

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА



Хімічний факультет
Кафедра органічної хімії

Кваліфікаційна робота
Бабій Марини Володимирівни

**Гетероконденсовані ε -сультами: синтез та модифікації
похідних 1,2-тіазепін-1,1-діоксидів**

на здобуття освітнього ступеня «магістр»
спеціальність 102 «Хімія»
спеціалізація «Органічна хімія»
галузь знань 10 «Природничі науки»

Науковий керівник:

Воловенко Юліан Михайлович, проф., д.х.н.

Допустити до захисту:

“___” _____ 2021 р.

зав. кафедри орг. хімії

д.х.н., професор Хиля В.П.

ЗМІСТ

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	3
1. ВСТУП	4
2. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД	7
2.1. Загальні методи синтезу семиланкових сультамів	7
2.1.1. Синтез семиланкових сультамів на основі реакції алкілювання	7
2.1.2. Синтез семиланкових сультамів з використанням реакції метатезису алкенів	8
2.1.3. Синтез сультамів амінуванням кратних зв'язків	10
2.1.4. Синтез сультамів на основі реакції Хека	11
2.1.5. Синтез сультамів через реакцію SNAg	11
2.1.6. Синтез сультамів через утворення аддукту Вілсмаєра Хаака	13
2.1.7. Синтез сультамів з використанням каталізу паладієм	14
2.1.8. Синтез сультамів на основі реакції сульфа-Дікмана	14
2.2. Синтез 1,2-тіазепін-6-он-1,1-діоксидів	18
3. ОБГОВОРЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДАНИХ	22
3.1. Синтез гетероконденсованих 1,2-тіазепін-1,1-діоксидів	22
3.2. Вивчення хімічних властивостей отриманих речовин	31
3.2.1. Отримання трициклічних сультамних систем	31
3.2.2. Відновлення 8-бензил-8,9-дигідропіrido [2,3-d][1,2] тіазепін-5 (6H) -он 7,7-диоксиду	32
ВИСНОВКИ	33
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	34
ДОДАТКИ	38

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

д	дублет
ДМСО	диметилсульфоксид
ДМСО-D ₆	дейтерований диметилсульфоксид
ІЧ	інфрачервоний
кв	квартет
КССВ	константа спін-спінової взаємодії
м	мультиплет
МС (ХІ)	мас-спектрометрія (хімічна іонізація)
м.ч.	мільйонна частка
розч.	розчинник
с	синглет
т	триплет
ТМС	тетраметилсилан
T. топл.; T _{топл}	температура топлення
уш. с	уширений синглет
ЯМР	ядерний магнітний резонанс
<i>J</i>	константа спін-спінової взаємодії, Гц
δ	хімічний зсув, м.ч. (ЯМР-спектроскопія)
$\bar{\nu}$	частота, см ⁻¹ (ІЧ-спектроскопія)
Alk	алкіл
PMB	4-метоксібензил
TEA	триетиламін
MTBE	метилтретбутиловий етер
DCM	дихлорметан

1. ВСТУП

Сульфаміди супроводжували наше життя з першої половини XX століття як біологічно активні сполуки. Сульфаміди мають міцний зв'язок NSO₂, які є біоізостерними аналогами амідної групи, достатньо стійким до гідролізу в ферментних середовищах і рН-залежні середовища. (Рис. 1) Крім того, електронна структура робить їх видатними структурними одиницями з точки зору набору фізико-хімічних параметрів, включаючи рKa, LogP, електронні ефекти, які є ключовими факторами у розробці лікарських засобів [1]. Хімія сультамів спирається на історичний успіх сульфамідних похідних.

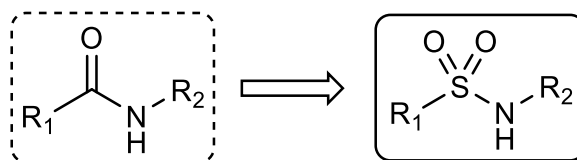


Рис.1. Біоізостерна заміна амідної функціональної групи на сульфонамідну

Сультами, будучи циклічними аналогами сульфамідів, зберігають усі позитивні риси останніх, щоб стати пейзажем можливостей структурного різноманіття. Це дозволяє нам попередньо організувати в просторі навколо сультамових каркасів цікаві структурні фрагменти, такі як арил, гетарил, sp³-збагачені та хіральні фрагменти, тощо. Серед лікарських препаратів з фрагментом сультаму варто виділити: оксиками – великий клас нестероїдних протизапальних препаратів (NNRTIs) [2], тіазидні діуретики [3], протиепілептичний препарат Сультіам [4], протиглаукомний засіб Бринзоламід [5] Більше того, сультами широко використовуються як хіральні допоміжні речовини в асиметричному синтезі [6], агрохімікатах [7], та люмінесцентних органічних матеріалах [8].

Прикладами біологічно активних семичленних сультамів можуть виступати: Тіанептин (сполука **1**) – антидепресант із новим нейрохімічних

профілем, який приймають пацієнтів з великою депресією, депресивним біполярним розладом, дистимією або розладом адаптації [9] (рис. 2).

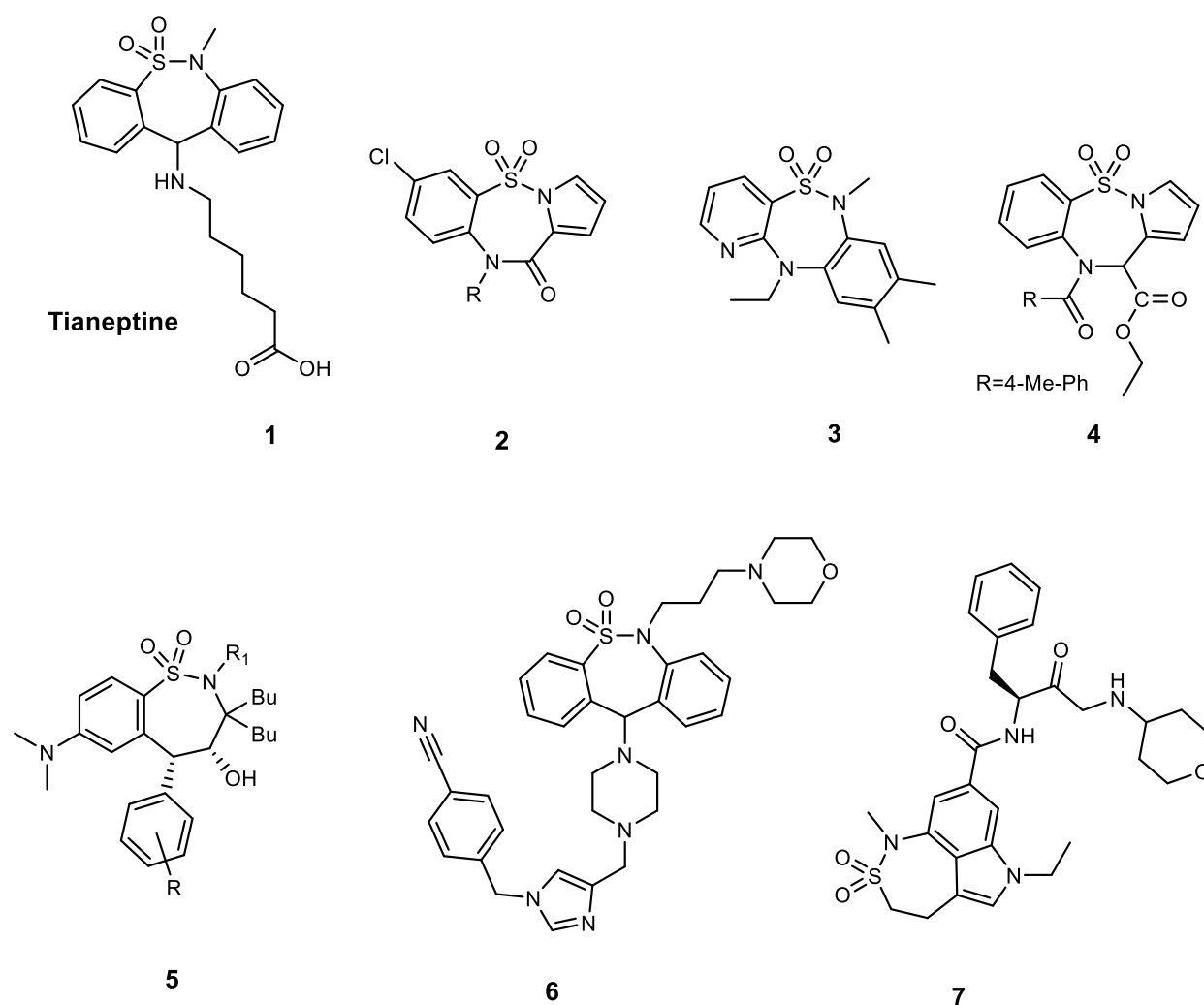


Рис. 2. Біологічно активні сультами

Сполуки типу **2**, **3** виявляють потужну та специфічну активність проти ВІЛ-1 [10]. А саме являються новим класом ненуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (NNRTI). А сполуки типу **4** має антипроліферативну активність на клітинні лінії лейкемії [11].

У 2003 році була синтезована серія сполук 5-арил-3,3-дибутил-7-(диметиламіно)-1,2-бензотіазепін-4-ол 1,1-діоксидів (**5**), яка інгібує апікальний натрій-залежний транспортер жовчних кислот (ASBT) для потенційного лікування гіперліпідемії. Варто відзначити, що вторинні сульфаніламідни є

найефективнішими сполуками з цієї серії, оскільки їх активність була в 20-50 разів більшою [12].

Також було розроблено та синтезовано нову серію інгібіторів фарнезилтрансферази (FTase), що містять трициклічний фрагмент диоксодибензотіазепіну. Серед них диоксодибензотіазепін **6** виявляв високу інгібуючу активність FTase ($IC_{50} = 17,3$ нМ) та антипроліферативні властивості [13].

Сультам **7** є першим прикладом сполуки, що демонструє, що інгібітор трициклічної β -секретази (BACE-1) без міметичного стану переходу гідроксиетиламіну та з меншою кількістю донорів та акцепторів водневих зв'язків може досягти чудової ефективності в клітинних аналізах (BACE-1 $IC_{50} = 13$ нМ; A β 40 $IC_{50} = 48$ нМ) [14].

Отже, багато біологічно активних сполук містять сультамний фрагмент. Окрім цього заміна бензольного кільця на гетероароматичний фрагмент може позитивно вплинути на фармакологічну активність досліджуваних об'єктів. Гетероконденсовані 1,2-тіазепін-1,1-діоксиди – перспективний клас сполук для органічного синтезу. Поліфункціональний характер цих сполук дозволяє цілеспрямовано їх модифікувати з метою створення фармацевтичних препаратів різного спектру дії.

Тому ми поставили собі за мету:

- розробити метод синтезу гетероконденсованих 1,2-тіазепін-1,1-діоксидів;
- дослідити їх хімічні властивості в реакціях з нуклеофільними та електрофільними реагентами;
- створити бібліотеку функціоналізованих похідних сультамів.

2. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

Так як сультами являються перспективними сполуками для розробки лікарських засобів, то на даний час розроблені певні підходи до синтезу семи ланкових сультамів. Окрім стандартної реакції алкілування, застосовують і більш складні підходи до циклізації вихідних речовин в відповідні сультами, такі як каталіз комбінаціями солей благородних металів. Саме за методом синтезу було класифіковано опрацьований матеріал по даній темі.

2.1. Загальні методи синтезу сультамів

2.1.1. Синтез семиланкових сультамів на основі реакції алкілування

Реакції циклізації ω -галогеналкансульфонамідів використовуються для отримання сультамів досить давно. У найпростішому варіанті з ω -галогеналкансульфохлоридів обробкою аміаком або первинними амінами отримують ω -галогеналкансульфонаміди **2.1**, подальша циклізація яких може протікати під дією сильних основ у системах NaOH-Et₃N-EtOH, K₂CO₃-NaI-DMF, EtONa-EtOH або NaNH-THF [15–22]. Виходи сультамів **2.2** зазвичай перевищують 60% (Схема 2.1).

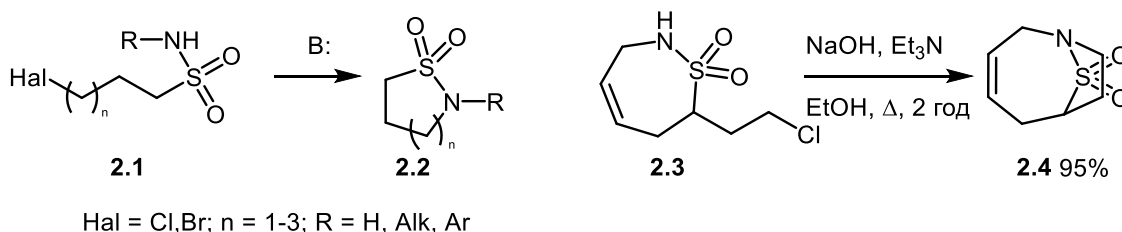


Схема 2.1. Синтез сультамів на основі реакції алкілування

Використання вихідних сполук більш складної структури дозволяє отримувати менш тривіальні продукти. Так, при внутрішньомолекулярному алкілюванні сультата **2.3** з дуже хорошим виходом утворюється містковий біциклічний продукт **2.4** [24]. Це перша згадка в літературі біциклічного сультата з сульфонільною групою в містку найменшої довжини.

Хенсон та його колеги [25] розробили стратегію синтезу сультамів, яка дає змогу синтезувати велику кількість структурно різноманітних сультамів. Науковці дану стратегію представили під назвою «Click, Click, Cyclize». Дана стратегія передбачає збірку відповідних сульфаниламідних фрагментів **2.5**, **2.6** доволі простими методами, такими як отримання сульфаміду з сульфохлориду, N-алкілювання сульфаміду, та інші. Циклізація проходила внутрішньомолекулярно, з використанням CuI та під дією мікрохвильового випромінювання, що дало помірні виходи цільових семичленних азасультамів **2.7**, **2.8**. (схема 2.2).

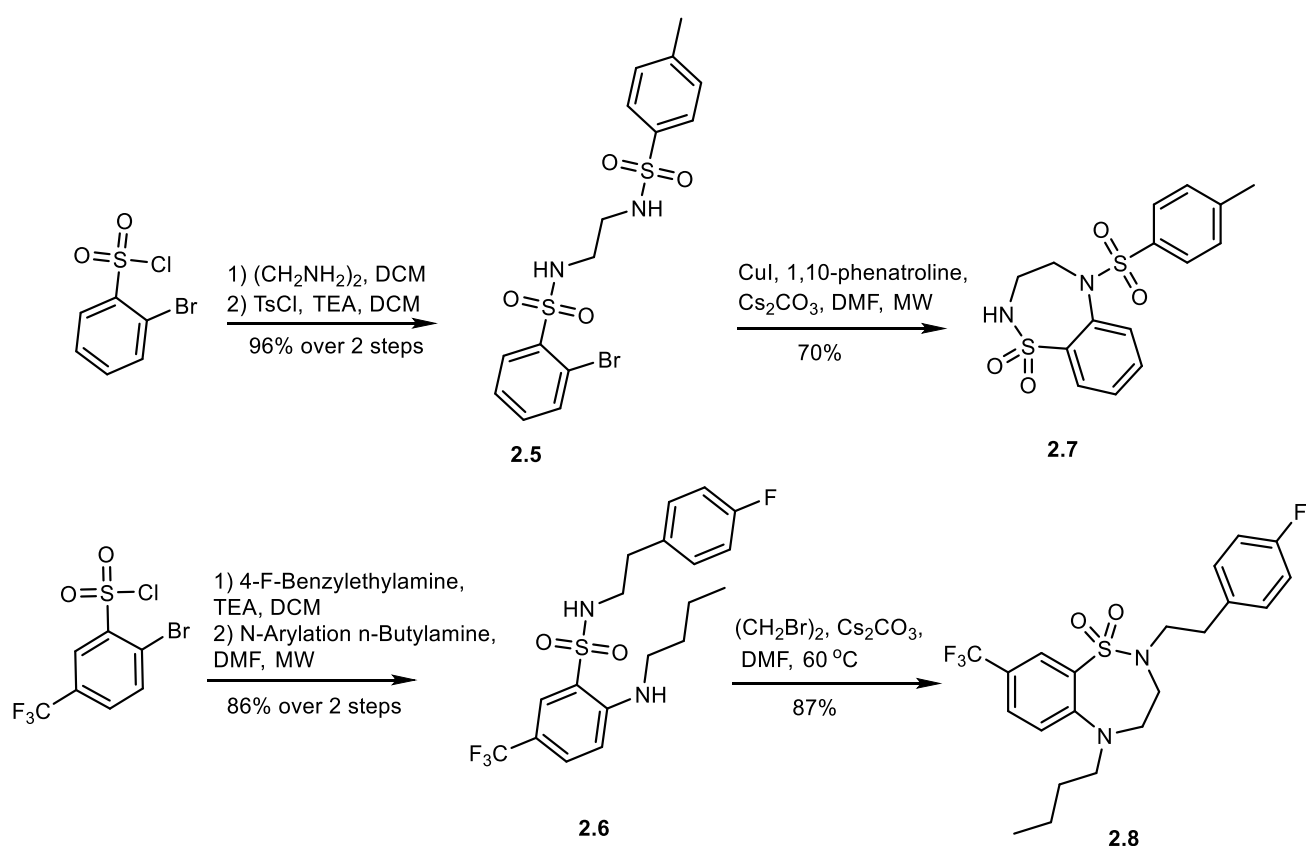


Схема 2.2. Синтез бензосультамів за стратегією “Click, Click, Cyclize”

2.1.2 Синтез семиланкових сультамів з використанням реакції метатезису алкенів

Розробка нових ефективних каталізаторів метатезису алкенів дозволила значно розширити межі застосування даного методу. Так, на сьогоднішній день комерційно доступними є каталізатори Граббса першого і другого покоління, типові приклади яких наведені нижче. Каталізатор *Grubbs I* (**2.9**) є

найпоширенішим, проте його каталітична активність часто недостатня, і доводиться використовувати більш коштовні, але більш активні аналоги типу *Grubbs II* (2.10) (Схема 2.3).

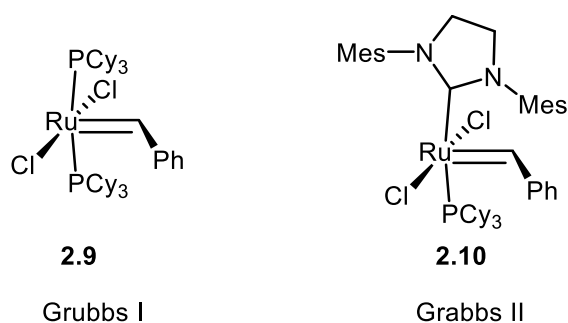


Схема 2.3. Формули каталізаторів Грарба

У внутрішньо-молекулярному варіанті реакції метатезису з замиканням циклу (Ring Closing Metathesis, RCM) процес часто відбувається однозначно і дозволяє отримувати вкрай різноманітні циклічні системи. Тому не дивно, що реакція метатезису знайшла широке застосування і в синтезі сультамів.

Наприклад, таким способом отримано сультами **2.13** з анельованим β -лактамним кільцем [26, 27]. Інтерес до даного класу сполук, як аналогам та цефалоспоринів, пояснюється їх потенційною антимікробною активністю. В якості вихідних сполук були використані 4-вінілазетидин-2-они **2.11** і ненасичені сульфохлориди. При кип'ятінні в CH_2Cl_2 в присутності каталізатора *Grubbs II* сполуки **2.12** ($n = 1-3$) вступають в реакцію RCM з утворенням сультамів **2.13** (Схема 2.4).

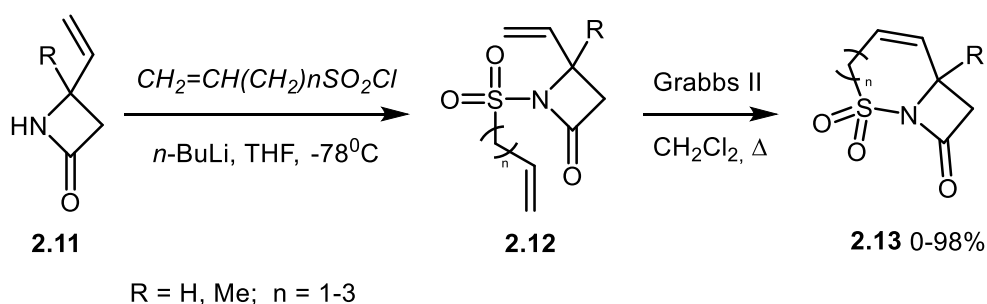


Схема 2.4. Синтез біциклічних сультамів конденсованих з β -лактамом за допомогою реакції метатезису

Окрім цього за реакцією метатезису (Ring Closing Metathesis, RCM), синтезують енантіочисті біциклічні сультами [28]. 4-цис-(2-пропеніл)-L-пролін-бензиловий ефір **2.14** сульфонулювали бут-3-ен-1-сульфонілхлоридом, з отриманням **2.15** з задовільним виходом. Обробка **2.15** каталізатором Граббса **2.10** першого покоління замикає кільце, щоб отримати біциклічний сульфонамід **2.16** із виходом 22% (схема 2.5).

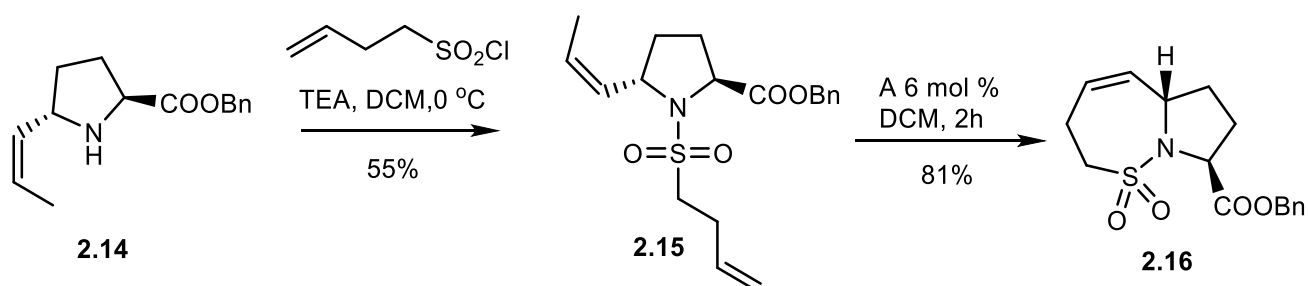


Схема 2.5. Синтез біциклічних енантіочистих і функціоналізованих сульфамідів за допомогою реакції метатезису

2.1.3. Синтез сульфамідів амінуванням кратних зв'язків

Че та його співробітники розробили серію бензосульфамідів, утворені циклоізомеризацією кінцевих алкенів за допомогою каталізатора $\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{OTf}$ [29]. Циклізація сполук **2.17**, проведена з використанням AgOTf , $\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{Cl}$ та $\text{AuCl} / \text{AgOTf}$, не змогла дати бажані циклічні продукти **2.18** з хорошими виходами. Однак коли ті самі реакції проводились із використанням комбінації 5 мольних% $\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{Cl}$ та AgOTf як каталізатора в толуолі, бажані продукти утворювались із майже кількісними виходами. Вони також застосовували мікрохвильове нагрівання для завершення реакції за набагато коротший час (схема 2.6).

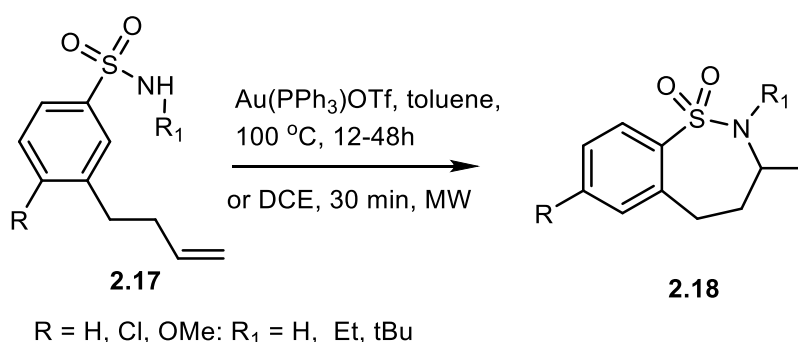


Схема 2.6. Синтез бензосультамів методом каталізованого внутрішньомолекулярного гідроамінування з $\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{OTf}$

2.1.4. Синтез сультамів на основі реакції Хека

Хенсон та його колеги розкрили внутрішньомолекулярну циклізацію типу Хека для синтезу різноманітних у скелеті бензоконденсованих сультамів з *o*-бромбензолсульфонілхлориду (доступної вихідної речовини) **2.19** (схема 2.7). Циклізація проходить за допомогою каталізатору $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, за допомогою мікрохвильового випромінювання з отриманням сультаму **2.21**. Дана схема дає можливість отримати бензоконденсовані сультами у декілька стадій з помірними виходами. Але варто відмітити використання дороговартісного каталізатора.

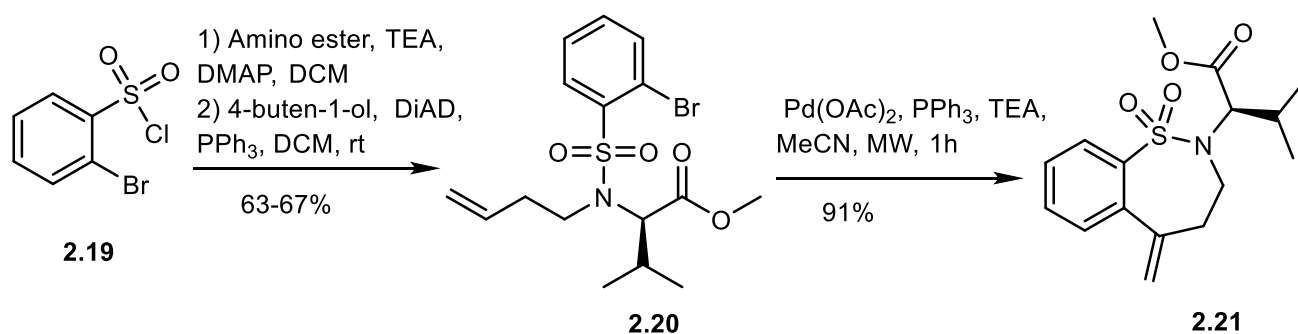


Схема 2.7. Синтез бензосультамів за допомогою внутрішньомолекулярної реакції Хека

2.1.5. Синтез сультамів через реакцію $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$

Молекули з хіральністю були і будуть актуальними. Тому Хенсон та його колеги досліджували синтез хіральных бензотіаоксазепін-1,1-діоксидів, що містять вторинний сульфаниламід в енантімерно чистій формі, за допомогою внутрішньомолекулярного шляху *O*-арилування $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ [30]. β -гідрокси α -фторбензолсульфонаміди **2.24** з чудовими виходами завдяки перемішуванню 1,2-аміноспиртів **2.22** в двофазній системі $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{H}_2\text{O}$ у присутності NaHCO_3 . Після цього ці продукти піддавали мікрохвильовому опроміненню при $140\text{ }^\circ\text{C}$ протягом 30 хв у DMF у присутності Cs_2CO_3 , отримуючи різноманітні хіральні бензотіаоксазепін-1,1-діоксиди **2.25** з чудовими виходами (схема 2.8).

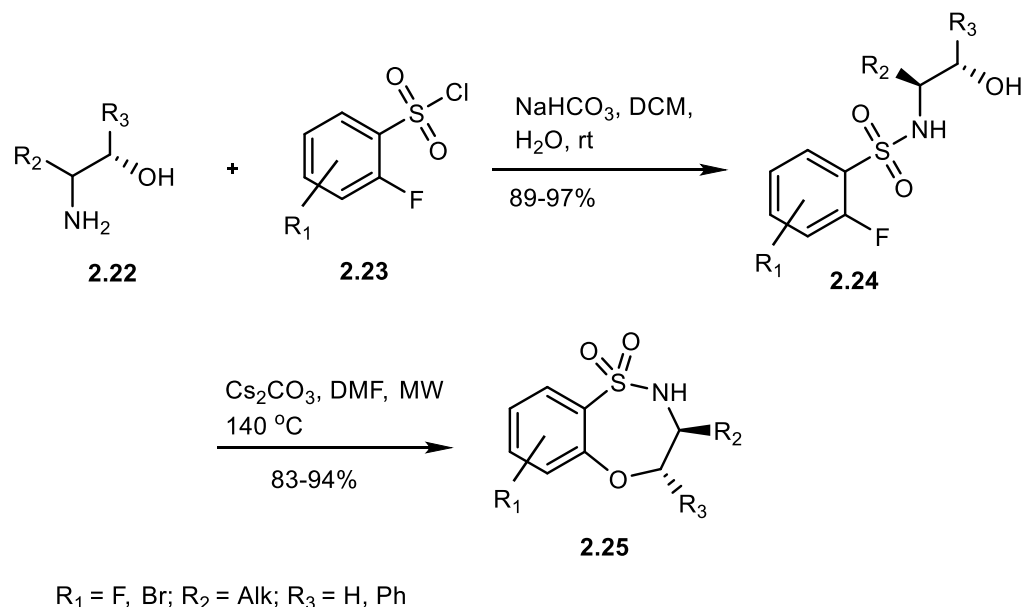


Схема 2.8. Схема синтезу бензотіаоксазепін-1,1-діоксидів

Одночасно був описаний [31] інший альтернативний шлях синтезу бензотіаоксазепін-1,10-діоксидів, де на першій стадії відбувається розкриття кільця епоксидну за допомогою мікрохвильового випромінювання **2.26** з подальшою внутрішньомолекулярною циклізацією S_NAr, або внутрішньомолекулярною окса-Міхаель циклізацією дають сультами типу **2.27**(схема 2.9).

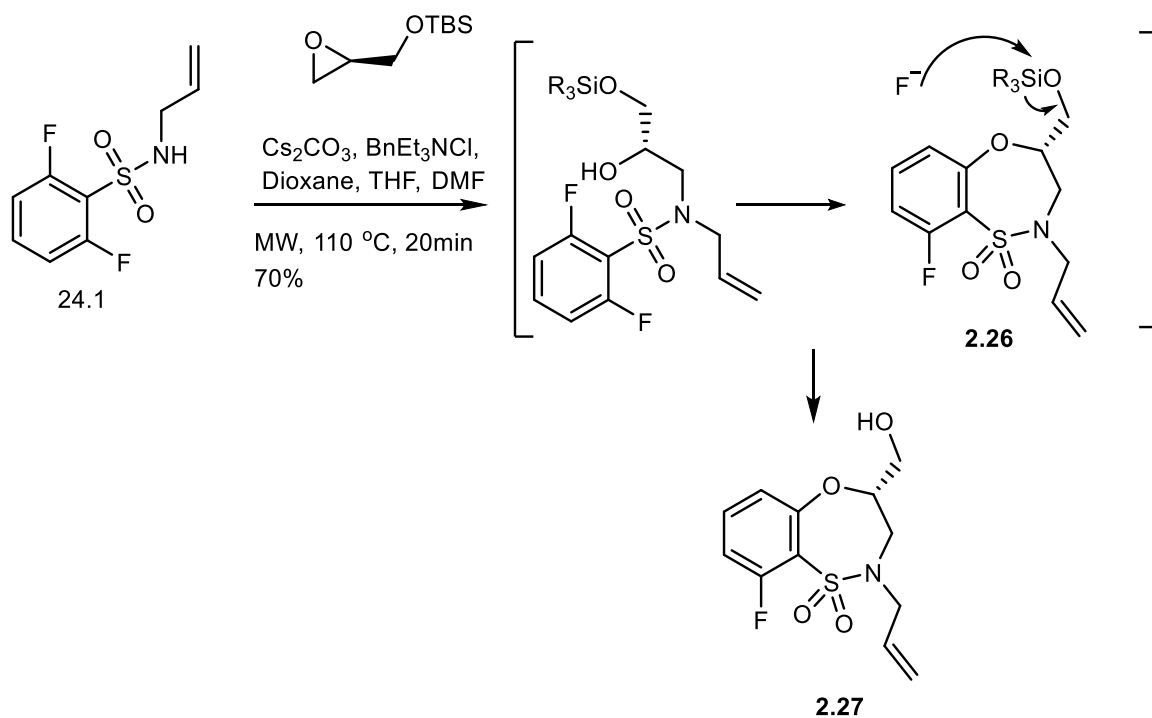


Схема 2.9. Альтернативний шлях синтезу бензотіаоксазепіну-1,10-діоксидів

2.1.6. Синтез сультамів через утворення аддукту Вілсмаєра Хаака

Демонт та його співробітники повідомили про трициклічну сультамну кільцеву систему **2.31** для стабільних, потужних та біодоступних інгібіторів β -секретази 1 (BACE-1). [32] Синтез цієї кільцевої системи **2.31** використовував високопродуктивну (93%) внутрішньомолекулярну конденсацію ефіре α -сульфаніlamіду (**2.29**) до аддукту Вілсмаєра Хаака (**2.30**), який піддавали декарбоксілюванню та подальшому гідруванню з отриманням **2.31** (схема 2.10).

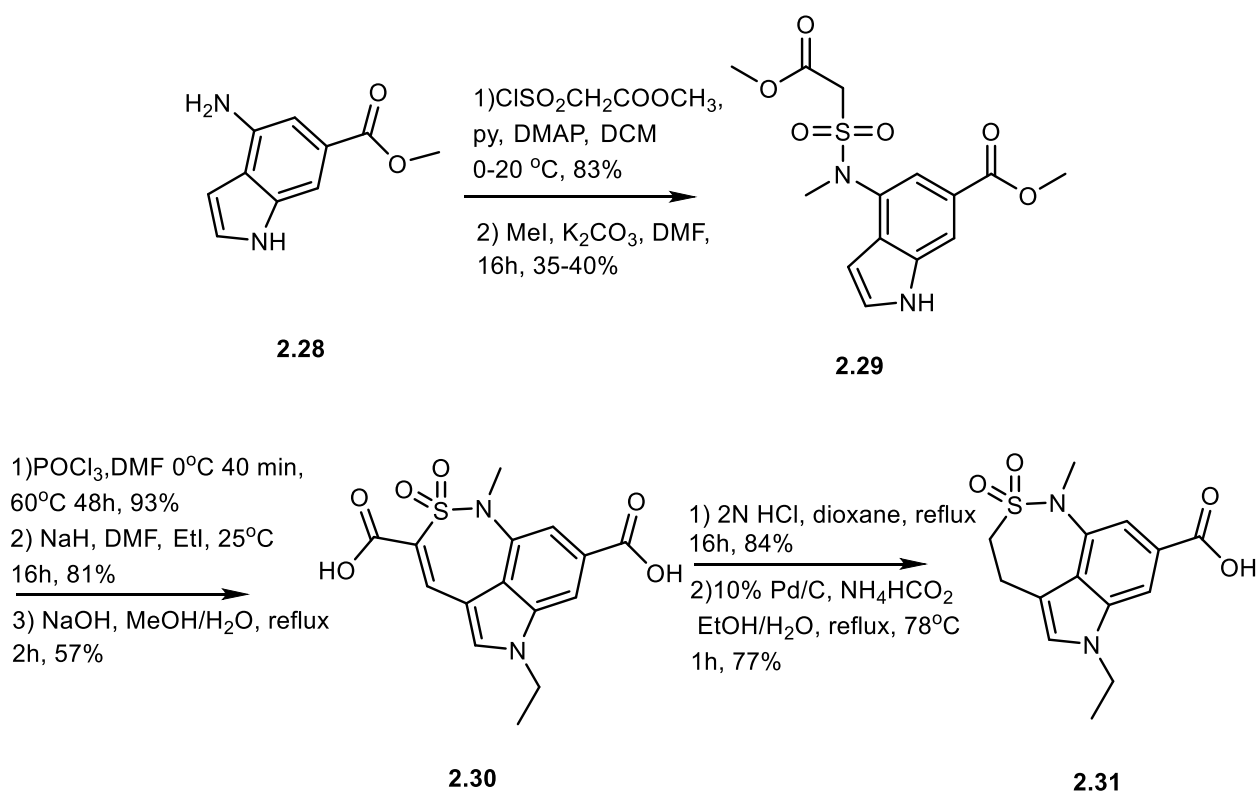


Схема 2.10. Синтез трициклічних сультамів за допомогою аддукту Вілсмаєра-Хаака

2.1.7. Синтез сультамів з використанням каталізу паладієм

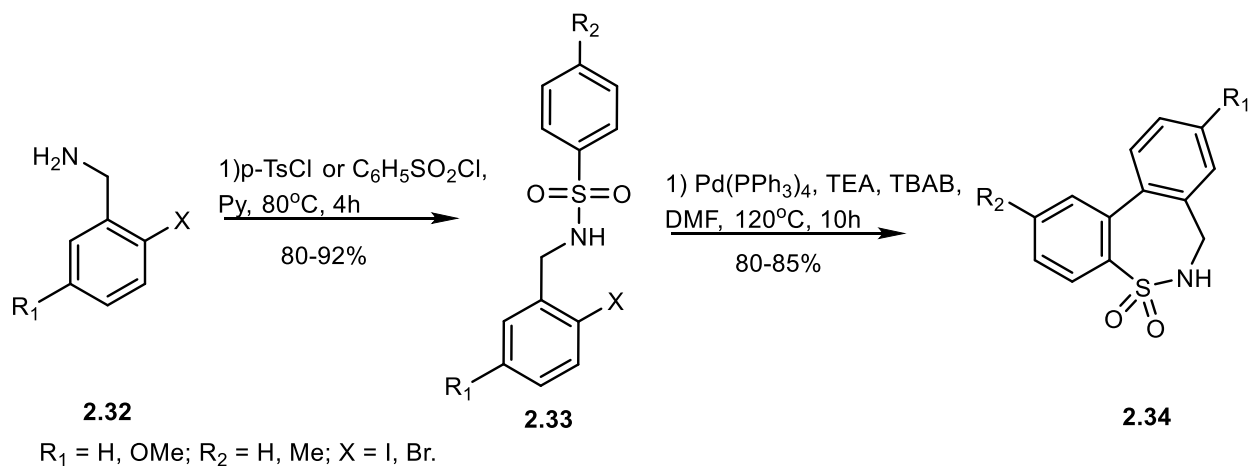


Схема 2.11. Синтез трициклічних сультамів методом каталізованої паладієм внутрішньомолекулярної циклізації

Окрім біциклічних сполук було синтезовано серію трициклічних сультамів за участі каталізатора Pd(PPh₃)₄, внутрішньомолекулярною циклізацією.[33] Потрібні вихідні речовини **2.33** для синтезу трициклічних сультамів **2.34** були отримані з хорошими виходами нагріванням 2-галоген-4-заміщених бензиламінів **2.32** з пара толуолсульфонілхлоридом або бензолсульфонілхлоридом у піридині при 80 °C протягом 4 год. Заміщені бензиламіни **2.32**, у свою чергу, отримували з гарним виходом з відповідних бензилбромідів, перемішуючи з водним аміаком у етанолі при кімнатній температурі протягом 4 годин. Внутрішньомолекулярну циклізацію субстратів **2.33** проводили у присутності Pd(PPh₃)₄ у безводному ДМФА та тетрабутиламмоній броміду (ТВАВ) як добавку з органічною основою протягом 120 годин в інертній атмосфері, щоб отримати трициклічні сультами **2.34**, де вихід складав 80-85% (схема 2.11).

2.1.8. Синтез сультамів на основі реакції сульфа-Дікмана

Зовсім недавно було розроблено синтез семичленних сультамів, що містять 1,2,4-тіадіазепіновий каркас, реакція проходить через внутрішньомолекулярну циклізацію, викликану карбаніонами, що називається конденсацією типу сульфа-Дікмана.

Був вперше застосований сульфонамід **2.36** як будівельний матеріал у синтезі сультамів. Сульфонамід **2.36** синтезували в дві стадії, починаючи з комерційно доступного метансульфонілхлориду та метиламіну з подальшою обробкою параформальдегідом та триметилсилілхлоридом. Найпростіший спосіб модифікувати 1H-піроли - це N-алкілювання. Необхідні ациклічні попередники **2.37a – c** для синтезу 1,2,4-тіадіазепінів **2.38a – c** були синтезовані алкілюванням 1H-пірол-2-карбоксилатів **2.35a-c** сульфаніламідом **2.36** (схема **2.12**). Для цієї реакції використовували різні основи та розчинники.

Реакція **1a** з NaH у ТГФ дала **2.37a** з низькою конверсією та виходом (30%). Реакція **1a** з NaH у DMF дала кращий вихід (72%). Реакція **2.35b** з NaH у ТГФ дала нероздільну суміш продуктів N- та C-алкілювання. Подібний результат був досягнутий з n-бутиллітієм у ТГФ. Дивно, але реакція **2.35b** з 1 еквівалентом NaH у ДМФА дала суміш **2.35b**, **2.37b** та **2.38b**, оскільки частина основи використовувалася для циклізації. У той же час реакція **2.35b** з 3 еквівалентами NaH в ДМФА дала лише **2.38b** (вихід 32%)

Для селективного приготування **2.37b** використовували t-BuOK в ТГФ, але конверсія реакції була невеликою (вихід 38%). Реакція **2.35c** з NaH у ТГФ та DMF дала лише **2.37c** із високим виходом (76–79%). Структура отриманих похідних піролу **2.37a – c** була однозначно підтверджена монокристалічним рентгенівським випромінюванням. N-алкілювання заміщених піразолів дало два ізомери, тому ми вибрали симетричний **2.35j**. Реакція **2.35j** з NaH у ДМФА дала **2.37j** з високим виходом (77%) (схема **2.12**).

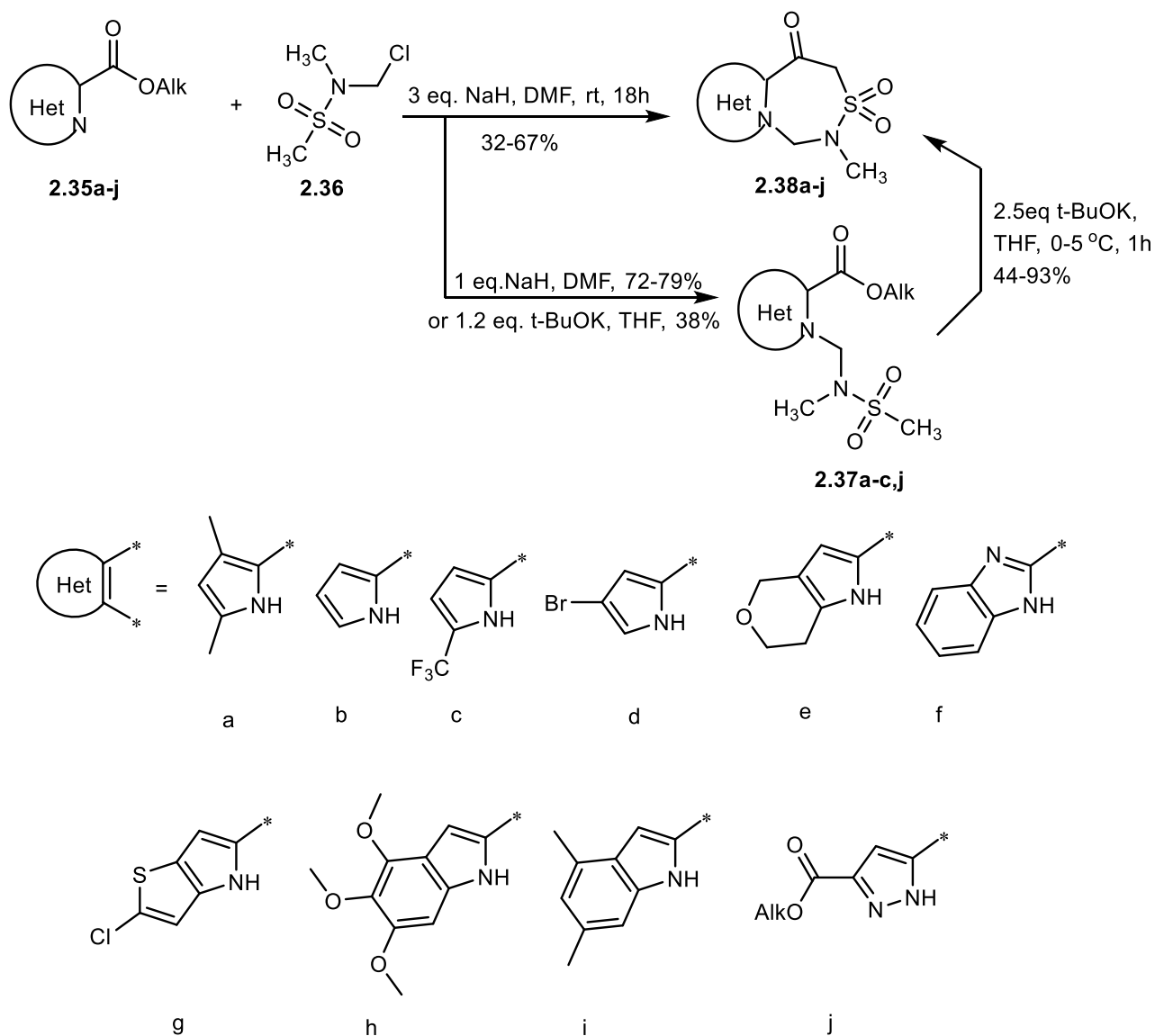


Схема 2.12. Загальна схема синтезу азасульфамідів за реакцією сульфа-Дікмана

Окрім цього в даній роботі було досліджено реакційну здатність карбонільної та метиленової компоненти.

Спочатку було встановлено, що гіdraзон **2.39** утворювався (вихід 95%) при кип'ятінні зі зворотним холодильником **2.38с**, гіdraзин гідрату в присутності краплі соляної кислоти в метанолі. Реакція **2.38с** з морфоліном при тих же умовах призвела до отримання енаміну **2.40** з виходом 82%. Але ми виявили, що **4с** реагує з первинними амінами за однакових умов, утворюючи суміш діастереомерів **2.41** і **2.42** (схема 2.13).

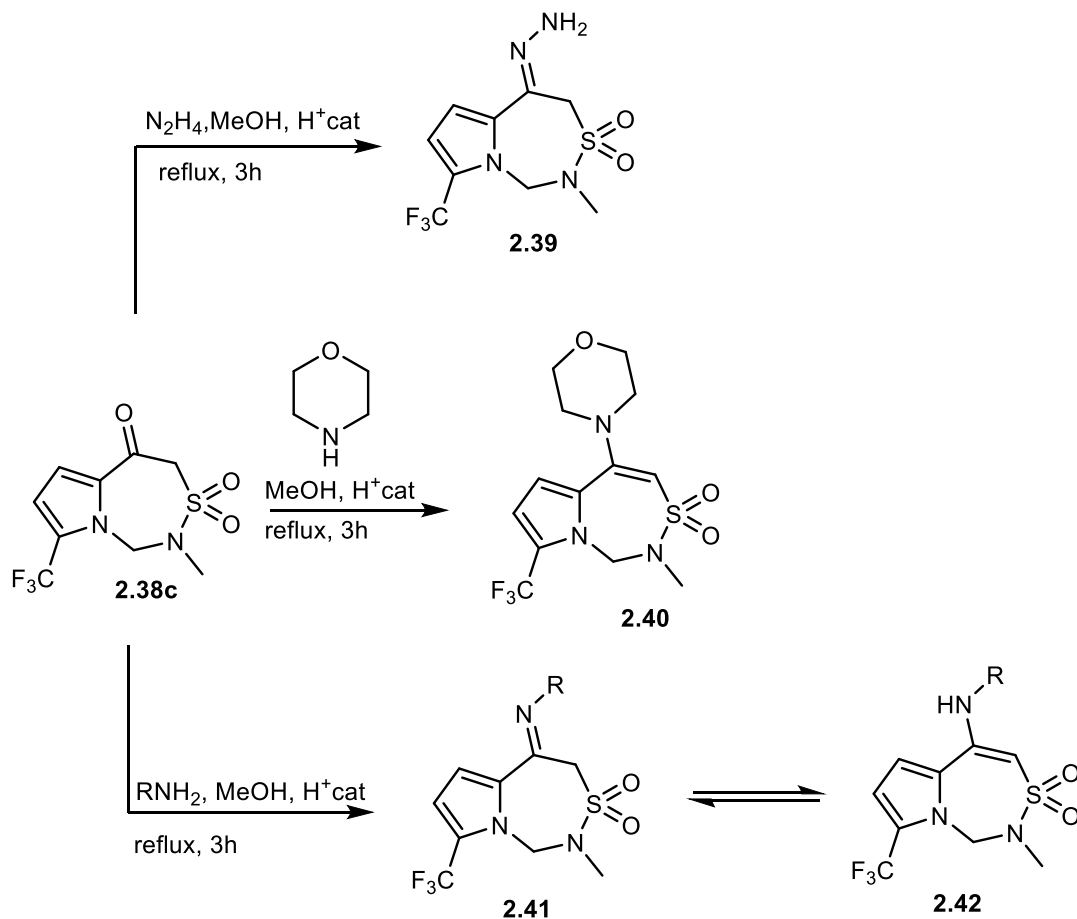


Схема 2.13. Реакції взаємодії по карбонільній групі сполуки **2.38c**

Далі була досліджена реакція **2.38c** з надлишком DMFDMA з отриманням перспективного енамінокетону **2.43**. Останні дослідження показали значну цінність β -енамінокетонів для подальшого дослідження та вдосконалення синтезу гетероциклів. Таким чином, енамінокетон **2.43** використовували для синтезу трициклічних азасультамів, що містять піразол та піримідиновий фрагмент при гетероциклізації відповідно гідразином та гуанідіном **2.44**, **2.45** (схема 2.14). [34]

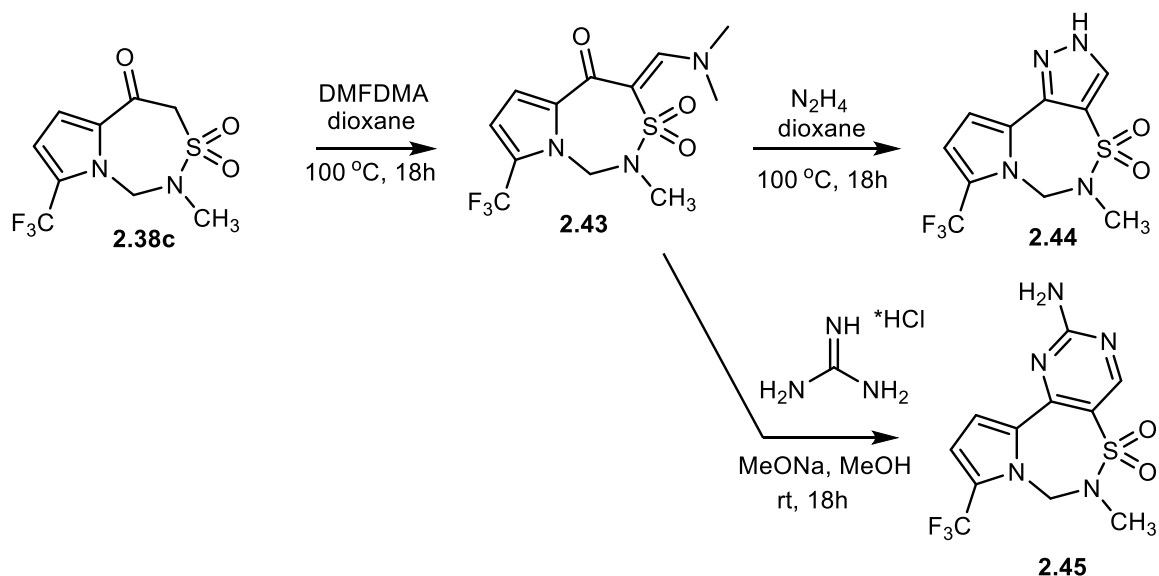


Схема 2.14. Реакції взаємодії по метиленовій компоненті сполуки **2.38c**

2.2. Синтез 1,2-тіазепін-6-он-1,1-діоксидів

За літературними даними відомо досить обмежена кількість методів синтезу гетероциклічної системи 1,2-тіазепін-6-он-1,1-діоксидів **2.46** (Схема 2.15).

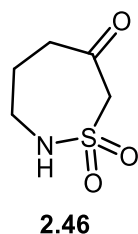


Схема 2.15. 1,2-тіазепін-6-он-1,1-діоксид

Вперше синтез сполук, які містили вказаний фрагмент, описаний авторами [35]. Вихідні сульфаміди **2.47** алкілюють галогенідами за стандартних умов в диметилформаміді або тетрагідрофурані. Отримані сполуки **2.48** піддають внутрішньомолекулярній циклізації в присутності сильної основи – гідриду натрію в безводному інертному полярному розчиннику, такому як тетрагідрофуран. При цьому отримують 2,1-бензотіазепін-4(3*H*)-он-2,2-діоксид **2.49** (Схема 2.16).

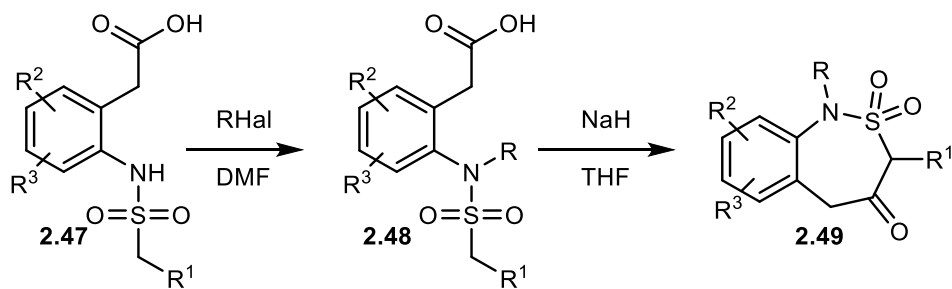


Схема 2.16 Перша методика синтезу 2,1-бензотіазепін-4(3*H*)-он-2,2-діоксидів описана в літературі.

У роботі [36] описано багатостадійний синтез серії 1,2-тіазепін-6-он-1,1-діоксидів, але конденсованих на цей раз до піразольного кільця.

Вихідними сполуками стали кетони **2.50** з етильним фрагментом з одного боку, тоді як другий фрагмент варіювався. Дані сполуки реагують з літій бiс(триметилсиліл)амідом (LiHMDS) в інертному полярному розчиннику, наприклад THF при температурах від -80 °C до -50 °C. Отриману реакційну суміш вводили в реакцію з діетилоксалатом з утворенням відповідних 1,3-дикарбонільних сполук **2.51**.

Інтермедіати **2.51** реагують з монозаміщеними гідразинами **2.52** в розчиннику, вибраному з MeOH, EtOH та THF, при температурах від 60 до 80 °C з утворенням піразолів **2.53**. Отримані піразоли бромували в тетрахлоретані при температурах від 60 до 100 °C під дією NBS та азобісізобутиронітрилу. При цьому отримували відповідні дибромпохідні. Отримані сполуки піддають взаємодії з нітратом срібла (AgNO₃) в розчиннику, обраному з суміші ацетонітрилу і води, тетрагідрофурану (THF) або диметилформаміду (DMF) при температурі в діапазоні від 60 °C до 80 °C для отримання альдегідів **2.54** (Схема 2.17).

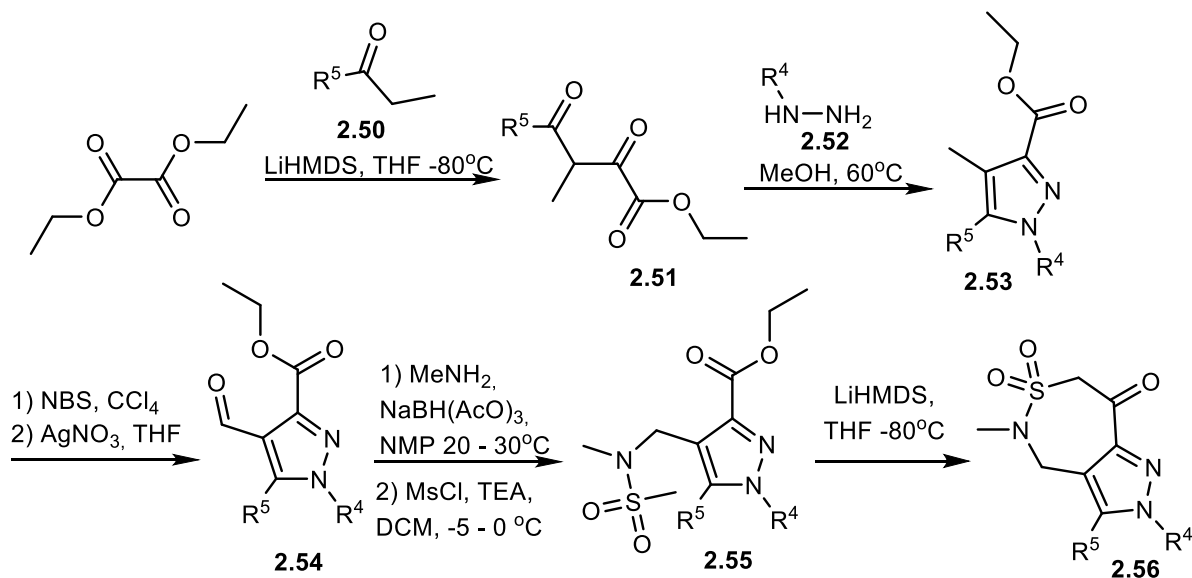


Схема 2.17. Багатостадійний синтез серії 1,2-тіазепін-6-он-1,1-діоксидів

Сполуки **2.54** піддають взаємодії з гідрохлоридом метиламіну ($\text{MeNH}_2 \cdot \text{HCl}$) в *N*-метилпіролідині. Отриману реакційну суміш піддають взаємодії з триацетоксиборгідридом натрію при температурі в інтервалі температур від $20\text{ }^\circ\text{C}$ до $30\text{ }^\circ\text{C}$ для отримання вторинних амінів. Отримані сполуки взаємодіють з мезилхлоридом в присутності триетиламіну як основи при температурі від $-5\text{ }^\circ\text{C}$ до $5\text{ }^\circ\text{C}$ з утворенням сполук **2.55**.

Сполуки **2.55** піддають внутрішньомолекулярній циклізації в бажаний 2-метил-4,5-дигідро-2*H*-піразоло[4,3-*d*][1,2]тіазепін-8(7*H*)-он 6,6-діоксид **2.56** при дії біс(триметилсиліл)аміду літію (LiHMDS) в THF при температурі від $-5\text{ }^\circ\text{C}$ до $5\text{ }^\circ\text{C}$ (Схема 2.17).

В даній роботі було взято за основу працю, де була синтезована бібліотека 1,2-дигідробензо[*d*][1,2] тіазепін-5(4*H*)-он 3,3-діоксидів.

Спочатку відповідні аміни **2.57a-f** реагували з мезилхлоридом під дією основи на холоді з утворенням сульфамідів **2.58a-f**. Після цього сульфаміди **2.58a-f** вводили в реакцію алкілування метил 2-(хлорметил)бензоатом **2.61** з використанням NaH як основи в диметилформаміді (DMF). Отримані сполуки **2.59a-f** вводили в реакцію внутрішньо молекулярної конденсації під дією трет-бутилату калію (за рахунок генерування аніону) були отримані *N*- заміщені 1,2-дигідробензо[*d*][1,2] тіазепін-5(4*H*)-он 3,3-діоксиди **2.60a-f**. (Схема 2.18)

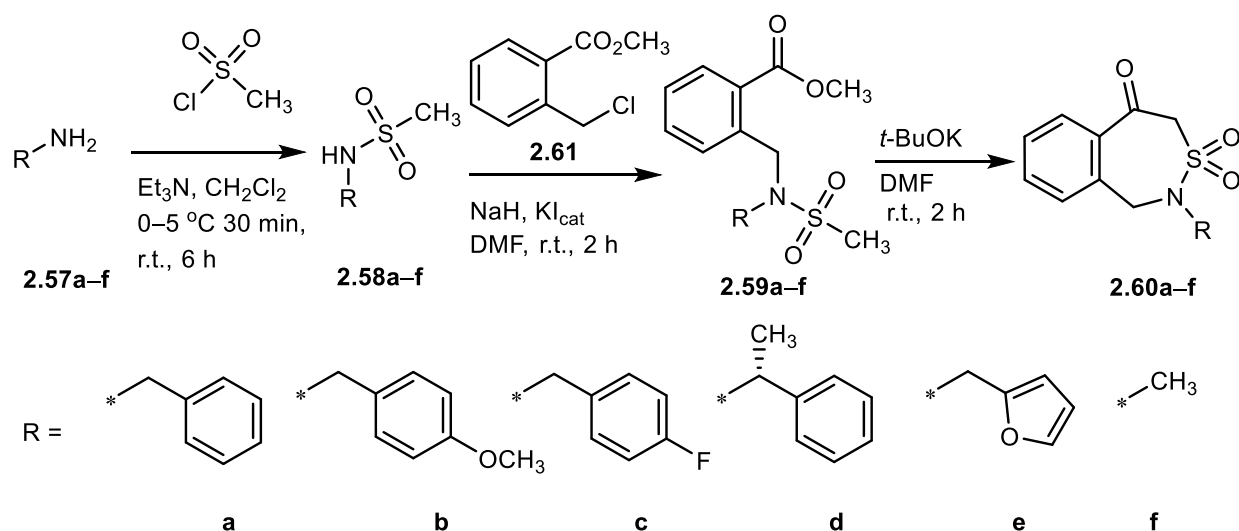


Схема 2.18. Загальна схема отримання отримані N- заміщених 1,2-дигідробензо[d][1,2] тiazепін-5(4H)-он 3,3-діоксидів

Дана схема синтезу є доволі зручною, так як вихідні речовини є доступні і не дорого вартісні. Окрім цього вмщає в себе лише три стадії, що є найзручнішим методом отримання 1,2-тіазепін-6-он-1,1-діоксидів з описаних в літературі.

Таким чином, незважаючи на велику кількість методів синтезу сультамів, немає загального методу синтезу похідних 1,2,4-тіазепін-3,3-діоксидів. Окрім цього методи синтезу гетероконденсованих сультамів досить обмежено представлені в літературі. Також варто відмітити що більшість досліджених семичленних сультамів не мають можливості бути модифікованими, що важливо в розробці лікарських засобів.

Тому актуальною задачею є розробка методів синтезу гетероконденсованих 1,2-тіазепін-1,1-діоксидів.

3. ОБГОВОРЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДАНИХ

Гетероконденсовані 1,2-тіазепін-5(4*H*)-он-діоксиди – перспективні синтони в органічному синтезі. Так як введення гетероциклу дає змогу розширити область досліджень сультамів в розробці лікарських засобів. Вони є поліфункціональними похідними, які містять як електрофільні, так і нуклеофільні центри, в структурі β -кетосультаму, що дозволяє цілеспрямовано їх модифікувати.

Тому темою даної роботи є створення методу синтезу гетероконденсованих 1,2-тіазепін-5(4*H*)-он-діоксидів та дослідження їх хімічних властивостей.

3.1. Синтез гетероконденсованих 1,2-тіазепін-1,1-діоксидів

Серед вже відомих 7-ланкових сультамів розроблений метод синтезу бензосультамів [37].

Першим етапом даної роботи є підбір бібліотеки алкіляторів, які будуть використовуватись далі. Тому очевидним є те, що на заміну бензольному кільцю першим буде піридин. Ми обрали такі алкілятори:

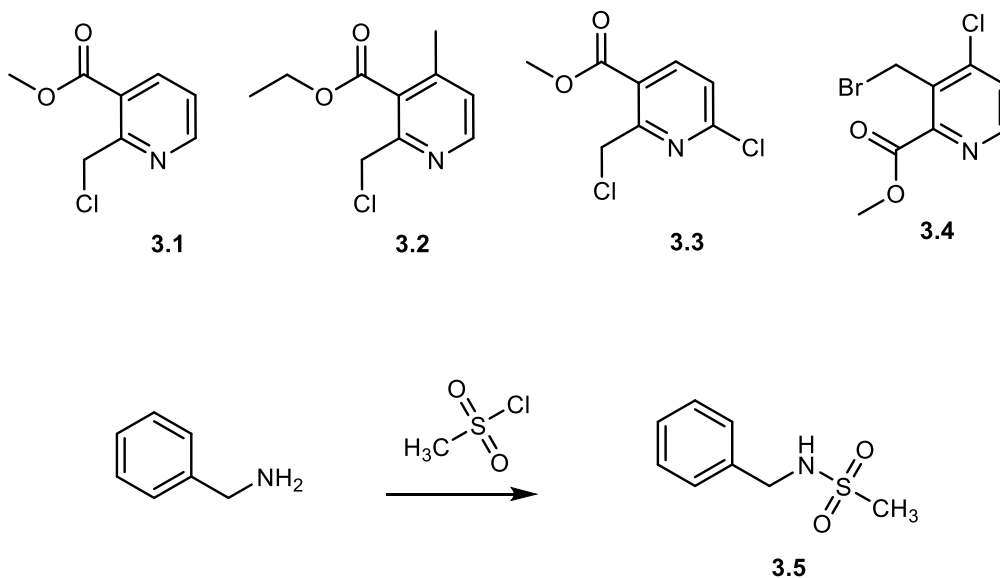


Схема 3.1. Вихідні речовини для реакції *N*-алкілювання

Сполуки **3.1-3.4** ввели в реакцію *N*-алкілювання сульфаміду **3.5**, який заздалегідь напрацювали за реакцією мезилювання бензиламіну в присутності триетиламіну (TEA) як основи.

Реакція *N*-алкілювання сульфаміду **3.5** проводилась під дією гідриду натрію (NaH), як основи в диметилформаміді (DMF) і в присутності 10 мольних відсотків йодиду калію (KI) як каталізатора. Для отримання продукту було достатньо 2 години. Спочатку до суспензії гідриду натрію в диметилформаміді додаємо сульфамід **3.5** та перемішуємо 15 хв для генерування карбаніону, після цього додаємо відповідний алкілятор і йодид калію.

Виділення реакції проводилось так: реакційну суміш виливали у воду, екстрагували 3 рази етил ацетатом (EtOAc), промивали водою від залишків диметилформаміду. Після упарювання розчинника на роторному випаровувачі був отриманий крудовий продукт. Всі отримані речовини були кристалічні, тому від домішок можна було легко позбутись шляхом затирання осаду н-гексаном (C₆H₁₄). Усі отримані речовини **3.6(a-d)** з фрагментом піридину мали кристалічну форму і були отримані з високими виходами.

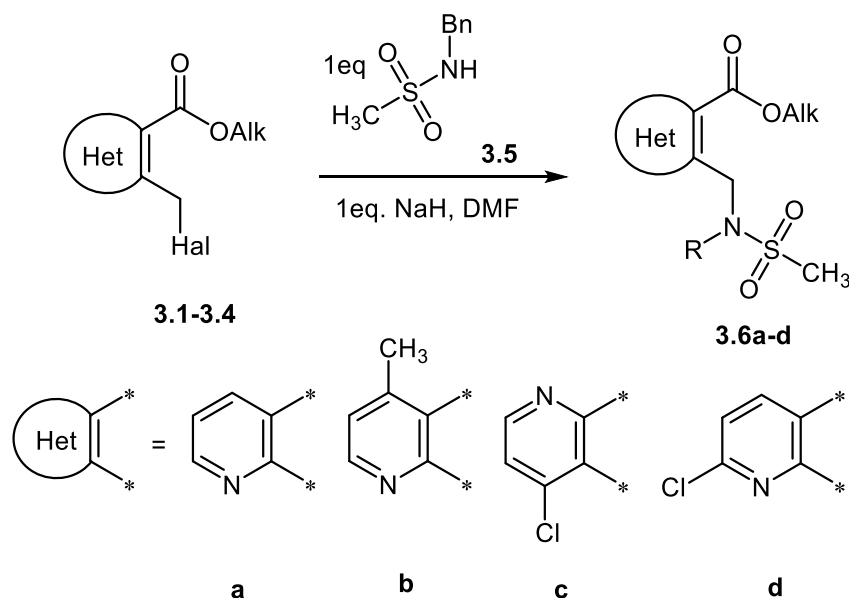


Схема 3.2. Загальна схема отримання сульфамідів з фрагментом піридину

Наступним кроком було напрацювання сульфамідів з фрагментом тіофену. Нами були обрані алкілятори **3.7, 3.8**. Реакцію провели в за тією ж

методикою що для піридинів. З отриманням сульфамідів **3.6 e,f**. Але сполуки **3.6e,f** були у формі жовтого масла, тому сполуки **3.6 e,f** очищали від мінерального масла, шляхом декантування гексану. (Схема 3.3)

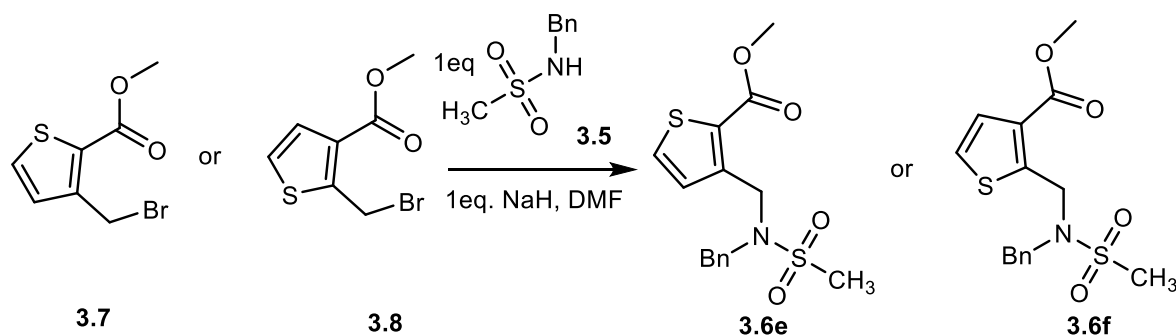


Схема 3.3. Загальна схема отримання сульфамідів з фрагментом тіофену

Окрім піридину та тіофену були взяті більш «вибагливі» гетероцикли, такі як фуран та бензофуран. Взяли для реакції алкілятори **3.9, 3.10**. Реакція N-алкілювання являється універсальною для таких субстратів, тому і з отриманням сульфамідів з фрагментом фурану і бензофурану не виявилось ніяких складнощів. Були отримані сульфаміди **3.6g-h** за тією ж методикою що і попередні.(Схема 3.4)

По аналогії сполука **3.6g** була у формі масла, а **3.6h** в кристалічній формі.

Усі ациклічні вихідні сполуки були отримані з гарним виходом і чистотою 85–100%. Будова сполук **3.6a-h** були підтверджені спектральними даними, а саме ЯМР-спектроскопією.

Оскільки сполуки **3.6a-h** напрацьовуються з одну стадію з гарними виходами, ми напрацьовали сульфамід **3.6a** в достатній кількості для розробки методики циклізації сульфамідів в сультамі. Наш вибір аргументований тим що, у сполуки немає замісників по піридиновому кільці, тобто вірогідність побічних реакцій мінімальна.

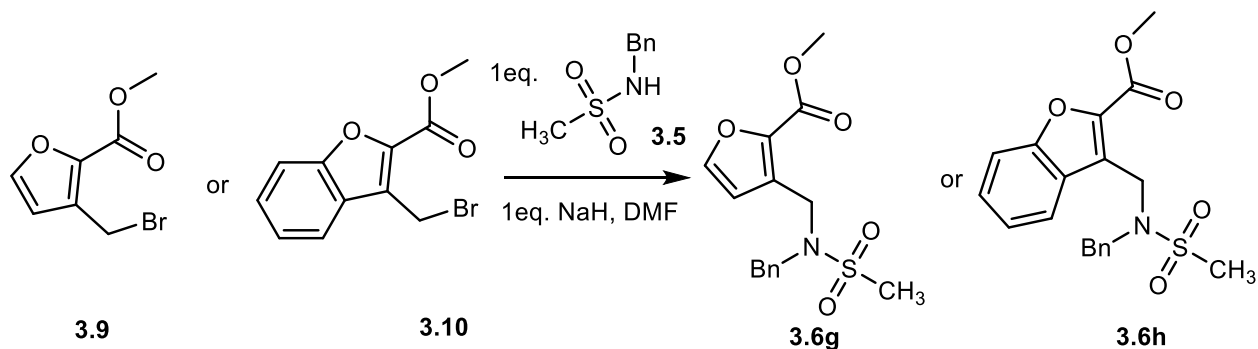


Схема 3.4. Загальна схема отримання сульфамідів з фрагментом фурану і бензофурану

Після цього ми приступили до розробки методики синтезу гетероконденсованих 7-ланкових сульфамідів.

Спочатку ми перевірили метод який описаний для бензотіазепін-5(4*H*)-он-діоксидів. До суспензії 2.5 еквівалентів трет-бутилату калію (t-BuOK) в диметилформаміді (DMF), додавали по каплям розчин сульфаміду **3.6a** слідкуючи що температура не підіймалась вище 20 °C. Після перемішування реакційної суміші протягом 2-ох годин, реакційну суміш виливали в воду, додавали розчин гідросульфату натрію (NaHSO₄) до pH=7, екстрагували водний шар етилацетатом (EtOAc). Після перегляду отриманих спектрів, бажаний продукт **3.11a** не був отриманий. (Схема 3.4) Переконавшись в сухості розчинника і вихідного сульфаміду повторили експеримент, який знову був невдалий. Для того щоб не робити висновки лише по одному субстрату, ми вводили в реакцію циклізації сполуки **3.6d** і **3.6f**. По спектрах ЯМР ми не побачили ні вихідного сульфаміду ні сульфаміду. Отже методика, яка розроблена для бензотіазепін-5(4*H*)-он-діоксидів не підходить для гетероконденсованих бензотіазепін-5(4*H*)-он-діоксидів.

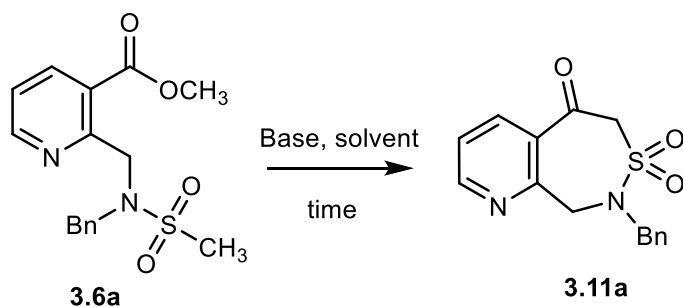


Схема 3.5. Розробка методики циклізації на субстраті 3.6a

Так як фрагмент піридину чутливий до рН, ми припустили що можливо продукт міг не перейти в органічний шар. Тому наступним кроком було використати такі умови, щоб виділення реакції проходило без переекстракції.

Ми змінили розчинник на THF (тетрагідрофуран) і після 2 годин проходження реакції, додали еквімолярну кількість до t-BuOK трифтороцтового ангідриду, щоб нейтралізувати реакційну суміш. Після упарювання цільового продукту не було виявлено. Отже, можна зробити висновок що саме основа не підходить для даних субстратів.

Спроба змінити основу на гідрид натрію виявилась також не вдалою. Реакцію проводили в ацетонітрилі (CH₃CN), при кімнатній температурі. Виділення проводили так: реакційну суміш виливали в воду і екстрагували етилацетатом.

По попередніх результатах наступною спробою було взяти в якості основи 3екв. LDA (диізопропіламід літію). Дана реакція потребує особливої уваги. Спочатку ми генерували *in situ* основу. Зібравши установку для проведення даної реакції, додали DIPA (диізопропіламін) в THF і охолодили до - 20 °С, всі дії проводять в атмосфері інертного газу. Додали по каплям n-BuLi і перемішували 30 хв при температурі - 20 °С. Далі реакційну суміш охолодили до - 78 °С і прикапали розчин сульфаміду **3.6a** в THF. Реакційну суміш вигрівали до кімнатної температури і залишали перемішуватись на 12 годин.

Табл.1.

Табл.1. Таблиця підбору методики синтезу гетероконденсованих сульфамів відповідно до схеми 3.5.

Основа	Розчинник	Час реакції	Температура	Результат
t-BuOK	DMF	2 години	20 °C	Ні продукту, ні вихідного сульфаміду
t-BuOK	THF	2 години	20 °C	Ні продукту, ні вихідного сульфаміду
NaN	CH ₃ CN	18 годин	20 °C	Продукту немає, 80% вихідний сульфамід
LDA	THF	12 годин	- 78 °C - КТ	Продукт є, але в ході реакції утворюється багато смоли
LiHMDS	THF	4 години	- 78 °C - КТ	Отримали найкращі результати. Вихід становив 64%

Після цього реакцію суміш виливали в насичений розчин NH₄Cl, водний шар екстрагували етилацетатом і випарювали на роторному випаровувачі.

На вигляд ми отримали темно-коричневу майже чорну гумову масу. Після перегляду спектру нарешті ми побачили продукт на спектрі ПМР. Але реакція пройшла доволі брудно, утворилось багато смоли. Так як ця загрузка була пробою, тобто ми використовували 300 мг сульфаміду **3.6a**, ми повторили експеримент на 1.9 грам. Окрім цього нам треба було довести що саме циклічний 7-ланковий сульфам ми отримали. Отримали після реакції 1.4 грами. LCMS показав 70%, але ця чистота може бути меншою через осмолення продукту, що не видно на мас-спектрі.

Вирішили очистити продукт. Після підбору елюенту, була проведена флеш-хроматографія під тиском в системі гексан/етилацетат – 1/3 (rf для сполуки **3.11a** становив 0.45). Після очистки ми отримали чистий продукт

масою 0.55 грам. Тобто дані умови підходять для даних субстратів але виходи доволі низькі. Після очистки ми отримали чисту речовину, чистота по LCMS складала 98%, по ЯМР 95%, де побачили характерний пік на 5.2 м.д, два протони від утворені в ході реакції метиленової компоненти. (рис.3.)

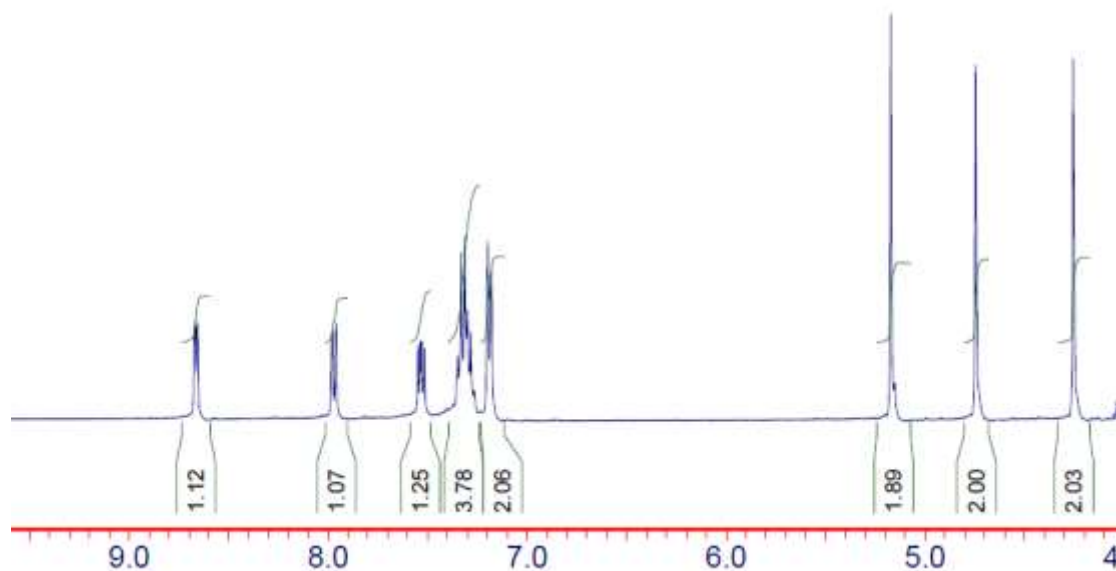


Рис.3. Фрагмент спектру ЯМР ^1H сполуки **3.11a** після хроматографічної очистки

Паралельно ми провели реакцію взявши за основу LiHMDS. Реакцію проводили в THF в атмосфері інертного газу. На холодододали в THF 3 еквіваленти LiHMDS. Реакційну суміш охолодили до $-78\text{ }^\circ\text{C}$ і прикапали розчин сульфаміду **3.6a** в THF. Реакційну суміш вигрівали до кімнатної температури і залишали перемішуватись на 4 години.

Після цього реакцію суміш виливали в насичений розчин NH_4Cl , водний шар екстрагували етилацетатом і випарювали на роторному випаровувачі. Одразу можна було зробити висновок із зовнішнього вигляду продукту, що речовина не осмолилась, після видалення розчинника, одразу випав осад. Сполуку **3.11a** очищували шляхом затирання метилтретбутиловим ефіром (МТВЕ). Чистота складала більше 90%.

Дані умови виявились найефективнішими, тобто вихід продукту був найвищим, речовина була кристалічна, світло-коричневого кольору і не потребувала очистки.

Наступним кроком було ввести в реакцію циклізації усім напрацьовані сульфаміди **3.6b-d** паралельно за таких же умов .

Сполуки **3.11b-c** були отримані з хорошим виходом. Очищені були шляхом затирання метилтретбутиловим ефіром (МТВЕ). Чистота складала більше 90%. А сполуку **3.11d** в таких же умовах чистою отримати не вдалось. Ми отримали коричневу масу. По даних LCMS чистота продукту склала 48.8% і 17.4% вихідного сульфаміду. Очистити шляхом затирання різними розчинниками не вдалося. Так як була доволі складна суміш. Реакція отримання **3.11d** з поганою чистотою через доволі активний α -Cl. (Схема 3.6)

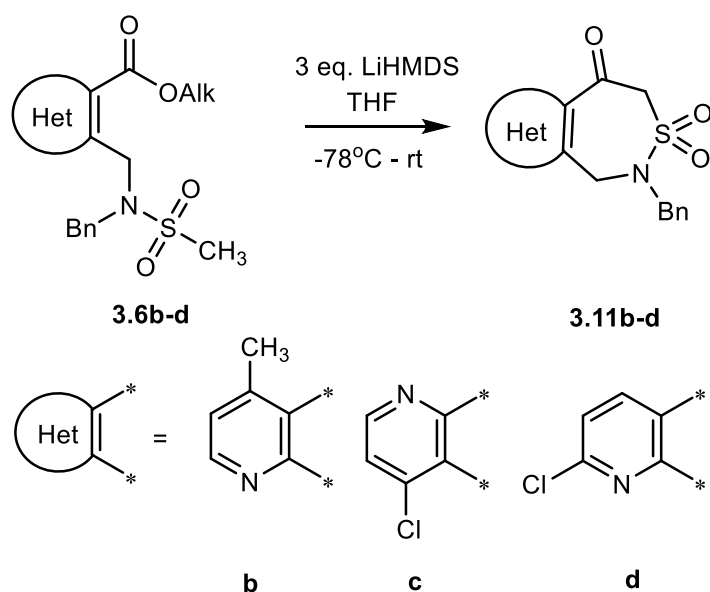


Схема 3.6. Загальна схема отримання гетероконденсованих сульфамів з фрагментом піридину

Наступним блоком було напрацьовання 7-лакових сульфамів з фрагментом тіофену. Так як тіофени є дуже схожі на бензольне кільце, то сполуки **3.11e,f** були отримані з гарними виходами. Мали кристалічну форму і також очищувались від залишків триметилсиліламіну шляхом затирання МТВЕ. (Схема 3.7)

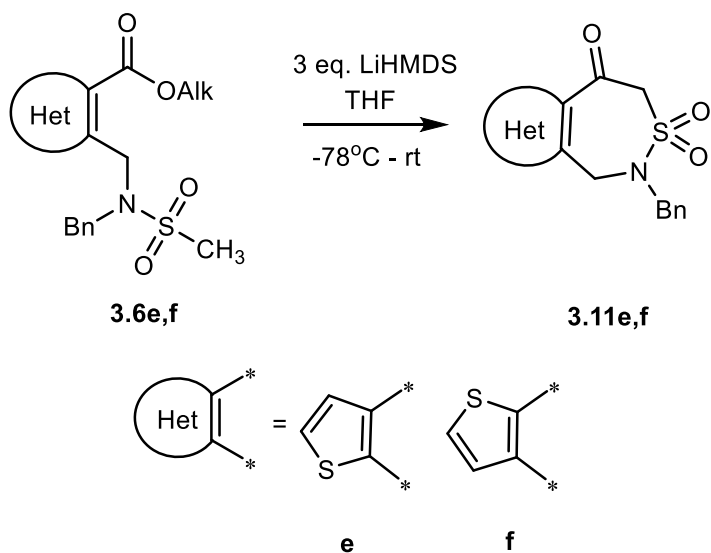


Схема 3.7. Загальна схема отримання гетероконденсованих сультамів з фрагментом тіофену

Щодо отримання сполук **3.11g,h** то дана методика не дала позитивних результатів. По даних LCMS сполуку **3.11g** було отримано з чистотою 16,3%, 43,4% складав вихідний сульфамід. А для сполуки **3.11h** чистота склала 45,2%.

Ми зробили висновок що дані сполуки не будуть циклізуватись з гарними виходами. (**Схема 3.8**)

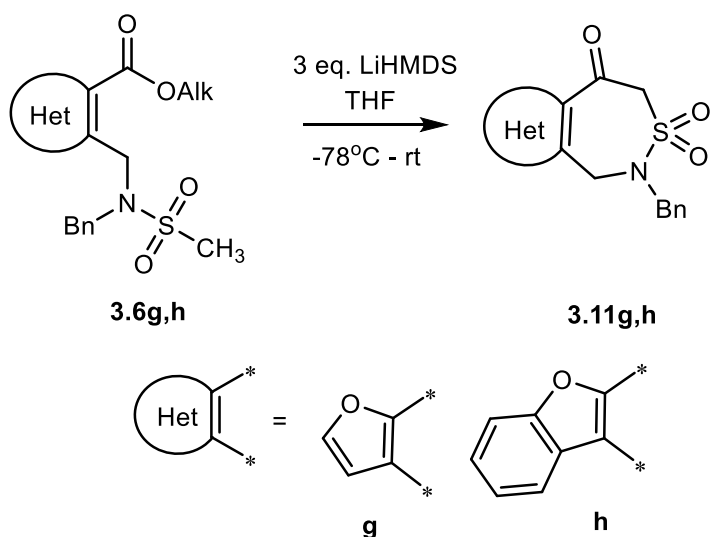


Схема 3.8. Загальна схема отримання гетероконденсованих сультамів з фрагментом фурану та бензофурану.

В загальному можна зробити висновок, що нами був розроблений універсальний метод синтезу гетероконденсованих тiazепін-5(4*H*)-он-діоксидів без хроматографічної очистки. Було показано варіацію гетероциклів, та обмеження методу.

3.2. Вивчення хімічних властивостей отриманих речовин

3.2.1. Отримання трициклічних сультамних систем

Як видно з літератури [32, 33] трициклічні сультами проявляють себе як перспективні сполуки в розробці лікарських засобів. Тому ми вирішили отримати трициклічні 7-ланкові сультами.

Отримані гетероконденсовані тiazепін-5(4*H*)-он-діоксиди – поліфункціональні похідні, що в своїй структурі мають карбонільну та метиленову компоненти. Найбільше нас цікавив саме доказ наявності метиленової компоненти в отриманих речовинах і було вирішено провести відповідні реакції по цій групі. Для доказу активності метиленової компоненти ми взяли сполуку **3.11a** і провели конденсацію з диметилформамід диметилацеталем в середовищі діоксану з утворенням енаміну **3.12** шляхом кип'ятіння в діоксані з гарними виходами

Сполуку **3.13** отримали шляхом гетероконденсації енаміну **3.12** з гідразин гідратом. Після проходження реакції, розчинник випарювали. Отримали крудову суміш. Але сполука легко очистилась від домішків шляхом затирання в МТВЕ.

А сполуку **3.14** отримували шляхом перемішування енаміну **3.12** з гуанідин карбонатом в присутності метилату натрію (MeONa) при кімнатній температурі. (Схема **3.8**).

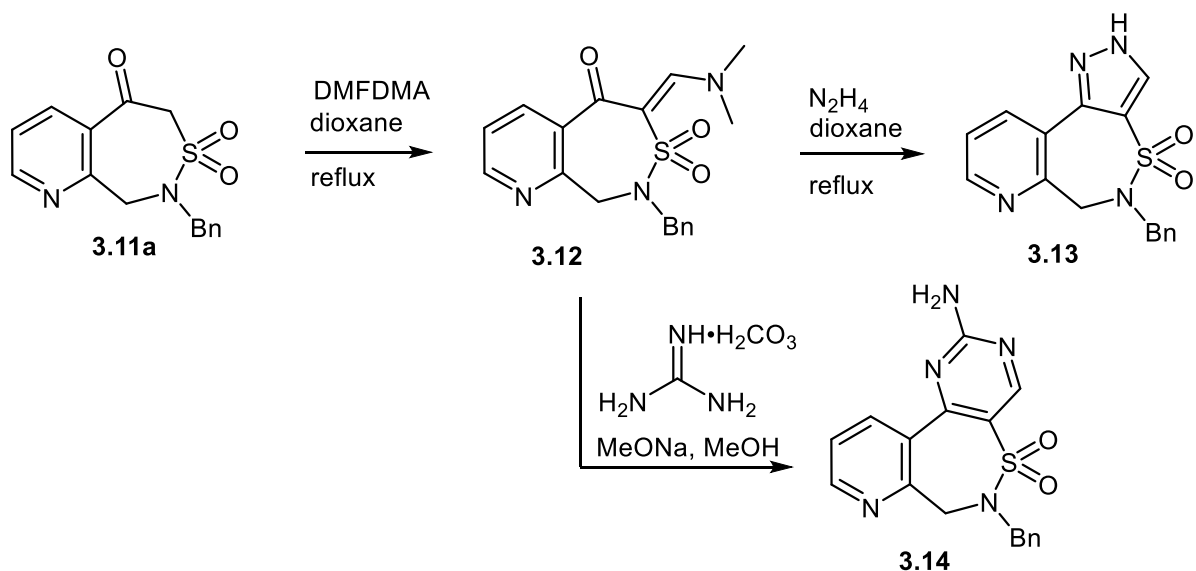


Схема 3.8. Синтез трициклічних сульфамних систем

3.2.2. Відновлення 8-бензил-8,9-дигідропіrido [2,3-d] [1,2] тіазепін-5 (6H) -он 7,7-диоксиду

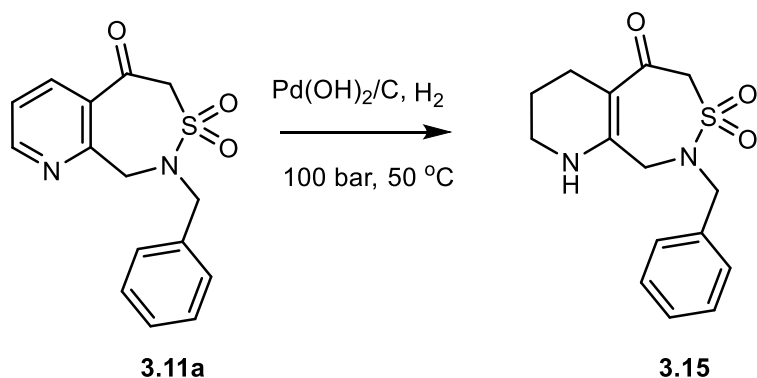


Схема 3.9. Відновлення сполуки 3.11a

При відновленні сполуки **3.11a** паладій гідроксидом на носії в метанолі при кімнатній температурі в автоклаві при 100 атм. Ми отримали суміш Сполуки **3.11a** і **3.15**. Щоб довести реакцію до кінця ми дану суміш погріли 50 °С в таких же умовах. Наша ціль від даного досліду була така щоб подивитись що саме відновиться спочатку і чи пройде зняття захисної групи. За допомогою спектрів ЯМР ми побачили що відновлюється в таких умовах саме частково піридин, а далі відновлення не йде навіть при нагріванні. Вірогідно що система спряжена, що ускладнює відновлення в даних умовах.

Сполуку **3.15** ми отримали з гарним виходом, окрім цього дану сполуку можна очистити шляхом затирання МТВЕ. (Схема 3.9)

ВИСНОВКИ

Гетарилкарбоксилати стали основою для синтезу конденсованих семичленних сультамів, що містять фрагмент 1,2-тіазепін-1,1-діоксиду.

Розроблено синтетичний метод з отримання семичленних сультамів (ϵ -сультамів) – похідних гетероконденсованих 1,2-тіазепін-1,1-діоксидів.

Вивчено реакції алкілювання *N*-алкілметилсульфонамідів за допомогою алкіляторів з гетероароматичним фрагментом з утворенням ациклічних сульфонамідів.

Оптимізовано умови внутрішньомолекулярної циклізації отриманих ациклічних сульфонамідів в семичленні сультами. Отримано конденсовані ϵ -сультами, що містять гетероциклічні фрагменти піридину, тіофену та бензофурану.

З метою функціоналізації синтезованих похідних 1,2-тіазепін-1,1-діоксидів було вивчено реакційну здатність їх метиленової компоненти в реакціях з нуклеофільними та електрофільними реагентами.

Показано активність метиленової групи β -кетосульфонамідного фрагмента 1,2-тіазепін-1,1-діоксидів в реакціях з ДМАДМФА з утворенням енамінокетону. Отриманий енамінокетон введено в гетероциклізації з *N,N*-бінуклеофілами з утворенням трициклічних гетеросистеми з сультамним ядром.

Вивчено реакції каталітичного відновлення піридинового фрагмента ϵ -сультамів воднем на гідроксиді паладію при високому тиску.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. (a) Senger, S.; Chan, C.; Convery, M. A.; Hubbard, J. A.; Shah, G. P.; Watson, N. S.; Young, R. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2007, 17, 2931; (b) Adsmund, D. A.; Grant, D. J. W. *J. Pharm. Sci.* 2001, 90, 2058; (c) Langenhan, J. M.; Fisk, J. D.; Gellman, S. H. *Org. Lett.* 2001, 3, 2559.
2. Gouda, M. A.; Hussein, B. H. M.; El-Said Sherif, Y. *Synth. Commun.* 2017, 47, 1709.
3. Tamargo, J.; Segura, J.; Ruilope, L. M. *Expert Opin. Pharmacother.* 2014, 15, 527.
4. Fejerman, N.; Caraballo, R.; Cersósimo, R.; Ferraro, S. M.; Galicchio, S.; Amartino, H. *Epilepsia* 2012, 53, 1156;
5. Conrow, R. E.; Dean, W. D.; Zinke, P. W.; Deason, M. E.; Sproull, S. J.; Dantanarayana, A. P.; DuPriest, M. T. *Org. Process Res. Dev.* 1999, 3, 114.
6. (a) M. Lee, A.; Chan, W.; Zhang, S.-J.; Zhang, H.-K. *Curr. Org. Chem.* 2007, 11, 213; (b) Heravi, M. M.; Zadsirjan, V. *Tetrahedron Asymmetry* 2014, 25, 1061.
7. Kamireddy, B.; Murray, W. US5874382A, 1999.
8. (a) Virk, T. S.; Ilawe, N. V.; Zhang, G.; Yu, C. P.; Wong, B. M.; Chan, J. M. W. *ACS Omega* 2016, 1, 1336; (b) Chen, X.; Zhang, L.; Wang, Y.; Qiu, G.; Liang, Q.; Zhou, H. J. *Org. Chem.* 2020, 85, 12526; (c) Wu, X.; Tian, Y.; Yu, M.; Han, J.; Han, S. *Biomater Sci* 2014, 2, 972.
9. Wagstaff A.J., Ormrod D., Spencer C.M. *Tianeptine: A Review of its Use in Depressive Disorders // CNS Drugs.*— 2001.— Vol. 15, № 3.— P. 231–259.
10. Artico M., Silvestri R., Pagnozzi E., Stefancich G., Massa S., Loi A.G., Putzolu M., Corrias S., Spiga M.G., La Colla P. 5H-pyrrolo[1,2-

b][1,2,5]benzothiadiazepines (PBTDs): A novel class of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors // *Bioorg. Med. Chem.*– 1996.– Vol. 4, № 6.–P. 837–850.

11. Bellarosa D., Antonelli G., Bambacioni F., Giannotti D., Viti G., Nannicini R., Giachetti A., Dianzani F., Witvrouw M., Pauwels R. New arylpyrido-diazepine and -thiodiazepine derivatives are potent and highly selective HIV-1 inhibitors targeted at the reverse transcriptase // *Antiviral Res.*– 1996.– Vol. 30, № 2–3.– P. 109–124.

12. Tollefson M.B., Kolodziej S.A., Fletcher T.R., Vernier W.F., Beaudry J.A., Keller B.T., Reitz D.B. A novel class of apical sodium co-dependent bile acid transporter inhibitors: The 1,2-Benzothiazepines // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*– 2003.– Vol. 13, № 21.– P. 3727–3730.

13. Gilleron P., Wlodarczyk N., Houssin R., Farce A., Laconde G., Goossens J.-F., Lemoine A., Pommery N., Hénichart J.-P., Millet R. Design, synthesis and biological evaluation of substituted dioxodibenzothiazepines and dibenzocycloheptanes as farnesyltransferase inhibitors // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*– 2007.– Vol. 17, № 19.– P. 5465–5471.

14. Charrier N., Clarke B., Demont E., Dingwall C., Dunsdon R., Hawkins J., Hubbard J., Hussain I., Maile G., Matico R., Mosley J., Naylor A., O'Brien A., Redshaw S., Rowland P., Soleil V., Smith K.J., Sweitzer S., Theobald P., Vesey D., Walter D.S., Wayne G. Second generation of BACE-1 inhibitors part 2: Optimisation of the non-prime side substituent // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*– 2009.– Vol. 19, № 13.– P. 3669–3673.

15. Erman W. F., Kretschmar H. C. Syntheses and Facile Cleavage of Five-Membered Ring Sultams // *J. Org. Chem.* – 1961 – Vol. 26 – P. 4841.

16. White E. H., Lim H. M. N-Nitroso sultams: on the direction of approach of nucleophiles to the sulfonyl group // *J. Org. Chem.* – 1987– Vol. 52 – P. 2162.

17. Hirashima S., Oka T., Ikegashira K., Noji S. [et al.] Further studies on hepatitis C virus NS5B RNA-dependent RNA polymerase inhibitors toward improved replicon cell activities: Benzimidazole and structurally related compounds bearing the 2-morpholinophenyl moiety // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – Vol. 17 – P. 3181.

18. Jin H., Wright M., Pastor R., Mish M., Metobo S., Jabri S., Lansdown R., Cai R., Pyun P., Tsiang M., Chen X., Kim C. U. Tricyclic HIV integrase inhibitors: Potent and orally bioavailable C5-aza analogs // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008 – Vol. 18 – P. 1388.

19. Ries U. J., Mihm G., Narr B., Hasselbach K. M., Wittneben H., Entzeroth M., van Meel J. C. A., Wienen W., Huel N. H. 6-Substituted benzimidazoles as new nonpeptide angiotensin II receptor antagonists: synthesis, biological activity, and structure-activity relationships // *J. Med. Chem.* – 1993 – Vol. 36 – P. 4040.

20. Chen K. X., Vibulbhan B., Yang W., Nair L. G., Tong X., Cheng K.-C., Njoroge F. G. Novel potent inhibitors of hepatitis C virus (HCV) NS3 protease with cyclic sulfonyl P3 cappings // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009 – Vol. 19 – P. 1105.

21. Mattei P., Boehringer M., Giorgio P., [et al.] Discovery of carmegliptin: A potent and long-acting dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010 – Vol. 20 – P. 1109.

22. Inagaki M., Tsuru T., Jyoyama H. [et al.] Novel Antiarthritic Agents with 1,2-Isotiazolidine-1,1-dioxide (γ -Sultam) Skeleton: Cytokine Suppressive Dual Inhibitors of Cyclooxygenase-2 and 5-Lipoxygenase // *J. Med. Chem.* – 2000 – Vol. 43 – P. 2040.

22. Preston A. J., Gallucci J. C., Paquette L. A. Synthesis and Selected Reactions of a Bicyclic Sultam Having Sulfur at the Apex Position // *J. Org. Chem.* – 2006 – Vol. 71 – P. 6573.

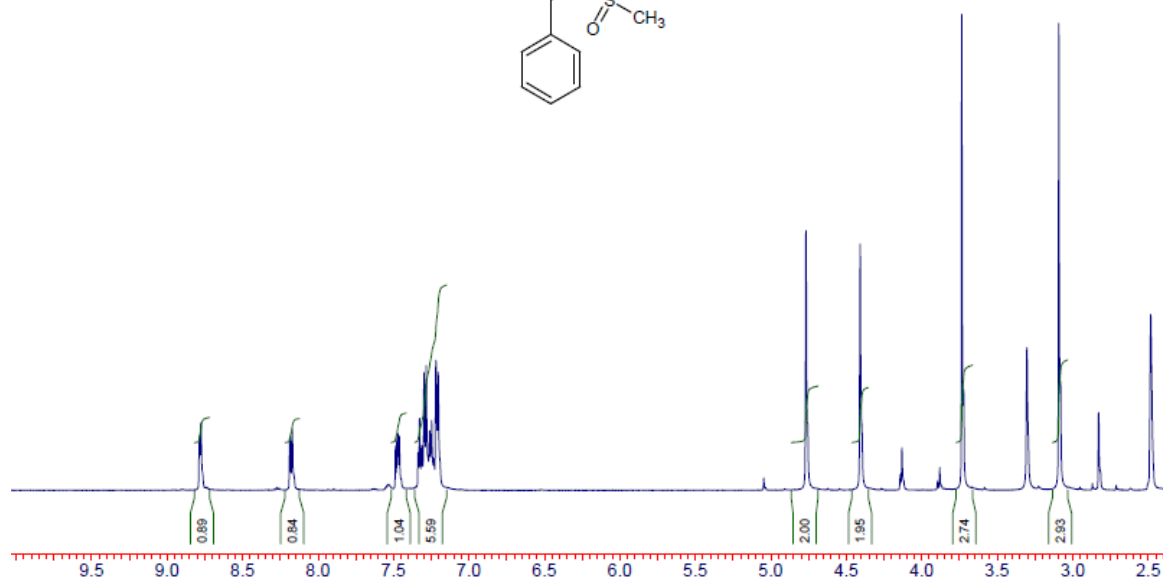
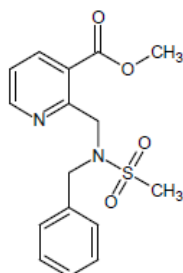
23. Rolfe, A.; Lushington, G. H.; Hanson, P. R. *Org. Biomol. Chem.* 2010, 8, 2198.

26. Freitag D., Schwab P., Metz P. A concise synthesis of β -lactam-sulfonamide hybrids // *Tetrahedron Lett.* 2004 – Vol. 45 – P. 3589.
27. Karsch S., Freitag D., Schwab P., Metz P. // *Synthesis* – 2004 – P. 1696.
28. Hanessian, S.; Sailes, H.; Therrien, E. *Tetrahedron* 2003,59, 7047.
29. Liu, X. Y.; Li, C. H.; Che, C. M. *Org. Lett.* 2006, 8, 2707.
30. Ullah, F.; Samarakoon, T.; Rolfe, A.; Kurtz, R. D.; Hanson, P. R.; Organ, M. G. *Chem.—Eur. J.* 2010, 16, 10959.
31. Rolfe, A.; Samarakoon, T. B.; Hanson, P. R. *Org. Lett.* 2010, 12, 1216.
32. Charrier, N.; Clarke, B.; Cutler, L.; Demont, E.; Dingwall, C.; Dunsdon, R.; Hawkins, J.; Howes, C.; Hubbard, J.; Hussain, I.; Maile, G.; Matico, R.; Mosley, J.; Naylor, A.; O'Brien, A.; Redshaw, S.; Rowland, P.; Soleil, V.; Smith, K. J.; Sweitzer, S.; Theobald, P.; Vesey, D.; Walter, D. S.; Wayne, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009, 19, 3674.
33. Majumdar, K. C.; Mondal, S.; De, N. *Synthesis* 2009, 18, 3127.
34. Hys, V. Y.; Milokhov, D. S.; Volovenko, O. B.; Konovalova, I. S.; Shishkina, S. V.; Volovenko, Y. M. *Synthesis* 2020, 52, 2857.
35. Lab. Patent: US4803197, 1989.
36. Lab. Patent: WO2015155566A1, 2015.
37. Пат. 118492, Патент України, МПК C07D 281/02 (2006.01), A61K 31/554 (2006.01). 3,2-Бензотіазепін-3,3-діоксиди та спосіб їх отримання / Мілохов Д.С., Шокол Т.В., Хиля О.В., Воловенко Ю.М. ; заявник та власник КНУ імені Тараса Шевченка. – № а201703340 ; заявл. 07.04.2017 ; опубл. 25.01.2019, Бюл. № 2.

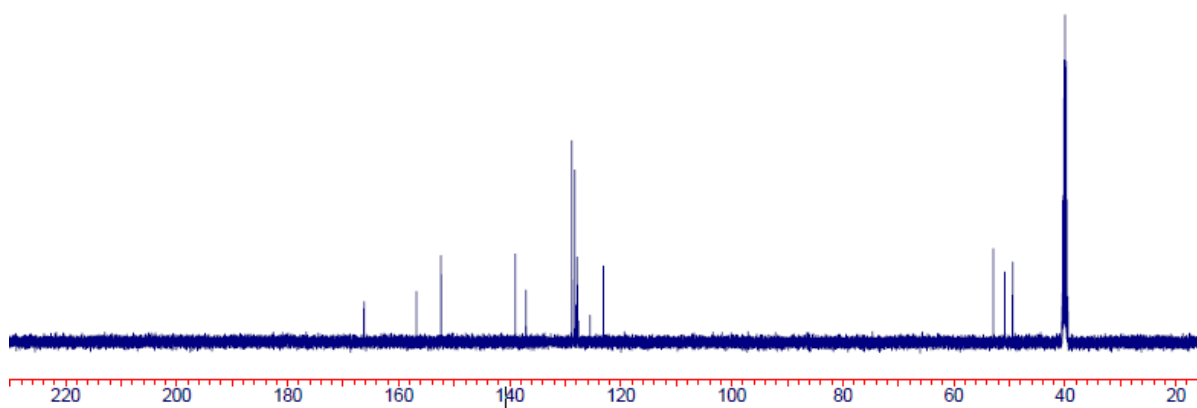
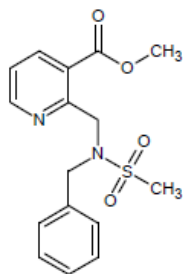
ДОДАТКИ



bm-m12.fid



bm-M12_C13.fid



7.427
7.415
7.268
7.215
7.202

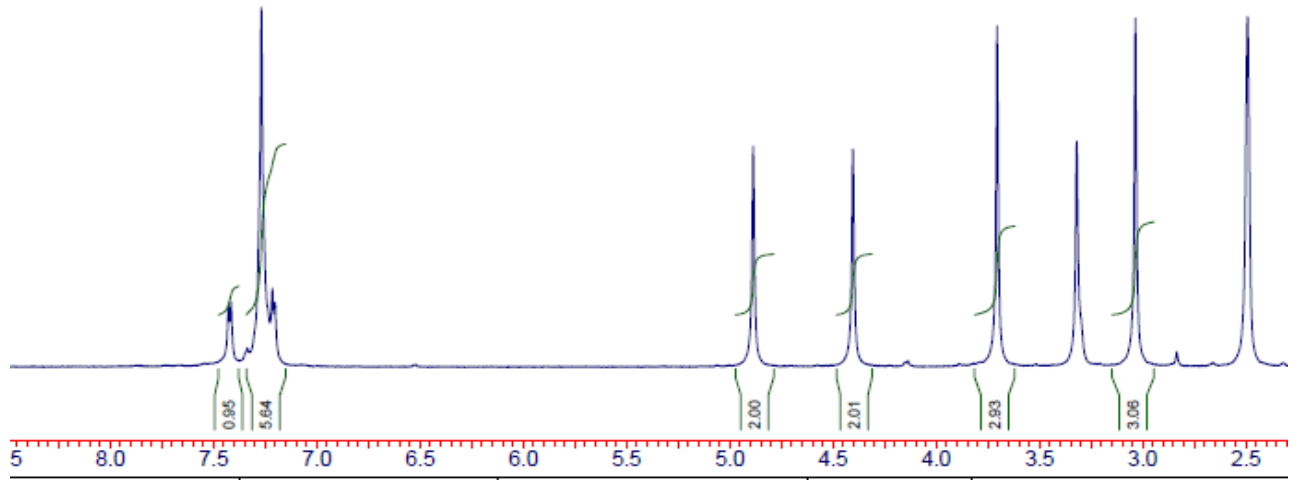
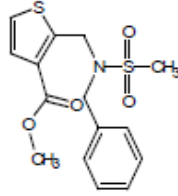
4.887

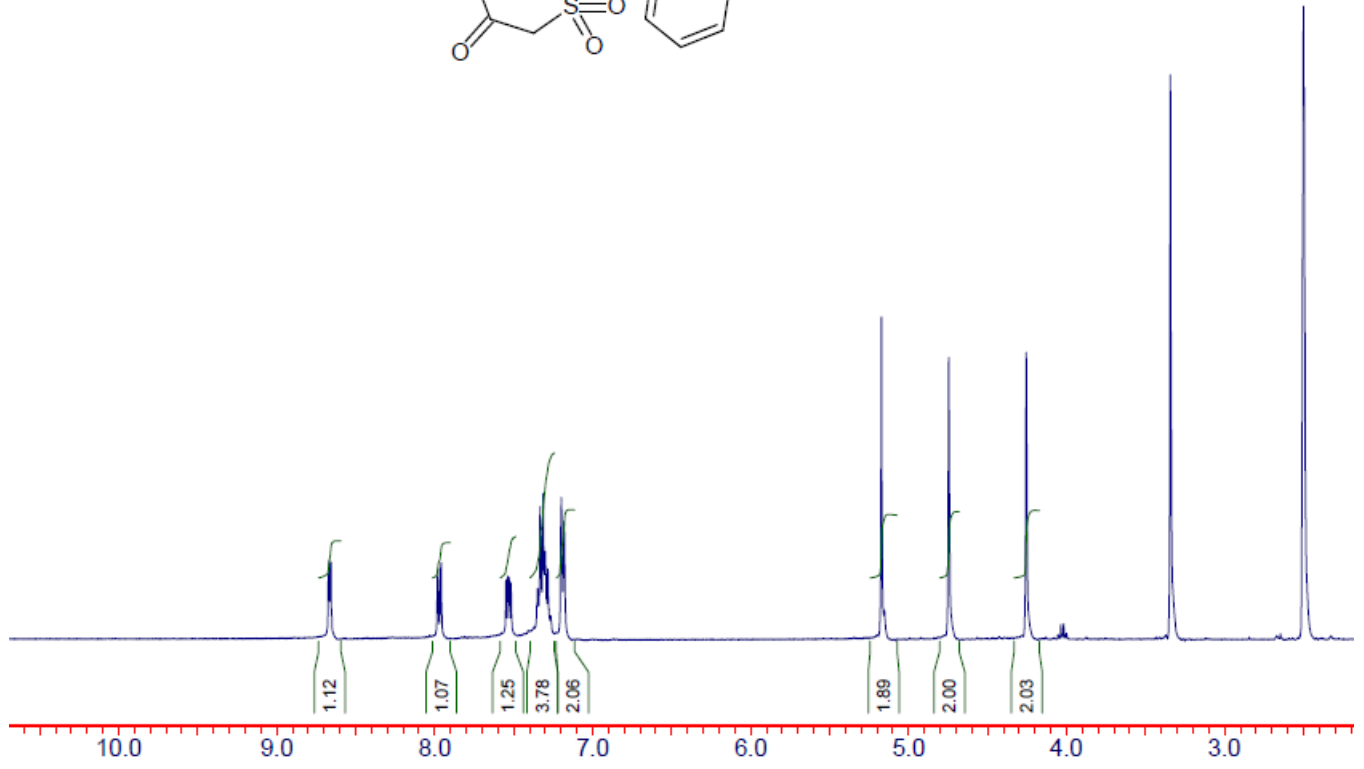
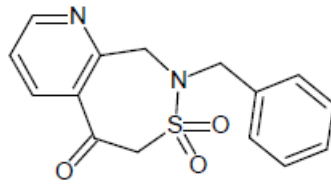
4.404

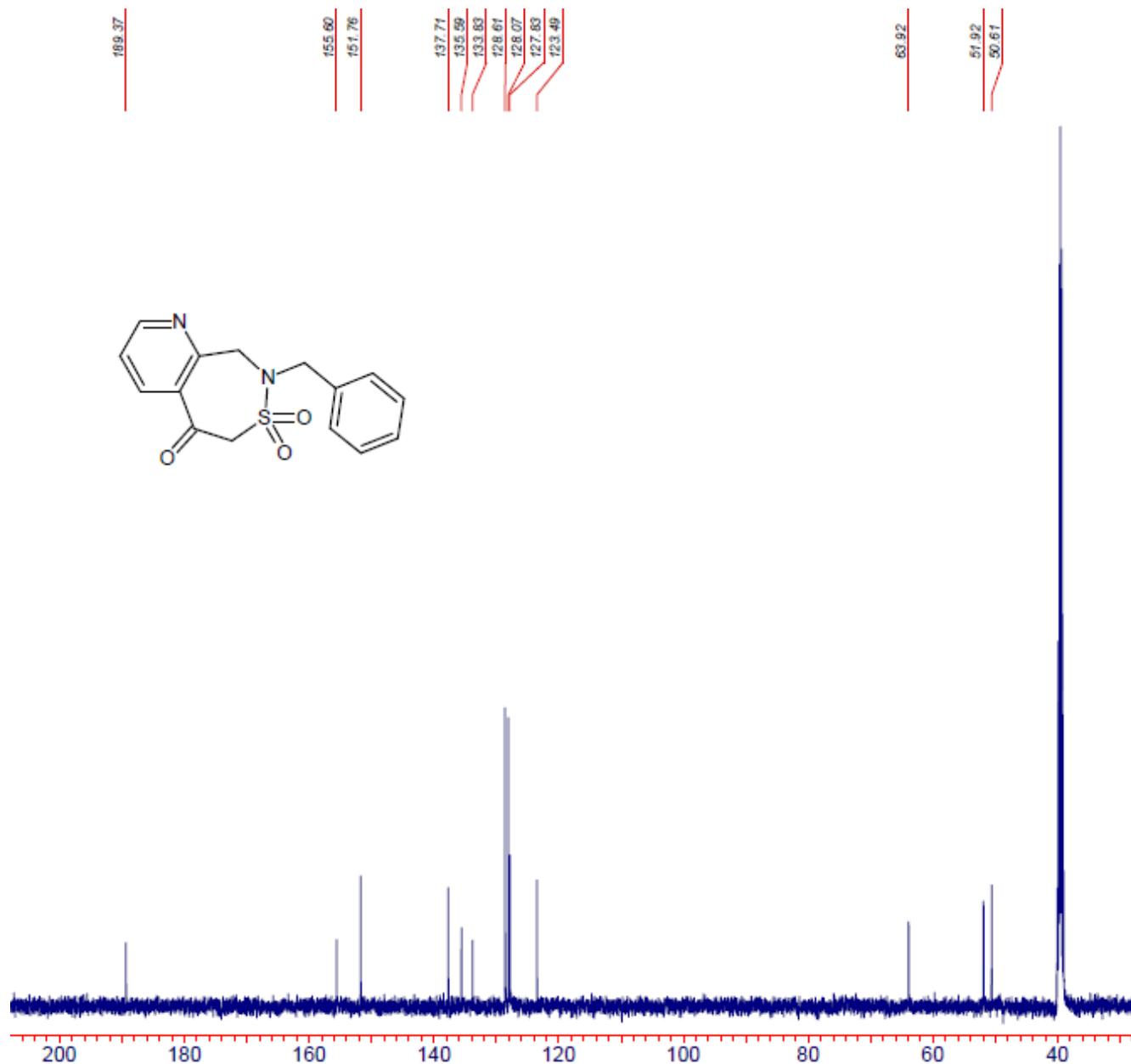
3.705

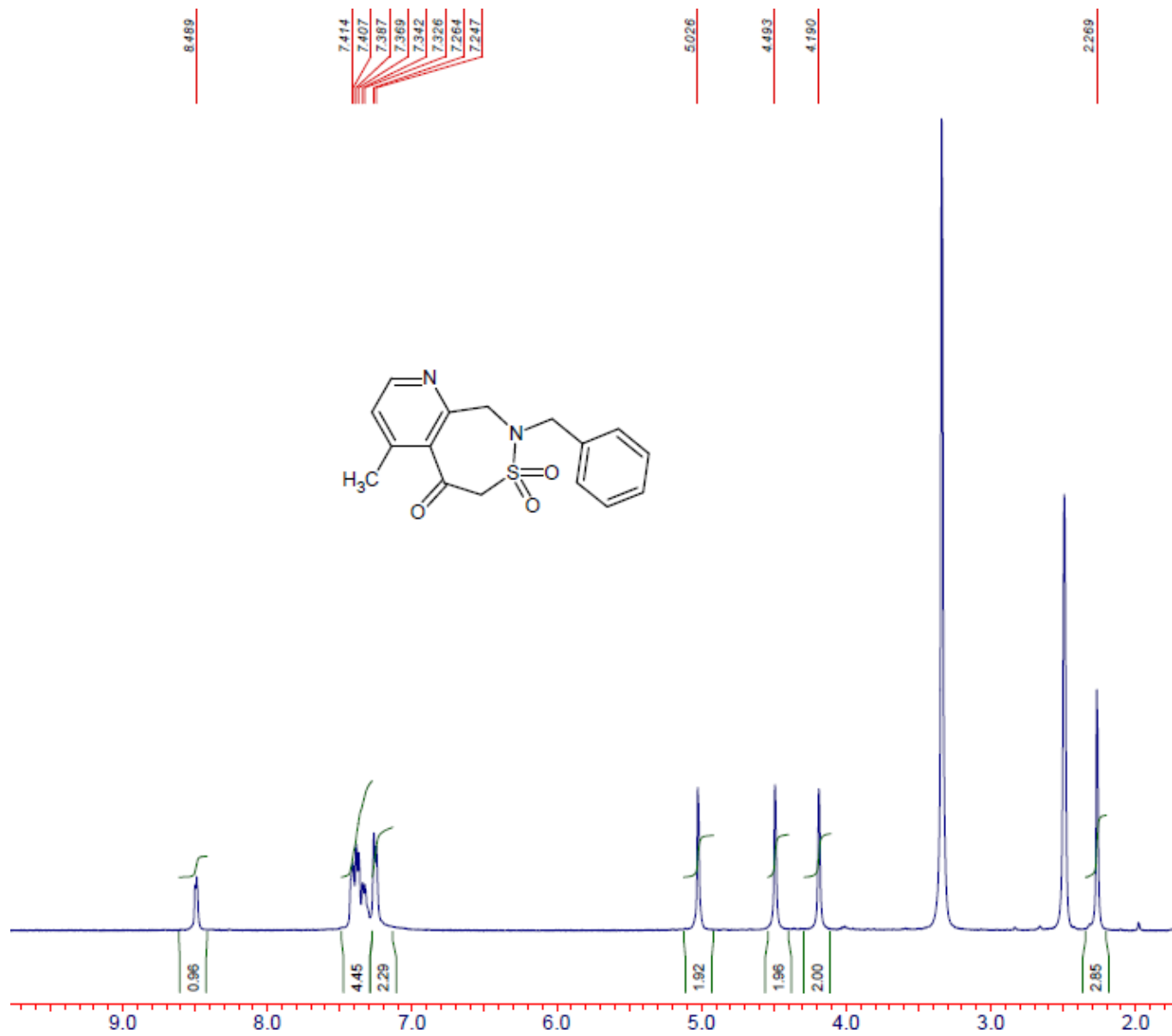
3.036

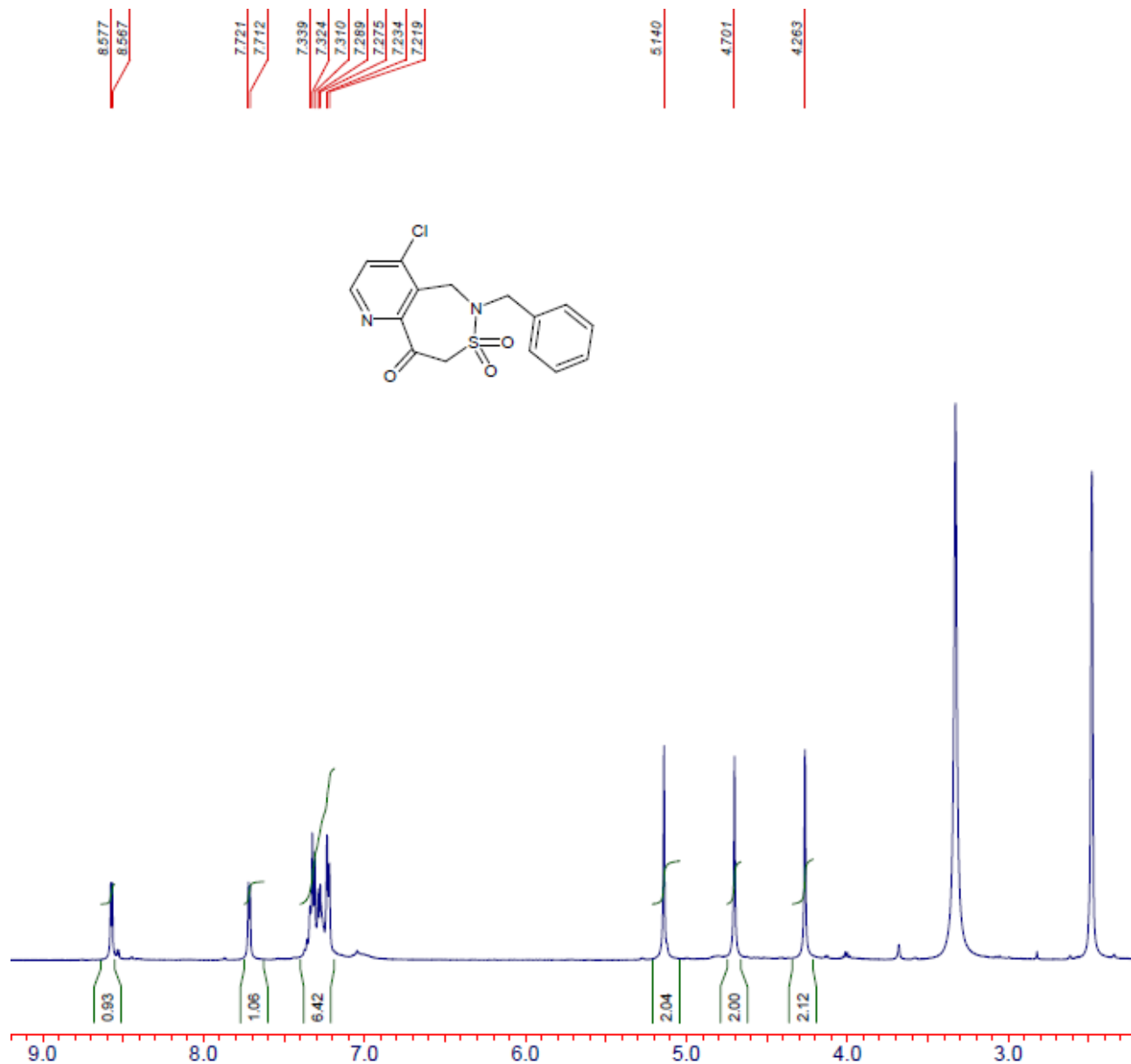
-m15

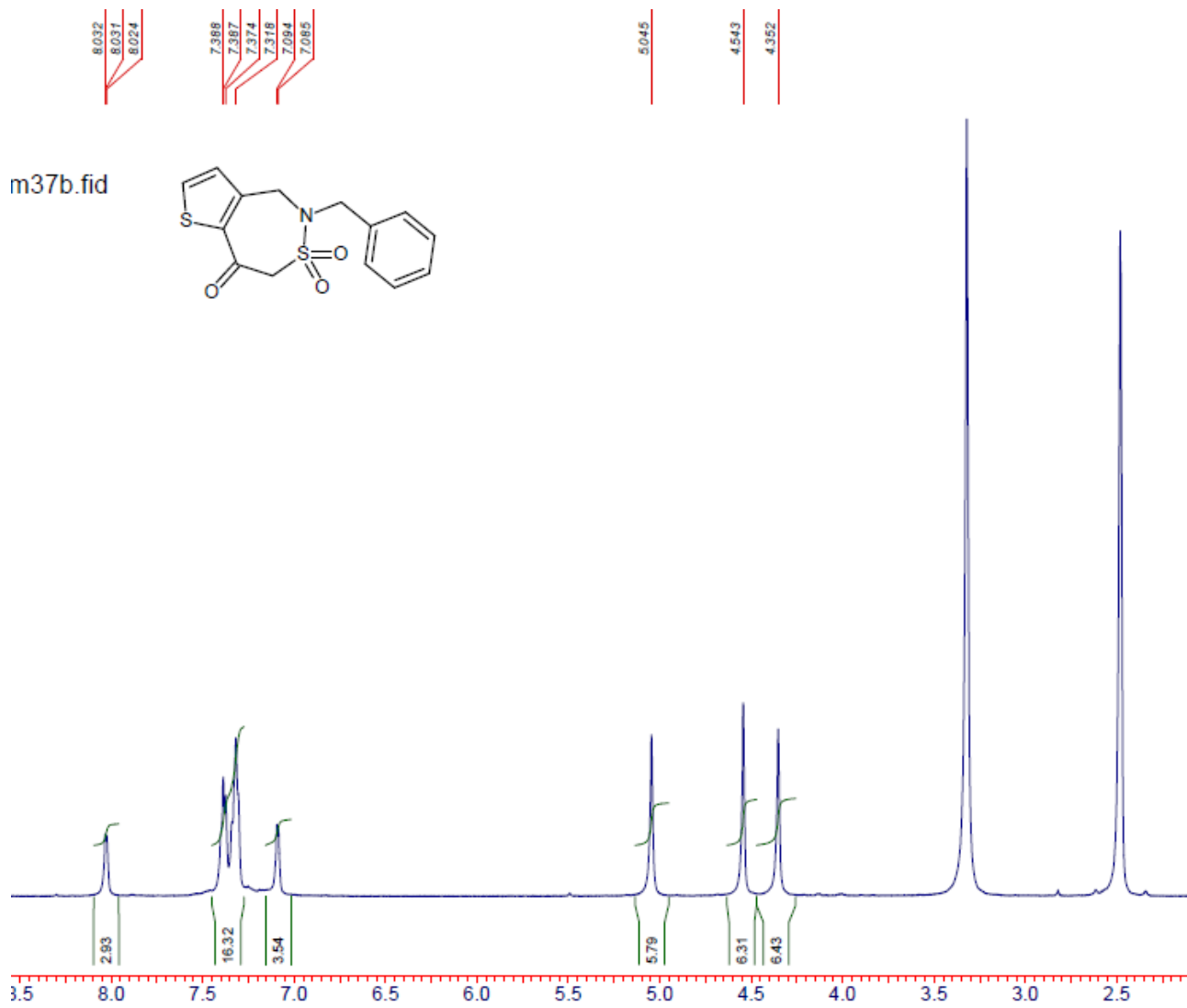




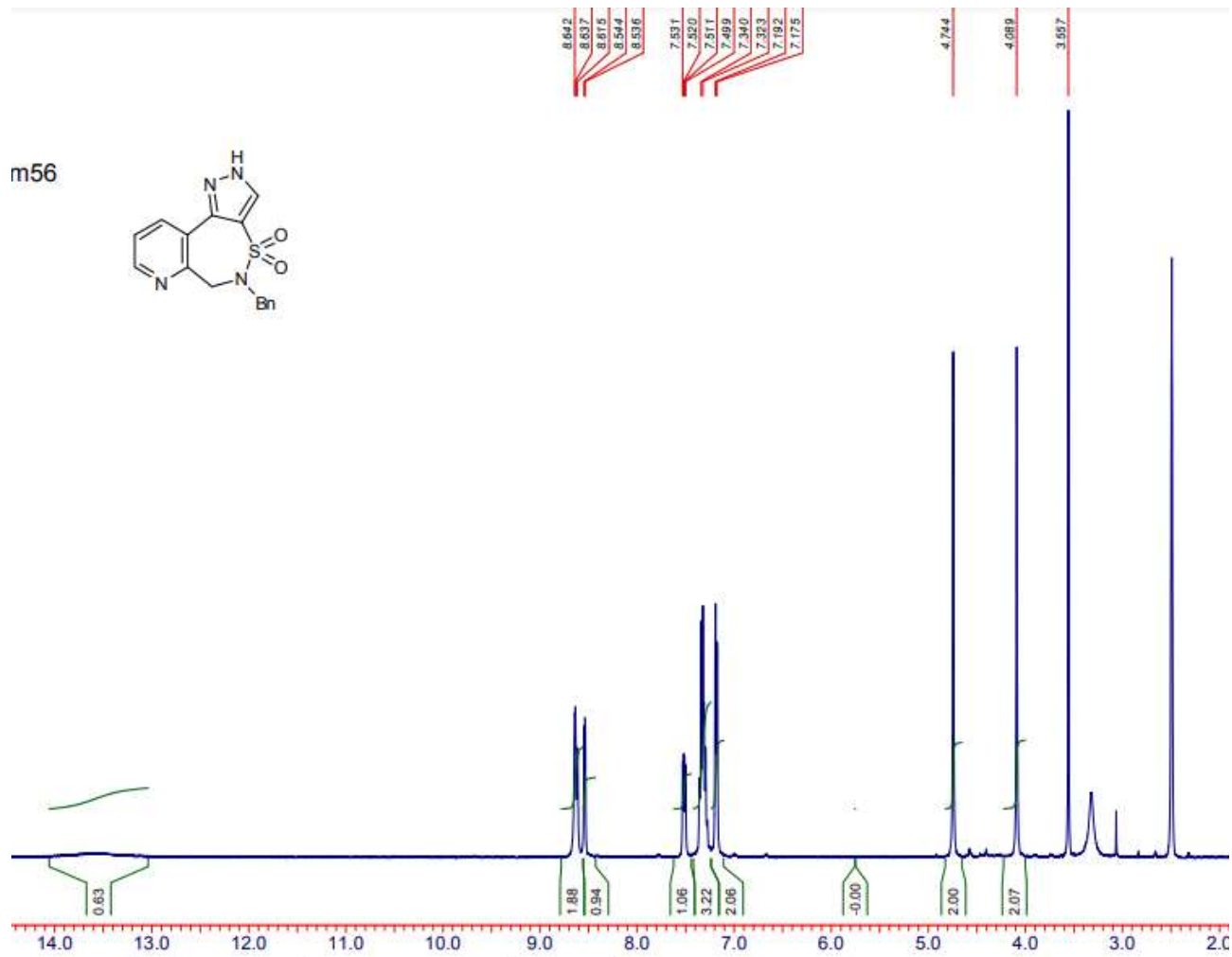
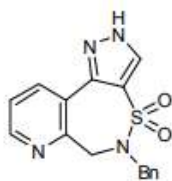


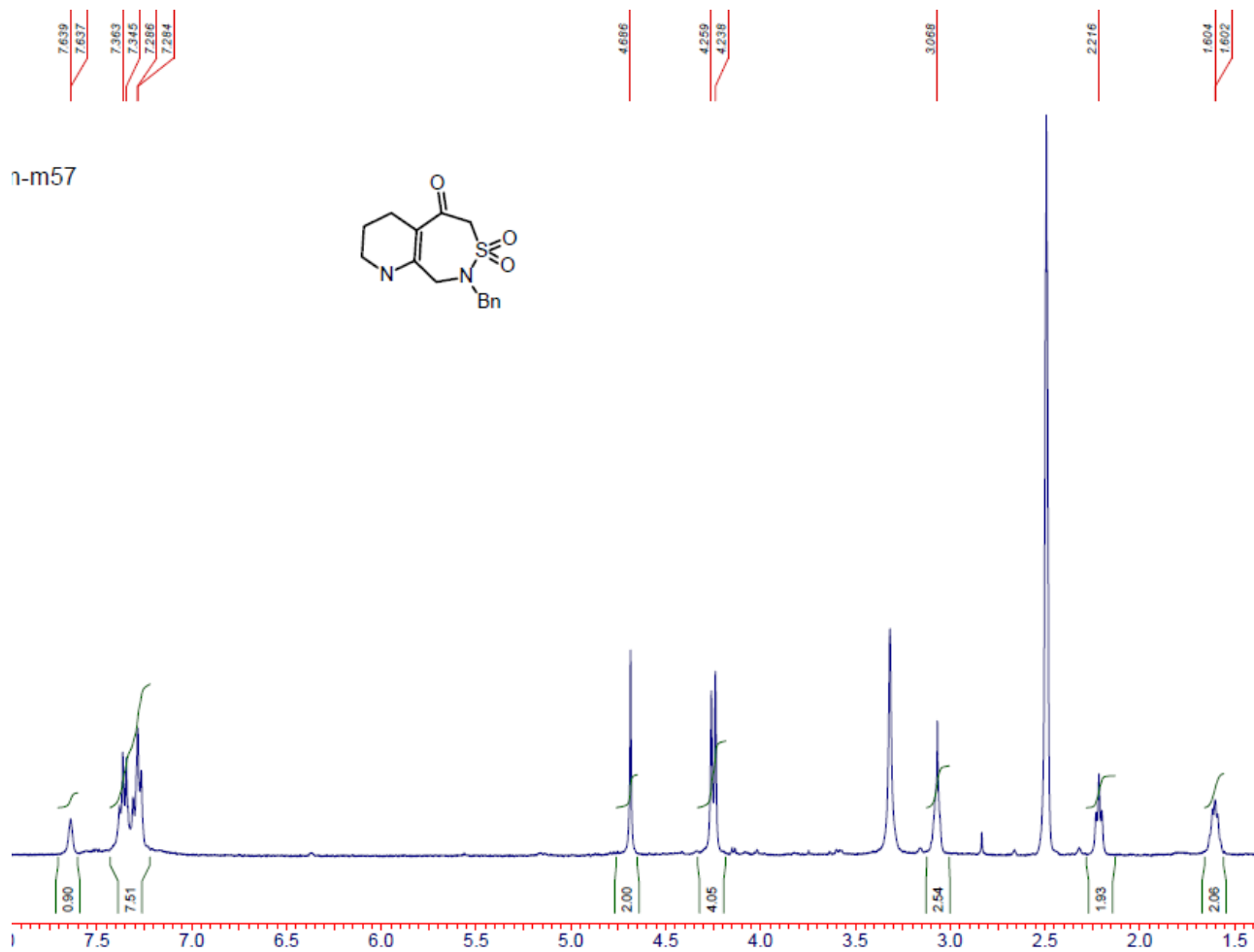






m56





bm-m58

