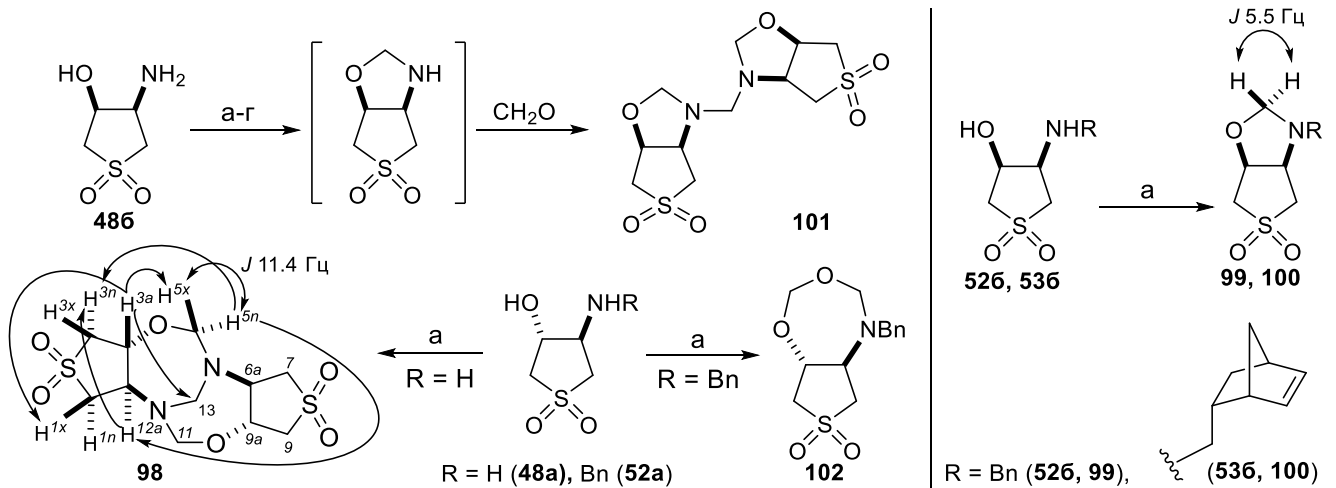


Наступним логічним кроком є вивчення гетероциклізації *цис/транс*-аміноспиртів. Оскільки пряма циклізація незаміщених аміноспиртів **48a,b** сульфоланового ряду в оксазоліни (MeCN , ZnCl_2 , MW; PhCHO, I_2 , K_2CO_3 , *t*-BuOH; PhCH₂OH, I_2 , K_2CO_3 , *t*-BuOH) [*Synth. Commun.* **1996**, 26, 1335; *Tetrahedron.* **2007**, 63,

1474] не привела до одержання цільових сполук, нами відпрацьовано методику синтезу N-монозаміщених похідних аміноспиртів та циклізацію їх в 1,3-оксазоліни. За рахунок проведення реакції в м'яких умовах ізомерні аміноспирти **48a,б** при взаємодії з хлорангідрідами карбонових кислот дають відповідні N-моноацильні похідні **95a-г**, **96a,б**. При кип'ятінні у надлишку хлористого тіонілу похідні *цис*-ряду **95a-г** утворюють відповідні гідрохлориди оксазолінів **97a-г** з кількісними виходами, тоді як моноаміди *транс*-ряду **96a,б** не циклізуються.

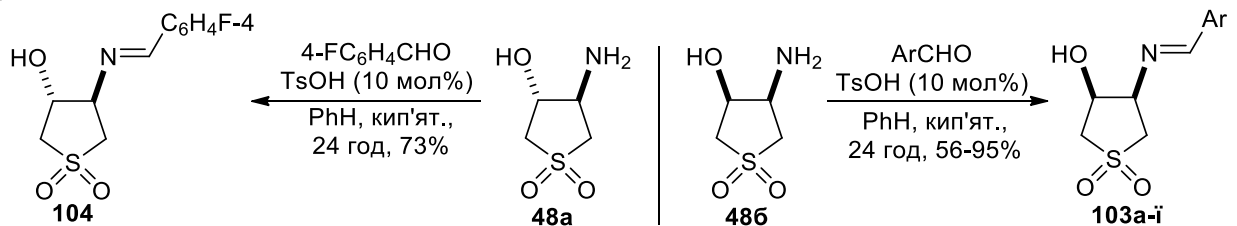


В єдиній роботі [*Coll. Czech. Chem. Commun.* **1959**, *24*, 2278] автори провели ряд спроб анелювання сульфоланового циклу 1,3-оксазолідиновим, однак спектральні підтвердження будови продуктів не були наведені. Більше того, літературні дані вказують на суттєву фрагментарність досліджень, присвячених синтезу сульфоланів, анелюваних по 3,4-положенню взагалі будь-якими неароматичними п'ятичленними гетероциклами. З цієї точки зору представляє значний інтерес розробка методів синтезу нових гексагідротієно[3,4-*d*][1,3]оксазол-5,5-діоксидів. Для дослідження впливу будови вихідних речовин на утворення оксазолідинів обрано аміноспирти **48a,б**, **52a,б**, **53б** та досліджено їх реакції з формаліном та його синтетичними еквівалентами, згенерованими *in situ*. Так, в результаті взаємодії *транс*-4-амінотетрагідротієно-3-ол-1,1-діоксиду **48a** з формаліном виділено продукт, в спектрі ЯМР ¹H якого є синглет при 7.49 м.ч., який можна віднести або до сигналу групи NH відповідного *транс*-оксазолідину, або до метиленових протонів групи NCH₂N сполуки **98**. При додаванні трифтороцтової кислоти даний сигнал не змінює свого положення, що не характерно для протонів групи NH, також відсутній обмін протонів при додаванні важкої води. У спектрі АРТ є сигнал в області, характерній для метиленової групи NCH₂N (69.57 м.ч.), що підтверджує утворення сполуки **98**, будову якої додатково доведено даними спектрів COSY та NOE (найбільш важливі NOE-кореляції показано стрілками на схемі, 400 МГц, ДМСО-*d*₆). Таким чином, на відміну від заміщених *цис*-аміноспиртів **52б**, **53б**, які легко утворюють оксазолідини **99-101**, *транс*-орієнтація замісників у сполуках **48a**, **52a** перешкоджає замиканню оксазолідинового циклу. В останньому випадку виділено продукти **98**, **102**, які включають більш конформаційно рухливі семичленні цикли.



Умови: а) надл. водн. CH_2O , 20°C , 24 год; б) надл. водн. CH_2O , 5°C , 24 год; в) P_2O_5 , ДМСО, MW (100 W), 10 хв.; г) P_2O_5 , ДМСО, ультразвук, 15 хв.

Продовжуючи дослідження методів синтезу сульфоланів, анельованих 1,3-оксазолідиновим фрагментом, ми провели реакції ізомерних аміноспиртів **48a,б** з ароматичними альдегідами із замісниками різної електронної природи в різних положеннях бензольного кільця. Встановлено, що в результаті цієї взаємодії утворюються *E*-іміни **103a-ї, 104**.



Ar = Ph (**103a**), 4- FC_6H_4 (**103б**), 4- BrC_6H_4 (**103в**), 4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (**103г**), 4- EtOC_6H_4 (**103д**), 2- ClC_6H_4 (**103е**), 2- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (**103є**), 2- $\text{Cl-6-FC}_6\text{H}_3$ (**103ж**), 2,6- $\text{F}_2\text{C}_6\text{H}_3$ (**103з**), 4- $\text{Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ (**103и**), 4- MeOC_6H_4 (**103і**), 2- HOC_6H_4 (**103ї**)

В зв'язку з тим, що іміни у розчинах можуть існувати в декількох таутомерних формах, нами було детально досліджено спектри ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F , COSY, HSQC та NOE в різних розчинниках для 4-фторфенільного похідного **103б**. Встановлено, що у розчині дейтерохлороформу існує рівновага таутомерних форм *E*-іміну **103б** (форма **а**) з його двома циклічними *C*-2 епімерами **103б** (форми **б,в**), вміст яких можна оцінити як 47%, 30% і 23% відповідно (рис. 4). Кожній з них відповідає свій сигнал ядра атома фтору в спектрі ЯМР ^{19}F (-107.3, -112.9 та -113.6 м.ч. відповідно) сполуки **103б**.

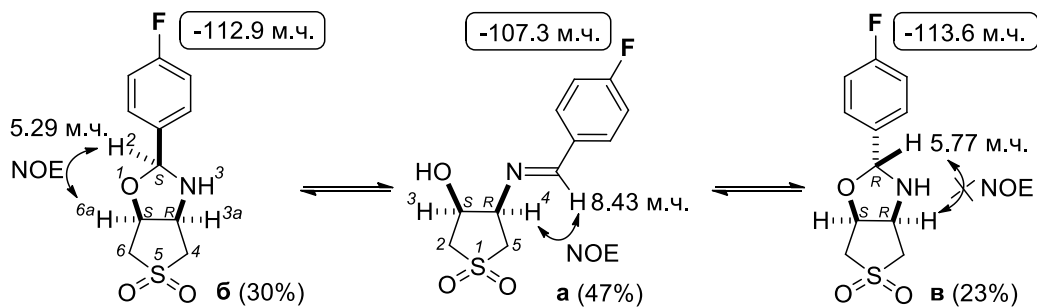


Рис. 4. Вміст таутомерних форм **а-в** іміну **103б** за даними ЯМР. Найбільш важливі NOE-кореляції показано стрілками (CDCl_3 , 400 МГц).

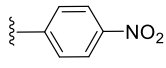
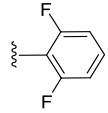
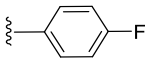
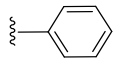
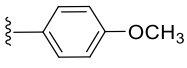
При цьому, згідно даних ЯМР ^1H , та ж сполука **103б** в розчині дейтеродиметилсульфоксиду майже виключно представлена формою **а** (вміст

близько 95%) з ключовим сигналом азометинового протона $N=CH$ при 8.35 м.ч. Існування таутомерної рівноваги саме у розчинах дейтерохлороформу пояснюється відсутністю специфічної сольватації реакційного центра розчинником, яка має місце у випадку дейтеродиметилсульфоксиду. Іншими словами, водневий зв'язок, що очевидно існує між ДМСО і гідроксигрупою іміну, заважає її ефективній внутрішньомолекулярній атаці по $C=N$ фрагменту.

З метою оцінки впливу електронного ефекту замісника у бензеновому ядрі на співвідношення таутомерних форм типу **а-в** досліджено спектри ЯМР 1H *цис*-імінів **103а,б,г,з,і** у розчині дейтерохлороформу. Наші експерименти чітко вказують на збільшення вмісту циклічних форм (сумарний вміст форм **б** і **в**) при збільшенні електроноакцепторних властивостей замісника в *пара*-положенні циклу (табл. 4). Зростання електроноакцепторних властивостей замісника приводить до підвищення електрофільності реакційного центра (атома Карбону зв'язку $C=N$) і, відповідно, полегшення атаки по ньому близькорозташованої гідроксильної групи.

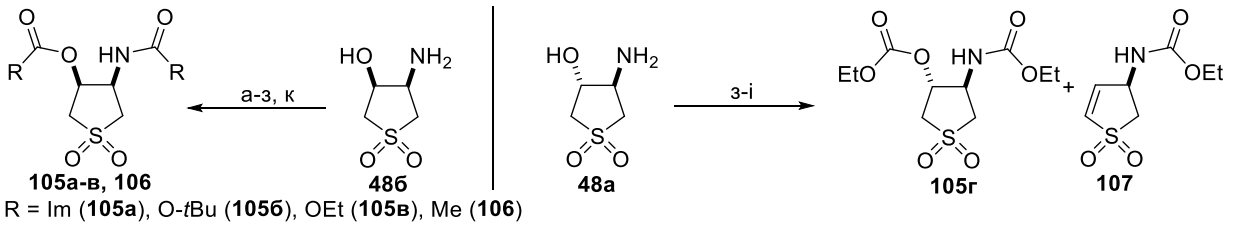
Таблиця 4

Склад таутомерних сумішей (мольн. %) для сполук **103а,б,г,з,і за даними спектрів ЯМР 1H ($CDCl_3$, 25°C) та відповідні σ -константи Гаммета**

Тауто-мер	 103г	 103з	 103б	 103а	 103і
а (імін)	11	30	47	49	90
б (цикл)	48	36	30	28	7
в (цикл)	41	34	23	23	3
КГ (σ_{para})	0.81	—	0.15	0	-0.28

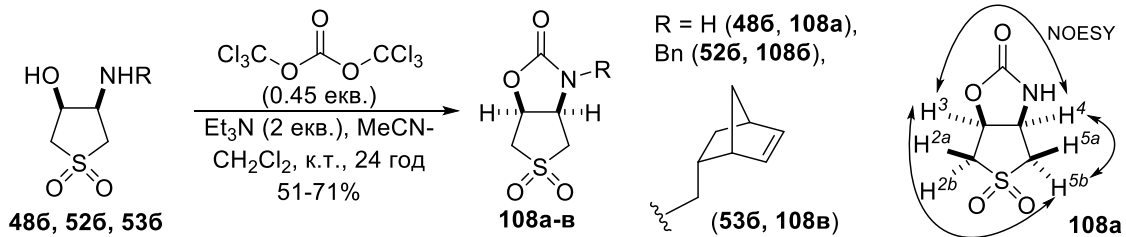
Додатковим підтвердженням цього факту мав би бути продукт взаємодії між аміноспиртом **48б** та 2,4,6-тринітробензальдегідом, але у відповідній тест-реакції нами виділено лише вихідні речовини. Є відомості про стабілізацію оксазолідинової форми за рахунок замісника при атомі Нітрогену, але у нашому випадку реакція відповідного *N*-бензильного *цис*-аміноспирту **52б** з 4-фторбензальдегідом не відбувалася взагалі. Вимірювання спектрів ЯМР 1H , ^{13}C та ^{19}F продукту **104** очікувано показує наявність виключно однієї імінної форми типу **а** (сигнал ядра ^{19}F при -107.2 м.ч.). На відміну від свого геометричного ізомеру **103б**, імін **104** не схильний до таутомерних перетворень ні у розчині дейтерохлороформу, ні у розчині дейтеродиметилсульфоксиду. Імовірно, причиною цього є певні просторові перешкоди, які мають місце при циклізації *транс*-3,4-дизаміщених сульфоланів.

В ході розробки умов синтезу сульфоланвмісних 1,3-оксазолідин-2-онів нами досліджено взаємодію аміноспиртів **48а,б** з рядом «циклізуючих реагентів», таких як сечовина, CDI, диметилкарбонат, *Вос*-ангідрид та етилхлорформат (умови а-й). В жодних з умов циклічного продукту виділено не було. При взаємодії аміноспиртів **48а,б** з CDI, *Вос*-ангідридом та етилхлорформатом в умовах б, д-к утворюються відповідні *біс*-похідні **105а-г**, **106** та в ряді випадків (умови з-і) продукт **107** (до 15%) шляхом основно-каталізованого відщеплення моноетилкарбонату.

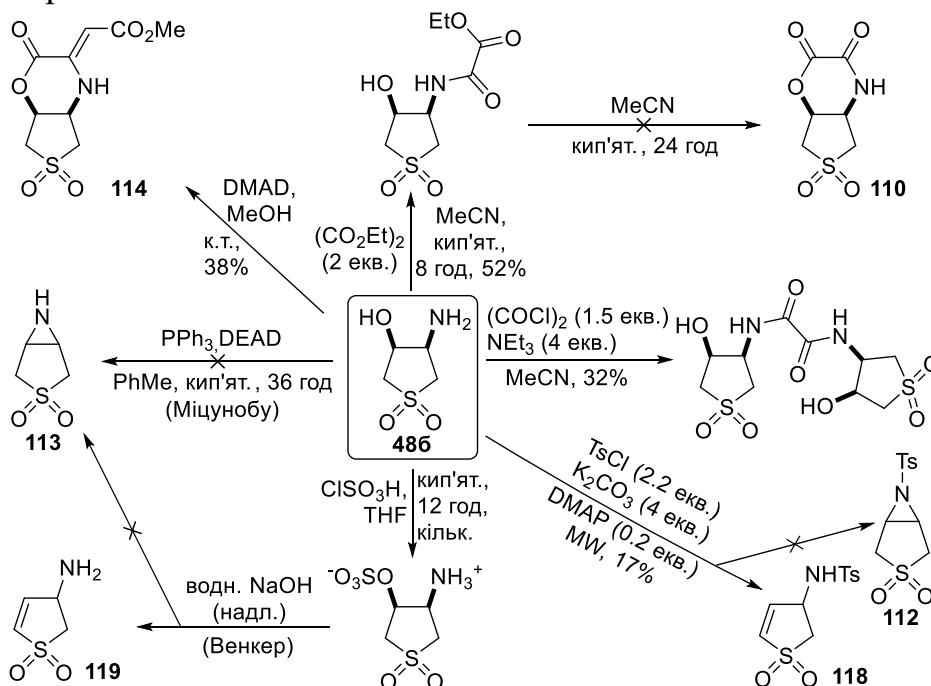


Умови: а) $(\text{NH}_2)_2\text{CO}$ (1 екв.), NH_3NO_2 , MW (650 W), 15 хв.; б) CDI (1 екв.), MeCN або CH_2Cl_2 , кип'ятіння, 8 год; в) Me_2CO_3 (1.25-3 екв.), NaOMe (10 мол%), PhH, кип'ятіння, 24 год; г) Me_2CO_3 (55 екв.), кип'ятіння, 24 год; д) Woc_2O (1.0-1.2 екв.), CH_2Cl_2 , Et_3N (1.0-1.2 екв.), к.т.; е) EtOCOSCl (5 екв.), K_2CO_3 (7.5 екв.), THF, кип'ятіння, 12 год; ж) EtOCOSCl (1 екв.), NaH (1.2 екв.), THF, кип'ятіння, 12 год; з) EtOCOSCl (5 екв.), K_2CO_3 (7.5 екв.), MeCN, к.т.; і) EtOCOSCl (1.5 екв.), K_2CO_3 (2.5 екв.), MeCN, кип'ятіння, 24 год; к) Ac_2O (1.3 екв.), Py, кип'ятіння, 40 год.

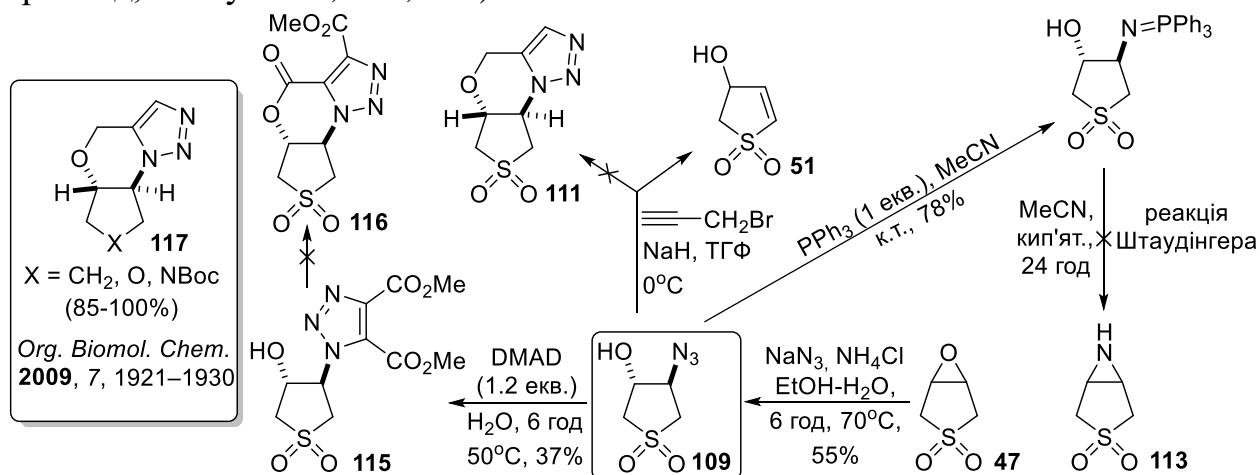
Цільові оксазолідиони **108a-в** вдалося одержати лише при дії на *цис*-аміноспирти **486**, **526**, **536** найбільш сильного карбонілюючого реагенту – трифосгену. Наші експерименти підтверджують ключову роль стеричних перешкод у формуванні сполучення двох п'ятичленних гетероциклів по *транс*-типу, оскільки в реакції *транс*-аміноспирту **48a** з трифосгеном виділено лише відповідну сечовину з двома гідрокисульфолановими фрагментами.



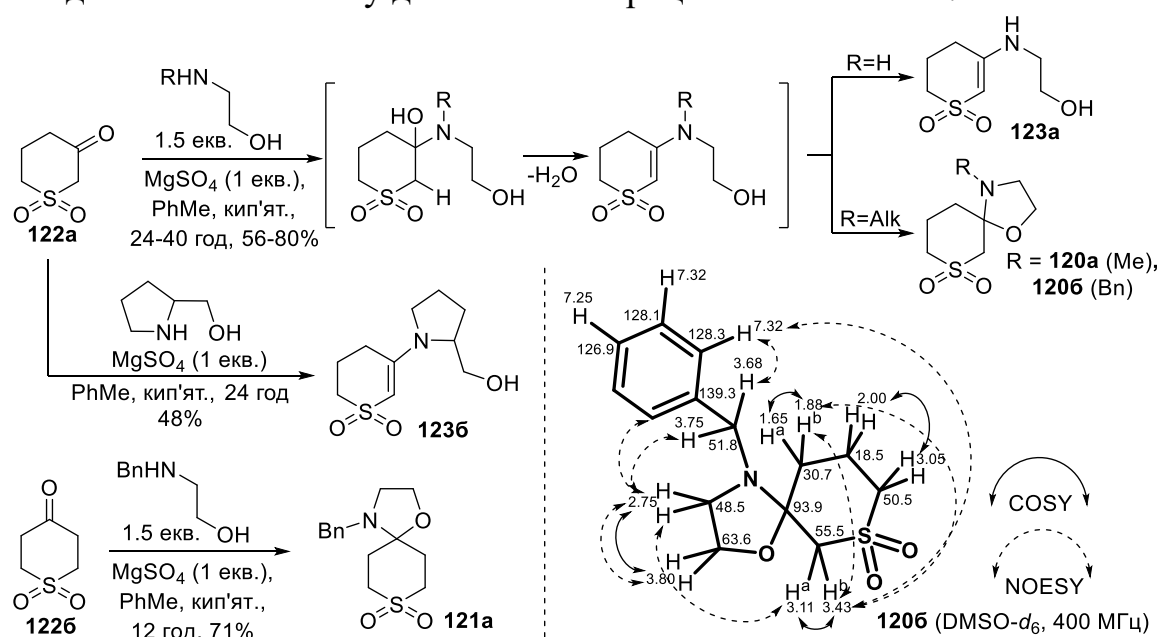
Виходячи з продукту азидолізу **109** та амінолізу **486** епоксида **47**, нами було апробовано ряд підходів до синтезу морфолінових та азиридинових похідних сульфолану **110-113**. З усіх випробуваних методів лише реакція *цис*-аміноспирту **486** з DMAD приводить до утворення циклічного продукту – відповідного морфолін-2-ону **114**. Аналогічні морфоліни одержано також із *цис*-аміноспиртів **526**, **536**. Встановлено, що у випадку *транс*-аміноспиртів **48a** та **52a** відбувається лише приєднання аміногрупи до DMAD без подальшої гетероциклізації відповідного похідного фумарової кислоти.



Реакція азидоспирту **109** з DMAD прогнозовано дає триазол **115**, подальша циклізація якого у морфолін-2-он **116** не відбувається в жодних відомих з літератури умовах для реакцій цього типу. Синтез морфоліну **111** шляхом обробки азидоспирту **109** гідридом натрію з подальшою дією пропаргілброміду дає лише алільний спирт **51** (елімінування HN_3), хоча відомо, що синтез аналогічних сполук **117** ($\text{X} = \text{CH}_2, \text{O}, \text{NBoc}$) з високими виходами проходить саме з *транс*-похідними. На наш погляд, синтез 3-6 членних оксагетероциклів, конденсованих з сульфолановим по 3,4-положенню, виходячи з *транс*-3,4-дизаміщених сульфоланів, має ряд особливостей, які перешкоджають реалізації циклізацій такого типу. Це, по-перше, стеричні перешкоди до утворення напружених (азиридиновий) або конформаційно-ригідних циклів (морфолін-2-оновий, морфолін-2,3-діоновий, 1,3-оксазоліновий, 1,3-оксазолідин-2-оновий) і, по-друге, наявність у вихідних сполуках активних СН-кислотних центрів в α -положеннях сульфоланового гетероциклу. Останні в умовах основно-каталізованих циклізацій часто сприяють утворенню похідних 2-сульфолену (наприклад, сполуки **51**, **118**, **119**).



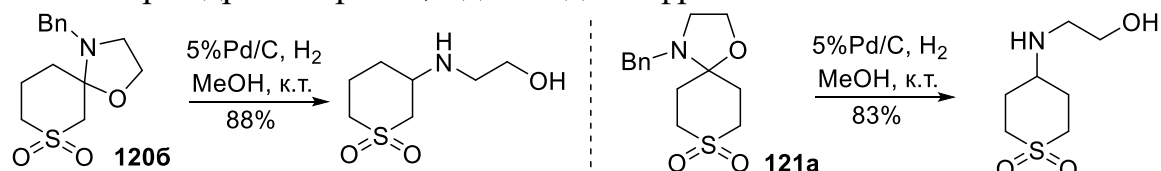
Досліджуючи більш конформаційно рухливі 6-ти членні аналоги сульфолану, нами знайдено спосіб синтезу двох нових спіроциклічних систем.



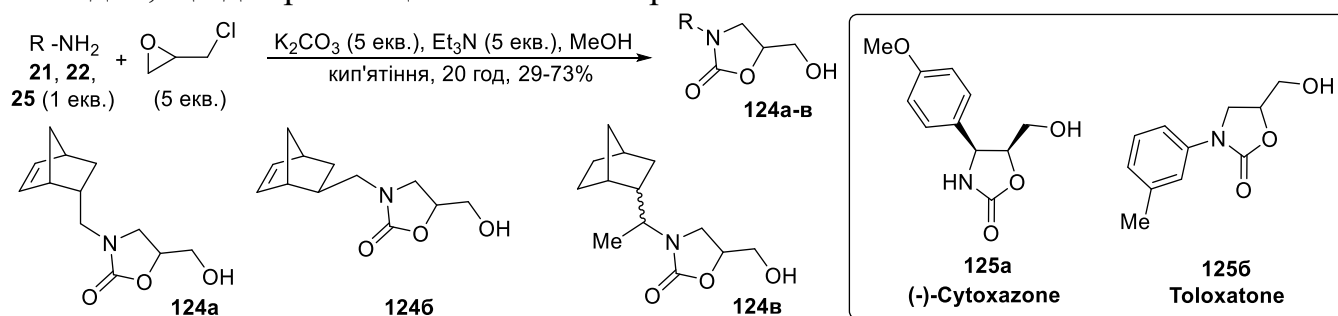
Оскільки реакції кетону **122a** з одержаними нами раніше аміноспиртами **30o**, **526**, **78** не відбувались (виділено вихідні речовини), відповідні похідні 1-окса-7-тіа-4-

азаспіро[4.5]декан-7,7-діоксиду **120a,б** та 1-окса-8-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-8,8-діоксиду **121a** одержано реакцією N-заміщених аміноетанолів з β - та γ -кетосульфонами **122a,б**. Показано, що реакція незаміщеного аміноетанолу, як і 2-гідроксиметилпіролідину, закінчується утворенням енамів **123a,б**.

На відміну від гідроксимінів ряду сульфолану **103a-і**, сполуки **120a,б** як у розчині CDCl_3 , так і $\text{DMCO-}d_6$ не зазнають кільцево-ланцюгової таутомерії (дані ЯМР ^1H). Знайдено, що відновлення спіросполук **120б** та **121a** воднем у присутності паладієвого каталізатора веде, окрім дебензилювання, до руйнування спіро-1,3-оксазолідинового циклу, що відкриває шлях до синтезу нових аміноспиртів, які включають тетрагідротіопіран-1,1-діоксидний фрагмент.

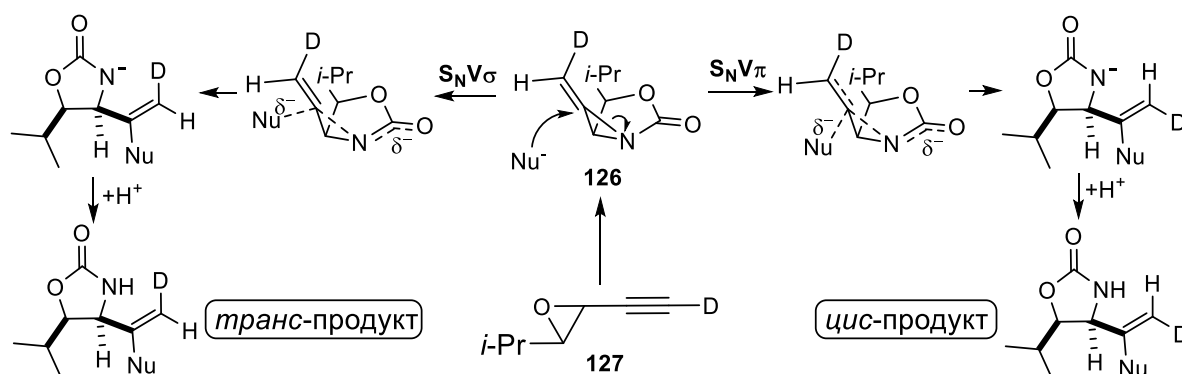


Відомо, що базовими вихідними сполуками для побудови 1,3-оксазолідин-2-онів, зазвичай, є віцинальні аміноспирти, тоді як кількість методів, що ґрунтуються на використанні епоксидних сполук значно менша. Можливість розробки однореакторного методу синтезу каркасних оксазолідин-2-онів **124a-в** привернула нашу увагу з огляду на їх структурну близькість до природного цитокінового модулятора Цитоксазону **125a** та антидепресанта Толоксатону **125б**. Взаємодія ЕХГ з біциклічними амінами **21**, **22**, **25** привела до продуктів **124a-в**, у той час як аміни адамантанового ряду (1-аміноадамантан **26** та 1-(1-адамантил)етанамін **28**) виявилися пасивними. Ймовірно, як і у реакції гліцидилування сульфонамідів **6a**, **6г**, **6д** стеричний фактор відіграє вирішальну роль. Цікаво зазначити, що продукт цієї реакції має на один атом Карбону більше, ніж у вихідних речовинах (ЕХГ та амін): очевидно, що джерелом цього атома є карбонат-аніон.

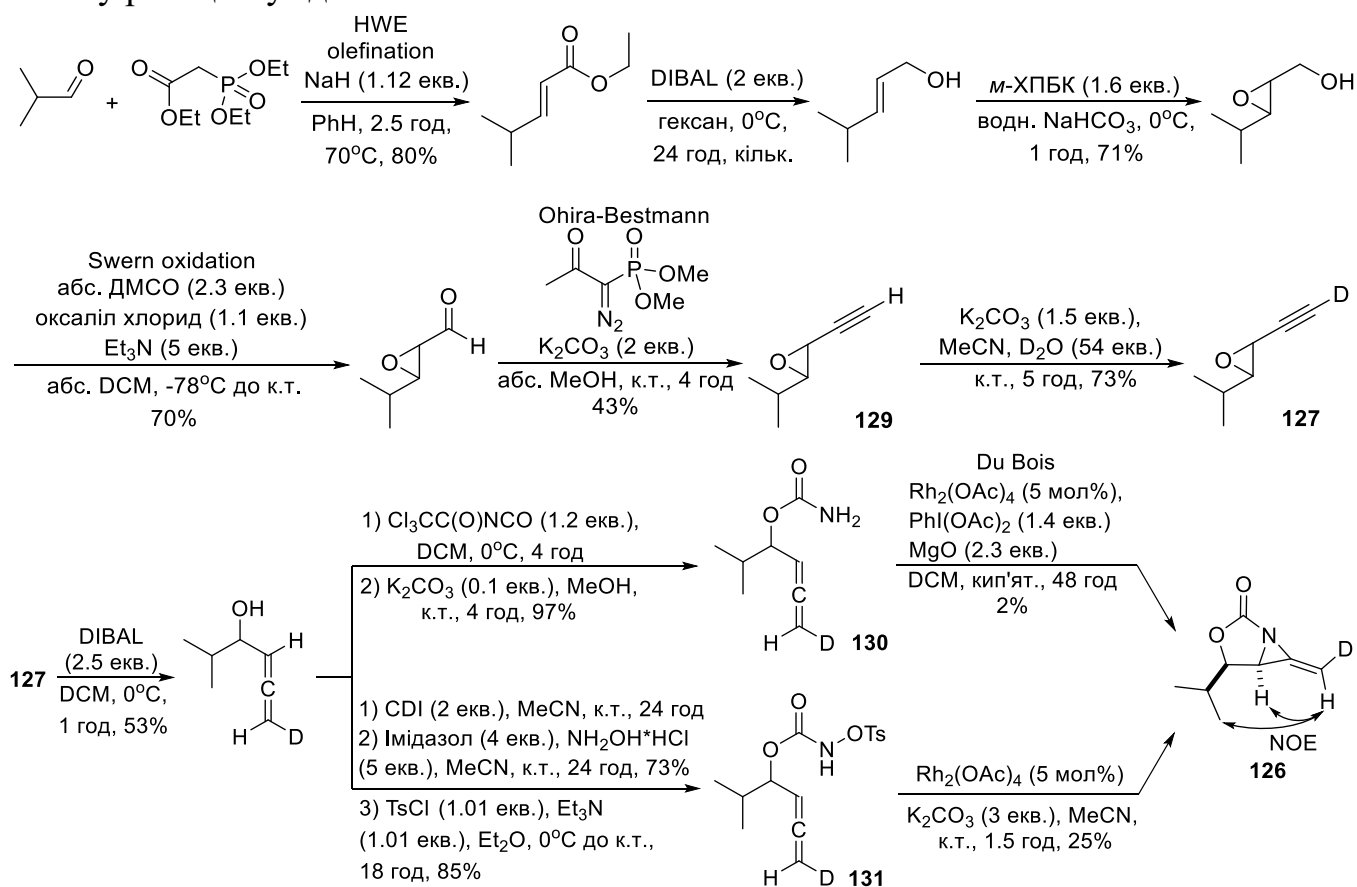


П'ятий розділ розкриває питання участі алкінілепоксидів у каталітичному синтезі азиридинів, оксазолідин-2-онів та фуранів.

Можливість використання біциклічних метиленазиридинів (МА) у синтезі багатьох тропанових алкалоїдів, аміноцукрів, індолізидинів, хінуклідинів свідчить про їх високу перспективність як реагентів. З метою дослідження стереохімічних особливостей їх реакцій вінільного нуклеофільного заміщення ($\text{S}_\text{N}\text{V}$) першочерговою задачею була розробка методу синтезу міченого дейтерієм «модельного» метиленазиридину $\text{MA-}d_1$ **126** на основі алкінілепоксиду **127**. Згідно [Acc. Chem. Res. **2009**, *42*, 993] особливості будови кінцевих продуктів (*цис* або *транс*) вказують на відповідний субтип досліджуваної реакції: $\text{S}_\text{N}\text{V}\sigma$ або $\text{S}_\text{N}\text{V}\pi$.

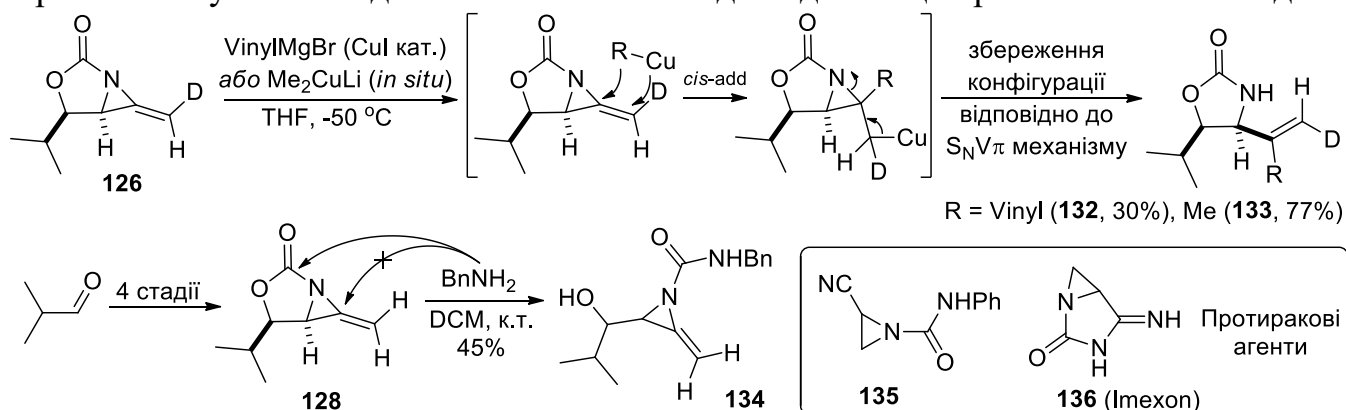


Низка експериментів привела до розробки 10-ти стадійного шляху синтезу продукту **126** (при цьому, виходячи з того ж ізобутиральдегіду для синтезу недейтерованого аналога **128** потрібно лише 4 стадії). Маршрут синтезу включає цілий ряд сучасних відомих іменних реакцій, таких як олефінування Хорнера-Водсворта-Еммонса (HWE olefination), окислення за Сверном (Swern oxidation), гомологізація Сейферта-Гілберта (Seyferth-Gilbert homologation) в модифікації Охіри-Бестманна та азиридиновання за ДюБуа (Du Bois' intramolecular aziridination). Алкінілепоксиди **127** та **129** є ключовими інтермедіатами цього синтезу, оскільки саме їх структура зумовлює необхідну для подальшого дослідження стереохімічну будову продукту **126**. Показано, що карбамат **130** трансформується в цільовий азиридин **126** з виходом лише 2%, кращі результати (25%) дає використання відповідного N-тозилоксикарбамату **131**. Запропоновано механізм, який пояснює більшу реакційну здатність останнього.

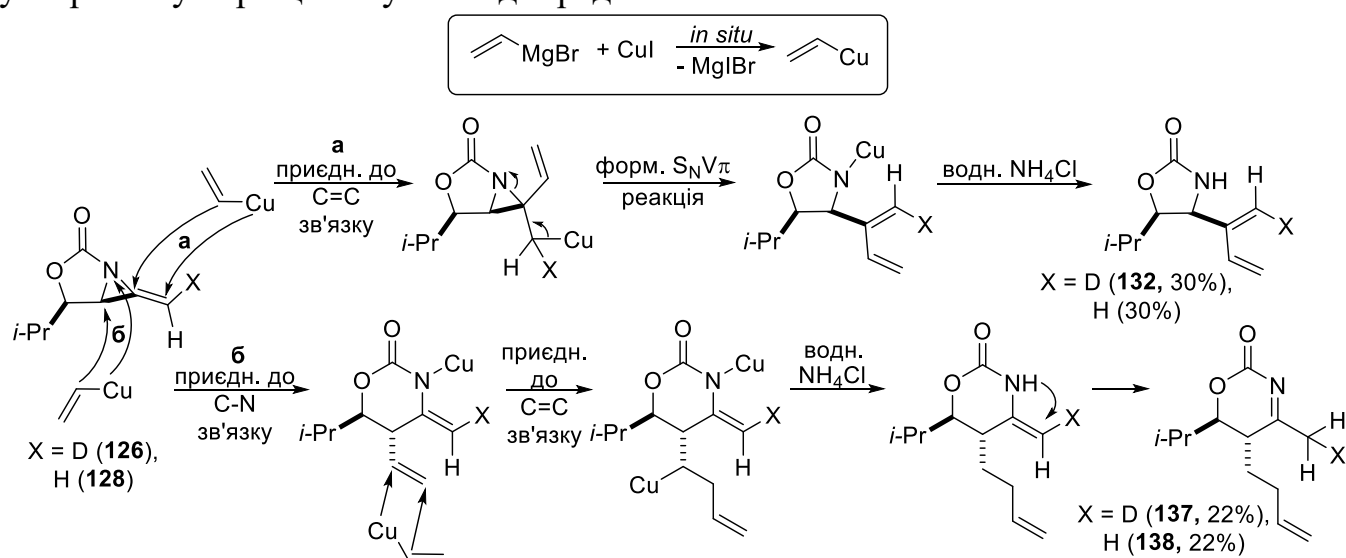


Із залученням сучасних можливостей двовимірної спектроскопії ЯМР та NOE експериментів було однозначно показано, що продуктами взаємодії MA- d_1 **126** з

вінілмагнійбромідом та диметилкупратом літію є сполуки **132**, **133** відповідно. Взаємодія азиридину **126** з бензиламіном не досліджувалась, оскільки тест-реакція недейтерованого метиленазиридину **128** привела до небажаного результату (не $S_NV\pi$ процес). У вказаних умовах більш лабільним виявився не азиридиновий, а оксазолідиноновий фрагмент, тому продуктом є відповідна азиридинілсечовина **134**. Структурна близькість останньої до відомих протиракових агентів **135**, **136** має певні перспективи у плані подальших біологічних досліджень цієї речовини та її похідних.

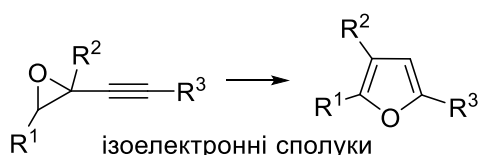


В реакціях МА **126**, **128** з вінілмагнійбромідом нам також вдалося виділити та охарактеризувати (2D ЯМР) мінорні продукти **137**, **138**. Запропонований механізм їх утворення у спрощеному вигляді представлено на схемі:



На нашу думку, реалізація виключно $S_NV\pi$ напрямку реакції стала можливою завдяки наявності електроноакцепторного замісника (оксазолідинонового фрагмента) при подвійному зв'язку, який стабілізує перехідний стан із залишковим негативним зарядом, локалізованим на β -атомі Карбону. З іншого боку, перпендикулярній (out-of-plane) атаці нуклеофілу сприяє загальна геометрія вихідної молекули МА. Отримані результати дозволяють прогнозувати будову продуктів трансформації азиридинів цього типу, що матиме вирішальне значення при розробці стратегій повного синтезу складних природних сполук, виходячи з метиленазиридинів.

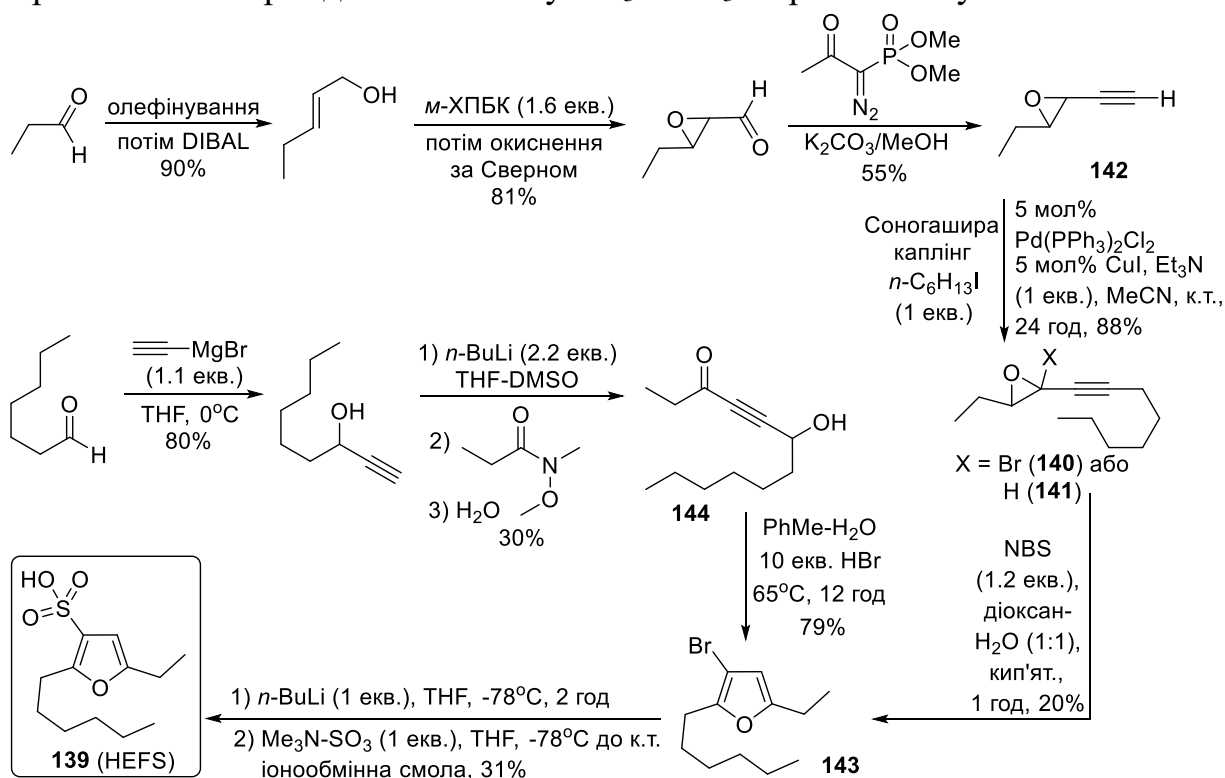
Синтез складних природних сполук залишається одним з головних трендів органічної хімії. Оскільки багато сучасних досліджень ведеться в напрямку пошуку ефективних методик циклоізомеризації алкінілепоксидів у речовини фуранового ряду (враховуючи ізоелектронність їхніх структур), цільову сполуку для синтезу обрано



саме з похідних фурану. Нашу увагу привернула природна речовина **139** (HexylEthylFuranSulfonic acid, «HEFS»), яку в 1988 році уперше виділено із земляних черв'яків виду *Eisenia veneta*, але до наших

досліджень не було синтезовано в лабораторії. Ця кислота виконує функцію природного регулятора згортання крові, інгібітору агрегації тромбоцитів та інгібітору вазоконстрикції (звуження судин) у хребетних [*Environ. Toxicol. Chem.* **2002**, *21*, 1966]. Вона є унікальним метаболітом, який захищає земляних черв'яків, які є найважливішим компонентом живої біомаси нашої планети, від згубної дії рослинних поліфенолів [*Nature Comm.* **2015**, *6*, 7869].

Найкращим стартовим матеріалом для синтезу «HEFS» мав би бути епоксид **140**, але, оскільки сполуки з таким типом взаємного розташування атома галогену, епоксидного циклу та потрійного C≡C зв'язку в літературі не описано, і у додаток вони, напевно, мали б бути нестійкими, ми вирішили використати більш синтетично доступний епоксид **141** (синтез епоксиду **142** аналогічно сполуці **129**, далі стандартний Соногашира-каплінг з *n*-гексилйодидом). На жаль, і він не став практично застосовним для цієї мети синтоном. Його циклоізомеризація у присутності NBS приводила до ключового інтермедіату **143** з виходами, які не перевищували 20% (основним продуктом прогнозовано виявився 2-етил-5-гексилфуран). Випробувавши чотири принципово різні підходи до синтезу бромфурану **143**, ми показали, що більш вдалою вихідною речовиною для його синтезу є кетоспирт **144**, бромциклізація якого дає сполуку **143** з високим (79%) та легковідтворюваним виходом. Обмін галогену на сульфогрупу здійснено дією на літійорганічний інтермедіат комплексу Me₃N·SO₃ в криогенних умовах.



Таким чином, нами розроблено чотирьохстадійний метод синтезу «HEFS», який завдяки своїм гнучким синтетичним можливостям відкриває широкі перспективи для цільового одержання його численних синтетичних аналогів та детального вивчення

їх біологічних властивостей в подальшому. *PASS online* прогноз свідчить про широкий біологічний потенціал сполуки **139**. Високі індекси вірогідності прояву біологічної дії (Pa) мають антишемічна (0.879), антигеморагічна (0.873), вазопротекторна (0.803), антигіпертензивна (0.618) активності.

Шостий розділ дисертації підводить підсумки біологічних випробувань деяких синтезованих сполук і присвячений вивченню нейротропної (анальгетичної, протисудомної, антигіпоксичної, транквілізуючої та в ряді випадків протизапальної) (18 сполук), протиракової (4 сполуки) та антибактеріальної (23 сполуки) активності, а також *in silico* скринінгу нових потенційних інгібіторів протеїнкіназ CK2 та FGFR-1 серед синтезованих та віртуальних сполук (близько 2500 сполук).

В групі каркасних аміноспиртів та сульфонамідів знайдено сполуки з високою анальгетичною активністю, які в ряді випадків перевершують препарати порівняння анальгін (сполука **25, 61б**) та диклофенак натрію (сполуки **11б, 25, 30о, 37з, 38б, 61б, 61д**). Значна транквілізуюча дія (>110%) притаманна сполукам **38б, 39, 57а,б, 61б**. Показано, що противірусний засіб дейтифорин **25** проявляє помірну протизапальну дію на рівні парацетамолу. В групі сульфоланвмісних похідних знайдено речовини, які проявляють антибактеріальну та антигрибкову активність, перевершуючи препарат порівняння триметоприм у 1.5-2.5 рази (сполуки **51, 53б, 54б, 100, 114**). В *in vitro* тестах, проведених на 60-ти лініях ракових клітин людини, сполуки **52а,б, 61б, 100** виявили помірну протиракову активність, діючи в основному на клітини SNB-75, OVCAR-5, UO-31, HCT-116, SK-MEL-5, UACC-257, HOP-92, HCC-2998, SW-620 та MDA-MB-468.

В експериментальній частині (розділ 7) наведено опис використаного обладнання, методики проведених експериментів та спектральні дані нових сполук. Будова сполук **1а, 2ж, 4ї, 5а, 30г, 30о, 37ж, 43б, 48а,б, 52б, 53а,б, 61б, 62, 70, 72, 73а, 74а,б, 101, 103б, 105б, 105г, 108а, 109, 115, 120б, 126, 132, 133, 134, 137, 138, 143** надійно підтверджена сукупністю спектрів ЯМР ^1H , ^{13}C , COSY, HMQC (або HSQC), а у ряді випадків додатково HMBC, DEPT, TOCSY, NOE та NOESY спектрами.

ВИСНОВКИ

У роботі встановлено, що аміноспиртові похідні термінальних епоксидів (2,3-епоксипропілових етерів, 4-нітрофенілоксирану) у порівнянні з похідними епоксидів, конденсованих з гетероциклічним або карбоциклічним фрагментом (3,4-епоксисулфолан, діепоксид дициклопентадієну) мають вищу реакційну здатність та більший спектр можливих трансформацій за участю широкого кола циклізуючих реагентів. Розроблено фундаментальні основи синтезу нових тетрагідротіофен- та тетрагідротіопіран-1,1-діоксидів, анельованих або заміщених 1,3-оксазолідиновим, 1,3-оксазолідин-2-оновим, 1,3-оксазоліновим та морфоліновим фрагментом.

1. На зниження реакційної здатності сульфон- і карбоксамідів у реакції гліцидилування в ряду: сульфонілсечовини ряду адамантану \approx сульфонілсечовини ряду норборнану > сульфонаміди ряду норборнену(нану) > сульфонаміди ряду адамантану > 1,5-бензодіазепін-2-они > карбоксаміди ряду норборнену найбільш суттєво впливає просторова доступність реакційного центра (групи NHSO_2 або $\text{NH}\text{C}(\text{O})$). При близькій стеричній доступності реакційна здатність підвищується зі зростанням сили відповідної NH -кислоти.

2. Утворення N-(2,4-динітрофеніл)біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметил-аміну при взаємодії 2,4-динітрофенілгліцидилового етеру з біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметиламіном обумовлено додатковою стабілізацією відповідного σ -комплексу Мейзенгеймера (S_NAr) за рахунок наявності двох сильних електроноакцепторних груп та водневого зв'язку між аміногрупою і атомом Оксигену орто-розташованої нітрогрупи.

3. При взаємодії еквімолярних кількостей первинних амінів з арилгліцидиловими естерами, разом з аміноспиртами, в значній кількості (до 48%) утворюються продукти наступної взаємодії аміноспиртів з оксиранами (амінодіоли). Квантово-хімічними методами підтверджено наявність додаткової стабілізації перехідного стану, що сприяє утворенню амінодіолів.

4. Аміноліз 3,4-епоксисульфолану амоніаком, на відміну від його аналогів (1,2-епоксициклопентану, 3,4-епокситетрагідрофурану, N-заміщених 3,4-епокси-піролідинів), проходить через стадію основно-каталізованої ізомеризації в 4-гідрокси-2-сульфолан з подальшими конкуруючими процесами його димеризації та приєднання молекул аміну та гідроксид-аніонів до активованого подвійного зв'язку з утворенням сумішей *цис/транс*-аміноспиртів (основні продукти) та дигідрокси-сульфоланів (побічні продукти).

5. Реакція діепоксиду дициклопентадієну з амоніаком, бензиламіном та діалкіламінами є двостадійним процесом (подвійний аміноліз). На регіоселективність першої стадії (аміноліз епоксидциклопентанового фрагмента) критично впливає розмір нуклеофілу. Друга стадія (гетероциклізація) завжди нерегіоселективна і дає суміш відповідних ізомерних дигідроксиамінів; у випадку діалкіламінів взаємодія супроводжується деалкілюванням. Таким чином, реакція з алкіл- та діалкіламінами приводить до похідних октагідро-1*H*-2,5-епіміно-4,7-метаноінденової азаполіциклічної системи, а взаємодія з амоніаком додатково дає декагідро-2,4-метанопенталено[1,6-*bc*]пірол як мінорний продукт.

6. Гетероциклізація 2-аміно-1-(4-нітрофеніл)етанолу під дією похідних вугільної, щавлевої, ацетилендикарбонної та хлороцтової кислоти, а також моно- і діальдегідів приводить до одержання нових 1,3-оксазолідин-2-онових, морфолінових та 1,3-оксазолідинових похідних. Уведення в структуру вихідного аміноспирту конформаційно обмеженого норборненового фрагмента утруднює синтез морфолінонових та -діононих похідних.

7. Гетероциклізації *цис*- і *транс*-4-аміно-3-гідроксисульфоланів мають наступні особливості:

(а) на відміну від *транс*-N-моноацильованих аміноспиртових похідних, їх *цис*-ізомери шляхом внутрішньомолекулярної гетероциклізації в присутності хлористого тіонілу утворюють відповідні *цис*-1,3-оксазоліни;

(б) *цис*- і *транс*-аміноспирти сульфоланового ряду під дією формальдегіду утворюють оксазетероцикли різного розміру. *цис*-Аміноспирти легко дають очікувані 1,3-оксазолідини, *транс*-орієнтація замісників перешкоджає замиканню п'ятичленного оксазолідинового циклу і веде до одержання більш конформаційно рухливих семичленних циклів (1,3,5-оксадіазепанового та 1,3,5-діоксазепанового);

(в) при взаємодії *цис*- і *транс*-4-аміно-3-гідроксисульфоланів з ароматичними альдегідами в усіх випадках спостерігається утворення відповідних *віс*-

гідроксиімінів. На прикладі *цис*-4-(*E*-(4-фторбензиліден)аміно)-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксиду показано, що у розчині CDCl_3 він існує у рівновазі з двома циклічними таутомерами, тоді як ізомерний йому *транс*-імін не схильний до аналогічних таутомерних перетворень. На арилпохідних *цис*-ряду показано, що у розчині $\text{DMSO}-d_6$ основним компонентом є відповідні *цис*-4-(*E*-арилметиленаміно)-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксиди; зміна розчинника на CDCl_3 , як і уведення електроноакцепторних замісників у бензолне кільце, сприяє збільшенню вмісту циклічних (1,3-оксазолідинових) форм;

(г) найефективнішим реагентом для перетворення сульфоанвмісних *цис*-аміноспиртів у відповідні 1,3-оксазолідин-2-онові та морфолін-2-онові похідні є трифосген та диметилацетилендикарбоксилат. *транс*-Аміноспирти дають при цьому лише відкритоланцюгові продукти, відповідні гідроксисечовини та амінопохідні фумарової кислоти.

8. Реакції N-заміщених 2-аміноетанолів з циклічними β - та γ -кетосульфонами є методом синтезу двох нових спіроциклічних систем: 1-окса-7-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-7,7-діоксидної та 1-окса-8-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-8,8-діоксидної. Незаміщений аміноетанол та 2-гідроксиметилпіролідин реагують подібно до первинних амінів і дають відповідні енаміни замість продукту спіроциклізації. Відновлення N-бензильних похідних спіросполук воднем у присутності паладієвого каталізатора веде до руйнування 1,3-оксазолідинового циклу, що відкриває шлях до синтезу аміноспиртів, які включають тетрагідротіопіран-1,1-діоксидний фрагмент.

9. Мультикомпонентна реакція епіхлоргідрину з норборнан(нен)вмісними амінами та поташем є методом синтезу нових похідних 5-(гідроксиметил)оксазолідин-2-ону – структурних аналогів природного цитокінового модулятора Цитоксазону та антидепресанта Толоксатону.

10. Алкінілєпоксиди є ключовими вихідними речовинами для синтезу мічених дейтерієм оксазолідин-2-он-метиленазиридинів. Реакції вінільного нуклеофільного заміщення біциклічних метиленазиридинів під дією вінілмагнійброміду та диметилкупрату літію відбуваються у відповідності до стереохімії $\text{S}_\text{N}\text{Vл}$ механізму і приводять до 4-вініл заміщених оксазолідин-2-онів. Реакція з бензиламіном супроводжується руйнуванням оксазолідин-2-онового фрагмента і дає відповідну азиридинілсечовину.

11. Отримано нові дані з нейротропної активності аміноспиртів, сульфонамідів, гідроксисульфонамідів та сульфонілсечовин з каркасними фрагментами, виявлено сполуки-лідери зі значною анальгетичною, протисудомною і транквілізуючою активністю. При вивченні протиракової та антибактеріальної активності знайдено речовини, які представляють значний інтерес для подальшого поглибленого вивчення їх біологічних властивостей.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Монографії та розділи у монографіях:

1. Касьян Л.И. Оксазагетероциклы на основе аминоспиртов, эпоксидов и азиридинов / Л.И. Касьян, **В.А. Пальчиков**, А.В. Токарь. – Д.: Изд-во ДНУ, 2012. – 644 с. ISBN 978-966-551-388-9 (*Збір, аналіз та систематизація літературних даних, написання розділів 5-7, підготовка монографії до видання*).
2. Zhurakovskiy O. Synthesis of N,O,S-heterocycles by one-pot reactions of epoxides, aziridines and oxaziridines (Chapter 5) in *Advances in Organic Synthesis* (Ed.: Prof. Attar-Rahman, FRS) / O. Zhurakovskiy, **V. Palchykov**. – Bentham Science Pub. – 2018. – Vol. 9. – P. 147-248. ISBN 978-1-68108-696-5 (*Збір, аналіз та систематизація літературних даних, написання підрозділів які стосуються гетероциклізації епоксидів та азиридинів, підготовка розділу до видання*).

Наукові праці у наукових фахових виданнях України:

3. Заровна І.С. Особливості взаємодії ізомерних 4-амінотетрагідротіофен-3-ол-1,1-диоксидів з деякими С-електрофільними реагентами / І.С. Заровна, А.В. Токар, **В.О. Пальчиков** // Вісник Дніпропетровського університету. Хімія. – 2014. – Т. 22, вип. 2. – С. 39-46. (*Планування наукового дослідження, обговорення його результатів, участь в інтерпретації спектрів ЯМР, наукове керівництво роботою І.С. Заровної*).
4. Новые оксазолины с сульфолановым фрагментом / И.С. Заровная, И.В. Садкова, И.В. Кулаков, П.Г. Дульнев, **В.А. Пальчиков** // Вісник Дніпропетровського університету. Хімія. – 2013. – Т. 21, вип. 20. – С. 21-30. (*Планування наукового дослідження, обговорення його результатів, участь в інтерпретації спектрів ЯМР, наукове керівництво роботою І.С. Заровної*).
5. Заровная И.С. N-Замещенные 5-гидроксиметил-1,3-оксазолидин-2-оны – аналоги цитоксазона / И.С. Заровная, **В.А. Пальчиков** // Вісник Дніпропетровського університету. Хімія. – 2012. – Т. 20, вип. 18. – С. 96-100. (*Планування наукового дослідження та обговорення його результатів, участь в інтерпретації спектрів ЯМР, наукове керівництво роботою І.С. Заровної*).
6. Синтез и нейротропная активность соединений, включающих норборненовый и сульфолановый фрагменты / **В.А. Пальчиков**, Е.Т. Зленко, П.Г. Дульнев, А.О. Касьян, О.В. Крищик, И.С. Пришляк, И.Н. Тарабара, Л.И. Касьян // Журн. орган. и фарм. химии. – 2011. – Т. 9, вып. 4. – С. 31-37. (*Синтез частини сполук, участь в обговоренні результатів експерименту та написання статті, наукове керівництво роботою І.С. Заровної (Пришляк)*).
7. Сульфонилмочевины на основе дейтифорина и их производные / А.В. Токарь, С.А. Придьма, **В.А. Пальчиков**, А.А. Грищенко, И.В. Садкова, Л.И. Касьян // Вопросы химии и химической технологии. – 2011. – № 2. – С. 14-18. (*Участь у плануванні наукового дослідження, обговоренні його результатів, інтерпретації спектральних даних та написанні статті*).
8. Пальчиков В.А. Окись *n*-нитростирола и методы ее синтеза / **В.А. Пальчиков** // Вісник Дніпропетровського університету. Хімія. – 2011. – Т. 19, вип. 17. – С. 54-62.

9. Синтез глицидильных производных замещенных аминокрамадантанов / Л.И. Касьян, С.А. Придьма, **В.А. Пальчиков**, А.В. Токарь, В.И. Чернявская // Вопросы химии и химической технологии. – 2010. – № 3. – С. 16-22. (*Участь у плануванні наукового дослідження, обговоренні його результатів, інтерпретації спектральних даних та написанні статті*).
10. Взаимодействие эпихлоргидрина с сульфонидами норборненового ряда / С.А. Придьма, **В.А. Пальчиков**, А.О. Касьян, В.Е. Рыбалко, Л.И. Касьян // Вопросы химии и химической технологии. – 2010. – № 2. – С. 18-22. (*Участь у плануванні наукового дослідження, обговоренні його результатів, інтерпретації спектральних даних та написанні статті*).
11. Взаимодействие галогенсодержащих арилглицидиловых эфиров с бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-эндо-2-илметиламином / Л.И. Касьян, С.А. Придьма, Л.Д. Карат, **В.А. Пальчиков**, С.В. Третьяков, М.С. Чередниченко, Л.К. Святенко, С.И. Оковитый // Вопросы химии и химической технологии. – 2010. – № 1. – С. 9-16. (*Участь у плануванні наукового дослідження, обговоренні його результатів, інтерпретації спектральних даних та написанні статті*).
12. Пальчиков В.А. Взаимодействие эпоксисульфоланов с азотсодержащими нуклеофильными реагентами. Реакционная способность и биологическая активность аминоспиртов и родственных соединений / **В.А. Пальчиков** // Вісник Дніпропетровського університету. Хімія. – 2010. – Т. 18, вип. 16. – С. 63-78.
13. Касьян Л.И. Синтез и аминолиз галогенсодержащих глицидиловых эфиров / Л.И. Касьян, **В.А. Пальчиков**, М.С. Чередниченко // Вісник Дніпропетровського університету. Хімія. – 2010. – Т. 18, вип. 16. – С. 55-63. (*Збір, аналіз та узагальнення літературних даних, участь у написанні огляду*).
14. Транквилизирующая активность и структура сульфонидами с каркасными фрагментами / Е.Т. Зленко, Л.И. Касьян, В.И. Мамчур, А.О. Касьян, С.А. Придьма, **В.А. Пальчиков**, Л.Д. Карат // Журн. орган. и фарм. химии. – 2009. – Т. 7, вып. 1. – С. 64-68. (*Участь у плануванні наукового дослідження, обговоренні його результатів, інтерпретації спектральних даних та написанні статті*).
15. Синтез N-глицидилсульфонидами с норборнановым каркасом / Л.И. Касьян, С.А. Придьма, А.В. Туров, **В.А. Пальчиков**, М.С. Чередниченко, О.В. Новак // Вопросы химии и химической технологии. – 2009. – № 4. – С. 17-21. (*Участь у плануванні наукового дослідження, обговоренні його результатів, інтерпретації спектральних даних та написанні статті*).
16. Пальчиков В.А. Сульфолансодержащие эпоксидные соединения. Методы синтеза и структура / **В.А. Пальчиков** // Вісник Дніпропетровського університету. Хімія. – 2009. – Т. 17, вип. 15. – С. 127-140.
17. Антигипоксическая активность карбонилсодержащих производных бициклических каркасных аминов / Е.Т. Зленко, Л.И. Касьян, С.А. Придьма, **В.А. Пальчиков**, Т.А. Козаревич, М.И. Стефаник // Вопросы химии и химической технологии. – 2008. – № 3. – С. 16-20. (*Участь в постановці задачі дослідження і обговоренні його результатів*).
18. Пальчиков В.А. Аминолиз эфиров, аминов и амидов с глицидильными фрагментами. Биологическая активность аминоспиртов / **В.А. Пальчиков**, Л.И. Касьян /

Вісник Дніпропетровського університету. Хімія. – 2008. – Т. 16, вип. 14. – С. 7-18. (Збір, аналіз та узагальнення літературних даних, написання огляду).

Наукові праці у зарубіжних наукових фахових виданнях:

19. Multigram scale synthesis of 3,4- and 3,6-dihydro-2H-thiopyran 1,1-dioxides and features of their NMR spectral behavior / R.M. Chabanenko, S.Yu. Mykolenko, E.K. Kozirev, **V.A. Palchykov** // Synth. Commun. – 2018. – Vol. 48, № 17. – P. 2198-2205. (Планування наукового дослідження, синтез β - та γ -кетосульфонів, написання статті).
20. Synthesis and characterization of sulfolane-based amino alcohols: A combined experimental and computational study / **V.A. Palchykov**, I.S. Zarovnaya, S.V. Tretiakov, A.V. Reshetnyak, I.V. Omelchenko, O.V. Shishkin, S.I. Okovytyu // J. Mol. Struct. – 2018. – Vol. 1157. – P. 149-158. (Планування наукового дослідження, синтез частини сполук, наукове керівництво роботою І.С. Заровної, написання статті).
21. Пальчиков В.А. Синтез тетрагидротиофен-1,1-диоксидов, аннелированных оксазолидин-2-оновым и морфолин-2-оновым циклами / **В.А. Пальчиков**, И.С. Заровная, П.Г. Дульнев // Журн. орган. химии. – 2018. – Т. 54, вып. 7. – С. 1055-1063. (Планування наукового дослідження, синтез частини сполук, наукове керівництво роботою І.С. Заровної, написання статті).
22. Синтез новой спироциклической системы: 1-окса-7-тиа-4-азаспиро[4.5]декан-7,7-диоксид / **В.А. Пальчиков**, А.А. Гапонов, Р.М. Чабаненко, С.Ю. Мыколенко // Журн. орган. химии. – 2018. – Т. 54, вып. 4. – С. 587-590. (Планування наукового дослідження, синтез спіросполук, написання статті).
23. Состав и реакционная способность продуктов аминолиза фенолглицидилового эфира бензиламином / **В.А. Пальчиков**, С.Ю. Мыколенко, А.Н. Пугач, Ф.И. Зубков // Журн. орган. химии. – 2017. – Т. 53, вып. 5. – С. 651-656. (Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, написання статті).
24. Synthesis, spectroscopic characterization, X-ray structure, and *in vivo* neurotropic activity of new 1,5-benzodiazepin-2-ones / А.А. Гапонov, Е.Т. Zlenko, S.V. Shishkina, O.V. Shishkin, O.M. Antypenko, S.V. Tretiakov, **V.A. Palchikov** // Med. Chem. Res. – 2016. – Vol. 25, № 9. – P. 1768-1780. (Аналіз і узагальнення результатів, синтез гліцидильних похідних, написання статті).
25. Заровная И.С. Синтез тетрагидротиофен-1,1-диоксидов, аннелированных оксазолидиновым циклом / И.С. Заровная, П.Г. Дульнев, **В.А. Пальчиков** // Журн. орган. химии. – 2015. – Т. 51, вып. 8. – С. 1218-1220. (Планування наукового дослідження, обговорення його результатів, участь в інтерпретації спектрів ЯМР, наукове керівництво роботою І.С. Заровної).
26. Пальчиков В.А. Аминопроизводные 2-(4-нитрофенил)оксирана в реакциях гетероциклизации / **В.А. Пальчиков** // Журн. орган. химии. – 2015. – Т. 51, вып. 8. – С. 1135-1139.
27. Unique metabolites protect earthworms against plant polyphenols / M. Liebeke, N. Strittmatter, S. Fearn, A.J. Morgan, P. Kille, J. Fuchser, D. Wallis, **V. Palchykov**, J. Robertson, E. Lahive, D.J. Spurgeon, D. McPhail, Z. Takáts, J.G. Bundy // Nature Commun. – 2015. – Vol. 6. – article number 7869. (Планування та розробка методів синтезу «NEFS», інтерпретація спектральних даних).

28. Пальчиков В.А. Синтез 2-бром-5-этилфурана и его неожиданная изомеризация / **В.А. Пальчиков**, Дж. Робертсон // Журн. орган. химии. – 2014. – Т. 50, вып. 9. – С. 1384-1386. (*Синтез ряду сполук, інтерпретація спектральних даних, написання статті*).
29. Пальчиков В.А. Синтез и аминолиз N-{(бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-эндо-2-ил)метил}-N-[(оксиран-2-ил)метил](7,7-диметил-2-оксобицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метан-сульфонамида / **В.А. Пальчиков**, С.А. Придьма, Л.И. Касьян // Журн. орган. химии. – 2014. – Т. 50, вып. 9. – С. 1328-1332. (*Синтез ряду сполук, інтерпретація спектральних даних, написання статті*).
30. *exo*-2,3-Epoxybicyclo[2.2.1]heptan-endo-5,6-dicarboximides: versatile starting materials for the preparation of oxazaheterocyclic cage compounds / **V.A. Palchikov**, I.N. Tarabara, O.V. Krishchik, I.V. Omelchenko, S.V. Shishkina, O.V. Shishkin, L.I. Kasyan // Monatsh. Chem. – 2014. – Vol. 145, № 7. – P. 1155-1163. (*Синтез ряду сполук, інтерпретація спектральних даних, написання статті*).
31. Zarovnaya I.S. Synthesis and neurotropic activity of novel sulfolane-containing cage sulfonamides / I.S. Zarovnaya, H.T. Zlenko, **V.A. Palchikov** // Eur. Chem. Bull. – 2014. – Vol. 3, № 6. – P. 543-547. (*Планування наукового дослідження, обговорення його результатів, синтез частини сполук, участь в інтерпретації спектрів ЯМР та написанні статті, наукове керівництво роботою І.С. Заровної*).
32. Синтез, структура и превращения N-(бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-эндо-2-илметил) N-[(оксиран-2-ил)метил]аренсульфонамидов / **В.А. Пальчиков**, С.А. Придьма, А.В. Токарь, А.В. Туров, И.В. Омельченко, О.В. Шишкин, Е.А. Голодаева, Л.И. Касьян // Журн. орган. химии. – 2013. – Т. 49, вып. 8. – С. 1141-1152. (*Участь у плануванні наукового дослідження, обговоренні його результатів та інтерпретації спектральних даних, написання статті*).
33. Пальчиков В.А. Морфолины. Синтез и биологическая активность / **В.А. Пальчиков** // Журн. орган. химии. – 2013. – Т. 49, вып. 6. – С. 807-831.
34. Экспериментальное и теоретическое изучение взаимодействия бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-эндо-2-илметиламина с 2-[(2-аллилфенокси)метил]-оксираном / **В.А. Пальчиков**, Л.К. Святенко, И.Н. Плахотный, Л.И. Касьян // Журн. орган. химии. – 2013. – Т. 49, вып. 5. – С. 704-708. (*Планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів та інтерпретація спектральних даних, написання статті*).
35. Пальчиков В.А. Синтез стереохимически чистых эндо- и экзо-2-аминометилнорборненов / **В.А. Пальчиков** // Журн. орган. химии. – 2012. – Т. 48, вып. 11. – С. 1508-1509.
36. Касьян Л.И. Азациклоалканы на основе эпоксидов и азиридинов / Л.И. Касьян, **В.А. Пальчиков**, Я.С. Бондаренко // Журн. орган. химии. – 2011. – Т. 47, вып. 11. – С. 1585-1622. (*Збір, аналіз та узагальнення літературних даних, участь у написанні огляду*).
37. Reactions of bicyclo[2.2.1]hept-5-ene-endo-2-ylmethylamine and nitrophenyl glycidyl ethers / L.I. Kasyan, S.A. Prid'ma, **V.A. Palchikov**, L.D. Karat, A.V. Turov, O. Isayev // J. Phys. Org. Chem. – 2011. – Vol. 24, № 8. – P. 705-713. (*Участь у плануванні наукового дослідження, обговоренні його результатів, інтерпретації спектральних даних та написанні статті*).

38. Синтез, структура и превращения N-(алкил-, бензил- и арилсульфонил)-N-[(оксиран-2-ил)метил]бицикло[2.2.1]гепт-5-енил-экзо-2-метиламинов / Л.И. Касьян, **В.А. Пальчиков**, С.А. Придьма, А.В. Туров, А.О. Касьян, А.В. Мазепа, В.Е. Рыбалко // Журн. орган. химии. – 2011. – Т. 47. – Вып. 7. – С. 980-988. (*Участь у плануванні наукового дослідження, обговоренні його результатів, інтерпретації спектральних даних та написанні статті*).
39. Касьян Л.И. Пятичленные оксагетероциклические соединения на основе эпоксидов и азиридинов / Л.И. Касьян, **В.А. Пальчиков**, Я.С. Бондаренко // Журн. орган. химии. – 2011. – Т. 47. – Вып. 6. – С. 791-829. (*Збір, аналіз та узагальнення літературних даних, участь у написанні огляду*).
40. Экспериментальное и теоретическое изучение взаимодействия бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-эндо-2-илметиламина с глицидиловыми эфирами / Л.И. Касьян, А.В. Туров, Л.Д. Карат, С.А. Придьма, **В.А. Пальчиков**, Л.К. Святенко, С.И. Оковитый // Журн. орган. химии. – 2011. – Т. 47. – Вып. 1. – С. 77-84. (*Участь у плануванні наукового дослідження, обговоренні його результатів, інтерпретації спектральних даних та написанні статті*).
41. Ethanolysis of N-substituted norbornane epoxyimides: Discovery of diverse pathways depending on substituent's character / Т. Petrova, I. Tarabara, **V. Palchikov**, L. Kasyan, D. Kosenkov, S. Okovytyu, L. Gorb, S. Shishkina, O. Shishkin, J. Leszczynski // Org. Biomol. Chem. – 2010. – Vol. 8, № 9. – P. 2142–2157. (*Синтез ряду сполук, участь у плануванні наукового дослідження, обговоренні його результатів, інтерпретації спектральних даних та написанні статті*).
42. Взаимодействие N-замещенных экзо-2-гидрокси-5-оксо-4-оксатрицикло[4.2.1.0^{3,7}]нонан-эндо-9-карбоксамидов с уксусной кислотой / **В.А. Пальчиков**, И.Н. Тарабара, И.В. Омельченко, О.В. Шишкин, Л.И. Касьян // Журн. орган. химии. – 2010. – Т. 46. – Вып. 6. – С. 831-836. (*Синтез ряда сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних та написання статті*).
43. Синтез и аминолиз N-(4-хлорфенил)- и N-(2,4-дихлорфенилсульфонил)-N-(глицидил)бицикло[2.2.1]гепт-5-енил-эндо-2-метиламинов / Л.И. Касьян, С.А. Придьма, **В.А. Пальчиков**, А.О. Касьян, А.В. Туров, А.В. Токарь, С.В. Третьяков // Журн. орган. химии. – 2010. – Т. 46. – Вып. 5. – С. 649-654. (*Участь у плануванні наукового дослідження, обговоренні його результатів, інтерпретації спектральних даних та написанні статті*).
44. Касьян Л.И. Аминоспирты с каркасными фрагментами. Синтез, реакции и пути использования / Л.И. Касьян, **В.А. Пальчиков** // Журн. орган. химии. – 2010. – Т. 46. – Вып. 1. – С. 7-43. (*Збір, аналіз та узагальнення літературних даних, участь у написанні огляду*).
45. Каркасные амины в синтезе и окислении амидов 10-камфорсульфо кислоты / Л.И. Касьян, **В.А. Пальчиков**, А.В. Туров, С.А. Придьма, А.В. Токарь // Журн. орган. химии. – 2009. – Т. 45. – Вып. 7. – С. 1021-1030. (*Участь у плануванні наукового дослідження, обговоренні його результатів, інтерпретації спектральних даних та написанні статті*).
46. Получение и структура продуктов взаимодействия N-глицидилсульфонамидов с эндо-5-аминометилбицикло[2.2.1]гепт-2-еном / Л.И. Касьян, С.А. Придьма, А.В.

Туров, **В.А. Пальчиков**, А.О. Касьян, Л.Д. Карат // Журн. орган. химии. – 2009. – Т. 45. – Вып. 4. – С. 520-526. (*Участь у плануванні наукового дослідження, обговоренні його результатів, інтерпретації спектральних даних та написанні статті*).

Наукові праці апробаційного характеру (тези доповідей на наукових конференціях) за темою дисертації:

47. Palchykov V.A. Bicyclic methylene aziridines: synthesis and S_NV reactivity studies / **V.A. Palchykov**, J. Robertson // XXIV Українська конференція з органічної хімії : тези доповідей, 19-23 вересня 2016 р., Полтава, – Полтава, 2016. – Д-29. (*Участь у плануванні наукового дослідження, синтез сполук, написання тез, усна доповідь*).
48. Palchykov V.A. Total synthesis of natural compound HEFS / **V.A. Palchykov**, Robertson J. // XXIV Українська конференція з органічної хімії, 19-23 вересня 2016 р.: тези доп. – Полтава, Україна, 2016. – С-6. (*Планування наукового дослідження, синтез сполук, написання тез*).
49. Palchikov V. New approach for the synthesis of analgetic 2-azabicyclo[3.3.1]nonane scaffolds / **V. Palchikov** // 5th European Conference on Schizophrenia Research : Abstracts, 24-26 September 2015, Berlin, Germany / Eur. Arch. Psych. Clin. Neurosci. – 2015. – Vol. 265, suppl. 1. – P. 96.
50. Palchikov V.A. Oxazaheterocyclic cage compounds with specific affinity for the σ_1 -receptor / **V.A. Palchikov** // 13th International Congress of Medical Sciences : Book of Abstracts, 8-11 May 2014, Sofia, Bulgaria. – Sofia, – 2014. – P. 100.
51. Zlenko H.T. Analgesic activity of cage-like amine derivatives / H.T. Zlenko, I.S. Zarovnaya, **V.A. Palchikov** // 21st European Congress of Psychiatry : Abstracts, 6-9 April 2013, Nice, France / Eur. Psych. – 2013. – Vol. 28, suppl. 1. – P. 1284. (*Планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез*).
52. Zlenko H.T. New sulfonamide with neurotropic activity / H.T. Zlenko, **V.A. Palchikov**, I.S. Prishlyak // 20th European Congress of Psychiatry : Abstracts, 3-6 March 2012, Prague, Czech Republic / Eur. Psych. – 2012. – Vol. 27, suppl. 1. – P. 912. (*Планування наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез*).
53. Analgesic and anticonvulsive activity new compounds with norbornene and adamantane fragments / H.T. Zlenko, L.I. Kasyan, **V.A. Palchikov**, H.A. Golodaeva, M.I. Stefanik // 19th European Congress of Psychiatry : Abstracts, 12-15 March 2011, Vienna, Austria / Eur. Psych. – 2011. – Vol. 26, suppl. 1. – P. 1007. (*Участь у плануванні наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез*).
54. New hydroxysulfonamide with analgesic, anticonvulsant and tranquilizer activity / H. Zlenko, L. Kasyan, **V. Palchikov**, I. Prishlyak // 3rd European Conference on Schizophrenia Research : Abstracts, 29 Sept. – 1 Oct., 2011, Berlin, Germany / Eur. Arch. Psych. Clin. Neurosci. – 2011. – Vol. 261, suppl. 1. – P. 88. (*Участь у плануванні наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез*).
55. Zlenko H.T. Novel sulfonamide-containing amino alcohols showing neurotropic activity / H.T. Zlenko, **V.A. Palchikov**, S.V. Tretjakov // Pain in Europe VII. 7th Congress of the European Federation of IASP Chapters : Abstracts, 21-24 September 2011, Hamburg, Germany / Eur. J. Pain Suppl. – 2011. – Vol. 5, № 1. – P. 90. (*Участь у плануванні наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез*).

56. Synthesis, analgesic and anticonvulsive activity of aminoalcohols based on bicyclo[2.2.1]hept-5-ene-endo-2-ylmethylamine / **V.A. Palchikov**, L.I. Kasyan, H.T. Zlenko, H.A. Golodayeva, I.S. Pryshlyak, A.V. Turov // 21st EFMC-ISMC International Symposium on Medicinal Chemistry : Abstracts, 5-9 September 2010, Brussels, Belgium / Drugs Fut. – 2010. – Vol. 35, Suppl. A. – P. 155-156. (Участь у плануванні наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез).

Наукові праці, які додатково відображають результати дисертації:

57. Пат. 114945 Україна, МПК С07D 307/00. Спосіб синтезу 5-етил-2-гексилфуран-3-сульфокислоти «HEFS» / **Пальчиков В.О.** – № а201507747; заявл. 03.08.2015; опубл. 28.08.2017; Бюл. № 16. – 6 с.
58. Пат. 112193 Україна, МПК С07D 307/34. Спосіб бромовання фуранів / **Пальчиков В.О.** – № а201402282; заявл. 06.03.2014; опубл. 10.08.2016; Бюл. № 15. – 4 с.
59. Пат. 92891 Україна, МПК С07С 309/85, С07D 333/48. Спосіб синтезу транс-4-гідрокситетрагідротіофен-3-сульфонілхлорид-1,1-діоксиду / Заровна І.С., Третьяков С.В., **Пальчиков В.О.** – № u201403233; заявл. 31.03.2014; опубл. 10.09.2014; Бюл. № 17. – 5 с. (Планування наукового дослідження та обговорення його результатів, наукове керівництво роботою І.С. Заровної).
60. Пат. 83622 Україна, МПК С07С 209/48, С07С 211/03. Спосіб синтезу екзо-2-амінометилнорборн-5-ену / **Пальчиков В.О.** – № u201301551; заявл. 11.02.2013; опубл. 25.09.2013; Бюл. № 18. – 3 с.
61. Пат. 82477 Україна, МПК С07С 209/48. Спосіб синтезу біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметиламіну / **Пальчиков В.О.** – № u201213436; заявл. 26.11.2012; опубл. 12.08.2013; Бюл. № 15. – 3 с.
62. Пат. 77666 Україна, МПК С07С 211/00, А61К 31/16, А61Р 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.**, Заровна І.С., Даниленко Г.І., Іванов А.В. – № u201209022; заявл. 23.07.2012; опубл. 25.02.2013; Бюл. № 4. – 4 с. (Постановка задачі, участь в обговоренні результатів, написання заявки на патент, наукове керівництво роботою І.С. Заровної).
63. Пат. 74602 Україна, МПК С07С 233/00, А61К 31/16, А61Р 29/00. N-(біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметил)-3-гідрокси-1,1-діоксотіоланіл-4-сульфоніламід, який виявляє анальгетичну та транквілізуючу дію / Зленко О.Т., Мамчур В.Й., **Пальчиков В.О.**, Заровна І.С., Дульнев П.Г., Шастун Н.П., Іванов А.В. – № u201201778; заявл. 17.02.2012; опубл. 12.11.2012; Бюл. № 21. – 4 с. (Участь у синтезі заявляємої сполуки, інтерпритації спектральних даних та обговоренні результатів дослідження, наукове керівництво роботою І.С. Заровної).
64. Пат. 55589 Україна, МПК С07С 13/00, С07С 311/00. N-(n-толілсульфонілкарбамоїл)-2-(1'-аміноетил)біцикло[2.2.1]гептан, який виявляє анальгетичну, протисудомну та транквілізуючу дію / Кас'ян Л.І., Мамчур В.Й., Зленко О.Т., **Пальчиков В.О.**, Придьма С.О., Опришко В.І., Шиян В.С. – № u200909394; заявл. 14.09.2009; опубл. 27.12.2010; Бюл. № 24. – 4 с. (Участь у

плануванні дослідження та обговоренні його результатів, написання заявки на патент).

65. Пат. 43865 Україна, МПК C07C 69/00, C07B 41/00, C07D 227/00. Спосіб синтезу N-заміщених екзо-2-ендо-3-діацетилоксибіцикло[2.2.1]гептан-ендо,ендо-5,6-дикарбоксимідів / Кас'ян Л.І., Пальчиков В.О., Тарабара І.М., Садкова І.В. – № u200900956; заявл. 09.02.2009; опубл. 10.09.2009; Бюл. № 17. – 4 с. (Планування дослідження та обговорення його результатів, написання заявки на патент).

АНОТАЦІЯ

Пальчиков В.О. Оксазагетероциклічні та відкриті гетероатомні сполуки на основі епоксидних похідних. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія. – Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Харків, 2019.

Дисертація присвячена розробці підходів до синтезу нових оксазагетероциклів шляхом встановлення зв'язку між структурою аміноспиртових похідних термінальних і конденсованих епоксидів та напрямками їхньої гетероциклізації.

На основі реакцій 3,4-епоксисульфолану розроблено препаративні методи синтезу нових тетрагідротіофен-1,1-діоксидів, анельованих 1,3-оксазоліновим, 1,3-оксазолідиновим, 1,3,5-діоксазепановим, 1,3,5-оксадіазепановим, 1,3-оксазолідин-2-оновим та морфоліноновим фрагментами. Запропоновано синтетичний підхід до 2,4,6-тризаміщених морфолінів внутрішньомолекулярною циклізацією за Міцунобу та піперазинів на основі відповідних амінодіолів, похідних гліцидилових етерів. Гетероциклізацією 2-аміно-1-(4-нітрофеніл)етанолу під дією похідних вугільної, шавлевої, ацетилендикарбонової та хлороцтової кислоти, а також моно- і діальдегідів синтезовано нові 1,3-оксазолідин-2-они, морфоліни та 1,3-оксазолідини. Уведення в структуру вихідного аміноспирту конформаційно обмеженого норборненового фрагмента утруднює синтез морфоліндіонових похідних. Реакції N-заміщених 2-аміноетанолів з циклічними β - та γ -кетосульфонами є методом синтезу двох нових спіроциклічних систем: 1-окса-7-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-7,7-діоксидної та 1-окса-8-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-8,8-діоксидної. Незаміщений аміноетанол та 2-гідроксиметилпіролідин реагують подібно до первинних амінів і дають відповідні енаміни замість продукту спіроциклізації. Розроблено двостадійний метод синтезу аміноспиртів, які включають тетрагідротіопіран-1,1-діоксидний фрагмент. Розроблено однореакторний метод синтезу каркасних аналогів природного імуностимулятора Цитоксазону та антидепресанта Толоксатону. З використанням стратегії «доміно-амінолізу діепоксидів» на основі діепоксиду дициклопентадієну розроблено препаративний мультиграмовий метод синтезу нових білдинг-блоків, які включають 2-азабіцикло[3.3.1]нонановий (2-ABN) фармакофорний фрагмент. Розроблено новий метод синтезу мічених дейтерієм біциклічних метиленазиридинів (MA- d_1), які поєднують у своїй структурі азиридиновий та 1,3-оксазолідин-2-оновий. Запропоновано метод синтезу метиленазиридиносечовин, структурно близьких до відомих протиракових агентів. Розроблено препаративні методики синтезу ряду нових оксазагетероциклічних сполук, частина яких в *in vivo* та *in vitro* тестах виявила

біологічну активність (анальгетичну, транквілізуючу, протизапальну, протисудомну, антигіпоксичну, протимікробну, протиракову).

Ключові слова: епоксид, норборнен, норборнан, адамантан, сульфонаміди, сульфонілсечовини, аміноспирти, епіхлоргідрин, гліцидильні похідні, азиридины, оксазоліни, оксазолідинони, морфоліни.

АННОТАЦІЯ

Пальчиков В.А. Оксазагетероциклические и открытые гетероатомные соединения на основе эпоксидных производных. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия. – Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Харьков, 2019.

Диссертация посвящена разработке подходов к синтезу новых оксазагетероциклов путем установления связи между структурой аминоспиртовых производных терминальных и конденсированных эпоксидов и направлениями их гетероциклизации.

На основе реакций 3,4-эпоксисульфолана разработаны препаративные методы синтеза новых тетрагидротиофен-1,1-диоксидов, анелированных 1,3-оксазолиновым, 1,3-оксазолидиновым, 1,3,5-диоксазепановым, 1,3,5-оксадиазепановым, 1,3-оксазолидин-2-оновым и морфолиноновым фрагментами. Предложен синтетический подход к 2,4,6-тризамещенным морфолинам внутримолекулярной циклизацией по Мицунобу и пиперазинам на основе соответствующих аминокдиолов, производных глицидиловых эфиров. Гетероциклизацией 2-амино-1-(4-нитрофенил)этанола под действием производных угольной, щавелевой, ацетилендикарбоновой и хлоруксусной кислоты, а также моно- и диальдегидов синтезированы новые 1,3-оксазолидин-2-оны, морфолины и 1,3-оксазолидины. Введение в структуру исходного аминоспирта конформационно ограниченного норборненового фрагмента затрудняет синтез морфолиндионовых производных. Реакции N-замещенных 2-аминоэтанола с циклическими β - и γ -кетосульфонами являются методом синтеза двух новых спироциклических систем: 1-окса-7-тиа-4-азаспиро[4.5]декан-7,7-диоксидной и 1-окса-8-тиа-4-азаспиро[4.5]декан-8,8-диоксидной. С использованием стратегии «домино-аминолиза диэпоксидов» на основе диэпоксида дициклопентадиена разработан препаративный мультиграммовый метод синтеза новых билдинг-блоков. Разработан метод синтеза меченных дейтерием бициклических метиленазиридинов (МА- d_1), которые сочетают в своей структуре азиридиновый и 1,3-оксазолидин-2-онов. Разработаны препаративные методики синтеза ряда новых оксазагетероциклических соединений, часть которых в *in vivo* и *in vitro* тестах проявила биологическую активность.

Ключевые слова: эпоксид, норборнен, норборнан, адамантан, сульфонамиды, сульфонилмочевини, аминоспирты, эпихлоргидрин, глицидильные производные, азиридины, оксазолины, оксазолидиноны, морфолины.

ABSTRACT

Palchykov V.A. Oxazaheterocycles and opened heteroatomic compounds from epoxy derivatives. – Manuscript.

Thesis for a Doctor's degree by speciality 02.00.03 – organic chemistry. – V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, 2019.

The thesis is devoted to the development of approaches for the synthesis of new oxazaheterocycles by establishing a correlation between structure of the amino alcohol derivatives of terminal and condensed epoxides and directions of their heterocyclizations.

On the basis of the reactions of 3,4-epoxysulfolane, preparative methods for the synthesis of new tetrahydrothiophene-1,1-dioxides, annulated with 1,3-oxazoline, 1,3-oxazolidine, 1,3,5-dioxazepane, 1,3,5-oxadiazepane, 1,3-oxazolidine-2-one and morpholinone moieties were developed. The synthetic approach to 2,4,6-trisubstituted morpholines by intramolecular Mitsunobu cyclization and piperazines from the corresponding derivatives of glycidyl ethers was proposed. The novel 1,3-oxazolidin-2-ones, morpholines and 1,3-oxazolidines were synthesized by the heterocyclicization of 2-amino-1-(4-nitrophenyl)ethanol under the action of carbonic, oxalic, acetylenedicarboxylic and chloroacetic acid derivatives, as well as mono- and di-aldehydes. It was shown, that introduction into the structure of the starting amino alcohol of a conformationally restricted norbornene fragment complicates the synthesis of morpholindione derivatives. Reactions of N-substituted 2-aminoethanols with cyclic β - and γ -ketosulfones lead to the synthesis of a two new spirocyclic systems: 1-oxa-7-thia-4-azaspiro[4.5]decane-7,7-dioxide and 1-oxa-8-thia-4-azaspiro[4.5]decane-8,8-dioxide. Unsubstituted aminoethanol and 2-hydroxymethyl pyrrolidine react similarly to the primary amines to give the corresponding enamines instead of the spirocyclization product. A new two-step method for the synthesis of amino alcohols with tetrahydrothiopyran-1,1-dioxide fragment was developed. One-pot method for the synthesis of cage-like analogues of the natural immunostimulant Cytosaxone and antidepressant Toloxatone was developed. Starting from diepoxide dicyclopentadiene and using the strategy of "domino-aminolysis of diepoxides" a preparative multigram scale method for the synthesis of new building blocks with the 2-azabicyclo[3.3.1]nonane (2-ABN) pharmacophore fragment has been developed. The method for the synthesis of deuterium-labeled bicyclic methyleneaziridines (MA- d_1), which combines aziridine and 1,3-oxazolidin-2-one moieties in their structure was proposed. The method for the synthesis of methyleneaziridino ureas structurally similar to known anticancer agents was proposed. Preparative methods for the synthesis of a number of newly oxazaheterocyclic compounds have been developed. Some of the compounds under *in vivo* and *in vitro* tests have shown biological activity (analgesic, tranquilizing, anti-inflammatory, anticonvulsant, antihypoxic, antimicrobial, anticancer).

Key words: epoxide, norbornene, norbornane, adamantane, sulfonamides, sulfonylureas, amino alcohols, epichlorohydrin, glycidyl derivatives, aziridines, oxazolines, oxazolidinones, morpholines.