

куркумін-Са АТФаза утворюється за рахунок взаємодії ліганду з амінокислотними залишками ALA306, VAL769, LEU260, PHE834 і PHE256. Спосібність к інгібуванню Са АТФази була перевірена для ряду производних куркуміна. Показано, що потеря гидрофильных групп в молекуле куркумина приводит к дополнительному связыванию лигандов с гидрофобным карманом белка. Применение правила пяти Липинского к куркумину и его производным для оценки подобия лекарственным веществам (абсорбция, распределение, метаболизм и выделение) не показало ни одного отклонения от правила, которое определяет фармакологическую активность лекарственного вещества в теле.

*Ключевые слова:* молекулярний докінг, енергія зв'язування, центр зв'язування, інгібітор, апоптоз.

Л. К. Святенко

*Кіровоградський державний педагогічний університет імені В. Винниченка,  
вул. Шевченка, 1, Кіровоград 25006, Україна*

## МОЛЕКУЛЯРНИЙ ДОКІНГ ПОХІДНИХ КУРКУМІНА ЯК ІНГІБІТОРІВ Са АТФАЗИ

Пошук ефективних інгібіторів Са АТФази сарко/ендоплазматичного ретикулуму проведено методом молекулярного докінгу. Встановлено, що центром зв'язування куркуміна з Са АТФазою є гідрофобна кишеня, оточена спіралями М3 і М5. Комплекс куркумін-Са АТФаза утворюється за рахунок взаємодії ліганду з амінокислотними залишками ALA306, VAL769, LEU260, PHE834 і PHE256. Здатність до інгібування Са АТФази була перевірена для ряду похідних куркуміна. Показано, що втрата гідрофільних груп у молекулі куркуміна призводить до додаткового зв'язування лігандів з гідрофобною кишенею білка. Застосування правила п'яти Липінського до куркуміна та його похідних для оцінювання подібності до лікарських речовин (абсорбція, розподіл, метаболізм і виділення) не показало жодного відхилення від правила, яке визначає фармакологічну активність лікарської речовини у тілі.

*Ключові слова:* молекулярний докінг, енергія зв'язування, центр зв'язування, інгібітор, апоптоз.

*Надійшла до редколегії 07.06.13*

УДК 547.787.3:547.732.3:547.544

I. S. Zarovnaya,<sup>1</sup> I. V. Sadkova,<sup>1</sup> I. V. Kulakov,<sup>2</sup> P. G. Dulnev,<sup>3</sup> V. A. Palchykov<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>*Oles Honchar Dnipropetrovsk National University, 72, Gagarin Ave.,  
Dnipropetrovsk 49010, Ukraine*

<sup>2</sup>*F.M. Dostoevsky Omsk state university, 55a, Mir Ave., Omsk 644077, Russia*

<sup>3</sup>*Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry NAS Ukraine, 1, Ukraine, Murmansk str.,  
Kiev 02660, Ukraine*

## NEW OXAZILINES WITH SULFOLANE FRAME

I. S. Zarovna,<sup>1</sup> I. V. Sadkova,<sup>1</sup> I. V. Kulakov,<sup>2</sup> P. G. Dulnev,<sup>3</sup> V. O. Palychikov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Дніпропетровський національний університет імені Олеса Гончара, пр. Гагаріна, 72,  
Дніпропетровськ 49010, Україна*

<sup>2</sup>*Омський державний університет імені Ф.М. Достоевського, Омськ, пр. Миру, 55-а,  
Омськ 644077, Росія*

<sup>3</sup>*Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України, вул. Мурманська, 1,  
Київ 02660, Україна*

## НОВІ ОКАЗОЛІНИ З СУЛЬФОЛАНОВИМ ФРАГМЕНТОМ

\* Corresponding author: Tel.: +380567768223; fax: +380563749841; e-mail address: palchikoff@mail.ru

© И. С. Заровная, И. В. Садкова, И. В. Кулаков, П. Г. Дульнев, В. А. Пальчиков, 2013

И. С. Заровная,<sup>1</sup> И. В. Садкова,<sup>1</sup> И. В. Кулаков,<sup>2</sup> П. Г. Дульнев,<sup>3</sup> В. А. Пальчиков<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Днепропетровский национальный университет имени Олеся Гончара, пр. Гагарина, 72,  
Днепропетровск 49010, Украина

<sup>2</sup>Омский государственный университет имени Ф.М. Достоевского, пр. Мира, 55-а,  
Омск 644077, Россия

<sup>3</sup>Институт биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины, ул. Мурманская, 1,  
Киев 02660, Украина

## НОВЫЕ ОКСАЗОЛИНЫ С СУЛЬФОЛАНОВЫМ ФРАГМЕНТОМ

Оксазолины широко используются в качестве лекарств и синтонов для их получения, структурных фрагментов для защиты реакционных центров, а также лигандов в асимметрических синтезах. Нами впервые исследована способность изомерных *цис*- и *транс*-3-гидрокси-4-аминоссульфоланов к образованию оксазолинов. Оксазолины синтезируются циклизацией соответствующих N-ацильных производных *транс*-3-гидрокси-4-аминоссульфолана при кипячении в хлористом тиониле; амиды *цис*-изомерного аминспирта в тех же условиях проведения реакции продукта не образуют. Полученные результаты подтверждают, что оксазолиновый цикл образуется путем реализации внутримолекулярного S<sub>N</sub>2-подобного механизма при использовании хлористого тионила в качестве дегидратирующего реагента.

*Ключевые слова:* сульфолан, 4-аминотетрагидротиофен-3-ол-1,1-диоксид, аминспирт, 1,3-оксазолин, амид.

**Введение.** Превращение аминспиртов в оксазолины вызывает особый интерес в течение последних десятилетий благодаря многостороннему использованию этих соединений в качестве лекарств и синтонов для их получения [1-3], в качестве структурных фрагментов, служащих для защиты реакционных центров, а также в качестве координирующих лигандов в разнообразных энантиоселективных каталитических реакциях, при этом последнее направление в настоящее время является преобладающим [4; 5]. В работе [6] приведены основные направления создания лекарственных средств, включающих оксазолиновые фрагменты или полученных превращением этих соединений. К ним относится разработка ингибиторов глюкозидазы, церебросидов, синтез антибиотиков и противораковых агентов [7; 8].

Разработка возможностей превращения одних гетероциклических систем в другие является одним из наиболее интересных и важных направлений органической химии. В последние годы достигнуты заметные успехи в изучении превращения оксазолинов в циклы с различными гетероатомами и разной величиной; появились также обзорные работы по этому вопросу [8-10]. Разработаны методы получения трёхчленных гетероциклов – оксиранов, азиридинов, тиранов [11; 12].

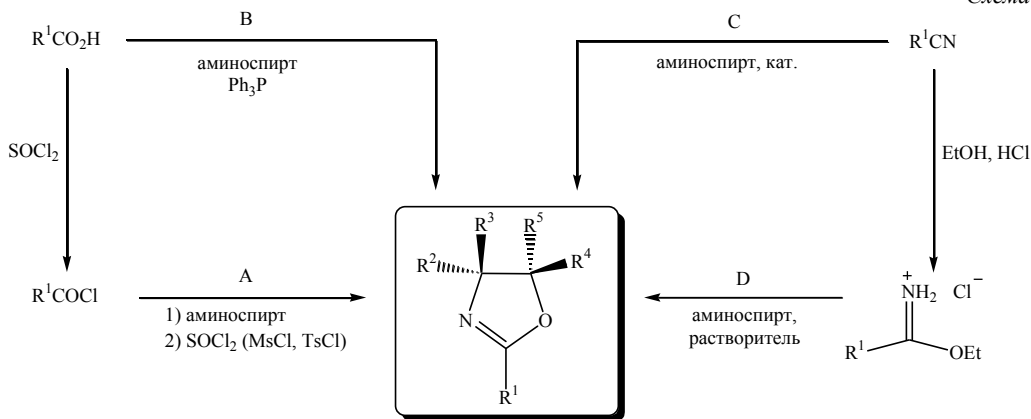
Соединения, содержащие сульфолановый гетероцикл, редко встречаются в природе, однако существуют многочисленные свидетельства их разнообразной биологической активности (антимикробная [13], противовоспалительная [14], нейротропная [15; 16], рострегулирующая [17; 18]).

Целью настоящего исследования является разработка условий образования оксазолинов, аннелированных сульфолановым фрагментом. Соединения такого типа могут представлять интерес для дальнейших исследований с целью получения новых катализаторов и биологически активных веществ. Стоит отметить, что такой тип сочленения двух пятичленных гетероциклических систем в литературе практически не представлен.

**Результаты и их обсуждение.** Основные пути превращения вицинальных аминспиртов в оксазолины отражены на приведенной ниже схеме 1 [19]. В

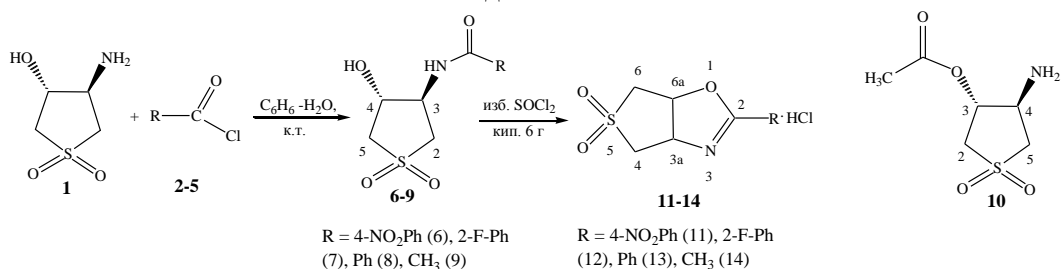
соответствии с ней наиболее известным методом (путь А) представляется циклизация N-ацильных производных 2-аминоалкоголей. Дегидратация гидроксамидов протекает обычно с участием таких сильных водоотнимающих агентов как  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{P}_2\text{O}_5$ ,  $\text{MsCl}$ ,  $\text{TsCl}$ .

Схема 1



Нами использованы различные подходы к трансформации сульфолансодержащего аминоспирта – *транс*-3-гидрокси-4-аминсульфолана (**1**) [20; 21] в оксазолины. В качестве исходных хлорангидридов карбоновых кислот взяты соединения с различным характером заместителей: 4-нитробензоилхлорид (**2**), 2-фторбензоилхлорид (**3**), бензоилхлорид (**4**) и ацетилхлорид (**5**). Взаимодействием хлорангидридов (**2, 4, 5**) с *транс*-4-аминотетрагидротиофен-3-ол-1,1-диоксидом (**1**) получены амиды (**6, 8, 9**), которые ранее авторами [22] использованы в качестве промежуточных продуктов для дальнейших превращений и не были выделены в индивидуальном виде и описаны.

На первом этапе выделены моноацильные производные (**6-8**), благодаря более мягким условиям реакции [23; 24]; тогда как в авторы [22] получали диацильное производное, которое затем подвергали гидролизу для выделения моноамида. При получении N-[*транс*-4-гидрокси-1,1-диоксидотетрагидро-3-тиенил]ацетамида (**9**), дополнительно дробной кристаллизацией выделен *транс*-4-амино-1,1-диоксидотетрагидро-3-тиенил ацетат (**10**) в различных соотношениях, в зависимости от использованного метода.



Для циклизации амидов (**6-9**) в соответствующие оксазолины выбран хлористый тионил, реакцию проводили в избытке последнего при кипячении реакционной массы [23; 24]. В результате выделены гидрохлориды оксазолинов (**11-14**) с количественными выходами.

Структура новых соединений подтверждена данными ИК-спектроскопии и спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ . В ИК-спектрах оксазолинов (**11-14**) полосы, характерные

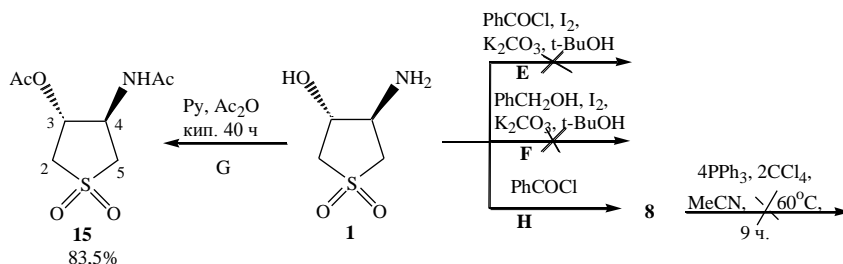
для амидов ( $1645$  и  $1560\text{ см}^{-1}$ ) отсутствуют, что свидетельствует о трансформации амидной группы; кроме того, видны полосы поглощения при  $1650\text{-}1685\text{ см}^{-1}$ , характерные для оксазолинов, и относятся к валентным колебаниям связи  $\text{C}=\text{N}$ . В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений (**11-14**) резонанс протонов  $\text{H}^{\text{3a}}$  и  $\text{H}^{\text{6a}}$  наблюдается в виде сложных мультиплетов в более слабом поле по сравнению с соответствующими амидами (**6-9**).

Авторами [25] предложено оптимизировать методику получения оксазолинов: конденсацию ароматической карбоновой кислоты проводят с аминспиртом без катализатора, облучая микроволновым излучением мощностью  $300\text{ Вт}$  в течение нескольких минут. Нами был использован этот подход (эквимольные количества *транс*-аминспирта (**1**) и бензойной кислоты в ацетонитриле облучали микроволнами  $450\text{ Вт}$ ,  $30$  минут; раствор хлорангидрида (**6**) в ацетонитриле облучали микроволнами  $450\text{ Вт}$ ,  $30$  минут), однако он не привел к замыканию оксазолинового цикла.

Признавая выдающуюся роль карбоновых кислот и их производных как прекурсоров в трансформациях аминспиртов в оксазолины, химики в последние годы всё чаще пользуются методиками, основанными на использовании альдегидов и кетонов [19]. Нами были также испробованы оксидативные методы для синтеза оксазолинов (пути E, F на схеме), которые ранее были исследованы авторами [26] на этанолаmine. Предложенный *one-pot* синтез оксазолина предполагает участие йода в качестве окислителя в присутствии поташа; следует отметить, что электронодонорные свойства и стерический объем альдегида не препятствуют протеканию реакции. Авторами [26] предположено образование имина и его дальнейшая трансформация в оксазолидин с последующим элиминированием в оксазолин. В нашем случае предложенные методики не привели к получению целевых оксазолинов (пути E, F).

Взаимодействие амида (**8**) с четырехкратным избытком трифенилфосфина в растворе четыреххлористого углерода и ацетонитрила (кипение  $9$  часов) по методике [27] (путь H), также не привело к получению целевого оксазолина (**13**).

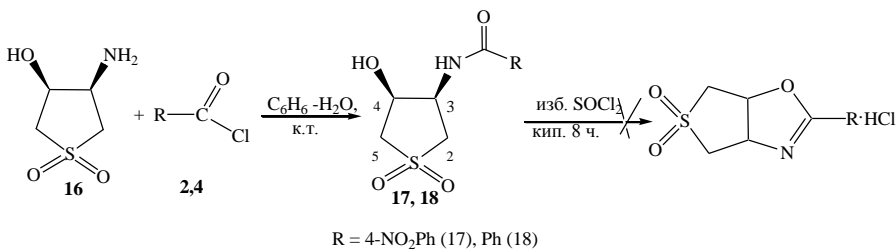
Кипячение аминспирта (**1**) в течение  $40$  часов в уксусном ангидриде в присутствии пиридина [28] (путь G) останавливается на стадии образования диацильного производного – *транс*-4-(ацетиламино)-1,1-диоксидотетрагидро-3-тиенил ацетата (**15**), который описан ранее [20].



Подобные трудности при образовании оксазолинового цикла с использованием путей синтеза E, F можно объяснить пониженной нуклеофильностью атома азота вследствие близкого расположения к электроноакцепторной сульфонильной группе, что препятствует образованию оснований Шиффа, которые затем подвергаются дальнейшей циклизации. Подобная ситуация наблюдается при использовании пути H, где, как указывают

авторы [27], действие трифенилфосфина с четыреххлористым углеродом приводит к образованию имина, который затем трансформируется в конечный продукт. В данном случае образование имина также не происходит.

Известно, что замыкание оксазолинового цикла в амидах может происходить по двум механизмам: внутримолекулярному  $S_N2$ -подобному механизму, в роли уходящей выступает гидроксильная группа, имеет место обращение конфигурации атома углерода при гидрокси-группе; активированная гидрокси-группа атакует карбонильный атом углерода амидной группы, что приводит к отщеплению воды и замыканию оксазолинового цикла с сохранением конфигурации атома углерода при гидрокси-группе [29]. Для выяснения механизма образования оксазолинов с сульфолановым фрагментом, нами был проведен встречный синтез оксазолинов (**11**, **13**) из *цис*-*N*-ацильных производных (**17**, **18**), полученных из *цис*-аминоспирта (**16**). Однако, ни кипячение амидов (**17**, **18**) в хлористом тиониле, ни облучение микроволнами (ацетонитрил, 450 Вт, 30 минут) не привело к образованию целевых оксазолинов (**11**, **13**). Подобный результат может быть объяснен стерическими затруднениями при замыкании цикла в случае *цис*-*N*-ацильных производных аминоспиртов, что может иметь место только при реализации  $S_N2$ -подобного механизма.



Таким образом, наиболее эффективным методом синтеза оксазолинов на основе сульфолансодержащих аминоспиртов, является циклизация их *транс*-*N*-моноацильных производных при кипячении в хлористом тиониле. Предположительно, циклизация происходит по внутримолекулярному  $S_N2$ -подобному механизму.

### Экспериментальная часть

ИК-спектры регистрировали на спектрометрах Spectrum One (Perkin Elmer) и Nicolet iS10 в тонкой пленке. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H измеряли на радиоспектрометрах Varian VXR и Bruker DRX с рабочей частотой генератора 300, 400 и 500 МГц для растворов соединений в дейтеродиметилсульфоксиде. Контроль протекания реакции и чистоты синтезированных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254, элюент – изопропанол, проявитель – пары йода. Элементный анализ выполняли на анализаторе Carlo Erba.

Амиды (**6-8**, **17**, **18**) получены по общей методике [29]. К раствору 3 ммоль соответствующего 3-гидрокси-4-аминоссульфолана (**1**, **16**) в 10 мл воды по каплям добавляли эквимольное количество хлорангидрида (**2-4**), растворенного в бензоле. При перемешивании реакционной массы, добавляли 5% раствор гидроксида натрия до слабощелочной среды. Осадок отфильтровывали.

Получение *транс*-*N*-[4-гидрокси-1,1-диоксидотетрагидро-3-тиенил]ацетамид (**9**):

Методика А. К раствору 6 ммоль *транс*-4-аминотетрагидро-3-ол-1,1-диоксида (**1**) в ацетоне добавляют эквимольное количество уксусного ангидрида. Перемешивают 1 час при 0<sup>0</sup>С, затем еще 2 часа без поддержания пониженной

температури. Добавляють 3 мл суміси насичених розчинів NaCl і NaHCO<sub>3</sub> (1:1), екстрагують 3 × 5 мл суміси хлороформ-ізопропанол (9:1), сушать над сульфатом натрію. Вихід 59,3%, т.пл. 156-158°C. ІК-спектр, см<sup>-1</sup>: 3416, 3327, 3028, 2968, 1642, 1571, 1306, 1231, 1165, 1108, 1031. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1.88 с (3H, NHC(O)CH<sub>3</sub>), 3.09 м (1H, H<sup>2b</sup>), 3.22 м (1H, H<sup>5b</sup>), 3.27-3.32 (1H, H<sup>2a</sup>), 3.44 м (1H, H<sup>5a</sup>, <sup>2</sup>J<sub>2a,2b</sub>=10.0 Гц, <sup>3</sup>J<sub>2a,3</sub>=5.0 Гц), 4.42 уш.с (1H, H<sup>3</sup>), 4.49 м (1H, H<sup>4</sup>), 8.04 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 37.00; Н 5.51; N 7.49. С<sub>6</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 37.30; Н 5.74; N 7.25.

Методика Б. К розчину 6 ммоль *транс*-4-амінотетрагідротіофен-3-ол-1,1-діоксида (**1**) в ацетонітрилі в присутстві еквівалентного кількості карбонату калію добавляють еквімолярну кількість хлористого ацетила (перемішування, кімнатна температура). Образуючийся через кілька годин осадок фільтрують. Вихід 20,3%.

**транс-4-Нітро-N-[4-гідрокси-1,1-діоксидотетрагідро-3-тієніл]бензамід (6)**. Вихід 83,4 %. Т. пл. 213-216 °С. ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 3.26-3.45 (3H, H<sup>2b</sup>, H<sup>2a</sup>, H<sup>5b</sup>), 3.53 м (1H, H<sup>5a</sup>), 4.56 м (1H, H<sup>3</sup>), 4.74 м (1H, H<sup>4</sup>), 6.00 д (1H, OH), 8.14 д (2H, H<sup>Ar</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HAr</sub>=8.5 Гц), 8.35 д (2H, H<sup>Ar</sup>), 8.92 д (1H, NH). ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 51.1 (C<sup>2</sup>), 51.2 (C<sup>5</sup>), 60.4 (C<sup>3</sup>), 68.5 (C<sup>4</sup>), 123.5 (C<sup>Ar</sup>), 129.1 (C<sup>Ar</sup>), 139.4 (C<sup>Ar</sup>), 149.2 (C<sup>Ar</sup>), 164.7 (C=O). Найдено, %: С 44.10; Н 4.31; N 9.01. С<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S. Вычислено, %: С 44.00; Н 4.03; N 9.33.

**транс-2-Фтор-N-[4-гідрокси-1,1-діоксидотетрагідро-3-тієніл]бензамід (7)**. Вихід 33,7%. Т.пл. 178-180°C. Найдено, %: С 48.06; Н 4.33; N 5.29. С<sub>11</sub>H<sub>12</sub>FNO<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 48.35; Н 4.43; N 5.13.

**транс-N-[4-Гідрокси-1,1-діоксидотетрагідро-3-тієніл]бензамід (8)**. Вихід 62,0%. Т. пл. 130-132 °С(разл). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 3.22-3.42 (1H, H<sup>2b</sup>), 3.50 м (2H, H<sup>2a</sup>, H<sup>5b</sup>), 3.65 м (1H, H<sup>5a</sup>), 4.56 м (1H, H<sup>3</sup>), 4.71 м (1H, H<sup>4</sup>), 5.95 д (1H, OH), 7.49, 7.56, 7.91 м (5H, H<sup>Ar</sup>), 8.49 д (1H, NH). Найдено, %: С 51.56; Н 5.39; N 5.27. С<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 51.75; Н 5.13; N 5.49.

**4-(Ацетиламіно)-1,1-діоксидотетрагідро-3-тієніл ацетат (15)** отримано за методикою [20]: 33 ммоль аміноспирта (**1**) кип'ятили 40 годин в уксамному ангідриді (1,3-кратний надмір) в присутстві 42 ммоль піридину. Реакційну масу упарили; масло ростирали в діетиловому ефірі; утворений осадок відфільтрували. Вихід 83,5%. Т.пл. 135-140°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1.84 с (3H, NHC(O)CH<sub>3</sub>), 2.09 с (3H, OC(O)CH<sub>3</sub>), 3.06 м (1H, H<sup>5b</sup>, H<sup>2</sup>J<sub>5a,5b</sub>=12.4 Гц), 3.35-3.45 (1H, H<sup>2b</sup>), 3.54 м (1H, H<sup>5a</sup>, <sup>3</sup>J<sub>5a,4</sub>=7.2 Гц), 3.68 м (1H, H<sup>2a</sup>, <sup>2</sup>J<sub>2a,2b</sub>=14.2 Гц, <sup>3</sup>J<sub>2a,3</sub>=5.0 Гц), 4.72 м (1H, H<sup>4</sup>), 5.43 уш.с (1H, H<sup>3</sup>), 8.24 д (1H, NH). Найдено, %: С 41.02; Н 5.35; N 5.67. С<sub>8</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>5</sub>S. Вычислено, %: С 40.84; Н 5.57; N 5.95.

**цис-4-Нітро-N-[4-гідрокси-1,1-діоксидотетрагідро-3-тієніл]бензамід (17)**. Вихід 92,2 %. Т. пл. 165-170 °С (с разл). Найдено, %: С 44.35; Н 3.91; N 9.03. С<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S. Вычислено, %: С 44.00; Н 4.03; N 9.33.

**цис-N-[4-Гідрокси-1,1-діоксидотетрагідро-3-тієніл]бензамід (18)**. Вихід 35,7%. Т. пл. 155-160°C. ІК-спектр, см<sup>-1</sup>: 3308, 3016, 1650, 1548, 1538, 1354, 1327, 1301, 1137, 1077. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 3.11 м (1H, H<sup>2b</sup>), 3.20 м (1H, H<sup>5b</sup>, H<sup>2</sup>J<sub>5a,5b</sub>=12.0 Гц, <sup>3</sup>J<sub>5 b,4</sub>=8.0 Гц), 3.62 м (1H, H<sup>2a</sup>), 3.69 м (1H, H<sup>5a</sup>), 4.54 уш.с (2H, H<sup>3</sup>, H<sup>4</sup>), 5.89 уш.с (1H, OH), 7.50, 7.56, 7.87 м (5H, H<sup>Ar</sup>), 8.64 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 51.99; Н 5.09; N 5.72. С<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 51.75; Н 5.13; N 5.49.

Гідрохлориди оксазолинов (**11-13**) отримано за загальною методикою [29] кип'ятінням амідів (**6-9**) в надмірці хлористого тионілу в течение 8 годин.

Хлористий тионил удаляли в вакууме, продукты получены с количественным выходом.

**Гидрохлорид 2-(4-нитрофенил)-3а,4,6,6а-тетрагидротиено[3,4-d][1,3]оксазол-5,5-диоксида (11).** Т.пл. 177-180 °С. ИК-спектр,  $\text{см}^{-1}$ : 3388, 1673, 1526, 1350, 1299, 1167, 1117, 717. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 3.29 м (1H,  $\text{H}^{4d}$ ), 4.42 м (2H,  $\text{H}^{4c}$ ,  $\text{H}^{6d}$ ), 3.50 м (1H,  $\text{H}^{6c}$ ,  $^2\text{J}_{6c,6d}=14.8$  Гц,  $^3\text{J}_{6c,6a}=4.8$  Гц), 4.59 м (1H,  $\text{H}^{3a}$ ), 4.73 м (1H,  $\text{H}^{6a}$ ), 8.14 д (2H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ,  $^3\text{J}_{\text{HAr}}=8.8$  Гц), 8.32 д (2H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 8.77 уш.с (1H,  $\text{NH}^+$ ). Найдено, %: С 41.76; Н 3.39; N 8.66.  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$ . Вычислено, %: С 41.45; Н 3.48; N 8.79.

**Гидрохлорид 2-(2-фторфенил)3а,4,6,6а-тетрагидротиено[3,4-d][1,3]оксазол-5,5-диоксида (12).** Т.пл. 193-195 °С. ИК-спектр,  $\text{см}^{-1}$ : 3382, 3017, 2956, 1739, 1650, 1537, 1301, 1249, 1124, 1073, 756. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 3.43 м (1H,  $\text{H}^{4d}$ ), 3.65-3.78 (2H,  $\text{H}^{4c}$ ,  $\text{H}^{6d}$ ), 3.87 м (1H,  $\text{H}^{6c}$ ,  $^2\text{J}_{6c,6d}=14.7$  Гц,  $^3\text{J}_{6c,6a}=4.5$  Гц), 5.06 м (1H,  $\text{H}^{3a}$ ), 5.90 уш.с (1H,  $\text{H}^{6a}$ ), 7.25-7.76 (4H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 8.86 д (1H,  $\text{NH}^+$ ). Найдено, %: С 45.56; Н 3.49; N 4.66.  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClFNO}_3\text{S}$ . Вычислено, %: С 45.29; Н 3.80; N 4.80.

**Гидрохлорид 2-фенил-3а,4,6,6а-тетрагидротиено[3,4-d][1,3]оксазол-5,5-диоксида (13).** Т. пл. 252-256 °С. ИК-спектр,  $\text{см}^{-1}$ : 3362, 3016, 2956, 1736, 1648, 1532, 1309, 1262, 1171, 1129, 1088, 710. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 3.30-3-60 (1H,  $\text{H}^{4d}$ ), 3.65 м (1H,  $\text{H}^{6d}$ ), 3.74 м (1H,  $\text{H}^{4c}$ ,  $^2\text{J}_{4c,4d}=13.0$  Гц), 3.88 м (1H,  $\text{H}^{6c}$ ), 5.08 м (1H,  $\text{H}^{3a}$ ), 5.85 уш.с (1H,  $\text{H}^{6a}$ ), 7.40-7.75, 8.06 м (5H,  $\text{H}^{\text{Ar}}$ ), 8.80 д (1H,  $\text{NH}^+$ ). Найдено, %: С 48.51; Н 4.11; N 4.93.  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClNO}_3\text{S}$ . Вычислено, %: С 48.26; Н 4.42; N 5.12.

**Гидрохлорид 2-метил-3а,4,6,6а-тетрагидротиено[3,4-d][1,3]оксазол-5,5-диоксида (14).** Т. пл. 153-155 °С. ИК-спектр,  $\text{см}^{-1}$ : 3336, 3019, 2968, 1670, 1587, 1528, 1333, 1183, 1150, 1055, 868. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.07 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.25 м (1H,  $\text{H}^{4d}$ ), 3.37 м (2H,  $\text{H}^{4c}$ ,  $\text{H}^{6d}$ ), 3.46 м (1H,  $\text{H}^{6c}$ ), 4.49 м (1H,  $\text{H}^{3a}$ ), 4.63 уш.с (1H,  $\text{H}^{6a}$ ), 8.61 уш.с (1H,  $\text{NH}^+$ ). Найдено, %: С 34.31; Н 4.51; N 6.83.  $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{ClNO}_3\text{S}$ . Вычислено, %: С 34.05; Н 4.76; N 6.62.

### Библиографические ссылки

1. Пат. 6476232 США, МПК C07C 319/14; C07D 217/26; C07D 263/14. 4-(2-Amino-1-hydroxyethyl)oxazoline derivate and method for producing same / T. Inaba, Y. Yamada. – № 09/983978 ; заявл. 26.10.2001 ; опубл. 25.04.2002 // РЖХим. 03.15-190.122П.
2. Tao J. Recent Advances in Developing Chemoenzymatic Processes for Active Pharmaceutical Ingredients / J. Tao, L. Zhao, N. Ran // Org. Proc. Res. Dev. – 2007. – Vol. 11, № 2. – P. 259-267.
3. 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.
4. Ito J. Synthetic utility of chiral bis(oxazolanyl)phenyl transition-metal complexes/ J. Ito, H. Nishiyama // Synlett. – 2012. – №23. – P.509-523
5. Unusual reactivity of 4-carboxyamido-2-oxazoline systems: new synthesis of optically active n-sulphonyl derivatives. / S. Cossu, G. Giacomelli, S. Conti, M. Falorni // Tetrahedron. – 1994. – Vol. 50, № 17. – P. 5083-5090.
6. Stereoselective total synthesis of (2S,3R)-3-hydroxypipicolinic acid / V. T. Pham, J.-E. Joo, Y.-S. Tian et al. // Tetrahedron: Asymmetry. – 2008. – Vol. 19, №3. – P. 318-321.
7. Пат. 6228868 США, МПК A61P 35/00; C07D 263/14; C07D 413/04. Oxazoline antiproliferative agents / S. L. Gwaltney, H.-S. Jae, D. M. Kalvin et al.– № 09/360463 ; заявл. 23.07.1999 ; опубл. 08.05.2001 // РЖХим. 02.14. – 190.100П.

8. Касьян Л. И. Оксазагетероциклы на основе аминспиртов, эпоксидов и азиридинов / Л. И. Касьян, В. А. Пальчиков, А. В. Токарь. – Д.: Изд-во ДНУ, 2012. – 644 с.
9. Ciufolini M. A. Synthetic studies on heterocyclic natural products / M. A. Ciufolini // *Il Farmaco*. – 2005. – Vol. 60, № 8. – P. 627-641.
10. 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.
11. Касьян Л. И. Пятичленные оксазагетероциклические соединения на основе эпоксидов и азиридинов / Л. И. Касьян, В. А. Пальчиков, Я. С. Бондаренко // *ЖОрХ*. – 2011. – Т. 47. – Вып. 6. – С. 791–829.
12. A facile and efficient one-pot synthesis of thiirans by the reaction of benzoxazolyl  $\beta$ -ketosulfides with  $\text{NaBH}_4/\text{NaOH}$  / N. Yamada, M. Mizuochi, M. Takeda et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – Vol. 49, № 7. – P. 1166-1168.
13. А.с. 745161 СССР, МКИ С07D 495/04, С07D 498/04, А61К 31/38, А61К 31/42. Сульфолано(3,4-d)оксазолидин-2-тион, обладающий противогрибковой активностью, и способ его получения / Т. Э. Безменова, П. Г. Дульнев, Л. Г. Малюк, Э. А. Рудзит, И. А. Куликова (СССР). – № 2706798/23–04; Заявл. 28.12.1978; Опубл. 15.10.1986, Бюл. № 38.
14. Производные сульфолана – новый класс противовоспалительных соединений / Г. А. Толстикова, Н. Н. Новицкая, Б. В. Флехтер и др. // *Хим.-фарм. журн.* – 1978. – Т. 12, № 12. – С. 33-38.
15. Пат. 69026 Україна, МПК С07С 233/00; А61К 31/16, А61Р 29/00. Ендо-3-{N-(1,1-діоксотетрагідротіофен-3-іл)карбамоіл}біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-карбонова кислота, яка виявляє анальгетичну та протисудомну дію / О. Т. Зленко, В. Й. Мамчур, Л. І. Кас'ян, В. О. Пальчиков, І. С. Пришляк, П. Г. Дульнев, І. М. Тарабара, М. І. Стефаник. – № у 2011 08703; заявл. 11.07.2011; опубл. 25.04.2012 // Бюл. №8.
16. 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 / О. Т. Зленко, В. Й. Мамчур, В. О. Пальчиков, І. С. Заровна, П. Г. Дульнев, Н. П. Шастун, А. В. Іванов. – № у 201201778; заявл. 17.02.2012; опубл. 12.11.2012 // Бюл. №21.
17. А.с. 562088 СССР, МКИ С07D 333/48, А01N 43/10. Цис-3-окси-4-ариламиносульфоланы как стимуляторы и регуляторы роста растений / П. Г. Дульнев, Т. Э. Безменова (СССР). – № 2113807/04; Заявл. 14.01.1975; Опубл. 30.05.1985, Бюл. № 20 // *РЖХим.* – 1986. – 6 О 452П.
18. Сульфолановмісні амінокислоти: синтез і біологічна дія / В. В. Суховєєв, С. А. Циганков, О. В. Швидко та ін. // *Тези доп. XIX Всеукр. конф. з орг. хімії.* – Львів. – 2001. – С. 289.
19. Schwekendiek K. Efficient Oxidative Synthesis of 2-Oxazolines / K. Schwekendiek, F. Glorius // *Synthesis*. – 2006. – № 18. – P. 2996-3002.
20. Sorenson W. R. Epoxidation of butadiene sulfone / W.R. Sorenson // *J. Org. Chem.* – 1959. – Vol. 24, № 11. – P. 1796-1798.
21. Заровная И. С. Исследование механизма аминлиза 3,4-эпоксисульфолан-1,1-диоксида / И. С. Заровная, А. В. Токарь, В. А. Пальчиков // *X Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії.: Тези доповідей.* – Дніпропетровськ, 2012. – С.14.



22. Chou T. Preparation of (phenyloxazolo)-3-sulfolene. A precursor for (phenyloxazolo)-o-quinodimethane / T. Chou, H.-C. Chen, C.-Y. Tsai // J. Org. Chem. – 1994. – Vol. 59, № 8. – P. 2241-2245.
23. Lutz R. E. Further Studies on the Stability of  $\beta$ -Hydroxyethylamines toward the Oppenauer Oxidation. Cis and trans-1-Amino-2-indanols / R. E. Lutz, R. L. Wayland // J. Am. Chem. Soc. – 1951. – Vol. 73, №4. – P. 1639–1641.
24. Synthesis and antiviral activity of a series of HIV-1 protease inhibitors with functionality tethered to the P1 or P1' phenyl design / W. J. Thompson, P. M. D. Fitzgerald, M. K. Holloway et al. // J. Med. Chem. – 1992. – Vol. 35, № 10. – P. 1685-1701.
25. Myllymäki M. J. A rapid method for the preparation of 2-substituted oxazolo[4,5-b]pyridines using microwave-assisted direct condensation reactions / M. J. Myllymäki, A. M. P. Koskinen // Tetrahedron Lett. – 2007. – Vol. 48, № 13. – P. 2295-2298.
26. 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.
27. Yang Y.-H. Selective syntheses of benzoxazoles and N-(2-hydroxyaryl) pyrrolidin-2-ones from the corresponding cyclopropyl amines with PPh<sub>3</sub>/CX<sub>4</sub> / Y.-H. Yang, M. Shi // Tetrahedron. – 2006. – Vol. 62. – P. 2420-2427.
28. Hammam A. S. Synthesis of some new ozazoloquinolines and stilbyloxazoloquinolines / A. S. Hammam, A. S. Yanni, Z. H. Khalil // J. Chem. Tech. Biotechnol. – 1982. – № 32. – C. 485-488.
29. Thermal cyclisation of  $\beta$ -hydroxyamides to oxazolines / R. Somanathan, H. R. Aguilar, I. A. Rivero, G. Aguirre et al. // J. Chem. Res. Synop. – 2001. – № 3. – P. 92.

Оксазоліни широко використовуються у якості ліків та синтонів для їх отримання; як структурні фрагменти для захисту реакційних центрів, а також у якості лігандів. Нами вперше досліджено здатність ізомерних *цис*- та *транс*-3-гідрокси-4-аміноссульфоланів до утворення оксазолінів. Оксазоліни утворюються шляхом циклізації відповідних N-ацильних похідних *транс*-3-гідрокси-4-аміноссульфолану при кип'ятінні у хлористому тіонілі; аміді *цис*-ізомерного аміноалкоголю за тих же умов проведення реакції не утворюють тотожного продукту. Отримані результати підтверджують, що оксазоліновий цикл утворюється через реалізацію внутрішньомолекулярного S<sub>N</sub>2-подібного механізму за умов використання хлористого тіонілу у якості дегідруючого реагенту; альтернативний механізм (атака гідроксильної групи по карбону амідної групи) не реалізується при застосуванні мікрохвильового опромінення реакційної маси.

*Ключові слова:* сульфолан, 4-амінотетрагідротіофен-3-ол-1,1-діоксид, аміноспирт, 1,3-оксазолін, амід.

Oxazolines are widely used as synthons for medicines and their production, as protection for structural fragments of reaction centers, as well as ligands. We for the first time examined the ability of *cis*- and *trans*-3-hydroxy-4-aminosulfolanov to form oxazolines. Oxazolines are formed by cyclization of the corresponding N-acyl derivatives of *trans*-3-hydroxy-4-aminosulfolan under reflux in thionyl chloride; amides of *cis*-isomer aminoalcohol under the same conditions of the reaction do not formed identically product. These results confirm that the oxazoline cycle formed by realization of intramolecular S<sub>N</sub>2- mechanism using thionyl chloride as dehydrating agent; alternative mechanism (the attack of the hydroxyl group on carbon of amide group) can not be realized using the microwave radiation reaction mass.

*Keywords:* sulfolane aminotetragidrotiofen-4-3-ol-1,1-dioxide, the aminoalcohol, 1,3-oxazolin, amide.

## References

1. Inaba, T., Yamada, Y. US Patent no. 6476232, 2002.
2. Tao, J., Zhao, L., Ran, N. Org. Proc. Res. Dev, 2007, no. 2, p. 259-267.

3. Lait ,S. M., Rankic, D. A., Keay, B. A. Chem. Rev., 2007, vol. 107, no. 3, p. 767-796.
4. Ito, J., Nishiyama, H. Synlett, 2012, no. 23, p. 509-523.
5. Cossu, S., Giacomelli, G., Conti, S., Falorni, M. Tetrahedron, 1994, vol. 50, no. 17, p. 5083-5090.
6. Pham, V. T., Joo, J.-E., Tian, Y.-S. et al. Tetrahedron: Asymmetry, 2008, vol. 19, no. 3, p. 318-321.
7. Gwaltney, S. L., Jae, H.-S., Calvin, D. M. et al. US Patent 6228868, 2001.
8. Kasyan, L.I., Palchikov, V.A., Tokar, A.V. Oksazageterotsiklyi na osnove aminospirtov, epoksidov i aziridinov, Dnipropetrovsk: Izd-vo DNU, 2012, 644 p.
9. Ciufolini, M. A. Il Farmaco, 2005, vol. 60, no. 8 , p. 627-641.
10. Ager, D. J., Prakash, I., Schaad, D.R. Chem. Rev, 1996, vol. 96, no. 2, p. 835-875.
11. Kasyan, L.I., Palchikov, V.A., Bondarenko, Ya.S. Russian Zhurn. Org. Khimii, 2011, vol. 47, no. 6, p. 791–829.
12. Yamada, N., Mizuochi, M., Takeda, M. et al. Tetrahedron Lett, 2008, vol. 49, no. 7, p. 1166-1168.
13. Bezmenova, T.E., Dulnev, P.G., Malyuk, L.G., Rudzit, E.A., Kulikova, I.A. USSR Patent no. 745161, 1986.
14. Tolstikov, G.A., Novitskaya, N.N., Flehter, B.V. et al. Himiko-farmatsevticheskiy zhurnal, 1978, vol. 12, no. 12, p. 33-38.
15. Zlenko, O.T., Mamchur, V.Y., Kas'yan, L.I., Palchikov, V.O., Prishlyak, I.S., Dulnev, P.G., Tarabara, I.M., Stefanik, M.I. UA Patent 69026, 2012.
16. Zlenko, O.T., Mamchur, V.Y., Palchikov, V.O., Zarovna, I.S., Dulnev, P.G., Shastun, N.P., Ivanov, A.V. UA Patent 74602, 2012
17. Dulnev, P.G., Bezmenova, T.E. USSR Patent no. 562088, 1985.
18. Suhoveev, V.V., Tsigankov, S.A., Shvidko, O.V. et al. Tezi dop. XIX Vseukr. konf. z org. khimii, Lviv, 2001, p. 289
19. Schwekendiek, K., Glorius, F. Synthesis, 2006, no. 18, p. 2996-3002.
20. Sorenson, W.R. J. Org. Chem., 1959, vol. 24, no. 11, p. 1796-1798.
21. Zarovnaya, I.S., Tokar, A.V., Palchikov, V.A. X VseukraYinska konferentsIya molodih vchenih ta studentIv z aktualnih pitan hImIYi, Tezi dopovIdey, DnIpropetrovsk, 2012, p. 14.
22. Chou, T., Chen, H.-C., Tsai, C.-Y. J. Org. Chem., 1994, vol. 59, no. 8, p. 2241-2245.
23. Lutz, R.E., Wayland, R.L. J. Am. Chem. Soc., 1951, vol. 73, no. 4, p. 1639–1641.
24. Thompson, W. J., Fitzgerald, P. M. D., Holloway, M. K. et al. J. Med. Chem., 1992, vol. 35, no. 10, p. 1685-1701.
25. Myllymäki, M. J., Koskinen, A. M. P. Tetrahedron Lett., 2007, vol.48, no. 13, p. 2295-2298.
26. Ishihara, M., Togo, H. Tetrahedron, 2007, vol.63, no. 6, p. 1474-1480.
27. Yang, Y.-H., Shi, M. Tetrahedron, 2006, vol. 62, p. 2420-2427.
28. Hammam, A.S., Yanni, A.S., Khalil, Z.H. J. Chem. Tech. Biotechnol., 1982, no. 32, p. 485-488.
29. Somanathan, R., Aguilar, H. R., Rivero, I. A., Aguirre, G. et al. J. Chem. Res. Synop., 2001, no. 3, p. 92.

*Надійшла до редколегії 14.09.13*