

Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара

Міністерство освіти і науки України

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

Міністерство освіти і науки України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

**ПАЛЬЧИКОВ
ВІТАЛІЙ ОЛЕКСАНДРОВИЧ**

УДК 547.333+547.541.52

ДИСЕРТАЦІЯ

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

Спеціальність 02.00.03 – органічна хімія

(Хімічні науки)

на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук

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

_____ В.О. Пальчиков

Науковий консультант:

Чебанов Валентин Анатолійович,
доктор хімічних наук, професор,
член-кореспондент НАН України

Дніпро – 2018

АНОТАЦІЯ

Пальчиков В.О. Оксазагетероциклічні та відкриті гетероатомні сполуки на основі епоксидних похідних. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія (Хімічні науки). – Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара Міністерства освіти і науки України; Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Дніпро, 2018.

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

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-епоксисульфолан, 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.

Ключовими субстратами для синтезу оксазагетероциклів стали оксиген- та нітрогенвмісні похідні 2,3-епоксипропілових етерів, 3,4-епоксисульфолану, діепоксиду дициклопентадієну, 4-нітрофенілоксирану та алкінілепоксидів, аміноспирти та сульфонаміди, які містять бі- та поліциклічні каркасні фрагменти.

Показано, що зниження реакційної здатності сульфон- і карбоксамідів в 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 $\text{NHC}(\text{O})$). При близькій стеричній доступності реакційна здатність підвищується зі зростанням сили відповідної NH -кислоти.

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. Утворення N -(2,4-динітрофеніл)біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметиламіну при взаємодії 2,4-динітрофенілгліцидилового етеру з біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметиламіном обумовлено додатковою стабілізацією відповідного σ -комплексу Мейзенгеймера ($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$) за рахунок наявності двох сильних електроноакцепторних груп та водневого зв'язку між аміногрупою і атомом Оксигену *орто*-розташованої нітрогрупи. Запропоновано синтетичний підхід до 2,4,6-тризаміщених морфолінів (внутрішньомолекулярною циклізацією за Міцунобу) та піперазинів на основі відповідних амінодіолів, похідних гліцидилових етерів.

Гетероциклізація 2-аміно-1-(4-нітрофеніл)етанолю під дією похідних вугільної, шавлевої, ацетилендикарбонової 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.

Аміноліз 3,4-епоксисульфолану амоніаком, на відміну від його аналогів (1,2-епоксициклопентану, 3,4-епокситетрагідрофурану, N -заміщених 3,4-епоксипіролідинів), проходить через 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). 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. 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 оксазагетероцикли 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 *віц*-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 введення електроноакцепторних замісників у бензольне кільце, сприяє збільшенню вмісту циклічних (1,3-оксазолідинових) форм; (г) найефективнішим реагентом для перетворення сульфоланвмісних *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.

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-гідроксиметилпіролідін реагують подібно до первинних амінів і дають відповідні енаміни замість продукту спіроциклізації. 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-оксазолідін відновлюють воднем над паладієвим каталізатором.

Показано, що мультикомпонентна однореакторна 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.

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. Реакція діепоксиду дициклопентадієну з амоніаком, бензиламіном та діалкіламінами є двостадійним процесом (подвійний аміноліз). На регіоселективність першої стадії (аміноліз епоксициклопентанового 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.

Показано, що алкінілепоксиди 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 $S_NV\pi$ механізму і приводять до 4-вініл заміщених оксазолідин-2-онів. Реакція з бензиламіном супроводжується руйнуванням оксазолідин-2-онового фрагмента і дає відповідну азиридинілсечовину, структурно близьку до відомих протиракових агентів. Знайдено умови розширення біциклічної системи 3-окса-1-азабіцикло[3.1.0]гексан-2-онів до моноциклічної 5,6-дигідро-2H-1,3-оксазін-2-онової.

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. При вивченні протиракової та антибактеріальної активності знайдено речовини, які представляють значний інтерес для подальшого поглибленого вивчення їх біологічних властивостей.

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

ABSTRACT

Vitalii A. Palchykov. Oxazaheterocycles and opened heteroatomic compounds from epoxy derivatives. – Qualification scientific paper, manuscript.

Thesis for the Doctoral Degree in Chemistry: speciality 02.00.03 – Organic Chemistry (Chemistry). – Oles Honchar Dnipro National University, the Ministry of Education and Science of Ukraine; V. N. Karazin Kharkiv National University, the Ministry of Education and Science of Ukraine, Dnipro, 2018.

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.

It has been found that amino alcohol derivatives of terminal epoxides (2,3-epoxypropyl ethers, 4-nitrophenyloxirane) in comparison with derivatives of epoxies condensed with a heterocyclic or carbocyclic moiety (3,4-epoxysulfolan, diepoxide dicyclopentadiene) have a higher reactivity and a larger spectrum of possible transformations under action of a wide range of cyclizing reagents. The basic principles for the synthesis of new tetrahydrothiophene- and tetrahydrothiopyran-1,1-dioxides, annulated or substituted with 1,3-oxazolidine, 1,3-oxazolidine-2-one, 1,3-oxazolidinone and morpholine fragment were developed.

The key substrates for the synthesis of oxazaheterocycles are oxygen and nitrogen-containing derivatives of 2,3-epoxypropyl ethers, 3,4-epoxysulfolane, diepoxide dicyclopentadiene, 4-nitrophenyloxirane and alkynylepoxides, amino alcohols and sulfonamides containing bi- and polycyclic cage-like fragments.

It was shown that the reactivity of sulfon- and carboxamides in the glycidylation reaction decreases as mentioned: sulfonylureas of the adamantane series \approx sulfonylureas of the norbornane series $>$ sulfonamide of the norbornene(nane) series $>$ sulphonamides of the adamantane series $>$ 1,5-benzodiazepine-2-ones $>$ carboxamides of the norbornene series. The most important factor is the steric hindrance of the reaction center (NHSO₂ or NHC(O) groups). At close relative steric

hindrance, reactivity increases with increasing strength of the corresponding NH-acid.

During the interaction of the equimolar amounts of primary amines with arylglycidyl esters together with amino alcohols in significant quantities (up to 48%) products of the subsequent interaction of amino alcohols with oxiranes (aminodiols) are formed. Quantum-chemical methods confirmed the influence of additional stabilization in the transition state, which contributes to the formation of aminodiols. Formation of N-(2,4-dinitrophenyl)bicyclo[2.2.1]hept-5-ene-endo-2-ylmethylamine by the interaction of 2,4-dinitrophenylglycidyl ether with bicyclo[2.2.1]hept-5-ene-endo-2-ylmethylamine is due to the additional stabilization of the corresponding Meisenheimer σ -complex (S_NAr) by two strong electron withdrawing groups and a hydrogen bond between the amino group and the oxygen atom of the ortho-localized nitro group. A synthetic approach to 2,4,6-trisubstituted morpholines (by intramolecular Mitsunobu cyclization) and piperazines was proposed. This approach is based on corresponding aminodiols as the glycidyl ether derivatives.

The heterocyclizations of 2-amino-1-(4-nitrophenyl)ethanol by the action of carbonic, oxalic, acetylenedicarboxylic and chloroacetic acid derivatives as well as mono- and di-aldehydes results in the production of new 1,3-oxazolidin-2-one, morpholine and 1,3-oxazolidine derivatives. The introduction of a conformationally restricted norbornene fragment into the starting amino alcohol makes it difficult to synthesize morpholinone and -dione derivatives.

The aminolysis of 3,4-epoxysulfolane by ammonia, in contrast to its analogues (1,2-epoxycyclopentane, 3,4-epoxytetrahydrofuran, N-substituted 3,4-epoxypyrrolidines) goes through base catalysed isomerization into 4-hydroxy-2-sulfolene, followed by processes of its dimerization and the addition of amine and hydroxide anions to activated double bond leading to a mixtures of cis/trans-amino alcohols (major products) and dihydroxysulfolanes (minor products). On the basis of the reaction of amino alcohols with electrophilic reagents 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-oxazolidin-2-one and

morpholinone moieties. The heterocyclizations of *cis*- and *trans*-4-amino-3-hydroxysulfolanes have the following features: (a) unlike *trans*-*N*-monoacylated amino alcohol derivatives their *cis*-isomers by intramolecular heterocyclization in the presence of thionyl chloride gives the corresponding *cis*-1,3-oxazolines; (b) *cis*- and *trans*-amino alcohols of the sulfolane series under the action of formaldehyde, afforded oxazaheterocycles of different sizes. *cis*-Aminoalcohols give desired 1,3-oxazolidines; *trans*-orientation of the substituents prevents the closure of the five-membered oxazolidine ring and leads to more conformationally flexible seven-membered cycles (1,3,5-oxadiazepane and 1,3,5-dioxazepane); (c) in the interaction of *cis*- and *trans*-4-amino-3-hydroxysulfolanes with aromatic aldehydes, in all cases, the formation of the corresponding vicinal hydroxyimines is observed. On the example of *cis*-4-(*E*-(4-fluorobenzylidene)amino)-3-hydroxytetrahydrothiophene-1,1-dioxide, it is shown that in the CDCl_3 solution imine exists in equilibrium with two cyclic tautomers, while the *trans*-imine is not able to similar tautomeric transformations. On the aryl derivatives of *cis*-series it has been shown that in the $\text{DMSO-}d_6$ solution the main component is the corresponding *cis*-4-(*E*-arylmethyleneamino)-3-hydroxytetrahydrothiophene-1,1-dioxide; the change of the solvent on CDCl_3 , as well as the introduction of electron withdrawing substituents in the benzene ring, contributes to the increase of the content of cyclic (1,3-oxazolidine) forms; (d) the most efficient reagent for the transformation of sulfolane *cis*-amino alcohols into the corresponding 1,3-oxazolidin-2-ones and morpholine-2-ones is triphosgene and dimethylacetylenedicarboxylate. *trans*-Amino alcohols only gave open-chain products, corresponding hydroxyureas and amino-derivatives of fumaric acid.

Reactions of *N*-substituted 2-aminoethanols with cyclic β - and γ -ketosulfones leads to 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. The unsubstituted aminoethanol and 2-hydroxymethylpyrrolidine react similar to the primary amines and give the corresponding enamines instead of the spirocyclization product. A new two-step method for the synthesis of aminoalcohols with tetrahydrothiopyran-1,1-dioxide

fragment is developed: the corresponding cyclic ketosulfone is initially introduced into the reaction with N-benzylaminoethanol, then the resulting spiro-1,3-oxazolidine is reduced by hydrogen over a palladium catalyst.

It is shown that multicomponent one-pot reaction of epichlorohydrin with norbornane(nene) containing amines and potassium carbonate is a method for the synthesis of new derivatives of 5-(hydroxymethyl)oxazolidine-2-one – structural analogues of the natural cytokine modulator cytoxazone and antioxidant toloxatone.

Using the strategy of "domino-aminolysis of diepoxides" on the basis of diepoxide dicyclopentadiene, a preparative multigram method for the synthesis of new building blocks with 2-azabicyclo[3.3.1]nonan (2-ABN) pharmacophoric fragment, has been developed. The reaction of dicyclopentadiene diepoxide with ammonia, benzylamine and dialkylamines is a two-step process (double aminolysis). The regioselectivity of the first step (aminolysis of the epoxycyclopentane fragment) is critically influenced by the size of the nucleophile. The second step (heterocyclicization) is always not regioselective and gives a mixture of the corresponding isomeric dihydroxyamines; in the case of dialkyl amines, the interaction is accompanied by dealkylation. Thus, the reaction with alkyl and dialkylamines leads to the derivatives of the octahydro-1*H*-2,5-epimino-4,7-methanoindene azapolicyclic system, and the interaction with ammonia additionally yields decahydro-2,4-methanopentaleno[1,6-*bc*]pyrrole as a minor product.

It has been shown that alkynylepoxides are the key starting materials for the synthesis of deuterium labeled oxazolidin-2-one-methylene aziridines. Reactions of the vinylic nucleophilic substitution of bicyclic methylene aziridines with vinyl magnesium bromide and lithium dimethylcurrate occur in accordance with the stereochemistry of the $S_NV\pi$ mechanism and lead to 4-vinyl substituted oxazolidine-2-ones. The reaction with benzylamine is accompanied by the cleavage of the oxazolidine-2-one fragment and gives the corresponding aziridinylurea structurally close to the known anticancer agents. Conditions for the expansion of the 3-oxa-1-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-one bicyclic system to the monocyclic 5,6-dihydro-2*H*-1,3-oxazine-2-one have been found.

Method for the synthesis of blood coagulability regulator "HEFS", a natural substance isolated from worms of *Eisenia veneta*, has been developed and patented. This route offers a wide possibilities for obtaining numerous analogues of this biologically active substance.

An effective reductive system ($\text{LiAlH}_4/\text{TMS-Cl}$) has been patented. This system under action in a small excess (1.1 equiv.) on the corresponding norbornenecarbonitriles produces stereochemically pure *endo*- and *exo*-aminomethylnorbornenes in high yields (97.4-98.5% by GC).

Preparative methods for the synthesis of a number new oxazaheterocyclic compounds have been developed, some of them in *in vivo* and *in vitro* tests have shown biological activity (analgesic, tranquilizing, anti-inflammatory, anticonvulsant, antihypoxic, antimicrobial, anticancer). The four most promising biologically active leader compounds are patented. In the study of anticancer and antibacterial activity we found substances that are of considerable interest for further in-depth study of their biological properties.

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

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА 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. Atta-ur-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. (*Особистий внесок здобувача: 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. (*Особистий внесок здобувача: 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. *(Особистий внесок здобувача: 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. *(Особистий внесок здобувача: 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. *(Особистий внесок здобувача: 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 аминокристаллинов / 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. *(Особистий внесок здобувача: 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. *(Особистий внесок здобувача: 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. *(Особистий внесок здобувача: 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. *(Особистий внесок здобувача: збір, аналіз та узагальнення літературних даних, участь у написанні огляду).*
14. Транквилизирующая активность и структура сульфонамидов 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. *(Особистий внесок здобувача: участь у плануванні наукового дослідження, обговоренні його результатів, інтерпретації спектральних даних та написанні статті).*
15. Синтез N-глицидилсульфонамидов 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. *(Особистий внесок здобувача: 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. (*Особистий внесок здобувача: 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. (*Особистий внесок здобувача: 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. (*Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез β - та γ -кетосульфонів, написання статті*). (Видання входить до наукометричних баз даних Web of Science і Scopus)
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. (*Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук,*

наукове керівництво роботою І.С. Заровної, написання статті). (Видання входить до наукометричних баз даних Web of Science і Scopus)

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. (*Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, наукове керівництво роботою І.С. Заровної, написання статті*). (Видання входить до наукометричної бази даних Scopus)
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. (*Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез спіросполук, написання статті*). (Видання входить до наукометричної бази даних Scopus)
23. Состав и реакционная способность продуктов аминолитерации фенилглицидилового 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. (*Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, написання статті*). (Видання входить до наукометричної бази даних Scopus)
24. Synthesis, spectroscopic characterization, X-ray structure, and *in vivo* neurotropic activity of new 1,5-benzodiazepin-2-ones / А.А. Гапонов, Е.Т. Зленко, 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. (*Особистий внесок здобувача: аналіз і узагальнення результатів, синтез гліцидильних похідних, написання статті*). (Видання входить до наукометричної бази даних Scopus)
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. (*Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, обговорення його результатів, участь в інтерпретації спектрів ЯМР, наукове керівництво роботою І.С. Заровної*). (Видання входить до наукометричної бази даних Scopus)

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. (Видання входить до наукометричної бази даних Scopus)

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. (*Особистий внесок здобувача: планування та розробка методів синтезу «HEFS», інтерпретація спектральних даних*). (Видання входить до міжнародних наукометричних баз даних Web of Science і Scopus)

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. (*Особистий внесок здобувача: синтез ряду сполук, інтерпретація спектральних даних, написання статті*). (Видання входить до наукометричної бази даних Scopus)

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. (*Особистий внесок здобувача: синтез ряду сполук, інтерпретація спектральних даних, написання статті*). (Видання входить до наукометричної бази даних Scopus)

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. (*Особистий внесок здобувача: синтез ряду сполук, інтерпретація спектральних даних, написання статті*). (Видання входить до наукометричної бази даних Scopus)

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. (*Особистий внесок здобувача: 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. (*Особистий внесок здобувача: участь у плануванні наукового дослідження, обговоренні його результатів та інтерпретації спектральних даних, написання статті*). (Видання входить до наукометричної бази даних Scopus)
33. Пальчиков В.А. Морфолины. Синтез и биологическая активность / **В.А. Пальчиков** // *Журн. орган. химии.* – 2013. – Т. 49, вып. 6. – С. 807-831. (Видання входить до наукометричної бази даних Scopus)
34. Экспериментальное и теоретическое изучение взаимодействия бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-эндо-2-илметиламина с 2-[(2-аллилфеноксид)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. (*Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів та інтерпретація спектральних даних, написання статті*). (Видання входить до наукометричної бази даних Scopus)

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. (Видання входить до наукометричної бази даних Scopus)
36. Касьян Л.И. Азацклоалканы 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. (*Особистий внесок здобувача: збір, аналіз та узагальнення літературних даних, участь у написанні огляду*). (Видання входить до наукометричної бази даних Scopus)
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. (*Особистий внесок здобувача: участь у плануванні наукового дослідження, обговоренні його результатів, інтерпретації спектральних даних та написанні статті*). (Видання входить до наукометричної бази даних Scopus)
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. (*Особистий внесок здобувача: участь у плануванні наукового дослідження, обговоренні його результатів, інтерпретації спектральних даних та написанні статті*). (Видання входить до наукометричної бази даних Scopus)
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. (*Особистий внесок здобувача: збір, аналіз та узагальнення літературних даних, участь у написанні огляду*). (Видання входить до наукометричної бази даних Scopus)

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. (*Особистий внесок здобувача: участь у плануванні наукового дослідження, обговоренні його результатів, інтерпретації спектральних даних та написанні статті*). (Видання входить до наукометричної бази даних Scopus)
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. (*Особистий внесок здобувача: синтез ряду сполук, участь у плануванні наукового дослідження, обговоренні його результатів, інтерпретації спектральних даних та написанні статті*). (Видання входить до наукометричної бази даних Scopus)
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. (*Особистий внесок здобувача: синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних та написання статті*). (Видання входить до наукометричної бази даних Scopus)
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. (*Особистий внесок здобувача: участь у плануванні наукового дослідження, обговоренні його результатів, інтерпретації спектральних даних та написанні статті*). (Видання входить до наукометричної бази даних Scopus)

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. (*Особистий внесок здобувача: збір, аналіз та узагальнення літературних даних, участь у написанні огляду*). (Видання входить до наукометричної бази даних Scopus)
45. Каркасные амины в синтезе и окислении амидов 10-камфорсульфокислоты / 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. (*Особистий внесок здобувача: участь у плануванні наукового дослідження, обговоренні його результатів, інтерпретації спектральних даних та написанні статті*). (Видання входить до наукометричної бази даних Scopus)
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. (*Особистий внесок здобувача: участь у плануванні наукового дослідження, обговоренні його результатів, інтерпретації спектральних даних та написанні статті*). (Видання входить до наукометричної бази даних Scopus)

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, 19-23 вересня 2016 р.: тези доп. – Полтава, Україна, 2016. – Д-29. (*Особистий внесок здобувача: 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. (*Особистий*

внесок здобувача: 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 (Berlin, Germany, 24-26 September, 2015 : abstracts) *published in Eur. Arch. Psych. Clin. Neurosci.* – 2015. – Vol. 265, suppl. 1. – S. 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, 8-11 May, 2014 : book of abstracts. – Sofia, Bulgaria, 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 (Nice, France, 6-9 April, 2013 : abstracts) *published in Eur. Psych.* – 2013. – Vol. 28, supp. 1. – P. 1284. *(Особистий внесок здобувача: 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 (Prague, Czech Republic, 3-6 March, 2012 : abstracts) *published in Eur. Psych.* – 2012. – Vol. 27, supp. 1. – P. 912. *(Особистий внесок здобувача: 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 (Vienna, Austria, 12-15 March, 2011 : abstracts) *published in Eur. Psych.* – 2011. – Vol. 26, supp. 1. – P. 1007. *(Особистий внесок здобувача: 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 (Berlin, Germany, 29 Sept. – 1 Oct., 2011 : abstracts) *published in Eur. Arch. Psych. Clin. Neurosci.* – 2011. – Vol. 261, suppl. 1. – S.

88. *(Особистий внесок здобувача: 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 (Hamburg, Germany, 21-24 September, 2011 : abstracts) *published in Eur. J. Pain Suppl.* – 2011. – Vol. 5, № 1. – P. 90. *(Особистий внесок здобувача: 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 (Brussels, Belgium, 5-9 September, 2010 : abstracts) *published in Drugs Fut.* – 2010. – Vol. 35, Suppl. A. – P. 155-156. *(Особистий внесок здобувача: 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-сульфо кислоти «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. *(Особистий внесок здобувача: 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. (*Особистий внесок здобувача: 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., Дульнєв П.Г., Шастун Н.П., Іванов А.В. – № u201201778; заявл. 17.02.2012; опубл. 12.11.2012; Бюл. № 21. – 4 с. (*Особистий внесок здобувача: участь у синтезі заявляємої сполуки, інтерпретації 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. (*Особистий внесок здобувача: участь у плануванні дослідження та обговоренні його результатів, написання заявки на патент*).

65. Пат. 43865 Україна, МПК С07С 69/00, С07В 41/00, С07D 227/00. Спосіб синтезу N-заміщених *екзо-2-ендо-3*-диацетилоксибіцикло-[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. (*Особистий внесок здобувача: планування дослідження та обговорення його результатів, написання заявки на патент*).

ЗМІСТ

| | |
|--------------------------------|----|
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ..... | 29 |
| ВСТУП..... | 32 |

РОЗДІЛ 1

АМІНОСПИРТИ З КАРКАСНИМИ ФРАГМЕНТАМИ ТА ЇХ ОКСАЗАГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ ПОХІДНІ (ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД)

| | |
|--|----|
| 1.1 Методи синтезу аміноспиртів з каркасними фрагментами..... | 40 |
| 1.1.1 Синтез аміноспиртів на основі епоксидів з біциклічними каркасними фрагментами..... | 41 |
| 1.1.2 Синтез аміноспиртів на основі бі- та поліциклічних каркасних амінів..... | 44 |
| 1.1.3 Інші методи синтезу аміноспиртів..... | 48 |
| 1.2 Функціоналізація аміноспиртів з каркасними фрагментами..... | 56 |
| 1.2.1 Реакції по альтернативних нуклеофільних центрах аміноспиртів..... | 56 |
| 1.2.2 Реакції гетероциклізації каркасних аміноспиртів..... | 62 |
| 1.2.3 Синтез аза- і оксазагетероциклів на основі епоксидів і споріднених сполук..... | 66 |
| 1.3 Аміноспирти ряду адамантану. Синтез та реакційна здатність..... | 69 |
| 1.4 Висновки до літературного огляду (вибір напрямків досліджень) | 76 |

РОЗДІЛ 2

СИНТЕЗ НОВИХ N-(2,3-ЕПОКСИПРОПІЛЬНИХ) ПОХІДНИХ СУЛЬФОНАМІДІВ

| | |
|---|----|
| 2.1 Гліцидилування сульфонамідів ряду норборнену..... | 78 |
| 2.2 Синтез гліцидильних похідних сульфонамідів ряду норборнану та адамантану..... | 82 |
| 2.3 Квантово-хімічне дослідження взаємодії каркасних сульфонамідів з епіхлоргідрином..... | 85 |
| 2.4 Висновки до розділу 2..... | 88 |

РОЗДІЛ 3

СИНТЕЗ ВІЦИНАЛЬНИХ АМІНОСПИРТІВ З БІ-, ТРИ- ТА ТЕТРАЦИКЛІЧНИМИ КАРКАСНИМИ ФРАГМЕНТАМИ

| | |
|---|-----|
| 3.1 Дослідження реакції біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметиламіну з гліцидиловими естерами, вплив умов на співвідношення продуктів..... | 89 |
| 3.2 Взаємодія N-гліцидилсульфонамідів з амінами різних груп..... | 95 |
| 3.3 Квантово-хімічне дослідження реакції біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметиламіну з N- і O-гліцидильними похідними..... | 100 |
| 3.4 3,4-Епоксисульфолан в синтезі нових каркасних аміноспиртів та сульфонамідів..... | 107 |
| 3.5 екзо-Епоксинорборнани в синтезі аміноспиртів та їх похідних..... | 118 |
| 3.6 Висновки до розділу 3..... | 134 |

РОЗДІЛ 4

СИНТЕЗ ОКСАЗАГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ ПОХІДНИХ НА ОСНОВІ ВІЦИНАЛЬНИХ АМІНОСПИРТІВ

| | |
|---|-----|
| 4.1 Амінопохідні 2-(4-нітрофеніл)оксирану в реакціях гетероциклізації..... | 137 |
| 4.2 Гетероциклізація аміноспиртів ряду сульфолану. Синтез оксазолінів, оксазолідинів, оксазолідин-2-онів та морфолінонів..... | 142 |
| 4.3 Реакції віцинальних аміноспиртів з кетосульфонами – метод синтезу нових спіросистем..... | 156 |
| 4.4 Синтез 1,3-оксазолідин-2-онів на основі каркасних амінів та епіхлоргідрину..... | 160 |
| 4.5 Висновки до розділу 4..... | 163 |

РОЗДІЛ 5

УЧАСТЬ АЛКІНІЛЕПОКСИДІВ У СИНТЕЗІ ОКСАЗАГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК

| | |
|---|-----|
| 5.1 Розробка методу синтезу біциклічних метиленазиридинів та дослідження їх S_NV реакцій з реактивами Гриньяра та літійдиметилкупратом..... | 166 |
|---|-----|

| | |
|--|-----|
| 5.2 Алкінілепоксиди в синтезі природних сполук. Синтез 5-етил-2-гексилфуран-3-сульфоїкислоти (HEFS)..... | 180 |
| 5.3 Висновки до розділу 5..... | 185 |

РОЗДІЛ 6

ВИВЧЕННЯ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ СИНТЕЗОВАНИХ СПОЛУК

| | |
|--|-----|
| 6.1 Вивчення нейротропної активності <i>in vivo</i> | 187 |
| 6.2 Вивчення антибактеріальної та антигрибкової активності <i>in vitro</i> | 191 |
| 6.3 Вивчення протиракової активності <i>in vitro</i> | 192 |
| 6.4 <i>In silico</i> скринінг нових потенційних інгібіторів протеїнкіназ CK2 та FGFR-1 серед синтезованих та віртуальних сполук..... | 193 |
| 6.5 Висновки до розділу 6 | 196 |

РОЗДІЛ 7. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....

ВИСНОВКИ.....316

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....320

ДОДАТОК А. Рисунки спектрів основних типів синтезованих сполук374

ДОДАТОК Б. Дані біологічної активності деяких синтезованих сполук та структури перехідних станів у реакції амінолізу 3,4-епоксисульфолану водним амоніаком за результатами квантово-хімічних розрахунків420

ДОДАТОК В. Анотація монографії «Оксазагетероциклы на основе аминоспиртов, эпоксидов и азиридинов» (2012 р.), анотація глави "Synthesis of N,O,S-heterocycles by one-pot reactions of epoxides, aziridines and oxaziridines" у колективній монографії *Advances in Organic Synthesis* (2018 р.), копії актів впровадження частини роботи у навчальний процес ДНУ ім. Олесь Гончара (2014-2016 рр.), лист проф. Дж. Робертсона (з перекладом українською мовою) про результати проходження стажування в його лабораторії у Оксфордському університеті (2012-2013 рр.), свідоцтво лауреата премії Президента України для молодих вчених за цикл праць «Направлений синтез біологічно важливих оксазагетероциклічних та відкритих гетероатомних структур на основі епоксидних сполук» (2015 р.)427

ДОДАТОК Г. Список публікацій здобувача за темою дисертації443

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

(в алфавітному порядку)

АТФ – аденозинтрифосфорна кислота

БАР – біологічно активні речовини

ДЕ ДЦПД – діепоксид дициклопентадієну

ЕХГ – епіхлоргідрин (*англ.* Epichlorohydrin), 2-(хлорметил)оксиран

ІЧ-спектроскопія – інфрачервона спектроскопія

МА – метиленазиридины (*англ.* Methyleneaziridines)

МБК – мінімальна бактерицидна концентрація

МІК – мінімальна інгібуюча концентрація

МФК – міжфазний каталіз

ССВ – спін-спінова взаємодія

ТШХ – тонкошарова хроматографія

ЯМР (або NMR) – ядерний магнітний резонанс (*англ.* Nuclear Magnetic Resonance)

Ac – ацетил (MeC(O)-)

АСЕ-СІ – α -хлороетил хлорформат (*англ.* α -Chloroethyl chloroformate)

allyl – алільний радикал (фрагмент)

АРТ – різновид спектра ЯМР ^{13}C , який дозволяє розрізнити первинні, вторинні та третинні атоми Карбону в молекулі (*англ.* Attached Proton Test)

Bn – бензил (PhCH_2)

CDCl_3 – дейтерохлороформ

CDI – карбонілдіімідазол (*англ.* Carbonyldiimidazole, ImC(O)Im)

COSY – кореляційна спектроскопія ЯМР (*англ.* COrrrelation SpectroscopY)

DBDMH – 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн (*англ.* 1,3-dibromo-5,5-hydantoin)

DEAD – діетилазодикарбоксилат (*англ.* Diethylazodicarboxylate, $\text{EtO}_2\text{C}-\text{N}=\text{N}-\text{CO}_2\text{Et}$)

DEPT-135 – різновид спектра ЯМР ^{13}C , в якому сигнали метиленових груп CH_2 мають знак, протилежний до знаку сигналів груп CH_3 та CH , що дозволяє їх ефективно розрізняти (*англ.* Distortionless Enhancement by Polarization Transfer)

- DIBAL – діізобутилалюмінійгідрид (*англ.* Diisobutylaluminumhydride)
- DIPEA – діізопропілетиламін (*англ.* Diisopropylethylamine, *i*-Pr₂NEt)
- DMAD – диметилацетилендикарбоксилат (*англ.* Dimethylacetylenedicarboxilate, MeO₂C–C≡C–CO₂Me)
- DMAP – 4-диметиламінопіридин (ДМАП) (*англ.* 4-Dimethylaminopyridine)
- DMSO-*d*₆ – дейтеродиметилсульфоксид
- Du Bois – внутрішньомолекулярне азиридинування за реакцією ДюБуа (*англ.* Du Bois' intramolecular aziridination)
- Et – етил
- HEFS – 5-етил-2-гексилфуран-3-сульфокислота (*англ.* HexylEthylFuranSulfonic acid)
- HMBC – гетерокореляційна спектроскопія ЯМР через 2-3 хімічні зв'язки, а також через 4 хімічні зв'язки у разі, якщо резонуючі ядра мають ненульову КССВ (*англ.* Heteronuclear Multiple-Bond Correlation spectroscopy)
- HMQC – ЯМР експеримент з гетероядерної багатоквантової кореляції, який дозволяє знайти кореляцію між сигналами протонів та сигналами безпосередньо зв'язаних з ними атомів Карбону (*англ.* Heteronuclear Multiple-Quantum Correlation)
- HRMS – Мас-спектрометрія високої розподільної здатності (*англ.* High Resolution Mass Spectrometry)
- HSQC – гетерокореляційна спектроскопія ЯМР через 1 хімічний зв'язок (*англ.* Heteronuclear Single-Quantum Correlation spectroscopy)
- HWE olefination – олефінування за реакцією Хорнера-Водсворта-Еммонса (*англ.* Horner-Wadsworth-Emmons olefination)
- LCMS – Рідинна хроматомас-спектрометрія (*англ.* Liquid Chromatography Mass Spectrometry)
- m*-CPBA – *m*-хлорпероксибензойна кислота (*англ.* *m*-Chloroperoxybenzoic acid)
- Me – метил
- MTBE – метилтретбутиловий етер (Me-O-Bu')
- NOE – ядерний ефект Оверхаузера (*англ.* Nuclear Overhauser Effect)

NOESY – один з методів ЯМР, який базується на ядерному ефекті Оверхаузера та дозволяє виявити просторово зближені протони (*англ. Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy*)

o-Ns – 2-нітрофенілсульфоніл (*англ. ortho-Nosyl, 2-NO₂C₆H₄SO₂*)

m-Ns – 3-нітрофенілсульфоніл (*англ. meta-Nosyl, 3-NO₂C₆H₄SO₂*)

p-Ns – 4-нітрофенілсульфоніл (*англ. para-Nosyl, 4-NO₂C₆H₄SO₂*)

Ohira-Bestmann – реакція Сейферта-Гілберта (*англ. Seyferth-Gilbert homologation*) в модифікації Охіри-Бестманна

Ph – феніл

Pr / *i*-Pr – *n*-пропіл / *ізо*-пропіл

Swern oxidation – окиснення за реакцією Сверна (оксалілхлорид/диметилсульфоксид, -20°C)

TFA – трифтороцтова кислота (*англ. Trifluoroacetic acid*)

TMS-Cl – тетраметилсиліл хлорид (*англ. Trimethylsilyl chloride*)

TOCSY – повна кореляційна спектроскопія ЯМР, яка дозволяє отримати інформацію про окремі спінові системи у молекулі (*англ. Total Correlation Spectroscopy*)

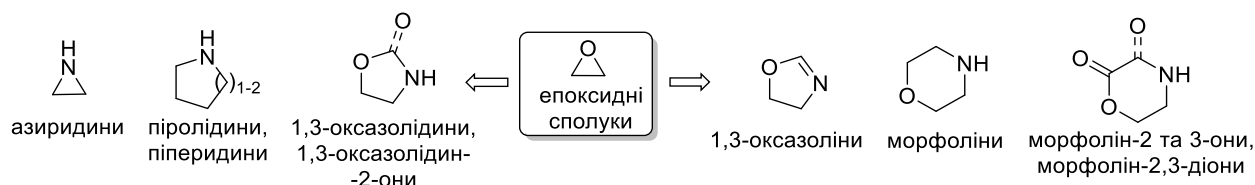
Ts – 4-метилфенілсульфоніл (*англ. Tosyl, 4-CH₃C₆H₄SO₂*)

TsIm – N-тозилімідазол (Im-SO₂C₆H₄CH₃)

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. 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 [1, 2]. 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 [3]. 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 алкінілепоксидів, 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 діепоксиду дициклопентадієну на структуру та склад продуктів;
- розробити методи циклізації первинних продуктів амінолізу 4-нітрофенілоксирану, 4-нітрофенілгліцидилового етеру та 3,4-епоксисульфолану у 1,3-оксазоліни, 1,3-оксазолідини, 1,3-оксазолідин-2-они, морфоліни та їх карбонільвмісні аналоги. Вивчити особливості утворення 5-6 членних оксазагетероциклів на основі відповідних віцинальних аміноспиртів;
- вивчити реакційну здатність кетонів ряду тетрагідротіопіран-1,1-діоксиду по відношенню до віцинальних аміноспиртів;
- дослідити реакційну здатність алкінілепоксидів у напрямку формування нових оксазолідин-2-онів, азиридинів, фуранів;
- з'ясувати профіль біологічної активності деяких отриманих 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, діепоксиду дициклопентадієну, 4-нітрофенілоксирану та алкінілепоксидів. 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 етерами, 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 *віц*-гідроксиімінів ряду сульфолану. Показано, що уведення електроноакцепторних замісників у бензольне кільце сприяє збільшенню вмісту циклічних (1,3-оксазолідинових) форм.

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

Вперше на основі реакції N-заміщених аміноетанолів 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 вільного нуклеофільного заміщення мічених дейтерієм біциклічних метиленазиридинів з вінілмагнійбромідом та диметилкупратом літійю протікають відповідно до стереохімії $S_NV\pi$ механізму. Запропоновано метод синтезу метиленазиридиносечовин амінолізом 6-метилєн-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 каталізатором.

Розроблено одnoreакторний 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 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 ($\text{LiAlH}_4/\text{TMS-Cl}$), 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. Олесь 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., Турову 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. Зарвною 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-ISMC 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 науковометричній 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.).

РОЗДІЛ 1

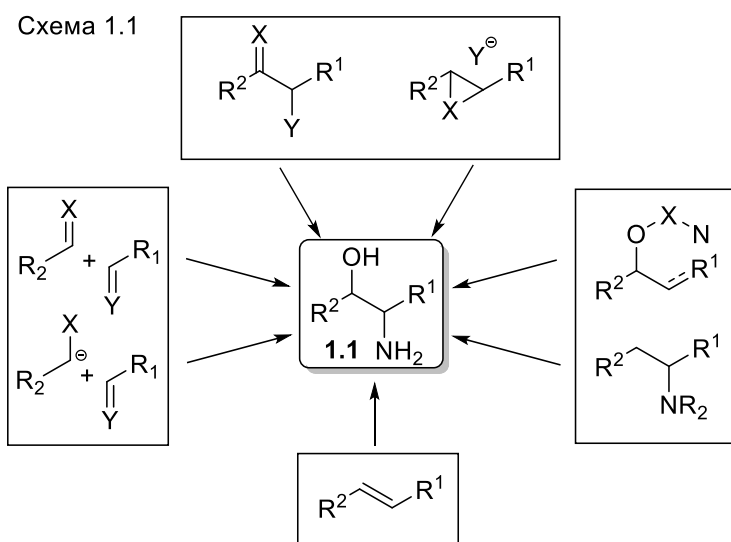
АМІНОСПИРТИ З КАРКАСНИМИ ФРАГМЕНТАМИ ТА ЇХ ОКСАЗАГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ ПОХІДНІ (ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД)

Синтез ароматичних і неароматичних 4-7 членних оксазагетероциклічних сполук на основі віцинальних аміноспиртів, епоксидів, азиридинів та оксазиридинів детально висвітлено в наших монографіях [4, 5], які у сумі налічують близько 2500 літературних джерел (1990-2018 рр.). Оскільки в рамках сучасного раціонального дизайну ліків саме каркасні (поліедричні) сполуки відносяться до найбільш затребуваних серед неплоских молекул та дозволяють працювати науковцям у малозаповнених областях хімічного простору, цей огляд більшою частиною було присвячено успіхам та проблемним питанням синтезу каркасних аміноспиртів та їх оксазагетероциклічних похідних.

1.1 Методи синтезу аміноспиртів з каркасними фрагментами

Аміноспирти – обширна група сполук, що відіграють важливу роль у органічній хімії, вони зустрічаються серед природних речовин або близькі до них за структурою [6-13]. Вони є будівельними блоками для конструювання природних та синтетичних біологічно активних сполук. Структури аміноспиртів та продуктів їх заміщення за гідроксильними і аміногрупами мають численні лікарські засоби – антигістамінні (димедрол) та ноотропні препарати, нейролептики, протипаркінсонічні препарати (глудантан), холіноміметики і симпатоміметики (ацетилхолін), холіноблокатори і гангліоблокатори, адреналін і адреноміметики, β -адреностимулятори і β -адреноблокатори (анаприлін, атенолол), місцеві анестетики (новокаїн, дикаїн), антибіотики (лінкоміцин, левоміцетин) та багато інших [4, 14-16]. Віцинальні аміноспирти стали основою для одержання лікарських засобів проти ВІЛ-1 та ВІЛ-2 [17-20]. Четвертинні солі аміноспиртів аліциклічного ряду проявляють виражену гіпотензивну активність [21].

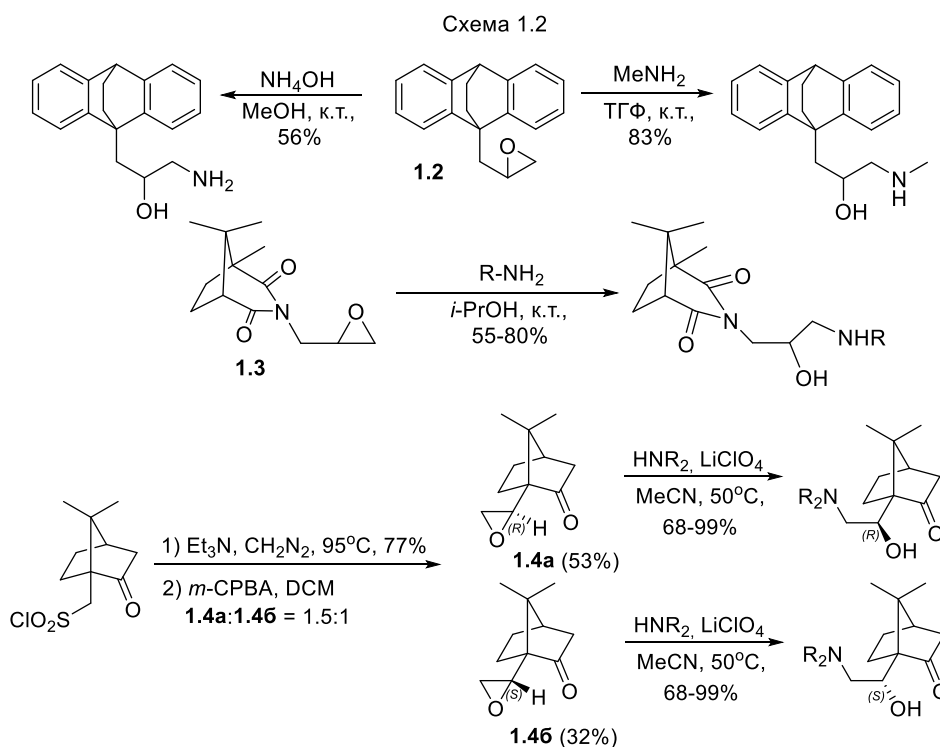
Серед аміноспиртів найбільш вивчені β -аміноалкоголі **1.1** (схема 1.1), які класично одержують амінолізом епоксидів (оксиранів) [22-25]. Враховуючи величезний внесок віцинальних аміноспиртів у створення фармакологічно активних сполук, регулярно публікуються огляди, присвячені синтетичним підходам до сполук цієї групи. Серед основних напрямків найбільш важливі наступні – розкриття епоксидного і азиридинового циклів, приєднання нуклеофільних реагентів до α -амінокарбонільного фрагмента, приєднання нуклеофілу до α -гідроксиіміну, уведення одного з гетероатомів (Нітрогену або Оксигену) при наявності другого замісника, реакції аміногідроксилювання алкенів, реакції поєднання (альдольного і пінаколінового типу) та відновлення α -амінокетонів [6, 16, 26-30]. Багато згаданих методів застосовувалися для одержання аміноспиртів з каркасними фрагментами.



1.1.1 Синтез аміноспиртів на основі епоксидів з біциклічними каркасними фрагментами

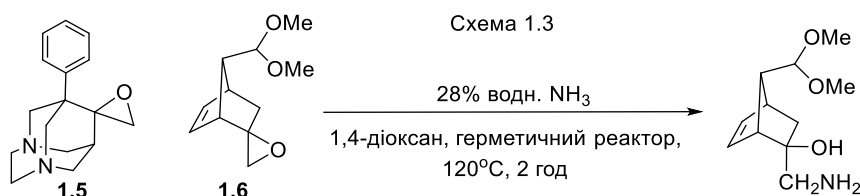
Основні закономірності розкриття епоксидного циклу, в тому числі амінолізу епоксидів, отримано в результаті вивчення кінетики, регіохімії, стереохімії і конформаційних особливостей реакцій. Усіма визнаний механізм розкриття епоксидного циклу, отримав підтвердження в дослідженнях Паркера та Айзекса [31]. Аміноліз епоксидів вивчено також у ряді теоретичних робіт з використанням квантово-хімічних розрахунків [32-34]. Підсумок теоретичних досліджень підведений у [23, 35] і спеціальній главі монографії [24]. Ці

дослідження підтверджують протікання амінолізу по «класичному» механізму через S_N2 -подібний перехідний стан. Стереоспецифічність (*транс*-розкриття) проявляється в переважному утворенні *трео*-ізомерів з *цис*-епоксидів і *еритро*-ізомерів з *транс*-форм [6, 23, 24, 31]. Регіоселективність реакцій знаходить вираження у правилі Красуського (1936 р.), відкритому при вивченні амінолізу алкілзаміщених оксиранів і стверджуючого перевагу утворення більш заміщених спиртів [36]. Регіоселективність контролюється стеричним фактором – переважною атакою аміну по найменш заміщеному і більш стерично доступному атомі Карбону епоксидного циклу [6, 37-41]. Ця важлива закономірність визначає підвищену реакційну здатність термінальних епоксидів (наприклад, гліцидильних похідних та епіхлоргідрину) у реакціях амінолізу в порівнянні з інтернальними аналогами. Нами знайдено, що детального дослідження особливостей амінолізу N- та O-гліцидильних похідних проведено не було, особливо за участі каркасних амінів. Реакцію термінальних епоксидів **1.2**, **1.3**, **1.4a,b** з амінами, зазвичай, проводять у метанолі, ізопропанолі, ацетонітрилі в м'яких умовах [42-44] (схема 1.2).

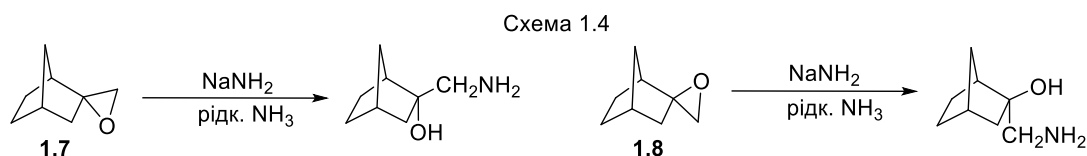


$\text{R}_2\text{N} = i\text{-Pr}_2\text{N}$, піролідин-1-іл, піперидин-1-іл, 4-метилпіперидин-1-іл, 4-метилпіперазин-1-іл, 4-фенілпіперазин-1-іл, 4-(2-фторфеніл)піперазин-1-іл, 4-(4-фторфеніл)піперазин-1-іл, 4-(4-хлорфеніл)піперазин-1-іл, морфолін-4-іл, тіоморфолін-4-іл

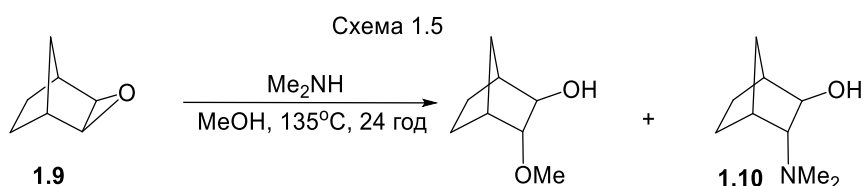
У реакціях спірооксиранів, наприклад сполук **1.5** та **1.6**, для проведення амінолізу необхідні більш жорсткі умови. Цей факт, безумовно, свідчить про додаткові стеричні перешкоди, що пред'являються жорсткими каркасними фрагментами молекул цих оксиранів [23, 45, 46] (схема 1.3).



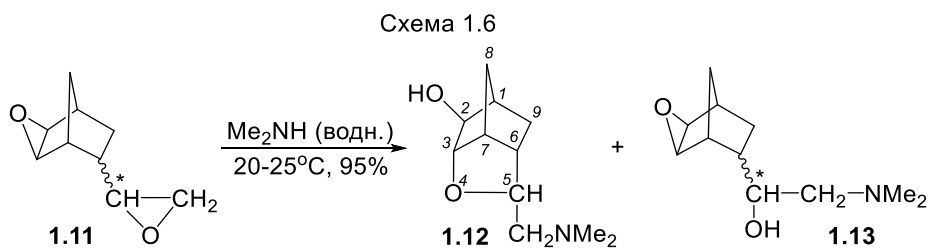
У ряді випадків аміноліз спіроепоксидів **1.7**, **1.8** потребував участі аміду натрію [47] (схема 1.4).



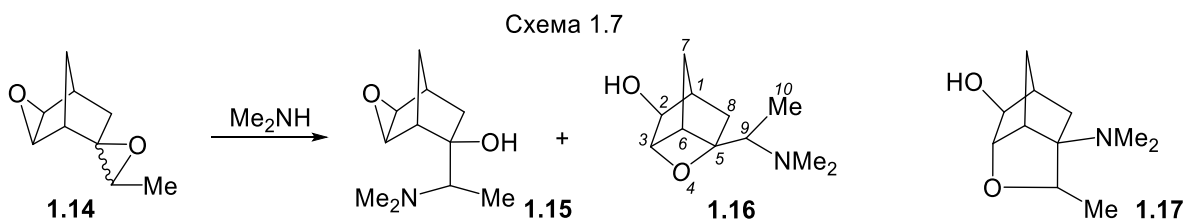
Особливе положення серед епоксидних сполук аліциклічного ряду займає *екзо*-епоксинорборнан **1.9**, який відрізняється високою хімічною стійкістю у реакціях, що протікають в нейтральних і лужних середовищах [24, 48]. Цей епоксид практично інертний по відношенню до амінів, не реагує при нагріванні з 10-кратним надлишком водного розчину диметиламіну протягом 6 год при температурах від 60 до 150°C [49], однак тривале нагрівання з метанольним розчином аміну приводить до утворення аміноспирту **1.10**, як одного з продуктів реакції [50] (схема 1.5).



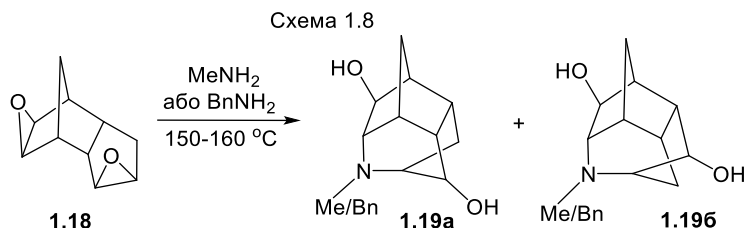
На відміну від *екзо*-епоксинорборнану **1.9**, епоксидне похідне вінілнорборнену **1.11** (хроматографічно однорідна суміш *екзо*- і *ендо*-стереоізомерів з перевагою другого) за 25 хвилин при кімнатній температурі перетворюється на суміш декількох продуктів реакції – основного **1.12** (57-60%) і побічного **1.13** [49] (схема 1.6).



Діепоксид етиліденнорборнену **1.14** (суміш трьох стереоізомерів з перевагою *екзо-цис*-ізомеру [51]) реагує в більш жорстких умовах (нагрівання в запаяній ампулі при 60°C протягом 3 годин). Хроматографуванням виділено сполуки **1.15**, **1.16**, а також вихідний епоксид **1.14** [49] (схема 1.7).



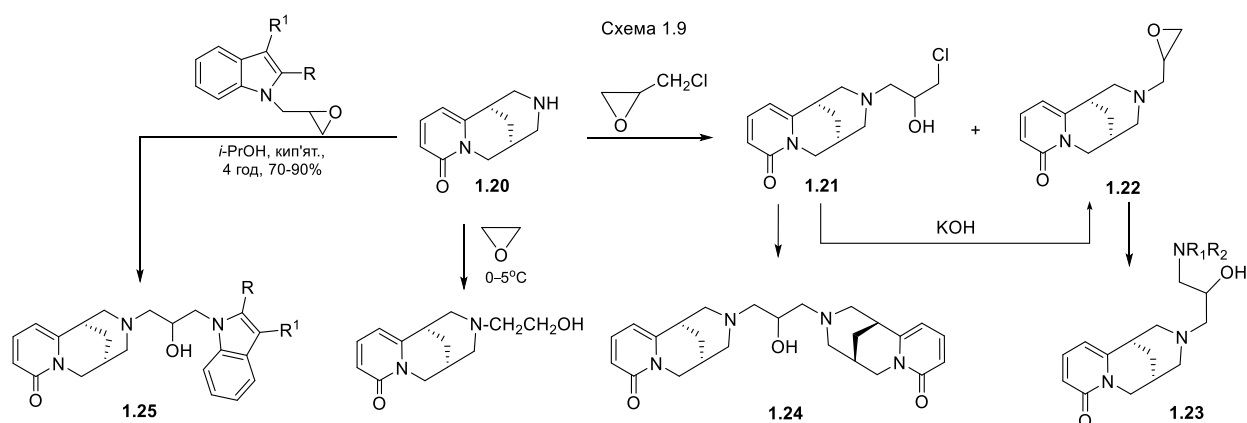
Аміноліз обох епоксидів **1.11**, **1.14** протікав за правилом Красуського, у іншому випадку з діепоксиду **1.14** було б одержано оксабрндан **1.17**. Найбільш цікавим і найменш дослідженим є аміноліз промислово доступного діепоксиду дициклопентадієну (ДЕ ДЦПД) **1.18**. В роботах нашої групи було показано, що у жорстких умовах (автоклав, >150°C) з виходом 51-69% утворюється суміш регіоізомерних аміноспиртів, для яких на основі даних спектрів ЯМР ¹H було запропоновано структури **1.19а,б** [52, 53]. Регіоізомери в індивідуальному стані не виділені, більш детальних досліджень стереохімічної будови продуктів та регіохімічних особливостей амінолізу ДЕ ДЦПД проведено не було (схема 1.8).



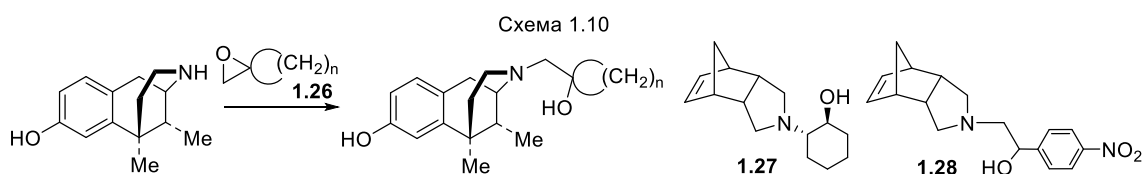
1.1.2 Синтез аміноспиртів на основі бі- і поліциклічних каркасних амінів

При одержанні аміноспиртів з використанням алкалоїду цитизину **1.20** розглянуто різноманітні варіанти реакцій [54-56]. Реакція цитизину **1.20** з ЕХГ протікає за двома альтернативними напрямками – з розкриттям епоксидного

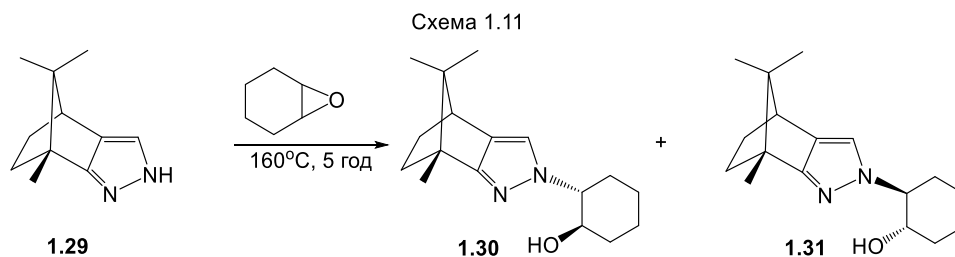
циклу та із заміщенням атома хлору, в результаті утворюються сполуки **1.21**, **1.22** з надлишком останнього. Перетворення **1.21** → **1.22** дозволило використати епоксидну функцію останнього для трансформації у нові аміноспирти **1.23**, а взаємодія **1.21** з цитизином – одержати цінний алканол **1.24** з двома поліциклічними фрагментами [54]. У роботі [56] описано синтез N-цитизинвмісних 1-(2,3-епоксипропіл)індолів **1.25** ($R = H, Me, 4-MeOC_6H_4, Ph$, $R^1 = H, Me, Ph$; $R + R^1 = (CH_2)_4$) на основі цитизину **1.20** (схема 1.9).



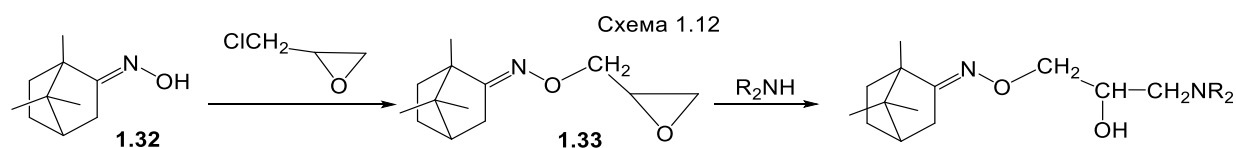
Цінні біологічно активні речовини одержано амінолізом епоксидних похідних **1.26** метиленциклоалканів ($n = 2-5$) [57, 58]. У [59] описана взаємодія 4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ена з циклогексеноксидам і 4-нітрофенілоксираном, яка приводить до утворення аміноспиртів **1.27**, **1.28** (схема 1.10).



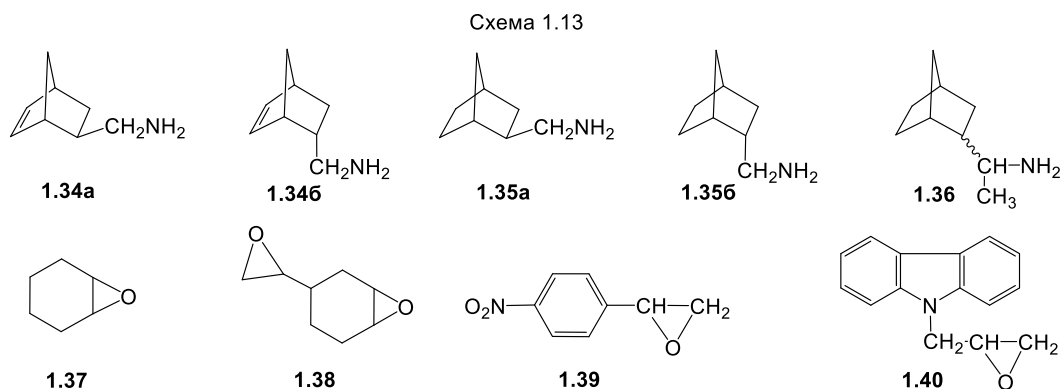
У досить жорстких умовах проведено реакцію епоксидциклогексану з енантімерно однорідним (4*S*,7*R*)-4,5,6,7-тетрагідро-7,8,8-триметил-4,7-метано-2-індазолом **1.29**, при цьому в рівних кількостях одержано діастереоізомерні піразоліциклогексаноли **1.30**, **1.31** [60] (схема 1.11).



У [61] описана взаємодія камфороксиμου **1.32** з ЕХГ і подальше розкриття епоксиду **1.33** амінами (діетил-, бензиламинами, піролідином, піперидином, морфоліном та ін.). Для продуктів амінолізу **1.33** виявлена протизапальна, анальгетична і антиаритмічна активність (схема 1.12).

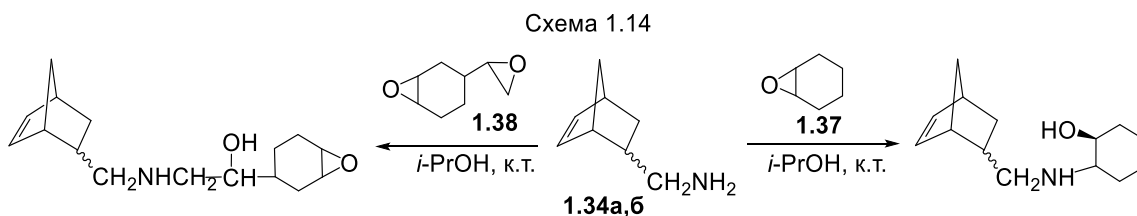


Серед біциклічних амінів найбільш детально вивчено стереоізомерні *екзо-* і *ендо-*5-амінометилбіцикло[2.2.1]гепт-2-ени **1.34a,б**, їх насичені аналоги **1.35a,б**, а також 2-(1-аміноетил)біцикло[2.2.1]гептан **1.36**, гідрохлорид якого відомий як противірусний засіб Дейтифорин [14]. Проведено реакції амінів **1.34a,б** з рядом епоксидів – еоксициклогексаном **1.37**, 1-епоксиетил-3,4-епоксициклогексаном **1.38**, 4-нітрофенілоксираном **1.39** і N-(2,3-епоксипропіл)карбазолом **1.40** [37, 62-64] (схема 1.13).

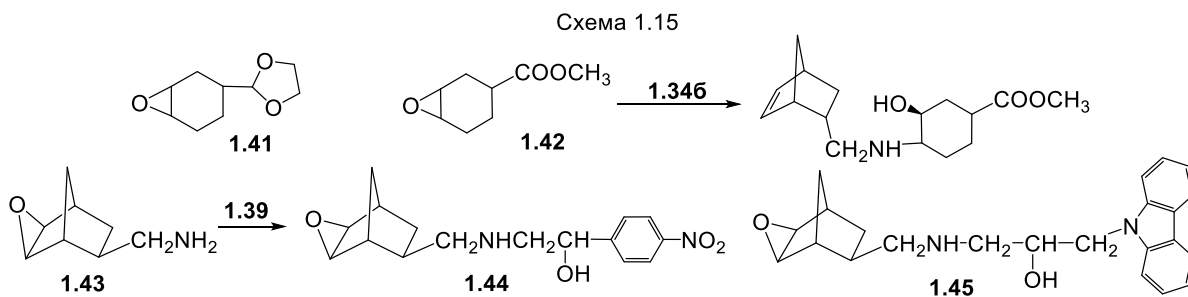


Порівняльне вивчення реакцій еоксициклогексану **1.37** і діоксиду вінілциклогексену **1.38** з еквімолярними кількостями амінів **1.34a,б** продемонструвало хемоселективний аміноліз зовнішнього епоксидного циклу діоксиду **1.38** і збереження еоксициклогексанового фрагмента на відміну від аналогічної реакції епоксиду **1.37** [37, 61] (схема 1.14). Отриманий результат

пояснюється підвищеною стеричною доступністю позациклічного епоксидного фрагмента епоксиду **1.38**, особливо термінального (кінцевого) атома Карбону епоксидного циклу. У роботі [62] описана також взаємодія епоксициклогексану **1.37** з Дейтифорином **1.36** і амінами ряду адамантану.

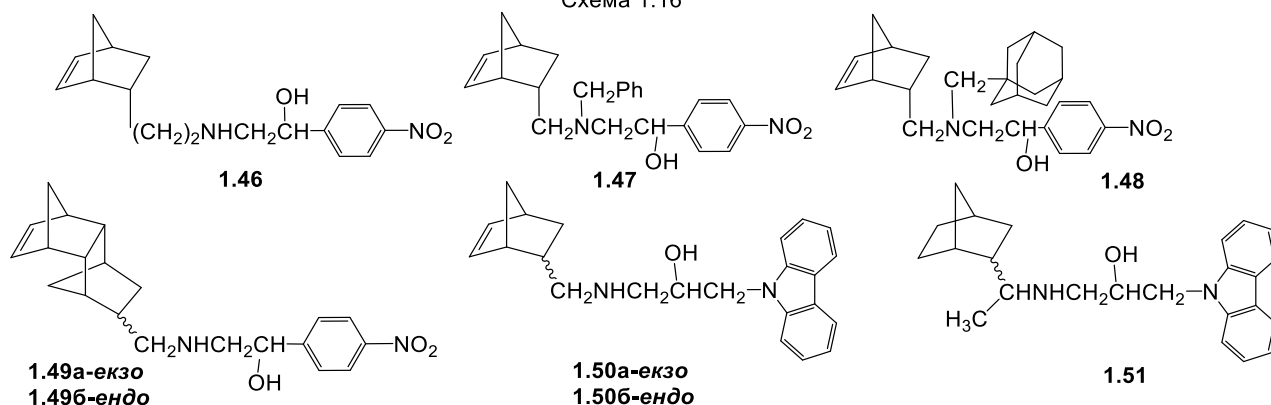


У [37] описано реакції стереоізомерних амінів **1.34a,b** з 2-[1-(3,4-епоксициклогексеніл)]-1,3-діоксоланом **1.41** і 1-карбметокси-3,4-епоксициклогексаном **1.42**. Амін **1.43** вивчено як нуклеофільний реагент при взаємодії з епоксидами **1.39** та **1.40** [63, 64]. Аналіз спектральних параметрів підтвердив збереження епоксинорборнанового фрагмента в продуктах **1.44**, **1.45** (схема 1.15). Пасивність епоксидного фрагмента багаторазово відзначена для реакцій *екзо*-епоксинорборнанів у нейтральних і лужних середовищах [23, 24, 48]. Її пояснюють стеричними труднощами, що виникають при атаці реагенту з тилової (*ендо*-) області каркасного фрагмента відповідно до механізму S_N2 .



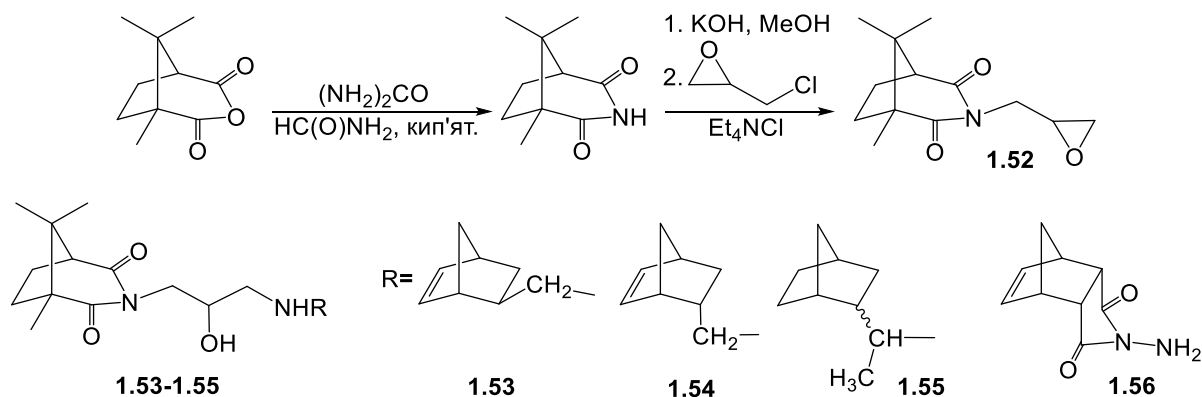
У роботах [63-68] розглянуто взаємодію каркасних амінів з епоксидами **1.43**, **1.44** та одержання аміноспиртів **1.46-1.48**, **1.49a,b**, **1.50a,b**, **1.51** (схема 1.16).

Схема 1.16



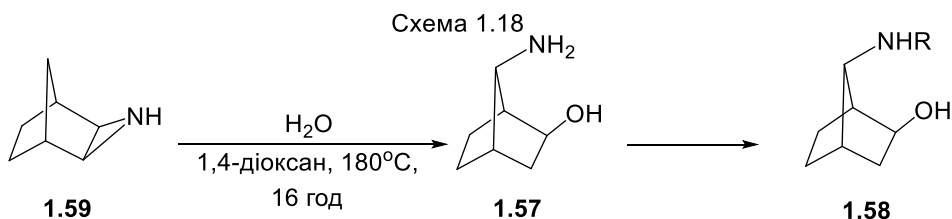
У [43] описано синтез N-(2,3-епоксипропіл)камфоріміду **1.52** і його взаємодію з біциклічними амінами **1.34а,б**, **1.36**, а також представниками аміноадамтанів. Проведене дослідження привело до одержання аміноспиртів **1.53-1.55**, які включають два фармакофорні каркасні фрагменти. У [69] описано реакції гідразиду **1.56** біцикло[2.2.1]гепт-2-ен-ендо-5,ендо-6-дикарбонової (ендікової) кислоти з епоксидами **1.37** та **1.40**, які приводять до відповідних аміноспиртів (схема 1.17).

Схема 1.17

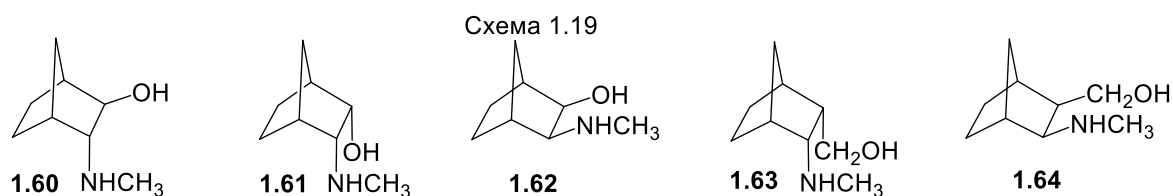


1.1.3 Інші методи синтезу аміноспиртів

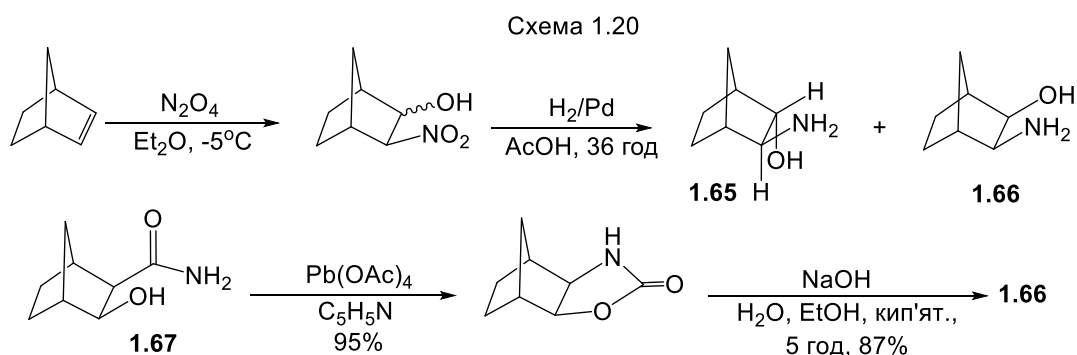
Високий синтетичний потенціал та біологічна активність аміноспиртів з каркасними фрагментами спонукали дослідників до пошуку нових методів їх синтезу. У [70] продемонстровано перегрупування Вагнера-Меєрвейна, яке приводить до утворення аміноспиртів **1.57**, **1.58** ($R = \text{COPh}$, COOCH_2Ph) із азиридину **1.59**, це перетворення доповнює широкий спектр можливостей використання азиридинів [25, 71] (схема 1.18).



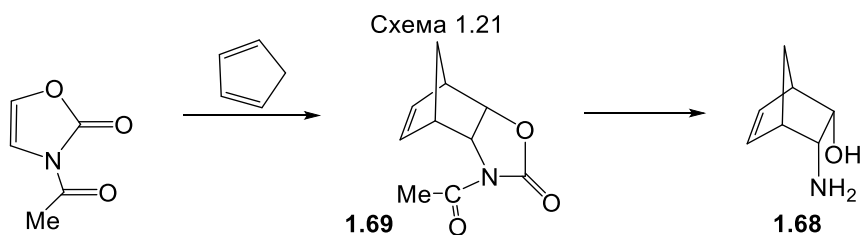
Незважаючи на експериментальні складності, одержано також інші аміноспирти ряду норборнану **1.60-1.64**, багато з них в оптично активних формах. Для кількісного визначення оптичної чистоти аміноспиртів методом ЯМР ^1H , ^{13}C використано (+)-2,2'-дигідрокси-1,1'-бінафтил та його похідні [72, 73]. Сполуку **1.62** синтезовано аміногідроксилюванням по Шарплесу [74] з подальшим метилюванням *екзо*-2-гідрокси-*екзо*-3-(N-тозиламіно)норборнану і видаленням тозилного залишку [72] (схема 1.19).



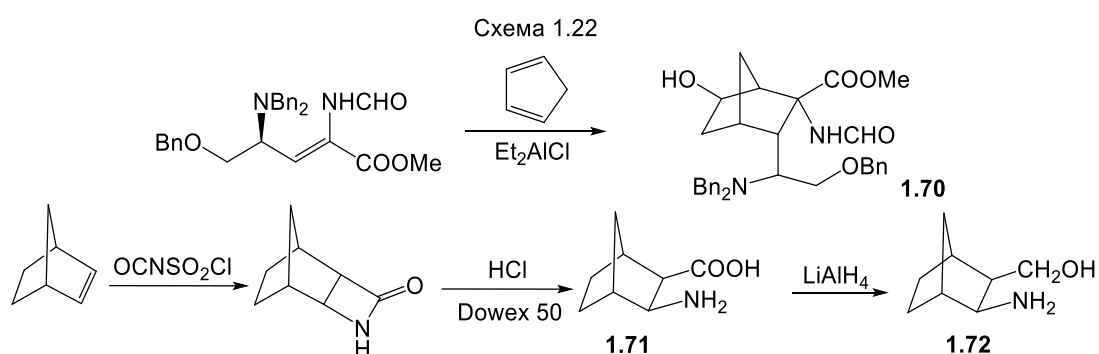
У роботі [70] запропонована методика синтезу ізомерів **1.65**, **1.66** з віцинальним розміщенням замісників у біциклічному фрагменті. Розділення стереоізомерів **1.65**, **1.66** проведено на наступних стадіях хімічних перетворень аміноспиртів. Один з аміноспиртів **1.66** одержано без домішки ізомеру **1.65** в реакції сполуки **1.67** з тетраацетатом Плюмбуму з проміжним виділенням відповідного оксазолідинону [75] (схема 1.20).



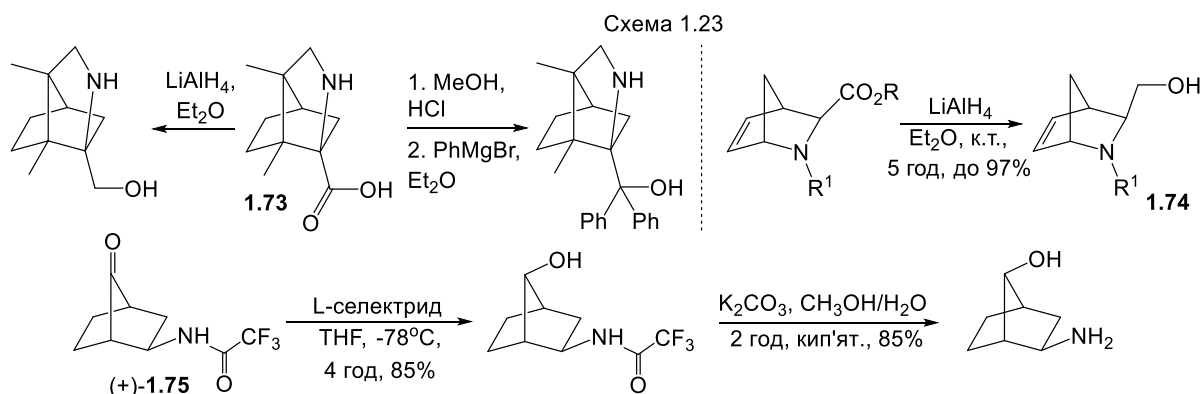
ендо-3-Амінобіцикло[2.2.1]гепт-5-ен-*ендо*-2-ол **1.68** одержано реакцією Дільса-Альдера 3-ацетилוקсазол-2-ону з циклопентадієном з подальшою рециклізацією поліциклічного інтермедіату **1.69** [76, 77] (схема 1.21).



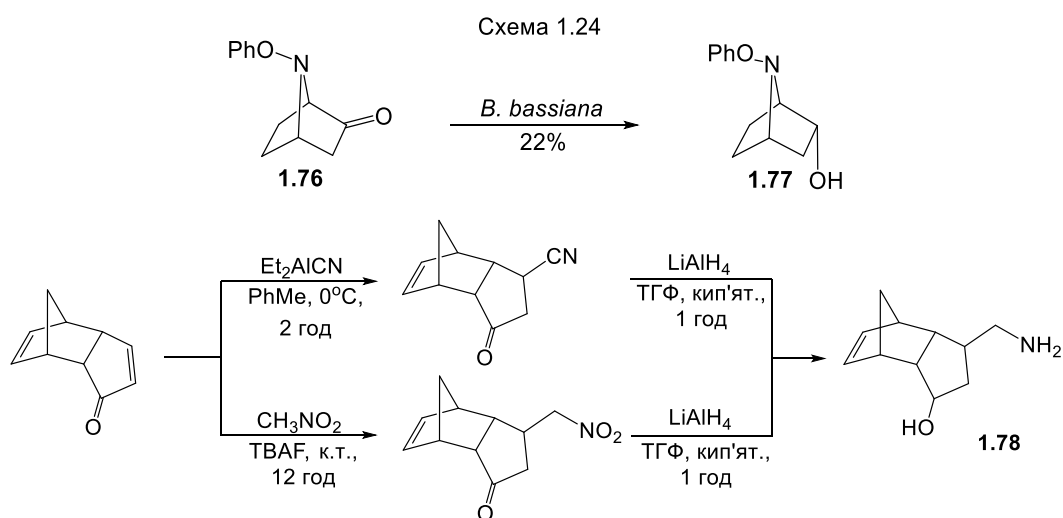
У роботах [78, 79] описано дієновий синтез заміщеного норборнану **1.70** – інтермедиату в процесі конструювання природного (–)-альтеміцидину, а в [77, 80] використання оксазолів хлорсульфонізоціанату як 1,3-диполярфілів. В останньому випадку після відновлення амінокислоти **1.71** одержано індивідуальний каркасний аміноспирт **1.72** (схема 1.22).



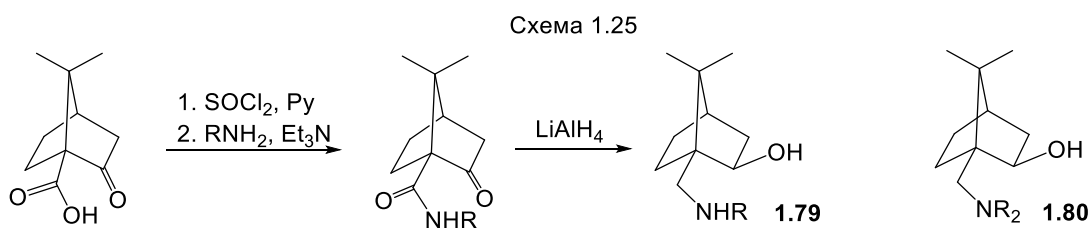
Перетворення карбоксильної групи у спиртову в молекулі конформаційно жорсткого оптично активного аналога проліну **1.73** здійснено під дією різних реагентів – алюмогідриду літію та метилмагнійброміду [81]. У [82] аміноалкоголі **1.74** ($R^1 = \text{CH}_2\text{Ph}$, (1*R*)-PhMeCH) одержані відновленням аміноестерів. Також як відновник використовують L-селектрид, наприклад, в роботі [83] для відновлення кетону (+)-**1.75** (схема 1.23). Важливість різних азанорборненів, подібних до сполук **1.74**, їх синтез, реакційна здатність та біологічна активність похідних докладно описана в новітньому огляді 2015 р. [84].



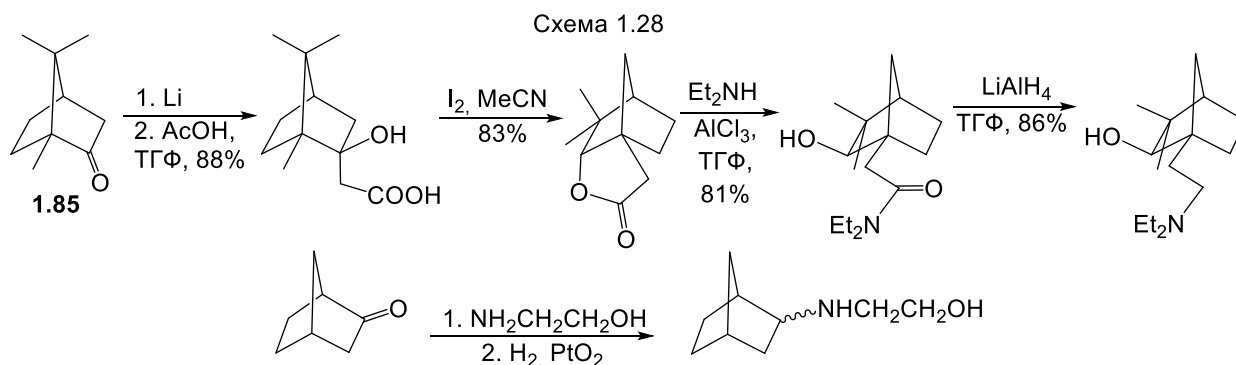
Описано мікробіальне перетворення N-заміщених 7-азанорборнанів, яке приводить до оптично активних 7-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-олів [85-87]. Так, культура *Rhizopus nigricans* перетворює N-Вос-7-азанорборнан у 2-гідроксипохідні зі співвідношенням *ендо:екзо* = 62:38, тоді як грибок *Beauveria bassiana* селективно перетворює кетон **1.76** у аміноспирт **1.77**. У ряді робіт описано введення карбоксильної і аміногруп в трициклічний каркас з використанням відновлення нітрогенвмісних груп. Двома шляхами одержано аміноспирт **1.78** [88] (схема 1.24).



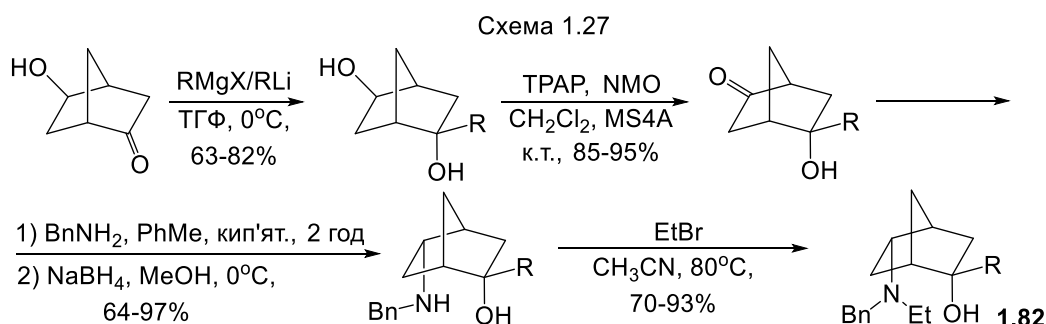
Обширну групу 1,3-аміноспиртів **1.79** (R = Et, *n*-Pr, *n*-Bu, Bn) та **1.80** (NR₂ = NMe₂, NBu₂, N(*i*-Pr)₂, піролідин, піперидин, морфолін та ін.) одержано за схемою 1.25 [7, 89, 90].



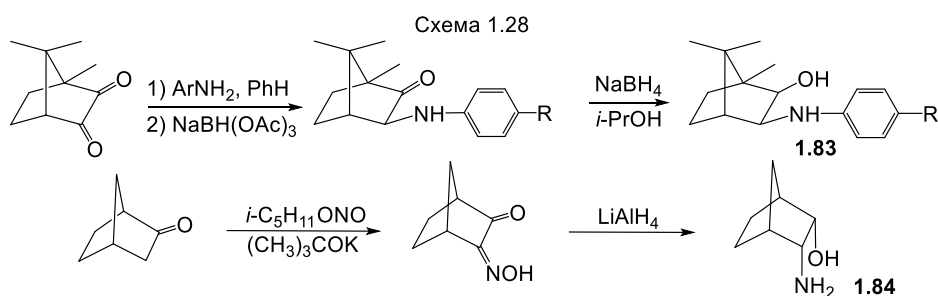
На основі камфори **1.81** японськими ученими [91] одержано аналоги аміноспиртів **1.79**, **1.80** з великим віддаленням аміногрупи від гідроксильної за схемою 1.26. Відомо роботи, у яких використані карбонільвмісні каркасні субстрати одержання аміноспиртів [92-94]. Для синтезу агентів із протизапальною активністю вивчено відновне алкілювання кетонів або альдегідів у присутності етаноламіну [93].



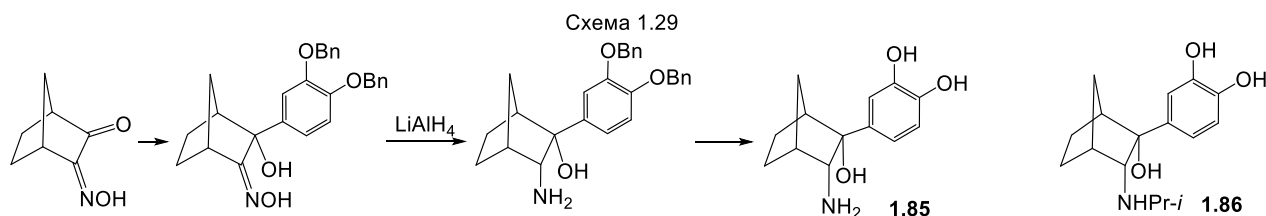
Аміноалкілювання лежить в основі синтезу біцикло[2.2.1]гептан-2,5-аміноалкоголя ВНЕРТАМОЛ **1.82** ($R = \text{Ph}, \text{Bn}, 1\text{-Naphth}$) – одного з кращих каталізаторів енантіоселективного приєднання діетилцинку до бензальдегідів [95] (схема 1.27).



Цінною вихідною сполукою, доступною у вигляді обох енантіомерних форм, представляється камфоріон, відновне амінування якого здійснено рядом ароматичних амінів. Хемо- і стереоселективна реакція приводила до утворення 3-ариламінопохідних камфори з *екзо*-орієнтацією аміногрупи, подальшим відновленням яких одержано 3-ариламіноізоборнеоли **1.83** ($R = \text{H}, \text{Me}, \text{OMe}, \text{OEt}, \text{Ph}, \text{OPh}, \text{Br}$) [96]. Трансформацію кетону в амін часто проводять з проміжним утворенням оксимів [50, 92, 97-99]. У роботі [50] описано одержання *ендо-цис*-аміноспирту **1.84** (схема 1.28).

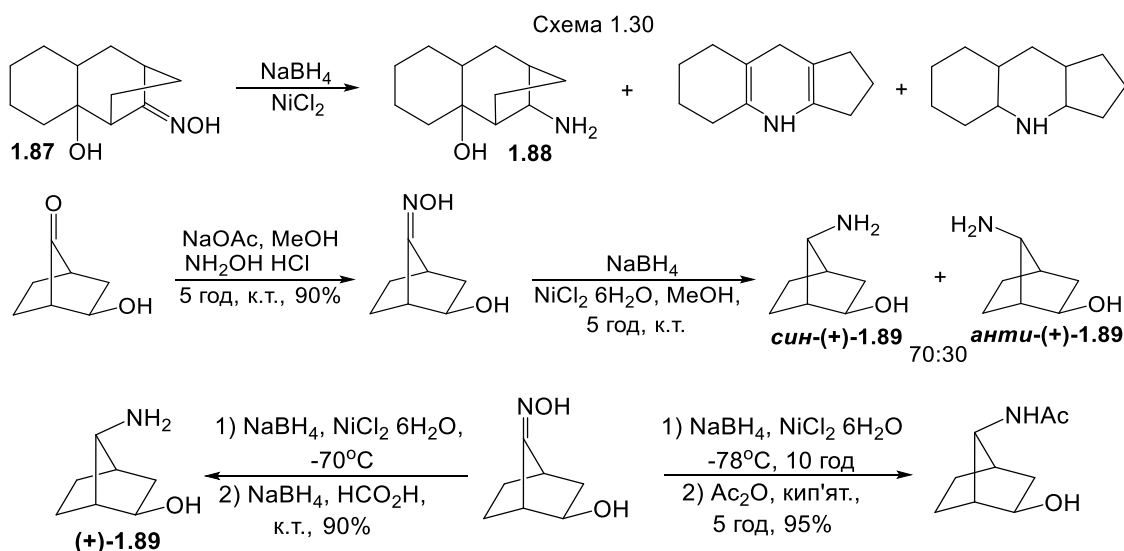


У [92] описано синтез фармакологічно активних ригідних аналогів симпатоміметичних катехоламінів – похідних біцикло[2.2.1]гептану **1.85**, **1.86**, для яких характерна екліптична конформація аміно- і гідроксильної груп в *ендо*-області норборнанового каркаса. Синтез сполуки **1.85** наведено на схемі 1.29.

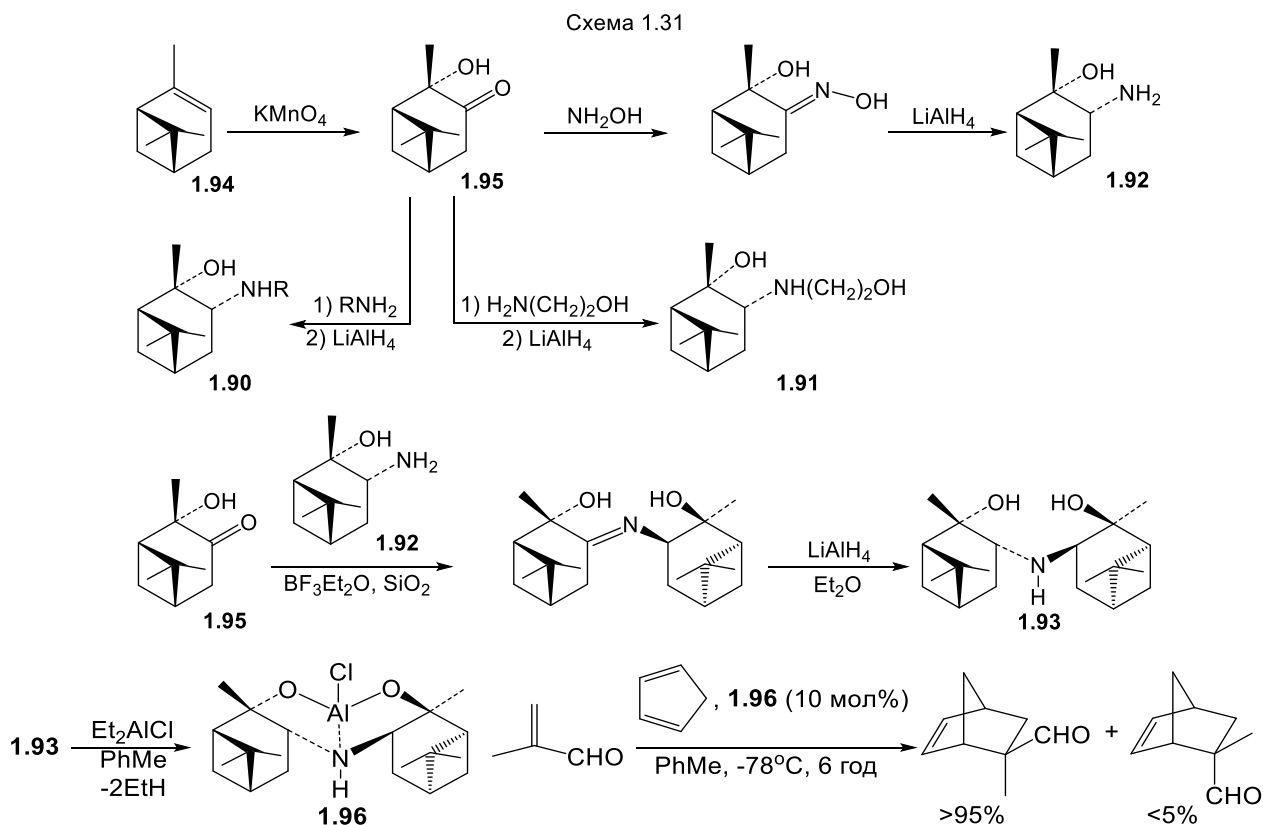


Оксим 2-гідрокситрицикло[7.2.1.0^{2,7}]додец-2(7)-ен-12-ону **1.87**

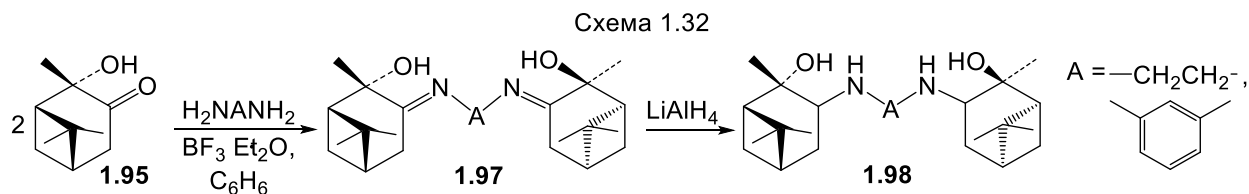
відновлювали борогідридом натрію в присутності хлориду нікелю [97]. У результаті реакції одержано аміноспирт **1.88** і продукти перегрупування. Співвідношенн *син*- і *анти*-форм аміноспирту **1.89** залежить від умов реакції [98] (схема 1.30).



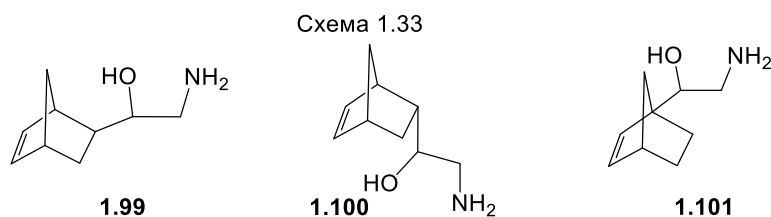
У [99] описано енантімерно чисті аміноспирти **1.90** (R = Pr, Bu, *i*-Pr, Ph) **1.91-1.93**, які одержані на основі α -пінену **1.94** (65% ee). Аміноспирти використовують як ліганди у каталітичних процесах асиметричного відновлення прохіральних кетонів типу **1.95**, алкілюванні альдегідів, а також у реакціях дієнового синтезу. В останніх ліганд **1.93** трансформують у каталізатор **1.96** (схема 1.31).



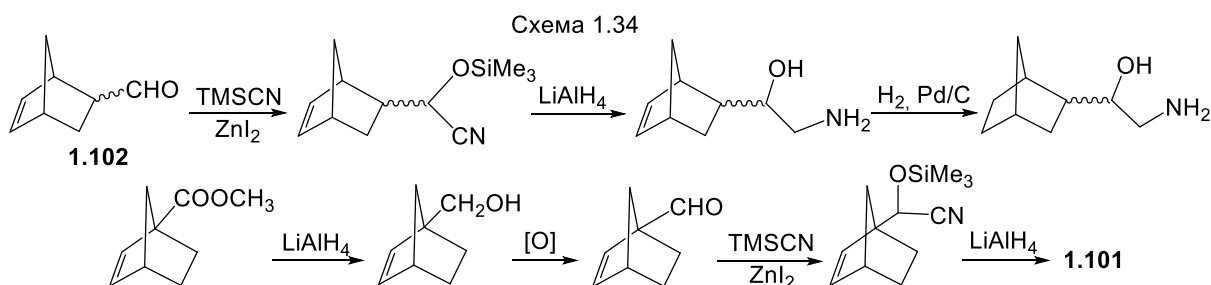
На основі кетоспирту **1.95** синтезовано C_2 -симетричні N,N' -3-(2 α -гідрокси)пінандііміни і діаміни **1.97**, **1.98** (схема 1.32).



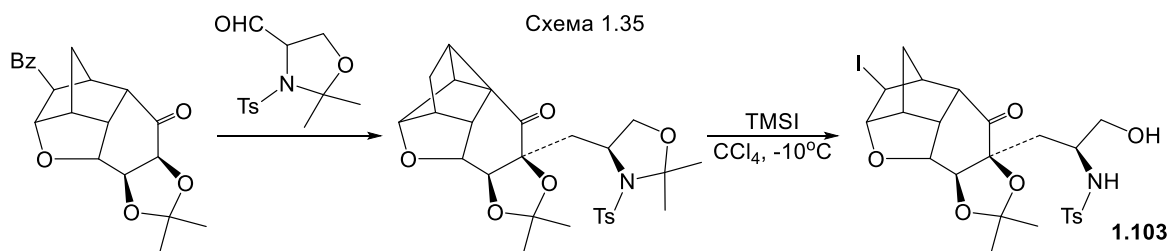
Нарівні з аміноспиртом **1.91** [99] синтезовано й інші каркасні сполуки з позациклічними аміноспиртовими угрупованнями. У роботі [94] описані неароматичні аналоги фенілетаноламіну і продемонстрована їх активність як інгібіторів N -метилтрансферази. Конформаційно рухливі аміноспирти **1.99-1.101** (схема 1.33) та їх насичені аналоги характеризуються різною здатністю до комплексоутворення.



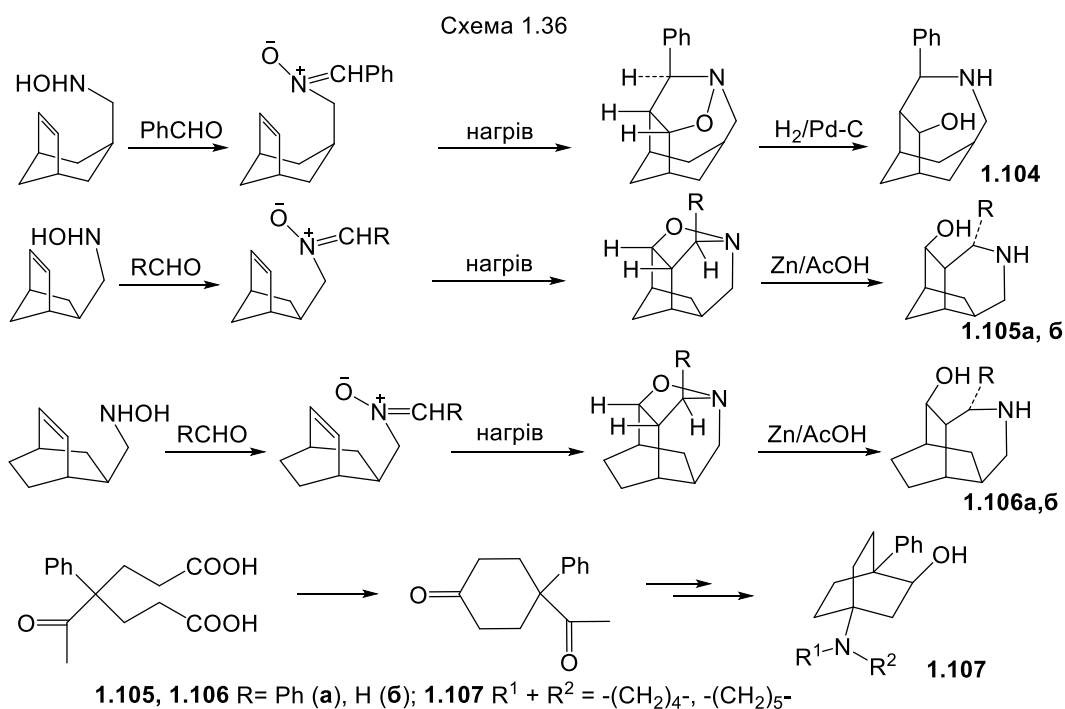
Аміноспирти **1.99**, **1.100** одержано за схемою 1.34: аддукт циклопентадієну з акролеїном **1.102** після дистиляції в спеціальних умовах розділено на стереоізомери, які перетворено далі у ненасичені та насичені аміноалкоголі.



Багаторазово продемонстрована можливість одержання аміноспиртів з різних циклічних систем, у першу чергу п'ятичленних оксазолідинів, оксазолідинонів, оксазолінів, утворення яких часто використовують для захисту цих бінуклеофільних реагентів [7, 100-102]. Приклад одержання спирту **1.103** взято із [100] (схема 1.35).



Нижче наведено більш екзотичні приклади синтезу каркасних аміноспиртів **1.104**, **1.105а,б**, **1.106а,б** [103] і **1.107** [104] (схема 1.36).

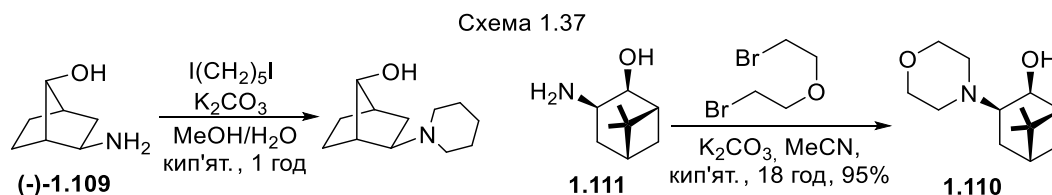


1.2 Функціоналізація аміноспиртів з біциклічними каркасними фрагментами

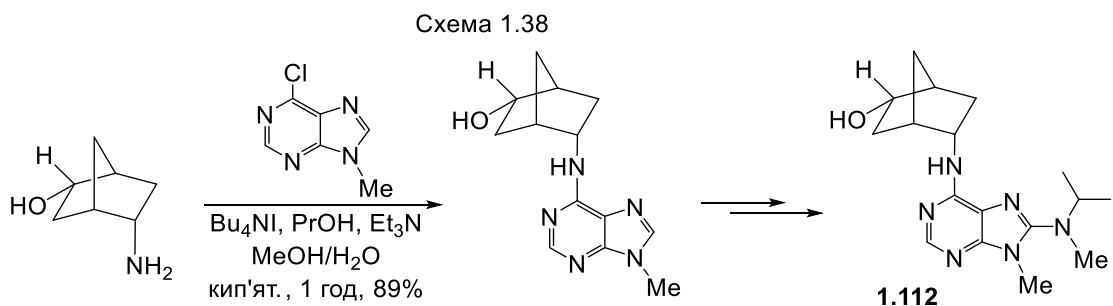
Молекули аміноспиртів являють собою поліфункціональні сполуки, які включають два здатних до конкурентної взаємодії нуклеофільних центра – аміно- і гідроксильну групи. Крім цих груп, аміноспирти у ряді випадків включають напружений подвійний зв'язок або епоксидний цикл [63, 64, 105].

1.2.1 Реакції по альтернативних нуклеофільних центрах аміноспиртів

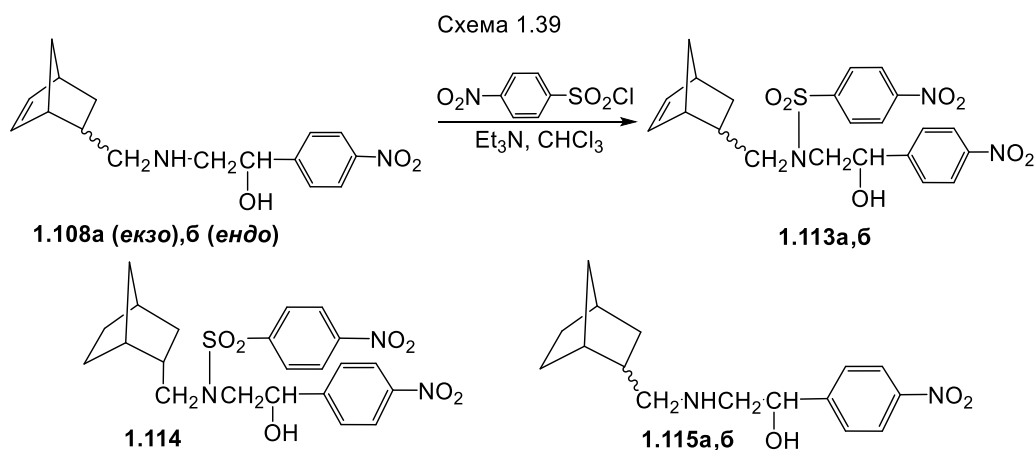
Оцінка розподілу електронної густини (PM3, AM1) в молекулах аміноспиртів **1.108a,б** [62] показала, що значення спорідненості до протона атомів Нітрогену перевищують відповідні значення для атомів Оксигену на 30-40 кДж/моль. Розрахунок продемонстрував незалежність значень спорідненості до протона від стереохімічного фактора для *екзо*- і *ендо*- ізомерів **1.108a,б**. Ці дані, а також відмінність значень E_{3MO} , локалізованих на атомах Нітрогену і Оксигену, забезпечують хемоселективність атаки електрофільних реагентів по нітрогенвмісних нуклеофільних центрах. Дійсно, селективність помічена у реакціях алкілювання аміну (-)-**1.109** [83, 106]. Найпростішим прикладом синтезу морфоліну **1.110** може бути взаємодія 2,2'-дибромдіетилового етеру з аміноспиртом **1.111** [107]. Морфолін **1.110** знайшов застосування як каталізатор (у суміші з діетилцинком) енантіоселективного синтезу спиртів із ароматичних і аліфатичних альдегідів [107] (схема 1.37).



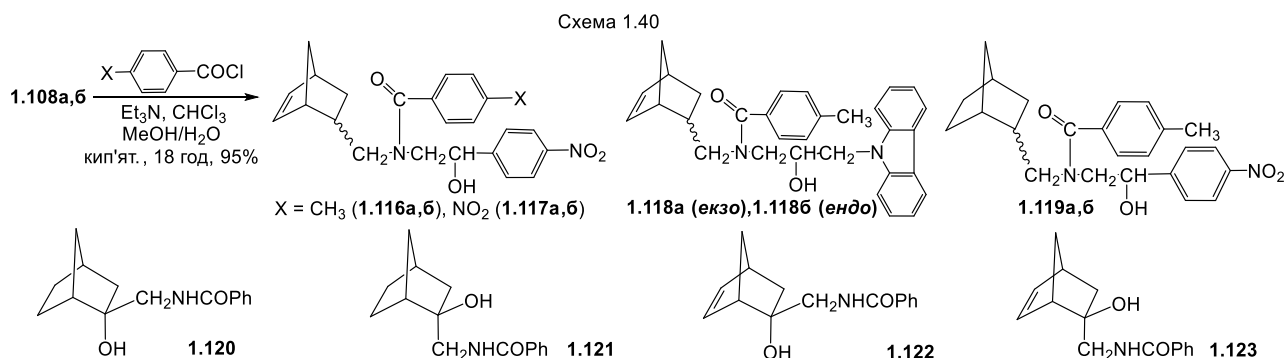
Арилювання 6-хлор-9-метилпурином включено в послідовність, використану для одержання аміноспирту **1.112**, потужного і селективного антагоніста аденозин А1 рецепторів [106] (схема 1.38).



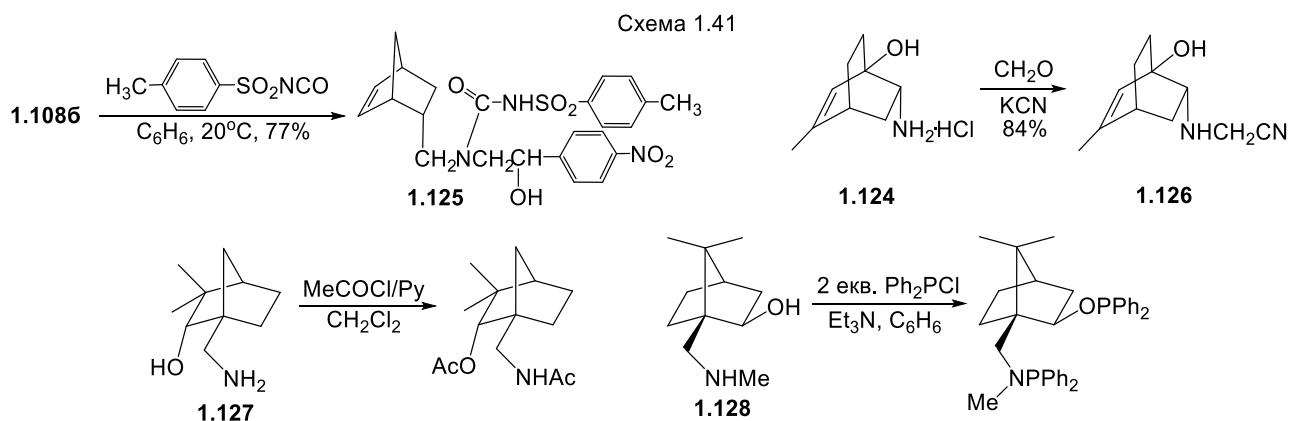
У [108] вивчено алкілювання (1*R*,2*S*)-(-)-ефедрину та інших аміноспиртів по атому Нітрогену, для якого запропоновано дві методики – в умовах мікрохвильового опромінення без розчинника і більш ефективну взаємодію з галоїдними алкілами в присутності солей NaPF_6 , NH_4PF_6 , KOTf . Набагато частіше зустрічаються приклади селективного ацилювання аміноспиртів. Так, вивчено взаємодію (1*R*,2*S*)-норефедрину з 4-толуолсульфонілхлоридом з наступним окисненням продукту реакції і виділенням сульфоніламінокетону, що свідчить про протікання реакції сульфонілювання по атому Нітрогену [109]. Взаємодія аміноспиртів **1.108a,б** з 4-нітробензолсульфонілхлоридом проведена за двома методиками – у присутності триетиламіну в хлороформі, а також у двофазній системі (етер, вода) в присутності гідроксиду натрію [64]. Остання методика раніше добре зарекомендувала себе у реакціях стереоізомерних 5-амінометилбіцикло[2.2.1]гепт-2-енів **1.34a,б** з арилсульфонілхлоридами [105, 110], проте аміноспирти **1.108a,б** реагували з утворенням сульфонамідів **1.113a,б** з виходом тільки 30-40%. Використання альтернативної методики дозволило одержати ті ж продукти з виходом 65-70%. Аналогічно синтезовано насичений сульфонамід **1.114** (схема 1.39).



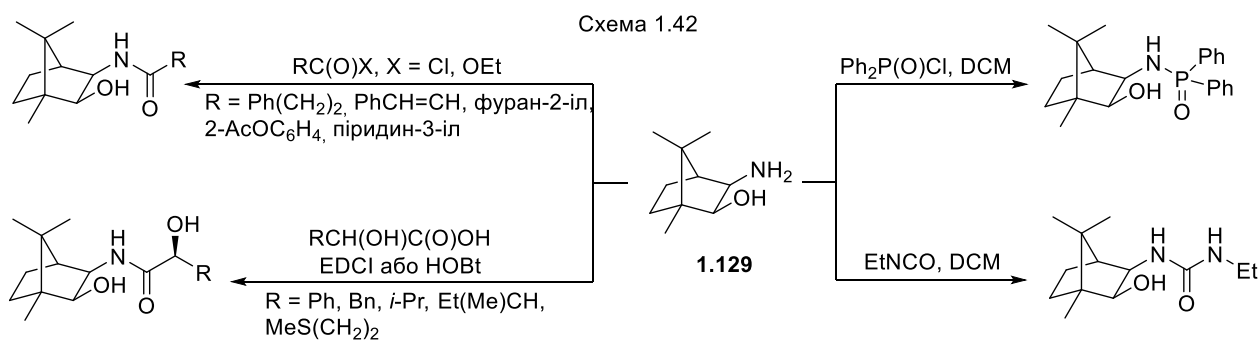
Взаємодія аміноспиртів **1.108а,б**, **1.49а,б**, **1.115а,б** із заміщеними бензоїлхлоридами, що включають різні за електронним характером замісники (CH_3 , NO_2), приводить до амідів **1.116а,б-1.119а,б** [63, 64, 105]. Подібна картина спостерігалася у реакціях ацилювання аміноспиртів у присутності луку, при цьому були одержані сполуки **1.120-1.123** [47] (схема 1.40).



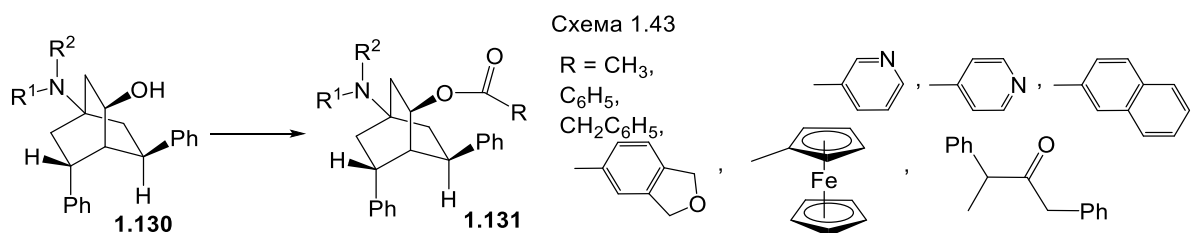
На атом Нітрогену аміноспирту **1.108б** направлена атака TsNCO [105], як і атака формальдегіду [111] у випадку сполуки **1.124**, при цьому одержано похідні **1.125**, **1.126**. Відомий випадок, коли надлишок ацилюючого агента в м'яких умовах приводить до уведення двох ацильних груп в молекулу **1.127** [112]. Не є також селективною взаємодія аміноспирту **1.128** з дифенілхлорфосфіном [113] (схема 1.41).



На похідному камфори продемонстровано дію ряду електрофільних реагентів, всі вони селективно реагують по аміногрупі сполуки **1.129** [114, 115] (схема 1.42).



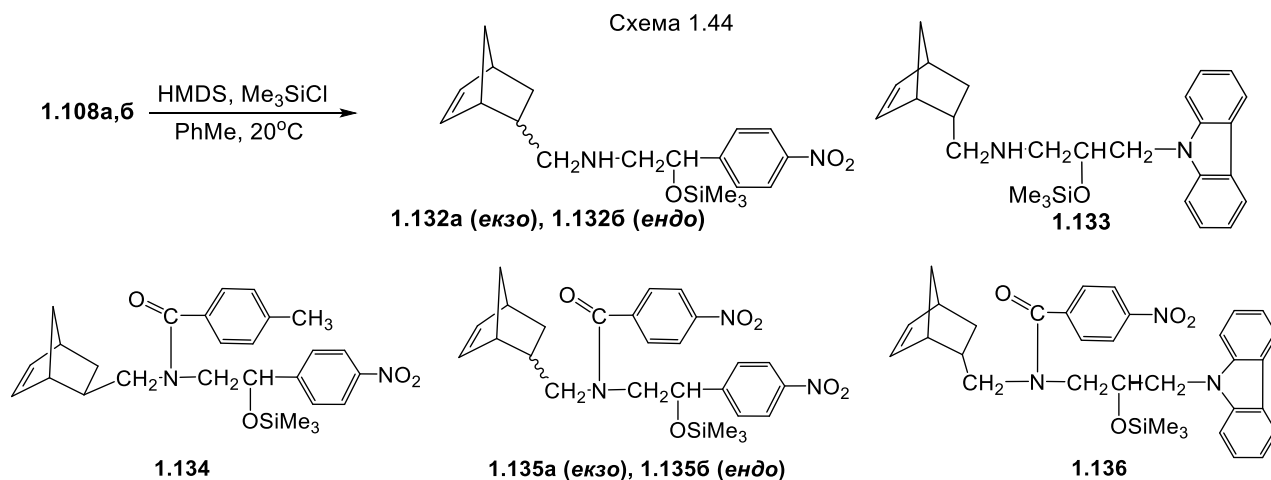
Проведено дослідження О-ацилювання аміноспиртів з третинними аміногрупами **1.130** ($R^1 = R^2 = \text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_4-$, $-(\text{CH}_2)_6-$) [116, 117, 118]. Аміноетери **1.131** проявили виражену протитрипаносомну і антиплазмодійну активність. Сполуки **1.131** одержано різними методами – дією ангідридів і хлорангідридів карбонових кислот у піридині або взаємодією алкохолів з карбоновими кислотами в присутності 4-диметиламінопіридину, як каталізатора, і дициклогексилкарбодііміду [117]. Для аміноспиртів з первинними і вторинними аміногрупами синтез етерів можливий за умови попереднього захисту амінної функції [8] (схема 1.43).



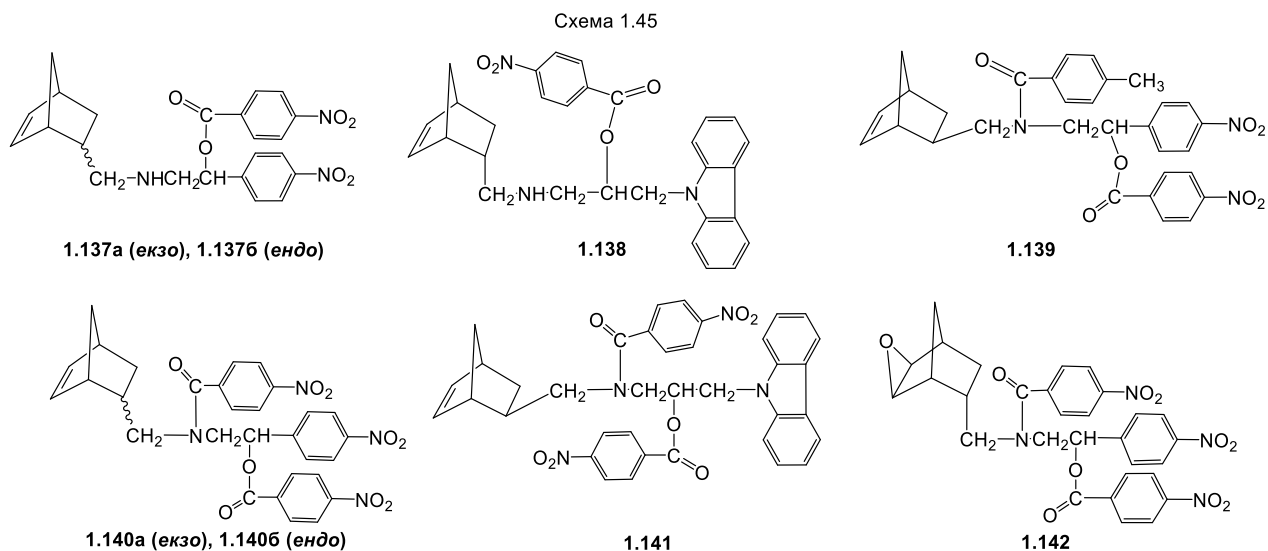
Відомі роботи по використанню силоксанів, як досить стійких інтермедіатів, у реакціях ацилювання гідроксилвмісних сполук [119]. У [120] таким шляхом одержано ацильні похідні етерів 10-гідрокси-11-діалкіламіноундеканової кислоти. Успішне силілювання аміноспиртів по гідроксильній групі пояснюють більшою міцністю зв'язку Si-O у порівнянні зі зв'язком Si-N, обумовленою значним внеском (рd) π -взаємодії атомів Силіціюму і Оксигену в порівнянні зі зв'язком атомів Нітрогену і Силіціюму [119].

У роботах [63, 105] на прикладах аміноспиртів з каркасними фрагментами продемонстрована альтернативна функціоналізація нуклеофільних реакційних центрів. Продуктами реакцій, проведених в абсолютному толуолі з HMDS в присутності TMS-Cl при кімнатній температурі, є триметилсилільні етери

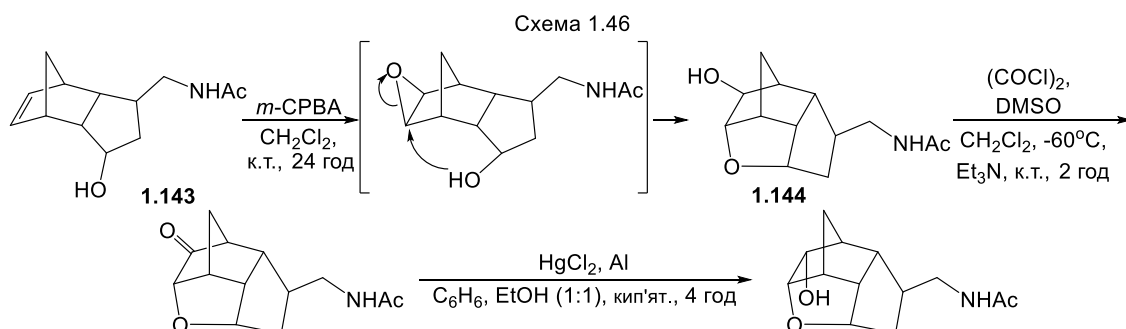
1.132a,б, 1.133. У м'яких умовах проведено силілювання спиртів з ацильованими аміногрупами **1.116a, 1.117a,б, 1.118б**, при цьому одержано заміщені по атому Нітрогену силільні етери **1.134, 1.135a,б, 1.136** [63, 105] (схема 1.44).



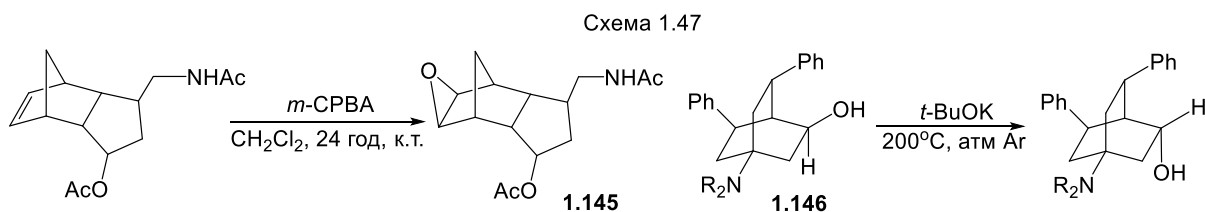
Далі силільні етери **1.132-1.136** були ацильовані 4-нітробензоїлхлоридом за відсутності лугів у м'яких умовах. Реакції завершилися через 2-3 години утворенням похідних з незаміщеною аміногрупою **1.137a,б, 1.138** і через 4-5 годин їх N-ацильними аналогами **1.139-1.141** [63, 105]. Сполуки **1.139, 1.141** були синтезовані також іншим (зустрічним) шляхом – ацилюванням O-ацильних ефірів **1.137a, 1.138** у хлороформі в присутності триетиламіну. Одержання двома різними шляхами кожної з цих сполук стало важливим додатковим підтвердженням хемоселективної функціоналізації аміноспиртів з каркасними фрагментами в різних умовах по Нітроген- і Оксигенвмісних нуклеофільних центрах. Вивчено взаємодію *біс*-ацильованого аміноспирту **1.140б** з монопероксифталевою кислотою. Показано утворення єдиного продукту **1.142** і відсутність продуктів гетероциклізації, характерних для реакцій епоксидування похідних *ендо*-аміну **1.34б** [105] (схема 1.45).



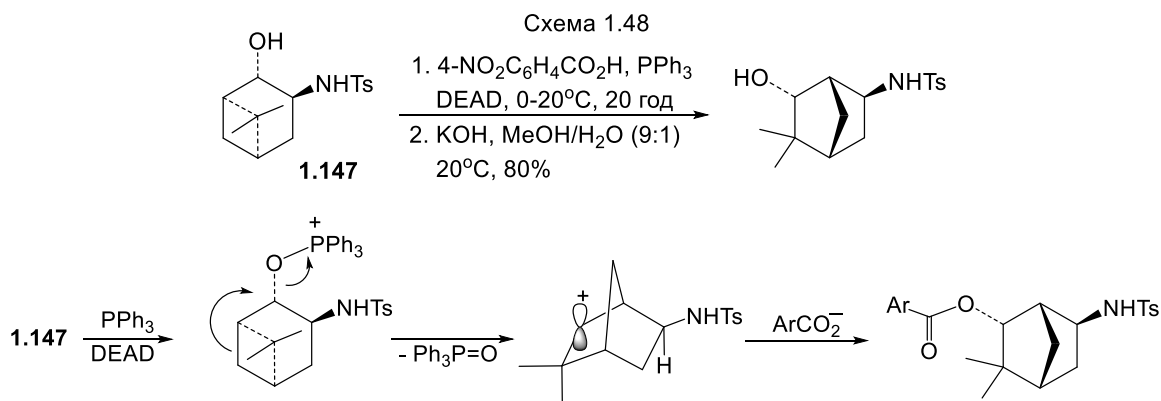
У меншій мірі, ніж функціоналізація нуклеофільних центрів, вивчено окиснення, перегруповування та одержання циклічних систем на основі аміноспиртів. У роботі [88] здійснена гетероциклізація сполуки **1.143** у тетрациклічну систему **1.144** в умовах реакції Прилежаєва з подальшою переорієнтацією гідроксильної групи (схема 1.46).



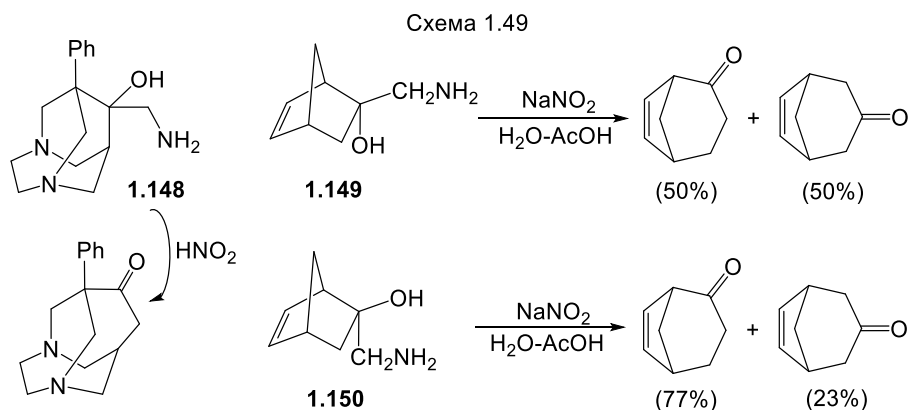
Захист карбоксильної групи сприяє одержанню епоксиду **1.145** [88]. У роботі [118] запропоновано умови ізомеризації аміноспиртів **1.146** ($\text{NR}_2 = \text{NMe}_2$, піролідин, піперидин) (схема 1.47).



У 1997 р. виявлено нову різновидність перегруповання Вагнера-Мервейна тозильного похідного біциклічного аміноспирту **1.147** в умовах реакції Міцунобу [121] (схема 1.48).

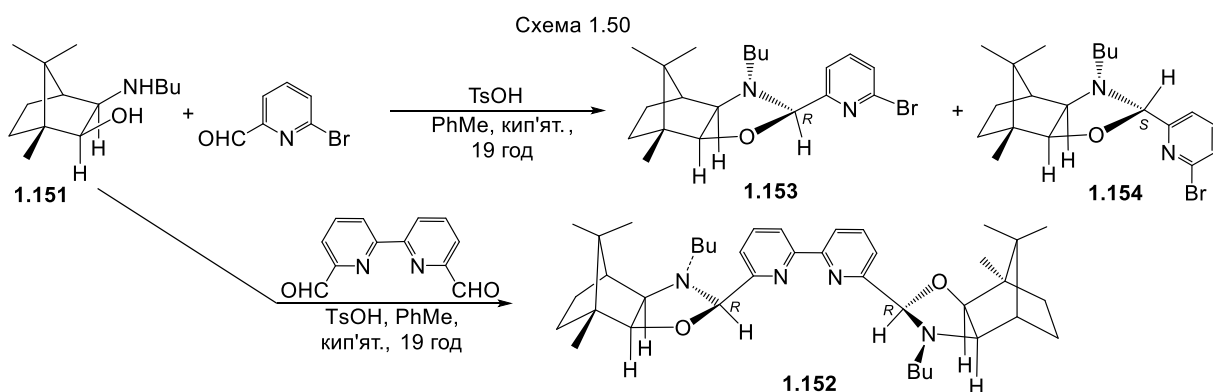


Відомо приклади одержання циклічних сполук на основі аміноспиртів цієї групи під дією азотистої кислоти. Так, описано розширення циклу в молекулах аміноспиртів **1.148**, **1.149**, **1.150** [46, 122] (схема 1.49).

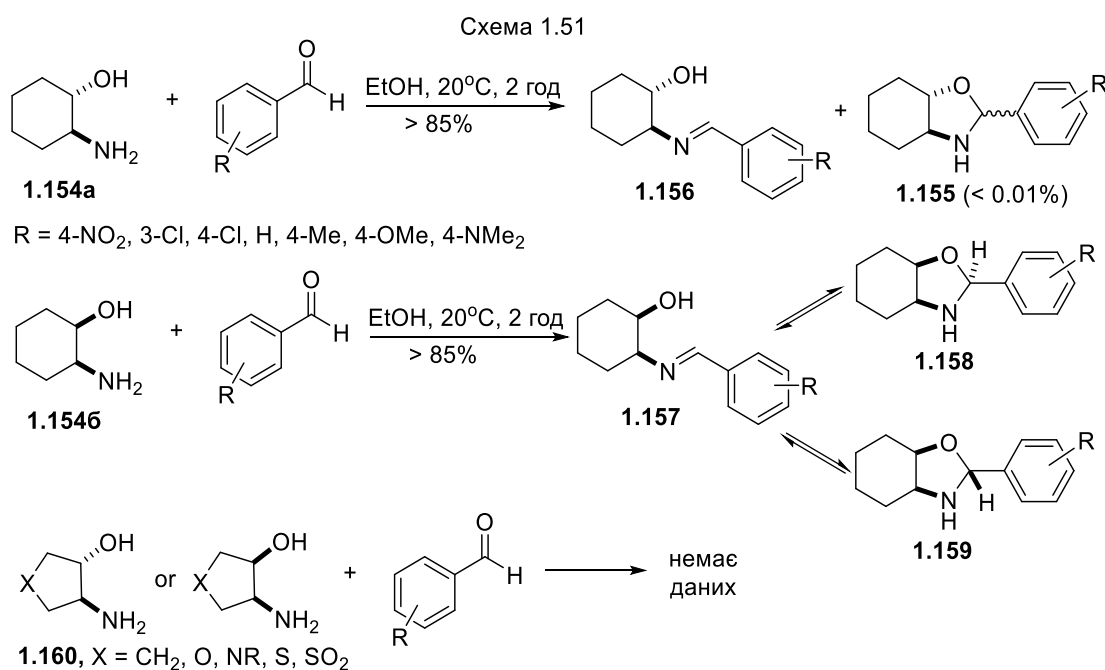


1.2.2 Реакції гетероциклізації каркасних аміноспиртів

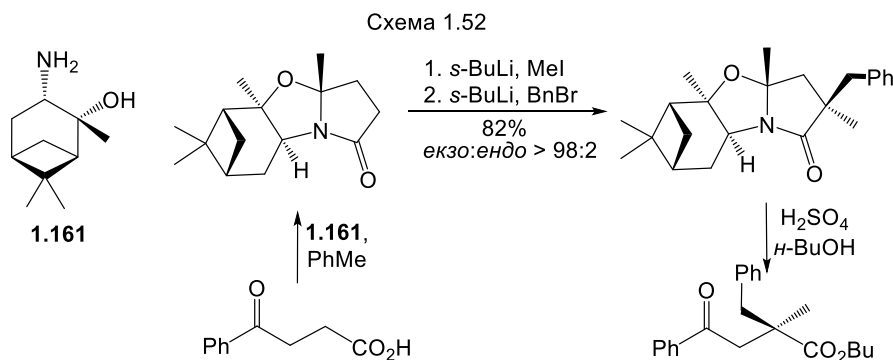
Серед гетероциклічних продуктів трансформації аміноспиртів найбільш відомі оксазолідини, оксазоліни, оксазолідинони та їх шестичленні аналоги. Конденсацією моно- і діальдегиду з 3-бутиламін-1,7,7-триметилбіцикло[2.2.1]гептан-2-олом **1.151** одержано хіральний заміщений біпіридин **1.152** і діастереоізомерні оксазолідини **1.153**, **1.154** у співвідношенні 97:3 [123] (схема 1.50).



Аміноспирт **1.151** є каркасним аналогом 1-аміноциклогексан-2-олів **1.154a,б**, для яких досліджено реакції з іншими ароматичними альдегідами. Показано, що у випадку незаміщених аміноспиртів *транс*-ізомер **1.154a** дає замість відповідного оксазолідину **1.155** *E*-імін **1.156**, а *цис*-аміноспирт приводить до продукту **1.157**, який у розчині хлороформу знаходиться у кільцево-ланцюговій таутомерії з двома циклічними епімерами **1.158**, **1.159** [124] (схема 1.51). Аналогічні дослідження в гетероциклічному ряду, присвячені поведінці п'ятичленних аналогів **1.160** або їх каркасних похідних, в літературі відсутні.



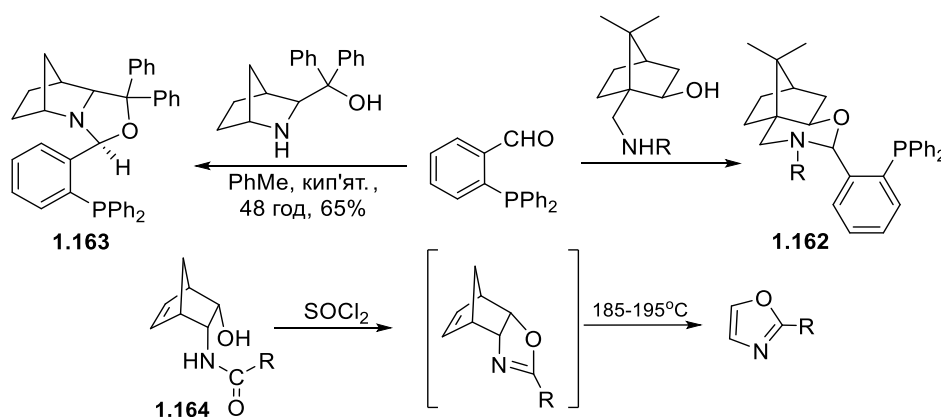
З (*S*)- α -пінену одержано корисний допоміжний агент **1.161** для α,α -діалкілювання γ -оксоєтерів [125] (схема 1.52).



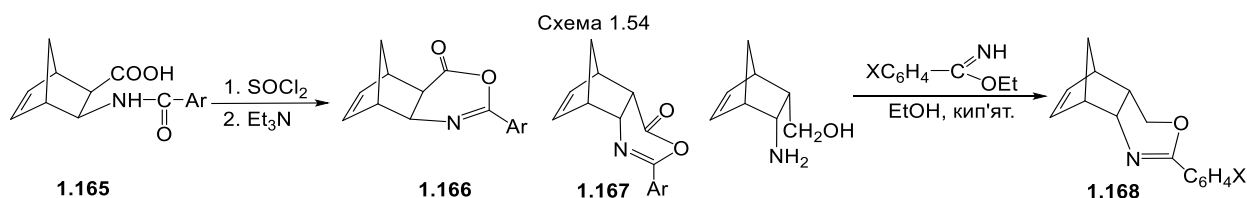
У роботах [7, 126] наведено приклади синтезу похідних **1.162**, **1.163** оксазолідинового типу конденсацією відповідних аміноспиртів з 2-

(дифенілфосфіно)бензальдегідом у киплячому толуолі. Аналіз сучасної літератури показує, що на шляху до нових оксазолідинових похідних досить цікавими реагентами для конденсації з аміноспиртами є також циклічні та ациклічні кетони [4]. Однак щодо реакцій каркасних аміноспиртів такі дані практично відсутні. Амідні похідні аміноспирту **1.164** ($R = H, Me, Et, Bu, Ph$) під дією хлороксиду фосфору або хлористого тіонілу перетворюються на оксазоліни з невисоким виходом, термоліз останніх приводить до ретродієнового розпаду аддуктів [77] (схема 1.53).

Схема 1.53

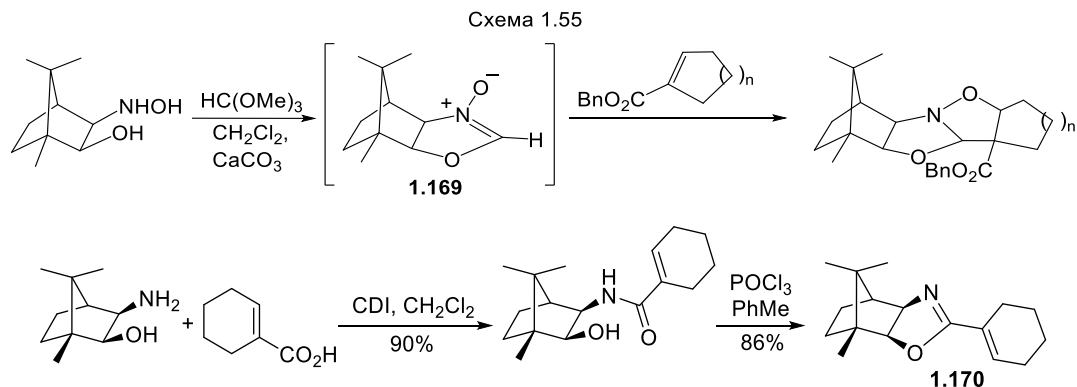


Присутність карбоксильної групи замість гідроксильної у сполуці **1.165** дозволило авторам [127] у аналогічних умовах синтезувати групу конденсованих з норборненом стереоізомерних 1,3-оксазин-4-онів **1.166**, **1.167**. У роботах [80, 122] описано одержання гетероциклічних систем **1.168** на основі 5-аміно-6-гідроксиметилбіцикло[2.2.1]гептенів і ароматичних іміноєфірів (схема 1.54).

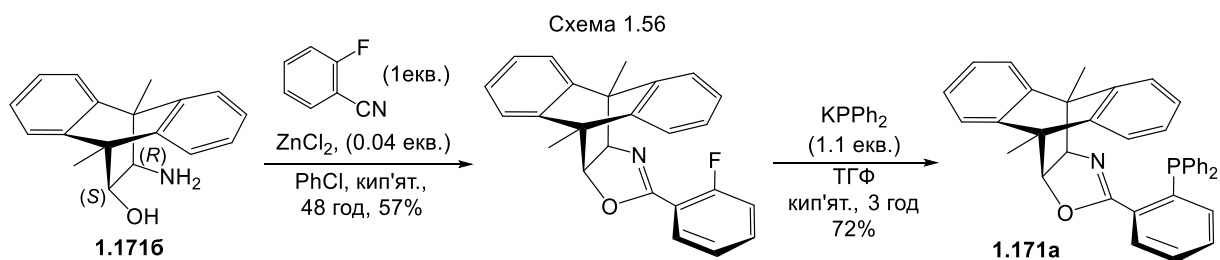


Проведено реакції циклоприєднання між N-оксидом оксазоліну **1.169**, спорідненого камфорі, і різними диполярфілами. Взаємодія сполук характеризується регіо- і стереоселективністю, яка залежить від структурних особливостей диполярфілів [128]. Автори [129] використовували хлороксид

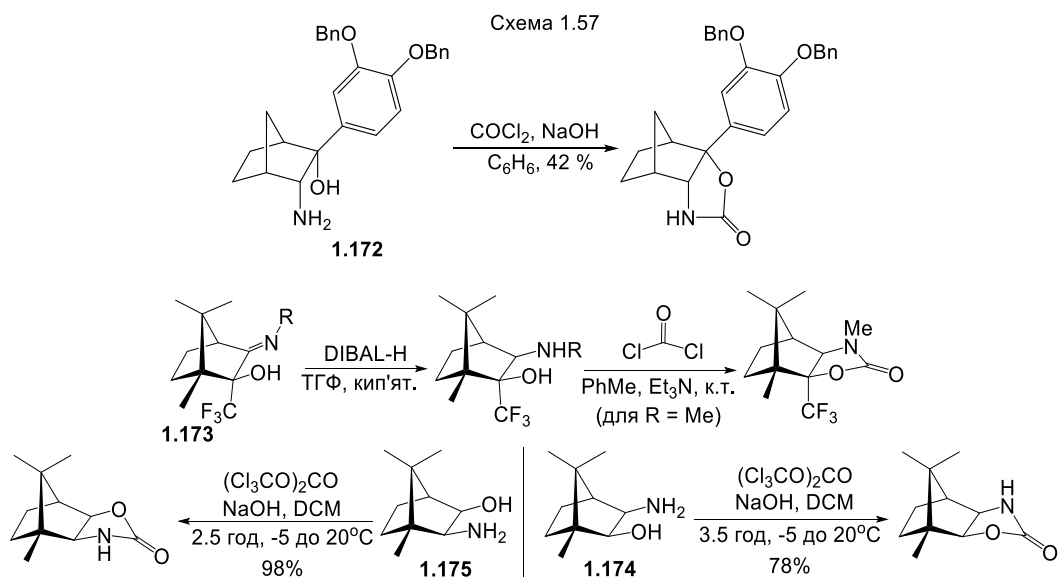
фосфору, як водовіднімаючий агент, у синтезі каркасного оксазоліну **1.170** (схема 1.55).



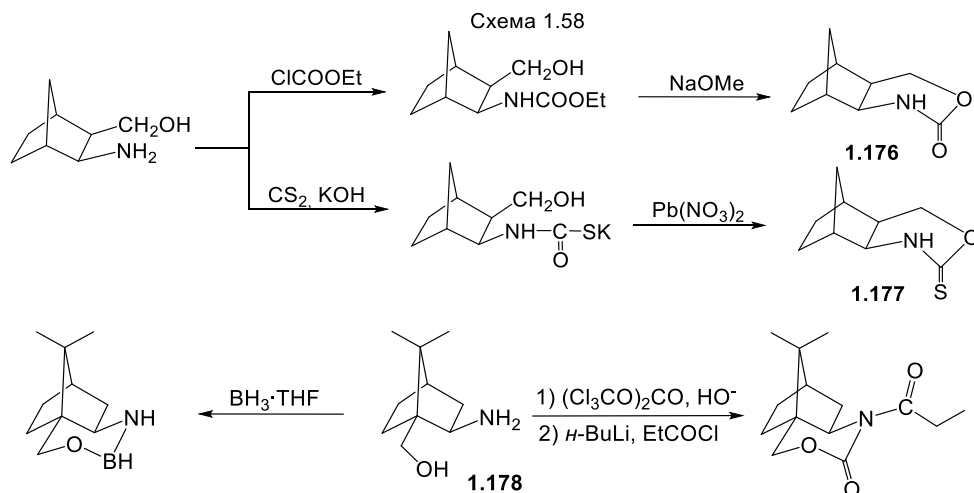
Конформаційно ригідний оксазолін **1.171a**, який є похідним аміноспирту **1.171b**, успішно використано як хіральний ліганд в реакціях асиметричного дієнового синтезу [130] (схема 1.56).



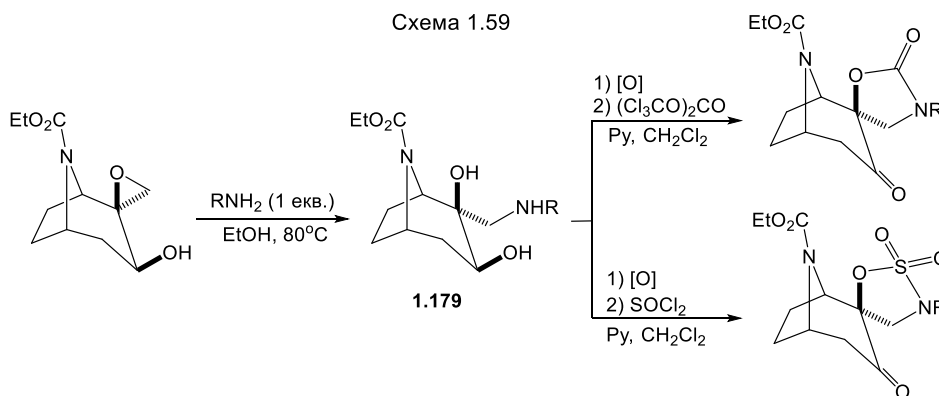
Відомо декілька випадків синтезу оксазолідин-2-онових похідних на основі каркасних аміноспиртів. Описано перетворення *ендо,ендо-цис*-аміноспирту **1.172** в циклічний карбамат [92], а також гетероциклізація похідних камфори **1.173** (R = Me, Ph) [131], **1.174** [132] та **1.175** [133] (схема 1.57).



В якості реагентів, придатних для синтезу нових поліциклічних систем, успішно випробовані етилхлорформат і сірковуглець, при цьому одержано оксазинон **1.176** і відповідний тіон **1.177** [80]. Подібні циклічні системи одержано на основі похідного камфори **1.178** [7, 134] (схема 1.58).



Армстронг зі співр. при розробці нових каталітичних методів епоксидування алкенів [135] запропонували наступні схеми перетворень аміноспиртів **1.179** ($R = \text{Me}, \text{Bn}, i\text{-Pr}, t\text{-Bu}, (S)\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{Ph}, \text{Ph}$) (схема 1.59).

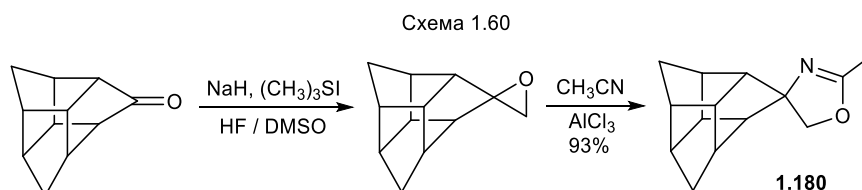


Варто окремо зауважити, що серед оксазагетероциклічних похідних каркасних аміноспиртів найменшу увагу в світовій літературі приділено морфолінам, а їх карбонільні аналоги (морфоліони та діони) взагалі невідомі.

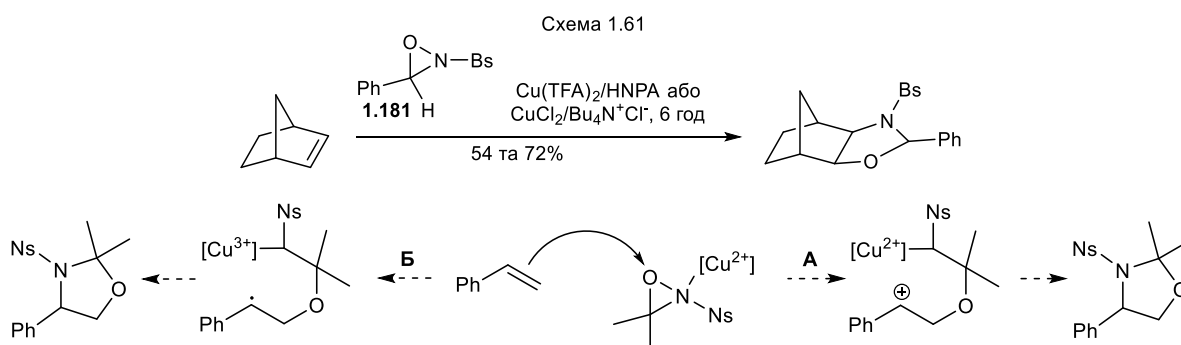
1.2.3 Синтез аза- і оксазагетероциклів на основі епоксидів і споріднених сполук

Альтернативним підходом до синтезу аза- і оксазагетероциклічних сполук є деякі *one-pot* трансформації епоксидів, азиридинів та інших напружених

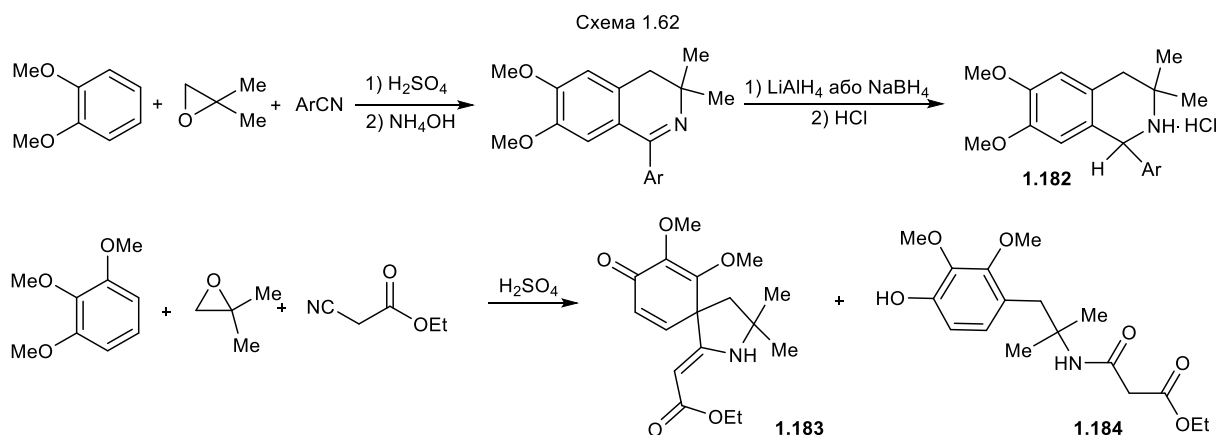
трюхчленних циклів [5, 4, 136, 137]. У роботах [138, 139] описано синтез спірооксазоліну **1.180**, що включає хіральний каркас D_3 -трисгомокубану, який може виступати як індуктор асиметричних процесів. Нарівні з ацетонітрилом активно використовується його трихлорметилвмісний аналог [78, 140, 141] (схема 1.60).

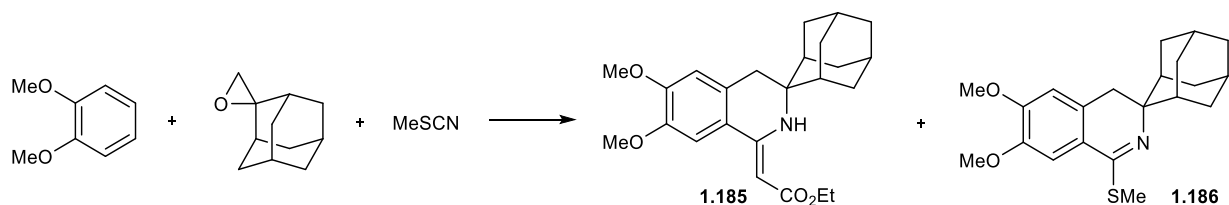


У 2009 році запропоновано метод синтезу оксазолідинів за участю оксазиридину **1.181** [142], в ролі каталізаторів виступають аніонні комплекси галокупратів (II). Авторами запропоновано два можливих механізми (двостадійний електрофільний **A** і гомолітичний **B**) взаємодії оксазиридинів з алкеновими субстратами [142] (схема 1.61).

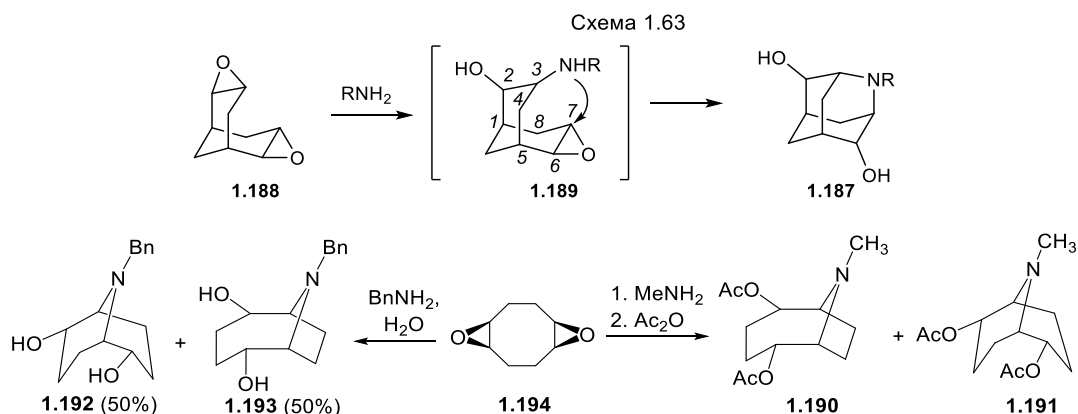


З використанням нітрилів у трикомпонентній *one pot* конденсації з подальшим відновленням одержано сполуки **1.182-1.186**, які володіють антикоагулянтною активністю [143, 144, 145, 146, 147] (схема 1.62).

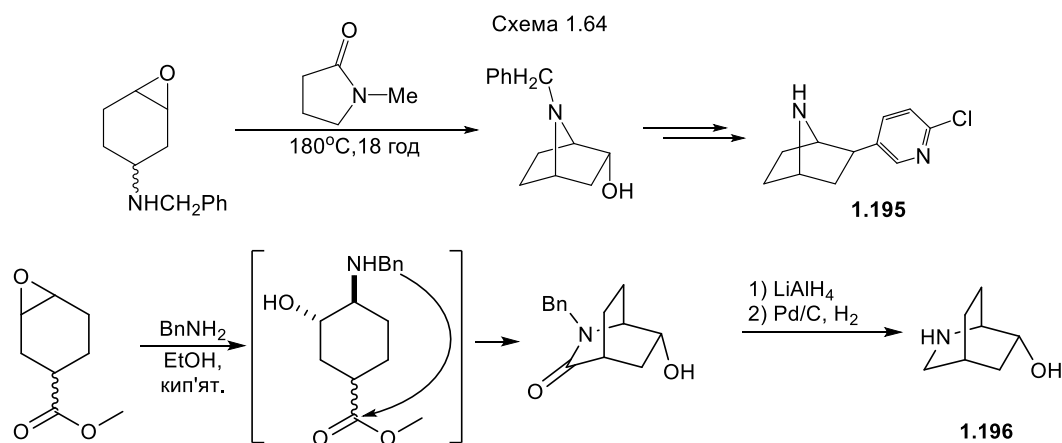




Утворення нових 5- і 6-членних нітрогенвмісних гетероциклічних систем характерне також для епоксидних сполук з каркасними фрагментами, зокрема, похідних азаадамантану і 4-азатрицикло[4.3.1.1^{3,8}]ундекану (4-азагомоадамантану) [148, 149]. Спонтанний трансанулярний процес, який приводить до похідних азаадамантану **1.187**, має місце при амінолізі діепоксиду **1.188**. Сприятливе взаємне розташування епоксидних фрагментів приводить до просторового зближення атома Нітрогену і атома C⁷ (~ 1.5 Å) у інтермедіаті **1.189** [148]. Відомо приклади одержання сполук **1.190-1.193** з атомами Нітрогену в каркасі у результаті перегруповувань в реакціях *цис*-діепоксиду **1.194** 1,5-циклооктадієну з амінами [150] (схема 1.63).



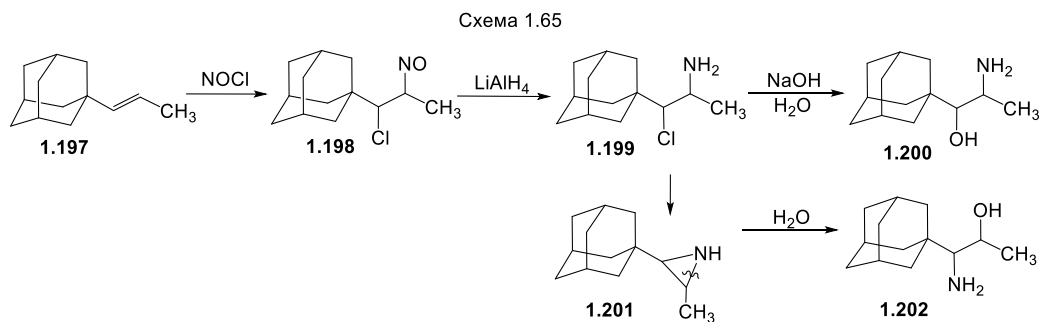
Таким чином, аміноліз діепоксидів може розглядатись як привабливий напрямок подальших досліджень, направлених на пошуки нових азаполіциклічних білдинг-блоків та молекулярних скаффолдів. Серед інших прикладів гетероциклізації епоксидів у реакціях з нітрогенвмісними нуклеофілами відзначимо синтез природного алкалоїду епібатидину **1.195** (ненаркотичний анальгетик, який більше, ніж у 200 разів перевищує морфін за силою дії) [151, 152] та аміноспирту **1.196** [153, 154] (схема 1.64).



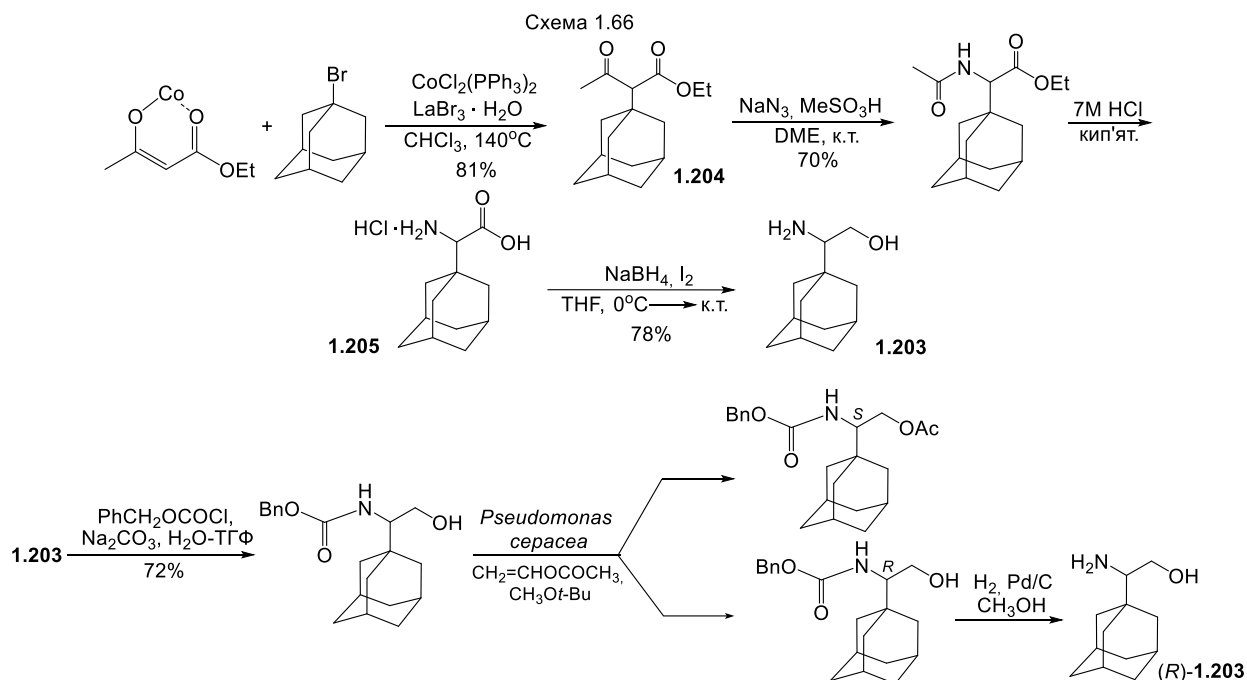
1.3 Аміноспирти ряду адамантану. Синтез та реакційна здатність

Сполуки, що включають фрагмент адамантану, є привабливим предметом хімічних досліджень [155]. Основною причиною пильної уваги до цих сполук, особливо амінів ряду адамантану, є їх біологічна активність, яка викликана ліпофільною природою компактного каркасного ядра і його значним об'ємом [155-159]. Відомо, що велика кількість амінів ряду адамантану проявляє протівірусну активність, гідрохлориди деяких амінів є відомими протівірусними засобами (амантадин і ремантадин) [160-163]. У роботі [164] детально обговорена протівірусна активність більше 40 амінів ряду адамантану. Цей вид активності характерний і для аміноспиртів, що містять аміно- і гідроксильні групи як у бічному ланцюзі, так і у адамантановому каркасі.

Одержання віцінальних аміноспиртів ряду адамантану проведено різними методами. Як ключові синтони обрано олефіни з адамантановими каркасними фрагментами. При взаємодії 1-(1-адамантил)пропену **1.197** з нітрозилхлоридом спостерігалось утворення тільки одного ізомерного продукту **1.198**. Автори [165] пояснили регіоселективність реакції як істотним екрануванням одного з реакційних центрів, так і можливістю додаткової стабілізації позитивного заряду на α -атомі Карбону за рахунок α -участі зі сторони каркаса. Відновлення нітросполуки **1.198** проходить з високою селективністю і утворенням амінохлориду **1.199**. Гідроліз цієї сполуки приводить до суміші аміноспирту **1.200** і азиридину **1.201**, трансформацією останнього одержано ізомерний аміноспирт **1.202** [165] (схема 1.65).

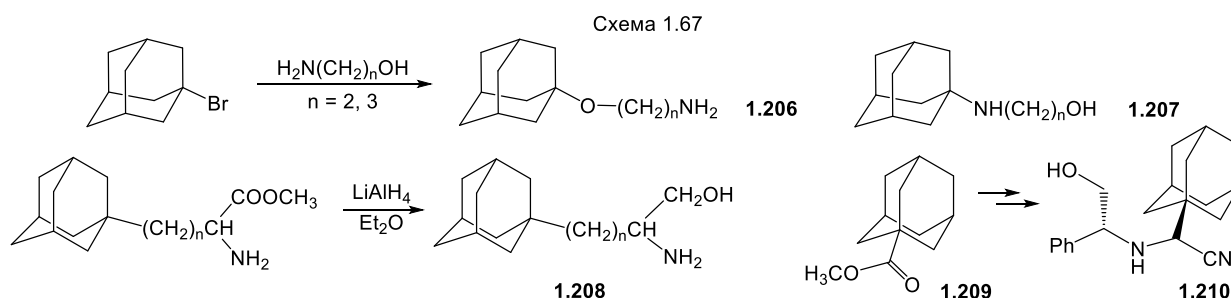


Аміноспирт **1.203** одержано іншим методом – алкілюванням 1-бромадамантану комплексом кобальту (II) з ацетооцтовим етером, одержаний аддукт **1.204** перетворено на (1-адамантил)гліцин **1.205** і далі у рацемічний 2(1-адамантил)-2-аміноетанол **1.203** [166]. Аміноспирт **1.203** розділено на енантіомери в присутності *Pseudomonas cerasea*. Конфігурація встановлена для енантіомера (*R*)-**1.203** на основі даних РСТА [166] (схема 1.66).

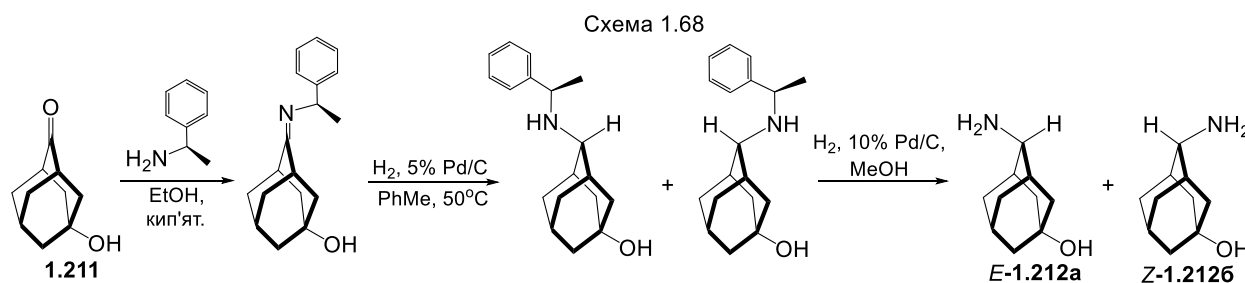


При нагріванні 1-бромадамантану з надлишком аміноспирту в присутності триетиламіну реакція протікає по атому Оксигену, а не Нітрогену. У роботі [167] показано, що при варіюванні співвідношення реагентів і температури взаємодія 1-бромадамантану з аміноалканолами приводить в основному до сполуки **1.206**, а не аміноспирту **1.207**. Показово, що вищенаведена реакція з віцинальним аміноспиртом ($n = 2$) протікає за 10 хв., з його гомологом ($n = 3$) – за 3 год. при температурі 120°C, а взаємодія 1-бромадамантану з первинними і вторинними амінами – протягом 3-4 год. відповідно при 170-180 °C і 200-210°C,

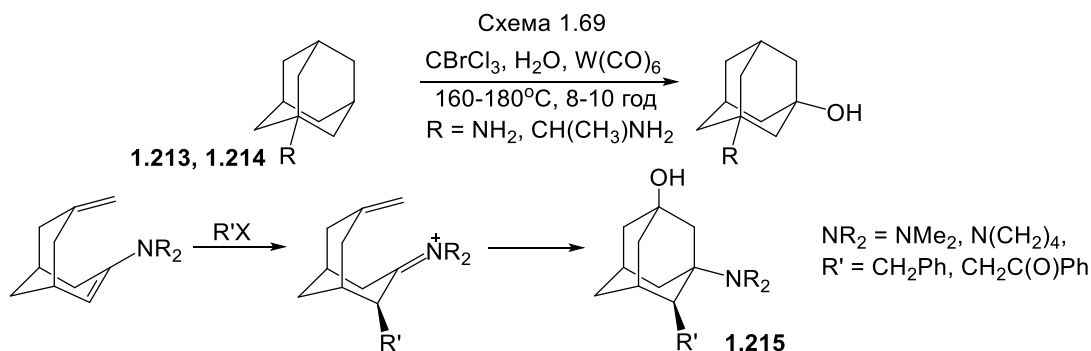
тобто у значно жорсткіших умовах [167] Групу аміноспиртів **1.208** ($n = 0, 1$) одержано з високими виходами при відновленні метилових естерів амінокислот надлишком алюмогідриду літію у сухому діетиловому етері або тетрагідрофурані [168]. На основі етеру **1.209** синтезовано аміноспирт **1.210** – синтон для конструювання антидіабетичного засобу саксагліптину [169] (схема 1.67).



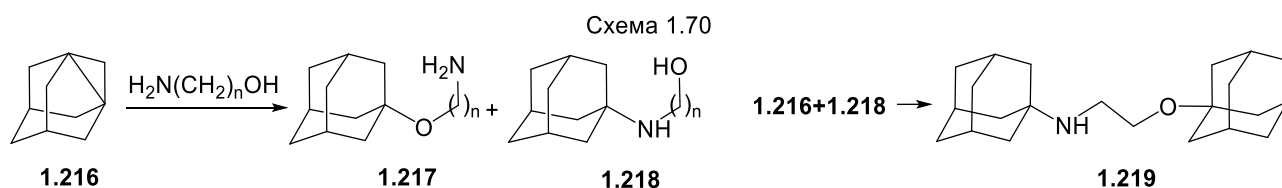
У роботі [170] досліджено амінування 5-гідрокси-2-адамтанону **1.211** з подальшим одержанням *E*- та *Z*-аміноспиртів **1.212a,б**. Варіювання каталізатора та розчинників дозволило збільшити стереоселективність реакції на користь утворення амноспирту **1.212a** (схема 1.68).



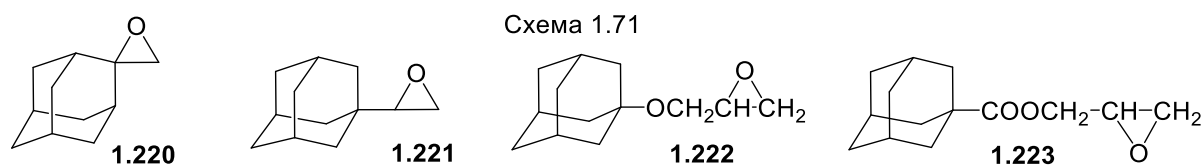
Запропоновано метод уведення гідроксильних груп в 1- та 2-аміноадамтанани **1.213, 1.214** [171]. Подібні за структурою сполуки **1.215** одержано за допомогою трансанулярної циклізації *bis*-ненасичених похідних біцикло[3.3.1]нонану [172] (схема 1.69).



Запропоновано спосіб одержання аміноспиртів ряду адамантану взаємодією 1,3-дегідроадамантану **1.216** з етанол- і пропаноламінами. При співвідношенні реагентів 1:10 утворюється суміш продуктів **1.217**, **1.218** ($n = 2,3$) моноприс'єднання адамантанового фрагмента, виділених в індивідуальному стані фракціонуванням у вакуумі [173]. *Bis*-адамантильований продукт **1.219** вдалося синтезувати з високим виходом, використовуючи 2-(адамант-1-іл)аміноетанол **1.218** ($n = 2$) (схема 1.70).

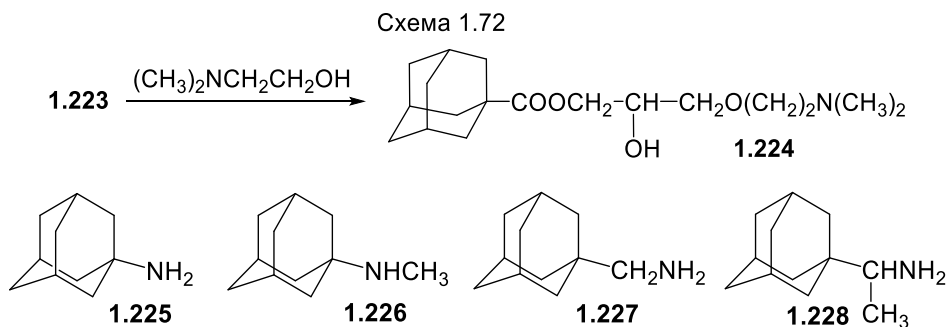


Найбільш відомим способом синтезу аміноспиртів даної групи представляється взаємодія оксиранів з амінами, при цьому каркасний фрагмент може бути включений до структури кожного з реагентів. Так, у [174] для синтезу аміноспиртів ряду адамантану використано епоксиди **1.220-1.223**, як аміни взято морфолін, піперидин та ін. (схема 1.71).

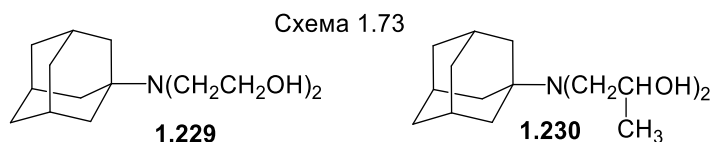


Оксирани **1.220**, **1.221** реагують із вторинними амінами повільніше, ніж гліцидилові етери **1.222**, **1.223**. Початкові швидкості реакцій оксиранів **1.220-1.223** з піперидином становлять відповідно 0.0058, 0.018, 0.30 і 0.29 ммоль/(л·с). Знижена реакційна здатність епоксидів **1.220**, **1.221** по відношенню до амінів пов'язана, на думку авторів, як із стеричним, так із електронним впливом адамантанового фрагмента на реакційні центри оксиранів [174]. При взаємодії епоксиду **1.223** і 2-(диметиламіно)етанолу одержано аміноспирт **1.224**. Аміноалкоголі ряду адамантану характеризуються малою токсичністю, серед них знайдено багато сполук, що володіють противірусною активністю. Набагато частіше для одержання каркасних аміноспиртів проводять взаємодію амінів ряду адамантану з різноманітними епоксидними сполуками. Серед амінів

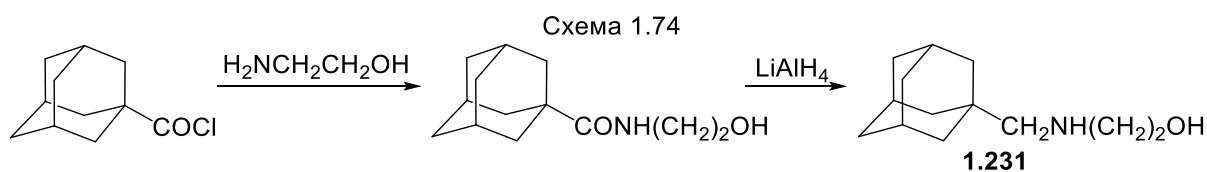
найбільш вивчені 1-адамантанамін **1.225**, N-метил-1-адамантанамін **1.226**, 1-адамантанметиламін **1.227** та 1-(1-адамантан)етиламін **1.228** (схема 1.72).



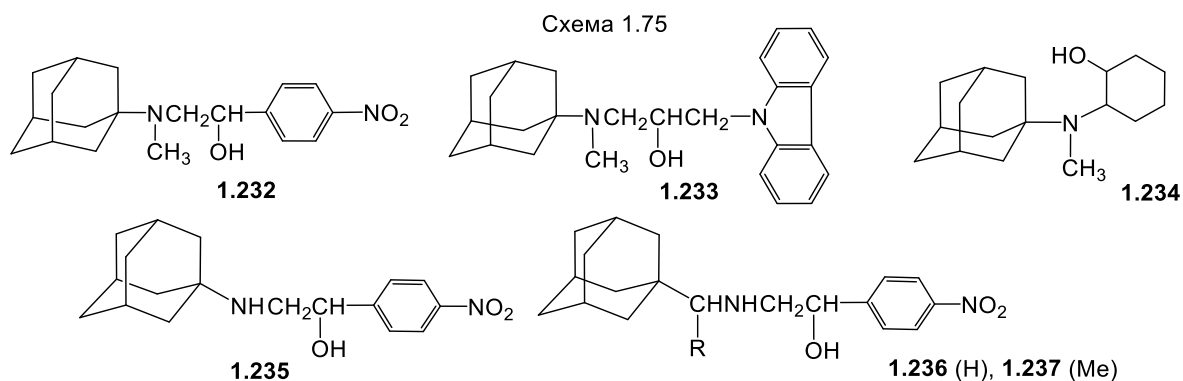
Описано одержання гідрохлоридів N,N-(*бис-α*-оксиетил)- і N,N-(*бис-α*-оксипропіл)-1-адамантанамінів **1.229**, **1.230** при нагріванні 1-аміноадамантану з епоксигетаном і 1,2-епоксипропаном (6 год, 70-75°C) [175] (схема 1.73).



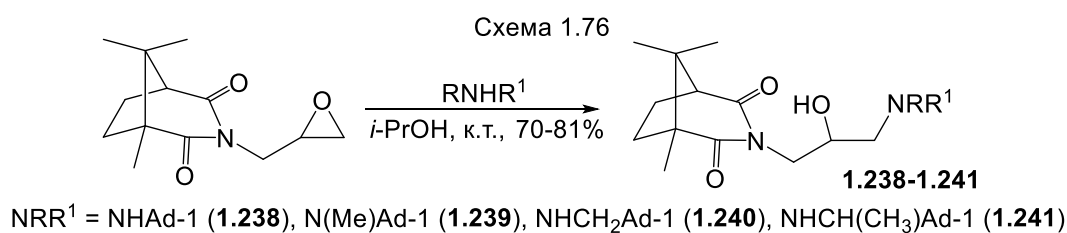
У [167] показано, що виходи продукту моноалкілювання **1.218** не перевищували 10%. При заміні розчинника (етер) на більш полярний (метанол) вдалося збільшити вихід сполуки **1.218** до 80%. Однак труднощі виділення продуктів моноалкілювання первинних амінів при цьому зберігалися, у зв'язку з чим одержання деяких споріднених аміноспиртів типу **1.231** проведено за схемою 1.74.



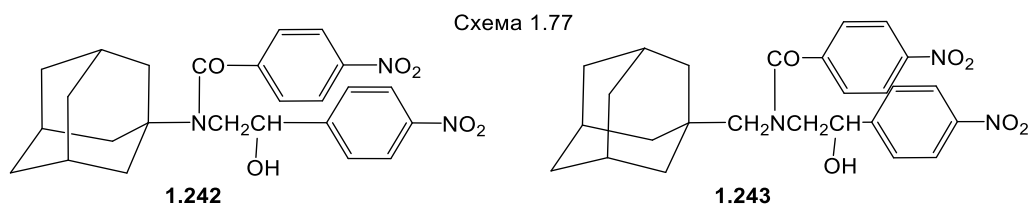
Опубліковано результати вивчення взаємодії амінів ряду адамантану з 4-нітрофенілоксираном, N-(2,3-епоксипропіл)карбазолом і епоксидиклогексаном, яка веде до аміноспиртів **1.232-1.237** [176, 177] (схема 1.75).



У [43] описано продукти взаємодії амінів **1.225-1.228** з N-(2,3-епоксипропіл)камфорімідом. Регіохімія розкриття епоксидного циклу і утворення аміноспиртів **1.238-1.241** підтверджена аналізом мас-спектрального розпаду молекул (схема 1.76). Цікаво зазначити, що на відміну від амінолізу N-гліцидильних похідних, аналогічні реакції O-гліцидильних аналогів вивчено суттєво менше.

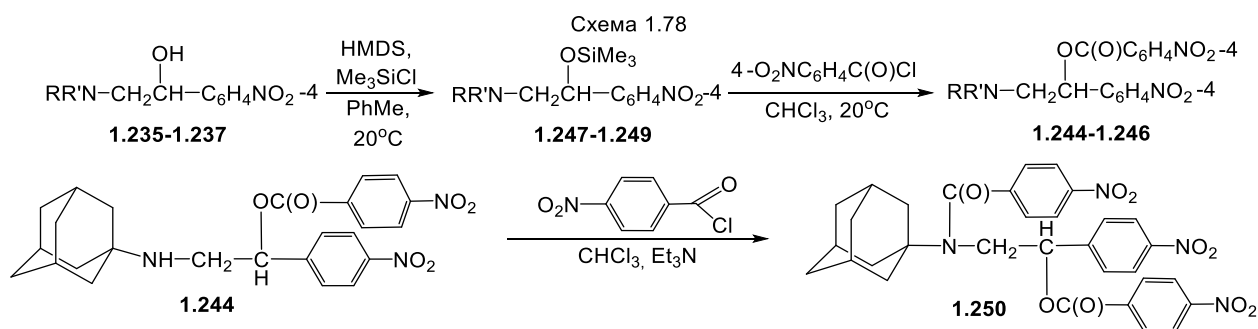


Також, у [177] описано альтернативну функціоналізацію аміноспиртів ряду адамантану по нуклеофільних центрах. При взаємодії аміноспиртів **1.235, 1.236** з 4-нітробензоїлхлоридом у хлороформі в присутності триетиламіну при 20°C утворюються N-ацилпохідні **1.242, 1.243** (схема 1.77); взаємодія тих же аміноспиртів з 4-нітрофенілсульфонілхлоридом потребує нагрівання при 40-45°C і приводить до відповідних сульфонамідів з виходами 30 і 35% відповідно.

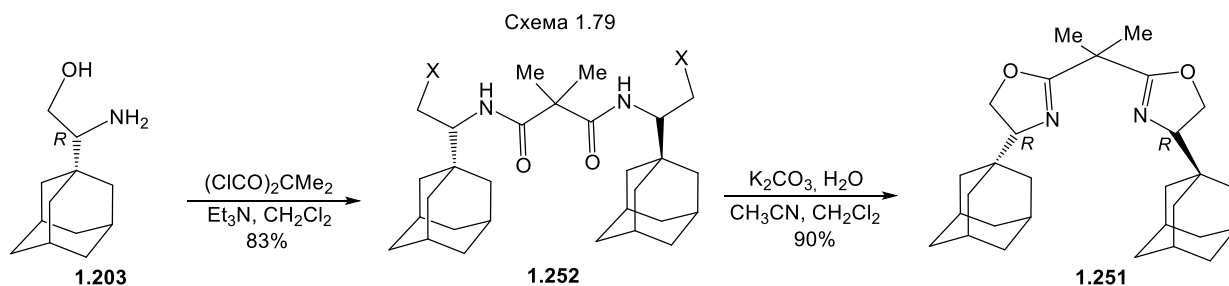


Альтернативна функціоналізація аміноспиртів **1.235-1.237** по гідроксильних групах виконана в умовах двостадійного процесу, який включає первинний синтез кристалічних силільних етерів та їх подальше перетворення у O-ацильні похідні **1.244-1.246** ($\text{NRR}' = \text{NHAd-1 1.244}, \text{NHCH}_2\text{Ad-1 1.245},$

NHCH(Me)Ad-1 **1.246**) [177]. Силілювання аміноспиртів здійснено гексаметилдісілазаном (ГМДС) в присутності каталітичної кількості триметилхлорсилану. Трансформацію силільних ефірів **1.247-1.249** у продукти О-ацилювання **1.244-1.246** проведено дією 4-нітробензоїлхлориду в безводному хлороформі за відсутності лугів при кімнатній температурі. *Біс*-ацильований продукт **1.250** одержано взаємодією ацилпохідного **1.244** з 4-нітробензоїлхлоридом в присутності триетиламіну [177] (схема 1.78).



Відомо вдалі приклади одержання гетероциклічних сполук на основі аміноспиртів ряду адамантану, зокрема, *біс*-оксазолінів, що грають роль C_2 -симетричних енантіоднорідних лігандів і знаходять широке застосування у синтетичній хімії. На основі аміноспирту **1.203** [166] одержано ліганд **1.251** (Adam-Vox), який у вигляді комплексів з Купрумом (CuOTf) являє собою високоякісний каталізатор енантіоселективного циклопропанування, дієнового синтезу і алільного окиснення. Проміжним продуктом у синтезі ліганда **1.251** є діамід **1.252** (X = OH, Cl) [178] (схема 1.79).



Біологічна роль аміноспиртів з каркасними фрагментами і приклади їх використання як каталізаторів, лігандів, хіральных допоміжних реагентів у асиметричних синтезах також докладно представлено в наших оглядових роботах [23, 24, 53, 4].

1.4 Висновки до літературного огляду (вибір напрямків досліджень)

У представленому огляді проведено аналіз методів одержання аміноспиртів, які включають каркасні фрагменти норборнену, норборнану, адамантану, їх азагетерополіциклічних аналогів і споріднених систем. Показано, що селективна функціоналізація гідроксильної та/або аміногрупи вцілому вивчена значно детальніше, ніж гетероциклізація аміноспиртів з утворенням N,O-вмісних гетероциклів (оксазагетероциклів) [53]. Окрім того, інформації про гетероциклізацію конформаційно рухомих аміноспиртів суттєво більше, ніж про їх конформаційно ригідні аналоги (*цис*- та *транс*-ізомерні аміноспирти). Тому синтез нових неароматичних оксазагетероциклів, головним чином оксазолінів, оксазолідинів, оксазолідинонів та морфолінів, враховуючи їх величезне значення [4, 5, 136, 137, 179], представляється найбільш цікавою областю подальших досліджень. Одностадійні методи перетворення епоксидних похідних у оксазагетероцикли представлено найменше, що відкриває широкі можливості для пошуку таких методик. Надзвичайно малодослідженою областю залишається аміноліз діепоксидів, який може привести до утворення нових азаполіциклічних каркасних систем. Оскільки нами не знайдено робіт, присвячених дослідженню реакцій аміноспиртів з будь-якими циклічними кетонами, потенційно цікавою областю подальших досліджень є вивчення взаємодії аміноспиртів (у тому числі каркасних) з циклічними кетосульфонами, що може стати шляхом одержання нових сульфурвмісних спірооксазолідинів. Відкритим залишається питання щодо структури продуктів реакцій незаміщених *цис*- та *транс*-аміноспиртів з ароматичними альдегідами та можливостей утворення таутомерних рівноваг у розчинах відповідних продуктів (відома лише одна робота з цього питання).

Також нами знайдено, що детального порівняльного дослідження особливостей амінолізу N- та O-гліцидильних похідних проведено не було, особливо за участі каркасних амінів. Оскільки уведення аміногрупи в усіх випадках можна розглядати як сприятливий фактор у зміні фармакологічного статусу продуктів перетворення оксиранів, а також зважаючи на високу і

різноманітну біологічну активність каркасних сполук [180], ми вважаємо актуальною задачу синтезу нових аміноспиртів з фрагментами каркасних амінів на основі доступних гліцидильних похідних та вивчення їх реакційної здатності, зокрема в реакціях гетероциклізації.

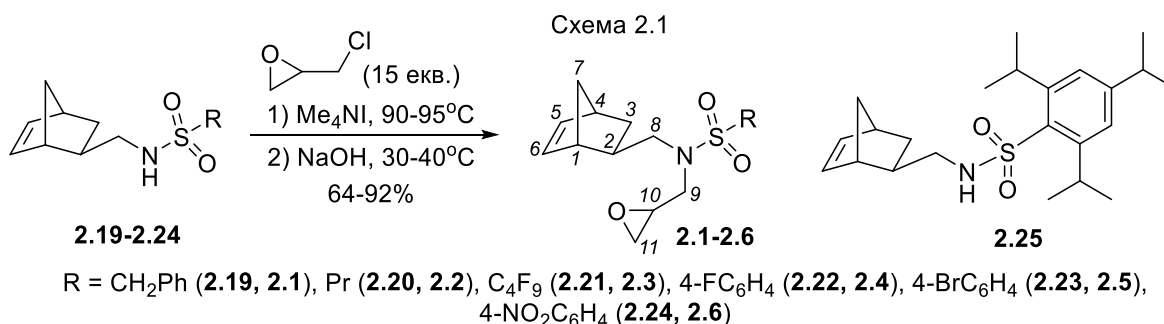
РОЗДІЛ 2

СИНТЕЗ НОВИХ N-(2,3-ЕПОКСИПРОПІЛЬНИХ) ПОХІДНИХ СУЛЬФОНАМІДІВ

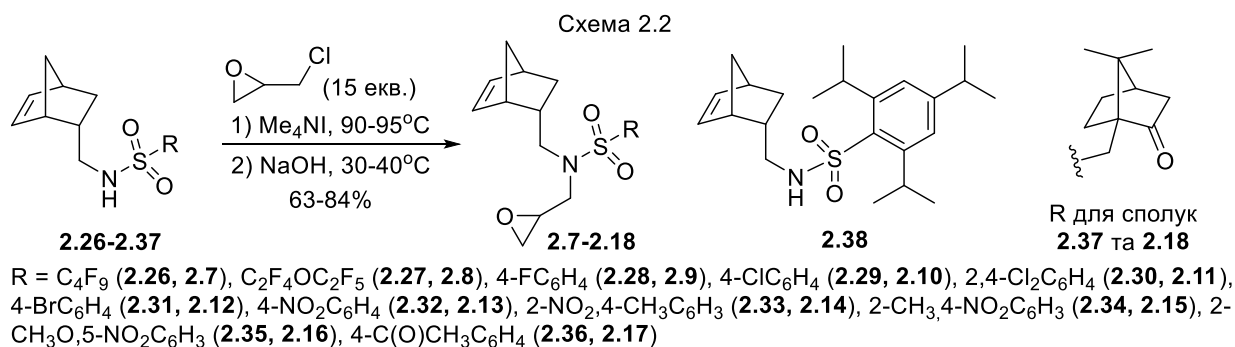
2.1 Гліцидилювання сульфонамідів ряду норборнену [181-185]

Оскільки за рахунок високої реакційної здатності термінального епоксидного циклу N-гліцидилсульфонаміди можуть бути вигідними білдинг-блоками для подальших синтезів бібліотек БАР, а також враховуючи описану раніше високу біологічну активність каркасних арилсульфонамідів [180, 186-189], було синтезовано серію нових N-гліцидильних похідних **2.1-2.18** сульфонамідів норборненового ряду та досліджено їх властивості.

Взаємодію сульфонамідів **2.19-2.25** з ЕХГ проводили в умовах МФК. З прийнятними виходами одержано N-гліцидилсульфонаміди **2.1-2.6**, при цьому спостерігається пасивність вихідного сульфонаміду **2.25** у цій реакції, що дозволяє припустити вирішальну роль стеричних перешкод з боку ароматичного фрагмента у проходженні реакції гліцидилювання (схема 2.1).



Таким же чином проведено взаємодію ЕХГ з *ендо*-сульфонамідами ряду норборнену **2.26-2.38**, які здебільшого містять нітро- і галогенвмісні арильні залишки (схема 2.2) і одержано епоксиди **2.7-2.18**.



Сполука **2.38** з 2,4,6-триізопропілфенільним фрагментом, так само як її стереоізомер **2.25**, виявилася пасивною у цих умовах. Уведення у вихідну молекулу **2.37** каркасного фрагмента камфори не перешкоджає гліцидилуванню, що пов'язано з ростом загальної конформаційної рухливості системи, яка включає дві спейсерні метиленові групи. Структуру сполуки **2.13** додатково підтверджено даними рентгеноструктурного аналізу (рис. 2.1). За його даними епоксид **2.13** в кристалі існує у вигляді суміші діастереоізомерів з *RR/SS* і *RS/SR* конфігурацією хіральних центрів при атомах C⁸ і C¹¹. Це проявляється в розупорядкованості каркасного фрагмента за двома практично рівнозаселеними положеннями (52:48%).

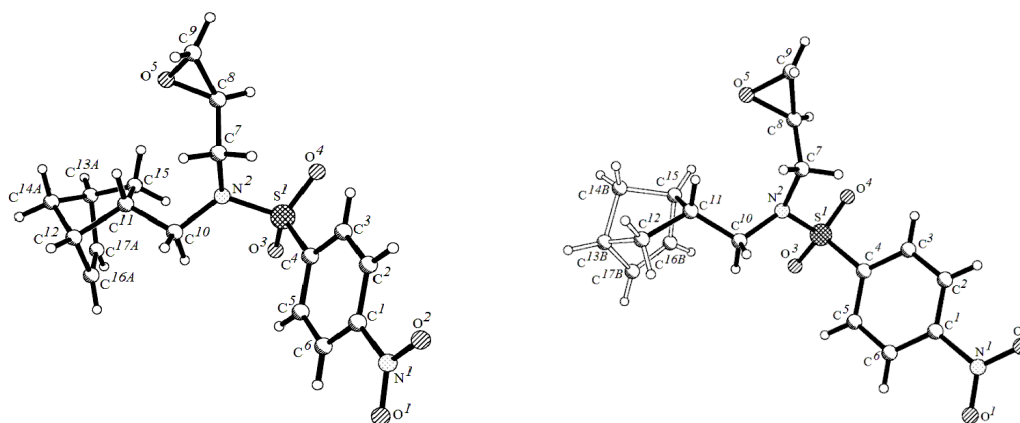


Рис. 2.1 Молекулярна будова діастереоізомерів сполуки **2.13** за даними РСА

Спектри ЯМР ¹H N-гліцидилсульфонамідів **2.1-2.18** виявилися занадто складними для інтерпретації через скупчення сигналів у області сильного поля (1-3 м.ч.), характерного для стереоізомерних заміщених норборненів і норборнанів, а також через присутність сумішей діастереоізомерів (рис. 2.1) у зразках завдяки появі нового хірального центру при атомі C¹⁰. Для подолання згаданих ускладнень вивчено спектри гомоядерної (COSY, NOESY) і гетероядерної кореляції (HMQC, HMBC) [190] N-гліцидилсульфонамідів **2.1** (рис. А.1) та **2.14**. Зокрема, було виявлено, що значення хімічних зсувів ядер найбільш складного для віднесення гліцидильного фрагмента молекул зменшуються в ряду: H¹⁰ > 2H¹¹ > 2H⁹. Одержані дані стали основою для подальшого віднесення сигналів у спектрах ЯМР інших епоксидів **2.2-2.13**,

2.15-2.18. Відособлену спінову систему утворює гліцидильний фрагмент молекули **2.1**, який містить дві метиленові групи і метиновий протон H^{10} . Відповідний цьому протону атом C^{10} можна виявити у спектрі DEPT при 50.35 і 50.47 м.ч. За спектром НМРС даному атому Карбону відповідає протонний сигнал при 2.65 м.ч., однак в цю ж область потрапляють і компоненти мультиплетів епоксидних протонів при C^{11} . Протонні сигнали H^{11} , як це впливає з розташування кроспиків у спектрі COSY, дають 4 мультиплети, які належать діастереоізомерам. Ці гемінальні протони дають сигнали, що розрізняються за хімічними зсувами на 0.30-0.50 м.ч. Нижче на рис. 2.2 наведено зроблене віднесення усіх сигналів у спектрах продукту **2.1**, стрілками позначені кореляції COSY, використані для віднесення.

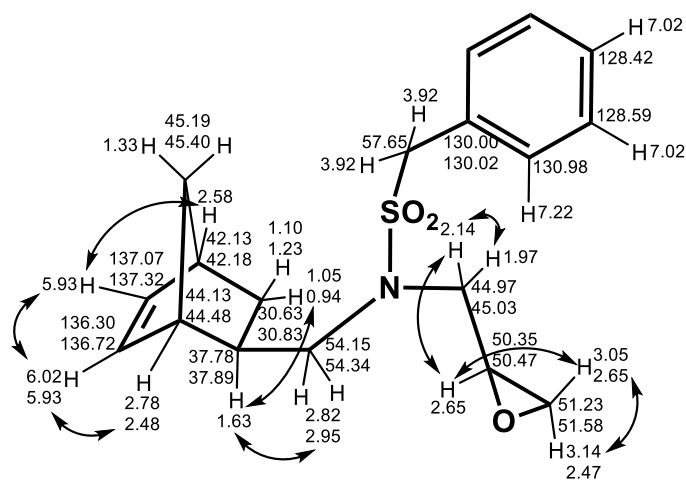


Рис. 2.2 Значення хімічних зсувів сигналів ядер ^1H та ^{13}C (δ , м.ч.) у спектрах ЯМР сполуки **2.1** (C_6D_6), а також найважливіші COSY-кореляції

Для аналізу спектрів ЯМР епоксиду **2.14**, перш за все, було підібрано розчинник, в якому накладення сигналів проявляється в найменшій мірі. Таким розчинником виявився дейтеробензол, у якому більша частина сигналів у протонному спектрі спостерігається відокремлено (рис. А.2, А.3). Сигнали протонів гліцидильного фрагмента утворюють спінову систему, ізольовану від іншої частини молекули **2.14**. Однак, кроспіки, наявні у спектрі COSY, дають можливість віднести лише сигнали протонів оксиранового циклу. Так, сигнал протона H^{10} можна віднести на підставі величини його хімічного зсуву (3.83 м.ч.). Він має інтенсивні кроспіки з мультиплетом при 2.80 м.ч., що дає

підстави віднести даний мультиплет до сигналу протонів H^{11} . Проте, сигнали метиленої групи C^9H_2 , зв'язаною з оксирановим циклом, по спектру COSY ідентифікувати не вдається. Імовірно, це пов'язано з малими величинами відповідних КССВ. Для того, щоб віднести сигнали протонів групи C^9H_2 ми виміряли спектр TOCSY досліджуваної сполуки **2.14**. У такому спектрі, як відомо, можна виявити наявність ССВ навіть у тому випадку, якщо величини КССВ близькі до нуля. На рис. А.4 подано фрагмент спектра TOCSY-2D, що відповідає гліцидильному залишку. Чітко видно, що сигнал протона H^{10} має кореляції з сигналами при 2.04 і 2.21 м.ч. Таким чином, дані сигнали відносяться до протонів групи C^9H_2 . Єдиними не віднесеними сигналами в протонному спектрі сполуки **2.14** залишилися сигнали при 1.42 і 1.09 м.ч. Їх, очевидно, слід віднести до протонів метиленої групи C^7H_2 . Даний висновок підтверджується наявністю для зазначених сигналів численних гетероядерних кореляцій у спектрі НМВС з атомами Карбону біциклічного фрагмента. На рис. 2.3 подано віднесення сигналів ядер $^1H/^{13}C$ у ЯМР спектрах сполуки **2.14**. Вигнутими стрілками показано найважливіші кореляції у спектрі COSY.

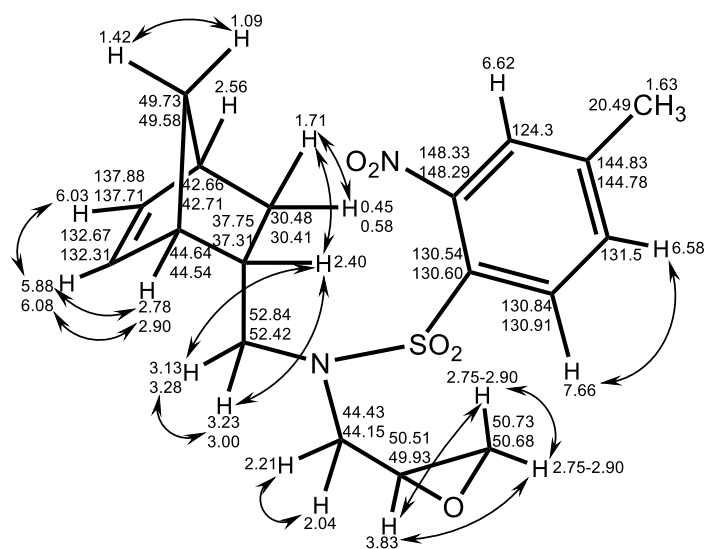
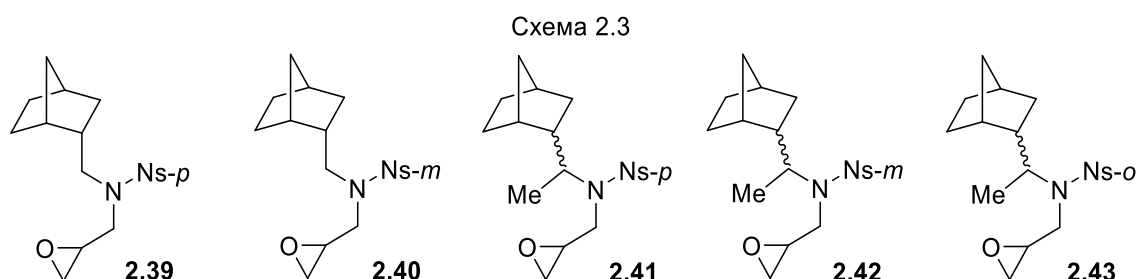


Рис. 2.3 Значення хімічних зсувів сигналів ядер 1H та ^{13}C (δ , м.ч.) у спектрах ЯМР сполуки **2.14** (C_6D_6), а також найважливіші COSY-кореляції

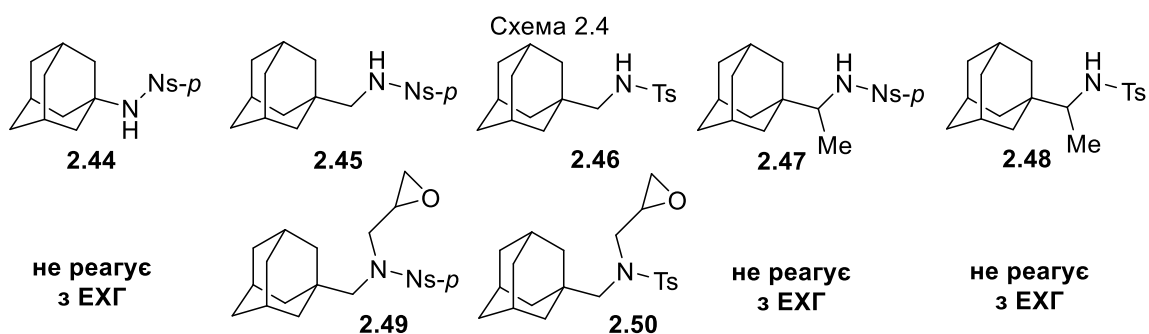
2.2 Синтез гліцидильних похідних сульфонамідів ряду норборнану та адамантану [191-193]

З використанням арилсульфонамідних похідних насичених каркасних амінів наведеним вище способом синтезовано епоксиди **2.39-2.43** (схема 2.3).

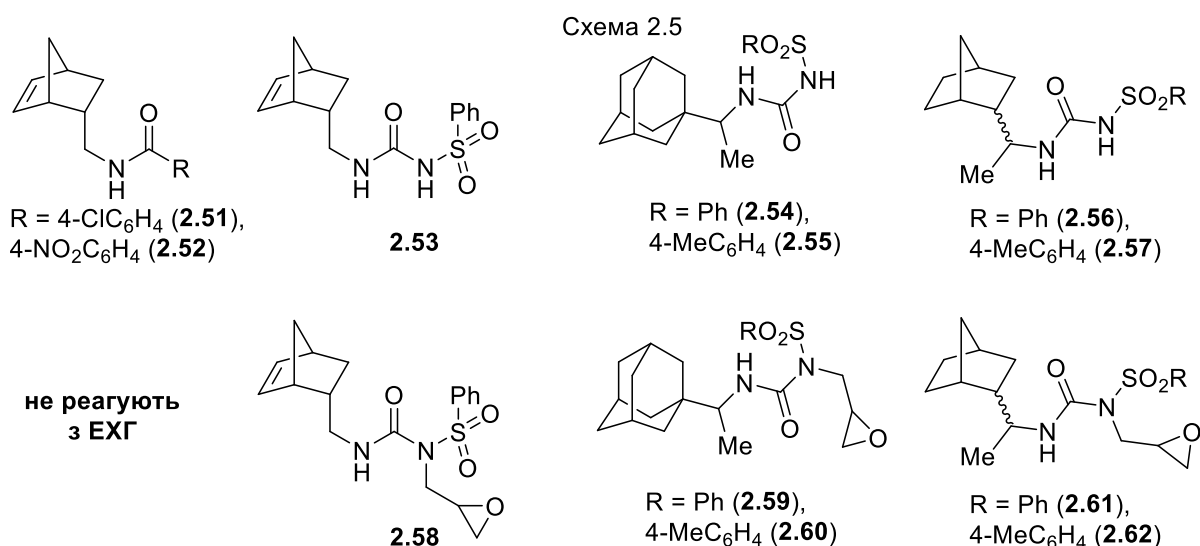


Дані методу ТШХ свідчать про збільшення тривалості реакції гліцидилування похідних дейтифोरину (синтез сполук **2.41-2.43**) до 80 год. у порівнянні з їхніми аналогами **2.39, 2.40** (19-25 год.). Це підтверджує важливу роль стеричних перешкод, які створюються метильною групою, локалізованою біля реакційного центра.

Серед каркасних сполук особливе місце займають похідні адамантану [155]. Можливість синтезу N-гліцидилвмісних похідних амінів ряду адамантану (1-аміно-, 1-амінометил- і 1-(1'-аміноетил)адамантанів відповідно) було досліджено на прикладі сульфонамідів **2.44-2.48**. Як і у випадку похідних дейтифोरину **2.41-2.43** стеричний фактор відіграє вирішальну роль, з п'яти сульфонамідів одержано лише два гліцидильних похідних **2.49** та **2.50** (схема 2.4). Такі експериментальні дані стають зрозумілими з огляду на факт, що тетрациклічний адамантановий каркас створює більш суттєві перешкоди для проходження реакції, ніж біциклічний "дейтифориновий" [194].



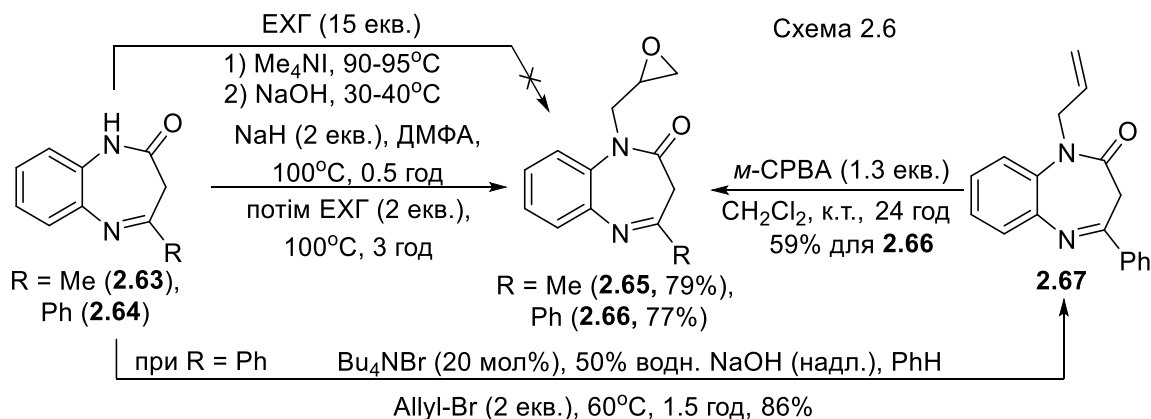
Наступне обговорення впливу структури сульфонамідів на протікання реакції з ЕХГ проведено із залученням споріднених субстратів – карбоксамідів **2.51**, **2.52** та сульфонілсечовин **2.53-2.57**, в молекулах яких реакційний центр (сульфонамідна група) суттєво віддалений від каркасного фрагмента. Таким чином, синтезовано нові похідні, які мають структуру N-гліцидилсульфонілсечовин **2.58-2.62** (схема 2.5).



Проведені експерименти демонструють повну пасивність каркасних карбоксамідів **2.51**, **2.52** в реакції гліцидилювання як у звичайних умовах (надлишок ЕХГ, Me₄NI, 90-95°C, далі обробка NaOH при 30-40°C), так і при активації вихідних сполук в більш жорсткій системі (NaNH/TГФ, далі дія ЕХГ). Було припущено, що проходження реакції стане можливим у випадку, якщо відповідний активний інтермедіат (аніон R-N⁻-C(O)-R) буде більш стабільним, наприклад, при делокалізації негативного заряду в ароматичній системі замісника. Дійсно, гліцидилювання бензодіазепін-2-онів **2.63**, **2.64**, які задовольняють цій умові, дає відповідні епоксипохідні **2.65**, **2.66** [195]. Структура одного з яких (**2.66**) додатково підтверджена зустрічним синтезом – епоксидуванням алілового похідного **2.67** (схема 2.6).

Таким чином, з експериментальних даних видно наступний порядок зниження реакційної здатності амідів у реакції гліцидилювання: сульфонілсечовини ряду адамантану ≈ сульфонілсечовини ряду норборнану >

сульфонаміди ряду норборнену(нано) > сульфонаміди ряду адамантану > 1,5-бензодіазепін-2-они > карбоксаміди ряду норборнену.



Як і у сполук **2.1-2.18**, спектри ЯМР ¹H каркасних похідних **2.39-2.43**, **2.49**, **2.50**, **2.58-2.62** виявилися досить складними для віднесення всіх наявних у них сигналів. У зв'язку з цим детально вивчено спектри DEPT, COSY і HMQC [190] епоксиду **2.39** (DMSO-*d*₆, 400 МГц) (рис. А.9, А.10). Молекула епоксиду **2.39** включає три ізольовані спінові системи, відокремлену і найскладнішу для віднесення сигналів систему утворює гліцидильний фрагмент молекули, що включає дві метиленові групи (C⁹H₂, C¹¹H₂) і метиновий протон H¹⁰. На рис. 2.4 представлено повне віднесення сигналів у спектрах ЯМР сполуки **2.39**. Для ряду ядер (C², C⁶, C⁸, C¹⁰, C¹¹) відзначено присутність двох сигналів, яке пояснюється явищем діастереоізомерії.

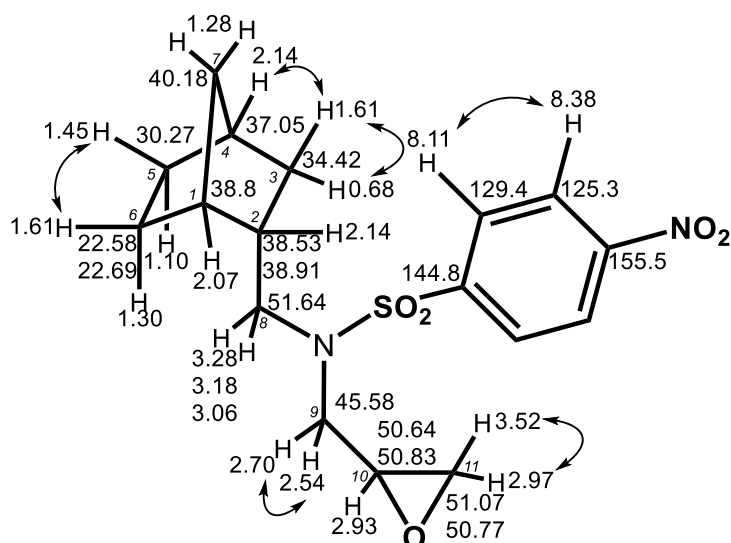


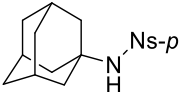
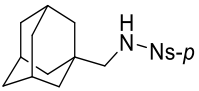
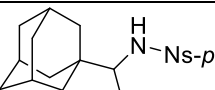
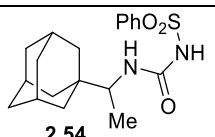
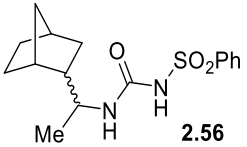
Рис. 2.4 Значення хімічних зсувів сигналів ядер ¹H та ¹³C (δ, м.ч.) у спектрах ЯМР сполуки **2.39** (DMSO-*d*₆), а також найважливіші COSY-кореляції

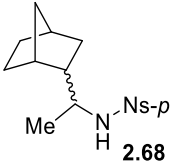
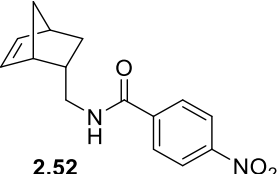
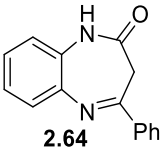
2.3 Квантово-хімічне дослідження взаємодії каркасних сульфонамідів з епіхлоргідрином [191-193]

Важливим результатом експериментів по гліцидилуванню каркасних похідних є виявлення пасивуючої дії адамантанового каркаса в реакціях сульфонамідів і сульфонілсечовин з ЕХГ, що очевидно викликано, головним чином, внеском стеричного фактора. Іншим фактором може бути легкість депротонування субстрату, що у свою чергу є важливою стадією у механізмі реакції за участю МФК [196]. У табл. 2.1 наведено розраховані у наближенні M06-2X/6-31++G** значення спорідненості до протона відповідних аніонів амідів **2.44**, **2.45**, **2.47**, **2.54**, **2.56**, **2.68**, **2.52**, **2.64**. Розчинник враховано в неявному вигляді як полярне середовище зі значенням діелектричної проникності близьким до ЕХГ ($\epsilon = 20.8$).

Таблиця 2.1

Розраховані спорідненості до протона аніонних форм сполук 2.44, 2.45, 2.47, 2.54, 2.56, 2.68, 2.52, 2.64 в кДж/моль

| Сульфон/ карбоксамід | Спорідненість до протона, кДж/моль | Результат гліцидилування в умовах МФК, вихід продукту (%) |
|--|--|--|
|  2.44 | 677.0 | не реагує |
|  2.45 | 672.1 | 89 |
|  2.47 | 670.3 | не реагує |
|  2.54 | 701.3 (NHCO) 635.6 (NHSO ₂) | 92 (реакція по групі NHSO ₂) |
|  2.56 | 698.0 (NHCO) 629.6 (NHSO ₂) | 81 (реакція по групі NHSO ₂) |

| | | |
|---|-------|---|
|  <p>2.68</p> | 673.2 | 87 |
|  <p>2.52</p> | 710.0 | не реагує ні в умовах МФК, ні в присутності NaH |
|  <p>2.64</p> | 684.4 | не реагує в умовах МФК, в присутності NaH вихід 77% |

Проведений розрахунок показав (табл. 2.1), що значення спорідненості до протона атомів Нітрогену сульфонамідів **2.44**, **2.45**, **2.47**, **2.68** практично не відрізняються. Це вказує на співставиму основність цих амідів, проте їх різну нуклеофільність – сульфонаміди **2.44** та **2.47** не дають продукту взагалі. Знижене значення спорідненості до протона NHSO₂-груп сульфонілсечовин **2.54**, **2.56** у порівнянні з сульфонамідами **2.44**, **2.45**, **2.47**, **2.68** передбачає підвищення їх основності. Оскільки реакційна здатність сульфонілсечовин **2.54**, **2.56** і регіоселективність їх взаємодії з епіхлоргідрином більш висока, у порівнянні з відповідними сульфонамідами, це дає змогу припустити більш високу нуклеофільність сульфонілсечовин та узгоджується із твердженням щодо суттєвого впливу стеричного фактора на перебіг реакції гліцидилювання. Пасивність амідів **2.52** та **2.64** у реакціях з ЕХГ в умовах МФК підтверджується дещо більшими значеннями спорідненості до протона відповідних субстратів у порівнянні з усіма іншими амідами **2.44**, **2.45**, **2.47**, **2.54**, **2.56**, **2.68**. Можливість уведення гліцидильного фрагмента в молекулу сульфонаміду **2.68** та бензодіазепіну **2.64** (у більш жорстких умовах), у порівнянні з повністю пасивним амідом **2.52**, підкреслює роль легкості депротонування субстрату (сили відповідної NH-кислоти) в протіканні реакції.

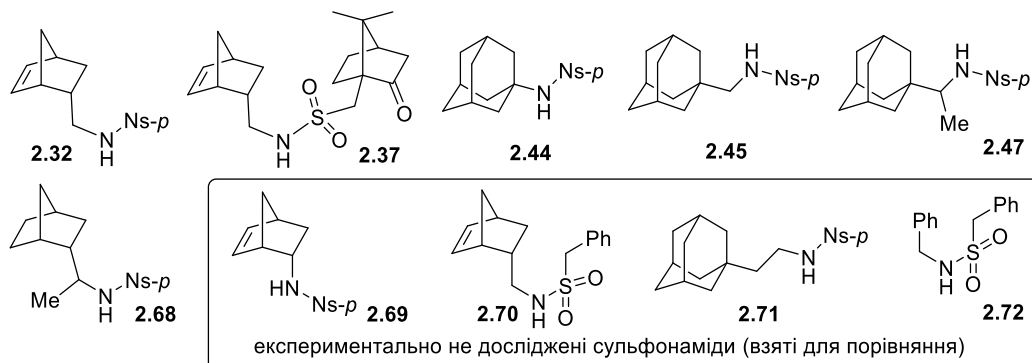
Проведене Л.Д. Каратом та співавторами [196] експериментальне дослідження механізму каталітичної (галогеніди тетраалкіламонію) реакції гліцидилювання арилсульфонамідів показало, що лімітуючою стадією всього

процесу є регіоселективна атака аніона відповідного сульфонаміду по найбільш доступному атому Карбону епоксидного циклу ЕХГ у відповідності до правила Красуського [36]. Оскільки результати наведених вище розрахунків показали, що розподіл електронної густини в молекулах (зокрема, значення спорідненості атомів Нітрогену до протона) не повністю пояснює суттєвих відмінностей реакційної здатності похідних ряду адамантану та норборнану в реакціях з ЕХГ було одержано дані неемпіричного квантово-хімічного розрахунку (наближення MP2/6-311+G(d,p)//B3LYP/6-311+G(d,p)) енергії активації ($\Delta E_{\text{акт}}$) лімітуючої стадії гліцидилування сполук **2.32**, **2.37**, **2.44**, **2.45**, **2.47**, **2.68-2.72**. Розрахункові дані експериментально не досліджених сульфонамідів **2.69-2.72** взяті для порівняння. Результати цих досліджень також підтверджують значний внесок стеричного фактора у перебіг реакцій ЕХГ з каркасними сульфонамідами (табл. 2.2). В ряду адамантанвмісних сульфонамідів **2.44**, **2.45**, **2.47**, **2.71** зменшення енергії активації спостерігається при віддаленні сульфонамідної групи від каркасного фрагмента, а також (при інших рівних умовах) при заміні адамантанового каркаса на норборнановий. Наявність метиленових груп з обох боків сульфонамідного фрагмента підвищує конформаційну рухливість субстрату, що прогнозовано знижує активаційний бар'єр (сполуки **2.37** та **2.70**). Показовою є також пара сполук **2.32** та **2.69**, уведення метиленової групи між реакційним центром та каркасним замісником знижує енергію активації на 11.6 кДж/моль. Як і очікувалось, вільний від просторово об'ємних замісників сульфонамід **2.72** має найнижчу енергію активації на рівні 78.7 кДж/моль (табл. 2.2).

Визначальний вплив стеричного фактора у перебіг різного типу реакцій алкілювання є відомим фактом [197, 198]. У цьому дослідженні було експериментально показано і підтверджено теоретичними розрахунками, що реакція гліцидилування каркасних сульфонамідів, яка є окремим випадком цього типу реакцій, суттєво залежить від стеричного чинника.

Таблиця 2.2

Розраховані енергії активації ($\Delta E_{\text{акт}}$) лімітуючої стадії реакції гліцидилювання сульфонамідів 2.32, 2.37, 2.44, 2.45, 2.47, 2.68-2.72 (кДж/моль)



| Сполука | 2.32 | 2.37 | 2.44 | 2.45 | 2.47 | 2.68 | 2.69 | 2.70 | 2.71 | 2.72 |
|---|------|------|------|------|-------|------|-------|------|------|------|
| $\Delta E_{\text{акт}}$, кДж/моль | 88.6 | 88.3 | 99.6 | 90.2 | 104.4 | 94.9 | 100.2 | 80.7 | 86.3 | 78.7 |
| Вихід гліцидиль- ного похід- ного, % | 80 | 92 | 0 | 89 | 0 | 87 | — | — | — | — |

2.4 Висновки до розділу 2

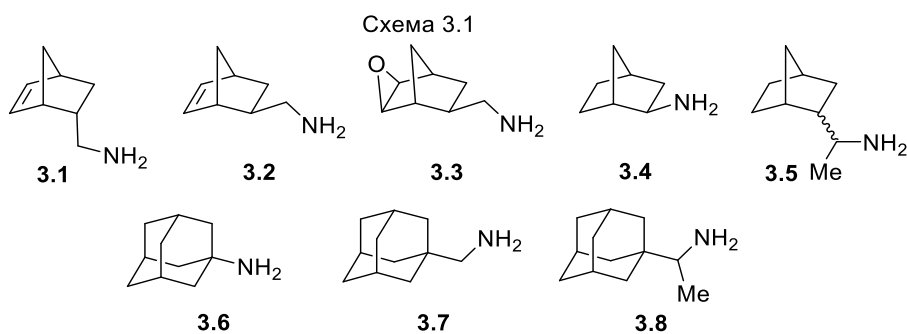
- Знайдено умови синтезу гліцидильних похідних бі- та трициклічних сульфонамідів ряду норборнану(нену) та адамантану.
- Показано, що реакційна здатність сульфонамідів, сульфонілсечовин та карбоксамідів у реакції гліцидилювання в умовах МФК суттєво збільшується з віддаленням реакційного центра (групи NHSO_2 або NHC(O)) від каркасного фрагмента (стеричний фактор), а також зі зростанням основності атома Нітрогену NH -групи (менш суттєво). Встановлено наступний порядок зниження реакційної здатності амідів у реакції гліцидилювання: сульфонілсечовини ряду адамантану \approx сульфонілсечовини ряду норборнану $>$ сульфонаміди ряду норборнену(нану) $>$ сульфонаміди ряду адамантану $>$ 1,5-бензодіазепін-2-они $>$ карбоксаміди ряду норборнену.
- Детальне вивчення двовимірних спектрів ЯМР гліцидильних похідних сульфонамідів дозволило встановити наступну послідовність розміщення сигналів ядер ^1H (δ , м.ч.) найбільш складного для віднесення (гліцидильного) фрагмента: $\text{H}^{10} > 2\text{H}^{11} > 2\text{H}^9$.

Результати розділу 2 опубліковано в наступних роботах [181-185, 191-193].

РОЗДІЛ 3

СИНТЕЗ ВІЦИНАЛЬНИХ АМІНОСПИРТІВ З БІ-, ТРИ- ТА ТЕТРАЦИКЛІЧНИМИ КАРКАСНИМИ ФРАГМЕНТАМИ

У цьому розділі описано синтез нових аміноспиртів на основі стереохімічно чистих *ендо*- і *екзо*-біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-ілметиламінів **3.1** та **3.2**, одержаних по запатентованому нами способу [199-201], *екзо*-5,6-епоксибіцикло[2.2.1]гептан-*екзо*-2-ілметиламіну **3.3**, *екзо*-2-амінобіцикло[2.2.1]гептану **3.4**, суміші *екзо*- і *ендо*-2-(1'-аміноетил)норборнанів **3.5** (Дейтифорин), 1-аміноадамантану **3.6** (Амантадин), 1-амінометиладамантану **3.7**, 1-(1'-аміноетил)адамантану **3.8** (Ремантадин), а також амоніаку, бензиламіну та N-бензилпіперазину (схема 3.1).

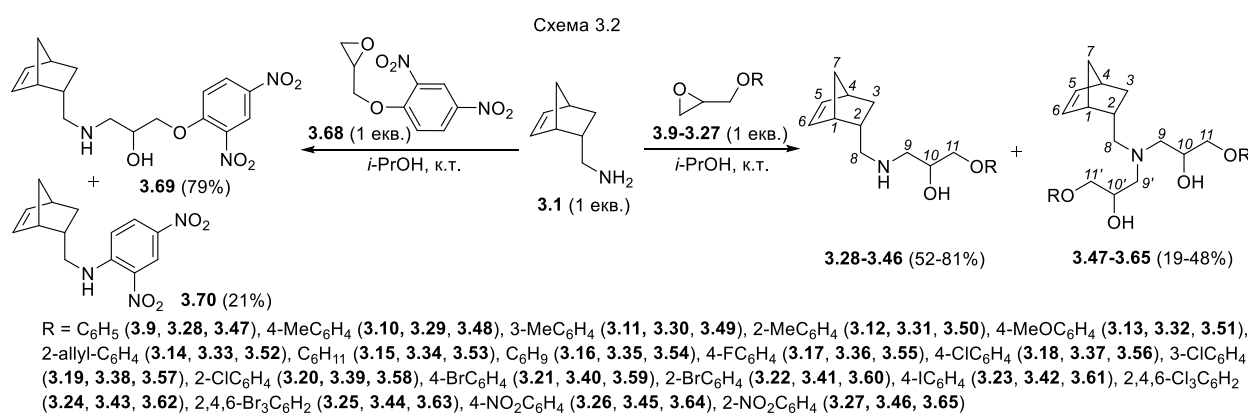


3.1 Дослідження реакції біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-*ендо*-2-ілметиламіну з гліцидиловими естерами, вплив умов на співвідношення продуктів [202-207]

Інтерес до хімії гліцидильних похідних обумовлений величезною кількістю *бета*-адреноблокаторів, які широко використовуються в терапії серцево-судинних захворювань (гіпертонія, аритмія) і за хімічною природою є амінопохідними арилгліцидилових естерів, наприклад пропранолол, атенолол, метопролол, бетаксоллол, ацебутолол, ніпраділол, надолол, каразолол, піндолол, небіволол тощо [208-210]. Вітчизняним аналогом згаданих препаратів є адемом, морфолінове похідне адамантанвмісного гліцидилового етеру. Як видно з даних огляду [53] каркасні аміноспирти відносяться до недостатньо вивчених сполук, тому нами зроблено спробу розширення цього різноманіття за рахунок

використання промислово-доступних епоксидних сполук – гліцидилових етерів та N-гліцидилсульфонамідів.

Взаємодія арилгліцидилових етерів **3.9-3.27** з еквімолярною кількістю аміну **3.1** в спирті завершилася утворенням двох продуктів реакції – аміноспиртів **3.28-3.46** та амінодіолів **3.47-3.65** (схема 3.2). Поява амінодіолів, як побічних продуктів наведеної реакції, викликає інтерес з огляду на відсутність цього типу продуктів при взаємодії аміну **3.1** з епоксидами інших груп (епоксициклогексаном, 4-нітрофенілоксираном, N-(2,3-епоксипропіл)-карбазолом, N-(2,3-епоксипропіл)камфорімідом тощо) [37, 43, 62-64].

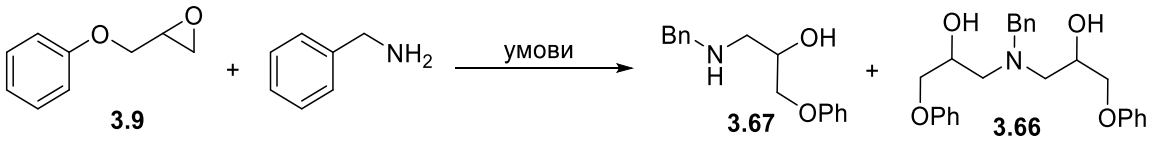


Така особливість реакцій каркасного аміну **3.1** з арилгліцидиловими етерами ставить закономірне питання про співвідношення продуктів «модельної реакції» фенілгліцидилового етеру **3.9** з бензиламіном, взятим як «некаркасний» аналог аміну **3.1**. Найновіші дані бази Reaxys (2003-2018 рр.) [211-219], а також результати наших власних експериментів з різними розчинниками та співвідношенням реагентів підсумовано у табл. 3.1. Нами показано, що при еквімолярному співвідношенні реагентів відповідний амінодіол **3.66** дійсно утворюється в значній кількості (27-44%), тобто ця особливість не є притаманною саме амінам каркасної природи (наприклад, аміну **3.1**), а, імовірно, має загальний характер. З даних табл. 3.1 очевидно, що найсуттєвіший вплив на співвідношення продуктів **3.66**, **3.67** має вихідне співвідношення реагентів, у той час як полярність розчинника впливає несуттєво (виходи аміноспирту **3.67** в межах 56-73%). Також можна дійти висновку, про ключову роль каталізатора (Zn(ClO₄)₂-Al₂O₃, Ca(OTf)₂, Sulfated

Zirconia, $Mg(ClO_4)_2$, Graphite oxide), присутність якого суттєво збільшує вихід аміноспирту **3.67** до 88% (при еквімолярному співвідношенні реагентів). Пояснення легкості утворення амінодіолів типу **3.66** надано нами за допомогою квантово-хімічних розрахунків механізму реакції амінолізу (параграф 3.3).

Таблиця 3.1

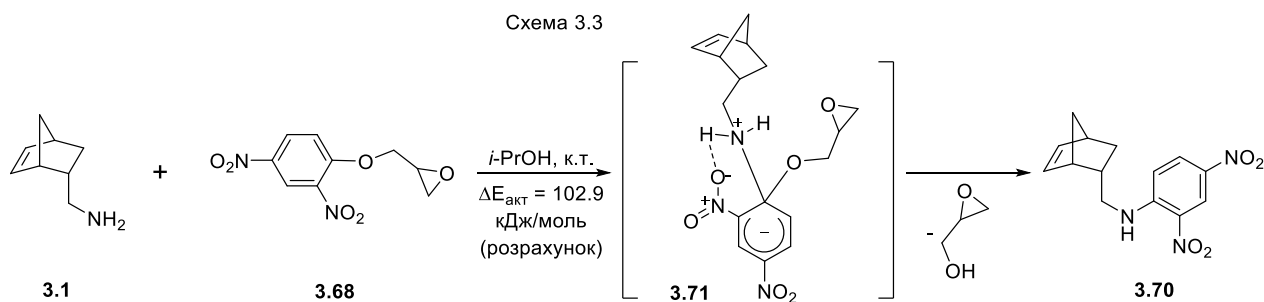
Вплив умов амінолізу епоксиду 3.9 бензиламіном на співвідношення продуктів реакції – аміноспирту 3.67 та амінодіолу 3.66

|  | | | | |
|--|---|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| Література | Умови синтезу | Мольне співвідн-ня епоксид : амін | Вихід аміноспирту 3.67 у % | Вихід амінодіолу 3.66 у % |
| [211] | $Zn(ClO_4)_2 \cdot Al_2O_3$, DCM, 2.5 год., 20°C | 1 : 1 | 88 | немає даних |
| [212] | $Ca(OTf)_2$, MeCN, 5 год., 20°C | 1 : 1 | 87 | немає даних |
| [213] | Sulfated Zirconia, без розч., 0.5 год., 60°C | 1 : 1.1 | 87 | немає даних |
| [214] | $Mg(ClO_4)_2$, без розч., 5 год., 20°C | 1 : 1.05 | 87 | немає даних |
| [215] | 6 год., 20°C, 2,2,2-трифлуороетанол | 1 : 1 | 85 | немає даних |
| [216] | Sulfated Zirconia, без розч., 0.33 год., 60°C, MW | 1 : 1.1 | 83 | немає даних |
| [217] | β -циклодекстрин | 1 : 1 | 75 | немає даних |
| [218] | PhMe, кип'ятіння, 16 год. | 1 : 1 | 70 | немає даних |
| [219] | Graphite oxide (кат.), без розч., 20°C, 15 хвилин | 1 : 1 | 87 | немає даних |
| наші дані | H_2O (PI 9.0 ^a), 25°C, 24 год. ^б | 1 : 1 | 63 | 37 |
| наші дані | MeCN (PI 5.8 ^a), 25°C, 24 год. ^б | 1 : 1 | 73 | 27 |
| наші дані | MeOH (PI 5.1 ^a), 25°C, 24 год. ^б | 1 : 1 | 61 | 39 |
| наші дані | THF (PI 4.0 ^a), 25°C, 24 год. ^б | 1 : 1 | 59 | 41 |
| наші дані | <i>i</i> -PrOH (PI 3.9 ^a), 25°C, 24 год. ^б | 1 : 1 | 58 | 42 |

| | | | | |
|-----------|--|-------|----|-----|
| наші дані | CH ₂ Cl ₂ (PI 3.1 ^a), 25°C, 24 год. ^б | 1 : 1 | 62 | 38 |
| наші дані | Et ₂ O (PI 2.8 ^a), 25°C, 24 год. ^б | 1 : 1 | 66 | 34 |
| наші дані | PhMe (PI 2.4 ^a), 25°C, 24 год. ^б | 1 : 1 | 56 | 44 |
| наші дані | <i>n</i> -C ₆ H ₁₄ (PI 0.0 ^a), 25°C, 24 год. ^б | 1 : 1 | 58 | 42 |
| наші дані | без розчинника, 25°C, 24 год. ^б | 1 : 1 | 68 | 32 |
| наші дані | <i>i</i> -PrOH, 25°C, 24 год. | 1 : 2 | 86 | 14 |
| наші дані | <i>i</i> -PrOH, 25°C, 24 год. | 1 : 5 | 95 | 5 |
| наші дані | <i>i</i> -PrOH, 25°C, 24 год. | 2 : 1 | 0 | 100 |

Примітки: ^a – PI (Polarity Index), індекс полярності розчинника; ^б – до розчину епоксиду **3.9** (700 мг, 4.66 ммоль) при активному перемішуванні однією порцією швидко додавали бензиламін (500 мг, 4.66 ммоль), через 1 добу розчинник видаляли у вакуумі. Взаємний вміст продуктів **3.67** та **3.66** в маслоподібному (або напівкристалічному) залишку оцінювали методом LCMS по піках, які відповідають характеристичним сигналам із m/z 258 [M+H⁺ для аміноспирту **3.67**] та m/z 408 [M+H⁺ для амінодіолу **3.66**].

Найбільш цікава особливість взаємодії арилгліцидилових етерів з амінами була знайдена нами при вивченні амінолізу 2,4-динітрофенілгліцидилового етеру **3.68**. Окрім основного продукту **3.69**, замість відповідного амінодіолу (типу **3.47-3.65**), виділено амін **3.70** (схема 3.3, рис. А.11). Ми припускаємо, що утворення продукту **3.70** відбувається в результаті реалізації механізму ароматичного нуклеофільного заміщення (S_NAr), яке стає можливим, по-перше, завдяки присутності у вихідному етері **3.68** двох електроноакцепторних нітрогруп, які істотно стабілізують інтермедіат **3.71** (σ-комплекс Мейзенгеймера) і, по-друге, завдяки суттєвій стабілізації відповідного перехідного стану в результаті наявності водневого зв'язку (1.72 Å) між аміногрупою та атомом Оксигену *орто*-нітрогрупи (результати квантово-хімічного моделювання, див. п.п. 3.3). Таким чином, сукупність факторів приводить до появи в сполучі **3.68** альтернативного (відносно епоксидного циклу) реакційного центра (схема 3.3).



Додатковий інтерес до цієї реакції викликано також тим, що наш літературний пошук не виявив жодних даних стосовно реакцій амінолізу етеру **3.68**. Нещодавно (2016 р.) авторами [220] описано азидоліз цього епоксиду в суміші метанол-вода (8:1), який привів виключно до відповідного азидоспирту з виходом 95%. В [221, 222] описано випадки заміщення різних груп (OPh, Cl, Br, I, SPh, SO₂Ph) в молекулах 2,4-динітрозаміщених бензолів, однак дані відносно участі гліцидильних похідних у подібних реакціях в літературі відсутні.

Відомо, що аміноліз арилгліцидилових етерів інколи може приводити до одержання продуктів проти правила Красуського [223-226], тому в нашому дослідженні особливу увагу приділено детальному вивченню спектрів ЯМР продуктів **3.28-3.46**. Молекули аміноспиртів включають три ізольовані спінові системи: каркасний фрагмент, ароматичний замісник та спейсер між ними (аміноспиртовий фрагмент). Останній є найбільш складним для віднесення сигналів, тому для сполук **3.31**, **3.45** нами ретельно досліджено набір спектрів ЯМР ¹H, ¹³C, DEPT, COSY, NOESY, HMQC та HMBC [190]. Зокрема, з аналізу спектрів впливає зменшення значень хімічних зсувів ядер ¹H (δ , м.ч.) аміноспиртового фрагмента сполук у наступному ряду: $H^{10} > 2H^{11} > 2H^9$. Спектри ЯМР сполук **3.28-3.65**, **3.69** розшифровано з урахуванням цієї принципової особливості.

Вимірювання спектрів у CDCl₃ часто не є ефективним через взаємне накладення сигналів протонів при атомах C¹⁰ і C¹¹. Ситуація покращується при використанні дейтеробензолу, спектр дещо спрощується, а більшість мультиплетів візуалізуються у вигляді окремих сигналів. Так, з TOCSY-1D спектра аміноспирту **3.45** (рис. 3.1) ми отримали надважливу інформацію щодо

хімічних зсувів ядер протонів окремих спінових систем, особливо аміноспиртового фрагмента (рис. 3.1в).

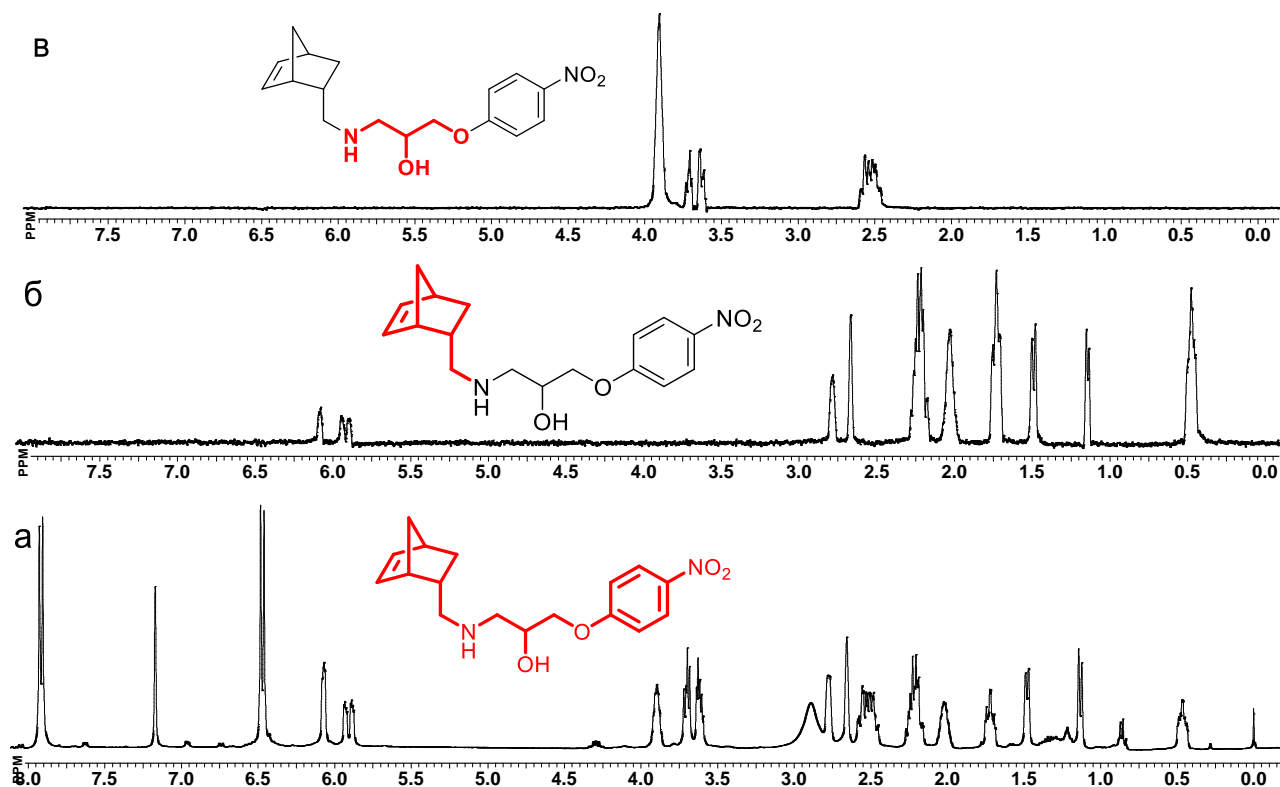


Рис. 3.1 Спектри ЯМР ^1H (а) та TOCSY-1D (б, в) сполуки **3.45** (C_6D_6 , 400 МГц). Сигнали у спектрах а-в відносяться до фрагментів, виділених червоним

Подальший аналіз спектрів сполуки **3.45** проведено із залученням COSY, NOESY, HMQC та HMBC кореляцій, на основі яких зроблено надійне віднесення хімічних зсувів ядер ^1H та ^{13}C у спектрах ЯМР (рис. 3.2).

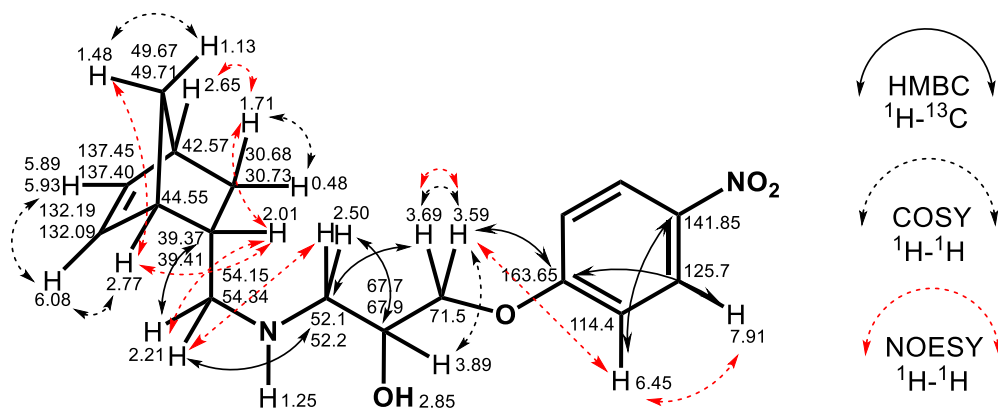


Рис. 3.2 Значення хімічних зсувів сигналів ядер ^1H та ^{13}C (δ , м.ч.) у спектрах ЯМР сполуки **3.45** (C_6D_6), а також найважливіші HMBC, COSY та NOESY-кореляції

Віднесення сигналів у спектрах ЯМР ^1H і ^{13}C (C_6D_6 , 400 МГц) виконано також на прикладі сполуки **3.31**. Для цієї сполуки одержано двовимірні спектри COSY-90, NOESY, а також двовимірні спектри гетероядерної кореляції через один зв'язок (HMBC) і через 2-3 зв'язки (HMQC) [190]. Для уточнення віднесення виміряно спектр DEPT з повним редагуванням сигналів по мультиплетності. На основі цих даних зроблено надійне віднесення хімічних зсувів ядер ^1H та ^{13}C у спектрах ЯМР сполуки **3.31** (рис. 3.3).

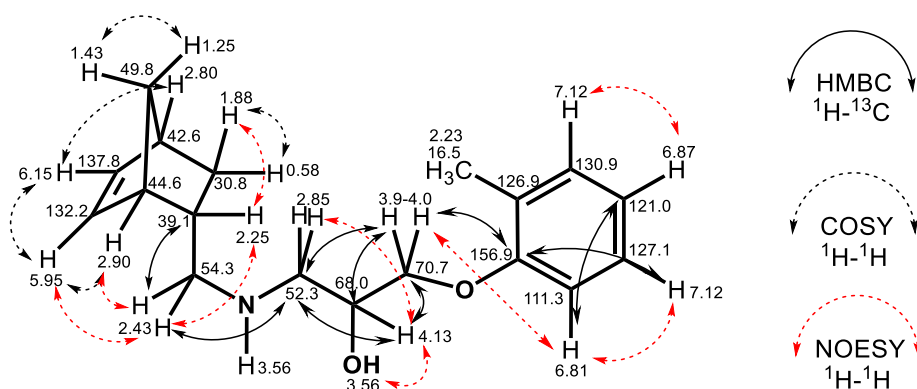


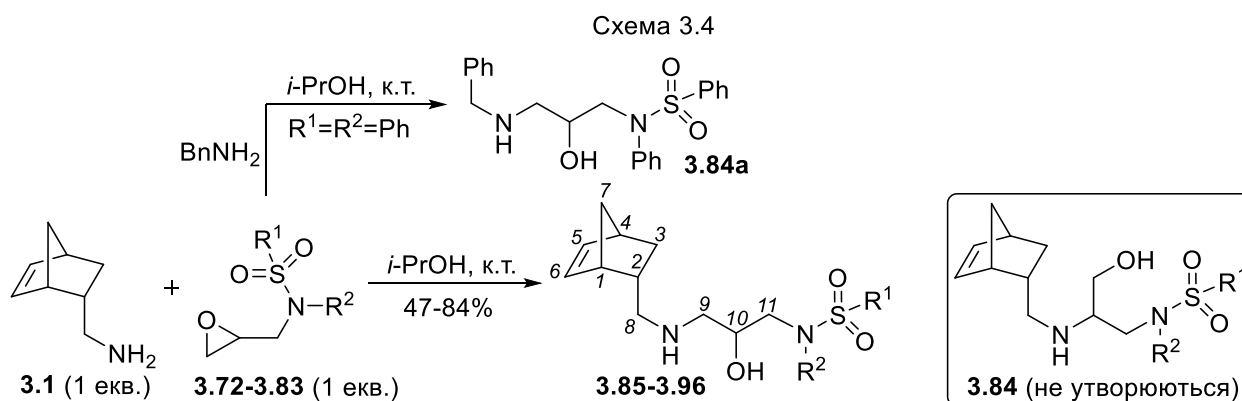
Рис. 3.3 Значення хімічних зсувів сигналів ядер ^1H та ^{13}C (δ , м.ч.) у спектрах ЯМР сполуки **3.31** (C_6D_6 , 400 МГц), а також найважливіші HMBC, COSY та NOESY-кореляції

Значення хімічних зсувів сигналів ядер ^1H (δ , м.ч.) аміноспиртового фрагмента сполуки **3.31** зменшуються у наступному ряду H^{10} (4.13 м.ч.) > 2H^{11} (3.90-4.00 м.ч.) > 2H^9 (2.85 м.ч.). Наведена закономірність характерна для протонних спектрів усіх аміноспиртів у C_6D_6 і CDCl_3 . Розміщення однопротонного сигналу ядра H^{10} в слабкому полі відносно подвоєних по площі сигналів протонів аміноспиртового фрагмента при атомах C^9 і C^{11} свідчить про розкриття епоксидного циклу у відповідності до правила Красуського.

3.2 Взаємодія N-гліцидилсульфонамідів з амінами різних груп [181, 183-185, 191-193, 206, 227]

У порівнянні з гліцидиловими естерами N-гліцидилсульфонаміди відносяться до значно менш досліджених сполук. Теоретично, аміноліз епоксидів **3.72-3.83** може протікати у відповідності або проти правила

Красуського [36] з утворенням сполук типу **3.84**. Після хроматографічного очищення на колонках із силікагелем виділено аміноспирти **3.85-3.96**. Оскільки обробка реакційних мас завжди супроводжується втратами продукту, а питання регіоселективності та наявності інших продуктів (як у випадку з гліцидиловими естерами) є принциповим, нами отримано результати дослідження «модельної» реакції, одержаної при амінолізі епоксиду **3.72** бензиламіном. Методом LCMS показано утворення єдиного продукту реакції **3.84a** з m/z 397.2 [$M+1$] (схема 3.4, рис. А.11а).



$\text{R}^1 = \text{Ph}, \text{R}^2 = \text{Ph}$ (**3.72, 3.85**); $\text{R}^1 = \text{Ph}, \text{R}^2 = 2\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (**3.73, 3.86**); $\text{R}^1 = \text{Ph}, \text{R}^2 = 3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (**3.74, 3.87**); $\text{R}^1 = \text{Ph}, \text{R}^2 = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (**3.75, 3.88**); $\text{R}^1 = \text{Ph}, \text{R}^2 = 2\text{-MeO}, 5\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_3$ (**3.76, 3.89**); $\text{R}^1 = \text{Ph}, \text{R}^2 = 2,5\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$ (**3.77, 3.90**); $\text{R}^1 = \text{Ph}, \text{R}^2 = 2\text{-C}_{10}\text{H}_7$ (**3.78, 3.91**); $\text{R}^1 = 2\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, \text{R}^2 = \text{Ph}$ (**3.79, 3.92**); $\text{R}^1 = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, \text{R}^2 = \text{Ph}$ (**3.80, 3.93**); $\text{R}^1 = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, \text{R}^2 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (**3.81, 3.94**); $\text{R}^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, \text{R}^2 = 2\text{-MeO}, 5\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_3$ (**3.82, 3.95**); $\text{R}^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, \text{R}^2 = 1\text{-C}_{10}\text{H}_7$ (**3.83, 3.96**).

Важлива інформація отримана нами при аналізі складних спектрів ЯМР ^1H аміноспиртів **3.85-3.96**. Найбільш легко ідентифікувати сигнали протонів при подвійному зв'язку H^5, H^6 (6.19-6.05 і 6.06-5.82 м.ч.), сигнали протонів мостика $\text{H}^{7s}, \text{H}^{7a}$ (1.43-1.23 і 1.26-1.08 м.ч., $^2J_{7s,7a}$ 7.2-8.4 Гц) і сигнали передмосткових протонів H^1, H^4 (2.69-2.96 м.ч.). В області 2.11-2.64 м.ч. резонує протон H^2 , складна мультиплетність якого визначається взаємодією його магнітного моменту з магнітними моментами цілого ряду протонів ($\text{H}^1, \text{H}^{3x}, \text{H}^{3n}$ і двох протонів при атомі C^8). Протони прилеглі до каркаса метиленової групи ($\text{H}^{8A}, \text{H}^{8B}$) діастереотопні, оскільки локалізовані по сусідству з хіральним центром при атомі C^2 , вони резонують в області 2.30-2.90 м.ч. Показові для спектрів ендо-заміщених норборненів сигнали гемінальних протонів H^{3x} і H^{3n} розташовуються в областях 1.74-2.00 і 0.42-0.68 м.ч.; розміщення цих протонів

розглядається як головний критерій для визначення просторової орієнтації замісника у каркасному фрагменті [206].

Вибір одного з двох теоретично можливих регіоізомерів (**3.85-3.96** або **3.84**), що утворюються при амінолізі епоксидів **3.72-3.83**, визначається розміщенням трьох груп протонів аміноспиртового фрагмента. Резонанс першої групи протонів спостерігається в слабкому полі загального інтервалу цих сигналів (3.65-4.09 м.ч.), число резонуючих протонів (групи HC–OH або H₂C–OH) визначає вибір однієї з двох альтернативних структур. Задача ускладнюється у зв'язку з нееквівалентністю ядер ¹H метиленових груп молекул аміноспиртів, а також у зв'язку з перекриванням сигналів протонів цих груп. Так, у спектрі сполуки **3.85** значення хімічних зсувів трьох груп протонів аміноспиртового фрагмента знаходяться в інтервалі 3.57-3.65 м.ч.

Регіохімія розкриття епоксидних фрагментів підтверджена на прикладі сполуки **3.92** вимірюванням спектрів ЯМР ¹³C, DEPT, а також двовимірних спектрів COSY, NOESY, HMQC і HMBC [190]. На підставі гетероядерних кореляцій виконано надійне віднесення сигналів протонів усіх метиленових груп і запропонована структура сполук **3.85-3.96**. На рис. 3.4 наведено повне віднесення сигналів протонів сполуки **3.92**; стрілками показано виявлені кореляції у спектрах COSY і HMBC, які послужили підставою для проведених віднесенень.

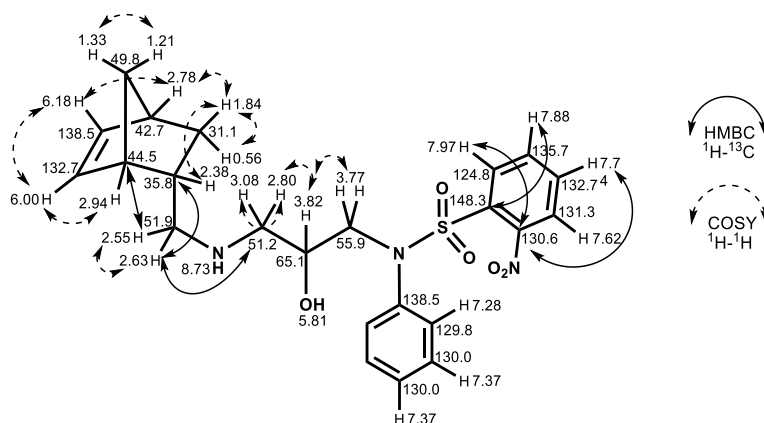
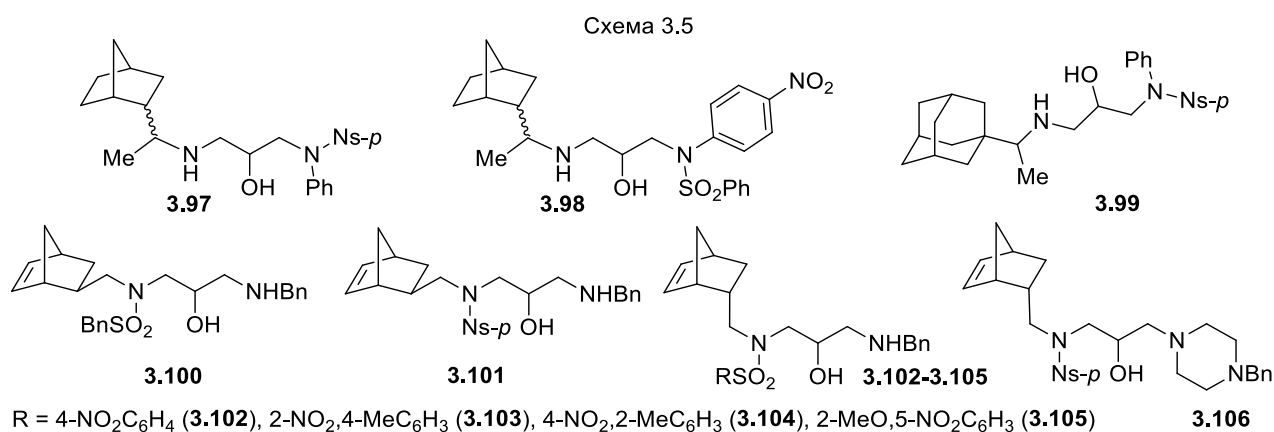


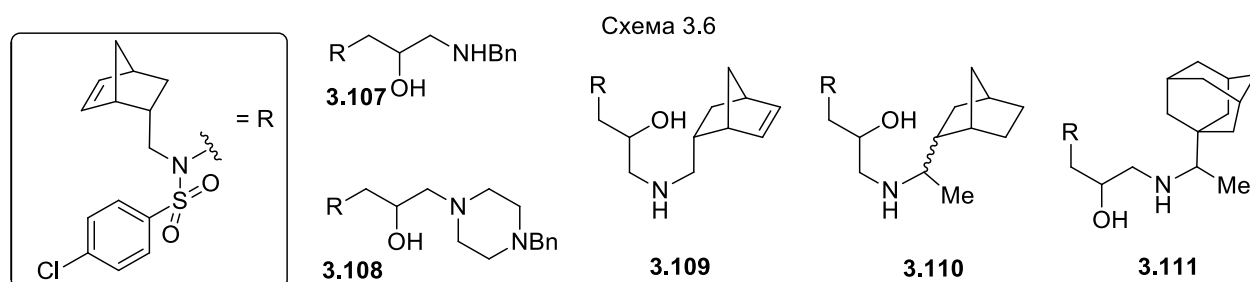
Рис. 3.4 Значення хімічних зсувів сигналів ядер ¹H та ¹³C (δ, м.ч.) у спектрах ЯМР сполуки **3.92** (DMSO-*d*₆, 400 МГц), а також найважливіші COSY та HMBC-кореляції

Порівняння спектрів ЯМР ^1H сполук **3.86**, **3.92** продемонструвало їх схожість, хоча в молекулах цих аміноспиртів замісники (CH_3O , NO_2) включені в різні бензольні кільця, сполучені з атомом Нітрогену або ж сульфогрупою. Мультиплети протонів метинових груп (HC-OH) розміщені у спектрах в області 3.77-3.82 м.ч., а метиленових груп $\text{H}_2\text{C-NSO}_2$ і $\text{H}_2\text{C-NH}$ – в областях 3.44-3.77 і 2.69-3.08 м.ч. відповідно. Зменшення величин хімічних зсувів сигналів ядер ^1H (δ , м.ч.) аміноспиртового фрагмента спостерігається у наступному ряду: $\text{H}^{10} > 2\text{H}^{11} > 2\text{H}^9 > 2\text{H}^8$. Аналіз спектрів ЯМР ^{13}C , виміряних для сполук **3.86**, **3.92**, свідчить про аналогічну зміну значень хімічних зсувів сигналів відповідних ядер Карбону. Дійсно, значення хімічних зсувів ядер Карбону груп HC-OH , $\text{H}_2\text{C-NSO}_2$ і $\text{H}_2\text{C-NH}$ для сполук **3.86**, **3.92** складають відповідно 65.0, 56.0, 52.0 і 65.1, 55.9, 51.2 м.ч.

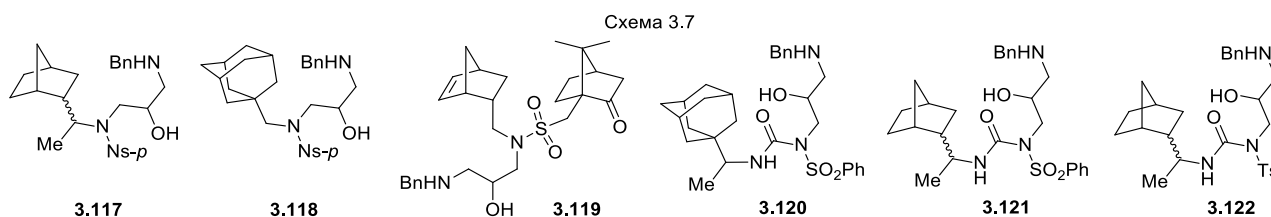
З використанням епоксидів **2.1**, **2.6**, **2.12-2.15**, **3.75**, **3.80** було розширено ряд нових каркасних аміноспиртів, похідних дейтифорину **3.97**, **3.98**, ремантадину **3.99**, бензиламіну **3.100-3.105** та бензилпіперазину **3.106**. Реакції проведено аналогічно синтезу сполук **3.85-3.96** (схема 3.5).



На основі N-гліцидилсульфонаміду **2.10** синтезовано групу 4-хлорфенілсульфонільних аміноспиртових похідних **3.107-3.111** (схема 3.6).



Аналогічно одержано аміноспирти **3.117-3.122** на основі гліцидилсульфонамідів **2.41**, **2.49**, **2.18** і гліцидилсульфонілсечовин **2.59**, **2.61**, **2.62** (схема 3.7).



Спектри ЯМР ^1H аміноспиртів **3.107-3.111** (CDCl_3 , 300 МГц) підтверджують присутність сумішей діастереоізомерних продуктів амінолізу. Насамперед, подвоєння сигналів відзначено для протонів етиленового фрагмента (H^5 , H^6) і протонів H^{3n} . Вирішальну роль у вивченні регіохімії реакцій амінолізу епоксиду **2.10** відіграє аналіз спектрів ЯМР ^1H аміноспиртових фрагментів молекул. Зважаючи на складність цих ділянок спектр ЯМР ^1H одного з аміноспиртів **3.108** виміряно на спектрометрі з робочою частотою генератора 400 МГц; додатково виміряно спектр ЯМР ^{13}C , спектр DEPT, а також двовимірні спектри COSY, NOESY, HMQC, HMBC [336]. На основі гомо- і гетероядерних кореляцій виконано надійне віднесення магнітних ядер і запропонована структура аміноспирту **3.108** (рис. 3.5).

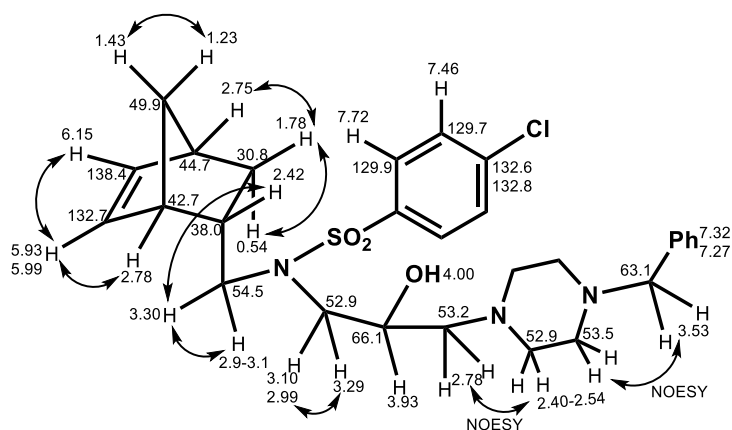
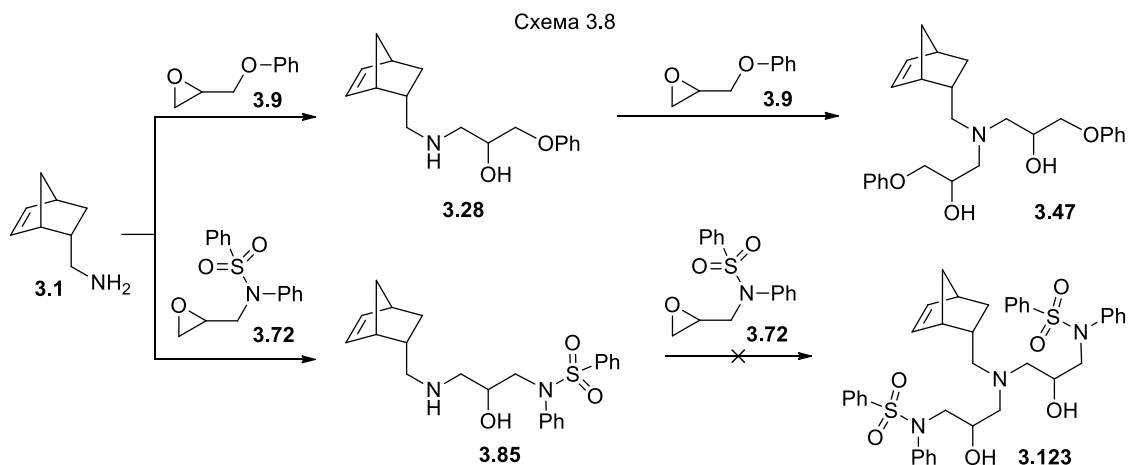


Рис. 3.5 Значення хімічних зсувів сигналів ядер ^1H та ^{13}C (δ , м.ч.) у спектрах ЯМР сполуки **3.108** (CDCl_3 , 400 МГц), а також найважливіші COSY та NOESY-кореляції

3.3 Квантово-хімічне дослідження реакції біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметиламіну з N- і O-гліцидильними похідними [202, 203]

Принципова різниця між реакціями біциклічного аміну **3.1** з гліцидиловими естерами та гліцидилсульфонамідами полягає в утворенні двох продуктів послідовного гідроксиалкілювання в першій реакції та єдиного аміноспирту в другій. Для пояснення цих особливостей було використано результати квантово-хімічних досліджень. Насамперед, проведено розрахунок значень вільних енергій Гіббса (ΔG) та енергій активації ($\Delta E_{\text{акт}}$) гідроксиалкілювання аміну **3.1** найпростішими представниками цих груп епоксидних сполук – фенілгліцидиловим естером **3.9** та N-(феніл)-N-(фенілсульфоніл)-2,3-епоксипропіламіном **3.72** (схема 3.8).



Для розрахунку всіх можливих конформацій реагентів і різних шляхів їх зближення авторами [202] розроблено методику автоматичної генерації структур перехідних станів, яка включає повний конформаційний аналіз первинних продуктів амінолізу методом MMX з подальшою оптимізацією методом РМ6 обраних структур, у яких торсійний кут NCCO дорівнює або близький до 180° , що відповідає перехідному стану для трансїдного розкриття епоксидного циклу. На наступному етапі в одержаних структурах виміряно довжини зв'язків, що розриваються (C–O) та утворюються (C–N), проведено оптимізацію відповідних перехідних станів і розрахунок активаційних бар'єрів методом РМ6. Додаткову оптимізацію найбільш стабільних перехідних станів виконано в наближенні B3LYP/6-31G*. Вільні енергії Гіббса перехідних станів і

продуктів розраховано відносно відповідних передреакційних комплексів у наближенні РСМ/В3LYP/6-31G(d). При вивченні механізмів амінолізу епоксидів в якості каталізатора враховувалися дві молекули води. Неспецифічна сольватація розчинником (ізопропіловим спиртом) врахована методом РСМ (методом поляризаційного континууму). Показано, що значення енергій активації утворення аміноспиртів **3.28**, **3.47**, **3.85**, **3.123** становлять відповідно 59.23, 71.13, 75.56 та 100.67 кДж/моль (табл. 3.2). Зниження значень енергій активації в реакціях епоксиду **3.9** у порівнянні з **3.72**, а також відсутність у продуктах останнього вторинного продукту перетворення **3.123**, імовірно, пов'язано з додатковою стабілізацією ПС1 і ПС2 (рис. 3.6) за рахунок утворення водневих зв'язків N–H---O (2.472 Å) та O–H---O (1.907 Å) відповідно. У ПС3 і ПС4 (рис. 3.6) аналогічні взаємодії N–H---N не спостерігаються, в першу чергу, через більші об'єми замісників при атомі нітрогену. З результатів розрахунку слід віддати перевагу регіоселективності розкриття 2,3-епоксипропілових ефірів у реакції з аміном **3.1**; утворення альтернативного продукту (проти правила Красуського) на основі етеру **3.9** характеризується значеннями ΔG -80.53, -83.13 і $\Delta E_{\text{акт}}$ 96.37, 75.42 кДж/моль в газовій фазі і 2-пропанолі відповідно.

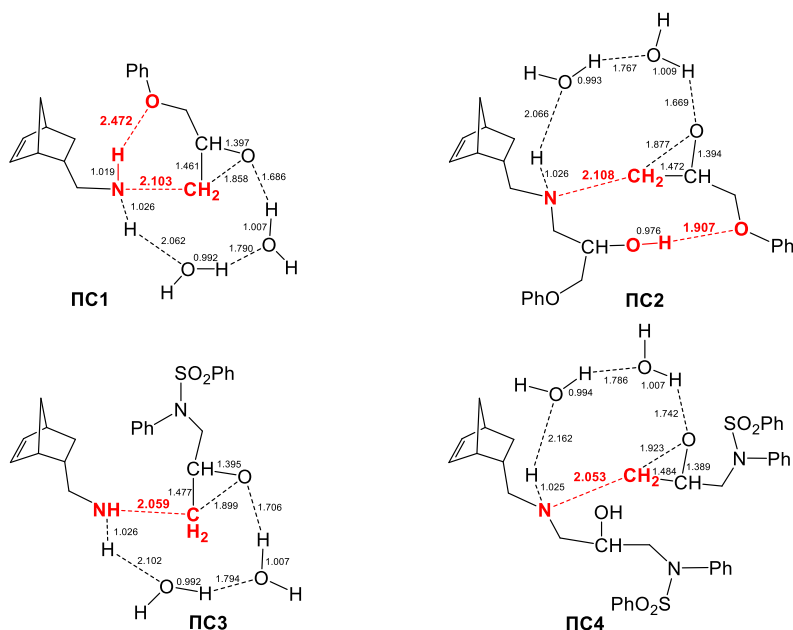
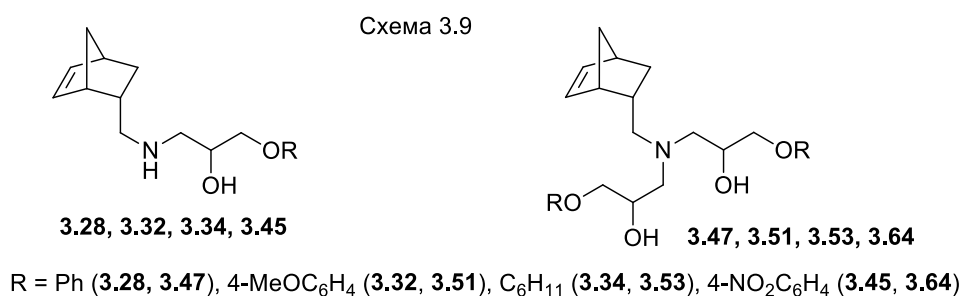


Рис. 3.6 Структури перехідних станів (ПС1-ПС4) при синтезі аміноспиртів **3.28**, **3.47**, **3.85**, **3.123**

Для оцінки стереоелектронного і стеричного впливу замісників при атомі Оксигену в молекулах 2,3-епоксипропілових етерів на взаємодію з аміном **3.1** і аміноспиртами, що утворюються, проведено теоретичне вивчення амінолізу феніл-, 4-метоксифеніл-, циклогексил-, 4-нітрофеніл-2,3-епоксипропіловими етерами, яке приводить до утворення сполук **3.28**, **3.47**, **3.32**, **3.51**, **3.34**, **3.53**, **3.45**, **3.64** (табл. 3.2, схема 3.9). Розрахунок показав, що енергія активації мало залежить від характеру замісника при атомі Оксигену в молекулах епоксидів. Заміна фенільного замісника циклогексильним приводить до незначного (на 2 кДж/моль) зменшення енергії активації, тоді як уведення в фенільне ядро як електронодонорних (OMe), так і електроноакцепторних (NO₂) замісників збільшує активаційний бар'єр на 4.18-12.55 кДж/моль у порівнянні з незаміщеним фенілом.



Таблиця 3.2

Енергії активації ($\Delta E_{\text{акт}}$) і вільні енергії Гіббса (ΔG) при синтезі аміноспиртів **3.28**, **3.47**, **3.32**, **3.51**, **3.34**, **3.53**, **3.45**, **3.64**, **3.85**, **3.123** (кДж/моль)

| № сполуки | $\Delta E_{\text{акт}}$ | | $-\Delta G$ | |
|--------------|-------------------------|------------|-------------|------------|
| | газ. фаза | пропанол-2 | газ. фаза | пропанол-2 |
| 3.28 | 82.13 | 59.23 | 97.32 | 100.96 |
| 3.47 | 96.11 | 71.13 | 64.52 | 68.78 |
| 3.32 | 74.77 | 66.23 | 102.55 | 105.94 |
| 3.51 | 89.66 | 79.58 | 67.91 | 70.25 |
| 3.34 | 75.40 | 57.24 | 100.92 | 102.05 |
| 3.53 | 86.44 | 68.16 | 71.42 | 74.89 |
| 3.45 | 72.63 | 64.52 | 104.68 | 107.32 |
| 3.64 | 96.02 | 72.01 | 64.43 | 82.47 |
| 3.85 | 102.42 | 75.56 | 63.60 | 76.44 |
| 3.123 | 133.43 | 100.67 | 28.49 | 47.36 |

Іншим важливим моментом є взаємодія нітрофенілгліцидилових етерів **3.26**, **3.27**, **3.68** з аміном **3.1** 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. В таблиці 3.3 наведено вільні енергії Гіббса (ΔG) і активаційні бар'єри ($\Delta E_{\text{акт}}$), що відповідають двом механізмам (S_N2 та S_NAr), які було оцінено в наближенні B3LYP/6-311+G(d,p). Окрім реакційної здатності етерів **3.26**, **3.27**, **3.68** було досліджено також реакцію амінолізу 4-нітрофенілоксирану **3.124** (табл. 3.3). Нами експериментально показано, що аміноліз 4-нітрофенілоксирану **3.124** аміном **3.1** приводить лише до відповідного аміноспирту [64], ніяких інших продуктів виділено не було. Порівняння енергій активації S_NAr реакцій вказує на значну перевагу нітрофенілгліцидилових етерів **3.26**, **3.27**, **3.68** над епоксидом **3.124**. У останньому випадку перехідний стан (ПС) S_NAr реакції істотно дестабілізовано поганою відхідною групою (епоксидною). Схильність етерів **3.26**, **3.27**, **3.68** до розкриття циклу шляхом S_N2 реакції практично однакова (114.2, 122.6 та 115.1 кДж/моль), але у випадку динітропохідного **3.68** S_NAr процес вигідніший за S_N2 на 12.2 кДж/моль (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Вільні енергії Гіббса (ΔG) та енергії активації ($\Delta E_{\text{акт}}$) в кДж/моль, які відповідають двом альтернативним механізмам. $\Delta E_{\text{strain}}^{\ddagger}$ та $\Delta E_{\text{int}}^{\ddagger}$ компоненти енергії активації у відповідності до наближення "Activation Strain model"

| № спо- луки | Газова фаза | | | | | | | | 2-пропанол | |
|-------------------|-------------|-------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|------------|-------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | S_N2 | | | | S_NAr | | | | S_N2 | S_NAr |
| | ΔG | $\Delta E_{\text{акт}}$ | $\Delta E_{\text{strain}}^{\ddagger}$ | $\Delta E_{\text{int}}^{\ddagger}$ | ΔG | $\Delta E_{\text{акт}}$ | $\Delta E_{\text{strain}}^{\ddagger}$ | $\Delta E_{\text{int}}^{\ddagger}$ | $\Delta E_{\text{акт}}$ | $\Delta E_{\text{акт}}$ |
| 3.26 | -62.8 | 140.2 | 188.0 | -60.7 | -38.9 | 173.2 | 341.2 | -135.2 | 114.2 | 141.0 |
| 3.27 | -69.5 | 127.2 | 204.7 | -64.5 | -57.3 | 164.0 | 324.9 | -151.6 | 122.6 | 139.7 |
| 3.68 | -59.4 | 128.0 | 195.9 | -67.8 | -72.4 | 126.8 | 298.5 | -171.7 | 115.1 | 102.9 |
| 3.124 | -43.1 | 159.8 | 216.9 | -56.9 | -1.7 | 892.4 | 1006.9 | -113.9 | 129.7 | 361.9 |

З даних розрахунку вільних енергій Гіббса (ΔG) очевидно, що розкриття епоксидного циклу епоксидетерів **3.26**, **3.27**, **3.68** термодинамічно більш вигідно, ніж аналогічний процес для епоксиду **3.124**. Цей висновок добре узгоджується з

класичною ідеєю про анхімерну співучасть неподіленої електронної пари атома Оксигену в стабілізації ПС [197, 198]. Для перевірки цього припущення і подальшого розуміння того, як участь сусідньої групи впливає на рівень бар'єрів активації двох різних реакцій (S_N2 та S_NAr), проведено аналіз енергетичних параметрів реакцій за допомогою наближення "Activation Strain model", розробленого М. Бікельхауптом [228, 229]. Згідно цієї моделі енергія активації $\Delta E_{\text{акт}}$ складається з енергії напруження $\Delta E_{\text{strain}}^{\ddagger}$ та енергії взаємодії між реагентами в перехідному стані $\Delta E_{\text{int}}^{\ddagger}$ (рис 3.7): $\Delta E_{\text{акт}} = \Delta E_{\text{strain}}^{\ddagger} + \Delta E_{\text{int}}^{\ddagger}$. Напруження визначається ригідністю (конформаційною жорсткістю) реагентів і ступенем, в якому функціональні групи повинні реорганізуватись у процесі реалізації конкретного механізму реакції, $\Delta E_{\text{int}}^{\ddagger}$ залежить від їхньої електронної структури та взаємної просторової орієнтації в ПС. Результати аналізу в рамках моделі "Activation Strain" також наведено в таблиці 3.3. Співучасть неподіленої пари електронів атома Оксигену, як уже згадувалося вище, знижує активаційний бар'єр для обох типів реакції.

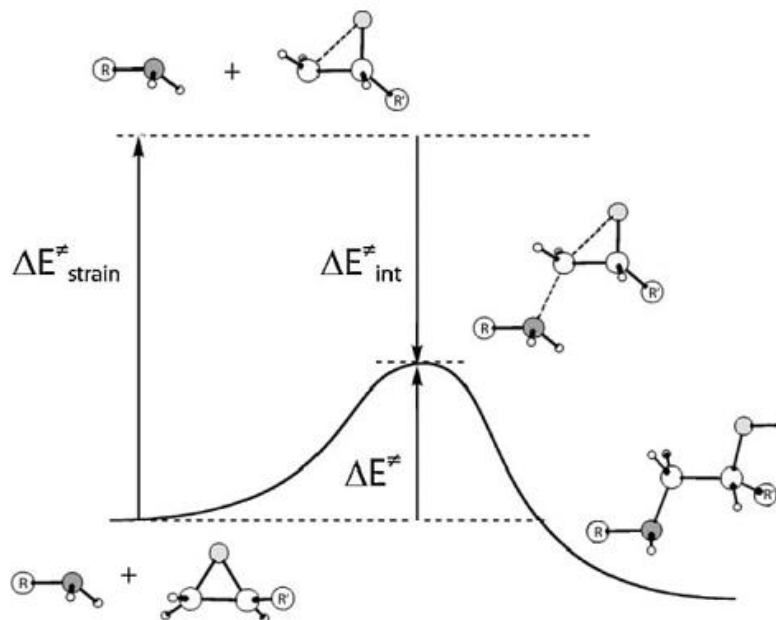


Рис. 3.7 Ілюстрація до "Activation Strain model" на прикладі реакції амінолізу термінального оксирану первинним аміном

Ефект співучасті неподіленої пари електронів найбільш виразний при порівнянні етерів **3.26**, **3.27**, **3.68**. Середня різниця становить близько 8.4 і 33.4 кДж/моль для S_N2 і S_NAr реакцій відповідно, також в обох випадках

найбільший член взаємодії знайдено для дизаміщеного етеру **3.68**. В цілому бар'єри ароматичного нуклеофільного заміщення вищі, як і енергії $E^{\ddagger}_{\text{strain}}$ та $E^{\ddagger}_{\text{int}}$. Для етерів **3.26**, **3.27**, **3.68** відповідні значення $E^{\ddagger}_{\text{strain}}$ та $E^{\ddagger}_{\text{int}}$ більш ніж в два рази вищі. Із структурної точки зору ПС S_NAr реакції є набагато щільнішим (тісним), що пов'язано з деформацією ароматичного кільця (рис 3.8г-д), S_N2 ПС значно менше деформується і пов'язане головним чином з рухом атома Оксигену оксирану.

Гіпотетична реакція S_NAr у випадку 4-нітрофенілоксирану **3.124** дійсно екстремальний випадок. Такий ПС важко локалізувати, його розрахований активаційний бар'єр 892.4 кДж/моль, тоді як $\Delta E^{\ddagger}_{\text{strain}}$ більше 1000 кДж/моль. Експериментально можливість проходження такої реакції ніколи не була показана. Результати DFT розрахунків виявили наявність декількох важливих внутрішньомолекулярних водневих зв'язків, які у різній мірі стабілізують ПС. Декілька показових структур та найбільш важливі геометричні параметри ПС показано на рис. 3.8. У випадку *орто*-заміщеного гліцидилового етеру **3.27** ПС S_N2 реакції стабілізовано водневим зв'язком між групою NH_2 аміну **3.1** та атомом Оксигену нітрогрупи (2.13Å) (рис. 3.8а). Додатково є також слабкий контакт між групою NH_2 аміну **3.1** та атомом Оксигену фенілоксигрупи (2.40Å). У випадку *пара*-заміщеного гліцидилового етеру **3.26** (рис. 3.8б) зафіксовано лише слабкий контакт між групою NH_2 аміну **3.1** та атомом Оксигену фенілоксигрупи (2.19Å). Очевидно, що для епоксиду **3.124** будь-які подібні зв'язки неможливі. В реакціях типу S_NAr співучасть можлива лише для *орто*-заміщених гліцидилових етерів. Дійсно, для обох етерів **3.27** та **3.68** зафіксовано наявність водневих зв'язків між групою NH_2 аміну **3.1** та атомом Оксигену *орто*-нітрогрупи. Ця взаємодія стабілізує більш симетричне тетраедральне ПС, подібне до комплексу Мейзенгеймера **3.71** (рис. 3.8г). Відповідний валентний кут $\angle OCN$ зростає від 93 до 102° (рис. 3.8г-д). Ця тенденція зберігається як у газовій фазі, так і у розчиннику. Через значно більш полярні ПС та інтермедіати ефект сольватації особливо критичний для реакції S_NAr . Для неї ефективна сольватація ПС і, отже, зниження бар'єру активації є

цілком типовим. Присутність другої нітрогрупи у сполуці **3.68** стабілізує ПС (рис. 3.8г), на величину близько 40 кДж/моль порівняно з монозаміщеними аналогами **3.26**, **3.27**.

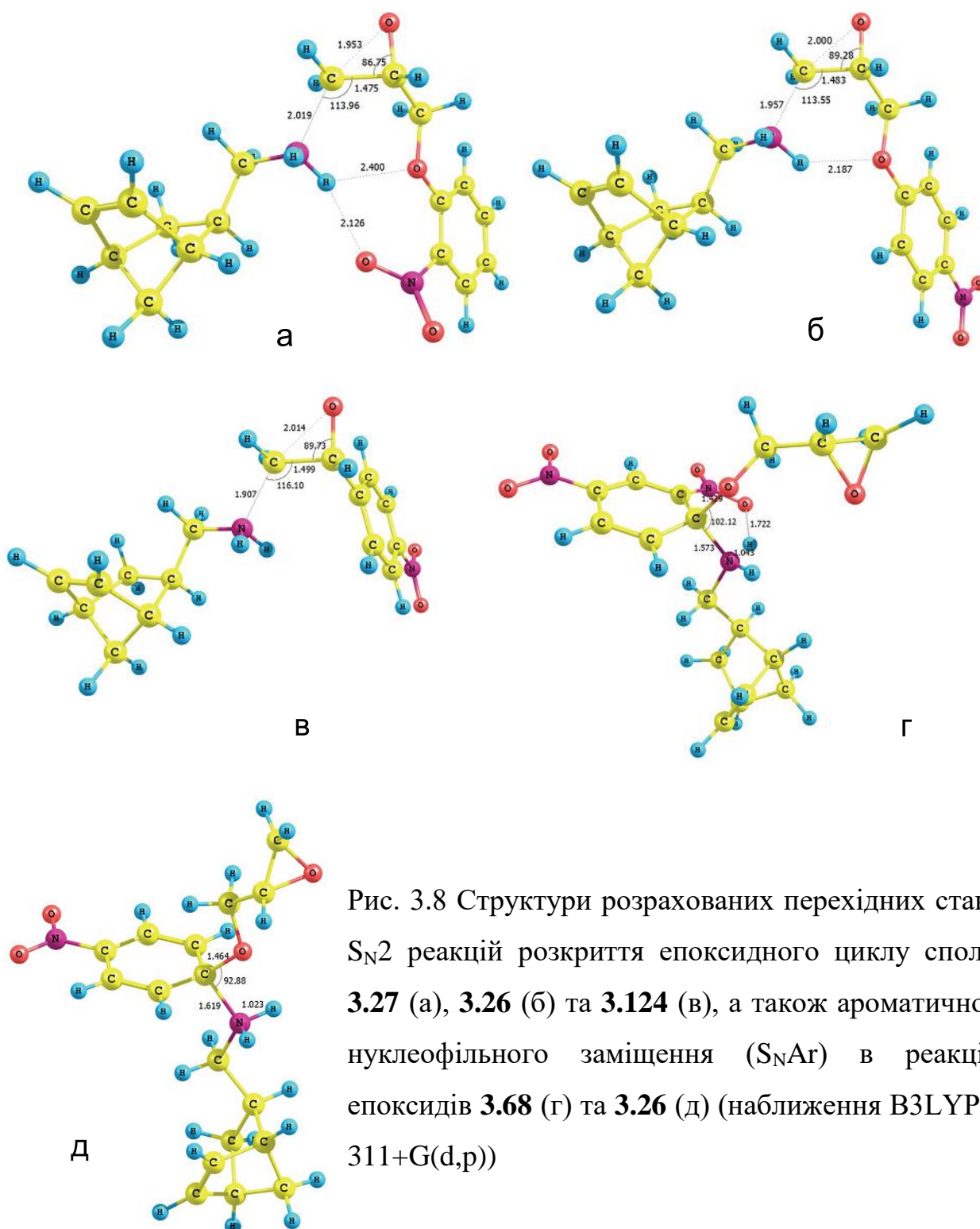


Рис. 3.8 Структури розрахованих перехідних станів S_N2 реакцій розкриття епоксидного циклу сполук **3.27** (а), **3.26** (б) та **3.124** (в), а також ароматичного нуклеофільного заміщення (S_NAr) в реакціях епоксидів **3.68** (г) та **3.26** (д) (наближення ВЗLYP/6-311+G(d,p))

3.4 3,4-Епоксисульфолан в синтезі нових каркасних аміноспиртів та сульфонамідів [230, 231]

Наш інтерес до хімії 3,4-епоксисульфолану **3.125** обумовлений широким спектром біологічної активності заміщених сульфоланів (тіолан-1,1-діоксидів) та їх використанням у сучасному органічному синтезі [232, 233], які в поєднанні з колосальною доступністю цієї сполуки (вихідні речовини: 1,3-бутадієн, SO₂, H₂O₂) [234] перетворюють її на привабливий білдинг-блок для дизайну нових лікоподібних сполук типу **3.126-3.134** (рис. 3.9) [235-243]. Суттєвим недоліком вказаних робіт є те, що переважна більшість авторів не виділяють і не досліджують окремі ізомери сульфоланвмісних аміноспиртів, ми ж у свою чергу зосередили свою увагу саме на цьому.

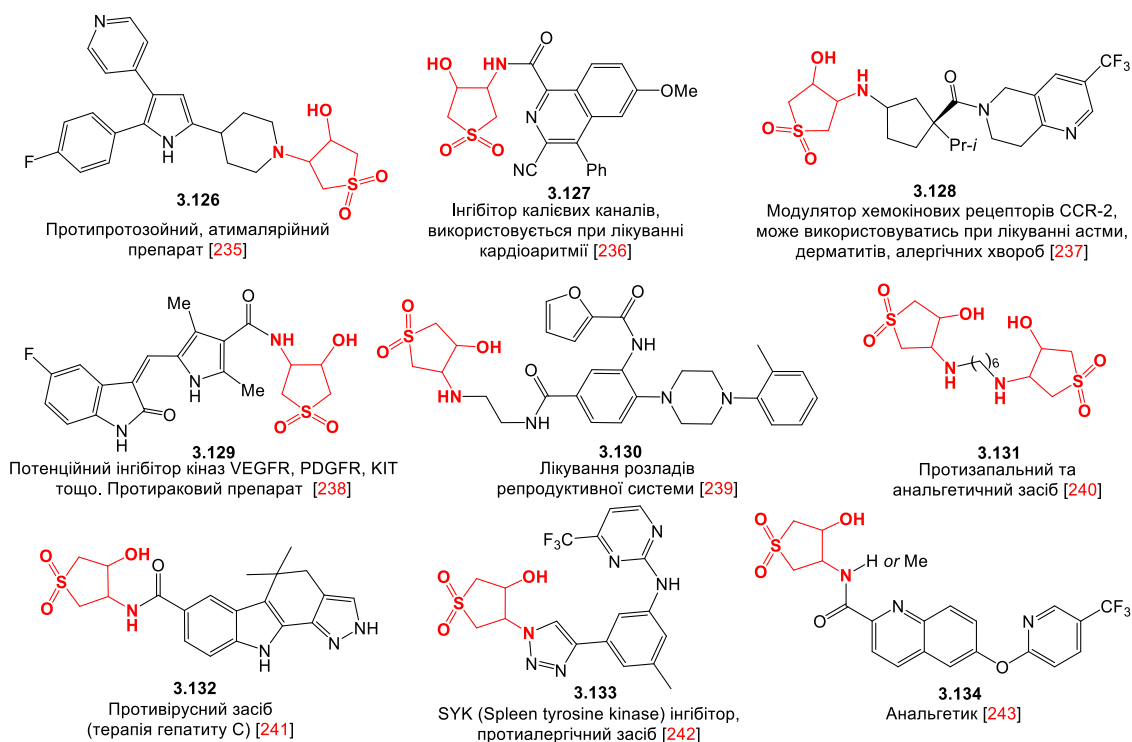
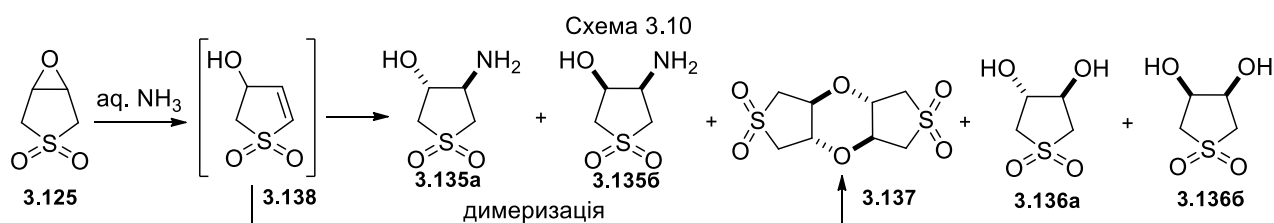


Рис. 3.9 Приклади деяких найновіших біологічно активних сульфоланвмісних аміноспиртових похідних **3.126-3.134**

Реакція амінолізу 3,4-епоксисульфолану **3.125** також зацікавила нас з огляду на експериментально встановлені певні особливості її протікання. На відміну від великої групи досліджених раніше епоксидів-аналогів (1,2-епоксициклопентан, 3,4-епокситетрагідрофуран, N-заміщені 3,4-епоксипіролідини тощо), аміноліз яких приводить виключно до утворення

транс-ізомерних аміноспиртів [244-254], аміноліз епоксиду **3.125** дає суміші геометричних ізомерів [233]. При амінолізі епоксиду **3.125** надлишком водного розчину амоніаку утворюється складна суміш сполук, з якої нами виділено *транс*- і *цис*-3-гідрокси-4-аміноссульфолани **3.135а,б** (рис. А.12, А.13), *транс*- і *цис*-3,4-дигідрокисульфолани **3.136а,б** (рис. А.14) та циклічний етер **3.137**, який є продуктом димеризації 4-гідрокси-2-сульфолену **3.138** [230]. Утворення такого широкого спектра продуктів, в цілому, узгоджується із припущенням авторів [255, 256] про первинну ізомеризацію епоксиду **3.125** в сульфолен **3.138** з подальшим конкуруючим приєднанням молекул амоніаку та води. Це припущення також знайшло подальше підтвердження в наших дослідженнях механізму реакції амінолізу *in silico*. В серіях окремих експериментів нам вдалося оптимізувати умови одержання і розділення ізомерів **3.135а,б** для дослідження їх хімічних та спектральних властивостей (схема 3.10).



З метою дослідження впливу розчинника (вода, 2-пропанол) та співвідношення вихідних речовин на співвідношення *цис*- та *транс*-аміноспиртів проведено аміноліз епоксиду **3.125** та його ізомеру **3.138** амоніаком та бензиламіном (табл. 3.4). Нами знайдено, що при проведенні амінолізу у воді збільшення мольного надлишку аміну (1→25 екв.) приводить до збільшення вмісту відповідного *цис*-аміноспирту (експерименти 1, 2, 6, 8, табл. 3.4). Заміна епоксиду **3.125** на аліловий спирт **3.138** не викликає суттєвих змін у співвідношенні відповідних *транс*- та *цис*-аміноспиртів (експерименти 2, 3, 6, 7, табл. 3.4). Заміна води 2-пропанолом уповільнює реакцію та веде до збільшення вмісту *транс*-продукту (експерименти 2, 5, 6, 10, табл. 3.4). Специфічну роль води в утворенні *цис*-аміноспирту підтверджує також експеримент, проведений без розчинника. Прогнозовано, *транс*-ізомер виявився основним продуктом реакції (експеримент 9, табл. 3.4). Використання

мікрохвильової обробки реакційної суміші зменшує загальний час протікання реакції без суттєвої зміни у співвідношенні продуктів (експерименти 2, 4, 9, табл. 3.4). В окремих дослідах ми показали, що реакція епоксиду **3.125** з ароматичними амінами (анілін, 4-нітроанілін, 2-бром-4-нітроанілін, 6-амінохіноксалін, 2-амінофлуоренон-9) при багатогодинному кип'ятінні еквімолярних кількостей реагентів у 2-пропанолі не відбувається.

Таблиця 3.4

Аміноліз сполук **3.125**, **3.138** амоніаком та бензиламіном в різних умовах

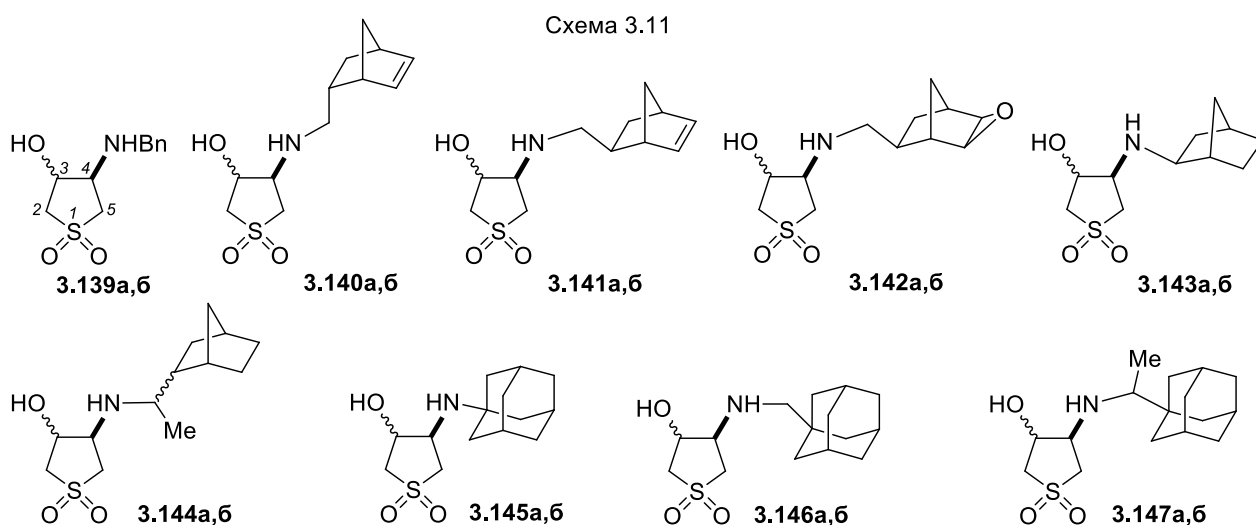
| № | Суб-страт | Амін | Умови проведення реакції, мольне співвідношення реагентів (субстрат : амін) | Взаємне співвідношення аміноспиртів у реакційній масі, % (дані ЯМР ^1H) | |
|----|--------------|-----------------|---|---|------------------------|
| | | | | <i>транс</i> -аміноспирт | <i>цис</i> -аміноспирт |
| 1 | 3.125 | NH_3 | H_2O , к.т., 24 год., 1:1 ^a | 50 | 50 |
| 2 | 3.125 | NH_3 | H_2O , к.т., 24 год., 1:25 ^b | 45 | 55 |
| 3 | 3.138 | NH_3 | H_2O , к.т., 24 год., 1:25 ^b | 45 | 55 |
| 4 | 3.125 | NH_3 | H_2O , мікрохвильове опромінення (800Вт), 35 хв., 1:25 ^b | 45 | 55 |
| 5 | 3.125 | NH_3 | <i>i</i> -PrOH, кип'ятіння, 8 год., 1:15 ^b | 67 | 33 |
| 6 | 3.125 | BnNH_2 | H_2O , кип'ятіння, 8 год., 1:1 | 53 | 47 |
| 7 | 3.138 | BnNH_2 | H_2O , кип'ятіння, 8 год., 1:1 | 56 | 44 |
| 8 | 3.125 | BnNH_2 | H_2O , к.т., 24 год., 1:25 | 48 | 52 |
| 9 | 3.125 | BnNH_2 | H_2O , мікрохвильове опромінення (800Вт), 35 хв., 1:1 ^г | 56 | 44 |
| 10 | 3.125 | BnNH_2 | <i>i</i> -PrOH, кип'ятіння, 8 год., 1:1 ^г | 62 | 38 |
| 11 | 3.125 | BnNH_2 | <i>i</i> -PrOH, кип'ятіння, 30 год., 1:1 | 56 | 44 |
| 12 | 3.138 | BnNH_2 | <i>i</i> -PrOH, кип'ятіння, 8 год, 1:1 ^г | 59 | 41 |
| 13 | 3.125 | BnNH_2 | Нагрівання в запаяній ампулі без розчинника, 100 °С, 8 год., 1:1 | 59 | 41 |

Примітки: ^a – основним компонентом реакційної маси є аліловий спирт **3.138**, а також димер **3.137** та діоли **3.136а,б**; ^b – з реакційної суміші виділено також димер **3.137** (вихід 4-5%) та діоли **3.136а,б** (сумарний вихід близько 20%); ^г – основним компонентом

реакційної маси є аліловий спирт **3.138**, а також вихідний епоксид **3.125** (~50%); ^r – в реакційній масі є аліловий спирт **3.138** (~50% від кількості *транс*-аміноспирту).

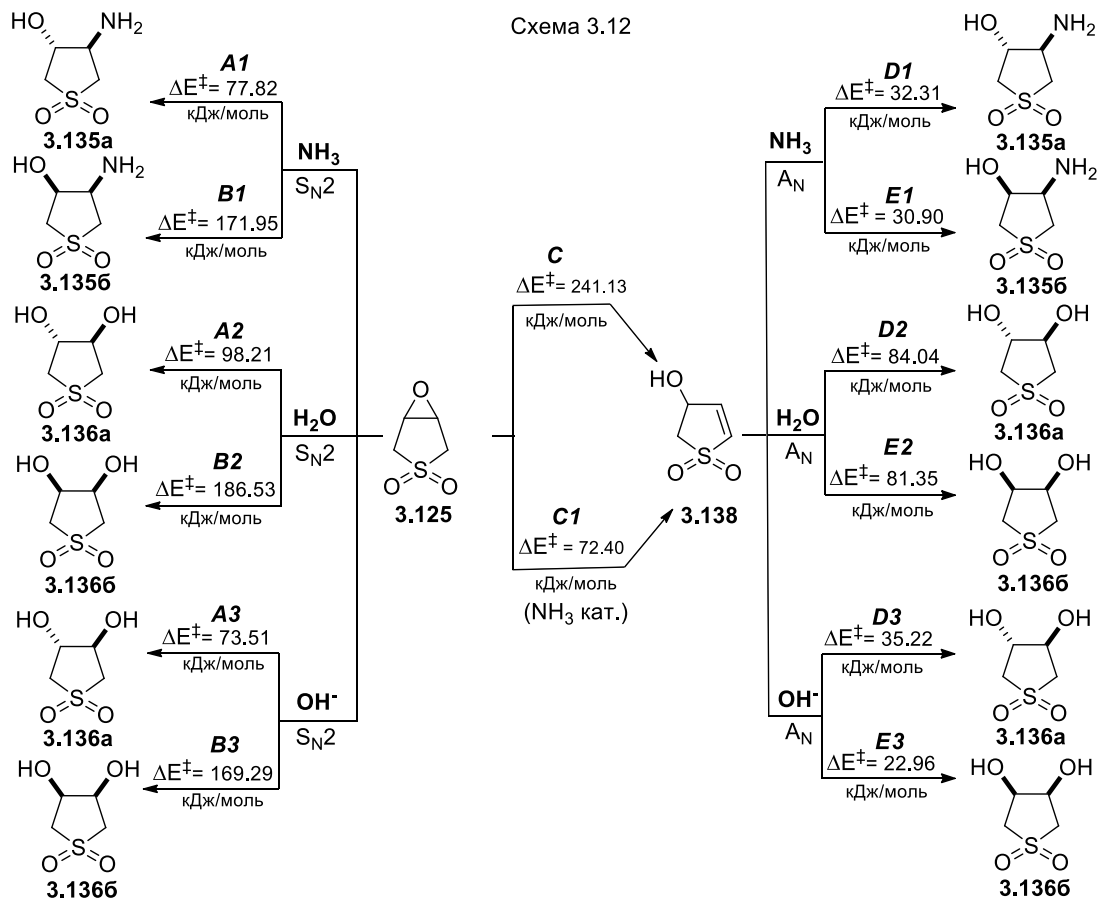
Зміна розчинника на воду, яка може сприяти протіканню реакції, приводить лише до утворення суміші діолів **3.136a,б**. Це може бути пояснено тим, що обрані ароматичні аміни є досить слабкими нуклеофілами, однак проявляють помірні основні властивості, тому у водному середовищі ефективно каталізують ізомеризацію епоксиду **3.125** у гідрокисульфолан **3.138** та подальше приєднання води до його подвійного зв'язку. З літературних джерел відомо, що аміноліз епоксиду **3.125** аніліном та його похідними відбувається лише при тривалому сплавленні еквімолярних кількостей вихідних речовин (без розчинника) при температурі 150-175°C [256, 257]. Спектр ЯМР ¹H *цис*-3-гідрокси-4-(2,4-дихлорфеніл)аміносульфолану, синтезованого з метою тестування типової методики [257], наведено на рис. А.15 (вихід чистого продукту склав всього 33%).

Для синтезу ряду нових аміноспиртів **3.139-3.147** (в усіх випадках: **a** – *транс*-ізомер, **б** – *цис*-ізомер) (рис. А.16-22) аміноліз епоксиду **3.125** проведено бензиламіном та каркасними амінами **3.1-3.8** при кип'ятінні в 2-пропанолі еквімолярних кількостей реагентів протягом 8-48 годин. Спиртове середовище було обрано для уникнення можливості утворення діолів **3.136a,б** (схема 3.11).



Оскільки отримані експериментальні дані не дозволили нам зробити однозначний висновок щодо механізму амінолізу епоксиду **3.125** водним

розчином амоніаку, ми провели відповідні квантово-хімічні розрахунки в наближенні M06-2X/6-31++G** (схема 3.12). Структури всіх перехідних станів наведено у додатку Б (рис. Б.3). Чи реалізується спочатку один із шляхів *C* або *CI* (ізомеризація епоксиду **3.125** в аліловий спирт **3.138**) з подальшими конкуруючими реакціями *син*- та *анти*-приєднання нуклеофілів (A_N) по його подвійному зв'язку, або ж наряду з цим 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 **3.136а,б**: відбувається розкриття епоксиду **3.125** (шляхи *A2*, *A3*, *B2*, *B3*) чи приєднання води та/або гідроксид-аніону до сполуки **3.138** (шляхи *D2*, *D3*, *E2*, *E3*)? В результаті теоретичних досліджень встановлено, що шлях *CI* – ізомеризація епоксиду **3.125** у аліловий спирт **3.138** при каталізі комплексом $NH_3 \cdot 4H_2O$ (рис. Б.3) є найбільш вигідним первинним напрямком протікання реакції, далі відбувається *син*- та *анти*-приєднання конкуруючих нуклеофілів (гідроксид-аніону та амоніаку) до подвійного зв'язку сполуки **3.138** (шляхи *D1*, *E1*, *D3*, *E3*). Невеликий надлишок *цис*-аміноспирту **3.135б** 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 **3.135а** в реакційній масі, однак розраховане співвідношення констант швидкостей відповідних реакцій ($k_{CI}/k_{A1} \sim 48$) вказує на його вкрай незначний вплив на співвідношення продуктів **3.135а,б**. Близьке співвідношення *транс*- та *цис*-аміноспиртів **3.135а,б** в експериментах 2-3 (табл. 3.4), а також наявність діолів **3.136а,б** підтверджує попередній висновок про реалізацію домінуючого шляху реакції *CI* (у порівнянні з S_N2 подібними напрямками *A1-A3*, *B1-B3*) з подальшим конкуруючим приєднанням нуклеофілів (OH^- та NH_3) до активованого подвійного зв'язку сполуки **3.138**.



Оскільки концентрація гідроксид-аніонів у реакційній масі принаймні у 1000 разів менша за концентрацію амоніаку [258], незважаючи на більш низьку енергію активації утворення діолу **3.136b** за шляхом *E3* (у порівнянні з альтернативними напрямками *D1* та *E1*) саме аміноспирти **3.135a,б** (а не відповідні діоли **3.136a,б**) є основними продуктами амінолізу епоксисульфолану **3.125** (схема 3.12).

Структуру нових аміноспиртів досліджено методами ЯМР. Для сполук **3.135a** (рис. А.12, А.13), **3.139b** (рис. А.17) та **3.140a,б** (рис. А.18) просторове розташування замісників у положеннях 3,4 сульфоланового гетероциклу додатково підтверджено як відповідними NOE-кореляціями (рис. 3.10), так і порівнянням розрахункових та експериментально знайдених даних хімічних зсувів ядер ^1H (табл. 3.5). Точні віднесення сигналів ядер $^1\text{H}/^{13}\text{C}$, зроблені для аміноспирту **3.140b** за його спектрами ЯМР $^1\text{H}/^{13}\text{C}$, COSY, NOESY, HSQC та НМВС (рис. А.19-22), стали основою для подальшої роботи зі спектрами інших аміноспиртів.

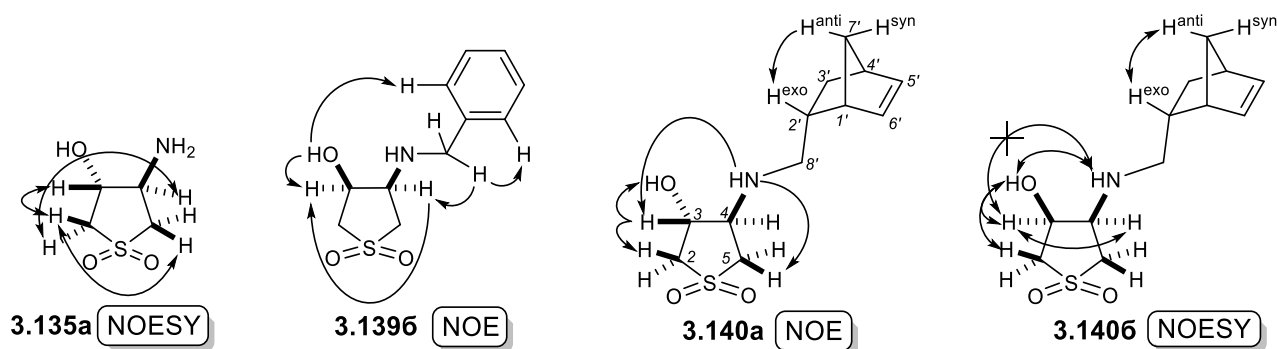


Рис. 3.10 Структури аміноспиртів **3.135а**, **3.1396**, **3.140а,б** та найважливіші кореляції у їх NOE/NOESY спектрах (D_2O для **3.135а**, всі інші у $DMSO-d_6$, 400 МГц)

Таблиця 3.5

Порівняння розрахованих та експериментально знайдених хімічних зсувів ядер 1H та КССВ у спектрах ЯМР 1H аміноспиртів *транс*-**3.140а** та *цис*-**3.1406**

| Ядро | Розраховані дані хімічних зсувів ядер 1H , δ (м.ч.) та КССВ, J (Гц) | | | | Експериментальні дані хімічних зсувів ядер 1H у $DMSO-d_6$ (400 МГц) δ (м.ч.), J (Гц) | |
|-----------|--|---|---|---|---|---|
| | Газова фаза | | $DMSO-d_6$ | | <i>транс</i> - 3.140а | <i>цис</i> - 3.1406 |
| | <i>транс</i> - 3.140а | <i>цис</i> - 3.1406 | <i>транс</i> - 3.140а | <i>цис</i> - 3.1406 | | |
| $H^{1'}$ | 2.61 | 2.72 | 2.82 | 2.91 | 2.74 | 2.74 |
| $H^{4'}$ | 2.78 | 2.80 | 2.93 | 2.95 | 2.83 | 2.83 |
| $H^{2'}$ | 2.19 | 2.22 | 2.56 | 2.36 | 2.11–2.18 | 2.15 |
| $H^{3'n}$ | 1.16 $^2J_{3'n,x}$ 12.3 | 1.12 $^2J_{3'n,x}$ 12.3 | 1.00 $^2J_{3'n,x}$ 12.1 | 1.03 $^2J_{3'n,x}$ 12.1 | 0.44 $^2J_{3'n,x}$ 10.4 | 0.44 $^2J_{3'n,x}$ 11.1 $^3J_{3'n,4'}$ 3.6, $^3J_{3'x,2'}$ 9.9 |
| $H^{3'x}$ | 1.93 | 2.06 | 2.01 | 2.01 | 1.75 $^3J_{3'x,2'}$ 7.8 | 1.78 |
| $H^{5'}$ | 6.39 $^3J_{5',6'}$ 5.3 | 6.36 $^3J_{5',6'}$ 5.2 | 6.59 $^3J_{5',6'}$ 5.3 | 6.58 $^3J_{5',6'}$ 5.3 | 6.13 $^3J_{4',5'}$ 2.2 | 6.12 $^3J_{5',6'}$ 5.7 $^3J_{4',5'}$ 3.2 |
| $H^{6'}$ | 6.09 $^3J_{1',6'}$ 2.6, $^3J_{4',5'}$ 2.7 | 6.05 $^3J_{1',6'}$ 2.5, $^3J_{4',5'}$ 2.7 | 6.34 $^3J_{1',6'}$ 2.6, $^3J_{4',5'}$ 2.7 | 6.34 $^3J_{1',6'}$ 2.6, $^3J_{4',5'}$ 2.7 | 5.93 | 5.94 $^3J_{5',6'}$ 5.7 $^3J_{1',6'}$ 2.9 |
| $H^{7's}$ | 1.66 $^2J_{7's,7'a}$ 8.4 | 1.68 $^2J_{7's,7'a}$ 8.3 | 1.50 $^2J_{7's,7'a}$ 8.3 | 1.55 $^2J_{7's,7'a}$ 8.2 | 1.30 $^2J_{7's,7'a}$ 6.6 | 1.30 $^2J_{7's,7'a}$ 8.3 |
| $H^{7'a}$ | 1.32 | 1.39 | 1.41 | 1.41 | 1.20 $^2J_{7's,7'a}$ 6.6 | 1.20 $^2J_{7's,7'a}$ 8.3 |

| | | | | | | |
|------------------|---|---|---|---|---|---|
| H ^{8'A} | 2.86 ² J _{8'A,8'B} 13.1 | 3.66 ² J _{8'A,8'B} 9.4 | 2.98 ² J _{8'A,8'B} 13.1 | 3.60 ² J _{8'A,8'B} 9.7 | 2.25 | 2.28 ² J _{8'A,8'B} 11.8 |
| H ^{8'B} | 2.10 | 1.83 | 2.02 | 1.88 | 2.11–2.18 | 2.19 ² J _{8'A,8'B} 11.8 |
| H ^{2,5} | 2.63-2.92 | 2.42-2.98 | 2.95-3.18 | 2.87-3.24 | 2.94 (H ^{5b}), 2.96 (H ^{2b}), 3.27 (H ^{5a}), 3.31 (H ^{2a}) | 2.90-3.34 |
| H ³ | 4.46 ³ J _{3,4} 1.7 | 4.59 ³ J _{3,4} 8.5 | 4.73 ³ J _{3,4} 1.8 | 5.06 ³ J _{3,4} 8.6 | 4.26 | 4.39 |
| H ⁴ | 2.84 | 3.40 | 3.44 | 3.87 | 3.37 | 3.36 |
| <u>NH</u> | 1.69 | 2.02 | 1.52 | 1.92 | 2.00 | 1.85 |
| <u>OH</u> | 0.46 ³ J _{OH,3} 2.5 | 0.47 ³ J _{OH,3} 1.9 | 2.41 ³ J _{OH,3} 2.2 | 2.30 ³ J _{OH,3} 1.9 | 5.62 ³ J _{OH,3} 1.5 | 5.65 |

Загальновідомо, що розрахунок хімічних зсувів сигналів ядер є одним з найменш затратних і у той час потужних інструментів для підтвердження структури нової речовини [259]. Спектри ЯМР ¹H ізомерних сполук **3.140a,б** мають суттєву схожість. У нашому випадку, завдяки проведеному квантово-хімічному розрахунку (наближення PCM/B3LYP/6-31G*) хімічних зсувів та КССВ ядер ¹H, ми змогли провести попереднє віднесення ізомерів до *транс/цис*-ряду, правильність якого у подальшому була підтверджена як детальним вивченням спектрів NOE/NOESY окремих ізомерів *транс-3.140a* та *цис-3.140б* (рис. 3.10), так і їх РСТА (рис. 3.12). Згідно розрахункових даних (табл. 3.5) єдиним сигналом, який має суттєву різницю у *транс*- та *цис*-формах є сигнал протона H³ у групі C³H-OH (Δδ 0.33 м.ч.). Цей сигнал легко ідентифікувати у спектрі, оскільки він є найбільш слабкопольним (за виключенням сигналів олефінових протонів H^{5',6'}, віднесення яких очевидно). Суттєво різними виявились також КССВ ³J_{3,4} (1.8 Гц для *транс*-ізомеру та 8.6 Гц для *цис*-ізомеру), однак експериментальне визначення величини цієї константи неможливо через форми сигналів протонів H³, H⁴, які залишаються нерозділеними мультиплетами у будь-яких випробуваних нами розчинниках (рис. 3.11).

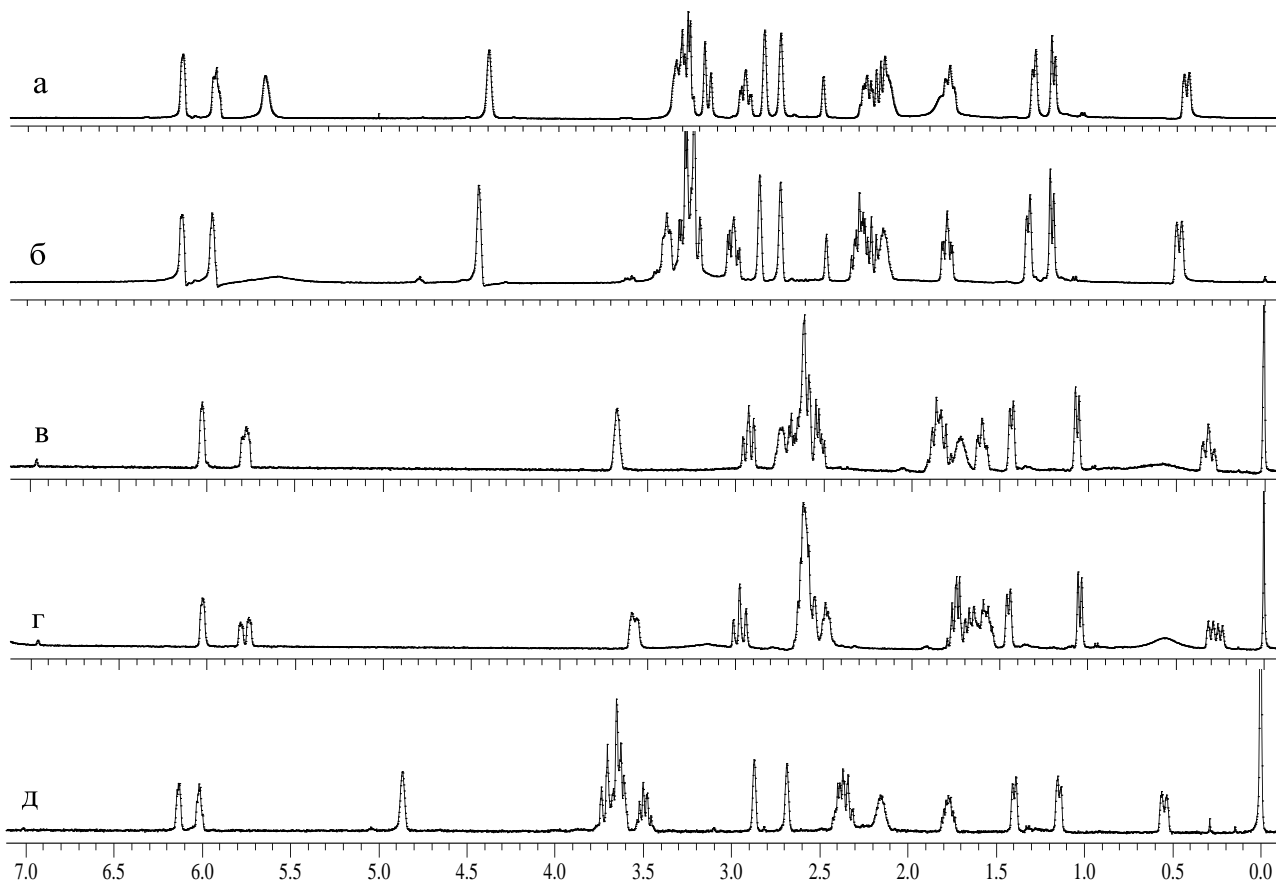


Рис. 3.11 Спектри ЯМР ^1H аміноспирту *цис*-**3.140б** (400 МГц): а) $\text{DMSO-}d_6$ (298K), б) 87.5% $\text{DMSO-}d_6$ +12.5% C_6D_6 (298K), в) C_6D_6 (333K), г) C_6D_6 (298K), д) $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ (298K)

Молекулярна будова індивідуальних ізомерів **3.135а,б** та **3.140а,б** досліджена також рентгеноструктурним методом (рис. 3.12). Найбільш цікавим є порівняння відмінностей в структурах каркасних аміноспиртів **3.140а,б**. N-Алкіламіно та гідроксильний замісники при зв'язку C^{10} - C^{11} мають *цис*-орієнтацію в сполуці **3.140б** та *транс*-орієнтацію в **3.140а** (торсійний кут H^{11} - C^{11} - C^{10} - H^{10} $53.1(5)^\circ$ в **3.140б** та $-145.6(4)^\circ$ в **3.140а**). Сульфолановий цикл в *цис*-аміноспирті **3.140б** має твіст конформацію з відхиленням атомів C^{10} та C^{11} від площини інших атомів $+0.380(1)$ Å та $-0.323(1)$ Å відповідно. В *транс*-ізомері **3.140а** цей цикл має конформацію конверт (точність площини 0.05 Å) з відхиленням атома C^{12} від площини всіх інших атомів, яке дорівнює $0.666(1)$ Å. Конформація циклу залежить від розташування замісників. В споріднених аміноспиртах **3.148** [260] та **3.149** [261] (схема 3.13) сульфолановий цикл також

має конформацію конверт в *транс*-ізомері **3.148** (відхилення атома С від площини дорівнює 0.64 Å) та твіст конформацію в *цис*-ізомері **3.149** (відхилення атома С від площини С–S–С дорівнює +0.48 та –0.25 Å).

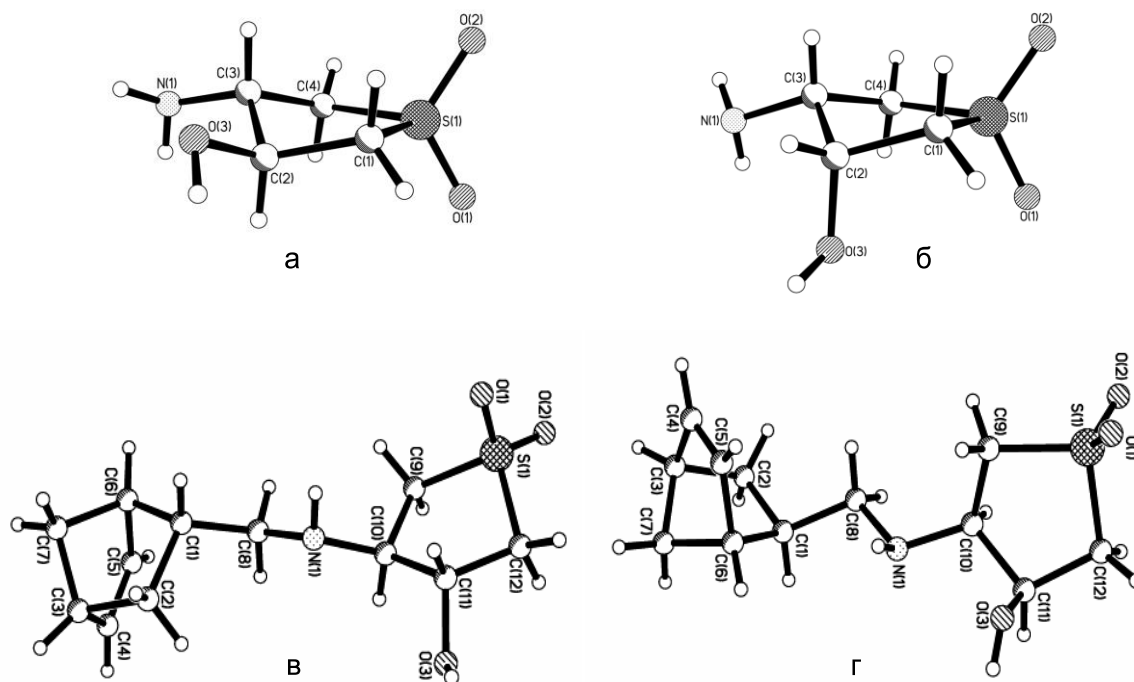


Рис. 3.12 Молекулярна будова ізомерних аміноспиртів *транс*-**3.135а** (а), *цис*-**3.135б** (б) та *транс*-**3.140а** (в), *цис*-**3.140б** (г) за даними РСА

Імовірно, відштовхування між замісниками дестабілізує конформацію конверт в сполучі **3.140б**. Атом Нітрогену має пірамідальну конфігурацію (сума валентних кутів 330° в **3.140а** та 329° в **3.140б**).

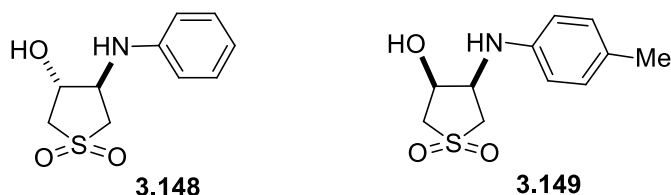
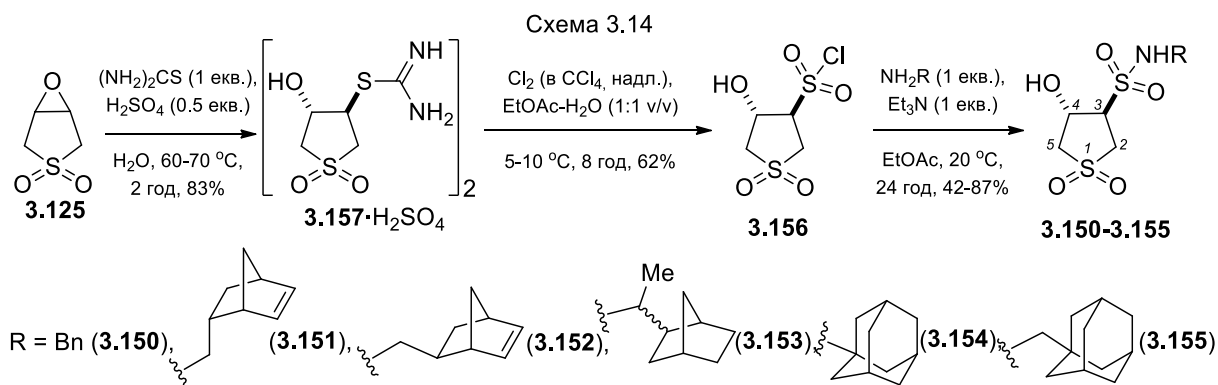


Схема 3.13

В обох сполуках **3.148** та **3.149** (схема 3.13) пірамідальність амінного атома Нітрогену значно менше (350° та 346° відповідно), причиною чого є спряження НЕП цього атома з ароматичною системою. В досліджуваних ізомерах **3.140а,б** орієнтація норборненового (біцикло[2.2.1]гепт-5-енового) фрагмента істотно різна (торсійний кут N¹-C⁸-C¹-C⁶ дорівнює 168.5(5)° в **3.140а** та 57.9(7)° в **3.140б**).

Наступний підрозділ стосується синтезу на базі епоксиду **3.125** сульфоланвмісних гідроксисульфонамідів **3.150-3.155** [231], які є прямими аналогами аміноспиртів **3.139-3.147**. Маючи структурну різницю, яка полягає в наявності групи SO_2 у порівнянні з відповідними аміноспиртами, а також володіючи дуже доброю водорозчинністю, ці сполуки є ідеальними моделями для порівняння біологічної активності каркасних сульфонамідів та аміноспиртів що належать до одного й того ж гетероциклічного ряду.

Вихідною сполукою для синтезу ряду сульфонамідів **3.150-3.155** [231] був хлорангідрид **3.156**, одержаний по запатентованому нами способу [262] – обробкою відповідної ізотіуронієвої солі **3.157** розчином хлору в тетрахлоретані (схема 3.14).



Просторова будова сульфохлориду **3.156** [231] та сульфонамідів **3.151** підтверджена спектрами COSY та HSQC у поєднанні з NOE експериментами [190] (рис. А.23-27). Знайдені кореляції у NOE спектрах показано стрілками на рис. 3.13 ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 500 МГц). Представлені докази будови є основою для встановлення відповідної *транс*-конфігурації всіх цільових продуктів **3.150-3.155**, одержаних взаємодією білдинг-блоку **3.156** з бензиламіном та каркасними амінами **3.1-3.2** [199-201], **3.5-3.7**.

Синтезовані речовини **3.150-3.155** [231] викликають наш додатковий інтерес у зв'язку з надвисокими індексами вірогідності прояву протизапальної активності (P_a), яка за даними *PASS online* [263] знаходиться в межах 0.902-0.945 (для відомого нестероїдного протизапального препарату Диклофенак, це розрахункове значення становить лише 0.796).

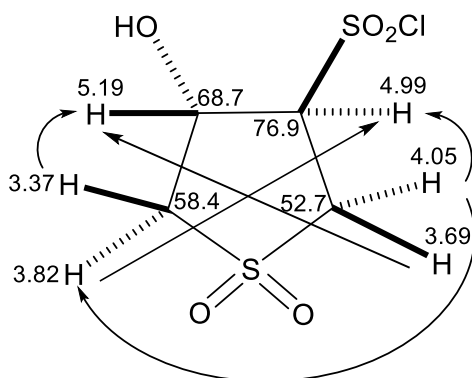
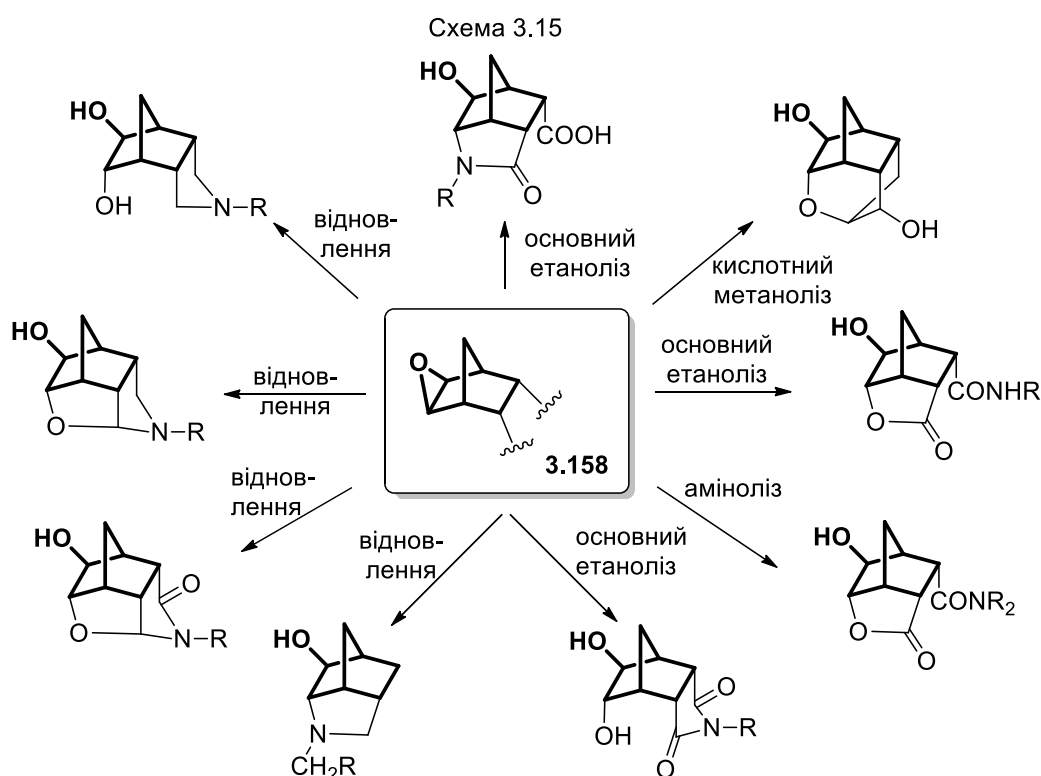


Рис. 3.13 Значення хімічних зсувів сигналів ядер ^1H та ^{13}C (δ , м.ч.) у спектрах ЯМР сполуки **3.156** ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 500 МГц), а також найважливіші NOE кореляції

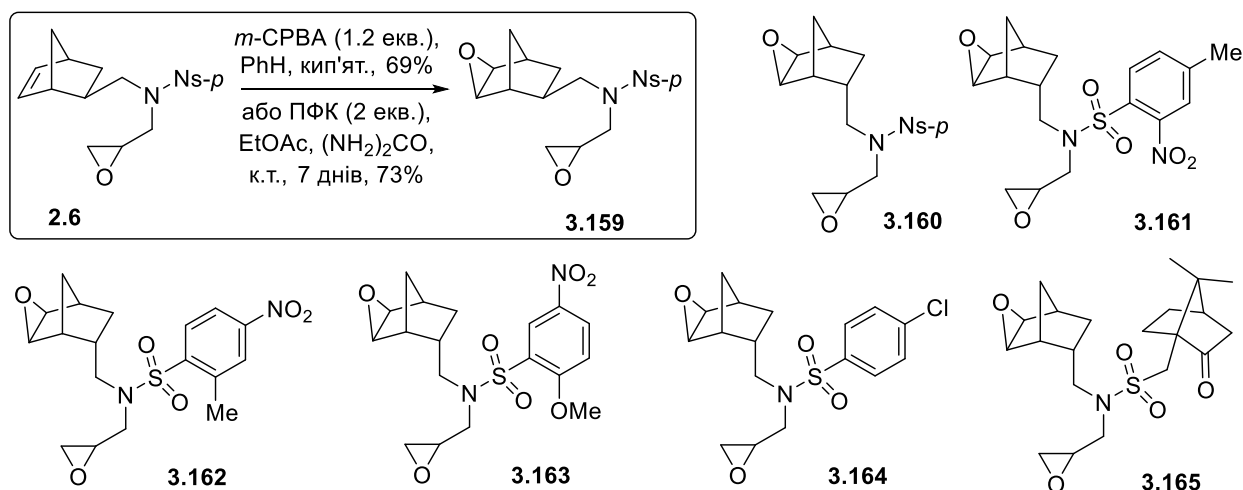
3.5 екзо-Епоксинорборнани в синтезі аміноспиртів та їх похідних [183-185, 264, 265]

Ця частина роботи є продовженням наших попередніх досліджень з синтезу та гетероциклізації заміщених *екзо*-епоксинорборнанів типу **3.158** в аміноспирти, аза/оксабрэндани та споріднені системи в реакціях відновлення, основного етанолізу, кислотного метанолізу, епоксидування та амінолізу [110, 266-274] (схема 3.15).

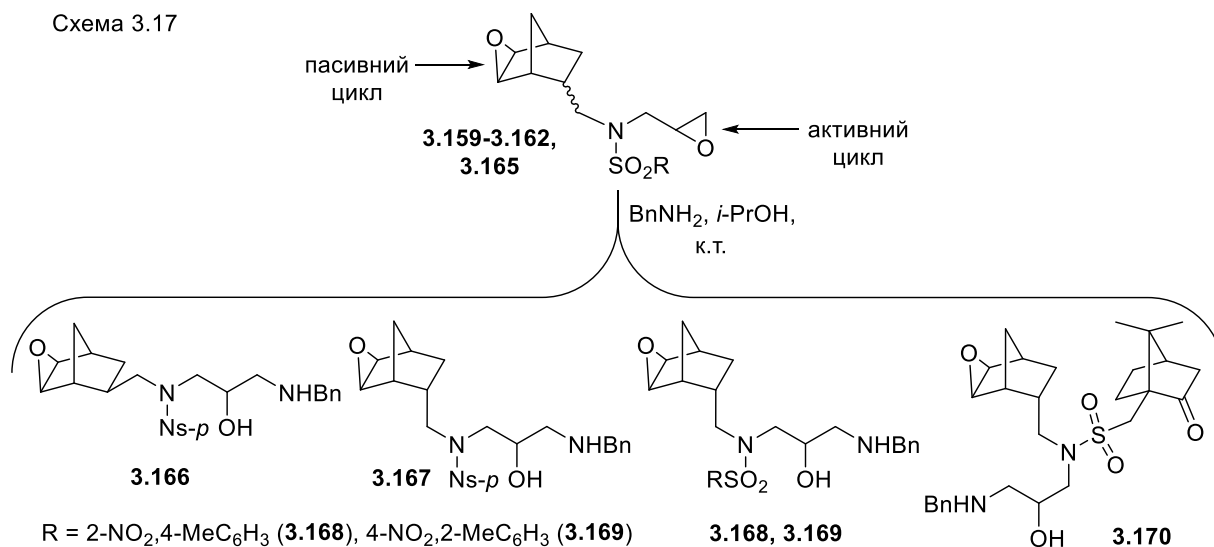


Для дослідження реакції амінолізу нами було одержано епоксидні похідні N-гліцидилсульфонамідів ряду норборнену. Оскільки дія пероксимурашиної або пероксиоцтової кислоти у сильноокислому середовищі напевно супроводжувалася б руйнуванням наявного епоксидного циклу у вихідних молекулах, як окисник було обрано *m*-хлорпероксибензойну та пероксифталеву кислоти. Дія цих пероксикислот на олефінові фрагменти вихідних сполук **2.6**, **2.10**, **2.13-2.16**, **2.18** завершилася утворенням відповідних діепоксидних похідних **3.159-3.165** (схема 3.16). В [275, 276] відображено особливості епоксидування заміщених норборненів – утворення *екзо*-орієнтованого епоксидного циклу і висока «екстра» реакційна здатність подвійного зв'язку, які пояснюють спільною дією ефекту гіперкон'югації і позаплощинної деформації напруженого подвійного зв'язку. В спектрах ЯМР ^1H цих сполук відсутні сигнали протонів норборненового фрагмента (H^5 , H^6) і з'являються сигнали в області 3.16-3.20 м.ч. (два дублета ядер ^1H епоксинорборнану). Другою особливістю спектрів ЯМР ^1H сполук **3.159-3.165**, характерною для всіх епоксинорборнанів з *екзо*-орієнтацією оксиранового фрагмента, є різке зміщення дублета протона H^{7a} з області ~ 1.15 м.ч. до області 0.80-0.85 м.ч. Зміщення обумовлено додатковим екрануванням за рахунок магнітноанізотропного впливу оксиранового фрагмента щодо протона H^{7a} , розміщеного безпосередньо над площиною епоксидного циклу, що утворився [277, 278].

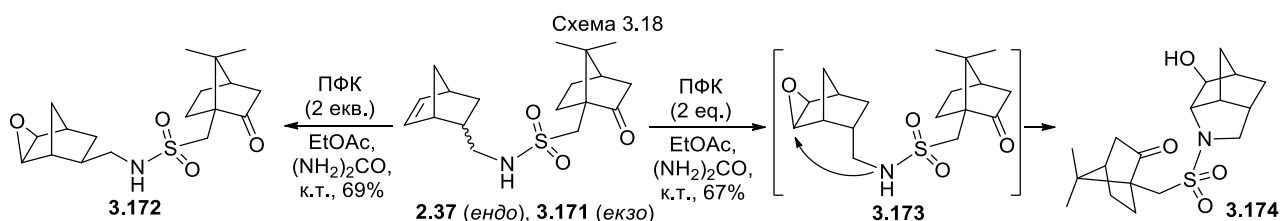
Схема 3.16



Синтезовані сполуки **3.159-3.165** за рахунок суттєво різної реакційної здатності двох епоксидних циклів мають високий та прогнозований синтетичний потенціал до створення на їхній основі нових комбінаторних бібліотек БАР. Одержання аміноспиртів **3.166-3.170** свідчить про хемоселективну трансформацію діепоксидів **3.159-3.162**, **3.165** зі збереженням епоксинорборнанового фрагмента (схема 3.17).



В рамках вивчення гетероциклізації епоксинорборнанів нами досліджено епоксидування стереоізомерних сульфонамідів **2.37** (*ендо*-ізомер) та **3.171** (*екзо*-ізомер) з двома каркасними фрагментами. Встановлено, що дія РРА *in situ* відбувається хемоселективно по напруженому подвійному зв'язку субстратів. На відміну від *екзо*-сульфонамиду **3.171**, реакція якого зупиняється на стадії утворення відповідного епоксиду **3.172**, епоксидування його *ендо*-ізомеру **2.37** супроводжується внутрішньомолекулярною циклізацією епоксиду-інтермедиату **3.173** у азабрендан **3.174** (схема 3.18).



Структура сполук **2.37** та **3.174** надійно підтверджена сукупністю спектрів ЯМР ¹H, ¹³C, DEPT, COSY, HMQC та HMBC [190], які були виміряні в розчині дейтерохлороформу. Для аналізу складних спектрів ЯМР ¹H похідних камфори

2.37, 3.174 використано спектр 10-камфорсульфоїкислоти, для якого характерні дублети в областях 3.01 і 2.55 м.ч. (2J 15.0 Гц), що відносяться до резонансу протонів позациклічної метиленової групи по сусідству з хіральним центром C^1 , а також сигнали протонів метильних груп (1.04 і 0.76 м.ч.), відмінність у положенні яких викликано анізотропним впливом карбонільної групи, наближеною до однієї з цих груп. Подібне розміщення зазначених сигналів характерно для спектрів досліджуваних сполук, однак ці спектри ускладнені присутністю мультиплетних сигналів семи нееквівалентних протонів при атомах C^3 , C^4 , C^5 і C^6 фрагмента камфори, які суттєво ускладнюють розшифровку спектрів. Для вирішення цього завдання проведено експерименти по гомоядерній (COSY) і гетероядерній 1H - ^{13}C кореляції (НМQC, НМBC). Оскільки в обох біциклічних фрагментах сульфонаміду **2.37** є сигнали, віднесення яких не викликає сумніву, існуючі кореляції дозволили виконати надійне віднесення інших сигналів у його спектрах, а потім за аналогією для сполук **3.171, 3.172, 3.174**. Роботу полегшило також те, що більша частина атомів Карбону є протонованими, і це дозволило для віднесення сигналів використовувати кореляції через одиї зв'язок (НМQC). Як і у спектрах інших стереоізомерних похідних, для спектра *ендо*-стереоізомеру **2.37** характерна суттєва нееквівалентність сигналів як протонів H^2 і H^3 норборненового каркаса (5.97 і 6.16 м.ч.), так і протонів H^{6x} і H^{6n} (1.79 і 0.49 м.ч.). Особливе розташування останнього у сильному полі викликано внеском анізотропії магнітної сприйнятливості позациклічного зв'язку C^5 - C^8 . Для спектра ЯМР 1H *екзо*-сульфонаміду **3.171** характерні інші значення й інша міра нееквівалентності відповідних сигналів H^2 і H^3 , H^{6x} і H^{6n} (6.11 і 6.07, 1.14-1.19 м.ч.). Згадані особливості дозволяють чітко розрізнити *ендо*- та *екзо*-стереоізомери ряду норборнену за їхніми спектрами ЯМР 1H . Схема знайдених у двовимірних спектрах сполуки **2.37** кореляцій представлена на рис. 3.14.

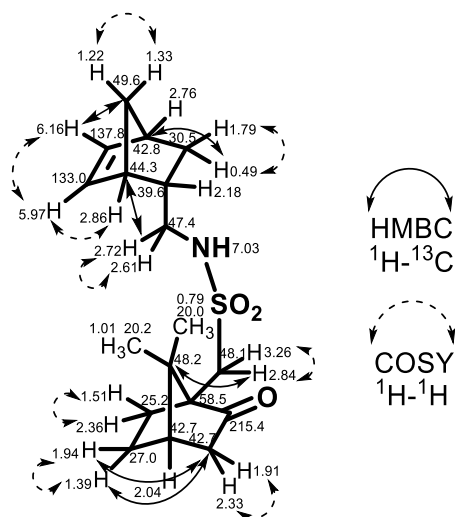


Рис. 3.14 Значення хімічних зсувів сигналів ядер ^1H та ^{13}C (δ , м.ч.) у спектрах ЯМР сполуки **2.37** (CDCl_3 , 400 МГц), а також найважливіші COSY/HMBC-кореляції

Віднесення сигналів у складному протонному спектрі продукту окиснення **3.174** (рис. А.5) потребувало додаткової уваги у зв'язку зі зміною (спрощенням) вигляду спектра протягом декількох годин після приготування зразка. Цей факт, а також помічене подвоєння деяких сигналів у спектрах ЯМР пояснюється, напевно, присутністю в суміші конформерів і (або) діастереоізомерних продуктів. Вимірювання спектра DEPT [190] (рис. А.6) дозволило визначити кількість наявних у молекулі груп CH_2 і CH , яке відповідало структурі **3.174**. Віднесення як сигналів $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ здійснено за допомогою карт гомоядерних (COSY) і гетероядерних кореляцій через один (HMQC) (рис. А.7) і через 2-3 хімічних зв'язки (HMBC) (рис. А.8). На користь структури **3.174** заміщеного азабрндану свідчать однопротонні сигнали в області 3.71 і 3.61 м.ч. (синглет і дублет, $^3J_{3,7}$ 5.1 Гц), що відносяться до резонансу протонів H^2 і H^3 норборнанового каркаса, а також мультиплети в області 3.28 і 3.40 м.ч. (протони H^5). У спектрі ЯМР ^{13}C сполуки **3.174** присутні сигнали ядер C^2 (81.5 м.ч.), C^3 (69.5 м.ч.) та інші, близькі за значеннями хімічних зсувів сигналам у спектрі незаміщеного азабрндану (відповідно 83.3, 69.7 м.ч. [270]). Збереження карбонільної групи в сполуці **3.174** (сигнали в області 215.4 і 216.0 м.ч.) свідчить про її пасивність щодо окислення по Байєру-

Віллігеру. Повне віднесення сигналів, а також найважливіші кореляції у спектрах сполуки **3.174** показано на рис. 3.15.

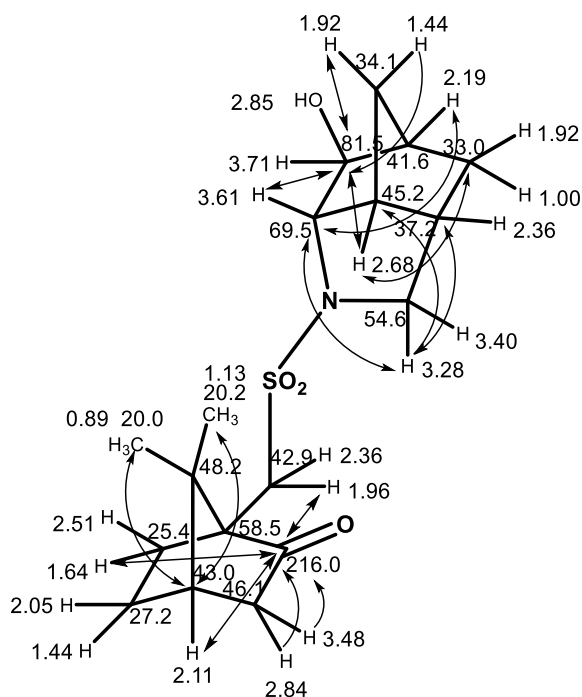


Рис. 3.15 Значення хімічних зсувів сигналів ядер ¹H та ¹³C (δ, м.ч.) у спектрах ЯМР сполуки **3.174** (CDCl₃, 400 МГц), а також найважливіші НМВС-кореляції

З метою залучення нових об'єктів ряду *екзо*-епоксинорборнану до синтезу нових каркасних аміноспиртів нами продовжено вивчення реакції амінолізу діепоксиду дициклопентадієну (ДЕ ДЦПД) **3.175** та реакційної здатності продуктів. ДЕ ДЦПД, завдяки двом *екзо*-орієнтованим епоксидним фрагментам з принципово різною реакційною здатністю, виявився ідеальним (а також вкрай дешевим) стартовим матеріалом для синтезу представників нової декагідро-2,4-метанопенталено[1,6-*bc*]піролової **3.176** та октагідро-1*H*-2,5-епіміно-4,7-метаноінденової **3.177a,b** азаполіциклічних систем (відповідні субструктури наразі відсутні у базах Reaxys та SciFinder).

Наші експерименти з варіювання умов (співвідношення реагентів, розчинник, температура) взаємодії ДЕ ДЦПД **3.175** з амоніаком та бензиламіном показали, що оптимальним розчинником є вода, а температура реакції повинна бути в межах 160-165°C (сталевий закритий реактор) (табл. 3.6). Кип'ятіння сполуки **3.175** з концентрованим водним амоніаком (в

мікрохвильовій печі при 100°C) на відміну від прогрівання реакційної суміші при 165°C в герметичному сталевому реакторі, не приводить до утворення продуктів амінолізу (кількісно виділено вихідну речовину **3.175**) (експерименти 1-2, табл. 3.6). Проведення амінолізу діепоксиду **3.175** бензиламіном в різних умовах показало ключову роль розчинника у протіканні цієї реакції. З літератури відомо багато випадків, коли реакція амінолізу епоксидів ефективно проходить саме у воді [225, 244, 279-283]. Використовуючи диметилформамід, ацетонітрил, бензиламін (як розчинник), 2-пропанол та воду (експерименти 3-12, табл. 3.6), ми показали, що остання є найбільш зручною речовиною, в середовищі якої доцільно проводити реакцію, а без розчинника аміноліз ДЕ ДЦПД **3.175** не відбувається взагалі (експеримент 5, табл. 3.6). Аналіз спектральних даних одержаних продуктів амінолізу показав, що в усіх випадках відбувається хемоселективна трансформація епоксидциклопентанового фрагмента сполуки **3.175**.

Таблиця 3.6

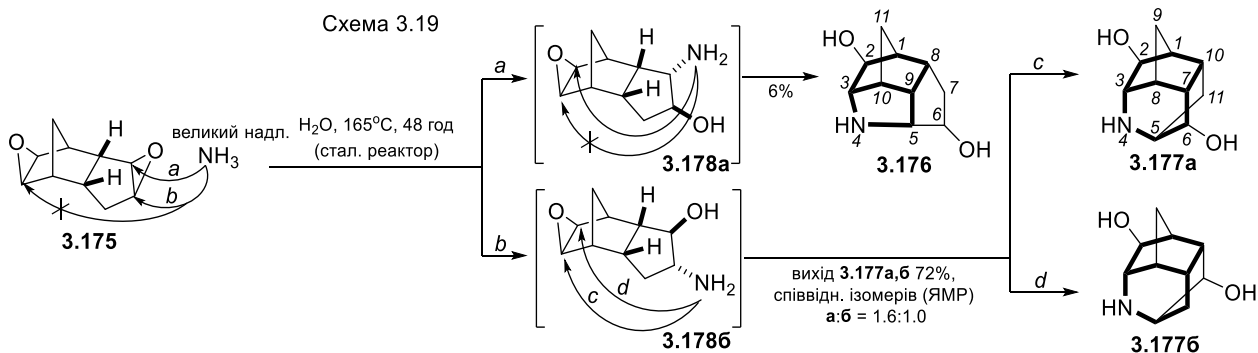
Вплив умов амінолізу діепоксиду **3.175** на ступінь його конверсії

| № | Умови синтезу | Мольне співвідн-ня 3.175 : амін | Температура (°C)/ тривалість (год.) | Конверсія вихідного епоксиду 3.175 (у % згідно даних ЯМР ¹ H) |
|----|---|--|-------------------------------------|---|
| 1 | Мікрохвильове опромінення (800Вт), H ₂ O | 1 : 480 (NH ₃) | 100 / 4 | 0 |
| 2 | Закритий сталевий реактор, H ₂ O | 1 : 27 (NH ₃) | 165 / 48 | 90 |
| 3 | ДМФА, кип'ятіння | 1 : 2 (BnNH ₂) | 153 / 60 | 0 |
| 4 | MeCN абс., 1 екв. LiClO ₄ , кип'ятіння | 1 : 2 (BnNH ₂) | 85 / 70 | 0 |
| 5 | Закритий сталевий реактор, без розчинника | 1 : 2 (BnNH ₂) | 160 / 70 | 0 |
| 6 | кип'ятіння у надлишку бензиламіну | 1 : 15 (BnNH ₂) | 185 / 64 | 25 |
| 7 | Закритий сталевий реактор, <i>i</i> -PrOH | 1 : 2 (BnNH ₂) | 160 / 75 | 30 |
| 8 | Закритий сталевий реактор, <i>i</i> -PrOH | 1 : 2 (BnNH ₂) | 160 / 200 | 50 |
| 9 | Закритий сталевий реактор, <i>i</i> -PrOH | 1 : 2 (BnNH ₂) | 160 / 240 | 60 |
| 10 | Закритий сталевий | 1 : 2 (BnNH ₂) | 165 / 336 | 80 |

| | | | | |
|----|---|------------------------------|-----------|----|
| | реактор, <i>i</i> -PrOH | | | |
| 11 | Закритий сталевий реактор, H ₂ O | 1 : 1.2 (BnNH ₂) | 165 / 70 | 90 |
| 12 | Закритий сталевий реактор, H ₂ O | 1 : 2 (BnNH ₂) | 165 / 200 | 95 |

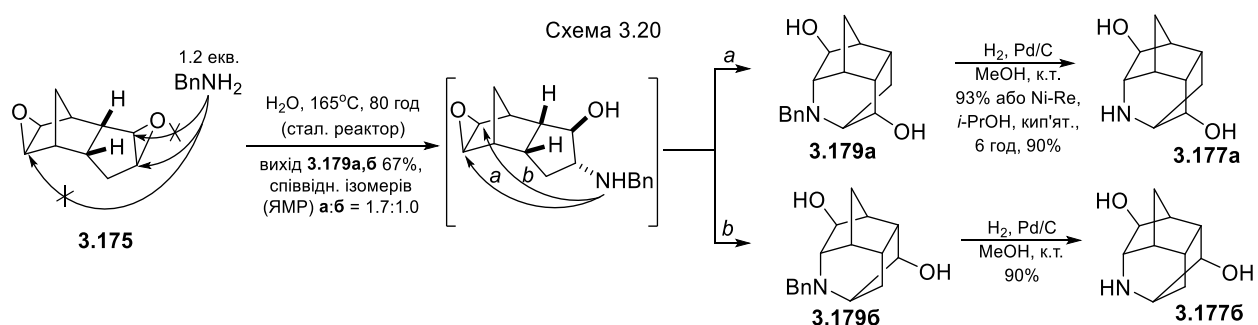
Реакція ДЕ ДЦПД **3.175** з амоніаком проходить нерегіоселективно, конкуруючі шляхи *a* і *b* (останній у свою чергу має два нерівновірогідні напрямки атаки *c* і *d*) приводять до утворення всіх теоретично можливих продуктів амінолізу **3.176**, **3.177a,b** в різних кількостях. Зрозуміло, що атака за напрямком *a* є менш вигідною, що і зумовлює низький вихід продукту **3.176** (близько 6%) (схема 3.19). Оксигенвмісні аналоги сполуки **3.176**, одержані при метанолізі ДЦПД описано в [88, 274]. Надзвичайно важливим і цінним в синтезованих нами білдинг-блоках **3.176**, **3.177a,b** є те, що до їх молекулярного каркаса увійшли такі широко відомі фармакофорні фрагменти, як 2-азабіцикло[3.3.1]нонановий (2-ABN або morphan) та 6-азабіцикло[3.2.1]октановий (на схемі 3.24 ці субструктури показано жирною лінією). Відомо більше 300 природних біологічно активних сполук, субструктурою яких є 2-ABN фрагмент, наприклад морфін, стрихнін, копсон, хімгалін, азапрофен, актіноболамін тощо [284].

Таким чином, ми розглядаємо процес амінолізу ДЕ ДЦПД як двостадійний, де перша (повільна) стадія є хемо-, стерео- і, у випадку амоніаку, не регіоселективна атака аміну по епоксициклопентановому фрагменту. Інтермедіатами цієї стадії є відповідні епоксиаміноспирти **3.178a,b**, виділити які не вдалося у жодному з випадків проведення реакції. Характерною особливістю будови проміжних сполук **3.178a,b** є розміщення аміногрупи в *ендо*-області каркасного фрагмента, що робить можливим другу (більш швидку) стадію – нерегіоселективну атаку аміногрупи по різновіддаленим атомам Карбону епоксинорборнанового фрагмента (напрямки *c* і *d*) (схема 3.19). Враховуючи знайдені особливості, реакція діепоксиду **3.175** з невеликим надлишком бензиламіну прогнозовано привела до утворення регіоізомерних амінодіолів **3.179a,b** з ~1.7 кратним надлишком першого (дані ЯМР ¹H) (схема 3.20).



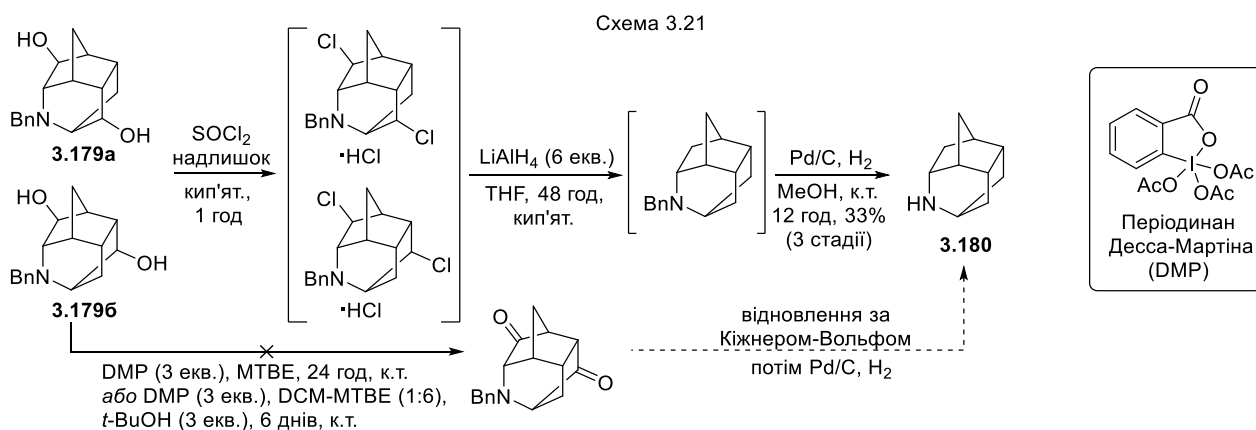
Очевидно, причиною цього є реалізація атаки за шляхом **a**, яка більш вигідна з геометричних міркувань. Варто зауважити, що в реакції метанолізу ДЕ ДЦПД у кислому середовищі аналогічна стадія характеризується більш високою регіоселективністю [274]. Ми пов'язуємо цю відмінність з більш жорсткими (висока температура) умовами проведення амінолізу в порівнянні з метанолізом ДЕ ДЦПД.

Синтез сполук **3.177a,б** проведено також зустрічним методом – відновним дебензилюванням похідних **3.179a,б** над паладієвим або нікелевим каталізатором. Незважаючи на те, що аміноспирти **3.177a,б** можна одержати в одну стадію безпосередньо з діпоксиду **3.175** та амоніаку (схема 3.19), на практиці декаграмові кількості цих речовин доцільніше одержувати дебензилюванням, оскільки продукти **3.179a,б** завдяки більшій різниці R_f значно краще розділяються хроматографічно, ніж їх незаміщені аналоги **3.177a,б** (схема 3.20).

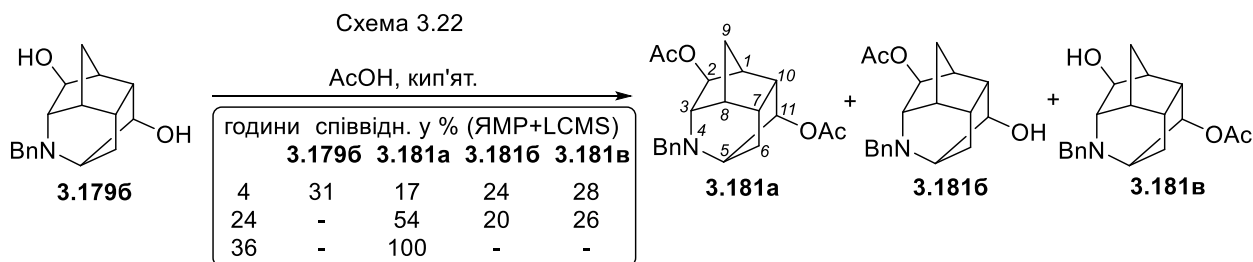


Проведено ряд спроб синтезу незаміщеного октагідро-1*H*-2,5-епіміно-4,7-метаноіндену **3.180**. Первинною ідеєю було перетворення амінодіолу **3.179a** (або **3.179b**) на відповідний дикетон дією надлишку реагенту Десса-Мартіна (DMP) [285] з подальшим повним відновленням за Кіжнером-Вольфом [285],

однак вихідна речовина виявилася повністю інертною до окиснення в цих умовах. Вдалою виявилася спроба заміщення гідроксильних груп на хлор з подальшим відновленням зв'язків C-Cl великим надлишком алюмогідриду літію та дебензилюванням. Очевидною перевагою останнього методу є можливість використання як вихідного матеріалу суміші **3.179a,б** без попереднього виділення окремих ізомерів (схема 3.21).

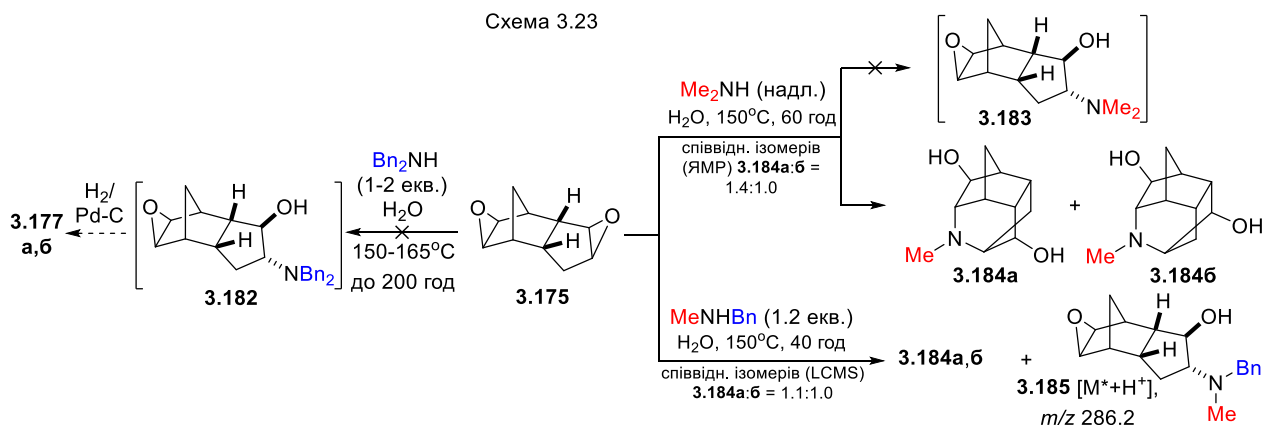


Оскільки найбільший інтерес для медичної хімії представляють по-різному функціоналізовані білдинг-блоки, по розробленій нами раніше методиці захисту гідроксильних груп в каркасних сполуках [286, 287] ми провели ацилювання амінодіолу **3.179б** киплячою оцтовою кислотою. При цьому одержано суміш ди- і моноацильних продуктів **3.181a,б,в** у різних співвідношеннях. З експериментальних даних по аналізу складу реакційних мас (ЯМР ¹H + LCMS) після 4, 24 та 36 годин кип'ятіння видно, що не дивлячись на різну просторову орієнтацію і реакційну здатність двох гідроксильних груп вихідного діолу **3.179б** його ацилювання навіть таким слабким ацилюючим реагентом як оцтова кислота проходить не хемоселективно. Очевидно, що реакція з більш активними ациляторами, такими як оцтовий ангідрид та ацетилхлорид, буде мати ще меншу селективність. За тривалого кип'ятіння в оцтовій кислоті (36 год.) утворюється лише діацильне похідне **3.181a**, а при короткочасному (4 год.) суміш усіх можливих ацильних похідних та вихідної сполуки **3.179б** (схема 3.22). Препаративне розділення таких чотирьохкомпонентних сумішей не раціонально та викликає значні труднощі.

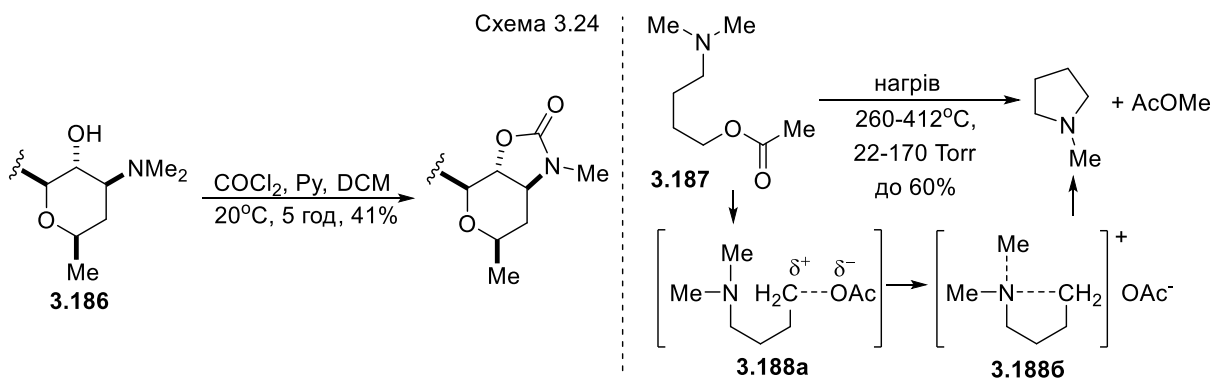


Для експериментального підтвердження запропонованої нами схеми амінолізу ДЕ ДЦІД **3.175** проведено його реакцію з дибензиламіном. Ідея полягала у перевірці можливості виділення проміжного продукту **3.182**, який у окремому експерименті в умовах відновного дебензилювання привів би до утворення продуктів **3.177a,б**. Це стало б підтвердженням правильності наших уявлень про послідовність стадій та стереоселективність досліджуваного процесу. На жаль, в жодних з опробуваних нами умов дибензиламін не взаємодіяв з епоксидом **3.175** (згідно даних ЯМР ^1H конверсія епоксиду 0%). В подальшому досліді, переслідуючи ту ж ідею, аміноліз було проведено стерично менш завантаженими вторинними амінами. Цікаво, що в реакції з водним диметиламіном нам також не вдалося одержати відповідну сполуку **3.183**, натомість жорсткі умови і довгий час взаємодії привели до деметилювання (імовірно на стадії гетероциклізації) і утворення суміші регіоізомерних аміноспиртів **3.184a,б** з надлишком першого (дані ЯМР ^1H). Додатковим підтвердженням утворення суміші саме N-монометильних аміноспиртів **3.184a,б** є LCMS-спектр реакційної маси після 60 годин прогріву. Хроматограма містить два дуже погано розділені піка, кожному з яких відповідає одне й те саме співвідношення m/z , яке дорівнює 196.2 ($[\text{M}^*+\text{H}^+]$ сполук **3.184a,б**) (рис. А.28). Хроматографічне розділення цієї суміші аміноспиртів виконати не вдалося, оскільки у будь-якому елюенті від діетилового етеру до метанолу вони візуалізуються видовженою плямою поблизу лінії старту. Найбільш цікаві результати одержано в реакції з метилбензиламіном (40 годин прогріву). LCMS-спектр реакційної маси чітко вказує на утворення, окрім суміші монометильних похідних **3.184a,б**,

відповідного проміжного епоксиаміноспирту **3.185** з m/z 286.2 $[M+H]^+$ у незначній кількості (рис. А.29) (схема 3.23).

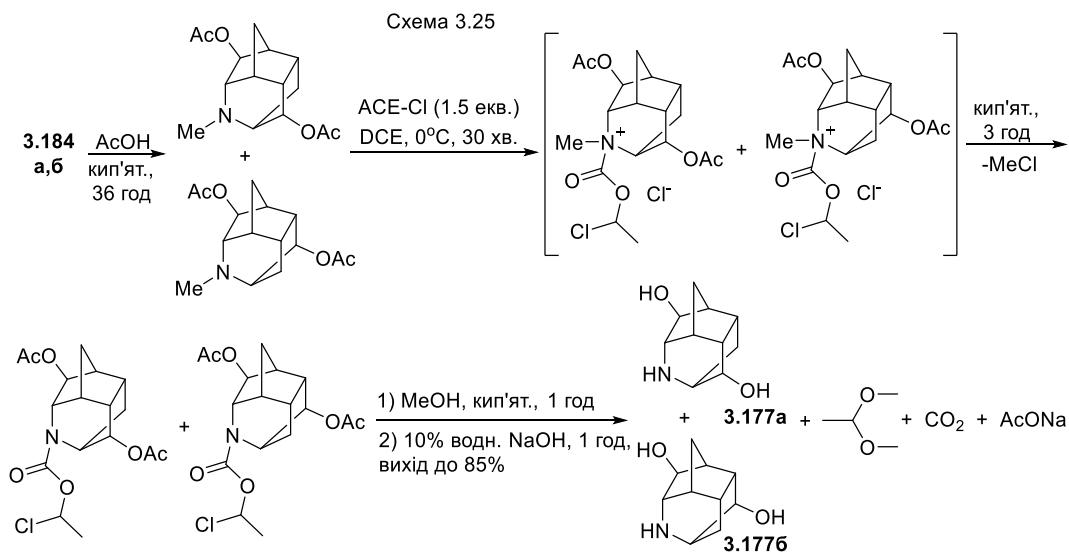


Ми знайшли в літературі всього декілька випадків деметилювання амінів у процесі їхньої гетероциклізації [288, 289, 52]. Порівнюючи реакції амінів **3.186** та **3.187** з нашим випадком можна зазначити, що конформаційна жорсткість у поєднанні з просторовою зближеністю реагуючих груп забезпечують більш м'які умови деметилювання (схема 3.24). Автори [289] припускають, що анхімерна співучасть групи NMe_2 приводить до стабілізації та поляризації відповідного C-O зв'язку в перехідному стані **3.188a**, що веде до утворення іон-парного інтермедіату **3.188б**. Перехідні стани типу **3.188a,б**, імовірно можуть мати місце і у нашому випадку.



Нами також запропоновано альтернативний спосіб синтезу білдинг-блоків **3.177a,б** шляхом N-деметилювання суміші O-ацильованих аміноспиртів **3.184a,б** під дією α -хлороетил хлорформату (ACE-Cl). До переваг цього методу слід віднести відсутність необхідності використання паладієвих каталізаторів

(як при відновному дебензилюванні), можливість проведення усієї процедури *one-pot* та високий загальний вихід кінцевих продуктів (схема 3.25).



Встановлені нами хемо-, стерео- та регіохімічні особливості амінолізу ДЕ ДЦПД мають вирішальне значення при плануванні подальших синтезів на його основі. Ці особливості різко відрізняють поведінку ДЕ ДЦПД **3.175** від інших описаних у цьому підрозділі діепоксидів, що також включають епоксинорборнановий фрагмент (сполуки **3.159-3.162**, **3.165**).

Точне віднесення сигналів ^1H та ^{13}C у складних спектрах ЯМР азаполіциклічних каркасних сполук **3.176**, **3.177а,б**, **3.179а,б** (рис. А.30-42) здійснено порівняльним аналізом спектрів ЯМР цих сполук із спектрами інших продуктів внутрішньомолекулярної гетероциклізації *екзо*-епоксинорборнанів [267, 268, 270] у поєднанні з даними спектрів COSY та HSQC [190].

Спектри ЯМР ^1H аміноспиртів **3.179а,б** (рис. 3.16, рис. А.37-42) мають велику схожість і вказують на одержання продуктів внутрішньомолекулярної циклізації, в них відсутні сигнали атомів Гідрогену епоксидного циклу в області 3.50-3.20 м.ч. і сильнопольні (0.80-0.90 м.ч.) дублети одного з атомів Гідрогену мостика в ДЕ ДЦПД **3.175**, розташованого безпосередньо над епоксидним циклом. Аналіз спектра ЯМР ^1H сполуки **3.179а** дозволяє стверджувати, що виділений продукт є циклічним гідроксиаміном, подібним до продукту метанолізу діепоксиду **3.175** в кислому середовищі [274]. У спектрі гідроксиаміну **3.179а** сигнали H^6 та H^2 при атомах Карбону, які несуть

гідроксильну групу, представляють собою мультиплети в області 3.90 і 4.31 м.ч. відповідно. Сигнали мостикових протонів при атомі C^9 резонують у вигляді двох дублетів в області 1.92 та 1.35 м.ч. У спектрі достатньо важко здійснити однозначне віднесення деяких сигналів, для інтерпретації таких сигналів та ідентифікації структури були використані методики COSY та HSQC. В області 2.23-2.32 м.ч. знаходяться сигнали атомів Гідрогену H^8 , H^7 і H^1 , однозначно провести їх віднесення вдалося лише за допомогою спектра HSQC. Встановлено також, що сигнали атомів Гідрогену при атомі C^{11} розташовані в області 1.66-1.83 м.ч., а ядро H^{10} резонує при 2.55 м.ч. Сигнали ядер атомів Гідрогену гідроксильних груп представлені двома уширеними синглетами в області 1.25 і 1.16 м.ч. Варто звернути увагу на наявні відмінності у спектрах регіоізомерів **3.179a,б** (рис. 3.16, рис. А.37-42), які і дозволили чітко ідентифікувати їх співвідношення в реакційних масах та різних фракціях у процесі хроматографічного розділення ізомерів. У першу чергу ці особливості спектральної поведінки стосуються міри еквівалентності метиленових протонів бензильної групи. На відміну від сполуки **3.179a**, де вказані атоми Гідрогену нееквівалентні (3.72 та 3.84 м.ч.) і мають КССВ 13.7 Гц, відповідний сигнал в ізомері **3.179б** представлено двопротонним синглетом при 3.81 м.ч. Також, суттєво різним є положення мультиплетів H^2 та $H^{6/11}$ в ізомерах **3.179a,б** (рис. 3.16, рис. А.37-42). Очевидно, основною причиною вказаних вище двох ключових відмінностей є різне розташування однієї з гідроксильних груп. У спектрах COSY амінодіолів **3.179a,б** чітко видно по дві W -константи: $W_{2,9a}$ і $W_{2,8}$ для **3.179a** та $W_{2,9a}$ і $W_{1,3}$ для **3.179б** (рис. 3.16, рис. А.37-42). На відміну від ізомерів **3.179a,б**, пара ізомерів **3.176**, **3.177a** має суттєво більше відмінностей, що додатково підтверджує їх принципово різну будову. Спектри ЯМР цих сполук були виміряні в $DMSO-d_6$ (рис. 3.17), оскільки продукти виявились важкорозчинними в $CDCl_3$.

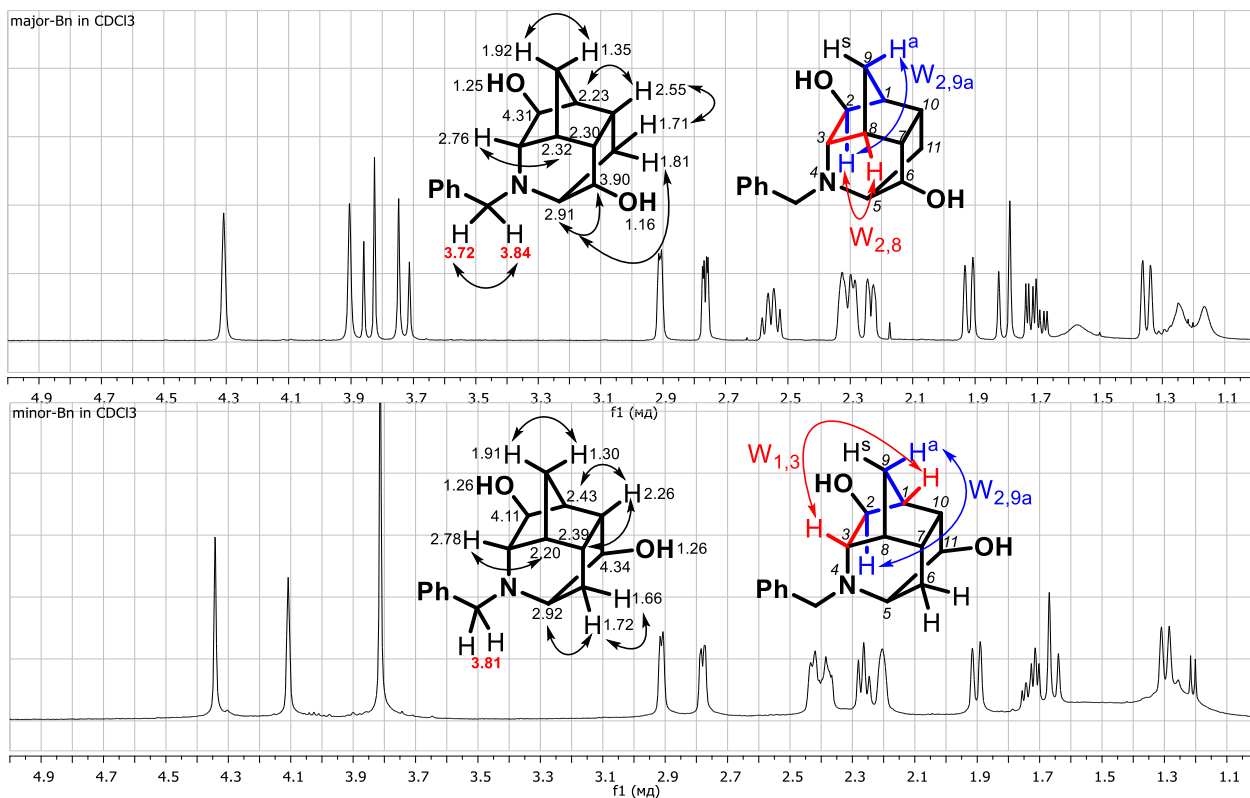


Рис. 3.16 Фрагменти спектрів ЯМР ^1H (1-5 м.ч.) регіоізомерів **3.179a** (зверху) та **3.1796** (знизу) (CDCl_3 , 400 МГц), а також основні COSY кореляції

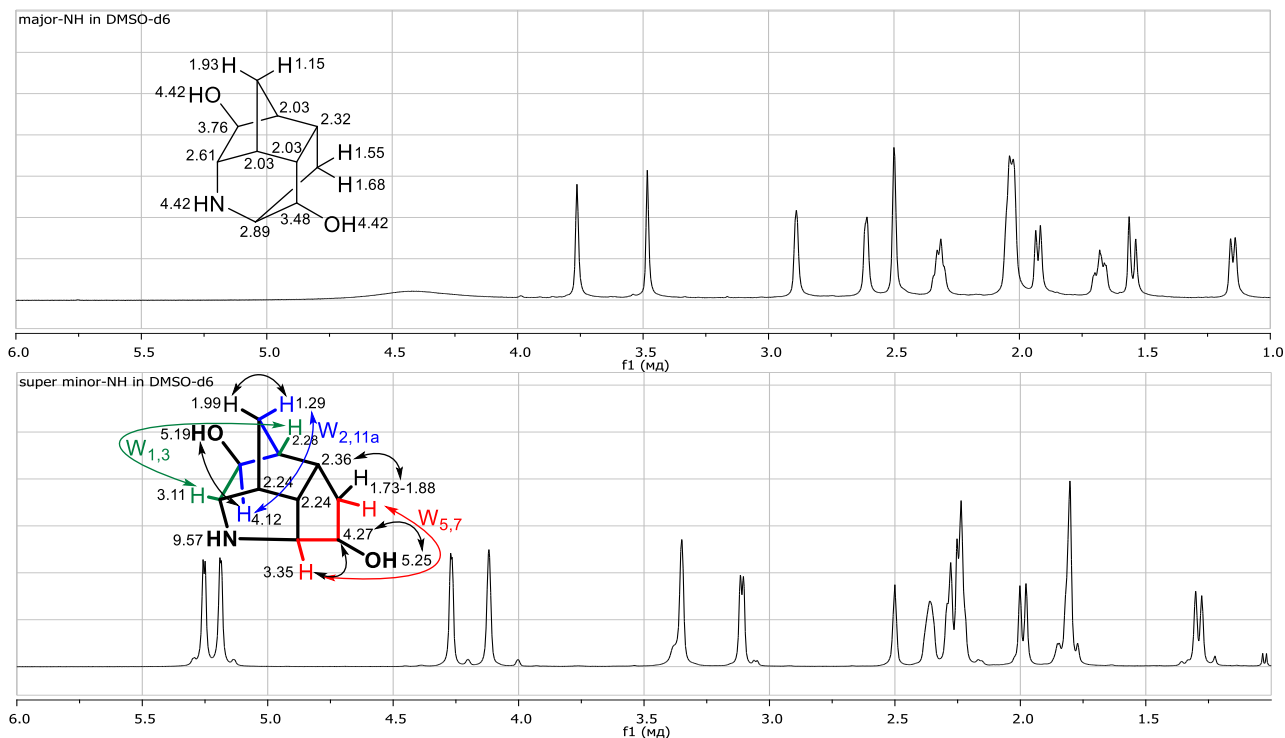


Рис. 3.17 Фрагменти спектрів ЯМР ^1H (1-6 м.ч.) ізомерів **3.177a** (зверху, $\text{DMSO}-d_6$, 500 МГц) та **3.176** (знизу) ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц), а також основні COSY кореляції

В першу чергу звертає на себе увагу наявність чітких дублетів двох гідроксильних груп сполуки **3.176** (C^6-OH та C^2-OH при 5.25 та 5.19 м.ч. відповідно) на відміну від аналогічних атомів Гідрогену в структурі **3.177a**, представлених уширеним синглетом в області 4.43 м.ч. Другою суттєвою відмінністю є взаємне розташування та міра нееквівалентності пари гемінальних атомів Гідрогену при атомах C^{11} та C^7 в структурах **3.177a** та **3.176** відповідно. Сигнали зазначених атомів Гідрогену (H^{11}) аміноспирту **3.177a** нееквівалентні ($\Delta\delta$ 0.13 м.ч.) та зміщені у сильне поле на відміну від аналогічних сигналів атомів Гідрогену H^7 у сполуці **3.176**, які практично еквівалентні ($\Delta\delta$ 0.04 м.ч.). Також, у спектрі COSY амінодіолу **3.176** чітко видно три W-константи: $W_{2,11a}$, $W_{1,3}$ та $W_{5,7}$, наявність яких характерна для каркасних сполук (рис. 3.17, рис. А.30-32).

У доповнення до ЯМР-спектральних доказів структури синтезованих сполук проведено дослідження монокристалів регіоізомерів **3.179a,б** методом РСА (рис. 3.18).

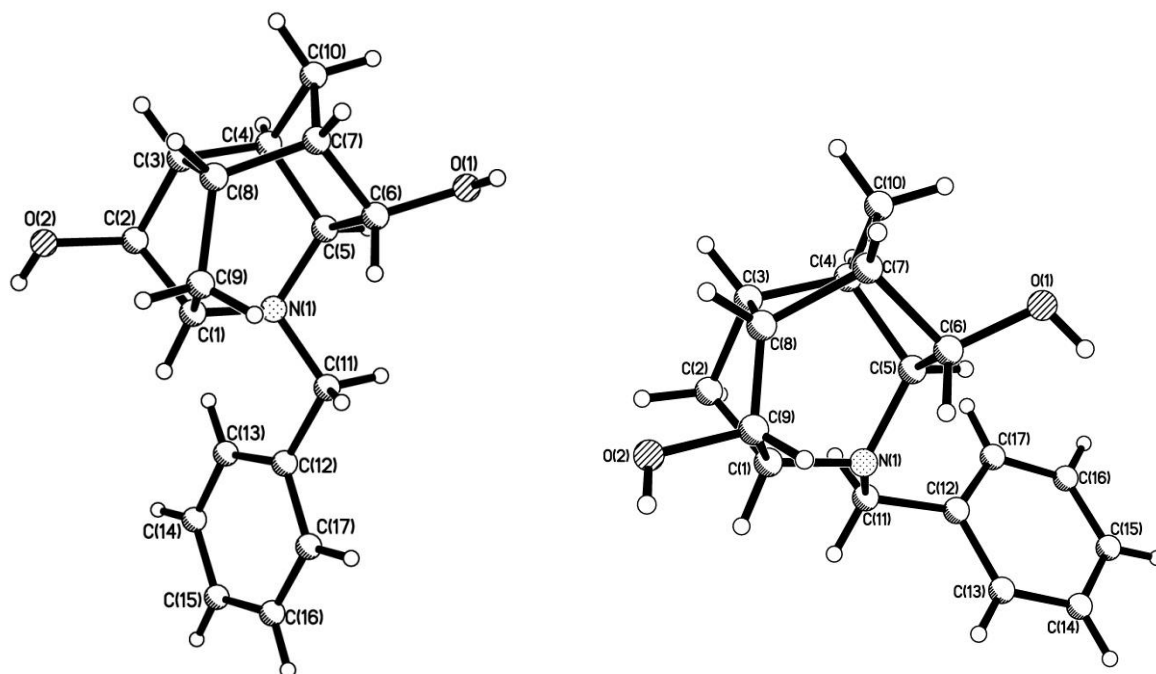


Рис. 3.18 Молекулярна будова ізомерів **3.179a** (зліва) та **3.179б** (справа) за даними РСА

Структура **3.1796** включає дві молекули зі схожими геометричними параметрами, які розташовані у незалежній частині кристалографічної решітки. Норборнанові фрагменти обох молекул дещо викривлені із-за сполучення з циклопентановим та піперидиновим кільцем (відхилення атомів C(3), C(5), C(6), C(8) в шестичленних норборнанових фрагментах від RMS площин близько 0.13(1) Å в **3.179a** і 0.14(1)–0.15(1) Å в **3.1796**). Піперидинові цикли мають конформацію крісла (відхилення атомів C(2) і C(5) від площини інших кільцевих атомів дорівнює 0.869(3) Å і -0.540(3) Å в **3.179a**, 0.80(1)–0.82(1) Å і -0.46(1) Å в **3.1796**, точність площин менше за 0.03 Å). Циклопентанові кільця C(1)–C(2)–C(3)–C(8)–C(9) мають твіст конформацію (відхилення атомів C(1) і C(2) від площини інших кільцевих атомів дорівнює 0.462(6) і -0.605(6) Å в **3.179a**, 0.42(1) Å–0.52(2) Å і -0.25(2)– -0.39(2) Å в **3.1796**). В ізомерах **3.179a,б** орієнтація бензильного замісника різна: торсійний кут C(1)–C(1)–C(11)–C(12) дорівнює 67.9(3)° в **3.179a** та -169.6(6) – -169.8(6)° в **3.1796**. В структурі **3.179a** орієнтація є сприятливою для внутрішньомолекулярного контакту H(13)...N(1) (N...H 2.57 Å), але несприятливою для міжмолекулярних взаємодій за участю атома Нітрогену. Укорочені внутрішньомолекулярні контакти H(6)...H(9) (1.94 Å в **3.179a** і 1.99 Å в **3.1796**) визначаються жорсткістю конфігурації скелетного фрагмента. В кристалах сполуки **3.179a** молекули утворюють мережу 3D-водневих зв'язків через O(1)–H(1)...O(2)' та O(2)–H(2)...O(1)' Н-зв'язки (1/3+y, 2/3-x+y, 2/3-z, H...O' 2.05 Å, O–H...O' 168° та y, -x+y, 1-z, H...O' 2.06 Å, O–H...O' 158° відповідно). В структурі **3.1796** атом Нітрогену бере участь у міжмолекулярному водневому зв'язку, що приводить до формування попарних ланцюгів вздовж напрямку (010) через O(1)–H(1)...O(2)' та O(2)–H(2)...N(1)' Н-зв'язки (x, y-1, z/x, y+1, z), H...O' 2.14/1.97 Å, O–H...O' 135°/169°; та 2-x, y+0.5, 1.5-z/1-x, y-0.5, 0.5-z, H...N' 1.99/2.01 Å, O–H...N' 164/161°).

3.6 Висновки до розділу 3

1. На основі арилгліцидилових етерів та N-гліцидилсульфонамідів здійснено синтез нових аміноспиртів з каркасними фрагментами норборнену, норборнану

та адамантану. Регіохімію амінолізу епоксидів та структуру цільових сполук підтверджено вимірюванням спектрів ЯМР ^1H , ^{13}C , DEPT, COSY, NOESY, HMQC та HMBC. На підставі знайдених гомо- та гетероядерних кореляцій встановлено зменшення значень хімічних зсувів ядер ^1H (δ , м.ч.) найбільш складного для віднесення аміноспиртового фрагмента сполук в ряду $\text{H}^{10} > 2\text{H}^{11} > 2\text{H}^9$.

2. На відміну від N-гліцидилсульфонамідів, аміноліз O-гліцидильних похідних еквімолярною кількістю аміну разом з аміноспиртами в значній кількості (до 48%) дає продукти наступної взаємодії аміноспиртів з оксиранами (амінодіоли). Квантово-хімічними методами підтверджено наявність додаткової стабілізації перехідного стану в реакції амін-гліцидиловий етер, яка може бути причиною появи амінодіолів.

3. При амінолізі 2,4-динітрофенілгліцидилового етеру описано перший випадок ароматичного нуклеофільного заміщення ($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$) гліцидильного фрагмента. Показано, що за рахунок наявності у субстраті двох сильних електроноакцепторних нітрогруп, а також внутрішньомолекулярного водневого зв'язку, ароматичне нуклеофільне заміщення ($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$) істотно конкурує з "класичним" $\text{S}_{\text{N}}2$ -розкриттям вихідного оксирану під дією аміну.

4. Аміноліз 3,4-епоксисульфолану водним амоніаком приводить до утворення суміші п'яти продуктів з перевагою стереоізомерних *цис*- та *транс*-аміноспиртів. Встановлено, що на відміну від його аналогів (1,2-епоксициклопентану, 3,4-епокситетрагідрофурану, N-заміщених 3,4-епоксипіролідинів тощо), аміноліз 3,4-епоксисульфолану проходить стадію основно-каталізованої ізомеризації в 4-гідрокси-2-сульфолен з подальшими конкуруючими процесами його димеризації та приєднання нуклеофілів (OH^- та NH_3) до активованого подвійного зв'язку. Синтезовано ряд нових сульфоланвмісних каркасних аміноспиртів та водорозчинних *транс*-гідроксисульфонамідів.

5. Аміноліз діепоксиду дициклопентадієну (ДЕ ДЦПД) амоніаком та бензиламіном відбувається шляхом хемоселективної трансформації

епоксициклопентанового фрагмента ДЕ ДЦПД, яка приводить у випадку бензиламіну до утворення суміші регіоізомерних аміноспиртів, похідних 2-азабіцикло[3.3.1]нонанового ряду, а у випадку амоніаку, окрім попередніх, також аміноспирту 6-азабіцикло[3.2.1]октанового ряду. Показано, що уведення в реакцію з ДЕ ДЦПД діалкіламінів може супроводжуватися їх деалкілюванням з утворенням відповідних N-моноалкілпохідних 2-азабіцикло[3.3.1]нонанового ряду. Вперше на прикладі реакції ДЕ ДЦПД з метилбензиламіном спектрально підтверджено, що аміноліз відбувається через проміжне утворення відповідного епоксиаміноспирту.

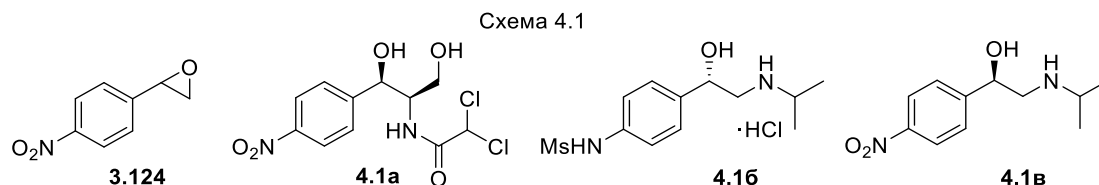
Результати розділу 3 опубліковано в наступних роботах [181, 183-185, 191-193, 202-207, 227, 230, 231, 264, 265].

РОЗДІЛ 4

СИНТЕЗ ОКСАЗАГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ ПОХІДНИХ НА ОСНОВІ ВІЦИНАЛЬНИХ АМІНОСПИРТІВ

4.1 Амінопохідні 2-(4-нітрофеніл)оксирану в реакціях гетероциклізації [207, 290, 291]

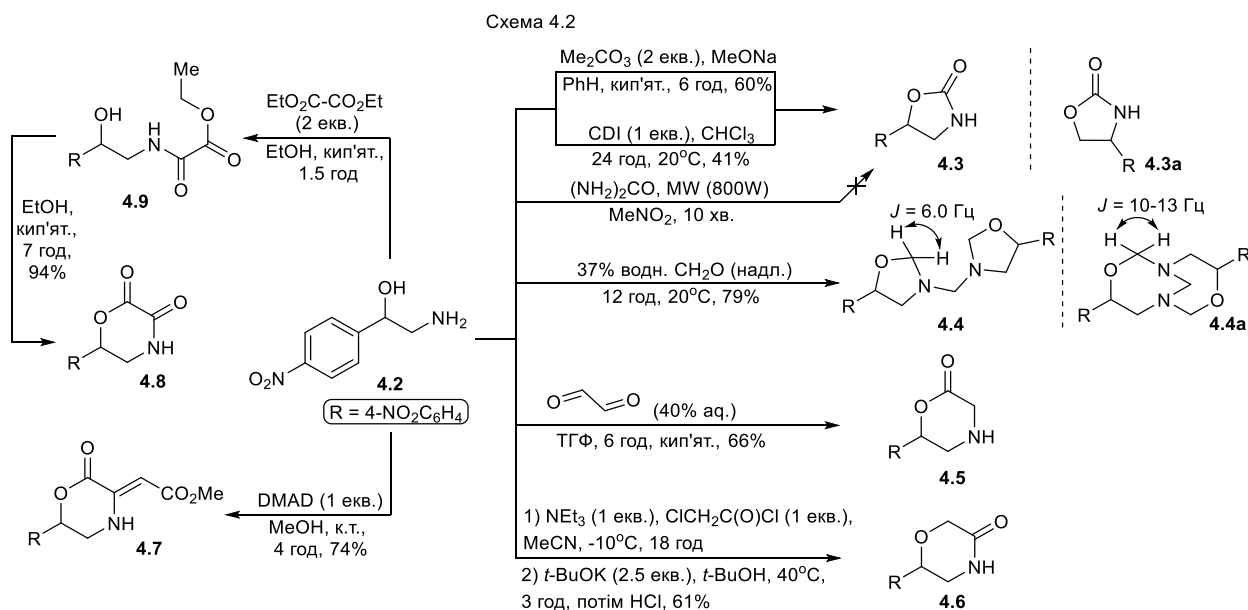
Відомо, що на легкість замикання 5-6 членних гетероциклів значний вплив можуть мати просторові чинники [4], тому використання вихідних сполук, які включають конформаційно рухливі 1,2-аміноспиртові фрагменти має *a priori* багато переваг. У цій частині роботи ми провели порівняльне дослідження реакцій гетероциклізації аміноспиртів – похідних 2-(4-нітрофеніл)оксирану **3.124** [291], багато подібних сполук знайшли широке використання як антибіотики (левоміцетин **4.1a**, синтоміцин), антиаритмічні засоби (*d*-(+)-соталол **4.1б**, (*R*)-ніфеналол **4.1в**), гербіциди, регулятори росту рослин тощо [292-299] (схема 4.1). Також, в багатьох роботах нашої групи показано, що каркасні сульфонаміди та аміноспирти з 4-нітрофенільним замісником демонструють високі рівні анальгетичної, протисудомної та транквілізуючої активності [300-302].



Задачею цього блоку досліджень є вивчення можливостей і конкретних умов гетероциклізації аміноспиртових похідних епоксиду **3.124** в п'яти- та шестичленні неароматичні 1,3- і 1,4-оксазагетероцикли, велика практична значимість яких аргументовано і докладно описана в роботах [4, 5]. Крім цього, відпрацювання методик циклізації на 2-аміно-1-(4-нітрофеніл)етанолах надасть змогу ефективніше застосувати аналогічні прийоми до більш складних та конформаційно жорстких аміноспиртів (наприклад, ряду сульфолана, див. п.п. 4.2). Слід зазначити, що деякі синтезовані сполуки включають вторинний амінний/амідний фрагмент, що підвищує їх синтетичний потенціал та створює

можливості для залучення цих похідних в напрацюванні комбінаторних бібліотек нових сполук за рахунок реакцій ацилювання/алкілювання по атому Нітрогену.

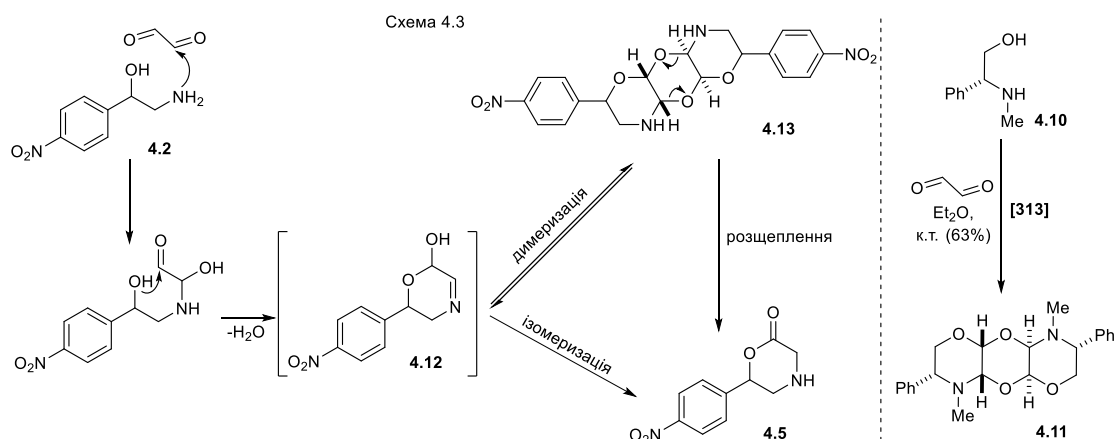
Для дослідження реакційної здатності було обрано 2-аміно-1-(4-нітрофеніл)етанол **4.2** [303-305] як модельний аміноспирт. Його взаємодія з різними «циклізуючими реагентами» дозволила одержати ряд нових оксазетероциклічних похідних **4.3-4.8**. 1,3-Оксазолідин-2-он **4.3** утворюється як при дії CDI на вихідний аміноспирт **4.2**, так і при взаємодії з диметилкарбонатом, проте останній метод дає кращі результати (виходи до 60%). Раніше відомі методи синтезу (сплавлення 2-(4-нітрофеніл)оксирану з сечовиною без розчинника, а також кип'ятіння вихідних реагентів в диметилформаміді) приводять до цільового продукту **4.3** з виходами в межах 7-30% [306], крім того, утворюється домішка регіоізомерного оксазолідинону зі структурою **4.3а**. Мікрохвильове опромінення суміші аміноспирту **4.2** з сечовиною в нітродетані за методикою [307] не приводить до бажаного продукту **4.3**, при цьому майже кількісно виділено вихідний аміноспирт. Реакція сполуки **4.2** з надлишком формаліну дає *біс*-оксазолідин **4.4**. Висновок про утворення *біс*-продукту **4.4** впливає зі значення гемінальної константи $^2J_{\text{H}2\text{a},\text{H}2\text{b}}$, яка дорівнює 6 Гц і відноситься до ССВ протонів групи OCH_2N . Виходячи з літературних даних, в альтернативному ізомерному продукті, який мав би структуру 1,6-діаза-3,8-діоксабіцикло[4.4.1]ундекану **4.4а**, ця КССВ повинна була б мати значення 10-13 Гц [308, 309]. Морфолін-2- і 3-они **4.5-4.7** одержано циклізацією аміноспирту **4.2** з гліюксалем, хлороацетилхлоридом та диметилацетилендикарбоксилатом (DMAD). Синтез морфолін-2,3-діону **4.8** проходить з проміжним утворенням відповідного амідоетеру щавлевої кислоти **4.9**, що встановлено дослідженням складу продуктів реакції на ранніх етапах методом ЯМР ^1H . Через 1.5 години кип'ятіння реагентів взаємне співвідношення продуктів **4.8:4.9** становить 1:2, при більш тривалій взаємодії виділяли тільки кінцевий продукт **4.8** (схема 4.2).



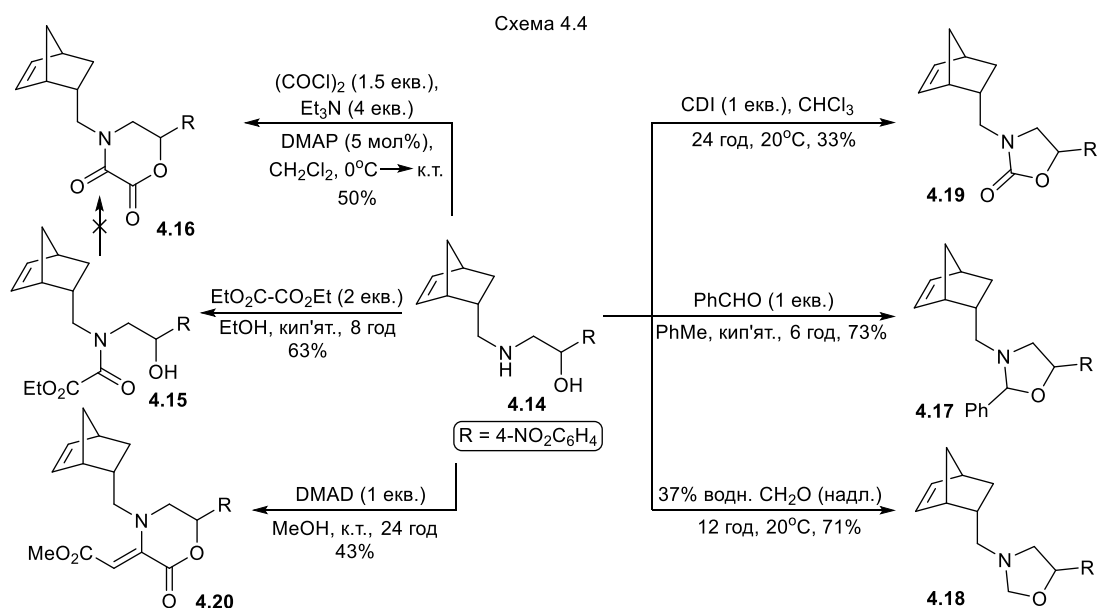
Окремого обговорення заслуговує синтез сполуки **4.5**, механізм утворення якої не настільки очевидний, як інших представлених оксазагетероциклів. На відміну від реакцій аміноспиртів з формальдегідом [310], їх реакції з гліюксалем практично не вивчались раніше [311-314]. Ми не знайшли жодного опублікованого чіткого механізму утворення морфолін-2-онів конденсацією аміноспиртів з гліюксалем. Автори [313] на прикладі реакції N-метилфенілгліцинолу **4.10** з гліюксалем показали, що за кімнатної температури утворюється сполука **4.11**. На основі цих експериментальних даних можна запропонувати наступну схему механізму утворення морфолін-2-ону **4.5**. Між гліюксалем та аміноспиртом **4.2** спочатку утворюється гідроксиімін **4.12**, який далі димеризується в циклічний етер **4.13**. В результаті термічного розщеплення останнього утворюється кінцевий продукт **4.5**. Як альтернативний варіант утворення сполуки **4.5** можна запропонувати ізомеризацію гідроксиіміну **4.12** (схема 4.3).

Оскільки оксазагетероциклічні похідні каркасних аміноспиртів практично не досліджено (див. розділ 1), деякі з вищеписаних методів випробувані на аміноспирті **4.14** [64], який включає жорсткий біциклічний норборненовий каркас. Результати експериментів свідчать про меншу загальну активність сполуки **4.14** у порівнянні з її аналогом **4.2**. Реакція з надлишком діетилноксалу приводить тільки до аміду **4.15**, а подальша циклізація у

відповідний морфолін-2,3-діон **4.16** не відбувається навіть при 36 годинному кип'ятінні.

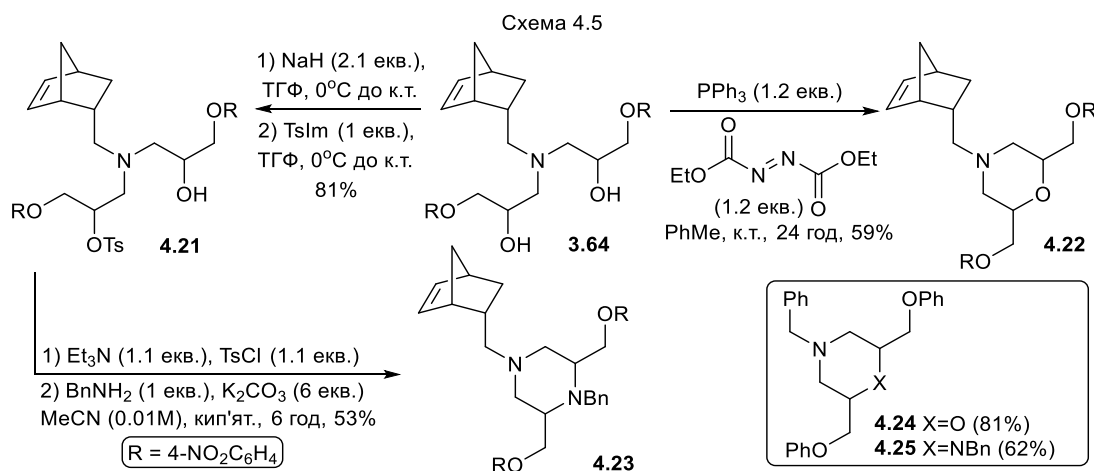


Цільовий продукт **4.16** утворюється лише при дії оксалілхлориду в присутності каталітичної кількості DMAP. Взаємодією аміноспирту **4.14** з бензальдегідом і формаліном одержано відповідні 1,3-оксазолідинові похідні **4.17** та **4.18**. У роботі [315] показано, що за наявності об'ємних замісників біля атома Нітрогену (*t*-Bu) реакція CDI з аміноспиртами інколи може приводити до їхньої дегідратації у азиридин. В нашому випадку, взаємодія каркасного аміноспирту **4.14** з CDI закінчується утворенням відповідного 1,3-оксазолідин-2-ону **4.19**. Реакція з DMAD прогнозовано дає морфолін-2-он **4.20** (схема 4.4).

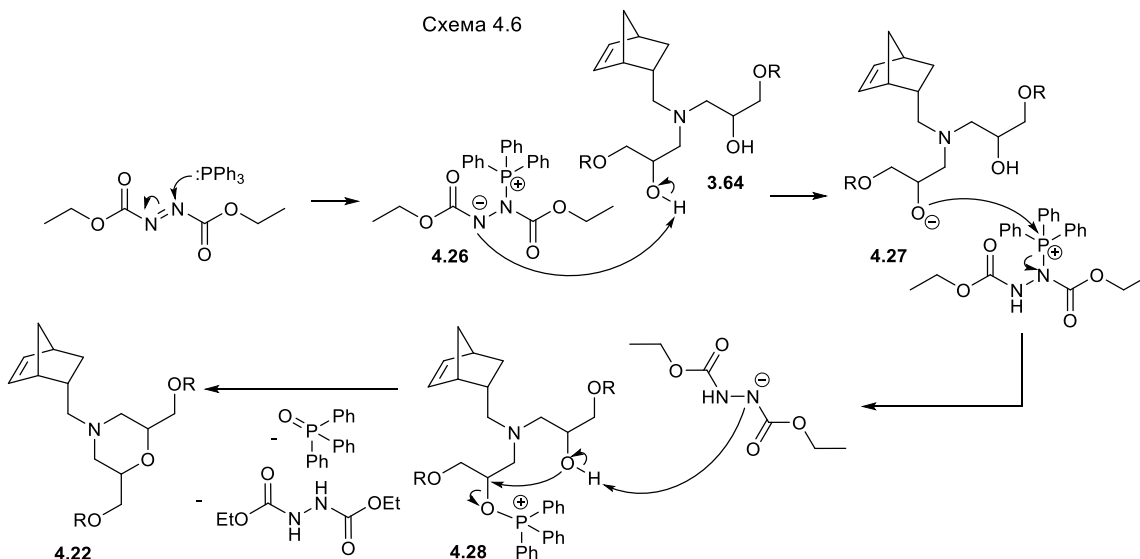


Враховуючи раніше відпрацьовану нами методику одержання каркасних амінодіолів (сполуки **3.47-3.65**, розділ 3) представляється актуальною задача розробки методу перетворення їх на відповідні морфолінові та піперазинові

похідні. На 4-нітрофенільному похідному **3.64** ($R = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$) випробувано дві методики перетворення амінодіолів на морфоліни. Послідовна дія гідриду натрію та TsIm (методика [316]) привела лише до монотозилату **4.21**, у той час як внутрішньомолекулярна циклізація за Міцунобу (методика [317]) дала цільовий морфолін **4.22** з помірним виходом. Подвійне нуклеофільне заміщення за участі відповідного дитозилату та бензиламіну дає піперазин **4.23**. Таким же чином, виходячи із амінодіолу **3.66**, одержано N-бензильні похідні **4.24**, **4.25** (схема 4.5) [207].



Вірогідний механізм утворення морфоліну **4.22** ($R = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$) включає реакцію цвіттеріону **4.26** із вихідним *сим*-амінодіолом **3.64**. Аніон **4.27** взаємодіє з (1,2-*bis*(етоксикарбоніл)гідразиніл)трифенілфосфонієм утворюючи інтермедіат **4.28**, відщеплення від якого оксиду трифенілфосфіну дає кінцевий продукт **4.22** (схема 4.6).



4.2 Гетероциклізація аміноспиртів ряду сульфолану. Синтез оксазолінів, оксазолідинів, оксазолідин-2-онів та морфолінонів [318-320]

Оскільки різноманіття сульфоланів (тіолан-1,1-діоксидів), сполучених з неароматичними 5-6 членними оксазагетероциклами відомо значно менше, ніж їх ароматичних аналогів типу **4.29** [232] (схема 4.7), в цьому підрозділі нами застосовано ряд підходів до синтезу сульфоланів, анельованих по 3,4-положенню оксазоліновим, оксазолідиновим та морфоліноновим циклом на основі *цис*- та *транс*-аміноспиртів.

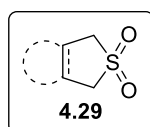
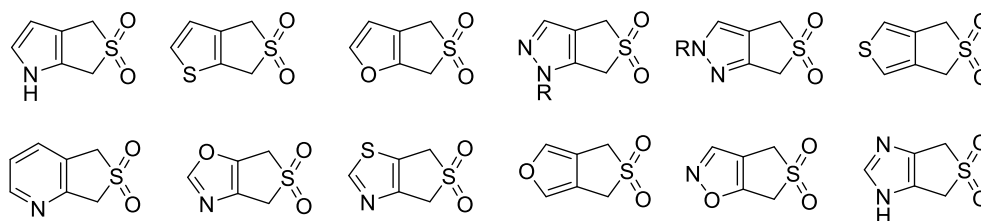
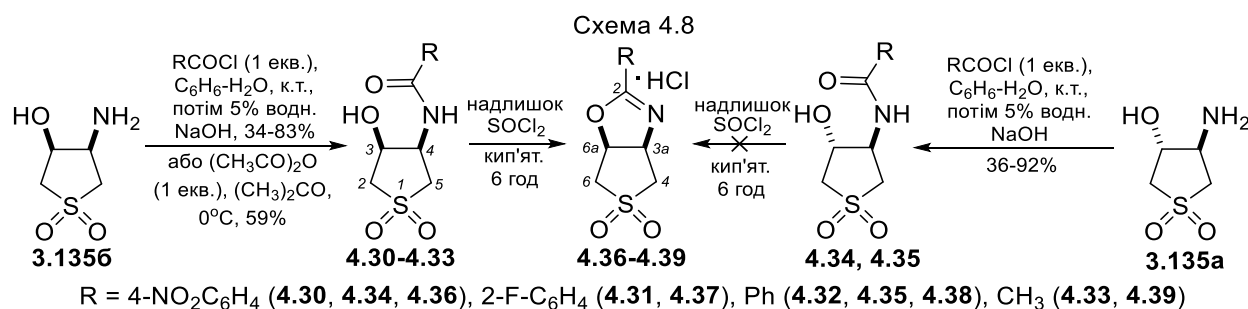


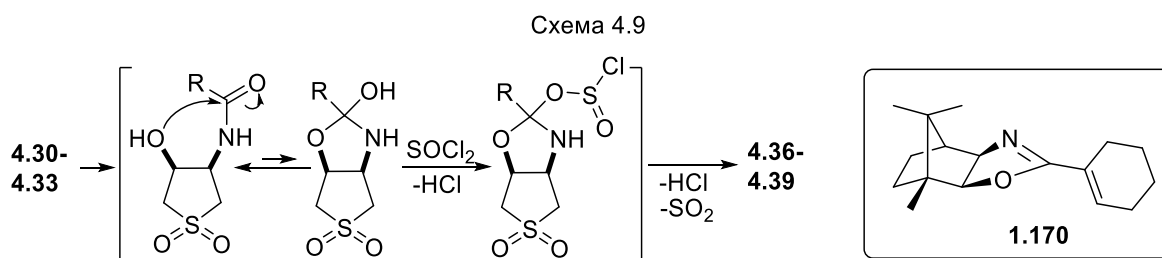
Схема 4.7



Наші первинні спроби прямої циклізації незаміщених аміноспиртів **3.135a,б** в 1,3-оксазоліні (випробувані умови [321, 322]: MeCN, ZnCl₂, MW; PhCHO, I₂, K₂CO₃, *t*-BuOH; PhCH₂OH, I₂, K₂CO₃, *t*-BuOH) не привели до одержання цільових сполук. Тоді було відпрацьовано методику синтезу монозаміщених похідних аміноспиртів та циклізацію їх в оксазоліні [319]. За рахунок проведення реакції в м'яких умовах ізомерні аміноспирти **3.135a,б** при взаємодії з хлорангідрідами карбонових кислот дають відповідні N-моноацильні похідні **4.30-4.35**. Встановлено, що при кип'ятінні в надлишку хлористого тіонілу N-моноацильні похідні *цис*-ряду **4.30-4.33** утворюють відповідні гідрохлориди оксазолінів **4.36-4.39** з кількісними виходами, тоді як моноаміди *транс*-ряду **4.34, 4.35** не циклізуються (схема 4.8).



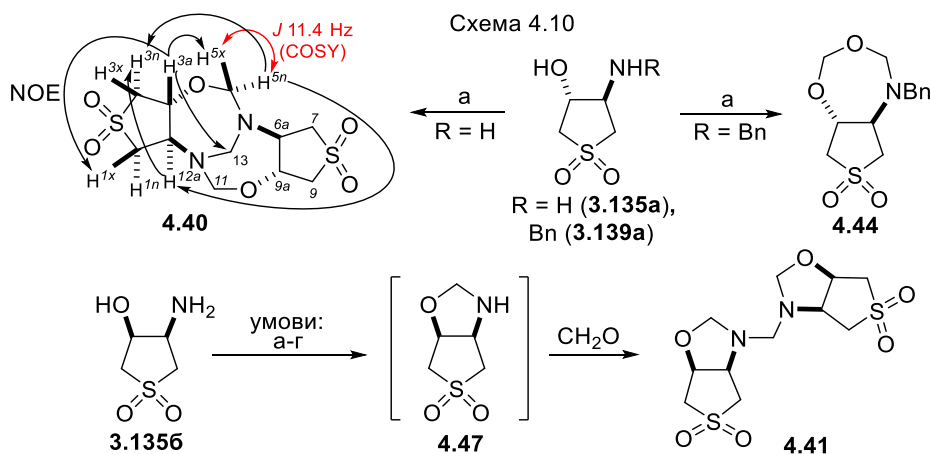
На нашу думку, замикання оксазолінового циклу в N-моноацильних похідних *цис*-аміноспиртів включає атаку гідроксильної групи по електрофільному центру карбонільного фрагмента з подальшим відщепленням води (цьому сприяє наявність надлишку хлористого тіонілу) і замиканням оксазолінового циклу як показано нижче на схемі 4.9. Такий шлях узгоджується як із стереохімією кінцевих продуктів, так і з даними авторів [323], які досліджували термальну циклізацію гідроксиамідів, а також під дією оксиду Фосфору. Автори [129] використовували хлороксид Фосфору як водовіднімаючий агент у синтезі каркасного оксазоліну **1.170** з відповідного *цис*-N-моноацильного похідного (див. також розділ 1, схема 1.55).



В єдиній роботі [324] автори провели ряд спроб анелювання сульфоланового циклу 1,3-оксазолідиновим, однак спектральні підтвердження структури продуктів не були наведені. Більше того, літературні дані вказують на суттєву фрагментарність досліджень, присвячених синтезу сульфоланів, анелюваних по 3,4-положенню будь-якими п'ятичленими гетероциклами. З цієї точки зору представляє значний інтерес розробка методів синтезу нових гексагідротієно[3,4-*d*][1,3]оксазол-5,5-діоксидів.

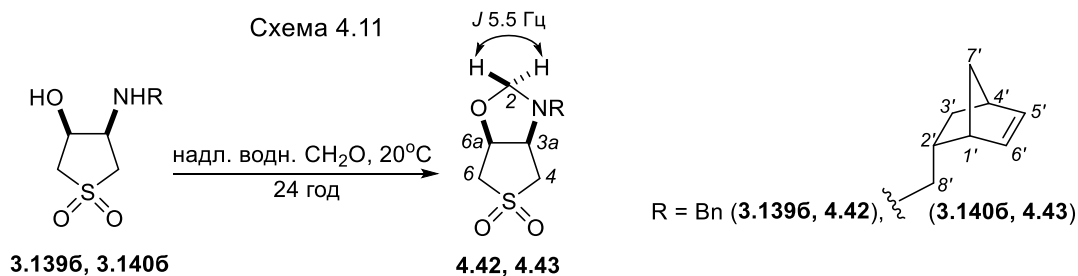
Для дослідження впливу структури вихідних речовин на здатність до утворення оксазолідинів обрано аміноспирти **3.135а,б**, **3.139а,б**, **3.140б** та проведено їх реакції з формаліном та його синтетичними еквівалентами, згенерованими *in situ* за методиками [320, 325]. Так, в результаті взаємодії *транс*-4-амінотетрагідротіофен-3-ол-1,1-діоксиду **3.135а** з формаліном виділено продукт, у спектрі ЯМР ^1H якого знаходиться синглет при 4.49 м.ч., який можна віднести або до сигналу групи NH оксазолідину, або до метиленових протонів групи NCH_2N сполуки **4.40**. При додаванні

трифтороцтової кислоти даний сигнал не змінює свого положення, що не характерно для протонів групи NH, також відсутній обмін протонів при додаванні дейтероводи. У спектрі АРТ є сигнал в характерній для метиленової групи NCH₂N області (69.57 м.ч.), що підтверджує утворення сполуки **4.40** (схема 4.10). У спектрі ЯМР ¹H є два чітких дублета (4.37 та 4.22 м.ч.) фрагмента NCH₂O з КССВ 11.4 Гц, що повністю узгоджується з літературними даними, згідно яких для схожих 1,6-діаза-3,8-діоксабіцикло[4.4.1]ундеканів ця константа повинна мати значення у межах 10-13 Гц [308, 309]. Будову сполуки **4.40** додатково підтверджено даними спектрів COSY, HSQC та NOE (рис. А.43-46). Найбільш важливі NOE-кореляції показано стрілками на схемі, червоною стрілкою показана ключова COSY-кореляція (DMSO-*d*₆, 400 МГц).



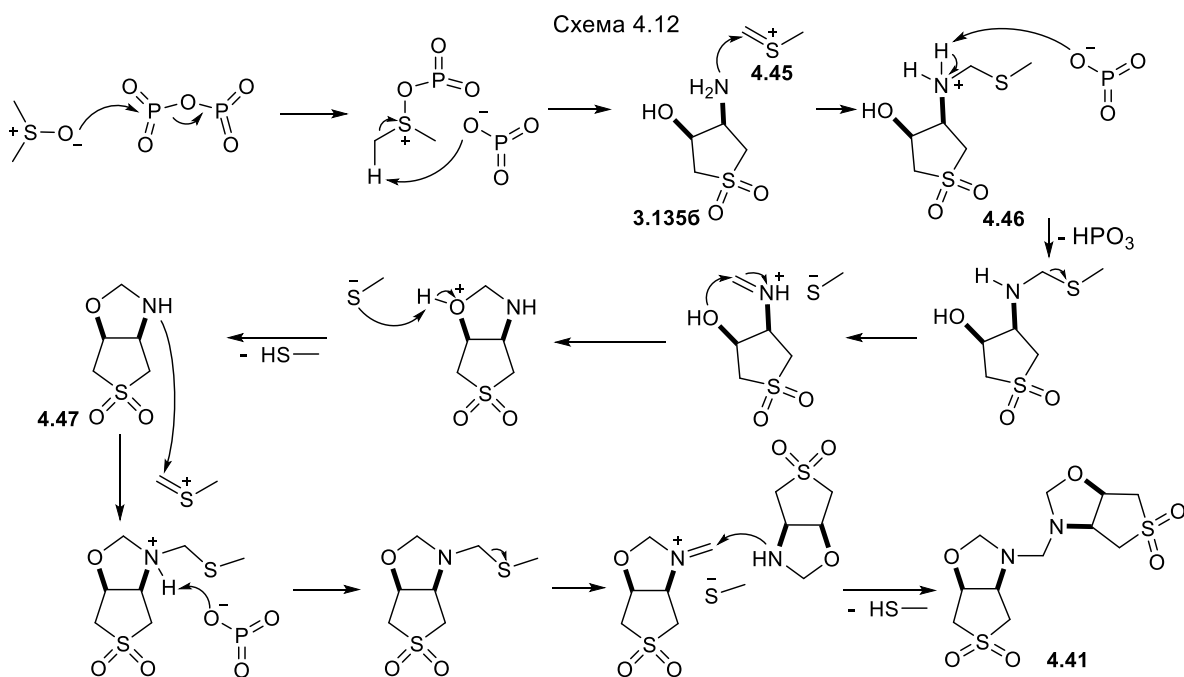
Умови: а) надл. водн. CH₂O, 20°C, 24 год; б) надл. водн. CH₂O, 5°C, 24 год; в) P₂O₅ (2 екв.), ДМСО, MW (100 W), 10 хв.; г) P₂O₅ (2 екв.), ДМСО, ультразвук, 15 хв.

Нами знайдено, що на відміну від заміщених *цис*-аміноспиртів **3.1356**, **3.1396**, **3.1406**, які легко утворюють очікувані оксазолідини **4.41-4.43** (рис. А. 47), *транс*-орієнтація замісників у сполуках **3.135a**, **3.139a** перешкоджає замиканню п'ятичленного (оксазолідинового) циклу. В останньому випадку виділено продукти **4.40**, **4.44**, які включають більш конформаційно рухливі семичленні цикли (1,3,5-діоксазепановий та 1,3,5-оксадіазепановий) (схема 4.10, 4.11). В цілому, отримані нами результати узгоджуються і доповнюють дані авторів [310], які на різноманітних похідних аміноетанолу, а також аміноспиртах циклопентанового та циклогексанового ряду показали основні закономірності їх циклізацій під дією формальдегіду.

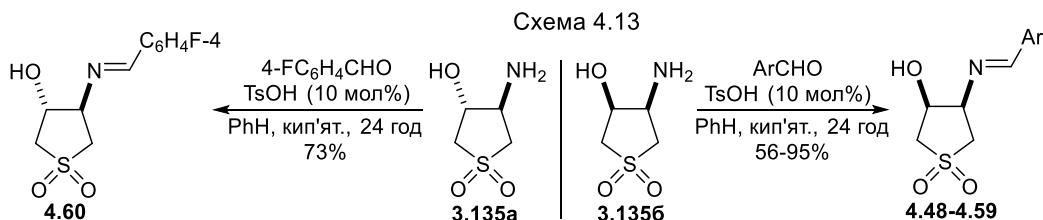


Спроби синтезу С²-заміщених оксазолідинів на основі каркасного *цис*-аміноспирту **3.1406** та 4-бром-/4-нітробензальдегіду в умовах тривалого кип'ятіння реакційної маси з насадкою Діна-Старка (бензол, кат. TsOH) виявилися невдалими. В усіх випадках одержано виключно вихідні речовини.

На нашу думку, додаткового обговорення заслуговує механізм синтезу сполуки **4.41** в умовах *c-d* (схема 4.10). Оксид фосфору (V) виступає в ролі "активатора ДМСО" і сприяє утворенню сульфонієвого іону **4.45** як показано в [325, 326]. Ймовірний механізм утворення продукту **4.41** можна представити наступним чином: *цис*-аміноспирт **3.1356** атакує сульфонієвий іон **4.45**, утворюючи при цьому амонійну сіль **4.46**, відщеплення від якої метафосфатної кислоти та метилмеркаптану дає проміжний оксазолідин **4.47**. Наступний каскад аналогічних процесів приводить до кінцевого продукту – *біс*-оксазолідину **4.41** (схема 4.12).



Продовжуючи дослідження методів синтезу сульфоланів, анельованих 1,3-оксазолідиновим фрагментом, ми провели реакції ізомерних аміноспиртів **3.135а,б** з ароматичними альдегідами із замісниками різної електронної природи в різних положеннях бензольного кільця. Встановлено, що в результаті цієї взаємодії утворюються *E*-іміни **4.48-4.60** (схема 4.13).



Ar = Ph (**4.48**), 4-FC₆H₄ (**4.49**), 4-BrC₆H₄ (**4.50**), 4-NO₂C₆H₄ (**4.51**), 4-EtOC₆H₄ (**4.52**), 2-ClC₆H₄ (**4.53**), 2-NO₂C₆H₄ (**4.54**), 2-Cl-6-FC₆H₃ (**4.55**), 2,6-F₂C₆H₃ (**4.56**), 4-NMe₂C₆H₄ (**4.57**), 4-MeOC₆H₄ (**4.58**), 2-OHC₆H₄ (**4.59**)

У зв'язку з тим, що іміни в розчинах можуть існувати в декількох таутомерних формах, нами було детально досліджено спектри ЯМР ¹H, ¹³C, ¹⁹F, COSY, HSQC та NOE в різних розчинниках для 4-фторфенільного похідного **4.49**. Встановлено, що у розчині дейтерохлороформу існує рівновага таутомерних форм *E*-іміну **4.49а** з його двома циклічними С-2 епімерами **4.49б,в**, вміст яких можна оцінити як 47%, 30% і 23% відповідно (рис. 4.1, 4.2). Кожній з них відповідає свій сигнал ядра атома фтору в спектрі ЯМР ¹⁹F (-107.3, -112.9 та -113.6 м.ч. відповідно) сполуки **4.49** (рис. 4.1). При цьому, згідно даних ЯМР ¹H, та ж сполука **4.49** в розчині дейтеродиметилсульфоксиду майже виключно (близько 95%) представлена формою **4.49а** з ключовим сигналом азометинового протона N=CH при 8.35 м.ч. (рис. 4.3). Роль розчинника у кільцево-ланцюговій рівновазі *вісц*-гідроксиімінів досліджено у ряді робіт [124, 327, 328]. Існування таутомерної рівноваги саме у розчинах дейтерохлороформу пояснюють 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 атому Карбону C=N фрагмента.

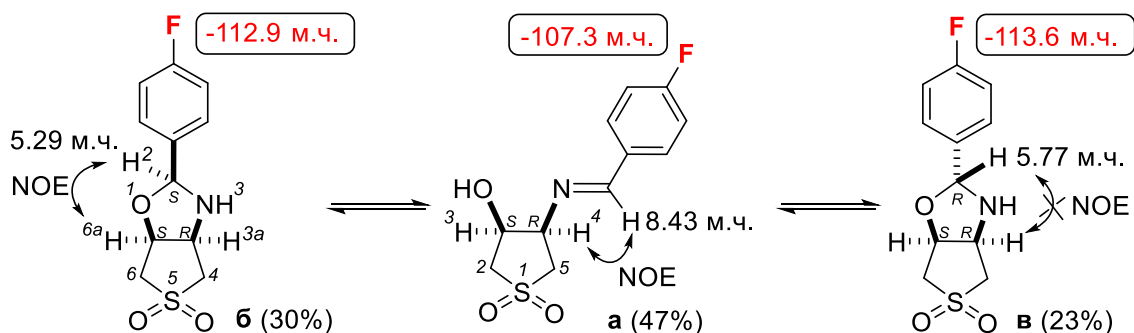


Рис. 4.1 Вміст таутомерних форм **a-v** іміну **4.49** в розчині дейтерохлороформу та ключові NOE кореляції за даними ЯМР (25°C)

З метою оцінки впливу електронного ефекту замісника у бензеновому ядрі на співвідношення таутомерних форм типу **a-v** досліджено спектри ЯМР ^1H *цис*-імінів **4.48**, **4.49**, **4.51**, **4.56** та **4.58** у розчині дейтерохлороформу. Наші експерименти чітко вказують на збільшення вмісту циклічних форм (сумарний вміст форм **b** і **v**) при збільшенні електроноакцепторних властивостей замісника в *para*-положенні циклу (табл. 4.1). Очевидно, зростання електроноакцепторних властивостей замісника приводить до підвищення електрофільності реакційного центра (атома Карбону зв'язку $\text{C}=\text{N}$) і, відповідно, полегшення атаки по ньому близькорозташованої гідроксильної групи. Додатковим підтвердженням цього факту мав би бути продукт між аміноспиртом **3.1356** та 2,4,6-тринітробензальдегідом, але у відповідній реакції нами виділено лише вихідні речовини.

Таблиця 4.1

Склад таутомерних сумішей (мольн. %) для сполук **4.48**, **4.49**, **4.51**, **4.56**, **4.58** у розчині дейтерохлороформу за даними спектрів ЯМР ^1H (25°C) та відповідні σ -константи Гаммета

| Тауто-мер | 4.51 | 4.56 | 4.49 | 4.48 | 4.58 |
|-------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| a (імін) | 11 | 30 | 47 | 49 | 90 |
| b (цикл) | 48 | 36 | 30 | 28 | 7 |
| v (цикл) | 41 | 34 | 23 | 23 | 3 |
| КГ ($\sigma_{\text{пара}}$) | 0.81 | — | 0.15 | 0 | -0.28 |

Цікавим представляється дослід з випарюванням у вакуумі дейтерохлороформного розчину таутомерної суміші продуктів **4.49а-в** з подальшим розчиненням одержаного сухого залишку в дейтеродиметилсульфоксиді та дослідження співвідношення продуктів методом ЯМР. Чи перетворюється суміш продуктів **4.49а-в** на чистий імін **4.49а** при такій послідовності дій? Результати такого дослідження представлено на рис. 4.4. Вони вказують на зменшення долі циклічних (оксазолідинових) форм з часом (30 хв. → 24 год. → 5 діб) та, відповідно, збільшення долі іміну в суміші по мірі її витримування у розчині дейтеродиметилсульфоксиду (63% → 77% → 79%). Відзначимо однак, що повного перетворення оксазолідинових форм на чистий імін не відбувається навіть при тривалому часі реакції.

Вимірювання спектрів ЯМР ^1H , ^{13}C та ^{19}F для ізомерного продукту **4.60** в розчині дейтерохлороформу очікувано показує наявність виключно однієї імінної форми (рис. 4.2) з відповідним сигналом ядра ^{19}F при -107.2 м.ч. На відміну від свого геометричного ізомеру **4.49**, імін **4.60** не схильний до таутомерних перетворень ні у розчині дейтерохлороформу, ні у розчині дейтеродиметилсульфоксиду (рис. 4.2, 4.3). Імовірно, причиною цього є певні просторові перешкоди, які мають місце при циклізації *транс*-3,4-дизаміщених сульфоланів.

Відомо, що уведення замісника до атома Нітрогену аміноспирту, а також заміна альдегіду на кетон веде до стабілізації циклічної форми продукту реакції [124, 327]. Однак, у нашому випадку, всі спроби одержати продукт між N-заміщеними *цис*-аміноспиртами сульфоланового ряду **3.1396**, **3.1406** та ароматичними альдегідами, а також незаміщеним *цис*-аміноспиртом **3.1356** та метилфенілкетонном виявилися невдалими (після 72 год кип'ятіння за даними ПМР у реакційній масі присутні лише вихідні речовини).

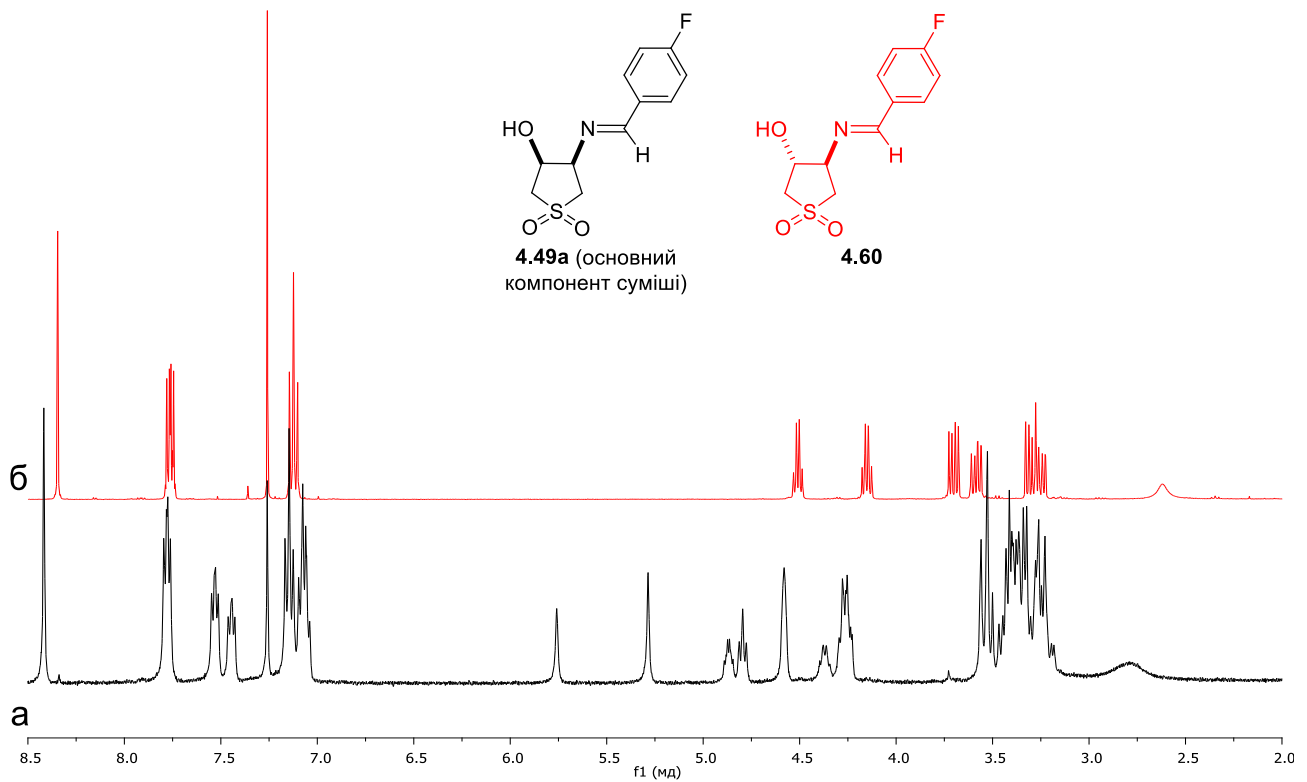


Рис. 4.2 Спектри ЯМР ¹H імінів *цис*-**4.49a** (а) та *транс*-**4.60** (б) (CDCl₃, 400 МГц)

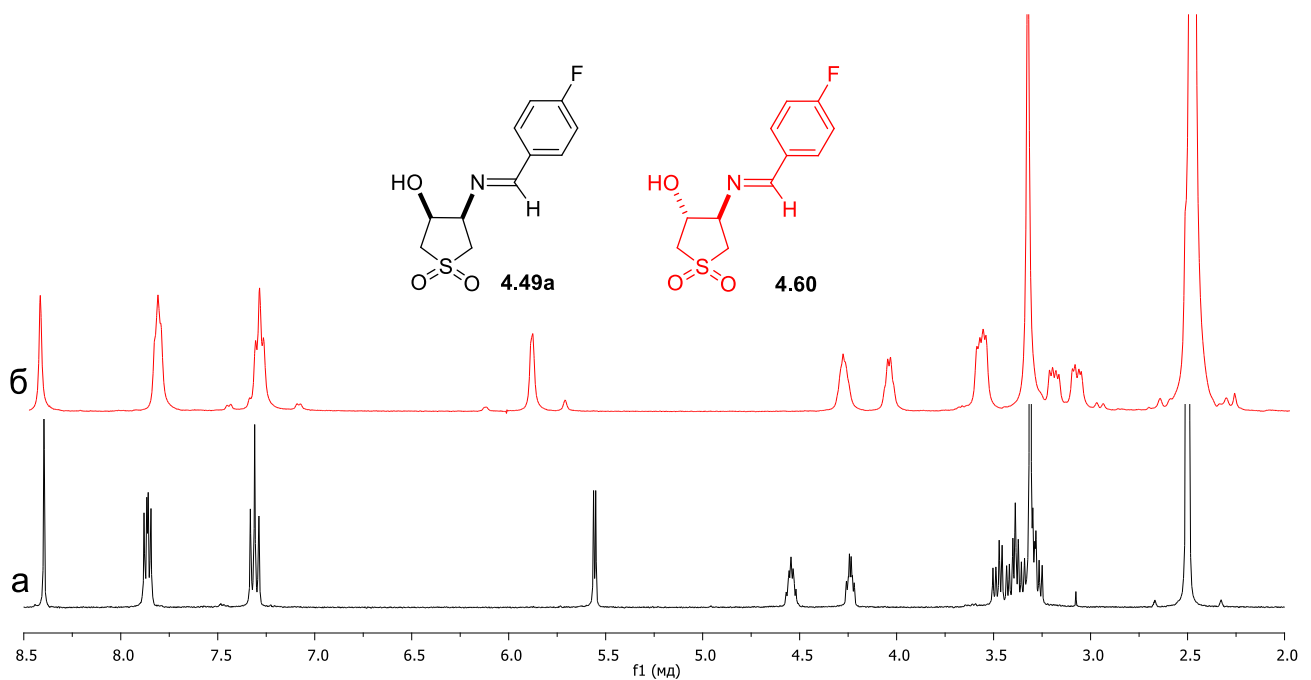


Рис. 4.3 Спектри ЯМР ¹H імінів *цис*-**4.49a** (а) та *транс*-**4.60** (б) (DMSO-*d*₆, 400 МГц)

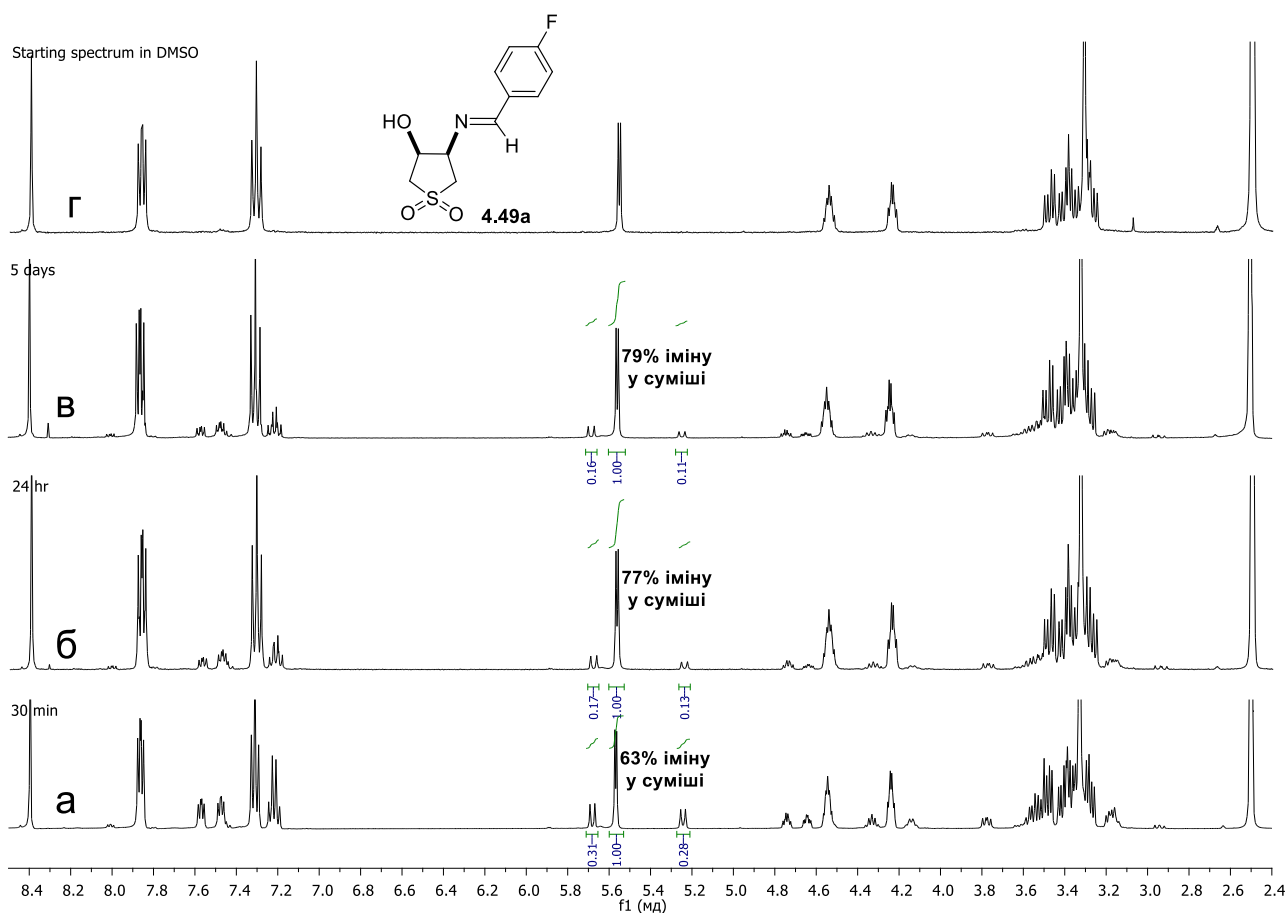
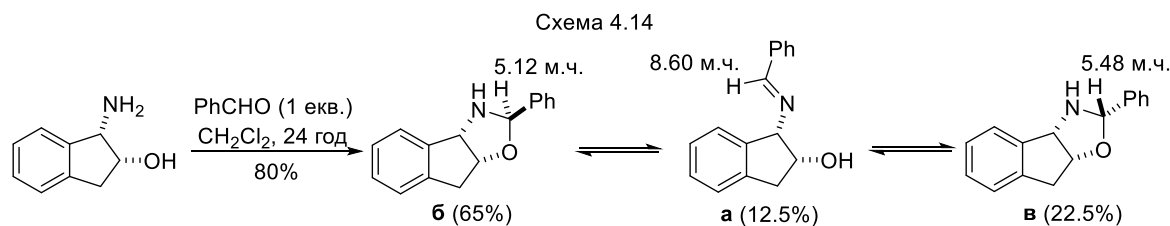
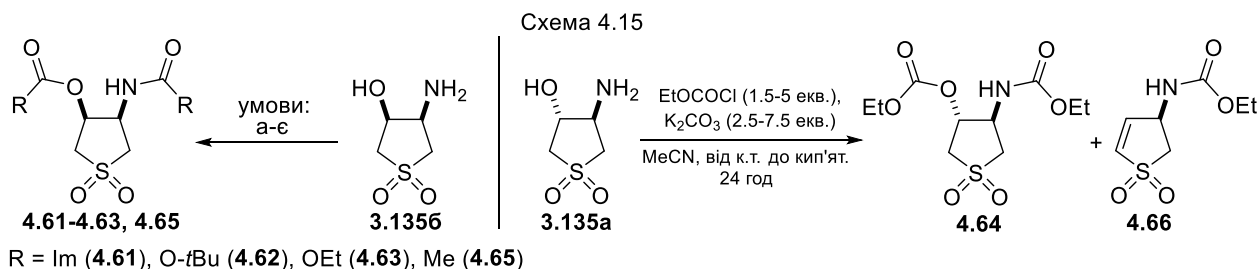


Рис. 4.4 Спектри ЯМР ^1H , виміряні після випарювання CDCl_3 -розчину таутомерної суміші продуктів **4.49а-в** та перерозчинення її у $\text{DMSO-}d_6$. Спектри отримано при 25°C через вказані промішки часу після розчинення у $\text{DMSO-}d_6$: (а) – 30 хв., (б) – 24 год., (в) – 5 діб, (г) – еталонний спектр *цис*-іміну **4.49а**

Наші висновки ґрунтуються на детальному вивченні сукупності спектрів ЯМР продуктів **4.48-4.60**, виміряних у різних розчинниках та у порівнянні їх з даними, отриманими у роботі [124] для *цис*- і *транс*-аміноциклогексанолів (оскільки вони є найближчими із описаних у літературі аналогів наших аміноспиртів, див. розділ 1, схема 1.51). Відзначимо також, що нещодавно (2016 р.) в індановому ряді було отримано схожі результати. Показано, що у розчині CDCl_3 оксазолідину ряду аміноінданолу існує рівновага трьох таутомерних форм **а-в** з домінуючим вмістом циклічних форм [329] (схема 4.14).

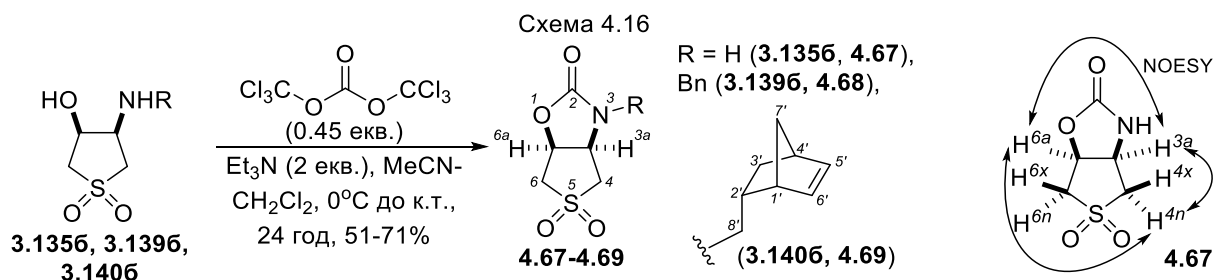


В ході розробки умов синтезу 1,3-оксазолідин-2-онів ряду сульфолану нами досліджено взаємодію ізомерних аміноспиртів **3.135a,б** з широким колом «циклізуючих реагентів», таких як сечовина, N,N-карбонілдіімідазол (CDI), диметилкарбонат, Вос-ангідрид, оцтовий ангідрид, етилхлорформат та трифосген. Із сечовиною ((NH₂)₂CO (1 екв.), CH₃NO₂, MW (650 Вт), 15 хв.) та диметилкарбонатом (Me₂CO₃ (1.25-3 екв.), NaOMe (10 мол%), PhH, кип'ятіння, 24 год. або Me₂CO₃ (55 екв.), кип'ятіння, 24 год.) реакція не відбувається взагалі, а при взаємодії з CDI, Вос-ангідридом, етилхлорформатом та оцтовим ангідридом утворюються відповідні *бис*-похідні **4.61-4.65** та в ряді випадків продукт **4.66** (до 15%), шляхом відщеплення моноетилкарбонату в сильно основному середовищі [330] (схема 4.15). Окрім спектрів ЯМР на утворення *бис*-похідних **4.61-4.65** чітко вказують їх мас-спектри з відповідними піками [M*+Na⁺].

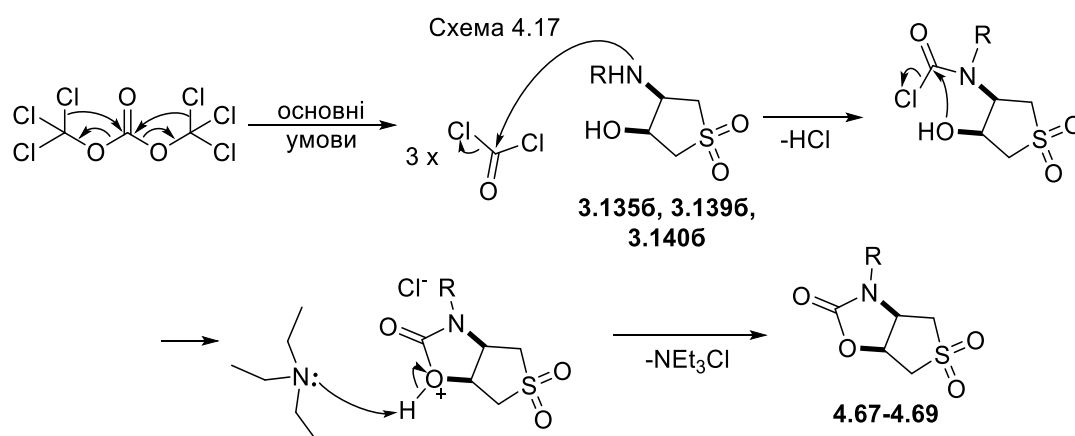


Умови: а) CDI (1 екв.), MeCN або CH₂Cl₂, кип'ят., 8 год; б) Вос₂O (1.0-1.2 екв.), CH₂Cl₂, Et₃N (1.0-1.2 екв.), к.т.; в) EtOCOC1 (5 екв.), K₂CO₃ (7.5 екв.), ТГФ, кип'ят., 12 год; г) EtOCOC1 (1 екв.), NaH (1.2 екв.), ТГФ, кип'ят., 12 год; д) EtOCOC1 (5 екв.), K₂CO₃ (7.5 екв.), MeCN, к.т.; е) EtOCOC1 (1.5 екв.), K₂CO₃ (2.5 екв.), MeCN, кип'ят., 24 год; є) Ac₂O (1.3 екв.), піридин, кип'ят., 40 год.

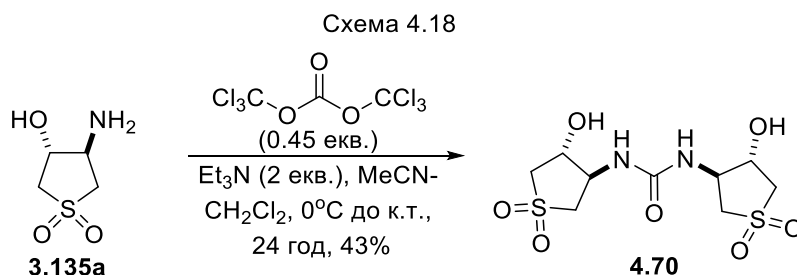
Цільові оксазолідинони **4.67-4.69** (рис. А.48) вдалося одержати лише при дії на відповідні *цис*-аміноспирти **3.135б**, **3.139б**, **3.140б** найбільш сильного карбонілюючого реагенту – трифосгену. *Цис*-орієнтацію гетероатомів підтверджено на прикладі сполуки **4.67** вивченням її спектра NOESY (DMSO-*d*₆, 400 МГц) (схема 4.16).



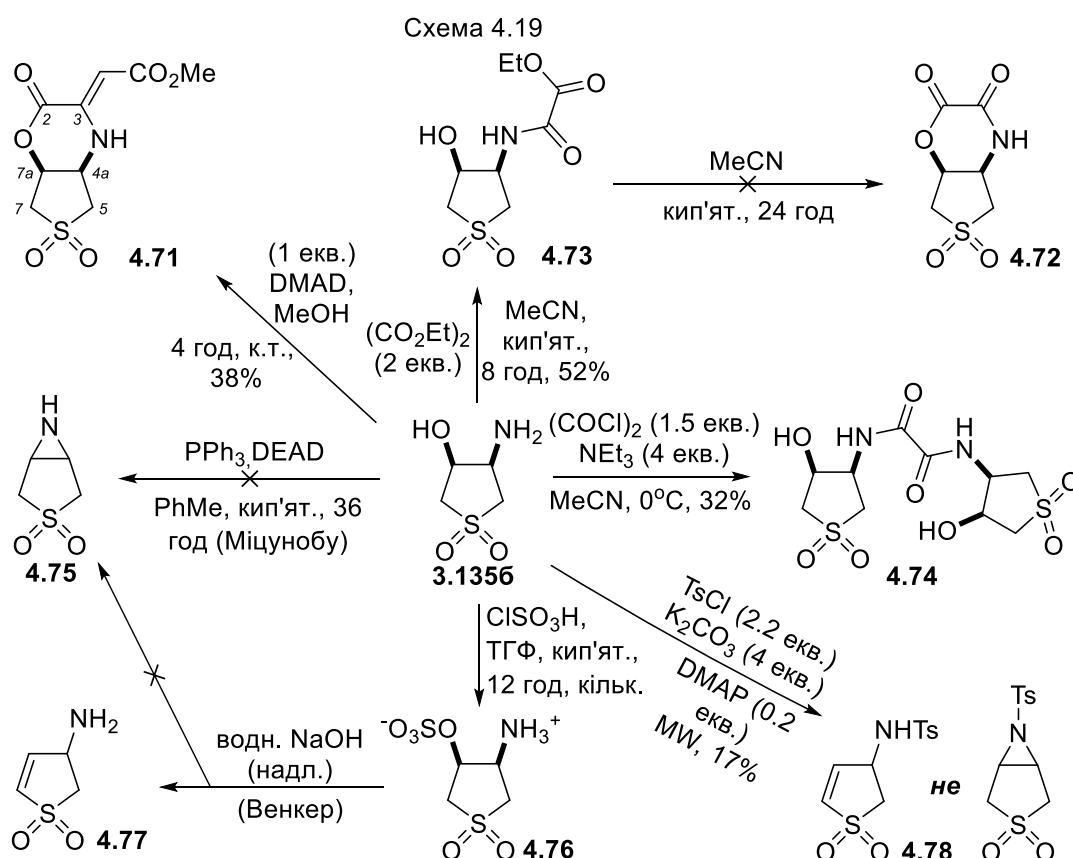
Як не дивно, ми не зустріли в літературі жодних чітких уявлень про механізм цієї гетероциклізації. На нашу думку, механізм утворення оксазолідин-2-онів під дією трифосгену полягає у наступному: в присутності органічних основ молекула трифосгену легко розкладається на фосген (описано у [331]), який діє *in situ* на аміногрупу, утворюючи при цьому відповідні карбамоїлхлориди. Останні внутрішньомолекулярно взаємодіють з гідроксильною групою, при цьому її просторова орієнтація сприяє даній циклізації як показано нижче на схемі 4.17.



Непрямим підтвердженням цього механізму може бути одержання нами відповідної сечовини **4.70** (з молекулярним піком m/z 328.0 у мас-спектрі) в реакції трифосгену з *транс*-аміноспиртом **3.135a** (схема 4.18). Очевидно, у даному випадку міжмолекулярна реакція проміжного карбамоїлхлориду з вихідним аміноспиртом домінує над внутрішньомолекулярною циклізацією. Таким чином, наші експерименти підтверджують ключову роль напруженості у формуванні сполучення двох п'ятичленних гетероциклів по *транс*-типу, який на практиці реалізується вкрай рідко.



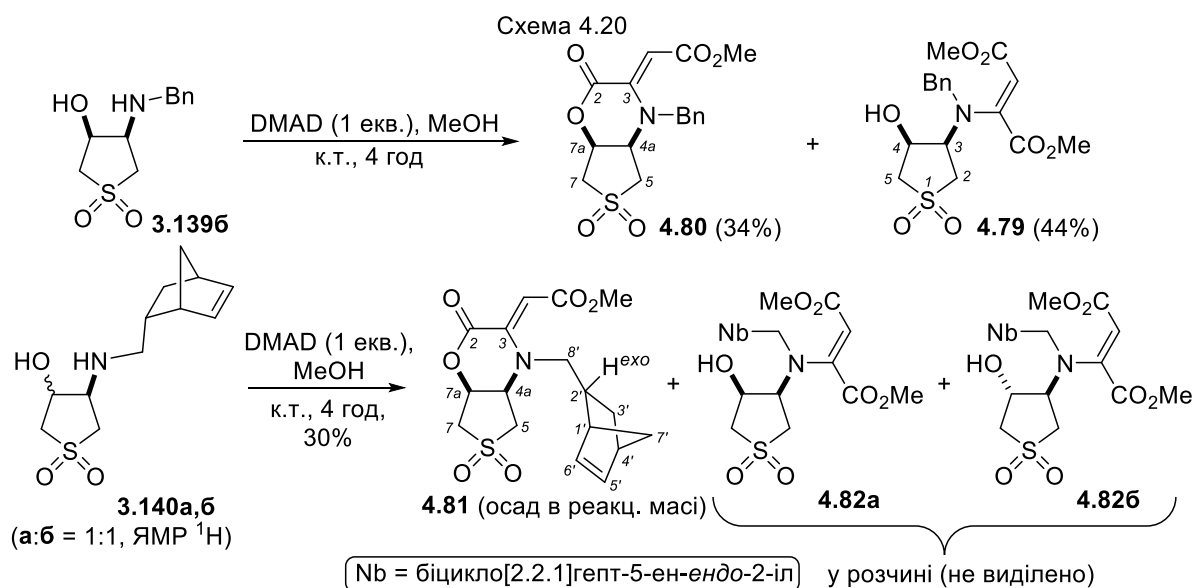
З усіх випробуваних нами методів функціоналізації *цис*-аміноспирту **3.1356** в морфоліни та азиридини лише реакція з DMAD приводить до утворення циклічного продукту – відповідного морфолін-2-ону **4.71**. Спроби синтезувати морфолін-2,3-діон **4.72** на основі похідних шавлевої кислоти закінчуються утворенням або амідоестеру **4.73**, або діаміду **4.74**. Невдалими виявилися спроби синтезувати 3,4-азиридиносульфан **4.75** як модифікованим методом Венкера, виходячи з солі **4.76** [332] (при цьому утворюється лише 4-аміносульфолен-2 **4.77**), так і циклізацією за Міцунобу [40] (схема 4.19).



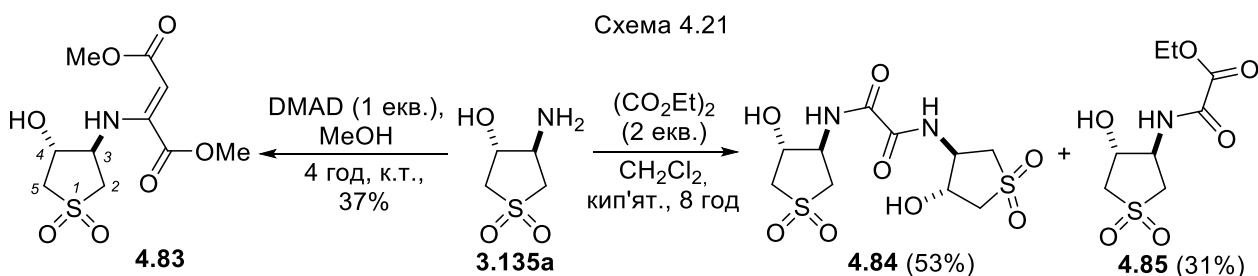
Відомий *one-pot* метод синтезу Ts-азиридинів із аміноспиртів обробкою останніх тозилхлоридом у присутності поташу та DMAP при мікрохвильовому опроміненні [333] в нашому випадку дає лише монотозилат **4.78**. Очевидно,

утворення останнього можна пояснити легким відщепленням TsOH від проміжного N,O-дитозилату в основних умовах (схема 4.19).

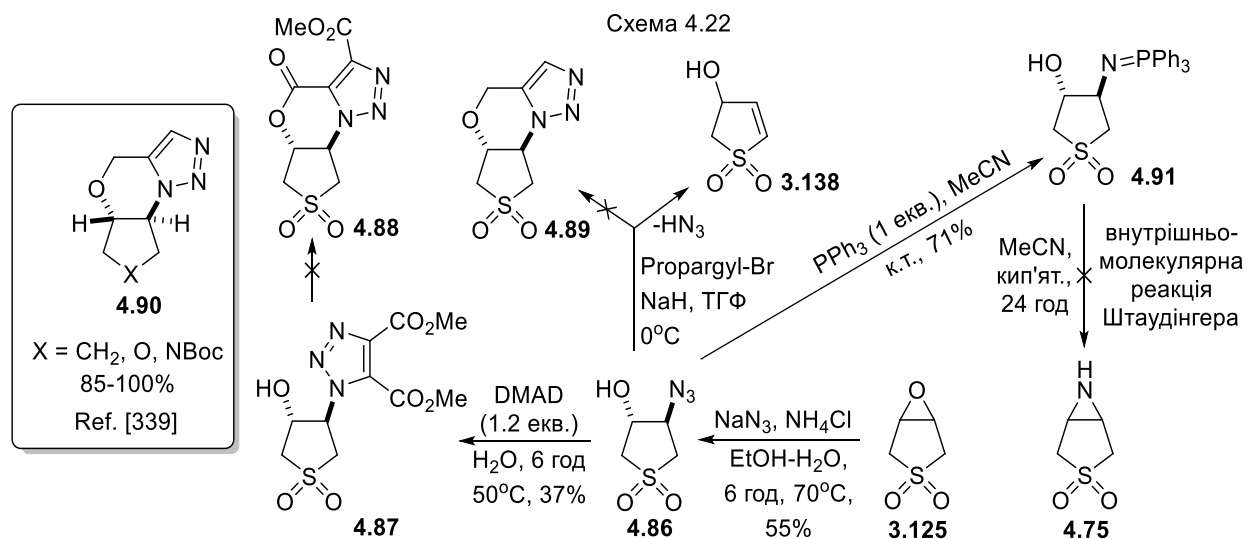
На бензильному *цис*-аміноспирті **3.1396** (рис. А.17) ми показали можливість виділення як проміжного продукту **4.79**, так і кінцевого морфолін-2-ону **4.80** (рис. А.49), завдяки істотно різній розчинності цих продуктів у реакційній масі. Невелика розчинність морфолін-2-онів в реакційній масі привела нас до ідеї одержання їх прямо із суміші *цис*- і *транс*-ізомерних аміноспиртів без виділення інших продуктів. Дійсно, використання неочищеної суміші каркасних аміноспиртів **3.140а,б** приводить до спектрально чистого морфолін-2-ону **4.81** з виходом 30% (вся процедура займає близько 4 годин). Продукти **4.82а,б** залишаються у розчині (схема 4.20). Літературний пошук показує, що сполуки **4.71**, **4.80** та **4.81** є першими представниками сульфоланів, аннелюваних морфоліновим циклом. Таким чином, нами вперше синтезовано представники нової тієно[3,4-*b*][1,4]оксазін-6,6-діоксидної системи.



Реакційна здатність *транс*-ізомерного аміноспирту **3.135а** в реакціях з DMAD та діетилоксалатом прогнозовано відрізняється від *цис*-ізомеру **3.135б**. При цьому нами виділено лише відповідні продукти **4.83-4.85** (схема 4.21).



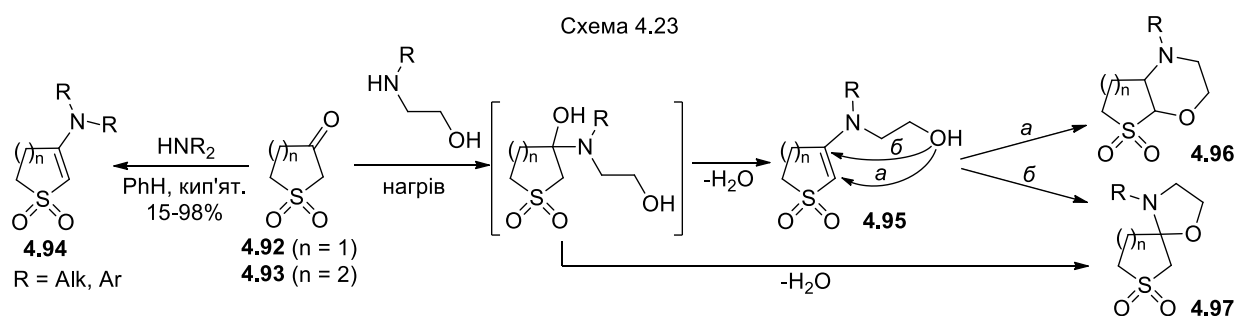
Виходячи з продукту азидолізу **4.86** (рис. А.50-52) [334, 335] епоксиду **3.125** ми продовжили спроби синтезу морфолінових та азиридинових похідних. Реакція азидоспирту **4.86** з DMAD дає триазол **4.87** (рис. А.53-55), циклізація якого у морфолін-2-он **4.88** не відбувається в жодних відомих з літератури умовах для реакцій цього типу (PhMe, кип'ятіння; PhMe, DIPEA, кип'ятіння; NaH, ТГФ, кип'ятіння). Перспективним методом синтезу нової 5а,6,8,8а-тетрагідро-4H-гієно[3,4-*b*][1,2,3]триазоло[1,5-*d*][1,4]оксазин-7,7-діоксидної системи **4.89** представляється доміно-реакція алкілювання азидоспирту **4.86** пропаргілбромідом з наступною 1,3-диполярною внутрішньомолекулярною *s*іс-циклізацією за Хьюсеном (Azide-Alkyne Huisgen Cycloaddition) [336, 337, 338]. На жаль, ця реакція, яка добре працює на менш напружених системах **4.90** [339], у нашому випадку привела лише до одержання гідроксисульфолону **3.138** шляхом елімінування HN_3 з молекули **4.86** під дією основи. Синтез азиридинів за внутрішньомолекулярною реакцією Штаудінгера [340] в нашому випадку зупиняється лише на стадії утворення проміжного імінофосфрану **4.91** (рис. А.56-58) (схема 4.22).



Таким чином, ми показали, що синтез 3-6 членних оксагетероциклів, конденсованих з сульфолановим по 3,4-положенню, виходячи з *цис*- та *транс*-3,4-дизаміщених сульфоланів, має ряд особливостей. Це, по-перше, стеричні перешкоди до утворення напружених (азиридиновий) та конформаційно-ригідних циклів (морфолін-2-оновий, морфолін-2,3-діоновий, 1,3-оксазоліновий, 1,3-оксазолідин-2-оновий) і, по-друге, наявність у вихідних сполук активних СН-кислотних центрів (α -положення сульфоланового гетероциклу). Останні в умовах основно-каталізованих циклізацій часто сприяють утворенню похідних 2-сульфолену (сполуки **3.138**, **4.77**, **4.78**).

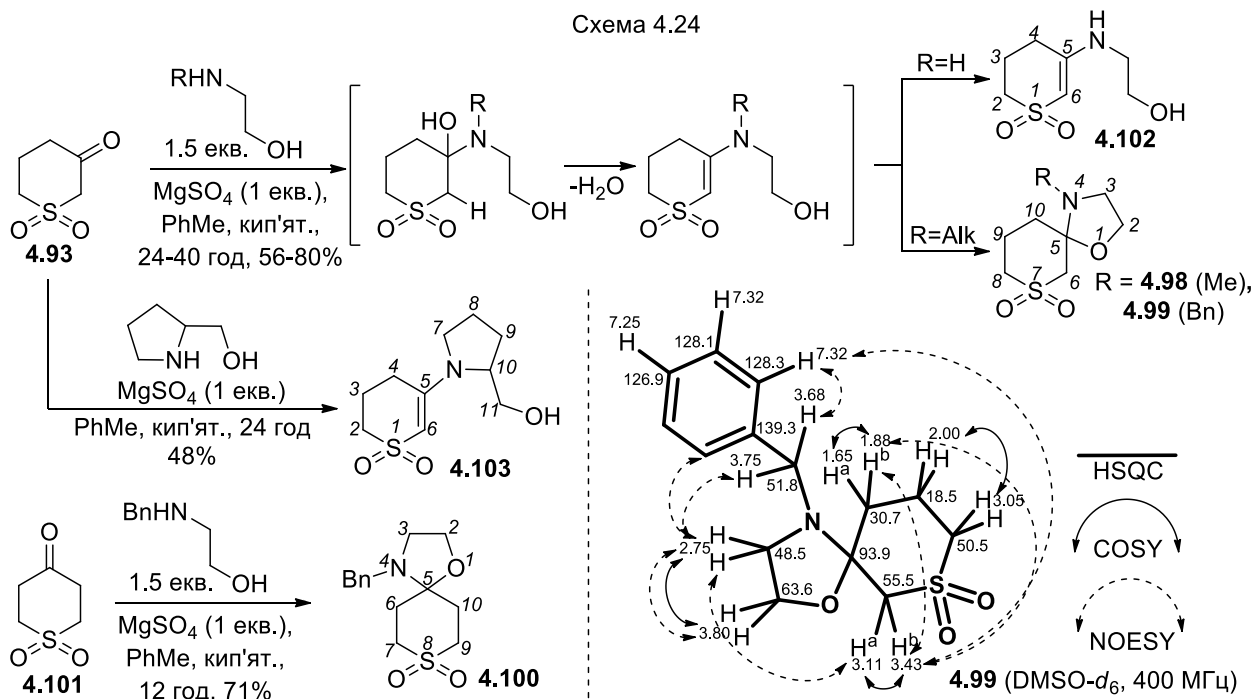
4.3 Реакції віцинальних аміноспиртів з кетосульфонами – метод синтезу нових спіросистем [341]

Відомо, що циклічні та ациклічні β -кетосульфони є цінним стартовим матеріалом для синтезу багатьох гетероциклів, таких як піридини, піразоли, бензотіазоли, дигідропіридини, дигідропіридазини, піримідинони, тіофени, тіопірани тощо [342-346]. В реакціях з широким колом первинних та вторинних амінів β -кетосульфони (наприклад, сполуки **4.92**, **4.93**) утворюють відповідні єнаміни **4.94** [347-350], як не дивно, нами не знайдено жодних даних стосовно взаємодії будь-яких циклічних або ациклічних β -кетосульфонів з віцинальними аміноспиртами, хоча ця реакція представляє суттєвий інтерес з огляду на потенційну можливість утворення сполук типу **4.95** або продуктів їх подальшої гетероциклізації – морфолінів **4.96**, оксазолідинів **4.97** (схема 4.23).



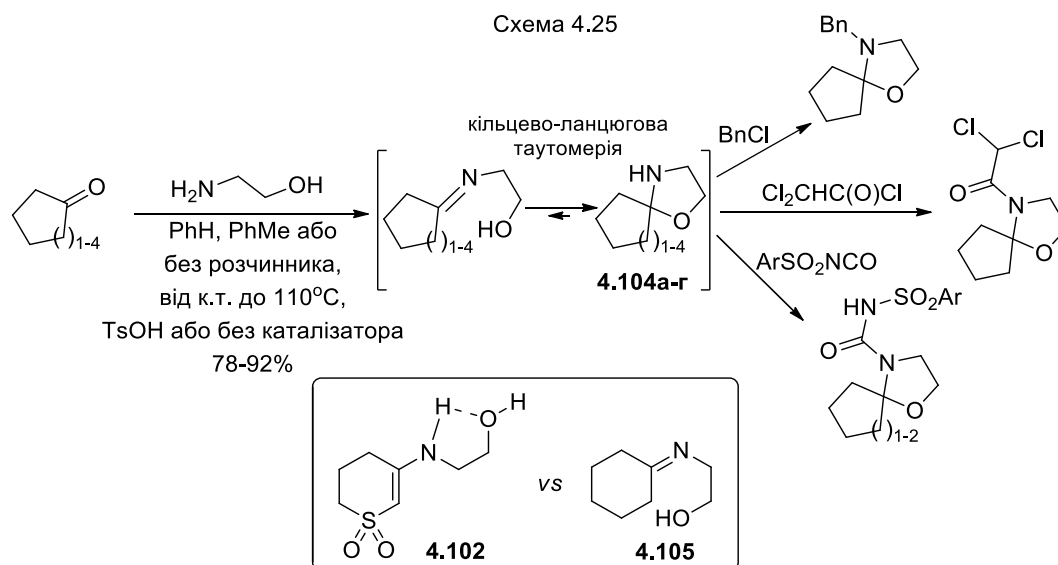
Досліджуючи більш конформаційно рухливі 6-членні аналоги сульфолану, нами знайдено спосіб синтезу двох нових спіроциклічних систем. Оскільки реакції кетонів **4.92**, **4.93** з отриманими нами раніше аміноспиртами **3.45**,

3.1396, **4.2** не відбувались (виділено вихідні речовини), відповідні похідні 1-окса-7-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-7,7-діоксиду **4.98**, **4.99** та 1-окса-8-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-8,8-діоксиду **4.100** одержано реакцією N-заміщених аміноетанолів з β - та γ -кетосульфонами **4.93** та **4.101**. Показано, що реакція незаміщеного аміноетанолу, як і 2-гідроксиметилпіролідину, закінчується утворенням енамінів **4.102**, **4.103** (схема 4.24).

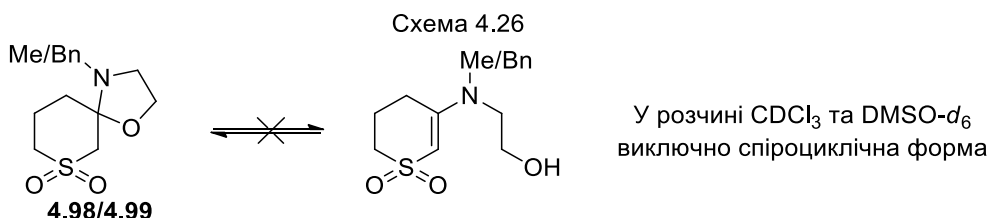


Така реакційна здатність 2-аміноетанолу (де відкритоланцюгова форма продукту вигідніша за циклічну) є цікавим фактом. Ряд авторів [351, 352] описують синтез незаміщених спірооксазолідинів **4.104a-g** ($n=1-4$) на основі 2-аміноетанолу та циклопентан-, циклогексан-, циклогептан- і циклооктанону, але у більшості робіт [353-357] вказані спіроцикли **4.104a-g** не були виділені індивідуально. В умовах *one-pot* синтезу до реакційної маси додавали ацилюючий або алкілюючий реагент, одержуючи при цьому відповідні N-заміщені похідні. На нашу думку, причиною різної поведінки 2-аміноетанолу в реакціях з кетосульфеном **4.93** та циклогексаноном (SO₂ vs CH₂) може бути структура проміжного енаміну/іміну (**4.102** vs **4.105**) і, відповідно, його можливості до утворення внутрішньомолекулярного зв'язку N-H...O, який стабілізує ланцюгову форму продукту (схема 4.25). Загальна різниця у реакційній здатності 5- та 6-членних кетосульфенів **4.92**, **4.93** по відношенню

до аміноспиртів корелює з відомою відмінністю у реакціях циклоалканонів: карбонільна група циклопентанону менш активна по відношенню до нуклеофільних реагентів, ніж карбонільна група циклобутанону та циклогексанону [358].

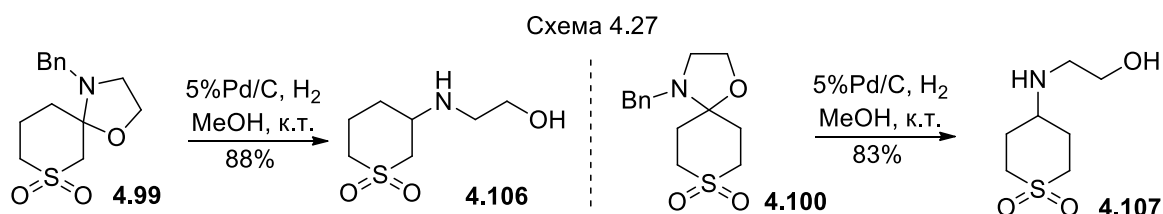


На відміну від гідроксиімінів ряду сульфолану **4.48-4.59**, сполуки **4.98** та **4.99** як у розчині CDCl_3 , так і $\text{DMSO}-d_6$ не зазнають кільцево-ланцюгової таутомерії (дані ЯМР ^1H) (схема 4.26).



Оскільки всі нові NH-вмісні гетероциклічні системи представляють значний інтерес для подальшої функціоналізації по атому Нітрогену, а відповідний незаміщений спіроцикл одержати з кетосульфону **4.93** та 2-аміноетанолу не вдалося, ми спробували синтезувати його відновним дебензилюванням сполуки **4.99**. Однак, у вказаних умовах разом з дебензилюванням спостерігається відновлення оксазолідинового фрагмента вихідної сполуки з утворенням аміноспирту **4.106**. Аналогічно одержано аміноспирт **4.107** (схема 4.27). Зазначена послідовність стадій відкриває шлях до синтезу нових аміноспиртів, які включають тетрагідротіопіран-1,1-діоксидний фрагмент. Найбільш явним свідомством такого шляху реакції є

відсутність характерного сигналу в області 94 м.ч. у спектрі ЯМР ^{13}C сполук **4.106**, **4.107**. На прикладі спіроциклів нами показано, що у вказаній області розміщено ключовий сигнал ядра атома Карбону C^5 у місці сполучення двох циклів.



Спектри ЯМР ^1H сполук **4.98** (рис. А.59), **4.99** та **4.100** (рис. А.59а) чітко вказують на утворення відповідних спірооксазолідинів, оскільки не містять жодних сигналів в області 4.0-7.0 м.ч., що не можливо для структур типу **4.95** або **4.96** (етиленовий протон H^6 сполук типу **4.95** повинен резонувати в області 4.86-5.36 м.ч., як і протони сполук **4.96** у місці сполучення морфолінового та тіопірандіоксидного циклів). Цікаво відмітити суттєву різницю у мірі еквівалентності протонів групи CH_2 бензильного фрагмента ізомерів **4.99** та **4.100** (два однопротонні дублети та двопротонний синглет відповідно, рис. А.59а). Очевидно, така особливість пов'язана з різною віддаленістю цих протонів від сульфоксидної групи. Також, на відсутність $\text{C}=\text{C}$ фрагмента у продуктах **4.98**, **4.99** вказують спектри ЯМР ^{13}C з "пустою" областю 95-125 м.ч. Структуру бензильного похідного **4.99** додатково вивчено методами COSY, NOESY та HSQC, що дозволило уточнити віднесення сигналів (схема 4.24). Спектри ЯМР продуктів **4.106** та **4.107** повністю узгоджуються із запропонованими для них структурами N-заміщених аміноспиртів ряду тетрагідротіопіран-1,1-діоксиду. Додатково, у LCMS-спектрах ізомерів **4.106** та **4.107** присутні відповідні інтенсивні сигнали $[\text{M}^*+\text{H}^+]$ з m/z 194.0 (у випадку проходження відновлення зі збереженням спіроциклу відповідне значення m/z $[\text{M}^*+\text{H}^+]$ повинно було б дорівнювати 192.0).

4.4 Синтез 1,3-оксазолідин-2-онів на основі каркасних амінів та епіхлоргідрину [359]

Відомо, що базовими вихідними сполуками для побудови 1,3-оксазолідин-2-онів, зазвичай, є віцинальні аміноспирти [4], кількість методів, що ґрунтуються на використанні епоксидних сполук значно менша. Судячи з даних огляду [360], наразі значний інтерес дослідників зосереджено на пошуку ефективних методик синтезу різноманітних N,O-гетероциклів та їх відкритих гетероатомних аналогів на основі доступних епігалогідринів (рис. 4.5), тому ми вибрали ЕХГ як базову речовину для синтезу каркасних 1,3-оксазолідин-2-онів.

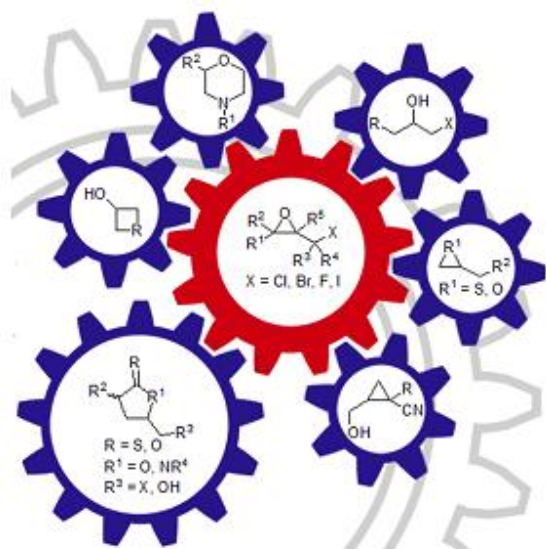
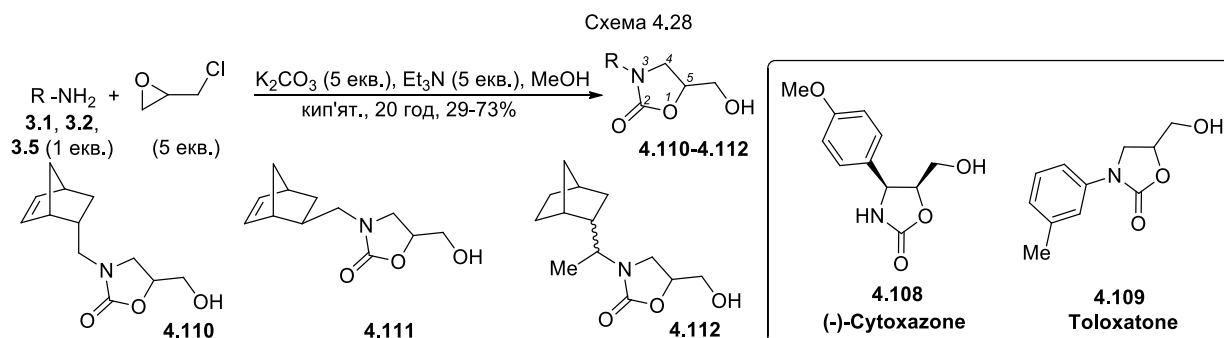


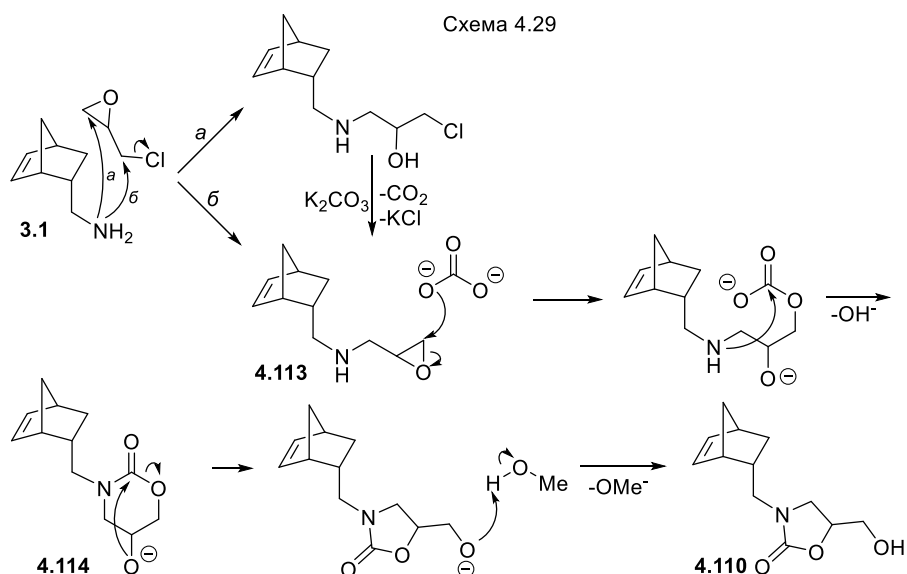
Рис. 4.5 Схематичне зображення широкого спектра практичного застосування епігалогідринів у органічному синтезі (наведено з [360])

Можливість розробки *one-pot* методу синтезу каркасних оксазолідин-2-онів на основі промислово доступного ЕХГ додатково привернула нашу увагу з огляду на їх структурну близькість до (-)-Цитоксазону **4.108** – цитокінового модулятора, виділеного у 1998 р. із *Streptomyces sponge* [361, 362], а також вираженій антибактеріальній активності оксазолідин-2-онів [363, 364]. Завдяки своїй властивості інгібувати сигнальні шляхи в Th2 клітинах Цитоксазон **4.108** знаходить застосування в медичній хімії як сполука-лідер при молекулярному дизайні нових терапевтичних засобів для лікування atopічного дерматиту та бронхіальної астми [365]. Ще одним відомим препаратом зі структурою, дуже близькою до цільових сполук є Толоксатон **4.109** – перший зворотний і селективний інгібітор MAO-A, представлений в клінічній практиці як антидепресант.

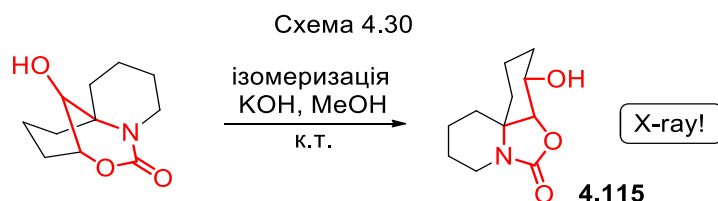
Нами знайдено, що взаємодія ЕХГ з біциклічними амінами **3.1-3.2** [199-201], **3.5** приводить до продуктів **4.110-4.112**, у той час як аміни адамантанового ряду (1-аміноадамантан **3.6** та 1-(1-адамантил)етанамін **3.8**) виявилися пасивними (схема 4.28). Як і в реакції гліцидилування каркасных амідів (див. розділ 2), стеричні чинники мають вирішальний вплив на проходження досліджуваної реакції. 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.



Підсумовуючи дані робіт [366-368], які описують різні варіанти взаємодії ЕХГ з амінами, можна дійти наступного висновку щодо механізму досліджуваної реакції (на прикладі сполуки **4.110**). Спочатку амін **3.1** перетворюється на відповідний епоксидамін **4.113** за шляхами *a* та/або *б*. Подальша рециклізація епоксидного циклу приводить до 5-гідрокси-1,3-оксазін-2-ону **4.114**, перегрупування якого дає кінцевий продукт **4.110** (схема 4.29).

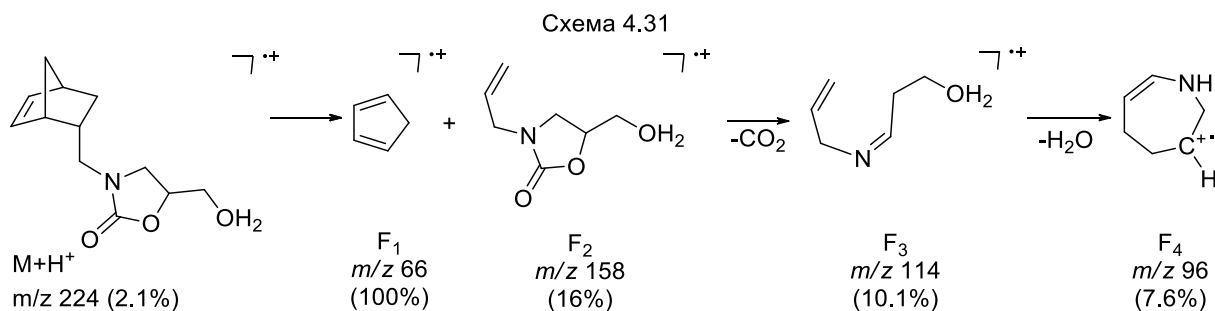


В роботі [369] вперше описано аналогічні реакції звуження циклу (ізомеризації) 5-гідрокси-1,3-оксазін-2-онів, які каталізуються основами. Структуру продукту **4.115** доведено рентгеноструктурним методом (схема 4.30).



У випадку сполук **4.110-4.112**, окрім спектрів ЯМР, високоінформативними виявились також ІЧ спектри, які мають інтенсивні смуги поглинання в області 1741-1736 cm^{-1} (ν_{CO}). Смуги в області 1112-1107 cm^{-1} характеризують валентні коливання фрагмента C-O-C=O, також є широкі смуги при 3450-3400 cm^{-1} , які відносяться до валентних коливань гідроксильної групи.

Для додаткового підтвердження утворення сполуки **4.110** розглянемо її спектр ЯМР ^1H . У спектрі присутні мультиплети нееквівалентних протонів груп C^4H_2 і $\text{C}\underline{\text{H}}_2\text{OH}$ в області 2.77, 3.34 і 3.44, 3.57 м.ч. відповідно. Ядро Гідрогену при атомі C^5 резонує в області 4.48 м.ч., що добре узгоджується з його розміщенням у безпосередній близькості до двох електроноакцепторних угруповань (атом Оксигену гетероциклу та гідроксиметильна група). Протон гідроксильної групи представлено уширеним сигналом в області 5.12 м.ч. Спектр також містить повний набір сигналів, характерний для монозаміщених *ендо*-норборнанів. Крім того, структура 5-(гідроксиметил)-3-(біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-*ендо*-2-ілметил)оксазолідин-2-ону **4.110** додатково підтверджена мас-спектром (EI, 70eV), в якому присутній пік $\text{M}+\text{H}^+$ з m/z 224 (2.1%). Основний шлях фрагментації сполуки можна уявити наступним чином: катіон-радикал $\text{M}+\text{H}^+$ піддається ретродієновому розкладу з утворенням іонів F_1 (m/z 66, 100%) та F_2 (m/z 158, 16%). Далі іони F_2 декарбоксілюються до іонів F_3 (m/z 114, 10.1%), дегідратація яких дає F_4 (m/z 96, 7.6%) (схема 4.31).



4.5 Висновки до розділу 4

- 2-Аміно-1-(4-нітрофеніл)етанол та його норборненвмісний аналог в реакціях із циклізуючими реагентами (диметилкарбонат, карбонілдіімідазол, формалін, гліоксаль, хлороацетилхлорид, диетилноксалат, диметилацетилендикарбоксилат, оксалілхлорид) дає ряд нових оксазагетероциклічних похідних 4-нітрофенілоксирану, відповідні 1,3-оксазолідини, 1,3-оксазолідин-2-они, морфолін-2- та 3-они, морфолін-2,3-діони.
- На основі амінодіолів, похідних гліцидилових етерів, розроблено синтез *N*-заміщених 2,6-*біс*(арилоксиметил)морфолінів (в умовах реакції Міцунобу) та піперазинів.
- Знайдено особливості взаємодії *цис*- і *транс*-4-аміно-3-гідроксисульфоланів з деякими електрофільними реагентами та порівняно їх здатність до гетероциклізації:
 - на відміну від *транс*-*N*-моноацильованих похідних, їх *цис*-ізомери шляхом внутрішньомолекулярної гетероциклізації в присутності хлористого тіонілу утворюють відповідні *цис*-1,3-оксазоліни;
 - цис*- і *транс*-аміноспирти сульфоланового ряду під дією формальдегіду та його синтетичних еквівалентів утворюють оксазагетероцикли різного розміру. *цис*-Ізомери дають відповідні 1,3-оксазолідини, а *транс*-аміноспирти менш напружені 1,3,5-діоксазепанові або 1,3,5-оксадіазепанові цикли;

- при взаємодії *цис*- і *транс*-4-аміно-3-гідроксисульфоланів з ароматичними альдегідами в усіх випадках спостерігається утворення відповідних *віц*-гідроксиімінів. З'ясовано особливості їх таутомерних перетворень у розчинах CDCl_3 та $\text{DMSO-}d_6$. 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 С-2 епімерами, тоді як ізомерний йому *транс*-імін не схильний до таутомерних перетворень у жодному з розчинників. 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 бензольне кільце, сприяє збільшенню вмісту циклічних (1,3-оксазолідинових) форм;
 - в реакції з диметилацетилендикарбоксилатом та трифосгеном *цис*-аміноспирти сульфоланового ряду дають відповідні морфолін-2-они та 1,3-оксазолідин-2-они. *транс*-Ізомери в тих же умовах утворюють лише "відкритоланцюгові" продукти, відповідні амінопохідні фумарової кислоти та гідроксисечовини;
 - як *цис*-, так і *транс*-4-аміно-3-гідроксисульфолан в реакції з похідними щавлевої кислоти (діетилоксалат, оксалілхлорид) утворює ациклічні моно та/або діаміди, в жодному випадку цільового морфолін-2,3-діону виділено не було;
4. Показано, що реакції β - та γ -кетосульфонів з N-заміщеними аміноспиртами є методом синтезу нових спіросполук, відповідних 1-окса-7-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-7,7-діоксидів та 1-окса-8-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-8,8-діоксидів відповідно. Відновлення зазначених оксагетероциклів є новим методом синтезу аміноспиртів, які включають тетрагідротіопіран-1,1-діоксидний фрагмент.
5. Виходячи з доступних біциклічних каркасних амінів та епіхлоргідрину, запропоновано метод синтезу аналогів імуностимулятора Цитоксазону та

антидепресанта Толоксатону. Показано, що як і в реакції гліцидилювання каркасних сульфонамідів, стеричні чинники мають вирішальний вплив на проходження реакції з епіхлоргідрином.

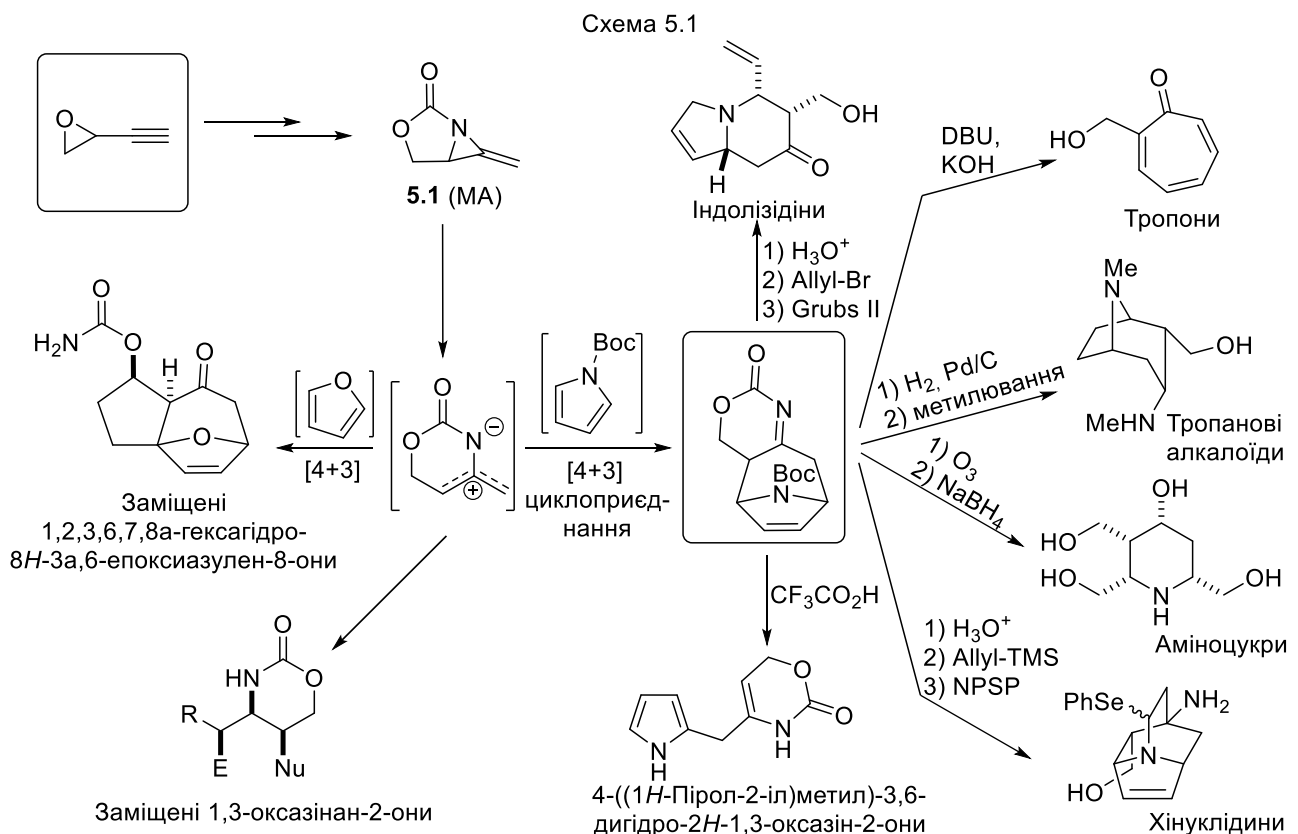
Результати розділу 4 опубліковано в наступних роботах [207, 290, 291, 318-320, 341, 359].

РОЗДІЛ 5

УЧАСТЬ АЛКІНЛЕПОКСИДІВ У СИНТЕЗІ ОКСАЗАГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК

5.1 Розробка методу синтезу біциклічних метиленазиридинів та дослідження їх S_NV реакцій з реактивами Гриньяра та літійдиметилкупратом [370]

Надзвичайний інтерес багатьох дослідників зосереджено на поглибленому вивченні реакційної здатності вінільних та алкінільних похідних трьохчленних гетероциклів [371-373]. В цій частині роботи нашу увагу привернули алкінільні похідні епоксидів та розробка на їх основі каталітичних методологій синтезу біциклічних метиленазиридинів (МА) та фуранів. Теоретична можливість використання метиленазиридинів типу **5.1** у синтезі речовин тропанового ряду, аміноцукрів, індолізидинів, хінуклідинів тощо [374-377] перетворює їх на перспективний клас сполук, а вивчення їх реакцій на принципово цікаву та практично важливу річ (схема 5.1).

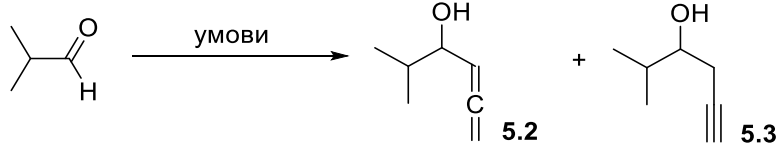
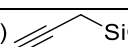
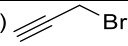



Головною метою нашого дослідження було встановлення стереохімічних особливостей вінільного нуклеофільного заміщення (S_NV) [378-381] в реакціях біциклічних МА з нуклеофільними реагентами. Важливість дослідження S_NV реакцій підтверджується також їх прямим відношенням до біологічних процесів (інактивація протеаз, метаболізм деяких гербіцидів, ензиматичний трансфер енолпіруватної групи, перетворення трихлороетилену на мутагенні речовини при взаємодії з глутатионом) [379].

На початковому етапі була проведена оптимізація умов синтезу гомоаленового спирту **5.2**, який є однією з вихідних речовин для одержання МА. Технічно найкраще зарекомендував себе метод з використанням трихлорпропаргілсилану (табл. 5.1, умови 1), але, оскільки у будь-якому випадку утворюється суміш спиртів **5.2** та **5.3**, значно більш дешевим та практично вигідним методом синтезу спирту **5.2** є використання пропаргілброміду (табл. 5.1, умови 2). Також, як буде показано нижче, цільовий спирт **5.2** можна одержати відновленням відповідного епоксидалкіну діізобутилалюмогідридом в середовищі абсолютного тетрагідрофурану.

Таблиця 5.1

Оптимізація умов синтезу гомоаленового спирту **5.2**

|  | | | |
|--|--|--|----------------------------|
| Умови синтезу | Загальний вихід продуктів 5.2+5.3 (%) | Мольне співвідношення 5.2 : 5.3 (у % за ЯМР 1H) | Посилання на метод синтезу |
| 1)  $SiCl_3$ (<i>in situ</i> , 1.5 екв.) ДМФА- Et_2O , $0^\circ C$, 24 год | 87 | 84:16 | [382] |
| 2)  Br (1.4 екв.) $SnCl_2$ (1.2 екв.), NaI (1.2 екв.), ДМФА, к.т., 16 год | 71 | 76:24 | [383] |
| 3)  Br (2 екв.) Індій (2 екв.), ТГФ- H_2O (1:1), к.т., 24 год | 46 | 40:60 | [384] |

Задача з розділення продуктів **5.2** та **5.3** була вирішена методом колонкової хроматографії на суміші $\text{SiO}_2\text{-5\%AgNO}_3$. Домішка нітрату срібла хімічно зв'язувала гомопропаргільний спирт **5.3**, а цільова речовина **5.2** виходила з колонки незмінною (рис. 5.1).

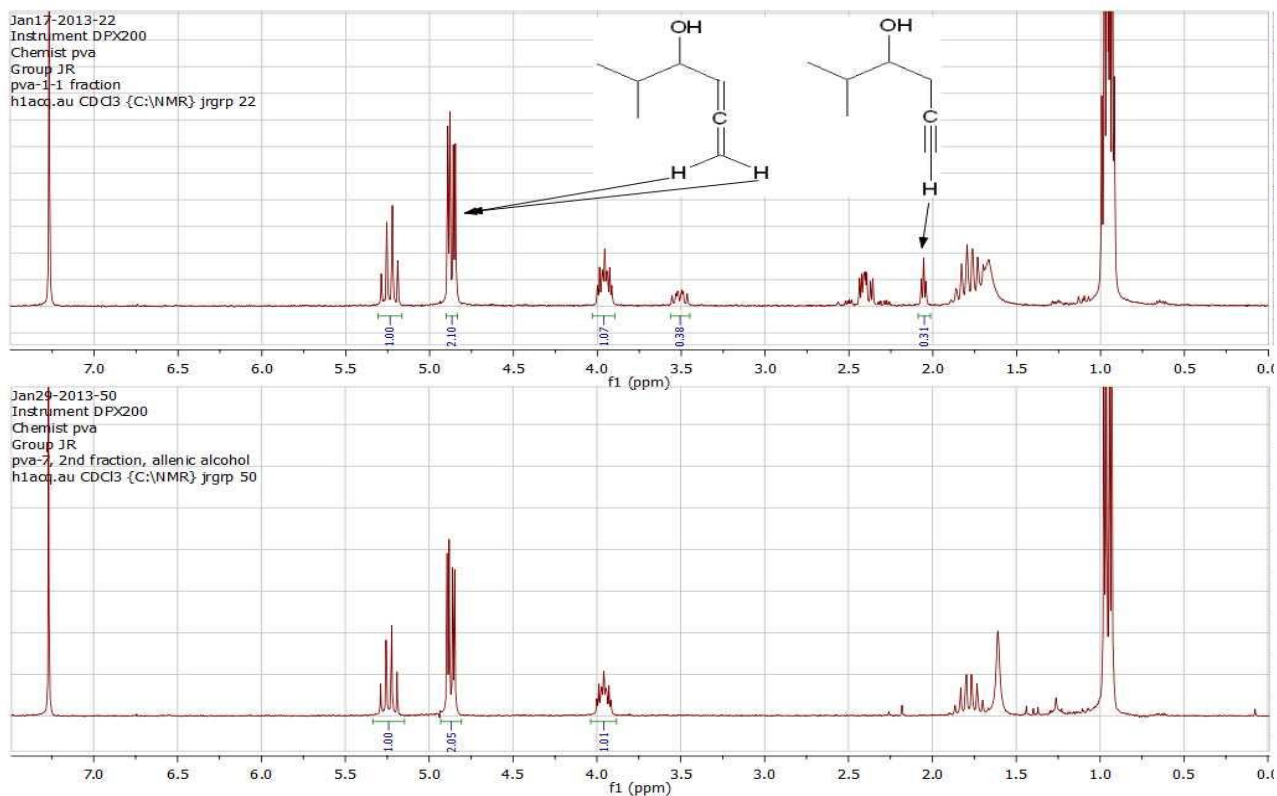
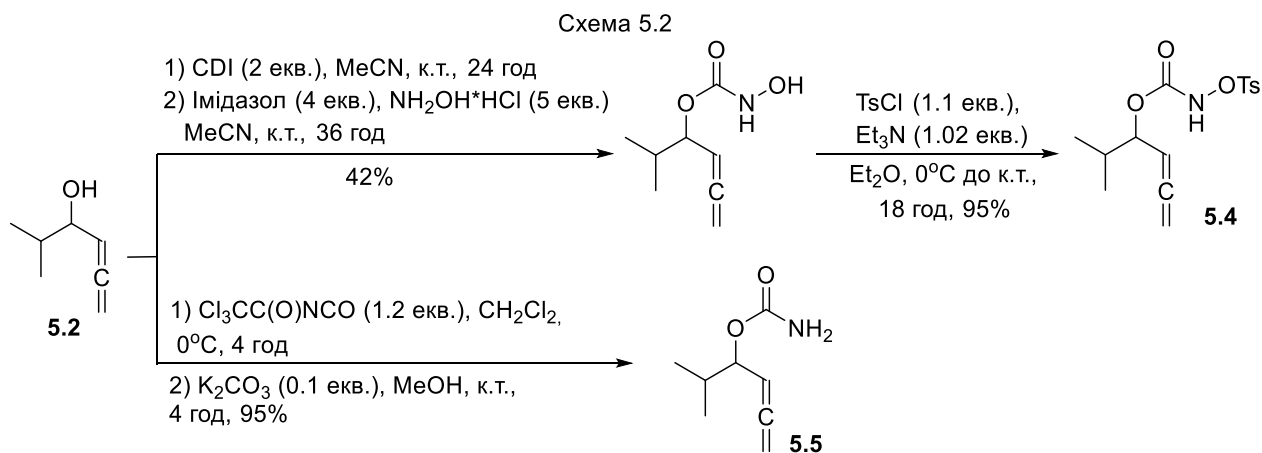
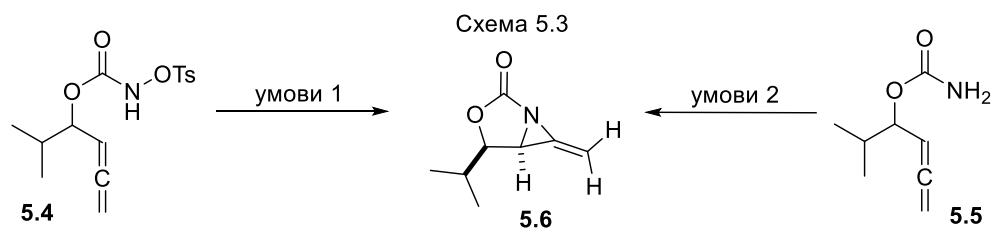


Рис. 5.1 Контроль якості розділення продуктів **5.2** та **5.3** методом ЯМР ^1H (CDCl_3 , 200 МГц)

Далі на основі чистого спирту **5.2** було синтезовано карбамати **5.4** та **5.5** (схема 5.2).



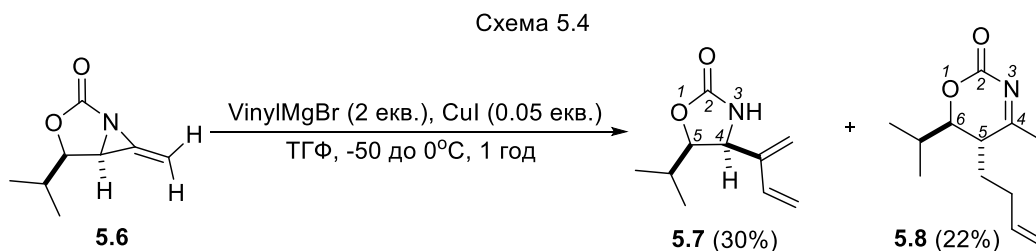
Карбамати **5.4** та **5.5** використано для оптимізації умов синтезу МА **5.6**. На жаль, за будь-яких випробуваних нами умов максимально досягнутий вихід цільового продукту **5.6** не перевищував 25% (схема 5.3).



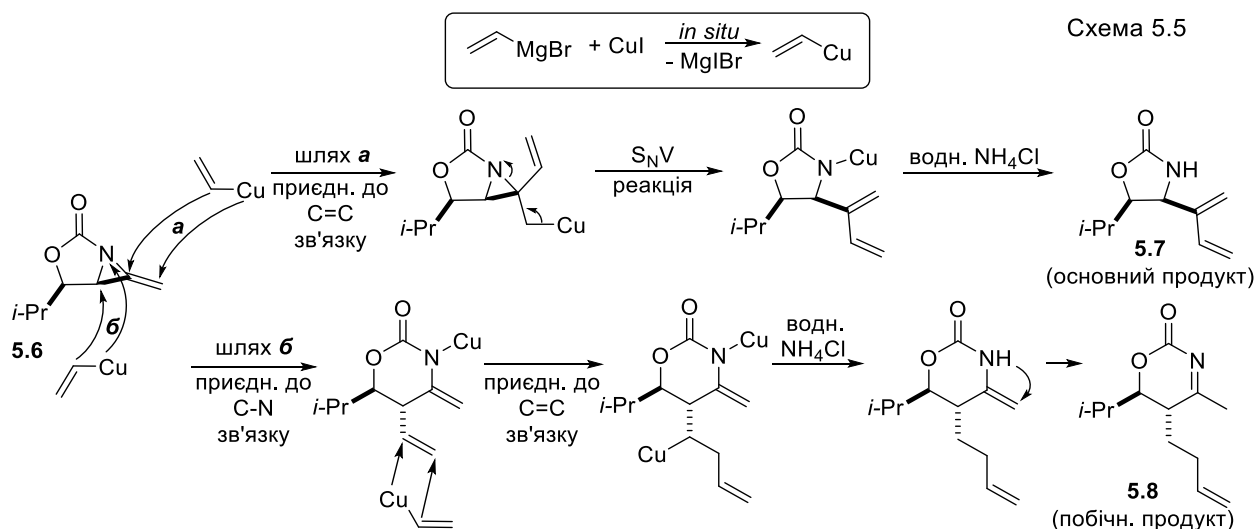
| УМОВИ 1 | Вихід 5.6 | УМОВИ 2 | Вихід 5.6 |
|--|------------------|--|------------------|
| Rh₂(OAc)₄ (5 мол%), K₂CO₃ (3 екв.) MeCN, к.т., 90 хв. | 25% | Rh ₂ (OAc) ₄ (5 мол%), PhI(OAc) ₂ (1.4 екв.) MgO (2.3 екв.), CH ₂ Cl ₂ , кип'ят., 48 год | 2% |
| Rh ₂ (OAc) ₄ (5 мол%), K ₂ CO ₃ (7 екв.) MeCN, к.т., 6 год | 11% | Rh ₂ (OAc) ₄ (5 мол%), PhI(OAc) ₂ (1.7 екв.) MgO (3.3 екв.), CH ₂ Cl ₂ , 50°C, 24 год | сліди |
| Rh ₂ (OAc) ₄ (5 мол%), K ₂ CO ₃ (3 екв.) CH ₂ Cl ₂ , к.т., 4 год | 11% | Rh ₂ (OAc) ₄ (5 мол%), PhI(OAc) ₂ (1.7 екв.) MgO (3.3 екв.), CH ₂ Cl ₂ , 50°C, 40 год | - |
| Rh ₂ (OAc) ₄ (5 мол%), K ₂ CO ₃ (7 екв.) ацетон, к.т., 72 год | 10% | Rh ₂ (OAc) ₄ (5 мол%), PhI(OAc) ₂ (1.4 екв.) MgO (4 екв.), CHCl ₃ , 62°C, 14 год | - |
| Rh ₂ (OAc) ₄ (5 мол%), K ₂ CO ₃ (7 екв.) ацетон, к.т., 20 год | 12% | AgOTf (20 мол%), фенантролін (25 мол%), PhIO (2 екв.), CH ₂ Cl ₂ , 4A MS, к.т., 3 дні | сліди |
| Rh ₂ (OAc) ₄ (5 мол%), K ₂ CO ₃ (7 екв.) ацетон, к.т., 2 год | 5% | PhIO (1.5 екв.), CH ₂ Cl ₂ , 4A MS, к.т., 5 днів | - |
| Rh ₂ (OAc) ₄ (5 мол%), PhI(OAc) ₂ (1.4 екв.) MgO (2.3 екв.), CH ₂ Cl ₂ , кип'ят., 48 год | 3% | | |
| Rh ₂ (oct) ₄ (5 мол%), K ₂ CO ₃ (7 екв.) ацетон, к.т., 48 год | } ~5% | | |
| Rh ₂ (oct) ₄ (5 мол%), K ₂ CO ₃ (7 екв.) ацетон, к.т., 18 год | | | |
| Rh ₂ (oct) ₄ (10 мол%), K ₂ CO ₃ (7 екв.) ацетон, к.т., 24 год | | | |

Тестова реакція МА **5.6** з вінілмагнійбромідом дозволила одержати продукт нуклеофільного заміщення при вінільному центрі – оксазолідин-2-он **5.7**, який може представляти певний синтетичний інтерес як «ексклюзивний» *s-cis*-дієн в реакціях Дільса-Альдера. При використанні 1 еквіваленту вінілмагнійброміду реакція не проходить, а уведення 2-х еквівалентів супроводжується накопиченням в реакційній масі мінорного продукту **5.8** (вихід 22%). Виділений хроматографічно продукт (брутто-формула C₁₂H₁₉NO₂ згідно даних HRMS) був охарактеризований повним набором спектрів (ІЧ, HRMS, ЯМР ¹H, ¹³C, COSY, HSQC) (рис. А.60-62), які найбільш оптимально

узгоджуються з представленою структурою 5-(бут-3-ен-1-іл)-6-ізопропіл-4-метил-5,6-дигідро-2*H*-1,3-оксазін-2-ону **5.8** (схема 5.4).

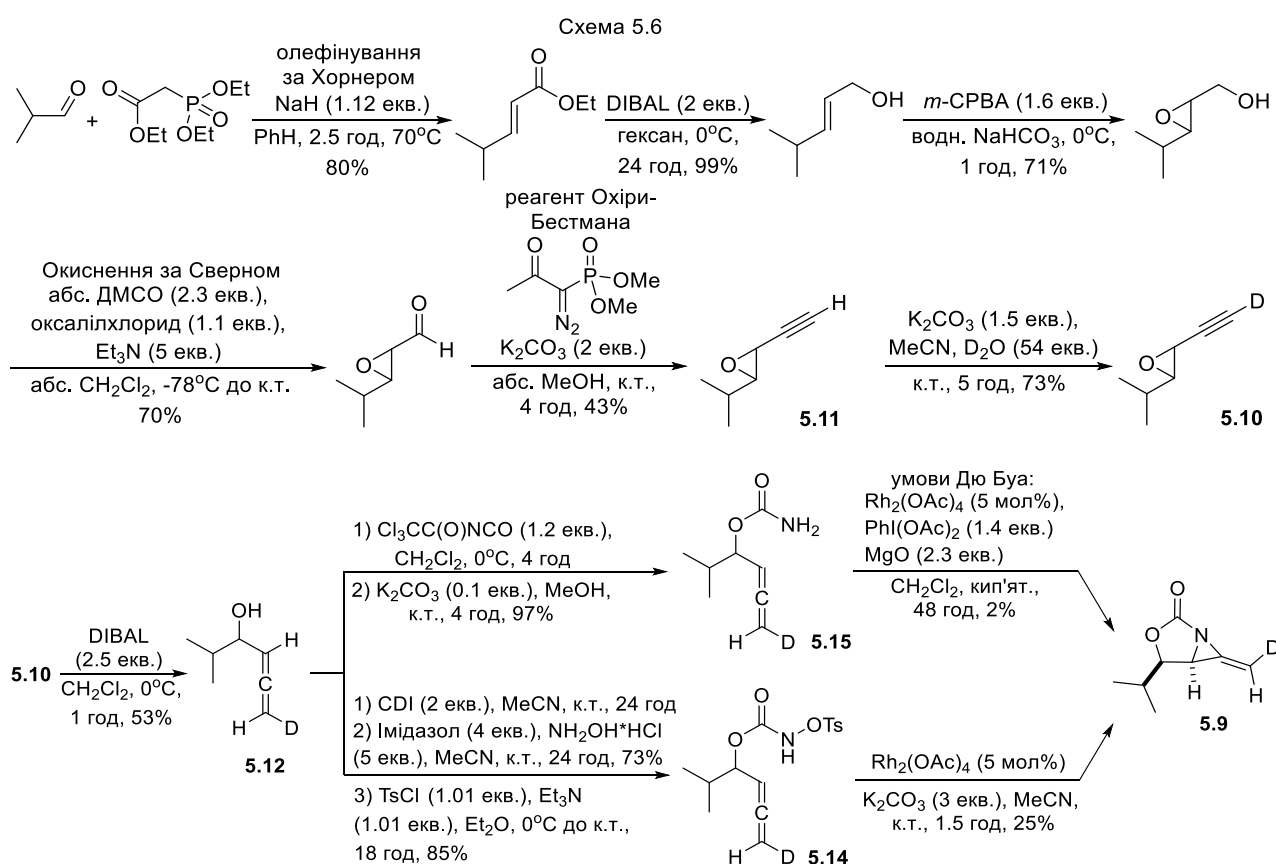


Вірогідний механізм утворення продуктів **5.7** та **5.8** у спрощеному вигляді представлено нижче. Він включає генерування на початковій стадії реакційно здатних часток вінілкупруму *in situ* та їх конкурентне приєднання до подвійного зв'язку метиленазиридину (шлях **a**), або ж до «внутрішнього» азиридинового зв'язку C-N (шлях **б**). Мінорний продукт утворюється внаслідок приєднання додаткового еквіваленту вінілкупруму до вже існуючої вінільної групи. Ізомеризація проміжного енаміну дає кінцевий продукт **5.8** (схема 5.5).



Після проведення реакцій на недейтерованому МА **5.6** принципово важливою задачею була розробка методу синтезу міченого дейтерієм «модельного» метиленазиридину **5.9** (МА-*d*₁) [370], підтвердження його стереохімічної будови сучасними методами двовимірної спектроскопії ЯМР та дослідження продуктів його реакцій S_NV під дією різних нуклеофільних реагентів (діалкілкупратів літію, реактивів Гриньяра, первинних амінів). Низка вдалих експериментів привела до розробки 10-ти стадійного синтезу кінцевого продукту **5.9** (при цьому, виходячи з того ж ізобутиральдегіду для синтезу

недейтерованого аналога **5.6** сполуки **5.9**, потрібно лише 4 стадії [375]). Маршрут синтезу включає ряд сучасних відомих іменних реакцій, таких як олефінування Хорнера-Водсворта-Еммонса [285], окиснення за Сверном [285], реакція гомологізації Сейферта-Гілберта в модифікації Охіри-Бестманна [285, 385, 386] та азиридинування за ДюБуа [387]. Алкінілепоксиди **5.10** та **5.11** є ключовими інтермедіатами цього синтезу, оскільки саме їх структура зумовлює необхідну для подальшого дослідження стереохімічну будову продукту **5.9**, яка як і структура проміжного спирту **5.12** підтверджена NOE експериментами (рис. 5.2, рис. А.63, А.64) (схема 5.6).



Порівнюючи спектри ЯМР ¹H продуктів **5.6** та **5.9** (рис. 5.3), явно видно відмінності у будові метиленового фрагмента, які пов'язані з включенням до нього атома дейтерію. Це супроводжується відповідною зміною мультиплетності сигналів – два дублети перетворюються на один синглет (зникає гемінальна константа ²J_{-CH₂}).

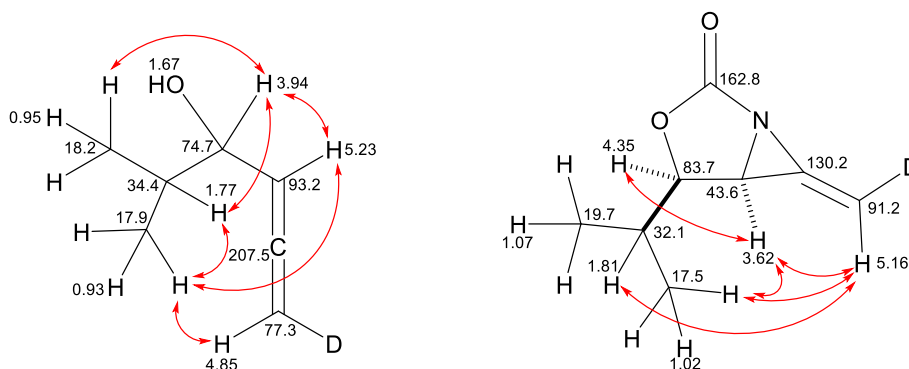


Рис. 5.2 Значення хімічних зсувів ядер ^1H та ^{13}C (δ , м.ч.) у спектрах ЯМР сполук **5.12** (зліва) та **5.9** (справа), а також найважливіші NOE-кореляції (CDCl_3 , 500 МГц)

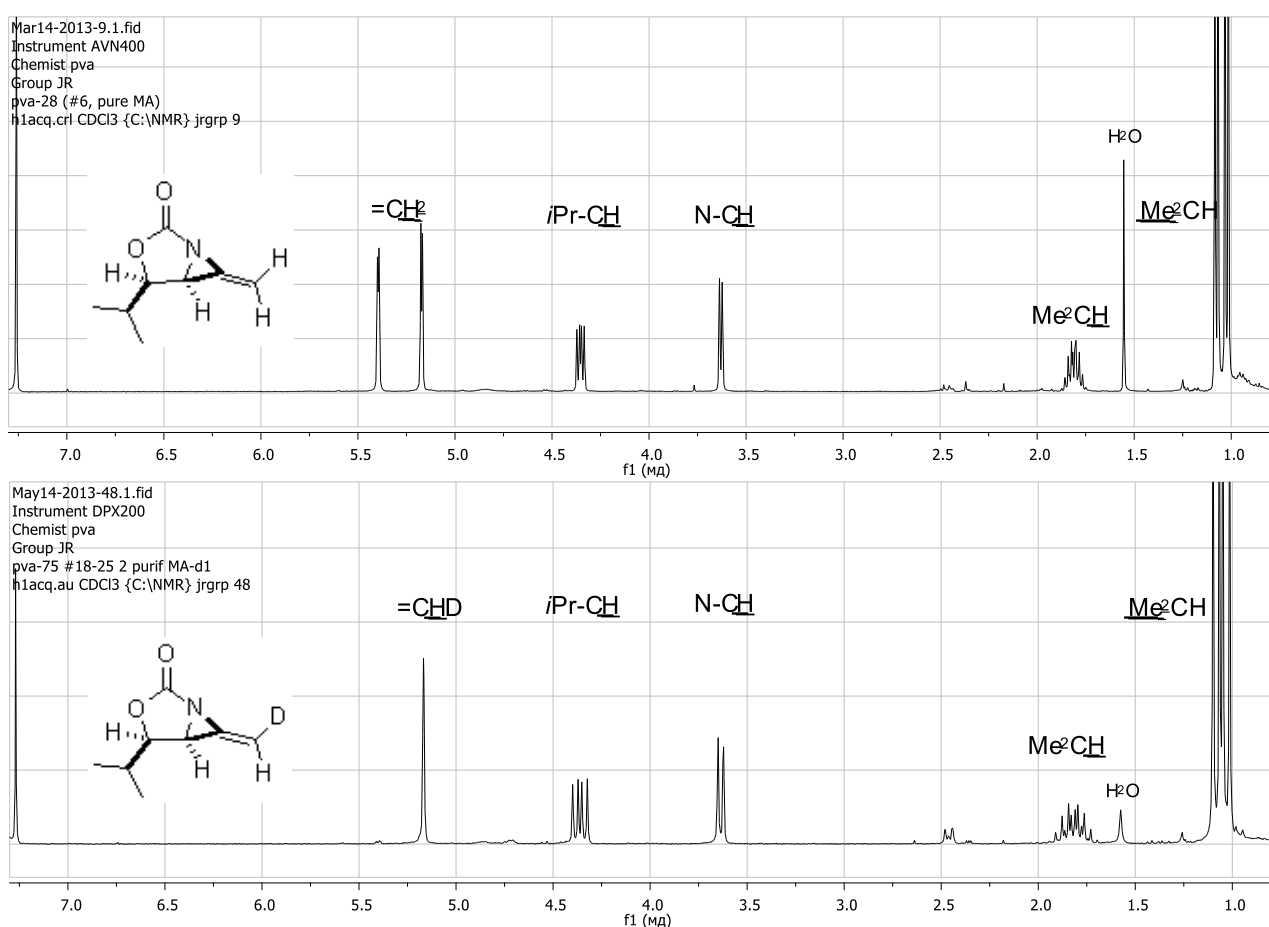
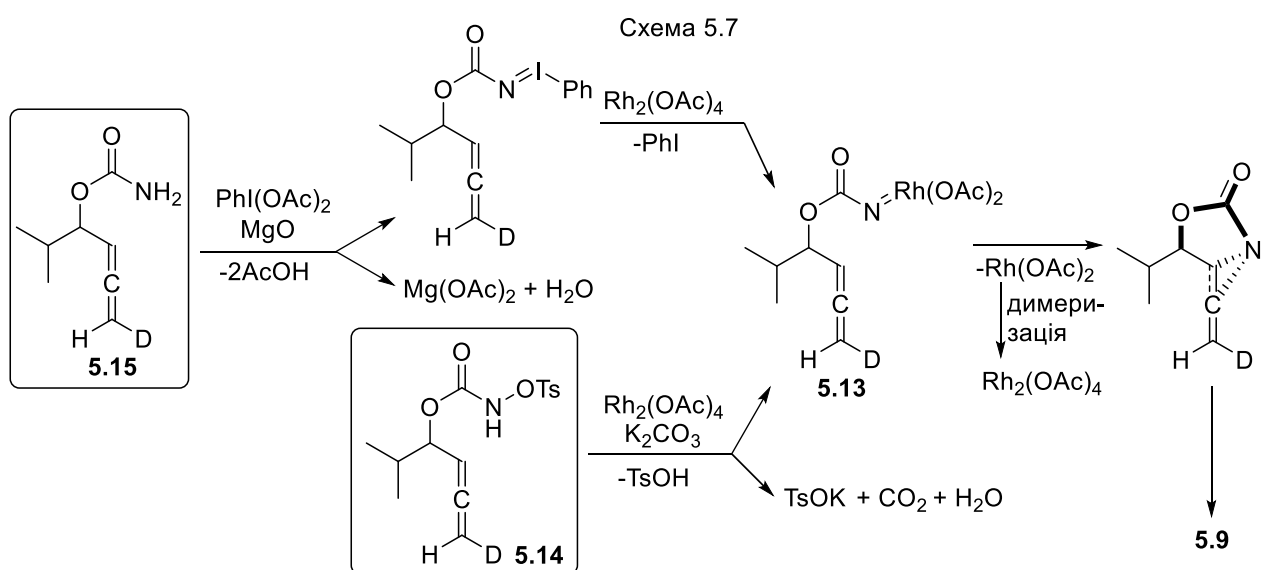


Рис. 5.3 Спектри ЯМР ^1H метиленазиридинів **5.6** (зверху, CDCl_3 , 400 МГц) та **5.9** (знизу, CDCl_3 , 200 МГц)

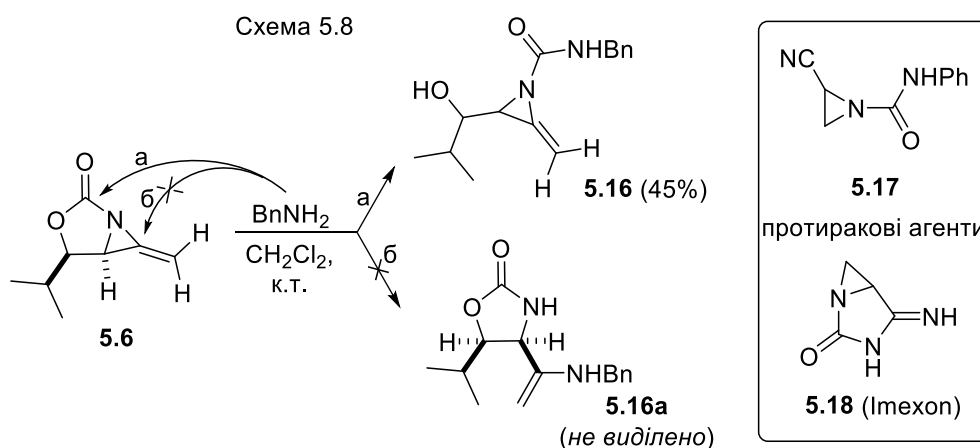
Підсумовуючи дані робіт [387, 388], можна запропонувати наступний механізм утворення сполуки **5.9** в умовах реакції ДюБуа. Ключовим інтермедіатом синтезу є утворення комплексу **5.13**, вивільнення з нього відповідного нітрену та його внутрішньомолекулярне [2+1] циклоприєднання

дає кінцевий продукт **5.9**. Очевидно, що останній є кислотно-лабільною сполукою, тому для зв'язування кислих побічних продуктів (AcOH, TsOH) використовуються основи (MgO, K₂CO₃). Тозилоксикарбомат **5.14** виявився більш реакційноздатним за відповідне карбоматне похідне **5.15**, імовірно, у зв'язку з підвищеною легкістю утворення інтермедіату **5.13**. Як видно, в останньому випадку зникає потреба у використанні допоміжного реагенту PhI(OAc)₂ (схема 5.7).

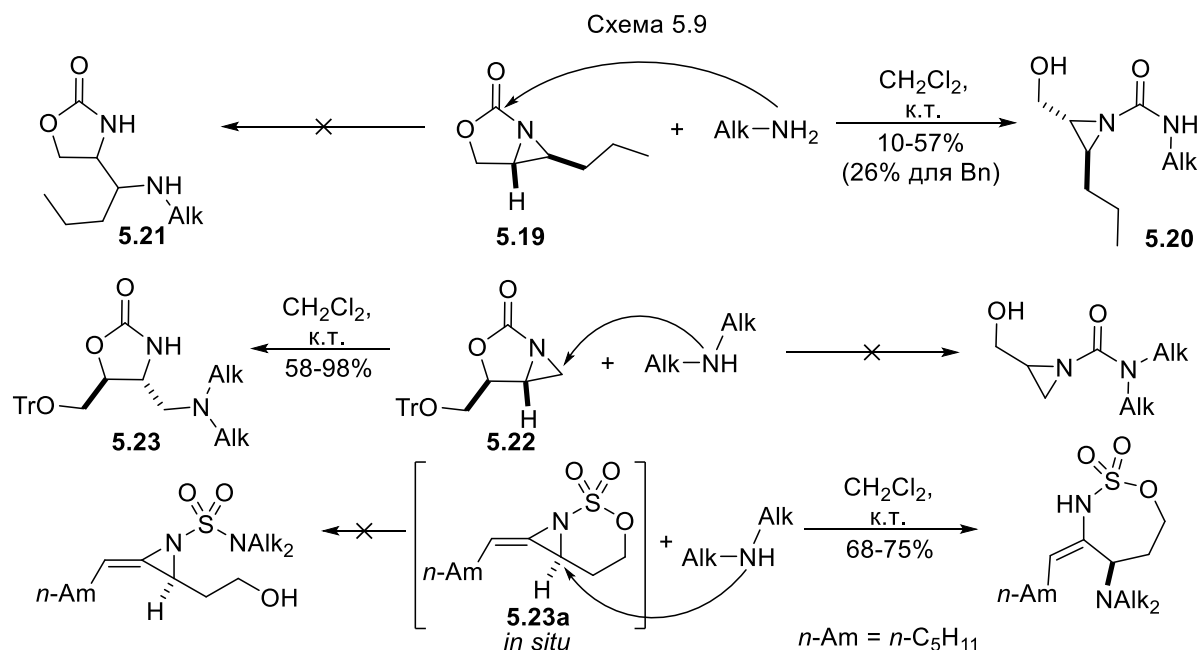


Ідея подальших досліджень полягала у встановленні будови продуктів вінільного нуклеофільного заміщення під дією на сполуку **5.9** різних реагентів (літійдиметилкупрату, реактивів Гриньяра, бензиламіну) і, таким чином, вивченні стереохімічних особливостей цієї реакції. Взаємодія МА-*d*₁ **5.9** з бензиламіном не досліджувалась, оскільки тест-реакція недейтерованого МА **5.6** з бензиламіном привела до небажаного (в рамках наших досліджень) результату (не S_NV процес). У вказаних умовах більш лабільним виявився не азиридиновий, а оксазолідиноновий фрагмент, тому продуктом є відповідна азиридинілсечовина **5.16**. У першу чергу, висновок про утворення сполуки **5.16** замість альтернативної структури енаміну **5.16a** впливає зі зменшення частоти валентних коливань карбонільної групи (1785→1672 см⁻¹) (рис. А.65). Очевидно, що у випадку перетворення **5.6**→**5.16a** смуга валентних коливань карбонільного фрагмента зазнала б мінімальних змін у зв'язку зі збереженням

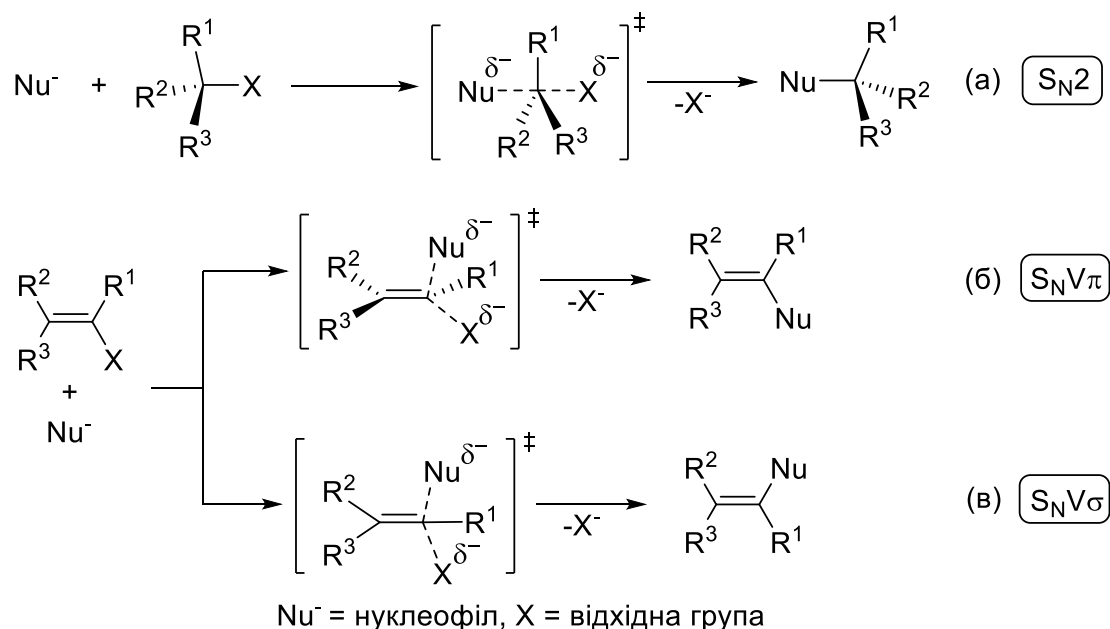
оксазолідин-2-онового фрагмента, крім того, широка смуга поглинання при 3316 см^{-1} відповідає саме гідроксильній групі (в альтернативній структурі **5.16a** валентні коливання енамінного фрагмента повинні були б розміщуватись в області $1540\text{-}1650\text{ см}^{-1}$ [389]). Також структура **5.16** повністю відповідає даним ЯМР спектрів (рис. А.66-68). Структурна близькість нової сполуки **5.16** до відомих протиракових агентів **5.17**, **5.18** [390-392] може мати певні переваги у плані подальших досліджень біологічної активності цієї речовини (схема 5.8).



Таким чином, наш експеримент підтверджує дані авторів [393, 394], які показали, що наявність замісника (*n*-пропільної групи) в азиридиновому циклі оксазолідиноазиридину **5.19** сприяє утворенню продуктів амінолізу типу **5.20**, замість альтернативних оксазолідин-2-онів **5.21**. У випадку сполуки **5.22**, яка не містить екрануючих замісників у азиридиновому циклі, з високими виходами утворюються відповідні оксазолідин-2-они **5.23**. В протипагу, аміноліз біциклічних МА **5.23a** проходить з розривом "внутрішнього" С-Н зв'язку азиридинового циклу [395] (схема 5.9).



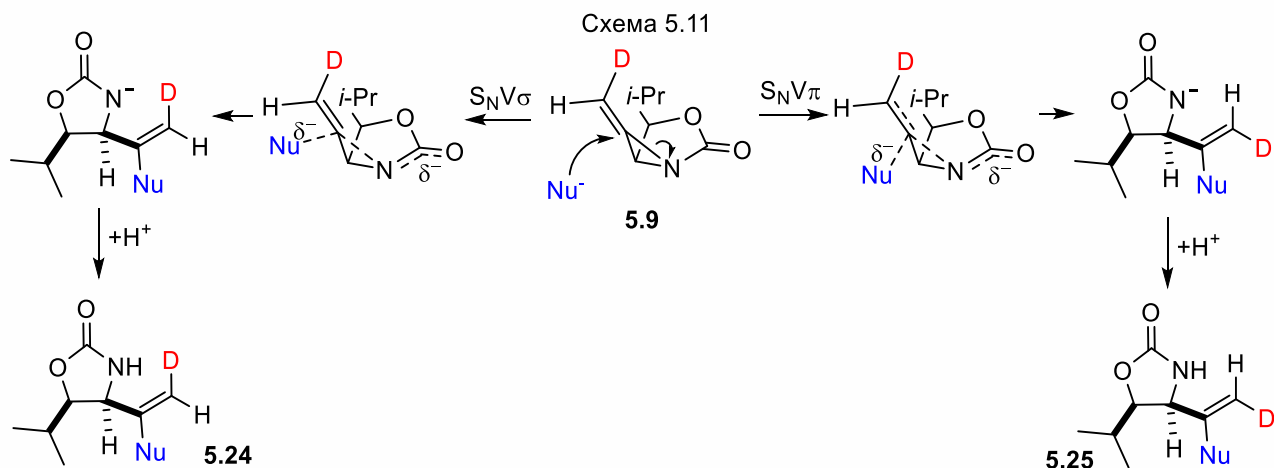
Теоретичні та експериментальні аспекти реакцій вільного нуклеофільного заміщення (S_NV) досліджуються з 60-х років минулого століття. Поточні результати досить докладно представлено в оглядових роботах [378-381], згідно яких виділяють два граничні механізми – $S_NV\pi$ та $S_NV\sigma$. Схематично класичний S_N2 (а) у порівнянні з різними підтипами вільного заміщення $S_NV\pi$ (б) та $S_NV\sigma$ (в) показано на схемі 5.10:



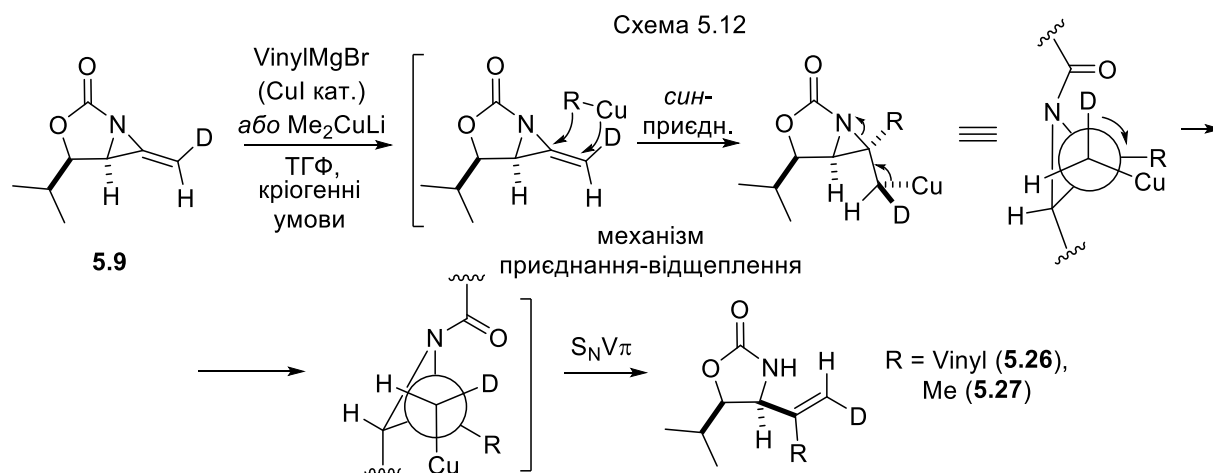
Суть реакцій $S_NV\pi$ типу полягає у тому, що нуклеофіл атакує (мовою оригіналу: the π -perpendicular (*or* out-of-plane) retentive attack) розпушуючу орбіталь C=C зв'язку (яка має π -характер), відкидаючи при цьому залишковий

заряд на β -атом Карбону. Як видно (реакція **б**), стереохімічним результатом цього типу заміщення є збереження конфігурації (взаємного розташування) всіх замісників (R^1 - R^3) навколо подвійного зв'язку. При реакціях, що відбуваються за $S_NV\sigma$ типом, атака нуклеофілу (мовою оригіналу: in-plane invertive single-step nucleophilic σ -attack) йде на розпушуючу σ -орбіталь зв'язку C-X (де X – відхідна група). Очевидно, що стереохімічним результатом цього процесу буде інверсія замісників, як ми і бачимо на вищенаведеній схемі (реакція **в**). Також реакції $S_NV\pi$ типу розглядають як приєднання-елімінування, яке має спільні риси з механізмом S_NAr ; $S_NV\sigma$ тип заміщення подібний до синхронного S_N2 -процесу (схема 5.10). У [381] відмічається, що обидва механізми ($S_NV\pi$ та $S_NV\sigma$) розглядаються як в цілому несприятливі для проходження на неактивованому вінільному атомі Карбону і, як ми знаємо з класичних підручників з органічної хімії [197, 198], S_N2 реакція є також вкрай малоімовірною у цьому випадку. Автори [378] стверджують, що $S_NV\pi$ процес переважає у порівнянні з $S_NV\sigma$ типом заміщення для більшості комбінацій нуклеофілів та субстратів за виключенням комбінації з неактивованого субстрату та поганих нуклеофілів.

Інтерполюючи ці знання на наш об'єкт дослідження МА- d_1 **5.9**, можна запропонувати наступну загальну схему його S_NV реакцій. Очевидно, що, встановивши просторову структуру відповідних альтернативних продуктів типу **5.24** або **5.25**, можна дійти висновку щодо механізму реакції (схема 5.11).

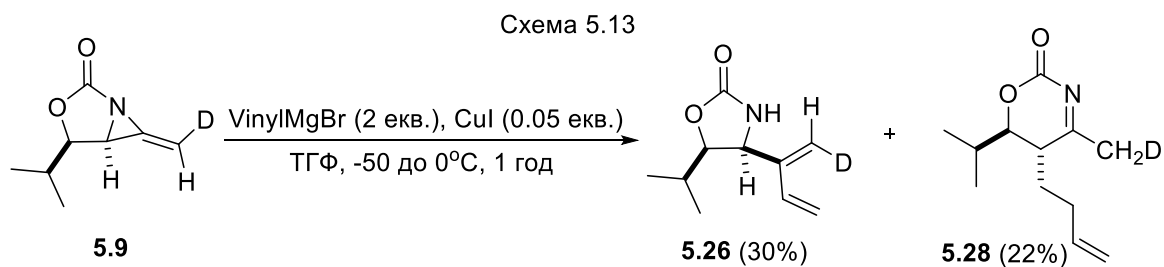


Проведення реакції МА- d_1 **5.9** з вінілмагнійбромідом (у присутності каталітичної кількості CuI) та диметилкупратом літію і подальше дослідження одержаних продуктів методами двовимірної спектроскопії ЯМР і NOE експериментами однозначно показало, що утворюються сполуки **5.26**, **5.27** (рис. 5.4). Тобто, досліджувані реакції відбуваються відповідно до стереохімії $S_NV\pi$ механізму. Імовірно, першим етапом є *сін*-приєднання високореакційноздатних часток R-Cu до подвійного зв'язку МА- d_1 , далі відбувається конфірмаційне перетворення у напрямку формування більш стабільного конформеру, подальший розрив C-N зв'язку азиридинового циклу приводить до відповідних *E*-алкенів **5.26**, **5.27** (схема 5.12). На нашу думку, реалізація виключно $S_NV\pi$ шляху реакції стала можливою завдяки наявності електроноакцепторного замісника (оксазолідинового 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.



Варто відмітити, що як і у випадку МА **5.6**, реакція МА- d_1 **5.9** з двократним мольним надлишком вінілмагнійброміду також приводить до одержання двох продуктів. Детальний аналіз спектральних даних (ІЧ, HRMS, ЯМР ¹H, ¹³C, COSY, HSQC) (рис. А.69-71) мінорної фракції (вихід 22%) підтверджує припущення про розширення оксазолідинового циклу та трансформацію монодейтерованого метиленового фрагмента вихідної сполуки **5.9** у відповідну

групу CH_2D ($\text{sp}^2 \rightarrow \text{sp}^3$) 5,6-дигідро-2*H*-1,3-оксазін-2-ону **5.28**, який є дейтерованим структурним аналогом сполуки **5.8** (схема 5.13).



У спектрах ЯМР дієну **5.26** найбільш проблемною виявилась ідентифікація ключового протона, який знаходиться у гемінальному положенні до атома дейтерію. Для цього ми випробували три різні дейтеророзчинники ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, CDCl_3 , C_6D_6) і виявили, що лише у дейтероацетоні ключові сигнали обох вінільних фрагментів розходяться найбільше (рис. 5.4). Це створює сприятливі умови для вимірювання одномірних NOE спектрів зразка сполуки **5.26**.

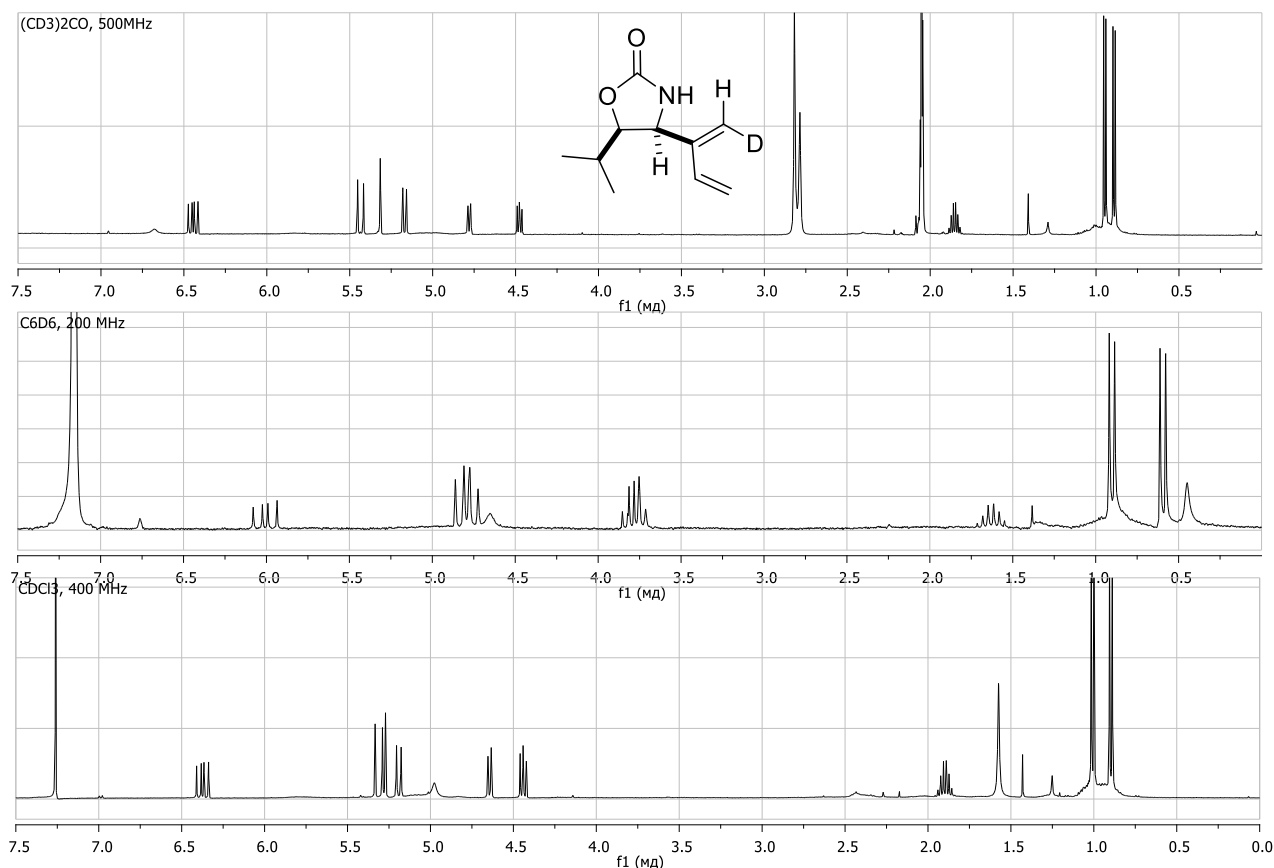


Рис. 5.4 Спектри ЯМР ^1H дієну **5.26** в $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ (500 МГц), C_6D_6 (200 МГц) та CDCl_3 (400 МГц)

Результати досліджень стереохімічної будови сполук **5.26**, **5.27** методами спектроскопії 2D ЯМР (рис. А.72-77) та NOE підсумовано на рис. 5.5.

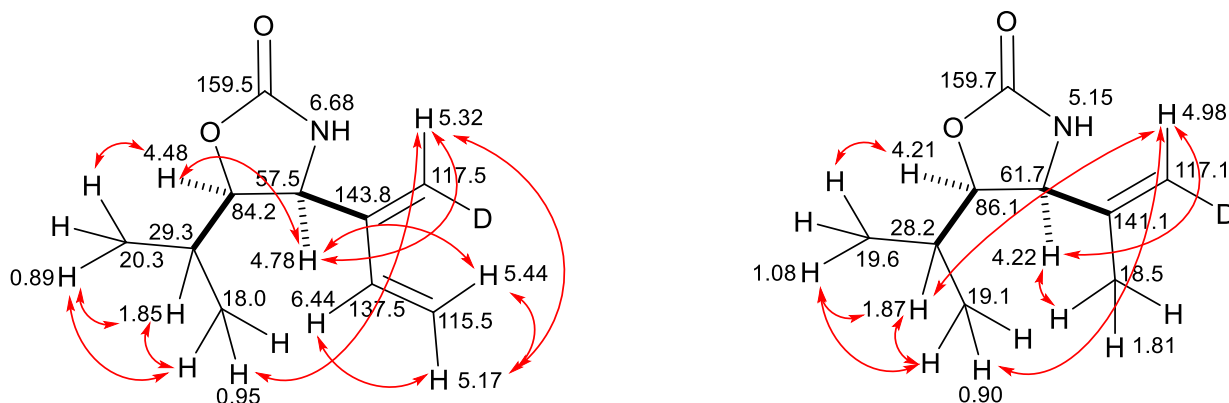


Рис. 5.5 Значення хімічних зсувів ядер ^1H та ^{13}C (δ , м.ч.) у спектрах ЯМР сполук **5.26** (зліва, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 500 МГц) та **5.27** (справа, CDCl_3 , 500 МГц), а також основні NOE-кореляції

Точні віднесення ядер ^1H , ^{13}C та основні COSY-кореляції, зроблені на основі вивчення двовимірних спектрів ЯМР сполук **5.8** та **5.28** (рис. А.60-62, А.69-71) показано на рис. 5.6.

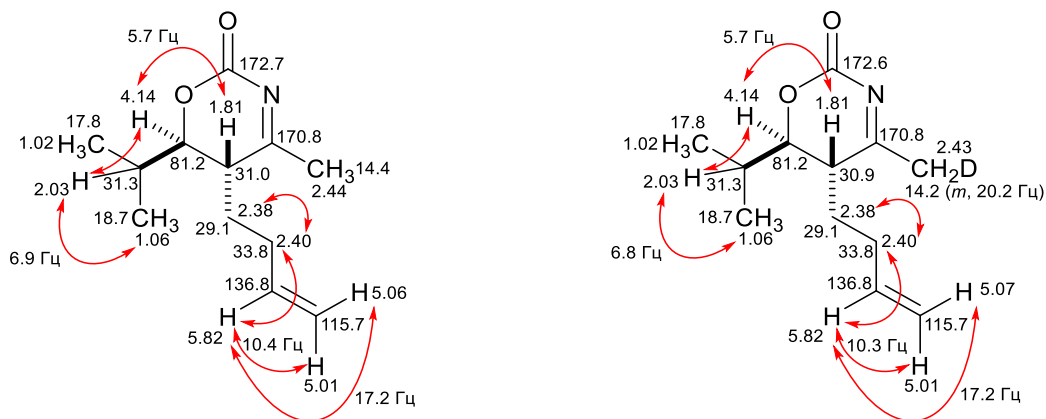
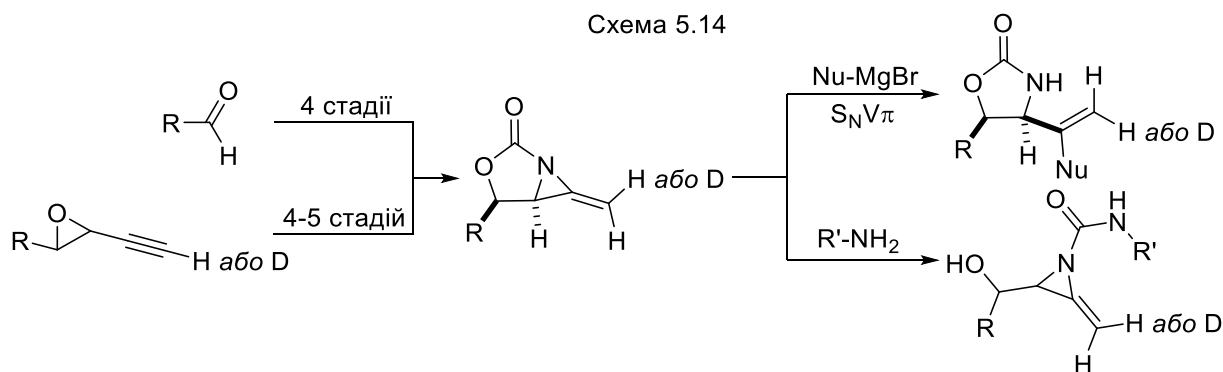


Рис. 5.6 Значення хімічних зсувів ядер ^1H та ^{13}C (δ , м.ч.) у спектрах ЯМР 5,6-дигідро-2H-1,3-оксазін-2-онів **5.8** (зліва) та **5.28** (справа), а також основні COSY-кореляції (CDCl_3 , 500 МГц)

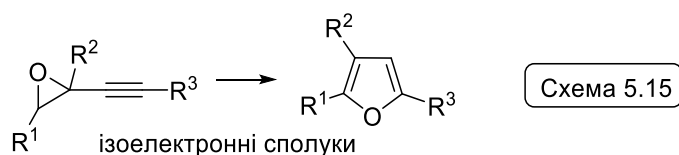
Таким чином, ми розробили ряд варіантів синтезу біциклічних МА та їх дейтерованих аналогів і показали, що їх реакції формального нуклеофільного заміщення при вінільному атомі Карбону проходять за $\text{S}_{\text{N}}\text{Vл}$ типом, а аміноліз первинними амінами приводить до відповідних азиридиносечовин (схема 5.14).



Результати, отримані при дослідженні синтезу та реакційної здатності МА є важливими, оскільки дозволяють прогнозувати стереохімічну будову продуктів трансформації цього типу сполук. Це матиме вирішальне значення при розробці планів повних синтезів (*total synthesis*) складних природних сполук, виходячи з МА.

5.2 Алкінілепоксиди в синтезі природних сполук. Синтез 5-етил-2-гексилфуран-3-сульфо кислоти (HEFS) [396-400]

Синтез складних природних сполук завжди був і залишається одним із головних трендів органічної хімії. Оскільки багато сучасних досліджень ведеться у напрямку пошуку ефективних методик циклоізомеризації алкінілепоксидів в речовини фуранового ряду (враховуючи ізоелектронність їхніх структур) [373, 401] (схема 5.15), цільову сполуку для синтезу обрано саме з похідних фурану.



Нашу увагу привернула природна речовина **5.29** (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 [402]. Вона є унікальним метаболітом, який захищає земляних черв'яків, один з найважливіших компонентів живої біомаси нашої планети, від згубної дії рослинних поліфенолів [397] (рис. 5.7).

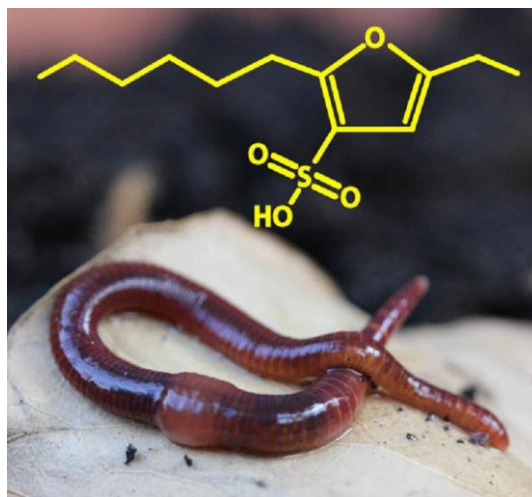


Рис. 5.7 Структурна формула HEFS **5.29** та її природне джерело – черв'яки виду *Eisenia* (фото М. Liebeke (PhD), Інститут морської мікробіології імені Макса Планка, Бремен, Германія)

Найкращим стартовим матеріалом для синтезу HEFS **5.29** мав би бути епоксид **5.30**, але оскільки сполуки з таким типом взаємного розташування атома галогену, епоксидного циклу та потрійного зв'язку Карбон-Карбон в літературі не описано і, у додаток, вони напевно мали б бути нестійкими, ми вирішили використати більш синтетично доступний епоксиалкін **5.31**. Синтез епоксиду **5.32** проведено аналогічно сполуці **5.11**, далі стандартний Соногашира-каплінг [285] з *n*-гексилйодидом. Ідея перетворення сполуки **5.31** на бромід **5.33** виникла у зв'язку з вивченням робіт [403-405], в яких показано, що катіон йоду за певних умов може ініціювати циклізацію алкінілепоксидів у відповідні заміщені йодофурані. Оскільки з тих же робіт відомо, що 2-алкіл-3-йодофурані (у протигагу 2-арил-3-йодопохідним) є вкрай нестійкими сполуками, ми спробували одержати цільову речовину **5.29**, використовуючи похідні бромфуранів. Дійсно, бромциклізація **5.31** у присутності NBS приводила до ключового інтермедіату **5.33** з виходами до 20%. Оскільки такий вихід є досить низьким, випробувавши різні підходи до синтезу бромфурану **5.33**, ми показали, що більш вдалою вихідною речовиною для його синтезу є кетоспирт **5.34**, бромциклізація якого дає сполуку **5.33** з високим (79%) та легковідтворюваним виходом. Обмін галогену на сульфогрупу здійснено дією

на літійорганічний інтермедіат комплексу $\text{Me}_3\text{N}\cdot\text{SO}_3$ в криогенних умовах (схожий метод обміну галогену описано в [406]) (схема 5.16).

Імовірні механізми утворення ключової сполуки **5.33** показано нижче на схемі 5.17. Проведені реакції (виходи цільового продукту) підтверджують відомий факт про більш високу реакційну здатність бромід-аніону по відношенню до $\text{C}\equiv\text{C}$ зв'язку у порівнянні з бромід-катионом [197, 198]. Бромід **5.33** утворюється шляхом приєднання бромоводню до потрійного зв'язку пропаргілового спирту **5.34** з подальшою дегідратацією проміжного 2,5-дигідрофурану **5.35** при нагріванні у толуені. Шлях синтезу сполуки **5.33**, виходячи з епоксиду **5.31**, проходить стадію утворення бромонієвого катіону **5.36**, гетероциклізація та наступна ароматизація якого дає кінцевий продукт **5.33** (схема 5.17). Спектри ЯМР (^1H , ^{13}C , COSY, HSQC) ключової сполуки **5.33** та кінцевого продукту **5.29** наведено на рис. А.78-81.

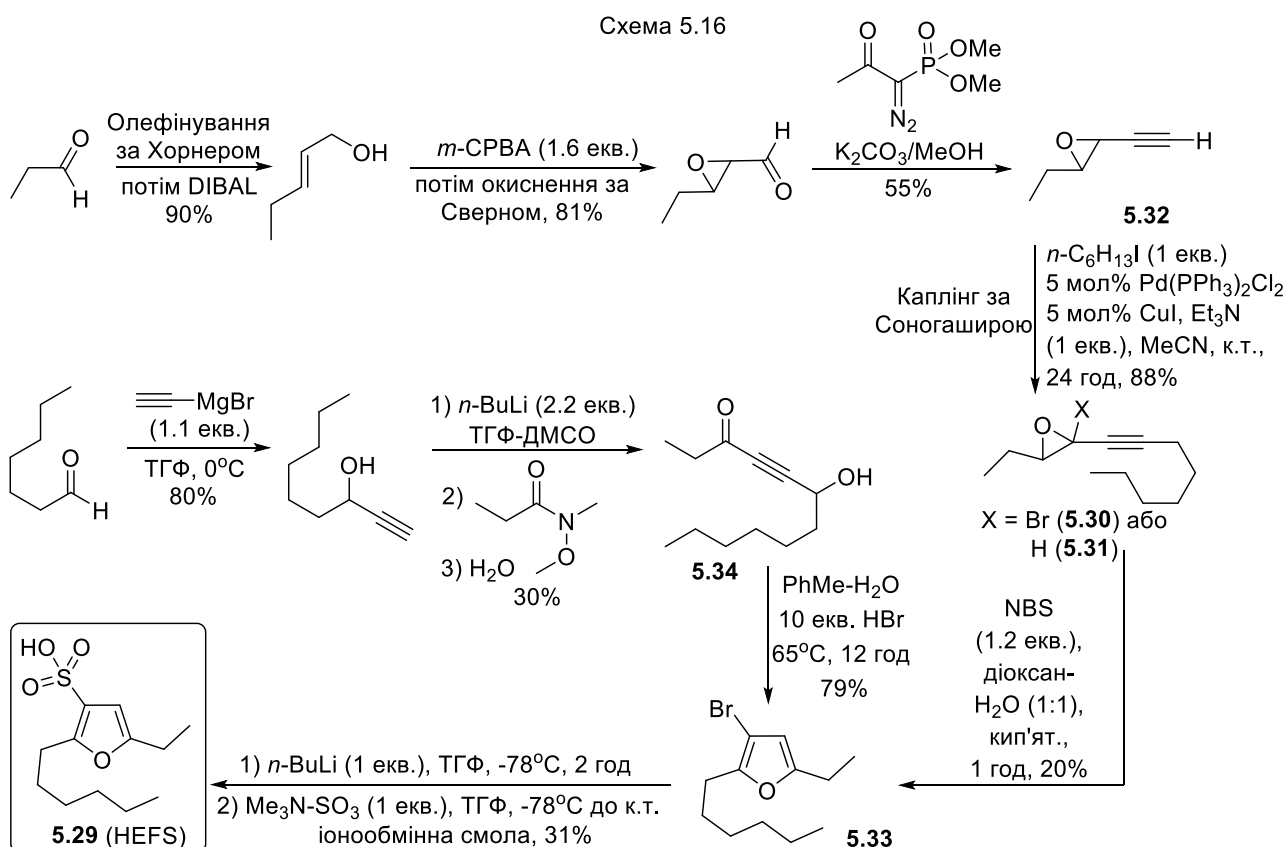
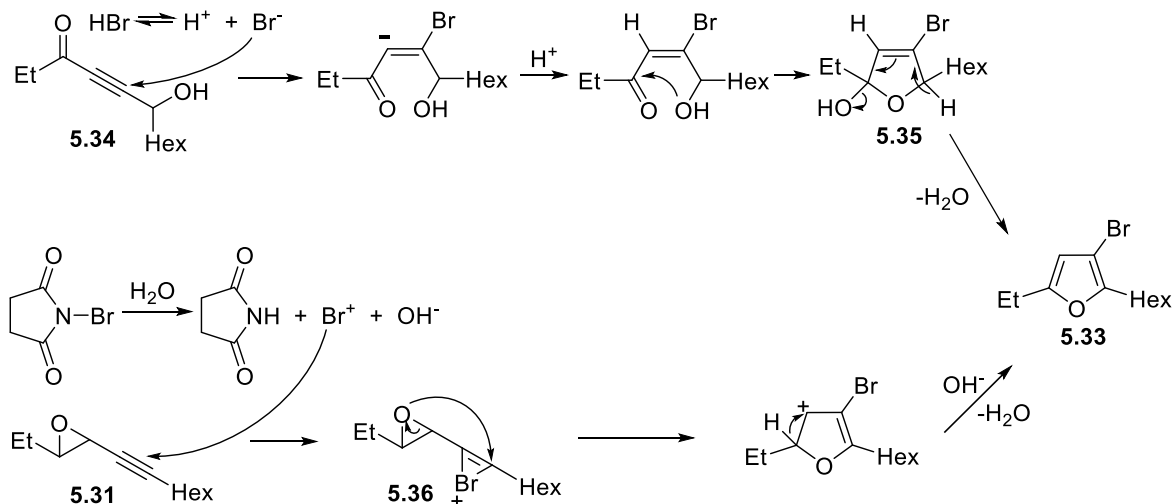
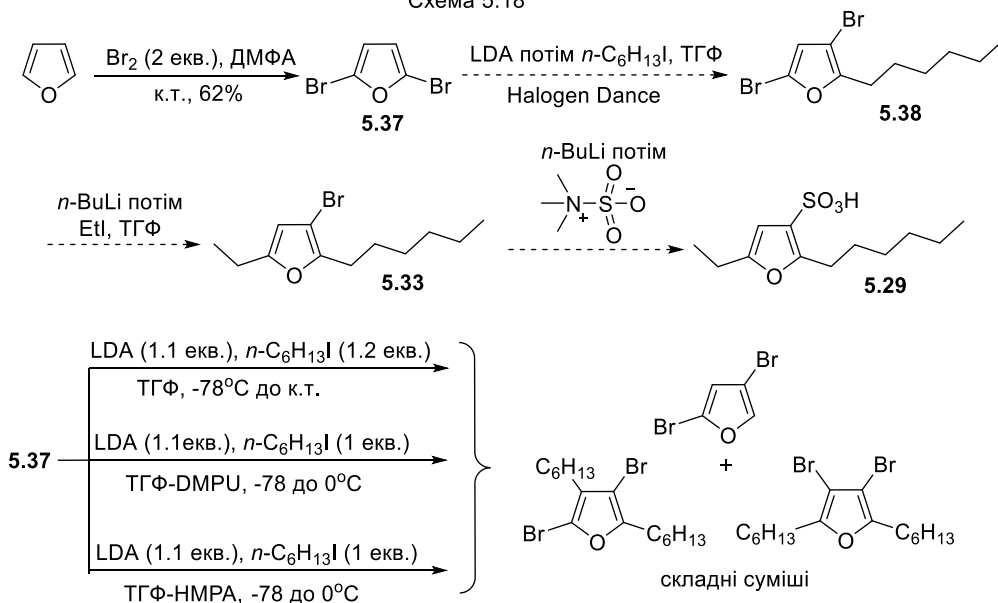


Схема 5.17

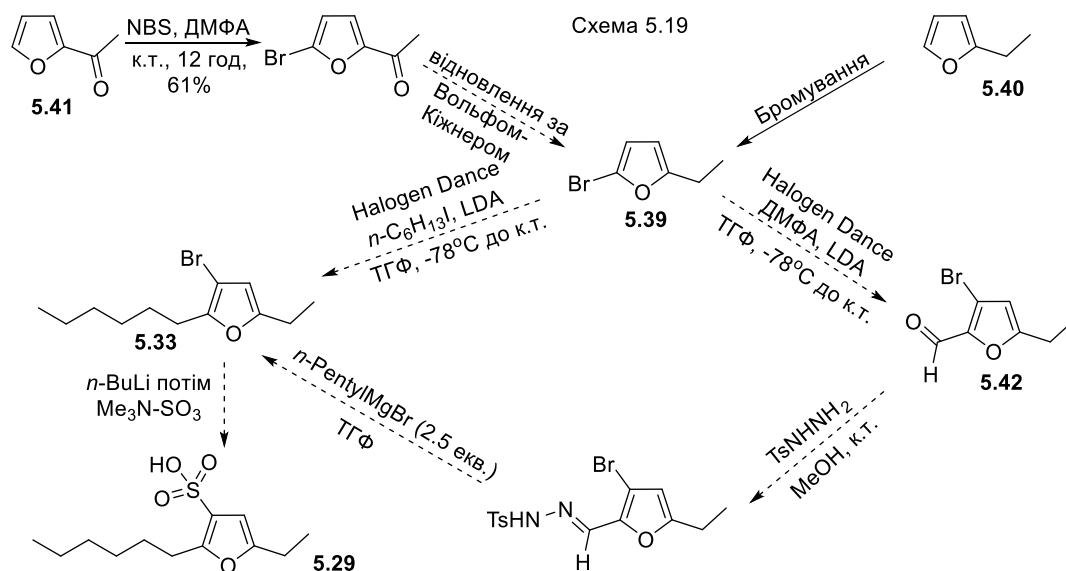


З метою подальшого пошуку більш дешевих та простих способів синтезу природної речовини **5.29** нами досліджено бромовання незаміщеного фурану дією бромів [407, 408], яке привело до відповідного диброміду **5.37**. Подальша ідея полягала у проведенні реакції «Halogen Dance» [409-413] з метою одержання продукту **5.38**, послідовне алкілювання та сульфурування якого приводило б до сполуки **5.29** (тут і надалі пунктиром показано заплановані шляхи подальших реакцій). Однак, в усіх випадках нами одержано складні суміші вихідного 2,5-дибромфурану **5.37** з продуктами його поліалкілювання, що унеможлиблює подальші спроби синтезу цільової речовини цим шляхом (схема 5.18).

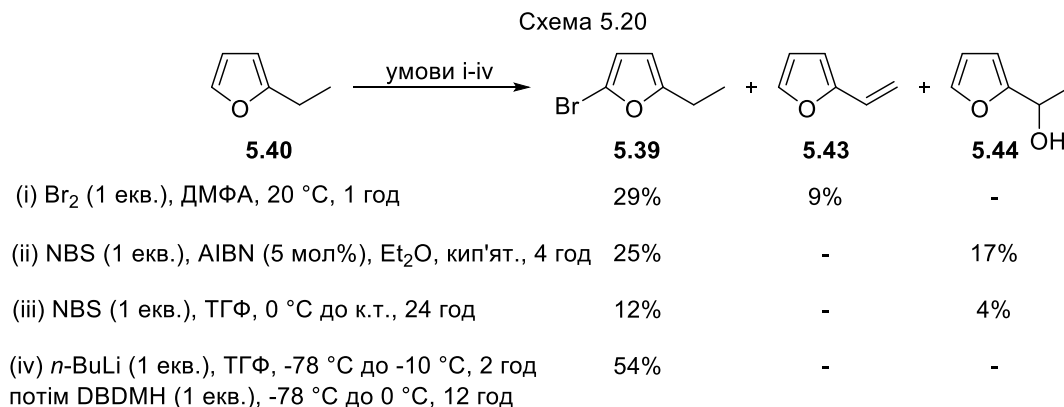
Схема 5.18



Загальну ідею наступної спроби синтезу показано нижче. Ключовим етапом цього шляху є одержання 2-бром-5-етилфурану **5.39** (з комерційно-доступного 2-етилфурану **5.40** або 2-ацетилфурану **5.41**), який далі за тандемом з «Halogen Dance» та сульфуруванням (або альтернативним шляхом через бромальдегід **5.42**) дає кінцевий продукт **5.29** (схема 5.19).



Проведено серію спроб синтезу речовини **5.39** різними варіантами бромовання вихідного фурану **5.40**. Дія бромовання за методиками [407, 408, 414, 415] завжди супроводжувалась виділенням 2-вінілфурану **5.43** з виходами до 9%. Використання NBS в різних умовах [416] приводить до суміші продуктів **5.39** та **5.44**. Окрім вказаних продуктів, використання NBS у тетрагідрофурані (умови iii, схема 5.20) приводить до накопичення 4-бромбутан-1-олу (до 6%), який утворюється в результаті розщеплення тетрагідрофуранового кільця під дією бромоводню [417]. Ідентифікація неочікуваного побічного продукту **5.44** проведена методом ЯМР. Ядра ^1H та ^{13}C групи $\text{CH}(\text{OH})$ мають характерний резонанс при 4.90 та 63.7 м.ч. відповідно [418, 419]. Не дивлячись на те, що всі опробовані методи синтезу приводять до значної кількості бічних продуктів, нами розроблено одностадійний метод синтезу фурану **5.39** з використанням DBDMH у криогенних умовах (умови iv) [398, 399] (схема 5.20).



Сполука **5.39** виявилась нестійкою до зберігання при кімнатній температурі, експериментально встановлено, що її треба зберігати у темному місці при -20°C (до 1 місяця). Оскільки всі подальші спроби перетворити 2-бром-5-етилфуран **5.39** на сполуки **5.33** та **5.42** реакціями «Halogen Dance» завжди приводили до складних сумішей продуктів, ми вирішили вважати шляхи синтезу HEFS **5.29** через похідні **5.34** та **5.31** найбільш оптимальними [400].

Таким чином, нами розроблено метод синтезу HEFS, який, завдяки своїм синтетичним можливостям, відкриває широкі перспективи для цільового одержання його численних синтетичних аналогів та детального вивчення їх біологічних властивостей в подальшому. Проведений за допомогою *PASS online* [263] прогноз біологічного потенціалу сполуки HEFS **5.29** показав високі індекси вірогідності прояву (Pa) антиішемічної (0.879), антигеморагічної (0.873), вазопротекторної (0.803) та антигіпертензивної (0.618) дії.

5.3 Висновки до розділу 5

1. Запропоновано метод синтезу мічених дейтерієм біциклічних метиленазиридинів (МА) з використанням алкінілепоксидів та показано, що S_NV реакції МА з вінілмагнійбромідом та диметилкупратом літію при каталізі CuI протікають відповідно до стереохімії S_NVπ механізму.

2. Знайдено, що в якості мінорних продуктів взаємодії МА з вінілмагнійбромідом у присутності каталітичної кількості CuI утворюються відповідні 5-(бут-3-ен-1-іл)-6-R-4-метил-5,6-дигідро-2H-1,3-оксазін-2-они.

Останні, завдяки наявності ряду високореакційноздатних фрагментів, є потенційно корисними синтонами для подальших синтетичних досліджень.

3. Показано, що аміноліз МА первинними амінами протікає хемоселективно по оксазолідин-2-оновому фрагменту з утворенням відповідних метиленазиридиносечовин із структурою, близькою до відомих протиракових агентів.

4. 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.

Результати розділу 5 опубліковано в наступних роботах [370, 396-400].

РОЗДІЛ 6

ВИВЧЕННЯ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ СИНТЕЗОВАНИХ СПОЛУК

6.1 Вивчення нейротропної активності *in vivo*

Високий темп життя XXI століття і розвиток науково-технічного прогресу супроводжується постійним тиском на нервову систему людини. У зв'язку з цим зростає потреба в розробці нових ефективних нейротропних агентів, що коригують діяльність нервової системи (анальгетиків, транквілізаторів, антигіпоксантив, протисудомних та протизапальних засобів). Незважаючи на значну кількість лікарських засобів у наявній медицині, більшість ліків має низку негативних властивостей. Уведення сучасних і повноцінних фармакологічних препаратів вимагає дослідження нових груп органічних сполук, які забезпечують можливу відсутність ускладнень, що викликають відомі лікарські засоби.

Дані літературного огляду (розд. 1) свідчать про те, що відомі каркасні сполуки в ряді випадків виявляли різносторонню фармакологічну активність. Незважаючи на незначну кількість свідчень нейротропної дії цих сполук, саме воно стало предметом нашого дослідження. Для вивчення нейротропної дії нами обрано дві групи сполук. До складу першої групи увійшли аміноспирти **3.45**, **3.93**, **3.97-3.99**, **3.106**, **3.135б**, **3.140б**, **3.141б**, **3.144а,б**, одержані з використанням різних епоксидів (гліцидилових етерів, N-гліцидилсульфонамідів, 3,4-епоксисульфолану) та амінів ряду норборнену, норборнану та адамантану [187, 227, 420]. До другої групи уведено сульфонаміди **2.37**, **3.151**, **3.154**, **6.1**, **6.2**, тозилсечовини **2.55**, **2.57**, та дейтифорин **3.5**, взятий для порівняння (внутрішній стандарт) [187, 189, 227, 421-423]. Також наведено активність відомих препаратів анальгін, диклофенак натрію та парацетамол (зовнішні стандарти).

Підготовлені набори сполук (табл. 6.1) дозволили встановити вплив ряду структурних факторів на види нейротропної активності. Так, на прикладі сполук **3.45**, **3.93** оцінити вплив сульфонамідних і ефірних груп, на прикладі аміноспиртових похідних гліцидилсульфонамідів **3.93**, **3.97-3.99** та

сульфоланвмісних аміноспиртів **3.135б**, **3.140б**, **3.141б**, **3.144а,б** оцінити вплив каркасного фрагмента (адамantanовий, норборненовий, норборнановий), а також в ряді випадків (сполуки **3.140б**, **3.141б**) його просторової орієнтації (*екзо/ендо*).

У групі аміноспиртів гостра токсичність варіює в дуже широких межах від 48 до 1401 мг/кг, причому найбільш токсичною речовиною виявився аміноспирт **3.98**, токсичність якого більш ніж в 10 разів перевищує той же показник для його структурного ізомеру **3.97**. Найбільш характерною для першої групи є анальгетична активність (+24.6-127.0%), яка в більшій мірі виражена у похідних *ендо*-амінометилнорборнену **3.45**, **3.93**. Похідні дейтифोरину і ремантадину **3.98**, **3.99**, **3.144а,б** виділяються також високою транквілізуючою дією (+111.0, +123.8 і +181.1% відповідно). Аналізуючи дані біологічної активності *цис*-аміноспиртів **3.135б**, **3.140б**, **3.141б**, можна дійти висновку про однозначно позитивний вплив норборненового фрагмента на прояв анальгетичного ефекту, який зростає на 31-38% у порівнянні з незаміщеним аналогом. В цілому, за всіма дослідженими видами нейротропної дії, *екзо-цис*-аміноспирт **3.141б** є фармакологічно більш цінним об'єктом для подальших досліджень, ніж його *ендо-цис*-ізомер **3.140б**. Маючи транквілізуючу активність більше 100% по відношенню до контрольної групи, суміш аміноспиртів **3.144а,б** може розглядатись як потенційний седативний засіб.

У групі амідів та сечовин **2.37**, **2.55**, **2.57**, **3.151**, **3.154**, **6.1**, **6.2** гостра токсичність варіює в межах від 56 до 1300 мг/кг. При порівнянні сполук із структурним фрагментом камфори слід зазначити різке зростання токсичності при введенні ненасиченого норборненового фрагмента (для сполуки **2.37** LD₅₀ 56 мг/кг) в порівнянні зі сполуками **6.1**, **6.2**, які є похідними амінів з насиченими каркасними фрагментами. Незважаючи на те, що камфорвмісні сполуки **2.37**, **6.1**, **6.2** виявляють нейротропну активність, її рівень знаходиться в межах середніх значень і слабо залежить від природи другого каркасного фрагмента. Цікаво відзначити, що похідне дейтифोरину **6.1**, на відміну від

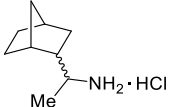
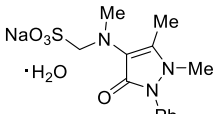
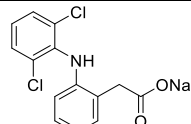
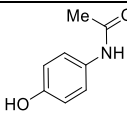
аналогів **2.37**, **6.2** і всіх інших вивчених сполук, надає не заспокійливу (седативну), а збуджуючу дію на ЦНС, що впливає із значення транквілізуючої активності на рівні мінус 54.9%. Наявність в структурах тозилсульфонілсечовин **2.55**, **2.57** різних каркасних остовів впливає на рівень всіх досліджених видів біологічної активності. Найбільш вдале їх співвідношення в сполуці **2.57**, виражене у високих індексах анальгетичної (+126.3%) і протисудомної (+153.3%) активності, послужило предметом для патенту України [423]. Найбільш відчутне розходження помічено в протисудомній дії цих сполук. Заміна норборнанового каркаса на адамантановий викликала зниження активності на 186.5% і привела до наявності просудомної дії сечовини **2.55**. Важливим практичним результатом цієї роботи є також виявлення нами високої анальгетичної (+191.0%), протисудомної (+115.0%) і транквілізуючої (+94.4%) активності противірусного препарату дейтифорин **3.5** (табл. 6.1) [421]. Оскільки раніше було показано, що протизапальні агенти помітно збільшують противірусну активність відомих препаратів, нами проведено вивчення протизапальної дії аміну **3.5**. Результати показали наявність цього ефекту на рівні +44.4%, що дещо перевищує дію парацетамолу (+40.9%), але значно нижче активності диклофенаку натрію (+70.0%). В цілому, наявність видів нейротропної активності і особливо протизапальної дії здатне значно розширити області можливого застосування дейтифорину.

Таблиця 6.1

Гостра токсичність (LD₅₀) та нейротропна активність нових сполук

| № | Сполука | LD ₅₀ мг/кг | Активність по відношенню до контролю, % (доза 1/10 LD ₅₀) | | | | |
|-------------|---|---------------------------|--|--------------|----------------|----------------|---------------|
| | | | Анальгетична | Протисудомна | Антигіпоксична | Транквілізуюча | Протизапальна |
| 3.45 |  | 1102 | +121.0 | -18.0 | +17.0 | +9.8 | - |
| 3.93 |  | 375 | +127.0 | -13.8 | -30.0 | +26.7 | - |

| | | | | | | | |
|----------------------------|--|------------|--------|--------|-------|--------|-------|
| 3.97 | | 618 | +24.6 | +21.5 | +13.3 | -3.6 | - |
| 3.98 | | 47 ± 11 | +124.6 | +27.6 | +34.2 | +123.8 | +16.6 |
| 3.99 | | 180 | +37.6 | +50.6 | +10.7 | +181.1 | - |
| 3.106 | | 160 | +78.9 | +33.3 | +32.4 | +9.6 | - |
| 3.135 6 | | 116 ± 3 | +51.6 | +33.3 | +13.5 | +40.2 | - |
| 3.140 6 | | 1006 ± 0.5 | +82.7 | -34.8 | 0 | +9.0 | - |
| 3.141 6 | | 430 ± 13 | +90.0 | +113.2 | +44.4 | +67.3 | - |
| 3.144 a,6 | | 1401 ± 86 | +32.4 | +48.6 | +20.0 | +111.0 | - |
| 2.37 | | 56 ± 12 | +51.1 | +48.9 | +30.9 | +34.9 | - |
| 6.1 | | 512 ± 137 | +36.5 | 0 | +12.1 | -54.9 | - |
| 6.2 | | 460 | +42.5 | +36.0 | +27.0 | +46.0 | - |
| 3.151 | | 734 ± 81 | +145.0 | +50.0 | +13.3 | +127.0 | - |
| 3.154 | | 500 ± 52 | +123.8 | +49.4 | -13.5 | +35.3 | - |
| 2.55 | | 1300 ± 76 | +89.1 | -33.2 | +56.2 | +26.1 | - |
| 2.57 | | 1045 ± 23 | +126.3 | +153.3 | +14.0 | +89.3 | - |

| | | | | | | | |
|-------------|--|----------|---|--------|-------|-------|-------|
| 3.5· HCl |  Дейтифорин | 230 ± 46 | +191.0 | +115.0 | +11.7 | +94.4 | +44.4 |
| — |  Анальгін (метамізол) (доза 100 мг/кг) | — | +128.2 | +20.0 | +35.2 | +44.0 | — |
| — |  Диклофенак натрію (доза 10 мг/кг) | — | +100.0 ^a +65.4 ^b | — | — | — | +70.0 |
| — |  Парацетамол (доза 300 мг/кг) | — | +212.5 ^a +81.9 ^b | — | — | — | +40.9 |

Примітки: ^a – показник активності отримано за тестом електрошкіряного подразнення кореня хвоста інтактних щурів; ^b – показник активності отримано за моделлю «оцтовокислих корчів» (білі безпорідні миші).

6.2 Вивчення антибактеріальної та антигрибкової активності *in vitro*

Для первинного *in vitro* скринінгу антибактеріальної та протигрибкової активності 23 сполук сульфоланового ряду було застосовано еталонні тест-культури грампозитивних і грамнегативних бактерій, що належать до різних за морфофізіологічними властивостями клінічно значущих груп збудників інфекційних захворювань, зокрема *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*.

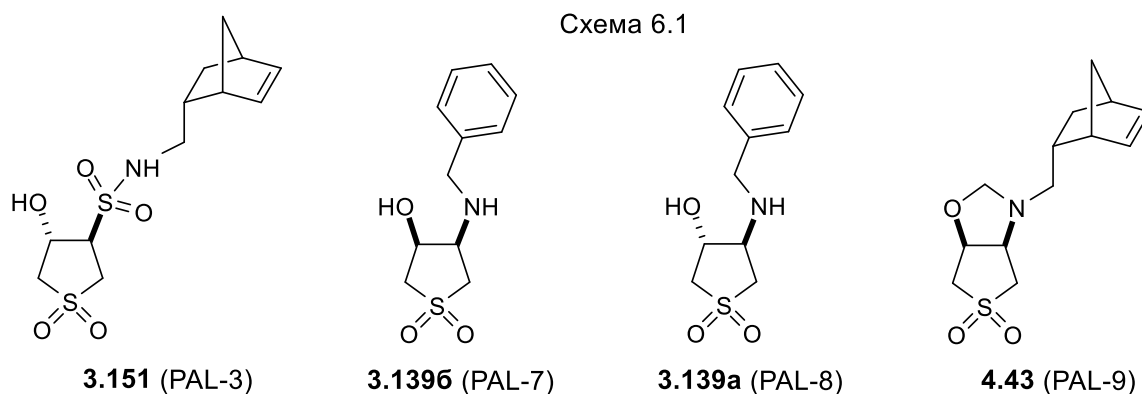
Отримані дані (табл. Б.1) свідчать про помірну протимікробну (МІК – 25-200 мкг/мл, МБК – 50-200 мкг/мл) та суттєву протигрибкову дію (МІК – 50-200, МБК – 50-200 мкг/мл) досліджених сульфоланів. Серед синтезованих речовин, по відношенню до *Escherichia coli* на рівні препарату порівняння (триметоприм, ТМП) діють лише сполуки **4.40** та **3.1456**. Сульфолани **4.40**, **4.42**, **4.87** та **3.138**, **3.139a**, **3.1446**, **4.34**, **4.42**, **4.71**, **4.87**, **4.91** кращі за ТМП за

бактерицидною дією проти *Staphylococcus aureus* та *Pseudomonas aeruginosa* відповідно. Значну протигрибкову активність (*Candida albicans*) мають речовини **3.137**, **3.138**, **3.140б**, **3.141б**, **3.144б**, **3.145б**, **4.36**, **4.40**, **4.43**, **4.65**, **4.87**, **4.91**, перевершуючи дію ТМП в 1.5-2.5 рази (для окремих сполук). З таблиці Б.1 видно, що наявність в молекулі каркасного фрагмента (сполуки **3.140б**, **3.141б**, **3.144б**, **3.145б**, **3.151**, **4.43**) позитивно впливає на прояв протигрибкової активності порівняно з незаміщеним *цис*-4-аміно-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксидом **3.135б**.

6.3 Вивчення протиракової активності *in vitro*

Програма NCI-60 DTP Human Tumor Cell Line Screen, яку засновано National Cancer Institute (NCI, США), має метою безкоштовне дослідження зразків нових речовин з усього світу на протиракову активність для пошуку найбільш перспективних препаратів.

З нашої бази синтезованих сульфоланвмісних сполук спеціалістами NCI було відібрано 4 оригінальні похідні **3.151**, **3.139а,б**, **4.43**, які під шифрами PAL-3, 7, 8, 9 пройшли стандартний прескринінг на цитотоксичність до 60-ти ліній ракових клітин людини в концентрації 10^{-5} моль/л (схема 6.1).



На рисунках Б.1 та Б.2 оглядово представлено результати дослідження. Всі протестовані речовини проявляють помірну різносторонню направленість протипухлинної дії. *Транс*-аміноспирт **3.139а** має найбільш виражену дію на клітини раку ЦНС лінії SNB-75, раку яєчників OVCAR-5, раку нирок UO-31, а *цис*-ізомер **3.139б** – на клітини раку прямої кишки лінії HCT-116 та меланоми

SK-MEL-5 і UACC-257. Сульфонамід **3.151** проявляє цитотоксичність до клітин раку легень HOP-92, раку прямої кишки HCC-2998 та SW-620, раку нирок UO-31 та раку молочної залози MDA-MB-468. Оксазолідин **4.43** має найбільш широкий спектр дії (сповільнює ріст клітин семи різних типів раку) та найбільш виражену вибірккову активність, сповільнюючи ріст ракових клітин лінії SR/L (із 100 до 71.21 %) та SNB-75/CNSC (із 100 до 76.37 %).

6.4 *In silico* скринінг нових потенційних інгібіторів протеїнкіназ CK2 та FGFR1 серед синтезованих та віртуальних сполук

Відкриття нових високоактивних та селективних інгібіторів протеїнкіназ людини CK2 та FGFR1 важко переоцінити з огляду на залучення цих ферментів до підтримки гомеостазу клітин [424]. Протеїнкіназа CK2 є надзвичайно плейотропною кіназою і має > 300 субстратів, залучених до процесів реплікації ДНК, транскрипції генів, трансдукції сигналів, росту клітин та апоптозу. CK2 розглядається як перспективна молекулярна біомішень для розробки нових антидіабетичних, протиракових, протівірусних та протизапальних препаратів [425]. Рецептор фактора росту фібробластів FGFR1 – трансмембранний протеїн, що належить до родини рецепторних протеїнкіназ. FGFR1 залучений до регуляції проліферації, диференціювання, міграції, виживання клітин та ангіогенезу. Він відіграє важливу роль у формуванні мезодерми, органогенезі нервової системи та формуванні легень під час ембріогенезу. У дорослих організмів FGFR регулює гомеостаз та відновлення тканин, запалення та диференціацію адипоцитів. Точкові мутації, ампліфікація чи надекспресія гена FGFR1 спостерігається при декількох онкологічних захворюваннях, таких як лімфома, меланома, гліома, рак легень, грудей, простати, підшлункової залози, тому інгібітори FGFR1 можуть бути застосовані для лікування раку, що супроводжується зміненою активністю цього рецептора [426-428].

Всього в цьому блоку досліджень методами молекулярного докінгу оцінено біологічний потенціал близько 2000 сполук, серед яких як синтезовані при виконанні цього дисертаційного дослідження гліцидильні похідні,

аміноспирти, сульфонаміди, оксазоліни, оксазолідини, оксазолідин-2-они, морфоліни тощо, так і представники віртуальної комбінаторної бібліотеки, згенерованої на основі синтезованих нами білдинг-блоків. Таким чином, було запропоновано 17 потенційних інгібіторів протеїнкінази СК2 та 16 потенційних інгібіторів протеїнкінази FGFR1 (речовини **4.87**, **6.3-6.29**) із найменшою вільною енергією зв'язування по даним скоринг-функції та наявністю водневих зв'язків з відповідними амінокислотними залишками, які характерні для кіназних інгібіторів (табл. 6.2). Дані сполуки з високою долею вірогідності можуть бути інгібіторами відповідних ензимів і деякі наразі проходять *in vitro* скринінг у лабораторії відділу біомедичної хімії Інституту молекулярної біології і генетики НАН України під керівництвом завідувача відділу проф., д.х.н. Ярмолюка С.М.

Прикладом візуалізації зв'язування нових сполук (лігандів) з кіназним доменом протеїнкіназ СК2 та FGFR1 може бути рис. 6.1.

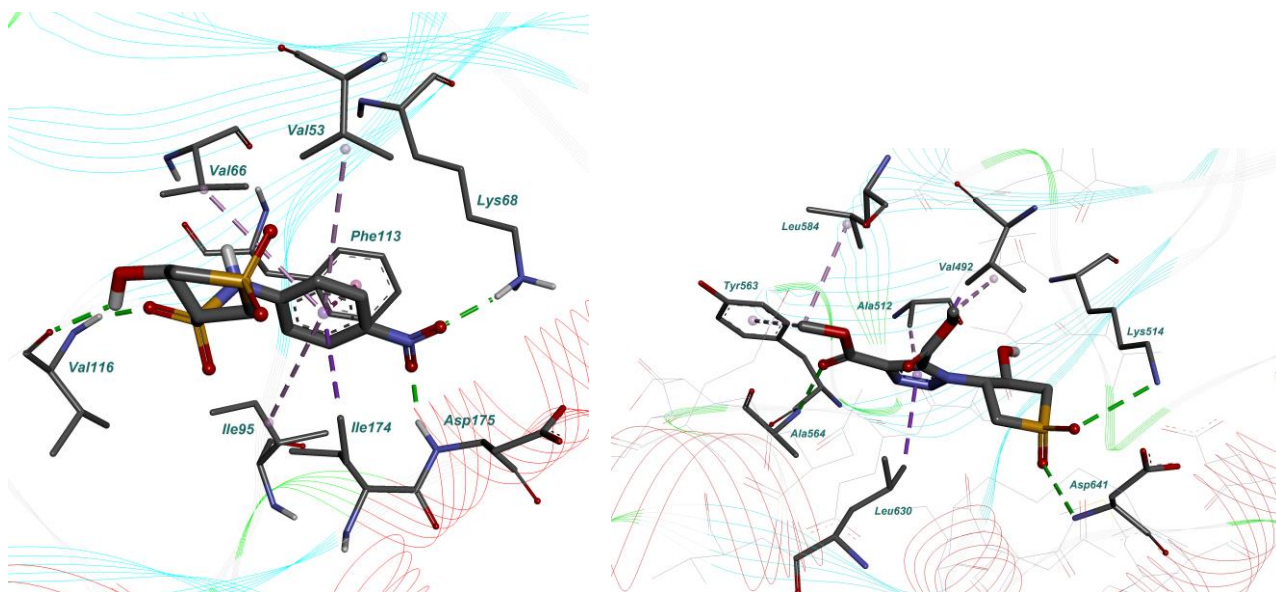
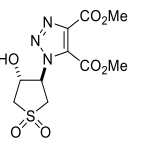
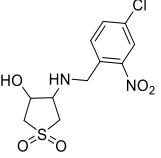
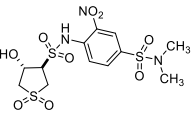
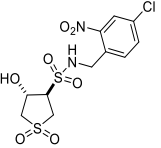
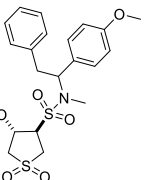
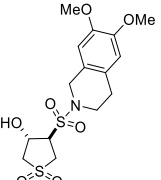
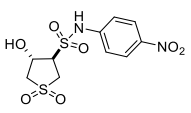
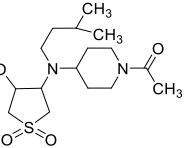
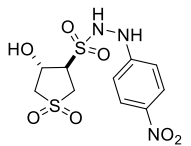
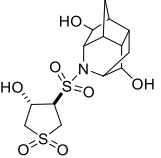
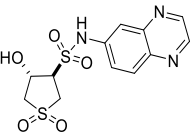
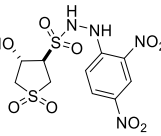
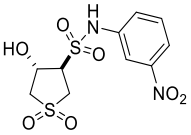
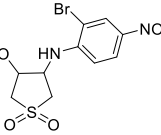
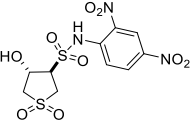
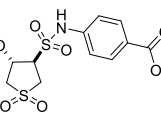
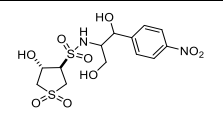
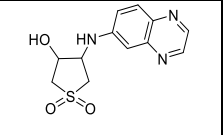
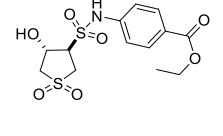
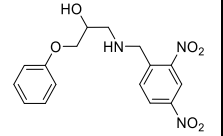
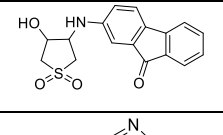
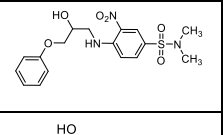
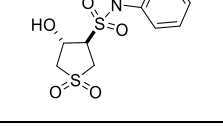
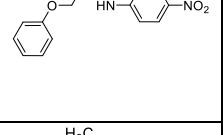
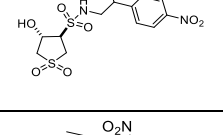
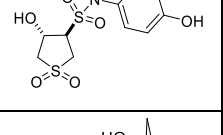
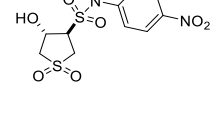
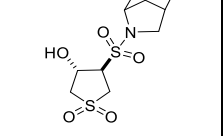


Рис. 6.1 Комплекс сполуки **6.5** (зліва) з кіназним доменом протеїнкінази СК2 та комплекс сполуки **4.87** (справа) з кіназним доменом протеїнкінази FGFR1. Зеленими штриховими лініями вказано водневі зв'язки з ключовими амінокислотами. Фіолетовою штриховою лінією вказано на стекинг взаємодію ліганда з рецептором, що впливає на його селективність

Таблиця 6.2

Структури найбільш активних потенційних інгібіторів протеїнкіназ CK2 та FGFR1 (вибірково) та розрахована енергія їх зв'язування з відповідним кіназним доменом (кДж/моль)

| № | Формула потенційного інгібітору | Енергія зв'язування з кіназним доменом (кДж/моль) | | № | Формула потенційного інгібітору | Енергія зв'язування з кіназним доменом (кДж/моль) | |
|------|---|---|--------|------|--|---|--------|
| | | CK2 | FGFR1 | | | CK2 | FGFR1 |
| 4.87 |  | — | -45.06 | 6.16 |  | — | -34.43 |
| 6.3 |  | — | -38.66 | 6.17 |  | — | -34.27 |
| 6.4 |  | — | -37.40 | 6.18 |  | — | -34.18 |
| 6.5 |  | -43.56 | -36.36 | 6.19 |  | — | -34.14 |
| 6.6 |  | -42.34 | — | 6.20 |  | — | -33.81 |
| 6.7 |  | -42.01 | — | 6.21 |  | -39.08 | -33.60 |
| 6.8 |  | -41.92 | — | 6.22 |  | -38.58 | — |
| 6.9 |  | — | -36.07 | 6.23 |  | -38.45 | — |

| | | | | | | | |
|-------------|--|--------|--------|-------------|---|--------|--------|
| 6.10 |  | -40.84 | -35.69 | 6.24 |  | -37.99 | — |
| 6.11 |  | -41.76 | -35.35 | 6.25 |  | -37.99 | — |
| 6.12 |  | -40.58 | — | 6.26 |  | -37.95 | — |
| 6.13 |  | -40.17 | — | 6.27 |  | -37.82 | — |
| 6.14 |  | -39.33 | — | 6.28 |  | — | -33.60 |
| 6.15 |  | -38.49 | -34.73 | 6.29 |  | — | -33.47 |

Позначка «—» означає, що енергія зв'язування нової речовини (ліганда) з відповідним кіназним доменом занижка для віднесення цієї сполуки до потенційних інгібіторів відповідної кінази.

6.5 Висновки до розділу 6

1. В групі каркасних аміноспиртів та сульфонамідів знайдено сполуки з високою анальгетичною активністю, які в ряді випадків перевершують препарати порівняння анальгін (сполука **3.5**, **3.151**) та диклофенак натрію (сполуки **2.57**, **3.5**, **3.45**, **3.93**, **3.98**, **3.151**, **3.154**). Значна транквілізуюча дія (>110%) притаманна сполукам **3.98**, **3.99**, **3.144a,б**, **3.151**. Показано, що противірусний засіб дейтифорин **3.5** проявляє помірну протизапальну дію на рівні парацетамолу.

2. В групі сульфоланвмісних похідних знайдено речовини, які проявляють антибактеріальну та антигрибкову активність, перевершуючи препарат

порівняння триметоприм у 1.5-2.5 рази (сполуки **3.138**, **3.140б**, **3.141б**, **4.43**, **4.71**).

3. В *in vitro* тестах, проведених на 60-ти лініях ракових клітин людини, сполуки **3.139а,б**, **3.151**, **4.43** 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.

4. Оцінка біологічного потенціалу бібліотеки синтезованих та близьких до синтезованих віртуальних сполук показала, що речовини **4.87**, **6.3-6.29** є потенційними інгібіторами протеїнкіназ CK2 та FGFR1.

Результати розділу 6 опубліковано в наступних роботах [187, 189, 227, 420-423].

РОЗДІЛ 7

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Розчинники та реагенти очищували загальноприйнятими методами [429]. ІЧ спектри записували на спектрометрах UR-20, Spectrum One (Perkin Elmer), Nicolet Impact 400FT та Bruker Tensor 27 FT-IR з алмазним ATR (attenuated total reflection) модулем для зразків сполук у таблетках з бромідом калію (кристалічні зразки) або у тонкій плівці (маслоподібні зразки). Спектри ЯМР вимірювали на радіоспектрометрах Varian (США) серій VXR і Mercury та Bruker (Німеччина) серій DRX, DPX, AVC, AVN (робочі частоти генератора 200, 300, 400 та 500 МГц для ядер ^1H і 50, 75, 100 та 125 МГц для ядер ^{13}C) для розчинів сполук в дейтерохлороформі, дейтеродиметилсульфоксиді, дейтеробензені, дейтероацетоні та важкій воді. Хімічні зсуви (δ шкала) наведено в мільйонних частках (м.ч.) відносно залишкового сигналу розчинника (для CDCl_3 ^1H : $\delta = 7.26$ м.ч., ^{13}C : $\delta = 77.16$ м.ч.; для $\text{DMSO-}d_6$ ^1H : $\delta = 2.50$ м.ч., ^{13}C : $\delta = 39.52$ м.ч.; для C_6D_6 ^1H : $\delta = 7.16$ м.ч., ^{13}C : $\delta = 128.06$ м.ч.; для $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ^1H : $\delta = 2.05$ м.ч., ^{13}C : $\delta = 206.26$ та 29.84 м.ч.; для CD_3OD : ^1H : $\delta = 3.31$ та 4.87 м.ч., ^{13}C : $\delta = 49.00$ м.ч.; для D_2O ^1H : $\delta = 4.79$ м.ч.). Константи спінової взаємодії (J) наведено в герцах (Гц). При описі спектрів ЯМР використано наступні скорочення: м – мультиплет, с – синглет, уш.с – уширений синглет, д – дублет, д.д – дублет дублетів, д.д.д – дублет дублетів дублетів, д.т – дублет триплетів, т – триплет, кв – квартет, д.кв – дублет квартетів, окт – октет. Мас-спектри сполук записано на приладах Varian 1200L, MX-1321 та HP 5973 M, LCMS-спектри (ESI) на приладах серії Agilent 1100, а HRMS-спектри використовуючи Waters-TOF(EI/FI) спектрометр. Рентгеноструктурні дослідження монокристалів сполук **2.13**, **3.135а,б**, **3.140а,б** та **3.179а,б** виконано на дифрактометрі «Xcalibur-3» (MoK_α випромінювання, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω -сканування, $2\theta_{\text{макс}}=50^\circ$). Структури розшифровано прямим методом з використанням комплексу програм SHELXTL

[430]. Елементний аналіз виконували на аналізаторі Carlo Erba. Контроль за ходом реакцій та чистотою синтезованих сполук здійснювали методом ТШХ на пластинках TLC Silica gel 60 F₂₅₄ (Merck KGaA, Німеччина) та Silufol-60F₂₅₄ (Чехословаччина) на алюмінієвій підкладці з товщиною шару двоокису кремнію 0.2 мм. Елюенти: 2-пропанол, етилацетат, гексан, діетиловий етер, петролейний етер (т.кип. 30-40°C) або їх суміші у різних співвідношеннях; проявники: пари йоду (кімнатна температура), «анісовий» або «перманганатовий» проявник (при нагріванні хроматографічної пластини у межах 100-250°C) [429]. В усіх експериментах використано стандартне лабораторне обладнання, роторні випаровувачі ИП-1М2 та ІКА RV 10 basic, магнітні мішалки ММ-2 та ІКА RCT Basic (з датчиком температури ETS-D4 fuzzy).

Вихідні речовини синтезовано за вказаними методиками: сульфонаміди, сульфонілсечовини та карбоксаміди **2.19-2.38, 2.44-2.48, 2.51-2.57** [110, 181, 192, 264, 271, 431-436], вихідні сполуки для синтезу гліцидилсульфонамідів **2.39-2.43** [437-439], бензодіазепіни **2.63, 2.64** [195, 440, 441], стереохімічності *ендо*- і *екзо*-біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-ілметиламіни **3.1** та **3.2** [199-201], N-гліцидилсульфонаміди **3.72-3.83** [196, 442, 443], 3,4-епоксисульфолан **3.125** [444, 445], 4-гідрокси-2-сульфолен **3.138** [446], ДЕ ДЦПД **3.175** [274], 2-аміно-1-(4-нітрофеніл)етанол **4.2** [303-305], каркасний аміноспирт **4.14** [64], *транс*-3-азидо-4-гідроксисульфолан **4.86** [334], β - та γ -кетосульфони **4.92, 4.93** та **4.101** [342, 348, 447-449].

Загальна методика синтезу N-гліцидильних похідних 2.1-2.18, 2.39-2.43, 2.49, 2.50, 2.58-2.62. В колбу завантажували 1 ммоль вихідного сульфонаміду (карбоксаміду або сульфонілсечовини), 1.38 г (15 ммоль) епіхлоргідрину і каталізатор тетраметиламоній йодид (10-20 моль.%), масу нагрівали при перемішуванні (90-95°C) протягом 12-96 годин. До розчину одержаного N-хлоргідринового похідного додавали 0.056 г (1.4 ммоль) кристалічного гідроксиду натрію при температурі 30-40°C, після додавання усієї кількості лугу реакційну масу перемішували 1.5 години при тій же температурі. Сіль

відфільтровували, органічний шар промивали льодяною оцтовою кислотою до нейтральної реакції, а потім декілька разів водою. При зниженому тиску (15 мм. рт. ст.) і температурі 115-125°C видаляли надлишок епіхлоргидрину, залишок очищали хроматографуванням в колонці (силікагель, діетиловий етер) або перекристалізацією.

N-(Бензилсульфоніл)-N-[(оксиран-2-іл)метил]-екзо-2-амінометилбіцикло[2.2.1]гепт-5-ен 2.1. Вихід 84%, т.пл. 75-77°C, R_f 0.77 (діетиловий етер). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3070, 1610, 1500, 1460, 1330, 1250, 1175, 1150, 940, 875, 780, 710. Спектр ЯМР ^1H (C_6D_6 , 400 МГц), δ , м.ч.: 0.94 м, 1.05 м (1H, H^{3n}), 1.10 м, 1.23 м (1H, H^{3x}), 1.33 м (2H, $\text{H}^{7s,7a}$), 1.63 м (1H, H^2), 1.97 м, 2.14 м (2H, H^9), 2.47 м, 2.65 м, 3.05 м, 3.14 м (2H, H^{1l}), 2.48 м, 2.78 м (1H, H^1), 2.58 м (1H, H^4), 2.65 м (1H, H^{10}), 2.82 м (1H, H^{8A}), 2.95 м (1H, H^{8B}), 3.92 м (2H, CH_2Ph), 5.93 м (1H, H^5), 6.02 м (1H, H^6), 7.02-7.22 (5H, $\text{H}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (C_6D_6 , 100 МГц), δ , м.ч.: 30.63, 30.83 (C^3), 37.78, 37.89 (C^2), 42.13, 42.18 (C^4), 44.13, 44.48 (C^1), 44.97, 45.03 (C^9), 45.19, 45.40 (C^7), 50.35, 50.47 (C^{10}), 51.23, 51.58 (C^{1l}), 54.15, 54.34 (C^8), 57.65 ($\text{C}_{\text{CH}_2\text{Ph}}$), 128.42, 128.59, 130.00, 130.02, 130.98 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 136.30, 136.72 (C^6), 137.07, 137.32 (C^5). Мас-спектр, m/z (I, %): 268 (2.7), 226 (1.0), 204 (11.7), 176 (4.1), 160 (6.0), 91 (100), 66 (34.8). Знайдено, %: С 64.96; Н 7.05; N 3.99. $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$. Обчислено, %: С 64.84; Н 6.95; N 4.20.

N-(*n*-Пропілсульфоніл)-N-[(оксиран-2-іл)метил]-екзо-2-амінометилбіцикло[2.2.1]гепт-5-ен 2.2. Вихід 76%, маслоподібна речовина, R_f 0.82 (діетиловий етер). ІЧ спектр, cm^{-1} : 2947, 1453, 1332, 1291, 1167, 943, 875, 852, 717. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц), δ , м.ч.: 0.91 м (1H, H^{3n}), 0.97 т (3H, CH_3), 1.11 м (1H, H^{3x}), 1.25 м (1H, H^{7a}), 1.34 м (1H, H^{7s}), 1.59 м (2H, CH_2), 1.82 м (1H, H^2), 2.55 м (1H, H^4), 2.73 т (2H, CH_2), 2.79-2.96 (2H, $\text{H}^{8A,8B}$), 2.86 м (1H, H^1), 3.01-3.15 (2H, H^9), 3.45-3.59 (2H, H^{1l}), 3.87 м (1H, H^{10}), 6.10 м (2H, $\text{H}^{5,6}$). Знайдено, %: С 58.75; Н 8.01; N 4.74. $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$. Обчислено, %: С 58.92; Н 8.12; N 4.91.

N-(*n*-Перфторбутилсульфоніл)-N-[(оксиран-2-іл)метил]-екзо-2-амінометилбіцикло[2.2.1]гепт-5-ен 2.3. Вихід 79%, маслоподібна речовина, R_f

0.77 (діетиловий етер : гексан, 1:1). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3070, 1455, 1400, 1355, 1290, 1250, 1150, 950, 880, 860, 720. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц), δ , м.ч.: 0.88 м (1H, H^{3n}), 1.09 м (1H, H^{3x}), 1.27 д (1H, H^{7a} , J 8.6 Гц), 1.37 д (1H, H^{7s} , J 8.6 Гц), 1.90 м (1H, H^2), 2.57 м (1H, H^4), 2.77-2.88 (2H, $\text{H}^{8A,8B}$), 2.84 м (1H, H^1), 3.06-3.20 (2H, H^9), 3.42-3.72 (2H, H^{11}), 4.03 м (1H, H^{10}), 6.12 м (2H, $\text{H}^{5,6}$). Знайдено, %: С 39.16; Н 3.39; N 3.15. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{F}_9\text{NO}_3\text{S}$. Обчислено, %: С 39.05; Н 3.50; N 3.04.

N-(4-Фторфенілсульфоніл)-N-[(оксиран-2-іл)метил]-екзо-2-амінометилбіцикло[2.2.1]гепт-5-ен 2.4. Вихід 79%, маслоподібна речовина, R_f 0.74 (діетиловий етер). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3070, 1590, 1495, 1455, 1350, 1245, 1165, 1100, 950, 855, 720. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц), δ , м.ч.: 0.87 м (1H, H^{3n}), 1.18 м (1H, H^{3x}), 1.25 д (1H, H^{7a} , J 8.0 Гц), 1.35 д (1H, H^{7s} , J 8.0 Гц), 1.76 м (1H, H^2), 2.53 м, 2.61 м (1H, H^4), 2.78 м (1H, H^{8A}), 2.90 м (1H, H^{8B}), 2.73 м, 2.84 м (1H, H^1), 2.98-3.09 (2H, H^9), 3.17 м, 3.29 м (2H, H^{11}), 3.60 м (1H, H^{10}), 6.08 м (2H, $\text{H}^{5,6}$), 7.21 д (2H, $\text{H}_{аром}$, J 7.8 Гц), 7.85 д (2H, $\text{H}_{аром}$, J 7.8 Гц). Знайдено, %: С 60.36; Н 6.09; N 4.01. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{FNO}_3\text{S}$. Обчислено, %: С 60.51; Н 5.97; N 4.15.

N-(4-Бромфенілсульфоніл)-N-[(оксиран-2-іл)метил]-екзо-2-амінометилбіцикло[2.2.1]гепт-5-ен 2.5. Вихід 64%, т.пл. 77-79°C, R_f 0.77 (діетиловий етер). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3070, 1575, 1470, 1450, 1390, 1335, 1275, 1170, 1110, 1075, 1020, 950, 830, 720. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц), δ , м.ч.: 0.88 м (1H, H^{3n}), 1.24 д (1H, H^{7a} , J 8.2 Гц), 1.27 м (1H, H^{3x}), 1.34 д (1H, H^{7s} , J 8.2 Гц), 1.74 м (1H, H^2), 2.52 м (1H, H^4), 2.74-3.03 (2H, $\text{H}^{8A,8B}$), 2.85 м (1H, H^1), 3.11-3.32 (2H, H^9), 3.59-3.61 (2H, H^{11}), 3.69 м (1H, H^{10}), 6.08 м (2H, $\text{H}^{5,6}$), 7.66 д (2H, $\text{H}_{аром}$, J 8.6 Гц), 7.79 д (2H, $\text{H}_{аром}$, J 8.6 Гц). Знайдено, %: С 51.38; Н 4.93; N 3.60. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BrNO}_3\text{S}$. Обчислено, %: С 51.26; Н 5.06; N 3.52.

N-(4-Нітрофенілсульфоніл)-N-[(оксиран-2-іл)метил]-екзо-2-амінометилбіцикло[2.2.1]гепт-5-ен 2.6. Вихід 92%, маслоподібна речовина, R_f 0.72 (діетиловий етер). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3114, 1574, 1487, 1452, 1391, 1357, 1272, 1167, 1098, 1015, 953, 853, 723. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц), δ , м.ч.: 0.87 м (1H, H^{3n}), 1.20 м (1H, H^{3x}), 1.24 д (1H, H^{7a} , J 8.0 Гц), 1.34 д (1H, H^{7s} , J 8.0 Гц), 1.76 м (1H, H^2), 2.63 м (1H, H^4), 2.82-2.91 (2H, $\text{H}^{8A,8B}$), 2.88 м (1H, H^1), 3.01-3.18

(2H, H⁹), 3.38-3.51 (2H, H¹¹), 3.96 м (1H, H¹⁰), 6.11 м (2H, H^{5,6}), 7.99 д (2H, H_{аром.}, J 8.1 Гц), 8.37 д (2H, H_{аром.}, J 8.1 Гц). Знайдено, %: С 56.23; Н 5.41; N 7.82. C₁₇H₂₀N₂O₅S. Обчислено, %: С 56.03; Н 5.53; N 7.69.

N-(Перфторбутилсульфоніл)-N-[(оксиран-2-іл)метил]біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметиламін 2.7. Вихід 70%, маслоподібна речовина, R_f 0.78 (діетиловий етер – гексан (1:1)). ІЧ спектр, см⁻¹: 3070, 1455, 1395, 1355, 1265, 1150, 1050, 945, 880, 780, 740, 710. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 300 МГц), δ, м.ч.: 0.50 м (1H, H³ⁿ), 1.32 д (1H, H^{7a}, ²J_{7s,7a} 8.4 Гц), 1.49 д (1H, H^{7s}, ²J_{7s,7a} 8.4 Гц), 1.92 д (1H, H^{3x}, ³J_{3x,2} 10.5 Гц), 2.52 м (1H, H²), 2.59-2.84 (2H, H^{8A}, H^{8B}), 2.84 м (2H, H^{1,4}), 3.10-3.18 (2H, H⁹), 3.27-3.34 (2H, H¹¹), 4.05 м (1H, H¹⁰), 5.96, 6.12 м (1H, H⁶), 6.22 м (1H, H⁵). Знайдено, %: С 39.34; Н 3.76; N 3.31. C₁₅H₁₆F₉NO₃S. Обчислено, %: С 39.05; Н 3.50; N 3.04.

N-(1,1,2,2-Тетрафтор-2-(перфторетокси)етилсульфоніл)-N-[(оксиран-2-іл)метил]біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметиламін 2.8. Вихід 63%, маслоподібна речовина, R_f 0.74 (діетиловий етер). ІЧ спектр, см⁻¹: 3095, 1608, 1456, 1353, 1170, 1050, 882, 779, 745, 723. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 300 МГц), δ, м.ч.: 0.44 м (1H, H³ⁿ), 1.24 д (1H, H^{7a}, ²J_{7s,7a} 7.0 Гц), 1.42 д (1H, H^{7s}, ²J_{7s,7a} 7.0 Гц), 1.84 м (1H, H^{3x}), 2.39 м (1H, H²), 2.72-2.84 (2H, H^{8A}, H^{8B}), 2.76 м (1H, H⁴), 2.79 м (1H, H¹), 3.07-3.21 (2H, H⁹), 3.51-3.64 (2H, H¹¹), 3.90 м (1H, H¹⁰), 5.88-6.03 (1H, H⁶), 6.16 м (1H, H⁵). Знайдено, %: С 37.99; Н 3.52; N 3.14. C₁₅H₁₆F₉NO₄S. Обчислено, %: С 37.74; Н 3.38; N 2.93.

N-(4-Фторфенілсульфоніл)-N-[(оксиран-2-іл)метил]біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметиламін 2.9. Вихід 57%, маслоподібна речовина, R_f 0.54 (діетиловий етер). ІЧ спектр, см⁻¹: 3065, 1595, 1495, 1445, 1377, 1346, 1262, 1115, 937, 845, 758, 725. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 300 МГц), δ, м.ч.: 0.52 м (1H, H³ⁿ), 1.25 д (1H, H^{7a}, ²J_{7s,7a} 7.5 Гц), 1.42 д (1H, H^{7s}, ²J_{7s,7a} 7.5 Гц), 1.83 дд (1H, H^{3x}, ²J_{3x,3n} 10.8 Гц, ³J_{3x,2} 8.7 Гц), 2.54 м (1H, H²), 2.65 м (2H, H^{8A}, H^{8B}), 2.76-2.84 (2H, H⁹), 2.83 м (1H, H⁴), 2.91 м (1H, H¹), 3.64-3.75 (2H, H¹¹), 3.98 м (1H, H¹⁰), 5.93 м (1H, H⁶), 6.15 м (1H, H⁵), 7.17-7.38 (4H, H_{аром.}). Знайдено, %: С 60.83; Н 6.20; N 4.32. C₁₇H₂₀FNO₃S. Обчислено, %: С 60.51; Н 5.97; N 4.15.

N-(4-Хлорфенілсульфоніл)-N-[(оксиран-2-іл)метил]біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметиламін 2.10. Вихід 67%, т. пл. 66-68°C, R_f 0.63 (діетиловий етер). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3070, 1585, 1480, 1455, 1395, 1335, 1261, 1170, 1100, 943, 840, 780, 720. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц), δ , м.ч.: 0.53, 0.63 м (1H, H^{3n}), 1.27 д (1H, H^{7a}), 1.46 д (1H, H^{7s} , $^2J_{7s,7a}$ 8.4 Гц), 1.84 м (1H, H^{3x} , $^2J_{3x,3n}$ 11.7 Гц, $^3J_{3x,2}$ 10.8 Гц, $^3J_{3x,4}$ 3.9 Гц), 2.43 м (1H, H^2), 2.76-2.84 м (2H, H^{8A} , H^{8B}), 2.80 уш.с (2H, H^l , H^4), 2.76-2.94 м (2H, H^9), 2.99-3.12 м (2H, H^{1l}), 3.62 м (1H, H^{10}), 5.97, 6.04 д-д (1H, H^6 , $^3J_{6,1}$ 3.0 Гц), 6.18, 6.19 д-д (1H, H^5 , $^3J_{5,4}$ 2.7 Гц, $^3J_{5,6}$ 6.0 Гц), 7.49 д (2H, H^{Ar}), 7.74 д (2H, H^{Ar}). Знайдено, %: С 57.93, Н 5.87, N 3.79. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ClNO}_3\text{S}$. Обчислено, %: С 57.70, Н 5.70, N 3.96.

N-(2,4-Дихлорфенілсульфоніл)-N-[(оксиран-2-іл)метил]біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметиламін 2.11. Вихід 78%, т. пл. 77-78°C, R_f 0.68 (діетиловий етер). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3096, 1587, 1508, 1452, 1395, 1355, 1269, 1176, 1100, 938, 881, 838, 779, 723. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц), δ , м.ч.: 0.51, 0.61 м (1H, H^{3n}), 1.26 д (1H, H^{7a}), 1.45 д (1H, H^{7s} , $^2J_{7s,7a}$ 8.1 Гц), 1.82 м (1H, H^{3x} , $^2J_{3x,3n}$ 11.1 Гц, $^3J_{3x,2}$ 10.5 Гц, $^3J_{3x,4}$ 3.6 Гц), 2.42 м (1H, H^2), 2.52-2.55 м (2H, H^{8A} , H^{8B}), 2.79 уш.с (1H, H^l), 2.80 уш.с (1H, H^4), 2.83-2.97 м (2H, H^9), 3.06-3.15 м (2H, H^{1l}), 3.89 м (1H, H^{10}), 5.96, 6.03 д-д (1H, H^6 , $^3J_{6,1}$ 2.7 Гц), 6.18, 6.19 д-д (1H, H^5 , $^3J_{5,4}$ 3.0 Гц, $^3J_{5,6}$ 5.7 Гц), 7.59 д (2H, H^{Ar}), 7.87 с (1H, H^{Ar}). Знайдено, %: С 52.73, Н 5.11, N 3.78. $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{NO}_3\text{S}$. Обчислено, %: С 52.58, Н 4.93, N 3.61.

N-(4-Бромфенілсульфоніл)-N-[(оксиран-2-іл)метил]біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметиламін 2.12. Вихід 70%, маслоподібна речовина, R_f 0.52 (діетиловий етер). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3063, 1576, 1472, 1389, 1348, 1165, 1069, 1009, 950, 887, 822, 764, 729. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц), δ , м.ч.: 0.53 м, 0.62 м (1H, H^{3n} , $^3J_{3n,2}$ 3.0 Гц), 1.27 д (1H, H^{7a}), 1.46 д (1H, H^{7s} , $^2J_{7s,7a}$ 8.4 Гц), 1.82 м (1H, H^{3x} , $^2J_{3x,3n}$ 12.0 Гц, $^3J_{3x,2}$ 11.1 Гц, $^3J_{3x,4}$ 3.9 Гц), 2.44 м (1H, H^2), 2.55 м (1H, H^4), 2.74 м, 2.89 м (2H, H^{8A} , H^{8B}), 2.79-2.94 м (2H, H^9), 2.81 м (1H, H^l), 3.60 м (2H, H^{1l}), 3.66-3.70 м (1H, H^{10}), 5.97, 6.04 д-д (1H, H^6 , $^3J_{6,1}$ 2.7 Гц), 6.19, 6.20 д-д

(1H, H⁵, ³J_{5,4} 2.7 Гц, ³J_{5,6} 5.4 Гц), 7.66 д (2H, H^{Ar}), 7.79 д (2H, H^{Ar}). Знайдено, %: С 51.42, Н 5.21, N 3.65. C₁₇H₂₀BrNO₃S. Обчислено, %: С 51.26, Н 5.06, N 3.52.

N-(4-Нітрофенілсульфоніл)-N-[(оксиран-2-іл)метил]біцикло[2.2.1]-гепт-5-ен-ендо-2-ілметиламін 2.13. Вихід 80%, т. пл. 92-94°С, R_f 0.71 (діетиловий етер). ІЧ спектр, см⁻¹: 3035, 1606, 1537, 1350, 1243, 1164, 1088, 945, 856, 773, 723. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 300 МГц), δ, м.ч.: 0.49 м, 0.58 м (1H, H³ⁿ), 1.23 д (1H, H^{7a}), 1.41 д (1H, H^{7s}, ²J_{7s,7a} 8.1 Гц), 1.79 м (1H, H^{3x}, ²J_{3x,3n} 11.7 Гц, ³J_{3x,2} 10.8 Гц, ³J_{3x,4} 3.9 Гц), 2.40 м (1H, H²), 2.50 м, 2.73 м (2H, H^{8A}, H^{8B}), 2.77 уш.с (2H, H^l, H⁴), 2.87м, 2.92 м (2H, H⁹), 2.98 м, 3.03 м (2H, H^{1l}), 3.61 м (1H, H^{1o}), 5.92, 5.99 д.д (1H, H⁶, ³J_{6,l} 3.0 Гц), 6.14, 6.15 д.д (1H, H⁵, ³J_{5,4} 2.7 Гц, ³J_{5,6} 5.7 Гц), 8.03 д (2H, H^{Ar}), 8.37 д (2H, H^{Ar}). Знайдено, %: С 56.26, Н 5.69, N 7.80. C₁₇H₂₀N₂O₅S. Обчислено, %: С 56.03, Н 5.53, N 7.69. **Рентгеноструктурне дослідження сполуки 2.13.** Кристали епоксиду **2.13** моноклінні, C₁₇H₂₀N₂O₅S, при 20°С *a* = 12.5288(12), *b* = 11.6921(10), *c* = 12.0386(12) Å, β = 95.806(9)°, V = 1754.5(3) Å³, M_r = 364.41, Z = 4, просторова група P2₁/c, d_{внч} = 1.380 г/см³, μ(MoK_α) = 0.215 мм⁻¹, F(000) = 768. Параметри елементарної ячейки й інтенсивності 11915 відображень (5768 незалежних, R_{int} = 0.040) виміряні на дифрактометрі «Xcalibur-3» (MoK_α випромінювання, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω-сканування, 2Θ_{макс} = 50°). Структура розшифрована прямим методом по комплексу програм SHELXTL [430]. При уточненні накладалися обмеження на довжини зв'язків каркасного фрагмента: C(11)–C(12), C(12)–C(14A), C(14A)–C(13A), C(13A)–C(15), C(11)–C(15), C(13B)–C(12), C(13B)–C(14B), C(14B)–C(15) – 1.540(3) Å, C(12)–C(16A), C(13A)–C(17A), C(15)–C(16B), C(13B)–C(17B) – 1.500(3) Å, C(16A)–C(17A) и C(16B)–C(17B) - 1.360(3) Å. Також на теплові параметри усіх атомів цього фрагмента накладені обмеження по моделі «жорстких зв'язків» з похибкою 0.003 Å². Положення атомів Гідрогену були визначені методом різницевого синтезу електронної щільності й уточнені за моделлю «наїзника» з U_{ізо} = 1.2U_{екв} (d(C–H) прийнято рівним 0.93 Å для атомів Гідрогену при подвійному зв'язку і в ароматичному циклі, 0.97 Å для CH₂-груп, 0.93 Å для третинних СН-груп). Структура уточнена по F² повноматричним

МНК у анізотропному приближенні для неводневих атомів до $wR_2 = 0.124$ по 3077 відображенням ($R_1 = 0.046$ по 1810 відображенням с $F > 4\sigma(F)$, $S = 0.89$). Кристалографічні дані, координати атомів, геометричні параметри структури депоновані в Кембриджський банк структурних даних (номер структури **CCDC 901933**).

N-(4-Метил-2-нітрофенілсульфоніл)-N-[(оксиран-2-іл)метил]-біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметиламін 2.14. Вихід 87%, т. пл. 172-173°C, R_f 0.55 (діетиловий етер). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3061, 1605, 1549, 1452, 1371, 1353, 1245, 1167, 1134, 1109, 930, 887, 837, 804, 768, 723. Спектр ЯМР ^1H (C_6D_6 , 400 МГц), δ , м.ч.: 0.45 м, 0.58 м (1H, H^{3n} , $^3J_{3n,2}$ 2.6 Гц), 1.09 д (1H, H^{7a}), 1.42 д (1H, H^{7s} , $^2J_{7s,7a}$ 8.2 Гц), 1.71 м (1H, H^{3x} , $^2J_{3x,3n}$ 12.0 Гц, $^3J_{3x,2}$ 10.8 Гц, $^3J_{3x,4}$ 3.9 Гц), 2.04 м, 2.21 м (2H, H^9), 2.40 м (1H, H^2), 2.49 с (3H, CH_3), 2.56 м (1H, H^4), 2.75-2.90 м (2H, H^{1l}), 2.78 м, 2.90 м (1H, H^l), 3.00 м, 3.23 м (1H, H^{8B}), 3.13 м, 3.28 м (1H, H^{8A}), 3.83 м (1H, H^{10}), 5.88 д.д, 6.08 д.д (1H, H^6 , $^3J_{6,l}$ 2.9 Гц), 6.03 дд (1H, H^5 , $^3J_{5,4}$ 2.7 Гц, $^3J_{5,6}$ 5.8 Гц), 6.58-7.66 м (3H, H^{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (C_6D_6 , 100 МГц), δ , м.ч.: 20.49 (CH_3), 30.41, 30.48 (C^3), 37.31, 37.75 (C^2), 42.66, 42.71 (C^4), 44.15, 44.43 (C^9), 44.54, 44.64 (C^l), 49.58, 49.73 (C^7), 49.93, 50.51 (C^{10}), 50.68, 50.73 (C^{1l}), 52.42, 52.84 (C^8), 124.30 (C^{Ar}), 130.54, 130.60 (C^{Ar}), 131.50 (C^{Ar}), 132.31, 132.67 (C^6), 137.71, 137.88 (C^5), 144.78, 144.83 (C^{Ar}), 148.29, 148.33 (C^{Ar}). Знайдено, %: С 57.29, Н 5.99, N 7.58. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Обчислено, %: С 57.13, Н 5.86, N 7.40.

N-(2-Метил-4-нітрофенілсульфоніл)-N-[(оксиран-2-іл)метил]-біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметиламін 2.15. Вихід 88%, маслоподібна речовина, R_f 0.63 (діетиловий етер). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3036, 1605, 1526, 1453, 1351, 1241, 1159, 1123, 925, 893, 839, 769, 729. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц), δ , м.ч.: 0.53 м, 0.64 м (1H, H^{3n}), 1.25 д (1H, H^{7a}), 1.43 д (1H, H^{7s} , $^2J_{7s,7a}$ 8.2 Гц), 1.68 м (1H, H^{3x} , $^2J_{3x,3n}$ 12.3 Гц), 2.16 м (1H, H^2), 2.54-2.56 м (2H, $\text{H}^{8A,B}$), 2.74 м (1H, H^4), 2.74 с (3H, CH_3), 2.81 м (1H, H^l), 3.10-3.16 м (2H, H^9), 3.34-3.46 м (2H, H^{1l}), 3.70 м (1H, H^{10}), 5.57 д.д, 5.80 д.д (1H, H^6 , $^3J_{6,l}$ 3.0 Гц), 6.10 д.д (1H, H^5 , $^3J_{5,4}$

3.0 Гц, $^3J_{5,6}$ 6.0 Гц), 7.53 д (1H, H^{Ar}), 8.30 с (1H, H^{Ar}), 8.74 д (1H, H^{Ar}). Знайдено, %: С 57.31, Н 5.66, N 7.24. C₁₈H₂₂N₂O₅S. Обчислено, %: С 57.13, Н 5.86, N 7.40.

N-(2-Метокси-5-нітрофенілсульфоніл)-N-[(оксиран-2-іл)метил]-біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметиламін 2.16. Вихід 82%, маслоподібна речовина, R_f 0.54 (діетиловий етер). ІЧ спектр, см⁻¹: 3078, 2830, 1601, 1535, 1448, 1361, 1355, 1240, 1165, 1126, 930, 881, 841, 755, 718. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 300 МГц), δ, м.ч.: 0.47 м, 0.58 м (1H, H³ⁿ, $^3J_{3n,2}$ 2.7 Гц), 1.24 д (1H, H^{7a}), 1.43 д (1H, H^{7s}, $^2J_{7s,7a}$ 9.0 Гц), 1.79 м (1H, H^{3x}, $^2J_{3x,3n}$ 11.7 Гц, $^3J_{3x,2}$ 10.2 Гц, $^3J_{3x,4}$ 4.2 Гц), 2.43 м (1H, H²), 2.53-2.56 м (2H, H^{8A,B}), 2.72 м (1H, H⁴), 2.76-2.81 м (2H, H⁹), 2.84 м (1H, H^l), 3.03-3.09 м (2H, H^{ll}), 3.82 м (1H, H^{l0}), 4.06 с (3H, OCH₃), 5.80 д.д, 5.93 д.д (1H, H⁶, $^3J_{6,l}$ 2.7 Гц), 6.15 д.д, 6.16 д.д (1H, H⁵, $^3J_{5,4}$ 2.7 Гц, $^3J_{5,6}$ 5.7 Гц), 7.12 д (1H, H^{Ar}), 8.42 с (1H, H^{Ar}), 8.82 д (1H, H^{Ar}). Знайдено, %: С 54.68, Н 5.48, N 7.27. C₁₈H₂₂N₂O₆S. Обчислено, %: С 54.81, Н 5.62, N 7.10.

N-(4-Метилкарбонілфенілсульфоніл)-N-[(оксиран-2-іл)метил]-біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметиламін 2.17. Вихід 73%, маслоподібна речовина, R_f 0.50 (діетиловий етер). ІЧ спектр, см⁻¹: 3070, 1720, 1690, 1600, 1455, 1350, 1260, 1170, 1105, 930, 860, 790, 735. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 300 МГц), δ, м.ч.: 0.53, 0.62 д (1H, H³ⁿ, $^3J_{3n,2}$ 2.7 Гц), 1.27 д (1H, H^{7a}, $^2J_{7s,7a}$ 7.8 Гц), 1.46 д (1H, H^{7s}, $^2J_{7s,7a}$ 7.8 Гц), 1.85 д.д.д (1H, H^{3x}, $^2J_{3x,3n}$ 12.0 Гц, $^3J_{3x,2}$ 10.8 Гц, $^3J_{3x,4}$ 3.9 Гц), 2.44 м (1H, H²), 2.65 с (3H, CH₃), 2.76-2.86 (2H, H^{8A}, H^{8B}), 2.80 (2H, H^{l,4}), 2.89-2.99 (2H, H⁹), 3.00-3.11 (2H, H^{ll}), 3.62-3.71 (1H, H^{l0}), 5.98, 6.05 д.д (1H, H⁶, $^3J_{5,6}$ 5.7 Гц, $^3J_{6,l}$ 3.0 Гц), 6.20 д.д (1H, H⁵, $^3J_{5,6}$ 5.7 Гц, $^3J_{5,4}$ 2.7 Гц), 7.90 д (2H, H_{аром.}), 8.08 д (2H, H_{аром.}). Знайдено, %: С 62.88; Н 6.27; N 3.71. C₁₉H₂₃NO₄S. Обчислено, %: С 63.13; Н 6.41; N 3.88.

N-(Оксиран-2-іл)метил)-N-(біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметил)-7,7-диметил-2-оксобіцикло[2.2.1]гептан-1-іл)метансульфонамід 2.18. Вихід 92%, маслоподібна речовина, R_f 0.47 (діетиловий етер). ІЧ спектр, см⁻¹: 3415, 3050, 2937, 1740, 1658, 1457, 1337, 1260, 1163, 940, 857, 730. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 300 МГц), δ, м.ч.: 0.61, 0.70 м (1H, H³ⁿ), 0.89 с (3H, CH₃^s), 1.15 с (3H, CH₃^a), 1.28 д (1H, H^{7a}, $^2J_{7s,7a}$ 8.0 Гц), 1.45 д (1H, H^{7s}, $^2J_{7s,7a}$ 8.0 Гц), 1.48 м (1H, H^{5'n}), 1.67 м

(1H, H^{6'n}), 1.89 д.д.д (1H, H^{3x}, ²J_{3x,3n} 11.0, ³J_{3x,2} 9.5, ³J_{3x,4} 4.0 Гц), 1.92 м (1H, H^{3'n}), 1.96 м (1H, H^{5'x}), 2.06 м (1H, H²), 2.10 м (1H, H^{4'}), 2.36 м (1H, H^{3'x}), 2.40 м (1H, H^{6'x}), 2.49 м (1H, H^{8A}), 2.51 м (1H, H^{8B}), 2.63 м (1H, H⁴), 2.82 м (1H, H¹), 2.85 уш.с (1H, H^{10'A}), 2.92-3.04 (2H, H¹¹), 3.16 м, 3.23 м (1H, H^{10'B}), 3.37 м (2H, H⁹), 3.71 м (1H, H¹⁰), 6.05 д.д (1H, H⁶, ³J_{5,6} 5.5, ³J_{6,1} 2.5 Гц), 6.22 д.д (1H, H⁵, ³J_{5,6} 5.5, ³J_{5,4} 2.5 Гц). Знайдено, %: С 63.83; Н 7.71; N 3.38. C₂₁H₃₁NO₄S. Обчислено, %: С 64.09; Н 7.94; N 3.56.

N-(Біцикло[2.2.1]гептан-ендо-2-ілметил)-4-нітро-N-(оксиран-2-ілметил)бензолсульфонамід 2.39. Вихід 72%, т.пл. 96-98°C, R_f 0.78 (діетиловий етер). ІЧ спектр, см⁻¹: 3115, 3050, 1610, 1540, 1455, 1355, 1320, 1265, 1170, 1100, 1040, 950, 870, 780, 755. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆, 400 МГц), δ, м.ч.: 0.68 м (1H, H³ⁿ), 1.10 м (1H, H⁵ⁿ), 1.28 м (2H, H^{7s,7a}), 1.30 м (1H, H⁶ⁿ), 1.45 м (1H, H^{5x}), 1.61 м (2H, H^{3x,6x}), 2.07 м (1H, H¹), 2.14 м (2H, H^{2,4}), 2.54 м (1H, H^{9a}), 2.70 м (1H, H^{9b}), 2.93 м (1H, H¹⁰), 2.97 м (1H, H^{11a}), 3.06 (1H, H^{8b}), 3.18 м (1H, H^{8a}), 3.52 м (1H, H^{11a}), 8.11 д (2H, H_{аром}), 8.38 д (2H, H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 МГц), δ, м.ч.: 22.58, 22.69 (C⁶), 30.27 (C⁵), 34.42 (C³), 37.05 (C⁴), 38.53, 38.80 (C¹), 38.91 (C²), 40.18 (C⁷), 45.58 (C⁹), 50.64, 50.83 (C¹⁰), 51.07, 50.77 (C¹¹), 51.64 (C⁸). Знайдено, %: С 55.89; Н 5.96; N 7.80. C₁₇H₂₂N₂O₅S. Обчислено, %: С 55.72; Н 6.05; N 7.64.

N-(Біцикло[2.2.1]гептан-ендо-2-ілметил)-3-нітро-N-(оксиран-2-ілметил)бензолсульфонамід 2.40. Вихід 56%, маслоподібна речовина, R_f 0.68 (діетиловий етер). ІЧ спектр, см⁻¹: 3100, 3050, 1610, 1540, 1455, 1360, 1265, 1175, 1080, 945, 890, 790, 745. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 300 МГц), δ, м.ч.: 0.66 м (1H, H³ⁿ), 1.15 м (1H, H⁵ⁿ), 1.25 м (2H, H^{7s,7a}), 1.34 м (1H, H⁶ⁿ), 1.53 м (1H, H^{5x}), 1.71 м (2H, H^{3x,6x}), 2.08 м (1H, H¹), 2.19 м (2H, H^{2,4}), 2.60-2.71 (2H, H⁹), 2.88 м (1H, H¹⁰), 3.06 м (1H, H^{8b}), 3.39 м (1H, H^{8a}), 3.45-3.60 (2H, H¹¹), 7.76 м (1H, H_{аром}), 8.18 д (1H, H_{аром}), 8.44 д (1H, H_{аром}), 8.67 с (1H, H_{аром}). Знайдено, %: С 55.89; Н 6.20; N 7.58. C₁₇H₂₂N₂O₅S. Обчислено, %: С 55.72; Н 6.05; N 7.64.

N-(1-(Біцикло[2.2.1]гептан-2-іл)етил)-4-нітро-N-(оксиран-2-ілметил)бензолсульфонамід 2.41. Вихід 87%, маслоподібна речовина, R_f 0.42

(діетиловий етер – гексан (1:1)). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3109, 1606, 1531, 1350, 1311, 1163, 923, 854, 735. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц), δ , м.ч.: 0.55-1.47 (8H, $\text{H}^{3,5,6,7}$), 0.81 д (3H, Me, J 7.0 Гц), 2.00-2.20 (3H, $\text{H}^{1,2,4}$), 2.69 м (2H, H^9), 2.90 м (1H, H^{10}), 3.55 м (2H, H^{11}), 3.63 м (1H, H^8), 8.10 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8.40 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$). Знайдено, %: С 56.70; Н 6.50; N 7.44. $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Обчислено, %: С 56.82; Н 6.36; N 7.36.

N-(1-(Біцикло[2.2.1]гептан-2-іл)етил)-3-нітро-N-(оксиран-2-ілметил)бензолсульфонамід 2.42. Вихід 97%, маслоподібна речовина, R_f 0.90 (діетиловий етер). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3100, 3050, 1610, 1540, 1460, 1360, 1260, 1175, 1080, 930, 890, 780, 740. Знайдено, %: С 56.72; Н 6.21; N 7.15. $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Обчислено, %: С 56.82; Н 6.36; N 7.36.

N-(1-(Біцикло[2.2.1]гептан-2-іл)етил)-2-нітро-N-(оксиран-2-ілметил)бензолсульфонамід 2.43. Вихід 93%, маслоподібна речовина, R_f 0.82 (діетиловий етер). ІЧ спектр, cm^{-1} : 1550, 1445, 1380, 1355, 1265, 1175, 1070, 930, 880, 770, 750. Знайдено, %: С 56.65; Н 6.17; N 7.50. $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Обчислено, %: С 56.82; Н 6.36; N 7.36.

N-(Адамантан-1-ілметил)-4-нітро-N-(оксиран-2-ілметил)бензолсульфонамід 2.49. Вихід 89%, т.пл. 160-161°C, R_f 0.74 (діетиловий етер – гексан (1:1)). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3108, 2953, 1531, 1392, 1350, 1253, 1163, 937, 854, 735. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц), δ , м.ч.: 1.47 м (6H, $3 \times \text{CH}_2^{\text{адамантан}}$), 1.64 м (6H, $3 \times \text{CH}_2^{\text{адамантан}}$), 1.93 (3H, $3 \times \text{CH}_{\text{адамантан}}$), 2.44 с (2H, N- CH_2), 2.91–2.98 (2H, CH_2N), 3.18-3.30 (2H, CH_2O), 3.63 м (1H, CHO), 7.31 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.70 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$). Знайдено, %: С 59.36; Н 6.68; N 7.03. $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Обчислено, %: С 59.09; Н 6.45; N 6.89.

N-(Адамантан-1-ілметил)-4-метил-N-(оксиран-2-ілметил)бензолсульфонамід 2.50. Вихід 78%, маслоподібна речовина, R_f 0.62 (діетиловий етер – гексан (1:1)). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3119, 2907, 1606, 1523, 1387, 1349, 1258, 1160, 918, 852, 737. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300МГц), δ , м.ч.: 1.44 м (6H, $3 \times \text{CH}_2^{\text{адамантан}}$), 1.60 м (6H, $3 \times \text{CH}_2^{\text{адамантан}}$), 1.97 м (3H, $3 \times \text{CH}_{\text{адамантан}}$), 2.63 с (2H, N- CH_2), 2.91-3.01 (2H, CH_2N), 3.09-3.36 (2H, CH_2O), 3.62 м (1H, CHO), 8.08

д (2H, $H_{аром}$), 8.34 д (2H, $H_{аром}$). Знайдено, %: С 67.49; Н 7.92; N 3.96. $C_{21}H_{29}NO_3S$. Обчислено, %: С 67.17; Н 7.78; N 3.73.

N-(Фенілсульфонілкарбамоїл)-N-(оксиран-2-ілметил)біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметиламін 2.58. Вихід 84%, маслоподібна речовина, R_f 0.53 (діетиловий етер). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3364, 3071, 1680, 1556, 1459, 1389, 1346, 1263, 1170, 946, 883, 836, 730. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, 300 МГц), δ , м.ч.: 0.59 м (1H, H^{3n}), 1.27 д (1H, H^{7a}), 1.47 д (1H, H^{7s} , $^2J_{7s,7a}$ 8.4 Гц), 1.86 м (1H, H^{3x} , $^2J_{3x,3n}$ 11.7 Гц, $^3J_{3x,2}$ 9.6 Гц, $^3J_{3x,4}$ 3.6 Гц), 2.36 м (1H, H^2), 2.77-2.87 м (2H, H^{8A} , H^{8B}), 2.80 уш.с (1H, H^1), 2.83 уш.с (1H, H^4), 2.76-2.87 м (2H, H^9), 2.94-3.06 м (2H, H^{1l}), 3.73 м (1H, H^{1o}), 6.00, 6.01 д.д (1H, H^6 , $^3J_{6,l}$ 2.7 Гц), 6.09 с (1H, NH), 6.20 д.д (1H, H^5 , $^3J_{5,4}$ 2.7 Гц, $^3J_{5,6}$ 5.7 Гц), 7.57-7.69 (5H, H^{Ar}). Знайдено, %: С 59.84, Н 6.36, N 7.97. $C_{18}H_{22}N_2O_4S$. Обчислено, %: С 59.65, Н 6.12, N 7.73.

N-((1-(Адамантан-1-іл)етил)карбамоїл)-N-(оксиран-2-ілметил)бензолсульфонамід 2.59. Вихід 92%, маслоподібна речовина, R_f 0.78 (діетиловий етер). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3102, 2952, 1733, 1599, 1342, 1255, 1162, 927, 853, 757. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, 300 МГц), δ , м.ч.: 0.77 д (3H, CH_3), 1.42 м (6H, $3 \times CH_2^{адамантан}$), 1.63 м (6H, $3 \times CH_2^{адамантан}$), 1.87 (3H, $3 \times CH_{адамантан}$), 2.76 уш.с (1H, N-CH), 2.82-2.94 (2H, CH_2N), 3.18-3.34 (2H, CH_2O), 3.51 м (1H, CHO), 4.86 (1H, NH), 7.54-7.71 (5H, $H_{аром}$). Знайдено, %: С 63.47; Н 7.47; N 6.86. $C_{22}H_{30}N_2O_4S$. Обчислено, %: С 63.13; Н 7.22; N 6.69.

N-((1-(Адамантан-1-іл)етил)карбамоїл)-N-(оксиран-2-ілметил)-4-метилфенілсульфонамід 2.60. Вихід 68%, маслоподібна речовина, R_f 0.80 (діетиловий етер). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3105, 2982, 1729, 1563, 1343, 1272, 1171, 850, 739. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, 300 МГц), δ , м.ч.: 0.93 д (3H, CH_3), 1.38 м (6H, $3 \times CH_2^{адамантан}$), 1.54 м (6H, $3 \times CH_2^{адамантан}$), 1.89 (3H, $3 \times CH_{адамантан}$), 2.36 с (3H, CH_3), 3.41 уш.с (1H, N-CH), 2.89-2.97 (2H, CH_2N), 3.65-3.79 (2H, CH_2O), 3.92 м (1H, CHO), 6.16 (1H, NH), 7.26 д (2H, $H_{аром}$), 7.75 д (2H, $H_{аром}$). Знайдено, %: С 63.57; Н 7.24; N 6.31. $C_{23}H_{32}N_2O_4S$. Обчислено, %: С 63.86; Н 7.46; N 6.48.

N-((1-(Біцикло[2.2.1]гептан-2-іл)етил)карбамоїл)-N-(оксиран-2-ілметил)бензолсульфонамід 2.61. Вихід 81%, маслоподібна речовина, R_f 0.71 (діетиловий етер). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3127, 1732, 1546, 1342, 1256, 1163, 923, 857. Мас-спектр, m/e (I, %): 163 (28.8), 138 (28.8), 106 (28.8), 57 (70.0). Знайдено, %: С 60.00; Н 6.75; N 7.21. $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Обчислено, %: С 60.29; Н 6.92; N 7.40.

N-((1-(Біцикло[2.2.1]гептан-2-іл)етил)карбамоїл)-4-метил-N-(оксиран-2-ілметил)бензолсульфонамід 2.62. Вихід 84%, маслоподібна речовина, R_f 0.60 (діетиловий етер). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3109, 1732, 1561, 1353, 1261, 1170, 926, 851, 738. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300МГц), δ , м.ч.: 0.53-3.27 (15H, DtCH(CH₃)), 2.41 с (3H, CH₃), 2.73-2.78 (2H, CH₂N), 3.29-3.43 (2H, CH₂O), 3.65 м (1H, CHO), 6.27 уш.с (1H, NH), 7.27 (2H, H_{аром}), 7.73 (2H, H_{аром}). Знайдено, %: С 60.81; Н 6.95; N 6.89. $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Обчислено, %: С 61.20; Н 7.19; N 7.14.

Синтез гліцидилбензодіазепінів 2.65, 2.66. До розчину 5 ммоль бензодіазепінону **2.63** або **2.64** в 20 мл диметилформаміду додавали 0.40 г (10 ммоль) гідриду натрію (60%-й в парафіні) і нагрівали суміш до 100 °С при перемішуванні протягом 30 хвилин, далі додавали 0.93 г (10 ммоль) епіхлоргідрину і продовжували нагрівати ще 3 години. Після охолодження до кімнатної температури осад відфільтровували, а фільтрат виливали у воду, насичену хлоридом натрію та екстрагували хлороформом (3×30 мл). Об'єднані органічні шари висушували над сульфатом натрію. Розчинник виділяли у вакуумі, залишок перекристалізовували із гексану (або суміші гексан-бензен).

1-(2,3-Епоксипропіл)-4-метил-1H-бензо[*b*][1,4]діазепін-2(3H)-он 2.65. Вихід 0.91 г (79%), т.пл. 128-130°С. ІЧ спектр, cm^{-1} : 1670, 1610, 1580, 1260, 925, 860. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц), δ , м.ч.: 2.30 с (3H, CH₃), 3.02 м (2H, CH₂), 3.81 м (2H, CH₂), 4.15 м (1H, CH), 5.35 д (1H, C(O)CH₂, J 11.0 Гц), 5.87 д (1H, C(O)CH₂, J 11.0 Гц), 7.18 м (3H, H^{Ar}), 7.48 с (1H, H^{Ar}). Знайдено, %: С 67.52; Н 5.87; N 12.40. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$. Обчислено, %: С 67.81; Н 6.13; N 12.17.

1-(2,3-Епоксипропіл)-4-феніл-1H-бензо[*b*][1,4]діазепін-2(3H)-он 2.66. Вихід 1.13 г (77%), т.пл. 74–76 °С. ІЧ спектр, cm^{-1} : 1680, 1620, 1580, 1255, 925, 855. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц), δ , м.ч.: 2.78 м (2H, CH₂), 3.98 м (2H,

CH₂), 4.31 м (1H, CH), 5.58 д (1H, C(O)CH₂, J 11.5 Гц), 6.16 д (1H, C(O)CH₂, J 11.5 Гц), 6.70 м (1H, H^{Ar}), 7.20 м (8H, H^{Ar}). Знайдено, %: С 74.22; Н 5.47; N 9.85. C₁₈H₁₆N₂O₂. Обчислено, %: С 73.95; Н 5.52; N 9.58. **Епоксид 2.66 також синтезовано окисненням N-алільного похідного бензодіазепіну 2.64.** До розчину 1.38 г (5 ммоль) 1-аліл-4-феніл-1,3-дигідро-2*H*-бензо[*b*][1,4]діазепін-2-ону **2.67** у 100 мл дихлорметану додавали 1.60 г (6.5 ммоль) 70%-ї *m*-хлорпероксибензойної кислоти, реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 год. Осад відфільтровували та промивали дихлорметаном. Фільтрат промивали 10%-м водним розчином сульфату натрію (50 мл) та насиченим розчином соди (50 мл). Органічний шар висушували безводним сульфатом натрію та випаровували у вакуумі. Продукт виділяли колонковою хроматографією на силікагелі. Вихід продукту 0.86 г (59%).

Біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметиламін 3.1 [199, 201]. До 4.18 г (0.11 моль) алюмогідриду літію в 250 мл абсолютного тетрагідрофурану при 0°C (льодяна баня) та перемішуванні додавали по краплях 11.95 г (13.99 мл, 0.11 моль) триметилсилілхлориду в потоці сухого аргону. Після перемішування реакційної суміші впродовж 30 хвилин, повільно додавали по краплях розчин 11.90 г (0.10 моль) *ендо*-2-ціанонорборн-5-ену [450, 451] в 50 мл тетрагідрофурану. Одержаній суміші дали змогу нагрітися до 25°C і продовжили реакцію при кип'ятінні та перемішуванні протягом 12 годин (контроль методом тонкошарової хроматографії). Після охолодження надлишок відновника повільно розкладали додаванням води (4.2 мл), 20%-ного розчину гідроксиду натрію (4.2 мл) та знову води (~10 мл). Осад гідроксидів відфільтровували та ретельно промивали на фільтрі хлористим метиленом (200 мл). Фільтрат висушували сульфатом натрію, концентрували на роторному випаровувачі та переганяли маслоподібний залишок у вакуумі водострумєневого насосу. Вихід *ендо*-аміну **3.1** 8.38 г (68%), т.кип. 70-72°C (12 мм рт. ст.), стереохімічна чистота 97.4% (дані ГРХ). Аналогічно з *екзо*-2-ціанонорборн-5-ену синтезовано **біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-екзо-2-ілметиламін 3.2** [200, 201]. Вихід *екзо*-аміну **3.2** 8.62 г (70%), т.кип. 66-68°C (12 мм рт. ст.),

стереохімічна чистота 98.5% (дані ГРХ). Дані спектра ЯМР ^1H та фізичні властивості продуктів **3.1**, **3.2** відповідають літературним [434, 450, 451].

Загальна методика синтезу аміноспиртів 3.28-3.67, 3.69, 3.70, 3.85-3.111, 3.117-3.122, 3.166-3.170. Суміш 2 ммоль аміну (каркасних амінів **3.1**, **3.5**, **3.8**, бензиламіну або N-бензилпіперазину) та 2 ммоль відповідного епоксиду **2.1**, **2.6**, **2.10**, **2.12-2.15**, **2.18**, **2.41**, **2.49**, **2.59**, **2.61**, **2.62**, **3.9-3.27**, **3.68**, **3.72-3.83**, **3.159-3.162**, **3.165** в 20 мл 2-пропанолу (у випадку синтезу аміноспиртів **3.66** та **3.67** використовували інші розчинники та умови, відповідно до таблиці 3.1) перемішували при кімнатній температурі до закінчення реакції за даними ТШХ (від 6 годин до 2 тижнів). Розчинник видаляли у вакуумі (якщо після охолодження реакційної маси утворювався осад, його відфільтровували та досліджували окремо методом ЯМР), залишок очищали перекристалізацією та/або хроматографічно (SiO_2 , елюент: діетиловий етер або його суміші з 2-пропанолом у різних співвідношеннях).

N-(2-Гідрокси-3-феноксипропіл)біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметиламін 3.28. Вихід 53%, маслоподібна речовина, R_f 0.21 (діетиловий етер). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3300, 3070, 1595, 1505, 1465, 1300, 1255, 1140, 1040, 735. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц), δ , м.ч.: 0.54 м (1H, H^{3n}), 1.24 д (1H, H^{7a}), 1.42 д (1H, H^{7s} , $^2J_{7s,7a}$ 7.8 Гц), 1.85 м (1H, H^{3x} , $^2J_{3x,3n}$ 11.4, $^3J_{3x,2}$ 9.6, $^3J_{3x,4}$ 3.6 Гц), 2.25 м (1H, H^2), 2.33-2.45 м (2H, H^{8A} , H^{8B}), 2.72-2.87 м (2H, H^9), 2.77 уш.с (1H, H^4), 2.86 уш.с (1H, H^1), 3.47 с (1H, OH), 3.90-3.99 м (2H, H^{11}), 4.09 м (1H, H^{10}), 5.93 д.д (1H, H^6 , $^3J_{6,1}$ 3.0 Гц), 6.13 д.д (1H, H^5 , $^3J_{5,6}$ 5.7, $^3J_{5,4}$ 2.7 Гц), 6.88-6.96 м (3H, H^{Ar}), 7.23-7.29 м (2H, H^{Ar}). Знайдено, %: С 74.47; Н 8.32; N 5.01. $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_2$. Обчислено, %: С 74.69; Н 8.48; N 5.12.

N-[2-Гідрокси-3-(4-метилфенокси)пропіл]біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметиламін 3.29. Вихід 55%, т.пл. 48-50°C, R_f 0.26 (діетиловий етер). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3342, 3055, 1512, 1454, 1289, 1243, 1044, 723. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц), δ , м.ч.: 0.46 м (1H, H^{3n}), 1.18 д (1H, H^{7a}), 1.38 д (1H, H^{7s} , $^2J_{7s,7a}$ 8.0 Гц), 1.78 м (1H, H^{3x}), 2.18 м (1H, H^2), 2.19 с (3H, CH_3), 2.17-2.22 м (2H, H^{8A} , H^{8B}), 2.51-2.75 м (2H, H^9), 2.70 уш.с (1H, H^4), 2.75 уш.с (1H, H^1), 3.11 с (1H, OH), 3.83-3.92 м

(2H, H^{1l}), 4.07 м (1H, H^{1o}), 4.44 (1H, NH), 5.88, 5.95, 5.99 д.д (1H, H⁶), 6.11 д.д (1H, H⁵), 6.71 д (2H, H^{Ar}), 6.98 д (2H, H^{Ar}). Знайдено, %: С 74.99; Н 8.56; N 4.68. C₁₈H₂₅NO₂. Обчислено, %: С 75.22; Н 8.77; N 4.87.

N-[2-Гідрокси-3-(3-метилфенокси)пропіл]біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметиламін 3.30. Вихід 57%, маслоподібна речовина, R_f 0.26 (діетиловий етер). ІЧ спектр, см⁻¹: 3420, 3065, 1585, 1460, 1295, 1265, 1055, 735. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 300 МГц), δ, м.ч.: 0.54 м (1H, H³ⁿ), 1.25 д (1H, H^{7a}), 1.43 д (1H, H^{7s}, ²J_{7s,7a} 7.8 Гц), 1.86 м (1H, H^{3x}, ²J_{3x,3n} 11.4 Гц, ³J_{3x,2} 9.9 Гц, ³J_{3x,4} 3.9 Гц), 2.11 с (1H, OH), 2.22 м (1H, H²), 2.32 с (3H, CH₃), 2.35-2.39 м (2H, H^{8A}, H^{8B}), 2.68-2.84 м (2H, H⁹), 2.80 уш.с (1H, H⁴), 2.86 уш.с (1H, H¹), 3.94-3.96 м (2H, H^{1l}), 4.01 м (1H, H^{1o}), 5.93 д.д (1H, H⁶, ³J_{6,1} 3.0 Гц), 6.14 д.д (1H, H⁵, ³J_{5,6} 5.7 Гц, ³J_{5,4} 3.0 Гц), 6.71-6.79 м (3H, H^{Ar}), 7.16 с (1H, H^{Ar}). Знайдено, %: С 74.96; Н 8.51; N 4.71. C₁₈H₂₅NO₂. Обчислено, %: С 75.22; Н 8.77; N 4.87.

N-[2-Гідрокси-3-(2-метилфенокси)пропіл]біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметиламін 3.31. Вихід 79%, т.пл. 49-51°C, R_f 0.23 (діетиловий етер). ІЧ спектр, см⁻¹: 3275, 3065, 2875, 2830, 1605, 1500, 1470, 1255, 1130, 1050, 725. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 300 МГц), δ, м.ч.: 0.56 м (1H, H³ⁿ), 1.25 д (1H, H^{7a}), 1.44 д (1H, H^{7s}, ²J_{7s,7a} 8.1 Гц), 1.88 м (1H, H^{3x}, ²J_{3x,3n} 11.4 Гц, ³J_{3x,2} 10.2 Гц, ³J_{3x,4} 4.2 Гц), 2.23 с (3H, CH₃), 2.27 м (1H, H²), 2.41-2.44 м (2H, H^{8A}, H^{8B}), 2.78-2.95 м (2H, H⁹), 2.80 уш.с (2H, H⁴, OH), 2.89 уш.с (1H, H¹), 3.93-4.03 м (2H, H^{1l}), 4.11 м (1H, H^{1o}), 5.95 д.д (1H, H⁶, ³J_{6,1} 2.7 Гц), 6.15 д.д (1H, H⁵, ³J_{5,6} 5.4 Гц, ³J_{5,4} 2.7 Гц), 6.81-6.90 м (2H, H^{Ar}), 7.12-7.17 м (2H, H^{Ar}). Спектр ЯМР ¹H (C₆D₆, 400 МГц), δ, м.ч.: 0.58 м (1H, H³ⁿ), 1.25 д (1H, H^{7a}), 1.43 д (1H, H^{7s}, ²J_{7s,7a} 8.0 Гц), 1.88 м (1H, H^{3x}, ²J_{3x,3n} 11.4, ³J_{3x,2} 10.2 Гц, ³J_{3x,4} 4.2 Гц), 2.23 с (3H, CH₃), 2.25 м (1H, H²), 2.43 м (2H, H^{8A}, H^{8B}), 2.85 м (2H, H⁹), 2.80 уш.с (1H, H⁴), 2.90 уш.с (1H, H¹), 3.56 уш.с (1H, OH), 3.90-4.00 м (2H, H^{1l}), 4.13 м (1H, H^{1o}), 5.95 д.д (1H, H⁶, ³J_{6,1} 2.8 Гц), 6.15 д.д (1H, H⁵, ³J_{5,6} 5.4 Гц, ³J_{5,4} 2.8 Гц), 6.81 д (1H, H^{Ar}), 6.87 м (1H, H^{Ar}), 7.12 м (2H, H^{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (C₆D₆, 100 МГц), δ, м.ч.: 44.6 (C¹), 39.1 (C²), 30.8 (C³), 42.6 (C⁴), 137.8 (C⁵), 132.2 (C⁶), 49.8 (C⁷), 54.3 (C⁸), 52.3 (C⁹), 68.0 (C^{1o}), 70.7 (C^{1l}), 156.9

(C^{Ar}), 126.9 (C^{Ar}), 130.9 (C^{Ar}), 121.0 (C^{Ar}), 127.1 (C^{Ar}), 111.3 (C^{Ar}). Мас-спектр, m/z (I_{отн.}, %): [M+1]⁺ 288 (5.8), 180 (5.6), 166 (2.4), 136 (60.5), 121 (5.8), 108 (35.1), 70 (37.1), 66 (100), 56 (15.1). Знайдено, %: С 75.01; Н 8.54; N 4.65. C₁₈H₂₅NO₂. Обчислено, %: С 75.22; Н 8.77; N 4.87.

N-[2-Гідрокси-3-(4-метоксифенокси)пропіл]біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметиламін 3.32. Вихід 56%, т.пл. 49-51°C, R_f 0.18 (діетиловий етер). ІЧ спектр, см⁻¹: 3410, 3315, 3080, 2850, 1625, 1530, 1300, 1250, 1140, 1035, 730. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 300 МГц), δ , м.ч.: 0.45 м (1H, H³ⁿ), 1.20 д (1H, H^{7a}), 1.31 д (1H, H^{7s}, ²J_{7s,7a} 8.1 Гц), 1.86 м (1H, H^{3x}, ²J_{3x,3n} 11.7, ³J_{3x,2} 8.1 Гц, ³J_{3x,4} 3.6 Гц), 2.16 м (1H, H²), 2.22-2.26 м (2H, H^{8A}, H^{8B}), 2.52-2.68 м (2H, H⁹), 2.74 уш.с (1H, H⁴), 2.83 уш.с (1H, H^l), 3.27 с (1H, OH), 3.69 с (3H, CH₃), 3.79-3.85 м (2H, H^l), 3.88 м (1H, H^{l0}), 5.92 д.д (1H, H⁶, ³J_{6,l} 3.0 Гц), 6.12 д.д (1H, H⁵, ³J_{5,6} 5.7 Гц, ³J_{5,4} 2.7 Гц), 6.84-6.89 д (4H, H^{Ar}). Мас-спектр, m/z (I_{отн.}, %): [M+1]⁺ 304 (4.5), 180 (24.6), 166 (4.3), 137 (14.5), 136 (100), 124 (41.8), 122 (2.1), 70 (36.9), 66 (39.4), 56 (16.9). Знайдено, %: С 70.98; Н 8.57; N 4.74. C₁₈H₂₅NO₃. Обчислено, %: С 71.26; Н 8.31; N 4.62.

N-(3-(2-Алілфенокси)-2-гідроксипропіл)-ендо-5-амінометилбіцикло[2.2.1]гепт-2-ен 3.33. Вихід 69%, маслоподібна речовина, R_f 0.26 (2-пропанол). ІЧ спектр, см⁻¹: 3520-3320, 3070, 1595, 1460, 1345, 1300, 1250, 1050, 730. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 300 МГц), δ , м.ч.: 0.54 м (1H, H³ⁿ), 1.25 д (1H, H^{7a}), 1.43 д (1H, H^{7s}, ²J_{7s,7a} 8.0 Гц), 1.86 м (1H, H^{3x}, ²J_{3x,3n} 11.5 Гц, ³J_{3x,2} 9.0 Гц), 2.22 м (1H, H²), 2.33-2.42 м (2H, H^{8A}, H^{8B}), 2.72-2.82 м (2H, H⁹), 2.75 уш.с (1H, H⁴), 2.86 уш.с (1H, H^l), 3.40 м (2H, -CH₂-CH=CH₂, ³J 7.5 Гц), 3.98 м (2H, H^l), 4.05 м (2H, H^{l0}), 5.04 м (2H, -CH₂-CH=CH₂, ²J 14.5 Гц), 5.94 д.д (1H, H⁶, ³J_{6,l} 3.0 Гц), 5.98 м (1H, -CH₂-CH=CH₂), 6.14 д.д (1H, H⁵, ³J_{5,6} 5.7 Гц, ³J_{5,4} 3.0 Гц), 6.85 м (1H, H^{Ar}), 6.92 м (1H, H^{Ar}), 7.15 м (1H, H^{Ar}), 7.19 м (1H, H^{Ar}). Знайдено, %: С 76.94; Н 8.55; N 4.45. C₂₀H₂₇NO₂. Обчислено, %: С 76.64; Н 8.68; N 4.47.

N-[2-Гідрокси-3-(циклогексил)пропіл]біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметиламін 3.34. Вихід 67%, т.пл. 128-130°C, R_f 0.29 (діетиловий етер). ІЧ

спектр, cm^{-1} : 3220, 3080, 1455, 1115, 1130, 1105, 735. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц), δ , м.ч.: 0.65 м (1H, H^{3n}), 1.20-1.54 м (6H, $\text{H}^{\text{циклогексил}}$), 1.23 д (1H, H^{7a}), 1.44 д (1H, H^{7s} , $^2J_{7s,7a}$ 7.8 Гц), 1.71 м (2H, $\text{H}^{\text{циклогексил}}$), 1.88 м (2H, $\text{H}^{\text{циклогексил}}$), 1.98 м (1H, H^{3x} , $^2J_{3x,3n}$ 11.4 Гц, $^3J_{3x,2}$ 8.4 Гц, $^3J_{3x,4}$ 3.6 Гц), 2.18 м (1H, $\text{H}^{\text{циклогексил}}$), 2.60 м (1H, H^2), 2.70-2.81 м (2H, H^{8A} , H^{8B}), 3.03-3.22 м (2H, H^9), 3.06 уш.с (1H, H^4), 3.20 уш.с (1H, H^l), 3.41-3.57 м (2H, H^{1l}), 4.29 м (1H, H^{10}), 5.00 с (1H, OH), 6.03 д-д (1H, H^6 , $^3J_{6,1}$ 2.7 Гц), 6.17 д-д (1H, H^5 , $^3J_{5,6}$ 5.7 Гц, $^3J_{5,4}$ 2.7 Гц). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): $[M]^+$ 279 (<1), 180 (0.5), 166 (7), 136 (100), 122 (2.5), 113 (0.5), 100 (0.5), 70 (23), 66 (1.5), 56 (7.5). Знайдено, %: С 73.31; Н 10.62; N 5.17. $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NO}_2$. Обчислено, %: С 73.07; Н 10.46; N 5.01.

N-[2-Гідрокси-3-(циклогекс-3-еніл)пропіл]біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметиламін 3.35. Вихід 53%, маслоподібна речовина, R_f 0.21 (діетиловий етер). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3190, 1720, 1675, 1280, 1140, 1085, 720. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц), δ , м.ч.: 0.57 м (1H, H^{3n}), 1.26 д (1H, H^{7a}), 1.45 д (1H, H^{7s} , $^2J_{7s,7a}$ 7.8 Гц), 1.67-1.90 м (3H, $\text{H}^{\text{циклогексеніл}}$), 1.75 м (1H, H^{3x} , $^2J_{3x,3n}$ 11.4 Гц), 2.00-2.08 м (4H, H^{8A} , H^{8B} , $\text{H}^{\text{циклогексеніл}}$), 2.11 м (1H, H^2), 2.26 (1H, $\text{H}^{\text{циклогексеніл}}$), 2.34-2.41 м (2H, H^9), 2.82 уш.с (2H, H^l , H^4), 3.35 м (1H, $\text{H}^{\text{циклогексеніл}}$), 3.39-3.45 м (2H, H^{1l}), 3.96 м (1H, H^{10}), 5.65 м (2H, $\text{H}^{\text{циклогексеніл}}$), 5.96 д-д (1H, H^6 , $^3J_{6,1}$ 3.0 Гц), 6.18 д-д (1H, H^5 , $^3J_{5,6}$ 5.7 Гц, $^3J_{5,4}$ 3.0 Гц). Знайдено, %: С 73.77; Н 9.98; N 5.19. $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_2$. Обчислено, %: С 73.61; Н 9.81; N 5.05.

N-(3'-(4-Фторфенокси)-2'-гідроксипропіл)-ендо-2-амінометил-біцикло[2.2.1]гепт-5-ен 3.36. Вихід 81%, маслоподібна речовина, R_f 0.19 (діетиловий етер). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3230, 3080, 1675, 1615, 1520, 1475, 1355, 1305, 1260, 1225, 1110, 730. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 300 МГц), δ , м.ч.: 0.52 м (1H, H^{3n}), 1.19 д (1H, H^{7a} , $^2J_{7s,7a}$ 7.8 Гц), 1.38 д (1H, H^{7s} , $^2J_{7s,7a}$ 7.8 Гц), 1.84 д-д-д (1H, H^{3x} , $^2J_{3x,3n}$ 12.0 Гц, $^3J_{3x,2}$ 8.1 Гц, $^3J_{3x,4}$ 3.6 Гц), 2.28 м (1H, H^2), 2.44 м (2H, H^{8A} , H^{8B}), 2.73-2.91 (2H, $\text{H}_2\text{C}^9\text{-NH}$), 2.74 м (1H, H^4), 2.87 м (1H, H^l), 3.83-4.00 (2H, $\text{H}_2\text{C}^{11}\text{-OCH}_2$), 4.14 м (1H, $\text{HC}^{10}\text{-OH}$), 4.97 уш.с (2H, NH, OH), 5.91 д-д (1H, H^6 , $^3J_{5,6}$ 5.4 Гц, $^3J_{6,1}$ 2.7 Гц), 6.10 д-д (1H, H^5 , $^3J_{5,6}$ 5.4 Гц, $^3J_{5,4}$ 2.7 Гц), 6.78 (2H,

$H_{аром.}$), 6.90 (2H, $H_{аром.}$). Знайдено, %: C 70.45; H 7.83; N 4.99. $C_{17}H_{22}FNO_2$. Обчислено, %: C 70.08; H 7.61; N 4.81.

N-(3'-(4-Хлорфенокси)-2'-гідроксипропіл)-ендо-2-амінометил-біцикло[2.2.1]гепт-5-ен 3.37. Вихід 66%, т.пл. 50-51°C, R_f 0.18 (діетиловий етер). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3315, 3075, 1600, 1500, 1465, 1345, 1290, 1250, 1110, 735. Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6 , 300 МГц), δ , м.ч.: 0.55 м (1H, H^{3n}), 1.25 д (1H, H^{7a} , $^2J_{7s,7a}$ 8.1 Гц), 1.44 д (1H, H^{7s} , $^2J_{7s,7a}$ 8.1 Гц), 1.87 д.д.д (1H, H^{3x} , $^2J_{3x,3n}$ 11.7 Гц, $^3J_{3x,2}$ 8.7 Гц, $^3J_{3x,4}$ 3.9 Гц), 2.26 м (1H, H^2), 2.39-2.43 (2H, H^{8A} , H^{8B}), 2.75-2.89 (2H, H_2C^9-NH), 2.81 м (1H, H^4), 2.88 м (1H, H^1), 3.10 уш.с (2H, NH, OH), 3.93-3.95 (2H, $H_2C^{11}-OCH_2$), 4.06 м (1H, $H_2C^{10}-OH$), 5.94 д.д (1H, H^6 , $^3J_{5,6}$ 5.7 Гц, $^3J_{6,1}$ 3.0 Гц), 6.15 д.д (1H, H^5 , $^3J_{5,6}$ 5.7 Гц, $^3J_{5,4}$ 3.0 Гц), 6.84 (2H, $H_{аром.}$), 7.23 (2H, $H_{аром.}$). Знайдено, %: C 66.67; H 7.35; N 4.72. $C_{17}H_{22}ClNO_2$. Обчислено, %: C 66.33; H 7.20; N 4.55.

N-(3'-(3-Хлорфенокси)-2'-гідроксипропіл)-ендо-2-амінометил-біцикло[2.2.1]гепт-5-ен 3.38. Вихід 57%, маслоподібна речовина, R_f 0.11 (діетиловий етер). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3320, 3080, 1675, 1610, 1495, 1350, 1290, 1245, 1110, 850, 780, 730. Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6 , 300 МГц), δ , м.ч.: 0.53 м (1H, H^{3n}), 1.20 д (1H, H^{7a} , $^2J_{7s,7a}$ 9.9 Гц), 1.41 д (1H, H^{7s} , $^2J_{7s,7a}$ 9.9 Гц), 1.82 д.д (1H, H^{3x} , $^2J_{3x,3n}$ 10.5 Гц, $^3J_{3x,2}$ 8.8 Гц), 2.27 м (1H, H^2), 2.60-2.68 (2H, H^{8A} , H^{8B}), 2.76 м (1H, H^4), 2.79 м (1H, H^1), 3.92 м (2H, H_2C^9-NH), 3.94 м (2H, $H_2C^{11}-OCH_2$), 4.04 м (1H, $H_2C^{10}-OH$), 4.34 уш.с (2H, NH, OH), 5.92 д.д (1H, H^6 , $^3J_{5,6}$ 5.4 Гц, $^3J_{6,1}$ 3.3 Гц), 6.13 д.д (1H, H^5 , $^3J_{5,6}$ 5.4 Гц, $^3J_{5,4}$ 2.7 Гц), 6.78 (1H, $H_{аром.}$), 6.91 (2H, $H_{аром.}$), 7.16 (1H, $H_{аром.}$). Знайдено, %: C 66.14; H 7.61; N 4.69. $C_{17}H_{22}ClNO_2$. Обчислено, %: C 66.33; H 7.20; N 4.55.

N-(3'-(2-Хлорфенокси)-2'-гідроксипропіл)-ендо-2-амінометил-біцикло[2.2.1]гепт-5-ен 3.39. Вихід 52%, маслоподібна речовина, R_f 0.19 (діетиловий етер). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3295, 3080, 1675, 1600, 1495, 1460, 1355, 1260, 1140, 830, 760, 730. Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6 , 300 МГц), δ , м.ч.: 0.54 м (1H, H^{3n}), 1.19 д (1H, H^{7a} , $^2J_{7s,7a}$ 7.5 Гц), 1.41 д (1H, H^{7s} , $^2J_{7s,7a}$ 7.5 Гц), 1.84 д.д (1H, H^{3x} , $^2J_{3x,3n}$ 10.8 Гц, $^3J_{3x,2}$ 8.7 Гц), 2.26 м (1H, H^2), 2.72-2.76 (2H, H^{8A} , H^{8B}),

2.76-2.83 (2H, $\underline{\text{H}}_2\text{C}^9\text{-NH}$), 2.83 м (1H, H^4), 2.91 м (1H, H^1), 3.44 уш.с (2H, NH, OH), 4.04 м (2H, $\underline{\text{H}}_2\text{C}^{11}\text{-OCH}_2$), 4.10 м (1H, $\underline{\text{H}}\text{C}^{10}\text{-OH}$), 5.93 д.д (1H, H^6 , ${}^3J_{5,6}$ 6.0 Гц, ${}^3J_{6,1}$ 2.5 Гц), 6.13 д.д (1H, H^5 , ${}^3J_{5,6}$ 6.0 Гц, ${}^3J_{5,4}$ 2.7 Гц), 6.92 (2H, $\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.20 (1H, $\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.35 (1H, $\text{H}_{\text{аром.}}$). Знайдено, %: С 66.71; Н 7.42; N 4.69. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ClNO}_2$. Обчислено, %: С 66.33; Н 7.20; N 4.55.

N-(3'-(4-Бромфенокси)-2'-гідроксипропіл)-ендо-2-амінометил-біцикло[2.2.1]гепт-5-ен 3.40. Вихід 39%, маслоподібна речовина, R_f 0.08 (діетиловий етер). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3369, 3068, 2963, 1545, 1452, 1392, 1253, 1115, 1072, 858, 759, 723. Спектр ЯМР ${}^1\text{H}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 300 МГц), δ , м.ч.: 0.55 м (1H, H^{3n}), 1.24 д (1H, H^{7a} , ${}^2J_{7s,7a}$ 7.2 Гц), 1.43 д (1H, H^{7s} , ${}^2J_{7s,7a}$ 7.2 Гц), 1.86 д (1H, H^{3x} , ${}^2J_{3x,3n}$ 11.7 Гц), 2.26 м (1H, H^2), 2.38-2.46 (2H, H^{8A} , H^{8B}), 2.64-2.94 (2H, $\underline{\text{H}}_2\text{C}^9\text{-NH}$), 2.79 м (1H, H^4), 2.88 м (1H, H^1), 3.05 уш.с (2H, NH, OH), 3.93 м (2H, $\underline{\text{H}}_2\text{C}^{11}\text{-OCH}_2$), 4.07 м (1H, $\underline{\text{H}}\text{C}^{10}\text{-OH}$), 5.94 м (1H, H^6), 6.14 м (1H, H^5), 6.84 (2H, $\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.23 (2H, $\text{H}_{\text{аром.}}$). Знайдено, %: С 57.67; Н 6.01; N 4.17. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{BrNO}_2$. Обчислено, %: С 57.96; Н 6.29; N 3.98.

N-(3'-(2-Бромфенокси)-2'-гідроксипропіл)-ендо-2-амінометил-біцикло[2.2.1]гепт-5-ен 3.41. Вихід 75%, маслоподібна речовина, R_f 0.14 (діетиловий етер). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3350, 3085, 1605, 1500, 1460, 1290, 1260, 1140, 860, 755, 730. Спектр ЯМР ${}^1\text{H}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 300 МГц), δ , м.ч.: 0.38 м (1H, H^{3n}), 1.00 д (1H, H^{7a} , ${}^2J_{7s,7a}$ 8.3 Гц), 1.22 д (1H, H^{7s} , ${}^2J_{7s,7a}$ 8.3 Гц), 1.65 д.д (1H, H^{3x} , ${}^2J_{3x,3n}$ 11.1 Гц, ${}^3J_{3x,2}$ 6.9 Гц), 2.17 м (1H, H^2), 2.39-2.57 (2H, H^{8A} , H^{8B}), 2.71 м (1H, H^4), 2.82 м (1H, H^1), 3.33 м (2H, $\underline{\text{H}}_2\text{C}^9\text{-NH}$), 3.91 м (2H, $\underline{\text{H}}_2\text{C}^{11}\text{-OCH}_2$), 3.98 м (1H, $\underline{\text{H}}\text{C}^{10}\text{-OH}$), 4.89 уш.с (2H, NH, OH), 5.85 д.д (1H, H^6 , ${}^3J_{5,6}$ 5.9 Гц, ${}^3J_{6,1}$ 3.0 Гц), 6.04 дд (1H, H^5 , ${}^3J_{5,6}$ 5.9 Гц, ${}^3J_{5,4}$ 2.9 Гц), 6.87 (1H, $\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.04 (1H, $\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.30 (1H, $\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.55 (1H, $\text{H}_{\text{аром.}}$). Знайдено, %: С 57.75; Н 6.46; N 4.21. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{BrNO}_2$. Обчислено, %: С 57.96; Н 6.29; N 3.98.

N-(3'-(4-Йодфенокси)-2'-гідроксипропіл)-ендо-2-амінометил-біцикло[2.2.1]гепт-5-ен 3.42. Вихід 71%, маслоподібна речовина, R_f 0.11 (діетиловий етер). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3272, 3077, 2926, 1554, 1487, 1455, 1281, 1239, 1165, 1086, 860, 720. Спектр ЯМР ${}^1\text{H}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 300 МГц), δ , м.ч.: 0.45 м

(1H, H³ⁿ), 1.17 д (1H, H^{7a}, ²J_{7s,7a} 7.8 Гц), 1.30 д (1H, H^{7s}, ²J_{7s,7a} 7.8 Гц), 1.78 д.д.д (1H, H^{3x}, ²J_{3x,3n} 11.7 Гц, ³J_{3x,2} 9.9 Гц, ³J_{3x,4} 4.2 Гц), 2.18 м (1H, H²), 2.21-2.25 (2H, H^{8A}, H^{8B}), 2.54-2.65 (2H, H₂C⁹-NH), 2.74 м (1H, H⁴), 2.82 м (1H, H¹), 3.81-3.88 (2H, H₂C¹¹-OCH₂), 3.92 м (1H, HC¹⁰-OH), 4.98 уш.с (2H, NH, OH), 5.92 д.д (1H, H⁶, ³J_{5,6} 5.7 Гц, ³J_{6,1} 2.7 Гц), 6.12 д.д (1H, H⁵, ³J_{5,6} 5.7 Гц, ³J_{5,4} 2.7 Гц), 6.79 (2H, H_{аром.}), 7.58 (2H, H_{аром.}). Знайдено, %: С 51.37; Н 5.71; N 3.69. C₁₇H₂₂INO₂. Обчислено, %: С 51.14; Н 5.55; N 3.51.

N-(3'-(2,4,6-Трихлорфенокси)-2'-гідроксипропіл)-ендо-2-амінометил-біцикло[2.2.1]гепт-5-ен 3.43. Вихід 60%, маслоподібна речовина, R_f 0.18 (діетиловий етер). ІЧ спектр, см⁻¹: 3420, 3076, 2925, 1552, 1451, 1384, 1262, 1126, 1069, 853, 764, 718. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆, 300 МГц), δ, м.ч.: 0.46 м (1H, H³ⁿ), 1.20 д (1H, H^{7a}, ²J_{7s,7a} 8.1 Гц), 1.31 д (1H, H^{7s}, ²J_{7s,7a} 8.1 Гц), 1.79 д.д.д (1H, H^{3x}, ²J_{3x,3n} 11.4 Гц, ³J_{3x,2} 10.2 Гц, ³J_{3x,4} 3.9 Гц), 2.18 м (1H, H²), 2.24-2.30 (2H, H^{8A}, H^{8B}), 2.55-2.78 (2H, H₂C⁹-NH), 2.74 м (1H, H⁴), 2.84 м (1H, H¹), 3.91-3.97 (3H, HC¹⁰-OH + H₂C¹¹-OCH₂), 5.93 д.д (1H, H⁶, ³J_{5,6} 5.7 Гц, ³J_{6,1} 2.7 Гц), 6.13 д.д (1H, H⁵, ³J_{5,6} 5.7 Гц, ³J_{5,4} 3.0 Гц), 7.70 (2H, H_{аром.}). Мас-спектр, *m/z* (I, %): 197 (2.5), 180 (9.8), 167 (7.0), 136 (100), 122 (5.0), 70 (23.8), 66 (6.8), 56 (10.7). Знайдено, %: С 54.46; Н 5.51; N 3.51. C₁₇H₂₀Cl₃NO₂. Обчислено, %: С 54.20; Н 5.35; N 3.72.

N-(3'-(2,4,6-Трибромфенокси)-2'-гідроксипропіл)-ендо-2-амінометил-біцикло[2.2.1]гепт-5-ен 3.44. Вихід 78%, маслоподібна речовина, R_f 0.07 (діетиловий етер). ІЧ спектр, см⁻¹: 3435, 3071, 2925, 1539, 1443, 1335, 1256, 1167, 1100, 854, 739. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆, 300 МГц), δ, м.ч.: 0.46 м (1H, H³ⁿ), 1.18 д (1H, H^{7a}, ²J_{7s,7a} 8.1 Гц), 1.31 д (1H, H^{7s}, ²J_{7s,7a} 8.1 Гц), 1.79 д.д.д (1H, H^{3x}, ²J_{3x,3n} 10.8 Гц, ³J_{3x,2} 9.9 Гц, ³J_{3x,4} 3.6 Гц), 2.17 м (1H, H²), 2.22-2.28 (2H, H^{8A}, H^{8B}), 2.59-2.75 (2H, H₂C⁹-NH), 2.74 м (1H, H⁴), 2.83 м (1H, H¹), 3.88-3.94 (2H, H₂C¹¹-OCH₂), 3.98 м (1H, HC¹⁰-OH), 5.02 уш.с (2H, NH, OH), 5.93 д.д (1H, H⁶, ³J_{5,6} 5.4 Гц, ³J_{6,1} 2.7 Гц), 6.12 д.д (1H, H⁵, ³J_{5,6} 5.4 Гц, ³J_{5,4} 3.0 Гц), 7.94 (2H, H_{аром.}). Знайдено, %: С 40.39; Н 3.78; N 2.64. C₁₇H₂₀Br₃NO₂. Обчислено, %: С 40.03; Н 3.95; N 2.75.

N-(3'-(4-Нітрофенокси)-2'-гідроксипропіл)-ендо-2-

амінометилбіцикло[2.2.1]гепт-5-ен 3.45. Вихід 64%, т.пл. 52-53 °С, R_f 0.07 (діетиловий етер). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3320, 3065, 1595, 1520, 1460, 1345, 1270, 1120, 1035, 850, 750, 730. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц), δ , м.ч.: 0.52 м (1H, $^3J_{3n,2}$ 3.0 Гц, H^{3n}), 1.26 д (1H, $^2J_{7s,7a}$ 7.8 Гц, H^{7a}), 1.45 д (1H, H^{7s}), 1.87 м (1H, $^2J_{3x,3n}$ 11.4 Гц, $^3J_{3x,2}$ 10.2 Гц, $^3J_{3n,4}$ 3.6 Гц, H^{3x}), 2.23 м (1H, H^2), 2.37-2.40 м (2H, H^{8A} , H^{8B}), 2.40 с (1H, NH), 2.69-2.84 м (2H, 2H^9), 2.81 с (1H, H^4), 2.87 с (1H, H^1), 4.02-4.06 м (2H, 2H^{11}), 4.08 м (1H, H^{10}), 5.92, 5.94 д.д (1H, $^3J_{6,5}$ 5.7 Гц, $^3J_{6,l}$ 3.0 Гц, H^6), 6.15 д.д (1H, $^3J_{5,4}$ 3.0 Гц, H^5), 6.99 д (2H, J 9.3 Гц, H^{Ar}), 8.21 д (2H, H^{Ar}). Спектр ЯМР ^1H (C_6D_6 , 400 МГц), δ , м.ч.: 0.48 м (1H, $^3J_{3n,2}$ 3.0 Гц, H^{3n}), 1.13 д (1H, $^2J_{7s,7a}$ 8.1 Гц, H^{7a}), 1.25 с (1H, NH), 1.48 д (1H, H^{7s}), 1.71 м (1H, $^2J_{3x,3n}$ 11.3 Гц, $^3J_{3x,2}$ 10.1 Гц, $^3J_{3n,4}$ 3.6 Гц, H^{3x}), 2.01 м (1H, H^2), 2.19 м (1H, H^{8A}), 2.23 м (1H, H^{8B}), 2.45-2.55 м (2H, 2H^9), 2.65 с (1H, H^4), 2.77 с (1H, H^1), 2.85 с (1H, OH), 3.59 м, 3.69 м (2H, 2H^{11}), 3.89 м (1H, H^{10}), 5.89 д.д, 5.93 д.д (1H, $^3J_{6,5}$ 5.7 Гц, $^3J_{6,l}$ 3.0 Гц, H^6), 6.08 д.д (1H, $^3J_{5,4}$ 3.0 Гц, H^5), 6.45 д (2H, J 9.3 Гц, H^{Ar}), 7.91 д (2H, H^{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (C_6D_6 , 100.7 МГц), δ , м.ч.: 30.7 (C^3), 39.4 (C^2), 42.6 (C^4), 44.6 (C^1), 49.7 (C^7), 52.2 (C^9), 54.3 (C^8), 67.9 (C^{10}), 71.5 (C^{11}), 114.4 (C^{Ar}), 125.7 (C^{Ar}), 132.2 (C^6), 137.5 (C^5), 141.9 (C^{Ar}), 163.7 (C^{Ar}). Мас-спектр (EI, 70 eV), m/z : 320 (M+2, 2), 319 (M+1, 15), 180 (18), 166 (10), 152 (8), 136 (99), 122 (10), 70 (100), 66 (39). Знайдено, %: C 63.89; H 6.83; N 8.68. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$. Обчислено, %: C, 64.13; H, 6.97; N, 8.80.

N-(3'-(2-Нітрофенокси)-2'-гідроксипропіл)-ендо-2-

амінометилбіцикло[2.2.1]гепт-5-ен 3.46. Вихід 63%, маслоподібна речовина, R_f 0.20 (діетиловий етер). ІЧ спектр (плівка), cm^{-1} : 2937, 1606, 1521, 1488, 1452, 1347, 1254, 1090, 1019, 857, 821, 743, 720. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц), δ , м.ч.: 0.55 м (1H, H^{3n}), 1.25 д (1H, $^2J_{7s,7a}$ 8.1 Гц, H^{7a}), 1.43 д (1H, H^{7s}), 1.87 м (1H, $^2J_{3x,3n}$ 11.4 Гц, $^3J_{3x,2}$ 10.2 Гц, $^3J_{3n,4}$ 3.9 Гц, H^{3x}), 2.26 м (1H, H^2), 2.38 м (1H, H^{8A}), 2.40 м (1H, H^{8B}), 2.77 с (1H, H^4), 2.85-2.87 м (2H, 2H^9), 2.88 с (1H, H^1), 3.20 с (1H, NH), 4.07-4.14 м (2H, 2H^{11}), 4.17 м (1H, H^{10}), 5.94 д.д, 5.96 д.д (1H, $^3J_{6,5}$ 5.7 Гц, $^3J_{6,l}$ 3.0 Гц, H^6), 6.12 д.д (1H, $^3J_{5,4}$ 3.0 Гц, H^5), 7.00-7.11 м (2H, H^{Ar}), 7.52 м (1H,

H^{Ar}), 7.85 д.д (1H, J 8.1 Гц, J 1.5 Гц, H^{Ar}). Знайдено, %: С 63.87; Н 6.79; N 8.65. C₁₇H₂₂N₂O₄. Обчислено, %: С 64.13; Н 6.97; N 8.80.

N,N-Біс(2-гідрокси-3-феноксипропіл)біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметиламін 3.47. Вихід 47%, маслоподібна речовина, R_f 0.74 (діетиловий етер). ІЧ спектр, см⁻¹: 3415, 3070, 1595, 1460, 1345, 1300, 1250, 1050, 730. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 300 МГц), δ , м.ч.: 0.54 м (1H, H³ⁿ), 1.23 д (1H, H^{7a}), 1.40 д (1H, H^{7s}, $^2J_{7s,7a}$ 7.8 Гц), 1.85 м (1H, H^{3x}, $^2J_{3x,3n}$ 11.7, $^3J_{3x,2}$ 8.7, $^3J_{3x,4}$ 3.3 Гц), 2.22 м (1H, H²), 2.21-2.36 м (2H, H^{8A}, H^{8B}), 2.60-2.86 м (4H, H⁹), 2.76 уш.с (1H, H⁴), 2.81 уш.с (1H, H^l), 3.65 с (2H, 2OH), 3.95-4.02 м (4H, H^{l'l}), 4.07 м (2H, H^{l'o}), 5.91, 5.94, 6.02 д.д (1H, H⁶, $^3J_{6,l}$ 3.0 Гц), 6.14 д.д (1H, H⁵, $^3J_{5,6}$ 5.7, $^3J_{5,4}$ 3.0 Гц), 6.89-6.97 м (6H, H^{Ar}), 7.25-7.30 м (4H, H^{Ar}). Знайдено, %: С 73.88; Н 7.71; N 3.51. C₂₆H₃₃NO₄. Обчислено, %: С 73.73; Н 7.85; N 3.31.

N,N-Біс[2-гідрокси-3-(4-метилфеноксипропіл)біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметиламін 3.48. Вихід 45%, маслоподібна речовина, R_f 0.67 (діетиловий етер). ІЧ спектр, см⁻¹: 3410, 3055, 1615, 1586, 1512, 1456, 1342, 1244, 1041, 721. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 300 МГц), δ , м.ч.: 0.40, 0.46, 0.55 м (1H, H³ⁿ), 1.13 д (1H, H^{7a}), 1.32 д (1H, H^{7s}, $^2J_{7s,7a}$ 8.5 Гц), 1.76 м (1H, H^{3x}, $^2J_{3x,3n}$ 11.0, $^3J_{3x,4}$ 4.0 Гц), 2.12-2.25 м (2H, H^{8A}, H^{8B}), 2.14 м (1H, H²), 2.20 с (3H, CH₃), 2.53-2.74 м (4H, H⁹), 2.62 уш.с (1H, H⁴), 2.68 уш.с (1H, H^l), 3.05 с (2H, 2OH), 3.85 м (4H, H^{l'l}), 3.96 м (2H, H^{l'o}), 5.83, 8.86, 5.93 д.д (1H, H⁶), 6.05 д.д (1H, H⁵), 6.72 д (4H, H^{Ar}), 6.98 д (4H, H^{Ar}). Знайдено, %: С 74.67; Н 8.43; N 3.21. C₂₈H₃₇NO₄. Обчислено, %: С 74.47; Н 8.26; N 3.10.

N,N-Біс[2-гідрокси-3-(3-метилфеноксипропіл)біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметиламін 3.49. Вихід 43%, маслоподібна речовина, R_f 0.64 (діетиловий етер). ІЧ спектр, см⁻¹: 3330, 3065, 1460, 1345, 1295, 1275, 1060, 730. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 300 МГц), δ , м.ч.: 0.54 м (1H, H³ⁿ), 1.24 д (1H, H^{7a}), 1.41 д (1H, H^{7s}, $^2J_{7s,7a}$ 7.8 Гц), 1.84 м (1H, H^{3x}, $^2J_{3x,3n}$ 11.7, $^3J_{3x,2}$ 8.4, $^3J_{3x,4}$ 3.6 Гц), 2.28 м (1H, H²), 2.24-2.33 м (2H, H^{8A}, H^{8B}), 2.32 с (6H, 2CH₃), 2.60-2.85 м (4H, H⁹), 2.77 уш.с (2H, H^l, H⁴), 2.95 с (2H, 2OH), 3.95-3.99 м (4H, H^{l'l}), 4.05 м (2H, H^{l'o}), 5.94, 6.02 д.д (1H, H⁶, $^3J_{6,l}$ 3.0 Гц), 6.14 д.д (1H, H⁵, $^3J_{5,6}$ 5.7, $^3J_{5,4}$ 3.0 Гц), 6.70-6.79 м

(6H, H^{Ar}), 7.16 с (2H, H^{Ar}). Знайдено, %: С 74.61; Н 8.45; N 3.28. C₂₈H₃₇NO₄. Обчислено, %: С 74.47; Н 8.26; N 3.10.

N,N-Біс[2-гідрокси-3-(2-метилфенокси)пропіл]біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметиламін 3.50. Вихід 21%, маслоподібна речовина, *R_f* 0.80 (діетиловий етер). ІЧ спектр, см⁻¹: 3420, 3070, 1595, 1465, 1345, 1130, 1050, 735. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 300 МГц), δ, м.ч.: 0.56 м (1H, H³ⁿ), 1.23 д (1H, H^{7a}), 1.41 д (1H, H^{7s}, ²J_{7s,7a} 7.8 Гц), 1.84 м (1H, H^{3x}, ²J_{3x,3n} 11.4, ³J_{3x,2} 8.7, ³J_{3x,4} 3.6 Гц), 2.23 с (6H, 2CH₃), 2.25 м (1H, H²), 2.28-2.36 м (2H, H^{8A}, H^{8B}), 2.69-2.85 м (4H, H⁹), 2.79 уш.с (1H, H⁴), 2.82 уш.с (1H, H^l), 3.66 с (2H, 2OH), 3.97-4.00 м (4H, H^{1l}), 4.10 м (2H, H^{1o}), 5.91, 5.94, 6.02 д.д (1H, H⁶, ³J_{6,l} 3.0 Гц), 6.14 д.д (1H, H⁵, ³J_{5,6} 5.7, ³J_{5,4} 3.0 Гц), 6.79-6.89 м (4H, H^{Ar}), 7.12-7.16 м (4H, H^{Ar}). Знайдено, %: С 74.71; Н 8.48; N 3.30. C₂₈H₃₇NO₄. Обчислено, %: С 74.47; Н 8.26; N 3.10.

N,N-Біс[2-гідрокси-3-(4-метоксифенокси)пропіл]біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметиламін 3.51. Вихід 44%, маслоподібна речовина, *R_f* 0.56 (діетиловий етер). ІЧ спектр, см⁻¹: 3430, 3310, 3080, 2850, 1525, 1470, 1350, 1245, 1050, 730. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 300 МГц), δ, м.ч.: 0.41 м (1H, H³ⁿ), 1.11 д (1H, H^{7a}), 1.23 д (1H, H^{7s}, ²J_{7s,7a} 7.8 Гц), 1.72 м (1H, H^{3x}, ²J_{3x,3n} 11.7, ³J_{3x,2} 8.7, ³J_{3x,4} 3.6 Гц), 2.11 м (1H, H²), 2.13-2.21 м (2H, H^{8A}, H^{8B}), 2.41-2.82 м (4H, H⁹), 2.67 уш.с (1H, H^l, H⁴), 3.69 с (6H, 2CH₃), 3.77-3.86 м (4H, H^{1l}), 3.93 м (2H, H^{1o}), 4.83 с (2H, 2OH), 5.81, 5.88, 5.92 д.д (1H, H⁶, ³J_{6,l} 3.0 Гц), 6.08 д.д (1H, H⁵, ³J_{5,6} 5.7 Гц, ³J_{5,4} 2.7 Гц), 6.81-6.84 д (8H, H^{Ar}). Знайдено, %: С 69.78; Н 7.89; N 3.11. C₂₈H₃₇NO₆. Обчислено, %: С 69.54; Н 7.71; N 2.90.

N,N-Біс(3-(2-алілфенокси)-2-гідроксипропіл)-ендо-5-амінометилбіцикло[2.2.1]гепт-2-ен 3.52. Вихід 31%, маслоподібна речовина, *R_f* 0.78 (2-пропанол). ІЧ спектр, см⁻¹: 3520-3320, 3070, 1595, 1505, 1465, 1300, 1255, 1140, 1040, 735. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 300 МГц), δ, м.ч.: 0.51 м (1H, H³ⁿ), 1.24 д (1H, H^{7a}), 1.42 д (1H, H^{7s}, ²J_{7s,7a} 9.0 Гц), 1.86 м (1H, H^{3x}, ²J_{3x,3n} 13.5, ³J_{3x,2} 9.0 Гц), 2.24 м (1H, H²), 2.27-2.36 м (2H, H^{8A}, H^{8B}), 2.74-2.82 м (4H, H⁹), 2.78 уш.с (1H, H⁴), 2.84 уш.с (1H, H^l), 3.41 м (4H, 2× -CH₂-CH=CH₂, ³J 6.5 Гц), 4.00 м (4H, H^{1l}), 4.07 м (2H, H^{1o}), 5.05 м (4H, 2× -CH₂-CH=CH₂, ²J 15.0 Гц), 5.96 д.д

(1H, H⁶, ³J_{6,1} 3.0 Гц), 6.01 м (2H, 2× -CH₂-CH=CH₂), 6.16 д.д (1H, H⁵, ³J_{5,6} 5.7, ³J_{5,4} 2.7 Гц), 6.85 м (2H, H^{Ar}), 6.93 м (2H, H^{Ar}), 7.15 м (2H, H^{Ar}), 7.19 м (2H, H^{Ar}). Знайдено, %: С 76.60; Н 8.11; N 2.79. С₃₂Н₄₁NO₄. Обчислено, %: С 76.31; Н 8.20; N 2.78.

N,N-Біс[2-гідрокси-3-(циклогексил)пропіл]біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметиламін 3.53. Вихід 33%, маслоподібна речовина, R_f 0.86 (діетиловий етер). ІЧ спектр, см⁻¹: 3440, 3070, 1455, 1115, 735. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 300 МГц), δ, м.ч.: 0.54 м (1H, H³ⁿ), 1.20-1.57 м (12H, H^{циклогексил}), 1.24 д (1H, H^{7a}), 1.42 д (1H, H^{7s}, ²J_{7s,7a} 7.8 Гц), 1.72 м (4H, H^{циклогексил}), 1.85 м (1H, H^{3x}, ²J_{3x,3n} 11.7 Гц), 1.89 м (4H, H^{циклогексил}), 2.21 м (1H, H²), 2.25 м (2H, H^{циклогексил}), 2.77-2.83 м (2H, H^{8A}, H^{8B}), 3.22-3.29 м (4H, H⁹), 3.23 с (2H, 2ОН), 3.26 уш.с (2H, H¹, H⁴), 3.39-3.55 м (4H, H^{1l}), 3.80 м (2H, H^{1o}), 5.90, 5.94, 6.01 д.д (1H, H⁶, ³J_{6,1} 2.7 Гц), 6.12 д.д (1H, H⁵, ³J_{5,6} 5.7 Гц, ³J_{5,4} 2.7 Гц). Знайдено, %: С 71.91; Н 10.59; N 3.41. С₂₆Н₄₅NO₄. Обчислено, %: С 71.68; Н 10.41; N 3.22.

N,N-Біс[2-гідрокси-3-(циклогекс-3-еніл)пропіл]біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметиламін 3.54. Вихід 47%, маслоподібна речовина, R_f 0.71 (діетиловий етер). ІЧ спектр, см⁻¹: 3420, 3030, 1725, 1670, 1595, 1460, 1440, 1380, 1130, 735. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 300 МГц), δ, м.ч.: 0.53 м (1H, H³ⁿ), 1.24 д (1H, H^{7a}), 1.40 д (1H, H^{7s}, ²J_{7s,7a} 8.1 Гц), 1.65-1.87 м (6H, H^{циклогексеніл}), 1.74 м (1H, H^{3x}, ²J_{3x,3n} 12.0 Гц), 2.00-2.05 м (6H, H^{8A}, H^{8B}, H^{циклогексеніл}), 2.11 м (1H, H²), 2.26 м (2H, H^{циклогексеніл}), 2.48-2.63 м (4H, H⁹), 2.76 уш.с (1H, H⁴), 2.82 уш.с (1H, H¹), 3.33 м (2H, H^{циклогексеніл}), 3.39-3.42 м (4H, H^{1l}), 3.83 м (2H, H^{1o}), 5.64 м (4H, H^{циклогексеніл}), 5.88, 5.92, 5.99 д.д (1H, H⁶, ³J_{6,1} 3.0 Гц), 6.12 д.д (1H, H⁵, ³J_{5,6} 5.7 Гц, ³J_{5,4} 2.7 Гц). Знайдено, %: С 72.47; Н 9.68; N 3.39. С₂₆Н₄₁NO₄. Обчислено, %: С 72.35; Н 9.57; N 3.25.

N,N-Біс-(3'-(4-фторфенокси)-2'-гідроксипропіл)-ендо-2-амінометил-біцикло[2.2.1]гепт-5-ен 3.55. Вихід 19%, маслоподібна речовина, R_f 0.71 (діетиловий етер). ІЧ спектр, см⁻¹: 3430, 3075, 1755, 1620, 1525, 1480, 1355, 1305, 1265, 1225, 1010, 730. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆, 300 МГц), δ, м.ч.: 0.54 м (1H, H³ⁿ), 1.24 д (1H, H^{7a}, ²J_{7s,7a} 7.8 Гц), 1.41 д (1H, H^{7s}, ²J_{7s,7a} 7.8 Гц), 1.83 д.д.д

(1H, H^{3x}, ²J_{3x,3n} 11.7 Гц, ³J_{3x,2} 9.0 Гц, ³J_{3x,4} 3.3 Гц), 2.25-2.36 (2H, H^{8A}, H^{8B}), 2.26 м (1H, H²), 2.58-2.81 (4H, 2×H₂C⁹-NH), 2.76 м (2H, H^{1,4}), 3.65 уш.с (2H, 2×OH), 3.90-3.95 (4H, 2×H₂C¹¹-OCH₂), 4.05 м (2H, 2×HC¹⁰-OH), 5.95 д.д (1H, H⁶, ³J_{5,6} 5.7 Гц, ³J_{6,1} 2.7 Гц), 6.13 д.д (1H, H⁵, ³J_{5,6} 5.7 Гц, ³J_{5,4} 2.7 Гц), 6.84 д (4H, H_{аром.}), 6.95 д (4H, H_{аром.}). Знайдено, %: С 67.68; Н 6.61; N 2.88. C₂₆H₃₁F₂NO₄. Обчислено, %: С 67.96; Н 6.80; N 3.05.

N,N-Біс-(3'-(4-хлорфенокси)-2'-гідроксипропіл)-ендо-2-амінометил-біцикло[2.2.1]гепт-5-ен 3.56. Вихід 34%, маслоподібна речовина, R_f 0.68 (діетиловий етер). ІЧ спектр, см⁻¹: 3415, 3065, 1725, 1600, 1500, 1465, 1385, 1290, 1250, 1065, 1035, 725. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆, 300 МГц), δ, м.ч.: 0.53 м (1H, H³ⁿ), 1.25 д (1H, H^{7a}, ²J_{7s,7a} 7.8 Гц), 1.41 д (1H, H^{7s}, ²J_{7s,7a} 7.8 Гц), 1.85 д.д.д (1H, H^{3x}, ²J_{3x,3n} 11.4 Гц, ³J_{3x,2} 9.0 Гц, ³J_{3x,4} 3.3 Гц), 2.23 м (1H, H²), 2.24-2.34 (2H, H^{8A}, H^{8B}), 2.63-2.83 (4H, 2×H₂C⁹-NH), 2.78 м (1H, H⁴), 2.80 м (1H, H¹), 3.26 уш.с (2H, 2×OH), 3.91-4.01 (4H, 2×H₂C¹¹-OCH₂), 4.06 м (2H, 2×HC¹⁰-OH), 5.93, 6.01 д.д (1H, H⁶, ³J_{5,6} 5.7 Гц, ³J_{6,1} 2.7 Гц), 6.14 д.д (1H, H⁵, ³J_{5,6} 5.7 Гц, ³J_{5,4} 2.7 Гц), 6.85 д (4H, H_{аром.}), 7.18 д (4H, H_{аром.}). Знайдено, %: С 63.69; Н 6.47; N 2.99. C₂₆H₃₁Cl₂NO₄. Обчислено, %: С 63.42; Н 6.35; N 2.84.

N,N-Біс-(3'-(3-хлорфенокси)-2'-гідроксипропіл)-ендо-2-амінометил-біцикло[2.2.1]гепт-5-ен 3.57. Вихід 43%, маслоподібна речовина, R_f 0.74 (діетиловий етер). ІЧ спектр, см⁻¹: 3390, 3081, 2980, 1680, 1610, 1495, 1355, 1295, 1245, 1105, 1050, 840, 770, 730. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆, 300 МГц), δ, м.ч.: 0.54 м (1H, H³ⁿ), 1.21 д (1H, H^{7a}, ²J_{7s,7a} 8.4 Гц), 1.41 д (1H, H^{7s}, ²J_{7s,7a} 8.4 Гц), 1.84 д (1H, H^{3x}, ²J_{3x,3n} 12.3 Гц), 2.23 м (1H, H²), 2.25-2.34 (2H, H^{8A}, H^{8B}), 2.63-2.80 (4H, 2×H₂C⁹-NH), 2.76 м (1H, H⁴), 2.79 м (1H, H¹), 3.91-3.95 (4H, 2×H₂C¹¹-OCH₂), 4.04 м (2H, 2×HC¹⁰-OH), 4.34 уш.с (2H, 2×OH), 5.97 д (1H, H⁶, ³J_{5,6} 5.7 Гц), 6.13 д.д (1H, H⁵, ³J_{5,6} 5.7 Гц, ³J_{5,4} 2.7 Гц), 6.77 (2H, H_{аром.}), 6.90 (4H, H_{аром.}), 7.16 (2H, H_{аром.}). Знайдено, %: С 63.60; Н 6.41; N 3.09. C₂₆H₃₁Cl₂NO₄. Обчислено, %: С 63.42; Н 6.35; N 2.84.

N,N-Біс-(3'-(2-хлорфенокси)-2'-гідроксипропіл)-ендо-2-амінометил-біцикло[2.2.1]гепт-5-ен 3.58. Вихід 48%, маслоподібна речовина, R_f 0.68

(діетиловий етер). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3400, 3080, 1675, 1600, 1500, 1460, 1260, 1075, 1050, 830, 755, 730. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 300 МГц), δ , м.ч.: 0.54 м (1H, H^{3n}), 1.22 д (1H, H^{7a} , $^2J_{7s,7a}$ 8.1 Гц), 1.42 д (1H, H^{7s} , $^2J_{7s,7a}$ 8.1 Гц), 1.84 д (1H, H^{3x} , $^2J_{3x,3n}$ 11.7 Гц), 2.25-2.35 (2H, H^{8A} , H^{8B}), 2.27 м (1H, H^2), 2.72-2.95 (4H, $2\times\text{H}_2\text{C}^9\text{-NH}$), 2.76 м (1H, H^4), 2.82 м (1H, H^l), 3.44 уш.с (2H, $2\times\text{OH}$), 4.03-4.08 (4H, $2\times\text{H}_2\text{C}^{11}\text{-OCH}_2$), 4.12 м (2H, $2\times\text{HC}^{10}\text{-OH}$), 5.93 д.д (1H, H^6 , $^3J_{5,6}$ 5.7 Гц, $^3J_{6,l}$ 2.7 Гц), 6.13 д.д (1H, H^5 , $^3J_{5,6}$ 5.7 Гц, $^3J_{5,4}$ 2.7 Гц), 6.92 (4H, $\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.20 (2H, $\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.35 (2H, $\text{H}_{\text{аром.}}$). Знайдено, %: С 63.28; Н 6.29; N 2.79. $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{NO}_4$. Обчислено, %: С 63.42; Н 6.35; N 2.84.

N,N-Біс-(3'-(4-бромфенокси)-2'-гідроксипропіл)-ендо-2-амінометил-біцикло[2.2.1]гепт-5-ен 3.59. Вихід 61%, маслоподібна речовина, R_f 0.55 (діетиловий етер). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3439, 3075, 1646, 1546, 1472, 1355, 1267, 1276, 1064, 857, 730. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 300 МГц), δ , м.ч.: 0.52 м (1H, H^{3n}), 1.20 д (1H, H^{7a} , $^2J_{7s,7a}$ 7.5 Гц), 1.40 д (1H, H^{7s} , $^2J_{7s,7a}$ 7.5 Гц), 1.82 д.д.д (1H, H^{3x} , $^2J_{3x,3n}$ 12.0 Гц, $^3J_{3x,2}$ 9.6 Гц, $^3J_{3x,4}$ 3.9 Гц), 2.25 м (1H, H^2), 2.26-2.36 (2H, H^{8A} , H^{8B}), 2.59-2.83 (4H, $2\times\text{H}_2\text{C}^9\text{-NH}$), 2.71 м (1H, H^4), 2.78 м (1H, H^l), 3.38 уш.с (2H, $2\times\text{OH}$), 3.90 м (4H, $2\times\text{H}_2\text{C}^{11}\text{-OCH}_2$), 4.04 м (2H, $2\times\text{HC}^{10}\text{-OH}$), 5.98 д.д (1H, H^6 , $^3J_{5,6}$ 5.7 Гц, $^3J_{6,l}$ 2.7 Гц), 6.13 д.д (1H, H^5 , $^3J_{5,6}$ 5.7 Гц, $^3J_{5,4}$ 3.0 Гц), 6.76 д (4H, $\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.35 д (4H, $\text{H}_{\text{аром.}}$). Знайдено, %: С 53.48; Н 5.55; N 2.58. $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{Br}_2\text{NO}_4$. Обчислено, %: С 53.72; Н 5.37; N 2.41.

N,N-Біс-(3'-(2-бромфенокси)-2'-гідроксипропіл)-ендо-2-амінометил-біцикло[2.2.1]гепт-5-ен 3.60. Вихід 25%, маслоподібна речовина, R_f 0.73 (діетиловий етер). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3380, 3075, 2980, 1610, 1495, 1460, 1290, 1265, 1070, 1040, 830, 760, 730. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 300 МГц), δ , м.ч.: 0.53 м (1H, H^{3n}), 1.24 д (1H, H^{7a} , $^2J_{7s,7a}$ 8.4 Гц), 1.39 д (1H, H^{7s} , $^2J_{7s,7a}$ 8.4 Гц), 1.83 д.д.д (1H, H^{3x} , $^2J_{3x,3n}$ 11.7 Гц, $^3J_{3x,2}$ 9.3 Гц, $^3J_{3x,4}$ 3.9 Гц), 2.27 м (1H, H^2), 2.32-2.38 (2H, H^{8A} , H^{8B}), 2.73-2.94 (4H, $2\times\text{H}_2\text{C}^9\text{-NH}$), 2.75 м (1H, H^4), 2.81 м (1H, H^l), 3.21 уш.с (2H, $2\times\text{OH}$), 4.02-4.08 (4H, $2\times\text{H}_2\text{C}^{11}\text{-OCH}_2$), 4.12 м (2H, $2\times\text{HC}^{10}\text{-OH}$), 5.93 д.д (1H, H^6 , $^3J_{5,6}$ 5.7 Гц, $^3J_{6,l}$ 3.0 Гц), 6.12 д.д (1H, H^5 , $^3J_{5,6}$ 5.7 Гц, $^3J_{5,4}$ 2.7 Гц), 6.87

(4H, $H_{аром.}$), 7.22 (2H, $H_{аром.}$), 7.52 (2H, $H_{аром.}$). Знайдено, %: С 53.49; Н 5.12; N 2.67. $C_{26}H_{31}Br_2NO_4$. Обчислено, %: С 53.72; Н 5.37; N 2.41.

N,N-Біс-(3'-(4-йодфенокси)-2'-гідроксипропіл)-ендо-2-амінометил-біцикло[2.2.1]гепт-5-ен 3.61. Вихід 29%, маслоподібна речовина, R_f 0.47 (діетиловий етер). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3391, 3072, 2920, 1575, 1487, 1454, 1271, 1174, 1026, 821, 716. Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6 , 300 МГц), δ , м.ч.: 0.40 м (1H, H^{3n}), 1.09 м (1H, H^{7a}), 1.25 м (1H, H^{7s}), 1.71 д.д.д (1H, H^{3x} , $^2J_{3x,3n}$ 11.4 Гц, $^3J_{3x,2}$ 9.6 Гц, $^3J_{3x,4}$ 3.9 Гц), 2.07 м (1H, H^2), 2.16-2.21 (2H, H^{8A} , H^{8B}), 2.43-2.79 (4H, $2 \times \underline{H_2C^9-NH}$), 2.67 м (2H, $H^{l,4}$), 3.82-3.84 (4H, $2 \times \underline{H_2C^{11}-OCH_2}$), 3.95 м (2H, $2 \times \underline{HC^{10}-OH}$), 4.86 уш.с (2H, $2 \times OH$), 5.87 д.д (1H, H^6 , $^3J_{5,6}$ 5.7 Гц, $^3J_{6,1}$ 2.4 Гц), 6.08 д.д (1H, H^5 , $^3J_{5,6}$ 5.7 Гц, $^3J_{5,4}$ 2.7 Гц), 6.72 д (4H, $H_{аром.}$), 7.55 д (4H, $H_{аром.}$). Знайдено, %: С 46.51; Н 4.42; N 2.25. $C_{26}H_{31}I_2NO_4$. Обчислено, %: С 46.24; Н 4.63; N 2.07.

N,N-Біс-(3'-(2,4,6-трихлорфенокси)-2'-гідроксипропіл)-ендо-2-амінометилбіцикло[2.2.1]гепт-5-ен 3.62. Вихід 40%, маслоподібна речовина, R_f 0.62 (діетиловий етер). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3390, 3077, 2930, 1553, 1454, 1270, 1169, 1077, 855, 763, 718. Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6 , 300 МГц), δ , м.ч.: 0.58 м (1H, H^{3n}), 1.27 д (1H, H^{7a} , $^2J_{7s,7a}$ 8.4 Гц), 1.45 д (1H, H^{7s} , $^2J_{7s,7a}$ 8.4 Гц), 1.90 д (1H, H^{3x} , $^2J_{3x,3n}$ 12.0 Гц), 2.31 м (1H, H^2), 2.34-2.53 (2H, H^{8A} , H^{8B}), 2.76-3.02 (4H, $2 \times \underline{H_2C^9-NH}$), 2.80 м (1H, H^4), 2.90 м (1H, H^l), 3.99-4.11 (4H, $2 \times \underline{H_2C^{11}-OCH_2}$), 4.18 м (2H, $2 \times \underline{HC^{10}-OH}$), 5.26 уш.с (2H, $2 \times OH$), 5.99 д.д (1H, H^6 , $^3J_{5,6}$ 5.7 Гц, $^3J_{6,1}$ 2.7 Гц), 6.17 д.д (1H, H^5 , $^3J_{5,6}$ 5.4 Гц, $^3J_{5,4}$ 2.7 Гц), 7.31 (4H, $H_{аром.}$). Мас-спектр, m/z (I, %): 197 (25.4), 180 (6.0), 167 (22.2), 136 (100), 122 (3.9). Знайдено, %: С 49.79; Н 4.18; N 2.09. $C_{26}H_{27}Cl_6NO_4$. Обчислено, %: С 49.55; Н 4.32; N 2.22.

N,N-Біс-(3'-(2,4,6-трибромфенокси)-2'-гідроксипропіл)-ендо-2-амінометил-біцикло[2.2.1]гепт-5-ен 3.63. Вихід 22%, маслоподібна речовина, R_f 0.67 (діетиловий етер). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3296, 3070, 2975, 1595, 1488, 1461, 1292, 1242, 1160, 1076, 858, 727. Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6 , 300 МГц), δ , м.ч.: 0.50 м (1H, H^{3n}), 1.23 д (1H, H^{7a} , $^2J_{7s,7a}$ 7.8 Гц), 1.42 д (1H, H^{7s} , $^2J_{7s,7a}$ 7.8 Гц), 1.84 д.д.д (1H, H^{3x} , $^2J_{3x,3n}$ 10.8 Гц, $^3J_{3x,2}$ 9.9 Гц, $^3J_{3x,4}$ 3.6 Гц), 2.24 м (1H, H^2), 2.29-2.41 (2H, H^{8A} , H^{8B}), 2.59-2.73 (4H, $2 \times \underline{H_2C^9-NH}$), 2.79 м (1H, H^4), 2.88 м (1H, H^l), 3.77

уш.с (2H, 2×OH), 3.87-3.99 (4H, 2× $\underline{\text{H}}_2\text{C}^{11}\text{-OCH}_2$), 4.08 м (2H, 2× $\underline{\text{H}}\text{C}^{10}\text{-OH}$), 5.96 д.д (1H, H⁶, ³J_{5,6} 5.7 Гц, ³J_{6,1} 2.7 Гц), 6.12 д.д (1H, H⁵, ³J_{5,6} 5.4 Гц, ³J_{5,4} 2.7 Гц), 7.87 (4H, H_{аром.}). Знайдено, %: С 34.63; Н 3.28; N 1.72. C₂₆H₂₇Br₆NO₄. Обчислено, %: С 34.82; Н 3.03; N 1.56.

N,N-Біс-(3'-(4-нітрофенокси)-2'-гідроксипропіл)-ендо-2-амінометилбіцикло[2.2.1]гепт-5-ен 3.64. Вихід 36%, т.пл. 54-56 °С, R_f 0.64 (діетиловий етер). ІЧ спектр, см⁻¹: 3371, 2933, 1591, 1502, 1454, 1334, 1258, 1108, 1022, 844, 751, 721. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 300 МГц), δ, м.ч.: 0.56 м (1H, ³J_{3n,2} 3.3 Гц, H³ⁿ), 1.22 д (1H, ²J_{7s,7a} 7.5 Гц, H^{7a}), 1.45 д (1H, H^{7s}), 1.87 м (1H, ²J_{3x,3n} 11.1 Гц, ³J_{3x,2} 9.6 Гц, ³J_{3n,4} 4.2 Гц, H^{3x}), 2.27 м (1H, H^{8A}), 2.31 м (1H, H²), 2.36 м (1H, H^{8B}), 2.63-2.76, 2.83-2.88 (4H, 2H⁹, 2H^{9'}), 2.79 с (1H, H⁴), 2.82 с (1H, H¹), 3.02 с (2H, OH), 4.04-4.11 м (4H, 2H¹¹, 2H^{11'}), 4.13 м (2H, 2H¹⁰), 5.94, 6.01 д.д (1H, ³J_{6,5} 5.4 Гц, ³J_{6,1} 3.0 Гц, H⁶), 6.17 д.д (1H, ³J_{5,4} 2.7 Гц, H⁵), 6.98 д (4H, J 9.0 Гц, H^{Ar}), 8.20 д (4H, H^{Ar}). Спектр ЯМР ¹H (C₆D₆, 400 МГц), δ, м.ч.: 0.50 м (1H, ³J_{3n,2} 3.2 Гц, H³ⁿ), 1.13 д (1H, ²J_{7s,7a} 7.6 Гц, H^{7a}), 1.48 д (1H, H^{7s}), 1.76 м (1H, ²J_{3x,3n} 11.2 Гц, ³J_{3x,2} 9.5 Гц, ³J_{3n,4} 4.0 Гц, H^{3x}), 2.12-2.22 м (2H, H^{8A}, H^{8B}), 2.34 м (1H, H²), 2.44-2.62 м (4H, 2H⁹, 2H^{9'}), 2.66 с (1H, H⁴), 2.81 с (1H, H¹), 3.03 с (2H, OH), 3.60-3.70 м (4H, 2H¹¹, 2H^{11'}), 3.97 м (2H, 2H¹⁰), 5.94 д.д, 6.00 д.д (1H, ³J_{6,5} 5.7 Гц, ³J_{6,1} 2.8 Гц, H⁶), 6.10 д.д, 6.13 д.д (1H, ³J_{5,4} 2.9 Гц, H⁵), 6.51 д (4H, J 9.3 Гц, H^{Ar}), 7.93 д (4H, H^{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (C₆D₆, 100.7 МГц), δ, м.ч.: 31.2 (C³), 37.6 (C²), 42.7 (C⁴), 45.0 (C¹), 49.9 (C⁷), 58.7 (C⁹), 59.0 (C^{9'}), 60.6 (C⁸), 67.8 (C¹⁰), 68.3 (C^{10'}), 71.0 (C¹¹, C^{11'}), 114.4 (C^{Ar}), 125.8 (C^{Ar}), 132.2 (C⁶), 137.8 (C⁵), 141.9 (C^{Ar}), 163.5 (C^{Ar}). Мас-спектр (EI, 70 eV), m/z (I_{відн.}, %): 515 (M+2, 2), 514 (M+1, 8), 331 (100), 265 (31), 239 (8), 193 (10), 152 (9), 150 (27), 136 (59), 83 (6), 70 (26), 66 (23), 58 (26). Знайдено, %: С 60.58; Н 5.93; N 8.02. C₂₆H₃₁N₃O₈. Обчислено, %: С 60.81; Н 6.08; N 8.18.

N,N-Біс-(3'-(2-нітрофенокси)-2'-гідроксипропіл)-ендо-2-амінометилбіцикло[2.2.1]гепт-5-ен 3.65. Вихід 37%, маслоподібна речовина, R_f 0.63 (діетиловий етер). ІЧ спектр, см⁻¹: 3373, 3310, 2938, 1606, 1520, 1487, 1452, 1347, 1254, 1089, 1021, 856, 819, 743, 722. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 300

МГц), δ , м.ч.: 0.52 м (1H, H³ⁿ), 1.24 д (1H, ²J_{7s,7a} 8.1 Гц, H^{7a}), 1.41 д (1H, H^{7s}), 1.86 м (1H, ²J_{3x,3n} 11.7 Гц, ³J_{3x,2} 9.9 Гц, ³J_{3n,4} 3.9 Гц, H^{3x}), 2.23 м (1H, H^{8A}), 2.30 м (1H, H²), 2.33 м (1H, H^{8B}), 2.65-2.71, 2.81-2.92 м (4H, 2H⁹, 2H^{9'}), 2.75 с (1H, H⁴), 2.78 с (1H, H¹), 3.32 с (2H, OH), 4.09-4.15 м (4H, 2H¹¹, 2H^{11'}), 4.20 м (2H, 2H¹⁰), 5.91 д.д, 5.98 д.д (1H, ³J_{6,5} 5.4 Гц, ³J_{6,1} 3.0 Гц, H⁶), 6.12 д.д (1H, ³J_{5,4} 3.0 Гц, H⁵), 7.00-7.13 м (4H, H^{Ar}), 7.50 м (2H, H^{Ar}), 7.85 д.д (2H, J 8.1 Гц, J 1.5 Гц, H^{Ar}). Знайдено, %: С 60.64; Н 5.91; N 8.05. C₂₆H₃₁N₃O₈. Обчислено, %: С 60.81; Н 6.08; N 8.18.

біс-N-[1-Гідрокси-(1-фенілоксиметил)-етан-2-іл]бензиламін 3.66. Вихід 95%, маслоподібна речовина, R_f 0.58 (етилацетат-гексан, 1:1). ІЧ спектр, см⁻¹: 3260, 1600, 1585, 1501, 1460, 1365, 1340, 1239, 1075, 1042. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 300 МГц), δ , м.ч.: 1.40 уш.с (2H, 2×OH), 2.78-2.91 (4H, 2×CH₂N), 2.96-3.88 (6H, 2×CH₂OPh + NCH₂Ph), 4.12 м (2H, 2×CHON), 6.88 д (4H, HAr), 6.97 т (2H, HAr), 7.26-7.35 (9H, HAr). Мас-спектр, m/z: 408.2 [M+H⁺]. Знайдено, %: С 73.83, Н 6.91, N 3.67. C₂₅H₂₉NO₄. Обчислено, %: С 73.69, Н 7.17, N 3.44.

1-(Бензиламіно)-3-феноксипропан-2-ол 3.67. Вихід 90%, т.пл. 71-72 °С (гептан). Спектральні параметри та т.пл. відповідають опублікованим [212, 213].

N-(3'-(2,4-Динітрофенокси)-2'-гідроксипропіл)-ендо-2-амінометилбіцикло[2.2.1]гепт-5-ен 3.69. Вихід 79%, маслоподібна речовина, R_f 0.40 (діетиловий етер). ІЧ спектр, см⁻¹: 3371, 2935, 1601, 1523, 1501, 1448, 1326, 1257, 1103, 1064, 1023, 828, 746, 721. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 300 МГц), δ , м.ч.: 0.40 м (1H, H³ⁿ), 1.22 д (1H, ²J_{7s,7a} 7.5 Гц, H^{7a}), 1.42 д (1H, H^{7s}), 1.79 м (1H, ²J_{3x,3n} 11.7 Гц, ³J_{3x,2} 10.5 Гц, ³J_{3n,4} 4.2 Гц, H^{3x}), 2.45 м (1H, H²), 2.64-2.67 м (2H, H^{8A}, H^{8B}), 2.77 с (1H, H⁴), 2.78 с (1H, H¹), 3.55 с (1H, NH), 2.81 м (1H, H⁹), 3.10 м (1H, H^{9'}), 3.55 м (1H, H¹¹), 3.77 м (1H, H^{11'}), 4.00 м (1H, H¹⁰), 5.47 д.д, 5.56 д.д (1H, ³J_{6,5} 5.7 Гц, ³J_{6,1} 2.7 Гц, H⁶), 6.12 д.д (1H, ³J_{5,4} 3.3 Гц, H⁵), 7.28 д.д (1H, J 9.3 Гц, J 1.2 Гц, H^{Ar}), 8.26 м (1H, J 2.7 Гц, H^{Ar}), 8.68 м (1H, H^{Ar}). Знайдено, %: С 55.86; Н 5.66; N 11.30. C₁₇H₂₁N₃O₆. Обчислено, %: С 56.19; Н 5.83; N 11.56.

N-(2,4-Динітрофеніл)-ендо-2-амінометилбіцикло[2.2.1]гепт-5-ен 3.70. Вихід 21%, т.пл. 89-91 °С, R_f 0.95 (діетиловий етер). ІЧ спектр, см⁻¹: 3351, 2934,

1616, 1587, 1521, 1498, 1463, 1330, 1262, 1084, 1021, 871, 743, 715. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц), δ , м.ч.: 0.70 м (1H, $^3J_{3n,2}$ 3.0 Гц, H^{3n}), 1.36 д (1H, $^2J_{7s,7a}$ 8.4 Гц, H^{7a}), 1.57 д (1H, H^{7s}), 2.03 м (1H, $^2J_{3x,3n}$ 11.7 Гц, $^3J_{3x,2}$ 10.5 Гц, $^3J_{3n,4}$ 3.6 Гц, H^{3x}), 2.51 м (1H, H^2), 2.92 с (1H, H^4), 3.00 с (1H, H^1), 3.07 м (1H, H^{8A}), 3.19 м (1H, H^{8B}), 5.99 д.д (1H, $^3J_{6,5}$ 5.4 Гц, $^3J_{6,1}$ 3.0 Гц, H^6), 6.28 д.д (1H, $^3J_{5,4}$ 3.3 Гц, H^5), 6.88 д (1H, J 9.6 Гц, H^{Ar}), 8.26 д.д (1H, J 9.6 Гц, J 2.7 Гц, H^{Ar}), 8.63 с (1H, NH), 9.15 д (1H, J 2.7 Гц, H^{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100.7 МГц), δ , м.ч.: 30.6 (C^3), 38.5 (C^2), 42.8 (C^4), 44.6 (C^1), 48.0 (C^8), 50.0 (C^7), 114.2 (C^{Ar}), 124.5 (C^{Ar}), 130.4 (C^{Ar}), 130.5 (C^{Ar}), 131.6 (C^6), 136.1 (C^{Ar}), 138.9 (C^5), 148.5 (C^{Ar}). Знайдено, %: С 57.89; Н 5.07; N 14.44. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$. Обчислено, %: С 58.13; Н 5.23; N 14.53.

N-{3-[(Біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметил)аміно]-2-гідроксипропіл}-N-(феніл)фенілсульфонамід 3.85. Вихід 52%, т. пл. 129-130°C, R_f 0.56 (діетиловий етер). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3325, 3070, 1595, 1355, 1175, 1100, 1080, 1035, 880, 850, 790, 770, 730. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 300 МГц), δ , м.ч.: 0.49 м (1H, H^{3n}), 1.22 д (1H, H^{7a}), 1.41 д (1H, H^{7s} , $^2J_{7s,7a}$ 8.3 Гц), 1.82 м (1H, H^{3x} , $^2J_{3x,3n}$ 11.4 Гц, $^3J_{3x,2}$ 10.2 Гц, $^3J_{3x,4}$ 3.3 Гц), 2.18 м (1H, H^2), 2.30-2.33 м (2H, H^{8A} , H^{8B}), 2.75 м (2H, H^9), 2.76 уш.с (1H, H^4), 2.83 уш.с (1H, H^1), 3.14 с (1H, OH), 3.57 м (2H, H^{11}), 3.60 (1H, NH), 3.65 м (1H, H^{10}), 5.90 (1H, H^6 , $^3J_{6,1}$ 2.4 Гц), 6.11 (1H, H^5 , $^3J_{5,6}$ 5.1 Гц, $^3J_{5,4}$ 3.0 Гц), 7.05-7.58 (10H, H^{Ar}). Знайдено, %: С 66.83, Н 6.91, N 6.87. $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Обчислено, %: С 66.96, Н 6.84, N 6.79.

N-{3-[(Біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметил)аміно]-2-гідроксипропіл}-N-(2-метоксифеніл)фенілсульфонамід 3.86. Вихід 62%, т. пл. 158-160°C, R_f 0.61 (діетиловий етер:2-пропанол, 10:1). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3300, 3075, 1725, 1595, 1500, 1340, 1180, 1100, 850, 780, 750, 725. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 300 МГц), δ , м.ч.: 0.49 м (1H, H^{3n} , $^3J_{3n,2}$ 2.4 Гц), 1.10 д (1H, H^{7a}), 1.23 д (1H, H^{7s} , $^2J_{7s,7a}$ 8.0 Гц), 1.76 м (1H, H^{3x} , $^2J_{3x,3n}$ 11.6 Гц, $^3J_{3x,2}$ 10.4 Гц, $^3J_{3x,4}$ 2.8 Гц), 2.32 м (1H, H^2), 2.36 уш.с (1H, OH), 2.46-2.48 м (2H, H^{8A} , H^{8B}), 2.69 м (1H, H^{9A}), 2.88 уш.с (2H, H^1 , H^4), 2.93 уш.с (1H, NH), 3.04 м (1H, H^{9B}), 3.25 с (3H, OCH_3), 3.45 м (2H, H^{11}), 3.77 м (1H, H^{10}), 5.90 д.д (1H, H^6 , $^3J_{6,1}$ 2.4 Гц), 6.05 д.д (1H, H^5 , $^3J_{5,6}$ 5.2 Гц, $^3J_{5,4}$

3.2 Гц), 6.76-7.52 м (9H, H^{Ar}). Знайдено, %: С 64.98, Н 6.73, N 6.41. C₂₄H₃₀N₂O₄S. Обчислено, %: С 65.13, Н 6.83, N 6.33.

N-{3-[(Біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметил)аміно]-2-гідроксипропіл}-N-(3-нітрофеніл)фенілсульфонамід 3.87. Вихід 55%, т. пл. 101-103°C, R_f 0.56 (діетиловий етер:2-пропанол, 10:1). ІЧ спектр, см⁻¹: 3400, 3070, 1543, 1520, 1456, 1175, 741. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆, 300 МГц), δ, м.ч.: 0.42 м (1H, H³ⁿ, ³J_{3n,2} 2.7 Гц), 1.17 д (1H, H^{7a}), 1.29 д (1H, H^{7s}, ²J_{7s,7a} 7.2 Гц), 1.75 м (1H, H^{3x}, ²J_{3x,3n} 11.4 Гц, ³J_{3x,2} 10.2 Гц, ³J_{3x,4} 3.3 Гц), 2.12 м (1H, H²), 2.20-2.22 м (2H, H^{8A}, H^{8B}), 2.52 м (1H, H^{9A}), 2.65 м (1H, H^{9B}), 2.73 уш.с (1H, H⁴), 2.79 уш.с (1H, H¹), 3.57 м (1H, H^{11A}), 3.62 м (1H, H^{11B}), 3.66 м (1H, H¹⁰), 5.88 д.д (1H, H⁶, ³J_{6,1} 2.4 Гц), 6.10 д.д (1H, H⁵, ³J_{5,6} 5.2 Гц, ³J_{5,4} 3.2 Гц), 7.58-8.31 м (9H, H^{Ar}). Знайдено, %: С 60.50, Н 6.08, N 9.24. C₂₃H₂₇N₃O₅S. Обчислено, %: С 60.38, Н 5.95, N 9.18.

N-{3-[(Біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметил)аміно]-2-гідроксипропіл}-N-(4-нітрофеніл)фенілсульфонамід 3.88. Вихід 84%, т. пл. 124-125°C, R_f 0.53 (діетиловий етер:2-пропанол, 10:1). ІЧ спектр, см⁻¹: 3323, 3078, 1592, 1352, 1335, 1167, 1135, 1083, 881, 767, 727. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆, 300 МГц), δ, м.ч.: 0.48 м (1H, H³ⁿ), 1.24 д (1H, H^{7a}), 1.43 д (1H, H^{7s}, ²J_{7s,7a} 8.1 Гц), 1.79 м (1H, H^{3x}, ²J_{3x,3n} 11.1 Гц, ³J_{3x,2} 10.2 Гц, ³J_{3x,4} 3.6 Гц), 2.24 м (1H, H²), 2.29-2.32 м (2H, H^{8A}, H^{8B}), 2.78 уш.с (2H, H^{1,4}), 2.83 м (1H, H^{9A}), 2.91 м (1H, H^{9B}), 3.48 м (1H, H^{11A}), 3.59 м (1H, H^{11B}), 3.75 м (1H, H¹⁰), 5.93 д.д (1H, H⁶, ³J_{6,1} 2.7 Гц), 6.11 д.д (1H, H⁵, ³J_{5,6} 5.7 Гц, ³J_{5,4} 3.0 Гц), 7.01-8.29 м (9H, H^{Ar}). Знайдено, %: С 60.65, Н 6.13, N 9.32. C₂₃H₂₇N₃O₅S. Обчислено, %: С 60.38, Н 5.95, N 9.18.

N-{3-[(Біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметил)аміно]-2-гідроксипропіл}-N-(2-метокси-5-нітрофеніл)фенілсульфонамід 3.89. Вихід 73%, т. пл. 138-140°C, R_f 0.52 (діетиловий етер:2-пропанол, 10:1). ІЧ спектр, см⁻¹: 3330, 3080, 1590, 1525, 1350, 1175, 880, 845, 770, 735. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆, 300 МГц), δ, м.ч.: 0.61 м (1H, H³ⁿ), 1.19 д (1H, H^{7a}), 1.37 д (1H, H^{7s}, ²J_{7s,7a} 7.5 Гц), 1.92 м (1H, H^{3x}), 2.56 м (1H, H²), 2.70-2.80 м (2H, H^{8A}, H^{8B}), 2.75 уш.с (2H, H¹, H⁴), 3.01 м (1H, H^{9A}), 3.03 м (1H, H^{9B}), 3.40 м (1H, H^{11A}), 3.42 с (3H, OCH₃), 3.59 м (1H, H^{11B}), 3.69 м (1H, H¹⁰), 4.21 уш.с (1H, OH), 5.15 уш.с (1H, NH), 5.99 м (1H, H⁶),

6.11 м (1H, H⁵), 6.80-8.08 (8H, H^{Ar}). Знайдено, %: С 59.25, Н 6.11, N 8.70. C₂₄H₂₉N₃O₆S. Обчислено, %: С 59.12, Н 6.00, N 8.62.

N-{3-[(Біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметил)аміно]-2-гідроксипропіл}-N-(2,5-дихлорфеніл)фенілсульфонамід 3.90. Вихід 84%, т. пл. 118-119°C, R_f 0.22 (діетиловий етер). ІЧ спектр, см⁻¹: 3370, 3080, 1595, 1500, 1455, 1350, 1175, 765, 735. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆, 300 МГц), δ, м.ч.: 0.68 м (1H, H³ⁿ), 1.26 д (1H, H^{7a}), 1.46 д (1H, H^{7s}, ²J_{7s,7a} 8.2 Гц), 2.00 м (1H, H^{3x}, ²J_{3x,3n} 11.4 Гц, ³J_{3x,2} 9.9 Гц, ³J_{3x,4} 3.0 Гц), 2.64 м (1H, H²), 2.70-2.90 м (2H, H^{8A}, H^{8B}), 2.83 уш.с (2H, H¹, H⁴), 3.11 м (2H, H⁹), 3.41 м (1H, H^{11A}), 3.51 м (1H, H^{11B}), 3.75 м (1H, H¹⁰), 4.15 уш.с (1H, OH), 4.39 уш.с (1H, NH), 6.06 д.д (1H, H⁶, ³J_{6,1} 2.4 Гц), 6.18 д.д (1H, H⁵, ³J_{5,6} 5.4 Гц, ³J_{5,4} 3.0 Гц), 6.89-7.74 м (8H, H^{Ar}). Знайдено, %: С 57.47, Н 5.51, N 5.70. C₂₃H₂₆Cl₂N₂O₃S. Обчислено, %: С 57.38, Н 5.44, N 5.82.

N-{3-[(Біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметил)аміно]-2-гідроксипропіл}-N-(2-нафтіл)фенілсульфонамід 3.91. Вихід 69%, т. пл. 227-228°C, R_f 0.18 (діетиловий етер). ІЧ спектр, см⁻¹: 3400, 3075, 1595, 1520, 1450, 1360, 1175, 760, 750. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆, 300 МГц), δ, м.ч.: 0.55 м (1H, H³ⁿ), 1.08 д (1H, H^{7a}), 1.32 д (1H, H^{7s}, ²J_{7s,7a} 8.1 Гц), 1.82 м (1H, H^{3x}, ²J_{3x,3n} 12.0 Гц, ³J_{3x,2} 10.2 Гц, ³J_{3x,4} 3.6 Гц), 2.49 м (1H, H²), 2.60-2.70 м (2H, H^{8A}, H^{8B}), 2.69 уш.с (2H, H¹, H⁴), 2.96 м (1H, H^{9A}), 3.07 м (1H, H^{9B}), 3.43 м (1H, H^{11A}), 3.64 м (1H, H^{11B}), 3.86 м (1H, H¹⁰), 4.16 уш.с (1H, OH), 5.26 уш.с (1H, NH), 5.94 д.д (1H, H⁶, ³J_{6,1} 2.7 Гц), 6.09 д.д (1H, H⁵, ³J_{5,6} 5.7 Гц, ³J_{5,4} 3.0 Гц), 7.04-7.79 м (12H, H^{Ar}). Знайдено, %: С 70.22, Н 6.61, N 5.98. C₂₇H₃₀N₂O₃S. Обчислено, %: С 70.10, Н 6.54, N 6.06.

N-{3-[(Біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметил)аміно]-2-гідроксипропіл}-N-(феніл)-2-нітрофенілсульфонамід 3.92. Вихід 74%, т. пл. 132-134°C, R_f 0.65 (діетиловий етер:2-пропанол, 10:1). ІЧ спектр, см⁻¹: 3340, 3075, 1595, 1375, 1340, 1175, 1135, 1080, 885, 790, 770, 750, 730. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆, 400 МГц), δ, м.ч.: 0.56 м (1H, H³ⁿ, ³J_{3n,2} 2.7 Гц), 1.21 д (1H, H^{7a}), 1.33 д (1H, H^{7s}, ²J_{7s,7a} 8.1 Гц), 1.84 м (1H, H^{3x}, ²J_{3x,3n} 11.2 Гц, ³J_{3x,2} 9.6 Гц, ³J_{3x,4} 3.0 Гц), 2.38 м (1H, H²), 2.55 д.д (1H, H^{8A}), 2.63 д.д (1H, H^{8B}), 2.78 уш.с (1H, H⁴), 2.80 д (1H, H^{9A}), 2.94 уш.с (1H, H¹), 3.08 д (1H, H^{9B}), 3.77 м (2H, H¹¹), 3.82 м (1H, H¹⁰), 5.81 уш.с (1H, OH),

6.00 д.д (1H, H⁶, ³J_{6,1} 2.8 Гц), 6.18 д.д (1H, H⁵, ³J_{5,6} 5.4 Гц, ³J_{5,4} 2.8 Гц), 7.27-7.98 м (9H, H^{Ar}), 8.73 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 МГц), δ, м.ч.: 31.1 (C³), 35.8 (C²), 42.7 (C⁴), 44.5 (C¹), 49.8 (C⁷), 51.2 (C⁹), 51.9 (C⁸), 55.9 (C¹¹), 65.1 (C¹⁰), 124.8 (C_{аром}), 129.8 (C_{аром}), 130.0 (C_{аром}), 130.6 (C_{аром}), 131.3 (C_{аром}), 132.7 (C_{аром}+C⁶), 135.7 (C_{аром}), 138.5 (C_{аром}+C⁵), 148.3 (C_{аром}). Знайдено, %: С 60.30, Н 5.87, N 9.30. C₂₃H₂₇N₃O₅S. Обчислено, %: С 60.38, Н 5.95, N 9.18.

N-{3-[(Біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметил)аміно]-2-гідроксипропіл}-N-(феніл)-4-нітрофенілсульфонамід 3.93. Вихід 80%, т. пл. 154-156°C, R_f 0.63 (діетиловий етер:2-пропанол, 10:1). ІЧ спектр, см⁻¹: 3400, 3070, 1600, 1531, 1491, 1452, 1352, 1335, 1167, 1090, 883, 775, 741, 721. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆, 300 МГц), δ, м.ч.: 0.49 м (1H, H³ⁿ, ³J_{3n,2} 3.0 Гц), 1.23 д (1H, H^{7a}), 1.42 д (1H, H^{7s}, ²J_{7s,7a} 7.5 Гц), 1.82 м (1H, H^{3x}, ²J_{3x,3n} 12.0 Гц, ³J_{3x,2} 10.2 Гц, ³J_{3x,4} 3.3 Гц), 2.15 м (1H, H²), 2.30 м (2H, H^{8A}, H^{8B}), 2.78 уш.с (1H, H⁴), 2.83 уш.с (1H, H¹), 2.70 м (2H, H⁹), 3.61 м (2H, H¹¹), 3.66 м (1H, H¹⁰), 5.89 д.д (1H, H⁶, ³J_{6,1} 3.0 Гц), 6.12 д.д (1H, H⁵, ³J_{5,6} 5.4 Гц, ³J_{5,4} 2.7 Гц), 7.06-8.31 м (9H, H^{Ar}). Знайдено, %: С 60.47, Н 6.03, N 9.09. C₂₃H₂₇N₃O₅S. Обчислено, %: С 60.38, Н 5.95, N 9.18.

N-{3-[(Біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметил)аміно]-2-гідроксипропіл}-N-(4-толіл)-4-нітрофенілсульфонамід 3.94. Вихід 76%, т. пл. 94-96°C, R_f 0.65 (діетиловий етер:2-пропанол, 10:1). ІЧ спектр, см⁻¹: 3320, 3075, 1720, 1600, 1530, 1350, 1320, 1175, 1100, 880, 770, 735. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆, 300 МГц), δ, м.ч.: 0.58 м (1H, H³ⁿ, ³J_{3n,2} 3.0 Гц), 1.18 д (1H, H^{7a}), 1.38 д (1H, H^{7s}, ²J_{7s,7a} 7.5 Гц), 1.88 м (1H, H^{3x}, ²J_{3x,3n} 12.0 Гц, ³J_{3x,2} 10.2 Гц, ³J_{3x,4} 3.3 Гц), 2.28 с (3H, CH₃), 2.31 уш.с (1H, OH), 2.46 м (1H, H²), 2.61-2.63 м (2H, H^{8A}, H^{8B}), 2.77 уш.с (1H, H⁴), 2.96 уш.с (1H, H¹), 3.01 м (1H, H^{9A}), 3.18 м (1H, H^{9B}), 3.62-3.79 м (2H, H¹¹), 4.09 м (1H, H¹⁰), 5.96 д.д (1H, H⁶, ³J_{6,1} 2.7 Гц), 6.12 д.д (1H, H⁵, ³J_{5,6} 5.7 Гц, ³J_{5,4} 3.0 Гц), 6.45 уш.с (1H, NH), 6.88-8.26 м (8H, H^{Ar}). Знайдено, %: С 61.19, Н 6.33, N 9.04. C₂₄H₂₉N₃O₅S. Обчислено, %: С 61.13, Н 6.20, N 8.91.

N-{3-[(Біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметил)аміно]-2-гідроксипропіл}-N-(2-метокси-5-нітрофеніл)-4-толілсульфонамід 3.95. Вихід 74%, т. пл. 132-134°C, R_f 0.27 (діетиловий етер). ІЧ спектр, см⁻¹: 3340, 3075, 2880, 1595, 1560,

1350, 1505, 1450, 1350, 1180, 760, 740. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , 300 МГц), δ , м.ч.: 0.66 м (1H, H³ⁿ), 1.25 д (1H, H^{7a}), 1.43 д (1H, H^{7s}, $^2J_{7s,7a}$ 8.1 Гц), 1.97 м (1H, H^{3x}, $^2J_{3x,3n}$ 12.3 Гц, $^3J_{3x,2}$ 10.5 Гц, $^3J_{3x,4}$ 3.3 Гц), 2.41 с (3H, CH₃), 2.41 м (1H, H²), 2.60 м (1H, H^{8A}), 2.78 м (1H, H^{8B}), 2.81 уш.с (2H, H¹, H⁴), 3.06 м (1H, H^{9A}), 3.13 м (1H, H^{9B}), 3.43 м (1H, H^{11A}), 3.55 м (1H, H^{11B}), 3.57 с (3H, OCH₃), 3.71 м (1H, H¹⁰), 4.20 уш.с (1H, OH), 5.17 уш.с (1H, NH), 6.03 д.д (1H, H⁶, $^3J_{6,1}$ 3.0 Гц), 6.17 д.д (1H, H⁵, $^3J_{5,6}$ 5.4 Гц, $^3J_{5,4}$ 3.0 Гц), 6.85-8.16 м (8H, H^{Ar}). Знайдено, %: С 59.94, Н 6.35, N 8.24. C₂₅H₃₁N₃O₆S. Обчислено, %: С 59.86, Н 6.23, N 8.38.

N-{3-[(Біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметил)аміно]-2-гідроксипропіл}-N-(1-нафтіл)-4-толілсульфонамід 3.96. Вихід 47%, т. пл. 166-167°C, R_f 0.14 (діетиловий етер). ІЧ спектр, см⁻¹: 3380, 3070, 2970, 2880, 1600, 1510, 470, 1350, 1180, 880, 845, 780, 740. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , 300 МГц), δ , м.ч.: 0.42 м (1H, H³ⁿ, $^3J_{3n,2}$ 2.7 Гц), 1.18 д (1H, H^{7a}), 1.38 д (1H, H^{7s}, $^2J_{7s,7a}$ 8.1 Гц), 1.74 м (1H, H^{3x}, $^2J_{3x,3n}$ 12.0 Гц, $^3J_{3x,2}$ 10.5 Гц, $^3J_{3x,4}$ 3.3 Гц), 2.11 м (1H, H²), 2.40-2.44 м (2H, H^{8A}, H^{8B}), 2.42 с (3H, CH₃), 2.74 уш.с (2H, H¹, H⁴), 2.78 м (1H, H^{9A}), 2.81 м (1H, H^{9B}), 3.21 уш.с (2H, OH, NH), 3.44-3.60 м (2H, H¹¹), 3.69 м (1H, H¹⁰), 5.82 д.д (1H, H⁶, $^3J_{6,1}$ 2.7 Гц), 6.07 д.д (1H, H⁵, $^3J_{5,6}$ 5.7 Гц, $^3J_{5,4}$ 3.0 Гц), 6.91-8.17 м (8H, H^{Ar}). Знайдено, %: С 70.71, Н 6.85, N 5.99. C₂₈H₃₂N₂O₃S. Обчислено, %: С 70.56, Н 6.77, N 5.88.

N-{3-((1-(Біцикло[2.2.1]гептан-2-іл)етил)аміно)-2-гідроксипропіл}-4-нітро-N-фенілбензолсульфонамід 3.97. Вихід 78%, т. пл. 148-149°C, R_f 0.45 (діетиловий етер : 2-пропанол, 10:1). ІЧ спектр, см⁻¹: 3369, 3067, 1602, 1532, 1491, 1452, 1353, 1337, 1165, 1102, 880, 771, 741. Знайдено, %: С 60.57, Н 6.84, N 8.68. C₂₄H₃₁N₃O₅S. Обчислено, %: С 60.87, Н 6.60, N 8.87.

N-{3-((1-(Біцикло[2.2.1]гептан-2-іл)етил)аміно)-2-гідроксипропіл}-N-(4-нітрофеніл)бензолсульфонамід 3.98. Вихід 72%, т. пл. 132-133°C, R_f 0.53 (діетиловий етер : 2-пропанол, 10:1). ІЧ спектр, см⁻¹: 3333, 3071, 1597, 1535, 1351, 1178, 1137, 1083, 883, 775, 751. Знайдено, %: С 60.65, Н 6.43, N 8.72. C₂₄H₃₁N₃O₅S. Обчислено, %: С 60.87, Н 6.60, N 8.87.

N-{3-((1-(Адамантан-1-іл)етил)аміно)-2-гідроксипропіл}-4-нітро-N-фенілбензолсульфонамід 3.99. Вихід 69%, т. пл. 168-169°C, R_f 0.29 (діетиловий етер:2-пропанол, 10:1). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3381, 3078, 1595, 1534, 1354, 1337, 1165, 1134, 1096, 878, 778. Знайдено, %: С 63.32, Н 6.71, N 8.01. $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$. Обчислено, %: С 63.13, Н 6.87, N 8.18.

N-{3-Бензиламіно-2-гідроксипропіл}-N-[(біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-екзо-2-ілметил)аміно]-бензилсульфонамід 3.100. Вихід 85%, маслоподібна речовина, R_f 0.51 (діетиловий етер). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3307, 3072, 1601, 1532, 1353, 1327, 1175, 1100, 882, 770, 734. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц), δ , м.ч.: 0.89 м (1H, H^{3n}), 1.21 м (1H, H^{3x}), 1.25 д (1H, H^{7a} , J 8.0 Гц), 1.33 д (1H, H^{7s} , J 8.0 Гц), 1.63 м (1H, H^2), 2.84 м (1H, H^4), 2.73-2.87 (2H, $\text{H}^{8A,8B}$), 2.76 м (1H, H^l), 3.01-3.08 (2H, H^9), 3.25-3.36 (2H, H^{1l}), 3.65 с (2H, CH_2Ph), 3.69 м (1H, H^{10}), 3.92 с (2H, CH_2Ph), 6.10 м (2H, $\text{H}^{5,6}$), 7.02-7.22 (5H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.26-7.33 (5H, $\text{H}_{\text{аром}}$). Знайдено, %: С 68.38; Н 7.51; N 6.51. $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Обчислено, %: С 68.15; Н 7.32; N 6.36.

N-{3-Бензиламіно-2-гідроксипропіл}-N-[(біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-екзо-2-ілметил)аміно]-4-нітрофенілсульфонамід 3.101. Вихід 85%, маслоподібна речовина, R_f 0.18 (діетиловий етер). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3325, 3106, 1606, 1538, 1448, 1350, 1273, 1168, 937, 855, 744, 718. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц), δ , м.ч.: 0.77 д (1H, H^{7a} , J 8.3 Гц), 0.85 м (1H, H^{3n}), 1.15 м (1H, H^{3x}), 1.32 д (1H, H^{7s} , J 8.3 Гц), 1.46 м (1H, H^2), 2.61 м (1H, H^4), 2.71 с (2H, CH_2Ph), 2.73-2.87 (2H, $\text{H}^{8A,8B}$), 2.86 м (1H, H^l), 2.89-3.08 (2H, H^9), 3.36-3.51 (2H, H^{1l}), 3.79 м (1H, H^{10}), 6.09 м (2H, $\text{H}^{5,6}$), 7.23-7.28 (5H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8.01 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.9 Гц), 8.39 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.9 Гц). Мас-спектр, m/z (I, %): 471 (1.4), 186 (11.5), 150 (36.5), 135 (18.9), 91 (56.9), 70 (9.6), 66 (99.9), 59 (6.8). Знайдено, %: С 61.00; Н 6.38; N 8.78. $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$. Обчислено, %: С 61.13; Н 6.20; N 8.91.

N-(3-Бензиламіно-2-гідроксипропіл)-N'-(біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметил)-4-нітрофенілсульфонамід 3.102. Вихід 67%, маслоподібна речовина, R_f 0.41 (діетиловий етер:2-пропанол, 10:1). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3436, 1606, 1530, 1452, 1348, 1161, 1085, 855, 767, 745, 721. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц), δ , м.ч.: 0.48 м (1H, H^{3n}), 1.22 д (1H, H^{7a}), 1.43 д (1H, H^{7s} , $^2J_{7s,7a}$ 7.9 Гц), 1.79 м (1H,

H^{3x} , ${}^2J_{3x,3n}$ 11.5 Гц, ${}^3J_{3x,2}$ 10.5 Гц, ${}^3J_{3x,4}$ 4.0 Гц), 2.30 м (1H, H^2), 2.52-2.58 м (2H, H^{8A} , H^{8B}), 2.78 уш.с (2H, $H^{1,4}$), 2.98 м, 3.09 м (2H, H^{11}), 3.30 м, 3.45 м (2H, H^9), 3.65 с (2H, CH_2Ph), 3.88 м (1H, H^{10}), 5.98 м (1H, H^6), 6.17 м (1H, H^5), 7.24 м (5H, CH_2Ph), 7.99 д (2H, H^{Ar}), 8.34 д (2H, H^{Ar}). Мас-спектр, m/z (I, %): 186 (5.7), 150 (24.8), 135 (22.1), 91 (79.5), 59 (4.8). Знайдено, %: С 61.29, Н 6.32, N 8.75. $C_{24}H_{29}N_3O_5S$. Обчислено, %: С 61.13, Н 6.20, N 8.91.

N-(3-Бензиламіно-2-гідроксипропіл)-N'-(біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметил)-4-метил-2-нітрофенілсульфонамід 3.103. Вихід 85%, маслоподібна речовина, R_f 0.37 (діетиловий етер:2-пропанол, 10:1). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3402, 1601, 1537, 1450, 1348, 1163, 1098, 861, 771, 723. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, 300 МГц), δ , м.ч.: 0.53 м (1H, H^{3n}), 1.23 д (1H, H^{7a}), 1.43 д (1H, H^{7s} , ${}^2J_{7s,7a}$ 8.0 Гц), 1.75 м (1H, H^{3x} , ${}^2J_{3x,3n}$ 12.5 Гц, ${}^3J_{3x,2}$ 10.5 Гц, ${}^3J_{3x,4}$ 3.5 Гц), 2.37 м (1H, H^2), 2.52-2.56 м (2H, H^{8A} , H^{8B}), 2.52 с (3H, CH_3), 2.77 уш.с (2H, $H^{1,4}$), 3.04 м, 3.12 м (2H, H^{11}), 3.33 м, 3.40 м (2H, H^9), 3.65 с (2H, CH_2Ph), 3.69 м (1H, H^{10}), 5.90 д.д (1H, H^6 , ${}^3J_{6,1}$ 2.5 Гц), 6.08 д.д (1H, H^5 , ${}^3J_{5,6}$ 6.0 Гц, ${}^3J_{5,4}$ 3.0 Гц), 6.55-7.61 м (8H, H^{Ar}). Знайдено, %: С 61.68, Н 6.57, N 8.78. $C_{25}H_{31}N_3O_5S$. Обчислено, %: С 61.83, Н 6.43, N 8.65.

N-(3-Бензиламіно-2-гідроксипропіл)-N'-(біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметил)-2-метил-4-нітрофенілсульфонамід 3.104. Вихід 74%, маслоподібна речовина, R_f 0.45 (діетиловий етер:2-пропанол, 10:1). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3385, 1593, 1535, 1452, 1353, 1267, 1163, 941, 849, 774, 719. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, 300 МГц), δ , м.ч.: 0.57 м (1H, H^{3n}), 1.25 д (1H, H^{7a}), 1.43 д (1H, H^{7s} , ${}^2J_{7s,7a}$ 7.5 Гц), 1.65 м (1H, H^{3x} , ${}^2J_{3x,3n}$ 12.0 Гц), 2.31 м (1H, H^2), 2.50-2.55 м (2H, H^{8A} , H^{8B}), 2.74 с (3H, CH_3), 2.75 уш.с (1H, H^4), 2.80 уш.с (1H, H^1), 2.89 м, 3.02 м (2H, H^{11}), 3.27 м, 3.36 м (2H, H^9), 3.67 с (2H, CH_2Ph), 3.85 м (1H, H^{10}), 5.96 д.д (1H, H^6 , ${}^3J_{6,1}$ 3.0 Гц), 6.11 д.д (1H, H^5 , ${}^3J_{5,6}$ 6.0 Гц, ${}^3J_{5,4}$ 3.0 Гц), 7.29 м (5H, CH_2Ph), 7.51 д (1H, H^{Ar}), 8.29 с (1H, H^{Ar}), 8.75 д (1H, H^{Ar}). Знайдено, %: С 61.98, Н 6.58, N 8.51. $C_{25}H_{31}N_3O_5S$. Обчислено, %: С 61.83, Н 6.43, N 8.65.

N-(3-Бензиламіно-2-гідроксипропіл)-N'-(біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметил)-2-метокси-5-нітрофенілсульфонамід 3.105. Вихід 88%, маслоподібна речовина, R_f 0.48 (діетиловий етер:2-пропанол, 10:1). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3435, 2924,

1589, 1524, 1346, 1282, 1156, 944, 883, 748, 721. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц), δ , м.ч.: 0.49 м (1H, H^{3n}), 1.23 д (1H, H^{7a}), 1.41 д (1H, H^{7s} , $^2J_{7s,7a}$ 8.5 Гц), 1.74 м (1H, H^{3x} , $^2J_{3x,3n}$ 11.5 Гц), 2.41 м (1H, H^2), 2.51-2.55 м (2H, H^{8A} , H^{8B}), 2.73 уш.с (1H, H^4), 2.81 уш.с (1H, H^1), 2.83 м, 2.95 м (2H, H^{1l}), 3.36 м, 3.48 м (2H, H^9), 3.65 с (2H, CH_2Ph), 3.78 м (1H, H^{10}), 4.03 с (3H, OCH_3), 5.91 д.д (1H, H^6 , $^3J_{6,1}$ 3.0 Гц), 6.12 д.д (1H, H^5 , $^3J_{5,6}$ 5.5 Гц, $^3J_{5,4}$ 2.5 Гц), 7.11 д (1H, H^{Ar}), 7.31 м (5H, CH_2Ph), 8.44 д (1H, H^{Ar}), 8.83 с (1H, H^{Ar}). Знайдено, %: С 59.62, Н 6.01, N 8.50. $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$. Обчислено, %: С 59.86, Н 6.23, N 8.38.

N-(3-Бензилпіперазино-2-гідроксипропіл)-N'-(біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметил)-4-нітрофенілсульфонамід 3.106. Вихід 79%, маслоподібна речовина, R_f 0.43 (діетиловий етер:2-пропанол, 10:1). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3436, 1606, 1530, 1456, 1349, 1160, 1088, 1010, 855, 767, 744. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц), δ , м.ч.: 0.49 м, 0.59 м (1H, H^{3n}), 1.24 д (1H, H^{7a}), 1.45 д (1H, H^{7s} , $^2J_{7s,7a}$ 8.4 Гц), 1.80 м (1H, H^{3x} , $^2J_{3x,3n}$ 11.7 Гц, $^3J_{3x,2}$ 10.2 Гц, $^3J_{3x,4}$ 3.6 Гц), 2.30 м (1H, H^2), 2.36-2.53 (8H, $\text{H}^{niper.}$), 2.63-2.65 м (2H, H^{8A} , H^{8B}), 2.78 уш.с (2H, $\text{H}^{1,4}$), 2.97-3.10 м (2H, H^{1l}), 3.21 м, 3.35 м (2H, H^9), 3.51 с (2H, CH_2Ph), 3.85 м (1H, H^{10}), 5.93 д.д, 6.02 д.д (1H, H^6 , $^3J_{6,1}$ 3.0 Гц), 6.18 д.д, 6.19 д.д (1H, H^5 , $^3J_{5,4}$ 2.7 Гц, $^3J_{5,6}$ 5.7 Гц), 7.31 м (5H, CH_2Ph), 7.99 д (2H, H^{Ar}), 8.34 д (2H, H^{Ar}). Знайдено, %: С 62.34, Н 6.82, N 10.21. $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$. Обчислено, %: С 62.20, Н 6.71, N 10.36.

N-(3-Бензиламіно-2-гідроксипропіл)-N'-(біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметил)-4-хлорфенілсульфонамід 3.107. Вихід 78%, маслоподібна речовина, R_f 0.24 (діетиловий етер). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3326, 3057, 1592, 1355, 1176, 1102, 1079, 1052, 880, 847, 789, 772, 728. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц), δ , м.ч.: 0.50 м (1H, H^{3n}), 1.21 д (1H, H^{7a}), 1.42 д (1H, H^{7s} , $^2J_{7s,7a}$ 7.6 Гц), 1.74 м (1H, H^{3x} , $^2J_{3x,3n}$ 11.0 Гц, $^3J_{3x,2}$ 9.2 Гц), 2.29 м (1H, H^2), 2.56-2.60 м (2H, H^{8A} , H^{8B}), 2.68 уш.с (1H, H^1), 2.68-2.80 м (2H, H^{1l}), 2.76 с (2H, CH_2Ph), 2.76 уш.с (1H, H^4), 2.83-3.03 м (2H, H^9), 3.89 м (1H, H^{10}), 5.93 м (1H, H^6), 6.15 м (1H, H^5), 7.29 м (5H, CH_2Ph), 7.47 д (2H, H^{Ar}), 7.69 д (2H, H^{Ar}). Знайдено, %: С 62.77, Н 6.27, N 6.20. $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$. Обчислено, %: С 62.53, Н 6.34, N 6.08.

N-(3-Бензилпіперазино-2-гідроксипропіл)-N'-(біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметил)-4-хлорфенілсульфонамід 3.108. Вихід 91%, маслоподібна речовина, R_f 0.35 (діетиловий етер). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3305, 3071, 1596, 1502, 1348, 1181, 1097, 854, 780, 751, 725. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.ч.: 0.54 м (1H, H^{3n}), 1.23 д (1H, H^{7a}), 1.43 д (1H, H^{7s} , $^2J_{7s,7a}$ 8.1 Гц), 1.78 м (1H, H^{3x} , $^2J_{3x,3n}$ 11.4 Гц, $^3J_{3x,2}$ 10.8 Гц, $^3J_{3x,4}$ 3.9 Гц), 2.40-2.54 (8H, $\text{H}^{niper.}$), 2.42 м (1H, H^2), 2.75 уш.с (1H, H^4), 2.78 уш.с (1H, H^l), 2.78 м (2H, $\text{H}^{l'}$), 2.90-3.10 м (1H, H^{8A}), 2.99-3.10 м (1H, H^{9A}), 3.29 м (1H, H^{9B}), 3.30 м (1H, H^{8B}), 3.53 с (2H, CH_2Ph), 3.93 м (1H, H^{10}), 4.00 (1H, OH), 5.93, 5.99 д.д (1H, H^6 , $^3J_{6,l}$ 2.7 Гц), 6.15 д.д (1H, H^5 , $^3J_{5,4}$ 2.7 Гц, $^3J_{5,6}$ 5.7 Гц), 7.27-7.32 (5H, CH_2Ph), 7.46 д (2H, H^{Ar}), 7.72 д (2H, H^{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100 МГц), δ , м.ч.: 30.8 (C^3), 38.0 (C^2), 42.7 (C^l), 44.7 (C^4), 49.9 (C^7), 52.9 (C^9), 52.9-53.5 ($\text{C}^{niper.}$), 53.2 (C^{1l}), 54.5 (C^8), 63.1 (CH_2Ph), 66.1 (C^{10}), 129.7 (C^{Ar}), 129.9 (C^{Ar}), 132.6 (C^{Ar}), 132.7 (C^6), 132.8 (C^{Ar}), 138.4 (C^5). Знайдено, %: С 63.61, Н 6.98, N 8.14. $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$. Обчислено, %: С 63.44, Н 6.84, N 7.93.

N-(3-(Біцикло[2.2.1]гепт-5'-ен-ендо-2'-ілметиламіно)-2-гідроксипропіл)-N'-(біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметил)-4-хлорфенілсульфонамід 3.109. Вихід 86%, маслоподібна речовина, R_f 0.14 (діетиловий етер). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3318, 3072, 1601, 1350, 1176, 1100, 878, 776, 730. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц), δ , м.ч.: 0.45, 0.61 м (1H, H^{3n}), 0.61 м (1H, $\text{H}^{3'n}$), 1.26 д (2H, H^{7a} , $\text{H}^{7'a}$), 1.43 д (1H, H^{7s} , $^2J_{7s,7a}$ 8.1 Гц), 1.46 д (1H, $\text{H}^{7's}$, $^2J_{7's,7'a}$ 8.1 Гц), 1.80 м (1H, H^{3x} , $^2J_{3x,3n}$ 11.4 Гц, $^3J_{3x,2}$ 9.3 Гц, $^3J_{3x,4}$ 3.6 Гц), 1.95 м (1H, $\text{H}^{3'x}$), 2.38 м (1H, H^2), 2.44 м (1H, H^2), 2.54-2.70 м (2H, H^{8A} , H^{8B}), 2.75-2.86 м (2H, $\text{H}^{8'A}$, $\text{H}^{8'B}$), 2.78 уш.с (2H, H^l , $\text{H}^{l'}$), 2.84 уш.с (2H, H^4 , $\text{H}^{4'}$), 2.97-3.01 м (2H, H^{1l}), 3.08-3.37 м (2H, H^9), 4.08 м (1H, OH), 4.17 м (1H, H^{10}), 5.90, 6.00 д.д (1H, H^6 , $^3J_{6,l}$ 2.7 Гц), 6.00 д.д (1H, $\text{H}^{6'}$, $^3J_{6',l'}$ 2.7 Гц), 6.17 д.д (2H, H^5 , $\text{H}^{5'}$, $^3J_{5,4}$ 3.0 Гц, $^3J_{5,6}$ 5.4 Гц), 7.49 д (2H, H^{Ar}), 7.75 д (2H, H^{Ar}). Знайдено, %: С 63.11, Н 7.18, N 5.69. $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$. Обчислено, %: С 62.94, Н 6.97, N 5.87.

N-(3-(Біцикло[2.2.1]гепт-2'-іл-(1'-етил)аміно)-2-гідроксипропіл)-N'-(біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметил)-4-хлорфенілсульфонамід 3.110. Вихід

71%, маслоподібна речовина, R_f 0.11 (діетиловий етер). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3345, 3075, 1598, 1344, 1178, 1080, 882, 770, 742, 728. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц), δ , м.ч.: 0.50 м (1H, H^{3n}), 0.61-2.24 (15H, $\text{H}^{\text{дейтифорин}}$), 1.23 д (1H, H^{7a}), 1.44 д (1H, H^{7s} , $^2J_{7s,7a}$ 8.1 Гц), 1.80 м (1H, H^{3x} , $^2J_{3x,3n}$ 11.0 Гц, $^3J_{3x,2}$ 9.3 Гц), 2.30 м (1H, H^2), 2.52-2.58 м (2H, H^{8A} , H^{8B}), 2.69-2.89 м (2H, H^{1l}), 2.79 уш.с (1H, H^l), 2.82 уш.с (1H, H^4), 2.94-3.31 м (2H, H^9), 3.81 м (1H, H^{10}), 5.93, 6.00 (1H, H^6), 6.17 (1H, H^5), 7.48 (2H, H^{Ar}), 7.73 (2H, H^{Ar}). Знайдено, %: С 63.56, Н 7.69, N 5.80. $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$. Обчислено, %: С 63.33, Н 7.56, N 5.68.

N-(3-(Адамантил-(1'-етил)аміно)-2-гідроксипропіл)-N'-

(біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметил)-4-хлорфенілсульфонамід 3.111. Вихід 75%, маслоподібна речовина, R_f 0.18 (діетиловий етер). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3389, 3071, 1605, 1452, 1352, 1175, 1080, 880, 773, 745, 723. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц), δ , м.ч.: 0.53 м (1H, H^{3n}), 0.74 д (3H, CH_3CH), 1.23 д (1H, H^{7a}), 1.41 д (1H, H^{7s} , $^2J_{7s,7a}$ 8.0 Гц), 1.45 м (6H, $3 \times \text{CH}_2^{\text{Ad}}$), 1.61 м (6H, $3 \times \text{CH}_2^{\text{Ad}}$), 1.79 м (1H, H^{3x} , $^2J_{3x,3n}$ 11.5 Гц), 1.89 м (3H, $3 \times \text{CH}^{\text{Ad}}$), 2.32 м (1H, H^2), 2.58-2.62 м (2H, H^{8A} , H^{8B}), 2.83-3.05 м (2H, H^{1l}), 2.78 уш.с (1H, H^l), 2.80 уш.с (1H, H^4), 2.97 м (1H, CH_3CH), 3.02-3.24 м (2H, H^9), 3.95 м (1H, H^{10}), 5.92, 6.02 д.д (1H, H^6 , $^3J_{5,6}$ 6.0 Гц, $^3J_{6,1}$ 3.0 Гц), 6.16 д.д (1H, H^5 , $^3J_{5,6}$ 6.0 Гц, $^3J_{5,4}$ 2.5 Гц), 7.48 д (2H, H^{Ar}), 7.73 д (2H, H^{Ar}). Знайдено, %: С 65.52, Н 7.86, N 5.09. $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$. Обчислено, %: С 65.33, Н 7.75, N 5.25.

N-(3-(Бензиламіно)-2-гідроксипропіл)-N-(1-(біцикло[2.2.1]гептан-2-

іл)етил)-4-нітробензолсульфонамід 3.117. Вихід 87%, маслоподібна речовина, R_f 0.42 (діетиловий етер:2-пропанол, 10:1). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3413, 2950, 1593, 1530, 1388, 1343, 1258, 1159, 854, 743. Знайдено, %: С 61.34; Н 6.59; N 8.45. $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$. Обчислено, %: С 61.58; Н 6.82; N 8.62.

N-(Адамантан-1-ілметил)-N-(3-(бензиламіно)-2-гідроксипропіл)-4-

нітробензолсульфонамід 3.118. Вихід 80%, маслоподібна речовина, R_f 0.34 (діетиловий етер:2-пропанол, 10:1). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3381, 3076, 1592, 1531, 1456, 1352, 1335, 1167, 883, 741. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц), δ , м.ч.: 1.46 м (6H, $3 \times \text{CH}_2^{\text{адамантан}}$), 1.62 (6H, $3 \times \text{CH}_2^{\text{адамантан}}$), 1.92 м (3H, $\text{CH}^{\text{адамантан}}$), 2.41 м (1H, N-

CH₂), 2.70-2.74 м (2Н, CH₂N), 3.73-3.77 м (2Н, CH₂O), 3.79 м (1Н, CHO), 7.31 д (2Н, H_{аром}), 7.79 (2Н, H_{аром}). Знайдено, %: С 63.45; Н 7.03; N 8.32. C₂₇H₃₅N₃O₅S. Обчислено, %: С 63.13; Н 6.87; N 8.18.

N-[3-(Бензиламіно)-2-гідроксипропіл]-N-(біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметил)-7,7-диметил-2-оксобіцикло[2.2.1]гептан-1-іл)метансульфонамід 3.119. Вихід 90%, маслоподібна речовина, R_f 0.44 (діетиловий етер:2-пропанол, 10:1). ІЧ спектр, см⁻¹: 3375, 3305, 2923, 1739, 1661, 1455, 1348, 1162, 851, 723. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 300 МГц), δ, м.ч.: 0.60 м (1Н, H³ⁿ), 0.89 с (3Н, CH₃^s), 1.13 с (3Н, CH₃^a), 1.27 д (1Н, H^{7a}, ²J_{7s,7a} 8.5 Гц), 1.43 м (2Н, H^{5'n}, H^{7s}), 1.67 м (1Н, H^{6'n}), 1.83 м (1Н, H^{3x}), 1.91 м (1Н, H^{3'n}), 1.95 м (1Н, H^{5'x}), 2.04 м (1Н, H²), 2.09 м (1Н, H^{4'}), 2.36 м (1Н, H^{3'x}), 2.40 м (1Н, H^{6'x}), 2.46 м (1Н, H^{8A}), 2.48 м (1Н, H^{8B}), 2.79 м (1Н, H⁴), 2.82 с (2Н, CH₂Ph), 2.84 м (1Н, H¹), 2.88 уш.с (1Н, H^{10'A}), 2.94-3.00 (2Н, H¹¹), 3.20 м (1Н, H^{10'B}), 3.28-3.35 (2Н, H⁹), 3.97 м (1Н, H¹⁰), 6.03 м, 6.09 м (1Н, H⁶), 6.19 м (1Н, H⁵), 7.28-7.37 (5Н, Ph). Знайдено, %: С 67.01; Н 7.89; N 5.43. C₂₈H₄₀N₂O₄S. Обчислено, %: С 67.17; Н 8.05; N 5.59.

N-((1-(Адамантан-1-іл)етил)карбамоїл)-N-(3-(бензиламіно)-2-гідроксипропіл)бензолсульфонамід 3.120. Вихід 74%, маслоподібна речовина, R_f 0.31 (діетиловий етер:2-пропанол, 10:1). ІЧ спектр, см⁻¹: 3400, 2950, 1590, 1530, 1390, 1150, 859, 750. Знайдено, %: С 60.84; Н 6.45; N 9.59. C₂₉H₃₈N₄O₆S. Обчислено, %: С 61.03; Н 6.71; N 9.82.

N-(3-(Бензиламіно)-2-гідроксипропіл)-N-((1-(біцикло[2.2.1]гептан-2-іл)етил)карбамоїл)бензолсульфонамід 3.121. Вихід 87%, маслоподібна речовина, R_f 0.24 (діетиловий етер:2-пропанол, 10:1). ІЧ спектр, см⁻¹: 3340, 3072, 1732, 1595, 1375, 1346, 1171, 1082, 883, 794, 771, 748, 727. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 300 МГц), δ, м.ч.: 0.47-3.31 (15Н, DtCH(CH₃)), 2.80 с (2Н, CH₂Ph), 2.93-3.01 (2Н, CH₂N), 3.93-4.03 (2Н, CH₂O), 4.15 м (1Н, CHO), 7.04-7.59 (10Н, H_{аром}), 7.15 уш.с (1Н, NH). Мас-спектр, m/e (I, %): 164 (39.6), 150 (11.4), 138 (3.2), 135 (28.7), 123 (11.5), 106 (63.7), 58 (17.0). Знайдено, %: С 64.01; Н 7.05; N 8.34. C₂₆H₃₅N₃O₄S. Обчислено, %: С 64.30; Н 7.26; N 8.65.

N-(3-(Бензиламіно)-2-гідроксипропіл)-N-((1-(біцикло[2.2.1]гептан-2-іл)етил)карбамоїл)-4-метилбензолсульфонамід 3.122. Вихід 79%, маслоподібна речовина, R_f 0.31 (діетиловий етер:2-пропанол, 10:1). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3323, 3074, 1721, 1603, 1534, 1350, 1326, 1171, 881, 767, 731. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц), δ , м.ч.: 0.49-3.38 (15H, $\text{DtCH}(\text{CH}_3)$), 2.84 с (2H, CH_2Ph), 3.03-3.18 (2H, CH_2N), 3.76-3.90 (2H, CH_2O), 4.11 м (1H, CHO), 6.48 уш.с (1H, NH), 7.21-7.78 (9H, $\text{H}_{\text{аром}}$). Знайдено, %: С 64.53; Н 7.25; N 8.17. $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Обчислено, %: С 64.90; Н 7.46; N 8.41.

N-{3-Бензиламіно-2-гідроксипропіл}-N-[екзо-5,6-епоксибіцикло[2.2.1]гептан-екзо-2-ілметиламіно]-4-нітрофенілсульфонамід 3.166. Вихід 80%, маслоподібна речовина, R_f 0.13 (діетиловий етер). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3358, 3076, 1594, 1531, 1452, 1352, 1335, 1167, 1090, 883, 775, 741. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц), δ , м.ч.: 0.80 д (1H, H^{7a} , J 8.0 Гц), 0.86 м (1H, H^{3n}), 1.14 м (1H, H^{3x}), 1.30 д (1H, H^{7s} , J 8.0 Гц), 1.45 м (1H, H^2), 2.53 м (1H, H^4), 2.70-2.83 (2H, $\text{H}^{8A,8B}$), 2.91 м (1H, H^1), 3.05-3.16 (2H, H^9), 3.21 д (2H, H^5 , H^6 , $^3J_{5,6}$ 3.6 Гц), 3.43-3.49 (2H, H^{11}), 3.89 м (1H, H^{10}), 7.20-7.29 (5H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.99 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 8.37 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц). Знайдено, %: С 59.29; Н 6.15; N 8.47. $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$. Обчислено, %: С 59.12; Н 6.00; N 8.62.

N-(3-Бензиламіно-2-гідроксипропіл)-N'-(екзо-5,6-епоксибіцикло[2.2.1]-гептан-ендо-2-ілметил)-4-нітрофенілсульфонамід 3.167. Вихід 74%, маслоподібна речовина, R_f 0.28 (діетиловий етер:2-пропанол, 10:1). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3458, 1596, 1532, 1456, 1345, 1244, 1165, 1103, 851, 772, 735. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц), δ , м.ч.: 0.85 д (1H, H^{7a}), 0.90 м (1H, H^{3n}), 1.42 д (1H, H^{7s} , $^2J_{7s,7a}$ 8.0 Гц), 1.76 м (1H, H^{3x}), 2.33 м (1H, H^2), 2.51-2.54 м (2H, H^{8A} , H^{8B}), 2.59 уш.с (2H, $\text{H}^{1,4}$), 3.07-3.17 м (2H, H^{11}), 3.18 м (2H, $\text{H}^{5,6}$, $^3J_{5,6}$ 5.0 Гц), 3.32-3.43 м (2H, H^9), 3.66 с (2H, CH_2Ph), 3.76 м (1H, H^{10}), 7.18-7.25 м (5H, CH_2Ph), 8.03 д (2H, H^{Ar}), 8.39 д (2H, H^{Ar}). Знайдено, %: С 59.31, Н 5.83, N 8.43. $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$. Обчислено, %: С 59.12, Н 6.00, N 8.62.

N-(3-Бензиламіно-2-гідроксипропіл)-N'-(екзо-5,6-епоксибіцикло[2.2.1]-гептан-ендо-2-ілметил)-4-метил-2-нітрофенілсульфонамід 3.168. Вихід 78%,

маслоподібна речовина, R_f 0.25 (діетиловий етер:2-пропанол, 10:1). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3437, 2962, 1546, 1456, 1358, 1349, 1164, 934, 848, 805, 760. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц), δ , м.ч.: 0.81 д (1H, H^{7a}), 0.91 м (1H, H^{3n}), 1.40 д (1H, H^{7s} , $^2J_{7s,7a}$ 8.0 Гц), 1.75 м (1H, H^{3x}), 2.40 м (1H, H^2), 2.43-2.48 м (2H, H^{8A} , H^{8B}), 2.53 с (3H, CH_3), 2.56 уш.с (2H, $\text{H}^{1,4}$), 2.96-3.11 м (2H, H^{1l}), 3.15 м (2H, $\text{H}^{5,6}$, $^3J_{5,6}$ 5.1 Гц), 3.39-3.53 м (2H, H^9), 3.67 с (2H, CH_2Ph), 3.86 м (1H, H^{10}), 7.20-7.27 м (5H, CH_2Ph), 7.45 д (1H, H^{Ar}), 7.50 д (1H, H^{Ar}), 7.93 с (1H, H^{Ar}). Знайдено, %: С 59.71, Н 6.38, N 8.52. $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$. Обчислено, %: С 59.86, Н 6.23, N 8.38.

N-(3-Бензиламіно-2-гідроксипропіл)-N'-(екзо-5,6-епоксибіцикло[2.2.1]-гептан-ендо-2-ілметил)-2-метил-4-нітрофенілсульфонамід 3.169. Вихід 87%, маслоподібна речовина, R_f 0.31 (діетиловий етер:2-пропанол, 10:1). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3468, 2960, 1605, 1526, 1451, 1350, 1262, 1160, 931, 892, 848. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц), δ , м.ч.: 0.83 д (1H, H^{7a}), 0.90 м (1H, H^{3n}), 1.42 д (1H, H^{7s} , $^2J_{7s,7a}$ 8.0 Гц), 1.76 м (1H, H^{3x}), 2.34 м (1H, H^2), 2.49 уш.с (2H, $\text{H}^{1,4}$), 2.53-2.56 м (2H, H^{8A} , H^{8B}), 2.77 с (3H, CH_3), 3.03-3.15 м (2H, H^{1l}), 3.16 м (2H, $\text{H}^{5,6}$, $^3J_{5,6}$ 5.2 Гц), 3.42-3.51 м (2H, H^9), 3.64 с (2H, CH_2Ph), 3.96 м (1H, H^{10}), 7.21-7.26 м (5H, CH_2Ph), 7.55 д (1H, H^{Ar}), 8.34 д (1H, H^{Ar}), 8.68 с (1H, H^{Ar}). Знайдено, %: С 59.65, Н 6.01, N 8.50. $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$. Обчислено, %: С 59.86, Н 6.23, N 8.38.

N-[3-(Бензиламіно)-2-гідроксипропіл]-N-(екзо-5,6-епоксибіцикло[2.2.1]гептан-ендо-2-ілметил)-7,7-диметил-2-оксобіцикло[2.2.1]гептан-1-іл)метансульфонамід 3.170. Вихід 80%, маслоподібна речовина, R_f 0.38 (діетиловий етер:2-пропанол, 10:1). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3386, 3345, 2924, 1740, 1664, 1577, 1297, 1149, 843, 748. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц), δ , м.ч.: 0.63 м (1H, H^{3n}), 0.84 д (1H, H^{7a} , $^2J_{7s,7a}$ 8.5 Гц), 0.88 с (3H, CH_3^s), 1.13 с (3H, CH_3^a), 1.41 д (1H, H^{7s} , $^2J_{7s,7a}$ 8.5 Гц), 1.45 м (1H, $\text{H}^{5'n}$), 1.66 м (1H, $\text{H}^{6'n}$), 1.87 м (1H, H^{3x}), 1.90 м (1H, $\text{H}^{3'n}$), 1.96 м (1H, $\text{H}^{5'x}$), 2.05 м (1H, H^4), 2.07 м (1H, H^2), 2.35 м (1H, $\text{H}^{3'x}$), 2.40 м (1H, $\text{H}^{6'x}$), 2.49 м (1H, H^{8A}), 2.52 м (1H, H^{8B}), 2.75 м (1H, H^4), 2.80 м (1H, H^l), 2.83 с (2H, CH_2Ph), 2.86 уш.с (1H, $\text{H}^{10'A}$), 2.92-2.99 (2H, H^{1l}), 3.23 м (3H, $\text{H}^{10'B}$, $\text{H}^{5,6}$), 3.33-3.39 (2H, H^9), 3.87 м (1H, H^{10}),

7.27-7.34 (5H, Ph). Знайдено, %: С 64.75; Н 7.58; N 5.21. $C_{28}H_{40}N_2O_5S$. Обчислено, %: С 65.09; Н 7.80; N 5.42.

Аміноліз 3,4-епоксисульфолану 3.125. Синтез *транс*- та *цис*-4-аміно-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксидів 3.135а,б та супутних сполук 3.137, 3.136а,б. До 2.68 г (20 ммоль) 3,4-епоксисульфолану **3.125** додавали 70 мл 18%-го водного розчину амоніаку. Реакційну суміш опромінювали мікрохвилями потужністю 800 Вт протягом 35 хвилин. Осад димеру **3.137** відфільтровували, промивали водою до нейтральної реакції. Фільтрат випарювали у вакуумі, залишок перекристалізовували з суміші етанол-вода (3:1). Осад *цис*-4-аміно-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксиду **3.135б** відфільтровували та промивали диметилкетонем. Фільтрат випарювали у вакуумі, залишок перекристалізовували з диметилкетону або залишали в диметилкетоні на тиждень. Осад іміну – *транс*-3-гідрокси-4(пропан-2-іліденаміно)тетрагідротіофен-1,1-діоксиду, що при цьому утворювався, відфільтровували і гідролізували за наявності каталітичної кількості фосфатної кислоти при кип'ятінні у воді протягом 4 годин до цільового *транс*-4-аміно-3-гідроксисульфолану **3.135а**. З маточного розчину, що утворюється після фільтрації *транс*-3-гідрокси-4(пропан-2-іліденаміно)тетрагідротіофен-1,1-діоксиду, дробною кристалізацією було також виділено *транс*- та *цис*-діоли **3.136а,б**.

***транс*-4-Аміно-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксид 3.135а.** Вихід 0.66 г (22%), т.пл. 102–105 °С, R_f 0.15 (2-пропанол). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3380, 3309, 1327, 1104. Спектр ЯМР 1H ($DMSO-d_6$, 500 МГц), δ , м.ч.: 1.88 уш.с (2H, NH_2), 2.87 м (1H, H^{5b}), 2.91 м (1H, H^{2b}), 3.28 д.д (1H, H^{5a} , $^2J_{5a,5b}$ 12.9 Гц, $^3J_{5a,4}$ 5.8 Гц), 3.44 д.д (1H, H^{2a} , $^2J_{2a,2b}$ 13.2 Гц, $^3J_{2,3}$ 5.3 Гц), 3.48 д.д (1H, H^4 , $^3J_{3,4}$ 10.1 Гц, $^3J_{5a,4}$ 5.8 Гц), 4.11 д.д (1H, H^3 , $^3J_{3,4}$ 10.1 Гц, $^3J_{2,3}$ 5.3 Гц), 5.60 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C ($DMSO-d_6$, 125 МГц), δ , м.ч.: 56.13 (C^4), 57.36 (C^2), 57.42 (C^5), 73.42 (C^3). Знайдено, %: С 31.86; Н 5.79; N 9.38. $C_4H_9NO_3S$. Обчислено, %: С 31.78; Н 6.00; N 9.26. Рентгеноструктурне дослідження *транс*-4-аміно-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксиду **3.135а**. Кристали аміноспирту **3.135а**

моноклінні, $C_4H_9NO_3S$, при $20^\circ C$ $a = 10.6261(3)$, $b = 11.5609(3)$, $c = 10.8123(3)$ Å, $\beta = 90.546(3)^\circ$, $V = 1328.20(6)$ Å³, $M_r = 151.18$, $Z = 8$, просторова група I2/a, $d_{обч} = 1.512$ г/см³, $\mu(MoK_\alpha) = 0.422$ мм⁻¹, $F(000) = 640$. Параметри елементарної решітки та інтенсивності 12597 відображень (2220 незалежних, $R_{int} = 0.023$) виміряно на дифрактометрі «Xcalibur-3» (MoK $_\alpha$ випромінення, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω -сканування, $2\Theta_{max} = 60^\circ$). Структура розшифрована прямим методом за допомогою комплексу програм OLEX2 [452] з модулем SHELXS та SHELXL [430]. Положення атомів Гідрогену були розраховані методом різницевого синтезу електронної густини. Структура уточнена за F^2 повноматричними МНК в анізотропному наближенні для неводневих атомів до $wR_2 = 0.1196$ ($R_1 = 0.0422$ по 1753 відображенням з $F > 4\sigma(F)$, $S = 1.070$). Кристалографічні дані, координати атомів, геометричні параметри структури задепоновано в Кембриджському банку структурних даних (номер структури **CCDC 1527143**).

цис-4-Аміно-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксид 3.1356. Вихід 1.23 г (42%), т.пл. $192-195^\circ C$, R_f 0.05 (2-пропанол). ІЧ спектр, см⁻¹: 3429, 3369, 1299, 1132. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆, 500 МГц), δ , м.ч.: 1.77 уш.с (2H, NH₂), 2.95 м (1H, H^{5b}, ² $J_{5a,5b}$ 12.5 Гц), 3.15 м (1H, H^{2b}), 3.18 м (1H, H^{5a}), 3.27 д.д (1H, H^{2a}, ² $J_{2a,2b}$ 13.5 Гц, ³ $J_{2a,3}$ 5.0 Гц), 3.53 м (1H, H⁴), 4.26 м (1H, H³), 5.52 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹H (D₂O, 400 МГц), δ , м.ч.: 3.20 д.д (1H, H^{5b}, ² $J_{5a,5b}$ 13.8 Гц, ³ $J_{4,5b}$ 5.2 Гц), 3.30 д.д (1H, H^{2b}, ² $J_{2a,2b}$ 14.2 Гц, ³ $J_{3,2b}$ 4.1 Гц), 3.66 д.д (1H, H^{5a}, ² $J_{5a,5b}$ 13.8 Гц, ³ $J_{4,5a}$ 6.7 Гц), 3.71-3.81 (2H, H^{2a}, H⁴), 4.47 м (1H, H³). Спектр ЯМР ¹H (CD₃OD, 400 МГц), δ , м.ч.: 3.01 д.д (1H, H^{5b}, ² $J_{5a,5b}$ 13.2 Гц, ³ $J_{4,5b}$ 6.0 Гц), 3.08 д.д (1H, H^{2b}, ² $J_{2a,2b}$ 13.6 Гц, ³ $J_{3,2b}$ 5.0 Гц), 3.51 д.д (1H, H^{5a}, ² $J_{5a,5b}$ 13.2 Гц, ³ $J_{4,5a}$ 6.6 Гц), 3.56-3.65 (2H, H^{2a}, H⁴), 4.29 м (1H, H³). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆, 125 МГц), δ , м.ч.: 53.14 (C⁴), 56.10 (C²), 59.90 (C⁵), 70.35 (C³). **Рентгеноструктурне дослідження цис-4-аміно-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксиду 3.1356.** Кристали аміноспирту **3.1356** моноклінні, $C_4H_9NO_3S$, при $20^\circ C$ $a = 9.6828(3)$, $b = 6.18534(17)$, $c = 10.8434(3)$ Å, $\beta = 103.746(3)^\circ$, $V = 630.83(3)$ Å³, $M_r = 151.18$, $Z = 4$, просторова група P2₁/c, $d_{обч} = 1.592$ г/см³, $\mu(MoK_\alpha) = 0.444$ мм⁻¹, $F(000) = 320$.

Параметри елементарної решітки та інтенсивності 8571 відображення (2038 незалежних, $R_{\text{int}} = 0.031$) виміряно на дифрактометрі «Xcalibur-3» (MoK_α випромінення, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω -сканування, $2\Theta_{\text{макс}} = 60^\circ$). Структура розшифрована прямим методом за допомогою комплексу програм OLEX2 [452] з модулем SHELXS та SHELXL [430]. Положення атомів Гідрогену були розраховані методом різницевого синтезу електронної густини. Структура уточнена за F^2 повноматричними МНК в анізотропному наближенні для неводневих атомів до $wR_2 = 0.0913$ ($R_1 = 0.0316$ по 1782 відображенням з $F > 4\sigma(F)$, $S = 1.079$). Кристалографічні дані, координати атомів, геометричні параметри структури задепоновано в Кембриджському банку структурних даних (номер структури **CCDC 1527144**).

транс-3-Гідрокси-4(пропан-2-іліденаміно)тетрагідротіофен-1,1-діоксид (аміноспирт 3.135a + ацетон). Т.пл. 160–164°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 400 МГц), δ , м.ч.: 1.87 с (3H, CH_3), 1.93 с (3H, CH_3), 2.91 д.д (1H, H^{5b} , $^2J_{5a,5b}$ 12.8 Гц, $^3J_{5b,4}$ 4.4 Гц), 3.02 д.д (1H, H^{2b} , $^2J_{2a,2b}$ 12.9 Гц, $^3J_{2b,3}$ 3.7 Гц), 4.44 м (2H, $\text{H}^{5a,2a}$), 4.14 м (2H, $\text{H}^{3,4}$), 5.70 с (1H, OH).

Октагідробістієно[3,4-*b*:3',4'-*e*][1,4]діоксин-2,2,6,6-тетраоксид 3.137. Вихід 0.16 г (6%), т.пл. 243–245°C (з розкл.). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3421, 3026, 2965, 1309, 1145, 1084. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 200 МГц), δ , м.ч.: 3.12–3.80 (8H, $4 \times \text{CH}_2$), 4.47–4.81 (4H, $4 \times \text{CH}$). Мас-спектр, m/z : 269 [$\text{M}^* + \text{H}^+$]. Ця сполука описана в [255] без будь-яких спектральних даних (т.пл. 261 °C).

транс-3,4-Дигідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксид 3.136a. Вихід 0.24 г (8%), т.пл. 157-159°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 400 МГц), δ , м.ч.: 2.97 д (2H, $\text{H}^{2a,5a}$, J 13.2 Гц), 3.30 д.д (2H, $\text{H}^{2b,5b}$, J 13.2 Гц, 3.7 Гц), 4.27 м (2H, $\text{H}^{3,4}$), 5.71 уш.с (2H, $2 \times \text{OH}$). Спектри ЯМР ^{33}S ($\text{DMSO-}d_6$) цієї сполуки описано в [453], ЯМР ^{17}O (DMF , 100°C та толуен- d_8 , 100°C) в [454], ЯМР ^{13}C та HSQC ^1H – ^{13}C (D_2O) в [455], ЯМР ^1H та COSY ^1H – ^1H (D_2O) в [456].

цис-3,4-Дигідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксид 3.136b. Вихід 0.27 г (9%), т.пл. 130-132°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 400 МГц), δ , м.ч.: 2.97 д (1H, H^{2a} , J 13.4 Гц), 3.12 д.д (1H, H^{5a} , J 13.0 Гц, 5.5 Гц), 3.27 м (2H, $\text{H}^{2b,5b}$), 4.28 м (2H,

H^{3,4}), 5.53 д (1H, OH, J 3.8 Гц), 5.69 с (1H, OH). Спектри ЯМР ¹H та ¹³C (CDCl₃) цієї сполуки описано в [457].

Аміноліз 3,4-епоксисульфолану 3.125. Синтез аміноспиртів 3.139а,б-3.147а,б (загальна методика). До суміші 0.54 г (4 ммоль) 3,4-епоксисульфолану **3.125** в 50 мл 2-пропанолу додавали 4 ммоль бензиламіну або відповідного каркасного аміну **3.1-3.8** та кип'ятили реакційну масу протягом 8-48 годин. Після закінчення реакції (дані ТШХ) розчинник видаляли у вакуумі, суміш ізомерних аміноспиртів виділяли дробною кристалізацією та/або за допомогою колонкової хроматографії.

***транс*-4-Бензиламіно-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксид 3.139а.**

Вихід 0.25 г (26%), т.пл. 76-79°C. ІЧ спектр, см⁻¹: 3435, 3233, 1306, 1114. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц), δ , м.ч.: 1.92 уш.с (1H, NH), 2.93 д.д (1H, H^{5b}, ² $J_{5a,5b}$ 12.6 Гц, ³ $J_{5b,4}$ 5.1 Гц), 3.06 д.д (1H, H^{2a}, ² $J_{2a,2b}$ 13.4 Гц, ³ $J_{2,3}$ 5.4 Гц), 3.23 д (1H, H^{2b}, ² $J_{2a,2b}$ 10.4 Гц), 3.47 м (2H, H⁴, H^{2a}), 3.81 м (2H, CH₂Ph), 4.36 д.д (1H, H³, ³ $J_{3,4}$ 10.7 Гц, ³ $J_{2,3}$ 5.6 Гц), 7.28–7.37 (5H, Ph). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆, 400 МГц), δ , м.ч.: 2.66 уш.с (1H, OH), 2.95 д.д (1H, H^{5b}, ² $J_{5a,5b}$ 13.3 Гц, ³ $J_{5b,4}$ 3.3 Гц), 3.08 м (1H, H^{2b}), 3.30 м (1H, H^{2a}), 3.34 м (1H, H⁴), 3.43 д.д (1H, H^{5a}, ² $J_{5a,5b}$ 13.3 Гц, ³ $J_{5a,4}$ 5.7 Гц), 3.71 д (1H, CHNHPh, ² $J_{H,H}$ 13.8 Гц), 3.78 д (1H, CHNHPh, ² $J_{H,H}$ 13.8 Гц), 4.34 с (1H, H³), 5.63 д (1H, OH, ³ $J_{3,OH}$ 3.3 Гц), 7.23 м (1H, H^{Ar}), 7.30-7.36 (5H, H^{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 МГц), δ , м.ч.: 50.49 (CH₂Ph), 55.03 (C⁴), 57.38 (C²), 61.31 (C⁵), 71.04 (C³), 126.72 (C^{Ar}), 128.09 (C^{Ar}), 128.17 (C^{Ar}), 140.27 (C^{Ar}). Мас-спектр, m/z : 242 [M⁺+H⁺]. Знайдено, %: С 54.68; Н 6.19; N 5.69. С₁₁H₁₅NO₃S. Обчислено, %: С 54.75; Н 6.27; N 5.80.

***цис*-4-Бензиламіно-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксид 3.139б.**

Вихід 0.35 г (36%), т.пл. 138–141°C, R_f 0.80 (2-пропанол). ІЧ спектр, см⁻¹: 3279, 3032, 1300, 1115. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 400 МГц), δ , м.ч.: 1.95 уш.с (1H, NH), 3.14 м (1H, H^{5b}), 3.22–3.30 (2H, H^{2b}, H^{5a}), 3.38 м (1H, H^{2a}), 3.59 м (1H, H⁴), 3.85 м (2H, CH₂Ph), 4.45 м (1H, H³), 7.30–7.39 (5H, Ph). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆, 500 МГц), δ , м.ч.: 2.37 уш.с (1H, NH), 3.06 м (1H, H^{5b}), 3.18 д (1H, H^{2b}, ² $J_{2a,b}$ 13.7 Гц), 3.29 м (1H, H^{5a}), 3.32 м (1H, H^{2a}), 3.37 м (1H, H⁴), 3.73 д (1H, CHNHPh, ² $J_{H,H}$ 13.5

Гц), 3.78 д (1H, CHPh , $^2J_{\text{H,H}}$ 13.5 Гц), 4.45 м (1H, H^3), 5.70 д (1H, OH, $^3J_{3,\text{OH}}$ 3.3 Гц), 7.24 м (1H, H^{Ar}), 7.30-7.36 м (4H, H^{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$, 125 МГц), δ , м.ч.: 50.14 (CH_2Ph), 53.46 (C^4), 58.27 (C^2), 60.13 (C^5), 68.41 (C^3), 126.69 (C^{Ar}), 127.94 (C^{Ar}), 128.14 (C^{Ar}), 140.34 (C^{Ar}). Мас-спектр, m/z : 242 [M^*+H^+]. Знайдено, %: С 54.86; Н 6.35; N 5.92. $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$. Обчислено, %: С 54.75; Н 6.27; N 5.80.

транс-4-[(Біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметил)аміно]-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксид 3.140а. Вихід 0.23 г (22%), т.пл. 114–116°C, R_f 0.29 (2-пропанол). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3430, 3245, 1306, 1143, 722. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 400 МГц), δ , м.ч.: 0.44 д (1H, $\text{H}^{3\text{n}}$, $^2J_{3\text{n},3\text{x}}$ 10.4 Гц), 1.20 м (1H, $\text{H}^{7\text{a}}$), 1.30 д (1H, $\text{H}^{7\text{s}}$, $^2J_{7\text{s},7\text{a}}$ 6.6 Гц), 1.75 д (1H, $\text{H}^{3\text{x}}$, $^3J_{3\text{x},2}$ 7.8 Гц), 2.00 уш.с (1H, NH), 2.11–2.18 (2H, $\text{H}^{2'}$, $\text{H}^{8\text{B}}$), 2.25 м (1H, $\text{H}^{8\text{A}}$), 2.74 м (1H, $\text{H}^{1'}$), 2.83 м (1H, $\text{H}^{4'}$), 2.94 м (1H, $\text{H}^{5\text{b}}$), 2.96 м (1H, $\text{H}^{2\text{b}}$), 3.27 (1H, $\text{H}^{5\text{a}}$), 3.31 м (1H, $\text{H}^{2\text{a}}$), 3.37 м (1H, H^4), 4.26 м (1H, H^3), 5.62 с (1H, OH, J 1.5 Гц), 5.93 м (1H, H^6), 6.13 д.д (1H, $\text{H}^{5'}$, $^3J_{4',5'}$ 2.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$, 125 МГц), δ , м.ч.: 30.24 ($\text{C}^{3'}$), 38.62 ($\text{C}^{2'}$), 41.79 ($\text{C}^{4'}$), 43.76 ($\text{C}^{1'}$), 48.98 ($\text{C}^{7'}$), 51.57 (C^4), 55.27 (C^2), 57.29 (C^5), 62.38 ($\text{C}^{8'}$), 70.98 (C^3), 132.28 ($\text{C}^{6'}$), 136.86 ($\text{C}^{5'}$). Знайдено, %: С 56.24; Н 7.28; N 5.51. $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$. Обчислено, %: С 56.00; Н 7.44; N 5.44. **Рентгеноструктурне дослідження транс-аміноспирту 3.140а.** Кристали аміноспирту **3.140а** триклінні, $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$, при 20°C $a = 5.7840(6)$, $b = 10.9724(17)$, $c = 11.4051(18)$ Å, $\alpha = 117.040(16)^\circ$, $\beta = 99.564(11)^\circ$, $\gamma = 94.563(11)^\circ$, $V = 625.75(15)\text{Å}^3$, $M_r = 257.34$, $Z = 2$, просторова група P1, $d_{\text{обч}} = 1.366$ г/см³, $\mu(\text{MoK}_\alpha) = 0.255$ мм⁻¹, $F(000) = 276$. Параметри елементарної решітки та інтенсивності 5481 відображення (5481 незалежних, $R_{\text{int}} = 0.082$) виміряно на дифрактометрі «Xcalibur-3» (MoK $_\alpha$ випромінення, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω -сканування, $2\Theta_{\text{макс}} = 50^\circ$). Структура розшифрована прямим методом за допомогою комплексу програм OLEX2 [452] з модулем SHELXS та SHELXL [430]. При уточненні накладалися обмеження на довжини зв'язків норборненового фрагмента: C(4)–C(5) 1.317 Å; C(1)–C(2), C(2)–C(3), C(3)–C(7), C(7)–C(6) 1.53 Å; C(1)–C(6), C(6)–C(5), C(3)–C(4) 1.542 Å з похибкою в межах

0.005 Å. Також на теплові параметри всіх атомів цього фрагмента були накладені обмеження за моделлю «жорстких зв'язків» з похибкою 0.01 Å². Положення атомів Гідрогену були розраховані методом різницевого синтезу електронної густини та уточнені за моделлю «наїзника» з $U_{\text{ізо}} = nU_{\text{екв}}$ ($n = 1.5$ для гідроксильної групи та 1.2 для всіх інших атомів Н). Структура уточнена за F² повноматричним МНК в анізотропному наближенні для неводневих атомів до $wR_2 = 0.2448$ ($R_1 = 0.0948$ по 3689 відображенням з $F > 4\sigma(F)$, $S = 1.06$). Кристалографічні дані, координати атомів, геометричні параметри структури задепоновано в Кембриджському банку структурних даних (номер структури **CCDC 944853**).

цис-4-[(Біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметил)аміно]-3-гідрокси-тетрагідротіофен-1,1-діоксид 3.140б. Вихід 0.55 г (53%), т.пл. 152–154°C, R_f 0.76 (2-пропанол). ІЧ спектр, см⁻¹: 3407, 3302, 1292, 1104, 716. Спектр ЯМР ¹Н (DMSO-*d*₆, 500 МГц), δ , м.ч.: 0.44 д.т (1Н, Н^{3'n}, ² $J_{3n',3x'}$ 11.1 Гц, ³ $J_{3x',2'}$ 9.9 Гц, ³ $J_{3n',4'}$ 3.6 Гц), 1.20 м (1Н, Н^{7'a}), 1.30 д (1Н, Н^{7's}, ² $J_{7s',7a'}$ 8.3 Гц), 1.78 м (1Н, Н^{3'x}, ³ $J_{3x',2'}$ 9.9 Гц), 1.85 уш.с (1Н, NH), 2.15 м (1Н, Н^{2'}), 2.19 д (1Н, Н^{8'B}, ² $J_{8'A,8'B}$ 11.8 Гц), 2.28 д (1Н, Н^{8'A}, ² $J_{8'A,8'B}$ 11.8 Гц), 2.74 м (1Н, Н^{1'}), 2.83 (1Н, Н^{4'}), 2.90-3.34 (4Н, Н^{5a,5b}, Н^{2a,2b}), 3.36 м (1Н, Н⁴), 4.39 м (1Н, Н³), 5.65 уш.с (1Н, OH), 5.94 д (1Н, Н^{6'}, ³ $J_{1',6'}$ 2.9 Гц), 6.12 д.д (1Н, Н^{5'}, ³ $J_{5',6'}$ 5.7 Гц, ³ $J_{4',5'}$ 3.2 Гц). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, 400 МГц), δ , м.ч.: 0.51 м (1Н, Н^{3'n}), 1.25 д (1Н, Н^{7'a}, ² $J_{7s',7'a}$ 7.8 Гц), 1.45 д (1Н, Н^{7's}, ² $J_{7s',7'a}$ 7.8 Гц), 1.86 м (1Н, Н^{3'x}), 2.18 м (1Н, Н^{2'}), 2.30–2.41 (2Н, Н^{8'A,8'B}), 2.81–2.88 (2Н, Н^{4'}, Н^{1'}), 3.11 м (1Н, Н^{5b}), 3.23 м (1Н, Н^{2b}), 3.28 д.д (1Н, Н^{5a}, ² $J_{5a,5b}$ 14.8 Гц, ³ $J_{5a,4}$ 4.5 Гц), 3.39 д.д (1Н, Н^{2a}, ³ $J_{2,3}$ 13.6 Гц, ³ $J_{2,3}$ 5.7 Гц), 3.48 м (1Н, Н⁴), 4.44 м (1Н, Н³), 5.90 д (1Н, Н^{6'}, ³ $J_{1',6'}$ 2.4 Гц), 6.16 м (1Н, Н^{5'}). Спектр ЯМР ¹Н (C₆D₆, 400 МГц), δ , м.ч.: 0.28 м (1Н, Н^{3'n}), 1.05 д (1Н, Н^{7'a}, ² $J_{7s',7'a}$ 8.0 Гц), 1.45 д (1Н, Н^{7's}, ² $J_{7s',7'a}$ 8.0 Гц), 1.58 м (1Н, Н^{3'x}), 1.67 м (1Н, Н^{2'}), 1.72–1.78 (2Н, Н^{8'A,8'B}), 2.48 м (1Н, Н^{4'}), 2.55 м (1Н, Н^{1'}), 2.57–2.66 (4Н, Н^{5a,5b}, Н^{2a,2b}), 2.98 м (1Н, Н⁴), 3.58 м (1Н, Н³, ³ $J_{3,4}$ 11.6 Гц), 5.78 м (1Н, Н^{6'}), 6.03 м (1Н, Н^{5'}). Спектр ЯМР ¹Н (C₅D₅N, 400 МГц), δ , м.ч.: 0.55 д (1Н, Н^{3'n}, ² $J_{3n',3'x}$ 11.2 Гц), 1.14 д (1Н, Н^{7'a}, ² $J_{7s',7'a}$ 7.5 Гц), 1.40 д (1Н, Н^{7's}, ² $J_{7s',7'a}$ 7.5 Гц), 1.76 м (1Н, Н^{3'x}), 2.15 м (1Н, Н^{2'}), 2.29–2.42 (2Н,

H^{8'A,8'B}), 2.68 м (1H, H^{4'}), 2.87 м (1H, H^{1'}), 3.47 м (1H, H^{5b}), 3.61–3.67 (3H, H^{5a}, H^{2a,2b}), 3.70 м (1H, H⁴), 4.86 м (1H, H³), 5.99 м (1H, H^{6'}), 6.12 м (1H, H^{5'}). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 МГц), δ, м.ч.: 30.29 (C^{3'}), 38.76 (C^{2'}), 41.81 (C^{4'}), 43.75 (C^{1'}), 48.97 (C^{7'}), 51.11 (C⁴), 53.61 (C²), 59.15 (C⁵), 60.21 (C^{8'}), 68.23 (C³), 132.37 (C^{6'}), 136.83 (C^{5'}). Мас-спектр, *m/z*: 258 [M⁺+H⁺]. Знайдено, %: С 55.90; Н 7.35; N 5.34. C₁₂H₁₉NO₃S. Обчислено, %: С 56.00; Н 7.44; N 5.44.

Рентгеноструктурне дослідження *цис*-аміноспирту 3.1406. Кристали аміноспирту **3.1406** моноклінні, C₁₂H₁₉NO₃S, при 20°C *a* = 12.0264(6), *b* = 8.9874(4), *c* = 12.6013(6) Å, β = 107.284(5)°, V = 1300.52(11)Å³, M_r = 257.34, Z = 4, просторова група P2₁/c, d_{обч} = 1.314 г/см³, μ(MoK_α) = 0.246 мм⁻¹, F(000) = 552. Параметри елементарної решітки та інтенсивності 10307 відображень (2283 незалежних, R_{int} = 0.025) виміряно на дифрактометрі «Xcalibur-3» (MoK_α випромінення, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω-сканування, 2Θ_{макс} = 50°). Структура розшифрована прямим методом за допомогою комплексу програм OLEX2 [452] з модулем SHELXS та SHELXL [430]. При уточненні накладалися обмеження на довжини зв'язків норборненового фрагмента: C(4)–C(5) 1.317 Å; C(1)–C(2), C(2)–C(3), C(3)–C(7), C(7)–C(6) 1.53 Å; C(1)–C(6), C(6)–C(5), C(3)–C(4) 1.542 Å з похибкою в межах 0.005 Å. Також на теплові параметри всіх атомів цього фрагмента були накладені обмеження за моделлю «жорстких зв'язків» з похибкою 0.01 Å². Положення атомів Гідрогену були розраховані методом різницевого синтезу електронної густини та уточнені за моделлю «наїзника» з U_{ізо} = nU_{екв} (n = 1.5 для гідроксильної групи та 1.2 для всіх інших атомів Н). Структура уточнена за F² повноматричним МНК в анізотропному наближенні для неводневих атомів до wR₂ = 0.2651 (R₁ = 0.083 по 1541 відображенню з F > 4σ(F), S = 1.03). Кристалографічні дані, координати атомів, геометричні параметри структури задепоновано в Кембриджському банку структурних даних (номер структури **CCDC 944852**).

***транс*-4-[(Біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-екзо-2-ілметил)аміно]-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксид 3.141a.** Вихід 0.30 г (29%), т.пл. 82–84°C, R_f 0.70 (2-пропанол). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆, 400 МГц), δ, м.ч.: 1.08–1.25 (3H,

$H^{3'n,3'x}$, $H^{7'a}$), 1.30 д (1H, $H^{7's}$, $^2J_{7's,7'a}$ 7.6 Гц), 1.42 м (1H, $H^{2'}$), 1.79 уш.с (1H, NH), 2.57–2.64 (2H, $H^{8'A,8'B}$), 2.69 м (1H, $H^{1'}$), 2.76 м (1H, $H^{4'}$), 2.90–3.05 (2H, H^{5b} , H^{2b}), 3.28–3.43 (3H, H^4 , H^{5a} , H^{2a}), 4.28 м (1H, H^3), 5.63 с (1H, OH), 6.06 м (1H, $H^{6'}$), 6.09 м (1H, $H^{5'}$). Знайдено, %: С 56.27; Н 7.65; N 5.36. $C_{12}H_{19}NO_3S$. Обчислено, %: С 56.00; Н 7.44; N 5.44.

цис-4-[(Біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-екзо-2-ілметил)аміно]-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксид 3.141б. Вихід 0.46 г (45%), т.пл. 150–152°C, R_f 0.56 (2-пропанол). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3434, 3308, 3055, 1311, 1291, 1105, 709. ЯМР 1H (DMSO- d_6 , 200 МГц), δ , м.ч.: 1.11–1.18 (2H, $H^{3'n,3'x}$), 1.20 д (1H, $H^{7'a}$, $^2J_{7's,7'a}$ 8.2 Гц), 1.30 д (1H, $H^{7's}$), 1.42 м (1H, $H^{2'}$), 1.94 уш.с (1H, NH), 2.54–2.61 (2H, $H^{8'A,8'B}$), 2.66 м (1H, $H^{1'}$), 2.76 м (1H, $H^{4'}$), 2.93–3.38 (5H, $H^{2a,b}$, $H^{5a,b}$, H^4), 4.42 м (1H, H^3), 5.66 д (1H, OH, J 2.4 Гц), 6.05 (1H, $H^{6'}$, $^3J_{5',6'}$ 6.0 Гц), 6.10 (1H, $H^{5'}$). Знайдено, %: С 56.22; Н 7.31; N 5.39. $C_{12}H_{19}NO_3S$. Обчислено, %: С 56.00; Н 7.44; N 5.44.

транс-4-(екзо-5,6-Епоксидбіцикло[2.2.1]гептан-екзо-2-ілметил)аміно-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксид 3.142а. Вихід 0.38 г (32%), маслоподібна речовина, R_f 0.45 (2-пропанол). Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6 , 400 МГц), δ , м.ч.: 0.79 д (1H, $H^{7'a}$, $^2J_{7's,7'a}$ 9.7 Гц), 1.01 м (1H, $H^{7's}$), 1.04 м (1H, $H^{3'n}$), 1.39 м (1H, $H^{3'x}$), 1.56 м (1H, $H^{2'}$), 2.34 м (2H, $H^{1',4'}$), 2.41 м (1H, $H^{8'A}$), 2.42 м (1H, $H^{8'B}$), 2.97 м (1H, H^{5b}), 3.09 м (1H, $H^{6'}$), 3.23–3.51 (5H, $H^{5'}$, $H^{2a,2b}$, H^{5a} , H^4), 4.28 м (1H, H^3), 5.65 уш.с (1H, OH). Знайдено, %: С 52.52; Н 7.25; N 5.31. $C_{12}H_{19}NO_4S$. Обчислено, %: С 52.73; Н 7.01; N 5.12.

цис-4-(екзо-5,6-Епоксидбіцикло[2.2.1]гептан-екзо-2-ілметил)аміно-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксид 3.142б. Вихід 0.49 г (41%), т.пл. 133–135°C, R_f 0.34 (2-пропанол). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3435, 3258, 1291, 1106, 850. Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6 , 500 МГц), δ , м.ч.: 0.78 д (1H, $H^{7'a}$, $^2J_{7's,7'a}$ 10 Гц), 1.02 д (1H, $H^{7's}$, $^2J_{7's,7'a}$ 10 Гц), 1.05 м (1H, $H^{3'n}$, $^2J_{3'n,3'x}$ 11.5 Гц), 1.39 м (1H, $H^{3'x}$, $^2J_{3'n,3'x}$ 11.5 Гц), 1.57 м (1H, $H^{2'}$), 2.32 м (2H, $H^{1',4'}$), 2.41 м (1H, $H^{8'A}$), 2.43 м (1H, $H^{8'B}$), 2.97 м (1H, H^{5b}), 3.08 (1H, $H^{6'}$, $^3J_{5',6'}$ 3.1 Гц), 3.10 (1H, $H^{5'}$), 3.16 м (1H, H^{2b}), 3.27 (1H, H^{5a}), 3.30 м (1H, H^{2a}), 3.35 м (1H, H^4), 4.40 м (1H, H^3), 5.66 уш.с (1H, OH).

Знайдено, %: С 52.92; Н 7.30; N 5.29. $C_{12}H_{19}NO_4S$. Обчислено, %: С 52.73; Н 7.01; N 5.12.

транс-4-(Біцикло[2.2.1]гепт-2-екзо-іламіно)-3-гідрокситетрагідро-тіофен-1,1-діоксид 3.143а. Вихід 0.30 г (30%), маслоподібна речовина, R_f 0.08 (2-пропанол). Спектр ЯМР 1H ($DMSO-d_6$, 400 МГц), δ , м.ч.: 0.96–1.07 (4H, $H^{3'x}$, $H^{5'n}$, $H^{6'n}$, $H^{7'a}$), 1.34–1.56 (4H, $H^{5'x}$, $H^{6'x}$, $H^{3'n}$, $H^{7's}$), 2.09 м (1H, H^1), 2.14 м (1H, H^4), 2.61 м (1H, $H^{2'n}$), 2.85–3.04 (2H, H^{5b} , H^{2b}), 3.20–3.54 (2H, H^{5a} , H^{2a}), 3.79 м (1H, H^4), 4.24 м (1H, H^3), 5.58 уш.с (1H, OH). Знайдено, %: С 53.76; Н 7.69; N 5.82. $C_{11}H_{19}NO_3S$. Обчислено, %: С 53.85; Н 7.81; N 5.71.

цис-4-(Біцикло[2.2.1]гепт-2-екзо-іламіно)-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксид 3.143б. Вихід 0.36 г (37%), т.пл. 185–188°C, R_f 0.63 (2-пропанол). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3270, 2959, 1313, 1159, 969. Спектр ЯМР 1H ($DMSO-d_6$, 400 МГц), δ , м.ч.: 0.98–1.08 (4H, $H^{3'x}$, $H^{5'n}$, $H^{6'n}$, $H^{7'a}$), 1.35–1.51 (4H, $H^{5'x}$, $H^{6'x}$, $H^{3'n}$, $H^{7's}$), 2.05 м (1H, H^1), 2.14 м (1H, H^4), 2.61 м (1H, $H^{2'n}$), 2.94 м (1H, H^{5b}), 3.15 м (1H, H^{2b}), 3.22–3.35 (2H, H^{5a} , H^{2a}), 3.40 м (1H, H^4), 4.38 м (1H, H^3), 5.60 с (1H, OH). Знайдено, %: С 53.91; Н 7.66; N 5.94. $C_{11}H_{19}NO_3S$. Обчислено, %: С 53.85; Н 7.81; N 5.71.

транс-4-[(1-Біцикло[2.2.1]гепт-2-ілетил)аміно]-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксид 3.144а. Вихід 0.34 г (31%), маслоподібна речовина. Спектр ЯМР 1H ($DMSO-d_6$, 400 МГц), δ , м.ч.: 0.61 м (1H, $H^{3'n}$), 0.87 м (1H, $H^{2'n}$), 0.97 д (3H, CH_3 , J 15.9 Гц), 1.09 м (2H, H^6), 1.22–1.32 (3H, $H^{5'n}$, $H^{7's,7'a}$), 1.41–1.70 (2H, $H^{5'x}$, $H^{3'x}$), 2.07–2.30 (3H, CH_2CH_3 , H^1 , H^4), 2.80–3.04 (1H, H^{5b}), 3.18 (1H, H^{2b}), 3.24–3.35 (2H, $H^{5a,2a}$), 3.51 м (1H, H^4), 4.34 м (1H, H^3), 5.74 уш.с (1H, OH). Знайдено, %: С 57.28; Н 8.63; N 5.23. $C_{13}H_{23}NO_3S$. Обчислено, %: С 57.11; Н 8.48; N 5.12.

цис-4-[(1-Біцикло[2.2.1]гепт-2-ілетил)аміно]-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксид 3.144б. Вихід 0.42 г (38%), т.пл. 153–156°C. ІЧ спектр, cm^{-1} : 3436, 3308, 1310, 1292, 1115. Спектр ЯМР 1H ($DMSO-d_6$, 400 МГц), δ , м.ч.: 0.61 м (1H, $H^{3'n}$), 0.81 м (1H, $H^{2'n}$), 0.94–1.04 (3H, CH_3), 1.07–1.12 м (2H, H^6), 1.20–1.33 (3H, $H^{5'n}$, $H^{7's,7'a}$), 1.39–1.70 (2H, $H^{5'x}$, $H^{3'x}$), 2.07–2.30 (3H, CH_2CH_3 ,

H^{1'}, H^{4'}), 2.80-3.04 (1H, H^{5b}), 3.13–3.21 (1H, H^{2b}), 3.24-3.35 (2H, H^{5a,2a}), 3.43-3.63 (1H, H⁴), 4.44 м (1H, H³), 5.74 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 200 МГц), δ, м.ч.: 0.56–1.53 (9H, H^{2'}, H^{3'}, H^{5'}, H^{6'}, H^{7's,7'a}), 1.10 м (3H, CH₃), 2.13–2.38 (2H, H^{1',4'}), 2.47 м (1H, CHCH₃), 3.02–3.38 (4H, H^{2a,b}, H^{5a,b}), 3.64 м (1H, H⁴), 4.41 м (1H, H³). Знайдено, %: С 57.34; Н 8.69; N 5.35. C₁₃H₂₃NO₃S. Обчислено, %: С 57.11; Н 8.48; N 5.12.

транс-4-(1-Адамантиламіно)-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксид 3.145а (в суміші з *цис*-ізомером **3.145б**). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆, 400 МГц), δ, м.ч.: 1.54 с (12H, 6×CH₂^{Ad}), 1.81 уш.с (1H, NH), 2.01 с (3H, 3×CH^{Ad}), 2.92 м (1H, H^{5b}), 3.10–3.17 (2H, H^{2b}, H^{5a}), 3.27–3.44 (1H, H^{2a}), 3.61 д (1H, H⁴, ³J_{3,4} 7.9 Гц), 4.05 м (1H, H³), 5.56 уш.с (1H, OH).

цис-4-(1-Адамантиламіно)-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксид 3.145б. Вихід 0.38 г (33%), т.пл. 189-191°C. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆, 400 МГц), δ, м.ч.: 1.54 с (12H, 6×CH₂^{Ad}), 1.81 уш.с (1H, NH), 2.01 с (3H, 3×CH^{Ad}), 2.92 м (1H, H^{5b}), 3.10–3.17 (2H, H^{2b}, H^{5a}), 3.27–3.44 (1H, H^{2a}), 3.61 д (1H, H⁴, ³J_{3,4} 7.9 Гц), 4.21 м (1H, H³), 5.56 уш.с (1H, OH). Знайдено, %: С 58.76; Н 8.21; N 4.80. C₁₄H₂₃NO₃S. Обчислено, %: С 58.92; Н 8.12; N 4.91.

транс-4-[(1-Адамантилметил)аміно]-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксид 3.146а (в суміші з *цис*-ізомером **3.146б**). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆, 400 МГц), δ, м.ч.: 1.43–1.72 (15H, 6×CH₂^{Ad}, CH₃), 1.93 с (3H, 3×CH^{Ad}), 2.20 м (2H, CH₂Ad), 2.36 м (1H, NH), 2.96 м (1H, H^{5b}), 3.17 д (1H, H^{2b}, ²J_{2a,2b} 13.5 Гц), 3.24–3.38 (3H, H^{5a}, H^{2a}, H⁴), 4.28 м (1H, H³), 5.60 м (1H, OH).

цис-4-[(1-Адамантилметил)аміно]-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксид 3.146б. Вихід 0.25 г (21%), т.пл. 204–206°C. ІЧ спектр, см⁻¹: 3435, 2902, 1314, 1291, 1096. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆, 400 МГц), δ, м.ч.: 1.43–1.72 (15H, 6×CH₂^{Ad}, CH₃), 1.93 с (3H, 3×CH^{Ad}), 2.20 м (2H, CH₂Ad), 2.36 м (1H, NH), 2.96 м (1H, H^{5b}), 3.17 д (1H, H^{2b}, ²J_{2a,2b} 13.5 Гц), 3.24–3.38 (3H, H^{5a}, H^{2a}, H⁴), 4.45 м (1H, H³), 5.66 м (1H, OH). Знайдено, %: С 60.26; Н 8.61; N 4.78. C₁₅H₂₅NO₃S. Обчислено, %: С 60.17; Н 8.42; N 4.68.

транс-4-[[1-(1-Адамантил)етил]аміно]-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-

діоксид **3.147a** (в суміші з *цис*-ізомером **3.147b**). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 400 МГц), δ , м.ч.: 0.89 д (3H, CH_3 , 3J 7.0 Гц), 1.41–1.70 (12H, $6 \times \text{CH}_2^{\text{Ad}}$), 1.93 м (3H, $3 \times \text{CH}^{\text{Ad}}$), 2.11 м (1H, CHCH_3), 2.84–2.97 (1H, H^{5b}), 3.18–3.40 (4H, H^{5a} , $\text{H}^{2a,b}$, H^4), 4.22 м (1H, H^3), 5.64 уш.с (1H, OH).

цис-4-[[1-(1-Адамантил)етил]аміно]-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксид 3.147b. Вихід 0.48 г (38%), т.пл. 147–150°C. ІЧ спектр, cm^{-1} : 3429, 2899, 1304, 1113. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 200 МГц), δ , м.ч.: 0.89 д (3H, CH_3 , 3J 7.0 Гц), 1.41–1.70 (12H, $6 \times \text{CH}_2^{\text{Ad}}$), 1.93 м (3H, $3 \times \text{CH}^{\text{Ad}}$), 2.11 м (1H, CHCH_3), 2.84–2.97 (1H, H^{5b}), 3.18–3.40 (4H, H^{5a} , $\text{H}^{2a,b}$, H^4), 4.38 м (1H, H^3), 5.77 уш.с (1H, OH). Знайдено, %: С 61.46; Н 8.79; N 4.28. $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{S}$. Обчислено, %: С 61.31; Н 8.68; N 4.47.

біс-транс-4-Гідрокси-1,1-діоксотетрагідро-3-тієнілімідотіокарбамат сульфат 3.157. До 3.80 г (0.05 моль) тіосечовини у 25 мл води додавали 2.50 г (1.36 мл, 0.025 моль) 98% сірчаної кислоти та нагрівали при перемішуванні (60–70 °С) до повного розчинення тіосечовини. До одержаного розчину додавали 6.70 г (0.05 моль) 3,4-епоксисульфолану **3.125** та перемішували при тій же температурі 2 години. Сіль **3.157**, яка утворилася після охолодження реакційної маси, відфільтровували та промивали льодяною водою. Вихід 10.75 г (83%), т.пл. 191–192 °С (з розкл.). ІЧ спектр та дані елементного аналізу наведено у [358]. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 400 МГц), δ , м.ч.: 3.11 д-д (1H, H^{5a} , $^2J_{5a,5b}$ 13.4 Гц, $^3J_{5a,4}$ 6.6 Гц), 3.40 д-д (1H, H^{2a} , $^2J_{2a,2b}$ 13.7 Гц, $^3J_{2a,3}$ 8.9 Гц), 3.63 д-д (1H, H^{5b} , $^2J_{5a,5b}$ 13.4 Гц, $^3J_{5b,4}$ 6.9 Гц), 3.80 д-д (1H, H^{2b} , $^2J_{2a,2b}$ 13.7 Гц, $^3J_{2b,3}$ 7.6 Гц), 4.28 м (1H, H^3), 4.43 м (1H, H^4), 5.41 уш.с (1H, OH), 8.75 уш.с (4H, $\text{C}=\text{NH}$ and $-\text{NH}_3^+$). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$, 100 МГц), δ , м.ч.: 46.4 (C^3), 55.0 (C^2), 57.6 (C^5), 71.3 (C^4), 95.4 ($\text{C}=\text{NH}$).

транс-4-Гідрокситетрагідротіофен-3-сульфонілхлорид-1,1-діоксид 3.156. Метод А. Потік хлору пропускали через суміш 10 г (19 ммоль) солі **3.157** у 40 мл етилацетату та 40 мл води при 5–10 °С (7 годин). Реакційну масу концентрували у вакуумі до половини об'єму та охолоджували при -20 °С. Білий осад відфільтровували та промивали порцією льодяної води. Вихід 6.16 г

(68 %), т.пл 105-108 °С (літ. т.пл. 121-122 °С з етилацетату), R_f 0.27 (2-пропанол). ІЧ спектр, т.пл. та дані елементного аналізу наведено у [459, 460]. Спектр ЯМР ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 500 МГц), δ , м.ч.: 3.37 д.д.д (1H, H^{5b} , $^2J_{5b,5a}$ 13.7 Гц, $^3J_{5b,4}$ 6.8 Гц, $^4J_{5b,2a}$ 1.4 Гц), 3.69 д.д.д (1H, H^{2b} , $^2J_{2a,2b}$ 14.4 Гц, $^3J_{2b,3}$ 8.5 Гц, $^4J_{2b,5a}$ 1.3 Гц), 3.82 д.д.д (1H, H^{5a} , $^2J_{5a,5b}$ 13.7 Гц, $^3J_{5a,4}$ 7.3 Гц, $^4J_{5a,2b}$ 1.3 Гц), 4.05 д.д.д (1H, H^{2a} , $^2J_{2a,2b}$ 14.4 Гц, $^3J_{2a,3}$ 9.4 Гц, $^4J_{2a,5b}$ 1.4 Гц), 4.99 м (1H, H^3), 5.19 м (1H, H^4). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.ч.: 3.29 д (1H, OH, $^3J_{\text{OH},4}$ 6.8 Гц), 3.37 д.д.д (1H, H^{5b} , $^2J_{5b,5a}$ 14.1 Гц, $^3J_{5b,4}$ 5.3 Гц, $^4J_{5b,2a}$ 1.9 Гц), 3.63 д.д.д (1H, H^{2b} , $^2J_{2a,2b}$ 14.3 Гц, $^3J_{2b,3}$ 9.5 Гц, $^4J_{2b,5a}$ 0.9 Гц), 3.67 д.д.д (1H, H^{5a} , $^2J_{5a,5b}$ 14.1 Гц, $^3J_{5a,4}$ 7.3 Гц, $^4J_{5a,2b}$ 0.9 Гц), 3.83 д.д.д (1H, H^{2a} , $^2J_{2a,2b}$ 14.3 Гц, $^3J_{2a,3}$ 8.9 Гц, $^4J_{2a,5b}$ 1.9 Гц), 4.49 м (1H, H^3), 5.12 м (1H, H^4). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц), δ , м.ч.: 2.97 д.д (1H, H^{5b} , $^2J_{5a,5b}$ 13.4 Гц, $^3J_{5b,4}$ 3.2 Гц), 3.18 д.д (1H, H^{2b} , $^2J_{2a,2b}$ 13.5 Гц, $^3J_{2b,3}$ 6.2 Гц), 3.27 м (1H, H^4), 3.44 д.д (1H, H^{2a} , $^2J_{2a,2b}$ 13.5 Гц, $^3J_{2a,3}$ 9.0 Гц), 3.46 д.д (1H, H^{5b} , $^2J_{5a,5b}$ 13.4 Гц, $^3J_{5a,4}$ 6.0 Гц), 4.61 м (1H, H^3), 7.77 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 100 МГц), δ , м.ч.: 52.7 (C^2), 58.4 (C^5), 68.7 (C^4), 76.9 (C^3). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$, 100 МГц), δ , м.ч.: 52.5 (C^2), 57.5 (C^5), 62.5 (C^4), 68.6 (C^3).

Метод Б. Потік хлору пропускали через 200 мл тетрахлорметану при 0 °С до насичення (приблизна концентрація одержаного розчину 32 моль%). До суміші 10.36 г (20 ммоль) солі **3.157** в одержаному розчині хлору в тетрахлорметані додавали 80 мл суміші етилацетат-вода (1:1) та активно перемішували при 0-5 °С протягом 8 годин. Реакційну масу обробляли за методом А. Вихід сульфохлориду **3.156** 5.77 г (62 %).

Загальна методика синтезу сульфонамідів 3.150-3.155. До розчину 5 ммоль бензиламіну (або відповідного аміну **3.1**, **3.2**, **3.5**, **3.6**, **3.7**) та 0.51 г (0.69 мл, 5 ммоль) триетиламіну в 20 мл сухого етилацетату додавали по краплях розчин 1.17 г сульфохлориду **3.156** в 40 мл теплого (40 °С) етилацетату. Реакційну суміш перемішували протягом 24 годин, осад відфільтровували та очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат – гексан, 1:1).

транс-N-Бензил-4-гідрокситетрагідротіофен-3-сульфонамід-1,1-діоксид 3.150. Вихід 0.64 г (42 %), т.пл. 109-112 °С, R_f 0.64 (2-пропанол). ІЧ

спектр, cm^{-1} : 3442, 3347, 2938, 1341, 1286, 1162, 1126, 1053. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 400 МГц), δ , м.ч.: 3.16 м (1H, H^{2b}), 3.27-3.66 м (3H, H^{2a} , $\text{H}^{5a,b}$), 3.91 м (1H, H^3), 4.22 с (2H, CH_2), 4.75 м (1H, H^4), 6.05 уш.с (1H, OH), 7.35 м (5H, Ph). Знайдено, %: С 43.31; Н 4.91; N 4.72. $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{S}_2$. Обчислено, %: С, 43.26; Н, 4.95; N, 4.59.

транс-N-(Біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметил)-4-

гідрокситетрагідротіофен-3-сульфонамід-1,1-діоксид 3.151. Вихід 0.71 г (44 %), т.пл. 188-190 °С, R_f 0.45 (2-пропанол). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3437, 3275, 3034, 1648, 1522, 1328, 1289, 1174, 1129, 1048, 725. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 500 МГц), δ , м.ч.: 0.54 д.д.д (1H, $\text{H}^{3'n}$, $^2J_{3'n,3'x}$ 11.6 Гц, $^3J_{3'n,2'}$ 4.1 Гц, $^4J_{3'n,7's}$ 2.7 Гц), 1.24 д (1H, $\text{H}^{7'a}$), 1.36 д (1H, $\text{H}^{7's}$, $^2J_{7's,7'a}$ 7.5 Гц), 1.85 д.д.д (1H, $\text{H}^{3'x}$, $^2J_{3'n,3'x}$ 11.6 Гц, $^3J_{3'x,2'}$ 8.5 Гц, $^3J_{3'x,4'}$ 3.5 Гц), 2.26 м (1H, $\text{H}^{2'}$), 2.43 д (1H, $\text{H}^{8'a}$, $^2J_{8'a,8'b}$ 10.8 Гц), 2.50 м (1H, $\text{H}^{8'b}$), 2.80 м (1H, $\text{H}^{1'}$), 2.90 м (1H, $\text{H}^{4'}$), 2.98 м, 3.21 м, 3.30 м, 3.43 м, 3.47 м (5H, H^3 , $\text{H}^{2a,b}$, $\text{H}^{5a,b}$), 4.62 м (1H, H^4), 5.38 уш.с (1H, OH), 5.99 д.д (1H, $\text{H}^{6'}$, $^3J_{5',6'}$ 5.6 Гц, $^3J_{1',6'}$ 2.8 Гц), 6.20 д.д (1H, $\text{H}^{5'}$, $^3J_{5',6'}$ 5.6 Гц, $^3J_{4',5'}$ 3.0 Гц), 7.68 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$, 125 МГц), δ , м.ч.: 29.8 ($\text{C}^{3'}$), 36.7 ($\text{C}^{2'}$), 41.9 ($\text{C}^{4'}$), 42.8 ($\text{C}^{1'}$), 43.4 ($\text{C}^{8'}$), 49.1 ($\text{C}^{7'}$), 52.5 ($\text{C}^{2'}$), 57.5 ($\text{C}^{5'}$), 62.5 ($\text{C}^{3'}$), 68.5 ($\text{C}^{4'}$), 131.8 ($\text{C}^{6'}$), 138.0 ($\text{C}^{5'}$). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 67 (46.1), 66 (22.8), 56 (100), 54 (14.9). Знайдено, %: С 44.95; Н 6.10; N 4.31. $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S}_2$. Обчислено, %: С 44.84; Н 5.96; N 4.36.

транс-N-(Біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-екзо-2-ілметил)-4-

гідрокситетрагідротіофен-3-сульфонамід-1,1-діоксид 3.152. Вихід 0.76 г (45 %), т.пл. 179-182 °С, R_f 0.40 (2-пропанол). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3380, 3351, 3025, 2962, 1633, 1435, 1319, 1280, 1213, 1190, 1137, 1118, 1060, 717. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 400 МГц), δ , м.ч.: 0.54 д (1H, $\text{H}^{3'n}$, $^2J_{3'n,3'x}$ 10.8 Гц), 1.29 д (1H, $\text{H}^{7'a}$), 1.34 д (1H, $\text{H}^{7's}$, $^2J_{7's,7'a}$ 7.4 Гц), 1.59 м (1H, $\text{H}^{3'x}$), 1.84 м (1H, $\text{H}^{2'}$), 2.29 м (1H, $\text{H}^{8'a}$), 2.40 м (1H, $\text{H}^{8'b}$), 2.81 м (2H, $\text{H}^{1'}$, $\text{H}^{4'}$), 2.97 м (1H, H^{2b}), 3.16-3.49 (4H, H^{2a} , $\text{H}^{5a,b}$, H^3), 4.61 м (1H, H^4), 5.47 уш.с (1H, OH), 6.09 м (2H, $\text{H}^{5',6'}$), 8.00 уш.с (1H, NH). Знайдено, %: С 44.78; Н 5.98; N 4.40. $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S}_2$. Обчислено, %: С, 44.84; Н, 5.96; N, 4.36

транс-N-(1-{Біцикло[2.2.1]гептан-2-іл}етил)-4-

гідрокситетрагідротіофен-3-сульфонамід-1,1-діоксид 3.153. Вихід 1.51 г (86 %), т.пл. 107-111 °С, R_f 0.79 (2-пропанол). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3420, 3315, 3068, 2935, 1703, 1516, 1455, 1415, 1320, 1167. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 400 МГц), δ , м.ч.: 0.64 д (1H, $\text{H}^{3'n}$, $^2J_{3'n,3'x}$ 11.0 Гц), 1.07 м (3H, CH_3), 1.22-1.33 м (4H, $\text{H}^{5'n}$, $\text{H}^{6'n}$, $\text{H}^{7'a}$, $\text{H}^{7's}$), 1.45 м (3H, $\text{H}^{2'}$, $\text{H}^{5'x}$, $\text{H}^{6'x}$), 1.81 м (1H, $\text{H}^{3'x}$), 2.78 м (1H, $\text{H}^{4'}$), 2.81 м (1H, $\text{H}^{1'}$), 3.16-3.48 м (5H, $\text{H}^{2a,b}$, $\text{H}^{5a,b}$, H^3), 4.61 м (1H, H^4), 5.36 уш.с (1H, OH), 8.12 уш.с (1H, NH). Знайдено, %: С 47.77; Н 7.39; N 3.86. $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{NO}_5\text{S}_2$. Обчислено, %: С 47.70; Н 7.43; N 3.97.

транс-N-1-Адамантил-4-гідрокситетрагідротіофен-3-сульфонамід-1,1-

діоксид 3.154. Вихід 1.52 г (87 %), т.пл. 245-250 °С, R_f 0.76 (2-пропанол). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3445, 2914, 1517, 1378, 1297, 1197, 1175, 1120, 1048. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 400 МГц), δ , м.ч.: 1.75 с (12H, CH_2^{Ad}), 2.10 с (3H, CH^{Ad}), 3.15-3.50 м (5H, $\text{H}^{2a,b}$, $\text{H}^{5a,b}$, H^3), 4.61 м (1H, H^4) 5.45 уш.с (1H, OH), 7.70 уш.с (1H, NH). Знайдено, %: С 49.38; Н 7.13; N 3.96. $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{NO}_5\text{S}_2$. Обчислено, %: С 49.43; Н 7.19; N 3.84.

транс-N-(1-Адамантилметил)-4-гідрокситетрагідротіофен-3-

сульфонамід-1,1-діоксид 3.155. Вихід 1.11 г (61 %), т.пл. 163-165 °С, R_f 0.73 (2-пропанол). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3434, 3362, 2903, 2677, 2495, 1751, 1519, 1319, 1196, 1039. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 400 МГц), δ , м.ч.: 1.51 с (12H, CH_2^{Ad}), 1.96 с (3H, CH^{Ad}), 2.99-3.08 м (2H, NHCH_2), 3.16-3.50 м (5H, $\text{H}^{2a,b}$, $\text{H}^{5a,b}$, H^3), 4.61 м (1H, H^4), 5.40 уш.с (1H, OH), 8.10 уш.с (1H, NH). Знайдено, %: С 49.68; Н 6.89; N 3.92. $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{S}_2$. Обчислено, %: С 49.56; Н 6.93; N 3.85.

Епоксидування норборненвмісних гліцидилсульфонамідів 2.6, 2.10, 2.13-2.16, 2.18. Метод А. До суспензії 1 ммоль відповідного N-[(оксиран-2-іл)метил]сульфонаміду, 0.03 г (0.5 ммоль) мочевины і 0.30 г (2 ммоль) фталевого ангідриду в 10 мл етилацетату додавали по краплях при перемішуванні 50%-вий розчин 0.20 г (3 ммоль) пероксиду Гідрогену при кімнатній температурі. Закінчення реакції визначали за даними ТШХ. Фталеву кислоту нейтралізували насиченим розчином гідрокарбонату натрію. Органічний шар відділяли, водний

тричі промивали хлороформом. Об'єднаний органічний шар висушували прожареним сульфатом магнію, розчинник видаляли у вакуумі, залишок очищали хроматографуванням на силікагелі. **Метод Б.** До розчину 1 ммоль відповідного N-[(оксиран-2-іл)метил]сульфонаміду в 10 мл безводного бензолу додавали 0.28 г (1.2 ммоль) 75%-вої *m*-хлорпероксибензойної кислоти (МХПБК) і кип'ятили до закінчення реакції (дані ТШХ). МХБК, що випадає, відфільтровували, промивали бензолом (5 мл). Об'єднані бензольні фільтрати промивали 10%-вим розчином метабісульфіту натрію і 5%-вим розчином гідрокарбонату натрію. Органічний шар висушували над сульфатом магнію, розчинник видаляли у вакуумі, залишок очищали хроматографуванням на силікагелі.

N-(4-Нітрофенілсульфоніл)-N-[(оксиран-2-іл)метил]-екзо-2-амінометил-екзо-5,6-епоксибіцикло[2.2.1]гептан 3.159. Вихід 73% (метод А), вихід 69% (метод Б), т.пл. 79-81°C, R_f 0.61 (діетиловий етер). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3120, 1605, 1540, 1450, 1355, 1270, 1170, 1100, 950, 860. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц), δ , м.ч.: 0.80 д (1H, H^{7a} , J 9.0 Гц), 0.87 м (1H, H^{3n}), 1.13 м (1H, H^{3x}), 1.32 д (1H, H^{7s} , J 9.0 Гц), 1.48 м (1H, H^2), 2.50 м (1H, H^4), 2.71-2.97 (2H, $\text{H}^{8A,8B}$), 2.98 д (1H, H^6), 3.00-3.32 (4H, $\text{H}^{9,11}$), 3.06 д (1H, H^5 , $^3J_{5,6}$ 3.6 Гц), 3.09 м (1H, H^1), 3.77 м, 3.85 м (1H, H^{10}), 8.01 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.1 Гц), 8.38 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.1 Гц). Мас-спектр, m/z (I, %): 337 (2.6), 298 (1.2), 271 (16.9), 186 (20.3), 82 (73.6), 68 (100). Знайдено, %: С 53.89; Н 5.52; N 7.19. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$. Обчислено, %: С 53.67; Н 5.30; N 7.36.

N-(4-Нітрофенілсульфоніл)-N-[(оксиран-2-іл)метил]-екзо-5,6-епоксибіцикло[2.2.1]гептан-ендо-2-ілметиламін 3.160. Вихід 76% (метод А), вихід 89% (метод Б), маслоподібна речовина, R_f 0.42 (діетиловий етер). ІЧ спектр, cm^{-1} : 1593, 1532, 1351, 1258, 1163, 1089, 936, 849, 745. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц), δ , м.ч.: 0.83 д (1H, H^{7a}), 0.90 м (1H, H^{3n}), 1.41 д (1H, H^{7s} , $^2J_{7s,7a}$ 8.4 Гц), 1.74 м (1H, H^{3x}), 2.35 м (1H, H^2), 2.47-2.52 м (2H, H^{8A} , H^{8B}), 2.48 м (1H, H^1), 2.56 м (1H, H^4), 2.76-3.07 м (2H, H^9), 3.20 м (2H, $\text{H}^{5,6}$), 3.26-3.51 м (2H, H^{11}), 3.80 м (1H, H^{10}), 8.03 д (2H, H^{Ar}), 8.39 д (2H, H^{Ar}). Мас-спектр, m/z (I, %): 337

(15.3), 298 (9.8), 271 (2.8), 186 (1.2), 82 (39.3), 68 (58.7). Знайдено, %: С 53.56, Н 5.41, N 7.48. $C_{17}H_{20}N_2O_6S$. Обчислено, %: С 53.67, Н 5.30, N 7.36.

N-(4-Метил-2-нітрофенілсульфоніл)-N-[(оксиран-2-іл)метил]-екзо-5,6-епоксибіцикло[2.2.1]гептан-ендо-2-ілметиламін 3.161. Вихід 73% (метод Б), маслоподібна речовина, R_f 0.49 (діетиловий етер). ІЧ спектр, cm^{-1} : 2962, 1546, 1364, 1349, 1164, 1012, 934, 848, 805, 761. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, 300 МГц), δ , м.ч.: 0.82 д (1H, H^{7a}), 0.93 м (1H, H^{3n}), 1.41 д (1H, H^{7s} , $^2J_{7s,7a}$ 8.5 Гц), 1.76 м (1H, H^{3x}), 2.39 м (1H, H^2), 2.47-2.50 м (2H, H^{8A} , H^{8B}), 2.52 с (3H, CH_3), 2.54 м (2H, $H^{1,4}$), 2.76-3.03 м (2H, H^9), 3.17 м (2H, $H^{5,6}$), 3.18-3.31 м (2H, H^{11}), 3.95 м (1H, H^{10}), 7.46 д (1H, H^{Ar}), 7.51 д (1H, H^{Ar}), 7.92 с (1H, H^{Ar}). Знайдено, %: С 54.98, Н 5.70, N 7.27. $C_{18}H_{22}N_2O_6S$. Обчислено, %: С 54.81, Н 5.62, N 7.10.

N-(2-Метил-4-нітрофенілсульфоніл)-N-[(оксиран-2-іл)метил]-екзо-5,6-епоксибіцикло[2.2.1]гептан-ендо-2-ілметиламін 3.162. Вихід 79% (метод Б), маслоподібна речовина, R_f 0.46 (діетиловий етер). ІЧ спектр, cm^{-1} : 2960, 1605, 1526, 1451, 1350, 1160, 931, 848, 801. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, 300 МГц), δ , м.ч.: 0.85 д (1H, H^{7a}), 0.90 м (1H, H^{3n}), 1.43 д (1H, H^{7s} , $^2J_{7s,7a}$ 8.5 Гц), 1.77 м (1H, H^{3x}), 2.31 м (1H, H^2), 2.37-2.41 м (2H, H^{8A} , H^{8B}), 2.47 м (2H, $H^{1,4}$), 2.79 с (3H, CH_3), 2.84-3.06 м (2H, H^9), 3.15 м (2H, $H^{5,6}$), 3.19-3.34 м (2H, H^{11}), 3.71 м (1H, H^{10}), 7.57 д (1H, H^{Ar}), 8.33 с (1H, H^{Ar}), 8.69 д (1H, H^{Ar}). Знайдено, %: С 54.64, Н 5.49, N 7.25. $C_{18}H_{22}N_2O_6S$. Обчислено, %: С 54.81, Н 5.62, N 7.10.

N-(2-Метокси-5-нітрофенілсульфоніл)-N-[(оксиран-2-іл)метил]-екзо-5,6-епоксибіцикло[2.2.1]гептан-ендо-2-ілметиламін 3.163. Вихід 71% (метод Б), маслоподібна речовина, R_f 0.47 (діетиловий етер). ІЧ спектр, cm^{-1} : 2958, 1600, 1525, 1451, 1350, 1160, 930, 850, 805. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, 300 МГц), δ , м.ч.: 0.83 д (1H, H^{7a}), 0.89 м (1H, H^{3n}), 1.41 д (1H, H^{7s} , $^2J_{7s,7a}$ 8.5 Гц), 1.76 м (1H, H^{3x}), 2.31 м (1H, H^2), 2.36-2.42 м (2H, H^{8A} , H^{8B}), 2.45 м (2H, $H^{1,4}$), 2.88-3.08 м (2H, H^9), 3.18 м (2H, $H^{5,6}$), 3.21-3.40 м (2H, H^{11}), 3.75 м (1H, H^{10}), 3.79 с (3H, OCH_3), 7.55 д (1H, H^{Ar}), 8.29 с (1H, H^{Ar}), 8.60 д (1H, H^{Ar}). Знайдено, %: С 52.37, Н 5.49, N 7.00. $C_{18}H_{22}N_2O_7S$. Обчислено, %: С 52.67, Н 5.40, N 6.83.

N-(4-Хлорфенілсульфоніл)-N-[(оксиран-2-іл)метил]-екзо-5,6-епоксибіцикло[2.2.1]гептан-ендо-2-ілметиламін 3.164. Вихід 70% (метод Б), маслоподібна речовина, R_f 0.55 (діетиловий етер). ІЧ спектр, cm^{-1} : 2928, 1601, 1465, 1350, 1288, 1163, 1128, 1092, 850, 773. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц), δ , м.ч.: 0.80 д (1H, H^{7a}), 0.90 м (1H, H^{3n}), 1.43 д (1H, H^{7s} , $^2J_{7s,7a}$ 8.5 Гц), 1.75 м (1H, H^{3x}), 2.35 м (1H, H^2), 2.41-2.50 м (2H, H^{8A} , H^{8B}), 2.60 м (2H, $\text{H}^{1,4}$), 2.82-3.05 м (2H, H^9), 3.16 м (2H, $\text{H}^{5,6}$), 3.28-3.42 м (2H, H^{1l}), 4.01 м (1H, H^{1o}), 7.55 д (2H, H^A), 7.78 д (2H, H^A). Знайдено, %: С 55.42, Н 5.29, N 3.67. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ClNO}_4\text{S}$. Обчислено, %: С 55.20, Н 5.45, N 3.79.

N-(Оксиран-2-іл)метил)-N-(екзо-5,6-епоксибіцикло[2.2.1]гептан-ендо-2-ілметил)-7,7-диметил-2-оксобіцикло[2.2.1]гептан-1-іл)метансульфонамід 3.165. Вихід 87% (метод Б), т.пл. 162-163°C, R_f 0.37 (діетиловий етер). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3441, 2960, 1744, 1697, 1575, 1305, 1145, 849, 751. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц), δ , м.ч.: 0.60 м (1H, H^{3n}), 0.82 д (1H, H^{7a} , $^2J_{7s,7a}$ 8.0 Гц), 0.88 с (3H, CH_3^s), 1.13 с (3H, CH_3^a), 1.41 д (1H, H^{7s} , $^2J_{7s,7a}$ 8.0 Гц), 1.44 м (1H, $\text{H}^{5'n}$), 1.67 м (1H, $\text{H}^{6'n}$), 1.82 м (1H, H^{3x}), 1.89 м (1H, $\text{H}^{3'n}$), 1.95 м (1H, $\text{H}^{5'x}$), 2.01 м (1H, H^2), 2.07 м (1H, $\text{H}^{4'}$), 2.35 м (1H, $\text{H}^{3'x}$), 2.39 м (1H, $\text{H}^{6'x}$), 2.46 м (1H, H^{8A}), 2.50 м (1H, H^{8B}), 2.76 м (1H, H^4), 2.81 м (1H, H^l), 2.86 уш.с (1H, $\text{H}^{10'A}$), 3.21 м (2H, $\text{H}^{5,6}$), 2.95-3.07 (2H, H^{1l}), 3.20-3.36 м (3H, 2H 9 , $\text{H}^{10'B}$), 3.68 м (1H, H^{1o}). Знайдено, %: С 61.28; Н 7.45; N 3.27. $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{NO}_5\text{S}$. Обчислено, %: С 61.59; Н 7.63; N 3.42.

За наведеним вище методом А окиснено камфорсульфонаміди **2.37** та **3.171**, при цьому одержано сполуки **3.172** та **3.174** відповідно.

N-(екзо-5,6-Епоксибіцикло[2.2.1]гепт-екзо-2-ілметил)-10-камфорсульфонамід 3.172. Вихід 69%, т.пл. 96-97°C, R_f 0.79 (діетиловий етер). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3315, 2980, 1752, 1340, 1157, 855. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 300 МГц), δ , м.ч.: 0.79 д (1H, H^{7an} , $^2J_{7s,7an}$ 10.6 Гц), 0.80 с (3H, CH_3^s), 1.02 с (3H, CH_3^{an}), 1.05 д (1H, H^{7s}), 1.17 м (1H, H^{3n}), 1.38 м (1H, H^{3x}), 1.43 м (1H, $\text{H}^{5'n}$), 1.52 м (1H, $\text{H}^{6'n}$), 1.63 м (1H, H^{2n}), 1.88 м (1H, $\text{H}^{3'n}$), 1.94 м (1H, $\text{H}^{5'x}$), 2.03 т (1H, $\text{H}^{4'}$), 2.30 м (1H, $\text{H}^{3'x}$), 2.35 м (1H, $\text{H}^{6'x}$), 2.37 уш.с (1H, H^4), 2.49 уш.с (1H, H^l), 2.88 д (1H, $\text{H}^{10'B}$, $^2J_{10'A,10'B}$ 15.0 Гц), 2.85-2.91 м (2H, $\text{H}^{8A,8B}$), 3.08 д (1H, H^6), 3.12 д (1H,

H^5 , $^3J_{5,6}$ 3.8 Гц), 3.29 д (1H, H^{10A}), 7.07 т (1H, NH). Знайдено, %: С 61.08; Н 7.79; N 4.05. $C_{18}H_{27}NO_4S$. Обчислено, %: С 61.16; Н 7.70; N 3.96.

N-(10-Камфорсульфоніл)-екзо-2-гідрокси-4-азатрицикло-

[4.2.1.0^{3,7}]нонан 3.174. Вихід 67%, маслоподібна речовина, R_f 0.74 (діетиловий етер). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3500, 1755, 1341, 1164, 855. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, 300 МГц), δ , м.ч.: 0.89 с (3H, CH_3^s), 1.00 м (1H, H^{9n}), 1.13 с (3H, CH_3^{an}), 1.44 м (2H, H^{8an} , H^{5n}), 1.64 м (1H, H^{6n}), 1.92 м (2H, H^{8s} , H^{9x}), 1.96 д (1H, H^{3n}), 2.05 м (1H, $H^{5'x}$), 2.11 м (1H, H^4), 2.19 уш.с (1H, H^1), 2.36 уш.с (2H, H^6 , $H^{3'x}$), 2.51 м (1H, $H^{6'x}$), 2.68 м (1H, H^7), 2.84 д.д (1H, H^{10A}), 3.28 м (1H, H^{5A}), 3.40 м (1H, H^{5B}), 3.48 м (1H, H^{10B}), 3.61 д (1H, H^3), 3.71 уш.с (1H, H^2). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 100.7 МГц), δ , м.ч.: 20.0, 20.2 ($C^{8'}$, $C^{9'}$), 25.4 ($C^{6'}$), 27.2 ($C^{5'}$), 33.0 (C^9), 34.1 (C^8), 37.2 (C^6), 41.6 (C^1), 42.9 ($C^{10'}$), 43.0 (C^4), 45.2 (C^7), 46.1 (C^3), 48.2 ($C^{7'}$), 54.6 (C^5), 58.5 (C^1), 69.5 (C^3), 81.5 (C^2), 216.0 (C=O). Знайдено, %: С 61.25; Н 7.61; N 4.09. $C_{18}H_{27}NO_4S$. Обчислено, %: С 61.16; Н 7.70; N 3.96.

Методика амінолізу ДЕ ДЦПД 3.175 амоніаком. Суміш 8 г (48.72 ммоль) діокису **3.175** та 100 мл 25% водного розчину (~1.321 моль) прогрівали при температурі 165°C та безперервному перемішуванні в металевому герметично закритому реакторі об'ємом 150 мл протягом 48 годин. Після охолодження реактора реакційну суміш (темна, непрозора) переносили у круглодонну колбу та кип'ятили з активованим вугіллям (8 г) протягом 90 хвилин зі зворотним холодильником. Після фільтрації вугілля та концентрування у вакуумі до густого масла залишок висушували азеотропною відгонкою із толуеном (2×25 мл), обробляли тетрагідрофураном (25 мл), кристалічний продукт відфільтровували та порційно очищували на хроматографічній колонці (1000 г SiO_2 40-60 μ , елюент етилацетат → 2-пропанол). Після хроматографування і концентрування у вакуумі, кристалічні (або напівкристалічні) залишки (фракції I-III) додатково обробляли (затирали) діетиловим етером на холоді і відфільтровували продукт.

Перша фракція – **октагідро-1H-2,5-епіміно-4,7-метаноінден-3,6-діол 3.177a.** Вихід 3.91 г (44.3%), R_f 0.16 (2-пропанол), т.пл. 185°C (з розкл.). ІЧ

спектр, cm^{-1} : 3269, 2953, 1355, 1262, 1165, 1029, 992, 907, 804, 731, 668, 618. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 500 МГц), δ , м.ч.: 1.15 д (1H, H^{9a} , $^2J_{9s,9a}$ 9.2 Гц), 1.55 д (1H, H^{11b} , $^2J_{11a,11b}$ 13.2 Гц), 1.68 м (1H, H^{11a}), 1.93 д (1H, H^{9s} , $^2J_{9s,9a}$ 9.2 Гц), 2.03 м (3H, $\text{H}^{1,7,8}$), 2.32 д.д (1H, H^{10} , J 14.2, 7.2 Гц), 2.61 м (1H, H^3), 2.89 м (1H, H^5), 3.48 м (1H, H^6), 3.76 м (1H, H^2), 4.42 уш.с (3H, $\text{NH}+2\times\text{OH}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 200 МГц), δ , м.ч.: 1.40 д (1H, H^{9a} , $^2J_{9s,9a}$ 9.7 Гц), 1.58 уш.с (3H, $\text{NH}+2\times\text{OH}$), 1.77 д (1H, H^{11b} , $^2J_{11a,11b}$ 13.5 Гц), 1.87 д.д (1H, H^{11a} , J 9.0, 4.0 Гц), 2.05 д (1H, H^{9s} , $^2J_{9s,9a}$ 9.7 Гц), 2.28 м (3H, $\text{H}^{1,7,8}$), 2.59 м (1H, H^{10}), 2.91 м (1H, H^3), 3.20 м (1H, H^5), 3.81 м (1H, H^6), 4.06 м (1H, H^2). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$, 125 МГц), δ , м.ч.: 28.07 (C^{11}), 35.22 (C^{10}), 38.23 (C^9), 42.73 (C^8), 43.98 (C^7), 51.70 (C^1), 58.69 (C^5), 60.66 (C^3), 74.64 (C^6), 78.32 (C^2). HRMS, m/z : знайдено 182.1170, обчислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 182.1176.

Друга фракція – **октагідро-1H-2,5-епіміно-4,7-метаноінден-1,6-діол 3.1776**. Вихід 2.45 г (27.8%), R_f 0.08 (2-пропанол), т.пл. 165-170°C (з розкл.). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3260, 2951, 1365, 1261, 1169, 1029, 799, 688. Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD , 400 МГц), δ , м.ч.: 1.37 д (1H, H^{9a} , $^2J_{9s,9a}$ 10.0 Гц), 1.77 д (1H, H^{6b} , $^2J_{11a,11b}$ 13.7 Гц), 1.86 д.д.д (1H, H^{6a} , J 13.7, 9.1, 3.9 Гц), 2.06 д (1H, H^{9s} , $^2J_{9s,9a}$ 10.0 Гц), 2.23 м (2H, $\text{H}^{1,10}$), 2.28 м (1H, H^8), 2.54 д.д (1H, H^7 , J 15.0, 7.9 Гц), 2.80 д.д (1H, H^3 , J 5.1, 1.3 Гц), 3.09 м (1H, H^5), 3.35 с (1H, NH), 3.75 м (1H, H^{11}), 4.01 м (1H, H^2), 4.91 уш.с (2H, $2\times\text{OH}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3OD , 100 МГц), δ , м.ч.: 28.47 (C^6), 36.64 (C^7), 39.25 (C^9), 44.36 (C^8), 45.40 (C^7), 52.63 (C^1), 59.97 (C^5), 61.64 (C^3), 76.02 (C^{11}), 79.32 (C^2). HRMS, m/z : знайдено 182.1177, обчислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 182.1176.

Третя фракція – **декагідро-2,4-метанопенталено[1,6-*bc*]пірол-6,7-діол 3.176**. Вихід 0.53 г (6.0%), R_f 0.03 (2-пропанол), т.пл. 275-280°C (з розкл.). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3320, 1631, 1690, 1345. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 400 МГц), δ , м.ч.: 1.29 д (1H, H^{11a} , $^2J_{11s,11a}$ 9.8 Гц), 1.73-1.88 (2H, $\text{H}^{7a,b}$), 1.99 д (1H, H^{11s} , $^2J_{11s,11a}$ 9.8 Гц), 2.24 м (2H, $\text{H}^{9,10}$), 2.28 м (1H, H^1), 2.36 м (1H, H^8), 3.11 д (1H, H^3 , J 4.9 Гц), 3.35 м (1H, H^5), 4.12 м (1H, H^2), 4.27 д (1H, H^6 , J 2.4 Гц), 5.19 д (1H, $\text{C}^2\text{-OH}$, J 2.3 Гц), 5.25 (1H, $\text{C}^6\text{-OH}$, J 3.3 Гц), 9.57 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C

(DMSO- d_6 , 100 МГц), δ , м.ч.: 26.26 (C^7), 37.37 (C^{11}), 39.14 (C^9), 41.82 (C^8), 42.82 (C^1), 45.88 (C^{10}), 58.23 (C^5), 59.41 (C^3), 70.06 (C^6), 72.41 (C^2). HRMS, m/z : знайдено 182.1171, обчислено для $C_{10}H_{16}NO_2$ [$M+H^+$] 182.1176.

За цією ж методикою проведено взаємодію 1 г (6.1 ммоль) діокису **3.175** з 10 мл ~30% водного диметиламіну (~60 ммоль) при 150°C протягом 60 годин при активному перемішуванні в закритому реакторі (використовували скляний реактор Ice pressure tube фірми Aldrich об'ємом ~37 мл). Продукти **3.184а,б** виділяли на хроматографічній колонці (100 г SiO_2 40-60 μ , елюент етилацетат \rightarrow 2-пропанол). Вихід суміші аміноспиртів **3.184а,б** 0.86 г (72%), співвідношення продуктів по спектру ЯМР 1H ~1.4:1.0, хромато-мас-спектр, m/z : 196.2 [$M+H^+$]. Суміш **3.184а,б** представлено однією загальною плямою на ТСХ з R_f 0.38 (метанол).

Методика амінолізу ДЕ ДЦПД 3.175 бензиламіном. Суміш 52.00 г (0.317 моль) діокису **3.175**, 40.72 г (41.51 мл, 0.380 моль) бензиламіну та 150 мл води прогрівали при температурі 165°C та перемішуванні в металевому герметично закритому реакторі об'ємом 500 мл протягом 80 годин (безперервно). Після охолодження реактора реакційну суміш переносили в хімічний стакан (500 мл). Верхній (водний) шар відділяли (за даними ПМР в ньому міститься залишок бензиламіну та лише слідова кількість продуктів амінолізу), нижній шар для видалення залишків вологи змішували з толуеном та відганяли у вакуумі азеотроп PhMe- H_2O (2 \times 100 мл). Одержану суміш продуктів (близько 76 г) очищували порційно на хроматографічних колонках (у сумі ~3 кг SiO_2 40-60 μ , елюент етилацетат/гексан 1:1). Після хроматографування і концентрування у вакуумі, кристалічні (або напівкристалічні) залишки (фракції II та III) додатково перекристалізовували з етилацетату або 2-пропанолу.

Перша фракція – діокис **3.175**, вихід 0.9 г (1.7%), т.пл. 185-187°C (параметри спектра ЯМР 1H ідентичні опублікованим [274]).

Друга фракція – **9-бензилоктагідро-1H-2,5-епіміно-4,7-метаноінден-3,6-діол 3.179а**. Вихід 36.27 г (42.2%), R_f 0.36 (етилацетат), т.пл. 143-145°C (2-пропанол) (т.пл. 127-128°C [52]). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3352, 3060, 1495, 1450, 1335,

1164, 1050, 1032, 1000, 729, 702, 620. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.ч.: 1.16 уш.с (1H, OH), 1.25 уш.с (1H, OH), 1.35 д (1H, H^{9a} , $^2J_{9s,9a}$ 10.1 Гц), 1.70 д.д.д (1H, H^{11a} , $^2J_{11a,11b}$ 14.0 Гц, J 9.2 Гц, J 4.0 Гц), 1.81 д (1H, H^{11b} , $^2J_{11a,11b}$ 14.0 Гц), 1.92 д (1H, H^{9s} , $^2J_{9s,9a}$ 10.1 Гц), 2.24 м (1H, H^1), 2.29 д (1H, H^7 , J 5.1 Гц), 2.32 м (1H, H^8), 2.55 д.д (1H, H^{10} , J 15.0, 7.7 Гц), 2.76 д.д (1H, H^3 , J 5.1, 2.0 Гц), 2.91 м (1H, H^5), 3.73 д (1H, CH_2Ph , J 13.7 Гц), 3.84 д (1H, CH_2Ph , J 13.7 Гц), 3.90 м (1H, H^6), 4.31 м (1H, H^2), 7.22-7.36 (5H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100 МГц), δ , м.ч.: 24.93 (C^{11}), 35.60 (C^{10}), 36.91 (C^9), 41.33 (C^8), 44.28 (C^7), 51.62 (C^1), 58.33 (CH_2Ph), 63.60 (C^5), 67.21 (C^3), 71.30 (C^2), 75.32 (C^6), 127.13 (C^{Ar}), 128.47 (C^{Ar}), 128.79 (C^{Ar}), 138.86 (C^{Ar}). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц), δ , м.ч.: 1.15 д (1H, H^{9a} , $^2J_{9s,9a}$ 9.0 Гц), 1.53 м (1H, H^{11a}), 1.71 д (1H, H^{11b} , $^2J_{11a,11b}$ 13.3 Гц), 1.88 д (1H, H^{9s} , $^2J_{9s,9a}$ 9.0 Гц), 2.06 м (2H, $\text{H}^{1,7}$), 2.13 м (1H, H^8), 2.34 м (1H, H^{10}), 2.67 м (2H, $\text{H}^{3,5}$), 3.57 м (1H, H^6), 3.64 д (1H, CH_2Ph , J 14.1 Гц), 3.76 д (1H, CH_2Ph , J 14.1 Гц), 4.10 м (1H, H^2), 4.43 д (2H, $2\times\text{OH}$, J 1.7 Гц), 7.21-7.31 (5H, Ph). HRMS, m/z : знайдено 272.1644, обчислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 272.1645.

Рентгеноструктурне дослідження амінодіолу 3.179а. Кристали сполуки **3.179а** тригональні, $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$, при 20°C $\mathbf{a} = 24.7171(14) \text{ \AA}$, $\mathbf{b} = 24.7171(14) \text{ \AA}$, $\mathbf{c} = 12.6339(9) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$, $\gamma = 120^\circ$, $V = 6684.4(9) \text{ \AA}^3$, $M_r = 289.36$, $Z = 18$, просторова група R-3, $d_{\text{розрах}} = 1.294 \text{ г/см}^3$, $\mu(\text{MoK}_\alpha) = 0.088 \text{ мм}^{-1}$, $F(000) = 2808$. Параметри елементарної решітки та інтенсивності 5956 відображень (3743 незалежних, $R_{\text{int}} = 0.0265$) виміряні на дифрактометрі «Xcalibur-3» (MoK_α випромінювання, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω -сканування, $2\theta_{\text{макс}} = 55^\circ$). Структура розшифрована прямим методом за допомогою комплексу програм OLEX2 [452] з модулем SHELXS та SHELXL [430]. Положення атомів Гідрогену були розраховані методом різницевого синтезу електронної густини $U_{\text{изо}} = nU_{\text{екв}}$ ($n = 1.5$ гідроксильних груп та 1.2 для всіх інших атомів Гідрогену). Структура уточнена за F^2 повноматричними МНК в анізотропному наближенні для неводневих атомів до $wR_2 = 0.1692$ ($R_1 = 0.0657$ по 1757 відображенням з $F > 4\sigma(F)$, $S = 1.019$). Кристалографічні дані, координати атомів, геометричні

параметри структури задепоновано в Кембриджському банку структурних даних (номер структури **CCDC 1536888**).

Третя фракція – 9-бензилоктагідро-1H-2,5-епіміно-4,7-метаноінден-1,6-діол 3.1796. Вихід 21.30 г (24.8%), R_f 0.22 (етилацетат), т.пл. 145-146°C (етилацетат або 2-пропанол). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3367, 2952, 1494, 1453, 1328, 1164, 1053, 1029, 1009, 991, 938, 915, 733, 699, 629. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.ч.: 1.26 уш.с (2H, 2×OH), 1.30 д (1H, H^{9a} , $^2J_{9s,9a}$ 10.0 Гц), 1.66 д (1H, H^{6b} , $^2J_{6a,6b}$ 11.8 Гц), 1.73 м (1H, H^{6a}), 1.90 д (1H, H^{9s} , $^2J_{9s,9a}$ 10.0 Гц), 2.20 м (1H, H^8), 2.26 м (1H, H^{10}), 2.38 м (1H, H^7), 2.43 м (1H, H^1), 2.78 д.д (1H, H^3 , $^3J_{3,8}$ 5.0 Гц, $^3J_{3,1}$ 1.4 Гц), 2.91 д (1H, H^5 , 2J 3.7 Гц), 3.81 с (2H, CH_2Ph), 4.11 м (1H, H^2), 4.34 м (1H, H^{11}), 7.22-7.37 (5H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100 МГц), δ , м.ч.: 29.60 (C^6), 36.75 (C^9), 39.75 (C^8), 43.54 (C^1), 43.76 (C^7), 47.65 (C^{10}), 58.70 (CH_2Ph), 64.80 (C^5), 67.66 (C^3), 72.80 (C^2), 73.07 (C^{11}), 127.11 (C^{Ar}), 128.46 (C^{Ar}), 128.69 (C^{Ar}), 138.35 (C^{Ar}). HRMS, m/z : знайдено 272.1648, обчислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 272.1645. Рентгеноструктурне дослідження амінодіолу **3.1796**. Кристали сполуки **3.1796** моноклінні, структура розшифрована як двійник $2 \times \text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ (відносне співвідношення компонентів становить 0.46/0.54 без злиття еквівалентних відображень), при 20°C $\mathbf{a} = 23.034(3)$ Å, $\mathbf{b} = 7.3538(5)$ Å, $\mathbf{c} = 17.653(4)$ Å, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 112.35(2)^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 2765.7(9)$ Å³, $M_r = 542.69$, $Z = 4$, просторова група $P2_1/c$, $d_{\text{розрах}} = 1.303$ г/см³, $\mu(\text{MoK}_\alpha) = 0.085$ мм⁻¹, $F(000) = 1168$. Параметри елементарної решітки та інтенсивності 16587 відображень (16572 незалежних, $R_{\text{int}} = 0.1171$) виміряні на дифрактометрі «Xcalibur-3» (MoK $_\alpha$ випромінювання, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω -сканування, $2\theta_{\text{макс}} = 52^\circ$). Структура розшифрована прямим методом за допомогою комплексу програм OLEX2 [452] з модулем SHELXS та SHELXL [430]. Положення атомів Гідрогену були розраховані методом різницевого синтезу електронної густини $U_{\text{изо}} = nU_{\text{екв}}$ ($n = 1.5$ гідроксильних груп та 1.2 для всіх інших атомів Гідрогену). Структура уточнена за F^2 повноматричними МНК в анізотропному наближенні для неводневих атомів до $wR_2 = 0.3170$ ($R_1 = 0.1070$ по 2558 відображенням з $F > 4\sigma(F)$, $S = 0.993$). Кристалографічні дані, координати атомів, геометричні

параметри структури задепоновано в Кембриджському банку структурних даних (номер структури **CCDC 1536889**).

Відновлювальне дебензилювання сполук 3.179а,б. Методика А. До розчину 0.27 г (1 ммоль) аміноспирту **3.179а** або **3.179б** в 15 мл сухого метанолу додавали 0.05 г 5%-го паладію на вугіллі, реакційну масу перемішували в атмосфері Гідрогену протягом 24 год. Каталізатор відфільтровували, розчинник видаляли у вакуумі, залишок обробляли дихлорметаном, кристалічний продукт відфільтровували. **Методика Б.** До розчину 0.27 г (1 ммоль) аміноспирту **3.179а** або **3.179б** в 15 мл 2-пропанолу додавали 0.2 г свіжоприготовленого нікелю Ренея, реакційну масу кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 6 год. Каталізатор відфільтровували, розчинник видаляли у вакуумі, залишок обробляли дихлорметаном, кристалічний продукт відфільтровували. За обома методиками отримували аналітично чисті зразки речовин **3.177а** та **3.177б** з виходом 88-90%, спектральні властивості яких описано вище.

Октагідро-1H-2,5-епіміно-4,7-метаноїден 3.180. Розчин 9.60 г (35.38 ммоль) суміші сполук **3.179а,б** (співвідношення по спектру ЯМР ^1H ~1:1) у 40 мл хлористого тіонілу кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1 години. Після охолодження реакційної маси надлишок хлористого тіонілу видаляли у вакуумі, до густого маслоподібного залишку додавали 25 мл тетрагідрофурану та перемішували до утворення білого кристалічного продукту. Осад відфільтровували (9.47 г, 82%) та відновлювали 6.26 г (165 ммоль, 6 екв.) алюмогідриду літію в середовищі абсолютного тетрагідрофурану (400 мл) при кип'ятінні протягом 48 годин. До охолодженої реакційної маси обережно додавали 6.3 мл води, 6.3 мл 20%-го водного гідроксиду натрію та ~ 20 мл води. Осад гідроксидів літію та алюмінію відфільтровували та промивали 300 мл дихлорметану. Фільтрат концентрували у вакуумі до одержання неочищеного проміжного продукту. Останній без додаткової обробки відновлювали газоподібним воднем (1 атм) у метанольному розчині (100 мл) при кімнатній температурі у присутності 1 г 5%-го паладію на вугіллі. Через 24 години каталізатор відфільтровували через шар силікагелю (3 см), фільтрат

концентрували у вакуумі до густого світло-жовтого масла. Вихід аміну **3.180** 1.74 г (33 %). Мас-спектр, m/z : 150.1 [$M^+ + H^+$].

9-Бензиллоктагідро-1*H*-2,5-епіміно-4,7-метаноінден-1,6-дііл діацетат 3.181a. Розчин 1 г (3.68 ммоль) амінодіолу **3.179b** в 30 мл льодяної оцтової кислоти кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 36 годин. Розчинник видаляли у вакуумі, залишок хроматографували на силікагелі (етилацетат – гексан, 1:3 → 1:1). Вихід 1.19 г (91%), R_f 0.71 (етилацетат), т.пл. 79-81°C. ІЧ спектр, cm^{-1} : 2990, 1735, 1710, 1520, 1390, 1240, 1195, 1050, 700. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, 500 МГц), δ , м.ч.: 1.29 д (1H, H^{9a} , $^2J_{9s,9a}$ 10.1 Гц), 1.60 м (2H, H^6), 1.79 д (1H, H^{9s} , $^2J_{9s,9a}$ 10.1 Гц), 1.93 с (3H, OAc), 1.96 с (3H, OAc), 2.22 м (1H, H^7), 2.38 м (2H, $H^{1,8}$), 2.53 м (1H, H^{10}), 2.97 м (2H, $H^{3,5}$), 3.85 с (2H, CH_2Ph), 5.13 м (1H, H^2), 5.26 м (1H, H^{11}), 7.19-7.32 (5H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 125 МГц), δ , м.ч.: 21.35 (CH_3), 21.45 (CH_3), 31.25 (C^6), 37.18 (C^9), 40.12 (C^8), 41.07 (C^1), 44.10 (C^7), 44.70 (C^{10}), 58.30 (CH_2Ph), 61.66 (C^5), 65.47 (C^3), 74.66 (C^2), 75.41 (C^{11}), 126.86 (C^{Ar}), 128.18 (C^{Ar}), 128.78 (C^{Ar}), 139.58 (C^{Ar}), 170.03 (C=O), 170.16 (C=O). HRMS, m/z : знайдено 356.1858, обчислено для $C_{21}H_{26}NO_4$ [$M + H^+$] 356.1862.

Деметилування аміноспиртів 3.184a,б (альтернативний спосіб синтезу сполук 3.177a,б). До 0.70 г (3.6 ммоль) суміші аміноспиртів **3.184a,б** додавали 20 мл льодяної оцтової кислоти та кип'ятили одержану масу протягом 36 годин. Розчинник видаляли у вакуумі, до залишку додавали 10 мл сухого толуену та знову упарювали (повторюючи 2-3 рази). Одержану суміш діацильних похідних розчиняли у 50 мл сухого 1,2-дихлороетану, охолоджували до 0 °C та додавали до неї при перемішуванні 0.77 г (5.4 ммоль) α -хлороетил хлороформату (ACE-Cl) протягом 30 хвилин. Суміш кип'ятили протягом 3 годин та концентрували у вакуумі, далі до залишку додавали 50 мл метанолу та кип'ятили 1 годину. Розчинник видаляли у вакуумі та обробляли залишок 10%-м водним розчином гідроксиду натрію (до рН ~10 за лукмусом), витримували суміш 1 годину, далі додавали 10 мл сухого толуену та упарювали (повторюючи 2-3 рази до сухого залишку). Залишок обробляли киплячим ацетоном, нерозчинні компоненти відфільтровували, фільтрат упарювали у вакуумі до одержання суміші

продуктів **3.177a,б** з виходом 0.55 г (85%). Спектри окремих аміноспиртів **3.177a,б** наведено вище.

5-(4-Нітрофеніл)оксазолідин-2-он 4.3. Методика А. До розчину 0.50 г (2.74 ммоль) 2-аміно-1-(4-нітрофеніл)етанолу **4.2** в 20 мл абсолютного бензену додавали 0.49 г (0.46 мл, 5.49 ммоль) диметилкарбонату і 0.015 г (0.27 ммоль, 10 моль%) метилату натрію. Після кип'ятіння реакційної суміші протягом 6 годин розчинник видаляли у вакуумі, залишок обробляли водою, нейтралізували розчином соляної кислоти, осад відфільтровували і перекристалізовували із суміші етилацетат-гексан. Вихід 0.34 г (60%), т.пл. 105-107°C (з розкл.). **Методика Б.** До розчину 0.30 г (1.65 ммоль) 2-аміно-1-(4-нітрофеніл)етанолу **4.2** в 10 мл хлороформу додавали 0.27 г (1.7 ммоль) карбонілдіімідазолу (CDI). Реакційну суміш перемішували при 20°C протягом 1 доби, промивали 33%-вим водним розчином лимонної кислоти (10 мл), а потім водою (2×15 мл). Органічний шар висушували сульфатом натрію, випарювали у вакуумі, залишок перекристалізовували із суміші етилацетат-гексан. Вихід 0.14 г (41%), т.пл. 106-108°C (з розкл.). Спектральні характеристики та фізико-хімічні константи сполуки **4.3** узгоджуються з літературними даними [461, 462, 306].

По методиці **Б** з 0.50 г (1.73 ммоль) аміноспирту **4.14** і 0.28 г (1.73 ммоль) карбонілдіімідазолу одержано 0.18 г (33%-го) **3-((біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-іл)метил)-5-(4-нітрофеніл)оксазолідин-2-ону 4.19**, т.пл. 165-167°C. ІЧ спектр, см⁻¹: 3445, 1750, 1515, 1445, 1350, 1255, 720. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 400 МГц), δ, м.ч.: 0.55 м (1H, H³ⁿ), 1.23 д (1H, H^{7a}, ²J_{7s,7a} 8.1 Гц), 1.43 д (1H, H^{7s}), 1.85 м (1H, H^{3x}), 2.20 м (1H, H²), 2.71 м (2H, H⁸), 2.78 м (1H, H⁴), 2.83 м (1H, H¹), 3.40 м (1H, NCH₂), 4.05 м (1H, NCH₂), 5.80 м (1H, OCH), 5.90 д.д (1H, H⁵, ³J_{5,6} 6.0, ³J_{4,5} 2.9 Гц), 6.15 д.д (1H, H⁶, ³J_{5,6} 6.0, ³J_{1,6} 3.1 Гц), 7.67 д (2H, H^{Ar}, J 8.7 Гц), 8.20 д (2H, H^{Ar}, J 8.7 Гц). Знайдено, %: С 65.25; Н 5.52; N 9.17. С₁₇Н₁₈Н₂О₄. Обчислено, %: С 64.96; Н 5.77; N 8.91.

біс-(5-(4-Нітрофеніл)оксазолідин-3-іл)метан 4.4. До 0.25 г (1.37 ммоль) аміноспирту **4.2** додавали 5 мл 37%-вого водного розчину формаліну.

Реакційну суміш перемішували при 20°C протягом 12 годин, додавали твердий гідрокарбонат натрію до слаболужної реакції та екстрагували продукт хлористим метиленом (3×20 мл). Органічний шар висушували сульфатом натрію, випарювали у вакуумі, залишок перекристалізували із суміші етилацетат-гексан. Вихід 0.22 г (79%), т.пл. 120-122°C. ІЧ спектр, cm^{-1} : 3030, 2880, 1595, 1345, 1190. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.ч.: 2.88 д-д (2H, H^{4a} , $^2J_{4a,4b}$ 11.8, $^3J_{5,4a}$ 7.5 Гц), 3.55 с (2H, H^6), 3.59 д-д (2H, H^{4b} , $^2J_{4a,4b}$ 11.8, $^3J_{5,4b}$ 6.5 Гц), 5.05 д (2H, H^{2a} , $^2J_{2a,2b}$ 6.0 Гц), 5.15 д (2H, H^{2b} , $^2J_{2a,2b}$ 6.0 Гц), 5.33 м (2H, H^5), 7.65 д (4H, H^{Ar} , J 8.7 Гц), 8.20 д (4H, H^{Ar} , J 8.7 Гц). Знайдено, %: С 57.25; Н 5.22; N 13.88. $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_6$. Обчислено, %: С 57.00; Н 5.04; N 13.99.

По цій же методиці з 0.50 г (1.73 ммоль) аміноспирту **4.14** одержано 0.37 г (71%) **3-((біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-іл)метил)-5-(4-нітрофеніл)-оксазолідину 4.18**, т.пл. 153-156°C. ІЧ спектр, cm^{-1} : 3045, 1715, 1525, 1420, 1125, 720. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.ч.: 0.75 м (1H, H^{3n}), 1.30 д (1H, H^{7a} , $^2J_{7s,7a}$ 8.1 Гц), 1.42 д (1H, H^{7s}), 1.71 м (1H, H^{3x}), 2.00 м (1H, H^2), 2.80-2.95 (4H, $\text{H}^{1,4,8}$), 4.01 м (2H, NCH_2CH), 4.50 д (1H, NCH_2O , 2J 6.1 Гц), 4.89 д (1H, NCH_2O , 2J 6.1 Гц), 5.15 м (1H, OCHCH_2), 6.05 д (1H, H^5 , $^3J_{5,6}$ 6.0 Гц), 6.20 д (1H, H^6 , $^3J_{5,6}$ 6.0 Гц), 7.69 д (2H, H^{Ar} , J 8.7 Гц), 8.18 д (2H, H^{Ar} , J 8.7 Гц). Знайдено, %: С 68.21; Н 6.50; N 9.11. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$. Обчислено, %: С 67.98; Н 6.71; N 9.33.

6-(4-Нітрофеніл)морфолін-2-он 4.5. До розчину 0.50 г (2.74 ммоль) аміноспирту **4.2** в тетрагідрофурані (30 мл) додавали 1.19 г (8.22 ммоль) 40%-вого водного розчину гліоксалу, реакційну масу кип'ятили 6 годин, потім вилили у воду (20 мл) і екстрагували продукт дихлорметаном (3 × 30 мл). Об'єднані органічні шари висушували сульфатом натрію, розчинник випарювали, а залишок піддали очистці колонковою хроматографією на силікагелі (гексан-етилацетат, 1 : 1). Вихід 0.40 г (66%), т.пл. 156-159°C (з розкл.). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3240, 3060, 1750, 1600, 1340, 1150. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.ч.: 1.65 уш.с (1H, NH), 3.25-3.35 м (4H, $\text{H}^{3,5}$), 5.71 м (1H, H^6), 7.64 д (2H, H^{Ar} , J 8.6 Гц), 8.21 д (2H, H^{Ar} , J 8.6 Гц). Знайдено, %: С 54.25; Н 4.32; N 12.80. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$. Обчислено, %: С 54.05; Н 4.54; N 12.61.

6-(4-Нітрофеніл)морфолін-3-он 4.6. До розчину 0.50 г (2.74 ммоль) аміноспирту **4.2** в 30 мл ацетонітрилу додавали при охолодженні до мінус 10°C 0.28 г (0.38 мл, 2.74 ммоль) триетиламіну, 0.31 г (0.22 мл, 2.74 ммоль) хлорацетилхлориду і перемішували при цій температурі протягом 1 години, далі перемішували 18 годин при кімнатній температурі. Реакційну масу концентрували у вакуумі та очищали продукт колонковою хроматографією на силікагелі (гексан-етилацетат, 1:1). Вихід N-ацильного похідного 0.57 г (80 %), світло-жовта маслоподібна речовина. Розчин 0.50 г (1.93 ммоль) N-ацильного похідного в 15 мл *трет*-бутилового спирту додавали по краплях до розчину 0.54 г (4.83 ммоль) *трет*-бутилату калію в 10 мл *трет*-бутилового спирту при 40°C. Реакційну масу перемішували при цій температурі 3 години. Розчин підкислювали до рН 2–3 додаванням 2М НСl, а потім концентрували у вакуумі. Залишок був суспензований у воді (100 мл), продукт екстрагували етилацетатом (4 × 70 мл), висушували сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Очистка колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат) привела до одержання цільового продукту 0.37 г (61 % у дві стадії), т.пл. 230-233°C. ІЧ спектр, см⁻¹: 3240, 3060, 1665, 1340, 1150. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆, 500 МГц), δ, м.ч.: 3.35 д.д (1H, H^{5b}, ²J_{5a,5b} 8.0, ³J_{6,5b} 7.0 Гц), 4.05 м (1H, H^{5a}), 4.33 м (2H, H²), 4.71 д.д (1H, H⁶, ³J_{6,5a} 8.1, ³J_{6,5b} 7.0 Гц), 7.60 д (2H, H^{Ar}, J 8.7 Гц), 8.00 уш.с (1H, NH), 8.20 д (2H, H^{Ar}, J 8.7 Гц). Знайдено, %: С 54.31; Н 4.60; N 12.33. С₁₀Н₁₀Н₂О₄. Обчислено, %: С 54.05; Н 4.54; N 12.61.

Взаємодія аміноспиртів 4.2, 4.14 з диметилацетилендикарбоксилатом.

До розчину 1.32 ммоль аміноспирту **4.2, 4.14** в 5 мл сухого метанолу додавали при перемішуванні 0.19 г (0.16 мл, 1.32 ммоль) диметилацетилендикарбоксилату (DMAD) при кімнатній температурі. Через 4-24 години осад морфолінону **4.7, 4.20** відфільтровували та промивали 2-3 мл холодного метанолу.

Метил (Z)-2-(6-(4-нітрофеніл)-2-оксоморфолін-3-іліден)ацетат 4.7.

Вихід 0.28 г (74%) т.пл. ~200°C (з розкл.). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆, 400 МГц), δ, м.ч.: 3.59 д (1H, H^{5a}, ²J_{5a,b} 14.0 Гц), 3.62 с (3H, CO₂Me), 3.75 д.т (1H, H^{5b}, ²J_{5a,b}

14.0 Гц, J 4.0 Гц), 5.35 с (1H, =CH-CO₂Me), 5.97 д.д (1H, H^o, J 9.8 Гц, J 2.7 Гц), 7.75 д (2H, H^{Ar}, J 8.6 Гц), 8.30 д (2H, H^{Ar}, J 8.6 Гц), 8.63 д (1H, NH, J 3.6 Гц). Знайдено, %: С 53.19; Н 4.04; N 9.83. C₁₃H₁₂N₂O₆. Обчислено, %: С 53.43; Н 4.14; N 9.59.

Метил (Z)-2-(4-(біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметил)-6-(4-нітрофеніл)-2-оксоморфолін-3-ілден)ацетат 4.20. Вихід 0.22 г (43%) т.пл. >200°C (з розкл.). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆, 400 МГц), δ , м.ч.: 0.48 м (1H, H³ⁿ), 1.20 д (1H, H^{7a}, ² $J_{7s,7a}$ 7.9 Гц), 1.49 д (1H, H^{7s}, ² $J_{7s,7a}$ 7.9 Гц), 1.81 м (1H, H^{3x}), 2.29 м (1H, H²), 2.68-2.75 м (2H, H⁸), 2.79 м (1H, H⁴), 2.81 м (1H, H^l), 3.36-3.90 м (5H, NCH₂+CO₂Me), 5.40 с (1H, =CH-CO₂Me), 5.52 м (1H, OCH), 5.90-6.11 м (2H, H^{5,6}), 7.68 д (2H, H^{Ar}, J 8.7 Гц), 8.18 д (2H, H^{Ar}, J 8.7 Гц). Знайдено, %: С 63.58; Н 5.28; N 6.89. C₂₁H₂₂N₂O₆. Обчислено, %: С 63.31; Н 5.57; N 7.03.

6-(4-Нітрофеніл)морфолін-2,3-діон 4.8. До розчину 0.50 г (2.74 ммоль) аміноспирту **4.2** в 20 мл етанолу додавали 0.80 г (0.75 мл, 5.49 ммоль) діетилоксалату. Реакційну суміш кип'ятили 8.5 години (дані ТШХ), випарювали у вакуумі, залишок обробляли діетиловим етером, кристали, що утворилися, відфільтровували. Вихід продукту 0.61 г (94 %), т.пл. 205-208°C (з розкл.). ІЧ-спектр, см⁻¹: 3240, 3060, 1750, 1690, 1440, 1120. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆, 500 МГц), δ , м.ч.: 3.35 м (2H, H⁵), 4.87 м (1H, H⁶), 7.59 д (2H, H^{Ar}, J 8.5 Гц), 8.19 д (2H, H^{Ar}, J 8.5 Гц), 8.60 уш.с (1H, NH). Знайдено, %: С 50.71; Н 3.60; N 12.07. C₁₀H₈N₂O₅. Обчислено, %: С 50.85; Н 3.41; N 11.86.

По цій же методиці з 0.50 г (1.73 ммоль) аміноспирту **4.14** і 0.51 г (0.47 мл, 3.47 ммоль) діетилоксалату одержано 0.42 г (63%) **етил 2-((біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметил)(2-гідрокси-2-(4-нітрофеніл)етил)аміно)-2-оксоацетату 4.15**, т.пл. 183-185°C (з розкл.). ІЧ спектр, см⁻¹: 3408, 3370, 3060, 1745, 1640, 1520, 1340, 1150, 725. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 400 МГц), δ , м.ч.: 0.52 м (1H, H³ⁿ), 1.23 д (1H, H^{7a}, ² $J_{7s,7a}$ 8.1 Гц), 1.30 т (3H, CH₃, ³ J 7.5 Гц), 1.44 д (1H, H^{7s}), 1.85 м (1H, H^{3x}), 2.20 м (1H, H²), 2.71 м (2H, H⁸), 2.79 м (1H, H⁴), 2.83 м (1H, H^l), 3.46 м (1H, NCH₂), 4.12 м (1H, NCH₂), 4.26 кв (2H, CH₂, ³ J 7.0 Гц), 5.50 м (1H, OCH), 5.91 д.д (1H, H⁵, ³ $J_{5,6}$ 5.6, ³ $J_{4,5}$ 3.0 Гц), 6.16 д.д (1H, H⁶, ³ $J_{5,6}$ 5.6, ³ $J_{1,6}$ 3.0 Гц),

7.65 д (2H, H^{Ar}, J 8.6 Гц), 8.19 д (2H, H^{Ar}, J 8.6 Гц). Знайдено, %: С 62.09; Н 6.04; N 7.43. C₂₀H₂₄N₂O₆. Обчислено, %: С 61.85; Н 6.23; N 7.21.

4-((Біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-іл)метил)-6-(4-нітрофеніл)морфолін-2,3-діон 4.16. До розчину 0.5 г (1.73 ммоль) аміноспирту **4.14** і 0.01 г (5 моль%) 4-диметиламінопіридину в дихлорметані (50 мл) при 0°C додавали 0.70 г (0.96 мл, 6.92 ммоль) триетиламіну. Суміш перемішували 10 хвилин і додавали по краплях розчин 0.33 г (2.60 ммоль) оксалілхлориду в дихлорметані (50 мл) протягом 4 годин при 0°C. Після додавання усієї кількості реакційну масу перемішували ще 2 години при 0°C і дали нагрітися до кімнатної температури. Дихлорметановий шар промивали водою (50 мл), висушували сульфатом натрію і випарювали у вакуумі. Продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан-етилацетат, 1:1). Вихід 0.30 г (50 %), т.пл. 199-203°C. ІЧ спектр, см⁻¹: 3030, 1750, 1690, 1515, 1340, 1150, 720. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 400 МГц), δ, м.ч.: 0.52 м (1H, H³ⁿ), 1.23 д (1H, H^{7a}, ²J_{7s,7a} 8.1 Гц), 1.44 д (1H, H^{7s}), 1.85 м (1H, H^{3x}), 2.20 м (1H, H²), 2.70 м (2H, H⁸), 2.81 м (1H, H⁴), 2.83 м (1H, H¹), 3.46 м (1H, NCH₂), 4.12 м (1H, NCH₂), 5.60 м (1H, OCH), 5.93 м (1H, H⁵), 6.19 м (1H, H⁶), 7.65 д (2H, H^{Ar}, J 8.6 Гц), 8.19 д (2H, H^{Ar}, J 8.6 Гц). Знайдено, %: С 62.99; Н 5.04; N 7.91. C₁₈H₁₈N₂O₅. Обчислено, %: С 63.15; Н 5.30; N 8.18.

3-((Біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-іл)метил)-5-(4-нітрофеніл)-2-фенілоксазолідин 4.17. Суспензію 0.50 г (1.73 ммоль) аміноспирту **4.14**, 0.18 г (1.73 ммоль) бензальдегіду і 0.50 г безводного сульфату натрію в 25 мл абсолютного толуену нагрівали при кип'ятінні 6 годин. Толуольний розчин фільтрували гарячим. Після видалення розчинника продукт перекристалізовували із ізопропілового спирту. Вихід 0.48 г (73%), т.пл. 133-135°C. ІЧ спектр, см⁻¹: 3030, 1715, 1530, 1410, 1124, 720. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 400 МГц), δ, м.ч.: 0.65 м (1H, H³ⁿ), 1.30 д (1H, H^{7a}, ²J_{7s,7a} 8.0 Гц), 1.43 д (1H, H^{7s}), 1.79 м (1H, H^{3x}), 2.10 м (1H, H²), 2.85 м (1H, H¹), 2.95 м (1H, H⁴), 3.21 м (2H, H⁸), 4.41 м (2H, NCH₂), 5.15 м (1H, OCH₂CH₂), 5.70 м (1H, OCHN), 5.95 д (1H, H⁵, ³J_{5,6} 6.0 Гц), 6.19 д (1H, H⁶, ³J_{5,6} 6.0 Гц), 7.35 м (5H, H^{Ar}), 7.68 д (2H, H^{Ar}, J 8.7 Гц),

8.18 д (2H, H^{Ar}, *J* 8.7 Гц). Знайдено, %: С 73.51; Н 6.31; N 7.11. C₂₃H₂₄N₂O₃. Обчислено, %: С 73.38; Н 6.43; N 7.44.

1-((Біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметил)(2-гідрокси-3-(4-нітрофенокси)пропіл)аміно)-3-(4-нітрофенокси)пропан-2-іл 4-метилбензолсульфонат 4.21. До охолодженого до 0°C розчину 0.31 г (0.6 ммоль) амінодіолу **3.64** в 20 мл абсолютного тетрагідрофурану додавали 0.06 г (1.5 ммоль) гідриду натрію (60%-вий препарат в парафіні). Суспензію, що утворилася, активно перемішували 5 хвилин, далі виймали з льодяної бані та перемішували 1 годину при кімнатній температурі. Реакційну масу знову охолоджували в льодяній бані та додавали 0.13 г (0.6 ммоль) тозилімідазолу однією порцією, повільно нагрівали до кімнатної температури і перемішували 12 годин. Після цього по краплинах додавали розчин NH₄Cl (9 мл) та 25 мл етилацетату. Утворилася двофазна система, яку промивали сумішшю насичених розчинів NaCl та Na₂CO₃ (1:1, 2×20 мл). Органічний шар відділяли, висушували сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Маслоподібний продукт виділяли колонковою хроматографією (силікагель, елюент – етилацетат–2-пропанол, 10:1→1:1). Вихід 0.32 г (81%), R_f 0.50 (2-пропанол). ІЧ спектр, см⁻¹: 3370, 2940, 1591, 1500, 1445, 1111, 1022, 720. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 300 МГц), δ, м.ч.: 0.50 м (1H, H³ⁿ, ³J_{3n,2} 3.5 Гц), 1.23 д (1H, H^{7a}, ²J_{7s,7a} 7.5 Гц), 1.47 д (1H, H^{7s}), 1.90 д.д.д (1H, H^{3x}, ²J_{3x,3n} 11.0 Гц, ³J_{3x,2} 9.6 Гц, ³J_{3n,4} 4.5 Гц), 2.30-2.36 (2H, H^{8A,8B}), 2.40 м (1H, H²), 2.43 с (3H, CH₃), 2.76-2.95 (6H, 2H⁹, 2H^{9'}, H^{1,4}), 3.50 уш.с (1H, OH), 4.04-4.20 (6H, 2H¹¹, 2H^{11'}, H¹⁰, H^{10'}), 5.95, 6.00 д (1H, H⁶, ³J_{6,5} 5.5 Гц), 6.18 д (1H, H⁵), 6.97-7.00 (4H, H^{Ar}), 7.36 д (2H, H^{Ar}, *J* 8.2 Гц), 7.87 д (2H, H^{Ar}, *J* 8.2 Гц), 8.18-8.22 (4H, H^{Ar}). Знайдено, %: С 59.51; Н 5.73; N 6.11. C₃₃H₃₇N₃O₁₀S. Обчислено, %: С 59.36; Н 5.59; N 6.29.

4-(Біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметил)-2,6-біс((4-нітрофенокси)метил)морфолін 4.22. До охолодженої до 0°C суміші 0.51 г (1 ммоль) амінодіолу **3.64** та 0.31 г (1.2 ммоль) трифенілфосфіну в 20 мл абсолютного толуену додавали 0.21 г (1.2 ммоль) діетилазодикарбоксилату (DEAD) та перемішували при кімнатній температурі протягом 24 год.

Реакційну суміш промивали солоною водою (20 мл), водний шар екстрагували етилацетатом (2×20 мл). Об'єднаний органічний шар висушували сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Маслоподібний продукт виділяли колонковою хроматографією (силікагель, елюент – етилацетат). Вихід 0.29 г (59%), R_f 0.70 (етилацетат). ІЧ спектр, cm^{-1} : 2930, 1590, 1520, 1450, 1343, 1260, 1108, 727. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц), δ , м.ч.: 0.61 м (1H, H^{3n}), 1.23 д (1H, $^2J_{7s,7a}$ 7.5 Гц, H^{7a}), 1.40 д (1H, H^{7s}), 1.81 м (1H, H^{3x}), 2.25-2.36 (3H, $\text{H}^{8A,B}$, H^2), 2.53-2.80 (4H, 2H^9 , $2\text{H}^{9'}$), 2.83 (2H, $\text{H}^{1,4}$), 4.05-4.15 (6H, $\text{H}^{10,10'}$, $2\text{H}^{11,11'}$), 5.90 д-д (1H, $^3J_{6,5}$ 5.1 Гц, $^3J_{6,1}$ 3.0 Гц, H^6), 6.15 д-д (1H, $^3J_{5,4}$ 2.7 Гц, H^5), 6.96 д (4H, J 9.0 Гц, H^{Ar}), 8.18 д (4H, J 9.0 Гц, H^{Ar}). Знайдено, %: С 62.81; Н 5.75; N 8.70. $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_7$. Обчислено, %: С 63.02; Н 5.90; N 8.48.

Таким же чином, виходячи з амінодіолу **3.66**, одержано **4-бензил-2,6-біс(феноксиметил)морфолін 4.24**. Вихід 0.32 г (81%), т.пл. 113-115°C, R_f 0.85 (етилацетат). ІЧ спектр, cm^{-1} : 2980, 1720, 1520, 1452, 1378, 1245, 1090. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц), δ , м.ч.: 2.90 м (4H, $2\times\text{CH}_2\text{N}$), 3.95 м (2H, NCH_2Ph), 4.10-4.20 (6H, $2\times\text{CH}_2\text{OPh}$ + $2\times\text{CHO}$), 6.88-7.00 (6H, H^{Ar}), 7.25-7.31 (9H, H^{Ar}). Знайдено, %: С 77.30; Н 7.21; N 3.48. $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_3$. Обчислено, %: С 77.09; Н 6.99; N 3.60.

1-Бензил-4-(біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-ілметил)-2,6-біс((4-нітрофенокси)метил)піперазин 4.23. До охолодженої до 0°C суміші 0.33 г (0.5 ммоль) монотозилату **4.21** та 56 мг (77 мкл, 0.55 ммоль) триетиламіну в 15 мл дихлорометану додавали 0.10 г тозилхлориду та перемішували при кімнатній температурі протягом 24 год. Реакційну суміш промивали солоною водою (20 мл), водний шар екстрагували етилацетатом (2×20 мл). Об'єднаний органічний шар висушували сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Дитозилат (0.28 г, 69%) брали в наступну стадію без додаткової очистки [463]. До 0.28 г (0.35 ммоль) дитозилату в 35 мл абсолютного ацетонітрилу додавали 0.29 г (2.1 ммоль) карбонату калію та 37 мг (38 мкл, 0.35 ммоль). Отриману суміш кип'ятили 6 годин, осад солей відфільтровували, фільтрат упарювали до густого масла, продукт виділяли колонковою хроматографією (силікагель, елюент –

етилацетат:гексан:триетиламін 1:1:0.005). Вихід 0.10 г (53%), маслоподібна речовина, R_f 0.45 (етилацетат). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц), δ , м.ч.: 0.56 м (1Н, $\text{H}^{3\text{n}}$), 1.25 д (1Н, $^2J_{7\text{s},7\text{a}}$ 7.8 Гц, $\text{H}^{7\text{a}}$), 1.40 д (1Н, $^2J_{7\text{s},7\text{a}}$ 7.8 Гц, $\text{H}^{7\text{s}}$), 1.89 м (1Н, $\text{H}^{3\text{x}}$), 2.19-2.32 м (3Н, $\text{H}^{8\text{A,B}}$, H^2), 2.67-2.88 м (6Н, $\text{H}^{1,4}$, 2H^9 , $2\text{H}^{9'}$), 3.48 с (2Н, CH_2Ph), 3.91-4.10 м (6Н, $\text{H}^{10,10'}$, 2H^{11} , $2\text{H}^{11'}$), 5.89 д.д (1Н, $^3J_{6,5}$ 5.0 Гц, $^3J_{6,1}$ 2.7 Гц, H^6), 6.10 д.д (1Н, $^3J_{6,5}$ 5.0 Гц, $^3J_{5,4}$ 2.3 Гц, H^5), 6.98 д (4Н, J 8.9 Гц, H^{Ar}), 7.19-7.28 м (5Н, Ph), 8.17 д (4Н, J 8.9 Гц, H^{Ar}). Знайдено, %: С 68.01; Н 6.05; N 9.89. $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_6$. Обчислено, %: С 67.79; Н 6.21; N 9.58.

Таким же чином, виходячи з амінодіолу **3.66**, одержано **1,4-добензил-2,6-біс(феноксиметил)піперазин 4.25**. Вихід 0.15 г (62%), маслоподібна речовина, R_f 0.21 (етилацетат). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц), δ , м.ч.: 2.50-2.61 (6Н, $2\times\text{CH}_2\text{N}+2\times\text{CHN}$), 2.89-3.70 (8Н, $2\times\text{CH}_2\text{OPh} + 2\times\text{NCH}_2\text{Ph}$), 6.90-7.35 (20Н, H^{Ar}). Знайдено, %: С 80.03, Н 7.29, N 6.06. $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2$. Обчислено, %: С 80.30, Н 7.16, N 5.85.

Загальна методика синтезу сульфоланвмісних **N**-моноамідів **4.30-4.32**, **4.34**, **4.35**. До розчину 0.45 г (3 ммоль) *транс*-3-гідрокси-4-аміносульфолану **3.135a** або *цис*-3-гідрокси-4-аміносульфолану **3.135b** в 10 мл води при активному перемішуванні по краплях додавали 3 ммоль відповідного ароматичного хлорангідриду, розчиненого у 10 мл бензену. Далі додавали 5%-й водний розчин гідроксиду натрію до слаболужного середовища, осад відфільтровували.

4-Нітро-N-(цис-3-гідрокси-1,1-діоксидотетрагідротіофен-4-іл)бензамід 4.30. Вихід 0.75 г (83%), т.пл. 213-216°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц), δ , м.ч.: 3.26-3.45 (3Н, $\text{H}^{2\text{b}}$, $\text{H}^{5\text{a}}$, $\text{H}^{5\text{b}}$), 3.53 м (1Н, $\text{H}^{2\text{a}}$), 4.56 м (1Н, H^4), 4.74 м (1Н, H^3), 6.00 д (1Н, OH), 8.14 д (2Н, H^{Ar} , J 8.5 Гц), 8.35 д (2Н, H^{Ar} , J 8.5 Гц), 8.92 д (1Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$, 100 МГц), δ , м.ч.: 51.1 (C^2), 51.2 (C^5), 60.4 (C^4), 68.5 (C^3), 123.5 (C^{Ar}), 129.1 (C^{Ar}), 139.4 (C^{Ar}), 149.2 (C^{Ar}), 164.7 ($\text{C}=\text{O}$). Знайдено, %: С 44.10; Н 4.31; N 9.01. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$. Обчислено, %: С 44.00; Н 4.03; N 9.33.

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

4.31. Вихід 0.28 г (34%), т.пл. 178-180°C. Знайдено, %: С 48.06; Н 4.33; N 5.29. $C_{11}H_{12}FNO_4S$. Обчислено, %: С 48.35; Н 4.43; N 5.13.

N-(цис-3-Гідрокси-1,1-діоксидотетрагідротіофен-4-іл)бензамід 4.32.

Вихід 0.47 г (62%), т.пл. 130-132°C (з розкл.). Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6 , 400 МГц), δ , м.ч.: 3.22-3.42 (1H, H^{2b}), 3.50 м (2H, H^{2a}, H^{5b}), 3.65 м (1H, H^{5a}), 4.56 м (1H, H³), 4.71 м (1H, H⁴), 5.95 д (1H, OH), 7.49, 7.56, 7.91 м (5H, H^{Ar}), 8.49 д (1H, NH). Знайдено, %: С 51.56; Н 5.39; N 5.27. $C_{11}H_{13}NO_4S$. Обчислено, %: С 51.75; Н 5.13; N 5.49.

4-Нітро-N-(транс-3-гідрокси-1,1-діоксидотетрагідротіофен-4-

іл)бензамід 4.34. Вихід 0.83 г (92%), т.пл. 165-170°C (з розкл.). Знайдено, %: С 44.35; Н 3.91; N 9.03. $C_{11}H_{12}N_2O_6S$. Обчислено, %: С 44.00; Н 4.03; N 9.33.

N-(транс-3-Гідрокси-1,1-діоксидотетрагідротіофен-4-іл)бензамід 4.35.

Вихід 0.27 г (36%), т.пл. 155-160°C. ІЧ спектр, cm^{-1} : 3308, 3016, 1650, 1548, 1538, 1354, 1327, 1301, 1137, 1077. Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6 , 400 МГц), δ , м.ч.: 3.11 м (1H, H^{5b}), 3.20 м (1H, H^{2b}, $^2J_{2a,b}$ 12.0 Гц, $^3J_{2b,3}$ 8.0 Гц), 3.62 м (1H, H^{5a}), 3.69 м (1H, H^{2a}), 4.54 уш.с (2H, H³, H⁴), 5.89 уш.с (1H, OH), 7.50, 7.56, 7.87 м (5H, H^{Ar}), 8.64 уш.с (1H, NH). Знайдено, %: С 51.99; Н 5.09; N 5.72. $C_{11}H_{13}NO_4S$. Обчислено, %: С 51.75; Н 5.13; N 5.49.

N-(цис-3-Гідрокси-1,1-діоксидотетрагідротіофен-4-іл)ацетамід 4.33.

Методика А. До розчину 0.91 г (6 ммоль) цис-аміноспирту **3.1356** в ацетоні додавали 0.61 г (6 ммоль) оцтового ангідриду. Перемішували 1 годину при 0°C, потім ще 2 години при кімнатній температурі. Додавали 3 мл суміші насичених розчинів NaCl і NaHCO₃ (1:1), екстрагували сумішшю хлороформ-ізопропанол (9:1) 3×5 мл, висушували над сульфатом натрію. Вихід 0.68 г (59%), т.пл. 156-158°C. ІЧ спектр, cm^{-1} : 3416, 3327, 3028, 2968, 1642, 1571, 1306, 1231, 1165, 1108, 1031. Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6 , 400 МГц), δ , м.ч.: 1.88 с (3H, NHC(O)CH₃), 3.09 м (1H, H^{5b}), 3.22 м (1H, H^{2b}), 3.27-3.32 (1H, H^{5a}), 3.44 м (1H, H^{2a}, $^2J_{2a,2b}$ 10.0 Гц, $^3J_{2a,3}$ 5.0 Гц), 4.42 уш.с (1H, H⁴), 4.49 м (1H, H³), 8.04 уш.с (1H, NH). Знайдено, %: С 37.00; Н 5.51; N 7.49. $C_6H_{11}NO_4S$. Обчислено, %: С 37.30;

H 5.74; N 7.25. **Методика Б.** До розчину 0.91 г (6 ммоль) *цис*-аміноспирту **3.1356** в 25 мл ацетонітрилу додавали 0.83 г (6 ммоль) карбонату калію та 0.47 г (6 ммоль) хлористого ацетилу. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 2 години, осад відфільтровували. Вихід аміду **4.33** 0.23 г (20%).

Гідрохлориди оксазолінів 4.36-4.39 одержано кип'ятінням моноамідів **4.30-4.33** в надлишку хлористого тіонілу протягом 6 годин. Хлористий тіоніл видаляли у вакуумі, залишок обробляли діетиловим етером. Продукти одержано з кількісним виходом.

Гідрохлорид 2-(4-нітрофеніл)-3а,4,6,6а-тетрагідротієно[3,4-d][1,3]оксазол-5,5-діоксиду 4.36. Т.пл. 177-180°C. ІЧ спектр, cm^{-1} : 3388, 1673, 1526, 1350, 1299, 1167, 1117, 717. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 500 МГц), δ , м.ч.: 3.29 м (1H, H^{4d}), 4.42 м (2H, H^{4c}, H^{6d}), 3.50 м (1H, H^{6c}, $^2J_{6c,6d}$ 14.8 Гц, $^3J_{6c,6a}$ 4.8 Гц), 4.59 м (1H, H^{3a}), 4.73 м (1H, H^{6a}), 8.14 д (2H, H^{Ar}, 3J 8.8 Гц), 8.32 д (2H, H^{Ar}, 3J 8.8 Гц), 8.77 уш.с (1H, NH⁺). Знайдено, %: С 41.76; Н 3.39; N 8.66. $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$. Обчислено, %: С 41.45; Н 3.48; N 8.79.

Гідрохлорид 2-(2-фторфеніл)3а,4,6,6а-тетрагідротієно[3,4-d][1,3]оксазол-5,5-діоксиду 4.37. Т.пл. 193-195°C. ІЧ спектр, cm^{-1} : 3382, 3017, 2956, 1739, 1650, 1537, 1301, 1249, 1124, 1073, 756. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 300 МГц), δ , м.ч.: 3.43 м (1H, H^{4d}), 3.65-3.78 (2H, H^{4c}, H^{6d}), 3.87 м (1H, H^{6c}, $^2J_{6c,6d}$ 14.7 Гц, $^3J_{6c,6a}$ 4.5 Гц), 5.06 м (1H, H^{3a}), 5.90 уш.с (1H, H^{6a}), 7.25-7.76 (4H, H^{Ar}), 8.86 д (1H, NH⁺). Знайдено, %: С 45.56; Н 3.49; N 4.66. $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClFNO}_3\text{S}$. Обчислено, %: С 45.29; Н 3.80; N 4.80.

Гідрохлорид 2-феніл-3а,4,6,6а-тетрагідротієно[3,4-d][1,3]оксазол-5,5-діоксиду 4.38. Т.пл. 252-256°C. ІЧ спектр, cm^{-1} : 3362, 3016, 2956, 1736, 1648, 1532, 1309, 1262, 1171, 1129, 1088, 710. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 400 МГц), δ , м.ч.: 3.30-3.60 (1H, H^{4d}), 3.65 м (1H, H^{6d}), 3.74 м (1H, H^{4c}, $^2J_{4c,4d}$ 13.0 Гц), 3.88 м (1H, H^{6c}), 5.08 м (1H, H^{3a}), 5.85 уш.с (1H, H^{6a}), 7.40-7.75, 8.06 м (5H, H^{Ar}), 8.80 д (1H, NH⁺). Знайдено, %: С 48.51; Н 4.11; N 4.93. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClNO}_3\text{S}$. Обчислено, %: С 48.26; Н 4.42; N 5.12.

Гідрохлорид 2-метил-3а,4,6,6а-тетрагідротієно[3,4-d][1,3]оксазол-5,5-діоксиду 4.39. Т.пл. 153-155°C. ІЧ спектр, cm^{-1} : 3336, 3019, 2968, 1670, 1587, 1528, 1333, 1183, 1150, 1055, 868. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 500 МГц), δ , м.ч.: 1.07 с (3H, CH_3), 3.25 м (1H, H^{4d}), 3.37 м (2H, H^{4c} , H^{6d}), 3.46 м (1H, H^{6c}), 4.49 м (1H, H^{3a}), 4.63 уш.с (1H, H^{6a}), 8.61 уш.с (1H, NH^+). Знайдено, %: С 34.31; Н 4.51; N 6.83. $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{ClNO}_3\text{S}$. Обчислено, %: С 34.05; Н 4.76; N 6.62.

Взаємодія аміноспиртів 3.135а,б, 3.139а,б, 3.140б з формальдегідом.

Метод А. До 1 ммоль відповідного аміноспирту **3.135а,б, 3.139а,б, 3.140б** додавали надлишок 37%-вого формаліну (10 мл). Реакційну масу перемішували при кімнатній температурі до закінчення реакції 1-7 діб (дані ТШХ), осад продукту відфільтровували, промивали водою і висушували на повітрі. У випадку *транс*-аміноспиртів **3.135а, 3.139а** реакційну масу випарювали, потім розчиняли в диметилкетоні або ацетонітрилі та пропускали через шар силікагелю (2 см) для очистки від параформу, розчинник видаляли у вакуумі.

Метод Б. Взаємодію проводили при температурі 5°C, аналогічно методу А.

Метод В. До 3 мл абсолютного диметилсульфоксиду додавали 0.57 г (2 ммоль) фосфор (V) оксиду і піддавали мікрохвильовому випромінюванню (100Вт) упродовж 10 хвилин. В охолоджену до кімнатної температури реакційну масу при перемішуванні додавали 0.15 г (1 ммоль) *цис*-аміноспирту **3.135б**. Через добу осад продукту відфільтровували, промивали водою і висушували на повітрі. **Метод Г.** Взаємодію проводили аналогічно методу В, але суміш диметилсульфоксиду і фосфор (V) оксиду піддавали попередньому ультразвуковому випромінюванню протягом 15 хвилин.

Октагідро-6,12-метанобістієно[3,4-d:3',4'-i][1,6,3,8]діоксадіазецин-

2,2,8,8-тетраоксид 4.40. Вихід 0.16 г (95%), т.пл. 248–252°C (с розкл.), R_f 0.56 (етилацетат-гексан 3:1). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3005, 2940, 2884, 1329, 1312, 1220, 1130, 1072, 1044, 950. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 400 МГц), δ , м.ч.: 2.98 м (2H, $\text{H}^{3x,9x}$), 3.17 д.д (2H, $\text{H}^{1n,7n}$, J 13.1 Гц, 9.9 Гц), 3.60 т.д (2H, $\text{H}^{6a,12a}$, J 9.9 Гц, 8.0 Гц), 3.75 д.д (2H, $\text{H}^{1x,7x}$, J 13.1 Гц, 8.0 Гц), 3.91 д.д (2H, $\text{H}^{3n,9n}$, J 12.8 Гц, 8.0 Гц), 4.37 д (2H, $\text{H}^{5n,11n}$, J 11.4 Гц), 4.22 д (2H, $\text{H}^{5x,11x}$, J 11.4 Гц), 4.49 с (2H, H^{13}), 4.62 д.д

(2H, H^{3a,9a}, J 8.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 МГц), δ , м.ч.: 57.5 (C^{1,7}), 57.8 (C^{3,9}), 61.5 (C^{6a,12a}), 69.6 (C¹³), 75.7 (C^{3a,9a}), 84.8 (C^{5,11}). Знайдено, %: С 39.29; Н 5.51; N 8.03. C₁₁H₁₈N₂O₆S₂. Обчислено, %: С 39.04; Н 5.36; N 8.28.

3,3'-Метилен-біс(гексагідротієно[3,4-*d*][1,3]оксазол-5,5,5',5'-тетраоксид 4.41. Вихід 0.07 г (41%), маслоподібна речовина, R_f 0.61 (етилацетат-гексан 3:1). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆, 200 МГц), δ , м.ч.: 3.15 м (2H, H^{4x,4'x}), 3.26-3.43 (4H, H^{6x,6'x,4a,4'a}), 3.50 м (2H, H^{4n,4'n}), 3.56 м (2H, H^{6n,6'n}), 4.15 м (2H, H^{7n,7'x}), 4.50 м (2H, H^{2n,2'n}), 4.56 м (2H, H^{2x,2'x}), 4.73 м (2H, H^{6a,6'a}). Знайдено, %: С 39.28; Н 5.62; N 8.02. C₁₁H₁₈N₂O₆S₂. Обчислено, %: С 39.04; Н 5.36; N 8.28.

3-Бензилгексагідротієно[3,4-*d*][1,3]оксазол-5,5-діоксид 4.42. Вихід 0.14 г (55%), т.пл. 108–110°C, R_f 0.62 (етилацетат-гексан 3:1). ІЧ спектр, см⁻¹: 3004, 2951, 2903, 2858, 1295, 1282, 1222, 1143, 1108, 1045. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆, 500 МГц), δ , м.ч.: 3.10 м (1H, H^{6x}), 3.24 м (1H, H^{4x}), 3.37 м (1H, H⁴ⁿ), 3.51 м (1H, H^{4a}), 3.77 м (2H, CH₂), 3.92 м (1H, H⁶ⁿ), 4.36 м (1H, H^{2x}), 4.55 м (1H, H²ⁿ), 4.81 м (1H, H^{6a}), 7.31 м (5H, Ph). Знайдено, %: С 56.73; Н 6.21; N 5.74. C₁₂H₁₅NO₃S. Обчислено, %: С 56.90; Н 5.97; N 5.53.

3-(Біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-ілметил)гексагідротієно[3,4-*d*][1,3]оксазол-5,5-діоксид 4.43. Вихід 0.10 г (37%), т.пл. 82–84°C, R_f 0.60 (етилацетат-гексан 3:1). ІЧ спектр, см⁻¹: 3007, 2966, 1694, 1312, 1282, 1192, 1120, 1012, 900, 728. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆, 500 МГц), δ , м.ч.: 0.47 д (1H, H^{3'n}, ² $J_{3'n,3'x}$ 11.0 Гц), 1.22 д (1H, H^{7'a}, ² $J_{7's,7'a}$ 7.3 Гц), 1.31 д (1H, H^{7's}, ² $J_{7's',7'a'}$ 7.3 Гц), 1.80 м (1H, H^{3'x}), 2.19 м (1H, H^{2'}), 2.23–2.26 (2H, H^{8'B}, H^{8'A}), 2.74 м (1H, H^{4'}), 2.83 м (1H, H^{1'}), 3.02 д.д (1H, H^{4x}, ² $J_{4x,4n}$ 13.8 Гц, ³ $J_{4x,3a}$ 7.0 Гц), 3.20 д.д (1H, H^{6x}, ² $J_{6x,6n}$ 14.3 Гц, ³ $J_{6x,6a}$ 4.0 Гц), 3.49 м (1H, H⁴ⁿ), 3.52 м (1H, H⁶ⁿ), 3.89 м (1H, H^{3a}), 4.29 д (1H, H^{2x}, J 5.5 Гц), 4.52 д (1H, H²ⁿ, J 5.5 Гц), 4.71 м (1H, H^{6a}), 5.92 м (1H, H^{6'}), 6.13 м (1H, H^{5'}). Знайдено, %: С 58.20; Н 7.36; N 5.03. C₁₃H₁₉NO₃S. Обчислено, %: С 57.97; Н 7.11; N 5.20.

5-Бензилгексагідротієно[3,4-*f*][1,3,5]діоксазепін-7,7-діоксид 4.44. Вихід 0.12 г (43%), маслоподібна речовина, R_f 0.58 (етилацетат-гексан 3:1). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 400 МГц), δ , м.ч.: 2.95 м (1H, H^{8x}), 3.10-3.23 (2H, H^{6x}, H^{5a}), 3.46

м (1H, H⁶ⁿ), 3.57 д.д (1H, H⁸ⁿ, ²J_{8x,8n} 13.0 Гц, ³J_{8n,8a} 7.5 Гц), 3.88 д (1H, C_{HN}Ph, ²J 13.6 Гц), 4.02 д (1H, C_{HN}Ph, ²J 13.6 Гц), 4.44 м (1H, H^{8a}), 4.61 м (2H, H⁴), 4.90 м (2H, H²), 7.28 м (5H, Ph). Знайдено, %: С 55.46; Н 6.32; N 4.69. C₁₃H₁₇NO₄S. Обчислено, %: С 55.11; Н 6.05; N 4.94.

Взаємодія аміноспиртів 3.135а,б з ароматичними альдегідами. Загальна методика синтезу імінів 4.48-4.60. Суміш 0.30 г (2 ммоль) аміноспирту **3.135а** або **3.135б**, 2 ммоль ароматичного альдегіду та 0.02 г (5 моль%) моногідрату 4-толуолсульфо кислоти в 50 мл бензену (або толуену) кип'ятили 24 годин з насадкою Діна-Старка. Розчинник видаляли у вакуумі, залишок обробляли 15-25 мл метилтретбутилового етеру (температура від кімнатної до мінус 30°C), кристалічний продукт відфільтровували.

цис-(3S,4R)-4-(((E)-Бензиліден)аміно)-3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксид 4.48а. Вихід 0.45 г (95%), т.пл. 145–147°C. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆, 500 МГц), δ, м.ч.: 3.23-3.51 м (4H, H^{2,5}), 4.25 м (1H, H⁴), 4.55 м (1H, H³), 5.57 уш.с (1H, OH), 7.38-7.48 м (3H, H^{Ar}), 7.76-7.81 м (2H, H^{Ar}), 8.40 с (1H, CH=N). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆, 126 МГц), δ, м.ч.: 56.23 (C⁵), 57.85 (C²), 69.04 (C⁴), 70.03 (C³), 128.33 (2C^{Ar}), 128.61 (2C^{Ar}), 131.10 (C^{Ar}), 135.66 (C^{Ar}), 163.01 (CH=N). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц), δ, м.ч. (суміш трьох форм): 1.61 уш.с (OH (**4.48а**)), 2.76 уш.с (NH (**4.48б**)), 2.87 уш.с (NH (**4.48в**)), 3.19-3.57 м (H^{2,5} (**4.48а**), H^{4,6} (**4.48б,в**)), 4.27 м (H⁴ (**4.48а**), H^{3a} (**4.48б**)), 4.40 м (H^{3a} (**4.48в**)), 4.58 м (H³ (**4.48а**)), 4.80 м (H^{6a} (**4.48б**)), 4.89 м (H^{6a} (**4.48в**)), 5.32 с (H² (**4.48б**)), 5.77 с (H² (**4.48в**)), 7.39-7.54 м (H^{Ar} (**4.48а,б,в**)), 7.77 м (H^{Ar} (**4.48а**)), 8.46 с (CH=N (**4.48а**)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 126 МГц), δ, м.ч. (суміш трьох форм): 53.44, 53.71, 54.02, 55.42, 55.47 (C^{2,5} (**4.48а**), C^{4,6} (**4.48б,в**)), 58.61 (C^{3a} (**4.48б**)), 59.42 (C^{3a} (**4.48в**)), 68.53 (C⁴ (**4.48а**)), 71.08 (C³ (**4.48а**)), 74.41 (C^{6a} (**4.48б**)), 75.16 (C^{6a} (**4.48в**)), 92.17 (C² (**4.48в**)), 94.01 (C² (**4.48б**)), 126.14 (C^{Ar}), 126.78 (C^{Ar}), 128.79 (C^{Ar}), 128.85 (C^{Ar}), 129.05 (C^{Ar}), 129.16 (C^{Ar}), 129.58 (C^{Ar}), 132.38 (C^{Ar}), 134.71 (C^{Ar}), 136.48 (C^{Ar}), 137.47 (C^{Ar}), 165.41 (CH=N, **4.48а**). Знайдено, %: С 55.40; Н 5.78; N 6.03. C₁₁H₁₃NO₃S. Обчислено, %: С 55.21; Н 5.48; N, 5.85.

***цис*-(3*S*,4*R*)-4-(((*E*)-4-Фторбензиліден)аміно)-3-**

гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксид 4.49а. Вихід 0.33 г (65%), т.пл. 123–125°C. ІЧ спектр, cm^{-1} : 3481, 1646, 1601, 1509, 1302, 1228, 1126, 1067, 1017, 836. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 500 МГц), δ , м.ч.: 3.28 д.д (1H, H^{2b} , J 13.0, 6.3 Гц), 3.37 д.д (1H, H^{5b} , J 13.0, 6.6 Гц), 3.41 д.д (1H, H^{2a} , J 13.0, 5.7 Гц), 3.48 д.д (1H, H^{5a} , J 13.0, 6.0 Гц), 4.24 м (1H, H^4), 4.54 (1H, H^3), 5.57 д (1H, OH, J 4.4 Гц), 7.31 т (2H^{Ar} , J 8.8 Гц), 7.84-7.89 м (2H, H^{Ar}), 8.40 с (1H, CH=N). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$, 126 МГц), δ , м.ч.: 56.21 (C^5), 57.81 (C^2), 68.94 (C^4), 70.01 (C^3), 115.67 д (2C^{Ar} , $^2J_{\text{C-F}}$ 21.9 Гц), 130.61 д (2C^{Ar} , $^3J_{\text{C-F}}$ 8.9 Гц), 132.34 д (C^{Ar} , $^4J_{\text{C-F}}$ 2.8 Гц), 161.70 (CH=N), 163.78 д (C^{Ar} , $^1J_{\text{C-F}}$ 248.5 Гц). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.ч. (суміш трьох форм): 1.61 уш.с (OH (**4.49а**)), 2.76 уш.с (NH (**4.49б**)), 2.82 уш.с (NH (**4.49в**)), 3.19-3.56 м ($\text{H}^{2,5}$ (**4.49а**), $\text{H}^{4,6}$ (**4.49б,в**)), 4.26 м (H^4 (**4.49а**), H^{3a} (**4.49б**)), 4.37 м (H^{3a} (**4.49в**)), 4.58 м (H^3 (**4.49а**)), 4.80 м (H^{6a} (**4.49б**)), 4.87 м (H^{6a} (**4.49в**)), 5.29 с (H^2 (**4.49б**)), 5.77 с (H^2 (**4.49в**)), 7.05-7.10 м (H^{Ar} (**4.49б,в**)), 7.15 м (H^{Ar} (**4.49а**)), 7.45 м (H^{Ar} (**4.49в**)), 7.53 м (H^{Ar} (**4.49б**)), 7.78 м (H^{Ar} (**4.49а**)), 8.43 с (CH=N (**4.49а**)). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 126 МГц), δ , м.ч. (суміш трьох форм): 53.35, 53.73, 54.05, 55.35, 55.42, 59.38 ($\text{C}^{2,5}$ (**4.49а**), $\text{C}^{4,6}$ (**4.49б,в**)), 58.51 (C^{3a} (**4.49б**)), 58.53 (C^{3a} (**4.49в**)), 68.50 (C^4 (**4.49а**)), 71.07 (C^3 (**4.49а**)), 74.41 (C^{6a} (**4.49б**)), 75.09 (C^{6a} (**4.49в**)), 91.66 (C^2 (**4.49в**)), 93.33 (C^2 (**4.49б**)), 115.71 д (2C^{Ar} , $^2J_{\text{C-F}}$ 21.7 Гц, **4.49в**), 115.81 д (2C^{Ar} , $^2J_{\text{C-F}}$ 21.7 Гц, **4.49б**), 116.30 д (2C^{Ar} , $^2J_{\text{C-F}}$ 22.1 Гц, **4.49а**), 128.05 д (2C^{Ar} , $^3J_{\text{C-F}}$ 8.4 Гц, **4.49в**), 128.73 д (2C^{Ar} , $^3J_{\text{C-F}}$ 8.4 Гц, **4.49б**), 130.94 д (2C^{Ar} , $^3J_{\text{C-F}}$ 8.9 Гц, **4.49а**), 131.04 д (C^{Ar} , $^4J_{\text{C-F}}$ 3.1 Гц, **4.49а**), 132.39 д (C^{Ar} , $^4J_{\text{C-F}}$ 3.2 Гц, **4.49б**), 133.40 д (C^{Ar} , $^4J_{\text{C-F}}$ 3.2 Гц, **4.49в**), 163.17 д (C^{Ar} , $^1J_{\text{C-F}}$ 248.3 Гц, **4.49в**), 163.46 д (C^{Ar} , $^1J_{\text{C-F}}$ 248.3 Гц, **4.49б**), 163.93 (CH=N), 165.28 д (C^{Ar} , $^1J_{\text{C-F}}$ 253.8 Гц, **4.49а**). Спектр ^{19}F ЯМР (CDCl_3 , 376.6 МГц), δ , м.ч.: -107.3 (**4.49а**), -112.9 (**4.49б**), -113.6 (**4.49в**). HRMS (ESI): обчислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{FNO}_3\text{S}$ 258.0595 $[\text{M}+\text{H}]^+$; знайдено 258.0600.

***цис*-(3*S*,4*R*)-4-(((*E*)-4-Бромбензиліден)аміно)-3-**

гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксид 4.50а. Вихід 0.36 г (56%), т.пл. 134–136°C. ІЧ спектр, cm^{-1} : 3466, 1646, 1590, 1487, 1307, 1299, 1282, 1114, 1066,

1010, 821. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 500 МГц), δ , м.ч.: 3.27 д.д (1H, H^{2b} , J 13.0, 6.3 Гц), 3.36 д.д (1H, H^{5b} , J 13.2, 7.1 Гц), 3.41 д.д (1H, H^{2a} , J 13.0, 5.9 Гц), 3.49 д.д (1H, H^{5a} , J 13.2, 5.9 Гц), 4.25 м (1H, H^4), 4.55 м (1H, H^3), 5.59 д (1H, OH, 3J 4.4 Гц), 7.69 д (2H, H^{Ar} , J 8.3 Гц), 7.75 д (2H, H^{Ar} , J 8.3 Гц), 8.39 с (1H, $\text{CH}=\text{N}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$, 126 МГц), δ , м.ч.: 56.16 (C^5), 57.79 (C^2), 69.00 (C^4), 69.96 (C^3), 124.60 (C^{Ar}), 130.18 (2C^{Ar}), 131.69 (2C^{Ar}), 134.83 (C^{Ar}), 162.02 ($\text{CH}=\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.ч. (суміш трьох форм): 1.56 уш.с (OH (**4.50a**)), 2.80 уш.с (NH (**4.50б,в**)), 3.19-3.56 м ($\text{H}^{2,5}$ (**4.50a**), $\text{H}^{4,6}$ (**4.50б,в**)), 4.27 м (H^4 (**4.50a**), H^{3a} (**4.50б**)), 4.34 м (H^{3a} (**4.50в**)), 4.59 м (H^3 (**4.50a**)), 4.80 м (H^{6a} (**4.50б**)), 4.85 м (H^{6a} (**4.50в**)), 5.27 с (H^2 (**4.50б**)), 5.76 с (H^2 (**4.50в**)), 7.35 д (H^{Ar} , J 8.3 Гц (**4.50в**)), 7.42 д (H^{Ar} , J 8.3 Гц (**4.50б**)), 7.52 м (H^{Ar} , (**4.50б,в**)), 7.60 д (H^{Ar} , J 8.5 Гц (**4.50a**)), 7.64 д (H^{Ar} , J 8.5 Гц (**4.50a**)), 8.41 с ($\text{CH}=\text{N}$ (**4.50a**)). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 126 МГц), δ , м.ч. (суміш трьох форм): 53.34, 53.68, 53.98, 55.35, 55.42, 59.37 ($\text{C}^{2,5}$ (**4.50a**), $\text{C}^{4,6}$ (**4.50б,в**)), 58.42 (C^{3a} (**4.50б**)), 58.58 (C^{3a} (**4.50в**)), 68.60 (C^4 (**4.50a**)), 71.03 (C^3 (**4.50a**)), 74.50 (C^{6a} (**4.50б**)), 75.04 (C^{6a} (**4.50в**)), 91.69 (C^2 (**4.50в**)), 93.30 (C^2 (**4.50б**)), 123.17 (C^{Ar}), 123.67 (C^{Ar}), 127.12 (C^{Ar}), 127.96 (C^{Ar}), 128.54 (C^{Ar}), 130.17 (C^{Ar}), 131.92 (C^{Ar}), 132.03 (C^{Ar}), 132.39 (C^{Ar}), 133.54 (C^{Ar}), 135.57 (C^{Ar}), 136.71 (C^{Ar}), 164.26 ($\text{CH}=\text{N}$ (**4.50a**)). HRMS (ESI): обчислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrNO}_3\text{S}$ 317.9794 $[\text{M}+\text{H}]^+$; знайдено 317.9794.

цис-(3S,4R)-4-(((E)-4-Нітробензиліден)аміно)-3-

гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксид 4.51a. Вихід 0.50 г (88%), т.пл. 190–192°C. ІЧ спектр, cm^{-1} : 3489, 1643, 1602, 1520, 1348, 1303, 1207, 1125, 1015. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 500 МГц), δ , м.ч.: 3.28 д.д (1H, H^{2b} , J 13.3, 6.1 Гц), 3.39-3.47 м (2H, H^{5b} , H^{2a}), 3.53 д.д (1H, H^{5a} , J 12.8, 6.1 Гц), 4.34 м (1H, H^4), 4.59 м (1H, H^3), 5.66 д (1H, OH, 3J 4.6 Гц), 8.06 д (2H, H^{Ar} , J 8.2 Гц), 8.33 д (2H, H^{Ar} , J 8.2 Гц), 8.55 с (1H, $\text{CH}=\text{N}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$, 126 МГц), δ , м.ч.: 56.08 (C^5), 57.76 (C^2), 69.09 (C^4), 69.95 (C^3), 123.45 (C^{Ar}), 123.87 (C^{Ar}), 128.21 (C^{Ar}), 129.36 (C^{Ar}), 141.16 (C^{Ar}), 148.79 (C^{Ar}), 161.57 ($\text{CH}=\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.ч. (суміш трьох форм): 1.56 уш.с (OH (**4.51a**)), 2.36 уш.с (NH (**4.51б,в**)), 3.21-3.59 м ($\text{H}^{2,5}$ (**4.51a**), $\text{H}^{4,6}$ (**4.51б,в**)), 4.28 м (H^{3a} (**4.51б**)), 4.33 м

(H^{3a} (**4.51b**)), 4.50 м (H⁴ (**4.51a**)), 4.65 м (H³ (**4.51a**)), 4.85 м (H^{6a} (**4.51b,в**)), 5.40 с (H² (**4.51b**)), 5.93 с (H² (**4.51b**)), 7.68 д (H^{Ar}, *J* 8.3 Гц (**4.51b**)), 7.74 д (H^{Ar}, *J* 8.3 Гц (**4.51b**)), 7.96 д (H^{Ar}, *J* 8.3 Гц (**4.51a**)), 8.23-8.27 м (H^{Ar}, (**4.51b,в**)), 8.33 д (H^{Ar}, *J* 8.5 Гц (**4.51a**)), 8.56 с (CH=N (**4.51a**)). Знайдено, %: С 46.20; Н 4.46; N 9.08. C₁₁H₁₂N₂O₅S. Обчислено, %: С 46.47; Н 4.25; N, 9.85.

цис-(3S,4R)-4-(((E)-4-Етоксипбензиліден)аміно)-3-

гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксид 4.52a. Вихід 0.41 г (72%), т.пл. 141–144°C. ІЧ спектр, см⁻¹: 3449, 1646, 1608, 1510, 1310, 1251, 1167, 1227, 1116, 1043, 1010. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆, 400 МГц), δ, м.ч.: 1.34 т (3H, *J* 7.0 Гц, CH₂CH₃), 3.17-3.48 (4H, H^{2,5}), 4.09 кв (2H, *J* 7.0 Гц, CH₂CH₃), 4.19 м (1H, H⁴), 4.52 м (1H, H³), 5.50 д (1H, *J* 4.4 Гц, OH), 7.00 д (2H, H^{Ar}, *J* 8.7 Гц), 7.72 д (2H, H^{Ar}, *J* 8.7 Гц), 8.31 с (1H, CH=N). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 200 МГц), δ, м.ч.: 1.44 т (3H, CH₂CH₃, *J* 6.9 Гц), 3.17-3.32 (1H, H^{5b}), 3.35-3.60 (3H, H^{2b,5a,2a}), 4.09 кв (2H, CH₂CH₃), 4.21 м (1H, H⁴), 4.55 м (1H, H³), 6.95 д (2H, H^{Ar}, *J* 8.0 Гц), 7.70 д (2H, H^{Ar}, *J* 8.0 Гц), 8.36 с (1H, CH=N). HRMS (ESI): обчислено для C₁₃H₁₈NO₄S 284.0951 [M+H]⁺; знайдено 284.0948.

цис-(3S,4R)-4-(((E)-2-Хлорбензиліден)аміно)-3-

гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксид 4.53a. Вихід 0.51 г (94%), т.пл. 138–140°C. ІЧ спектр, см⁻¹: 3452, 1630, 1590, 1436, 1392, 1293, 1275, 1211, 1149, 1110. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆, 500 МГц), δ, м.ч.: 3.25-3.34 (1H, H^{2b}), 3.36-3.44 (2H, H^{2a,5b}), 3.53 д.д (1H, H^{5a}, *J* 12.9 Гц, *J* 5.8 Гц), 4.34 м (1H, H⁴), 4.56 м (1H, H³), 5.62 д (1H, OH, ³*J* 4.0 Гц), 7.45 м (1H, H^{Ar}), 7.53 м (2H, H^{Ar}), 8.06 м (1H, H^{Ar}), 8.72 с (1H, CH=N). Знайдено, %: С 47.99; Н 4.69; N 4.93. C₁₁H₁₂ClNO₃S. Обчислено, %: С 48.27; Н 4.42; N, 5.12.

цис-(3S,4R)-4-(((E)-2-Нітробензиліден)аміно)-3-

гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксид 4.54a. Вихід 0.36 г (64%), т.пл. 167–171°C. ІЧ спектр, см⁻¹: 3467, 3264, 1596, 1543, 1371, 1301, 1237, 1123, 1017. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆, 400 МГц), δ, м.ч.: 3.13-3.22 (2H, H^{5b,2b}), 3.41 д.д (1H, H^{2a}, *J* 13.8 Гц, *J* 4.0 Гц), 3.57-3.85 (1H, H^{5a}) 4.11 м (1H, H⁴), 4.35 м (1H, H³), 7.87

м (2H, H^{Ar}), 7.98 м (1H, H^{Ar}), 8.11 м (1H, H^{Ar}), 8.54 м (1H, CH=N). Знайдено, %: С 46.69; Н 4.40; N 10.07. C₁₁H₁₂N₂O₅S. Обчислено, %: С 46.47; Н 4.25; N, 9.85.

цис-(3S,4R)-4-(((E)-2-Хлор-6-фторбензиліден)аміно)-3-

гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксид 4.55а. Вихід 0.47 г (80%), маслоподібна речовина. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆, 500 МГц), δ, м.ч.: 3.12-3.28 (2H, H^{5b,2b}), 3.39 м (1H, H^{2a}), 3.56 (1H, H^{5a}), 4.31 м (1H, H⁴), 4.59 м (1H, H³), 5.57 уш.с (1H, OH), 7.22-7.55 (3H, H^{Ar}), 8.55 с (1H, CH=N). Знайдено, %: С 45.42; Н 3.61; N 5.03. C₁₁H₁₁ClFNO₃S. Обчислено, %: С 45.29; Н 3.80; N, 4.80.

цис-(3S,4R)-4-(((E)-2,6-Дифторбензиліден)аміно)-3-

гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксид 4.56а. Вихід 0.42 г (77%), т.пл. 116–118°C. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆, 500 МГц), δ, м.ч.: 3.16-3.63 (H^{2,5} (**4.56а**)), 4.27 м (H⁴ (**4.56а**)), 4.57 м (H³ (**4.56а**)), 5.63 уш.с (OH (**4.56а**)), 7.12 м (H^{Ar} (**4.56а**)), 7.19 м (H^{Ar} (**4.56а**)), 8.50 с (CH=N (**4.56а**)). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 400 МГц), δ, м.ч. (суміш трьох форм): 3.14-3.60 (H^{2,5} (**4.56а**), H^{4,6} (**4.56б,в**)), 4.25 м (H⁴ (**4.56а**)), 4.59 м (H³ (**4.56а**)), 4.77 м (H^{6a} (**4.56в**)), 4.96 м (H^{6a} (**4.56б**)), 5.67 с (H² (**4.56в**)), 6.04 с (H² (**4.56б**)), 6.90-7.02 (H^{Ar} (**4.56а**)), 7.31-7.39 (H^{Ar} (**4.56б**)), 7.41-7.47 (H^{Ar} (**4.56в**)), 8.69 с (CH=N (**4.56а**)). Знайдено, %: С 48.12; Н 3.85; N 4.83. C₁₁H₁₁F₂NO₃S. Обчислено, %: С 48.00; Н 4.03; N, 5.09.

цис-(3S,4R)-4-(((E)-4-Диметиламінобензиліден)аміно)-3-

гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксид 4.57а. Вихід 0.47 г (83%), т.пл. 184–187°C. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆, 400 МГц), δ, м.ч.: 2.97 с (6H, 2×CH₃), 3.19-3.46 (3H, H^{5b,2a,b}), 3.63 м (1H, H^{5a}), 4.13 м (1H, H⁴), 4.49 м (1H, H³), 5.45 уш.с (1H, OH), 6.73 д (2H, H^{Ar}, *J* 8.7 Гц), 7.60 д (2H, H^{Ar}, *J* 8.7 Гц), 8.21 с (1H, CH=N). Знайдено, %: С 55.01; Н 6.60; N 9.81. C₁₃H₁₈N₂O₃S. Обчислено, %: С 55.30; Н 6.43; N, 9.92.

цис-(3S,4R)-4-(((E)-4-Метоксибензиліден)аміно)-3-

гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксид 4.58. Вихід 0.39 г (72%), т.пл. 113–115°C. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆, 500 МГц), δ, м.ч.: 3.27 д.д (1H, H^{2b}, *J* 12.8, 5.9 Гц), 3.34 м (1H, H^{5b}), 3.39 д.д (1H, H^{2a}, *J* 12.8, 5.8 Гц), 3.45 д.д (1H, H^{5a}, *J* 12.7, 6.0 Гц), 3.80 с (3H, OMe), 4.19 м (1H, H⁴), 4.53 м (1H, H³), 5.52 уш.с (1H, OH),

7.01 т (2H, H^{Ar}, *J* 8.4 Гц), 7.74 д (2H, H^{Ar}, *J* 8.4 Гц), 8.31 с (1H, CH=N). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆, 126 МГц), δ, м.ч.: 55.34 (OCH₃), 56.20 (C⁵), 57.98 (C²), 68.97 (C⁴), 70.12 (C³), 114.00 (2C^{Ar}), 128.53 (C^{Ar}), 130.01 (2C^{Ar}), 161.55 (C^{Ar}), 162.22 (CH=N). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц), δ, м.ч. (суміш трьох форм): 1.63 уш.с (OH (**4.58a**)), 2.70 уш.с (NH (**4.58б**)), 2.84 уш.с (NH (**4.58в**)), 3.24 д.д (H^{2b}, *J* 12.8, 7.3 Гц, **4.58a**), 3.38 д.д (H^{5b}, *J* 13.9, 5.3 Гц, **4.58a**), 3.49-3.55 м (H^{2a,5a}, **4.58a**), 3.32-3.55 м (H^{4,6} (**4.58б,в**)), 3.81 с (OMe, **4.58б,в**), 3.86 с (OMe, **4.58a**), 4.22 м (H⁴ (**4.58a**)), 4.26 м (H^{3a} (**4.58б**)), 4.41 м (H^{3a} (**4.58в**)), 4.56 м (H³ (**4.58a**)), 4.78 м (H^{6a} (**4.58б**)), 4.89 м (H^{6a} (**4.58в**)), 5.28 с (H² (**4.58б**)), 5.71 с (H² (**4.58в**)), 6.89-6.92 м (H^{Ar} (**4.58б,в**)), 6.95 д (H^{Ar}, *J* 8.7 Гц (**4.58a**)), 7.37 д (H^{Ar}, *J* 8.5 Гц (**4.58б**)), 7.47 д (H^{Ar}, *J* 8.5 Гц (**4.58в**)), 7.71 д (H^{Ar}, *J* 8.7 Гц (**4.58a**)), 8.36 с (CH=N (**4.58a**)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 126 МГц), δ, м.ч. (суміш трьох форм, наведено сигнали лише основної форми **4.58a**): 54.07 (C⁵), 55.62 (OMe), 59.48 (C²), 68.43 (C⁴), 71.12 (C³), 114.43 (2C^{Ar}), 127.68 (C^{Ar}), 130.60 (2C^{Ar}), 162.98 (C^{Ar}), 164.50 (CH=N). Знайдено, %: С 53.69; Н 5.88; N 4.93. C₁₂H₁₅NO₄S. Обчислено, %: С 53.52; Н 5.61; N, 5.20.

цис-(3S,4R)-4-(((E)-2-Гідроксибензиліден)аміно)-3-

гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксид 4.59a. Вихід 0.44 г (86%), т.пл. 165-167°C. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆, 500 МГц), δ, м.ч.: 3.14 д.д (1H, H^{2b}, *J* 13.1, 6.8 Гц), 3.42-3.51 м (2H, H^{5b,2a}), 3.55 д.д (1H, H^{5a}, *J* 13.0, 5.5 Гц), 4.27 м (1H, H⁴), 4.60 м (1H, H³), 5.87 д (1H, OH, *J* 4.5 Гц), 6.92 м (2H, H^{Ar}), 7.37 т (1H, H^{Ar}, *J* 7.7 Гц), 7.49 д (1H, H^{Ar}, *J* 7.5 Гц), 8.58 с (1H, CH=N), 12.79 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆, 126 МГц), δ, м.ч.: 56.28 (C⁵), 57.57 (C²), 68.00 (C⁴), 69.46 (C³), 116.50 (C^{Ar}), 118.62 (C^{Ar}), 118.75 (C^{Ar}), 132.06 (C^{Ar}), 132.73 (C^{Ar}), 160.15 (CH=N), 167.33 (C^{Ar}). Речовина не розчинна у CDCl₃. Знайдено, %: С 51.99; Н 4.90; N 5.13. C₁₁H₁₃NO₄S. Обчислено, %: С 51.75; Н 5.13; N, 5.49.

транс-(3R,4R)-4-(((E)-4-Фторбензиліден)аміно)-3-

гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксид 4.60. Вихід 0.38 г (73%), т.пл. 138-140°C. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆, 400 МГц), δ, м.ч.: 3.10 д.д (1H, H^{5b}, *J* 13.0 Гц, *J* 5.3 Гц), 3.21 д.д (1H, H^{2b}, *J* 13.0 Гц, *J* 6.1 Гц), 3.56-3.62 м (2H, H^{5a,2a}), 4.07 м

(1H, H⁴), 4.30 м (1H, H³), 5.90 уш.с (1H, OH), 7.31 м (2H, H^{Ar}), 7.83 м (2H, H^{Ar}), 8.45 с (1H, CH=N). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 400 МГц), δ, м.ч.: 2.62 м (1H, OH), 3.24 м (1H, H^{5b}), 3.30 д.д (1H, H^{2b}, *J* 13.6 Гц, *J* 7.0 Гц), 3.59 д.д (1H, H^{5a}, *J* 13.4 Гц, *J* 7.0 Гц), 3.71 м (1H, H^{2a}), 4.15 кв (1H, H⁴, *J* 12.5 Гц), 4.51 кв (1H, H³, *J* 12.5 Гц), 7.12 т (2H, H^{Ar}, *J* 8.6 Гц), 7.76 м (2H, H^{Ar}), 8.35 с (1H, CH=N). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 100 МГц), δ, м.ч.: 57.16 (C⁵), 57.23 (C²), 72.90 (C⁴), 73.17 (C³), 116.15 д (2C^{Ar}, ²*J*_{C-F} 22.1 Гц), 130.86 д (2C^{Ar}, ³*J*_{C-F} 9.0 Гц), 131.36 (C^{Ar}), 162.81 (CH=N), 163.82 (C^{Ar}). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃, 376.6 МГц), δ, м.ч.: -107.2. Знайдено, %: С 51.60; Н 4.88; N 7.59. C₁₁H₁₂FNO₃S. Обчислено, %: С 51.35; Н 4.70; N, 7.38.

цис-4-[(1H-Імідазол-1-ілкарбоніл)-аміно]-1,1-діоксидотетрагідро-3-тієніл-1H-імідазол-1-карбоксилат 4.61. Суміш 0.09 г (0.6 ммоль) *цис*-аміноспирту **3.1356** та 0.16 г *N,N*-карбонілдіімідазолу (0.6 ммоль) в 15 мл ацетонітрилу кип'ятили протягом 8 годин. До реакційної маси додавали 33%-й водний розчин лимонної кислоти та 50 мл дихлорметану. Органічний шар відділяли, тричі промивали водою (3 × 15 мл), висушували кальцій хлоридом та упарювали у вакуумі. Вихід 0.08 г (42%), маслоподібна речовина. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆, 400 МГц), δ, м.ч.: 3.22 м (1H, H^{2b}), 3.31 д (1H, H^{5b}), 3.43 д (1H, H^{2a}, *J* 4.9 Гц), 3.46 д (1H, H^{5a}, *J* 5.2 Гц), 3.94 м (1H, H⁴), 4.03 с (1H, H³), 4.55 с (1H, NH), 7.17 с (4H, H^{Im}), 7.97 с (2H, H^{Im}). Знайдено, %: С 42.25; Н 3.92; N 20.86. C₁₂H₁₃N₅O₅S. Обчислено, %: С 42.47; Н 3.86; N, 20.64.

цис-4-[(трет-Бутоксикарбоніл)аміно]-1,1-діоксидотетрагідро-3-тієніл-третбутилкарбонат 4.62. *Метод А.* До суміші 0.50 г (3.3 ммоль) *цис*-аміноспирту **3.1356** в дихлорметані додавали 0.55 мл (3.9 ммоль) триетиламіну та 0.87 г (3.9 ммоль) *Вос*-ангідриду. Через тиждень осад сполуки **4.62** відфільтрували. Вихід 0.47 г (41%). *Метод Б.* До суміші 0.50 г (3.3 ммоль) *цис*-аміноспирту **3.1356** в дихлорметані додавали 0.55 мл (3.3 ммоль) триетиламіну та 0.87 г (3.3 ммоль) *Вос*-ангідриду. Через добу осад сполуки **4.62** відфільтрували. Вихід 0.42 г (36%), т.пл. 178–183°C (з розкл.). ІЧ спектр, см⁻¹: 3375 (N–H), 1762 (C=O етер), 1714 (C=O амід), 1518 (C–N), 1317 (SO₂), 1252 (C–O–C), 1174 (SO₂), 1079 (S=O). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 400 МГц), δ, м.ч.: 1.47 с

(9H, 3×CH₃), 1.52 с (9H, 3×CH₃), 3.20 м (1H, H^{2b}), 3.45 м (1H, H^{5b}), 3.47 м (3H, H^{5a}), 3.49 м (1H, H^{2a}), 4.74 м (1H, H³), 5.06 с (1H, NH), 5.28 м (1H, H⁴). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 100 МГц), δ, м.ч.: 27.7 ((CH₃)₃C–O), 28.3 ((CH₃)₃C–O), 49.9 (C⁴), 53.3 (C²), 57.9 (C⁵), 74.0 (C³), 84.4 ((CH₃)₃C–O), 152.1 (C=O). Мас-спектр, *m/z*: 374.1 [M*+Na⁺]. Знайдено, %: С 47.72; Н 7.09; N 3.78. C₁₄H₂₅NO₇S. Обчислено, %: С 47.85; Н 7.17; N 3.99.

цис-4-[(Етоксикарбоніл)аміно]-1,1-діоксидотетрагідро-3-тієніл-етилкарбонат 4.63. *Метод А.* Суміш 0.20 г (1.3 ммоль) *цис*-аміноспирту **3.1356**, 0.63 мл (6.5 ммоль) етилхлорформату та 1.38 г (10 ммоль) калій карбонату в 50 мл тетрагідрофурану кип'ятили протягом 12 годин. Осад неорганічних солей відфільтровували, розчинник видаляли у вакуумі. Вихід 0.18 г (48%). *Метод Б.* До 0.40 г (2.6 ммоль) *цис*-аміноспирту **3.1356** в 50 мл сухого тетрагідрофурану додавали 0.14 г (3.2 ммоль) гідриду натрію (у перерахунку на 100% речовину), далі при перемішуванні по краплях додавали розчин 0.25 мл (2.6 ммоль) етилхлорформату в 10 мл тетрагідрофурану. Реакційну масу кип'ятили протягом 12 годин; додавали 30 мл води та екстрагували продукт дихлорметаном. Об'єднаний органічний шар висушували над сульфатом натрію, розчинник видаляли у вакуумі. Вихід 0.40 г (52%), маслоподібна речовина. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆, 400 МГц), δ, м.ч.: 1.17 т (3H, CH₃CH₂OC(O)N, *J* 6.8 Гц), 1.24 т (3H, CH₃CH₂OC(O)O, *J* 11.3 Гц), 3.08 м (1H, H^{5b}), 3.21 м (1H, H^{2b}), 3.48 м (1H, H^{5a}), 3.65 м (1H, H^{2a}), 4.01 д (2H, CH₃CH₂OC(O)N, *J* 6.7 Гц), 4.07 д (2H, CH₃CH₂OC(O)O, *J* 6.5 Гц), 4.28 м (1H, H⁴), 4.38 м (1H, H³). Знайдено, %: С 40.79; Н 5.92; N 4.91. C₁₀H₁₇NO₇S. Обчислено, %: С 40.67; Н 5.80; N 4.74.

транс-4-[(Етоксикарбоніл)аміно]-1,1-діоксидотетрагідро-3-тієнілетил-карбонат 4.64. *Метод А.* Суміш 0.25 г (1.7 ммоль) *транс*-аміноспирту **3.135а**, 0.24 мл (2.5 ммоль) етилхлорформату та 0.57 г (4.1 ммоль) калій карбонату в 50 мл ацетонітрилу кип'ятили протягом 25 годин. Осад неорганічних солей відфільтровували, розчинник видаляли у вакуумі. Вихід 0.24 г (48%). *Метод Б.* Суміш 0.20 г (1.3 ммоль) *транс*-аміноспирту **3.135а** та 0.63 мл (6.5 ммоль)

етилхлорформату та 1.38 г (10 ммоль) калій карбонату в 50 мл ацетонітрилу перемішували при кімнатній температурі. Через два дні осад неорганічних солей відфільтровували, розчинник видаляли у вакуумі. Вихід 0.20 г (52%), т.пл. 95–97°C. ІЧ спектр, cm^{-1} : 3347 (N–H), 1749 (C=O етер), 1719 (C=O амід), 1530 (C–N), 1308 (SO_2), 1247 (C–O–C), 1172 (SO_2), 1095 (S=O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.ч.: 1.25 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{N}$, J 8.0 Гц), 1.32 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{O}$, J 8.0 Гц), 3.16 д.д (1H, H^{5b} , J 16.9 Гц, 4.0 Гц), 3.29 д.д (1H, H^{2b} , J 14.7 Гц, 2.9 Гц), 3.57 д.д (1H, H^{5a} , J 16.9 Гц, 10.0 Гц), 3.64 м (1H, H^{2a}), 4.14 кв (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{N}$, J 8.0 Гц), 4.24 кв (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{O}$, J 8.0 Гц), 4.58 с (1H, H^4), 5.35 м (1H, H^3), 5.53 д (1H, NH, J 6.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100 МГц), δ , м.ч.: 14.2 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{O}$), 14.5 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{N}$), 52.2 (C^5), 55.2 (C^2), 61.9 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{N}$), 65.3 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{O}$), 75.9 (C^3), 153.8 (N–C=O), 196.2 (O–C=O). Мас-спектр, m/z : 318.1 [M^*+Na^+], 296.1 [M^*+H^+]. Знайдено, %: С 40.81; Н 5.94; N 4.89. $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_7\text{S}$. Обчислено, %: С 40.67; Н 5.80; N 4.74.

4-(Ацетиламіно)-1,1-діоксидотетрагідро-3-тієніл ацетат 4.65. До 5.0 г (33 ммоль) *цис*-аміноспирту **3.1356** додавали 5.6 г (43 ммоль) оцтового ангідриду та 3.4 г (43 ммоль) піридину і кип'ятили одержану суміш протягом 40 годин. Реакційну масу упарювали у вакуумі, одержаний маслоподібний залишок розтирали в діетиловому етері, кристалічний осад відфільтровували. Вихід 0.59 г (84%), т.пл. 135–140°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 300 МГц), δ , м.ч.: 1.84 с (3H, $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$), 2.09 с (3H, $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$), 3.06 м (1H, H^{5b} , H^2 , $J_{5a,5b}$ 12.4 Гц), 3.35–3.45 (1H, H^{2b}), 3.54 м (1H, H^{5a} , $^3J_{5a,4}$ 7.2 Гц), 3.68 м (1H, H^{2a} , $^2J_{2a,2b}$ 14.2 Гц, $^3J_{2a,3}$ 5.0 Гц), 4.72 м (1H, H^4), 5.43 уш.с (1H, H^3), 8.24 д (1H, NH). Знайдено, %: С 41.02; Н 5.35; N 5.67. $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_5\text{S}$. Обчислено, %: С 40.84; Н 5.57; N 5.95.

Етил-(1,1-діоксидо-2,3-дигідро-3-тієніл)карбамат 4.66 (в індивідуальному стані не виділений, зафіксований як домішка в кількості 15% у продуктах **4.63**, **4.64**. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.ч.: 1.23–1.27 (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{N}$), 3.20 м (1H, H^{5b}), 3.51 м (1H, H^{5a}), 4.20–4.45 (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{N}$), 4.79 м (1H, H^4), 5.17 с (1H, NH), 6.67 д.д (1H, H^3 , J 6.0 Гц,

2.9 Гц), 6.75 д (1H, H², *J* 6.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 100 МГц), δ, м.ч.: 14.6 (CH₃CH₂OC(O)N), 54.7 (C⁵), 65.4 (CH₃CH₂OC(O)N), 134.8 (C²), 138.8 (C³), 155.4 (C=O). Мас-спектр, *m/z*: 228.0 [M⁺+Na⁺].

Реакції аміноспиртів 3.135а,б, 3.139б, 3.140б з трифосгеном. Синтез оксазолідин-2-онів 4.67-4.69 та сечовини 4.70. До суміші 2 ммоль відповідного *цис*-аміноспирту **3.135б, 3.139б, 3.140б** в 50 мл сухого дихлорметану (у випадку аміноспирту **3.135б** для підвищення розчинності використовували суміш MeCN-CH₂Cl₂ 1:1) додавали при 0°C 0.40 г (0.56 мл, 4 ммоль) триетиламіну і потім 0.27 г (0.9 ммоль) трифосгену. Далі суміш перемішували при кімнатній температурі 24 години, промивали 1М HCl (50 мл) та насиченим водним розчином карбонату натрію (25 мл). Органічний шар висушували сульфатом натрію та видаляли розчинник у вакуумі, кристалічний залишок обробляли 2-пропанолом або діетиловим етером (3-5 мл), продукт відфільтровували. В синтезі сечовини **4.70** брали в реакцію *транс*-аміноспирт **3.135а**, на фінальному етапі, після видалення розчинника, утворився маслоподібний залишок.

Тетрагідротієно[3,4-*d*]оксазол-2(3*H*)-он-5,5-діоксид 4.67. Вихід 0.18 г (51%), т.пл. 243–245°C (з розкл.). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆, 500 МГц), δ, м.ч.: 3.11 м (1H, H^{4x}, *J* 14.2 Гц), 3.33 д.д (1H, H⁴ⁿ, *J* 14.2 Гц), 3.47 м (2H, H^{6x,6n}), 4.59 м (1H, H^{3a}), 5.32 м (1H, H^{6a}), 8.03 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆, 125 МГц), δ, м.ч.: 51.1 (C^{3a}), 53.4 (C⁶), 53.8 (C⁴), 73.4 (C^{6a}), 154.4 (C=O). Мас-спектр, *m/z*: 175.9 [M-H]⁻. Знайдено, %: C 34.05; H 4.21; N 8.18. C₅H₇NO₄S. Обчислено, %: C 33.90; H 3.98; N 7.91.

3-Бензилтетрагідротієно[3,4-*d*]оксазол-2(3*H*)-он-5,5-діоксид 4.68. Вихід 0.38 г (71%), т.пл. 198-201°C, R_f 0.49 (2-пропанол). ІЧ спектр, см⁻¹: 1745, 1300, 1250, 1185, 1120. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆, 500 МГц), δ, м.ч.: 3.20 м (1H, H^{4x}), 3.50-3.53 (3H, H^{6n,x}, H⁴ⁿ), 4.28 д (1H, CHNHPh, *J* 15.6 Гц), 4.42 м (1H, H^{3a}), 4.62 д (1H, CHNHPh, *J* 15.6 Гц), 5.33 м (1H, H^{6a}), 7.32-7.38 (5H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆, 125 МГц), δ, м.ч.: 45.61 (CH₂Ph), 49.89 (C^{3a}), 53.36 (C⁶), 54.23 (C⁴), 71.26 (C^{6a}), 127.72 (C_{аром.}), 127.89 (C_{аром.}), 128.72 (C_{аром.}), 135.83 (C_{аром.}), 156.27

(C=O). Знайдено, %: С 54.20; Н 5.11; N 5.05. C₁₂H₁₃NO₄S. Обчислено, %: С 53.92; Н 4.90; N 5.24.

3-(Біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-ілметил)трагідротієно[3,4-*d*]оксазол-2(3*H*)-он-5,5-діоксид 4.69. Вихід 0.34 г (60%), т.пл. 200-203°C (з розкл.), R_f 0.56 (2-пропанол). ІЧ спектр, см⁻¹: 3063, 1742, 1430, 1329, 1249, 1173, 1114, 722. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆, 400 МГц), δ, м.ч.: 0.47 т.д (1H, H^{3'n}, ²J_{3'n,3'x} 11.2 Гц), 1.23 д (1H, H^{7'a}, ²J_{7's,7'a} 8.4 Гц), 1.34 д (1H, H^{7's}), 1.80 м (1H, H^{3'x}), 2.34 м (1H, H^{2'}), 2.77 м (1H, H^{1'}), 2.80-3.02 (2H, H^{8'a,b}), 2.84 м (1H, H^{4'}), 3.28-3.57 (4H, H^{4,6}), 4.68 м (1H, H^{3a}), 5.31 м (1H, H^{6a}), 5.92 д.д (1H, H^{6'}, ³J_{5',6'} 5.2 Гц, ³J_{1',6'}=³J_{4',5'} 2.8 Гц), 6.00 д.д, 6.20 д.д (1H, H^{5'}). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 МГц), δ, м.ч.: 29.50 (C^{3'}), 35.46, 36.63 (C^{2'}), 41.83 (C^{4'}), 43.36, 43.98 (C^{1'}), 45.28, 46.32 (C^{7'}), 48.74, 49.23 (C⁴), 49.91, 50.33 (C⁶), 53.46, 53.88 (C^{3a}), 70.97 (C^{8',6a}), 132.30, 132.56 (C^{6'}), 137.07, 137.61 (C^{5'}), 157.13 (C=O). Знайдено, %: С 55.17; Н 5.91; N 5.20. C₁₃H₁₇NO₄S. Обчислено, %: С 55.12; Н 6.01; N 4.95.

1,3-біс(транс-3-Гідрокси-1,1-діоксидотетрагідротіофен-4-іл)сечовина 4.70. Вихід 0.14 г (43%), маслоподібна речовина. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆, 400 МГц), δ, м.ч.: 3.22-3.53 (6H, H^{5b,5'b,2b,2'b,5a,5'a}), 4.21 м (2H, H^{2a,2'a}), 4.30 м (2H, H^{4,4'}), 4.41 м (2H, H^{3,3'}), 6.64 с (2H, 2×OH), 8.29 с (2H, 2×NH). Мас-спектр, *m/z*: 328.0 [M*]. Знайдено, %: С 33.03; Н 5.05; N 8.79. C₉H₁₆N₂O₇S₂. Обчислено, %: С 32.92; Н 4.91; N 8.53.

Взаємодія аміноспиртів 3.135а,б, 3.139б, 3.140а,б з диметилацетилендикарбоксилатом (загальну методику взято з [464]). До розчину 1.32 ммоль аміноспирту **3.135а, 3.135б, 3.139б** або **3.140а,б** (суміш ~1:1) в 5 мл сухого метанолу додавали при перемішуванні 0.19 г (0.16 мл, 1.32 ммоль) диметилацетилендикарбоксилату при кімнатній температурі. Через 4 години осад морфолін-2-ону **4.71, 4.80, 4.81** відфільтровували та промивали 2-3 мл холодного метанолу. У випадку *транс*-аміноспирту **3.135а** осаду не було, реакційну масу концентрували у вакуумі та обробляли сполуку **4.83** діетиловим етером. У випадку бензильного *цис*-аміноспирту **3.139б** після відокремлення

морфолін-2-ону **4.80** фільтрат концентрували у вакуумі та обробляли залишок водою, кристалічний продукт **4.79** відфільтровували.

Метил-2-(6,6-діоксидо-2-оксотетрагідро-2*H*-тієно[3,4-*b*][1,4]оксазін-3(4*H*)-іліден)ацетат 4.71. Вихід 0.13 г (38%), т.пл. 238-242°C. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆, 400 МГц), δ , м.ч.: 3.41 м (1H, H^{5x}), 3.52 м (1H, H^{7x}), 3.63 с (3H, CH₃), 3.68-3.72 м (2H, H^{7n,5n}), 4.52 м (1H, H^{4a}), 5.44 м (1H, H^{7a}), 5.52 с (1H, =CH), 8.78 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆, 125 МГц), δ , м.ч.: 47.6 (CH₃), 50.8 (C^{4a}), 53.0 (C⁷), 58.1 (C⁵), 76.3 (C^{7a}), 89.0 (C=C_H-CO₂CH₃), 141.3 (C³), 159.1 (C²), 168.5 (C(O)OCH₃). Мас-спектр, *m/z*: 262.0 [M+H]⁺. Знайдено, %: С 41.56; Н 4.50; N 5.49. С₉Н₁₁NO₆S. Обчислено, %: С 41.38; Н 4.24; N 5.36.

Диметил-2-(бензил-(*цис*-4-гідрокси-1,1-діоксидотетрагідротіофен-3-іл)аміно)фумарат 4.79. Вихід 0.22 г (44%), т.пл. 184-187°C. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆, 400 МГц), δ , м.ч.: 3.20 д (1H, H^{2b}, ²J_{2a,b} 13.9 Гц), 3.31-3.46 м (2H, H^{2a,5b}), 3.45 с (3H, CH₃), 3.62 м (1H, H^{5a}), 3.78 с (3H, CH₃), 4.24 м (1H, H³), 4.56 д (1H, C_HPh, ²J_{H,H} 18 Гц), 4.63 (1H, H⁴), 4.67 (1H, =CH), 4.81 д (1H, C_HPh, ²J_{H,H} 18 Гц), 6.22 д (1H, OH, ³J 3.6 Гц), 7.17-7.36 м (5H, Ph). Мас-спектр, *m/z*: 384.2 [M+H]⁺. Знайдено, %: С 53.11; Н 5.71; N 3.49. С₁₇Н₂₁NO₇S. Обчислено, %: С 53.25; Н 5.52; N 3.65.

Метил-2-(4-бензил-6,6-діоксидо-2-оксотетрагідро-2*H*-тієно[3,4-*b*][1,4]оксазін-3(4*H*)-іліден)ацетат 4.80. Вихід 0.16 г (34%), т.пл. 188-192°C. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆, 500 МГц), δ , м.ч.: 3.47 с (3H, CH₃), 3.54 м (1H, H^{5x}), 3.65-3.75 (3H, H^{7x,n,5n}), 4.38 с (1H, H^{4a}), 4.71 д (1H, C_HPh, *J* 15.7 Гц), 4.89 (1H, C_HPh, *J* 15.7 Гц), 5.52 м (1H, H^{7a}), 5.60 с (1H, =CH), 7.26-7.35 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆, 125 МГц), δ , м.ч.: 51.04 (CH₃), 55.12 (C^{4a}), 56.05 (C⁷), 57.70 (C⁵), 74.95 (C^{7a}), 95.16 (C=C_H-CO₂CH₃), 127.51 (C^{Ar}), 128.18 (C^{Ar}), 128.32 (C^{Ar}), 135.09 (C^{Ar}), 139.21 (C³), 161.38 (C²), 165.08 (C(O)OCH₃). Мас-спектр, *m/z*: 352.0 [M+H]⁺. Знайдено, %: С 54.76; Н 4.63; N 4.29. С₁₆Н₁₇NO₆S. Обчислено, %: С 54.69; Н 4.88; N 3.99.

Метил-2-(4-(біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-іл)метил)-6,6-діоксидо-2-оксотетрагідро-2*H*-тієно[3,4-*b*][1,4]оксазін-3(4*H*)-іліден)ацетат 4.81. Вихід

0.15 г (30%), т.пл. 180-182°C. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , 500 МГц), δ , м.ч.: 0.43 м (1H, H^{3'n}), 1.20 д (1H, H^{7'a}), 1.30 д (1H, H^{7's}, $^2J_{7s',7a'}$ 8.0 Гц), 1.80 м (1H, H^{3'x}), 2.32 м (1H, H^{2'}), 2.75 м (2H, H^{1',4'}), 3.11-3.46 (4H, H^{8'A,B}), 3.51-3.85 (4H, H^{7x,n,5x,n}), 3.60 с (3H, CH₃), 4.45 м (1H, H^{4a}), 5.47 м (1H, H^{7a}), 5.66 с (1H, =CH), 5.91 м (1H, H^{6'}), 6.18 м (1H, H^{5'}). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 МГц), δ , м.ч.: 30.10 (C^{3'}), 35.59 (C^{2'}), 41.64 (C^{4'}), 44.02 (C^{1'}), 49.30 (C^{7'}), 51.15 (CH₃), 51.69 (C^{4a}), 55.81 (C^{7'}), 57.08 (C^{5'}), 57.60 (C^{8'}), 75.14 (C^{7a}), 94.21 (C=C₂H-CO₂CH₃), 132.09 (C^{6'}), 137.83 (C^{5'}). 138.89 (C^{3'}), 160.96 (C^{2'}), 165.07 (C(O)OCH₃). Знайдено, %: С 55.33; Н 5.89; N 4.04. C₁₇H₂₁NO₆S. Обчислено, %: С 55.57; Н 5.76; N 3.81.

Диметил-2-((транс-4-гідрокси-1,1-діоксидотетрагідротіофен-3-іл)аміно)фумарат 4.83. Вихід 0.14 г (37%), т.пл. 113-116°C. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , 400 МГц), δ , м.ч.: 3.02 м (1H, H^{2b}), 3.55 м (2H, H^{5b,2a}), 3.63 с (3H, CH₃), 3.76-3.83 (5H, H^{5a,3}, CH₃), 4.31 м (1H, H⁴), 5.06 с (1H, =CH), 5.96 с (1H, OH), 8.15 с (1H, NH). Мас-спектр, m/z : 294.2 [M⁺+H⁺]. Знайдено, %: С 41.23; Н 5.25; N 4.86. C₁₀H₁₅NO₇S. Обчислено, %: С 40.95; Н 5.16; N 4.78.

Синтез амідів 4.73, 4.84, 4.85. До розчину 0.2 г (1.3 ммоль) аміноспирту **3.135a** в дихлорметані (у випадку сполуки **3.135b** в ацетонітрилі) додавали 0.38 г (2.6 ммоль) діетилноксалау та кип'ятили протягом 8 годин. Продукти виділяли дробною кристалізацією.

Етил-2-((цис-3-гідрокси-1,1-діоксидотетрагідротіофен-4-іл)аміно-2-оксоацетат 4.73. Вихід 0.17 г (52%), т.пл. 125-128°C (з розкл.). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , 500 МГц), δ , м.ч.: 1.26 т (3H, CH₃, J 7.0 Гц), 3.14-3.21 (2H, H^{5b,2b}), 3.24-3.29 (1H, H^{5a}), 3.34-3.40 (1H, H^{2a}), 3.54 м (1H, H⁴), 4.26 кв (2H, CH₂), 4.50 м (2H, H³), 6.01 с (1H, OH), 8.86 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 МГц), δ , м.ч.: 13.8 (CH₃CH₂), 50.7 (C⁴), 51.1 (C⁵), 60.2 (C²), 62.3 (CH₃CH₂), 68.1 (C³), 157.3 (C=O), 161.5 (C=O). Мас-спектр, m/z : 252.1 [M⁺+H⁺]. Знайдено, %: С 38.40; Н 5.58; N 5.76. C₈H₁₃NO₆S. Обчислено, %: С 38.24; Н 5.22; N 5.57.

N¹,N²-біс(транс-3-гідрокси-1,1-діоксидотетрагідротіофен-4-іл)оксаламід 4.84. Вихід 0.12 г (53%), т.пл. 285-290°C. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , 500 МГц), δ , м.ч.: 3.04 м (2H, H^{5b,5'b}), 3.19-3.39 (4H, H^{2b,2'b,5a,5'a}), 3.53 м (2H,

H^{2a,2'a}), 3.65 (2H, H^{4,4'}), 4.32 м (1H, H³), 4.45 м (1H, H^{3'}), 5.90 уш.с (2H, 2×OH), 9.10 уш.с (2H, 2×NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆, 125 МГц), δ, м.ч.: 52.9 (C⁴), 54.2 (C⁵), 57.6 (C²), 69.5 (C³), 159.5 (C=O). Знайдено, %: С 33.92; Н 4.76; N 8.01. C₁₀H₁₆N₂O₈S₂. Обчислено, %: С 33.70; Н 4.53; N 7.86.

Етил-2-((транс-3-гідрокси-1,1-діоксидотетрагідротіофен-4-іл)аміно-2-оксоацетат 4.85. Вихід 0.10 г (31%), маслоподібна речовина. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆, 500 МГц), δ, м.ч.: 1.27 т (3H, CH₃, *J* 7.0 Гц), 3.05 д.д (1H, H^{5b}, *J* 13.0 Гц, *J* 7.2 Гц), 3.17 д.д (1H, H^{2b}, *J* 13.2 Гц, *J* 8.0 Гц), 3.55 д.д (1H, H^{5a}, *J* 13.0 Гц, *J* 7.2 Гц), 3.63 д.д (1H, H^{2a}, *J* 13.2 Гц, *J* 8.0 Гц), 4.25 д (2H, CH₂, *J* 7.0 Гц), 4.35 м (1H, H⁴), 4.43 м (2H, H³), 9.14 м (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆, 125 МГц), δ, м.ч.: 13.9 (CH₃CH₂), 53.3 (C⁴), 54.4 (C⁵), 57.6 (C²), 62.3 (CH₃CH₂), 69.7 (C³), 157.1 (C=O), 160.2 (C=O). Мас-спектр, *m/z*: 252.0 [M*+H⁺]. Знайдено, %: С 38.40; Н 5.58; N 5.76. C₈H₁₃NO₆S. Обчислено, %: С 38.24; Н 5.22; N 5.57.

N1,N2-біс(цис-3-гідрокси-1,1-діоксидотетрагідротіофен-4-іл)оксаламід 4.74. До розчину 0.2 г (1.3 ммоль) *цис*-аміноспирту **3.1356** в ацетонітрилі додавали 0.72 мл (0.53 г, 5.2 ммоль) триетиламіну та 0.008 г (0.065 ммоль, 0.05 екв.) 4-диметиламінопіридину. При 0°C (крижана баня) та перемішуванні додавали по краплях 0.17 мл (1.95 ммоль) оксалілхлориду. Поступово нагрівали реакційну суміш до кімнатної температури і перемішували годину. Реакційну масу упарювали, залишок перекристалізовували з етанолу. Вихід 0.15 г (32%), т.пл. 208-210°C (з розкл.). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆, 500 МГц), δ, м.ч.: 3.14-3.21 (4H, H^{5b,5'b,2b,2'b}), 3.24-3.29 (2H, H^{5a,5'a}), 3.34-3.40 (2H, H^{2a,2'a}), 3.46-3.56 (2H, H^{4,4'}), 4.46-4.51 (2H, H^{3,3'}), 8.71 уш.с (2H, 2×NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆, 125 МГц), δ, м.ч.: 49.9 (C⁴), 51.3 (C⁵), 60.0 (C²), 67.2 (C³), 160.4 (C=O). Мас-спектр, *m/z*: 355.0 [M*-H⁺]. Знайдено, %: С 33.92; Н 4.76; N 8.01. C₁₀H₁₆N₂O₈S₂. Обчислено, %: С 33.70; Н 4.53; N 7.86.

цис-4-Амінотетрагідротіофен-1,1-діоксид-3-сульфо кислота 4.76 (за методом [332]). До 0.50 г (3.3 ммоль) *цис*-аміноспирту **3.1356** в 15 мл безводного тетрагідрофурану додавали при активному перемішуванні 0.22 мл (3.3 ммоль) хлорсульфонової кислоти. Реакційну суміш нагрівали протягом 12

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

3-Аміно-2,3-дигідротіофен-1,1-діоксид 4.77 (гідрохлорид). Суміш 0.46 г (2 ммоль) солі **4.76** та 10 мл (~12.5 ммоль) 5%-го розчину гідроксиду натрію перемішували протягом 24 годин. Реакційну масу екстрагували дихлорметаном (4×50 мл), об'єднаний органічний шар висушували сульфатом натрію та концентрували у вакуумі до густого масла. Після обробки останнього 3 мл 1М HCl у 2-пропанолі, кристалічний продукт відфільтровували. Вихід гідрохлориду 0.29 г (85%), т.пл. 235-240°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 400 МГц), δ , м.ч.: 3.34 д.д (H^{2a} , 1H, J 13.8 Гц, 4.7 Гц), 3.75 д.д (H^{2b} , 1H, J 13.9 Гц, 8.1 Гц), 4.74 с (H^3 , 1H), 6.99 д (H^5 , 1H, J 6.4 Гц), 7.43 д (H^4 , 1H, J 5.2 Гц), 9.03 с (3H, NH_3^+). Знайдено, %: С 28.42; Н 4.61; N 8.00. $\text{C}_4\text{H}_8\text{ClNO}_2\text{S}$. Обчислено, %: С 28.32; Н 4.75; N 8.26.

N-(1,1-Діоксид-2,3-дигідро-3-тієніл)-4-метилфеніл сульфонамід 4.78 (за методом [333]). До розчину 0.40 г (2.65 ммоль) *цис*-аміноспирту **3.1356** в 50 мл ацетонітрилу додавали 1.10 г (5.83 ммоль) тозилхлориду, 1.46 г (10.6 ммоль) поташу, 0.065 г (0.53 ммоль) DMAP і опромінювали мікрохвилями (5 хвилин, 300 Вт). Осад солей відфільтровували, фільтрат упарювали та очищували на колонці (силікагель, етилацетат-гексан, 1:1). Вихід 0.13 г (17%), т.пл. 168-172°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.ч.: 2.49 с (3H, CH_3), 3.34 д.д (1H, H^{2b} , J 13.2 Гц, 8.3 Гц), 3.53 д.д (1H, H^{2a} , J 13.3 Гц, 6.4 Гц), 5.57 с (1H, H^3), 6.51 д (1H, H^5 , J 6.7 Гц), 6.69 д (1H, H^4 , J 4.2 Гц), 7.40 д (2H, H^{Ar} , J 8.1 Гц), 7.93 д (2H, H^{Ar} , J 8.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 125 МГц), δ , м.ч.: 21.9 (CH_3), 52.7 (C^3), 57.7 (C^2), 128.5 (C^{Ar}), 130.3 (C^{Ar}), 132.6 (C^5), 138.6 (C^4), 144.8 (C^{Ar}), 146.3 (C^{Ar}). Знайдено, %: С 46.22; Н 4.77; N 4.99. $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}_2$. Обчислено, %: С 45.98; Н 4.56; N 4.87.

транс-4-[(Трифенілфосфоріліден)аміно]-3-гідрокси-

тетрагідротіофен-1,1-діоксид 4.91 (методику взято з [465]). До розчину 1.95 г (11 ммоль) азидоспирту **4.86** в ацетонітрилі при кімнатній температурі та перемішуванні додавали порціями 2.88 г (11 ммоль) трифенілфосфіну. Через добу уворений осад відфільтровували і висушували. Вихід 3.20 г (71%), т.пл. 154-156°C. ІЧ спектр, cm^{-1} : 3435, 1745, 1438, 1307, 1222, 1124, 752, 694. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 400 МГц), δ , м.ч.: 2.63 д (1H, H^{5b} , J 12.4 Гц), 2.88 д (1H, H^{2b} , J 12.8 Гц), 3.09 д.д (1H, H^{5a} , J 12.4 Гц, J 4.6 Гц), 3.60 д.д (1H, H^{2a} , J 12.8 Гц, J 4.9 Гц), 3.85 м (1H, H^3), 4.13 м (1H, H^4), 5.51 м (1H, OH), 7.52-7.67 (15H, $3\times\text{Ph}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$, 100 МГц), δ , м.ч.: 57.4 (C^2), 59.3 (C^5), 59.7 (C^3), 76.2 (C^4), 128.7 (C^{Ar}), 128.8 (C^{Ar}), 131.7 (C^{Ar}), 132.0 (C^{Ar}), 132.1 (C^{Ar}). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{від.}}$, %): [M^*+H^+] 412 (<1), 303 (45.4), 278 (36), 262 (11.9), 77 (100), 113 (0.5). HRMS спектр, m/z : знайдено 412.11375 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; обчислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{PS}$ 412.11363. Знайдено, %: С 64.45; Н 5.70; N 3.56. $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{PS}$. Обчислено, %: С 64.22; Н 5.39; N 3.40.

Диметил-1-(транс-3-гідрокси-1,1-діоксидотетрагідро-4-тієніл)-

1H-1,2,3-триазол-4,5-дикарбоксилат 4.87 (методику взято з [466]). Суміш 0.20 г (1.13 ммоль) азидоспирту **4.86** і 0.17 мл (1.36 ммоль) диметилацетилендикарбоксилату у 8 мл води нагрівали на водяній бані (50°C) протягом 6 год при перемішуванні. Осад продукту відфільтровували. Вихід 0.13 г (37%), т.пл. 140-142°C. ІЧ спектр, cm^{-1} : 3406, 1720, 1301, 1138, 1110, 769. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 400 МГц), δ , м.ч.: 3.29 д.д (1H, H^{5b} , J 9.1 Гц, 4.6 Гц), 3.82 м (1H, H^{5a}), 3.83 м (1H, H^{2b}), 3.89 с (3H, CH_3), 3.95 с (3H, CH_3), 4.04 м (1H, H^{2a}), 4.83 м (1H, H^4), 5.52 кв (1H, H^3 , J 8.5 Гц), 6.34 д (1H, OH, J 5.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$, 100 МГц), δ , м.ч.: 52.74 (CH_3), 53.75 (CH_3), 55.11 (C^5), 57.00 (C^2), 62.05 (C^3), 70.84 (C^4), 131.32 ($=\text{C}$), 139.11 ($=\text{C}$), 158.20 ($\text{C}=\text{O}$), 160.11 ($\text{C}=\text{O}$). Мас-спектр, m/z : 320.1 [M^*+H^+]. Знайдено, %: С 37.96; Н 4.51; N 12.40. $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$. Обчислено, %: С 37.62; Н 4.10; N 12.16.

Взаємодія кетосульфонів 4.93, 4.101 з аміноспиртами. Синтез спіросполук 4.98-4.100 та єнамів 4.102, 4.103 (загальна методика). До суміші 0.30 г (2 ммоль) кетосульфону **4.93** або **4.101** [448, 447] та 0.24 г (2

ммоль) безводного сульфату магнію в 30 мл сухого толуену додавали 3 ммоль відповідного аміноспирту та кип'ятили одержану суміш протягом 12-40 годин. Толуеновий розчин фільтрували гарячим у іншу колбу, сульфат магнію промивали киплячим етилацетатом та концентрували одержаний фільтрат у вакуумі. Продукти перекристалізовували із етанолу або етилацетату.

4-Метил-1-окса-7-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-7,7-діоксид 4.98. Вихід 0.23 г (56%), т.пл. 114-116°C (етилацетат), R_f 0.09 (етилацетат). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , 500 МГц), δ , м.ч.: 1.50 д (1H, H^{10a} , $^2J_{10a,b}$ 13.2 Гц), 1.74 м (1H, H^{10b}), 1.94 м (2H, H^9), 2.30 с (3H, NCH_3), 2.89-3.01 м (5H, $\text{H}^{3,6a,8}$), 3.27 д (1H, H^{6b} , $^2J_{6a,b}$ 13.7 Гц), 3.77 м (2H, H^2). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 МГц), δ , м.ч.: 18.48 (C^9), 30.17 (C^{10}), 34.72 (NCH_3), 50.48 (C^3), 51.28 (C^8), 55.11 (C^6), 63.22 (C^2), 93.93 (C^5). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.ч.: 1.62 т.д (1H, H^{10a} , J 13.2 Гц, 3.5 Гц), 1.76 д (1H, H^{10b} , J 13.2 Гц), 2.08 м (1H, H^{9a}), 2.29 м (1H, H^{9b}), 2.41 с (3H, NCH_3), 2.87 т.д (1H, H^{6a} , J 13.2 Гц, 3.5 Гц), 2.96-3.13 м (5H, $\text{H}^{3,6b,8}$), 3.97 м (2H, H^2). Знайдено, %: С 46.99; Н 7.51; N 6.59. $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$. Обчислено, %: С 46.81; Н 7.37; N 6.82.

4-Бензил-1-окса-7-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-7,7-діоксид 4.99. Вихід 0.42 г (75%), т.пл. 124-126°C (етанол), R_f 0.66 (етилацетат). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , 400 МГц), δ , м.ч.: 1.65 д (1H, H^{10a} , $^2J_{10a,b}$ 12.8 Гц), 1.88 м (1H, H^{10b}), 2.00 м (2H, H^9), 2.75 м (2H, H^3), 3.05 м (2H, H^8), 3.11 д (1H, H^{6a} , $^2J_{6a,b}$ 13.9 Гц), 3.43 д (1H, H^{6b} , $^2J_{6a,b}$ 13.9 Гц), 3.68 д (1H, $\text{C}\underline{\text{H}}\text{HPh}$, $^2J_{\text{H,H}}$ 13.3 Гц), 3.75 д (1H, $\text{C}\underline{\text{H}}\underline{\text{H}}\text{Ph}$, $^2J_{\text{H,H}}$ 13.3 Гц), 3.80 м (2H, H^2), 7.25 м (1H, $\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.32 м (4H, $\text{H}_{\text{аром.}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 МГц), δ , м.ч.: 18.50 (C^9), 30.72 (C^{10}), 48.46 (C^3), 50.52 (C^8), 51.84 ($\text{C}\underline{\text{H}}_2\text{Ph}$), 55.50 (C^6), 63.58 (C^2), 93.91 (C^5), 126.90 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 128.08 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 128.27 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 139.31 ($\text{C}_{\text{аром.}}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.ч.: 1.67 т.д (1H, H^{10a} , J 13.3 Гц, 3.6 Гц), 1.89 д (1H, H^{10b} , J 13.2 Гц), 2.09 д.т (1H, H^{9a} , J 14.9 Гц, 3.9 Гц), 2.35 м (1H, H^{9b}), 2.81-2.89 (3H, $\text{H}^{6a,3}$), 3.10-3.17 (3H, $\text{H}^{6b,8}$), 3.67 д (1H, $\text{C}\underline{\text{H}}\text{HPh}$, $^2J_{\text{H,H}}$ 12.9 Гц), 3.72 д (1H, $\text{C}\underline{\text{H}}\underline{\text{H}}\text{Ph}$, $^2J_{\text{H,H}}$ 12.9 Гц), 3.97 м (2H, H^2), 7.24-7.34 м (5H, $\text{H}_{\text{аром.}}$). HRMS спектр, m/z : знайдено 304.0973 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; обчислено

для $C_{14}H_{19}NNaO_3S$ 304.0978. Знайдено, %: С 59.98; Н 6.99; N 4.90. $C_{14}H_{19}NO_3S$. Обчислено, %: С 59.76; Н 6.81; N 4.98.

4-Бензил-1-окса-8-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-8,8-діоксид 4.100. Вихід 0.40 г (71%), т.пл. 131-133°C (етанол), R_f 0.83 (етилацетат). Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6 , 400 МГц), δ , м.ч.: 1.95 д (2H, $H^{6a,10a}$, J 12.9 Гц), 2.20 т (2H, $H^{6b,10b}$, J 13.2 Гц), 2.81 т (2H, H^3 , J 6.5 Гц), 3.11 д (2H, $H^{7a,9a}$, J 12.5 Гц), 3.22 т (2H, $H^{7b,9b}$, J 13.2 Гц), 3.67 с (2H, CH_2Ph), 3.82 т (2H, H^2 , J 6.5 Гц), 7.25 м (1H, $H_{аром.}$), 7.33 м (4H, $H_{аром.}$). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 МГц), δ , м.ч.: 30.18 ($C^{6,10}$), 48.37 (C^3), 49.35 ($C^{7,9}$), 52.04 (CH_2Ph), 63.37 (C^2), 91.18 (C^5), 126.92 ($C_{аром.}$), 128.21 ($2C_{аром.}$), 139.17 ($C_{аром.}$). Знайдено, %: С 59.61; Н 6.93; N 5.25. $C_{14}H_{19}NO_3S$. Обчислено, %: С 59.76; Н 6.81; N 4.98.

5-((2-Гідроксиетил)аміно)-3,4-дигідро-2H-тіопіран-1,1-діоксид 4.102. Вихід 0.30 г (80%), маслоподібна речовина, R_f старт (етилацетат). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3340, 1588, 1550, 1255, 1310, 1105. Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6 , 500 МГц), δ , м.ч.: 2.09 м (2H, H^3), 2.30 м (2H, H^4), 2.89 м (2H, $NHCH_2$), 3.01 м (2H, CH_2OH), 3.49 м (2H, H^2), 4.70 уш.с (1H, OH), 4.87 с (1H, H^6), 6.29 м (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 МГц), δ , м.ч.: 19.39 (C^3), 27.18 (C^4), 44.89 ($NHCH_2$), 50.36 (C^2), 58.55 (CH_2OH), 91.25 (C^6), 153.40 (C^5). Знайдено, %: С 44.19; Н 7.02; N 7.13. $C_7H_{13}NO_3S$. Обчислено, %: С 43.96; Н 6.85; N 7.32.

5-(2-(Гідроксиметил)піролідин-1-іл)-3,4-дигідро-2H-тіопіран-1,1-діоксид 4.103. Вихід 0.22 г (48%), маслоподібна речовина, R_f старт (етилацетат). Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6 , 400 МГц), δ , м.ч.: 1.74-1.91 м (4H, $H^{8,9}$), 2.14 м (2H, H^3), 2.44-2.58 м (2H, H^4), 2.97 м (2H, H^2), 3.05 м (1H, H^{10}), 3.15 м (2H, H^7), 3.36 м (2H, H^{11}), 3.64 уш.с (1H, OH), 4.82 с (1H, H^6). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 МГц), δ , м.ч.: 19.45 (C^3), 21.99 (C^8), 26.11 (C^9), 27.46 (C^4), 47.62 (C^7), 49.29 (C^{10}), 49.69 (C^2), 59.72 ($C^{11}H_2-OH$), 93.13 (C^6), 152.31 (C^5). Знайдено, %: С 52.29; Н 7.19; N 5.93. $C_{10}H_{17}NO_3S$. Обчислено, %: С 51.93; Н 7.41; N 6.06.

Синтез аміноспиртів 4.106, 4.107 відновленням спірооксазолідинів (загальна методика). До розчину 0.14 г (0.5 ммоль) бензильного похідного **4.99** або **4.100** в 20 мл метанолу додавали 0.02 г 5%-го паладію на вугіллі та

гідрували газоподібним воднем при атмосферному тиску та активному перемішуванні. Через 8 годин каталізатор відфільтровували, фільтрат упарювали у вакуумі до твердого залишку та обробляли метилтретбутиловим етером (5 мл), кристалічний продукт відфільтровували.

3-((2-Гідроксиетил)аміно)тетрагідро-2H-тіопіран-1,1-діоксид 4.106.

Вихід 0.085 г (88%), т.пл. 152-154°C, R_f 0.06 (етилацетат). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3491, 3356, 1307, 1292, 1106. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , 500 МГц), δ , м.ч.: 1.26 д (1H, H^{4a} , $^2J_{4a,b}$ 11.2 Гц), 1.72 м (1H, H^{4b}), 1.90 д (1H, H^{5a} , $^2J_{5a,b}$ 11.9 Гц), 1.99 д (1H, H^{5b} , $^2J_{5a,b}$ 11.9 Гц), 2.20 уш.с (1H, NH), 2.58 м (2H, H^6), 2.82 м (1H, H^{2a}), 2.89 м (1H, H^{2b}), 2.97 м (2H, NHCH_2), 3.25 м (1H, H^3), 3.41 м (2H, CH_2OH), 4.47 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 МГц), δ , м.ч.: 20.69 (C^5), 30.25 (C^4), 48.25 (C^3), 50.08 (NHCH_2), 54.42 (C^6), 56.05 (C^2), 60.64 (CH_2OH). Мас-спектр, m/z : 194.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Знайдено, %: С 43.18; Н 7.83; N 7.09. $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$. Обчислено, %: С 43.50; Н 7.82; N 7.25.

4-((2-Гідроксиетил)аміно)тетрагідро-2H-тіопіран-1,1-діоксид 4.107.

Вихід 0.080 г (83%), т.пл. 147-149°C, R_f 0.05 (етилацетат). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , 500 МГц), δ , м.ч.: 2.01-2.25 м (5H, $\text{H}^{3,5}$, NH), 2.63-2.75 м (4H, $\text{H}^{2,6}$), 2.91 м (2H, NHCH_2), 3.19 м (1H, H^4), 3.35 м (2H, CH_2OH), 4.52 уш.с (1H, OH). Мас-спектр, m/z : 194.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Знайдено, %: С 43.71; Н 7.92; N 7.00. $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$. Обчислено, %: С 43.50; Н 7.82; N 7.25.

Загальна методика синтезу 5-гідроксиметил-1,3-оксазолідин-2-онів

4.110-4.112. До розчину 3 ммоль аміну **3.1**, **3.2**, **3.5** в 30 мл метанолу додавали 1.39 г (15 ммоль) епіхлоргідрину, 2.07 г (15 ммоль) карбонату калію і 1.52 г (15 ммоль) триетиламіну. Реакційну суміш кип'ятили протягом 20 годин. Осад карбонату відфільтровували, фільтрат випарювали і розчиняли в 15 мл етилацетату. Органічний шар промивали 15 мл насиченого розчину хлориду натрію і висушували безводним сульфатом магнію. Розчинник видаляли у вакуумі, одержане масло очищали колонковою хроматографією (силікагель, елюент – хлороформ-метанол, 10:1).

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

оксазолідин-2-он 4.110. Вихід 0.42 г (63%), маслоподібна речовина. ІЧ спектр, cm^{-1} : 3429, 3053, 1740, 1107, 722. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 300 МГц), δ , м.ч.: 0.46 д (1H, $\text{H}^{3'n}$, $^2\text{J}_{3'n,3'x}$ 8.4 Гц), 1.23 д (1H, $\text{H}^{7'a}$), 1.31 д (1H, $\text{H}^{7's}$, $^2\text{J}_{7'a,7's}$ 8.6 Гц), 1.79 м (1H, $\text{H}^{3'x}$), 2.02 м (1H, $\text{H}^{2'}$), 2.19-2.33 (2H, $\text{H}^{8'a,b}$), 2.73 уш.с (1H, $\text{H}^{1'}$), 2.77 м (1H, $\text{H}^{4'b}$), 2.82 уш.с (1H, $\text{H}^{4'}$), 3.34 м (1H, H^{4a}), 3.44 м (1H, CH_2OH), 3.57 м (1H, CH_2OH), 4.48 м (1H, H^5), 5.12 уш.с (1H, OH), 5.94 м (1H, H^6), 6.15 м (1H, H^5). Знайдено, %: С 64.83; Н 7.89; N 6.49. $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_3$. Обчислено, %: С 64.55; Н 7.67; N 6.27.

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

оксазолідин-2-он 4.111. Вихід 0.49 г (73%), маслоподібна речовина. ІЧ спектр, cm^{-1} : 3400, 3060, 1740, 1107, 714. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 300 МГц), δ , м.ч.: 1.10-1.35 м (4H, $\text{H}^{2'}$, $\text{H}^{3'x}$, $\text{H}^{7'a,s}$), 2.60-2.85 м (4H, $\text{H}^{1'}$, $\text{H}^{4'}$, $\text{H}^{8'a,b}$), 3.40-3.65 м (4H, 2H^4 , CH_2OH), 4.48 м (1H, H^5), 5.12 д (1H, OH), 6.09 м (2H, $\text{H}^{5'}$, H^6). Знайдено, %: С 64.76; Н 7.84; N 6.51. $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_3$. Обчислено, %: С 64.55; Н 7.67; N 6.27.

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

2-он 4.112. Вихід 0.21 г (29%), маслоподібна речовина. ІЧ спектр, cm^{-1} : 3450, 1736, 1112. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$, 300 МГц), δ , м.ч.: 0.55-3.30 м (15H, етилнорборнаний фрагмент), 3.40-3.55 м (4H, 2H^4 , CH_2OH), 4.47 м (1H, H^5), 5.12 м (1H, OH). Знайдено, %: С 65.61; Н 8.99; N 5.97. $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_3$. Обчислено, %: С 65.25; Н 8.85; N 5.85.

Синтез транс-2-етиніл-3-ізопропілоксирану 5.11 (усі стадії проводилися під позитивним тиском сухого аргону). **Перша стадія.** (E)-Етил-4-метилпент-2-єноат [467] (типову методику реакції Хорнера взято з [468]). До суміші 9.812 г (245 ммоль, 60%-й в парафіні) гідриду натрію в 150 мл бензену додавали 49.6 мл (250 ммоль) триетилфосфоноацетату (реагент Хорнера) та перемішували одержану суміш протягом 45 хвилин. Далі додавали розчин 20 мл (219 ммоль) ізобутиральдегіду в 150 мл бензену та активно перемішували реакційну масу при 70°C протягом 2.5 годин. Після охолодження масу вилили у 200 мл води та екстрагували продукт діетиловим етером (4×100 мл). Об'єднані органічні

шари промили солоною водою (100 мл) та висушили сульфатом натрію. Розчинник видаляли у вакуумі, продукт очищували вакуумною перегонкою, збираючи фракцію при 80-85°C (28 мм.рт.ст.). Вихід маслоподібного продукту 22.866 г (80%), R_f 0.50 (петролейний етер-діетиловий етер, 10:1). ІЧ спектр, cm^{-1} : 2964, 1717, 1652, 1299, 1264, 1188, 1164, 1036. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.ч.: 1.07 д (6H, J 6.5 Гц, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 1.30 т (3H, J 7.0 Гц, CH_3CH_2), 2.40-2.53 м (1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 4.19 кв (2H, J 7.0 Гц, CH_3CH_2), 5.77 д.д (1H, J 15.5 Гц, 1.5 Гц, $\text{CHC}=\text{O}$), 6.95 д.д (1H, J 15.5, 7.0 Гц, $i\text{-PrCH}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100 МГц), δ , м.ч.: 14.3 (CH_3CH_2), 21.2 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 30.9 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 60.5 (CH_3CH_2), 118.6 ($\text{CHC}=\text{O}$), 155.5 ($i\text{-PrCH}$), 168.2 ($\text{C}=\text{O}$). **Друга стадія. (E)-4-Метилпент-2-ен-1-ол** (типову методику взято з [269]). До 321.6 мл (1.0 М розчин у гексані, 321.6 ммоль) діізобутилалюмогідриду літію при 0°C поступово додавали 22.865 г (160.8 ммоль) (E)-етил-4-метилпент-2-єноату при активному перемішуванні та витримували реакційну суміш 24 години. Надлишок DIBAL розкладали поступовим додаванням 8 мл насиченого водного розчину сульфату натрію (0°C), потім додавали 200 мл гексану та 155 мл 10%-го водного розчину соляної кислоти, насичували реакційну масу кристалічним хлоридом натрію та екстрагували продукт діетиловим етером (3×700 мл). Об'єднані органічні шари промили солоною водою (1500 мл) та висушили сульфатом натрію. Розчинник видаляли у вакуумі, продукт очищували вакуумною перегонкою, збираючи фракцію при 80-85°C (28 мм.рт.ст.). Вихід маслоподібного продукту 16.10 г (чистота 90% за ЯМР ^1H), R_f 0.14 (петролейний етер-діетиловий етер, 5:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.ч.: 1.01 д (6H, J 7.0 Гц, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 1.25 т (1H, J 6.0 Гц, CH_2OH), 2.32 секст (1H, J 7.0 Гц, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 4.10 т (2H, J 6.0 Гц, CH_2OH), 5.61 д.т (1H, J 15.5 Гц, 6.0 Гц, CHCH_2), 5.68 д.д (1H, J 15.5 Гц, 6.0 Гц, $i\text{-PrCH}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100 МГц), δ , м.ч.: 22.2 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 30.7 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 63.9 (CH_2OH), 125.9 (CHCH_2), 140.4 ($i\text{-PrCH}$). **Третя стадія. транс-2,3-Епокси-4-метил-1-пентанол** [470] (типову методику окиснення алкенів МСРВА взято з [471]). До суміші 16.2 г (161.7 ммоль) (E)-4-метилпент-2-ен-1-олу в 670 мл 0.5 М водного розчину гідрокарбонату натрію додавали при

0°C та активному перемішуванні 46 г (~259 ммоль) 70-75%-ї кристалічної *m*-хлоропероксибензойної кислоти (MCPBA). Після повного додавання окисника реакційну масу перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, додавали 250 мл насиченого водного розчину тіосульфату натрію, осад відфільтровували, а фільтрат екстрагували дихлорметаном (3×500 мл). Об'єднані органічні шари висушили сульфатом натрію. Розчинник видаляли у вакуумі (40°C, 80 мм.рт.ст.), продукт очищували вакуумною перегонкою, збираючи фракцію при 90°C (80 мм.рт.ст.). Вихід маслоподібного продукту 11.935 г (71%), R_f 0.27 (петролейний етер-діетиловий етер, 1:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.ч.: 0.98 д (3H, J 7.0 Гц, $(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)\text{CH}$), 1.04 д (3H, J 7.0 Гц, $(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)\text{CH}$), 1.68 уш.с (1H, CH_2OH), 1.60 секст (1H, J 7.0 Гц, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 2.77 д.д (1H, J 7.0 Гц, 2.5 Гц, *i*-PrCH), 2.97-3.00 м (1H, CHCH_2OH), 3.64 д.д (1H, J 12.5 Гц, 4.5 Гц, $\text{CHH}'\text{OH}$), 3.93 д.д (1H, J 12.5 Гц, 2.5 Гц, $\text{CHH}'\text{OH}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100 МГц), δ , м.ч.: 18.3 ($(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)\text{CH}$), 19.0 ($(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)\text{CH}$), 30.0 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 57.4 (CHCH_2OH), 61.1 (*i*-PrCH), 61.8 (CH_2OH). **Четверта стадія. транс-3-Ізопропілоксиран-2-карбальдегід** [472] (типову методику окиснення за Сверном взято з [473]). Сухий диметилсульфоксид (18.47 г, 16.8 мл, 236.4 ммоль) поступово додавали до розчину 14.35 г (9.7 мл, 113.1 ммоль) оксалілхлориду в 50 мл дихлорметану при -78°C та перемішували 10 хвилин. Далі до реакційної суміші додавали 11.94 г (113 ммоль) *транс*-2,3-епокси-4-метил-1-пентанолу в 50 мл дихлорметану та витримували ще 15 хвилин при тій же температурі. Після додавання 52.01 г (71.6 мл, 514.0 ммоль) триетиламіну реакційній суміші дали поступово нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом 2 годин, додавали 300 мл води та екстрагували дихлорметаном (3×500 мл). Об'єднані органічні шари промивали солоною водою (2×300 мл) та висушували сульфатом натрію. Розчинник видаляли у вакуумі (30°C, 80 мм.рт.ст.). Вихід неочищеного продукту 10.80 г (92%). Подальшу очистку проводили колонковою хроматографією (петролейний етер-діетиловий етер, 9:1 → діетиловий етер, SiO_2 40-63 μm , 30×110 мм), вихід продукту 8.18 г (70%), жовте масло. **Зберігати при -20°C !** R_f 0.66 (петролейний

етер-діетиловий етер, 1:1). ІЧ спектр, cm^{-1} : 2948, 2925, 1730, 1469, 1368, 1051. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.ч.: 0.99 д (3H, J 7.0 Гц, $(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)\text{CH}$), 1.07 д (3H, J 7.0 Гц, $(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)\text{CH}$), 1.71 окт (1H, J 7.0 Гц, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 3.04 д-д (1H, J 6.5 Гц, 2.0 Гц, $i\text{-PrCH}$), 3.18 д-д (1H, J 6.3 Гц, 2.0 Гц, CHCHO), 9.02 д (1H, J 6.3 Гц, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100 МГц), δ , м.ч.: 18.2 ($(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)\text{CH}$), 19.0 ($(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)\text{CH}$), 30.1 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 58.3 (CHCHO), 61.9 ($i\text{-PrCH}$), 198.7 (CHO). **П'ята стадія. транс-2-Етиніл-3-ізопропілоксиран 5.11** [474] (типову методику гомологізації за Сайфертом-Гілбертом в модифікації Охіри-Бестмана взято з [475]). До суміші 3.20 г (28.1 ммоль) *транс*-3-ізопропілоксиран-2-карбальдегіду та 7.65 г (56.1 ммоль) карбонату калію в 280 мл сухого метанолу додавали 5.93 г (30.9 ммоль) диметил(1-діазо-2-оксопропіл)фосфонату (Ohira-Bestmann reagent) та перемішували суміш впродовж 4 годин. Після додавання 700 мл діетилового етеру реакційну масу промивали 10%-м водним розчином карбонату калію, органічний шар відділяли, висушували сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Подальшу очистку проводили колонковою хроматографією (петролейний етер-діетиловий етер, 20:1), вихід продукту 1.32 г (43%), жовте масло, R_f 0.66 (петролейний етер-діетиловий етер, 3:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.ч.: 0.97 д (3H, J 7.0 Гц, $(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)\text{CH}$), 1.00 д (3H, J 7.0 Гц, $(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)\text{CH}$), 1.46-1.59 м (1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 2.29 д (1H, J 2.0 Гц, CCH), 2.89 д-д (1H, J 7.0 Гц, 2.0 Гц, $i\text{-PrCH}$), 3.12 т (1H, J 2.0 Гц, $i\text{-PrCHCH}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100 МГц), δ , м.ч.: 18.0 ($(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)\text{CH}$), 18.6 ($(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)\text{CH}$), 30.3 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 44.8 ($i\text{-PrCHCH}$), 65.3 ($i\text{-PrCH}$), 71.7 (CCH), 80.7 (CCH).

транс-2-(Дейтеріо-етиніл)-3-ізопропілоксиран 5.10 (типову методику заміщення "кислих протонів" на дейтерій взято з [476]). Суміш 3.76 г (27.6 ммоль) карбонату калію та 2.03 г (18.4 ммоль) епоксиалкіну **5.11** в 42 мл ацетонітрилу перемішували протягом 30 хвилин і додали до неї 20 мл важкої води (D_2O). Через 5 годин перемішування до реакційної маси додали 100 мл ацетонітрилу та екстрагували продукт гексаном (5×250 мл). Об'єднані органічні шари висушували сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Вихід

продукту 1.50 г (73%), жовте масло, R_f 0.58 (петролейний етер-діетиловий етер, 3:1). ІЧ спектр, cm^{-1} : 2966, 2589, 1980, 1469. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.ч.: 0.98 д (3H, J 7.0 Гц, $(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)\text{CH}$), 1.01 д (3H, J 7.0 Гц, $(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)\text{CH}$), 1.47-1.60 м (1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 2.90 д.д (1H, J 7.0 Гц, 2.0 Гц, $i\text{-PrCH}$), 3.13 д (1H, J 2.0 Гц, DCCCH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100 МГц), δ , м.ч.: 18.0 ($(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)\text{CH}$), 18.6 ($(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)\text{CH}$), 30.3 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 43.8 (CCCD), 65.3 ($i\text{-PrCH}$), 71.4 т (J 38.5 Гц, CCD), 80.7 (CCD).

Синтез (4R,5S)-4-ізопропіл-6-метилен-3-окса-1-азабіцикло[3.1.0]-гексан-2-ону- d_1 5.9 (усі стадії проводились під позитивним тиском сухого аргону).

6-Дейтеріо-2-метилгекса-4,5-дієн-3-ол 5.12 (типову методику відновлення DIBAL-H взято з [477]). До розчину 1.45 г (13 ммоль) *транс*-2-(дейтеріо-етиніл)-3-ізопропілоксирану **5.10** в 100 мл дихлорметану при 0°C поступово додавали 32.6 мл діізобутилалюмінійгідриду (1М розчин у гексані, 2.5 екв.). Реакційну масу перемішували протягом 1 години і потім додали до неї насичений водний розчин сегнетової солі та додатково перемішували близько 8 годин до розділення шарів. Продукт екстрагували дихлорметаном, органічний шар відділяли, висушували сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Подальшу очистку проводили колонковою хроматографією (петролейний етер-діетиловий етер, 8:1), вихід продукту 0.78 г (53%), жовте масло, R_f 0.23 (петролейний етер-діетиловий етер, 3:1). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3409, 2957, 2924, 2854, 1953, 1464, 1379, 1261, 1024. Спектр ЯМР ^1H (C_6D_6 , 400 МГц), δ , м.ч.: 0.94 д (3H, J 7.0 Гц, $(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)\text{CH}$), 0.96 д (3H, J 7.0 Гц, $(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)\text{CH}$), 1.68-1.81 м (1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 1.80 уш.с (1H, CHON), 3.88-3.94 м (1H, CHON), 4.69-4.74 м (1H, $=\text{CHD}$), 5.19 т (1H, J 7.0 Гц, $=\text{CH}$). Спектр ЯМР ^{13}C (C_6D_6 , 100 МГц), δ , м.ч.: 17.9 ($(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)\text{CH}$), 18.3 ($(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)\text{CH}$), 34.6 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 74.8 (CHON), 76.5 т (J 35.5 Гц, $=\text{CHD}$), 93.7 ($=\text{CH}$), 207.7 ($=\text{C}=\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.ч.: 0.93 д (3H, J 7.0 Гц, $(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)\text{CH}$), 0.95 д (3H, J 7.0 Гц, $(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)\text{CH}$), 1.67 д (1H, J 4.2 Гц, CHON), 1.77 м (1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 3.94 м (1H, CHON), 4.85 м (1H, $=\text{CHD}$), 5.23 т (1H, J 6.7 Гц, $=\text{CH}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 125 МГц), δ ,

м.ч.: 17.9 ($(\underline{\text{C}}\text{H}_3)(\text{CH}_3)\text{CH}$), 18.2 ($(\text{CH}_3)(\underline{\text{C}}\text{H}_3)\text{CH}$), 34.4 ($(\text{CH}_3)_2\underline{\text{C}}\text{H}$), 74.7 ($\underline{\text{C}}\text{HOH}$), 77.3 т (J 25.8 Гц, $=\underline{\text{C}}\text{HD}$), 93.2 ($=\underline{\text{C}}\text{H}$), 207.5 ($=\underline{\text{C}}=$). HRMS (FI+), m/z : знайдено 113.0951; обчислено для $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{DO}$ (M^+) 113.0951.

6-Дейтеріо-2-метилгекса-4,5-дієн-3-іл карбамат 5.15 (типову методику синтезу карбаматів із спиртів взято з [478]). До розчину 210 мг (1.86 ммоль, 1.0 екв.) 6-дейтеріо-2-метилгекса-4,5-дієн-3-олу **5.12** в 5 мл дихлорметану при 0°C поступово додавали 420 мг (0.27 мл, 2.23 ммоль, 1.2 екв.) трихлороацетилізоціанату. Реакційну масу далі перемішували протягом 4 годин при кімнатній температурі та концентрували у вакуумі, додавали 5 мл метанолу та 26 мг (0.186 ммоль, 0.1 екв.) карбонату калію та додатково перемішували ще 4 години. Після видалення розчинника у вакуумі, подальшу очистку проводили колонковою хроматографією (петролейний етер-діетиловий етер, 10:1 → діетиловий етер, SiO_2 40-63 μm , 30×60 мм), вихід продукту 282 мг (97%), жовте масло, R_f 0.37 (петролейний етер-діетиловий етер, 1:1). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3471, 3350, 2965, 1956, 1700, 1598, 1371, 1329, 1041. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.ч.: 0.93 д (6H, J 7.0 Гц, $(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2\underline{\text{C}}\text{H}$), 1.89 секст (1H, J 7.0 Гц, $(\text{CH}_3)_2\underline{\text{C}}\text{H}$), 4.82 д (1H, J 5.5 Гц, $=\underline{\text{C}}\text{HD}$), 4.93 т (1H, J 7.0 Гц, $i\text{-Pr}\underline{\text{C}}\text{H}$), 5.04 уш.с (2H, NH_2), 5.13 кв (1H, J 7.0 Гц, $=\underline{\text{C}}\text{H}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100 МГц), δ , м.ч.: 17.9 ($(\underline{\text{C}}\text{H}_3)(\text{CH}_3)\text{CH}$), 18.0 ($(\text{CH}_3)(\underline{\text{C}}\text{H}_3)\text{CH}$), 32.4 ($(\text{CH}_3)_2\underline{\text{C}}\text{H}$), 76.5 т (J 25.5 Гц, $=\underline{\text{C}}\text{HD}$), 77.2 ($i\text{-Pr}\underline{\text{C}}\text{H}$), 89.3 ($=\underline{\text{C}}\text{H}$), 157.0 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$), 208.6 ($=\underline{\text{C}}=$). HRMS (FI+), m/z : знайдено 156.1014; обчислено для $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{DNO}_2$ (M^+) 156.1009.

2-Метилгекса-4,5-дієн-3-іл гідроксикарбамат- d_1 (типову методику синтезу гідроксикарбаматів із спиртів взято з [388]). До розчину 500 мг (4.42 ммоль) 6-дейтеріо-2-метилгекса-4,5-дієн-3-олу в 25 мл ацетонітрилу додавали 1.433 г (8.84 ммоль) N,N' -карбонілдіімідазолу та перемішували реакційну масу при кімнатній температурі протягом 24 годин. Далі додавали 1.203 г (17.67 ммоль) імідазолу та 1.535 г (22.09 ммоль) гідрохлориду гідроксиламіну і додатково перемішували реакційну суміш ще 24 години, тверді компоненти відфільтровували, а фільтрат концентрували у вакуумі та розподіляли залишок між 1М водним розчином соляної кислоти (12 мл) та 10 мл діетилового етеру.

Водну фазу додатково екстрагували діетиловим етером (3×50 мл) та промивали солоною водою (50 мл). Після висушування органічного шару сульфатом натрію та видалення розчинника у вакуумі, подальшу очистку проводили колонковою хроматографією (петролейний етер-діетиловий етер, 3:1→1:1, SiO₂ 40-63µm, 30×75 мм), вихід продукту 454 мг (60%, або 73% із розрахунку на частково виділений вихідний спирт, що не прореагував (перша фракція, 90 мг)), жовте масло, R_f 0.26 (петролейний етер-діетиловий етер, 1:1). ІЧ спектр, см⁻¹: 3301, 2965, 1956, 1717, 1469, 1387, 1261, 1112, 1024, 759. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц), δ, м.ч.: 0.94 д (6H, J 6.8 Гц (CH₃)₂CH), 1.93 секст (1H, J 6.8 Гц, (CH₃)₂CH), 4.84 д.д (1H, J 6.6 Гц, 1.1 Гц, C=CHD), 5.03 т.д (1H, J 6.9 Гц, 1.6 Гц, *i*-PrCH), 5.14 т (1H, J 6.9 Гц, CH=C=CHD), 6.77 уш.с (1H, OH), 7.21 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 125 МГц), δ, м.ч.: 18.07 ((CH₃)₂CH), 18.14 ((CH₃)₂CH), 32.5 ((CH₃)₂CH), 77.1 (=CHD), 79.0 (*i*-PrCH), 88.9 (CH=C=CHD), 159.1 (C=O), 209.1 (C=C=C). HRMS (ESI+), *m/z*: знайдено 195.0846; обчислено для C₈H₁₂DNNaO₃ (MNa⁺) 195.0850.

2-Метилгекса-4,5-дієн-3-іл тозилоксикарбамат-*d*₁ 5.14 (типову методику тозилування взято з [388]). До розчину 554 мг (3.22 ммоль) 2-метилгекса-4,5-дієн-3-іл гідроксикарбамату-*d*₁ та 329 мг (0.45 мл, 3.25 ммоль) триетиламіну в 30 мл сухого діетилового етеру додавали 619 мг (3.25 ммоль) тозилхлориду при 0°C та перемішуванні. Через 18 годин до реакційної маси додали ще 30 мл діетилового етеру та промили солоною водою (2×20 мл). Після висушування органічного шару сульфатом натрію та видалення розчинника у вакуумі, подальшу очистку проводили колонковою хроматографією (петролейний етер-діетиловий етер, 5:1 → діетиловий етер, SiO₂ 40-63µm, 30×70 мм), вихід продукту 893 мг (85%), R_f 0.50 (петролейний етер-діетиловий етер, 1:1). ІЧ спектр, см⁻¹: 3284, 2967, 1770, 1737, 1598, 1467, 1379, 1192, 1179, 1019, 742. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 400 МГц), δ, м.ч.: 0.82 д (3H, J 6.8 Гц, (CH₃)₂CH), 0.84 д (3H, J 6.8 Гц, (CH₃)₂CH), 1.80 окт (1H, J 6.8 Гц, (CH₃)₂CH), 2.46 с (3H, ArCH₃), 4.77 д (1H, J 6.0 Гц, C=CHD), 4.86-4.94 м (2H, =CH, OCH), 7.36 д (2H, J 8.2 Гц, H^{Ar}), 7.76 с (1H, NH), 7.88 д (2H, J 8.2 Гц, H^{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C

(CDCl₃, 100 МГц), δ , м.ч.: 17.8 ((CH₃)(CH₃)CH), 18.0 ((CH₃)(CH₃)CH), 21.9 (ArCH₃), 32.4 ((CH₃)(CH₃)CH), 76.8 (=CHD), 80.3 (*i*-PrCH), 88.2 (=CH), 129.8 (C^{Ar}), 129.9 (C^{Ar}), 130.5 (C^{Ar}), 146.2 (C^{Ar}), 155.0 (C=O), 209.1 (=C=). HRMS (ESI+), m/z : знайдено 349.0932; обчислено для C₁₅H₁₈DNNaO₅S (MNa⁺) 349.0939.

(4*R*,5*S*)-4-Ізопропіл-6-метилен-3-окса-1-азабіцикло[3.1.0]гексан-2-он-*d*₁ 5.9. До розчину 100 мг (0.306 ммоль) 2-метилгекса-4,5-дієн-3-іл тозиліоксикарбамату-*d*₁ 5.14 в 3 мл сухого ацетонітрилу додавали 6.8 мг (5 моль%) димеру ацетату родію Rh₂(OAc)₄ та 127 мг (0.919 ммоль) карбонату калію. Суміш активно перемішували при кімнатній температурі протягом 90 хвилин, тверді компоненти відфільтровували, промивали ацетонітрилом та концентрували у вакуумі одержаний фільтрат. Подальшу очистку проводили колонковою хроматографією (петролейний етер-діетиловий етер, 7:1, SiO₂ 40-63μm, 5×65 мм), вихід продукту 12 мг (25%), світло-жовте масло, R_f 0.49 (петролейний етер-діетиловий етер, 1:1). ІЧ спектр, см⁻¹: 2966, 1793, 1761, 1176, 1116, 1072, 1031. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц), δ , м.ч.: 1.02 д (3H, *J* 6.8 Гц, (CH₃)(CH₃)CH), 1.07 д (3H, *J* 6.8 Гц, (CH₃)(CH₃)CH), 1.81 д.д.т (1H, *J* 13.5 Гц, 9.4 Гц, 6.8 Гц, CH₃)₂CH), 3.62 д (1H, *J* 5.6 Гц, NCH), 4.35 д.д (1H, *J* 9.4 Гц, 5.6 Гц, *i*-PrCH), 5.16 с (1H, =CHD). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 100 МГц), δ , м.ч.: 17.5 ((CH₃)(CH₃)CH), 19.7 ((CH₃)(CH₃)CH), 32.1 ((CH₃)₂CH), 43.6 (NCH), 83.7 (*i*-PrCH), 91.2 т (*J* 25.5 Гц, =CHD), 130.2 (C=CHD), 162.8 (C=O). HRMS (FI+), m/z : знайдено 154.0847; обчислено для C₈H₁₀DNO₂ (M⁺) 154.0853.

N-Бензил-2-(1-гідрокси-2-метилпропіл)-3-метиленазиридин-1-карбоксамід 5.16. До розчину 13 мг (0.085 ммоль) (4*R*,5*S*)-4-ізопропіл-6-метилен-3-окса-1-азабіцикло[3.1.0]гексан-2-ону 5.6 (синтез наведено у [375]) в 1 мл дихлорометану додали 9 мг (0.0935 ммоль) бензиламіну, перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 2 діб та концентрували у вакуумі. Подальшу очистку проводили колонковою хроматографією (петролейний етер-діетиловий етер, 1:1, SiO₂ 40-63μm, 5×60 мм), вихід продукту 9 мг (45%), світло-жовте масло, R_f 0.67 (діетиловий етер). ІЧ спектр, см⁻¹: 3316, 2962, 1785,

1672, 1530, 1263, 1164, 840, 731, 698. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.ч.: 1.00 д (3H, J 2.8 Гц, CH_3), 1.04 д (3H, J 2.8 Гц, CH_3), 1.85 д (1H, J 3.4 Гц, OH), 1.89 м (1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.32 м (1H, CHN), 3.80 м (1H, CHO), 4.44 д (2H, $J_{\text{H,NH}}$ 5.9 Гц, CH_2Ph), 4.84 д.д (1H, J 2.7 Гц, 0.5 Гц, $=\text{CHH}$), 4.90 м (1H, $=\text{CHH}$), 5.58 т (1H, $J_{\text{H,NH}}$ 5.9 Гц, NH), 7.27-7.37 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100 МГц), δ , м.ч.: 17.6 (CH_3), 18.4 (CH_3), 32.4 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 43.8 (CHN), 45.1 (CH_2Ph), 72.8 (CHO), 85.1 ($=\text{CHH}$), 127.7 (C^{Ar}), 127.9 (C^{Ar}), 128.9 (C^{Ar}), 130.9 (C^{Ar}), 138.0 (C^{Ar}), 159.6 ($\text{C}=\text{O}$). HRMS (FI^+), m/z : знайдено 283.1408; обчислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{NaO}_2$ (MNa^+) 283.1417.

(4*S*,5*R*)-4-(Буга-1,3-дієн-2-іл)-5-ізопропілоксазолідин-2-он 5.7. До суміші 1.2 мг (0.0125 ммоль) йодиду купруму (I) в 1 мл абсолютного тетрагідрофурану додавали 0.25 мл (1.0М розчин у тетрагідрофурані, 0.25 ммоль) вінілмагнійброміду при температурі -50°C . Через 10 хвилин додали 19 мг (0.124 ммоль) **(4*R*,5*S*)-4-ізопропіл-6-метилен-3-окса-1-азабіцикло[3.1.0]гексан-2-ону 5.6** (синтез наведено у [375]) в 1 мл тетрагідрофурану. Суміш перемішували, повільно розігрівуючи її до -20°C (1 годину), потім при 0°C додали 1 мл концентрованого водного розчину хлористого амонію та перемішували ще 30 хвилин, повільно розігрівуючи суміш до кімнатної температури. Продукти реакції екстрагували діетиловим етером (3×20 мл), об'єднані органічні шари промивали солоною водою (15 мл), висушували сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Подальшу очистку проводили колонковою хроматографією (петролейний етер-діетиловий етер, 7:1 \rightarrow 1:1, SiO_2 40-63 μm , 5 \times 60 мм), вихід **(4*S*,5*R*)-4-(буга-1,3-дієн-2-іл)-5-ізопропілоксазолідин-2-ону 5.7** (друга фракція) 7 мг (30%), т.пл. 81°C , R_f 0.12 (петролейний етер-діетиловий етер, 1:1). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3266, 2362, 1745, 1403, 1249. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.ч.: 0.90 д (3H, J 6.8 Гц, CH_3), 1.01 д (3H, J 6.8 Гц, CH_3), 1.90 окт (1H, J 6.8 Гц, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4.45 д.д (1H, J 8.0 Гц, 6.8 Гц, CHO), 4.65 д (1H, J 8.0 Гц, CHN), 5.13 уш.с (1H, NH), 5.19 д (1H, J 11.3 Гц, $\text{CH}=\text{CHH}'$), 5.29 с (1H, $\text{C}=\text{CHH}$), 5.31 д (1H, J 17.5 Гц, $\text{CH}=\text{CHH}'$), 5.43 с (1H, $\text{C}=\text{CHH}'$), 6.38 д.д (1H, J 17.5 Гц, 11.3 Гц, $\text{CH}=\text{CH}_2$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 125 МГц), δ , м.ч.: 17.8, 19.8,

28.4, 57.1, 84.8, 115.5, 117.9, 135.9, 141.9, 159.3. HRMS (ESI+), m/z : знайдено 204.0997; обчислено для $C_{10}H_{15}NNaO_2$ (MNa^+) 204.0995. В якості *першої фракції* хроматографічного розділення суміші продуктів реакції виділено **5-(бут-3-ен-1-іл)-6-ізопропіл-4-метил-5,6-дигідро-2H-1,3-оксазін-2-он 5.8** у вигляді густої безбарвної рідини. Вихід 6 мг (22%), R_f 0.74 (петролейний етер-діетиловий етер, 1:1). ІЧ спектр, cm^{-1} : 2966, 1731, 1633, 1439, 1369, 1250, 1175, 984, 915. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, 500 МГц), δ , м.ч.: 1.02 д (3H, $CH(CH_3)CH_3$, J 6.9 Гц), 1.06 д (3H, $CH(CH_3)CH_3$, J 6.9 Гц), 1.81 д (1H, H^5 , J 5.7 Гц), 2.03 окт (1H, $CH(CH_3)_2$, J 6.9 Гц), 2.38 м (2H, CH_2CH_2 -Vinyl), 2.40 м (2H, CH_2CH_2 -Vinyl), 2.44 с (3H, C^4 - CH_3), 4.14 т (1H, H^6 , J 5.7 Гц), 5.01 д.д (1H, $-CH=CH$, J 10.4, 1.5 Гц), 5.06 д.д (1H, $-CH=CH$, J 17.2, 1.5 Гц), 5.82 м (1H, $-CH=CH$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 125 МГц), δ , м.ч.: 14.4 (C^4 - CH_3), 17.8 ($CH(CH_3)CH_3$), 18.7 ($CH(CH_3)CH_3$), 29.1 (CH_2CH_2 -Vinyl), 31.0 (C^5), 31.3 ($CH(CH_3)_2$), 33.8 (CH_2CH_2 -Vinyl), 81.2 (C^6), 115.7 ($-CH=CH_2$), 136.8 ($-CH=CH_2$), 170.8 ($C=N$), 172.7 ($C=O$). HRMS (ESI+), m/z : знайдено 232.1302; обчислено для $C_{12}H_{19}NNaO_2$ (MNa^+) 232.1308.

За цією ж методикою з **(4R,5S)-4-ізопропіл-6-метилен-3-окса-1-азабіцикло[3.1.0]гексан-2-ону- d_1 5.9** одержано сполуки **5.26** та **5.28**. Вихід **(4S,5R)-4-(бута-1,3-дієн-2-іл)-5-ізопропілоксазолідин-2-ону- d_1 5.26** (*друга фракція*) 7 мг (30%), маслоподібна сполука, R_f 0.12 (петролейний етер-діетиловий етер, 1:1). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3276, 2364, 1753, 1389, 1235, 1023. Спектр ЯМР 1H (C_6D_6 , 200 МГц), δ , м.ч.: 0.60 д (3H, J 6.7 Гц, CH_3), 0.90 д (3H, J 6.7 Гц, CH_3), 1.63 окт (1H, J 6.7 Гц, $CH(CH_3)_2$), 3.78 м (2H, $CHO+CHN$), 4.65 уш.с (1H, NH), 4.79 м (3H, $CH=CHN' + C=CDH + CH=CHN'$), 6.01 д.д (1H, J 17.7 Гц, 11.1 Гц, $CH=CH_2$). Спектр ЯМР 1H ($(CD_3)_2CO$, 500 МГц), δ , м.ч.: 0.89 д (3H, J 6.7 Гц, $(CH_3)(CH_3)CH$), 0.95 д (3H, J 6.7 Гц, $(CH_3)(CH_3)CH$), 1.85 окт (1H, J 6.7 Гц, $CH(CH_3)_2$), 4.48 д.д (1H, J 7.8 Гц, 6.5 Гц, CHO), 4.78 д (1H, J 8.0 Гц, CHN), 5.17 д (1H, J 11.2 Гц, $CH=CHN'$), 5.32 с (1H, $C=CDH$), 5.44 д (1H, J 17.7 Гц, $CH=CHN'$), 6.44 д.д (1H, J 17.8 Гц, 11.2 Гц, $CH=CH_2$), 6.68 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($(CD_3)_2CO$, 125 МГц), δ , м.ч.: 18.0 ($(CH_3)(CH_3)CH$), 20.3 ($(CH_3)(CH_3)CH$), 29.3 ($CH(CH_3)_2$), 57.5 (CHN), 84.2 (CHO), 115.5 ($CH=CHN'$),

117.5 т (J 24.5 Гц, C=C \underline{D} H), 137.5 (C \underline{H} =CH $_2$), 143.8 (H $_2$ C=CH-C=CHD), 159.5 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl $_3$, 400 МГц), δ , м.ч.: 0.90 д (3H, J 6.7 Гц, CH $_3$), 1.01 д (3H, J 6.7 Гц, CH $_3$), 1.90 окт (1H, J 6.7 Гц, C \underline{H} (CH $_3$) $_2$), 4.44 д.д (1H, J 7.9 Гц, 7.0 Гц, CHO), 4.64 д (1H, J 7.9 Гц, CHN), 4.98 уш.с (1H, NH), 5.19 д (1H, J 11.1 Гц, CH=C \underline{H} H'), 5.27 с (1H, C=C \underline{D} H), 5.31 д (1H, J 17.7 Гц, CH=C \underline{H} H'), 6.37 д.д (1H, J 17.7 Гц, 11.1 Гц, C \underline{H} =CH $_2$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl $_3$, 100 МГц), δ , м.ч.: 18.0 (CH $_3$), 19.9 (CH $_3$), 28.6 (C \underline{H} (CH $_3$) $_2$), 57.2 (CHN), 85.0 (CHO), 115.7 (CH=C \underline{H} H'), 117.8 (C=C \underline{D} H), 136.0 (C \underline{H} =CH $_2$), 142.0 (H $_2$ C=CH-C=CHD), 162.6 (C=O). HRMS (ESI+), m/z : знайдено 205.1052; обчислено для C $_{10}$ H $_{14}$ DNNaO $_2$ (MNa $^+$) 205.1058. В якості *першої фракції* хроматографічного розділення суміші продуктів реакції виділено **5-(бут-3-ен-1-іл)-6-ізопропіл-4-метил- d_1 -5,6-дигідро-2H-1,3-оксазін-2-он 5.28** у вигляді густої безбарвної рідини. Вихід 6 мг (22%), R_f 0.74 (петролейний етер-діетиловий етер, 1:1). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3080, 2965, 1772, 1730, 1642, 1469, 1418, 1370, 1251, 1175, 1106, 1002, 915. Спектр ЯМР ^1H (CDCl $_3$, 500 МГц), δ , м.ч.: 1.02 д (3H, CH(C \underline{H} $_3$)CH $_3$, J 6.8 Гц), 1.06 д (3H, CH(CH $_3$)C \underline{H} $_3$, J 6.8 Гц), 1.81 д (1H, H 5 , J 5.7 Гц), 2.03 окт (1H, C \underline{H} (CH $_3$) $_2$, J 6.8 Гц), 2.38 м (2H, C \underline{H}_2 CH $_2$ -Vinyl), 2.40 м (2H, CH $_2$ C \underline{H}_2 -Vinyl), 2.43 т (2H, C 4 -C \underline{H}_2 D, J 2.3 Гц), 4.14 т (1H, H 6 , J 5.7 Гц), 5.01 д.д (1H, -CH=C \underline{H} H, J 10.3, 1.5 Гц), 5.07 д.д (1H, -CH=C \underline{H} H, J 17.2, 1.5 Гц), 5.82 м (1H, -C \underline{H} =CHN). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl $_3$, 125 МГц), δ , м.ч.: 14.2 т (C 4 -C \underline{H}_2 D, J 20.2 Гц), 17.8 (CH(C \underline{H} $_3$)CH $_3$), 18.7 (CH(CH $_3$)C \underline{H} $_3$), 29.1 (C \underline{H}_2 CH $_2$ -Vinyl), 30.9 (C 5), 31.3 (C \underline{H} (CH $_3$) $_2$), 33.8 (CH $_2$ C \underline{H}_2 -Vinyl), 81.2 (C 6), 115.7 (-CH=C \underline{H}_2), 136.8 (-C \underline{H} =CH $_2$), 170.8 (C=N), 172.6 (C=O). HRMS (ESI+), m/z : знайдено 233.1361; обчислено для C $_{12}$ H $_{18}$ DNNaO $_2$ (MNa $^+$) 233.1371.

цис-5-Ізопропіл-4-(1-метилвініл)оксазолідин-2-он- d_1 5.27. До суміші 25 мг (0.13 ммоль) йодиду купруму (I) в 1 мл абсолютного тетрагідрофурану додавали 0.16 мл (1.6М розчин у діетиловому етері, 0.26 ммоль) метиллітію при температурі -20°C. Через 15 хвилин додали 20 мг (0.13 ммоль) (4R,5S)-4-ізопропіл-6-метилен-3-окса-1-азабіцикло[3.1.0]гексан-2-ону- d_1 **5.9** в 1 мл тетрагідрофурану. Суміш перемішували 30 хвилин, потім додали 3 мл

концентрованого водного розчину хлористого амонію та дали їй розігрітися до кімнатної температури. Продукт реакції екстрагували діетиловим етером (3×20 мл), об'єднані органічні шари промивали солоною водою (5 мл), висушували сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Подальшу очистку проводили перекристалізацією з невеликої кількості діетилового етеру. Вихід 17 мг (77%), R_f 0.20 (діетиловий етер), т.пл. 105-106°C. ІЧ спектр, cm^{-1} : 3244, 2985, 1745, 1722, 1468, 1386, 1375, 1220, 1075, 993, 860. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.ч.: 0.90 д та 1.08 д (6H, J 6.6 Гц, $\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 1.81 с (3H, CH_3), 1.87 окт (1H, J 6.6 Гц, $\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 4.21 д.д (1H, J 16.0 Гц, 7.0 Гц, CHO), 4.22 с (1H, CHN), 4.98 с (1H, $=\text{CDH}$), 5.15 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 125 МГц), δ , м.ч.: 18.5 ($\text{H}_3\text{C}-\text{C}=\text{CDH}$), 19.1 ($\underline{\text{CH}_3}$), 19.6 ($\underline{\text{CH}_3}$), 28.2 ($\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$), 61.7 ($\underline{\text{CHN}}$), 86.1 ($\underline{\text{CHO}}$), 117.1 т (J 24.2 Гц, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}=\underline{\text{CDH}}$), 141.1 ($\text{H}_3\text{C}-\underline{\text{C}}=\text{CDH}$), 159.7 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$). HRMS (ESI+), m/z : знайдено 193.1049; обчислено для $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{DNNaO}_2$ (MNa^+) 193.1058.

Синтез HEFS 5.29 з пропіоналя (всі стадії проводились під позитивним тиском сухого аргону). **Перша стадія.** Синтез 2-етил-3-етинілоксирану **5.32** проведено за методиками, які наведено вище і використано для одержання 2-ізопропіл-3-етинілоксирану **5.11**. Вихід 40% (з пропіоналя), R_f 0.90 (петролейний етер-діетиловий етер, 1:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.ч.: 1.05 т (3H, CH_3 , J 7.5 Гц), 1.61 м (2H, CH_2), 2.27 д (1H, CCH , J 2.1 Гц), 2.80 м (1H, $i\text{-PrCH}$), 3.10 т (1H, $i\text{-PrCHCH}$, J 2.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100 МГц), δ , м.ч.: 9.8 (CH_3), 25.6 (CH_2), 44.9 ($i\text{-PrCHCH}$), 65.5 ($i\text{-PrCH}$), 71.6 (CCH), 80.3 ($\underline{\text{CCH}}$). **Друга стадія.** **2-Етил-3-(окт-1-ін-1-іл)оксиран 5.31 за реакцією Соногашири.** До розчину 2 г (20.8 ммоль) епоксиду **5.32** у 50 мл сухого ацетонітрилу додавали 2.1 г (2.66 мл, 20.8 ммоль) триетиламіну, 0.20 г (1 ммоль) CuI та 0.73 г (1 ммоль) каталізатора $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, далі по краплях 4.41 г (20.8 ммоль) n -гексилйодиду (5 хв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин, тверді речовини відфільтровували через 1 см шар силікагелю, розчинник видаляли у вакуумі (баня 35-40°C). Очистка одержаного продукту на колонці з силікагелем (діетиловий етер-петролейний етер, 1:30→1:10, SiO_2 40-63 μm) приводить до 2-етил-3-(окт-1-ін-1-

іл)оксирану **5.31** у вигляді безбарвної рідини. Вихід 3.30 г (88%), R_f 0.15 (петролейний етер). ІЧ-спектр, cm^{-1} : 2960, 2929, 2240, 1460, 1240, 1156, 891, 865. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.ч.: 0.89 т (3Н, CH_3 , J 7.0 Гц), 0.99 т (3Н, CH_3 , J 7.0 Гц), 1.25-1.55 м (10Н), 2.19 м (2Н), 2.99 д.т (1Н, J 2.0 Гц, 5.0 Гц), 3.08 д (1Н, J 5.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100 МГц), δ , м.ч.: 14.1, 16.2, 19.0, 19.2, 23.4, 31.2, 34.0, 38.3, 46.0, 60.5, 77.0, 84.5. HRMS, m/z : знайдено 181.1585; обчислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) 181.1587. *Третя стадія. 3-Бromo-5-етил-2-гексилфуран 5.33.* До розчину 3.15 г (17.5 ммоль) 2-етил-3-(окт-1-ін-1-іл)оксирану **5.31** в 30 мл суміші діоксан-вода (1:1) додавали 3.74 г (21.0 ммоль) N-бромсукциніміду. Реакційну масу перемішували при кип'ятінні протягом 1 години. Після охолодження додавали 100 мл діетилового етеру, водний шар відділяли, а органічний промивали солоною водою (25 мл), висушували над сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Очистка одержаного продукту на колонці з силікагелем (діетиловий етер-петролейний етер, 1:100, SiO_2 40-63 μm , 30 \times 150 мм) приводить до 3-бromo-5-етил-2-гексилфурану у вигляді безбарвної рідини. Вихід 0.91 г (20%), R_f 0.85 (петролейний етер). ІЧ-спектр, cm^{-1} : 2939, 1606, 1576, 1462, 1379, 1322, 1220, 1061, 1000, 939, 720. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.ч.: 0.88 т (3Н, J 7.0 Гц, CH_3 гексильної групи), 1.19 т (3Н, J 7.6 Гц, CH_3 етильної групи), 1.25-1.35 м (6Н, 3 \times CH_2 гексильної групи), 1.56-1.64 м (2Н, CH_2 гексильної групи), 2.58 т (2Н, J 7.4 Гц, CH_2 гексильної групи), 2.58 кв.д (2Н, J 7.6 Гц, 0.9 Гц, CH_2 етильної групи), 5.93 т (1Н, J 0.9 Гц, H^{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100 МГц), δ , м.ч.: 12.1 (CH_3 етильної групи), 14.2 (CH_3 гексильної групи), 21.6 (CH_2 етильної групи), 22.7 (CH_2 гексильної групи), 26.2 (CH_2 гексильної групи), 28.0 (CH_2 гексильної групи), 28.8 (CH_2 гексильної групи), 31.6 (CH_2 гексильної групи), 95.9 (C^3), 107.8 (C^4), 151.3 (C^2), 156.2 (C^5). HRMS (FI^+), m/z : знайдено 258.0617, 260.0607; обчислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{BrO}$ (M^+) 258.0619, 260.0600. *Продукт повинен зберігатись без доступу світла та кисню при температурі мінус 20°C! Четверта стадія. 5-Етил-2-гексилфуран-3-сульфокислота (HEFS) 5.29.* До розчину 250 мг (0.97 ммоль) 3-бromo-5-етил-2-гексилфурану **5.33** в 2 мл абсолютного ТГФ, охолодженого

до -78°C , додавали 0.39 мл *n*-бутиллітію (2.5М в гексані, 0.97 ммоль) по краплинах протягом 1 хвилини. Одержаний літій-фуранат перемішували при -78°C 2 години і потім додали його до суспензії 135 мг (0.97 ммоль) $\text{SO}_3 \cdot \text{NMe}_3$ в 3 мл абсолютного тетрагідрофурану (5 хвилин). Реакційну суміш перемішували при -78°C ще 2 години і дуже повільно розігріли до 0°C за період в 14 годин, потім додали 50 мл води і 50 мл діетилового етеру. 3-Бromo-5-етил-2-гексилфуран **5.33**, який не прореагував, екстрагували діетиловим етером (3×50 мл), екстракт висушували сульфатом натрію та випаровували у вакуумі (25°C , 3 мм.рт.ст.). При цьому виділено 94 мг (38%) вихідної сполуки **5.33**. Водний шар випаровували (40°C , 10 мм.рт.ст.) до утворення жовтого твердого залишку (~ 250 мг). Продукт промивали ацетонітрилом з декантацією (4×4 мл) для очищення від комплексу $\text{SO}_3 \cdot \text{NMe}_3$, при цьому виділено літієву сіль «HEFS» масою 50 мг (31%), т.пл. $>360^{\circ}\text{C}$ (добре розчинна у воді, нерозчинна в ацетонітрилі, диметилсульфоксиді та диметилкетоні), R_f старт (діетиловий етер). ІЧ-спектр, cm^{-1} : 3459, 1613, 1421, 1098, 1007, 634, 610. Спектр ЯМР ^1H (D_2O , 200 МГц), δ , м.ч.: 0.82 м (3H, CH_3 гексильної групи), 1.10-1.33 м (7H, CH_3 етильної групи + $2 \times \text{CH}_2$ гексильної групи), 1.55 м (2H, CH_2 гексильної групи), 2.13 м (2H, CH_2 гексильної групи), 2.56 м (2H, CH_2 гексильної групи), 2.83 м (2H, CH_2 етильної групи), 6.13 с (1H, H^4). HRMS (негативні іони), m/z : знайдено 259.1002; обчислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{S}^- [(\text{M}-\text{H}^+)^-]$ 259.1010. Для одержання 5-етил-2-гексилфуран-3-сульфо кислоти «HEFS» **5.29** її літієву сіль пропускали через іонообмінну смолу за стандартною процедурою. ІЧ-спектр, cm^{-1} : 3425, 1369. Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD , 400 МГц), δ , м.ч.: 0.90 т (3H, J 7.5 Гц), 1.20 т (3H, J 7.5 Гц), 1.26–1.40 м (6H), 1.65 кв (2H, J 7.5 Гц), 2.57 кв.д (2H, J 7.5 Гц, 1.0 Гц), 2.87 т (2H, J 7.5 Гц), 6.14 т (1H, J 1.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3OD , 100 МГц), δ , м.ч.: 12.5, 14.4, 22.0, 23.7, 27.6, 29.4, 30.1, 32.8, 105.3, 126.3, 154.8, 156.0. HRMS (негативні іони), m/z : знайдено 259.1009; обчислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{S}^- [(\text{M}-\text{H}^+)^-]$ 259.1010.

Синтез HEFS 5.29 з гептаналю (усі реакції проведено під позитивним тиском сухого аргону). *Перша стадія. Нон-1-ін-3-ол.* В 250 мл колбу додали

50 мл абсолютного тетрагідрофурану та охолодили розчин до 0°C, додали розчин 66 мл етинілмагнійброміду (0.5 М в ТГФ, 33 ммоль), через 10 хвилин поступово додавали 3.42 г (4.19 мл, 30 ммоль) гептаналю-1. Одержану реакційну суміш перемішували протягом 1 години при 0°C, дали нагрітися до 20°C і перемішували 12 годин. До охолодженої (0°C) суміші додали 35 мл насиченого водного розчину хлориду амонію та 10 мл води, продукт екстрагували діетиловим етером (3×75 мл). Екстракт відфільтровували через силікагель (1 см шар), висушували сульфатом натрію та випаровували у вакуумі (30°C, 20 мм.рт.ст.). Очистка одержаного продукту на колонці з силікагелем (діетиловий етер-петролейний етер, 1:10→1:4, SiO₂ 40-63µm, 30×120 мм) приводить до 3.36 г (80%) нон-1-ін-3-олу у вигляді безбарвної рідини, R_f 0.42 (діетиловий етер-петролейний етер, 1:3). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 400 МГц), δ, м.ч.: 0.88 т (3H, CH₃), 1.25-1.36 м (6H, 3×CH₂), 1.42-1.49 м (2H, CH₂), 1.65-1.78 м (2H, CH₂), 1.85 уш.с (1H, OH), 2.46 д (1H, J 2.1 Гц, C≡CH), 4.37 кв (1H, CHOH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 100 МГц), δ, м.ч.: 14.2 (C⁹, CH₃), 22.7 (C⁸, CH₂), 25.1 (C⁷, CH₂), 29.0 (C⁶, CH₂), 31.9 (C⁵, CH₂), 37.8 (C⁴, CH₂), 62.5 (C³, CHOH), 73.0 (C¹, -C≡CH), 85.2 (C², -C≡CH). *Друга стадія. 6-Гідроксидодец-4-ін-3-он.* До розчину 1.317 г (9.39 ммоль) нон-1-ін-3-олу в 20 мл абсолютного тетрагідрофурану, охолодженого до -78°C, додавали по краплинах 8.02 мл *n*-бутиллітію (2.5М в гексані, 20.06 ммоль) протягом 10 хвилин. Реакційну масу розігріли до 0°C і перемішували 1 годину, знову охолодили до -60°C і додали 1.00 г (8.54 ммоль) *N*-метокси-*N*-метилпропіонаміду в розчині абсолютного диметилсульфоксиду в (10 мл) протягом 10 хвилин. Одержану гетерогенну реакційну масу перемішували та повільно нагрівали до 0°C (4 години), додали 40 мл 1М HCl та екстрагували продукт діетиловим етером (3×100 мл). Об'єднані органічні шари промивали солоною водою, висушували сульфатом натрію та випаровували у вакуумі (25°C, 3 мм.рт.ст.). Очистка одержаного продукту на колонці з силікагелем (діетиловий етер-петролейний етер, 1:8→1:1, SiO₂ 40-63µm, 30×100 мм) приводить до 6-гідроксидодец-4-ін-3-ону у вигляді безбарвної рідини (0.496 г, 30%, друга фракція) та 0.527 г вихідного нон-1-ін-3-олу (40%, перша

фракція). R_f 0.57 (діетиловий етер-петролейний етер, 1:1). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3402, 2928, 2209, 1677, 1459, 1164, 1049. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.ч.: 0.88 т (3H, J 6.8 Гц, $\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$), 1.14 т (3H, J 7.4 Гц, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.24-1.36 м (6H, $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.41-1.49 м (2H, $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.71-1.81 м (2H, $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.13 д (1H, J 5.7 Гц, OH), 2.59 кв (2H, J 7.4 Гц, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.52 кв (1H, J 6.4 Гц, $\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100 МГц), δ , м.ч.: 8.0 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$), 14.2 ($\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$), 22.7 ($\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 25.1 ($\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 29.0 ($\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 31.8 ($\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 37.1 ($\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 38.9 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$), 62.4 ($\text{CH}(\text{OH})$), 83.5 ($\text{C}^4\equiv\text{C}^5$), 92.4 ($\text{C}^4\equiv\text{C}^5$), 188.5 ($\text{C}(\text{O})$). HRMS (FI^+), m/z : знайдено 219.1361; обчислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{NaO}_2$ (MNa^+) 219.1356. **Третя стадія. 3-Бromo-5-етил-2-гексилфуран 5.33.** До розчину 510 мг (2.60 ммоль) 6-гідроксидодец-4-ін-3-ону в 10 мл толуену додавали водний 4.4М розчин бромоводневої кислоти (5.9 мл, 26 ммоль) та нагрівали реакційну суміш при перемішуванні та температурі 65°C протягом 12 годин. Після охолодження продукт екстрагували діетиловим етером (3×50 мл), органічні шари промивали солоною водою, висушували сульфатом натрію та випаровували у вакуумі (25°C, 3 мм.рт.ст.). Очистка одержаного продукту на колонці з силікагелем (петролейний етер, SiO_2 40-63 μm , 30×100 мм) приводить до продукту **5.33** у вигляді безбарвної рідини (580 мг, 79%). **Продукт повинен зберігатись без доступу світла та кисню при температурі мінус 20°C!** Фізико-хімічні константи та параметри ІЧ- та ЯМР спектрів сполуки **5.33** наведено вище. **Четверта стадія. 5-Етил-2-гексилфуран-3-сульфокислота (HEFS) 5.29.** Синтез проведено аналогічно четвертій стадії вищенаведеного синтезу HEFS **5.29** із пропіоналя.

2-Бром-5-етилфуран 5.39 (синтез проводили у атмосфері сухого аргону). До розчину 2.269 г (2.5 мл, 23.6 ммоль) 2-етилфурану (придбано в Aldrich) в 20 мл абсолютного тетрагідрофурану додавали розчин 9.4 мл *n*-бутиллітію (2.5М в гексані, 23.6 ммоль) при -78°C по краплях протягом 20 хвилин. Реакційну масу

нагріли до -10°C за 2-х годинний період та знову охолодили до -78°C . До реакційної маси додали попередньо охолоджений до 0°C розчин 6.750 г (23.6 ммоль) 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (DBDMH) в 35 мл абсолютного тетрагідрофурану (5 хв.). Одержану гетерогенну реакційну суміш залишили перемішуватись на 12 годин, далі розбавили 100 мл насиченого водного розчину хлориду натрію та екстрагували продукт петролейним етером (т.кип. $30-40^{\circ}\text{C}$) (3×150 мл). Органічний шар висушували сульфатом натрію та концентрували у вакуумі (25°C , 70 мм.рт.ст.). Очистка одержаного продукту флеш-хроматографією (елюент петролейний етер) на силікагелі дає цільовий продукт **5.39** у вигляді прозорої безбарвної рідини (2.217 г, 54%). R_f 0.76 (петролейний етер). ІЧ спектр, cm^{-1} : 2975, 1598, 1510, 1202, 1128, 1006, 972, 932, 776. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.ч.: 1.22 т (3H, J 7.6 Гц, CH_3), 2.63 кв.д (2H, J 7.6 Гц, 1.0 Гц, CH_2), 5.96 д.т (1H, J 3.2 Гц, 1.0 Гц, H^{Ar}), 6.18 д (1H, J 3.2 Гц, H^{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100 МГц), δ , м.ч.: 12.1 (CH_3), 21.7 (CH_2), 106.9 (C^4), 111.7 (C^3), 119.1 (C^2), 160.0 (C^5). HRMS, m/z : знайдено 173.9678, 175.9661; обчислено для $\text{C}_6\text{H}_7\text{BrO}$ (M^+) 173.9680, 175.9660. **Продукт нестабільний і повинен зберігатись не довше 3-4 тижнів без доступу світла та кисню при температурі мінус 20°C !**

Методики *in vivo* та *in vitro* біологічних випробувань

Вивчення видів нейротропної активності, проведене на білих безпорідних лабораторних мишах, включало визначення гострої токсичності, оцінку анальгетичної дії, протисудомної дії, антигіпоксичної та транквілізуючої активності, в ряді випадків – протизапальної дії. Досліди з вивчення **гострої токсичності** проводили на дорослих білих мишах обох статей масою 20-30 г. Досліджувану речовину вводили внутрішньоочеревинно у вигляді 1%-го розчину (або суспензії) з використанням солубілізатора ТВІН-40. Випробовували чотири зростаючі дози препарату. Стан тварин контролювали протягом двох тижнів. Результати експериментів обробляли за методом найменших квадратів (метод Litchfield, Wilcoxon (1949 р.) в модифікації В.Б.

Прозоровського (1962 р.) [479]. Гостра токсичність представлена у вигляді параметра LD₅₀ (середньосмертельна доза, мг/кг) (табл. 6.1).

Вивчення **анальгетичної активності** проводили при визначенні порога болю методом термічного роздратування ("hot plate" – гарячої пластини) при 55 °С. Критерієм больової чутливості є перші ознаки оборонної реакції тварини – облизування задніх кінцівок [480, 481]. Проведено зіставлення даних дослідної групи (внутрішньоочеревинне уведення випробуваних сполук у дозі 1/10 LD₅₀) з контролем (уведення аналогічного об'єму ізотонічного 0,9%-го розчину хлориду натрію).

Протисудомну активність вивчали за тестом коразолових судом. Тетраметилентетразол (коразол) вводили внутрішньоочеревинно в дозі 100 мг/кг (у вигляді 10%-ного ампульного розчину). Піддослідним тваринам за 30 хвилин до уведення коразолу вводили тим же способом досліджувану речовину (у вигляді суспензії на ТВІН-40) в дозі, рівній 1/10 LD₅₀. Контрольним тваринам вводили ізотонічний розчин хлориду натрію на ТВІН-40 [481].

Вивчення **антигіпоксичної дії** проводили на моделі нормобаричної артеріально-гіпоксичної гіпоксії в замкнутому просторі об'ємом 125 мл [481]. Піддослідним тваринам за півгодини до експерименту вводили внутрішньоочеревинно досліджуваний препарат у дозі 1/10 LD₅₀, контрольним – ізотонічний розчин хлориду натрію в тому ж об'ємі. До обох розчинів додавали ТВІН-40.

Депримуючу (транквілізуючу) дію препаратів на центральну нервову систему вивчали за тестом збільшення тривалості барбітурового сну, викликаного гексеналом. Гексенал вводили внутрішньочеревно в дозі 60 мг/кг. Піддослідні тварини отримували за 30 хвилин до гексеналу внутрішньоочеревинно ін'єкцію досліджуваного препарату, а контрольним тваринам вводили ізотонічний розчин хлориду натрію тим же шляхом і в тому ж об'ємі. В обох випадках додавали ТВІН-40 [481].

Протизапальну дію сполук вивчали на моделі керрагенінового набряку на білих мишах. Досліджуваний препарат піддослідні тварини отримували за 30

хвилин до керрагеніну, який вводився субплантарно в стопу однієї з нижніх кінцівок тварини. За різницею мас між здоровою і набряклого лапою оцінювали антиексудативні властивості досліджуваних сполук [482, 483].

Результати скринінгу на види нейротропної активності нових сполук наведені в табл. 6.1. Активність сполук виражена у відсотках по відношенню до контролю. Знак «+» означає зростання, а знак «-» – зменшення ефекту. Імовірність помилки $P < 0.05$.

Developmental Therapeutic Program (DTP), яку засновано американським Національним інститутом раку (National Cancer Institute, NCI, США) має метою дослідження зразків нових речовин з усього світу на протиракову активність за програмою «NCI-60 DTP Human Tumor Cell Line Screen». Методологію та експериментальні методики дослідження протиракової активності нових речовин на 60-ти лініях ракових клітин людини докладно представлено на офіційній веб-сторінці програми DTP за посиланням <http://dtp.nci.nih.gov/branches/btb/ivclsp.html>

Методи вивчення протимікробних властивостей нових сполук.

Чутливість мікроорганізмів до потенційно протимікробних сполук визначали відповідно до відомих методик [484]. Під час досліджень готували ряд двократних серійних розведень препарату в бульйоні Мюлер-Хінтона у об'ємом 1 мл, після чого додавали в кожную пробірку по 0.1 мл мікробної зависі (10⁶ м.к./мл). Мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) визначали за відсутності видимого росту в пробірці з мінімальною концентрацією препарату, мінімальну бактерицидну / фунгіцидну концентрацію (МБК/МФК) – за відсутності росту на агарі після висіву з прозорих пробірок. Як розчинник для сполук у дослідженнях використовували диметилсульфоксид, вихідні розчини доводили до концентрації 1 мг/мл. Для первинного скринінгового дослідження синтезованих речовин застосовано еталонні тест-культури як грампозитивних, так і грамнегативних бактерій, що належать до різних за морфофізіологічними властивостями клінічно значущих груп збудників інфекційних захворювань. У якості набору стандартних тест-штамів взято *Staphylococcus aureus* ATCC

25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* ATCC 885-653. Усі тест-штами одержано з бактеріологічної лабораторії ДУ «Запорізький обласний лабораторний Центр державної санітарно-епідеміологічної служби України». У якості контролю протимікробної активності сполук відносно досліджуваних штамів мікроорганізмів застосовано субстанцію відомого антибактеріального препарату триметоприм.

Методика *in silico* досліджень комбінаторної бібліотеки сполук. Для проведення аналізу зв'язування комбінаторної бібліотеки сполук було використано рецептор-орієнтований віртуальний скринінг. Докінг проводився в АТФ зв'язувальні сайти протеїнкіназ СК2 (код бази даних RCSB 3NSZ - 1.30Å) та FGFR1 (код бази даних RCSB 3GQI – 2.50Å), за допомогою програми Autodock4. Препроцесинг та обробка результатів велась за допомогою програми MGL Tools. Взяті для докінгу структури є кіназними доменами в активному стані. Ранжування лігандів проводилось за енергією зв'язування з кіназним доменом. Для цього використовували скорингову функцію програми Autodock4, яка оцінює вільну енергію зв'язування ліганда з рецептором в ккал/моль, менші значення відповідають більш сильним інгібіторам. Проведено визначення наявності водневих зв'язків між лігандом та кіназами; а також оцінка водневих зв'язків з консервативними залишками лізину, аспарагіну та глутаміну, що характеризує більшість інгібіторів протеїнкіназ. Проведено візуальну оцінку ліганда в сайті зв'язування з метою вилучення сполук, що мають нереалістичне положення в сайті зв'язування АТФ.

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-епоксисульфолан, 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 гліцидилювання 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 $\text{NHC}(\text{O})$). 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-ілметиламіну при взаємодії 2,4-динітрофенілгліцидилового етеру з біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметиламіном обумовлено додатковою стабілізацією відповідного σ -комплексу Мейзенгеймера ($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$) 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 етерами, 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-

епоксипіролідинів), проходить через 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).

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, ацетилендикарбонової 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 -діонових 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 оксазагетероцикли 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 *віц*-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 введення електроноакцепторних замісників у бензольне кільце, сприяє збільшенню вмісту циклічних (1,3-оксазолідинових) форм;

(г) найефективнішим реагентом для перетворення сульфоланвмісних *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(ен)вмісними амінами та поташем є методом синтезу нових похідних 5-(гідроксиметил)оксазолідин-2-ону – структурних аналогів

природного цитокінового модулятора Цитоксазону та антидепресанта Толоксатону.

10. Алкінілепоксиди є ключовими вихідними речовинами для синтезу мічених дейтерієм оксазолідин-2-он-метиленазиридинів. Реакції вільного нуклеофільного заміщення біциклічних метиленазиридинів під дією вінілмагнійброміду та диметилкупрату літію відбуваються у відповідності до стереохімії $S_NV\pi$ механізму і приводять до 4-вініл замічених 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Reymond J.-L. The Chemical Space Project / J.-L. Reymond // *Acc. Chem. Res.* – 2015. – Vol. 48, № 3. – P. 722–730.
2. The Purchasable Chemical Space: A Detailed Picture / X. Lucas, B.A. Grüning, S. Bleher, S. Günther // *J. Chem. Inf. Model.* – 2015. – Vol. 55, № 5. – P. 915–924.
3. Polycyclic Cage Structures as Lipophilic Scaffolds for Neuroactive Drugs / J. Joubert, W. J. Geldenhuys, C. J. Van der Schyf et al. // *ChemMedChem.* – 2012. – Vol. 7, № 3. – P. 375–384.
4. Касьян Л.И. Оксазагетероциклы на основе аминоспиртов, эпоксидов и азиридинов / Л.И. Касьян, В.А. Пальчиков, А.В. Токарь. – Днепропетровск : Изд-во Днепропетр. нац. ун-та, 2012. – 644 с.
5. 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. Atta-ur-Rahman, *FRS*) / O. Zhurakovskiy, V. Palchykov. – Bentham Science Pub. – 2018. – Vol. 9. – P. 147–248.
6. Bergmeier S.C. The Synthesis of Vicinal Amino Alcohols / S.C. Bergmeier // *Tetrahedron.* – 2000. – Vol. 56, № 17. – P. 2561–2576.
7. Lait S.M. 1,3-Aminoalcohols and Their Derivatives in Asymmetric Organic Synthesis / S.M. Lait, D.A. Rankic, B.A. Keay // *Chem. Rev.* – 2007. – Vol. 107, № 3. – P. 767–796.
8. Kinetic resolution of amino alcohol derivatives with a chiral nucleophilic catalyst: access to enantiopure cyclic cis-amino alcohols / T. Kawabata, K. Yamamoto, Y. Momose et al. // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* – 2001. – № 24. – P. 2700–2701.
9. An efficient approach to the asymmetric total synthesis of (–)-anisodine / J. Chang, W. Xie, L. Wang et al. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 41, № 3. – P. 397–400.
10. Kim D.-I. Synthesis and Pharmacology of Site Specific Cocaine Abuse Treatment Agents: 8-Substituted Isotropane (3-Azabicyclo[3.2.1]octane) Dopamine Uptake

- Inhibitors / D.-I. Kim, M.M. Schweri, H.M. Deutsch // J. Med. Chem. – 2003. – Vol. 46, № 8. – P. 1456–1464.
11. Structure-activity relationship comparison of (*S*)-2 β -substituted 3 α -(bis[4-fluorophenyl]methoxy)tropanes and (*R*)-2 β -substituted 3 β -(3,4-dichlorophenyl)tropanes at the dopamine transporter / M.-F. Zou, T. Kopajtic, J.L. Katz, A.H. Newman // J. Med. Chem. – 2003. – Vol. 46, № 14. – P. 2908–2916.
12. Synthesis and monoamine transporter affinity of 3'-analogs of 2- β -carbomethoxy-3- β -(4'-iodophenyl)tropane (β -CIT) / F. Bois, R.M. Baldwin, N.S. Kula et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2004. – Vol. 14, № 9. – P. 2117–2120.
13. Murr B.L. High π -route reactivity in the tropene system. Absence of a nitrogen acceleration effect / B.L. Murr, B.J. Parkhill, A. Nickon // Tetrahedron. – 1992. – Vol. 48, № 23. – P. 4845–4862.
14. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – Изд. 14, Т. 1,2. – М. : Новая волна, 2002. – Т. 1. – 608 с., – Т. 2. – 539 с.
15. Швайка Ол. Основи синтезу лікарських речовин та їх проміжних продуктів / Ол. Швайка. – Донецьк : Норд Комп'ютер, 2004. – 551 с.
16. Klingler F.D. Asymmetric Hydrogenation of Prochiral Amino Ketones to Amino Alcohols for Pharmaceutical Use / F.D. Klingler // Acc. Chem. Res. – 2007. – Vol. 40, № 12. – P. 1367–1376.
17. Regio- and stereoselective synthesis of 2-amino-1-hydroxy-2-aryl ethylphosphonic esters / H.-J. Cristau, J.-L. Pirat, M. Drag, P. Kafarski // Tetrahedron Lett. – 2000. – Vol. 41, № 50. – P. 9781–9785.
18. (1*S*)-1-[(4*R*)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-hydroxyethylammonium benzoate, a versatile building block for chiral 2-aminoalkanols: concise synthesis and application to nelfinavir, a potent HIV-protease inhibitor / T. Inaba, Y. Yamada, H. Abe et al. // J. Org. Chem. – 2000. – Vol. 65, № 6. – P. 1623–1628.
19. The synthesis of novel HIV-protease inhibitors via silica gel assisted addition of amines to epoxides / F. Bennett, N.M. Patel, V.M. Girijavallabhan, A.K. Ganguly // Synlett. – 1993. – № 9. – P. 703–704.

20. Aminodiols HIV Protease Inhibitors. 1. Design, Synthesis and Preliminary SAR / J.C. Barrish, E. Gordon, M. Alam et al. // *J. Med. Chem.* – 1994. – Vol. 37, № 12. – P. 1758–1768.
21. Stereo-structures of reaction products of thymidine epoxides with amines and L-amino acid ethyl esters / T. Narayama, R. Yanada, M. Tanaka et al. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1988. – № 9. – P. 2555–2562.
22. Дрюк В.Г. Оксираны – синтез и биологическая активность / В.Г. Дрюк, В.Г. Карцев, М.А. Войцеховская. – М. : Богородский печатник, 1999. – 527 с.
23. Касьян Л.И. Реакции алициклических эпоксидных соединений с азотсодержащими нуклеофильными реагентами / Л.И. Касьян, С.И. Оковитый, А.О. Касьян // *Журн. орган. химии.* – 2004. – Т. 40, № 1. – С. 11–42.
24. Алициклические эпоксидные соединения. Реакционная способность / Л.И. Касьян, А.О. Касьян, С.И. Оковитый, И.Н. Тарабара // Днепропетровск : Изд-во Днепропетр. нац. ун-та, 2003. – 516 с.
25. Aziridines and Epoxides in Organic Synthesis / Ed. A.K. Yudin. – Weinheim, Germany : Wiley-VCH, 2006. – 492 p.
26. Métro T.-X. Highly Enantioselective Synthesis of Linear β -Amino Alcohols / T.X. Métro, D.G. Pardo, J. Cossy // *Chem. Eur. J.* – 2009. – Vol. 15, № 5. – P. 1064–1070.
27. Karjalainen O.K. Diastereoselective synthesis of vicinal amino alcohols / O.K. Karjalainen, A.M.P. Koskinen // *Org. Biomol. Chem.* – 2012. – Vol. 10, № 22. – P. 4311–4326.
28. Burchak O.N. Reductive cross-coupling reactions (RCCR) between C=N and C=O for β -amino alcohol synthesis / O.N. Burchak, S. Py // *Tetrahedron.* – 2009. – Vol. 65, № 36. – P. 7333–7356.
29. Lu P. Recent developments in regioselective ring opening of aziridines / P. Lu // *Tetrahedron.* – 2010. – Vol. 66, № 14. – P. 2549–2560.
30. Hu X.E. Nucleophilic ring opening of aziridines / X.E. Hu // *Tetrahedron.* – 2004. – Vol. 60, № 12. – P. 2701–2743.

31. Parker R.E. Mechanisms of Epoxide Reactions / R.E. Parker, N.S. Isaacs // Chem. Rev. – 1959. – Vol. 59, № 4. – P. 737–799.
32. Метанолиз 4-замещенных 1,2-эпоксициклогексанов. Изучение региохимии реакции с помощью квантово-химических расчетов / С.И. Оковитый, Р.Г. Гапонова, Е.Л. Платицина, Л.И. Касьян // Вопр. химии и хим. технологии. – 2001. – № 2. – С. 51–54.
33. Нуклеофильные реакции раскрытия и замыкания насыщенных гетероциклов / В.А. Бобылев, С.Г. Колдобский, Г.Ф. Терещенко, Б.Ф. Гидаспов // Химия гетероцикл. соед. – 1998. – № 9. – С. 1155–1168.
34. Omoto K. Theoretical study of activation of oxirane by bidentate acid / K. Omoto, H. Fujimoto // J. Org. Chem. – 2000. – Vol. 65, № 8. – P. 2464–2471.
35. Оковитый С.И. Квантово-химическое исследование механизмов трансформаций эпоксидных соединений / С.И. Оковитый, Л.И. Касьян // Вісн. Дніпропетровського ун-ту. Хімія. – 2002. – № 7. – С. 6–29.
36. Красуский К.А. О действии аммиака на окись пропилена и синтез диметилморфолина / К.А. Красуский // Журн. общ. химии. – 1936. – Т. 6, № 3. – С. 460–469.
37. Взаимодействие стереоизомерных 5-аминометилбицикло[2.2.1]гепт-2-енов с оксиранами / Л.И. Касьян, А.Е. Батог, А.О. Касьян и др. // Вопр. химии и хим. технологии. – 2000. – № 1. – С. 34–39.
38. Синтез новых тетразолсодержащих 1,2-аминоспиртов / С.В. Панталеенко, В.В. Петров, Ф.И. Ратнер, Т.В. Щетинина // Журн. орган. химии. – 1999. – Т. 35, № 3. – С. 479–480.
39. Lanier M. Nucleophilic ring opening of 3-F-alkyl 2,3-epoxypropanoates. Access to α,β -difunctional β -F-alkylpropanoates / M. Lanier, M. Le Blanc, R. Pastor // Tetrahedron. – 1996. – Vol. 52, № 46. – P. 14631–14640.
40. Lindström U.M. Aminolysis of Vinyl Epoxides as an Efficient Entry to N-H Vinylaziridines / U.M. Lindström, P. Somfai // Synthesis. – 1998. – № 1. – P. 109–117.

41. Касьян Л.И. Реакционная способность спирооксиранов / Л.И. Касьян, А.О. Касьян, И.Н. Тарабара // Журн. орган. химии. – 2001. – Т. 37, № 10. – С. 1430–1473.
42. Lin K.-S. Synthesis and C-11 labeling of three potent norepinephrine transporter selective ligands ((*R*)-nisoxetine, lortalamine, and oxaprotiline) for comparative PET studies in baboons / K.-S. Lin, Y.-S. Ding // Bioorg. Med. Chem. – 2005. – Vol. 13, № 15. – P. 4658–4666.
43. О взаимодействии *N*-(2,3-эпоксипропил)камфоримида с каркасными аминами / Л.И. Касьян, Л.И. Костенко, Е.А. Голодаева и др. // Вопр. химии и хим. технологии. – 2008. – № 2. – С. 16–21.
44. Rational design and synthesis of novel dibenzo[*b,d*]furan-1,2,3-triazole conjugates as potent inhibitors of *Mycobacterium tuberculosis* / T. Yempala, J.P. Sridevi, P. Yogeewari et al. // Eur. J. Med. Chem. – 2014. – Vol. 71. – P. 160–167.
45. Bicyclo[3.2.1]octenones as building blocks in natural products synthesis. 1. Formal synthesis of (±)-mussaenoside and (±)-8-epiloganin aglycons / L.F. Hsu, C.P. Chang, M.C. Li, N.C. Chang // J. Org. Chem. – 1993. – Vol. 58, № 17. – P. 4756–4757.
46. Серова Т.М. Синтез диазидогомадамантанов / Т.М. Серова, И.А. Азжеурова, А.И. Кузнецов // Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов : Междунар. конф. : тез. докл. – Москва, 2001. – Т. 2. – С. 272.
47. McKinney M.A. Ring expansions. I. Diazomethane and Tiffeneau-Demjanov ring expansions of norcamphor and dehydronorcamphor / M.A. McKinney, P.P. Patel // J. Org. Chem. – 1973. – Vol. 38, № 23. – P. 4059–4064.
48. Касьян Л.И. Напряжённость и реакционная способность эпоксинорборнанов (3-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октанов) / Л.И. Касьян // Журн. орган. химии. – 1999. – Т. 35, № 5. – С. 661–690.

49. Внутримолекулярная циклизация в реакциях бициклических диэпоксидов с диметиламином / Л.И. Касьян, Н.С. Зефирова, Н.В. Степанова и др. // Журн. орган. химии. – 1984. – Т. 20, № 10. – С. 2136–2139.
50. Kunz H. Die alkalische hydrolyse stereoisomerer acetylcholin-derivate / H. Kunz // J. Liebigs Ann. Chem. – 1975. – № 5. – P. 919–928.
51. Регио- и стереоселективность реакции эпоксидирования этилиденнорборнена / Л.И. Касьян, М.Ф. Галафеева, В.В. Коваленко, В.Г. Дрюк // Укр. хим. журн. – 1987. – Т. 53, № 9. – С. 960–963.
52. Гапонова Р.Г. Эпоксидные производные циклических диенов. Структура, спектры, реакционная способность : дисс. ... канд. хим. наук : 02.00.03 / Р.Г. Гапонова. – Д., 1996. – 159 с.
53. Касьян Л.И. Аминоспирты с каркасными фрагментами. Синтез, реакции и пути использования / Л.И. Касьян, В.А. Пальчиков // Журн. орган. химии. – 2010. – Т. 46, № 1. – С. 7–43.
54. Голиков А.Г. Методы стереонаправленного синтеза моноциклических и аннелированных *N*-гидроксиалкилпиперидинов / А.Г. Голиков, А.П. Кривенько, П.В. Решетов // Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов (под ред. В. Г. Карцева). – М. : IBS Press, 2003. – Т. 1. – С. 65–78.
55. Синтез и антиаритмическая активность гидрохлорида *N*-(2-гидроксиэтил)цитизина и 3-(2-гидроксиэтил)-1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ена / Р.Ю. Хисамутдинова, Н.Н. Ярмухамедов, С.Ф. Габдрахманова и др. // Хим.-фарм. журн. – 2004. – Т. 38, № 6. – С. 27–28.
56. *N*-Цитизинпроизводные 1-(2,3-эпоксипропил)индолов / А.А. Афонькин, А.В. Аникеев, М.Л. Кострикин, А.Е. Шумейко // Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов. Химия синтетических индольных систем (под ред. В.Г. Карцева). – М: IBS Press, 2004. – Т. 3. – С. 511.
57. Пат. 4406904 США. МПК А61К 31/485. Method of inhibiting luteinizing hormone secretion with 6,7-benzomorphan derivatives / H.B.A. Welle, M. Marko

- № 283084 ; заявл. 13.07.1981 ; опубл. 27.09.1983 // С. А. – 1984. – Vol. 100. – 68578.
58. Пат. 4425353 США. МПК А61К 31/445. Analgesic 5-oxygenated-6,7-benzomorphan derivatives / A. Akkerman, H.C.C.K.van Bakel, R.C.K. Smit – № 282799 ; заявл. 13.07.1981 ; опубл. 10.01.1984 // С. А. – 1984. – Vol. 100. – 210239.
59. Взаимодействие 4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ена с некоторыми электрофильными реагентами / Л.И. Касьян, И.Н. Тарабара, А.О. Касьян и др. // Вісн. Дніпропетровського ун-ту. Хімія. – 2001. – № 6. – С. 54–58.
60. Barz M. Ligands with cycloalkane backbones part 6; a series of chiral 2-pyrazolylcyclohexan-1-ols: synthesis, spectroscopic features and kinetic resolution / M. Barz, H. Glas, W.R. Thiel // Synthesis. – 1998. – № 9. – P. 1269–1273.
61. O-[2-Hydroxy-3-(dialkylamino)propyl]ethers of (+)-1,7,7-trimethyl bicyclo[2.2.1]heptan-2-one oxime (camphor oxime) with analgesic and antiarrhythmic activities / S. Schenone, O. Bruno, A. Ranise et al. // Il Farmaco. – 2000. – Vol. 55. – № 6-7. – P. 495–498.
62. Взаимодействие эпоксициклогексана с би- и полициклическими каркасными аминами / Л.И. Касьян, Е.А. Голодаева, А.О. Касьян и др. // Вісн. Дніпропетровського ун-ту. Хімія. – 2007. – № 10/2. – С. 48–54.
63. Взаимодействие *N*-(2,3-эпоксипропил)карбазола с бициклическими аминами / Л.И. Касьян, Е.А. Голодаева, М.И. Надтока, А.О. Касьян // Вісн. Дніпропетровського ун-ту. Хімія. – 2002. – № 7(2). – С. 41–49.
64. Взаимодействие *n*-нитрофенилоксирана с аминами, включающими бициклические каркасные фрагменты / А.О. Касьян, Е.А. Голодаева, А.В. Циганков, Л.И. Касьян // Журн. орган. химии. – 2002. – Т. 38, № 11. – С. 1661–1670.
65. Касьян Л.И. Синтез, спектры ЯМР ¹H, ¹³C и эпоксидирование производных 5-(2`-аминоэтил)бицикло[2.2.1]гепт-2-ена / Л.И. Касьян, И.Н. Тарабара, А.О. Касьян // Журн. орган. химии. – 2002. – Т. 38, № 1. – С. 29–35.

66. Синтез и реакционная способность аминов с несколькими каркасными фрагментами / Л.И. Касьян, Д.В. Карпенко, А.О. Касьян, А.К. Исаев // Журн. орган. химии. – 2005. – Т. 41, № 5. – С. 695–705.
67. Синтез и стереохимия производных экзо-4-аминометилтетрацикло-[6.2.1.1^{3,6}.0^{2,7}]додец-9-ена / А.О. Касьян, Е.А. Голодаева, О.В. Юзленко и др. // Журн. орган. химии. – 2003. – Т. 39, № 12. – С. 1796–1805.
68. Синтез, структура и производные эндо-4-аминометилтетрацикло-[6.2.1.1^{3,6}.0^{2,7}]додец-9-ена / Л.И. Касьян, Е.А. Голодаева, С.И. Оковитый и др. // Журн. орган. химии. – 2004. – Т. 40, № 8. – С. 1128–1139.
69. Структура и реакционная способность гидразида бицикло[2.2.1]гепт-2-ен-эндо-5,эндо-6-дикарбоновой (эндиковой) кислоты / Л.И. Касьян, И.Н. Тарабара, Я.С. Бондаренко и др. // Журн. орган. химии. – 2005. – Т. 41, № 8. – С. 1145–1154.
70. Reactions of Alkyl Azidoformates with Norbornylene / O.E. Edwards, J.W. Elder, M. Lesage, R.W. Retallack // Can. J. Chem. – 1975. – Vol. 53, № 7. – P. 1019–1029.
71. Osborn H.M.I. The asymmetric synthesis of aziridines / H.M.I. Osborn, J. Sweeney // Tetrahedron: Asymmetry. – 1997. – Vol. 8, № 11. – P. 1693–1715.
72. Michalik M. Determination of the chiral purity of aminoalcohols by ¹H NMR spectroscopy / M. Michalik, C. Dobler // Tetrahedron. – 1990. – Vol. 46, № 23. – P. 7739–7744.
73. Chiral recognition of amino alcohols by ¹H and ¹³C NMR spectroscopy using binaphthyl derivatives as chiral solvating agents / C. Koy, M. Michalik, C. Döbler, G. Oehme // J. Prakt. Chem. – 1997. – Vol. 339, № 1. – P. 660–663.
74. Sharpless K.B. Osmium-catalyzed vicinal oxyamination of olefins by chloramine-T / K.B. Sharpless, A.O. Chong, K. Oshima // J. Org. Chem. – 1976. – Vol. 41, № 1. – P. 177–179.

75. Simons S.S. Lead tetraacetate and pyridine. New, mild conditions for a Hofmann-like rearrangement. New synthesis of 2-oxazolidinones / S.S. Simons // J. Org. Chem. – 1973. – Vol. 38, № 3. – P. 414–416.
76. Scholz K.-H. Diels-Alder-Reaktionen mit 3-Acetyl-4-oxazolin-2-on / K.H. Scholz, H.-G. Heine, W. Hartmann // J. Liebigs Ann. Chem. – 1977. – № 11-12. – P. 2027–2035.
77. Eissenstadt M.A. A retro-Diels-Alder approach to oxazoles and imidazoles / M.A. Eissenstadt, J.D. Weaver // J. Org. Chem. – 1993. – Vol. 58, № 12. – P. 3387–3390.
78. Total Synthesis of Natural *tert*-Alkylamino Hydroxy Carboxylic Acids / S.H. Kang, S.Y. Kang, H.-S. Lee, A.J. Buglass // Chem. Rev. – 2005. – Vol. 105, № 12. – P. 4537–4558.
79. Reetz M.T. Cycloaddition reactions of λ -amino α,β -didehydro amino acid esters: a test case for the principle of 1,3-allylic strain / M.T. Reetz, F. Kayser, K. Harms // Tetrahedron Lett. – 1992. – Vol. 33, № 24. – P. 3453–3456.
80. Stereochemical studies. 58. Saturated heterocycles. 39. Preparation and steric structures of dihydro-1,3-oxazines, 1,3-oxazin-2-ones and 1,3-oxazine-2-thiones fused with norbornane and norbornene / G. Stájer, E. A. Szabó, F. Fülöp et al. // J. Heteroc. Chem. – 1983. – Vol. 20, № 5. – P. 1181–1185.
81. Горічко М.В. Синтез конформаційно жорстких аналогів проліну / М.В. Горічко, І.В. Комаров, О.О. Григоренко // XX Укр. конф. з орган. хімії : тез. доп. – Одеса, 2004. – С. 151.
82. Stereoselective synthesis of polyhydroxylated pyrrolidines: a route to novel 3,5-bis(hydroxymethyl)pyrrolidines from 2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-enes / M.J. Alves, X. Garcia-Mera, M.L.C. Vale et al. // Tetrahedron Lett. – 2006. – Vol. 47, № 43. – P. 7595–7597.
83. Synthesis of chiral norbornane derivatives as γ -amino alcohol catalysts: the effect of the functional group positions on the chirality transfer / J.E.D. Martins, C.M. Mehlecke, M. Gamba, V.E.U. Costa // Tetrahedron: Asymmetry. – 2006. – Vol. 17, № 12. – P. 1817–1823.

84. 2-Azanorbornane – a versatile chiral aza-Diels–Alder cycloadduct: preparation, applications in stereoselective synthesis and biological activity / E. Wojaczyńska, J. Wojaczyński, K. Kleniewska et al. // *Org. Biomol. Chem.* – 2015. – Vol. 13, № 22. – P. 6116–6148.
85. Эпибатидин и проблема неопиоидных анальгетиков / Г.А. Толстикова, В.М. Дембицкий, Т.Г. Толстикова, Э.Э. Шульц // *Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов (под ред. В.Г. Карцева)*. – М. : IBS Press, 2003. – Т. 1. – С. 418–449.
86. Olivo H.F. Synthesis and microbial hydroxylation of some azabicycloalkanes / H.F. Olivo, M.S. Hemenway, M.H. Gezginci // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – Vol. 39, № 11. – P. 1309–1312.
87. Olivo H.F. Total synthesis of (±)-Epibatidine using a biocatalytic approach / H.F. Olivo, M.S. Hemenway // *J. Org. Chem.* – 1999. – Vol. 64, № 24. – P. 8968–8969.
88. Álvarez C. New dicyclopentadiene-based scaffolds / C. Álvarez, R. Peláez, M. Medarde // *Tetrahedron.* – 2007. – Vol. 63, № 10. – P. 2132–2141.
89. Novel chiral phosphine–oxazinanone ligands in palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylation / T. Mino, S. Hata, K. Ohtaka et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2001. – Vol. 42, № 29. – P. 4837–4839.
90. Hari Y. Enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes catalyzed by (1*R*,2*R*)-10-(dialkylamino)isoborneols / Y. Hari, T. Aoyama // *Synthesis.* – 2005. – № 4. – P. 583–587.
91. Facile synthesis of amino bicyclo[2.2.1]heptyl alcohol and its application for enantioselective additions of diethylzinc to aldehydes / N. Hanyu, T. Mino, M. Sakamoto, T. Fujita // *Tetrahedron Lett.* – 2000. – Vol. 41, № 23. – P. 4587–4590.
92. Synthesis and evaluation of the pharmacological activity of rigid analogs of sympathomimetic catecholamines derived from bicyclo[2.2.1]heptane / A. Balsamo, M.C. Breschi, A. Lapucci et al. // *J. Med. Chem.* – 1989. – Vol. 32, № 4. – P. 856–859.

93. Antifertility activity of some β -amino alcohols / D.F. Morrow, P.C. Johnson, H. Torabi et al. // J. Med. Chem. – 1973. – Vol. 16, № 6. – P. 736–739.
94. Davis D.P. Importance of the aromatic ring in adrenergic amines. 6. Nonaromatic analogs of phenylethanolamine as inhibitors of phenylethanolamine *N*-methyltransferase: role of π -electronic and steric interactions / D.P. Davis, R.T. Borchardt, G.L. Grunewald // J. Med. Chem. – 1981. – Vol. 24, № 1. – P. 12–16.
95. Olsson C. New bicyclic γ - and δ -aminoalcohols as catalysts for the asymmetric diethylzinc addition to benzaldehyde / C. Olsson, S. Helgesson, T. Frejd // Tetrahedron: Asymmetry. – 2008. – Vol. 19, № 12. – P. 1484–1493.
96. Камфорохинон в синтезе хиральных ариламинов борнанового ряда / А.П. Кадуцкий, Н.Г. Козлов, А.В. Кучин, Л.Л. Фролова // Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений: XI Междунар. науч.-техн. конф. : тез. докл. – Волгоград, 2008. – С.112.
97. Патрушева О.В. Химия 12-*R*-трицикло[7.2.1.0^{2,7}]додеканов / О.В. Патрушева, Т.И. Акимова, В.И. Высоцкий // Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений : Междунар. науч.-техн. конф. : тез. докл. – Самара, 2004. – С. 200.
98. De Oliveira L.F. An efficient synthesis of enantiopure (+)- and (–)-*syn*-1,3-amino alcohols with a norbornane framework and their application in the asymmetric addition of ZnEt₂ to benzaldehyde / L.F. De Oliveira, V.E.U. Costa // Tetrahedron: Asymmetry. – 2004. – Vol. 15, № 16. – P. 2583–2590.
99. Enantiomerically pure α -pinene derivatives from material of 65% enantiomeric purity. Part 1: Di[3 α -(2 α -hydroxy)pinane]amine / S.W. Markowicz, K. Pokrzepowicz, J. Karolak-Wojciechowska et al. // Tetrahedron: Asymmetry. – 2002. – Vol. 13, № 18. – P. 1981–1991.
100. Enantiocontrolled synthesis of the epoxycyclohexenone moieties of scyphostatin, a potent and specific inhibitor of neutral sphingomyelinase / T. Kato, T. Izuhara, W. Yokota et al. // Tetrahedron. – 2006. – Vol. 62, № 7. – P. 1590–1608.

101. Ager D.J. 1,2-Amino Alcohols and Their Heterocyclic Derivatives as Chiral Auxiliaries in Asymmetric Synthesis / D.J. Ager, I. Prakash, D.R. Schaad // Chem. Rev. – 1996. – Vol. 96, № 2. – P. 835–875.
102. Ager D.J. Chiral Oxazolidinones in Asymmetric Synthesis / D.J. Ager, I. Prakash, D.R. Schaad / Aldrich. Acta. – 1997. – Vol. 30, № 1. – P. 3–12.
103. Synthesis of some novel functionalized monoazatricyclic ring systems via intramolecular cycloaddition of *N*-(bicycloalkenyl)nitrones / S. Eguchi, Y. Furukawa, T. Suzuki et al. // J. Org. Chem. – 1985. – Vol. 50, № 11. – P. 1895–1899.
104. Structural Requirements for the Antiprotozoal Activity of 4-Aminobicyclo[2.2.2]octan-2-ols / W. Seebacher, H. Berger, M. Kaiser et al. // Monatsh. Chem. – 2006. – Vol. 137, № 4. – P. 471–482.
105. Аминоспирты с бициклическими углеродными каркасами. Альтернативная функционализация нуклеофильных реакционных центров / Л.И. Касьян, Е.А. Голодаева, А.О. Касьян, А.К. Исаев // Журн. орган. химии. – 2003. – Т. 39, № 10. – С. 1472–1478.
106. Synthesis of *N*⁶-[endo-2'-(endo-5'-Hydroxy)norbonyl]-8-(*N*-methylisopropylamino)-9-methyladenine (WRC-0571): A Potent and Selective Adenosine A1 Receptor Antagonist / C. Jin, J.P. Burgess, K.S. Rehder, G.A. Brine // Synthesis. – 2007. – № 2. – P. 219–224.
107. Dual Stereoselectivity in the Dialkylzinc Reaction Using (–)- β -Pinene Derived Amino Alcohol Chiral Auxiliaries / C.M. Binder, A. Bautista, M. Zaidlewicz et al. // J. Org. Chem. – 2009. – Vol. 74, № 6. – P. 2337–2343.
108. Thanh G.V. Solvent-free microwave-assisted preparation of chiral ionic liquids from (–)-*N*-methylephedrine / G.V. Thanh, B. Pegot, A. Loupy // Eur. J. Org. Chem. – 2004. – № 5. – P. 1112–1116.
109. Adam W. Catalytic asymmetric aziridination of enol derivatives in the presence of chiral copper complexes to give optically active α -amino ketones / W. Adam, K.J. Roschmann, C.R. Saha-Möller // Eur. J. Org. Chem. – 2000. – № 3. – P. 557–561.

110. Azabrendanes. I. Synthesis, structure and spectral parameters of *N*-(arylsulfonyl)-exo-2-hydroxy-4-azatricyclo[4.2.1.0^{3,7}]nonanes / L.I. Kasyan, S.V. Sereda, K.A. Potekhin, A.O. Kasyan // *Heteroatom Chem.* – 1997. – Vol. 8, № 2. – P. 177–184.
111. Aza-Cope rearrangement-Mannich cyclizations for the formation of complex tricyclic amines: stereocontrolled total synthesis of (±)-gelsemine / W.G. Earley, L.E. Jacobsen, A. Madin et al. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2005. – Vol. 127, № 51. – P. 18046–18053.
112. The role of conformational flexibility on the catalytic activity of norbornane-derived β -, γ - and δ -amino alcohols / A.G. Martinez, E.T. Vilar, A.G. Fraile et al. // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2007. – Vol. 18, № 6. – P. 742–749.
113. Asymmetric hydrogenation of dehydroamino acid derivatives catalyzed by a new aminophosphine phosphinite ligand derived from ketopinic acid / X. Li, R. Lou, C.-H. Yeung et al. // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2000. – Vol. 11, № 10. – P. 2077–2082.
114. Novel camphane-based anti-tuberculosis agents with nanomolar activity / G. Stavrakov, V. Valcheva, I. Philipova, I. Doytchinova // *Eur. J. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 70. – P. 372–379.
115. Synthesis and antimycobacterial activity of novel camphane-based agents / G. Stavrakov, I. Philipova, V. Valcheva, G. Momekov // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2014. – Vol. 24, № 1. – P. 165–167.
116. Synthesis of new esters and oximes with 4-aminobicyclo[2.2.2]octane structure and evaluation of their antitrypanosomal and antiplasmodial activities / W. Seebacher, C. Schlapper, R. Brun et al. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 41, № 8. – P. 970–977.
117. Synthesis and evaluation of the antitrypanosomal and antiplasmodial activities of new 4-aminobicyclo[2.2.2]octane derivatives / W. Seebacher, R. Brun, M. Kaiser et al. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 40, № 9. – P. 888–896.

118. Epimers of bicyclo[2.2.2]octan-2-ol derivatives with antiprotozoal activity / C. Schlapper, W. Seebacher, M. Kaiser et al. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 43, № 4. – P. 800–807.
119. Биргеле И.С. Кремнийорганические производные аминспиртов: физико-химические исследования / И.С. Биргеле, А.А. Кемме, Э.Л. Купге. – Рига : Зинатне, 1987. – 230 с.
120. Глушко Л.П. Ацильные производные эфиров 10-гидрокси-11-диалкиламиноундекановой кислоты / Л.П. Глушко, Е.И. Петухова // *Придніпр. наук. вісн. Хімія.* – 1998. – № 121 (188). – С. 60–65.
121. Evans P.A. Novel Wagner-Meerwein rearrangement of a bicyclo[3.1.1]heptanol under Mitsunobu conditions / P.A. Evans, J.D. Nelson, A.L. Rheingold // *Tetrahedron Lett.* – 1997. – Vol. 38, № 13. – P. 2235–2236.
122. Norbornán-és norbornénavázzal kondenzált sztereoizomer *N*-szubsztituált tetrahidro-1,3-oxazinok szintézise és térszerkezete / F. Fulop, G. Stajer, G. Bernath, P. Sohar // *Magy Kem. foly.* – 1986. – Vol. 92, № 2. – P. 86–92.
123. Synthesis of C_2 -Symmetric 2,20-Bipyridines Derived from 4-Substituted 1,10,10-Trimethyl-3-oxa-5-aza-tricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decane / S.R. Davies, C.P. Cain, M.T. Glossop et al. // *Synth. Commun.* – 2004. – Vol. 34, № 7. – P. 1191–1197.
124. Ring-chain tautomerism in oxazolidines / F. Fulop, K. Pihlaja, K. Neuvonen et al. // *J. Org. Chem.* – 1993. – Vol. 58, № 7. – P. 1967–1969.
125. Roth G.P. Complementary Selectivity in the Alkylation of Chiral Bicyclic Lactam Enolates / G.P. Roth, S.F. Leonard, L. Tong // *J. Org. Chem.* – 1996. – Vol. 61, № 17. – P. 5710–5711.
126. Okuyama Y. New chiral ligands, pyrrolidinyl- and 2-azanorbornyl-phosphinooxazolidines for palladium-catalyzed asymmetric allylation / Y. Okuyama, H. Nakano, H. Hongo // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2000. – Vol. 11, № 5. – P. 1193–1198.
127. Stereochemical studies-79. Synthesis and kinetic study on the retrodiene decomposition of norbornene-condensed 1,3-oxazin-4-ones / G. Stájer, L. Mód, A.E. Szabó et al. // *Tetrahedron.* – 1984. – Vol. 40, № 12. – P. 2385–2393.

128. Collon S. Oxazoline *N*-oxide-mediated [2+3] cycloadditions: new access to quaternary asymmetric centres / S. Collon, C. Kouklovsky, Y. Langlois // *Eur. J. Org. Chem.* – 2002. – № 21. – P. 3566–3572.
129. (+)-Camphor Derivative Induced Asymmetric [2 + 2] Photoaddition Reaction / G. Zhao, C. Yang, H. Sun et al. // *Org. Lett.* – 2012. – Vol. 14, № 3. – P. 776–779.
130. Sterically congested ‘roofed’ 2-thiazolines as new chiral ligands for copper(II)-catalyzed asymmetric Diels–Alder reactions / M. Yamakuchi, H. Matsunaga, R. Tokuda et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2005. – Vol. 46, № 23. – P. 4019–4022.
131. Trifluoromethylation of camphorquinone and its monoimine derivatives / E. Obijalska, G. Mlostoń, A. Linden, H. Heimgartner // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2008. – Vol. 19, № 14. – P. 1676–1683.
132. Boobalan R. Camphor-based Schiff base ligand SBAIB: an enantioselective catalyst for addition of phenylacetylene to aldehydes / R. Boobalan, C. Chen, G.H. Lee // *Org. Biomol. Chem.* – 2012. – Vol. 10, № 8. – P. 1625–1638.
133. Asymmetric Diels-Alder Reactions Employing Modified Camphor-Derived Oxazolidin-2-one Chiral Auxiliaries / M.R. Banks, A.J. Blake, J.I.G. Cadogan et al. // *Tetrahedron.* – 1996. – Vol. 52, № 11. – P. 4079–4094.
134. Ahn K.H. Asymmetric aldol reactions employing a camphor-derived chiral oxazinone auxiliary / K.H. Ahn, S. Lee, A. Lim // *J. Org. Chem.* – 1992. – Vol. 57, № 19. – P. 5065–5066.
135. Armstrong A. Catalytic enantioselective alkene epoxidation using novel spirocyclic *N*-carbethoxy-azabicyclo[3.2.1]octanones / A. Armstrong, M. Bettati, A.J.P. White // *Tetrahedron.* – 2010. – Vol. 66, № 33. – P. 6309–6320.
136. Касьян Л.И. Пятичленные оксазагетероциклические соединения на основе эпоксидов и азиридинов / Л.И. Касьян, В.А. Пальчиков, Я.С. Бондаренко // *Журн. орган. химии.* – 2011. – Т. 47, № 6. – С. 791–829.
137. Касьян Л.И. Азацicloалканы на основе эпоксидов и азиридинов / Л.И. Касьян, В.А. Пальчиков, Я.С. Бондаренко // *Журн. орган. химии.* – 2011. – Т. 47, № 11. – С. 1585–1622.

138. Синтез новых каркасных спирооксазолинов / А.В. Гайдай, Л.А. Капран, И.А. Левандовский и др. // XII Конф. молодых ученых та студентів-хіміків південного регіону України : тез. доп. – Одеса, 2009. – С. 10.
139. *Butler D. C. D. Room Temperature Ring-Opening Cyclization Reactions of 2-Vinylaziridines with Isocyanates, Carbodiimides, and Isothiocyanates Catalyzed by [Pd(OAc)₂]/PPh₃* / D.C.D. Butler, G. A. Inman, H. Alper // *J. Org. Chem.* – 2000. – Vol. 65, № 19. – P. 5887–5890.
140. Versatile route to 2,6-dideoxyamino sugars from non-sugar materials: Syntheses of vicenisamine and kedarosamine / Y. Matsushima, T. Nakayama, S. Tohyama et al. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 2001. – № 6. – P. 569–577.
141. Amino Acids and Peptides; 70.1 Optically Active α -Amino Acids, *N*-Boc-Aminoaldehydes and α -Amino- β -hydroxy Acid from 2,3-Epoxy Alcohols / U. Schmidt, M. Respondek, A. Lieberknecht et al. // *Synthesis.* – 1989. – № 4. – P. 256–261.
142. Anionic Halocuprate(II) Complexes as Catalysts for the Oxaziridine-Mediated Aminohydroxylation of Olefins / T. Benkovics, J. Du, I. Guzei, T.P. Yoon // *J. Org. Chem.* – 2009. – Vol. 74, № 15. – P. 5545–5552.
143. Synthesis and anticoagulant activity of 1-aryl derivatives of tetrahydroisoquinolines / V.A. Glushkov, K.A. Arapov, O.N. Minova et al. // *Pharm. Chem. J.* – 2006. – Vol. 40, № 7. – P. 363–366.
144. Деароматизация метокси- и метилзамещенных аренов как новый метод синтеза спирогетероциклов / Ю.В. Шкляев, В.А. Глушков, О.Г. Стряпунина и др. // *Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений. Азотсодержащие гетероциклы (под ред. В.Г. Карцева).* – М. : ICSPF Press, 2006. – Т. 1. – С. 490–498.
145. Рожкова Ю.С. Трехкомпонентный синтез 1-замещенных 6',7'-диметокси-4'H-спиро[адамантан-2,3'-изохинолинов] / Ю.С. Рожкова, А.А. Горбунов, Ю.В. Шкляев // *Журн. орган. химии.* – 2010. – Т. 46, № 5. – С. 766–768.
146. Трехкомпонентный синтез частично гидрированных азотсодержащих гетероциклов / Ю.В. Шкляев, Ю.С. Рожкова, Т.С. Вшивкова и др. //

Современные аспекты химии гетероциклов (под ред. В.Г. Карцева). – М. : ICSPF Press, 2010. – С. 192–202.

147. Рожкова Ю.С. Синтез производных 4`Н-спиро[адамantan-2,3`-изохинолинов] / Ю.С. Рожкова, О.А. Майорова, Ю.В. Шкляев // Журн. орган. химии. – 2009. – Т. 45, № 12. – С. 1875–1877.
148. Henkel J.G. General synthesis of *N*-substituted 2-azaadamantanes and their 4,8-disubstituted derivatives / J.G. Henkel, W.C. Faith, J.T. Hane // J. Org. Chem. – 1981. – Vol. 46, № 17. – P. 3483–3486.
149. Staas W.H. Synthesis and reactions of 4-substituted 2-azaadamantanes / W.H. Staas, L.A. Spurlock // J. Org. Chem. – 1974. – Vol. 39, № 26. – P. 3822–3828.
150. Michel P. An Easy Access to 2,6-Dihydroxy-9-azabicyclo[3.3.1]nonane, a Versatile Synthon / P. Michel, A. Rassat // J. Org. Chem. – 2000. – Vol. 65, № 8. – P. 2572–2573.
151. The synthesis of (+)- and (–)-epibatidine / S.R. Fletcher, R. Baker, M.S. Chambers et al. // Chem. Commun. – 1993. – № 15. – P. 1216–1218.
152. A Formal Asymmetric Synthesis of (–)-Epibatidine Using a Highly Diastereoselective Hetero Diels–Alder Reaction / I. Cabanal-Duvillard, J.F. Berrien, L. Ghosez et al. // Tetrahedron. – 2000. – Vol. 56, № 23. – P. 3763–3769.
153. Huffman J.W. Synthesis and reactions of some isoquinuclidones / J.W. Huffman, T. Kamiya, C.B.S. Rao // J. Org. Chem. – 1967. – Vol. 32, № 3. – P. 700–703.
154. Borne R.F. 2-Azabicyclo[2.2.2.]octane derivatives as conformational analogs of local anesthetics / R.F. Borne, C.R. Clark, J.M. Holbrook // J. Med. Chem. – 1973. – Vol. 16, № 7. – P. 853–856.
155. Wanka L. The Lipophilic Bullet Hits the Targets: Medicinal Chemistry of Adamantane Derivatives / L. Wanka, K. Iqbal, P.R. Schreiner // Chem. Rev. – 2013. – Vol. 113, № 5. – P. 3516–3604.

156. Морозов И.С. Фармакология адамантанов / И.С. Морозов, В.И. Петров, С.А. Сергеева. – Волгоград : Волгоград. мед. академия, 2001. – 320 с.
157. Багрий Е.И. Непредельные производные адамантана / Е.И. Багрий, А.Т. Сагинаев // Усп. химии. – 1983. – Т. 52, № 9. – С. 1538–1567.
158. Механизмы антивирусного действия производных адамантана / М.К. Индулен, В.А. Калниня, Г.М. Рязанцева, В.И. Бубович. – Рига : Зинатне, 1981. – 168 с.
159. Багрий Е.И. Адамантаны: получение, свойства, применение / Е.И. Багрий. – М. : Наука, 1989. – 264 с.
160. Ленева И.А. Лекарственные средства для химиотерапии и химиопрофилактики гриппа: особенности механизма действия, эффективность и безопасность / И.А. Ленева, Р.Г. Глушков, Т.А. Гуськова // Хим.-фарм. журн. – 2004. – Т. 38, № 11. – С. 8–14.
161. Синтез и исследование вирусингибирующего действия азотсодержащих производных адамантана / Ю.Н. Климочкин, И.К. Моисеев, О.В. Абрамов и др. // Хим.- фарм. журн. – 1991. – Т. 25, № 7. – С. 49–51.
162. Противовирусная активность мембранотропных соединений, модифицированных адамантановыми и норборненовыми фармакофорами, в отношении различных штаммов ВИЧ-1 / Я.Ю. Киселева, Н.Г. Перминова, О.А. Плясунова и др. // Молек. генетика, эпидемиология и вирусология. – 2005. – № 2. – С. 33–36.
163. Синтез и защитные свойства фениладамантана по отношению к вирусу водобоязни / Г.И. Даниленко, Е.А. Шабловская, Л.А. Антонова и др. // Хим.-фарм. журн. – 1998. – Т. 32, № 2. – С. 28–30.
164. How to overcome resistance of influenza A viruses against adamantane derivatives / C. Scholtissek, G. Quack, H.D. Klenk, R.G. Webster // Antiviral Res. – 1998. – Vol. 37, № 1. – P. 83–95.
165. Синтез функциональных производных адамантана на основе олефинов адамантанового ряда / Е.В. Головин, О.В. Головина, Г. Гусева и др. // Перспективы развития химии и практического применения алициклических

- соединений : X Междунар. науч.-техн. конф. : тез. докл. – Самара, 2004. – С. 110–111.
166. Preparation of (*R*)-(1-adamantyl)glycine and (*R*)-2-(1-adamantyl)-2-aminoethanol: a combination of cobalt-mediated β -ketoester alkylation and enzyme-based aminoalcohol resolution / J. Clariana, S. Garcia-Granda, V. Gotor et al. // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2000. – Vol. 11, № 22. – P. 4549–4557.
167. Производные адамантана. I. (2-Оксиэтиламино)производные адамантана / В.М. Плахотник, В.Ю. Ковтун, П.А. Красуцкий и др. // *Журн. орган. химии*. – 1981. – Т. 17, № 7. – С. 1447–1450.
168. Аминокислоты ряда адамантана. II. Синтез адамантилсодержащих аминоспиртов из α -аминокислот и их антивирусная активность / П.А. Красуцкий, И.Г. Семёнова, М.И. Новикова и др. // *Хим.- фарм. журн.* – 1987. – Т. 21, № 7. – С. 836–840.
169. Discovery and preclinical profile of saxagliptin (BMS-477118): a highly potent, long-acting, orally active dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes / D.J. Augeri, J.A. Robl, D.A. Betebenner et al. // *J. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 48, № 15. – P. 5025–5037.
170. An expeditious preparation of E-2-amino-5-hydroxyadamantane and its Z-isomer / L. Jaroskova, V.L. der Veken, P. de Belser et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – Vol. 47, № 46. – P. 8063–8067.
171. Новый метод гидроксирования аминоадамантанов / Л.Ф. Мухаметшина, Н.А. Щаднева, Р.И. Хуснутдинов, У.М. Джемилев // *Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений : XI Междунар. науч.-техн. конф. : тез. докл.* – Волгоград, 2008. – С. 79.
172. Кузнецов С.А. Синтез 1,3,4-тризамещенных адамантанов на основе енаминов бицикло[3.3.1]нонанового ряда / С.А. Кузнецов, Ю.Н. Климочкин // *Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений : XI Междунар. науч.-техн. конф. : тез. докл.* – Волгоград, 2008. – С. 187.
173. Бутов Г.М. 1,3-Дигидроадамантан в синтезе amino- и

- гидроксипроизводных адамантана / Г.М. Бутов, В.М. Мохов, Р.У. Кунаев // Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений : X Междунар. науч.-техн. конф. : тез. докл. – Самара, 2004. – С. 82.
174. Синтез и противовирусная активность адамантилоксиранов и их производных / А.К. Ширяев, И.К. Моисеев, Е.И. Бореко и др. // Хим.-фарм. журн. – 1990. – Т. 24, № 5. – Р. 23–25.
175. А. с. 368236 СССР, МКИ С07С 87/40. Способ получения 1-[бис-(2-оксиалкил)-амино]-адамантана / Я.Ю. Полис, Б.Ю. Вилне. – № 278687 ; заявл. 12.08.1968 ; опубл. 17.04.1973 // РЖХим. – 1973. – 22 Н 302 П.
176. Касьян Л. И. Новые производные 1-метиламиноадамантана / Л.И. Касьян, А.О. Касьян, Е.А. Голодаева // Журн. орган. химии. – 2000. – Т. 36, № 12. – С. 1776–1779.
177. Касьян Л.И. Адамантансодержащие аминоспирты. Синтез и функционализация по азот- и кислородсодержащим нуклеофильным центрам / Л.И. Касьян, Е.А. Голодаева, А.О. Касьян // Журн. орган. химии. – 2003. – Т. 39, № 9. – С. 1322–1329.
178. 2,2'-Isopropylidenebis[(4*R*)-(1-adamantyl)-2-oxazoline] (Adam-Box). A new enantiopure C₂-symmetrical ligand: enantioselective cyclopropanations, Diels–Alder reactions, and allylic oxidations / J. Clariana, J. Comelles, M. Moreno-Manas, A. Vallribera // Tetrahedron: Asymmetry. – 2002. – Vol. 13, № 14. – P. 1551–1554.
179. Пальчиков В.А. Морфолины. Синтез и биологическая активность / В.А. Пальчиков // Журн. орган. химии. – 2013. – Т. 49, № 6. – С. 807–831.
180. Амины с каркасными фрагментами и их производные / Л.И. Касьян, А.О. Касьян, С.И. Оковитый, И.Н. Тарабара // Днепрпетровск : Изд-во Днепрпетр. нац. ун-та, 2009. – 652 с.
181. 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 и др. // Журн. орган. химии. – 2010. – Т. 46, № 5. – С. 649–654.
182. Взаимодействие эпихлоргидрина с сульфонидами норборненового ряда / С.А. Придьма, В.А. Пальчиков, А.О. Касьян и др. // Вопр. химии и хим. технологии. – 2010. – № 2. – С. 18–22.
183. 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 и др. // Журн. орган. химии. – 2011. – Т. 47, № 7. – С. 980–988.
184. 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 и др. // Журн. орган. химии. – 2013. – Т. 49, № 8. – С. 1141–1152.
185. 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-оксобичило[2.2.1]гептан-1-ил)метан-сульфонамида / В.А. Пальчиков, С.А. Придьма, Л.И. Касьян // Журн. орган. химии. – 2014. – Т. 50, № 9. – С. 1328–1332.
186. Tranquilizer agents among derivatives of skeleton amines / Н.Т. Zlenko, V.I. Mamchur, Т.А. Skachko et al. // DGPPN Kongress. – Berlin, 2006. – P. 131.
187. Analgesic activity of bi- and polycyclic frame amines derivatives / Н.Т. Zlenko, L.I. Kasyan, V.A. Palchikov et al. // Abstr. of IX World Congress of Biological Psychiatry. – Paris. France, 2009. – P. 433.
188. Neurotropic activity of compounds with carcass fragments / L.I. Kasyan, Н.Т. Zlenko, Н.А. Golodayeva et al. // Abstr. of Polish-Austrian-German-Hungarian-Italian Joint Meeting on Medicinal Chemistry ; book of abstr. – Krakow, 2003. – P. 157.
189. Антигипоксическая активность карбонилсодержащих производных бициклических каркасных аминов / Е.Т. Зленко, Л.И. Касьян, С.А. Придьма и др. // Вопр. химии и хим. технологии. – 2008. – № 3. – С. 16–20.

190. Спектроскопия ядерного магнитного резонанса для химиков / Ю.М. Воловенко, В.Г. Карцев, И.В. Комаров и др. // Москва : Изд-во МБФ Научное партнерство, 2011. – 704 с.
191. Синтез *N*-глицидилсульфонамидов с норборнанным каркасом / Л.И. Касьян, С.А. Придьма, А.В. Туров и др. // Вопр. химии и хим. технологии. – 2009. – № 4. – С. 17–21.
192. Синтез глицидильных производных замещенных аминоадамантанов / Л.И. Касьян, С.А. Придьма, В.А. Пальчиков и др. // Вопр. химии и хим. технологии. – 2010. – № 3. – С. 16–22.
193. Сульфонилмочевины на основе дейтифорина и их производные / А.В. Токарь, С.А. Придьма, В.А. Пальчиков и др. // Вопр. химии и хим. технологии. – 2011. – № 2. – С. 14–18.
194. Реакционная способность каркасных аминов по отношению к 4-толуолсульфохлориду и дифенилхлорфосфату в ацетонитриле / Ю.С. Садовский, Т.Н. Соломойченко, А.О. Касьян и др. // Журн. орган. химии. – 1997. – Т. 40, вып. 1 – С. 59–65.
195. Synthesis, spectroscopic characterization, X-ray structure, and *in vivo* neurotropic activity of new 1,5-benzodiazepin-2-ones / A.A. Gaponov, E.T. Zlenko, V.A. Palchikov et al. // Med. Chem. Res. – 2016. – Vol. 25, № 9. – P. 1768-1780.
196. Карат Л.Д. Кинетика реакции сульфонамидов с 1-хлор-2,3-эпоксипропаном, катализируемой галогенидами тетраалкиламмония / Л.Д. Карат, В.И. Стрельцов, О.Н. Карпов // Журн. орган. химии. – 1992. – Т. 28, № 12. – С. 2459–2463.
197. Carey F.A. Advanced Organic Chemistry. Part A: Structure and Mechanisms (5th Ed.) / F.A. Carey, R.J. Sundberg. – Springer Science+Business Media, 2007. – 1199 p.
198. Carey F.A. Advanced Organic Chemistry. Part B: Reactions and Synthesis (5th Ed.) / F.A. Carey, R.J. Sundberg – Springer Science+Business Media, 2007. – 1322 p.

199. Пат. 82477 Україна, МПК C07C 209/48. Спосіб синтезу біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметиламіну / В.О. Пальчиков. – № u201213436 ; заявл. 26.11.2012 ; опубл. 12.08.2013 ; бюл. № 15. – 3 с.
200. Пат. 83622 Україна, МПК C07C 209/48, C07C 211/03. Спосіб синтезу екзо-2-амінометилнорборн-5-ену / В.О. Пальчиков. – № u201301551 ; заявл. 11.02.2013 ; опубл. 25.09.2013 ; бюл. № 18. – 3 с.
201. Пальчиков В.А. Синтез стереохімічно чистих ендо- і екзо-2-амінометилнорборненов / В.А. Пальчиков // Журн. орган. хімії. – 2012. – Т. 48, № 11. – С. 1508–1509.
202. Экспериментальное и теоретическое изучение взаимодействия бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-илметиламина с глицидиловыми эфирами / Л.И. Касьян, А.В. Туров, Л.Д. Карат и др. // Журн. орган. хімії. – 2011. – Т. 47, № 1. – С. 77–84.
203. Reactions of bicyclo[2.2.1]hept-5-ene-endo-2-ylmethylamine and nitrophenylglycidyl ethers / L.I. Kasyan, S.A. Prid'ma, V.A. Palchikov et al. // J. Phys. Org. Chem. – 2011. – Vol. 24, № 8. – P. 705–713.
204. Экспериментальное и теоретическое изучение взаимодействия бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-илметиламина с 2-[(2-аллилфеноксид)метил]оксираном / В.А. Пальчиков, Л.К. Святенко, И.Н. Плахотний, Л.И. Касьян // Журн. орган. хімії. – 2013. – Т. 49, № 5. – С. 704–708.
205. Взаимодействие галогенсодержащих арилглицидиловых эфиров с бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-илметиламином / Л.И. Касьян, С.А. Придьма, Л.Д. Карат и др. // Вопр. хімії и хім.технології. – 2010. – № 1. – С. 9–16.
206. Получение и структура продуктов взаимодействия N-глицидилсульфонамидов с ендо-5-амінометилбицикло[2.2.1]гепт-2-еном / Л.И. Касьян, С.А. Придьма, А.В. Туров и др. // Журн. орган. хімії. – 2009. – Т. 45, № 4. – С. 520–526.
207. Состав и реакционная способность продуктов аминолиты фенилглицидилового 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.
208. Statsenko M.E. The place of β -adrenoblockers in the treatment of cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease / M.E. Statsenko, M.V. Derevianchenko // Kardiologija. – 2012. – Vol. 52, № 12. – P. 57–63.
209. Касьян Л.И. Синтез и аминолиз галогенсодержащих глицидиловых эфиров / Л.И. Касьян, В.А. Пальчиков, М.С. Чередниченко // Вісн. Дніпропетровського ун-ту. Хімія. – 2010. – Т. 18, № 16. – С. 55–63.
210. Пальчиков В.А. Аминолиз эфиров, аминов и амидов с глицидильными фрагментами. Биологическая активность аминоспиртов / В.А. Пальчиков, Л.И. Касьян // Вісн. Дніпропетровського ун-ту. Хімія. – 2008. – Т. 16, №. 14. – С. 7–18.
211. Maheswara M. Regioselective ring-opening of epoxides with amines using $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2\text{-Al}_2\text{O}_3$ as a heterogeneous and recyclable catalyst / M. Maheswara, K.S.V. K. Rao, J.Y. Do // Tetrahedron Lett. – 2008. – Vol. 49, № 11. – P. 1795–1800.
212. Calcium trifluoromethanesulfonate-catalysed aminolysis of epoxides / I. Cepanec, M. Litvić, H. Mikuldaš et al. // Tetrahedron. – 2003. – Vol. 59, № 14. – P. 2435-2439.
213. Comparative Study of Regioselective Synthesis of β -Aminoalcohols under Solventless Conditions Catalyzed by Sulfated Zirconia and SZ/MCM-41 / G. Negrón-Silva, C.X. Hernández-Reyes, D. Angeles-Beltrán et al. // Molecules. – 2007. – Vol. 12, № 11. – P. 2515–2532.
214. Jafari A.A. $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$, an Efficient Catalyst for Synthesis of β -Amino Alcohols by Ring Opening of Epoxides with Amines under Solvent-Free Conditions / A.A. Jafari // Synth. Commun. – 2011. – Vol. 41, № 4. – P. 594–602.
215. A facile and efficient synthesis of β -Amino alcohols using 2,2,2-trifluoroethanol as a metal-free and reusable medium / S. Khaksar, A. Heydari, M. Tajbakhsh, H.R. Bijanzadeh // J. Fluor. Chem. – 2010. – Vol. 131, № 1. – P. 106–110.

216. Microwave-Enhanced Sulphated Zirconia and SZ/MCM-41 Catalyzed Regioselective Synthesis of β -Amino Alcohols Under Solvent-Free Conditions / G. Negrón-Silva, C.X. Hernández-Reyes, D. Angeles-Beltrán et al. // *Molecules*. – 2008. – Vol. 13, № 4. – P. 977–985.
217. Stereocontrolled Synthesis of 3-Substituted Azetidinic Amino Acids / M. Sivaprakasam, F. Couty, G. Evano et al. // *Synlett*. – 2006. – № 5. – P. 781–785.
218. Cardiovascular hybrid drugs: new benzazepinone derivatives as bradycardic agents endowed with selective β_1 -Non-competitive antagonism / A. Bisi, A. Rampa, R. Budriesi et al. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2003. – Vol. 11, № 7. – P. 1353–1361.
219. Graphite oxide catalyzed synthesis of β -amino alcohols by ring-opening of epoxides / M. Mirzaaghayan, F. Alvandi, M.M. Tavana, R. Boukherroub // *Turk. J. Chem.* – 2017. – Vol. 41. – P. 70–79.
220. 2,4-Dinitrophenyl and Pentaerythryltrinitrate as Explosophoric Units in the Synthesis of New Energetic Materials / M.A. Romero, J.C. Cortes Morales, E. González-Zamora, A. Gutiérrez-Carillo // *Synthesis*. – 2016. – Vol. 48, № 21. – P. 3794–3802.
221. Марч Дж. Органическая химия. Реакции, механизмы и структура / Дж. Марч. – М. : Мир, 1987. – Т. 4. – 459 с.
222. Днепроvский А.С. Теоретические основы органической химии / А.С. Днепроvский, Т.И. Темникова. – Л. : Химия, 1991. – 560 с.
223. Regioselective Ring Opening of Epoxides with Amines Using Silica-bonded S-sulfonic Acid under Solvent-free Conditions / M. Tajbakhsh, R. Hosseinzadeh, P. Rezaee, H. Alinezhad // *J. Mex. Chem. Soc.* – 2012. – Vol. 56, № 4. – P. 402–407.
224. Zirconium Sulfophenyl Phosphonate as a Heterogeneous Catalyst in the Preparation of β -amino alcohols from Epoxides / M. Curini, F. Epifano, M.C. Marcotullio, O. Kosati // *Eur. J. Org. Chem.* – 2001. – № 21. – P. 4149–4152.

225. Azizi N. Highly efficient ring opening reactions of epoxides with deactivated aromatic amines catalyzed by heteropoly acids in water / N. Azizi, M.R. Saidi // *Tetrahedron*. – 2007. – Vol. 63, № 4. – P. 888–891.
226. Quaternary Ammonium Bromide Functionalized Polyethylene Glycol: A Highly Efficient and Recyclable Catalyst for Selective Synthesis of 5-Aryl-2-oxazolidinones from Carbon Dioxide and Aziridines Under Solvent-Free Conditions / Y. Du, Y. Wu, A.-H. Liu, L.-N. He // *J. Org. Chem.* – 2008. – Vol. 73, № 12. – P. 4709–4712.
227. Транквилизирующая активность и структура сульфонамидов с каркасными фрагментами / Е.Т. Зленко, Л.И. Касьян, В.И. Мамчур и др. // *Журн. орг. фарм. химии*. – 2009. – Т. 7, №.1. – С. 64–68.
228. Wolters L.P. The activation strain model and molecular orbital theory / L.P. Wolters, F.M. Bickelhaupt // *WIREs Comput. Mol. Sci.* – 2015. – Vol. 5, № 4. – P. 324–343.
229. Fernández I. The activation strain model and molecular orbital theory: understanding and designing chemical reactions / I. Fernández, F.M. Bickelhaupt // *Chem. Soc. Rev.* – 2014. – Vol. 43, № 14. – P. 4953–4967.
230. Synthesis and characterization of sulfolane-based amino alcohols: A combined experimental and computational study / V.A. Palchykov, I.S. Zarovnaya, S.V. Tretiakov et al. // *J. Mol. Struct.* – 2018. – Vol. 1157. – P. 149–158.
231. 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.
232. Brant M.G. 3-Sulfolenes and Their Derivatives: Synthesis and Applications / M.G. Brant, J.E. Wulff // *Synthesis*. – 2016. – Vol. 48, № 1. – P. 1–17.
233. Пальчиков В.А. Взаимодействие эпокисульфоланов с азотсодержащими нуклеофильными реагентами. Реакционная способность и биологическая активность аминоспиртов и родственных соединений / В.А. Пальчиков // *Вісн. Дніпропетровського ун-ту. Хімія*. – 2010. – Т. 18, № 16. – С. 63–78.

234. Пальчиков В.А. Сульфолансодержащие эпоксидные соединения. Методы синтеза и структура / В.А. Пальчиков // Вісн. Дніпропетровського ун-ту. Хімія. – 2009. – Т. 17, № 15. – С. 127–140.
235. PCT Int. Appl. WO 01/34632. МПК7 C07K. Aliphatic hydroxy substituted piperidyl diaryl pyrrole derivatives as antiprotozoal agents / T. Biftu, D.D. Feng, G.-B. Liang, M.M. Ponpipom, X. Qian, M.H. Fisher, M.J. Wyvratt, R.L. Bugianesi. – № PCT/US00/30748; Заявл. 12.11.1999; Оpubл. 17.05.2001.
236. PCT Int. Appl. WO 2005/030130 A2, МПК7 A61K. Isoquinoline potassium channel inhibitors / B.W. Trotter, K.K. Nanda, N.R. Kett, C.J. Dinsmore, G.S. Ponticello, D.A. Claremon. – № PCT/US2004/030486; Заявл. 23.09.2003; Оpubл. 07.04.2005.
237. Пат. 7230008 США. МПК A61K 31/47, C07D 471/02. Tetrahydropyranil cyclopentyl tetrahydropyridopyridine modulators of chemokine receptor activity / R. Jiao, G. Butora, S.D. Goble, D. Guiadeen, S.G. Mills, G. Morriello, A. Pasternak, C. Tang, L. Yang, C. Zhou, S. Kothandaraman, C. Moyes. – № 10/923594; Заявл. 20.08.2004; Оpubл. 12.06.2007.
238. PCT Int. Appl. WO 2008/033562. МПК C07D 403/02. Kinase inhibitor compounds / C. Liang, S. Gao, Z. Li. – № PCT/US2007/020193; Заявл. 15.09.2006; Оpubл. 20.03.2008.
239. PCT Int. Appl. WO2013/012848. МПК A61K 31/496, A61P 15/08, C07D 401/14. Benzamides / H. Yu, J. Li, T.E. Richardson et al. – № PCT/US2012/047038; Заявл. 17.07.2012; Оpubл. 24.01.2013.
240. Фармакологические свойства циклических сульфонов различных структурных типов / Т.Г. Толстикова, И.В. Сорокина, Э.Э. Шульц, Д.Н. Лазарева // Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений. Кислород- и серусодержащие гетероциклы (под ред. В.Г. Карцева). – М. : IBS Press, 2003. – Т. 1. – С. 416–420.
241. PCT Int. Appl. WO2013/026162. МПК A61K 31/395, A61K 31/4162, A61K 31/4196. Hepatitis C inhibitor compounds / C. Brochu, C. Grand-Maitre,

- M.A. Joly et al. – № PCT/CA2012/050577; Заявл. 22.08.2012; Оpubл. 28.02.2013.
242. PCT Int. Appl. WO2014/048065. МПК А61К 31/506, А61Р 11/06, А61Р 29/00. Triazolyl derivatives as Syk inhibitors / M.R. Machacek, E.T. Romeo, S.D. Kattar et al. – № PCT/CN2013/001132; Заявл. 24.09.2013; Оpubл. 03.04.2014.
243. Пат. US2015/0218102. МПК C07D 215/48, C07D 401/12, C07D 401/14. 6-Heteroaryloxy- or 6-aryloxy-quinoline-2-carboxamides and method of use / A. Bogdan, M.D. Cowart, D.A. DeGoey et al. – № 14/613579; Заявл. 04.02.2015; Оpubл. 06.08.2015.
244. Recent trends in ring opening of epoxides by amines as nucleophiles / F.A. Saddique, A.F. Zahoor, S. Faiz et al. // Synth. Commun. – 2016. – Vol. 46, № 10. – P. 831–868.
245. Synthesis of Rare Earth Catalysts and Their Applications for Enantioselective Synthesis of Heterocyclic β -Amino Alcohols / M. Martin, A. El-Hellani, J. Yang et al. // J. Org. Chem. – 2011. – Vol. 76, № 23. – P. 9801–9808.
246. Optimisation of the Anti-Trypanosoma brucei Activity of the Opioid Agonist U50488 / V.C. Smith, L.A.T. Cleghorn, A. Woodland et al. // ChemMedChem. – 2011. – Vol. 6, № 10. – P. 1832–1840.
247. Insight into the structure of the precatalyst and active species for samarium iodo binaphtholate catalysed aminolysis of epoxides / M. Martin, S. Bezzenine, J. Collin // Tetrahedron: Asymmetry. – 2010. – Vol. 21, № 13-14. – P. 1722–1729.
248. Highly Regioselective Oxirane Ring-Opening of a Versatile Epoxy pyrrolidine Precursor of New Imino-Sugar-Based Sphingolipid Mimics / A. Rives, Y. Génisson, V. Faugeroux et al. // Eur. J. Org. Chem. – 2009. – № 15. – P. 2474–2489.
249. Mai E. Scandium–Bipyridine-Catalyzed Enantioselective Aminolysis of *meso*-Epoxides / E. Mai, C. Schneider // Chem. Eur. J. – 2007. – Vol. 13, № 9. – P. 2729–2741.

250. Enantioselective Desymmetrization of *meso*-Epoxides with Anilines Catalyzed by a Niobium Complex of a Chiral Multidentate Binol Derivative / K. Arai, M.M. Salter, Y. Yamashita, S. Kobayashi // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2007. – Vol. 46, № 6. – P. 955–957.
251. Enantioselective synthesis of heterocyclic β -aminoalcohols catalysed by a samarium iodo binaphtholate / M. Martin, S. Bezenine-Lafollée, R. Gil, J. Collin // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2007. – Vol. 18, № 21 – P. 2598–2605.
252. Xue F. Structure–activity studies of cyclic ketone inhibitors of the serine protease plasmin: Design, synthesis, and biological activity / F. Xue, C.T. Seto // *Bioorg. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 14, № 24.– P. 8467–8487.
253. Efficient solvent-free aminolysis of epoxides under $(C_4H_{12}N_2)_2[BiCl_6]Cl \cdot H_2O$ catalysis / H.-F. Lu, L.-L. Sun, W.-J. Le et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2012. – Vol. 53, № 33. – P. 4267–4272.
254. Schaus S.E. Practical Synthesis of Enantiopure Cyclic 1,2-Amino Alcohols via Catalytic Asymmetric Ring Opening of Meso Epoxides / S.E. Schaus, J.F. Larrow, E.N. Jacobsen // *J. Org. Chem.* – 1997. – Vol. 62, № 12. – P. 4197–4199.
255. Мухамедова Л.А. О механизме реакции 3,4-эпоксисульфоланов с аммиаком и аминами / Л.А. Мухамедова, Л.И. Куршева, Н.П. Аношина // *Химия гетероцикл. соед.* – 1978. – № 1. – С. 31–35.
256. Безменова Т.Э. Исследование условий образования *цис*- и *транс*-изомеров *N*-замещенных 4-аминотиолан-3-ол-1,1-диоксидов / Т.Э. Безменова, П.Г. Дульнев, М.В. Рыбакова // *Химия гетероцикл. соед.* – 1980. – № 4. – С. 475–478.
257. А.с. 562088 СССР, МКИ C07D 333/48, A01N 43/10. Цис-3-окси-4-ариламиносульфоланы как стимуляторы и регуляторы роста растений / П.Г. Дульнев, Т.Э. Безменова (СССР). – № 2113807/04; Заявл. 14.01.1975; Оpubл. 30.05.1985, Бюл. № 20 // *РЖХим.* – 1986. – 6 О 452П.
258. Karthikeyan S. Undissociated versus Dissociated Structures for Water Clusters and Ammonia–Water Clusters: $(H_2O)_n$ and $NH_3(H_2O)_{n-1}$ ($n = 5, 8, 9, 21$).

- Theoretical Study / S. Karthikeyan, N.J. Singh, K.S. Kim // J. Phys. Chem. A. – 2008. – Vol. 112, № 29. – P. 6527–6532.
259. Lodewyk M.W. Computational Prediction of ^1H and ^{13}C Chemical Shifts: A Useful Tool for Natural Product and Organic Chemistry / M.W. Lodewyk, M.R. Siebert, D.J. Tantillo // Chem. Rev. – 2012. – Vol. 112, № 3. – P. 1839–1862.
260. Кристаллическая и молекулярная структура транс-3-окси-4-фениламино-тиолан-1,1-диоксида / Родэ Г.Г., Юфит Д.С., Стручков Ю.Т. и др. // Укр. хим. журн. – 1987. – Т. 53, № 9. – С. 976–981.
261. Molecular and crystal structure of cis-3-hydroxy-4-paratoluidinothiolane 1,1-dioxide / G.G. Rode, D.S. Yufit, Yu.T. Struchkov et al. // J. Struct. Chem. – 1989. – Vol. 29, № 5. – P. 754–758.
262. Пат. 92891 Україна, МКВ⁸ МПК C07C 309/85, C07D 333/48. Спосіб синтезу транс-4-гідрокситетрагідротіофен-3-сульфонілхлорид-1,1-діоксиду / І.С. Заровна, С.В. Третьяков, В.О. Пальчиков. – № u201403233 ; заявл. 31.03.2014 ; опубл. 10.09.2014 ; бюл. № 17. – 5 с.
263. PASS-assisted exploration of new therapeutic potential of natural products / R.K. Goel, D. Singh, A. Lagunin, V. Poroikov // Med. Chem. Res. – 2011. – Vol. 20, № 9. – P. 1509–1514.
264. Каркасные амины в синтезе и окислении амидов 10-камфорсульфоокислоты / Л.И. Касьян, В.А. Пальчиков, А.В. Туров и др. // Журн. орган. химии. – 2009. – Т. 45, № 7. – С. 1021–1030.
265. Palchikov V. New approach for the synthesis of analgetic 2-azabicyclo[3.3.1]nonane scaffolds / V. Palchikov // Eur. Arch. Psych. Clin. Neurosci. – 2015. – Vol. 265, suppl. 1. – S. 96.
266. Grignard reagents and their N-analogues in the synthesis of tri- and tetracyclic cage-like lactams / I.V. Tkachenko, I.N. Tarabara, I.V. Omelchenko, V.A. Palchykov // J. Het. Chem. – 2018. – Vol. 55, № 10. – P. 2381–2391.
267. *exo*-2,3-Ерохуbicyclo[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 et al. // *Monatsh. Chem.* – 2014. – Vol. 145, № 7. – P. 1155–1163.
268. Ethanolysis of *N*-substituted norbornane epoxyimides: Discovery of diverse pathways depending on substituent's character / T. Petrova, I. Tarabara, V. Palchikov et al. // *Org. Biomol. Chem.* – 2010. – Vol. 8, № 9. – P. 2142–2157.
269. Лактонизация эпоксиэндикового ангидрида в реакциях с аминами / Л.И. Касьян, О.В. Крищик, И.Н. Тарабара и др. // *Журн. орган. химии.* – 2006. – Т. 42, № 4. – С. 519–526.
270. Kasyan L.I. Azabrendanes II. Chemo-, Regio- and Stereoselective Transformation of 3-Oxatricyclo[3.2.1.0^{2,4}]octane-*endo*-6-carbonitrile in Reaction with Lithium Aluminum Hydride / L.I. Kasyan, S.I. Okovytyy, A.O. Kasyan // *Heteroatom Chem.* – 1997. – Vol. 8, № 2. – P. 185–190.
271. Azabrendanes. III. Synthesis of stereoisomeric *exo*- and *endo*-5-acylaminomethyl-*exo*-2,3-epoxybicyclo[2.2.1]heptanes and their reduction by lithium aluminum hydride / L.I. Kasyan, I.N. Tarabara, O.A. Savel'yeva, A.O. Kasyan // *Heteroatom Chem.* – 2001. – Vol. 12, № 3. – P. 119–130. □
272. Azabrendanes IV. Synthesis and characterization of *N*-(alkyl- and benzylsulfonyl)-*exo*-2-hydroxy-4-azatricyclo[4.2.1.0^{3,7}]nonanes / L.I. Kasyan, I.N. Tarabara, A.O. Kasyan et al. // *Tetrahedron.* – 2007. – Vol. 63, № 8. – P. 1790–1797.
273. Azabrendanes V. Synthesis and reactions of stereoisomeric *exo*- and *endo*-5-aminomethylbicyclo[2.2.1]hept-2-ene-based ureas / L.I. Kasyan, A.O. Kasyan, I.N. Tarabara et al. // *Central Eur. J. Chem.* – 2008. – Vol. 6, № 2. – P. 161–174.
274. Касьян Л.И. Влияние характера среды на течение метанолиза диэпоксида дициклопентадиена / Л.И. Касьян, Р.Г. Гапонова, С.И. Оковитый // *Журн. орган. химии.* – 1994. – Т. 30, № 5. – С. 466–472.
275. Касьян Л.И. Стереохимические аспекты эпоксидирования замещенных норборненов и сопровождающие эту реакцию внутримолекулярные превращения / Л.И. Касьян // *Усп. химии.* – 1998. – Т. 67, вып. 4. – С. 299–316.

276. Касьян Л.И. Алициклические эпоксидные соединения. Методы синтеза (второе издание) / Л.И. Касьян, М.Ф. Сеферова, С.И. Оковитый // Днепропетровск : Изд-во Днепропетр. нац. ун-та, 2003. – 210 с.
277. Synthesis of norbornene *endo*-epoxide (3-oxatricyclo[3.2.1.0^{2,4}]octane) / N.S. Zefirov, L.I. Kasyan, L.Y. Gnedenkov et al. // Tetrahedron Lett. – 1979. – Vol. 20, № 11. – P. 949–950.
278. NMR studies of bridged ring systems. IV. Epoxides / K. Tori, K. Kitahonoki, Y. Takano et al. // Tetrahedron Lett. – 1964. – Vol. 5, № 11. – P. 559–564.
279. Highly Efficient Microwave-assisted Aminolysis of Epoxides in Water / H. Zuo, Z.-B. Li, B.-X. Zhao et al. // Bull. Korean Chem. Soc. – 2011. – Vol. 32, № 8. – P. 2965–2969.
280. Surendra K. The Selective C-3 Opening of Aromatic 2,3-Epoxy Alcohols/Epoxides with Aromatic Amines Catalysed by β -Cyclodextrin in Water / K. Surendra, N.S. Krishnaveni, K.R. Rao // Synlett. – 2005. – № 3. – P. 506–510.
281. Azoulay S. Catalytic Asymmetric Ring Opening of *meso*-Epoxides with Aromatic Amines in Water / S. Azoulay, K. Manabe, S. Kobayashi // Org. Lett. – 2005. – Vol.7, № 21. – P. 4593–4595.
282. Azizi N. Highly Chemoselective Addition of Amines to Epoxides in Water / N. Azizi, M. R. Saidi // Org. Lett. – 2005. – Vol. 7, № 17. – P. 3649–3651.
283. Highly efficient and versatile chemoselective addition of amines to epoxides in water catalyzed by erbium(III) triflate / A. Procopio, M. Gaspari, M. Nardi et al. // Tetrahedron Lett. – 2008. – Vol. 49, № 14. – P. 2289–2293.
284. Bonjoch J. Synthesis of 2-Azabicyclo[3.3.1]nonanes / J. Bonjoch, F. Diaba, B. Bradshaw // Synthesis. – 2011. – № 7. – P. 993–1018.
285. Kurti L. Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis / L. Kurti, B. Czako. – Academic Press : Elsevier, 2005. – 864 p.
286. 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 и др. // Журн. орган. химии. – 2010. – Т. 46, № 6. – С. 831–836.

287. Пат. 43865 Україна, МПК⁸ 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 / Л.І. Кас'ян, В.О. Пальчиков, І.М. Тарабара, І.В. Садкова. – № u200900956 ; заявл. 09.02.2009 ; опубл. 10.09.2009 ; бюл. № 17. – 4 с.
288. Heggelund A. Descladinosyl erythromycin in phosgene-assisted cyclic 3,6-ether formation / A. Heggelund, K. Undheim // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – Vol. 49, № 39. – P. 5569–5571.
289. Gas-phase elimination kinetics of (dimethylamino)alkyl acetates. The ion-pair mechanism through neighboring group participation / G. Chuchani, A. Rotinov, R.M. Dominguez, N. Gonzalez // *J. Org. Chem.* – 1984. – Vol. 49, № 22. – P. 4157–4160.
290. Пальчиков В.А. Аминопроизводные 2-(4-нитрофенил)оксирана в реакциях гетероциклизации / В.А. Пальчиков // *Журн. орган. химии.* – 2015. – Т. 51, № 8. – С. 1135–1139.
291. Пальчиков В.А. Окись *n*-нитростирола и методы ее синтеза / В.А. Пальчиков // *Вісн. Дніпропетр. нац. ун-ту. Хімія.* – 2011. – Т. 19, № 17. – С. 54–62.
292. George S. A short enantioselective synthesis of (–)-chloramphenicol and (+)-thiamphenicol using tethered aminohydroxylation / S. George, S.V. Narina, A. Sudalai // *Tetrahedron.* – 2006. – Vol. 62, № 43. – P. 10202–10207.
293. Loncaric C. An Efficient Synthesis of (–)-Chloramphenicol via Asymmetric Catalytic Aziridination: A Comparison of Catalysts Prepared from Triphenylborate and Various Linear and Vaulted Biaryls / C. Loncaric, W. D. Wulff // *Org. Lett.* – 2001. – Vol. 3, № 23. – P. 3675–3678.
294. Рубцов М.В. Синтетические химико-фармацевтические препараты / М.В. Рубцов, А. Г. Байчиков. – М.: 1971. – 328 с.
295. Asymmetric Synthesis of the Antiarrhythmia Agent *d*-Sotalol / P.R. Brodfuehrer, P. Smith, J.L. Dillon, P. Vemishetti // *Org. Proc. Res. Dev.* – 1997. – Vol. 1, № 2. – P. 176–178.

296. Synthesis of β -adrenergic blockers (*R*)-(-)-nifenalol and (*S*)-(+)-sotalol via a highly efficient resolution of a bromohydrin precursor / M. Kapoor, N. Anand, K. Ahmad et al. // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2005. – Vol. 16, № 3. – P. 717–725.
297. Blay G. Synthesis of (*S*)-(+)-sotalol and (*R*)-(-)-isoproterenol via a catalytic enantioselective Henry reaction / G. Blay, V. Hernández-Olmos, J.R. Pedro // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2010. – Vol. 21, № 5. – P. 578–581.
298. Wei Z.-L. Microbial transformation of 2-hydroxy and 2-acetoxy ketones with *Geotrichum* sp. / Z.-L. Wei, G.-Q. Lin, Z.-Y. Li // *Bioorg. Med. Chem.* – 2000. – Vol. 8, № 5. – P. 1129–1137.
299. Microbiological transformations 37. An enantioconvergent synthesis of the β -blocker (*R*)-Nifénalol[®] using a combined chemoenzymatic approach / S. Pedragosa-Moreau, C. Morisseau, J. Baratti et al. // *Tetrahedron*. – 1997. – Vol. 53, № 28. – P. 9707–9714.
300. Zlenko H.T. New analgesics nitrosulfonamides with tranquilizer activity / H.T. Zlenko, V.A. Palchikov, V.E. Rybalko // *Abstr. of 20th European Congress of Psychiatry*. – Prague, Czech Republic // *European Psychiatry*. – 2012. – Vol. 27, supp. 1. – P. 913.
301. Zlenko H.T. Novel Sulfonamide-containing Aminoalcohols 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 (EFIC)*. – Hamburg, Germany // *Eur. J. Pain Suppl.* – 2011. – Vol. 5, № 1. – P. 90.
302. 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 et al. // *Abstr. XXI-st EFMC-ISMC International Symposium on Medicinal Chemistry*. – Brussels, Belgium // *Drugs of the Future*. – 2010. – Vol. 35, Suppl. A. – P. 155–156.
303. Efficient Preparation of Biologically Important 1,2-Amino Alcohols / P. Gupta, A. Rouf, B.A. Shah et al. // *Synth. Commun.* – 2013. – Vol. 43, № 4. – P. 505–519.

304. Copper bis(oxazolines) as catalysts for stereoselective aziridination of styrenes with *N*-tosyloxycarbamates / H. Lebel, M. Parmentier, O. Leogane et al. // *Tetrahedron*. – 2012. – Vol. 68, № 17. – P. 3396–3409.
305. Nuovi derivati a struttura *p*-nitrofeniletanolaminica / U.M. Teotino, L.P. Friz, G. Steis, D.D. Bella // *Il Farmaco*. – 1962. – Vol. 17, № 4. – P. 252–265.
306. Huth A. Substituentenabhängigkeit bei der Synthese von 2-Oxazolidonen aus Phenyloxiranen / A. Huth, F. Neubauer // *Lieb. Ann. Chem.* – 1979. – №1. – P. 56–62.
307. Bratulescu G. An Excellent Procedure for the Synthesis of Oxazolidin-2-ones / G. Bratulescu // *Synthesis*. – 2007. – № 20. – P. 3111–3112.
308. Barkworth P.M.R. Compounds with bridgehead nitrogen. Part 41. The reaction between *trans*-2-aminocycloalkanols and formaldehyde // P.M.R. Barkworth, T.A. Crabb // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*. – 1982. – № 1. – P. 91–94.
309. *Barkworth P. M. R.* Compounds with bridgehead nitrogen. Part 47. The reaction between *trans*-1-aminobenzocycloalkan-2-ols and formaldehyde / P.M.R. Barkworth, T.A. Crabb, P. Robinson // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. – 1983. – P. 2807–2810.
310. Studies on the Condensation Products from *N*-Primary 1,2-Amino Alcohols and Formaldehyde / D.J. Aitken, L. Besson, F. Fournier et al. // *Heterocycles*. – 2004. – Vol. 64, № 1. – P. 277–290.
311. Synthesis of chiral ligands containing the *N*-(*S*)- α -phenylethyl group and their evaluation as activators in the enantioselective addition of Et₂Zn to benzaldehyde / V.M. Mastranzo, E. Santacruz, G. Huelgas et al. // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2006. – Vol. 17, № 11. – P. 1663–1670.
312. Preparation and diastereoselective methylation of enantiopure (*S*)-4-(1-phenylethyl)-1,4-oxazin-2-ones / M. Sosa-Rivadeneira, L. Quintero, C.A. de Parrodi et al. // *Arkivoc*. – 2003. – Part (XI). – P. 61–71.
313. Direct derivatization of glyoxal into chiral templates providing complete discrimination between the aldehyde groups / C. Agami, F. Couty, L. Hamon et al. // *Tetrahedron*. – 1990. – Vol. 46, № 20. – P. 7003–7010.

314. Asymmetric synthesis of pipercolic acid derivatives / C. Agami, F. Couty, M. Poursoulis, J. Vaissermann // *Tetrahedron*. – 1992. – Vol. 48, № 3. – P. 431–442.
315. The Reaction of β -Amino Alcohols with 1,1'-Carbonyldiimidazole – Influence of the Nitrogen Substituent on the Reaction Course / S. Cutugno, G. Martelli, L. Negro, D. Savoia // *Eur. J. Org. Chem.* – 2001. – № 3. – P. 517–522.
316. Lanman B.A. Efficient, Stereoselective Synthesis of *trans*-2,5-Disubstituted Morpholines / B.A. Lanman, A.G. Myers // *Org. Lett.* – 2004. – Vol. 6, № 6. – P. 1045–1047.
317. A Mitsunobu Diol Cyclisation to Chiral Morpholines and Dioxanes / M.C. Wilkinson, R. Bell, R. Landon et al. // *Synlett*. – 2006. – № 13. – P. 2151–2153.
318. 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.
319. Новые оксазолины с сульфолановым фрагментом / И.С. Заровная, И.В. Садкова, И.В. Кулаков и др. // *Вісн. Дніпропетровського ун-ту. Хімія*. – 2013. – Т. 21, № 20. – С. 21–30.
320. 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, № 8. – С. 1218–1220.
321. Clarke D.S. A Facile One Stage Synthesis of Oxazolines Under Microwave Irradiation / D.S. Clarke, R. Wood // *Synth. Commun.* – 1996. – Vol. 26, № 7. – P.1335–1340.
322. Ishihara M. Direct oxidative conversion of aldehydes and alcohols to 2-imidazolines and 2-oxazolines using molecular iodine / M. Ishihara, H. Togo // *Tetrahedron*. – 2007. – Vol. 63, № 6. – P.1474–1480.

323. Thermal cyclisation of β -hydroxyamides to oxazolines / R. Somanathan, H.R. Aguilar, I.A. Rivero, G. Aguirre et al. // *J. Chem. Res. Synop.* – 2001. – № 3. – P. 92.
324. Procházka M. Über sulfolane IV. Reaktion der halogen- und tosyloxysulfolane mit ammoniak / M. Procházka, V. Horák // *Coll. Czech. Chem. Commun.* – 1959. – Vol. 24, № 7. – P.2278–2283.
325. Synthesis of oxazolidines using DMSO/P₄O₁₀ as a formaldehyde equivalent / J. Wang, F. D. Rochon, Y. Yang et al. // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2007. – Vol. 18, № 9. – P. 1115–1123.
326. An Unusual Synthesis of Tröger's Bases Using DMSO/HCl as Formaldehyde Equivalent / Z. Li, X. Xu, Y. Peng et al. // *Synthesis.* – 2005. – № 8. – P. 1228–1230.
327. Juhasz M. Substituent Effects in the Ring-Chain Tautomerism of 4-Alkyl-2-aryl substituted Oxazolidines and Tetrahydro-1,3-oxazines / M. Juhasz, L. Lazar, F. Fulop // *J. Heterocycl. Chem.* – 2007. – Vol. 44, № 11-12. – P. 1465–1473.
328. Hydroxy Schiff base-oxazolidine tautomerism: Apparent breakdown of Baldwin's rules / M.E. Alva Astudillo, N.C.J. Chokotho, T.C. Jarvis et al. // *Tetrahedron.* – 1985. – Vol. 41, № 24. – P. 5919–5928.
329. Diversification of ortho-Fused Cycloocta-2,5-dien-1-one Cores and Eight- to Six-Ring Conversion by σ Bond C–C Cleavage / L. Eccleshare, L. Lozada-Rodríguez, P. Cooper et al. // *Chem. Eur. J.* – 2016. – Vol. 22, № 35. – P. 12542–12547.
330. Заровна І.С. Особливості взаємодії ізомерних 4-амінотетрагідротіофен-3-ол-1,1-діоксидів з деякими С-електрофільними реагентами / І.С. Заровна, А.В. Токар, В.О. Пальчиков // *Вісн. Дніпропетровського ун-ту. Хімія.* – 2014. – Т. 22, № 2. – С. 39–46.
331. Eckert H. Phosgenation reactions with phosgene from triphosgene / H. Eckert // *Chem. Today.* – 2011. – Vol. 29, № 6. – P. 40–46.
332. Li X. An Improved and Mild Wenker Synthesis of Aziridines / X. Li, N. Chen, J. Xu // *Synthesis.* – 2010. – № 20. – P. 3423–3428.

333. One-pot and microwave-assisted synthesis of *N*-sulfonylaziridines / H. Xu, H. Tian, L. Zheng et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – Vol. 52, № 22. – P. 2873–2875.
334. Взаимодействие окисей сульфолена и 1-метилциклопентена с азидом натрия / Л.А. Мухамедова, Л.И. Куршева, Ф.С. Хасянзянова и др. // *Химия гетероцикл. соед.* – 1988. – № 3. – С. 305–306.
335. Молекулярное строение ряда эпокисульфоланов и продуктов их взаимодействия с азидом натрия / Л.И. Куршева, О.Н. Катаева, И.А. Литвинов, В.А. Наумов // *Журн. структ. химии.* – 1992. – Т. 33, № 1. – С. 145–150.
336. Hein J.E. Copper-catalyzed azide–alkyne cycloaddition (CuAAC) and beyond: new reactivity of copper(I) acetylides / J.E. Hein, V.V. Fokin // *Chem. Soc. Rev.* – 2010. – Vol. 39, № 4. – P. 1302–1315.
337. Meldal M. Cu-Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition / M. Meldal, C.W. Tornøe // *Chem. Rev.* – 2008. – Vol. 108, № 8. – P. 2952–3015.
338. Amblard F. The Cu(I)-catalyzed Huisgenazide-alkyne 1,3-dipolar cycloaddition reaction in nucleoside, nucleotide and oligonucleotide chemistry / F. Amblard, J.H. Cho, R.F. Schinaz // *Chem. Rev.* – 2009. – Vol. 109, № 9. – P. 4207–4220.
339. Li R. Intramolecular azide-alkyne [3+2] cycloaddition: versatile route to new heterocyclic structural scaffolds / R. Li, D.J. Jansen, A. Datta // *Org. Biomol. Chem.* – 2009. – Vol. 7, № 9. – P. 1921–1930.
340. A new aziridine synthesis from 2-azido alcohols and tertiary phosphines. Preparation of phenanthrene 9,10-imine / Y. Ittah, Y. Sasson, I. Shahak et al. // *J. Org. Chem.* – 1978. – Vol. 43, № 22. – P. 4271–4273.
341. 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.
342. Dihydro-2*H*-thiopyran-3(4*H*)-one-1,1-dioxide – a versatile building block for the synthesis of new thiopyran-based heterocyclic systems / V.A. Palchykov,

- R.M. Chabanenko, V.V. Konshin et al. // *New J. Chem.* – 2018. – Vol. 42, № 2. – P. 1403–1412.
343. Design, synthesis and anti-inflammatory activity of derivatives 10-R-3-Aryl-6,7-dihydro-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-2-ones of spiro-fused cyclic frameworks / O. Kolomoets, O. Voskoboynik, V. Palchikov et al. // *Acta Chim. Slov.* – 2017. – Vol. 64, № 4. – P. 902–910.
344. [1,2,4]Triazino[2,3-*c*]quinazolines 2*. Synthesis, structure, and anticonvulsant activity of new 3'-R1-spiro[(aza/oxa/thia)cycloalkyl-1(3,4),6'-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin]-2'(7'*H*)-ones / O.Yu. Voskoboynik, O.S. Kolomoets, V.A. Palchikov et al. // *Chem. Het. Comp.* – 2017. – Vol. 53, № 10. – P. 1134–1147.
345. Markitanov Y.M. β -Keto sulfones: preparation and application in organic synthesis / Y.M. Markitanov, V.M. Timoshenko, Y.G. Shermolovich // *J. Sulfur. Chem.* – 2014. – Vol. 35, № 2. – P. 188–236.
346. Synthesis and chemical properties of cyclic β -keto sulfones / O. O. Shyshkina, K. S. Popov, O. O. Gordivska et al. // *Chem. Het. Comp.* – 2011. – Vol. 47, № 8. – P. 923–945.
347. Gaydamaka S.N. Synthesis and Properties of β -Oxo Sulfides of the Dioxathiolane Series / S.N. Gaydamaka, O.A. Shantaliy, I.A. Raltshuk // *Chem. Het. Comp.* – 2005. – Vol. 41, № 7. – P. 820–830.
348. Belletire J.L. 3-Oxotetrahydrothiophen-1,1-dioxide a versatile synthetic intermediate / J.L. Belletire, E.G. Spletzer // *Synth. Commun.* – 1983. – Vol. 13, № 4. – P. 269–272.
349. Fatutta S. 3-Amino-5,6-dihydro-4*H*-thiopyran 1,1-dioxides. Reactivity with diethyl azodicarboxylate and some α,β -unsaturated ketones / S. Fatutta, G. Pitacco, E. Valentin // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1986. – P. 2111–2115.
350. Structure and reactivity of enamines derived from 5,6-dihydro-2*H*-thiapyran-3(4*H*)-one 1,1-dioxide / S. Fatutta, G. Pitacco, C. Russo, E. Valentin // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1982. – P. 2045–2050.

351. Faidallah H.M. Synthesis And Biological Evaluation Of Some New Alicyclicspiro-2'-(1',3'-Oxazolidine) Derivatives / H.M. Faidallah, E.M. Sharshira, M.S.M. AL-Saadi // *Het. Commun.* – 2009. – Vol. 15, № 1. – P. 43–50.
352. Gaber A.E.-A.M. 3-Hydroxypyrroles and 1*H*-pyrrol-3(2*H*)-ones. Part 14. Pyrolysis of oxazolidinylmethylene derivatives of Meldrum's acid – synthesis of *N*-alkenyl-3-hydroxypyrroles and related reactions / A.E.-A.M. Gaber, G.A. Hunter, H. McNab // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 2002. – № 4. – P. 548–554.
353. Design, Synthesis And Biological Activity Of Novel Sulfonylurea Oxazolidines / Y. Fu, J.-X. Kang, Y.-K. Wang et al. // *Heterocycles.* – 2016. – Vol. 92, № 4. – P. 740–750.
354. A convenient synthesis of novel *N*-dichloroacetyl-1,3-oxazolidine / F. Ye, L. Yang, H. Li et al. // *J. Het. Chem.* – 2010. – Vol. 47, № 1. – P. 229–232.
355. Novel One-Pot, Four-Component Synthesis of 3-Alkyldithiocarbonyl-oxazolidines from Aminoethanols, Ketones, Carbon Disulfide, and Halides / F.B. Han, Z.-M. Ge, T.-M. Cheng, R.-T. Li // *Synlett.* – 2009. – № 4. – P. 648–650.
356. Chiral Auxiliaries as Docking/Protecting Groups in Biohydroxylation: The Hydroxylation of Enantiopure Spirooxazolidines Derived from Cyclopentanone Using *Beauveria bassiana* ATCC 7159 / A. de Raadt, B. Fetz, H. Griengl et al. // *Eur. J. Org. Chem.* – 2000. – № 23. – P. 3835–3847.
357. The Concept of Docking/Protecting Groups in Biohydroxylation / G. Braunegg, A. de Raadt, S. Feichtenhofer et al. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 1999. – Vol. 38, № 18. – P. 2763–2766.
358. Brown H.C. Chemical effects of steric strains–XIV: The effect of ring size on the rate of reaction of the cyclanones with sodium borohydride / H.C. Brown, K. Ichikawa // *Tetrahedron.* – 1957. – Vol. 1, № 3. – P. 221-230.
359. Заровная И.С. *N*-Замещенные 5-гидроксиметил-1,3-оксазолидин-2-оны – аналоги цитоксазона / И.С. Заровная, В.А. Пальчиков // *Вісн. Дніпропетровського ун-ту. Хімія.* – 2012. – Т. 20, № 18. – С. 96–100.

360. Epihalohydrins in Organic Synthesis / G.S. Singh, K. Mollet, M. D'hooghe, N. De Kimpe // Chem. Rev. – 2013. – Vol. 113, № 3. – P. 1441–1498.
361. Isolation and biological activity of a novel cytokine modulator, cytoxazone / H. Kakeya, M. Morishita, K. Kobinata et al. // J. Antibiot. – 1998. – Vol. 51, № 12. – P. 1126–1128.
362. Seki M. Synthesis of (–)-Cytoxazone, a Novel Cytokine Modulator Isolated from *Streptomyces* sp. / M. Seki, K. Mori // Eur. J. Org. Chem. – 1999. – № 11 – P. 2965–2967.
363. Mukhtar T.A. Streptogramins, Oxazolidinones, and Other Inhibitors of Bacterial Protein Synthesis / T.A. Mukhtar, G.D. Wright // Chem. Rev. – 2005. – Vol. 105, № 2. – P. 529–542.
364. Oxazolidinone Antibacterials and Our Experience / B. K. Srivastava, R. Soni, J.Z. Patel et al. // Anti-Infect. Agents Med. Chem. – 2008. – Vol. 7, № 4. – P. 258–280.
365. Cytoxazone: A Novel Cytokine Modulator Containing a 2-Oxazolidinone Ring Produced by *Streptomyces* sp. / H. Kakeya, M. Morishita, H. Koshino et al. // J. Org. Chem. – 1999. – Vol. 64, № 3. – P. 1052–1053.
366. Convenient Synthesis of Oxazolidinones by the Use of Halomethyloxirane, Primary Amine, and Carbonate Salt / Y. Osa, Y. Hakima, Y. Sato et al. // J. Org. Chem. – 2005. – Vol. 70, № 14. – P. 5737–5740.
367. Bradley D. Al(OTf)₃-Mediated Epoxide Ring-Opening Reactions: Toward Piperazine-Derived Physiologically Active Products / D. Bradley, G. Williams, A. Cullen // J. Org. Chem. – 2009. – Vol. 74, № 24. – P. 9509–9512.
368. Facile Syntheses of Azetid-3-ols by Rearrangement of 2,3-Epoxypropylamines / C.H. Oh, C.Y. Rhim, C.H. You, J.R. Cho // Synth. Commun. – 2003. – Vol. 33, № 24. – P. 4297–4302.
369. Proximity effects in 1-azaspirocyclo[5.5]undecanes. X-ray structure determination of a diol derivative / A.B. Holmes, P.R. Raithby, M.J. Rosales et al. // Tetrahedron Lett. – 1984. – Vol. 25, № 49. – P. 5705–5708.

370. Palchykov V.A. Bicyclic methylene aziridines: synthesis and S_NV reactivity studies / V.A. Palchykov, J. Robertson // XXIV Українська конф. з орган. хімії : тез. доп. – Полтава, 2016. – Д-29.
371. Ohno H. Synthesis and Applications of Vinylaziridines and Ethynylaziridines / H. Ohno // Chem. Rev. – 2014. – Vol. 114, № 16. – P. 7784–7814.
372. He J. Vinyl Epoxides in Organic Synthesis / J. He, J. Ling, P. Chiu // Chem. Rev. – 2014. – Vol. 114, № 16. – P. 8037–8128.
373. Simonneau A. Gold-Catalyzed Cycloisomerization Reactions Through Activation of Alkynes: New Developments and Mechanistic Studies. Springer Int. Pub., 2014. – 245 p.
374. Feast G. Aziridination of Tethered Allenes. PhD Thesis, University of Oxrd. – 2011. – 238 p.
375. Structure and reactivity of bicyclic methylene aziridines prepared by intramolecular aziridination of allenes / J. Robertson, G.C. Feast, L.V. White et al. // Org. Biomol. Chem. – 2010. – Vol. 8, № 13. – P. 3060–3063.
376. A Lewis Acid Catalyzed Intramolecular [4+3] Cycloaddition Route to Polycyclic Systems That Contain a Seven-Membered Ring / G. Prié, N. Prévost, H. Twin et al. // Angew. Chem. Int. Ed. – 2004. – Vol. 43, № 47. – P. 6517–6519.
377. Allene Functionalization via Bicyclic Methylene Aziridines / L.A. Boralsky, D. Marston, R.D. Grigg et al. // Org. Lett. – 2011. – Vol. 13, № 8. – P. 1924–1927.
378. Fernández I. Reactivity in Nucleophilic Vinylic Substitution (S_NV): $S_NV\pi$ versus $S_NV\sigma$ Mechanistic Dichotomy / I. Fernández, F. M. Bickelhaupt, E. Uggerud // J. Org. Chem. – 2013. – Vol. 78, № 17. – P. 8574–8584.
379. Bernasconi C.F. Recent Advances in Our Mechanistic Understanding of S_NV Reactions / C.F. Bernasconi, Z. Rappoport // Acc. Chem. Res. – 2009. – Vol. 42, № 8. – P. 993–1003.
380. Rappoport Z. Nucleophilic vinylic substitution. A single- or a multi-step process? / Z. Rappoport // Acc. Chem. Res. – 1981. – Vol. 14, № 1. – P. 7–15.

381. Chiba S. Concerted Nucleophilic Substitution Reactions at Vinylic Carbons / S. Chiba, K. Ando, K. Narasaka // *Synlett.* – 2009. – Vol. 2009, № 16. – P. 2549–2564.
382. Schneider U. Highly selective formation of propargyl- and allenyltrichlorosilanes and their regiospecific addition to various types of aldehydes: preparation of both allenic and homopropargylic alcohols / U. Schneider, M. Sugiura, S. Kobayashi // *Tetrahedron.* – 2006. – Vol. 62, № 2-3. – P. 496–502.
383. Xu D. Novozym-435-catalyzed efficient preparation of (1*S*)-ethenyl and ethynyl 2,3-allenols and (1*R*)-ethenyl and ethynyl 2,3-allenyl acetates with high enantiomeric excess / D. Xu, Z. Li, S. Ma // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2003. – Vol. 14, № 23. – P. 3657–3666.
384. Fu F. A Simple Approach to Separate a Mixture of Homopropargylic and Allenic Alcohols / F. Fu, K.L.M. Hoang, T.-P. Loh // *Org. Lett.* – 2008. – Vol. 10, № 16. – P. 3437–3439.
385. Ohira S. Methanolysis of Dimethyl (1-Diazo-2-oxopropyl) Phosphonate: Generation of Dimethyl (Diazomethyl) Phosphonate and Reaction with Carbonyl Compounds / S. Ohira // *Synth. Commun.* – 1989. – Vol. 19, № 3-4. – P. 561–564.
386. Taber D.F. A convenient reagent for aldehyde to alkyne homologation / D.F. Taber, S. Bai, P. Guo // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – Vol. 49, № 48. – P. 6904–6906.
387. Espino C.G. A Rh-Catalyzed C–H Insertion Reaction for the Oxidative Conversion of Carbamates to Oxazolidinones / C.G. Espino, J.D. Bois // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2001. – Vol. 40, № 3. – P. 598–600.
388. Lebel H. *N*-Tosylloxycarbamates as a Source of Metal Nitrenes: Rhodium-Catalyzed C–H Insertion and Aziridination Reactions / H. Lebel, K. Huard, S. Lectard // *J. Am. Chem. Soc.* – 2005. – Vol. 127, № 41. – P. 14198–14199.
389. Fatutta S. 3-Amino-5,6-dihydro-4*H*-thiopyran 1,1-dioxides. Reactivity with diethyl azodicarboxylate and some α,β -unsaturated ketones / S. Fatutta, G. Pitacco, E. Valentin // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1986. – P. 2111–2115.

390. Singh G.S. Synthetic Aziridines in Medicinal Chemistry: A Mini-Review / G.S. Singh // *Mini Rev. Med. Chem.* – 2016. – Vol. 16, № 11. – P. 892–904.
391. Remers W.A. Chemistry and Pharmacology of Imexon and Related Cyanoaziridines / W.A. Remers, R.T. Dorr // *Curr. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 19, № 33. – P. 5745–5753.
392. Novel antitumor 2-cyanoaziridine-1-carboxamides / B.S. Iyengar, R.T. Dorr, D.S. Alberts et al. // *J. Med. Chem.* – 1999. – Vol. 42, № 3. – P. 510–514.
393. Studies on the ring opening reactions of 3-oxa-1-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-ones. Synthesis of aminomethyloxazolidinones and aziridinylureas / G.M. Wells, T. Dudding, L. Belding et al. // *Tetrahedron.* – 2012. – Vol. 68, № 21. – P. 3980–3987.
394. □ 4,5-Disubstituted oxazolidinones: High affinity molecular effectors of RNA function / R. Anupam, A. Nayek, N.J. Green et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008. – Vol. 18, №12. – P. 3541–3544.
395. Modular Functionalization of Allenes to Aminated Stereotriads / C.S. Adams, L.A. Boralsky, I.A. Guzei, J.M. Schomaker // *J. Am. Chem. Soc.* – 2012. – Vol. 134, № 26. – P. 10807–10810.
396. Palchykov V.A. Total synthesis of natural compound HEFS / V.A. Palchykov, J. Robertson // Тези доп. XXIV Української конференції з органічної хімії. – Полтава. – 2016. – С. 6.
397. Unique metabolites protect earthworms against plant polyphenols / M. Liebeke, N. Strittmatter, V. Palchykov et al. // *Nature Commun.* – 2015. – Vol. 6. – article number 7869.
398. Пальчиков В.А. Синтез 2-бром-5-этилфурана и его неожиданная изомеризация / В.А. Пальчиков, Дж. Робертсон // *Журн. орган. химии.* – 2014. – Т. 50, № 9. – С. 1384–1386.
399. Пат. 112193 Україна, МПК C07D 307/34. Спосіб бромовання фуранів / В.О. Пальчиков. – № a201402282 ; заявл. 06.03.2014 ; опубл. 10.08.2016 ; бюл. № 15. – 4 с.

400. Пат. 114945 Україна, МКВ⁸ C07D 307/00. Спосіб синтезу 5-етил-2-гексилфуран-3-сульфоїкислоти «HEFS» / Пальчиков В.О. // № а201507747. Заявл. 03.08.2015; Опубл. 28.08.2017; Бюл. № 16. – 6 с.
401. Transition Metal-Mediated Synthesis of Monocyclic Aromatic Heterocycles / A.V. Gulevich, A. S. Dudnik, N. Chernyak, V. Gevorgyan // Chem. Rev. – 2013. – Vol. 113, № 5. – P. 3084–3213.
402. Metabonomic assessment of toxicity of 4-fluoroaniline, 3,5-difluoroaniline and 2-fluoro-4-methylaniline to the earthworm *Eiseniaveneta* (rosa): Identification of new endogenous biomarkers / J.G. Bundy, E.M. Lenz, N.J. Bailey et al. // Environ. Toxicol. Chem. – 2002. – Vol. 21, № 9. – P. 1966–1972.
403. Yoshida M. Syntheses of Substituted Furans and Pyrroles by Platinum-Catalyzed Cyclizations of Propargylic Oxiranes and Aziridines in Aqueous Media / M. Yoshida, M. Al-Amin, K. Shishido // Synthesis. – 2009. – № 14. – P. 2454–2466.
404. Efficient Synthesis of Substituted 3-Iodofurans by Electrophilic Cyclization of Propargylic Oxirane Derivatives / Y.-X. Xie, X.-Y. Liu, L.-Y. Wu et al. // Eur. J. Org. Chem. – 2008. – № 6. – P. 1013–1018.
405. Synthesis of substituted furans by platinum-catalyzed cyclization of propargylic oxiranes in aqueous media / M. Yoshida, M. Al-Amin, K. Matsuda, K. Shishido // Tetrahedron Lett. – 2008. – Vol. 49, № 34. – P. 5021–5023.
406. Smith K. A General and Efficient Method for the Preparation of Organic Sulfonic Acids by Insertion of Sulfur Trioxide into the Metal–Carbon Bond of Organolithiums / K. Smith, D. Hou // J. Org. Chem. – 1996. – Vol. 61, № 4. – P. 1530–1532.
407. Keegstra M.A. Convenient Synthetic Procedures for 2-Bromofuran and 2,5-Dibromofuran / M.A. Keegstra, A.J.A. Klomp, L. Brandsma // Synth. Commun. – 1990. – Vol. 20, № 21. – P. 3371–3374.
408. Ramalingan C. Novel Furanylarylene Arylsulfonylindolesulfonamides: Synthesis and Their Antibacterial Evaluation / C. Ramalingan, I.-S. Lee, Y.-W. Kwak // Chem. Pharm. Bull. – 2009. – Vol. 57, № 6. – P. 591–596.

409. Halogen dance reactions – A review / M. Schnürch, M. Spina, A.F. Khan et al. // Chem. Soc. Rev. – 2007. – Vol. 36, № 7. – P. 1046–1057.
410. Nora de Souza M.V. Halogen Dance Reaction and its Application in Organic Synthesis / M.V. Nora de Souza // Curr. Org. Chem. – 2007. – Vol. 11, № 7. – P. 637–646.
411. Fröhlich J. Chapter 1 – Substituted Heterocyclic Compounds by Selective Control of Halogen-Dance Reactions / J. Fröhlich // Prog. Heterocycl. Chem. – 1994. – Vol. 6. – P. 1–35.
412. Fröhlich J. Synthesis of trisubstituted furans from 2-bromo-5-methylfuran *via* halogen migrations and their selective preventions / J. Fröhlich, C. Hametner // Monatsh. Chem. – 1996. – Vol. 127, № 4. – P. 435–443.
413. Fröhlich J. Halogen Dance Reactions at Thiophenes and Furans: Selective Access to a Variety of New Trisubstituted Derivatives / J. Fröhlich // Bull. Soc. Chim. Belg. – 1996. – Vol. 105. – P. 615–633.
414. Palladium-Catalysed Direct Heteroarylations of Heteroaromatics Using Esters as Blocking Groups at C2 of Bromofuran and Bromothiophene Derivatives: A One-Step Access to Biheteroaryls / H.Y. Fu, L. Zhao, C. Bruneau, H. Doucet // Synlett. – 2012. – Vol. 23, №.14. – P. 2077–2082.
415. Efficient Procedure for the Preparation of 2-Bromofuran and Its Application in the Synthesis of 2-Arylfurans / M.-A. Raheem, J.R. Nagireddy, R. Durham, W. Tam // Synth. Commun. – 2010. – Vol. 40, № 14. – P. 2138–2146.
416. Henssler J.T. Facile and Scalable Synthesis of the Fused-Ring Heterocycles Thieno[3,2-*b*]thiophene and Thieno[3,2-*b*]furan / J.T. Henssler, A.J. Matzger // Org. Lett. – 2009. – Vol. 11, № 14. – P. 3144–3147.
417. Spiroaminal model systems of the marineosins with final step pyrrole incorporation / J.D. Panarese, L.C. Konkol, C.B. Berry et al. // Tetrahedron Lett. – 2013. – Vol. 54, № 18. – P. 2231–2234.
418. Battilocchio C. A Mild and Efficient Flow Procedure for the Transfer Hydrogenation of Ketones and Aldehydes using Hydrous Zirconia /

- C. Battilocchio, J.M. Hawkins, S.V. Ley // *Org. Lett.* – 2013. – Vol. 15, № 9. – P. 2278–2281.
419. Lipase-catalyzed asymmetric acylation in the chemoenzymatic synthesis of furan-based alcohols / P. Hara, M.-C. Turcu, R. Sundell et al. // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2013. – Vol. 24, № 2-3. – P. 142–150.
420. Синтез и нейротропная активность соединений, включающих норборненовый и сульфолановый фрагменты / В.А. Пальчиков, Е.Т. Зленко, П.Г. Дульнев и др. // *Журн. орган. фарм. химии.* – 2011. – Т. 9, № 4. – С. 31–37.
421. 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 / О.Т. Зленко, В.Й. Мамчур, В.О. Пальчиков, І.С. Заровна, Г.І. Даниленко, А.В. Іванов. – № u201209022 ; заявл. 23.07.2012 ; опубл. 25.02.2013 ; бюл. № 4. – 4 с.
422. Пат. 74602 Україна, МПК⁸ 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 / О.Т. Зленко, В.Й. Мамчур, В.О. Пальчиков, І.С. Заровна, П.Г. Дульнев, Н.П. Шастун, А.В. Іванов. – № u201201778 ; заявл. 17.02.2012 ; опубл. 12.11.2012 ; бюл. № 21. – 4 с.
423. Пат. 55589 Україна, МПК⁸ С07С 13/00, С07С 311/00. *N*-(*n*-толілсульфонілкарбамоіл)-2-(1'-аміноетил)біцикло[2.2.1]гептан, який виявляє анальгетичну, протисудомну та транквілізуючу дію / Л.І. Кас'ян, В.Й. Мамчур, О.Т. Зленко, В.О. Пальчиков, С.О. Придьма, В.І. Опришко, В.С. Шиян. – № u200909394 ; заявл. 14.09.2009 ; опубл. 27.12.2010 ; бюл. № 24. – 4 с.
424. Cohen P. Protein kinases – the major drug targets of the twenty-first century? / P. Cohen // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2002. – Vol. 1. – P. 309–315.

425. Дмитрук К.В. Протеїніназа СК2. Властивості та функціональна роль / К.В. Дмитрук, А.А. Сибірний // Укр. біохім. журн. – 2006. – Т. 78, № 2. – С. 27–36.
426. Гнатенко Д.А. Роль сигнального пути FGF/FGFR в канцерогенезе поджелудочной железы / Д.А. Гнатенко, Е.П. Копанцев, Е.Д. Свердлов // Биомедицинская химия. – 2016. – Т. 62, вып. 6. – С. 622–629.
427. Turner N. Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer / N. Turner, R. Grose // Nat. Rev. Cancer. – 2010. – Vol. 10. – P. 116–129.
428. Weeden C.E. FGFR1 inhibition in lung squamous cell carcinoma: questions and controversies / C.E. Weeden, B. Solomon, M.-L. Asselin-Labat // Cell Death Discov. – 2015. – Vol. 1. – Article number: 15049.
429. Purification of Laboratory Chemicals (sixth ed.) / W.L.F. Armarego, C.L.L. Chai. – Butterworth-Heinemann : Elsevier Ltd., 2009. – 743 p.
430. Sheldrick G.M. A short history of *SHELX* / G.M. Sheldrick // Acta Cryst. A. – 2008. – Vol. 64, Part № 1. – P. 112–122.
431. Касьян А.О. Эпоксидирование и гетероциклизация в ряду *N*-(арилсульфонил)бицикло[2.2.1]гепт-2-енил-эндо-5-метиламинов / А.О. Касьян, Д.В. Карпенко, Л.И. Касьян // Журн. орган. химии. – 2005. – Т. 41, № 12. – С. 1802–1809.
432. Касьян А.О. Новые *N*-(арилсульфонил)-5-аминометилбицикло[2.2.1]гепт-2-ены. Синтез и химические превращения / А.О. Касьян, А.К. Исаев, Л.И. Касьян // Журн. орган. химии. – 2002. – Т. 38, № 4. – С. 579–590.
433. Касьян Л. И. Эпоксидные производные *N*-арилсульфонилбицикло[2.2.1]гепт-2-ен-экзо-5-метиламинов / Л.И. Касьян, А.О. Касьян, Л.Г. Горб, Б.М. Клебанов // Журн. орган. химии. – 1995. – Т. 31, вып. 5. – С. 678–688.
434. Синтез, структура и спектры ПМР ароматических сульфониловых производных бицикло[2.2.1]гепт-2-ен-5-метиламина / В.И. Марков, А.О. Касьян, С.П. Тудвасева, С.И. Оковитый // Укр. хим. журн. – 1993. – Т. 59, № 6. – С. 650–654.

435. Амины и сульфонамиды с адамантановым фрагментом. Теоретическое и экспериментальное исследование / А.О. Касьян, С.И. Оковитый, О.Ю. Красновская, Л.И. Касьян // Журн. орган. химии. – 1997. – Т. 33, № 7. – С. 1058–1063.
436. Стереизомерные *N*-(*n*-нитробензоил)-5-аминометилбицикло[2.2.1]гепт-2-ены. Синтез, эпоксидирование, спектры ЯМР ^1H , ^{13}C / А.О. Касьян, И.Н. Тарабара, Е.Т. Зленко, Л.И. Касьян // Журн. орган. химии. – 2002. – Т. 38, № 2. – С. 185–195.
437. Касьян А.О. Амины и сульфонамиды ряда норборнана. Синтез, структура и биологическая активность / А.О. Касьян, О.Ю. Красновская, Е.Т. Зленко и др. // Журн. орган. химии. – 1996. – Т. 32, № 8. – С. 1156–1164.
438. 2-(1'-Аминометил)бицикло[2.2.1]гептан. Сульфонамиды, мочевины, тиомочевины на его основе / Л.И. Касьян, О.Ю. Красновская, А.О. Касьян и др. // Журн. орган. химии. – 1997. – Т. 33, № 7. – С. 1037–1043.
439. Новые производные дейтифорина / А.О. Касьян, И.Н. Тарабара, Е.А. Голодаева и др. // Вопр. химии и хим. технологии. – 2001. – № 1. – С. 50–53.
440. El-Shafei A.K. Synthesis of 2-substituted 3-aryl/heteroaryl-2,3,3a,10-tetrahydro-4-methyl-pyrazolo[2,3-*b*][1,5]benzodiazepines / A.K. El-Shafei, H.S. El-Kashef, A.M. El-Khawaga // Indian. J. Chem. B. – 1982. – Vol. 21. – P. 655–657.
441. Alkylation en catalyse par transfert de phase de dihydro-1,3(2*H*)benzo[2,3-*b*]diazepines-1,5-ones-2. Anxiolytiques potentiels / D. Vernin, H. Domloi, C. Siv et al. / Chem. Scripta. – 1980. – Vol. 16. – P. 157–162.
442. Карат Л.Д. Взаимодействие *N*-замещенных сульфонамидов с эпихлоргидрином при катализе третичными аминами / Л.Д. Карат, В.И. Стрельцов // Журн. прикл. химии. – 1993. – Т. 66, № 5. – С. 1069–1073.
443. Карат Л.Д. *N*-Глицидилсульфамида на основе производных сульфаниламида / Л.Д. Карат, В.И. Стрельцов, Т.А. Кулик, Т.И. Пилипенко // Укр. хим. журн. – 1994. – № 3-4. – С. 303–308.

444. Dittmann W. Zur Epoxydierung von 3-Sulfolen / W. Dittmann, F. Stürzenhofecker // Just. Lieb. Ann. Chem. – 1966. – Bd. 699, № 1. – S. 177–182.
445. Синтез окисей сульфолена и некоторых его метильных производных / М.А. Нечаева, Л.А. Мухамедова, Р.А. Виробянец, Р.Р. Шагидуллин // Химия гетероцикл. соед. – 1967. – № 6. – С. 1029–1030.
446. Prochazka M. Übersulfolane II. Hydroxysulfolane / M. Prochazka, V. Horak // Coll. Czech. Chem. Commun. – 1959. – Vol. 24. – P. 1509–1514.
447. Multigram scale synthesis of 3,4- and 3,6-dihydro-2*H*-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.
448. Fehnel E.A. Thiapyran Derivatives. III. The Preparation, Properties and Reactions of Δ^2 -Dihydrothiapyran 1,1-Dioxide / E.A. Fehnel // J. Am. Chem. Soc. – 1952. – Vol. 74, № 6. – P. 1569–1574.
449. Altenbach R.J. A Convenient Multigram Scale Synthesis of Tetrahydrothiophene-3-one-1,1-dioxide / R.J. Altenbach, L. Kalvoda, W.A. Carroll // Synth. Commun. – 2004. – Vol. 34, № 4. – P. 567–570.
450. Alder K. Über den sterischen Verlauf der Addition von Acrylnitril an cyclische Diene / K. Alder, K. Heimbach, R. Reubke // Chem. Ber. – 1958. – Bd. 91, № 7. – S. 1516–1524.
451. Wilder P. Equilibrium and Isomerization in Bicyclic Nitriles / P. Wilder, D.B. Knight // J. Org. Chem. – 1965. – Vol. 30, № 9. – P. 3078–3081.
452. OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program / O.V. Dolomanov, L.J. Bourhis, R.J. Gildea et al. // J. Appl. Cryst. – 2009. – Vol. 42, № 2. – P. 339–341.
453. Rozhenko A.B. Reverse inductive effect in the series of *trans*-3,4-disubstituted thiolane 1,1-dioxides / A.B. Rozhenko, V.M. Bzhezovskii // Chem. Het. Comp. – 1990. – Vol. 26, № 7. – P. 832.

454. Sammakia T.H. Oxygen-17 nuclear magnetic resonance spectral investigation of 3-alkoxy-*trans*-3,4-disubstituted-thiolane 1,1-dioxides and related compounds / T.H. Sammakia, D.L. Harris, S.A. Evans // *Org. Magn. Res.* – 1984. – Vol. 22, № 12. – P. 747–752.
455. Panasenko A.A. Nonequivalence of direct carbon-proton spin-spin coupling constants of methylene fragment in certain cyclic compounds / A.A. Panasenko, L.V. Spirikhin, G.A. Tolstikov // *Russ. Chem. Bull.* – 1984. – Vol. 33, № 7. – P. 1376–1379.
456. PMR spectra and structure of 3,4- and 2,5-disubstituted sulfolanones / L.V. Spirikhin, R.A. Sadykov, B.V. Flekhter et al. // *Russ. Chem. Bull.* – 1980. – Vol. 29, № 5. – P. 736–740.
457. Mwangi M.T. Sequential Reactions with Grubbs Catalyst and AD-mix- α/β Using PDMS Thimbles / M.T. Mwangi, M.D. Schulz, N.B. Bowden // *Org. Lett.* – 2009. – Vol. 11, № 1. – P. 33–36.
458. Безуглый Ю.В. Синтез и циклизация 1,1-диоксо-3-гидрокситиоланил-4-изотиурониевых солей / Ю.В. Безуглый, А.А. Тухарь, Т.Э. Безменова // *Укр. хим. журн.* – 1982. – Т. 48, № 12. – С. 1307–1308.
459. Синтез 3-гидрокси-1,1-диоксотиоланил-4-сульфохлорида / Ю.В. Безуглый, А.А. Тухарь, Т.Э. Безменова и др. // *Журн. орган. химии.* – 1986. – Т. 22, № 4. – С. 880.
460. Взаимодействие хлорсульфонилтиолен- и тиолан-1,1-диоксидов с аминами и гидроксисоединениями / А.А. Тухарь, Ю.В. Безуглый, В.П. Форемная и др. // *Химия гетероцикл. соед.* – 1989. – № 4. – С. 475–478.
461. Stanković S. Microwave-assisted regioselective ring opening of non-activated aziridines by lithium aluminium hydride / S. Stanković, M. D'hooghe, N. De Kimpe // *Org. Biomol. Chem.* – 2010. – Vol. 8, № 19. – P. 4266–4273.
462. Stereoselective synthesis of (2*S*,3*R*)- and (2*R*,3*S*)-iodoreboxetine; potential SPECT imaging agents for the noradrenaline transporter / N.K. Jobson, R. Spike, A.R. Crawford et al. // *Org. Biomol. Chem.* – 2008. – Vol. 6, № 13. – P. 2369–2376.

463. One-Step Cyclization: Synthesis of N-Heteroalkyl-N'-tosylpiperazines / J. Huang, W. Xu, H. Xie, S. Li // *J. Org. Chem.* – 2012. – Vol. 77, № 17. – P. 7506-7511.
464. A novel synthetic route to morpholin-2,3-diones from 2-aminoalcohols / L.M. Harwood, T.T. Tucker, R. Angell, H. Finch // *Tetrahedron Lett.* – 1996. – Vol. 37, № 24. – P. 4217–4220.
465. Legters J. A convenient synthesis of aziridine-2-carboxylic esters / J. Legters, L. Thijs, B. Zwanenburg // *Red. Trav. Chim. Pays-Bas.* – 1992. – Vol. 111. – P. 1–15.
466. Kumar I. Synthesis of hybrid 1,2,3-triazolo- δ -lactams/lactones using Huisgen [3+2] cycloaddition 'click-chemistry' in water / I. Kumar, S. Rana, J.W. Cho // *Tetrahedron Asymmetry.* – 2010. – Vol. 21, № 3. – P. 352–355.
467. A Chiral 6-Membered N-Heterocyclic Carbene Copper(I) Complex That Induces High Stereoselectivity / J. K. Park, H.H. Lackey, M.D. Rexford et al. // *Org. Lett.* – 2010. – Vol. 12, № 21. – P. 5008–5011.
468. Barrett A.G.M. Studies on Mercury(II)-Mediated Opening of Bi- and Tercyclopropane Arrays / A.G.M. Barrett, W. Tam // *J. Org. Chem.* – 1997. – Vol. 62, № 14. – P. 4653–4664.
469. Gorthey L.A. Optical rotatory dispersion studies. 137. Synthesis and chiroptical properties of α,β -deuterium substituted aliphatic aldehydes and ketones / L.A. Gorthey, M. Vairamani, C. Djerassi // *J. Org. Chem.* – 1984. – Vol. 49, № 9. – P. 1511–1517.
470. Li X. Prompt Determination of Absolute Configuration for Epoxy Alcohols via Exciton Chirality Protocol / X. Li, B. Borhan // *J. Am. Chem. Soc.* – 2008. – Vol. 130, № 48. – P. 16126–16127.
471. Regioselective epoxidation of allylic alcohols with monoperoxyphthalic acid in water / F. Fringuelli, R. Germani, F. Pizzo et al. // *J. Org. Chem.* – 1992. – Vol. 57, № 4. – P. 1198–1202.

472. Asymmetric Organocatalytic Epoxidation of α,β -Unsaturated Aldehydes with Hydrogen Peroxide / M. Marigo, J. Franzén, T.B. Poulsen et al. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2005. – Vol. 127, № 19. – P. 6964–6965.
473. Welker M. Tandem Reactions with Chiral Enolates: Preparation of Allylic Alcohols via Trapping with Vinyl Oxiranes / M. Welker, S. Woodward, A. Alexakis // *Org. Lett.* – 2010. – Vol. 12, № 3. – P. 576–579.
474. Preparation of Propargylic Carbenoids and Reactions with Carbonyl Compounds – A Stereoselective Synthesis of Propargylic Halohydrins and Oxiranes / F. Chemla, N. Bernard, F. Ferreira, J.F. Normant // *Eur. J. Org. Chem.* – 2001. – № 17. – P. 3295–3300. □
475. An Improved One-pot Procedure for the Synthesis of Alkynes from Aldehydes / S. Müller, B. Liepold, G.J. Roth, H.J. Bestmann // *Synlett.* – 1996. – № 6. – P. 521–522.
476. Mild Reaction Conditions for the Terminal Deuteration of Alkynes / S.P. Bew, G.D. Hiatt-Gipson, J.A. Lovell, C. Poullain // *Org. Lett.* – 2012. – Vol. 14, № 2. – P. 456–459.
477. Retinoids and Related Compounds. XI. Synthesis and Stereochemistry of (\pm)-C₂₂-Acetylenic and Allenic Apocarotenals / M. Ito, Y. Hirata, K. Tsukida et al. // *Chem. Pharm. Bull.* – 1988. – Vol. 36, № 9. – P. 3328-3340.
478. Metal-Free Intramolecular Aziridination of Allylic Carbamates Mediated by Hypervalent Iodine Compounds / Q.-H. Deng, J.-C. Wang, Z.-J. Xu et al. // *Synthesis.* – 2011. – № 18. – P. 2959–2967.
479. Прозоровский В.Б. Использование метода наименьших квадратов для пробит-анализа кривых летальности / В.Б. Прозоровский // *Фармакология и токсикология.* – 1962. – Т. 25, № 1. – С. 115–119.
480. Rodgers R.J. Hot-plate learning in mice is unaltered by immediate post-training administration of naloxone, naltrexone or morphine / R.J. Rodgers, J. Randall, F. Pittock // *Neuropharmacology.* – 1985. – Vol. 24, № 4. – P. 333–336.

481. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ / В.В. Гацура. – Москва : Медицина, 1974. – С. 21–33, 38–44.
482. Яковлева Л.В. Использование модели каррагенинового отека у мышей при поиске противовоспалительных средств / Л.В. Яковлева, И.А. Зупанец; Харьк. гос. фармацев. ин-т. – Харьков, 1987. – 6 с. – Деп. в УкрНИИИТИ 07.07.87, №1908, ук. 87.
483. Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению фармакологических веществ, предлагаемых в качестве нестероидных противовоспалительных средств / С.М. Дроговоз, Н.А. Мохорт, Н.А. Зупанец и др. – Киев : ФК МЗ Украины, 1994. – 40 с.
484. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів: Метод. реком. / Ю.Л. Волянський, І.С. Гриценко, В.П. Широбоков та ін. – К. : ДФЦ МОЗ України, 2004. – 38 с.

ДОДАТОК А**Рисунки спектрів основних типів синтезованих сполук**

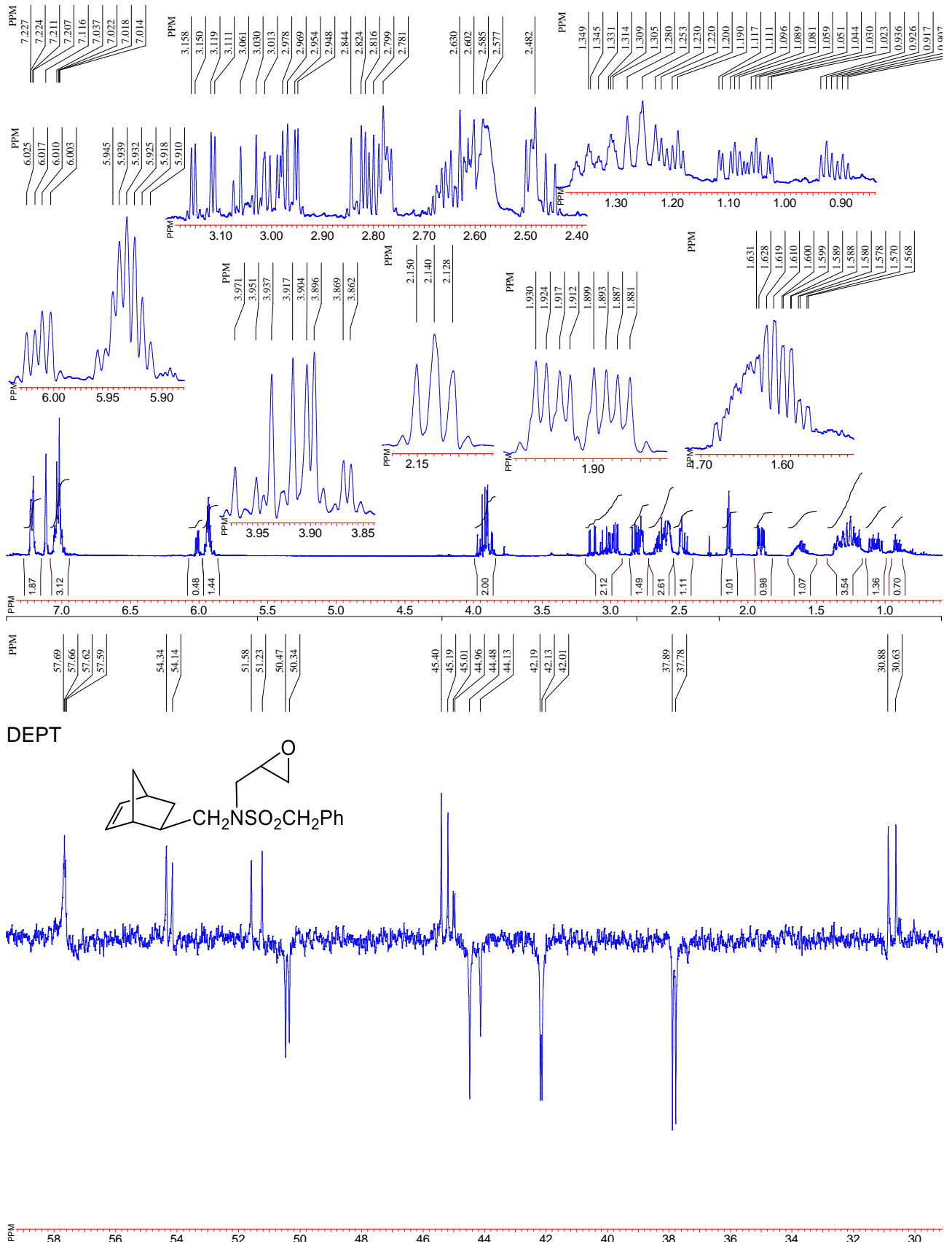


Рис. А.1 Спектри ЯМР ^1H (зверху) та DEPT-135 (знизу) гліцидилсульфонаміду **2.1** (C_6D_6 , 400/100 МГц)

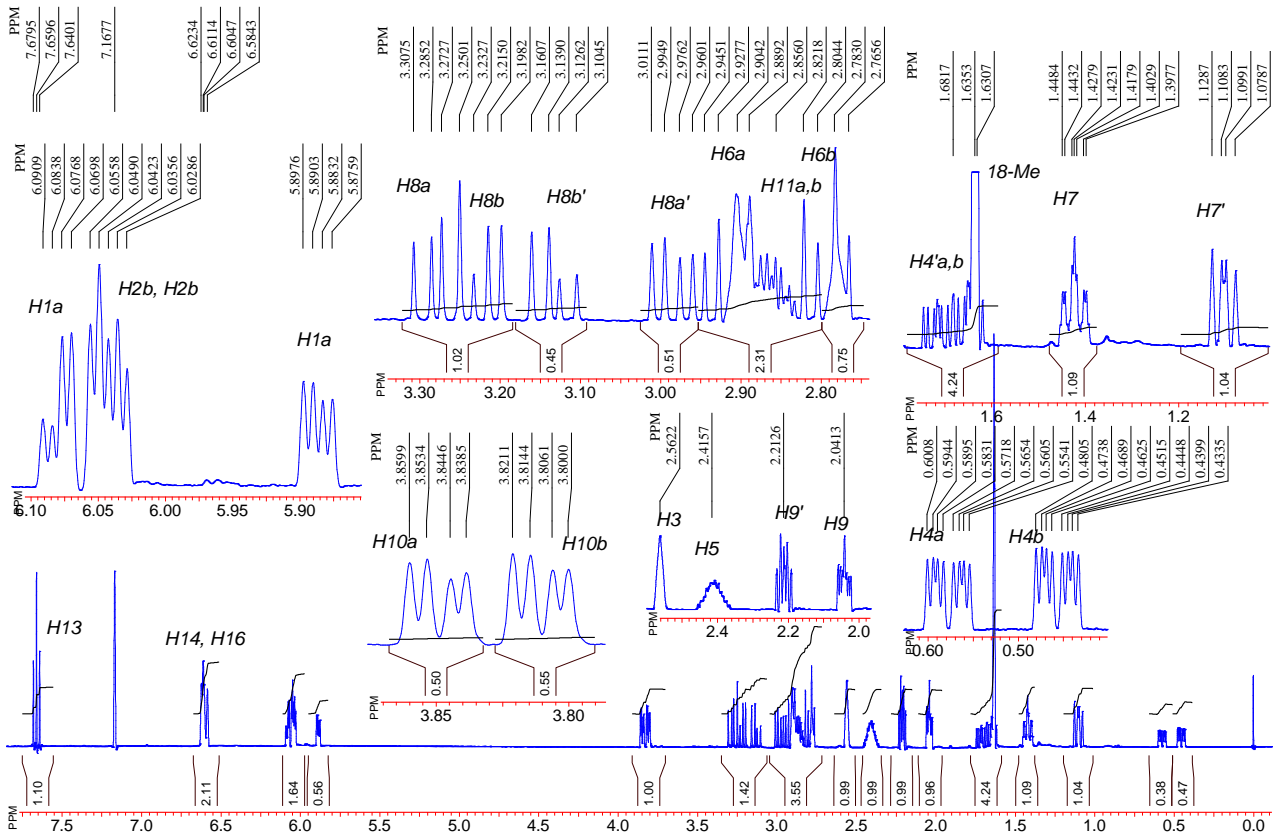


Рис. А.2 Спектр ЯМР ^1H гліцидилсульфонаміду **2.14** (C_6D_6 , 400 МГц)

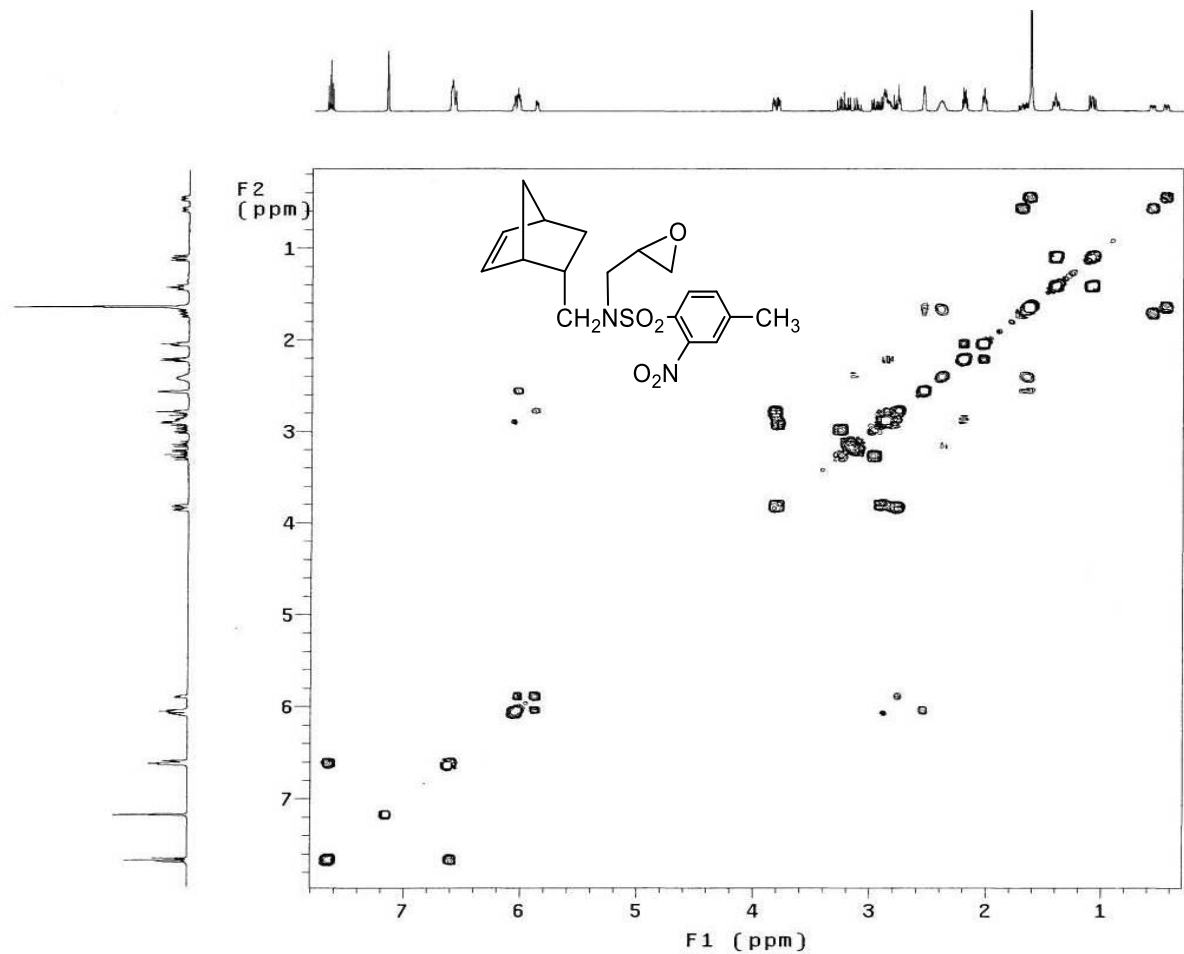


Рис. А.3 Спектр COSY ^1H - ^1H гліцидилсульфонаміду **2.14** (C_6D_6 , 400 МГц)

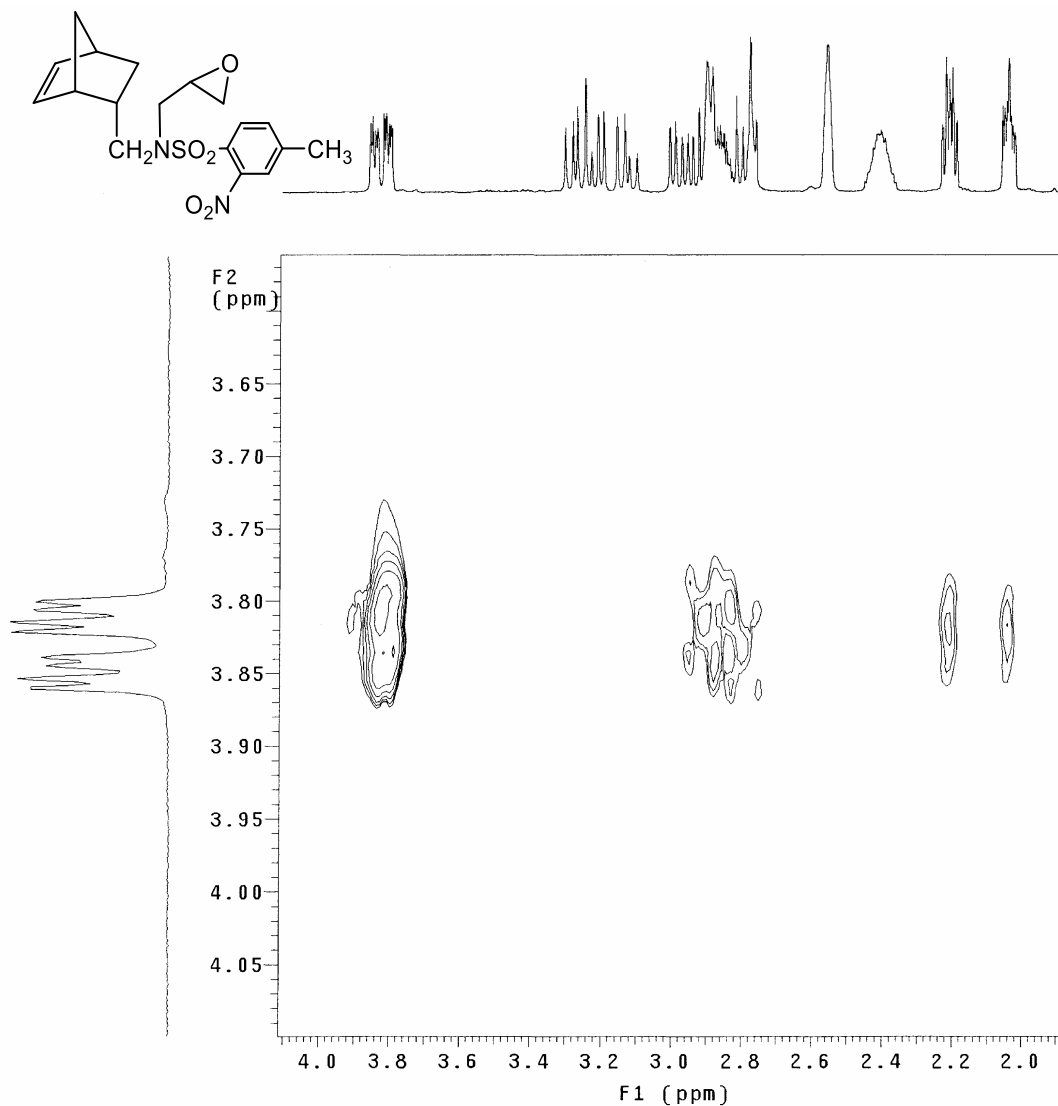


Рис. А.4 Фрагмент спектра TOCSY-2D, що відповідає гліцидильному залишку гліцидилсульфонаміду **2.14** (C_6D_6 , 400 МГц)



Рис. А.5 Спектр ЯМР 1H гідроксиабрендану **3.174** ($CDCl_3$, 400 МГц)

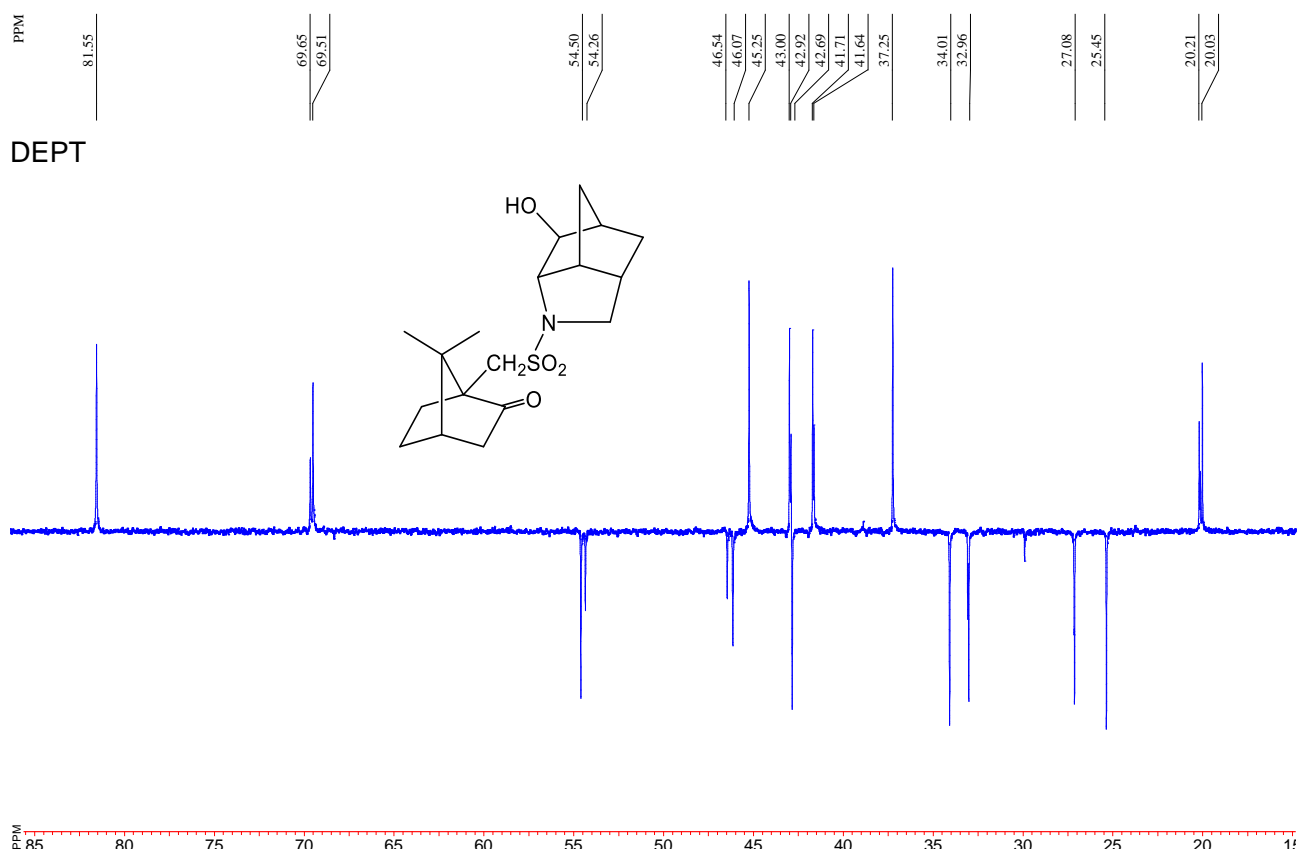


Рис. А.6 Спектр DEPT гідроксиазабрендану **3.174** (CDCl₃, 100 МГц)

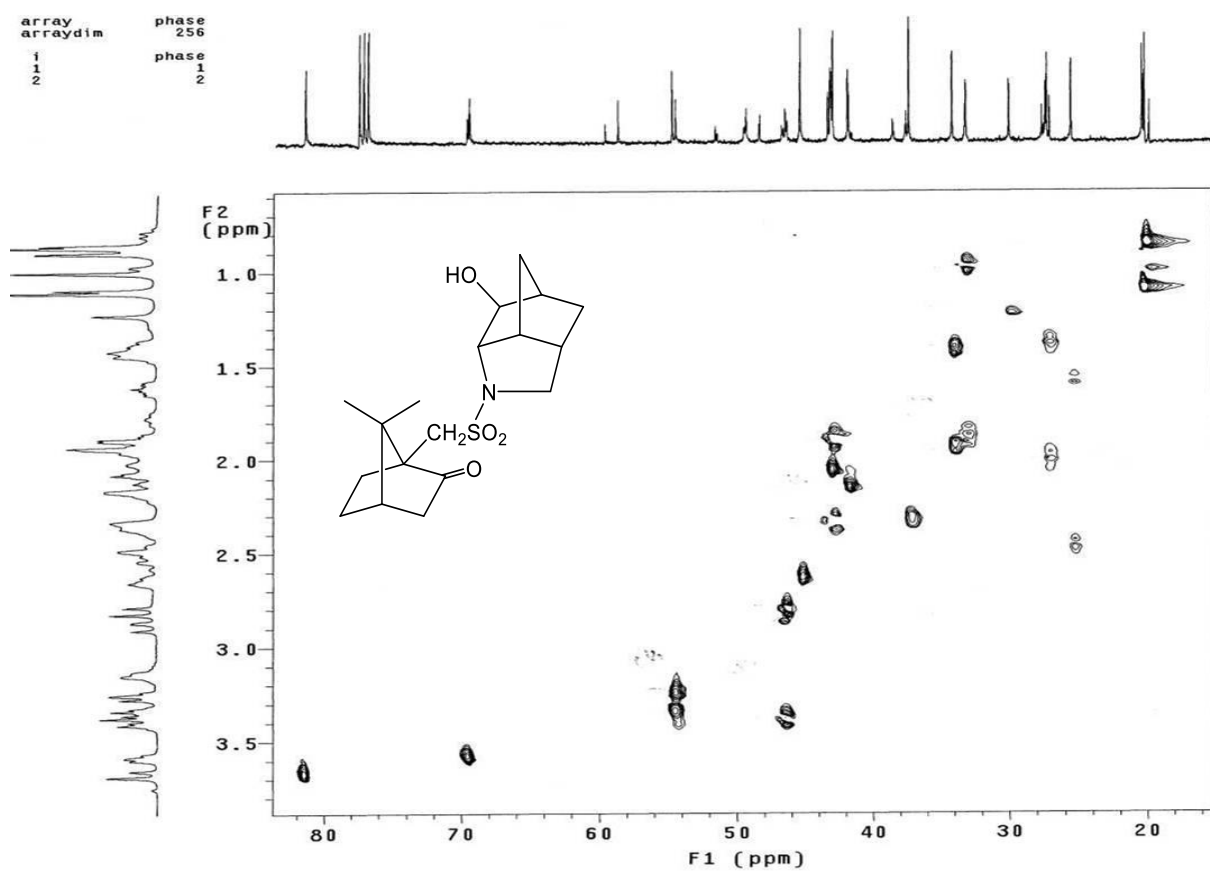


Рис. А.7 Спектр НМQC ¹H-¹³C гідроксиазабрендану **3.174** (CDCl₃, 400/100 МГц)

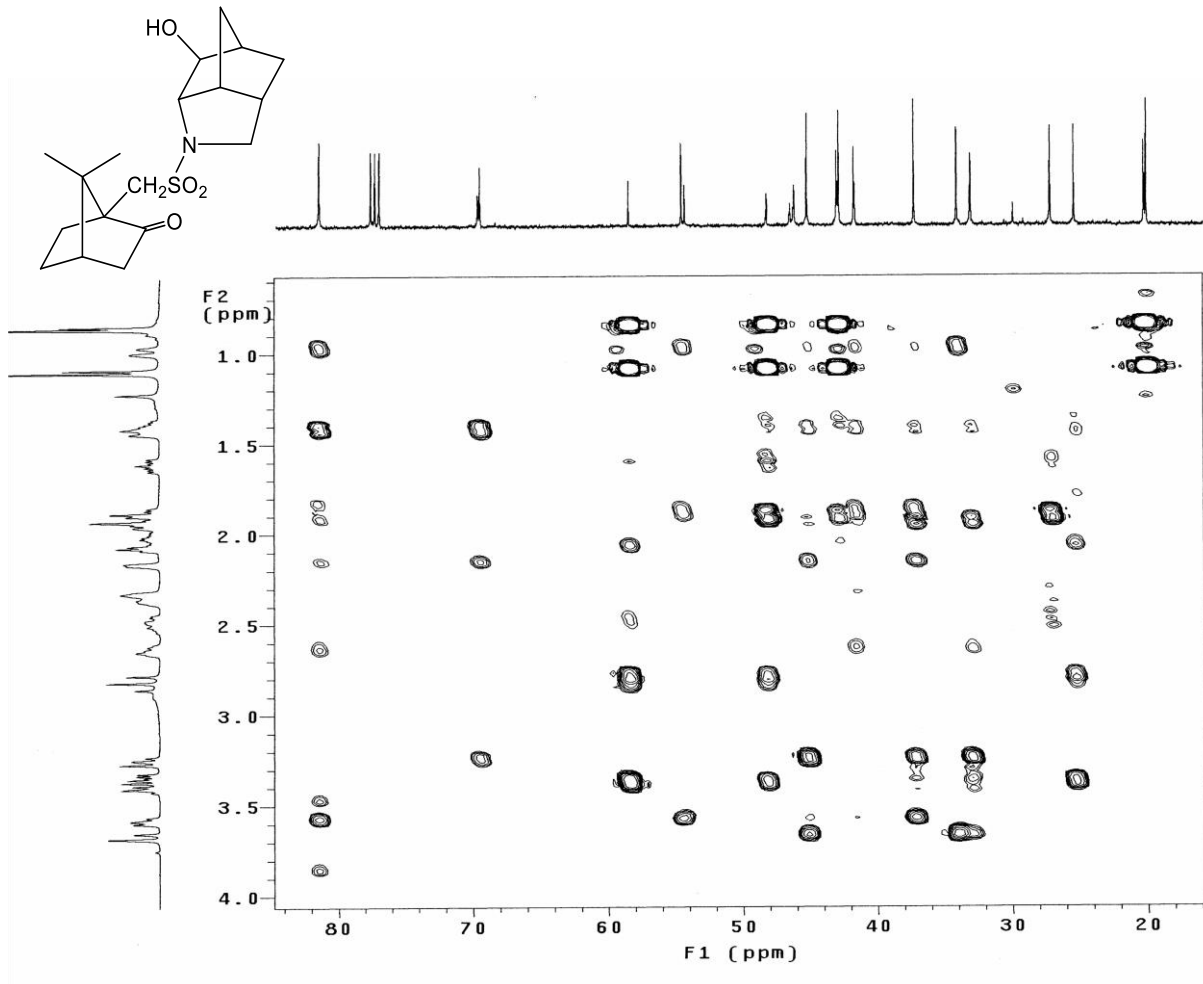


Рис. А.8 Спектр НМВС ¹Н-¹³С гідроксиазабрендану **3.174** (CDCl₃, 400/100 МГц)

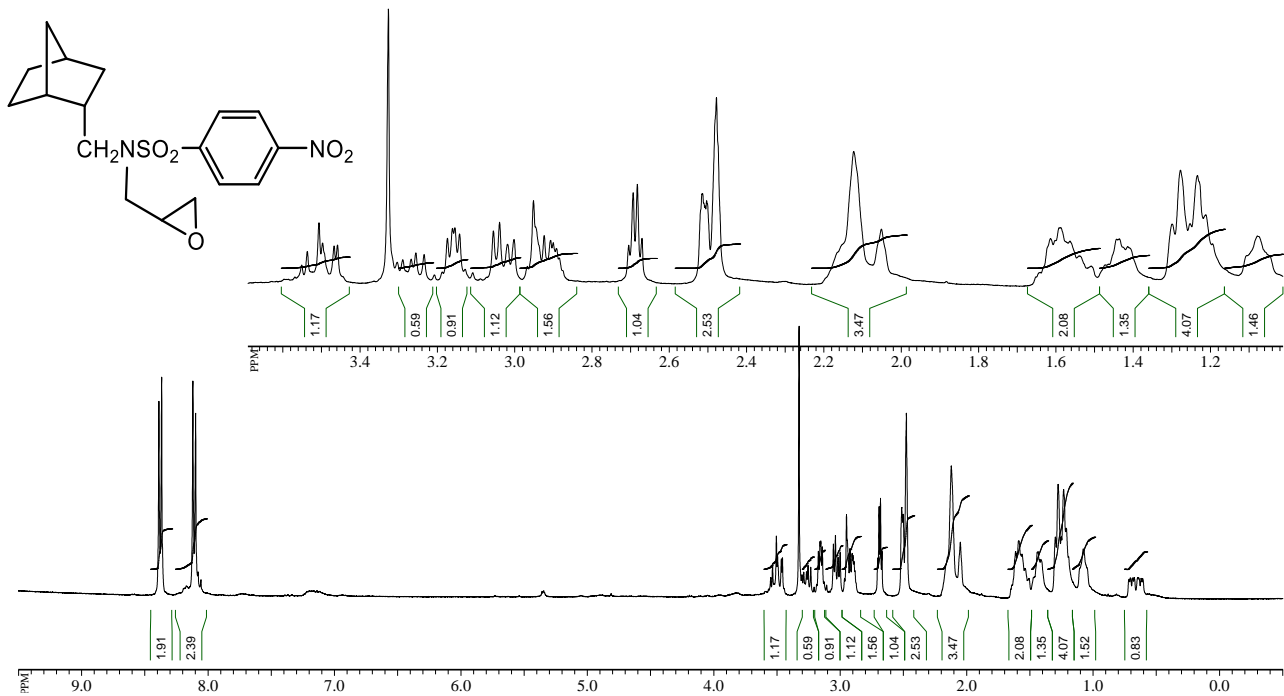
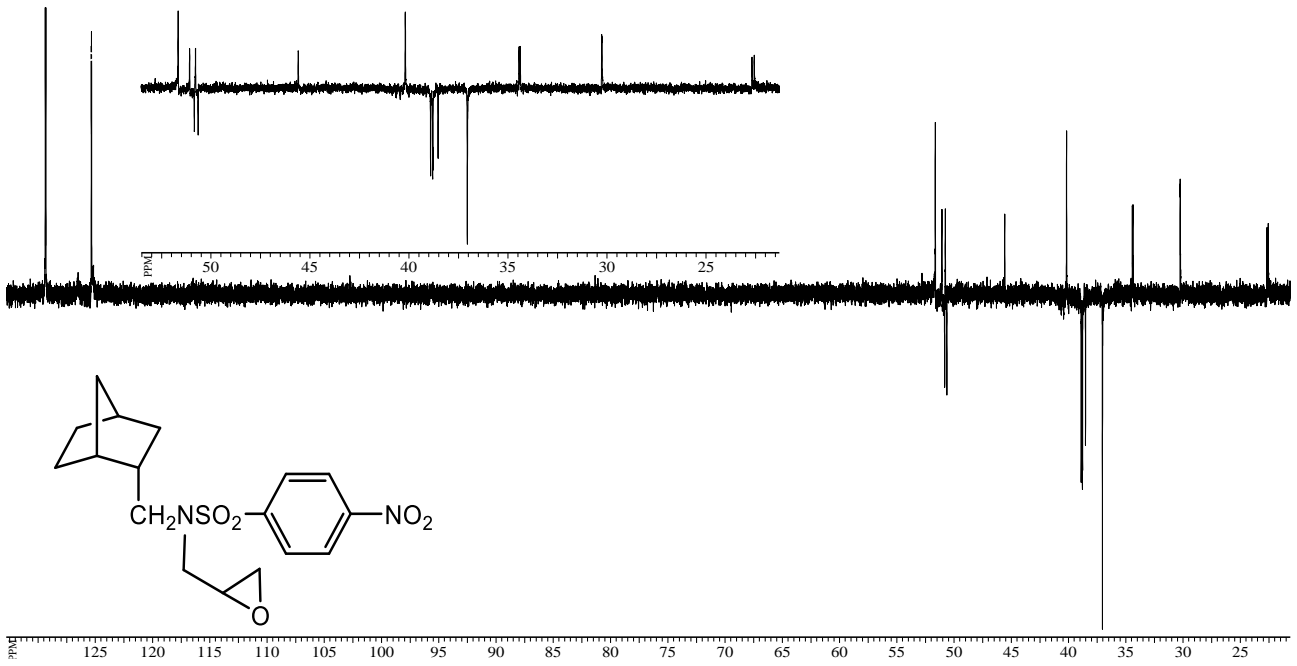
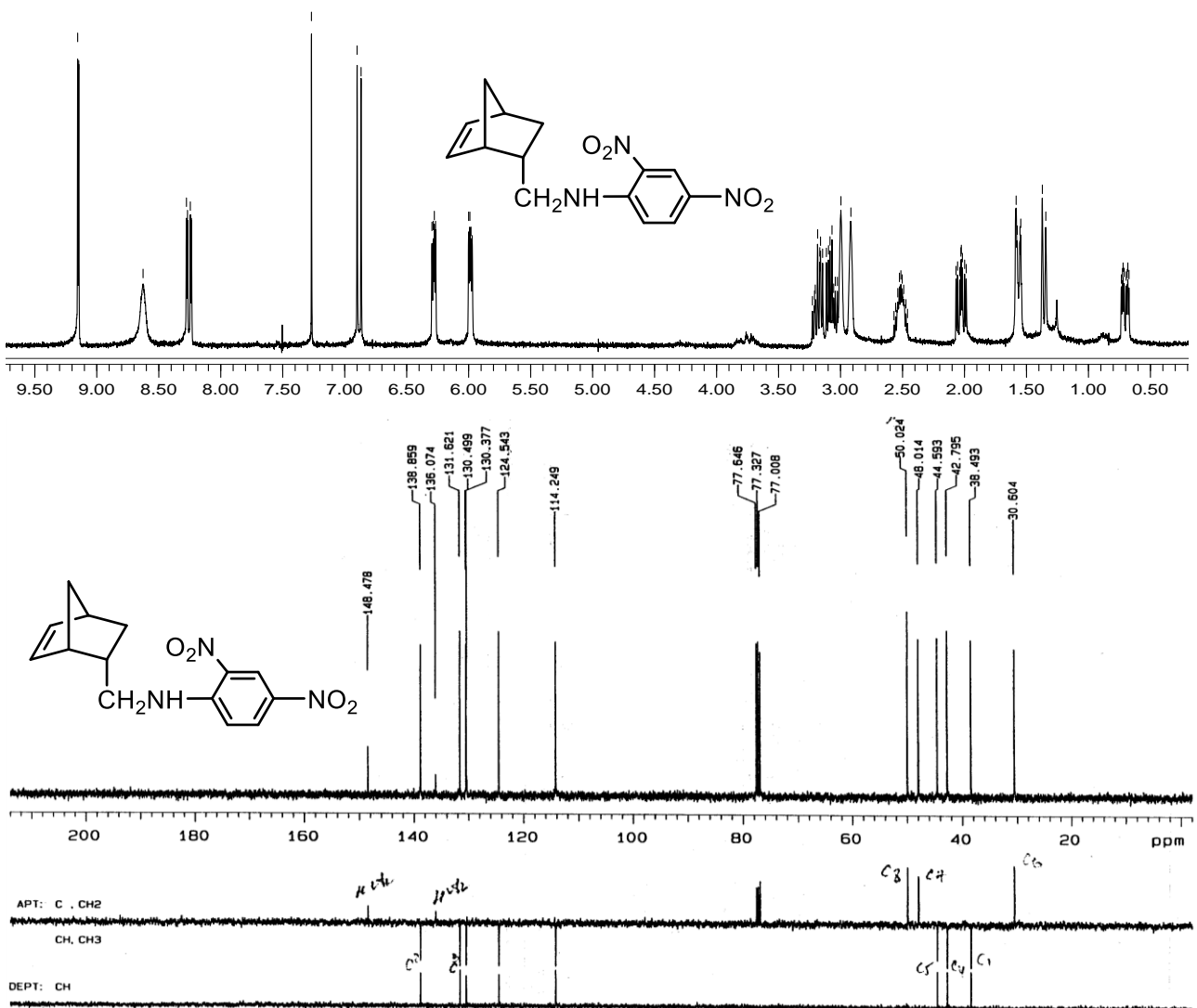


Рис. А.9 Спектр ЯМР ¹Н гліцидилсульфонаміду **2.39** (DMSO-*d*₆, 400 МГц)

Рис. А.10 Спектр ДЕПТ гліцидилсульфонаміду **2.39** (DMSO-*d*₆, 100 МГц)Рис. А.11 Спектри ЯМР ¹H та ¹³C аміну **3.70** (CDCl₃, 300/75 МГц)

MaxPeak: 93.25%
Ret_Time: 1.067 min

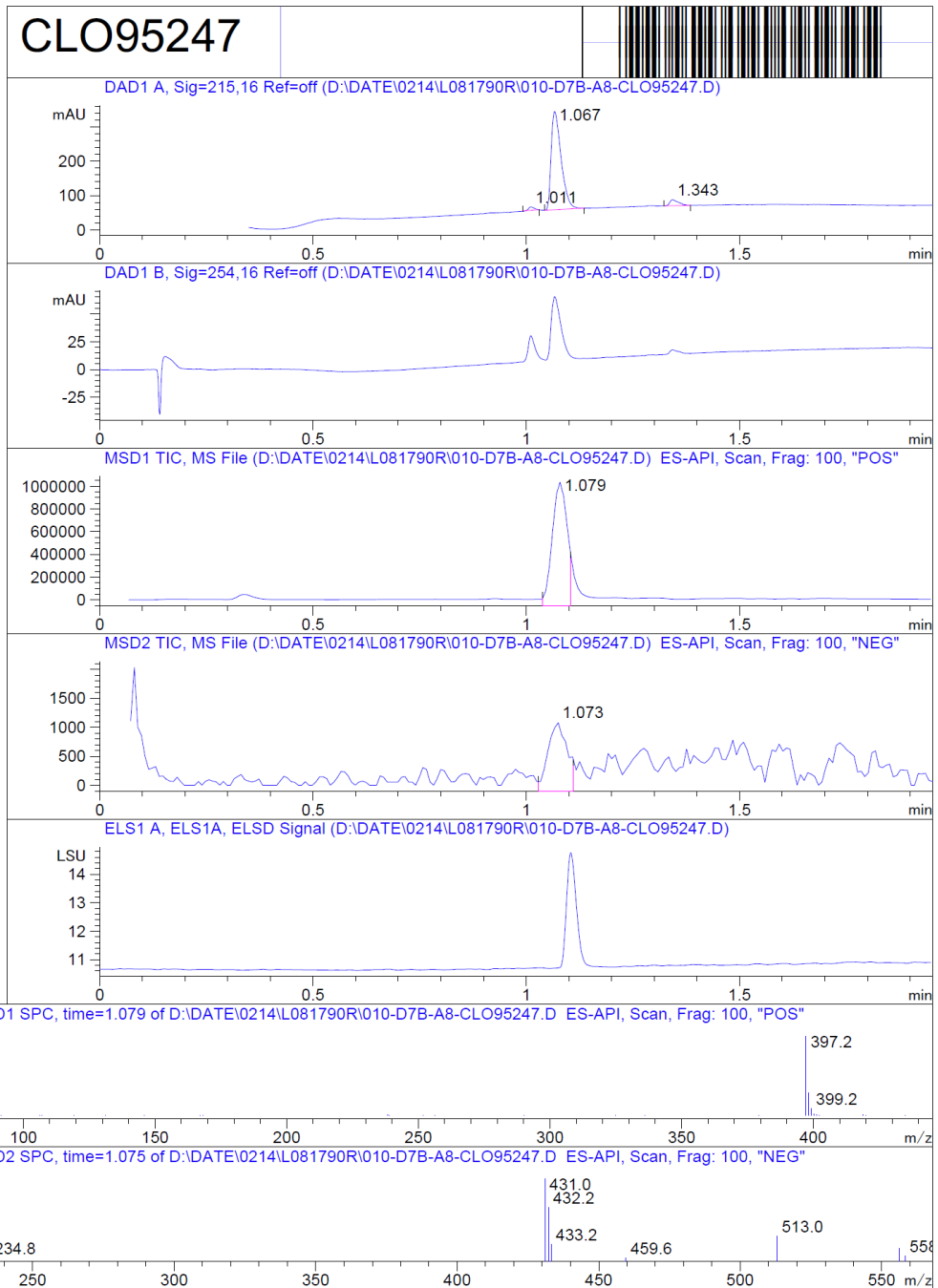


Рис. А.11а LCMS спектр реакційної маси амінолізу N-гліцидилсульфонамиду **3.72** бензиламіном (пік з RT 1.079 з m/z 397.2 [M^*+H^+] відповідає аміноспирту **3.84a**)

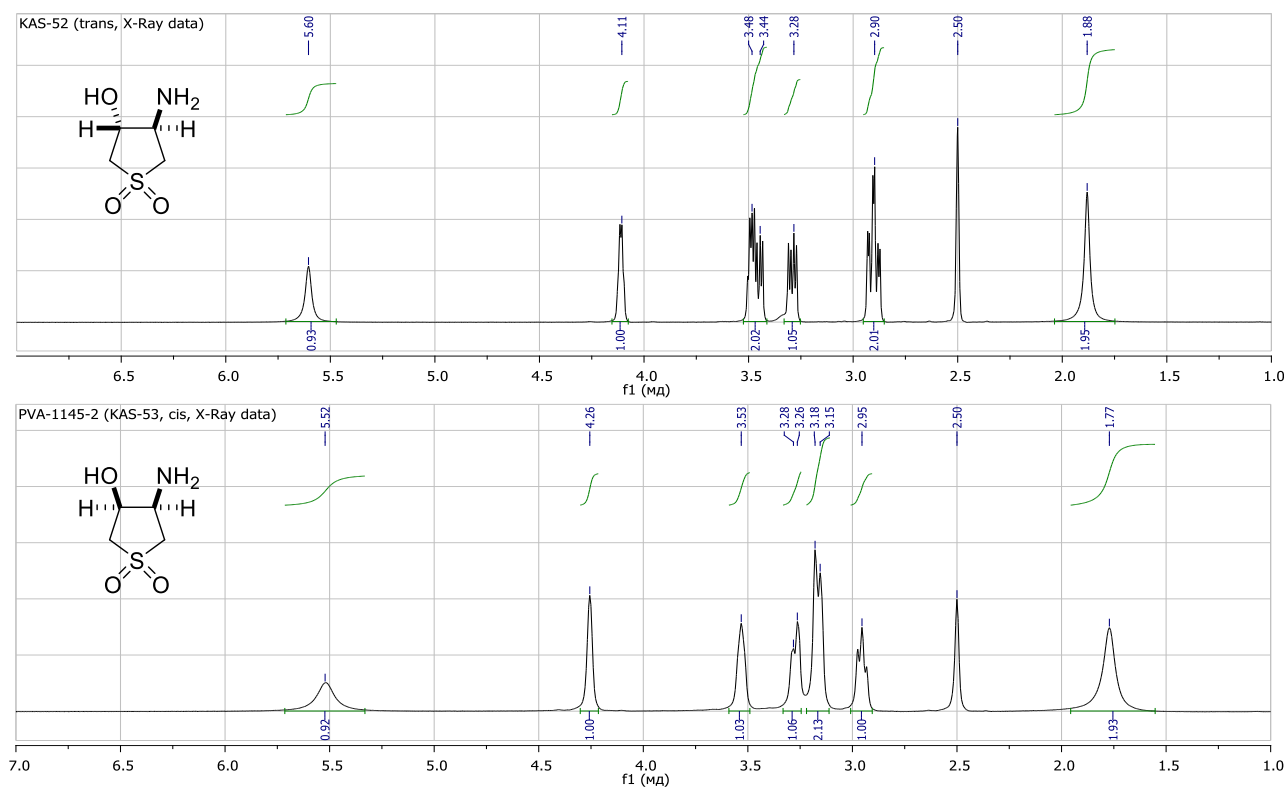


Рис. А.12 Спектри ЯМР ^1H *транс*- і *цис*-3-гідрокси-4-аміносульфоланів **3.135а** (зверху) та **3.135б** (знизу) ($\text{DMSO-}d_6$, 500 МГц)

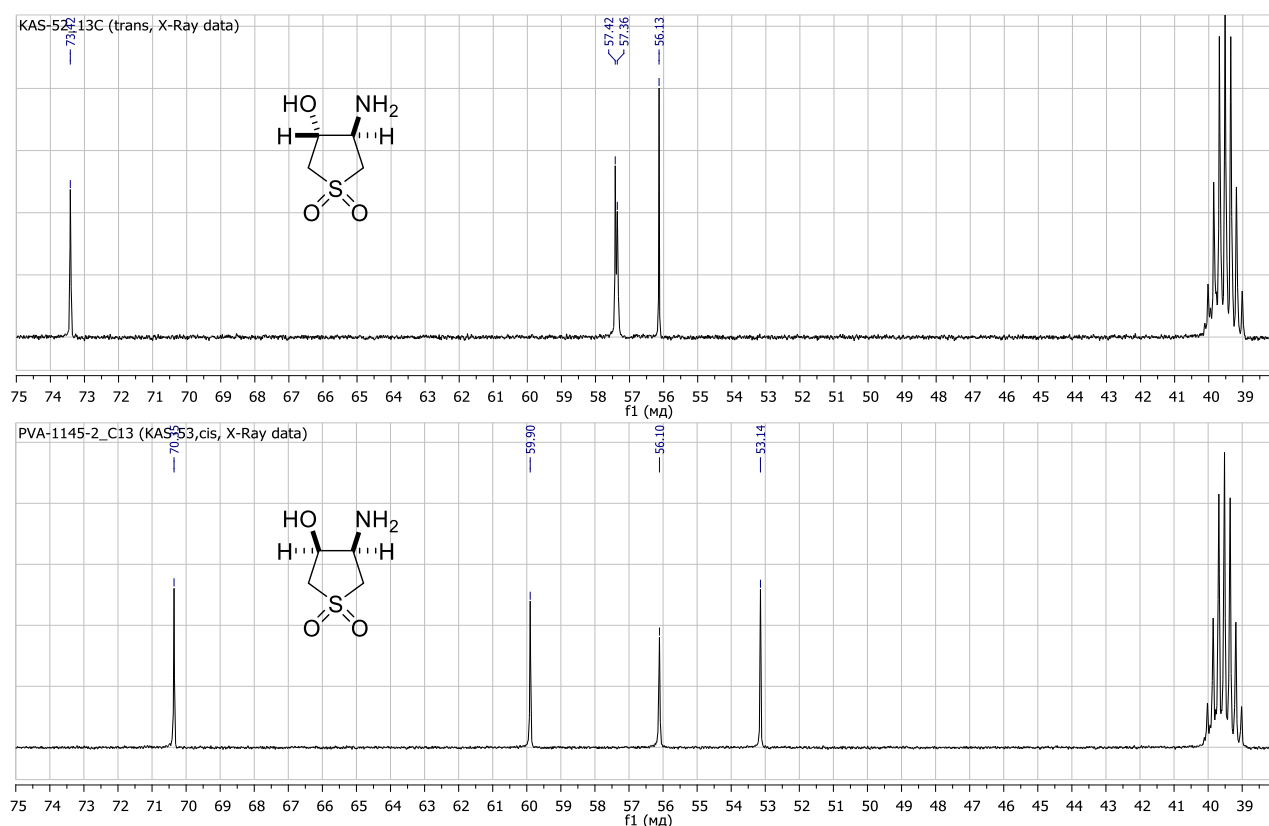


Рис. А.13 Спектри ЯМР ^{13}C *транс*- і *цис*-3-гідрокси-4-аміносульфоланів **3.135а** (зверху) та **3.135б** (знизу) ($\text{DMSO-}d_6$, 125 МГц)

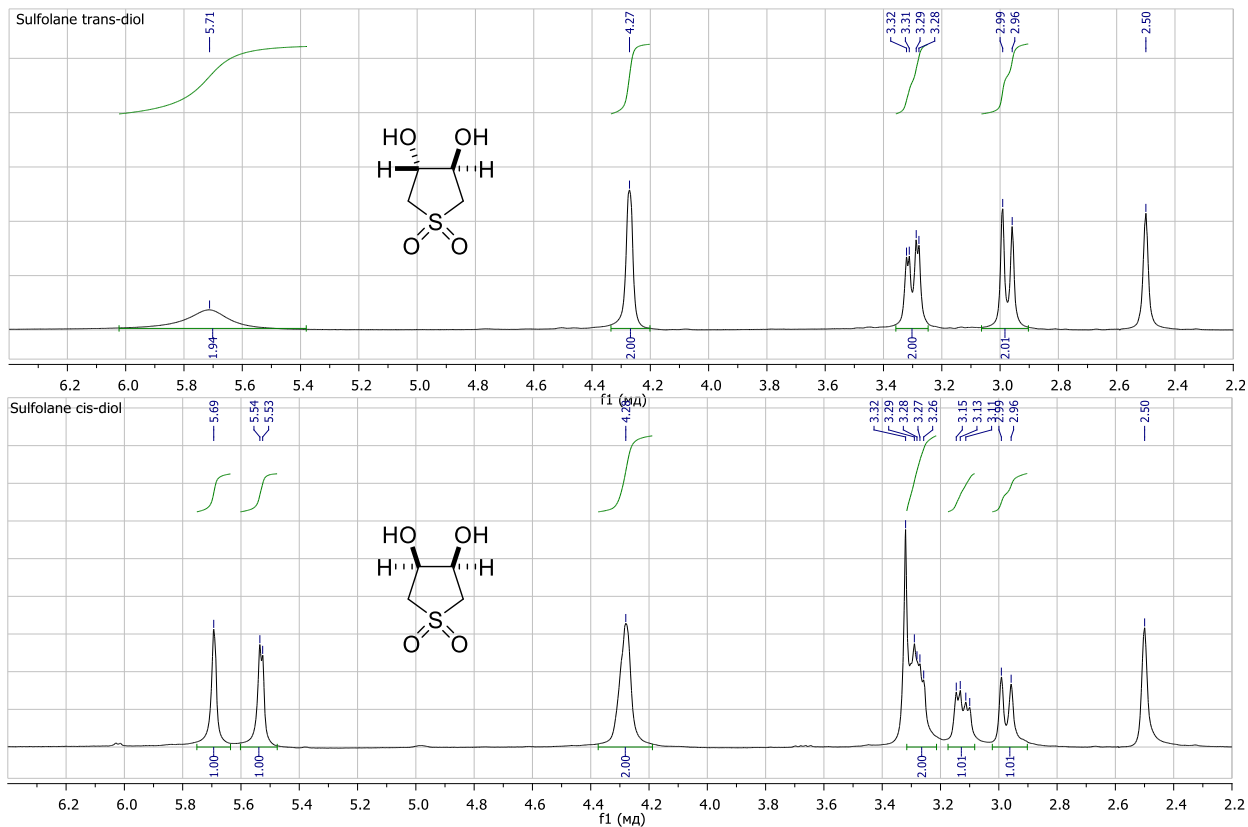


Рис. А.14 Спектри ЯМР ^1H *транс*- і *цис*-3,4-дигідрокисульфоланів **3.136а** (зверху) та **3.136б** (знизу) ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц)

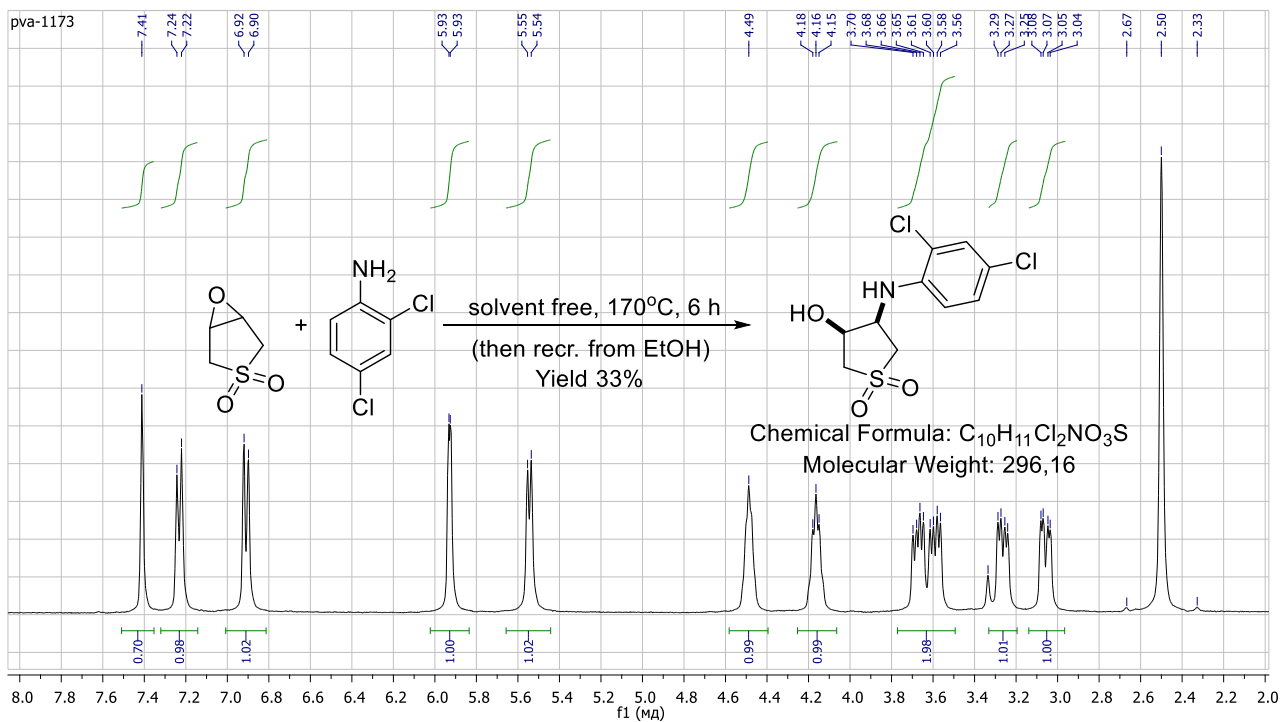


Рис. А.15 Спектр ЯМР ^1H *цис*-3-гідрокси-4-(2,4-дихлорфеніл)аміноссульфолану ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц). Синтез проведено з метою тестування методики [257]

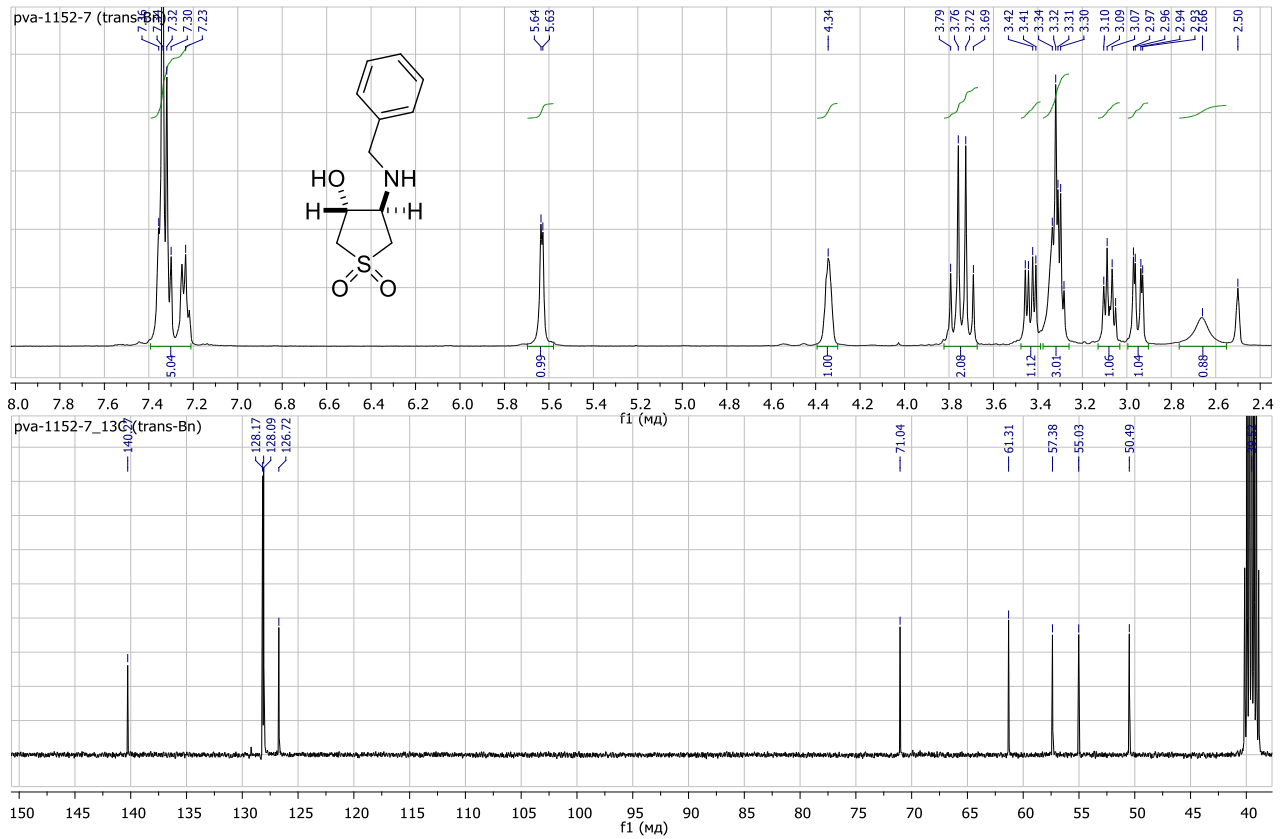


Рис. А.16 Спектри ЯМР ¹H та ¹³C *транс*-аміноспирту **3.139a** (DMSO-*d*₆, 400/100 МГц)

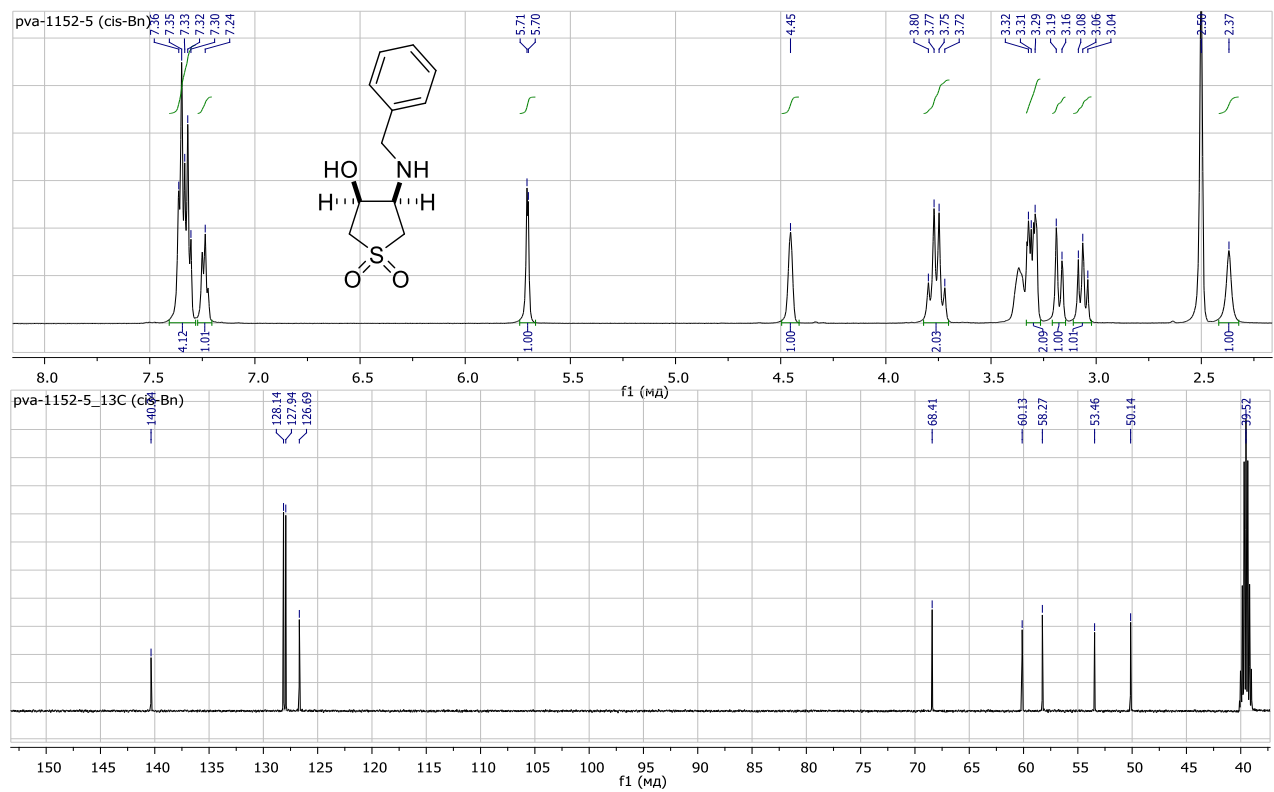


Рис. А.17 Спектри ЯМР ¹H та ¹³C *цис*-аміноспирту **3.139b** (DMSO-*d*₆, 500/125 МГц)

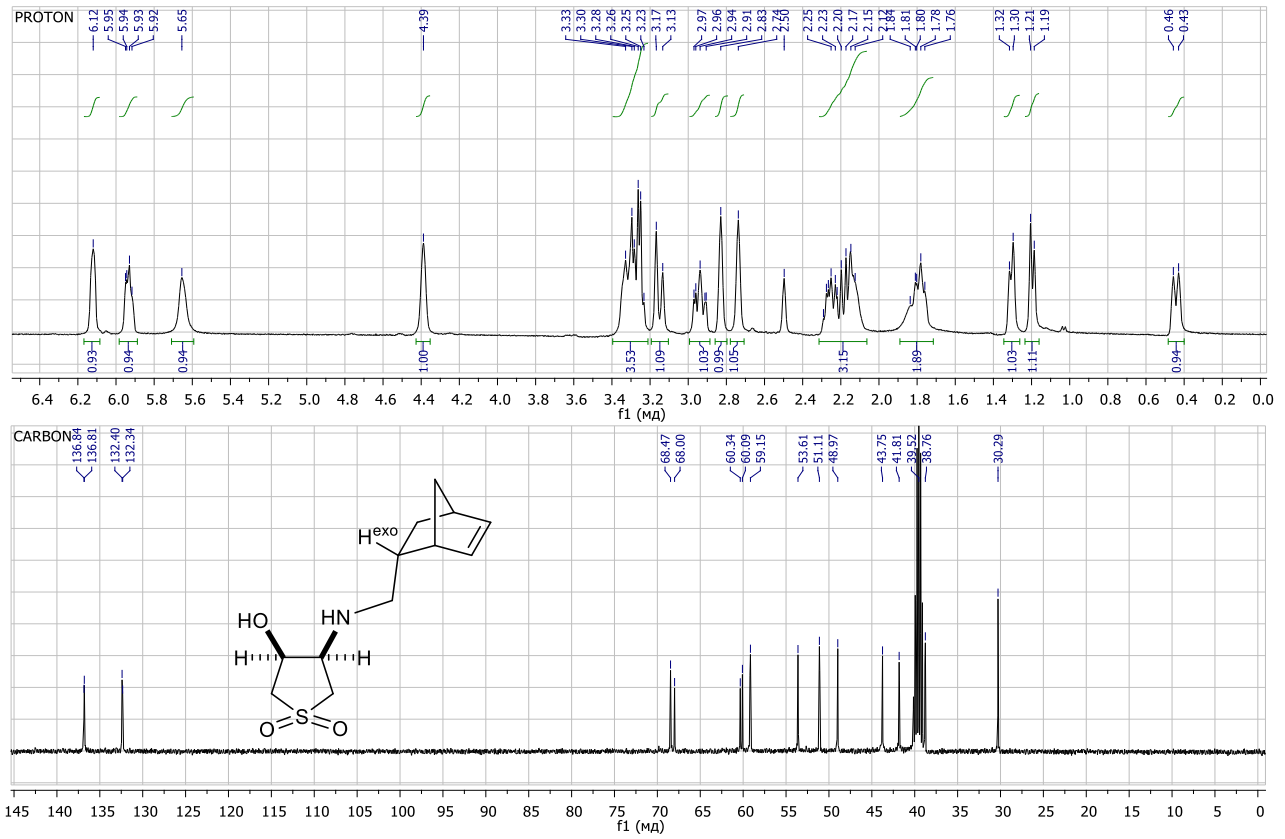


Рис. А.18 Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C *цис*-аміноспирту **3.1406** ($\text{DMSO-}d_6$, 400/100 МГц)

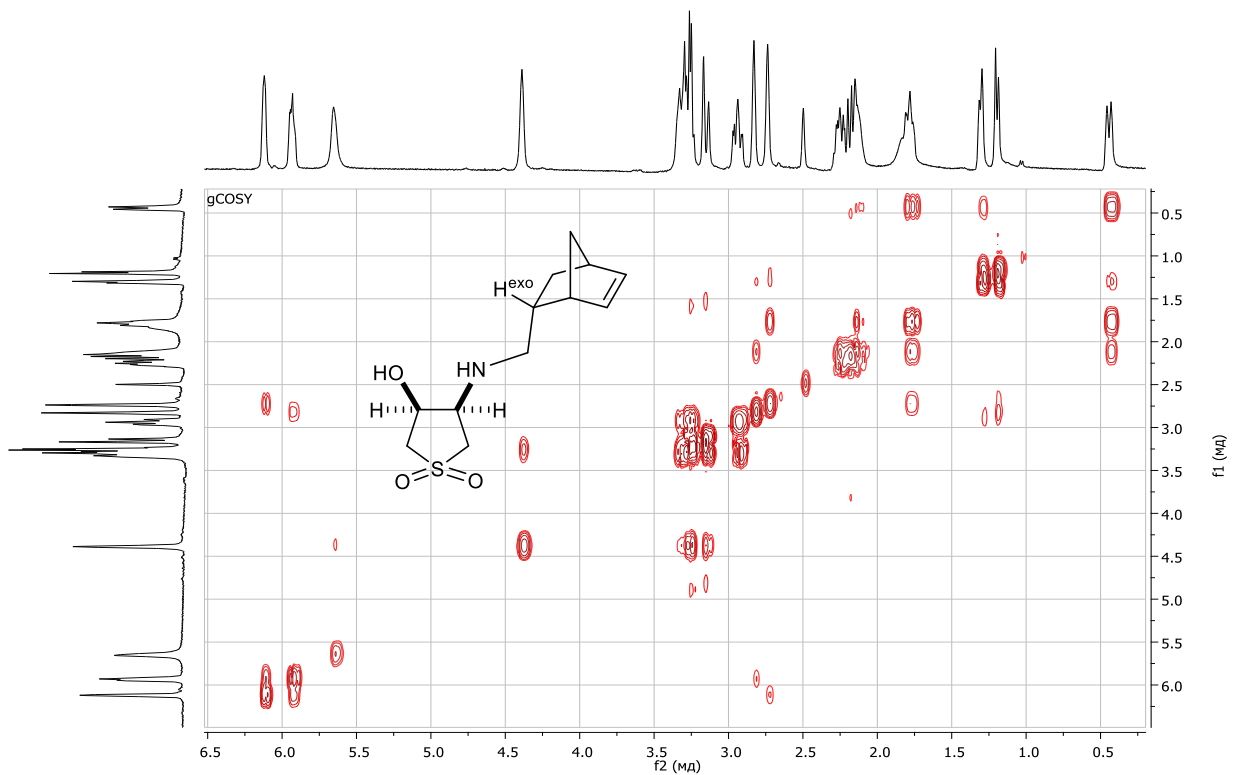


Рис. А.19 Спектр COSY ^1H - ^1H *цис*-аміноспирту **3.1406** ($\text{DMSO-}d_6$, 400 МГц)

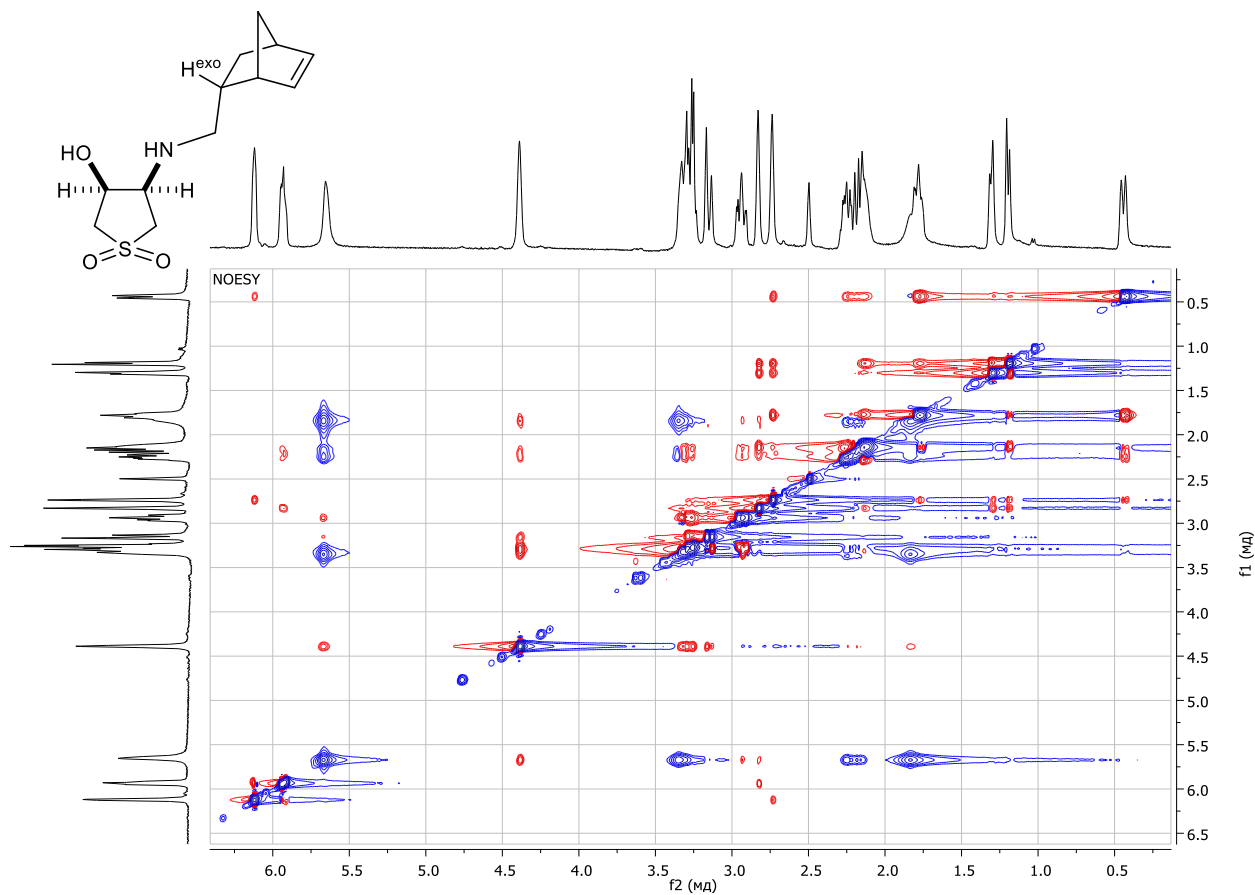


Рис. А.20 Спектр NOESY 1H - 1H *цис*-аміноспирту **3.1406** (DMSO- d_6 , 400 МГц)

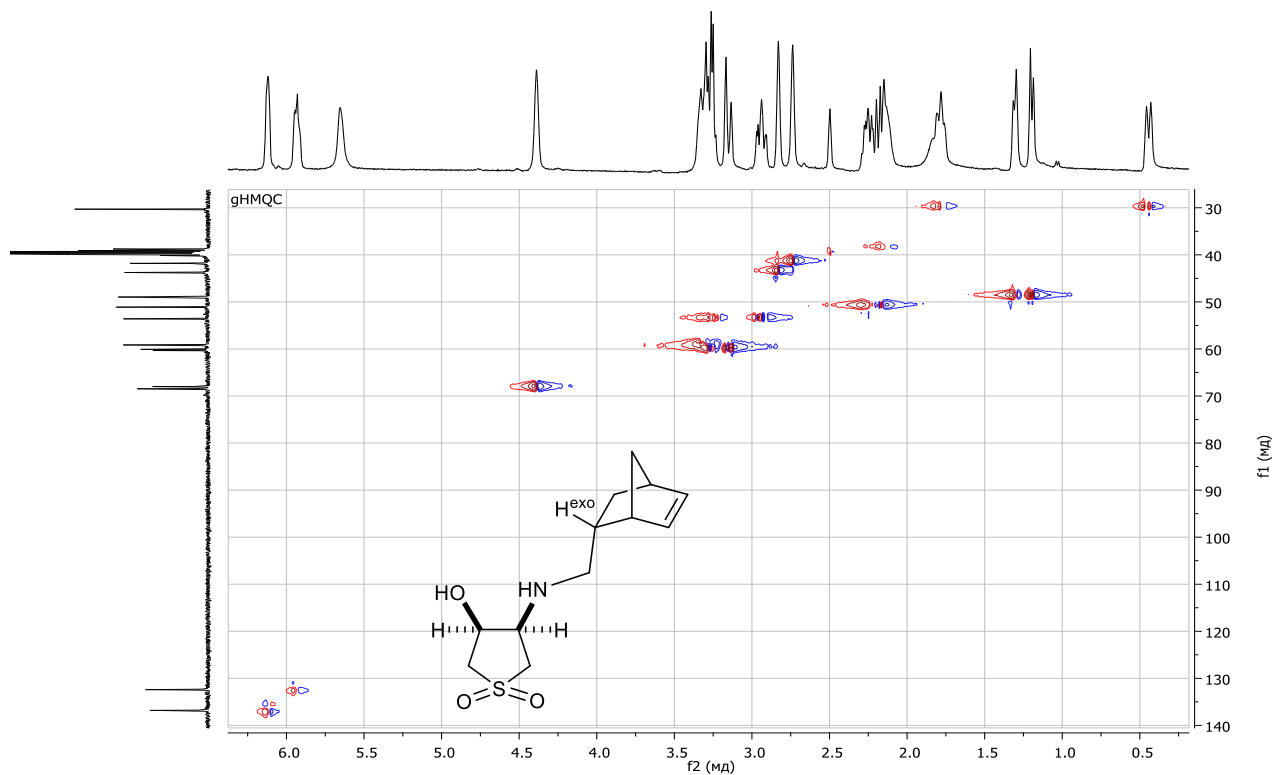


Рис. А.21 Спектр HMQC 1H - ^{13}C *цис*-аміноспирту **3.1406** (DMSO- d_6 , 400/100 МГц)

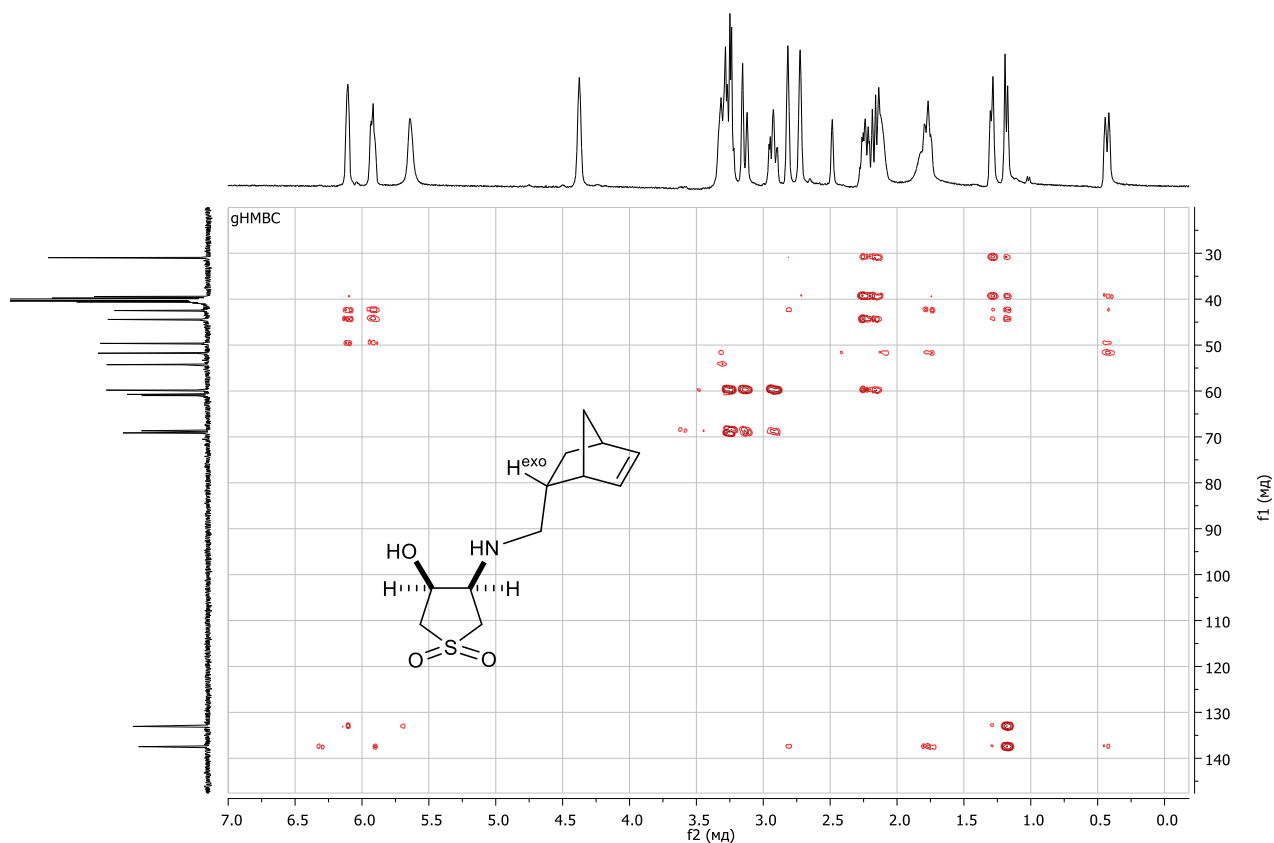


Рис. А.22 Спектр НМВС ^1H - ^{13}C *цис*-аміноспирту **3.1406** (DMSO- d_6 , 400/100 МГц)

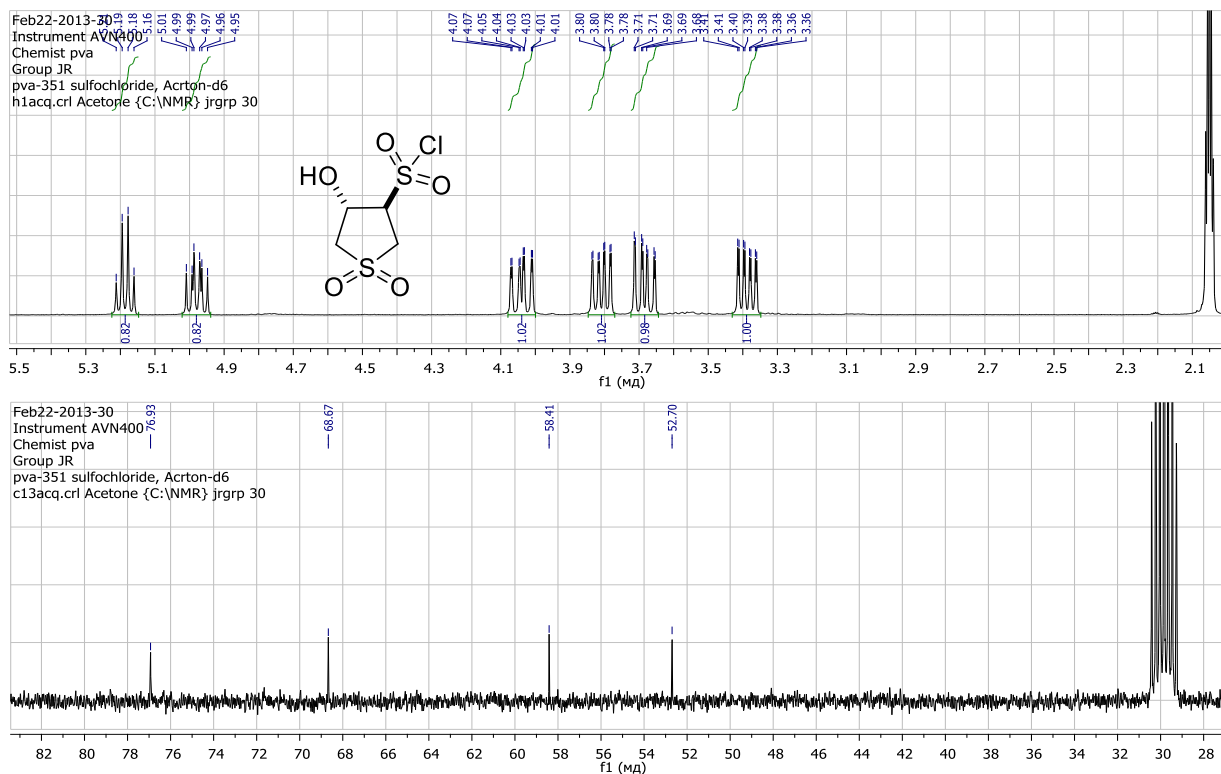


Рис. А.23 Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C сульфохлориду **3.156** ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 400/100 МГц)

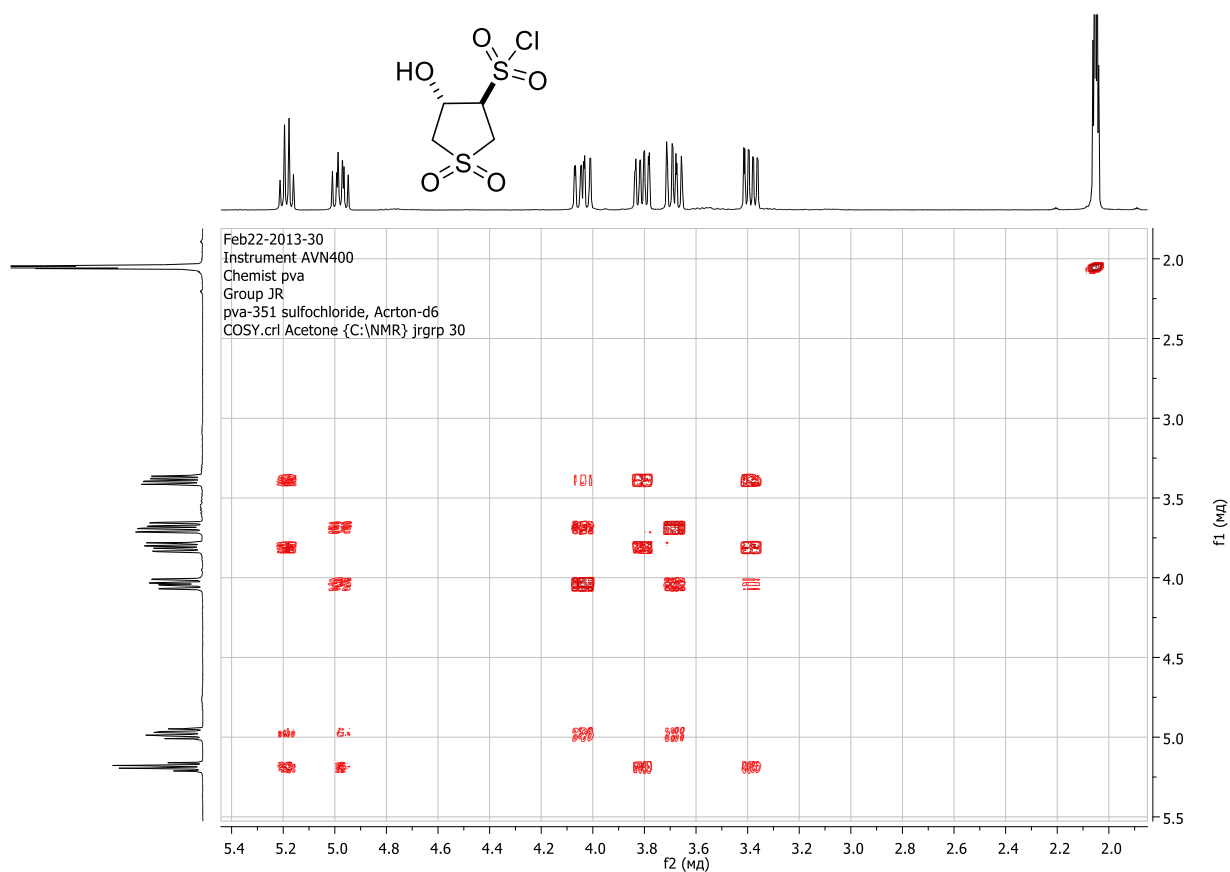


Рис. А.24 Спектр COSY ^1H - ^1H сульфохлориду **3.156** ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 400 МГц)

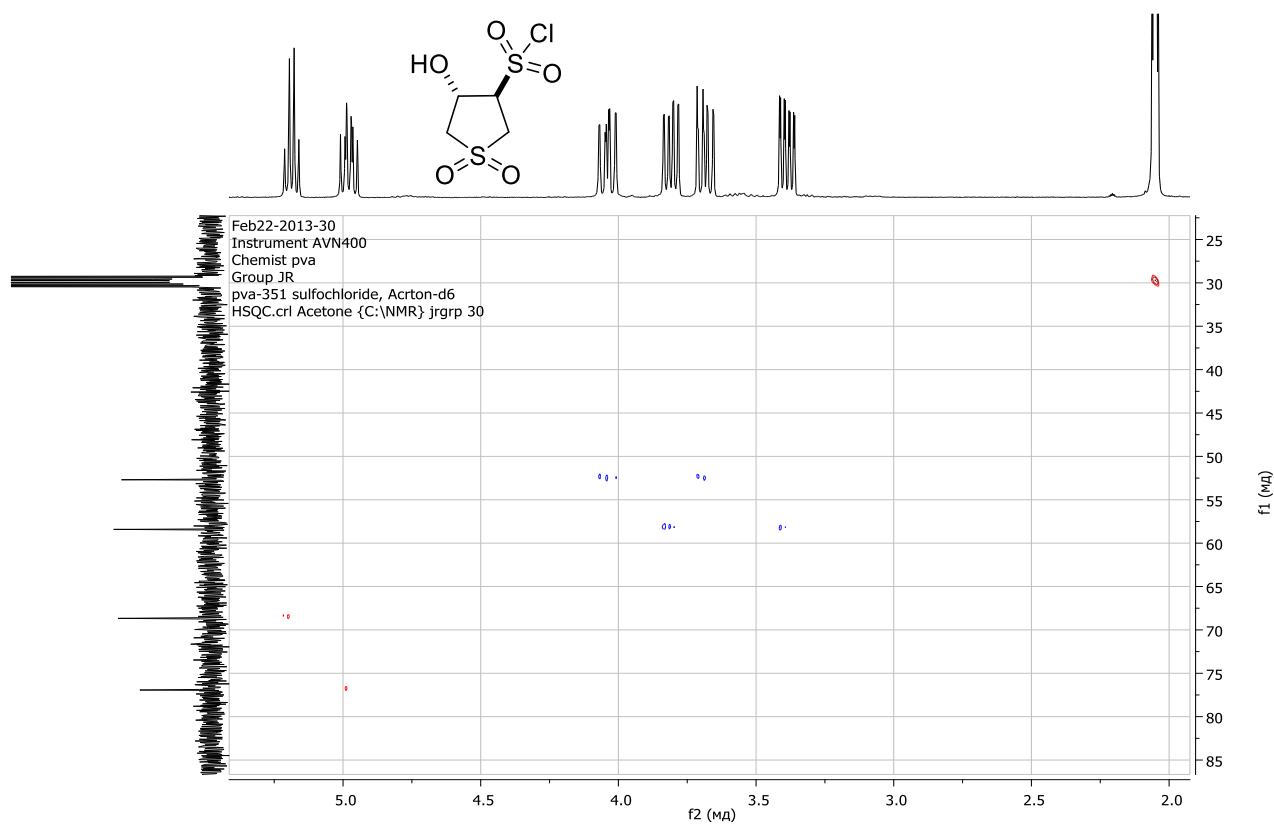


Рис. А.25 Спектр HSQC ^1H - ^{13}C сульфохлориду **3.156** ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 400/100 МГц)

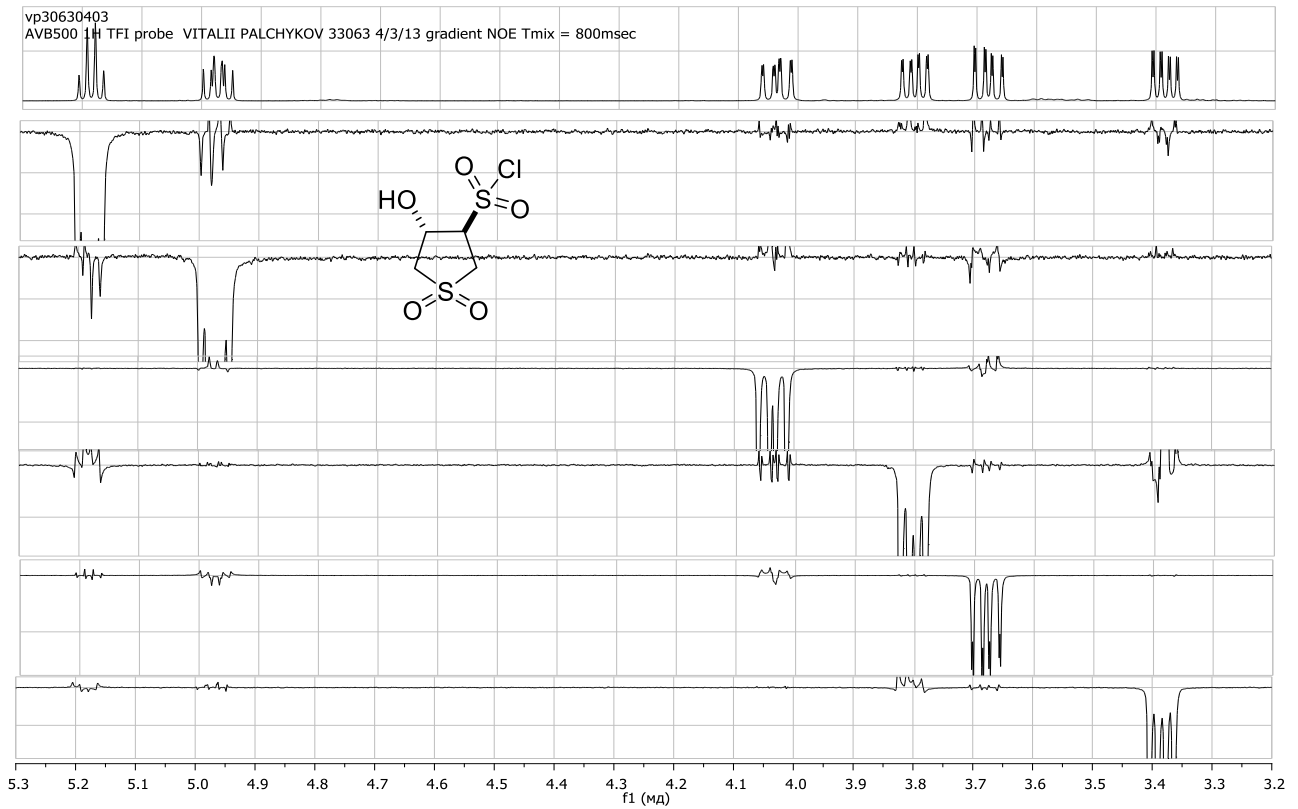


Рис. А.26 Спектр ЯМР ^1H сульфохлориду **3.156** (зверху) та повний набір його одновірних NOE спектрів ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 500 МГц)

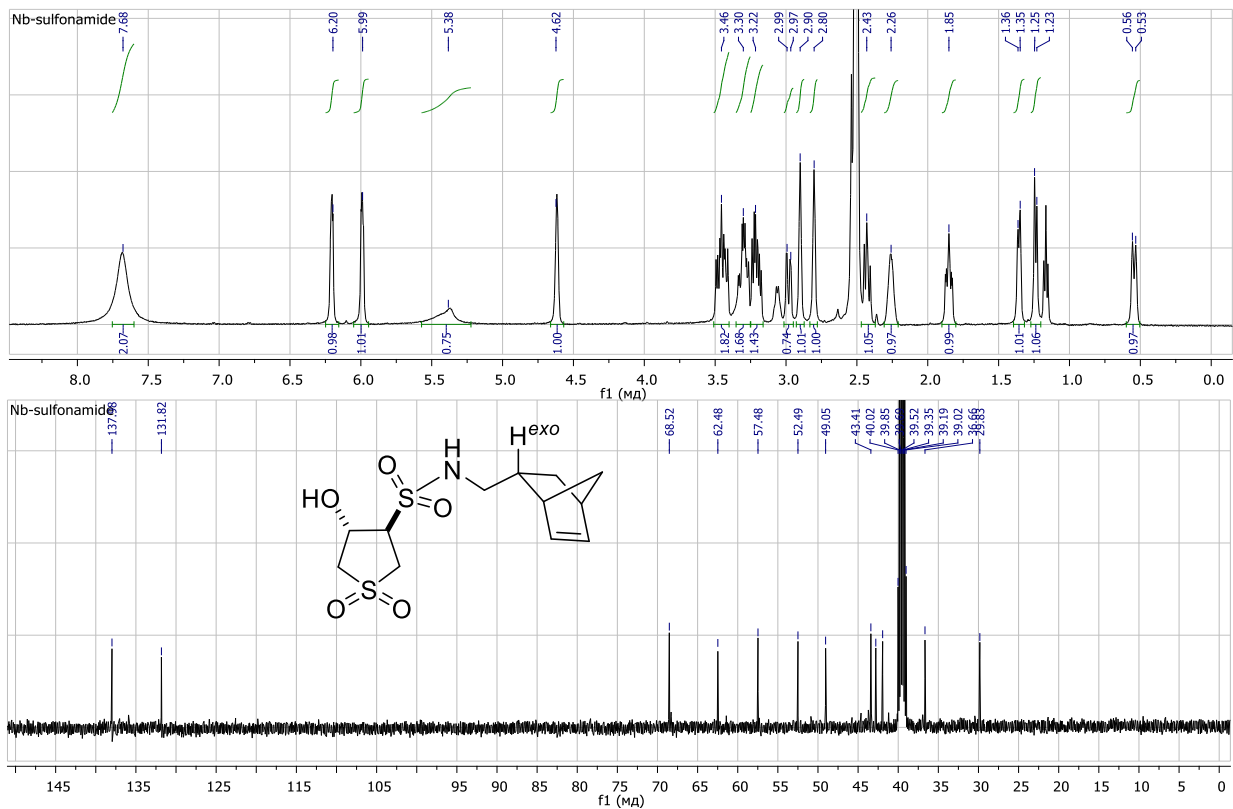


Рис. А.27 Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C сульфонаміду **3.151** ($\text{DMSO}-d_6$, 500/125 МГц) з домішкою $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$ ~5% (δ 1.17 та 3.06 м.ч.)

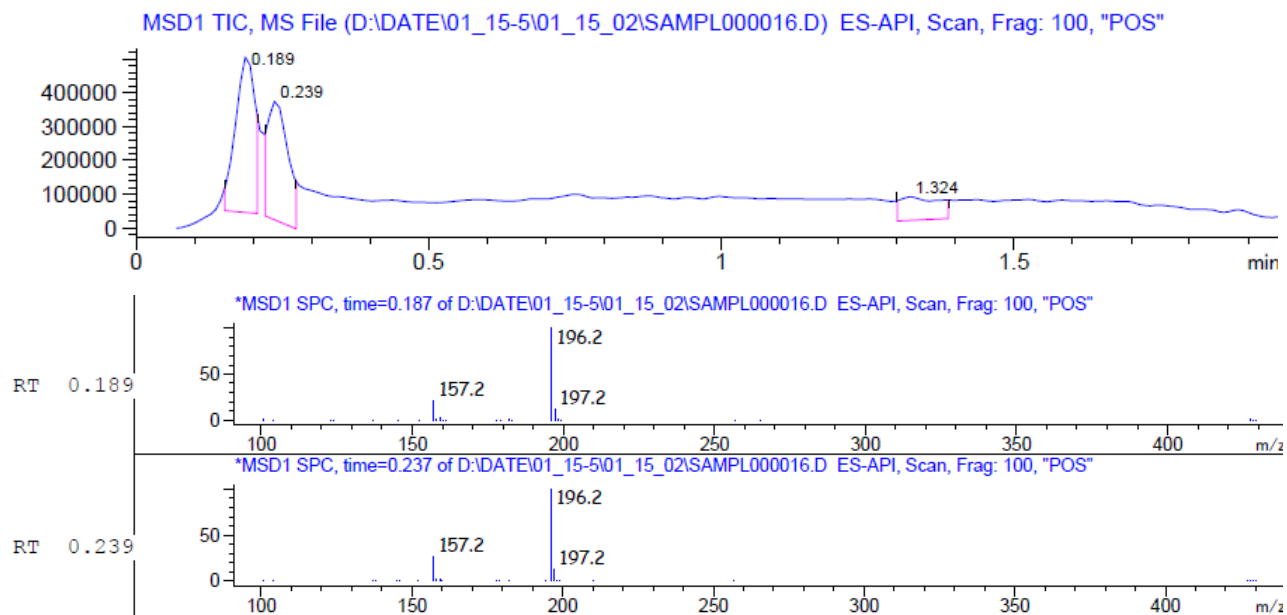


Рис. А.28 LCMS спектр реакційної маси при амінолізі діоксиду ДЦПД **3.175** диметиламіном при температурі 150°C протягом 60 годин (RT 0.189 з m/z 196.2 $[M^*+H^+]$ **3.184a**, RT 0.239 з m/z 196.2 $[M^*+H^+]$ **3.184б**)

Error: Peaks not found!

Mol Wt
Exact Mass
Error: Peaks not found!

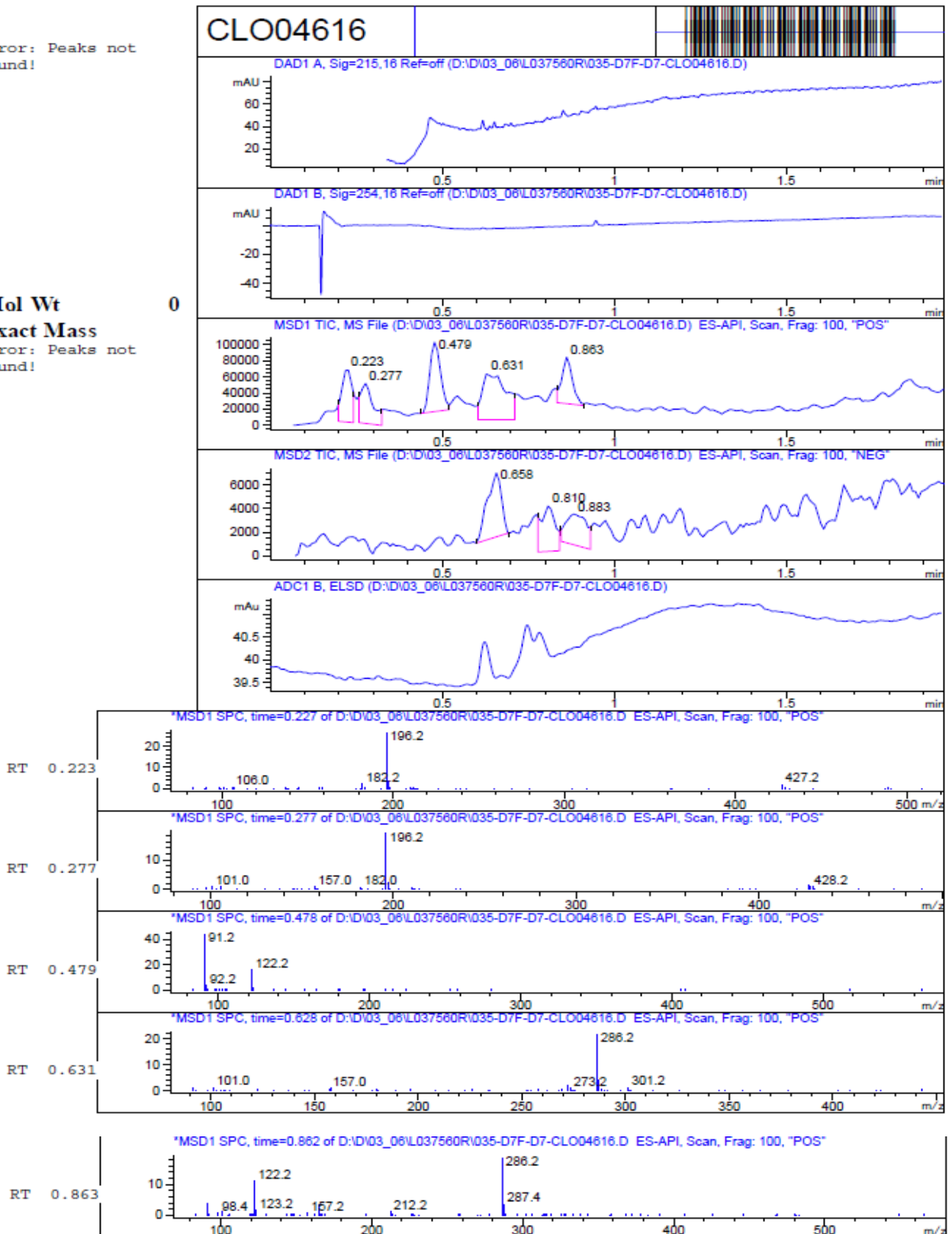


Рис. А.29 LCMS спектр реакційної маси при амінолізі діоксиду ДЦПД **3.175** метилбензиламіном (RT 0.223 з m/z 196.2 [M^*+H^+] **3.184a**, RT 0.277 з m/z 196.2 [M^*+H^+] **3.184b**, RT 0.479 з m/z 122.2 [M^*+H^+] метилбензиламін, що не прореагував, RT 0.631 та 0.863 з m/z 286.2 [M^*+H^+] **3.185**)

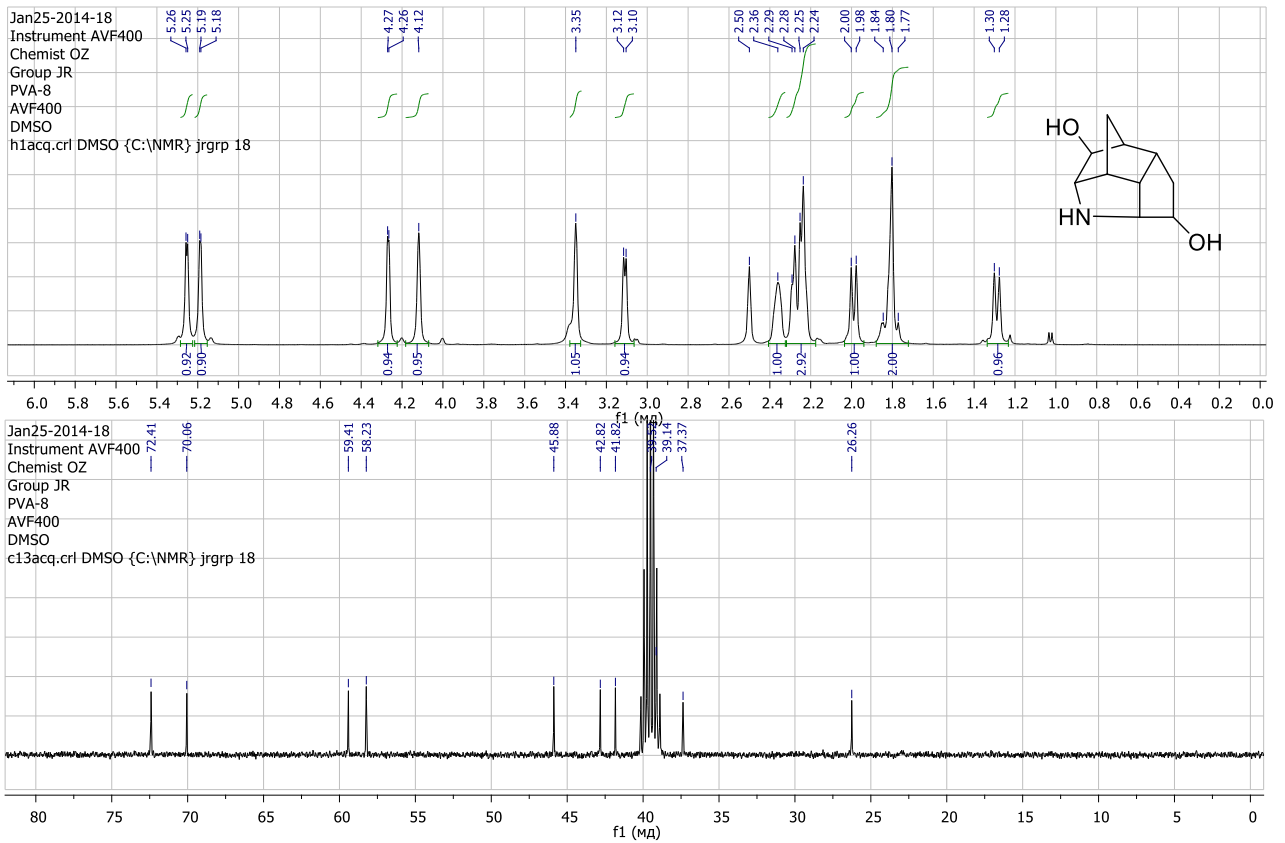


Рис. А.30 Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C аміноспирту **3.176** ($\text{DMSO-}d_6$, 400/100 МГц)

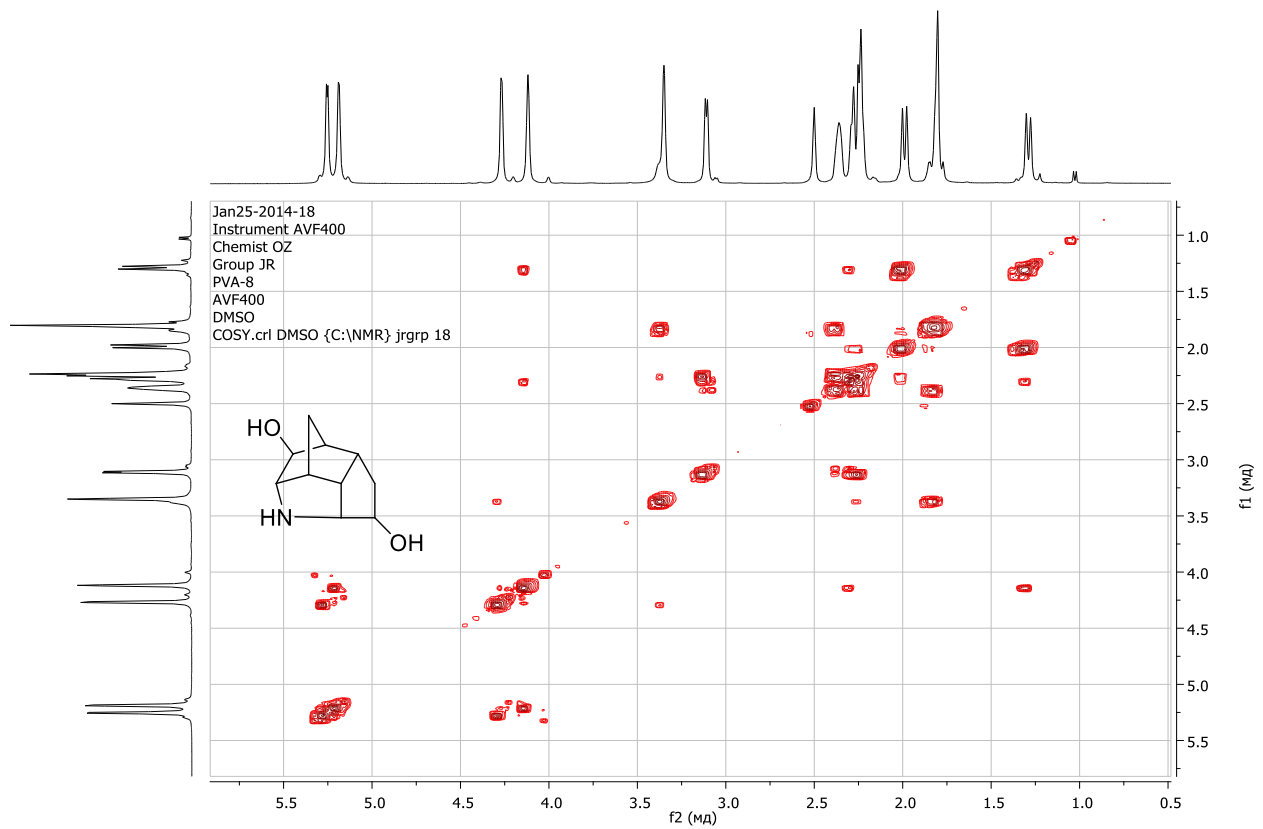


Рис. А.31 Спектр COSY ^1H - ^1H аміноспирту **3.176** ($\text{DMSO-}d_6$, 400 МГц)

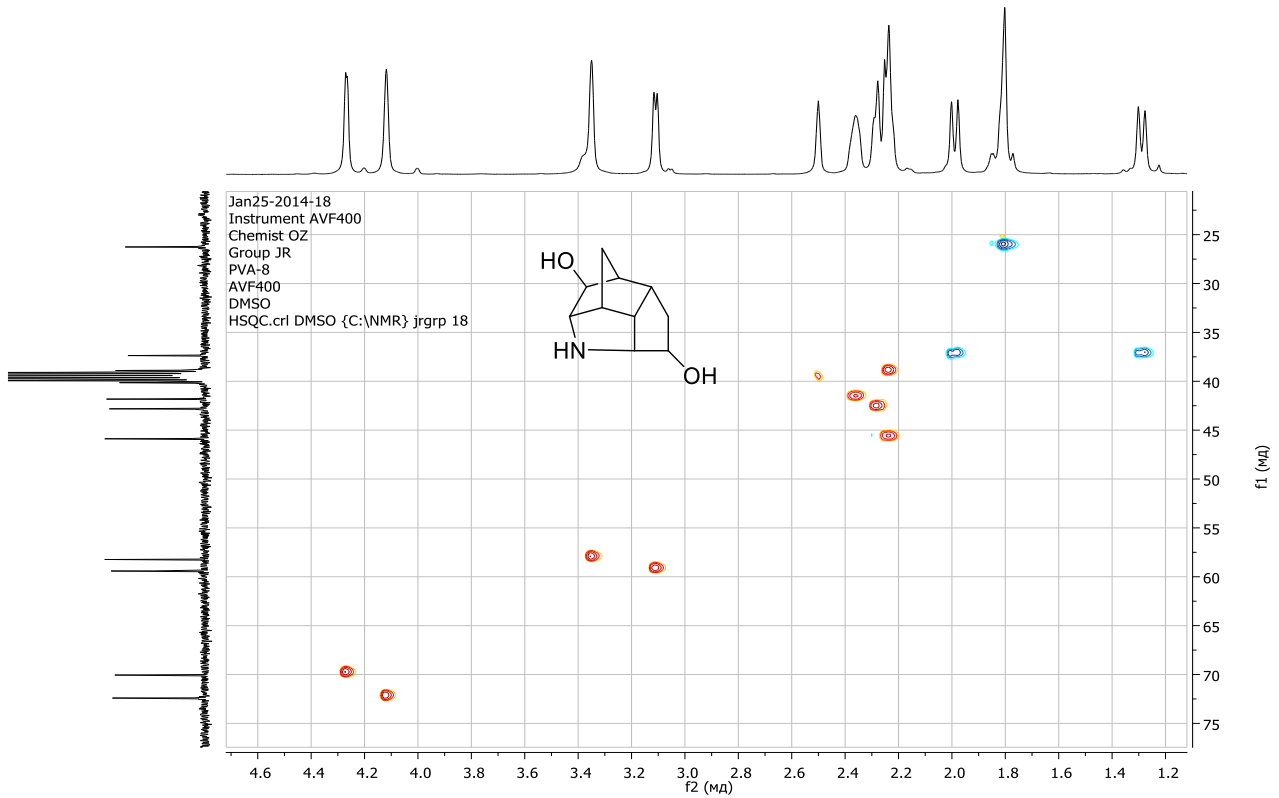


Рис. А.32 Спектр HSQC ^1H - ^{13}C аміноспирту **3.176** (DMSO- d_6 , 400/100 МГц)

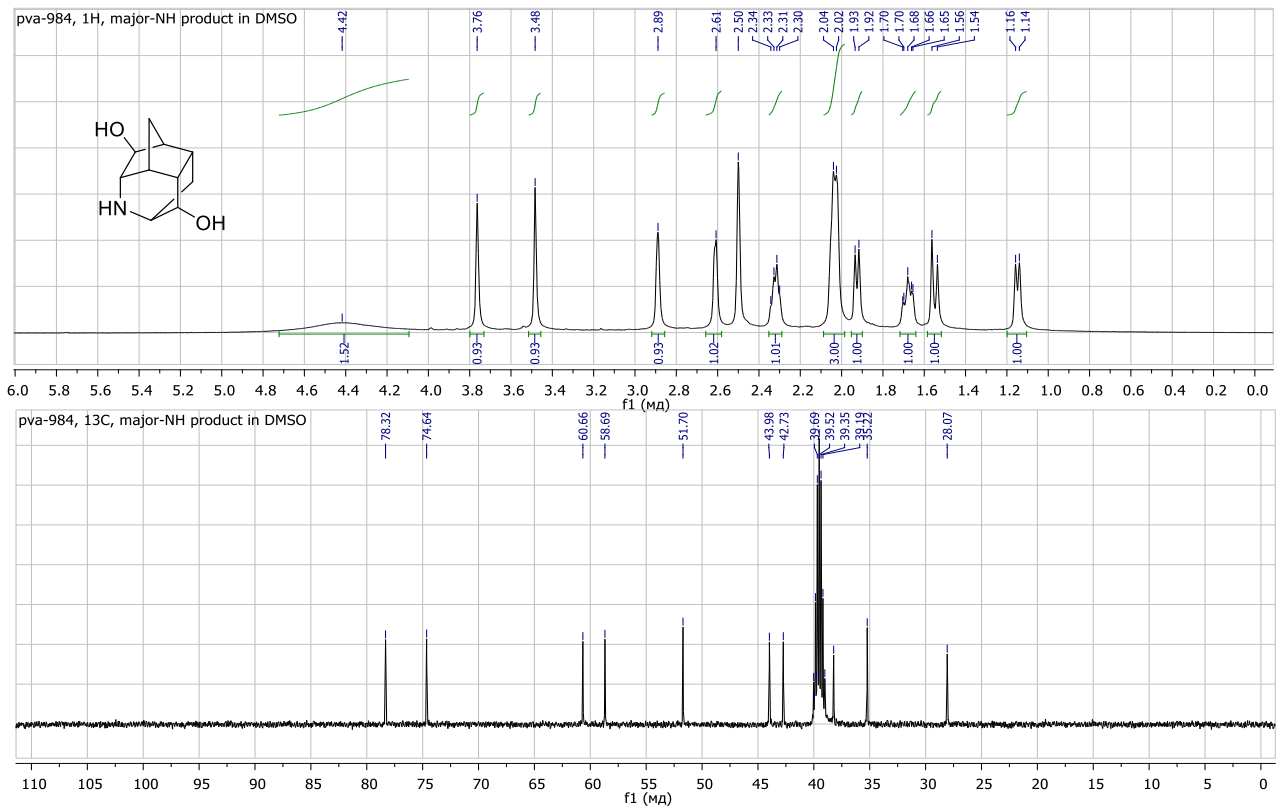


Рис. А.33 Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C аміноспирту **3.177a** (DMSO- d_6 , 500/125 МГц)

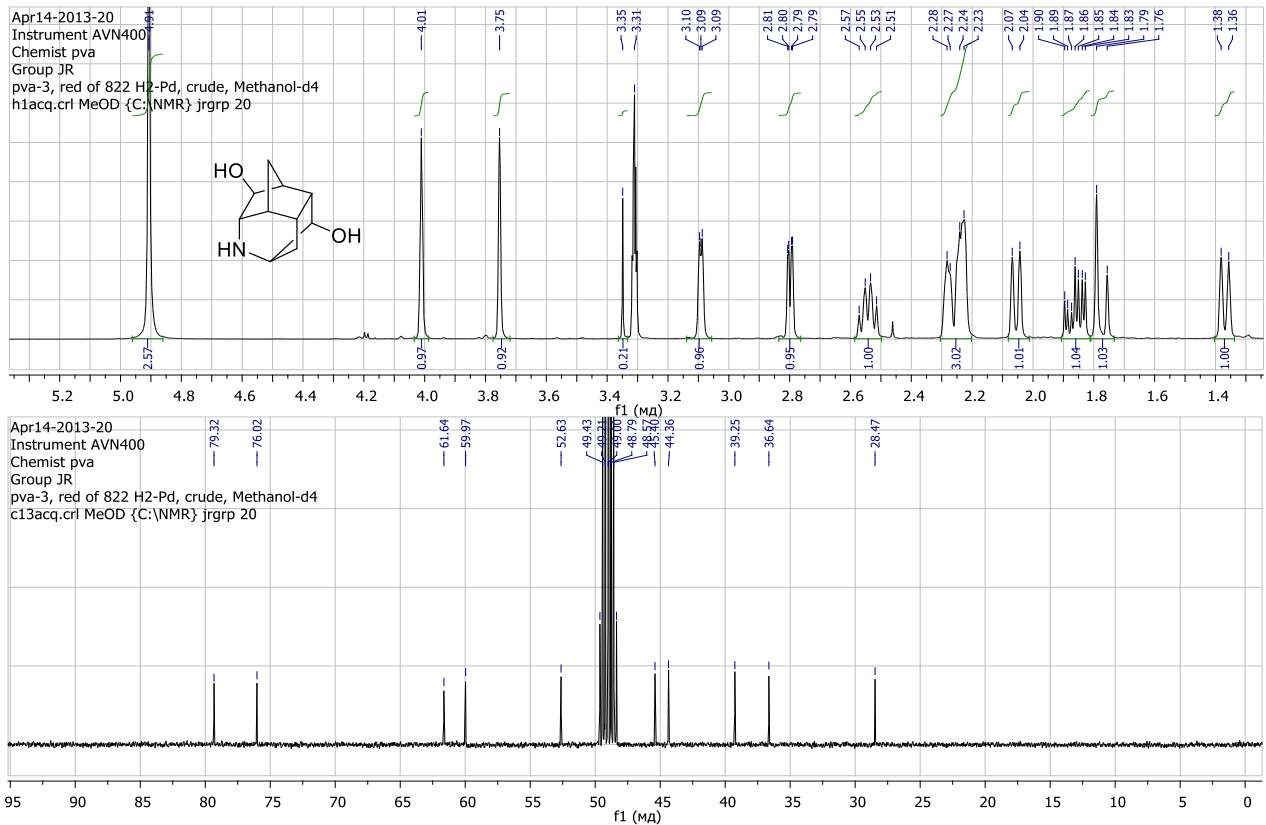


Рис. А.34 Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C аміноспирту **3.1776** (CD_3OD , 400/100 МГц)

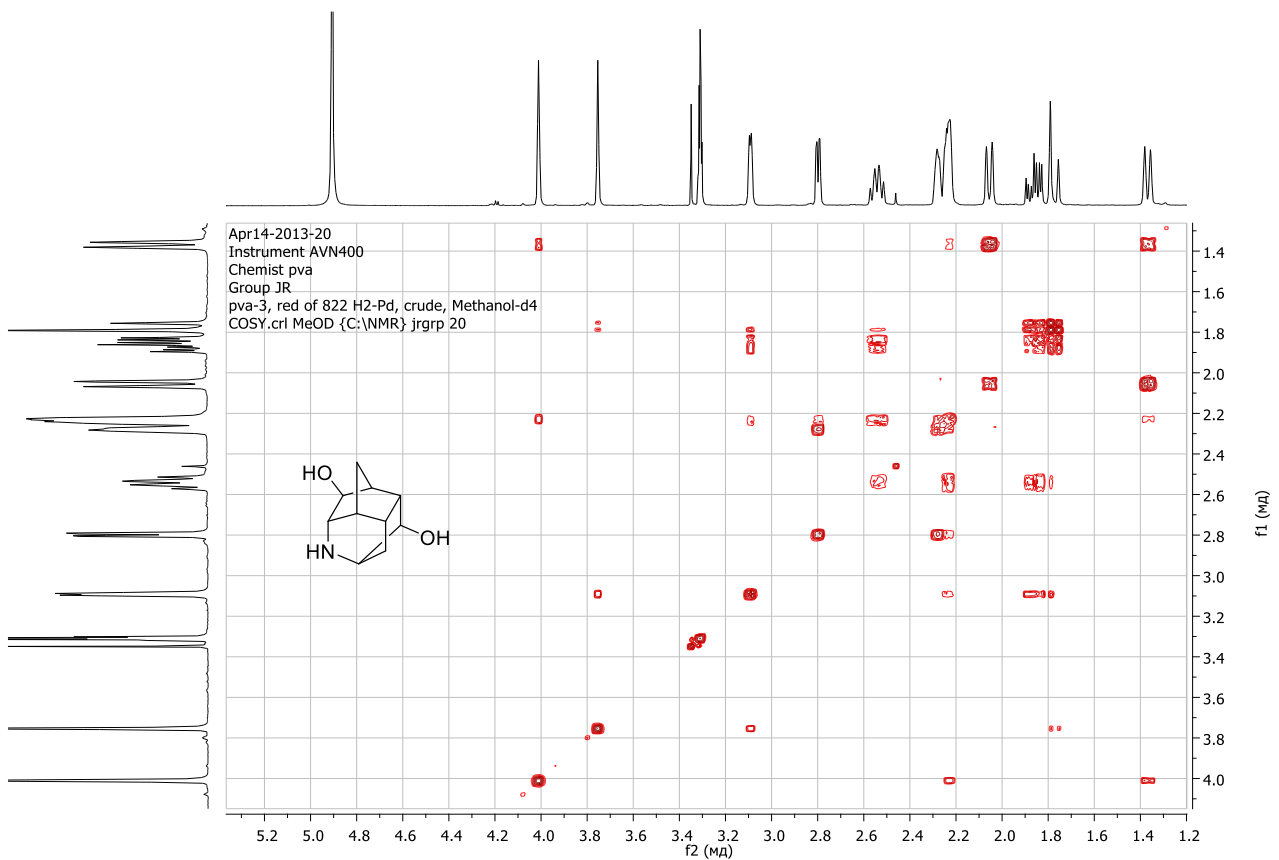


Рис. А.35 Спектр COSY ^1H - ^1H аміноспирту **3.1776** (CD_3OD , 400 МГц)

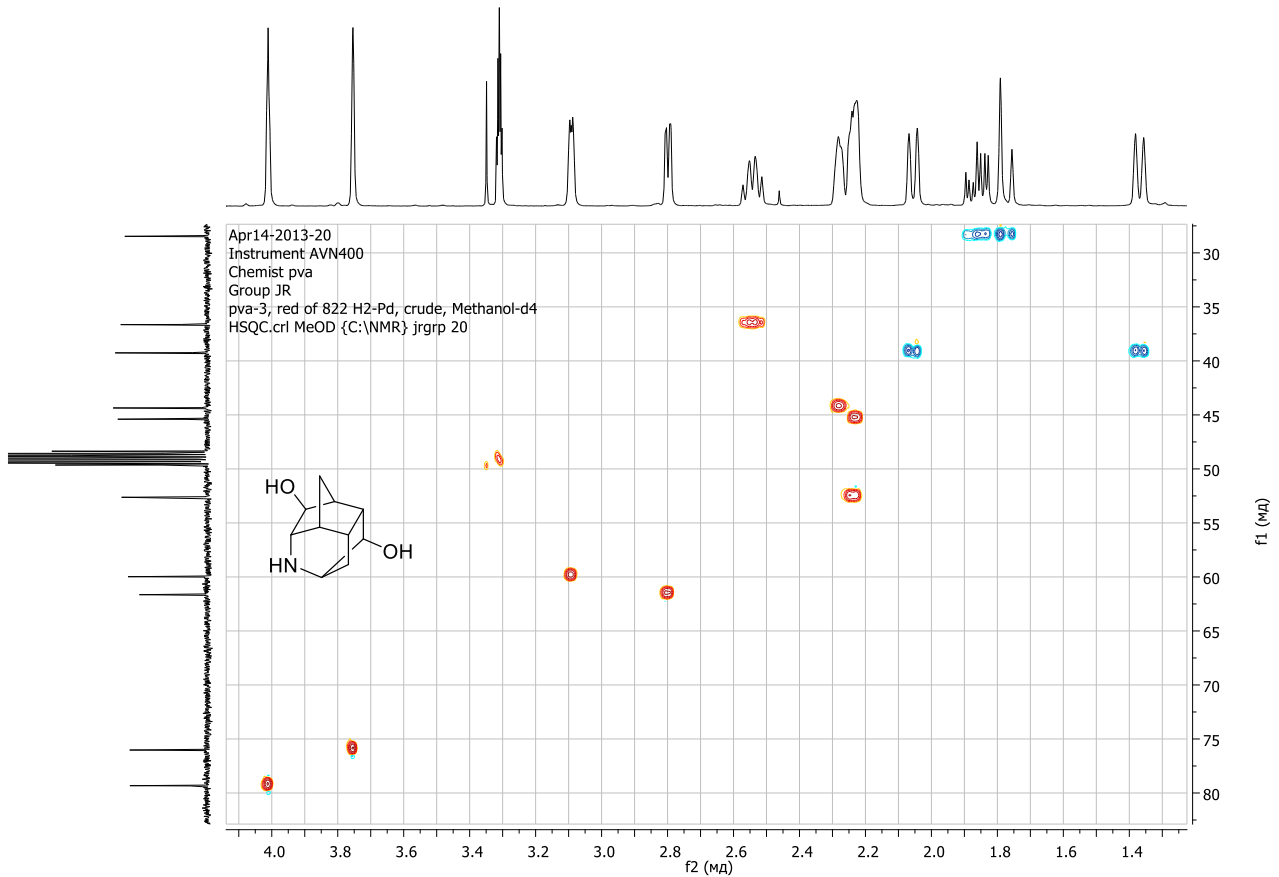


Рис. А.36 Спектр HSQC ^1H - ^{13}C аміноспирту **3.1776** (CD_3OD , 400/100 МГц)

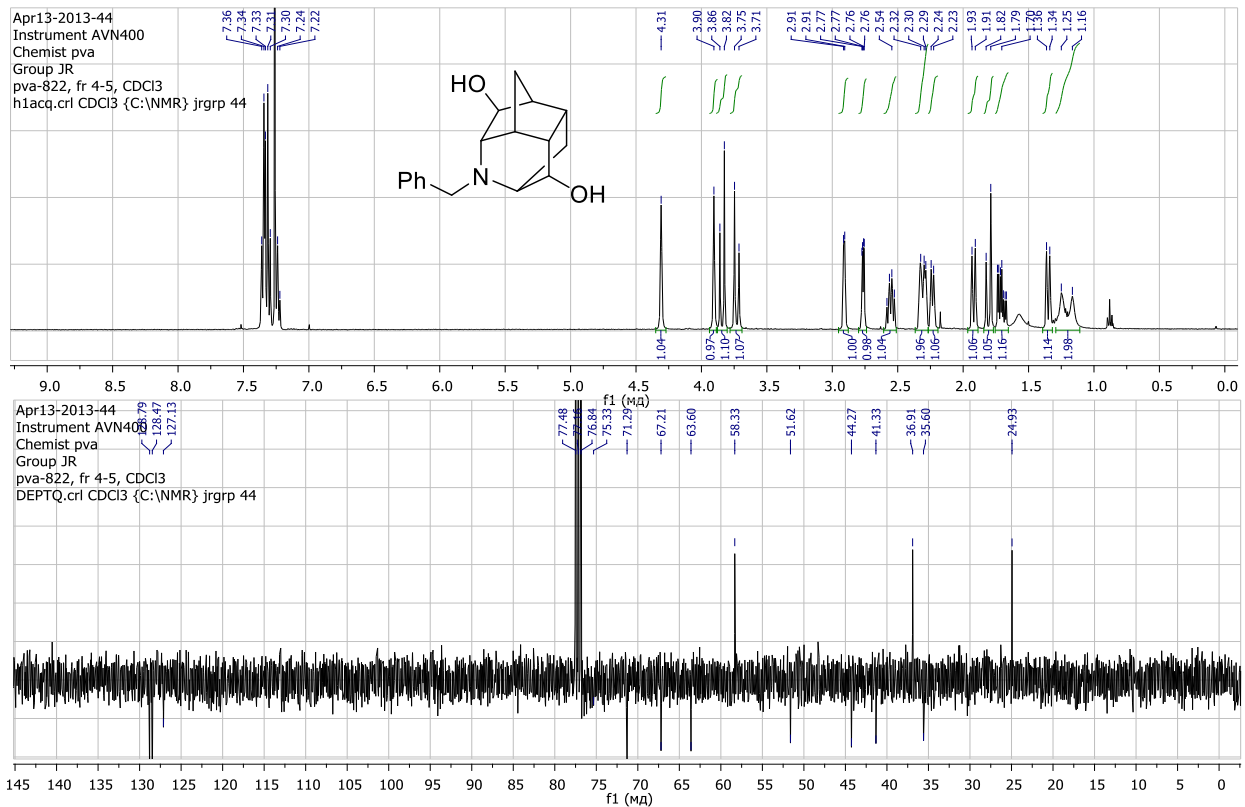
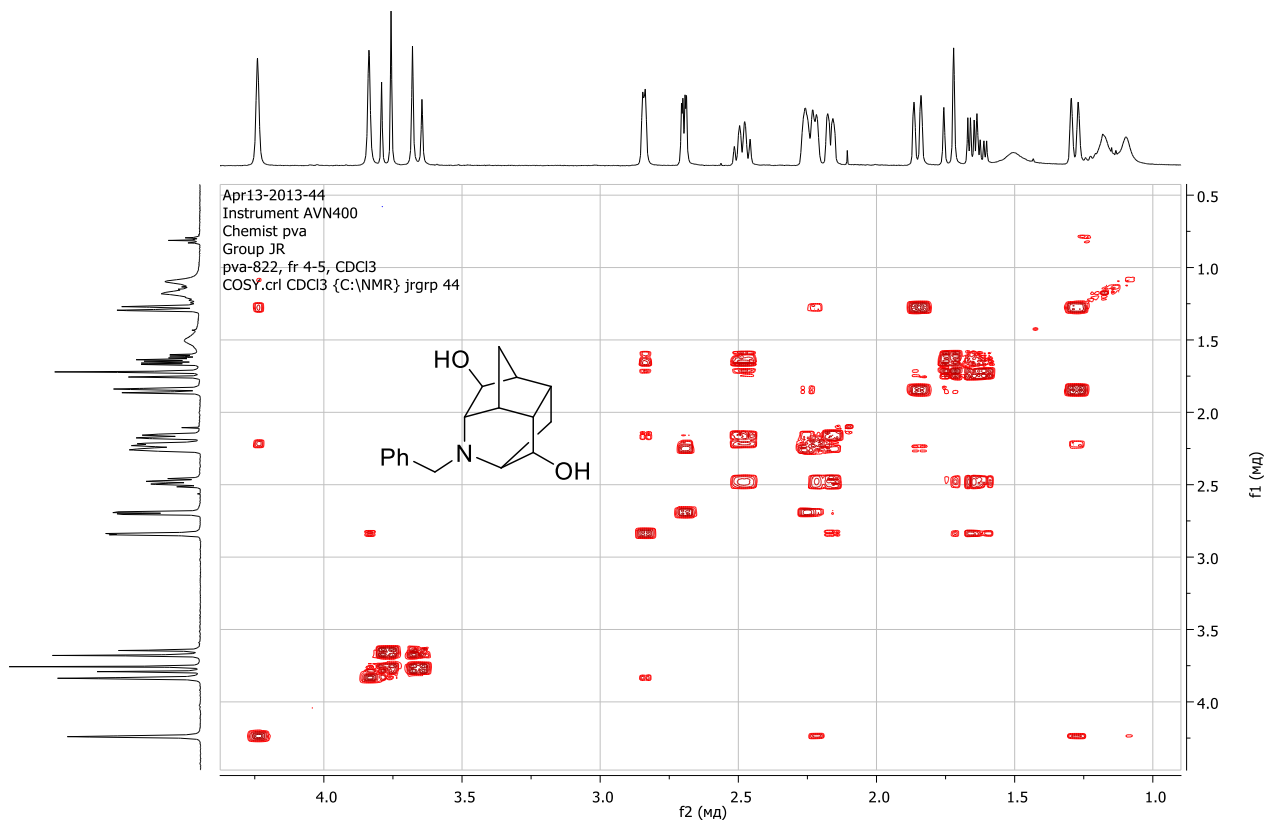
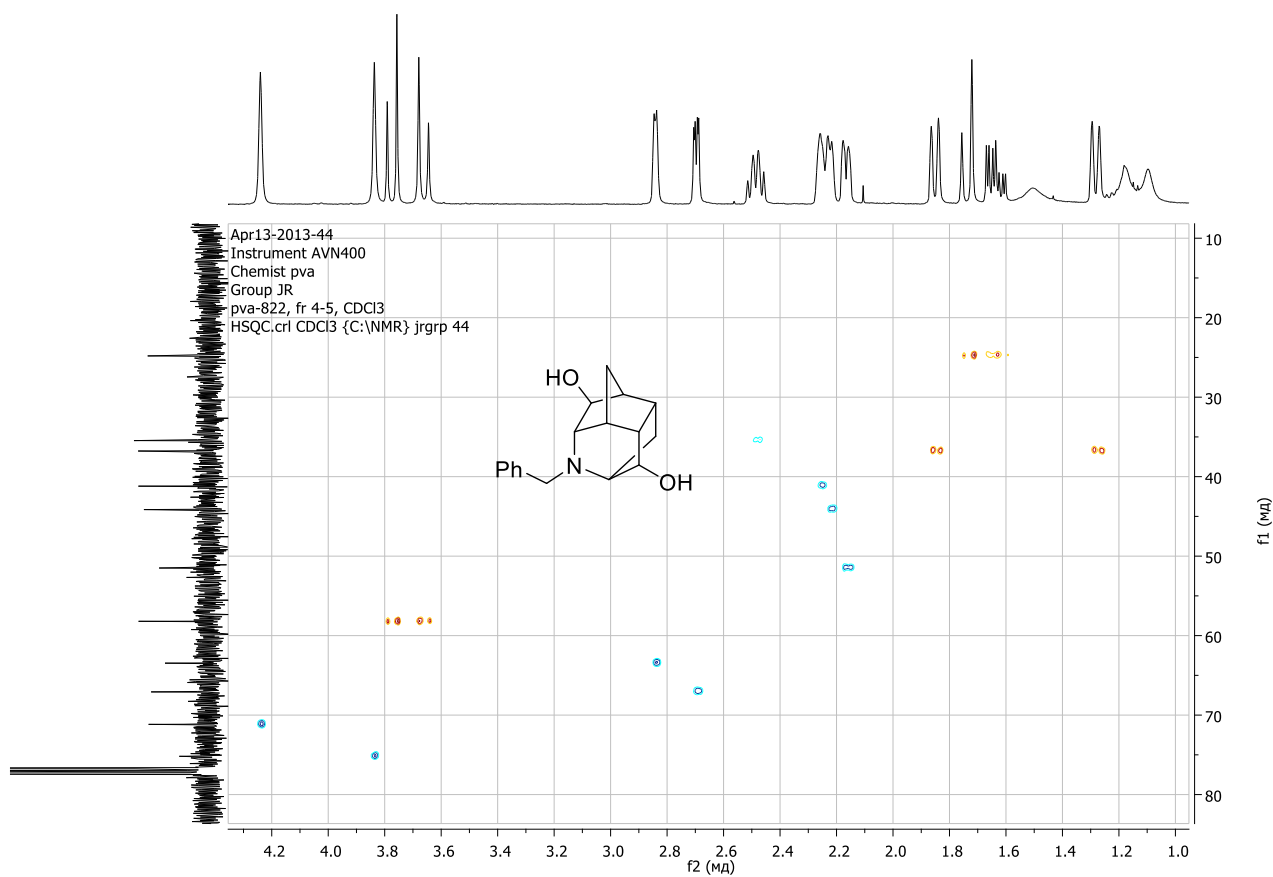


Рис. А.37 Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C (DEPTQ) аміноспирту **3.179a** (CDCl_3 , 400/100 МГц)

Рис. А.38 Спектр COSY ^1H - ^1H аміноспирту **3.179a** (CDCl_3 , 400 МГц)Рис. А.39 Спектр HSQC ^1H - ^{13}C аміноспирту **3.179a** (CDCl_3 , 400/100 МГц)

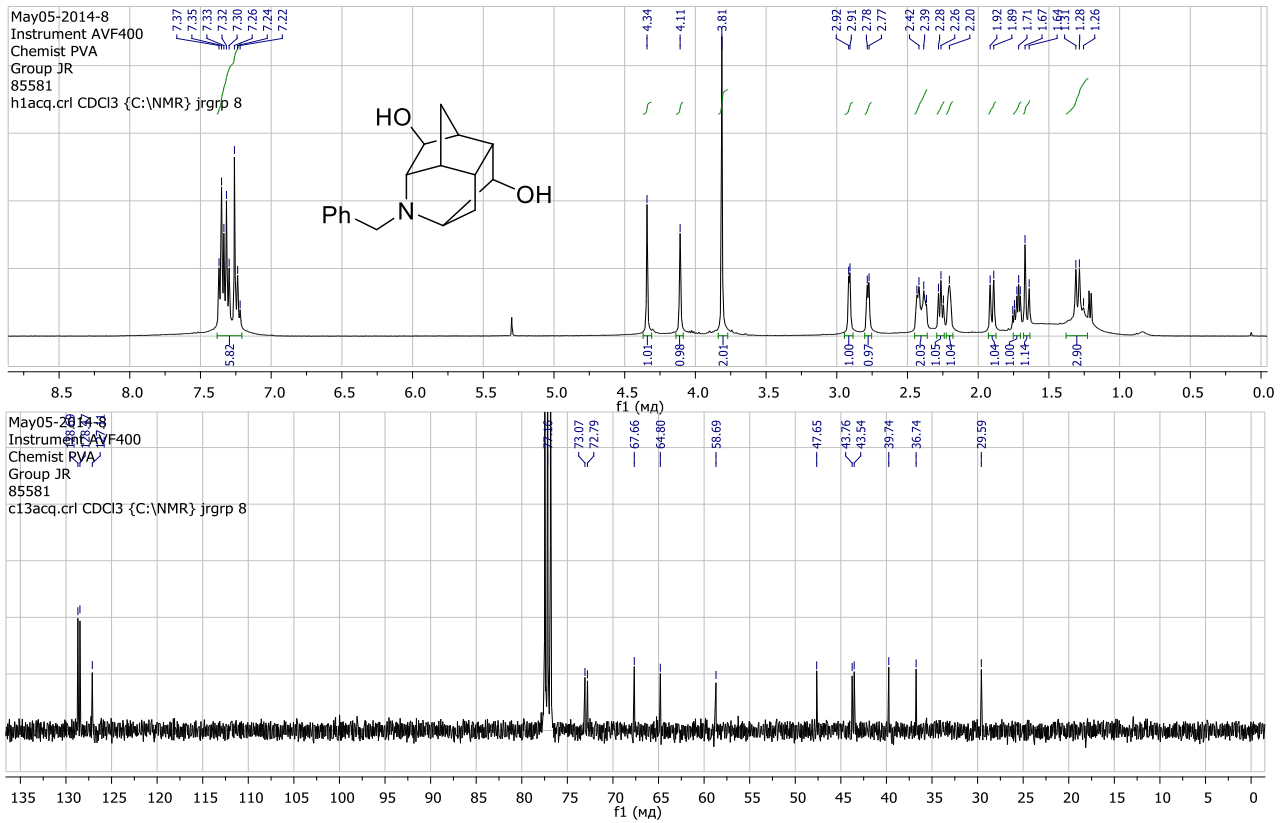


Рис. А.40 Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C аміноспирту **3.1796** (CDCl_3 , 400/100 МГц)

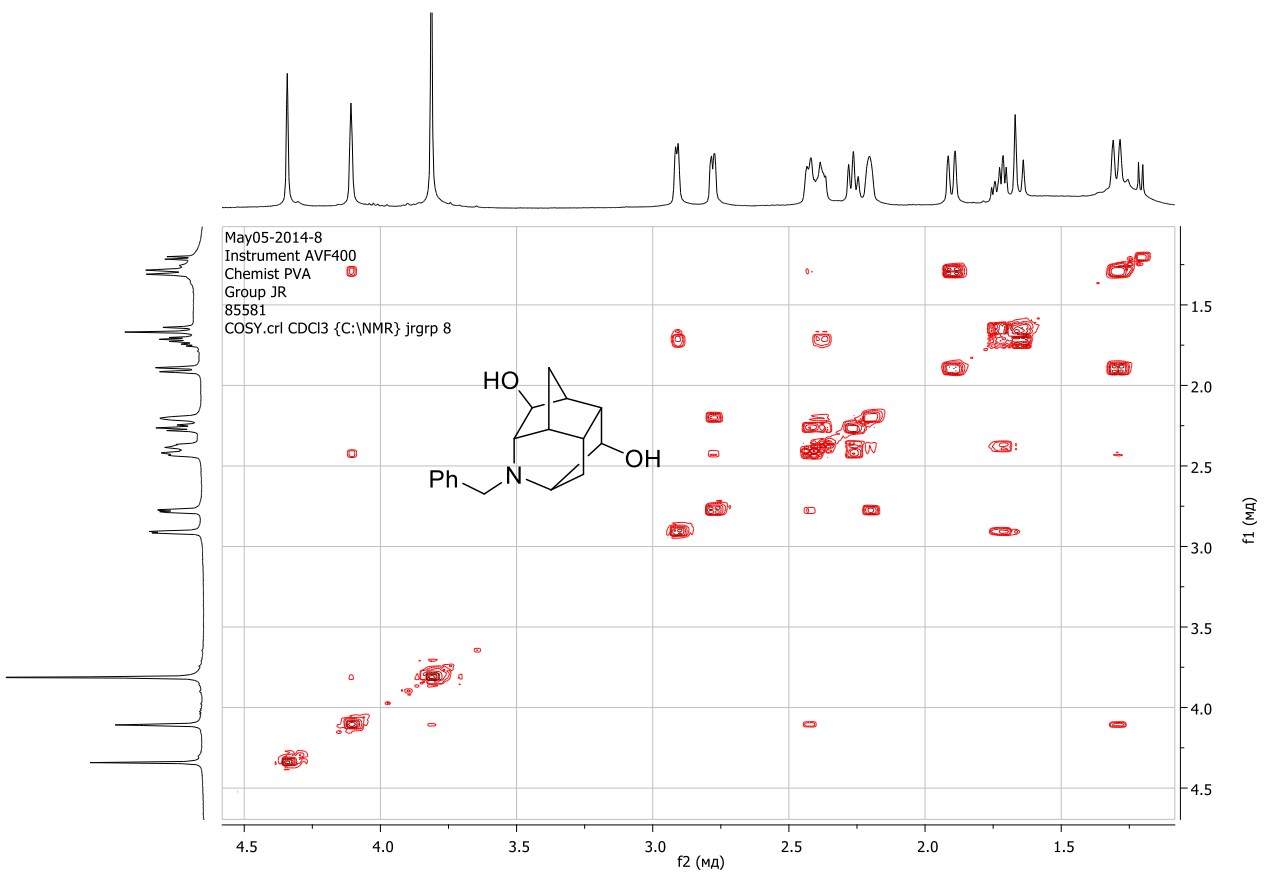


Рис. А.41 Спектр COSY ^1H - ^1H аміноспирту **3.1796** (CDCl_3 , 400 МГц)

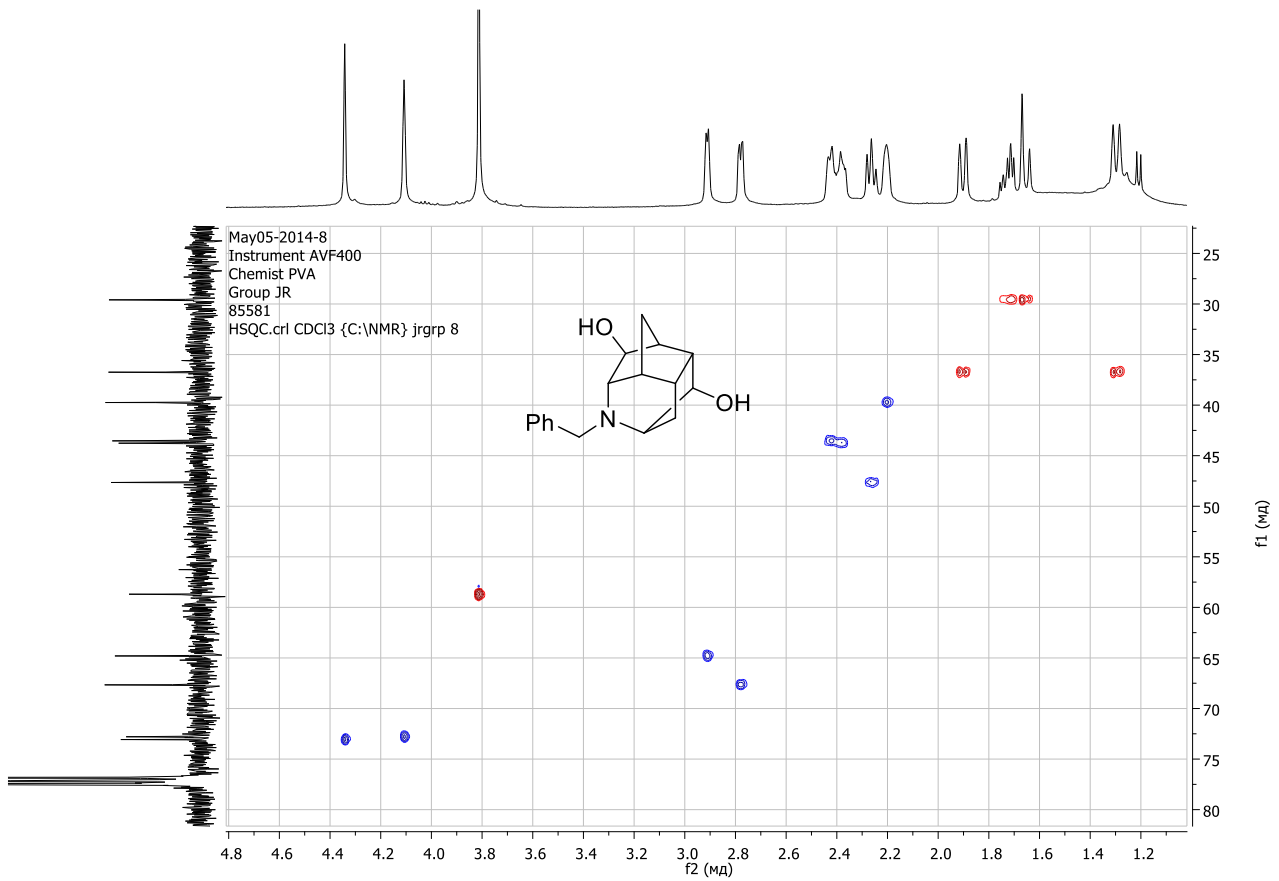


Рис. А.42 Спектр HSQC ^1H - ^{13}C аміноспирту **3.1796** (CDCl_3 , 400/100 МГц)

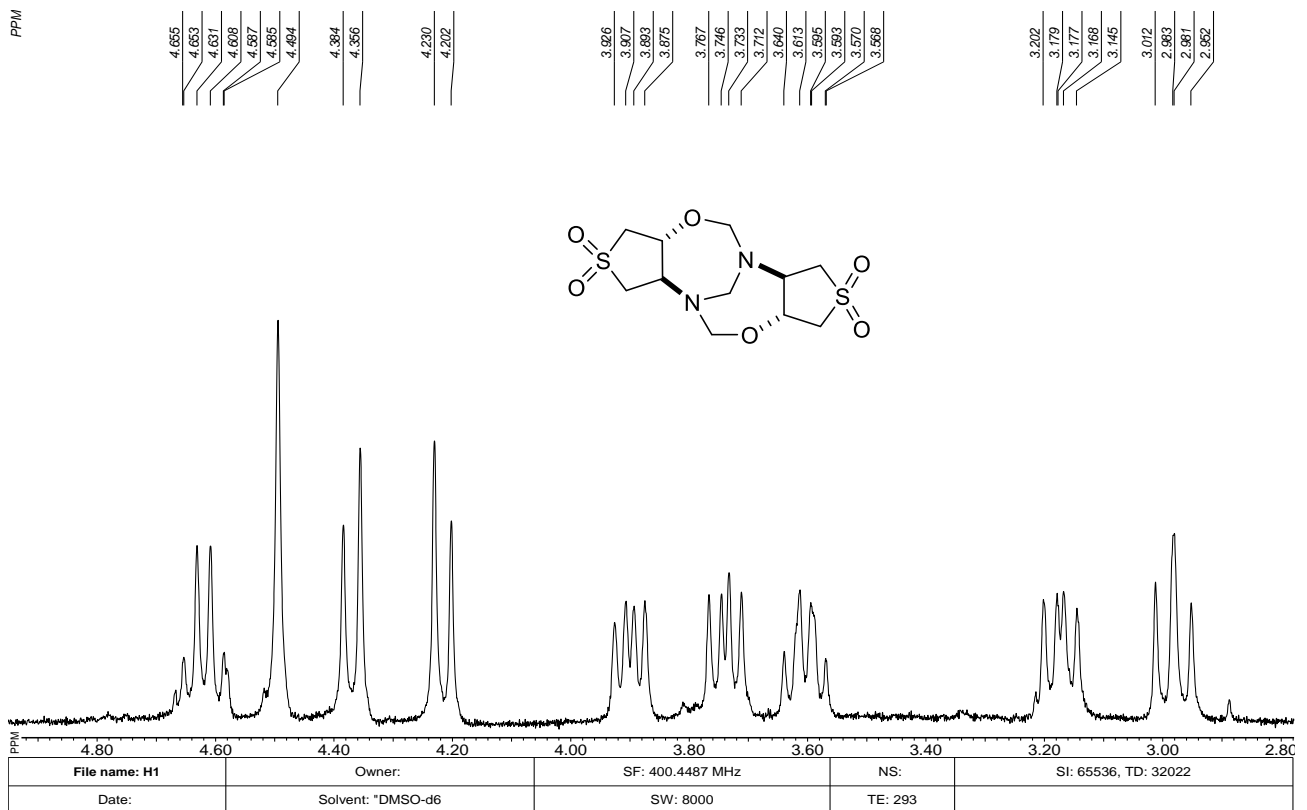


Рис. А.43 Спектр ЯМР ^1H сполуки **4.40** ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц)

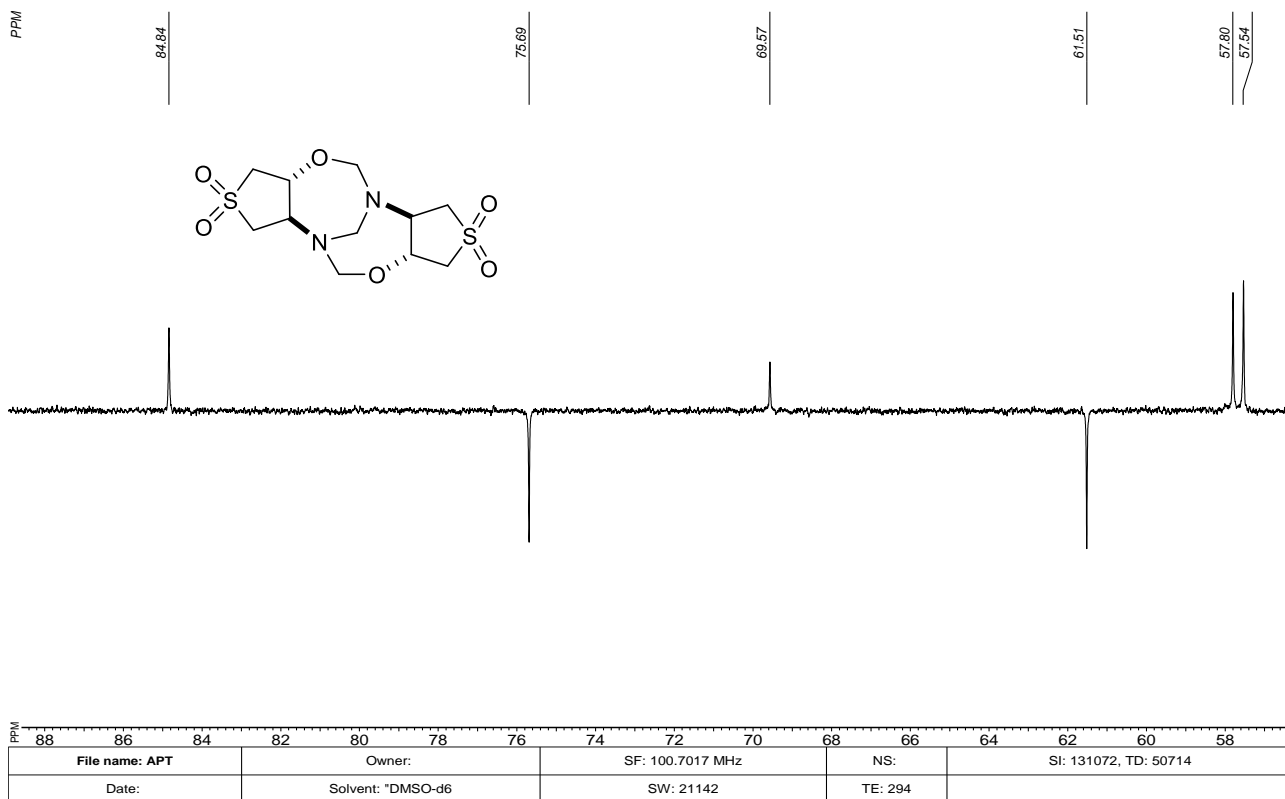


Рис. А.44 Спектр ЯМР ^{13}C (APT) сполуки **4.40** (DMSO- d_6 , 100 МГц)

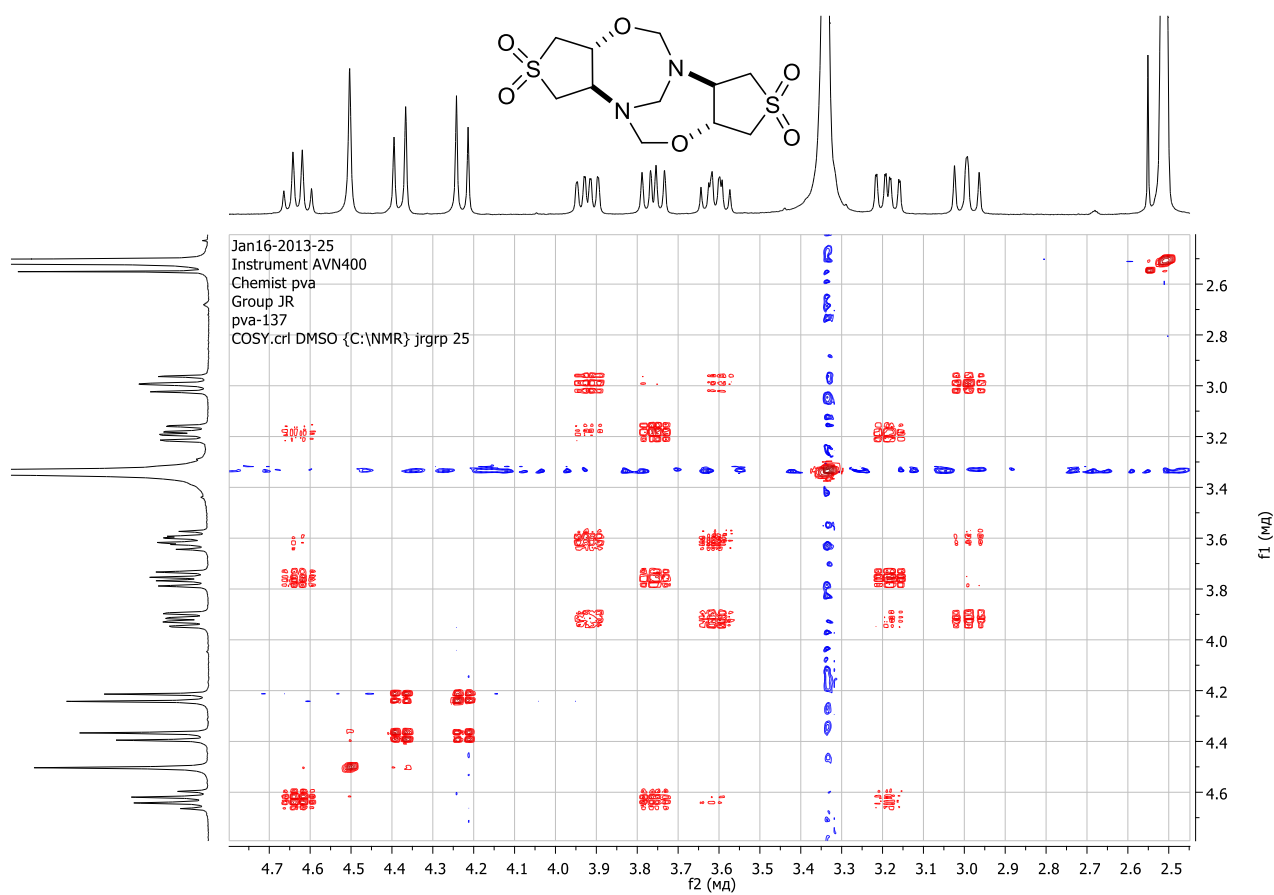


Рис. А.45 Спектр COSY ^1H - ^1H сполуки **4.40** (DMSO- d_6 , 400 МГц)

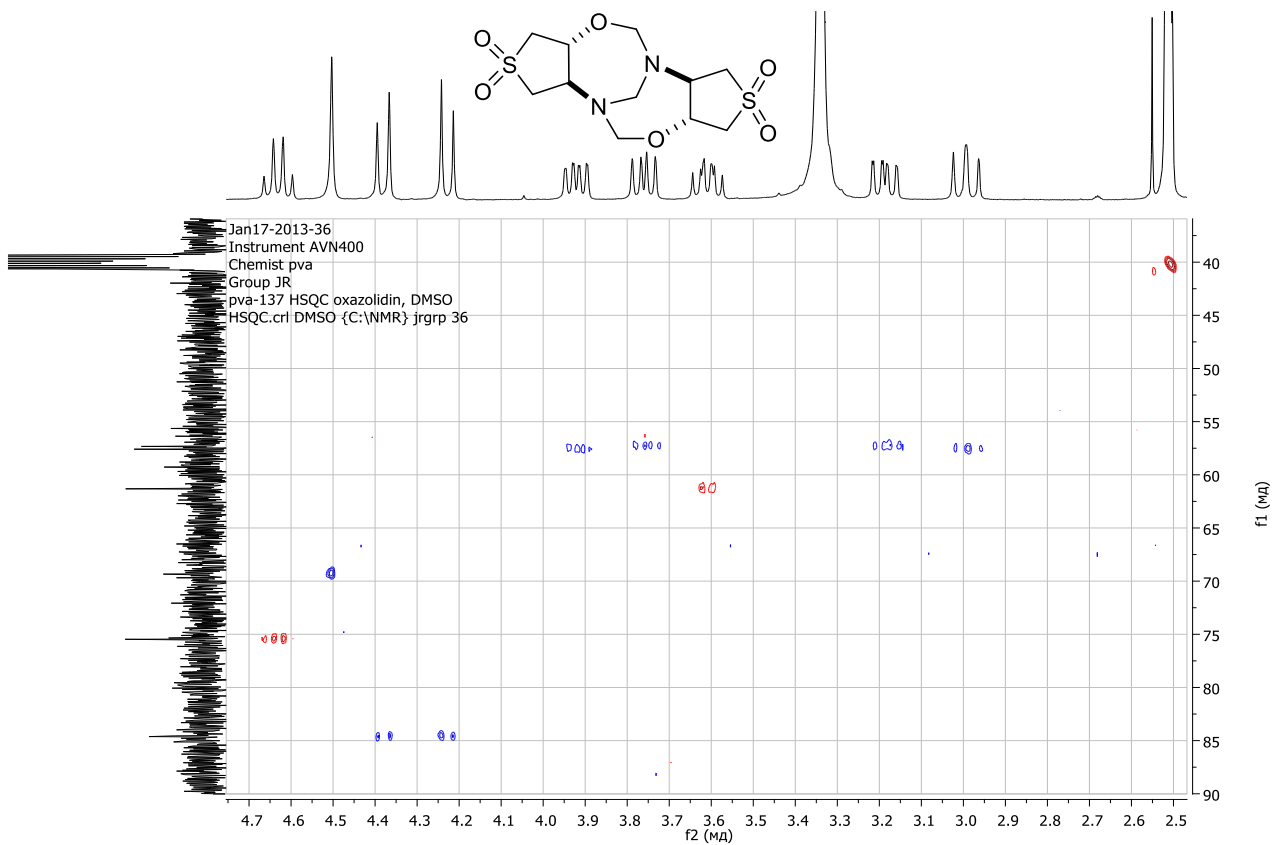


Рис. А.46 Спектр HSQC ^1H - ^{13}C сполуки **4.40** (DMSO- d_6 , 400/100 МГц)

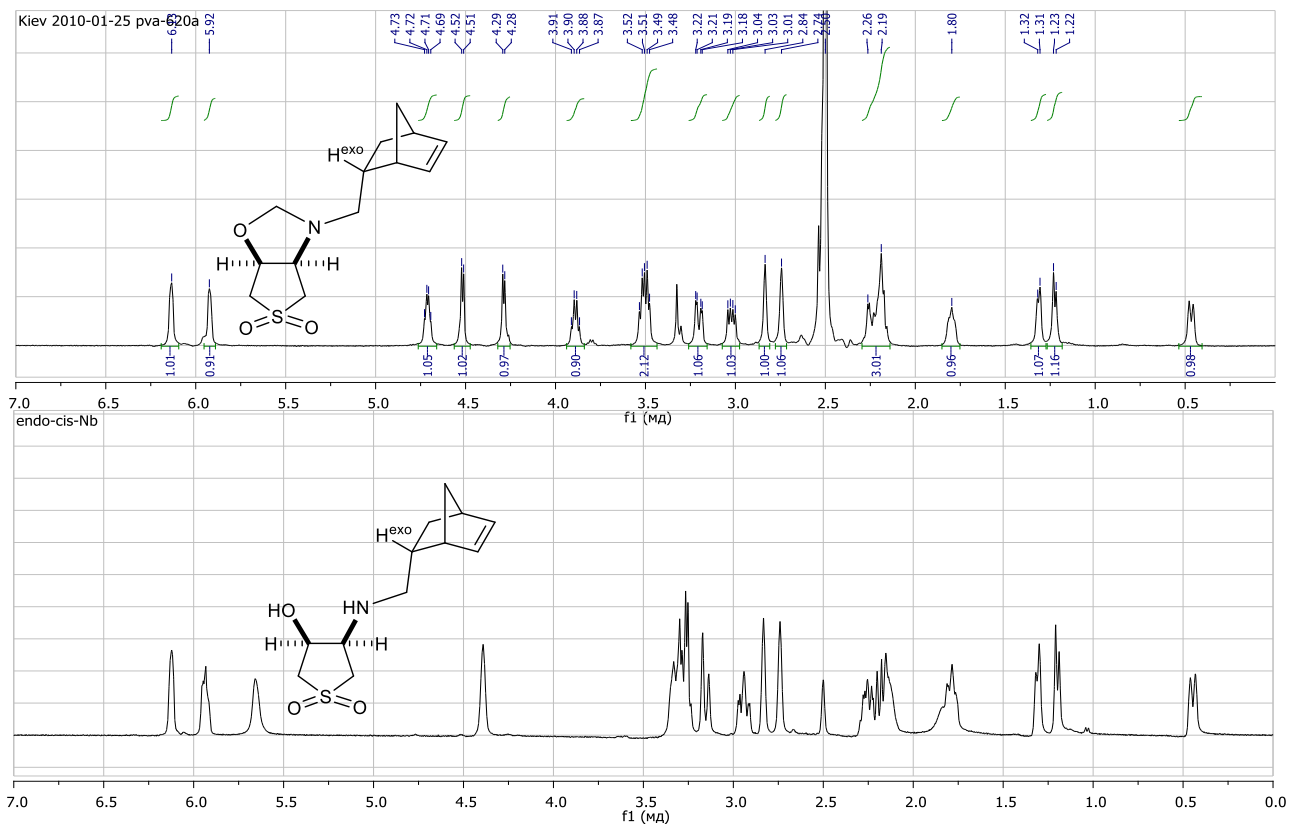


Рис. А.47 Спектри ЯМР ^1H оксазолідину **4.43** (згори) та вхідного *cis*-аміноспирту **3.1406** (знизу) (DMSO- d_6 , 400 МГц)

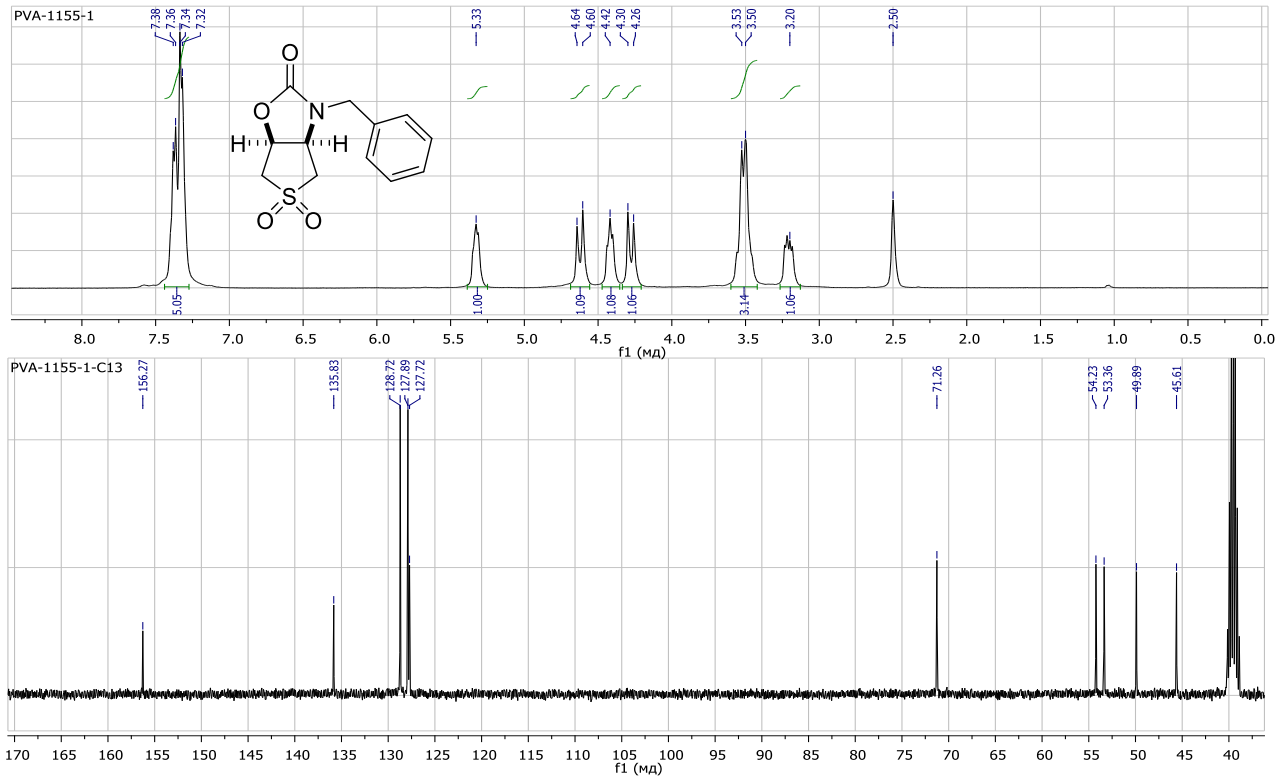


Рис. А.48 Спектри ЯМР ¹H та ¹³C оксазолідин-2-ону **4.68** (DMSO-*d*₆, 500/125 МГц)

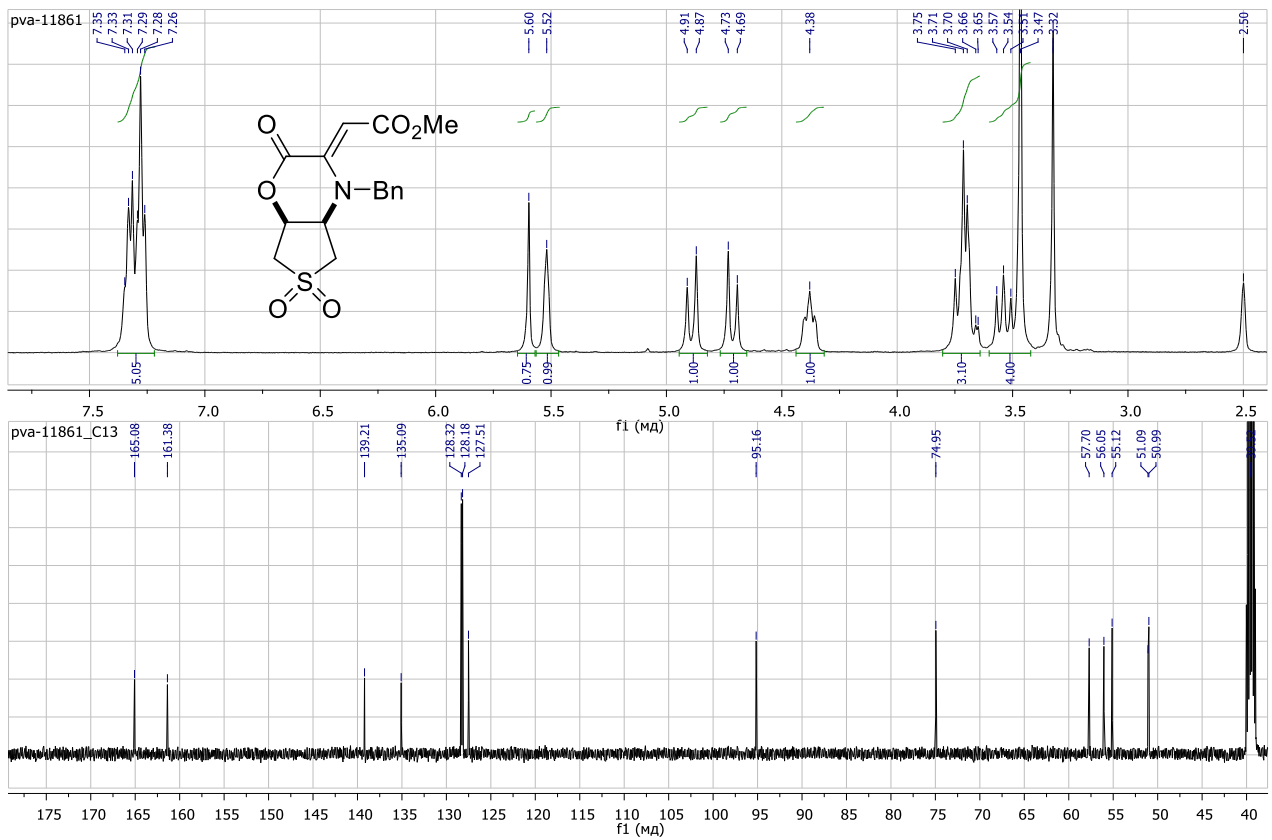


Рис. А.49 Спектри ЯМР ¹H та ¹³C морфолін-2-ону **4.80** (DMSO-*d*₆, 500/125 МГц)

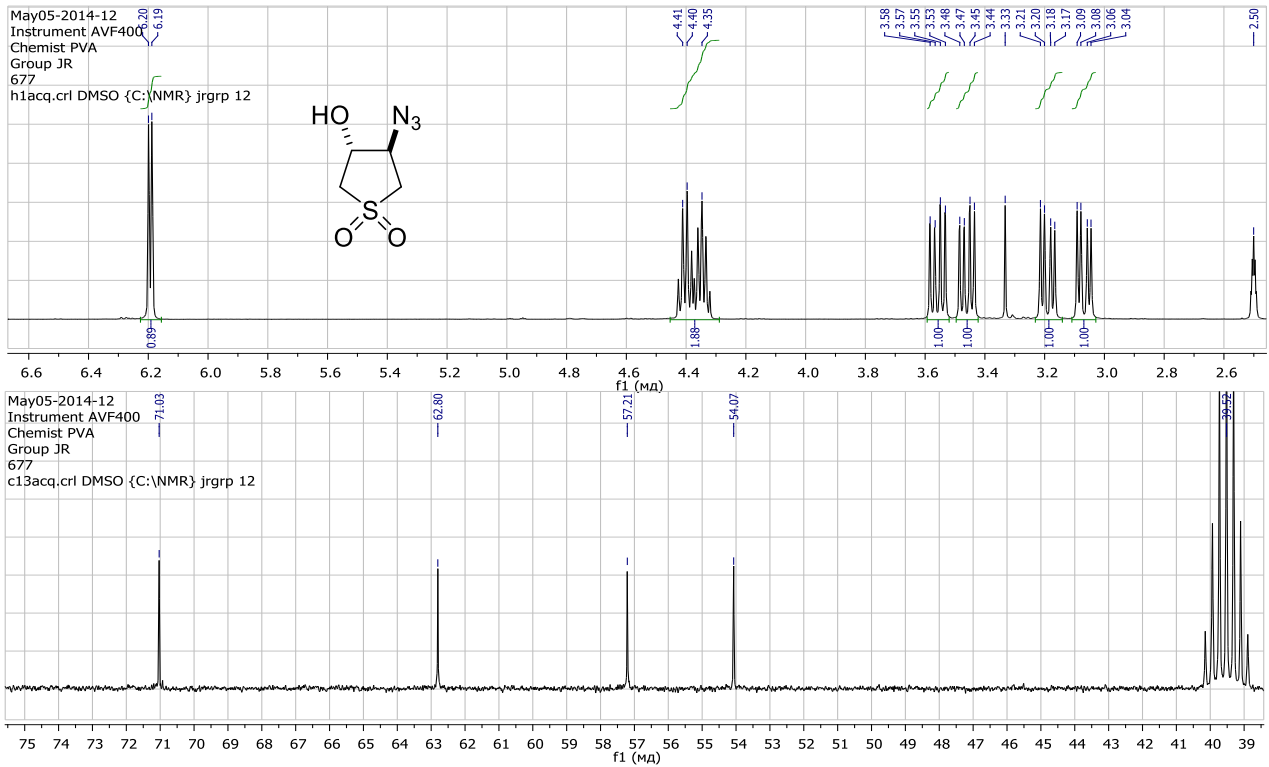


Рис. А.50 Спектры ЯМР ^1H та ^{13}C азидоспирту **4.86** (DMSO- d_6 , 400/100 МГц)

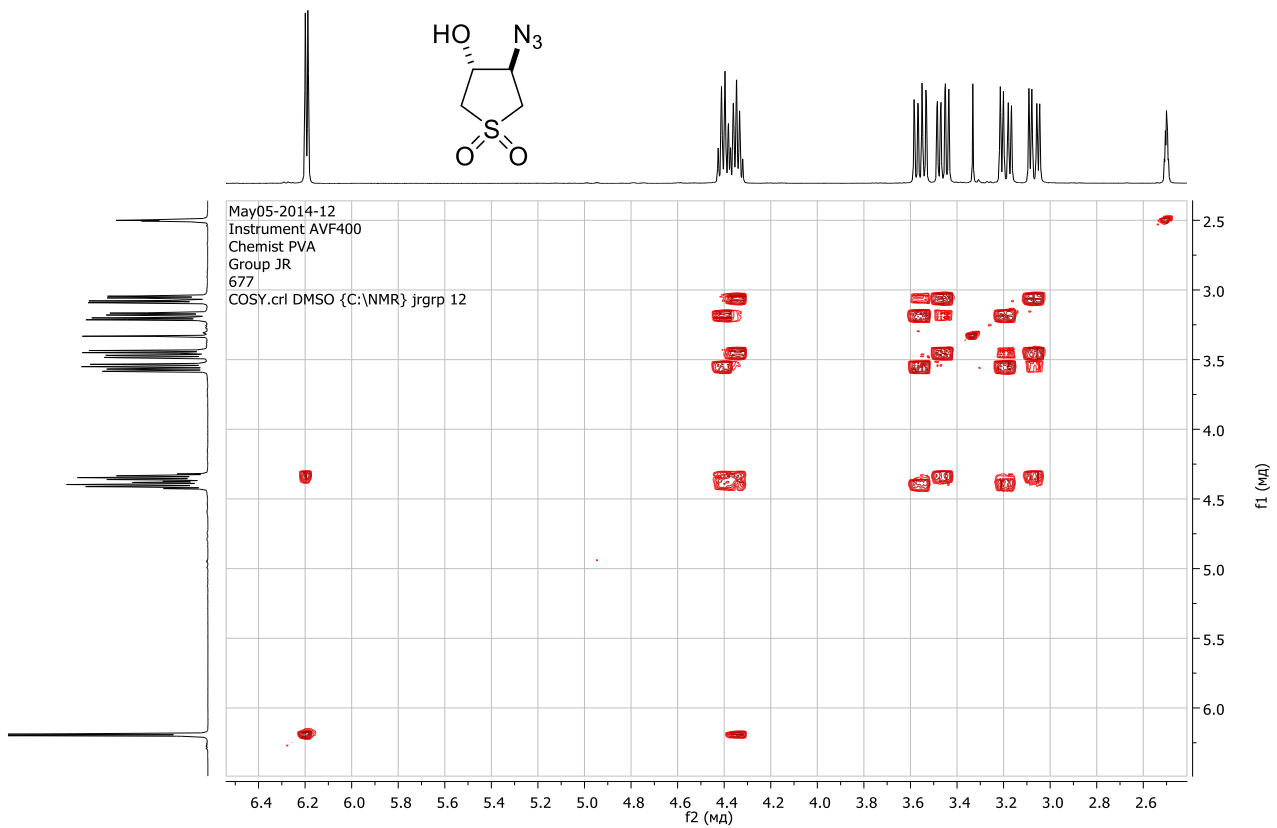


Рис. А.51 Спектр COSY ^1H - ^1H азидоспирту **4.86** (DMSO- d_6 , 400 МГц)

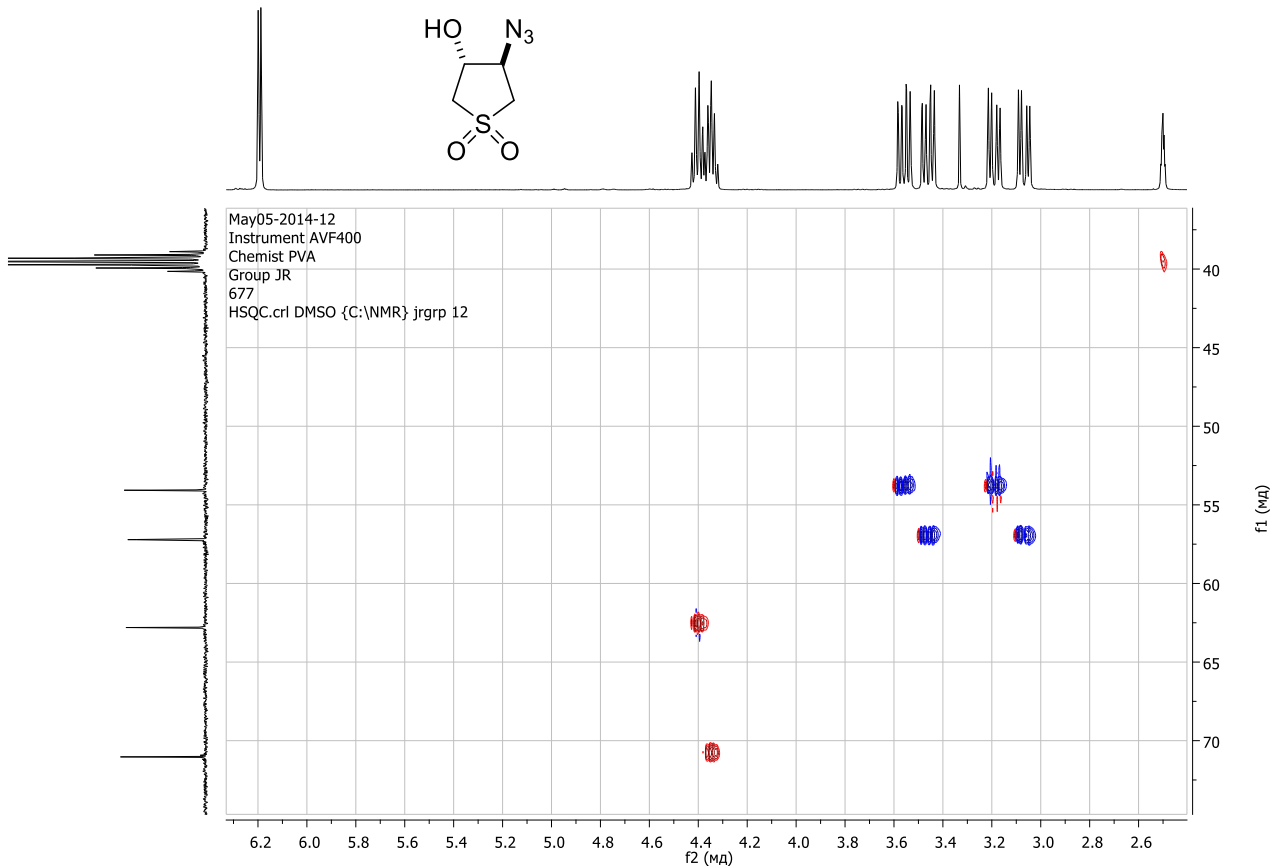


Рис. А.52 Спектр HSQC ^1H - ^{13}C азидоспирту **4.86** (DMSO- d_6 , 400/100 МГц)

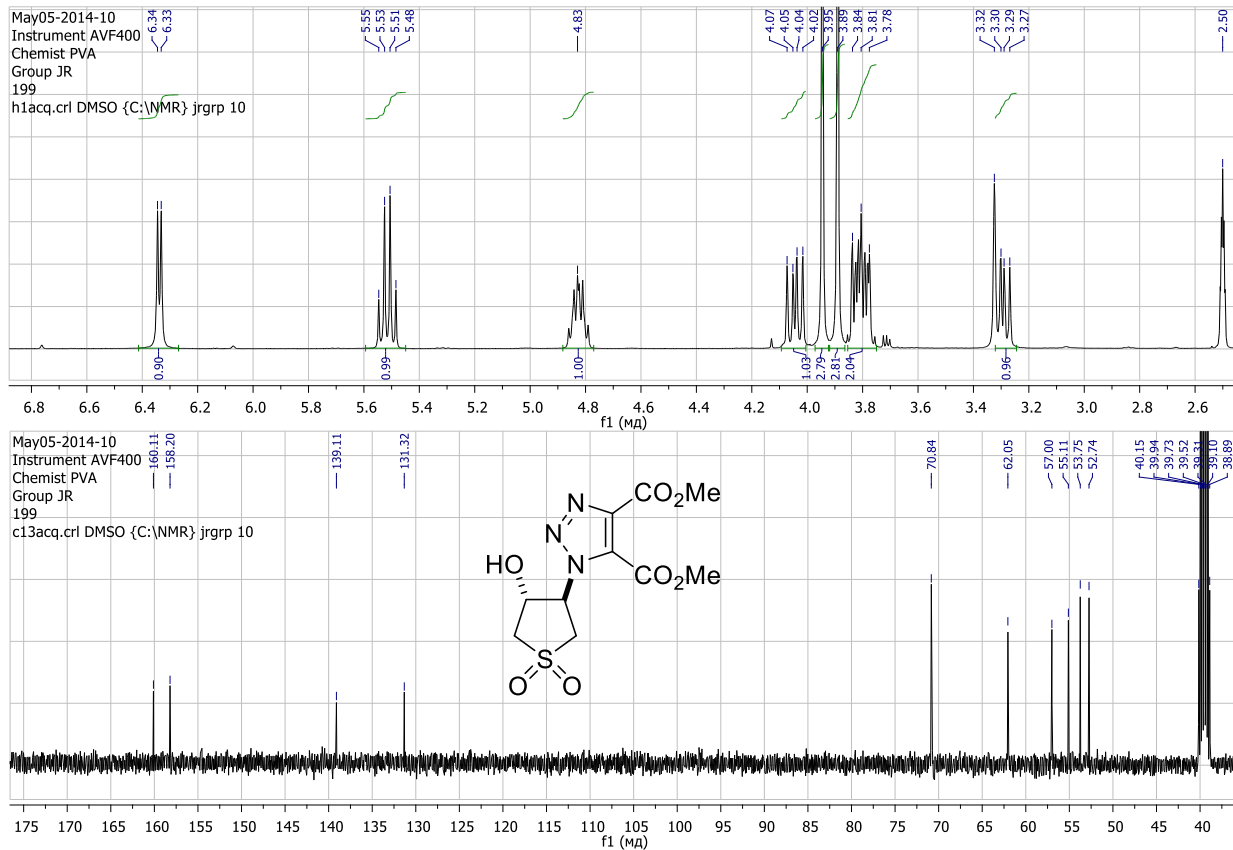
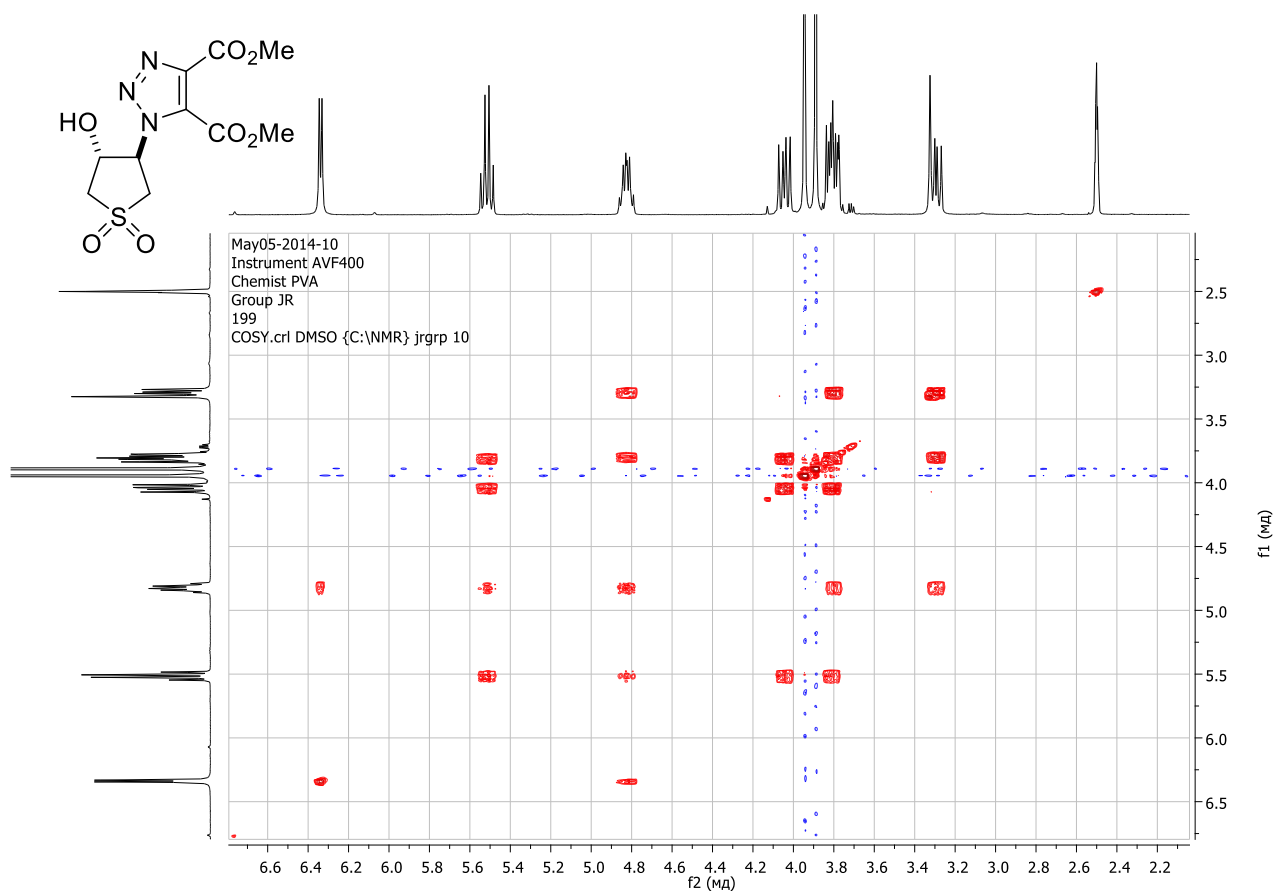
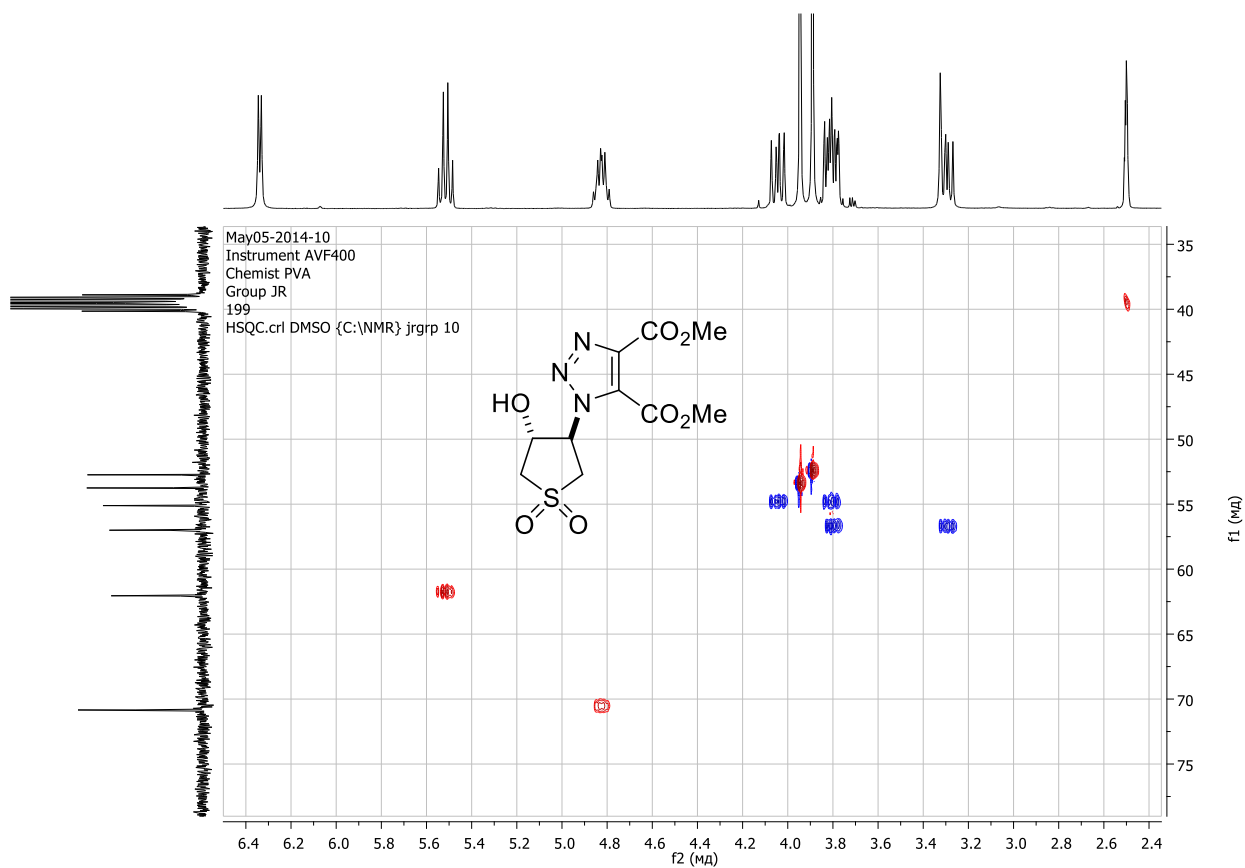


Рис. А.53 Спектры ЯМР ^1H та ^{13}C триазоліну **4.87** (DMSO- d_6 , 400/100 МГц)

Рис. А.54 Спектр COSY ^1H - ^1H триазоліну **4.87** (DMSO- d_6 , 400 МГц)Рис. А.55 Спектр HSQC ^1H - ^{13}C триазоліну **4.87** (DMSO- d_6 , 400/100 МГц)

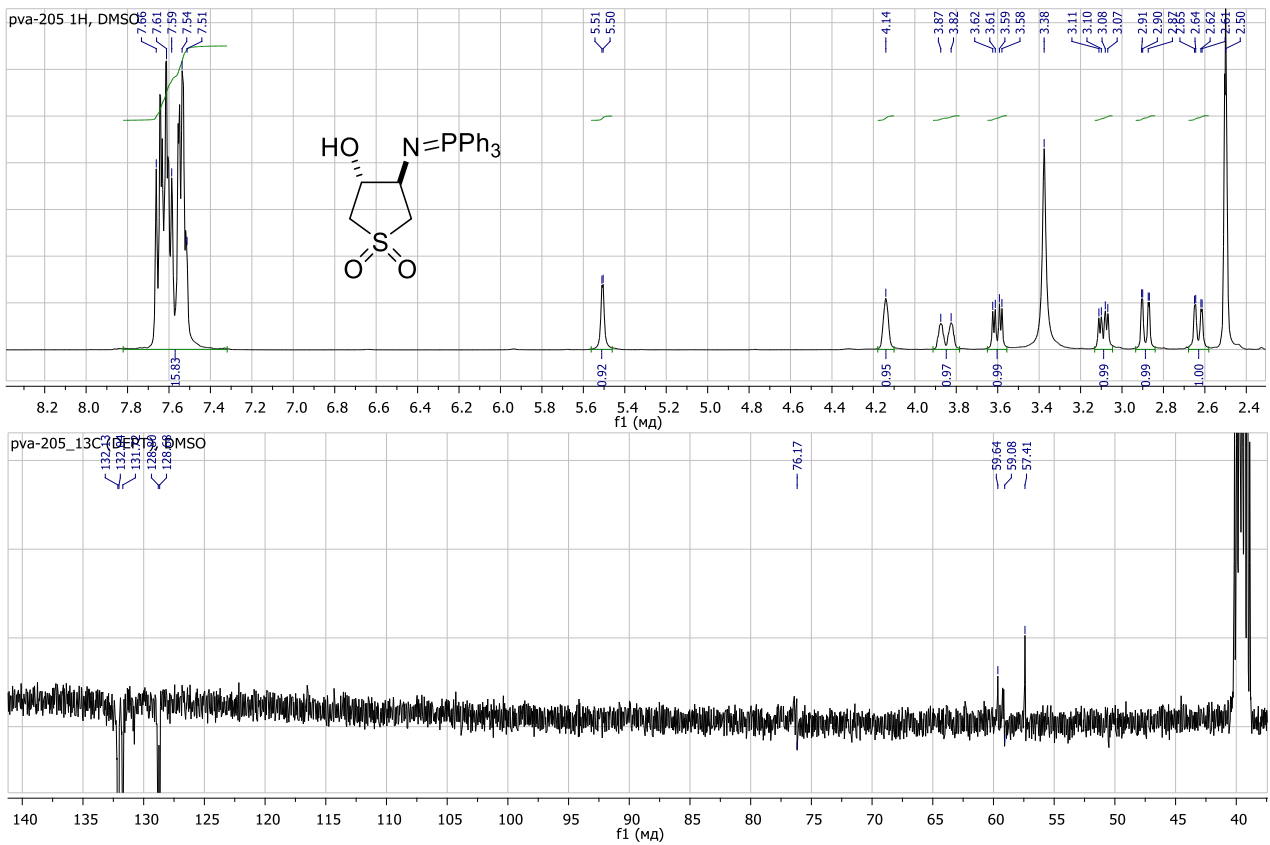


Рис. А.56 Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C імінофосфорану **4.91** (DMSO-*d*₆, 400/100 МГц)

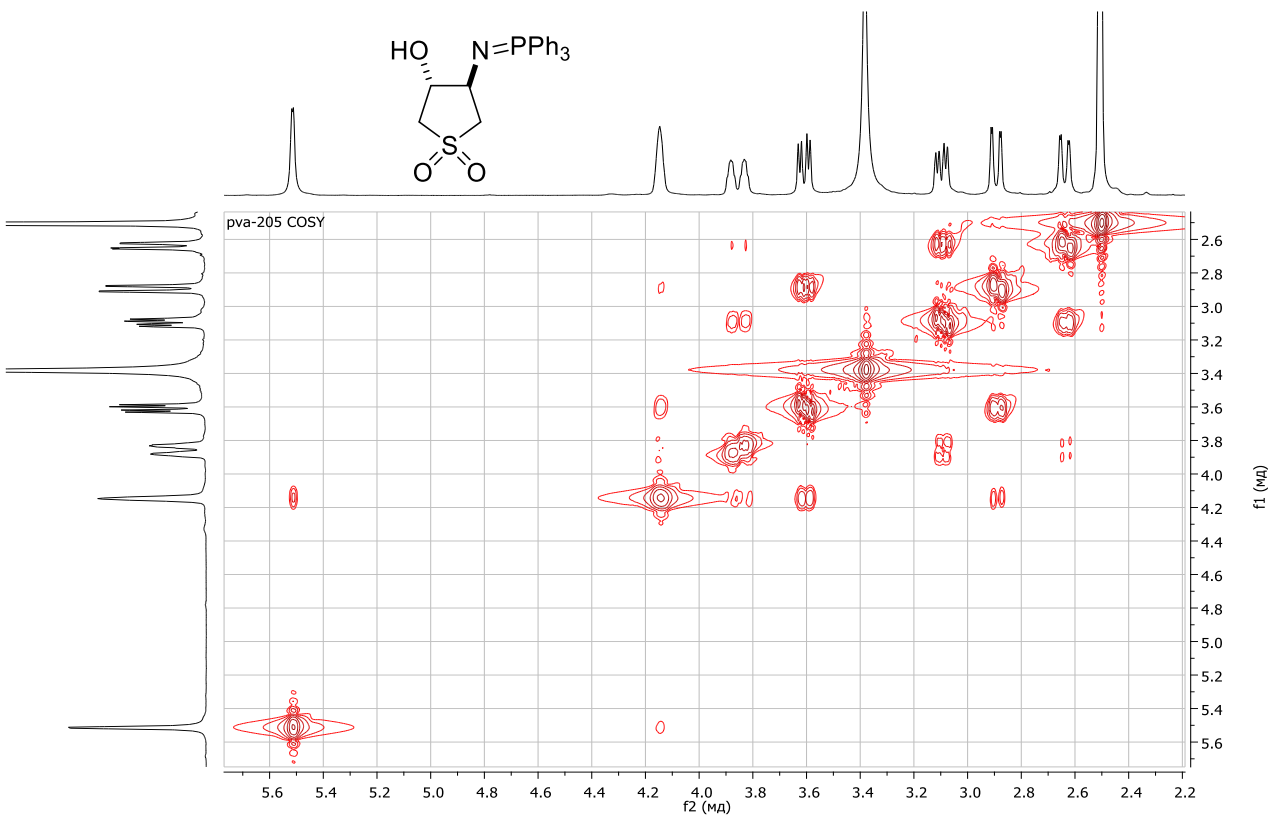


Рис. А.57 Спектр COSY ^1H - ^1H імінофосфорану **4.91** (DMSO-*d*₆, 400 МГц)

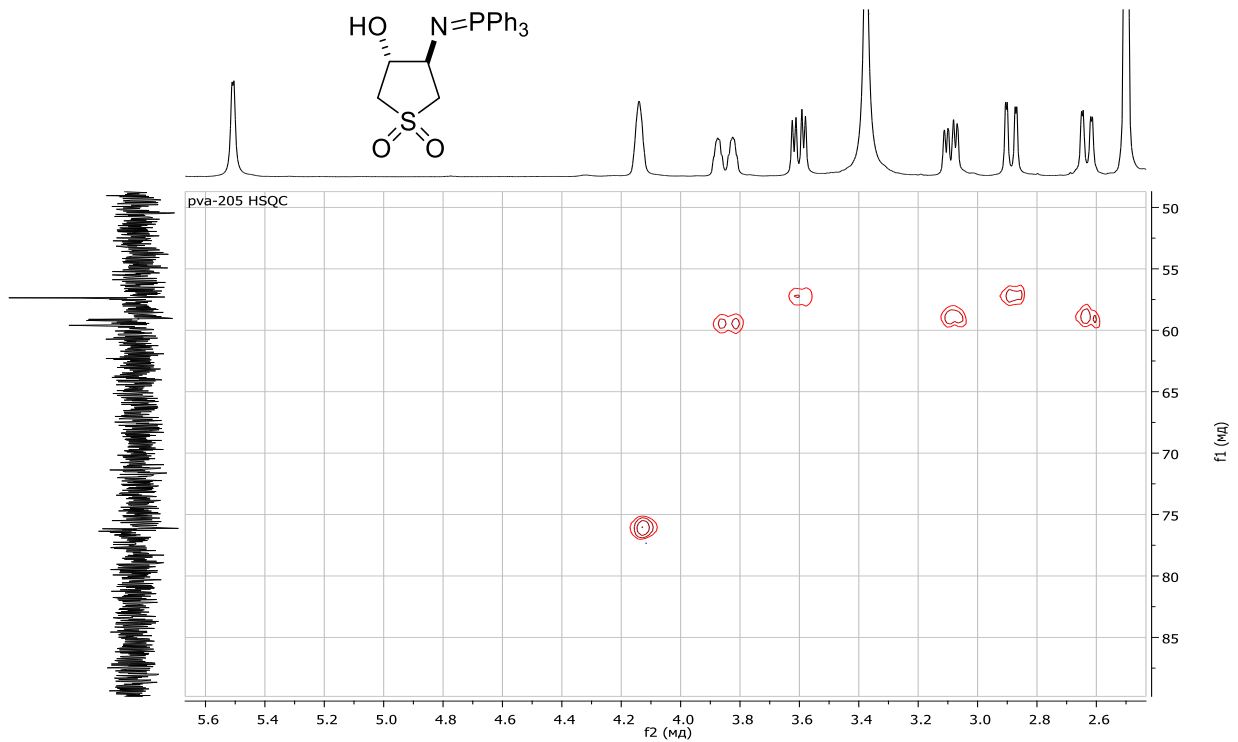


Рис. А.58 Спектр HSQC ^1H - ^{13}C імінофосфорану **4.91** ($\text{DMSO-}d_6$, 400/100 МГц)

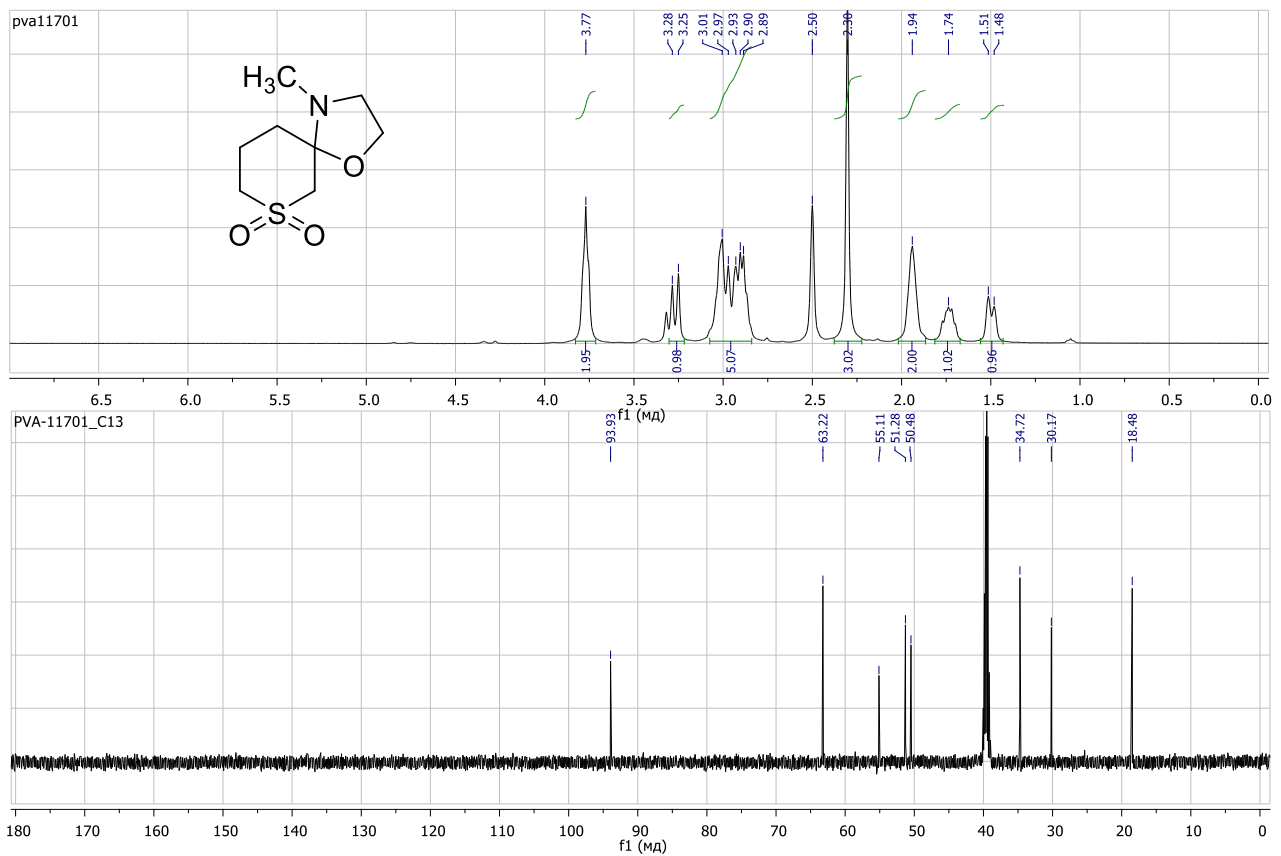


Рис. А.59 Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C спірооксазолідину **4.98** ($\text{DMSO-}d_6$, 500/125 МГц)

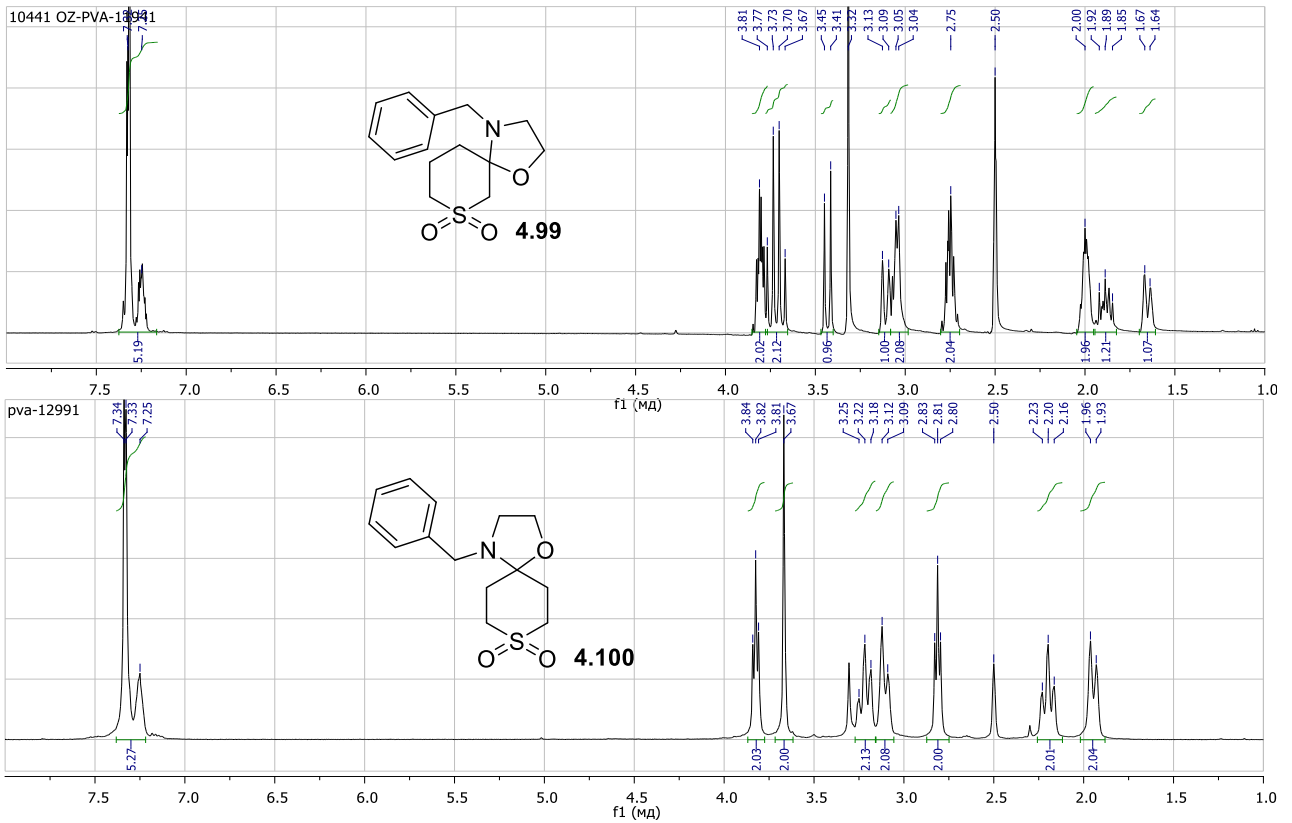


Рис. А.59а Спектри ЯМР ^1H спірооксазолідинів **4.99** та **4.100** ($\text{DMSO-}d_6$, 400 МГц)

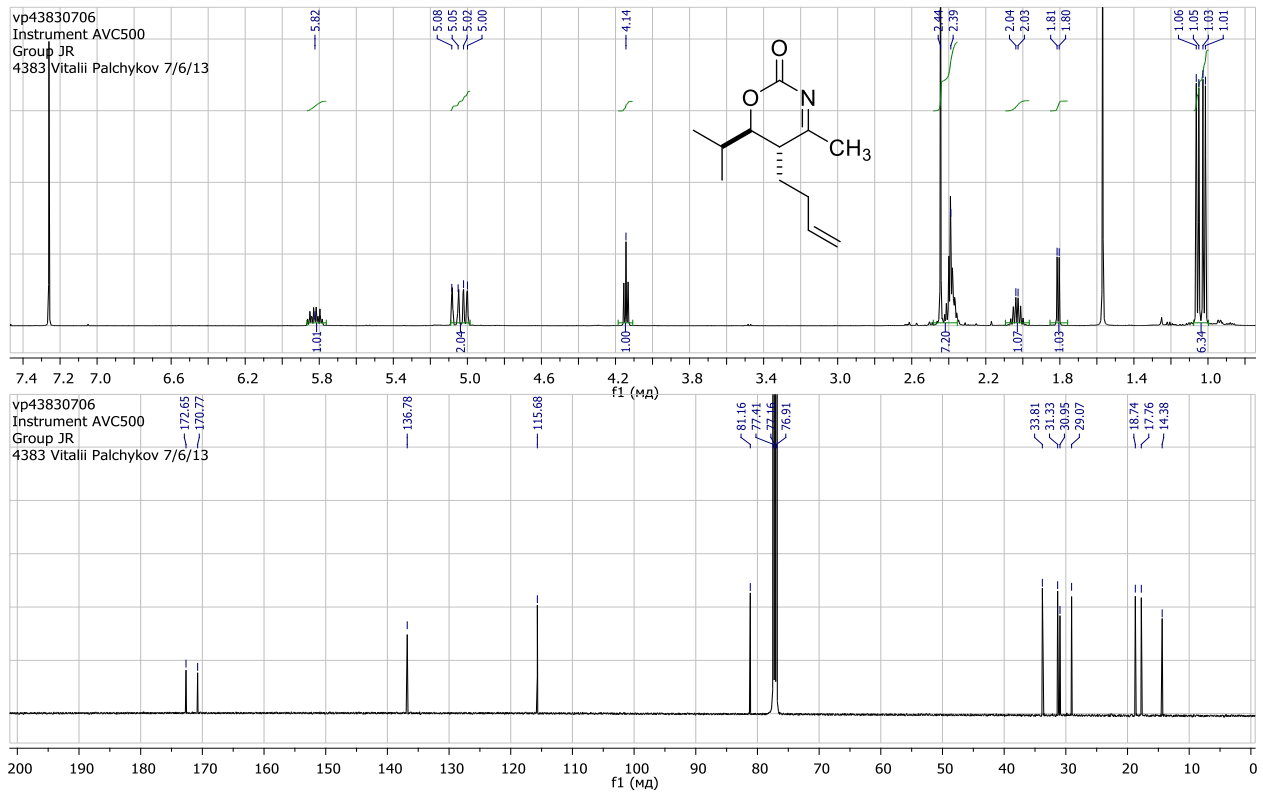


Рис. А.60 Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C 1,3-оксазін-2-ону **5.8** (CDCl_3 , 500/125 МГц)

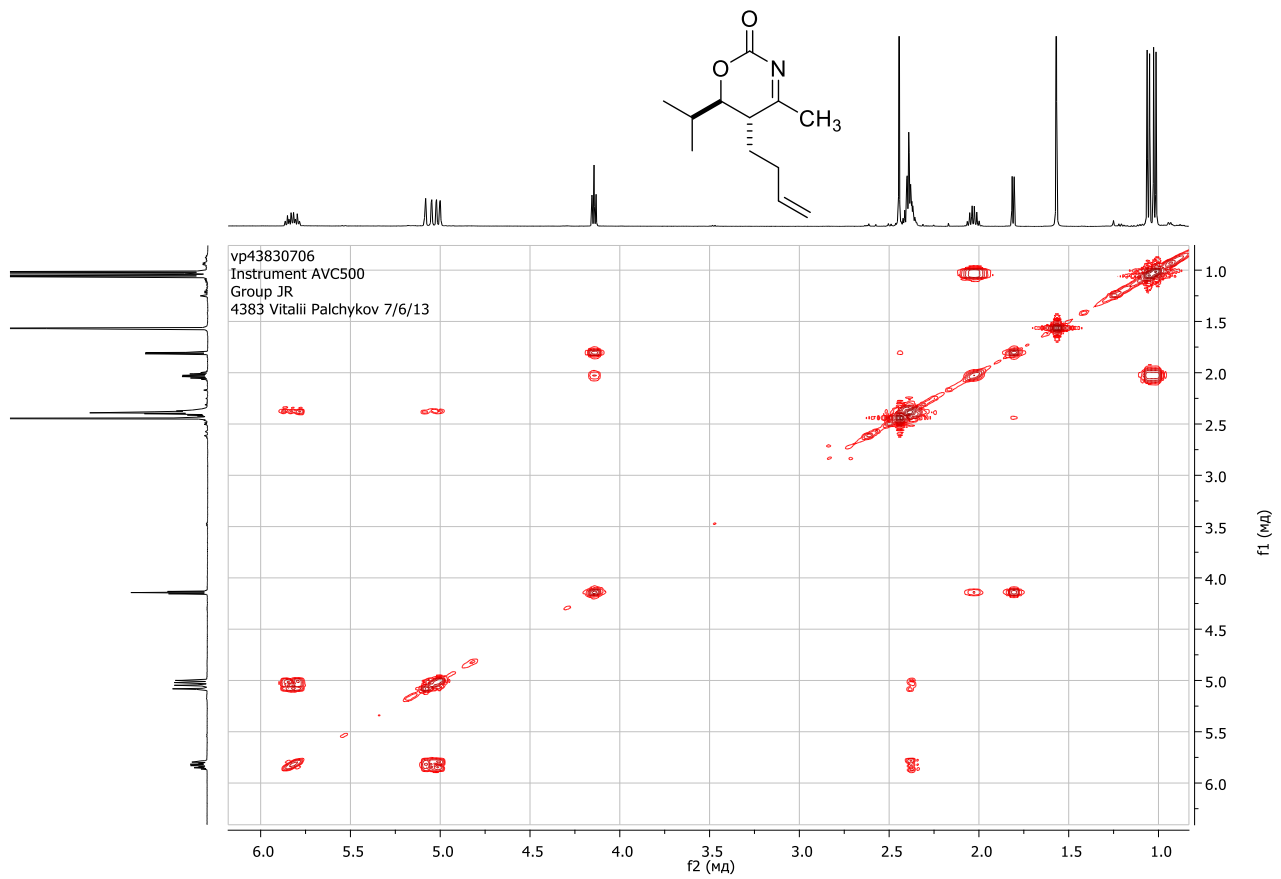


Рис. А.61 Спектр COSY ^1H - ^1H 1,3-оксазін-2-ону **5.8** (CDCl_3 , 500 МГц)

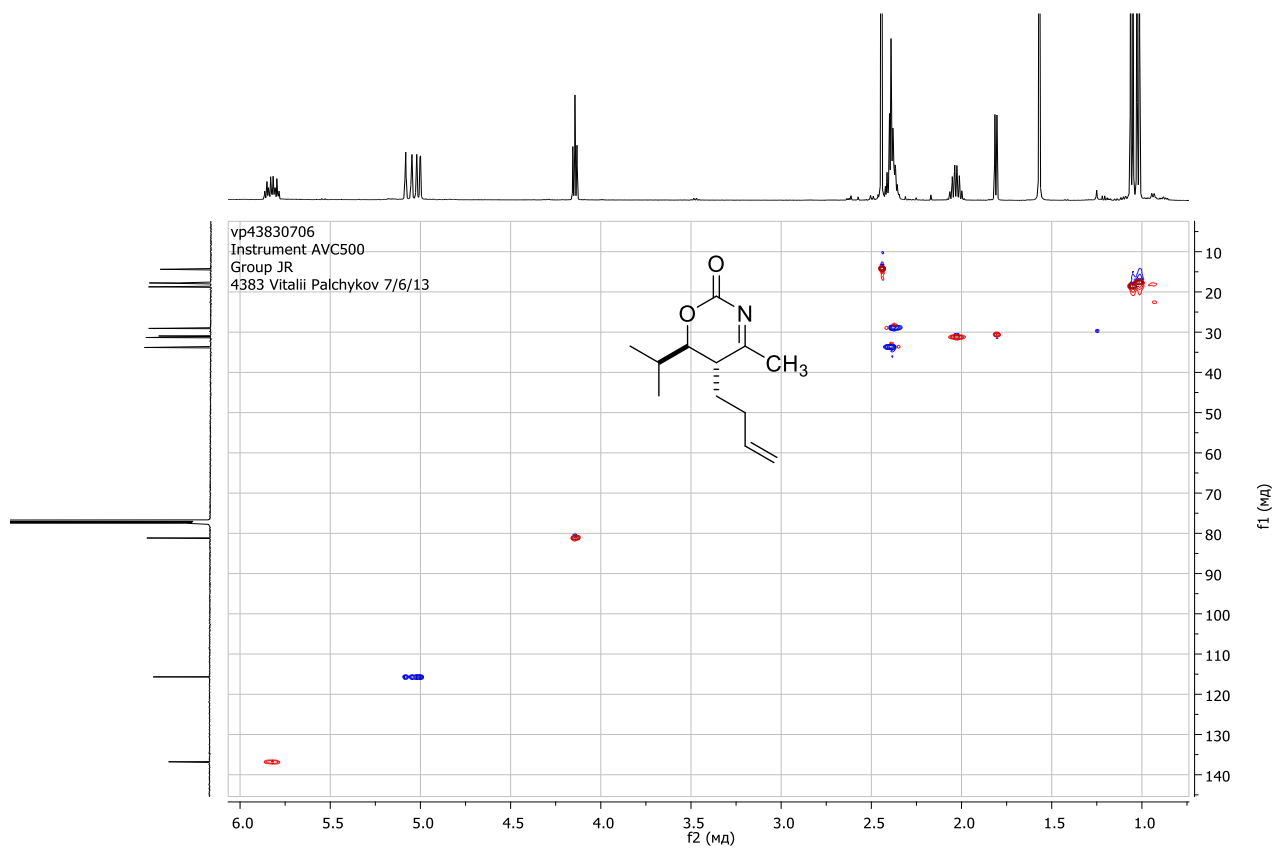


Рис. А.62 Спектр HSQC ^1H - ^{13}C 1,3-оксазін-2-ону **5.8** (CDCl_3 , 500/125 МГц)

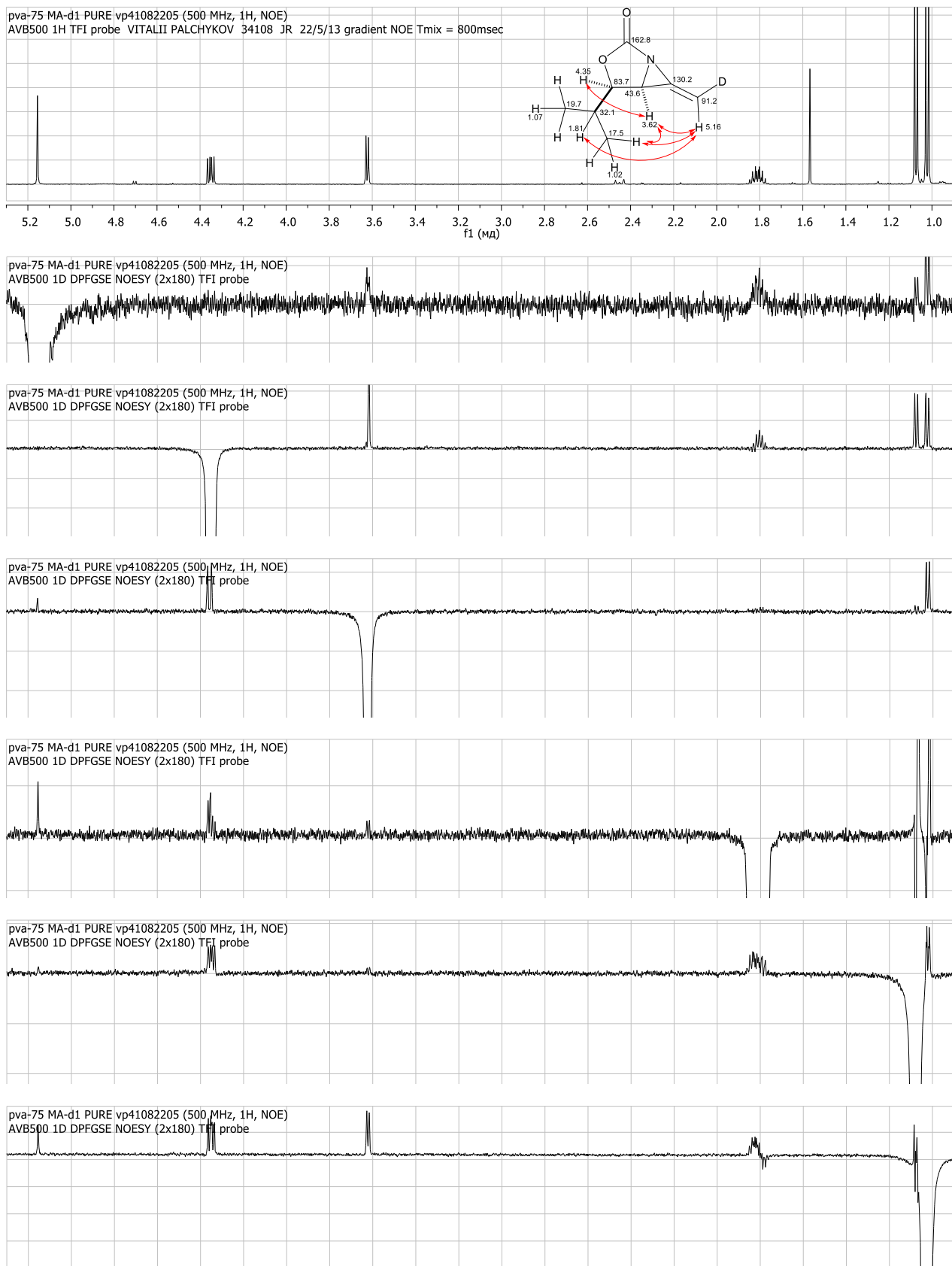


Рис. А.63 Спектр ЯМР ^1H дейтерованого метиленазиридину MA-d₁ **5.9** (зверху) та повний набір його одномірних NOE спектрів (CDCl_3 , 500 МГц)

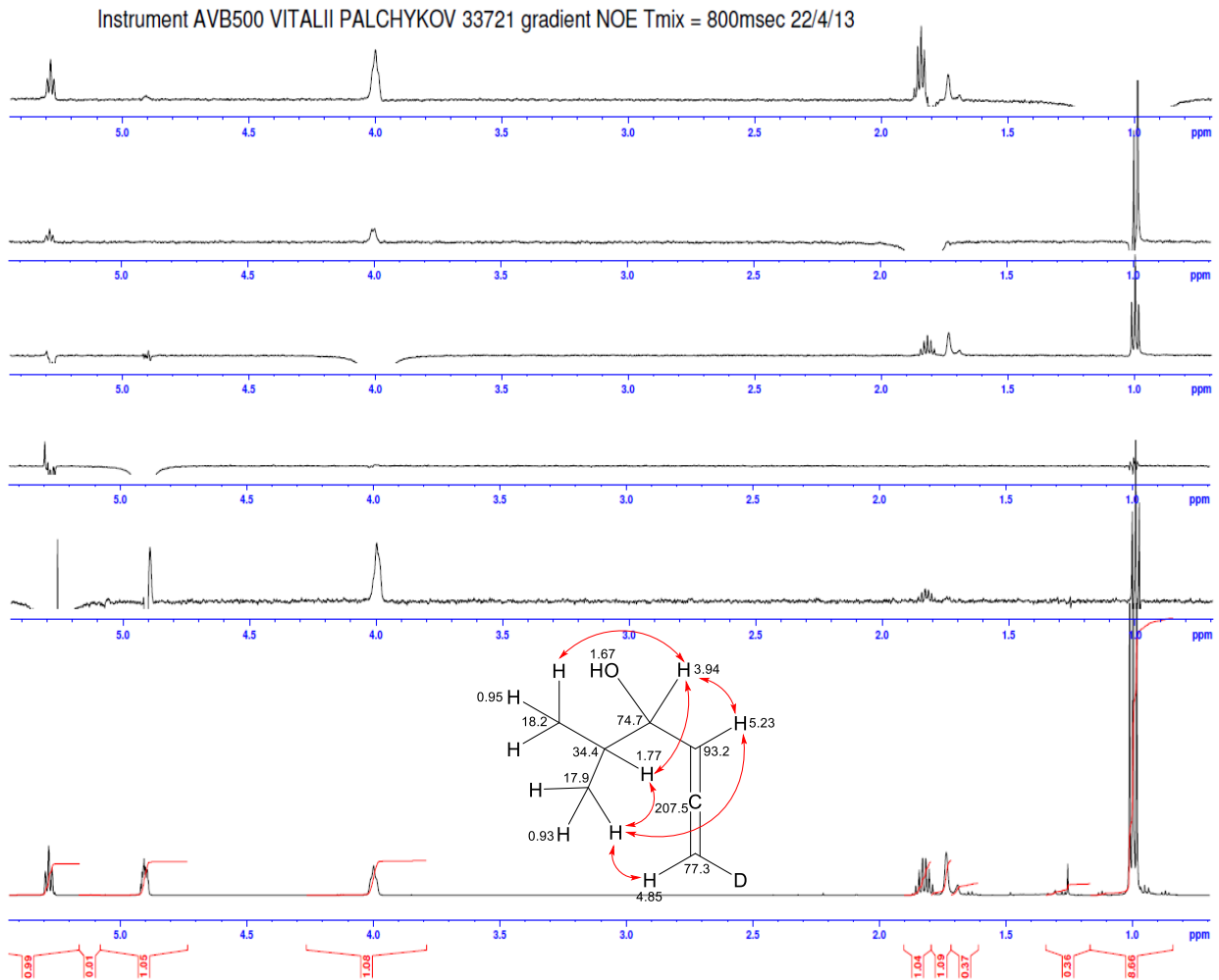
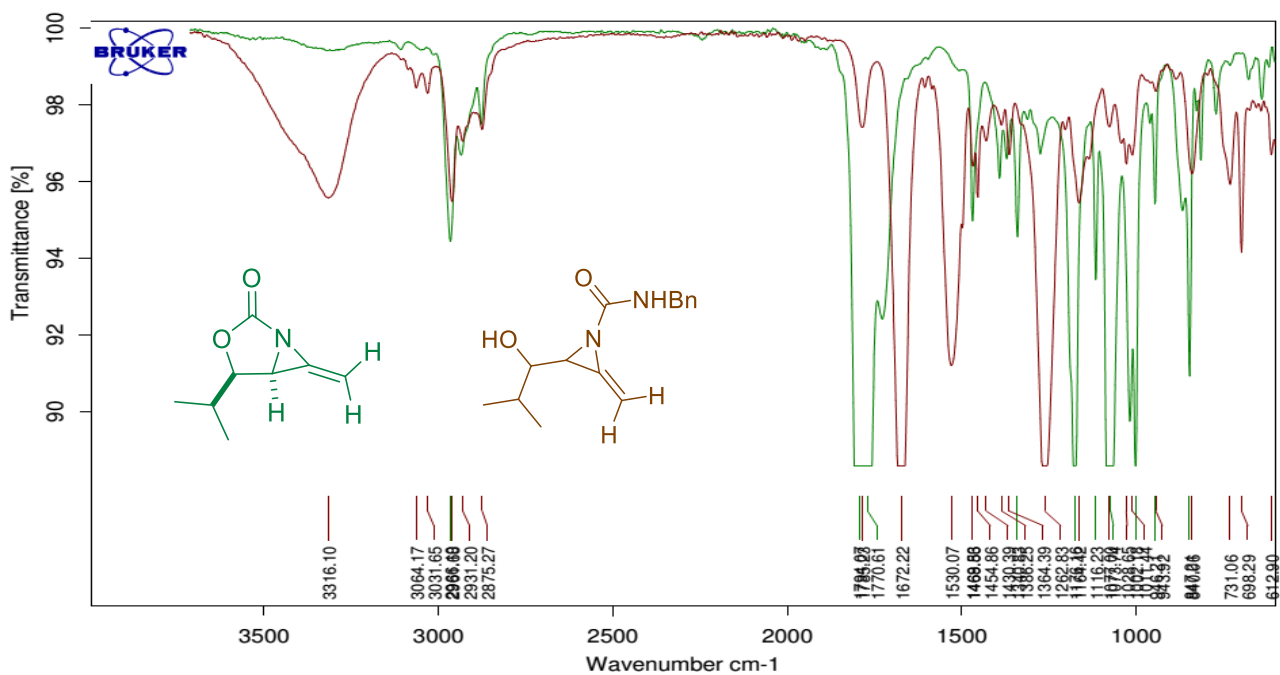


Рис. А.64 Спектр ЯМР ^1H дейтерованого спирту **5.12** (знизу) та повний набір його одновірних NOE спектрів (CDCl_3 , 500 МГц)



| | | | |
|--------------------|---------------|-------------------------|------------|
| C:\Test\Test.29336 | pva-76 #20-50 | TENSOR 27, transmission | 17/05/2013 |
| C:\Test\Test.29338 | pva-28 MA | TENSOR 27, transmission | 18/05/2013 |

Рис. А.65 ІЧ спектри метиленазиридину **5.6** (код pva-28, зелена лінія) та продукту його амінолізу бензиламіном – азиридиносечовини **5.16** (код pva-76, коричнева лінія)

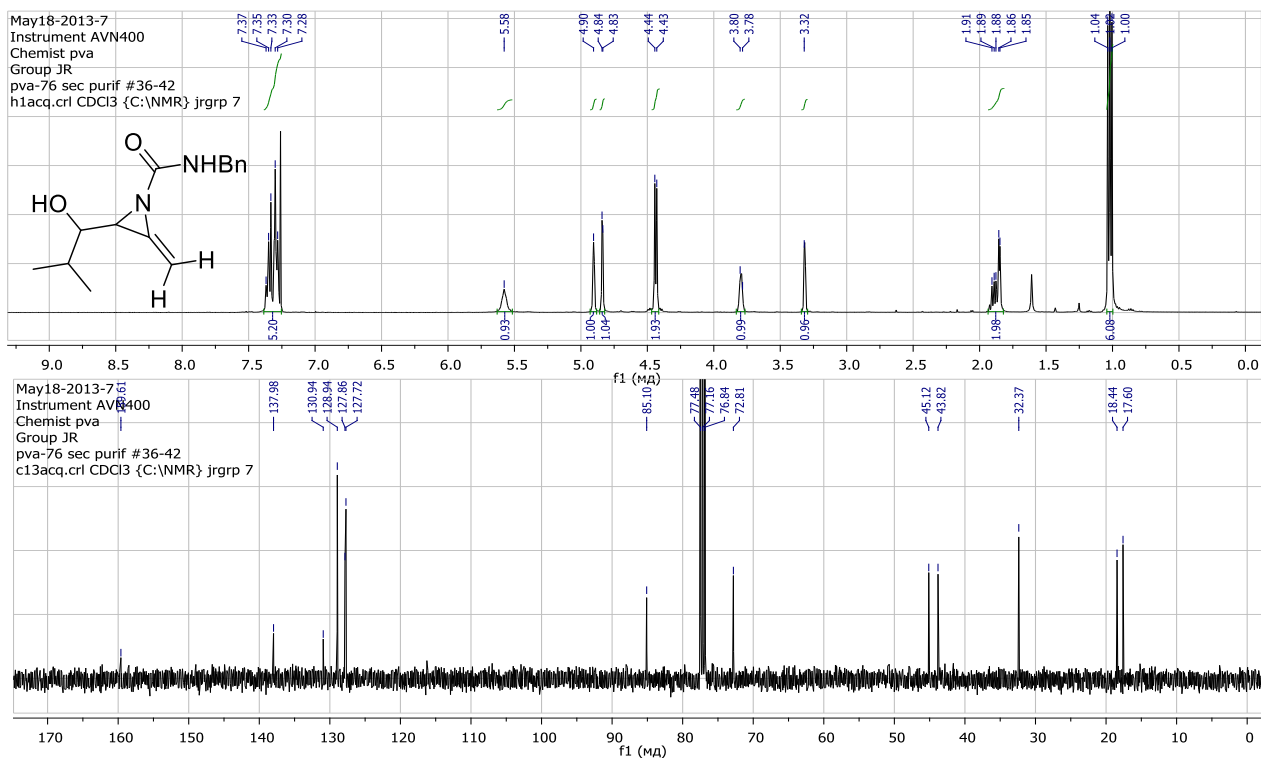


Рис. А.66 Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C азиридиносечовини **5.16** (CDCl_3 , 400/100 МГц)

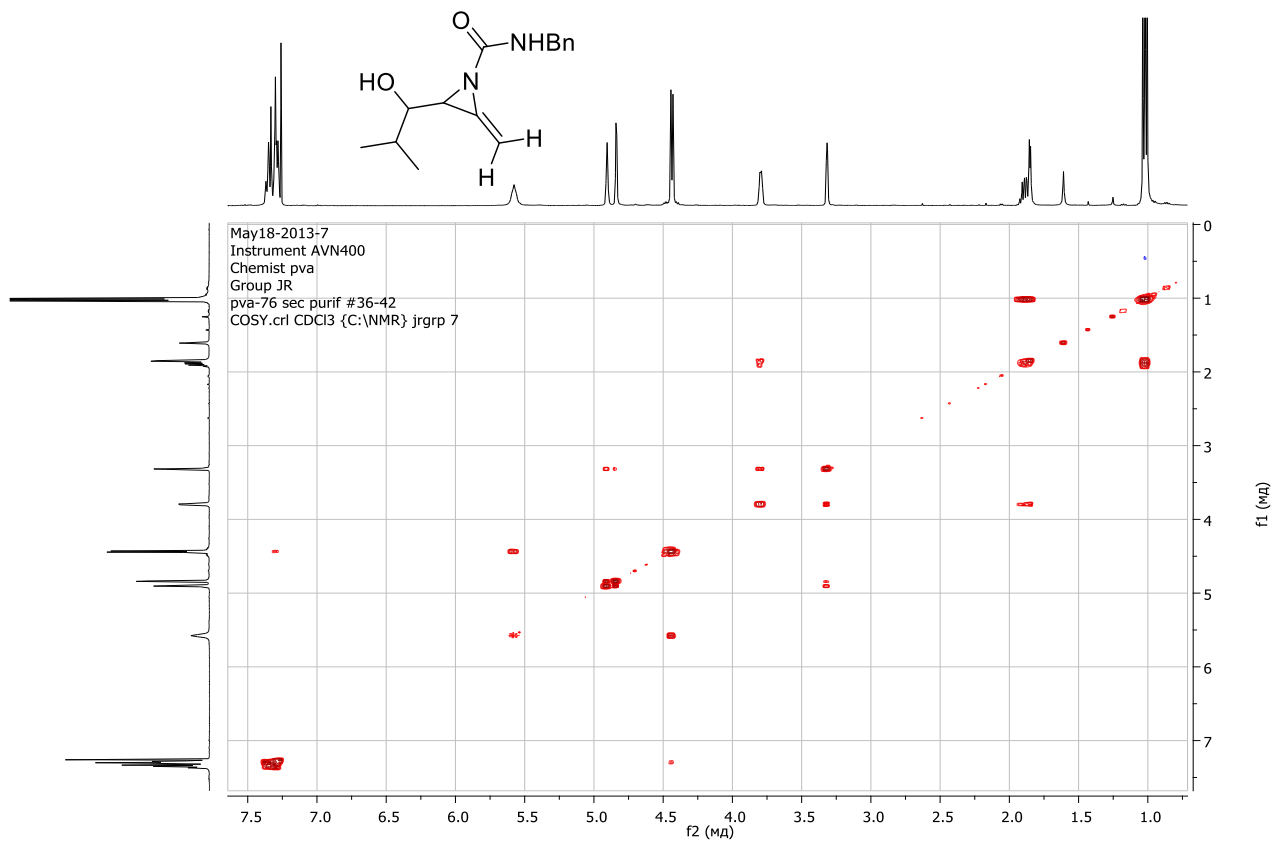


Рис. А.67 Спектр COSY ^1H - ^1H азиридиносечовини **5.16** (CDCl_3 , 400 МГц)

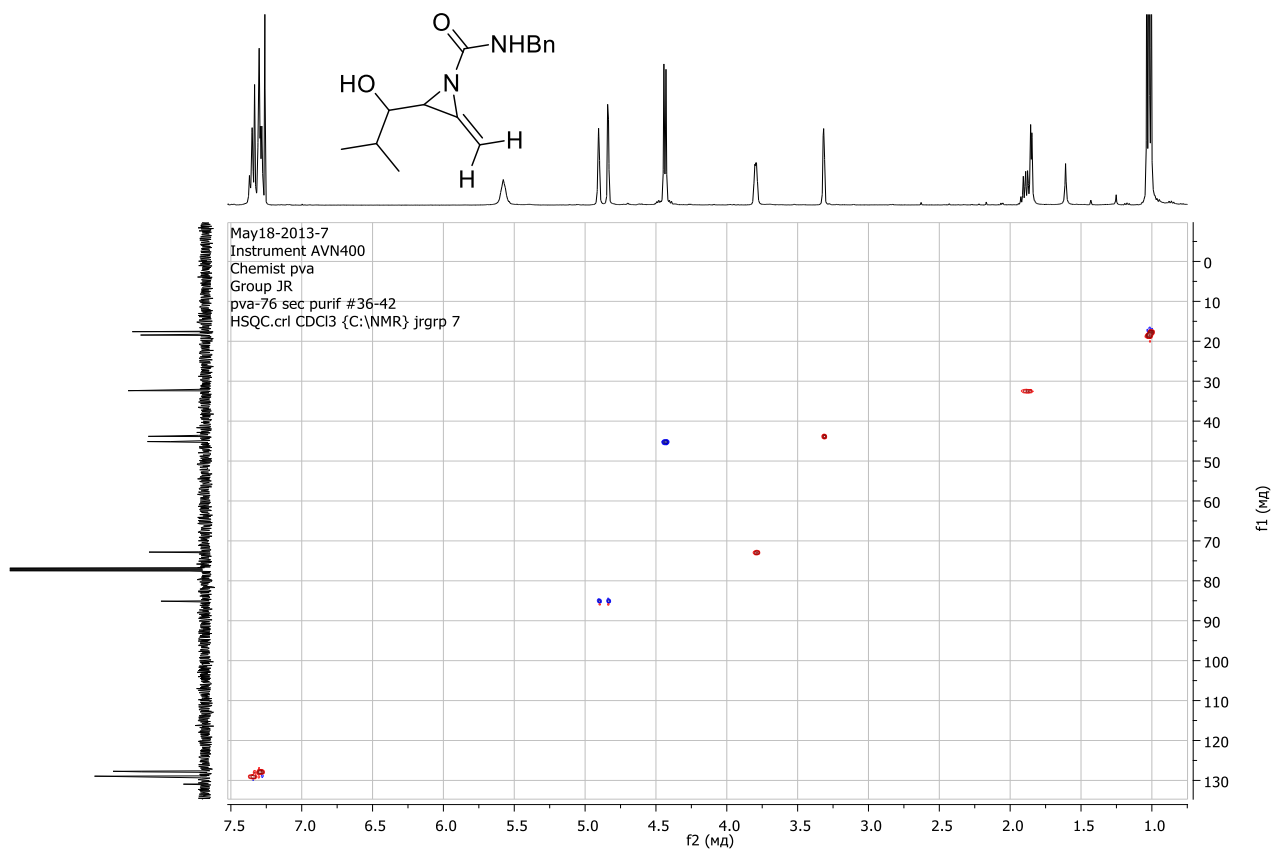


Рис. А.68 Спектр HSQC ^1H - ^{13}C азиридиносечовини **5.16** (CDCl_3 , 400/100 МГц)

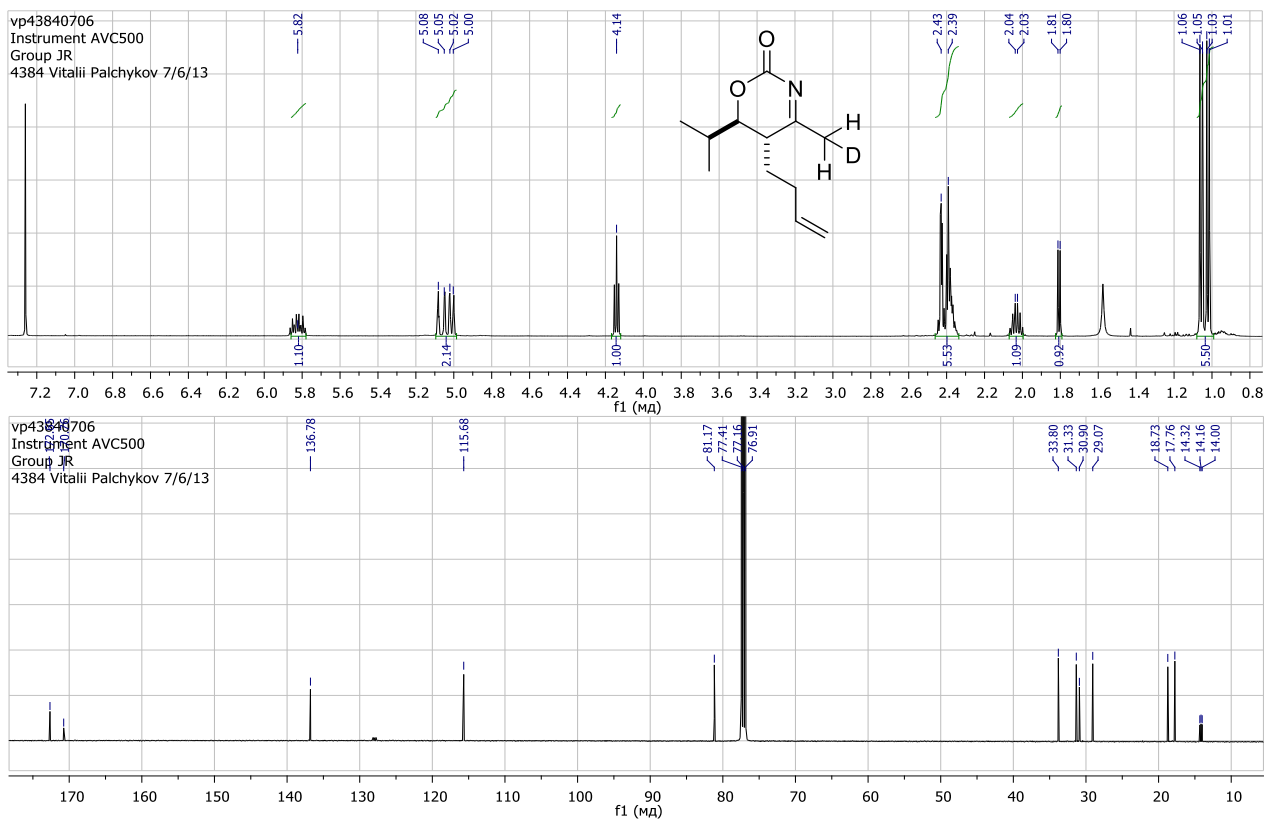


Рис. А.69 Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C 1,3-оксазін-2-ону- d_1 **5.28** (CDCl_3 , 500/125 МГц)

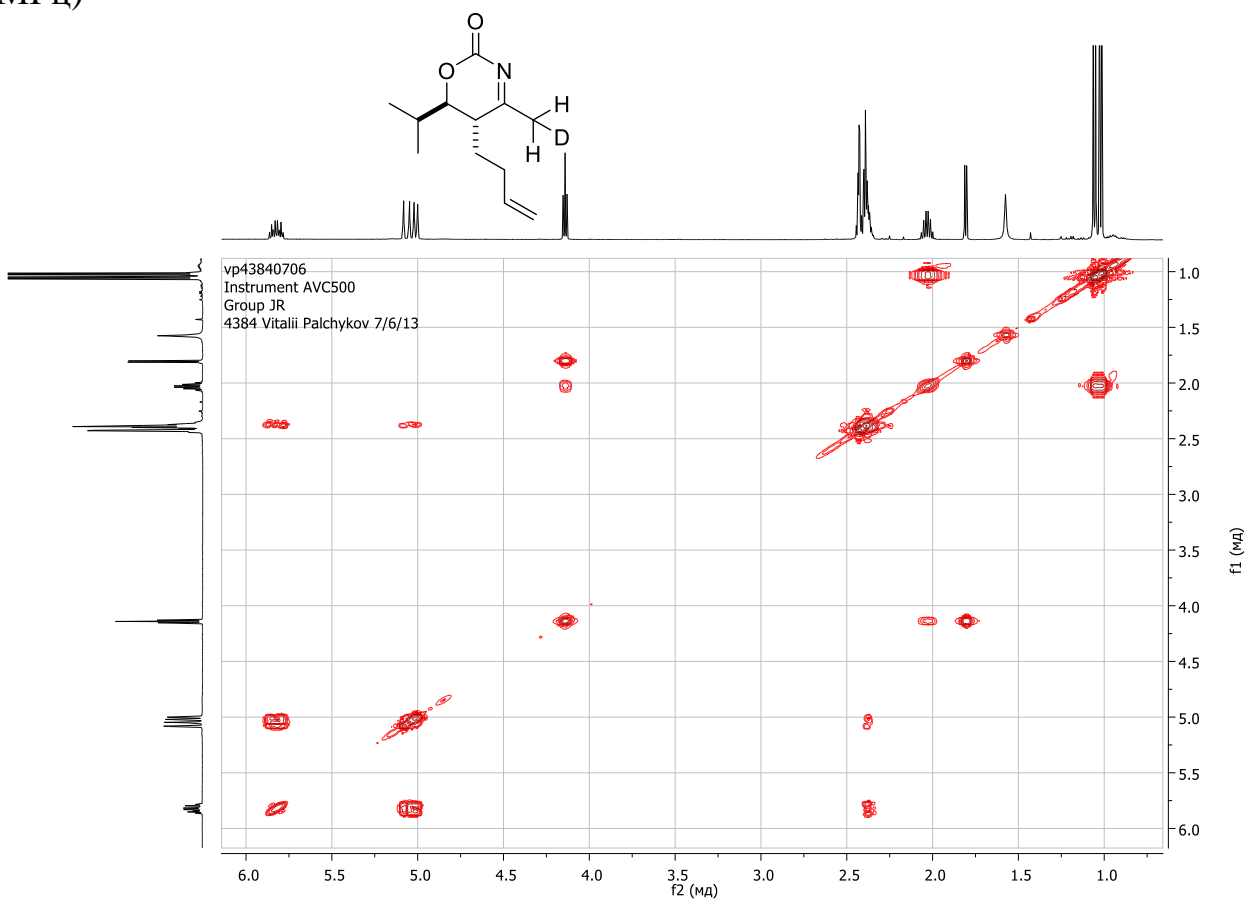


Рис. А.70 Спектр COSY ^1H - ^1H 1,3-оксазін-2-ону- d_1 **5.28** (CDCl_3 , 500 МГц)

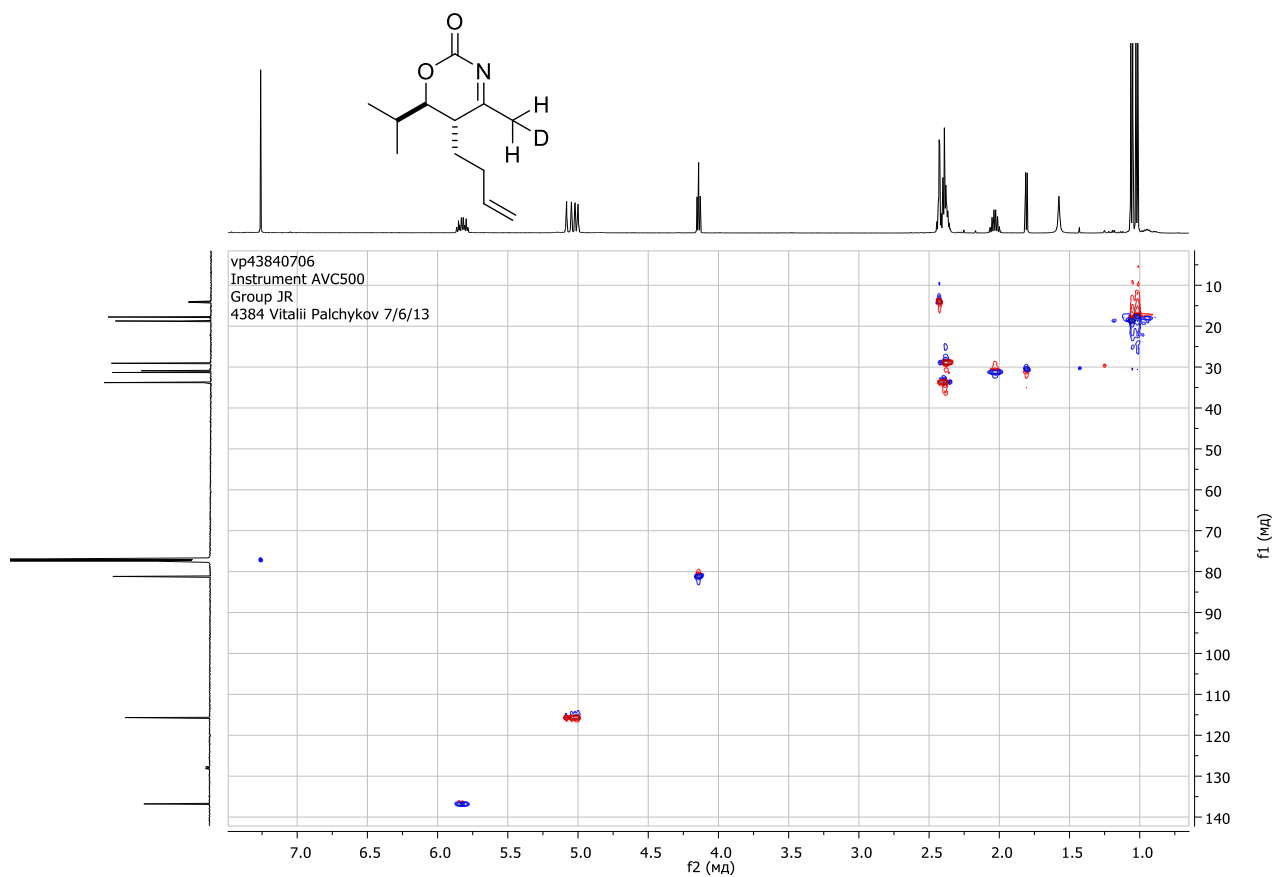


Рис. А.71 Спектр HSQC ^1H - ^{13}C 1,3-оксазін-2-ону- d_1 **5.28** (CDCl_3 , 500/125 МГц)

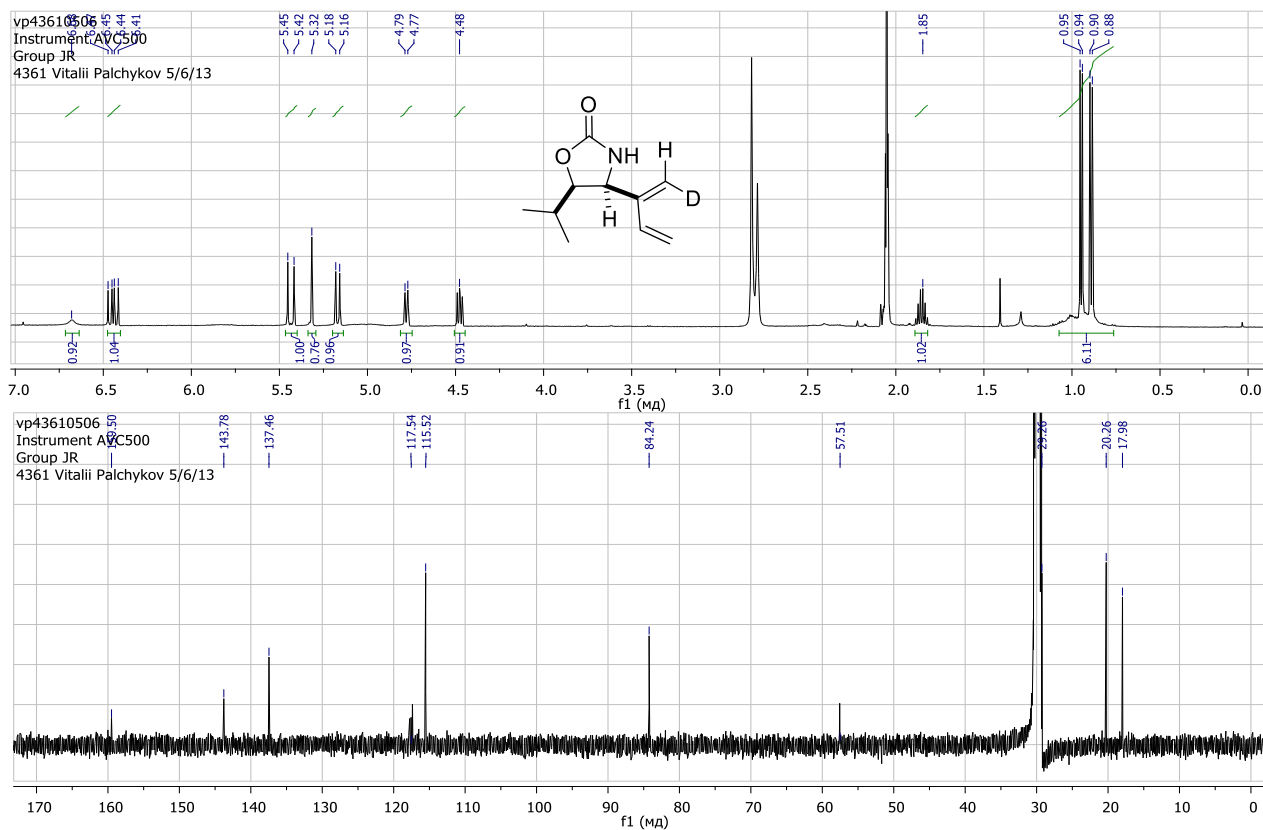


Рис. А.72 Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C сполуки **5.26** ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 500/125 МГц)

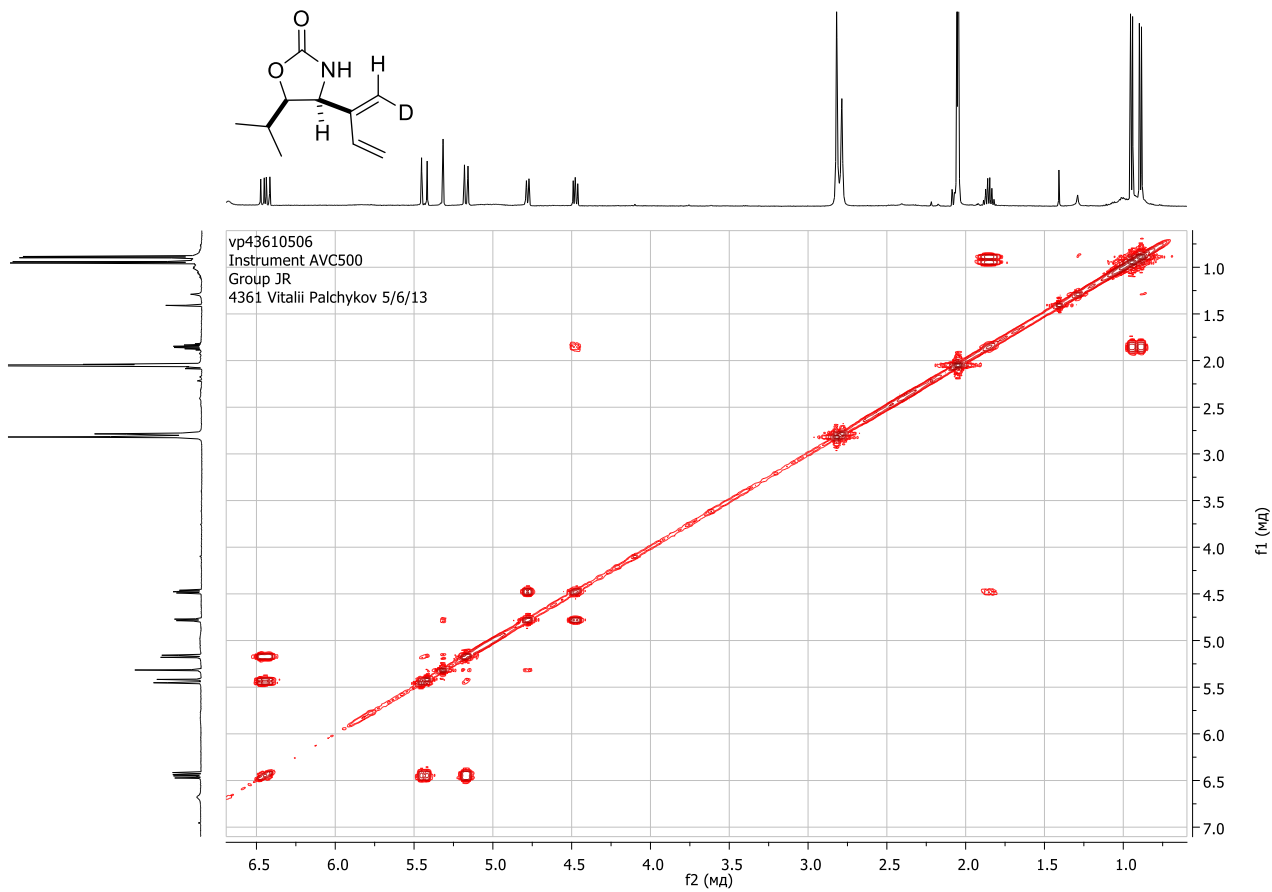


Рис. А.73 Спектр COSY ^1H - ^1H сполуки **5.26** ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 500 МГц)

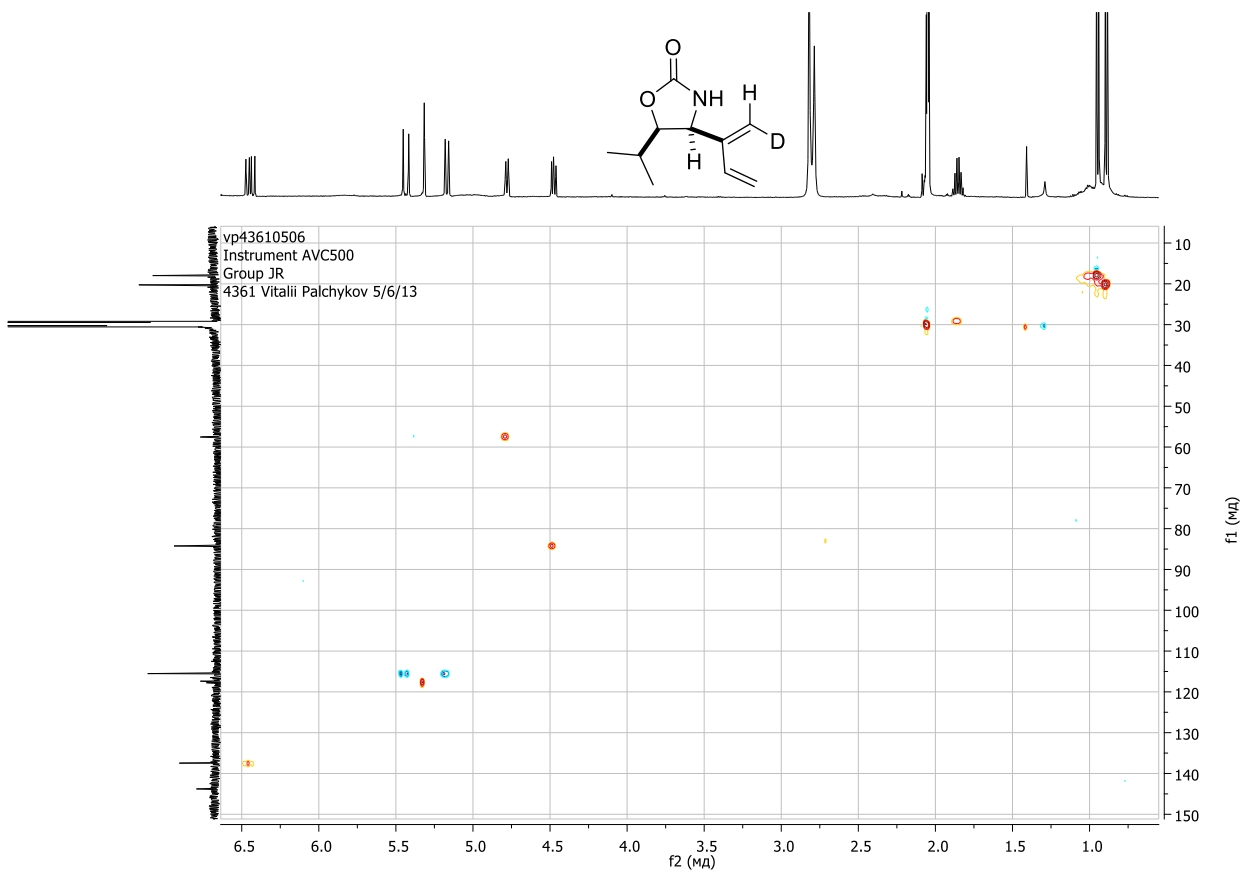


Рис. А.74 Спектр HSQC ^1H - ^{13}C сполуки **5.26** ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 500/125 МГц)

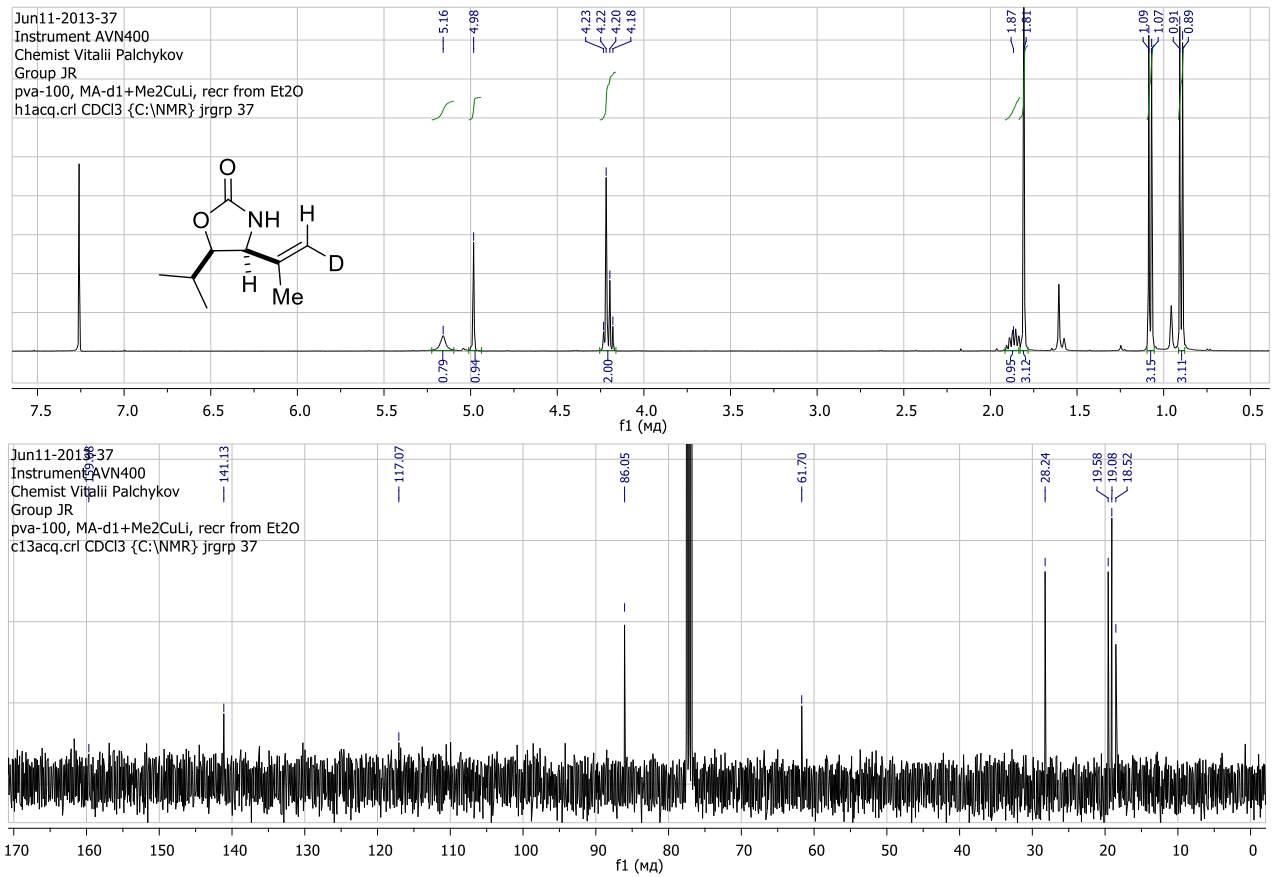


Рис. А.75 Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C сполуки **5.27** (CDCl_3 , 400/100 МГц)

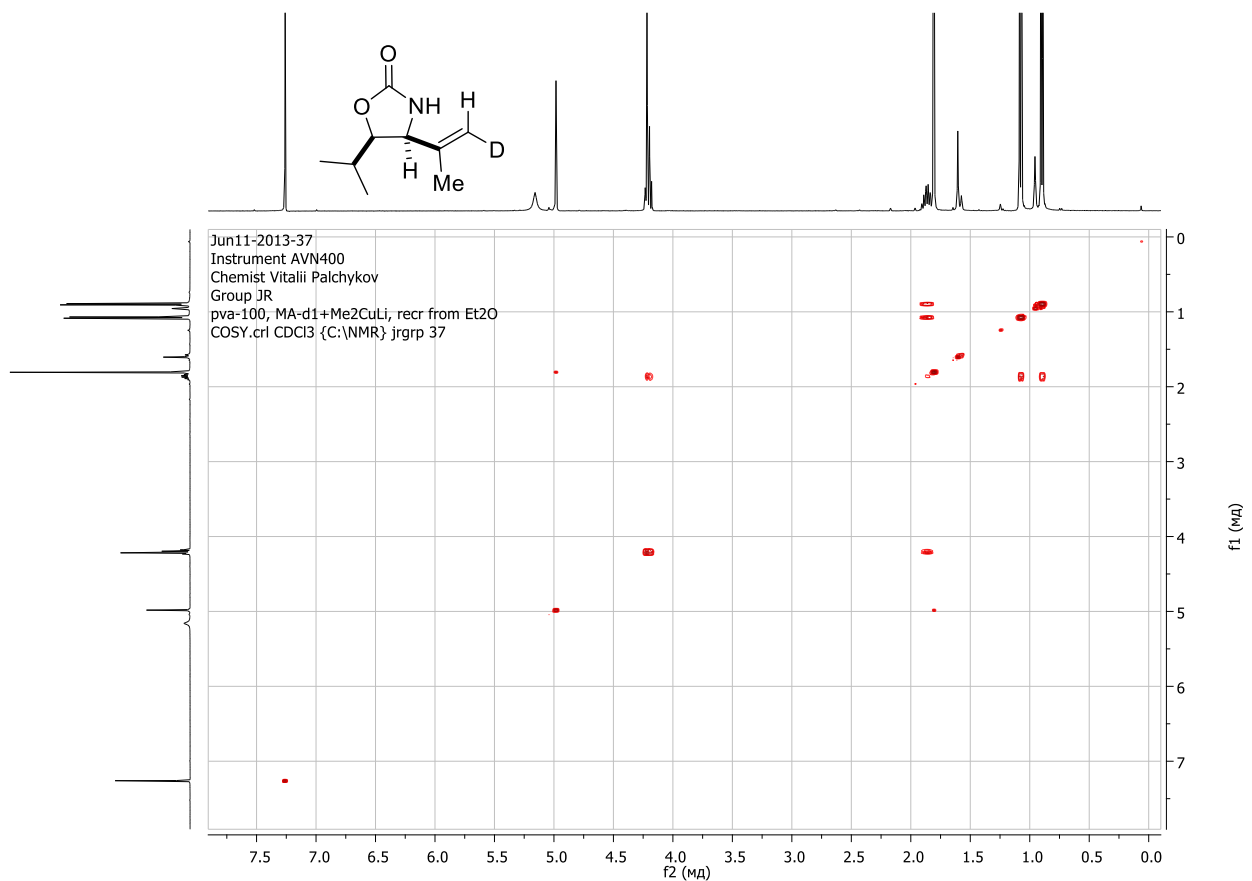


Рис. А.76 Спектр COSY ^1H - ^1H сполуки **5.27** (CDCl_3 , 400 МГц)

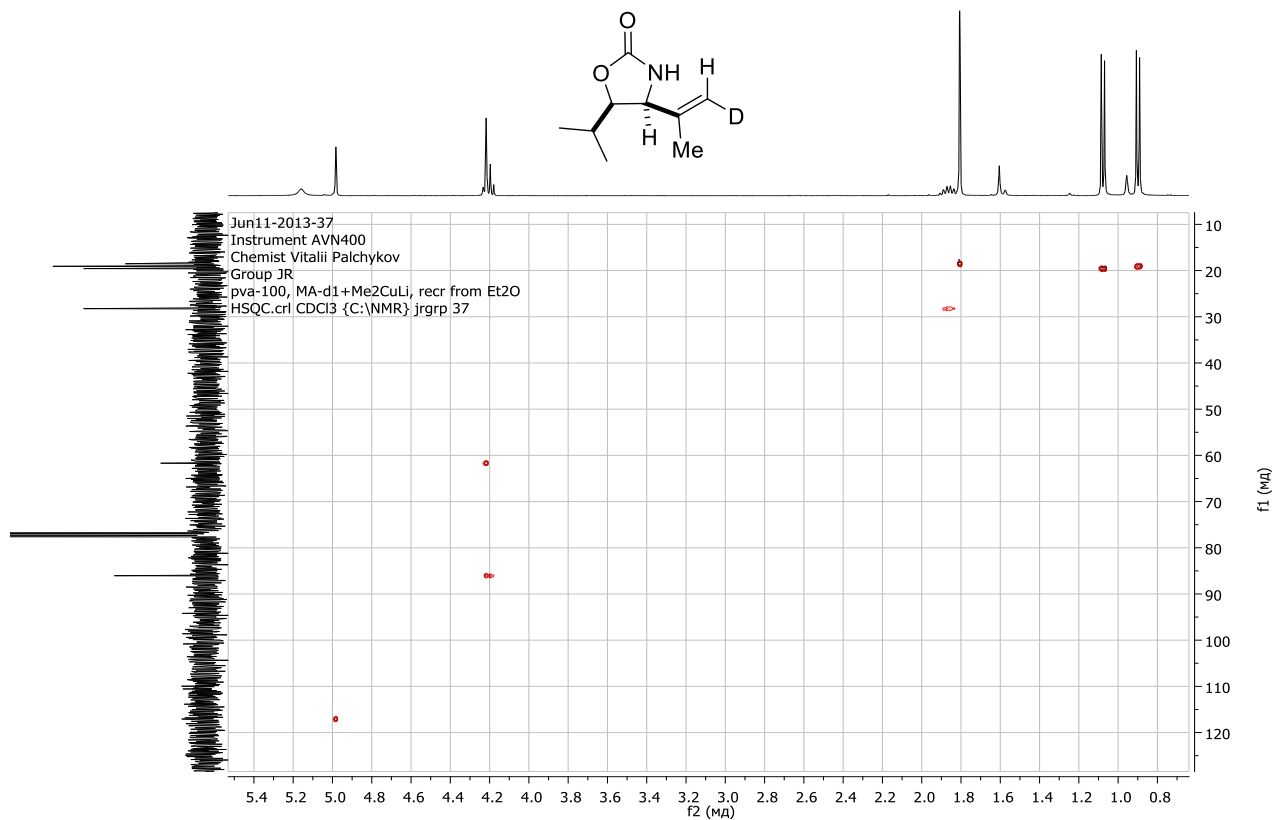


Рис. А.77 Спектр HSQC ^1H - ^{13}C сполуки **5.27** (CDCl_3 , 400/100 МГц)

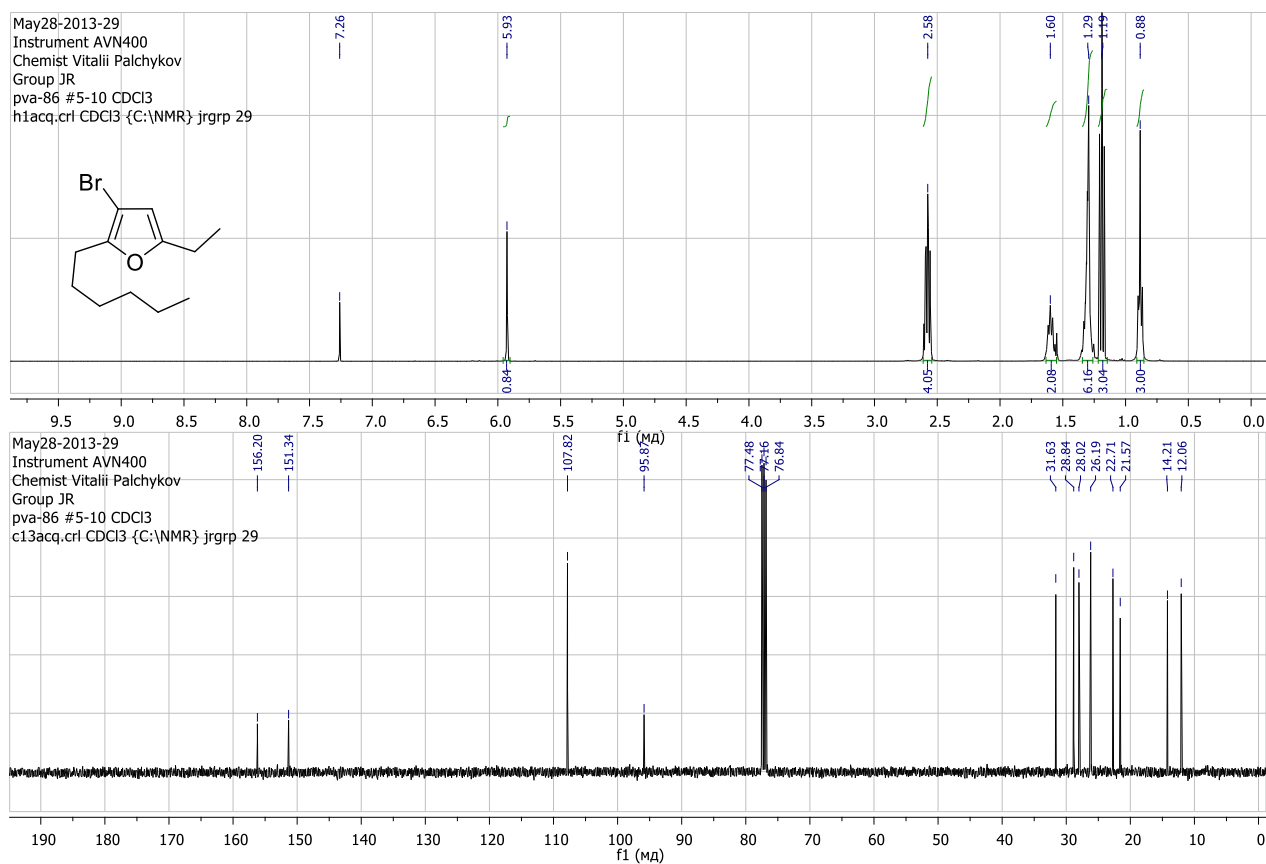


Рис. А.78 Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C 3-бромо-5-етил-2-гексилфурану **5.33** (CDCl_3 , 400/100 МГц)

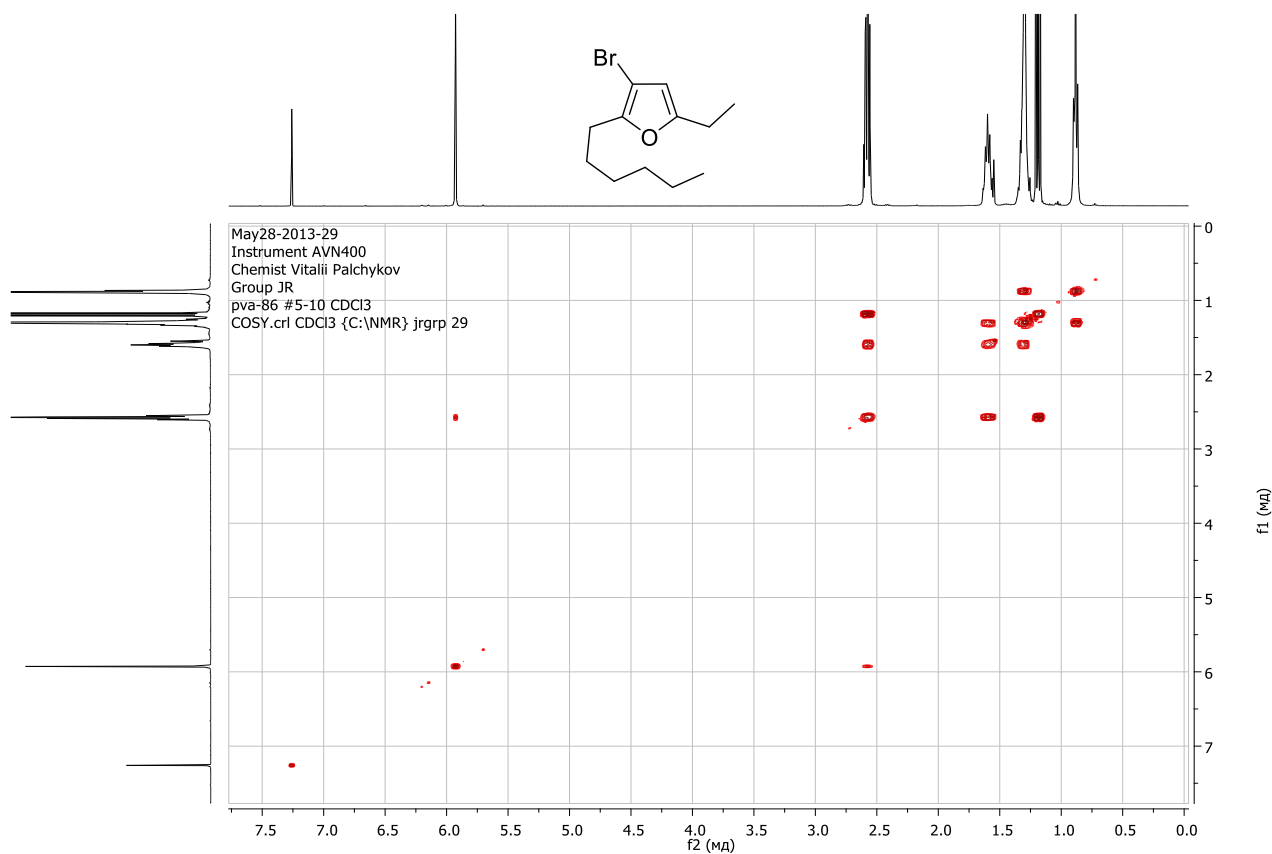


Рис. А.79 Спектр COSY ^1H - ^1H 3-бromo-5-етил-2-гексилфурану **5.33** (CDCl_3 , 400 МГц)

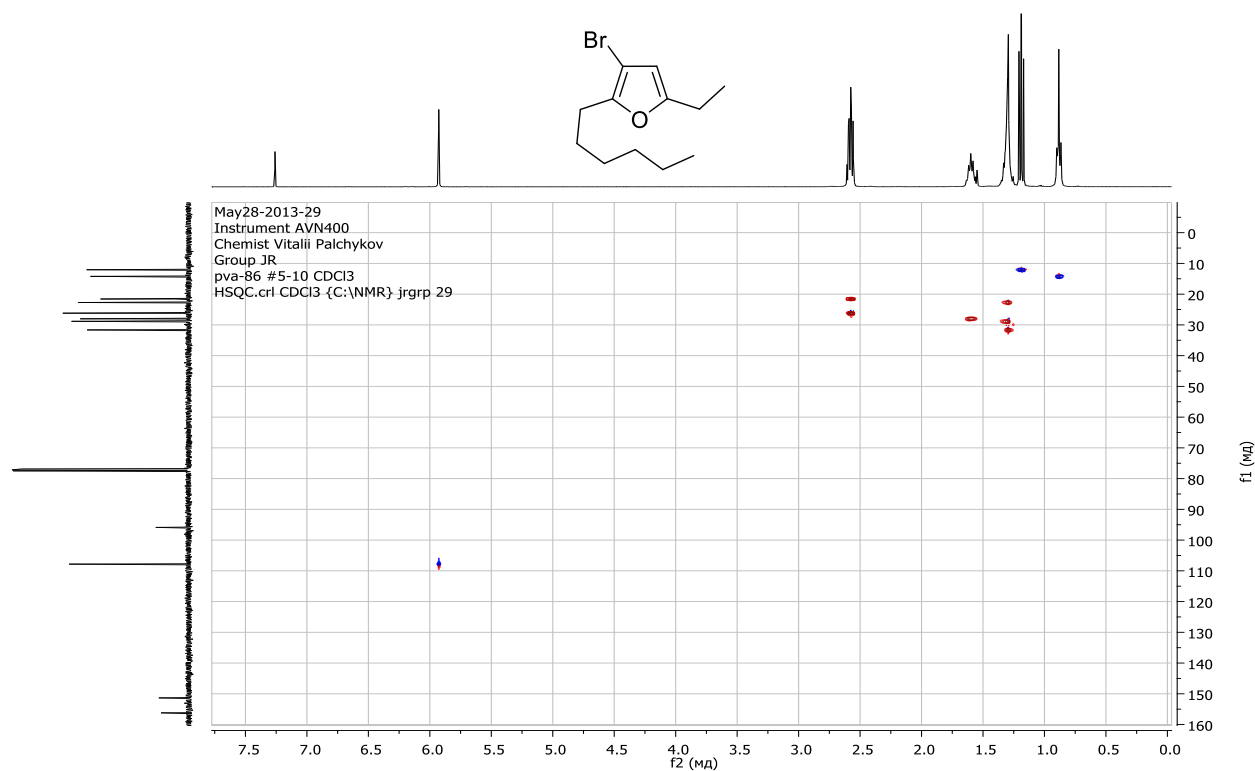


Рис. А.80 Спектр HSQC ^1H - ^{13}C 3-бromo-5-етил-2-гексилфурану **5.33** (CDCl_3 , 400/100 МГц)

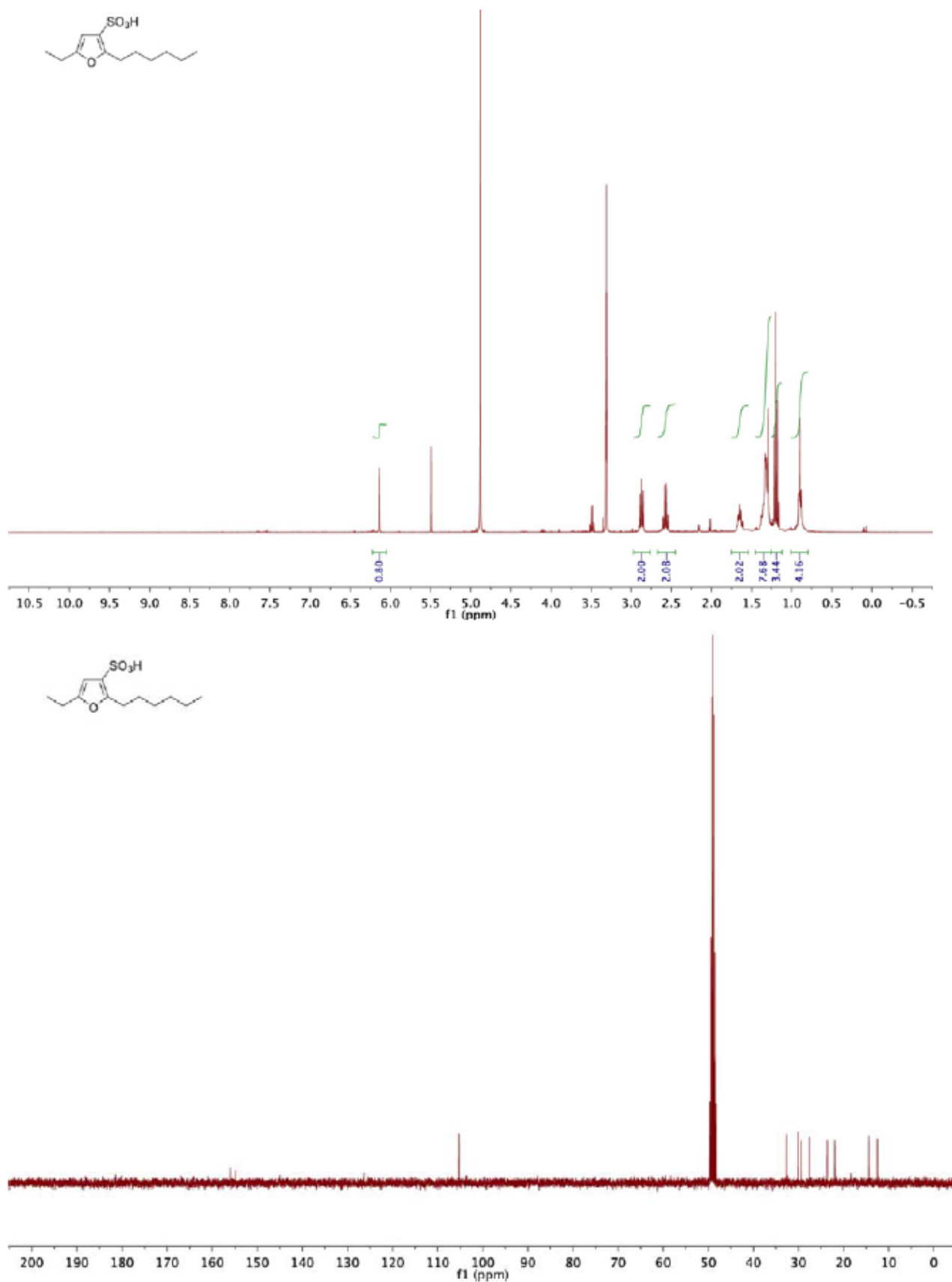


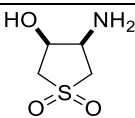
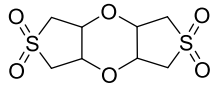
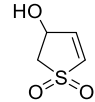
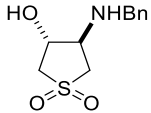
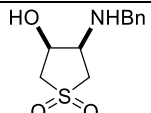
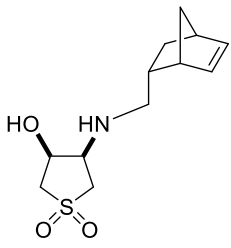
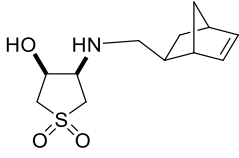
Рис. А.81 Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C фурансульфокислоти **5.29** (CD_3OD , 400/100 МГц)

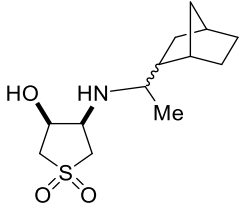
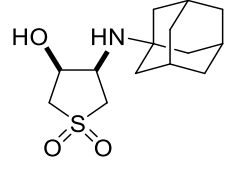
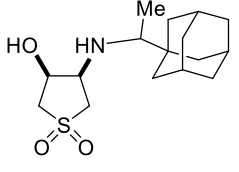
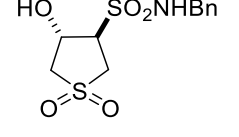
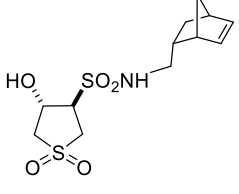
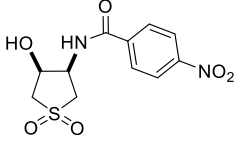
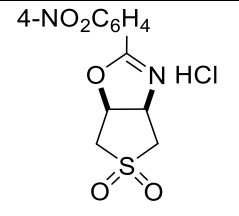
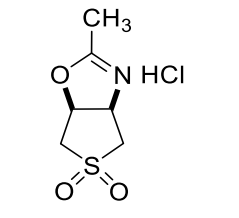
ДОДАТОК Б

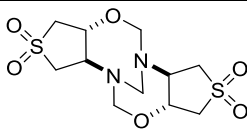
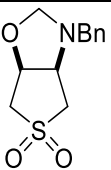
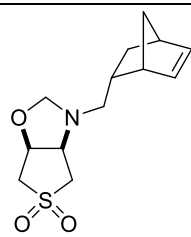
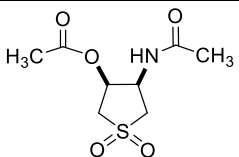
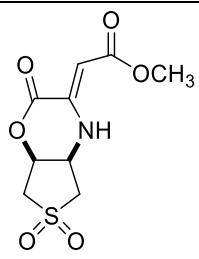
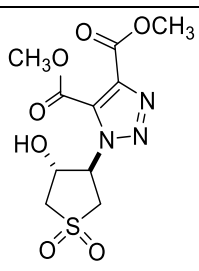
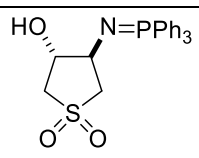
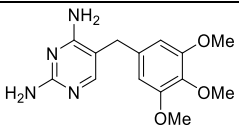
**Дані біологічної активності деяких синтезованих сполук
та структури перехідних станів у реакції амінолізу 3,4-епоксисульфолану
водним амоніаком за результатами квантово-хімічних розрахунків**

Таблиця Б.1

Протимікробна та протигрибкова активність деяких синтезованих сполук сульфоланового ряду. Дані МІК, МБК та МФЦК наведено в мкг/мл

| № спо луки | Формула | Штами мікроорганізмів | | | | | | | |
|------------------|---|-------------------------|-----|------------------------------|-----|-------------------------------|-----|-------------------------|------|
| | | <i>Escherichia coli</i> | | <i>Staphylococcus aureus</i> | | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | | <i>Candida albicans</i> | |
| | | МІК | МБК | МІК | МБК | МІК | МБК | МІК | МФЦК |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| 3.13 56 |  | 100 | 200 | 200 | 200 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| 3.13 7 |  | 100 | 100 | 100 | 200 | 100 | 200 | 50 | 50 |
| 3.13 8 |  | 100 | 100 | 200 | 200 | 50 | 100 | 50 | 100 |
| 3.13 9a |  | 100 | 100 | 200 | 200 | 50 | 100 | 100 | 100 |
| 3.13 96 |  | 100 | 200 | 200 | 200 | 100 | 200 | 100 | 100 |
| 3.14 06 |  | 100 | 100 | 200 | 200 | 100 | 200 | 50 | 50 |
| 3.14 16 |  | 100 | 200 | 100 | 200 | 100 | 100 | 50 | 50 |

| | | | | | | | | | |
|------------|---|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 3.14 46 |  | 100 | 100 | 200 | 200 | 50 | 100 | 50 | 100 |
| 3.14 56 |  | 50 | 100 | 100 | 200 | 50 | 200 | 50 | 100 |
| 3.14 76 |  | 100 | 100 | 100 | 200 | 100 | 200 | 100 | 100 |
| 3.15 0 |  | 100 | 200 | 200 | 200 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| 3.15 1 |  | 100 | 100 | 200 | 200 | 100 | 200 | 50 | 50 |
| 4.30 |  | 100 | 100 | 100 | 200 | 50 | 100 | 100 | 100 |
| 4.36 |  | 100 | 100 | 100 | 200 | 100 | 200 | 50 | 100 |
| 4.39 |  | 100 | 200 | 100 | 200 | 100 | 100 | 100 | 100 |

| | | | | | | | | | |
|-------------|--|-----|-----|------|------|------|-----|------|-----|
| 4.40 |  | 50 | 100 | 25 | 50 | 100 | 200 | 50 | 100 |
| 4.42 |  | 100 | 200 | 25 | 200 | 50 | 100 | 100 | 100 |
| 4.43 |  | 100 | 200 | 50 | 100 | 100 | 200 | 50 | 50 |
| 4.65 |  | 100 | 200 | 200 | 200 | 200 | 200 | 50 | 50 |
| 4.71 |  | 100 | 100 | 50 | 100 | 25 | 50 | 50 | 50 |
| 4.87 |  | 100 | 200 | 25 | 50 | 50 | 100 | 50 | 50 |
| 4.91 |  | 100 | 100 | 50 | 100 | 50 | 100 | 50 | 50 |
| Т М П |  Триметоприм (препарат порівняння) | 50 | 50 | 31.2 | 62.5 | 62.5 | 125 | 62.5 | 125 |

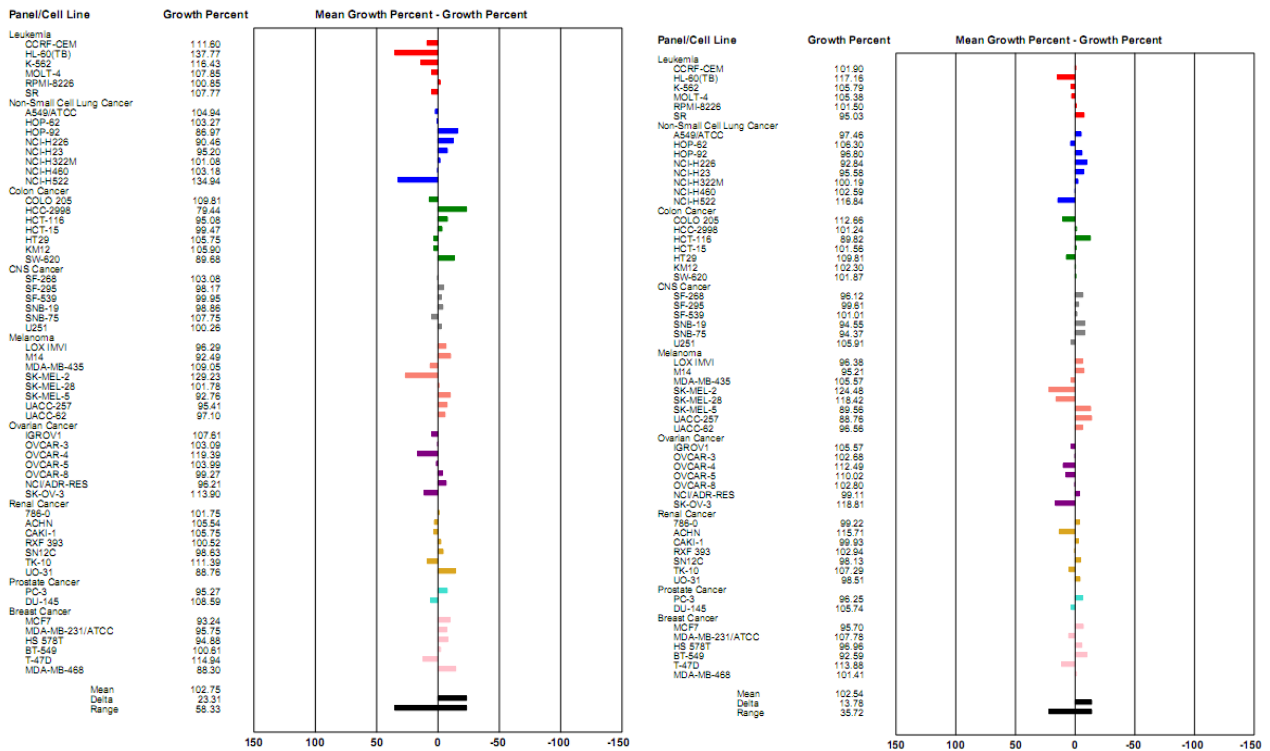


Рис. Б.1 Цитотоксичність сполук **3.151** (зліва) та **3.139b** (справа) до ракових клітин людини

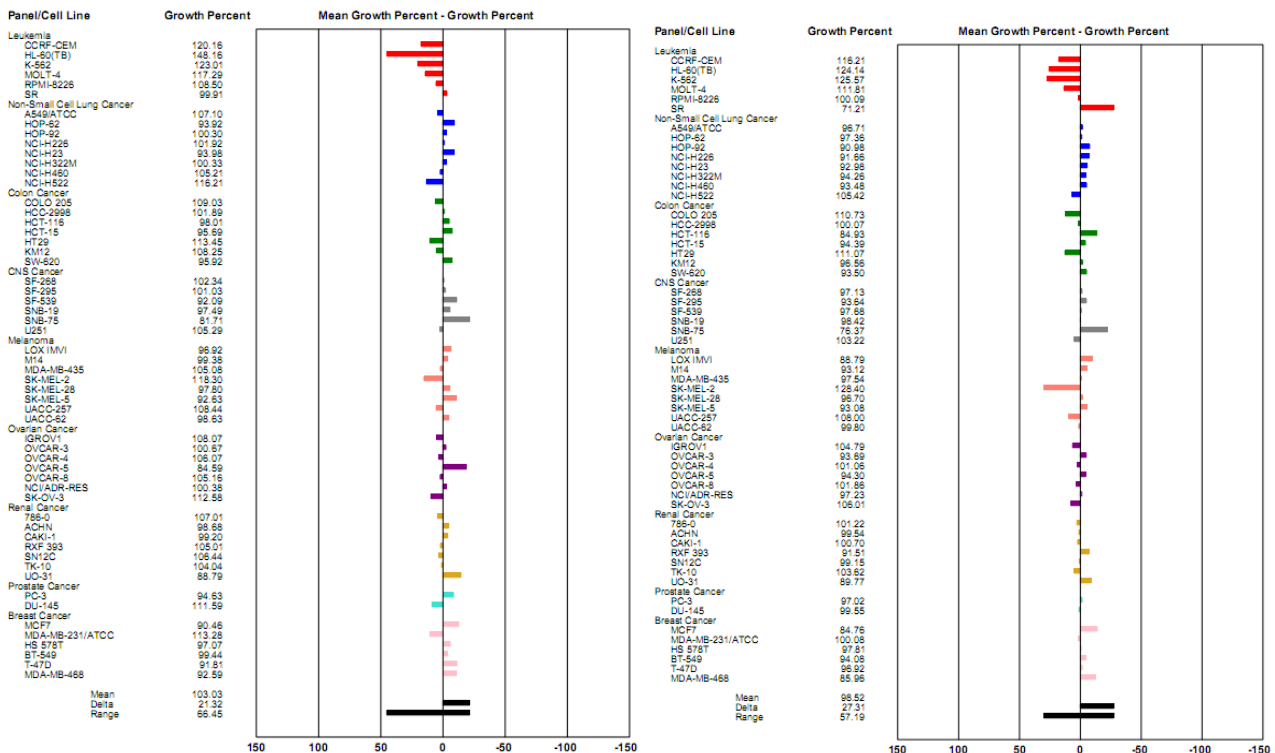
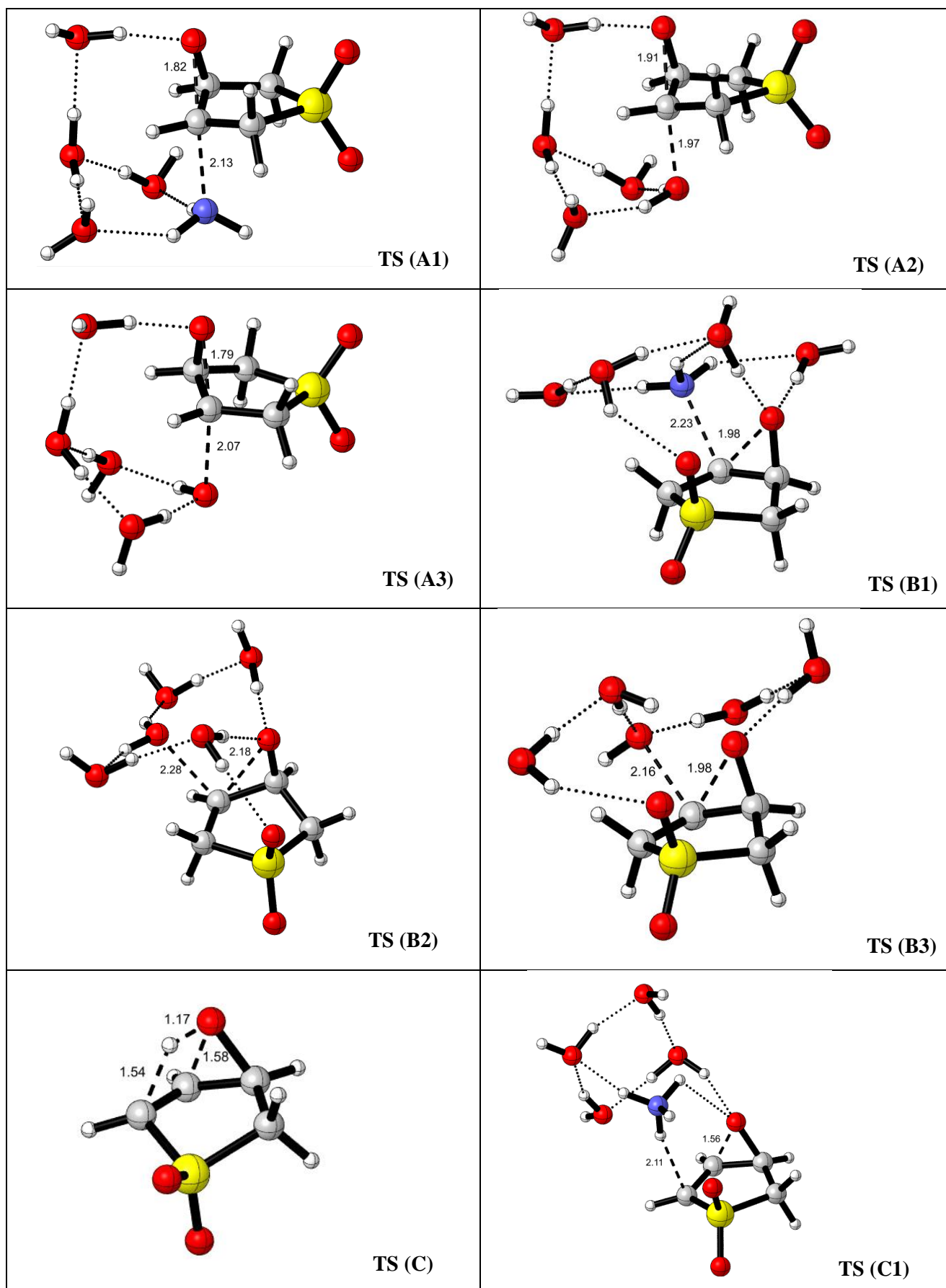


Рис. Б.2 Цитотоксичність сполук **3.139a** (зліва) та **4.43** (справа) до ракових клітин людини



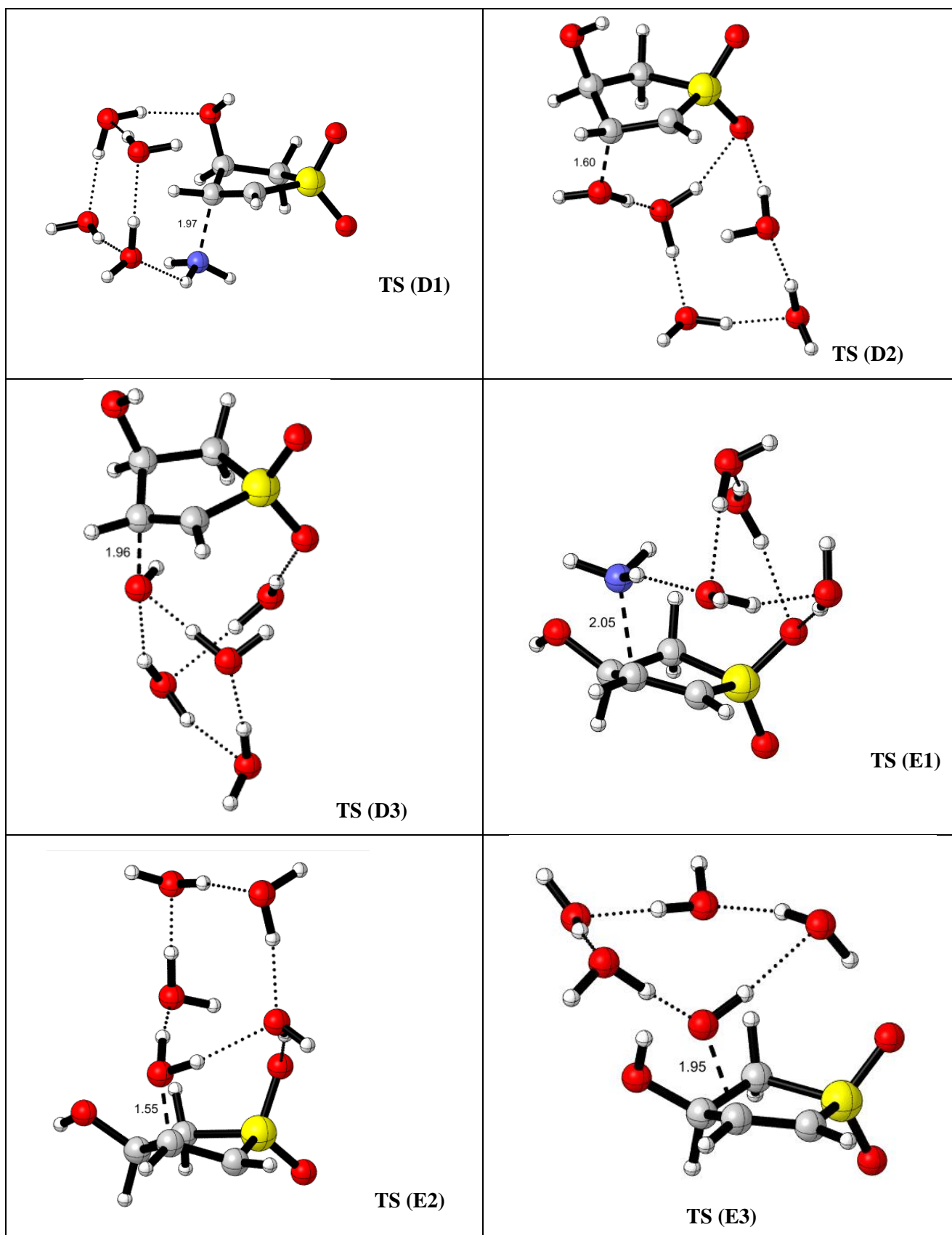


Рис. Б.3 Структури перехідних станів (A1-A3, B1-B3, C, C1, D1-D3, E1-E3) в реакції амінолізу 3,4-епоксисульфолану водним розчином амоніаку (допоміжним матеріал до п.п. 3.4 дисертації)

ДОДАТОК В

Анотація монографії "Оксазагетероциклы на основе аминоспиртов, эпоксидов и азиридинов" (2012 р.), анотація глави "Synthesis of N,O,S-heterocycles by one-pot reactions of epoxides, aziridines and oxaziridines" у колективній монографії *Advances in Organic Synthesis* (2018 р.), копії актів впровадження частини роботи у навчальний процес ДНУ ім. Олесья Гончара (2014-2016 рр.), лист проф. Дж. Робертсона (з перекладом українською мовою) про результати проходження стажування в його лабораторії у Оксфордському університеті (2012-2013 рр.), свідоцтво лауреата премії Президента України для молодих вчених за цикл праць «*Направлений синтез біологічно важливих оксазагетероциклічних та відкритих гетероатомних структур на основі епоксидних сполук*» (2015 р.)

Л. И. Касьян
В. А. Пальчиков
А. В. Токарь

95-летию
Днепропетровского
национального университета
имени Олеся Гончара

Л. И. КАСЬЯН
В. А. ПАЛЬЧИКОВ
А. В. ТОКАРЬ

**Оксазагетероциклы
на основе
аминоспиртов, эпоксидов и азиридинов**

2012

Лилия Ивановна КАСЬЯН (07.04.1938–07.04.2011)
в 1960 г. окончила Одесский государственный университет,
доктор химических наук (1990), профессор (1992), заслуженный
деятель науки и техники Украины (1998), профессор кафедры
органической химии ДНУ имени Олеся Гончара (1990).
Под ее руководством выполнено 16 кандидатских и одна
докторская диссертации. Соавтор четырех монографий,
более 200 статей и 30 патентов на изобретения. Область научных
интересов – химия каркасных соединений, механизмы
и стереохимия органических реакций, синтез биологически
активных веществ.

Виталий Александрович ПАЛЬЧИКОВ (1982 г. р.)
в 2004 г. окончил магистратуру Днепропетровского
национального университета, кандидат химических наук (2008),
старший научный сотрудник (2011). Старший научный сотрудник
научно-исследовательской группы кафедры органической химии
ДНУ имени Олеся Гончара. Соавтор более 170 научных
публикаций – одной монографии, 40 статей, 11 патентов Украины,
более 120 тезисов докладов на всеукраинских и международных
конференциях. Область научных интересов – химия каркасных
соединений, методология органического синтеза, синтез
биологически активных веществ.

Андрей Владимирович ТОКАРЬ (1983 г. р.)
в 2005 г. окончил магистратуру Днепропетровского
национального университета, кандидат химических наук (2010),
старший научный сотрудник научно-исследовательской группы
кафедры органической химии ДНУ имени Олеся Гончара.
Соавтор более 50 научных публикаций – одной монографии,
15 статей, более 35 тезисов докладов на всеукраинских
и международных конференциях. Область научных интересов –
квантовохимическое исследование механизмов органических
реакций.

Систематизированы методы получения 3–7-членных оксазагетероциклов различных типов (азиридинов, азетидинов, пирролидинов, пиперидинов, азепанов, 1,3-оксазолидинов, 1,3-оксазолонин, 1,3-оксазолонин-2-онин и морфолонин). Проведен анализ реакционной способности последних по отношению к реагентам различной природы; приведены результаты изучения их биологической активности. Обсуждены стереохимические аспекты изучения структуры и механизмов реакции образования и трансформации данных соединений. Приведены наиболее эффективные методики синтеза указанных гетероциклов.

Анотація монографії. Систематизовано методи отримання 3–7-членних оксазагетероциклів різних типів (азиридинів, азетидинів, пірролідинів, піперидинів, азепанів, 1,3-оксазолідинів, 1,3-оксазолонів, 1,3-оксазолідин-2-онів та морфолонів). Проведено аналіз реакційної здатності останніх по відношенню до реагентів різних типів, наведено результати вивчення їх біологічної активності. Обговорено теоретичні аспекти вивчення структури та механізмів реакцій утворення та трансформації цих сполук. Наведено найбільш ефективні методики синтезу вказаних гетероциклів.

Для наукових працівників, аспірантів, магістрів і студентів, а також усіх, хто цікавиться органічним синтезом, стереохімією, біологічною активністю та реакційною здатністю оксазагетероциклічних сполук.

Монографія (644 стор.) включає 7 розділів та містить більше 2000 літературних джерел.



Анотація глави Synthesis of N,O,S-heterocycles by one-pot reactions of epoxides, aziridines and oxaziridines (Chapter 5) у колективній монографії. Відкриття нових ефективних методів синтезу азиридинів, епоксидів та оксазиридинів, а також розробка нових перетворень цих гетероциклів стало надзвичайно активною областю досліджень в останні роки. Ці гетероцикли можуть бути перетворені на широкий спектр сполук. Різноманітність можливих реакцій обернулася потоком публікацій із сотнями статей щорічно. Цей огляд охоплює недавню (2007-2017 рр.) літературу про одностадійні трансформації азиридинів, епоксидів та оксазиридинів. В межах цієї обманливо вузької теми існує безліч синтетично корисних або механістично цікавих реакцій, що приводять до різноманітних сімейств N,O,S-гетероциклів, у тому числі тіранів, оксетанів, азетидинів, азетидинонів, фуранів, 1,3-оксазолінів, 1,3-оксазолідинів, 1,3-оксазолідин-2-онів, 1,3-тіазолідинів, імідазолів, 1,2,3-триазолів, піранів, 1,4-оксазинів (морфолінів), азепанів, оксазепанів тощо. Глава дає читачам розуміння великої практичної корисності епоксидів, азиридинів та оксазиридинів та репрезентує найсучасніші методи їх перетворення в широкий діапазон гетероциклів (102 стор., 405 літературних джерел).

«УЗГОДЖЕНО»

Проректор з наукової роботи ДНУ

В.А. Карлюк
 « 10 » _____ 2014 р.



«ЗАТВЕРДЖЕНО»

Проректор з науково-педагогічної роботи ДНУ

С.О. Чернецький
 « 16 » _____ 2014 р.



АКТ

**впровадження результатів науково-дослідної роботи в
 навчальний процес Дніпропетровського національного університету
 ім. Олеся Гончара**

Тема № 1-280-13 «Направлений синтез біологічно важливих гетероциклічних та відкритих гетероатомних структур на базі промислово-доступних дієнів» 01.01.2013-31.12.2015.

1. « 17 » листопада 2014 р. Засідання Ради хімічного факультету у складі 20 осіб заслухали повідомлення наукового керівника д/б теми № 1-280-13, завідуючого кафедри органічної хімії, д.х.н., проф. Оковитого С.І. про результати виконання робіт за темою.

2. Стисла характеристика результатів дослідження:

Розроблено одностадійний метод синтезу каркасних аміноспиртів та трьохстадійний метод синтезу сульфонамідів на основі 3,4-епоксисульфолану. Квантово-хімічними та експериментальними дослідженнями встановлено, що аміноліз епоксиду відбувається за двома альтернативними напрямками і супроводжується отриманням суміші геометричних ізомерів (цис- та транс-аміноспиртів), які можна виділити в індивідуальному стані методом препаративної флеш-хроматографії.

Встановлено, що аміноспирти та гідроксисульфонаміди ряду сульфолану реагують з формальдегідом, утворюючи при цьому не описані раніше відповідні 5-ти членні оксазолідини та 6-ти членні діоксотіаоксазини. Реакція аміноспиртів з ароматичними альдегідами зупиняється на стадії утворення відповідних основ Шиффа, без їх подальшої гетероциклізації. Причиною цього є, імовірно, просторовий (стеричний) фактор, який заважає подальшому перебігу реакції

Комплексне дослідження амінолізу діоксиду дициклопентадієну дозволило встановити оптимальні умови цієї реакції. Вперше отримано представники нової гетерополіциклічної

системи 4-азатетрацикло[4.4.2.0.^{3,8}0.^{7,10}]ундекану, їх структуру досліджено методами двовимірного ЯМР з використанням методик COSY, NOESY, НМҚС, НМВС, а також даних рентгеноструктурного аналізу. Нова гетерополіциклічна система включає в себе 2-азабіцикло[3.3.1]нонановий каркас, який є відомою фармакофорною субструктурою та присутній у більше ніж 300 природних біологічно-активних сполуках (наприклад, він є частиною складної структури морфіну, стрихніну та їх аналогів)

На основі 2,5-норборнадієну розроблено методи синтезу нових азагетеробіциклічних систем 3-азабіцикло-[3.2.1]окт-6-єну та 3,7-діазабіцикло[3.3.1]нонану, які можуть бути основою для синтезу нових хімічних комбінаторних бібліотек біологічно-активних сполук

Отримано дві нові комбінаторні бібліотеки на основі алкільних похідних 1,5-бензодіазепін-2-онів та бензімідазолонів, проведено дослідження нейротропних видів активності для двох нових алкільних похідних 1,5-бензодіазепін-2-онів. Встановлено, що за антигіпоксичною дією вони значно перевершують відомий препарат Діазепам (валіум), а за транквілізуючою дією знаходяться на рівні з ним.

Розроблено методи синтезу 5-гідроксиметил-1,3-оксазолідин-2-онів з фрагментами біциклічних каркасних амінів ряду норборнену та норборнану. Ці сполуки є структурними аналогами відомого природного імуностимулятора Цитоксазону та, безсумнівно, претендують на подальше детальне дослідження їх біологічного профілю.

Результати, які отримано протягом виконання роботи, відповідають високому науковому рівню, про що свідчить їх опублікування у ряді міжнародних видань, мають наукову новизну та у ряді випадків вагомі переваги над існуючими світовими аналогами (що підтверджується патентами). Для доказу структури, індивідуальності та стереохімічної чистоти синтезованих сполук використано комплекс сучасних спектральних (ІЧ-спектроскопія, спектроскопія ЯМР ¹H і ¹³C, мас-спектрометрія, двовимірна спектроскопія ЯМР, рентгеноструктурний аналіз) та хроматографічних методів, що дозволяє констатувати достовірність і точність отриманих результатів. Всі синтезовані сполуки є новими, наявність біогенних каркасів норборнена, епоксинорборнана, адамантана перетворює ці сполуки на цінні об'єкти для дослідження біологічної активності.

3. Використання у навчальному процесі: спецкурси «Будова та реакційна здатність органічних сполук», «Фізичні методи дослідження речовин», «Механізми хімічних реакцій та квантово-хімічні методи їх дослідження». Захищено 6 робіт спеціалістів та 9 робіт бакалаврів.

4. Захищено (заплановано) дисертацій за результатами НДР.

Немає.

5. Відомості про розроблені об'єкти інтелектуальної власності по розглянутій роботі (в т.ч. із студентами). Оpubліковано 12 статей, 4 патенти та 2 заявки, 20 тез міжнародних і українських конференцій (15 із студентами).

1. Пат. 91602 Україна, МКВ⁸ C07C 209/48, C07C 211/03 / Спосіб синтезу гідрохлориду ендо-2-амінонорборнену / Пальчиков В.О., Крещик С.В. // № u201401299. Заявл. 10.02.2014; Опубл. 10.07.2014; Бюл. № 13. – 3 с.

2. Пат. 92891 Україна, МКВ⁸ МПК C07C 309/85, C07D 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.

3. Пат. 92288 Україна, МКВ⁸ C07D 307/00 / Спосіб бромовання фуранів / Пальчиков В.О. № u201402281. Заявл. 06.03.2014; Опубл. 11.08.2014; Бюл. № 15. – 4 с.

6. Досягнення студентів за результатами НДР.

Студенти – співавтори 2 патентів (Крещик С.В., Прядка М.О.), 15 тез доповідей всеукраїнських конференцій. Студент IV курсу Крещик С.В. з науковою роботою “Нові потенційні активатори калієвих каналів на основі кетосульфонів” (наук. кер. с.н.с. Пальчиков В.О.) та студентка Шпорт Т.А. з науковою роботою “Синтез природного антитромбозного препарату “HEFS” (наук. кер. с.н.с. Пальчиков В.О.) прийняли участь у щорічному студентському науковому конкурсі благодійного фонду В. Пінчука “Завтра. UA”. Студентка V курсу Величенко Ю.О. пройшла стажування в Оксфордському університеті (Великобританія) за грантом Міністерства освіти і науки України (10.11.2013-10.05.2014), наук. кер. проф. Оковитий С.І.

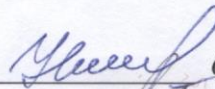
7. Пропозиції Ради: результати науково-дослідної роботи у 2014 році вважати в достатній мірі впровадженими в навчальний процес.

Заст. зав. науково-аналітичного відділу



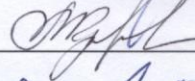
T.V. Безугла

Зав. відділу з питань інтелектуальної власності



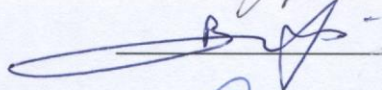
O.M. Никифорова

Зав. навчального відділу



O.V. Верба

Голова Ради



V.F. Варгалюк

Зав. кафедри



S.I. Оковитий


Науковий керівник



S.I. Оковитий

«УЗГОДЖЕНО»

Проректор з наукової роботи ДНУ


 _____ В.І. Карплюк
 « 10 » _____ 12 _____ 2015 р.

«ЗАТВЕРДЖЕНО»

Проректор з науково-педагогічної роботи ДНУ


 _____ С.О. Чернецький
 « 11 » _____ 12 _____ 2015 р.



АКТ

**впровадження результатів науково-дослідної роботи в
 навчальний процес Дніпропетровського національного університету
 ім. Олеся Гончара**

Тема № 1-280-13 «Направлений синтез біологічно важливих гетероциклічних та відкритих гетероатомних структур на базі промислово-доступних дієнів» 01.01.2013-31.12.2015.

1. « 17 » листопада 2015 р. Засідання Ради хімічного факультету у складі 21 особи заслухали повідомлення наукового керівника д/б теми № 1-280-13, завідуючого кафедри органічної хімії, д.х.н., проф. Оковитого С.І. про результати виконання робіт за темою.

2. Стисла характеристика результатів дослідження:

Для проведення фармакологічних досліджень нових сполук, речовини було розбито на шість окремих груп: 1) продукти амінолізу ендикового ангідриду циклічними неароматичними амінами, 2) група сполук (амідокислоти, імід, гідразин, епоксिमід), що включають фрагмент аміноссульфан-1,1-діоксиду, 3) аміноспирти, отримані з використанням гліциділових ефірів, гліциділсульфонамідів і каркасних амінів, 4) сульфонаміди – продукти взаємодії камфорсульфохлориду з каркасними амінами, 5) дейтіфорін і п-толїлсульфонілсечовини, отримані на основі ремантадину і дейтіфоріну, 6) аміноспирти та сульфонаміди, отримані на основі каркасних амінів та 3,4-епоксисульфолану. Встановлено, що при переході до більш токсичних речовин із 6-ти членним циклом спостерігається ріст всіх видів нейротропної активності, окрім антигіпоксичної. Найбільш перспективним нейротропним агентом виявилась вторинна амідокислота з сульфановим фрагментом, яка проявляє всі види нейротропної дії, при цьому анальгетична й протисудомна активність досягає значень +230.1 і +471.1% по відношенню до контролю. Важливим практичним результатом цієї роботи є виявлення високої анальгетичної (+191.0%), протисудомної (+115.0%) і транквілізуючої (+94.4%) активності протівірусного препарату - дейтіфоріну. Оскільки раніше було показано, що протизапальні

агенти помітно збільшують антивірусну активність відомих протівірусних препаратів, цей результат має надважливе значення.

Проведено квантово-хімічне дослідження механізмів реакцій формування [1,2,4]тріазино[4,3-с]хіназолінової системи циклізацією етилового ефіру 2-R-2-(хіназолін-4(3H)-ліденгідразоно) оцтової кислоти та рециклізаційної ізомеризації (перегрупування Діброта) [1,2,4]тріазино[4,3-с]хіназолінових систем в ас-тріазино[2,3-с]хіназоліни. Розроблено найбільш ймовірні схеми механізмів зазначених реакцій та визначено точну кількість елементарних стадій та їх енергетичні параметри.

Результати, які отримано протягом виконання роботи, відповідають високому науковому рівню, про що свідчить їх опублікування у ряді міжнародних видань, мають наукову новизну та у ряді випадків вагомні переваги над існуючими світовими аналогами (що підтверджується патентами). Для доказу структури, індивідуальності та стереохімічної чистоти синтезованих сполук використано комплекс сучасних спектральних (ІЧ-спектроскопія, спектроскопія ЯМР ^1H і ^{13}C , мас-спектрометрія, двовимірна спектроскопія ЯМР, рентгеноструктурний аналіз) та хроматографічних методів, що дозволяє констатувати достовірність і точність отриманих результатів. Всі синтезовані сполуки є новими, наявність біогенних каркасів норборнена, епоксинорборнана, адамантана перетворює ці сполуки на цінні об'єкти для дослідження біологічної активності.

3. Використання у навчальному процесі: Результати роботи безпосередньо використовуються у навчальному процесі. Результати спектральних досліджень вперше синтезованих речовин використовуються як наглядний матеріал для базового курсу "Фізичні методи дослідження органічних сполук", який читається для студентів III курсу хімічного факультету ДНУ. Розроблені методи органічного синтезу гетероциклічних похідних аміноспиртів, сульфонамідів, оксазолінів, бензодіазепінів знайшли відображення у курсах лекцій «Будова і реакційна здатність органічних сполук», «Квантово-хімічні методи дослідження механізмів реакцій», які читаються студентам III-V курсів хімічного факультету ДНУ.

За час виконання НДР у 2013-2015 рр. студентами п'ятого курсу захищено 21 дипломну роботу (5 магістерських), студентами четвертого курсу захищено 20 бакалаврських робіт, тематика яких безпосередньо зв'язана з дослідженнями за держбюджетною темою.

4. Захищено (заплановано) дисертацій за результатами НДР.

Захищено 2 кандидатські дисертації.

Сергеева Тетяна Юріївна. – 2015 р.

Середюк Володимир Олександрович – 2015 р.

5. Відомості про розроблені об'єкти інтелектуальної власності по розглянутій роботі (в т.ч. із студентами). Оpubліковано 8 статей, 2 заявки, 20 тез міжнародних і українських конференцій (9 із студентами).

1. Заявка МКВ⁸ С07D 307/00. Спосіб синтезу природної речовини «HEFS» / Пальчиков В.О. // № u201507745. Заявл. 03.08.2015.

2. Заявка МКВ⁸ С07D 307/00. Спосіб синтезу природної речовини «HEFS» / Пальчиков В.О. // № a201507747. Заявл. 03.08.2015.

6. Досягнення студентів за результатами НДР.

Студенти – співавтори 9 тез доповідей всеукраїнських конференцій.

7. Пропозиції Ради: результати науково-дослідної роботи у 2015 році вважати в достатній мірі впровадженими в навчальний процес.

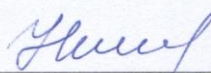
Заст. зав. науково-аналітичного відділу



Т.В. Безугла

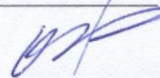
Зав. відділу з питань

інтелектуальної власності



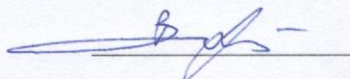
О.М. Никифорова

Зав. навчального відділу



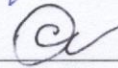
О.В. Верба

Голова Ради



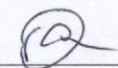
В.Ф. Варгальок

Зав. кафедри



С.І. Оковитий

Науковий керівник



С.І. Оковитий

«УЗГОДЖЕНО»

«ЗАТВЕРДЖЕНО»

Проректор з наукової роботи ДНУ

Проректор з науково-педагогічної роботи ДНУ

_____ *Kaf* _____ В.І. Карплюк
 “ 15 ” “ 12 ” _____ 2016 р.

_____ *С.О. Чернецький* _____ С.О. Чернецький
 “ 15 ” _____ 2016 р.



А К Т

впровадження результатів науково-дослідної роботи
 в навчальний процес Дніпропетровського національного університету
 імені Олеся Гончара

Нові біологічно активні та енергоємні гетерополіциклічні сполуки. Синтез, модифікація, теоретичне моделювання властивостей та процесів трансформації

д/б № 1-314-16, 01.01.2016-31.12.2018

(№ та назва д/б, госпдоговірної або іншої теми, термін виконання)

1. “ 12 ” “ 12 ” 2016 р. Засідання Вченої Ради хімічного факультету
 (назва кафедри, факультету)

у складі 18 осіб заслухали повідомлення доктора хім. наук, проф. Оковитого С.І.

(науковий ступінь, прізвище, ім'я та по-батькові наукового керівника)

про результати виконання робіт за темою.

2. Стисла характеристика результатів дослідження:

Було розроблено методи синтезу нових гетерополіциклічних сполук та інших речовин для вивчення їх корисних властивостей; напрацьовано грамові кількості каркасних амінів та споріднені сполуки та відправлені в ДЦ «Біомодуляторів та лікарських засобів» для створення на їх основі нових комбінованих молекулярних систем для подальшого дослідження на противірусну активність; розроблен препаративний метод синтезу природної речовини «HEFS»; створені комбінаторні бібліотеки нових протисудомних гетерополіциклічних сполук; розроблені методи синтезу та проведена оцінка профілю реакційної здатності β -кетосульфонів, дизамішених сульфоланів, а також каркасних гідроксилактамів в напрямку формування нових гетерополіциклічних сполук. Особливості механізму реакцій досліджені за допомогою квантово-хімічних методів та сформульовані рекомендації щодо оптимізації методик синтезу. Нові ефективні набори базисних функцій для точного розрахунку спектральних характеристик основних та збуджених станів сполук були використані для отримання рівнянь для молекулярних орбіталей і оптимізації базисів, адаптованих для збуджених станів на основі варіаційного принципу Релея-Рітца. Також у рамках теми розроблені методика мікроекстракційного відділення методами дисперсійної мікроекстракції, вортекс-мікроекстракції, методом замерзаючої краплі та методика одночасного визначення декількох органічних речовин із застосуванням комбінації послідовного інжекційного аналізу і зовнішнього реактору.

3. Використання у навчальному процесі:

Результати роботи безпосередньо використовуються у навчальному процесі. Перш за все – це методи органічного синтезу гетероциклічних похідних аміноспиртів, каркасних амінів, хіназолінів, сульфонів, а також результати спектральних досліджень вперше синтезованих речовин. Останні широко й успішно використовуються як наглядний навчальний матеріал для базового курсу “Фізичні методи дослідження органічних сполук”, який читається для студентів III курсу хімічного факультету ДНУ. Отримані результати знайшли відображення

у курсах лекцій «Будова і реакційна здатність органічних сполук», «Фізичні методи дослідження», «Квантово-хімічні методи дослідження механізмів реакцій», «Сучасні інструментальні методи аналізу» які читаються студентам III-V курсів хімічного факультету ДНУ.

За час виконання НДР у 2016р. студентами п'ятого курсу захищено 11 дипломних робіт (7 магістерських), студентами четвертого курсу захищено 12 бакалаврських робіт, тематика яких безпосередньо пов'язана з дослідженнями за держбюджетною темою.

4. Захищено (заплановано) дисертацій за результатами НДР:

Захищено 1 кандидатські дисертація та 1 дисертаційна робота прийнята до захисту.

Денисенко, Т.О. Спектрофотометричне визначення поліфенолів з використанням гетерополікомплексів структури Доусона [Текст]: дис. ... канд. хім. наук: 02.00.02 : захищена 10.03.2016 : затверджена 01.07.2016 / Денисенко Тетяна Олександрівна. – Одеса, 2016 р. – 162 с. Науковий керівник, д.х.н. Вишнікіні А.Б.

Заровна, І.С. Сульфоланвмісні аміноспирти та сульфонаміди. Синтез та властивості. [Текст]: дис. ... канд. хім. наук: 02.00.03 : робота прийнята до захисту 30.06.2016 р у спецраді Д08.078.03 при ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет», м. Дніпропетровськ. Науковий керівник, к.х.н. Пальчиков В.О.

5. Відомості про розроблені об'єкти інтелектуальної власності по розглянутій роботі (в т.ч. із студентами):

Опубліковано 24 статті, 2 патенти та заявка на винахід (разом зі студентом), 33 тези доповідей на міжнародних і українських конференціях (17 зі студентами).

1. Пат. 104402 Україна, МКВ⁸ C07D 307/00. Спосіб синтезу природної речовини «HEFS» / Пальчиков В.О. // №u201507745. Заявл. 03.08.2015; Опубл. 25.01.2016; Бюл. № 2. – 4 с.

2. Пат. 112193 Україна, МКВ⁸ C07D 307/00. Спосіб бромовання фуранів / Пальчиков В.О. // № a201402282. Заявл. 06.03.2014; Опубл. 10.08.2016; Бюл. № 15. – 4с.

Разом зі студентом Чабаненко Р.М. направлено заявку на винахід:

Похідні каркасних амінів, які володіють фунгібактерицидною активністю / Пальчиков В.О., Миколенко С.Ю., Чабаненко Р.М., Карабанов Ю.В. // МПК⁸ C05C 3/00, C05D 7/00, A01N 65/00, заявка подана у грудні 2016 р.

Результати НДР можуть бути використані у таких суміжних галузях як комбінаторна та медична хімія. Комерційна привабливість розроблених білдинг-блоків є безсумнівною, оскільки такі речовини є цінним предметом купівлі-продажу між багатьма закордонними та вітчизняними хімічними компаніями. Результати НДР можуть бути впроваджені в науково-дослідних установах України (Інститут органічної хімії НАН України м. Київ, Інститут біоорганічної та нафтохімії НАН України м. Київ, Epamine Ltd. м. Київ, Укроргсинтез м. Київ, Дніпропетровська медична академія м. Дніпропетровськ, НТК «Інститут монокристалів» НАН України м. Харків).

6. Досягнення студентів за результатами НДР:

Студенти є співавторами 2 наукових статей та 17 тез доповідей на міжнародних і українських конференціях.

1) Студенти Решетняк А.В. та Біліченко М.О. за програмою Еразмус + пройшли семестр навчання у Середньо-Східному технічному університеті м. Анкара, Туреччина, (науковий керівник Оковитий С.І.)

2) Студент Крещик С.В. підготував наукову роботу «Мультикомпонентний синтез нових тіопіран-1,1-діоксидних похідних» на всеукраїнський стипендіальний конкурс Завтра.УАФонду Віктора Пінчука (керівник Пальчиков В.О.), листопад 2016 р.

3) Студент Крещик С.В. підготував наукову роботу «β-Кетосульфони в мультикомпонентних реакціях» на всеукраїнський конкурс студентських наукових робіт та

отримав диплом I ступеня за результатами захисту (керівник Пальчиков В.О.), березень 2016 р.

7. Пропозиції Ради:

Результати науково-дослідної роботи у 2016 році вважати в достатній мірі впровадженими в навчальний процес.

Заст. зав. науково-аналітичного
відділу


Зав. відділу з питань
інтелектуальної власності

Зав. навчального відділу

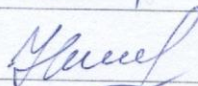
Голова Ради

Зав. кафедри

Науковий керівник



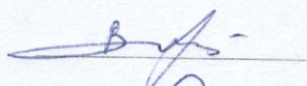
Т.В. Безугла



О.М. Никифорова



О.В. Верба



В.Ф. Варгальок



С.І. Оковитий



С.І. Оковитий

DEPARTMENT OF CHEMISTRY

Chemistry Research Laboratory, Mansfield Road, Oxford OX1 3TA
Tel: +44(0)1865 275660 Fax: +44(0)1865 285002
jeremy.robertson@chem.ox.ac.uk
users.ox.ac.uk/~jrobert/Home.html

Dr Jeremy Robertson



18 June 2013

To whom it may concern

Dr. Vitalii Palchykov: academic visit to the Department of Chemistry, University of Oxford

I confirm that Dr. Vitalii Palchykov from Oles Honchar Dnipropetrovsk National University, Ukraine participated in collaborative research in my laboratory during the period December 20th 2012 to June 20th 2013, inclusive, by way of an internship financed by the Government of Ukraine.

During his visit Dr. Palchykov finished two research projects within my group's current activities: total synthesis of natural products, organic synthetic methodology, and synthesis of biologically-active molecules with a focus on those with neuritogenic activity or relevance to cancer chemotherapy. The first project related to the development and optimisation of methods for the rhodium(II)-catalysed synthesis of bicyclic methylene aziridines and a mechanistic study of their S_NV (substitution at the vinylic centre) reactions with Grignard reagents and lithium dialkylcuprates. The central problem in this project was to establish the stereospecificity of the reaction by careful structural analysis using a variety of advanced NMR techniques including ¹H, ¹³C, COSY, HSQC, and NOE experiments. To support the spectroscopic assignment, crystals were grown of a specific isotopically-labelled 5-isopropyl-4-(prop-1-en-2-yl)oxazolidin-2-one for X-ray analysis. The second project concerned the total synthesis of the natural product 5-ethyl-2-hexylfuran-3-sulfonic acid ('HEFS'). This compound is isolated from the earthworm *Eisenia veneta* and it is suggested that it may regulate or at least affect blood coagulability (being a blood platelet aggregation inhibitor, ulcer inhibitor, and vasoconstriction inhibitor in vertebrates). Dr. Palchykov screened a number of possible routes and ultimately developed a simple four-step synthesis. This method opens up broad prospects for the targeted synthesis of many HEFS analogues, and a detailed study of their biological properties will follow in future.

I can confirm that all the funding for educational costs (4800 GBP total) was spent in the execution of this research. Laboratory research costs (£400/mo) include the purchase of chemical reagents from, *inter alia*, SigmaAldrich and AlfaAesar companies, solvents (low boiling petrol ether, diethyl ether, tetrahydrofuran, methanol, chloroform, dichlorometane, acetone, acetonitrile), deuterated solvents for NMR-spectroscopy (CDCl₃, DMSO-d₆, acetone-d₆, acetonitrile-d₆, methanol-d₄, D₂O), and consumables (nitrile gloves, silica, TLC sheets, dry ice, syringes and needles). The research facilities charge (£400/mo) contributes to the substantial costs associated with the extensive NMR, IR, X-ray and mass-spectrometry resources, as well as open library and database access, fully-available to Dr. Palchykov during his visit.

2



From my perspective, this has been a very successful academic visit. Dr. Palchykov has produced work that should form the basis of at least two high profile academic publications, with new directions opened for future research. It has been a pleasure to interact with him over the past six months.

Signed,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'J Robertson'.



Dr. Jeremy Robertson
(University Lecturer and Tutorial Fellow in Organic Chemistry)



Оксфордський університет, Хімічний факультет, Науково-дослідна лабораторія
Мансфільд Роад, ОКСФОРД, OX1 3TA
Тел. 01865 275660, Факс 01865 285002
jeremy.robertson@chemistry.ox.ac.uk; <http://users.ox.ac.uk/~jrobert/Home.html>

Д-р Джеремі Робертсон

18 червня 2013

Тим, кого це може стосуватися

Д-р Віталій Пальчиков: академічний візит на хімічний факультет Оксфордського університету

Я можу підтвердити, що д-р Віталій Пальчиков з Дніпропетровського національного університету імені Олеся Гончара прийняв участь у спільних дослідженнях в моїй лабораторії в період з 20 грудня 2012 р. по 20 червня 2013 р. в рамках стажування, яке фінансувалося урядом України.

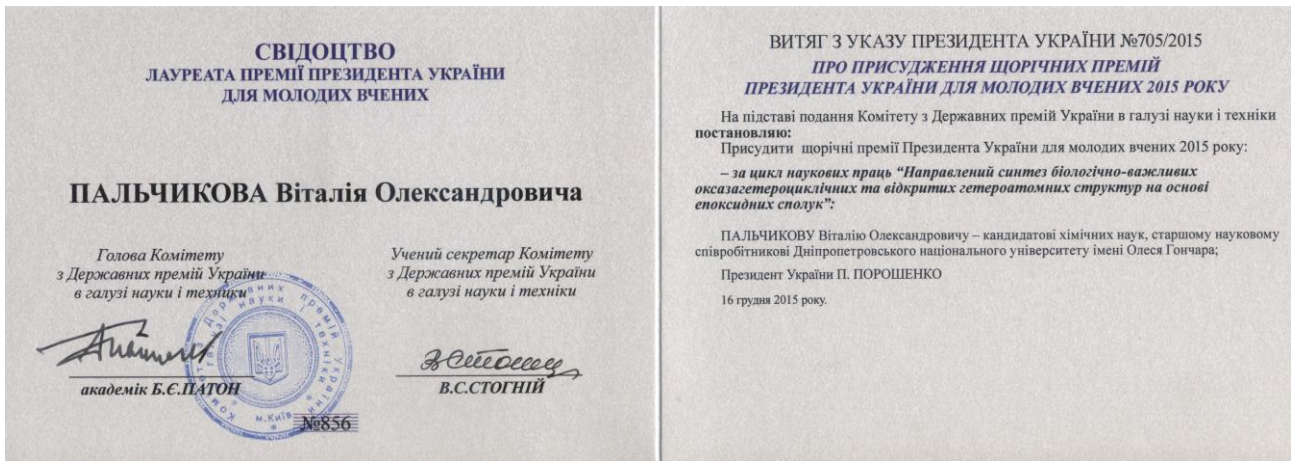
Впродовж свого візиту д-р Віталій Пальчиков закінчив два наукових проекти в межах теперішніх науково-дослідних напрямів роботи моєї групи: повний синтез природних речовин, методологія органічного синтезу, синтез біологічно активних речовин, які можуть застосовуватися в хіміотерапії пухлин. Перший проект стосується розробки та оптимізації каталізуємих родієм(II) методів синтезу біциклічних метиленазиридинів та дослідження механізму їх S_NV реакцій (заміщення при вінільному центрі) з реаكتивами Гриньяру та диалкілкупратами літію. Центральною проблемою цього проекту є дослідження стереоспецифічності реакції з використанням сучасних методів ЯМР, включаючи 1H , ^{13}C , COSY, HSQC та NOE експерименти. В доповнення до спектроскопічних досліджень був вирощений кристал міченого ізотопом 5-ізопропіл-4-(проп-1-ен-2-іл)оксазолідин-2-ону для подальшого рентгеноструктурного дослідження. Другий проект стосувався повного синтезу природної речовини 5-етил-2-гексилфуран-3-сульфоїкислоти (HEFS). Цю речовину виділено із земляних черв'яків виду *Eisenia veneta* та імовірно вона виконує функцію регулятора згортання крові (інгібітор агрегації тромбоцитів, інгібітор вазоконстрикції у хребетних). Д-р Пальчиков дослідив ряд різних можливих варіантів та в кінцевому підсумку розробив простий чотирьох стадійний метод синтезу. Цей метод відкриває широкі перспективи для цільового синтезу численних аналогів HEFS та детального вивчення їх біологічних властивостей в подальшому.

Я можу підтвердити, що всі кошти на освітні послуги (4800 англійських фунтів стерлінгів в цілому) було витрачено впродовж цього дослідження. Витрати на лабораторію (400 фунтів щомісячно) включали придбання необхідних хімічних реагентів в компаніях Sigma Aldrich та Alfa Aesar, розчинників (низько киплячий петролейний етер, діетиловий етер, тетрагідрофуран, метанол, хлороформ, діхлорметан, ацетон, ацетонітрил), дейтерованих розчинників для ЯМР-спектроскопії (дейтерохлороформ, дейтеродиметилсульфоксид, дейтероацетон, дейтероацетонітрил, дейтерометанол, важка вода) та витратних матеріалів (нітрилові рукавички, силікагель, пластини для ТШХ, сухий лід, шприци та голки). Витрати на дослідницькі послуги (400 фунтів щомісячно) пов'язані з використанням ресурсів коштовного обладнання для ядерного магнітного резонансу (ЯМР), інфрачервоної, мас-спектрометрії та рентгеноструктурних досліджень, а також доступу до бібліотек та баз даних, якими користувався д-р Пальчиков впродовж свого візиту.

З моєї точки зору, це був дуже успішний академічний візит. Д-р Пальчиков продуктивно попрацював, напрацьований матеріал стане основою для принаймні двох публікацій високого академічного рангу та відкриває нові напрямки для подальших досліджень. Для мене було задоволення працювати з ним протягом останніх шести місяців.

Підпис

Доктор Джеремі Робертсон



ДОДАТОК Г. Список публікацій здобувача 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. Atta-ur-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. (*Особистий внесок здобувача: 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. (*Особистий внесок здобувача: 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. (*Особистий внесок здобувача: 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. (*Особистий внесок здобувача: синтез частини сполук,*

участь в обговоренні результатів експерименту та написання статті, наукове керівництво роботою І.С. Заровної (Пришляк)).

7. Сульфонилмочевини 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. *(Особистий внесок здобувача: 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. *(Особистий внесок здобувача: 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. *(Особистий внесок здобувача: 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. *(Особистий внесок здобувача: 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. *(Особистий внесок здобувача: збір, аналіз та узагальнення літературних даних, участь у написанні огляду).*

14. Транквилизирующая активность и структура сульфонамидов 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. (*Особистий внесок здобувача: участь у плануванні наукового дослідження, обговоренні його результатів, інтерпретації спектральних даних та написанні статті*).
15. Синтез N-глицидилсульфонамидов 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. (*Особистий внесок здобувача: 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. (*Особистий внесок здобувача: участь в постановці задачі дослідження і обговоренні його результатів*).
18. Пальчиков В.А. Аминолиз эфиров, аминов и амидов с глицидильными фрагментами. Биологическая активность аминспиртов / **В.А. Пальчиков**, Л.И. Касьян / Вісник Дніпропетровського університету. Хімія. – 2008. – Т. 16, вип. 14. – С. 7-18. (*Особистий внесок здобувача: 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. (*Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез β - та γ -кетосульфонів, написання статті*). (Видання входить до наукометричних баз даних Web of Science і Scopus)
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. (*Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, наукове керівництво роботою І.С. Заровної, написання статті*). (Видання входить до наукометричних баз даних Web of Science і Scopus)

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. (*Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез частини сполук, наукове керівництво роботою І.С. Заровної, написання статті*). (Видання входить до наукометричної бази даних Scopus)
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. (*Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез спіросполук, написання статті*). (Видання входить до наукометричної бази даних Scopus)
23. Состав и реакционная способность продуктов аминолиты фенилглицидилового 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. (*Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, написання статті*). (Видання входить до наукометричної бази даних Scopus)
24. Synthesis, spectroscopic characterization, X-ray structure, and *in vivo* neurotropic activity of new 1,5-benzodiazepin-2-ones / А.А. Gaponov, 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. (*Особистий внесок здобувача: аналіз і узагальнення результатів, синтез гліцидильних похідних, написання статті*). (Видання входить до наукометричної бази даних Scopus)
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. (*Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, обговорення його результатів, участь в інтерпретації спектрів ЯМР, наукове керівництво роботою І.С. Заровної*). (Видання входить до наукометричної бази даних Scopus)
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. (Видання входить до наукометричної бази даних Scopus)
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. (*Особистий внесок здобувача: планування та розробка методів синтезу «HEFS», інтерпретація спектральних даних*). (Видання входить до міжнародних наукометричних баз даних Web of Science і Scopus)
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. (*Особистий внесок здобувача: синтез ряду сполук, інтерпретація спектральних даних, написання статті*). (Видання входить до наукометричної бази даних Scopus)
29. Пальчиков В.А. Синтез и аминолит 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. (*Особистий внесок здобувача: синтез ряду сполук, інтерпретація спектральних даних, написання статті*). (Видання входить до наукометричної бази даних Scopus)
30. *exo*-2,3-Epoxycyclo[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. (*Особистий внесок здобувача: синтез ряду сполук, інтерпретація спектральних даних, написання статті*). (Видання входить до наукометричної бази даних Scopus)
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. (*Особистий внесок здобувача: 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. (*Особистий внесок здобувача: участь у плануванні наукового дослідження, обговоренні його результатів та інтерпретації спектральних даних, написання статті*). (Видання входить до наукометричної бази даних Scopus)
33. Пальчиков В.А. Морфолины. Синтез и биологическая активность / **В.А. Пальчиков** // Журн. орган. химии. – 2013. – Т. 49, вып. 6. – С. 807-831. (Видання входить до наукометричної бази даних Scopus)

34. Экспериментальное и теоретическое изучение взаимодействия бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-эндо-2-илметиламина с 2-[(2-аллилфеноксид)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. (*Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження, синтез ряду сполук, обговорення результатів та інтерпретація спектральних даних, написання статті*). (Видання входить до наукометричної бази даних Scopus)
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. (Видання входить до наукометричної бази даних Scopus)
36. Касьян Л.И. Азабициклоалканы 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. (*Особистий внесок здобувача: збір, аналіз та узагальнення літературних даних, участь у написанні огляду*). (Видання входить до наукометричної бази даних Scopus)
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. (*Особистий внесок здобувача: участь у плануванні наукового дослідження, обговоренні його результатів, інтерпретації спектральних даних та написанні статті*). (Видання входить до наукометричної бази даних Scopus)
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. (*Особистий внесок здобувача: участь у плануванні наукового дослідження, обговоренні його результатів, інтерпретації спектральних даних та написанні статті*). (Видання входить до наукометричної бази даних Scopus)
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. (*Особистий внесок здобувача: збір, аналіз та узагальнення літературних даних, участь у написанні огляду*). (Видання входить до наукометричної бази даних Scopus)
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. (*Особистий внесок здобувача: участь у плануванні наукового дослідження, обговоренні його результатів, інтерпретації спектральних даних та написанні статті*). (Видання входить до наукометричної бази даних Scopus)
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. (*Особистий внесок здобувача: синтез ряду сполук, участь у плануванні наукового дослідження, обговоренні його результатів, інтерпретації спектральних даних та написанні статті*). (Видання входить до наукометричної бази даних Scopus)
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. (*Особистий внесок здобувача: синтез ряду сполук, обговорення результатів наукового дослідження, інтерпретація спектральних даних та написання статті*). (Видання входить до наукометричної бази даних Scopus)
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. (*Особистий внесок здобувача: участь у плануванні наукового дослідження, обговоренні його результатів, інтерпретації спектральних даних та написанні статті*). (Видання входить до наукометричної бази даних Scopus)
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. (*Особистий внесок здобувача: збір, аналіз та узагальнення літературних даних, участь у написанні огляду*). (Видання входить до наукометричної бази даних Scopus)
45. Каркасные амины в синтезе и окислении амидов 10-камфорсульфокислоты / 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. (*Особистий внесок здобувача: участь у плануванні наукового дослідження, обговоренні його результатів, інтерпретації спектральних даних та написанні статті*). (Видання входить до наукометричної бази даних Scopus)
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. хімії. – 2009. – Т. 45. – Вып. 4. – С. 520-526. (Особистий внесок здобувача: участь у плануванні наукового дослідження, обговоренні його результатів, інтерпретації спектральних даних та написанні статті). (Видання входить до наукометричної бази даних Scopus)

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, 19-23 вересня 2016 р.: тези доп. – Полтава, Україна, 2016. – Д-29. (Особистий внесок здобувача: 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. (Особистий внесок здобувача: 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 (Berlin, Germany, 24-26 September, 2015 : abstracts) *published in* Eur. Arch. Psych. Clin. Neurosci. – 2015. – Vol. 265, suppl. 1. – S. 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, 8-11 May, 2014 : book of abstracts. – Sofia, Bulgaria, 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 (Nice, France, 6-9 April, 2013 : abstracts) *published in* Eur. Psych. – 2013. – Vol. 28, suppl. 1. – P. 1284. (Особистий внесок здобувача: 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 (Prague, Czech Republic, 3-6 March, 2012 : abstracts) *published in* Eur. Psych. – 2012. – Vol. 27, suppl. 1. – P. 912. (Особистий внесок здобувача: 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 (Vienna, Austria, 12-15 March, 2011 : abstracts) *published in* Eur. Psych. – 2011. – Vol. 26, suppl. 1. – P. 1007. (Особистий внесок здобувача: 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 (Berlin, Germany, 29 Sept. – 1 Oct., 2011 : abstracts) *published in* Eur. Arch. Psych. Clin. Neurosci. – 2011. – Vol. 261, suppl. 1. – S. 88. (*Особистий внесок здобувача: 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 (Hamburg, Germany, 21-24 September, 2011 : abstracts) *published in* Eur. J. Pain Suppl. – 2011. – Vol. 5, № 1. – P. 90. (*Особистий внесок здобувача: 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-ISMIC International Symposium on Medicinal Chemistry (Brussels, Belgium, 5-9 September, 2010 : abstracts) *published in* Drugs Fut. – 2010. – Vol. 35, Suppl. A. – P. 155-156. (*Особистий внесок здобувача: участь у плануванні наукового дослідження, синтез частини сполук, написання тез*).

Наукові праці, які додатково відображають результати дисертації:

57. Пат. 114945 Україна, МПК C07D 307/00. Спосіб синтезу 5-етил-2-гексилфуран-3-сульфо кислоти «HEFS» / **Пальчиков В.О.** – № а201507747; заявл. 03.08.2015; опубл. 28.08.2017; Бюл. № 16. – 6 с.
58. Пат. 112193 Україна, МПК C07D 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 C07C 309/85, C07D 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. (*Особистий внесок здобувача: планування наукового дослідження та обговорення його результатів, наукове керівництво роботою І.С. Заровної*).
60. Пат. 83622 Україна, МПК C07C 209/48, C07C 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 C07C 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 C07C 211/00, A61K 31/16, A61P 29/00. Гідрохлорид 2-(1-аміноетил)біцикло[2.2.1]гептану (дейтифорин) який

- виявляє анальгетичну, транквілізуючу та протисудомну дію / Зленко О.Т., Мамчур В.Й., **Пальчиков В.О.**, Заровна І.С., Даниленко Г.І., Іванов А.В. – № u201209022; заявл. 23.07.2012; опубл. 25.02.2013; Бюл. № 4. – 4 с. (*Особистий внесок здобувача: 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., Дульнєв П.Г., Шастун Н.П., Іванов А.В. – № u201201778; заявл. 17.02.2012; опубл. 12.11.2012; Бюл. № 21. – 4 с. (*Особистий внесок здобувача: 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.**, Прид'яма С.О., Опришко В.І., Шиян В.С. – № u200909394; заявл. 14.09.2009; опубл. 27.12.2010; Бюл. № 24. – 4 с. (*Особистий внесок здобувача: участь у плануванні дослідження та обговоренні його результатів, написання заявки на патент*).
65. Пат. 43865 Україна, МПК С07С 69/00, С07В 41/00, С07D 227/00. Спосіб синтезу N-заміщених екзо-2-ендо-3-диацетилоксибіцикло[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. (*Особистий внесок здобувача: планування дослідження та обговорення його результатів, написання заявки на патент*).