

**КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені ТАРАСА ШЕВЧЕНКА**



**Хімічний факультет
Кафедра органічної хімії
Спеціалізація "Хімія Природних Сполук"**

**ОСОБЛИВОСТІ СИНТЕЗУ ТА ХІМІЧНОЇ ПОВЕДІНКИ
СУЛЬФОНІЛЬНИХ ПОХІДНИХ
3-АРИЛ-1*H*-ІЗОХРОМЕН-1-ОНІВ**

Кваліфікаційна робота на ступінь бакалавра
студента IV курсу ОР «бакалавр»

Глотова Сергія Володимировича

Науковий керівник:

к.х.н., асистент

Шабликіна Ольга Валентинівна

Допустити до захисту:
“_____” _____ 2021 р.
зав. кафедри орг. хімії
чл.-кор. НАН України, д.х.н.,
професор Хиля В.П.

КИЇВ - 2021

Анотація

Досліджена можливість отримання нових сульфамідів на основі незаміщеного 3-фенілізокумарину. Внаслідок сульфохлорування отримано не лише 4-(1-оксо-1*H*-ізохромен-3-іл)бензенсульфохлорид, але й похідну із двома групами SO₂Cl. На основі 4-(1-оксо-1*H*-ізохромен-3-іл)бензенсульфохлориду синтезовано сульфонаміди різноманітної будови. Показана можливість проведення реакцій за лактоновим фрагментом ізокумарину зі збереженням сульфонамідної групи.

Summary

The perspectives of obtaining new sulfamides based on unsubstituted 3-phenylisocoumarin were investigated. As a result of sulfochlorination, not only 4-(1-oxo-1*H*-isochromen-3-yl)benzenesulfochloride was obtained, but also a derivative with two SO₂Cl groups. Various sulfonamides were synthesized on the basis of 4-(1-oxo-1*H*-isochromen-3-yl)benzenesulfochloride. The possibility of transformation of the lactone fragment of isocoumarin with preservation of the sulfonamide group was shown.

Зміст

ВСТУП.....	4
1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД	5
1.1 Ізокумариновий фрагмент в природі.....	5
1.3 Фармакологічно активні 3-заміщені ізокумарини	9
1.4 Перспективність введення сульфамідної групи.....	10
1.5 Синтетичні модифікації ізокумаринів	12
1.5 Ізокумариновий скелет як біологічний скаффолд	16
1.6 Сульфохлорування флавоноїдів	17
1.7 Розкриття піронового кільця в ізокумаринах.....	18
2. ОБГОВОРЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДАНИХ	20
2.1 Сульфохлорування ізокумаринів.....	20
2.2 Синтез 3-феніл ізокумарин сульфохлорид	22
2.3 Синтез Дисульфохлориду.....	23
2.4 Синтез сульфамідів	25
2.5 Особливості взаємодії з аміаком	28
2.7 Розкриття лактонового кільця.....	30
3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	32
ВИСНОВКИ.....	37
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	38

1. ВСТУП

Ізокумарини є важливим класом органічних сполук, вони знаходять своє застосування в різних галузях органічної хімії. Ізокумарини також є фрагментом, який присутній у багатьох природних речовинах, та на даний момент на ринку лікарських засобів є чимало сполук що включають в себе ізокумариновий фрагмент. З іншого боку, сульфамідна група ще з середини двадцятого століття зарекомендувала себе як потенційний антибактеріальний засіб. В даній роботі ми вирішили об'єднати два потенційних фрагменти та синтезувати ряд сполук, що могли б проявити біологічну активність.

Також сульфамідна група є доволі інертною до широкого спектру хімічних реагентів, в той час як ізокумариновий фрагмент дозволяє провести ряд цікавих перетворень, що ще раз підкреслює перспективність роботи з подібними субстратами.

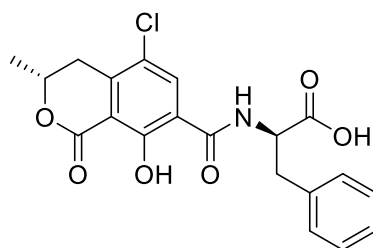
На додачу ізокумариновий фрагмент є доволі слабо досліджений на сьогоднішній день, та деякі його властивості ще не до кінця встановлені. Враховуючи все перелічене вище в даній роботі ми вирішили синтезувати декілька сульфонільних похідних 3-арил-1*H*-ізохромен-1-ону та дослідити хімічні властивості цих сполук.

1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

Ізокумарин (2,1-бензопіран) – ненасичений лактон, у якого на відміну від кумарину подвійний зв'язок не пов'язаний з карбонільної групою. Тому його можна розглядати як вініловий ефір. Перші відомі представники цього класу були виділені з коренів різних видів рослин сімейства Ломикамінь (*Saxifraga*). По відношенню до реагентів, що сприяють гідролізу, ізокумарини поведуться як типові лактони. Вони стійкі до кислих і нейтральних реагентів, але взаємодіють з лугами.

1.1 Ізокумариновий фрагмент в природі

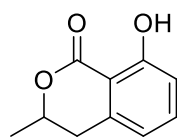
Ізокумариновий цикл є важливою складовою в багатьох біологічно активних сполуках, одним з найяскравіших прикладів є Охратоксин А (1.1).



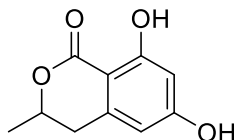
1.1

Охратоксин А є потенційно канцерогенним для людини (група 2В), і було показано, що він є слабо мутагенним, внаслідок індукції окислювального пошкодження ДНК [1].

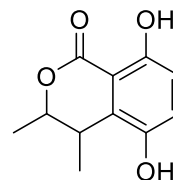
Охратоксин А має сильну спорідненість до мозку, особливо до мозочка (клітини Пуркінє), вентрального довгастого мозку та структур гіпокампа [2]. Спорідненість до гіпокампа може бути релевантною до патогенезу хвороби Альцгеймера, а субхронічне введення гризунам викликає нейродегенерацію гіпокампа. Охратоксин спричиняє гостре виснаження смугастого дофаміну, який становить ложе хвороби Паркінсона, однак він не було знайдено, щоб він спричиняв загибель клітин в мозку [3].



1.2



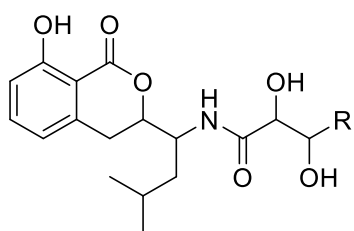
1.3



1.4

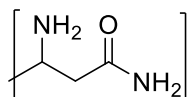
Меллеїн (1.2) та 4-гідроксимелен (1.3) – це похідні ізокумарину, що виробляються *Aspergillus ochraceus* Wilhelm. Вони за своєю структурою подібні до дигідроізокумаринової частини охратоксину А, і мають подібні біологічні властивості [4]. Меллеїн володіє антибактеріальною, фітотоксичною та фунгіцидною діяльністю, а також тим, що він діє як інгібітор ферменту протеази HCV та синтезу простагландинів [5].

6-Метоксимелеїн (1.4) – одна зі сполук, що відповідають за гіркоту в моркві [6].

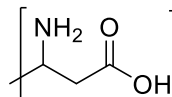


1.5

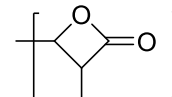
R=



1.5a

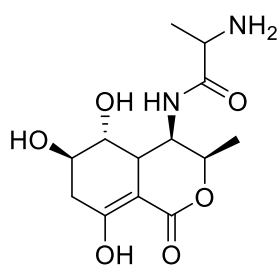


1.5b

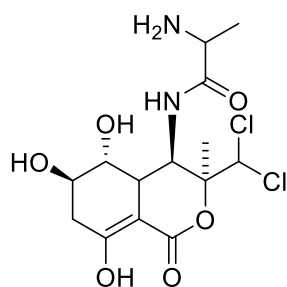


1.5c

Ряд похідних ізокумарину, що мають гідроксильовані аміноацильні бічні ланцюги, проявляють біологічну активність в доволі широкому спектрі. Наприклад, Амікумацини А, В і С (1.5a, 1.5b, 1.5c) мають антибактеріальну, протизапальну та противиразкову активність. Ці сполуки були виділені від представників родів *Bacillus*, *Xenorhabdus* та *Streptomyces* [7].



1.6

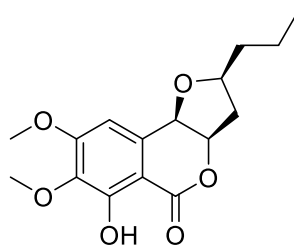


1.7

Бактоболін (**1.6**) може специфічно інгібувати стадію перенесення пептидилу під час синтезу білка рибосоми. Потенційна новизна бактоболіну в його взаємодії з рибосома викликала інтерес у доктора Венкі Рамакрішнана, який поділився Нобелівською премією з хімії 2009 року за пояснення будови рибосоми. Виявлено, що бактоболін утворює безпосередню взаємодію з тРНК у Р-site рибосоми, викликаючи тим самим структурні спотворення відносно неінгібованої рибосоми. Зокрема, енол лактоновий фрагмент полегшує взаємодію антибіотика з завдяки зв'язування з Mg^{2+} . Кінцевий амін і С-5 ОН здійснюють додаткові взаємодії Н зв'язувань. Нарешті, дихлорний замісник сприяє додатковій взаємодії з рРНК. Конформаційна перебудова Р-ділянки тРНК, спричинена зв'язуванням бактоболіну, свідчить про те, що інгібування рибосом може бути наслідком ускладненого перенесення пептидилу або припинення перекладу [8].

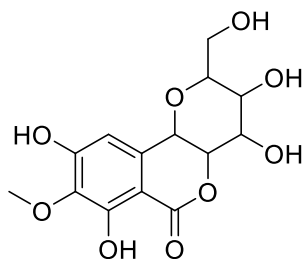
Бактоболін є біологічно цікавою молекулою, оскільки він має потужну протимікробну та протипухлинну активність, пригнічуючий вплив на вироблення антитіл та терапевтичний ефект на аутоімунний енцефаломієліт. Однак успішному фармацевтичному застосуванню бактоболіну завадила його токсичність.

З іншого боку, подібний за структурою актиноболін (**1.7**) із культурального фільтрату *Streptomyces* сильно відрізняється від бактоболіну за біологічною активністю та токсичністю [9].

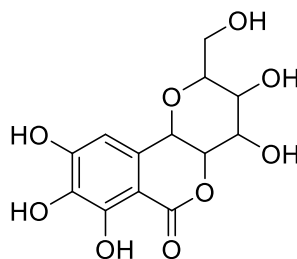


1.8

Моноцерин (1.8) – це бензопіран-грибковий токсин, що має широку активність на рослини, гриби та комах. Моноцерин, що виробляється *Exserohilum turcicum*, викликає хворобу кукурудзи на хворобу північного кукурудзяного листа. Кукурудза розвине коричневі ушкодження на своїх листках і знизить життєздатність клітин кореневої шапки. Моноцерин також виявився ефективним інсектицидом проти вовняної попелиці [10].

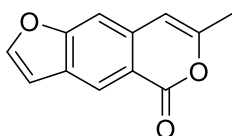


1.9

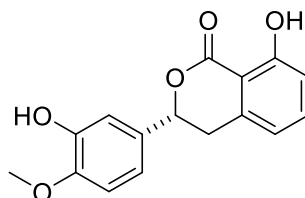


1.10

Бергенін (1.9) псевдонім кускутин, є глікозидом тригідроксибензойної кислоти. Це С-глікозид 4-О-метилгаллової кислоти. О-Деметильоване похідне має назву норбергенін (1.10). Це хімічні сполуки та препарати Аюрведи, широко відомі як Паашаанбхед. Вони виявляють потужний імуномодулюючий ефект[11].



1.11



1.12

Ще в 1929 році були виявлені підсоложуючі властивості дігідроізокумарину філодुльцину (1.11). У чистому вигляді він у 200-300 разів солодше бурякового

цукру. Біогенетично цей ізокумарін – прямий родич стильбенів, несучих карбоксильну групу. У деяких рослинах синтезуються фураноізокумаріни, такі як коріандрин (1.12) з *Coriandrum sativum*. Подібно фуранокумарінов, вони проявляють фотодинамічні властивості [12].

1.3 Фармакологічно активні 3-заміщені ізокумарини

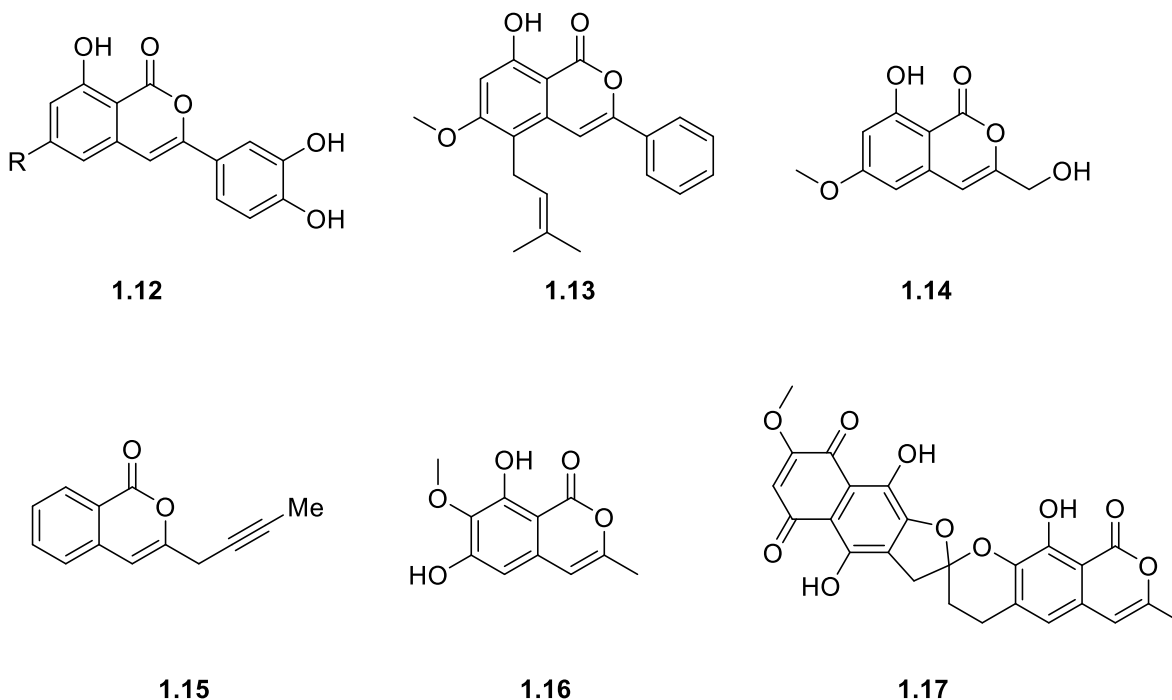
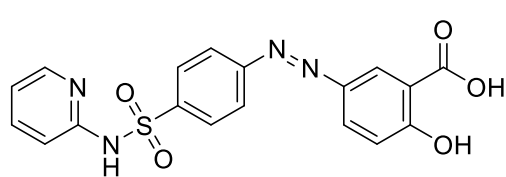


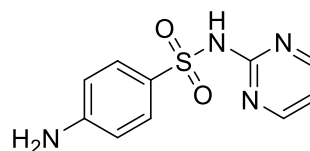
Схема 1.1

Ізокумарини – це всюдисущі структури, які широко існують у природних продуктах, фармацевтичних препаратах та біоактивних сполуках. Серед різних похідних ізокумарину 3 заміщені ізокумарини мають різноманітні фармакофори, такі як протиракові, протизапальні, протигрибкові, протиалергічні, та проти ВІЛ активності (Схема 1.1). Крім того, вони також є цінними синтетичними проміжними сполуками, які можуть перетворюватися в корисні молекули, такі як канезин, ізохромени та алкалоїди [13].

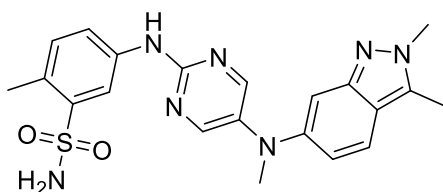
1.4 Перспективність введення сульфамідної групи



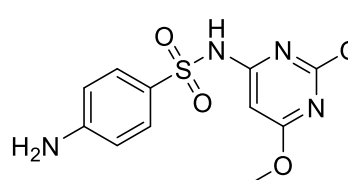
1.18



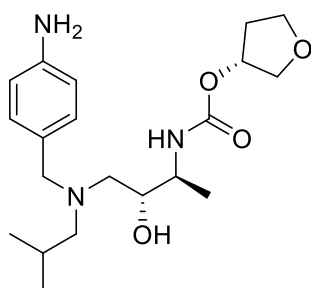
1.19



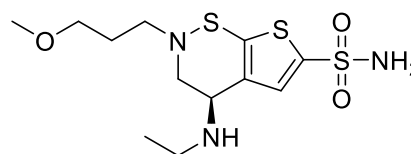
1.20



1.21



1.22



1.23

Схема 1.2

Сам сульфонамідний фрагмент виявляє фармакологічну активність, таку як антибактеріальна, протизапальна, протипухлинна, анти-ВІЛ, протимікробна, протипухлинна, протисудомна та протиракова. Деякі препарати, що є в продажі на основі сульфаніламідів, показані на **Схемі 1.2** [14].

Схожою структурою до ізокумарина є кумарин, в літературі описано чимало біологічно активних сполук з кумариновим та сульфамідним фрагментом; на **схемі 1.3** приведені деякі з них. Сполуки **1.24-1.26** володіють значною антираковою активністю [14]. Проте в нашій роботі нас більш приваблюють сполуки в яких сульфамідний та кумариновий фрагмент розташовані ближче один до одного, тому що подібні структури більш схожі до тих з якими ми працювали в нашій роботі (**Схема 1.4**).

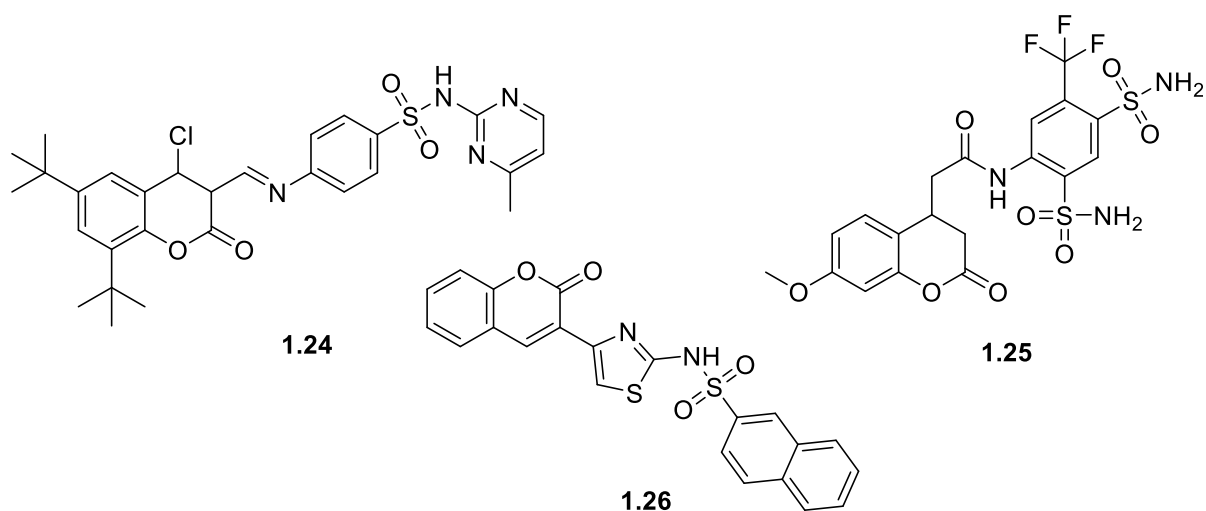


Схема 1.3

Наприклад описано структуру **1.27** що проявила надзвичайно високу активність щодо клітин HerG2 зі значенням $IC_{50} 3,48 \pm 0,28 \mu M$ і, як наслідок, мала значні антипроліферативні та антиракові властивості [15]. Структура **1.28** показала відмінні можливості до антиоксидантного мідного відновлення зі значенням $A_{0,50} 23,29 \pm 0,02 \mu M$ [16]. В той час як структура **1.29** також проявила значну антибактеріальну активність щодо кишкової палички (ATCC35218) [17].

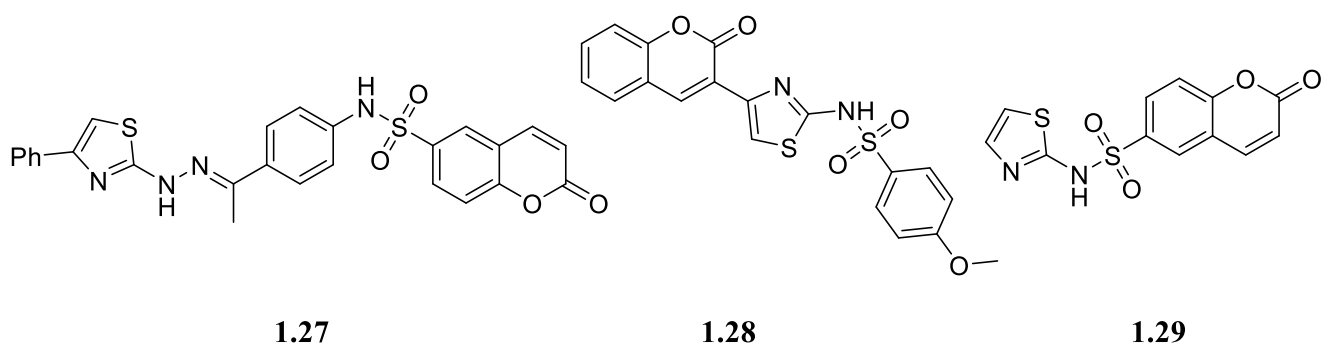


Схема 1.4

Через гарну перспективність сульфамідного фрагменту та ізокумаринового фрагменту ми припустили що об'єднання цих фрагментів буде доволі обіцяючою ідеєю. У літературі уже описано декілька структур з подібною ідеєю. На **схемі 1.5** приведені сполуки з сульфамідним фрагментом у 6 та 7 положенні

ізокумаринового кільця (**1.30**, **1.31**, **1.32**), які володіють значними фармакологічними властивостями [18–20].

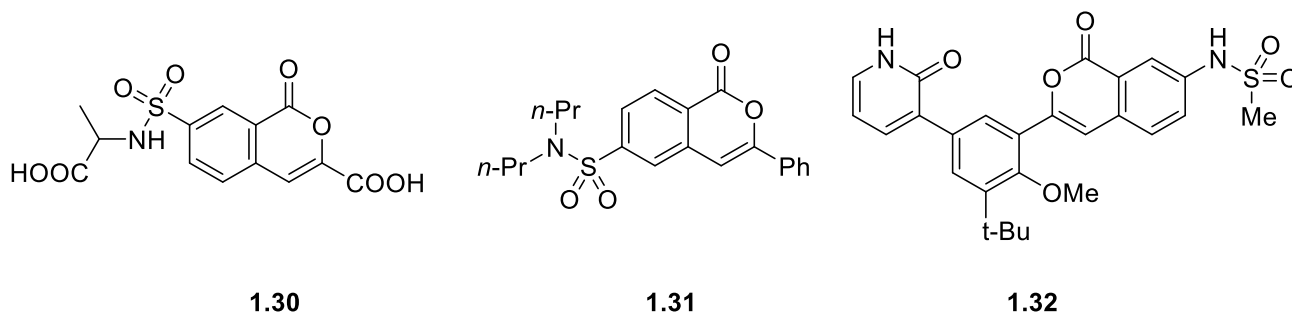


Схема 1.5

1.5 Синтетичні модифікації ізокумаринів

Ряд цікавих досліджень були проведенні Манівелом та його співробітниками. У 2008 році вони презентували ефективний метод синтезу *o*-заміщених бензофенонів (**1.35**) із 3-заміщених ізокумаринів (**1.33**) та фенілброміду магнію (Схема 1.6) [21].

Феніл магнійбромід додавали при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ та перемішували, котнролюючи по ТШХ, після чого обробили NH_4Cl та екстаргували етилацетатом.

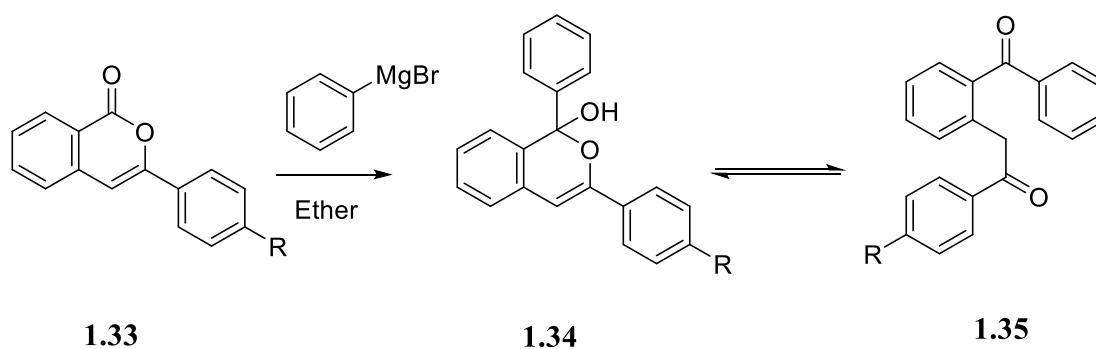


Схема 1.6

Формування зв'язків С-С було успішно проведено за допомогою реакції Грин'єра з ізокумаринами, внаслідок чого утворились дикетопохідні (**1.35**). Ці дикетопохідні можуть бути використані як синтетичні проміжні сполуки в реакції

альдольної конденсації для отримання біологічно важливих поліароматичних вуглеводнів.

Наступною роботою цієї ж наукової групи у 2009 р. було дослідження синтезу нових гетероциклічних основ Шиффа з використанням циклічних 1,3-дикетонів **1.41** та похідних гідраноізохіноліну **1.40**. Метод пропонує кілька переваг, включаючи високі виходи та просту процедуру обробки для перетворення 1-гідразино-3-заміщеного ізохіноліну в ізохінолін-1-іл-2-(циклоалк-2-енилден)гідразин (**Схема 1.7**)[22].

Гомофталева кислота (**1.36**) при кип'ятінні із зворотним холодильником з відповідним ацилхлоридом за відсутності розчинника дала 3-заміщений ізокумарин (**1.37**). Сполука **1.37** при реакції з аміаком у присутності етанолу утворила 3-заміщений ізохінолінон (**1.38**). Сполука **1.38** у присутності POCl_3 утворила 1-хлор-3-заміщений ізохінолін (**1.39**), який при реакції з гідразингідратом дав 1-гідразино-3-заміщений ізохінолін (**1.40**). Кінцеві основи Шифа (**1.42**) отримували обробкою **1.40** відповідними 1,3 дикетонами (**1.41**).

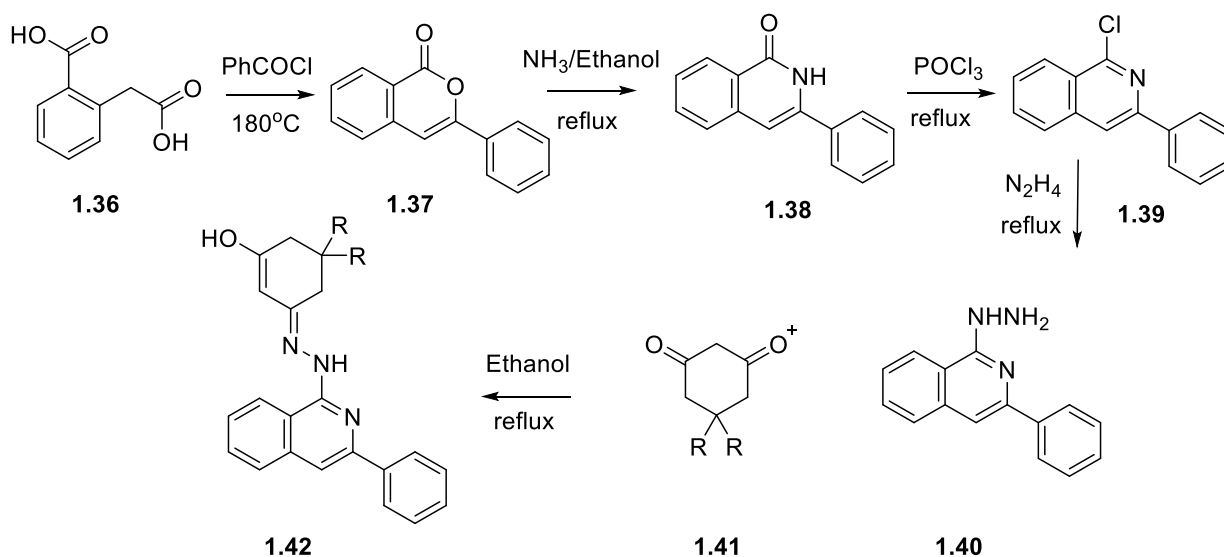


Схема 1.7

Також цікавим дослідженням цієї групи є one-pot синтез 1,3-дизаміщених ізохінолінів, що утворюються *in situ* за допомогою реакції Гриньяра у присутності ацетату амонію (**Схема 1.8**) [23]. Реакцію проводять в доволі цікавий спосіб:

спочатку до 3-заміщеного ізокумарину (**1.43**) додають відповідний реактив Гриньяра при -35°C та вигрівають до кімнатної температури, контролюючи по ТШХ, після чого обробляють NH_4Cl , та екстрагують метиленом, отримуючи проміжну сполуку **1.44**, в подальшому концентрують та кип'ятять в етанолі з ацетатом амонію та каталізатором МК-10 протягом 12 годин. Осад відфільтровують та після упарювання під вакуумом отримують відповідний продукт **1.45**.

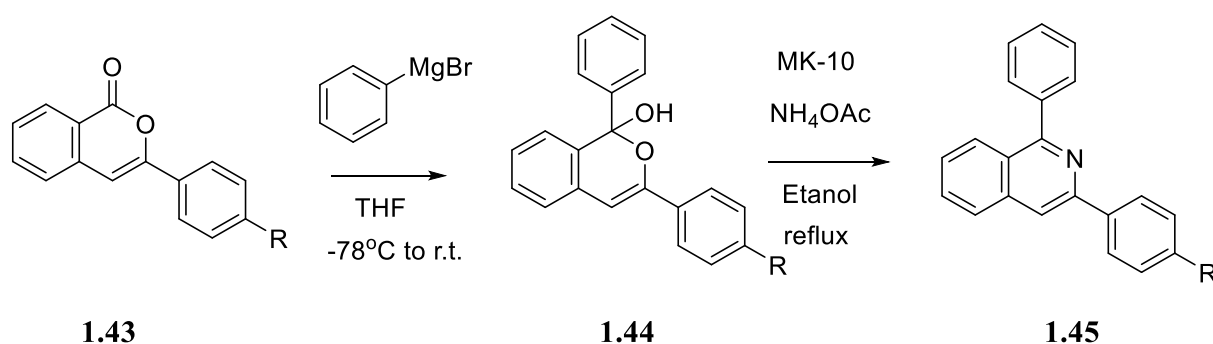


Схема 1.8

Ідея зручна тим що методологію можна розширити на інші похідні ізохінолінів, таких як різноманітні 1,3-дизаміщені тетрагідроізохіноліни, особливо для аналогів (-)-норкриптостиліну, криптостиліну II, алкалоїду (-)-сальсолідину, карнегіну, а також інших ізохінолінових систем, які прокладають шлях до алкалоїдів берберину, активних фармацевтичних сполук.

Доволі цікаві синтетичні можливості ізокумаринів були відкриті групою Хабарова та його співробітниками. Спочатку вони провели рециклізацію ізокумарину **1.46** з гідразин гідратом, та утворений бензодіазепін **1.47** піддали взаємодії з реагентом Лоуссена, та отримали 4-(4-метоксифеніл)-2,5-дигідро-5*H*-2,3-бензодіазепін-1-тіон **1.48**, заміну сірки провели при кип'ятінні з гідразин гідратом і отримали бажану сполуку бензодіазепін-4-ілгідразин **1.49** (Схема 1.9) [22].

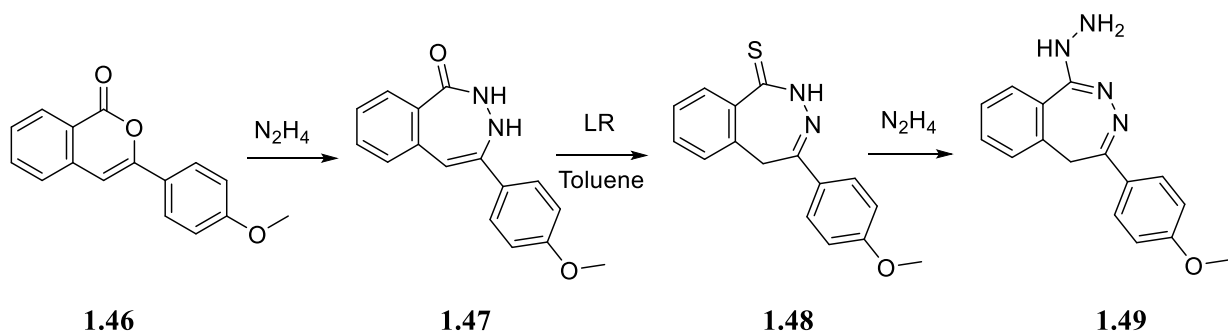


Схема 1.9

В свою чергу бензодіазепін-4-ілгідразин **1.49** відкриває ряд можливостей для синтезу різних гетероциклів (Схема 1.10), а саме, взаємодія гідразину **1.49** з триетилортоформатом призвела до утворення триазольної похідної бензодіазепіну (**1.52**). Внаслідок дії оцтової кислоти та нітриту натрію на гідразин **1.49** відбулася внутрішня циклізація та отримали тетразолопохідну **1.51**. При реакція діазепін-1-ілгідразину (**1.49**) з 2-метил-3-оксопентан отримали амініотріазоли **1.50**.

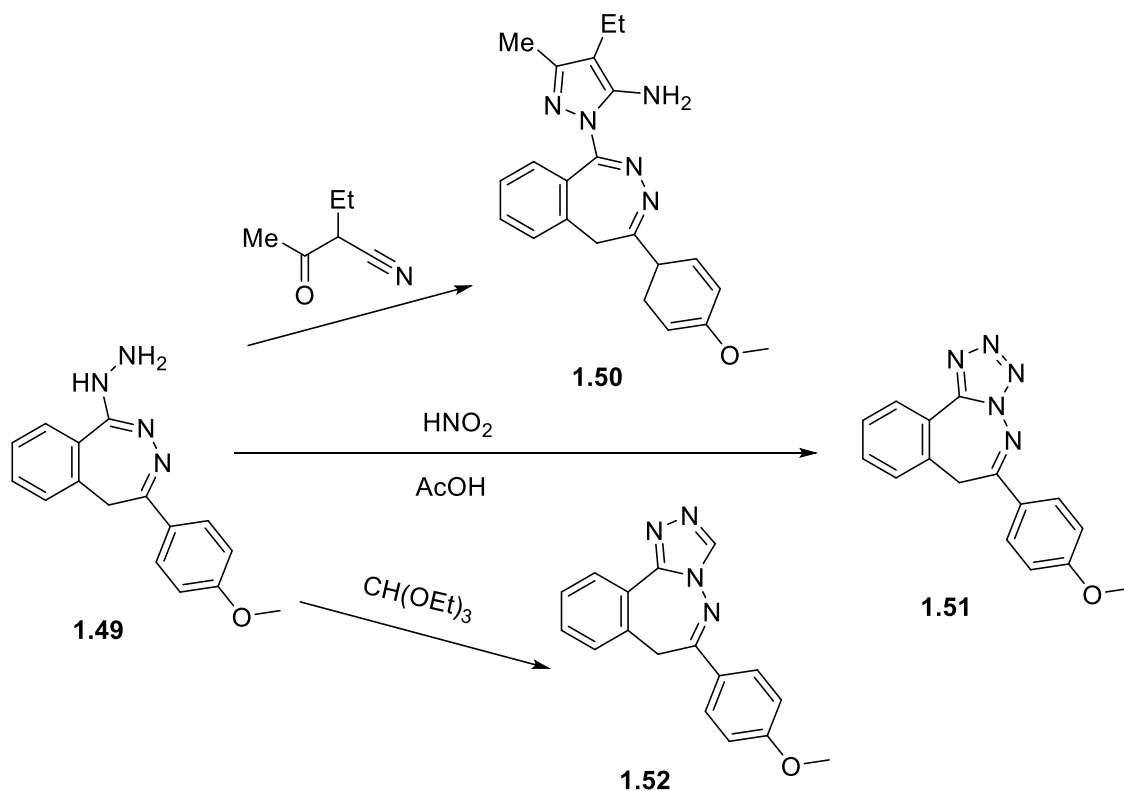


Схема 1.10

Отримані результати вказують на перспективність використання ізокумаринів в синтезі нових гетероциклічних систем та нових фармакологічно привабливих сполук, придатних для модифікація методами комбінаторної хімії [24].

1.5 Ізокумариновий скелет як біологічний скаффолд

Потенційна біологічна активність ізокумаринового скелета була досліджена у наступній роботі [25]. Дослідники модифікували ізокумариновий скелет у 3 способи щоб збільшити афінність до A_1 та A_2 аденозин рецепторів. На схемі 1.11 продемонстровані скаффолди що були досліджені.

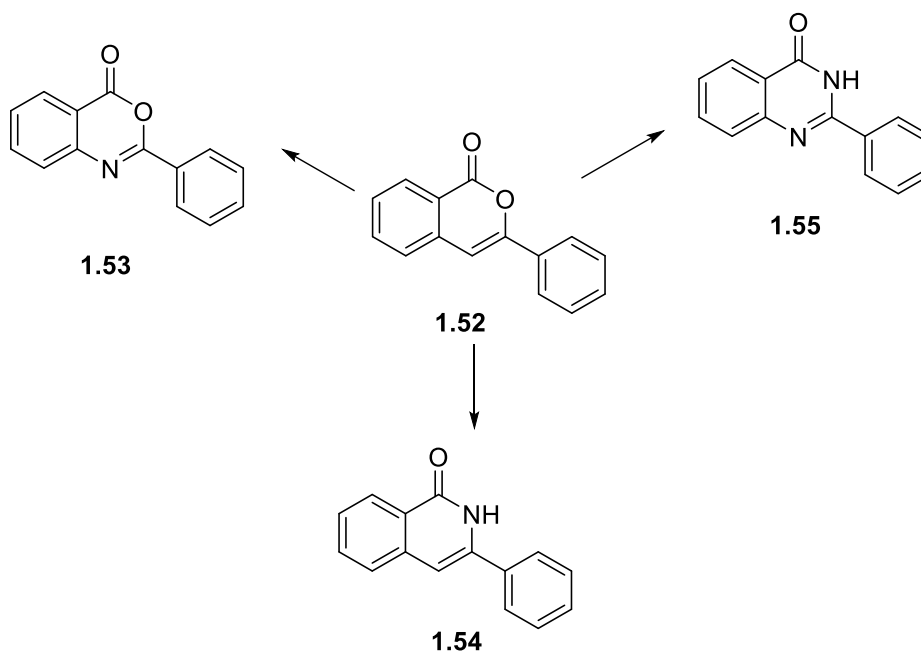


Схема 1.11

Запропоновані структурні модифікації похідного на основі бензопірану 3-феніл-1*H*-2-бензопіран-1-он призвели до різного ступеня спорідненості та селективності щодо підтипів A_1 і A_2 AR. Зв'язування A_1 AR поліпшилося вдвічі після заміни core-піранового ядра (кільця C) сполуки 1.52 піримідоновим кільцем з отриманням похідного хіназолінону 1.53 ($1 A_1 K_i = 7,41$ мкМ проти $A_1 K_i = 3,67$ мкМ). Ядро пірану (кільце C) з оксазином дало похідне бензоксазинону 1.55, яке лише незначно покращило спорідненість до A_1 AR. зв'язування A_2 AR

найкраще регулюється кільцем С як *as*-піроном (1 A₂AKi = 3,35 мкМ) порівняно з оксазином (2a A₂AKi => 100 мкМ) та піримідоном (5a A₂AKi = 18,7 мкМ)

На схемі 1.9 продемонстровані схеми синтезу цих сполук. Сполука 1.54 була синтезована з вихідного ізокумарину 1.52 внаслідок взаємодії з аміаком при нагріванні до 100°C [26]. Бензооксазіноні похідні 1.53 були отримані в два способи, перший: внаслідок взаємодії антранілової кислоти 1.55 з відповідними ацилхлоридами 1.56, речовини змішали при 0°C в піридині, та вигріли до кімнатної температури. Другий спосіб включає *one-pot* синтез при якому дослідники змішували відповідний альдегід 1.57, формамід та ізатоевий ангідрид 1.58 та нагрівали до 120 °C [27]. Хіназолонові похідні 1.48 синтезовані аналогічно ізохіноліновим 1.55 при обробці аміаком при 100 °C відповідного бензооксазінону 1.53.

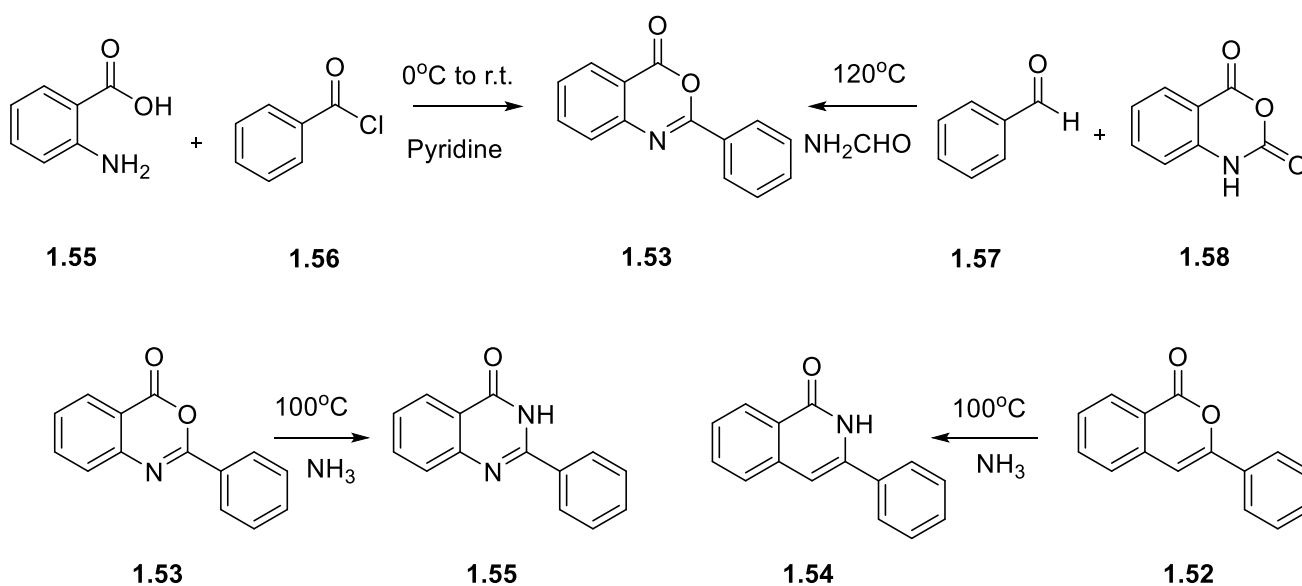


Схема 1.12

1.6 Сульфохлорування флавоноїдів

Наближеним дослідження до нашого було сульфохлорування флавоноїдів. Встановлено що сульфохлорування субстратів 1.59 і 1.62 відбувається скоріше за все через протонування карбонільної групи та, як наслідок, дезактивації А кільця. Тому на обох субстратах сульфохлорування відбулося у В кільце аналогічно нашому субстрату з яким ми працювали в даній роботі.

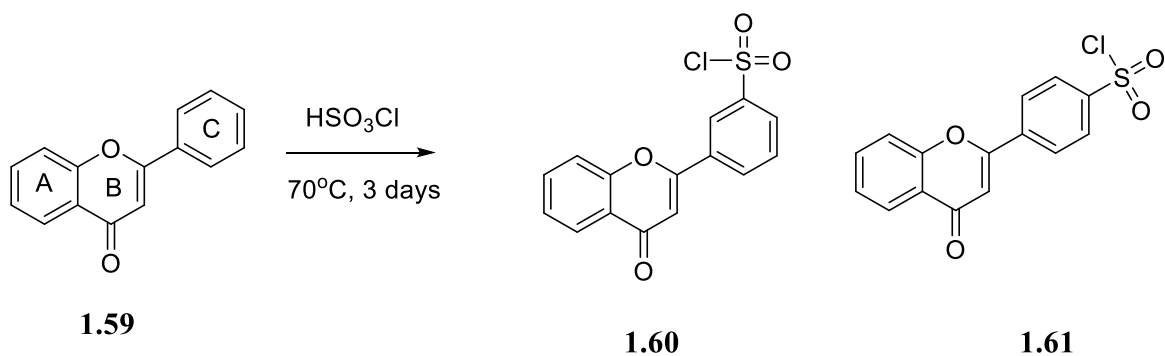


Схема 1.13

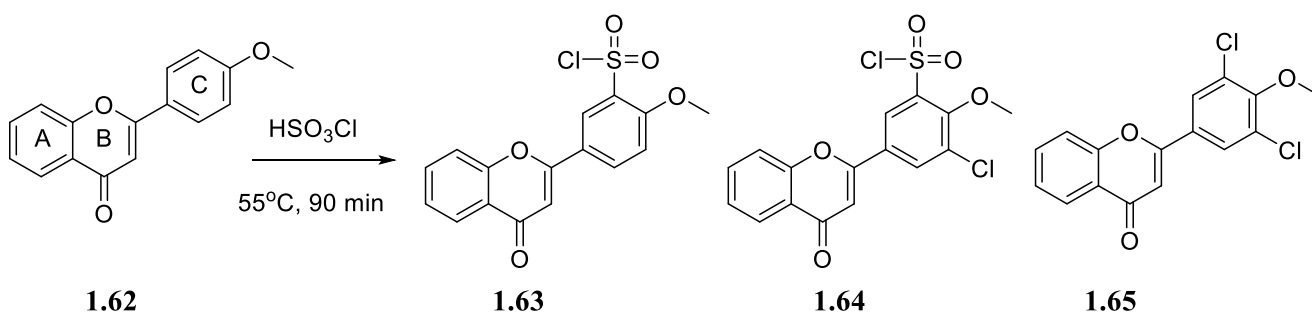


Схема 1.14

Дослідники продемонстрували що внаслідок нагрівання речовини **1.62** до 70°C протягом 3 днів утворювались речовини **1.60** і **1.61** у співвідношенні 3:1 відповідно (Схема 1.13). В отриманій сполуці **1.63** сульфохлорування відбувалось при кімнатній температурі та сульфохлоридна група вводилась у *орто*-положення до метоксигрупи, однак не вдавалось отримати гарні виходи, внаслідок нагрівання вихід збільшувався, проте спостерігалось утворення побічних продуктів **1.64** і **1.65** (Схема 1.14) [28].

1.7 Розкриття піронового кільця в ізокумаринах

Умови розкриття піронового фрагменту за допомогою надлишку циклічних амінів виконала наукова група нашого університету (Схема 1.15). Було знайдено простий і зручний спосіб перетворення 3-арилізокумаринів (**1.66**) з метокси- та гідроксигрупами у фенільному заміснику у відповідні 2'-карбоксамідо-дезоксibenзоїни (**1.67**), зокрема, нагріванням відповідного ізокумарину з

п'ятикратним надлишком вторинного аміну протягом 4–5 год при температурі не менше 80 °С. [29]

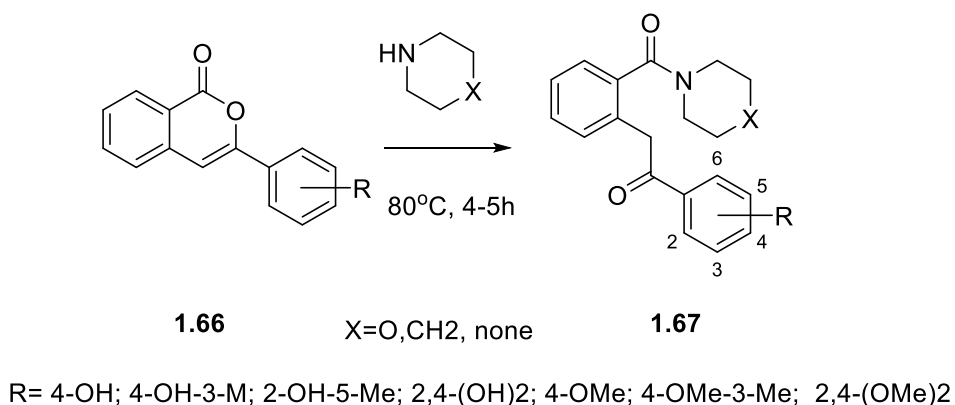


Схема 1.15

Потрібно відмітити що подібне розкриття відбувалося і в даній роботі при отриманні сульфамідних похідних з активними амінами, навіть при кімнатній температурі.

Також важливим для нас дослідженням було проведено Рябченко А. А. та співавторів, які встановили, що внаслідок взаємодії амінокислот з сульфохлоридом 3-фенілізокумарин (**1.68**) спостерігалось розкриття піронового кільця внаслідок гідролізу (**1.70**) та очікування сполука **1.69**. Для цих лактонів є нетиповим такий швидкий гідроліз і можливо це пояснюється ефектом сульфонільної групи, та високою розчинністю, що забезпечується амінокислотним фрагментом **Схема 1.16** [17].

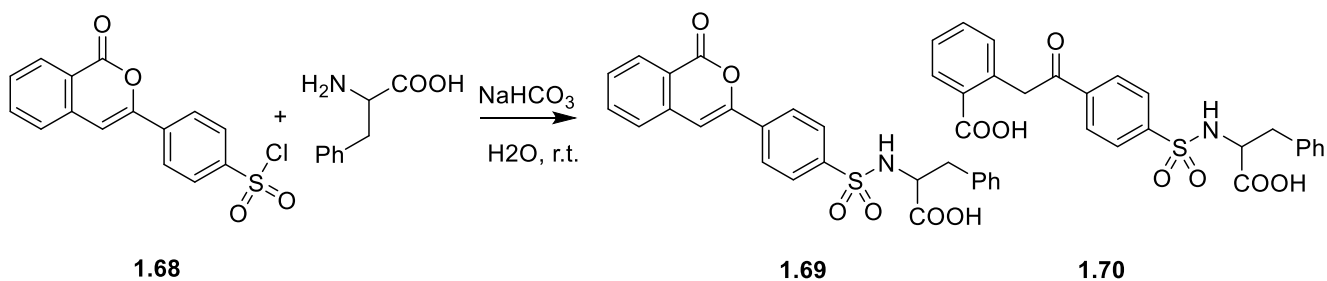


Схема 1.16

2. ОБГОВОРЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДАНИХ

2.1 Сульфохлорування ізокумаринів

Данна наукова робота розпочалась зі спроб сульфохлорувати різноманітні похідні ізокумарину.

Як вихідні хімічні речовини використовувались 4 субстрати **2.1**, **2.2**, **2.3**, **2.4** (Схема 2.1)

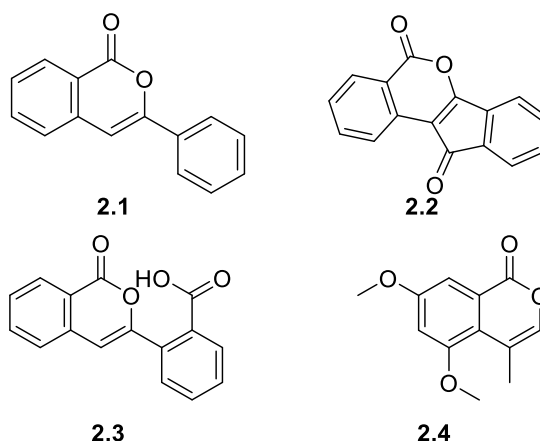


Схема 2.1

Оскільки субстрати **2.1**, **2.2**, **2.3** є електродефіцитними гетероциклічними сполуками, стратегії сульфохлорування одразу базувались на жорстких методах .

Перші спроби проводились за доволі м'яких умов, усі 4 сполуки були розчиненні в CHCl_3 та було додано 5 екв. хлорсульфонової кислоти, однак позитивні результати не спостерігались, були отримані суміші невстановлених продуктів та вихідних речовин.

Наступною спробою було додавання субстратів до хлорсульфонової кислоти при 0°C та нагрівання до початку виділення HCl , та зупинення реакції по закінченню виділення HCl . Сполуки **2.1** та **2.2** почали реагувати приблизно при однакових температурах в районі $50\text{-}60^\circ \text{C}$, сполуки **2.3** та **2.4** реагували при 100°C та 30°C відповідно. Внаслідок такої обробки були отриманні сполука **2.5** майже в повністю чистому вигляді, сполука **2.6** була отримана в суміші з іншими речовини (74 % на масс спектрі, **рисунок 2.1**).

Сполуки **2.3** та **2.4** не показали потрібних продуктів.

Рисунок 2.1

В подальшому синтез сполуки **2.5** був оптимізований, та вдавалось отримати чистий продукт з 85% виходом, детальна методика приведена нижче.

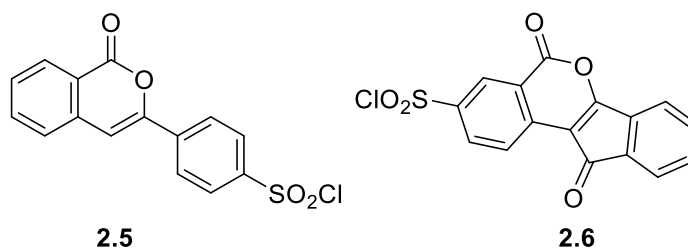


Схема 2.2

Також було здійснено обробку субстратів **2.2** та **2.4** з трьома еквівалентами хлорсульфонової кислоти використовуючи SOCl_2 як розчинник, та при перемішуванні залишено на ніч за 40°C , припускалось що дані молекули приєднували сульфогрупу **2.8**, однак перетворення на сульфохлорид не відбувалось, і тому тіонілхлорид повинен був виконати цю функцію. В результаті було отримано сполуку **2.9** в задовільних виходах, однак забруднену побічними продуктами, з сполукою **2.4** бажаного продукту отримано не було.

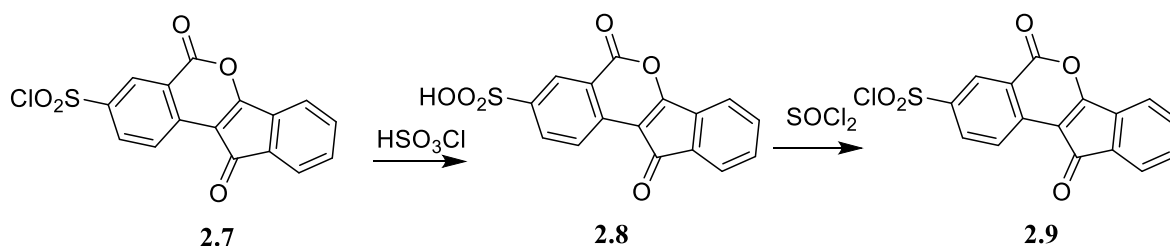


Схема 2.3

Оскільки в сполуці **2.3** присутня карбоксильна група COOH що володіє сильним $-M$ -ефектом, як наслідок провести електрофільну атаку неймовірно важко через значну нестачу електронної густини в циклі. Було проведено чимало спроб, одна з яких сульфохлорування в 10 екв. хлорсульфонової кислоти при 100°C всю ніч, однак продукту не спостерігалось. Скоріше за все за такої

температури відбувається декарбоксілювання та велика кількість неконтрольованих реакцій.

Підсумовуючи, нам вдалось просульфохлорувати сполуки **2.1** та **2.2**. В той час як на даний момент спроби отримати сульфохлориди сполук **2.3** та **2.4** зазнали невдачі. Далі в даній роботі ми сконцентрувались на перетвореннях сполуки **2.5**, оскільки після оптимізації вдавалось доволі легко напрацювати бажаний нам сульфохлорид.

2.2 Синтез 4-(ізокумарин-3-іл)бензенсульфохлориду

Вихідний 3-фенілізокумарин було отримано з доволі доступних реагентів, а саме: шляхом нагрівання при 200–220 °С гомофталевої кислоти та 4 екв. бензоїл-хлориду протягом 4 год.

Спершу може здатися неочевидним чому відбувається сульфохлорування у 4 положення вільного фенольного кільця тут потрібно розглянути два основних моменти:

- 1) Просторова структура;
- 2) Протонування карбонільної групи.

Перш за все потрібно відмітити що сульфохлорування відбувається в чистій хлорсульфоновій кислоті, тому середовище сильно кисле, як наслідок відбувається протонування карбонільної групи, що в свою чергу дезактивує фенольне кільце що зрощенне з піроновим (Схема **2.4**).

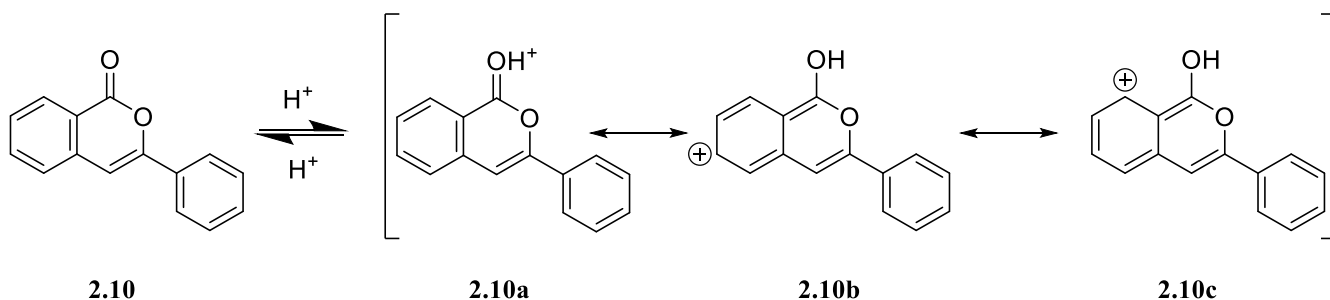


Схема 2.4

З **рисунку 2.2** чітко видно що внаслідок відштовхування атома Гідрогену в 4 положенні піронового кільця та атома Гідрогену пара положенні не заміщеного фенольного кільця відбувається порушення планарності молекули як наслідок порушується спряження в молекулі, і тому замість очікуваного *-M*-ефекту невеликий *+I*-ефект, який і орієнтує сульфохлорування в пара положення, цікаво що в хромонах маємо схожу ситуацію, однак там при сульфохлорування аналогічно хроному відбувається отримуюють суміш *мета*- та *пара*-продуктів.

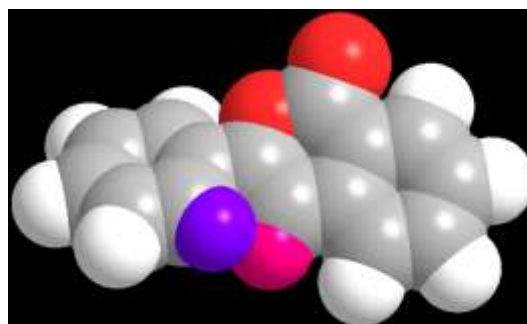
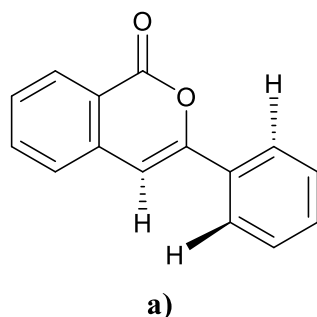


Рисунок 2.2 b)

Експериментальні дані підтверджують вище висловленні припущення, з ПМР спектру ми встановили структуру продукту **2.5**.

Рисунок 2.3

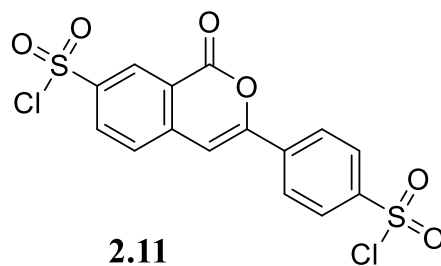
Чітко видно що протони фенольного кільця злились в один синглет на 8.07 м.ч, що свідчить про симетрію та рівноцінність *мета*- та *орто*-протонів до сульфогрупи, що підтверджує сульфохлорування в *пара*-положення.

2.3 Синтез дисульфохлориду

Під час спроб оптимізації синтезу сульфохлориду **2.5**, при 70 °C при перемішуванні у хлорсульфонової кислоті на ніч було отримано суміш моно та дисульфохлориду.

Рисунок 2.4

Це надихнуло нас спробувати отримати дисульфохлорид **2.11**.



Чистий продукт **2.11** вдалось отримати при перемішуванні протягом 12 годин у 10 еквівалентах HSO_3Cl при $100\text{ }^\circ\text{C}$, в цьому випадку спостерігаємо що сульфохлорування у 7 положення ізокумаринового кільця.

Аналізуючи резонансні структури **2.5** (Схема 2.5) добре видно, що положення 6 та 8 електроннозбіднені внаслідок впливу піронового кільця, тому для електрофільного заміщення можливі положення 4, 5, 7. Якщо врахувати, що 4-те положення стерично затруднене для електрофільної атаки, сульфохлорування буде відбуватися в 5-им або 7-им положення.

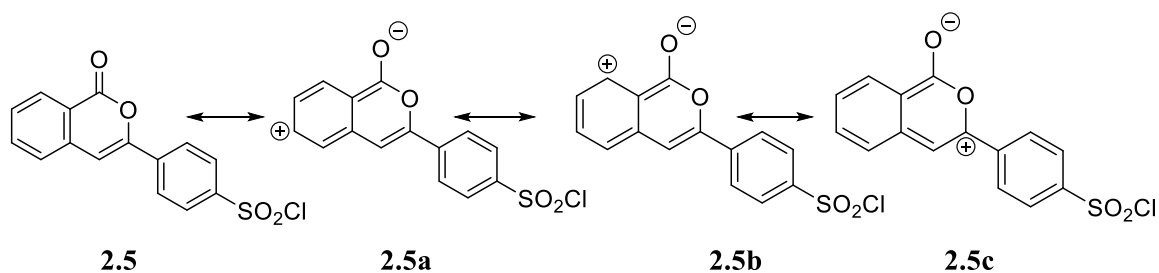


Схема 2.5

Рисунок 2.5

З ПМР спектру ми можемо заключити що приєднання відбувається у 7-ме положення.

1) Протон у 8 положенні сильно зміщений у слабке поле 8.98 м.ч. (червоний колір на малюнку) внаслідок взаємного впливу сульфохлоридної групи та лактонового фрагменту.

2) Також спостерігаємо два дублети 8.34 м.ч. та 7.80 м.ч. що відповідають протонам у положеннях 6 і 5 відповідно.

3) При уважному розгляді дублету на 8.34 м.ч. та синглету на 8.98 м.ч., можна помітити невелику мета константу, що підтверджує відповідність дублету на 8.34м.ч. протону в 6 положенні(оранжевий колір).

4) Також на відміну від сполуки **2.5**, в сполуці **2.11** можна помітити два дублета замість синглету що відповідають фенольному кільцю. (жовтий колір).

5) Протон лактонового кільця в положенні 4 (блакитний колір)майже не відчуває присутність другої сульфохлоридної групи, так як змістився відносно сполуки лише на 0.6 м.ч.

Структура підтверджується масс спектром з молекулярним іонном дисульфокислоти.

В додатку присутній ^{13}C ЯМР спектр.

Вихід реакція приблизно 20%, ймовірно, молекула **2.11** дуже швидко гідролізує, тому вихід настільки низький, адже сульфокислоти розчинні у воді.

2.4 Синтез сульфамідів

Ще з середини 20 століття було встановлено що сульфаміди володіють цікавою біологічною активністю, тому ми спробували отримати деякий спектр сульфамідних похідних. Оскільки після оптимізації умов синтезу сполуки **2.5** вдалось досягти гарних виходів, ми вирішили продовжити роботу з даним субстратом.

Спочатку був вибраний однаковий спосіб синтезу усіх сульфамідів, що заключався, у розчиненні субстрату **2.5** CH_3CN з наступним додаванням відповідного аміну у 1.1 еквівалентному відношенні, каталітичної кількості піридину та далі суміш перемішували протягом 16 годин, після чого упарювали під вакуумом та промивали осад водою.

Однак було встановлено що не всі аміни дають лише один бажаний нам сульфамід на схемі **2.6** представлені молекули синтез яких відбувався без побічних реакцій.

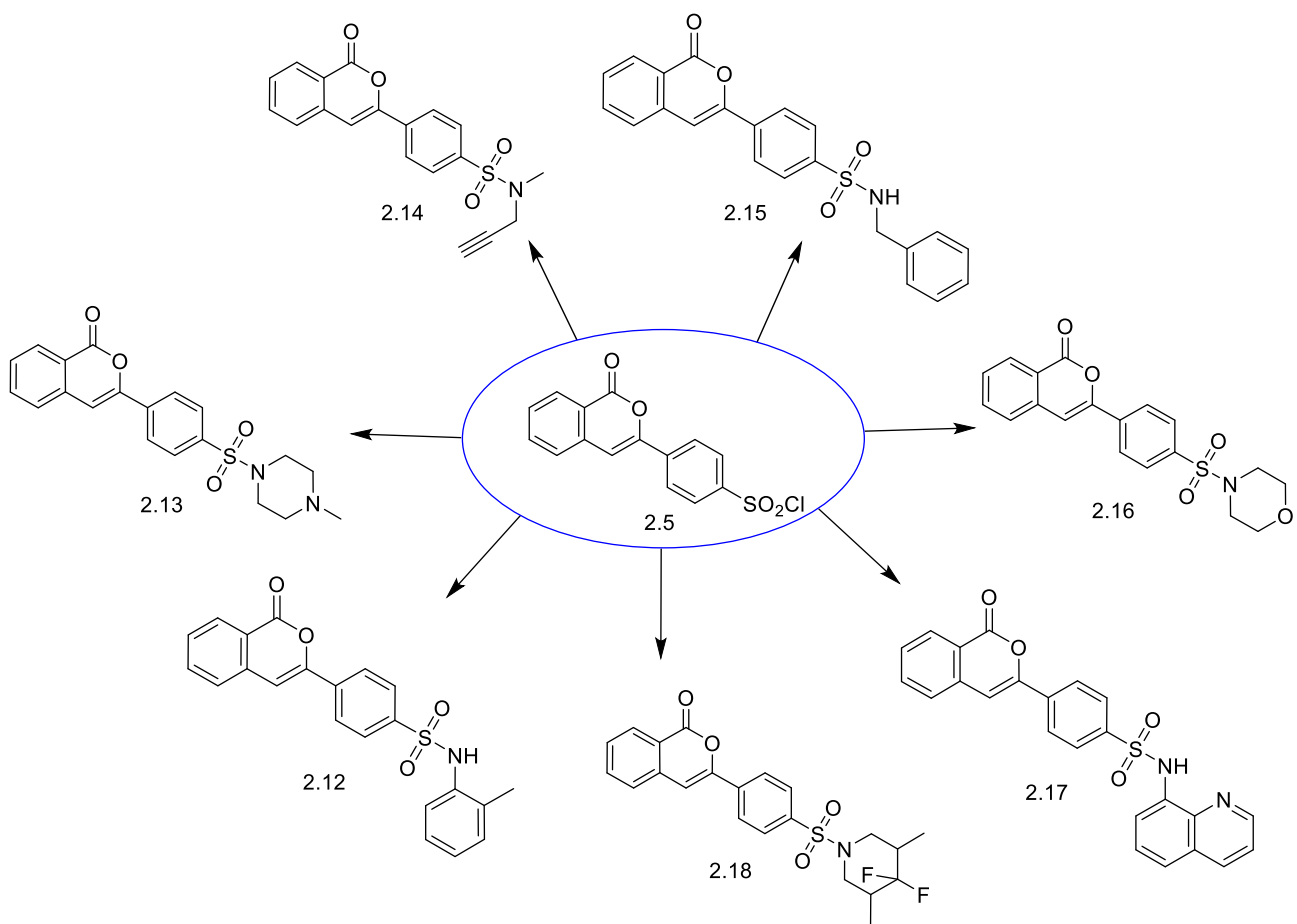


Схема 2.6

На схемі 2.7 представлено сполуки які супроводжувались певними побічними реакціями

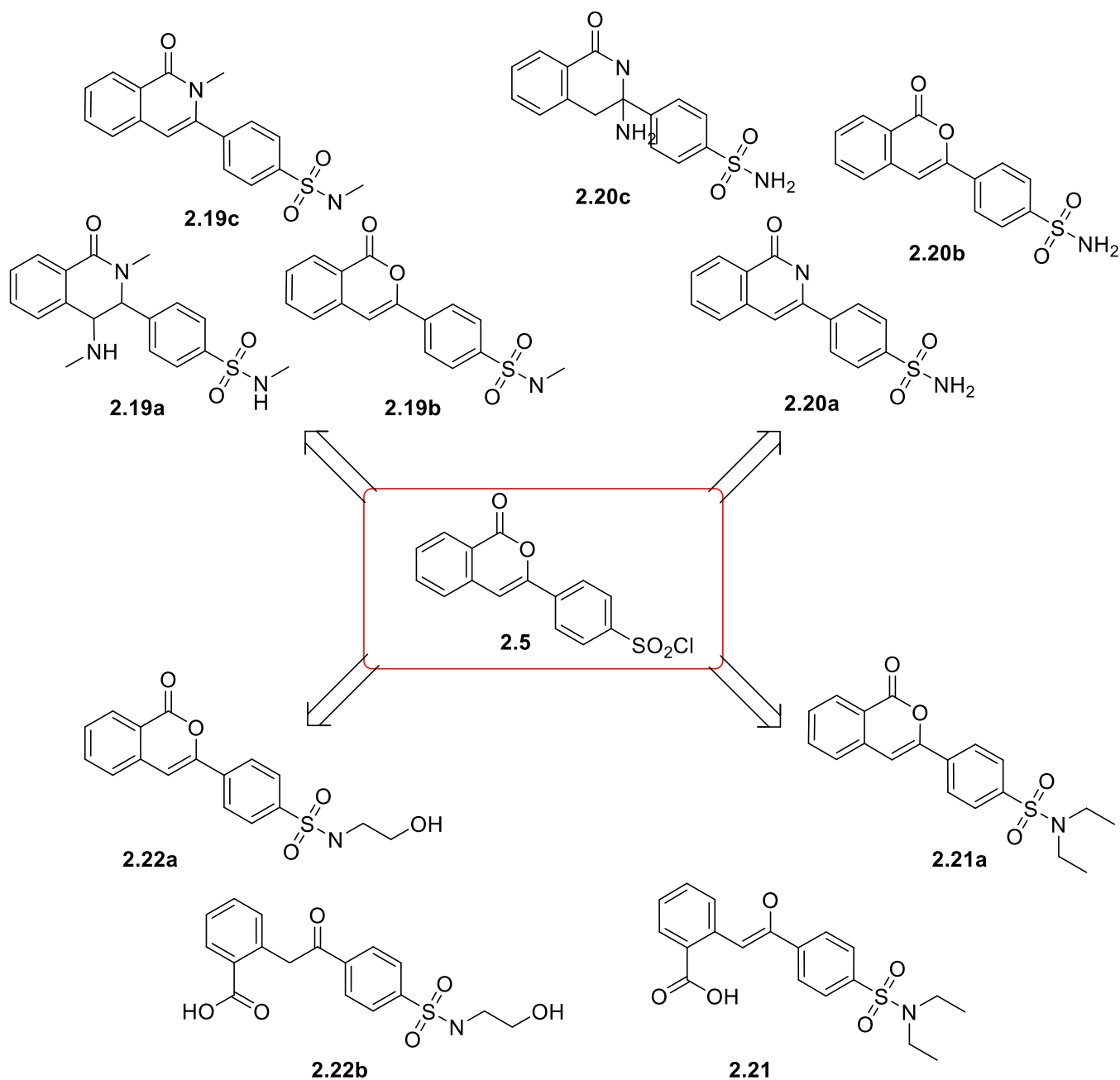


Схема 2.7

Було встановлено що деякі активні аліфатичні аміни починають взаємодіяти з розкриттям лактонового кільця навіть при кімнатній температурі. Оскільки для уникнення утворення сульфокислоти ми брали невеликий надлишок аміну, то

амін що не прорегував атакує карбонільний атом лактонового фрагменту, як наслідок лактоновий цикл закривався.

На мас-спектрі видно побічні продукти розкритих форм **2.11b** та **2.12b**. При взаємодії з метиламіном, відбулося розкриття з закриттям назад в цикл 3.8с та також спостерігалось приєднання по подвійному зв'язку. Особлива цікава ситуація спостерігається при взаємодії з аміком яка розглядається далі

2.5 Особливості взаємодії з аміаком

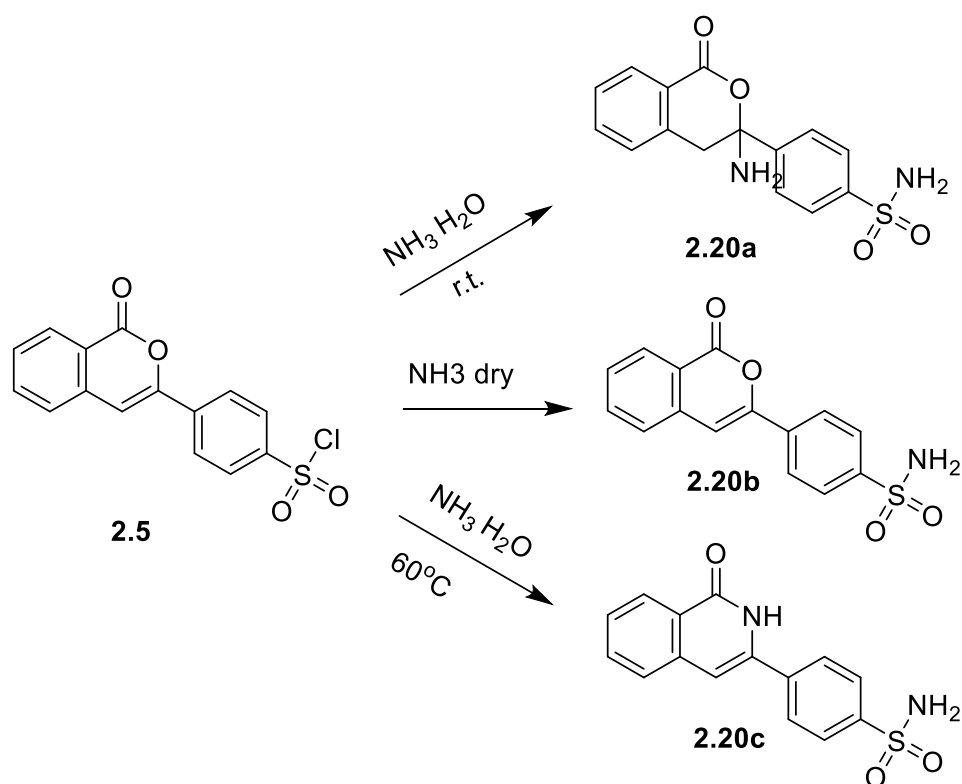


Схема 2.8

Особливу увагу потрібно приділити взаємодії субстрату **2.5** з аміаком за різних умов (Схема 2.8). При першій спробі отримати сульфамід спостерігалось утворення суміші продуктів, реакція проводилась за кімнатних умов при додаванні до розчиненого у тетрагідрофурані 4-(ізокумарин-3-іл)бензенсульфо-хлориду 25% водного аміаку утворювалась суміш продуктів. Чітко встановити вдалося лише продукт **2.20a**, який був основним.

Рис 2.5

На представленому вище спектрі можна помітити доволі характеристичну діастеретопну константу на 3.08 м.ч., ми припустили що інший протон CH_2 схований за піком води в ДМСО. Також цікавим сигналом є трохи уширений синглет на 8.62 м.ч., з аналізу ПМР спектру інших сульфамідів та масспектру данної сполуки, ми припустили, що відбулася рециклізація і цей сигнал належить амідному протону лактамового фрагменту.

Наступною спробою отримати бажаний сульфамід була аміаком з балону, щоб уникнути утворення водного середовища. Аміак був конденсований, та до рідкого аміку додали 4-(ізокумарин-3-іл)бензенсульфохлорид (**2.5**), як наслідок вдалось отримати доволі чистий бажаний амід (ізокумарин-3-іл)бензен-4-сульфонової кислоти (**2.20b**). Однак при нагрівання до 60 °C градусів протягом 12 годин у водному розчині аміаку розчину сульфохлориду у тетрагідрофурані, спостерігався єдиний продукт **2.20c**, як наслідок рециклізації, та утворився 3-арилізохінолон з сульфамідною групою (**2.20c**).

Рис. 2.6

Рис 2.7

Отримання ізохінолону дозволило нам з впевненістю інтерпретувати продукт ПМР спектру амиду (ізокумарин-3-іл)бензен-4-сульфонової кислоти, так як внаслідок порівняння спектрів на рисунку **2.6** та **2.7** ми можемо співвіднести відповідні протони. Наприклад, можна помітити, що на рисунку **2.7** протони ароматичної області більш зсунуті у сильне поле внаслідок донорного впливу атому нітрогену у кільці у порівнянні з рисунком **2.6**. Також доволі характерним сигналом є протон CH -групи у лактоновому та відповідно лактамовому кільці. На спектрах протон проявляється у вигляді синглету та позначений блакитним

кольором, в лактамовому фрагменті синглет знаходься на 7.0 м.ч., тоді ж як у лактоновому на 7.65 м.ч., що можна пояснити як значним $-I$ впливом Оксигену, так і $+M$ впливом Нітрогену.

2.7 Розкриття лактонового кільця

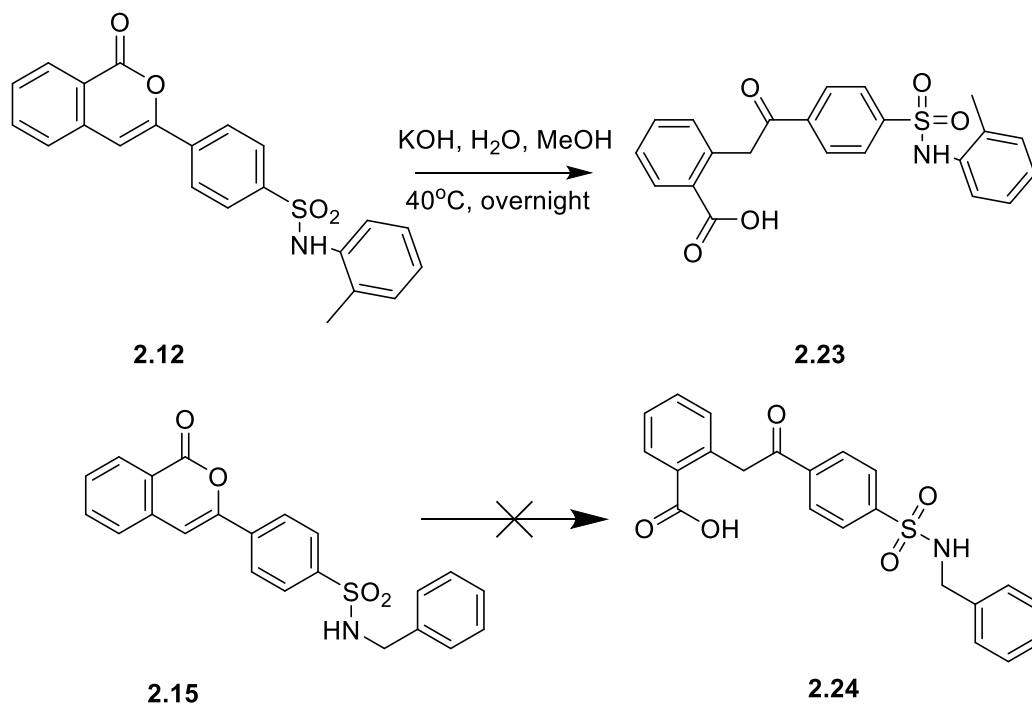


Схема 2.9

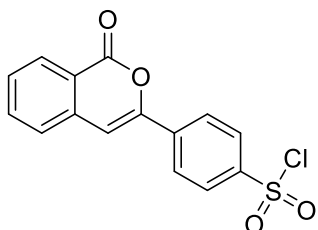
Наступним нашим кроком були спроби розкрити лактонове кільце на субстратах **2.12** та **2.15** (Схема 2.9). Спочатку ми пробували доволі м'які методи розкриття за допомогою NaHCO₃ в суміші вода/метанол, та за допомогою KOAc при кип'ятіння протягом 12 годин, однак в результаті виділили лише вихідну речовину. Вдалось все ж підібрати вдалі умови розкриття лише для субстрату **2.12** за допомогою сильної основи такої як KOH, при 40°C протягом 12 годин, проте коли ми піднімали температуру вище 50 °C відбувався частковий гідроліз сульфамідної групи. В той час зі сполукою **2.15** позитивних результатів не спостерігалось.

Рисунок 2.8

На **рисунку 2.8** було виділено лише найбільш характеристичні протони ПМР спектру сполуки **2.23**. До них відносяться діастереотопні протони (позначені зеленим кольором) на приблизно 3.30 м.ч, однак чітко розглянути їх не вдається так як, вони накладаються з областю води в ДМСО. Також з сигнали на 1.97 м.ч. та 9.62 м.ч. (позначені фіолетовим і синнім кольором, відповідно) свідчать про збереження сульльамідної групи.

3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Методика синтезу сульфохлориду 3-феніл-1*H*-ізохромен-1-он (4-(1-оксо-1*H*-ізохромен-3-іл)бензолсульфохлорид) (сполука 2.5)



До 10 мл хлорсульфонової кислоти при перемішуванні підтримуючи 0°C повільно та поступово присипають 5 г. (0,022 моль) 3-фенілізокумарину.

Реакційну суміш нагріваємо до 55 °С, та підтримуємо температуру протягом 2 годин, після чого охолоджуємо суміш до кімнатної температури.

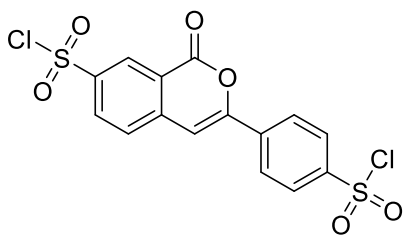
Після охолодження, дуже повільно та при постійному перемішуванні виливаємо реакційну суміш на лід постійно додаючи лід щоб запобігти різкому підняттю температури та побічного гідролізу нашого продукту. (*Дуже екзотермічний та бурхливий гідроліз!*). Осад відфільтровуємо, та сушимо від залишків води в сушильному шкафу під вакуумом

У випадках, коли сульфохлорид 3-феніл-1*H*-ізохромен-1-ону забруднений, то вдається очистити за допомогою розчинення у 200 мл EtOAc, промити двічі 100 мл води, промити насиченим розчином NaCl, посушити над безводним Na₂SO₄, пропустити через тоненький шар SiO₂, та упарити в вакуумі.

Білий порошок жовтуватого кольору; вихід 5,6 г. (80%)

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.35 (д, 1H), 8.11 (с, 4H), 7.78 (т, 1H), 7.61 (д, 1H), 7.58 (т, 1H), 7.14 (с, 1H).

Методика синтезу дисульфохлориду (4-(хлорсульфоніл)феніл)-1-оксо-1*H*-ізохромен-7-сульфонілхлорид) (сполука 2.12)



До 10 мл хлорсульфенової кислоти при перемішуванні підтримуючи 0°C повільно та поступово присипають 1 грам (0,0045моль) 3-феніл-ізокумарину.

Реакційну суміш нагріваємо до 110°C, та підтримуємо температуру протягом 20 годин, після чого охолоджуємо суміш до кімнатної температури.

Після охолодження, дуже повільно та при постійному перемішуванні виливаємо реакційну суміш на лід постійно додаючи лід щоб запобігти взгріванню та побічного гідролізу нашого продукту. (*Дуже екзотермічний та бурхливий гідроліз!*). Осад відфільтровуємо, та розчиняємо в 150мл EtOAc, промити двічі 100 мл води, промити насиченим розчином NaCl, посушити над безводним Na₂SO₄, пропустити через тоненький шар SiO₂, та упарити в вакуумі.

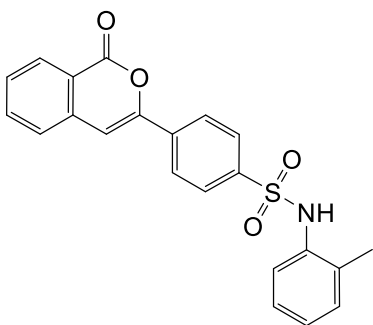
Білий порошок; вихід 0,2 г. (20%)

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.98(с, 1H), 8.34 (с, 1H), 8,16 (м, 4H), 7.80 (д, 1H), 7.20 (с, 1H).

¹³C ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 161.36(с, 1H), 150.72 (с, 1H), 144.57 (с, 1H), 138.36 (с, 1H), 136.37 (с, 1H), 135.53 (с, 1H), 129.97 (с, 1H), 129.61 (с, 1H), 127.65(с, 2H), 126.71 (с, 1H), 126.11 (с, 2H), 121.14 (с, 1H), 105.79 (с, 1H).

Методика синтезу

4-(1-оксо-1H-ізохромен-3-іл)-N-(o-толіл)бензсульфаміду



0.5 г. (1 екв., 0.0016моль) сполуки **2.5** розчиняють у 50 мл ацетонітрилу та додають 0.2 г (1.2 екв., 0,00192моль) o-толуїдину, після чого додаємо 2-3 краплини піридину і залишаємо перемішуватись на ніч при кімнатній температурі.

Після чого розчинник був видалений під вакуумом, а твердий залишок промиваємо 2М HCl та сушимо від води у витяжній шафі.

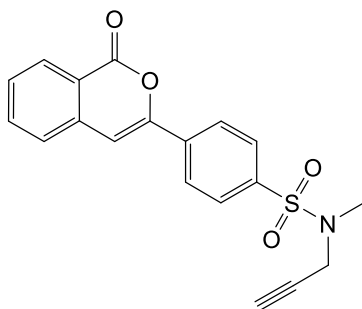
Жовтий порошок; вихід 0,53 г. (85%)

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9.67 (с, NH), 8.19 (д, 1H), 7.89 (т, 1H), 7.77 (д, 2H), 7.73 (с, 1H), 7.66 (д, 2H), 7.11 (м, 3H), 6.96 (м, 1H), 2.02 (с, 3H).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9.67 (с, NH), 8.19 (д, 1H), 7.89 (т, 1H), 7.77 (д, 2H), 7.73 (с, 1H), 7.66 (д, 2H), 7.11 (м, 3H), 6.96 (м, 1H), 2.02 (с, CH₃).

Методика синтезу

N-метил-4-(1-охо-1*H*-ізохромен-3-іл)- *N*-(проп-2-ін-1-іл)бензенсульфонамід



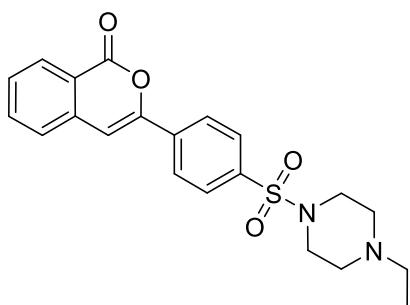
0.2 г. (1 екв., 0.00063 моль) сполуки **2.5** розчиняють у 50 мл ацетонітрилу та додають 0.05 г. (1.2 екв., 0,000756 моль) *N*-метил-про-2-ін-1-аміну після чого додаємо 2-3 краплини піридину і залишаємо перемішуватись на ніч при кімнатній температурі.

По завершенні реакції розчинник був видалений під вакуумом, а твердий залишок промиваємо 2М HCl та сушимо від води у витяжній шафі.

Жовтий порошок; вихід 0,19 г. (87%)

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.21 (д, 1H), 8.14 (д, 2H), 7.94 (м, 3H), 7.76 (м, 2H), 7.66 (с, 1H), 4.07 (с, CH₂), 3.14 (с, C≡CH), 2.78 (м, CH₃).

Методика синтезу 3-(4-((4-метилпіперазин-1-іл)- сульфоніл)феніл)-1*H*-ізохромен-1-ону



0.2 г. (1 екв., 0.00063 моль) сполуки **2.5** розчиняють у 50 мл ацетонітрилу та додають 0.086 г. (1.2 екв., 0,000756 моль) 1-етилпіперазин, після чого додаємо 2-

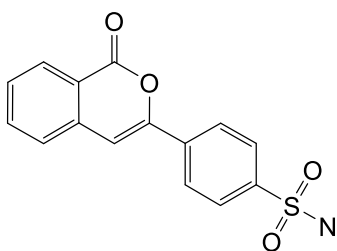
3 краплини піридини і залишаємо перемішуватись на ніч при кімнатній температурі.

По завершенні реакції розчинник був видалений під вакуумом, а твердий залишок промиваємо 2М НСІ та сушимо від води у витяжній шафі.

Решта сульфамідів були синтезовані аналогічним методом, окрім приведених нижче

¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8.21 (д, 1Н), 8.16 (д, 2Н), .7.92 (т, 1Н), 7.87 (д, 2Н), 7.74 (с, 1Н), 7.66 (с, 1Н), 2.93 (с, 4Н, 2СН₂), 2.41 (с, 4Н, 2СН₂), 2.29 (к, СН₂), 0.93 (т, СН₃).

Метод синтезу 4-(1-оксо-1*H*-ізохромен-3-іл)бензолсульфаміду

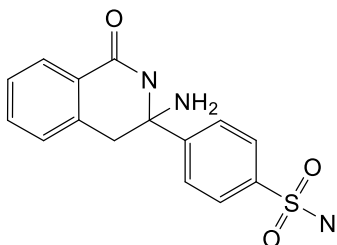


Аміак з балону конденсують за допомогою азоту та виливаємо у стакан, після чого поступово присипаємо сполуку **2.5** у кількості 0.1 г. (1 екв., 0.00032 моль).

Залишаємо суміш в стакані на ніч. Наступного дня, обробляємо осад водою та фільтруємо, осад сушимо в сушильному шкафу.

Білий порошок 0.09г (вихід 87%)

Метод синтезу 4-(3-аміно-1-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-іл)-бензенсульфаміду

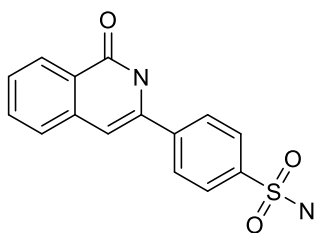


0.1 г. сполуки **2.5** (1 екв., 0.00032 моль) розчиняємо у тетрагідрофурані 50 мл та при 0 °С прикапуємо 5 мл 25% розчину аміаку, та залишаємо перемішуватись протягом одної години. Після чого упарюємо тетрагідрофуран та фільтруємо осад, промиваючи його 20 мл водою декілька

раз.

Білий порошок 0.05г (вихід 53%)

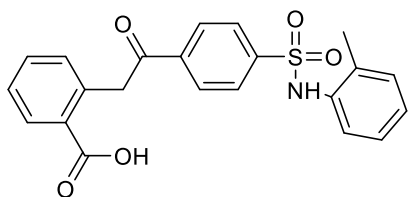
Метод синтезу 4-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-3-іл)бензолсульфамід



0.1 г. сполуки **2.5** (1 екв., 0.00032 моль) розчиняємо у тетрагідрофурані 50 мл та при 0 °С прикапуємо 5 мл 25% розчину аміаку, нагріваємо до 60 °С та залишаємо перемішуватись на ніч. Після чого упарюємо тетрагідрофуран та фільтруємо осад, промиваючи його 20 мл водою декілька раз. Білий порошок 0.08г (вихід 82%)

Метод синтезу

2-(2-оксо-2-(4-(*N*-(*o*-толіл)сульфамойл)феніл)етил)бензойна кислота



0.1 г сполуки **2.12** (1 екв., 0.00026 моль) розчиняємо в 50 мл метанолу, додаємо 10 мл води та 0.05г КОН. Нагріваємо до 40 °С та залишаємо перемішуватись протягом 12 годин. Після чого, охолоджуємо та нейтралізуємо розчин до слабко кислого рН. Упарюємо на сухо, обробляємо розчин водою та фільтруємо осад, промиваючи його водою декілька раз.

ВИСНОВКИ

1. Оптимізовано метод сульфохлорування 3-феніл-1*H*-ізохромен-1-ону та були досягнуті майже кількісні виходи.
2. Розроблено синтез дисульфохлориду 3-феніл-1*H*-ізохромен-1-ону.
3. Досліджено взаємодію 4-(1-оксо-1*H*-ізохромен-3-іл)бензенсульфохлориду з аліфатичними та ароматичними амінами.
4. Продемонстровано особливості взаємодії 4-(1-оксо-1*H*-ізохромен-3-іл)-бензенсульфохлориду з аміаком за різних умов.
5. Розроблені умови розкриття лактонового кільця 4-(1-оксо-1*H*-ізохроменіл)-*N*-(*o*-толіл)бензенсульфаміду.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

- (1) Palma, N.; Cinelli, S.; Saporita, O.; Wilson, S. H.; Dogliotti, E. Ochratoxin A-Induced Mutagenesis in Mammalian Cells Is Consistent with the Production of Oxidative Stress. *Chem. Res. Toxicol.* **2007**, *20* (7), 1031–1037. <https://doi.org/10.1021/tx700027j>.
- (2) Belmadani, A.; Steyn, P. S.; Tramu, G.; Betbeder, A. M.; Baudrimont, I.; Creppy, E. E. Selective Toxicity of Ochratoxin a in Primary Cultures from Different Brain Regions. *Arch. Toxicol.* **1999**, *73* (2), 108–114. <https://doi.org/10.1007/s002040050594>.
- (3) Sava, V.; Reunova, O.; Velasquez, A.; Harbison, R.; Sánchez-Ramos, J. Acute Neurotoxic Effects of the Fungal Metabolite Ochratoxin-A. *Neurotoxicology* **2006**, *27* (1), 82–92. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2005.07.004>.
- (4) Moore, J. H.; Davis, N. D.; Diener, U. L. Mellein and 4-Hydroxymellein Production by *Aspergillus Ochraceus* Wilhelm. *Appl. Microbiol.* **1972**, *23* (6), 1067–1072. <https://doi.org/10.1128/aem.23.6.1067-1072.1972>.
- (5) *Aspergillus Ochraceus*の一新生産物Ochracinに就て. *Journal of the agricultural chemical society of Japan.* 1933, pp 1264–1275. <https://doi.org/10.1271/nogeikagaku1924.9.1264>.
- (6) Czepa, A.; Hofmann, T. Structural and Sensory Characterization of Compounds Contributing to the Bitter Off-Taste of Carrots (*Daucus Carota* L.) and Carrot Puree. *J. Agric. Food Chem.* **2003**, *51* (13), 3865–3873. <https://doi.org/10.1021/jf034085+>.
- (7) Pinchuk, I. V.; Bressollier, P.; Sorokulova, I. B.; Verneuil, B.; Urdaci, M. C. Amicoumacin Antibiotic Production and Genetic Diversity of *Bacillus Subtilis* Strains Isolated from Different Habitats. *Res. Microbiol.* **2002**, *153* (5), 269–276. [https://doi.org/10.1016/S0923-2508\(02\)01320-7](https://doi.org/10.1016/S0923-2508(02)01320-7).
- (8) Greenberg, E. P.; Chandler, J. R.; Seyedsayamdost, M. R. The Chemistry and Biology of Bactobolin: A 10-Year Collaboration with Natural Product Chemist Extraordinaire Jon Clardy. *J. Nat. Prod.* **2020**, *83* (3), 738–743. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b01237>.
- (9) Adachi, H.; Nishimura, Y. Synthesis and Biological Activity of Bactobolin Glucosides. *Nat. Prod. Res.* **2003**, *17* (4), 253–257. <https://doi.org/10.1080/1057563021000060112>.
- (10) Bhargava, S. Plant Cell Reports ©. *Plant Cell Rep.* **1983**, 47–50.
- (11) Nazir, N.; Koul, S.; Qurishi, M. A.; Taneja, S. C.; Ahmad, S. F.; Bani, S.; Qazi, G. N. Immunomodulatory Effect of Bergenin and Norbergenin against Adjuvant-Induced Arthritis-A Flow Cytometric Study. *J. Ethnopharmacol.* **2007**, *112* (2),

401–405. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2007.02.023>.

- (12) Semenov A.
- (13) Zhou, M. D.; Peng, Z.; Wang, H.; Wang, Z. H.; Hao, D. J.; Li, L. Ruthenium(II)-Catalyzed Homocoupling of Weakly Coordinating Sulfoxonium Ylides via C–H Activation/Annulations: Synthesis of Functionalized Isocoumarins. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361* (22), 5191–5197. <https://doi.org/10.1002/adsc.201900764>.
- (14) Irfan, A.; Rubab, L.; Rehman, M. U.; Anjum, R.; Ullah, S.; Marjana, M.; Qadeer, S.; Sana, S. Coumarin Sulfonamide Derivatives: An Emerging Class of Therapeutic Agents Pharmacological Profile of Coumarin Sulfonamide Scaffolds. **2020**, 46–59.
- (15) Burmaoğlu, S.; Dilek, E.; Yılmaz, A. O.; Supuran, C. T. Synthesis of Two Phloroglucinol Derivatives with Cinnamyl Moieties as Inhibitors of the Carbonic Anhydrase Isozymes I and II: An in Vitro Study. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2016**, *31* (May), 208–212. <https://doi.org/10.1080/14756366.2016.1181626>.
- (16) Saeedi, M.; Goli, F.; Mahdavi, M.; Dehghan, G.; Faramarzi, M. A.; Foroumadi, A.; Shafiee, A. Synthesis and Biological Investigation of Some Novel Sulfonamide and Amide Derivatives Containing Coumarin Moieties. *Iran. J. Pharm. Res. IJPR* **2014**, *13* (3), 881–892.
- (17) Maghsoodi, N. K.; Khazaeli, T.; Massah, A. R. Solvent-Free Synthesis of Novel Styrenesulfonamide Derivatives and Evaluation of Their Antibacterial Activity. *J. Chem. Res.* **2015**, *39* (3), 141–144. <https://doi.org/10.3184/174751915X14241022318075>.
- (18) Kou, X.; Kou, K. G. M. α -Arylation of Silyl Enol Ethers via Rhodium(III)-Catalyzed C–H Functionalization. *ACS Catal.* **2020**, *10* (5), 3103–3109. <https://doi.org/10.1021/acscatal.9b05622>.
- (19) Weerasinghe, M. S.; Karlson, S. T.; Lu, Y.; Wheeler, K. A. Crystal Photodimerization Reactions of Spatially Engineered Isocoumarin Assemblies. *Cryst. Growth Des.* **2016**, *16* (4), 1781–1785. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.5b00808>.
- (20) Schoenfeld, R. C.; Bourdet, D. L.; Brameld, K. A.; Chin, E.; De Vicente, J.; Fung, A.; Harris, S. F.; Lee, E. K.; Le Pogam, S.; Leveque, V.; Li, J.; Lui, A. S. T.; Najera, I.; Rajyaguru, S.; Sangi, M.; Steiner, S.; Talamas, F. X.; Taygerly, J. P.; Zhao, J. Discovery of a Novel Series of Potent Non-Nucleoside Inhibitors of Hepatitis C Virus NS5B. *J. Med. Chem.* **2013**, *56* (20), 8163–8182. <https://doi.org/10.1021/jm401266k>.
- (21) Manivel, P.; Mohana Roopan, S.; Nawaz Khan, F. Synthesis of O-Substituted Benzophenones by Grignard Reaction of 3-Substituted Isocoumarins. *J. Chil. Chem. Soc.* **2008**, *53* (3), 1609–1610. [39](https://doi.org/10.4067/S0717-</p></div><div data-bbox=)

97072008000300012.

- (22) Manivel, P.; Roopan, S. M.; Kumar, R. S.; Khan, F. N. Synthesis of 3 Substituted Isoquinolin-1-Yl-2-(Cycloalk-2-Enylidene) Hydrazines and Their Antimicrobial Properties. *J. Chil. Chem. Soc.* **2009**, *54* (2), 183–185. <https://doi.org/10.4067/S0717-97072009000200020>.
- (23) Manivel, P.; Prabakaran, K.; Khan, F. N.; Jin, J. S. Facile Benzannulation of Isocoumarins in the Efficient Synthesis of Diversified 1,3-Disubstituted Isoquinolines. *Res. Chem. Intermed.* **2012**, *38* (2), 347–357. <https://doi.org/10.1007/s11164-011-0351-6>.
- (24) Khabarov, K. M.; Kharaneko, O. I.; Bogza, S. L. 2,3-Benzodiazepine-1-Thione in the Synthesis of Substituted and Hetero-Annulated 2,3-Benzodiazepines. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2009**, *45* (4), 468–474. <https://doi.org/10.1007/s10593-009-0280-0>.
- (25) Pieterse, L.; van der Walt, M. M.; Terre'Blanche, G. C2-Substituted Quinazolinone Derivatives Exhibit A1 and/or A2A Adenosine Receptor Affinities in the Low Micromolar Range. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2020**, *30* (16), 127274. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127274>.
- (26) Vijesh, A. M.; Isloor, A. M.; Prabhu, V.; Ahmad, S.; Malladi, S. Synthesis, Characterization and Anti-Microbial Studies of Some Novel 2,4-Disubstituted Thiazoles. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45* (11), 5460–5464. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.07.048>.
- (27) Rao, K. R.; Mekala, R.; Raghunadh, A.; Meruva, S. B.; Kumar, S. P.; Kalita, D.; Laxminarayana, E.; Prasad, B.; Pal, M. A Catalyst-Free Rapid, Practical and General Synthesis of 2-Substituted Quinazolin-4(3H)-Ones Leading to Luotonin B and E, Bouchardatine and 8-Norrutaecarpine. *RSC Adv.* **2015**, *5* (76), 61575–61579. <https://doi.org/10.1039/c5ra10928k>.
- (28) Silva, A. M. G.; Tomé, A. C.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. Chlorosulfonation of Flavones. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1998**, *140* (January 2015), 113–124. <https://doi.org/10.1080/10426509808035737>.
- (29) Shablykina, O. V.; Moskvina, V. S.; Ishchenko, V. V.; Valter, E. B.; Khilya, V. P. Functionalized 2'-Carboxamidodeoxybenzoins by Ring Opening of 3-Aryl-1H-Isochromen-1-Ones with Secondary Amines. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52* (4), 275–278. <https://doi.org/10.1007/s10593-016-1874-y>.