Vìsnik Dnìpropetrovs'kogo unìversitetu. Serìâ hìmìâ 22 (2014), 2, 39–46

Вісник Дніпропетровського університету. Серія хімія

Bulletin of Dnipropetrovsk University. Series Chemistry

p-ISSN 2306-871X, e-ISSN 2313-4984
journal homepage: http://chemistry.dnu.dp.ua

UDC 547.732.3:547.315

FEATURES OF INTERACTION ISOMERIC 4-AMINOTETRAHYDROTHIOPHEN-3-OL-1,1-DIOXIDE WITH SOME C-ELECTROPHILIC REAGENTS

Iryna S. Zarovna,[a,*] Andriy V. Tokar,[b] Vitaliy A. Palchikov[a]

[a]*Oles Honchar Dnipropetrovsk National University, 72, Gagarin Ave., Dnipropetrovsk 49010, Ukraine*
[b]*Dnipropetrovsk State Agrarian-economic University, 25, Voroshilov Str., Dnipropetrovsk 49600, Ukraine*
Received 03 July 2014; revised 28 July 2014; accepted 28 July 2014, available online 11 December2014

Abstract

Sulfolane-containing aminoalcohols have a variety biological activity, as well as high synthetic potential and the ability to use sulfolane-containing building blocks in the construction of new heterocyclic systems. Interaction of *cis*- and *trans*-4-aminotetrahydrothiophen-3-ol-1,1-dioxides with *N,N*-carbonyldiimidazole, Boc-anhydride, ethylchloroformate gives only the *bis*-derivatives, that are not capable of further cyclization to oxazolidinones. On the nitrogen atom in both isomeric aminoalcohols slightly larger charge than on the oxygen atom (calculated values of the charges within the NBO-theory) that explains the formation of the bis-derivatives in the interaction with strong C-electrophiles. Thus, using multistep procedure for the synthesis heterocyclic compounds (through the formation of urethanes, Boc-derivatives, etc.) are not effective for both isomers.

Keywords: sulfolane; 4-aminotetrahydrothiophen-3-ol-1,1-dioxide; aminoalcohol.

ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ИЗОМЕРНЫХ 4-АМИНОТЕТРАГИДРОТИОФЕН-3-ОЛ-1,1-ДИОКСИДОВ С НЕКОТОРЫМИ С-ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫМИ РЕАГЕНТАМИ

Ирина С. Заровная,[a,*] Андрей В. Токарь,[b] Виталий А. Пальчиков[a]

[a]*Днепропетровский национальный университет имени Олеся Гончара, просп. Гагарина, 72, Днепропетровск, 49010, Украина*
[b]*Днепропетровский государственный аграрно-экономический университет, ул. Ворошилова, 25, Днепропетровск, 49600, Украина*

Аннотация

Аминоспирты с сульфолановым фрагментом имеют разнообразную биологическую активность, а также высокий синтетический потенциал и возможность использования в качестве сульфолансодержащих билдинг-блоков при конструировании новых гетероциклических систем. Изомерные *цис*- и *транс*-4-аминотетрагидротиофен-3-ол-1,1-диоксиды при взаимодействии с *N,N*-карбонилдиимидазолом, Boc-ангидридом, этилхлорформатом образуют исключительно *бис*-производные, которые не способны к дальнейшей циклизации в оксазолидиноны. На атоме азота в обоих изомерных аминоспиртах несколько больший заряд, чем на атоме кислорода (величины зарядов рассчитаны в рамках NBO-теории), что объясняет образование исключительно *бис*-производных при взаимодействии с сильными С-электрофилами. Таким образом, использование для синтеза ряда гетероциклических соединений подходов, которые допускают двустадийную процедуру синтеза (через образование уретанов, Boc-производных и др.), являются неэффективными для обоих изомеров.

Ключевые слова: сульфолан; 4-аминотетрагидротиофен-3-ол-1,1-диоксид; аминоспирт.

* *Corresponding author: Tel.: +380954714728; e-mail address: zarovir@yandex.ru*
© *2014 Oles Honchar Dnipropetrovsk National University*
doi: 10.15421/081419

Vìsnik Dnìpropetrovs'kogo unìversitetu. Serìâ hìmìâ 22 (2014), 2, 39–46

ОСОБЛИВОСТІ ВЗАЄМОДІЇ ІЗОМЕРНИХ 4-АМІНОТЕТРАГІДРОТІОФЕН-3-ОЛ-1,1-ДІОКСИДІВ З ДЕЯКИМИ С-ЕЛЕКТРОФІЛЬНИМИ РЕАГЕНТАМИ

Ірина С. Заровна,[a,*] Андрій В. Токар,[b] Віталій О. Пальчиков[a]

[a]*Дніпропетровський національний університет імені Олеся Гончара, просп. Гагаріна, 72, Дніпропетровськ, 49010, Україна*
[b]*Дніпропетровський державний аграрно-економічний університет, вул. Ворошилова, 25, Дніпропетровськ, 49600, Україна*

Анотація

Аміноспирти з сульфолановим фрагментом мають різноманітну біологічну активність, а також високий синтетичний потенціал та здатність до використання як сульфоланвмісних білдінг-блоків у конструюванні нових гетероциклічних систем. Ізомерні *цис*- та *транс*-4-амінотетрагідротіофен-3-ол-1,1-діоксиди при взаємодії з *N*,*N*-карбонілдиімідазолом, Вос-ангідридом, етилхлорформатом утворюють виключно *біс*-похідні, які не здатні до подальшої циклізації в оксазолідинони. На атомі нітрогену в обох ізомерних аміноспиртах дещо більший заряд, ніж на атомі оксигену (величини зарядів розраховані в рамках NBO-теорії), що пояснює утворення виключно *біс*-похідних при взаємодії з сильними С-електрофілами. Отже, використання для синтезу ряду гетероциклічних сполук підходів, які припускають двостадійну процедуру синтезу (через утворення уретанів, Вос-похідних та ін.), є неефективним для обох ізомерів.

Ключові слова: сульфолан; 4-амінотетрагідротіофен-3-ол-1,1-диоксид; аміноспирт.

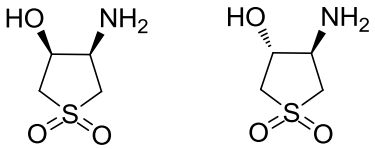
Вступ

Аміноспирти – широка група сполук, що відіграють важливу роль в синтетичній органічній хімії. Зокрема, вони відомі як «будівельні блоки», які широко використовуються для конструювання складних природних та синтетичних біологічно активних сполук [1–6]. Інтерес до хімії тіолан-1,1-диоксидів (сульфоланів) обумовлений рядом причин, серед яких промислова доступність сульфолена-3 та його аналогів, різноманітна біологічна активність аміноспиртів з сульфолановим фрагментом та їх похідних [7–10], а також високий синтетичний потенціал та здатність до використання сульфоланвмісних білдінг-блоків у конструюванні нових гетероциклічних систем [11–20]. Адже відомо, що додаткове введення фармакофорних фрагментів може позитивно вплинути на прояв біологічної активності, розширити спектр дії нових препаратів. Раніше було здійснено синтез сульфолану, анельованого тіазольним, оксазолідиновим, оксазоліновим та іншими циклами із аміноспиртів [7; 21]. З огляду на широкий спектр біологічної активності сполук з оксазолідиноновим циклом [1; 22–25], цікавим є синтез потенційно біологічно активних 1,3-оксазолідин-2-онів з сульфолановим фрагментом.

Метою роботи є експериментальне та теоретичне дослідження структури ізомерних 4-амінотетрагідротіофен-3-ол-1,1-диоксидів та їх взаємодії з деякими С-електрофілами, що може бути використано у синтезі нових потенційно біологічно активних сполук.

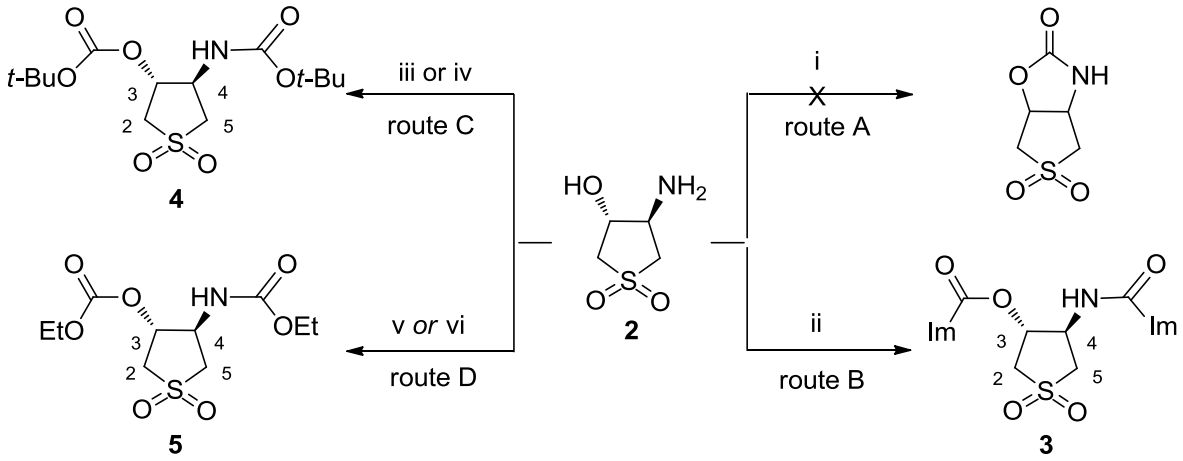
Результати та їх обговорення

Відомо ряд підходів до синтезу оксазолідинонів з аміноспиртів, причому значна їх частина передбачає взаємодію з С-електрофілами на першій стадії [1]. З метою дослідження взаємодії аміноспиртів з С-електрофілами та здатності їх до утворення циклічних сполук нами обрано незаміщені ізомерні аміноспирти з сульфолановим фрагментом – *цис*- та *транс*-4-амінотетрагідро-тіофен-3-ол-1,1-діоксиди (**1**, **2**) [26].



Взаємодія аміноспирту з сечовиною (шлях A) [27], *N*,*N*-карбонілдиімідазолом (шлях B) [28], циклізація Вос-похідних шляхом внутрішньо-молекулярного ацильного трансферу (шлях C) [29], а також взаємодія з етилхлороформатом через проміжне утворення уретанів (шлях D) [30] має призводити до утворення оксазолідинонового циклу. Нами були випробувані такі ж підходи для трансформації ізомерних *цис*- та *транс*-4-амінотетрагідротіофен-3-ол-1,1-діоксидів (**1**, **2**) (схема 1).

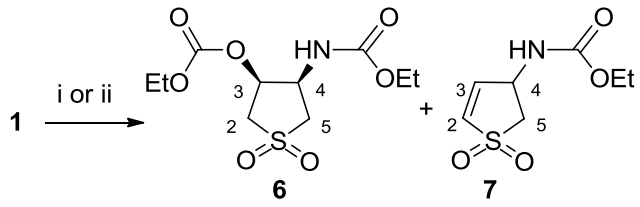
Взаємодія *транс*-аміноспирту (**2**) з сечовиною при мікрохвильовому опроміненні (шлях A) не відбувається, оскільки сечовина є слабким електрофільним реагентом, а аміно- та гідроксигрупи сполуки (**2**) мають знижену нуклеофільність через електроноакцепторний вплив сульфоксидної групи. При взаємодії *транс*-4-амінотетрагідротіофен-3-ол-1,1-діоксиду (**2**) з *N*,*N*-карбонілдиімідазолом (шлях B) та Вос-ангідридом (шлях C) в різних умовах (в тому числі при еквімольному співвідношенні реагентів) – утворюються відповідні *біс*-похідні (**3**, **4**), які не здатні до подальшої циклізації в оксазолідиноновий цикл.



i) $(NH_2)_2CO$ (1 eq.), CH_3NO_2, microwave irradiation (650 W), 15 min; ii) CDI (1 eq.), MeCN, reflux 8h;
iii) Boc_2O (1.2 eq.), CH_2Cl_2, Et_3N (1.2 eq.), r.t.; iv) Boc_2O (1 eq.), CH_2Cl_2, Et_3N (1 eq.), r.t.;
v) EtOCOCl (5eq.), K_2CO_3 (7.5 eq.), THF, reflux 12h; vi) EtOCOCl (1 eq.), NaH (1.2 eq.), THF, reflux 12h

Scheme 1. Regents and conditions
Схема 1. Реагенти та умови

В реакцію з етилхлорформатом було введено ізомерні аміноспирти (**1**, **2**) (шлях D, схема 1, 2), однак при проведенні реакції в різних умовах були отримані виключно *біс*-похідні – відповідні *цис*- та *транс*-4-[(етоксикарбоніл)-аміно]-1,1-діоксидотетрагідро-3-тієнілетил-карбонати (**5**, **6**), які не здатні до подальшої циклізації в оксазолідинони. Крім того, в обох випадках присутня домішка (вміст 15%) етил-(1,1-діоксидо-2,3-дигідро-3-тієніл)карбамату (**7**), який утворюється при відщепленні етил-карбонату.



i) EtOCOCl (5 eq.), K_2CO_3 (7.5 eq.), MeCN, r.t.;
ii) EtOCOCl (1.5 eq.), K_2CO_3 (2.5 eq.),
MeCN, reflux 25h

Scheme 2. Regents and conditions
Схема 2. Реагенти та умови

В спектрах ЯМР ^1H продуктів (**5**, **6**) є набір сигналів протонів сульфоланового циклу в області 3.08–4.38 та 3.16–5.35 м.ч. відповідно, причому для *цис*-похідного (**6**) сигнали ключових про-тонів H^3, H^4 зсунуті в слабке поле (5.35, 4.58 м.ч.) в порівнянні з продуктом (**5**) (4.38, 4.28 м.ч.). В спектрах карбонатів (**5**, **6**) також містяться сигнали протонів двох алкільних груп – при атомі оксигену і атомі нітрогену – два двопротонні квартети при 4.01, 4.07 м.ч. та 4.14, 4.24 м.ч., два трьох протонні триплети при 1.17, 1.24 м.ч. та 1.25, 1.32 м.ч. відповідно. Крім того, в спектрах обох продуктів (**5**, **6**) зафіксовані дублети в слабкому полі при 6.75 та 6.67 м.ч., які є ключовими і відповідають протонам при подвійному зв'язку ненасиченої сполуки (**7**). Для однозначного віднесення протонів H^{2a}, H^{2b}, H^{5a}, H^{5b} та протонів алкільних груп для карбонату (**6**) було застосовано двовимірні спектри COSY та HSQC.

Однозначний висновок про утворення саме *біс*-похідних (**4**, **6**) можна зробити на основі даних мас-спектрометрії – були зафіксовані піки молекулярних іонів *біс*-похідних – 374.1 $[M^*+Na^+]$ та 318.1 $[M^*+Na^+]$, 296.1 $[M^*+H^+]$ відповідно, також присутній пік 228.0 $[M^*+Na^+]$ сполуки (**7**).

Таким чином, при взаємодії ізомерних *цис*- та *транс*-4-амінотетрагідротіофен-3-ол-1,1-діоксидів (**1**, **2**) з такими С-електрофілами, як сечовина, *N*,*N*-карбонілдіімідазол, Boc-ангідрид, етилхлороформат, незалежно від жорсткості умов та надлишку реагенту, виділено виключно відповідні *біс*-похідні, хоча в літературі наведено ряд випадків, коли реакція відбувається виключно по аміногрупі або одразу з утворенням оксазолідинону [1; 28; 30]. Раніше було показано, що ацилювання аміноспиртів (**1**, **2**) хлорангідридами кислот призводить до утворення диацильних похідних; в м'яких умовах утворюється суміш *N*-та *O*-моноацильних похідних, тоді як при ацилюванні хлорангідридами заміщених бензойних кислот – утворюються *N*-моноацильні похідні [21].

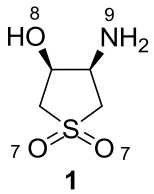
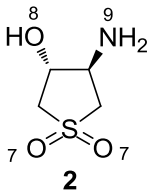
Для пояснення отриманих даних нами було проведено квантово-хімічне дослідження структури ізомерних *цис*- та *транс*-4-амінотетрагідротіофен-3-ол-1,1-діоксидів (**1**, **2**). Значення повної енергії для *цис*-аміноспирту (**1**) [розрахункове наближення BHandHLYP/6-311++G(d,p)] на 9.0 кДж/моль менше, ніж для *транс*-ізомеру (**2**), що можна пояснити наявністю внутрішньо-молекулярного водневого зв'язку (між атомом гідрогену гідрокси-групи та атомом нітрогену аміно-групи) у молекулі *цис*-аміноспирту (**1**). Крім того, слід зазначити присутність в обох молекулах додаткової взаємодії між атомом гідрогену аміногрупи та сульфоксидним фрагментом, що, ймовірно, також сприяє можливості естафетного переносу протону і збільшенню нуклеофільності гідрокси-групи через перетворення її на оксиген алкоксидного типу (*цис*-форма). Результат розрахунків величин атомних зарядів в рамках NBO-теорії, наведений у табл. 1, показує, що на атомі нітрогену в обох ізомерних аміноспиртах (**1**, **2**) створюється дещо більший заряд, ніж на атомі оксигену.

Table 1

The distribution of charges on the atoms of *cis*- and *trans*-4-aminotetrahydrothiophen-3-ol-1,1-dioxide (1, 2)

Таблиця 1

Розподіл зарядів на атомах *цис*- та *транс*-4-амінотетрагідротіофен-3-ол-1,1-діоксидів (1, 2)

Atom number	 **1**	 **2**
8	−0.748	−0.754
9	−0.892	−0.865
1	+2.120	+2.120
7	−0.984	−0.987
	−0.954	−0.951

Поряд із встановленням ключових геометричних параметрів досліджуваних систем, що відображають утворення відповідних водневих зв'язків, важливим є також топологічний аналіз розподілу електронної густини в молекулах цих структур в рамках AIM-теорії Бейдера, згідно з якою взаємодії, що характеризуються існуванням критичних точок типу (3,-1), можуть розглядатися як типові хімічні (у тому числі й водневі) зв'язки.

Розраховані в наближенні BHandHLYP/6-311^{++}G(d,p) значення електронної густини (e/Å^3) у критичних точках (3,-1), які наведені в табл. 2, добре корелюють з довжинами відповідних водневих зв'язків (Å), тоді як величини Лапласіана електронної густини (еліптичності) відповідають їх енергіям.

Таким чином, встановлено, що у випадку ізомерних *цис*- та *транс*-4-амінотетрагідротіофен-3-ол-1,1-діоксидів на атомах нітрогену та оксигену величини зарядів близькі за значеннями, тому в ряді випадків взаємодія з С-електрофільними реагентами призводить до утворення похідних по обох групах, а отже, використання для синтезу гетероциклічних сполук підходів, які припускають двостадійний механізм (через утворення уретанів, Boc-похідних та ін.), є не ефективним для обох ізомерів.

Експериментальна частина

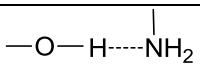
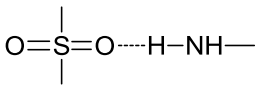
Структура синтезованих сполук підтверджена за допомогою комплексу спектральних методів. ІЧ-спектри записували в тонкій плівці на спектрометрі Bruker Tensor 27 з алмазним ART модулем. Спектри ЯМР ^{1}H вимірювали на радіоспектрометрах Varian та Bruker (робочі частоти генератора 400 та 500 МГц для ядер ^{1}H) для розчинів сполук в дейтеродиметилсульфоксиді та дейтерохлороформі із застосуванням ТМС як внутрішнього стандарту. Мас-спектри сполук зареєстровані на приборі Aligent Technologies 6120 Quadrupole LC/MS. Контроль за ходом реакцій та чистотою синтезованих сполук здійснювали методом

Table 2

Characteristics of hydrogen bonds of aminoalcohols (1, 2)

Таблиця 2

Характеристики водневих зв'язків для аміноспиртів (1, 2)

Compound	Hydrogen bonds between groups of atoms	Bond lengths, Å	Bond angles, deg	Electron density, e/Å^3	Ellipticity, ϵ
1		2.126	118.2	0.024	0.086
		2.340	133.3	0.013	0.043
2		2.345	133.5	0.013	0.043

ТШХ на пластинах «Silufol-UV-254», елюент – суміш етилацетат-гексан (1:3) або 2-пропанол; проявник – пари йоду. Елементний аналіз проводили на аналізаторі Carlo Erba.

***транс*-4-[(1*H*-Імідазол-1-ілкарбоніл)-аміно]-1,1-діоксидотетрагідро-3-тієніл-1*H*-імідазол-1-карбоксилат (3)** (за загальним методом [28]). Суміш 0.09 г (0.6 ммоль) *транс*-аміноспирту (**2**) та 0.16 г (0.6 ммоль) *N*,*N*-карбонілдиімідазолу в 15 мл ацетонітрилу кип'ятили протягом 8 годин. До реакційної маси додавали 33%-вий водний розчинлимонної 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. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.ч.: 3.22 м (1H, H^{2b}), 3.31 д (1H, H^{5b}), 3.43 д (1H, H^{2a}, *J* = 4.9 Гц), 3.46 д (1H, H^{5a}, *J* = 5.2), 3.94 м (1H, H^4), 4.03 с (1H, H^3), 4.55 с (1H, NH), 7.17 с (4H, H Imidazole), 7.97 с (2H, H Imidazole). Знайдено, %: C 42.25; H 3.92; N 20.86. $C_{12}H_{13}N_5O_5S$. Вирахувано, %: C 42.47; H 3.86; N, 20.64.

***транс*-4-[(трет-Бутоксікарбоніл)аміно]-1,1-діоксидотетрагідро-3-тієніл-*трет*-бутилкарбонат (4).** *Метод А* (за загальним методом [31]). До розчину 0.50 г (3.3 ммоль) *транс*-аміноспирту (**2**) в дихлорметані додавали 0.55 мл (1.2 екв., 3.9 ммоль) триетиламіну та 0.87 г (1.2 екв., 3.9 ммоль) Вос-ангідриду. Через тиждень осад сполуки (**4**) відфільтрували. Вихід 0.47 г (41%). *Метод Б*. До суміші 0.50 г (3.3 ммоль) *транс*-аміноспирту (**2**) в дихлорметані додавали 0.55 мл (1 екв., 3.3 ммоль) триетиламіну та 0.87 г (1 екв., 3.3 моль) Вос-ангідриду. Через добу осад сполуки (**4**) відфільтрували. Вихід 0.42 г (36%). Т. пл. 178–183°C (розкл.). ІЧ-спектр, ν, см$^{-1}$: 3375 (N–H), 1762 (C=O ефір), 1714 (C=O амід), 1518 (C–N), 1317 (SO_2), 1252 (C–O–C), 1174 (SO_2), 1079 (S=O). Мас-спектр, *m*/*z*: 374.1 [M*+Na$^+$]. ^{1}H ЯМР-спектр (400 МГц, $CDCl_3$), δ, м.ч.: 1.47 с (9H, 3 × CH_3), 1.52 с (9H, 3 × CH_3), 3.20 м (1H, H^{2b}), 3.45 м (1H, H^{5b}), 3.47 м (3H, H^{5a}), 3.49 м (1H, H^{2a}), 4.74 м (1H, H^3), 5.06 с (1H, NH), 5.28 м (1H, H^4). ^{13}C ЯМР-спектр (101 МГц, $CDCl_3$), δ, м.ч.: 27.78 ($(CH_3)_3C$–O), 28.39 ($(CH_3)_3C$-O), 49.92 (C^4), 53.34 (C^2), 57.92 (C^5), 74.07 (C^3), 84.43 ($(CH_3)_3C$–O), 152.14 (C=O). Знайдено, %: C 47.72; H 7.09; N 3.78. $C_{14}H_{25}NO_7S$. Розраховано, %: C 47.85; H 7.17; N 3.99.

***транс*-4-[(Етоксикарбоніл)аміно]-1,1-діоксидотетрагідро-3-тієнілетилкарбонат (5)**. *Метод А* (за загальним методом [32]). Суміш 0.20 г (1.3 ммоль) *транс*-аміноспирту (**2**) та 0.63 мл (5 екв., 6.5 ммоль) етилхлорформату та 1.38 г (7.5 екв., 10 ммоль) калій карбонату в 50 мл ТГФ кип'ятили протягом 12 годин. Осад неорганічних солей відфільтровували, розчинник упарювали у вакуумі. Вихід 0.18 г (48%). *Метод Б* (за загальним методом [33]). До 0.40 г (2.6 ммоль) *транс*-аміноспирту (**2**) в 50 мл сухого ТГФ додавали 0.14 г (1.2 екв., 3.2 ммоль) гідриду натрію, при перемішуванні по краплях додавали розчин 0.25 мл (1 екв., 2.6 ммоль) етилхлорформату в 10 мл ТГФ. Реакційну масу кип'ятили протягом 12 годин, додавали 30 мл води та продукт екстрагували дихлорметаном. Об'єднаний органічний шар сушили над сульфатом натрію, розчинник упарювали у вакуумі. Вихід 0.40 г (52%). Маслоподібна речовина. ^{1}H ЯМР-спектр (400 МГц, DMSO-d_6), δ, м.ч.: 1.17 т (3H, $CH_3CH_2OC(O)N$, *J* = 6.8 Гц), 1.24 т (3H, $CH_3CH_2OC(O)O$, *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, $CH_3CH_2OC(O)N$, *J* = 6.7 Гц), 4.07 д (2H, $CH_3CH_2OC(O)O$, *J* = 6.5 Гц), 4.28 м (1H, H^4), 4.38 м (1H, H^3). Знайдено, %: C 40.79; H 5.92; N 4.91. $C_{10}H_{17}NO_7S$. Розраховано, %: C 40.67; H 5.80; N 4.74.

***цис*-4-[(Етоксикарбоніл)аміно]-1,1-діоксидо-тетрагідро-3-тієнілетилкарбонат (6).** *Метод А* (за загальним методом [32]). Суміш 0.25 г (1.7 ммоль) *цис*-аміноспирту (**1**) та 0.24 мл (1.5 екв., 2.5 ммоль) етилхлорформату та 0.57 г (2.5 екв., 4.1 ммоль) калій карбонату в 50 мл ацетонітрилу кип'ятили протягом 25 годин. Осад неорганічних солей відфільтровували, розчинник упарювали у вакуумі. Вихід 0.24 г (48%). *Метод Б*. Суміш 0.20 г (1.3 ммоль) *цис*-аміноспирту (**1**) та 0.63 мл (5 екв., 6.5 ммоль) етилхлорформату та 1.38 г (7.5 екв., 10 ммоль) калій карбонату в 50 мл ацетонітрилу перемішували при кімнатній температурі. Через два дні осад неорганічних солей відфільтровували, розчинник упарювали у вакуумі. Вихід 0.20 г (52%). Т. пл. 95–97°C. ІЧ, см$^{-1}$: 3347 (N–H), 1749 (C=O ефір), 1719 (C=O амід), 1530 (C–N), 1308 (SO_2), 1247(C–O–C), 1172 (SO_2), 1095 (S=O). Мас-спектр, *m*/*z*: 318.1 [M*+Na$^+$], 296.1 [M*+H$^+$]. ^{1}H ЯМР-спектр (400 МГц, $CDCl_3$), δ, м.ч.: 1.25 т (3H, $CH_3CH_2OC(O)N$, *J* = 8.0 Гц), 1.32 т (3H, $CH_3CH_2OC(O)O$, *J* = 8.0 Гц), 3.16 дд (1H, H^{5b}, *J* = 16.9, 4.0 Гц), 3.29 дд (1H, H^{2b}, *J* = 14.7, 2.9 Гц), 3.57 дд (1H, H^{5a}, *J* = 16.9, 10.0 Гц), 3.64 м (1H, H^{2a}), 4.14 кв (2H, $CH_3CH_2OC(O)N$, *J* = 8.0 Гц), 4.24 кв (2H, $CH_3CH_2OC(O)O$, *J* = 8.0 Гц), 4.58 с (1H, H^4), 5.35 м (1H, H^3), 5.53 д (1H, NH, *J* = 6.8 Гц). ^{13}C ЯМР-спектр (101 MHz, $CDCl_3$), δ, м.ч.: 14.24 ($CH_3CH_2OC(O)O$), 14.57 ($CH_3CH_2OC(O)N$), 52.23 (C^5), 55.28 (C^2), 61.94 ($CH_3CH_2OC(O)N$), 65.34 ($CH_3CH_2OC(O)O$), 75.92 (C^3),

153.82 (N–C=O), 196.21 (O–C=O). Знайдено, %: C 40.81; H 5.94; N 4.89. $C_{10}H_{17}NO_7S$. Розраховано, %: C 40.67; H 5.80; N 4.74.

Етил-(1,1-діоксидо-2,3-дигідро-3-тієніл)-карбамат (7) (в індивідуальному стані не виділений, зафіксований як домішка в кількості 15% в продуктах (**5**; **6**)). Мас-спектр, *m*/*z*: 228.0 [M*+Na+]. ^{1}H ЯМР-спектр (400 МГц, $CDCl_3$), δ, м.ч.: 1.23–1.27 (3H, $CH_3CH_2OC(O)N$), 3.20 м (1H, H^{5b}), 3.51 м (1H, H^{5a}), 4.20–4.45 (2H, $CH_3CH_2OC(O)N$), 4.79 м (1H, H^4), 5.17 с (1H, NH), 6.67 дд (1H, H^3, *J* = 6.0, 2.9 Гц), 6.75 д (1H, H^2, *J* = 6.0 Гц). ^{13}C ЯМР-спектр (101 МГц, $CDCl_3$), δ, м.ч.: 14.60 ($CH_3CH_2OC(O)N$), 54.76 (C^5), 65.44 ($CH_3CH_2OC(O)N$), 134.84 (C^2), 138.84(C^3), 155.45 (C=O).

Библиографические ссылки

[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.

[2] 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.

[3] Касьян, Л. И. Реакции алициклических эпоксидных соединений с азотсодержащими нуклеофильными реагенттами / Л. И. Касьян, С. И. Оковитый, А. О. Касьян // Журн. орган. химии. – 2004. – Т. 40, вып. 1. – С. 11–42.

[4] 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, N 3. – P. 767–796.

[5] Bergmeier, S. C. The synthesis of vicinal amino alcohols // Tetrahedron. – 2000. – Vol. 56, N 17. – P. 2561–2576.

[6] 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, N 2. – P. 835–875.

[7] Пальчиков, В. А. Взаимодействие эпоксисульфоланов с азотсодержащими нуклеофильными реагентами. Реакционная способность и биологическая активность аминоспиртов и родственых соединеий // Вісн. Дніпропетр. ун-ту. Сер. Хім. – 2010. – Т. 18, вип. 16. – С. 63–78.

[8] Пат. 69026 Україна, МПК C07C 233/00; A61K 31/16, A61P 29/00. Ендо-3-{N-(1,1-діоксотетрагідротіофен-3-іл)карба-моіл}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. Дульнєв, І. М. Тарабара, М. І. Стефаник. – № u 201108703; заявл. 11.07.2011 ; опубл. 25.04.2012 // Бюл. №8. – 4 с.

[9] Пат. 74602 Україна, МПК C07C 233/00; A61K 31/16, A61P 29/00. N-(біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметил)-3-гідрокси-1,1-діоксотіоланіл-4-сульфоніламід, який ви-являє анальгетичну та транквілізуючу дію / О. Т. Зленко, В. Й. Мамчур, В. О. Пальчиков, І. С. Заровна, П. Г. Дульнєв, Н. П. Шастун, А. В. Іванов. – № u 201201778; заявл. 17.02.2012 ; опубл. 12.11.2012 // Бюл. №21. – 5 с.

[10] Baricordi, N. 1,4-Dithiane-2,5-diol as an efficient synthon for a straightforward synthesis of functionalized tetrahydro-thiophenes via sulfa-Michael/aldoltype reactions with electrophilic alkenes / N. Baricordi, S. Benetti, V. Bertolasi, C. De Risi, G. P. Pollini, F. Zamberlan, V. Zanirato // Tetrahedron. – 2012. – Vol. 68, N 1. – P. 208–213.

[11] 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, N 6. – P. 543–547.

[12] Пальчиков, В. А. Синтез и нейротропная активность соединений, включающих норборненовый и сульфолановый фрагменты / В. А. Пальчиков, Е. Т. Зленко, П. Г. Дульнев, А. О. Касьян, О. В. Крищик, И. С. Пришляк, И. Н. Тарабара, Л. И. Касьян // Журн. орган. и фарм. химии. – 2011. – Т. 9, вып. 4. – С. 31–37.

[13] Banert, K. Generation of highly strained 2,3-bridged 2*H*-azirines via cycloaddition reactions of 2-azidobuta-1,3-dienes and photolysis of the resulting cyclic vinyl azides / K. Banert, A. Ihle, A. Kuhtz, E. Penk, B. Saha, E.-U. Würthwein // Tetrahedron. – 2013. – Vol. 69, N 11. – P. 2501–2508.

[14] Yarmolchuk, V. S. An entry into hexahydro-2H-thieno[2,3-c]pyrrole 1,1-dioxide derivatives / V. S. Yarmolchuk, I. L. Mukan, O. O. Grygorenko, A. A. Tolmachev, S. V. Shishkina, O. V. Shishkin, I. V. Komarov // J. Org. Chem. – 2011. – Vol. 76, N 17. – P. 7010–7016.

[15] Li, D. B. Synthesis of novel azaspiro[3.4]octanes as multifunctional modules in drug discovery / D. B. Li, M. Rogers-Evans, E. M. Carreira // Org. Lett. – 2011. – Vol. 13, N 22. – P. 6134–6136.

[16] Яковлев, В. В. 3,4-Дибромсульфолан в S,N-тандемных реакциях гетероциклизации. Синтез и кристаллическая структура тетрагидротиенотиазинопуринов / В. В. Яковлев, А. А. Шкляренко // Журн. орган. химии. – 2008. – Т. 44, вып. 4. – С. 633–635.

[17] Шкляренко, А. А. Дибромсульфолан в S,N-тандемных реакциях гетероциклизации. Синтез тетрагидротиенотиазолопиримидинов / А. А. Шкляренко, В. В. Яковлев // Журн. орган. химии. – 2007. – Т. 43, вып. 4. – С. 640.

[18] Шайтанов, П. В. Синтез і структурні дослідження N-заміщених 1,7-дитіа-4-азаспіро[4,4]нонан-3-он-7,7-діоксидів / П. В. Шайтанов, С. С. Лукашов, О. В. Туров, С. М. Ярмолюк // Ukr. Bioorg. Acta. – 2007. – N 2. – С. 56–61.

[19] Шайтанов, П. В. Синтез 4-заміщених 1-арилгексагідротієно[3,4b]піперазин-2(1H)-он-6,6-діоксидів / П. В. Шайтанов, Ю. В. Безуглий, В. М. Сапелкін, С. М. Ярмолюк // Ukr. Bioorg. Acta. – 2006. – N 2. – С. 40–46.

[20] Шайтанов, П. В. Синтез і просторова будова 4-(2-фенетил)-1,7-дитіа-4-азаспіро[4,4]нонан-3-он-7,7-діоксиду / П. В. Шайтанов, Ю. В. Безуглий, В. М. Харченко, С. М. Лукашов, С. М. Ярмолюк // Ukr. Bioorg. Acta. – 2005. – N 2. – С. 39–42.

[21] Заровная, И. С. Новые оксазолины с сульфолановым фрагментом / И. С. Заровная, И. В. Садкова, И. В. Кулаков, П. Г. Дульнев, В. А. Пальчиков // Вісн. Дніпропетр. ун-ту. Сер. Хім. – 2013. – Т. 21, вип. 20. – С. 21–30.

[22] Zappia, G. Oxazolidin-2-one ring, a popular framework in synthetic organic chemistry. Part 2. Applications and modifications / G. Zappia, G. Cancelliere, E. Gacs-Baitzet // Curr. Org. Synth. – 2007. – Vol. 4, N 3. – P. 238–307.

[23] Mukhtar, T. A. Streptogramins, oxazolidinones, and other inhibitors of bacterial protein synthesis / T. A. Mukhtar, G. D. Wright // Chem. Rev. – 2005. – Vol. 105, N 2. – P. 529–542.

[24] Srivastava, B. K. Oxazolidinone antibacterials and our experience / B. K. Srivastava, R. Soni, J. Z. Pateletal. // Anti-Infect. Agents Med. Chem. – 2008. – Vol. 7, N 4. – P. 258–280.

[25] Ghosh, A. K. Syntheses of FDA approved HIV protease inhibitors / A. K. Ghosh, G. Bilcer, G. Schiltz // Synthesis. – 2001. – N 15. – P. 2203–2229.

[26] Третьяков, С. В. Оптимизированный метод получения изомерных 3-гидрокси-4-аминотиолан-1,1-диоксидов / С. В. Третьяков, И. С. Заровная, В. А Пальчиков // Тези доп. X Всеукраїнської конференції молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії – Дніпропетровськ, 2012 – С.17.

[27] Bratulescu, G. An Excellent Procedure for the Synthesis of Oxazolidin-2-ones // Synthesis. – 2007. – N 20. – P. 3111–3112.

[28] Tanis, S .P. Solvent and in situ catalyst preparation impacts upon Noyori reductions of aryl-chloromethyl ketones: application to syntheses of chiral 2-amino-1-aryl-ethanols / S. P. Tanis, B. R. Evans, J. A. Niemanetal // Tetrahedron: Asymm. – 2006. – Vol. 17, N 14. – P. 2154–2182.

[29] Benedetti, F. Facile inversion of configuration of N-Boc-*β*-aminoalcohols via S_N2 cyclization to oxazolidinones / F. Benedetti, S. Norbedo // Tetrahedron Lett. – 2000. – Vol. 41, N 51. – P. 10071–10074.

[30] Мадесклер, М. Синтез изомерных 2-оксазолидинонов из (1*R*,2*R*)- и (1*S*,2*S*)-2-амино-1-(4-нитрофенил)-1,3-пропандиолов // М. Мадесклер, В. П. Зайцев, Ю. В. Зайцева, С. Х. Шарипова // Химия гетероцикл. соед. – 2007. – N 10. – С. 1562–1570.

[31] Basel, Y. Di-tert-butyl dicarbonate and 4-(dimethyl-amino)-pyridine revisited. Their reactions with amines and alcohols / Y. Basel, A. Hassner // J. Org. Chem. – 2000. – Vol. 65, N 20. – P. 6368–6380.

[32] Génisson Y. Enantioselective access to a versatile 4-oxazolidinonecarbaldehyde and application to the synthesis of a cytotoxic jaspine B truncated analogue / Y. Génisson, L. Lamandé, Y. Salma, N. Andrieu-Abadie, C. André, M. Baltas // Tetrahedron: Asymm. – 2007. – Vol. 18, N 7. – P. 857–864.

[33] Anaya de Parrodi, C. Preparation of enantiomerically pure cis- and trans-N-(propionyl)hexahydrobenzoxazolidin-2-ones / C. Anaya de Parrodi, E. Juaristi, L. Quintero, A. Clara-Sosa // Tetrahedron: Asymm. – 1997. – Vol. 8, N 7. – P. 1075–1082.

References

[1] Kasyan, L. I., Palchikov, V. A., Tokar, A. V. Oxazaheterocycles from Amino Alcohols, Epoxides and Aziridines. Dnipropetrovsk, Ukraine: DNU, 644 p. [in Russian]

[2] Kas'yan, L. I., Pal'chikov, V. A. Cage-like amino alcohols. Synthesis, reactions, and application. Russ. J. Org. Chem., 2010, Vol. 46, no. 1, p. 1–42.

[3] Kas'yan, L. I., Okovityi, S. I., Kas'yan, A. O. Reactions of alicyclic epoxy compounds with nitrogen-containing nucleophiles. Russ. J. Org. Chem., 2004, Vol. 40, no. 1, p. 1–34.

[4] Lait, S. M., Rankic, D. A., Keay, B. A. 1,3-Aminoalcohols and their derivatives in asymmetric organic synthesis. Chem. Rev., 2007, Vol. 107, no. 3, p. 767–796.

[5] Bergmeier, S. C. The synthesis of vicinal amino alcohols. Tetrahedron, 2000, Vol. 56, no. 17, p. 2561–2576.

[6] Ager, D. J., Prakash, I., Schaad, D. R. 1,2-Amino alcohols and their heterocyclic derivatives as chiral auxiliaries in asymmetric synthesis. J. Chem. Rev., 1996, Vol. 96, no. 2, p. 835–875.

[7] Palchikov, V. A. Interaction epoxy sulfolanes with nitrogen-containing nucleophiles. Reactivity and biological activity of amino alcohols and related compounds. Visn. Dnipropetr. Univ.: Khim., 2010, Vol. 18, no. 16, p. 63–78. [in Russian]

[8] 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., Ukraine Patent No. 69026, 2012.

[9] Zlenko, O. T., Mamchur, V. Y., Palchikov, V. O., Zarovna, I. S., Dulnev, P. G., Shastun, N. P., Ivanov, A. V., Ukraine Patent No. 74602, 2012.

[10] Baricordi, N., Benetti, S., Bertolasi, V., De Risi, C., Pollini, G. P., Zamberlan, F., Zanirato, V. 1,4-Dithiane-2,5-diol as an efficient synthon for a straightforward synthesis of functionalized tetrahydrothiophenes via sulfa-Michael/-aldol-type reactions with electrophilic alkenes. Tetrahedron, 2012, Vol. 68, no. 1, p. 208–213.

[11] Zarovnaya, I. S., Zlenko, H. T., Palchikov, V. A. Synthesis and neurotropic activity of novel sulfolane-containing cage sulfonamides. Eur. Chem. Bull., 2014, Vol. 3, no. 6, p. 543–547.

[12] Palchikov, V. A., Zlenko, E. T., Dulnev, P. G., Kasyan, A. O., Krishchik, O. V., Prishlyak, I. S., Tarabara, I. N., Kasyan, L. I. Synthesis and neurotropic activity of compounds with norbornene and sulfolane fragments. Zh. Org. Farm. Khim., 2011, Vol. 9, no. 4, p. 31–37. [in Russian]

[13] Banert, K., Ihle, A., Kuhtz, A., Penk, E., Saha, B., Würthwein, E.-U. Generation of highly strained 2,3-bridged 2H-azirines via cycloaddition reactions of 2-azidobuta-1,3-dienes and photolysis of the resulting cyclic vinyl azides. Tetrahedron, 2013, Vol. 69, no 11, p. 2501–2508.

[14] Yarmolchuk, V. S., Mukan, I.L., Grygorenko,O. O., Tolmachev, A.A., Shishkina, S. V., Shishkin, O. V., Komarov, I. V. An entry into hexahydro-2H-thieno[2,3-c]pyrrole 1,1-dioxide derivatives. J. Org. Chem., 2011, Vol. 76, no. 17, p. 7010–7016.

[15] Li, D. B., Rogers-Evans, M., Carreira, E. M. Synthesis of novel azaspiro[3.4]octanes as multifunctional modules in drug discovery. Org. Lett., 2011, Vol. 13, no. 22, p. 6134–6136.

[16] Yakovlev, V. V., Shklyarenko, A. A. 3,4-Dibromsulfolane in S,N-tandem heterocyclizations. Synthesis and crystalline structure of tetrahydrothienothiazinopurines. Russ. J. Org. Chem., 2008, Vol. 44, no. 4, p. 629–631.

[17] Shklyarenko, A. A., Yakovlev, V. V. 3,4-Dibromotetrahydro-λ6-thiophene 1,1-dioxide in S,N-tandem heterocyclic-zations. Synthesis of tetrahydrothienothiazolopyrimi-dines. Russ. J. Org. Chem., 2007, Vol. 43, no. 4, p. 639–640.

[18] Shaitanov, P. V., Lukashov, S. S., Turov, O. V., Yarmoluk, S. M. Synthesis and structural study of N-substituted-1,7-dithia-4-azaspiro[4.4]nonan-3-one 7,7-dioxides. Ukr. Bioorg. Acta, 2007, no. 2, p. 56–61. [in Russian]

[19] Shaitanov, P. V., Bezugly, Yu. V., Sapelkin, V. M., Yarmoluk, S. M. Synthesis of 4-substituted 1-arylhexa-hydro-thieno[3,4-b]pyrazin-2(1H)-one 6,6-dioxides. Ukr. Bioorg. Acta, 2006, no. 2, p. 40–46. [in Russian]

[20] Shaitanov, P. V., Bezugly, Yu. V., Charchenko, V. M., Lukashov, S. M., Yarmoluk, S. M. Synthesis and structural characteristics of 4-(2-phenylethyl)-1,7-dithia-4-azaspiro-[4.4]nonan-3-one 7,7-dioxide. Ukr. Bioorg. Acta, 2005, no. 2, p. 39–42. [in Russian]

[21] Zarovnaya, I. S., Sadkova, I. V., Kulakov, I. V., Dulnev, P. G., Palchkov, V. A. New oxazolines with sulfolane frame. Visn. Dnipropetr. Univ.: Khim., 2013, Vol. 21, no. 20, p. 21–30. [in Russian]

[22] Zappia, G., Cancelliere, G., Gacs-Baitzet, E. Oxazolidin-2-one ring, a popular framework in synthetic organic chemistry Part 2. Applications and Modifications. Curr. Org. Synth., 2007, Vol. 4, no. 3, p. 238–307.

[23] Mukhtar, T. A., Wright, G. D. Streptogramins, oxazolidinones, and other inhibitors of bacterial protein synthesis. Chem. Rev., 2005, Vol. 105, no. 2, p. 529–542.

[24] Srivastava, B. K., Soni, R., Pateletal, J. Z. Oxazolidinone

antibacterials and our experience. Anti-Infect. Agents Med. Chem., 2008, Vol. 7, no. 4, p. 258–280.

[25] Ghosh, A. K., Bilcer, G., Schiltz, G. Syntheses of FDA approved HIV protease inhibitors. synthesis, 2001, no. 15, p. 2203–2229.

[26] Zarovnaya, I. S., Tokar, A. V., Palchikov, V. A. Optimized method for obtaining isomeric 3-hydroxy-4-aminothiolan 1,1-dioxides. X Vseukrayinska konferentsiya molodih vchenih ta studentiv z aktualnih pitan himiyi, Tezi dopovidey, Dnipropetrovsk, 2012, p.14. [in Russian]

[27] Bratulescu, G. An Excellent Procedure for the Synthesis of Oxazolidin-2-ones. Synthesis., 2007, no. 20, p. 3111–3112.

[28] Tanis, S. P., Evans, B. R., Niemanetal, J. A. Solvent and in situ catalyst preparation impacts upon Noyori reductions of aryl-chloromethyl ketones: application to syntheses of chiral 2-amino-1-aryl-ethanols. Tetrahedron: Asymm., 2006, Vol. 17, no. 14, p. 2154–2182.

[29] Benedetti, F., Norbedo, S. Facile inversion of configuration of N-Boc-β-aminoalcohols via S_N2 cyclization to oxazolidinones. Tetrahedron Lett., 2000, Vol. 41, no. 51, p. 10071–10074.

[30] Madeskler, M., Zajcev, V. P., Zajceva, Yu. V., Sharipova, S. H. Synthesis of isomeric 2-oxazolidinones from (1R,2R)-and (1S,2S)-2-amino-1-(4-nitrophenyl)-1,3-propanediols. Chem. Heterocycl. Comp., 2007, no. 10, p. 1325–1332.

[31] Basel, Y., Hassner, A. Di-tert-butyl dicarbonate and 4-(dimethylamino)pyridine revisited. Their reactions with amines and alcohols. J. Org. Chem., 2000, Vol. 65, no. 20, p. 6368–6380.

[32] Génisson, Y., Lamandé, L., Salma, Y., Andrieu-Abadie, N., André, C., Baltas, M. Enantioselective access to a versatile 4-oxazolidinonecarbaldehyde and application to the synthesis of a cytotoxic jaspine B truncated analogue. Tetrahedron: Asymm., 2007, Vol. 18, no. 7, p. 857–864.

[33] Anaya de Parrodi, C., Juaristi, E., Quintero, L., Clara-Sosa, A. Preparation of enantiomerically pure cis- and trans-N-(propionyl)hexahydrobenzoxazolidin-2-ones. Tetrahedron: Asymm., 1997, Vol. 8, no. 7, p. 1075–1082.