

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА
НАВЧАЛЬНО-НАУКОВИЙ ІНСТИТУТ ВИСОКИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Завідувач кафедри супрамолекулярної хімії

проф., д.х.н. Рябухін Сергій Вікторович

Протокол №__ засідання кафедри

Від «__» _____ 2023 року

**СУЛЬФОДИАМІД ТА ЙОГО ПОХІДНІ В РЕАКЦІЯХ
ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЇ**

Випускна кваліфікаційна робота бакалавра

студентки спеціальності 102 Хімія

ОП «Хімія (високі технології)»

Лапшової Маргарити Денисівни

Науковий керівник

завідувач кафедри супрамолекулярної хімії

проф., д.х.н. **Рябухін Сергій Вікторович**

Оцінка захисту роботи

Київ – 2023 р.

Анотація

У роботі досліджено трохкомпонентну реакцію конденсації Біджинеллі з сульфодіамідом та його N-метил- та N-феніл-похідними замість сечовини в класичному варіанті. На прикладі різних субстратів для цієї реакції, а саме різних за електронною природою замісників арилових альдегідів та різних амідних похідних ацетооцтової кислоти, показано, які з речовин краще підходять для циклізацій типу Біджинеллі з сульфодіамідом. Через гідролітичну нестабільність у кислих умовах більшості з субстратів було розроблено альтернативні від класичної процедури виділення та очистки речовин. Також було знайдено, що більшість продуктів циклізації з ацетооцтовим ефіром дуже швидко піддаються гідролізу та не можуть бути виділені з реакційної суміші. З похідними амідів ацетооцтової кислоти в більшості випадків вдалося отримати чисту речовину з виходами від помірних до високих.

Ключові слова: реакція Біджинеллі, сульфодіамід, гетероциклізація, конденсація, сечовина.

The three-component Biginelli condensation reaction with sulfodiamide and its N-methyl- and N-phenyl-derivatives instead of urea in the classical version was investigated in this work. Using different substrates for this reaction: aryl aldehydes with donor and acceptor substituents and different amide derivatives of acetoacetic acid, was shown which of the substances are better suited for Biginelli-type cyclizations with sulfodiamide. Due to the hydrolytic instability of most of the substrates under acidic conditions, alternatives to the classical procedure for the separation and purification of substances were developed. It was also found that most of the cyclization products with ethyl acetoacetate hydrolyze very quickly and cannot be isolated from the reaction mixture. With the amide derivatives of acetoacetic acid, in most cases it was possible to obtain a pure substance with moderate to high yields.

Key words: Biginelli reaction, sulfamide, heterocyclization, condensation, urea.

Зміст

Вступ	4
Розділ 1. Огляд літератури	7
Розділ 2. Обговорення результатів	17
Розділ 3. Експериментальна частина	26
Висновки	43
Список використаних джерел	44

Вступ

Сульфодіамід – проста молекула, яка є дуже важливою для медичної хімії. Він використовується для розробки великого розмаїття біологічно активних похідних з фармакологічним застосуванням. Зокрема, інгібіторів ферментів: карбоангідраз, деяких аспаргінових, серинових та металопротеаз. Сульфамідний фрагмент відіграє ключову роль у зв'язуванні інгібітора з активним центром за рахунок або прямої координації одного з атомів Нітрогену з йоном металу, або, що характерно для циклічних сульфамідів, які діють як інгібітори ВІЛ-протеази, взаємодії з каталітично важливими залишками аспаргінової кислоти атомом Оксигену[1].

Одна з концепцій, що сьогодні панують в медичній хімії – пошук ізостеричних функціональних груп для модифікації існуючих або дизайну нових лікарських засобів. Цей підхід показує чудові результати у вирішенні різних задач: збільшення ефективності та зменшення токсичності, покращення фізико-хімічних властивостей лікарського засобу залежно від потреби –розчинності, ліпо- або гідрофільності, біодоступності тощо[2]. Заміна карбонільної функції на SO_2 -групу вже показала цікаві результати за різними векторами досліджень в медичній хімії, зокрема, існує велика кількість публікацій, що присвячені аміноссульфо кислотам – аналогам амінокислот, що використовуються для дизайну пептидоміметиків та у якості білдінг-блоків для виробництва ліків[3]. Сульфонопептиди на їх основі проявляють інгібуючі властивості для деяких ферментів за рахунок тетраедричної будови сульфонамідного фрагменту[4].

Особливої уваги заслуговує ізостерична заміна фрагменту сечовини N-C(O)-N на сульфамідний $\text{N-S(O}_2\text{)-N}$, адже такі сполуки відрізняються своїми властивостями за рахунок електронної та просторової будови сульфамідної групи та вже стали привабливими об'єктами для дослідження при розробці лікарських засобів[1],[5],[6],[7],[8]. Це нашоє на думку про можливість використання сульфодіаміду в реакціях, характерних для

сечовини. Деякі приклади використання сульфодіаміду як 1,3-бінуклеофілу існують[9],[10],[11]. Але, на наш подив, перехід від сечовини до сульфодіаміду в класичній реакції Біджинеллі[12] на сьогоднішній день був не відомий. Трикомпонентна конденсація Біджинеллі наразі є однією з найпоширеніших реакцій у медичній хімії з використанням похідних сечовини[13],[14]. Синтез тіадіазин-1,1-діоксидів із сульфаміду зі підходом, схожим на Біджинеллі-конденсацію, описувався лише декількома статтями. В одній з них ядро тіазидин-1,1-діоксиду було отримано шляхом рециклізації 8-членного аддукту 2 молекул сульфодіаміду і двох молекул $(\text{EtO})_2\text{CHCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ з ариловим альдегідом[15]. В іншій роботі було отримано біциклічну структуру зі специфічним метилен-активним компонентом – гексан-1,3-діоном[16]. Також був описаний метод отримання 2,3-дигідро-1,2,6-тіадіазин-1,1-діоксидів у механохімічних умовах без розчинників, де каталізаторами виступали оцтова кислота або $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ [17].

Отже, перспективність з точки зору медичної хімії синтезу та дослідження властивостей речовин, що містять сульфадимідний фрагмент, та недостатня дослідженість реакцій конденсації типу Біджинеллі обумовлюють **актуальність** нашої роботи.

Мета роботи – систематично вивчити реакцію Біджинеллі за участі сульфодіаміду та його похідних. Для цього необхідно підібрати комбінацію сполук для проведення сету реакцій; обрати оптимальні умови синтезу та виділення речовин з врахуванням їх структурних особливостей, а за потреби модифікувати протокол; проаналізувати отримані результати; зробити висновки, спираючись на експериментальні дані.

Об'єкт дослідження – сульфодіамід та його похідні.

Предмет дослідження – трикомпонентна конденсація Біджинеллі за участі сульфодіамідів замість похідних сечовини.

Основні методи дослідження – органічний синтез, ЯМР-спектроскопія (^1H та ^{13}C), ВЕРХ-МС, РСА.

Особистий внесок здобувачки полягає в аналізі та систематизації літературних даних, виконанні експериментальної частини роботи, оформлення результатів. Постановка завдання дослідження та обговорення результатів проводилися разом з науковим керівником, проф., д.х.н. Рябухіним С.В.

Розділ 1. Огляд літератури

У літературному огляді проводиться аналіз та короткий опис публікацій, в яких сульфодіамід або його похідні використовувалися в реакціях гетероциклізації. Як можна побачити з огляду, історія синтезу циклічних сполук з сульфодіамідним фрагментом достатньо велика.

Diez з колегами в далекому 1973 році провели синтез заміщеного 1,2,6-тіаздіазин-3(6Н)-ону взаємодією сульфодіаміду та його похідних з дікетеном. Реакція проводилася з невеликим надлишком ціаніду меркурію (II) в оцтовій кислоті, зазвичай отримували суміш двох речовин (зліва основний продукт і справа домішковий), після виділення та хроматографічної очистки з 22% виходом отримували чистий продукт[18].

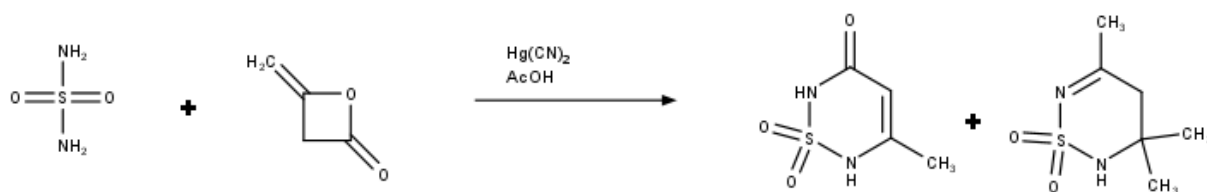


Рис. 1.1 Схема реакції сульфодіаміду та дікетену[18]

Давно відомі методи конденсації сульфодіаміду з дибром-похідними. За допомогою метаноляту натрію вчені в 1974 році створюють 7-членний цикл із сульфодіамідною групою[19]. Вони розглядають також циклізації за участі диброміду із атомом Хлору в мета-положенні в бензеновому кільці і функціоналізованого різними замісниками сульфодіаміду.

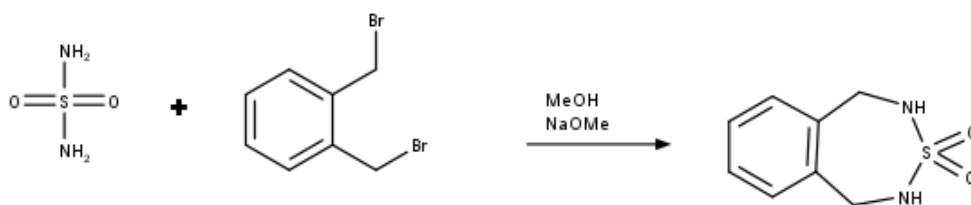


Рис. 1.2 Схема циклізації сульфодіаміду з дибромідом [19]

У 1978 році Hansen та ін. запропонували метод циклізації сульфодіаміду та 1,3-діметил-2-(метоксиметиліден)пропандіоату за участі метилату натрію у дві стадії. Спочатку фіксувалося утворення продукту заміщення метокси-групи на молекулу сульфодіаміду, а потім при подальшому нагріванні утворювався власне продукт циклізації[20].

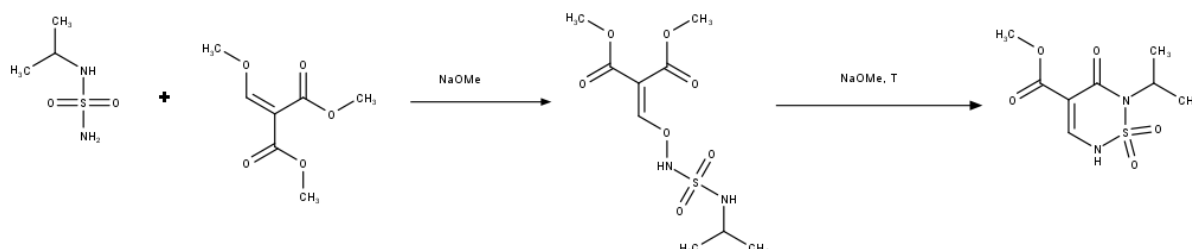


Рис. 1.3 Схема утворення одного із досліджених заміщених 3-оксо-1,2,6-тіадіазин-1,1-діоксидів[20]

У 1978 році Осчоа та його колеги описали метод синтезу 1,2,6-тіадіазин-1,1-діоксиду з сульфодіаміду та етил ціанацетату в присутності метоксиду калію[21].

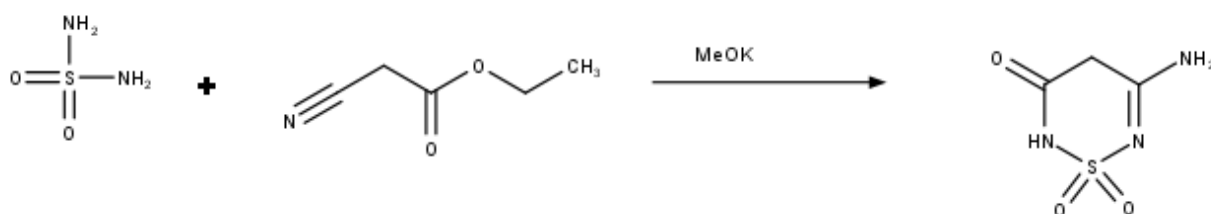


Рис. 1.4 Схема синтезу 1,2,6-тіадіазин-1,1-діоксиду[21]

У 1980 році Pilgram та Skiles описують синтез функціоналізованого тіадіазин-1,1-діоксиду за реакцією з дікетеном N-н-бутилсульфодіаміду за участі ціаніду Меркурія (II) в оцтовій кислоті[22].

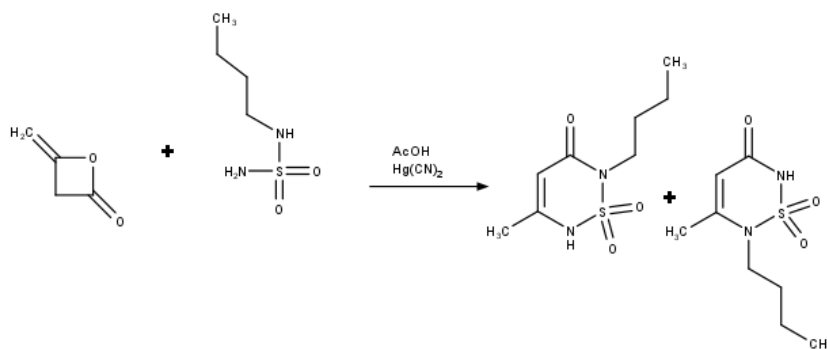


Рис. 1.5 Синтез функціоналізованого тіадіазин-1,1-діоксиду з дікетену[22]

У 1981 році Su з колегами проводили циклізацію N,N' -біс(триметилсіліл)сульфодіаміду з етоксиметиленмалоновим естером з гідридом натрію в диметоксиетані[23].

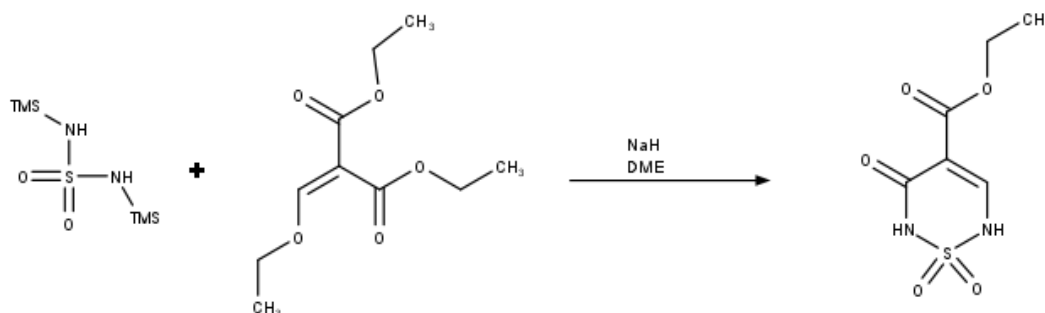


Рис 1.6 Схема синтезу заміщеного 1,2,6-тіадіазин-1,1-діоксиду[23]

У 1982 році Elguero та ін. випустили працю «Synthesis and Physicochemical Properties of 1,2,6-Thiadiazine 1,1-Dioxides. A Comparative Study with Pyrazoles», у якій синтезували 1,2,6-тіадіазин-1,1-діоксиди в умовах продування сухого гідроген хлориду в розчин сульфодіаміду та 1,3-карбонільного похідного[9]. Також у цій фундаментальній роботі були досліджені фізико-хімічні властивості отриманих аддуктів: дипольні моменти, таутомерія, ароматичність. Структура отриманих речовин буде підтверджена рентгеноструктурним аналізом. Досліджували також реакційну здатність в реакціях N -алкілування.

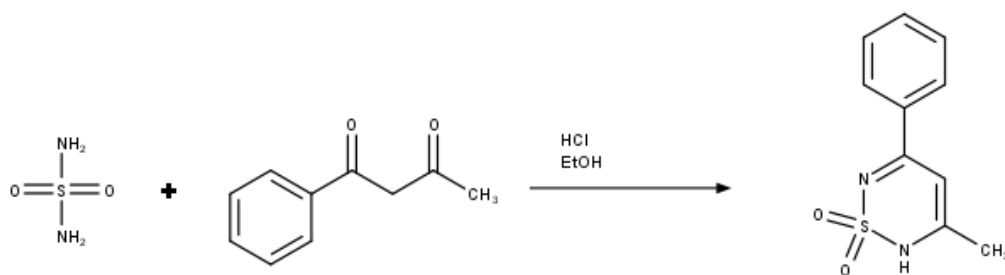


Рис. 1.7 Схема одного з проведених експериментів[9]

Описані реакції конденсації сульфодіаміду з 1,3-дикетонами. У 1995 році Castro та співавтори проводять перетворення в метанолі з HCl за розробленою у своїх попередніх працях (1994 р.) методикою[24],[25].

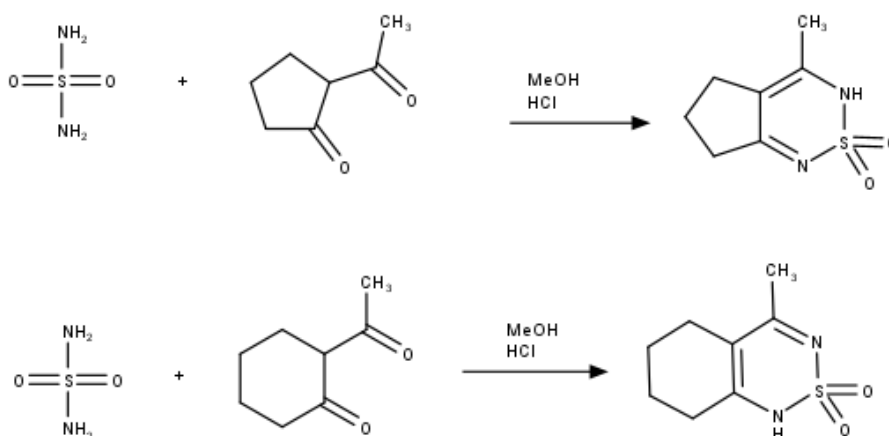


Рис. 1.8 Схема циклізації сульфодіаміду з 1,3-дикетонами [24],[25]

Aran, Goya та Ochoa у своїй праці 1988 року, присвяченій гетероциклам, що містять сульфамідний фрагмент, систематизували відомі на той час методи синтезу тіазидин-1,1-діоксидів, зокрема за участі сульфодіаміду та його похідних. Серед них вже згадані раніше циклізації з 1,3-дикарбонільними компонентами, різноманітними похідними маленової кислоти, та взаємодія з дикетеном (4-метиліденоксетан-2-он)[26].

У 1990 році Wang, Benneche та Undheim використовують для циклізації з сульфодіамідом біс(диметил ацеталь) маленового діальдегіду та диметил ацеталь ацетилацетону гідроген хлорид в етиловому спирті, але виділення

речовини не проводять, а відразу запускають в реакцію з третбутилатом калію для отримання калієвої солі[27].

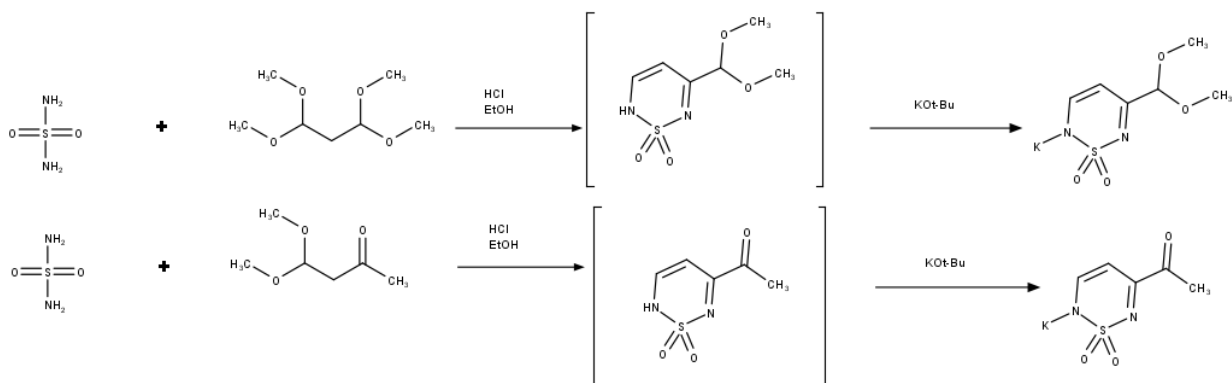


Рис. 1.9 Схема отримання калієвої солі 1,2,6-тіадіазин-1,1-діоксиду[27]

У 1990 році Lee та Kohn провели ґрунтовне дослідження по синтезу функціоналізованих 5,6-дигідро-2Н-1,2,6-тіадіазин-1,1-діоксидів. Була запропонована така методика синтезу: розчин сульфодіаміду та диетил ацеталь малонного альдоефіру в трифтороцтовій кислоті з перемішуванням 2 дні при кімнатній температурі[28].

Nerero та ін. у 1992 році описали циклізацію заміщеного сульфодіаміда з хлорангідридом малонної кислоти, де він проявляє себе як класичний 1,3-бінуклеофіл[29].

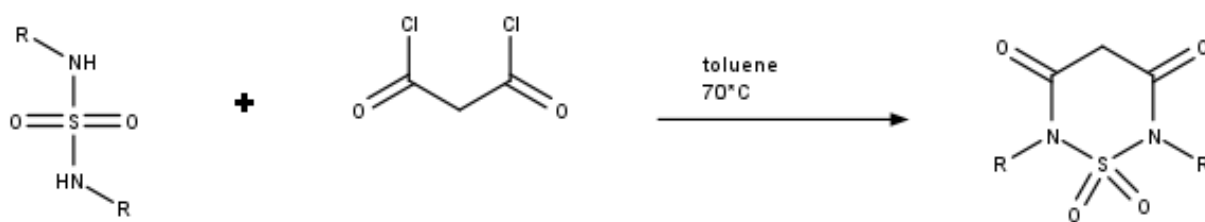


Рис. 1.10. Схема реакції сульфодіаміда з дихлорангідридом малонної кислоти[29].

У 2000 році Corbett та ін. досліджували пошук нових ліків від ВІЛ на основі бензотіадіазинів та провели синтез спряженого з бензеновим кільцем тіадіазин-1,1-діоксиду в умовах кип'ятіння в ксилолі[7].

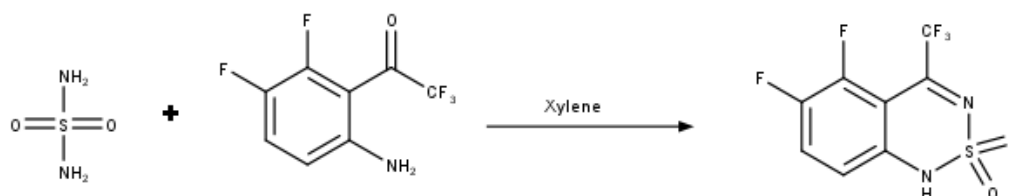


Рис. 1.11 Схема синтезу похідного бензотіазидину[7]

У 2003 році був розроблений узагальнений метод синтезу циклічних сульфодіамідів за принципом використання сульфодіаміду як 1,3-бінуклеофілу[30].

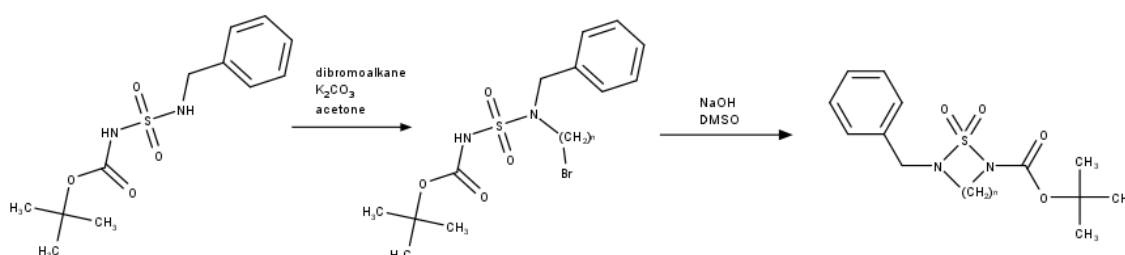


Рис. 1.12 Загальна схема синтезу циклічних сульфамідів [30]

Esteve та Vidal у 2006 році використовують дікетен в оцтовій кислоті, щоб провести циклізацію з N,N' -алкілзаміщеними сульфодіамідами[31].

У 2013 році група вчених синтезувала невелику бібліотеку бензамідів, які розглядалися як потенційні антимікробні агенти, та містили в собі 1,2,6-тіадіазин-1,1-діоксид. Методика їх синтезу була зроблена на основі вже існуючих та описаних вище методів циклізації сульфодіаміду та 1,3-дикетону з ариловим замісником[32].

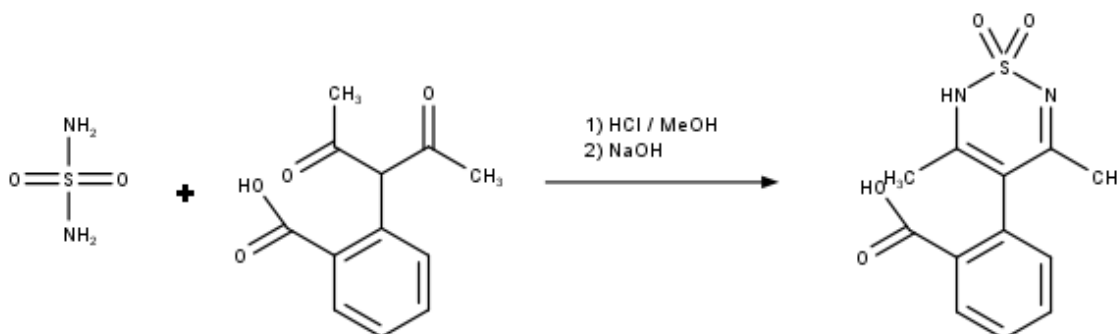


Рис. 1.13 Схема циклізації сульфодіаміду з 1,3-дікетонами[32]

У 2016 році Argoyo з колегами описують циклізацію сульфодіаміду з 1,2-дікетонами в умовах без розчинника з каталізом гетерополікислотами на основі Фосфору та Молібдену.

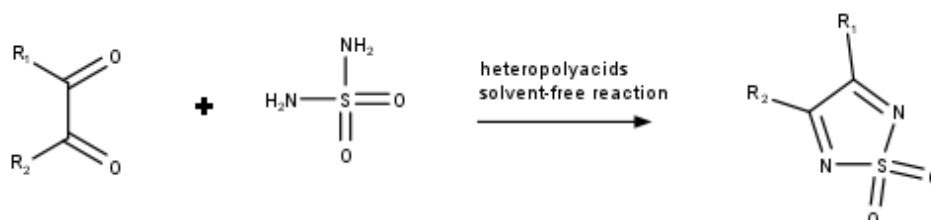


Рис. 1.14 Циклізація сульфодіаміду з 1,2-дікетонами

Lee та ін. у 2019 році використали одну з варіацій реакції Міцунобу для отримання циклічних сульфодіамідів[33].

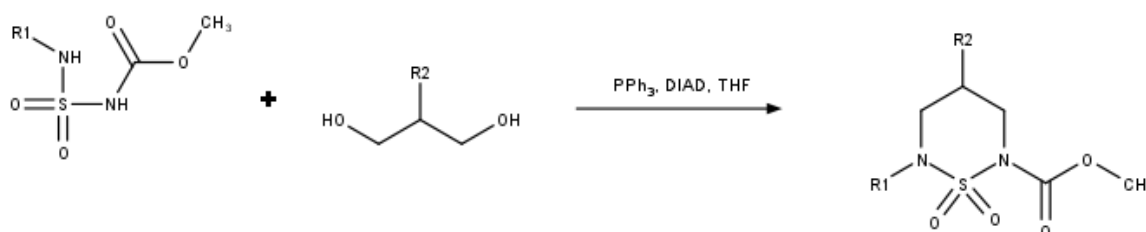


Рис. 1.15 Схема, представлена у статті [33]

Bouzina та співавтори у 2020 році випустили статтю, присвячену синтезу похідних бензотіадіазинон діоксиду методом трохкомпонентної реакції Біджинеллі. У конденсації використовувався сульфодіамід, ароматичний альдегід та циклогексан-1,3-діон. Значна кількість субстратів чудово вступала в реакцію в даних умовах та за короткий час (5-10 хвилин) утворювала продукт з високими виходами. Реакцію проводили без розчинника, каталізуючи процес сумішшю сульфатної та оцтової кислот під дією мікрохвильового опромінення[16].

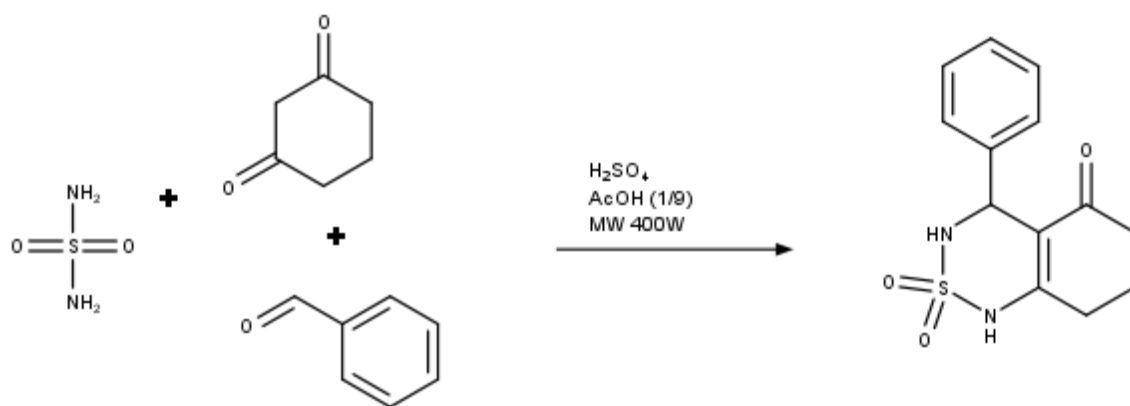


Рис.1.16 Схема циклізації типу Біджинеллі за участі сульфодіаміду, бензальдегіду та циклогексан-1,3-діона[16]

У 2020 році Terrab та її колегами було проведено дослідження, схожого на Біджинеллі, циклізації сульфодіаміду, арилового альдегіду та диетил ацеталь малонового альдоефіру. Провівши спочатку реакцію сульфодіаміду з СН-кислом компонентом, науковці отримали восьмичленний аддукт майже з кількісним виходом, який потім запускали в трифтороцтовій кислоті в реакцію з альдегідом, отримуючи на виході бажаний тіадіазин[15].

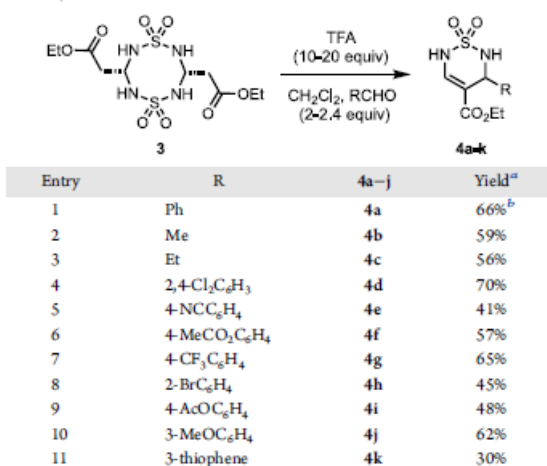


Рис. 1.17 Схема та таблиця, узяті зі статті [15]

Ще один з часто застосовуваних методів синтезу насичених циклічних сполук з сульфодіамідним фрагментом є кип'ятіння сульфодіаміду з діамінами в піридині. Jun та Хіе у своїй роботі 2021 року, присвяченій пошуку синтетичних методів для синтезу біологічно активних сульфамідів

використовують цю методику для отримання заміщених циклічних сульфамідів[34]. Аналогічний підхід вже був використаний Sparey та співавторами для синтезу п'ятичленних сульфодіамідів у 2005 році[35].

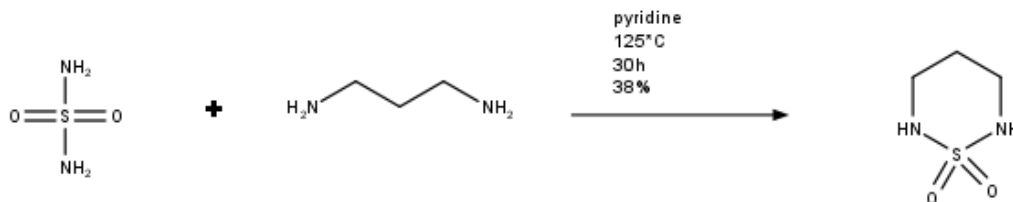


Рис 1.18 Схема синтезу насичених циклів з сульфодіамідним фрагментом[34]

Також в цій роботі використовується вже описана вище методику з HCl та етиловим спиртом.

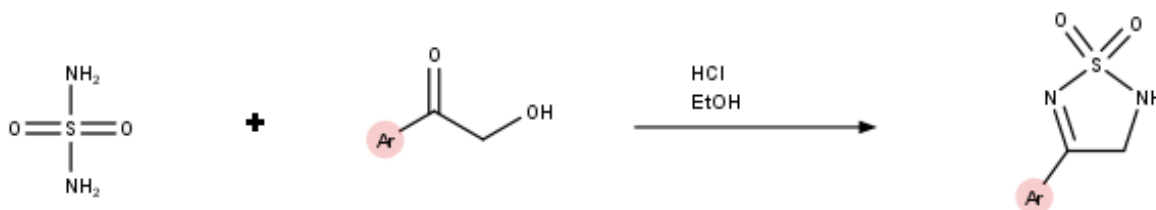


Рис 1.19 Схема синтезу циклічних N-сульфонілімінних похідних[34]

У 2021 році вчені на чолі з Krauskopf розробили методику для проведення реакції типу Біджинеллі з сульфонімідами в умовах без розчинника за участі оцтової кислоти або Yb(OTf)₃ у якості каталізатора[17].

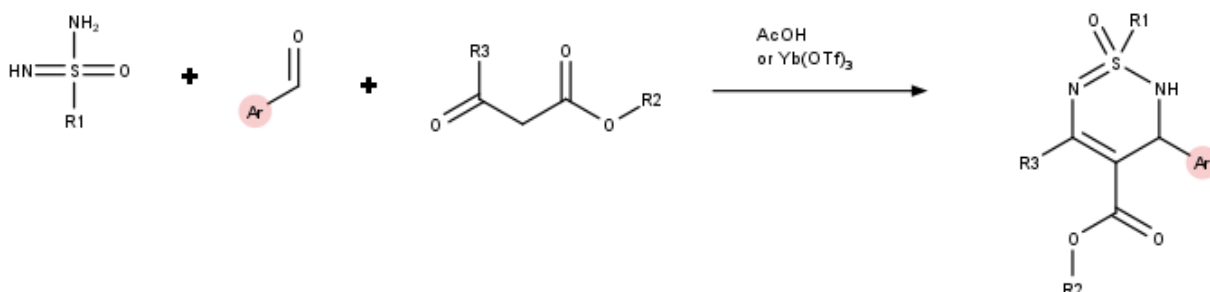


Рис 1.20 Узагальнена схема синтезу з публікації[17]

Після огляду літературних джерел на тему гетероциклізацій за участі сульфодіаміду та його похідних можна сказати, що синтетичних методик для синтезу заміщених 1,2,6-тіадіазин-1,1-діоксидів не так вже й багато. Хоча вже існують приклади використання сульфодіаміду в реакціях конденсації типу Біджинеллі, єдиного синтетичного методу, який би добре масштабувався та відтворювався на більшості субстратів, немає. Деякі з методів включають взаємодію з занадто агресивними реагентами, що значно обмежує їх використання. Деякі використовують занадто токсичні або незручні в роботі реагенти, або ж вимагають особливих умов для проведення реакції, наприклад тільки невеликих загрузок для синтезів з мікрохвильовим опроміненням, що утруднює синтез великих кількостей речовини. Тому, зважаючи на все це, розробка універсальних, зручних, простих у виконанні та масштабуванні методик є дуже актуальною задачею синтетичної органічної хімії.

Розділ 2. Обговорення результатів

Для нашого дослідження ми обрали об'єкти, зображені на рисунку 1. Серед сульфамідів обрали найпростіший сульфодіамід **1**, а також *N*-метил- та *N*-феніл-заміщені аналоги **2** і **3**. В якості «СН-кислотного» компонента використовувалися класичний етил ацетоацетат (етил 3-оксобутаноат) **4a** та його амідні похідні **4b-e**. Альдегіди, що використовувалися нами для реакції – бензальдегід та його аналоги з замісниками різної електронної природи **5a-e**, а також стерично утруднені альдегіди **5f** та **5g**; погано енолізований аліфатичний альдегід **5h**; гетероциклічні **5i-l**. Такий набір обумовлений необхідністю оцінити масштаби реакції, фактори, що впливають на успішність перетворення, і дає можливість очікувати різноманітність майбутніх бібліотек сполук на основі реакції.

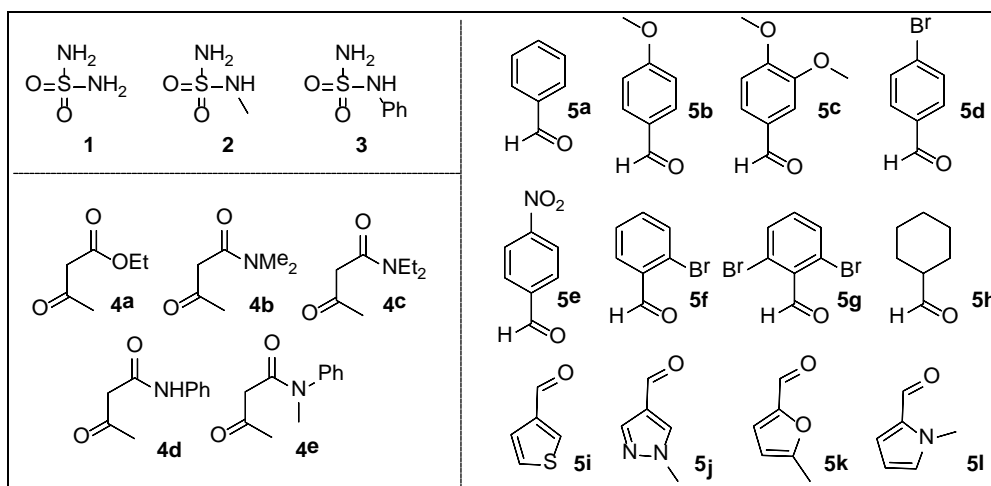


Рис. 2.1 Компоненти реакції, обрані на початку дослідження

Ми розпочинали роботу з найпростішого сульфаміду **1**. Для проведення реакції був обраний протокол для гетероциклізації типу Біджінеллі, що заснований на використанні TMSCl – триметилсіліл хлориду як реагенту для конденсації та поглинання води. Згідно з ним еквімолярні кількості компонентів поміщують в пробірку під тиском та розчиняють в DMF. Потім до розчину прикапують надлишок (5 еквівалентів) TMSCl . Зазначимо, що стехіометрично 2 еквіваленти TMSCl необхідні для поглинання 1 еквіваленту

води. Пробірку ретельно закривають і ставлять в ультразвукову ванну на 1 годину при кімнатній температурі, дістають і залишають ще на 24-48 годин. Далі реакційну суміш виливають на воду та залишають стояти при кімнатній температурі в ультразвуковій ванні протягом 1-2 годин. Осад, що утворився, фільтрують та аналізують. Зазвичай кінцева сполука за такою методикою отримувалася з хорошим виходом та чистотою понад 90%.

Несподівано, для етил ацетоацетату **4a** та набору з усіх альдегідів стандартний протокол показав незадовільні результати – виділити нічого не вдалося. Крім того, ми не спостерігали жодних сигналів молекулярної маси очікуваних продуктів на HPLC MS реакційних сумішей. Ми вирішили спробувати даний протокол з амідом ацетооцтової кислоти **4c** та альдегідом **5c**, щоб остаточно впевнитися в успішності чи неуспішності методики. Аналіз показав приблизно 60% продукту в суміші після виділення згідно з HPLC MS. Але всі спроби почистити продукт виявилися невдалими. Крім того, продукт швидко розкладався в розчині DMSO, і вигляд ^1H ЯМР спектру суміші був далеким від очікуваного структурного типу **6** (Рис.2.2). Відтворюваність результатів також була непередбачуваною. На підставі результатів ми припустили, що продукт сам по собі нестабільний або розкладається під час виділення або в присутності домішок. Спектр ^1H ЯМР продукту також був нетиповим. Більш детальний аналіз показав два характерних сигнали близько 3,9 і 4,7 ppm зі спін-спіноюю взаємодією. Ці сигнали можна віднести до протонів біля C(4) і C(5) у структурному типі **7**, який є таутомером сполук типу **6**. Сполуки типу **7** містять циклічний зв'язок C=N, активований акцепторним фрагментом SO₂, який може легко гідролізуватися водою, особливо в кислих умовах. Враховуючи утворення HCl у нашому стандартному протоколі, і, як наслідок, появу кислого середовища, необхідна модифікація. Іноді, щоб уникнути утворення кислого середовища, DMF заміняють на піридин у якості розчинника. Але в досліджуваній реакції така зміна умов реакції не призвела до успіху. Тому ми вирішили залишити протокол синтезу і оптимізувати процедуру виділення.

Так, замість води для обробки реакційної суміші були запропоновані розчини NaHCO_3 , гексаметилентетраміну та N-метилморфоліну. Серед вищезазначених розчинів основ гексаметилентетрамін, а також N-метилморфолін дали очікувано кращі результати, але у випадку використання N-метилморфоліну розчинність кінцевих продуктів в утвореній суміші була кращою, що зробило етап очищення більш складним. Тому був обраний гексаметилентетрамін. Отже реакційну суміш повільно додають в розчин гексаметилентетраміну при інтенсивному перемішуванні охолоджуючи систему на крижаній бані. рН отриманого таким чином розчину становив близько 5. Такий протокол виділення дає відтворювані результати з отримання неочищеного продукту з чистотою більше 70% за ^1H ЯМР. Подальша кристалізація з системи ацетон-гексан дозволила отримати чистий продукт **5cc**, структура якого була підтверджена рентгенівським дослідженням. Гіпотезу про гідроліз цього продукту при виділенні було доведено тривалим перемішуванням обробленої водою реакційної суміші без основи. Подібний результат був отриманий гідролізом сполуки **7cc** в оцтовому середовищі з утворенням сполуки **8cc**, структуру якої також було підтверджено рентгенівським методом (Рис. 2.2). Обробка сполуки **8** TMSCl у ДМФА відповідно до початкового протоколу дає циклічну сполуку **7** зі значно вищим виходом порівняно з трикомпонентною процедурою. Спроби «ізомеризувати» сполуку **7** до більш звичайної форми **6** шляхом обробки сильною основою (DBU в DMF) і подальшого підкислення не мали успіху, вихідна сполука залишалася повністю. Підвищення основності (t-BuOK в DMF) призводило до розкладу субстратів. Враховуючи гідролітичну нестабільність сполук типу **7**, аналіз їх чистоти за стандартними протоколами HPLC MS (H_2O – ACN з TFA як елюент) стає неможливим. Крім того, методи HPLC не застосовуються, і чисту сполуку можна отримати лише шляхом кристалізації неочищеного продукту.

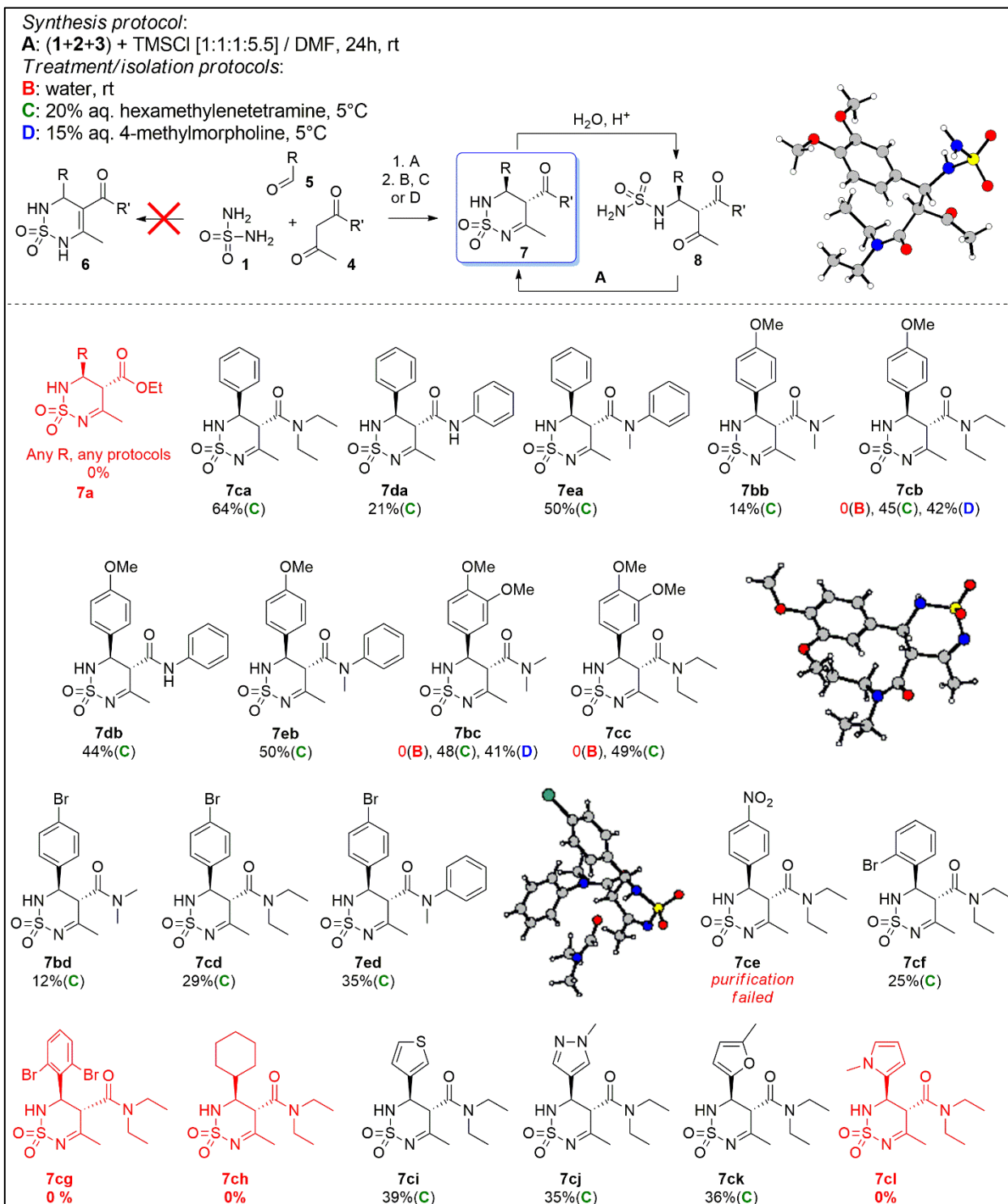


Рис 2.2 Опис трикомпонентної циклізації з утворенням тіазидинового циклу з використанням вихідного сульфаміду 1

Після успішної оптимізації протоколу виділення для сполуки **7cc** ми спробували в реакції з сульфамідом інші «СН-кислі» та альдегідні аналоги. Після накопичення статистики отриманих результатів виявилось, що успіх

реакції залежить від структури аміду та альдегіду ацетооцтової кислоти. Формально ці субстрати можна розділити на «хороші» і «погані». У випадку амідів ацетооцтової кислоти «хорошими» є вторинні амід, а «поганими» ті, що несуть фрагмент NH відповідно. Серед ароматичних альдегідів **5a-f** ті, що містять π -донорні або нейтральні замісники, є «хорошими», а ті, що з π -акцепторними замісниками – «поганими». Поєднання «хороший» – «хороший» дає високі виходи (Рис. 2.2). Комбінація «хорошого» альдегіду з «поганими» амідами ацетооцтової кислоти також успішна, але вихід нижчий. У цьому випадку вихід і чистоту отриманих продуктів можна збільшити шляхом заміни при виділенні розчину гексаметилентетраміну на розчин N-метилморфоліну. Використання «поганого» альдегіду навіть у поєднанні з «хорошими» амідами ацетооцтової кислоти не приводить до успіху. Таким чином, у випадку використання альдегіду **5e**, що містить нітрогрупу, у поєднанні з **4c**, відповідний продукт **7ce** був виявлений в реакційній суміші, але виділення та очищення не вдалося. Реакція також була невдалою у випадку використання стерично утруднених альдегідів, таких як **5g** та аліфатичного. У цих випадках продукти взагалі не утворювалися. Гетероциклічні альдегіди, як правило, придатні для реакції, за винятком нестійких у кислому середовищі, таких як **5l**.

Після модифікацій та оптимізації протоколів ми повернулися до тестування в реакції класичного етил ацетоацетату **4a**. Для розуміння процесу ми слідкуємо за проходженням реакції за допомогою ^1H ЯМР. Відповідні спектри реакційних сумішей перед водною обробкою мають два характерних піки близько 3,9 і 4,7 ppm, але зі спрощеною мультиплетністю в порівнянні з чистими сполуками типу **5**. Це можна пояснити силіюванням відповідного N(2)-H. Тому можна припустити, що в цьому випадку реакція також призводить до циклічного продукту типу **7a**. Але всі наші спроби виділити продукт у чистому вигляді не вдалися. Однією з можливих причин такої поведінки реакції є висока гідролітична нестабільність такого типу сполук. Така принципова відмінність у стійкості до гідролізу сполуки **7a**

порівняно з іншими в наборі не має чіткого пояснення. Можна зробити багато припущень, але всі вони потребують додаткових експериментальних досліджень, які виходять за рамки поточного дослідження.

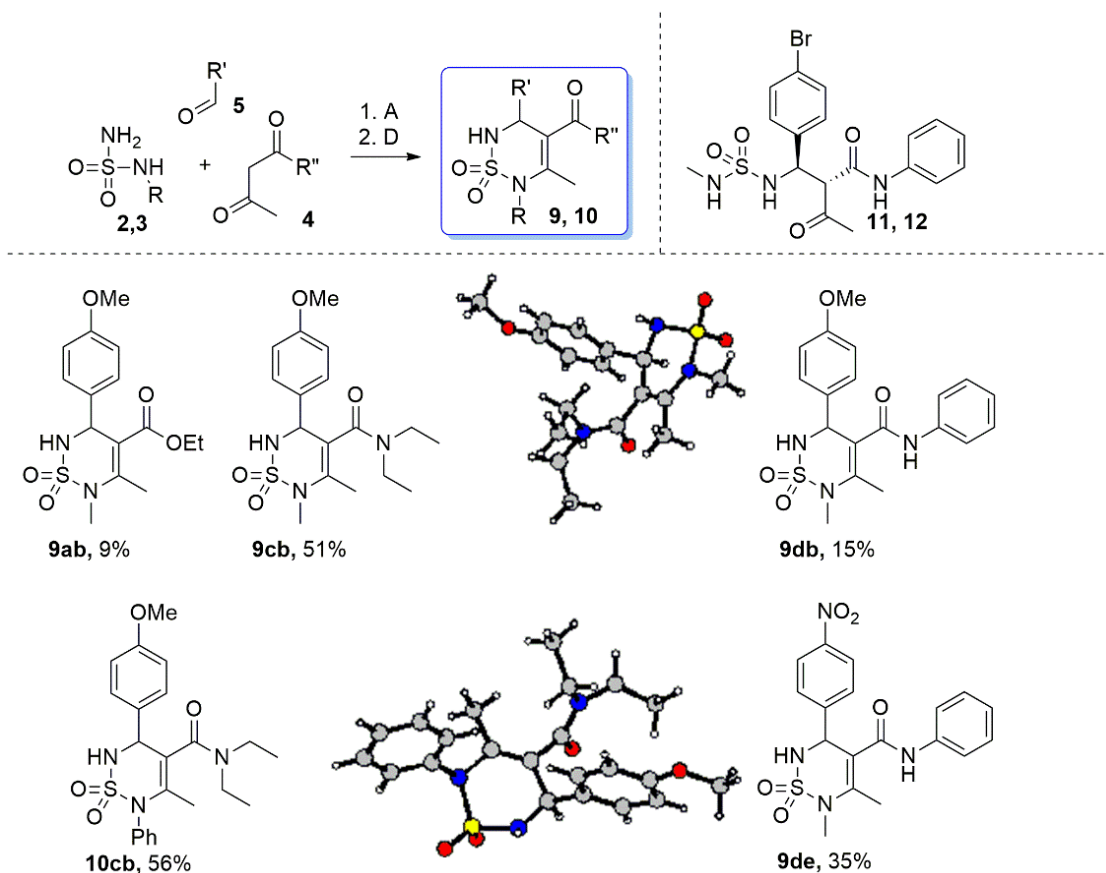


Рис 2.3 Опис трикомпонентної циклізації з утворенням тіазидинового циклу з використанням вихідних сульфамідів **2** та **3**

На наступному етапі дослідження ми випробували в реакції заміщені сульфаміди **2** і **3**. Для обробки реакційної суміші в усіх випадках використовували розчин *N*-метилморфоліну. Реакція призводить до утворення Біджінеллі-подібних продуктів типу **9** і **10**. Слід зазначити, що у випадку *N*-заміщеного продукту типу **9** або **10** спектри ^1H ЯМР мають складний характер через повільну інверсію атома $\text{N}(6)$. Подібну картину ми спостерігали у випадку класичних продуктів Біджінеллі з *N*-арилзаміщених сечовин. При записі спектрів при підвищених температурах (до $80\text{ }^\circ\text{C}$) спектральний малюнок стає спрощеним і відповідає запропонованій структурі **9** або **10**. У двох випадках структура продукту була однозначно

підтверджена одноразовим рентгеноструктурним дослідженням. Серед структурних особливостей продуктів можна виділити значну пірамідалізацію атомів N(6). У порівнянні з вихідним сульфамідом **1** реакція протікає значно повільніше, особливо з феніл-заміщеним **3**. У випадку цих заміщених сульфамідів ми могли виділити продукт **9ab** з класичного етил ацетоацетату **4a** у випадку «хорошого» пара-метоксибензальдегіду **5b**, а також продукту реакції **9de** на основі «поганого» акцепторного альдегіду **5e**. Але, як виявилось, продукт типу **9** і **10** також схильний до гідролізу. Так, у випадку бромзаміщеного альдегіду **5d** при виділенні відповідний продукт гідролізу **11dd** був виділений майже в чистому стані, а потім очищений (Рис. 2.3).

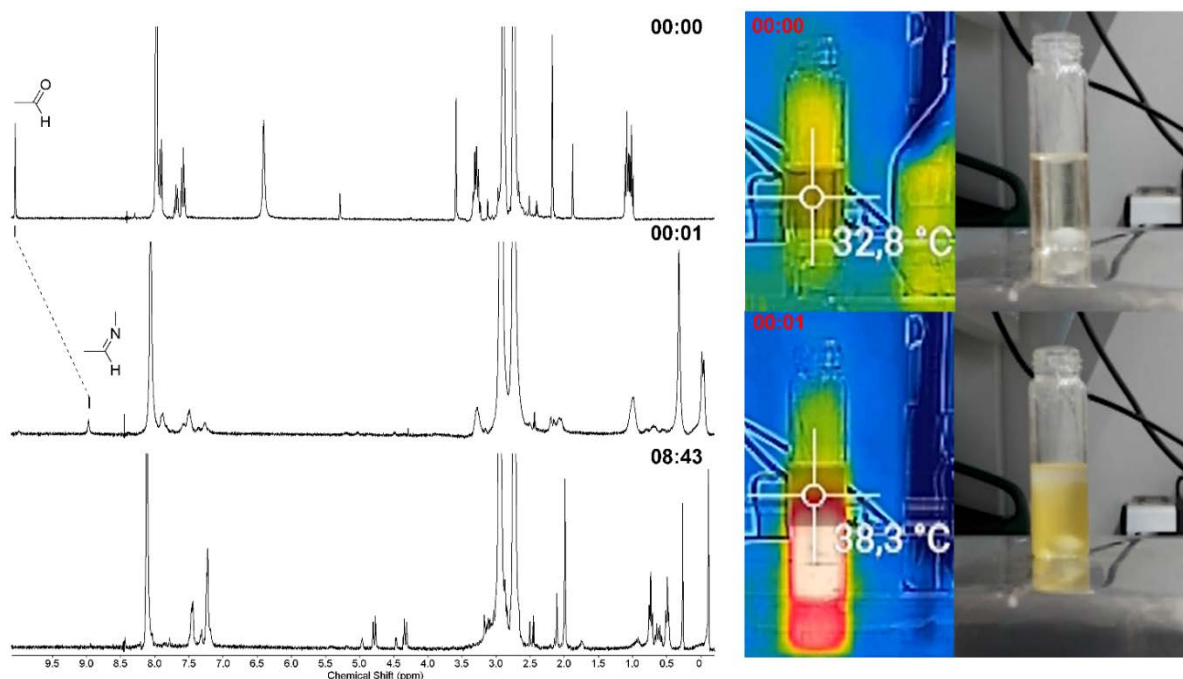


Рис. 2.4 Спектри ^1H ЯМР реакційних сумішей (час зазначений в годинах) – зліва; термічний профіль реакції на початку – справа

Незважаючи на просту практичну мету дослідження, у ході проекту ми зробили деякі механістичні спостереження. Перш за все, ми помітили, що реакція має короткий екзотермічний період приблизно 20-30 секунд (Рис. 2.4). Після цього періоду також спостерігалось утворення значної кількості $(\text{TMS})_2\text{O}$ у вигляді відокремленого шару (не змішується з DMF). Але моніторинг ^1H ЯМР реакційної суміші після екзотермічного періоду (через

3-5 хв.) не показав сигналів кінцевого продукту. У спектрах з'являється сигнал близько 9,0 ppm, який повільно зникає при проходженні реакції до кінця протягом 24 годин при кімнатній температурі. Цей сигнал можна віднести до проміжного азометину, утвореного з альдегідом **5** і сульфамідом **1**. Несподівано для нас азометини типу **12** (Рис. 2.5) не були належним чином описані в літературі. Незважаючи на 17 сполук, згаданих у SciFinder, лише 3 з них були описані з відповідними спектральними даними, які підтвердили його структуру. Таким чином, ми не використовували опубліковану процедуру для синтезу таких імінів і спробували генерувати та виділяти його в системі DMF – TMSCl. Виявлено, що утворення відповідних імінів сильно залежить від структури альдегіду. У випадку донорного альдегіду **5b** реакція дає потрібний імін **12b** з хорошим виходом, тоді як у випадку бромзаміщених **5d** утворилося багато побічних продуктів з невизначеною структурою (імовірно полімерних), а цільовий імін **12d** був виділений з низьким виходом. Перехід до акцепторного альдегіду **5e** з NO₂-групою призводить до низької конверсії з утворенням важко роздільної суміші іміну **12e** та 8-членного димеру **13e** (як описано для (EtO)₂CHCH₂CO₂Et). Подібна картина спостерігалася і при використанні N-заміщених сульфамідів. У випадку донорно заміщеного альдегіду основним продуктом є азометин. Використання альдегіду **5e** та метил-заміщеного сульфаміду **2** призводить до утворення основного 8-членного продукту **15e**, структура якого підтверджена рентгенографічним дослідженням (Рис. 2.5).

З отриманим чистим іміном **12b** проводили реакцію з амідом ацетооцтової кислоти **4c** в системі DMF – TMSCl. Процес протікав значно краще і протягом 24 годин ми отримали відповідний продукт **7cb** з високим виходом і чистотою без екзотермічного ефекту на початку. Експериментом доведено, що іміни типу **12** є проміжними продуктами досліджуваної 3-компонентної циклізації. Крім того, вищезазначена поведінка конденсації альдегідів із сульфамідом відповідає висновкам про успішність циклізації, де альдегіди, що несуть донорні замісники, дають кращі результати на відміну

від альдегідів, що мають акцепторні. Азометин типу **14b** також прореагував з відповідними СН-компонентами, утворюючи циклічний продукт типу **9cb** більш повільно порівняно з 3-компонентним варіантом.

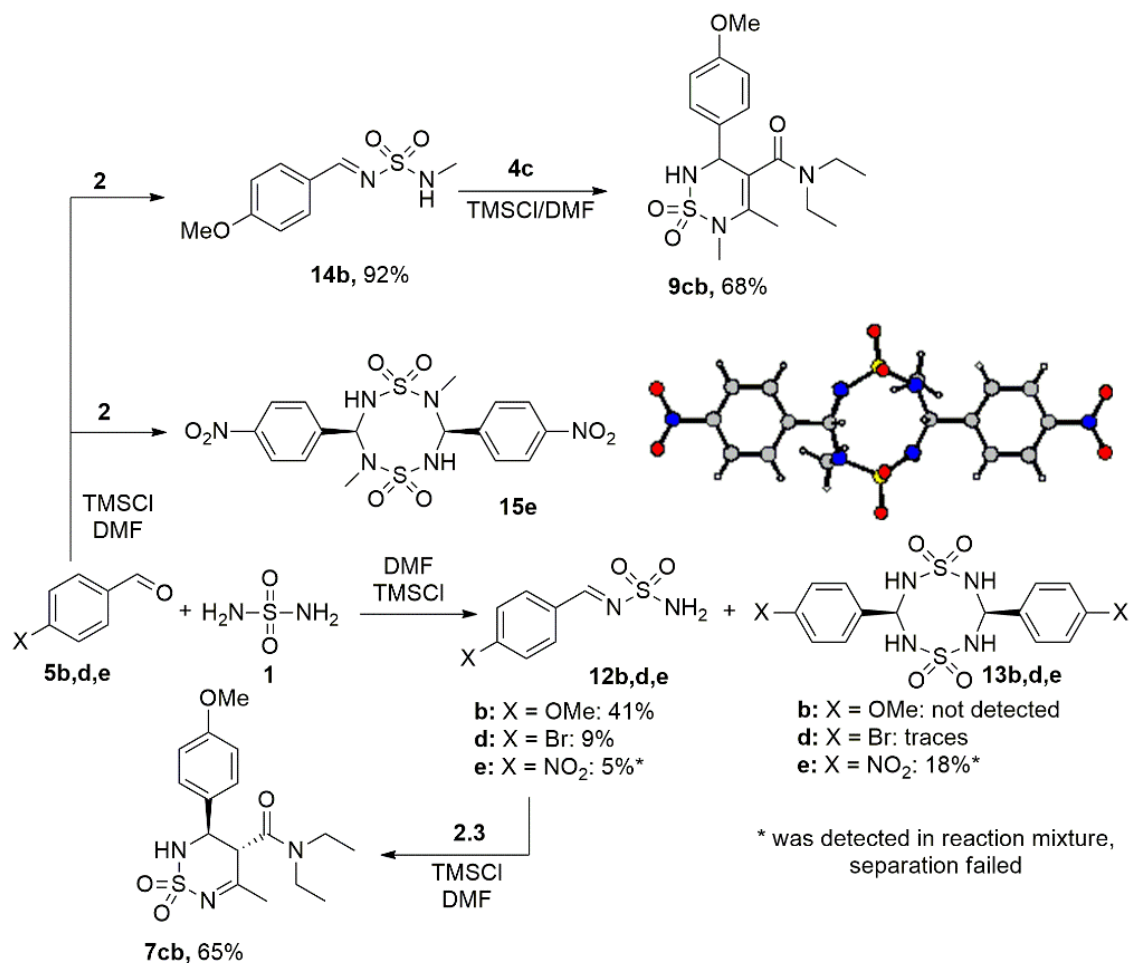


Рис. 2.5 Механістичне дослідження реакції

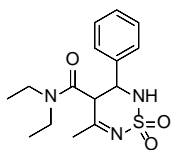
Розділ 3. Експериментальна частина

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. Спектри ^1H та ^{13}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 (^1H та ^{13}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).

Загальний протокол синтезу. Еквімолярні кількості (2 ммоль) кожного з компонентів реакції: сульфаміду, альдегіду та метилен-активної компоненти поміщали в реактор (віалка на 15 мл) та розчиняли все в DMF. Потім до розчину по краплях додавали 5,5 еквівалентів TMSCl . Ємність ретельно закривали, поміщали на 1 годину в ультразвукову ванні, далі залишали стояти при кімнатній температурі протягом 24-48 годин.

Протоколи виділення. Перший протокол включає в себе виливання реакційної суміші на воду (10 мл). Далі суміш залишали в ультразвуковій ванні при кімнатній температурі на 1-2 години. Осад, що отворився фільтрували та аналізували. Другий протокол виділення: замість води використовується 20% водний розчин уротропіну, реакційна суміш прикапується до охолодженого до 5°C розчину, далі все аналогічно до першого протоколу. Третій протокол виділення: все аналогічно до другого протоколу, замість розчину уротропіну – 15% водний розчин N-метилморфоліну.

Спектри речовин.

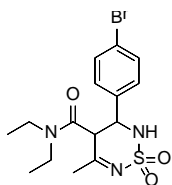


N,N-діетил-5-метил-3-феніл-3,4-дигідро-2H-1,2,6-тіадіазин-4-карбоксамід
1,1-діоксид

Білий порошок. Вихід 39% (250мг)

^1H NMR (302 MHz, DMSO- d_6) δ 7.66 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.35 (s, 5H), 4.80 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.27 – 3.03 (m, 2H), 3.08 – 2.91 (m, 1H), 2.93 – 2.74 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 0.85 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.54 (t, J = 7.0 Hz, 3H). ^{13}C NMR (76 MHz, Chloroform- d) δ 184.6, 171.7, 141.8, 133.8, 132.4, 63.8, 54.6, 47.1, 45.1, 30.7, 18.5, 17.3. LCMS, positive mode, m/z : 324 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Anal. calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: C 55.71; H 6.55; N 12.99; S 9.91. Found: C 56.07; H 6.82; N 12.90; S 9.77.

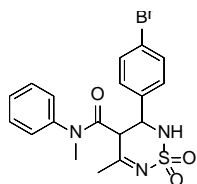


3-(4-бромофеніл)-N,N-діетил-5-метил-3,4-дигідро-2H-1,2,6-тіадіазин-4-карбоксамід 1,1-діоксид

Білий порошок. Вихід 27% (217мг)

^1H NMR (302 MHz, DMSO- d_6) δ 7.72 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.79 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.23 – 3.09 (m, 2H), 3.13 – 2.99 (m, 1H), 2.88 (dq, J = 14.3, 7.0 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 0.86 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.58 (t, J = 7.0 Hz, 3H). ^{13}C NMR (76 MHz, Chloroform- d) δ 184.5, 171.6, 141.1, 136.8, 134.7, 127.0, 63.2, 54.3, 47.1, 45.2,

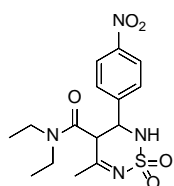
30.7, 18.6, 17.3. LCMS, positive mode, m/z: 402 [M]⁺. Anal.calcd.for C₁₅H₂₀BrN₃O₃S: C 44.78; H 5.01; N 10.44; S 7.97; Br 19.86. Found: C 44.98; H 4.82; N 10.27; S 8.08; Br 19.74.



3-(4-бромофеніл)-N,5-диметил-N-феніл-3,4-дигідро-2H-1,2,6-тіадіазин-4-карбоксамід 1,1-діоксид

Білий порошок. Вихід 35%(305мг)

¹H NMR (302 MHz, DMSO-d₆) δ 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.52 – 7.19 (m, 5H), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.38 (br, 1H), 4.76 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.19 (s, 3H). ¹³C NMR (76 MHz, DMSO-d₆) δ 179.0, 167.4, 142.4, 136.2, 132.2, 130.2, 129.9, 128.8, 127.4, 122.5, 58.3, 50.2, 37.8, 26.8. LCMS, negative mode, m/z: 434 [M-H]⁻. Anal.calcd.for C₁₈H₁₈BrN₃O₃S: C 49.55; H 4.16; N 9.63; S 7.35; Br 18.31. Found: C 49.31; H 4.15; N 9.89; S 7.59; Br 18.42.

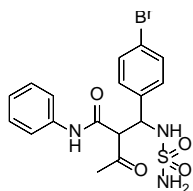


N,N-диетил-5-метил-3-(4-нітрофеніл)-3,4-дигідро-2H-1,2,6-тіадіазин-4-карбоксамід 1,1-діоксид

Виділити не вдалося.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.25 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.98 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.24 – 3.11 (m,

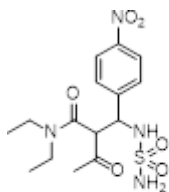
2H), 3.14 – 2.79 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 0.87 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.57 (t, J = 7.0 Hz, 3H). LCMS, positive mode, m/z: 369 [M+H]⁺. Anal.calcd.for C₁₅H₂₀N₄O₅S: C 48.90; H 5.47; N 15.21; S 8.70. Found: C 49.16; H 5.81; N 15.03; S 8.97.



2-((4-бромофеніл)(сульфамоїламіно)метил)-3-оксо-N-фенілбутанамід

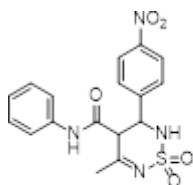
Жовтуватий потішок. Вихід 24%(210мг)

¹H NMR (302 MHz, DMSO-d₆) δ 10.09 (s, 1H), 7.67 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.50 – 7.29 (m, 6H), 7.19 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 6.98 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.51 (s, 2H), 5.00 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H). ¹³C NMR (76 MHz, DMSO-d₆) δ 202.7, 164.3, 140.4, 138.6, 131.1, 130.5, 129.0, 124.3, 120.8, 120.0, 68.4, 56.9, 28.3. LCMS, positive mode, m/z: 441 [M+H]⁺. Anal.calcd.for C₁₇H₁₈BrN₃O₄S: C 46.37; H 4.12; N 9.54; S 7.28; Br 18.15. Found: C 46.18; H 3.96; N 9.25; S 7.63; Br 17.91.



N,N-диетил-2-((4-нітрофеніл)(сульфамоїламіно)метил)-3-оксобутанамід

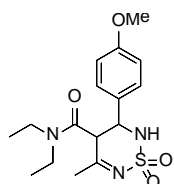
Anal.calcd.for C₁₅H₂₂N₄O₆S: C 46.62; H 5.74; N 14.50; S 8.30. Found: C 46.82; H 5.56; N 14.19; S 8.51.



5-метил-3-(4-нітрофеніл)-N-феніл-3,4-дигідро-2H-1,2,6-тіадіазин-4-карбоксамід 1,1-діоксид

Anal. calcd. for $C_{17}H_{16}N_4O_5S$: C 52.57; H 4.15; N 14.43; S 8.25. Found: C 52.24; H 4.52; N 14.63; S 8.65.

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.12 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.84 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.18 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.98 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.59 (s, 2H), 5.13 (t, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.93 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H). ^{13}C NMR (76 MHz, Acetone- d_6) δ 202.7, 164.6, 149.4, 147.7, 139.1, 130.2, 129.6, 125.0, 124.0, 120.6, 68.4, 57.4, 29.0. LCMS, negative mode, m/z : 387 [M-H] $^-$.

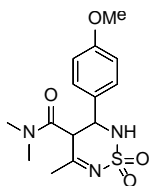


N,N-діетил-3-(4-метоксифеніл)-5-метил-3,4-дигідро-2H-1,2,6-тіадіазин-4-карбоксамід 1,1-діоксид

Біла кристалічна речовина. Вихід 40% (280мг)

1H NMR (302 MHz, DMSO- d_6) δ 7.56 (s, 1H), 7.26 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.72 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.87 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.31 – 3.06 (m, 2H), 3.08 – 2.77 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 0.86 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.61 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (76 MHz, Chloroform- d) δ 184.7, 171.9, 164.5, 134.0, 133.8, 119.1, 63.2, 60.3, 54.7, 47.0, 45.1, 30.7, 18.6, 17.3. LCMS, positive

mode, m/z: 354 [M+H]⁺. Anal.calcd.for C₁₆H₂₃N₃O₄S: C 54.37; H 6.56; N 11.89; S 9.07. Found: C 54.26; H 6.82; N 11.68; S 8.80.

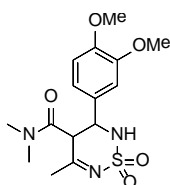


3-(4-метоксифеніл)-N,N,5-триметил-3,4-дигідро-2H-1,2,6-тіадіазин-4-карбоксамід 1,1-діоксид

Жовтуватий порошок. Вихід 14% (91мг)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.58 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.64 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.08 (s, 3H). ¹³C NMR (76 MHz, DMSO-d₆) δ 180.2, 168.1, 159.7, 129.0, 128.9, 114.4, 58.5, 55.6, 49.6, 37.7, 35.7, 26.0.

LCMS, positive mode, m/z: 326 [M+H]⁺. Anal.calcd.for C₁₄H₁₉N₃O₄S: C 51.68; H 5.89; N 12.91; S 9.85. Found: C 51.42; H 5.99; N 13.02; S 9.95.



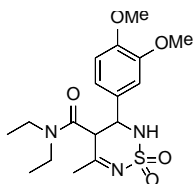
3-(3,4-диметоксифеніл)-N,N,5-триметил-3,4-дигідро-2H-1,2,6-тіадіазин-4-карбоксамід 1,1-діоксид

Білий порошок. Вихід 48% (330мг)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.59 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 4.64 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.75 (s, 6H), 2.72 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.09 (s, 3H). ¹³C NMR (76 MHz, Acetone-d₆) δ 180.8, 168.8, 149.8, 149.8, 129.9, 120.6, 112.4, 111.6,

59.4, 56.6, 56.5, 50.2, 38.4, 36.3, 26.6. LCMS, negative mode, m/z: 354 [M-H]-.

Anal.calcd.for C₁₅H₂₁N₃O₅S: C 50.69; H 5.96; N 11.82; S 9.02. Found: C 50.68; H 5.77; N 11.89; S 8.88.

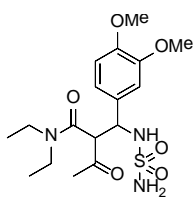


3-(3,4-диметоксифеніл)-N,N-діетил-5-метил-3,4-дігідро-2H-1,2,6-тіадіазин-4-карбоксамід 1,1-діоксид

Білий порошок. вихід 22% (169мг)

¹H NMR (302 MHz, DMSO-d₆) δ 7.56 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.96 – 6.73 (m, 2H), 4.71 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 3.7 Hz, 6H), 3.23 – 3.08 (m, 2H), 3.11 – 2.80 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 0.86 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.59 (t, J = 7.0 Hz, 3H). ¹³C NMR (76 MHz, Acetone-d₆) δ 180.5, 167.8, 149.9, 130.1, 120.9, 112.5, 111.8, 59.4, 56.6, 50.5, 43.0, 41.1, 26.6, 14.5, 13.2.

LCMS, negative mode, m/z: 382 [M-H]-. Anal.calcd.for C₁₇H₂₅N₃O₅S: C 53.25; H 6.57; N 10.96; S 8.36. Found: C 53.50; H 6.69; N 11.09; S 8.40.

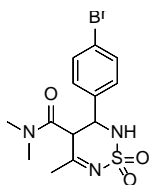


2-((3,4-диметоксифеніл)(сульфамойламіно)метил)-N,N-диетил-3-оксобутанамід

Жовтуватий порошок. Вихід 43% (345мг)

¹H NMR (302 MHz, DMSO-d₆) δ 7.29 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.97 – 6.69 (m, 2H), 6.41 (s, 2H), 5.73 (s, 1H), 4.93 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 3.90

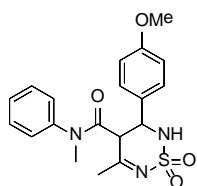
(d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 3.69 (d, $J = 9.5$ Hz, 6H), 3.23 – 2.78 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 0.83 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.66 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (76 MHz, Acetone- d_6) δ 205.1, 165.7, 149.1, 148.8, 133.6, 121.2, 112.3, 111.9, 65.2, 58.7, 56.4, 56.4, 55.9, 42.5, 27.4, 15.2, 13.5. Anal. calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$: C 50.86; H 6.78; N 10.47; S 7.99. Found: C 50.92; H 6.49; N 10.07; S 7.83.



3-(4-бромофеніл)-N,N,5-триметил-3,4-дигідро-2H-1,2,6-тіадіазин-4-карбоксамід 1,1-діоксид

Білий порошок. Вихід 12% (90мг)

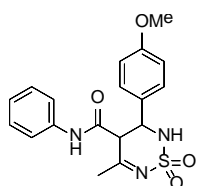
^1H NMR (302 MHz, DMSO- d_6) δ 7.74 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.72 (t, $J = 10.6$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.09 (s, 3H). ^{13}C NMR (76 MHz, Acetone- d_6) δ 180.6, 168.4, 136.8, 132.7, 130.4, 123.0, 59.1, 49.8, 38.4, 36.3, 26.6. LCMS, negative mode, m/z : 374 [M] $^-$. Anal. calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{S}$: C 41.72; H 4.31; N 11.23; S 8.57; Br 21.35. Found: C 41.71; H 4.50; N 11.17; S 8.29; Br 21.01.



3-(4-метоксифеніл)-N,5-диметил-N-феніл-3,4-дигідро-2H-1,2,6-тіадіазин-4-карбоксамід 1,1-діоксид

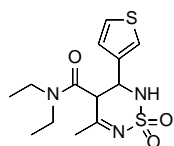
Білий порошок. Вихід 32% (160мг)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.38 – 7.30 (m, 1H), 7.31 – 7.24 (m, 3H), 7.09 (d, $J = 8.3$ Hz, 3H), 6.96 (d, $J = 8.5$ Hz, 3H), 4.72 (t, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.39 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). ^{13}C NMR (76 MHz, Chloroform- d) δ 183.8, 172.3, 164.7, 147.2, 134.9, 133.8, 133.5, 132.3, 119.2, 63.0, 60.5, 55.4, 42.5, 31.4. LCMS, negative mode, m/z : 386 [M] $^-$. Anal. calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: C 58.90; H 5.46; N 10.85; S 8.27. Found: C 59.25; H 5.80; N 11.00; S 8.59.



3-(4-метоксифеніл)-5-метил-N-феніл-3,4-дигідро-2H-1,2,6-тіадіазин-4-карбоксамід 1,1-діоксид

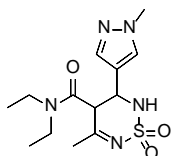
^1H NMR (302 MHz, DMSO- d_6) δ 10.43 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 11.9, 8.2$ Hz, 4H), 7.25 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.04 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.83 (t, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.19 (s, 3H). ^{13}C NMR (76 MHz, DMSO- d_6) δ 179.4, 166.2, 159.6, 138.2, 129.3, 129.2, 124.8, 120.1, 114.4, 57.5, 55.5, 53.9, 26.0. LCMS, positive mode, m/z : 374 [M+H] $^+$. Anal. calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: C 57.90; H 5.13; N 11.25; S 8.59. Found: C 57.61; H 5.07; N 11.03; S 8.91.



N,N-диетил-5-метил-3-(тіофен-3-іл)-3,4-дигідро-2H-1,2,6-тіадіазин-4-карбоксамід 1,1-діоксид

Сірий порошок. Вихід 39% (257мг)

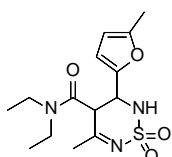
^1H NMR (302 MHz, DMSO- d_6) δ 7.65 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 5.1, 2.9 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.14 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.92 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.19 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.15 – 3.03 (m, 1H), 2.91 (dq, J = 14.2, 6.7 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 0.90 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.63 (t, J = 7.0 Hz, 3H). ^{13}C NMR (76 MHz, DMSO- d_6) δ 179.8, 167.2, 138.0, 127.7, 127.0, 124.4, 54.8, 49.6, 42.4, 26.1, 13.9, 12.7. LCMS, positive mode, m/z : 330 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal.calcd.for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$: C 47.40; H 5.81; N 12.76; S 19.46. Found: C 47.71; H 5.46; N 13.00; S 19.51.



N,N-диетил-5-метил-3-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-3,4-дигідро-2H-1,2,6-тіадіазин-4-карбоксамід 1,1-діоксид

Білий порошок. Вихід 35% (229мг)

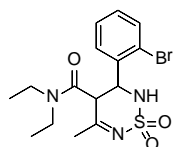
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.60 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 11.6, 3.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.81 – 4.68 (m, 1H), 3.83 – 3.78 (m, 1H), 3.76 (d, J = 3.3 Hz, 3H), 3.27 – 3.15 (m, 3H), 3.12 – 2.96 (m, 1H), 2.06 (d, J = 3.3 Hz, 3H), 0.93 (td, J = 7.0, 3.3 Hz, 3H), 0.72 (td, J = 7.2, 3.2 Hz, 3H). ^{13}C NMR (76 MHz, DMSO- d_6) δ 179.8, 167.3, 137.5, 129.7, 117.9, 51.0, 49.9, 42.6, 26.1, 14.0, 12.6. LCMS, positive mode, m/z : 328 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal.calcd.for $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$: C 47.69; H 6.47; N 21.39; S 9.79. Found: C 47.30; H 6.62; N 21.51; S 10.05.



N,N-диетил-5-метил-3-(5-метилфуран-2-їл)-3,4-дигідро-2H-1,2,6-тіадіазин-4-карбоксамід 1,1-діоксид

Жовтуватий порошок. вихід 36% (236мг)

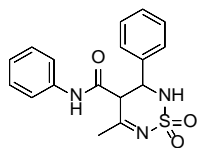
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.65 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.82 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.31 – 3.08 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 0.93 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.87 (t, J = 7.1 Hz, 3H). ^{13}C NMR (76 MHz, DMSO- d_6) δ 179.5, 166.8, 152.3, 148.1, 109.8, 107.2, 52.8, 47.3, 42.5, 26.1, 14.1, 13.7, 12.7. LCMS, negative mode, m/z : 326 [M-H] $^-$. Anal. calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: C 51.36; H 6.47; N 12.83; S 9.79. Found: C 51.41; H 6.14; N 12.72; S 9.61.



3-(2-бромофеніл)-N,N-діетил-5-метил-3,4-дигідро-2H-1,2,6-тіадіазин-4-карбоксамід 1,1-діоксид

Білий порошок. Вихід 25% (201мг)

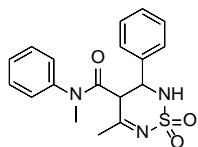
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.57 – 7.43 (m, 2H), 7.30 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 5.45 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 10.9, 2.9 Hz, 1H), 3.29 – 3.17 (m, 1H), 3.05 (p, J = 7.3 Hz, 3H), 2.10 (t, J = 2.0 Hz, 3H), 0.82 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.73 (t, J = 7.0 Hz, 3H). ^{13}C NMR (76 MHz, DMSO- d_6) δ 180.0, 166.3, 136.5, 133.4, 131.2, 130.2, 128.8, 123.9, 57.3, 48.3, 42.4, 40.0, 26.1, 14.2, 12.5. LCMS, negative mode, m/z : 402 [M-H] $^-$. Anal. calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{S}$: C 44.78; H 5.01; N 10.44; S 7.97; Br 19.86. Found: C 44.77; H 5.00; N 10.19; S 7.99; Br 20.10.



5-метил-N,3-дифеніл-3,4-дигідро-2H-1,2,6-тіадіазин-4-карбоксамід 1,1-діоксид

Білий порошок. Вихід 21% (144мг)

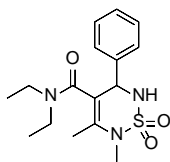
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.43 (s, 1H), 7.73 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.39 – 7.30 (m, 5H), 7.26 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.06 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H). ^{13}C NMR (76 MHz, DMSO- d_6) δ 179.4, 166.0, 138.1, 137.1, 129.3, 129.1, 129.0, 127.9, 124.8, 120.1, 58.1, 53.8, 26.0. LCMS, positive mode, m/z : 344 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
Anal.calcd.for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: C 59.46; H 4.99; N 12.24; S 9.34. Found: C 59.81; H 5.29; N 12.58; S 9.12.



N,5-dimethyl-N,3-diphenyl-3,4-dihydro-2H-1,2,6-thiadiazine-4-carboxamide 1,1-dioxide (34)

Білий порошок. Вихід 35% (250мг).

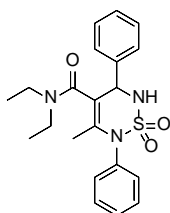
^1H NMR (302 MHz, DMSO- d_6) δ 7.52 – 7.35 (m, 5H), 7.37 – 7.26 (m, 2H), 7.28 – 7.08 (m, 4H), 4.79 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.40 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.18 (s, 3H). ^{13}C NMR (76 MHz, DMSO- d_6) δ 179.1, 167.5, 142.4, 136.9, 130.2, 129.3, 129.2, 128.8, 127.7, 127.5, 58.8, 50.5, 37.8, 26.7. LCMS, positive mode, m/z : 358 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal.calcd.for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: C 60.49; H 5.36; N 11.76; S 8.97. Found: C 60.54; H 5.43; N 11.67; S 8.67.



N,N-діетил-5,6-диметил-3-феніл-3,6-дигідро-2H-1,2,6-тіадіазин-4-карбоксамід 1,1-діоксид

Білий порошок. Вихід 55% (371мг)

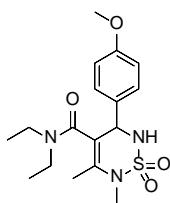
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.77 (dd, $J = 79.5, 7.4$ Hz, 1H), 7.43 – 7.33 (m, 2H), 7.34 – 7.20 (m, 3H), 5.06 (dd, $J = 94.9, 7.3$ Hz, 1H), 3.44 – 3.33 (m, 1H), 3.26 – 3.05 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.99 – 2.72 (m, 1H), 1.79 (d, $J = 23.8$ Hz, 3H), 0.89 (dt, $J = 191.5, 7.0$ Hz, 3H), 0.61 (dt, $J = 21.0, 7.1$ Hz, 3H). LCMS, positive mode, m/z : 338 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: C 56.95; H 6.87; N 12.45; S 9.50. Found: C 56.94; H 6.82; N 12.09; S 9.29.



N,N-діетил-5-метил-3,6-діфеніл-3,6-дигідро-2H-1,2,6-тіадіазин-4-карбоксамін 1,1-діоксид

Біла кристалічна речовина. Вихід 39% (311мг)

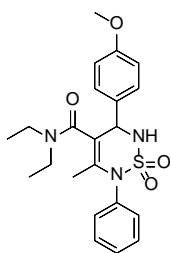
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.31 – 7.99 (m, 1H), 7.49 (dt, $J = 17.2, 7.0$ Hz, 4H), 7.44 – 7.23 (m, 6H), 5.43 – 5.04 (m, 1H), 3.26 – 2.79 (m, 4H), 1.60 – 1.42 (m, 3H), 1.14 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 0.77 – 0.69 (m, 1H), 0.64 (dt, $J = 27.0, 7.0$ Hz, 4H). LCMS, positive mode, m/z : 400 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: C 63.14; H 6.31; N 10.52; S 8.02. Found: C 63.39; H 5.92; N 10.38; S 8.42.



N,N-діетил-3-(4-метоксифеніл)-5,6-диметил-3,6-дигідро-2H-1,2,6-тіадіазин-4-карбоксамід 1,1-діоксид

Світло-жовтий порошок. Вихід 51% (375мг)

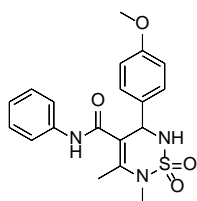
^1H NMR (302 MHz, DMSO- d_6) δ 7.69 (dd, $J = 51.5, 7.2$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.83 (dd, $J = 11.6, 8.2$ Hz, 2H), 5.31 – 4.73 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.29 – 3.06 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.98 – 2.73 (m, 2H), 1.90 – 1.67 (m, 3H), 1.08 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 0.72 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 0.65 (t, $J = 6.2$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (76 MHz, DMSO- d_6) δ 166.6, 165.9*, 159.1, 136.3*, 134.0, 130.3*, 129.4, 128.8*, 128.3, 118.8*, 117.9, 113.5, 113.1*, 60.2*, 60.0, 55.2, 55.1*, 41.4*, 41.2, 37.5*, 36.6, 34.2, 17.7, 14.4*, 12.8, 12.1*, 11.7 (* - due to hindered rotation). LCMS, positive mode, m/z : 368 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: C 55.57; H 6.86; N 11.44; S 8.72. Found: C 55.39; H 6.88; N 11.08; S 8.41.



N,N-діетил-3-(4-метоксифеніл)-5-метил-6-феніл-3,6-дигідро-2H-1,2,6-тіадіазин-4-карбоксамід 1,1-діоксид

Білий порошок. Вихід 56% (481мг)

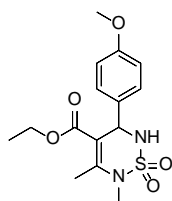
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.03 (dd, $J = 55.2, 7.1$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.46 – 7.32 (m, 5H), 6.89 (dd, $J = 15.1, 8.3$ Hz, 2H), 5.21 (dd, $J = 74.5, 7.0$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J = 4.0$ Hz, 3H), 3.54 – 3.34 (m, 1H), 3.29 – 2.84 (m, 3H), 1.62 – 1.42 (m, 3H), 1.14 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 0.76 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 0.69 (q, $J = 6.8$ Hz, 4H). LCMS, positive mode, m/z : 430 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: C 61.52; H 6.34; N 9.78; S 7.46. Found: C 61.85; H 6.07; N 9.89; S 7.09.



3-(4-метоксифеніл)-5,6-диметил-N-феніл-3,6-дигідро-2H-1,2,6-тіадіазин-4-карбоксамід 1,1-діоксид

Білий порошок. Вихід 15% (116мг)

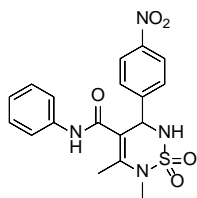
^1H NMR (302 MHz, DMSO- d_6) δ 9.86 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 13.8, 8.2$ Hz, 4H), 7.18 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 5.38 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.06 (s, 3H). ^{13}C NMR (76 MHz, DMSO- d_6) δ 166.1, 159.3, 139.8, 139.1, 130.5, 130.2, 128.9, 123.9, 120.1, 117.0, 113.6, 59.4, 55.4, 33.4, 18.5. LCMS, negative mode, m/z : 386 $[\text{M}-\text{H}]^-$. Anal. calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: C 58.90; H 5.46; N 10.85; S 8.27. Found: C 59.23; H 5.76; N 10.79; S 8.49.



етил 3-(4-метоксибеніл)-5,6-диметил-3,6-дигідро-2Н-1,2,6-тіадіазин-4-карбоксилат 1,1-діоксид

Білий порошок. Вихід 9%(60мг)

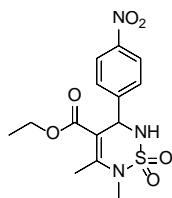
^1H NMR (302 MHz, DMSO- d_6) δ 7.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.79 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 0.80 (t, J = 7.0 Hz, 3H). ^{13}C NMR (76 MHz, DMSO- d_6) δ 166.6, 159.2, 148.4, 131.2, 129.8, 113.7, 108.0, 60.0, 58.4, 55.5, 32.0, 17.6, 14.0. LCMS, positive mode, m/z : 341 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal.calcd.for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: C 52.93; H 5.92; N 8.23; S 9.42. Found: C 53.31; H 5.91; N 8.61; S 9.18.



5,6-диметил-3-(4-нітрофеніл)-N-феніл-3,6-дигідро-2Н-1,2,6-тіадіазин-4-карбоксамід 1,1-діоксид

Жовтуватий порошок. Вихід 35% (283мг)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.07 (s, 1H), 8.22 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.00 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). ^{13}C NMR (76 MHz, DMSO- d_6) δ 165.5, 147.0, 145.8, 141.1, 138.5, 130.0, 128.6, 123.6, 123.0, 119.6, 113.6, 58.0, 32.5, 18.1. LCMS, positive mode, m/z : 403 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal.calcd.for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$: C 53.72; H 4.51; N 13.92; S 7.97. Found: C 53.32; H 4.37; N 13.97; S 7.93.



етил 5,6-диметил-3-(4-нітрофеніл)-3,6-дигідро-2H-1,2,6-тіадіазин-4-карбоксилат 1,1-діоксид

Біла кристалічна речовина. Вихід 8% (55мг)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.47 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.59 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.63 (s, 3H).

LCMS, negative mode, m/z : 354 [M-H] $^-$. Anal. calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$: C 47.32; H 4.82; N 11.82; S 9.02. Found: C 47.09; H 4.79; N 11.66; S 8.99.

Висновки

Після аналізу даних можна сформулювати такі висновки:

1. Сульфамід та його N-метил та N-феніл похідні вступають до трьохкомпонентної реакції Біджинеллі аналогічно до сечовини та її похідних. Синтезовано ряд продуктів такої циклізації для різних субстратів, структура доведена спектральними даними та рентгеноструктурним аналізом.

2. Для більшості продуктів класичний протокол виділення через виливання на воду не підійшов через гідролітичну нестабільність в кислих умовах. Було модифіковано протокол виділення з використанням водних розчинів уротропіну та N-метилморфоліну.

3. Арилові альдегіди з електрон-акцепторними замісниками роблять продукт циклізації нестабільним та унеможливають його виділення з реакційної суміші, у той час, коли донорні замісники навпаки покращують вихід кінцевого продукту.

4. Етил ацетоацетат виявився непідходящим для обраного нами протоколу реакції Біджинеллі, скоріше за все, через свою занадто сильну активність. Амідні похідні ацетооцтової кислоти, особливо ті, що містили обидва алкільні замісники замість атомів Гідрогену показали себе чудово, що тільки підтверджує наше припущення.

5. Було доведено механізм реакції за допомогою виділення проміжного продукту взаємодії сульфаміду та арилового альдегіду, який потім так само добре вступив у реакцію з СН-кислою компонентою. також утворення проміжного продукту такого складу показав моніторинг ^1H ЯМР реакційної суміші.

Список використаних джерел

- 1 Winum, J.-Y., Scozzafava, A., Montero, J.-L. and Supuran, C.T. (2006), Therapeutic potential of sulfamides as enzyme inhibitors. *Med. Res. Rev.*, 26: 767-792. <https://doi.org/10.1002/med.20068>
- 2 Meanwell, N.A. (2013). The Influence of Bioisosteres in Drug Design: Tactical Applications to Address Developability Problems. In: Meanwell, N. (eds) *Tactics in Contemporary Drug Design. Topics in Medicinal Chemistry*, vol 9. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/7355_2013_29
- 3 Oleksandr O. Grygorenko, Angelina V. Biitseva, Serhii Zherish (2018), Amino sulfonic acids, peptidosulfonamides and other related compounds, *Tetrahedron*, vol.74, 13: 1355-1421. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2018.01.033>.
- 4 Xu, J. Synthesis of sulfonopeptides. *J Pep Sci.* 2021; 27:e3331. <https://doi.org/10.1002/psc.3331>
- 5 Manfredi, M. C., Bi, Y., Nirschl, A. A., Sutton, J. C., Seethala, R., Golla, R., ... Hamann, L. G. (2007). Synthesis and SAR of tetrahydropyrrolo[1,2-b][1,2,5]thiadiazol-2(3H)-one 1,1-dioxide analogues as highly potent selective androgen receptor modulators. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17(16), 4487–4490. doi:10.1016/j.bmcl.2007.06.007
- 6 Castro, A., Martínez, A., Cardelús, I., & Llenas, J. (1995). Dioxides of bicyclic thiadiazines: a new family of smooth muscle relaxants. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 3(2), 179–185. doi:10.1016/0968-0896(95)00012-6
- 7 Corbett, J. W., Gearhart, L. A., Ko, S. S., Rodgers, J. D., Cordova, B. C., Klabe, R. M., & Erickson-Viitanen, S. K. (2000). Novel 2,2-dioxide-4,4-disubstituted-1,3- H -2,1,3-benzothiadiazines as non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 10(2), 193–195. doi:10.1016/s0960-894x(99)00672-1
- 8 Fensome, A., Goldberg, J., McComas, C. C., Trybulski, E. J., Woodworth, R. P., Deecher, D. C., ... Zhang, P. (2010). Structure–activity relationships

- of norepinephrine reuptake inhibitors with benzothiadiazine dioxide or dihydrosulfostyryl cores. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20(5), 1555–1558. doi:10.1016/j.bmcl.2010.01.056
- 9 Elguero, J., Ochoa, C., Stud, M., Esteban-Calderon, C., Martinez-Ripoll, M., Fayet, J. P., & Vertut, M. C. (1982). Synthesis and physicochemical properties of 1,2,6-thiadiazine 1,1-dioxides. A comparative study with pyrazoles. *The Journal of Organic Chemistry*, 47(3), 536–544. doi:10.1021/jo00342a033
- 10 Jun, J. J., & Xie, X. (2021). Implementation of Diverse Synthetic and Strategic Approaches to Biologically Active Sulfamides. *ChemistrySelect*, 6(3), 430–469. doi:10.1002/slct.202004765
- 11 Mirífico, M., Arroyo, N., Rozas, M., Vázquez, P., & Romanelli, G. (2016). Solvent-Free Condensation Reactions To Synthesize Five-Membered Heterocycles Containing the Sulfamide Fragment. *Synthesis*, 48(09), 1344–1352. doi:10.1055/s-0035-1561371
- 12 Biginelli, P. (1891). Ueber Aldehyduramide des Acetessigäthers. *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 24(1), 1317–1319. doi:10.1002/cber.189102401228
- 13 Matos, L. H. S., Masson, F. T., Simeoni, L. A., & Homem-de-Mello, M. (2018). Biological activity of dihydropyrimidinone (DHPM) derivatives: A systematic review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 143, 1779–1789. doi:10.1016/j.ejmech.2017.10.073
- 14 Kaur, R., Chaudhary, S., Kumar, K., Gupta, M. K., & Rawal, R. K. (2017). Recent synthetic and medicinal perspectives of dihydropyrimidinones: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 132, 108–134. doi:10.1016/j.ejmech.2017.03.025
- 15 Terrab, L., Rosenker, C. J., Johnstone, L., Ngo, L. K., Zhang, L., Ware, N. F., ... Wipf, P. (2020). Synthesis and Selective Functionalization of Thiadiazine 1,1-Dioxides with Efficacy in a Model of Huntington's Disease. *ACS Medicinal Chemistry Letters*. doi:10.1021/acsmchemlett.0c0001

- 16 Bouzina, A., Berredjem, M., Belhani, B., Bouacida, S., Marminon, C., Le Borgne, M., ... Aissaoui, M. (2021). Microwave-accelerated multicomponent synthesis and X-ray characterization of novel benzothiadiazinone dioxide derivatives, analogues of Monastrol. *Research on Chemical Intermediates*, 47(4), 1359–1376. doi:10.1007/s11164-020-04378-3
- 17 Krauskopf, F., Truong, K.-N., Rissanen, K., & Bolm, C. (2021). 2,3-Dihydro-1,2,6-thiadiazine 1-Oxides by Biginelli-Type Reactions with Sulfonimidamides under Mechanochemical Conditions. *Organic Letters*, 23(7), 2699–2703. doi:10.1021/acs.orglett.1c00596
- 18 Diez, J., García-Muñoz, G., Madroñero, R. and Stud, M. (1973), Synthesis of isomeric N-substituted 5-methyl-2H-1,2,6-thiadiazin-3(6H)one 1,1-dioxides from sulfamides and diketene. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 10: 469-472. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570100409>
- 19 Knollmüller, M. 1,2,4,5-Tetrahydro-3,2,4-benzothiadiazepin-3,3-dioxide und 1,2,3,5,6,7-Hexahydro-4,3,5-benzothiadiazonin-4,4-dioxide. *Monatshefte für Chemie* 105, 114–122 (1974). <https://doi.org/10.1007/BF00911294>
- 20 Hansen, Hanspeter, K. H. König and Wolfgang Dr. Chem. Rohr. “Synthese und Reaktionen substituierter 3-Oxo- 1,2,6- thiadiazin- 1,1- dioxide.” *European Journal of Organic Chemistry* 1979 (1979): 950-958.
- 21 Ochoa, C. and Stud, M. (1978), Syntheses of pyrimidine and purine analogs derived from 1,2,6-thiadiazine 1,1-dioxide. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 15: 221-224. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570150208>
- 22 Pilgram, Kurt & Skiles, Richard. (1980). 4-Bromo-5-methyl-(2H)-1,2,6-thiadiazin-3(6H)one 1,1-dioxides. *Journal of Heterocyclic Chemistry - J HETEROCYCL CHEM.* 17. 977-979. 10.1002/jhet.5570170525.
- 23 Su, T.L., Bennua, B., Vorbrüggen, H. and Lindner, H.J. (1981), Nucleosid-Synthesen, XXIV1) Nucleoside von 3,6-Dihydro-2H-1,2,6-thiadiazin-1,1-

- dioxiden. Chem. Ber., 114: 1269-1278.
<https://doi.org/10.1002/cber.19811140406>
- 24 Castro A, Martínez A, Cardelús I, Llenas J. Dioxides of bicyclic thiadiazines: a new family of smooth muscle relaxants. *Bioorg Med Chem.* 1995 Feb;3(2):179-85. doi: 10.1016/0968-0896(95)00012-6
- 25 Castro, A.; Martinez, A. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1994, 1561
- 26 Vicente J. Arán, Pilar Goya, Carmen Ochoa, *Heterocycles Containing the Sulfamide Moiety, Advances in Heterocyclic Chemistry, Academic Press, Volume 44, 1988, Pages 81-197, [https://doi.org/10.1016/S0065-2725\(08\)60262-7](https://doi.org/10.1016/S0065-2725(08)60262-7)*
- 27 Wang, Liv. "Organometallics in Carbon--Carbon Bond Formation in 1,2,6-Thiadiazine 1,1-Dioxides." *Acta Chem Scand*, 1990.
- 28 Lee, C.-H., & Kohn, H. (1990). Functionalized 5,6-dihydro-2H-1,2,6-thiadiazine 1,1-dioxides. Synthesis, structure and chemistry. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 27(7), 2107–2111. doi:10.1002/jhet.5570270747
- 29 Herrero A, Ochoa C, Atienza J, Antonio Escario J, Gómez-Barrio A, Martínez Fernández AR. Synthesis and antiprotozoal properties of 1,2,6-thiadiazine 1,1-dioxide derivatives. *Arch Pharm (Weinheim)*. 1992 Aug;325(8):509-14. doi: 10.1002/ardp.19923250811
- 30 Regainia, Zine & Winum, Jean-Yves & Smaine, Fatma-Zohra & Toupet, Loic & Nour-Eddine, Aouf & Montero, Jean-Louis. (2003). General synthesis of n-membered cyclic sulfamides. *Tetrahedron*. 59. 6051-6056. 10.1016/S0040-4020(03)00982-7.
- 31 Esteve, C., & Vidal, B. (2006). First synthesis of pyrrolothiadiazinones. An alternative core ring for xanthine based structures. *Tetrahedron Letters*, 47(33), 5875–5877. doi:10.1016/j.tetlet.2006.06.071
- 32 Nilay Bhatt, Kartik Vyas, Kiran Nimavat, Thavendran Govender, Hendrik G. Kruger, Glenn E.M. Maguire, Pralav Bhatt, Synthesis of novel N-alkyl-2-(3,5-dimethyl-1,1-dioxido-2H-1,2,6-thiadiazin-4-yl)benzamides as potential

- antimicrobial agents, *Journal of Pharmacy Research*, 6,3, 2013, 355-360, <https://doi.org/10.1016/j.jopr.2013.03.008>
- 33 Lee, J.H., Bok, J.H., Park, S.B., Pagire, H.S., Na, Y-J., Rim, E., Jung, W.H., Song, J.S., Kang, N.S., Seo, H.W., Jung, K-Y., Lee, B.H., Kim, K.Y., Ahn, J.H., Optimization of cyclic sulfamide derivatives as 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 1 inhibitors for the potential treatment of ischemic brain injury, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (2019), doi: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2019.126787>
- 34 J. J. Jun, X.-Q. Xie, *ChemistrySelect* 2021, 6, 430. <https://doi.org/10.1002/slct.202004765>
- 35 Sparey T, Beher D, Best J, Biba M, Castro JL, Clarke E, Hannam J, Harrison T, Lewis H, Madin A, Shearman M, Sohal B, Tsou N, Welch C, Wrigley J. Cyclic sulfamide gamma-secretase inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*. 2005 Oct 1;15(19):4212-6. doi: 10.1016/j.bmcl.2005.06.084. PMID: 16054361.