

**Київський національний університет імені Тараса Шевченка  
Інститут високих технологій**

Завідувач кафедри супрамолекулярної хімії  
д.х.н., професор Ігор Володимирович Комаров  
Протокол №\_\_\_\_ засідання кафедри  
Від «\_\_»\_\_\_\_\_2021 року

**ЗАСТОСУВАННЯ СУЛЬФОДІАМІДУ ЯК РЕАГЕНТУ  
У ПСЕВДОТРИКОМПОНЕНТНІЙ КОНДЕНСАЦІЇ  
З КЕТОНАМИ**

Випускна кваліфікаційна робота бакалавра  
за спеціальністю 102 «Хімія»

**Осокіної Марії Глібівної**

Науковий керівник, доктор хімічних наук

**Рябухін Сергій Вікторович**

Оцінка захисту роботи

---

**Київ - 2021 р.**

## Анотація

В даній роботі описано новий метод синтезу 1,2,6-тіадиазин-1,1-диоксиду, використовуючи реакцію конденсації–гетероциклізації між відповідним сульфондіамідом та кетоном. Оптимальними умовами реакції, які ведуть до високої конверсії продуктів конденсації виявились триметилхлорсилан як конденсуючий агент, диметилформаїд як розчинник і кімнатна температура реактору. В ході роботи дана методика проведення реакції була застосована до кетонів різної будови, була отримана залежність результату реакції від будови кетону та з'ясовані межі застосування процедури. Була досліджена можливість введення монозаміщених сульфондіамідів та виявлена залежність результату проходження реакції від стеричних утруднень, викликаних його наявністю. На основі цих результатів, були зроблені припущення щодо залежності ступені проходження реакції від будови субстратів та продемонстровано подальші перспективи розширення меж застосування отримання процедур.

This paper describes a new method for the synthesis of 1,2,6-thiadiazine-1,1-dioxide using the condensation-heterocyclization reaction between the corresponding sulfondiamide and ketone. Optimal reaction conditions leading to high conversion of condensation products were trimethylchlorosilane as condensing agent, dimethylformamide as solvent and reactor room temperature. During the work, this reaction technique was applied to ketones of different structure, the dependence of the reaction result on the structure of the ketone was obtained and the limits of application of the procedure were clarified. The possibility of introduction of monosubstituted sulfondiamides was investigated and the dependence of the reaction result on steric difficulties caused by its presence was revealed. Based on these results, assumptions were made about the dependence of the degree of reaction on the structure of the substrates and demonstrated further prospects for expanding the scope of the procedures.

# ЗМІСТ

## Оглавление

<b>ВСТУП</b> .....	<b>4</b>
<b>1. Літературний огляд</b> .....	<b>6</b>
<b>2 Обговорення експериментальних даних</b> .....	<b>11</b>
<b>3. Експериментальна частина</b> .....	<b>15</b>
<b>Висновки</b> .....	<b>18</b>
<b>Література</b> .....	<b>19</b>
<b>Додаток</b> .....	<b>21</b>

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Хімія гетероциклічних сполук посідає у сучасному органічному синтезі чільне місце серед усіх галузей. І серед них цілком виправдано особливу увагу приділено циклічним сполукам, які містять сульфо-групу. Сульфо-група є ізостерною заміною до карбонільної групи, але при заміні карбонільної групи на сульфо-фрегмент, гепотетична молекула лікарського препарату набуває нових унікальних властивостей (повищує ліпофільність тощо).

Темою даної роботи було обрано дослідження псевдотримолекулярної реакції гетероциклазії сульфодіаміду з кетонами з утворенням 1,2,6-тіадиазин-1,1-диоксиду.

Не зважаючи на простоту і елегантність на папері, молекула незаміщеного 1,2,6-тіадиазин-1,1-диоксиду ( одного із представників даної групи молекул) була синтезована лише у 1982 році групою на чолі з Ельгеро з Університету Поля Сабат'є (Франція).

Варто зауважити, що відкритий французькими вченими метод синтезу таких молекул залишається єдиним відомим уже майже 40 років, не дивлячись на те, що велика кількість описаних молекул даного кола мають високу потенційну біологічну активність. Саме відсутність зручних методів синтезу такого класу сполук уповільнює дослідження їх біологічної активності та винайдення нових комерційно перспективних лікарських засобів на їх основі.

Таким чином, на сьогоднішній день розробка нових підходів до синтезу таких 1,2,6-тіадиазин-1,1-диоксидів є актуальною і науково обґрунтованою задачею.

**Мета дослідження.** Дослідити реакцію конденсації сульфодіаміду з  $\alpha$ -метиленвмістними кетонами різної будови та розробити препаративну процедуру отримання 1,2,6-тіадиазин-1,1-диоксидів

*Об'єкт дослідження* – сульфодіаміди, кетони, 1,2,6-тіадиазин-1,1-диоксиди

*Предмет дослідження* – реакція конденсації-гетероциклізації сульфодіаміду з  $\alpha$ -метиленвмістними кетонами

*Методи дослідження*: органічний синтез, спектроскопія ЯМР, мас-спектрометрія, препаративна хроматографія.

**Особистий внесок здобувача.** Систематизацію літературних даних, основний обсяг експериментальної роботи, узагальнення та оформлення отриманих результатів, аналіз результатів спектральних досліджень та встановлення будови одержаних сполук було проведено здобувачем особисто. Постановка завдання дослідження та обговорення результатів проводились разом з науковим керівником, д. х. н., доц. Рябухіним С.В.

**Структура та обсяг роботи.** Дипломна робота викладена на XXII сторінках і складається зі вступу, трьох розділів, висновків, переліку використаних джерел (20 найменувань). Перший розділ присвячений літературному огляду відомих лікарських засобів, які містять сульфодіамідний фрагмент, методам їх синтезу, заміщенню карбонільної групи на сульфо-групу у біологічно-активних речовинах. У другому розділі розглядається синтез 1,2,6-тіадазин-1,1-диоксидів за допомогою взаємодії відповідних кетонів з сульфодіамідом. Третій розділ є описом синтезованих речовин у рамках цієї дипломної роботи.

Ключові слова: 1,2,6-тіадазин-1,1-диоксид, органічний синтез, спектроскопія ЯМР, мас-спектрометрія, препаративна хроматографія, сульфодіаміди, кетони.

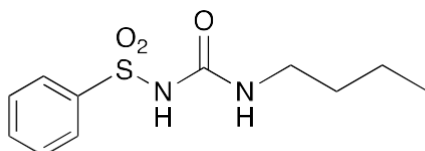
# 1. Літературний огляд

Синтез сечовини Вклером у 1828 р. [1a] знаменує основу науки про синтез - початок класичної органічної хімії. Синтез Вклера відкрив першу пряму лінію зв'язку між хімією та біологією, тим самим відкривши шлях для роботи Бертло, Фішера та Перкіна, і призвів до золотого віку синтезу природних продуктів у 20 столітті. [1b]

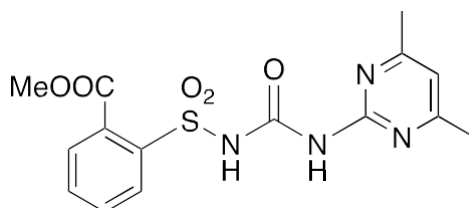
Ця найбільш класична з функціональних груп нарешті вийшла з темних віків і переживає захоплююче відродження [2]

Сульфонілсечовини застосовуються в різних областях, включаючи медицину: як ліки для лікування діабету II типу та як регулятори росту рослин або гербіциди.

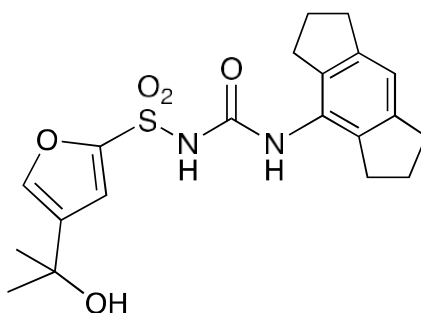
(Мал. 1.1)



Carbutamide, the first hypoglycemic sulfonurea



Sulfometuron, a sulfonylurea herbicide



MCC950, a highly potent NLRP3 inhibitor

Мал. 1.1 Формули лікарських засобів, які містять сульфамідну групу  
Традиційно синтез сульфонілсечовини здійснювали обробкою сульфамідів ізоціанатами в присутності основи або шляхом перетворення сульфаніламідів у N-сульфоніл-ізоціанати або похідні N-сульфоніл-карбамату, які забезпечують

відповідні сульфонілсечовини при обробці амінами. Обидва підходи суттєво обмежені слабкою нуклеофільністю сульфамідів та труднощами синтезу. Такий недолік можна пом'якшити появою протоколів, що встановлюють лабільні електрофільні функціональні групи *in situ*, так що їх зв'язок з нуклеофільними партнерами відбувається в одному горщику. Останнім часом розробка екологічно чистих методів отримання сполук, що містять сульфонілсечовину, без використання шкідливих реагентів привертає значну увагу.[3]

У 1990 р. Cervello та Sastre [4] описали синтез сульфонілсечовин шляхом прямого зв'язування C-N сульфаніламідів 1 та ізоціанатів 2, проведений у розчині N, N-диметилформаміду (DMF) із використанням CuCl як каталізатора. Завдяки можливості уникати високолуужних середовищ, метод дозволив отримувати кілька N-Ts, N'-арил / алкілсульфонілсечовин з високим виходом (Схема 1.1).

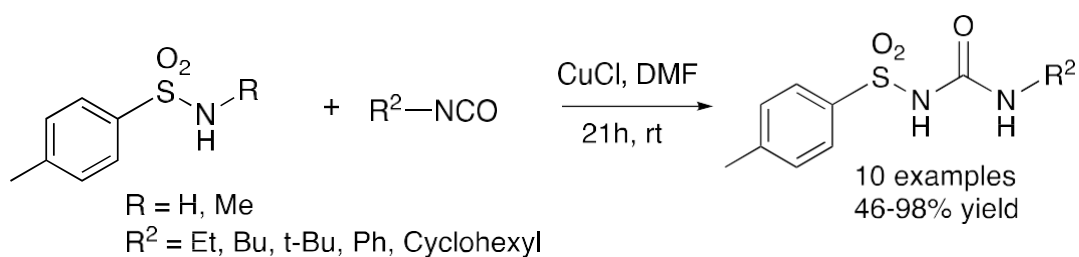


Схема 1.1 Синтез сульфонілсечовин із використанням CuCl як каталізатора 1,2,6-тіадиазин-1,1-диоксид – гетероциклічна органічна сполука, яка цікава для медичної хімії. Вона має антибактеріальні, гербіцидні властивості, седативний ефект. Цікавою властивістю 1,2,6-тіадиазин-1,1-диоксиду є те, що він має таутомерію (Схема 1.2).

Основним використанням 1,2,6-тіадиазин-1,1-диоксиду є модифікація інших сполук з метою зміни або надання додаткових властивостей біологічно-активним речовинам.

Хоча 1,2,6-тіадиазин-1,1-диоксид і має біологічні властивості, але статей з вивчення хімічних та біологічних властивостей гетероциклу мало. Тому метою роботи була спроба розширення способів отримання 1,2,6-тіадиазин-1,1-

диоксиду з різними замісниками, а також вивчення умов, у яких можна отримати 1,2,6-тіадиазин-1,1-диоксид.

Основним методом одержання 1,2,6-тіадиазин-1,1-диоксиду є гетероциклізація з використанням сульфаміду і монокетона чи  $\beta$ -дікетона.

Однією з перших статей з вивченням фізико-хімічних властивостей 1,2,6-тіадиазин-1,1-диоксиду була [5]. В цій роботі було порівняно фізико-хімічні властивості піразолу та 1,2,6-тіадиазин-1,1-диоксиду. В цьому дослідженні були вивчені довжини зв'язків 1,2,6-тіадиазин-1,1-диоксиду, також була розглянута ароматичність циклу та пораховані константи зв'язку протон-протон, що вказують на наявність  $\pi$ -локалізації. Піразольна  $\pi$ -локалізація приглушена як наслідок присутності місткової SO<sub>2</sub> групи між атомами азоту, хоча система N<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>-N<sub>6</sub> залишається ароматичною.

Одним з основних досліджень цієї статті була різниця між таутомерією 1,2,6-тіадиазин-1,1-диоксиду і піразолу

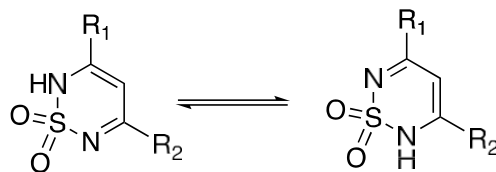


Схема 1.2 Таутомерія 1,2,6-тіадиазин 1,1-диоксиду

В результаті досліджень було визначено, що речовина знаходиться здебільшого у другій формі, її частина складає 60-65% (для R<sub>1</sub>-CH<sub>3</sub> і R<sub>2</sub>-H).

В 1990 році вивчили основні властивості 1,2,6-тіадиазин 1,1-диоксиду [6]. (Схема

1.3)

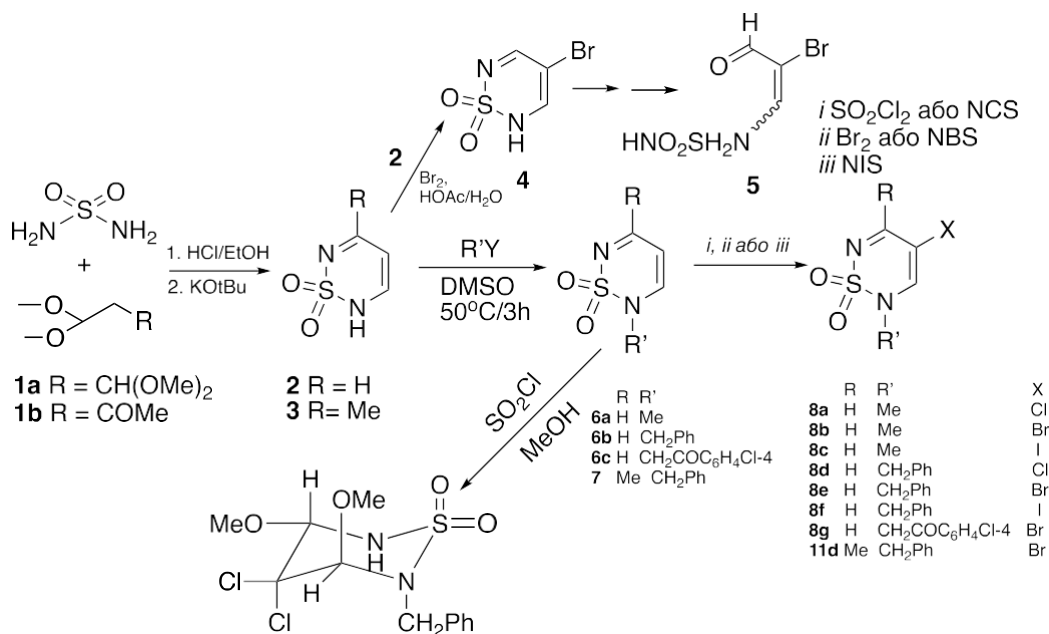


Схема 1.3 Реакційна здатність 1,2,6-тіадіазин 1,1-диоксиду

Результатами роботи було вивчення можливостей функціоналізації. реакційні властивості 1,2,6-тіадіазин-1,1-диоксиду з різними замісниками, які представлені в Схемі 1.3. Також було перевірено на реакційну здатність субстрат 8 (Схема 1.4)

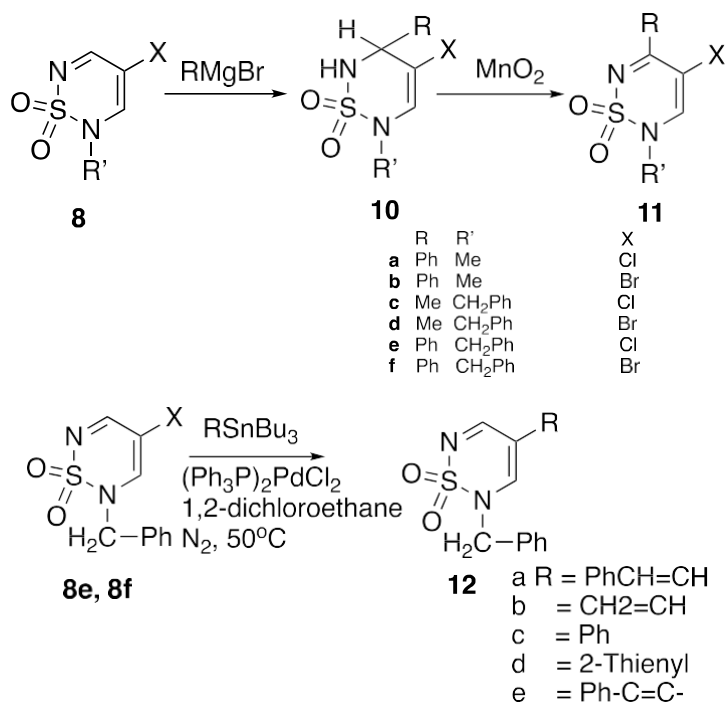


Схема 1.4 Реакційна здатність похідних 1,2,6-тіадіазин 1,1-диоксиду

В статті [3] зробили дослідження про розкриття 1,2,6-тіадиазин-1,1-диоксиду при наявності спряжених ароматичних кілець. Але також у цій статті наявні матеріали про отримання гетероциклів типу 1,2,6-тіадиазин-1,1-диоксида.

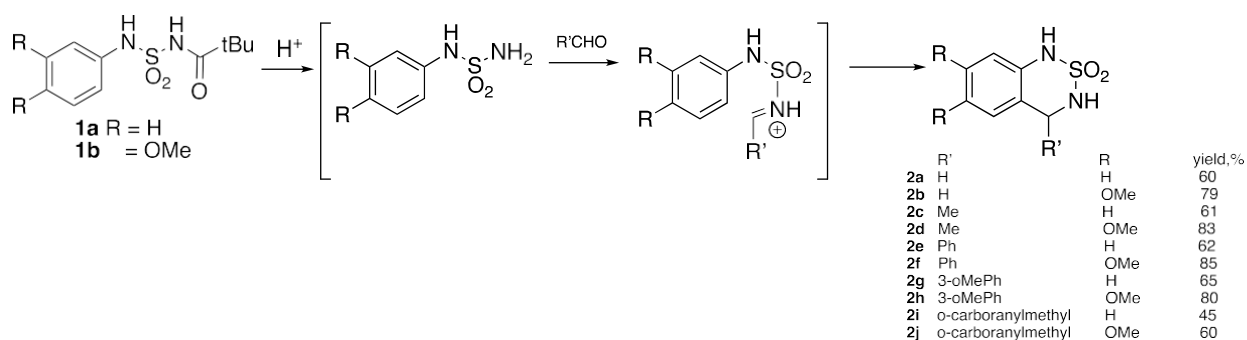


Схема 1.5 Отримання 1,2,6-тіадиазин-1,1-диоксида

В 2020 році в [4] вивчали отримання 1,2,6-тіадиазин-1,1-диоксида.

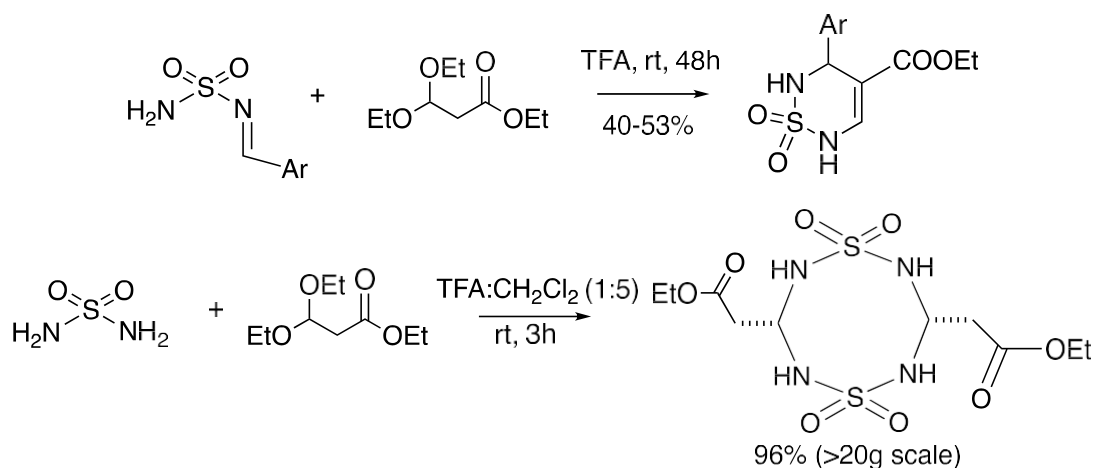


Схема 1.6 Отримання 1,2,6-тіадиазин-1,1-диоксида та 1,1,5,5-тетраоксидо-1,5,2,4,6,8-дитіатетразокан-3,7-диіл)диацетат-3

Також у статті надана просторова структура 1,1,5,5-тетраоксидо-1,5,2,4,6,8-дитіатетразокан-3,7-диіл)диацетат-3 на основі рентгено-структурного аналізу. Були отримані речовини типу 1,2,6-тіадиазин-1,1-диоксида, які можливо вводити в подальші реакції. Будучи мало вивченими, існує можливість пошуку похідних і їх використання в медичній хімії, або використання їх як білдинг блоку.

## 2 Обговорення експериментальних даних

В якості модельної реакції ми обрали синтез речовини (3e) з циклогексанону (1e) і сульфодіамід (2a). Він показаний на схемі 2.1

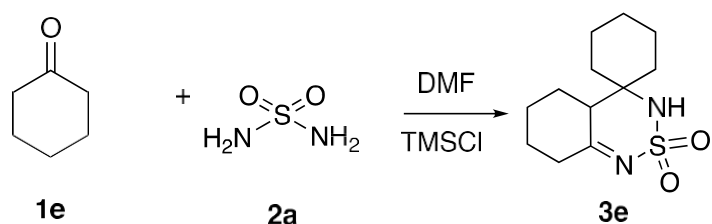


Схема 2.1 Схема синтезу 5,6,7,8-тетрагідро-4а-Н-спіро[2,1,3-бензотіадіазин-4,1'-циклогексан] 2,2-диоксида (3e).

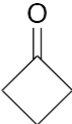
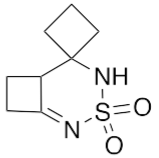
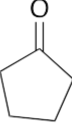
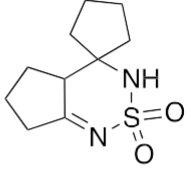
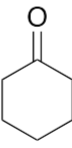
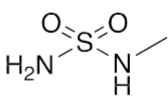
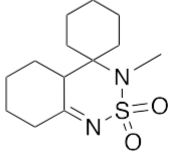
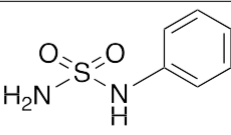
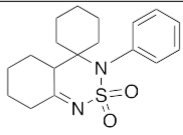
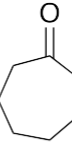
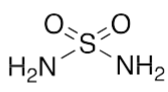
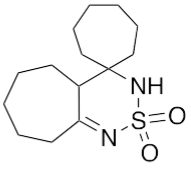
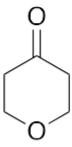
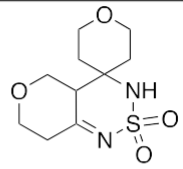
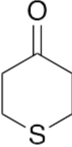
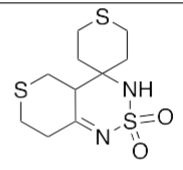
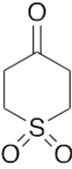
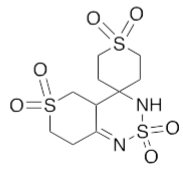
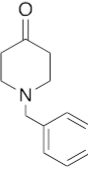
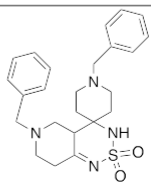
Для проведення реакції ми виконали синтез, виконав модельну реакцію у 5 різних наборів умов, в яких варіювали кількість еквівалентів карбонільної компоненти, об'єм розчиннику, та температурні умови проведення реакції. Вони наведені у таблиці 2.1

m (1e),г (екв)	m (2a), г (екв)	m (TMSCl),г (екв)	V (DMF), мл	T, C°
0.392 г (2 екв)	0.192 г (1 екв)	1.190 г (5.5 екв)	2 мл	0
0.392 г (2 екв)	0.192 г (1 екв)	1.190 г (5.5 екв)	1 мл	0
0.588 г (3 екв)	0.192 г (1 екв)	1.190 г (5.5 екв)	2 мл	0
0.392 г (2 екв)	0.192 г (1 екв)	1.190 г (5.5 екв)	4 мл	кімнатна температура
0.392 г (2 екв)	0.192 г (1 екв)	1.190 г (5.5 екв)	2 мл	кімнатна температура

Таблиця 2.1 Підбір умов проведення реакції на модельній сполуці

Головними перешкодами під час синтезу були 1. загушення реакційної суміші, як наслідок із часом реакційна суміш гірше перемішувалася, 2. вивільнення великої кількості теплоти під час реакції, як наслідок реакція



1c				3c			
1d				3d			
1e		2b		3be			
		2c		3ce			
1f		2a		3f			
1g				3g			
1h				3h			
1i				3i			
1j						3j	

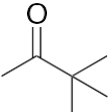
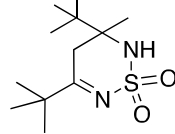
1k				3k	
----	---	--	--	----	---

Табл. 2.2 Список отриманих 1,2,6-тіадазин-1,1-диоксидів

Очищення речовини робили методом перекристалізації. Для кожної речовини окремо підбиралася система перекристалізації. Наприклад, осад 3e розчиняли в 5 мл дихлорметану, потім додали 20 мл гексану – після цього випадав білий осад.

Номер продукту	Вихід, %
3a	72,73%
3b	Не вдалося отримати
3c	12,50%
3d	59,21%
3e	57,02%
3be	48,15%
3ce	Не вдалося отримати
3f	58,09%
3g	Не вдалося отримати
3h	26,03%
3i	17,34%
3j	Не вдалося отримати
3k	Не вдалося отримати

Табл. 2.3. Таблиця виходів по синтезованим продуктам.

## 2. Експериментальна частина

Усі вихідні речовини, синтез яких не описано в експериментальній частині або у відповідних посиланнях, було придбано у компаній Acros, Merck, Aldrich та Fluka chemicals. Розчинники було очищено згідно стандартних процедур [21]. Спектри  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  ЯМР було записано на спектрометрі Varian Unity Plus 400 з робочою частотою 400.1 МГц, 376.7 МГц та 100.7 МГц, відповідно. Хімічні зсуви наведено у м. ч. відносно тетраметилсилану ( $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  ЯМР) як внутрішнього стандарту. Мас-спектри було зареєстровано за допомогою інструменту Agilent 1260 LC/MS (колонка Rapid Resolution HT Cartridge 4.6x30mm, 1.8 micron, Zorbx SB-C18) з хімічною іонізацією (CI).

### Загальна методика отримання 1,2,6-тіадіазин-1,1-диоксидів

Циклогексанон **1e** (0.392 г, 4 ммоль) та сульфодіамід **2a** (0.192 г, 2 ммоль) розчиняють у сухому *N,N*-диметилформаміді (2 мл), прикапують триметилсиліл хлорид витримуючи температурний режим. Після цього розчин перемішують 8 годин. Верхній шар розчину відібрають, нижній шар виливають на воду (20 мл), осад відфільтровують. Отримують 1,2,6-тіадіазин 1,1-диоксид **3e** масою 0.292 г з виходом 57.02%.

Таким же чином були отримані сполуки **3a, 3c, 3d, 3e, 3be, 3f, 3h, 3i**

(*3a*) 3,3,5-триметил-3,4-дигідро-2-*H*-1,2,6-тіадіазин 1,1-диоксид *Отримали сполуку (0.256г. , 72,73% вихід) – біла кристалічна речовина*

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO)  $\delta$ : 6.85 (s, 1H), 2.35 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.10 (s, 6H)

$^{13}\text{C}$  ЯМР (DMSO)  $\delta$ : 183.32, 53.15, 40.49, 28.54, 28.44

MS ( $m/z$ ): 157 ( $\text{MH}^+$ )

(*3b*) 3-метил-3,5-дифеніл-3,4-дигідро-2-*H*-1,2,6-тіадіазин 1,1-диоксид

(*3c*) 4-тіа-3,5-діазаспіро[біцикло[4.2.0]октан-2,1'-циклобутан]-5-ен 4,4-диоксид *Отримали сполуку (0.050г. , 12,50% вихід) – блідо-жовта кристалічна речовина*

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO)  $\delta$ : 6.86 (s, 1H), 2.25-1.70 (m, 8H), 1.35 (d, 1H), 1.08 (d, 2H)

MS ( $m/z$ ): 157 ( $\text{MH}^+$ )

(3d) 4a',5',6',7'-тетрагідроспіро[циклопентан-1,4'-циклопента[с][1,2,6]тіадіазин] 2',2'-диоксид *Отримали сполуку (0.210г. , 59,21% вихід) – біла кристалічна речовина*

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO) δ:6.90 (s,1H), 2.70-2.43(m,3H), 2.12-1.80 (m,3H), 1.75-1.45(m,7H), 1.42-1.31(m,2H)

<sup>13</sup>C ЯМР (DMSO) δ:194.85, 66.89,47.35, 35.78, 30.33, 26.26, 24.49, 22.84, 19.90

MS (m/z): 229 (MH<sup>+</sup>)

(3e) 5,6,7,8-тетрагідро-4a-*H*-спіро[2,1,3-бензотіадіазин-4,1'-циклогексан] 2,2-диоксид *Отримали сполуку (0.292г., 57,02% вихід) – біла кристалічна речовина*

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO) δ:6.90 (s,1H), 2.32 (d,1H), 2.20 (dd,1H), 2.00 (dd,2H), 1.85 (d,2H), 1.70 (d,2H), 1.60-1.10 (m,12H)

MS (m/z): 285 (MH<sup>+</sup>)

(3be) 3-метил-5,6,7,8-тетрагідро-4a-*H*-спіро[2,1,3-бензотіадіазин-4,1'-циклогексан] 2,2-диоксид *Отримали сполуку (0.260г., 48,15% вихід) – блідо-жовта кристалічна речовина*

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO) δ:2.80 (s,1H), 2.08 (d,2H), 1.98 (d,2H), 1.80 (d,2H), 1.65-1.45 (m,10H), 1.37 (d,2H), 1.07 (q,1H)

MS (m/z): 271 (MH<sup>+</sup>)

(3ce) 3-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-4a-*H*-спіро[2,1,3-бензотіадіазин-4,1'-циклогексан] 2,2-диоксид

(3f) 5,6,7,8-тетрагідро-4a-*H*-спіро[2,1,3-бензотіадіазин-4,1'-циклогептан] 2,2-диоксид *Отримали сполуку (0.330г. , 58,09% вихід) – біла кристалічна речовина*

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO) δ:6.90 (s,1H), 2.55-2.35(m,3H), 1.90-1.20 (m,20H)

<sup>13</sup>C ЯМР (DMSO) δ:190.21, 62.16,46.20, 41.50, 38.30, 35.70, 29.10, 28.90, 27.90, 27.40, 25.80, 23.60, 21.65, 21.23

(3g) 2',3',5',6'-тетрагідроспіро[10-окса-5-тіа-4,6-діазабіцикло[5.3.1]ундек-6-ен-3,4'-піран] 5,5-диоксид

(3h) 2',3',5',6'-тетрагідроспіро[5,10-дитіа-4,6-діазабіцикло[5.3.1]ундек-6-ен-3,4'-тіопіран] 5,5-диоксид *Отримали сполуку (0.304г. , 26,03% вихід) – біла кристалічна речовина*

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO) δ:6.92 (s,1H), 3.10-2.85(m,6H), 2.78 (t,1H), 2.68(dd,1H), 2.63(dd,1H), 2.33(t,2H), 2.07(t,2H), 1.74(t,1H), 1.60(t,1H)

MS (m/z): 293 (MH<sup>+</sup>)

(3i) 2',3',5',6'-тетрагідроспіро[5,10-дитіа-4,6-діазабіцикло[5.3.1]ундек-6-ен-3,4'-тіопіран] 1',1',5,5,10,10-гексаоксид *Отримали сполуку (0.247г. , 17,34% вихід) – біла кристалічна речовина*

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO) δ:3.10-2.85 (m,6H), 2.80-2.60(m,3H), 2.40-1.95 (m,6H), 1.90-1.53(m,3H)

<sup>13</sup>C ЯМР (DMSO) δ:186.33, 131.20,112.21, 61.40, 56.60, 48.70, 42.98, 36.30, 30.40, 29.80, 29.59, 24.79, 24.44, 22.55, 22.30, 21.90

MS (m/z): 355 (MH<sup>-</sup>)

(3j) 1,10'-дібензилспіро[піпіридин-

4,3'[5]тіа[4,6,10]тріазабіцикло[5.3.1]ундек[6]ен] 5', 5'-диоксид

(3k) 3,5-дітрет-бутил-3-метіл-3,4-дигідро-2-*H*-1,2,6-тіадіазин 1,1-диоксид

## **Висновки**

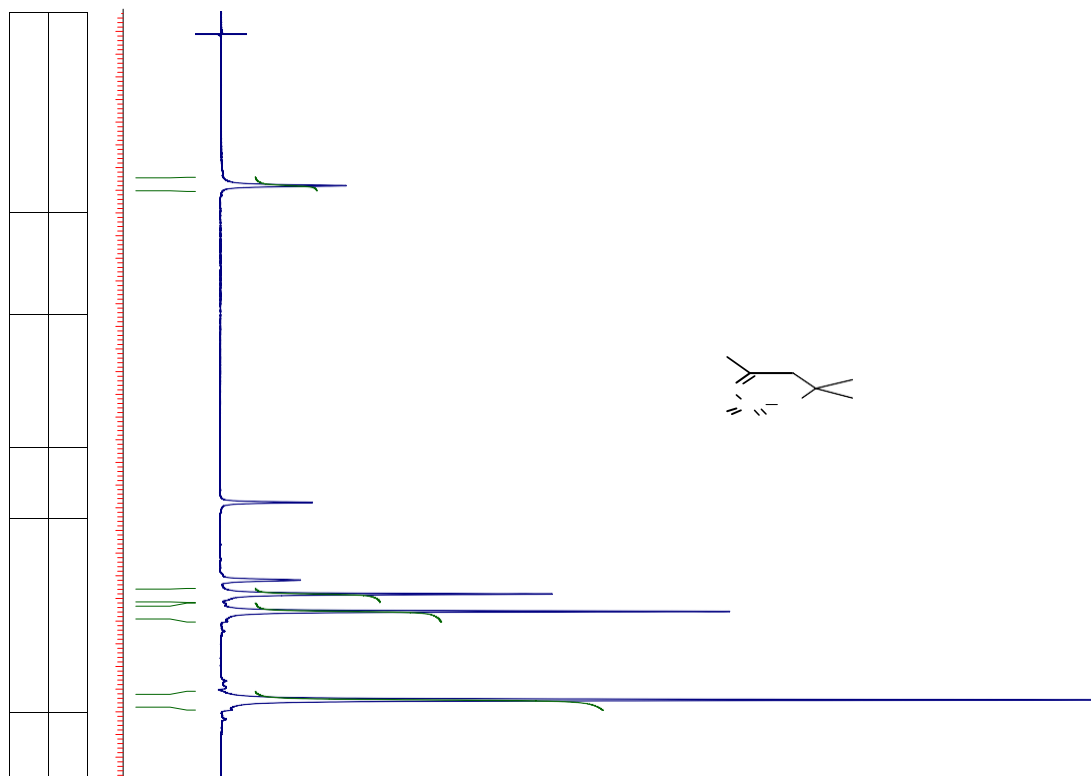
1. Вперше показана можливість використання псевдотримолекулярної реакції сульфодіаміду замість сечовини та тіосечовини із кетонами
2. Розроблена синтетична процедура для реакції
3. Досліджена залежність протікання реакції від будови кетонів
4. Досліджена залежність протікання реакції від використання монозаміщених сульфодіамідів
5. З'ясовані межі застосування і залежність утворення кінцевого продукту від будови вихідних речовин

## Література

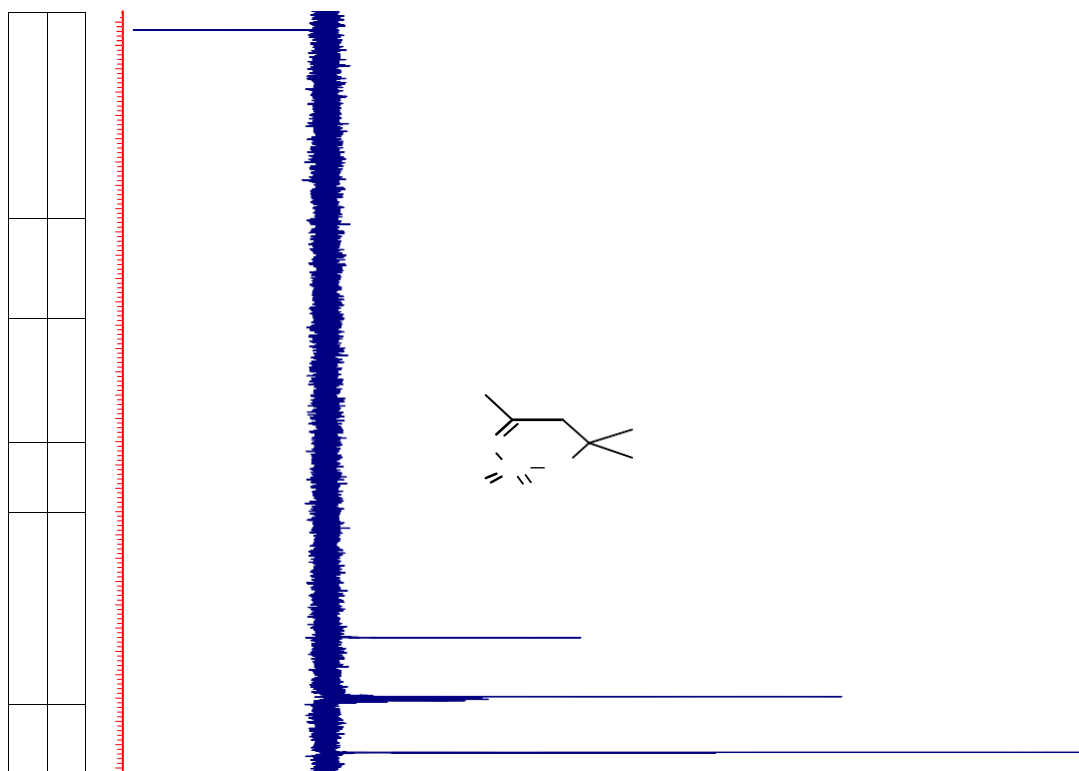
- [1] a)F. Wöhler, Ann. Phys. Chem. 1828, 88, 253–256; b) A. J. Ihde, The Development of Modern Chemistry, Dover Publications, 1985.
- [2] Volz, N. and Clayden, J. (2011), The Urea Renaissance. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 50: 12148-12155. <https://doi.org/10.1002/anie.201104037>
- [3] T. De Ventura, V. Zanirato, *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 2021, 1201.
- [4] J. Cervello, T. Sastre, *Synthesis*, **1990**, 221-222.
- [5] *J. Org. Chem.* 1982, 47, 3, 536–544, Publication Date: January 1, 1982 ,  
[doi:10.1021/jo00342a033](https://doi.org/10.1021/jo00342a033)
- [6] Wang, Liv Ragna Rohde; Benneche, Tore; Undheim, Kjell Organometallics in carbon-carbon bond formation in 1,2,6-thiadiazine 1,1-dioxides. *Acta Chemica Scandinavica* 1990, 44, 726-32
- [7] Peng S, Wang L, Guo H, Sun S, Wang J. Facile synthesis of 4-substituted 3,4-dihydrocoumarins via an organocatalytic double decarboxylation process. *Org Biomol Chem.* 2012 Apr 7;10(13):2537-41. doi: 10.1039/c2ob25075f. Epub 2012 Feb 27. PMID: 22366754.
- [8] *ACS Med. Chem. Lett.* 2020, 11, 5, 984–990, Publication Date: February 20, 2020,  
[doi.org/10.1021/acsmchemlett.0c00018](https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.0c00018)
- [9] D. Tan, V. Štrukil, C. Mottillo, T. Frisčič, *Chem. Commun.*, **2014**, 50, 5248-5250.
- [10] V. Štrukil, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2017**, 13, 1828- 1849. This review describes the recent progress in the synthesis of ureas, thioureas and guanidines by solid- state mechanochemical ball milling.
- [11] J.L. Do, T. Frisčič, *Synlett*, **2017**, 28, 2066-2092.
- [12] E. Colacino, G. Dayaker, A. Morère, T. Frisčič, *J. Chem. Educ.*, **2019**, 96, 766-771.
- [13] H-J. Knölker, T. Braxmeier, G.A. Schlechtingen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1995**, 34, 2497-2500.

- [14] F.J. Urban, V.J. Jasys, J.W. Raggon, R.A. Buzon, P.D. Hill, J.F. Egger, J.D. Weaver *Synth. Commun.*, **2003**, *33*, 2029-2043.
- [15] C.A. Luckhurst, I. Millichip, B. Parker, J. Reuberson, M.A. Furber, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 8878-8882.
- [16] R.K. Gessner, K.A. Chibale, *Synlett*, **2009**, 2839-2843.
- [17] M. Hadianawala, A. Shaik, N. Hasija, A.K. Vasu, B. Datta, *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 2212-2216.
- [18] M.Hadianawala,B.Datta,*RSCAdv.*,**2016**,*6*,8923-8929.
- [19] M.Y. Stevens, R.T. Sawant, L.R. Odell, *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 4826-4831.
- [20] H. Veisi, R. Ghorbani-Vaghei, S. Hemmati, J.Mahmoodi, *Synlett*, **2011**, 2315-2320.

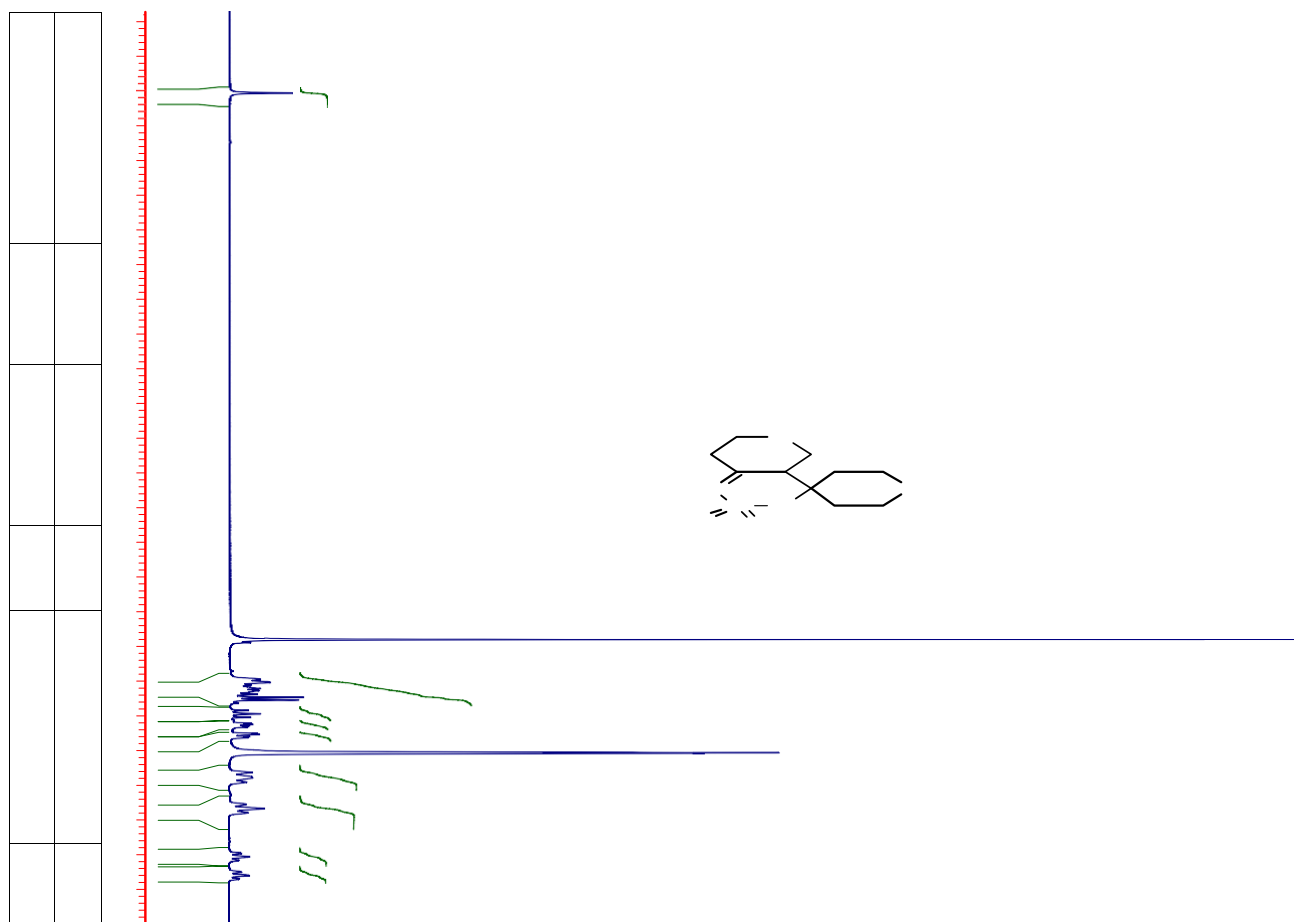
## Додаток



Додаток 1.  $^1\text{H}$  ЯМР спектр 3,3,5-триметил-3,4-дигідро-2-*H*-1,2,6-тіадіазин 1,1-диоксиду (3а)



Додаток 2.  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр 3,3,5-триметил-3,4-дигідро-2-*H*-1,2,6-тіадіазин 1,1-диоксиду (3а)



Додаток 3.  $^1\text{H}$  ЯМР спектр 2',3',5',6'-тетрагідроспіро[5,10-дитіа-4,6-діазабіцикло[5.3.1]ундек-6-ен-3,4'-тіопіран] 5,5-диоксиду (3h)